

**UNIVERZITA KARLOVA**

**Farmaceutická fakulta v Hradci Králové**

**Katedra organické a bioorganické chemie**



**Využitie cykloizomerácie a cykloadície pre výstavbu  
polycyklických štruktúr**

Diplomová práca

Vedúci diplomovej práce: PharmDr. Petr Matouš, Ph.D.

Marek Timoracký

Hradec Králové 2024

## **Pod'akovanie**

Týmto by som rád poďakoval môjmu školiteľovi PharmDr. Petrovi Matoušovi, Ph.D. za svoj čas, odbornú pomoc a trpezlivosť, ktorú mi po všetky roky štúdia venoval. Ďalej by som sa rád poďakoval PharmDr. Marcelovi Špulákovi, Ph.D. za všetky konzultácie a dobré rady. Veľké ďakujem patrí aj vedúcemu výskumnej skupiny prof. RNDr. Milanovi Pourovi, Ph.D. a doc. PharmDr. Jiřímu Kunešovi, CSc. za meranie NMR spektier a celej skupine Pourovej za všetku pomoc, a skvelú atmosféru, ktorú som mohol zažiť.

## **Prehlásenie**

„Prehlasujem, že táto práca je mojim vlastným autorským dielom. Všetka literatúra a ďalšie zdroje, z ktorých som pri spracovaní čerpal, sú uvedené v zozname literatúry a sú v práci riadne citované. Táto práca nebola použitá k získaniu iného alebo rovnakého titulu.“

V Hradci Králové dňa 15. mája 2024

Marek Timoracký

# Abstrakt

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra organické a bioorganické chemie

Kandidát: Marek Timoracký

Školiteľ: PharmDr. Petr Matouš, Ph.D.

Názov diplomovej práce: Využitie cykloizomerácie a cykloadície pre výstavbu polycyklických štruktúr

Táto diplomová práca sa zaoberá využitím zlatom katalyzovaných cyklizácií a Diels-Alderových reakcií pri príprave komplexných cyklických štruktúr. V úvodnej časti je diskutovaná problematika využitia zlata ako katalyzátora, najmä pri cyklizáciách zlúčenín obsahujúcich dvojitú a trojitú väzbu (enýnov). Nasleduje prehľad o využití Diels-Alderovej cykloadície v organickej syntéze. Vlastná experimentálna práca sa zaoberá syntézou tetrahydropyridínu s vinylovou substitúciou pomocou Au(I)-cyklizácie a využitia tejto zlúčeniny ako diénu pre Diels-Alderovu reakciu. Pre syntézu substituovaného tetrahydropyridínu boli využité a porovnané 2 možné cesty prípravy východiskovej látky pre cyklizáciu s použitím Michaelsovej adície a Sonogashirovho cross-couplingu. Výsledný tetrahydropyridín bol následne podrobený rôznym Diels-Alderovým reakciám za účelom rozšírenia chemickej knihovne o izomerické deriváty isochinolínu, pyrrolo[3,4-h]isochinolínu a pyrano[3,4-h]pyridínu.

Kľúčové slová: cyklizačné reakcie, katalýza zlatom, Diels-Alderova reakcia, isochinolíny

# Abstract

Charles University

Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of Organic and Bioorganic Chemistry

Candidate: Marek Timoracký

Supervisor: PharmDr. Petr Matouš, Ph.D.

Title of thesis: The application of cycloisomerization and cycloaddition for the building of polycyclic scaffolds

This diploma thesis deals with the use of gold-catalyzed cyclizations and Diels-Alder reactions in the preparation of complex cyclic structures. In the introductory part, the use of gold as a catalyst is discussed, especially in the cyclizations of double and triple bond containing compounds (enynes). This is followed by a review of the utilization of Diels-Alder cycloaddition in organic synthesis. The actual experimental work deals with the synthesis of tetrahydropyridine with vinyl substitution by Au(I)-cyclization and the use of this compound as a diene for the Diels-Alder reaction. For the synthesis of substituted tetrahydropyridine, 2 possible routes of preparation of starting compound for cyclization using Michael addition and Sonogashira cross-coupling were utilized and compared. The resulting tetrahydropyridine was subsequently subjected to various Diels-Alder reactions, to expand the chemical library with isomeric derivatives of isoquinoline, pyrrolo[3,4 h]isoquinoline and pyrano[2,3-*c*]pyridine.

Keywords: cyclisation reactions, gold catalysis, Diels-Alder reactions, isoquinolines

# 1. Obsah

<b>1. Obsah</b>	<b>6</b>
<b>2. Úvod</b>	<b>8</b>
<b>2.1. Zlato</b>	<b>8</b>
2.1.1. Zlato ako katalyzátor	8
2.1.2. Heterogénna katalýza Zlatom	9
2.1.3. Homogénna katalýza Zlatom	9
2.1.4. Efekt ligandu	12
2.1.5. Zlatom katalyzované cyklizácie 1,n-enýnov	13
2.1.6. Zlatom katalyzované cyklizácie enýnov za pomoci externých nukleofilov	15
2.1.7. Príklady reakcií cyklizácií enýnov s atraktívnymi produktami	15
<b>2.2. Diels-Alderova reakcia</b>	<b>17</b>
2.2.1. História Diels-Alderovej reakcie	19
2.2.2. Mechanizmus Diels-Alderovej reakcie	20
2.2.3. Stereoselektivita	22
2.2.4. Regioselektivita	22
2.2.5. Pravidlo ENDO	23
2.2.6. Retro-Diels-Alderova reakcia	24
2.2.7. Hetero-Diels-Alderova reakcia	26
2.2.8. Možnosti ovplyvnenia DAr	29
2.2.9. Intramolekulárna Diels-Alderova reakcia	31
2.2.10. Použitie Diels-Alderovej reakcie v syntéze liečiv	33
<b>3. Cieľ práce</b>	<b>37</b>
3.1. Príprava východiskovej látky pre cyklizáciu zlatom	37
3.2. Zlatom katalyzovaná cyklizácia	38
3.3. Diels-Alderove reakcie na cyklizačnom produkte	38
<b>4. Výsledky s komentárom</b>	<b>40</b>
4.1. Príprava chráneného propargylamínu	41
4.2. Príprava východiskového enýnu cestou A	41
4.2.1. Sonogashirov coupling	41
4.2.2. Michaelova adícia	42
4.3. Príprava východiskového enýnu cestou B	42
4.3.1. Michaelova adícia	42
4.3.2. Sonogashirov coupling	43
4.4. Zlatom (Au <sup>I</sup> ) katalyzovaná cyklizácia	43
4.4.1. Predpokladaný mechanizmus Au <sup>I</sup> katalyzovanej cyklizácie	44

4.5.	Diels-Alderove reakcie na cyklizačnom produkte	45
5.	Záver	50
6.	Experimentálna časť	51
6.1.	Obecné postupy	51
6.1.1.	Obecný postup Michaelovej adície s použitím metylpropiolátu	52
6.1.2.	Obecný postup Sonogashirovho couplingu	52
6.1.3.	Obecný postup Diels-Alderovej reakcie	52
6.2.	Postupy prípravy a charakterizácia zlúčenín	53
6.2.1.	Východiskové látky pre cyklizáciu	53
6.2.2.	Cyklizačný produkt	58
6.2.3.	Produkty Diels-Alderových reakcií	59
7.	Zoznam použitej literatúry	69
8.	Prílohy	76
8.1.	Zoznam použitých skratiek	76
8.2.	Zoznam schém	77
8.3.	Zoznam obrázkov	79
8.4.	Zoznam tabuliek	79

## 2. Úvod

Organická chémia, niekedy nazývaná aj ako chémia života, zahŕňa rozsiahlu a komplexnú oblasť chemických reakcií, najmä pokiaľ ide o konštrukciu polycyklických štruktúr. Tieto zlúčeniny pozostávajúce z viacerých vzájomne prepojených kruhov sú základom rôznych prírodných produktov a liečiv. Syntéza polycyklických zlúčenín je však často náročná vzhľadom na zložitosť týchto cyklických systémov, na umiestnení naviazaných substituentov a potreby presného riadenia reakčných ciest ku vzniku žiadaných produktov. Riešením takýchto výziev sú mimo iné aj Diels-Alderove reakcie a cykloizomeračné reakcie. Diels-Alderova reakcia, umožňuje konštrukciu šesťčlenných kruhov prostredníctvom cykloadície, čím poskytuje všestrannú cestu ku komplexným cyklickým štruktúram. Na druhej strane cykloizomerizácie využívajú preskupenie lineárnych molekúl do cyklických štruktúr, pričom často poskytujú jedinečné cyklické štruktúry. Táto práca sa bude v nasledujúcich kapitolách podrobnejšie zaoberať týmito reakciami, skúmať ich mechanizmy a preberať aplikácie a prínos k syntéze komplexných polycyklických štruktúr.

### 2.1. Zlato

Zlato je žltó-oranžový kov. Z prírody je získavaný ťažením väčšinou v čistom stave vo forme nugiet alebo žíl. Z historického hľadiska bol využívaný pre svoju vzácnosť, vzhľad a dobrú kujnosť ako platidlo a v šperkovníctve. Nachádza sa v periodickej tabuľke v skupine 11 a má atómové číslo 79. Patri do skupiny ušľachtilých kovov, charakterizované svojou rezistenciou voči korózii. Z dnešného pohľadu je taktiež využívaný v elektrických a počítačových zariadeniach pre svoju výbornú vodivosť elektrickej energie. Aj napriek tomu, že je zlato tak málo reaktívny prvok, je schopné tvoriť niektoré anorganické soli. Patria sem hlavne halogenidové soli:  $\text{AuCl}_3$ ,  $\text{AuF}_3$ ,  $\text{AuI}$ ,  $\text{AuBr}_3$ , ale taktiež fosfidy či kyanidy. Hlavne posledné kyanidové zlúčeniny zlata boli využívané v ťažbe zlata.<sup>1</sup> Vo väčšine zlúčenín má zlato oxidačné číslo +I alebo +III. Zlato nereaguje s väčšinou kyselín s výnimkou kyseliny selénovej a v lúčavke kráľovskej (lat. aqua regia), čo je roztok kyseliny chlorovodíkovej a koncentrovanej kyseliny dusičnej v pomere 1:3. V tomto roztoku pôsobí  $\text{HNO}_3$  ako oxidačné činidlo, ktoré dokáže premeniť zlato v zlatité katióny, ktoré sú vychytávané  $\text{HCl}$  za vzniku  $\text{AuCl}_3$ .

#### 2.1.1. Zlato ako katalyzátor

Z historického hľadiska bolo na zlato pozerané ako na neaktívny prvok, nehodný výskumu v oblasti katalyzátorov. To sa však ku koncu 20. storočia zmenilo.<sup>1</sup> Nastali nové objavy ako v oblasti heterogénnej katalýzy, tak aj homogénnej katalýzy zlata. Heterogénna katalýza zahŕňa katalyzátor, ktorý je v inej fáze (často v tuhej) než reaktanty, tie sú zvyčajne kvapalné. Reakcia s heterogénnou katalýzou prebieha na povrchu katalyzátora. Naopak, homogénna katalýza zahŕňa katalyzátor a reaktanty



v rovnakej fáze, spravidla kvapalnej, pričom sa reakcia odohráva v celom objeme reakčnej zmesi.

### 2.1.2. Heterogénna katalýza Zlatom

V roku 1989 Haruta et al.<sup>2</sup> dokázali, že zlato koprecipitované na oxidoch železa, kobaltu a niklu má katalytické vlastnosti. Výsledok ich bádania bol, že tieto katalyzátory dokážu úplne oxidovať CO pri 30 °C s tým, že ich účinnosť vydržala aspoň 7 dní v porovnaní s vtedy dostupnými komerčnými ochrannými maskami s obsahom hopkalitu (obchodný názov pre zmesi oxidov medi a mangánu, ktoré sa používajú ako katalyzátory na premenu oxidu uhoľnatého na oxid uhličítý), ktoré mali účinnosť len 20 minút. Ich katalyzátory dokázali katalyzovať oxidáciu CO aj pri -70°C! V roku 1998 Prati et al.<sup>3</sup> boli schopní katalyzovať premenu etán-1,2-diolu na kyselinu glykolovú s vysokou selektivitou (90 %) a s vysokou účinnosťou (94 %). Taktiež boli schopní za katalýzy zlatom oxidovať propán-1,2-diol na racemickú zmes kyseliny mliečnej so selektivitou 100 % a účinnosťou 78 %. Oproti oxidácii sa heterogénna katalýza zlatom použila aj na hydrogenáciu. Zaujímavým prípadom pre skupinu Zhu et al. bola hydrogenácia zlatom  $\alpha,\beta$ -nenasýtených aldehydov **1** a ketónov, pretože okrem hydrogenácie kyslíka môže dôjsť k hydrogenácii na dvojitej väzbe. Oni však dokázali pripraviť tiolátom stabilizované zlaté častice, ktoré 100 % selektívne katalyzovali hydrogenáciu C=O väzby pri izbovej teplote a pri 0 °C za vzniku produktu **2**.<sup>4</sup> (Schéma 1)

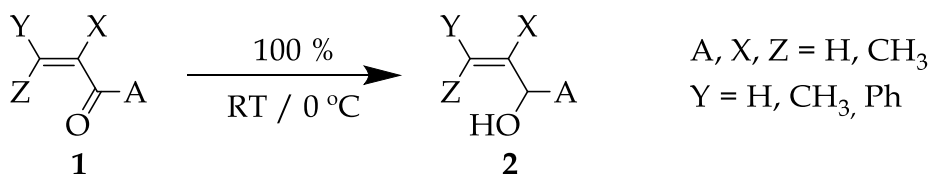


Schéma 1 Zlatom katalyzovaná reakcia premeny ketónu na alkohol

### 2.1.3. Homogénna katalýza Zlatom

Do dnešného dňa boli dokázané mnohé zlatom katalyzované reakcie, medzi ktoré môžeme zaradiť napr.: oxidácie, reakcie aktivácie uhlík-uhlík násobných väzieb s adíciou kyslíkatých a dusíkatých nukleofilov a reakcie s organickými zlúčeninami bóru, cínu a kremíka.<sup>5</sup> Ako katalyzátory boli použité jednomocné a trojmocné zlúčeniny zlata. Najvyužívanejšie trojmocné zlúčeniny, ktoré sa v dnešnej dobe používajú sú  $\text{AuCl}_3$ ,  $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  a  $\text{NaAuCl}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  - všetky z nich komerčne dostupné. Iné zlúčeniny zlata s obsahom ligandov sú väčšinou pre-katalyzátory, ktoré musia prejsť transformáciou, aby sa stali aktívnymi katalyzátormi, napriek tomu sú využívané kvôli ich menšiemu rozkladu a vyššej stabilite vo vzduchu a vlhkosti a jednoduchšie na skladovanie.<sup>6</sup>

Prvou reakciou katalýzy na dvojitej väzbe bola reakcia asymetrickej Aldolovej kondenzácie.<sup>7</sup> Reakcia izokynoacetátu **4** s aldehydom **3** produkuje za použitia

chirálného ferrocénylfosfínzлата (I) (generovaného in situ z bis(cyklohexyl isokyanid)zлата(I) tetrafluoroborátu a (*R*)-*N*-metyl-*N*-[2-(dialkylamino)etyl]-1-[(*S*)-1',2-bis(difenyl-fosfíno)ferrocenyl]etylaminu **5**) 5-alkyl-2-oxazolín-4-karboxyláty **6**, **7** s výnosnosťou nad 83 % a s produkciou majoritného *trans* derivátu voči *cis* forme, okolo 9:1 pomere. (Schéma 2)

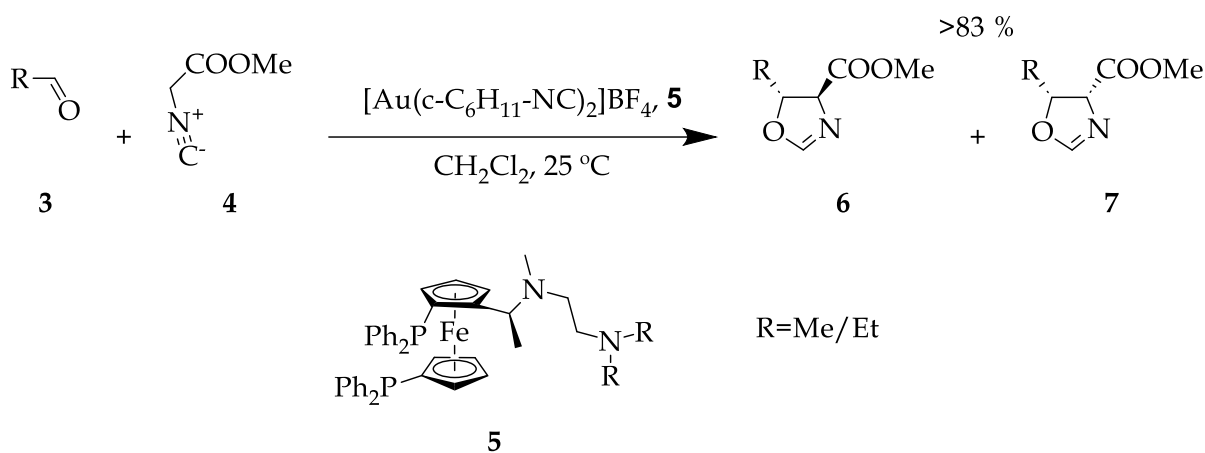
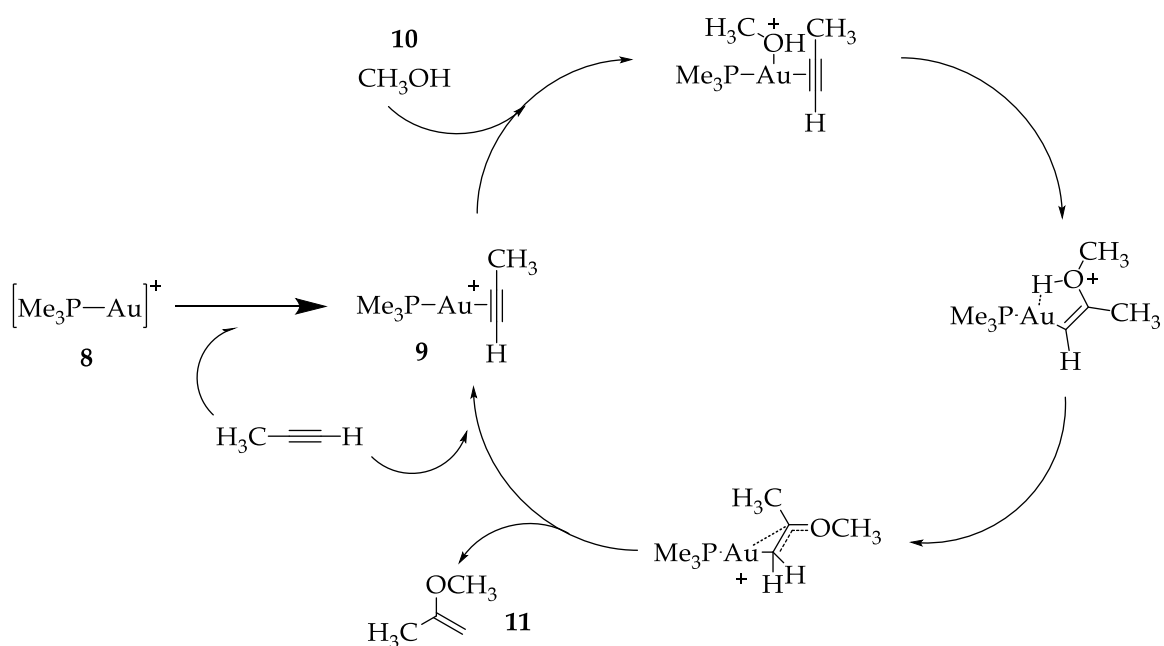


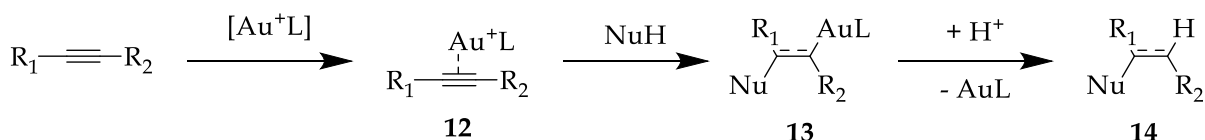
Schéma 2 Zlatom katalyzovaná reakcia izokynoacetátu a aldehydu

Čo sa týka aktivácie uhlík-uhlík násobných väzieb, tak jeden zo základných pilierov bol položený prácou Teles et al.<sup>8</sup>, v ktorej boli využité katalyzátory zlata (I) typu [LAu]<sup>+</sup> kationmi (v tomto prípade L=fosfín, fosfit, arzán). Výsledkom boli skvelé výsledky katalýzy adičnej reakcie alkoholov na alkýny. V tejto práci bol taktiež navrhnutý mechanizmus takýchto reakcií. (Schéma 3) "Zlatý" komplex s trimetylfosfínom **8** poskytuje kladne nabitú centrum, atakujúce trojitú väzbu na prop-1-ýne, tvoriace nový vinylzlatný komplex **9**, ktorý v neskorších reakciách s naviazaním metanolu **10** a následnou protóndeuráciou poskytuje finálny produkt **11**.



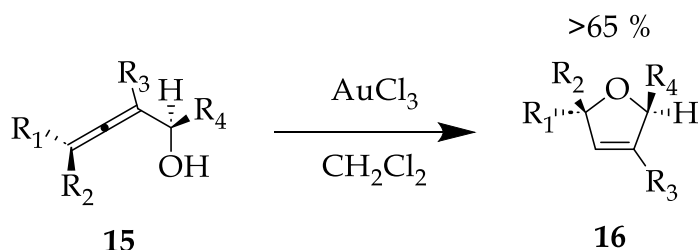
### Schéma 3 Navrhnutý mechanizmus katalýzy zlatom

Ustálený mechanizmus zlatom (I) katalyzovanej reakcie<sup>9</sup> bol vysvetlený jednak elektronegativitou zlata, ktorá je podobná elektronegativite uhlíka. To má za následok výbornú elektrofilnú aktiváciu alkýnov, alkénov a allénov a tým schopnosť interagovať s nukleofilmi.  $[LAu]^+$  sa chová ako  $\pi$  kyselina, vytvárajúca na molekule násobnej väzby (v tomto prípade trojitej väzby **12**)  $\pi$  komplex. Nukleofil atakuje väzbu z druhej strany a tvorí *trans*-alkényl zlatý komplex **13**. Následne dochádza k protodeaurácii a preskupeniu na molekule **14**. (Schéma 4)



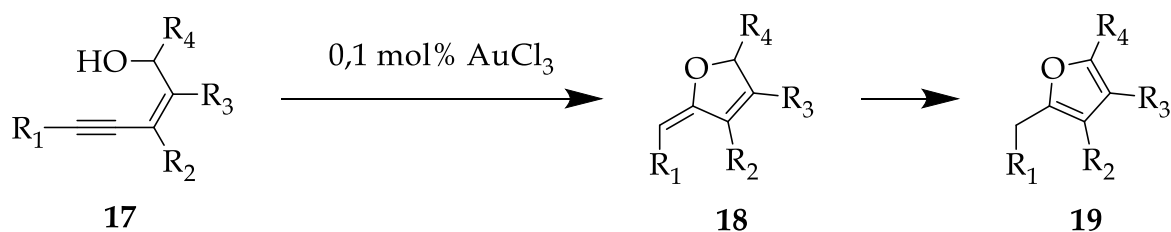
### Schéma 4 Mechanizmus zlatom (I) katalyzovanej reakcie

Zaujímavú reakciou predstavovala práca Krause et al.<sup>10</sup> Predstavovala katalytickú reakciu  $\alpha$ -hydroxyallénov **15** a tvorbu príslušných 2,5-dihydrofuránov **16** za použitia  $AuCl_3$ . Dokázali vytvoriť príslušné substituované produkty výťažkom 65 % a viac. (Schéma 5)



### Schéma 5 Zlatom katalyzovaná reakcia $\alpha$ -hydroxyallénov

Takáto katalýza môže však umožňovať aj intramolekulárne reakcie ako napríklad keď Hashmi et al.<sup>11</sup> predviedli (*Z*)-3-etynyllallyl alkoholy **17**, ktoré dokážu cez intermediát tautomerizácie dvojitej väzby na molekule **18** vytvárať deriváty furánu **19** bez špecifikácie výťažku. (Schéma 6)



### Schéma 6 Zlatom katalyzovaná reakcia (*Z*)-3-etynyllallyl alkoholov

Ďalšou intramolekulárnou adíciou bola práca Genin et al.<sup>12</sup>, ktorá sa zaoberala katalyzovanou reakciou karboxylových kyselín pre tvorbu laktónov. Použitá bola substituovaná pent-4-ýnová kyselina **20**, pre tvorbu substituovaného

dihydrofuranónu **21**. Ako katalyzátor bol použitý AuCl. Výťažok takýchto reakcií bol od 72 % do 98 %. (Schéma 7)

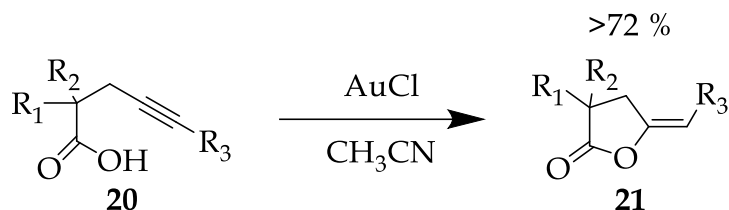


Schéma 7 Zlatom katalyzovaná reakcia premeny karboxylových kyselín na laktóny

### 2.1.4. Efekt ligandu

Do dnešného dňa bolo pripravené veľké množstvo ligandov, najdôležitejšie z nich fosfíny, fosfity, amidofosfíny (deriváty kyseliny fosforečnej) a karbény.<sup>13</sup> Výber ligandu je spolu s negatívne nabitým protijónom a rozpúšťadlom hraje rolu v ovplyvnení výťažku, selektivity a vôbec to, či reakcia prebehne. Elektrofilita fragmentu [LAu]<sup>+</sup> však určuje ako bude funkčná skupina napadnutá, stabilizáciu medziproduktov a vlastnosti protodeaurácie, teda kinetiku reakcie. Predpokladá sa, že elektrónovo deficitné ligandy podporujú elektrofilickú aktiváciu a elektrón poskytujúce ligandy podporujú protodeauráciu.<sup>14</sup> Bohužiaľ ligandy môžu byť napr. π-donory a σ-akceptory alebo opačne, čo komplikuje danú tézu. Pre znázornenie v tabuľke nižšie je niekoľko príkladov ligandov vzhľadom k ich vlastnostiam rozdeľujúce na silné **22**, **23**, **24**, stredné akceptory/donory **25**, **26**, **27** a silné akceptory **28**, **29**.<sup>15</sup> (Tabuľka 1)

Silné σ-donory	Stredné akceptory/donory	Silné π-akceptory
<p style="text-align: center;">   <b>22</b> </p> <p style="text-align: center;">   <b>23</b> </p> <p style="text-align: center;">   <b>24</b> </p>	<p style="text-align: center;">   <b>25</b> </p> <p style="text-align: center;">   <b>26</b> </p> <p style="text-align: center;">   <b>27</b> </p>	<p style="text-align: center;">   <b>28</b> </p> <p style="text-align: center;">   <b>29</b> </p>

Tabuľka 1 Príklady ligandov zlatých katalyzátorov

Wang et al.<sup>14</sup> skúmali efekt ligandov na aktiváciu alkýnov/allénov, na protodeauráciu a na rozklad kationového zlata, čo má efekt na kapacitu obratu katalyzátora. Čo sa týka efektu aktivácie alkýnov/allénov, došli k názoru, že ligandy donorov elektrónov spomaľujú a akceptory elektrónov urýchľujú tento krok. U efektu protodeaurácie bol tento jav opačný. Taktiež dokázali, že stéricky objemné ligandy spomaľujú tento krok.

Ohľadom zlatom katalyzovaných reakcií, väčšina má malý obrat, pretože sa zlato postupne redukuje na Au(0). Niekedy je tento proces viditeľný okom, kedy sa v reakcii začnú vyzrážavať časti zlata. Taktiež sa tvorí komplex  $[L_2Au]^+$ , ktorý už nie je katalyticky aktívny. Elektrónové účinky ligandu zdá sa, nemajú veľký vplyv na stabilitu kationového zlata. Bohužiaľ zlatom katalyzované reakcie majú rozdielne kroky určujúce rýchlosť, a preto nie je možné nájsť jeden najlepší ligand pre všetky reakcie.

### 2.1.5. Zlatom katalyzované cyklizácie 1,n-enýnov

Zlato ako katalyzátor môže aktivovať ako dvojitú, tak i trojitú väzbu. Na reakciách 1,n-enýnov **30** je preferovaná selektívna aktivácia trojitej väzby zlatom nad dvojitou väzbou **31**. (Schéma 8)

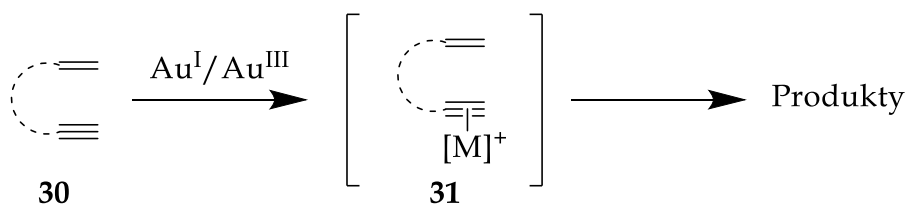


Schéma 8 Aktivácia trojitej väzby zlatom

Na rozdiel od iných katalyzátorov ako je napr. paládium, ktoré sa viaže na dvojitú a trojitú väzbu zároveň, pokračujúc zvyčajne  $\beta$ -hydridovou elimináciou a Alderovou énovou reakciou. Zlato však ako  $[LAu]^+$  nadobúda lineárnu koordináciu, čo spôsobuje, že tento komplex sa môže naviazať buď na dvojitú alebo trojitú väzbu. Experimentálne bola v takýchto reakciách zistená preferencia trojitej väzby. Takto na trojitú väzbu naviazané zlato - komplex vstupuje do reakcie ako elektrofil a dvojitá väzba sa chová ako nukleofil. Dvojitá väzba reaguje buď 5-*exo-dig* alebo 6-*endo-dig* cestou za tvorby *exo*- alebo *endo*-cyklopropyl karbénov **33**, **34**.<sup>16,17</sup> Predpona *exo*- označuje jav, kedy sa aktivovaná dvojitá väzba nestane súčasťou cyklu, zatiaľ čo u *endo*-cyklizácie sa táto väzba stane súčasťou cyklu. (Schéma 9)

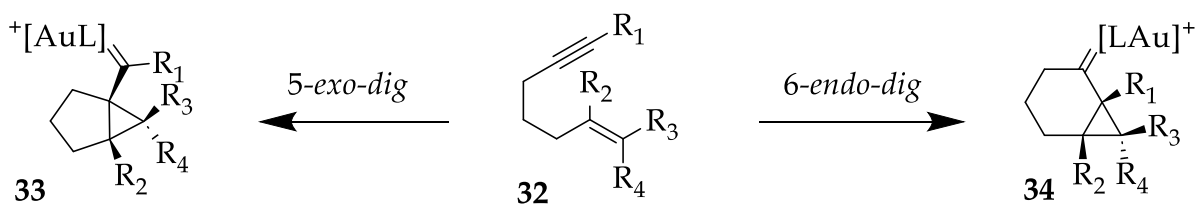
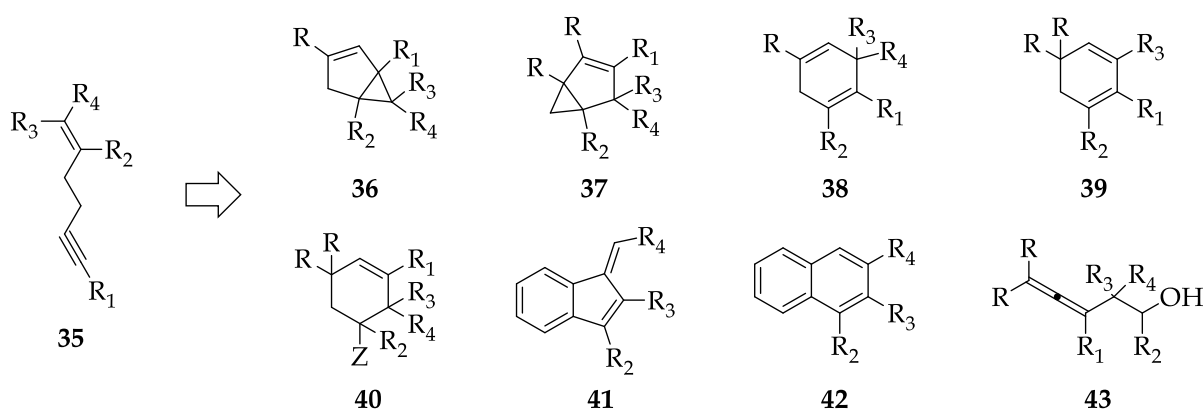


Schéma 9 Reakcia enýnov 5-*exo-dig* alebo 6-*endo-dig* cestou

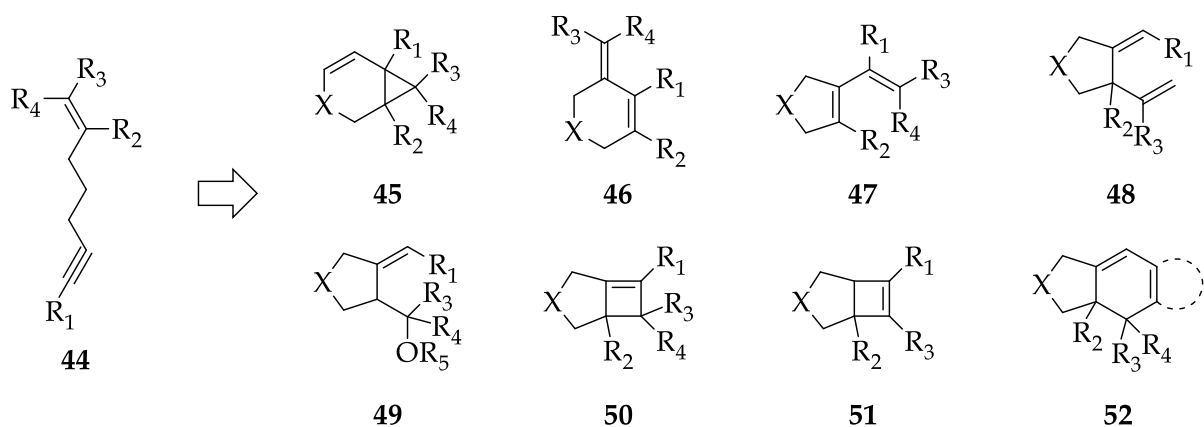
Takéto reakcie sú schopné ponúknuť množstvo rôznorodých produktov. Závisia však na dĺžke cyklu spájajúci dvojitú a trojitú väzbu. Viac ako to, ale závisia na naviazaných substituentoch enýnov.<sup>18</sup> Existuje však preferencia aj u iných ako 1,5- a 1,6-enýnov vytvárať 5- a 6členné cykly.

Molekuly 1,5-enýnov **35** majú dvojitú a trojitú väzbu oddelené štyrmi atómami uhlíka. Najjednoduchší 1,5-enýn je hex-1-én-5-ýn. Cyklizáciou 1,5-enýnov sme schopní pripraviť štruktúry ako sú: allény **43**, bicyklo[3.1.0]hexény **36**, **37**, cyklohexadiény **38**, **39**, cyklohexény **40**, metylenindény **41**, naftalény **42** a pod.<sup>19</sup> (Obrázok 1)



Obrázok 1 Produkty reakcií 1,5-enýnov

Molekuly 1,6-enýnov **44** majú dvojitú a trojitú väzbu oddelené piatimi atómami uhlíka. Najjednoduchší 1,6-enýn je hept-1-én-6-ýn. Cyklizáciou 1,6-enýnov sme schopní pripraviť štruktúry ako sú: alkenylcyklopentány **47**, **48**, **49**, bicyklo[3.2.0]heptény **50**, **51**, bicyklo[4.1.0]heptény **45**, bicyklo[4.3.0]nonadiény **52**, metylencyklohexény **46** a podobne.<sup>19</sup> (Obrázok 2)



Obrázok 2 Produkty reakcií 1,6-enýnov

## 2.1.6. Zlatom katalyzované cyklizácie enýnov za pomoci externých nukleofilov

Cyklizácia enýnov môže prebiehať aj za pomoci externých nukleofilov ako sú alkoholy, voda alebo aromatické deriváty bohaté na elektróny (*N*-metylindol; 1,3,5-trimetoxybenzén; 1-metyl-2-fenylindol) ako napríklad v práci Pradal et al.<sup>20</sup> Dokázali vytvoriť produkty s výnosnosťou až 99 % a enantiomerným prebytkom až 98 % za využitia komplexného ligandu. Zlatom aktivovaná trojitá väzba východiskovej látky **53** je napadnutá nukleofilnou dvojitou väzbou 5-*exo-dig* mechanizmom za vzniku cyklického medziproduktu, na ktorý je následne formálne naadovaný externý nukleofil tvoriaci produkt **54**. Pri reakcii bol použitý chirálny katalyzátor **55** s MeO-BIPHEP ligandom. (Schéma 10)

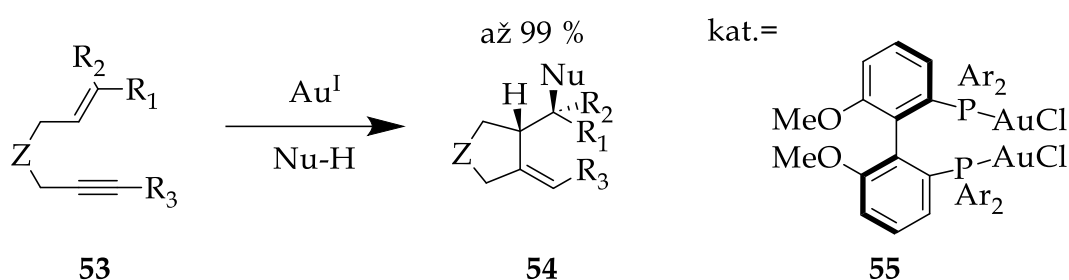


Schéma 10 Cyklizácia enýnov za použitia externého nukleofilu

## 2.1.7. Príklady reakcií cyklizácií enýnov s atraktívnymi produktami

Nieto-Oberhuber et al. skúšali zlatom katalyzované reakcie enýnov k lepšiemu pochopeniu ich mechanizmu. Dokázali pripraviť 4,6,8-tricyklický produkt **58** reakciou 1,7-enýnu **56** so 67 % výťažkom pri využití katalyzátoru **60**. Reakcia prebehla za 45 minút. Reakciou toho istého enýnu **56** s iným zlatým katalyzátorom **59** dostali 4,6,6-tricyklický produkt **57** s výťažkom 80 %. Reakcia prebehla za 11 hodín. To svedčí o tom, že výber katalyzátoru značne ovplyvňuje získané produkty.<sup>21</sup> (Schéma 11)

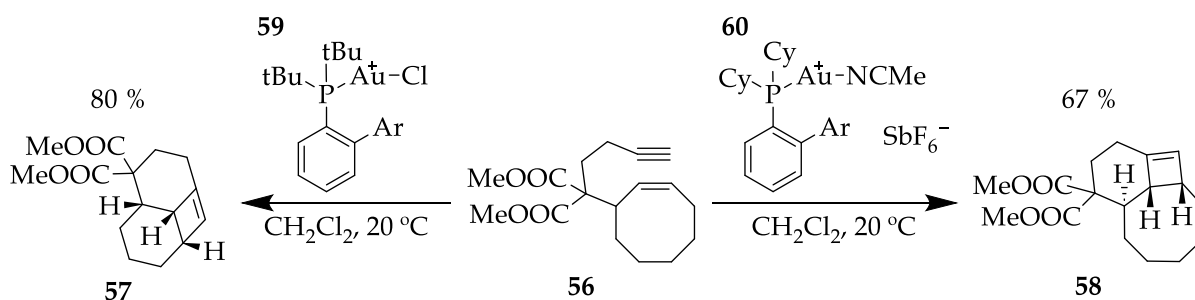


Schéma 11 Reakcia 1,7-enýnu s rôznymi katalyzátormi

Tá istá skupina sa zaoberala reaktivitou 1,6-enýnov substituovanými arylmi **61**. Dokázali pripraviť rozličné 5,6,6-tricyklické štruktúry **62** s veľmi dobrými výťažkami od 43 % do 96 %.<sup>22</sup> (Schéma 12)

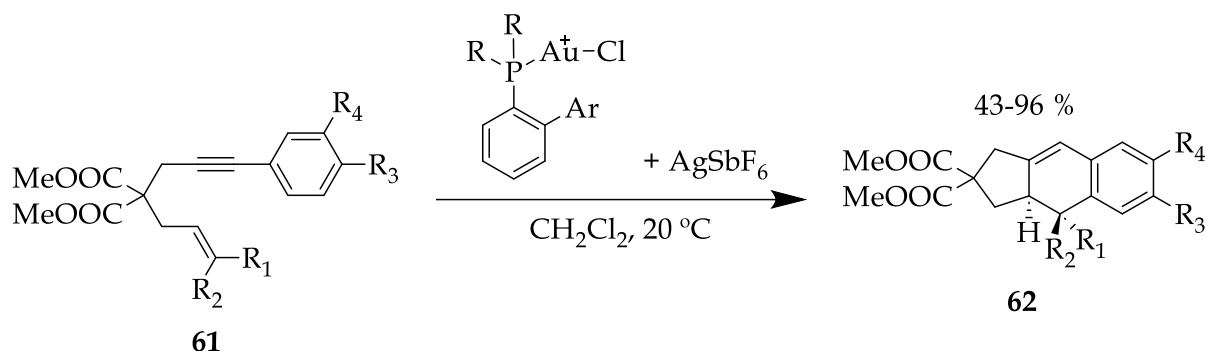


Schéma 12 Reakcia arylmi substituovaných 1,6-enýnov

Skupina Toste et al. skúmala zlatom katalyzované reakcie na 1,5-enýnoch. Zistili, že reakcie s reaktantom s naviazaným cyklobutánom alebo cyklopentánom **63** vytvárajú produkty **64**, kde dochádza k rozšíreniu tohto cyklu a zároveň k vytvoreniu dvoch ďalších cyklov a to 3- a 5členného cyklu. Výťažok reakcie s cyklobutánom bol 72 % a s cyklopentánom 66 %.<sup>23</sup> Takéto rozširovanie cyklov má určite možnosť ovplyvniť syntézu organických látok. (Schéma 13)

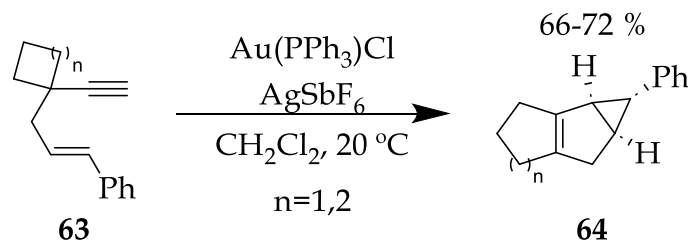


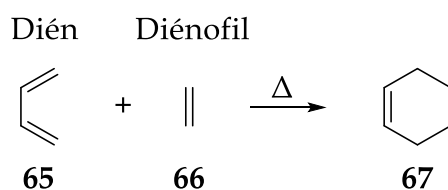
Schéma 13 Reakcia 1,5-enýnov s rozšírením cyklu

Výskum ukázal, že komplexy zlata patria medzi najúčinnejšie a najselektívnejšie katalyzátory na aktiváciu enýnov, a to aj pre tvorbu komplexných zlúčenín. Zlato má jedinečnú schopnosť presne riadiť chemické premeny napríklad špecifickou aktiváciou násobnej väzby. Väčšina výskumu sa v dnešnej dobe špecializuje na prípravu 5- a 6- členných zlúčenín, hoci pomocou zlatej katalýzy možno získať aj menšie alebo väčšie cykly. Je očakávané, že v budúcnosti dôjde v tejto oblasti k výraznému pokroku, čo bude mať za následok široké aplikácie týchto procesov v oblasti syntézy chemicky chcených produktov.



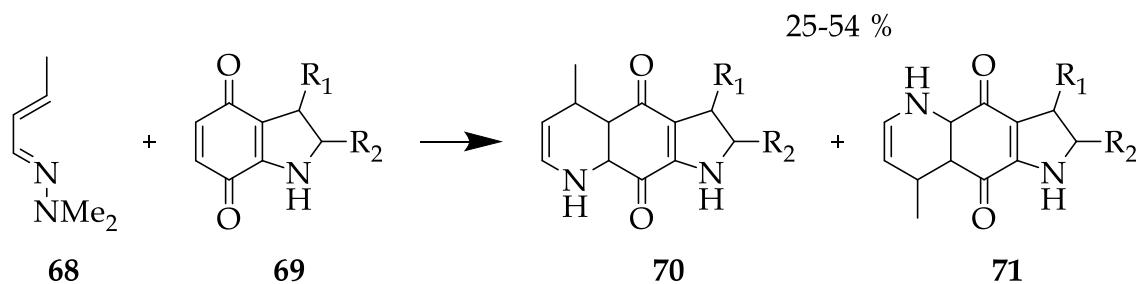
## 2.2. Diels-Alderova reakcia

Diels-Alderova reakcia (DAR) je termická chemická reakcia konjugovaného diénu **65** a diénofilu **66** za tvorby 6-členného cyklického produktu **67**. (Schéma 14) DAR patrí do skupiny pericyklických reakcií (s medziproduktom, ktorého štruktúra je cyklická) a s mechanizmom premeny na produkt v jednom reakčnom kroku (pozn. po angl.: concerted fashion). Presnejšie, podľa pravidiel Woodwarda-Hoffmanna je definovaná ako [4+2]  $\pi$  termicky povolená cyklizačná reakcia. To znamená, že reakcia zahŕňa 4  $\pi$  elektróny diénu a 2  $\pi$  elektróny z diénofilu. Hnacou silou reakcie je tvorba nových  $\sigma$ -väzieb, ktoré sú energeticky stabilnejšie ako  $\pi$ -väzby. Je to jedna z reakcií, ktoré sú schopné vytvárať väzby uhlík-uhlík a to bez použitia katalyzátora.<sup>24</sup>



*Schéma 14 Základná schéma Diels-Alderovej reakcie*

DAR nie je nutne viazaná na reakciu uhlíkov, existujú však úspešné reakcie prebiehajúce s dusíkom, kyslíkom alebo sírou, tieto reakcie sa nazývajú hetero Diels-Alderove reakcie (HDAR). Príkladom takejto reakcie môže byť reakcia indolochinónov **69** s hydrazínom substituovaným diénom **68**, za tvorby tricyklických produktov **70**, **71** s výnosnosťou 25-44 %.<sup>25</sup> (Schéma 15)



*Schéma 15 Hetero Diels-Alderova reakcia diénu s obsahom dusíku*

Zároveň existuje aj možnosť, kde dién a diénofil je súčasťou jednej molekuly, takáto reakcia sa potom nazýva intramolekulárna Diels-Alderova reakcia (IMDAR). Príkladom takejto reakcie je IMDAR východiskovej látky **72** na látku **73** s výťažkom 90 % pri príprave steroidného produktu (+)-adrenosterónu **74**.<sup>26</sup> (Schéma 16)

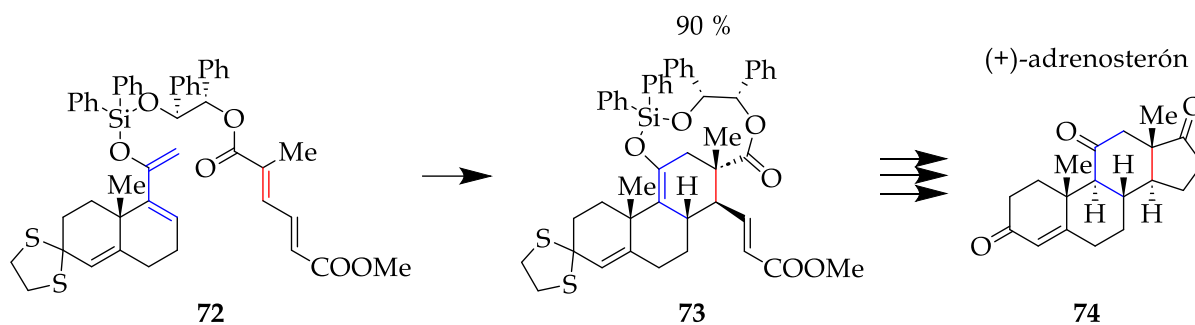


Schéma 16 Intramolekulárna Diels-Alderova reakcia pri príprave (+)-adrenosterónu

DAR nie je jednosmerná chemická reakcia, ale pri dostatočnej teplote je vratná, známa ako retro Diels-Alderova reakcia (RDAR). Takéto RDAR môžu byť využité ako pseudochrániace skupiny ako v prípade premeny juglonu **75** na plumbagin **78** za pomoci reakčných krokov spolu s DAR tvoriacich medziprodukt **76** a následnou RDAR tvoriacou medziprodukt **77** s výťažkom 49 %.<sup>27</sup> (Schéma 17)

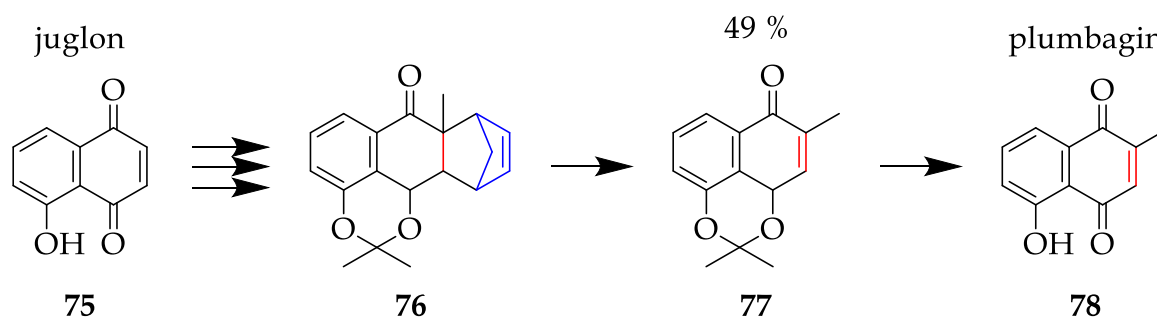


Schéma 17 Retro Diels-Alderova reakcia pri príprave plumbaginu

DAR reakcia, ako bolo uvedené je termická reakcia, t.j. reakcia ktorá prebieha za prísunu tepla. Existujú avšak DAR, ktoré môžu prebiehať aj fotochemicky (za prísunu ultrafialového žiarenia). Takýmito príkladmi sú foto-dehydro-Diels-Alderove reakcie (FDDAR). Sú to reakcie, ktoré sa líšia od normálnych DAR nahradením jednej dvojitej väzby na diéne trojitou väzbou a fotochemickým spustením reakcie. Takéto FDDAR majú viacstupňový mechanizmus s radikálmi ako medziproduktmi. Na rozdiel od DAR, u FDDAR sú allény primárnymi produktmi, ktoré zvyčajne nie sú stabilné **81**, **82**, ale dochádza k preskupeniu a k tvorbe aromatických kruhov, čo je charakteristický znak FDDAR. Príkladom takejto reakcie je tvorba substituovaného naftalénu **83**.<sup>28</sup> (Schéma 18)

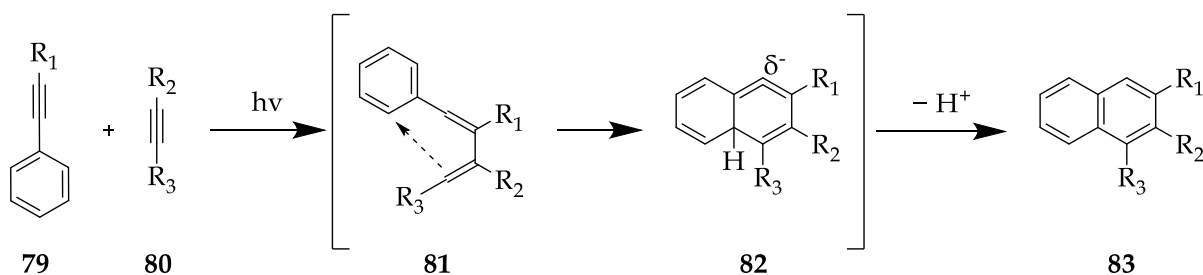


Schéma 18 Mechanizmus foto-dehydro-Diels-Alderovej reakcie

## 2.2.1. História Diels-Alderovej reakcie

DAR bola prvý krát zaznamenaná nemeckým chemikom Ottom Paul Hermann Dielsom a jeho postgraduálnym študentom Kurtom Alderom. Ich výsledky boli publikované v článku "*Synthesen in der hydroaromatischen Reihe*" (1928)<sup>29</sup>, ktorý sa zaoberal reakciou cyklopentadiénu a benzochinónu (diénofilu) za tvorby mono- a diaduktov. Článok povestne obsahoval vetu: "*Wir behalten uns die Anwendung der von uns gefundenen Reaktionen zur Lösung derartiger Probleme ausdrücklich vor.*" (Výslovne si vyhradujeme právo použitia našej reakcie na riešenie týchto problémov.) Veta narážala na predchádzajúce vyjadrenie o možnosti použitia tejto reakcie pri syntéze terpenov, seskviterpenov a alkaloidov a bol to pokus o odradenie ostatných výskumníkov v pokračovaní ich výskumu. V r. 1950 im bola za tento objav udelená Nobelova cena za chémiu. Neskôr sa v r. 1952 podarilo využiť DAR pre syntézu steroidov<sup>30</sup> (reakciou **84** a **85** a cez medziprodukt **86** dôjde k základnému steroidnému skeletu **87** s nešpecifikovaným výťažkom) (Schéma 19) a v r. 1955 reakciou **88** a **65** za tvorby medziproduktu **89** a následnými reakciami k morfínu **90**<sup>31</sup>, taktiež s nešpecifikovaným výťažkom (Schéma 20), čo ukotvilo DAR ako reakciu použiteľnú v širokej aplikácii syntézy organických molekúl.<sup>32</sup> Čo sa týka tetracyklických 6,6,6,5 steroidných cyklov, tak k dnešnému dňu sme schopní použiť 14 z 18 možných DAR k príprave cyklu A,B a C.<sup>33</sup>

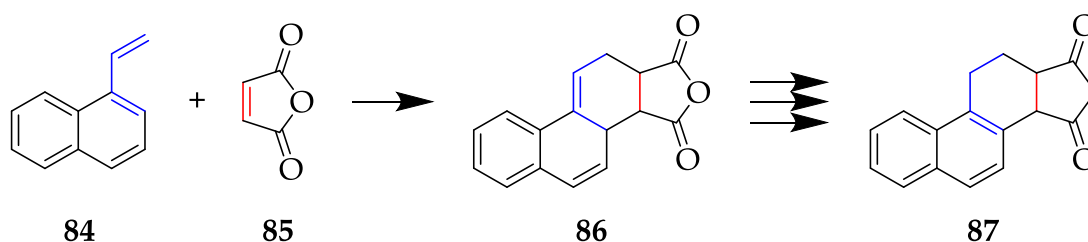
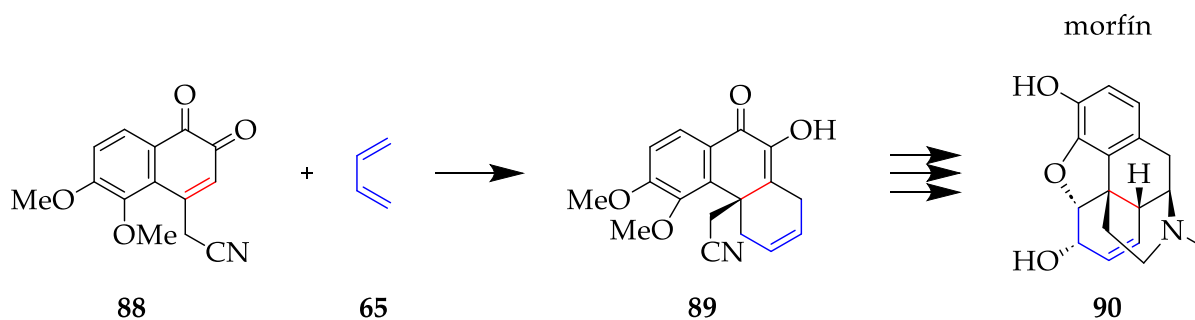


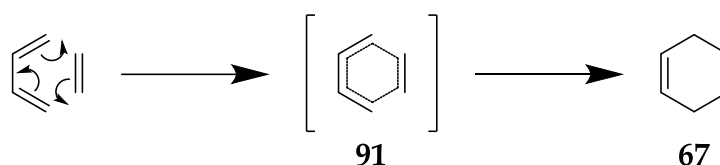
Schéma 19 Využitie Diels-Alderovej reakcie pri syntéze steroidov



*Schéma 20 Využitie Diels-Alderovej reakcie pri syntéze morfínu*

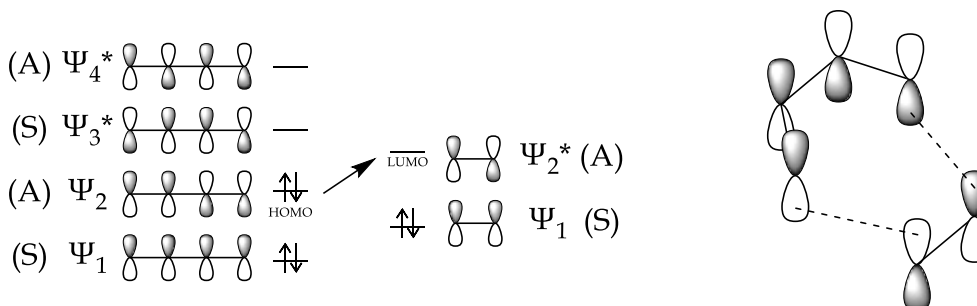
### 2.2.2. Mechanizmus Diels-Alderovej reakcie

Ako už bolo písané DAr reakcia patrí do skupiny pericyklických reakcií charakterizovaných cyklizačnou reakciou a redistribúciou väzieb v jednom kroku (concerted reaction).<sup>24</sup> Dve so sebou reagujúce molekuly diénu **65** a diénofilu **66** prechádzajú cez prechodný stav **91** zániku dvoch  $\pi$  väzieb a zároveň tvorby dvoch  $\sigma$  väzieb, ktoré sú stabilnejšie. Vznikne cyklizačný produkt **67**. (Schéma 21)



*Schéma 21 Mechanizmus Diels-Alderovej reakcie*

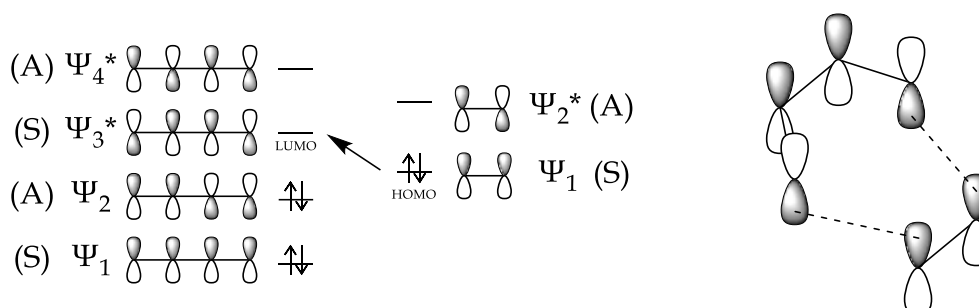
Pri bližšom pohľade na túto reakciu cez teóriu hraničných molekulárnych orbitálov a uplatnenia konceptu zachovania orbitálnej symetrie u pericyklických reakcií vidíme reakciu HOMO diénu obsahujúci 4  $\pi$  elektróny (ktorý sa chová ako nukleofil) s LUMO diénofilu obsahujúci 2  $\pi$  elektróny (elektrofil). HOMO a LUMO orbitály sú rovnakej symetrie, a preto spolu interagujú suprafaciálne-suprafaciálne a táto reakcia je podľa Woodward-Hoffmannových pravidiel symetricky povolená. (Obrázok 3)



*Obrázok 3 Interakcie HOMO a LUMO u normálneho poradia Diels-Alderovej reakcie*

Rozdiel energií medzi HOMO a LUMO je dostatočne malý na to, aby reakcia mohla prebiehať aj opačne, kde sa dién chová ako elektrofil a diénofil sa chová ako

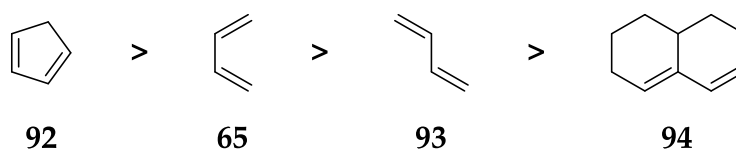
nukleofil. (Obrázok 4) Takáto DAR je definovaná ako inverzná elektrónovo-dopytová DAR (pozn. po angl. inverse electron demand Diels–Alder reaction [IEDDAR]). Ďalej sa však budem vzhľadom na zameranie tejto práce venovať len DAR.



Obrázok 4 Interakcie HOMO a LUMO u obráteného poradia Diels–Alderovej reakcie

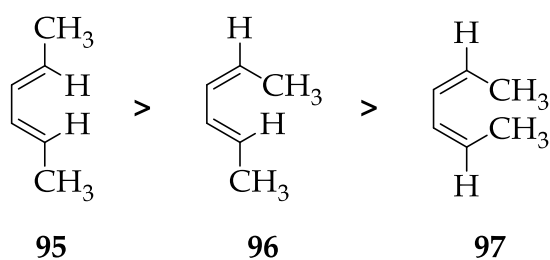
Rozdiel medzi energiami orbitálov HOMO a LUMO súvisí s energiou potrebnou na prebehnutie reakcie. Existujú spôsoby zníženia tejto energie pomocou zvýšenia energie HOMO diénu alebo zníženia energie LUMO diénofilu. Zvýšenie HOMO diénu je možné doceliť naviazaním skupín dodávajúcich elektróny (pozn. po angl. electron donating group, [EDG]) (-NH, NHR, NR<sub>2</sub>, -OR, -OH, -R) a zníženie LUMO diénofilu naviazaním skupín odťahujúce elektróny (pozn. po angl. electron withdrawing group, [EWG]) (-NO<sub>2</sub>, -SO<sub>3</sub>H, -CN, -COR, -COOR, -COOH, -X). Takto naviazané diény a diénofily zvyšujú reaktivitu a teda aj pravdepodobnosť reakcie reagovať za izbovej teploty bez potreby dodania tepla.<sup>34,35</sup>

Jednou z podmienok úspešného vytvorenia produktu je pre správnu geometriu potrebná *s-cis* konfigurácia diénu. *S-trans* izoméry sú schopné taktiež tvoriť produkt, kvôli voľnej otáčavosti okolo jednoduché väzby. Avšak diény ktoré sú uzamknuté v *s-trans* pozícii (jedná sa o cyklické štruktúry s *trans* usporiadaním dvojitych väzieb) nemôžu produkt DAR tvoriť. Najreaktívnejšie sú teda látky, ktoré sú uzamknuté v *s-cis* konformácii. Cyklopentadién **92** (uzamknutý v *s-cis* konformácii) je reaktívnejší (a je schopný reagovať sám so sebou za izbovej teploty pri tvorbe dicyklopentadiénu)<sup>36</sup> než butadién **65**, **93** a ten je zas reaktívnejší než nenasýtený naftalén **94**, ktorý má dvojité väzby uzamknuté v *s-trans* konformácii, a preto nemôže vstupovať do reakcie. (Obrázok 5)



Obrázok 5 Porovnanie reaktivity diénov

Substituenty naviazané na terminálnych častiach diénu môžu taktiež vytvárať stericke bránenie, ktoré deformujú *s-cis* konformáciu diénu a znižujú reaktivitu takýchto molekúl. (Obrázok 6) Platí pravidlo: čím väčší substituent, tým väčšie stericke bránenie. Dién **97** je z týchto troch molekúl najmenej reaktívny a dién **95** najviac reaktívny.



Obrázok 6 Porovnanie reaktivity diénov so stéricky brániacimi skupinami

### 2.2.3. Stereoselektivita

DAR je stereoselektívna reakcia. Pri DAR dochádza k zmene hybridizácie z  $sp^2$  na  $sp^3$  terminálnych uhlíkov na diéne a uhlíkoch na diénofile a je teda možné, že vznikne nové chirálne miesto v molekule produktu. Substituenty viazané na dvojitej väzbe diénofilu v polohe *cis* budú taktiež naviazané na produkte k sebe v polohe *cis*. Substituovaný cyklohexén **99** vytvára oba *cis* izoméry **100**, **101**. (Schéma 22)

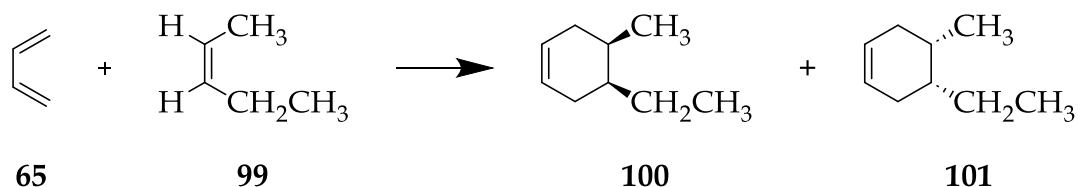


Schéma 22 Reakcia poukazujúca polohy substituentov z diénofilu

A podobne substituenty naviazané na terminálnych častiach dvojítých väzieb diénu zostávajú k sebe v produkte rovnako orientované. (Schéma 23)

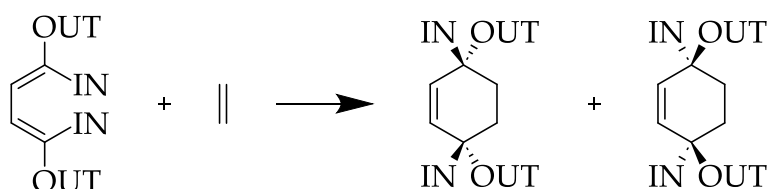


Schéma 23 Reakcia poukazujúca polohy substituentov z diénu

V zhrnutí to znamená, že takéto substituenty si ponechajú rovnaké izoméne postavenie dvojitej väzby ako mali pred reakciou (*cis* substituenty budú *cis* aj v produkte a *trans* substituenty budú *trans* aj v produkte).

### 2.2.4. Regioselektivita

Pri tejto reakcii dién substituovaný EDG na koncoch dvojítých väzieb reagujúci s diénofilom substituovaným EWG bude vytvárať 1,2 produkty. Dién substituovaný EDG v polohe 2 diénofilom substituovaným EWG bude vytvárať 1,4 produkty. (Schéma 24)

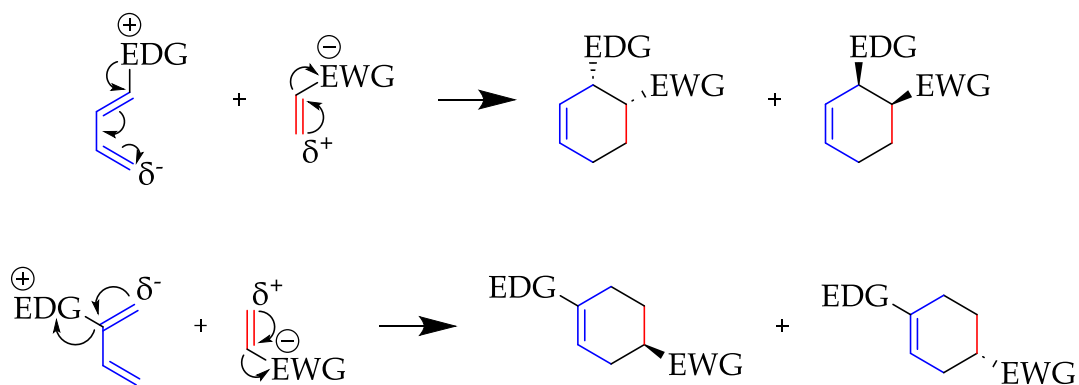
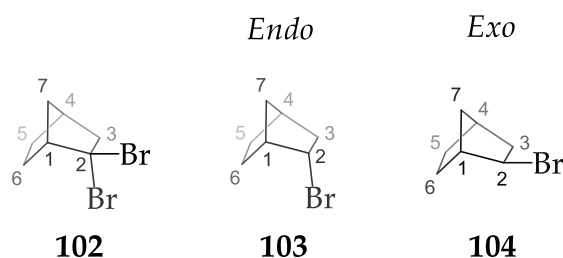


Schéma 24 Poukazujúca EDG a EWG polohy v produktoch

## 2.2.5. Pravidlo ENDO

DAr reakcie sú schopné tvoriť špeciálny typ izomérie - *endo-exo* izomériu. Táto izoméria je podľa IUPAC (Zlatá kniha)<sup>37</sup> definovaná takto: ak je skupina orientovaná smerom k mostíku s najvyšším číslom (C7), tak sa jej priradí označenie *exo*, príkladom je molekula **104**. Ak je skupina orientovaná smerom od najvyššieho mostíka, je jej priradené označenie *endo*, príkladom je molekula **103**. Molekula **102** obsahuje na mieste č. 2 dva brómy, a preto sa u nej *endo-exo* izoméria neurčuje. (Obrázok 7)



Obrázok 7 Porovnanie *endo*- a *exo*- molekúl v priestore

*Endo* produkt **107** reakcie furánu **105** s maleínanhydridom **85** vzniká priblížením oboch molekúl tak, že dochádza k interakciám ich plôch. Produkt má tvar písmena "C". Vodíky na uhlíkoch tvoriace novú väzbu sú k sebe v pozícii *trans*. *Exo* produkt **106** reakcie vzniká priblížením oboch molekúl tak, že dochádza k minimálnemu kontaktu s plochami molekúl s tvorením väzieb na ich koncoch. Produkt má tvar písmena "Z". Vodíky na uhlíkoch tvoriace novú väzbu sú k sebe v pozícii *cis*. (Schéma 25)

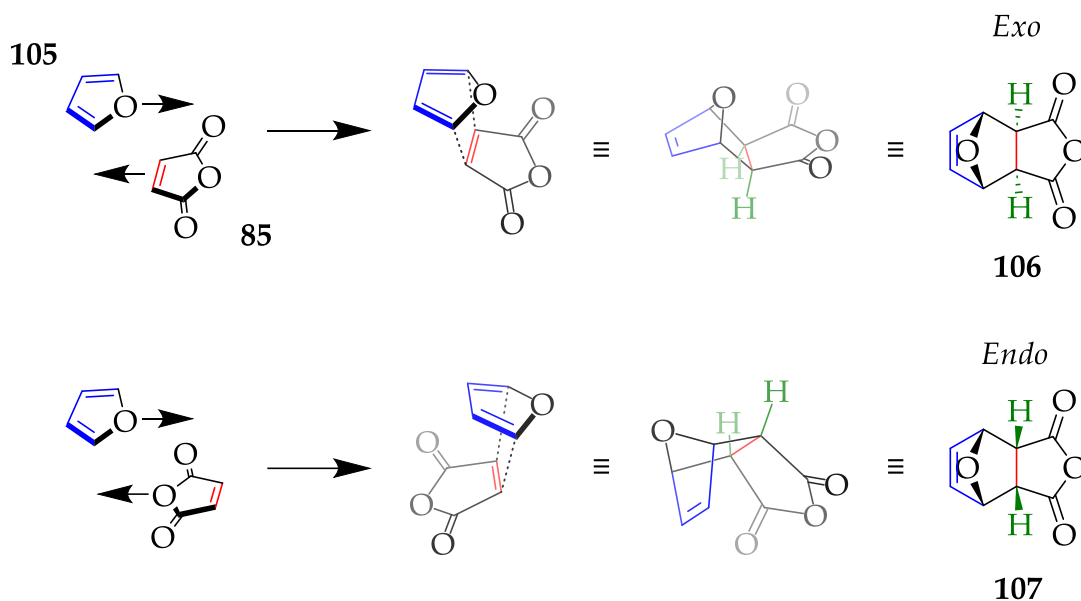


Schéma 25 Reakcia furánu a maleínanhydridu, tvorba endo- a exo- produktov

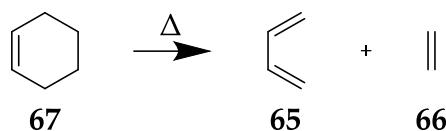
Aj napriek tomu, že *exo* produkty sú termodynamicky stabilnejšie a sčéricky menej bránené, empiricky bola zistená prevaha tvorby *endo* produktov DAR. Jeden z prevládajúcich dôvodov je interakcia na báze sekundárnych molekulových orbitálov.  $\pi$  Orbitály diénu a diénofilu tvoria stabilizujúcu interakciu len v *endo* forme. Alternatívna teória hovorí o Londonových interakciách (disperzných silách) - slabých medzimolekulových silách, ktoré stabilizujú prechodný stav molekúl v jednej geometrii. Každopádne je jasné, že tieto interakcie spôsobujú, že tranzitný stav *endo* formy je energetickejšie nižší ako *exo* forma.<sup>38,39</sup>

*Endo* produkty DAR sú obvykle kinetickými produktami reakcie, t. j. produktami, ktoré sa tvoria rýchlejšie oproti termodynamickým produktom. Pri dostatočnej teplote sú však tieto produkty schopné podrobiť sa RDAR za tvorby východiskových látok. Takto môžeme dosiahnuť rovnováhu medzi reaktantami a produktami. Za takýchto podmienok odráža tvorba produktov zmenu v energiách medzi *exo* a *endo* formách. *Exo* formy sú stabilnejšie, a preto je rovnováha posunutá v prospech tvorby *exo* produktov oproti základnej DAR. Platí: čím väčší je rozdiel energií medzi *exo/endo* formami, tým viac je možné posunúť reakciu v prospech *exo* formy.

## 2.2.6. Retro-Diels-Alderova reakcia

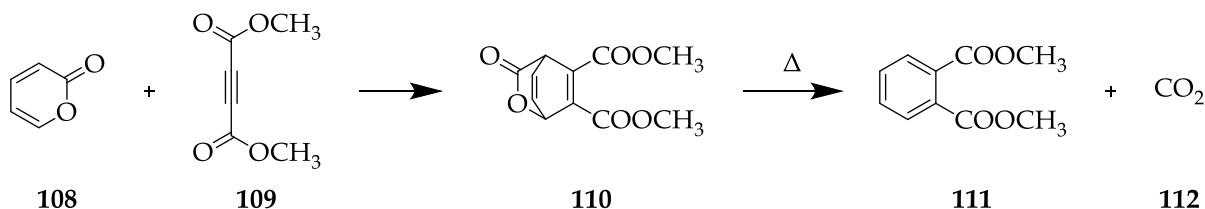
Ako názov napovedá RDAR je spätná DAR, kde z cyklického produktu **67** vznikajú spätne 2 reaktanty - dién **65** a diénofil **66**. (Schéma 26) Pre spontánne prebehnutie reakcie je väčšinou potrebné zvýšenie teploty.





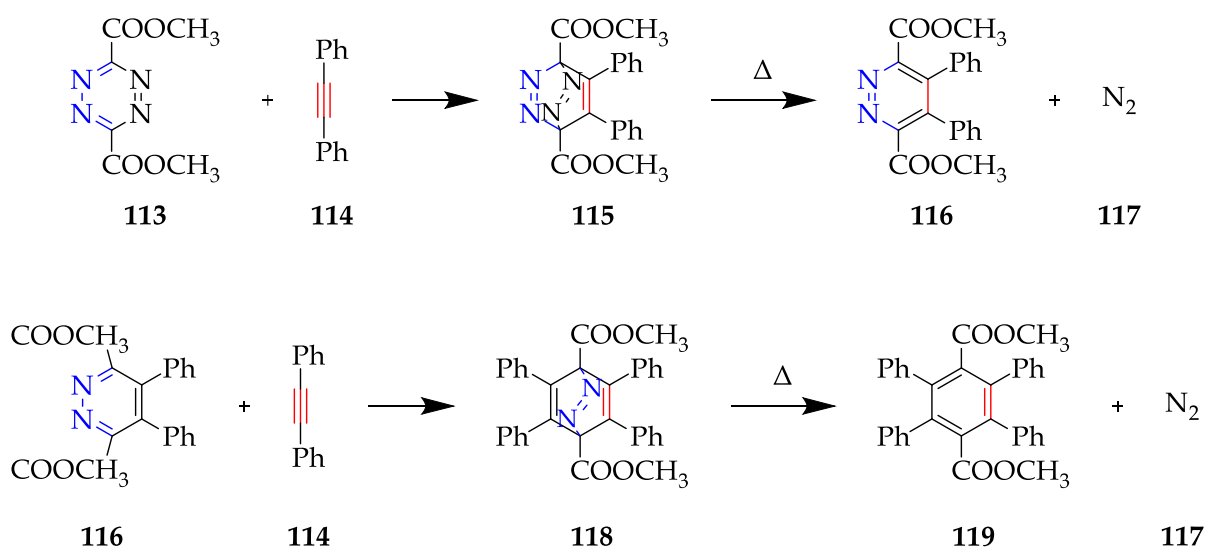
*Schéma 26 Reakcia základnej retro-Diels-Alderovej reakcie*

Nie vždy je však možné získať rovnaké produkty RDAR ako boli vstupné reaktanty príslušnej DAR. Boger et al.<sup>40</sup> ukázal elegantnú RDAR, kde z reaktantu vzniká stabilnejší cyklický produkt (aromatický kruh) a plyn (vo forme buď CO<sub>2</sub> alebo N<sub>2</sub>). Reakcia však nemala špecifikovaný výťažok. V prvom príklade (Schéma 27) bol pripravený DAR reakciou 2-pyrónu **108** a dimetylacetyléndikarboxylátu **109** derivát **110**, ktorý následne reaguje RDAR, ale nie späť na 2-pyrón a dimetylacetyléndikarboxylát, ako by to RDAR reakcia predpovedala, ale na stabilnejší aromatický derivát **111** a plynný CO<sub>2</sub> **112**.



*Schéma 27 Retro-Diels-Alderova reakcia za tvorby oxidu uhličitého*

V druhom príklade (Schéma 28) bol pripravený DAR medziprodukt **115** reakciou substituovaného tetrazínu **113** a difenyletylénu **114**, ktorý následne RDAR bol prekonvertovaný na aromatický pyridazínový derivát **116** a plyn N<sub>2</sub> **117**. Pre zaujímavosť, musím spomenúť, že tento koncový pyridazínový derivát **116** môže znova vstupovať do DAR s difenyletylénom **114** za tvorby produktu **118**, ktorý môže zas vstupovať do RDAR za tvorby substituovaného benzénu **119** a plynného N<sub>2</sub> **117**.



*Schéma 28 Retro-Diels-Alderove reakcie za tvorby molekuly dusíka*

Čo stojí za zmienku, je, že difenyletylén (diénofil) **114** je molekula s elektrón dodávajúcimi fenylovými zbytkami a substituovaný tetrazín (dién) **113** je molekula s elektrón odčerpajúcimi skupinami, čo z tejto DAR reakcie tvorí IEDDAR.

## 2.2.7. Hetero-Diels-Alderova reakcia

Od prvej zmienky DAR sa naskytala otázka, či je možné použiť DAR s použitím diénu alebo diénofilu s heteroatómom. Od tohto času boli objavené mnohé heteroatómy, ktoré v reakciách známych ako HDAR poskytujú produkty. Je však nutné myslieť na to, že heteroatómy môžu mať vplyv na elektrónovú hustotu a ovplyvňovať tak priebeh reakcie alebo produkt reakcie.<sup>41,42</sup> V nasledujúcej časti budú rozdelené skupiny, z ktorých boli pripravené produkty HDAR a budú popísané ich vybrané reakcie.

Medzi heterodiénofilmi sa radia napr.: aldehydy, ketóny, imíny, aza zlúčeniny, nitrózo zlúčeniny, *N*-sulfinylamíny, tialdehydy, dvojmocná síra, oxid siričitý, selénoaldehydy, *N*-sulfonylimíny, fosfaalkény, nitrily<sup>43</sup>

Naopak za heterodiény môžu byť považované deriváty akrylaldehydov, azabutadiénov, diazabutadiénov, deriváty nitrózoeténu, oxaazabutadiénov, tiaazabutadiénov, tioaldehydov, tiabutadiénov, dioxabutadiénov, ditiabutadiénov, fosfaazabutadiénov, oxatiabutadiénov, diazaoxabutadiénov<sup>43</sup>

Ako je vidno, existuje bohatá skupina heteroatómových reaktantov, ktoré rozširujú možnosti využitia DAR. V nasledujúcom texte budú ukázané niektoré príklady takýchto HDAR.

1. Daniewski et al.<sup>44</sup> sa zaoberali prípravou (+)-ambrenolidu **123**, látkou používanou v parfumérii. Reakciou naftalénového derivátu **120** a dietyloxomalonátu **121** úspešne pripravili kombináciu diastereomérov kyslíkatého derivátu HDAR **122**. Táto reakcia však prebiehala za zvýšeného tlaku a teploty. Výťažok reakcie bol 35 %, z reakcie bolo 30 % diénu získané spať pomocou chromatografie a zvyšných 35 % polymerizovalo na iné látky. Následnými reakciami bol pripravený (+)-ambrenolid **123**. (Schéma 29)

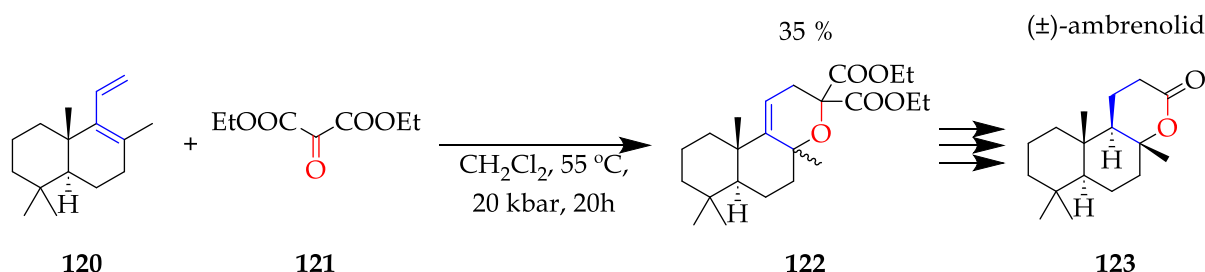


Schéma 29 Hetero-Diels-Alderova reakcia pri tvorbe ( $\pm$ )ambrenolidu

Existujú dve možnosti, prípravy ketónu z predchádzajúcej syntézy, ktoré boli vyskúšané.<sup>45,46</sup> Prvá je oxidatívnou dekarboxyláciou s octanom olovičitým za vzniku

geminálneho diacetátu **125**. Následnou hydrolýzou vznikne žiadaný ketón **126** s 20 % výťažkom.<sup>47</sup> Druhá možnosť pozostáva zo známych reakcií prípravy gem-diacylchloridu **127**, následným premenením na gem-diacylazid **128**. Curtiovým prešmykom vznikne gem-diisokyanát **129**. Hydrolýzou isokyanátov by sme štandardne dostali amín avšak to neplatí vždy. Niekedy touto reakciou dostaneme aldehydy alebo ketóny.<sup>48</sup> Hydrolýzou tohto gem-diisokyanátu získame chcený ketón **126** s výťažkom až 63 %. (Schéma 30)

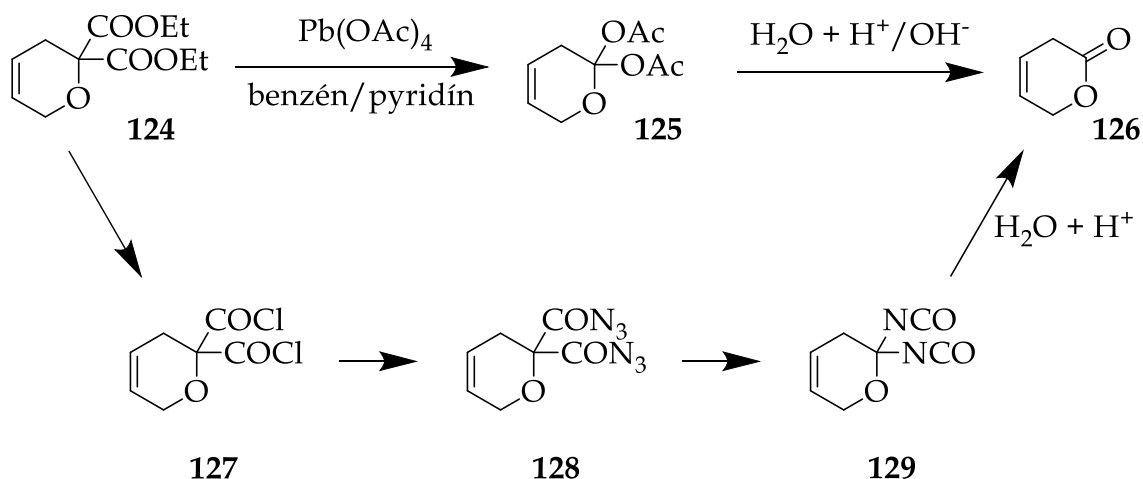


Schéma 30 Cesty prípravy ketónu z diesteru

2. Lehmler et al.<sup>49</sup> skúmali reakcie indatriónu **130** (pripraveného in situ z ninhydrínu) a aloxanu (diénofilu) s derivátmi butadiénov **131**. Ako rozpúšťadlo pre reakciu s indatriónom bol použitý toluén. Čo je zaujímavé na tejto reakcii je produkcia spiro derivátu HDAr **132**. Výťažky týchto reakcií boli od 75-81 %. (Schéma 31)

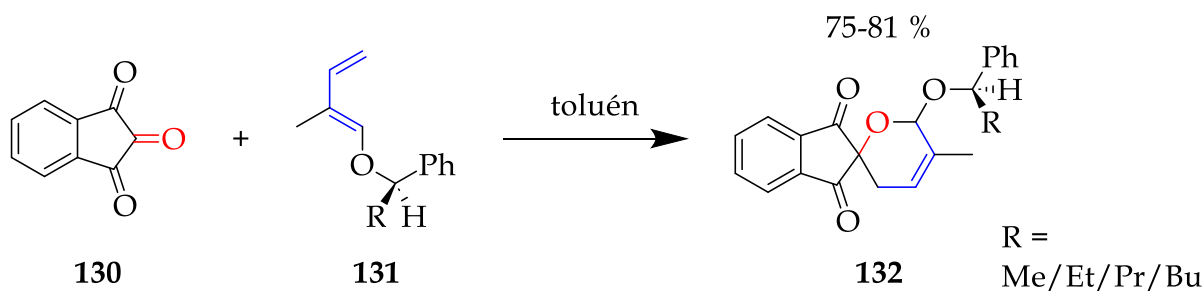


Schéma 31 Hetero-Diels-Alderova reakcia s indatriónom

3. Jung et al.<sup>50</sup> skúmali totálnu syntézu ( $\pm$ )- $\delta$ -koniceínu [( $\pm$ )-indolizidínu] **135** pre tvorbu biologicky aktívnych indolizidínových alkaloidov. Z derivátu azabutadiénu **133** dokázali pripraviť intramolekulárnou HDAr derivát indolizínonu **134**. Reakcia trvala 28 hodín s výťažkom 46 %. Podrobením produktu hydrogenáciou s katalyzátorom a následnou redukciou lítiumhliníkovým hydridom pripravili ( $\pm$ )- $\delta$ -koniceín **135**. (Schéma 32)

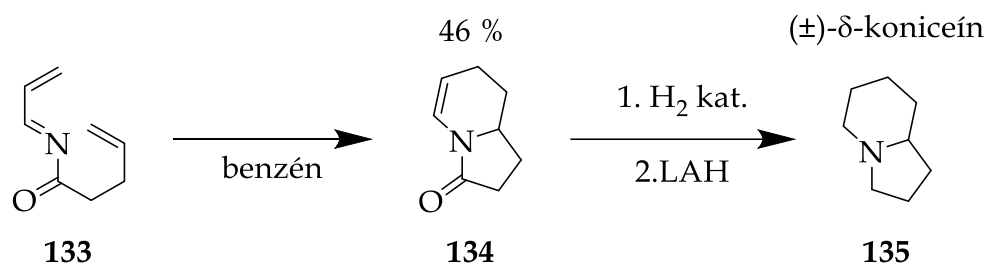


Schéma 32 Intramolekulárna hetero-Diels-Alderova reakcia pri príprave (±)-δ-koniceínu

4. Avalos et al.<sup>51</sup> úspešne vykonali bezkatalitickú tandémovú [4 + 2]/[3 + 2] cykloadíciu. Reaktant **136** bol rozpustený v etanole a po pridaní etylvyniléteru **137** bola reakcia ponechaná pri izbovej teplote reagovať 7 dní. Bol pripravený izoxazooloxazínový derivát **139**. Tranzientný nitronát **138** nebolo však možné z reakcie vyextrahovať. Výťažok reakcie predstavoval jeden diastereomér s 89 %. (Schéma 33)

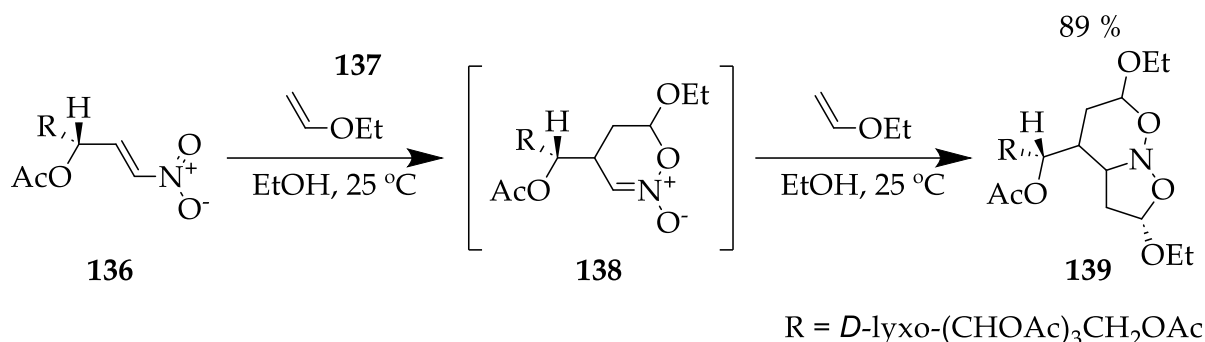


Schéma 33 Hetero-Diels-Alderova reakcia pri príprave izoxazooloxazínového derivátu

5. Deguin et al.<sup>52</sup> demonštrovali, že oxid siričitý **141**, známe chelotropné činidlo, dokáže pri  $-60\text{ }^\circ\text{C}$  reagovať s butadiénovým derivátom a vytvárať sultín (cyklický ester kyseliny sulfínovej) **142**. Pre úspešnú reakciu bolo potrebné pridať kyselinu triflóroctovú alebo éterát fluoridu bóritého (ako Lewisovu kyselinu). Reakcia prebehla za 6 hodín. Pri  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  táto reakcia prechádzala do chelotropnej reakcie (typ pericyklickej reakcie, pri ktorej konjugovaná molekula vytvára z koncových atómov dve jednoduché väzby na jeden atóm inej molekuly za vzniku cyklického aduktu.) a vytvárala sulfolén **143**. Reakcie neobsahovali informácie o výťažkoch. (Schéma 34)

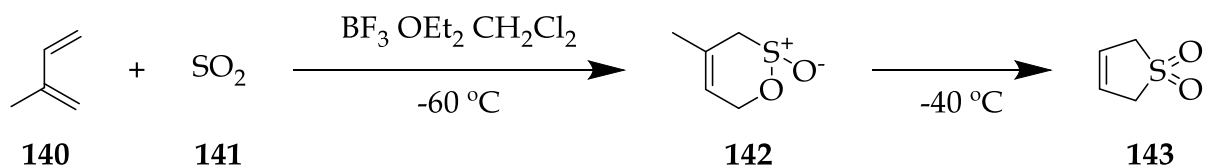


Schéma 34 Hetero-Diels-Alderova reakcia s oxidom siričitým

6. Segi et al.<sup>53</sup> použili selén ako heteroatóm v HDAr. Využili pritom RDAr pre konverziu selénoaldehyd-antracénového cykloaduktu **144** pre generovanie selénoaldehydu **145** in situ. Vlastná reakcia prebiehala v toluéne s **146** ako diénom

po dobu 4 hodín. Vznikla molekula **147**. Výťažok reakcie predstavoval 82 %. Zaujímavosťou tejto reakcie je, že je stereoselektívna s produkciou jedného diastereoméru (*endo* produktu) pravdepodobne spôsobené stericným bránením fenylovým zbytkom. (Schéma 35)

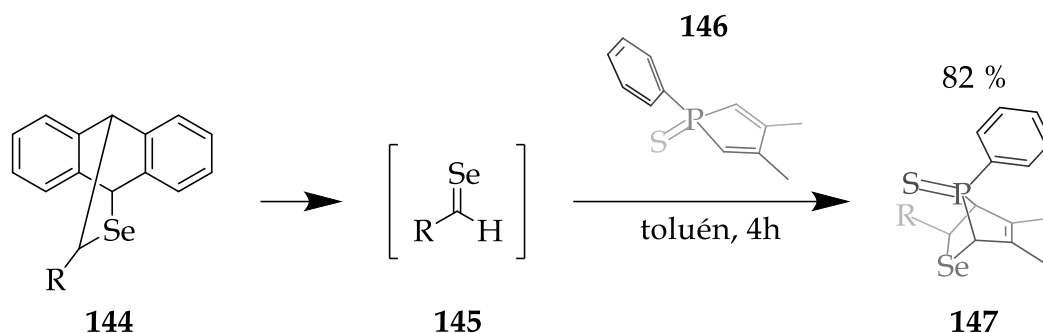


Schéma 35 Hetero-Diels-Alderova reakcia s použitím selénu

## 2.2.8. Možnosti ovplyvnenia DAR

Existuje mnoho metód ako zvýšiť rýchlosť, výnosnosť, stereoselektivitu alebo/a regioselektivitu DAR alebo dokonca doceliť DAR reakcie, ktoré za normálnych bežných podmienok neprebiehajú.

K týmto metódam patrí DAR za zvýšeného tlaku, ktorý tak mení rovnovážnu konštantu reakcie a posúva rovnováhu zo strany 2 molekúl reaktantov na stranu jednej molekuly produktov.<sup>54</sup> Napríklad reakcia acetonitrilu **148** s izoprénom **140** za produkcie produktu **149** bola urýchlená až 1650x zvýšením tlaku z 1 bar na 10 kbar.<sup>55</sup> (Schéma 36)

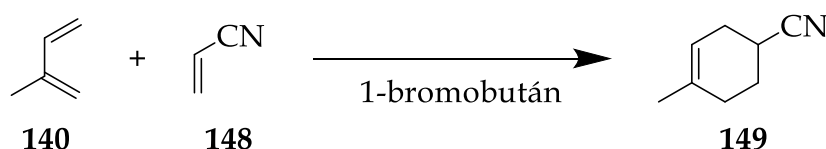
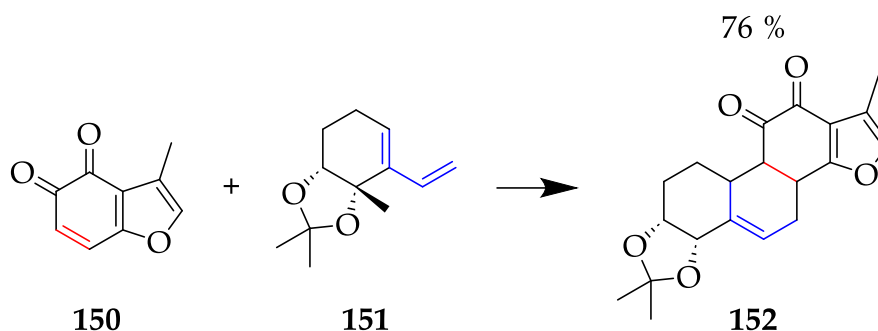


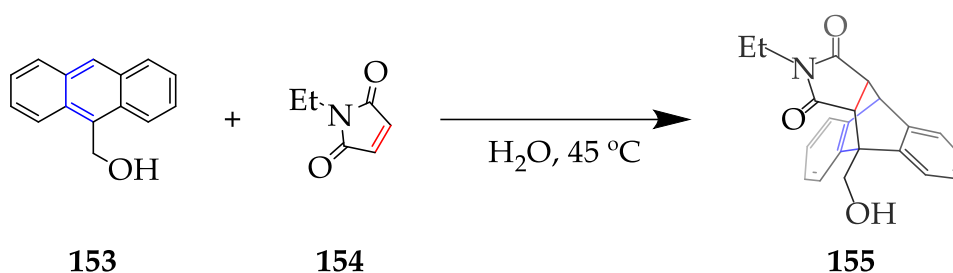
Schéma 36 Reakcia acetonitrilu s izoprénom za zvýšeného tlaku

Ďalšou metódou je použitie ultrazvuku, kde zmenou tlakov, teploty a diferenciálov elektrostatičného potenciálu a iných faktorov bola docielená akcelerácia DAR.<sup>56</sup> Príkladom môže byť príprava tetracyklického produktu **152**, ktorá pri použití ultrazvuku bez rozpúšťadla priniesla až 76 % výťažok v porovnaní s 15 % výťažkom užitím benzénu ako rozpúšťadla bez ultrazvuku. Cykloadície sa najlepšie vykonávali bez prítomnosti rozpúšťadla, použitie rozpúšťadla znižovalo výťažok reakcií, aj napriek tomu však bolo vidieť efekt ultrazvuku.<sup>57</sup> (Schéma 37)



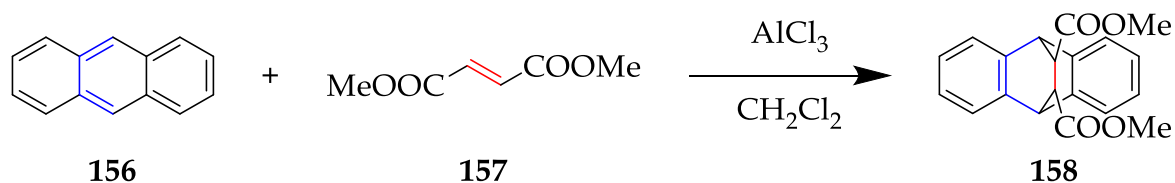
*Schéma 37 Diels-Alderova reakcia za použitia ultrazvuku*

Taktiež bol dokázaný nemalý efekt rozpúšťadla na DAR. Vo všeobecnosti široká škála rozpúšťadiel má len minimálny efekt na DAR, avšak použitie vody demonštrovalo až 200násobné zrýchlenie tvorby produktu **155** DAR na báze solvofobických a hydrofobických reakcií v reakcii *N*-etylmaleínimidu **154** s 9-(hydroxymetyl)naftalénom **153** než za použitia acetonitrilu ako rozpúšťadla.<sup>56</sup> (Schéma 38)



*Schéma 38 Diels-Alderova reakcia za použitia vody*

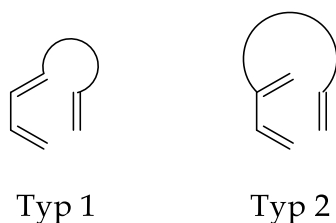
Čo sa týka Lewisových kyselín, bolo teoretizované, že ovplyvňujú DAR na báze tvorenia komplexov s diénofilmí.<sup>56</sup> Podľa teórie hraničných molekulárnych orbitálov mali znižovať energiu LUMO orbitálu na diénofile. Avšak najnovšie poznatky<sup>58</sup> menia pohľad na mechanizmus katalýzy Lewisovými kyselinami. Tie ukazujú na zníženie Pauliho repulzných síl za hlavný dôvod akcelerácie Lewisovými kyselinami katalyzovaných DAR. Čo je však dôležité je, že Lewisové kyseliny nielen že všeobecne urýchľujú DAR, ale dokážu mať efekt na stereoselektivitu a regioselektivitu.<sup>56</sup> Príkladom môže byť reakcia antracénu **156** s dimetylfumarátom **157**. Pri reakcii ekvimolárnych množstiev reaktantov a chloridu hlinitého, reakcia prebehla za 2 hodiny za tvorby diesteru **158**, pri zdvojnásobení Lewisovej kyseliny bola reakcia hotová za menej ako 5 minút. Reakcia bez pridania chloridu hlinitého za použitia vriaceho dioxánu trvá 2-3 dni.<sup>59</sup> (Schéma 39)



*Schéma 39 Diels-Alderova reakcia za použitia Lewisovej kyseliny*

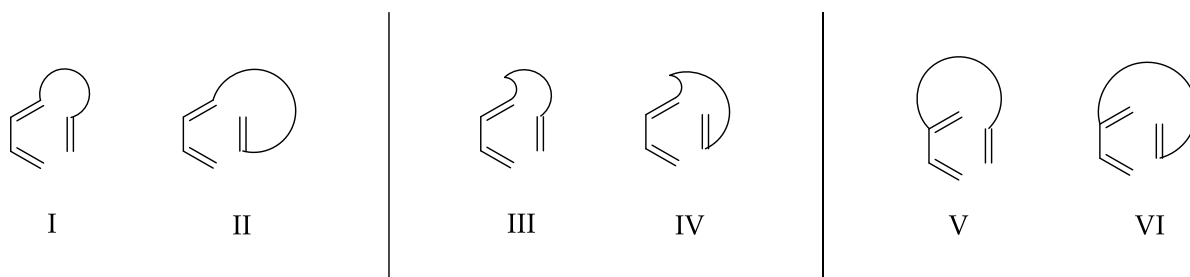
## 2.2.9. Intramolekulárna Diels-Alderova reakcia

IMDAr je DAr pri ktorej je dién a diénofil časťou jednej molekuly. Dá sa povedať, že existujú dva typy tejto reakcie.<sup>60</sup> Typ 1 IMDAr je typ, kde diénofil je spojený s diénom uhlíkovým reťazcom na pozícii 1. Typ 2 zasa na pozícii číslo 2. (Obrázok 8)



Obrázok 8 Dva typy intramolekulárnej Diels-Alderovej reakcie

Taktiež existujú takzvané módy, ktoré rozdeľujú IMDAr nie len podľa typu 1/2, ale aj podľa toho, o akú konformáciu (*E* alebo *Z*) ide a zároveň, z ktorej strany reaguje dién.<sup>61</sup> (Obrázok 9)



Obrázok 9 Módy intramolekulárnej Diels-Alderovej reakcie

Na obrázku sú módy I až IV typom 1 IMDAr. Rozdiel medzi nimi je, že v módoch I a II sú použité (*E*)-diény, v módoch III a IV sú použité (*Z*)-diény. Módy V a VI sú typom 2 IMDAr. Módy I a III bývajú v reakciách preferované voči módom II a IV kvôli sterickým efektom. Módy II a IV však dokážu byť v reakciách využité ak je spojovací reťazec dostatočne dlhý a dovolí ohnúť molekulu do správneho zoskupenia.<sup>62</sup> Výhodná vlastnosť IMDAr je, že regioselektivita takýchto reakcií môže byť ovplyvnená nie len atómovými orbitálmi, ako je to u normálnej DAr, ale aj spojovacím reťazcom, ktorý môže zabezpečiť reagovanie dvojitej väzby z opačnej strany.<sup>62</sup> Taktiež vie IMDAr zabezpečiť tvorbu majoritného *exo* produktu správnou konformáciou reťazca.<sup>62</sup> V takýchto reakciách môže byť spojovací reťazec tvorený uhlíkovým reťazcom, ktorý je súčasťou žiadaného produktu alebo môže byť použitá funkčná skupina alebo skupiny na vytvorenie správnej konformácie pre priebeh reakcie a následne z produktu odstránená. Podľa literatúry<sup>62</sup> sa tieto spojky alebo mostíky rozdeľujú na:

- A. permanentné (nachádzajú sa v konečnom produkte)
- B. permanentné, ale v konečnom produkte zmenené/premenené
- C. funkcia chrániacej skupiny (dočasne sa nachádzajúce v reakcii, následne odstránené)
- D. dočasné, vytvorené in situ, súčasťou prechodného stavu, nenachádzajúce sa v produkte po ukončení reakcie

Jedna z nájdených a vyskúšaných možností využitia chrániacich skupín bolo využitie kremičitých mostíkov pre účely DAr - silylétherov.<sup>63</sup> Boli využité 3atómové mostíky vo forme reakcie s vinyldimetyldi-*tert*-butylchlorosilanom **160** a alkoholu **159** za vzniku *exo* majoritného produktu **162** v pomere 1:4 *endo:exo* a celkovým výťažkom okolo 70 % pravdepodobne vplyvom objemných *tert*-butylových zbytkov.<sup>64</sup> (Schéma 40)

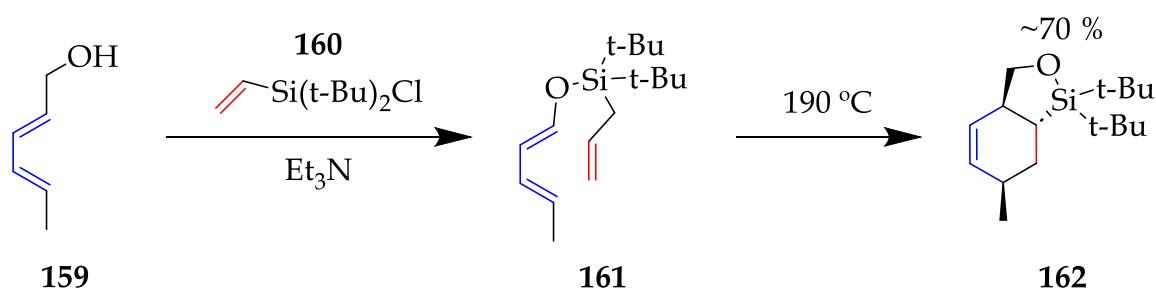


Schéma 40 Intramolekulárna Diels-Alderova reakcia za využitia 3atómových mostíkov

Následne boli využité 4atómové mostíky za využitia dvoch éterických skupín, taktiež di-*tert*-butyl derivátu **163** a diénu **164**. Vznikol *exo* produkt **166** v pomere *endo:exo* 1:99. Celkový výťažok bol 90 %.<sup>65</sup> (Schéma 41)

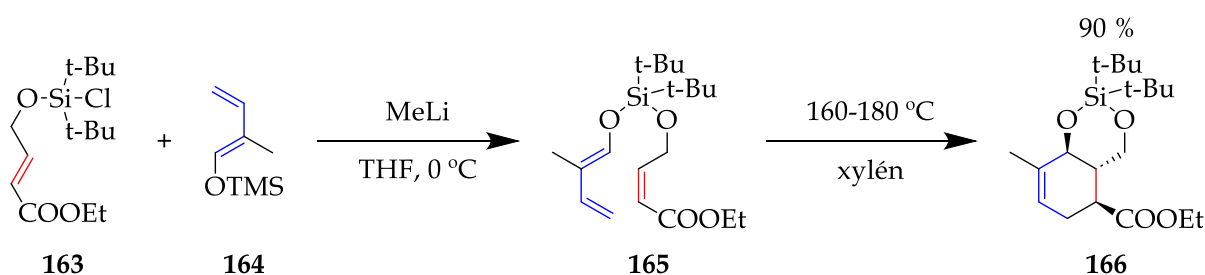


Schéma 41 Intramolekulárna Diels-Alderova reakcia za využitia 4atómových mostíkov

Taktiež boli skúšané 5-atómové mostíky, kde silylacetal **167** reagoval za tvorby bicyckického produktu **168** s 98 % výťažnosťou.<sup>63</sup> (Schéma 42)



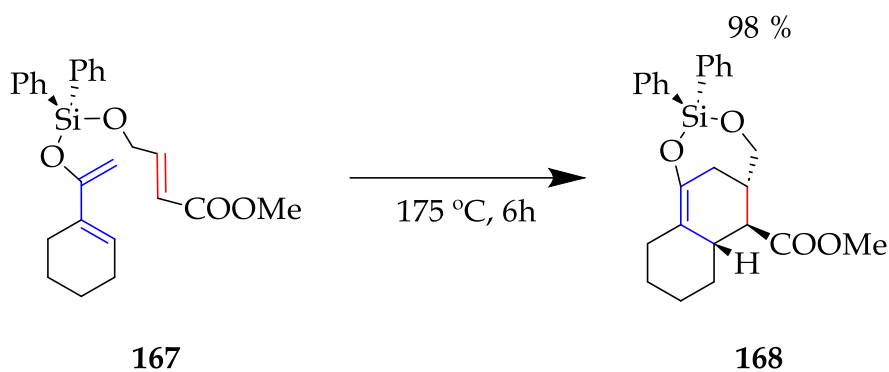


Schéma 42 Intramolekulárna Diels-Alderova reakcia za využitia 5atómových mostíkov

Takéto produkty sa dajú potom premeniť napríklad s využitím tetra-*N*-butylamónium fluoridu, fluoridu draselného a peroxidu vodíka na dialkohol.

### 2.2.10. Použitie Diels-Alderovej reakcie v syntéze liečiv

DAR je všestranná reakcia, a preto je prirodzené, že našla svoje uplatnenie v syntéze liečiv.

Biperidén **171** je antagonistu acetylcholínu a používa sa na liečbu Parkinsonovej nemoci. Na jeho syntézu bol využitý cyklopentadién **92** a chlórétén **169** pri tvorbe bicyklu **170** potrebného pre konečnú molekulu biperidénu.<sup>66</sup> (Schéma 43)

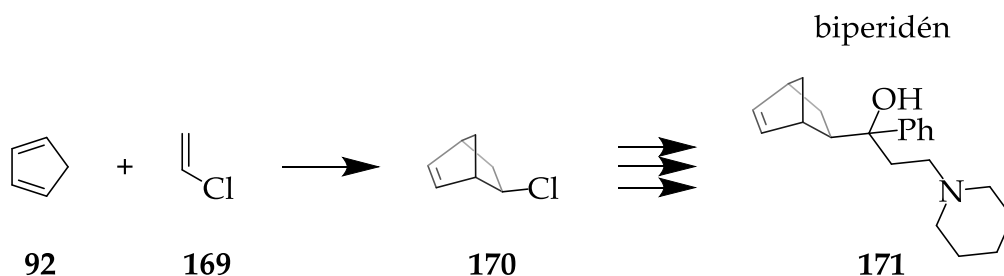
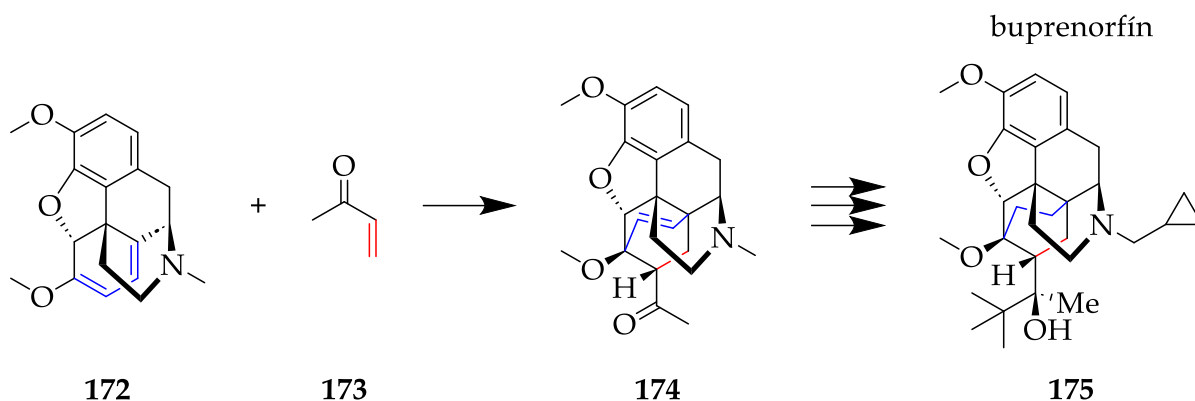


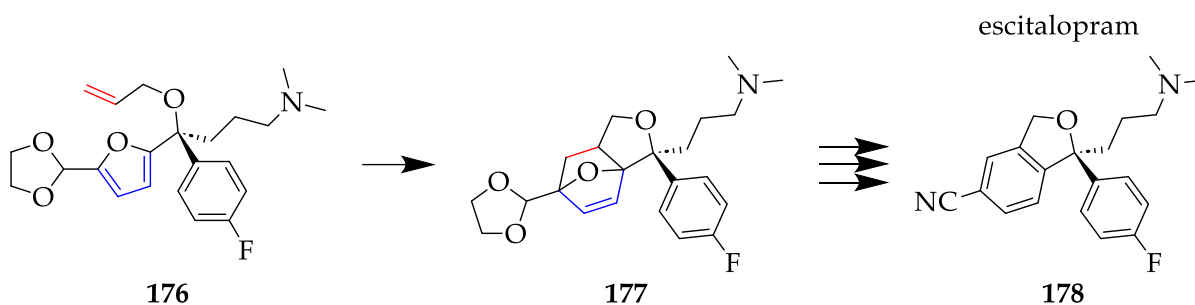
Schéma 43 Využitie Diels-Alderovej reakcie pri príprave biperidénu

Buprenorfín **175** je opioid, čiastočný agonista/antagonista, ktorý sa viaže na  $\mu$  a  $\kappa$  opioidné receptory v mozgu. Používa sa na liečenie bolesti a taktiež v terapii závislosti od opioidov. Je syntetizovaný z tebaínu **172**, reakciou s metylvinylketónom **173**. Bohužiaľ nebol presne určený podiel izomérov alebo vedľajších produktov vznikajúcich v tomto procese, uvádza sa, že výsledný produkt po kryštalizácii dosiahol dostatočnú kvalitu na pokračovanie v ďalších krokoch syntézy.<sup>67</sup> (Schéma 44)



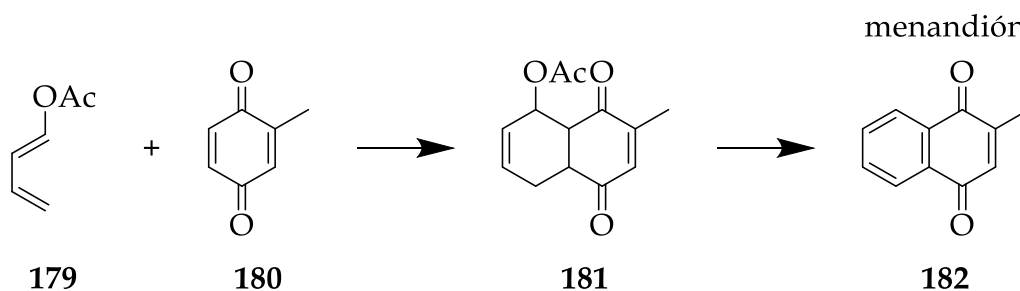
*Schéma 44 Využitie Diels-Alderovej reakcie pri príprave buprenorfínu*

Escitalopram **178** je antidepresívum, selektívny inhibítor spätného vychytávania sérotonínu (SSRI). Používa sa pri liečbe depresií a úzkostlivých stavov. Je pripravovaný IMDAr z reaktantu **176** a medziproduktu **177**.<sup>68</sup> (Schéma 45)



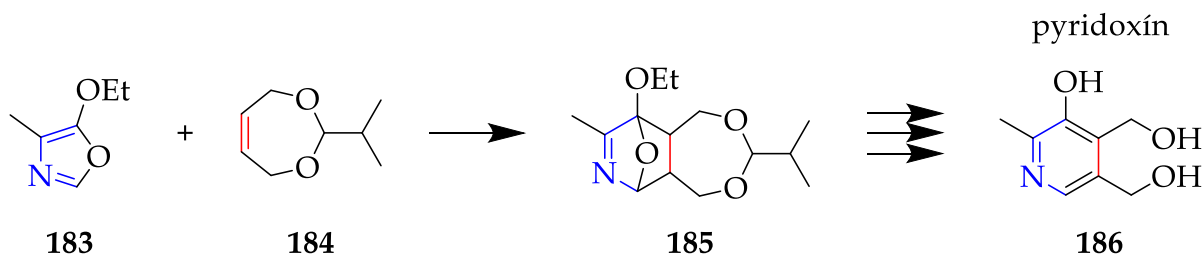
*Schéma 45 Využitie Diels-Alderovej reakcie pri príprave escitalopramu*

Menadión **182** je vitamín K<sub>3</sub>. Skupina vitamínov K je rozpustná v tukoch a dôležitá pre hemostázu. Pri jeho príprave sa vychádza z acetátom substituovaného butadiénu **179** a 1,4-benzochinónu **180**.<sup>69</sup> (Schéma 46)



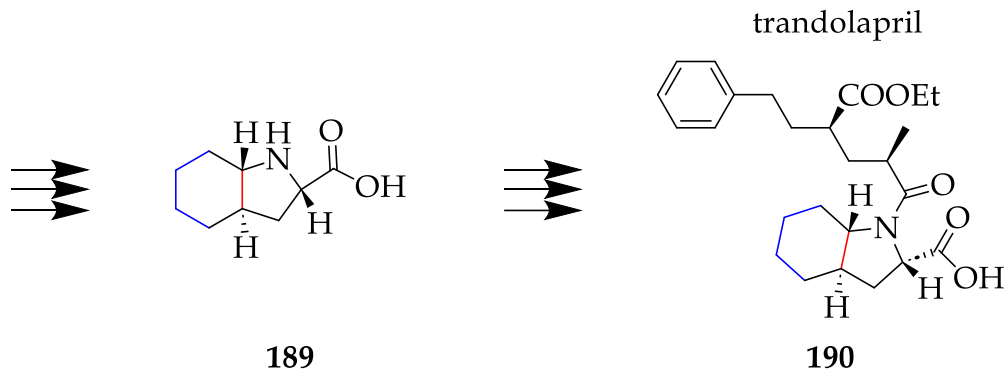
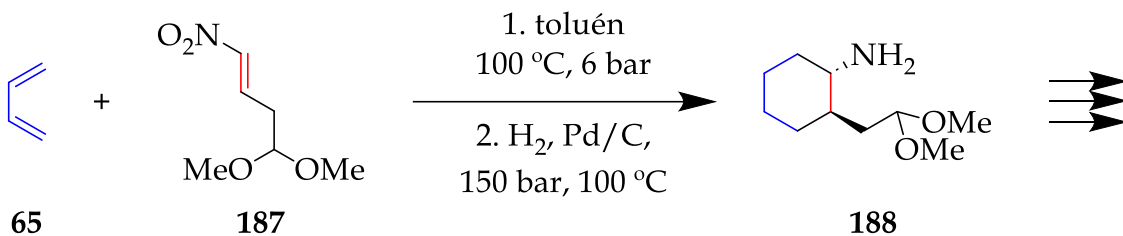
*Schéma 46 Využitie Diels-Alderovej reakcie pri príprave menandiónu*

Pyridoxín **186** je vitamín B<sub>6</sub>, je to vitamín rozpustný vo vode. Zúčastňuje sa na enzymatických reakciách vo forme koenzýmu pyridoxal-5-fosfátu a pyridoxamín-5-fosfátu. DAR bola použitá pre tvorbu tricyklického medziproduktu **185** zo substituovaného oxazolu **183** a cyklického acetálu **184**.<sup>70</sup> (Schéma 47)



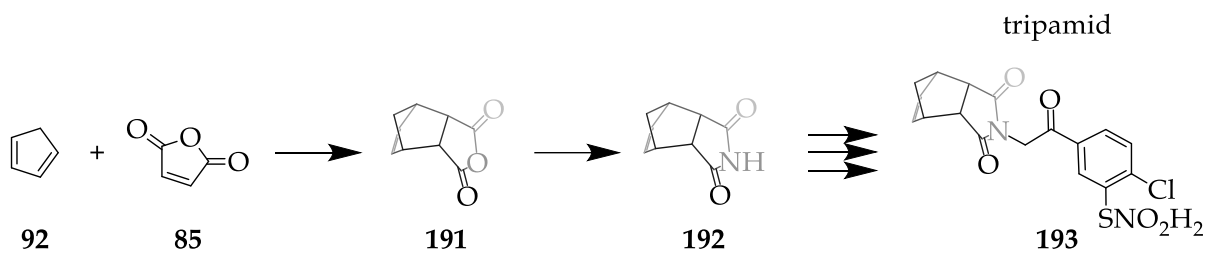
*Schéma 47 Využitie Diels-Alderovej reakcie pri príprave pyridoxínu*

Trandolapril **190** je proliečivo, ktoré patrí do skupiny antihypertenzív, presnejšie do skupiny inhibítov angiotenzín konvertujúceho enzýmu. DAr butadiénu **65** s dimetoxynitrobuténom **187** a následnou hydrogenáciou bol pripravený základ skeletu **188** pre toto liečivo, z ktorého následnými reakciami bolo pripravené liečivo.<sup>71</sup> (Schéma 48)



*Schéma 48 Využitie Diels-Alderovej reakcie pri príprave trandolaprilu*

Tripamid **193** je diuretikum sulfónamidového typu, ktorý inhibuje Na-K-Cl kotransportér. Reakciou cyklopentadiénu **92** s maleínanhydridom **85** sú pripravené medziprodukty **191** a **192**. Následnými reakciami je pripravené samotné liečivo.<sup>72</sup> (Schéma 49)



*Schéma 49 Využitie Diels-Alderovej reakcie pri príprave tripamidu*

DAr sa taktiež používa pri príprave prostaglandínov, vareniklínu, abakaviru, tikagreloru, oseltamiviru, tandospironu a iných liečiv,<sup>73</sup> čím sa stala veľmi dôležitou reakciou pre potreby farmaceutického priemyslu.

### 3. Cieľ práce

Naša pracovná skupina sa venuje katalytickým reakciám s prechodnými kovmi ako paládium a zlato zamerané primárne na cyklizácie enýnov, aktivácie uhlík-vodík väzby a iných couplingových procesov. Zámerom tejto práce bolo pokračovanie v tomto výskume, a to s tromi čiastkovými cieľmi mojej diplomovej práce:

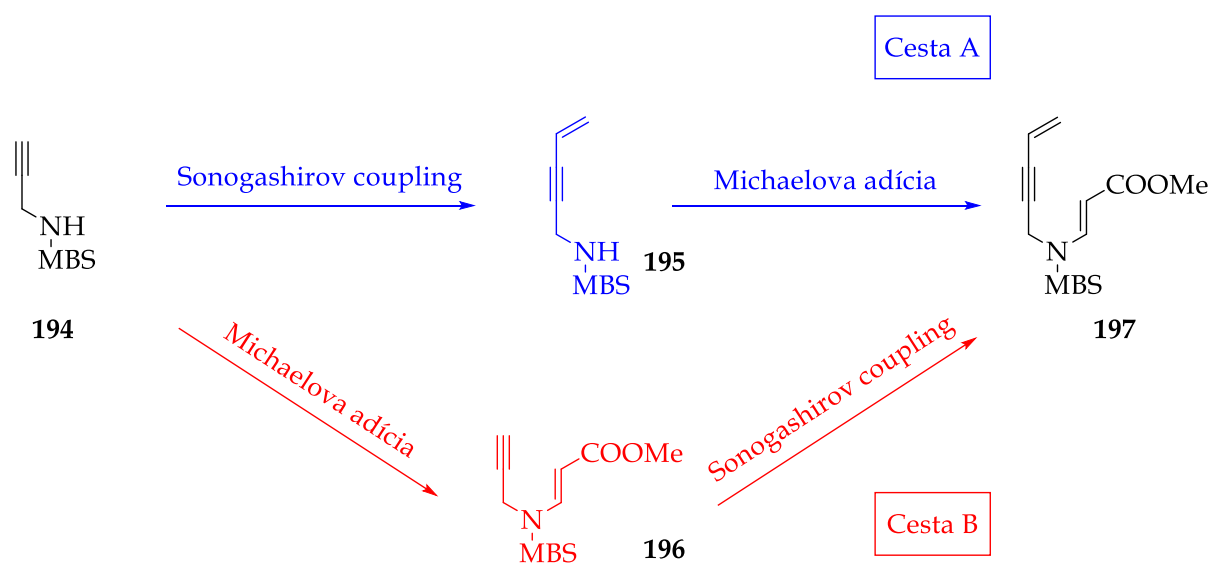
- A. Príprava východiskovej látky pre cyklizáciu zlatom
- B. Zlatom katalyzovaná cyklizácia
- C. Diels-Alderove reakcie na cyklizačnom produkte

#### 3.1. Príprava východiskovej látky pre cyklizáciu zlatom

Cieľom tohto bodu je vyskúšanie dvoch ciest možnej prípravy vinyl substituovaného enýnu **197** ako východiskovej látky pre cyklizáciu a následné porovnanie oboch vyskúšaných prístupov.

Propargylamín **194** môže vstupovať do cesty A - Sonogashirovho couplingu reakciou s vinylbromidom **212** a následne do Michaelovej adície s metylpropiolátom **213**.

Cesta B je reakčne zhodná s cestou A avšak reakcie sú v opačnom poradí - cesta začína Michaelovou adíciou **194** na metylpropiolát a pokračuje substituovaním trojitej väzby Sonogashirovým couplingom. (Schéma 50)



### 3.2. Zlatom katalyzovaná cyklizácia

Po úspešnej príprave východiskového enýnu pre cyklizáciu **197** bude pozornosť obrátená na prípravu cyklizačného produktu **198** z východiskového enýnu **197** za pomoci  $\text{Au}^{\text{I}}$  katalyzátora a zisteniu výťažku reakcie. (Schéma 51) Oproti popísanej metodológii cyklizácie v dizertačnej práci Matouša<sup>74</sup>, ktorá je založená na použití katalyzátora  $\text{Au}(\text{TFP})\text{Cl}$ , bude v tejto práci využitý komerčne dostupný  $\text{AuPPh}_3\text{Cl}$ .

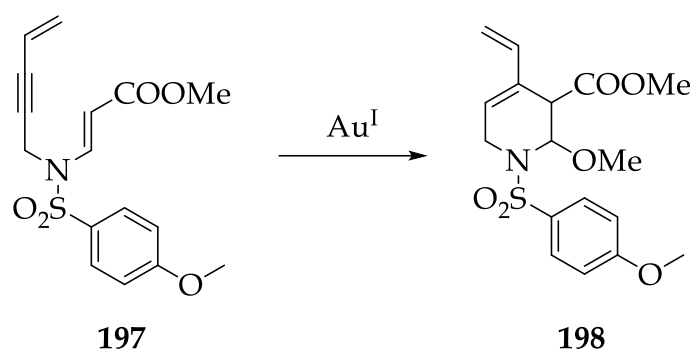


Schéma 51 Zlatom katalyzovaná príprava látky **198**

### 3.3. Diels-Alderove reakcie na cyklizačnom produkte

Tretím cieľom práce bude vyskúšanie rôznych Diels-Alderových reakcií na pripravenom tetrahydropyridíne **198**, zistenie výťažkov za účelom obohatenia chemickej knihovne o nové produkty a cenné informácie. Plánované je vyskúšať 7 rôznych diénofilov, vrátane napr. dietylketomalonátu, ktorý by mal podliehať hetero-Diels-Alderovej reakcii. (Schéma 52) Ako je vidieť na schéme, pomocou tejto metódy by malo byť možné pripraviť štruktúrne komplexné deriváty isochinolínu, skeletu významného pre farmaceutický priemysel.

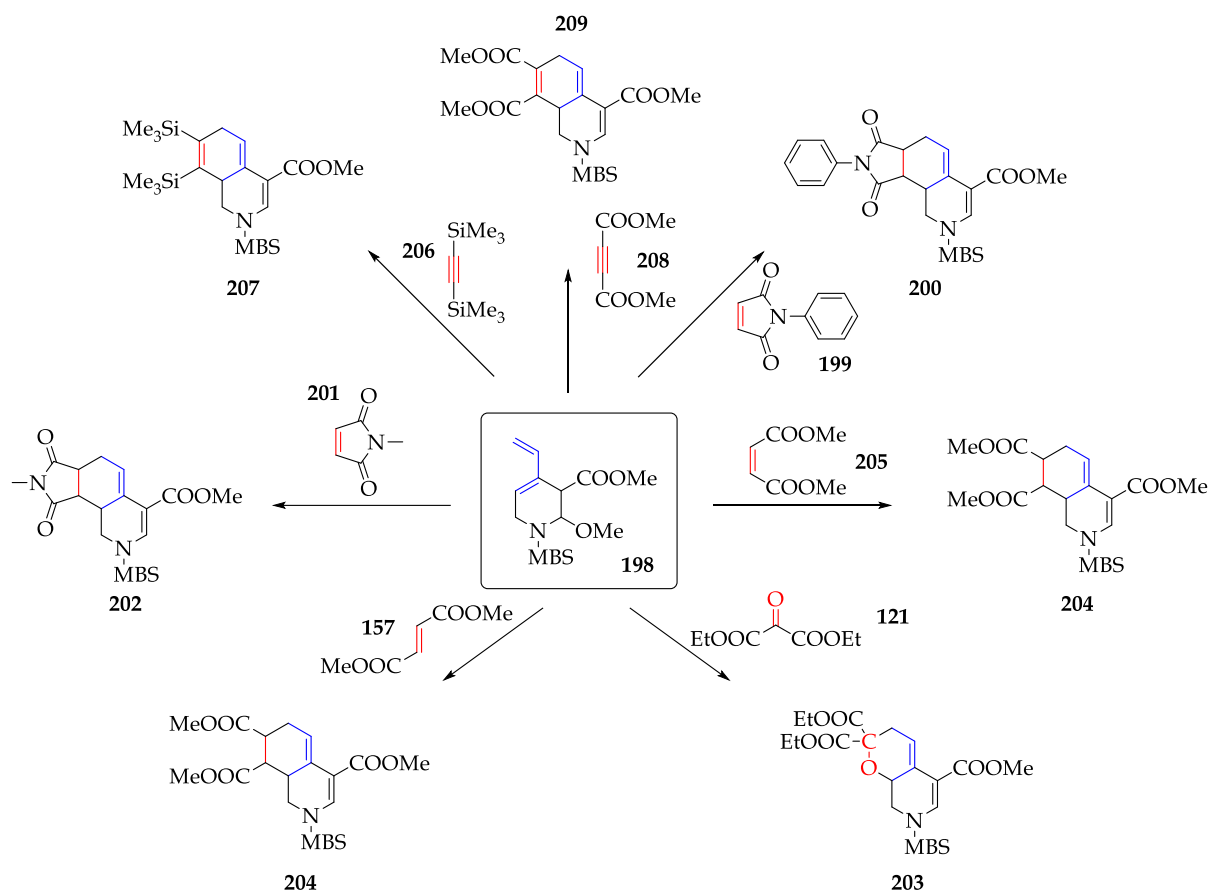


Schéma 52 Diels-Alderove reakcie na látke **198**

## 4. Výsledky s komentárom

Postup prípravy východiskovej látky pre cyklizačnú reakciu cesty B ako aj samotná cyklizačná reakcia vychádza z predchádzajúcej metodológie popísanej našou pracovnou skupinou.<sup>74,75</sup> Celá syntéza tetrahydropyridínu **198** sa skladá zo štyroch reakcií začínajúc s nukleofilnou substitúciou na propargylamíne **210**. Zmyslom tejto reakcie bolo ochránenie amino skupiny. Pokračujúc sekvenciou Sonogashirovho couplingu a Michaelovej adície (cesta A) alebo v obrátenom poradí (cesta B) je možné získať vinylsubstituovaný enýn **197**. Posledným krokom je zlatom katalyzovaná cyklizácia tvoriaca substituovaný tetrahydropyridín **198**. (Schéma 53)

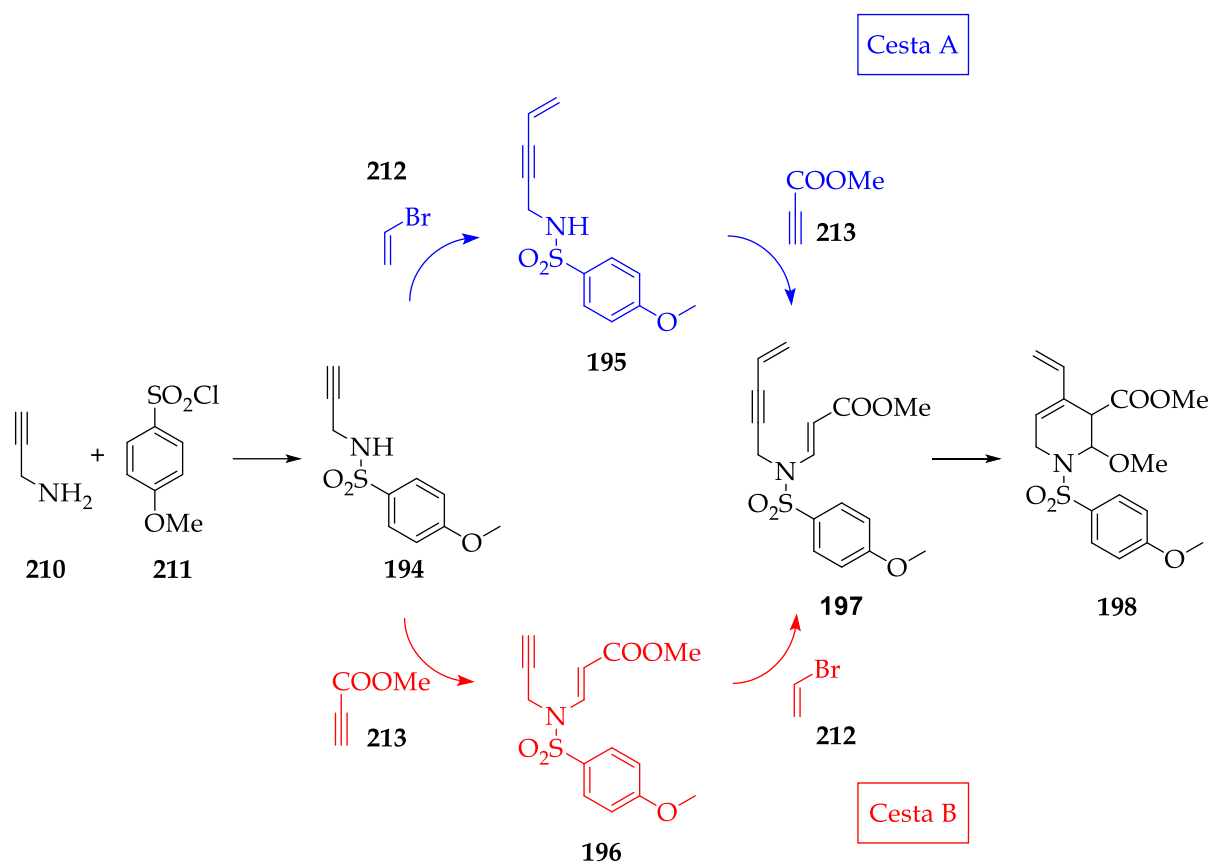


Schéma 53 Detailnejšia cesta prípravy **197**



## 4.1. Príprava chráneného propargylamínu

Prvým krokom k syntéze východiskovej látky pre zlatom katalyzovanú cyklizáciu bola príprava ochráneného propargylamínu **194**. Ako chrániaca skupina bola vybratá metoxybenzénsulfónová skupina, ktorá podľa doterajších výsledkov našej skupiny sa osvedčila ako výborná chrániaca skupina pre tento typ reakcií<sup>76-78</sup>. Ako rozpúšťadlo bol použitý dichlórmetán. Celá reakcia prebehla za 3 hodiny. Výsledkom bol produkt s 92 % výťažkom. Tvorbu produktu nám potvrdilo <sup>1</sup>H NMR spektrum látky s novým signálom sulfonamidového protónu  $\delta$  4.73 (bs, 1H). (Schéma 54)

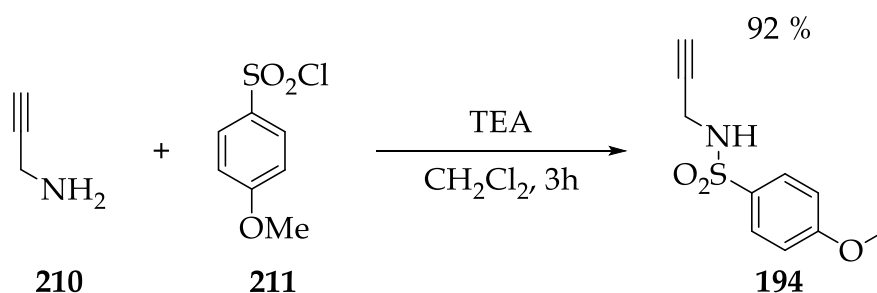


Schéma 54 Reakcia prípravy chráneného propargylamínu

## 4.2. Príprava východiskového enýnu cestou A

### 4.2.1. Sonogashirov coupling

Prvým krokom syntetickej cesty A je Sonogashirov coupling reakciou s vinylbromidom **212**, pri ktorej sa dvojitá väzba viaže na terminálnu trojitú väzbu **194** tvoriac novú uhlík-uhlík väzbu. Ako rozpúšťadlo bol použitý tetrahydrofurán. Celá reakcia prebehla cez noc. Výsledkom bol produkt **195** s výťažkom 37 %. <sup>1</sup>H NMR spektrum potvrdilo štruktúru zánikom signálu tripletu na trojitej väzbe  $\delta$  2.10 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1H) a vznikom nových signálov vodíkov charakteristických pre terminálnu dvojitú väzbu:  $\delta$  5.56 (ddt,  $J = 17.6$  Hz,  $J = 10.9$  Hz,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 5.43 (dd,  $J = 17.6$  Hz,  $J = 2.0$  Hz) a 5.40 (dd,  $J = 10.9$  Hz,  $J = 2.0$  Hz). (Schéma 55)

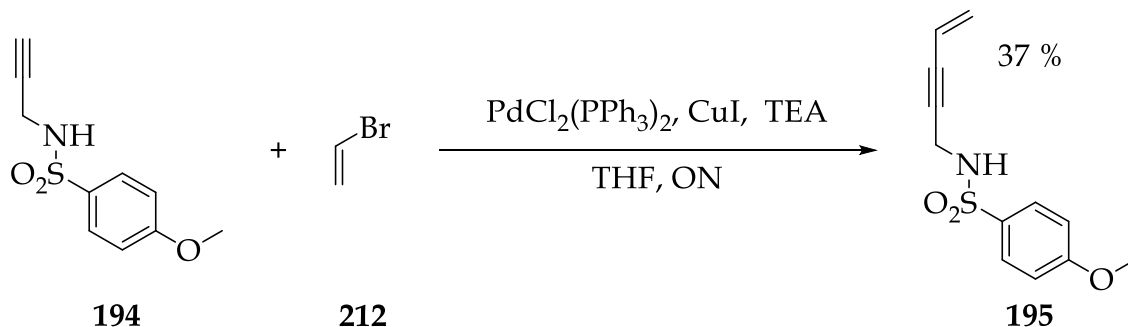


Schéma 55 Sonogashirov coupling na **194**

## 4.2.2. Michaelova adícia

Druhým krokom cesty A bola Michaelova adícia, reakcia s metylpropiolátom **213** za vzniku enýnu **197** pre cyklizačnú reakciu. Ako rozpúšťadlo bol použitý tetrahydrofurán. Celá reakcia prebehla za 5 hodín. V majoritnej forme vznikol *E*-izomér a ten bol následne použitý pre ďalšiu reakciu. Reakcia prebehla s výťažkom 88 %. Štruktúra produktu bola potvrdená <sup>1</sup>H NMR, presnejšie zánikom sulfonamidového vodíku  $\delta$  4.73 (bs, 1H) a tvorby nových signálov vodíkov na dvojitej väzbe  $\delta$  8.03 (d,  $J$  = 14.0 Hz, 1H),  $\delta$  5.29 (d,  $J$  = 14.0 Hz, 1H) a zároveň signálov vodíkov na metylestere  $\delta$  3.74 (s, 3H). (Schéma 56)

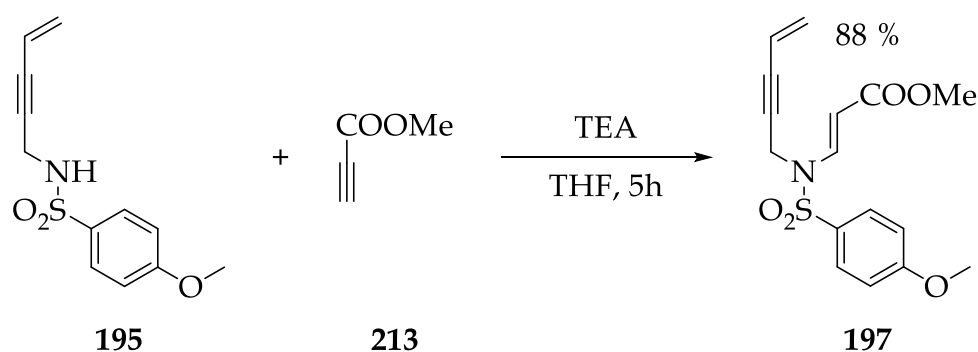


Schéma 56 Michaelova adícia na **195**

## 4.3. Príprava východiskového enýnu cestou B

### 4.3.1. Michaelova adícia

Prvým krokom syntetickej cesty B bola Michaelova adícia metylpropiolátu **213** na molekulu **194**. Ako rozpúšťadlo bol použitý dichlórmetán. Celá reakcia prebehla za 3 hodiny. V majoritnej forme vznikol *E*-izomér a ten bol následne použitý pre ďalšiu reakciu. Reakcia prebehla s výťažkom 72 %. Produkt **196** bol potvrdený <sup>1</sup>H NMR spektrom, a to zánikom sulfonamidového vodíku  $\delta$  4.73 (bs, 1H), tvorby nových signálov na dvojitej väzbe  $\delta$  8.03 (d,  $J$  = 14.0 Hz, 1H),  $\delta$  5.29 (d,  $J$  = 14.0 Hz, 1H) a zároveň signálov vodíkov na metylestere  $\delta$  3.74 (s, 3H). (Schéma 57)

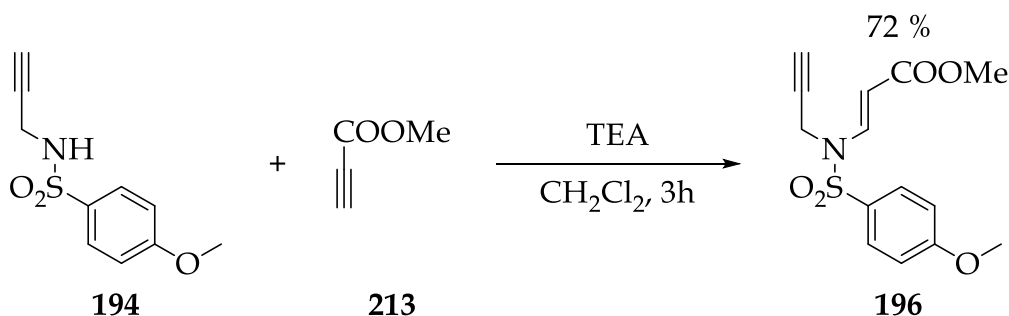


Schéma 57 Michaelova adícia na **194**

### 4.3.2. Sonogashirov coupling

Druhým krokom syntetickej cesty B bol Sonogashirov coupling enýnu **196**, reakciou s vinylbromidom **212**. Ako rozpúšťadlo bol použitý tetrahydrofurán. Celá reakcia prebehla cez noc. Výsledkom reakcie bol chcený substituovaný enýn **197** s 26 % výťažkom. (Schéma 58)

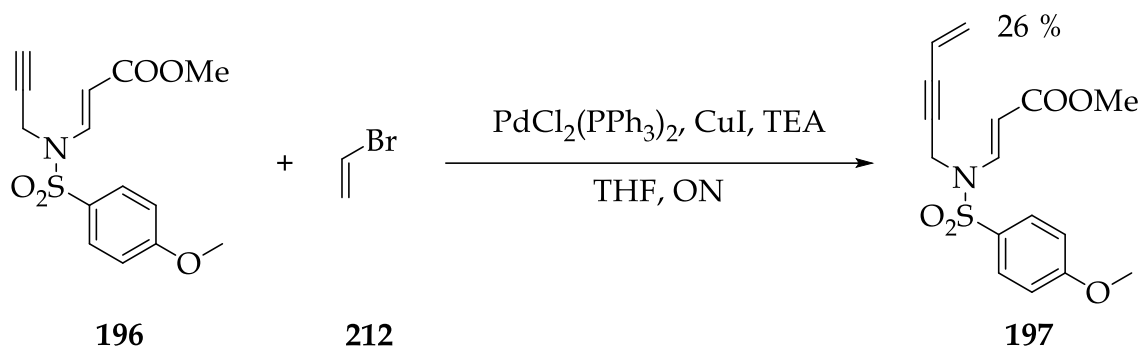


Schéma 58 Sonogashirov coupling na **196**

Porovnaním oboch vyskúšaných ciest bolo preukázané, že pre prípravu substituovaného enýnu **197** je vhodnejšie použiť cestu A (sekvencia Sonogashirov coupling - Michaelova adícia) s celkovým výťažkom 33 %. (Tabuľka 2)

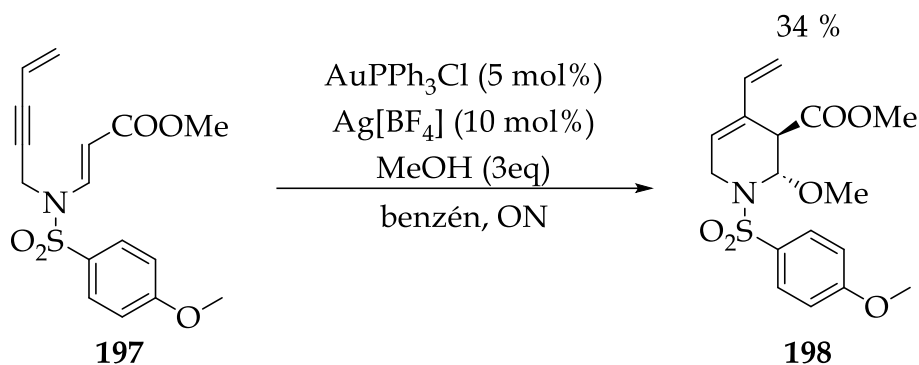
	Krok 1	Krok 2	Celkový výťažok
Cesta A	Sonogashira coupling 37 %	Michaelova adícia 88 %	33 %
Cesta B	Michaelova adícia 72 %	Sonogashira coupling 26 %	19 %

Tabuľka 2 Výsledky reakcií pre tvorbu **197**

### 4.4. Zlatom ( $\text{Au}^{\text{I}}$ ) katalyzovaná cyklizácia

Cyklizácia východiskového esteru **197** prebiehala podľa podmienok už skôr popísaných v našej pracovnej skupine s využitím zlatého katalyzátoru (5 mol%), strieborného kokatalyzátoru (10 mol%) a nukleofilu vo forme metanolu (3 eq), ako rozpúšťadlo bol použitý benzén, reakcia prebiehala za laboratórnej teploty cez noc. Oproti metodológii popísanej v dizertačnej práci Matouša<sup>74</sup> bol v tomto prípade ako  $\text{Au}(\text{I})$  katalyzátor použitý  $\text{PPh}_3\text{AuCl}$ . Vzhľadom k tomu, že sa jedná o komerčne dostupnú zlúčeninu (na rozdiel od skupinou používaného  $\text{TFPAuCl}$ , ktorú je nutné pripraviť). Výsledkom reakcie bol cyklický produkt **198** s výťažkom 34 %.

Produkt **198** vznikal ako jeden diastereomér (zmes oboch enantiomérov), čo bolo mimo iného preukázané prítomnosťou jednej sady signálov v  $^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  5.90 (t,  $J$  = 3.6 Hz, 1H) a 5.62 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), ktorá sa zhodovala so signálmi rovnakého tetrahydropyridínu pripraveného Matoušom<sup>74</sup>, ktorého štruktúra bola potvrdená röntgenštruktúrnou analýzou. (Schéma 59)



*Schéma 59 Zlatom katalyzovaná cyklizácia 197*

#### 4.4.1. Predpokladaný mechanizmus $\text{Au}^{\text{I}}$ katalyzovanej cyklizácie

Predpokladaný mechanizmus tejto cyklizácie je nasledujúci: zlatý katalyzátor vytvára koordinačnú väzbu na trojitú väzbu molekuly **197a** a spôsobuje tým vznik elektrofilu. Dvojitá väzba sa chová ako nukleofil a atakuje toto miesto za vzniku kladne nabitého cyklického produktu s imíniovým centrom **197b**. Ak sa v reakcii nenachádza nukleofil, tak sa táto molekula **197b** pomaly podrobuje protodeaurácii s vodíkom z  $\alpha$ -uhlíku. Ak je však prítomný nukleofil, reakcia pokračuje adíciou nukleofilu (ktorá je rýchlejšia ako protodeaurácia) a následnou protodeauráciou za využitia protónu z použitého nukleofilu (**197c**), tvoriac molekulu **198**.<sup>74</sup> (Schéma 60) Nutné je podotknúť, že v predošlom výskume<sup>74</sup> bolo preukázané, že cyklizácie enýnov s alkénylovou substitúciou prebieha len v prostredí externého nukleofilu.

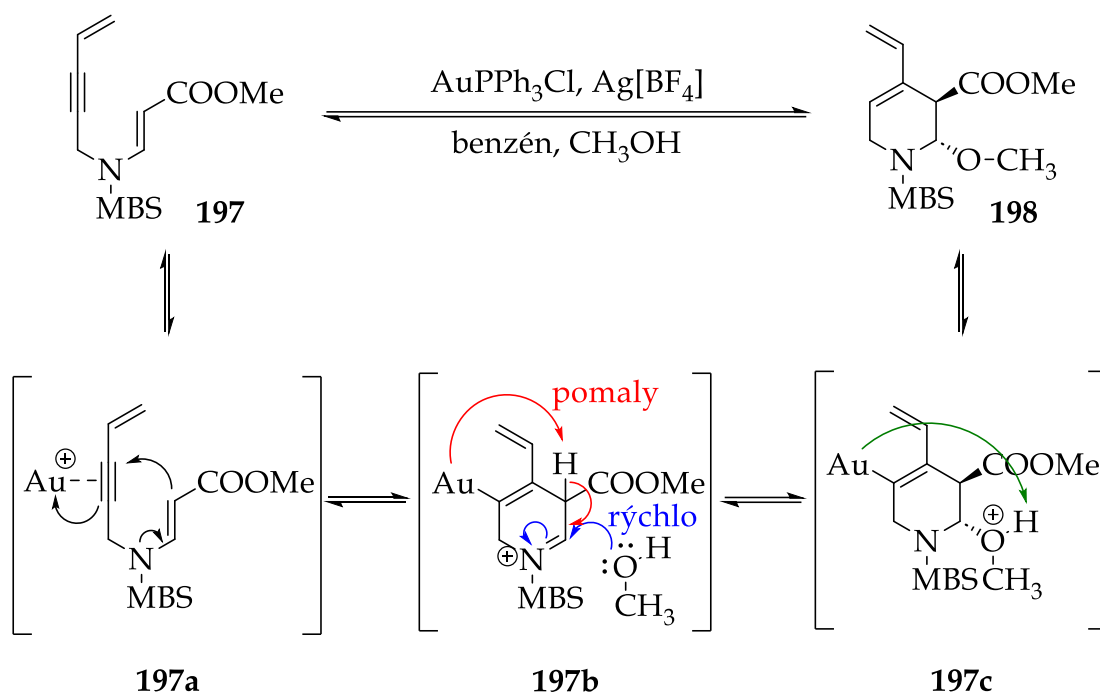


Schéma 60 Predpokladaný mechanizmus zlatom katalyzovanej cyklizácie

#### 4.5. Diels-Alderove reakcie na cyklizačnom produkte

Vzhľadom k prítomnosti diénového fragmentu v pripravenom tetrahydropyridíne **198** bola jeho reaktivita preskúmaná na Diels-Alderovej reakcii.

Tetrahydropyridín **198** reagoval s príslušným diénofilom (**208**, **199**, **201**, **121**, **157**, **205** alebo **206**) za podmienok nižšie uvedených. (Schéma 61 a Schéma 62) Okrem [4+2] cykloadície došlo vplyvom reakčných podmienok k eliminácii metoxyskupiny a vzniku novej dvojitej väzby.

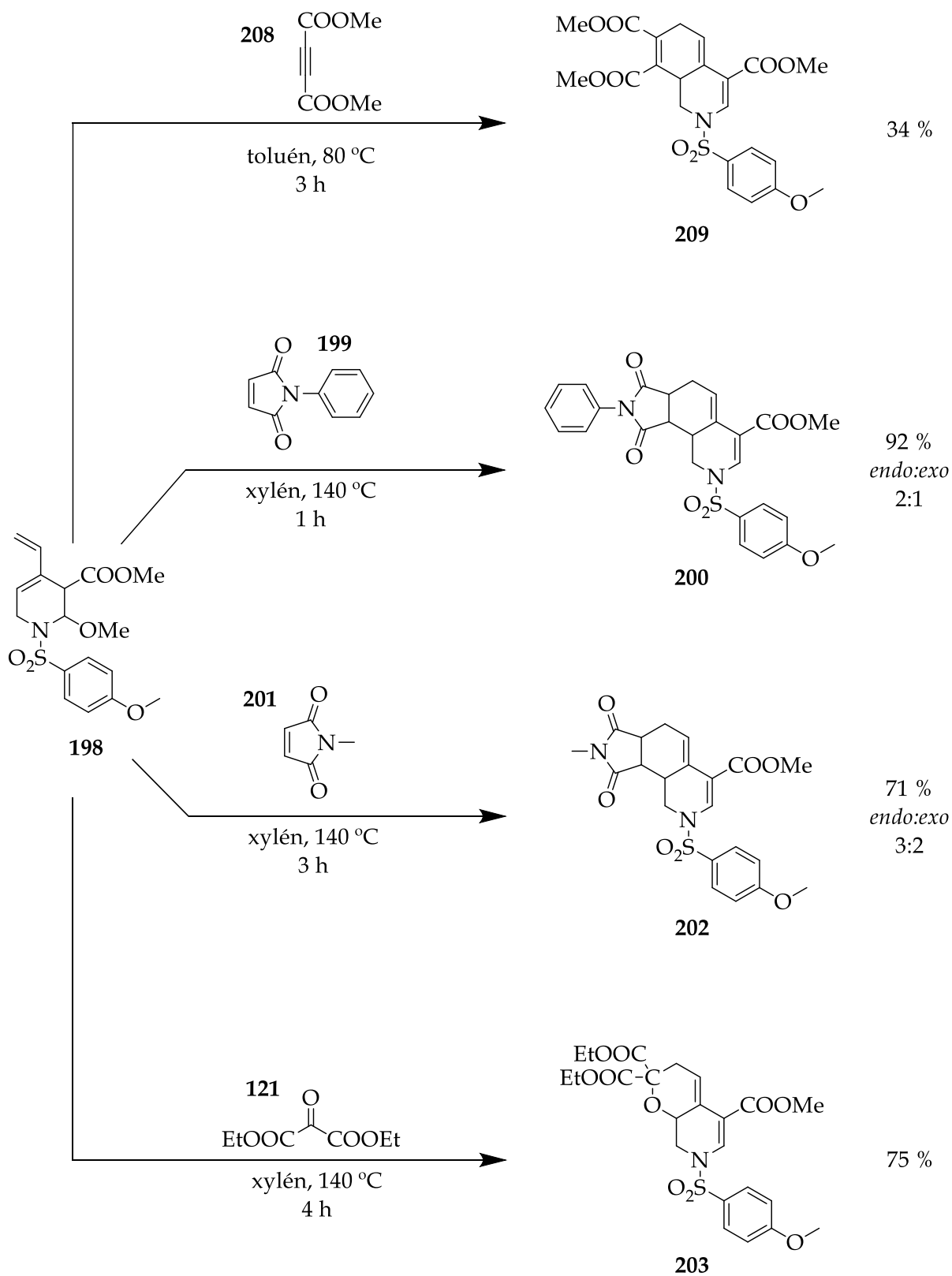


Schéma 61 Diels-Alderove reakcie časť 1.

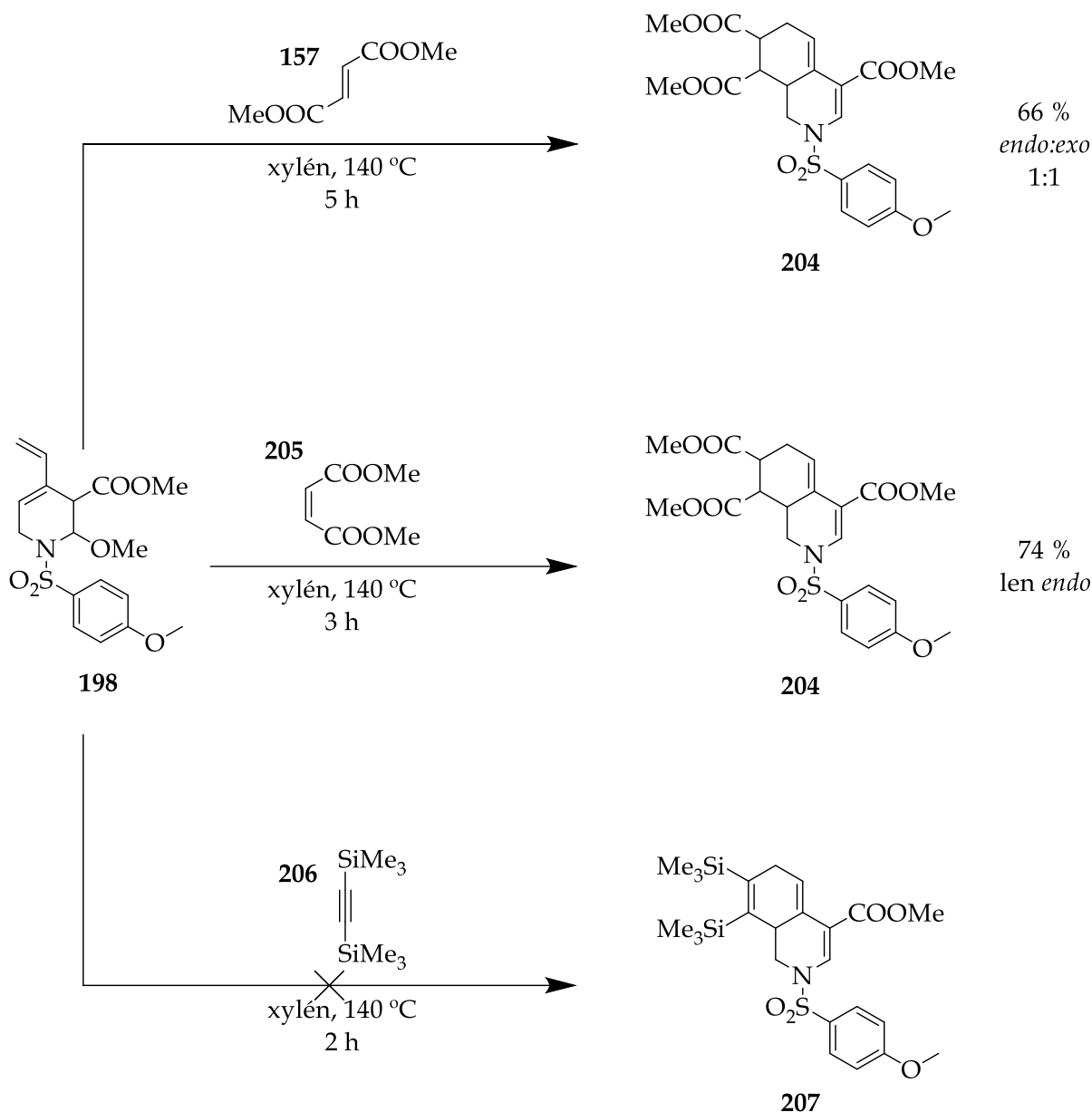
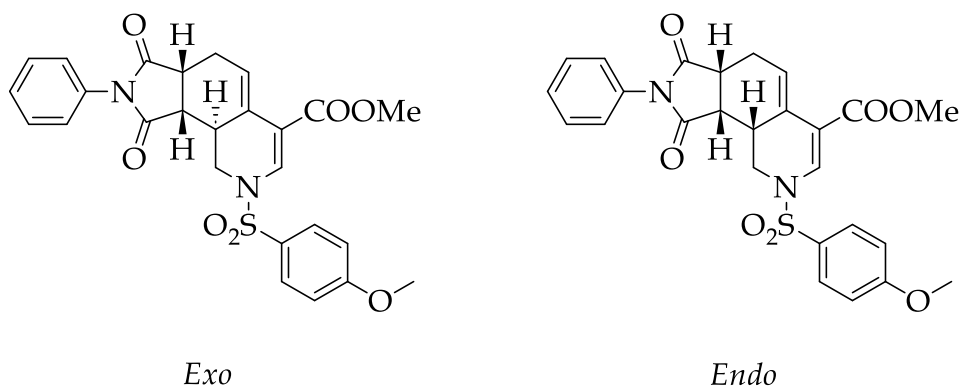


Schéma 62 Diels-Alderove reakcie časť 2.

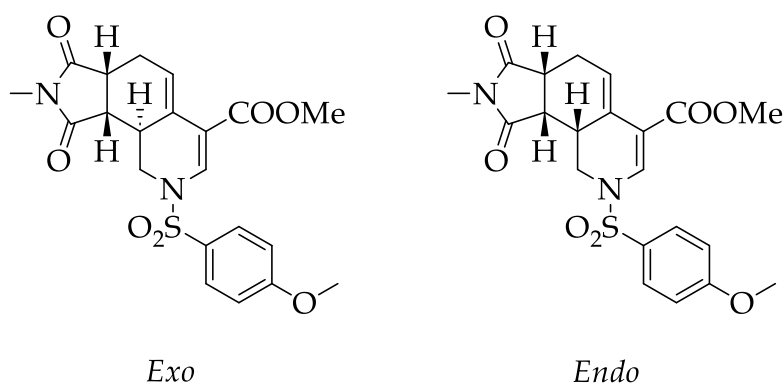
Diels-Alderova reakcia s dimetylacetyléndikarboxylátom **208** prebiehala za podmienok našej skupiny s použitím toluénu ako rozpúšťadla a za zvýšenej teploty (80 °C). Výsledkom bol derivát tetrahydroizochinolínu **209** s 34% výťažkom. Všetky ďalšie reakcie boli urobené s xylénom kvôli vyššej teplote varu v porovnaní s toluénom, a tým pádom možným rýchlejšim priebehom reakcií.

Produkt cykloadície s *N*-fenylnmaleínimidom **200** bol vyizolovaný ako zmes *endo* a *exo* izomérov v pomere 2:1 s celkovým výťažkom 92 % pre oba izoméry. (Obrázok 10)



Obrázok 10 *Endo a exo izoméry látky 200*

Nižšieho výťažku, ale podobného pomeru izomérov bolo docielené v prípade reakcie s *N*-metylmaleínimidem **201** (*endo:exo* 3:2; 72 %). Izoméry *endo* a *exo* boli určené pomocou 2D NMR spektroskopie, a to konkrétne koreláciou medzi protónmi na uhlíkoch C8 a C8a. (Obrázok 11)

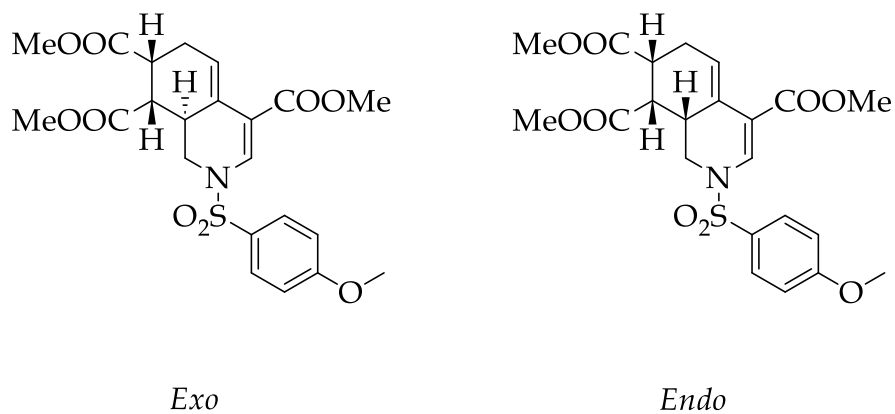


Obrázok 11 *Endo a exo izoméry látky 202*

V prípade reakcie s ketomalonátom **121** bol vyizolovaný len jeden izomér - derivát pyrano[2,3-*c*]pyridínu ako produkt hetero Diels-Alderovej reakcie.

Zaujímavého výsledku bolo docielené reakciou s izomérnymi dimetylfumarátom **157** a dimetylmaleinátom **205**. Zatiaľ čo prvý zmieneny poskytoval zmes *endo* a *exo* izomérov v pomere 1:1 (66 % výťažok), Diels-Alder tetrahydropyridínu s dimetylmaleinátom viedla k izolácii len *endo*-izoméru s výťažkom 74 %. (Obrázok 12)





Obrázok 12 *Endo a exo izoméry látky 204*

Neúspešným pokusom bola cykloadícia s bis(trimetylsilyl)acetylénom **206**, ktorá síce prebiehala (dokázané TLC analýzou), avšak aj po niekoľkých pokusoch sa nepodarilo produkt izolovať a charakterizovať, zrejme vzhľadom k interakcii produktu so silikagélom počas stĺpcovej chromatografie.

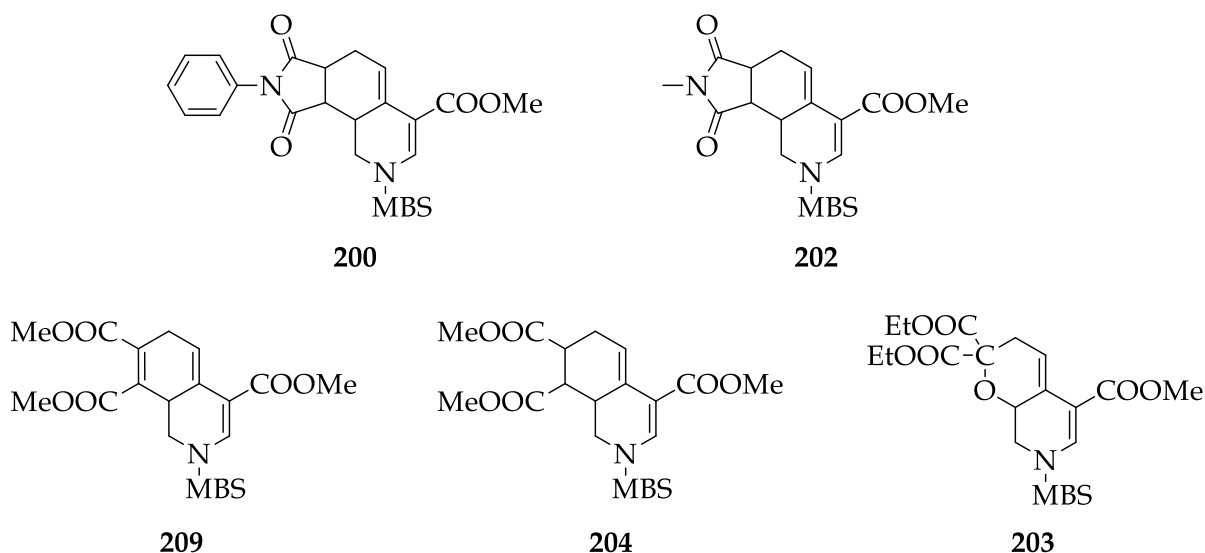
## 5. Záver

Na záver je možné konštatovať, že sa všetky vytýčené ciele podarilo splniť:

Východisková látka **197** pre cyklizáciu bola úspešne pripravená obomi syntetickými cestami prípravy. Syntetická cesta A začínajúca Sonogashirovým couplingom (výťažok 37 %) s následnou Michaelovou adíciou (výťažok 88 %) mala celkovú výťažnosť 33 %. Syntetická cesta B začínajúca Michaelovou adíciou (72 %) s následným Sonogashirovým couplingom (26 %) poskytla celkový výťažok 19 %. Pri porovnaní oboch syntetických ciest je možné zhrnúť, že cesta A vykazuje lepšie výsledky prípravy východiskového enýnu, a je teda vhodnejšia pre prípravu 1,5-enýnu **197** s vinylovou substitúciou.

Zlatom Au<sup>I</sup> katalyzovaná cyklizácia enýnu **197** bola úspešne vykonaná s použitím komerčne dostupného PPh<sub>3</sub>AuCl vo výťažku 34 %. V porovnaní s cyklizáciou rovnakého substrátu v predošlom výskume, kedy bol použitý iný katalyzátor (TFPAuCl) s výťažkom 37 %, je možné konštatovať vhodné využitie oboch katalyzátorov pre túto cyklizáciu.

Reaktivita tetrahydropyridínu **198** bola skúšaná na 7 Diels-Alderových reakciách s rôznymi diénofilmami. Z týchto 7 reakcií sa podarilo úspešne pripraviť a prečistiť 6 produktov (Obrázok 13), a tak obohatiť chemickú knižnicu o tieto látky. Reakcie mali výťažok od 34 % u látky **209** až po skoro kvantitatívny výťažok 92 % u látky **200**. Okrem toho bola preskúmaná regioselektivita týchto reakcií.



Obrázok 13 Pripravené produkty Diels-Alderových reakcií

## 6. Experimentálna časť

### 6.1. Obecné postupy

Východiskové látky a použité kovové katalyzátory boli zakúpené od firmy Sigma-Aldrich (dcérska spol. Merck KGaA, Nemecká spolková republika) a používané bez ďalšieho čistenia. Rozpúšťadlá bez obsahu vody (DCM, THF) boli pred použitím vysušené pomocou prístroja PureSolv PS-Micro (Innovative Technologies, USA), ostatné rozpúšťadlá (metanol, benzén, xylén, toluén) boli zakúpené od firmy Sigma Aldrich (dcérska spol. Merck KGaA, Nemecká spolková republika). Rozpúšťadlá analytickej čistoty ako sú hexán, etylacetát, DCM boli kúpené od firmy Penta, s.r.o (Česká republika) a Lach-Ner, s.r.o. (Česká republika). Reakcie, ktoré si vyžadovali bezvodné prostredie boli uskutočňované v predom vyžíhaných bankách pod inertnou atmosférou argónu pomocou Schlenkovej linky. K chladeniu bol použitý ľadový kúpeľ.

NMR spektrá látok boli namerané v  $\text{CDCl}_3$  alebo v acetóne- $\text{d}_6$  pri laboratórnej teplote na prístroji VARIAN VNMR S500 pri 500 MHz pre  $^1\text{H}$  a pri 126 MHz pre  $^{13}\text{C}$  alebo na prístroji JEOL JNM-ECZ 600R pri 600 MHz pre  $^1\text{H}$  a pri 151 MHz pre  $^{13}\text{C}$ . Chemické posuny boli zmerané ako hodnoty  $\delta$  v parts per million (ppm) a boli nepriamo vzťahované k tetrametylsilanu ako štandardu pomocou zbytkového signálu rozpúšťadla (7.26 pre  $^1\text{H}$  a 77.00 pre  $^{13}\text{C}$ ). Dáta sú prezentované v tomto poradí: chemický posun ( $\delta$ ), multiplicita (s: singlet, bs: broad singlet, d: dublet, dd: dublet dubletov, ddd: dublet dublet dubletov, ddt: dublet dublet tripletov, dt: dublet tripletov, t: triplet, m: multiplet, q: kvintet), interakčná konštanta (Hz) a integrovaná intenzita (v protónových spektrách).

Meranie IR spektier látok bolo vykonané na spektrofotometre NICOLET 6700FT-IR.

Hmotnostné spektrá všetkých látok boli zmerané na hmotnostnom spektrometre Expression L CMS spojené s Plate Express, Advion, Inc. (USA).

Priebehy reakcií boli monitorované odobraním vzorku z reakčnej zmesi pomocou tenkovrstvej chromatografie na hliníkových TLC doskách Merck TLC Silica gel 60 F 254 s následnou detekciou pod UV lampou pri vlnovej dĺžke 254 nm a pomocou detekčného činidla so zložením  $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  (2 g),  $\text{H}_3[\text{P}(\text{Mo}_3\text{O}_{10})_4]$  (4 g), konc.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (10 ml),  $\text{H}_2\text{O}$  (200 ml) a následného vypálenia horkovzdušnou pištoľou.

Silikagél 60 (0,040–0,063 mm) použitý pri stĺpcovej chromatografii bol zakúpený od firmy Merck (Nemecká spolková republika).

### 6.1.1. Obecný postup Michaelovej adície

Reakčná banka s miešadlom bola pre úplne odstránenie vody za použitia vákua vopred riadne vyžihaná a vychladená na izbovú teplotu. Do nej bol ako ochranná atmosféra pridaný argón. Do banky bol pridaný odpovedajúci ochránený propargylamín, ktorý bol následne rozpustený v suchom DCM alebo THF. Následne bol do reakcie pridaný metylpropiolát. Reakčná banka bola ponorená do ľadového kúpeľa s teplotou asi 0 °C a nakoniec bol po kvapkách pridaný TEA. Spod reakčnej banky bol odobratý ľadový kúpeľ a reakcia bola nechaná zahriať na laboratórnu teplotu. Celá reakcia bola ponechaná reagovať nižšie uvedený čas. Z reakcie bola urobená doska TLC, kde sa preukázalo zreagovanie reaktantov. Reakčná zmes bola vyextrahovaná v ekvivalentnom množstve roztoku  $\text{NH}_4\text{Cl}$  a etylacetátu. Vodná vrstva bola oddelená a vytrepaná v ekvivalentnom množstve etylacetátu. Následne boli oba roztoky etylacetátu zmiešané a vysušené za použitia bezvodného  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a následným sfiltrovaním. Roztok bol následne odparený na rotačnej odparke a produkt ďalej čistený pomocou stĺpcovej chromatografie (~50 g silikagélu) za použitia mobilnej fázy hexán : etylacetát v definovanom pomere.

### 6.1.2. Obecný postup Sonogashirovho couplingu

Reakčná banka s miešadlom bola pre úplne odstránenie vody za použitia vákua vopred riadne vyžihaná a vychladená na izbovú teplotu. Do nej bol ako ochranná atmosféra pridaný argón. Do banky bol pridaný príslušný alkýn, ktorý bola rozpustená v bezvodnom THF. Následne bol do reakcie pridaný vinylbromid (1,5-2,5 ekv.) a katalyzátory:  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (0,05 ekv.) a  $\text{CuI}$  (0,1 ekv.). Nakoniec bol pomaly prikvapkávaný TEA. Reakcia bola ponechaná reagovať za laboratórnej teploty nižšie uvedený čas. Z reakcie bola urobená doska TLC, kde sa preukázalo zreagovanie reaktantov. Reakčná zmes bola vyextrahovaná v ekvivalentnom množstve roztoku  $\text{NH}_4\text{Cl}$  a etylacetátu. Vodná vrstva bola oddelená a vytrepaná v ekvivalentnom množstve etylacetátu. Následne boli oba roztoky etylacetátu zmiešané a zbavené vody za použitia bezvodného  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a následným sfiltrovaním. Roztok bol následne odparený na rotačnej odparke a produkt ďalej čistený pomocou stĺpcovej chromatografie (~50 g silikagélu) za použitia mobilnej fázy hexán : etylacetát v definovanom pomere.

### 6.1.3. Obecný postup Diels-Alderovej reakcie

Do banky bol pridaný diénový reaktant. Ako rozpúšťadlo bol použitý xylén alebo toluén podľa nižšie uvedenej špecifikácie a s nižšie uvedeným objemom. Následne bol pridaný príslušný diénofil (1-2 ekv.). Reakčná zmes bola ponorená do olejového kúpeľa s nižšie uvedenou teplotou a zahrievaná po nižšie uvedený čas. Z reakcie bola urobená doska TLC, kde sa preukázalo zreagovanie reaktantov. Roztok bol následne odparený na rotačnej odparke a produkt ďalej čistený pomocou stĺpcovej chromatografie (~50 g silikagélu) za použitia mobilnej fázy hexán : etylacetát v definovanom pomere.

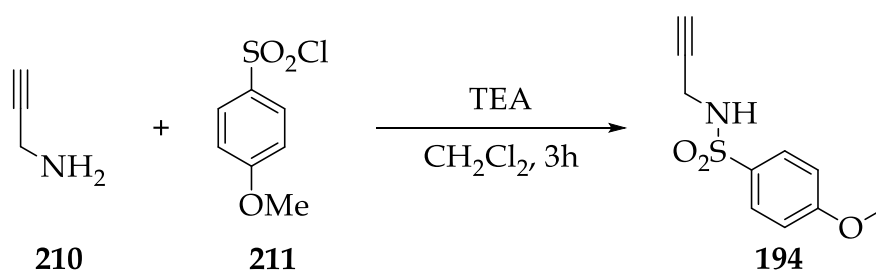
## 6.2. Postupy prípravy a charakterizácia zlúčenín

### 6.2.1. Východiskové látky pre cyklizáciu

4-metoxy-*N*-(prop-2-ín-1-yl)benzénsulfonamid (**194**)

Sumárny vzorec: C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>S

Molárna hmotnosť: 225,26 g.mol<sup>-1</sup>



Reakčná banka s miešadlom bola pre úplne odstránenie vody za použitia vákua vopred riadne vyžihaná a vychladená na izbovú teplotu. Do nej bol ako ochranná atmosféra pridaný argón. Nato bol do banky vpravený propargylamín **210** (0,92 ml; 14,3 mmol) a rozpustený v DCM (20,0 ml). Reakčná banka bola ponorená do ľadového kúpeľa s teplotou asi 0 °C. Následne bol do reakcie pridaný 4-metoxybenzénsulfonylchlorid **211** (2,955 g; 14,3 mmol) a TEA (2,24 ml; 16,09 mmol). Spod reakčnej banky bol odobratý ľadový kúpeľ a reakcia bola nechaná zahriať na laboratórnu teplotu. Celá reakcia bola ponechaná reagovať 3 hodiny. Z reakcie bola urobená doska TLC, kde sa preukázalo zreagovanie reaktantov. Reakcia bola zastavená vytrepaním reakčného objemu v ekvivalentnom objeme 5 % roztoku HCl a etylacetátu. Z organickej fázy bola odstránená zvyšková voda pridaním bezvodným Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a prefiltrovaním. Roztok bol následne odparený na rotačnej odparke a dosušený na vákuu. Vznikla biela kryštalická látka **194**. Produkt bol použitý bez ďalšieho čistenia v ďalších reakciách. Výťažok bol 2,951 g (92 %).

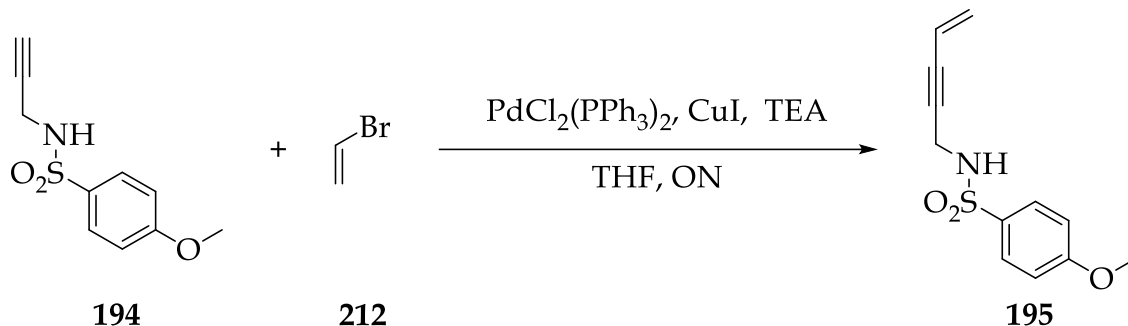
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.84–7.79 (m, 2H), 7.00–6.95 (m, 2H), 4.73 (bs, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.83–3.80 (m, 2H), 2.10 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H)

<sup>13</sup>C NMR (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 163.1, 131.0, 129.5, 114.2, 78.0, 72.9, 55.6, 32.8

#### 4-metoxy-*N*-(pent-4-én-2-ín-1-yl)benzénsulfonamid (**195**)

Sumárny vzorec: C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>S

Molárna hmotnosť: 251,30 g.mol<sup>-1</sup>



Obecný postup Sonogashirova couplingu. Východisková látka **194** (3,592 g; 16,0 mmol), THF (25 ml), vinylbromid **212** (39,87 ml; 1M roztok v THF), katalyzátory: PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0,559 mg; 0,79 mmol), CuI (0,303 g; 1,59 mmol) a TEA (22,23 ml; 159,5 mmol). Reakcia bola ponechaná reagovať za laboratórnej teploty cez noc. Produkt prečistený pomocou stĺpcovej chromatografie za použitia mobilnej fázy hexán : etylacetát (7:3). Vznikla žltá amorfná látka **195**. Výťažok bol 1,482 g (37 %).

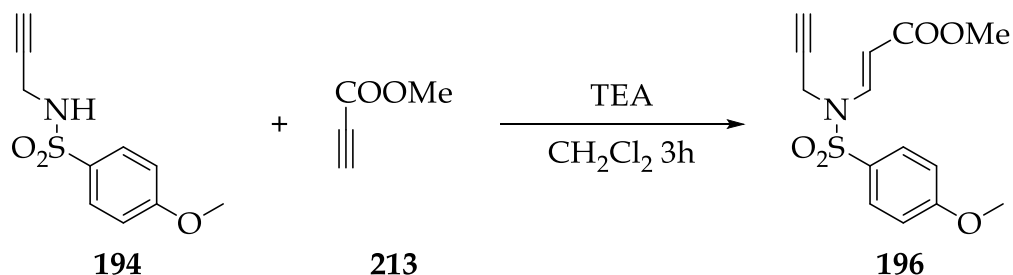
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.86–7.81 (m, AA' BB', 2H), 7.01–6.95 (m, AA' BB', 2H), 5.56 (ddt, *J* = 17.6 Hz, *J* = 10.9 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.43 (dd, *J* = 17.6 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.40 (dd, *J* = 10.9 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.73 (bs, 1H), 3.95 (d, *J* = 3.3 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H)

<sup>13</sup>C NMR (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 163.1, 131.2, 129.6, 127.7, 116.2, 114.2, 83.9, 83.3, 55.6, 33.6

metyl-(*E*)-3-[*N*-(4-metoxyfenylsulfonyl)-*N*-(prop-2-ín-1-yl)amino]akrylát (**196**)

Sumárny vzorec: C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub>S

Molárna hmotnosť: 309,34 g.mol<sup>-1</sup>



Obecný postup Michaelovej adície s použitím metylpropiolátu. Východisková látka **194** (2,007 g; 8,9 mmol), DCM (45 ml), metylpropiolát **213** (0,79 ml; 8,9 mmol), TEA (3,7 ml; 26,5 mmol). Celá reakcia bola ponechaná reagovať 3 hodiny. Produkt prečistený pomocou stĺpcovej chromatografie za použitia mobilnej fázy hexán : etylacetát (7:3). Vznikla žltá pevná látka **196**. Výťažok bol 1,971 g (72 %).

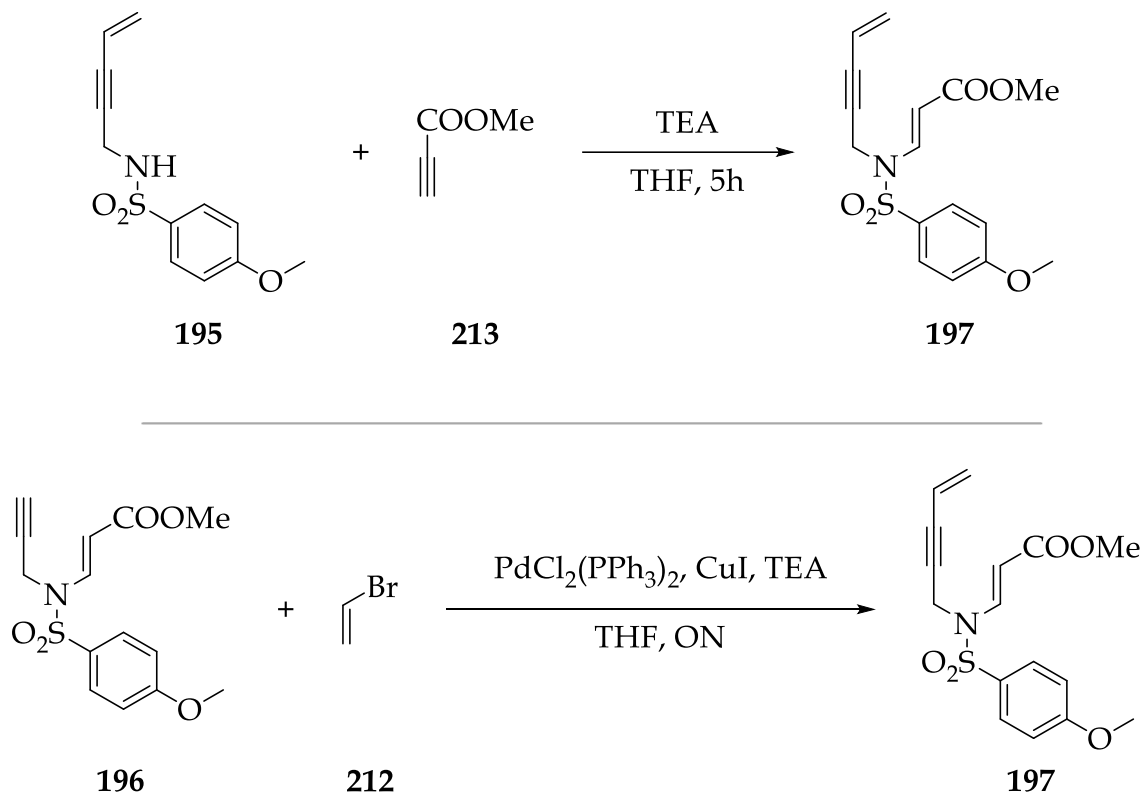
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.03 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 7.85–7.75 (m, AA' BB', 2H), 7.03–6.96 (m, AA' BB', 2H), 5.31 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.74 (s, 3H); 2.08 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H)

<sup>13</sup>C NMR (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 167.2, 163.9, 140.5, 129.8, 129.4, 114.6, 99.6, 75.0, 74.1, 55.7, 51.5, 35.3

metyl-(*E*)-3-[*N*-(4-metoxyfenylsulfonyl)-*N*-(pent-4-én-2-ín-1-yl)amino]akrylát (**197**)

Sumárny vzorec: C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub>S

Molárna hmotnosť: 335,37 g.mol<sup>-1</sup>



\*Pri tvorbe tejto chemickej látky sa vychádzalo z dvoch možností prípravy.



## 1. Michaelsova adícia na propioláty

Obecný postup Michaelovej adície s použitím metylpropiolátu. Východisková látka **195** (1,327 g; 5,28 mmol), THF (20 ml), metylpropiolát **213** (0,47 ml; 8,9 mmol), TEA (2,1 ml; 16,1 mmol). Celá reakcia bola ponechaná reagovať 5 hodín. Produkt prečistený pomocou stĺpcovej chromatografie za použitia mobilnej fázy hexán : etylacetát (8:2). Vznikla žltá amorfná látka **197**. Výťažok bol 1,557 g (88 %).

## 2. Sonogashirov coupling

Obecný postup Sonogashirovho couplingu. Východisková látka **196** (0,526 g; 1,7 mmol), THF (10 ml), vinylbromid **212** (1,8 ml; 1M roztok v THF), TEA (2,4 ml; 17,2 mmol) a katalyzátory: PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0,063 g; 0,09 mmol), CuI (0,032 g; 0,17 mmol). Celá reakcia bola ponechaná reagovať cez noc. Produkt prečistený pomocou stĺpcovej chromatografie za použitia mobilnej fázy hexán : etylacetát (8:2). Vznikla žltá amorfná látka **197**. Výťažok bol 0,153g (26 %).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.03 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 7.82–7.77 (m, AA' BB', 2H), 7.01–6.96 (m, AA' BB', 2H), 5.52 (ddt, *J* = 17.0 Hz, *J* = 11.5 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.41 (dd, prekryv, *J* = 11.5 Hz, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.38 (dd, prekryv, *J* = 17.0 Hz, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.29 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.74 (s, 3H);

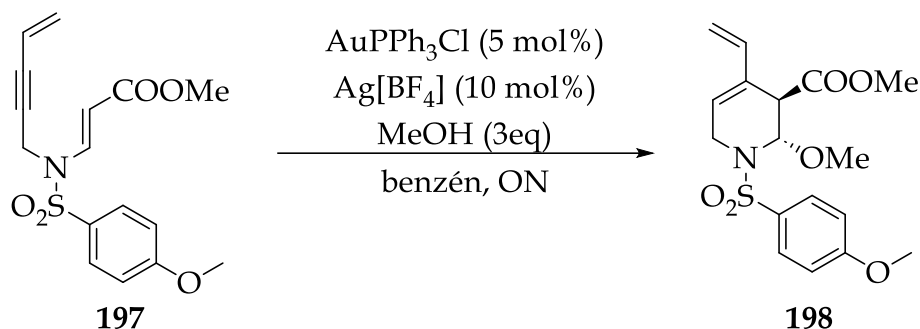
<sup>13</sup>C NMR (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 167.2, 163.8, 140.7, 129.8, 129.5, 128.1, 115.9, 114.5, 99.6, 84.2, 80.9, 55.7, 51.4, 36.0

## 6.2.2. Cyklizačný produkt

metyl-2-metoxy-1-(4-metoxyfenylsulfonyl)-4-vinyl-1,2,3,6-tetrahydropyridín-3-karboxylát (**198**)

Sumárny vzorec: C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>6</sub>S

Molárna hmotnosť: 367,42 g.mol<sup>-1</sup>



Reakčná banka s miešadlom bola pre úplne odstránenie vody za použitia vákua vopred riadne vyžihaná a vychladená na izbovú teplotu. Do nej bol ako ochranná atmosféra pridaný argón. Do banky bol v atmosfére argónu navážený AgBF<sub>4</sub> (0,090 g; 0,46 mmol). Následne bola pridaná 1/3 objemu benzénu (5 ml) a Au(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Cl (0,115 g; 0,23 mmol) a metanol (0,5 ml; 13,92 mmol). Zvyšné 2/3 benzénu (10 ml) boli použité na rozpustenie reaktantu **197** (1,557 g; 4,64 mmol) a tento roztok bol prekanylovaný do reakčnej banky. Reakcia bola ponechaná reagovať za laboratórnej teploty cez noc. Z reakcie bola urobená doska TLC, kde sa preukázalo zreagovanie reaktantov. Po zreagovaní bola zmes prefiltrovaná cez fritu pomocou Celitu s vrstvou silikagélu a premytá etylacetátom. Roztok bol následne odparený na rotačnej odparke a produkt bol ďalej prečistený pomocou stĺpcovej chromatografie za použitia mobilnej fázy hexán : etylacetát (85:15). Vznikla bieložltá amorfná pevná látka **198**. Výťažok bol 0,579g (34 %).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, acetón-d<sub>6</sub>) δ 7.82–7.76 (m, AA'BB', 2H), 7.14–7.09 (m, AA'BB', 2H), 6.41 (dd, *J* = 17.6 Hz, *J* = 10.9 Hz, 1H), 5.90 (t, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.62 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.10 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 5.00 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.88 (dd, *J* = 18.5 Hz, *J* = 4.5 Hz, 1H), 3.75 – 3.73 (m, 1H), 3.68 – 3.63 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.34 (s, 3H).

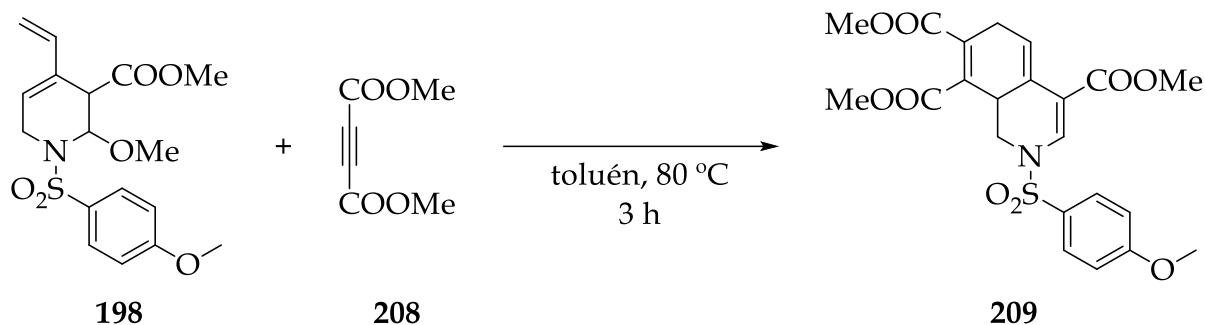
<sup>13</sup>C NMR (125.7 MHz, acetón-d<sub>6</sub>): δ 169.4, 163.3, 137.7, 131.1, 129.8, 129.5, 124.8, 114.1, 111.6, 83.8, 55.3, 55.2, 51.7, 46.0, 40.8

### 6.2.3. Produkty Diels-Alderových reakcií

trimetyl-2-((4-metoxyfenyl)sulfonyl)-1,2,6,8a-tetrahydroisochinolín-  
-4,7,8-trikarboxylát (**209**)

Sumárny vzorec: C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>9</sub>S

Molárna hmotnosť: 477,48 g.mol<sup>-1</sup>



Obecný postup Diels-Alderovej reakcie. Východisková látka **198** (0,101 g; 0,27mmol), xylén (5 ml) a dimetyl acetyléndikarboxylát **208** (0,034 ml; 0,27mmol). Teplota použitého olejového kúpeľa bola 80 °C. Celá reakcia bola ponechaná reagovať 3 hodiny. Produkt prečistený pomocou stĺpcovej chromatografie za použitia mobilnej fázy hexán : etylacetát (6:4). Vznikla žltá amorfná látka **209**. Výťažok bol 0,036g (34 %).

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.94 (s, 1H), 7.77–7.73 (m, AA'BB', 2H), 7.04–6.99 (m, AA' BB', 2H), 6.48 (t, J = 3.3 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 11.8 Hz, J = 3.3 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.17–3.05 (m, 3H), 2.88 (t, J = 11.5 Hz, 1H)

**<sup>13</sup>C NMR** (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 167.4, 167.3, 165.6, 163.8, 135.1, 133.7, 132.0, 129.4, 128.7, 123.5, 119.2, 114.8, 108.4, 55.7, 52.5, 52.4, 51.6, 47.3, 33.7, 28.2

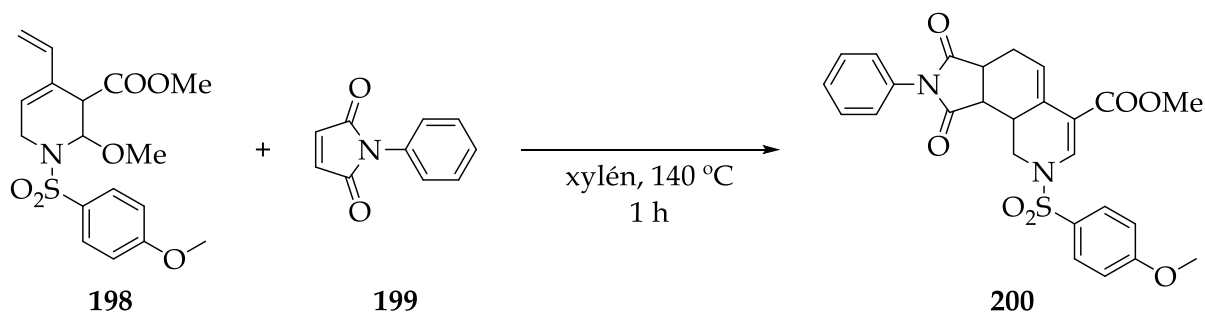
**IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  [cm<sup>-1</sup>]:  $\nu$  2952, 2924, 2851, 1720, 1680, 1646, 1593, 1558, 1497, 1435, 1415, 1396, 1360, 1303, 1262, 1228, 1186, 1163, 1140, 1094, 1039, 1024

**MS** (ESI<sup>+</sup>): m/z (relatívna intenzita v %): 515.9 (20), 500.1 [M+Na]<sup>+</sup> (100), 304.2 (30)

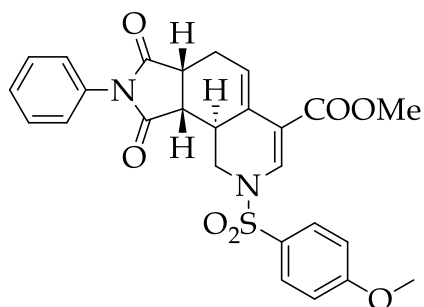
metyl-8-((4-metoxyfenyl)sulfonyl)-1,3-dioxo-2-fenyl-2,3,3a,4,8,9,9a,9b-oktahydro-  
-1*H*-pyrolo[3,4-*h*]isochinolín-6-karboxylát (**200**)

Sumárny vzorec: C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S

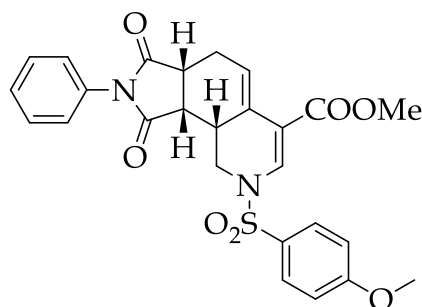
Molárna hmotnosť: 508,55 g.mol<sup>-1</sup>



Obecný postup Diels-Alderovej reakcie. Východisková látka **198** (0,183 g; 0,5 mmol), xylén (5 ml) a *N*-fenylmaleínimid **199** (0,173 g; 1,0 mmol). Teplota použitého olejového kúpeľa bola 140 °C. Celá reakcia bola ponechaná reagovať 1 hodinu. Produkt prečistený pomocou stĺpcovej chromatografie za použitia mobilnej fázy hexán : etylacetát (7:3). Boli vyizolované dve žlté amorfné látky, ktoré boli identifikované ako *endo* a *exo* izoméry v pomere 2 : 1. Obsah *endo* produktu (0,156 g; 67,0 % z pripraveného produktu) a *exo* produktu (0,077 g; 33,0 % z pripraveného produktu). Celkový výťažok produktu **200** bol 0,233g (92 %).



*Exo*



*Endo*

*Endo* produkt:

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.87 (s, 1H), 7.83–7.76 (m, AA'BB', 2H), 7.46–7.40 (m, 2H), 7.38–7.34 (m, 1H), 7.16–7.11 (m, 2H), 7.03–6.99 (m, AA'BB', 2H), 6.78 (dt, *J* = 6.9 Hz, *J* = 3.1 Hz, 1H), 4.14 (ddt, *J* = 11.8 Hz, *J* = 6.4 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.71 (t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.39–3.26 (m, 2H), 3.01–2.84 (m, 2H), 2.40 – 2.31 (m, 1H)

**<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 178.1, 176.2, 165.3, 163.8, 136.3, 131.6, 129.5, 129.1, 128.8, 128.4, 126.5, 120.8, 114.9, 110.4, 55.7, 51.5, 43.8, 41.4, 38.5, 34.4, 25.1

**IR (ATR)**  $\nu_{\max}$  [cm<sup>-1</sup>]: 2952, 1776, 1709, 1595, 1498, 1458, 1438, 1386, 1303, 1263, 1218, 1185, 1162, 1115, 1093, 1067, 1011

**MS** (APCI) *m/z* (relatívna intenzita v %): 509,3 [M+H]<sup>+</sup> (100)

*Exo* produkt:

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.97 (s, 1H), 7.83–7.78 (m, AA'BB', 2H), 7.55–7.47 (m, 2H), 7.45–7.39 (m, 1H), 7.28–7.23 (m, 2H), 7.02–6.98 (m, AA'BB', 2H), 6.95 (dt, *J* = 6.5 Hz, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.58 (dd, *J* = 12.0 Hz, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.03 (dt, *J* = 9.3 Hz, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.94–2.86 (m, prekryv, 1H), 2.85 (t, prekryv, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.66 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 2.35 – 2.21 (m, 2H)

**<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 177.4, 177.1, 165.8, 163.8, 135.2, 131.5, 129.5, 129.2, 128.7, 126.7, 126.3, 121.6, 114.8, 109.1, 55.7, 51.6, 47.1, 42.4, 37.1, 32.4, 24.0

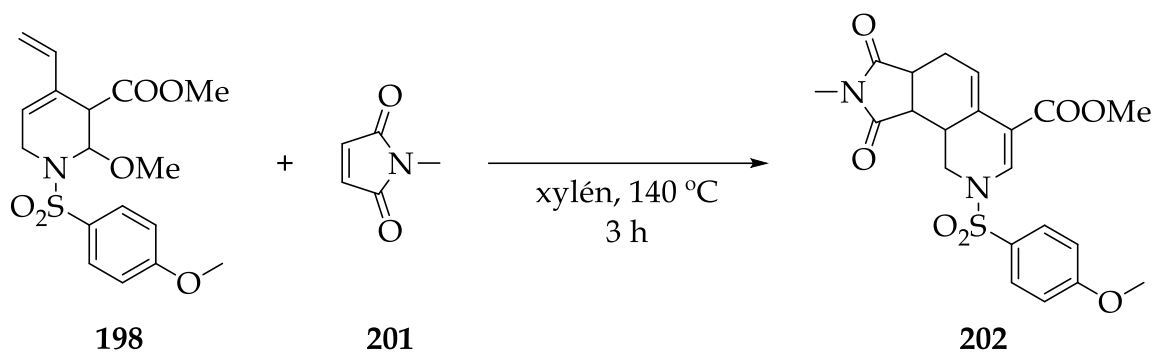
**IR (ATR)**  $\nu_{\max}$  [cm<sup>-1</sup>]: 2952, 1776, 1709, 1595, 1498, 1458, 1438, 1386, 1303, 1263, 1218, 1185, 1162, 1115, 1093, 1067, 1011

**MS** (APCI) *m/z* (relatívna intenzita v %): 509,3 [M+H]<sup>+</sup> (100)

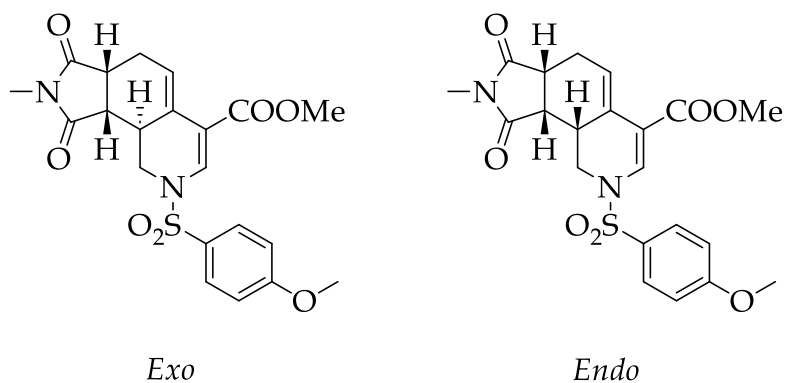
metyl-8-((4-metoxyfenyl)sulfonyl)-2-metyl-1,3-dioxo-  
-2,3,3a,4,8,9,9a,9b-oktahydro-1H-pyrolo[3,4-h]isochinolín-6-karboxylát (**202**)

Sumárny vzorec: C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S

Molárna hmotnosť: 446,47 g.mol<sup>-1</sup>



Obecný postup Diels-Alderovej reakcie. Východisková látka **198** (0,161 g; 0,44 mmol), xylén (5 ml) a *N*-metylmaleínimid **201** (0,098 g; 0,88 mmol). Teplota použitého olejového kúpeľa bola 140 °C. Celá reakcia bola ponechaná reagovať 3 hodiny. Produkt prečistený pomocou stĺpcovej chromatografie za použitia mobilnej fázy hexán : etylacetát (8:2). Boli vyzisolované dve žlté amorfné látky, ktoré boli identifikované ako *endo* a *exo* izoméry v pomere 3:2. Obsah *endo* produktu (0,083 g; 59,6 % z pripraveného produktu) z prvej látky a *exo* produktu (0,057 g; 40,4 % z pripraveného produktu) z druhej látky. Celkový výťažok produktu **202** bol 0,140g (71 %).



*Endo* produkt:

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.85 (s, 1H), 7.83–7.79 (m, AA'BB', 2H), 7.08–7.02 (m, AA'BB', 2H), 6.70 (dt, *J* = 6.8 Hz, *J* = 3.1 Hz, 1H), 4.09 (dd, *J* = 12.0 Hz, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.68 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.17 – 3.14 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.85 (dd, prekryv, *J* = 15.9 Hz, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 2.83 – 2.77 (m, 1H), 2.30 – 2.20 (m, 1H)

**<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 179.1, 177.1, 165.4, 163.8, 136.1, 129.5, 128.4, 128.2, 120.8, 114.8, 110.3, 55.7, 51.5, 43.7, 41.2, 38.2, 34.0, 25.0, 24.7

**IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  [cm<sup>-1</sup>]: 2922, 1775, 1698, 1595, 1498, 1438, 1384, 1356, 1301, 1263, 1185, 1162, 1115, 1091, 1022

**MS** (APCI) *m/z* (relatívna intenzita v %): 447,3 [M+H]<sup>+</sup> (90); 431,0 (100)

*Exo* produkt:

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.93 (s, 1H), 7.83–7.78 (m, AA'BB', 2H), 7.06–6.99 (m, AA'BB', 2H), 6.90 (dt, *J* = 6.4, 3.1 Hz, 1H), 4.58 (dd, *J* = 12.0, 5.7 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.88–2.80 (m, 2H), 2.76 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.47 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 2.27 – 2.17 (m, 1H), 2.06–1.98 (m, 1H)

**<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 178.8, 178.3, 165.9, 163.9, 135.3, 129.6, 128.8, 127.3, 121.9, 115.0, 109.3, 55.9, 51.7, 47.1, 42.6, 37.2, 32.8, 24.9, 24.3

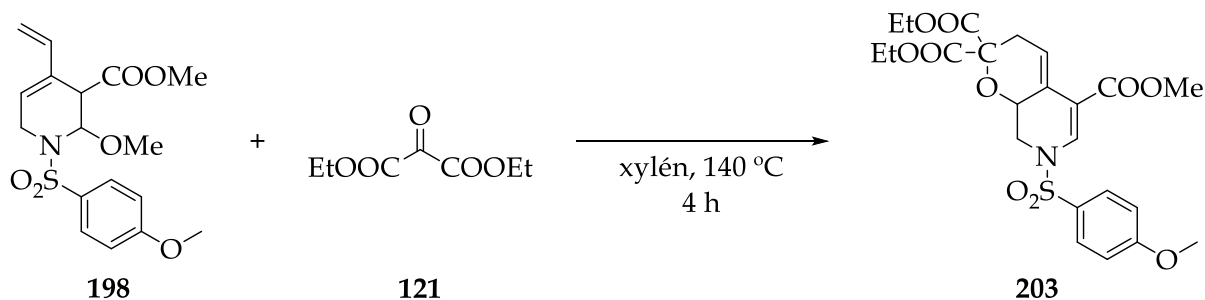
**IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  [cm<sup>-1</sup>]: 2955, 1775, 1700, 1595, 1499, 1437, 1385, 1356, 1301, 1263, 1186, 1163, 114, 1093, 1015

**MS** (APCI) *m/z* (relatívna intenzita v %): 447,3 [M+H]<sup>+</sup> (90); 431,0 (100)

1,1-dietyl-5-metyl-7-((4-metoxyfenyl)sulfonyl)-3,7,8,8a-tetrahydro-  
-1*H*-pyrano[2,3-*c*]pyridín-1,1,5-trikarboxylát (**203**)

Sumárny vzorec: C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>10</sub>S

Molárna hmotnosť: 509,53 g.mol<sup>-1</sup>



Obecný postup Diels-Alderovej reakcie. Východisková látka **198** (0,201 g; 0,54 mmol), xylén (5 ml) a dietylketomalonát **121** (0,17 ml; 1,08 mmol). Teplota použitého olejového kúpeľa bola 140 °C. Celá reakcia bola ponechaná reagovať 4 hodiny. Produkt prečistený pomocou stĺpcovej chromatografie za použitia mobilnej fázy hexán : etylacetát (7:3). Vznikla žltá amorfná látka **203**. Výťažok bol 0,205g (75 %).

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.89 (s, 1H), 7.76–7.72 (m, AA'BB', 2H), 7.03–6.95 (m, AA'BB', 2H), 6.55 (dt, *J* = 5.5 Hz, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.37 (ddd, *J* = 11.2 Hz, *J* = 5.2 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.22 (q, *J* = 7.0 Hz, 4H), 4.17 (dd, *J* = 11.3 Hz, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.97 (ddd, *J* = 18.6 Hz, *J* = 5.5 Hz, *J* = 2.2 Hz, 1H), 2.93 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.64 (dt, *J* = 18.6 Hz, *J* = 3.2 Hz, 1H), 1.24 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H).

<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.8, 167.7, 165.6, 164.0, 135.5, 129.7, 128.3, 125.6, 117.9, 114.9, 105.7, 66.5, 62.5, 62.4, 55.9, 51.6, 46.9, 29.4, 14.1, 14.0.

IR (ATR)  $\nu_{\max}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3097, 2987, 2958, 2925, 2852, 1771, 1728, 1703, 1589, 1496, 1466, 1433, 1393, 1362, 1311, 1296, 1264, 1244, 1229, 1196, 1185, 1160, 1144, 1132, 1114, 1090, 1080, 1058, 1016, 1004

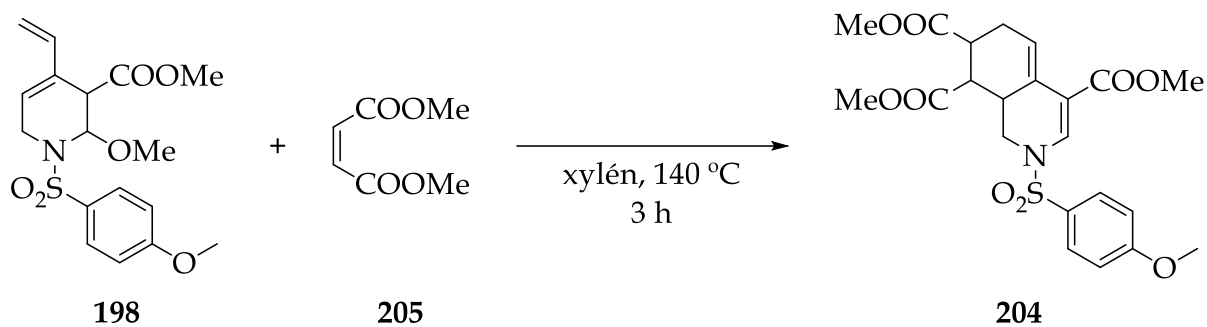
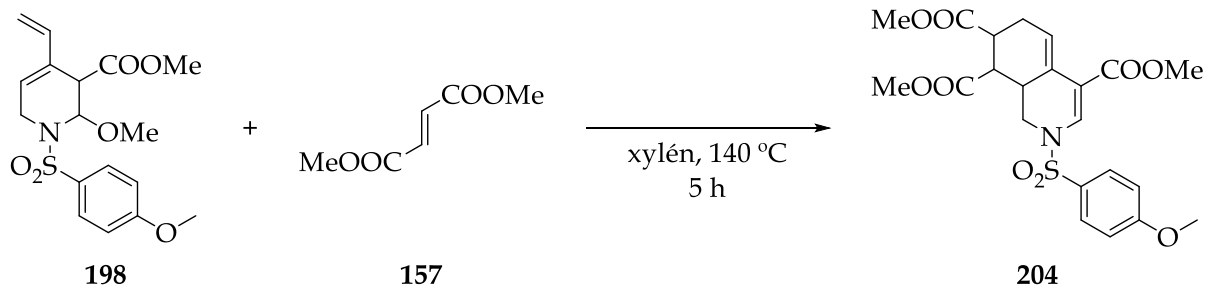
MS (APCI) *m/z* (relatívna intenzita v %): 510,3 [M+H]<sup>+</sup> (100); 338,6 (100) [M-MSB+H]<sup>+</sup>



trimetyl-2-((4-metoxyfenyl)sulfonyl)-1,2,6,7,8,8a-hexahydroisochinolín-  
-4,7,8-trikarboxylát (**204**)

Sumárny vzorec:  $C_{22}H_{25}NO_9S$

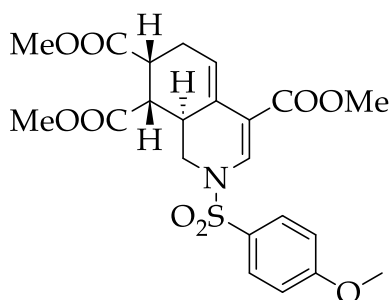
Molárna hmotnosť:  $479,50 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$



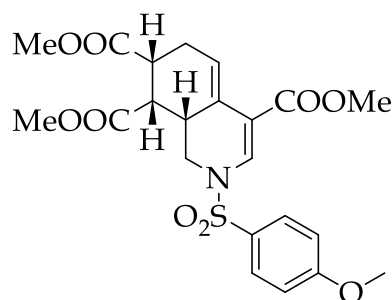
\*Pri tvorbe tejto chemickej látky sa vychádzalo z dvoch možnosti prípravy za použitia buď dimetylfumarátu **157** alebo dimetylmaleinátu **205**.

## Reakcia s dimetylfumarátom:

Obecný postup Diels-Alderovej reakcie. Východisková látka **198** (0,118 g; 0,32 mmol), xylén (5 ml) a dimetylfumarát **157** (0,051 g; 0,35 mmol). Teplota použitého olejového kúpeľa bola 140 °C. Celá reakcia bola ponechaná reagovať 5 hodín. Produkt prečistený pomocou stĺpcovej chromatografie za použitia mobilnej fázy hexán : etylacetát (8:2). Vznikla žltá amorfná látka **204**, ktorá bola identifikovaná ako *endo* a *exo* izoméry 1:1 (zmes nerozdeliteľných látok). Výťažok bol 0,096g (66,2 %).



*Exo*



*Endo*

**<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.86 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.73–7.67 (m, 4H), 7.02–6.97 (m, 4H), 6.55 (dt, *J* = 5.9 Hz, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.43 (dt, *J* = 5.2 Hz, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.02–3.98 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.61 (dd, *J* = 11.5 Hz, *J* = 4.1 Hz, 1H), 3.25 (dd, *J* = 10.3 Hz, *J* = 7.3 Hz, 1H), 2.96–2.86 (m, 2H), 2.72 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 2.69–2.58 (m, 3H), 2.54–2.45 (m, 1H), 2.42–2.30 (m, 3H), 2.30–2.17 (m, 1H)

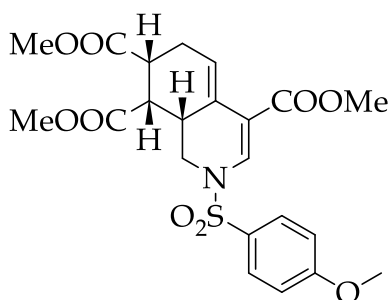
**<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174.7, 174.3, 173.7, 172.7, 166.1, 165.7, 163.91, 163.90, 134.9, 134.7, 129.42, 129.41, 128.7, 128.6, 126.3, 125.1, 122.6, 122.3, 114.90, 114.89, 109.4, 108.4, 55.8 (2C), 52.4, 52.3, 52.19, 52.16, 51.7, 51.6, 47.0, 46.5, 45.5, 43.1, 41.5, 38.1, 35.4, 32.2, 28.5, 28.1

**IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  [cm<sup>-1</sup>]: 2954, 2848, 2360, 1728, 1709, 1594, 1503, 1435, 1381, 1337, 1295, 1316, 1271, 1244, 1231, 1184, 1166, 1139, 1110, 1094, 1068, 1056, 1024, 1012

**MS** (APCI) *m/z* (relatívna intenzita v %): 480,6 [M+H]<sup>+</sup> (100); 448,2 (40); 308,4 (80); 294,0 (30)

## Reakcia s dimetylmaleinátom:

Obečný postup Diels-Alderovej reakcie. Východisková látka **198** (0,202 g; 0,54 mmol), xylén (5 ml) a dimetylmaleinát **205** (0,075 ml; 0,60 mmol). Teplota použitého olejového kúpeľa bola 140 °C. Celá reakcia bola ponechaná reagovať 3 hodiny. Produkt prečistený pomocou stĺpcovej chromatografie za použitia mobilnej fázy hexán : etylacetát (8:2). Vznikla žltá amorfná látka **204**, ktorá bola identifikovaná ako čistý *endo* izomér. Výťažok bol 0,194g (74,3 %).



*Endo*

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.89 (s, 1H), 7.84–7.78 (m, AA'BB', 2H), 7.06–6.99 (m, AA'BB', 2H), 6.54–6.50 (m, 1H), 4.51–4.45 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.33–3.28 (m, 1H), 2.78–2.70 (m, 3H), 2.49–2.39 (m, 1H), 2.34 (dd, *J* = 9.4 Hz, *J* = 3.9 Hz, 1H).

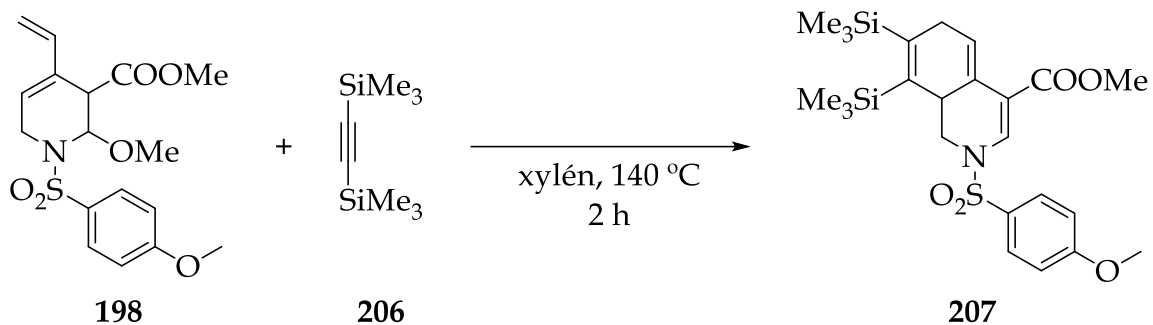
**IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  [cm<sup>-1</sup>]: 2922, 2850, 1737, 1688, 1595, 1499, 1437, 1354, 1263, 1185, 1162, 1135, 1094, 1023

**MS** (APCI) *m/z* (relatívna intenzita v %): 480,4 [M+H]<sup>+</sup> (80); 671,3 (100); 411,4 (40)

metyl-2-((4-metoxyfenyl)sulfonyl)-7,8-bis(trimetylsilyl)-1,2,6,8a-  
-tetrahydroisochinolín-4-karboxylát (**207**)

Sumárny vzorec: C<sub>24</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>5</sub>SSi<sub>2</sub>

Molárna hmotnosť: 505,78 g.mol<sup>-1</sup>



Obečný postup Diels-Alderovej reakcie. Východisková látka **198** (0,367 g; 1,56 mmol), xylén (15 ml) a bis(trimetylsilyl)acetylén **206** (0,511 g; 3,00 mmol). Teplota použitého olejového kúpeľa bola 140 °C. Celá reakcia bola ponechaná reagovať 2 hodiny. Produkt prečistený pomocou stĺpcovej chromatografie za použitia mobilnej fázy hexán : etylacetát (7:3). Bohužiaľ aj po viacnásobnom pokuse sa nepodarilo túto látku **207** zo stĺpcovej chromatografie vyizolovať.

## 7. Zoznam použitej literatúry

- (1) Schmidbaur, H. Gold Chemistry Is Different. *Interdisciplinary Science Reviews* **1992**, 17 (3), 213–220. <https://doi.org/10.1179/030801892789816118>.
- (2) Haruta, M.; Yamada, N.; Kobayashi, T.; Iijima, S. Gold Catalysts Prepared by Coprecipitation for Low-Temperature Oxidation of Hydrogen and of Carbon Monoxide. *J Catal* **1989**, 115 (2), 301–309. [https://doi.org/10.1016/0021-9517\(89\)90034-1](https://doi.org/10.1016/0021-9517(89)90034-1).
- (3) Prati, L.; Rossi, M. Gold on Carbon as a New Catalyst for Selective Liquid Phase Oxidation of Diols. *J Catal* **1998**, 176 (2), 552–560. <https://doi.org/10.1006/jcat.1998.2078>.
- (4) Zhu, Y.; Qian, H.; Drake, B. A.; Jin, R. Atomically Precise Au<sub>25</sub>(SR)<sub>18</sub> Nanoparticles as Catalysts for the Selective Hydrogenation of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Ketones and Aldehydes\*\*. <https://doi.org/10.1002/anie.200906249>.
- (5) Stephen, A.; Hashmi, K. Homogeneous Catalysis by Gold. *Gold Bull* **2004**, 37 (1–2), 51–65. <https://doi.org/10.1007/BF03215517>.
- (6) Schmidbaur, H.; Schier, A. Gold(III) Compounds for Homogeneous Catalysis: Preparation, Reaction Conditions, and Scope of Application. *Arab J Sci Eng* **2012**, 37 (5), 1187–1225. <https://doi.org/10.1007/s13369-012-0313-3>.
- (7) Ito, Yoshihiko.; Sawamura, Masaya.; Hayashi, Tamio. Catalytic Asymmetric Aldol Reaction: Reaction of Aldehydes with Isocyanoacetate Catalyzed by a Chiral Ferrocenylphosphine-Gold(I) Complex. *J Am Chem Soc* **1986**, 108 (20), 6405–6406. <https://doi.org/10.1021/ja00280a056>.
- (8) Teles, J. H.; Brode, S.; Chabanas, M. Cationic Gold(I) Complexes: Highly Efficient Catalysts for the Addition of Alcohols to Alkynes. *Angewandte Chemie International Edition* **1998**, 37 (10), 1415–1418. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-3773\(19980605\)37:10<1415::AID-ANIE1415>3.0.CO;2-N](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-3773(19980605)37:10<1415::AID-ANIE1415>3.0.CO;2-N).
- (9) Zhang, S.; Wei, F.; Song, C.; Jia, J.; Xu, Z. Recent Advances of the Combination of Au/ Acid Catalysis. *Chin J Chem* **2014**, 32 (10), 937–956. <https://doi.org/10.1002/cjoc.201400428>.
- (10) Hoffmann-Röder, A.; Krause, N. Gold(III) Chloride Catalyzed Cyclization of  $\alpha$ -Hydroxyallenes to 2,5-Dihydrofurans. *Org Lett* **2001**, 3 (16), 2537–2538. <https://doi.org/10.1021/ol016205+>.
- (11) Hashmi, A. S. K.; Schwarz, L.; Choi, J.-H.; Frost, T. M. A New Gold-Catalyzed C–C Bond Formation. *Angewandte Chemie International Edition* **2000**, 39 (13), 2285–2288. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20000703\)39:13<2285::AID-ANIE2285>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20000703)39:13<2285::AID-ANIE2285>3.0.CO;2-F).

- (12) Genin, E.; Toullec, P. Y.; Antoniotti, S.; Brancour, C.; Genêt, J.-P.; Michelet, V. Room Temperature Au(I)-Catalyzed *Exo*-Selective Cycloisomerization of Acetylenic Acids: An Entry to Functionalized  $\gamma$ -Lactones. *J Am Chem Soc* **2006**, *128* (10), 3112–3113. <https://doi.org/10.1021/ja056857j>.
- (13) Raubenheimer, H. G.; Schmidbaur, H. The Late Start and Amazing Upswing in Gold Chemistry. *J Chem Educ* **2014**, *91* (12), 2024–2036. <https://doi.org/10.1021/ed400782p>.
- (14) Wang, W.; Hammond, G. B.; Xu, B. Ligand Effects and Ligand Design in Homogeneous Gold(I) Catalysis. *J Am Chem Soc* **2012**, *134* (12), 5697–5705. [https://doi.org/10.1021/JA3011397/SUPPL\\_FILE/JA3011397\\_SI\\_001.PDF](https://doi.org/10.1021/JA3011397/SUPPL_FILE/JA3011397_SI_001.PDF).
- (15) Raubenheimer, H. G.; Schmidbaur, H. Gold Chemistry Guided by the Isolobality Concept †. *Organometallics* **2012**, *31* (7), 2507–2522. <https://doi.org/10.1021/om2010113>.
- (16) Dorel, R.; Echavarren, A. M. Gold(I)-Catalyzed Activation of Alkynes for the Construction of Molecular Complexity. *Chem Rev* **2015**, *115* (17), 9028–9072. <https://doi.org/10.1021/cr500691k>.
- (17) Jiménez-Núñez, E.; Echavarren, A. M. Gold-Catalyzed Cycloisomerizations of Enynes: A Mechanistic Perspective. *Chem Rev* **2008**, *108* (8), 3326–3350. <https://doi.org/10.1021/cr0684319>.
- (18) Obradors, C.; Echavarren, A. M. Gold-Catalyzed Rearrangements and Beyond. *Acc Chem Res* **2014**, *47* (3), 902–912. <https://doi.org/10.1021/ar400174p>.
- (19) Zhang, L.; Sun, J.; Kozmin, S. A. Gold and Platinum Catalysis of Enyne Cycloisomerization. *Adv Synth Catal* **2006**, *348* (16–17), 2271–2296. <https://doi.org/10.1002/adsc.200600368>.
- (20) Pradal, A.; Chao, C.-M.; Vitale, M. R.; Toullec, P. Y.; Michelet, V. Asymmetric Au-Catalyzed Domino Cyclization/Nucleophile Addition Reactions of Enynes in the Presence of Water, Methanol and Electron-Rich Aromatic Derivatives. *Tetrahedron* **2011**, *67* (24), 4371–4377. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2011.03.071>.
- (21) Nieto-Oberhuber, C.; López, S.; Paz Muaeoz, M.; Curdenas, D. J.; Buaeuel, E.; Nevado, C.; Echavarren, A. M. Divergent Mechanisms for the Skeletal Rearrangement and [2+2] Cycloaddition of Enynes Catalyzed by Gold\*\*. <https://doi.org/10.1002/anie.200501937>.
- (22) Nieto-Oberhuber, C.; López, S.; Echavarren, A. M. Intramolecular [4 + 2] Cycloadditions of 1,3-Enynes or Arylalkynes with Alkenes with Highly Reactive Cationic Phosphine Au(I) Complexes. *J Am Chem Soc* **2005**, *127* (17), 6178–6179. <https://doi.org/10.1021/ja042257t>.

- (23) Luzung, M. R.; Markham, J. P.; Toste, F. D. Catalytic Isomerization of 1,5-Enynes to Bicyclo[3.1.0]Hexenes. *J Am Chem Soc* **2004**, *126* (35), 10858–10859. <https://doi.org/10.1021/ja046248w>.
- (24) McMurry, J. E. *Organic Chemistry*, 9th ed.; Cengage Learning, 2015.
- (25) Barret, R.; Roue, N.; Fillion, H. Hetero-Diels-Alder Reaction with Indoloquinones. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* **1998**, *46* (3), 548–550. <https://doi.org/10.1248/cpb.46.548>.
- (26) Takao, K.; Munakata, R.; Tadano, K. Recent Advances in Natural Product Synthesis by Using Intramolecular Diels–Alder Reactions. *Chem Rev* **2005**, *105* (12), 4779–4807. <https://doi.org/10.1021/cr040632u>.
- (27) Ichihara, A.; Ubukata, M.; Sakamura, S. Synthesis of Plumbagin by the Retro-Diels-Alder Reaction. *Agric Biol Chem* **1980**, *44* (1), 211–213. <https://doi.org/10.1271/bbb1961.44.211>.
- (28) Wessig, P.; Matthes, A.; Pick, C. The Photo-Dehydro-Diels–Alder (PDDA) Reaction. *Org Biomol Chem* **2011**, *9* (22), 7599. <https://doi.org/10.1039/c1ob06066j>.
- (29) Diels, O.; Alder, K. Synthesen in Der Hydroaromatischen Reihe. *Justus Liebigs Ann Chem* **1928**, *460* (1), 98–122. <https://doi.org/10.1002/JLAC.19284600106>.
- (30) Woodward, R. B.; Sondheimer, F.; Taub, D.; Heusler, K.; McLamore, W. M. The Total Synthesis of Steroids. *J Am Chem Soc* **1952**, *74* (17), 4223–4251. [https://doi.org/10.1021/JA01137A001/ASSET/JA01137A001.FP.PNG\\_V03](https://doi.org/10.1021/JA01137A001/ASSET/JA01137A001.FP.PNG_V03).
- (31) Gates, M.; Tschudi, G. The Synthesis of Morphine. *J Am Chem Soc* **1956**, *78* (7), 1380–1393. [https://doi.org/10.1021/JA01588A033/ASSET/JA01588A033.FP.PNG\\_V03](https://doi.org/10.1021/JA01588A033/ASSET/JA01588A033.FP.PNG_V03).
- (32) Nawrat, C. C.; Moody, C. J. Quinones as Dienophiles in the Diels–Alder Reaction: History and Applications in Total Synthesis. *Angewandte Chemie International Edition* **2014**, *53* (8), 2056–2077. <https://doi.org/10.1002/ANIE.201305908>.
- (33) Mackay, E.; Sherburn, M. The Diels–Alder Reaction in Steroid Synthesis. *Synthesis (Stuttg)* **2014**, *47* (01), 1–21. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1378676>.
- (34) *Diels Alder Reaction: Dienes and Dienophiles*. <https://www.chemistrysteps.com/diels-alder-reaction-dienes-and-dienophiles/>.
- (35) Hernández-Mancera, J. P.; Rojas-Valencia, N.; Núñez-Zarur, F. Rationalizing the Substituent Effects in Diels-Alder Reactions of Triazolinediones with Anthracene. *Journal of Physical Chemistry A* **2022**, *126* (38), 6657–6667.

[https://doi.org/10.1021/ACS.JPCA.2C04970/ASSET/IMAGES/LARGE/JP2C04970\\_0006.JPEG](https://doi.org/10.1021/ACS.JPCA.2C04970/ASSET/IMAGES/LARGE/JP2C04970_0006.JPEG).

- (36) Levandowski, B. J.; Raines, R. T. Click Chemistry with Cyclopentadiene. *Chem Rev* **2021**, *121* (12), 6777–6801. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c01055>.
- (37) Endo, Exo, Syn, Anti. In *The IUPAC Compendium of Chemical Terminology*; International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC): Research Triangle Park, NC, 2014. <https://doi.org/10.1351/goldbook.E02094>.
- (38) James Ashenurst. *Why Are Endo vs Exo Products Favored in the Diels-Alder Reaction?* <https://www.masterorganicchemistry.com/2018/05/11/endo-vs-exo-in-the-diels-alder-reaction/>.
- (39) James Ashenurst. *Diels-Alder Reaction: Kinetic and Thermodynamic Control*. <https://www.masterorganicchemistry.com/2018/09/03/diels-alder-kinetic-thermodynamic-exo-endo/> (accessed 2024-05-15).
- (40) Boger, D. et al. *Inverse Electron Demand Diels–Alder Reactions of 1,2,4,5-Tetrazines and 1,2,3-Triazines*. <https://www.sigmaaldrich.com/SK/en/technical-documents/technical-article/chemistry-and-synthesis/organic-reaction-toolbox/inverse-electron-demand-diels-alder-reactions>.
- (41) Kametani, T.; Hibino, S. The Synthesis of Natural Heterocyclic Products by Hetero Diels-Alder Cycloaddition Reactions; 1987; pp 245–333. [https://doi.org/10.1016/S0065-2725\(08\)60645-5](https://doi.org/10.1016/S0065-2725(08)60645-5).
- (42) Yu, S.; de Bruijn, H. M.; Svatunek, D.; Hamlin, T. A.; Bickelhaupt, F. M. Factors Controlling the Diels–Alder Reactivity of Hetero-1,3-Butadienes. *ChemistryOpen* **2018**, *7* (12), 995–1004. <https://doi.org/10.1002/open.201800193>.
- (43) Tietze, L. F.; Kettschau, G. Hetero Diels-Alder Reactions in Organic Chemistry; 1997; pp 1–120. <https://doi.org/10.1007/BFb0119240>.
- (44) Daniewski, W. M.; Kubak, E.; Jurczak, J. High-Pressure Approach to the Total Synthesis of (+)-Ambreinolide and (+)-8-Epiambreinolide. *J Org Chem* **1985**, *50* (21), 3963–3965. <https://doi.org/10.1021/jo00221a002>.
- (45) Ruden, R. A.; Bonjouklian, R. Carbon Dioxide Equivalent for the Diels-Alder Reaction. *J Am Chem Soc* **1975**, *97* (23), 6892–6893. <https://doi.org/10.1021/ja00856a063>.
- (46) Bonjouklian, R.; Ruden, R. A. Versatile Allene and Carbon Dioxide Equivalents for the Diels-Alder Reaction. *J Org Chem* **1977**, *42* (25), 4095–4103. <https://doi.org/10.1021/jo00445a024>.



- (47) Tufariello, J. J.; Kissel, W. J. A New Method for the Oxidative Decarboxylation of Disubstituted Malonic Acids Using Lead Tetraacetate. *Tetrahedron Lett* **1966**, 7 (49), 6145–6150. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)70156-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)70156-0).
- (48) Smith, P. A. S. The Curtius Reaction. In *Organic Reactions*; Wiley, 2011; pp 337–449. <https://doi.org/10.1002/0471264180.or003.09>.
- (49) Lehmler, H.-J.; Nieger, M.; Breitmaier, E. Tricarbonyls: Reactive Model Dienophiles for Asymmetric Diels-Alder Reactions. *Synthesis (Stuttg)* **1996**, 1996 (01), 105–110. <https://doi.org/10.1055/s-1996-4154>.
- (50) Jung, M. E.; Choi, Y. M. New Synthesis of 2-Azetines and 1-Azabutadienes and the Use of the Latter in Diels-Alder Reactions: Total Synthesis of (.+.-)-Delta.-Coniceine. *J Org Chem* **1991**, 56 (24), 6729–6730. <https://doi.org/10.1021/jo00024a001>.
- (51) Avalos, M.; Babiano, R.; Cintas, P.; Higes, F. J.; Jiménez, J. L.; Palacios, J. C.; Silva, M. A. Substrate-Controlled Stereodifferentiation of Tandem [4 + 2]/[3 + 2] Cycloadditions by a Vicinal Carbohydrate-Based Template. *J Org Chem* **1996**, 61 (5), 1880–1882. <https://doi.org/10.1021/jo951728e>.
- (52) Deguin, B.; Vogel, P. Hetero-Diels-Alder Addition of Sulfur Dioxide to 1,3-Dienes. Suprafaciality, Regioselectivity, and Stereoselectivity. *J Am Chem Soc* **1992**, 114 (23), 9210–9211. <https://doi.org/10.1021/ja00049a076>.
- (53) Segi, M.; Kawaai, K.; Honda, M.; Fujinami, S. Stereoselective Hetero Diels-Alder Reaction of Selenoaldehydes with Pentavalent Phosphole Chalcogenides. *Tetrahedron Lett* **2007**, 48 (19), 3349–3354. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2007.03.079>.
- (54) Konovalov, A. I.; Kornilov, D. A.; Kiselev, V. D. Diels-Alder Reaction as an Indicator of Internal and External Factors Influencing the Rate and Equilibrium: Kinetics, Thermochemistry, Catalysis, and High Pressure. A Review. *Doklady Chemistry* **2021**, 498 (1), 67–92. <https://doi.org/10.1134/S0012500821050013>.
- (55) Jenner, G. High Pressure Kinetic Investigations in Organic and Macromolecular Chemistry. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1975**, 14 (3), 137–143. <https://doi.org/10.1002/anie.197501371>.
- (56) Pindur, Ulf.; Lutz, Gundula.; Otto, Christian. Acceleration and Selectivity Enhancement of Diels-Alder Reactions by Special and Catalytic Methods. *Chem Rev* **1993**, 93 (2), 741–761. <https://doi.org/10.1021/cr00018a006>.
- (57) Lee, J.; Snyder, J. K. Ultrasound-Promoted Diels-Alder Reactions: Syntheses of Tanshinone IIA, Nortanshinone, and (.+.-)-Tanshindiol B. *J Am Chem Soc* **1989**, 111 (4), 1522–1524. <https://doi.org/10.1021/ja00186a070>.

- (58) Vermeeren, P.; Hamlin, T. A.; Fernandez, I.; Bickelhaupt, F. M.; Vermeeren, J. P.; Hamlin, T. A.; Bickelhaupt, F. M.; Fernandez, I. Computational Chemistry How Lewis Acids Catalyze Diels-Alder Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed* **2020**, 6201–6206. <https://doi.org/10.1002/ange.201914582>.
- (59) Yates, P.; Eaton, P. Acceleration of the Diels-Alder Reaction by Aluminum Chloride. *J Am Chem Soc* **1960**, 82 (16), 4436–4437. <https://doi.org/10.1021/ja01501a085>.
- (60) Bear, B. R.; Sparks, S. M.; Shea, K. J. The Type 2 Intramolecular Diels-Alder Reaction: Synthesis and Chemistry of Bridgehead Alkenes. *Angewandte Chemie International Edition* **2001**, 40 (5), 820–849. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20010302\)40:5<820::AID-ANIE820>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20010302)40:5<820::AID-ANIE820>3.0.CO;2-F).
- (61) Taber, D. F. The Intramolecular Diels-Alder Reaction: Variations and Scope; 1984; pp 1–34. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-69233-8\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-642-69233-8_1).
- (62) Brocksom, T. J.; Nakamura, J.; Ferreira, M. L.; Brocksom, U. The Diels-Alder Reaction: An Update. *J Braz Chem Soc* **2001**, 12 (5), 597–622. <https://doi.org/10.1590/S0103-50532001000500004>.
- (63) Bols, M.; Skrydstrup, T. Silicon-Tethered Reactions. *Chem Rev* **1995**, 95 (5), 1253–1277. <https://doi.org/10.1021/cr00037a006>.
- (64) Sieburth, S. M.; Fensterbank, L. An Intramolecular Diels-Alder Reaction of Vinylsilanes. *J Org Chem* **1992**, 57 (20), 5279–5281. <https://doi.org/10.1021/jo00046a002>.
- (65) Gillard, J. W.; Fortin, R.; Grimm, E. L.; Maillard, M.; Tjepkema, M.; Bernstein, M. A.; Glaser, R. The Unsymmetrical Silaketal as a Neutral, Removable Tether for Effecting Intramolecular Diels-Alder Reactions. *Tetrahedron Lett* **1991**, 32 (9), 1145–1148. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)92029-X](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)92029-X).
- (66) Klavehn Wilfrid. Amino Alcohols Substituted by Bicycloalkyl Residues and a Process of Making Same, 1957. <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/007998414/publication/US2789110A?q=pn%3DUS2789110A>.
- (67) Mannino Anthony; Zdrodowski James. Processes for Synthesis of Opiate Alkaloid Derivatives, 2010. <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/041346681/publication/US2010081816A1?q=pn%3DUS2010081816A1>.
- (68) Paulon Antonio; De Lucci Ottorino; Castellin Andrea; Fabris Fabrizio; Sbrogio Federico; Ceron Emanuele; Petersen Hans; Dancer Robert. Method For The Preparation Of Escitalopram, 2007. <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/037564253/publication/WO2007054105A2?q=pn%3DWO2007054105A2>.

- (69) Kiefer Hans. Method For Producing Vitamins K3 and K4 and Their Derivatives, 1983.  
<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/006144408/publication/DE3141443A1?q=pn%3DDE3141443A1>.
- (70) Hoffmann La Roche AG. Process for the Preparation of Pyridine Derivatives, 1965.  
<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/008817141/publication/FR1384099A?q=pn%3DFR1384099A>.
- (71) Ebel Klaus; Ohlbach Frank; Nuebling Christoph. Method for Producing (2s,4r,9s)-Octahydro-1h-Indole-2-Carboxylic Acid and Intermediate Products Therefor , 2000.  
<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/007893634/publication/WO0040555A1?q=pn%3DWO0040555A1>.
- (72) Hamano; Sachiuyuki; Nakamura; Takaharu. 2-Chloro-5-Curly Bracket to 2-Square Bracket to 4,7-Methano -Delta to the Power of 5 -Tetrahydro (or 4,7-Methanohexahydro) -Isoindolinocarbonyl (or Isoindolinaminocarbonyl) Square Bracket to Curly Bracket to - Benzosulfonamide and Method to Their Manufacture, 1972.  
<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/014205406/publication/DE2155660A1?q=DE2155660A>.
- (73) Funel, J.; Abele, S. Industrial Applications of the Diels–Alder Reaction. *Angewandte Chemie International Edition* **2013**, 52 (14), 3822–3863.  
<https://doi.org/10.1002/anie.201201636>.
- (74) Matouš, P. Cyklizační Reakce 1,5-Enynů Katalyzované Komplexy Zlata, 2020.  
<http://hdl.handle.net/20.500.11956/121740>.
- (75) Mikušek, J.; Matouš, P.; Matoušová, E.; Janoušek, M.; Kuneš, J.; Pour, M. Substrate Control in the Gold(I)-Catalyzed Cyclization of  $\beta$  - Propargylamino Acrylic Esters and Further Transformations of the Resultant Dihydropyridines. *Adv Synth Catal* **2016**, 358 (18), 2912–2922.  
<https://doi.org/10.1002/adsc.201600412>.
- (76) Mikušek, J. Syntéza a Využití Vybraných Dusíkatých Heterocyklů, 2016.  
<http://hdl.handle.net/20.500.11956/83724>.
- (77) Janoušek, M. Využití Zlatného Katalyzátoru Při Syntéze Substituovaných Pyridinů, 2016. <http://hdl.handle.net/20.500.11956/81787>.
- (78) Matouš, P. Syntéza Substituovaných Pyridinů Katalyzovaná Zlatými Komplexy, 2015. <http://hdl.handle.net/20.500.11956/63482>.

## 8. Prílohy

### 8.1. Zoznam použitých skratiek

Ar	aryl
DAr	Diels-Alderova reakcia
EDG	skupina dodávajúca elektróny (electron donating group)
Et	etyl
EWG	skupina odťahujúca elektróny (electron withdrawing group)
FDDAr	foto-dehydro-Diels-Alderova reakcia
HDAr	hetero-Diels-Alderova reakcia
<i>hν</i>	jonizačná energia
IMDAr	intramolekulárna Diels-Alderova reakcia
iPr	izopropyl
L	ligand
LAH	lítiumhlinitý hydrid
Me	metyl
MeO-BIPHEP	(6,6'-Dimetoxybifenyl-2,2'-diyl)bis(difenylfosfín)
Nu	nukleofil
ON	cez noc (over night)
Ph	fenyl
ppm	parts per million
RDAr	retro-Diels-Alderova reakcia
RT	laboratórna teplota (room temperature)
t-Bu	terc-butyl
TEA	trietylamín
THF	tetrahydrofurán
TLC	tenkovrstvá chromatografia

## 8.2. Zoznam schém

Schéma 1 Zlatom katalyzovaná reakcia premeny ketónu na alkohol _____	9
Schéma 2 Zlatom katalyzovaná reakcia izokyanoacetátu a aldehydu _____	10
Schéma 3 Navrhnutý mechanizmus katalýzy zlatom _____	11
Schéma 4 Mechanizmus zlatom (I) katalyzovanej reakcie _____	11
Schéma 5 Zlatom katalyzovaná reakcia $\alpha$ -hydroxyallénov _____	11
Schéma 6 Zlatom katalyzovaná reakcia (Z)-3-etynylallyl alkoholov _____	11
Schéma 7 Zlatom katalyzovaná reakcia premeny karboxylových kyselín na laktóny _____	12
Schéma 8 Aktivácia trojitej väzby zlatom _____	13
Schéma 9 Reakcia enýnov 5-exo-dig alebo 6-endo-dig cestou _____	13
Schéma 10 Cyklizácia enýnov za použitia externého nukleofilu _____	15
Schéma 11 Reakcia 1,7-enýnu s rôznymi katalyzátormi _____	15
Schéma 12 Reakcia arylmi substituovaných 1,6-enýnov _____	16
Schéma 13 Reakcia 1,5-enýnov s rozšírením cyklu _____	16
Schéma 14 Základná schéma Diels-Alderovej reakcie _____	17
Schéma 15 Hetero Diels-Alderova reakcia diénu s obsahom dusíku _____	17
Schéma 16 Intramolekulárna Diels-Alderova reakcia pri príprave (+)-adrenosterónu _____	18
Schéma 17 Retro Diels-Alderova reakcia pri príprave plumbaginu _____	18
Schéma 18 Mechanizmus foto-dehydro-Diels-Alderovej reakcie _____	19
Schéma 19 Využitie Diels-Alderovej reakcie pri syntéze steroidov _____	19
Schéma 20 Využitie Diels-Alderovej reakcie pri syntéze morfínu _____	20
Schéma 21 Mechanizmus Diels-Alderovej reakcie _____	20
Schéma 22 Reakcia poukazujúca polohy substituentov z diénofilu _____	22
Schéma 23 Reakcia poukazujúca polohy substituentov z diénu _____	22
Schéma 24 Poukazujúca EDG a EWG polohy v produktoch _____	23
Schéma 25 Reakcia furánu a maleínanhidridu, tvorba endo- a exo- produktov _____	24
Schéma 26 Reakcia základnej retro-Diels-Alderovej reakcie _____	25
Schéma 27 Retro-Diels-Alderova reakcia za tvorby oxidu uhličitého _____	25
Schéma 28 Retro-Diels-Alderove reakcie za tvorby molekuly dusíka _____	25
Schéma 29 Hetero-Diels-Alderova reakcia pri tvorbe ( $\pm$ )ambrenolidu _____	26
Schéma 30 Cesty prípravy ketónu z diesteru _____	27
Schéma 31 Hetero-Diels-Alderova reakcia s indatriónom _____	27

Schéma 32 Intramolekulárna hetero-Diels-Alderova reakcia pri príprave ( $\pm$ )- $\delta$ -koniceínu	28
Schéma 33 Hetero-Diels-Alderova reakcia pri príprave izoxazolooxazínového derivátu	28
Schéma 34 Hetero-Diels-Alderova reakcia s oxidom siričitým	28
Schéma 35 Hetero-Diels-Alderova reakcia s použitím selénu	29
Schéma 36 Reakcia acetonitrilu s izoprénom za zvýšeného tlaku	29
Schéma 37 Diels-Alderova reakcia za použitia ultrazvuku	30
Schéma 38 Diels-Alderova reakcia za použitia vody	30
Schéma 39 Diels-Alderova reakcia za použitia Lewisovej kyseliny	30
Schéma 40 Intramolekulárna Diels-Alderova reakcia za využitia 3atómových mostíkov	32
Schéma 41 Intramolekulárna Diels-Alderova reakcia za využitia 4atómových mostíkov	32
Schéma 42 Intramolekulárna Diels-Alderova reakcia za využitia 5atómových mostíkov	33
Schéma 43 Využitie Diels-Alderovej reakcie pri príprave biperidénu	33
Schéma 44 Využitie Diels-Alderovej reakcie pri príprave buprenorfínu	34
Schéma 45 Využitie Diels-Alderovej reakcie pri príprave escitalopramu	34
Schéma 46 Využitie Diels-Alderovej reakcie pri príprave menandiónu	34
Schéma 47 Využitie Diels-Alderovej reakcie pri príprave pyridoxínu	35
Schéma 48 Využitie Diels-Alderovej reakcie pri príprave trandolaprilu	35
Schéma 49 Využitie Diels-Alderovej reakcie pri príprave tripamidu	36
Schéma 50 Syntézne cesty prípravy východiskovej látky <b>197</b>	37
Schéma 51 Zlatom katalyzovaná príprava látky <b>198</b>	38
Schéma 52 Diels-Alderove reakcie na látke <b>198</b>	39
Schéma 53 Detailnejšia cesta prípravy <b>197</b>	40
Schéma 54 Reakcia prípravy chráneného propargylamínu	41
Schéma 55 Sonogashirov coupling na <b>194</b>	41
Schéma 56 Michaelova adícia na <b>195</b>	42
Schéma 57 Michaelova adícia na <b>194</b>	42
Schéma 58 Sonogashirov coupling na <b>196</b>	43
Schéma 59 Zlatom katalyzovaná cyklizácia <b>197</b>	44
Schéma 60 Predpokladaný mechanizmus zlatom katalyzovanej cyklizácie	45
Schéma 61 Diels-Alderove reakcie časť 1.	46
Schéma 62 Diels-Alderove reakcie časť 2.	47

### 8.3. Zoznam obrázkov

Obrázok 1 Produkty reakcií 1,5-enýnov	14
Obrázok 2 Produkty reakcií 1,6-enýnov	14
Obrázok 3 Interakcie HOMO a LUMO u normálneho poradia Diels-Alderovej reakcie	20
Obrázok 4 Interakcie HOMO a LUMO u obráteného poradia Diels-Alderovej reakcie	21
Obrázok 5 Porovnanie reaktivity diénov	21
Obrázok 6 Porovnanie reaktivity diénov so stéricky brániacimi skupinami	22
Obrázok 7 Porovnanie endo- a exo- molekúl v priestore	23
Obrázok 8 Dva typy intramolekulárnej Diels-Alderovej reakcie	31
Obrázok 9 Módy intramolekulárnej Diels-Alderovej reakcie	31
Obrázok 10 Endo a exo izoméry látky <b>200</b>	48
Obrázok 11 Endo a exo izoméry látky <b>202</b>	48
Obrázok 12 Endo a exo izoméry látky <b>204</b>	49
Obrázok 13 Pripravené produkty Diels-Alderovych reakcií	50

### 8.4. Zoznam tabuliek

Tabuľka 1 Príklady ligandov zlatých katalyzátorov	12
Tabuľka 2 Výsledky reakcií pre tvorbu <b>197</b>	43