

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA ANORGANICKÉ A ORGANICKÉ CHEMIE

DIPLOMOVÁ PRÁCE

**Využití zlatného katalyzátoru při
syntéze substituovaných pyridinů**

Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Marcel Špulák, Ph.D.

HRADEC KRÁLOVÉ, 2016

Martin Janoušek

Poděkování

Děkuji PharmDr. Marcelu Špulákovi, Ph.D. za odborné vedení a úvod do dané problematiky, prof. RNDr. Milanu Pourovi, Ph.D a Mgr. Jiřímu Mikuškovi za spolupráci, velmi cenné rady a pomoc při interpretaci NMR spekter, doc. PharmDr. Jiřímu Kunešovi, CSc. za měření a interpretaci NMR spekter a Mgr. Marku Koleničovi, Mgr. Pavlu Horkému, Mgr. Petru Matoušovi a Dr. Mukundovi Ghavremu, Ph.D. za příjemné pracovní prostředí a nespočet nejen praktických rad.

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpal, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci jsou řádně citovány. Práce nebyla použita k získání jiného nebo stejného titulu.“

V Hradci Králové 29.4.2016

Obsah

Obsah	4
1. Úvod.....	6
1.1 Zlato v chemii.....	6
1.1.1 Zlato jako katalyzátor mnoha organických reakcí.....	8
1.2 Využití zlata v medicíně.....	15
1.2.1 Historický úvod do roku 1900.....	15
1.2.2 Sloučeniny zlata v dnešní medicíně.....	15
1.3 Biologicky aktivní deriváty pyridinu	18
1.3.1 Nikotinová kyselina (niacin, vit. B ₃), nikotinamid	18
1.3.2 Deriváty 1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny	18
1.3.3 Paroxetin	19
1.3.4 Arekolín	20
1.4 Možnosti syntézy substituovaných pyridinů	21
1.4.1 Syntéza 3,4-disubstituovaných pyridinů	21
1.4.2 Příprava polysubstituovaných derivátů pyridinu	22
2. Zadání – cíl práce.....	24
3. Výsledky s komentářem	26
3.1 Protekce primární aminoskupiny a reakce s methyl-propiolátem	27
3.2 Sonogashirův coupling	28
3.3 Cyklizační reakce	31
3.4 Eliminace chránící skupiny.....	34
4. Závěr.....	35
5. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	36
5.1 Obecné postupy	36
5.2 Syntéza 3,4-disubstituovaných pyridinů	37
5.2.1 4-METHOXY- <i>N</i> -(PROP-2-YN-1-YL)BENZENSULFONAMID	37
5.2.2 <i>N</i> -[1-(PENTAMETHYLEN-1,5-DIYL)PROP-2-YN-1-YL]METHYLSULFONAMID	38
5.2.3 METHYL-(<i>E</i>)-3-[<i>N</i> -(4-METHOXYFENYLSULFONYL)- <i>N</i> -(PROP-2-YN-1-YL)AMINO]AKRYLÁT	39

5.2.4	METHYL-3-{ <i>N</i> -(METHYLSULFONYL)- <i>N</i> -[1-(PENTAMETHYLEN-1,5-DIYL)PROP-2-YN-1-YL]AMINO}AKRYLÁT	40
5.2.5	METHYL-3-{ <i>N</i> -[3-(4-CHLORFENYL)-1-(PENTAMETHYLEN-1,5-DIYL)PROP-2-YN-1-YL]- <i>N</i> -(4-METHOXYFENYLSULFONYL)AMINO}AKRYLÁT	41
5.2.6	METHYL-(<i>E</i>)-3-{ <i>N</i> -[3-(4-CHLORFENYL)PROP-2-YN-1-YL]- <i>N</i> -(4-METHOXYFENYLSULFONYL)AMINO}AKRYLÁT	42
5.2.7	METHYL-(<i>E</i>)-3-{ <i>N</i> -[3-(3-METHOXYFENYL)PROP-2-YN-1-YL]- <i>N</i> -(4-METHOXYFENYLSULFONYL)AMINO}AKRYLÁT	44
5.2.8	METHYL-(<i>E</i>)-3-{ <i>N</i> -[3-(2-THIENYL)PROP-2-YN-1-YL]- <i>N</i> -(4-METHOXYFENYLSULFONYL)AMINO}AKRYLÁT	45
5.2.9	METHYL-4-(4-CHLORFENYL)-1-(4-METHOXYFENYLSULFONYL)-1,6-DIHYDROPYRIDIN-3-KARBOXYLÁT	47
5.2.10	METHYL-4-(3-METHOXYFENYL)-1-(4-METHOXYFENYLSULFONYL)-1,6-DIHYDROPYRIDIN-3-KARBOXYLÁT	48
5.2.11	METHYL-4-(2-THIENYL)-1-(4-METHOXYFENYLSULFONYL)-1,6-DIHYDROPYRIDIN-3-KARBOXYLÁT	49
5.2.12	METHYL-4-(4-CHLORFENYL)NIKOTINÁT	50
5.2.13	METHYL-4-(3-METHOXYFENYL)NIKOTINÁT	51
5.2.14	METHYL-4-(2-THIENYL)NIKOTINÁT	52
6.	Abstrakt	53
7.	Abstract	54
8.	Použité zkratky	55
9.	Seznam tabulek	57
10.	Seznam schémat	57
11.	Seznam obrázků	57
12.	Citovaná literatura	59

1. Úvod

Zlato je odjakživa součástí lidské pozornosti, dlouhá tisíciletí je používáno nejen v umění a finančnictví, ale také v medicíně a v neposlední řadě i v moderní farmacii. Z chemického hlediska je zlato velmi nereaktivní kov, během posledních několika desítek let byla zjištěna katalytická aktivita tohoto prvku (viz 1.1.1). Vznikly tím nové možnosti pro využití a uplatnění těchto vlastností při organických syntézách.

1.1 Zlato v chemii

Zlato (lat. *Aurum*, značka Au) se řadí mezi tzv. ušlechtilé kovy, jedná se o žlutý, nejušlechtlejší a měkký kov 6. periody a 11 (I. B) skupiny. Vzhledem k velmi nízké reaktivitě se nachází v přírodě v elementární podobě Au^0 především jako valouny a zrna v horninách, usazeninách nebo žilách. Často se objevuje jako tzv. elektrum, jedná se o přírodní slitinu zlata se stříbrem s malým množstvím mědi. V přírodních slitinách jej najdeme i s palladiem a mědí. Zřídka se nachází též ve sloučeninách jako chalkogenidy, například teluridy Au_2Te_3 , Au_3Te_5 , jenž našly uplatnění jako supravodiče při nízkých teplotách,^[1] Au_2O_3 a Au_2S jsou dalšími příklady sloučenin s chalkogeny.

Tabulka 1 – Vlastnosti zlata

Protonové číslo (Z)	79	Běžné oxidační stavy	-I, 0, I, III, V
Relativní atomová hm.	196,697	Elektronová konfigurace	[Xe] 4f¹⁴ 5d¹⁰ 6s¹
Elektronegativita	2,54	Izotopy	¹⁹⁵⁻¹⁹⁹Au V přírodě jen ¹⁹⁷Au

Zlato má také řadu zvláštních vlastností, kterými se liší od většiny d-prvků. Jmenovitě kujnost zlata je největší ze všech známých prvků, lze tedy snadno

vyklepat do velmi tenké fólie.^{a)} Zlato má jednu z největších hustot, kde 1 m^3 odpovídá zhruba 19300 kg, pro srovnání, olovo má cca 11340 kg na m^3 .

Typická vlastnost zlata je aurofilicita, jedná se o přitažlivou interakci mezi dvěma atomy zlata s totožným nábojem (Au^+-Au^+), jde o podobný typ interakce jako vodíkové můstky, podobné interakce vykazují též kationty mědi a stříbra.^[2] Zajímavé u zlata je fakt, že vykazuje podobné vlastnosti jako hydrid. Tato vlastnost je zvýrazněna u triarylfosfinových komplexů (např. PPh_3Au).^[3] Je to dáno podobností vodíkového $1s^1$ orbitalu a $6s^1$ u zlata, přestože je atom zlata nesrovnatelně větší, uplatňuje se u něj tzv. relativistický efekt. Tento efekt je výraznější než u sousedních atomů periody a také u všech ostatních prvků, kde $Z < 100$.^[2] Zlato podléhá silným interakcím především s elektro pozitivními ligandy (kovy), které dodávají elektrony relativisticky kontrahovanému a stabilizovanému $6s$ orbitalu, to vysvětluje neobvyklou stabilitu klastrů kov-zlato.^[2]

Můžeme nalézt sloučeniny, kde je zlato v oxidačním stupni Au^{-1} , které se nazývají auridy, tzv. pseudohalogenidy. To je možné vysvětlit tím, že má zlato podobnou elektronegativitu jako jód.^[2]

Zlato se vyskytuje nejčastěji v těchto oxidačních stavech.^[4]

- Au^{-1} : jedná se o již zmíněné auridy, např. RbAu , CsAu jsou dlouho známé sloučeniny, z nověji popsaných je možno uvést např. M_3AuO ($\text{M} = \text{K}, \text{Rb}, \text{Cs}$), $\text{Rb}_5\text{Au}_3\text{O}$
- Au^0 : je přirozeně se v přírodě vyskytující prvek (viz výše), a dále je obsažen ve strukturách zlatých klastrů, nanoklastrů a nanočástic. Využití má v heterogenní katalýze, kde se vyskytuje jako pevná látka.
- Au^1 : je z chemického hlediska nejlépe popsáno, využívá se nejen jako mononukleární, dinukleární, popř. polynukleární komplexy. Nejprozkoumanější jsou komplexy typu $[\text{AuXL}]$, kde L je neutrální ligand (nejčastěji fosfin, isokyanid, arsin, ylid, amin atd...) a X značí aniont (nejčastěji halogenid), vzniklé komplexy na základě aurofilicity mohou dimerovat až polymerovat. Zajímavostí je vznik a detekovatelnost některých sloučenin

^{a)} Z 1g Au lze udělat 1 m^2 fólie, ty jsou užívány např. v umění, dále tato dostatečně tenká folie propouští jen část světla, kde odráží žluté a červené spektrum, světlo se tedy jeví jako modrozelené, dále mají velkou schopnost odrážet tepelné IČ záření, to je výhodné u speciálního pracovního oděvu pro činnost ve vysokých teplotách.

typu [AuXNb] kde X je F⁻, Cl⁻, Br⁻ a Nb je Ar, Kr, Xe, vzniká zde kovalentní vazba mezi Nb a Au (potvrzeno u [AuFXe]).

- Au^{II}: stav není příliš obvyklý, nejčastěji se vyskytuje jako dimer (Au₂)⁴⁺, nevykazuje stabilitu jako Au^I a Au^{III}. Dochází k disproportionaci (Au₂)⁴⁺ a vzniku iontů Au⁺ a Au³⁺, které jsou stabilnější.^[5]
- Au^{III}: je stav, podobně jako Au^I, velmi stabilní, ale na rozdíl od zlatných komplexů, jsou zlatité komplexy prozatím méně prozkoumány. Obecně poskytují stabilní komplexy s uhlíkem, dusíkem, fosforem či sírou.^[5]
- Au^V: byl připraven pouze jako AuF₅,^[6] vyšší oxidační stupně než 5 nebyly nikdy spolehlivě prokázány.^[7]

Zlato (Au^I) bylo s úspěchem použito při nukleofilní adici na alkeny, alkeny a dieny, což vedlo k dalšímu výzkumu. Au⁺ je silnější Lewisova kyselina při porovnání s prvky 11. skupiny periodické soustavy prvků, což je pravděpodobně zapříčiněno relativistickým efektem zlata, neboť po této kontrakci k jádru s a d orbitály odpovídají LUMO orbitalům, obdobně jako silné Lewisovy kyseliny. Snadno tedy přijímá elektronový pár donoru. Oproti tomu fosfinozlatné komplexy mají kovalentní vazbu, LUMO orbitály jsou zaplněny, a dochází ke snížení akceptorové aktivity elektronového páru (snížení kyselosti). Jedná se o slabou Lewisovu kyselinu a tento komplex má schopnost aktivovat elektrofilu, například π-systémy.^[8]

1.1.1 Zlato jako katalyzátor mnoha organických reakcí

„While the ancient alchemists investigated the question of how to make gold, now the question is what to make with gold.“ ^[9]

Většina reakcí, kde zlato vystupuje jako katalyzátor, není citlivá na kyslík a ani na kyselý proton, mohou probíhat za přítomnosti vzduchu a vlhka, což dává velký prostor pro využití při syntézách bez nutnosti striktně inertních podmínek. Pokud porovnáme podobné komplexy ostatních přechodných kovů, zlato je z nich významně účinnějším katalyzátorem.^[9]

1.1.1.1 Nukleofilní adice na násobné vazby C-C katalyzované zlatem

Jedná se pravděpodobně o nejprozkoumanější oblast katalýzy zlatem díky schopnosti zlatných komplexů efektivně aktivovat alkyny, alleny a olefiny pro atak nukleofilu. Obecná reakce je zobrazena na Schématu 1, kde je patrné, že Au atakuje π -systém násobné vazby substrátu **1** za vzniku intermediátu **2**, poté přistupuje nukleofil do polohy *anti*, což platí v naprosté většině případů. Poté vzniklý intermediát **3** se protodemetaluje a regeneruje se katalyzátor, vzniká výsledný produkt **4**. Tímto způsobem lze stereoselektivně připravit řadu sloučenin, díky vzniku vazby C-C je paleta využití této reakce velmi široká.^[10]

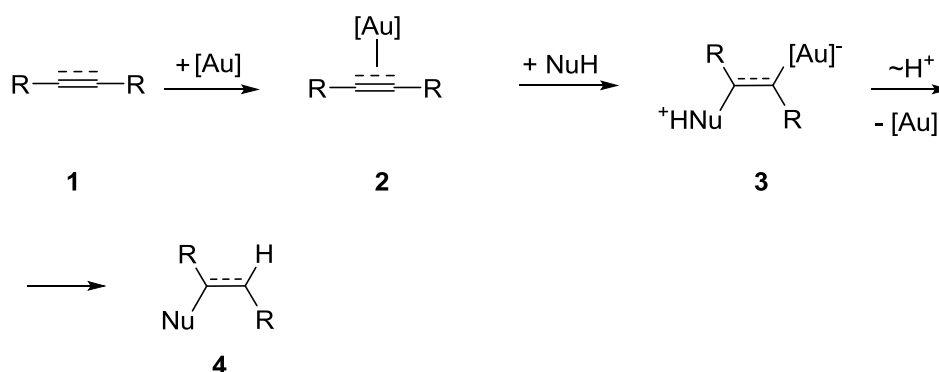


Schéma 1

Jako další příklad je uvedena reakce alkynů, která byla jedna z prvních publikovaných reakcí zlata (Au^{III}) jako katalyzátoru (Schéma 2). Byly použity různé alkyny a docházelo k adici dle Markovnikovova pravidla za vzniku odpovídajících ketonů, nejčastěji reakce poskytovaly produkty **6** a **7** (95%), produkty **8** a **9** byly minoritní.^[9,11]

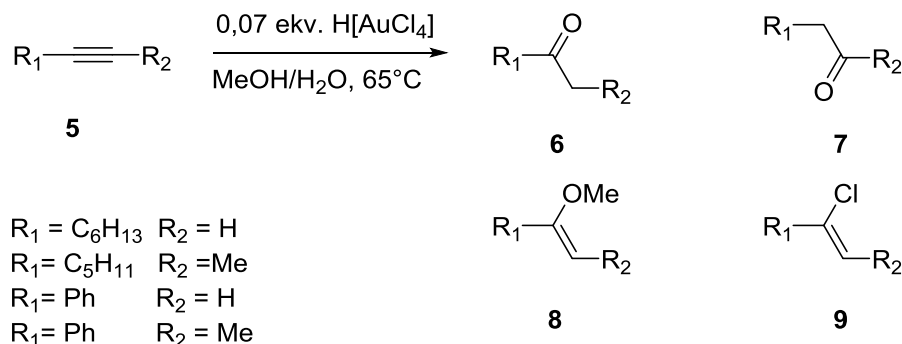


Schéma 2

Na rozdíl od platnatých katalyzátorů, zlatité komplexy snadněji iniciují cykloizomerizaci propargyl-ketonů **10** iniciací nukleofilního ataku karbonylové skupiny následované cyklizací za vzniku intermediátu **11**, který po protodeauraci poskytuje furan **12** (Schéma 3), reakce probíhá velmi rychle, kvantitativně a při laboratorní teplotě.^[12]

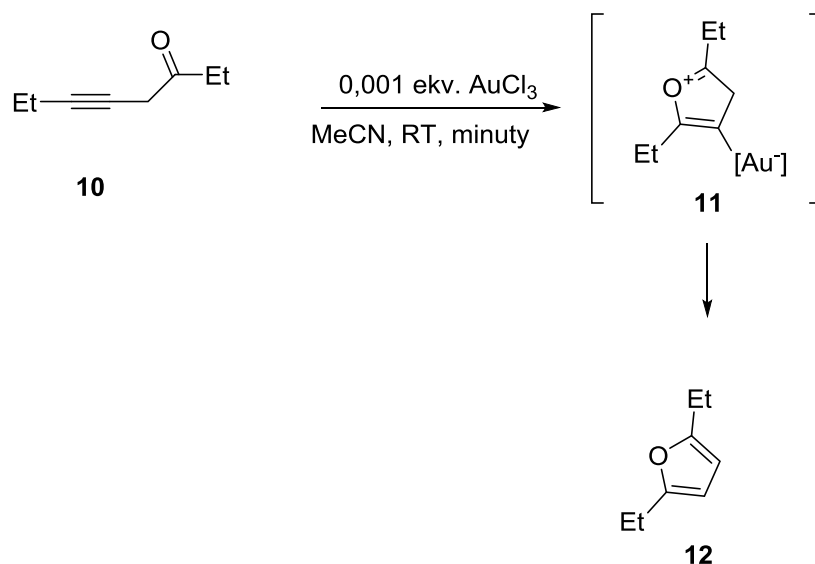


Schéma 3

1.1.1.2 Aktivace karbonylové a hydroxylové skupiny zlatem

Asymetrická katalýza je druhem katalýzy, která s využitím chirálního katalyzátoru, přednostně poskytuje jeden stereoselektivní produkt. Opravdovým mezníkem pro asymetrickou katalýzu byla zlatem katalyzovaná aldolová reakce aldehydů **13** s izokyanoacetáty **14**. Ito, Sawamura a Hayashi (Schéma 4 - zjednodušeno) použili zlatný $[\text{Au}^I]$ komplex chirálních ferrocenů pro syntézu enantioselektivních oxazolinů **15**, výtěžek reakce se pohyboval v rozmezí 83-100% a poměr *trans:cis* byl průměrně 93:7. $[\text{Au}]$ je v tomto případě *in situ* připravený ferrocenylfosfinozlatný katalyzátor.^[13]

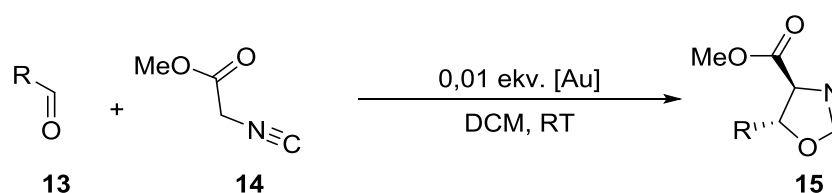


Schéma 4

Kondenzace cyklohexan-1,3-dionu **16** s aminy, alkoholy, popř. thioly **17** (Schéma 5) za katalýzy Au^{III} probíhá za pokojvé teploty s 98 % výtěžkem.^[14]

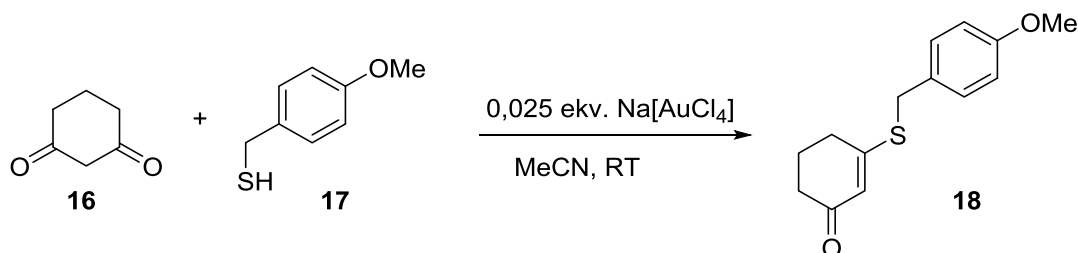


Schéma 5

1.1.1.3 Oxid uhelnatý jako nukleofil v reakcích katalyzovaných zlatem

Xu a kol. publikovali v roce 1997 reakci terminálních alkenů se zlatým katalyzátorem (Schéma 6) a kyselinou sírovou v 1 atm oxidu uhelnatého za vzniku terciární karboxylové kyseliny. Pravděpodobně kyselina sírová protonizuje terminální alken **19** a vzniká karbokationt **20**, který přesmykem izomeruje na terciární karbokationt **21**, poté je oxid uhelnatý transformován zlatým katalyzátorem [Au(CO)₂]⁺ na karbokationt a výsledný produkt **22** podléhá hydrolyze za vzniku karboxylové kyseliny **23**. Obdobně se chovaly i kovy rhodia a palladia.^[15]

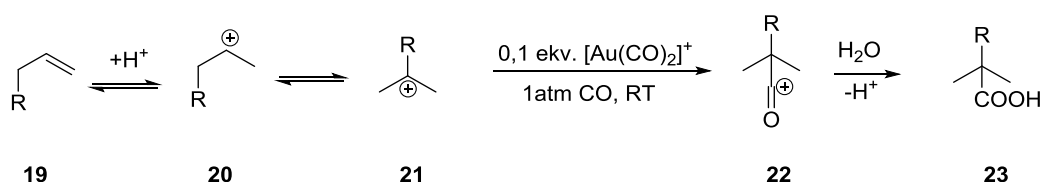


Schéma 6

1.1.1.4 Hydrogenační reakce se zlatým katalyzátorem

Jedná se pravděpodobně o první typ organické reakce katalyzované zlatem a publikované už v roce 1906. Níže je uvedena pozdější reakci cyklohex-1-enu **24**, který za vysoké teploty a přítomnosti zlata působí jako donor i akceptor protonů, vzniká cyklohexan **25** a benzen **26**. (Schéma 7) Aktivace hydrogenace byla pravděpodobně o poznání energeticky náročnější než dehydrogenace, neboť jako

produkt převažoval především benzen 26 a jen malá část z produktů byl cyklohexan 25. Jedná se typickou ukázkou heterogenní katalýzy zlatem.^[16]

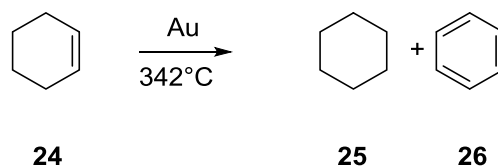


Schéma 7

Další selektivní reakcí je hydrogenace α,β -nenasycených karbonylových sloučenin (Schéma 8), jako katalyzátory se osvědčily Au/ZnO₂ a Au/ZnO, v prvním případě vznikal častěji alkohol **28**, který dále izomeroval na karbonylovou skupinu **29** a následně podlehl hydrogenaci snadněji, z toho je zřejmé, že je za uvedených podmínek snazší hydrogenace vazby C=O než C=C.^[17]

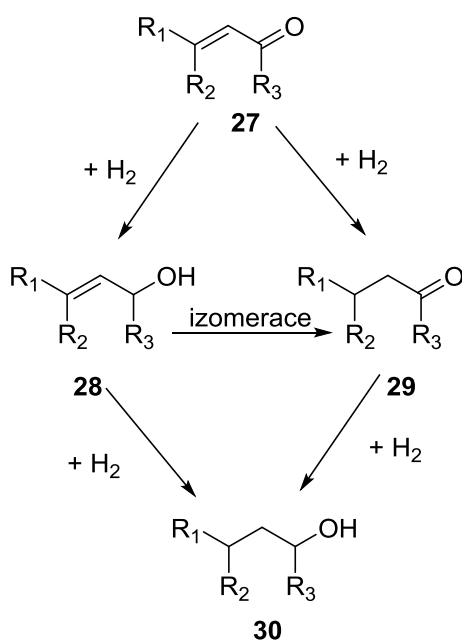


Schéma 8 ^[9]

Abbiati a kol. popsali one-pot syntézu 2,3-disubstituovaného pyridinu, mechanismus je nastíněn níže (Schéma 9). Výchozí zlatem (Au^{III}) aktivovaná karbonylová sloučenina (**I**) poskytuje s propargylaminem (**VII**) iminoderivát (**II**), poté imin-enaminovou izomerační reakcí vzniká meziprodukt (**III**), následován regioselektivním intramolekulárním nukleofilním atakem enaminové dvojné vazby na aktivovanou C-C trojnou vazbu za vzniku organozlatitého intermediátu (**IV**), následnou protonolýzou vzniká dihydropyridin (**V**), posléze dehydrogenací dojde k aromatizaci kruhu na konečný produkt. MX_n byly různé katalyzátory, ale nejlépe se osvědčil s výtěžností 98 % $\text{NaAuCl}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.^[18]

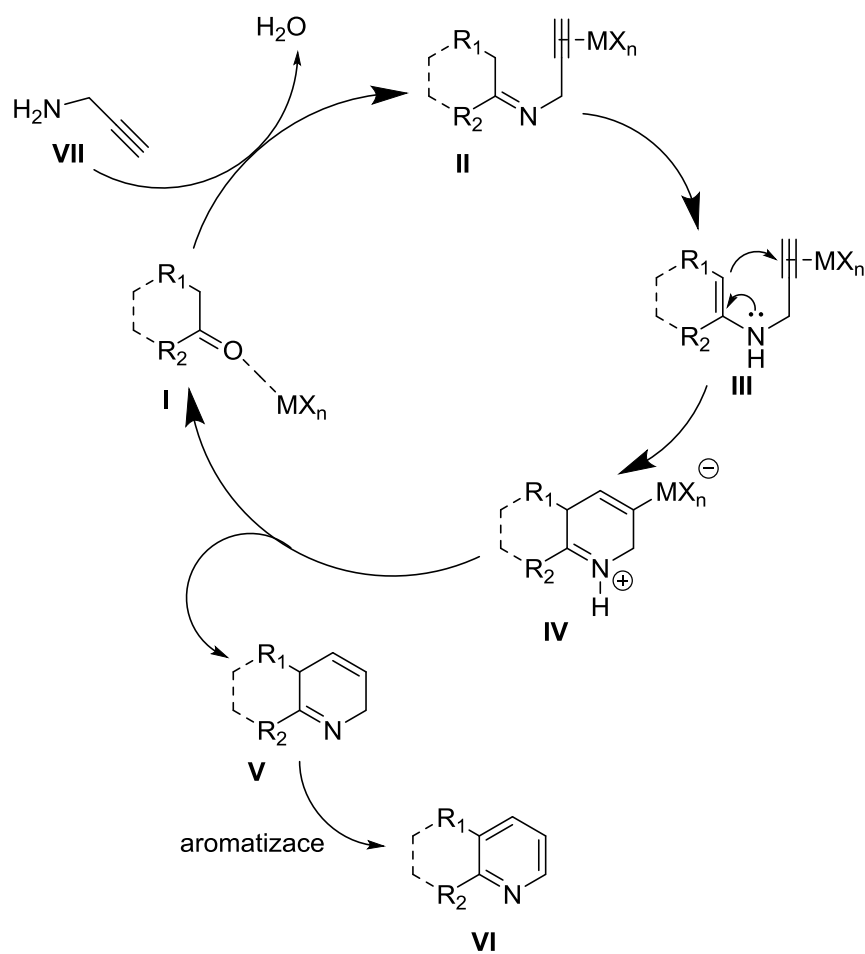


Schéma 9

1.1.1.5 Oxidační reakce se zlatým katalyzátorem

Vedle epoxidační reakce alkenů lze využít zlatem katalyzované oxidace vazby C-H, kterou popsal Zhao a kol. (Schéma 10) na příkladu cyklohexanu **31**, jenž je oxidován kyslíkem při 150 °C v přítomnosti zlatého katalyzátoru a zeolitu, za vzniku cyklohexan-1-olu **32** a cyklohexan-1-onu **33**. Zvyšující teplotou se snižuje selektivita vzniku cyklohexan-1-onu **33** ze 70% při 150 °C na 50% při 180 °C, snižuje se také výtěžek cyklohexan-1-olu **32**, ovšem jen v řádech jednotek % (25%).^[19]

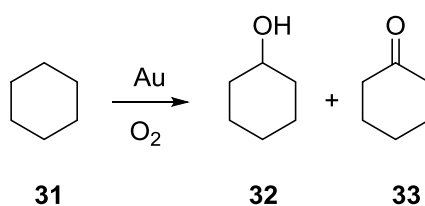


Schéma 10

1.2 Využití zlata v medicíně

Zlato přitahovalo svou pozornost od pradávna, byl to jeden z prvních kovů, který začal člověk používat. Již ve starověku se využívalo pro svoji barvu a cennost v umění a klenotnictví. Od středověku se zlato ve formě malých zlatých plátků používá na ozdobu jídel, dříve jako symbol bohatství, dnes jako dekorace. Zajímavostí je původně německý likér Danziger Goldwasser, který obsahuje kousky zlata. Elementární zlato se z těla vyloučí v nezměněné podobě a bez jakéhokoliv účinku. Zhruba od poloviny minulého století se ovšem objevily potenciální využití sloučenin zlata v oblasti medicíny.^[20]

1.2.1 Historický úvod do roku 1900

Zlato pro medicínské použití mělo v dobách starověku spíše omezené využití, Hippokratés (5.- 4. stol. př.n.l.) se ve svém díle *Corpus* zmiňuje o použití zlata pouze na zlomeniny čelistí, Galén a jeho vrstevníci se o zlatu nezmiňují vůbec. Gaius Plinius Secundus se zmiňuje v 1. století n.l. o použití zlata na léčbu píštěle a hemoroidů. Velkou změnu znamenal objev lučavky královské *aqua regia* (HCl : HNO₃ v poměru 3:1), která jako jedna z mála dokáže zlato rozpustit. O několik století později Paracelsus používal *aurum potabile* (víno vařené se zlatem, *de facto* žádné zlato neobsahovalo) na léčbu melancholie, neboť se domníval, že „to udělá srdce veselé každému“. V průběhu 17. století se zlato stalo součástí mnoha lékopisů, například britského či německého. Francouzský lékař Chrestien používal AuCl₂ na léčbu syfilidy, neboť se domníval, že má podobné účinky jako Hg²⁺ ionty. Na konci 19. století se Dr. Keeley pokoušel pomocí zlata ve speciálních „klubech“ (Bi-Chloride of Gold clubs) vyléčit závislost na alkoholu. V neposlední řadě je nutné zmínit R. Kocha, který se snažil marně využít kyanidu zlatného k léčbě tuberkulózy.^[21]

1.2.2 Sloučeniny zlata v dnešní medicíně

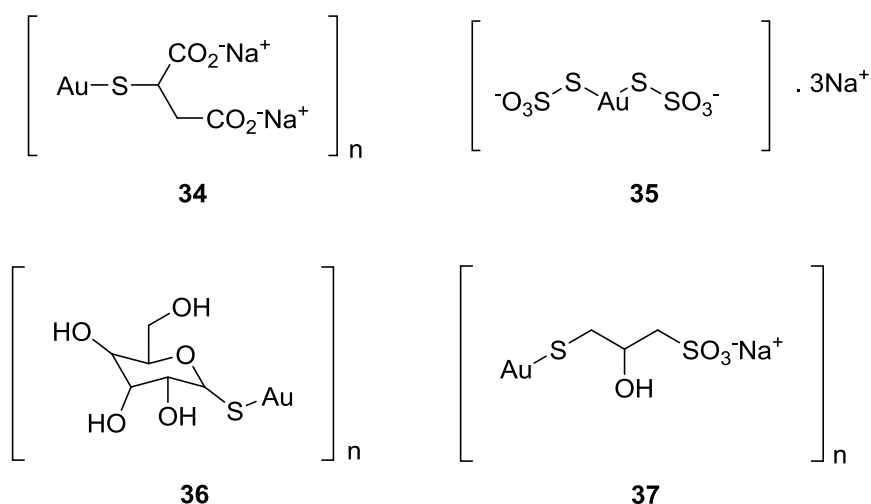
Zlato má i v dnešní medicíně jen okrajové využití, ale přesto uplatnění našlo v mnoha medicínských oborech. Nejdůležitějšími využitími čistého zlata jsou implantáty jak v očním lékařství, tak stomatologii. Uplatnění našly i radioaktivní izotopy zlata nejen k léčbě nádorů, ale i k diagnóze různých onemocnění a v neposlední řadě jako zlaté komplexy k léčbě revmatoidní artritidy.

1.2.2.1 Komplexní sloučeniny zlata v léčbě revmatoidní artritidy

Revmatoidní artritida je charakterizována jako vytrvalé, autoimunitní, zánětlivé onemocnění s typickými otoky kloubů, dále se u tohoto onemocnění snižuje pohyblivost aparátu a zvyšuje úmrtnost. Vzniká bez známé příčiny a ve vyspělém světě postihuje okolo 1% populace.^[22]

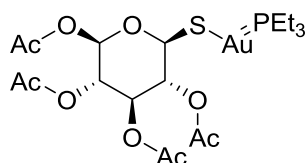
Zlaté komplexy jsou k léčbě revmatoidní artritidy užívány již od 20. let minulého století, od 70. let dvacátého století jsou též dostupné ve formě pro podání *per os*. Tyto komplexy (obecného vzorce [Au-S-R]) se řadí mezi tzv. DMARDs léčiva, jsou to léčiva přímo ovlivňující progresy choroby. Zlatné thioláty jsou součástí léčby zvané chrysotherapie, založená na jejich použití. Mají mnoho účinků, od antiflogistických, antibakteriálních až po imunosupresivní vlastnosti založené na inhibici proliferace T-lymfocytů. Mají ale mnoho nežádoucích účinků a řadí se až do druhé linie DMARDs, látky tohoto typu začínají působit obvykle až po 3 až 6 měsících terapie.^[22]

Mezi zlatné thioláty patří aurothiomalát sodný **34**, aurobisthiosulfát sodný **35** (sanochrysin), aurothioglukóza **36** (solganol) a aurothiopropanol-sulfonát sodný **37** (allochrysin) (Obrázek 1). Tyto komplexy velmi snadno tvoří polymery (v případě aurothioglukózy se jedná o oligomer) a jsou podávány nejčastěji intramuskulárně.^[22]



Obrázek 1

Mezi zlatné thioláty patří také auranofin (Obrázek 2), který se může podávat *per os*. Auranofin se řadí mezi monomerní komplexy.



Obrázek 2

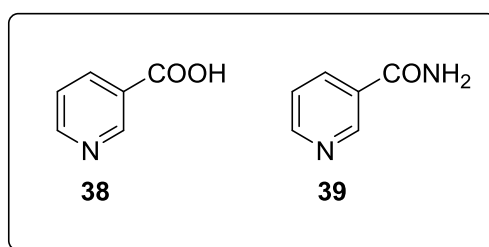
1.2.2.2 Další využití v medicíně

Mezi další využití komplexů zlata patří antineoplastika ze skupiny zlatitých komplexů, byla prokázána jejich aktivita na ovariální tumor, který byl zároveň netečný léčbě *cis*-platinou. Jejich účinek je založen na up-regulaci pro-apoptických signálních molekul např. P53, kaspázy, PARP.^[23] Neméně důležitou skutečností je aplikace radioaktivního izotopu ¹⁹⁸Au jako potenciálně účinného přípravku na léčbu rakoviny prostaty. Možné budoucí využití slibují nanočástice GA-¹⁹⁸AuNP (Gum arabic glycoprotein (GA)-functionalized gold nanoparticles) emitující β-záření do místa rakovinového bujení.^[24]

1.3 Biologicky aktivní deriváty pyridinu

Biologická aktivita substituovaných pyridinů je známa už dlouhou dobu, jejich využití nachází uplatnění dodnes. Velmi důležitou skupinou jsou např. 1,4-dihydropyridiny ze skupiny blokátorů vápníkových kanálů, dnes látky z 1. linie v léčbě arteriální hypertenze. Mnohé deriváty pyridinu nalezneme i v přírodě od nikotinu, vitamínu B₃ až po arekolin.

1.3.1 Nikotinová kyselina (niacin, vit. B₃), nikotinamid



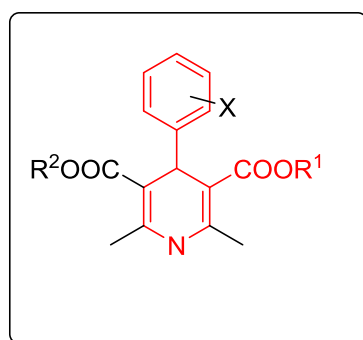
Obrázek 3

Kyselina nikotinová **38**, případně její amid **39** (Obrázek 3), jakožto vitamín B₃ (nazýván též antipelagrový) se váže jak na G-proteinové receptory, tak na niacinové receptory 1 a 2 (NIACR1 a NIACR2), které jsou exprimovány v tukové tkáni, levinách, imunitních buňkách a slezině. Navázáním na tento receptor se snižuje produkce cyklického adenosinmonofosfátu cAMP, což způsobí snížení rozpadu tukové tkáně a snížení nabídky volných mastných kyselin játrům na produkci cholesterolu. Dříve se tedy kyselina nikotinová a její deriváty (nejčastěji se jednalo o estery, využity jako proléčiva) používaly k léčbě kombinované hypercholesterolemie a hypertriacylglycerolemie, ve vyšších (řádově gramy denně) snižuje tedy v krvi obsah VLDL cholesterolu, TAG, lipoproteinu (a), taktéž má schopnost zvyšovat prospěšný HDL cholesterol, typickým nežádoucím účinkem jsou návaly horka, vyrážka a zčervenání, což je velmi nepříjemné, ale nikoliv nebezpečné. Limituje to využití tohoto léčiva, nicméně s látkami tlumícími tento jev (antagonisté prostaglandinů), možná najde v budoucnu znovu své uplatnění. ^[25]

1.3.2 Deriváty 1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny

1,4-Dihydropyridiny (Obrázek 4, červeně zvýrazněn 3,4-disubstituovaný skelet) jsou velmi účinné látky ze skupiny antagonistů vápníkových kanálů. Mají silný

vasodilatační účinek a hemodynamické vlastnosti, jsou důležitou součástí terapie esenciální hypertenze, hypertenzní krize, vasospastické *anginy pectoris* či Raynaudova syndromu. Pro účinek 1,4-dihydropyridinů je nezbytný nesubstituovaný dusík v poloze 1, velmi důležité se ukázalo navázání alkylů (nejčastěji methylů) v polohách 2 a 6, stejně tak esterové skupiny v polohách 3 a 5 (ukázalo se výhodné esterifikovat každou kyselinu jiným alkoholem), v neposlední řadě v poloze 4 substituovaný fenyl elektronegativní skupinou v poloze *ortho*, případně *meta* (nitro, trifluormethyl, nitril a trifluormethanové skupiny). Mezi významné zástupce patří například amlidipin, felodipin, nitrendipin a nifedipin.^[26]



Obrázek 4

1.3.3 Paroxetin

Tento využívaný zástupce SSRI antidepressiv, inhibující zpětné vychytávání serotoninu, obsahuje ve své struktuře piperidin **41** (přesným chemickým názvem (3*S*,4*R*)-3-[(2*H*-1,3-benzodioxol-5-yloxy)methyl]-4-(4-fluorfenyl)piperidin).^[27] Struktura vychází z dihydropyridinu, jak můžeme vidět z retrosyntetického rozboru.^[28] (Schéma 11)

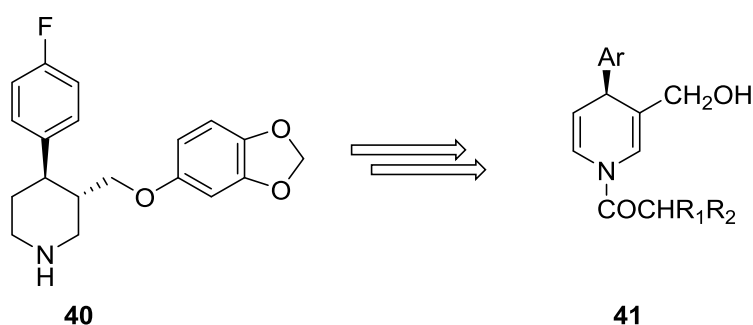
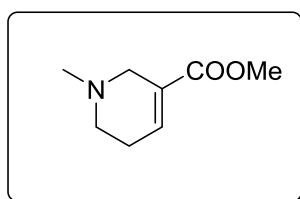


Schéma 11

1.3.4 Arekolin

Jedná se o přírodní sloučeninu, jenž je obsažena v semenech palmy betelové (*Areca catechu*). Arekolin (Obrázek 5) má muskarinové i nikotinové účinky a využíval se jako diaforetikum a salivační prostředek, našel uplatnění i jako anthelmintikum.^[29] V některých státech Asie je semeno této palmy zneužíváno jako návyková látka, označuje se nejčastěji jako betel.^[30]



Obrázek 5

1.4 Možnosti syntézy substituovaných pyridinů

1.4.1 Syntéza 3,4-disubstituovaných pyridinů

Využitím Suzukiho couplingu (Schéma 12) můžeme získat ze 4-halogenpyridin-3-ylkarboxylové kyseliny **43** 3,4-disubstituovaný pyridin **44**. 4-halogenpyridin-3-ylkarboxylovou kyselinu je možno získat dvěma způsoby: můžeme vycházet z kyseliny nikotinové **38** a její následnou halogenací nebo ze 4-halogenpyridinu **42** a následnou karboxylací.

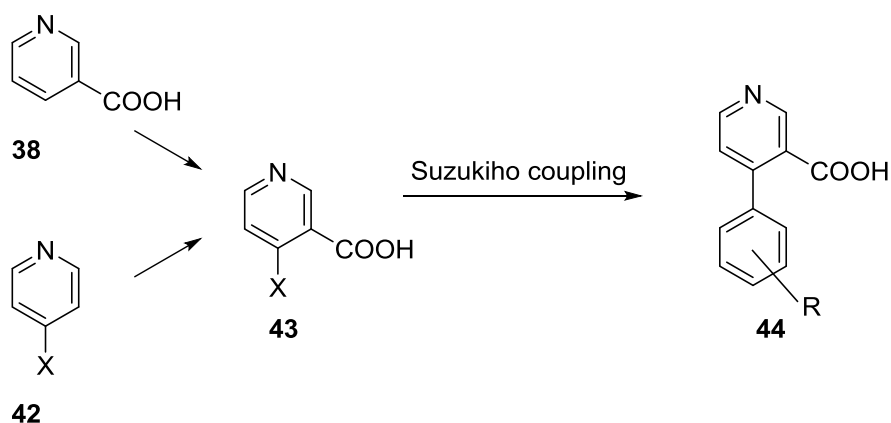


Schéma 12

- Halogenace kyseliny nikotinové **38** byla publikována Lazaarem a kol. (Schéma 13), kde nejprve dochází k lithiaci nikotinové kyseliny v prostředí BuLi a LTMP (lithium 2,2,6,6-tetramethylpiperidid), následně v prostředí kyselého katalyzátoru a methanolu dochází k obnově karboxylové skupiny za vzniku halogenderivátu, nejvíce se osvědčil chlorderivát **46** s výtěžkem 75%, jodovaný derivát **46** nebyl stabilní.^[31]

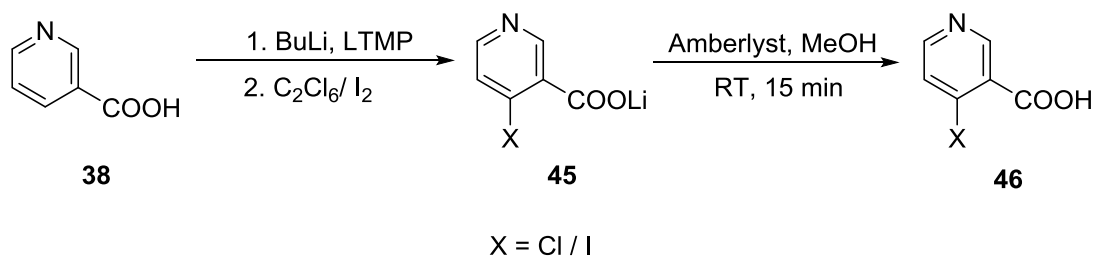
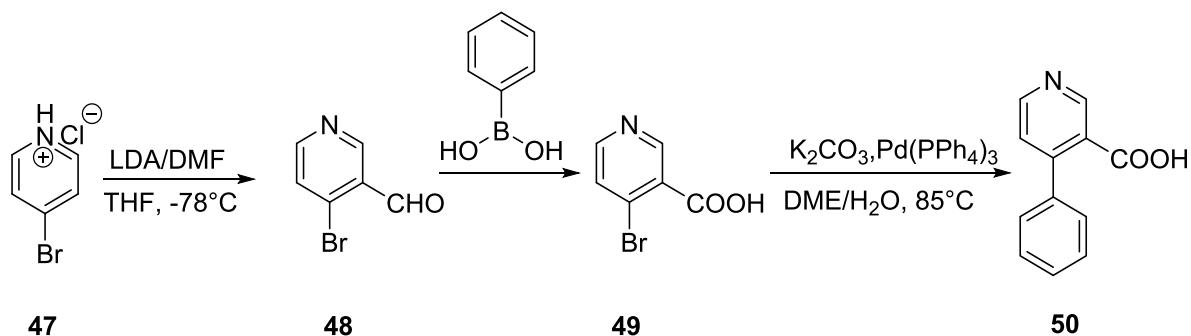


Schéma 13

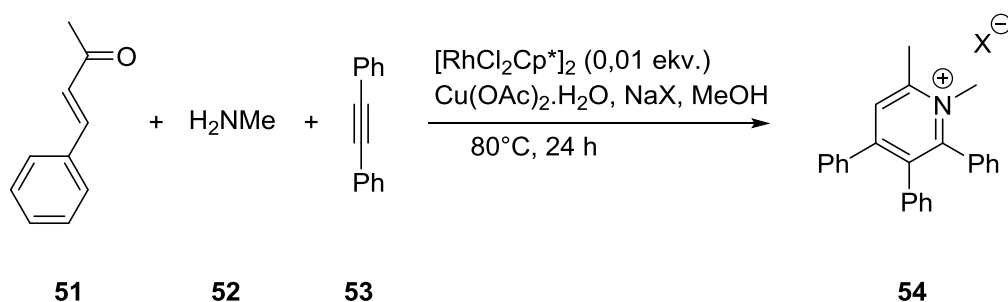
- II. Zhu a kol. podrobili formylaci 4-brompyridinium chlorid **47** s výtěžkem 29% a aldehydová skupina **48** může být následně snadno oxidována na karboxylovou kyselinu **49** (Schéma 14). Ke konečnému produktu 3,4-disubstituovaného pyridinu **50** se dostaneme využitím Suzukih couplingu s výtěžkem 78%.^[32]



1.4.2 Příprava polysubstituovaných derivátů pyridinu

Jako příklad je uvedeno několik dalších možných postupů syntézy polysubstituovaných derivátů pyridinu.

- III. Luo a kol. se zmiňují o využití reakce vinylketonu **51**, methylaminu **52** a difenylethyne **53** za využití rhodiového katalyzátoru a měďnaté soli v zásaditém prostředí (NaX označuje bazickou látku, nejlepší výtěžnost byla s tetrafluorboritanem sodným 98%) za vzniku polysubstituované *N*-methylpyridiniové soli **54**. (Schéma 15)^[33]



- IV. One-pot syntézu polysubstituovaných pyridinů publikoval Xin a kol. (viz Schéma 16). V přítomnosti base kondenzuje malononitril **57** s aldehydem **56**, adicí s 3-oxo-*N*-fenylbutylamidem **55** a vznikem

několika intermediátů a následné eliminace vody dochází ke vzniku produktu **59**. Obzvláště výhodné vlastnosti této reakce jsou mírné podmínky, jednoduché provedení, široký rozsah substrátů a vysoký výtěžek produktů. To z tohoto provedení činí efektivní strategii syntézy pyridinového skeletu. Nejvyššího výtěžku 83% bylo dosaženo v rozpouštědle EtOH s bází NaOH.^[34]

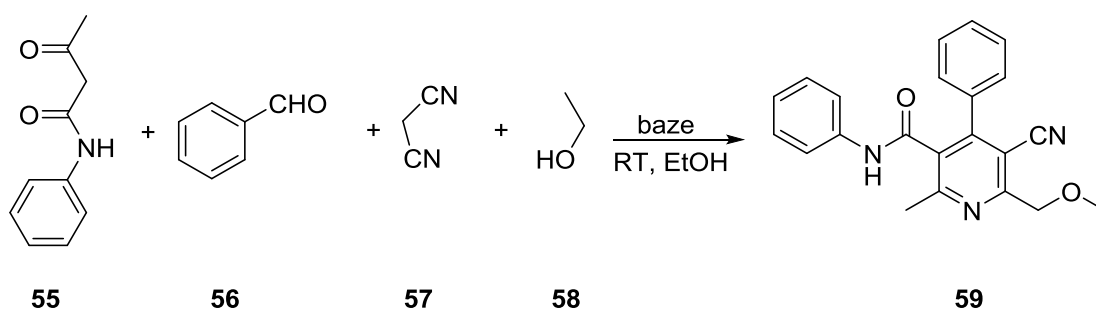


Schéma 16

V. Zajímavá je one-pot syntéza pyridinu z aldehydů **60**, trifenylofosfinu **61** a propargyl azidu, obejde se bez využití kovových katalyzátorů (viz Schéma 17), produkt **62** vzniká s výtěžností 79% za daných podmínek.

U optimalizovaných podmínek reakce poskytuje až 91% výtěžnost.^[35]

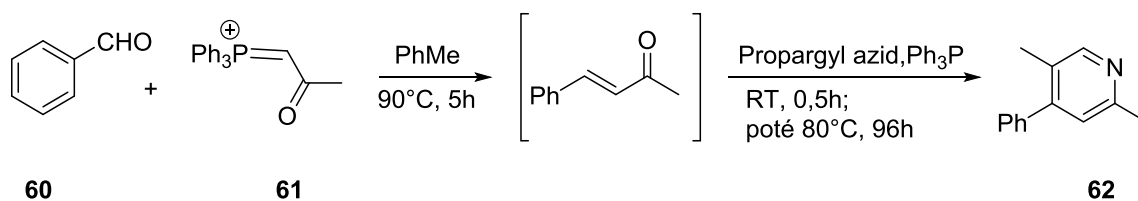


Schéma 17

2. Zadání – cíl práce

Má diplomová práce má za cíl ověřit a rozšířit aplikovatelnost metodiky vyvinuté pracovní skupinou v čele s prof. Pourem a publikované dr. Matoušovou zabývající se cyklizací propargyl-cinyl etherů **63a**, které poté namísto eliminace nukleofilu u intermediátu **64** podléhaly přesmyku a poskytovaly deriváty cyklopentenonů **65b** oproti derivátům 3,4-disubstituovaných pyranů **65a** (Schéma 18).^[36]

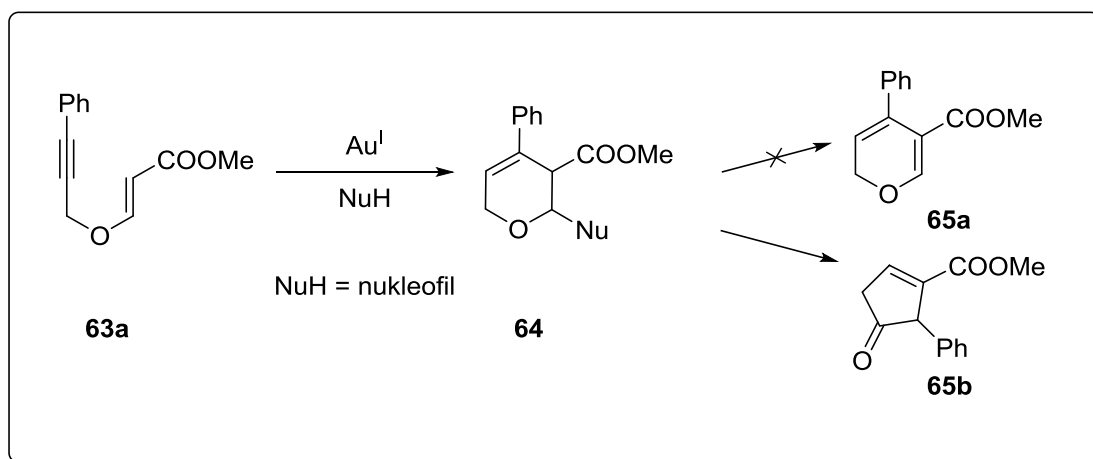


Schéma 18

Mým cílem bylo prokázat aplikovatelnost této metodiky na dusíkatá analoga **63b** této reakce přes intermediát **66** za vzniku série derivátů 3,4-disubstituovaných pyridinů **67** (Schéma 19). Výhodnost této syntézy by spočívala v tom, že lze připravit široké spektrum derivátů 4-arylpyridin-3-karboxylové kyseliny za snadno dostupných podmínek, levných výchozích surovin a s dobrými výtěžky.

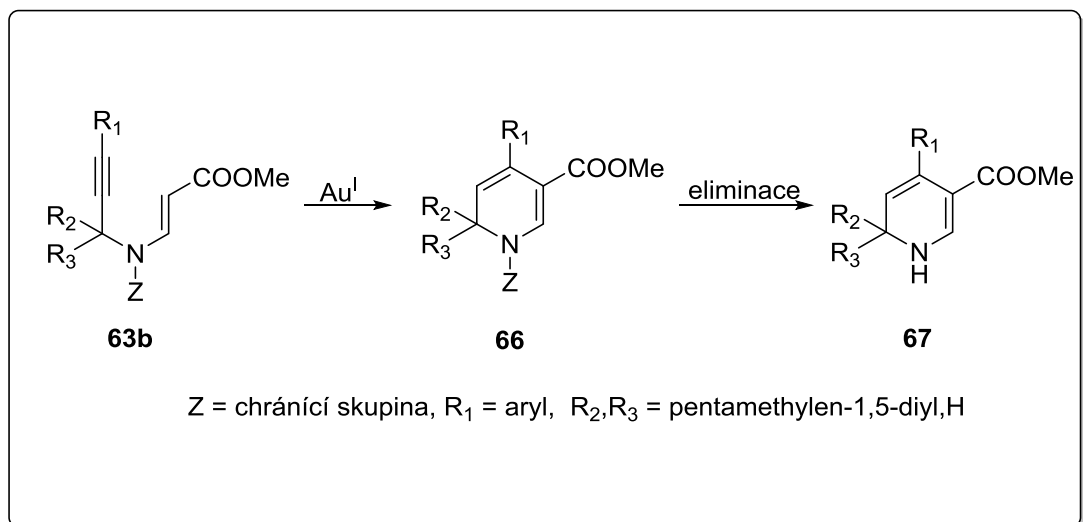
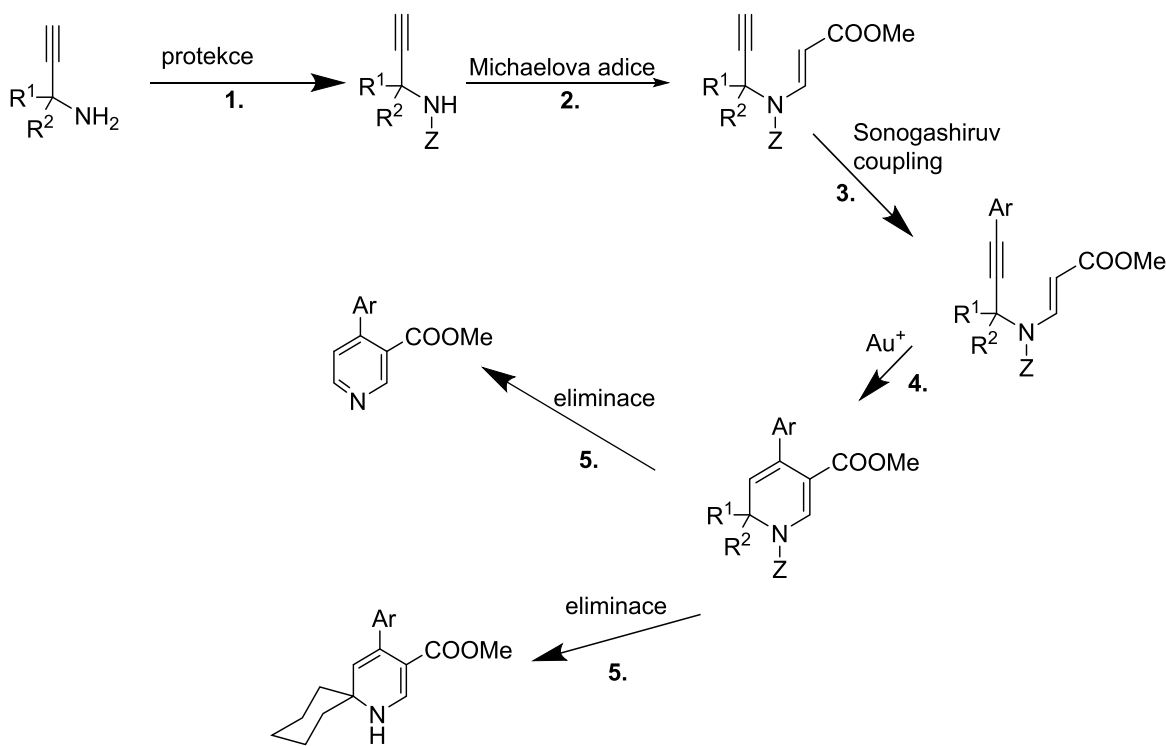


Schéma 19

3. Výsledky s komentářem

Postup přípravy 3,4-disubstituovaných pyridinů je obdobný jako v publikaci dr. Matoušové.^[36] V mém případě se jedná o pětikrokovou syntézu uvedenou níže (viz Schéma 20). Vychází z komerčně dostupných výchozích látek propargylaminu, 1-ethynylcyklohexylaminu, methyl-propiolátu a různých derivátů aryljodidů.

První krok je ochránění primární aminoskupiny propargylaminu, následně reakcí s methyl-propiolátem vznikl derivát propargylvinylaminu. Pomocí Sonogashirova couplingu byl získán jeho aryl-derivát, který následně podlehl cyklizaci katalyzovanou zlatem a eliminace chránicí skupiny by měla vést ke vzniku 3,4-disubstituovaného pyridinu, popř. dihydropyridinu.



$R^1, R^2 = H, H /$ pentamethylen-1,5-diyl

Z = chránicí skupina MBS, Ms

Ar = 2-thienyl, 3-methoxyfenyl, 4-chlorfenyl, fenyl

Schéma 20

3.1 Protekce primární aminoskupiny a reakce s methylpropiolátem

K ochránění primární aminoskupiny propargylaminu **68** jsme použili reakci s *p*-methoxybenzensulfonylchloridem (MBSCl) a k ochránění 1-ethynylcyklohexylaminu **71** byl použit di-*tert*-butyldikarbonát (Boc₂O), popř. methylsulfonylchlorid (MsCl) (viz Schéma 21). MBSCl reagoval za velmi solidního výtěžku produktu **70** (99%), MsCl poskytoval výtěžek 73% **72a** a produkt reakce s (Boc)₂O **72b** za daných podmínek nevznikal. MBS se jako chránící skupina nadále osvědčila při cyklizačních reakcích. Nevýhodou MBS chránící skupiny je nutnost drastických podmínek (130°C, 5 ekv. DBU) při její eliminaci.

Neočekávanou reakci (Schéma 22) poskytl 1-ethynylcyklohexylamin **71**, který reagoval v prostředí DCM a *p*-dimethylaminopyridinu (DMAP) za vzniku disubstituované močoviny **73**. Oproti tomu bez přítomnosti DMAP a za stejných podmínek neprobíhala žádná reakce.

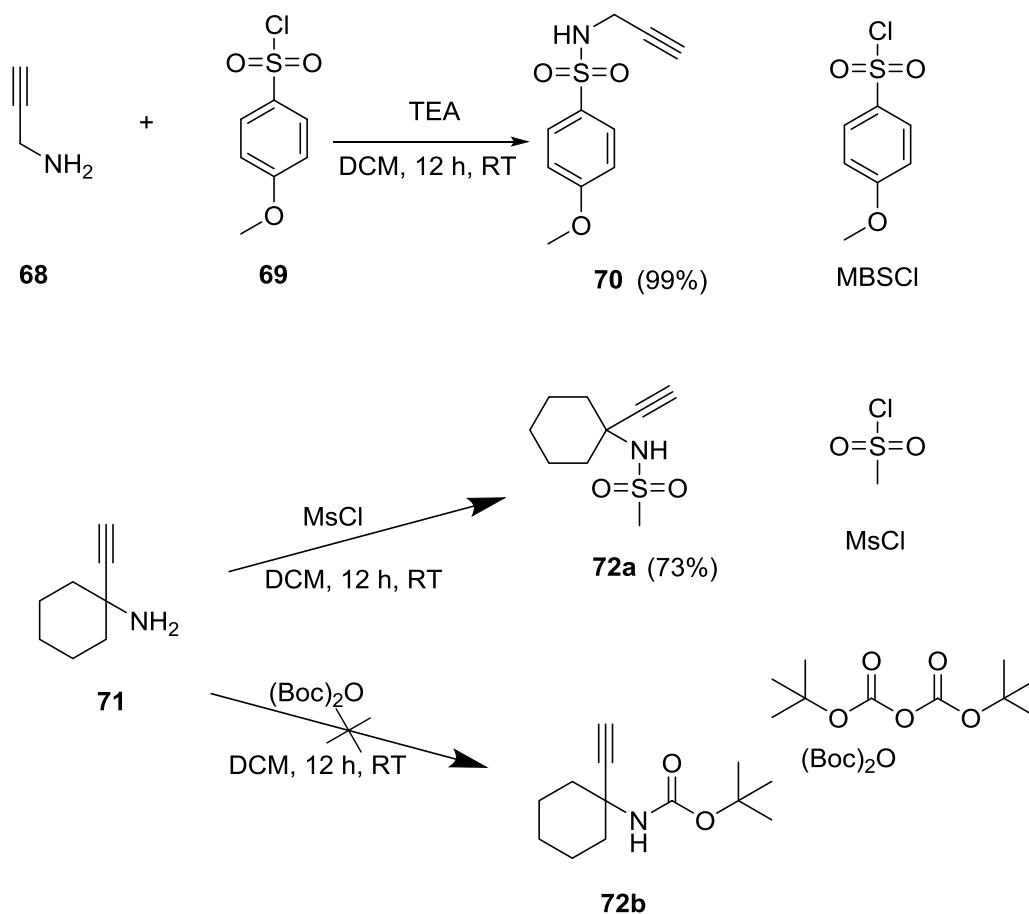


Schéma 21

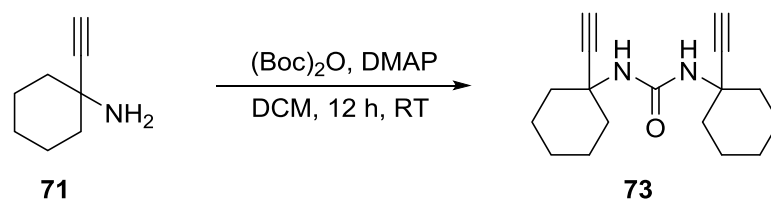


Schéma 22

Použitím Michaelovy adice (Schéma 23) probíhající v bazickém prostředí triethylaminu (TEA), reaguje propargylamin **70** ochráněný 4-methoxybenzensulfonylovou skupinou s methyl-propiolátem za vzniku methyl-(*E*)-3-[(*N*-(4-methoxyfenylsulfonyl)-*N*-(prop-2-yn-1-yl)amino)]prop-2-enoátu **74a** s výtěžkem 81%. Obdobně reagoval i pentamethylen-1,5-diylový derivát propargylaminu **72a** na methyl-3-{*N*-(methylsulfonyl)-*N*-[1-(pentamethylen-1,5-diylo)prop-2-yn-1-yl]amino}akrylát **86** (výtěžek 30%).

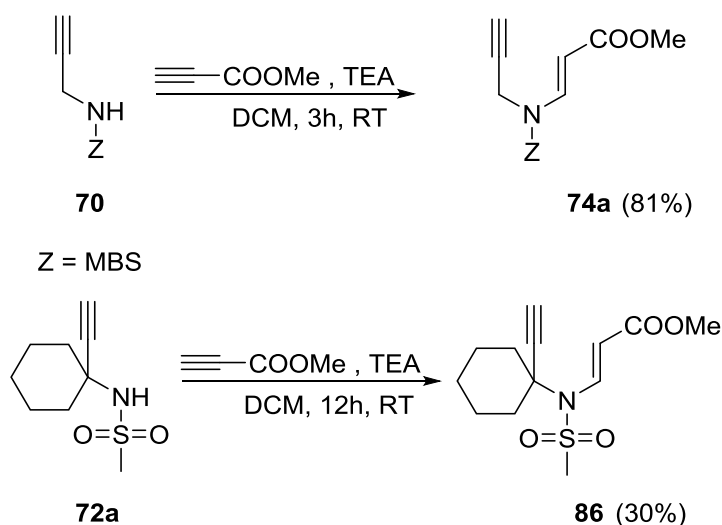


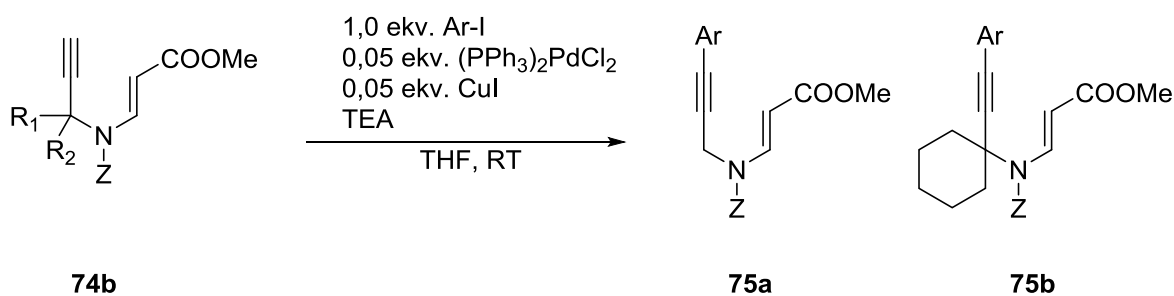
Schéma 23

3.2 Sonogashirův coupling

Následným krokem je Sonogashirův coupling, pomocí něhož je možné připravit různé arylderiváty enynů **75a/b** (viz Schéma 24). Terminální alkynová skupina výchozích enynů **74a/b** reaguje s aryljodidem za vzniku odpovídajících produktů **75a/b**. Reakce probíhá při pokojové teplotě, v bazickém a bezvodém prostředí THF pod Ar atmosférou, za přítomnosti katalyzátoru chloridu

bis(trifenylfosfin)palladnatého a ko-katalyzátoru jodidu měďného. Reakce probíhá nejméně 12 hodin.

Celkem jsem připravil 4 deriváty, nejvyšší výtěžek s derivátem nesubstituovaného enynu **75a** byl u heterocyklického derivátu 2-jodthiofenu **83** (73%), následně 3-methoxy-1-jodbenzen **82** s výtěžky 53%, nejhůře reagoval 4-jod-1-chlorbenzen **81**. Výtěžek u jodbenzenu **90** je pouze orientační, neboť se nepodařilo zcela oddělit produkt od nečistot, navíc vznikala neseparovatelná směs *cis/trans* izomerů. Je to jediný zástupce, kterého jsme nechali zreagovat s pentamethylen-1,5-diylovým derivátem enynu **75b**. Struktury produktů a výtěžky jsou uvedeny v Tabulce 2.



R₁, R₂ = H, pentamethylen-1,5-diylo
 Z = MBS, Ms

Schéma 24

Tabulka 2

Výchozí enyn	75a	75a	75a	75b
Aryljodid				
Výsledný produkt				
Výtěžek	73 %	33 %	53 %	100 % ^{b)}

^{b)} nepodařilo se zcela oddělit produkt od nečistot, viz výše

Struktura výše zmíněných enynů byla potvrzena NMR analýzou, signál tripletu odpovídající vodíku terminální trojně vazby zmizel, naopak přibýly signály substituce arylem v aromatické části NMR spektra.

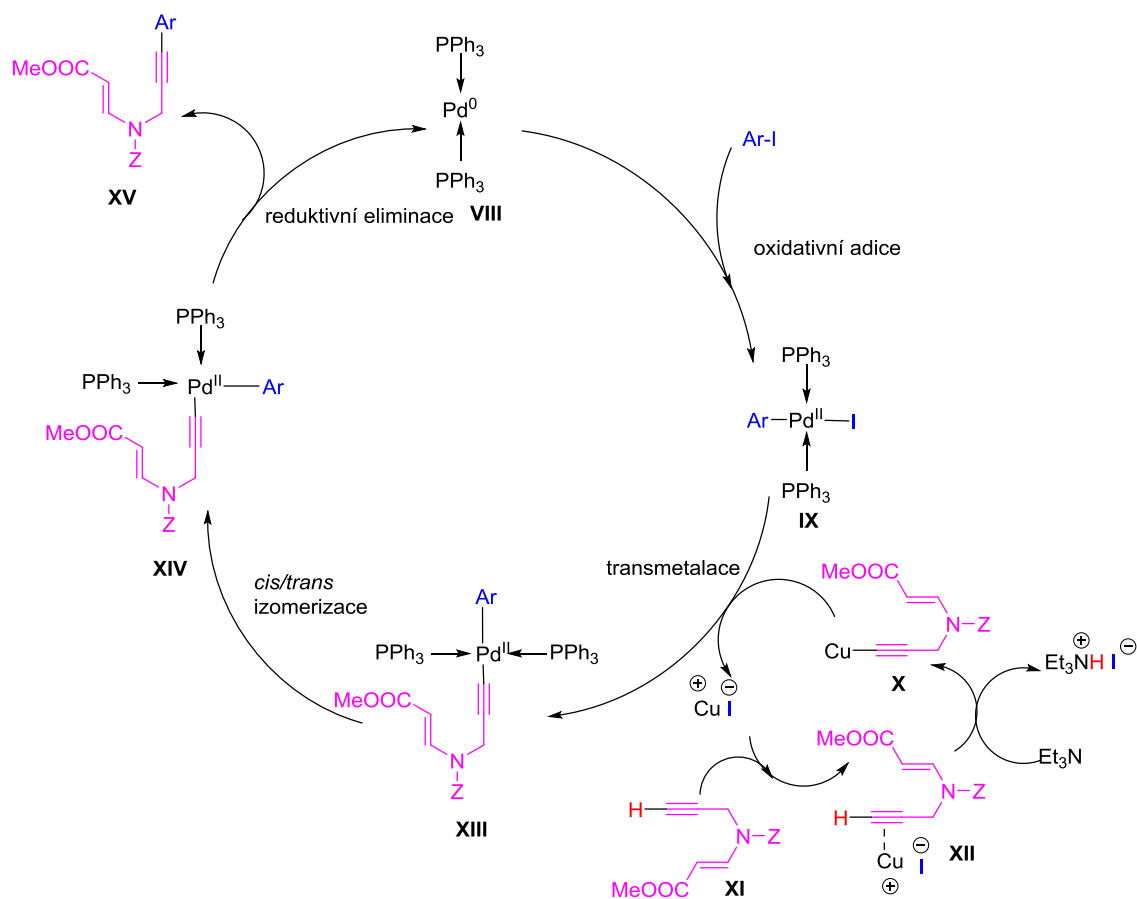


Schéma 25

Schéma 25 naznačuje mechanismus této reakce.^[37] Je patrné, že Sonogashirův coupling se skládá ze čtyř kroků. Používaný katalyzátor Pd^{II} je redukován na Pd⁰ (VIII), následnou oxidativní reakcí dochází k aktivaci aryljodidu (IX), terminální alkyne se v těchto bazických podmínkách chová jako kyselina a vzniká acetylid měďný (X) za odštěpení protonu, dochází k transmetalaci reakci s palladiovým katalyzátorem za vzniku meziprojektu (XIII), ten následně *cis/trans* izomerací poskytuje intermediát (XIV) a poté reaktivní eliminací poskytuje zpět výchozí Pd⁰ katalyzátor a arylsubstituovaný enyn (XV).

3.3 Cyklizační reakce

Substituovaný enyn **75a** reaguje v přítomnosti 0,05 ekvivalentu chloridu tris(2-furyl)fosfinozlatného katalyzátoru a s ko-katalyzátorem tetrafluorboritanem stříbrným poskytuje cyklizační produkt **76** (Schéma 26). (TFP)AuCl kombinované s AgBF₄ vychází z podmínek optimalizovaných dr. Matoušovou a kol.^[36]

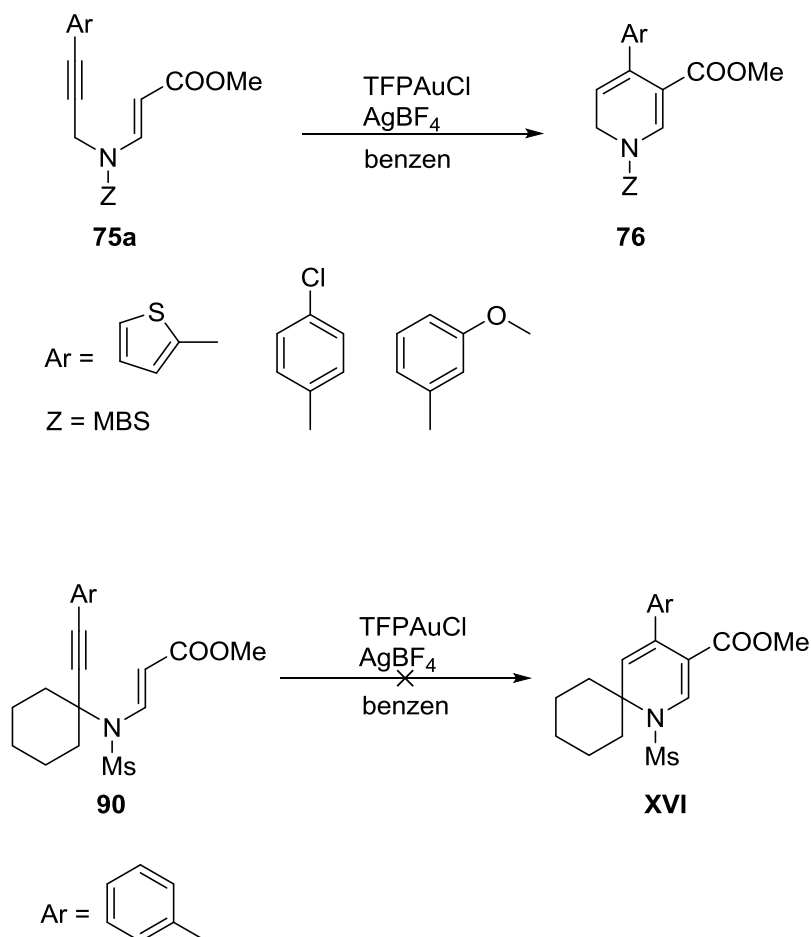


Schéma 26

Pravděpodobný mechanismus cyklizační reakce propargyl(vinyl)aminů naznačuje Schéma 27. Au^I-komplex selektivně aktivuje trojnou vazbu enynu **77**, přičemž dochází ke zvýšení elektronové hustoty na dvojné vazbě, která nukleofilně atakuje aktivovanou trojnou vazbu, dochází k cyklizaci a následné protodeauraci. Stříbrná sůl funguje zřejmě jako kokatalyzátor, kdy se jedná, stejně jako v případně zlatého komplexu, o slabou Lewisovu kyselinu. Podstatnější fakt ale nejspíše bude

jeho halogenofilita, kdy snadno vycytává halogeny v reakční směsi za vzniku nerozpustných solí, čímž podporuje katalytickou účinnost zlata.

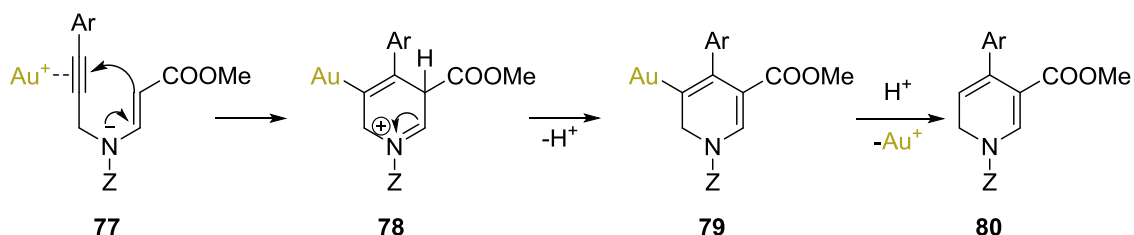
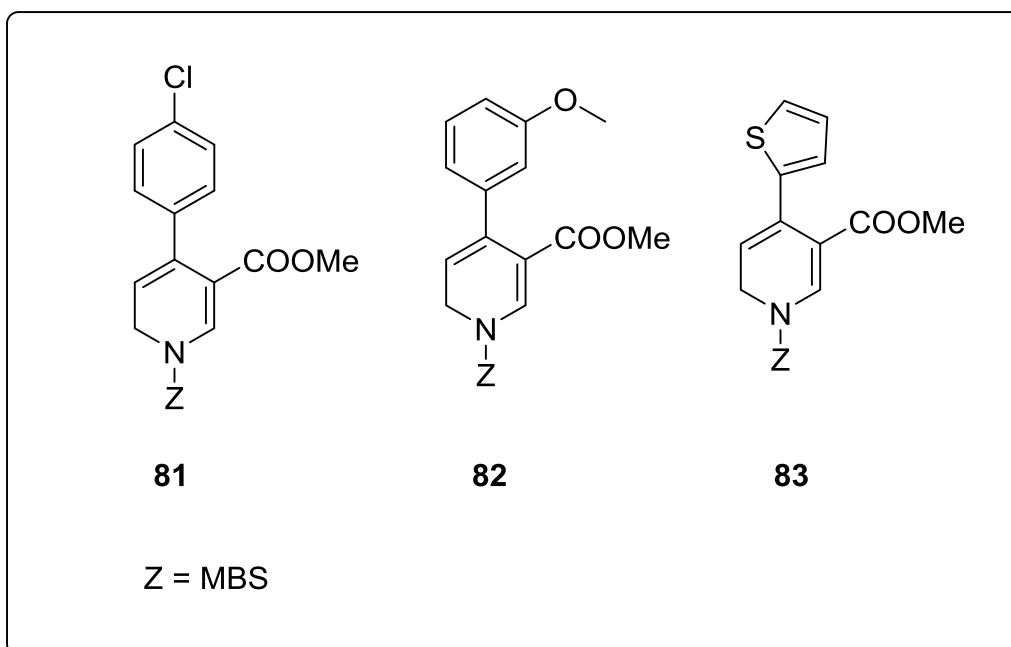


Schéma 27

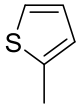
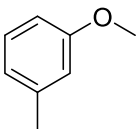
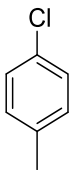
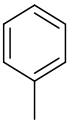
Obrázek 6 znázorňuje struktury mnou syntetizovaných látek.



Obrázek 6

Nejpravděpodobněji sterické bránění ovlivnilo reaktivitu pentamethylen-1,5-diylového derivátu s fenylem **90** tak, že derivát nereagoval vůbec, nevznikal produkt (**XVI**). NMR potvrdilo výchozí látku. Výťažky okolo 70% ukazují (Tabulka 3), že není větší rozdíl mezi různě substituovanými deriváty benzenu a navázaným thiofenem.

Tabulka 3

Aryl (Ar)				
R¹,R²	H, H	H, H	H, H	pentamethylen- 1,5-diyl
Čas [hod.]	2	96	2	12
Výtěžek [%]	70	70	71	0

3.4 Eliminace chránicí skupiny

MBS jako chránicí skupina se osvědčila během vlastního syntetického procesu, ovšem problém nastává při její eliminaci, kdy je nutné použít 5 ekv. DBU (1,8-diazabicycloundec-7-en) a zvýšit teplotu až na 130 °C (Schéma 28). Prokázáním produktů **84**, **85** a **86** bylo provedeno pomocí NMR spektroskopie, kdy na spektru chyběla dvojice multipletů odpovídající fenylové skupině a singlet methoxyskupiny. Ve schématu jsou uvedeny konečné produkty s odpovídajícími výtěžky.

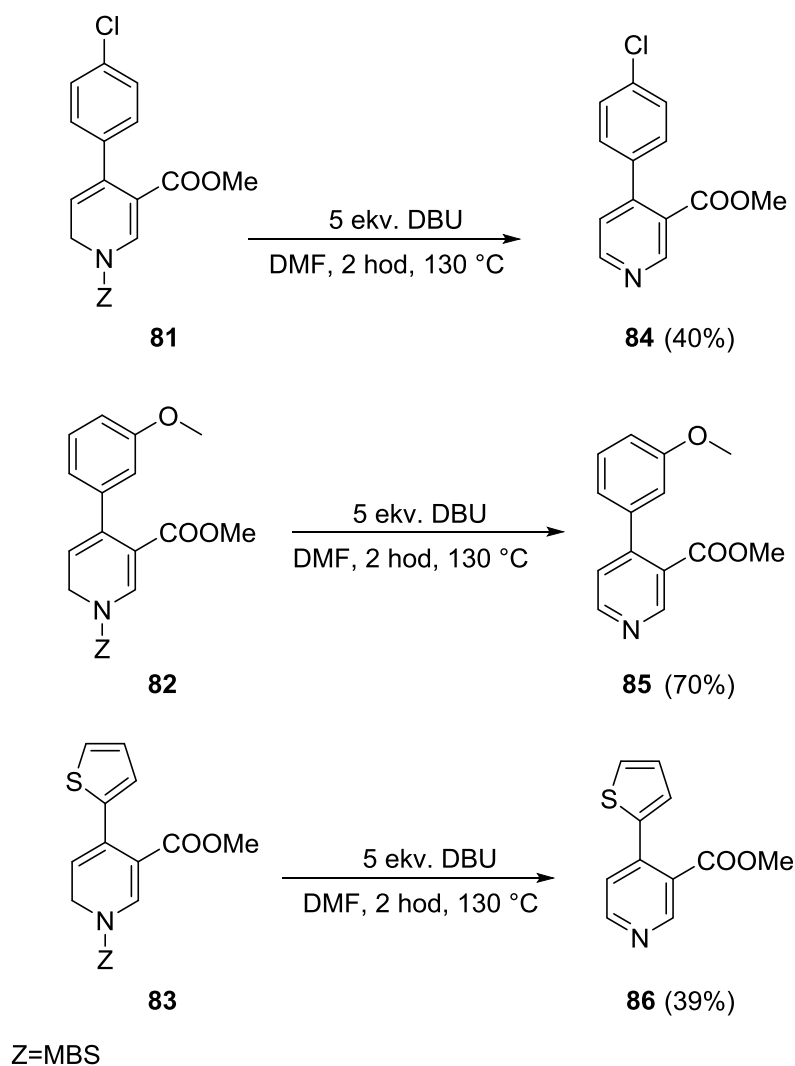
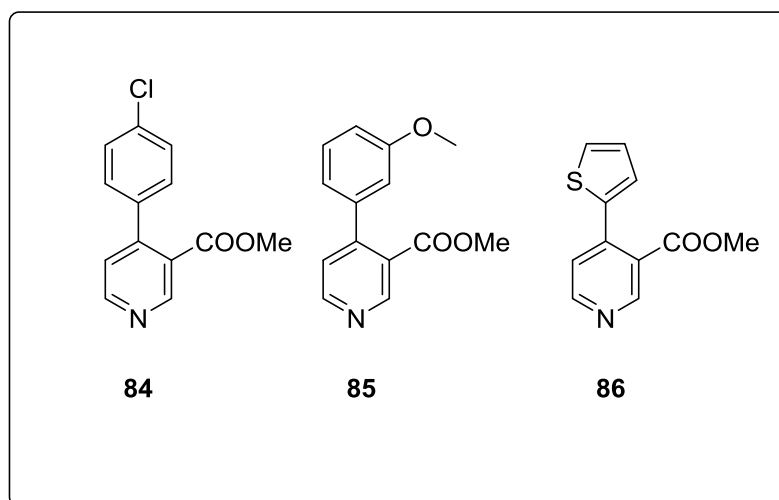


Schéma 28

4. Závěr

Podářilo se mi pŕipraviti 3 deriváty 3,4-disubstituovaného pyridinu (Obrázek 7), u jednoho derivátu cyklizace neprobíhala. MBS jako chránicí skupina se osvědčila u propargylaminu s dobrým výtěžkem (99%). Derivát 1-ethynylcyklohexylaminu neposkytoval reakci s di-*terc*-butyldikarbonátem, naproti tomu Ms chránicí skupina se osvědčila (výtěžek 73%). Následnou reakcí s methyl-propiolátem byl získán produkt, který lze poté podrobit Sonogashirově couplingu s různými aryljodidy. V dalším kroku vznikaly cyklizací substituované dihydropyridiny, které následnou eliminací poskytly výsledné 3,4-disubstituované pyridiny. Pentamethylen-1,5-diolový derivát za daných podmínek nepodléhal cyklizaci. Využitelnost (TFP)AuCl jako katalyzátoru cyklizačních reakcí vedoucích k syntéze 3,4-disubstituovaných pyridinů byla potvrzena a rozšířila knihovnu produktů.

Methyl-4-(4-chlorfenyl)nikotinát **84** je již popsáná látka^[38], methyl-3-methoxyfenylnikotinát **85** a methyl-2-thienylnikotinát **86** jsou nově syntetizované, nepopsané látky.



Obrázek 7

5. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

5.1 Obecné postupy

Výchozí látky, použité báze a kovové katalyzátory byly zakoupeny od firmy Sigma-Aldrich, spol. s.r.o. a použity bez čištění. Katalyzátor (TFP)AuCl byl připraven naší pracovní skupinou dle Usona a kol.^[39] a Stotta a kol.^[40] Benzen byl predestilován ze sodíku a vysušen stáním na čerstvě aktivovaných molekulových sítích. Tetrahydrofuran a dichlormethan byly predestilovány v čas potřeby ze sodíku, resp. hydridu vápenatého. Toluén a jód byly zakoupeny od firmy Penta.

NMR spektra všech sloučenin byla naměřena v CDCl_3 při laboratorní teplotě na přístroji VARIAN MERCURY – Vx BB pracujícím při 300 MHz pro ^1H a při 75 MHz pro ^{13}C nebo na přístroji VARIAN VNMR S500 při 500 MHz pro ^1H a při 125 MHz pro ^{13}C . Chemické posuny byly změřeny jako hodnoty δ v parts per million (ppm) a byly nepřímo vztaženy k tetramethylsilanu jako standardu pomocí zbytkového signálu rozpouštědla (7.26 pro ^1H a 77.00 pro ^{13}C). Data jsou prezentována v tomto pořadí: chemický posun (δ), multiplicita (s: singlet, bs: broad singlet, d: dublet, t: triplet, dd: dublet dubletů, m: multiplet), interakční konstanta (Hz) a integrovaná intenzita (v protonových spektrech).

Měření IR spekter látek se provádělo na spektrofotometru NICOLET 6700FT-IR.

Hmotnostní spektra všech látek byla měřena na hmotnostním spektrometru Agilent Tech 500 Iontrap pomocí ionizační techniky APCI.

Průběh reakce a čistota produktů byly ověřovány pomocí tenkovrstvé chromatografie na chromatografických deskách Merck TLC Silica gel 60 F₂₅₄ a výsledky detekovány pod UV lampou při vlnové délce 254 nm a pomocí detekčního činidla $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (2 g), $\text{H}_3[\text{P}(\text{Mo}_3\text{O}_{10})_4]$ (4 g), konc. H_2SO_4 (10 ml), H_2O (200 ml) a následného zahřátí.

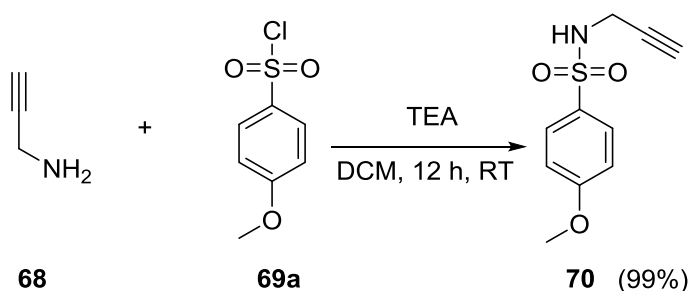
Silikagel 60 (0,040–0,063 mm) od firmy Merck byl použit pro sloupcovou chromatografii.

5.2 Syntéza 3,4-disubstituovaných pyridinů

5.2.1 4-METHOXY-N-(PROP-2-YN-1-YL)BENZENSULFONAMID

Sumární vzorec: C₁₀H₁₁NO₃S

Molekulová hmotnost: 225,26 g.mol⁻¹



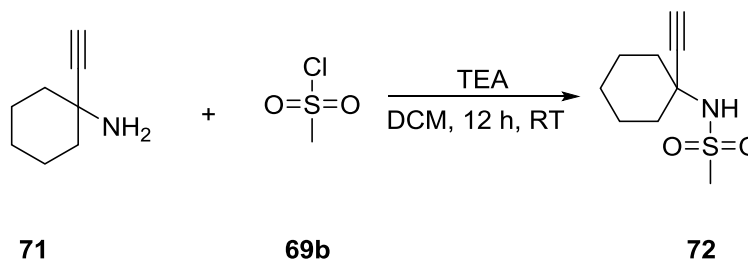
Ve vyžíhané baňce, v atmosféře Ar, byl rozpuštěn propargylamin **68** (1,28 ml; 20 mmol) v bezvodém DCM (40 ml), reakční směs byla zchlazena na 0 °C a poté byl přidán *p*-methoxybenzensulfonylchlorid **69a** (4,13 g; 20 mmol) a TEA (3,22 ml; 22,5 mmol). Reakci byla zahřívána na laboratorní teplotu a míchána přes noc. Reakční směs byla 3× vytřepána 5% roztokem HCl a ethyl-acetátem. Následně byla organická fáze vysušena bezvodým Na₂SO₄ a zfiltrována. Rozpouštědla byla odpařena a důkladné vysušení probíhalo na vakuové pumpě. Výtěžek reakce byl 4,50 g (99%).

Bílá amorfnní látka. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.98 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.73 (bs, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.83–3.80 (m, 2H); 2.10 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 163.1, 131.0, 129.6, 114.2, 72.9, 78.0, 55.6, 32.8.^[41]

5.2.2 *N*-[1-(PENTAMETHYLEN-1,5-DIYL)PROP-2-YN-1-YL]METHYLSULFONAMID

Sumární vzorec: C₉H₁₅NO₂S

Molekulová hmotnost: 201,28 g.mol⁻¹



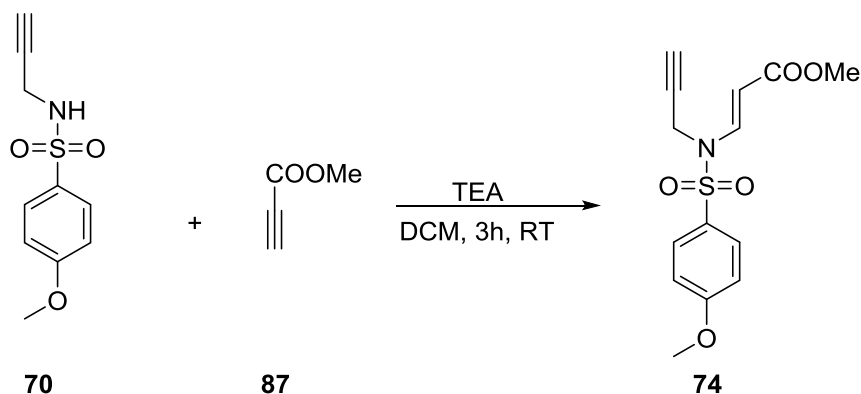
Ve vyžíhané baňce, v atmosféře Ar, byl rozpuštěn v bezvodém DCM (20 ml) výchozí amin **71** (1 ml; 0,91 g; 7,4 mmol). Po zchlazení reakční směsi na 0 °C byl přidán methylsulfonylchlorid **69b** (1,52 ml; 7,4 mmol) a po kapkách TEA (1,12 ml; 8,325 mmol). Bylo mícháno při laboratorní teplotě 12 hodin. Následně reakční směs byla 3× vytřepána s nasyceným roztokem NH₄Cl a ethyl-acetátem. Organická fáze byla vysušena Na₂SO₄, přefiltrována a odpařeno rozpouštědlo. Produkt byl přečištěn přes sloupcovou chromatografii za použití HX : EtOAc (6 :4). Izolovaná látka **72** měla výtěžek 1,08 g; 0,54 mmol (73%).

Bílá amorfnní látka. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.52 (s, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.58 (s, 1H), 2.16 – 2.07 (m, 2H), 1.77 – 1.53 (m, 8H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 109.97, 84.39, 77.19, 74.28, 54.18, 42.97, 39.05, 24.85, 22.32.^[42]

5.2.3 METHYL-(*E*)-3-[*N*-(4-METHOXYFENYLSULFONYL)-*N*-(PROP-2-YN-1-YL)AMINO]AKRYLÁT

Sumární vzorec: C₁₄H₁₅NO₅S

Molekulová hmotnost: 309,34 g.mol⁻¹



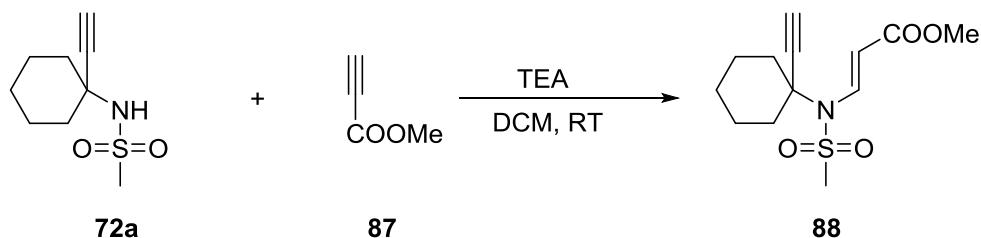
Výchozí sulfonamid **70** (4,50 g; 20 mmol) byl rozpuštěn ve vyžíhané baňce, pod Ar atmosférou, se suchým DCM (100 ml), následně přidán methylpropiolát **87** (1,78 ml; 20 mmol) a nechalo se zchladit na 0 °C, po zchlazení byl přidán po kapkách TEA (8,36 ml; 60 mmol) a nechalo se míchat 3 hodiny při laboratorní teplotě. Reakční směs byla zpracována 3× mezi nasycený roztok NH₄Cl a EtOAc, vysušena bezvodým Na₂SO₄ a zfiltrována. Nechalo se odpařit rozpouštědlo a následně byl produkt **74** přečištěn pomocí sloupcové chromatografie použitím mobilní fáze HX : EtOAc (7 : 3). Reakce proběhla s výtěžkem 5,01 g (16,19 mmol; 81%)

Žlutá amorfnní látka. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.97 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 5.28 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.71 (s, 3H); 2.07 (t, *J* = 2,5 Hz, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 167.1 163.8, 140.4, 129.7, 129.2, 114.5, 99.5, 74.9, 74.1, 55.7, 51.3, 35.2; IR (ATR) 3112, 2985, 2914, 2847, 2358, 2341, 1707, 1625, 1595, 1578, 1560, 1498, 1459, 1438, 1366, 1311, 1268, 1258, 1161, 1092, 1062, 1026 cm⁻¹ [41]

5.2.4 METHYL-3-{N-(METHYLSULFONYL)-N-[1-(PENTAMETHYLEN-1,5-DIYL)PROP-2-YN-1-YL]AMINO}AKRYLÁT

Sumární vzorec: C₁₃H₁₉NO₄S

Molekulová hmotnost: 285,36 g.mol⁻¹



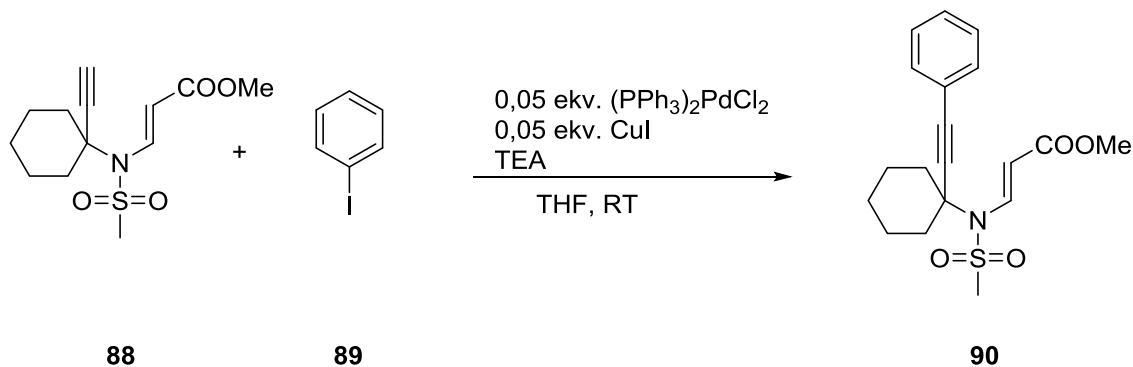
Výchozí sulfonamid **72a** (1,08 g; 5,38 mmol) byl rozpuštěn ve vyžíhané baňce, pod Ar atmosférou, se suchým DCM (20 ml), byl přidán methylpropiolát **87** (1,78 ml; 20 mmol) a následně po kapkách TEA (2,24 ml; 16,14 mmol). Bylo mícháno 12 hodin při laboratorní teplotě. Reakční směs byla 3× zpracována mezi nasycený roztok NH₄Cl a EtOAc, vysušena bezvodým Na₂SO₄ a zfiltrována. Nechalo se odpařit rozpouštědlo a následně byl produkt **88** přečištěn pomocí sloupcové chromatografie použitím mobilní fáze HX : EtOAc (9 : 1 a následně 8 : 2). Reakce proběhla s výtěžkem 0,466 g (1,633 mmol; 30%), směs *cis*- a *trans*- izomerů. Jedná se o nově syntetizovanou látku.

Žlutá olejovitá látka. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.01 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 5.93 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.73 (s, 6H), 3.24 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.76 (s, 1H), 2.63 (s, 1H), 2.35 – 1.49 (m, 20H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 167.70, 164.73, 140.50, 135.88, 121.49, 107.24, 82.40, 64.04, 60.88, 51.56, 51.49, 43.27, 40.64, 39.06, 38.09, 37.68, 24.73, 24.57, 23.41, 22.89, 22.34.^[42]

5.2.5 METHYL-3-{N-[3-(4-CHLORFENYL)-1-(PENTAMETHYLEN-1,5-DIYL)PROP-2-YN-1-YL]-N-(4-METHOXYFENYLSULFONYL)AMINO}AKRYLÁT

Sumární vzorec: C₁₉H₂₃NO₄S

Molekulová hmotnost: 225,31 g.mol⁻¹

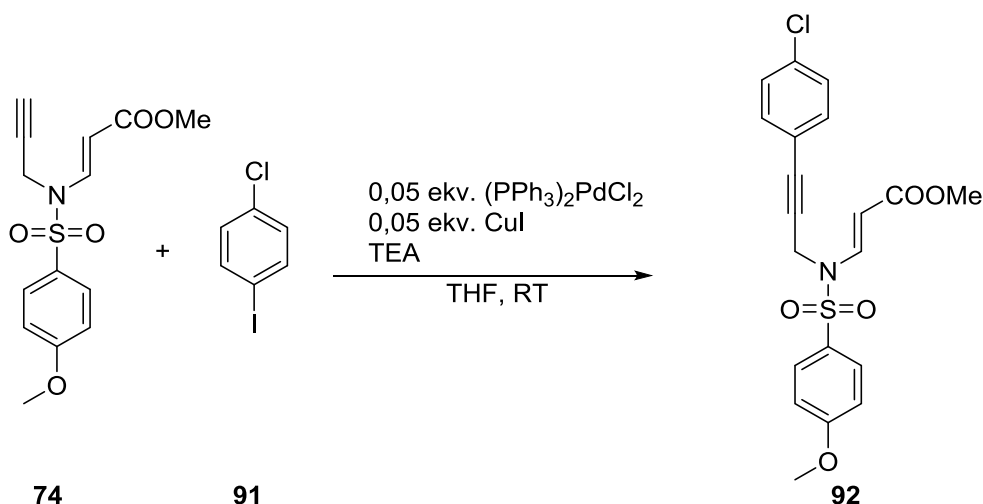


Do vyžíhané baňky v bezvodém THF (10 ml), pod Ar atmosférou, byl rozpuštěn 4-jodbenzen **89** (0,61 ml; 1,633 mmol), následně byly přidány katalyzátory (PPh₃)₂PdCl₂ (56,7 mg; 0,0808 mmol), CuI (15,4 mg; 0,0808 mmol) a přidán enyn **88** (466 mg; 1,633 mmol), který byl pomocí kanyly z přetlakované (Ar) vedlejší vysušené baňky přenesen bezvodý do reakční směsi. Po kapkách byl přidán TEA (2,3 ml; 16,3 mmol). Ponecháno míchat při pokojové teplotě přes noc. Vytřepáno 3× mezi nasycený roztok NH₄Cl a ethyl-acetát. Organická fáze byla vysušena bezvodým Na₂SO₄, zfiltrována a byl odpařen zbytek rozpouštědla. Produkt **90** byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie použitím mobilní fáze HX : EtOAc (8 : 2). Reakce proběhla s výtěžkem 1078 mg. Bohužel se nepodařilo izolovat čistý produkt, proto není přiložena charakterizace látky a výtěžek neodpovídá výtěžku dané látky.

5.2.6 METHYL-(E)-3-{N-[3-(4-CHLORFENYL)PROP-2-YN-1-YL]-N-(4-METHOXYFENYLSULFONYL)AMINO}AKRYLÁT

Sumární vzorec: C₂₀H₁₈ClNO₅S

Molekulová hmotnost: 419,88 g.mol⁻¹



Do vyžíhané baňky v bezvodém THF (10 ml), pod Ar atmosférou, byl rozpustěn 1-chlor-4-jodbenzen **91** (386 mg; 1,617 mmol), následně byly přidány katalyzátory (PPh₃)PdCl₂ (56,7 mg; 0,0808 mmol), CuI (15,4 mg; 0,0808 mmol) a přidáme enyn **74** (500 mg; 1,617 mmol), který byl pomocí kanyly z přetlakované (Ar) vedlejší vysušené baňky přenesen bezvodý do reakční směsi. Po kapkách byl přidán TEA (2,3 ml; 16,2 mmol). Ponecháno míchat při pokojové teplotě přes noc. Bylo vytřepáno 3× mezi nasycený roztok NH₄Cl a ethyl-acetát. Organická fáze byla vysušena bezvodým Na₂SO₄, zfiltrována se a byl odpařen zbytek rozpouštědla. Produkt **92** byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie použitím mobilní fáze HX : EtOAc (8 : 2). Reakce proběhla s výtěžkem 226 mg (0,54 mmol; 33%).

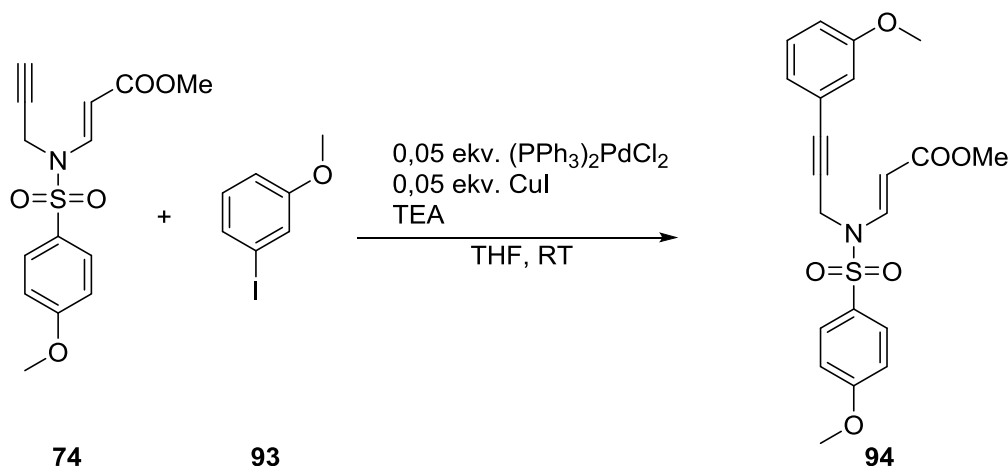
Žlutá olejovitá látka. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 7.85-7.77 (m, 2H), 7.24-7.18 (m, 2H), 7.07-7.01 (m, 2H), 6.95-6.89 (m, 2H), 5.35 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.74 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 167.22, 163.79, 140.77, 134.82, 132.83, 129.82, 129.58, 128.48, 120.14, 114.52, 99.65, 84.58, 81.32, 55.61, 51.47, 36.09; IR (ATR) ν 3101, 3073, 2927, 2855, 2580, 2360, 2067, 1716, 1629, 1597, 1496, 1367, 1261, 1168, 1092, 1028, 1012, 912, 847, 785, 669, 676 cm⁻¹; MS (APCI) *m/z* (%) 420.1 [M+H]⁺ (57), 390.0 (35), 388.1 (65), 263.1 (49), 250.0 (25), 248.1 (58), 216.0 (21), 171.0 (100), 149.0

(29), 123.0 (82), 107.0 (35); **HRMS** (TOF-ESI⁺) *m/z* pro C₂₀H₁₈ClNO₅S vypočteno 420.0667, nalezeno 420.0670.^[42]

5.2.7 METHYL-(E)-3-{N-[3-(3-METHOXYFENYL)PROP-2-YN-1-YL]-N-(4-METHOXYFENYLSULFONYL)AMINO}AKRYLÁT

Sumární vzorec: C₂₁H₂₁NO₆S

Molekulová hmotnost: 415,46 g.mol⁻¹



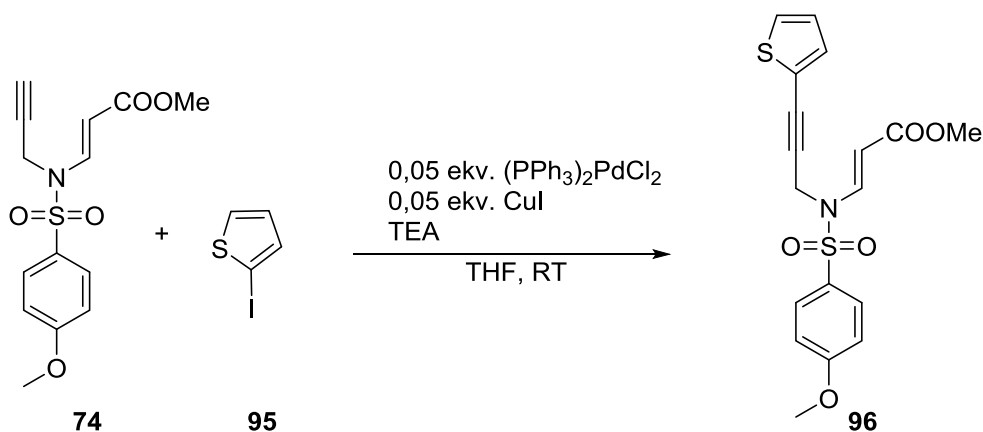
Do vyžíhané baňky v bezvodém THF (10 ml), pod Ar atmosférou, byl rozpuštěn 1-jod-3-methoxybenzen **93** (0,2 ml; 378,4 mg; 1,617 mmol), následně byly přidány katalyzátory (PPh₃)PdCl₂ (56,7 mg; 0,0808 mmol), CuI (15,4 mg; 0,0808 mmol) a přidán enyn **74** (500 mg; 1,617 mmol), který byl pomocí kanyly z přetlakované (Ar) vedlejší baňky přenesen bezvodý do reakční směsi. Po kapkách byl přidán TEA (2,3 ml; 16,2 mmol). Ponecháno míchat při pokojové teplotě 96 hodin. Bylo zpracováno 3× mezi nasycený roztok NH₄Cl a ethyl-acetát. Organická fáze byla vysušena bezvodým Na₂SO₄, zfiltrována a nechal se odpařit zbytek rozpouštědla. Následně přečistíme produkt **94** pomocí sloupcové chromatografie použitím mobilní fáze HX : EtOAc (9 : 1, následně 8 : 2). Reakce proběhla s výtěžkem 265 mg (0,64 mmol; 53%).

Žlutohnědá olejovitá látka. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 7.86-7.71 (m, 2H), 7.19-7.06 (m, 1H), 6.99-6.89 (m, 2H), 6.88-6.78 (m, 1H), 6.73-6.64 (m, 1H), 6.62-6.58 (m, 1H), 5.37 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.73 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 167.25, 163.74, 159.08, 140.76, 129.79, 129.53, 129.15, 124.07, 122.61, 116.66, 114.96, 114.50, 99.61, 85.58, 80.00, 55.52, 55.17, 51.39, 36.09; IR (ATR) ν 3095, 2929, 1696, 1622, 1575, 1364, 1270, 1161, 1118, 1050, 931, 808, 717 cm⁻¹; MS (APCI) *m/z* (%) 416.1 [M+H]⁺ (71), 384.1 (100), 244.1 (77), 171.0 (35).^[42]

5.2.8 METHYL-(*E*)-3-{*N*-[3-(2-THIENYL)PROP-2-YN-1-YL]-*N*-(4-METHOXYFENYLSULFONYL)AMINO}AKRYLÁT

Sumární vzorec: C₁₈H₁₇NO₅S₂

Molekulová hmotnost: 391,46 g.mol⁻¹



Do vyžíhané baňky se v bezvodém THF (10 ml), pod Ar atmosférou, rozpustí 2-jodthiofen **95** (352,6 mg; 1,617 mmol), následně přidáme katalyzátory (PPh₃)PdCl₂ (56,7 mg; 0,0808 mmol), CuI (15,4 mg; 0,0808 mmol) a přidáme enyn **74** (500 mg; 1,617 mmol), který pomocí kanyly z přetlakované (Ar) vedlejší baňky dostaneme bezvodý do reakční směsi. Po kapkách přidáme TEA (2,3 ml; 16,2 mmol). Změna barvy z oranžovožluté na žlutou nastane ihned po přidání TEA. Necháme míchat při pokojové teplotě přes noc. Vytřepeme 3× mezi nasycený roztok NH₄Cl a ethyl-acetát. Organická fáze se vysuší bezvodým Na₂SO₄, zfiltruje se a odpaří zbytek rozpouštědla. Následně přečistíme produkt **96** pomocí sloupcové chromatografie použitím mobilní fáze HX : EtOAc (9 : 1, následně 8 : 2). Reakce proběhla s výtěžkem 461 mg (1,074 mmol; 73%).

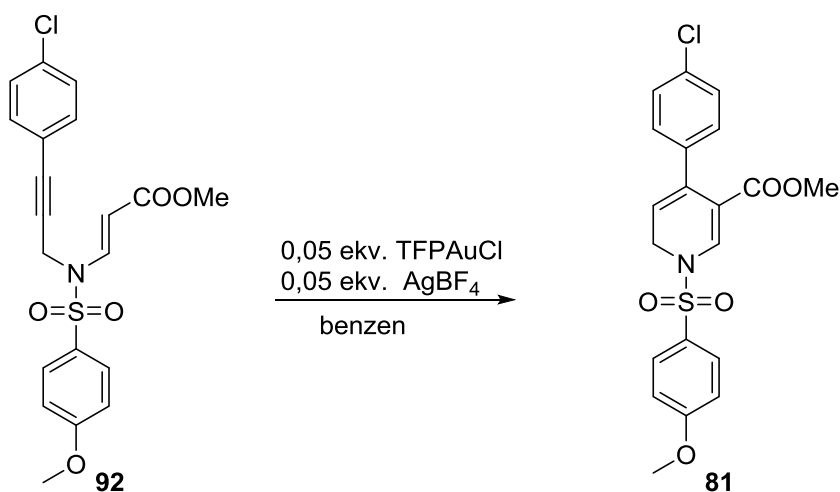
Žlutá olejovitá látka. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.21 (dd, *J* = 5.1, 1.1 Hz, 1H), 6.99-6.88 (m, 3H), 6.90 (dd, *J* = 5.1, 3.7 Hz, 1H), 5.34 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.55 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.73 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 167.22, 163.83, 140.75, 132.71, 129.76, 129.43, 127.58, 126.79, 121.47, 114.61, 99.62, 84.19, 79.00, 55.62, 51.43, 36.23; IR (ATR) v 2929, 2855, 2228, 1919, 1711, 1625, 1495, 1434, 1354, 1265, 1245, 1163, 1091, 1055, 967, 950, 839, 821, 810, 719, 700, 678 cm⁻¹; MS (APCI) *m/z* (%) 392.1

[M+H]⁺ (100), 360.1 (61), 220.0 (47), 188.0 (18), 170.9 (51), 162.0 (35), 123.1 (59),
121.0 (65), 107.0 (23), 77.0 (18).^[42]

5.2.9 METHYL-4-(4-CHLORFENYL)-1-(4-METHOXYFENYLSULFONYL)-1,6-DIHYDROPYRIDIN-3-KARBOXYLÁT

Sumární vzorec: C₂₀H₁₈ClNO₅S

Molekulová hmotnost: 419,88 g.mol⁻¹



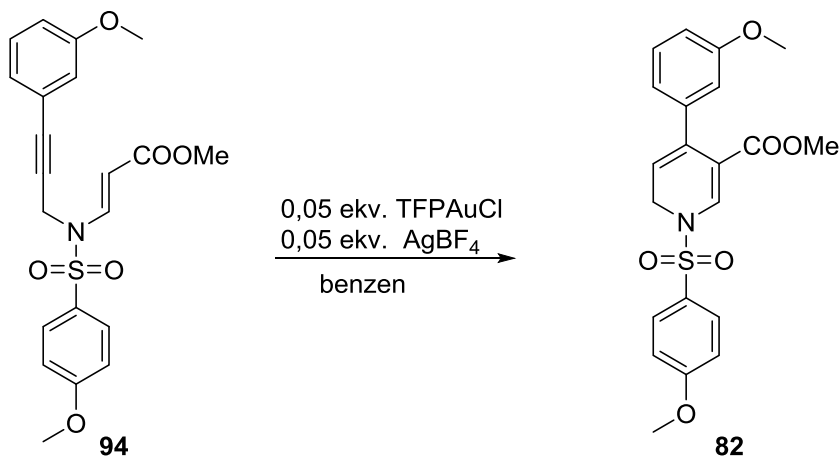
Do vyžíhané baňky, v atmosféře Ar, byl navážen katalyzátor AgBF₄ (10 mg; 0,054 mmol), následně přidán (TFP)AuCl (10,2 mg; 0,021 mmol) a bezvodý benzen (10 ml). Enyn **92** (185 mg; 0,44 mmol) byl přidán rozpuštěný v bezvodém benzenu, a byl pomocí kanyly z přetlakované (Ar) vedlejší baňky přenesen bezvodý do reakční směsi. Reakční směs reagovala přes noc a při pokojové teplotě. Reakční směs byla přefiltrována přes fritu s Celitem[®] a promyta ethyl-acetátem. Byl odpařen zbytek rozpouštědla a následně byl produkt **81** přečítěn pomocí sloupcové chromatografie použitím mobilní fáze HX : EtOAc (9 : 1, následně 8 : 2). Reakce proběhla s výtěžkem 160 mg (0,38 mmol; 71%).

Žlutohnědá olejovitá látka. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (s, 1H), 7.83-7.75 (m, 2H), 7.25-7.20 (m, 2H), 7.08-6.95 (m, 4H), 5.32 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.59 (s, 3H); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 165.14, 163.97, 138.26, 137.90, 135.31, 133.14, 129.78, 128.22, 127.95, 127.85, 115.48, 114.82, 110.65, 55.76, 51.38, 43.97; **IR** (ATR) ν 2953, 2926, 2853, 2576, 2066, 1910, 1731, 1595, 1498, 1465, 1439, 1303, 1263, 1162, 1092, 1026, 834, 805, 762, 728, 685 cm⁻¹; **MS** (APCI) *m/z* (%) 420.1 [M+H]⁺ (100), 390.1 (44), 388.1 (93), 360.0 (22), 250.1 (31), 248.1 (84), 216.0 (33), 171.1 (36), 123.1 (29); **HRMS** (TOF-ESI⁺) *m/z* pro C₂₀H₁₈ClNO₅S vypočteno 420.0667, nalezeno 420.0667.^[42]

5.2.10 METHYL-4-(3-METHOXYFENYL)-1-(4-METHOXYFENYLSULFONYL)-1,6-DIHYDROPYRIDIN-3- KARBOXYLÁT

Sumární vzorec: C₂₁H₂₁NO₆S

Molekulová hmotnost: 415,46 g.mol⁻¹



Do vyžíhané baňky, v atmosféře Ar, byl navážen katalyzátor AgBF₄ (5,9 mg; 0,03 mmol), následně přidán (TFP)AuCl (14 mg; 0,03 mmol) a bezvodý benzen (10 ml). Eryn **94** (250 mg; 0,602 mmol) byl přidán rozpuštěný v bezvodém benzenu, a byl pomocí kanyly z přetlakované (Ar) vedlejší baňky přenesen bezvodý do reakční směsi. Reakční směs reagovala přes noc a při pokojové teplotě. Reakční směs byla přefiltrována přes fritu s Celitem[®] a promyta ethyl-acetátem. Byl odpařen zbytek rozpouštědla a následně byl produkt **82** přečištěn pomocí sloupcové chromatografie použitím mobilní fáze HX : EtOAc (8 : 2), nepodařilo se úplně oddělit všechny nečistoty. Reakce proběhla s výtěžkem 175 mg (0,421 mmol; 70%). Látka byla bez charakterizace použita do další reakce.

5.2.11 METHYL-4-(2-THIENYL)-1-(4-METHOXYFENYLSULFONYL)-1,6-DIHYDROPYRIDIN-3-KARBOXYLÁT

Sumární vzorec: C₁₈H₁₇NO₅S₂

Molekulová hmotnost: 391,46 g.mol⁻¹



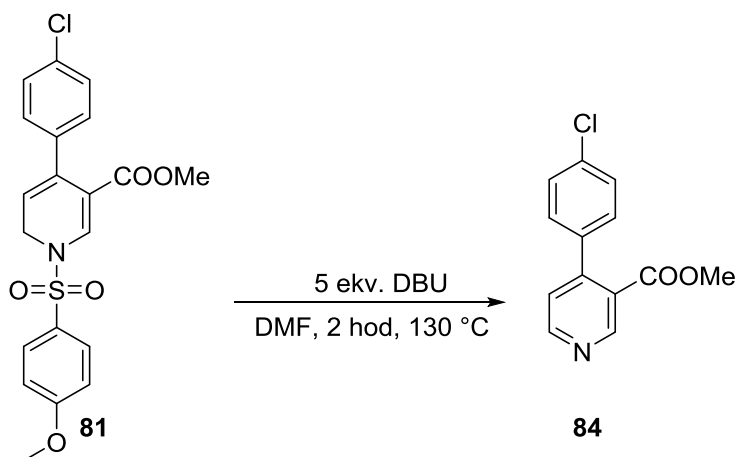
Do vyžíhané baňky, v atmosféře Ar, byl navážen katalyzátor AgBF₄ (10,4 mg; 0,054 mmol), následně přidán (TFP)AuCl (25,5 mg; 0,054 mmol) a bezvodý benzen (7,5 ml). Enyn **96** (420 mg; 1,074 mmol) byl přidán rozpuštěný v bezvodém benzenu, a byl pomocí kanyly z přetlakované (Ar) vedlejší baňky přenesen bezvodý do reakční směsi. Reakční směs reagovala přes noc a při pokojové teplotě. Reakční směs byla přefiltrována přes fritu s Celitem[®] a promyta ethyl-acetátem. Byl odpařen zbytek rozpouštědla a následně byl produkt **83** přečítěn pomocí sloupcové chromatografie použitím mobilní fáze HX : EtOAc (9 : 1, následně 8 : 2). Reakce proběhla s výtěžkem 294 mg (0,75 mmol; 70%).

Žlutá olejovitá látka. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.17 (dd, *J* = 5.0, 1.1 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.93 (dd, *J* = 5.0, 3.6 Hz, 1H), 6.79 (dd, *J* = 3.6, 1.1 Hz, 1H), 5.52 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H), 4.13 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.64 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 165.13, 163.94, 140.50, 137.71, 129.74, 129.57, 127.96, 126.69, 125.19, 124.37, 115.96, 114.80, 111.34, 55.75, 51.48, 43.75; IR (ATR) ν 2927, 2854, 1732, 1619, 1497, 1436, 1311, 1262, 1243, 1184, 1118, 1092, 1020, 835, 703, 667 cm⁻¹; MS (APCI) *m/z* (%) 392.1 [M+H]⁺ (49), 360.0 (100), 220.0 (30), 171.0 (19), 123.0 (15).^[42]

5.2.12 METHYL-4-(4-CHLORFENYL)NIKOTINÁT

Sumární vzorec: C₁₃H₁₃ClNO₂

Molekulová hmotnost: 247,68 g.mol⁻¹



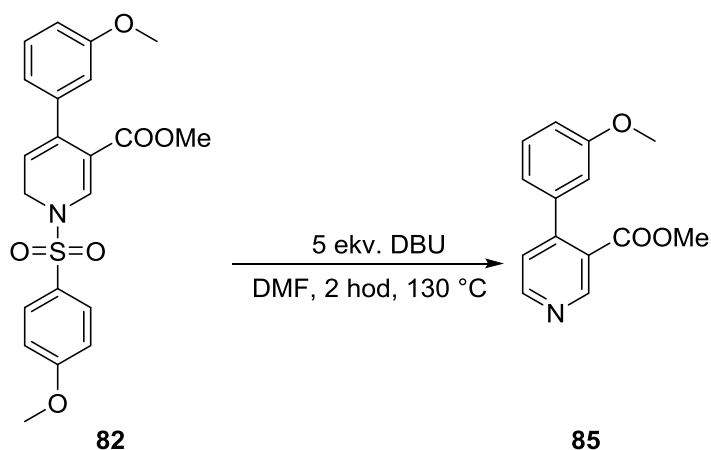
Do vyžíhané baňky byla dána výchozí látka **81** (160 mg; 0,38 mmol), byla rozpuštěna v dimethylformamidu (DMF, 10 ml) a přidán 1,8-diazabicycloundec-7-en (DBU, 295 μ l; 1,905 mmol). Reakční směs byla zahřáta na 130 °C, míchána a každých 30 minut byl odebírán vzorek na TLC, zda již výchozí látka zreagovala. Po dvou hodinách byla reakční směs nechána zchladnout a následně 3 \times vytřepá mezi nasycený roztok NaCl a ethyl-acetát. Organická fáze byla vysušena bezvodým Na₂SO₄ a zfiltrována. Byl odpařen zbytek rozpouštědla a následně byl produkt **84** přečistěn pomocí sloupcové chromatografie použitím mobilní fáze HX : EtOAc (8 : 2, následně 6 : 2). Produkt byl izolován ve výtěžku 40 mg (0,015 mmol; 40%).

Tmavě hnědá olejovitá látka. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.07 (s, 1H), 8.74 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.46-7.39 (m, 2H), 7.30-7.24 (m, 3H), 3.75 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 166.78, 152.11, 151.07, 149.06, 136.84, 134.80, 129.33, 128.58, 125.96, 124.80, 52.32; IR (ATR) ν 3057, 2928, 2853, 2361, 2341, 1728, 1595, 1543, 1479, 1306, 1294, 1123, 1091, 1011, 853, 835, 790, 769 cm⁻¹; MS (APCI) m/z (%) 248.0 [M+H]⁺ (100), 215.0 (1), 214.0 (9), 154.1 (1); HRMS (TOF-ESI⁺) m/z pro C₁₃H₁₀ClNO₂ vypočteno 248.0478, nalezeno 248.0478.^[42]

5.2.13 METHYL-4-(3-METHOXYFENYL)NIKOTINÁT

Sumární vzorec: C₁₄H₁₃NO₃

Molekulová hmotnost: 243,26 g.mol⁻¹



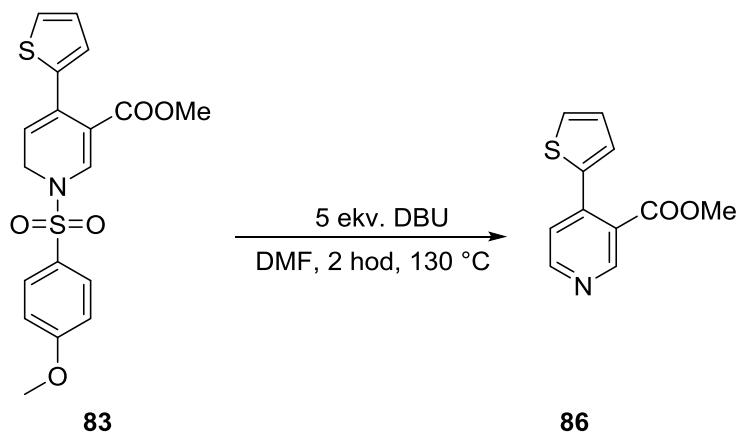
Do vyžíhané baňky byla dána výchozí látka **82** (175 mg; 0,42 mmol), byla rozpuštěna v dimethylformamidu (DMF, 10 ml) a přidán 1,8-diazabicycloundec-7-en (DBU, 325 μ l; 2,10 mmol). Reakční směs byla zahřívána na 130 °C, míchána a každých 30 minut byl odebírán vzorek na TLC, zda již výchozí látka zreagovala. Po dvou hodinách byla reakční směs nechána zchladnout a následně 3 \times vytřepána mezi nasyceným roztokem NaCl a ethyl-acetát. Organická fáze byla vysušena bezvodým Na₂SO₄ a zfiltrována. Byl odpařen zbytek rozpouštědla a následně byl produkt **85** přečistěn pomocí sloupcové chromatografie použitím mobilní fáze HX /EtOAc (7 : 3). Produkt byl izolován ve výtěžku 71,5 mg (0,29 mmol; 70%).

Nažloutlá olejovitá látka. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.00 (s, 1H), 8.70 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.51-7.13 (m, 2H), 7.01-6.69 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.71 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 167.13, 159.41, 151.78, 150.55, 149.74, 139.63, 129.34, 126.43, 124.68, 120.32, 113.90, 113.57, 55.20, 52.20; IR (ATR) ν 2924, 2853, 1731, 1586, 1545, 1475, 1434, 1404, 1286, 1264, 1221, 1175, 1114, 1051, 1030, 843, 825, 780, 724, 698 cm⁻¹; MS (APCI) m/z (%) 244.1 [M+H]⁺ (100), 229.1 (17), 201.1 (11), 186.1 (6), 143.1 (13); HRMS (TOF-ESI⁺) m/z pro C₁₄H₁₃NO₃ vypočteno 244.0968, nalezeno 244.0974.^[42]

5.2.14 METHYL-4-(2-THIENYL)NIKOTINÁT

Sumární vzorec: C₁₁H₉NO₂S

Molekulová hmotnost: 219,04 g.mol⁻¹



Do vyžíhané baňky byla dána výchozí látka **83** (294 mg; 0,75 mmol), byla rozpuštěna v dimethylformamidu (DMF, 10 ml) a přidán 1,8-diazabicycloundec-7-en (DBU, 580 μ l; 3,76 mmol). Reakční směs byla zahřáta na 130 °C, míchána a každých 30 minut byl odebírán vzorek na TLC, zda již výchozí látka zreagovala. Po dvou hodinách byla reakční směs nechána zchladnout a následně 3 \times vytřepá mezi nasycený roztok NaCl a ethyl-acetát. Organická fáze byla vysušena bezvodým Na₂SO₄ a zfiltrována. Byl odpařen zbytek rozpouštědla a následně byl produkt **86** přečistěn pomocí sloupcové chromatografie použitím mobilní fáze HX : EtOAc (7 : 3). Produkt byl izolován ve výtěžku 64,1 mg (0,293 mmol; 39%).

Tmavě hnědá olejovitá látka. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.89 (s, 1H), 8.66 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 3.6, 1.2 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 5.1, 3.6 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 167.34, 151.65, 150.36, 141.61, 138.64, 128.00, 127.87, 127.73, 126.36, 124.46, 52.49; **IR** (ATR) ν 3108, 2951, 1731, 1586, 1546, 1435, 1404, 1309, 1277, 1254, 1118, 1052, 958, 853, 828, 786, 714 cm⁻¹; **MS** (APCI) m/z (%) 220.0 [M+H]⁺ (100), 209.1 (2), 186.9 (2), 136.0 (2), 98.9 (1), 73.0 (8); **HRMS** (TOF-ESI⁺) m/z pro C₁₁H₉NO₂S vypočteno 220.0432, nalezeno 220.0433.^[42]

6. Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra anorganické a organické chemie

Kandidát: Martin Janoušek

Školitel: PharmDr. Marcel Špulák, Ph.D.

Název diplomové práce: Využití zlatného katalyzátoru při syntéze substituovaných pyridinů

Tato práce je zaměřena na přípravu 3,4-disubstituovaných derivátů pyridinu. Propargylamin ochráněný MBS-skupinou a 1-ethynylcyklohexylamin ochráněný Ms-skupinou poskytují s methyl-propiolátem odpovídající 1,5-enyn, který je substituován různými aryly pomocí Sonogashirova couplingu.

Substituovaný 1,5-enyn podléhá v přítomnosti katalyzátoru chloridu tris(2-furyl)fosfinozlatného cyklizaci na odpovídající substituovaný tetrahydropyridin. Derivát substituovaný pentamethylen-1,5-diylem necyklizoval. Následně eliminací MBS-ochránící skupiny lze získat substituované pyridiny, které mohou nalézt uplatnění jako intermediáty v organické syntéze a potenciální sloučeniny s biologickou aktivitou.

Klíčová slova: : katalýza zlatem, cyklizace enynů, deriváty pyridinu

7. Abstract

Charles University in Prague

Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of Inorganic and Organic Chemistry

Candidate: Martin Janoušek

Supervisor: PharmDr. Marcel Špulák, Ph.D.

Title of thesis: The synthesis of substituted pyridines employing gold(I) catalyst

This work is focused on the preparation of 3,4-disubstituted pyridine derivatives. MBS-protected propargylamine and MS-protected 1-ethynylcyclohexylamine provide with methyl propiolate to form appropriate 1,5-enyne, which undergoes Sonogashira coupling with various aryl iodides.

Substituted enyne is subjected to cyclization yielding appropriate tetrahydropyridine in the presence of catalyst tris(2-furyl)phosphinegold(I) chloride. Derivate substituted by pentamethylen-1,5-diyl didn't cyclize. Deprotection leads to the preparation of substituted pyridines, which could serve as an intermediates in organic synthesis or potentially with biological activity.

Keywords: gold catalysis, enyne cyclization, pyridine derivatives

8. Použité zkratky

zkratka	význam zkratky	český význam
atm	<i>Atmosphere</i>	Atmosféra
Boc ₂ O	di-tert-butyl dicarbonate	di- <i>terc</i> -butyldikarbonát
BuLi	<i>Butyl-lithium</i>	Butyl-lithium
cAMP	<i>Cyclic adenosine monophosphate</i>	Cyklický adenosinmonofosfát
DBU	<i>1,8-Diazabicycloundec-7-ene</i>	1,8-Diazabicycloundec-7-en
DCM	<i>Dichlormethane</i>	Dichlormethan, org. rozpouštědlo
DMARDs	<i>Disease-modifying antirheumatic drugs</i>	Chorobu modifikující (zpomalující) antirevmatické látky
DME	<i>Dimethoxyethane</i>	1,2-Dimethoxymethan, rozpouštědlo
DMF	<i>Dimethylformamide</i>	Dimethylformamid, rozpouštědlo
EtOAc	<i>Ethyl-acetate</i>	Ethyl-acetát, org. rozpouštědlo
HDL	<i>High density lipoprotein</i>	Vysokodenzitní lipoprotein – jedna z částí cholesterolu
HX	<i>Hexane</i>	Hexan, org. nepolární rozpouštědlo
LDA	<i>Lithium diisopropylamide</i>	Lithium diisopropylamid, katalyzátor
LP	<i>Léčivý přípravek</i>	Léčivý přípravek
LTMP	Lithium 2,2,6,6-tetramethylpiperidide	Lithium 2,2,6,6-tetramethylpiperidid
LUMO	<i>lowest unoccupied molecular orbital</i>	Nejnižší neokupovaný molekulární orbital (orbitaly s vyšší energií)
MBSCI	<i>p-methoxybenzensulfonylchloride</i>	<i>p</i> -methoxybenzensulfonylchlorid
MsCl	<i>Methansulfonyl chloride</i>	Methansulfonylchlorid
NIACR1,2	<i>Niacin receptor 1,2</i>	Niacinový receptor 1,2
NuH	<i>Nuclophile</i>	Nukleofilní skupina
Org.	<i>Organic</i>	Organický
PARP	poly ADP ribose polymerase	Poly ADP ribosa-polymeráza, inhibice enzymu je mechanismus účinku některých protinádorových léčiv
PSP	<i>Periodic table of elemetns</i>	Periodická soustava prvků
TAG	<i>Triacylglyceroles</i>	Triacylglyceroly, tuky
TEA	<i>Triethylamine</i>	Triethylamin
THF	<i>Tetrahydrofurane</i>	Tetrahydrofuran, org. rozpouštědlo
RT	<i>Room temperature</i>	Pokožová teplota (obvykle 20°C)
SSRI	<i>Selective serotonin reuptake inhibitors</i>	Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, skupina antidepresiv

VLDL	<i>Very low density lipoprotein</i>	Velminízkodenní lipoprotein
Z	<i>Protonové číslo</i>	Počet protonů v jádře atomu

9. Seznam tabulek

Tabulka 1 – Vlastnosti zlata.....	6
Tabulka 2	29
Tabulka 3	33

10. Seznam schémat

Schéma 1.....	9
Schéma 2.....	9
Schéma 3.....	10
Schéma 4.....	10
Schéma 5.....	11
Schéma 6.....	11
Schéma 7.....	12
Schéma 8 ^[9]	12
Schéma 9.....	13
Schéma 10.....	14
Schéma 11.....	19
Schéma 12.....	21
Schéma 13.....	21
Schéma 14.....	22
Schéma 15.....	22
Schéma 16.....	23
Schéma 17.....	23
Schéma 18.....	24
Schéma 19.....	25
Schéma 20.....	26
Schéma 21.....	27
Schéma 22.....	28
Schéma 23.....	28
Schéma 24.....	29
Schéma 25.....	30
Schéma 26.....	31
Schéma 27.....	32
Schéma 28.....	34

11. Seznam obrázků

Obrázek 1	16
Obrázek 2	17
Obrázek 3	18
Obrázek 4	19
Obrázek 5	20
Obrázek 6	32

Obrázek 735

12. Citovaná literatura

1. Luo, H. L.; Hamilton, D. C.; Merriam, M. F., Superconducting Metastable Compounds. *Science* **1964**, *145* (363), 581-583.
2. Pyykko, P., Theoretical chemistry of gold. *Angewandte Chemie-International Edition In English* **2004**, *43* (34), 4412-56.
3. Lauher, J. W.; Wald, K., Synthesis and Structure of [FeCO₃(CO)₁₂AuPPh₃]: A Trimetallic Trigonal-Bipyramidal Cluster. Gold Derivatives as Structural Analogues of Hydrides. *American Chemical Society* **1981**.
4. Pyykko, P., Theoretical chemistry of gold. III. *Chemical Society Reviews* **2008**, *37* (9), 1967-97.
5. Gimeno, M. C., The Chemistry of Gold, in Modern Supramolecular Gold Chemistry: Gold-Metal Interactions and Applications (ed A. Laguna). *Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany* **2008**.
6. Riedel, S.; Kaupp, M., Revising the highest oxidation states of the 5d elements: The case of iridium(+VII). *Angewandte Chemie-International Edition* **2006**, *45* (22), 3708-3711.
7. Riedel, S.; Kaupp, M., Has AuF₇ been made? *Inorganic Chemistry* **2006**, *45* (3), 1228-1234.
8. Gorin, D. J.; Toste, F. D., Relativistic effects in homogeneous gold catalysis. *Nature* **2007**, *446* (7134), 395-403.
9. Hashmi, A. S., Gold-catalyzed organic reactions. *Chemical Reviews* **2007**, *107* (7), 3180-211.
10. Hashmi, A. S.; Hutchings, G. J., Gold catalysis. *Angewandte Chemie-International Edition In English* **2006**, *45* (47), 7896-936.
11. Norman, R. O. C.; Parr, W. J. E.; Thomas, C. B., Gold(3) as an Electrophilic Oxidant of Alkenes. *Journal Of The Chemical Society-Perkin Transactions 1* **1976**, (7), 811-817.
12. Hashmi, A. S.; Schwarz, L.; Choi, J. H.; Frost, T. M., A New Gold-Catalyzed C-C Bond Formation This work was supported by the Deutsche Forschungsgemeinschaft (Ha 1932/5-1, Ha 1932/6-1) and the Fonds der Chemischen Industrie. Gold salts were donated by Degussa-Huls AG. A.S.K.H. is indebted to Prof. M. Gobel for laboratory space. *Angewandte Chemie-International Edition In English* **2000**, *39* (13), 2285-2288.
13. Ito, Y.; Sawamura, M.; Hayashi, T., Catalytic Asymmetric Aldol Reaction - Reaction of Aldehydes with Isocyanoacetate Catalyzed by a Chiral Ferrocenylphosphine-Gold(I) Complex. *Journal Of The American Chemical Society* **1986**, *108* (20), 6405-6406.

14. Arcadi, A.; Bianchi, G.; Di Giuseppe, S.; Marinelli, F., Gold catalysis in the reactions of 1,3-dicarbonyls with nucleophiles. *Green Chemistry* **2003**, 5 (1), 64-67.
15. Xu, Q.; Imamura, Y.; Fujiwara, M.; Souma, Y., A new gold catalyst: Formation of gold(I) carbonyl, $[\text{Au}(\text{CO})(\text{n})]^+$ ($\text{n}=1,2$) in sulfuric acid and its application to carbonylation of olefins. *Journal of Organic Chemistry* **1997**, 62 (6), 1594-1598.
16. Erkelens, J.; Kemball, C.; Galwey, A. K., Some Reactions of Cyclohexene with Hydrogen and Deuterium on Evaporated Gold Films. *Transactions Of The Faraday Society* **1963**, 59 (485), 1181-1191.
17. Claus, P., Heterogeneously catalysed hydrogenation using gold catalysts. *Applied Catalysis A-General* **2005**, 291 (1-2), 222-229.
18. Abbiati, G.; Arcadi, A.; Bianchi, G.; Di Giuseppe, S.; Marinelli, F.; Rossi, E., Sequential amination/annulation/aromatization reaction of carbonyl compounds and propargylamine: a new one-pot approach to functionalized pyridines. *Journal Of Organic Chemistry* **2003**, 68 (18), 6959-66.
19. Zhao, R.; Ji, D.; Lv, G.; Qian, G.; Yan, L.; Wang, X.; Suo, J., A highly efficient oxidation of cyclohexane over Au/ZSM-5 molecular sieve catalyst with oxygen as oxidant. *Chemical Communications* **2004**, (7), 904-5.
20. Sabin, A. B.; Warren, J., The Therapeutic Effectiveness of a Practically Nontoxic New Compound (Calcium Aurothiomalate) in Experimental, Proliferative, Chronic Arthritis of Mice. *Science* **1940**, 92 (2397), 535-6.
21. Higby, G. J., Gold in medicine: a review of its use in the West before 1900. *Gold Bulletin* **1982**, 15 (4), 130-40.
22. Messori, L.; Marcon, G., Gold complexes in the treatment of rheumatoid arthritis. *Metal Ions In Biological Systems* **2004**, 41, 279-304.
23. Palanichamy, K.; Sreejayan, N.; Ontko, A. C., Overcoming cisplatin resistance using gold(III) mimics: anticancer activity of novel gold(III) polypyridyl complexes. *Journal Of Inorganic Biochemistry* **2012**, 106 (1), 32-42.
24. Chanda, N.; Kan, P.; Watkinson, L. D.; Shukla, R.; Zambre, A.; Carmack, T. L.; Engelbrecht, H.; Lever, J. R.; Katti, K.; Fent, G. M.; Casteel, S. W.; Smith, C. J.; Miller, W. H.; Jurisson, S.; Boote, E.; Robertson, J. D.; Cutler, C.; Dobrovolskaia, M.; Kannan, R.; Katti, K. V., Radioactive gold nanoparticles in cancer therapy: therapeutic efficacy studies of GA-(AuNP)-Au-198 nanoconstruct in prostate tumor-bearing mice. *Nanomedicine-Nanotechnology Biology And Medicine* **2010**, 6 (2), 201-209.
25. Drexel, H., Nicotinic acid in the treatment of hyperlipidaemia. *Fundamental & Clinical Pharmacology* **2007**, 21, 5-6.
26. Hartl, J.; kol., Farmaceutická chemie III. *Vydavatelství Karolinum: Praha*, **2012**, 25-26.
27. Doležal, M.; kol., Farmaceutická chemie léčiv působících na centrální nervový systém. *Nakladatelství Karolinum: Praha*, **2013**, 77-79.

28. Adger, B. M.; Fox, M. E.; Potter, G. A., Process for the preparation of optically enriched 4-aryl-3-hydroxymethyl substituted piperidines to be used as intermediates in the synthesis of paroxetine. *Google Patents*: **1998**.
29. Forbes, L. S., The Use of Arecoline Hydrobromide in the Treatment of Taeniid Infections in Dogs. *Annals Of Tropical Medicine And Parasitology* **1964**, *58*, 116-8.
30. Doležal, M.; kol., Farmaceutická chemie léčiv působících na autonomní nervový systém. *Nakladatelství Karolinum: Praha*, **2011**, 57-58.
31. Lazaar, J.; Rebstock, A. S.; Mongin, F.; Godard, A.; Trecourt, F.; Marsais, F.; Queguiner, G., Directed lithiation of unprotected pyridinecarboxylic acids: syntheses of halo derivatives. *Tetrahedron* **2002**, *58* (33), 6723-6728.
32. Zhu, J.; Ye, Y.; Ning, M.; Mandi, A.; Feng, Y.; Zou, Q.; Kurtan, T.; Leng, Y.; Shen, J., Design, synthesis, and structure-activity relationships of 3,4,5-trisubstituted 4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazoles as TGR5 agonists. *ChemMedChem* **2013**, *8* (7), 1210-23.
33. Luo, C. Z.; Jayakumar, J.; Gandeepan, P.; Wu, Y. C.; Cheng, C. H., Rhodium(III)-catalyzed vinylic C-H activation: a direct route toward pyridinium salts. *Organic Letters* **2015**, *17* (4), 924-7.
34. Xin, X.; Wang, Y.; Kumar, S.; Liu, X.; Lin, Y.; Dong, D., Efficient one-pot synthesis of substituted pyridines through multicomponent reaction. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2010**, *8* (13), 3078-82.
35. Wei, H.; Li, Y.; Xiao, K.; Cheng, B.; Wang, H.; Hu, L.; Zhai, H., Synthesis of Polysubstituted Pyridines via a One-Pot Metal-Free Strategy. *Organic Letters* **2015**, *17* (24), 5974-7.
36. Matousova, E.; Ruzicka, A.; Kunes, J.; Kralova, J.; Pour, M., TFP as a ligand in Au(I)-catalyzed dihydropyran synthesis. Unprecedented rearrangement of dihydropyrans into cyclopentenones. *Chemical Communications* **2011**, *47* (33), 9390-2.
37. Chinchilla, R.; Najera, C., The Sonogashira reaction: a booming methodology in synthetic organic chemistry. *Chemical Reviews* **2007**, *107* (3), 874-922.
38. Sreekumar, R.; Rugmini, P.; Padmakumar, R., Synthesis of azafluorenones using zeolites. *Synthetic Communications* **1998**, *28* (11), 2071-2075.
39. Uson, R.; Laguna, A.; Laguna, M.; Briggs, D. A.; Murray, H. H.; Fackler, J. P., (Tetrahydrothiophene)Gold(I) or Gold(III) Complexes. *Inorganic Syntheses* **1989**, *26*, 85-91.
40. Stott, T. L.; Wolf, M. O.; Patrick, B. O., Structural and electronic properties of phosphino(oligothiophene) gold(I) complexes. *Inorganic Syntheses* **2005**, *44* (3), 620-627.
41. Matouš, P., Syntéza substituovaných pyridinů katalyzovaná zlatými komplexy. Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové: Hradec Králové, **2015**.

42. Mikušek, J.; Matouš, P.; Matoušová, E.; Janoušek, M.; Kuneš, J.; Pour, M., Substrate Control in the Gold(I)-Catalyzed Cyclization of β -Propargylamino Acrylic esters and Further Transformations of the resultant Dihydropyridines, dosud nepublikováno