

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra anorganickéj a organickej chémie

PRÍPRAVA A OXIDATÍVNY COUPLING
1,5-DISUBSTITUOVANÝCH TETRAZOLOV

Diplomová práca

Vedúci diplomovej práce: Prof. RNDr. Milan Pour, PhD.

Hradec Králové, 2013

Zuzana Rania Hrušková

Za odbornú pomoc, cenné rady a pripomienky pri vypracovaní diplomovej práce ďakujem svojmu školiteľovi prof. RNDr. Milanovi Pourovi, PhD., doc. PharmDr. Jiřímu Kunešovi, CSc. za NMR analýzu a PharmDr. Marcelu Špulákovi, PhD. Taktiež ďakujem za rady a vytvorenie príjemného pracovného prostredia Mgr. Jiřímu Kratochvílovi, PharmDr. Eliške Matoušové, PhD., Mgr. Ondřejovi Krenkovi, Mgr. Jiřímu Mikuškovi a PharmDr. Petrovi Šenelovi, PhD.

Prehlasujem, že táto práca je mojím pôvodným autorským dielom, ktoré som vypracovala samostatne. Všetka literatúra a ďalšie zdroje, použité pri vytvorení práce, sú uvedené v zozname použitej literatúry a v texte riadne citované. Práca nebola využitá k získaniu iného alebo rovnakého titulu.

ABSTRAKT

Univerzita Karlova v Praze
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Katedra anorganické a organickej chémie

Kandidát: Zuzana Rania Hrušková

Školiteľ: Prof. RNDr. Milan Pour, PhD.

Název diplomové práce: Príprava a oxidatívny coupling 1,5-disubstituovaných tetrazolov

V návaznosti na predchádzajúcu prácu¹, ktorá viedla k príprave knižnice 1,5-disubstituovaných tetrazolov pomocou paládiom katalyzovaných cross-couplingových reakcií s priamou aktiváciou C5-H väzby, bola mojou prácou táto knižnica rozšírená o nové deriváty. 1,5-disubstituované tetrazoly boli využité ako substráty pre oxidatívny coupling. Tieto reakcie mali viesť k príprave rôznych derivátov tetrazolo[1,5-*f*]fenantridínu. Všetky použité metódy však viedli iba k stopám požadovaného produktu.

ABSTRACT

Charles University in Prague
Faculty of Pharmacy in Hradec Králové
Department of Inorganic and Organic Chemistry

Candidate: Zuzana Rania Hrušková

Supervisor: Prof. RNDr. Milan Pour, PhD

Title of diploma thesis: Preparation and oxidative coupling of 1,5-disubstituted tetrazoles.

Following the established protocol¹ developed for the preparation of 1,5-disubstituted tetrazoles employing Pd-catalyzed cross-coupling reactions with activated the C5-H bond we have been able to extend the existing library of tetrazoles. 1,5-Disubstituted tetrazoles were used as substrates for oxidative coupling reactions which would result to formation of tetrazolo[1,5-*f*]phenathridine core. However, all of the common methods we used for this reaction lead only to the traces of the desired product.

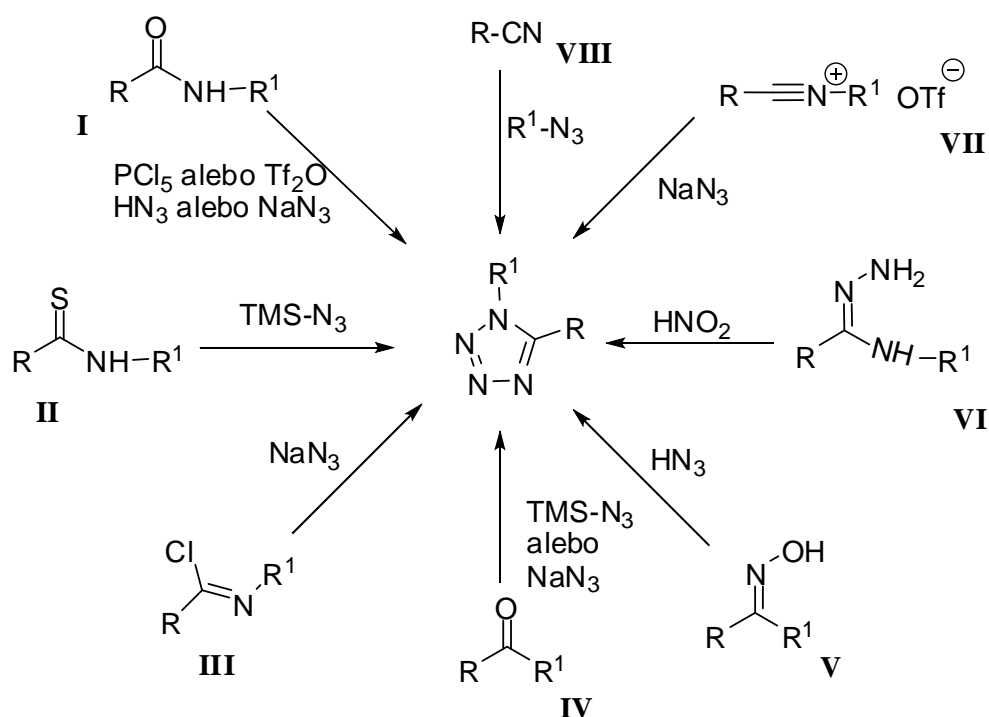
OBSAH

1. ÚVOD	6
1.1. Možnosti prípravy 1,5-disubstituovaných tetrazolov	6
1.2. Priama aktivácia C5-H väzby 1-substituovaných-1 <i>H</i> -tetrazolov	7
1.3. Oxidatívny coupling	9
1.3.1. Intramolekulárny aeróbny oxidatívny coupling	10
1.3.2. Intramolekulárny oxidatívny coupling katalyzovaný FeCl ₃	11
1.3.3. Intramolekulárny oxidatívny coupling s využitím kyseliny pivalovej	13
1.3.4. Zlatom katalyzovaný oxidatívny coupling.....	15
1.3.5. Vplyv oxidačných činidiel na regioselektivitu	16
1.3.6. Vplyv benzochinónu na priebeh oxidačného couplingu.....	18
2. CIEĽ PRÁCE	19
3. VÝSLEDKY S DISKUSIOU	20
3.1. Príprava 1-substituovaných-1 <i>H</i> -tetrazolov	20
3.2. Príprava 1,5-disubstituovaných tetrazolov a pokusy o oxidatívny coupling.....	21
3.3. Alternatívny postup prípravy <i>ortho</i> -kondenzovaných dusíkatých heterocyklov.....	26
4. ZÁVER	27
5. EXPERIMENTÁLNA ČASŤ	28
5.1. Použité experimentálne metódy.....	28
5.2. Príprava 1-substituovaných-1 <i>H</i> -tetrazolov.....	28
5.2.1. 1-Fenyl-1 <i>H</i> -tetrazol.....	28
5.2.2. 1-(4-methoxyfenyl)-1 <i>H</i> -tetrazol.....	29
5.3. Príprava 1,5-disubstituovaných tetrazolov	30
5.3.1. 1-Fenyl-5-(4-methylfenyl)-1 <i>H</i> -tetrazol.....	30
5.3.2. 5-(3-methoxyfenyl)-1-fenyl-1 <i>H</i> -tetrazol.....	31
5.3.3. 5-(3-metoxifyfenyl)-1-(4-methoxyfenyl)-1 <i>H</i> -tetrazol	32
5.3.4. 5-[1-(4-methoxyfenyl)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-yl]-1-(4-methoxyfenyl)-1 <i>H</i> -tetrazol.....	32
6. ZOZNAM POUŽITÝCH SKRATIEK	34
7. LITERATÚRA	35

1. ÚVOD

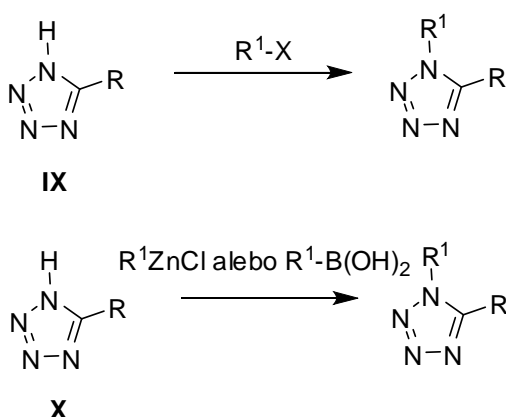
1.1. Možnosti prípravy 1,5-disubstituovaných tetrazolov

Pôvodná príprava 1,5-disubstituovaných tetrazolov vychádzala z reakcií amidu s chloridom fosforečným alebo trifluormethansulfonyl anhydridom a HN_3 alebo azidom sodným^{2,3} (**I**), thioamidu s trimethylsilyl azidom⁴ (**II**), imidochlorku s azidom sodným⁵ (**III**), ketónu s trimethylsilyl azidom⁶ alebo azidom sodným⁷ (**IV**), oximu s HN_3 ⁸ (**V**), hydrazoamidom s kyselinou dusitou⁹ (**VI**), nitrilium triflátu s azidom sodným¹⁰ (**VII**) a nitrilu s alkylazidom¹¹ (**VIII**) (Obrázok 1).



Obrázok 1

Ďalšia príprava zahŕňala alkyláciu 5-substituovaného tetrazolu¹² (**IX**) a coupling tetrazolu substituovaného v polohe 5 halogénom s organozinočnatou zlúčeninou¹³ alebo vinylboránovou kyselinou¹⁴ (**X**) (Obrázok 2).

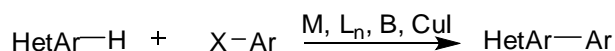


Obrázok 2

Nevýhodou vyššie uvedených reakcií je potreba značného reakčného času (**I**), použitie toxických alebo výbušných reagentov (**II**), zdĺhavá práca za zisku malých výťažkov (**III**), potreba vysokých teplôt (**IV**) a vznik neseparovateľných regioizomérov (**V**). Preto sme pristúpili k príprave 1,5-disubstituovaných tetrazolov pomocou paládiom katalyzovaných cross-couplingových reakcií s využitím priamej aktivácie C5-H väzby, ktoré za miernych podmienok poskytujú vysoké výťažky.

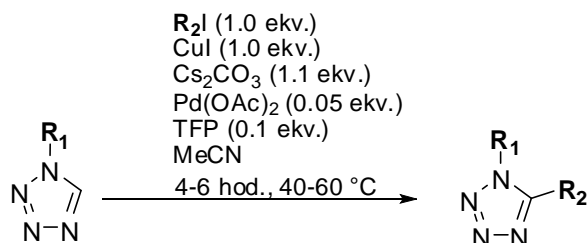
1.2. Priama aktivácia C5-H väzby 1-substituovaných-1*H*-tetrazolov

Metóda priamej aktivácie C-H väzby (Obrázok 3) predstavuje atraktívnu alternatívu ku klasickým cross-couplingovým reakciám¹⁵. Reakcie boli popísané na rôznych heteroarénoch (imidazoloch, purínoch)¹⁶, vrátane štruktúrne blízkyh triazolov¹⁷, a najnovšie boli popísané na 1-substituovaných tetrazoloch¹.



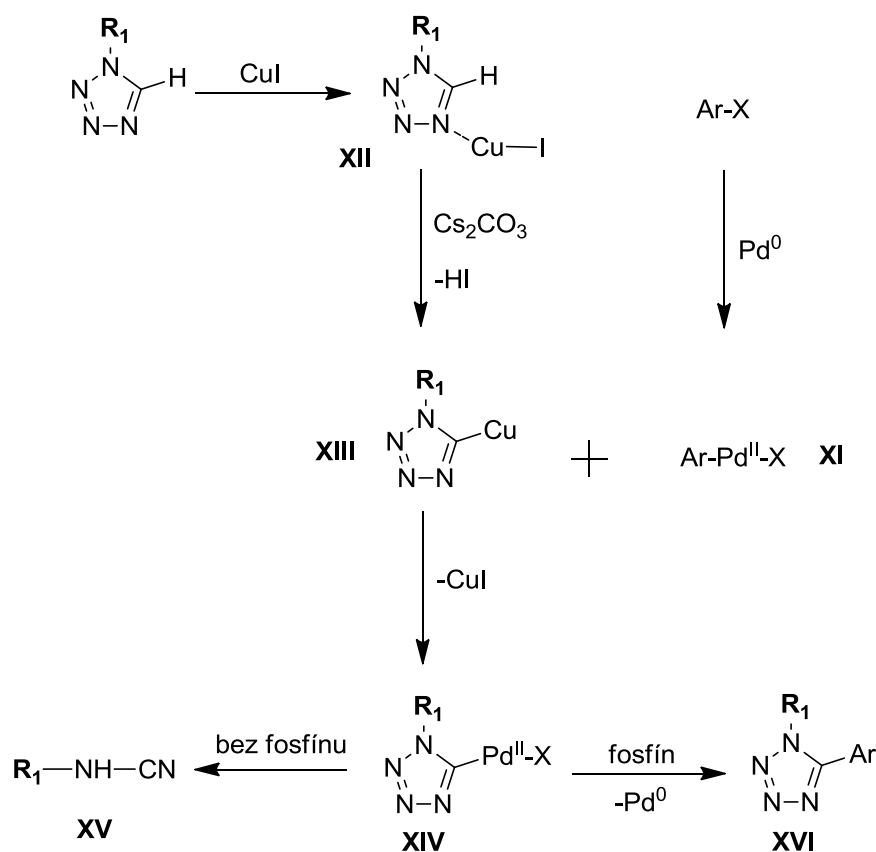
Obrázok 3

Reakcia prebieha za prítomnosti paládiového katalyzátora - najčastejšie Pd(0)₂dba₃, Pd(II)(OAc)₂, fosfinového ligandu (napr. TFP, PhP₃), K₂CO₃ alebo Cs₂CO₃ a podporného ko-katalyzátora CuI pod atmosférou argónu vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad DMF alebo MeCN v uvedenom pomere (Obrázok 4)¹.



Obrázok 4

Pravdepodobný mechanizmus priamej aktivácie C-H väzby v tetrazolov prebieha v niekoľkých krokoch (Obrázok 5).¹ V prvej fáze dôjde k oxidatívnej adícii Pd⁰ na arylhalogenid za vzniku Pd^{II} komplexu (**XI**). Súčasne sa podporný ko-katalyzátor CuI koordinuje s dusíkom v polohe 4 tetrazolu (**XII**), následne dôjde pôsobením bázy k deprotonizácii vodíku v polohe 5 a vzniku meďného derivátu (**XIII**). V ďalšom kroku dôjde transmetaláciou k výmene medi za komplex Pd^{II} s arylom (**XIV**) (karboiontový cross-couplingový mechanizmus), čím sa CuI regeneruje. Vzniknutý intermediát je stabilizovaný fosfinovým ligandom, jeho absenciou dochádza k rozkladu intermediátu na príslušne substituovaný kyanamid (**XV**). Poslednou fázou je redukčná eliminácia, ktorou vzniká finálny produkt (**XVI**) a uvoľnené Pd⁰ môže vytvoriť komplex s ďalšou molekulou arylhalogenidu.



Obrázok 5

Prácou, na ktorú naväzujem, bola vytvorená knižnica 1,5-disubstituovaných tetrazolov. Ako substráty boli použité 1-fenyl, 1-(3,4-dichlorfenyl) a 1-cyklohexyl-1*H*-tetrazol. Couplingové partnery boli rôzne aryly (jodbenzen, 4-jodtoluen, 4-methoxyjodbenzen, 4-chlorjodbenzen) a heteroaryly (2-jodthiofen). Výťažky reakcií záviseli nielen na reakčom čase, teplote a bezvodom prostredí, ale aj na druhu použitého ligandu – zámennou TFP za Ph₃P došlo k zníženiu výťažkov pravdepodobne spôsobené nižšou stabilitou vytvoreného komplexu.

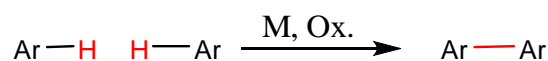
1.3. Oxidatívny coupling

Tvorba väzieb C-C je extrémne dôležitá v syntéze organických zlúčenín. Tradičnou cestou vedúcou k spojeniu dvoch sp² uhlíkov je funkcionalizácia najmenej jedného uhlíkového centra aktivujúcou skupinou, napríklad halogénom, pred kovom sprostredkovanou couplingovou reakciou¹⁸. Najvyužívanejšou metódou pri formovaní tejto väzby je

prechodnými kovmi katalyzovaná cross-couplingová reakcia. Nevýhodou týchto reakcií je však potreba funkcionalizovať couplingového partnera pred samotnou reakciou.

Oxidatívnym couplingom dochádza k priamemu spojeniu dvoch arénových C-H substrátov bez ich predchodzej úpravy, čo predstavuje oveľa efektívnejší spôsob ako predchádzajúce syntézy. Reakcia prebieha za prítomnosti kovového katalyzátoru, oxidačného činidla a bázy vo vhodnom rozpúšťadle (Obrázok 6). Na rozdiel od aktivácie C-H väzby sa nevyužíva prítomnosť fosfinového ligandu ani ko-katalyzátoru CuI kvôli absencii aktivujúcich skupín na aryle.

Oxidatívny coupling bol popísaný na rôznych typoch substrátov, u inter- aj intramolekulárnych reakcií.

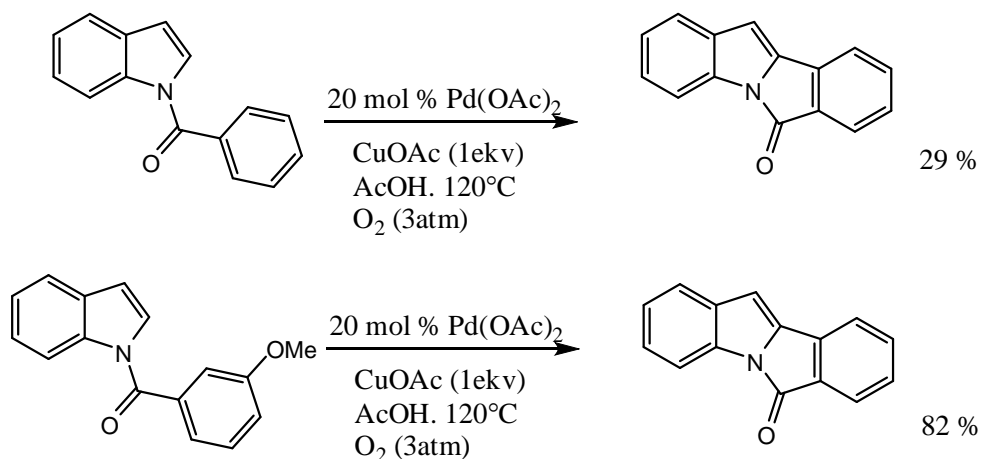


Obrázok 6

Vedľajšími nežiadúcimi reakciami je homo- a heterocoupling – vznik biarylov, toto riziko sa však dá eliminovať vhodnými reakčnými podmienkami a monitorovaním reakcie¹⁹.

1.3.1 Intramolekulárny aeróbnny oxidatívny couplig

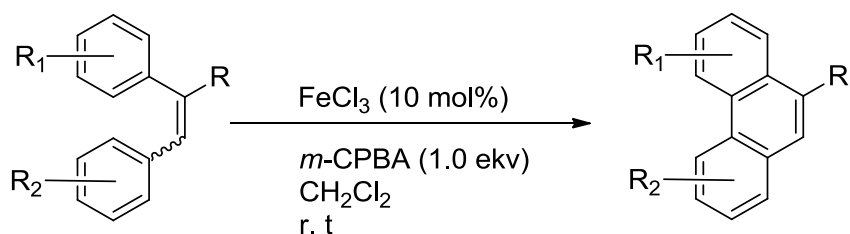
Aeróbnny oxidatívny coupling bol využitý na intramolekulárnu cyklizáciu. Reakcia prebiehala na *N*-benzylindole za katalýzy Pd(OAc)₂ v prítomnosti CuOAc a kyslíku ako terminálneho oxidantu vo vhodnom rozpúšťadle a pri zvýšenej teplote. Výťažky však boli nízke. K takmer ich stonásobeniu došlo po zavedení elektróndonorovej methoxyskupiny na benzylový fragment do polohy 3, čo umožnilo ľahšie rozštiepenie C-H väzby (Obrázok 7)²⁰.



Obrázok 7

1.3.2. Intramolekulárny oxidatívny coupling katalyzovaný FeCl_3

Táto metóda bola vyvinutá k syntéze derivátov fenantrénu, ktoré sa v ďalšom kroku používajú na prípravu alkaloidov²¹ (Obrázok 8). Ako kovové katalyzátory boli využívané aj trifluoracetát tálitý²², tetraacetát olivičity²³ a oxytrifluorid vanádia²⁴. Tieto couplings však vyžadovali veľké množstvo uvedených toxických solí za poskytnutia malých výtŕažkov.



Obrázok 8

Ako štandardný substrát bol využitý (*E*)-methyl-2,3-bis(3,4-dimethoxyfenyl)akrylát a ako oxidačné činidlá boli použité *meta*-chlorperoxybenzoová kyselina (*m*-CPBA) a di-*tert*-butylperoxid (DTBP) (Tabuľka 1)²⁵. Z rozpúšťadiel najväčšie výtŕažky poskytovali halogenované alkány - CH_2Cl_2 a CHCl_3 . Všetky reakcie prebiehali v bezvodom prostredí pod dusíkovou atmosférou.

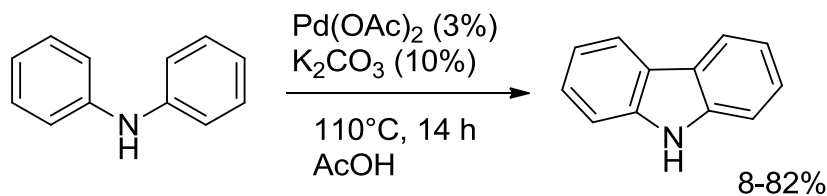
Tab. 1: Optimalizácia podmienok oxidatívneho couplingu katalyzovaného FeCl₃

Reakcie	Katalyzátor (mol %)	Oxidačné činiteľ (ekv.)	Reakčný čas [h]	Výťažok (%)
1	-	DTBP (1)	48	2
2	FeCl ₃ (40)	DTBP (1)	40	91
3	-	<i>m</i> -CPBA (1)	29	0
4	FeCl ₃ (40)	<i>m</i> -CPBA (1)	0,5	99
5	FeCl ₃ (20)	<i>m</i> -CPBA (1)	0,5	97
6	FeCl ₃ (10)	<i>m</i> -CPBA (1)	1,5	99
7	FeCl ₃ (5)	<i>m</i> -CPBA (1)	11	94
8	FeCl ₃ (2)	<i>m</i> -CPBA (1)	9	88
9	FeCl ₃ (10)	-	24	15
10	FeCl ₂ (20)	DTBP (2)	6	4

Optimálnymi podmienkami pre oxidatívny coupling daného substrátu sú *m*-CPBA ako oxidačné činidlo, laboratórna teplota, rozpúšťadlo CH₂Cl₂ a dusíková atmosféra. Použitie oxidačného systému FeCl₂/DTBP nebolo efektívne, pretože DTBP ako slabšie oxidačné činidlo nebolo schopné zoxidovať Fe²⁺ na Fe³⁺.

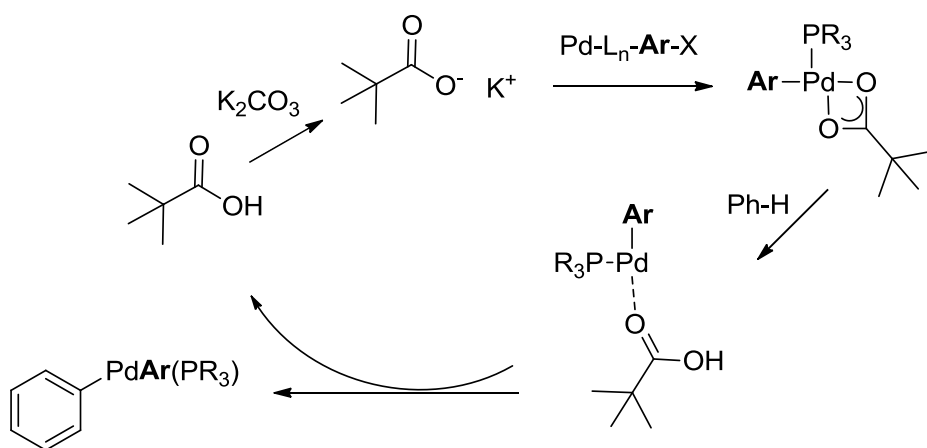
1.3.3. Intramolekulárny oxidatívny coupling s využitím kyseliny pivalovej

U nesubstituovaného diarylamínu použitím katalyzátora $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, bázy a rozpúšťadla kyseliny octovej došlo k vzniku žiadaného produktu (Obrázok 9)²⁶.



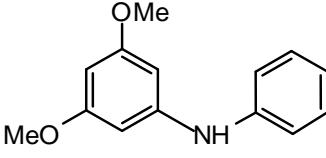
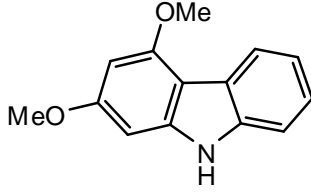
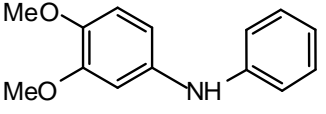
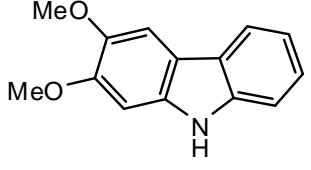
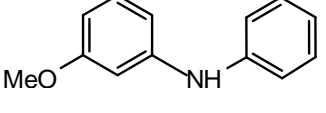
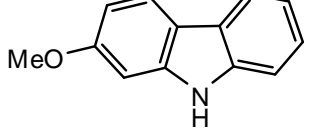
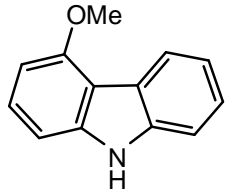
Obrázok 9

Problém ale nastal pri použití elektrónovo bohatých diarylamínov ako 3,5-dimethoxydifenylamínu, 3,4-dimethoxydifenylamínu a 3-methoxydifenylamínu. Pri zachovaní kyseliny octovej ako rozpúšťadla sa výtťažky viditeľne znížili. Súčasne dochádzalo aj k vzniku vedľajších oxidačných produktov. Náhradou kyseliny octovej za 1 M kyselinu pivalovú (2,2-dimethylpropionovú) pri vyššie uvedených podmienkach došlo nielen k zvýšeniu reaktivity, ale aj k drastickému zvýšeniu selektivity. Pravdepodobným vysvetlením je, že kyselina pivalová hrá dôležitú úlohu ako ko-katalyzátor paládia a podporuje štiepenie C-H väzby²⁷ (Obrázok 10, Tabuľka 2).



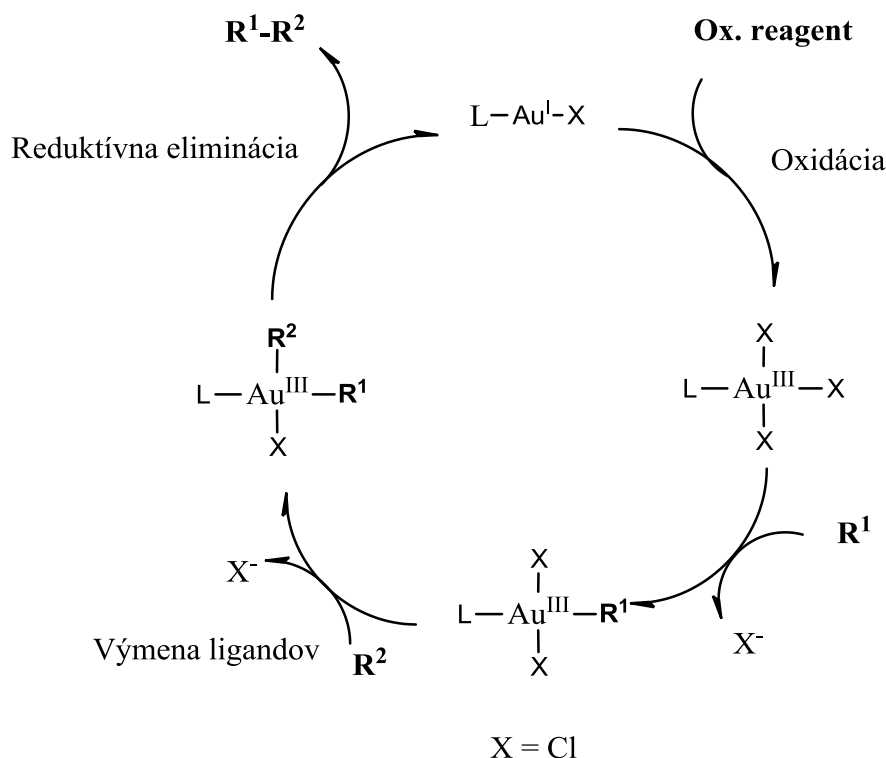
Obrázok 10

Tab. 2: Vplyv rozpúšťadla na výtazok oxidatívneho couplingu u elektrónovo bohatých diarylamínov

Substrát	Produkt	Pd (mol%)	Rozpúšťadlo	Výtazok (%)
		3	AcOH	9
		3	PivOH	58
		3	AcOH	stopy
		3	PivOH	70
	 	5	AcOH	9
		5	PivOH	73

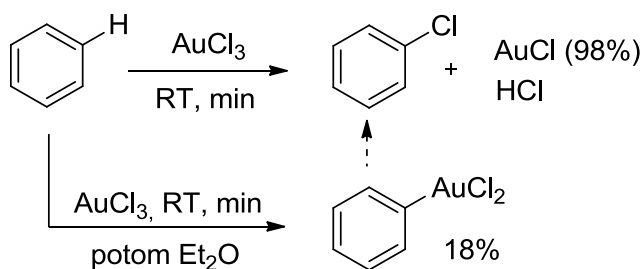
1.3.4. Zlatom katalyzovaný oxidatívny coupling

Zlato môže existovať v oxidačných stupňoch +1 alebo +3, výnimočne môže v priebehu reakcie medzi nimi prechádzať. Prítomnosť oxidačného činidla je preto dôležitá pre premenu Au^{I} na Au^{III} a môže viesť ku couplingovým reakciám vrátane tvorby novej väzby C-C (Obrázok 11)²⁸.



Obrázok 11: Mechanizmus zlatom katalyzovaného oxidatívneho couplingu s využitím oxidačného činidla

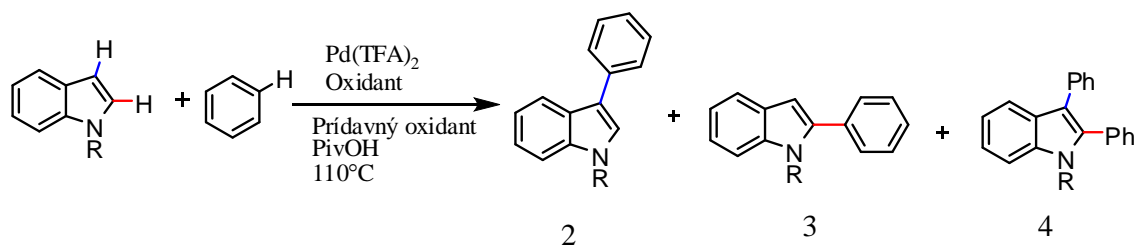
Jednoduché arény môžu byť homodimerizované alebo alkylované priamo prostredníctvom $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ funkcionalizácie s využitím Au^{III} a oxidačného činidla $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (Obrázok 12)²⁸. Tieto reakcie predstavujú alternatívu k paládiom katalyzovaným Suzuki a Sonogashira couplingom. Ako katalyzátory boli využívané zlúčeniny AuCl_3 , komplex $\text{Na}[\text{AuCl}_4]$ s ligandom 2-(2'-thienyl)pyridín, organozlatité komplexy - $[(\text{R}_3\text{P})\text{AuMe}_2\text{X}]$, PPh_3AuMe a PPh_3AuCl .



Obrázok 12: Spôsob funkcionalizácie pomocou AuCl₃

1.3.5. Vplyv oxidačných činidiel na regioselektivitu

U arylindolov bol sledovaný vplyv oxidačného činidla na regioselektivitu C2/C3 počas paládiom katalyzovaného oxidačného cross-couplingu (Tabuľka 3)²⁹. Reakcie boli prevádzané za katalýzy trifluoroctanu paládnateho (Obrázok 13).



Obrázok 13

Tab. 3

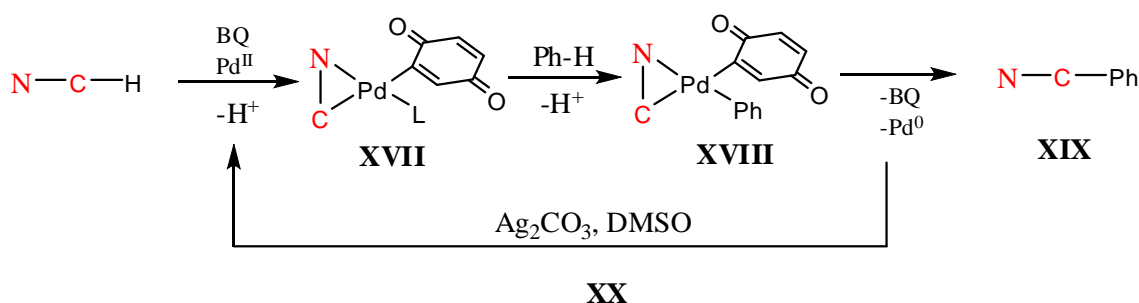
Reakcia	Pd (mol%)	Oxidant (mol%)	Prídavný oxidant (mol%)	Indol	Čas (h)	Pomer 2:3:4
1	10	Cu(OAc) ₂ (3)	3-nitropyridín (10) CsOPiv (40)	1a	5	8,9:1:0,26
2	10	AgOAc (2,2)	3-nitropyridín (10) CsOPiv (40)	1a	24	1:4:0
3	10	AgOAc (2,2)	3-nitropyridín (10) CsOPiv (40)	1b	24	1:8,7:0,3
4	5	AgOAc (3)	-	1b	3	1:25:0,7
5	2	AgOAc (3)	-	1b	15	1:14:0,4
6	20	-	-	1b	3	1,1:1:0
7	50	-	-	1b	3	1,3:1:0
8	100	-	-	1b	3	3,7:1:0
9	300	-	-	1b	3	99:1:0
10	20	-	CsOAc (200)	1b	3	1:99:0

R=Ac; **1a**R=Piv; **1b**

Po použití octanu stříborného jako oxidačního činidla došlo k změně preferovaného produktu na C2 arylovaný. Po optimalizácii podmienok a vynechania prídavného oxidantu bol dosiahnutý pomer C3/C2 1:14 (reakcia 5). Vynechaním všetkých oxidačných činidiel a zvýšením množstva katalyzátoru na 300 molárnych percent bol preferovaný C3 arylovaný produkt (reakcia 9). Teda použitie strieborných alebo céznych oxidačných činidiel vedie k preferovaniu produktu arylovaného na C2 uhlíku. Tieto výsledky boli použité aj pri oxidatívnom couplingu na rôzne substituovaných pyroloch.

1.3.6. Vplyv benzochinónu na priebeh oxidačného couplingu

Bol študovaný vplyv benzochinónu (BQ) na aktiváciu C-H väzby u arénov za katalýzy paládiom u heteroaromatických zlúčenín dusíka. Bolo zistené, že BQ sa môže naviazať na primárne formovaný komplex substrátu s paládiom a tým pomáha aktivovať C-H v aryloch (Obrázok 14)³⁰.

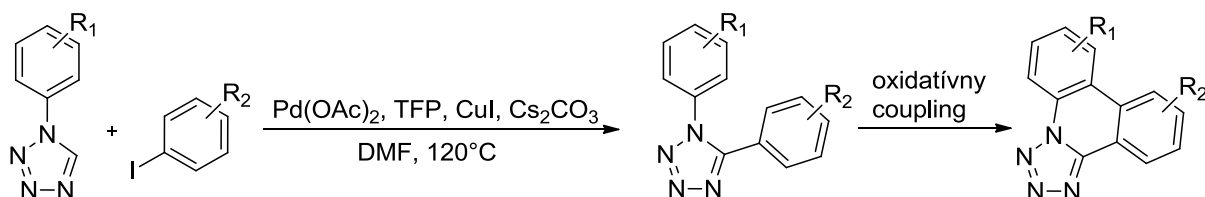


Obrázok 14

V prvom kroku dochádza k priamej C-H aktivácii a k vytvoreniu cyklického intermediátu s paládiom (**XVII**), nasleduje nepriama benzochinónom asistovaná aktivácia C-H väzby u arénov (**XVIII**), vytvorenie novej C-C väzby reductívnou elimináciou (**XIX**) a v poslednom kroku dochádza k oxidácii Pd⁰ na Pd^{II} pomocou uhličitanu strieborného.

2. CIEĽ PRÁCE

Cieľom mojej práce bolo pripraviť rôzne 1,5-disubstituované tetrazoly pomocou paládiom katalyzovaných cross-couplingových reakcií s priamou aktiváciou C5-H väzby. Tieto zlúčeniny mali byť použité ako substráty k príprave rôznych derivátov tetrazolo[1,5-f]fenantridínu metódou oxidačného couplingu (Obrázok 15).



R¹: H, 4-OMe

R²: 4-CH₃, 3-OMe, 2-I, 2-Br, 2-NO₂

Obrázok 15

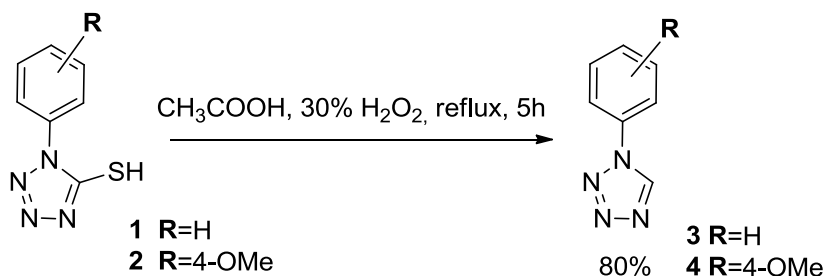
Ako oxidačné činidlá boli využívané Cu(CH₃COO)₂, kyselina izovalérová, Ag(CH₃COO), Ag(CF₃COO), DDQ a DDQ + Ag(CH₃COO) v pomere 1:3.

3. VÝSLEDKY S DISKUSIOU

Pri príprave 1,5-disubstituovaných tetrazolov som vychádzala z už popísaného postupu¹. Pri oxidatívnom couplingu som postupovala podľa podmienok uvedených v publikáciách^{20,25,26,28,29,30}.

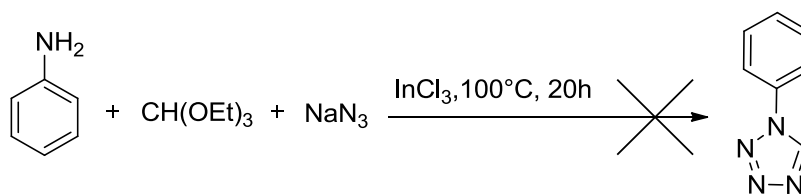
3.1. Príprava 1-substituovaných-1*H*-tetrazolov

Najskôr som pripravila 1-substituované tetrazoly ako substráty na prípravu 1,5-disubstituovaných tetrazolov. Využila som už pripravené 5-sulfanyl-1-substituované tetrazoly, ktoré boli na KAOCH v minulých rokoch syntetizované ako medziprodukty pri vývoji nových antituberkulotík. Jednalo sa o 1-fenyl-1*H*-tetrazol-5-thiol (**1**) a 1-(4-metoxyfenyl)-1*H*-tetrazol-5-thiol (**2**). Tie som oxidatívnou desulfuráciou³¹ premenila na príslušné 1-substituované-1*H*-tetrazoly (**3,4**) (Obrázok 16). Reakcia bola prevedená za varu v prostredí nadbytku koncentrovanej kyseliny octovej a 30 % peroxidu vodíka. Po piatich hodinách bola reakcia ukončená, reakčná zmes zalkalizovaná, produkt extrahovaný do etylacetátu a prečistený stĺpcovou chromatografiou. Maximálny dosiahnutý výtťažok bol v oboch prípadoch 80 %.



Obrázok 16

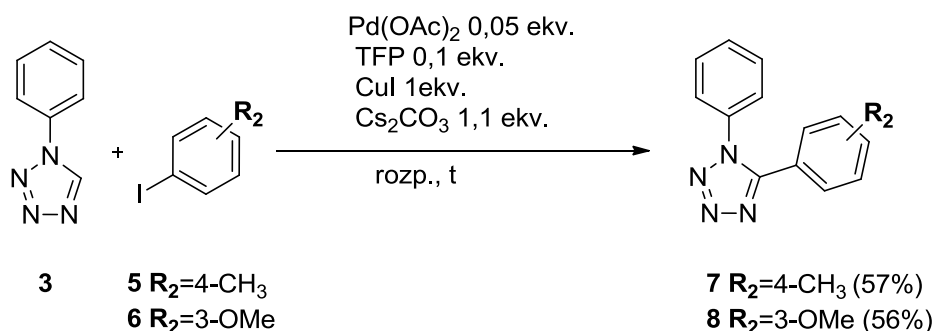
Pokúsila som sa aj o prípravu 1-fenyl-1*H*-tetrazolu za použitia anilínu, triethylorthoformiátu a azidu sodného ako východných látok a v prítomnosti InCl₃ ako katalyzátoru (Obrázok 17)³². Dodržaním reakčných podmienok však nedošlo k vzniku žiadaného produktu.



Obrázok 17

3.2. Príprava 1,5-disubstituovaných tetrazolov a pokusy o oxidatívny coupling

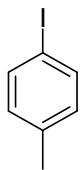
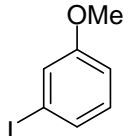
1,5-disubstituované tetrazoly som pripravila pomocou paládiom katalyzovaných cross-couplingových reakcií s priamou aktiváciou C5-H väzby popísanej v publikácii¹ (Obrázok 18). Ako substrát slúžil 1-fenyl-1*H*-tetrazol (**3**) a ako couplingoví partneri boli zvolení 4-jódtoluén (**5**) a 3-jódmethoxybenzén (**6**). Reakcie boli kontrolované pomocou TLC, po ukončení bola zmes prefiltrovaná cez Celit a produkt čistený stĺpcovou chromatografiou.



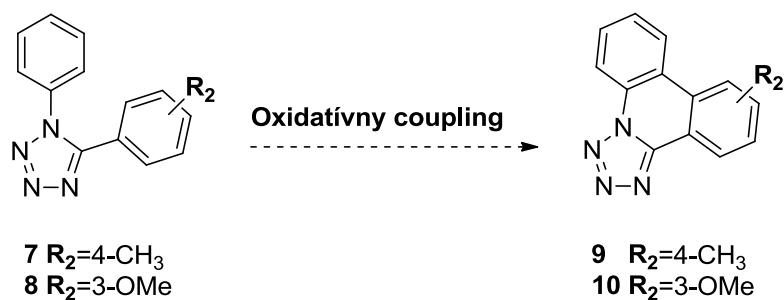
Obrázok 18

Výsledky všetkých couplingových reakcií sú spolu s podmienkami uvedené v tabuľke 4. Reakcie prebiehali v bezvodom prostredí pod argónovou atmosférou.

Tab. 4

Produkt	Coupl. partner	Rozpúšťadlo	Teplota (°C)	Reakčný čas	Výtťažok
7		MeCN	50	5	57
8		MeCN	50	5	56

Pripravené 1,5-disubstituované tetrazoly (**7,8**) boli použité ako substráty pre oxidatívny coupling, ktorý mal viesť k príprave derivátov tetrazolo[1,5-*f*]fenantridínu (**9, 10**) (Obrázok 19). Pri výbere oxidačných činidiel a stanovovaní reakčných podmienok som postupovala podľa publikácií^{20,25,26,28,29,30}. Reakcie boli prevádzané pod atmosférou argónu a kontrolované pomocou TLC. Všetky vyskúšané podmienky oxidatívneho couplingu (Pokus 1-8) sú uvedené v tabuľke 5.



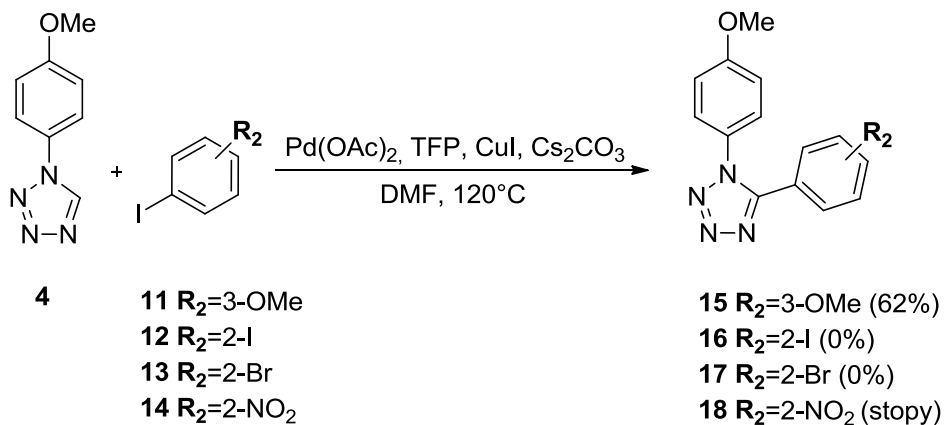
Obrázok 19

Tab. 5

Pokus	R₂	Ox. činidlo (ekv)	Pd(OAc)₂ (ekv)	Ligand	Rozp.	Podm.	Výtěžok (%)
1	4-Me	Cu(OAc) ₂ (3)	0,05	TFP	DMF	100°C, 8h	0
2	4-Me	Kys. izovalérová (rozp.)	0,05	-	-	110°C, 48h, Na ₂ CO ₃	0
3	4-Me	AgOAc (0,05)	0,05	TFP	DMF	140°C, 24h	0
4	4-Me	AgOAc (1,5)	0,05	TFP	DMF	140°C, 24h	0
5	4-Me	Ag(CF ₃ COO) (0,05)	0,05	TFP	DMF	100°C, 3h	0
6	4-Me	DDQ (4)	0,05	TFP	DMF	100°C, 4h	0
7	3-OMe	AgOAc (3)	0,05	TFP	DMF	120°C, 30h	0
8	3-OMe	AgOAc+DDQ (3:1)	0,05	TFP	DMF	120°C, 24h	0

V každom pokuse (okrem pokusu **2**) som použila ako katalyzátor octan paládnatý 0,05 ekvivalentu, ligand TFP 0,1 ekvivalentu a rozpúšťadlo DMF. V pokusoch **1-6** na substráte **7** boli oxidačnými činidlami octan meďnatý 3 ekvivalenty, kyselina izovalérová v nadbytku, ktorá slúžila súčasne aj ako rozpúšťadlo a ligand, octan strieborný, najprv v množstve 0,05 ekvivalentu, ktorý bol následne pre negatívny výsledok pokusu **3** zvýšený na 1,5 ekvivalentu, ďalej triflouroctan strieborný 0,05 ekvivalentu a 2,3-dichlor-5,6-dikyan-*para*-benzochinón (DDQ) 4 ekvivalenty. V pokusoch **7-8** na substráte **8** boli využitými oxidačnými činidlami octan strieborný v množstve 3 ekvivalenty a kombinácia octanu strieborného a DDQ v pomere 3:1.

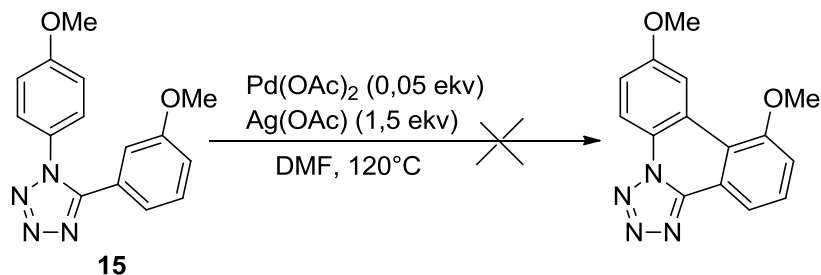
Ako je z tabuľky zrejmé, nedošlo k vzniku žiadneho produktu. Tak som pristúpila k príprave substrátu s viacerými elektrón-donorovými skupinami, ktoré by mohli napomáhať priebehu oxidatívneho couplingu. Ako substrát som použila už vyššie spomínaný 1-(4-methoxyfenyl)-1*H*-tetrazol (**4**) a za couplingového partnera som zvolila 3-jódmethoxybenzén (**11**), 1,2-dijódbenzén (**12**), 1-bróm-2-jódbenzén (**13**) a 1-jód-2-nitrobenzén (**14**). Reakcie prebiehali za uvedených podmienok pod argónovou atmosférou (Obrázok 20).



Obrázok 20

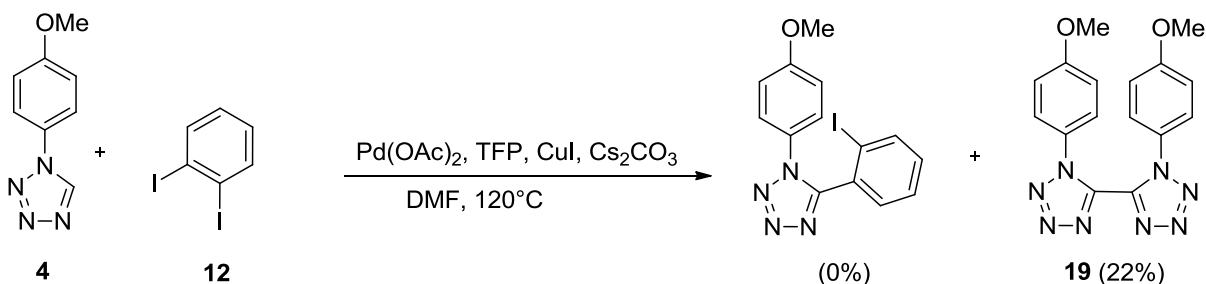
Jediný produkt, ktorý som získala, bol 5-(3-methoxyfenyl)-1-(4-methoxyfenyl)-1*H*-tetrazol (**15**). Výťažky sa pohybovali v rozmedzí 55-62%, čím sa mi podarilo rozšíriť knižnicu 1,5-disubstituovaných tetrazolov o túto zlúčeninu, ktorá sa môjmu predchodcovi

nepodarila pripraviť. Získaný produkt bol podrobený oxidačnému couplingu, ktorý však tiež nevedol k vzniku žiadaného produktu (Obrázok 21).



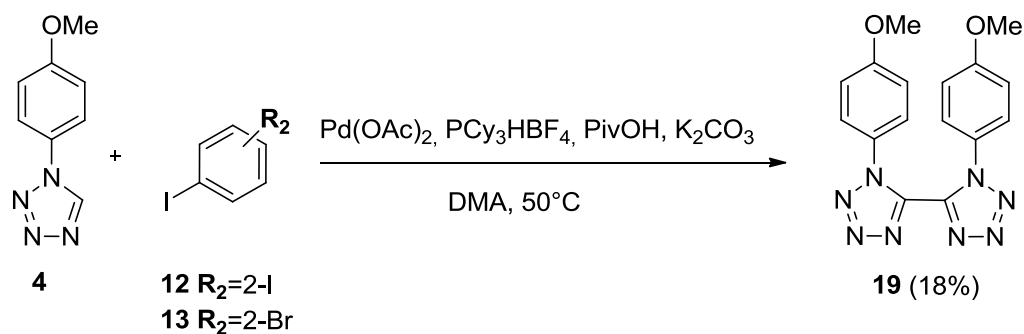
Obrázok 21

V prípade použitia couplingových partnerov 1,2-dijódbenzénu (**12**) a 1-bróm-2-jódbenzénu (**13**) metóda priamej aktivácie C-H väzby nebola úspešná. Pravdepodobne kvôli stérickému vplyvu jódu nedošlo k vzniku očakávaného produktu. Jediným izolovaným produktom bol homocoupling (**19**) (Obrázok 22).



Obrázok 22

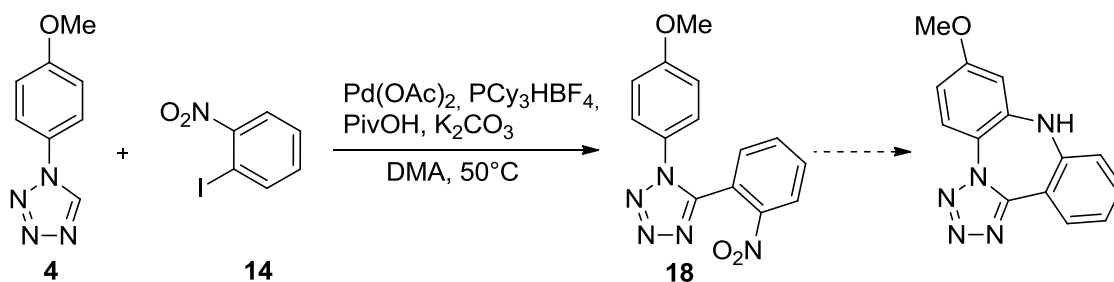
Reakcia bola opakovaná za použitia iného ligandu – PCy_3HBF_4 s aditívom kyselinou pivalovou, zásadou K_2CO_3 a v rozpúšťadle *N,N*-dimethylacetamide (DMA). Ani výmenou couplingového partnera za 1-bróm-2-jódbenzén nedošlo k vzniku produktu (Obrázok 23). Znova došlo k vzniku homocouplovaného produktu (**19**) pravdepodobne kvôli stérickému vplyvu jódu a brómu v polohe 2 arylu, ktorý neumožňuje vznik žiadaného produktu.



Obrázok 23

3.3. Alternatívny postup prípravy *ortho*-kondenzovaných dusíkatých heterocyklov

Keďže predchádzajúcimi reakciami nedošlo oxidatívnym couplingom k vzniku tetrazolo[1,5-*f*]fenantridínu, rozhodla som sa vyskúšať alternatívnu metódu vedúcu k podobnému výsledku. Jednalo sa o prípravu substrátu 1-(4-methoxyfenyl)-5-(2-nitrofenyl)-1*H*-tetrazolu (**18**) pomocou couplingu s priamou aktiváciou C-H väzby. NO₂ skupina by sa po následnej redukcii mohla začleniť do novovznikajúceho kruhu za vzniku nového sedemčlenného heterocyklu. Reakcia však nebola úspešná ani v prvom kroku pri príprave 1-(4-methoxyfenyl)-5-(2-nitrofenyl)-1*H*-tetrazolu, vznikli iba stopy produktu (Obrázok 24).



Obrázok 24

4. ZÁVER

Podarilo sa mi rozšíriť knižnicu 1,5-disubstituovaných tetrazolov o látku 5-(3-metoxyfenyl)-1-(4-metoxyfenyl)-1*H*-tetrazol, ktorá sa môjmu predchodcovi nepodarila pripraviť. Dosahovala som výťažky až 62 %.

Oxidatívny coupling však nebol úspešný. 1,5-disubstituované tetrazoly nie sú schopné oxidatívnym couplingom poskytnúť rôzne deriváty tetrazolo[1,5-*f*]fenantridínu ani za prítomnosti aktivujúcich elektróndonorových skupín. Jednou z pravdepodobných príčin je možné pnutie v *ortho*-kondenzovaném systéme obsahujúcom tetrazol.

5. EXPERIMENTÁLNA ČASŤ

5.1. Použité experimentálne metódy

Východzie látky (s výnimkou tetrazol-5-thiolov) boli zakúpeny od firmy Sigma-Aldrich a použité bez čistenia. Všetky bezvodé reakcie boli prevádzané vo vyžíhaných bankách pod inertnou argónovou atmosférou.

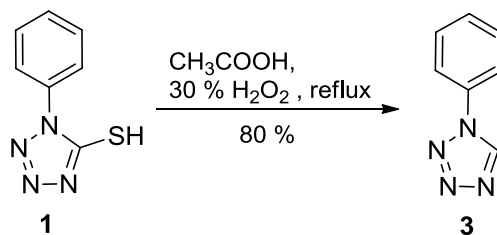
NMR spektrá látok boli merané v roztokoch CDCl_3 pri laboratórnej teplote na prístroji VARIAN MERCURY – Vx BB 300 pracujúcom pri 300 MHz pre ^1H a pri 75 MHz pre ^{13}C . Chemické posuny boli zmerané ako hodnoty δ v *parts per million* (ppm) a boli nepriamo vzťahnuté k tetramethylsilánu ako štandardu pomocou zvyškového signálu rozpúšťadla (CDCl_3 : 7.26 pre ^1H a 77.0 pre ^{13}C). Dáta sú prezentované v nasledujúcom poradí: chemický posun (δ), integrovaná intenzita (v protónových spektrách), multiplicita (s: singlet, d: dublet, dd: dublet dubletov, m: multiplet), interakčné konštanty (Hz) a priradenie. Merenie IR spektier všetkých látok bolo prevedené na spektrometri NICOLET 6700FT-IR. Hmotnostné spektrá všetkých látok boli merané na hmotnostnom spektrometri Agilent Technologies 500 IonTrap. Teploty topenia jednotlivých produktov boli zistené pomocou Koflerovho prístroja.

Priebeh reakcií a čistota výsledných produktov bola kontrolovana pomocou tenkovrstvej chromatografie na alumíniových TLC doskách Silica gel 60 F₂₅₄ (Merck) s detenciou pod UV lampou. Silica gel 60 (síta 230-400) použitý pre stĺpcovú chromatografiu bol zakúpený od firmy E. Merck.

5.2. Príprava 1-substituovaných-1H-tetrazolov

5.2.1. 1-Fenyl-1H-tetrazol³³ (3)

Schéma prípravy:



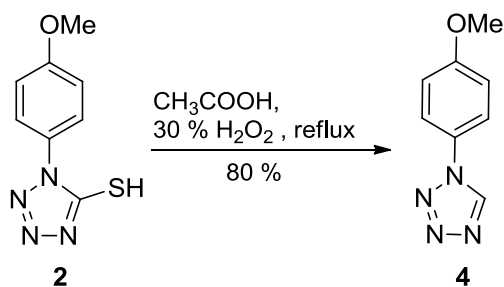
Postup prípravy:

Zmes východzieho thiolu **1** (7,318 g, 41,06 mmol), ľadovej kyseliny octovej (12,2 ml) a 30 % H₂O₂ (36,6 ml) bola zahrievaná pod zpätným chladičom po dobu 5 hodín a priebežne monitorovaná pomocou TIC. Po ochladení bola zmes zalkalizovaná roztokom NaOH (2 M) na pH \cong 14 a produkt bol extrahovaný do ethylacetátu (2x 100 ml). Organická vrstva bola vysušená bezvodým Na₂SO₄, rozpúšťadlo bolo odparené a produkt **3** prečistený stĺpcovou chromatografiou (Hx:EtAC 7:3).

Výťažok: 80 %. Bezfarebná kryštalická látka, t.t. 66 °C (t.t. v literatúre³³ 62-63 °C); ¹H NMR: (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.09 (1H, s, H5), 7.93-7.88 (2H, m, H3', H5'), 7.69-7.52 (3H, m, H2', H4', H6'); ¹³C NMR: (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 142.4, 133.9, 130.2, 129.9, 121.3; IR: (ATR) ν_{\max} 1092, 1163, 1192, 1206, 1392, 1464, 1499, 1508, 1596, 2914, 3119 cm⁻¹; LRMS: *m/z* (relatívna intenzita) 147.1 [M+H]⁺ (8), 130.9 (1), 119.1 (100), 106.9 (1), 104.1 (5), 92.2 (5), 83.1 (2), 77.0 (1), 55.7 (11).

5.2.2. 1-(4-methoxyfenyl)-1*H*-tetrazol³⁴ (**4**)

Schéma prípravy:



Postup prípravy:

Zmes východzieho thiolu **2** (3,523 g, 20,00 mmol), ľadovej kyseliny octovej (6,0 ml) a 30 % H₂O₂ (18,4 ml) bola zahrievaná pod zpätným chladičom po dobu 5 hodín a priebežne monitorovaná pomocou TIC. Po ochladení bola zmes zalkalizovaná roztokom NaOH (2 M) na pH \cong 14 a produkt bol extrahovaný do ethylacetátu (2x 100 ml). Organická vrstva bola

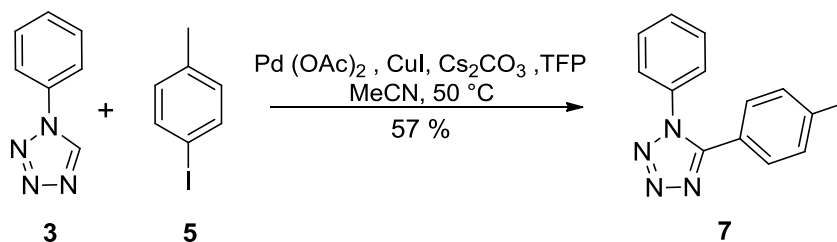
vysušená bezvodým Na₂SO₄, rozpúšťadlo bolo odparené a produkt **4** prečistený stĺpcovou chromatografiou (Hx:EtAC 7:3).

Výtťažok: 80 %. Bezfarebná kryštallická látka, t.t. 116-117 °C (t.t. v literatúre³⁴ 115-116 °C); ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ 8.92 (1H, s, H5), 7.59 (2H, d, *J*=9.5 Hz, Ar), 7.04 (2H, d, *J*=9.5 Hz, Ar), 3.87 (3H, s, OCH₃); ¹³C NMR: (75 MHz, CDCl₃) δ 160.7, 140.7, 126.9, 122.9, 115.2, 55.7.

5.3. Príprava 1,5-disubstituovaných tetrazolov

5.3.1. 1-Fenyl-5-(4-methylfenyl)-1*H*-tetrazol¹ (**7**)

Schéma prípravy:



Postup prípravy:

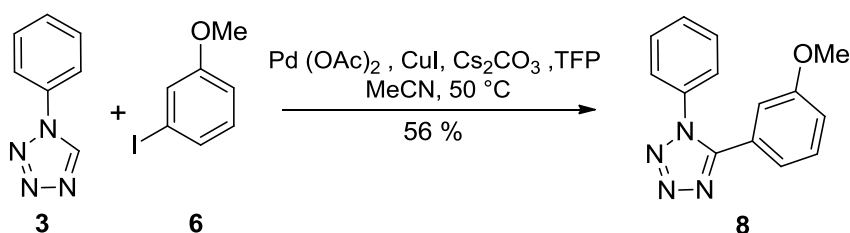
Zmes tetrazolu **3** (146.2 mg, 1.00 mmol), 4-jódtoluénu **5** (218.0 mg, 1.00 mmol), octanu paládnateho (11.2 mg, 0.05 mmol), jodidu meďného (190.4 mg, 1.00 mmol), uhličitanu cézneho (358.4 mg, 1.10 mmol) a tris(2-furyl)fosfínu (23.2 mg, 0.10 mmol) v bezvodom acetonitrile (3 ml) bola miešaná v atmosfére Ar pri teplote 50°C 5 hodín. Reakčná zmes bola prefiltrovaná cez Celit, produkt **7** zakoncentrovaný a čistený stĺpcovou chromatografiou (mobilná fáza Hx:EtOAc 8:2).

Výtťažok: 57 %. Bezfarebná kryštallická látka, t.t. 136-137 °C; ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ 7.58-7.48 (3H, m, H2', H4', H6'), 7.48-7.36 (4H, m, H3', H5', H2'', H6''), 7.22-7.16

(2H, m, H3'', H5''), 2.36 (3H, s, CH₃); **¹³C NMR:** (75 MHz, CDCl₃) δ 154.1, 142.2, 135.1, 130.7, 130.2, 130.1, 129.2, 125.7, 121.1, 21.9; **IR:** (ATR) ν_{max} 1073, 1104, 1182, 1278, 1294, 1450, 1471, 1497, 1592, 1614, 2859, 2922, 2957, 3060 cm⁻¹; **LRMS:** *m/z* (relatívna intenzita) 237.1 [M+H]⁺ (100), 209.3 (11), 194.2 (5), 182.2 (1), 175.1 (1), 153.2 (1); **CHN:** Vypočítané pre C₁₄H₁₂N₄: C, 71.17; H, 5.12; N, 23.71. Zistené: C, 71.18; H, 5.01; N, 23.64.

5.3.2. 5-(3-methoxyfenyl)-1-fenyl-1*H*-tetrazol³⁵ (**8**)

Schéma prípravy:



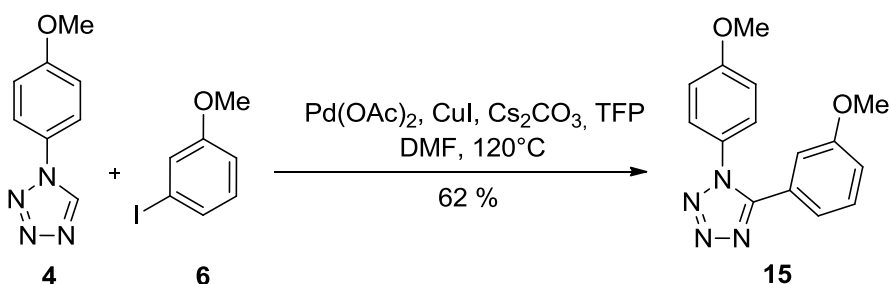
Postup prípravy:

Zmes tetrazolu **3** (292.4 mg, 2.00 mmol), 3-jódanizolu **6** (468.1 mg, 2.00 mmol), octanu paládnatého (22.4 mg, 0.1 mmol), jodidu meďného (380.8 mg, 2.00 mmol), uhličitanu cézneho (716.8 mg, 2.20 mmol) a tris(2-furyl)fosfinu (46.4 mg, 0.20 mmol) v bezvodom acetonitrile (6 ml) bola miešaná v atmosfére Ar pri teplote 50°C 5 hodín. Reakčná zmes bola prefiltrovaná cez Celit, produkt **8** zakonzentrováný a čistený stĺpcovou chromatografiou (mobilná fáza Hx:EtOAc 7:3)

Výťažok: 56%. Bezfarebná kryštalická látka. t.t. 92-93 °C (t.t. v literatúre³⁵ 94-95 °C); **¹H NMR:** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.57-7.46 (3H, m, Ar), 7.41-7.35 (2H, m, Ar), 7.26 (1H, t, *J*=8.0 Hz, Ar), 7.11 (1H, t, *J*=2.1 Hz, Ar), 7.03 (1H, d, *J*=7.7 Hz, Ar), 6.99 (1H, dd, *J*₁=8.3 Hz, *J*₂=2.4 Hz, Ar), 3.70 (3H, s, OCH₃); **¹³C NMR:** (125 MHz, CDCl₃) δ 159.6, 134.5, 130.4, 130.0, 129.8, 125.3, 124.5, 121.0, 117.5, 113.8, 55.2.

5.3.3. 5-(3-methoxyfenyl)-1-(4-methoxyfenyl)-1*H*-tetrazol³⁶ (**15**)

Schéma prípravy:



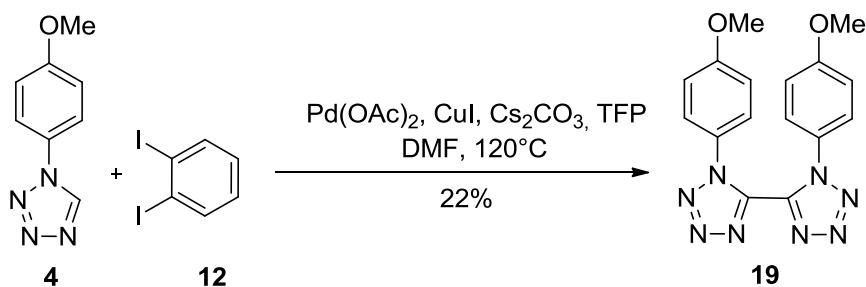
Postup prípravy:

Zmes tetrazolu **4** (176.2 mg, 1.00 mmol), 3-jódanizolu **6** (234.05 mg, 1.00 mmol), octanu paládnatého (11.2 mg, 0.05 mmol), jodidu meďného (190.4 mg, 1.00 mmol), uhličitanu cézneho (358.4 mg, 1.10 mmol) a tris(2-furyl)fosfinu (23.2 mg, 0.10 mmol) v DMF (3 ml) bola miešaná v inertnej atmosfére pri teplote 120°C 24 hodín. Reakčná zmes bola prefiltrovaná cez Celit, produkt **15** zakoncentrovaný a čistený stĺpcovou chromatografiou (mobilná fáza Hx:EtOAc 8:2).

Výťažok: 62%. Biela amorfná látka. ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.24 (3H, m, Ar), 7.22-7.19 (1H, m, Ar), 7.08-6.99 (4H, m, Ar), 3.89 (3H, s, OCH₃), 3.76 (3H, s, OCH₃); ¹³C NMR: (75 MHz, CDCl₃) δ 160.8, 159.7, 153.4, 130.0, 127.2, 126.7, 124.7, 121.0, 117.4, 114.9, 113.8, 55.6, 55.3.

5.3.4. 5-[1-(4-methoxyfenyl)-1*H*-tetrazol-5-yl]-1-(4-methoxyfenyl)-1*H*-tetrazol (**19**)

Schéma prípravy:



Postup prípravy:

Zmes tetrazolu **4** (176.2 mg, 1.00 mmol), 1,2-dijódbenzénu **12** (329.9 mg, 1.00 mmol), octanu paládnateho (11.2 mg, 0.05 mmol), jodidu meďného (190.4 mg, 1.00 mmol), uhličitanu cézneho (358.4 mg, 1.10 mmol) a tris(2-furyl)fosfinu (23.2 mg, 0.10 mmol) v DMF (3 ml) bola miešaná v inertnej atmosfére pri teplote 120°C 3 hodiny. Reakčná zmes bola prefiltrovaná cez Celit, produkt **19** zakoncentrovaný a čistený stĺpcovou chromatografiou (mobilná fáza Hx:EtOAc 85:15).

Výtťažok: 22%. Biela amorfná látka. **¹H NMR:** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.00-6.92 (4H, m, Ar), 6.89-6.81 (4H, m, Ar), 3.77 (6H, s, 2xOCH₃); **¹³C NMR:** (75 MHz, CDCl₃) δ 155.9, 130.5, 116.8, 114.9, 112.1, 55.6; **LRMS:** *m/z* (relatívna intenzita) 351.2 [M+H]⁺ (100), 323.1 (11), 295.2 (5), 153.2 (1).

6. ZOZNAM POUŽITÝCH SKRATIEK

Ar	aryl
B	báza
BQ	benzochinón
Cy	cyklopentyl
dba	dibenzylidénacetón
DDQ	2,3-dichlór-5,6-dikyan- <i>para</i> -benzochinón
DMA	<i>N,N</i> -dimethylacetamid
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamid
DTBP	di- <i>terc</i> -butylperoxid
ekv.	molárny ekvivalent
IR	infračervená spektroskopie
Ln	ligand
LRMS	hmotnostná spektrometria s nízkým rozlíšením
M	kov
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -chlorperoxybenzoová kyselina
NMR	nukleárna magnetická rezonancia
Tf	triflát
TFP	tris(2-furyl)fosfín
TLC	tenkovrstvá chromatografia
t.t.	teplota topenia
X	halogenid

7. LITERATÚRA

- 1 Špulák, M.; Lubojacký, R.; Šenel, P.; Kuneš, J.; Pour, M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 241.
- 2 (a) Zabrocki, J.; Dunbar, J.B., Jr.; Marshall, K.W.; Toth, M.V.; Marshall, G.R. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 202. (b) LeTiran, A.; Stables, J.P.; Kohn, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 2693.
- 3 (a) Xiao, J.; Zhang, X.; Wang, D.; Yuan, C. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *99*, 83 (b) Hegarty, A.F.; Tynan, N.M.; Fergus, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **2002**, *7*, 1328.
- 4 Lehnhoff, S.; Ugi, I. *Heterocycles* **1995**, *40*, 801.
- 5 Artamanova, T.V.; Zhivich, A.R.; Dubinskii, M.Y.; Koldobskii, G.I. *Synthesis* **1996**, 1428.
- 6 (a) Nishiyama, K.; Watanabe, A. *Chem. Lett.* **1984**, *3*, 455. (b) Magnus, P.; Taylor, G.M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, *11*, 2657.
- 7 (a) Tokes, A.L.; Litkei, G. *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 895. (b) El-Ahl, A.-A.S.; Elmorsy, S.S.; Soliman, H.; Amer, F.A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7337.
- 8 Butler, R.N.; O'Donoghue, D.A. *J. Chem. Res.(S)* **1983**, 18.
- 9 (a) Duncia, J.V.; Pierce, M.E.; Santella III, J.B. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2395. (b) Deady, L.W.; Devine, S.M. *J. Heterocycl. Chem.* **2004**, *41*, 549.
- 10 Amer, M.I.K.; Booth, B.L. *J. Chem. Res.(S)* **1993**, 4.
- 11 Demko, Z.P.; Sharpless, K.B. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 2113.
- 12 (a) Ek, F.; Wistrand, L.; Frejd, T. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1911. (b) Angibaud, P.; Saha, A.K.; Bourdrez, X.; End, D. W.; Freyne, E.; Lezouret, P.; Mannes, G.; Mevellec, L.e; Meyer, C.; Pilatte, V.; Roux, B.; Smets, G.; Van Dun, J.; Venet, M.; Wouters, W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 4361. (c) Upadhayaya, R. S.; Jain, S.; Sinha, N.; Kishore, N.; Chandra, R.; Arora, S. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *39*, 579-592.
- 13 Milne, J.E.; Buchwald, S.L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13028.

- 14** (a) Yi, K. I.; Yoo, S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1679. (b) Walker, S. D.; Barder, T. E.; Martinelli, J. R.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1871.
- 15** (a) Labinger, J.A.; Bercaw, J.E. *Nature* **2002**, *417*, 507. (b) Godula, K.; Sames, D. *Science* **2006**, *312*, 67.
- 16** Liégault, B.; Lapointe, D.; Caron, L.; Vlassova, A.; Fagnou, K. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1826.
- 17** (a) Iwasaki, M.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 1430. (b) Chuprakov, S.; Chernyak, N.; Dudnik, A. S.; Gevorgyan, V. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2336. (c) Ackermann, L.; Vicente, R.; Born, R. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 741. (d) Laleu, B.; Lautens, M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9164. (e) Ackermann, L.; Althammer, A.; Fenner, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 201.
- 18** Hassan, J.; Sévignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M.; *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359.
- 19** Hull, K. L.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11904-11905.
- 20** Dwight, T. A.; Rue, N. R.; Charyk, D.; Josselyn, R.; DeBoef, B. *Org. Lett.* **2007**, *6*, 3137-3139.
- 21** (a) Kim, S.; Lee, J.; Lee, T.; Park, H.; Kim, D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2703-2706. (b) Kim, S.; Lee, T.; Lee, E.; Lee, J.; Fan, G.; Lee, S.; Kim, D. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3144-3149. (c) Camacho-Davila, A.; Herndon, J. W. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6682-6685. (d) Ihara, M. *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, *54*, 765-774. (e) Furstner, A.; Kennedy, J. W. *J. Chem.-Eur. J.* **2006**, *12*, 7398-7410. (f) Kim, S.; Lee, Y.; Lee, M.; Lee, J.; Fu, T.; Song, Y.; Cho, Y.; Kim, J. D. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4886-4891.
- 22** (a) Taylor, E. C.; Andrade, J. G.; Rall, J. H.; Mckillop, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6513-6519. (b) Mckillop, A.; Turrell, A. G.; Young, D. W.; Taylor, E. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6504-6512. (c) Bringmann, G.; Walter, R.; Weirich, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1990**, *29*, 977-991.
- 23** Feldman, K. S.; Ensle, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3357-3366.

- 24** (a) Halton, B.; Maidment, A. I.; Officer, D. L.; Warner, J. M. *Aust. J. Chem.* **1984**, *37*, 2119-2128. (b) Evans, D. A.; Dinsmore, C. J.; Evrard, D. A.; DeVries, K. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6426-6427. (c) Li, H.; Hu, T. S.; Wang, K. L.; Liu, Y. X.; Fan, Z. J.; Huang, R. Q.; Wang, Q. M. *Lett. Org. Chem.* **2006**, *3*, 806-810. (d) Wang, K. L.; Wang, Q. M.; Huang, R. Q. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8416-8421.
- 25** Wang, K.; Lü, M.; Yu, A.; Zhu, X.; Wang, Q. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 935-938.
- 26** Liegault, B.; Lee, D.; Huestit, M. P.; Stuart, D. R.; Fagnou, K. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5022-5028.
- 27** Lafrance, M.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16496.
- 28** Hopkinson, M. N.; Gee, A.D.; Gouverneur, V. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8248-8262.
- 29** Stuart, D. R.; Villemure, E.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12072-12073.
- 30** Hull, K. M.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11904-11095.
- 31** (a) Kauer, J. C.; Sheppard, W. A. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 3580. (b) Saha, B.; Sharma, S.; Sawant, D.; Kundu, B. *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *64*, 8676.
- 32** Kundu, D.; Majee, A.; Hajra, A. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2668-2670.
- 33** Efimova, Yu. A.; Artamonova, T. V.; Koldobskii, G. I.; Hrabálek, A. *Russian Journal of Organic Chemistry*, **2010**, *46(1)*, 153-154.
- 34** Aridoss, G.; Laali, K. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *15*, 2827-2835.
- 35** Liebeskind, L. S.; Šrogl, J. *Org. Lett.* **2002**, *4(6)*, 979-982.
- 36** Goldfarb, D. S. U.S. Pat. Appl. Publ. US 2009163545, **2009**; *Chem. Abstr.* **2009**, *151*, 92836.