

Univerzita Karlova v Praze
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Chemie
Studijní obor: Organická chemie



Bc. Jiří Klívar

Cyklotrimerizace alkyňů a nitrilů v syntéze helikálních chirálních látek
Cyclotrimerization of alkynes and nitriles in the synthesis of helically chiral compounds

Diplomová práce

Vedoucí závěrečné práce: RNDr. Irena Stará, CSc

Praha, 2013

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 28.08.2013

Podpis

Poděkování

Rád bych poděkoval mé vedoucí práce RNDr. Ireně G. Staré, CSc. za odborné vedení a veškerou pomoc během mé práce. Také bych rád poděkoval vedoucím skupiny RNDr. Ivu Starému, CSc. za konzultace. Poděkování patří i celé skupině, jmenovitě pak Serghei Cherchejovi, Ph.D, Mgr Andreji Jančaříkovi, Ing. Jiřímu Rybáčkovi, Ph.D. a Ing. Michalu Šámalovi. Také jsem zavázán oddělení NMR, IČ a hmotnostní spektroskopie UOCHB AV ČR za měření a případné charakterizace NMR, IČ a MS spekter.

V neposlední řadě bych chtěl poděkovat rodině a přátelům za veškerou podporu během mého studia.

Abstrakt

Byly připraveny dialkynnitřily **156** a **168** pro syntézu aza[6]helicenů **146** a **147** pomocí intramolekulární [2+2+2] kocyklotřimerizace. Byla ověřena možnost použití v literatuře dosud nepopsané intramolekulární kocykloizomerizace alkyndinitřilů **182**, **187**, **197** a **195** pro přípravu pyridazinových dibenzodiazahelicenů **148**, **149** a dioxadiazahelicenů **150**, **151**. Dále byly připraveny alkyndinitřily **152**, **153**, **154** a **155** pro další studium této nové kocykloizomerizační reakce. *Teoretický úvod* popisuje vybrané reprezentativní příklady přípravy azahelicenů a azoniových helicenů, současný vývoj [2+2+2] kocyklotřimerizace pro syntézu pyridinů a přístupy používané při syntéze pyridazinů. Syntéza dialkynnitřilů **156** a **168**, diazahelicenů **148**, **149**, **150**, **151** a alkyndinitřilů **152**, **153**, **154** a **155**, je popsána v části *Výsledky a diskuze* a *Experimentální část*.

Abstract

The objective of this *Thesis* was to prepare dialkynenitriles **156** and **168** for the synthesis of aza[6]helicene **146** and **147** via intramolecular [2+2+2] co-cyclotrimerization. It was found that it is possible to use co-cycloisomerization of alkyndinitriles **182**, **187**, **192** and **195**, a reaction so far not described in the literature, for the preparation of dibenzodiazahelicenes **148** and **149** and dioxadiazahelicenes **150** and **151** possessing a pyridazine subunit. Moreover, alkyndinitriles **152**, **153**, **154** and **155** were synthesized to further study of this co-cycloisomerization reaction. The *Theoretical Part* outlines some representative examples of methods for the preparation of azahelicenes and azoniumhelicenes, current development of [2+2+2] cocyclotrimerization in the synthesis of pyridine derivatives and methods of pyridazine synthesis. The syntheses of dialkynenitriles **156** a **168**, diazahelicenes **148**, **149**, **150**, **151** and alkyndinitriles **152**, **153**, **154** and **155** are described in the section *Results and Discussion* and *Experimental Part*.

Obsah

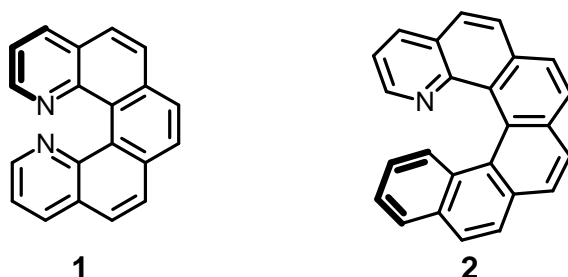
1 Teoretický úvod	6
1.1 Azaheliceny	6
1.1.1 Syntéza azahelicenů.....	6
1.1.2 Příklady využití azahelicenů.....	12
1.2 Látky s pyridinovým kruhem a jejich syntéza kocyklotrimerizací.....	13
1.3 Látky s pyridazinovým kruhem a jejich syntéza	17
1.3.1 Aromatizace	17
1.3.2 Uzavírání kruhu	18
1.3.3 Transformace kruhu	23
1.3.4 Kontrakce/expanze kruhu	24
1.3.5 Kocykloizomerizace	25
2. Cíl práce.....	26
3. Výsledky a diskuze	27
3.1 Syntéza aza[6]helicenů	27
3.1.1 Syntéza 7-aza[6]helicenu.....	27
3.1.2 Syntéza 8-aza[6]helicenu.....	31
3.2 Syntéza diazahelicenů s pyridazinovým středním kruhem.....	36
3.2.1 Syntéza 9,10-diazadibenzo[6]helicenu	36
3.2.2 Syntéza 11,12-diazadibenzo[7]helicenu	38
3.2.3 Syntéza 7,8-diaza-5,10-dioxa[5]helicenu	39
3.2.4 Syntéza 7,8-diaza-5,10-dioxa-6,9-dimethyl[5]helicenu	40
3.3 Syntéza alkyndinitrilů a pokusy o jejich kocykloizomerizaci	41
3.3.1 Syntéza 7-[2-(2-kyanoethyl)fenyl]hept-6-ynnitřilu	41
3.3.2 Syntéza 7-[2-(2-kyanoethyl)fenyl]hept-6-ynnitřilu	42
3.3.3 Syntéza dec-5-yndinitřilu	43
3.3.4 Syntéza dodec-6-yndinitřilu	44
4. Závěr.....	46
5. Experimentální část	48
6. Seznam zkratk.....	76
7 Použitá literatura.....	78

1 Teoretický úvod

1.1 Azaheliceny

Azaheliceny jsou polyaromatické sloučeniny šroubovicového tvaru, mající alespoň jeden benzenový kruh nahrazený dusíkatým heterocyklem. Vyskytují se ve dvou enantiomerních formách, tj. v pravotočivé označované (*P*) a levotočivé označované (*M*). Typickými příklady jsou diaza[5]helicen (+)-(*P*)-**1** a monoaza[6]helicen (-)-(*M*)-**2** (číslo v hranaté závorce udává počet anelovaných kruhů) (obr. 1). Přestože první azaheliceny byly připraveny již na počátku 20. století, jejich systematické studium nastalo až v posledních dvaceti letech. Pro jejich syntézu byly použity různé přístupy, které jsou stručně uvedeny v následující kapitole.

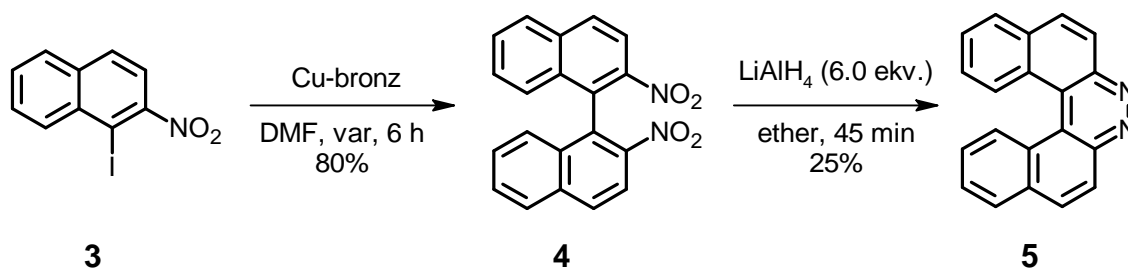
Obrázek 1



1.1.1 Syntéza azahelicenů

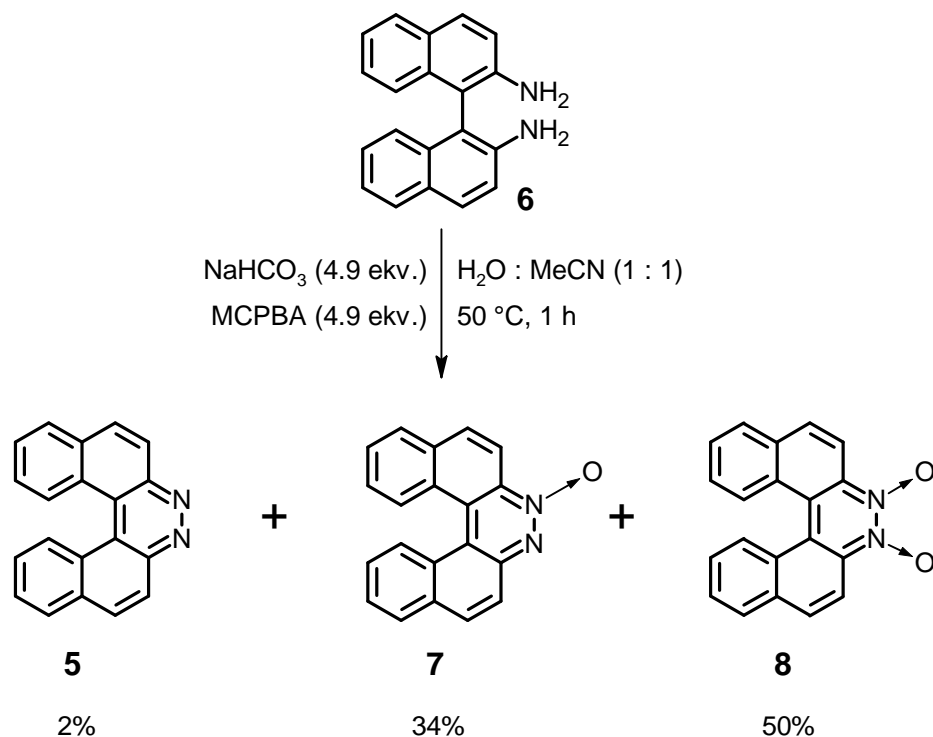
Diaza[5]helicen **5**, syntetizovaný poprvé Meisenheimerem v roce 1903,¹ a poté Braithwaitem a Holtem,² je možné připravit s využitím redukce 2,2'-dinitro-1,1'-binaftalenu **4** za vzniku vazby N-N (schéma 1).

Schéma 1



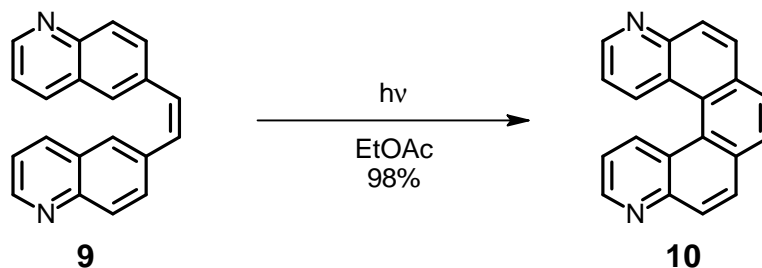
Caronna pro přípravu diaza[5]helicenu **5** zvolil oxidaci diaminu **6** pomocí *m*-chlorperoxybenzoové kyseliny,³ kdy vedle stopového množství diazahelicenu získal jako hlavní produkt směs *N*-mono- a *N,N'*-dioxidů **7** a **8** (schéma 2). Vzniklé *N*-oxidy bylo možné redukovat na diaza[5]helicen **5** pomocí lithiualuminiumhydridu.

Schéma 2



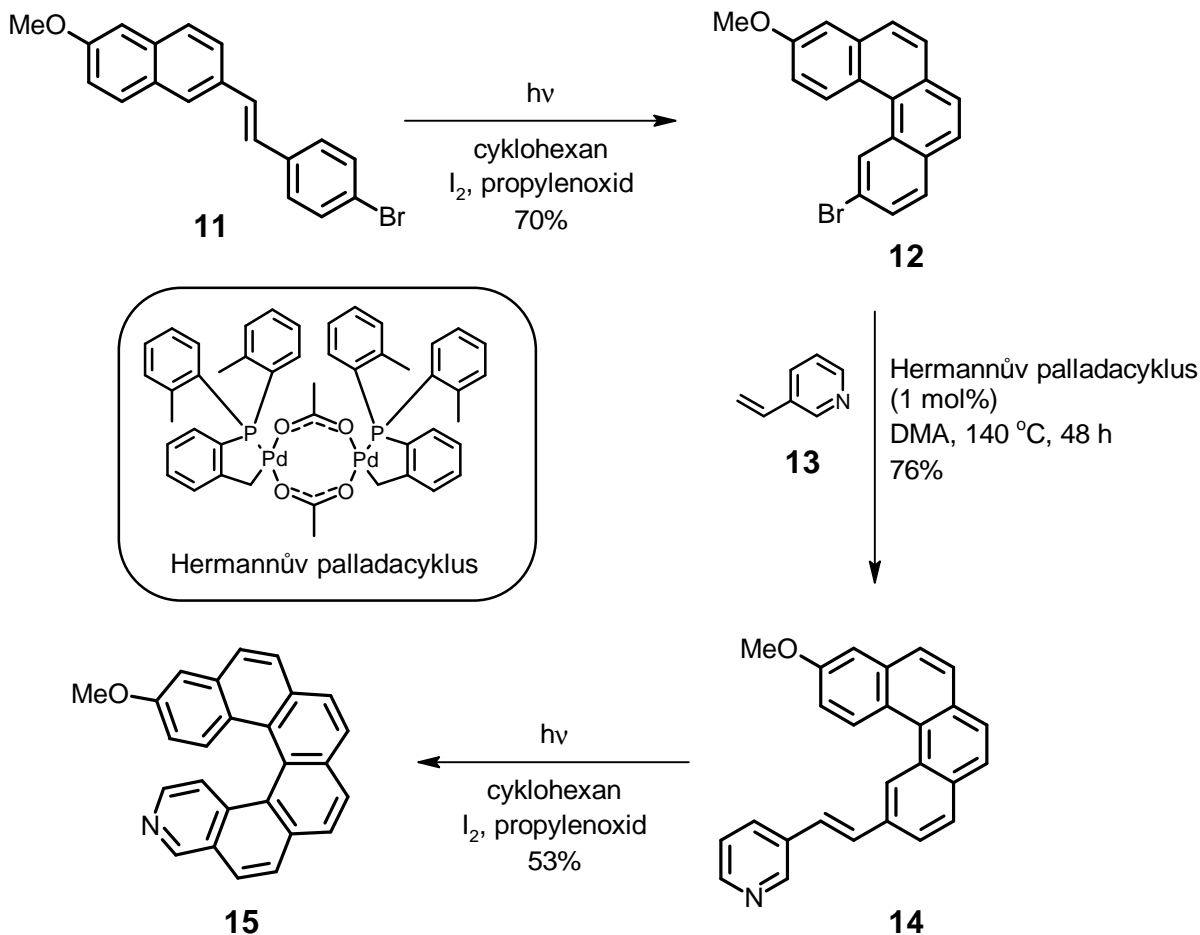
Celou řadu mono- a diaza[5]heliceňů, např. 4,11-diaza[5]heliceň **10**, připravil Caronna se svými spolupracovníky fotochemickou cestou z vhodných azastilbenových prekurzorů (schéma 3).⁴

Schéma 3



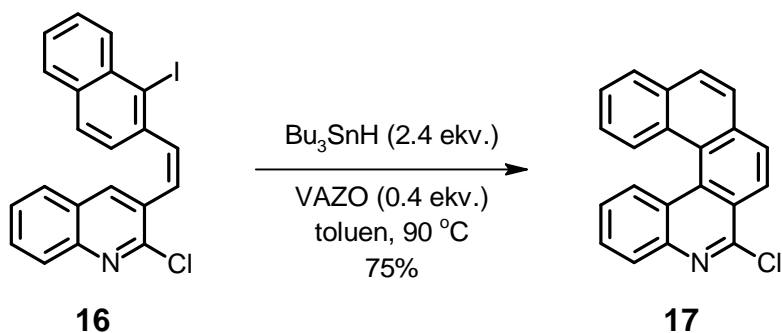
Hassine použil optimalizovaný postup, který vyvinul Katz⁵ původně pro syntézu karboheliceňů, aby připravil 3-aza[6]heliceň **15** (schéma 4).⁶ Syntéza zahrnuje opakovanou fotochemickou cyklodehydrogenaci za přítomnosti jodu jako oxidačního činidla a propylenoxidu pro vázání nežadoucího HI, v níž jako intermediát vystupuje substituovaný [4]heliceň **12**.

Schéma 4



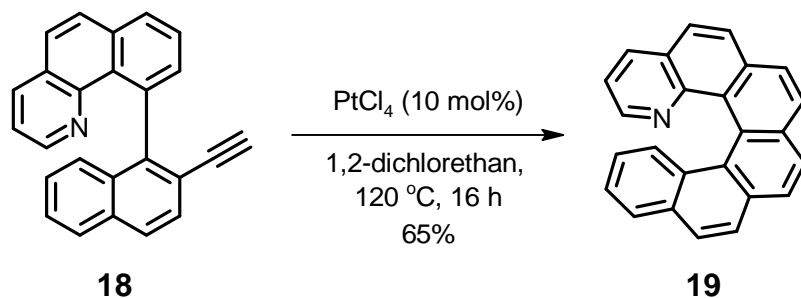
cis-Stilbeny jako výchozí látky se rozhodl použít i Harrowven,⁷ který radikálovou cyklizací *cis*-jodstilbenu **16** připravil 6-chlor-5-aza[5]helicen **17** (schéma 5).

Schéma 5



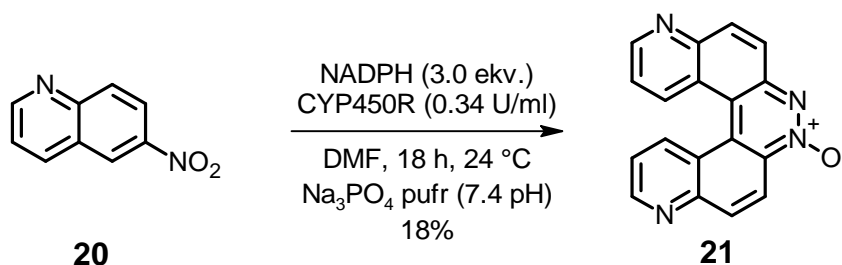
Storch vyvinul pro syntézu azahelicenů cykloizomerizaci katalyzovanou PtCl₄ a InCl₃.⁸ Metodu upravil pro syntézu 1-aza[6]helicenu **19** Fuchter, který použil jako katalyzátor pouze PtCl₄ (schéma 6).⁹ Testoval i přídavky různých dienových aditiv, např. α -felandren umožnil snížení reakční teploty na 80 °C s výtěžkem 51%.

Schéma 6



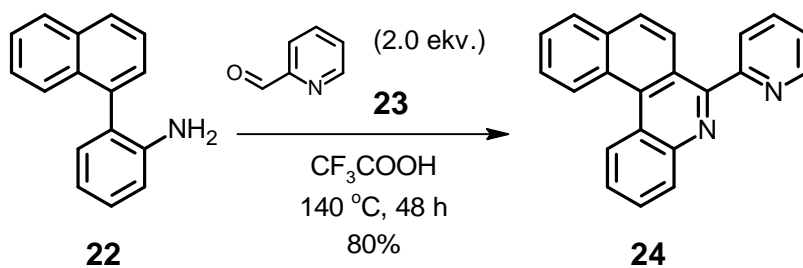
Gates a Rajapakse publikovali přípravu azahelicenu **21** s využitím enzymatické redukce 6-nitrochinolinu **20** enzymem NADPH:cytochrom P450 reduktasy za anaerobních podmínek (schéma 7).¹⁰

Schéma 7



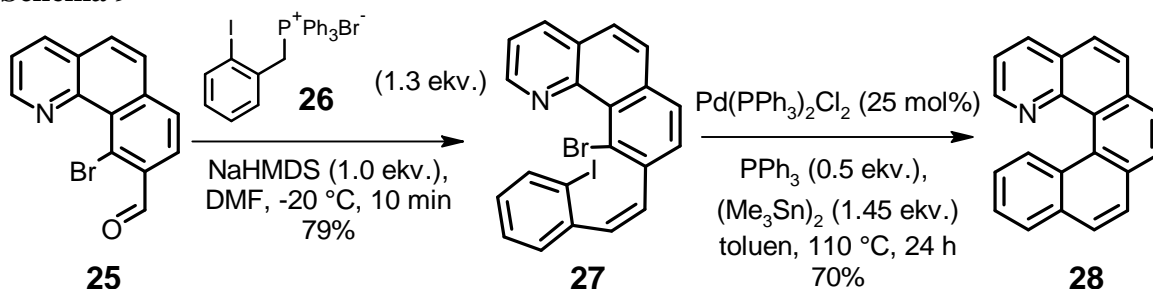
Lu a Chen použili při přípravě aza[4]helicenu **24** Pictetovu-Spenglerovu reakci arylaminu **22** s pyridin-2-karbaldehydem **23** (schéma 8).¹¹

Schéma 8



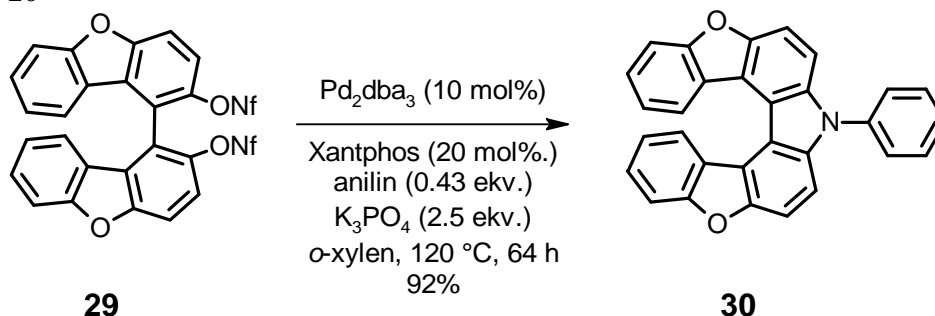
Takenaka využil pro syntézu azahelicenu **28** Wittigovu reakci poskytující Z-alken **27**, po níž následoval intramolekulární Stilleho-Kellyho coupling (schéma 9).¹²

Schéma 9



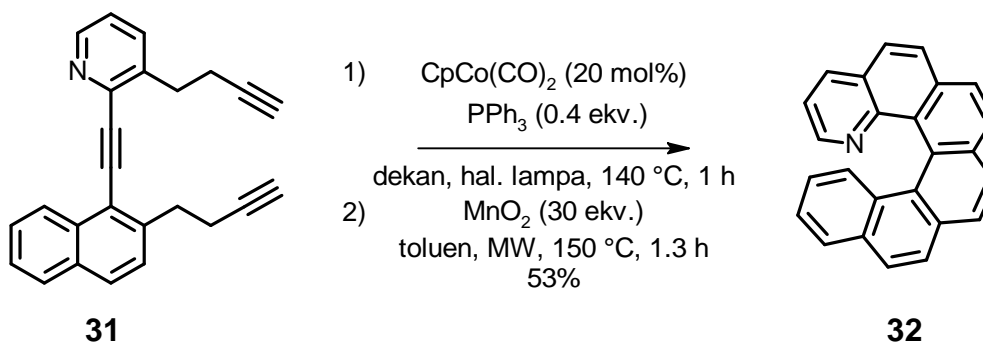
Buchwaldovu-Hartwigovu arylaci použil Dehaen pro přípravu dioxo-aza[7]helicenu **30** z bisdibenzofuranové sloučeniny **29** (schéma 10).¹³

Schéma 10



Starý a Stará využili pro syntézu azahelicenu **32** intramolekulární [2+2+2] cykloizomerizaci heteroaromatických triynů obsahujících pyridinový cyklus **31** za katalýzy komplexem kobaltu poskytující tetrahydroderivát azahelicenu **32**, který byl následně oxidován oxidem manganičitým za přítomnosti mikrovlnného záření (schéma 11).¹⁴

Schéma 11



Intramolekulární kocyklotrimerizace dialkynnitridu **33** je možné použít pro vytvoření pyridinového jádra monoazahelicenu **34** (schéma 12), nebo cykloizovat alkyndinitrid **35** za tvorby pyridazinového jádra diazahelicenu **5** (schéma 13), což bylo předmětem mé bakalářské práce.¹⁵ Posledně zmíněnou transformaci je třeba provádět v průtokovém reaktoru při 250 °C a tlaku 80 bar.

Schéma 12

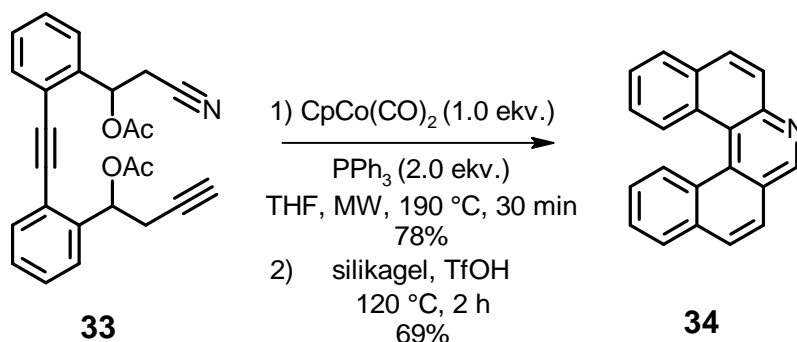
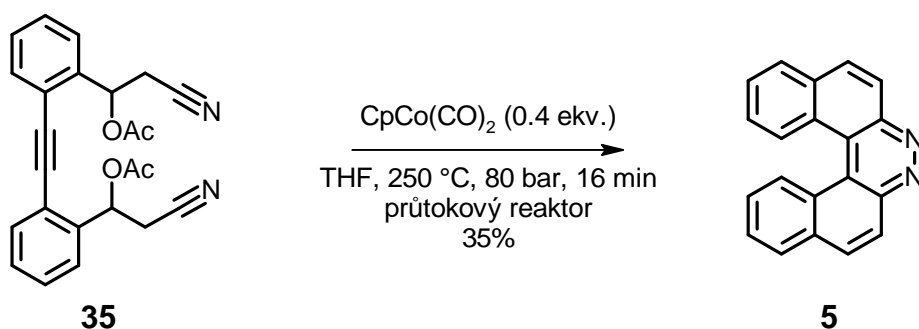
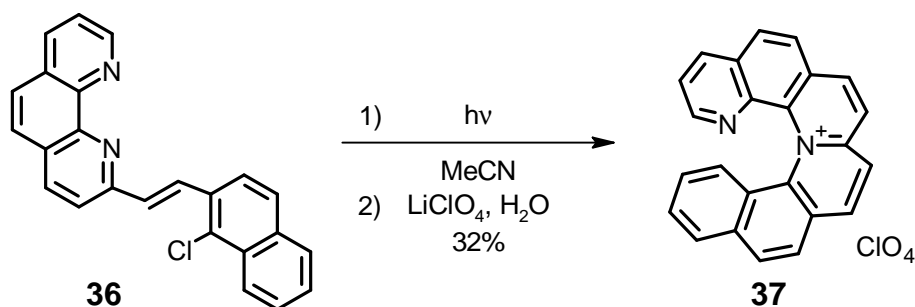


Schéma 13



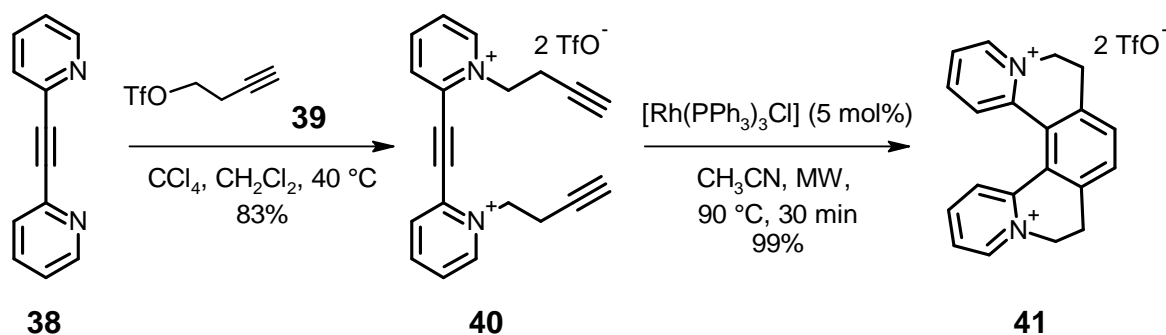
Kromě popisovaných azahelicenů, existují látky nesoucí kladný náboj na dusíku, azoniové helicity, kterými se zabýval Arai,¹⁶ a helquaty, tj. spojení diquatů a azoniahelicenů, připravené Teplým.¹⁷ Azoniové helicity připravil Arai v polovině 90. let pomocí světlem indukované kvarternizace azastilbenů **36** (schéma 14). Nejprve docházelo k *trans* - *cis* isomerizaci azastilbenu **36**, až poté probíhala cyklizace na látku **37**.

Schéma 14



Teplý vypracoval velmi jednoduchý přístup k helquatům. Syntéza využívá kvarternizaci pyridinových dusíků dipyridylacetylenů **38** k přípravě triynu, který je v dalším stupni podroben [2+2+2] cykloizomerizaci vzniklé pyridiniové soli katalyzované Wilkinsovým katalyzátorem za tvorby ditriflátu [5]helquatu **41** (schéma 15).

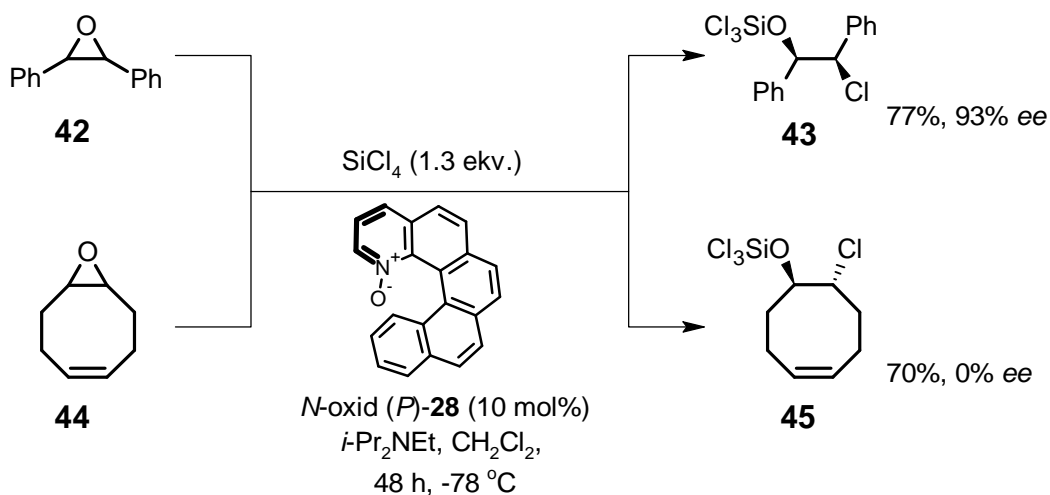
Schéma 15



1.1.2 Příklady využití azahelicenu

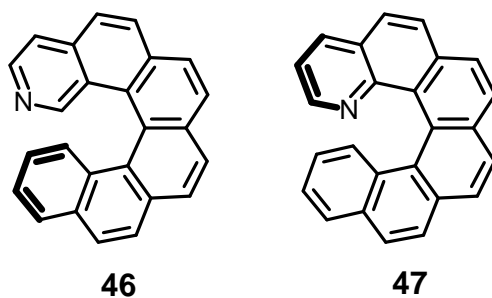
Azaheliceny byly v poslední době testovány např. pro použití v organokatalýze. Takenaka využil *N*-oxydy monoazahelicenu při katalytické desymetrizaci *meso*-epoxidů chlorsilanem.¹² V případě použití *N*-oxidu (*P*)-1-aza[5]helicenu **28** získal při reakci s bifenylepoxidem **42** vysoké *ee*, zatímco pro cyklický epoxid **44** reakce enantioselektivně neprobíhala (schéma 16).

Schéma 16



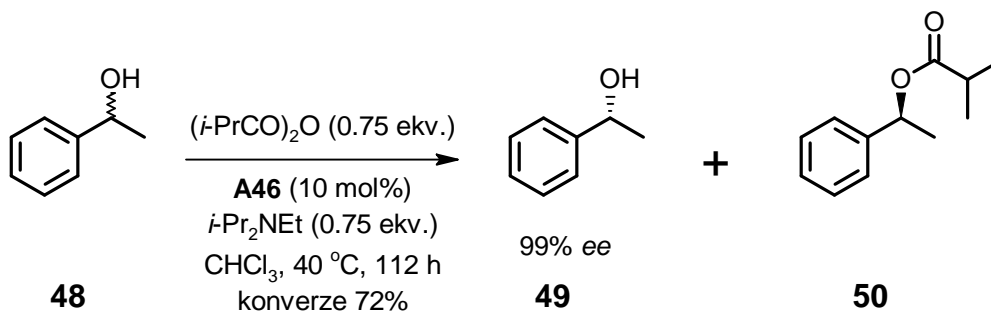
Starý a Stará ověřovali efektivitu použití (*M*)-2-aza[6]helicenu **46** (obr. 2) jako organokatalyzátoru při kinetické resoluci racemického sekundárního alkoholu **48**

Obrázek 2



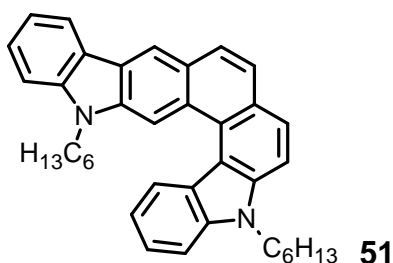
pomocí asymetrické acylace, kdy bylo možné získat alkohol **49** až s 99% *ee* a faktorem selektivity $S = 10$ (schéma 17).¹⁸ Pro ester **50** nebylo *ee* stanoveno. Naproti tomu za použití (*P*)-1-aza[6]helicenu **47** reakce téměř neprobíhala (<5%, výtěžek).

Schéma 17



Azahelicyeny byly studovány také z hlediska využití pro OLED technologii. Liu se svými kolegy připravil fotochemickou cestou dle Katze diaza[7]helicen **51** (obr. 3), který vykazoval dobré výsledky jako dopant pro OLED emitující tmavomodré záření.¹⁹

Obrázek 3

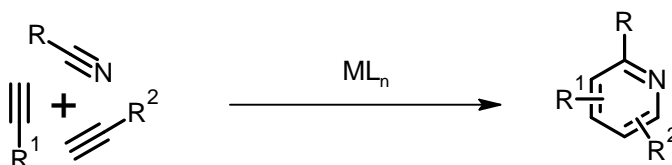


Dále byla studována samoskladba azahelicenů,¹¹ tvorba komplexů s Ag(I) ,²⁰ protonová afinita azahelicenů v plynné fázi,²¹ jejich bazicita,²² chiroptické vlastnosti²³ a CD spektra.^{6, 24}

1.2 Látky s pyridinovým kruhem a jejich syntéza kocyklotrimerizací

Z mnoha přístupů k látkám s pyridinovým kruhem je v této kapitole probírána pouze metoda přípravy využívající [2+2+2] cykloadici dvou alkyňů a jednoho nitrilu v přítomnosti komplexu přechodného kovu (schéma 18).

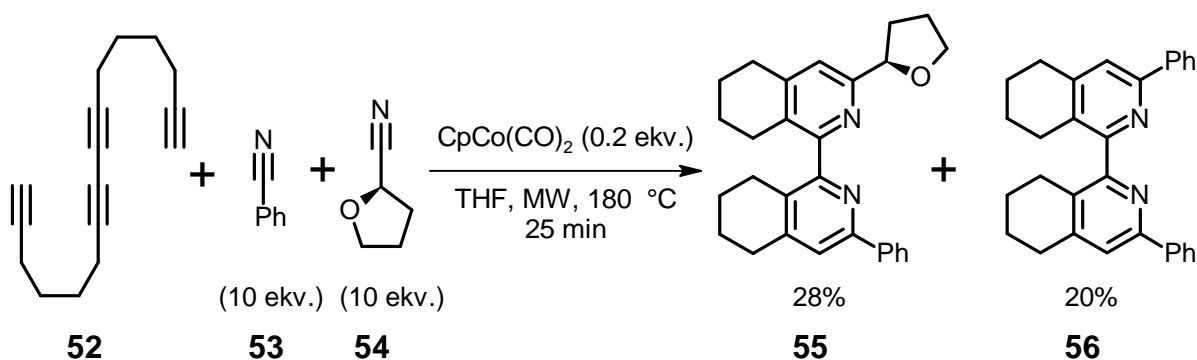
Schéma 18



Kromě *intermolekulární* verze (schéma 18) je mnohem častěji využívána

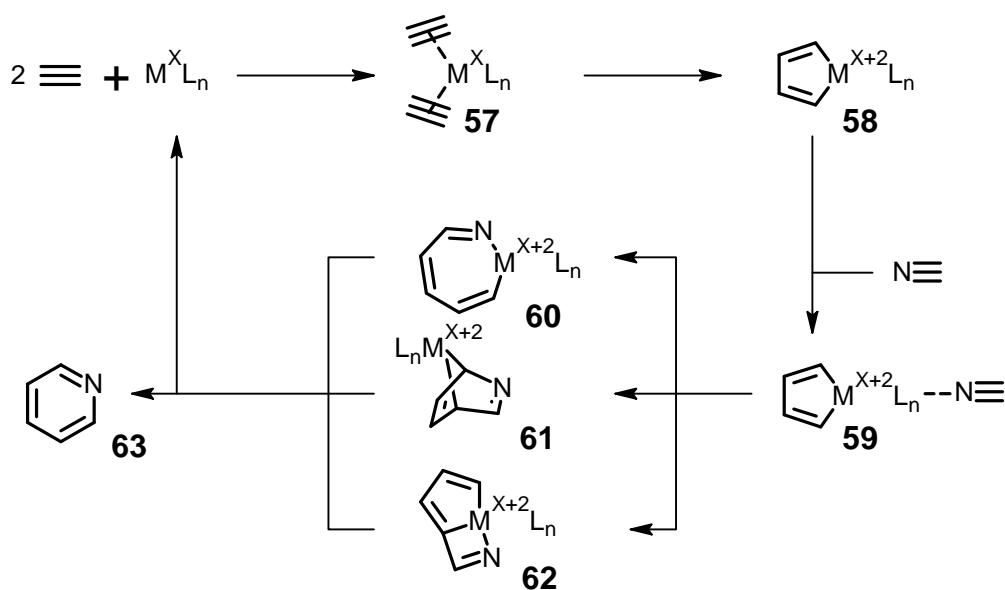
intramolekulární verze (částečná nebo úplná), jejíž hlavní výhodou je vysoká regioselektivita a tvorba několika kruhů v jednom syntetickém stupni. Např. Kotora použil částečnou *intramolekulární* kocyklotrimerizační reakci alkynů s nitrily pro přípravu axiálně chirálních bipyridinových *N,N'*-dioxidů.²⁵ S použitím tetraynu **52** a dvou různých nitrilů **53** a **54** připravil i nesymetrické bis(tetrahydroisochinoliny) **55** (schéma 19).

Schéma 19



Mechanismus [2+2+2] kocyklotrimerizační reakce alkynů s nitrilem začíná koordinací alkynů ke komplexu přechodného kovu **57** (schéma 20). Následnou oxidativní adicí vznikne metallacyklus **58**, ke kterému se poté koordinuje nitril za vzniku komplexu **59**. Pak následuje buď inzerce nitrilu do vazby uhlík-kov na vzniku intermediátu **60**, vznik produktu typu Dielsovy-Alderovy reakce **61** nebo bicyklu **62**. Reduktivní eliminací je uvolněn pyridin **63** a komplex přechodného kovu se vrací zpět do katalytického cyklu. Tento mechanismus byl i ověřen DFT výpočty.²⁶

Schéma 20

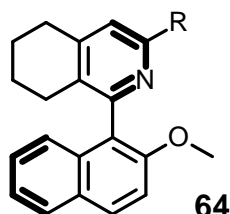


Mezi nejčastěji používané komplexy pro kocyklotrimerizaci alkynů s nitrily²⁷ patří

komplexy kobaltu CpCoL_2 (L = ethylen, cyklooktadien, karbonyl). Dále jsou používány komplexy rhodia RhCp^*L_n a ruthenia $\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{COD})\text{Cl}$.

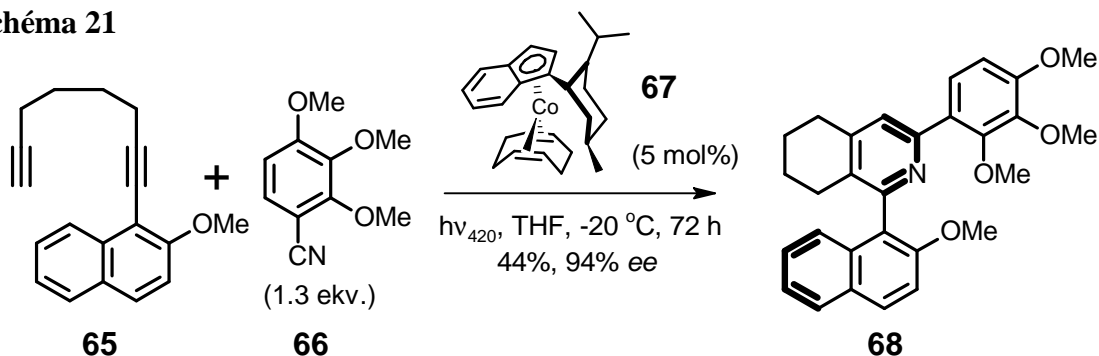
Hellerová se svými spolupracovníky vyvinula enantioselektivní metodu pro přípravu axiálně chirálních 1-aryl-tetrahydroisochinolinů **64** (obr. 4) s využitím chirálního katalyzátoru **67**.²⁸ Později Hapko ve spolupráci s Hellerovou použil danou metodu pro

Obrázek 4



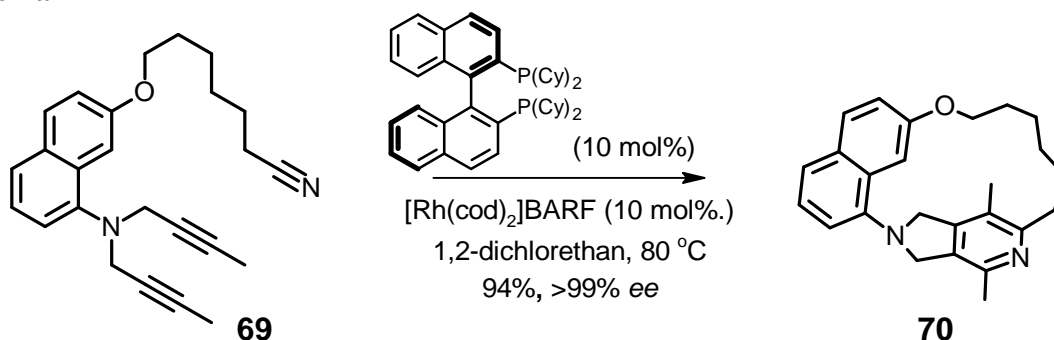
syntézu několika derivátů 1-naftyl-tetrahydroisochinolinů, např. **68** s použitím diynu **65** a trimethoxykyanobenzenu **66** (schéma 21).²⁹

Schéma 21



Enantioselektivní syntézu pyridinophanů **70** pomocí intramolekulární [2+2+2] kocyklotrimerizace v přítomnosti chirálního ligandu vypracoval Shibata.³⁰ Nejlepší výsledky obdržel pro kocyklotrimerizaci diynnitrilu **69** pomocí $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BARF}$ jako katalyzátoru a v přítomnosti (*R*)-Cy-BINAP jako chirálního ligandu (schéma 22). Anion tetrakis[3,5-bis(trifluormethyl)fenyl]borát (BARF) neměl vliv na enantioselektivitu reakce, ale významně urychlil a zvýšil výtěžek kocyklotrimerizace.

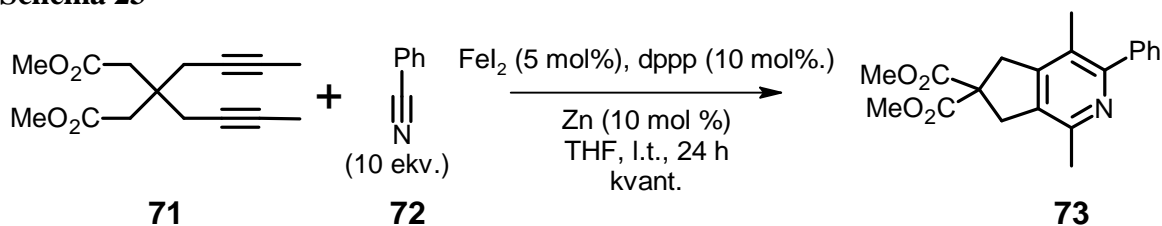
Schéma 22



K intramolekulárním [2+2+2] reakcím lze rovněž zařadit kocyklotrimerizaci aromatického dialkynnitridu za vzniku 7-aza5helicenu **34**, která je popsána v *Kapitole 1.1.1.*

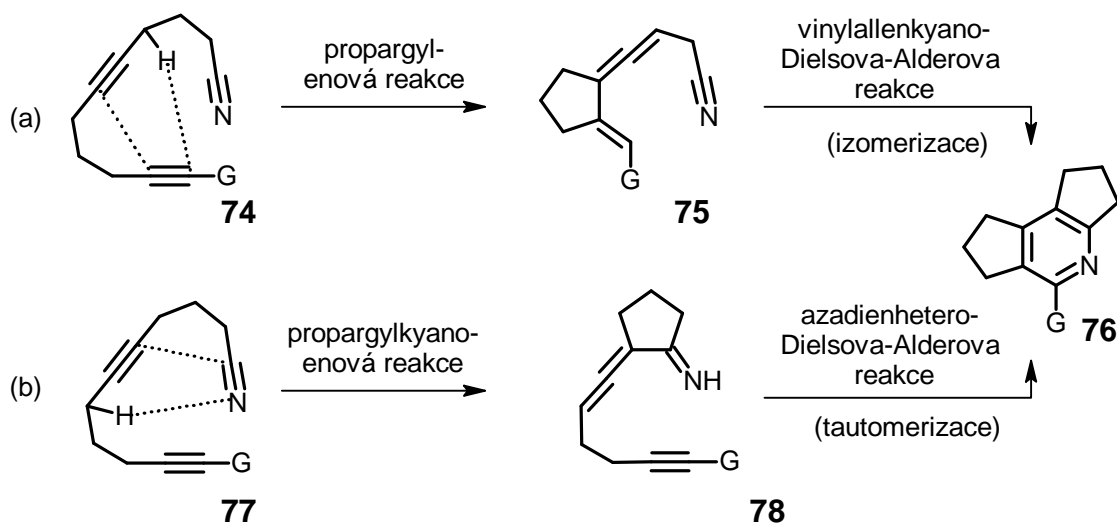
Wang se spolupracovníky publikoval intermolekulární kocyklotrimerizaci s *in situ* generovaným činidlem obsahujícím nízkovaleční železo.³¹ Nejlepší výsledky obdržel s FeI₂, který redukoval zinkem, jako ligand posloužil 1,3-bis(difenylfosfino)propan (schéma 23).

Schéma 23



Sakai a Danhaiser publikovali formální kocyklotrimerizaci bez přítomnosti tranzitního kovu, pro kterou navrhli dvě možné reakční cesty (schéma 24).³² První reakční cesta (a) probíhá jako enová reakce, po které následuje [4+2] cykloadice a aromatizace. Druhý mechanismus (b) tj. kyanoenová reakce probíhá v případě, že vodík potřebný pro enovou reakci není k dispozici nebo je nějak bráněn.

Schéma 24



Prvním mechanismem probíhala reakce diynnitridu **79** (schéma 25), druhým reagoval diynnitridamid **81** (schéma 26).

Schéma 25

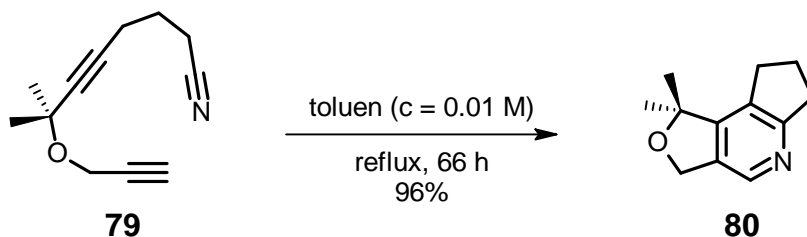
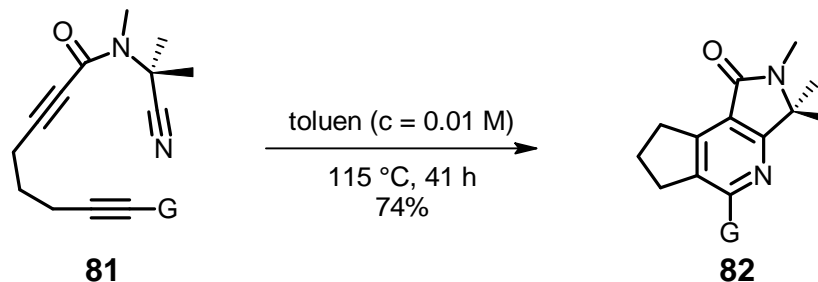


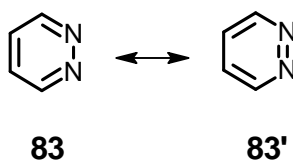
Schéma 26



1.3 Látky s pyridazinovým kruhem a jejich syntéza

Pyridazin³³ **83** je heteroaromatická sloučenina, za laboratorní teploty bezbarvá kapalina pyridinového zápachu. Ze dvou možných rezonančních struktur (obr. 5) převládá struktura s jednoduchou vazbou mezi atomy dusíku, což bylo potvrzeno pomocí např. elektronové difrakce či rentgenovou strukturní analýzou. Pro syntézu pyridazinu je známo několik různých přístupů jako je aromatizace, uzavírání kruhu, transformace kruhu nebo kontrakce/zvětšení kruhu či nově také kocykloizomerizace.

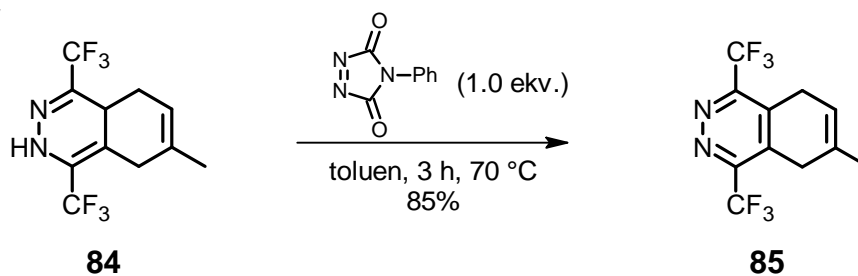
Obrázek 5



1.3.1 Aromatizace

Dihydroderiváty a tetrahydroderiváty pyridazinu, které vznikají jako nestabilní intermediáty při syntéze pyridazinu, podstupují snadno dehydrogenaci v přítomnosti vzduchu nebo oxidačního činidla. Příkladem může být dehydrogenace pomocí 4-fenyl-1,2,4-triazolin-3,5-dionu (schéma 27).³⁴

Schéma 27



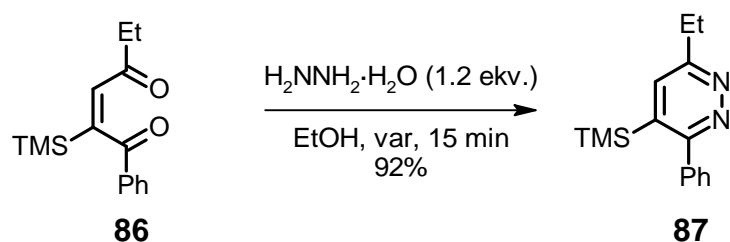
1.3.2 Uzavírání kruhu

Mezi nejpoužívanější metody pro přípravu pyridazinu patří metody založené na uzavírání kruhu. Podle druhu a počtu vznikajících vazeb je můžeme rozdělit na několik typů.

1.3.2.1 Vznik dvou N-C vazeb

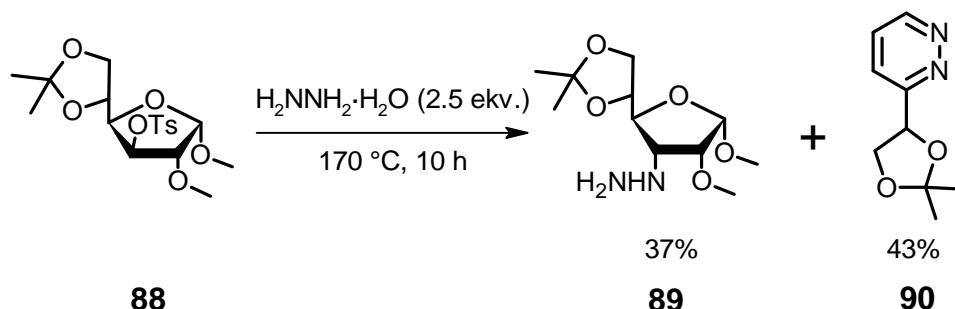
Jedná se o reakce nasycených i nenasycených sloučenin, které jsou v poloze 1 a 4 substituované skupinami podléhajícími kondenzaci s hydrazinem. Výhodnými výchozími látkami jsou nenasycené 1,4-diketony, které poskytují pyridaziny substituované alifatickou³⁵ nebo arylovou skupinou (schéma 28).³⁶ Obecně platí, že *cis* izomery jsou mnohem reaktivnější a poskytují větší výtěžky než *trans* izomery, které někdy v reakci s hydrazinem zcela selhávají.³⁷ Nasycené 1,4-diketony poskytují 4,5-dihydropyridaziny substituované alifatickou,³⁸ aromatickou³⁹ či heterocyklickou skupinou.⁴⁰

Schéma 28



Rovněž monosacharidy mohou být použity jako výchozí látky. Např. 3-tosyl-D-glukofuranosa **88** zahřátím s hydrazinem poskytne směs hydrazinpyranosy **89** a derivát pyridazinu **90** jako majoritní produkt (schéma 29).⁴¹

Schéma 29



Pokud výchozí látkou je karboxylová kyselina, případně její anhydrid **91** (schéma 30)⁴² nebo enaminoketon **93** (schéma 31),⁴³ je možné připravit různě substituované pyridazinony.

Schéma 30

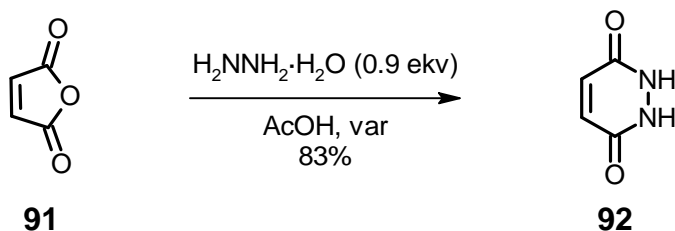
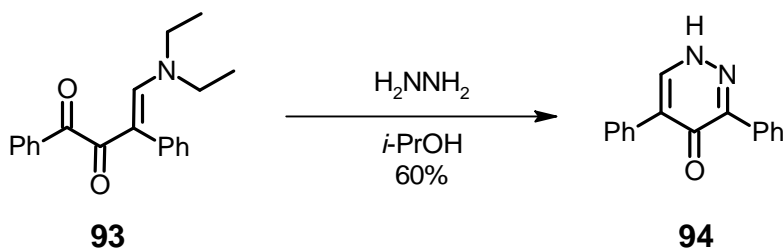


Schéma 31



Caulton a spol.⁴⁴ publikoval teoretickou práci zabývající se výpočtem reakcí mezi dvěma molekulami alkyňů a molekulou dusíku (schéma 32). Pro mechanismus reakce předpokládal nejprve koordinaci dusíku ke komplexu přechodného kovu **96** a následně reakci komplexu **96** s vhodným činidlem T („trapping agent“) **97** za vzniku pyridazinového kruhu TN₂ **98** (schéma 33).

Schéma 32

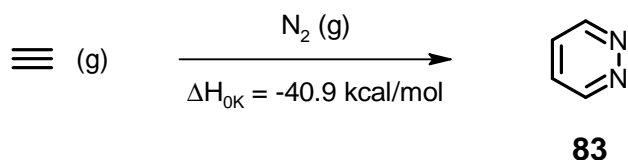
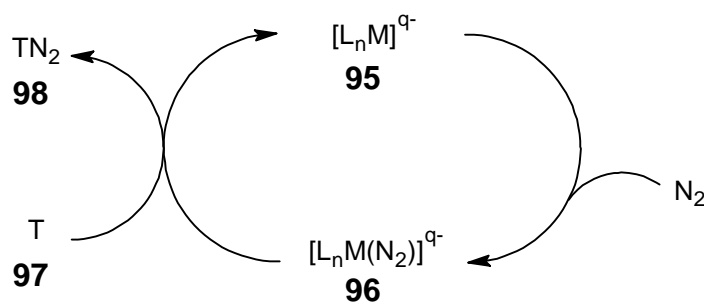


Schéma 33



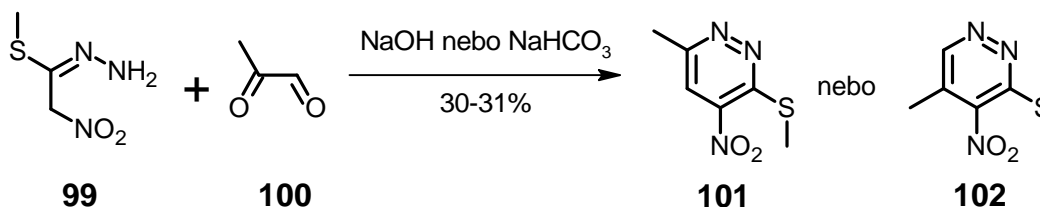
1.3.2.2 Vznik jedné C-C a jedné C-N vazby

Do této skupiny patří reakce, kdy jednou z výchozích látek je buď hydrazon nebo azoalken, případně diazosloučenina.

Arylhydrazony reagují za varu s malonitrilem majícím aktivovanou methylenovou skupinu a poskytují v relativně dobrém výtěžku substituované pyridaziny.⁴⁵ Dalšími

sloučeninami reagujícími s hydrazony jsou 1,2-dikarbonylové sloučeniny (schéma 34).⁴⁶ Při reakci hydrazonu **99** s 2-oxopropanalem **100** závisí struktura vznikajícího pyridazinu na použité bázi. Hydroxid sodný vede k produktu **101**, hydrogenuhličitan sodný pak k produktu **102**.

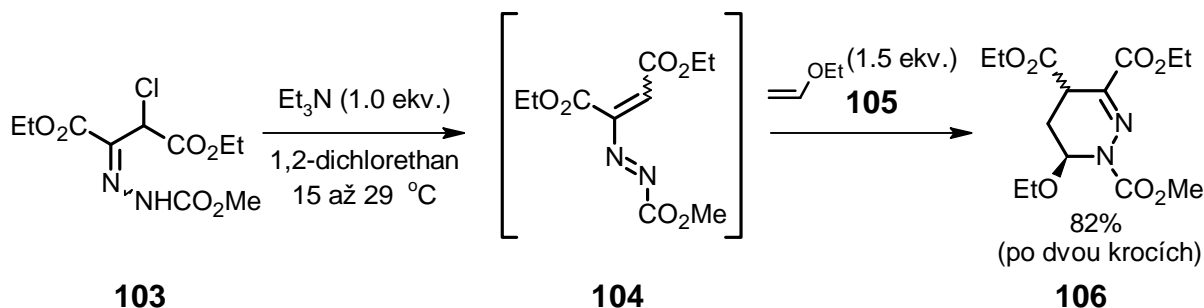
Schéma 34



báze	101	102
NaOH	30%	0%
NaHCO ₃	0%	31%

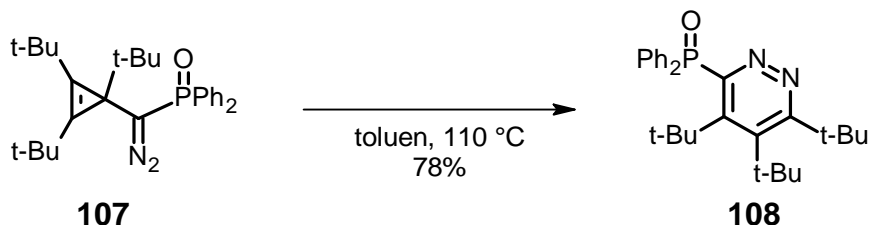
Hetero-Dielsova-Alderova reakce byla využita Vorsem při cykloadici intermediárního 1,2-diaza-1,3-dienu **104** a ethylvinyletheru **105** (schéma 35).⁴⁷ Klíčový dien **104** autor připravil eliminací chlorovodíku z látky **103** za bazických podmínek.

Schéma 35

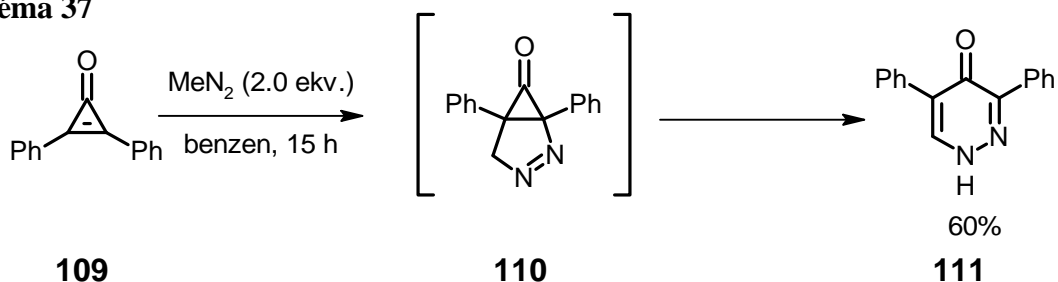


Další možností je využití diazocyklopropenu **107** (schéma 36).⁴⁸

Schéma 36

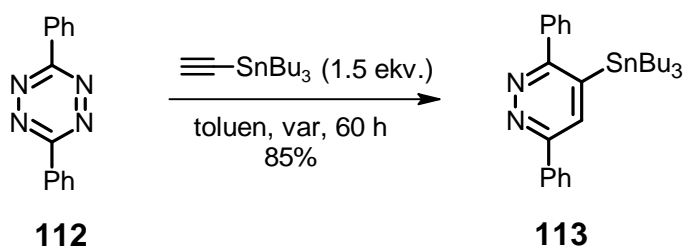


Kromě intramolekulární verze je možná i intermolekulární verze.⁴⁹ S využitím cykloproponu **109** a diazomethanu je možné připravit příslušné pyridazinony **111** (schéma 37).⁵⁰

Schéma 37

1.3.2.3 Vznik dvou C-C vazeb

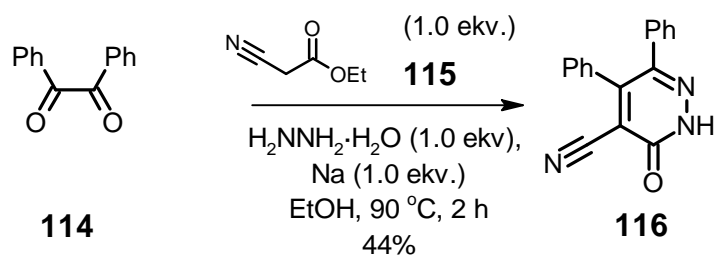
Patří sem [4+2] Dielsova-Alderova reakce elektronově bohatých dienofilů. Nejlépe prostudovanou výchozí látkou pro elektronově inverzní [4+2] reakci jsou různě substituované 1,2,4,5-tetraziny.⁵¹ V současnosti existuje několik desítek publikací s použitím 1,2,4,5-tetrazinů pro syntézu pyridazinu. Zajímavá je práce Yamanaky,⁵² kdy z 3,6-bifenyl-1,2,4,5-tetrazinu **112** připravil organocínčitý derivát pyridazinu **113** (schéma 38).

Schéma 38

1.3.2.4 Vznik jedné C-C a dvou C-N vazeb

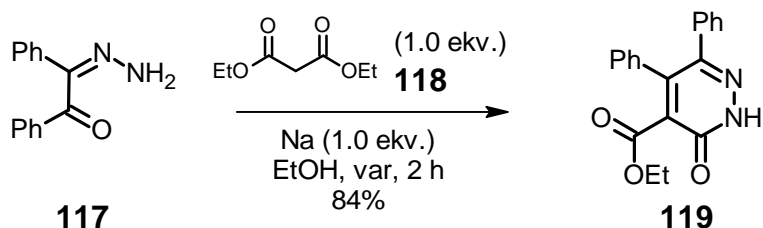
Jedná se o velmi výhodnou cestu k pyridazinonům, kterou můžeme rozdělit na čtyři metody dle lišících se výchozích dikarbonylových sloučenin.⁵³

První metodou je syntéza látky **116** v jedné baňce („one pot synthesis“) vycházející z difenylethandionu **114**, kyanoesteru **115** majícího aktivovanou α -metylenovou skupinu a nesubstituovaného nebo monosubstituovaného hydrazinu (schéma 39).

Schéma 39

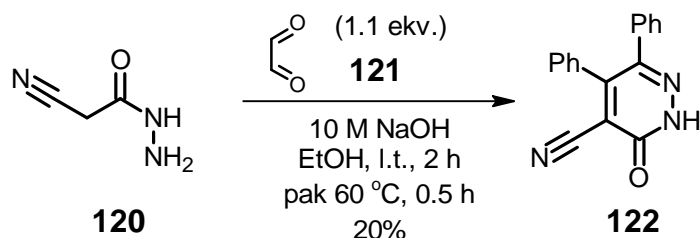
Výhodnějším přístupem k derivátu **119** je nejprve příprava monohydrazonu **117** z 1,2-dikarbonylové sloučeniny a pak jeho reakce s diesterem **118** (schéma 40).

Schéma 40



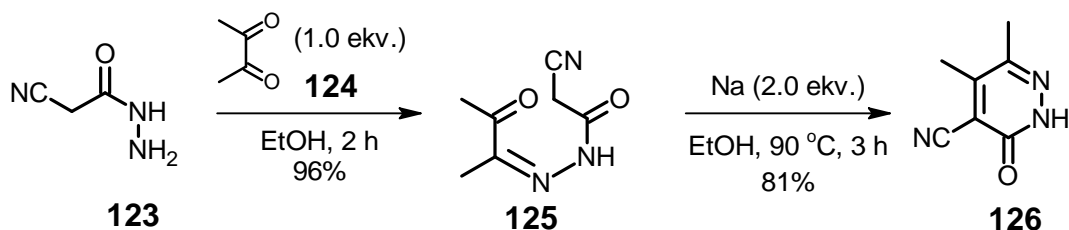
Alternativní cestou je kondenzace hydrazidu kyanokyseliny **120** s glyoxalem **121** za vzniku látky **122**, která ovšem tento produkt poskytuje v nízkém výtěžku (schéma 41).

Schéma 41



Poslední metodou je tvorba izolovatelného intermediátu hydrazon-hydrazidu **125** z kvanoacetohydrazinu **123** a butandionu **124**, který dále reaguje na příslušný pyridazinon **126** (schéma 42).

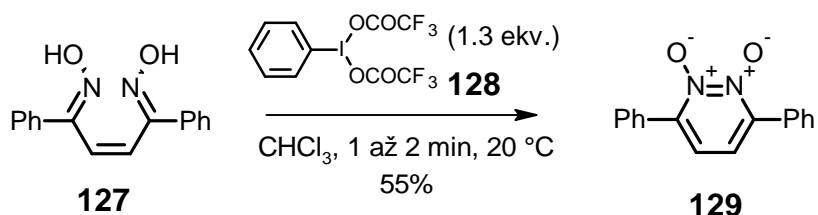
Schéma 42



1.3.2.5 Vznik jedné N-N vazby

Tato metoda byla použita pro přípravu pyridazin-*N,N'*-dioxidů **129** pomocí oxidace nenasycených 1,4-bisoximů **127** jodbenzenbistrifluoracetátem **128** (schéma 43).⁵⁴

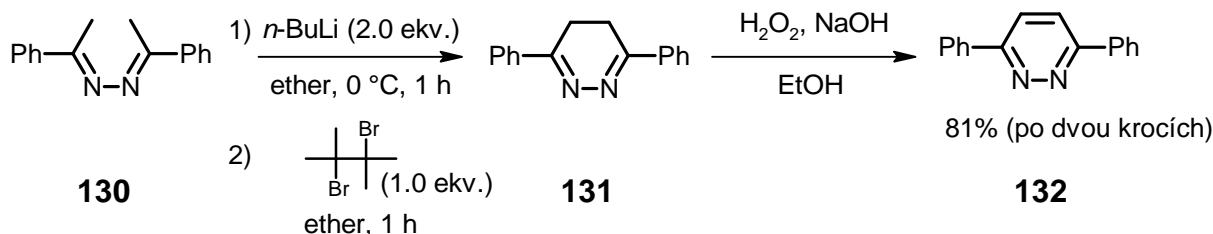
Schéma 43



1.3.2.6 Vznik jedné C-C vazby

Jedná se o dvoukrokový proces, kdy v prvním kroku dochází k oxidativnímu uzavření kruhu výchozího derivátu azinu **130**, v druhém kroku k aromatizaci za vzniku pyridazinu **132** (schéma 44).⁵⁵

Schéma 44



1.3.3 Transformace kruhu

1.3.3.1 Vznik ze šestičlenných cyklů

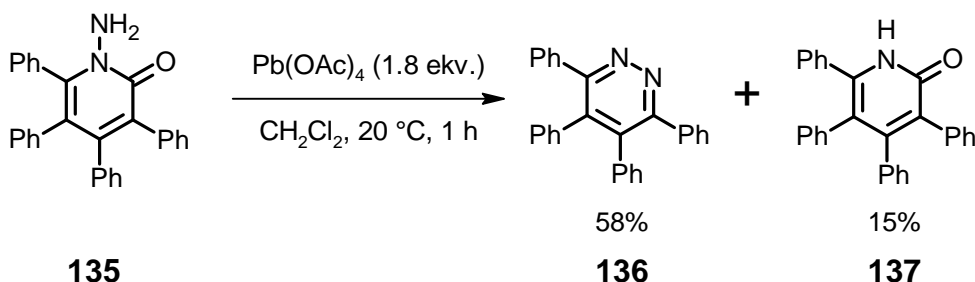
Ze syntetického hlediska se jedná o méně důležité metody pro přípravu derivátů pyridazinu, neboť většinou poskytují *N*-substituované produkty. Jako výchozí látku lze použít např. vhodně substituovaný pyranon **133**, který vlivem hydrazinu poskytne pyridazin *C*-nukleosid **134** (schéma 45).⁵⁶

Schéma 45



Další výchozí látkou může být 1-aminopyridon **135**, který oxidací Pb^{IV} poskytne směs pyridazinu **136** jako hlavního produktu a pyridonu **137** (schéma 46).⁵⁷

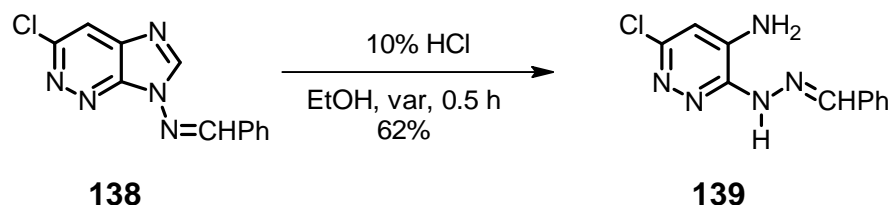
Schéma 46



1.3.3.2 Vznik z bicyckických pyridazinů

Jde o velmi zřídka používanou metodu pro přípravu pyridazinu, která poskytuje vícesubstituované aminopyridaziny. Příkladem může být práce Castlea,⁵⁸ který připravil aminopyridazin **139** z výchozího imidazopyridazinu **138** (schéma 47).

Schéma 47

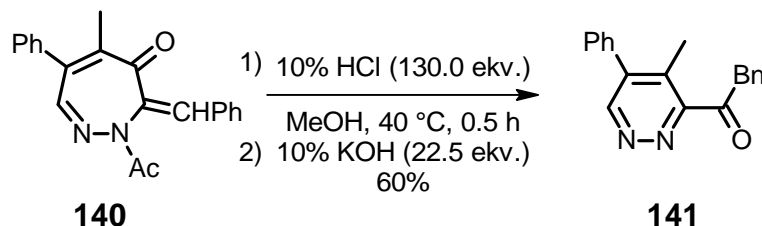


1.3.4 Kontrakce/expanze kruhu

1.3.4.1 Kontrakce kruhu

Existuje několik případů, kdy pyridazin vznikl ze sedmičlenných prekurzorů. Nejznámější jsou reakce diazepinů **140** za vzniku pyridazinu **141** (schéma 48).⁵⁹

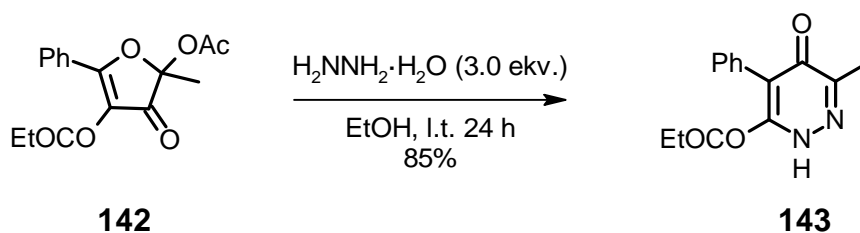
Schéma 48



1.3.4.1 Zvětšení kruhu

Je známo několik výchozích látek pro přípravu pyridazinů metodou zvětšení kruhu. Jednou z nich je substituovaný furan, jehož transformaci na pyridazin publikovali Clauson-Kaas s Limborgem.⁶⁰ Později jejich metodu využil Gelin pro přípravu pyridazinu **143** (schéma 49).⁶¹

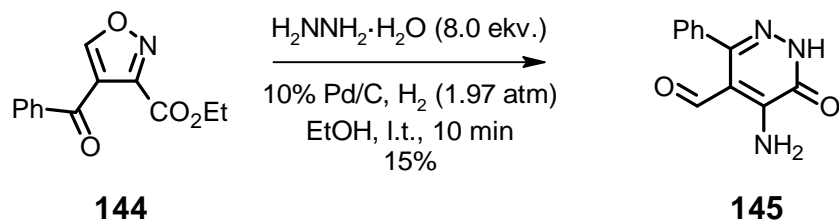
Schéma 49



Další výchozí látkou a zároveň posledním příkladem tohoto typu syntéz pyridazinového kruhu může být pyrazol⁶² nebo isoxazol **144**,⁶³ který v jednom kroku

poskytne pyridazinon **145** (schéma 50).

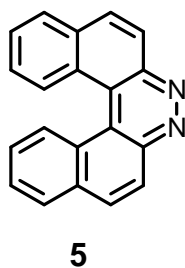
Schéma 50



1.3.5 Kocykloizomerizace

Do této kategorie by patřila intramolekulární reakce dialkynnitridů za vzniku pyridazinového analoga helicenů **5** (obr. 6), jehož vznik je diskutován v *Kapitole 1.1.1*.

Obrázek 6

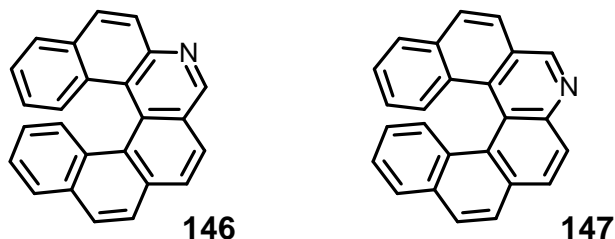


2. Cíl práce

Cílem práce bylo připravit:

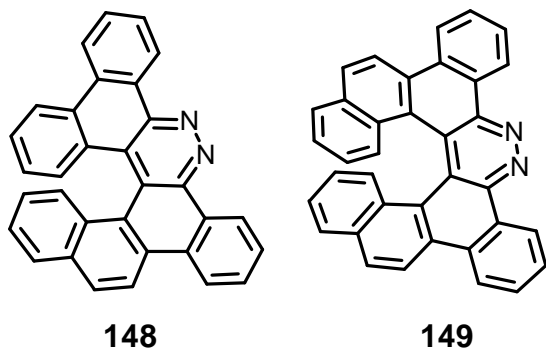
- aza[6]heliceny **146** a **147** (obr. 7) pomocí [2+2+2] kocyklotrimerizace aromatických dialkynnitridů, a tak rozpracovat přístup k azahelicenům s dusíkovým atomem ve středním kruhu, který byl vyvinut v rámci mé *Bakalářské práce*

Obrázek 7

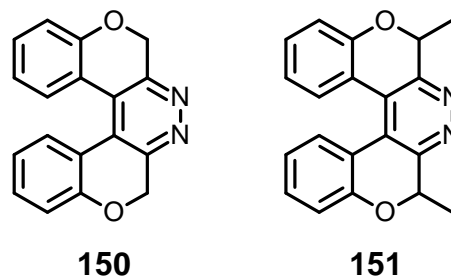


- ověřit, zda je možné pomocí kocykloizomerizace aromatických alkyndinitridů připravit kromě 7,8-diaza[5]helicenu **5** syntetizovaného v rámci mé *Bakalářské práce* (Kapitola 1.1.1) další helikálně chirální látky s pyridazinovým středním kruhem, tj. diazadibenzo[6]helicen **148** a diazadibenzo[7]helicen **149** (obr. 8) a dioxadiaza[5]heliceny **150** a **151** (obr. 9)

Obrázek 8

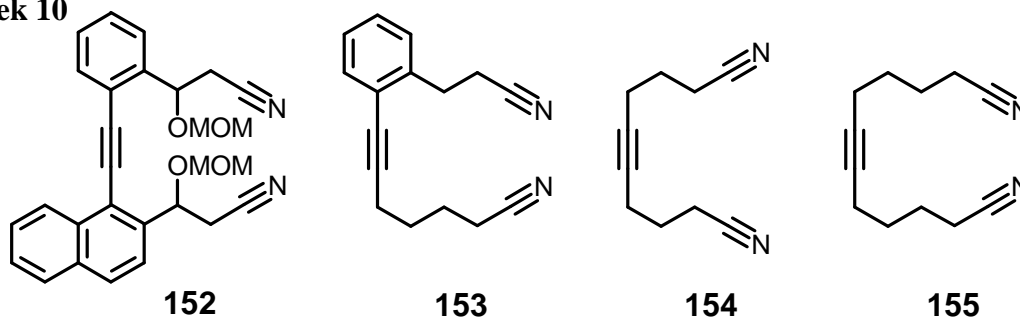


Obrázek 9



- syntetizovat alkyndinitridy **152**, **153**, **154** a **155** (obr. 10) jako substráty pro kocykloizomerizaci dvou nitrilů a alkynu a studium jejich použití v rámci této reakce

Obrázek 10



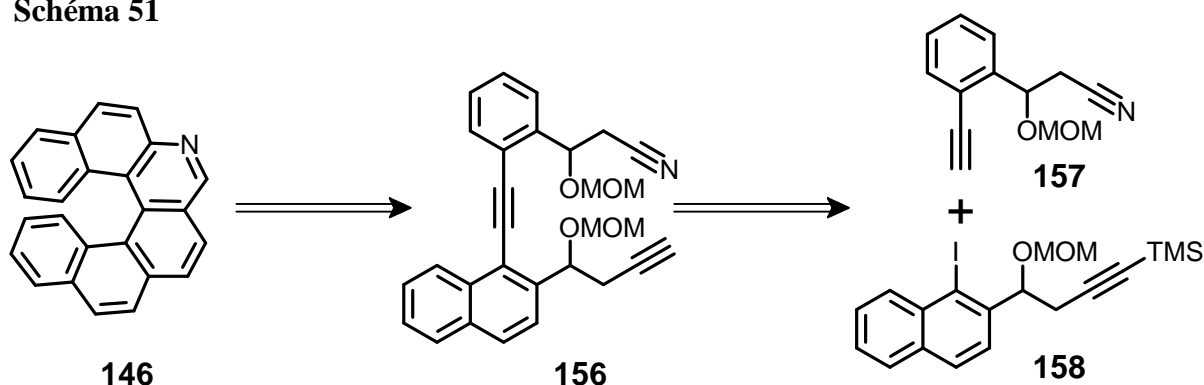
3. Výsledky a diskuze

3.1 Syntéza aza[6]helicenu

3.1.1 Syntéza 7-aza[6]helicenu

Z retrosyntetické analýzy plyne, že pro syntézu 7-aza[6]helicenu **146** jsou klíčové dva kroky: [2+2+2] kocyklotrimerizace diynnitridu **156** a Sonogashirova reakce mezi dvěma stavebními bloky alkynnitridem **157** a jodidem **158** (schéma 51).

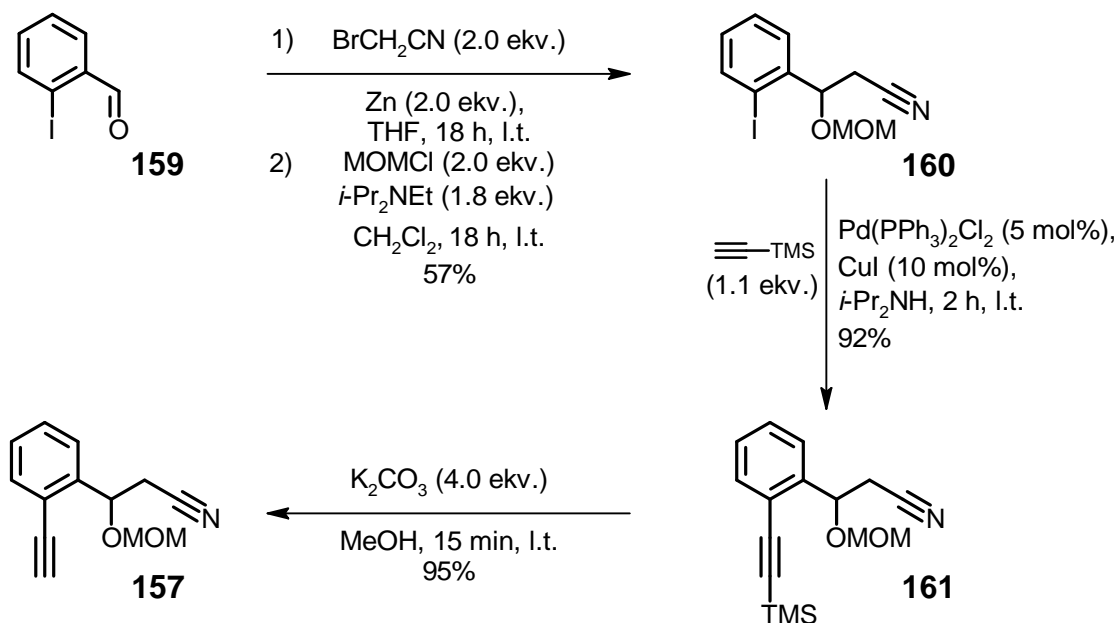
Schéma 51



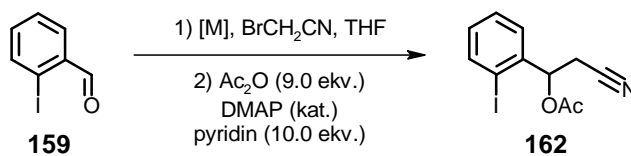
Jako výchozí látka pro přípravu alkynnitridu **157** byl zvolen 2-jodbenzaldehyd **159** (schéma 52). Optimalizace jeho převedení na příslušný nitril shrnuje tab. 1. Nejprve byl učiněn pokus zavést nitrilovou skupinu adicí hořčičné soli bromacetonitrilu generované pomocí *i*-propylmagnesiumchloridu a následným převedením benzylového alkoholu jako předpokládaného meziprojektu na acetát reakcí s anhydridem kyseliny octové v přítomnosti *N,N*-dimethylaminopyridinu v pyridinu. Tato reakce ale poskytla směs produktů. Z toho důvodu byla vyzkoušena příprava přes organolithnou sloučeninu za katalýzy indiem. Vzhledem k tomu, že reakce probíhá v poměrně nízkém výtěžku 36% po dvou krocích, byla na základě předchozích zkušeností¹⁵ adice provedena pomocí organozinečnaté sloučeniny generované z bromacetonitrilu a práškového zinku. Po acetylaci byl získán 79% výtěžek požadovaného acetoxynitridu **162**.

Kromě popsaných experimentů byla zkoušena také adice příslušného lithného činidla v průtokovém reaktoru za chlazení. Benzaldehyd jako testovací substrát ale vždy poskytl směs produktů, proto bylo upuštěno od aplikace této metody v syntéze nitrilu **162**.

Schéma 52



Tabulka 1



	BrCH_2CN (ekv.) ^a	[M] (ekv.)	Teplota (°C)	Čas (h)	Výtěžek (%)
1	2.0	$i\text{-PrMgCl}$ (1.0)	l.t.	1	směs
2	3.0	Ga (1.0), In (0.05)	l.t. - 40 ^b	22.5	36
3	2.0 ^c	Zn (2.0)	l.t.	7	79

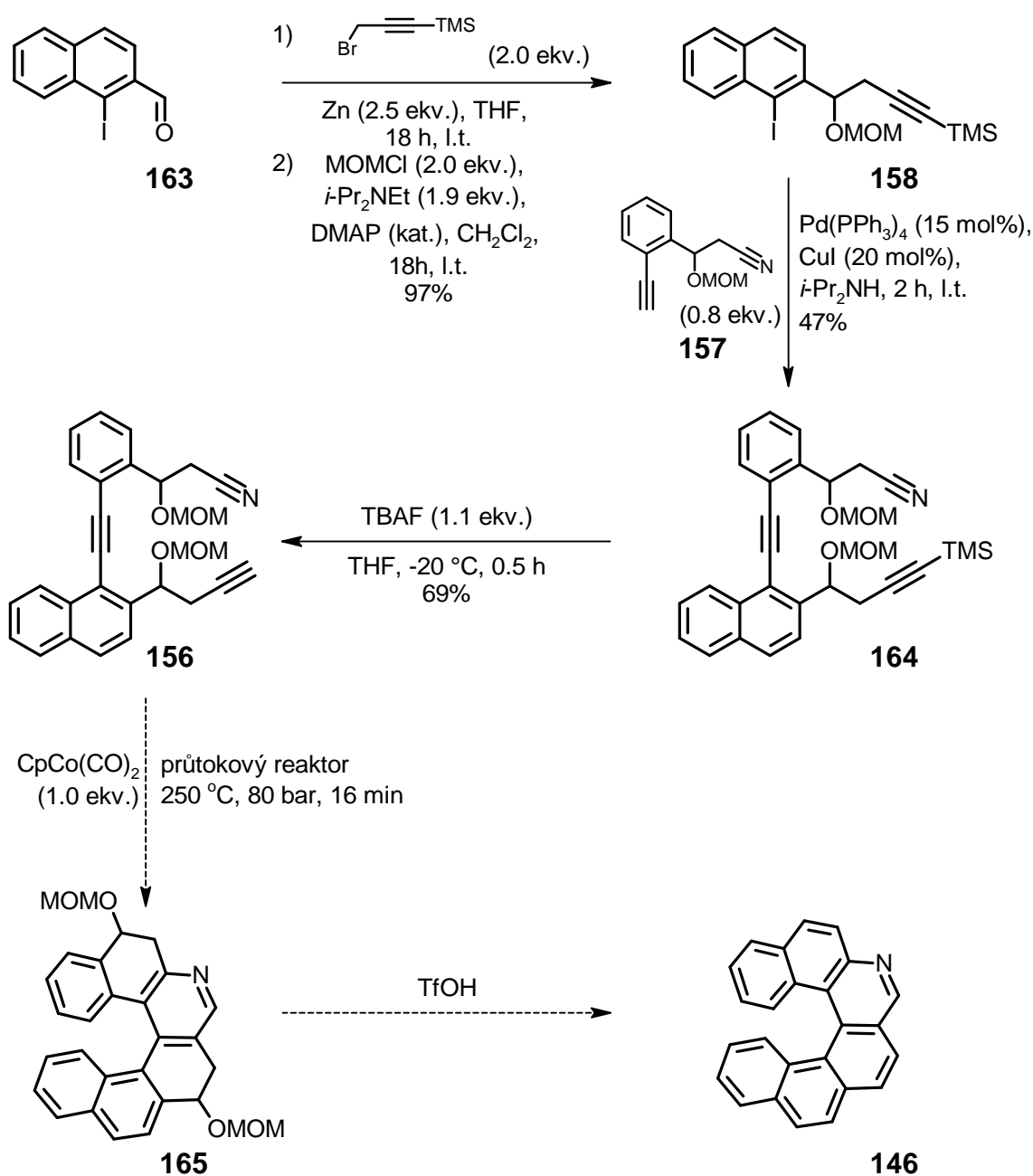
^aOrganokovové činidlo generováno 1 h při l.t., v případě $i\text{-PrMgCl}$ 30 min při l.t.. ^bV průběhu reakce byla postupně zvyšována teplota. ^cOrganozinečnaté činidlo bylo generováno v nadbytku zinku (1.14 ekv.).

Při přípravě nitrilu nakonec postupováno tak, že byla použita organozinečnatá sloučenina a po její adici na 2-jodbenzaldehyd **159** byl vzniklý hydroxyderivát ochráněn pomocí methoxymethylové skupiny za vzniku nitrilu **160** (schéma 52). Methoxymethylová skupina byla zvolena poté, co bylo zjištěno, že acetát není při dalších reakcích dostatečně stálý. Sonogashirovou reakcí nitrilu **160** s (trimethylsilyl)acetylenem v přítomnosti katalytického množství $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ a CuI byla do molekuly zavedena trojná vazba ochráněná trimethylsilylovou skupinou za vzniku **161**. Jako rozpouštědlo byl použit diisopropylamin, který zároveň sloužil i jako báze. Použití $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ vedlo ke

srovnatelnému výtěžku. Odstraněním silylové skupiny z silylalkynu **161** účinkem uhličitanu draselného v methanolu byl získán alkynitril **157** v 95% výtěžku. Použití 10% methanolu v ethanolu jako rozpouštědla vedlo k nižšímu výtěžku (ca 80%). Bylo rovněž zjištěno, že je výhodné před dalším zpracováním reakční směsi rozložit nadbytek uhličitanu 5% vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové, dle TLC to vedlo k čistšímu produktu

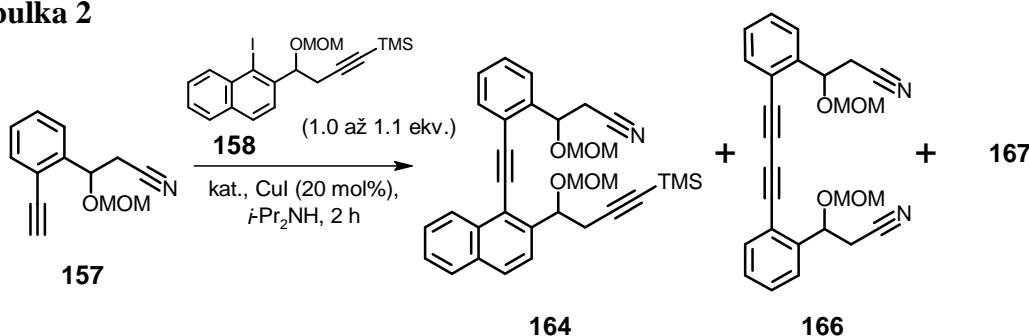
Jodid **158** byl připraven obdobně jako nitril **160** adicí organozinečnaté sloučeniny připravené z propargylbromidu a práškového zinku na aldehyd **163** a následným ochráněním hydroxylové skupiny jako methoxymethylether (schéma 53).

Schéma 53



Sonogashirovou reakcí jodidu **158** s alkynem **157** katalyzovanou Pd(PPh₃)₂Cl₂ a CuI v diisopropylaminu vznikl silylovaný diyinnitril **164** (tab. 2). Mimo to byl pozorován i vznik produktu homocouplingu diyndinitrilu **166** a ještě další látky **167**, která vzniká přibližně ve stejném množství jako diyinnitril **164**. Struktura této látky je předmětem zkoumání (¹H NMR spektrum ukázalo dva singlety příslušejících trimethylsilylu u 0.45 a 0.46 ppm a čtyři singlety methoxymethylu u 3.34, 3.36 a 3.52, 3.53 ppm, což svědčí o přítomnosti dvou dvojic různých methoxymethylových skupin dvou diastereomerů). Díky tomu bylo izolováno pouze 13% žádaného produktu **164**. Jeho množství se podařilo zvýšit při použití komplexu Pd(PPh₃)₄, neboť nedochází k tvorbě produktu homocouplingu **166**. Množství vedlejšího produktu **167** závisí na teplotě reakce, při zahřívání reakce na 80 °C roste.

Tabulka 2

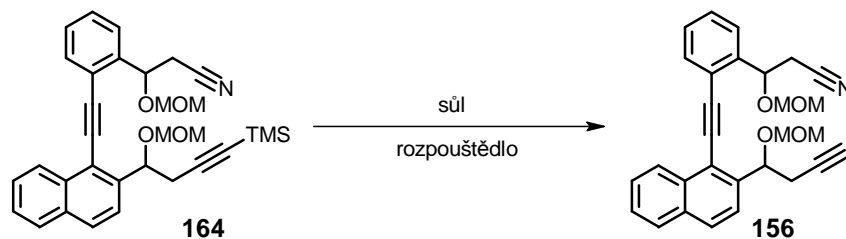


	157 (ekv.)	kat. (mol%)	Teplota (°C)	Výtěžek 164 (%)	Poměr ^a 164:166:167
1	1.1	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ (10)	l.t.	13	1 : 1.81 : 1.5
2	1.0	Pd(PPh ₃) ₄ (15)	l.t.	47	1 : 0 : 1.3
3	1.0	Pd(PPh ₃) ₄ (10)	80	27	1 : 0 : 1.9

^aHmotností poměr mezi produktem **164**, produktem homocouplingu **166** a neznámou látkou **167**.

Odstranění trimethylsilylové chránící skupiny ze silylalkynu **164** bylo provedeno tetrabutylamoniumfluoridem v THF při -20 °C (schéma 53). Byl také zkoušen methoxid draselný, který poskytl 41% výtěžek, pokud se reakce prováděla ve směsi methanol-ethanol (1:1) (tab 3). V případě, že bylo odchránění prováděno v čistém methanolu, reakce neprobíhala vůbec.

Tabulka 3



	Sůl (ekv.) ^a	Rozpouštědlo	Teplota (°C)	Čas (h)	Výtěžek (%)
1	K ₂ CO ₃ (6.0)	MeOH	l.t.	3	0
2	K ₂ CO ₃ (4.0)	MeOH : EtOH ^a	l.t.	2	41
3	TBAF (1.1)	THF	-20	0.5	69

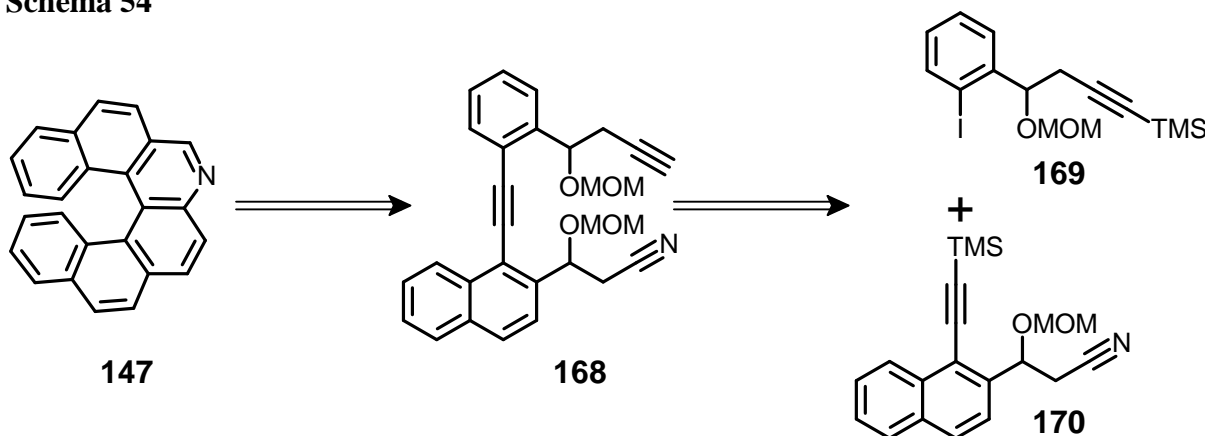
^aPoměr 1 : 1.

Byl proveden pokus o kocyklotrimerizaci dialkynnitridu **156** v mikrovlnném reaktoru (s 1 ekv. CpCo(CO)₂, 2 ekv. PPh₃ v THF při teplotě 190 °C po dobu 30 min) a v průtokovém reaktoru (s 1 ekv. CpCo(CO)₂, v THF při teplotě 250 °C po dobu 16 min). První reakce vedla k rozkladným produktům, u druhé bylo izolováno ca 80% výchozí látky **156** a pouze stopa žádaného produktu (dle ¹H NMR). Tato transformace stejně jako následná eliminace-aromatizace na finální azahelicen **146** je předmětem dalšího studia.

3.1.2 Syntéza 8-aza[6]helicenu

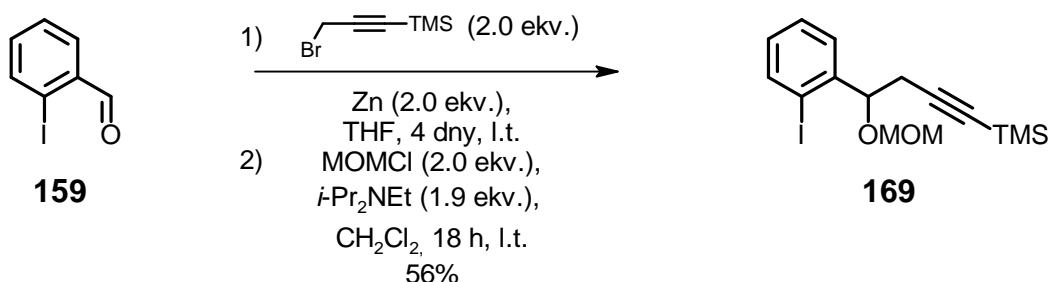
Vhodnými stavebními bloky pro syntézu 8-aza[6]helicenu **147** jsou jodid **169** a alkynnitrid **170** (schéma 54).

Schéma 54



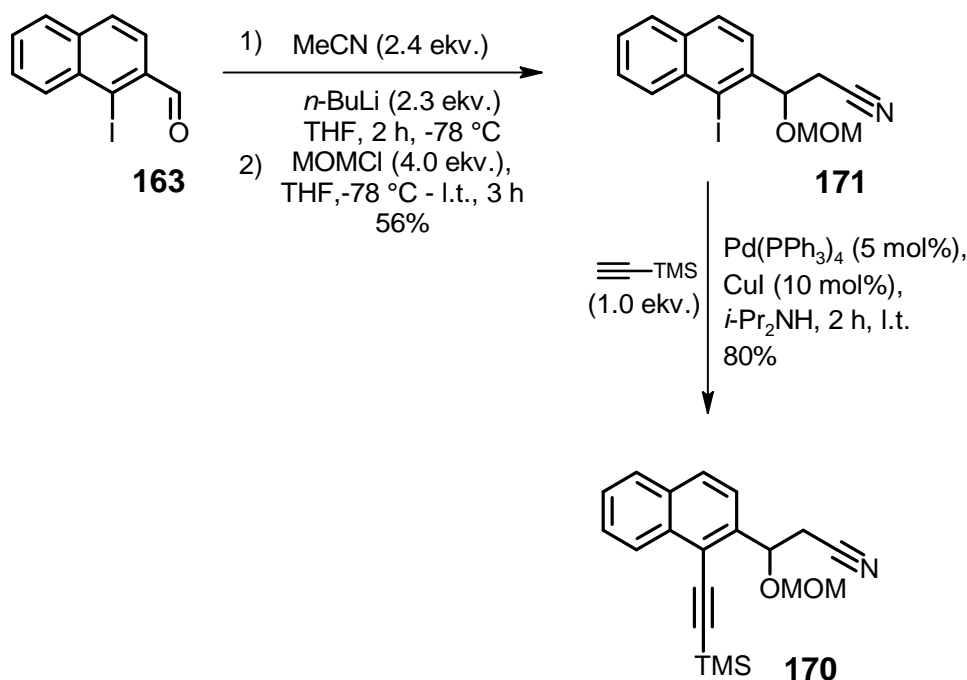
Analogicky jako v předešlých případech byl jodalkyn **169** získán adicí organozinečnaté sloučeniny na aldehyd **159** (schéma 55).

Schéma 55



Pro syntézu jodnitrilu **171** nebylo ovšem možné využít adici organozinečnatého činidla na naftylaldehyd **163**, neboť organometalické činidlo generované z bromacetonitrilu a zinku s aldehydem **163** nereagovalo. Proto byl *in situ* působením *n*-butyllithia připraven z acetonitrilu organolithný intermediát, jehož reakcí s jodaldehydem **163** vznikl příslušný hydroxynitril, který byl následně ochráněn methoxymethylovou skupinou za vzniku jodnitrilu **171** (schéma 56). Sonogashirovou reakcí jodnitrilu **171** s (trimethylsilyl)acetylenem byl připraven silylovaný alkyn **170**, jako katalyzátor byl použit systém Pd(PPh₃)₄ a CuI.

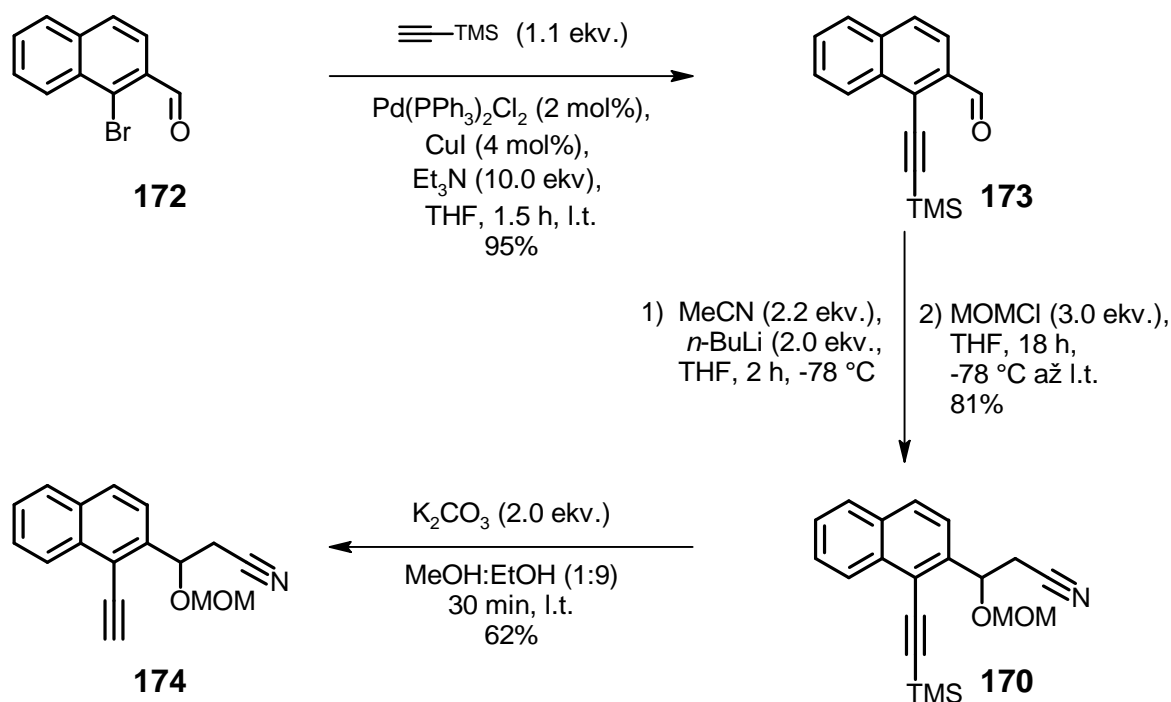
Schéma 56



Vzhledem k tomu, že přeměna jodaldehydu **163** na nitril **171** probíhá pouze s 56% výtěžkem, byla vyzkoušena také alternativní cesta k látce **170** (schéma 57): nejprve byla

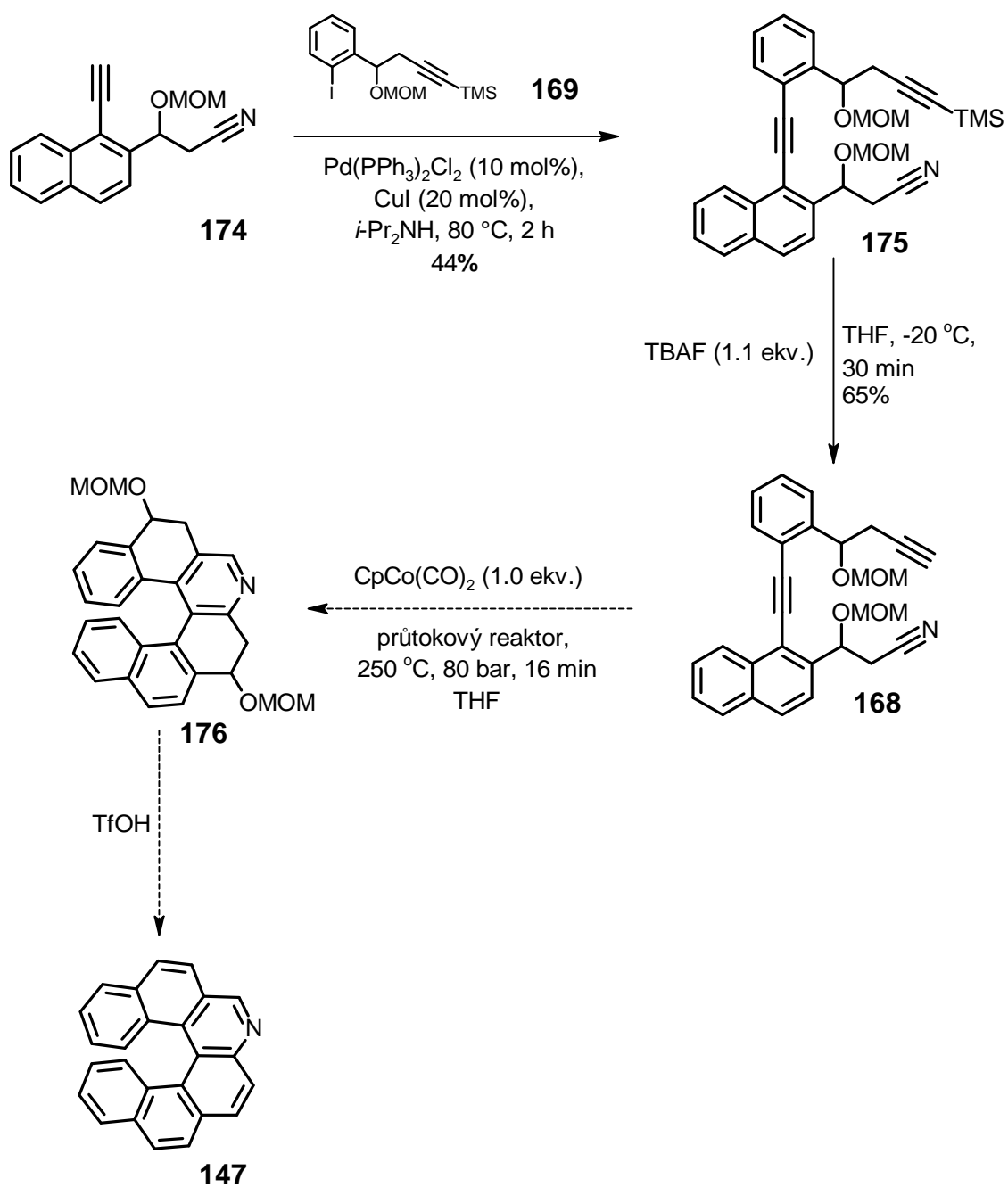
provedena Sonogashirova reakce bromaldehydu **172** s (trimethylsilyl)acetylenem za katalýzy komplexem Pd^{II} v přítomnosti triethylaminu jako báze v tetrahydrofuranu, která poskytla látku **173** 95% výtěžku. Sonogashirův coupling na bromaldehyd **172** v tomto případě probíhá dobře, protože brom je dostatečně aktivován přítomností sousední elektronakceptorní aldehydické skupiny. U následné adice organolithného činidla na aldehyd **173** za vzniku látky **170** byl výtěžek 81%, takže se celkový výtěžek přeměny naftylaldehydu **172** na nitril **170** podařilo zvýšit na 76% (oproti předchozímu případu **163** → **170**, kdy byl výtěžek pouze 21%). Mírné reakční podmínky, tj. uhličitán draselný v 10% roztoku methanolu v ethanolu, byly použity pro odstranění trimethylsilylové chránicí skupiny u **170** za vzniku volného alkynnitridu **174**.

Schéma 57

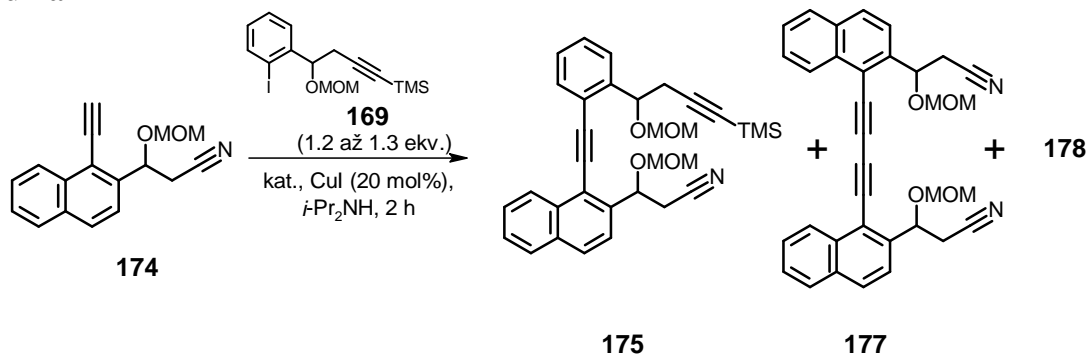


Sonogashirovou reakcí byly oba stavební bloky jodid **169** a alkynnitrid **174** spojeny a byl získán diynnitrid **175** (schéma 58). Reakce byla prováděna jak za laboratorní teploty za katalýzy $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ a CuI , kdy vedla k 21% výtěžku, tak při 80°C , kdy se podařilo zvýšit výtěžek dvakrát (srov. tab. 4). Použití $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ potlačilo vznik produktu homocouplingu diyndinitridu **177**, nicméně vedlo ke zvýšení podílu neznámé látky **178**, jejíž struktura je nyní předmětem zkoumání (v ^1H NMR spektru je přítomen jediný singlet příslušející trimethylsilylu u 0.41 ppm a dva singlety methoxymethylu u 3.42 a 3.52 ppm).

Schéma 58



Tabulka 4

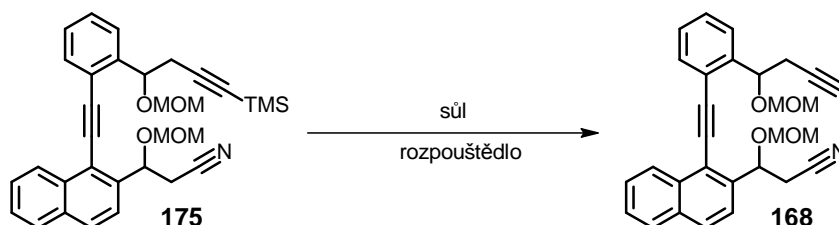


	169 (ekv.)	kat. (mol%)	Teplota (°C)	Výtěžek 175 (%)	Poměr ^a 175:177:178
1	1.3	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ (10)	l.t.	21	1 : 0.5 : 1 ^b
2	1.2	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ (10)	80	44	1 : 0.6 : 0.3
3	1.2	Pd(PPh ₃) ₄ (10)	80	31	1 : 2.1 : 0

^aHmotností poměr mezi produktem **175**, produktem homocouplingu **177** a neznámou látkou **178**. ^bDle TLC.

K odstranění trimethylsilylové skupiny byl použit tetrabutylamoniumfluorid v THF při -20 °C (schéma 58). Rovněž byly zkoušeny i jiné reakční podmínky (tab. 5). Použití uhličitanu draselného v methanolu nebylo efektivní, stejně tak použití tetrabutylamoniumfluoridu v THF při -78 °C. Naproti tomu použití

Tabulka 5



	Sůl (ekv.)	Rozpuštědlo	Teplota (°C)	Čas (h)	Výtěžek (%)	Vznik alkenu
1	K ₂ CO ₃ (4.0)	MeOH	l.t.	3	0 ^a	-
2	TBAF (1.5)	THF	l.t.	0.5	0	majoritně ^b
3	TBAF (1.25)	THF	-78	3.1	0	-
4	TBAF (1.1)	THF	-20	0.5	65	stopově

^aDle TLC jen velmi nízká konverze výchozí látky. ^bVýtěžek alkenu 99%.

tetrabutylamoniumfluoridu v THF při laboratorní teplotě vedlo k odstranění jedné z chránících MOM skupin a ke vzniku dvojné vazby. Z inspekce ¹H NMR spekter plyne, že zřejmě dochází k eliminaci methoxymethylové skupiny v β -pozici k nitrilové skupině

(ve spektrum jsou patrné dva dublety u 5.74 a 8.10 ppm ($J = 12.2$ Hz) příslušející *cis*-protonům na nově vzniklé dvojné vazbě a dva dublety u 6.09 a 8.33 ppm ($J = 16.7$ Hz) příslušející *trans*-protonům na dvojné vazbě, poměr obou stereoizomerů je zhruba 1:1, signál TMS skupiny chybí). Za optimalizovaných podmínek při teplotě -20 °C pak vzniká pouze stopa alkenu.

Podobně jako v případě dialkynnitřilu **156**, byl i zde proveden pokus o kocykloizomerizaci dialkynnitřilu **168** v přítomnosti komplexu Co^I jednak působením mikrovln a jednak v průtokovém reaktoru. Stopa produktu **147** byla detekována pouze u druhé reakce.

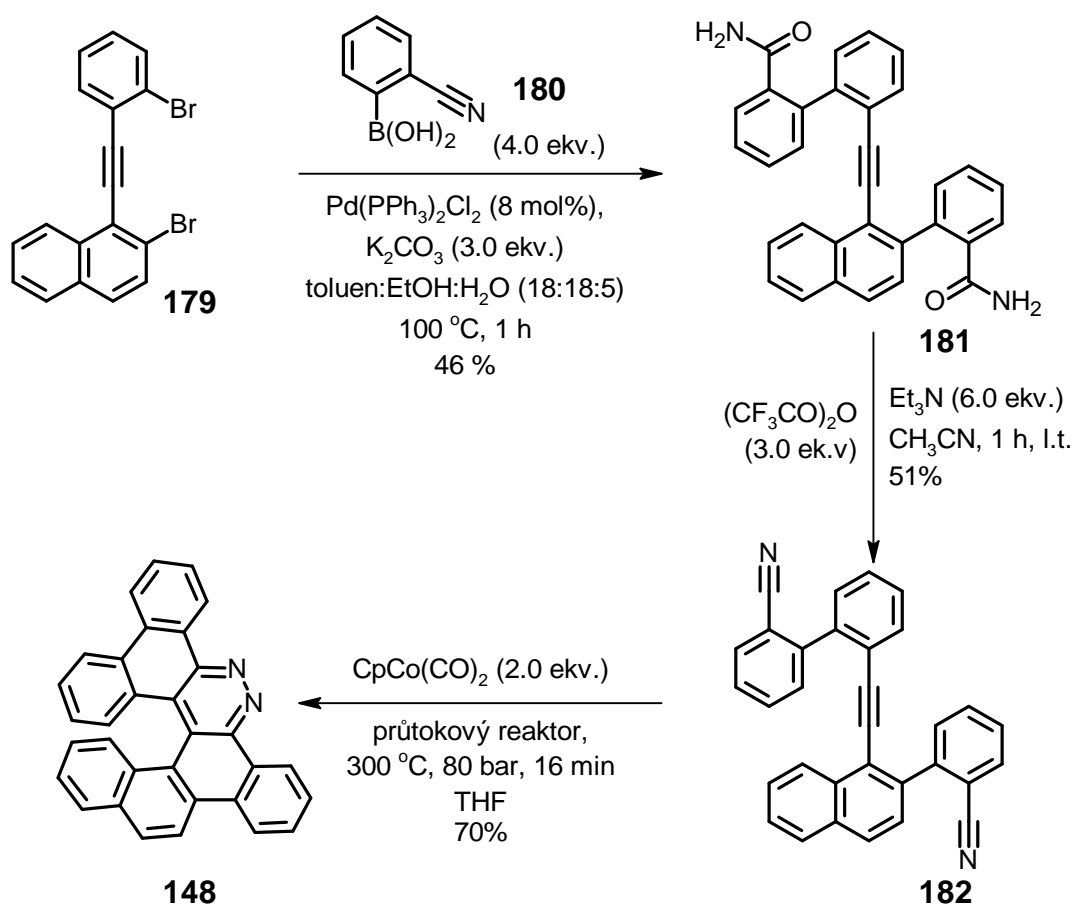
3.2 Syntéza diazahelicenu s pyridazinovým středním kruhem

V souvislosti s přípravou 7,8-diaza[5]helicenu **5** (kapitola 1.1.1) v rámci mé *Bakalářské práce*, bylo dalším úkolem mé diplomové práce blíže prostudovat v literatuře dosud nepopsanou kobaltem katalyzovanou intramolekulární kocykloizomerizaci alkyndinitřilů za vzniku pyridazinového kruhu a stanovit, jaké substráty zmíněné reakci podléhají. K tomu účelu byly připraveny alkyndinitřily **182**, **187**, **192** a **195** a převedeny na látky s helikálním skeletem: 9,10-diazadibenzo[6]helicen **148**, 11,12-diazadibenzo[7]helicen **149**, 7,8-diaza-5,10-dioxa[5]helicen **150** a 7,8-diaza-5,10-dioxa-6,9-dimethyl[5]helicen **151**.

3.2.1 Syntéza 9,10-diazadibenzo[6]helicenu

V nedávné době byl v naší skupině Mgr. Andrejem Jančaříkem vypracován efektivní přístup k dibenzohelicenům,⁶⁴ který vychází z aromatických jodbromidů a ve čtyřech až pěti syntetických krocích poskytuje přímo plně aromatické helicity bez nutnosti aromatizace finální eliminací methoxymethylových skupin (srov. s konceptem popsaném v předcházejících kapitolách). Podobný postup byl zvolen pro přípravu 9,10-diazadibenzo[6]helicenu **148** (Schéma 59). Dibromid **179** (připravený v naší skupině Ing. Michalem Šámalem) reagoval za optimalizovaných podmínek Suzukiho couplingu s komerčně dostupnou boronovou kyselinou **180** za katalýzy $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ v přítomnosti báze uhličitanu draselného ve směsi rozpouštědel toluen-ethanol-voda. Poněkud nečekaně byl izolován produkt hydrolyzy alkyndiamid **181**. Vzhledem k tomu, že kromě alkyndiamidu **181** byly detekovány také produkty parciální přeměny bromamidy **183a** a **183b** (dohromady ca 25%, dle IČ spektra přítomny pásy Br-Ph i Br-Nf) a příslušné nitrilamidy

Schéma 59



184a a **184b** (dohromady ca 39%) (obr. 10) lze usuzovat, že dochází k hydrolyze již výchozí (2-kyanofenyl)boronové kyseliny⁶⁵ či se hydrolyzuje primárně vzniklý alkyndinitril **182**.⁶⁶ Vzniklý diamid **181** dehydratací anhydridem trifluoroctové kyseliny poskytl klíčový meziprodukt syntézy, alkyndinitril **182** (schéma 59). Stejně tak lze převést směs nitrilamidů **184a** a **184b** na žádaný alkyndinitril **182** (schéma 60).

Obrázek 11

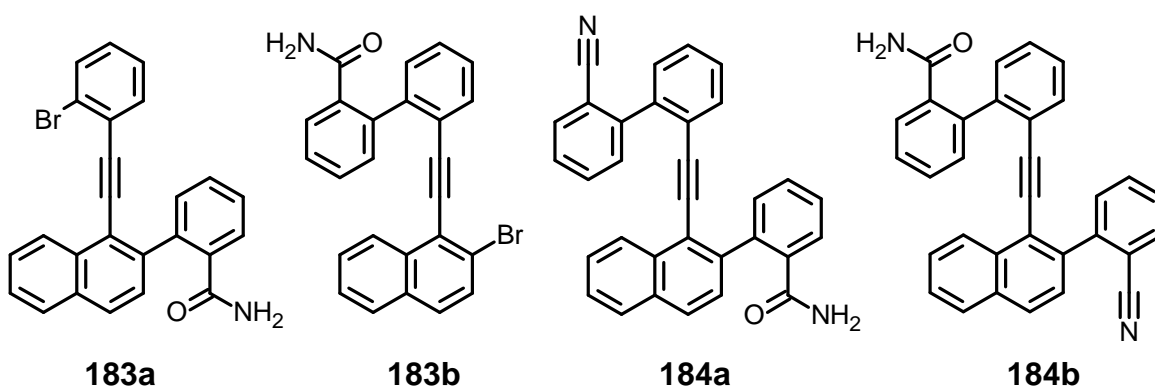
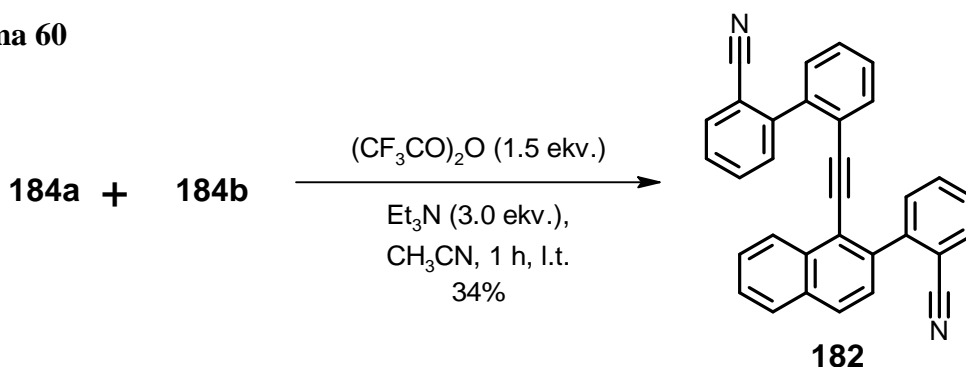


Schéma 60

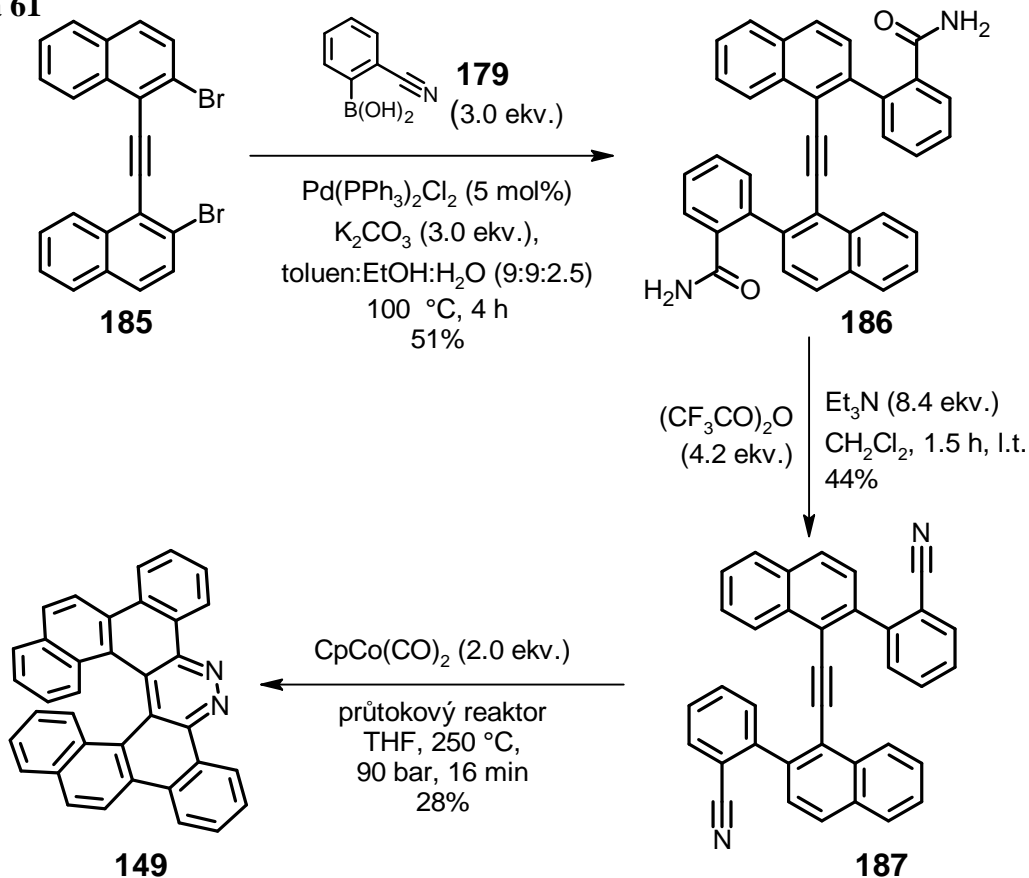


Alkyndinitril **182** byl ve vysokém výtěžku 70% kocyklotrimerizován na konečný 9,10-diazadibenzo[6]helicenu **148** v průtokovém reaktoru v přítomnosti komplexu kobaltu při teplotě 300 °C a tlaku 80 barů (schéma 59).

3.2.2 Syntéza 11,12-diazadibenzo[7]helicenu

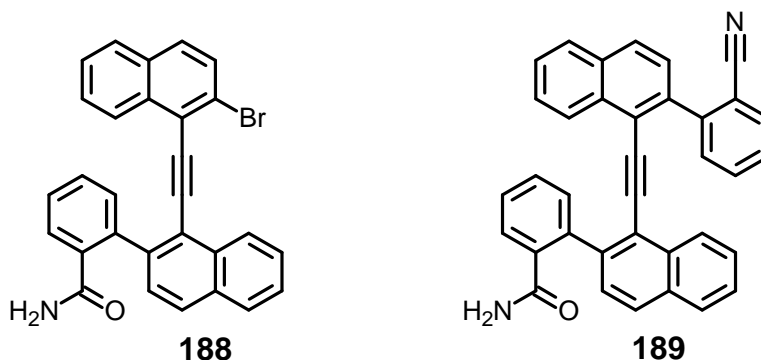
Při syntéze 11,12-diazadibenzo[7]helicenu **149** bylo postupováno obdobně jako u 9,10-diazadibenzo[6]helicenu **148** (Kapitola 3.2.1). Suzukiho coupling dibromidu **185** s komerční (2-kyanofenyl)boronovou kyselinou **180** poskytl majoritně diamid **186** (schéma 61).

Schéma 61



Kromě toho vznikly i bromamid **188** (15%) a nitrilamid **189** (9%) (obr. 12). Konverze diamidu **186** na alkyndinitril **187** byla provedena dehydratací pomocí anhydridu trifluoroctové kyseliny (schéma 61). Kocyklotrimerizační reakce alkyndinitrilu **187** vedoucí k 11,12-diazadibenzo[7]helicenu **149** ve 28% výtěžku byla provedena v průtokovém reaktoru v THF při teplotě 250 °C a tlaku 90 barů v přítomnosti komplexu $\text{CpCo}(\text{CO})_2$. Nestabilita výchozího alkyndiynu je zřejmě příčinou nižšího výtěžku ve srovnání s 9,10-diazadibenzo[6]helicen **148** (Kapitola 3.2.1).

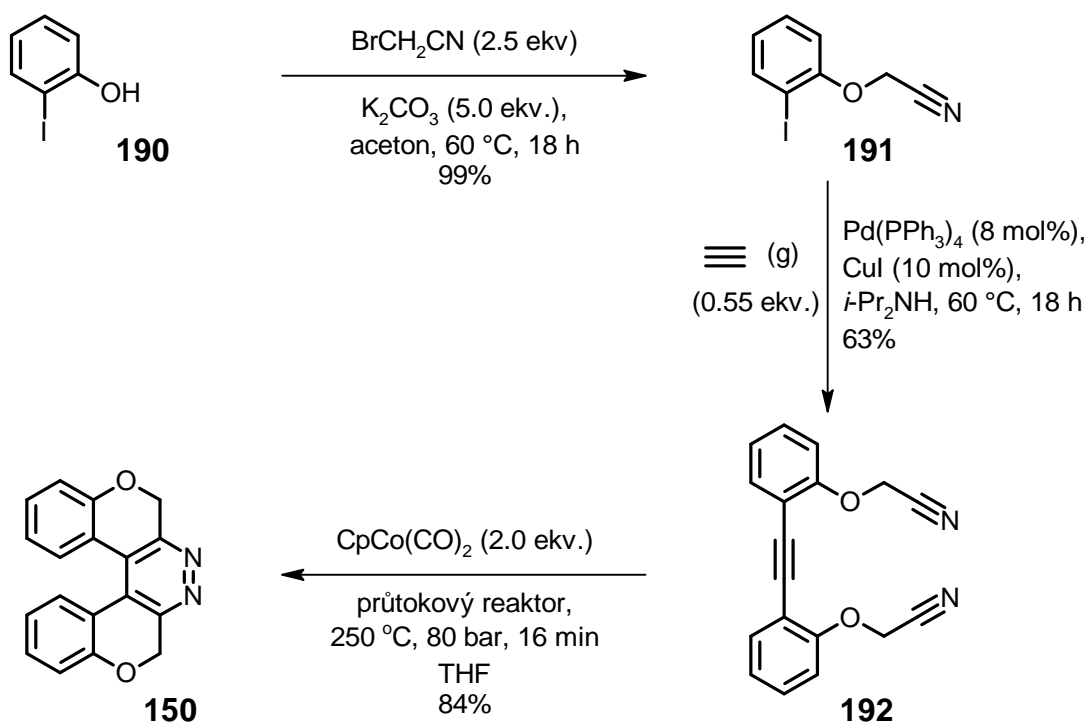
Obrázek 12



3.2.3 Syntéza 7,8-diaza-5,10-dioxa[5]helicenu

Dalším úkolem bylo ověřit, zda alkyndinitril odvozený od alkyndifenolu bude podléhat námi pozorované kocykloizomerizační reakci. K tomu účelu bylo nutné syntetizovat klíčový alkyndinitril **192**. Stavební blok ether **191** byl v kvantitativním výtěžku připraven dle literatury⁶⁷ z výchozího 2-jodfenolu **190** (schéma 62). Sonogashirovou reakcí s odměřeným množstvím plynného acetyleny (metodika vypracovaná v našem týmu zpravidla poskytující čistší reakční směsi ve srovnání s reakcemi prováděnými pod balonkem)⁶⁴ byl připraven alkyndinitril **192** za katalýzy komplexem $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ a kokatalýzy CuI v diisopropylaminu při zahřívání na 60 °C. Kocyklotrimerizační reakcí v průtokovém reaktoru v přítomnosti komplexu $\text{CpCo}(\text{CO})_2$ při 250 °C a tlaku 80 barů byl připraven v výtěžku 84% 7,8-diaza-5,10-dioxa[5]helicen **150**.

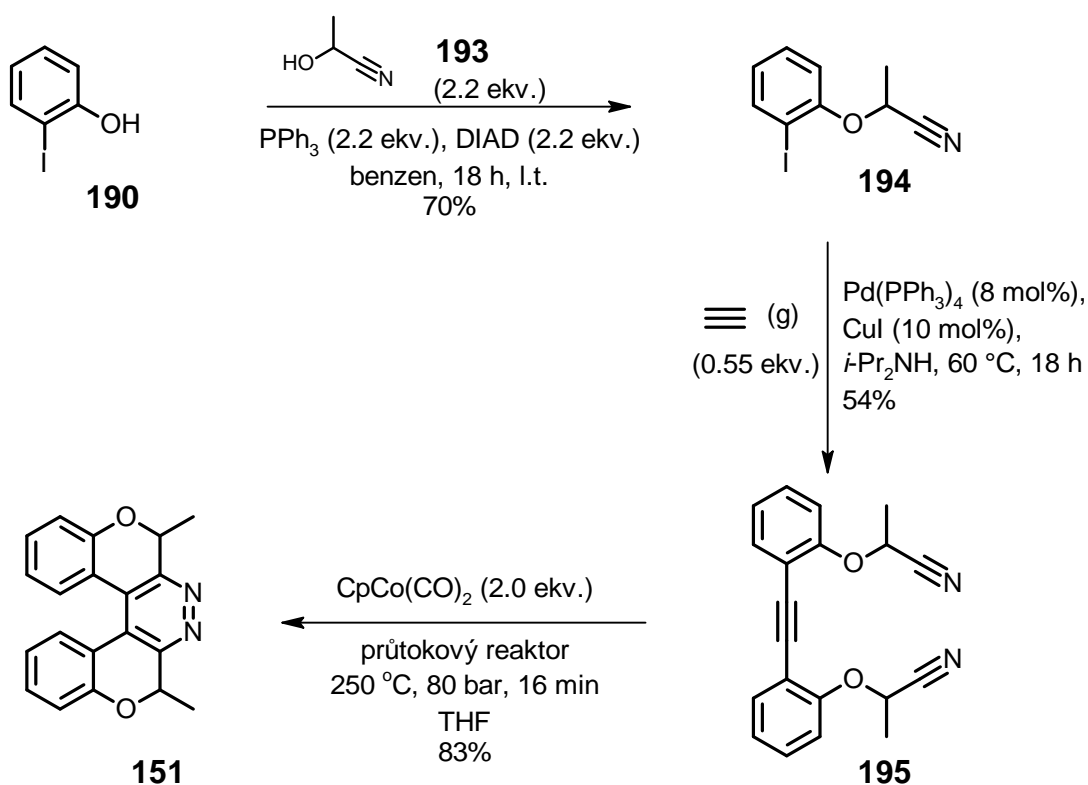
Schéma 62



3.2.4 Syntéza 7,8-diaza-5,10-dioxa-6,9-dimethyl[5]helicenu

Otázkou bylo, zda bude kocykloizomerační reakce probíhat u stericky bráněného substrátu majícího v α -poloze k nitrilové skupině substituent. Proto byla další pozornost zaměřena na přípravu alkyndinitrilu **195** (schéma 63). Mitsunobuovou reakcí 2-jodfenolu **190** a DL-laktonitrilu **193** byl připraven ether **194**. Obdobně jako alkyndinitril **192** byl připraven i alkyndinitril **195** v přítomnosti odměřeného množství plynného acetylénu. Přeměna alkyndinitrilu **195** na 7,8-diaza-5,10-dioxa-6,9-dimethyl[5]helicen **151** byla opět provedena v průtokovém reaktoru za použití komplexu kobaltu. Reakce poskytuje srovnatelný výtěžek jako v předchozí reakci na 7,8-diaza-5,10-dioxa[5]helicen **150**, který α -substituent nemá (*Kapitola 3.2.3*).

Schéma 63



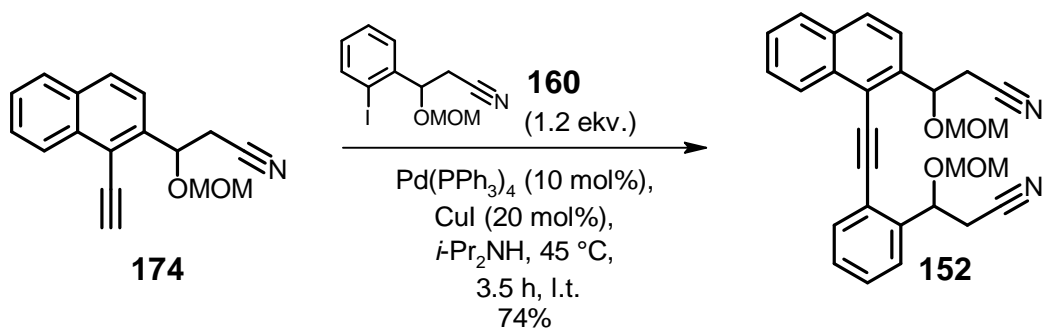
3.3 Syntéza alkyndinitrilů a pokusy o jejich kocykloizomerizaci

V poslední části diplomové práce byla pozornost věnována syntéze dalších možných prekurzorů pro kocykloizomerizaci alkyndinitrilů. Proto byly připraveny modelové alkyndinitrily: aromatický alkyndinitril **152** a **153** a alifatické alkyndinitrily **154** a **155**, na kterých byla ve spolupráci s dr. Sergejem Cherchejou studována kocykloisomerizace (obr. 10). Žádný z nich však neposkytl příslušný pyridazinový derivát.

3.3.1 Syntéza 7-[2-(2-kyanoethyl)fenyl]hept-6-ynnitřilu

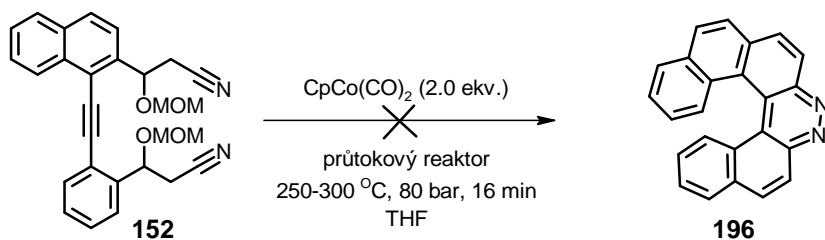
Sonogashirovou reakcí katalyzovanou $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ a CuI v diisopropylaminu vznikl z již dříve připravených stavebních bloků jodnitřilu **160** (Kapitola 3.1.1) a alkynnitřilu **174** (Kapitola 3.1.2) ve vysokém výtěžku alkyndinitřil **152** (schéma 64).

Schéma 64



Pokusy o kocyklotrimerizační reakci alkyndinitrilu **152** byly prováděny v průtokovém reaktoru v přítomnosti komplexu Co^I při teplotě 250-300 °C (schéma 65). Ani v jednom případě však nebyly úspěšné a 7,8-diaza[6]helicen **196** nevzniká.

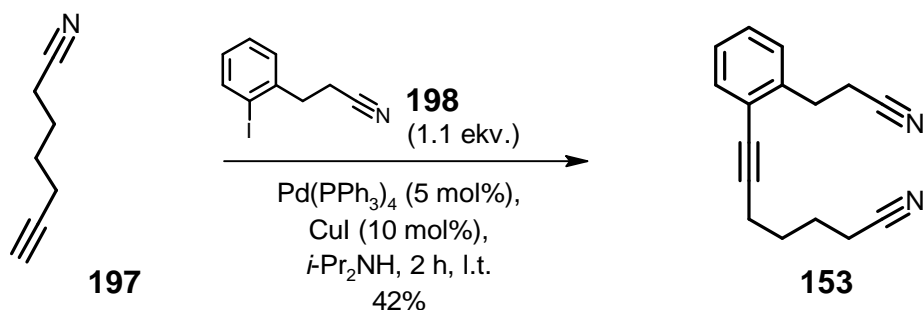
Schéma 65



3.3.2 Syntéza 7-[2-(2-kyanoethyl)fenyl]hept-6-ynnitřilu

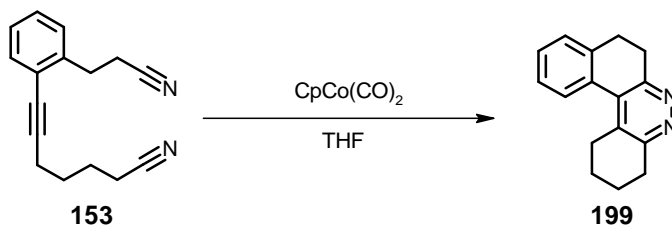
Sonogashirovou reakcí mezi komerčním alkyndinitřilem **197** a jodidem **198**, který byl připraven podle literatury,¹⁵ byl připraven alkyndinitřil **153** (Schéma 66).

Schéma 66



Kocyklotrimerizační reakce alkydinitrilu **153** at' už v průtokovém reaktoru nebo v uzavřené zkumavce (provedená dr. S Cherchejou) nevedla k žádanému produktu **199** (tab. 6).

Tabulka 6



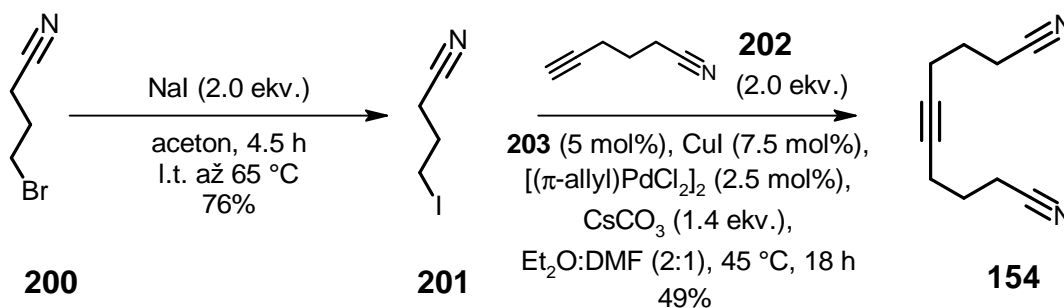
	Způsob provedení	Teplota (°C)	Čas (h)	199
1	Průtokový reaktor ^a	250	0.25	ne
2	Průtokový reaktor ^a	300	0.25	ne
3	Vyhřívaná zkumavka	110	20	ne

^aPři tlaku 80 bar.

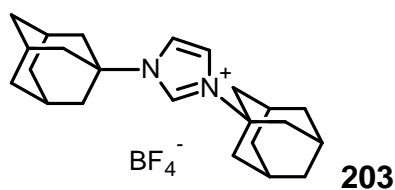
3.3.3 Syntéza dec-5-yndinitrilu

Dec-5-yndinitril **154** byl připraven z komerčně dostupného bromnitrilu **200**, který byl převeden na jodderivát **201** Finkelsteinovou reakcí s jodidem sodným v acetonu (schéma 67). Sonogashirovou reakcí jodidu **201** s komerčním alkynitrilem **202** katalyzovanou komplexem Pd^{II} v přítomnosti CuI, uhličitanu cesného a imidazoliové soli **203** (obr. 13) ve směsi rozpouštědel diethylether-dimethylformamid byl dle literatury připraven alkydinitril **154**.⁶⁸

Schéma 67

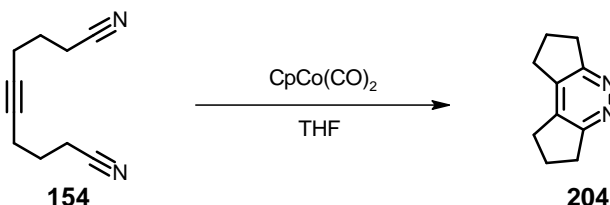


Obrázek 13



Byly provedeny neúspěšné pokusy o kocyklotrimerizační reakci látky **154** na pyridazin **204** v průtokovém reaktoru a v uzavřené zkumavce (provedl dr. S Chercheja), jejich podmínky jsou shrnuty v tabulce 7.

Tabulka 7



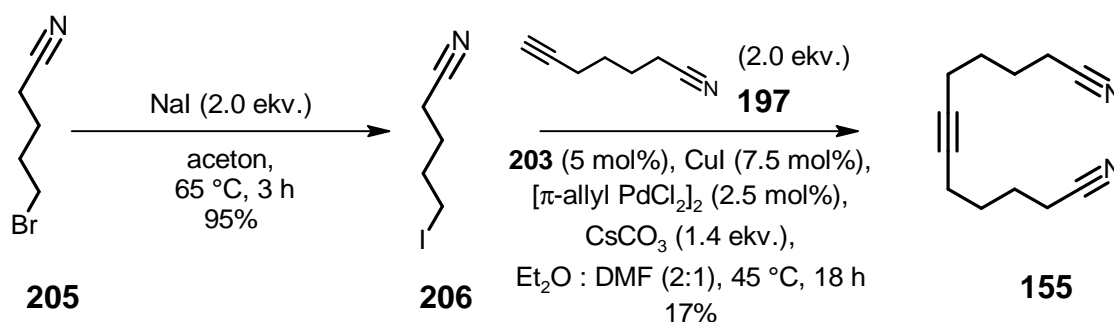
	Způsob provedení	Teplota [°C]	Čas [h]	204
1	Průtokový reaktor ^a	250	0.15	ne
2	Vyhřívaná zkumavka	110	20	ne

^aPři tlaku 80 bar.

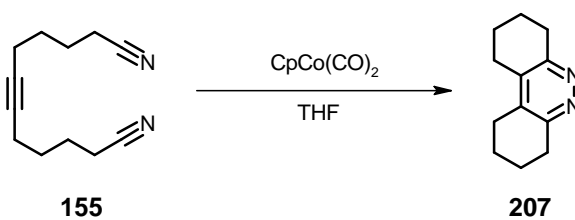
3.3.4 Syntéza dodec-6-yndinitrilu

Podobným způsobem jako **154** byl připraven i dodec-6-yndinitril **155** (schéma 68). Zatímco Finkelsteinova reakce u bromnitrilu **205** probíhá v téměř kvantitativním výtěžku, následný coupling s komerčním alkyndinitrilem **197** poskytl velmi nízký výtěžek produktu **155**, který byl ovlivněn problémy při jeho separaci z reakční směsi.

Schéma 68



I v tomto případě byly učiněny pokusy o kocyklotrimerizaci alkyndinitrilu **155**, které jsou shrnuty v tabulce 8 (reakci v uzavřené zkumavce provedl dr. S Chercheja). Ani v jednom případě požadovaný pyridazinový derivát **207** nevzniká.

Tabulka 8

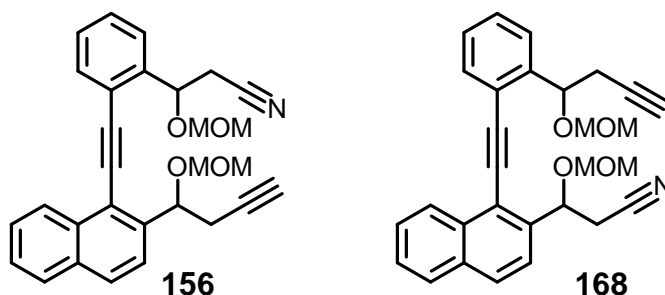
	Způsob provedení	Teplota [°C]	Čas [h]	207
1	Průtokový reaktor ^a	250	0.15	ne
2	Vyhřívaná zkumavka	110	20	ne

^aPři tlaku 80 bar.

4. Závěr

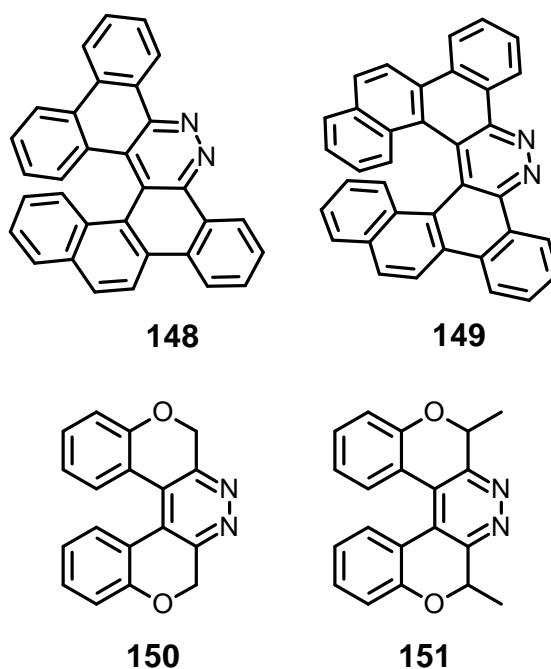
Podářilo se připravit a spektrálně charakterizovat dialkynnitřily **156** a **168** (obr. 14) a byly provedeny předběžné kocyklotřimerizace vedoucí k příslušným monoaza[6]helicenům **146** a **147**.

Obrázek 14



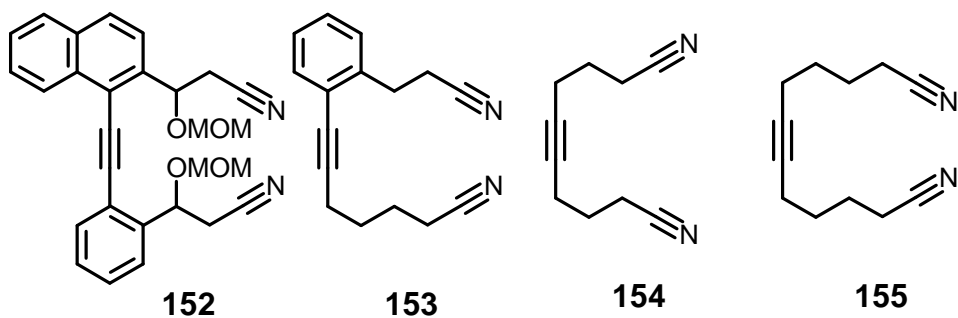
Bylo ověřeno, že je možné použít intramolekulární kocykloizomerační reakci alkyndinitřilů pro přípravu pyridazinových dibenzodiazahelicenů a dioxadiazahelicenů. K tomu účelu byly připraveny a spektrálně charakterizovány alkyndinitřily **182**, **187**, **192**, **195** a dibenzodiazaheliceny **148** a **149** a dioxadiaza[5]heliceny **150** a **151** (obr. 15),

Obrázek 15



Byly připraveny alkyndinitřily **152**, **153**, **154** a **155** (obr. 16), které se však ukázaly být nevhodnými substráty pro intramolekulární kocyklotřimerizační reakci.

Obrázek 16



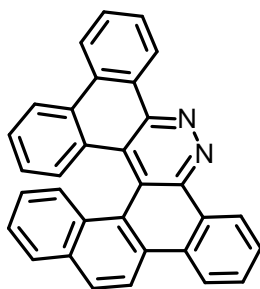
Závěrem je možné shrnout, že námi pozorovaná v literatuře dosud nepopsaná kocykloizomerizace alkyndinitrilů probíhá dobře, je-li výchozí látkou bisaromatický alkyndinitril a reakcí vzniká helicenový skelet, ať už pentacyklický¹⁵ nebo dibenzohelicenový, a to jak hexa- tak heptacyklický. Látky, u kterých je přítomno pouze jedno aromatické jádro a nemohou tudíž efektivně stabilizovat reaktivní intermediát, reakci nepodléhají. Proč však nereaguje bisaromatický alkyndinitril **152**, když byla pozorována reakce analogického diacetátu¹⁵ (kapitola 1.1.1, schéma 12) (a která inspirovala další studium této reakce), zatím není jasné. Stejně tak zůstává zatím nejistý mechanismus reakce. Podle předběžných indicií pravděpodobně zahrnuje kobalt v oxidačním stupni +2 a probíhá zřejmě radikálovým mechanismem.

5. Experimentální část

^1H NMR spektra byla měřena při 400.13 MHz, 499.88 MHz a 600.13 MHz, ^{13}C NMR spektra byla měřena při 100.61 MHz, 125.71 MHz a 150.90 MHz v CDCl_3 , CD_2Cl_2 nebo DMSO-d_6 za použití tetramethylsilanu jako vnitřního standardu. Případně byl jako vnitřní standard použit signál nedeuterovaných rozpouštědel (pro CDCl_3 7.26 ppm, CD_2Cl_2 5.32 ppm a DMSO-d_6 2.50 ppm). Chemický posun je zapsán v δ -měřítku a interakční konstanta J je udávána v Hz. Pro HMBC měření bylo nastaveno $J_{\text{C-H}} = 5$ Hz. Pro detailní přiřazení ^1H a ^{13}C NMR spekter klíčových sloučenin byla použita měření COSY, HMQC a HMBC. IČ spektra byla měřena v CHCl_3 . Hmotnostní spektra EI byla měřena při ionizačním napětí 70 eV, hodnoty m/z jsou udávány včetně jejich relativních intenzit (%). Standardní EI a CI spektra byla zaznamenána v režimu pozitivních iontů. TOF EI a TOF CI spektra byla měřena na ortogonálně urychlovaném TOF hmotnostním spektrometru GCT Premier (Waters). Vzorky byly rozpuštěny v dichlormethanu, převedeny do křemenného kelímku, který byl vložen do iontového zdroje. Teplota zdroje byla 200 °C pro EI a 150 °C pro CI. ESI spektra byla pořízena pomocí ZQ micromass hmotnostního spektrometru (Waters) vybaveného ESCI multi-módem iontového zdroje a řízeného softwarem MassLynx. Jako rozpouštědlo byl použit methanol. Měření přesných hmotností byla prováděna metodou ESI, TOF EI nebo TOF CI. Komerčně dostupné katalyzátory a reakční činidla (např. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, CuI , $\text{CpCo}(\text{CO})_2$) byly použity bez další úpravy. Diisopropylamin byl destilován z CaH_2 pod argonem a odplyněn pomocí tří cyklů zmražení-evakuování-rozmražení-inertní atmosféra. THF byl před každým použitím čerstvě destilován z sodíku/benzofenonu pod dusíkem. Ostatní rozpouštědla byla použita tak, jak byla získána. TLC byla prováděna na silikagelu 60 F254 na hliníkové folii (Merck), k detekci byl použit roztok $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (1%) a $\text{H}_3\text{P}(\text{Mo}_3\text{O}_{10})_4$ (2%) v 10% kyselině sírové. Flash chromatografie byla prováděna na Silikagelu 60 (0.040 – 0.063 mm, Fluka) s využitím systému Isolera One HPFC (Biotage, Inc.). Pro chromatografie na revezní fázi byl použita kolona C18HS Biotage. Pro reakce s mikrovlnným zářením byl použit Biotage Initiator EXP EU (300 W). GC-MS analýza byla prováděna na stroji Agilent 5976C s DB-5MS (JW & Scientific) kolonou při teplotním gradientu 60 °C až 320 °C. Teplota nástřiku byla 320 °C a dělení nástřiku bylo 10:1. Délka kolony byla 30 m s vnitřním průměrem 0.25 mm a tloušťkou filmu 0.25 μm . Jako nosný plyn bylo použito helium s průtokem 1 ml/min. K detekci byl použit kvadrupólový analyzátor o teplotě 150 °C. Jako průtokový reaktor byl použit systém X-CubeTM (Thalesnano) vybavený

přídavnou vyhřívanou nerezovou kapilárou (vývojové dílny UOCHB AV ČR). Komerčně dostupné látky 2-kyanofenylboronová kyselina **180**, 2-jodfenol **190**, DL-laktonitril **193**, 4-brombutyronitril **200**, 5-hexynitril **202** a 1,3-bi(adamantyl)imidazoliumtetrafluorborát **203** byly od společnosti Sigma-Aldrich, 6-heptynnitril **197** a 5-bromvaleronitril **205** od společnosti TCI. Dle literatury byl připraven 2-jodbenzaldehyd **159**,¹⁵ 1-jodnaftalen-2-karbaldehyd **163**⁶⁹ a dibromidy **179** a **185**.⁶⁴

Benzo[h]nafto[1,2-f]fenanthro[9,10-c]cinnolin **148**



Roztok alkydinitrilu **182** (13.5 mg, 0.031 mmol) a $\text{CpCo}(\text{CO})_2$ (8.5 μl , 0.063 mmol, 2.0 ekv.) v THF (3 ml) byl v průtokovém reaktoru zahříván 16 min na 300 °C. Rozpouštědlo bylo odpařeno. Flash chromatografií na silikagelu (hexan – EtOAc 100 : 0 až 60 : 40) byl získán diazadioxa[5]helicen **148** (9.4 mg, 70 %) jako žlutý prášek.

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): 6.69 (1 H, ddd, $J = 8.2, 7.0, 1.1$), 6.83 (1 H, ddd, $J = 8.3, 7.0, 1.3$), 7.28 (1 H, ddd, $J = 8.0, 7.0, 1.0$), 7.39 (1 H, ddd, $J = 8.2, 7.0, 1.2$), 7.41 (1 H, d, $J = 8.2$), 7.44 (1 H, dd, $J = 8.7, 1.1$), 7.85-7.93 (4 H, m), 8.17 (1 H, d, $J = 8.8$), 8.49 (1 H, d, $J = 8.1$), 8.63-8.66 (1 H, m), 8.72 (1 H, d, $J = 9.0$), 8.74 (1 H, dd, $J = 6.2, 3.3$), 9.77-9.82 (2 H, m),

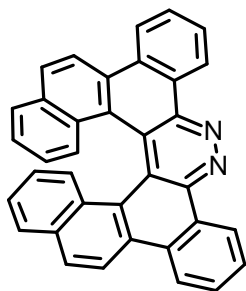
¹³C NMR (101 MHz, CDCl_3): 117.32 (s), 120.64 (d), 122.00 (s), 122.79 (d), 123.00 (d), 123.22 (d), 123.87 (s), 124.97 (d), 125.37 (d), 125.62 (d), 126.12 (d), 126.16 (d), 127.14 (s), 127.66 (d), 127.93 (d), 128.47 (d), 128.70 (d), 128.79 (s), 129.15 (d), 129.32 (s), 129.49 (d), 129.58 (d), 129.71 (d), 129.79 (s), 131.09 (s), 131.22 (s), 131.27 (d), 131.34 (s), 131.46 (s), 132.05 (s), 144.64 (s), 145.90 (s).

IČ (CHCl_3): 1607 m, 1598 w, 1588 m, 1552 w, 1518 m, 1451 s, 1446 m, 1438 m, 1428 m, 1373 m, 1338 w, 1295 m, 1265 m, 1250 m, 1235 m, 1163 w, 1151 w, 1041 m, 1028 w, 999 w, 868 w, 679 m, 620 m, 615 w, 571 m, 537 w, 495 m, 433 w cm^{-1} .

ESI MS: 453 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 431 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

HR ESI MS: Pro $\text{C}_{32}\text{H}_{19}\text{N}_2$ bylo vypočteno 431.1543, nalezeno 431.1543.

Benzo[h]chryseno[6,5-c]nafto[1,2-f]cinnolin 149



Roztok alkydinitrilu **187** (13.0 mg, 0.027 mmol) a $\text{CpCo}(\text{CO})_2$ (7.2 μl , 0.054 mmol, 2.0 ekv.) v THF (2.5 ml) byl v průtokovém reaktoru zahříván 16 min na 250 °C. Rozpouštědlo bylo odpařeno. Flash chromatografií na silikagelu (hexan – EtOAc 100 : 0 až 60 : 40) byl získán diazadioxa[5]helicen **149** (3.6 mg, 28%) jako žlutý prášek.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 6.68 (1 H, ddd, $J = 8.3, 6.9, 1.2$), 7.07 (1 H, d, $J = 8.7$), 7.10 (1 H, ddd, $J = 8.0, 7.0, 0.9$), 7.51 (1 H, d, $J = 7.9$), 7.92 (1 H, d, $J = 8.8$), 8.07 (1 H, d, $J = 9.5$), 8.07 (1 H, ddd, $J = 9.9, 7.0, 0.9$), 8.72 (1 H, d, $J = 8.9$), 8.86-8.91 (1 H, m).

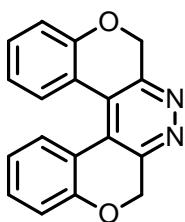
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_2Cl_2): 119.13 (s), 120.84 (d), 123.94 (d), 124.63 (d), 124.99 (s), 125.43 (d), 125.60 (d), 125.99 (d), 127.46 (d), 129.12 (d), 130.11 (s), 130.24 (s), 130.28 (d), 131.18 (d), 131.32 (s), 131.96 (s), 132.38 (s), 145.39 (s).

$\text{I}\check{\text{C}}$ (CHCl_3): 3085 w, 3054 m, 1505 m, 1497 m, 1444 w, 1392 m, 1370 m, 1126 vs, 1097 m, 1041 w, 1034 w, 821 vs, 718 m, 642 m cm^{-1} .

ESI MS : 503 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 481 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

HR ESI MS : Pro $\text{C}_{36}\text{H}_{21}\text{N}_2$ bylo vypočteno 481.1699, nalezeno 481.1699.

2,5-Dihydrodichromeno[3,4-c:4',3'-e]pyridazin 150



Roztok alkydinitrilu **192** (28.9 mg, 0.1 mmol) a $\text{CpCo}(\text{CO})_2$ (26 μl , 0.2 mmol, 2.0 ekv.) v THF (7 ml) byl v průtokovém reaktoru zahříván 16 min na 250 °C. Rozpouštědlo bylo odpařeno. Flash chromatografií na silikagelu (hexan – EtOAc 100 : 0 až 70 : 30) byl získán diazadioxa[5]helicen **150** (24.2 mg, 84%) jako žlutý prášek.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 5.28 (4 H, s), 6.93 (2 H, td, $J = 8.0, 1.1$), 7.16 (2 H, dd, $J = 8.2, 0.9$),

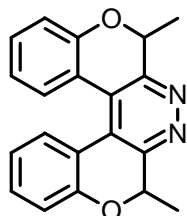
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_2Cl_2): 69.19 (t), 119.26 (d), 120.20 (s), 122.68 (d), 124.01 (s), 129.06 (d), 132.92 (d), 157.82 (s), 158.20 (s).

$\text{I}\check{\text{C}}$ (CHCl_3): 3007 m, 2997 m, 2857 w, 1605 m, 1582 w, 1486 m, 1477 m, 1460 vs, 1442 w, 1388 m, 1262 w, 1080 w, 1028 m, 950 w, 616 m, 533 w cm^{-1} .

ESI MS: 311 ($[M+Na]^+$), 289 ($[M+H]^+$).

HR ESI MS: Pro $C_{18}H_{13}O_2N_2$ bylo vypočteno 289.0972, nalezeno 289.0970.

2,5-Dimethyl-2,5-dihydrodichromeno[3,4-*c*:4',3'-*e*]pyridazin 151



Roztok alkydinitrilu **195** (29.3 mg, 0.093 mmol) a $CpCo(CO)_2$ (25 μ l, 0.183 mmol, 2.0 ekv.) v THF (7 ml) byl v průtokovém reaktoru zahříván 16 min na 250 °C. Rozpouštědlo bylo odpařeno. Flash chromatografií na silikagelu (hexan – EtOAc 100 : 0 až 70 : 30) byl získán dimethyldiazadioxa[5]helicen **151** (24.2 mg, 83 %) jako žlutý prášek.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1.75 (3 H, d, $J = 6.6$), 1.84 (3 H, d, $J = 6.4$), 5.31 (1 H, q, $J = 6.4$), 5.40 (1 H, q, $J = 6.6$), 6.87-6.93 (2 H, m), 7.14 (2 H, ddd, $J = 8.2, 2.2, 1.1$), 7.34 (2 H, ddd, $J = 8.5, 7.0, 1.5$), 7.66 (2 H, ddd, $J = 7.9, 3.0, 1.5$).

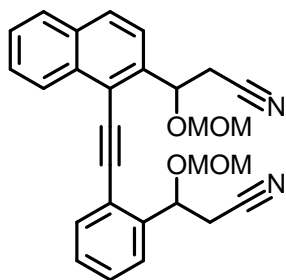
^{13}C NMR (101 MHz, CD_2Cl_2): 17.98 (q), 18.27 (q), 74.45 (d), 74.52 (d), 119.06 (d), 119.23 (d), 119.54 (s), 119.66 (s), 121.82 (d), 121.83 (d), 122.62 (s), 122.71 (s), 128.50 (d), 128.53 (d), 132.09 (d), 132.12 (d), 155.75 (s), 156.07 (s), 159.80 (s), 159.87 (s).

IČ ($CHCl_3$): 3009 m, 2989 m, 2941 w, 1605 m, 1581 w, 1535 w, 1484 m, 1456 vs, 1440 m, 1384 m, 1367 m, 1270 m, 1155 m, 1128 w, 1080 w, 1059 s, 950 w, 693 w, 627 w, 530 w cm^{-1} .

ESI MS: 339 ($[M+Na]^+$), 317 ($[M+H]^+$).

HR ESI MS: Pro $C_{20}H_{17}O_2N_2$ bylo vypočteno 317.1285, nalezeno 317.1285.

3-[2-({2-[2-Kyano-1-(methoxymethoxy)ethyl]naftalen-1-yl}ethynyl)fenyl]-3-(methoxymethoxy)propanitril 152



Roztok jodidu **160** (50.5 mg, 0.159 mmol, 1.2 ekv.) v *i*-Pr₂NH (2 ml) byl pod argonem přidán k $Pd(PPh_3)_4$ (15.3 mg, 0.013 mmol, 10 mol%) a CuI (5.1 mg, 0.026 mmol, 20 mol%) ve Schlenkově baňce. Za míchání byl přikapán roztok alkynu **174** (35.2 mg, 0.133 mmol) v *i*-Pr₂NH (2 ml) a reakční směs byla míchána 3.5 h při zahřívání na 45 °C. Poté byla přefiltrována přes fritu, promyta hexanem (10 ml) a rozpouštědla byla odpařena ve vakuu. Flash chromatografií na silikagelu (hexan – EtOAc 100 : 0 až 70 : 30) byl získán triyn **152** (44.8

mg, 74%) jako olej.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): 2.91 – 3.06 (8 H, m), 3.46 – 3.51 (12 H, m), 4.66 – 4.76 (8 H, m), 5.62 (1 H, dd, $J = 8.1, 4.8$), 5.64 (1 H, dd, $J = 7.7, 4.8$), 5.76 (1 H, dd, $J = 7.2, 5.1$), 5.77 (1 H, dd, $J = 7.3, 4.9$), 7.44 (2 H, td, $J = 7.5, 1.1$), 7.50 (2 H, td, $J = 7.6, 1.3$), 7.59 (2 H, ddd, $J = 8.0, 7.0, 1.1$), 7.62 – 7.74 (8 H, m), 7.90 (2 H, d, $J = 8.1$), 7.95 (2 H, d, $J = 8.6$), 8.43 (2 H, d, $J = 8.3$).

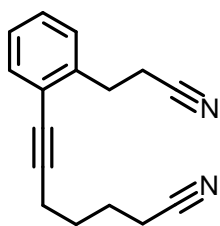
$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): 25.92 (t), 26.00 (t), 26.06 (t), 26.14 (t), 56.31 (q), 56.34 (q), 56.37 (q), 56.40 (q), 71.52 (d), 71.60 (d), 71.87 (d), 71.88 (d), 89.93 (s), 89.98 (s), 94.94 (t), 94.9 (t), 95.08 (t), 95.09 (t), 97.46 (s), 97.54 (s), 117.28 (s), 117.33 (s), 117.35 (s), 117.37 (s), 118.75 (s), 118.77 (s), 121.29 (s), 121.30 (s), 122.87 (d), 122.91 (d), 126.22 (d), 126.24 (d), 126.53 (d), 126.56 (d), 127.30 (d), 127.30 (d), 127.93 (d), 127.94 (d), 128.56 (d), 128.57 (d), 128.91 (d), 128.92 (d), 129.83 (d), 129.84 (d), 130.11 (d), 130.11 (d), 133.13 (s), 133.14 (s), 133.23 (d), 133.25 (d), 139.36 (s), 139.42 (s), 140.22 (s), 140.29 (s).

IČ (CHCl_3): 3062 w, 2955 s, 2933 s, 2848 w, 2828 m, 2254 w, 2200 vw, 1617 vw, 1593 w, 1571 w, 1508 w, 1484 m, 1474 w, 1464 m, 1449 m, 1443 m, 1413 m, 1403 vw (sh), 1305 vw, 1261 w, 1187 w, 1152 vs, 1106 s, 1048 vs, 1027 vs, 1018 vs, 954 vw, 919 m, 868 w, 823 s, 542 w, 510 vw cm^{-1} .

ESI MS: 493 ($[\text{M}+\text{K}]^+$), 477 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

HR ESI MS: Pro $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{N}_2\text{Na}$ bylo vypočteno 477.1785, nalezeno 477.1782.

7-[2-(2-Kyanoethyl)fenyl]hept-6-ynnitřil **153**



Roztok jodidu **198** v $i\text{-Pr}_2\text{NH}$ (5 ml) byl pod argonem přidán k $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (37.7 mg, 0.054 mmol, 5 mol%) a CuI (20.4 mg, 0.107 mmol, 10 mol%) ve Schlenkově baňce. Směs byla míchána 30 min při laboratorní teplotě a pak byl přidán roztok alkyneu **197** (130 μl , 1.074 mmol, 1.3 ekv.) v $i\text{-Pr}_2\text{NH}$ (5 ml). Reakční směs byla míchána 2 h při laboratorní teplotě, poté byla přefiltrována přes fritu a promyta hexanem (20 ml). Rozpouštědla byla odpařena ve vakuu. Flash chromatografií na silikagelu (hexan – EtOAc 100 : 0 až 80 : 20) byl získán alkyndinitřil **152** (105.3 mg, 53%) jako olej.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1.75 – 1.90 (4 H, m), 2.44 (2 H, t, $J = 6.8$), 2.55 (2 H, t, $J = 6.6$), 2.68 (2 H, t, $J = 7.6$), 3.10 (2 H, t, $J = 7.6$), 7.19 – 7.30 (3 H, m), 7.41 (1 H, d, $J =$

7.7).

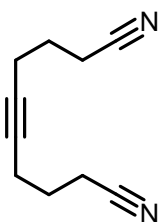
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): 16.89 (t), 18.09 (t), 18.88 (t), 24.64 (t), 27.57 (t), 30.64 (t), 79.23 (s), 93.44 (s), 109.99 (s), 119.18 (s), 119.36 (s), 122.95 (s), 127.26 (d), 128.39 (d), 128.83 (d), 132.70 (d), 139.56 (s).

$\text{I}\check{\text{C}}$ (CHCl_3): 3098 w, 3071 w, 2953 s, 2935 vs, 2250 s, 2226 w (sh), 2869 m, 2841 w, 1600 vw, 1572 vw, 1487 vs, 1459 s, 1451 s, 1425 s, 1373 w, 1365 vw, 1352 vw, 1334 m, 1295 vw, 1277 vw, 1261 w, 1161 w, 1120 w, 1106 m, 1020 vw, 950 w, 862 w, 696 vw, 542 w, 503 w cm^{-1} .

TOF CI MS: 237 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

TOF HR CI MS: Pro $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_2$ bylo vypočteno 237.1392, nalezeno 237.1388.

Dec-5-yndinitril **154**



V gloveboxu byl do vialky pro mikrovlnný reaktor navážen 1,3-bis(adamantyl)imidazoliumtetrafluorborát **203** (27.2 mg, 0.064 mmol, 5 mol%), CuI (18.3 mg, 0.096 mmol, 7.5 mol%), $[(\pi\text{-allyl})\text{PdCl}_2]_2$ (11.7 mg, 0.032 mmol, 2.5 mol%) a Cs_2CO_3 (633 mg, 1.795 mmol, 1.4 ekv.). Po uzavření vialky víčkem a vyjmutí z gloveboxu byl přidán DMF (1 ml) a roztok jodidu **201** (250 mg, 1.282 mmol) a alkyne **202** (270 μl , 2.565 mmol, 2.0 ekv.) v etheru (2 ml), který byl odplyněn třemi cykly zmražení-vakuum-rozmražení. Reakční směs byla za míchání zahřívána na 45 °C přes noc. Poté byla reakční směs naředěna vodou (30 ml) a extrahována etherem (4×15 ml). Spojené organické fáze byly sušeny bezvodým MgSO_4 a rozpouštědlo bylo odpařeno ve vakuu. Flash chromatografií na silikagelu (hexan – EtOAc 100 : 0 až 70 : 30) byl získán alkyndinitril **154** (99.9 mg, 49%) jako olej.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 1.84 (2 H, p, $J = 7.0$), 2.32 – 2.36 (2 H, m), 2.47 (2 H, t, $J = 7.1$).

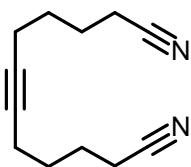
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): 16.31 (t), 17.98 (t), 24.78 (t), 79.50 (s), 119.25 (s).

$\text{I}\check{\text{C}}$ (CHCl_3): 2965 s, 2943 vs, 2912 s, 2890 w, 2873 m, 2846 m, 2249 s, 2195 vw, 1455 s, 1450 m, 1435 vs, 1427 vs, 1359 w, 1348 s, 1335 m, 1313 m, 1298 w, 1271 w cm^{-1} .

TOF CI MS: 161 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

TOF HR CI MS: Pro $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_2$ bylo vypočteno 161.1079, nalezeno 161.1076.

Dodec-6-yn-dinitril **155**



V gloveboxu byl do vialky pro mikrovlnný reaktor navážen 1,3-bis(adamantyl)imidazoliumtetrafluorborát **203** (13.6 mg, 0.032 mmol, 5 mol%), CuI (9.1 mg, 0.048 mmol, 7.5 mol%), $[(\pi\text{-allyl})\text{PdCl}_2]_2$ (5.9 mg, 0.016 mmol, 2.5 mol%) a Cs_2CO_3 (291.3 mg, 0.894 mmol, 1.4 ekv.). Po uzavření vialky víčkem a vyjmutí z gloveboxu byl přidán DMF (0.5 ml) a roztok jodidu **206** (133.5 mg, 0.639 mmol) a alkynu **197** (155 μl , 1.277 mmol, 2.0 ekv.) v etheru (1 ml), který byl odplyněn třemi cykly zmražení-vakuum-rozmražení. Reakční směs byla za míchání zahřívána na 45 °C přes noc. Poté byla reakční směs naředěna vodou (15 ml) a extrahována etherem (4×8 ml). Spojené organické fáze byly sušeny bezvodým MgSO_4 a rozpouštědlo bylo odpařeno ve vakuu. Flash chromatografií na silikagelu (hexan – EtOAc 100 : 0 až 70 : 30) byl získán alkyndinitril **155** (20 mg, 17%) jako olej.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1.58 – 1.68 (2 H, m), 1.72 – 1.82 (2 H, m), 2.21 (2 H, d, $J = 6.8$), 2.37 (2 H, t, $J = 7.0$).

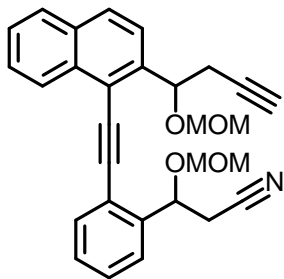
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): 16.90 (t), 18.09 (t), 24.57 (t), 27.79 (t), 79.85 (s), 119.61 (s).

IČ (CHCl_3): 2950 vs (sh), 2935 vs, 2869 s, 2845 m, 2249 m, 2196 vvw, 1459 s, 1447 m, 1432 m, 1427 s, 1371 w, 1364 w, 1351 w, 1335 m, 1327 m (sh), 1312 w, 1276 w cm^{-1} .

TOF CI MS: 189 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

TOF HR CI MS: Pro $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_2$ bylo vypočteno 189.1392, nalezeno 189.1387.

3-(Methoxymethoxy)-3-[2-({2-[1-(methoxymethoxy)but-3-yn-1-yl]naftalen-1-yl}ethynyl)fenyl]propannitril **156**



Roztok silylalkynu **164** (67.2 mg, 0.128 mmol) v THF (7 ml) byl pod argonem ochlazen na -20 °C. Následně byl přikapán roztok tetrabutylamoniumfluoridu v THF (1 M, 140 μl , 1.1 ekv.) a reakční směs byla míchána 30 min při -20 °C. Poté byl přidán methanol (20 ml) a rozpouštědla byla odpařena ve vakuu. Flash chromatografií na silikagelu (hexan – EtOAc 100 : 0 až 80 : 20) byl získán dialkyndinitril **156** (58 mg, 69%) jako olej.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): 2.04 (2 H, s), 2.80 – 2.92 (4 H, m), 2.96 (2 H, dd, $J = 16.8, 7.4$), 3.11 (2 H, dd, $J = 16.8, 4.4$), 3.44 (6 H, s), 3.49 (6 H, s), 4.64 (2 H, d, $J = 6.9$), 4.72 (2

H, d, $J = 6.9$), 4.73 (2 H, d, $J = 6.9$), 4.77 (2 H, d, $J = 6.9$), 5.61-5.66 (4 H, m), 7.42 (2 H, t, $J = 7.8$), 7.48 (2 H, t, $J = 7.5$), 7.56 (2 H, ddd, $J = 8.2, 7.1, 1.1$), 7.64 – 7.68 (4 H, m), 7.70 (2 H, d, $J = 8.6$), 7.75 (2 H, d, $J = 7.9$), 7.88 (2 H, d, $J = 8.6$), 7.91 (2 H, d, $J = 8.6$), 8.44 (2 H, d, $J = 8.4$).

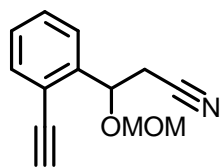
^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): 26.20 (t), 26.32 (t), 27.07 (t), 27.20 (t), 56.05 (q), 56.06 (q), 56.33 (q), 56.34 (q), 70.46 (d), 70.51 (d), 71.66 (d), 71.68 (d), 74.56 (d), 74.59 (d), 80.92 (s), 80.96 (s), 90.82 (s), 90.86 (s), 94.98 (t), 95.09 (t), 95.15 (t), 95.19 (t), 96.68 (s), 96.71 (s), 117.32 (s), 117.33 (s), 118.76 (s), 118.81 (s), 121.53 (s), 121.53 (s), 123.56 (d), 123.63 (d), 126.26 (d), 126.26 (d), 126.36 (d), 126.36 (d), 126.90 (d), 126.90 (d), 127.60 (d), 127.60 (d), 128.50 (d), 128.50 (d), 128.70 (d), 128.71 (d), 129.50 (d), 129.52 (d), 129.64 (d), 129.65 (d) 132.82 (s), 132.93 (s), 133.21 (s), 133.23 (s), 133.25 (d), 133.25 (d), 140.31 (s), 140.32 (s), 141.37 (s), 141.48 (s).

$\text{I}\check{\text{C}}$ (CHCl_3): 3308 m, 3062 w, 2953 m, 2894 m, 2827 w, 2254 w, 2201 vw, 2123 w, 1595 w, 1571 w, 1508 w, 1484 w, 1474 w, 1467 w, 1448 w, 1414 w, 1303 w, 1151 s, 1104 s, 1019 s, 918 m, 823 m, 646 m, 636 m, 555 w cm^{-1} .

ESI MS: 492 ($[\text{M}+\text{K}]^+$), 476 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

HR ESI MS: Pro $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{NNa}$ bylo vypočteno 476.1832, nalezeno 476.1833.

3-(2-Ethynylfenyl)-3-(methoxymethoxy)propanitril **157**



Roztok silylalkynu **161** (193.2 mg, 0.672 μmol) v MeOH (10 ml) byl přidán ke K_2CO_3 (371.3 mg, 2.39 mmol, 4.0 ekv.) a reakční směs byla míchána 15 min při laboratorní teplotě. Poté byla reakční směs naředěna vodným roztokem HCl (5%, 20 ml) a extrahována etherem (2×20 ml). Organické frakce byly spojeny a sušeny bezvodým MgSO_4 . Rozpouštědla byla odpařena ve vakuu. Flash chromatografií na silikagelu (hexan – EtOAc 100 : 0 až 75 : 25) byl získán alkyne **157** (137.9 mg, 95%) jako olej.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 2.77 (1 H, dd, $J = 16.7, 7.6$), 2.92 (1 H, dd, $J = 19.7, 4.0$), 3.40 (1 H, s), 3.47 (3 H, s), 4.62 (1 H, d, $J = 6.9$), 4.69 (1 H, d, $J = 6.9$), 5.41 (1 H, dd, $J = 7.6, 4.0$), 7.31 (1 H, td, $J = 7.6, 1.3$), 7.43 (1 H, td, $J = 7.7, 1.2$), 7.51 (1 H, dd, $J = 7.7, 1.0$), 7.57 (1 H, d, $J = 7.8$).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): 25.93 (t), 56.34 (q), 71.24 (d), 80.48 (s), 83.65 (d), 95.21

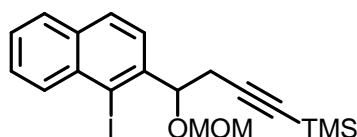
(t), 117.33 (s), 120.31 (s), 125.83 (d), 128.44 (d), 129.69 (d), 133.29 (d), 141.31 (s).

ĪČ (CHCl₃): 3303 s, 3097 vw, 3073 w, 2955 m, 2935 m, 2895 m, 2848 w, 2828 m, 2255 w, 2106 w, 1601 vw, 1572 w, 1479 m, 1466 w, 1448 m, 1443 m, 1413 m, 1402 w (sh), 1352 w, 1307 vw, 1263 m, 1179 m, 1152 vs, 1109 s, 1090 s, 1045 vs, 1018 vs, 957 vs, 918 m, 662 s, 624 m, 590 vw (sh), 533 w, 503 w cm⁻¹.

TOF CI MS: 216 ([M+H]⁺).

TOF HR CI MS: Pro C₁₃H₁₄NO₂ bylo vypočteno 216.1025, nalezeno 216.1026.

[4-(1-Jodnaftalen-2-yl)-4-(methoxymethoxy)but-1-yn-1-yl](trimethyl)silan **158**



Roztok 3-brom-1-(trimethylsilyl)-1-propynu (1.16 ml, 7.09 mmol, 2.0 ekv.) v THF (5 ml) byl přidán k práškovému zinku (579 mg, 8.863 mmol, 2.5 ekv.) pod argonem ve Schlenkově baňce. Reakční činidlo bylo generováno 1 h při laboratorní teplotě a poté byl přikapán roztok aldehydu **163** (1.00 g, 3.545 mmol) v THF (5 ml) a reakční směs byla míchána přes noc při laboratorní teplotě. Poté byla přidána voda (30 ml), byla provedena extrakce etherem (3×30 ml) a organické fáze byly sušeny bezvodým MgSO₄. Rozpouštědla byla odpařena ve vakuu. Odparek byl rozpuštěn v CH₂Cl₂ (5 ml) a k roztoku byl přidán *i*-Pr₂NEt (1.15 ml, 6.736 mmol, 1.9 ekv.), kat. množství DMAP a MOMCl (730 μl, 7.090 mmol, 2.0 ekv.). Reakční směs byla míchána přes noc při laboratorní teplotě, poté byla rozpouštědla odpařena ve vakuu. Flash chromatografií na silikagelu (hexan – EtOAc 100 : 0 až 90 : 10) byl získán jodid **158** (1.537 g, 97%) jako olej.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 0.12 (9 H, s), 2.72 (1 H, dd, *J* = 17.1, 7.4), 2.79 (1 H, dd, *J* = 17.1, 4.9), 3.45 (3 H, s), 4.56 (1 H, d, *J* = 6.8), 4.69 (1 H, d, *J* = 6.8), 5.47 (1 H, dd, *J* = 7.7, 4.9), 7.52 (1 H, ddd, *J* = 8.0, 6.9, 1.1), 7.56 – 7.62 (2 H, m), 7.77 (1 H, dd, *J* = 7.9, 1.1), 7.82 (1 H, d, *J* = 8.5), 8.27 (1 H, d, *J* = 8.5).

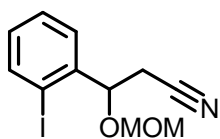
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 0.12 (q), 28.07 (t), 56.09 (q), 80.83 (d), 86.79 (s), 94.85 (t), 103.06 (s), 104.57 (s), 125.00 (d), 126.91 (d), 127.98 (d), 128.44 (d), 129.21 (d), 133.16 (d), 134.27 (s), 134.68 (s), 142.23 (s).

ĪČ (CHCl₃): 3059 w, 2959 m, 2897 m, 2827 m, 2177 m, 1619 w, 1595 w, 1500 m, 1442 w, 1472 w (sh), 1414 w, 1251 s, 1103 s, 954 m, 917 m, 845 s, 819 m, 699 m, 653 m cm⁻¹.

ESI MS: 461 ([M+Na]⁺).

HR ESI MS: Pro $C_{19}H_{23}O_2INaSi$ bylo vypočteno 461.0404, nalezeno 461.0404.

3-(2-Jodfenyl)-3-(methoxymethoxy)propannitril **160**



Roztok bromacetonitrilu (670 μ l, 9.6936 mmol, 1.75 ekv.) v THF (9 ml) byl pod argonem přidán k práškovému zinku (724.3 mg, 11.08 mmol, 2.0 ekv.) ve Schlenkově baňce. Vzniklá směs byla míchána 1.5 h při laboratorní teplotě, pak byl přidán roztok 2-jodbenzaldehydu **159** (1.285 g, 5.539 mmol) v THF (9 ml) a druhá porce bromacetonitrilu (95 μ l, 1.3848 mmol, 0.25 ekv.). Reakční směs byla míchána přes noc při laboratorní teplotě, následně byla zředěna vodou (100 ml) a extrahována CH_2Cl_2 (4 \times 30 ml). Spojené organické frakce byly sušeny bezvodým $MgSO_4$ a rozpouštědla byla odpařena ve vakuu. Odparek byl rozpuštěn v CH_2Cl_2 (5 ml), byl přidán *i*- Pr_2NEt (1.7 ml, 9.938 mmol, 1.8 ekv.) a směs byla míchána 30 min při 0°C. Poté byl přidán $MOMCl$ (1.1 ml, 10.74 mmol, 2.0 ekv.) a reakční směs byla míchána přes noc při laboratorní teplotě. Rozpouštědlo bylo odpařeno ve vakuu a flash chromatografií na silikagelu (hexan – EtOAc 100 : 0 až 85 : 15) byl získán nitril **159** (1,006 g, 57%) jako olej.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 2.70 (1 H, dd, $J = 16.7, 7.6$), 2.87 (1 H, dd, $J = 17.0, 3.9$), 3.47 (3 H, s), 4.58 (1 H, d, $J = 6.9$), 4.67 (1 H, d, $J = 6.9$), 5.14 (1 H, dd, $J = 7.5, 3.8$), 7.05 (1 H, td, $J = 7.7, 1.8$), 7.42 (1 H, td, $J = 7.6, 0.8$), 7.54 (1 H, dd, $J = 7.8, 1.6$), 7.83 (1 H, dd, $J = 7.9, 1.1$).

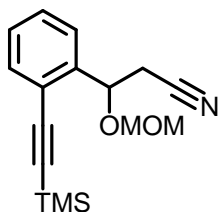
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): 25.63 (t), 56.41 (q), 76.57 (d), 95.00 (t), 97.65 (s), 116.92 (s), 127.67 (d), 129.06 (d), 130.55 (d), 139.85 (d), 140.90 (s).

IČ ($CHCl_3$): 3062 w, 2955 m, 2935 m, 2895 m, 2847 w, 2829 w, 2255 w, 1587 w, 1566 w, 1474 w (sh), 1464 s, 1438 m, 1412 m, 1402 w (sh), 1345 w, 1305 vw, 1271 w, 1117 s, 1152 vs, 1101 s, 1047 vs, 953 vw, 918 m, 647 w, 548 w, 440 w cm^{-1} .

TOF CI MS: 318 ($[M+H]^+$).

TOF HR CI MS: Pro $C_{11}H_{13}NO_2I$ bylo vypočteno 317.9991, nalezeno 317.9997.

3-(Methoxymethoxy)-3-[2-[(trimethylsilyl)ethynyl]fenyl]propannitril **161**



Roztok jodidu **160** (512.8 mg, 1.617 mmol) v *i*-Pr₂NH (5 ml) byl pod argonem přidán k Pd(PPh₃)₂Cl₂ (56.7 mg, 0.081 mmol, 5 mol%) a CuI (30.8 mg, 0.161 mmol, 10 mol%) ve Schlenkově baňce. Za míchání byl přikapán (trimethylsilyl)acetylen (250 μ l, 1.77 mmol, 1.09 ekv) a reakční směs byla míchána 2 h při laboratorní teplotě. Poté byla přefiltrována přes fritu, promyta hexanem (10 ml) a rozpouštědla byla odstraněna ve vakuu. Flash chromatografií na silikagelu (hexan – EtOAc 100 : 0 až 80 : 20) byl získán alkylnitril **161** (428.9 mg, 92%) jako nažloutlý olej.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 0.28 (9 H, s), 2.74 (1 H, dd, *J* = 15.7, 7.9), 2.93 (1 H, dd, *J* = 16.7, 3.7), 3.48 (3 H, s), 4.63 (1 H, d, *J* = 6.9), 4.69 (1 H, d, *J* = 6.9), 5.39 (1 H, dd, *J* = 7.9, 3.6), 7.28 (1 H, td, *J* = 7.6, 1.2), 7.39 (1 H, td, *J* = 7.5, 1.1), 7.46 (1 H, dd, *J* = 7.7, 1.0), 7.53 (1 H, d, *J* = 7.8).

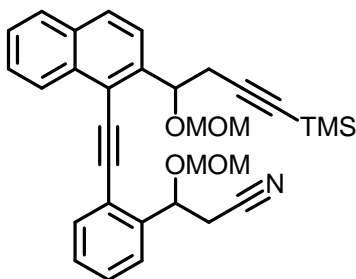
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 0.01 (q), 25.68 (t), 56.29 (q), 71.57 (d), 95.13 (t), 101.63 (s), 101.71 (s), 117.45 (s), 121.38 (s), 125.53 (d), 128.29 (d), 129.32 (d), 132.72 (d), 141.17 (s).

IČ (CHCl₃): 3094 vw, 3072 w, 2960 s, 2935 m, 2897 m, 2848 w, 2828 w, 2255 w, 2155 m, 1598 vw, 1570 w, 1478 m, 1467 w (sh), 1449 m, 1443 m, 1412 m, 1348 w, 1308 vw (sh), 1290 w, 1233 m, 1263 m, 1252 vs, 1183 w, 1152 s, 1110 s, 1092 s, 1045 s, 1018 vs, 957 vw, 918 m, 866 vs, 846 vs, 701 w, 647 m, 594 w, 531 w, 491 w cm⁻¹.

TOF CI MS: 272 ([M-CH₃]⁺).

TOF HR CI MS: Pro C₁₅H₁₈NO₂Si bylo vypočteno 272.1107, nalezeno 272.1102.

3-(Methoxymethoxy)-3-[2-({2-[1-(methoxymethoxy)-4-(trimethylsilyl)but-3-yn-1-yl]naftalen-1-yl}ethynyl)fenyl]propannitril **164**



Metoda A: Roztok jodidu **158** (208.2 mg, 0.475 mmol, 1.2 ekv.) v *i*-Pr₂NH (2 ml) byl pod argonem přidán k Pd(PPh₃)₄ (68.6 mg, 0.059 mmol, 15 mol%) a CuI (15.1 mg, 0.079 mmol, 20 mol%) ve Schlenkově baňce. Směs byla míchána 10 min při laboratorní teplotě a poté byl přikapán roztok alkyneu **157** (85.2 mg, 0.396 mmol) v *i*-Pr₂NH (5 ml).

Reakční směs byla míchána 2 h při laboratorní teplotě, poté byla přefiltrovaná přes fritu a promyta hexanem (15 ml). Rozpouštědla byla odpařena ve vakuu. Flash chromatografií na silikagelu (hexan – EtOAc 100 : 0 až 75 : 25) byl získán diynnitřil **164** (97.8 mg, 47%) jako olej a neznámá látka **167** (124.2 mg) jako olej.

Metoda B: Roztok jodidu **158** (121.6 mg, 0.277 mmol, 1.1 ekv.) v *i*-Pr₂NH (1 ml) byl pod argonem přidán k Pd(PPh₃)₂Cl₂ (17.7 mg, 0.025 mmol, 10 mol%) a CuI (9.6 mg, 0.05 mmol, 20 mol%) ve Schlenkově baňce. Poté byl přikapán roztok alkynu **157** (54.3 mg, 0.252 mmol) v *i*-Pr₂NH (4 ml). Reakční směs byla míchána 2.5 h při laboratorní teplotě, poté byla přefiltrovaná přes fritu a promyta hexanem (10 ml). Rozpouštědla byla odpařena ve vakuu. Flash chromatografií na silikagelu (hexan – EtOAc 100 : 0 až 75 : 25) byl získán diynnitřil **164** (17.2 mg, 13%) jako olej, produkt homocouplingu **166** (31.5 mg, 58%) a neznámá látka **167** (124.2 mg) jako

Látka **164**:

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): 0.08 (9 H, s), 0.10 (9 H, s), 2.83 (2 H, dd, *J* = 17.1, 5.3), 2.88 (2 H, dd, *J* = 17.1, 7.9), 2.97 (2 H, dd, *J* = 16.8, 7.2), 3.15 (2 H, dd, *J* = 16.8, 4.4), 3.46 (6 H, s), 3.49 (6 H, s), 4.64 (2 H, d, *J* = 6.9), 4.72 (2 H, d, *J* = 6.9), 4.73 (2 H, d, *J* = 6.9), 4.77 (2 H, d, *J* = 6.9), 5.62 (2 H, dd, *J* = 7.2, 4.4), 5.62 (2 H, dd, *J* = 7.9, 5.3), 7.41 (2 H, dt, *J* = 7.5, 1.4), 7.48 (2 H, dt, *J* = 7.8, 1.3), 7.56 (2 H, ddd, *J* = 8.1, 6.8, 1.1), 7.67 (2 H, ddd, *J* = 8.0, 1.4, 0.7), 7.67 (2 H, ddd, *J* = 8.3, 6.8, 1.2), 7.68 (2 H, d, *J* = 8.5), 7.75 (2 H, ddd, *J* = 7.6, 1.3, 0.7), 7.88 (2 H, ddd, *J* = 8.1, 1.2, 0.9), 7.89 (2 H, bdq, *J* = 8.5, 0.7, 0.7, 0.7), 8.44 (2 H, ddt, *J* = 8.3, 1.1, 0.9).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): -0.11 (q), -0.09 (q), 26.04 (t), 26.19 (t), 28.36 (t), 28.52 (t), 55.82 (q), 55.86 (q), 56.18 (q), 56.20 (q), 71.52 (d), 71.57 (d), 74.59 (d), 74.61 (d), 86.60 (s), 86.65 (s), 90.82 (s), 90.88 (s), 94.71 (t), 94.80 (t), 95.02 (t), 95.10 (t), 96.63 (s), 96.70 (s), 103.39 (s), 103.57 (s), 117.15 (s), 117.18 (s), 118.52 (s), 118.56 (s), 121.39 (s), 121.40 (s), 123.39 (d), 123.50 (d), 126.01 (d), 126.04 (d), 126.18 (d), 126.27 (d), 126.68 (d), 126.69 (d), 127.42 (d), 127.44 (d), 128.31 (d), 128.31 (d), 128.49 (d), 128.52 (d), 129.30 (d), 129.33 (d), 129.39 (d), 129.42 (d), 132.72 (s), 132.72 (s), 132.98 (s), 133.02 (s), 133.07 (d), 133.08 (d), 140.09 (s), 140.09 (s), 141.49 (s), 141.60 (s).

IČ (CHCl₃): 3062 w, 2958 m, 2895 m, 2827 w, 2254 w, 2200 vw (sh), 2176 m, 1617 vw, 1599 vw (sh), 1594 w, 1571 w, 1507 w, 1484 w, 1474 w, 1465 w, 1449 w, 1442 w, 1414 w, 1378 w, 1344 vw, 1305 vw, 1251 s, 1234 m, 1187 vw, 1151 vs, 1103 s, 1063 s, 1040 vs,

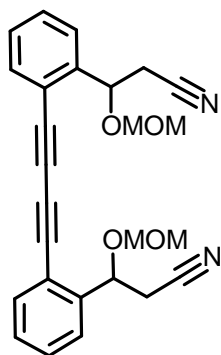
1031 s (sh), 956 vw, 917 m, 845 vs, 824 m, 700 w, 681 vw, 528 vw, 491 vvw cm^{-1} .

ESI MS: 564 ($[\text{M}+\text{K}]^+$), 548 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

HR ESI MS: Pro $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{O}_4\text{NNaSi}$ bylo vypočteno 548.2228, nalezeno 548.2225.

3,3'-(Buta-1,3-diyn-1,4-diyldibenzen-2,1-diyl)bis[3-(methoxymethoxy)propannitril]

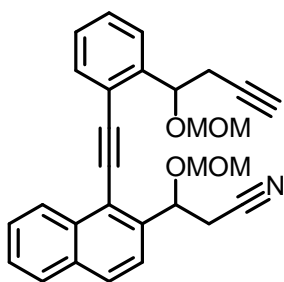
166



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 2.83 (2 H, dd, $J = 16.8, 7.2$), 2.99 (2 H, dd, $J = 16.8, 4.1$), 3.48 (6 H, s), 4.66 (2 H, d, $J = 6.9$), 7.43 (2 H, d, $J = 6.9$), 5.38 (2 H, dd, $J = 7.1, 4.2$), 7.35 (2 H, td, $J = 7.6, 1.2$), 7.47 (2 H, td, $J = 7.6, 0.9$), 7.58-7.63 (4 H, m).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): 26.21 (t), 56.42 (q), 71.45 (d), 79.24 (s), 78.00 (s), 95.28 (t), 117.15 (s), 119.70 (s), 126.21 (d), 128.68 (d), 130.31 (d), 133.99 (d), 142.18 (s).

3-(Methoxymethoxy)-3-[1-({2-[1-(methoxymethoxy)but-3-yn-1-yl]fenyl}ethynyl)naftalen-2-yl]propannitril 168



Roztok silylalkynu **174** (66.2 mg, 0.126 mmol) v THF (7 ml) byl pod argonem ochlazen na $-20\text{ }^\circ\text{C}$. Následně byl přikapán roztok tetrabutylamoniumfluoridu v THF (1 M, 140 μl , 1.1 ekv.) a reakční směs byla míchána 30 min při $-20\text{ }^\circ\text{C}$. Poté byla přidána voda (10 ml) a směs byla extrahována etherem (3×10 ml). Spojené organické fáze byly sušeny bezvodým MgSO_4 a rozpouštědla byla odpařena ve vakuu. Flash chromatografií na silikagelu (hexan – EtOAc 100 : 0 až 80 : 20) byl získán dialkynnitřil **174** (37.1 mg, 65%) jako olej.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): 2.82 – 2.86 (4 H, m), 2.96 (2 H, dd, $J = 16.8, 5.9$), 3.08 (2 H, dd, $J = 16.8, 4.0$), 3.44 (6 H, s), 3.48 (6 H, s), 4.67 (2 H, d, $J = 6.9$), 4.71 (2 H, d, $J = 6.9$), 4.73 (2 H, d, $J = 6.9$), 4.76 (2 H, d, $J = 6.9$), 5.48 – 5.51 (2 H, m), 5.77 – 5.81 (2 H, m), 7.37 – 7.41 (2 H, m), 7.46 (2 H, td, $J = 7.5, 1.7$), 7.56 – 7.59 (2 H, m), 7.60 – 7.62 (2 H, m), 7.65 (2 H, ddd, $J = 8.2, 6.8, 1.3$), 7.70 (2 H, dd, $J = 7.6, 0.9$), 7.74 (2 H, d, $J = 8.6$), 7.89 (2 H, d, $J = 8.1$), 7.94 (2 H, d, $J = 8.6$), 8.50 (2 H, d, $J = 8.4$).

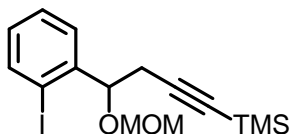
^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): 26.06 (t), 26.14 (t), 27.26 (t), 27.43 (t), 55.98 (q), 55.99 (q), 56.39 (q), 56.41 (q), 70.42 (d), 70.44 (d), 71.99 (d), 72.04 (d), 74.25 (d), 74.27 (d), 80.99 (s), 81.03 (s), 89.14 (s), 89.16 (s), 94.87 (t), 94.95 (t), 95.29 (t), 95.30 (t), 98.52 (s), 98.56 (s), 117.40 (s), 117.42 (s), 118.95 (s), 118.97 (s), 121.59 (s), 121.60 (s), 122.91 (d), 122.93 (d), 126.63 (d), 126.55 (d), 126.67 (d), 126.80 (d), 127.13 (d), 127.13 (d), 127.67 (d), 127.68 (d), 128.18 (d), 128.20 (d), 128.47 (d), 128.48 (d), 129.48 (d), 128.48 (d), 129.75 (d), 129.76 (d), 132.98 (d), 132.93 (d), 133.13 (s), 133.13 (s), 133.15 (s), 133.15 (s), 139.41 (s), 139.44 (s), 142.21 (s), 142.31 (s).

$\text{I}\check{\text{C}}$ (CHCl_3): 3308 m, 3062 w, 2953 m, 2894 m, 2827 m, 2254 w, 2201 w, 2123 w, 1593 w, 1570 w, 1484 w, 1474 m, 1443 m, 1414 w, 1347 w, 1305 w, 1151 s, 1106 s, 1020 s, 918 m, 823 m, 648 m, 637 m, 551 w cm^{-1} .

ESI MS: 492 ($[\text{M}+\text{K}]^+$), 476 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

HR ESI MS: Pro $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{NNa}$ bylo vypočteno 476.1832, nalezeno 476.1832.

[4-(2-Jodofenyl)-4-(methoxymethoxy)but-1-yn-1-yl](trimethyl)silan **169**



Roztok 3-brom-1-(trimethylsilyl)-1-propynu (1.24 ml, 7.56 mmol, 1.75 ekv.) v THF (5 ml) byl přidán k práškovému zinku (564 mg, 8.62 mmol, 2.0 ekv.) pod argonem ve Schlenkově baňce. Reakční činidlo bylo generováno 1 h při laboratorní teplotě. Poté byl přikapán roztok aldehydu **159** (1.00 g, 4.31 mmol) v THF (5 ml), byla přidána další část 3-brom-1-(trimethylsilyl)-1-propynu (176 μl , 1.08 mmol, 0.25 ekv.) a reakční směs byla míchána 4 dny při laboratorní teplotě. Poté byla přidána voda (30 ml), byla provedena extrakce etherem (3×30 ml) a organické fáze byly sušeny bezvodým MgSO_4 . Rozpouštědla byla odpařena ve vakuu. Odparek byl rozpuštěn v CH_2Cl_2 (5 ml) a k roztoku byl přidán $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (1.4 ml, 8.19 mmol, 1.9 ekv.) a MOMCl (880 μl , 8.62 mmol, 2.0 ekv.). Reakční směs byla míchána přes noc při laboratorní teplotě, poté byla rozpouštědla odpařena ve vakuu. Flash chromatografií na silikagelu (hexan – EtOAc 100 : 0 až 75 : 25) byl získán jodid **169** (937 mg, 56%) jako olej.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 0.13 (9H, s), 2.61 (1 H, dd, $J = 17.1, 7.8$), 2.71 (1 H, dd, $J = 17.1, 4.6$), 3.43 (3 H, s), 4.54 (1 H, d, $J = 6.8$), 4.65 (1 H, d, $J = 6.8$), 5.04 (1 H, dd, $J = 7.8, 4.6$), 6.99 (1 H, td, $J = 7.8, 1.7$), 7.36 (1 H, td, $J = 7.5, 0.8$), 7.47 (1 H, dd, $J = 7.8, 1.7$), 7.80 (1 H, dd, $J = 7.9, 1.7$).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): 0.13 (q), 28.16 (t), 55.95 (q), 79.24 (d), 86.68 (s), 94.78 (t),

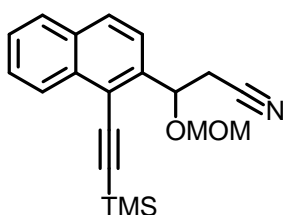
98.55 (s), 103.02 (s), 127.99 (d), 128.50 (d), 129.69 (d), 139.42 (d), 142.94 (s).

ĪČ (CHCl₃): 3065 w, 2959 m, 2897 m, 2826 m, 2177 m, 1587 w, 1565 w, 1474 w (sh), 1467 m, 1437 m, 1415 m, 1251 s, 1150 s, 1115 m, 1100 m, 917 m, 853 s, 845 vs, 699 w, 666 w, 643 m, 536 w, 440 w cm⁻¹.

ESI MS: 411 ([M+Na]⁺).

HR ESI MS: Pro C₁₅H₂₁O₂SiNa bylo vypočteno 411.0248, nalezeno 411.0249.

3-(Methoxymethoxy)-3-{1-[(trimethylsilyl)ethynyl]naftalen-2-yl}propannitril **170**



Metoda A: Roztok jodidu **171** (138 mg, 0.376 mmol) v *i*-Pr₂NH (7 ml) byl přidán pod argonem k Pd(PPh₃)₄ (21.7 mg, 0.019 mmol, 5 mol%) a CuI (7.2 mg, 0.038 mmol, 10 mol%) ve Schlenkově baňce. Poté byl přikapán (trimethylsilyl)acetylen (375 μl, 0.376 mmol, 1.0 ekv.) a reakční směs byla míchána 1 h při

laboratorní teplotě. Následně byl znovu přidán (trimethylsilyl)acetylen (375 μl, 0.376 mmol, 1.0 ekv.) a reakční směs byla míchána další hodinu při laboratorní teplotě. Poté byla reakční směs přefiltrována přes fritu, promyta hexanem (20 ml) a rozpouštědla byla odpařena ve vakuu. Flash chromatografií na silikagelu (hexan – EtOAc 100 : 0 až 85 : 15) byl získán alkylnitril **170** (96.7 mg, 80%) jako olej.

Metoda B: Roztok *n*-BuLi (1.6 M v hexanech, 1.7 ml, 2.774 mmol, 2.0 ekv.) byl pod argonem přikapán k roztoku MeCN (160 μl, 3.04 mmol, 2.2 ekv) v THF (15 ml) ochlazeném na -78 °C. Směs byla míchána při téže teplotě 1.45 h a poté přidána teflonovou kanylou k roztoku aldehydu **173** (350.0 mg, 1.387 mmol) v THF (30 ml) ochlazeném na -78 °C. Reakční směs byla míchána 2 h při teplotě -78 °C. Následně byl přidán při -78 °C MOMCl (320 μl, 4.213 mmol, 3.0 ekv.) a směs byla míchána přes noc při laboratorní teplotě. Poté byla přidána voda (30 ml) a směs byla extrahována etherem (3 × 20 ml). Spojené organické frakce byly sušeny bezvodým MgSO₄ a rozpouštědlo bylo odpařeno ve vakuu. Flash chromatografií na silikagelu (hexan – EtOAc 100 : 0 až 80 : 20) byl získán alkylnitril **170** (377.5 mg, 81%) jako olej.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 0.37 (9 H, s), 2.83 (1 H, dd, *J* = 16.7, 8.1), 2.96 (1 H, dd, *J* = 16.7, 3.8), 3.49 (3 H, s), 4.65 (1 H, d, *J* = 6.9), 4.72 (1 H, d, *J* = 6.9), 5.68 (1 H, dd, *J* = 8.0, 3.8), 7.54 (1 H, ddd, *J* = 8.0, 6.9, 1.1), 7.60 (1 H, ddd, *J* = 8.1, 6.9, 1.2), 7.66 (1 H, d, *J* = 8.6), 7.84 (1 H, d, *J* = 8.1), 7.88 (1 H, d, *J* = 8.6), 8.33 (1 H, d, *J* = 8.4).

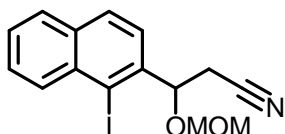
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): 0.12 (q), 25.64 (t), 56.31 (q), 71.91 (d), 95.17 (t), 99.60 (s), 107.53 (s), 117.46 (s), 119.06 (s), 122.47 (d), 126.42 (d), 127.03 (d), 127.55 (d), 128.33 (d), 129.33 (d), 132.93 (s), 133.29 (s), 140.06 (s).

IČ (CHCl_3): 3062 w, 3020 s, 2934 w, 2897 w, 2828 w, 2254 w, 2151 m, 1621 w, 1592 w, 1568 w, 1507 w, 1464 w, 1443 w, 1412 w, 1377 w, 1252 m, 1226 m, 1152 s, 1106 m, 917 m, 1046 s, 1029 s, 825 m, 702 w cm^{-1} .

TOF CI MS: 337 ($[\text{M}]^+$).

TOF HR CI MS: Pro $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{Si}$ bylo vypočteno 337.1498, nalezeno 337.1497.

3-(1-Jodnaftalen-2-yl)-3-(methoxymethoxy)propannitril **171**



Roztok acetonitrilu (90 μl , 1.7 mmol, 2.4 ekv.) v THF (15 ml) byl pod argonem ve Schlenkově baňce ochlazen na $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Následně byl přikapán roztok *n*-BuLi (1.6 M v hexanech, 1.0 ml, 1.6 mmol, 2.3 ekv.). Směs byla míchána 1.5 h při $-78\text{ }^\circ\text{C}$ a pak byla kanylou přidána k roztoku aldehydu **163** (195 mg, 0.691 mmol) v THF (12 ml) ochlazeném na $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Reakční směs byla míchána 2 h při $-78\text{ }^\circ\text{C}$ a poté byl přidán MOMCl (290 μl , 2.836 mmol, 4.0 ekv.) a reakční směs byla míchána 3 h při laboratorní teplotě. Poté byla přidána voda (20 ml) a směs byla extrahována etherem (3 \times 20 ml). Spojené organické fáze byly sušeny bezvodým MgSO_4 a rozpouštědla byla odpařena ve vakuu. Flash chromatografií na silikagelu (hexan – EtOAc 100 : 0 až 85 : 15) byl získán nitril **171** (142 mg, 56%) jako olej.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 2.80 (1 H, dd, $J = 16.8, 8.0$), 2.93 (1 H, dd, $J = 16.8, 4.0$), 3.49 (3 H, s), 4.59 (1 H, d, $J = 6.9$), 4.70 (1 H, d, $J = 6.9$), 5.57 (1 H, dd, $J = 7.9, 3.9$), 7.56 (1 H, ddd, $J = 8.0, 6.9, 1.2$), 7.62 (1 H, ddd, $J = 8.3, 6.9, 1.4$), 7.63 (1 H, d, $J = 8.5$), 7.80 – 7.81 (1 H, m), 7.89 (1 H, d, $J = 8.6$), 8.24 (1 H, dd, $J = 8.5, 0.6$).

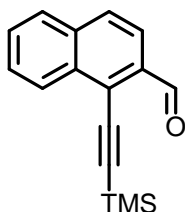
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): 0.13 (q), 28.07 (t), 56.03 (q), 80.83 (d), 86.79 (s), 94.85 (t), 103.06 (s), 104.57 (s), 125.00 (d), 126.92 (d), 127.97 (d), 128.44 (d), 129.22 (d), 133.15 (d), 134.27 (s), 134.67 (s), 142.23 (s).

IČ (CHCl_3): 3060 m, 2955 m, 2829 m, 2253 w, 1616 vw, 1595 w, 1552 m, 1501 m, 1473 w, 1443 m, 1402 w (sh), 1305 w (sh), 1271 m, 1152 vs, 1105 vs, 1045 vs, 1033 vs, 1024 vs, 918 m, 819 s cm^{-1} .

ESI MS: 390 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

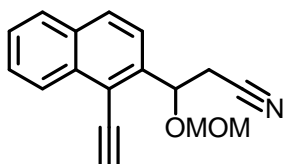
HR ESI MS: Pro $C_{15}H_{14}O_2NINa$ bylo vypočteno 389.9961, nalezeno 389.9961.

1-[(Trimethylsilyl)ethynyl]naftalen-2-karbaldehyd **173**



Roztok bromidu **172** (1.846 g, 7.853 mmol) a Et_3N (11 ml, 78.526 mmol, 10.0 ekv) v THF (28 ml) byl pod argonem přidán do Schlenkovy baňky k $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (110.2 mg, 0.157 mmol, 2 mol%) a CuI (59.8 mg, 0.314 mmol, 4 mol%). Reakční směs byla míchána 1.5 h při laboratorní teplotě a poté bylo rozpouštědlo odpařeno ve vakuu. Flash chromatografií na silikagelu (hexan – EtOAc 100 : 0 až 95 : 5) byl získán acetylovaný aldehyd **173** (1.885 g, 95%). Čistota produktu byla ověřena porovnáním s publikovanými spektry.⁶⁹

3-(1-Ethynylnaftalen-2-yl)-3-(methoxymethoxy)propannitril **174**



Roztok silanu **170** (532.4 mg, 1.578 mmol) ve směsi methanol - ethanol (9 : 1, 10 ml) byl v baňce probublán argonem. Poté byl do roztoku přidán K_2CO_3 (435.7 mg, 3.155 mmol, 2.0 ekv.) a reakční směs byla míchána 30 min. Pak byla reakční směs naředěna vodou (10 ml) a směs extrahována CH_2Cl_2 (3×10 ml). Spojené organické frakce byly sušeny bezvodým $MgSO_4$ a rozpouštědlo bylo odpařeno ve vakuu. Flash chromatografií na silikagelu (hexan – EtOAc 100 : 0 až 80 : 0) byl získán alkyn **174** (322.5 mg, 77%) jako bílý prášek.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 2.85 (1 H, dd, $J = 16.7, 7.8$), 2.95 (1 H, dd, $J = 16.7, 4.2$), 3.48 (3 H, s), 3.85 (1 H, s), 4.64 (1 H, d, $J = 6.9$), 4.72 (1 H, d, $J = 6.9$), 5.70 (1 H, dd, $J = 7.8, 4.2$), 7.56 (1 H, ddd, $J = 8.1, 6.9, 1.4$), 7.62 (1 H, ddd, $J = 8.2, 6.9, 1.4$), 7.68 (1 H, d, $J = 8.6$), 7.86 (1 H, d, $J = 7.5$), 7.93 (1 H, d, $J = 8.6$), 8.37 (1 H, dd, $J = 8.3, 0.6$).

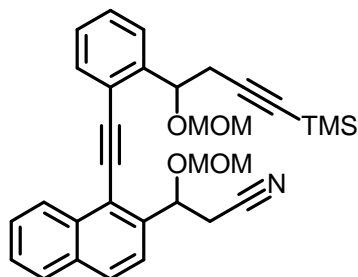
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): 25.90 (t), 56.40 (q), 71.72 (d), 78.47 (s), 89.12 (d), 95.19 (t), 117.38 (s), 117.97 (s), 122.58 (d), 126.32 (d), 127.16 (d), 127.72 (d), 128.41 (d), 130.04 (d), 132.97 (s), 133.54 (s), 140.42 (s).

IČ ($CHCl_3$): 3302 s, 3063 w, 3020 s, 2933 w, 2895 w, 2829 w, 2256 w, 1621 w, 1594 w, 1570 w, 1508 w, 1465 w, 1443 w, 1374 w, 1226 m, 1152 s, 1048 s, 1028 s, 1105 s, 870 cm^{-1} .

TOF CI MS: 266 ($M+H$)⁺.

TOF HR CI MS: Pro $C_{17}H_{16}NO_2$ bylo vypočteno 266.1181, nalezeno 266.1175.

3-(Methoxymethoxy)-3-[1-({2-[1-(methoxymethoxy)-4-(trimethylsilyl)but-3-yn-1-yl]-fenyl}ethynyl)naftalen-2-yl]propanitril **175**



Roztok jodidu **169** (180 mg, 0.530 mmol) a alkynu **174** (168.6 mg, 0.636 mmol, 1.2 ekv.) v *i*-Pr₂NH (7 ml) byl pod argonem přidán k Pd(PPh₃)₂Cl₂ (37.2 mg, 0.053 mmol, 10 mol%) a CuI (20.2 mg, 0.106 mmol, 20 mol%) ve Schlenkově baňce. Reakční směs byla odplyněna třemi cykly zmražení-vakuum-rozmražení a poté byla 2 h za míchání zahřívána na 80 °C. Po vychladnutí byla přefiltrována přes fritu a promyta hexanem (20 ml) a rozpouštědla byla odpařena ve vakuu. Flash chromatografií na silikagelu (hexan – EtOAc 100 : 0 až 80 : 20) byl získán dialkynitril **175** (121.8 mg, 44%) jako olej. Dále pak byl získán produkt homocouplingu **177** (36.9 mg, 22%) jako rezavý prášek a neznámá látka **178** (70.2 mg) jako olej.

Látka **175**:

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): 0.06 (9 H, s), 0.90 (9 H, s), 2.84 – 2.87 (4 H, m), 2.98 (2 H, dd, *J* = 16.9, 7.1), 3.11 (2 H, dd, *J* = 16.8, 4.5), 3.46 (6 H, s), 3.48 (6 H, s), 4.66 (2 H, d, *J* = 6.9), 4.71 (2 H, d, *J* = 6.9), 4.73 (2 H, d, *J* = 6.9), 4.77 (2 H, d, *J* = 6.9), 5.43 – 5.47 (2 H, m), 5.78 (2 H, dd, *J* = 7.1, 5.1), 7.36 – 7.39 (2 H, m), 7.42 – 7.45 (2 H, m), 7.56 – 7.60 (4 H, m), 7.64 – 7.70 (4 H, m), 7.75 (2 H, d, *J* = 8.6), 7.88 (2 H, d, *J* = 8.1), 7.93 (2 H, d, *J* = 8.6), 8.49 (2 H, d, *J* = 8.4).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): -0.12 (q), -0.10 (q), 26.10 (t), 26.21 (t), 28.61 (t), 28.80 (t), 55.92 (q), 55.96 (q), 56.40 (q), 56.42 (q), 72.01 (d), 72.10 (d), 74.39 (d), 74.40 (d), 86.78 (s), 86.80 (s), 89.14 (s), 89.16 (s), 94.72 (t), 94.84 (t), 95.35 (t), 95.44 (t), 98.64 (s), 98.42 (s), 103.48 (s), 103.61 (s), 117.38 (s), 117.39 (s), 118.82 (s), 118.97 (s), 121.54 (s), 121.58 (s), 122.95 (d), 123.01 (d), 126.55 (d), 126.58 (d), 126.81 (d), 127.01 (d), 127.08 (d), 127.08 (d), 127.68 (d), 127.68 (d), 128.11 (d), 128.14 (d), 128.48 (d), 128.49 (d), 129.40 (d), 129.42 (d), 129.69 (d), 129.71 (d), 132.87 (d), 132.94 (d), 133.13 (s), 133.141 (s), 133.34 (s), 133.34 (s), 139.43 (s), 139.45 (s), 142.33 (s), 142.47 (s).

IČ (CHCl₃): 3062 w, 2958 m, 2935 m, 2895 m, 2846 w, 2827 w, 2254 w, 2206 vw (sh), 2176 m, 1621 vw, 1593 w, 1570 w, 1508 w, 1484 w, 1474 w, 1465 w, 1443 w, 1413 w,

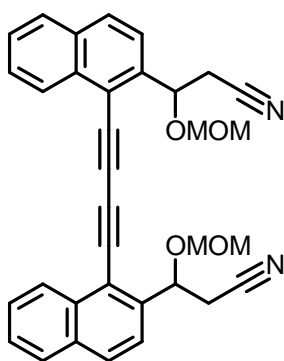
1305 vw, 1251 s, 1185 w, 1151 vs, 1106 s, 1043 vs, 1028 vs, 1020 s, 950 w, 918 m, 858 s (sh), 823 m, 845 vs, 699 w, 589 vw, 528 vw (sh), 509 vw cm^{-1} .

ESI MS: 548 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

HR ESI MS: Pro $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{O}_4\text{NNaSi}$ bylo vypočteno 548.2228, nalezeno 548.2228.

3,3'-(Buta-1,3-diyn-1,4-diyl)dinaftalene-1,2-diylbis[3-(methoxymethoxy)propannitril]

177

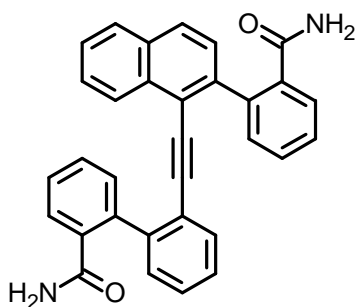


$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 2.96 (2 H, dd, $J = 16.8, 7.3$), 3.07 (2 H, dd, $J = 16.8, 4.3$), 3.51 (6 H, s), 4.71 (2 H, d, $J = 6.9$), 4.79 (2 H, d, $J = 6.9$), 5.70-5.76 (2 H, m), 7.60 (2 H, ddd, $J = 8.1, 7.0, 1.1$), 7.70 (2 H, ddd, $J = 8.1, 6.9, 1.2$), 7.76 (2 H, d, $J = 8.6$), 7.91 (2 H, d, $J = 8.1$), 7.99 (2 H, d, $J = 8.7$), 8.44 (2 H, d, $J = 8.2$).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): 26.24 (t), 56.48 (q), 71.93 (d), 79.66 (s), 84.50 (s), 95.37 (t), 117.21 (s), 122.89 (d), 126.35 (d),

127.46 (d), 128.20 (d), 128.66 (d), 130.82 (d), 133.03 (s), 134.08 (s), 141.96 (s).

2'--[2-(2-Karbamoylfenyl)naftalen-1-yl]ethynyl}bifenyl-2-karboxamid 181



Roztok dibromidu **179** (306.9 mg, 0.795 mmol) ve směsi rozpouštědel toluen – ethanol – voda (18 : 18 : 5, 16.4 ml) byl přidán do tlustostěnné baňky k boronové kyselině **180** (467.2 mg, 3.18 mmol, 4.0 ekv.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (44.63 mg, 0.064 mmol, 5 mol%) a K_2CO_3 (329.4 mg, 2.385 mmol, 3.0 ekv.). Směs byla odplyněna probubláním argonem. Poté zahřívána na 100 °C a míchána po dobu 1 h. Po vychladnutí byla přidána solanka (20 ml) a směs byla extrahována chloroformem (3×30 ml). Spojené organické fáze byly sušeny bezvodým MgSO_4 a rozpouštědla byla odpařena ve vakuu. Chromatografií (hexan – EtOAc 50 : 50) byl získána směs bromamidů **183** a **183a** (84.9 mg, 25%) jako nažloutlý prášek a nitrilamidů **184a** a **184b** (144.2 mg, 39%) také jako nažloutlý prášek. Dalším vymýváním (CHCl_3 – MeOH 98 : 2) byl získán diamid **181** (169.1 mg, 46%) jako nažloutlý prášek.

Látka **181**:

¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz): 5.52 (2 H, m), 6.08 (2 H, m), 7.20 – 7.70 (14 H, m), 7.80 (1 H, d, *J* = 7.3), 7.84 (2 H, d, *J* = 8.2), 8.03 (1 H, m).

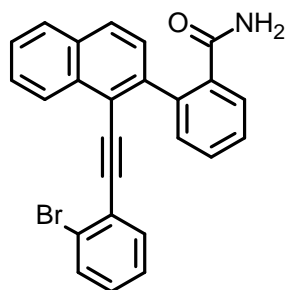
¹³C NMR nebylo možné interpretovat z důvodu nízké kvality spektra.

IČ (CHCl₃): 3461 m, 3389 m, 3286 w, 3183 w, 3063 w, 2203 vw, 1675 s, 1658 vs, 1620 m, 1603 w, 1587 m, 1500 w, 1472 w, 1450 w, 1385 m, 1145 w, 1069 w, 824 m, 632 w, 610 w, 529 w cm⁻¹.

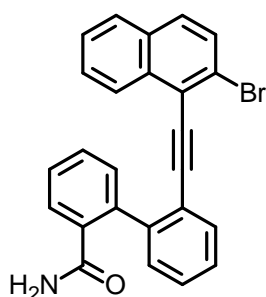
ESI MS: 505 ([M+K]⁺), 489 ([M+Na]⁺), 467 ([M+H]⁺).

HR ESI MS: Pro C₃₂H₂₂N₂O₂Na bylo vypočteno 489.1574, nalezeno 489.1575.

2-{1-[(2-Bromfenyl)ethynyl]naftalen-2-yl}benzamid 183a



2'-[(2-Bromnaftalen-1-yl)ethynyl]bifenyl-2-karboxamid 183b



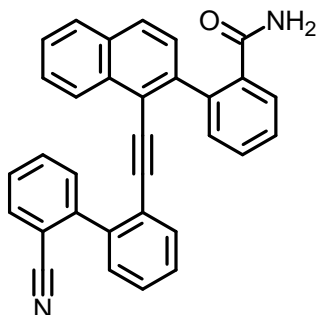
Směs látek **183a** a **183b**:

IČ (CHCl₃): 3518 m, 3403 m, 3336 vw, 3282 vw, 3168 vw, 3059 m, 2208 vw, 1673 vs, 1618 vw, 1598 m, 1594 m (sh), 1583 s, 1569 w (sh), 1558 w, 1502 w, 1486 w (sh), 1475 m, 1459 w, 1445 m, 1436 m, 1427 w, 1373 s, 1338 w, 1318 vw, 1161 vw, 1145 w, 1121 w, 1097 w, 1052 m, 1027 m, 966 vw (sh), 953 w, 947 w, 888 w, 869 w, 837 w, 826 s, 812 w, 684 vw, 652 w, 618 m, 580 w (sh), 563 vw, 542 m, 435 m cm⁻¹.

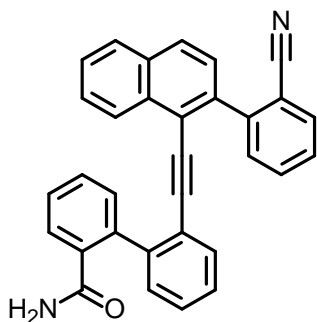
ESI MS: 466 ([M+K]⁺), 450 ([M+Na]⁺), 428 ([M+2H]⁺).

HR ESI MS: Pro $C_{25}H_{17}ONBr$ bylo vypočteno 426.0488, nalezeno 426.0489.

2-{1-[(2'-Kyanobiferyl-2-yl)ethynyl]naftalen-2-yl}benzamid 184a



2'-[[2-(2-Kyanofenyl)naftalen-1-yl]ethynyl]biferyl-2-karboxamid 184b



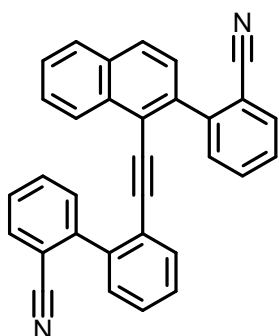
Směs látek **184a** a **184b**:

IC ($CHCl_3$): 3523 m, 3504 m, 3413 m, 3346 w, 3298 w, 3181 w, 3064 w, 2229 w, 2206 vw (sh), 1677 vs, 1604 s, 1587 s, 1579 s, 1505 w, 1488 w, 1473 w, 1448 m, 1376 s, 1338 w (sh), 1299 w, 1027 w, 954 w, 869 w, 824 m, 611 m, 558 vw, 554 vw, 540 vw cm^{-1} .

ESI MS: 471 ($[M+Na]^+$).

HR ESI MS: Pro $C_{32}H_{20}ON_2Na$ bylo vypočteno 471.1468, nalezeno 471.1468.

2'-[[2-(2-Kyanofenyl)naftalen-1-yl]ethynyl]biferyl-2-karbonitril 182



Metoda A: Roztok diamidu **181** (169 mg, 0.362 mmol) v CH_3CN (3 ml) byl pod argonem přidán k Et_3N (300 μ l, 2.172 mmol, 6.0 ekv.). Za míchání byl zaveden pod hladinu TFAA (150 μ l, 1.087 mmol, 3.0 ekv.) a reakční směs byla míchána 1 h při laboratorní teplotě. Poté byla koncentrována ve vakuu a rekrystalizována z *t*-

butylmethyl-etheru, byl získán dinitril **182** (80 mg, 51%) jako amorfní prášek.

Metoda B: Roztok amidnitrilů **184a** a **184b** (celkem 135.4 mg, 0.302 mmol) v CH₃CN (2 ml) byl pod argonem přidán k Et₃N (130 μl, 0.906 mmol, 3.0 ekv.). Za míchání byl zaveden pod hladinu TFAA (65 μl, 453 mmol, 1.5 ekv.) a reakční směs byla míchána 1 h při laboratorní teplotě. Poté byla zahuštěna ve vakuu a rekrystalizována ze směsi hexan-ether (1:1), byl získán dinitril **182** (44.1 mg, 34%) jako amorfní prášek.

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆): 7.22 (1 H, d, *J* = 7.3), 7.36 (1 H, d, *J* = 8.2), 7.46 – 7.49 (2 H, m), 7.51 (1 H, td, *J* = 7.5, 1.2), 7.55 (1 H, dd, *J* = 7.4, 1.1), 7.57 (1 H, d, *J* = 8.5), 7.59 – 7.62 (1 H, m), 7.64 (1 H, d, *J* = 7.4), 7.71 (1 H, td, *J* = 7.7, 0.7), 7.75 (1 H, td, *J* = 7.7, 0.7), 7.82 – 7.86 (2 H, m), 8.00 – 8.05 (3 H, m), 8.08 (1 H, d, *J* = 8.4).

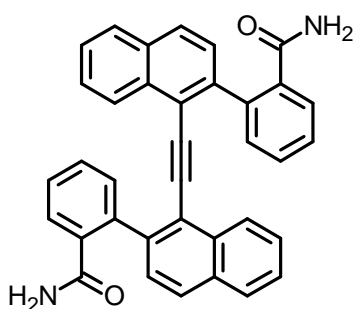
¹³C NMR (151 MHz, DMSO-d₆): 86.36 (s), 96.57 (s), 111.72 (s), 111.88 (s), 117.84 (s), 118.00 (s), 118.67 (s), 121.61 (s), 125.52 (d), 126.90 (d), 127.70 (d), 127.73 (d), 128.45 (d), 128.81 (d), 128.84 (d), 129.01 (d), 129.04 (d), 129.19 (d), 129.75 (d), 130.66 (d), 131.04 (d), 132.01 (d), 132.19 (s), 132.26 (s), 132.91 (d), 133.03 (d), 133.19 (d), 133.28 (d), 139.13 (s), 140.11 (s), 143.70 (s), 143.81 (s).

IČ (CHCl₃): 3061 m, 2229 s, 2220 w, 1622 w, 1600 m, 1591 m (sh), 1571 w, 1559 w, 1496 w, 1488 m, 1473 s, 1441 m, 1382 w, 1337 w, 1284 w, 1149 w, 1051 w, 1082 w, 1030 w, 955 w, 868 m, 824 s, 681 w, 553 m, 536 m, 493 w cm⁻¹.

ESI MS: 469 ([M+K]⁺), 453 ([M+Na]⁺), 431 ([M+H]⁺).

HR ESI MS: Pro C₃₂H₁₈N₂Na bylo vypočteno 453.1362, nalezeno 453.1362.

2,2'-(Ethyn-1,2-diyl)dinaftalen-1,2-diyl)dibenzamid **186**



Roztok dibromidu **185** (500 mg, 1.1451 mmol) ve směsi rozpouštědel toluen – ethanol – voda (11 : 11 : 3.5, 25.5 ml) byl přidán do tlustostěnné baňky k boronové kyselině **180** (505 mg, 3.44 mmol, 3.0 ekv.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (40 mg, 0.057 mmol, 5 mol%) a K₂CO₃ (475 mg, 3.44 mmol, 3.0 ekv.). Směs byla odplyněna probubláním argonem. Poté zahřívána na 100 °C a míchána po dobu 4 h. Po vychladnutí byla přidána solanka (20 ml) a směs byla extrahována chloroformem (3 × 30 ml). Spojené organické fáze byly sušeny bezvodým

MgSO₄ a rozpouštědla byla odpařena ve vakuu. Chromatografií (hexan – EtOAc 50 : 50) byl získán bromamid **188** (80.5 mg, 15%) jako žlutý prášek a nitrilamid **189** (50.9 mg, 9%) také jako žlutý prášek. Dalším vymýváním (CHCl₃ – MeOH 98 : 2) byl získán diamid **186** (306.1mg, 52%) jako žlutý prášek.

Látka **186**:

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 7.12 (2 H, d, *J* = 6.9), 7.21 (2 H, s), 7.28 (2 H, ddd, *J* = 7.5, 6.9, 1.1), 7.41 (2 H, d, *J* = 8.4), 7.47 – 7.56 (6 H, m), 7.61 (2 H, t, *J* = 7.3), 7.69 (2 H, td, *J* = 7.6, 1.3), 7.76 (2 H, dd, *J* = 7.7, 1.0), 7.89 (2 H, d, *J* = 8.2), 7.93 (2 H, d, *J* = 8.1).

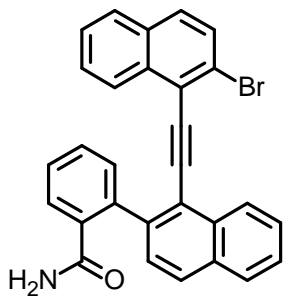
¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆): 95.20 (s), 118.62 (s), 126.05 (d), 126.28 (d), 127.05 (d), 127.39 (d), 127.69 (d), 127.75 (d), 127.77 (d), 127.96 (d), 127.72 (d), 131.11 (d), 131.73 (s), 132.66 (s), 136.66 (s), 139.56 (s), 142.61 (s), 169.72 (s).

IČ (CHCl₃): 3518 w, 3402 w, 3059 m, 2200 vvw, 1679 vs, 1619 vw, 1600 w, (sh), 1583 m, 1562 w, 1504 m, 1491 m, 1461 w 1445 m, 1373 m, 1287 vw, 895 w, 869 m, 825 s, 617 m cm⁻¹.

ESI MS: 555 ([M+K]⁺), 539 ([M+Na]⁺), 517 ([M+H]⁺).

HR ESI MS: Pro C₃₆H₂₅O₂N₂ bylo vypočteno 517.19105, nalezeno 517.19083.

2-{1-[(2-Bromnaftalen-1-yl)ethynyl]naftalen-2-yl}benzamid **188**



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 5.30 (1 H, s), 5.45 (1 H, s), 7.13 (1 H, d, *J* = 8.2), 7.16 - 7.21 (1 H, m), 7.36 (1 H, ddd, *J* = 8.1, 6.7, 1.4), 7.41 (1 H, d, *J* = 8.4), 7.46 - 7.56 (6 H, m), 7.61 – 7.68 (2 H, m), 7.82 – 7.90 (3 H, m), 8.84 (1 H, dd, *J* = 8.4, 0.6).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 96.03 (s), 96.30 (s), 119.47 (s), 122.30 (s), 124.70 (s), 126.05 (d), 126.72 (d), 127.14 (d), 127.22 (d), 127.47 (d), 127.96 (d), 127.97 (d), 128.33 (d), 128.34 (d), 128.50 (d), 129.24 (d), 129.39 (d), 129.69 (d), 129.82 (d), 130.83 (d), 131.45 (d), 131.75 (s), 132.97 (s), 133.63 (s), 134.51 (s), 134.93 (s), 139.70 (s), 142.50 (s), 170.29 (s).

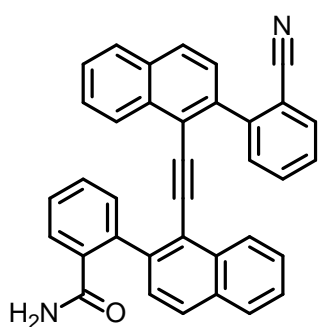
IČ (CHCl₃): 3517 m, 3402 w, 3060 w, 2199 vw, 1673 vs, 1618 vw, 1599 w, 1583 m, 1567 w, 1501 w, 1489 vw, 1461 vw, 1451 w, 1426 vw, 1402 w, 1372 m, 1336 w, 1314 vw, 1291 vw, 1148 vw, 1126 w, 1060 w, 1037 vw, 961 vw, 891 w, 868 w, 843 w, 826 m, 812 m, 682

w, 650 w, 616 w, 608 w, 582 vw, 561 w, 554 w, 533 vw, 492 vw, 440 vw, 426 w cm⁻¹.

ESI MS: 498 ([M+Na]⁺), 476 ([M+H]⁺).

HR ESI MS: Pro C₂₉H₁₉ONBr bylo vypočteno 476.0645, nalezeno 476.0646.

2-(1-([2-(2-Kyanofenyl)naftalen-1-yl]ethynyl)naftalen-2-yl)benzamid 189



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 5.52 (2 H, s), 7.15 – 7.23 (2 H, m), 7.21 – 7.31 (1 H, m), 7.43 – 7.54 (6 H, m), 7.60 – 7.70 (5 H, m), 7.84 (2 H, d, *J* = 8.3), 7.86 (2 H, d, *J* = 8.8), 7.90 (2 H, d, *J* = 8.4).

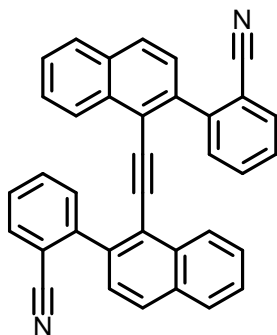
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 95.57 (s), 95.84 (s), 113.22 (s), 118.18 (s), 119.25, 120.13 (s), 126.13 (d), 126.40 (d), 126.65 (d), 126.68 (d), 127.10 (d), 127.25 (d), 127.49 (d), 127.59 (d), 127.76 (d), 128.10 (d), 128.18 (d), 128.32 (d), 128.39 (d), 128.78 (d), 128.94 (d), 128.95 (d), 129.06 (d), 131.10 (d), 132.17 (s), 132.53 (s), 132.79 (d), 132.88 (s), 132.88 (s), 133.11 (s), 133.31 (s), 133.38 (d), 139.11 (s), 139.66 (s), 142.23 (s), 145.64 (s), 170.58 (s).

IČ (CHCl₃): 3516 w, 3401 w, 3059 w, 2230 w, 2200 vw, 1673 vs, 1619 vw, 1599 m, 1584 m, 1571 vw, (sh), 1564 w (sh), 1505 w, 1488 w, 1462 w, 1445 w, 1400 w, 1373 m, 1339 w, 1290 vw, 1146 w, 1057 w, 1035 w, 894 w, 868 w, 825 s, 682 w, 618 w, 558 w, 531 vw, 491 w, 427 m cm⁻¹.

ESI MS: 521 ([M+Na]⁺).

HR ESI MS: Pro C₃₆H₂₂ON₂Na bylo vypočteno 521.1623, nalezeno 521.1623.

2,2'-(Ethyn-1,2-diyl)naftalene-1,2-diyl)dibenzonitril 187



Triethylamin (230 μl, 1.664 mmol, 4.2 ekv.) a anhydrid trifluoroctové kyseliny (115 μl, 0.832 mmol, 2.1 ekv.) byl přidán k roztoku diamidu **186** (204.7 mg, 0.396 mmol) v CH₂Cl₂ (4 ml). Reakční směs byla míchána 1 h při laboratorní teplotě a poté byla přidána další porce triethylaminu (300 μl, 1.664 mmol, 4.2 ekv.) a anhydridu trifluoroctové kyseliny (115 μl, 0.832 mmol, 2.1 ekv.). Reakční směs byla míchána dalších 30 min při laboratorní teplotě. Následně bylo rozpouštědlo odpařeno ve vakuu a produkt byl rekrystalizován ze

směsi hexan – EtOAc (1 : 1, 5 ml). Byl získán dinitril **187** (84.7 mg, 44%) jako amorfní nažloutlý prášek.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.25 – 7.29 (4 H, m) 7.49 (2 H, d, *J* = 8.4), 7.49 – 7.53 (2 H, m), 7.61-7.65 (2 H, m), 7.71 (4 H, d, *J* = 3.8), 7.85 (2 H, d, *J* = 5.2), 7.87 (2 H, d, *J* = 5.7), 7.91 (2 H, d, *J* = 8.4).

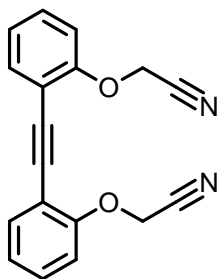
¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): 95.40 (s), 113.00 (s), 118.17 (s), 120.21 (s), 126.59 (d), 216.86 (d), 127.03 (d), 217.38 (d), 128.15 (d), 128.36 (d), 128.99 (d), 131.63 (d), 132.79 (d), 132.92 (s), 133.30 (d), 133.39 (s), 139.23 (s), 145.50 (s).

IČ (CHCl₃): 3059 m, 2230 w, 2200 vvw (sh), 1622 vw (sh), 1598 w, 1591 w, 1571 w, 1563 w, 1507 w, 1488 m, 1462 w, 1445 m, 1400 m, 1373 vw, 1338 w, 1290 w, 1146 w, 1097 w, 1058 w, 1035 vw, 955 w, 868 m, 823 vs, 691 vw, 682 w, 610 w, 557 m, 531 w, 491 w, 427 w cm⁻¹.

ESI MS: 519 ([M+K]⁺), 503 ([M+Na]⁺), 481 ([M+H]⁺).

HR ESI MS: Pro C₃₆H₂₁N₂ bylo vypočteno 481.1699, nalezeno 481.1698.

2,2'-[Ethyne-1,2-diylbis(benzen-2,1-diyloxy)]diacetonitril **192**



Roztok jodidu **191** (779.5 mg, 3.00 mmol) v *i*-Pr₂NH (34 ml) byl pod argonem přidán k Pd(PPh₃)₄ (277 mg, 0.240 mmol, 8 mol%) a CuI (57.1 mg, 0.300 mmol, 10 mol%) ve Schlenkově baňce. Směs byla odplyněna vymražením a poté byla míchána při zahřívání na 60 °C přes noc. Poté byla směs ochlazena, přefiltrována přes fritu a rozpouštědlo bylo odpařeno ve vakuu. Flash chromatografií na silikagelu (hexan – EtOAc 100 : 0 až 60 : 40) byl získán alkyndinitril **192** (271.6 mg, 63%) jako hnědá amorfní hmota.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 4.95 (2 H, s), 7.05 (1 H, dd, *J* = 8.3, 0.5), 7.13 (1 H, td, *J* = 7.6, 1.0), 7.38 (1 H, ddd, *J* = 8.0, 7.6, 1.7), 7.57 (1 H, dd, *J* = 7.6, 1.6).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 55.5 (t), 89.83 (s), 114.27 (s), 114.54 (d), 115.20 (s), 123.72 (d), 130.28 (d), 134.13 (d), 157.09 (s).

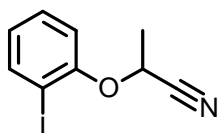
IČ (CHCl₃): 3079 w, 3065 w, 2930 w, 2867 w, 2246 vvw, 2221 vw, 1603 w, 1596 m, 1576 m, 1569 w (sh), 1499 vs, 1482 vs, 1452 vs, 1447 s (sh), 1440 m (sh), 1368 w, 1300 s, 1264 m, 1235 s (sh), 1166 m, 1151 vw, 1116 s, 1039 vs, 1023 m, 947 w, 820 w, 694 w, 574 vw,

466 w cm⁻¹.

ESI MS: 311 ([M+Na]⁺).

HR ESI MS: Pro C₁₈H₁₂O₂N₂Na bylo vypočteno 311.0791, nalezeno 311.0791.

2-(2-Jodfenoxy)propannitril **194**



Roztok 2-jodfenolu **190** (1.077 g, 4.896 mmol) v benzenu (6 ml) byl pod argonem přidán k trifenyfosfinu (2.826 g, 10.773 mmol, 2.2 ekv.) ve Schlenkově baňce. Poté byl přikapán DIAD (2.1 ml, 10.773 mmol, 2.2 ekv.) a DL-laktonitril **193** (775 μL, 10.773 mmol, 2.2 ekv.). Reakční směs byla míchána přes noc při laboratorní teplotě a poté bylo rozpouštědlo odpařeno ve vakuu. Filtrací přes krátký sloupec silikagelu (hexan – EtOAc 50 : 50) byl získán surový produkt, který byl rozpuštěn v pyridinu (435 μl, 5.386 mmol, 1.1 ekv.), a za míchání byl přidán anhydrid kyseliny octové (460 μl, 4.897 mmol, 1.0 ekv.). Reakční směs byla míchána 2 h při laboratorní teplotě a pak byla zředěna vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové (5%, 10 ml). Směs byla extrahována CH₂Cl₂ (3×10 ml), spojené organické fáze byly sušeny bezvodým MgSO₄ a rozpouštědlo bylo odpařeno ve vakuu. Flash chromatografií na silikagelu (hexan – EtOAc 100 : 0 až 70 : 30) a flash chromatografií na reverzní fázi (methanol) byl získán ether **194** (980.8 mg, 70%) jako olej.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.88 (3 H, d, *J* = 6.8), 4.86 (1 H, q, *J* = 6.8), 6.87 (1 H, td, *J* = 7.6, 1.2), 7.08 (1 H, dd, *J* = 8.2, 1.2), 7.36 (1 H, ddd, *J* = 8.2, 7.4, 1.5), 7.82 (1 H, dd, *J* = 7.8, 1.5).

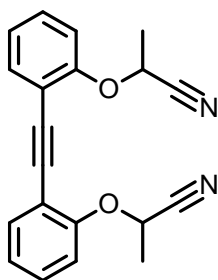
¹³C NMR (101, CDCl₃): 20.18 (q), 64.56 (d), 88.13 (s), 116.25 (d), 118.05 (s), 125.66 (d), 129.64 (d), 140.22 (d), 155.69 (s).

IČ (CHCl₃): 3068 w, 2244 vw, 1582 m, 1574 m, 1471 s, 1440 m, 1382 m, 1113 m, 1098 s, 1051 m, 947 m, 705 w, 646 m, 538 w, 435 w cm⁻¹.

TOF CI MS: 273 ([M]⁺).

TOF HR CI MS: Pro C₉H₈NOI bylo vypočteno 272.9651, nalezeno 272.9658.

2,2'-[Ethyne-1,2-diylbis(benzen-2,1-diylloxy)]dipropannitril **195**



Roztok jodidu **194** (69 mg, 252.7 μmol) v *i*-Pr₂NH (9.8 ml) byl pod argonem přidán k Pd(PPh₃)₄ (23.3 mg, 20.2 μmol , 8 mol%) a CuI (4.8 mg, 25.3 μmol , 10 mol%) ve Schlenkově baňce. Směs byla odplyněna vymrazením a poté byla za míchána zahřívána na 60 °C přes noc. Po ochlazení byla směs zfiltrována přes fritu, promyta hexanem (10 ml) a rozpouštědla byla odpařena ve vakuu. Flash chromatografií na silikagelu (hexan – EtOAc 100 : 0a ž 60 : 40) byl získán alkyndinitril **195** (25.3 mg, 63%) jako hnědá tuhá hmota.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.85 (3 H, d, *J* = 6.8), 1.87 (3 H, d, *J* = 6.8), 5.06 (1 H, q, *J* = 6.8), 5.08 (1 H, q, *J* = 6.8), 7.12 – 7.17 (4 H, m), 7.35 – 7.40 (2 H, m),

¹³C NMR (101, CDCl₃): 20.19 (q), 20.20 (q), 64.58 (d), 64.73 (d), 89.80 (s), 89.83 (s), 115.09 (s), 115.15 (s), 117.02 (d), 117.23 (d), 118.27 (s), 118.29 (s), 124.07 (d), 124.14 (d), 2 × 130.30 (d), 134.00 (d), 134.03 (d), 156.89 (s), 156.92 (s).

IČ (CHCl₃): 3078 w, 3064 w, 2943 w, 2871 w, 2245 vvw, 2220 vw, 1602 w, 1595 w, 1575 m, 1569 w (sh), 1497 vs, 1480 s, 1446 s (sh), 1380 m, 1330 m, 1286 m, 1262 m, 1231 vs, 1166 m, 1151 vw, 1131 s, 1111 s, 1097 vs, 1046 s, 1033 w (sh), 947 m, 693 vw, 570 w (sh), 470 w cm⁻¹.

ESI MS: 339 ([M+Na]⁺), 334 ([M+H₂O]⁺), 317 ([M+H]⁺).

HR ESI MS: Pro C₂₀H₁₄O₂N₂Na bylo vypočteno 339.1104, nalezeno 339.1102.

4-Jodbutannitril **201**



Roztok bromidu **200** (1.039 g, 7.022 mmol) v acetonu (18 ml) byl přidán k jodidu sodnému (2.105 g, 14.045 mmol, 2.0 ekv.). Reakční směs byla míchána 2 h při laboratorní teplotě a 2.5 h při 65 °C. Poté byla přidána voda (30 ml) a směs byla extrahována etherem (3×20 ml). Spojené organické fáze byly sušeny bezvodým MgSO₄ a rozpouštědlo bylo odpařeno ve vakuu. Byl získán jodid **201** (1.035 g, 76%) jako olej. Čistota produktu byla ověřena porovnáním s publikovanými spektry.⁷⁰

5-Jodpentannitril **206**



Roztok bromidu **205** (1.024 g, 6.32 mmol) v acetonu (15 ml) byl přidán k jodidu sodnému (1.895 g, 12.64 mmol, 2.0 ekv.) a reakční směs byla míchána 3 h při 65 °C. Poté byla přidána voda (30 ml) a směs byla extrahována etherem (3×20 ml). Spojené organické fáze byly sušeny bezvodým MgSO₄ a rozpouštědlo bylo odpařeno ve vakuu. Byl získán jodid **206** (1.25 g, 95%) jako olej. Čistota produktu byla ověřena porovnáním s publikovanými spektry.⁷¹

6. Seznam zkratek

BARF	tetrakis[3,5-bis(trifluormethyl)fenyl]borát
bdq	široký dublet kvartetu (NMR spektra)
CI	chemická ionizace (hmotnostní spektra)
COSY	correlation spectroscopy (NMR spektra)
Cy	cyklohexyl
CYP450R	cytochrom P450 reduktáza
d	dublet (NMR spektra)
dba	dibenzylidenaceton
dd	dublet dubletu (NMR spektra)
ddd	dublet dubletu dubletu (NMR spektra)
ddt	dublet dubletu tripletu (NMR spektra)
dt	dublet tripletu (NMR spektra)
DIAD	diisopropylazodikarboxylát
DMA	<i>N,N</i> -dimethylacetamid
DMAP	4-(dimethylamino)pyridin
DMF	dimethylformamid
dppp	1,3-bis(difenylfosfino)propan
EI	elektronová ionizace (hmotnostní spektra)
ESI	ionizace elektrosprejem (hmotnostní spektra)
HMBC	heteronuclear multiple bond correlation (NMR spektra)
HMDS	1,1,1,3,3,3-hexamethyldisilazan
HMQC	heteronuclear multiple quantum coherence (NMR spektra)
h ν	energie záření
IČ	infračervená spektroskopie
<i>J</i>	interakční konstanta (NMR spektra)
l.t.	laboratorní teplota
m	střední intenzita (IČ spektra), multiplet (NMR spektra)
MCPBA	<i>m</i> -chlorperoxybenzoová kyselina
MOM	methoxymethylen
MS	hmotnostní spektrometrie
MW	mikrovlnné záření
NADPH	nikotinamid adenin dinukleotid fosfát

Nf	nonafluorbutansulfonyl
NMR	nukleární magnetická rezonance
q	quartet (NMR spektra)
s	silná intenzita (IČ spektra), singlet (NMR spektra)
(sh)	sdílený signál (IČ spektra)
t	triplet (NMR spektra)
TBAF	tetra- <i>n</i> -butylamonium fluorid
td	triplet dubletu (NMR spektra)
TfOH	trifluormethansulfonová kyselina
THF	tetrahydrofuran
TLC	chromatografie na tenké vrstvě
TMS	trimethylsilyl
TOF	čas letu (hmotnostní spektra)
VAZO	2,2'-azobis(2-methylbutyronitril)
vs	velmi silná intenzita (IČ spektra)
vvw	velmi velmi slabá intenzita (IČ spektra)
vw	velmi slabá intenzita (IČ spektra)
w	slabá intenzita (IČ spektra)
Xantphos	4,5-bis(difenylfino)-9,9dimethylxanthen

7 Použitá literatura

1. a) Meisenheimer, J.; Witte, K. *Chem. Ber.* **1903**, *36*, 4153-4164. b) Shen, Y.; Chen, C.-F. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 1463-1535.
2. Braithwaite, R. S. W.; Holt, P. F. *J. Chem. Soc.* **1959**, 3025-3031.
3. Caronna, T.; Fontana, F.; Mele, A.; Sora, I. N.; Panzeri, W.; Vigano, L. *Synthesis*, **2008**, 413-416.
4. a) Bazzini, C.; Brovelli, S.; Caronna, T.; Gambarotti, C.; Giannone, M.; Macchi, P.; Meinardi, F.; Mele, A.; Panzeri, W.; Recupero, F.; Sironi, A.; Tubino, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1247-1257. b) Abbate, S.; Bazzini, C.; Caronna, T.; Fontana, F.; Gambarotti, C.; Bangemi, F.; Longhi, G.; Mele, A.; Sora, I. N.; Panzeri, W. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 139-148.
5. Liu, L.; Yang, B.; Katz, T. J.; Poindexter, M. K. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3769 – 3775.
6. Aloui, F.; El Abed, R.; Marinetti, A.; Hassine, B. B. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 4092-4095.
7. Harrowven, D. C.; Guy, I. L.; Nanson, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2242-2245.
8. Storch, J.; Čermák, J.; Karban, J.; Císařová, I.; Sýkora, J. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3137-3140.
9. Weimar, M.; Correa da Costa, R.; Lee, F.-H.; Fuchter, M. *J. Org. Lett.* **2013**, *15*, 1706-1709.
10. Rajapakse, A.; Gates, K. S. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3531-3537.
11. Zheng, Y.-H.; Lu, H.-Y.; Li, M.; Chen, Ch.-F. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 3059-3066.
12. Takenaka, N.; Sarangthem, R. S.; Captain, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9708-9710.
13. Kelgtermans, H.; Dobrzańska, L.; Van Meervelt, L.; Dehaen, W. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1500-1503.
14. Míšek, J.; Teplý, F.; Stará, I. G.; Tichý, M.; Šaman, D.; Císařová, I.; Vojtíšek, P.; Starý, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3188-3191.
15. Klívar, Jiří, Bakalářská práce, Přírodovědecká fakulta Univerzity Karlovy, **2011**.
16. a) Arai, S.; Ishikura, M.; Sato, K.; Yamagishi, T. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 1081-1083. b) Arai, S.; Ishikura, M.; Yamagishi, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 1561-1567.

17. Adriaenssens, L.; Severa, L.; Šálová, T.; Císařová, I.; Pohl, R.; Šaman, D.; Rocha, S. V.; Finney, N. S.; Pospíšil, L.; Slavíček, P.; Teplý, F. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1072-1076.
18. Šámal, M.; Míšek, J.; Stará, I. G.; Starý, I. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2009**, *74*, 1151-1159.
19. Shi, L.; Liu, Z.; Dong, G.; Duan, L.; Qiu, Y.; Jia, J.; Guo, W.; Zhano, D.; Cui, D.; Tao, X. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 8092-8099.
20. Míšek, J.; Tichý, M.; Stará, I. G.; Starý, I.; Schröder, D. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2009**, *74*, 323- 333.
21. Roithová, J.; Schröder, D.; Míšek, J.; Stará, I. G.; Starý, I. *J. Mass Spectrom.* **2007**, *42*, 1233- 1237.
22. Staab, H. A.; Diehm, M.; Krieger, C. *Tetrahedron. Lett.* **1994**, *35*, 8357- 8360.
23. Lebon, F.; Longhi, G.; Gangemi, F.; Abbate, S.; Priess, J.; Juza, M.; Bazzini, C.; Caronna, T.; Mele, A. *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 11752-11761.
24. Goto, K.; Yamaguchi, R.; Hiroto, S.; Ueno, H.; Kawai, T.; Shinokubu, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10333-10336.
25. a) Katora, M. *Pure. Appl. Chem.* **2010**, *82*, 1813-1826. b) Kadlčíková, A.; Hrdina, R.; Valterová, I.; Katora, M. *Adv. Synt. Catal.* **2009**, *351*, 1279-1283.
26. Dazinger, G.; Torres-Rodrigues, M.; Kirchner, K.; Calhorda, M. J.; Costa, P. J. *J. Organomet. Chem.*, **2006**, *691*, 4434-4445.
27. Varela, J. A.; Saá, C. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3787-3801.
28. Gutnov, A.; Heller, B.; Fischer, C.; Drexler, H.-J.; Spannenberg, A.; Sundermann, B.; Sundermann, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3795- 3797.
29. Hapke, M.; Kral, K.; Fischer, C.; Spannenberg, A.; Gutnov, A.; Redkin, D.; Heller, B. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3993-4003.
30. Shibata, T.; Miyoshi, M.; Uchiyama, T.; Endo, K.; Miura, N.; Monde, K. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 2679-2686.
31. Wang, C.; Li, X.; Wu, F.; Wan, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7162-7166.
32. Sakai, T.; Danheiser, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13203-13205.
33. Stanovnik, B. Pyridazines. *Hetarenes IV (Volume E9)*, Schaumann, E., Ed.; Georg Thieme Verlag Stuttgart - New York, **1998**; str. 557-682.
34. Klindert, T.; Seitz, G. *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 2587-2596.
35. Levisalles, J.; Baranger, P. C. *R. Acad. Sci.* **1955**, *240*, 444-446.
36. (a) Campbell, N.; Khanna, N. M. *J. Chem. Soc.* **1949**, S33-S36. (b) Yang, X.;

- Knochel, P. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1941-1943.
37. Lutz, R. E.; King, S. M. *J. Org. Chem.* **1952**, 17, 1519-1528.
38. Overberger, C. G.; Byrd, N. R.; Mesrobian, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 1961-1965.
39. Borsche, W.; Klein, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1941**, 548, 64-74.
40. Fattuta, S. *Ann. Chem. (Rome)* **1962**, 52, 365-372.
41. Smit, P.; Stork, G. A.; van der Plas, H. C. *J. Heterocycl. Chem.* **1975**, 12, 75-77.
42. Feuer, H.; White, E. H.; Wyman, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 3790-3792.
43. Abdulla, R. F. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 521-524.
44. Andino, J. G.; Mazumder, S.; Pal, K.; Caulton, K. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 4726-4732.
45. Elghandour, A. H. H.; Ibragim, M. K. A.; Hafiz, I. S.; Elnagdi, M. H. *Org. Prep. Proced. Int.* **1993**, 25, 293-299.
46. Hamgerger, H.; Reinshagen, H.; Schulz, G.; Sigmund, G. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 3619-3622.
47. Vors, J.-P. *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, 27, 579-582.
48. Heydt, A.; Heydt, H.; Weber, B.; Regitz, M. *Chem. Ber.* **1982**, 115, 2965-2980.
49. Heydt, H.; Eisenbarth, P.; Feith, K.; Regitz, M. *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, 23, 385-391.
50. Breslow, R.; Eicher, T.; Krebs, A.; Peterson, R. A.; Posner, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 1320-1325.
51. a) Saur, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1966**, 5, 211-230. b) Saur, J.; Sustmann, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, 19, 779-807.
52. Sakamoto, T.; Funami, N.; Kondo, Y.; Yamanaka, H. *Heterocycles* **1991**, 32, 1387-1390.
53. Schmidt, P.; Druey, J. *Helv. Chim. Acta* **1954**, 37, 134-140.
54. Spyroudis, S.; Varvoglis, A. *Synthesis* **1976**, 837-838.
55. Hensch, F. E.; Hampton, K. B.; Hauser, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 676-681.
56. Maeba, I.; Osaka, K.; Morishita, N.; Fujioka, K.; Ito, C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 939-944.
57. Rees, C. W.; Yelland, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1972**, 77-82.
58. Kuraishi, T.; Castle, R. N. *J. Heterocycl. Chem.* **1966**, 3, 218-221.
59. Bly, R. K.; Zoll, E. C.; Moore, J. A. *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 2128-2135.
60. Clauson-Kaas, N.; Limborg, F. *Acta Chem. Scand.* **1947**, 1, 619-623.

61. Gelin, S.; Gelin, R. *J. Heterocycl. Chem.* **1977**, *14*, 75-79.
62. a) Jones, R. L.; Rees, C. W. *J. Chem. Soc. C* **1969**, 2251-2255. b) Jones, R. L.; Rees, C. W. *J. Chem. Soc. C* **1969**, 2255-2259.
63. Dal Piaz, V.; Ciciani, G.; Giovannoni, M. P. *Heterocycles* **1991**, *32*, 1173-1179.
64. Jančařík, A.; Rybáček, J.; Cocq, K.; Vacek Chocholoušová, J.; Vacek, J.; Pohl, R.; Bednářová, L.; Fiedler, P.; Císařová, I.; Stará, I. G.; Starý, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, DOI: 10.1002/anie.201301739.
65. Szumigala, R. H.; Devine, P. N.; Gauthier, D. R.; Volante, R. P. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 566-569.
66. Ismail, M. A. H.; Barker, S.; Ella, D. A. A.; Abouzid, K. A. M.; Toubar, R. A.; Todd, M. H. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 1526-1535.
67. Portscher, J. L.; Malinakova, H. C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3679-3681.
68. Eckhardt, M.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13642-13643.
69. Šámal, Michal, Disertační práce, Vysoká škola chemicko-technologická, **2013**.
70. Dieter, R. K.; Pounds, S. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3174-3177.
71. Booth, B. L.; Jibodu, K. O.; Proenca, M. F. J. R. P. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1* **1983**, 1067-1073.