

UNIVERZITA KARLOVA  
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra organické a bioorganické chemie



**Zlatem katalyzované cyklizace enynů v přítomnosti  
nukleofilu**

**DIPLOMOVÁ PRÁCE**

Vedoucí diplomové práce: prof. RNDr. Milan Pour, Ph.D.

**Hradec Králové, 2019**

**Michal Kadaník**

## PODĚKOVÁNÍ

Rád bych poděkoval svému školiteli prof. RNDr. Milanu Pourovi, Ph.D. za odborné vedení a Mgr. Petru Matoušovi za cenné informace, trpělivost a ochotu s čímkoliv pomoci. Dále můj dík patří Mgr. Pavlu Horkému za cenné rady a spolupráci, doc. PharmDr. Jiřímu Kunešovi, CSc. a Mgr. Janě Maříkové za měření NMR spekter, Mgr. Ivě Gottsteinové a Mgr. Rastislavu Antalovi za příjemné pracovní prostředí. V neposlední řadě chci poděkovat své rodině za podporu při studiu.

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

V Hradci Králové dne 15. 5. 2019

Michal Kadaník

# Abstrakt

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra organické a bioorganické chemie

Kandidát: Michal Kadaník

Školitel: Prof. RNDr. Milan Pour, Ph.D.

Název diplomové práce: Zlatem katalyzované cyklizace enynů v přítomnosti nukleofilu

Tato práce se zaměřuje na zlatem katalyzované cyklizace substituovaného enynu v přítomnosti nukleofilu. Byl proveden screening různých zlatných katalyzátorů, stříbrných kokatalyzátorů, rozpouštědel a nukleofilů. Optimalizací reakčních podmínek jsme docílili vzniku substituovaného tetrahydropyridinu s excelentní diastereoselektivitou.

Pro rozšíření naší metodologie je druhá část práce věnovaná zlatem katalyzované cyklizaci enynu se zabudovaným chirálním centrem. Tento proces proběhl enantioselektivně.

Klíčová slova: katalýza zlatem, tetrahydropyridiny, hemiaminaly, hemiaminalethery

# Abstract

Charles University

Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of Organic and Bioorganic Chemistry

Candidate: Michal Kadaník

Supervisor: Prof. RNDr. Milan Pour, Ph.D.

Title of thesis: Nucleophile-Assisted Gold(I)-Catalyzed Cyclizations of Enynes

This work is focused on gold(I)-catalyzed cyclizations of substituted enyne in the presence of a nucleophile. The screening of various gold catalysts, silver co-catalysts, solvents and nucleophiles was performed. We achieved the formation of substituted tetrahydropyridine with excellent diastereoselectivity by optimization of the reaction conditions.

To extend our methodology, the second part deals with the gold(I)-catalyzed cyclization of the enyne with chiral center. The cyclization was found to be enantioselective.

Keywords: gold catalysis, tetrahydropyridines, hemiaminals, hemiaminaethers

# 1 Obsah

|  |    |
|--|----|
| 1 Obsah .....                                | 6  |
| 2 Úvod .....                                 | 8  |
| 2.1 Hemiaminaly .....                        | 8  |
| 2.1.1 Struktura .....                        | 8  |
| 2.1.2 Výskyt v přírodě .....                 | 8  |
| 2.1.3 Stabilita .....                        | 9  |
| 2.1.4 Stabilní hemiaminaly .....             | 10 |
| 2.2 Hemiaminalethery.....                    | 12 |
| 2.2.1 Struktura a výskyt .....               | 12 |
| 2.2.2 Tradiční syntéza .....                 | 13 |
| 2.2.3 Moderní syntéza .....                  | 14 |
| 2.2.3.1 $sp^3$ C-H aminace .....             | 14 |
| 2.2.3.2 Enantioselektivní syntéza .....      | 15 |
| 2.3 Zlato jako katalyzátor .....             | 17 |
| 2.3.1 Vlastnosti .....                       | 17 |
| 2.3.2 Heterogenní katalýza .....             | 17 |
| 2.3.3 Homogenní katalýza .....               | 17 |
| 2.3.3.1 Mechanismus homogenní katalýzy ..... | 18 |
| 2.3.4 Komplexy zlatných katalyzátorů .....   | 19 |
| 2.3.5 Zlatem katalyzované cyklizace .....    | 20 |
| 2.3.5.1 Aktivace alkenů a allenů .....       | 21 |
| 2.3.5.2 Aktivace alkynů .....                | 22 |
| 2.3.5.3 Cyklizace enynů .....                | 23 |
| 3 Cíl práce .....                            | 26 |
| 4 Výsledky s komentářem .....                | 28 |
| 4.1 Příprava výchozího enynu .....           | 30 |
| 4.1.1 Ochránění propargylaminu .....         | 30 |
| 4.1.2 Michaelova adice .....                 | 30 |
| 4.1.3 Sonogashirův coupling .....            | 31 |
| 4.2 $Au^I$ -katalyzovaná cyklizace .....     | 32 |

|         |   |    |
|---------|---|----|
| 4.2.1   | Cyklizace v přítomnosti methanolu .....                           | 32 |
| 4.2.1.1 | Screening katalyzátorů .....                                      | 33 |
| 4.2.1.2 | Screening rozpouštědel .....                                      | 34 |
| 4.2.2   | Cyklizace v přítomnosti různých nukleofilů .....                  | 34 |
| 4.2.3   | Předpokládaný mechanismus cyklizace .....                         | 36 |
| 4.3     | Syntéza chirálně čistého tetrahydropyridinu .....                 | 37 |
| 4.3.1   | Esterifikace karboxylu a ochránění aminu .....                    | 37 |
| 4.3.2   | Redukce esteru .....  | 37 |
| 4.3.3   | Seyferth-Gilbertova homologace .....                              | 38 |
| 4.3.4   | Michaelova adice a Sonogashirův coupling .....                    | 38 |
| 4.3.5   | Cyklizace .....   | 39 |
| 5       | Závěr .....   | 41 |
| 6       | Experimentální část .....   | 42 |
| 6.1     | Obecné postupy .....  | 42 |
| 6.2     | Syntéza chloridu tri(2-furyl)fosfinozlatného .....                | 43 |
| 6.3     | Syntéza výchozího enynu .....                                     | 44 |
| 6.4     | Obecný postup cyklizace enynu .....                               | 47 |
| 6.5     | Cyklizace enynu v přítomnosti různých nukleofilů .....            | 50 |
| 6.6     | Syntéza chirálně čistého substituovaného tetrahydropyridinu ..... | 52 |
| 6.7     | Derivatizace Mosherovým činidlem .....                            | 59 |
| 6.8     | Syntéza dimethyl-(diazomethyl)fosfonátu .....                     | 60 |
| 7       | Seznam použité literatury .....                                   | 63 |
| 8       | Přílohová část .....  | 68 |
| 8.1     | Seznam použitých zkratk .....                                     | 68 |
| 8.2     | Seznam schémat .....  | 70 |
| 8.3     | Seznam obrázků .....  | 71 |
| 8.4     | Seznam tabulek .....  | 71 |

## 2 Úvod

### 2.1 Hemiaminaly

#### 2.1.1 Struktura

Hemiaminaly (též karbinolaminy) jsou látky obsahující tetrahedrální atom uhlíku, na kterém je navázána hydroxylová skupina a aminoskupina.<sup>[1]</sup> Hemiaminaly vznikají jako intermediáty při reakci karbonylových sloučenin (aldehydů/ ketonů) s aminy či amoniakem.<sup>[2]</sup> V případě, že intermediát vzniká z primárního aminu, je hemiaminal vysoce nestabilní a může být pozorován pouze za speciálních podmínek.<sup>[3]</sup>

Intermediát **1** vznikající reakcí karbonylu s primárním aminem obvykle vede ke vzniku iminu **2**.<sup>[2]</sup>

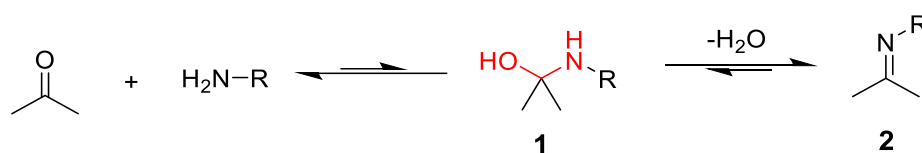


Schéma 1. Tvorba hemiaminalu **1** a následná dehydratace za vzniku iminu **2**

#### 2.1.2 Výskyt v přírodě

Přestože jsou běžně hemiaminaly vysoce nestabilní, můžeme jejich uskupení nalézt v přírodních lipopeptidech zvané echinokandiny. Jedná se o antifungální látky účinné proti rodu *Candida* i *Aspergillus*. Hemiaminalové uskupení způsobuje nestabilitu daných látek v kyselých, bazických a dokonce i neutrálních roztocích. Příkladem takového echinokandinu je pneumokandin B, **3** (Schéma 2), ve kterém za bazických podmínek dochází k rozštěpení kruhu za vzniku intermediátu **4**. Následnou termodynamicky výhodnou cyklizací vzniká finální produkt **5**, který ovšem postrádá antifungální aktivitu. Zvýšení stability těchto látek v roztocích přinesla až polosyntetická obměna hemiaminalu etherovou (C-OR), thioetherovou (C-SR) a dusíkatou (-NR) funkcí.<sup>[9a,b]</sup>



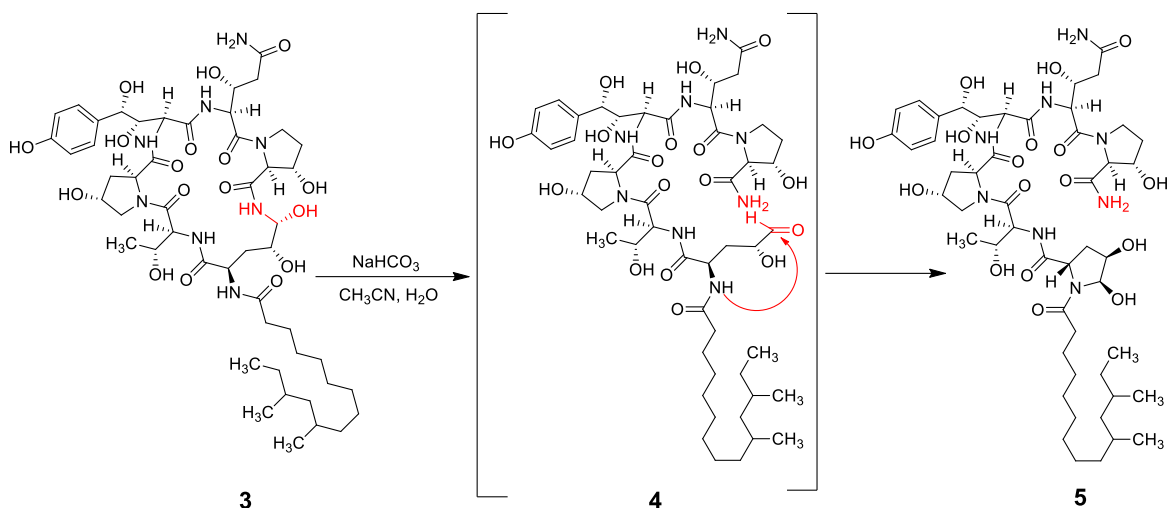
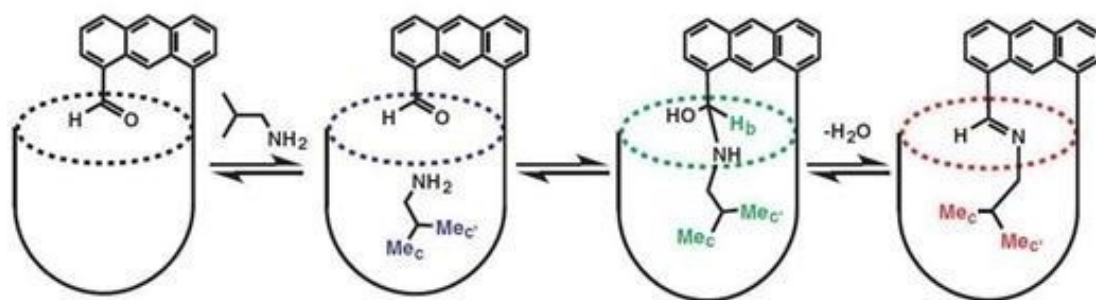


Schéma 2. Rozklad echinokandininu v bazickém prostředí

### 2.1.3 Stabilita

Chemické reakce mezi výchozími látkami a produkty často probíhají přes mnoho intermediátů. Takové intermediáty včetně hemiaminalů nemohou být mnohdy detekovány kvůli jejich velice nízké koncentraci v reakční směsi. Hemiaminaly jsou energeticky nevýhodné vzhledem k zániku  $\pi$  vazby karbonylu a zároveň snížení entropie, při které se spojují dva reaktanty do jednoho celku. Vzniklá vazba tak nekompensuje tuto energetickou ztrátu. Následně se tak hemiaminal rozkládá zpět na výchozí látky, případně dehydratuje za vzniku iminu.<sup>[4]</sup>

Julius Rebek Jr. a spol. vyvinul molekulový receptor (neboli kavitu), díky kterému je hemiaminal stabilizovaný v řádu minut až hodin, tedy dostatečně dlouhou dobu na charakterizaci intermediátu pomocí NMR. Kavita je tvořena osmi benzenovými jádry. Na čtyřech z nich jsou navázané amidové skupiny tvořící vodíkové můstky, díky nimž má kavita svůj typický tvar. Navázaná aldehydová skupina (Obrázek 1) umožňuje tvorbu hemiaminalu.<sup>[4]</sup>



Obrázek 1. Kavita dočasně stabilizující hemiaminal <sup>[4]</sup>

Zvýšení stability připraveného hemiaminalu bylo obdobně docíleno pomocí porózní sítě, obsahující organokovový komplex aromatického aminu a zinku. Po přidání aldehydu za snížené teploty (-58 °C) byl amin na povrchu sítě transformován na hemiaminal, který mohl být podroben rentgenové analýze. Po zvýšení teploty a následné dehydrataci vznikl imin, který byl taktéž analyzován rentgenovou krystalografií.<sup>[5]</sup>

## 2.1.4 Stabilní hemiaminaly

Lze také nalézt hemiaminaly, které jsou natolik stabilní, že se vydařila jejich izolace a následná charakterizace. Velázquez a spol. při reakci 5-brompyridin-2-aminu s 1,3-dichloracetonem nezískali požadovaný 2-chloromethylimidazo[1,2-a]pyridin, nýbrž byl izolován hemiaminal **6**. V souladu s teoretickými výpočty se zjistilo, že v hemiaminalu existuje interakce mezi hydroxylovou skupinou a chlorem. Nicméně, tato interakce je pouze částečně zodpovědná za danou stabilitu látky. Další vliv může mít prostorové uspořádání, případně jiné interakce.<sup>[6]</sup>

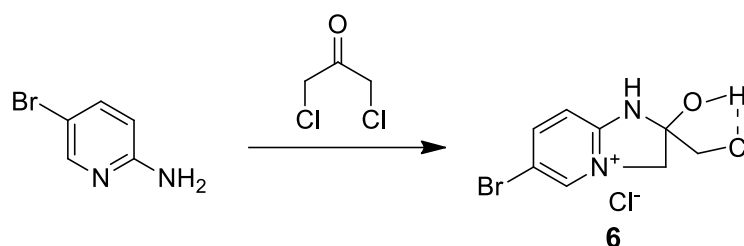


Schéma 3. Tvorba hemiaminalu 3 stabilizovaného OH-Cl interakcí

Hemiaminaly také vznikají v případě reakce 1,2,4-triazol-4-aminu se substituovaným benzaldehydem. V případě Cl-, Br-, OH-, CH<sub>3</sub>- a OCH<sub>3</sub>- substituce vznikají Schiffovy báze. Jinak tomu je, když reakce probíhá s NO<sub>2</sub>-substituovaným benzaldehydem v ethanolu. Překvapivě byl vyizolován hemiaminal **7** jako jediný produkt, ovšem ve velmi nízkém výtěžku. Výtěžek je ale podstatně vyšší, pokud se použije acetonitril jako rozpouštědlo. Hemiaminaly tedy vznikají, pokud je benzaldehyd substituován elektron-odtahujícími skupinami, zároveň hemiaminaly ochotněji vznikají v aprotických rozpouštědlech. Okyselením reakční směsi kyselinou chlorovodíkovou dochází k dehydrataci a tvorbě iminu **8**.<sup>[7]</sup>

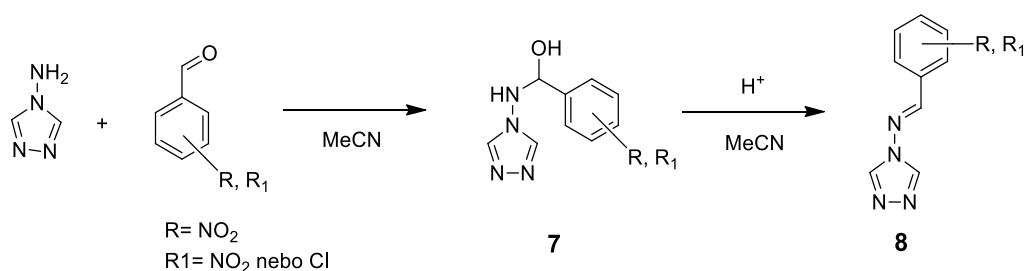


Schéma 4. Tvorba hemiaminalu 7 stabilizovaného elektron-odtahujícími skupinami

Důležitost elektron-odtahujících skupin pro tvorbu hemiaminalu je patrná také ze syntézy 1,1,1,3,3,3-hexafluorpropan-2-iminu **10**. Reakcí trifluoracetonu s amoniakem vzniká stabilní hemiaminal **9**. Na imin se dehydratuje až za přítomnosti POCl<sub>3</sub> a zvýšené teploty.<sup>[8]</sup>

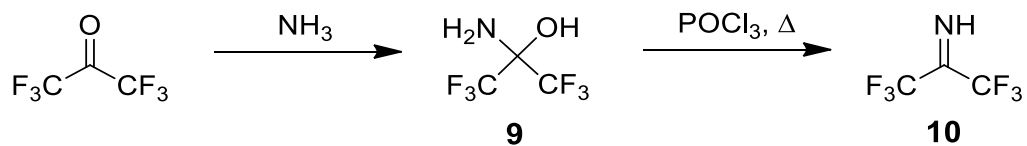


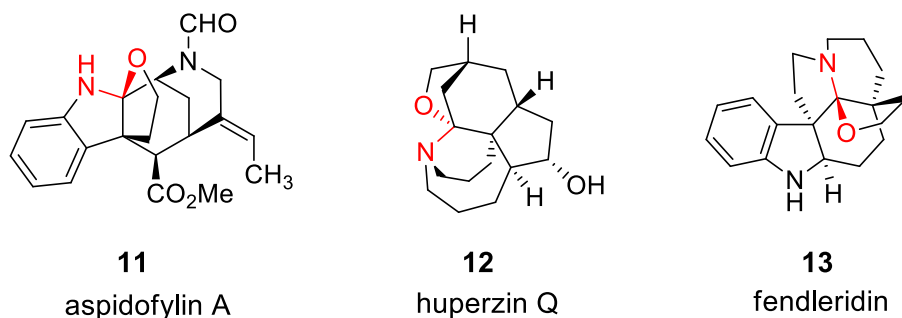
Schéma 5. Vznik stabilního hemiaminalu při syntéze iminu

## 2.2 Hemiaminalethery

### 2.2.1 Struktura a výskyt

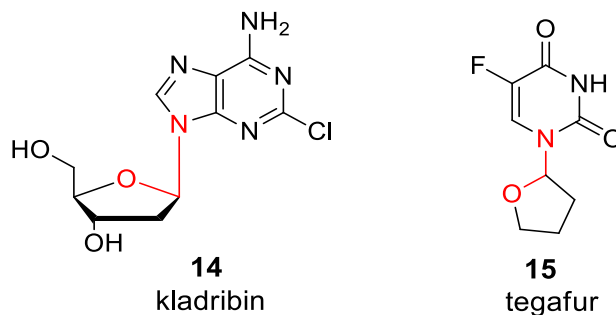
Hemiaminalethery se na rozdíl od hemiaminalů liší uhlovodíkovým zbytkem **R** navázaným na kyslíku. Můžeme se také setkat s názvem  $\alpha$ -amino ethery.<sup>[10]</sup>

Hemiaminalethery se široce nacházejí v přírodních bioaktivních látkách, stejně tak můžeme jejich zastoupení nalézt i v různých léčivech. Příkladem přírodních látek může být aspidofylin A **11** izolovaný z rostliny *Kopsia singaporensis*, huperzin Q **12** izolovaný z rostliny *Huperzia serrata* a fendleridin **13** nacházející se v rostlině *Vallesia dichotoma* RUIZ et PAV.<sup>[11]</sup> Dalším významným zdrojem přírodních hemiaminaletherů jsou *N*-glykosidy. Jedná se o glykosidy, kde cukerná jednotka je navázaná na aglykon prostřednictvím dusíkového atomu a vzniká tak C-N-C spojení. Typickými *N*-glykosidy jsou nukleosidy, které se vyskytují ve formě komponent DNA, RNA a kofaktorů.<sup>[15]</sup>



Obrázek 2. Přírodní látky obsahující hemiaminaletherové uspořádání

Mezi léčiva obsahující hemiaminaletherové uskupení můžeme zařadit nukleosidová a nukleotidová analoga purinů a pyrimidinů. Jedná se o léčiva užívaná především pro terapii nádorů a virových onemocnění. Mezi purinová analoga můžeme zařadit cytostatika kladribin **14**, fludarabin a antivirotikum didanosin. Do skupiny pyrimidinových analog patří například cytostatika tegafur **15**, cytarabin, kapecitabin a antivirotika zidovudin a lamivudin. Jejich způsob zásahu do biosyntézy nukleových kyselin je mnohostranný.<sup>[12]</sup>



Obrázek 3. Příklad purinového a pyrimidinového analogu

## 2.2.2 Tradiční syntéza

Mezi tradiční syntézy hemiaminaletherů patří nukleofilní substituce halogenové skupiny příslušným aminem. Jako příklad je uvedena substituce 2-chlortetrahydropyranu **16** piperidinem v bazickém prostředí (Schéma 6). Tato metoda je ovšem limitovaná nukleofilitou aminu a reakce zároveň mnohdy vyžadují i vysoké teploty, které nejsou vhodné pro syntézu labilních molekul.<sup>[13a, 14]</sup>

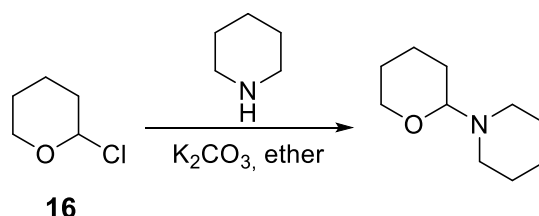


Schéma 6. Nukleofilní substituce za vzniku hemiaminaletheru

Za laboratorní teploty probíhá hydroaminace katalyzovaná palladiovými katalyzátory. Tato reakce byla studována na dvou modelových látkách: 2,3-dihydrofuranu **17** a morfolinu **18**. Nejvyššího výtěžku dosáhla reakce v přítomnosti  $K_2Pd(SCN)_4$  (91 %). Reakce probíhá za laboratorní teploty v neutrálním pH, nicméně pouze se sekundárními alifatickými aminy. Reakce s arylaminy (anilin, *N*-methylanilin) vede ke směsi neidentifikovatelných produktů.<sup>[13b]</sup>

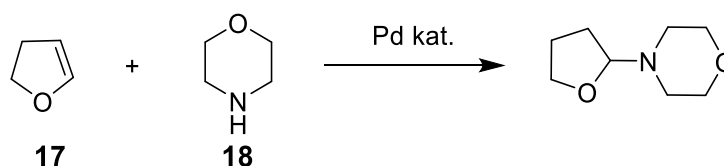


Schéma 7. Hydroaminace katalyzovaná Pd komplexem

Další metodou přípravy hemiaminaletherového skeletu je katalyzovaná aerobní  $\alpha$ -oxidace terciárního aminu. Tato oxidace byla studována na *N*-fenyltetrahydroisochinolinu **19**. Nejprve dochází k oxidaci aminu pomocí monohydrátu chloridu měďnatého za vzniku iminiového kationtu. Následným nukleofilním atakem methanolu (užitého také jako rozpouštědla) dochází k tvorbě hemiaminaletheru **20**. Při reakci vznikají dva produkty. Požadovaný adukt methanolu **20** tvoří 60 % a vedlejší produkt (iminium dichlorkuprát **21**) 40 %. Vzniklý  $CuCl$  je reoxidován kyslíkem zpět na  $CuCl_2$  a může zahájit nový katalytický cyklus.<sup>[16]</sup>

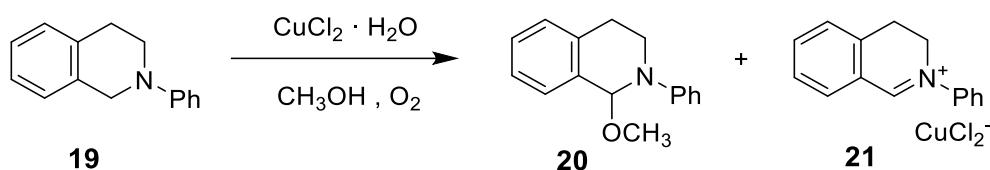


Schéma 8. Příklad aerobní oxidace terciárního aminu

Obdobně může reakce probíhat anodickou oxidací. Opět dochází k tvorbě iminiového iontu **23** a následnému nukleofilnímu ataku methanolu za vzniku látky **24**. Jednou z výhod anodické oxidace je její vysoká regioselektivita, znázorněná na molekule *N*-ethyl-*N*-methylanilinu **22**, u které methoxylace probíhá výhradně na methylové skupině.<sup>[17]</sup>

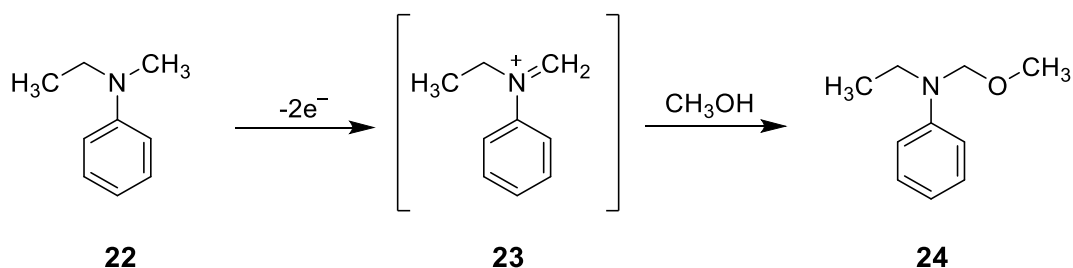


Schéma 9. Regioselektivita anodické oxidace terc. aminu

## 2.2.3 Moderní syntéza

### 2.2.3.1 $\text{sp}^3$ C-H aminace

V posledních letech zaznamenala velký pokrok tzv.  $\text{sp}^3$  C-H aminace, která má velké uplatnění při syntéze přírodních látek a léčiv bohatých na dusík. Syntéza hemiaminaetherového skeletu přes  $\text{sp}^3$  C-H aminaci alkyletherů může být rozdělena do mnoha cest založených na rozdílných reakčních mechanismech.<sup>[14]</sup>

Jedna z nejvíce studovaných strategií pro aminaci (příp. amidaci) alkyletherů je inserce nitrenu katalyzovaná přechodnými kovy. Jako příklad lze uvést reakci s trihydrátem tosylchloramidu sodného ( $\text{TsNCINa} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ), který slouží jako zdroj nitrenu, a  $\text{CuCl}$  jako katalyzátorem (Schéma 10). Bylo zjištěno, že u cyklických etherů vznikaly stabilní izolovatelné hemiaminaethery, nicméně u acyklických etherů **25** docházelo k eliminaci alkoholu a vzniku iminu **26**.<sup>[18]</sup> Nitreny lze chápat jako neutrální látky s jednovazným dusíkem, který má 4 valenční elektrony. Jedná se o dusíkatá analoga karbenů.<sup>[10]</sup>

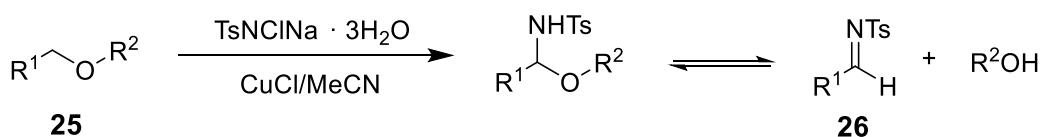


Schéma 10. Amidace etheru **25** pomocí trihydrátu tosylchloramidu sodného

Do moderní přípravy hemiaminaetherů dále patří  $\text{sp}^3$  C-H aminace alkyletherů katalyzovaná přechodnými kovy (např. Pd, Co, Cu, Fe). Tuto reakci lze demonstrovat na syntéze substituovaných azolů (imidazolů, triazolů). Na Schématu 11 je znázorněn předpokládaný mechanismus reakce. Nejprve dochází k rozkladu *t*-BuOOH a vzniká

příslušný radikál a hydroxylový anion. Tento anion v dalším kroku vystupuje jako báze a deprotonuje imidazol **27**. Ve stejnou chvíli je generován oxoniový kation **28**, který vzniká odtržením radikálu vodíku a následnou oxidací železitými ionty. V posledním kroku dochází k nukleofilnímu ataku azolového aniontu za vzniku hemiaminaetherového skeletu **29**.<sup>[20]</sup>

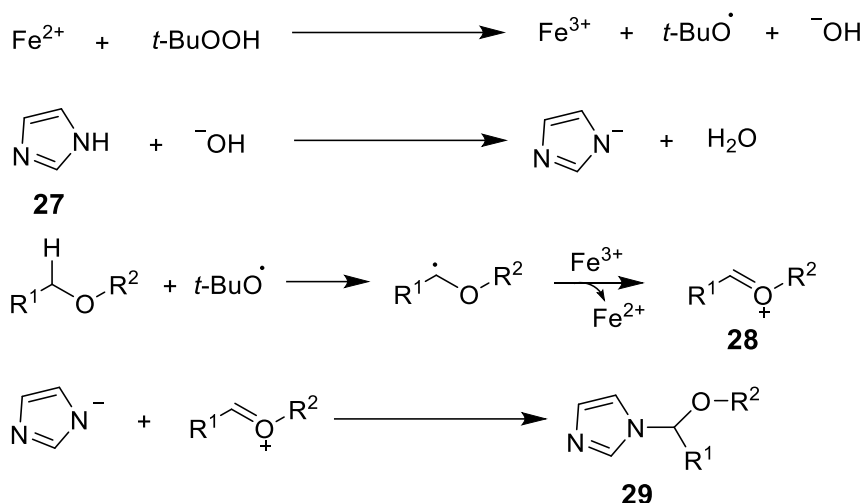


Schéma 11. Předpokládaný mechanismus  $\text{sp}^3$  aminace katalyzované  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$

Aminaci  $\text{sp}^3$  hybridizovaného uhlíku je možno s výhodou uskutečnit i bez katalýzy přechodovými kovy. Lze se tak vyhnout drahým a zároveň toxickým katalyzátorům. Příkladem může být syntéza purinového nukleosidu 2,6-dichlorpurinu **30**. Alkylace má radikálový průběh a probíhá selektivně na purinovém dusíku N-9. Diacetoxyjodbenzen (DAIB) slouží jako oxidační činidlo a stopy jodu iniciují reakci.<sup>[21]</sup>

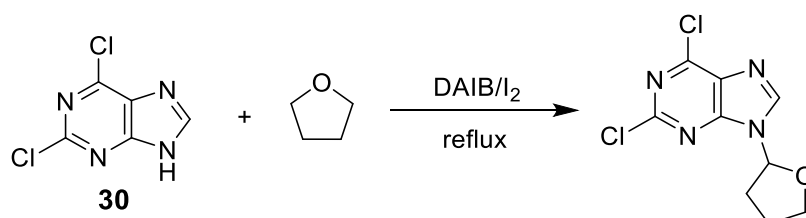
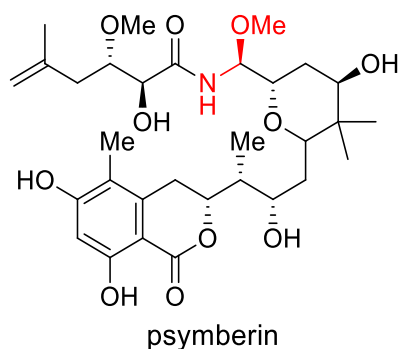


Schéma 12. Syntéza 2,6-dichlorpurinu  $\text{sp}^3$  aminací

### 2.2.3.2 Enantioselektivní syntéza

Můžeme se setkat s řadou přírodních látek, jejichž hemiaminaetherový skelet je chirální a nachází se ve formě konkrétního enantiomeru. Chiralita těchto látek má signifikantní vliv na jejich biologickou aktivitu. Například stereochemické uspořádání látky psymberinu (Obrázek 4) má prokazatelný vliv na cytotoxickou aktivitu proti různým nádorovým buněčným liniím.<sup>[22a]</sup>



Obrázek 4. Chirální hemiaminaether v molekule psymberinu

Proto je kladen velký důraz na syntézu chirálně čistých sloučenin. Příkladem může být reakce *N*-acyliminu **31** s methanolem v přítomnosti chirálního derivátu kyseliny trihydrogenfosforečné. Po optimalizaci dané reakce bylo zjištěno, že nejvyššího výtěžku čistého enantiomeru (er **94** : 6) bylo dosaženo za laboratorní teploty v ethyl-acetátu a v přítomnosti chirálního katalyzátoru BINOLového typu **32**, vyobrazeném na Schématu 13.<sup>[22b]</sup>

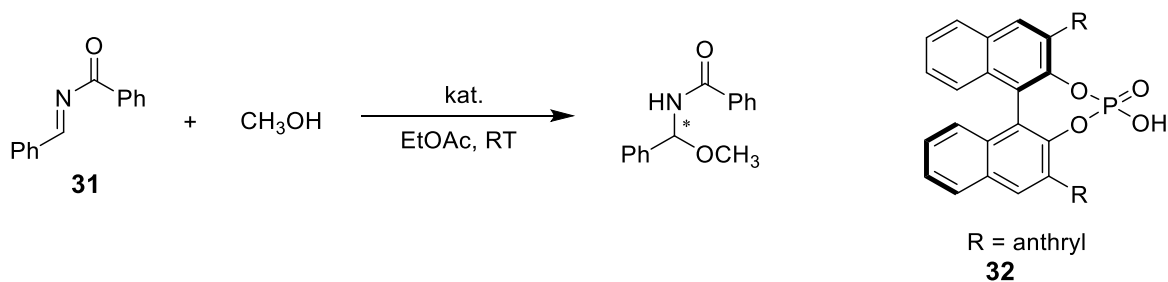


Schéma 13. Enantioselektivní syntéza katalyzovaná chirálním derivátem kyseliny trihydrogenfosforečné



## 2.3 Zlato jako katalyzátor

### 2.3.1 Vlastnosti

Zlato má díky své neobvykle vysoké stabilitě velké uplatnění při výrobě mincí, šperků a mikroelektroniky. Teprve až nedávno se o zlatu začalo mluvit jako o potenciálním kovu, který se projevil, navzdory počáteční skepsi, jako velice selektivní a efektivní katalyzátor chemických reakcí.<sup>[23]</sup> V porovnání s ostatními přechodnými kovy zlato katalyzuje reakce i v přítomnosti vzduchu a vlhkosti. Mnoho reakcí může dokonce trvat v řádu několika minut. Z environmentálního hlediska se zlato jeví jako netoxické a biokompatibilní.<sup>[24]</sup>

### 2.3.2 Heterogenní katalýza

Ukázalo se, že zlato vykazuje mimořádnou schopnost heterogenní katalýzy. Již v roce 1984 publikoval Haruta a spol. oxidaci oxidu uhelnatého, katalyzovanou koprecipitátem zlata a oxidů kovů VIII. skupiny (Fe, Co, Ni).<sup>[25]</sup> Kromě oxidačních reakcí lze zlato využít i při hydrogenaci různých nenasycených vazeb (alkenů, alkynů, karbonylů, apod.). Obrovskou výhodou těchto hydrogenací je jejich vysoká selektivita.<sup>[26]</sup> Například hydrogenace acetyleny v přítomnosti Au/TiO<sub>2</sub> poskytuje ethen se selektivitou až 90%.<sup>[27]</sup> Hydrogenace  $\alpha,\beta$ -nenasyceného aldehydu **33** za přítomnosti Au/ZnO katalyzátoru vede preferenčně k redukci C=O vazby za vzniku nenasyceného alkoholu **34**.<sup>[28]</sup>

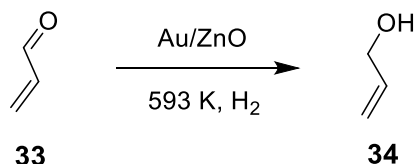


Schéma 14. Selektivní hydrogenace akroleinu za vzniku allylalkoholu

### 2.3.3 Homogenní katalýza

Homogenní katalýza na sebe upoutala velkou pozornost až na začátku milénia. Zlato má ze všech přechodných kovů nejvyšší elektronegativitu (2,54), která je velice podobná hodnotě elektronegativity uhlíku (2,55). Proto jsou soli a komplexy zlata účinnými katalyzátory, které elektrofilně aktivují násobnou vazbu alkenů, alkynů či allenů pro případný atak nukleofilu.<sup>[24]</sup>

### 2.3.3.1 Mechanismus homogenní katalýzy

Mechanismus katalýzy zlatem spočívá v koordinaci aktivovaného katalyzátoru  $[\text{AuL}]^+$  na násobnou vazbu a vytvoření  $\pi$ -komplexu **35** (Schéma 15).

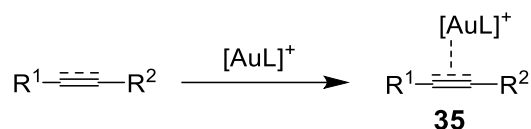


Schéma 15. Aktivace násobné vazby a vznik  $\pi$ -komplexu

Zlatem aktivované alkyne, alleny a také alkeny vystupují jako ideální elektrofilů pro atak nukleofilu v  $\text{sp}^2$  i  $\text{sp}^3$  hybridizaci. V případě nukleofilu  $\text{RXH}$ , kde X je heteroatom v  $\text{sp}^3$  hybridizaci (O, N), dochází ke vzniku komplexu **36** v *trans* uspořádání a následné protodeauraci, regeneraci katalyzátoru a vzniku produktu **37**.<sup>[24, 29]</sup>

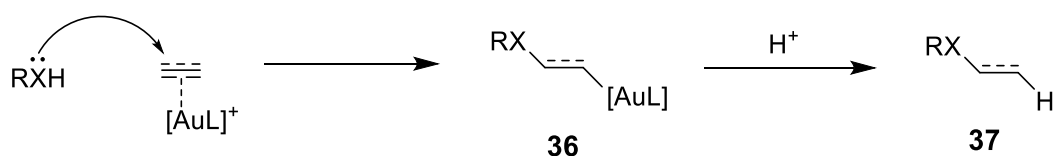


Schéma 16. Atak nukleofilu v  $\text{sp}^3$  hybridizaci

Jestliže aktivovanou násobnou vazbu napadne nukleofil s heteroatomem v  $\text{sp}^2$  hybridizaci (keton, aldehyd, imin), vzniklý komplex **38** se chová jako elektrofil a případně může být napaden dalším nukleofilem (**39**).

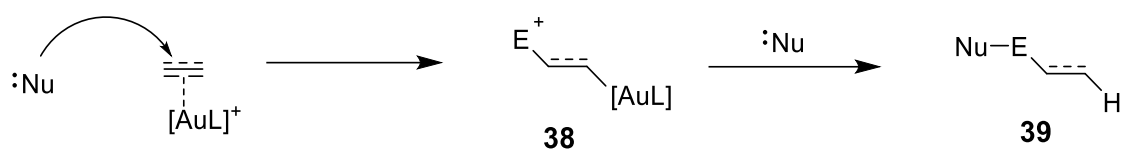


Schéma 17. Atak nukleofilu v  $\text{sp}^2$  hybridizaci

Byly popsány reakce, kde nukleofil představuje etherovou ( $\text{R}^1\text{OR}^2$ ) či sulfidovou ( $\text{R}^1\text{SR}^2$ ) skupinu. Názorně je taková cyklizace zobrazena na Schématu 18. Nukleofilním atakem etherového kyslíku na trojnou vazbu látky **40** vzniká karbokation **41**. Uzavřením cyklu a současnou deaurací dochází ke vzniku derivátu indenu **42**.<sup>[30]</sup>

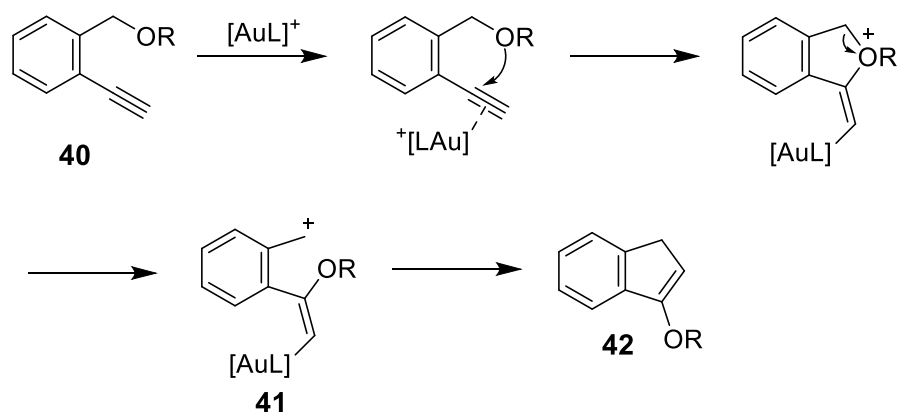
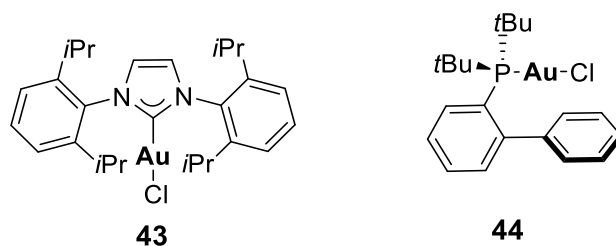


Schéma 18. Nukleofilní atak etherové skupiny.

### 2.3.4 Komplexy zlatných katalyzátorů

Do nedávna se ke katalytickým účelům využívaly soli jednomocného i trojmocného zlata, zejména jejich chloridy ( $\text{AuCl}$ ,  $\text{NaAuCl}_4$ ). Přestože jsou tyto soli dostatečně katalyticky aktivní, mnohem větší potenciál mají komplexy jednomocného zlata s navázaným ligandem (zejména fosfinového či karbenového typu). Tyto ligandy podstatně ovlivňují reaktivitu daných katalyzátorů a významně tak rozšiřují jejich využití. Podstatná většina komplexů vykazuje koordinační číslo 2 s lineární strukturou, nicméně komplexy s vyšším koordinačním číslem (3,4) jsou taktěž možné.<sup>[31-33]</sup>



Obrázek 5. Příklad  $\text{Au}^{\text{I}}$  katalyzátorů s karbenovým (43) a fosfinovým (44) ligandem

Komplexy typu  $[\text{LAuCl}]$  je třeba aktivovat in situ odtržením chloridu pomocí stříbrné soli, obsahující slabě koordinující anion ( $\text{BF}_4^-$ ,  $\text{SbF}_6^-$ ). Vzniká tak vlastní aktivní katalyzátor, literaturou znázorňovaný jako  $[\text{LAu}]^+$ , nicméně doposud se nepodařilo prokázat existenci takového komplexu.<sup>[32, 34]</sup>

Katalytická aktivita komplexů trojmocného zlata není zatím dostatečně prozkoumaná vzhledem k jejich nízké stabilitě. Na Schématu 19 můžeme vidět, že katalýza trojmocným zlatem může vést ke vzniku odlišných produktů než u komplexů jednomocného zlata.<sup>[32, 35]</sup>

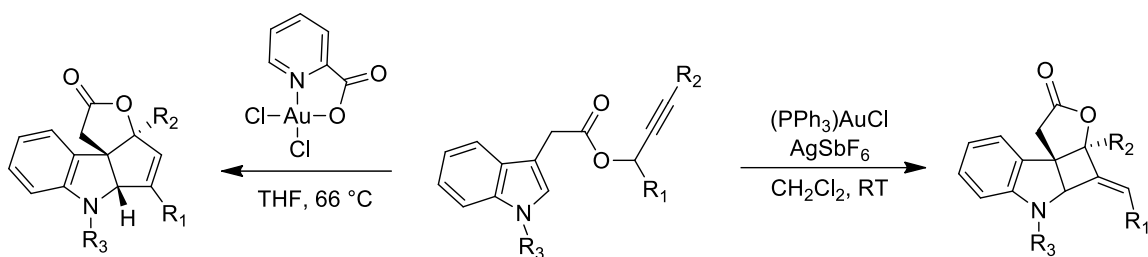


Schéma 19. Rozdíl mezi katalytickou aktivitou trojmocného a jednomocného zlata

### 2.3.5 Zlatem katalyzované cyklizace

Koordinací a následnou aktivací násobné vazby zlatným katalyzátorem může dojít k intramolekulární cyklizaci za vytvoření nové C-C, popřípadě C-heteroatom vazby. Záleží na typu nukleofilu, který aktivovanou trojnou vazbu napadne (alkohol, amin, alken, aromatický systém, apod.).<sup>[36]</sup>

Pokud se zlatem aktivovaná vazba nachází po cyklizaci mimo kruh, získává reakce označení podle Baldwinova pravidla předponu *exo-*. V opačném případě, kdy vazbu nalezneme uvnitř cyklu, označujeme reakci předponou *endo-*.

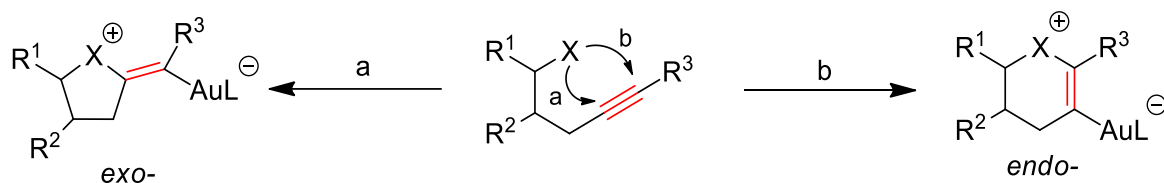
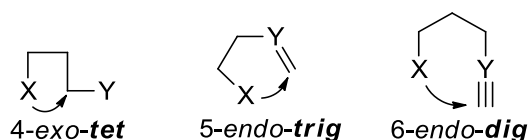


Schéma 20. *Exo-* (a) a *endo-* (b) uzavírání cyklu

Dále rozlišujeme dle geometrie uhlíku uzavírající kruh sufixy *tet* (tetrahedrální systém– jednoduchá vazba), *trig* (trigonální systém– dvojná vazba) a *dig* (digonální systém– trojná vazba). Číselný prefix označuje počet atomů v cyklu.<sup>[37]</sup>



Obrázek 6. Tři možné sufixy, závislé na geometrii uhlíku uzavírající kruh

### 2.3.5.1 Aktivace alkenů a allenů

Cyklizační reakce, které probíhají díky aktivaci dvojné vazby v alkenu, nejsou tak pestré, jako při aktivaci alkynů. Nicméně i touto cestou lze připravit paletu zajímavých látek.<sup>[38]</sup> Příkladem může být intramolekulární hydroaminace *N*-substituovaného karboxamidu **45** za vzniku dusíkatého heterocyklu **46** v excelentním výtěžku. Tato metoda má využití při syntéze chráněných substituovaných pyrrolidinů, piperidinů a dusíkatých bicyklů (Schéma 21).<sup>[39]</sup>

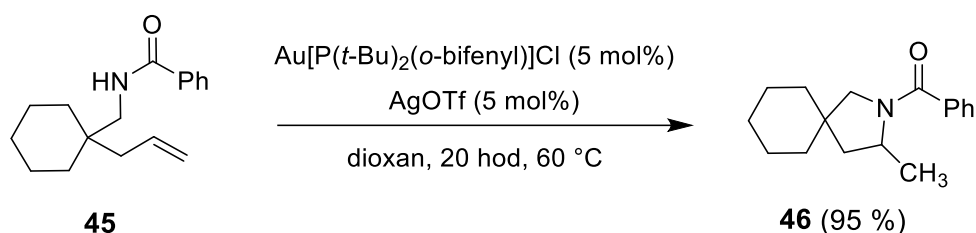


Schéma 21. Příklad 5-*exo-trig*-hydroaminační cyklizace aktivované alkenem

Aktivace kumulované dvojné vazby v allenu může proběhnout až čtyřmi *endo*- nebo *exo*- způsoby, nicméně nejčastěji je preferován nukleofilní atak na terminální uhlík za vzniku pěti- nebo šestičlenného cyklu. Centrální uhlík v allenu je nukleofilem napadán poměrně vzácně.<sup>[40]</sup>

Vzhledem k axiální chiralitě mohou být alleny užity při stereoselektivní syntéze. Příkladem může být cyklizace derivátu  $\alpha$ -hydroxyallenu **47** za vzniku substituovaného dihydrofuranu **48** se stereogenními centry v polohách 2 a 5 (na Schématu 22 vzniká z 95 % izomer *cis*). Po aktivaci dvojné vazby zlatným katalyzátorem je nukleofilně napaden terminální uhlík allenu za vytvoření pětičlenného cyklu.<sup>[41]</sup>

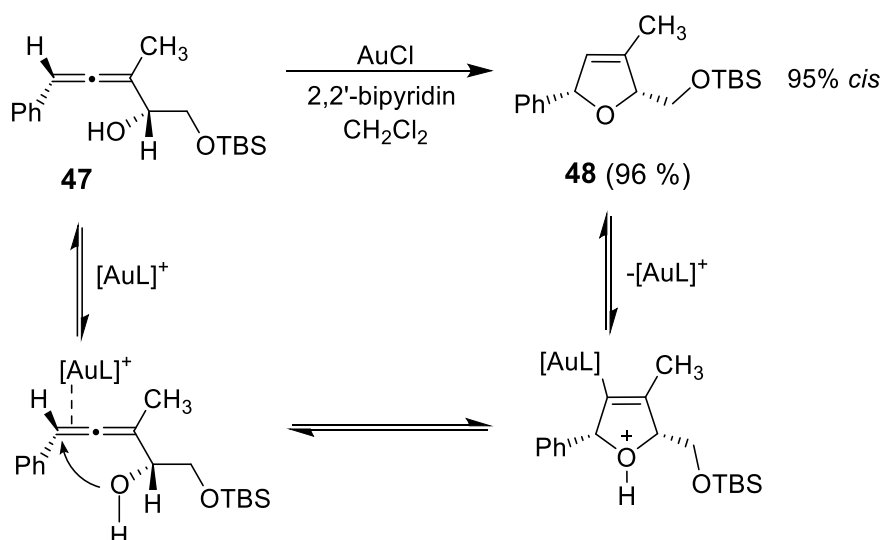


Schéma 22. Stereoselektivní cyklizace substituovaného  $\alpha$ -hydroxyallenu

### 2.3.5.2 Aktivace alkyňů

Aktivace trojné vazby přechodnými kovy našla obrovskou škálu využití v organické syntéze. Koordinací zlatného katalyzátoru na alkyň dochází k polarizaci substrátu, který je náchylný na atak různých druhů nukleofilů.

Široce využívané jsou *O*-nukleofily, které intramolekulárně vytvářejí C-O vazbu a podílejí se tak na syntéze kyslíkatých heterocyklů. Kromě hydroxylové skupiny může nukleofilně působit i karbonyl (Schéma 23).<sup>[31]</sup> U substituovaných alkyňonů **49** dochází k *5-exo-dig* cyklizaci za vzniku substituovaného furanu **50** v případě, že na uhlíku C-3 se nachází pouze jeden substituent. Pokud jsou na témže uhlíku navázány substituenty dva, vzniká *6-endo-dig* cyklizací *4H*-pyranový skelet **51**.<sup>[42]</sup>

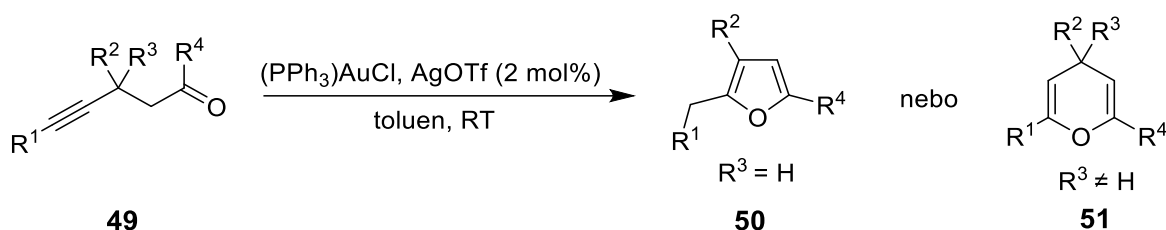


Schéma 23. Adice karbonylu na aktivovanou trojnou vazbu

Další skupinou jsou *N*-nukleofily, které intramolekulární hydroaminací aktivovaného alkyňu poskytují řadu dusíkatých heterocyklů. Na Schématu 24 lze demonstrovat, že oba dusíky substituované *o*-ethynylarylmočoviny **52** mohou za daných reakčních podmínek podstoupit cyklizaci. K *6-exo-dig* cyklizaci dusíkem N-3 dochází za použití karbenového katalyzátoru Au(IPr)Cl a AgSbF<sub>6</sub> v DMF za vzniku sloučeniny **53**. Pokud trojnou vazbu nukleofilně napadá dusík N-1, dochází k *5-endo-dig* cyklizaci za vzniku derivátů indolu **54**. Takové reakce jsou podporované, pokud je alkyň substituován zbytkem R<sup>1</sup>.<sup>[31,43]</sup>

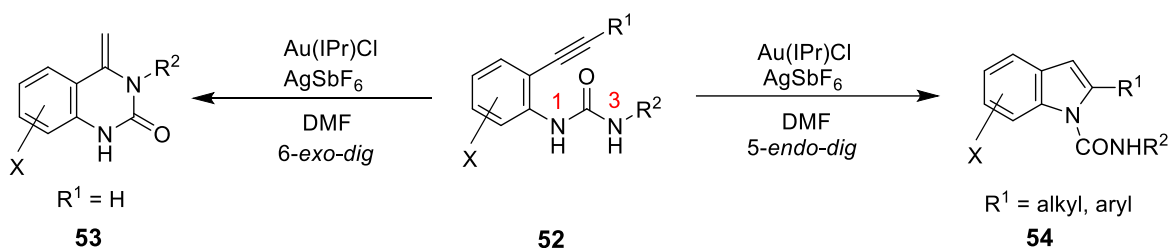


Schéma 24. Nukleofilní adice N-1 a N-3 dusíků substituované *o*-ethynylarylmočoviny

*S*-nukleofilům je sice věnována menší pozornost než jejich kyslíkatým a dusíkatým protějškům, nicméně i zde byly zkoumány možné cyklizace. Zajímavou reakci představuje cyklizace substituovaného (*o*-alkynylfenylthio)silanu **55** na Schématu 25, kde po uzavření kruhu dochází k [1,3]-migraci a následné silyldeauraci za vzniku derivátu 3-silylbenzo[*b*]thiofenu **56**.<sup>[36,44]</sup>

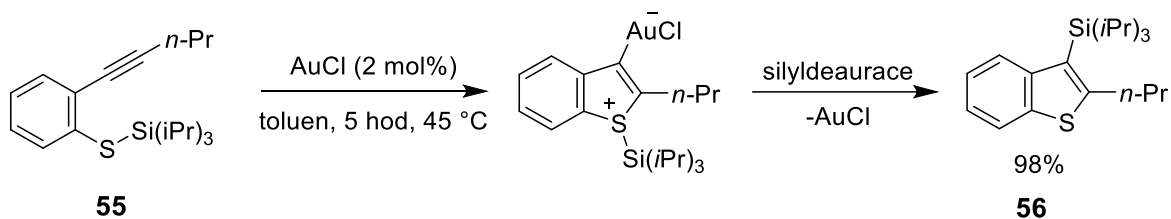


Schéma 25. *S*-nukleofilní cyklizace a následná silyldeaurace

### 2.3.5.3 Cyklizace enynů

Cyklizace enynů se osvědčila jako zajímavý nástroj pro jednokrokovou syntézu celé řady cyklických látek, která může být katalyzovaná řadou komplexů přechodných kovů ve stechiometrickém či katalytickém množství.<sup>[45]</sup> Alkeny zde slouží jako nukleofily, které napadají aktivovanou trojnou vazbu za vzniku nové C-C vazby znázorněné strukturou **57**. Cyklizací tohoto intermediátu mohou vznikat izomery **58**, **59** a **60**.<sup>[39]</sup> Narozdíl od jiných přechodných kovů se  $[\text{AuL}]^+$  selektivně váže na trojnou vazbu, proto nedochází k oxidativní cyklometalaci. Pokud je alkyň substituován, obvykle vzniká produkt *endo*-cyklizací.<sup>[46]</sup>

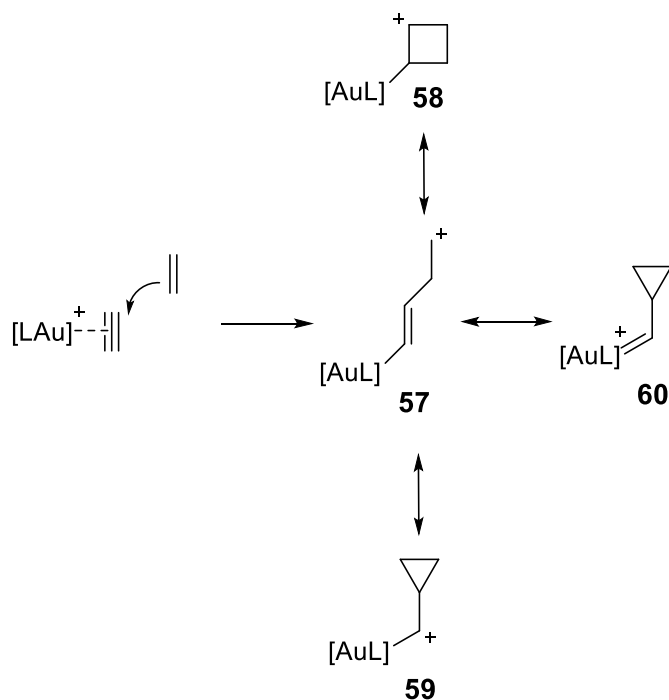


Schéma 26. Atak dvojně vazby na aktivovanou trojnou vazbu a vznik různých intermediátů

### A) Cyklizace 1,5-enynů

Obecně, 1,5-enyny reagují *endocyklickou* cestou.<sup>[31]</sup> Příkladem takové reakce může být cyklizace výchozího aromatického enynu **61** se substituovanou trojnou vazbou. Na Schématu 27 vidíme, že přednostně je uplatněn *6-endo-dig* způsob uzavření kruhu za vzniku 1,3-disubstituovaného derivátu naftalenu **62** ve výtěžku až 87 %. Produkt vzniklý *5-exo-dig* cyklizací, derivát *1H*-indenu **63**, je přítomen jen v minimálním množství.<sup>[47]</sup>

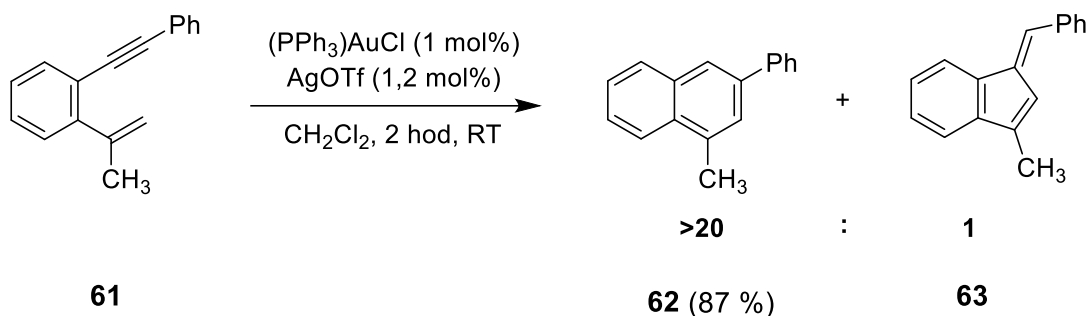


Schéma 27. Cyklizace 1,5-enynu za vzniku derivátu naftalenu

### B) Cyklizace 1,6-enynů

U 1,6-enynů bylo výpočetně zjištěno, že pro terminální alkyne je kineticky výhodná transformace za vzniku pětičlenného cyklu, zatímco vznik šestičlenného cyklu je preferován u disubstituovaných alkynů.<sup>[48]</sup> Cyklizace 1,6-enynu byla využita při syntéze tricyklického derivátu oktahydrocyklobuta[*a*]pentalenu, základního skeletu přírodních seskviterpenů. Po aktivaci trojné vazby a *5-exo-dig* uzavření cyklu dochází k následnému rozšíření cyklopropylového kruhu a závěrečnému uzavření cyklu za vzniku produktu **64** (Schéma 28).<sup>[49]</sup>

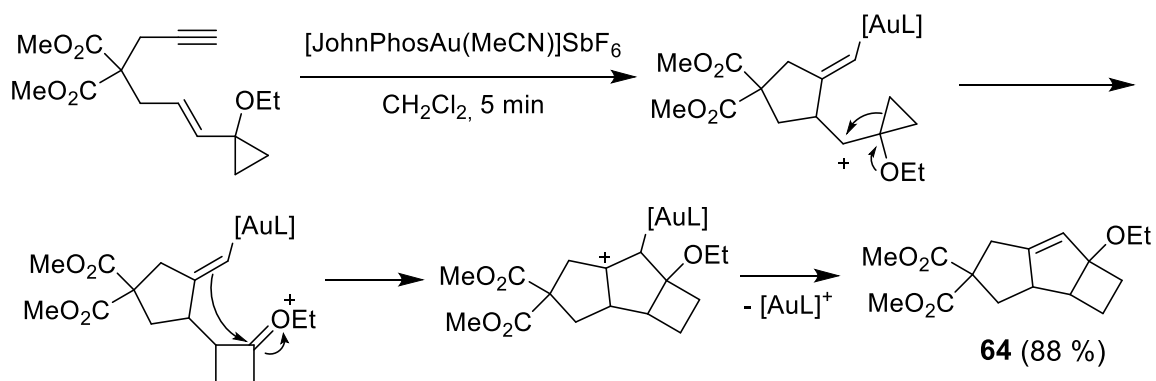


Schéma 28. Cyklizační reakce 1,6-enynu za vzniku derivátu oktahydrocyklobuta[*a*]pentalenu



### C) Cyklizace enynů v přítomnosti nukleofilu

V průběhu zlatem katalyzované cyklizace enynů lze na intermediát adovat nukleofil za vzniku amino-, alkoxy- nebo hydroxysloučenin.<sup>[31]</sup> Nukleofil může být již součástí molekuly a reakce tak probíhá intramolekulárně. Takový příklad je znázorněn na Schématu 29, kde výchozí látka **65** je aktivovaná zlatým katalyzátorem a dochází k nukleofilnímu útoku hydroxylové skupiny za vzniku derivátu 6-oxabicyclo[3.2.1]oktenu **66**.<sup>[50]</sup>

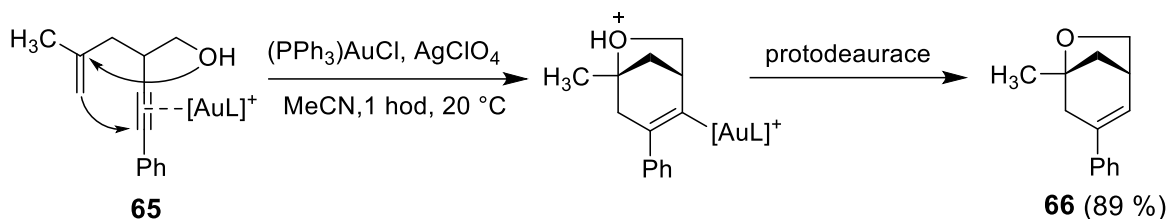


Schéma 29. Cyklizace enynu a současný nukleofilní útok hydroxylové skupiny

Druhou možností je adice intermolekulární v přítomnosti externího nukleofilu. V reakci na Schématu 30 plní nukleofilní funkci ethyl-karbamát, který se aduje na cyklopropylový kruh karbenového intermediátu vzniklý cyklizací 1,6-enynu **67**. Otevřením cyklopropylového kruhu a následnou protodeaurací vzniká produkt **68**.<sup>[51]</sup>

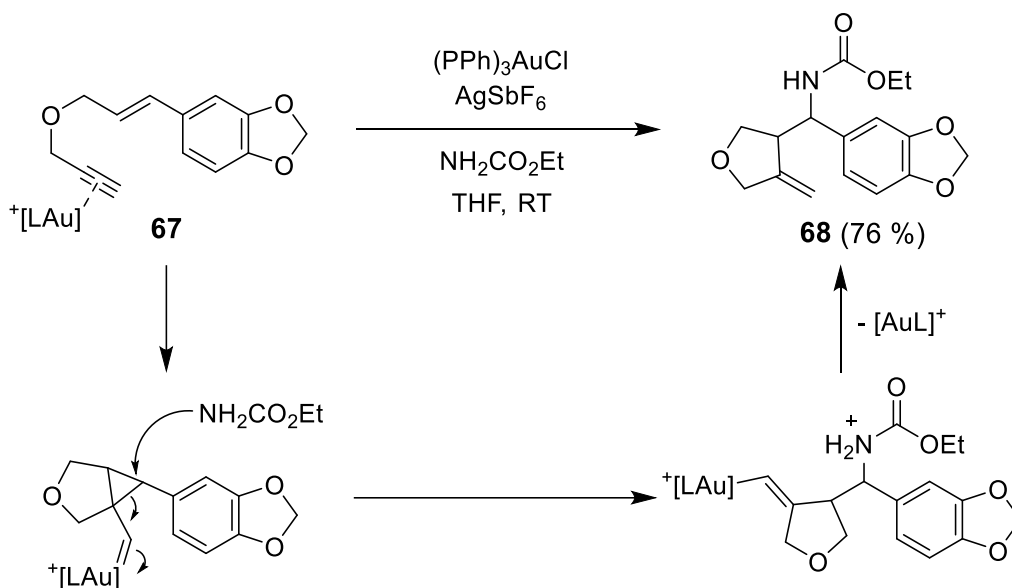


Schéma 30. Cyklizace 1,6-enynu a následný nukleofilní útok ethyl-karbamátu

### 3 Cíl práce

Má diplomová práce se věnuje cyklizacím 1,5-enynů katalyzovaným zlatnými komplexy v přítomnosti nukleofilu, které vedou ke vzniku substituovaných tetrahydropyridinů. V minulosti se naše pracovní skupina zabývala cyklizací propargylvinyletherů v přítomnosti methanolu za vzniku substituovaných dihydropyranů **69**.<sup>[52]</sup>

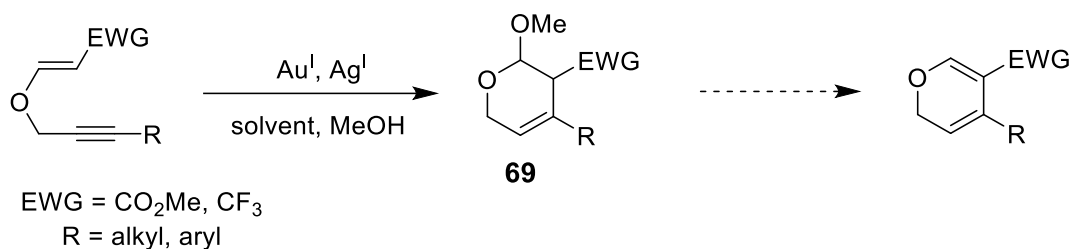


Schéma 31. Cyklizace substituovaných propargylvinyletherů

Dále byly zkoumány cyklizační reakce dusíkatých analogů 1,5-enynů, konkrétně derivátů methylesteru  $\beta$ -propargylaminoakrylové kyseliny **70**.<sup>[53]</sup> V tomto případě cyklizací dochází ke vzniku substituovaných dihydropyridinů **71**.

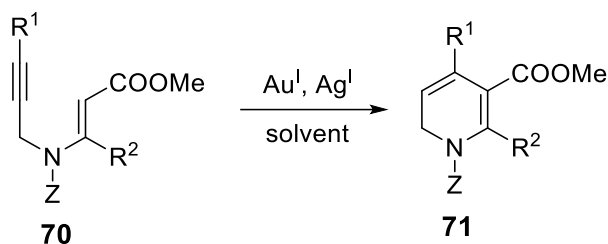


Schéma 32. Cyklizace derivátů methylesteru  $\beta$ -propargylaminoakrylové kyseliny

Prvním cílem mé diplomové práce, která úzce navazuje na předchozí zmíněné výsledky, bylo prozkoumat cyklizaci dusíkatého analogu **72**, chráněného *p*-methoxybenzensulfonylovou (MBS) skupinou za přítomnosti různých nukleofilů. Dále byla práce soustředěna na optimalizaci cyklizačních podmínek v přítomnosti methanolu jako nukleofilu za vzniku hemiamináletherové funkční skupiny. V neposlední řadě nás zajímala stereochemie produktu cyklizace a faktory ovlivňující výslednou selektivitu reakce.

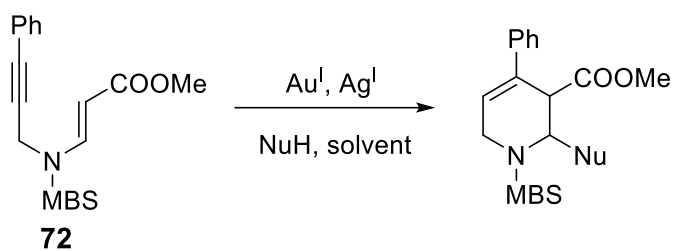


Schéma 33. Obecné schéma cyklizace v přítomnosti nukleofilu

Druhým cílem bylo prozkoumání reaktivity a potenciální enantioselektivity cyklizace chirálního enynu **73**.

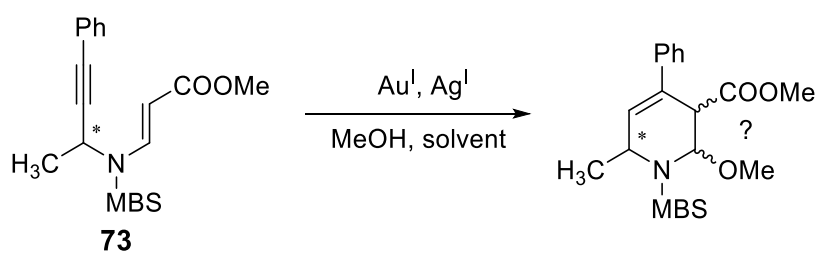
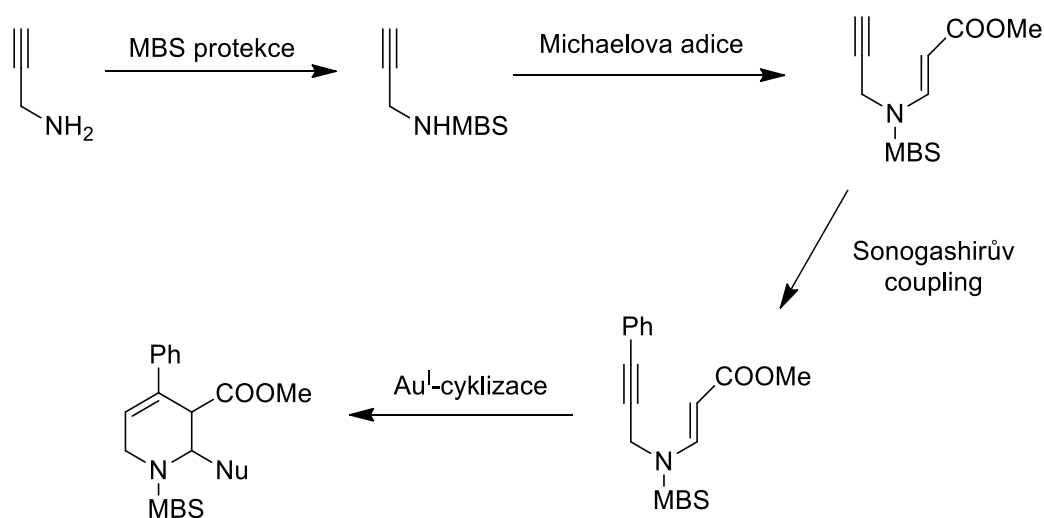


Schéma 34. Cyklizace chirálního enynu

## 4 Výsledky s komentářem

Čtyřkroková syntéza substituovaného tetrahydropyridinu vychází z práce Mikuška<sup>[53]</sup>. Nejprve dochází k ochraně propargylaminu MBS skupinou. Následně Michaelovou adicí vzniká enyn, který může být Sonogashirovým couplingem na trojné vazbě modifikován. V našem případě slouží jako modelový enyn látka s navázanou fenylovou skupinou. V posledním kroku syntézy dochází k cyklizační reakci katalyzované zlatem (Schéma 35).



Stereoselektivní cyklizace chirální varianty, vycházející z prací Krenka<sup>[54]</sup> a Horkého<sup>[55]</sup>, spočívá nejprve v přípravě chráněného enantiomeru but-3-yn-2-aminu. Chráněný *L*-alanin je zredukován na aldehyd a optimalizovanými podmínkami Seyferth-Gilbertovy homologace transformován na butynamin. Následné reakční kroky, počínaje Michaelovou adicí, jsou analogické postupu ve Schématu 35.

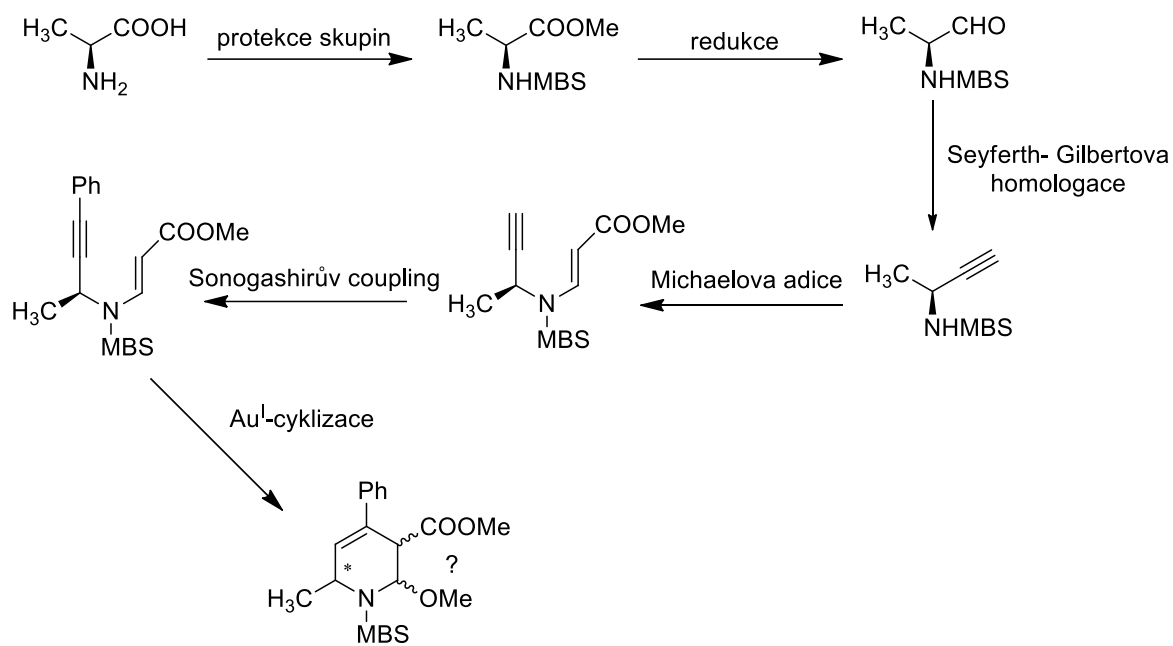


Schéma 36. Syntéza substituovaného tetrahydropyridinu s novým chirálním centrem

## 4.1 Příprava výchozího enynu

### 4.1.1 Ochránění propargylaminu

Prvním krokem syntézy výchozí látky pro cyklizaci bylo ochránění propargylaminu **74** MBS skupinou za vzniku sulfonamidu **76**. Použitá chránící skupina se osvědčila jako nejvhodnější chránící skupina s nejlepšími výtěžky při cyklizacích ve srovnání s tosyllem (Ts) a *tert*-butoxykarbonylem (Boc).<sup>[56]</sup> Ochránění probíhalo bez problémů, s téměř kvantitativním výtěžkem. NMR spektrum prokázalo vzniklý produkt tripletem sulfonamidového vodíku při  $\delta$  4.69 a dubletem dubletů methylenové skupiny při  $\delta$  3.83.

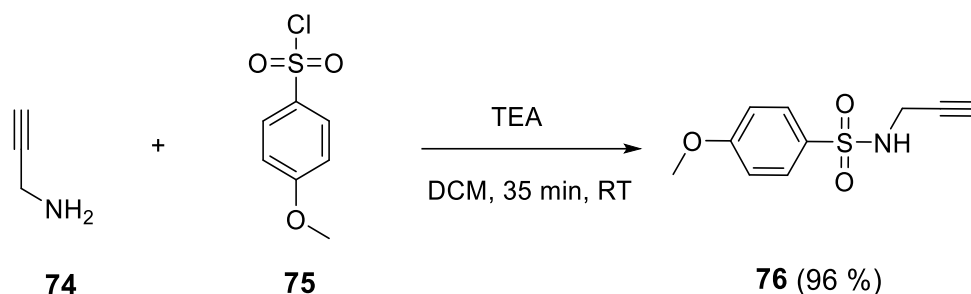


Schéma 37. Ochránění propargylaminu MBS skupinou

### 4.1.2 Michaelova adice

Další krok spočíval v Michaelově adici chráněného propargylaminu **76** na methyl-propiolát **77** za vzniku nesubstituovaného enynu **78**. Ačkoli při reakci vznikl v minoritním množství i *Z*-izomer, do dalšího kroku byla použita látka jako čistý *E*-izomer nebo směs izomerů (v závislosti na úspěšnosti separace). Struktura byla prokázána na NMR spektru zánikem tripletu sulfonamidového vodíku při  $\delta$  4.69. Dále byly přítomny dublety vodíků dvojně vazby při  $\delta$  8.03 a 5.31 s interakční konstantou  $J = 14.0$  Hz a singlet vodíků methylové skupiny esteru při  $\delta$  3.74.

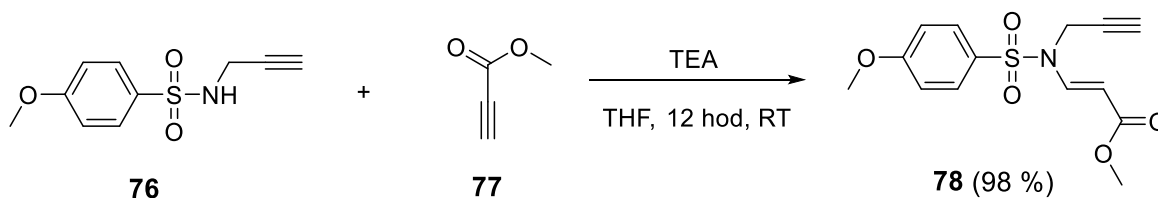


Schéma 38. Michaelova adice chráněného propargylaminu na methyl-propiolát

### 4.1.3 Sonogashirův coupling

Závěrečný krok syntézy substituovaného enynu **72** představoval Sonogashirův coupling, ve kterém dochází k navázání fenylového jádra jodbenzenu **79** na terminální alkyn výchozí látky **78** a vzniku nové C-C vazby. Výtěžky couplingu byly značně proměnlivé (v rozmezí 46 % až 68 %). NMR spektrum potvrdilo přítomnost fenylu v oblasti  $\delta$  7.34 – 7.20 a 7.14 – 7.07, současně zanikl triplet vodíku na trojně vazbě při  $\delta$  2.08.

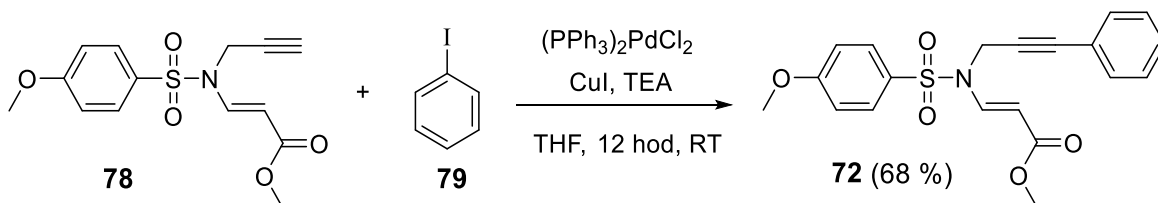


Schéma 39. Sonogashirův coupling

## 4.2 Au<sup>I</sup>-katalyzovaná cyklizace

Mým úkolem v této části byla optimalizace reakčních podmínek, ve které jsem ověřil účinnost různých zlatných katalyzátorů, stříbrných kokatalyzátorů a rozpouštědel v přítomnosti methanolu (Schéma 40). Kromě výtěžku nás zajímalo, jaké faktory mohou ovlivnit diastereoselektivitu reakce. Následně byl proveden screening zástupců *O*, *S* a *N* nukleofilů.

### 4.2.1 Cyklizace v přítomnosti methanolu

Cyklizace esteru **72**, při kterém byl studován screening katalyzátorů probíhala za podmínek nalezených Matoušem<sup>[56]</sup>, tedy za laboratorní teploty v benzenu a přítomnosti 3 ekvivalentů methanolu. V případě screeningu rozpouštědel byl benzen nahrazen stejným množstvím příslušného solventu (Schéma 40). Za těchto podmínek<sup>[56]</sup> (TFPAuCl, AgBF<sub>4</sub>, MeOH, benzen) jsme pozorovali vznik substituovaného tetrahydropyridinu **81**, jehož NMR analýzou byla zaznamenána jedna sada signálů hemiaminaetherového vodíku při  $\delta$  5.73 (d,  $J = 2.0$  Hz). Z toho vyplývá, že za těchto podmínek vzniká pouze jeden diastereomer.

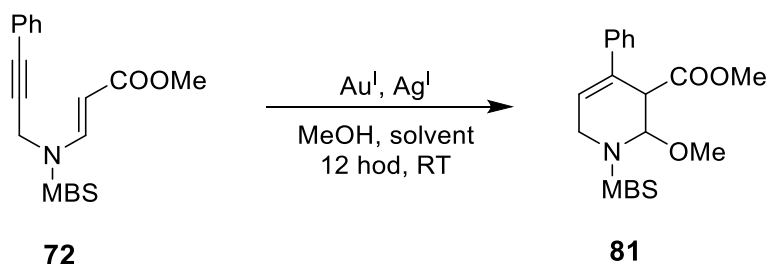
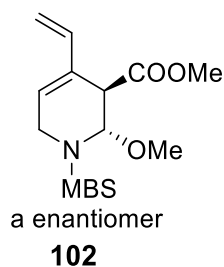


Schéma 40. Optimalizace cyklizačních podmínek

Ačkoli 1D-NOESY spektra naznačovala vznik *cis*-izomeru, rentgenostrukturní analýza derivátu **102**, paralelně připraveného Matoušem<sup>[56]</sup>, prokázala *trans*-izomer (Obrázek 7). Charakteristický NMR posun vodíku hemiaminaetherové skupiny při  $\delta$  5.63 (d,  $J = 1.9$  Hz) je analogický změřené hodnotě fenylderivátu **81**, což nepřímo nasvědčuje, že při cyklizacích přednostně vzniká *trans*-derivát bez ohledu na substituci výchozího enynu.



Obrázek 7. Prokázaná *trans*-izomerie vinylového derivátu **102**



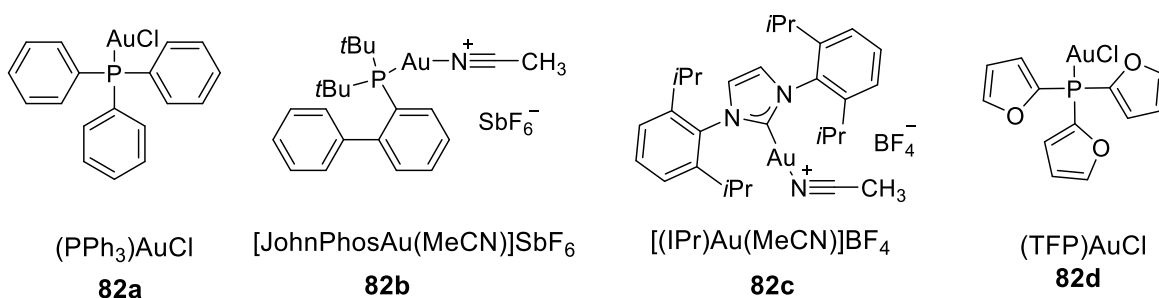
### 4.2.1.1 Screening katalyzátorů

Jak již bylo řečeno, reakční podmínky cyklizace byly zvoleny s ohledem na předchozí zkušenosti naší skupiny s Au<sup>I</sup>-katalyzovanými reakcemi 1,5-azaenynů.<sup>[53, 56]</sup>

Byl proveden screening čtyř zlatných katalyzátorů, vyobrazených na Obrázku 8. Katalyzátory **82a-c** jsou komečně dostupné, zatímco chlorid trifurylfosfinzlatný **82d** bylo třeba připravit (viz experimentální část).<sup>[57, 58]</sup> Nejlepšího výtěžku (94 %) dosáhl katalyzátor **82c** karbenového typu, nicméně vzhledem k jeho vysoké ceně jsme upřednostnili námi připravený chlorid trifurylfosfinzlatný, který katalyzoval cyklizaci s výtěžkem 92 % a byl využit i v předchozích pracích naší skupiny.<sup>[52, 53]</sup>

Dále byl proveden screening dvou stříbrných kokatalyzátorů, AgBF<sub>4</sub> a AgSbF<sub>6</sub>, které vyvazují chloridové ionty zlatných katalyzátorů **82a** a **82b**, a tím je aktivují. Jako nejlepší se jevila kombinace AgBF<sub>4</sub> a (TFP)AuCl s výtěžkem 92 %, jež byla následně využita pro screening rozpouštědel a nukleofilů (Tabulka 1).

Produkty vznikaly vždy v *trans* konfiguraci, jelikož chemický posun signálu vodíku hemiaminaetherové skupiny souhlasil se signálem modelového fenylderivátu **81** (dublet při 5.73 ppm). Zlatné katalyzátory ani stříbrné kokatalyzátory tedy neměly vliv na diastereoselektivitu reakce.



Obrázek 8. Testované zlatné katalyzátory

| katalyzátor (5 mol%)                          | kokatalyzátor (10 mol%) | výtěžek (%) | <i>cis/trans</i> |
|---|-------------------------|-------------|------------------|
| (PPh <sub>3</sub> )AuCl <b>82a</b>            | AgBF <sub>4</sub>       | 73          | <i>trans</i>     |
| (PPh <sub>3</sub> )AuCl                       | AgSbF <sub>6</sub>      | 78          | <i>trans</i>     |
| (TFP)AuCl <b>82d</b>                          | AgBF <sub>4</sub>       | <b>92</b>   | <i>trans</i>     |
| (TFP)AuCl                                     | AgSbF <sub>6</sub>      | 89          | <i>trans</i>     |
| [JohnPhosAu(MeCN)]SbF <sub>6</sub> <b>82b</b> |                         | 59          | <i>trans</i>     |
| [(IPr)Au(MeCN)]BF <sub>4</sub> <b>82c</b>     |                         | <b>94</b>   | <i>trans</i>     |

Tabulka 1. Výsledky cyklizací v přítomnosti různých katalyzátorů a kokatalyzátorů

### 4.2.1.2 Screening rozpouštědel

Vzhledem ke karcinogenitě benzenu, který v původní práci Mikuška vykazoval nejlepší výsledky, jsme se dále zaměřili na screening různých organických rozpouštědel (Tabulka 2). Cyklizace probíhaly za katalýzy kombinací (TFP)AuCl/AgBF<sub>4</sub>. Cílem bylo najít rozpouštědla s obdobnými výtěžky jako u benzenu a zároveň zdravotně méně závadné. Nejlepší alternativou benzenu se ukázal THF (88 %) a toluen (83 %). Nevýhoda toluenu spočívá ve vyšším bodu varu, který komplikuje následné zpracování reakce. V případě DMF došlo k výraznému snížení výtěžku reakce.

Vyzkoušen byl rovněž methanol, který kromě rozpouštědla plnil i úlohu nukleofilu. V tomto případě, kromě nízkého výtěžku při cyklizaci, docházelo i ke vzniku směsi *cis/trans* izomerů, což bylo prokázáno NMR analýzou. Byla zjištěna přítomnost dvou sad signálů vodíků hemiaminaetherové skupiny (dublet při 5.71 pro *trans*-derivát a dublet při 4.42 ppm pro *cis*-derivát). Určení konfigurace bylo provedeno nepřímým porovnáním se signály referenční struktury **102** a modelového fenylderivátu **81**. Ukázalo se, že výběr rozpouštědla tak může mít vliv na diastereoselektivitu reakce.

I přes slibný výtěžek při použití THF jako rozpouštědla byl vzhledem k zachování původní procedury cyklizace a neměnnosti dalšího reakčního parametru nadále používán jako rozpouštědlo benzen.

| rozpouštědlo | výtěžek (%) | <i>cis/trans</i>   |
|--------------|-------------|--------------------|
| benzen       | 92          | <i>trans</i>       |
| THF          | 88          | <i>trans</i>       |
| toluen       | 83          | <i>trans</i>       |
| DMF          | 29          | <i>trans</i>       |
| MeOH         | 65          | <i>cis + trans</i> |

Tabulka 2. Výsledky cyklizací v přítomnosti různých rozpouštědel

### 4.2.2 Cyklizace v přítomnosti různých nukleofilů

Dále nás zajímalo, zda cyklizace látky **72** bude probíhat i v přítomnosti jiných nukleofilů. Reakce probíhaly při pokojové teplotě za katalýzy (TFP)AuCl/AgBF<sub>4</sub> v benzenu (Schéma 41).

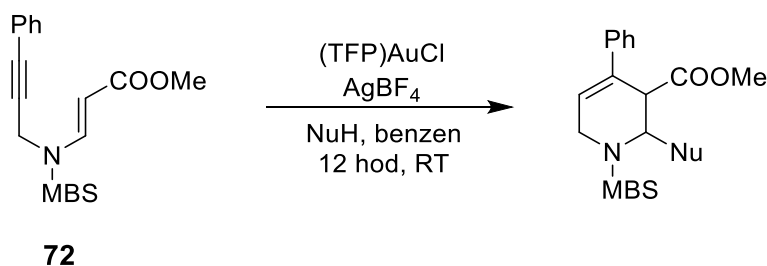


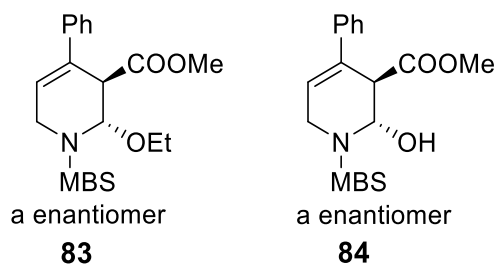
Schéma 41. Cyklizace v přítomnosti *O*, *S* a *N*- nukleofilů

Cyklizace probíhaly pouze v přítomnosti kyslíkatých nukleofilů (Tabulka 3). Adice ethanolu probíhala za vzniku produktu **83** v excelentním výtěžku (92 %). Na NMR spektru byl prokázán navázaný ethanol tripletem při  $\delta$  1.10 (pro CH<sub>3</sub> skupinu) a multipletem při  $\delta$  3.69 – 3.62 (pro CH<sub>2</sub> skupinu).

| nukleofil (3 ekv.)       | produkt   | výtěžek (%) | <i>cis/trans</i> |
|--------------------------|-----------|-------------|------------------|
| EtOH                     | <b>82</b> | 92          | <i>trans</i>     |
| H <sub>2</sub> O         | <b>83</b> | 7           | <i>trans</i>     |
| H <sub>2</sub> O (v THF) | <b>83</b> | 7           | <i>trans</i>     |
| EtSH                     | <b>X</b>  | <b>X</b>    | <b>X</b>         |
| diisopropylamin          | <b>X</b>  | <b>X</b>    | <b>X</b>         |

Tabulka 3. Výsledky cyklizací v přítomnosti různých nukleofilů

V případě adice vody byl výtěžek látky **84** pouze minimální (7 %). V druhém případě byla vyzkoušena záměna benzenu za polárnější THF, nicméně ke zvýšení výtěžku reakce nedošlo. Důvodem může být vysoká hygroskopičnost AgBF<sub>4</sub>, která způsobila deaktivaci tohoto kokatalyzátoru a nemohlo tak dojít k plné aktivaci zlatného katalyzátoru.



Obrázek 9. Vzniklé produkty v přítomnosti *O*- nukleofilů

U obou látek **83** a **84** byla zjištěna *trans*-izomerie, neboť posuny charakteristických signálů korelují se signály prokázaných derivátů **102** a **81** (viz Tabulka 4). Můžeme tak uzavřít, že změna nukleofilu neměla vliv na diastereoselektivitu reakce. Cyklizace neprobíhala v přítomnosti diisopropylaminu (pravděpodobně kvůli sterickému bránění) a ethanthiolu (domníváme se, že sírná funkční skupina může deaktivovat katalyzátor).

| látka      | signál hemiaminaetherové skupiny |
|------------|----------------------------------|
| <b>102</b> | 5.73                             |
| <b>81</b>  | 5.63                             |
| <b>83</b>  | 5.82                             |
| <b>84</b>  | 5.26                             |

Tabulka 4. Hodnoty NMR spekter

### 4.2.3 Předpokládaný mechanismus cyklizace

Předpokládaný mechanismus cyklizace (Schéma 42) spočívá v koordinaci zlatného katalyzátoru na trojnou vazbu enynu **72**. Následně dochází k nukleofilnímu ataku enamínu za vzniku kladně nabitého intermediátu **B**, který je stabilizovaný volným elektronovým párem na dusíku. Nukleofil, přítomný v reakční směsi, napadá iminiový uhlík a vzniká komplex **C**. V posledním kroku dochází k protodeauraci, regeneraci katalyzátoru a vzniku tetrahydropyridinu **D**.<sup>[53]</sup>

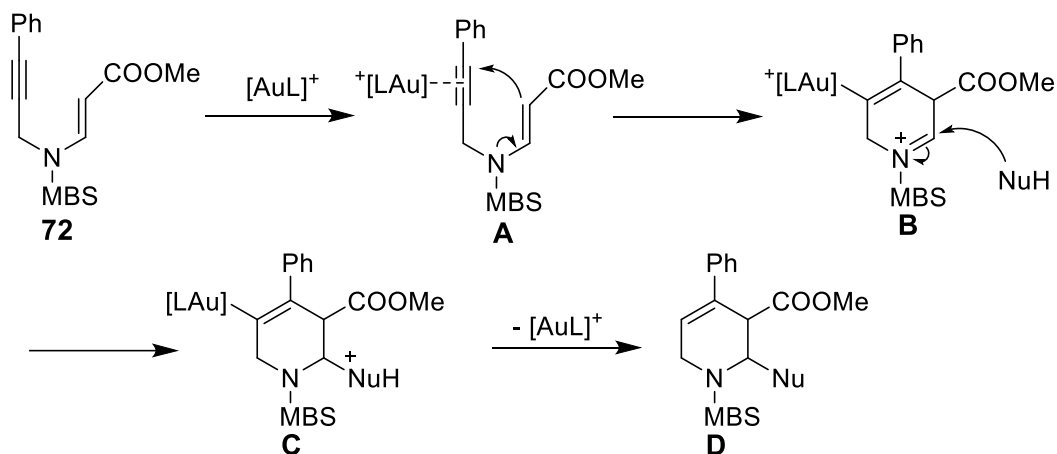


Schéma 42. Předpokládaný mechanismus cyklizace

## 4.3 Syntéza chirálně čistého tetrahydropyridinu

Tato část práce se věnuje šestikrokové syntéze chirálně čistého enynu a prozkoumání stereoselektivity cyklizace.

### 4.3.1 Esterifikace karboxylu a ochránění aminu

Syntéza vychází z chirálně čisté aminokyseliny *L*-alaninu **85**. Byla provedena esterifikace karboxylové skupiny, která poskytovala kvantitativní výtěžek. V NMR spektru byl prokázán ester **86** singletem navázané methoxyskupiny při  $\delta$  3.85.

V dalším kroku byla ochráněna aminoskupina pomocí MBSCl. Na NMR spektru byl potvrzen vodík sulfonamidové skupiny při  $\delta$  5.27, dále byl přítomen singlet methoxyly navázané chránící skupiny při  $\delta$  3.56 a signály v aromatické oblasti při  $\delta$  7.82 – 7.74 a 7.00 – 6.91.

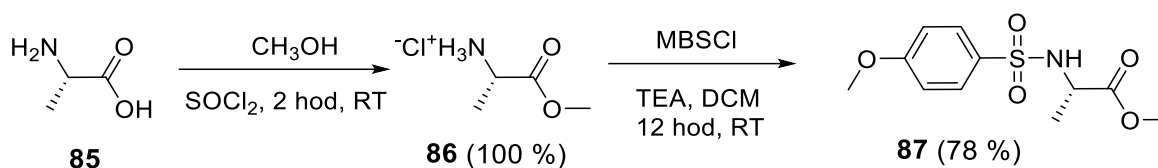


Schéma 43. Esterifikace *L*-alaninu a následná ochrana aminu MBS skupinou

### 4.3.2 Redukce esteru

Následný reakční krok spočíval v redukcí esteru **87** za vzniku aldehydu **88** pomocí diisobutylaluminium hydridu (DIBAL-H). Právě tento reakční krok je nejvíce náchylný na konverzi čistého (*S*)-enantiomeru v nežádoucí (*R*)-enantiomer. Proto musela reakce po celou dobu probíhat za nízké teploty (-78 °C) a výsledný surový produkt nemohl být přečištěn sloupcovou chromatografií. Na NMR spektru byl pozorován signál při  $\delta$  9.45 odpovídající vodíku aldehydové skupiny.

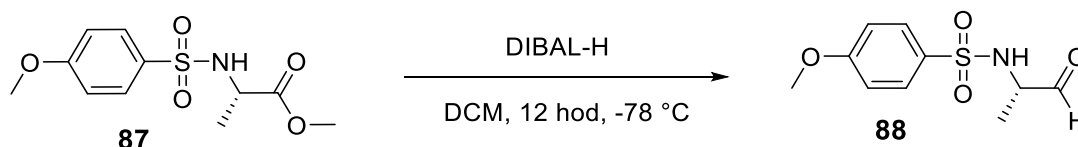


Schéma 44. Redukce esteru za vzniku aldehydové skupiny

### 4.3.3 Seyferth-Gilbertova homologace

Dalším krokem byla Seyferth-Gilbertova homologace. Reakce probíhá za bazických podmínek při  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  v přítomnosti diazofosfonátu **89**, jehož příprava je uvedena v experimentální části.<sup>[55]</sup> Prodloužením výchozí látky **88** o jeden uhlík a vznikem trojné vazby jsme získali derivát chráněného propargylaminu **90**. NMR spektrum potvrdilo zánik signálu aldehydového vodíku a přítomnost vodíku na terminální trojné vazbě dubletem při  $\delta$  2.10.

U této látky byla ověřena její enantiomerní čistota derivatizací Mosherovým činidlem (Schéma 45). V NMR spektru vzniklého amidu **91** byla pozorována jedna sada signálů, která potvrzuje přítomnost pouze jednoho stereoizomeru. K racemizaci tedy nedošlo.

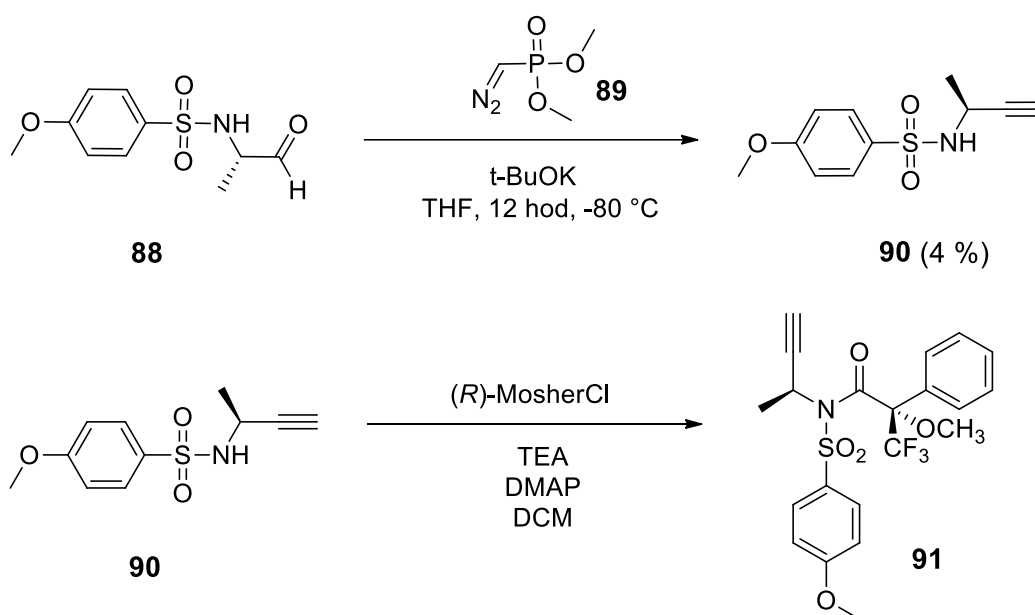


Schéma 45. Seyferth-Gilbertova homologace a derivatizace Mosherovým činidlem

### 4.3.4 Michaelova adice a Sonogashirův coupling

Následující dva reakční kroky jsou analogické přípravě achirálního enynu **72**. Zřejmě vlivem nově přítomného methylu došlo k nepatrnému snížení výtěžku u obou reakcí. První krok představovala Michaelova adice výchozí látky **90** na trojnou vazbu methyl-propiolátu **77** s 90% výtěžkem. Na NMR spektru zanikl signál sulfonamidového vodíku. Zároveň byly potvrzeny vodíky na dvojné vazbě dublety při  $\delta$  7.90 a 5.71 s interakční konstantou  $J = 14.6\text{ Hz}$  a singlet vodíků methylesteru při  $\delta$  3.74.

Sonogashirův coupling látky **92** s jodbenzenem **79** pak vedl ke vzniku substituovaného enynu **72** (44 %). Na NMR spektru byl patrný signál navázaného fenylu při  $\delta$  7.35 – 7.16 a současný zánik signálu vodíku terminální trojné vazby.

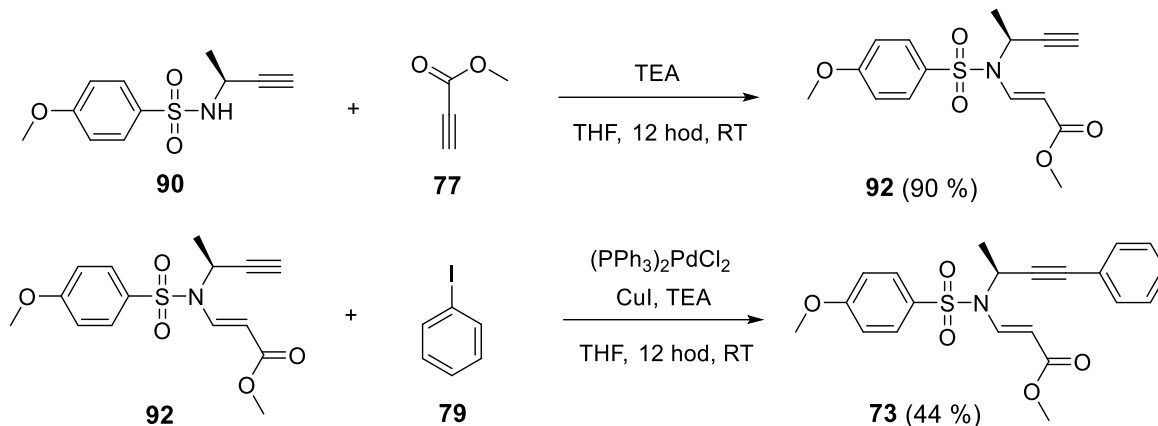


Schéma 46. Michaelova adice a následný Sonogashirův coupling

### 4.3.5 Cyklizace

Pro závěrečnou cyklizaci chirálního enynu byly zvoleny optimalizované reakční podmínky (5 % TFP AuCl, 10 % AgBF<sub>4</sub> v benzenu za přítomnosti 3 ekv. MeOH jako nukleofilu). Byla izolována jedna látka **93** (70 %), u které opět předpokládáme *trans*-konfiguraci, neboť chemický posun charakteristického signálu hemiaminaetherového vodíku (dublet při  $\delta$  5.70) na NMR spektru koreluje se signálem prokazaného derivátu **102**. Právě signál hemiaminaetherového vodíku společně se singletem při  $\delta$  3.39 potvrdily přítomnost navázaného methanolu. Dublet vodíku na dvojně vazbě při  $\delta$  6.20 prokázal cyklizaci výchozí látky a vznik substituovaného tetrahydropyridinu **93**.

Z naměřené hodnoty optické otáčivosti ( $[\alpha]_D^{20} = +78^\circ$ ) vyplývá, že lze předpokládat určitou enantioselektivitu proběhlé reakce, nicméně nevíme, který ze dvou možných izomerů (Schéma 47) vzniká. Pro úplnou identifikaci látky by bylo nutné provést rentgenostrukturní analýzu, která ale vzhledem k nízkému výtěžku a amorfní struktuře produktu nemohla být provedena.

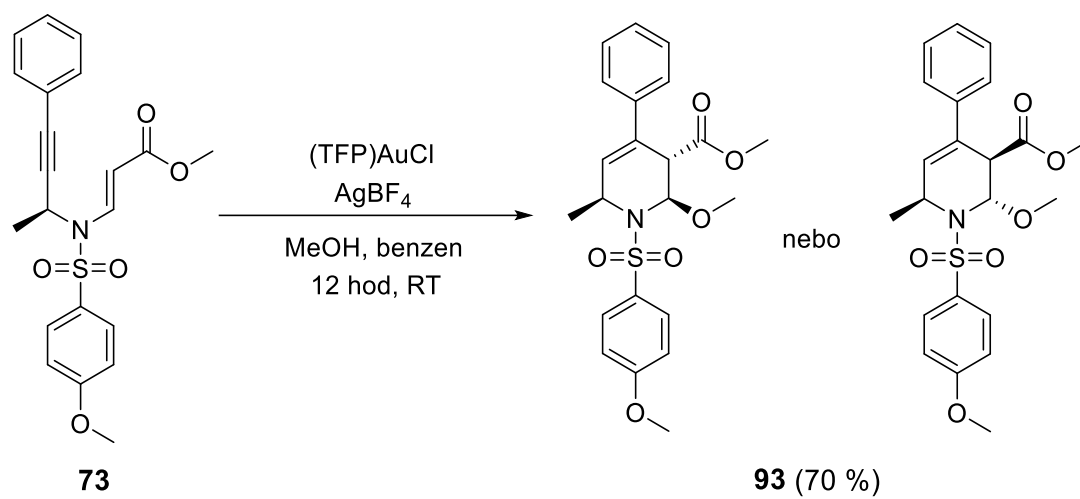


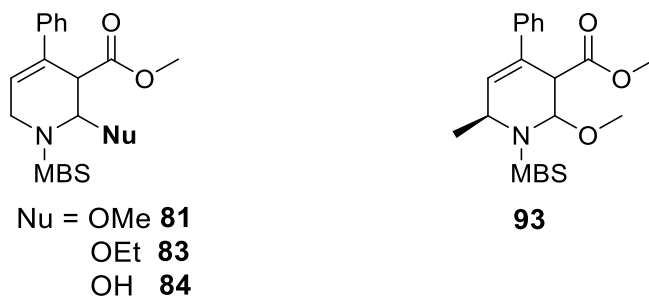
Schéma 47. Enantioselektivní cyklizace



## 5 Závěr

V rámci této diplomové práce se podařilo optimalizovat reakční podmínky cyklizace substituovaného enynu katalyzované zlatem v přítomnosti nukleofilu. Nejlepších výtěžků dosahovala cyklizace v přítomnosti katalyzátoru karbenového typu [(Ipr)Au(MeCN)]BF<sub>4</sub>. Vzhledem k jeho finanční náročnosti byla upřednostněna kombinace (TFP)AuCl společně s kokatalyzátorem AgBF<sub>4</sub>, která se ukázala jako nejvhodnější. I přes snahu screeningu zdravotně méně škodlivých rozpouštědel poskytoval benzen nejvyšší výtěžky. Proto jsme ho využili i při testování různých kyslíkatých, dusíkatých a siřných nukleofilů. Cyklizace probíhaly pouze v přítomnosti methanolu, ethanolu a vody. U vzniklého derivátu tetrahydropyridinu **81** bylo zjištěno, že výběr rozpouštědla měl vliv na diastereoselektivitu reakce, kdy v přítomnosti methanolu vznikala směs *cis* a *trans* izomerů. U ostatních reakcí byl ve všech případech nalezen pouze *trans* izomer.

Dále byla úspěšně provedena enantioselektivní cyklizace za vzniku derivátu tetrahydropyridinu **93**.



Obrázek 10. Produkty cyklizací

# 6 Experimentální část

## 6.1 Obecné postupy

Výchozí látky, použité báze a kovové katalyzátory byly zakoupeny od firmy Sigma-Aldrich, spol. s.r.o. a použity bez čištění. Denaturovaný ethanol a aceton p. a. byly zakoupeny od firmy Penta.

NMR spektra všech sloučenin byla naměřena v  $\text{CDCl}_3$  při laboratorní teplotě na přístroji VARIAN VNMR S500 při 500 MHz pro  $^1\text{H}$  a při 125 MHz pro  $^{13}\text{C}$ . Chemické posuny byly změřeny jako hodnoty  $\delta$  parts per million (ppm) a byly nepřímě vztaženy k tetramethylsilanu jako standardu pomocí zbytkového signálu rozpouštědla (7.26 pro  $^1\text{H}$  a 77.00 pro  $^{13}\text{C}$ ). Data jsou prezentována v tomto pořadí: chemický posun ( $\delta$ ), multiplicita (s: singlet, bs: broad singlet, d: dublet, t: triplet, dd: dublet dubletů, m: multiplet), interakční konstanta (Hz) a integrovaná intenzita (v protonových spektrech).

Měření IR spekter látek bylo provedeno na spektrofotometru NICOLET 6700FT-IR.

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

Optická otáčivost byla měřena na automatickém rychloběžném polarimetru P3000 od firmy A. Krüss Optronic, pracujícím při vlnové délce sodíkové světla  $D = 589 \text{ nm}$  s monitorováním teploty měřeného vzorku.

Průběh reakce a čistota produktů byly ověřovány pomocí tenkovrstvé chromatografie na chromatografických deskách Merck TLC Silica gel  $F_{254}$  a výsledky detekovány pod UV lampou při vlnové délce 254 nm a pomocí detekčního činidla  $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$  (2 g),  $\text{H}_3[\text{P}(\text{Mo}_3\text{O}_{10})_4]$  (4 g), konc.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (10 ml),  $\text{H}_2\text{O}$  (200 ml) a následného zahřátí. Silikagel 60 (0,040-0,063 mm) pro sloupcovou chromatografii byl zakoupen od firmy Merck.

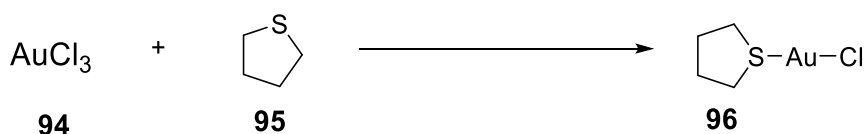
## 6.2 Syntéza chloridu tri(2-furyl)fosfinozlatného

### Chlorid tri(2-furyl)fosfinozlatný

Sumární vzorec:  $C_{12}H_9AuClO_3P$

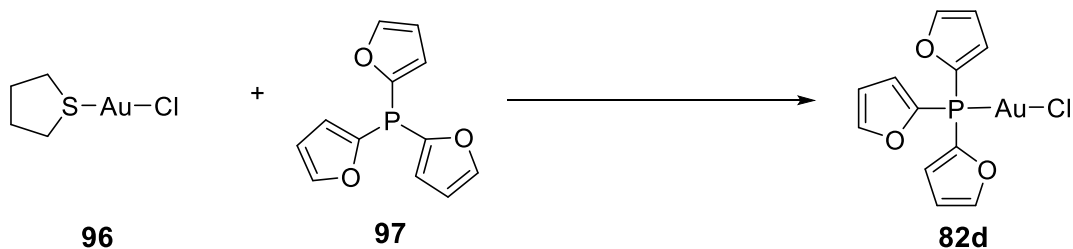
Molekulová hmotnost:  $464,59 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

#### 1) Příprava chloridu tetrahydrothiofenožlatného<sup>[57]</sup>



V baňce byl rozpuštěn  $\text{AuCl}_3$  **94** (303 mg; 1 mmol) ve směsi ethanolu (3,3 ml) a vody (0,7 ml). Poté byl přikapán tetrahydrothiofen **95** (190  $\mu\text{l}$ ; 2,16 mmol). Reakce probíhala za laboratorní teploty po dobu 1 hodiny. Vzniklá bílá suspenze byla přefiltrována přes fritu a promyta ethanolem. Vznikla látka **96**. Výtěžek 232 mg (72 %).

#### 2) Příprava chloridu tri(2-furyl)fosfinožlatného<sup>[58]</sup>



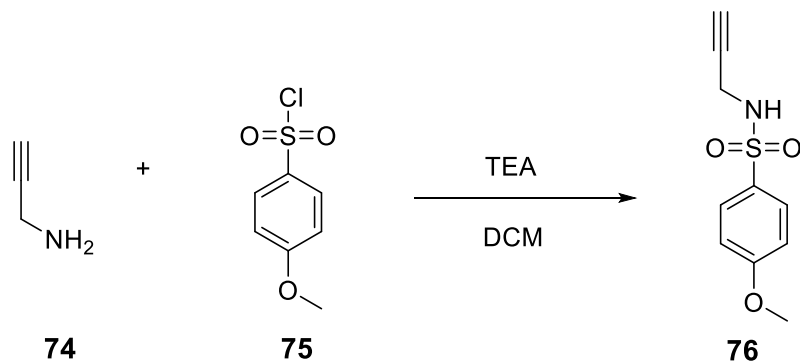
V baňce byl rozpuštěn chlorid tetrahydrothiofenožlatný **96** (231,5 mg; 0,72 mmol) v DCM (7 ml). Poté byl přidán tri(2-furyl)fosfín **97** (169,77 mg; 0,72 mmol). Reakce probíhala za laboratorní teploty po dobu 1 hodiny. Rozpouštědlo bylo následně odpařeno a reakční směs rozpuštěna v minimu DCM. Produkt byl rekrystalizován pomocí hexanu a krystaly získány přefiltrováním přes fritu. Vznikla látka **82d**. Výtěžek 294 mg (88 %).

## 6.3 Syntéza výchozího enynu

### 4-methoxy-N-(prop-2-yn-1-yl)benzensulfonamid

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

Molekulová hmotnost: 225,26 g.mol<sup>-1</sup>



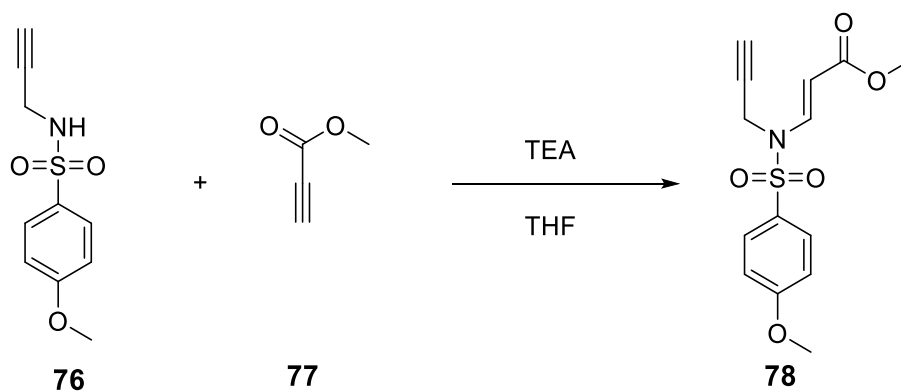
Ve vyžíhané baňce byl pod Ar atmosférou rozpuštěn *p*-methoxybenzensulfonylchlorid **75** (1,6 mg; 31,23 mmol) v bezvodém DCM (10 ml). Následně byl přikapán propargylamin **74** (0,5 ml; 31,23 mmol) a reakční směs ochlazená na 0 °C. Poté byl pomalu přikapán TEA (1,2 ml; 35,13 mmol). Byl pozorován přechod suspenze do čirého roztoku. Reakce probíhala za laboratorní teploty po dobu 35 minut. Reakční směs byla 2× vytřepána mezi 5% roztok HCl a ethyl-acetát. Organická fáze byla vysušena bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo odpařeno. Vznikla látka **76**. Výtěžek 1,7 g (96 %). Uvedená spektra jsou v souladu s literaturou.<sup>[53]</sup>

Bílá pevná látka. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.88 – 7.79 (m, 2H), 7.02 – 6.95 (m, 2H), 4.69 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (dd, *J* = 6.0, 2.5 Hz, 2H), 2.12 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 162.9, 130.8, 129.3, 114.0, 77.8, 72.7, 55.4, 32.6.

Methyl-(E)-3-(4-methoxy-N-prop-2-yn-1-yl)fenylsulfonamidoakrylát

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

Molekulová hmotnost: 309,34 g.mol<sup>-1</sup>



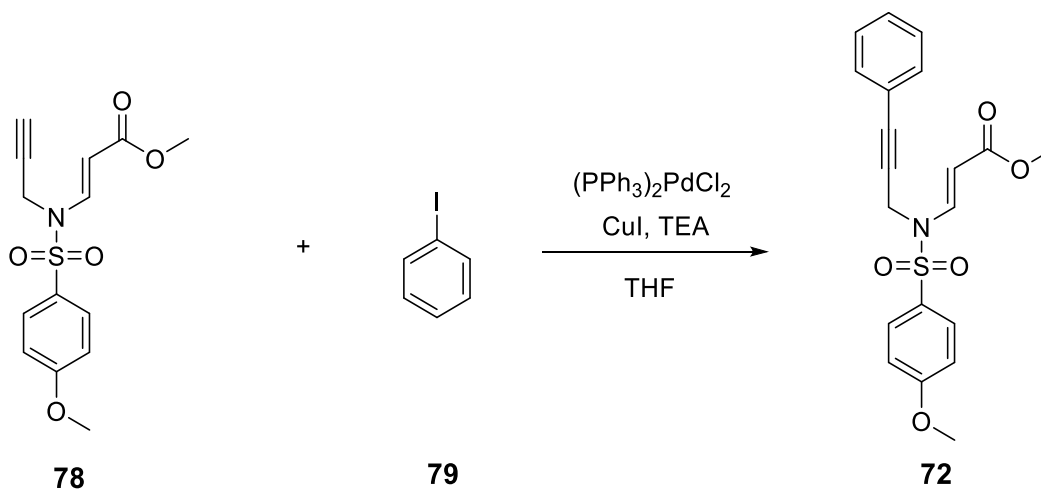
Do vyžíhané baňky byl pod Ar atmosférou přidán methyl-propiolát **77** (0,39 ml; 4,44 mmol) a rozpuštěn v bezvodém THF (10 ml). Poté byl přidán ochráněný propargylamin **76** (1 g; 4,44 mmol) a na závěr pomalu přikapán TEA (1,86 ml; 13,32 mmol). Reakce byla míchána přes noc za laboratorní teploty. Reakční směs byla 2× vytřepána mezi nasycený roztok NH<sub>4</sub>Cl a ethyl-acetát. Organická fáze byla vysušena bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo odpařeno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií za použití mobilní fáze PE : EtOAc (8:2 → 7:3). Byla izolována látka **78**. Výtěžek 1,34 g (98 %).

Žlutá pevná látka. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.03 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 7.83 – 7.75 (m, 2H), 7.05 – 6.96 (m, 2H), 5.31 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.08 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 167.2, 163.9, 140.5, 129.8, 129.4, 114.6, 99.6, 75.0, 74.1, 55.7, 51.5, 35.3.

Methyl-(E)-3-(4-methoxy-N-(3-fenylprop-2-yn-1-yl)fenylsulfonamidoakrylát

Sumární vzorec: C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub>S

Molekulová hmotnost: 385,43 g.mol<sup>-1</sup>



Do vyžíhané baňky byl pod Ar atmosférou přidán jodbenzen **79** (246  $\mu$ l; 2,2 mmol) a poté rozpuštěn v bezvodém THF (15 ml). Následně byla přidána výchozí látka **78** (618,68 mg; 2 mmol), katalyzátor (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (70,2 mg; 0,1 mmol) a CuI (19 mg; 0,1 mmol). Na závěr byl pomalu přikapán TEA (2,79 ml; 20 mmol). Reakce probíhala přes noc za laboratorní teploty. Reakční směs byla vytřepána 2 $\times$  mezi NH<sub>4</sub>Cl a ethyl-acetát. Organická fáze byla vysušena bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo odpařeno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií za použití mobilní fáze PE : EtOAc (9:1  $\rightarrow$  8:2). Byla izolována látka **72**. Výtěžek 520 mg (68 %).

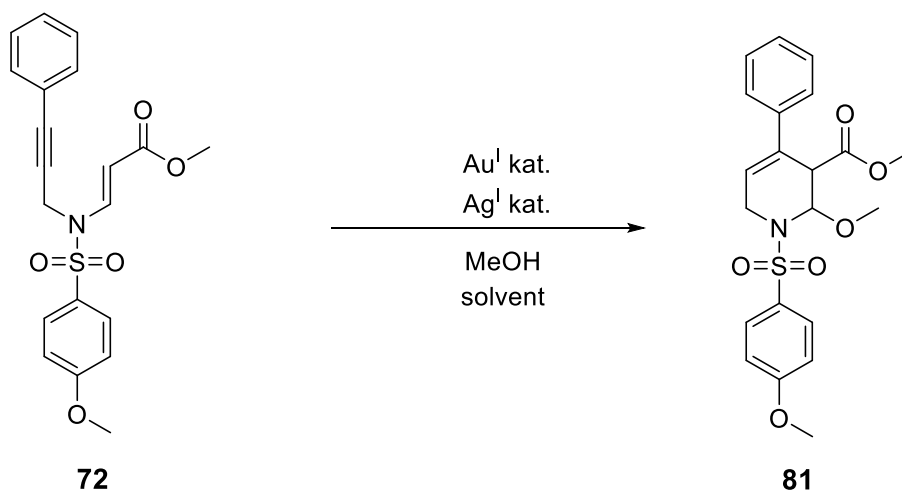
Žlutá pevná látka, t. t. 107 °C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.09 (d,  $J$  = 14.0 Hz, 1H), 7.88 – 7.79 (m, 2H), 7.34 – 7.20 (m, 3H), 7.14 – 7.07 (m, 2H), 6.99 – 6.90 (m, 2H), 5.39 (d,  $J$  = 14.0 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.75 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  167.3, 163.8, 140.8, 131.6, 129.8, 128.7, 128.1, 121.7, 114.5, 99.7, 85.7, 80.2, 55.6, 51.4, 36.2.

## 6.4 Obecný postup cyklizace enynu

### Methyl-2-methoxy-1-((4-methoxyfenyl)sulfonyl)-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-karboxylát

Sumární vzorec: C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>6</sub>S

Molekulová hmotnost: 417,48 g.mol<sup>-1</sup>



**Postup A:** Ve vyžíhané baňce byl pod Ar atmosférou přímo navážen Ag<sup>I</sup> kokatalyzátor (0,04 mmol) a rozpuštěn v daném solventu (2 ml). Následně byl přidán Au<sup>I</sup> katalyzátor (0,02 mmol) a bezvodý methanol (49  $\mu$ l; 1,2 mmol). Výchozí enyn **72** (0,4 mmol) byl rozpuštěn ve vedlejší vyžíhané baňce v daném solventu (3 ml) a překanylován k reakční směsi. Reakce probíhala přes noc při laboratorní teplotě. Reakční směs byla přefiltrována přes fritu s Celitem<sup>®</sup> a rozpouštědlo odpařeno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií za použití mobilní fáze PE : EtOAc (8:2). Byl izolován produkt **81**.

**Postup B:** Do vyžíhané baňky byl předložen Au<sup>I</sup> katalyzátor (0,02 mmol) a bezvodý methanol (49  $\mu$ l; 1,2 mmol). Výchozí enyn **72** (0,4 mmol) byl rozpuštěn ve vedlejší vyžíhané baňce v daném solventu (3 ml) a překanylován k reakční směsi. Reakce probíhala přes noc při laboratorní teplotě. Reakční směs byla přefiltrována přes fritu s Celitem<sup>®</sup> a rozpouštědlo odpařeno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií za použití mobilní fáze PE : EtOAc (8:2). Byl izolován produkt **81**.

**Postup C:** Do vyžíhané baňky byl předložen Au<sup>I</sup> katalyzátor (0,02 mmol) a bezvodý methanol (2 ml) použitý jako rozpouštědlo. Výchozí enyn **72** (0,4 mmol) byl rozpuštěn ve vedlejší vyžíhané baňce v methanolu (3 ml) a překanylován k reakční směsi. Reakce probíhala přes noc při laboratorní teplotě. Reakční směs byla přefiltrována přes fritu s Celitem<sup>®</sup> a rozpouštědlo odpařeno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií za použití mobilní fáze PE : EtOAc (8:2). Byl izolován produkt **81**.

Žlutá amorfni látka. **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>): δ 7.84 – 7.80 (m, 2H), 7.41 – 7.24 (m, 5H), 7.16 – 7.12 (m, 2H), 6.23 (dd, *J* = 4.1, 2.8 Hz, 1H), 5.73 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.05–4.03 (m, 1H), 3.96 (dd, *J* = 17.7, 4.1 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.74 (dt, *J* = 17.7, 2.8 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.40 (s, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>): δ 170.4, 164.2, 140.6, 131.9, 131.3, 130.7, 129.2, 128.3, 126.2, 122.1, 115.0, 84.9, 56.1, 56.1, 52.6, 49.6, 42.1; **MS (ESI)** *m/z* (relativní intenzita): 470.1 [M+K]<sup>+</sup> (10), 454.2 [M+Na]<sup>+</sup> (100), 422.1 (25), 274.3 (25). **IR** (ATR) *v*<sub>max</sub> [cm<sup>-1</sup>] 2928, 2851, 1735, 1596, 1578, 1498, 1458, 1444, 1414, 1338, 1305, 1260, 1154, 1099, 1075, 1021, 974, 931, 835, 805, 781, 754, 719, 698, 677, 660 cm<sup>-1</sup>.

**Exp. 1 (dle postupu A):** 0,04 mmol AgBF<sub>4</sub>; 0,02 mmol (PPh<sub>3</sub>)AuCl; benzen

Výtěžek: 122 mg (73%)

**Exp. 2 (dle postupu B):** 0,02 mmol [JohnPhosAu(MeCN)]SbF<sub>6</sub>; benzen

Výtěžek: 96 mg (59%)

**Exp. 3 (dle postupu B):** 0,02 mmol [(Ipr)Au(MeCN)]BF<sub>4</sub>; benzen

Výtěžek: 157 mg (94 %)

**Exp. 4 (dle postupu A):** 0,04 mmol AgBF<sub>4</sub>; 0,02 mmol (TFP)AuCl; benzen

Výtěžek: 154 mg (92 %)

**Exp. 5 (dle postupu A):** 0,04 mmol AgSbF<sub>6</sub>; 0,02 mmol (PPh<sub>3</sub>)AuCl; benzen

Výtěžek: 130 mg (78 %)

**Exp. 6 (dle postupu A):** 0,04 mmol AgSbF<sub>6</sub>; 0,02 mmol (TFP)AuCl; benzen

Výtěžek: 149 mg (89 %)

**Exp. 7 (dle postupu A):** 0,04 mmol AgBF<sub>4</sub>; 0,02 mmol (TFP)AuCl; THF

Výtěžek: 146 mg (88 %)



**Exp. 8 (dle postupu A):** 0,04 mmol AgBF<sub>4</sub>; 0,02 mmol (TFP)AuCl; toluen

Výtěžek: 143 mg (83 %)

**Exp. 9 (dle postupu A):** 0,04 mmol AgBF<sub>4</sub>; 0,02 mmol (TFP)AuCl; DMF

Výtěžek: 48 mg (29 %)

**Exp. 10 (dle postupu C):** 0,04 mmol AgBF<sub>4</sub>; 0,02 mmol (TFP)AuCl; methanol

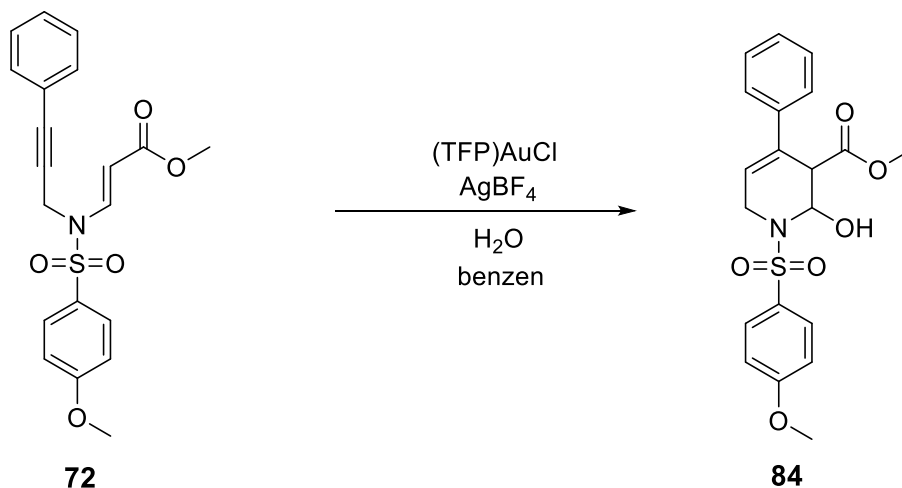
Výtěžek: 108 mg (65 %), izolováno jako směs 2 izomerů

## 6.5 Cyklizace enynu v přítomnosti různých nukleofilů

### Methyl-2-hydroxy-1-((4-methoxyfenyl)sulfonyl)-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-karboxylát

Sumární vzorec: C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>6</sub>S

Molekulová hmotnost: 403,45 g.mol<sup>-1</sup>



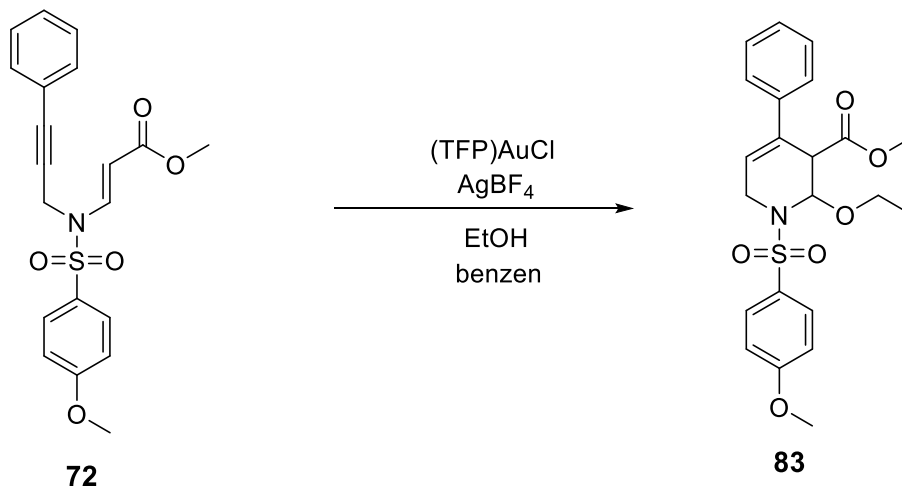
Ve vyžehané baňce byl pod Ar atmosférou přímo navážen AgBF<sub>4</sub> (7,8 mg; 0,04 mmol) a rozpuštěn v bezvodém benzenu (2 ml). Poté byl přidán (TFP)AuCl (9,9 mg; 0,02 mmol) a destilovaná voda (21,6 μl; 1,2 mmol). Výchozí látka **72** rozpuštěná v bezvodém benzenu (3 ml) byla z vedlejší baňky překanylována do reakční směsi. Reakce probíhala při laboratorní teplotě přes noc. Reakční směs byla přefiltrována přes fritu s Celitem® a rozpouštědlo odpařeno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií za použití mobilní fáze PE : EtOAc (9:1 → 8:2). Byl izolován produkt **84**. Výtěžek 11 mg (7 %).

Bílá amorfnní látka. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>): δ 7.88 – 7.84 (m, 2H), 7.42 – 7.23 (m, 5H), 7.13 – 7.09 (m, 2H), 6.33–6.31 (m, 1H), 6.17 – 6.14 (m, 1H), 5.26 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.08 (dd, *J* = 17.4, 4.2 Hz, 1H), 3.94 – 3.92 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.71 (dt, *J* = 17.4, 2.6 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>): δ 170.4, 164.0, 140.8, 131.6, 130.9, 130.9, 129.2, 128.2, 126.2, 122.5, 114.8, 77.5, 56.1, 52.7, 52.5, 42.0; MS (ESI) *m/z* (relativní intenzita): 426.1 [M+Na]<sup>+</sup>, 393.3 (25), 349.2 (33), 305.2 (21), 274.3 (45). IR (ATR) ν<sub>max</sub> [cm<sup>-1</sup>] 3461, 2924, 2851, 1750, 1722, 1600, 1576, 1499, 1443, 1417, 1329, 1312, 1301, 1269, 1169, 1152, 1093, 1040, 1027, 1008, 970, 935, 928, 883, 831, 808, 785, 755, 731, 693, 682, 660, 628, 619 cm<sup>-1</sup>.

Methyl-2-ethoxy-1-((4-methoxyfenyl)sulfonyl)-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-karboxylát

Sumární vzorec: C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>6</sub>S

Molekulová hmotnost: 431,50 g.mol<sup>-1</sup>



Ve vyžíhané baňce byl pod Ar atmosférou přímo navážen AgBF<sub>4</sub> (7,8 mg; 0,04 mmol) a rozpuštěn v bezvodém benzenu (2 ml). Poté byl přidán (TFP)AuCl (9,9 mg; 0,02 mmol) a ethanol (70,1 μl; 1,2 mmol). Výchozí látka **72** rozpuštěná v bezvodém benzenu (3 ml) byla z vedlejší baňky překanylována do reakční směsi. Reakce probíhala při laboratorní teplotě přes noc. Reakční směs byla přefiltrována přes fritu s Celitem® a rozpouštědlo odpařeno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií za použití mobilní fáze PE : EtOAc (9:1 → 8:2). Byl izolován produkt **83**. Výtěžek 159 mg (92 %).

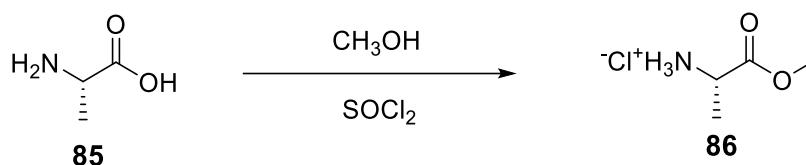
Žlutá amorfnní látka. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>): δ 7.85 – 7.79 (m, 2H), 7.42 – 7.24 (m, 5H), 7.17 – 7.11 (m, 2H), 6.25 (dd, *J* = 4.1, 2.8 Hz, 1H), 5.82 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.04–4.02 (m, 1H), 3.97 (dd, *J* = 17.7, 4.3 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.76 (dt, *J* = 17.6, 2.6 Hz, 1H), 3.69 – 3.62 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 1.10 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>): δ 169.7, 163.3, 139.9, 131.2, 130.5, 129.9, 128.5, 127.5, 125.4, 121.3, 114.2, 82.6, 63.5, 55.3, 51.8, 49.0, 41.4, 14.4; MS (ESI) *m/z* (relativní intenzita): 454.2 [M+Na]<sup>+</sup> (100). IR (ATR) *v*<sub>max</sub> [cm<sup>-1</sup>] 2930, 2360, 1730, 1596, 1578, 1498, 1445, 1336, 1304, 1260, 1155, 1098, 1074, 1022, 932, 835, 805, 780, 754, 719, 679, 656 cm<sup>-1</sup>.

## 6.6 Syntéza chirálně čistého substituovaného tetrahydropyridinu

(S)-1-methoxy-1-oxopropan-2-amonium chlorid

Sumární vzorec: C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>ClNO<sub>2</sub>

Molekulová hmotnost: 139,58g.mol<sup>-1</sup>



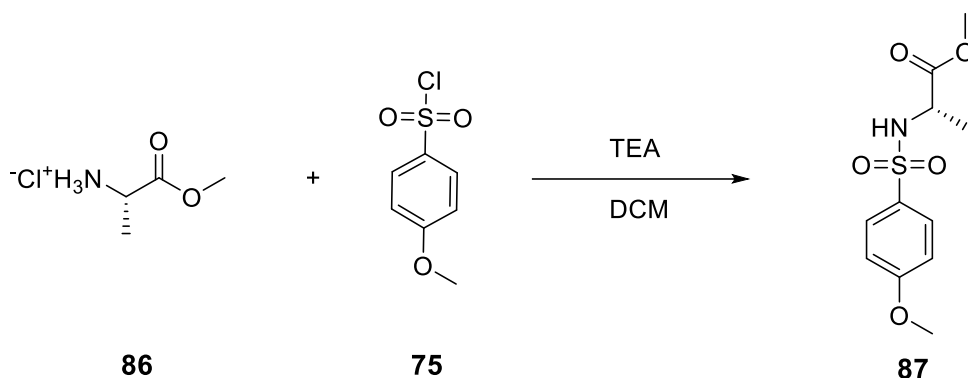
Do vyžíhané baňky byl pod Ar atmosférou přidán *L*-alanin **85** (10g; 112,24 mmol), který byl rozpuštěn v metanolu p.a. (100 ml). Reakční směs byla zchlazena na 0 °C a byl pomalu přikapán thionylchlorid (9 ml; 123,46 mmol). Reakce probíhala při laboratorní teplotě po dobu 2 hodin. Methanol a thionylchlorid byly odstraněny vakuovou destilací při 40 °C. Bez dalšího čištění byla izolována látka **86**. Výtěžek 15,7 g (100 %).

Bílá pevná látka. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 4.13 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 1.55 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 171.4, 53.7, 49.8, 16.2.

### Methyl-(S)-2-(4-methoxyfenylsulfonamido)propanoát

Sumární vzorec: C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub>S

Molekulová hmotnost: 273,31 g.mol<sup>-1</sup>



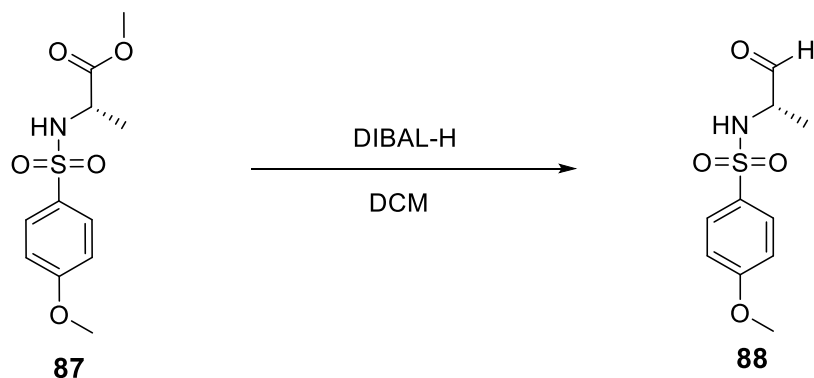
Do vyžehané baňky byla pod Ar atmosférou přidána výchozí látka **86** (15,7 g; 112,5 mmol) a rozpuštěna v bezvodém DCM (120 ml). Následně byl přidán *p*-methoxybenzensulfonylchlorid **75** (23,25 g; 112,5 mmol). Reakční směs byla zchlazena na 0 °C. Pomalu byl přikapán TEA (31,4 ml; 225 mmol). Reakce probíhala přes noc při laboratorní teplotě. Reakce byla ukončena přilitím vody (20 ml). Směs byla 2× vytřepána mezi nasycený roztok NH<sub>4</sub>Cl a DCM. Organická fáze byla vysušena bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo odpařeno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií za použití mobilní fáze PE : EtOAc (6:4 → 1:1). Byl izolován produkt **87**. Výtěžek 23,92 g (78 %).

Bílá krystalická látka, t. t. 153 °C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.82 – 7.74 (m, 2H), 7.00 – 6.91 (m, 2H), 5.27 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.01–3.93 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 1.38 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 172.7, 163.0, 131.3, 129.3, 114.2, 55.6, 52.6, 51.4, 19.8; MS (ESI) *m/z* (relativní intenzita): 312.0 [M+K]<sup>+</sup> (14), 296.1 [M+Na]<sup>+</sup> (100), 274.3 (32); IR (ATR) *v*<sub>max</sub> [cm<sup>-1</sup>] 3274, 3015, 2962, 2846, 1740, 1598, 1578, 1503, 1443, 1431, 1371, 1334, 1311, 1268, 1209, 1184, 1158, 1138, 1093, 1061, 1026.

(S)-4-methoxy-N-(1-oxopropan-2-yl)benzensulfonamid

Sumární vzorec: C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>S

Molekulová hmotnost: 243,28 g.mol<sup>-1</sup>



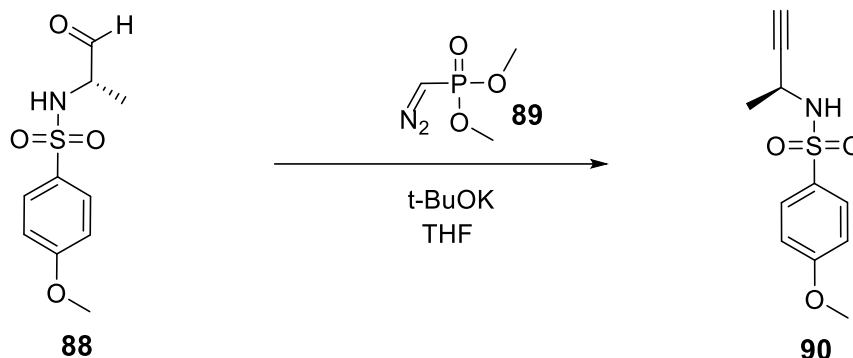
Do vyžíhané baňky byla pod Ar atmosférou přidána výchozí látka **87** (10 g; 36,6 mmol), která byla rozpuštěna v bezvodém DCM (100 ml). Reakční směs byla zchlazena na  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  a následně byl pomalu přikapán roztok DIBAL-H v DCM. Reakce probíhala při  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  přes noc. Druhý den byla ukončena přilitím 40 ml směsi kyseliny octové a toluenu (1:5). Reakční směs byla zahřáta na laboratorní teplotu, přefiltrována přes fritu s Celitem<sup>®</sup> a 2× vytřepána mezi 10% roztok HCl a ethyl-acetát. Organická fáze byla vysušena síranem sodným a rozpouštědlo odpařeno. Byl získán surový produkt **88**, který byl použit dále bez čištění.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  9.45 (d,  $J = 0.5$  Hz, 1H), 7.87 – 7.75 (m, 2H), 7.04 – 6.91 (m, 2H), 5.55 (d,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 3.88–3.85 (m, překryv, 1H), 3.87 (s, překryv, 3H), 1.31 (d,  $J = 7.5$  Hz, 3H).

(S)-N-(but-3-yn-2-yl)-4-methoxybenzenesulfonamid

Sumární vzorec: C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>S

Molekulová hmotnost: 239,29 g.mol<sup>-1</sup>



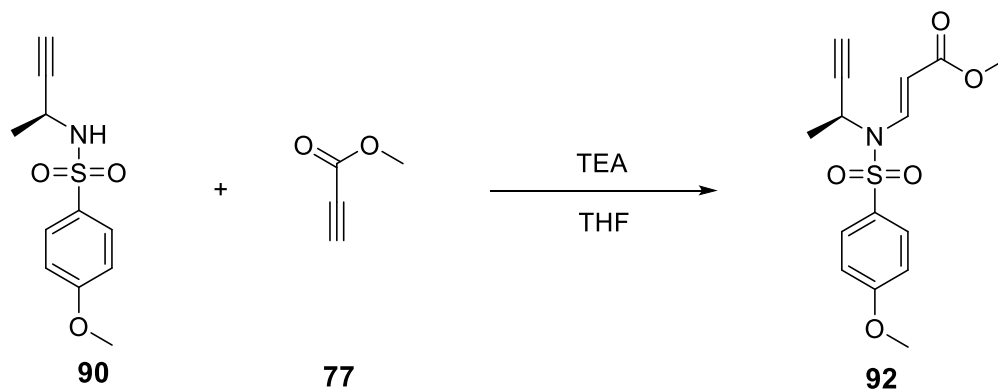
Do vyžíhané baňky byl pod Ar atmosférou přidán dimethyl(diazomethyl)fosfonát **89** (2,51 g; 16,7 mmol), který byl rozpuštěn v bezvodém THF (100 ml). Po zchlazení na  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  byl pomalu přikapán jednomolární roztok *tert*-butanolátu draselného v THF (13,66 ml; 13,66 mmol) a reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 1 hodiny. Ve vedlejší baňce byl pod Ar atmosférou rozpuštěn surový produkt **88** v bezvodém THF (50 ml) a následně překanylován k reakční směsi. Reakce probíhala při  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  přes noc. Druhý den byla reakce ukončena přilítím nasyceného roztoku NH<sub>4</sub>Cl (40 ml). Reakční směs byla 2× vytřepána mezi nasycený roztok NH<sub>4</sub>Cl a ethyl-acetát. Organická fáze byla vysušena bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo odpařeno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií za použití mobilní fáze PE : EtOAc (9:1 → 8:2). Byla izolována látka **90**. Výtěžek po dvou reakčních krocích 356 mg (4 %).

Bílá pevná látka. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.91 – 7.75 (m, 2H), 7.04 – 6.88 (m, 2H), 4.82 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.10 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 1.43 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 163.0, 131.8, 129.5, 114.1, 82.9, 71.8, 55.6, 41.1, 23.3; MS (ESI) *m/z* (relativní intenzita): 278 [M+K]<sup>+</sup> (18), 274.3 (48), 262.1 [M+Na]<sup>+</sup> (100); IR (ATR) *v*<sub>max</sub> [cm<sup>-1</sup>] 3295, 3272, 1642, 1598, 1578, 1501, 1458, 1442, 1426, 1377, 1307, 1300, 1266, 1181, 1154, 1140, 1113, 1093, 1048, 1024.

Methyl-(*S,E*)-3-(*N*-(but-3-yn-2-yl)-4-methoxyfenylsulfonamido)akrylát

Sumární vzorec: C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub>S

Molekulová hmotnost: 323,36 g.mol<sup>-1</sup>



Do vyžíhané baňky byl pod Ar atmosférou přidán methyl-propiolát **77** (126  $\mu$ l; 1,41 mmol) a rozpuštěn v bezvodém THF (10 ml). Ve druhé baňce byla pod Ar atmosférou rozpuštěna výchozí látka **90** (308,7 mg; 1,285 mmol) v bezvodém THF (15 ml) a překanylována k reakční směsi. Následně byl pomalu přikapán TEA (537  $\mu$ l; 3,86 mmol). Reakce probíhala přes noc při laboratorní teplotě. Reakční směs byla 2 $\times$  vytřepána mezi nasycený roztok NH<sub>4</sub>Cl a ethyl-acetát. Organická fáze byla vysušena bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo odpařeno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií za použití mobilní fáze PE : EtOAc (9:1). Byl izolován produkt **92**. Výtěžek 375 mg (90 %).

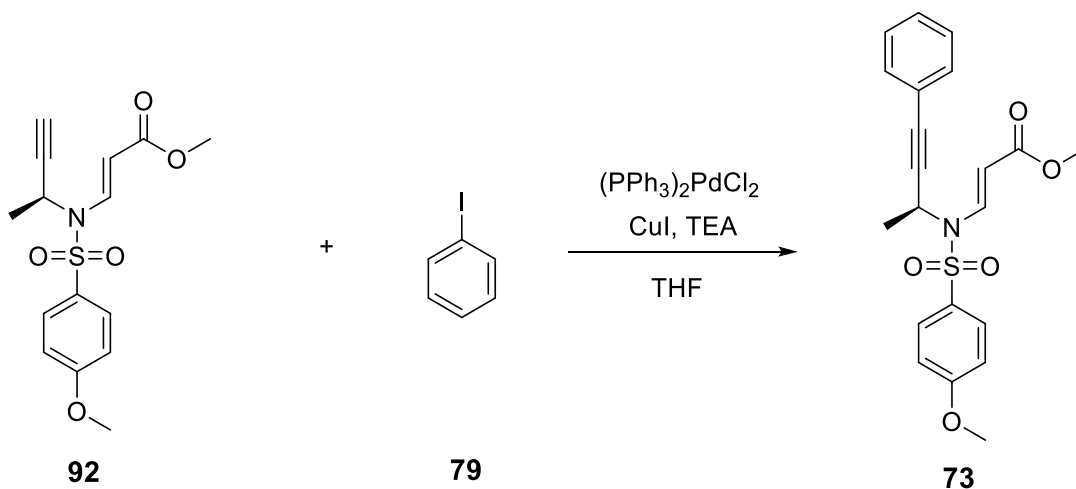
Žlutá amorfnní látka. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.90 (d,  $J$  = 14.6, 1H), 7.80 – 7.73 (m, 2H), 7.03 – 6.94 (m, 2H), 5.71 (d,  $J$  = 14.6 Hz, 1H), 5.21 – 5.13 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.28 (d,  $J$  = 2.6, 1H), 1.54 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H).



Methyl-(*S,E*)-3-(4-methoxy-*N*-(4-phenylbut-3-yn-2-yl)fenylsulfonamido)akrylát

Sumární vzorec: C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub>S

Molekulová hmotnost: 399,46 g.mol<sup>-1</sup>



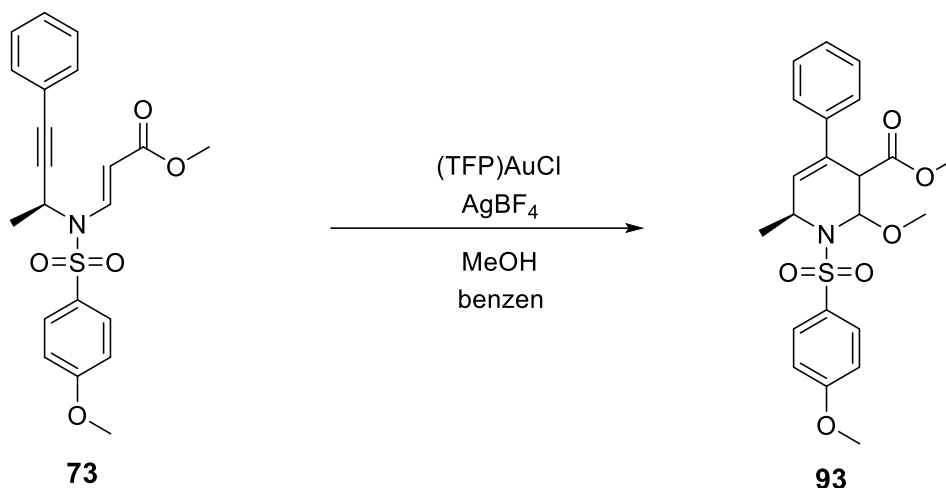
Do vyžíhané baňky byla pod Ar atmosférou překanylována výchozí látka **92** (345,7 mg; 1,066 mmol) rozpuštěná v bezvodém THF (14 ml). Dále byl přidán jodbenzen **79** (143,1  $\mu$ l; 1,279 mmol), (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (37,4 mg; 0,053 mmol) a CuI (10,15 mg; 0,053 mmol). Následně byl pomalu přikapán TEA (1,49 ml; 10,66 mmol). Reakce byla míchána přes noc při laboratorní teplotě. Druhý den byla reakční směs 2× vytřepána mezi nasycený roztok NH<sub>4</sub>Cl a ethyl-acetát. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií za použití mobilní fáze PE : EtOAc (9:1  $\rightarrow$  8:2). Byl získán produkt **73**. Výtěžek 189 mg (44 %).

Žlutá amorfnní látka. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.95 (d,  $J$  = 14.5 Hz, 1H), 7.84 – 7.72 (m, 2H), 7.35 – 7.16 (m, 5H), 7.02 – 6.94 (m, 2H), 5.79 (d,  $J$  = 14.5 Hz, 1H), 5.36 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 1.63 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  167.5, 163.7, 138.6, 131.6, 129.7, 129.7, 128.7, 128.2, 121.8, 114.5, 101.3, 86.0, 84.5, 55.6, 51.4, 45.4, 19.4.

Methyl-(6*S*)-2-methoxy-1-((4-methoxyfenyl)sulfonyl)-6-methyl-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-karboxylát

Sumární vzorec: C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>6</sub>S

Molekulová hmotnost: 431,50 g.mol<sup>-1</sup>



Do vyžíhané baňky byl pod Ar atmosférou přidán AgBF<sub>4</sub> (8 mg; 0,041 mmol) a rozpuštěn v bezvodém benzenu (2 ml). Následně byl přidán (TFP)AuCl (9,76 mg; 0,021 mmol) a bezvodý methanol (50 μl; 1,24 mmol). Výchozí látka **73** (164,8 mg; 0,413 mmol) byla rozpuštěna ve vedlejší vyžíhané baňce v bezvodém benzenu (3 ml) a překanylována k reakční směsi. Reakce probíhala přes noc při laboratorní teplotě. Reakční směs byla přefiltrována přes fritu s Celitem<sup>®</sup> a rozpouštědlo odpařeno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií za použití mobilní fáze PE : EtOAc (8:2). Byl izolován produkt **93**. Výtěžek 125 mg (70%).

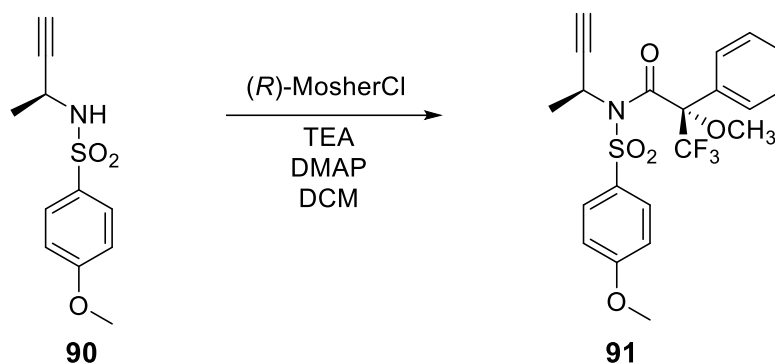
Žlutá amorfnní látka,  $[\alpha]_D^{20} = +78^\circ$  (c = 0.01 g/ml; MeOH). **<sup>1</sup>H NMR** (500MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>): δ 7.85 – 7.77 (m, 2H), 7.40 – 7.23 (m, 5H), 7.21 – 7.05 (m, 2H), 6.20 (d, *J* = 3.8, 1H), 5.70 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 4.49 – 4.43 (m, 1H), 3.97–3.96 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 1.46 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>): δ 170.2, 164.0, 140.7, 133.4, 130.3, 129.2, 128.3, 127.6, 126.2, 115.7, 115.0, 85.3, 56.1, 55.4, 52.6, 50.4, 49.6, 22.8; **IR** (ATR)  $\nu_{\max}$ [cm<sup>-1</sup>] 2950, 2842, 1728, 1623, 1596, 1578, 1498, 1444, 1397, 1358, 1337, 1305, 1260, 1157, 1105, 1091, 1075, 1015.

## 6.7 Derivatizace Mosherovým činidlem

(S)-N-((S)-but-3-yn-2-yl)-3,3,3-trifluoro-2-methoxy-N-((4-methoxyfenyl)sulfonyl)-2-fenylpropanamid

Sumární vzorec: C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>5</sub>S

Molekulová hmotnost: 455,45 g.mol<sup>-1</sup>



Výchozí látka **90** (52,2 mg; 0,217 mmol) byla pod Ar atmosférou rozpuštěna v bezvodém DCM (3 ml) a směs ochlazená na 0 °C. Dále byl přidán TEA (46 µl; 0,326 mmol) a katalytické množství DMAP (1,3 mg; 0,01 mmol). Na závěr byl přikapán (R)-MosherCl (61 µl; 0,326 mmol). Reakce probíhala přes noc při laboratorní teplotě. Reakční směs byla zakonzentrována odpařením DCM a následně rozpuštěna v etheru. Směs byla postupně vytřepána s roztoky KHSO<sub>4</sub>, NaHCO<sub>3</sub> a NaCl. Organická fáze byla vysušena bezvodým síranem sodným. Byl získán produkt **91**. Výtěžek 98 mg (99 %).

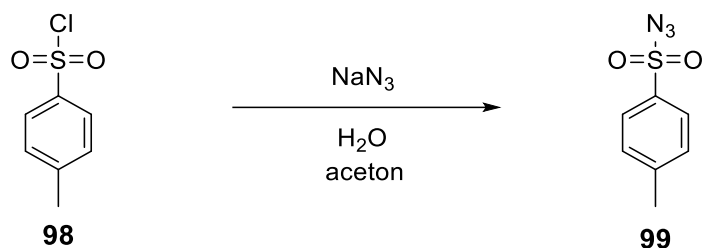
Oranžová amorfnní látka. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.15 – 8.13 (m, 2H), 7.58 (dd, J = 6.9, 2.9 Hz, 2H), 7.44 (dd, J = 5.2, 1.9 Hz, 3H), 7.07 – 7.03 (m, 2H), 5.22 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.56 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 2.01 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 1.85 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

## 6.8 Syntéza dimethyl-(diazomethyl)fosfonátu

### *p*-toluensulfonylazid

Sumární vzorec: C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S

Molekulová hmotnost: 197,21 g.mol<sup>-1</sup>



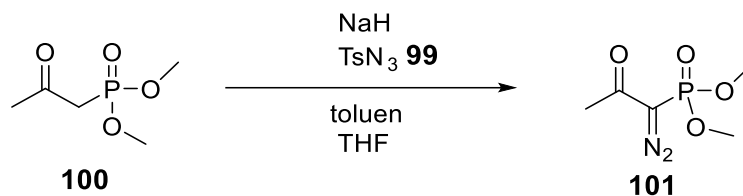
Do baňky byl přidán *p*-toluensulfonylchlorid **98** (8,58 g; 45 mmol) a rozpuštěn v acetonu p.a. (60 ml). Směs byla zchlazena na 0 °C. Ve vedlejší baňce byl azid sodný (4,39 g; 67,5 mmol) rozpuštěn ve vodě (20 ml) a pomalu přikapán k reakční směsi. Reakce probíhala při laboratorní teplotě přes noc. Aceton byl odpařen a reziduální vodná vrstva byla 2× vytřepána mezi ether a 5% roztok NaHCO<sub>3</sub>. Organická fáze byla vysušena bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo odpařeno. Vznikla látka **99**. Výtěžek 8,68 g (98 %).

Bezbarvá amorfnní látka. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.91 – 7.80 (m, 2H), 7.47 – 7.36 (m, 2H), 2.49 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 146.2, 135.5, 130.3, 127.5, 21.7.

### Dimethyl-(1-diazo-2-oxopropyl)fosfonát

Sumární vzorec: C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>P

Molekulová hmotnost: 192,11 g.mol<sup>-1</sup>



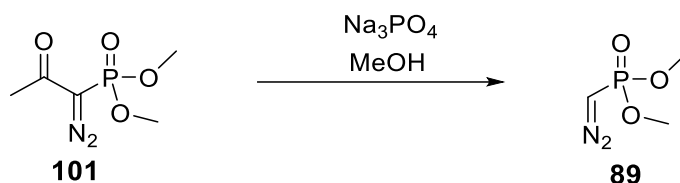
Do vyžíhané baňky byl pod Ar atmosférou přidán hydrid sodný (0,723 g; 30,13 mmol) a rozpuštěn v bezvodém toluenu (30 ml) a THF (15 ml). Směs byla zchlazena na 0 °C. Do vedlejší vyžíhané baňky byl pod Ar atmosférou přidán fosfonát **100** (3,78 ml; 27,39 mmol) a rozpuštěn v bezvodém toluenu (12 ml). Fosfonát byl následně po dobu 1 hodiny přikapán ke směsi hydridu v toluenu/THF. Po 30 minutách byl při 0 °C přikapán do reakční směsi *p*-toluensulfonylazid **99** (5,94 g; 30,13 mmol) předem rozpuštěný v bezvodém toluenu (12 ml). Reakce probíhala při laboratorní teplotě po dobu 2 hodin. Reakce byla ukončena přidáním vody (20 ml) a 2× vytřepána s DCM. Organická fáze byla vysušena bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo odpařeno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií za použití mobilní fáze PE : EtOAc (1:1). Byla izolována látka **101**. Výtěžek 4,38 g (83 %).

Bílá amorfnní látka. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.85 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.26 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 189.9, 189.8, 53.5, 53.6, 27.1.

## Dimethyl-(diazomethyl)fosfonát

Sumární vzorec: C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>P

Molekulová hmotnost: 150,07 g.mol<sup>-1</sup>



Dimethyl-(1-diazo-2-oxopropyl)fosfonát **101** (4,38 g; 22,8 mmol) byl přidán do baňky a rozpuštěn v methanolu p.a. (100 ml). Následně byl přidán Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> · 12 H<sub>2</sub>O (8,57 g; 22,8 mmol) a reakční směs byla míchána 2 hodiny. Reakční směs byla přefiltrována přes fritu s Celitem<sup>®</sup> a byla vysušena bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo bylo odpařeno. Vznikla látka **89**. Výtěžek 3,4 g (100 %).

Bílá amorfnní látka. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.27 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H).

## 7 Seznam použité literatury

- [1] KWIECIEŃ A., BARYS M. a CIUNIK Z. Stable Hemiaminals with a Cyano Group and a Triazole Ring. *Molecules*. **2014**, 19, 11160–11177.
- [2] URBANSKY E. T. Carbinolamines and Germinal Diols in Aqueous Environmental Organic Chemistry. *Journal of Chemical Education*. **2000**, 12, 1644–1647.
- [3] KWIECIEŃ A. a CIUNIK Z. Stable Hemiaminals: 2-Aminopyrimidine Derivatives. *Molecules*. **2015**, 20, 14365–14376.
- [4] IWASAWA T., HOOLEY R. J. a REBEK J. JR. Stabilization of Labile Carbonyl Addition Intermediates by a Synthetic Receptor. *Science*. **2007**, 317, 493–496.
- [5] KAWAMICHI T., HANEDA T., KAWANO M. a FUJITA M. X-ray observation of a transient hemiaminal trapped in a porous network. *Nature*. **2009**, 461, 633–635.
- [6] VELÁZQUEZ M., SALGADO-ZAMORA H., PÉREZ C., CAMPOS-A M. E., MENDOZA P., JIMÉNEZ H. a JIMÉNEZ R. Intramolecular hydrogen bond stabilization of hemiaminal structures, precursors of imidazo[1,2-a]pyridine. *Journal of Molecular Structure*. **2010**, 979, 56–61.
- [7] BARYS M., CIUNIK Z., DRABENT K. a KWIECIEŃ A. Stable hemiaminals containing a triazole ring. *New Journal of Chemistry*. **2010**, 34, 2605–2611.
- [8] MIDDLETON W. J. a CARLSON H. D. HEXAFLUOROACETONE IMINE. *Org. Synth.* **1970**, 50.
- [9] a) LAL B., GUND V. G., GANGOPADHYAY A. K., NADKARNI S. R., DIKSHIT V., CHATTERJEE D. K. a SHIRVAIKAR R. Semisynthetic Modifications of Hemiaminal Function at Ornithine Unit of Mulundocandin, Towards Chemical Stability and Antifungal Activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **2003**, 11, 5189–5198.
- b) BOUFFARD F. A., HAMMOND M. L. a ARISON B. H. Pneumocandin Bo acid degradate. *Tetrahedron Letters*. 1995, **36** (9), 1405–1408.
- [10] MCNAUGHT A. D. a WILKINSON A. IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the "Gold Book"). *Blackwell Scientific Publications*. **1997**.
- [11] DIAN L., WANG S., ZHANG-NEGRERIE D., DU Y. a ZHAO K. Organocatalytic amination of alkyl ethers via n-Bu<sub>4</sub>NI/t-BuOOH-mediated intermolecular oxidative C(sp<sup>3</sup>)–N bond formation: novel synthesis of hemiaminal ethers. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 11738–11741.
- [12] HARTL J., DOLEŽAL M., MILETÍN M., OPLETALOVÁ V. a ZIMČÍK P. *Farmaceutická chemie IV*. Karolinum, 2012, 126–128 a 139–142. ISBN 978-80-246-2129-6.

[13] a) DAIGNAULT R. A. a ELIEL E. L. Reductions with Metal Hydrides. XVI. Reduction of Some 2-Tetrahydropyranylaminines. *J. Org. Chem.* **1965**, 30 (7), 2450–2451.

b) CHENG X. a KUOK (MIMI) HII K. Palladium-catalyzed addition of R<sub>2</sub>NH to double bonds. Synthesis of  $\alpha$ -amino tetrahydrofuran and pyran rings. *Tetrahedron*. **2001**, 57, 5445–5450.

[14] DIAN L., XING Q., ZHANG-NEGRERIE D. a DU Y. Direct functionalization of alkyl ethers to construct hemiaminal ether skeletons (HESs). *Organic & Biomolecular Chemistry*. **2018**, 16, 4384–4398.

[15] BRITO-ARIAS M. *Synthesis and Characterization of Glycosides*. Springer US, 2007, s. 138. ISBN 978-0-387-26251-2.

[16] BOESS E., SURESHKUMAR D., SUD A., WIRTZ C., FARES CH. a KLUSSMANN M. Mechanistic Studies on a Cu-Catalyzed Aerobic Oxidative Coupling Reaction with N-Phenyl Tetrahydroisoquinoline: Structure of Intermediates and the Role of Methanol As a Solvent. *Journal of the American Chemical Society*. **2011**, 133, 8106–8109.

[17] SHONO T., MATSUMURA Y., INOUE K., OHMIZU H. a KASHIMURA S. Electroorganic Chemistry. 62. Reaction of Iminium Ion with Nucleophile: A Versatile Synthesis of Tetrahydroquinolines and Julolidines. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 5753–5757.

[18] ALBONE D. P., CHALLENGER S., DERRICK A. M., et al. Amination of ethers using chloramine-T hydrate and a copper(I) catalyst. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 107–101.

[19] YU X.-Q., HUANG J.-S., ZHOU X.-G. a CHE CH.-M. Amidation of Saturated C-H Bonds Catalyzed by Electron-Deficient Ruthenium and Manganese Porphyrins. A Highly Catalytic Nitrogen Atom Transfer Process. *Organic Letters*. **2000**, 15, 2233–2236.

[20] PAN S., LIU J., LI H., WANG Z., GUO X. a LI Z. Iron-Catalyzed N-Alkylation of Azoles via Oxidation of C-H Bond Adjacent to an Oxygen Atom. *Organic Letters*. **2010**, 9, 1932–1935.

[21] GUO H.-M., QU G.-R., XIA CH., NIU H.-Y., ZHANG X.-T., KONG S.-N. a WANG D.-CH. Intermolecular Hydrogen Abstraction Reaction between Nitrogen Radicals in Purine Rings and Alkyl Ethers: A Highly Selective Method for the Synthesis of N-9 Alkylated Purine Nucleoside Derivatives. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 53–56.

[22] a) X. JIANG, N. WILLIAMS a J. K. DE BRABANDER. Synthesis of Psymberin Analogues: Probing a Functional Correlation with the Pederin/Mycalamide Family of Natural Products. *Organic Letters*. **2007**, 9 (2), 227–230.



b) ANTILLA J. C., LI G., FRONCZEK F. R. a WANG D.-CH. Catalytic Asymmetric Addition of Alcohols to Imines: Enantioselective Preparation of Chiral N,O-Aminals. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 12216–12217.

[23] FRIEND C. M. a HASHMI A. S. K. Gold Catalysis. *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47 (3), 729–730.

[24] JIA J., Xu Z., SONG CH., WEI F. a ZHANG S. Recent Advances of the Combination of Au/Acid Catalysis. *Chin. J. Chem.* **2014**, 32, 937–938.

[25] HARUTA M., KOBAYASHI T., SANO H. a YAMADA N. Novel Gold Catalysts for the Oxidation of Carbon Monoxide at a Temperature far Below 0 °C. *Chemistry Letters.* **1987**, 405–408.

[26] MULLINS B., PAN M., BRUSH A. J., POZUN Z. D., HAM H. CH., HENKELMAN G., HWANG G. S. a YU W. -Y. Model studies of heterogeneous catalytic hydrogenation reactions with gold. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 5002–5003.

[27] CHOUDHARY T. V., SIVADINARAYANA C., DATYE A. K., KUMAR D. a GOODMAN D. W. Acetylene hydrogenation on Au-based catalysts. *Catalysis Letters.* **2003**, 86, 1–8.

[28] HOFMEISTER H., RADNIK J., MOHR CH. a CLAUS P. Identification of Active Sites in Gold-Catalyzed Hydrogenation of Acrolein. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 1905–1911.

[29] FÜRSTNER A., SEIDEL G. a LEHMANN CH. W. Elementary Steps in Gold Catalysis: The Significance of gem- Diauration. *Angew. Chem.* **2010**, 122, 8644–8648.

[30] SHEN H. C. Recent advances in syntheses of heterocycles and carbocycles via homogeneous gold catalysis. Part 1: Heteroatom addition and hydroarylation reactions of alkynes, allenes, and alkenes. *Tetrahedron.* **2008**, 64, 3885–3903.

[31] DOREL R. a ECHAVARREN A. M. Gold(I)-Catalyzed Activation of Alkynes for the Construction of Molecular Complexity. *Chem. Rev.* **2015**, 115 (17), 9028–9072.

[32] RANIERI B., ESCOFET I. a ECHAVARREN A. M. Anatomy of Gold Catalysts: Facts and Myths. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 7103–7118.

[33] GIMENO M. C. a LAGUNA A. Three- and Four-Coordinate Gold(I) Complexes. *Chem. Rev.* **1997**, 97 (3), 511–522.

[34] SHI X., WANG D., CAI R., et al. "Silver Effect" in Gold(I) Catalysis: An Overlooked Important Factor. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134 (21), 9012–9019.

[35] ALCAIDE B., ALMENDROS P., CEMPELLÍN S., FERNÁNDEZ I. a MARTÍNEZ DEL CAMPO T. Cationic Au(III) versus Au(I): Catalyst-Controlled Divergent Reactivity of Alkyne-Tethered Lactams. *Chemistry.* **2017**, 23 (13), 3012–3015.

- [36] STEVENS CH. V., DEBROUWER W., HEUGEBAERT T. S. A. a ROMAN B. I. Homogeneous Gold-Catalyzed Cyclization Reactions of Alkynes with N- and S-Nucleophiles. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 2975–3006.
- [37] J. E. BALDWIN. Rules for Ring Closure. *Chem. Commun.* **1976**, 18, 734–736.
- [38] WIDENHOEFER R. A. a BENDER CH. F. Gold(I)-catalyzed intramolecular hydroamination of unactivated alkenes with carboxamides. *Chem. Commun.* **2006**, 4143–4144.
- [39] FÜRSTNER A. a DAVIES P. W. Catalytic Carbophilic Activation: Catalysis by Platinum and Gold  $\pi$  Acids. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3410–3449.
- [40] KRAUSE N. a WINTER CH. Gold-Catalyzed Nucleophilic Cyclization of Functionalized Allenes: A Powerful Access to Carbo- and Heterocycles. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1994–2009.
- [41] KRAUSE N., DEUTSCH C., GOCKEL B. a HOFFMANN-RÖDER A. Golden Opportunities in Stereoselective Catalysis: Optimization of Chirality Transfer and Catalyst Efficiency in the Gold-Catalyzed Cycloisomerization of  $\alpha$ -Hydroxyallenes to 2,5-Dihydrofurans. *Synlett.* **2007**, 11, 1790–1794.
- [42] KRAUSE N. a BELTING V. Gold-catalyzed cycloisomerization of alk-4-yn-1-ones. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 1221–1225.
- [43] ASENSIO G., GIMENO A., MEDIO-SIMÓN M. a RAMÍREZ DE ARELLANO C. NHC-Stabilized Gold(I) Complexes: Suitable Catalysts for 6-exo-dig Heterocyclization of 1-( $\alpha$ -Ethylnylaryl)ureas. *Organic Letters.* **2010**, 9 (12), 1900–1903.
- [44] NAKAMURA I., SATO T., TERADA M. a YAMAMOTO Y. Gold-Catalyzed Cyclization of (ortho-Alkynylphenylthio)silanes: Intramolecular Capture of the Vinyl–Au Intermediate by the Silicon Electrophile. *Org. Lett.* **2007**, 9 (20), 4081–4083.
- [45] MA S., YU S. a GU Z. Gold-Catalyzed Cyclization of Enynes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 200–203.
- [46] JIMÉNEZ-NÚÑEZ E. a ECHAVARREN A. M. Molecular diversity through gold catalysis with alkynes. *Chem. Commun.* **2007**, 333–346.
- [47] SHIBATA T., UENO Y. a KANDA K. Cationic Au(I)-Catalyzed Cycloisomerization of Aromatic Enynes for the Synthesis of Substituted Naphthalenes. *Synlett.* **2006**, 3, 411–414.
- [48] NAVA P. a MATTALIA J.-M. Gold-catalyzed cycloisomerizations of 1,6-enynes. A computational study. *Journal of Organometallic Chemistry.* **2014**, 749, 335–342.
- [49] ECHAVARREN A. M., JIMÉNEZ-NÚÑEZ, CLAVERIE CH. K. a NIETO-OBERHUBER C. Prins Cyclizations in Au-Catalyzed Reactions of Enynes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 5452–5455.

- [50] KOZMIN S. A. a ZHANG L. Gold-Catalyzed Assembly of Heterobicyclic Systems. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 6962–6963.
- [51] MICHELET V., GENËT J.-P., TOULLEC P. Y. a LESEURRE L. Gold-Catalyzed Hydroamination/ Cycloisomerization Reaction of 1,6-Enynes. *Organic Letters*. **2007**, 9 (20), 4049–4052.
- [52] MATOUŠOVÁ E., RŮŽIČKA A., POUR M., KUNEŠ J. a KRÁLOVÁ J. TFP as a ligand in Au(I)-catalyzed dihydropyran synthesis. Unprecedented rearrangement of dihydropyrans into cyclopentenones. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 9390–9392.
- [53] MIKUŠEK J., MATOUŠ P., MATOUŠOVÁ E., JANOUŠEK M., KUNEŠ J. a POUR M. Substrate Control in the Gold(I)-Catalyzed Cyclization of  $\beta$ -Propargylamino Acrylic Esters and Further Transformations of the Resultant Dihydropyridines. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 2912–2922.
- [54] KRENK O., KRATOCHVÍL J., ŠPULÁK M., BUCHTA V., KUNEŠ J., NOVÁKOVÁ L., GHAVRE M. a POUR M. Methodology for Synthesis of Enantiopure 3,5-Disubstituted Pyrrol-2-ones. *European Journal of Organic Chemistry*. **2015**, (24), 5414–5423.
- [55] HORKÝ P., Nepublikované výsledky **2018**.
- [56] MATOUŠ P., Nepublikované výsledky **2018**.
- [57] USON R., LAGUNA A., LAGUNA M., BRIGGS D. A., MURRAY H. H. a FACKLER J. P. JR. (Tetrahydrothiophene)Gold(I) or Gold(III) Complexes. *Inorganic Syntheses*. **1989**, 26, 85–91.
- [58] STOTT T. L., WOLF M. O. a PATRICK B. O. Structural and electronic properties of phosphino(oligothiophene) gold(I) complexes. *Inorganic Chemistry*. **2005**, 44, 620–627.

# 8 Přílohová část

## 8.1 Seznam použitých zkratek

|         |                                |
|---------|--------------------------------|
| ATR     | zeslabený úplný odraz          |
| BINOL   | 1,1'-bi-2-naftol               |
| BOC     | <i>tert</i> -butoxykarbonyl    |
| DCM     | dichlormethan                  |
| DAIB    | diacetoxyjodbenzen             |
| DIBAL-H | diisobutylaluminium hydrid     |
| DMF     | dimethylformamid               |
| DNA     | deoxyribonukleová kyselina     |
| ekv.    | Ekvivalent                     |
| er      | enantiomeric ratio             |
| ESI     | elektrosprejová ionizace       |
| Et      | ethyl                          |
| EtOAc   | ethylacetát                    |
| EWG     | elektron odtahující skupina    |
| iPr     | isopropyl                      |
| IR      | infračervená spektroskopie     |
| L       | ligand                         |
| MBS     | methoxybenzensulfonyl          |
| Me      | methyl                         |
| MS      | hmotnostní spektrometrie       |
| NMR     | nukleárně magnetická rezonance |
| NOESY   | Nukleární Overhauserův efekt   |

|              |   |
|--------------|---|
| Nu           | nukleofil   |
| p.a.         | pro analýzu   |
| PE           | petrolether   |
| Ph           | fenyl   |
| ppm          | parts per million                                     |
| (R)-MosherCl | (R)-3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-fenylpropanoylchlorid |
| RNA          | ribonukleová kyselina                                 |
| RT           | laboratorní teplota                                   |
| <i>t</i> -Bu | <i>terc</i> -butyl                                    |
| TEA          | triethylamin  |
| Tf           | trifluormethansulfonát                                |
| TFP          | trifurylfosfin  |
| THF          | tetrahydrofuran                                       |
| TLC          | tenkovrstvá chromatografie                            |
| Ts           | tosyl   |
| t. t.        | teplota tání  |

## 8.2 Seznam schémat

|   |    |
|---|----|
| Schéma 1. Tvorba hemiaminalu <b>1</b> a následná dehydratace za vzniku iminu <b>2</b> .....               | 8  |
| Schéma 2. Rozklad echinokandinu v bazickém prostředí .....  | 9  |
| Schéma 3. Tvorba hemiaminalu <b>3</b> stabilizovaného OH-Cl interakcí .....                               | 10 |
| Schéma 4. Tvorba hemiaminalu <b>7</b> stabilizovaného elektron-odtahujícími skupinami.....                | 10 |
| Schéma 5. Vznik stabilního hemiaminalu při syntéze iminu .....  | 11 |
| Schéma 6. Nukleofilní substituce za vzniku hemiaminaletheru.....  | 13 |
| Schéma 7. Hydroaminace katalyzovaná Pd komplexem.....   | 13 |
| Schéma 8. Příklad aerobní oxidace terciárního aminu .....   | 13 |
| Schéma 9. Regioselektivita anodické oxidace terc. aminu.....  | 14 |
| Schéma 10. Amidace etheru <b>25</b> pomocí trihydrátu tosylchloramidu sodného .....                       | 14 |
| Schéma 11. Předpokládaný mechanismus $sp^3$ aminace katalyzované $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ .....               | 15 |
| Schéma 12. Syntéza 2,6-dichlorpurinu $sp^3$ aminací .....   | 15 |
| Schéma 13. Enantioselektivní syntéza katalyzovaná chirálním derivátem kyseliny trihydrogenfosforečné..... | 16 |
| Schéma 14. Selektivní hydrogenace akroleinu za vzniku allylalkoholu .....                                 | 17 |
| Schéma 15. Aktivace násobné vazby a vznik $\pi$ -komplexu .....   | 18 |
| Schéma 16. Atak nukleofilu v $sp^3$ hybridizaci .....   | 18 |
| Schéma 17. Atak nukleofilu v $sp^2$ hybridizaci .....   | 18 |
| Schéma 18. Nukleofilní atak etherové skupiny. ....  | 19 |
| Schéma 19. Rozdíl mezi katalytickou aktivitou trojmocného a jednomocného zlata.....                       | 20 |
| Schéma 20. <i>Exo</i> - (a) a <i>endo</i> - (b) uzavírání cyklu .....                                     | 20 |
| Schéma 21. Příklad 5- <i>exo-trig</i> -hydroaminační cyklizace aktivované alkenem .....                   | 21 |
| Schéma 22. Stereoselektivní cyklizace substituovaného $\alpha$ -hydroxyallenu .....                       | 21 |
| Schéma 23. Adice karbonylu na aktivovanou trojnou vazbu .....   | 22 |
| Schéma 24. Nukleofilní adice N-1 a N-3 dusíků substituované <i>o</i> -ethynylarylmočoviny ...             | 22 |
| Schéma 25. <i>S</i> -nukleofilní cyklizace a následná silyldeaurace.....                                  | 23 |
| Schéma 26. Atak dvojně vazby na aktivovanou trojnou vazbu a vznik různých intermediátů .....              | 23 |
| Schéma 27. Cyklizace 1,5-enynu za vzniku derivátu naftalenu .....   | 24 |
| Schéma 28. Cyklizační reakce 1,6-enynu za vzniku derivátu oktahydrocyklobuta[ <i>a</i> ]pentalenu .....   | 24 |
| Schéma 29. Cyklizace enynu a současný nukleofilní atak hydroxylové skupiny .....                          | 25 |
| Schéma 30. Cyklizace 1,6-enynu a následný nukleofilní atak ethyl-karbamátu .....                          | 25 |
| Schéma 31. Cyklizace substituovaných propargylvinyletherů.....  | 26 |
| Schéma 32. Cyklizace derivátů methylesteru $\beta$ -propargylaminoakrylové kyseliny .....                 | 26 |
| Schéma 33. Obecné schéma cyklizace v přítomnosti nukleofilu .....   | 27 |
| Schéma 34. Cyklizace chirálního enynu.....  | 27 |
| Schéma 35. Postup syntézy derivátu tetrahydropyridinu .....   | 28 |

|   |    |
|---|----|
| Schéma 36. Syntéza substituovaného tetrahydropyridinu s novým chirálním centrem ..... | 29 |
| Schéma 37. Ochránění propargylaminu MBS skupinou .....                                | 30 |
| Schéma 38. Michaelova adice chráněného propargylaminu na methyl-propiolát .....       | 30 |
| Schéma 39. Sonogashirův coupling .....  | 31 |
| Schéma 40. Optimalizace cyklizačních podmínek .....                                   | 32 |
| Schéma 41. Cyklizace v přítomnosti <i>O</i> , <i>S</i> a <i>N</i> - nukleofilů .....  | 34 |
| Schéma 42. Předpokládaný mechanismus cyklizace .....                                  | 36 |
| Schéma 43. Esterifikace <i>L</i> -alaninu a následná ochrana aminu MBS skupinou ..... | 37 |
| Schéma 44. Redukce esteru za vzniku aldehydové skupiny .....                          | 37 |
| Schéma 45. Seyferth-Gilbertova homologace a derivatizace Mosherovým činidlem .....    | 38 |
| Schéma 46. Michaelova adice a následný Sonogashirův coupling .....                    | 39 |
| Schéma 47. Enantioselektivní cyklizace .....  | 40 |

### 8.3 Seznam obrázků

|  |    |
|--|----|
| Obrázek 1. Kavita dočasně stabilizující hemiaminal <sup>[4]</sup> .....  | 9  |
| Obrázek 2. Přírodní látky obsahující hemiaminaetherové uspořádání .....  | 12 |
| Obrázek 3. Příklad purinového a pyrimidinového analogu .....   | 12 |
| Obrázek 4. Chirální hemiaminaether v molekule psymberinu .....   | 16 |
| Obrázek 5. Příklad Au <sup>I</sup> katalyzátorů s karbenovým ( <b>43</b> ) a fosfinovým ( <b>44</b> ) ligandem ..... | 19 |
| Obrázek 6. Tři možné sufíxy, závislé na geometrii uhlíku uzavírající kruh .....                                      | 20 |
| Obrázek 7. Prokázaná <i>trans</i> -izomerie vinylového derivátu <b>102</b> .....                                     | 32 |
| Obrázek 8. Testované zlatné katalyzátory .....   | 33 |
| Obrázek 9. Vzniklé produkty v přítomnosti <i>O</i> - nukleofilů .....  | 35 |
| Obrázek 10. Produkty cyklizací. ....   | 41 |

### 8.4 Seznam tabulek

|   |    |
|---|----|
| Tabulka 1. Výsledky cyklizací v přítomnosti různých katalyzátorů a kokatalyzátorů ..... | 33 |
| Tabulka 2. Výsledky cyklizací v přítomnosti různých rozpouštědel .....                  | 34 |
| Tabulka 3. Výsledky cyklizací v přítomnosti různých nukleofilů .....                    | 35 |
| Tabulka 4. Hodnoty NMR spekter .....  | 35 |