

**UNIVERZITA KARLOVA**

**FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

Katedra Organické a Bioorganické Chemie



**Disertační práce**

**Syntéza a využití polysubstituovaných pyranonů**

Hradec Králové, 2019

Mgr. Zbyněk Brůža



Za odborné vedení a rady bych chtěl poděkovat svému školiteli, prof. RNDr. Milanu Pourovi, Ph.D. Díky za měření NMR patří doc. PharmDr. Jiřímu Kunešovi, CSc a Mgr. Janě Maříkové. Za měření HRMS děkuji doc. PharmDr. Lucii Novákové, Ph.D., Ivě Vencovské za měření IR spekter a Ivaně Šestákové z Cayman Pharma za měření chirálních HPLC. Velké díky patří Lubomíru Rulíškovi Ph.D, DSc. (ÚOCHB AV ČR) a prof. Jeremy Harveymu (KU Leuven) za provedení teoretických výpočtů. Dále děkuji současným i bývalým členům výzkumné skupiny Mgr. Jiřímu Kratochvílovi, Ph.D., Mgr. Jiřímu Mikuškovi, Ph.D., Mgr. Pavlu Horkému, Ph.D., dr. Mukundu Ghavremu, Ph.D., Mgr. Petru Matoušovi, Mgr. Rastislavu Antalovi, Mgr. Zuzaně Ranii Brožové, Mgr. Marku Koleničovi, PharmDr. Marcelu Špulákovi, Ph.D., Mgr. Manuele Voráčové a všem kolegům z KOBCH.

Další díky za podporu ať materiální či duševní patří mé rodině a přátelům.

Za materiální a finanční podporu děkuji Farmaceutické fakultě v Hradci Králové, Univerzity Karlovy, Grantové agentuře Univerzity Karlovy (projekt č. 1054216), Grantové agentuře České republiky (projekt č. 18-17868S) a Univerzitě Karlově (projekt SVV-260-401).



*„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracoval samostatně (pod vedením svého školitele). 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.“*



## Abstrakt

Univerzita Karlova, Farmaceutická Fakulta v Hradci Králové

Katedra Katedra organické a bioorganické chemie

Kandidát Mgr. Zbyněk Brůža

Školitel prof. RNDr. Milan Pour, Ph.D.

Název disertační práce Syntéza a využití polysubstituovaných pyranonů

Tato práce se zabývá vývojem izomerace 5-alkyliden-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-onů na 6-alkyl-5-methyliden-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-ony. Proces je neobvyklou variantou intramolekulární Tsuji-Trostovy reakce, jejíž produkty jsou zdánlivě termodynamicky nevýhodné. Metodika, vyvinutá na základě optimalizace reakčních podmínek, toleruje širokou škálu funkčních skupin. Kvantově-chemické výpočty dále upřesnily a identifikovaly tvorbu pyramidového  $\eta^2$ -komplexu, jako klíčový krok reakce, který umožnil tvorbu výsledných molekul.

.





## Abstract

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department Department of Organic and Bioorganic Chemistry

Candidate Mgr. Zbyněk Brůža

Supervisor prof. RNDr. Milan Pour, Ph.D.

Title of Doctoral Thesis Synthesis and application of polysubstituted pyranones

This Thesis deals with the development of the isomerization of 5-alkyliden-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-ones to 6-alkyl-5-methylidene-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-ones. This process is an unusual version of the intramolecular Tsuji-Trost reaction, the products of which are seemingly thermodynamically unfavourable. The methodology developed through the optimization of the reaction conditions tolerated a broad range of functional groups. Quantum chemistry calculations identified the formation of the pyramidal  $\eta^2$ -complex as the key step of the reaction, which made the formation of the final products possible.



## **OBSAH**

OBSAH .....	11
SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK .....	14
1. ÚVOD .....	17
1.1 Přírodní a syntetické látky se skeletem pyran-2-onu .....	17
1.1.1 Deriváty chromen-2-onu (kumarinového typu) .....	19
1.1.2 Pyran-2-ony s exocyklickou dvojnou vazbou .....	20
1.1.2.1 Dykellová kyselina a gelastatiny .....	20
1.1.2.2 Fujikurin A (CR377) .....	21
1.1.2.3 Podolaktony .....	22
1.1.2.4 Terretonin M .....	23
1.2 Příprava pyran-2-onů s alkylidenovou substitucí .....	23
1.2.1 Syntéza 3-methyliden pyran-2-onů .....	24
1.2.2 Syntéza 4-methylidenpyran-2-onů .....	27
1.2.3 Syntéza 6-methylidenpyran-2-onů .....	29
1.2.4 Syntéza dimethylidenových pyran-2-onů .....	31
1.3 Syntéza 5-methyliden(alkyliden)-pyran-2-onů .....	32
1.3.1 Nasycené pyran-2-ony .....	32
1.3.2 $\alpha,\beta$ -nenasycené pyran-2-ony .....	35
1.3.2.1 Syntéza gelastatinu .....	35
1.3.2.2 Dykellová kyselina .....	36
1.3.2.3 Nagilakton a oidiolakton .....	37
1.3.2.4 Příprava polysubstituovaných pyran-2-onů Pd-katalyzovanou allenylací .....	40
1.3.2.5 Příprava polysubstituovaných pyran-2-onů rhodiem katalyzovanou cyklizací .....	40
1.3.2.6 Příprava substituovaných 5-alkylidenpyran-2-onů .....	41
1.4 Tsuji-Trostova reakce (allylová substituce) .....	48
1.4.1 Katalyzátory .....	48
1.4.2 Nukleofily .....	49
1.4.3 Odstupující skupiny .....	50
1.4.4 Mechanismus .....	51
1.4.5 Enantioselektivita .....	53
1.4.6 Regioselektivita .....	57

1.5 Palladiem katalyzované přesmyky.....	59
2. CÍLE PRÁCE.....	63
3. VÝSLEDKY S KOMENTÁŘEM.....	65
3.1 Rozšíření knihovny pyran-2-onů .....	65
3.1.1 Syntéza substituovaných methyl-propiolátů <b>97</b> .....	65
3.1.2 Příprava (Z)-jodakrylátů <b>108</b> .....	69
3.1.3 Příprava propargylalkoholů <b>91</b> .....	72
3.1.4 Příprava allylových alkoholů s $\beta$ -tributylstannylovým substituentem <b>107</b> .....	73
3.1.3.1 Palladiem katalyzovaná hydrostannylace .....	74
3.1.3.2 Radikálová hydrostannylace.....	75
3.1.3.3 Pokusy o hydrostannylaci derivatizovaných propargylalkoholů.....	78
3.1.5 Syntéza pyran-2-onů <b>1</b> .....	81
3.1.4.1 Standardní Migita-Stilleho coupling.....	81
3.1.4.2 Jednokroková příprava .....	83
3.1.4.3 Příprava piperidin-2-onu <b>100b</b> .....	86
3.1.4.4 Příprava 4-alkylidenpyran-2-on se substitucí v poloze 3.....	87
3.1.4.5 Post-couplingové úpravy pyran-2-onů <b>1</b> .....	87
3.2 Allylová izomerace.....	89
3.2.1 Optimalizace izomerace .....	89
3.2.1.1 Rozpouštědla a teplota.....	89
3.2.1.2 Katalyzátory .....	92
3.2.1.3 Enantioselektivita .....	95
3.2.2 Knihovna pyran-2-onů <b>2</b> .....	100
3.2.3 Návrh syntézy nagilaktonu F.....	107
3.2.3.1 Retrosyntetická analýza .....	107
3.2.3.2 Pokusy o realizaci návrhu syntézy nagilaktonu F .....	109
3.2.4 Výpočetní podpora mechanismu.....	112
3.2.5 Alternativní cesta k piperidin-2-onům <b>196</b> .....	118
3.2.6 Diels-Alderova reakce.....	124
4. ZÁVĚR .....	125
5. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST .....	127
5.1 Obecné experimentální postupy .....	127
5.2 Syntéza.....	128
5.2.1 Syntéza propargyl alkoholů .....	128
5.2.1.1 Příprava alkyl propargyl alkoholů.....	128

5.2.1.2 Příprava arylpropargyl alkoholů .....	132
5.2.1.3 Úpravy komerčně dostupných propargylalkoholů .....	134
5.2.2 Syntéza výchozích látek - tributylcínallyl alkoholů .....	137
5.2.2.1 Palladiem katalyzovaná hydrostannylace .....	137
5.2.2.2 Radikálová hydrostannylace .....	140
5.2.3 Syntéza methyl-propiolátů .....	142
5.2.3.1 Alkylace alkynu .....	142
5.2.3.2 Negishiho coupling .....	143
5.2.3.3 Homologace .....	145
5.2.4 Syntéza (Z)-jodakrylátů .....	146
5.2.5 Syntéza pyran-2-onů <b>1</b> .....	153
5.2.5.1 Migita-Stilleho coupling .....	153
5.2.5.2 One-pot příprava .....	161
5.2.5.3 Úpravy pyran-2-onů <b>1</b> .....	163
5.2.6. Finální produkty .....	165
5.2.7 Diels-Alderova reakce na <b>1f</b> .....	177
5.3 Kvantově-chemické výpočty .....	178
5.4 Příloha .....	182
6. LITERATURA .....	183

## SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

acac	acetylaceton
AIBN	azobis(isobutyronitril)
BiPh	bifenyl
Bn	benzyl
boc	<i>terc</i> -butyloxykarbonyl
BuLi	n-butyllithium
CMP	cévní mozková příhoda
dba	dibenzylidenaceton
DBU	1,8-diazabicykloundec-7-en
DEE	diethylether
DHP	3,4-dihydro-2 <i>H</i> -pyran
DMF	dimethylformamid
DMSO	dimethylsulfoxid
dppf	1,1'-Bis(difenylfosfino)ferrocen
dippf	diisopropylfosfinoferrocen
EA	ethyl-acetát
ESI	elektrosprejová ionizace
Het	heterocyklus
HX	hexan
L	ligand
LDA	lithium-diisopropylamin
LG	odstupující skupina

M	kov
Me	methyl
MeCN	acetonitril
NMR	nukleární magnetická rezonance
Pd <sub>čerň</sub>	palladiová čerň/precipitované palladium
PEPPSI-IPr	[1,3-Bis(2,6-diisopropylfenyl)imidazol-2-yliden](3-chloropyridyl)palladium(II) dichlorid
Ph	fenyl
PKS	polyketidin syntetáza
PMB	<i>p</i> -methoxybenzyl
PPTS	pyridinium- <i>p</i> -toluensulfonát
R <sub>f</sub>	retenční faktor
RT	laboratorní teplota
SIPr	[1,3-bis(diisopropylfenyl)-2-imidazolidinyliden]
TBAF	tetrabutylammonium fluorid
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
TFA	trifluoroctová kyselina
THF	tetrahydrofuran
THP	tetrahydropyran
TMG	<i>N,N,N',N'</i> -tetramethylguanidin
TLC	tenkovrstvá chromatografie
TMS	trimethylsilyl
TNF	tumor nekrotizující faktor
TsCl	<i>p</i> -toluensulfonylchlorid

X

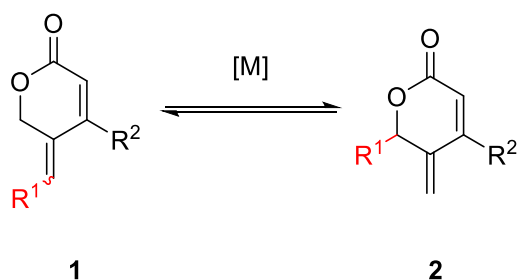
halogen



## 1. ÚVOD

Tato práce se zabývá optimalizací a limity palladiem katalyzované allylové izomerace, při které se 5-alkyliden-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-ony **1** (Schéma 1) formálně přesmykují na 6-alkyl-5-methyliden-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-ony **2** mechanismem Tsuji-Trostovy allylové substituce.

Schéma 1 Izomerace pyran-2-onů

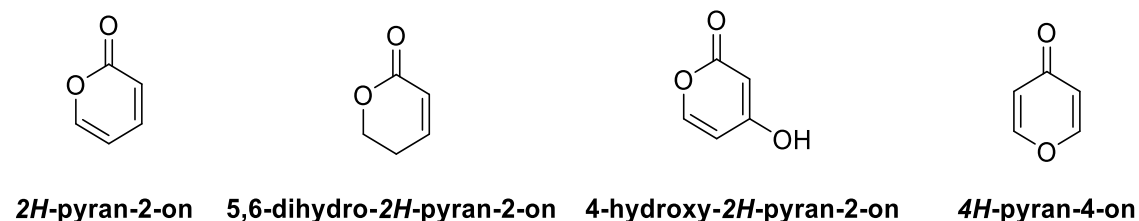


Práce přímo navazuje na novou metodu přípravy látek **1** v jedné syntetické operaci, která byla vyvinuta Kratochvílem.<sup>1</sup> Během tohoto výzkumu byly také identifikovány pyran-2-ony **2** jako vedlejší produkty. V úvodu bude věnován prostor přípravě podobných látek, jejich přírodních analogů a Tsuji-Trostově reakci, kterou izomer **2** vzniká.

### 1.1 Přírodní a syntetické látky se skeletem pyran-2-onu

Látky, které ve své struktuře sdílejí motiv, odvozený od pyran-2-onu (Obrázek 1), vykazují širokou škálu biologických aktivit vůči celé řadě patologických stavů. Řada přírodních látek, jejich derivátů či čistě syntetických substancí, inspirovaných jejich strukturou, je v současnosti i klinicky využívána.<sup>2</sup> Vysoká biologická aktivita je však často doprovázena značnou toxicitou a mnoho nadějných látek tak nemohlo být využito.

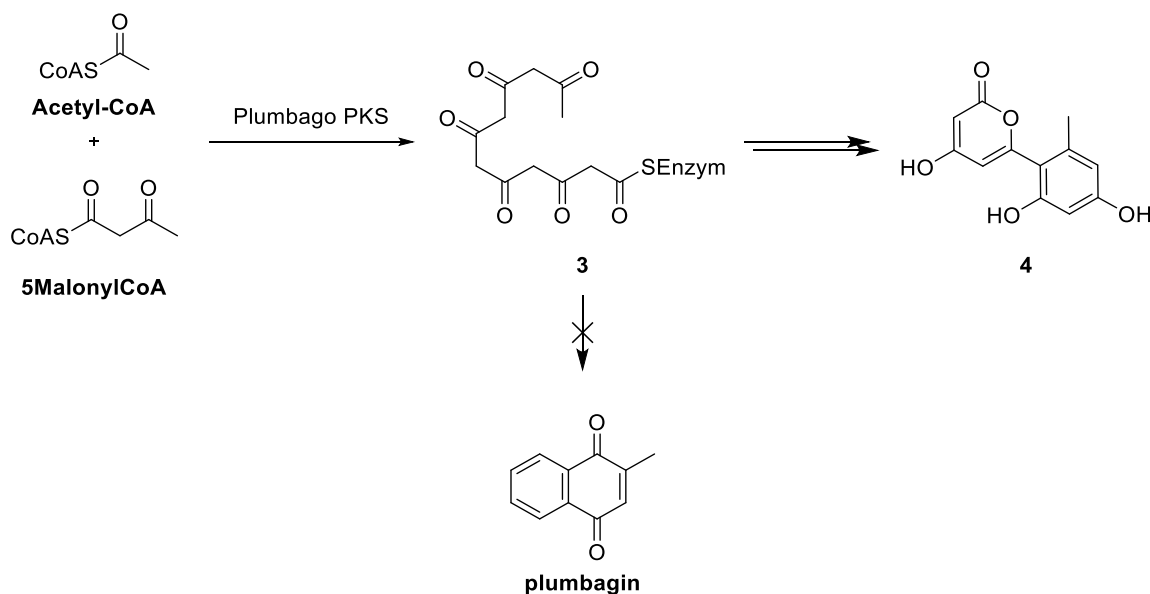
Obrázek 1 Nejběžnější varianty pyranonového jádra v přírodních látkách



V přírodních látkách je zřejmě nejčastějším 4-hydroxy-2*H*-pyran-2-on. Tento strukturní motiv je dán biosyntézou těchto látek, ve které hrají roli polyketidové intermediáty.<sup>3</sup> Jejich kondenzací vznikají obsáhlé rodiny přírodních produktů, které patří mezi deriváty pyranů, chinonů či makrocyclických laktonů.

Jeden z těchto zástupců je plumbagin (Schéma 2, *Plumbaginacae* var.).<sup>4</sup> Tento jednoduchý benzochinon má prooxidační a cytotoxické účinky, které jsou potenciálně využitelné při terapii nádorů. I proto byl cílem pokusů o zefektivnění přípravy izolací přes genetickou úpravu tabáku.<sup>5</sup> Po úspěšné inzerci genu pro enzym PKS (polyketid syntetázu, typ III) byla izolována řada látek, odvozených od hexaketidového intermediátu **3**. Tyto látky, včetně 4-hydroxypyran-2-onu **4**, se v geneticky nemodifikovaném tabáku nevyskytují. Samotný plumbagin však izolován nebyl a autoři tak usoudili, že kromě PKS jsou pro jeho syntézu potřebné další enzymy, které nemodifikovaný tabák postrádá.

Schéma 2 Biosyntéza polyketidů



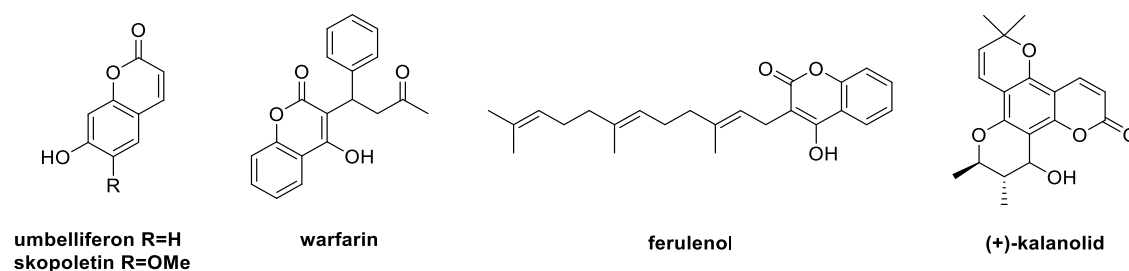
Vzhledem ke čtyřem možným pozicím pro substituenty a až dvěma dvojným vazbám lze známé látky rozdělit do několika skupin, které budou krátce popsány v následujících odstavcích.

### 1.1.1 Deriváty chromen-2-onu (kumarinového typu)

Za významově nejdůležitější lze považovat látky kumarinového typu, odvozené od 2H-chromen-2-onu (Obrázek 2).

Začleněním dvojné vazby do aromatického kruhu vzniká další, na zástupce bohatá, skupina látek. Zástupci mohou být strukturně jednodušší (skopoletin a umbelliferon)<sup>6</sup> nebo složitější (ferulenol<sup>7</sup> a (+)-kalanolid A<sup>8</sup>).

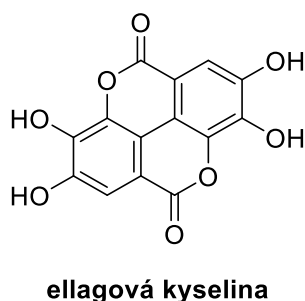
Obrázek 2 Příklady látek s chromen-2-onovým základem



Do stejné skupiny také patří i běžně užívaný warfarin (Obrázek 2), který je stále, i přes některé své nevýhody, jedním z nejspolehlivějších léčiv proti nadměrné koagulaci krve. I proto jsou kumariny a příbuzné látky stále předmětem aktivního výzkumu.<sup>9</sup>

Zástupcem bioaktivních *bispyran-2-onů* je ellagová kyselina (Obrázek 3).<sup>10</sup> Ačkoli je běžnou součástí rostlinných buněčných stěn a membrán, největších koncentrací dosahuje v nejrůznějších bobulích. Vykázala protizánětlivou, antimutagení a antioxidační aktivitu.<sup>10</sup>

Obrázek 3 Struktura ellagové kyseliny



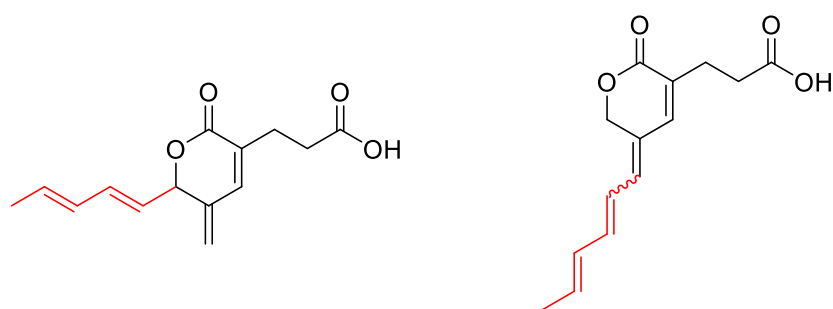
### 1.1.2 Pyran-2-ony s exocyklickou dvojnou vazbou

Ačkoli se výskyt exocyklické dvojně vazby může jevit z termodynamického hlediska jako nepravděpodobný, lze najít i přírodní produkty s takovým strukturním motivem. Stablnější je však začlenění formálně exocyklické vazby (tj. vně heterocyklu) pyranonu do bicyklického, částečně nasyceného základu (viz níže 1.1.2.3) či aromatického kruhu (viz výše 1.1.1).

#### 1.1.2.1 Dykellová kyselina a gelastatiny

Nejbližší podobnost s námi nově připravenými pyran-2-ony **2** (Schéma 1, str. 9) vykazuje dykellová kyselina (Obrázek 4). Tento produkt houby *Westerdykella multispora* je zajímavý pro své cytoprotektivní účinky<sup>11</sup> a schopnost omezení buněčné migrace.<sup>12</sup> Pro tyto vlastnosti je kyselina dykellová potenciálním kandidátem pro léčbu onemocnění, u kterých je potřeba zabránit odumírání jinak zdravých buněk (neurodegenerativní onemocnění, infarkt myokardu, CMP a další).

Obrázek 4 Struktury dykellové kyseliny a gelastatinů



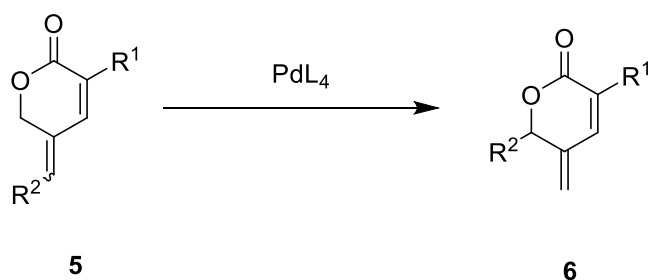
dykellová kyselina

gelastatin A (*cis*) a B (*trans*)

Ze syntetického hlediska jsou pro nás také důležité regioizomerní **gelastatiny A a B** (Obrázek 4), produkované stejnou houbou jako dykellová kyselina. Gelastatiny se řadí mezi inhibitory metalloproteáz (zejména gelatináz a kolagenáz).<sup>13</sup> Pro tyto enzymy je typická přítomnost kovového iontu v aktivním jádře (nejčastěji  $Zn^{2+}$ ) a jejich funkce je štěpení daných proteinů a ovlivňují mimo jiné hojení.<sup>14</sup> Jejich inhibice je však potenciálně použitelná při terapiích nádorů (inhibicí metastáz) a dalších onemocnění.<sup>13</sup>

Syntéze analog gelastatinů<sup>15,16</sup> se věnovala dříve i naše skupina (viz 1.3.2.6). Prozatím je známa pouze jediná totální syntéza dykellové kyseliny (viz 1.3.2.2). Z pohledu tématu této práce je zajímavé potenciální využití allylové izomerace popisované v této práci pro přípravu analog dykellové kyseliny **6** z analog gelastatinů **5** (Schéma 3).

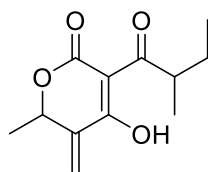
Schéma 3. Možná aplikace pro přípravu analog dykellové kyseliny



#### 1.1.2.2 Fujikurin A (CR377)

Malá molekula, původně pojmenovaná jako CR377 (Obrázek 5), byla objevena v extraktu vláknité houby *Fusarium sp.* CR377 (izolované z rostliny *Selaginella pallescens*). Při biologickém screeningu prokázala inhibiční účinky proti kvasinkám rodu *Candida albicans*<sup>17</sup> (linie *wisconsin* a *109*), mírně vyšší než polyenové antimykotikum nystatin. Dále byla zjištěna zajímavá selektivita fujikurinu A, protože na rozdíl od nystatinu nemá vliv na růst *Saccharomyces cerevisiae*.

Obrázek 5. Struktura fujikurinu A



**fujikurin A (CR377)**

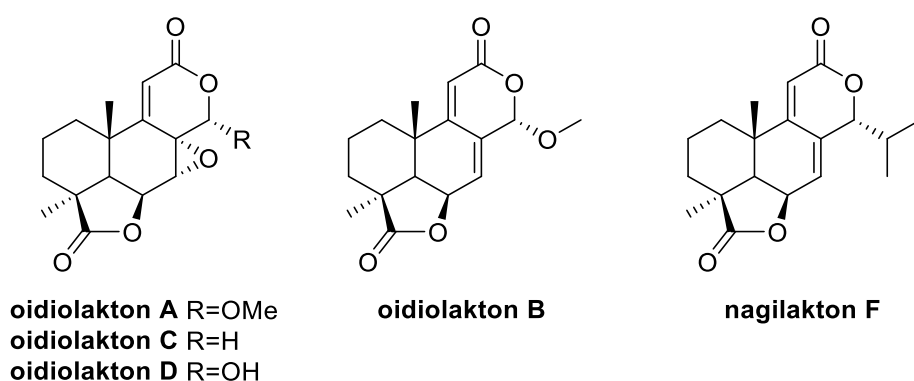
Po izolaci a identifikaci několika nových metabolitů z *Fusarium fujikuroi*<sup>18</sup> bylo dokázáno, že CR377 a fujikurin A jsou identické látky. Houby rodu *Fusarium* produkují mimo jiné řadu antimykotických látek, ale zároveň jsou častým škůdcem plodin, zejména rýže.

### 1.1.2.3 Podolaktony

Podolaktony jsou širokou skupinou norditerpenických dilaktonů, která čítá přes sedmdesát identifikovaných zástupců a dále se rozrůstá.

Pro naše téma jsou nejzajímavější dvě podskupiny, které, i přes svou velkou strukturní podobnost, mají zcela odlišné původy – rodina oidiolaktonů,<sup>19</sup> kterou produkují houby rodu *Oidiodenron truncatum* a *O. griseum* (Obrázek 6), a nagilaktonů,<sup>20</sup> jejichž zdrojem jsou rostliny rodu *Podocarpus*.

Obrázek 6. Vybrané podolaktony



Jako další podskupiny lze jmenovat wentilaktony, podolaktony, nubilaktony a další.<sup>21</sup>

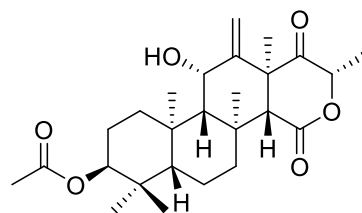
Biologické účinky jsou poměrně rozmanité<sup>22</sup> – nejčastěji vykazují antifungální a cytotoxické. Například u oidiolaktonu B byl dále prokázán protizánětlivý účinek, jelikož inhibuje mediátor zánětu, interleukin-1 $\beta$ .

Tyto látky se pro své vlastnosti staly častým cílem syntéz a bylo vyvinuto několik úspěšných (semi)totálních syntetických přístupů (viz 1.3.2.3).

#### 1.1.2.4 Terretonin M

Pro úplnost je uveden i terretonin M,<sup>23</sup> u něž exocyklická vazba není součástí pyranonového kruhu (Obrázek 7). Tento meroterpenoid byl identifikován v roce 2017 jako nový metabolit z *Aspergillus terreus* TM8. Směsný extrakt z těchto kolonií prokázal aktivitu vůči *Pseudomonas* sp. a *Staphylococcus aureus*.

Obrázek 7 Struktura terretoninu M



terretonin M

## 1.2 Příprava pyran-2-onů s alkylidenovou substitucí

Syntéza heterocyklů často vyžaduje specifické postupy v závislosti na typu a substituci daného heterocyklu. V případě pyran-2-onů s exocyklickou dvojnou vazbou lze uvažovat o několika možných retrosyntetických přístupech, v závislosti na pozici této dvojně vazby.

Zatímco syntéza 2H-pyran-2-onu a mnoha jeho derivátů byla prozkoumána mnohokrát, ať už s cílem totálních syntéz či jen vývoje cyklizačních reakcí, syntézy pyran-2-onů s alkylidenovou substitucí jsou méně časté.

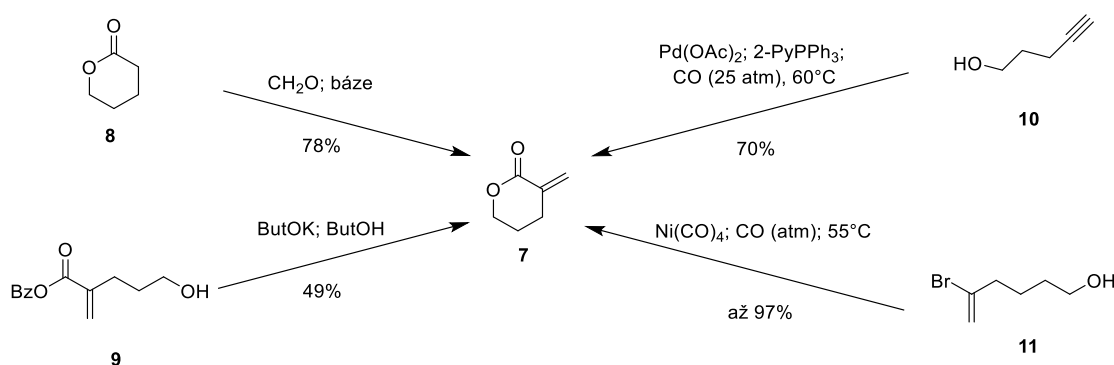
Tato část se bude primárně zabývat publikovanými postupy pro přípravu methyldenových pyran-2-onů, s výjimkou pyran-2-onů s alkylidenovou či methyldenovou substitucí v pozici 5, které vykazují strukturní podobnost s pyran-2-onem **1** (viz Schéma 1, str. 17), jakožto výchozích látek pro tuto práci. Přípravám těchto látek bude věnována samostatná kapitola (viz 1.3).

### 1.2.1 Syntéza 3-methyliden pyran-2-onů

Exocyklická vazba v pozici 3 na pyran-2-onovém kruhu **7** (Schéma 4) je, vzhledem k charakteru této struktury (konjugace), logičtější a lze ji nalézt v několika přírodních látkách.<sup>24</sup>

Zřejmým a nejjednodušším přístupem by mohla být přímá aldolová kondenzace tetrahydropyran-2-onu **8** s paraformaldehydem, což bylo úspěšně provedeno několika skupinami.<sup>25</sup> Dále byla vyvinuta cyklizace z hydroxyesteru **9**.<sup>26</sup>

Schéma 4 Souhrn přípravy 3-methyliden-3,4,5,6-tetrahydropyran-2-onu **7**

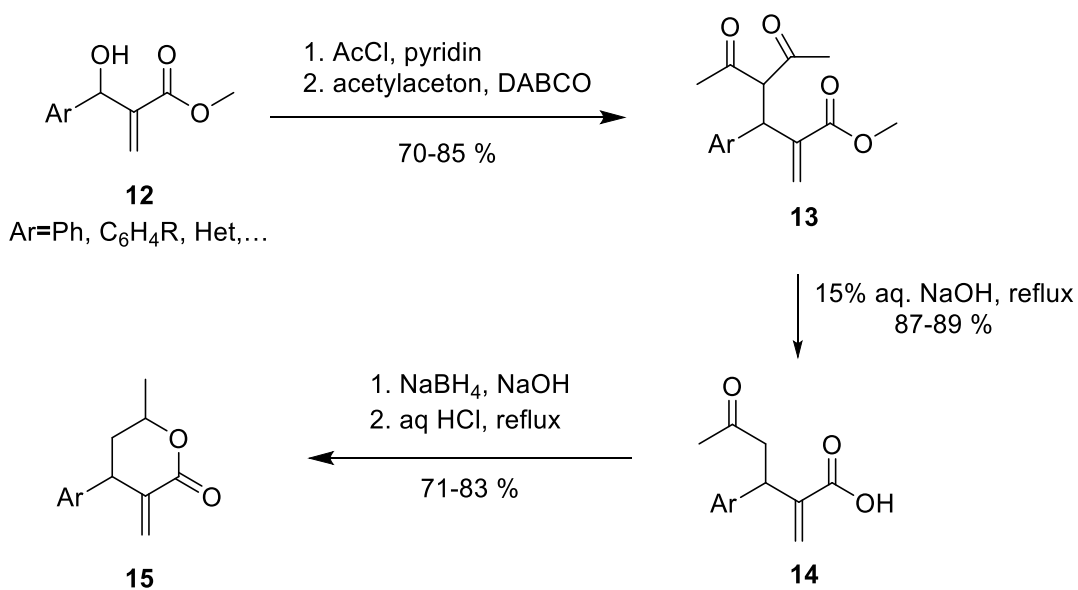


Literatura rovněž zmiňuje několik přístupů založených na karbonylativní laktonizaci katalyzované kovem – palladiem<sup>27</sup> z alkyne **10** nebo niklem<sup>28</sup> z vinyl bromidu **11**. Stejně metody se dají rovněž využít při přípravě pěti- či sedmičlenných kruhů,<sup>27,28</sup> v závislosti na délce spojovacího řetězce.

Pro přípravu substituovaných derivátů **7** byly dále vyvinuty specifičtější metody. Poměrně jednoduchou přípravu publikovali Vijay a kol.<sup>29</sup> v roce 2006. Produkty Bayliss-Hillmanovy reakce **12** (Schéma 5) po acetylaci hydroxylové skupiny a následné substituci acetylacetonem poskytly estery **13**. První pokusy při jednokrokové hydrolýze/deacylaci sice poskytly špatně dělitelné směsi látek, ale úpravou podmínek (použitím vodného NaOH) byly připraveny zamýšlené oxokyseliny **14**, které po redukcí ( $\text{NaBH}_4$ , vodný NaOH) a následném okyselení podlely cyklizaci na  $\alpha$ -metylen- $\delta$ -valerolaktony **15** v dobrých výtěžcích.

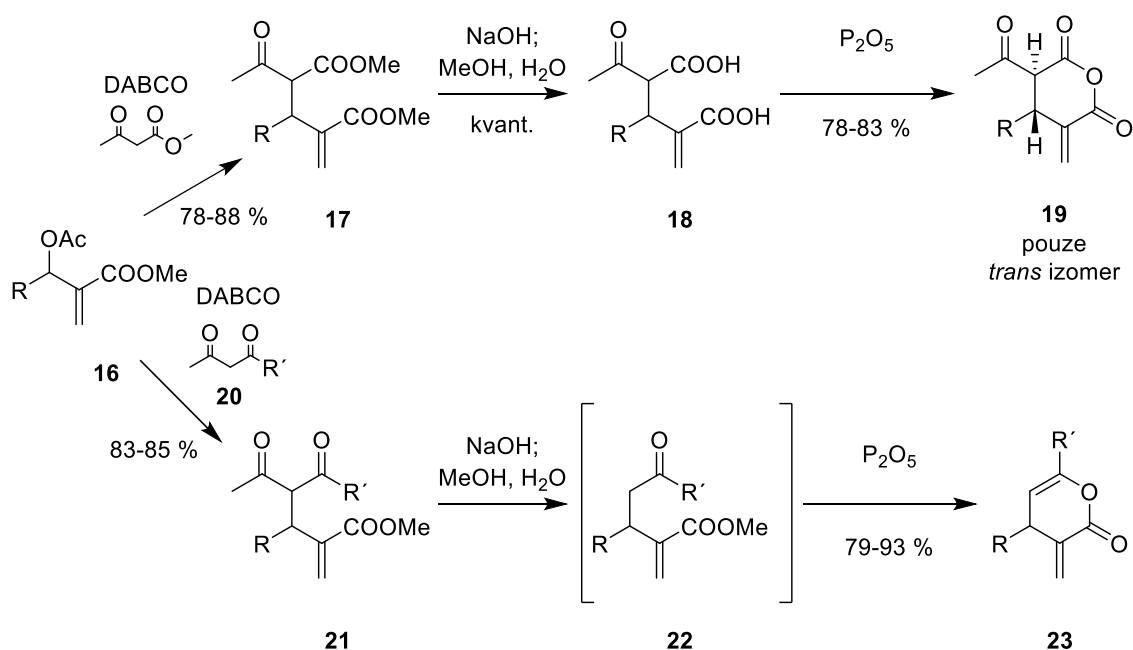


Schéma 5 Příprava substituovaných 3-methyliden pyran-2-onů



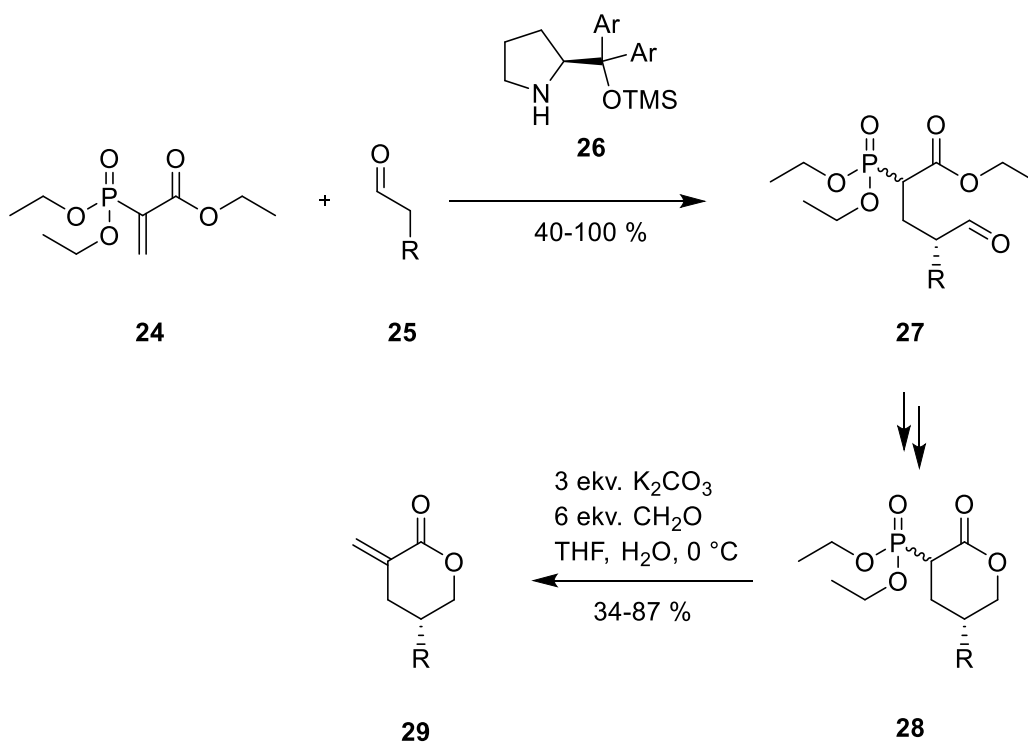
Vijay a kol. publikovali o dva roky<sup>30</sup> později obdobně krátkou syntézu. Samotná cyklizace byla provedena, na rozdíl od dříve použité redukce, pomocí P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (Schéma 6). Acetylované hydroxyestery **16** byly, stejně jako v předchozím případě, použity pro allylaci. V případě methyl-3-oxobutanoátu vznikly diestery **17**, které byly poté hydrolyzovány na volné dikarboxylové kyseliny **18**. Ty byly následně dehydratovány na anhydridy **19**, vznikající výhradně v *trans* konfiguraci. Při použití substituovaných 2,4-dionů **20** vznikají dioxoestery **21**, u kterých během hydrolyzy dochází k deacylaci za vzniku esterů **22**, které podléhají cyklizaci na pyran-2-ony **23**.

Schéma 6 Příprava 3-methyliden pyran-2-onů a 3-methyliden pyran-2,5-dionů



Albrecht a kol.<sup>31</sup> připravili pyran-2-ony **29** (Schéma 7) s chirálním centrem v pozici 5. Chirální centrum bylo zavedeno již v prvním kroku pomocí enantioselektivní Michaelovy adice aldehydů **25** (respektive chirálních enaminů vzniklých kondenzací aldehydů s chirálním pyrrolidinem **26**) na ethyl-(diethoxyfosforyl)akrylát **24** za vzniku esterů **27**. Po selektivní redukci aldehydů a následné cyklizaci byl ve finále zaveden methyliden do pozice 3 pomocí Horner-Wadsworth-Emmonsovy reakce pyranů **28** s formaldehydem v zásaditém prostředí.

Schéma 7. Příprava chirálních 3-methylidenpyran-2-onů **29**



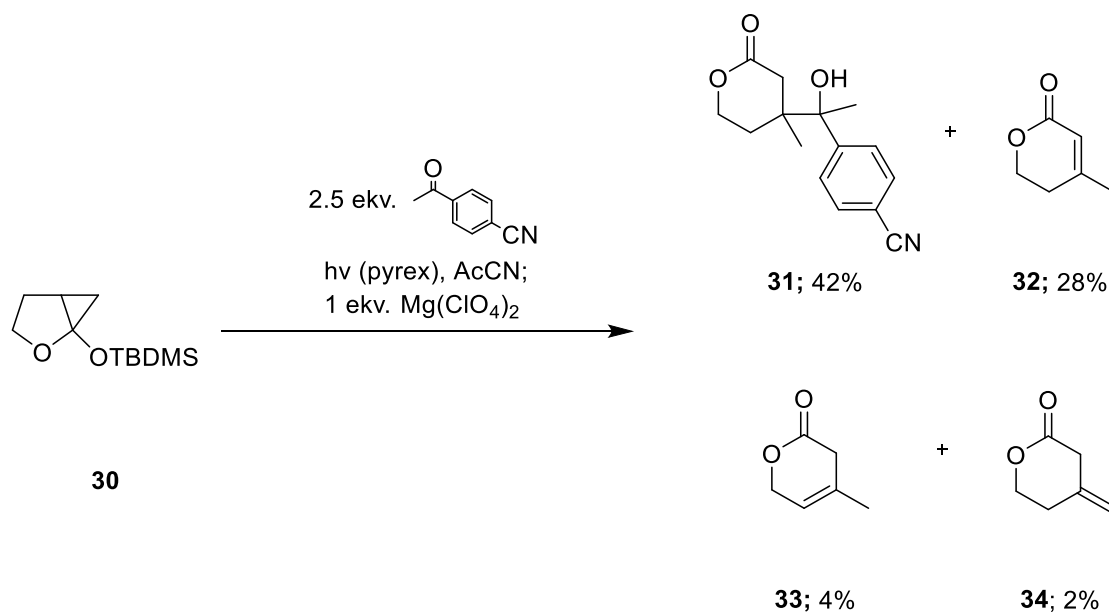
Stejný způsob lze také použít pro přípravu odpovídajících laktamů, pokud jsou aldehydy **27** nejdříve převedeny na odpovídající iminy.

### 1.2.2 Syntéza 4-methylidenpyran-2-onů

Methylidenová substituce v poloze 4 je vzhledem k možnosti snadnému přesunu dvojně vazby do konjugace s karbonylovou skupinou velice nepravděpodobná. Přesto existují záznamy o izolaci i využití takových látek.

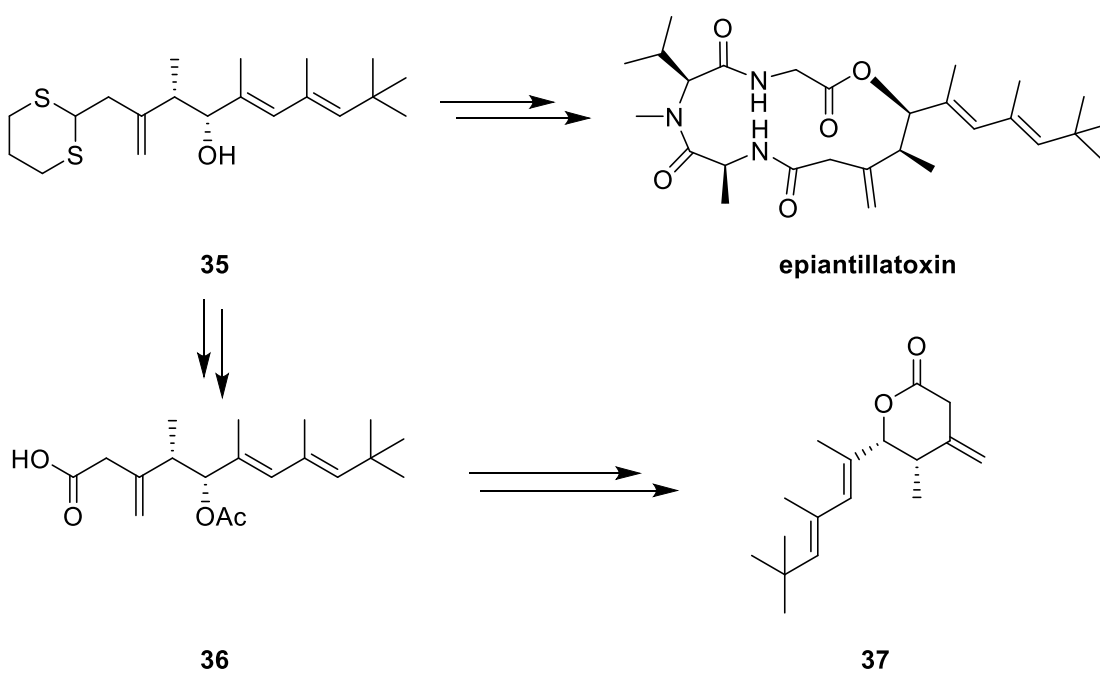
Základní pyran-2-on **34** (Schéma 8) byl identifikován jako jeden z mnoha minoritních produktů při pokusech o fotochemické štěpení cyklopropanového kruhu.<sup>32</sup> Fotochemickou expanzí cyklopropanu v bicyklickém etheru **30** vznikl pyran-2-on **31** jako hlavní produkt. Jako druhý nejčtenější byl identifikován nenasycený pyran-2-on **32**, který je, vzhledem ke konjugaci dvojně vazby, stabilnější než exocyklický pyran-2-on **34**.

Schéma 8 Příprava pyran-2-onů fotochemicky



Druhým příkladem 4-methylidenpyran-2-onu je **37**, připravený pro účely určení konfigurace intermediátu **35** (Schéma 9), který byl izolován při totální syntéze epiantillatoxinu,<sup>33</sup> stereoizomeru ichtyotoxinu. Intermediát **35** byl acetylován, dithioacetal hydrolyzován a oxidován na volnou kyselinu **36**, která byla následně cyklizována na pyran-2-on **37**.

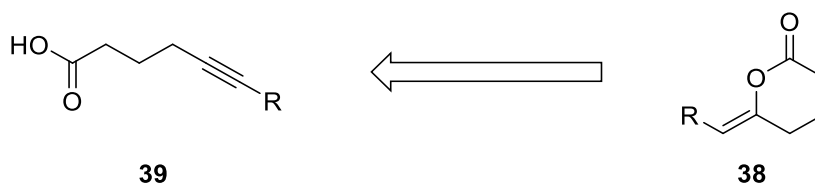
Schéma 9 Syntéza epiantillatoxinu



### 1.2.3 Syntéza 6-methylidenpyran-2-onů

Přípravy základních pyran-2-onů **38** (Schéma 10) s methylidenem/alkylidenem v pozici 6 byly vyvinuty z volných kyselin **39** několika způsoby.

Schéma 10 Retrosyntéza přípravy 6-alkylidenpyran-2-onů

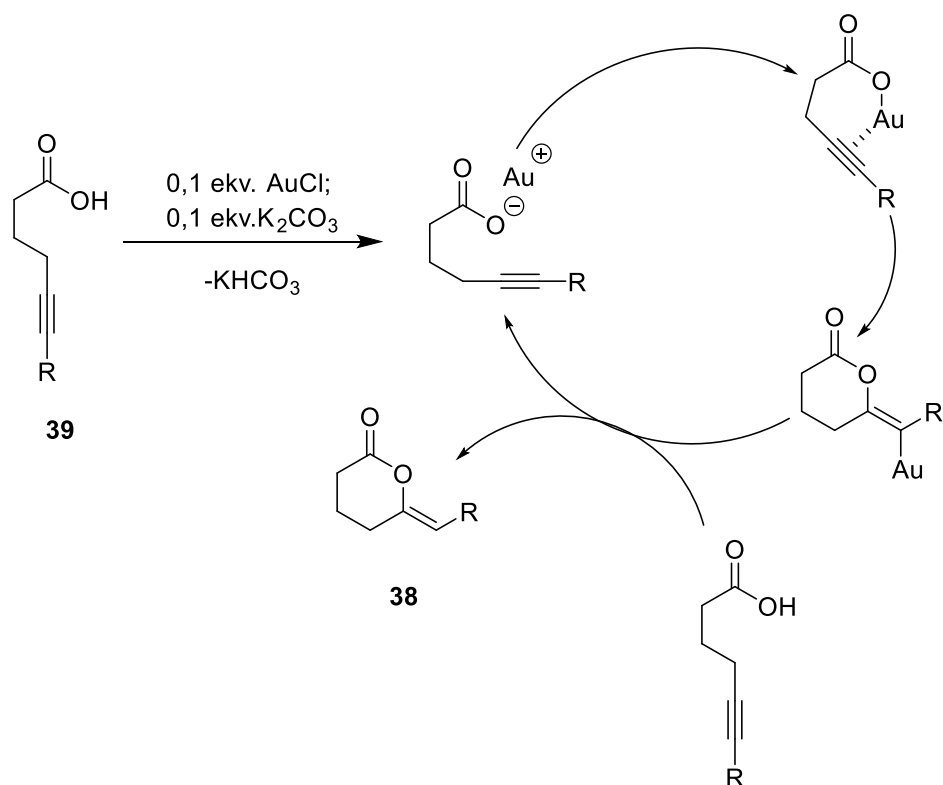


V závislosti na délce a substituci spojovacího řetězce mezi kyselinou a trojnou vazbou mohou vznikat různě velké laktony s exocyklickou dvojnou vazbou. Stereochemie dvojně vazby je v případě substituovaného alkynu většinou (*Z*), stereoselektivita však záleží na použité metodě.

Dříve používaný oxid rtuťnatý<sup>34</sup> byl nahrazen novějšími metodami, které jsou založeny na katalýze palladiem,<sup>35,36</sup> rhodiem,<sup>37</sup> rutheniem,<sup>38</sup> mědí,<sup>39</sup> stříbrem<sup>40</sup> a zlatem. Zejména zlato dosahuje vysokých výtěžků.

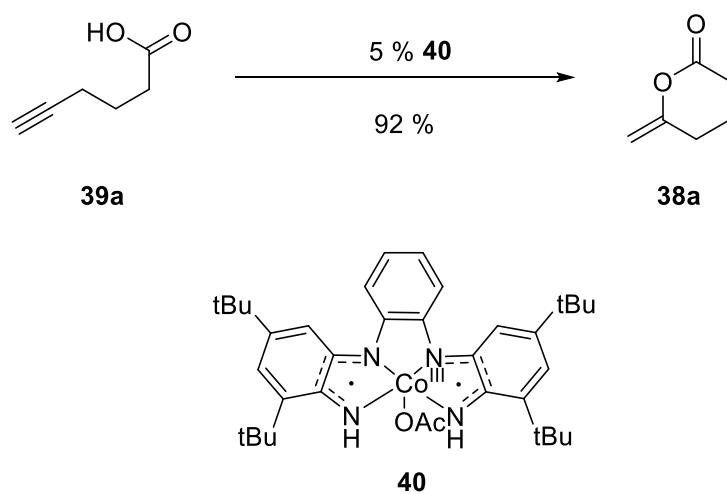
V práci, publikované Harkatem,<sup>41</sup> byl s použitím 0,1 ekv. AuCl a 0,1 ekv. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> byl připraven pyran-2-on **38** (R=H) ve výtěžku 97 % již za 2 hodiny při 20 °C. Mechanismus je uveden ve Schématu 11. Uhlíctan je potřebný pro vytvoření zlatného karboxylátu, který je silnějším nukleofilem pro atak aktivované trojné vazby. V případě substituované trojné vazby výchozí látky je produkt přednostně v (*Z*).

### Schéma 11 Zlatem katalyzovaná cyklizace



První využití neušlechtilého kovu kobaltu publikoval Leconte a kol.<sup>42</sup> Metoda (Schéma 12) využívá diradikálového Co<sup>III</sup> katalyzátoru **40**, který efektivně poskytuje pěti- a šestičlenné methylen pyran-2-ony **38** z odpovídajících terminálních alkyňů. V případě substituovaných alkyňů reakce ztrácí regioselektivitu a poskytuje směs produktů.

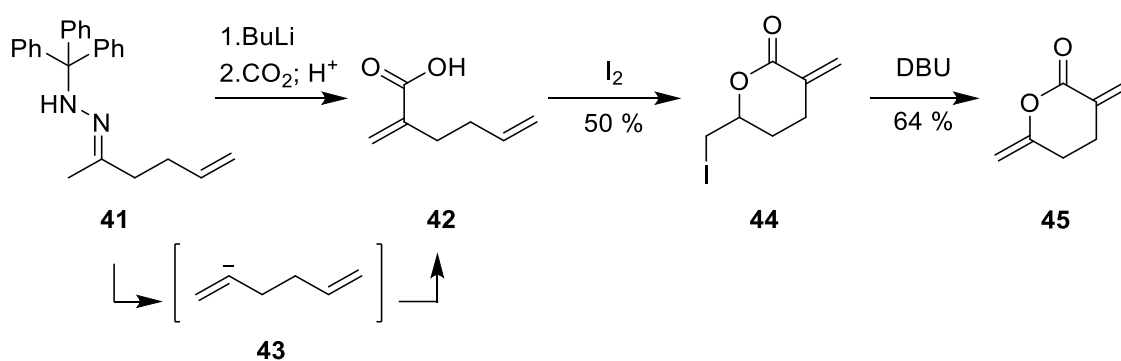
### Schéma 12 Radikálově iniciovaná cyklizace



### 1.2.4 Syntéza dimethylidenových pyran-2-onů

Posledním příkladem syntézy jsou pyran-2-ony s dvěma exocyklickými dvojnými vazbami. Jedinou syntézu tohoto typu publikoval Adlington (Schéma 13).<sup>43</sup> Reakcí tritylhydrazonu **41** s BuLi a CO<sub>2</sub> byla připravena kyselina **42**, která již obsahuje budoucí exocyklickou vazbu v poloze 3. Regioselektivita tvorby této vazby spočívá ve struktuře vinylaniontu **43**, který vzniká deprotonací a následnou dehydrazonací výchozí látky. Kyselina jodolaktonizací poskytuje jodolakton **44**, který je posléze eliminován pomocí DBU za vzniku pyran-2-onu **45** s dvěma methylenovými substituenty.

Schéma 13 Příprava pyran-2-onu **45**



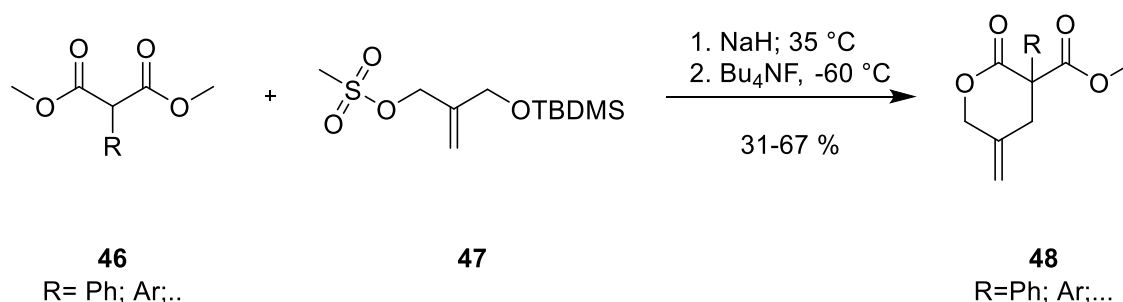
### 1.3 Syntéza 5-methyliden(alkyliden)-pyran-2-onů

Pyran-2-ony s methylidenovou/alkylidenovou substitucí v poloze 5 budou rozděleny pro přehlednost podle nasycenosti kruhu.

#### 1.3.1 Nasycené pyran-2-ony

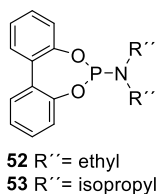
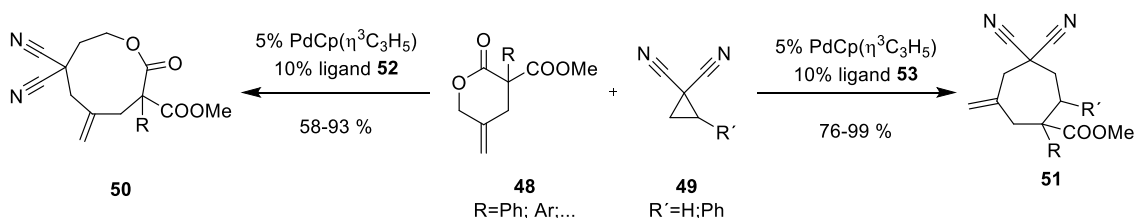
Pyran-2-ony tohoto typu připravili Shintani a kol.,<sup>44</sup> kteří využili substituované methylestery kyseliny **46** (Schéma 14) a nesymetricky substituovaný 2-methylidenpropan-1,3-diol **47**. Nukleofilní substitucí a následnou cyklizací tak byly připraveny pyran-2-ony **48**.

Schéma 14 Příprava pyran-2-onů **48**



Tyto látky byly poté podrobeny celé řadě reakcí. Jako příklady lze uvést dva procesy, kdy v závislosti na použitém ligandu lze pyran-2-ony **48** (Schéma 15)<sup>45</sup> použít v reakci s dinitrily **49** k přípravě derivátů oxacyklononan-2-onu **50** formální [6+3] cykloadicí. Druhým příkladem je [4+3] dekarboxylační cykloadice za vzniku derivátu cykloheptanu **51**.

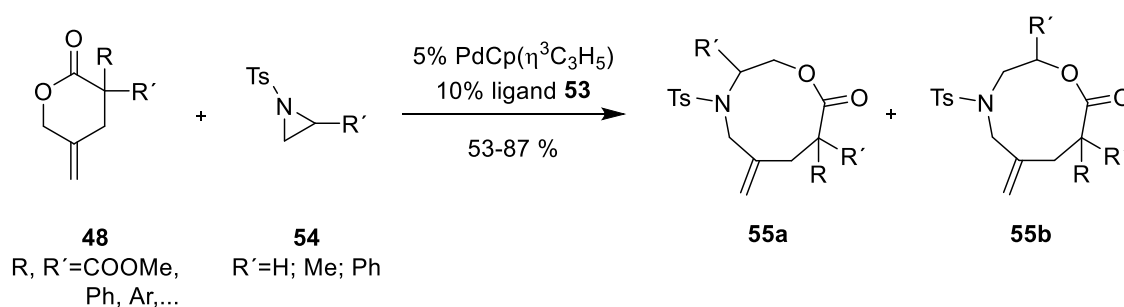
Schéma 15 Expanze kruhu pomocí substituovaných cyklopropanů





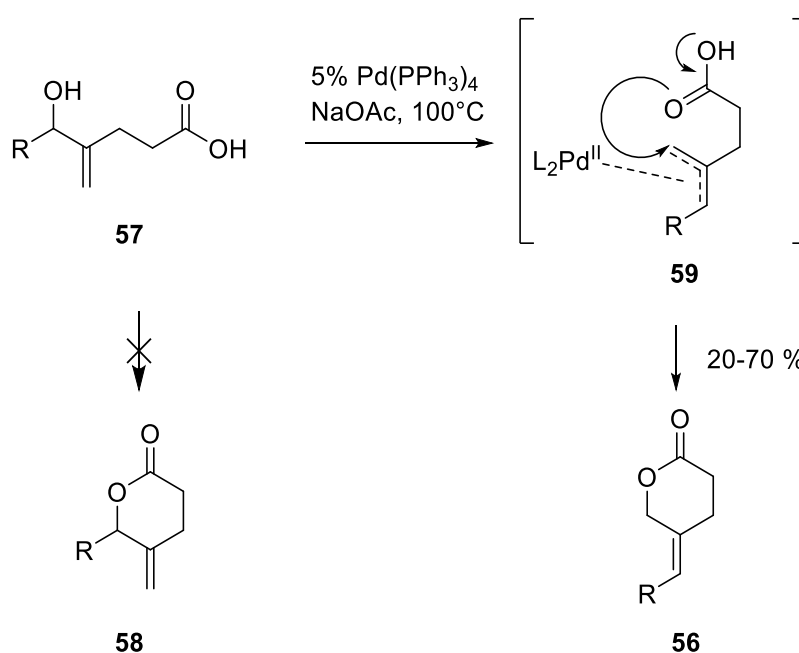
Později byla tato metoda rozšířena i na *N*-tosylaziridiny **54** (Schéma 16)<sup>46</sup> s tím rozdílem, že zde nedochází k dekarboxylaci, ale reakce probíhá pouze jako formální [6+3] cykloadice za vzniku devítičlenných heterocyklů **55**. I v případě substituovaných aziridinů je reakce silně regioselektivní. Majoritní izomery **55a** jsou doprovázeny minoritními **55b** jen v malých množstvích ( $R' = \text{Me}$  3 %;  $R' = \text{benzyl}$  8 %). Tvorba všech těchto produktů probíhá přes allyl-palladiový komplex.

Schéma 16 Expanze kruhu pomocí aziridinů



Zajímavý postup pro přípravu nasycených 5-alkylidentetrahydropyran-2-onů **56** (Schéma 17) nedávno publikovali Mostinski-Kotikalapudi a Valerio.<sup>47</sup> Vzhledem ke struktuře výchozích kyselin **57** je pravděpodobnější kondenzace za vzniku pyran-2-onů **58**. Optimalizací podmínek však dokázali tuto kondenzaci potlačit a přes Tsuji-Trostovu reakci (intermediát **59**) připravit knihovnu látek **56**.

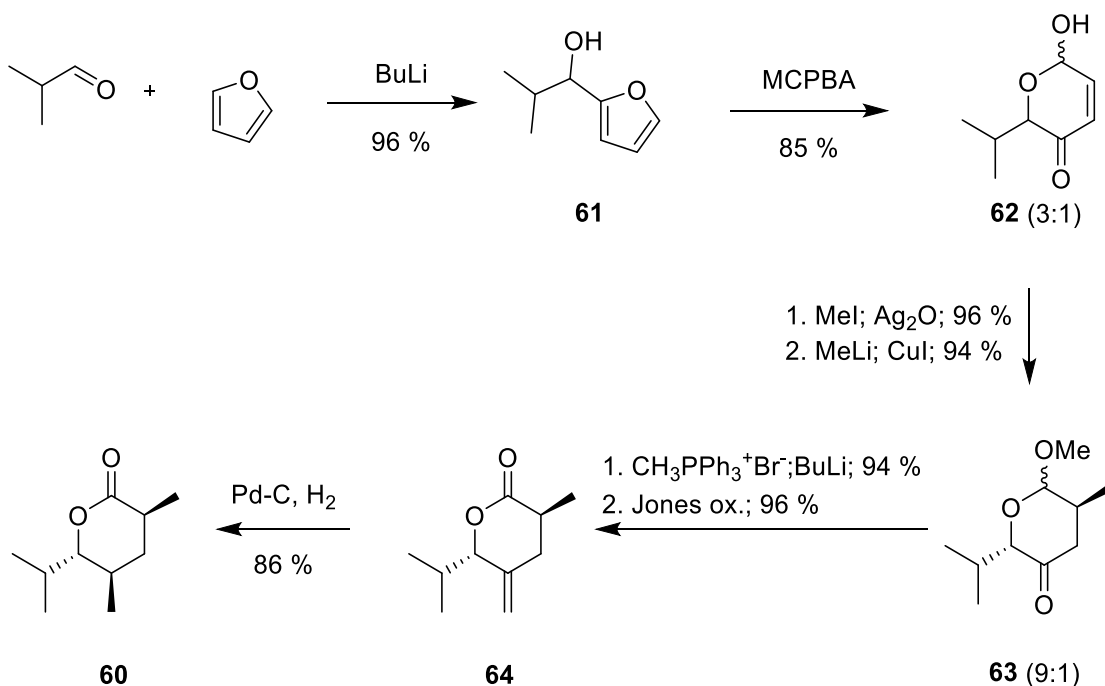
Schéma 17 Selektivní příprava pyran-2-onů **56**



Pyran-2-on s methylidenem v poloze 5 byl použit jako intermediát pro přípravu feromonu **60**<sup>48</sup> (Schéma 18), který je vylučován larválním stádiem blanokřídlého hmyzu *Marcocentus grandis*. Důvodem syntézy tohoto feromonu je kontrola populace hostitele evropského zavíječe kukuřičného (*Ostrinia nubilalis*), jehož housenky poškozují stébla kukuřice a dospělí jedinci pomáhají roznášet houbové infekce. Účelem bylo využití populace *Marcocentus grandis*, jehož housenky jsou parazitem housenek zavíječe.

Jednoduchá a efektivní příprava začíná reakcí furanu s isoburylaldehydem (Schéma 18). Alkohol **61** je dále peroxidován za vzniku oxolaktolu **62**, který je následně ochráněn methylem na acetal. Ten adicí methylkuprátu dále poskytl nasycený keton **63** v poměru diastereoizomerů 9:1, které bylo snadné oddělit. Wittigova reakce efektivně zavedla methyliden do pozice 5 a následná oxidace laktolu poskytla pyran-2-on **64**. Posledním krokem je kvantitativní redukce dvojné vazby za vzniku požadovaného hormonu **60**.

Schéma 18 Příprava feromonu **60**



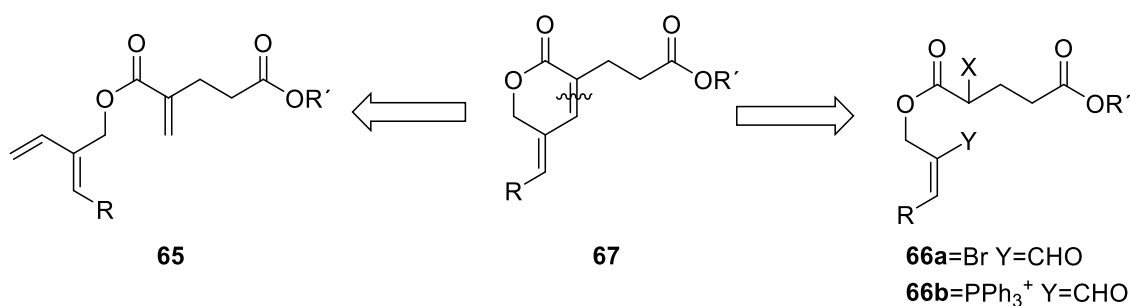
### 1.3.2 $\alpha,\beta$ -nenasycené pyran-2-ony

#### 1.3.2.1 Syntéza gelastatinu

I když se konstrukce pyran-2-onu v gelastatinu zdá vzhledem k přítomnosti  $\alpha,\beta$ -dvojně vazby jako snadná záležitost, v praxi se ukázala jako mnohem problematičtější.

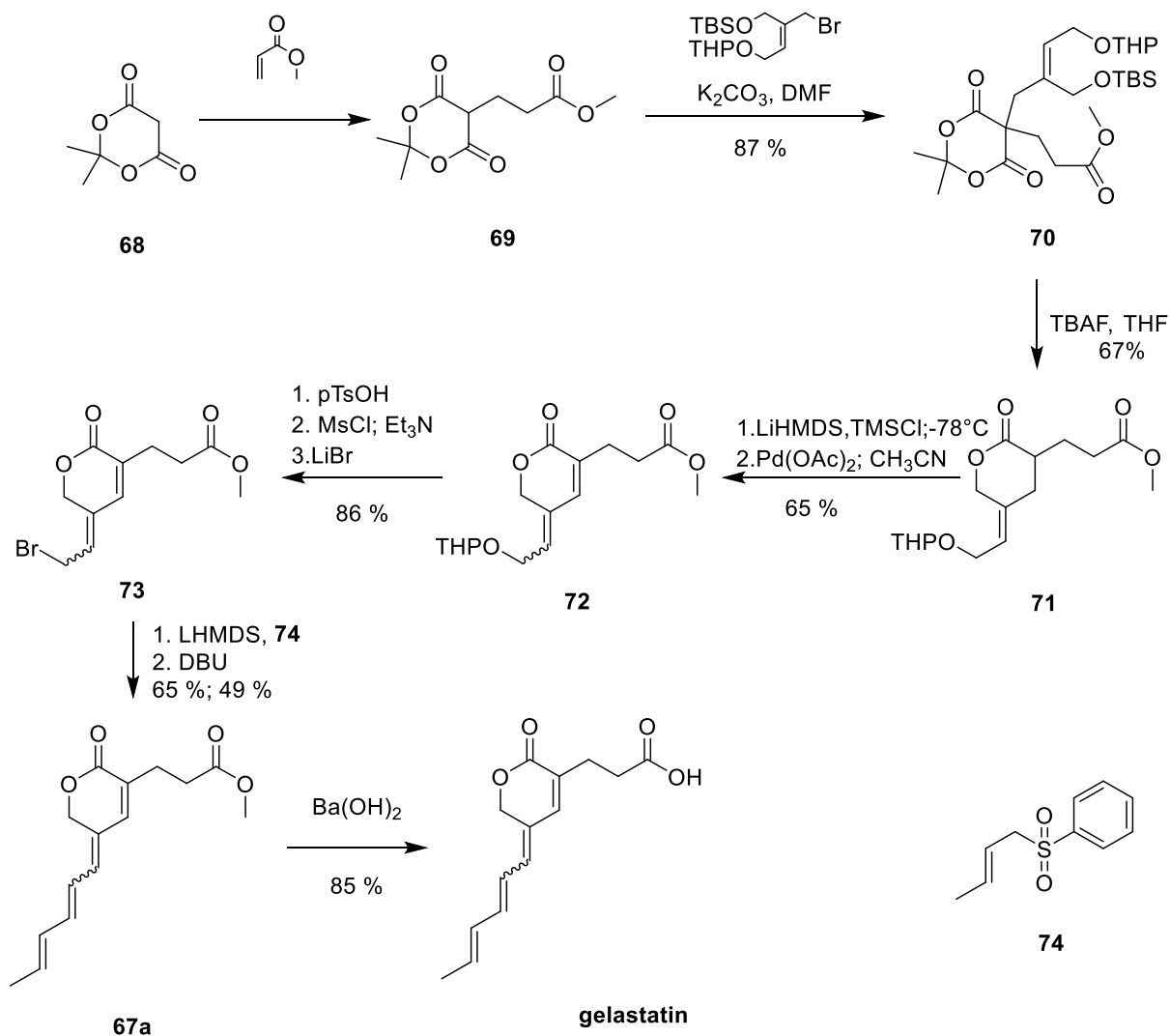
Lee,<sup>49</sup> který publikoval první a zatím jedinou úspěšnou syntézu, uvedl, že pokusy o uzavření kruhu (Schéma 19) intramolekulární metatezí z diesteru **65** různými podobami inter/intramolekulární aldolové kondenzace či Wittigovy reakce z diesteru **66** nevedly k cílovému pyran-2-onu **67** vůbec, či jen v malých množstvích.

Schéma 19 Neúspěšné cesty v syntéze gelastatinů



Bylo proto nutné využít jiný přístup, který je shrnut ve Schématu 20. Meldrumova kyselina **68** poskytla po Michaelově adici s methyl-akrylátem ester **69**, který byl poté allylován za vzniku prekurzoru **70**. Při odchránění silylové skupiny zároveň proběhla i dekarboxylace za vzniku pyran-2-onu **71** s následným zavedením dvojně vazby za vzniku pyran-2-onu **72**. Tříkrokovou výměnou chráněného alkoholu za brom byl připraven allylový bromid **73**, ze kterého byla pomocí sulfonu **74** připravena směs methylesterů **67a**. Směs gelastatinů A a B byla získána následnou hydrolýzou.

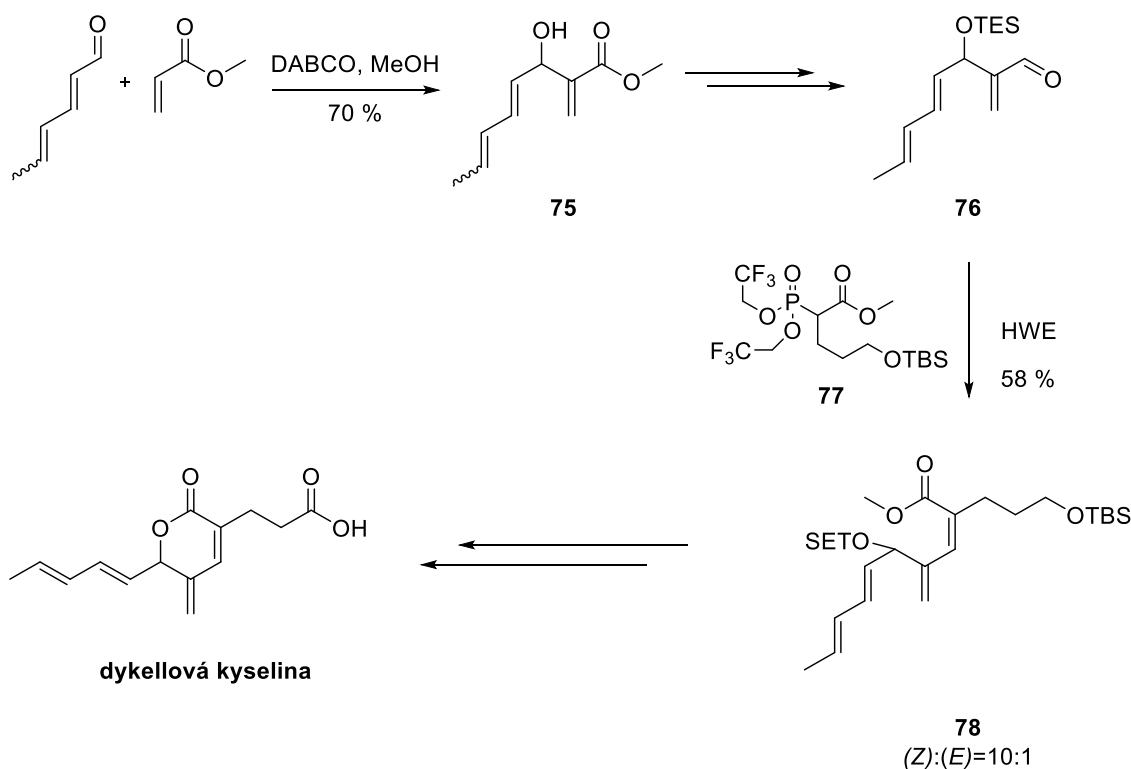
## Schéma 20 Syntéza gelastatinů



### 1.3.2.2 Dykellová kyselina

Jediná známá totální syntéza dykellové kyseliny a jejích několika derivátů byla publikována v roce 2008 Ch. M. Thompsonovou.<sup>50</sup> Klíčové kroky syntézy (Schéma 21) spočívají v Morita-Bayliss-Hillmanově (MBH) reakci sorbaldehydu a methyl-akrylátu za vzniku hydroxyesteru **75**. Dalším důležitým krokem je Horner-Wadsworth-Emmonsova olefinace (HWE) s vytvořením  $\alpha,\beta$ -nenasyceného esteru **78**, převážně v potřebné (*Z*)-konfiguraci. Po odchránění, laktonizaci a oxidaci vzniká dykellová kyselina v celkem osmi reakčních krocích a výtěžku 4 %. Nízký výtěžek je zapříčiněn i separací čistého (*E,E*)-izomeru **75**. Později bylo zjištěno, že konfigurace na této dvojně vazbě nemá vliv na biologický účinek.

### Schéma 21 Syntéza dykellové kyseliny

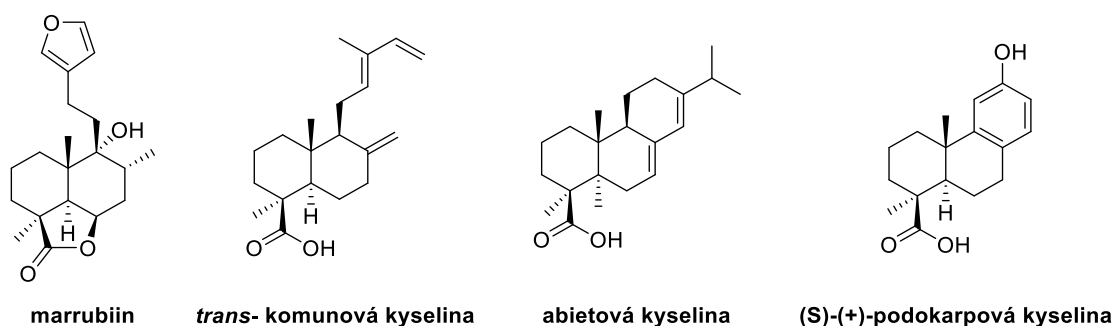


Stejnou metodou bylo připraveno sedm dalších derivátů,<sup>50</sup> které se liší v míře nenasycenosti řetězce v poloze 6, typem substituentu v poloze 3 (alkohol, ester) či přítomností cyklické dvojně vazby. Žádný z těchto derivátů však nedosahoval aktivity původní kyseliny, takže účinek bude zřejmě velice strukturně specifický.

#### 1.3.2.3 Nagilakton a oidiolakton

První pokusy o semiototální syntézu sahají do roku 1972, kdy Adinolfi<sup>51</sup> syntetizoval oidiolakton B (struktury přírodních látek viz Schéma 22) z marrubiinu (*Marrubium vulgare*), viz Obrázek 8. Barrero syntetizoval oidiolakton B<sup>52</sup>, oidiolakton C<sup>53</sup> a nagilakton F<sup>52</sup> s použitím *trans*-komunové kyseliny (*Juniperus communis*). Abietová kyselina (běžná součást pryskyřic rodu *Pinus*) byla využita Imamurou<sup>54</sup> pro syntézu analogu oidiolaktonu, Hayashi<sup>55</sup> dospěl k nagilaktonu F z (S)-(+)-podokarpové kyseliny (*Podocarpus var.*).

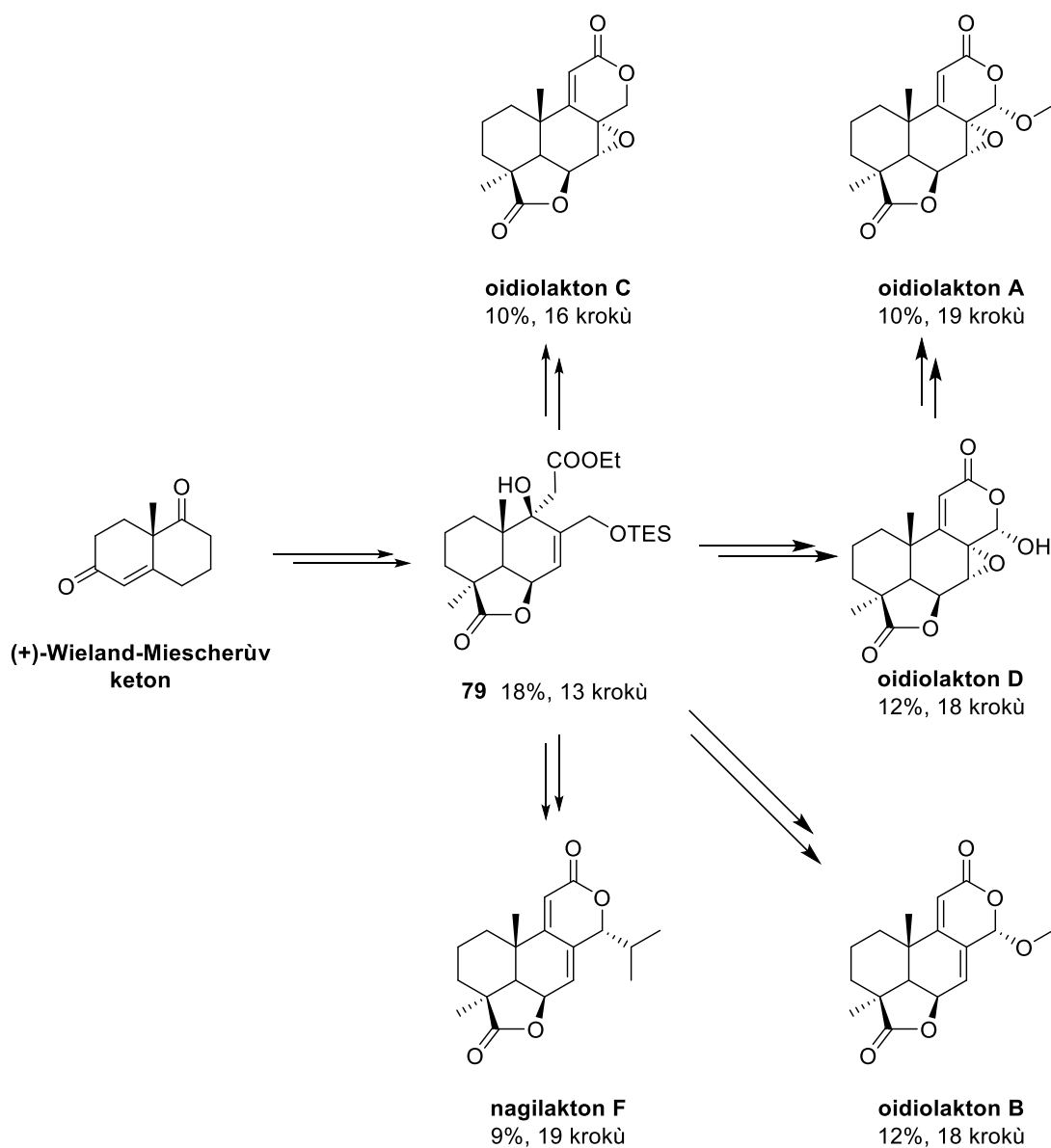
Obrázek 8 Přírodní látky použité pro syntézu podolaktonů



Bylo také provedeno několik totálních syntéz. Nagilakton F byl enantioselektivně syntetizován de Grootem<sup>56</sup> a Burkem,<sup>57</sup> Welch<sup>58</sup> připravil racemický oidiolakton B.

Momentálně zřejmě nejefektivnější postup s nejširším uplatněním byl publikován Hanessianem (Schéma 22).<sup>59</sup> Touto syntetickou strategií, která vychází z (+)-Wieland-Miescherova ketonu, lze ve třinácti krocích získat meziproduct **79**, který do jisté míry napodobuje přírodní látky, použité pro semi-totální syntézy (viz Obrázek 8). Lakton **79** lze využít k selektivním syntézám oidiolaktonu A, B, C nebo D (oidiolaktony A a D byly takto synteticky připraveny poprvé) a také nagilaktonu F v uspokojivých celkových výtěžcích kolem 10 %.

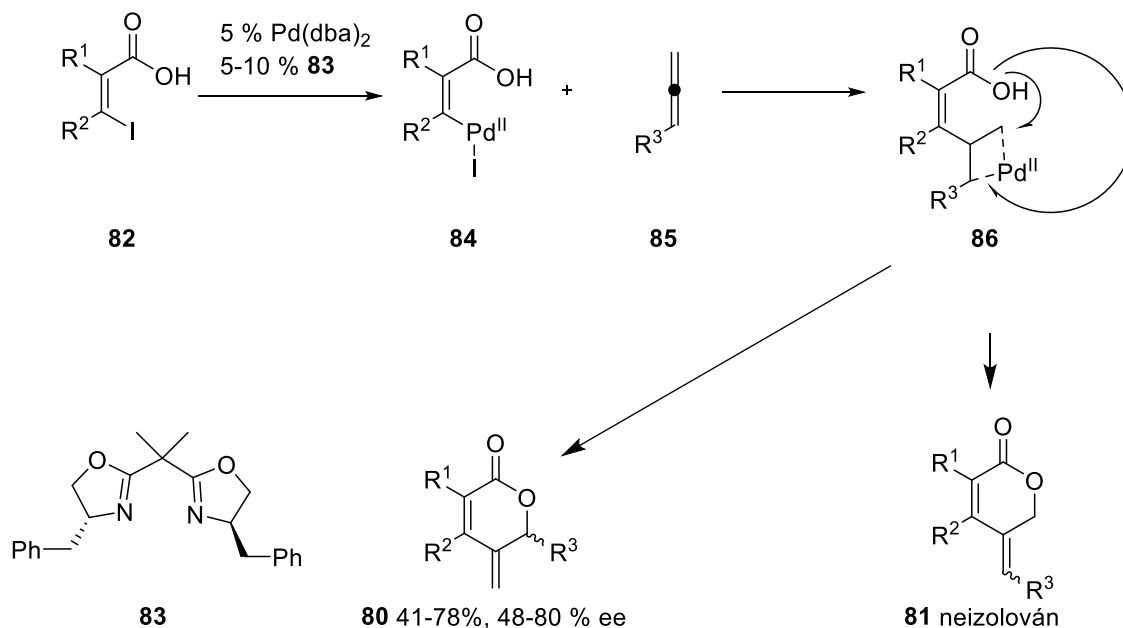
Schéma 22 Syntéza podolaktonů dle Hanessiana



### 1.3.2.4 Příprava polysubstituovaných pyran-2-onů Pd-katalyzovanou allenylací

Larock<sup>60</sup> ve své práci, zabývající se asymetrickou hetero/karboannulací allenů, připravil mj. i pyran-2-ony **80** (Schéma 23). V případě, že reakce probíhala s terminálním allenem, hlavními produkty reakce byly pouze methylenové pyran-2-ony **80**, bez známek přítomnosti izomerů **81**.

Schéma 23 Pd-katalyzovaná allenylace



Mechanismus spočívá v oxidativní adici Pd<sup>0</sup> na vinylhalogenidy **82**. Vzniklé komplexy **84** dále reagují s alleny **85** za vzniku allylpalladiových intermediátů **86**, které umožňují uzavření (hetero)cyklů nukleofilním atakem karboxylové kyseliny. Zatímco enantioselektivita je kontrolována pozicí chirálního ligandu **83**, regioselektivita je řízena spíše stericky.

### 1.3.2.5 Příprava polysubstituovaných pyran-2-onů rhodiem katalyzovanou cyklizací

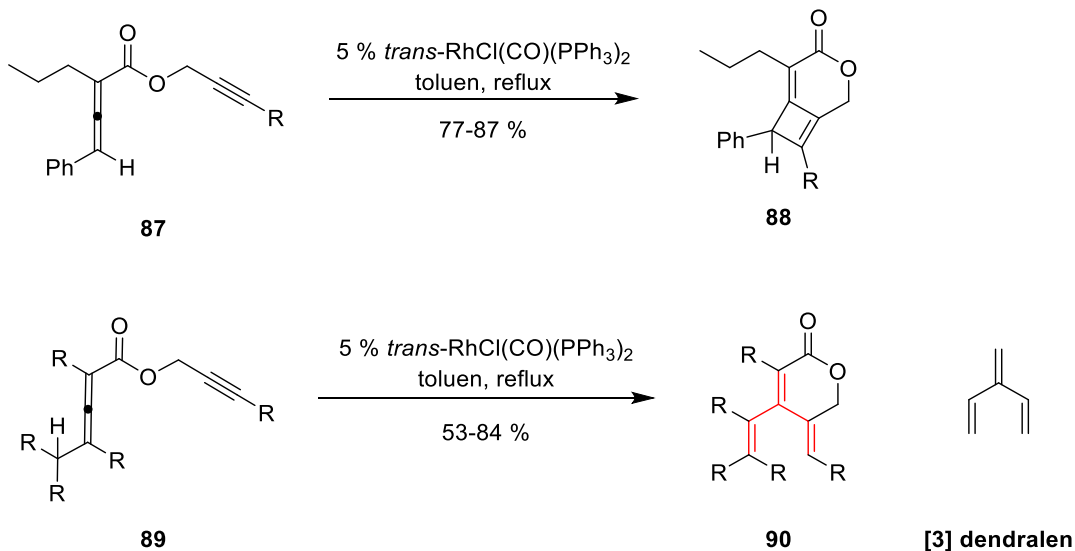
Alleny lze také podrobit intramolekulární cyklizaci za katalýzy rhodiem.<sup>61</sup> Za stejných podmínek, v závislosti na substrátu, mohou vznikat pyran-2-ony s rozdílnou substitucí (Schéma 24).

V případě trisubstituovaného allenu **87** (Schéma 24), které preferují [2+2] cykloadici, vznikají deriváty 3-oxabicyclo[4.2.0]okta-1(8),5-dien-4-onů **88**. V případě allenů **89**



s alespoň jednou C-H vazbou v allenické pozici je preferována  $\beta$ -eliminace za vzniku pyran-2-onů **90**.

Schéma 24 Rhodiem katalyzovaná cyklizace



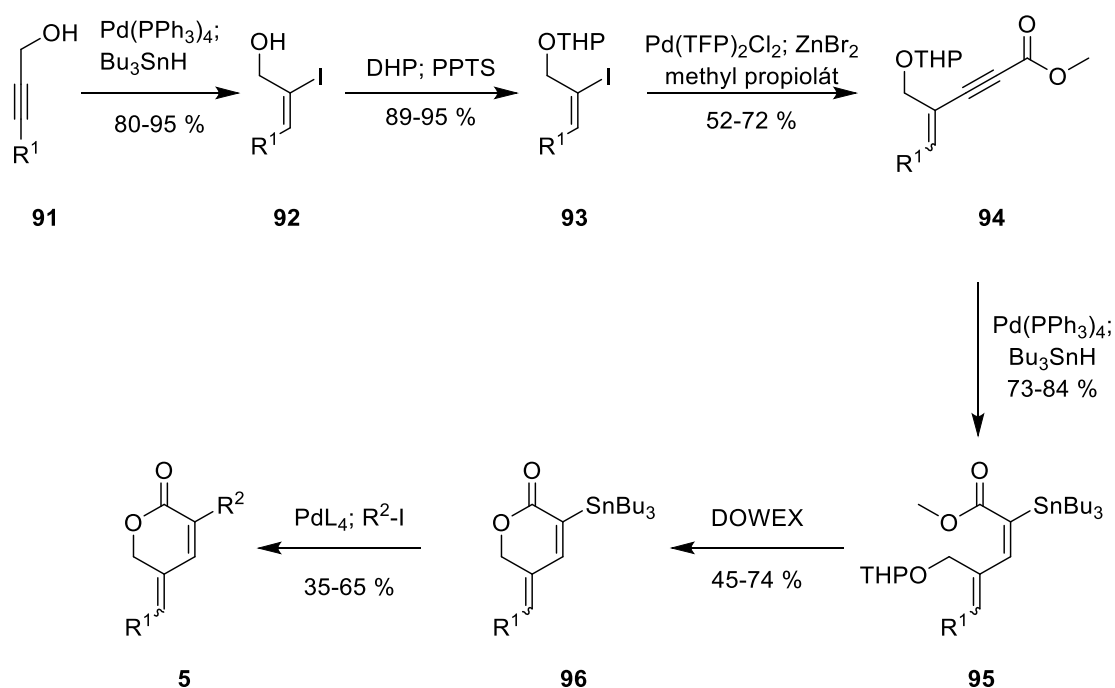
Sloučeniny **90** obsahují ve své struktuře [3] dendralenové uskupení, které je v poslední době intenzivně zkoumáno pro svou vlastnost poskytovat kaskádové Diels-Alderovy reakce.<sup>62</sup>

### 1.3.2.6 Příprava substituovaných 5-alkyldenpyran-2-onů

V naší výzkumné skupině máme již několikaletou zkušenost s přípravou pyran-2-onů. První, šestikroková metoda syntézy  $\alpha$ -substituovaných pyran-2-onů **5** (Schéma 25), byla vyvinuta Pavlíkem<sup>14</sup> a Šnajdrem.<sup>15</sup> Pavlíkovým původním cílem bylo připravit analoga gelastatinů (viz 1.1.2.1).

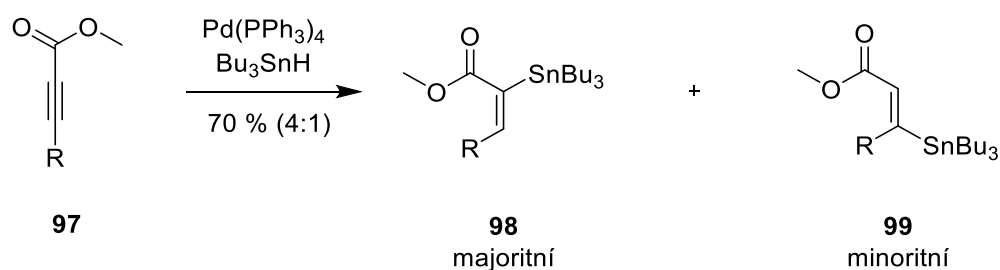
Syntéza začíná katalytickou hydrostannylací propragylalkoholů **91**, které byly regioselektivně hydrostannylovány a cín byl *in situ* vyměněn za jód za vzniku vinyl jodidů **92**. Dále bylo nutné ochránit hydroxylovou skupinu jako THP-ethery (**93**) pro upravený Negishiho coupling, který poskytl enyny **94**. Ty byly opět regioselektivně hydrostannylovány a vzniklé estery **95** byly po odchránění cyklizovány na pyran-2-ony **96**. Následný Migita-Stilleho coupling poskytl analoga gelastatinů **5**.

### Schéma 25 Příprava analog gelastatinů



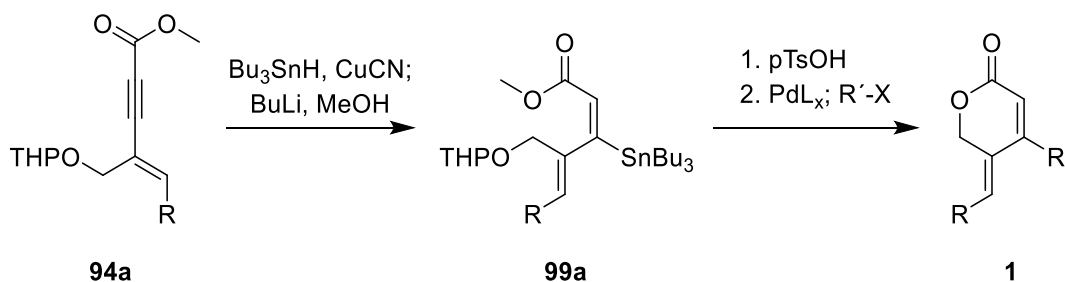
Hydrostannylace trojných vazeb je ve většině případů regioselektivní a stereoselektivní, v závislosti na substituentech a použitých podmínkách.<sup>63</sup> V případě substituovaných methyl-propiolátů **97** (Schéma 26) a hydrostannylace pomocí palladiového katalyzátoru je hlavním produktem *trans*  $\alpha$ -stannylovaný produkt **98** a v některých případech i minoritní *trans*  $\beta$ -stannylovaný ester **99**.

### Schéma 26 Regioselektivita u hydrostannylace methyl-propiolátů **97**



Naopak, Šnajdr<sup>15</sup> připravil z enynu **94a** (Schéma 27) pomocí *in situ*  $\text{Bu}_3\text{SnCu}$  přednostně izomer **99a**. Ten v analogickém postupu po Migita-Stilleho couplingu poskytuje 4-substituovaný pyran-2-on **1**.

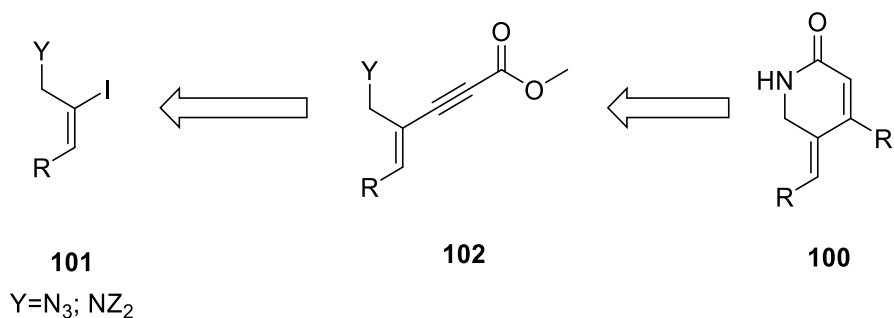
Schéma 27 První příprava pyran-2-onů **1** dle Šnajdra



Šnajdrův<sup>15</sup> postup byl stále poměrně dlouhý a pro prozkoumání dalších, potenciálních biologicky aktivních látek bylo žádoucí syntézu zjednodušit.

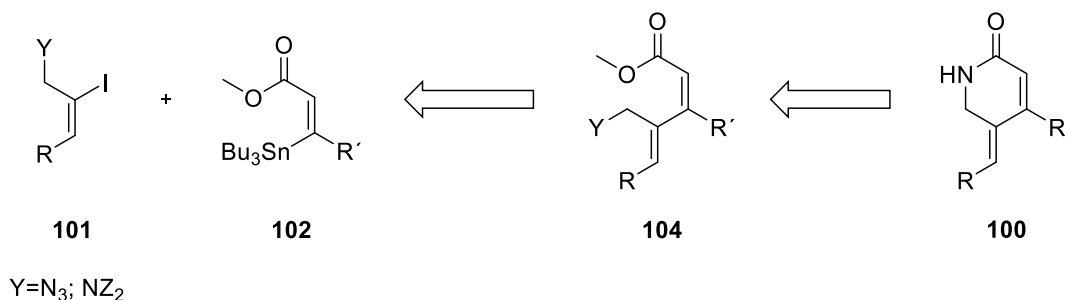
Kratochvílovým<sup>1</sup> prvotním cílem bylo uplatnit Šnajdrův postup na přípravu odpovídajících piperidin-2-onů **100** (Schéma 28). Jeho původním záměrem bylo využít analogický sled reakcí s využitím azidů či chráněných aminů **101** namísto alkoholů (viz Schéma 25 výše).

Schéma 28 Retrosyntetická analýza přípravy piperidin-2-onů **100** I.



Původně plánovaný protokol s použitím Negishiho couplingu však neposkytl potřebný enyn **102**,<sup>1</sup> a proto byl navržen nový postup, který měl celý proces zjednodušit (Schéma 29).

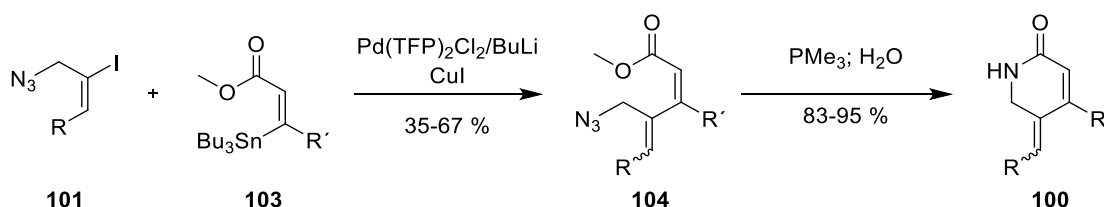
Schéma 29 Retrosyntetická analýza přípravy piperidin-2-onů **100** II.



Postup využívá stejné počáteční vinyljodidy **101**, ale místo Negishiho couplingu s methyl-propiolátem byly využity (*Z*)-izomery stannylovaných methyl-akrylátů **102**, ve kterých již byly obsaženy substituenty v budoucí pozici R'. Po redukci azidů či odchránění aminů **104** bylo možné předpokládat uzavření laktamového kruhu **100**.

Hydrostannylované akryláty **103** byly připraveny bez nutnosti použití katalyzátoru za vzniku potřebných regio- a stereoizomerů (Schéma 30). Po optimalizaci couplingu byly získány produkty **104** ve výtěžku až 67 %. Tyto azidy se dají efektivně redukovat za vzniku cílových piperidin-2-onů **100** ve výborných výtěžcích.

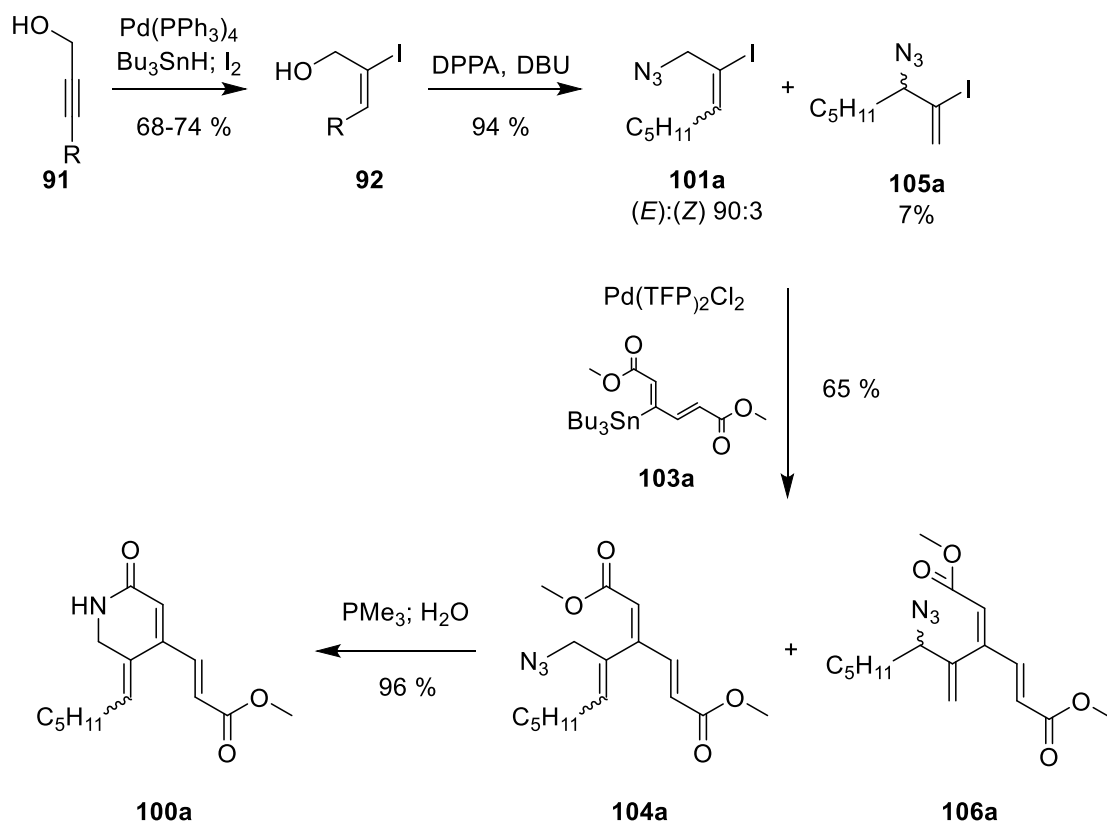
Schéma 30 Příprava piperidin-2-onů **100**



Tento postup ale nebyl příliš obecný vzhledem k obtížné přípravě dalších (*Z*)- $\beta$ -hydrostannylovaných methyl-akrylátů **103**, které poskytovaly nízké nebo žádné výtěžky. Výjimkou byly pouze akryláty se substitucí R'=COOMe, Ph, (*Z*)-CH=CHCOOMe. Z těchto důvodů byla připravena pouze malá série azidoesterů **101**, které byly posléze cyklizovány na odpovídající piperidin-2-ony **100**.

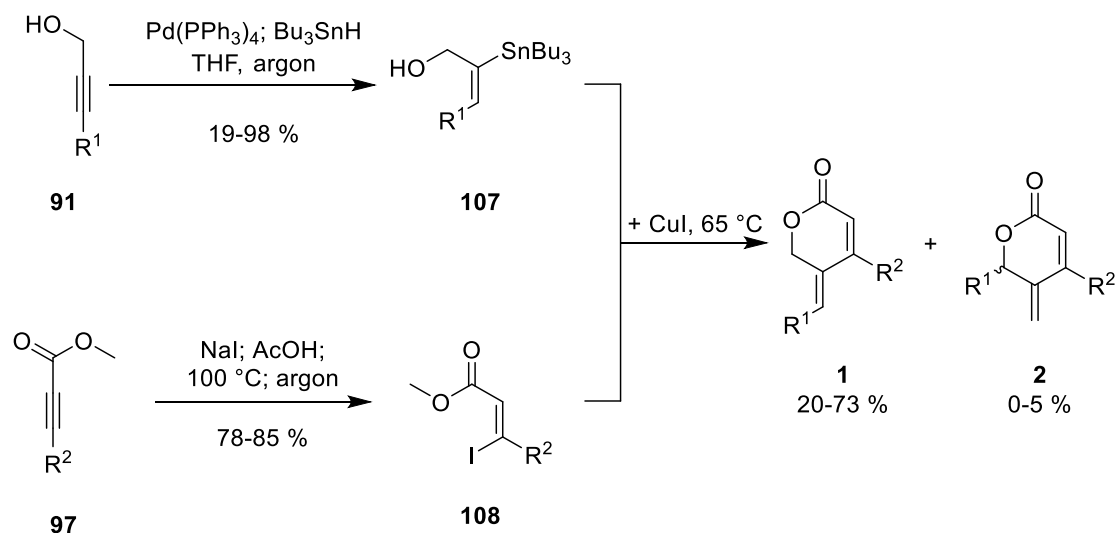
Zajímavé zjištění bylo učiněno při přípravě azidů **101** (Schéma 31). Ačkoli hydrostannylace/jodace poskytla čisté alkoholy (*E*)-**92**, při pokusech o výměnu hydroxy skupiny za skupinu azidovou došlo k částečné izomeraci na (*Z*)-izomer **101** i vzniku regioizomeru **105** (známé také jako Winsteinův přesmyk).<sup>64</sup> Tato směs poskytla po couplingu nedělitelnou směs azidoesterů **104a** a **106a** v celkovém výtěžku 65 %. Následná redukce azidů poskytla pouze piperidin-2-on **100a**, bez známek přítomnosti produktu odvozeného od azidu **106a**.

Schéma 31 Přesmyk azidů v přípravě piperidin-2-onů **100**

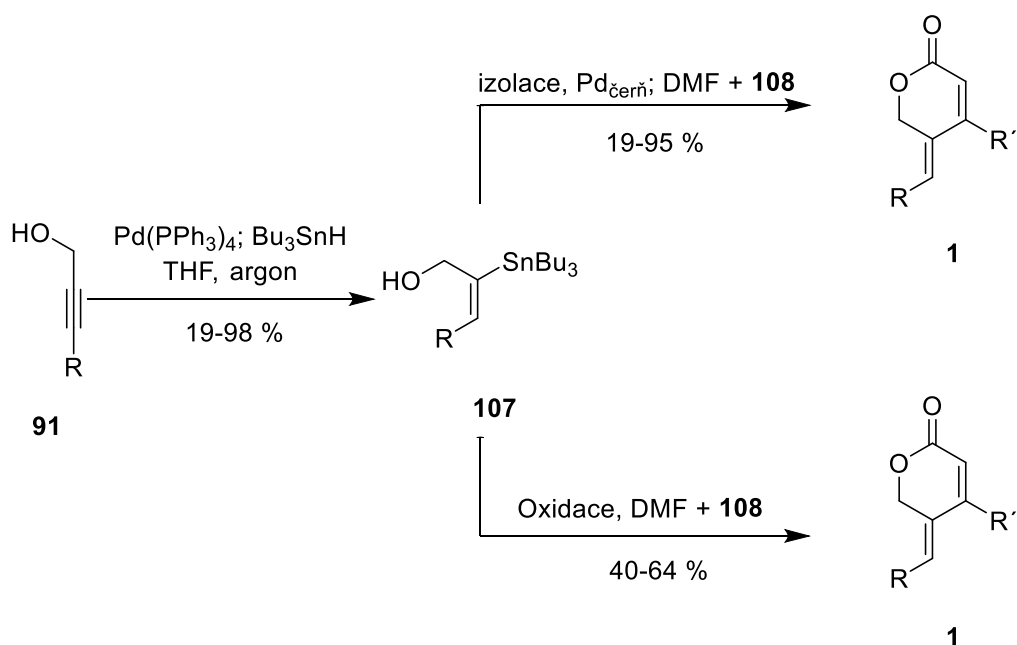


Kratochvíl<sup>1</sup> se dále snažil uplatnit podobný přístup na přípravu pyran-2-onů. Zjednodušení přinesla obměna couplingových partnerů vzhledem ke snadné přípravě a izolaci  $\beta$ -stannylovaných alkoholů **107** (dříve připravených jen *in situ*) a (Z)-jodakrylátů **108** (Schéma 32),<sup>1,65</sup> které lze také připravit z odpovídajících methyl-propiolátů **97** (s několika výjimkami). Řada experimentů prokázala, že příprava cílových pyran-2-onů **1** je možná i v jedné operaci, kdy se  $\text{Pd(PPh}_3)_4$ , použitý při hydrostannylaci, použije po přidání  $\text{CuI}$  i k samotnému couplingu (Schéma 32) za vzniku pyran-2-onů **1** a v několika případech byly izolovány i strukturně neobvyklé izomerní pyran-2-ony **2**.

Schéma 32



Na základě mnoha pozorování (tmavnutí reakční směsi) byl pak učiněn závěr, že vlastní coupling je katalyzován palladiovou černí, generovanou oxidací fosfinových ligandů  $\text{Pd(PPh}_3)_4$ . Tento závěr byl poté potvrzen syntézou cílových pyran-2-onů **1** (Schéma 25) ve vynikajících výtěžcích působením komerčně dostupné palladiové černi.<sup>1</sup>

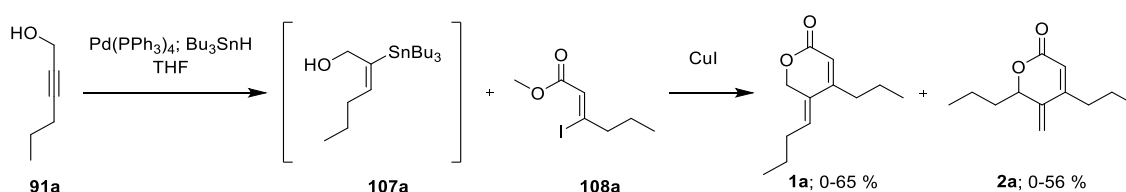
Schéma 33 Metody přípravy pyran-2-onů **1** dle Kratochvíla

Tento postup lze upravit i do výše zmíněné jedné operace, kdy se  $\text{Pd(PPh}_3)_4$ , použitý při hydrostannylaci, nechá oxidovat proudem kyslíku či vzduchu za vzniku palladiové černi,<sup>66</sup> která pak katalyzuje Migita-Stilleho coupling. Nepopíratelnou výhodou je

odpadnutí izolace alkoholu **108**, nevýhodou mohou být o něco nižší výtěžky pyran-2-onů **1**. Tato metoda je velice univerzální, toleruje řadu funkčních skupin a poskytuje dobré výsledky a výtěžky.<sup>1</sup> Jedinou výjimkou byla azidová skupina, která inhibovala reakci.

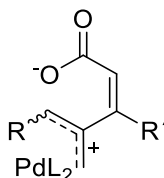
Jak bylo popsáno výše, Kratochvíl<sup>1</sup> izoloval v počátcích přípravy pyran-2-onů **1** s použitím jednokrokové metody s CuI i izomery **2**. Při prvotních optimalizacích byly izolovány pyran-2-ony **1a** a **2a** (Schéma 34) v různých poměrech.

Schéma 34 Prvotní optimalizace izomerace



Na základě podmínek, při kterých byla tato izomerace objevena, byl navržen mechanismus,<sup>1</sup> který zahrnuje  $\pi$ -allylpalladiový tranzitní stav **TS1** (Obrázek 9). Tato skutečnost nasvědčuje, že se reakce velmi podobá Tsuji-Trostově allylové substituci.

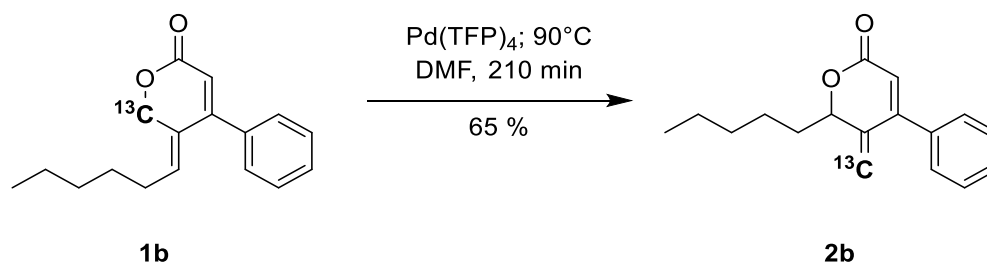
Obrázek 9 Předpokládaný tranzitní stav izomerace pyran-2-onů



**TS1**

Po počátečním screeningu bylo zjištěno, že pro zvýšení výtěžku je lepší využít katalyzátory typu PdL<sub>4</sub> místo palladiové čerň, která přednostně poskytuje pyran-2-ony **1**. To umožnilo přípravu látky **2b** s výtěžkem 65 % (Schéma 35). Tento experiment dále potvrdil předchozí domněnku o allylovém intermediátu, neboť izotop <sup>13</sup>C v pyran-2-onu **1b** se přemístil z původní pozice 6 pyran-2-onového kruhu a se stal terminálním uhlíkem exocyklické dvojné vazby v poloze 5 pyran-2-onu **2b**.<sup>1</sup>

Schéma 35 Experiment s izotopicky značeným substrátem

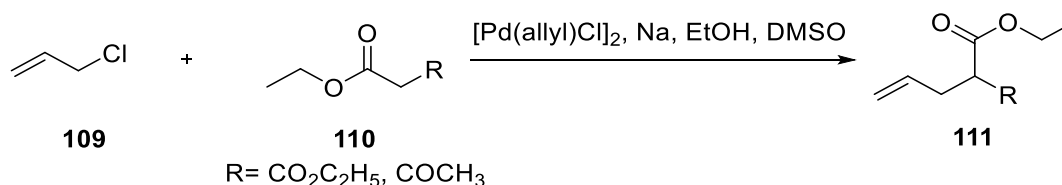


Vzhledem k tomu, že pyran-2-ony **2** představují další, neobvyklý typ substituce pyranového jádra, bylo žádoucí se touto reakcí dále zabývat a pokusit se jí rozvinout do plnohodnotného syntetického procesu.

#### 1.4 Tsuji-Trostova reakce (allylová substituce)

Od svých počátků, kdy byla v roce 1965 popsána Tsujim,<sup>67</sup> prošla reakce mnohými modifikacemi a vylepšeními.<sup>68,69</sup> Původní reakce allylchloridu **109** s malonátem/acetoacetátem **110** (Schéma 36) vyžadovala pro přípravu allylovaných produktů **111** až stechiometrické množství palladia.

Schéma 36 Původní Tsujihova reakce



První záznamy o možnosti použití pouze katalytického množství palladia jsou již z roku 1970<sup>70</sup> s využitím  $\text{PPh}_3$ , poté Trost vyvinul i enantioselektivní verzi reakce v roce 1973.<sup>71</sup>

Reakce našla široké uplatnění jako relativně snadná a efektivní metoda pro tvorbu vazeb  $\text{sp}^3$ -uhlík – heteroatom a vazeb  $\text{sp}^3$ -uhlík –  $\text{sp}^3$ -uhlík.

##### 1.4.1 Katalyzátory

Většina katalyzátorů je používána ve formě  $\text{Pd}^0\text{L}_4$  (L =  $\text{PPh}_3$ , TFP, bidentátní ligandy a další, viz 1.4.5), avšak ne všechny tyto komplexy jsou dlouhodobě stabilní (zejména kvůli



oxidaci fosfinových ligandů), a proto je stále častým způsobem příprava aktivního katalyzátoru *in situ* z příslušného ligandu a zdroje palladia ( $\text{Pd}_2\text{dba}_3$ ,  $[\text{Pd}(\text{allyl})\text{Cl}]_2$ ,  $\text{Pd}(\text{acac})_2$ ,  $\text{Pd}(\text{AcO})_2$  apod.). V případě použití  $\text{Pd}^{\text{II}}$  je často nutné provést *in situ* redukcí na  $\text{Pd}^0$ . K tomuto účelu někdy stačí použít přebytek fosfinu, jindy je nutné použít poněkud drastičtějších podmínek (např. *n*-BuLi).

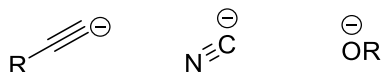
Ačkoli je palladium nejužívanějším kovem, byly vyvinuty i analogické metody s použitím komplexů jiných kovů – například ruthenia,<sup>72</sup> rhodia,<sup>73</sup> platiny<sup>74</sup> či železa<sup>75</sup> či metody, u kterých není přítomnost kovu nutná.<sup>76</sup>

### 1.4.2 Nukleofily

Z pohledu Tsuji-Trostovy reakce se nukleofily dělí na dvě skupiny:

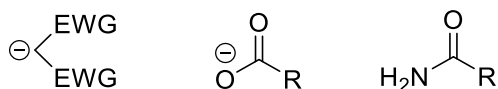
Nestabilizované, „tvrdé“ nukleofily, jsou ve většině případů malé anionty s koncentrovaným nábojem na malém povrchu. Další charakterizace je odvozuje od kyselin (často se jedná o C-kyseliny) s  $\text{pK}_a$  vyšším než 25 (Obrázek 10).

Obrázek 10 Příklady nestabilizovaných nukleofilů



Stabilizované, „měkké“ nukleofily, jsou velké anionty/molekuly s volným elektronovým párem se stabilizovaným nábojem, nebo kyselin s  $\text{pK}_a$  nižším než 25 (Obrázek 11). Za určitých podmínek reagují jako stabilizované i nukleofily, odvozené od kyselin s  $\text{pK}_a$  až 32.<sup>77</sup>

Obrázek 11 Příklady stabilizovaných nukleofilů



Typ nukleofilu může, v závislosti na podmínkách, ovlivnit produkt reakce (viz níže).

### 1.4.3 Odstupující skupiny

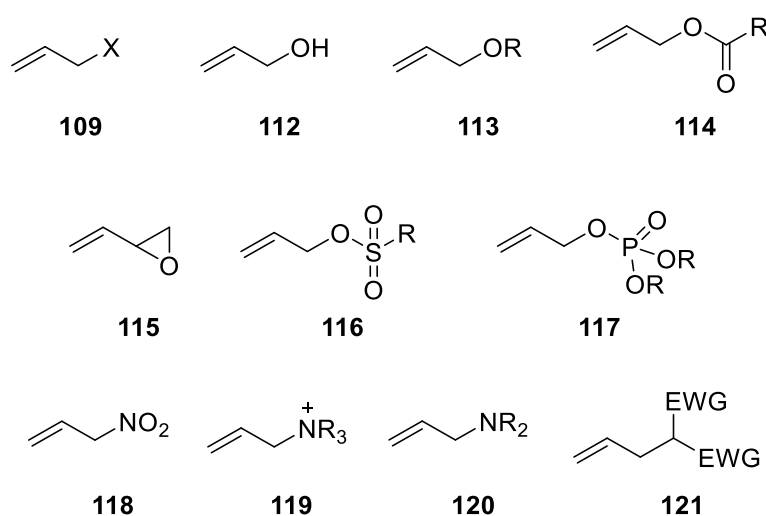
Vhodná odstupující skupina (LG) je důležitá pro snadné vytvoření  $\pi$ -allylového komplexu.

Nejdříve používanými substráty byly allylhalogenidy (zejm. chloridy a bromidy) **109** (Obrázek 12). Vzhledem ke své snadné dostupnosti a stabilitě se nejvíce uplatnily kyslíkaté odstupující skupiny, odvozené od allylalkoholu **112**. Samotné alkoholy a jejich ethery **113** našly v počátcích, kvůli své obtížné disociaci, pouze omezené využití. Postupem času však byly vyvinuty i efektivní metody, vycházející i z neaktivovaných allylových alkoholů.<sup>78,79</sup> Mezi nejpoužívanější se stále řadí hlavně jejich deriváty **114** (estery, karbonáty, karbamáty), případně vinylepoxidy **115**, tosyláty **116** či fosfáty **117**.

Z dusíkatých funkčních skupin lze efektivně použít zejména nitrosloučeniny **118** a kvarterní amoniové soli **119**, které podléhají reakci i za laboratorní teploty. Samotné allylaminy **120** reakci sice podléhají, nejsou však běžně používanými substráty.<sup>79</sup>

Určitou specialitou může být využití látek **121**, u kterých se, ačkoli se na první pohled jedná o klasické produkty, štěpí vazba C-C (retro Tsuji-Trostova reakce). Poté mohou reagovat s jiným nukleofilem, či, v případě cyklických molekul, poskytovat izomerní produkty (viz 1.5).

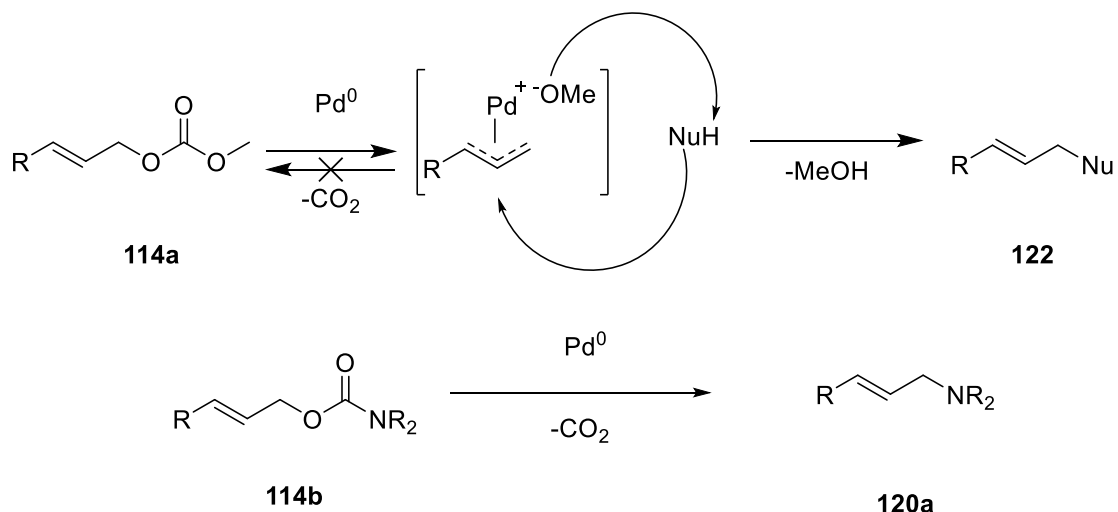
Obrázek 12 Souhrn odstupujících skupin



Vzhledem k tomu, že se odstupující skupina sama stává nukleofilem, je reakce v principu vratná. V tomto ohledu mají karbonáty **114a** (Schéma 37) výhodu, že po vytvoření

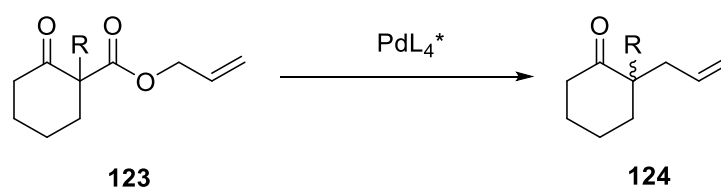
$\pi$ -allylového komplexu se odstupující skupina rozpadá na oxid uhličitý a alkoxid, který slouží jako báze pro deprotonaci nukleofilu, což dále zjednodušuje reakční podmínky a znemožňuje vratný proces.

Schéma 37 Příklady speciálních odstupujících skupin



Velké využití také našla varianta, kdy část odstupující skupiny slouží jako samotný nukleofil. U karbamátů **114b** dochází k izomeraci a po dekarboxylaci ke vzniku allylaminů. Dalším standardním substrátem je ketoester **123** (Schéma 38), který je často používán pro studium enantioselektivity nových chirálních ligandů.<sup>80</sup>

Schéma 38 Modelový substrát pro testy chirálních ligandů



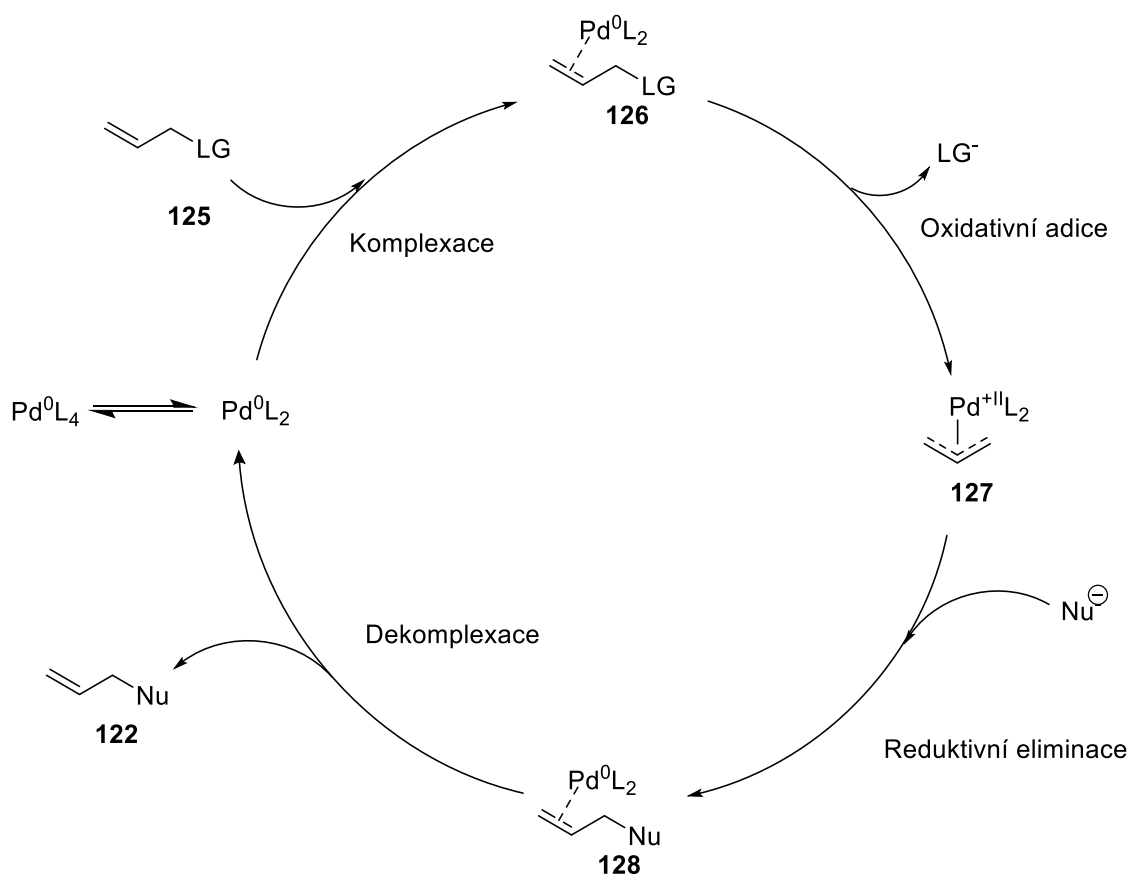
Vzhledem k rozdílné snadnosti disociace různých odstupujících skupin je možné provádět reakci za vhodných podmínek chemoselektivně i na substrátech s více než jednou odstupující skupinou.

#### 1.4.4 Mechanismus

Katalytický cyklus je znázorněn na Schématu 39.<sup>68,69</sup> Aktivní katalyzátor ( $\text{Pd}^0\text{L}_2$ ) se koordinuje ke dvojně vazbě substrátu **125** (**126**). Při oxidativní adici se palladium oxiduje

a zároveň dochází k disociaci za vzniku  $\pi$ -allylového komplexu **127**. V závislosti na použitém nukleofilu je komplex atakován a po reaktivní eliminaci vzniká intermediát **128**, ze kterého při současné regeneraci aktivní částice  $\text{Pd}^0\text{L}_2$  vzniká produkt **122**. U nestabilizovaných nukleofilů tento intermediát nevzniká a tvoří se přímo produkt **122**.

Schéma 39 Obecný mechanismus Tsuji-Trostovy reakce



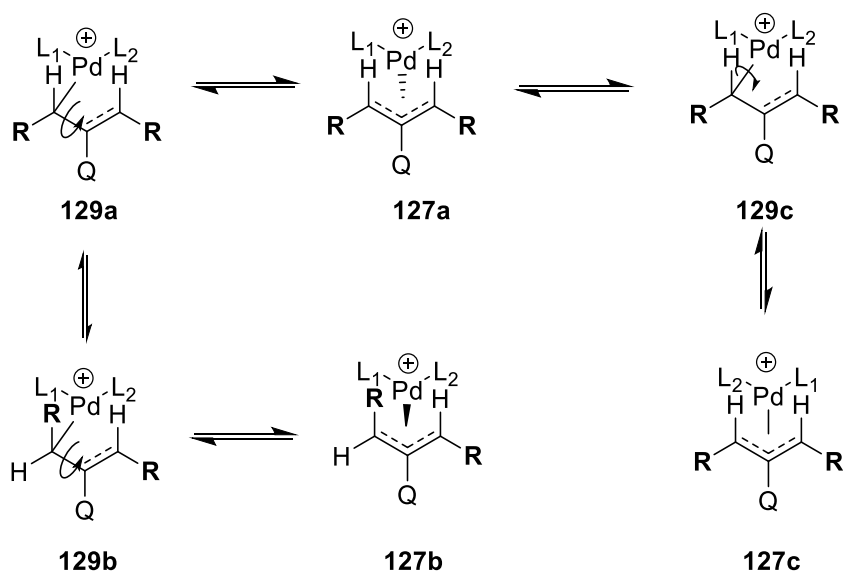
Z jednoduchých allylových substrátů je tvorba produktů zjevná a bez komplikací. U substituovaných allylů je tvorba konečného produktu ovlivněna mnohými vlivy (charakteristikou substrátu, konformací intermediátu, použitým nukleofilem, katalyzátorem, ligandem, aditivou či rozpouštědlem).

V tomto standardním procesu vystupuje allylový komplex **127** jako elektrofil, za správných podmínek, lze však provést i *umpolung*, kde komplex reaguje jako nukleofil.<sup>81</sup>

### 1.4.5 Enantioselektivita

Důležitá je schopnost  $\pi$ -allylového komplexu podléhat  $\eta^3$ - $\eta^1$ - $\eta^3$  izomeraci (Schéma 40).<sup>68,69</sup> Při tomto procesu palladium migruje mezi izomery  $\pi$ -komplexu **127** ( $\eta^3$ -komplex) a  $\delta$ -komplexu **129** ( $\eta^1$ -komplex). Tento jev umožňuje rotaci kolem jednoduchých vazeb v komplexech, změny orientace substituentů (vůči atomu Q H-*syn*/ R-*anti* v **127a**) a otočení palladia kolem celého allylu, které poté určuje stranu napadnutelnou nukleofilem a rozhoduje o výsledné stereochemii produktu (toto je označováno jako enantiodiskriminace).

Schéma 40  $\eta^3$ - $\eta^1$ - $\eta^3$  izomerace allylového komplexu

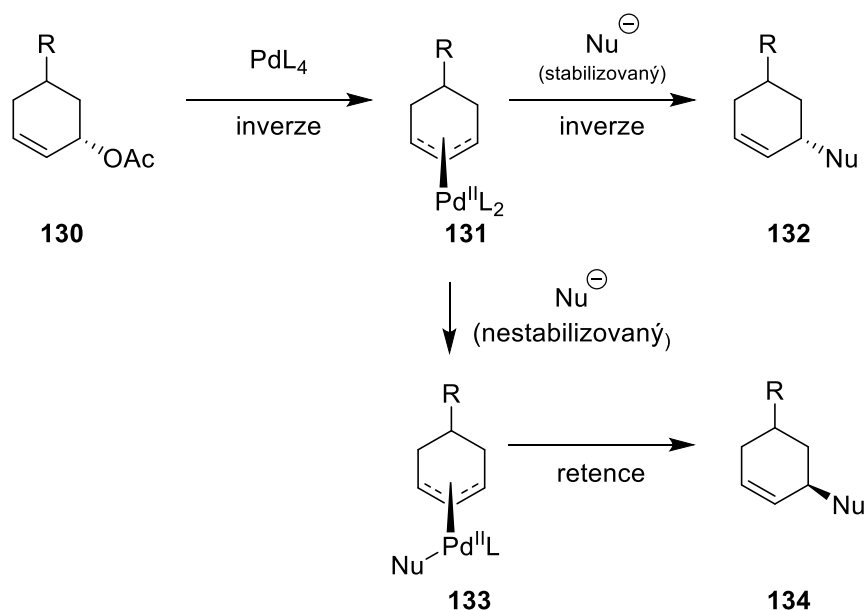


Stejně jako allyl podléhají obdobné izomeraci/rotaci také ligandy, koordinované k palladiu. Jeden z možných mechanismů, kterým tento proces probíhá, je rotace palladia, nikoli C-C vazby allylu, kterým se změní vzájemná pozice ligandů (**127a**→**129c**→**127c**). To je důležité pro asymetrické ligandy a regioselektivitu (viz 1.4.6). Všechny tyto procesy jsou navzájem v dynamické rovnováze.

$\pi$ -Allylový komplex si však může ponechat původní konfiguraci, zejména jedná-li se o cyklický substrát s omezenou možností rotace C-C vazeb. Tvorba a vlastnosti  $\pi$ -allylových komplexů byly během let důkladně zkoumány.<sup>68</sup> Vzhledem ke sterickým nárokům odstupující skupiny palladium přistupuje k substrátu **130** (Schéma 41) přednostně z opačné strany. Po ionizaci palladium vytvoří  $\pi$ -allylový komplex **131**, který je na této straně fixován a dojde tak k první inverzi. Další průběh reakce závisí na

použitím nukleofilu. V případě stabilizovaných (měkkých) nukleofilů, které přistupují přímo ke komplexu z opačné strany vůči palladiu (stejně strany, ze které byla disociována odstupující skupina), dochází ke druhé inverzi (celý proces je pak označován jako dvojitá inverze) a vzniku produktu **132** se stejnou konfigurací jako substrát. S nestabilizovanými (tvrdými) nukleofily je situace opačná. Vzhledem ke svému iontovějšímu charakteru se nejdříve koordinují (**133**) k samotnému palladiu (výměnou za jeden z ligandů) a následně se naváží na allyl ze stejné strany jako kov. Probíhá zde pouze jedna inverze a získaný produkt **134** má opačnou konfiguraci než substrát **130**. V praxi i u cyklických substrátů dochází také k izomeraci  $\pi$ -allylového komplexu, který pak poskytuje směs produktů. K izomeraci je komplex náchylný při použití nestabilizovaných nukleofilů, může však být způsobena i dočasným navázáním odstupující skupiny na palladium, což bylo zaznamenáno i u běžně používaných acetátů.<sup>82</sup>

Schéma 41 Vliv substrátu v enantioselektivitě

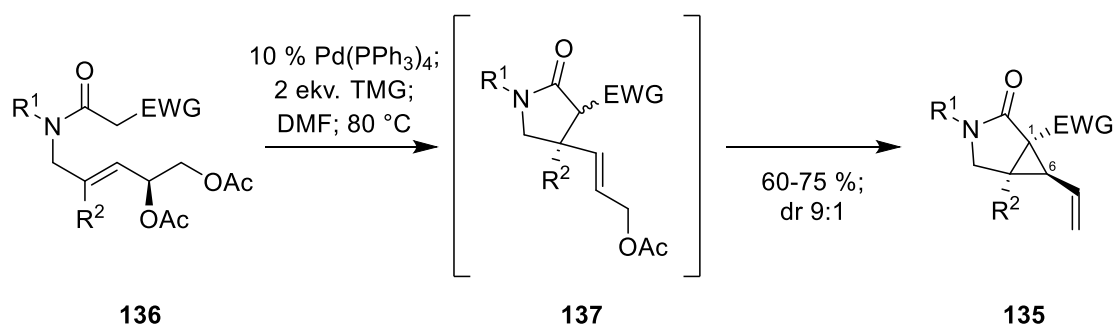


Zachování konfigurace pomocí dvojitě inverze je velice užitečné při využití chirálních látek, kdy se za správných podmínek chiralita substrátu odrazí v chiralitě produktu.

Jako ukázkou substrátu, kdy dojde k dvojitě inverzi, a zároveň rozdílu mezi chirálním a achirálním allylem v syntéze lze uvést přípravu bicyklu **135** (Schéma 42) kaskádovou Tsuji-Trostovou reakcí, publikovanou Braunem.<sup>83</sup> Substrát **136** ( $R^2=\text{Me}$ ), který obsahuje

achirální homoallylový acetát a chirální acetát, nejdříve poskytne přes dvojitou inverzi a regioselektivní adici stabilizovaného nukleofilu (TMG- *N,N,N',N'*-tetramethylguanidin) chirální intermediát **137**. V tomto intermediátu je tvorba kvartérního chirálního centra řízena pouze původní konfigurací substrátu, a zároveň je reakce regioselektivní za tvorby pětičlenného laktamového cyklu. V molekule tak vzniká nový allylový acetát, který podléhá další reakci se stabilizovaným nukleofilem. Tentokrát však není komplex chirální a dochází ke tvorbě směsi diastereomerů na uhlících č. 1 a 6. Přítomné chirální centrum, i tak do jisté míry řídí druhou allylaci, a produkt byl izolován v poměru 9:1.

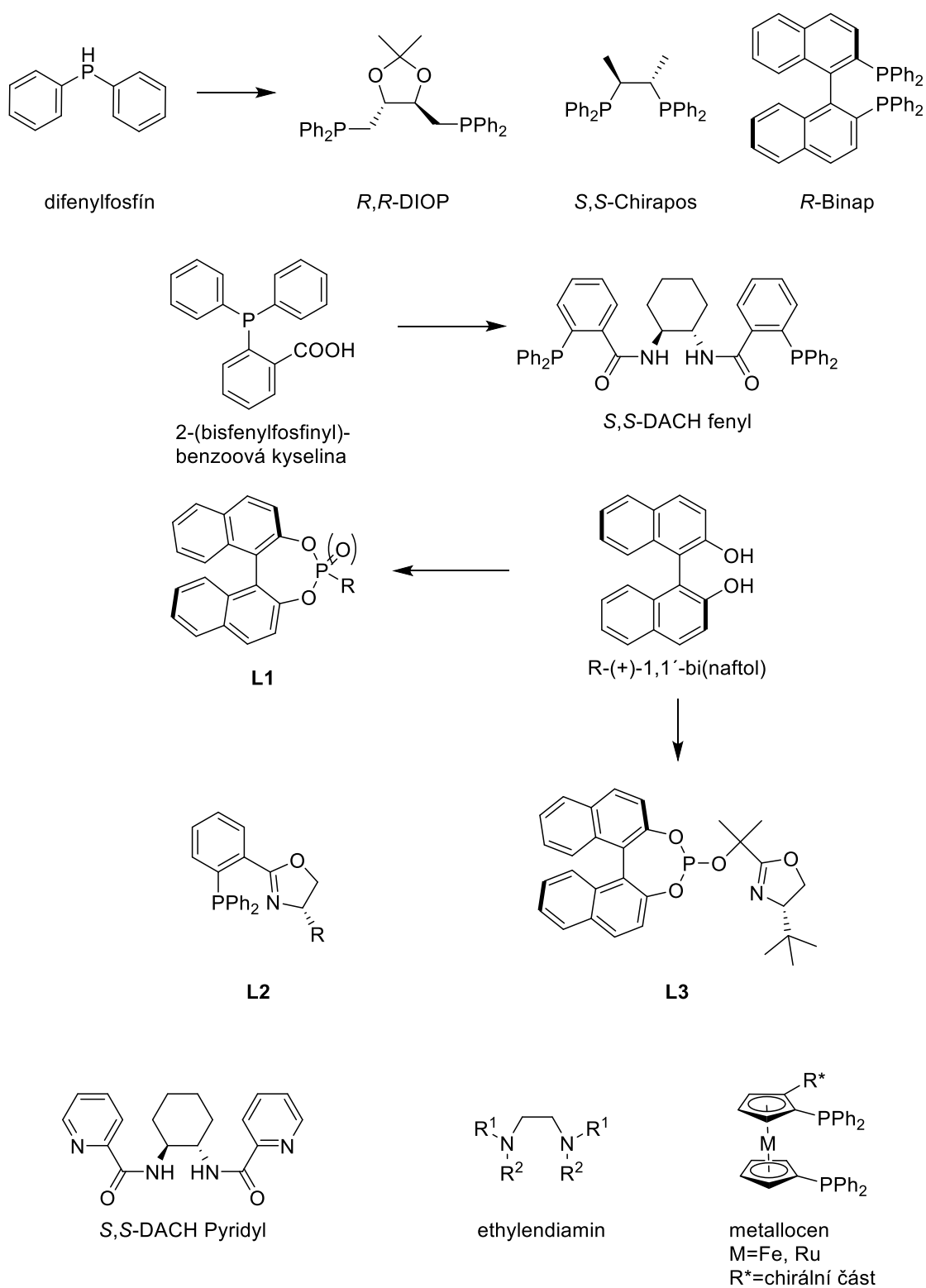
Schéma 42 Příklad kaskádové Tsuji-Trostovy reakce



Metoda má svá omezení, daná podstatou EWG a  $R^2$ . Je-li substituentem  $R^2$  vodík, dochází přednostně k  $\beta$ -eliminaci a vzniku nenasycených laktamů.

Ne vždy je však k dispozici chirální substrát, a proto bylo vynaloženo značné úsilí pro získání kontroly nad enantioselektivitou vznikajících produktů pomocí enantioselektivní katalýzy s využitím chirálních ligandů. První úspěchy zaznamenal v roce 1973 Trost,<sup>71</sup> který získal opticky aktivní látky za pomoci několika chirálních ligandů (DIOP, AMCP, spartein). Tyto práce odstartovaly přípravu obrovského množství strukturně odlišných ligandů (výběr viz Obrázek 13),<sup>84</sup> které byly využity pro syntézu mnoha látek, včetně přírodních. Podle atomů, které koordinují palladium, rozeznáváme čistě fosfinové (deriváty difenylfosfinů, a v případě řady Trostových ligandů, 2-(bisfenylfosfynyl)benzoové kyseliny), které byly v syntéze použity mezi prvními, a dále ligandy, odvozené od kyselin fosforečných a fosfonových **L1** (v kombinaci s binaftolem). Postupně si své místo našly a dále byly rozvíjeny ligandy, obsahující jako koordinující atom dusík, ať už sám o sobě či v kombinaci s fosforem (často oxazolové – **L2** a **L3**) nebo sírou.

Obrázek 13 Výběr chirálních ligandů



Rozdílem u dusíkatých ligandů je zkrácení vazby mezi dusíkem a kovem (ve srovnání s fosforem), což ovlivňuje strukturu  $\pi$ -allylového komplexu a u nesymetrických ligandů



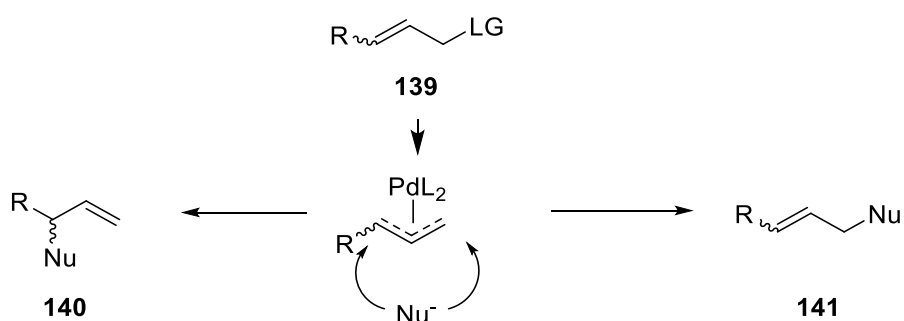
určuje regioselektivitu (viz níže). Dusíkaté ligandy také nepodléhají tak snadně oxidaci jako fosfinové, což zvyšuje jejich stabilitu.

Délku vazby fosfor-kov lze dále ovlivnit různými elektronovými vlastnostmi substituentů. Například výměna fenylu za substituent s elektron-odtahujícím efektem (např.  $-C_6F_5$ ) vazbu zkrátí. Délka vazeb mezi koordinujícími atomy, kovem a allylem, je dalším důležitým faktorem pro kontrolu vzniku požadovaného produktu, protože, jak bylo uvedeno výše, kov s ligandem je ve většině případů na opačné straně substrátu, než ze které přistupuje nukleofil. Na první pohled by se tak zdálo, že s ohledem na vzdálenost nemá ligand příliš velké šance ovlivnit atak nukleofilu. Zkrácením vazeb se allyl a kov více přiblíží k ligandům, které pak mohou efektivněji ovlivnit výsledek reakce.

#### 1.4.6 Regioselektivita

Dalším důležitým aspektem Tsuji-Trostovy reakce je regioselektivita.<sup>68,69</sup> Struktura a charakter  $\pi$ -allylového komplexu umožňuje, aby se nukleofil mohl navázat na kterýkoli z jeho konců. Zatímco u jednoduchého allylu to reakci nijak nekomplikuje, v případě nesymetricky substituovaného allylu **139** (Schéma 43) může docházet ke vzniku regioizomerů – rozvětvených **140**, které obsahují nové chirální centrum a lineárních **141**.

Schéma 43 Obecné schéma regioselektivity Tsuji-Trostovy reakce

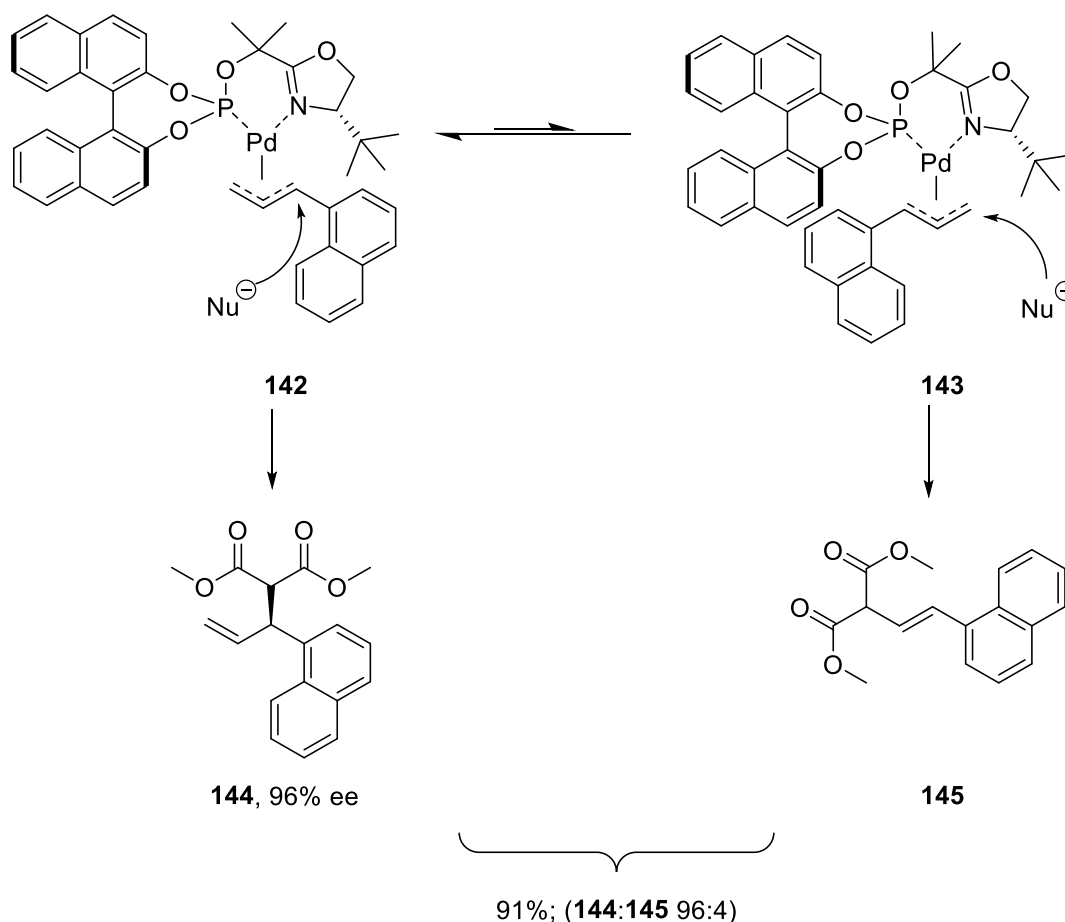


Ovlivnit regioselektivitu může opět kterákoli ze složek reakce – nukleofil, katalyzátor i substrát. Reakce ve většině případů poskytují směs produktů, přičemž lineární produkty jsou ve většině případů majoritní. V počátcích pak byly rozvětvené produkty spíše minoritou, pokud byly vůbec izolovány. Objemnější nukleofily (např. malonáty) budou preferovat stericky méně bráněný konec komplexu a tvořit tak lineární produkty.

Substrát může ovlivnit regioselektivitu například při substituci elektron-odtahující skupinou (R=EWG), kdy je tvorba lineárních produktů **141** podpořena konjugací.

Selektivní příprava rozvětvených produktů **140**, které v reakcích tvořily minoritu, tak byla v počátcích poměrně problematickou. Pfaltz<sup>85</sup> jako jeden z prvních dokázal optimalizovat vznik rozvětvených produktů pomocí ligandu. Ve své práci ukázal, že volbou ligandu je možné vytvořit rozvětvený produkt pomocí sterického bránění, kdy objemnější část ligandu přednostně tvoří komplex **142** ve srovnání s izomerním komplexem **143** (Schéma 44).

Schéma 44 Vliv ligandu na regioselektivitu



Vzhledem k tomu, že byl použit racemický substrát, vznikla nejdříve celá řada komplexů, ale díky možnosti rotace vazby allyl-Pd pomocí  $\eta^3$ - $\eta^1$ - $\eta^3$  izomerace je rovnováha posunuta směrem ke komplexu **142**, kde objemná binaftylová část ligandu řídí regioselektivitu. Dále je stejným způsobem řízen i přístup nukleofilu. Enantioselektivita je, dle autorů, řízená primárně oxazolidinovou částí ligandu, vliv binaftyly zde hraje jen

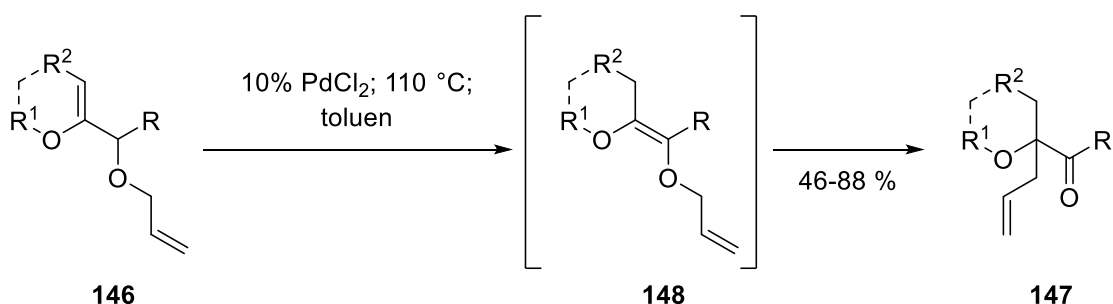
menší roli. Celkový výtěžek byl v tomto případě 91 % směsi **144:145** v poměru 96:4. Výsledek reakce byl závislý i na substrátu. V některých případech bylo dosaženo vysoké regioselektivity s nízkou enantioselektivitou, v jiných byly výsledky opačné.

### 1.5 Palladiem katalyzované přesmyky

Palladium bylo využito i v mnoha izomeracích či přesmycích.<sup>68b</sup> Velké množství z nich funguje na stejném či obdobném principu ( $\pi$ -allylový intermediát) jako Tsuji-Trostova reakce.

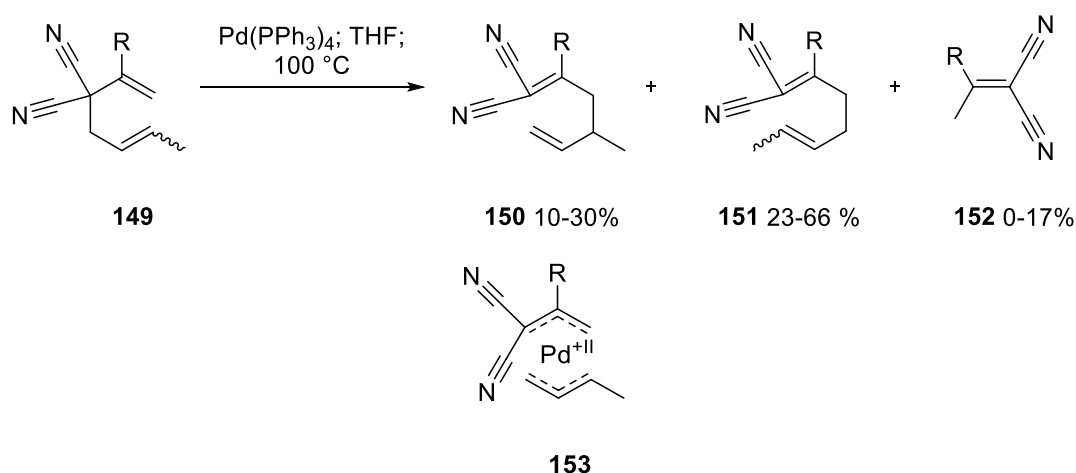
Často je využívána aplikace palladia (ale také zlata, iridia a dalších kovů) na Claisenův přesmyk (bis)allyletherů či analogických 1,6-dienů. U substrátů **146** (Schéma 45)<sup>86</sup> vznikají produkty přesmyku **147** až po izomeraci výchozích látek na **148**.

Schéma 45 Palladiem katalyzovaný Claisenův přesmyk



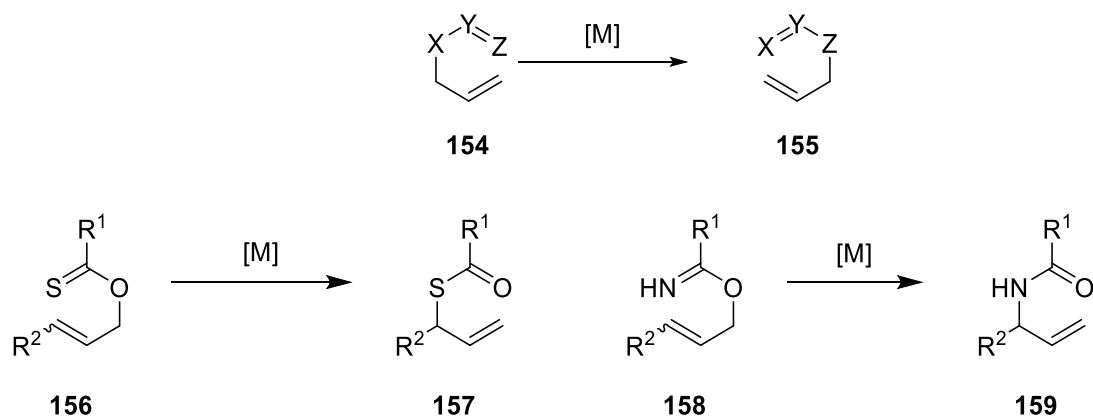
Méně častý je Copeho přesmyk.<sup>87</sup> V případě dinitrilů **149** (Schéma 46) vzniká směs produktů, v závislosti na povaze substituentu R. Pouze v menší míře reakce poskytne také produkty typu **150**, které by bylo možné očekávat vzhledem k přepokládanému klasickému tranzitnímu stavu [3+3] přesmyku. Důvodem vzniku (ve většině případů) majoritních produktů **151** je *bis*  $\pi$ -allylový intermediát **153**, ve kterém je možná rotace allylových podjednotek. Z tohoto intermediátu mohou také eliminací vznikat i dinitrily **152**, které byly izolovány v několika případech.

### Schéma 46 Copeho přesmyk



Přesmyky mohou poskytovat i některé odstupující skupiny **154** (Schéma 47). V takových případech se nukleofilem stává atom s vyšší nukleofilitou (atom Z v **154**). Při asymetrickém allylu zároveň dochází k izomeraci na **155**, což je způsobeno strukturou intermediátu (obdobným jako u jiných [3+3] izomerací).

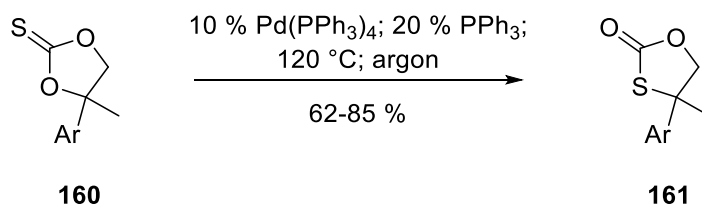
### Schéma 47 Příklady přesmyků odstupujících skupin



Častěji využívána je O-N izomerace, zejména karbamátů **158**<sup>88</sup> či méně často imidátů (též Overmanův přesmyk)<sup>89</sup>. Tímto typem reakce je možné snadno přeměnit allylové alkoholy na (chirální) allylaminy.

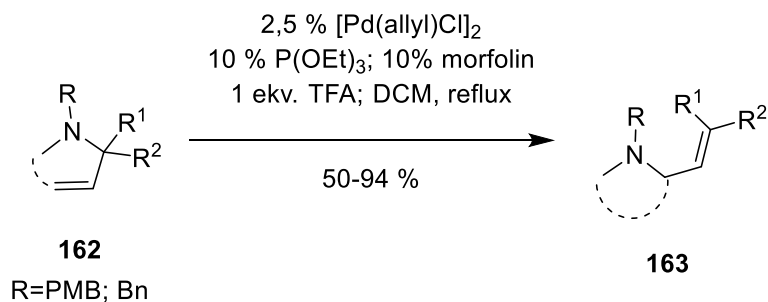
O-S izomerace (**156** → **157**) není příliš využívána, v případě 1,3-dioxolu **160** (Schéma 48)<sup>90</sup> však probíhá regioselektivně pouze na benzylové pozici za vzniku 1,3-oxathiolu **161**.

Schéma 48 Příklad O-S izomerace



Zajímavé jsou přesmyky cyklických substrátů. Dubovyk publikoval metodu,<sup>91</sup> ve které pomocí allylové izomerace v přítomnosti TFA dochází ke změně velikosti cyklu allylových aminů **162** (Schéma 49).

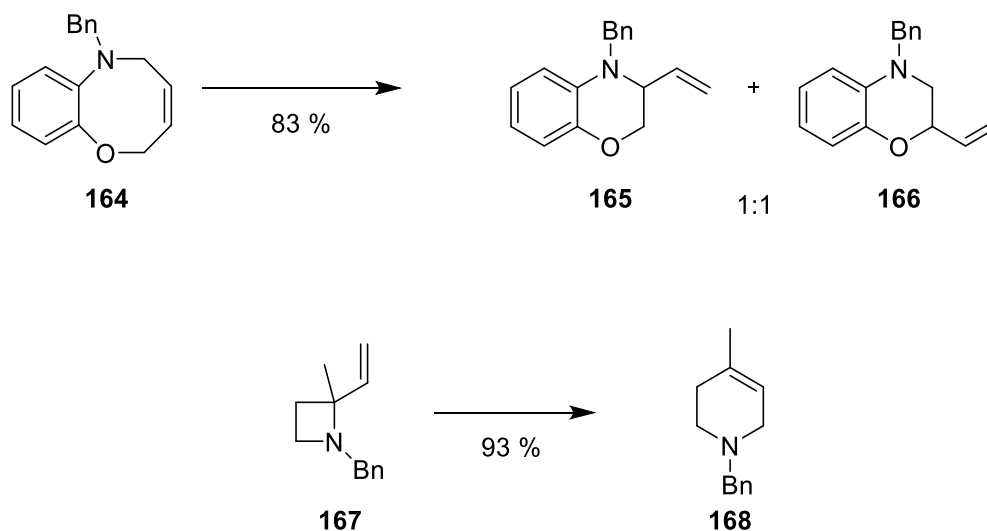
Schéma 49 Obecné schéma izomerace allylaminů **162**



Pro reakci je nutné použít ekvivalent trifluoroctové kyseliny, přídavek morfolinu (nebo *N*-methylmorfolinu) je však využíván pro zvýšení výtěžku. Autoři předpokládají, že morfolin umožňuje jednak aktivaci katalyzátoru, a také slouží jako pufr pro řízenou protonizaci substrátu.

Je-li substrát **162** sedmičlenný, probíhá 7→5 izomerace, u osmičlenného kruhu je popsána 8→6 izomerace. V případě asymetrické substituce ( $R^1 \neq R^2$ ) se na nově vzniklém alkenylu přednostně tvoří (*E*)-izomer. Reakce není zcela selektivní jen pro allylové aminy, ale také pro fenoly. Na Schématu 50 je uvedena 8→6 izomerace benzoxazocinu **164**, která poskytovala nedělitelnou směs regioizomerů **165** a **166** v poměru 1:1.

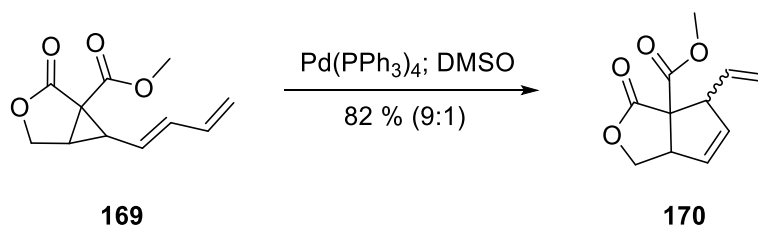
Schéma 50 Speciální příklady Dubovykovi izomerace



Naopak výjimkou z výše uvedených příkladů je reakce azetanu **167**, který expanzí kruhu poskytuje tetrahydropyridin **168** s dvojnou vazbou uvnitř.

Jako příklad C-C izomerace lze uvést štěpení a recyklizaci bicyklu **169** (Schéma 51),<sup>92</sup> kde je preferována expanze na bicycklý [3.3.0] lakton **170**.

Schéma 51 C-C izomerace katalyzována Pd



## **2. CÍLE PRÁCE**

Cílem této práce je optimalizovat reakční podmínky palladiem katalyzované intramolekulární izomerace 5-alkylidenpyran-2-onů **1** na 6-alkyl-5-methylidenpyran-2-ony **2**. Optimalizace bude také zahrnovat prozkoumání potenciální enantioselektivní indukce, pro kontrolu nad nově vzniklým chirálním centrem v pozici 6 pyran-2-onového kruhu. Dalším cílem je co nejvíce rozšířit knihovnu pyran-2-onů struktury **1** o látky s co nejrozmanitějšími funkčními skupinami pro identifikaci potenciálních omezení přípravy izomerů **2**. Dílčími cíli jsou pokusy o přípravu známých přírodních produktů, které sdílejí strukturní podobnost ať s pyran-2-ony **1** či pyran-2-ony **2**, další aplikace těchto látek a také příprava jejich piperidinových analogů.



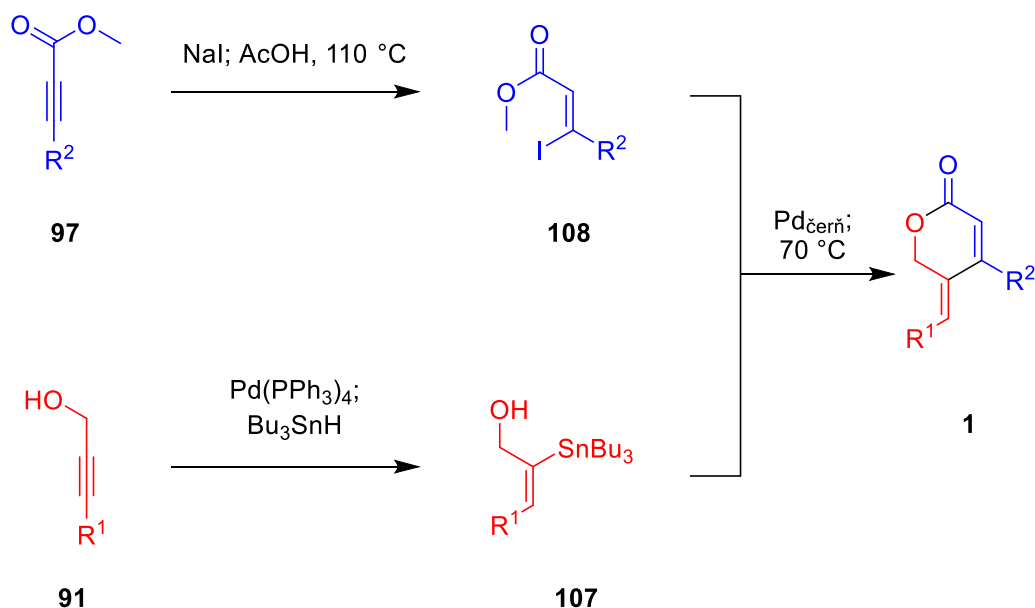


### 3. VÝSLEDKY S KOMENTÁŘEM

#### 3.1 Rozšíření knihovny pyran-2-onů

Nejdříve bylo nutné připravit knihovnu pyran-2-onů **1** (Schéma 52), která byla provedena podle postupů, popsaných Kratochvílem.<sup>1</sup>

Schéma 52 Obecná příprava pyran-2-onů **1**

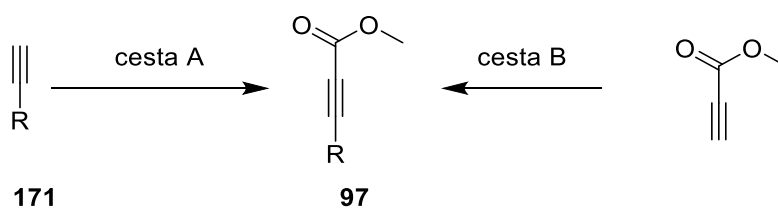


Níže je uvedena rekapitulace těchto syntéz, s dodatky a optimalizacemi syntézy nových pyran-2-onů **1**.

##### 3.1.1 Syntéza substituovaných methyl-propiolátů **97**

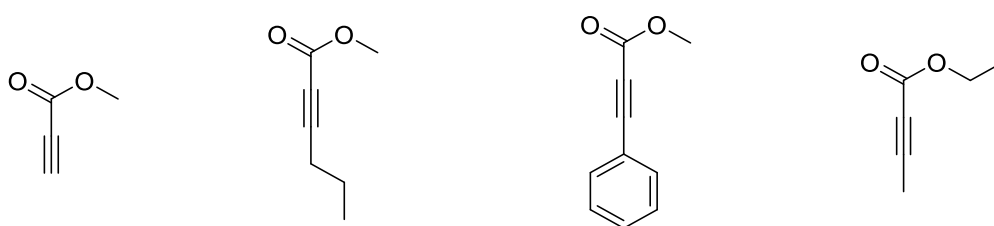
Abychom dosáhli co největší různorodosti substituce  $R^2$  bylo nutné rozšířit knihovnu odpovídajících (Z)-jodakrylátů **108**, odvozených od methyl-propiolátů **97** (Schéma 53). Samotné propioláty lze efektivně připravit různými metodami na základě substituce  $R^2$ . Jednou z možností je využití terminálních alkynů **171** (cesta A), které jsou komerčně dostupné, či připravit látky homologačními reakcemi (příklad bude uveden níže). Reakce poté vyžaduje odpovídající bázi (BuLi, případně LDA) a methyl-chlorformiát jako elektrofil. Druhým běžně používaným postupem (cesta B) je coupling methyl-propiolátu s odpovídajícím halogenidem (R = aryl, alkenyl).

### Schéma 53 Příprava substituovaných methyl propiolátů **97**



Dále jsme v naší přípravě využili několik komerčně dostupných methyl- či ethyl-propiolátů (Obrázek 14).

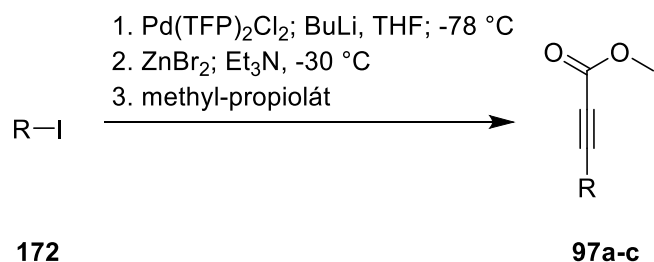
Obrázek 14 Komerčně dostupné propioláty



**Methyl-propiolát    Methyl-hex-2-ynoát    Methyl-3-fenylpropiolát    Ethyl-but-2-ynoát**

Většina látek, potřebných pro naše účely, byla připravena cestou B pomocí Sonogashirova couplingu z odpovídajícího aryljodidu **172** a methyl-propiolátu pomocí koordinačně nenasyceného katalyzátoru typu PdL<sub>2</sub> (Tabulka 1). Tento postup byl dříve vyvinutý v naší výzkumné skupině Pavlíkem.<sup>14</sup> Největším úskalím tohoto protokolu je příprava suchého ZnBr<sub>2</sub>, který, pokud obsahuje i stopy vlhkosti, výrazně snižuje výtěžek reakce (u **97a** až na pouhých 20–40 %). V případě správného dodržení podmínek však poskytuje cílové látky ve vysokých výtěžcích.

Tabulka 1 Příprava methyl-propiolátů **97**

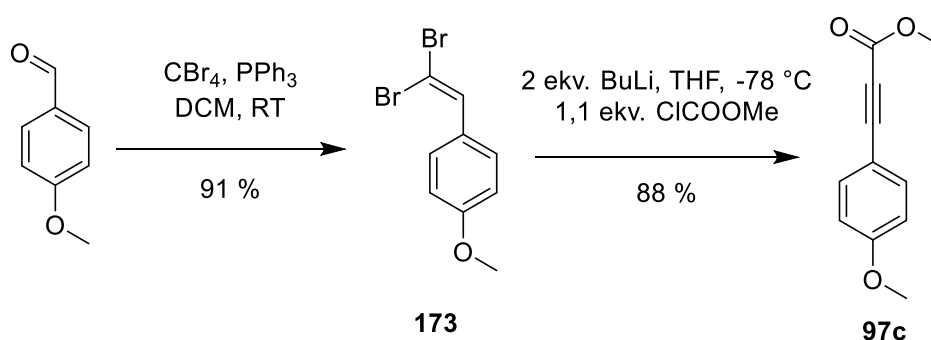


	R	Produkt	Výtěžek (%)
1	p-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COOMe	<b>97a</b>	89
2	2-thienyl	<b>97b</b>	71
3	p-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>97c</b>	5

Methyl-2-thienylpropiolát **97b** (vstup 2) byl takto připraven ve výtěžku 71 %.

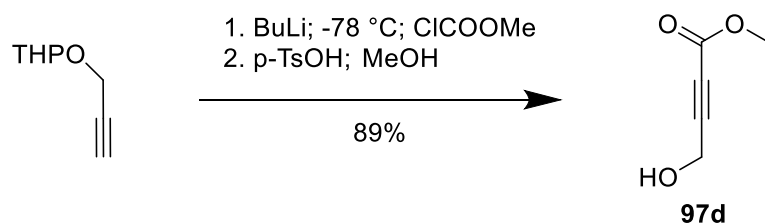
V případě *p*-methoxy-substituce (vstup 3) nebyla syntéza **97c** výše uvedeným couplingem dostatečně efektivní, i když je příprava této látky publikována pomocí dalších couplingových metod.<sup>93</sup> Rozhodli jsme se pro využití jiného publikovaného postupu,<sup>94</sup> vycházejícího z anisaldehydu (Schéma 54), který je převeden na dibromstyren **173**. Působením silné báze na **173** dochází k eliminaci a výměně halogenu za lithium a vzniklý acetylid reaguje s methyl-chlorformiátem za vzniku požadovaného esteru **97c**.

Schéma 54 Syntéza methyl-propiolátu **97c**



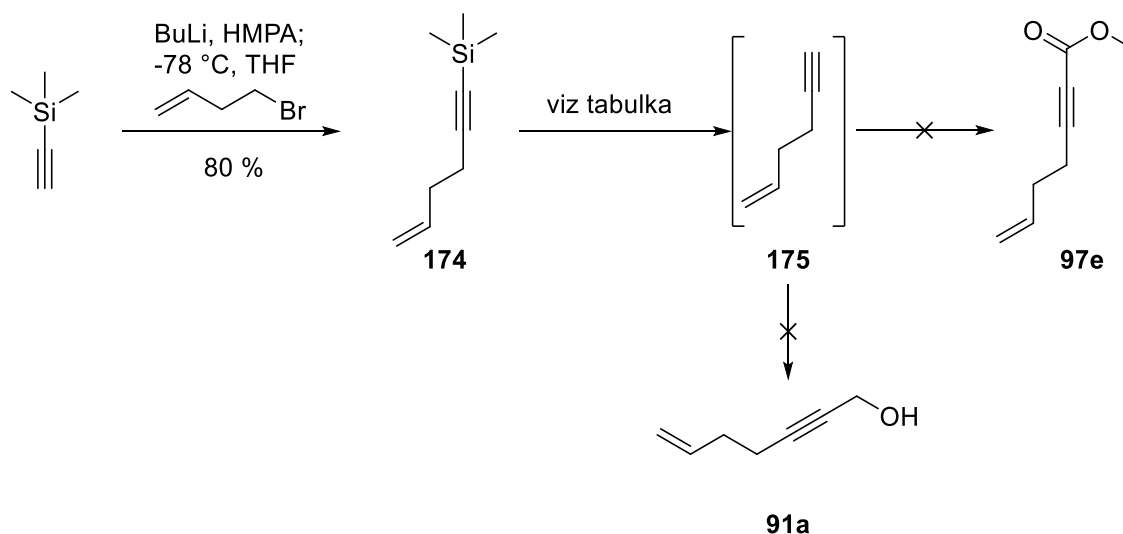
Dalším případem je hydroxyester **97d** (Schéma 55), který byl připraven úpravou postupu popsaného Kratochvílem.<sup>1</sup> V našem případě jsme však neizolovali ester s hydroxylem chráněným jako THP-ether, ale provedli ochránění přímo ze zpracované reakční směsi v celkovém výtěžku 89 % (v případě Kratochvíla činil celkový výtěžek po dvou krocích 74 %).

Schéma 55 Příprava **97d**



Obdobný postup jsme chtěli použít i pro přípravu esteru **97e** s alkenylovou substitucí (Tabulka 2). Alkylace trimethylsilylacetyleny proběhla dle publikovaných postupů a izolovali jsme silylovaný enyn **174** ve výtěžku 80%.<sup>95</sup> Naše snahy o izolaci enynu **175** (Tabulka 2 – vstupy 1, 2, 3), který jsme plánovali i pro přípravu alkoholu **91a**, však nevedly k požadovanému produktu. Neúspěch při desilylaci si vysvětlujeme těkavostí enynu **175**. Přistoupili jsme tak k pokusům o přípravu esteru **97e** v jedné operaci (Tabulka 2 – vstupy 4, 5). Ve všech případech výchozí silylovaný enyn **174** dle TLC vymizel, případné nové minoritní produkty se však nepodařilo izolovat.

Tabulka 2 Pokusy o přípravu **97e**

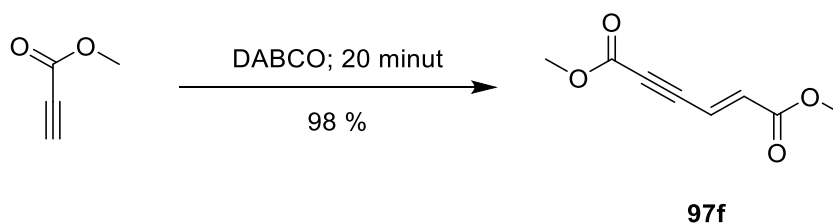


	Podmínky	Enyn 175	Ester 97e
1	ekv. 0,4 TBAF, THF	n/d	-
2	ekv. 0,7 TBAF, THF	n/d	-
3	ekv. 1,2 KF, MeOH	n/d	-
4	1,1 ekv. MeLi; 1,5 ekv. ClCOOMe, -78 °C, THF	-	n/d
5	1,3 ekv. BuLi, 1,3 ekv. ClCOOMe, -78 °C, THF	-	n/d

n/d -nedetekován

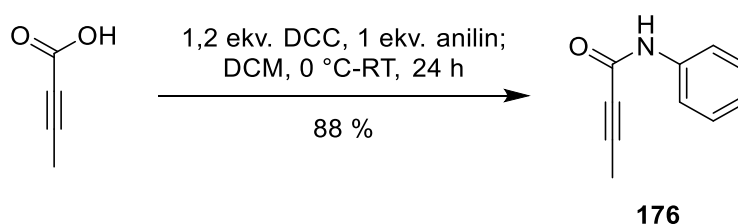
Oproti tomu velice jednoduchá cesta vedla k izolaci enynového diesteru **97f** (Schéma 56), který byl připraven Michaelovou adicí dvou methyl-propiolátů;<sup>96</sup> tato reakce poskytuje téměř kvantitativní výtěžky ve velice krátkém reakčním čase.

Schéma 56 Příprava **97f**



Pro přípravu prekurzoru piperidin-2-onů **100** (viz 1.3.2.6 a 3.1.4.3) jsme se zpočátku rozhodli postupovat obdobným způsobem, a tak jsme připravili *N*-fenylbut-2-ynamid **176** (Schéma 57) z volné but-2-ynové kyseliny pomocí aktivace DCC.

Schéma 57 Příprava *N*-fenylbut-2-ynamidu **176**

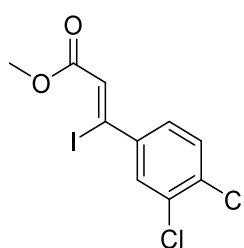


### 3.1.2 Příprava (Z)-jodakrylátů **108**

Pro přípravu jodakrylátů (Z)-**108** jsme použili osvědčený upravený protokol dle Pierce.<sup>65</sup>

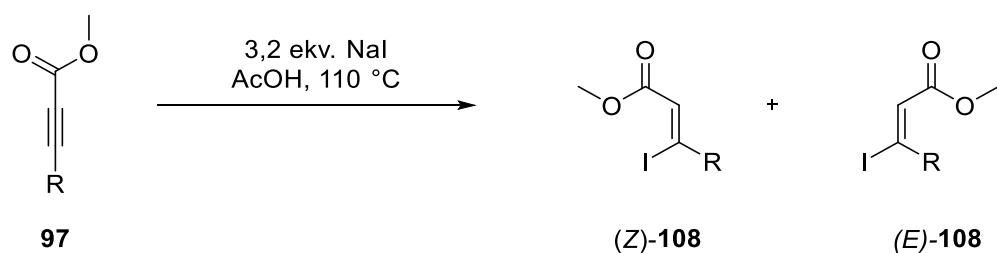
Kromě akrylátu **108a** (Obrázek 15), který byl použit ze zásob z předcházejících pokusů, jsme zopakovali přípravu zbylých akrylátů **108**. Výsledky jsou shrnuty v Tabulce 3.

Obrázek 15 Akrylát dostupný v laboratoři



**108a**

Tabulka 3- Příprava (Z)-jodakrylátů **108**



	R	Čas (h)	Výtěžek (%)	Kód	Poměr (Z):(E)
1	<i>p</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COOMe ( <b>97a</b> )	3,5	92	<b>108b</b>	100:0
2	2-thienyl ( <b>97b</b> )	2,5	77	<b>108c</b>	98:2
3	<i>p</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OMe ( <b>97c</b> )	4	70	<b>108d</b>	72:28
4	CH <sub>2</sub> OH ( <b>97d</b> )	5	77	<b>108e</b>	100:0
5	H	1,5	97	<b>108f</b>	100:0
6	( <i>E</i> )-CH=CHCOOMe ( <b>97f</b> )	0,3	99	<b>108g</b>	50:50
7	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4,5	77	<b>108h</b>	100:0
8	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	5	87	<b>108ch</b>	100:0
9	CH <sub>3</sub> <sup>a</sup>	4	79	<b>108i</b>	100:0

[a]- výchozí látka byl ethylester

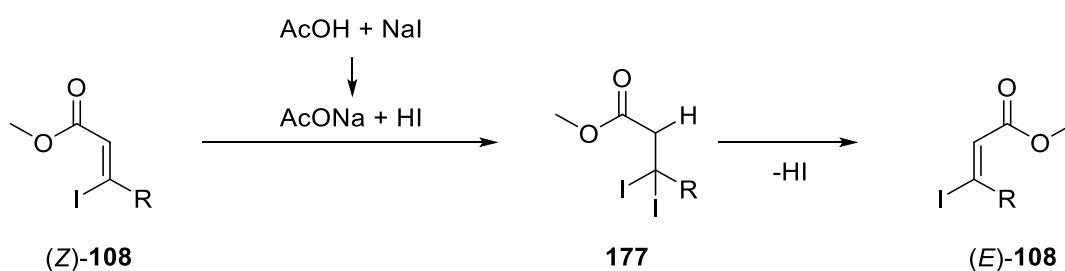
Reakce si ve většině případů udržuje vysokou stereoselektivitu pro tvorbu požadovaných (Z)-izomerů **108**, bez ohledu na povahu substituentu R.

V několika případech však reakce vyprodukovala směs s jodakrylátem (*E*)-**108**. Zatímco u 2-thienylu (Tabulka 4, vstup 5) byly v <sup>1</sup>H-NMR spektru viditelné pouze stopy izomeru (*E*)-**108c**, u *p*-methoxyfenylu **108d** (vstup 3) byl poměr méně příznivý. Přesto byla tato směs později úspěšně použita v Migita-Stillleho couplingu. Jako nejproblémovější substrát se ukázal enyn **97f** (vstup 6), který sice reagoval v rekordním čase a poskytl téměř kvantitativní výtěžek, ale produktem vždy byla směs izomerů, která se svým poměrem blížila k 1:1 (s malými rozdíly mezi jednotlivými pokusy v rozmezí ±5 %). Obdobně reakce poskytla stejný poměr i při nižších teplotách (50 a 70 °C), avšak proces za těchto podmínek vyžadoval delší čas (minimálně 3 hodiny). Nakonec jsme však našli způsob, jak směs rozdělit a požadovaný (Z)-izomer byl izolován v čisté formě jako bezbarvé jehličky pomocí ochlazení za horka nasyceného etherového roztoku na -18 °C.

Následná filtrace poskytla čistý (Z)-**108g** ve výtěžku 40 %. Zbytek po krystalizaci obsahoval hlavně (E)-izomer a zbytky (Z)-izomeru ve formě žlutého oleje.

Jako hlavní příčinu tvorby izomerů (E)-**108g** za těchto podmínek předpokládáme katalýzu *in situ* vytvořeným jodovodíkem adičně-eliminačním mechanismem (Schéma 58), o kterém je známo, že ho lze za podobných teplot (ovšem v toluenu)<sup>97</sup> použít i k selektivní izomeraci (Z)-jodakrylátů na (E)-izomery (tento postup byl u **108f** (R = H) pro syntézu pyran-2-onu **5a**,<sup>14</sup> viz 3.1.4.4).

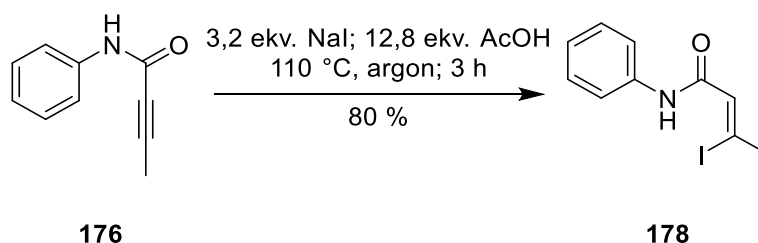
Schéma 58 Izomerace akrylátů **108**



Další optimalizace byla proto zaměřena na snížení množství jodidu sodného. Při využití pouze 1,05 ekvivalentu jodidu u **97f** reakce vyžadovala podstatně delší čas při 110 °C (4 h), ale <sup>1</sup>H-NMR analýza ze zpracované reakční směsi vykazala poměr (Z):(E) = 8:2. Reakce s jedním ekvivalentem po 4 hodinách poskytla směs, ve které byl izomer (E)-**108g** pouze minoritním znečištěním. Výtěžek před rekrystalizací však dosáhl pouhých 65 % a je potřebná další optimalizace.

Amid **176** (Schéma 59) reagoval obdobně jako estery a podařilo se nám tak připravit odpovídající (Z)-N-fenyljodakrylát **178** ve výtěžku 80 %.

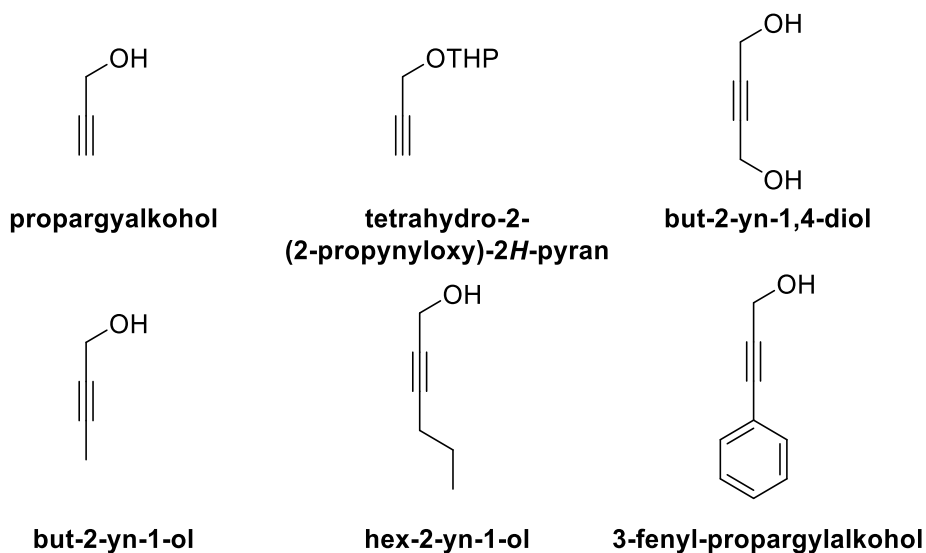
Schéma 59 Hydrojodace amidu **176**



### 3.1.3 Příprava propargylalkoholů **91**

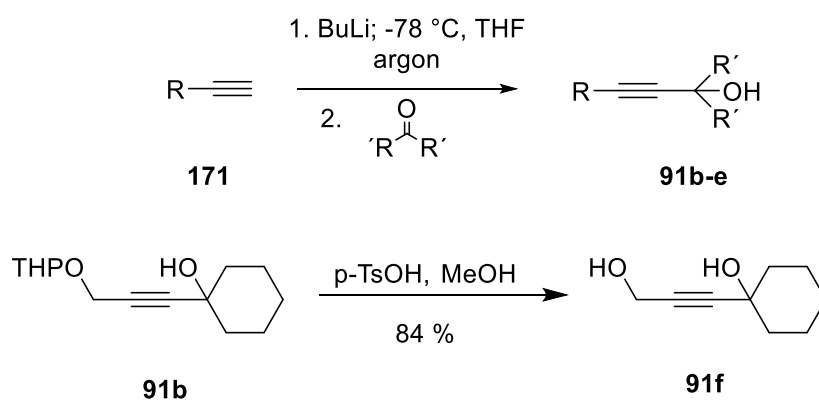
Pro naše potřeby byla využita řada komerčně dostupných propargylalkoholů (Obrázek 16).

Obrázek 16 Komerčně dostupné propargylalkoholy



Příprava dalších propargylalkoholů (Tabulka 4) byla provedena adicí deprotonizovaného terminálního alkynu na cyklohexanon (vstup 1) či paraformaldehyd (vstupy 3–4).

Tabulka 4 Příprava propargylalkoholů **91**



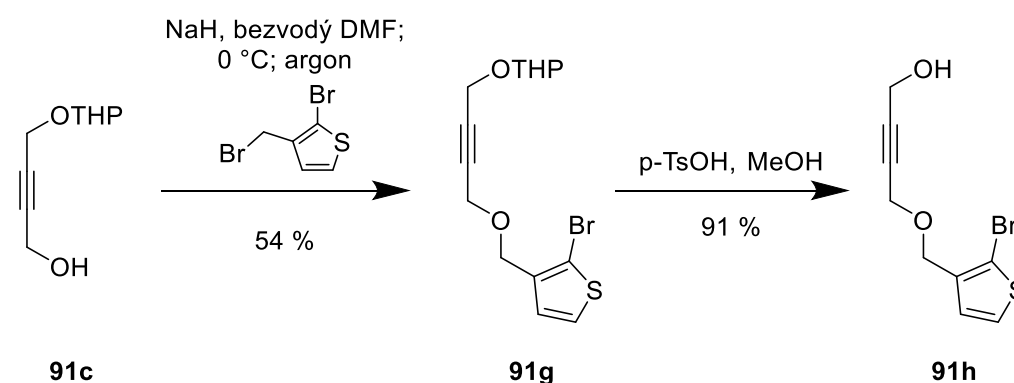
	R	R'	Výtěžek (%)	Kód
1	THPOCH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> )-	n/i	<b>91b</b>
2	THPOCH <sub>2</sub>	H	78	<b>91c</b>
3	Cl(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	85	<b>91d</b>
4	PhCH <sub>2</sub>	H	55	<b>91e</b>



n/i- neizolováno, použito přímo v další reakci

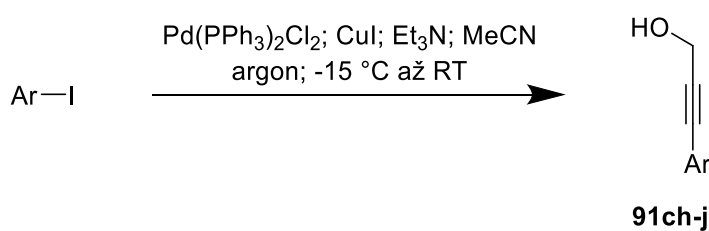
V případě terciálního alkoholu **91b** (Tabulka 4, vstup 1) jsme pro zjednodušení provedli adici alkylidu a po zpracování odchránili THP za vzniku diolu **91f**. Uvedený výtěžek je výsledkem této jednokrokové operace a je srovnatelný s publikovaným postupem,<sup>1</sup> který využíval chromatografické přečištění meziproductu. U alkoholu **91c** (vstup 2) jsme provedli pouze adici, protože tento částečně chráněný diol byl použit pro přípravu hydroxyetheru **91h** (Schéma 60).

Schéma 60 Příprava alkoholu **91h**



Dále jsme známými postupy<sup>98</sup> připravili několik arylpropargylalkoholů **91** (Tabulka 5).

Tabulka 5 Příprava arylpropargyl alkoholů

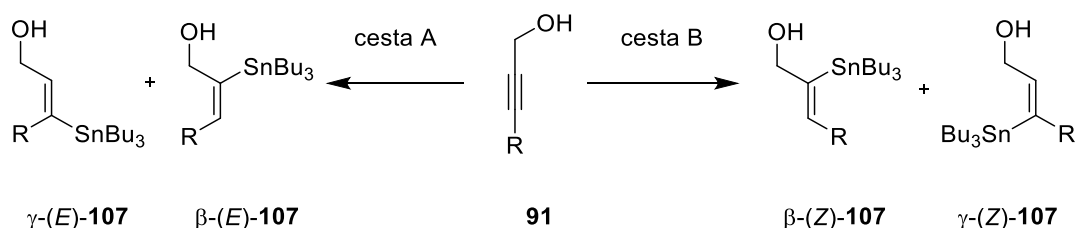


	Ar	Čas (h)	Výtěžek (%)	Kód
1	3,4-dichlor-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	3	60	<b>91ch</b>
2	<i>m</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1,5	96	<b>91i</b>
3	<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2	80	<b>91j</b>

### 3.1.4 Příprava allylových alkoholů s β-tributylstannylovým substituentem **107**

Hydrostannylace alkynů<sup>63</sup> může v případě nesymetrické substituce vést k regioizomerům i stereoizomerům. U propargylalkoholů je pro nás důležitá adice cínu do β-pozice vůči alkoholu (Schéma 61). V praxi jsou nejužívanější dva postupy: katalýzu vzácným kovem, pro kterou je typická *syn*-adice (cesta A – katalýza Pd, Mo)<sup>99</sup> pro přípravu (*E*)-izomerů **107**, či radikálovou iniciací (cesta B- Et<sub>3</sub>B, AIBN)<sup>100</sup> nebo katalýzou Ru<sup>101</sup> která vede ke tvorbě (*Z*)-izomerů **107**. γ-Izomery mohou vznikat v závislosti na povaze substituentu R.

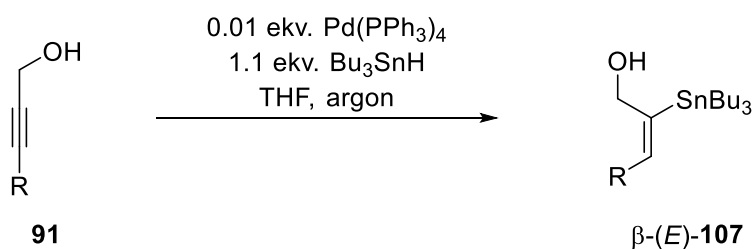
Schéma 61 Souhrn selektivity hydrostannylace **91**



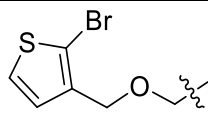
### 3.1.3.1 Palladiem katalyzovaná hydrostannylace

Připravu většiny požadovaných alkoholů **91** v stereochemii (*E*) (Tabulka 6) jsme provedli pomocí katalýzy Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>.<sup>1</sup>

Tabulka 6 Palladiem katalyzovaná hydrostannylace



	R	Čas (min)	Výtěžek (%)	Kód
<b>1</b>	CH <sub>2</sub> OH	40	98	<b>107a</b>
<b>2</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Cl ( <b>91d</b> )	20	58	<b>107b</b>
<b>3</b>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ( <b>91e</b> )	30	n/i	<b>107c</b>
<b>4</b>	1-Hydroxycyklohexyl ( <b>91f</b> )	20	78	<b>107d</b>

5	 <b>(91h)</b>	10	40	<b>107e</b>
6	CH <sub>3</sub>	35	n/i	<b>107f</b>

n/i-neizolováno

V případě diolů (Tabulka 6 - vstupy 1 a 4) reakce poskytly téměř kvantitativní výtěžky. To bylo rovněž umožněno mnohem snadnější izolací, než v případě lipofilnějších látek (vstupy 2 a 5, produkty nejsou stabilní při déletrvající chromatografii). Nutno podotknout, že alkohol **107a** jsme připravili až v desetigramových množstvích. Důležitá je také regioselektivita, která je v případě asymetrických diolů (**91f**, vstup 4) selektivně řízena do polohy  $\beta$  vůči primárnímu alkoholu. Problematickou je hydrostannylace u diolů s jednou z hydroxylových skupin derivatizovanou (**91h**, vstup 5), kde je regioselektivita reakce řízena do polohy  $\beta$  k derivatizovanému hydroxyly. Tím vzniká směs regioizomerů, která byla naštěstí v případě **107e** dělitelná.

U látky **107c** se nám nepodařilo produkt izolovat, pravděpodobně kvůli jeho nízké stabilitě, kterou pozoroval už Kratochvíl.<sup>1</sup> Obdobně se nám nedařilo u látky **107f**.

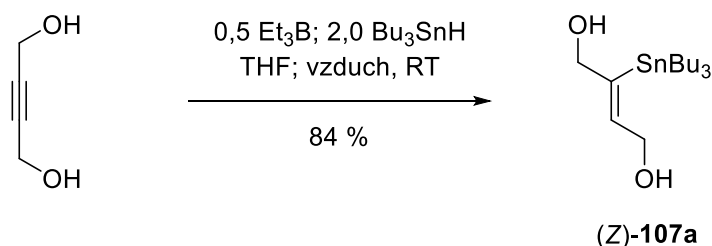
Větší problém nastává v případě, kdy R = aryl nebo alkenyl. Regioselektivita je pak do značné míry obrácena a produktem jsou alkoholy  $\gamma$ -**107** (viz níže Tabulka 8), které jsou v naší plánované aplikaci nepoužitelné.

### 3.1.3.2 Radikálová hydrostannylace

Pro zjištění, zda bude mít na finální přesmyk vliv izomerie dvojné vazby, jsme chtěli připravit odpovídající (*E*)-izomer pyran-2-onu **1** (viz Obrázek 1)

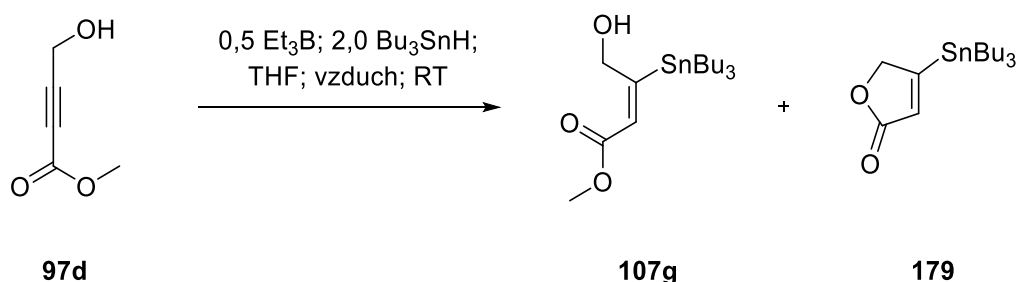
K tomuto účelu jsme pomocí známého postupu<sup>102</sup> připravili diol (*Z*)-**107a** ve výtěžku až 84 % (Schéma 62).

Schéma 62 Příprava (*Z*)-**107a**



Dále jsme chtěli tento postup aplikovat i na několik dalších substrátů, u kterých byla regioselektivita hydrostannylace problematická. Nejprve jsem se pokusili podrobit hydrostannylaci hydroxyester **97d**. U esterů typu **97** (viz Schéma 65) je známo,<sup>63</sup> že palladiem-katalyzovaná hydrostannylace je regioselektivní v adici na  $\alpha$ -uhlík (vůči karboxylu) a tvoří přednostně (*E*)-izomery. Doufali jsme, že využitím jiného mechanismu získáme opačný regioizomer ( $\beta$  vůči karboxylu). Reakce sice poskytla regioizomer **107g** (Schéma 63), avšak neočekávaně jako (*E*)-izomer, který pravděpodobně během chromatografie podlehl částečné cyklizaci na lakton **179**.

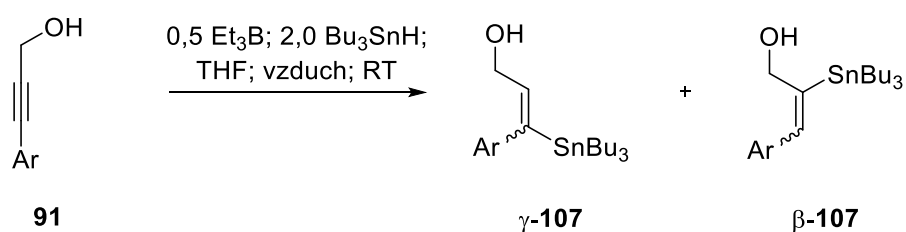
Schéma 63 Hydrostannylace esteru **97d**



Směs byla izolována v poměru odpovídajícím 1:1 (dle <sup>1</sup>H-NMR analýzy) a i přes několik dalších pokusů se nám tyto látky nepodařilo separovat. Tato směs však byla dále využitelná v Migita-Stilleho couplingu (viz 3.1.5).

Stejný postup jsme se pokusili využít i při hydrostannylaci arylpropargylalkoholů **91** (Tabulka 7), které v hydrostannylačních reakcích katalyzovaných kovem preferovaně poskytují pro nás nevyužitelné alkoholy  $\gamma$ -**107**.<sup>65</sup> I při využití radikálových podmínek, ale docházelo k přednostnímu vzniku nežádoucích  $\gamma$ -izomerů, v několika případech ve směsi s minoritním  $\beta$ -izomerem **107**. Tyto látky se však i přes několik pokusů nepodařilo úplně vyčistit a nemohla být provedena jejich charakterizace.

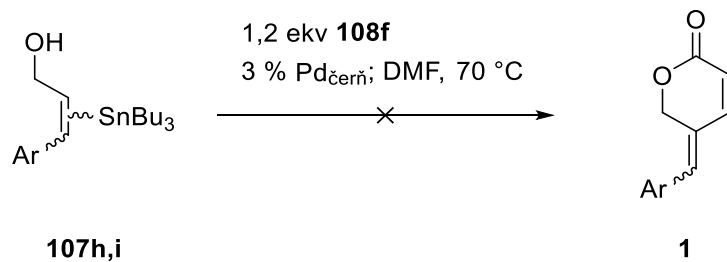
Tabulka 7 Hydrostannylace arylpropargylalkoholů



	Ar	Čas (h)	Výtěžek (%)	Kód	Směs ( $\beta$ -107: $\gamma$ -107)
1	Ph	6	70	<b>107h</b>	1:4
2	3,4-diClC <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ( <b>91ch</b> )	17,5	73	<b>107ch</b>	0:100
3	<i>m</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>91i</b> )	5,5	85	<b>107i</b>	24:76
4	<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>91j</b> )	21	50	<b>107j</b>	0:100

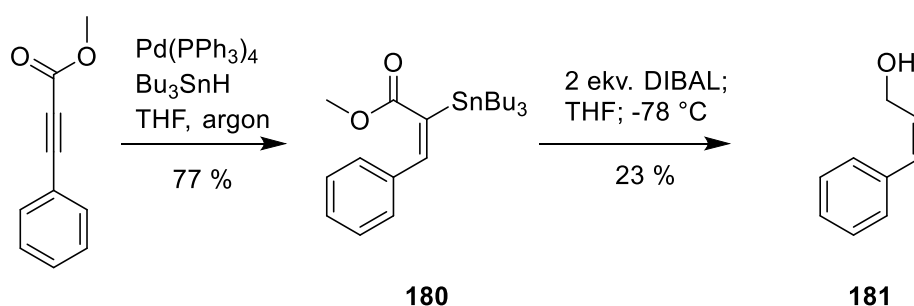
Tyto směsi (**107h** a **107i**) jsme se pokusili využít v následujícím couplingu (Schéma 64), abychom získali alespoň malé množství odpovídajících pyran-2-onů **1**. Ačkoli se dle TLC analýzy objevilo několik nových, minoritních látek, které by dle retenčních faktorů a našich zkušeností mohly svojí polaritou odpovídat produktům, naše snahy o jejich izolaci skončily neúspěchem.

Schéma 64 Pokusy o pyran-2-ony **1** s arylmethylidenovou substitucí



Obdobně dopadly pokusy o redukci hydrostannylovaného methyl-3-fenylpropiolátu **180** (Schéma 65).<sup>103</sup> Redukce pomocí DIBAL, popsaná pro přípravu 2-tributylcínprop-2-eno-1-olu,<sup>104</sup> vedla pouze k destannylovanému alkoholu **181**.<sup>105</sup>

Schéma 65 Pokusy o přípravu tributylcínalkoholy redukcí

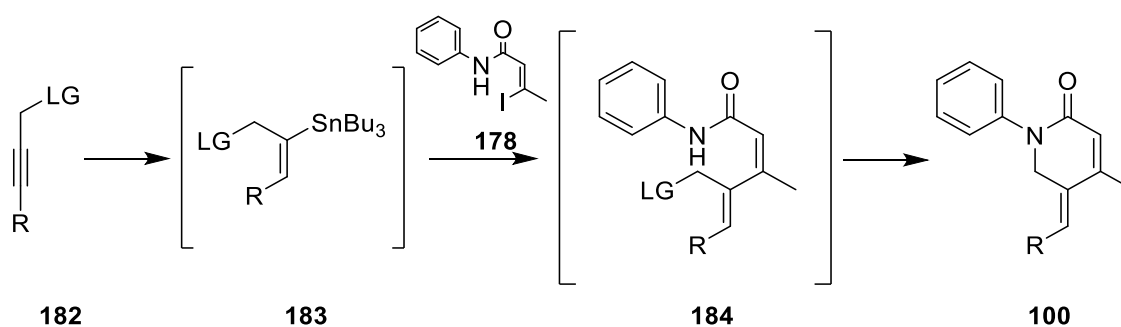


### 3.1.3.3 Pokusy o hydrostannylaci derivatizovaných propargylalkoholů

Pro přípravu analogických piperidin-2-onů jsme dále potřebovali obměnit výchozí látky. S použitím jodakrylamidu **178** (Tabulka 8) by při couplingu s volným alkoholem **107** pravděpodobně vznikl pouze odpovídající pyran-2-on. Místo hydroxyskupiny jsme plánovali použít vhodnou odstupující skupinu, která by byla poté atakována amidem jako interním nukleofilem za uzavření stabilnějšího šestičlenného kruhu (případně s přidavkem vhodné báze, například DBU). Nejdříve jsme převedli<sup>106</sup> komerčně dostupné propargyl alkoholy (respektive but-2-yn-1,4-diol a hex-2-yn-1-ol) na odpovídající tosyláty (Tabulka 8, **182a** a **182b**). Hydrostannylace však nepřinesla izolovatelné produkty **187** a obdobně i pokusy o coupling v jedné operaci (vstupy 1 a 2) byly neúspěšné. Tosylát je

pravděpodobně až příliš snadno odstupující skupinou a je lehce redukován v přítomnosti  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ . Žádných použitelných výsledků (vstupy 3 a 4) jsme nedosáhli ani s acetylovanými **182c,d** ( $\text{Ac}_2\text{O}$ , pyridin).<sup>107</sup> Hydrostanylace acetylpropargylalcoholů je známá,<sup>1</sup> ale ani v těchto případech nebyl pozorován žádný produkt.

Tabulka 8 Souhrn pokusů o přípravu piperidin-2-onů **100**



	VL	LG	R	Podmínky	100
1	<b>182a</b>	OTs	CH <sub>2</sub> OTs	4 % Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> ; 2,1 ekv. Bu <sub>3</sub> SnH, THF/ oxidace; 0,5 ekv. <b>178</b> ; DMF; 70 °C; 21 h	n/d
2	<b>182b</b>	OTs	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	2 % Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> ; 1,1 ekv. Bu <sub>3</sub> SnH, THF/ oxidace; 1,2 ekv. <b>178</b> ; DMF; 70 °C; 15 h	n/d
3	<b>182c</b>	OAc	CH <sub>2</sub> OAc	4 % Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> ; 2,1 ekv. Bu <sub>3</sub> SnH, THF/ oxidace; 0,5 ekv. <b>178</b> ; DMF; 70 °C; 21 h	n/d
4	<b>182d</b>	OAc	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	2 % Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> ; 1,1 ekv. Bu <sub>3</sub> SnH, THF/ oxidace; 1,2 ekv. <b>178</b> ; DMF; 70 °C; 15 h	n/d
5	-	Cl	CH <sub>2</sub> Cl	3 % Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> ; 1,7 ekv. Bu <sub>3</sub> SnH, THF/ oxidace; 1,0 ekv. <b>178</b> ; DMF; 70 °C; 10 h	n/d

n/d- nedetekován

Obdobně neuspěla hydrostannylace komerčně dostupného 1,4-dichlorbut-2-ynu (vstup 5). Ve všech případech jsme pozorovali vymizení výchozích látek **182**, nedokázali jsme však detekovat viditelné produkty, ani izolovat žádné konkrétní produkty.

Částečný úspěch s přípravou piperidin-2-onů jsme zaznamenali až později (viz 3.1.4.3).

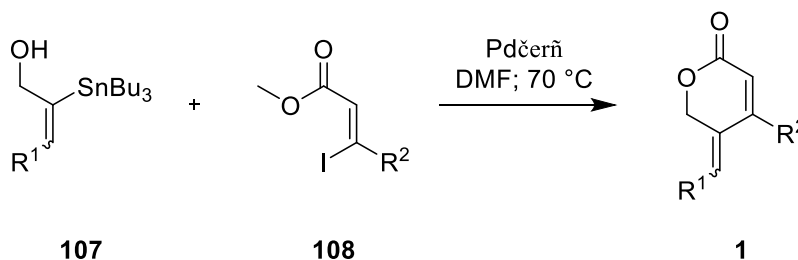


### 3.1.5 Syntéza pyran-2-onů **1**

#### 3.1.4.1 Standardní Migita-Stilleho coupling

Pyran-2-ony **1** byly připraveny heterogenní katalýzou palladiovou černí,<sup>1</sup> přehled látek je uveden v Tabulce 9.

Tabulka 9 Příprava pyran-2-onů **1**



	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Čas (h)	Výtěžek (%)	Kód
<b>1</b>	( <i>E</i> )-CH <sub>2</sub> OH ( <b>107a</b> )	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ( <b>108ch</b> )	6	79	<b>1c</b>
<b>2</b>	( <i>E</i> )-CH <sub>2</sub> OH ( <b>107a</b> )	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ( <b>108h</b> )	5	86	<b>1d</b>
<b>3</b>	( <i>E</i> )-CH <sub>2</sub> OH ( <b>107a</b> )	<i>p</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COOMe ( <b>108b</b> )	3,2	86	<b>1e</b>
<b>4</b>	( <i>E</i> )-CH <sub>2</sub> OH ( <b>107a</b> )	( <i>E</i> )-CH=CHCOOMe ( <b>108g</b> )	20	88 <sup>a</sup>	<b>1f</b>
<b>5</b>	( <i>E</i> )-CH <sub>2</sub> OH ( <b>107a</b> )	2-thienyl ( <b>108c</b> )	5	30 <sup>a</sup>	<b>1g</b>
<b>6</b>	( <i>Z</i> )-CH <sub>2</sub> OH ( <b>107a</b> )	<i>p</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OMe (směs) ( <b>108d</b> )	16	55 <sup>a</sup>	<b>1h</b>
<b>7</b>	( <i>E</i> )-1-hydroxycyklohex-1-yl ( <b>107d</b> )	H ( <b>108f</b> )	4	85	<b>1ch</b>
<b>8</b>	( <i>E</i> )-1-hydroxycyklohex-1-yl ( <b>107d</b> )	3,4-diClC <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ( <b>108a</b> )	6	64 <sup>a</sup>	<b>1i</b>
<b>9</b>	( <i>E</i> )-C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> Cl ( <b>107b</b> )	CH <sub>3</sub> ( <b>108i</b> )	4	75	<b>1j</b>
<b>10</b>	( <i>E</i> )-COOMe ( <b>107g</b> ) (směs)	H ( <b>108f</b> )	5,5	37 <sup>a</sup>	<b>1k</b>
<b>11</b>	 ( <i>E</i> )-2-(2-bromothiophen-5-yl)ethyl acetate ( <b>107e</b> )	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ( <b>108h</b> )	4	67 <sup>b</sup>	<b>1l</b>

Standardní podmínky: 1 ekv. **108**; 1.3 ekv. **107**; 3 % Pdčerní, DMF (1 ml na 1 mmol **108**).

[a]-nové laktony; [c]-bylo použito větší množství akrylátu **108h** (1,3 ekv.)

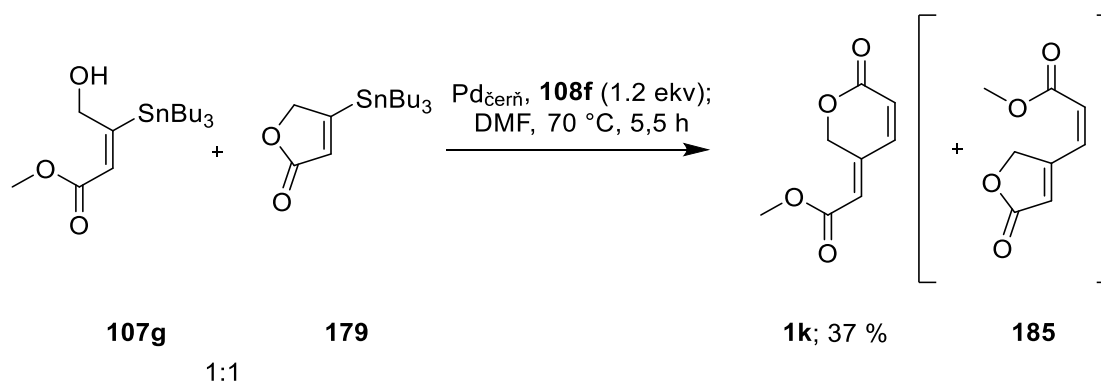
Kromě dříve připravených látek byly tímto způsobem nově připraveny pyran-2-ony **1f**, **1g**, **1h**, **1i** a **1k**.

Pyran-2-on **1f** (vstup 4) si ve srovnání s ostatními pyran-2-ony vyžádal delší reakční čas, reakce byla proto ponechána při 70 °C přes noc. Dále je tato struktura zajímavá tím, že obsahuje [3]dendralenové uskupení.<sup>62</sup>

Přestože byl v případě pyran-2-onu **1g** (vstup 5) výchozí akrylát **108c** spotřebován v odpovídajícím čase (4 až 5 hodin), nízký výtěžek (30 %) si vysvětlujeme nízkou stabilitou **108c** v přítomnosti palladia. Coupling pak také toleruje (*Z*)-izomery stannanů **107a** (vstup 6). Reakce je v takovém případě, ve srovnání s obdobnými látkami, pomalejší (16 hodin), ale stále jsme dokázali izolovat odpovídající pyran-2-on **1h** v celkovém výtěžku 55 %.

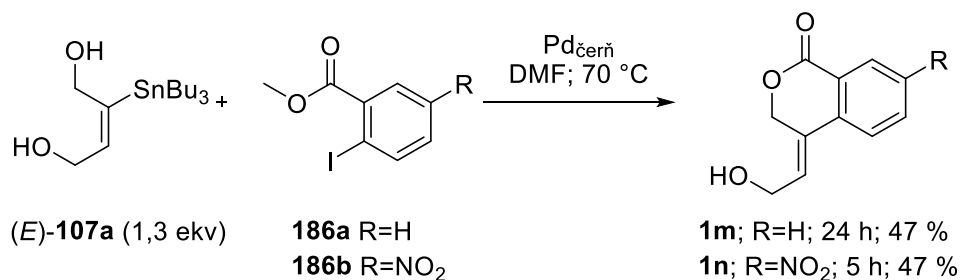
Pyran-2-on **1k** (vstup 10) byl, vzhledem k použité směsi stannanů, izolován pouze v 37 % z teoretického výtěžku. Při reakci vznikly další produkty podobné polarity, kvůli malému množství a nízké čistotě těchto látek se nám však nepodařilo určit struktury. Jednou z možností je lakton **185** (Schéma 66), který je logickým produktem druhé složky směsi stannanů **107g/179**.

Schéma 66 Příprava pyran-2-onu **1k**



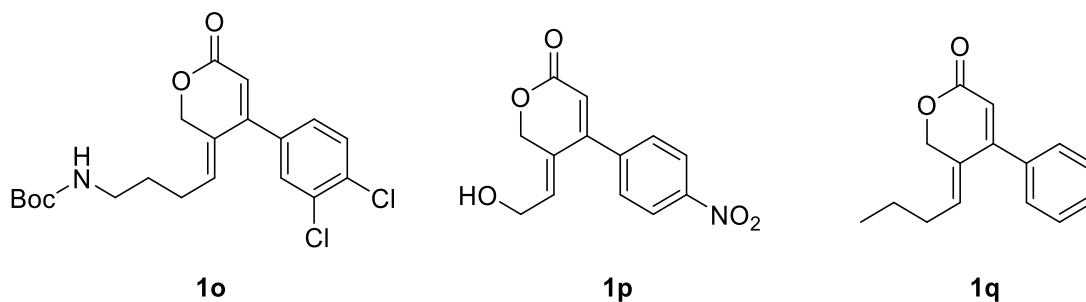
Obdobně jsme znovu připravili dva orthokondenzované isochromen-1-ony **1m** a **1n** (Schéma 67) z komerčně dostupných derivátů methyl-2-jodbenzoátů **186**. V těchto případech si coupling vyžadoval delší reakční čas.

Schéma 67 Orthokondenzované pyran-2-ony (isochromen-1-ony)



Pyran-2-ony uvedené v Obrázku 17 nemusely být znovu připraveny, protože byly v laboratoři k dispozici v dostatečném množství z předchozí syntézy, provedené Kratochvílem.

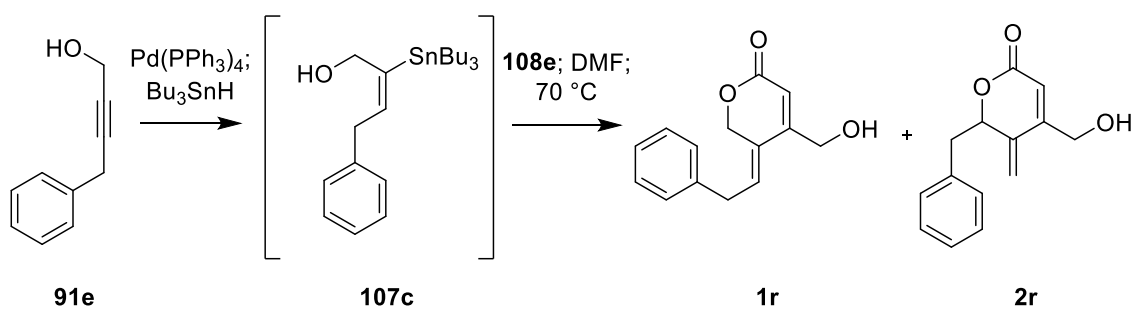
Obrázek 17 Pyran-2-ony použité ze zásob



### 3.1.4.2 Jednokroková příprava

V případě dvou pyran-2-onů bylo potřeba využít jednokrokovou metodu (hydrostannylace, *in situ* oxidace katalyzátoru a coupling).<sup>1</sup> Při prvním pokusu o syntézu pyran-2-onu **1r** (Tabulka 10, vstup 1) jsme si nízký výtěžek vysvětlovali nestabilitou stannanu **107c**. Po izolaci jsme však zjistili, že produkt, který jsme považovali pouze za pyran-2-on **1r**, ve skutečnosti stopy izomerního pyran-2-onu **2r**.

Tabulka 10 Příprava pyran-2-onu **1r**



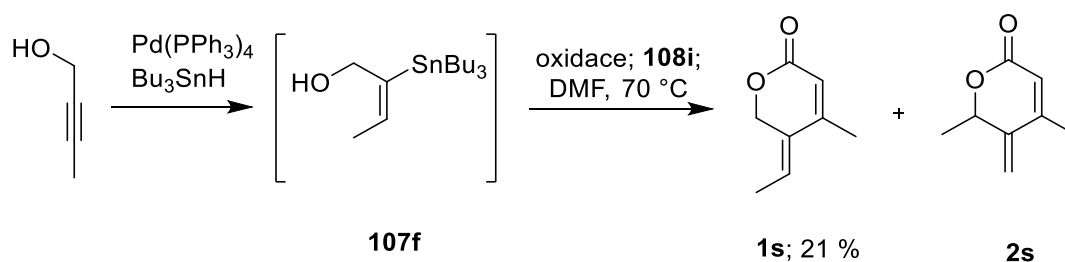
	Čas (coupling) (h)	Výtěžek (%)	Poměr (1r:2r)
1	4,5	15	94:6
2	5	37	75:25
3	5,5	13	100:0

Při druhém pokusu (vstup 2) se nám sice podařilo zvýšit výtěžek, produkt však vykazoval větší zastoupení izomeru **2r**. Protože jsme chtěli kvůli charakterizaci a izomeraci získat čistý pyran-2-on **1r**, upravili jsme podmínky reakce (vstup 3). Po hydrostannylaci jsme proto reakční směs zfiltrovali a opatrně odpařili rozpouštědlo. Po přidání akrylátu **108e** a palladiové černi (2 %) jsme reakci zahřívali v DMF na 70 °C, ale celý proces byl ukončen již po 5,5 hodinách, kdy TLC analýza ukázala rostoucí se podíl produktů ve vztahu ke zbývajcímu jodakrylátu **108e**. Tímto postupem jsme izolovali čistý pyran-2-on **1r**, bohužel jen ve výtěžku 13 %. Vzhledem k neoptimalizovanému postupu jsme nízký výtěžek očekávali, ale protože byla reakce provedena ve větším množství (8 mmol alkoholu **91e**), celkový výtěžek jsme považovali za dostačující pro další pokusy a podmínky nebyly dále optimalizovány.

V případě přípravy pyran-2-onu **1s** (Schéma 68) jsme také pozorovali vznik izomeru **2s**, v tomto případě jsme byli schopni separovat požadovaný pyran-2-on **1s** ve výtěžku 21 % od malého množství nečistého izomeru **2s**. Použit byl standardní jednokrokový postup (oxidace Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> proudem vzduchu).



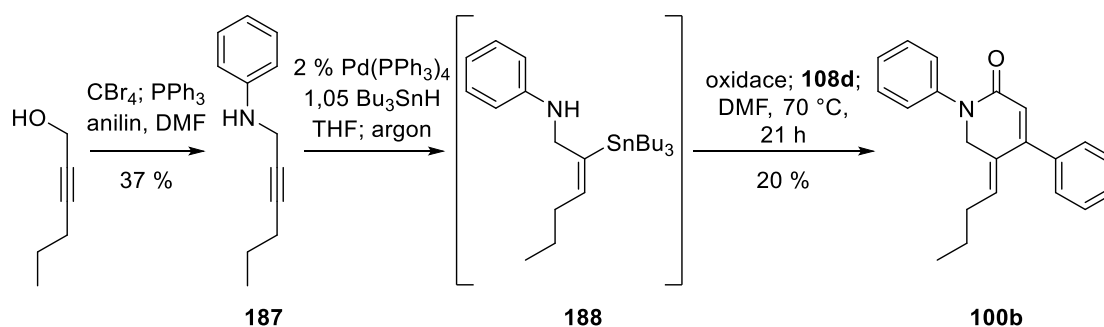
### Schéma 68 Příprava pyran-2-onu **1s**



### 3.1.4.3 Příprava piperidin-2-onu **100b**

Z důvodu neúspěchů, které byly uvedeny v 3.1.3.3, jsme připravili amin **187** (Schéma 69) z komerčně dostupného hex-2-yn-1-olu. Hydrostannylace tohoto aminu však nebyla optimální. Dle TLC analýzy docházelo k vymizení výchozí látky, ale nepozorovali jsme vznik žádného dalšího detekovatelného produktu. Po vymizení aminu **187** jsme, také předpokládali přítomnost stannylaminu **188** a pokračovali obdobně jako v případě pyran-2-onů jedнокrokovým couplingem s jodakrylátem **108c**. Ve výsledku jsme získali piperidin-2-on **100b** ve výtěžku 20 %.

### Schéma 69 Příprava piperidin-2-onu **100b**

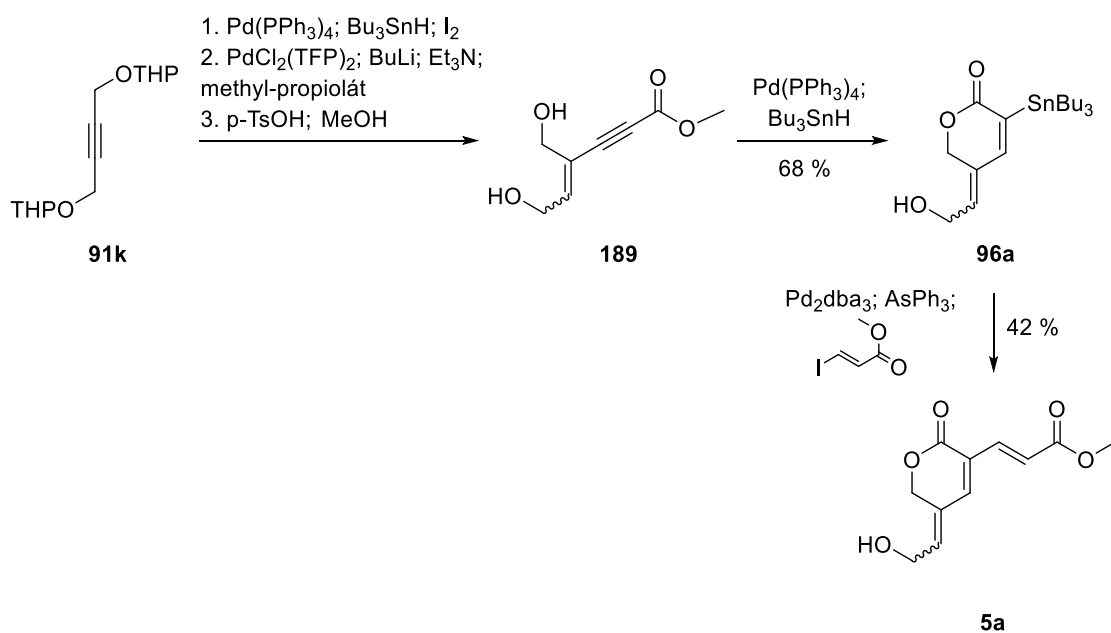


Tyto výsledky naznačují, že metoda je v principu využitelná i pro přípravu piperidin-2-onů, za předpokladu optimalizace přípravy a hydrostannylace odpovídajících propargylaminů.

### 3.1.4.4 Příprava 4-alkylidenpyran-2-on se substitucí v poloze 3

Pro rozšíření knihovny o další, mírně strukturně odlišné laktony, jsme také znovu připravili 3-substituovaný pyran-2-on **5a** (Schéma 70) podle postupů publikovaných Pavlíkem.<sup>14</sup>

Schéma 70 Příprava **5a**

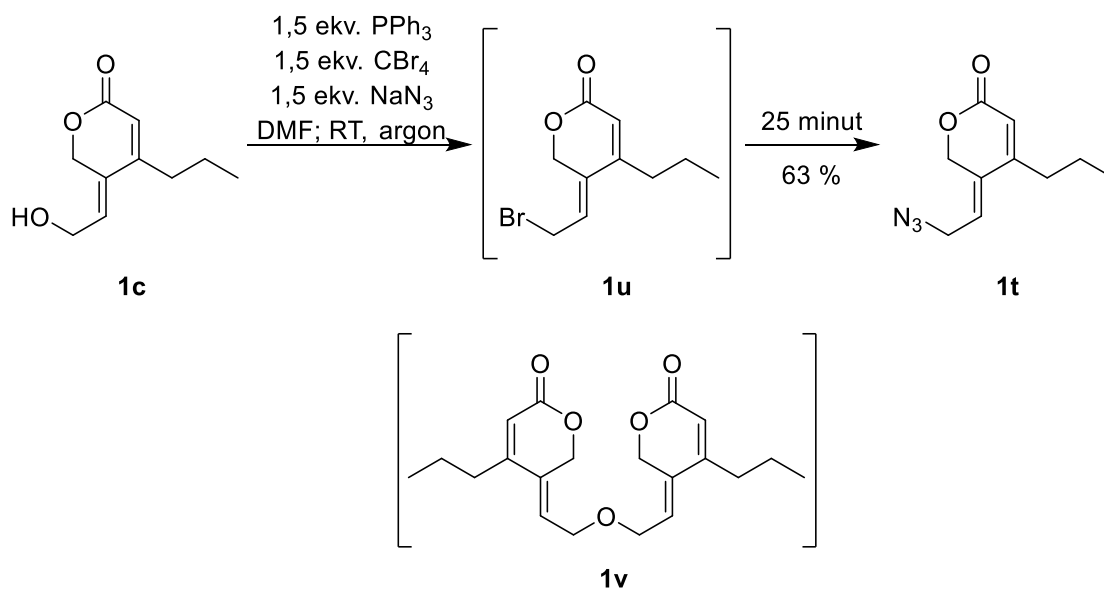


### 3.1.4.5 Post-couplingové úpravy pyran-2-onů 1

Pro další rozšíření knihovny úpravami struktur již existujících laktonů jsme se rozhodli využít pyran-2-on **1c**, který jsme jako modelový substrát připravili v gramových množstvích.

Prvním byla příprava azidu **1t** (Schéma 71).<sup>108</sup> Reakce samotná poskytla přijatelný výtěžek 63 %. Důležitější je, že laktony obsahující azidovou skupinu nelze připravit přímo naší verzí Migita-Stilleho couplingu.<sup>1</sup> Azidovou skupinu lze v případě potřeby dále přeměnit (aminy, triazoly,...).

### Schéma 71 Souhrn post-couplingových úprav

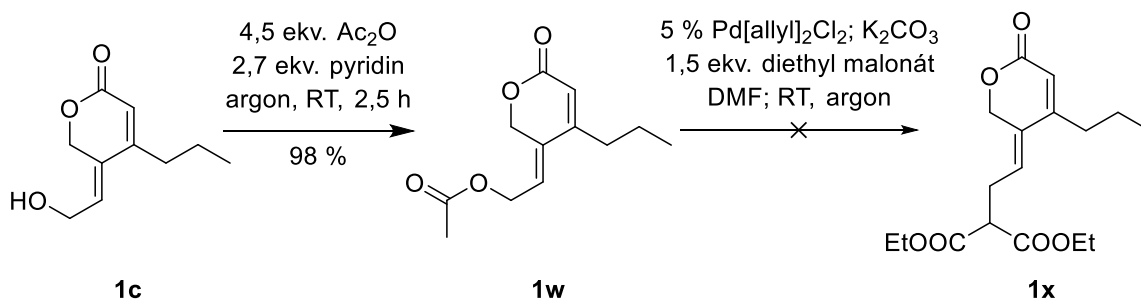


Pokusili jsme se také o izolaci allylbromidového intermediátu **1u**, vynecháním přídavku azidu sodného. Reakční směs se jevila jako poměrně čistá (dle TLC analýzy byl přítomen jediný produkt), po izolaci jsme však zjistili, že se jedná o směs strukturně velice příbuzných látek, pravděpodobně bromidu **1u**, a vzhledem k duplicitě většiny signálů v <sup>1</sup>H-NMR spektru byla možná přítomnost dimeru **1v**. Při pokusech o zjištění molekulové hmotnosti látek ve směsi jsme však pozorovali jako majoritní kation  $[M-H_2O+H]^+ = 165.1$ , který odpovídá ztrátě H<sub>2</sub>O z pyran-2-onu **1c**. Tento kationt by logicky vznikl i z látek **1u** a **1v**. Směs se nám nepodařilo rozdělit ani po několika pokusech. Z tohoto důvodu jsme v tomto směru dále nepokračovali.

Jednoduchou byla příprava acetylovaného pyran-2-onu **1w**, kdy za daných podmínek (Schéma 72) proběhla acetylace téměř kvantitativně.



## Schéma 72 Acylace a pokus o standartní Tsuji-Trostovu reakci



Kromě izomerace jsme se pokusili využít pyran-2-on **1w** i pro standartní Tsuji-Trostovu allylaci s diethyl-malonátem. Jako katalyzátor jsme si vybrali komplex dvojmocného palladia, o kterém jsme na základě optimalizace (viz 3.2.1.2) předpokládali, že by neměl iniciovat izomeraci. V průběhu reakce jsme sice pozorovali vymizení výchozího laktonu **1w**, vznik nových produktů jsme však nezaznamenali.

## 3.2 Allylová izomerace

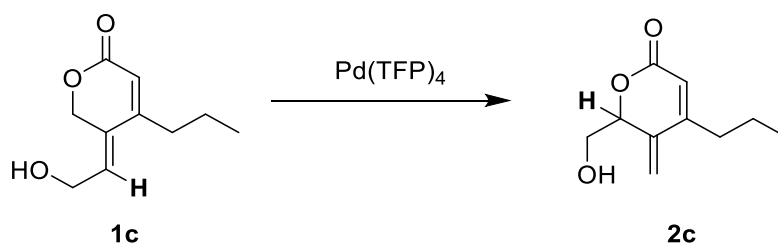
### 3.2.1 Optimalizace izomerace

Na základě prací Kratochvíla (viz Úvod)<sup>1</sup> bylo důvodné se domnívat, že pro reakci je nutné místo palladiové černi, která dokáže izomeraci katalyzovat pouze s nízkou efektivitou v závislosti na substrátu, použít homogenní katalyzátor. Jako nejefektivnější ze zkoušených katalyzátorů<sup>1</sup> se jevil Pd(TFP)<sub>4</sub>, a byl proto použit pro prvotní optimalizaci izomerace. Za modelovou látku jsme vybrali pyran-2-on **1c**.

#### *3.2.1.1 Rozpouštědla a teplota*

Pro začátek jsme jako reakční teplotu zvolili hodnotu 70 °C, při které byl přesmyk objeven u Migita-Stilleho couplingu. Prvně jsme chtěli zjistit optimální rozpouštědlo při zvolené teplotě. Reakci jsme monitorovali pomocí TLC (porovnáním s R<sub>f</sub> výchozí látky a produktu); po dané době byl poměr **1c:2c** zjištěn též pomocí <sup>1</sup>H-NMR, kde jsme porovnávali signály **1c** (=CH s ppm 5.82) a **2c** (CH-O s ppm 5.05). První série experimentů je shrnuta v Tabulce 11.

Tabulka 11 Optimalizace rozpouštědel při 70 °C



	Rozpouštědlo	Poměr dle <sup>1</sup> H-NMR (1c:2c)
<b>1</b>	toluen	38:62
<b>2</b>	DMF	100:0
<b>3</b>	MeCN	9:91
<b>4</b>	MeOH	6:94
<b>5</b>	aceton	7:93
<b>6</b>	DCM	4:96
<b>7</b>	EtOAc	34:66
<b>8</b>	THF	94:6
<b>9</b>	hexan	7:93 (+černá sraženina)
<b>10</b>	H <sub>2</sub> O	0:100
<b>11</b>	EtOH	7:93

Reakční podmínky: 0,2 mmol **1c**; Pd(TFP)<sub>4</sub> (3 mol%), 70 °C, argon, 4 h.

Z těchto experimentů jsme zjistili několik zajímavých faktů. Izomerace poskytla uspokojivé konverze **1c** při 70 °C v několika rozpouštědlech, ať již protických, či nikoli (vstupy 3, 4, 5, 6, 10, 11). Zajímavé zjištění byla úplná neefektivita DMF (vstup 2) u pyran-2-onu **1c** vzhledem k tomu, že v tomto rozpouštědle byla reakce objevena.

V toluenu (vstup 1) a ethyl-acetátu (vstup 7) jsme dosáhli solidních poměrů **1c:2c** (cca 60 % **2c**). V tetrahydrofuranu (vstup 8) se objevily pouze stopy **2c**. Hexan (vstup 9) se překvapivě, jevil dle poměrů, zjištěných pomocí <sup>1</sup>H-NMR analýzy, jako další účinné rozpouštědlo, avšak vznik černé dehtovité látky v reakční směsi (která se v jiných rozpouštědlech neobjevila) naznačoval rozkladné procesy a z těchto důvodů byl z dalších experimentů vyřazen.

Pro zjednodušení dalších experimentů jsme se rovněž rozhodli vyřadit ethanol (vstup 11), ve kterém jsme dosáhli stejných výsledků jako v methanolu (vstup 4). Pro methanol jsme se rozhodli pro jeho nižší teplotu varu, a tedy snadnějšímu odstranění při zpracování.

V další sérii pilotních experimentů jsme pokračovali s pěti nadějnými rozpouštědly (Tabulka 12). Reakční podmínky zůstaly nezměněny, až na teplotu, která byla snížena na 45 °C. Zaznamenali jsme výrazný pokles poměru **1c:2c** u vody (vstup 1), acetonitrilu (vstup 2) a acetonu (vstup 7). Zatímco v dichlormethanu (vstup 4) a methanolu (vstup 5) reakce probíhala srovnatelnou rychlostí jako při 75 °C, v ostatních rozpouštědlech došlo k výraznému zpomalení.

Tabulka 12 Optimalizace rozpouštědel při 45 °C

	Rozpouštědlo	Poměr dle <sup>1</sup> H-NMR ( <b>1c:2c</b> )
<b>1</b>	H <sub>2</sub> O	53:47
<b>2</b>	MeCN	68:32
<b>3</b>	aceton	68:32
<b>4</b>	DCM	4:96
<b>5</b>	MeOH	5:95

Reakční podmínky: 0,2 mmol **1c**, Pd(TFP)<sub>4</sub> (3 mol%), 45 °C, argon, 4 h

S takto optimalizovanými rozpouštědly jsme se rozhodli dále snižovat reakční teplotu. Původně jsme měli v plánu otestovat reakci při laboratorní teplotě (RT) a poté i 0 °C. Při samotných pokusech jsme však zjistili, že při laboratorní teplotě (přibližně 28 °C) se průběh reakce výrazně zpomaloval. Pro uspokojivou konverzi dle TLC a <sup>1</sup>H-NMR analýzy (Tabulka 13) na **2c** byl pak nutný výrazně delší reakční čas (20 hodin).

Tabulka 13 Optimalizace rozpouštědel při laboratorní teplotě

	Rozpouštědlo	Poměr dle <sup>1</sup> H-NMR ( <b>1c:2c</b> )
<b>1</b>	DCM	17:83
<b>2</b>	MeOH	19:81
<b>3</b>	MeOH <sup>1</sup>	6:94

Reakční podmínky: 0,2 mmol **1c**, Pd(TFP)<sub>4</sub> (3 mol%), 28 °C, argon, 20 h; [1] reakce při 35 °C, 4 h.

I tak je z Tabulky 13 zřejmé, že i přes relativně dlouhý reakční čas zůstal ve směsi nezanedbatelný podíl nepřeměněné výchozí látky. Z tohoto důvodu jsme provedli poslední úpravu teploty na 35 °C (vstup 3), která vrátila zastoupení **2c** nad 90 %.

#### *3.2.1.2 Katalyzátory*

Pro optimalizaci katalyzátoru jsme jako základní rozpouštědlo zvolili methanol. Vzhledem ke srovnatelné efektivitě methanolu a dichlormethanu (viz Tabulky 11 až 13) bylo toto rozhodnutí založeno na vzhledu reakční směsi. Zatímco reakční směs v methanolu je charakteristicky žlutá, mírně zakalená i už po 4 hodinách, v dichlormethanu reakce v průběhu tmavne až na hnědé zbarvení, v některých případech po 4 hodinách. Vzhledem k tomu, že by tato změna mohla naznačovat rozklad katalyzátoru, se dalo usuzovat, že dichlormethan by nemusel být vhodný pro substráty, které by vyžadovaly delší reakční čas. Proto jsme dále používali methanol, ale dichlormethan zůstal nadále důležitým pro některé případy, které budou probrány níže (včetně enantioselektivity).

Výsledky testovaných katalyzátorů (achirálních i chirálních) jsou shrnuty v Tabulce 14.

Tabulka 14 Přehled výsledků screeningu katalyzátorů

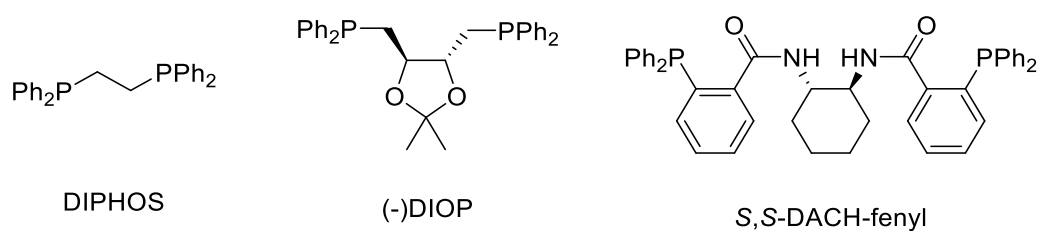
	Katalyzátor	Rozpouštědlo	Teplota (°C)	1c:2c
1	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	MeOH	45–70 <sup>[a]</sup>	nr
2	Pd(BiPh)Cy <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	MeOH	45–70 <sup>[a]</sup>	nr
3	PEPPSI-iPr	MeOH	45–70 <sup>[a]</sup>	nr
4	RuPhos Pd G2	MeOH	45–70 <sup>[a]</sup>	nr
5	Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> .CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	MeOH	45	nr
6	(SIPr)Pd (Allyl)Cl	MeOH	45	nr
7	<b>Pd(DIPHOS)<sub>2</sub></b>	MeOH	45	<b>5:95</b>
8	PdCl <sub>2</sub> (dippf)	MeOH	45	nr
9	Peepsi, TFP 2 eq.	MeOH	45	nr
10	Pd(DIPHOS) <sub>2</sub>	MeOH	28 (RT)	79:21
11	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> + dppf	MeOH	45	90:10
12	Pd <sub>čern</sub> + dppf	MeOH	45	nr
13	<b>Pd(TFP)<sub>4</sub></b>	MeOH	35	<b>6:94</b>
14	<b>Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub></b>	MeOH	35	<b>7:93</b>
15	<b>Pd(DIPHOS)<sub>2</sub></b>	DCM	35	<b>4:96</b>
16	[(allyl)PdCl] <sub>2</sub> ; (R)-BINAP	DCM	35	81:19
17	[(allyl)PdCl] <sub>2</sub> ; (S)-4- <i>terc</i> -Butyl-2-(2-pyridyl)oxazolin	DCM	35	nr
18	Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub> ; (S)-4- <i>terc</i> -Butyl-2-(2-pyridyl)oxazolin	DCM	35	96:4
19	<b>Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>/S,S-DACH –fenyl</b>	MeOH	35	<b>15:85</b>
20	Pd(OAc) <sub>2</sub> ; 3,3 % DIPHOS ligand	MeOH/DCM <sup>b</sup>	35	nr
21	Pd(OAc) <sub>2</sub> ; 6,6 % DIPHOS ligand	MeOH/DCM <sup>b</sup>	35	nr
22	Pd(OAc) <sub>2</sub> ; 6,6 % DIPHOS; 10 μml H <sub>2</sub> O	MeOH/DCM <sup>b</sup>	35	nr
23	Pd(OAc) <sub>2</sub> ; 10% DIPHOS	H <sub>2</sub> O	35	nr
24	1,5 % Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub> ; R,R-Chirapos	MeOH/DCM <sup>b</sup>	35	nr
25	<b>1,5% Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>; (-)DIOP</b>	DCM	35	<b>3:97</b>
26	1,5% Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub> ; (-)DIOP	MeOH	35	nr

[a] reakce byly provedeny 4 hodiny při 45 °C, poté další 4 hodiny při 75 °C; nr – 2c nebyl detekován [b] reakce neproběhla ani v jednom ze zkoušených rozpouštědel

$\text{Pd}(\text{TFP})_4$  (vstup 13) si udržel srovnatelnou aktivitu při 35 °C jako za vyšších teplot. Při stejné teplotě dosahovaly přijatelných poměrů **1c:2c** i  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (vstup 14), jako monodentátní ligand, a  $\text{Pd}(\text{DIPHOS})_2$  (vstupy 7 a 15), jako první účinný bidentátní ligand. Jako nejefektivnější chirální ligand se jevil (-)DIOP, který dosahoval z testovaných katalyzátorů v DCM nejlepší poměr **1c:2c** (vstup 25). Je zajímavé, že v methanolu byl tento ligand naprosto neúčinný (vstup 26).

Zbytek testovaných katalyzátorů nevykazoval žádnou nebo jen velmi nízkou aktivitu. Všeobecně lze říct, že komplexy  $\text{Pd}^0$  jsou efektivnější než komplexy  $\text{Pd}^{\text{II}}$ . Dále jsme se pokusili zjistit, zda by se pro reakci nedaly využít zdroje  $\text{Pd}^{\text{II}}$  stejně jako jiné zdroje  $\text{Pd}^0$  ( $\text{Pd}_2\text{dba}_3$ ). Pokusy o *in situ* redukci octanu palladnatého (vstupy 20-23) však byly obdobně neúspěšné.

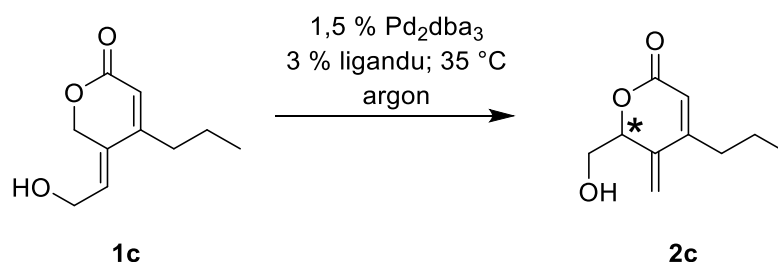
Obrázek 18 Struktury efektivních ligandů



### 3.2.1.3 Enantioselektivita

Díky optimalizaci jsme identifikovali dva použitelné chirální ligandy (*S,S*-DACH-fenyl a (-)-DIOP), které mohly v principu umožnit kontrolu chiralitu nově vzniklého centra na C6 (Tabulka 15).

Tabulka 15 Katalýza s využitím chirálních ligandů



	Ligand	Rozpouštědlo	Additivum	Čas (h)	Výtěžek (%)	ee (%)
<b>1</b>	<i>S,S</i> -DACH-fenyl	MeOH	-	24	48	8
<b>2</b>	<i>S,S</i> -DACH-fenyl	MeOH:DCM (1:1)	-	72	76	2
<b>3</b>	(-)-DIOP	DCM	-	4	84	0
<b>4</b>	TFP	MeOH	prolin	4	85	0

Reakční podmínky: 0,5 mmol **1c**, Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>; (1,5 mol%), 3 % ligandu; 35 °C; argon

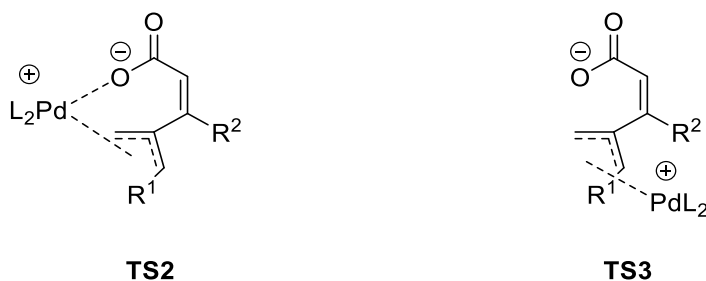
*S,S*-DACH-fenyl se v praxi ukázal jako méně efektivní, než naznačovaly výsledky z optimalizací. Výrazné prodloužení reakčního času (vstupy 1 a 2) sice znamenalo mírnou komplikaci, nicméně výtěžek 76 % byl akceptovatelný. Stanovení poměru enantiomerů (s využitím chirální HPLC) však ukázalo prakticky nulovou enantioselektivitu. S použitím (-)-DIOPu (vstup 3), který reakci katalyzoval stejnou rychlostí jako TFP, jsme získali výtěžek 84 % **2c** v čase stejném jako u racemické verze (viz Tabulka 17 v knihovně 3.2.2). Získaný produkt byl opět racemický, bez jakéhokoli náznaku enantiomerního přebytku (ee).

Tato „odolnost“ vůči indukci chiralitu výrazně zkomplikovala další postup. Skutečnost, že (-)-DIOP jakožto bidentátní ligand katalyzuje reakci stejně efektivně jako monodentátní ligandy (TFP, PPh<sub>3</sub>), byla příznivá. Zároveň však mnohem stericky objemnější *S,S*-DACH-fenyl sice poskytoval malé náznaky enantioselektivity, ale reakce probíhala

mnohem nižší rychlostí. Uvažovali jsme o několika důvodech, proč je enantioselektivita takovým problémem. Domníváme se, že s velkou pravděpodobností souvisí s intramolekulárním charakterem reakce, kde hrají roli následující faktory:

a) Forma komplexu. V počátcích jsme uvažovali o dvou možných formách allylového komplexu – „vnitřní“ **TS2** (Schéma 73), kde je uvolněný karboxylát (nyní už jako nukleofil), vzhledem ke své blízkosti, koordinován přímo k palladiu (obdobně jako u nestabilizovaných nukleofilů), a „vnější“ **TS3**, kde je palladium vázané na opačné straně komplexu bez vlivu karboxylátu.

Schéma 73 Možné komplexy



V případě vnitřního komplexu **TS2** lze dále uvažovat o snížené možnosti ligandu se správně koordinovat vůči palladiu, a tím znemožňovat indukci chiralitu. V takovém případě by uvolnění karboxylátu z palladia mohlo napomoci v enantioselektivnímu průběhu. Jako pomocnou látku v takovém experimentu jsme zvolili prolin (**D**). Prolin jsme zvolili vzhledem k chiralitě a amfoternímu charakteru, kdy by mohl jako kyselina dočasně protonizovat karboxylát v komplexu (a tím uvolnit palladium). V opačném případě jako báze by vytvořením amoniové soli mohl kompeticí s palladiem uvolnit komplex. Ačkoli prolin nijak neinhiboval reakci samotnou, neměl ani vliv na chiralitu. Kvantově-chemické výpočty (viz 3.2.4) však později ukázaly, že energeticky stabilnější je vnější komplex **TS3**. I přes neúspěch v tomto experimentu byly naše úvahy o protonizaci částečně správné (viz níže).

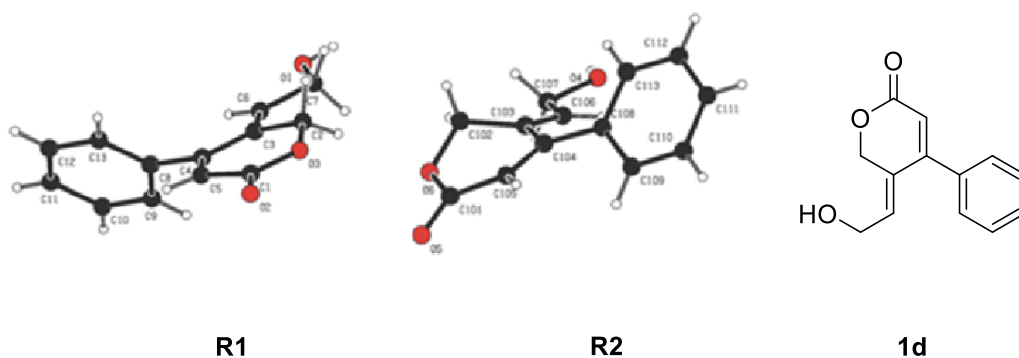
b) Rychlost reakce. Pro vysokou enantioselektivitu je nutné, aby chirální ligand měl dostatek času pro řádnou koordinaci a řízení přístupu nukleofilu. U běžných asymetrických allylací, kdy je nukleofil buď volný, či v substrátech, kde je spojený s allylem delším spojovacím řetězcem, má za správných podmínek  $\pi$ -allylový komplex dostatek času na tento proces. V našem případě je pravděpodobné, že



reakce probíhá příliš rychle pro tuto koordinaci. Průběh bude s velkou pravděpodobností urychlen dvojnou vazbou mezi C2 a C3, která fixuje karboxylát blíže k palladiovému komplexu.

c) Konformace substrátu. Dle rentgenostrukturní analýzy látky **1d**<sup>1</sup> (Obrázek 19) lze vidět, že pyran-2-onový kruh může být téměř planární (**R1**) či jen mírně deplanarizovaný (**R2**).

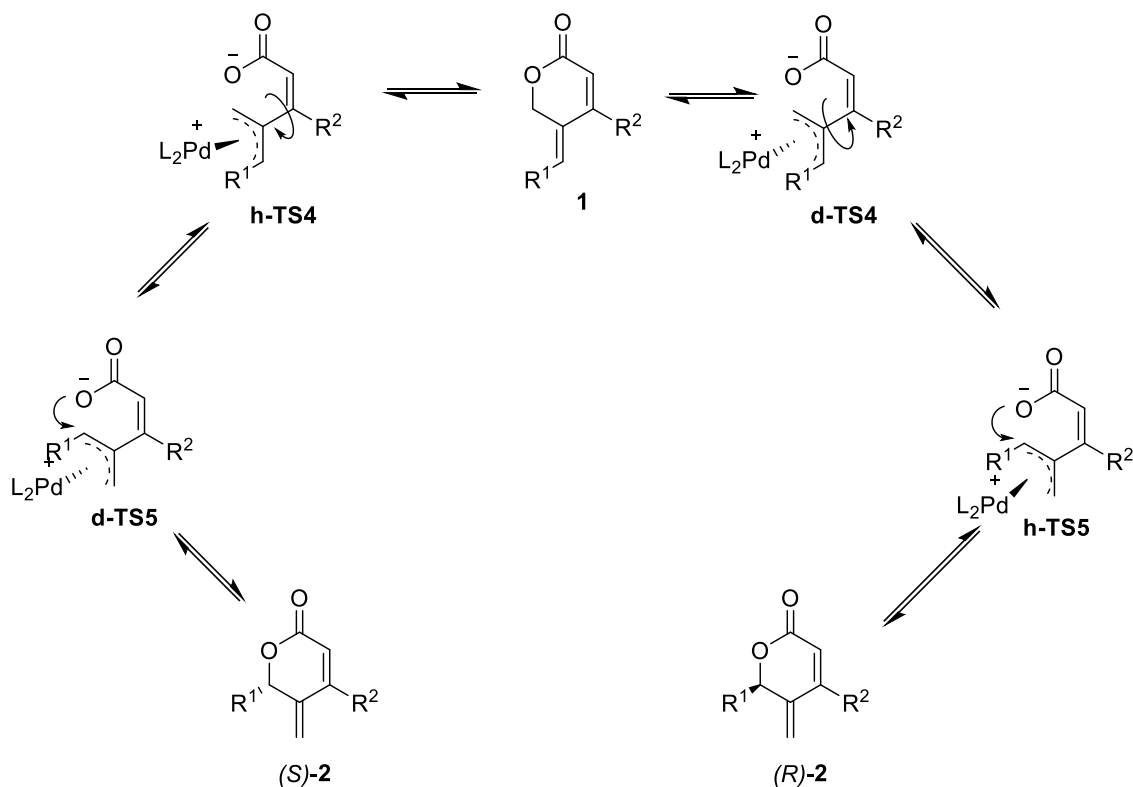
Obrázek 19 Rentgenostrukturní analýza **1d**



V planární konformaci **R1** tak může palladium přistoupit z kterékoli strany. Tato planarita by v praxi měla zabránit vytvoření  $\pi$ -allylového komplexu, ale díky pyramidalizaci  $\eta^2$ -komplexu je reakce uskutečnitelná (viz 3.2.4). V deplanarizované konformaci **R2** by katalyzátor lépe přistupoval z méně bráněné strany, to je však vzhledem k racemické povaze pyran-2-onů **1** nevyužitelné.

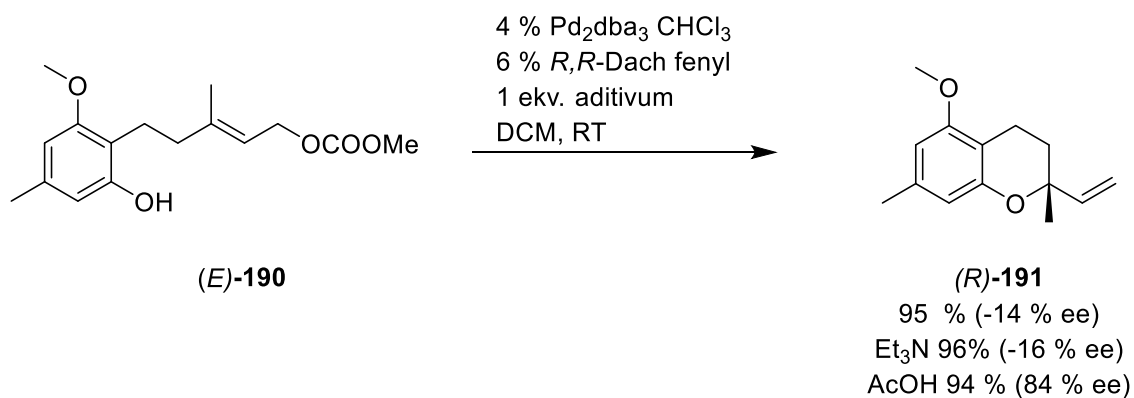
d) Omezená rotace. Vzhledem k objemnosti  $\pi$ -allyl palladiového komplexu a zábraně v podobě karboxylátu můžeme očekávat pouze částečnou rotaci kolem vazby C3-C4 a to maximálně o  $180^\circ$  pro vytvoření produktu **2**. V kombinaci s (de)planaritou by pak pro enantioselektivitu byl rozhodující směr, ze kterého proběhne oxidativní adice (Schéma 74). V takovém případě by přístup „shora“ (**h-TS4**) po rotaci C-C vazby do **d-TS5** mohl vést k (*S*)-izomeru **2** ( $R^1 = \text{CH}_2\text{OH}$ ) a naopak přístup „zdola“ (**d-TS4**  $\rightarrow$  **h-TS5**) pouze k (*R*)-izomeru **2**.

Schéma 74 Vliv směru oxidativní adice na enantioselektivitu



Při hledání dalších možností, jak tento problém vyřešit, jsme zaměřili pozornost na protokol publikovaný Trostem.<sup>109</sup> V tomto případě pomocí intramolekulární Tsuji-Trostovy allylace došlo k uzavření karbonátu **190** (Schéma 75) do benzo[*b*]pyranového produktu **191** s chirálním centrem v poloze 2. Dle autorů je příprava takových chirálních látek obtížná, přičemž reakce bez aditiv poskytla směs s mírnou převahou (*S*)-izomeru.

Schéma 75 Asymetrická příprava benzo[*b*]pyranu **191**

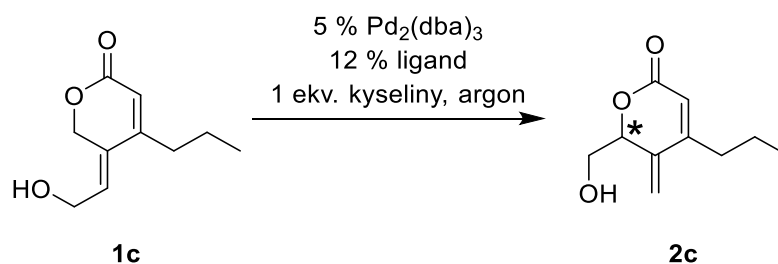


Přídavek báze ( $Et_3N$ ) dále jen mírně zvýšil převahu (*S*)-izomeru. Zvrat přinesl přídavek kyseliny octové, kdy se přednostně vytvořil (*R*)-izomer a to v enantiomerním přebytku

84 %. Jak bylo později zjištěno, byla také důležitá konfigurace substrátu, kdy (*E*)-izomer **190** poskytl za stejných podmínek (*R*)-**191** a (*Z*)-izomer **190** naopak (*S*)-**191**.

Inspirovali jsme se tímto postupem a přidali jsme ekvivalent několika karboxylových kyselin do reakční směsi. Tyto výsledky jsou shrnuty v Tabulce 16.

Tabulka 16 Enantioselektivita s kyselinami



	Ligand	Rozpouštědlo	Kyselina (1 ekv)	Čas (h)	% (2c)	ee (%)
<b>1</b>	<i>R,R</i> -DACH-fenyl	MeOH	AcOH	70	n/a	-
<b>2</b>	<i>R,R</i> -DACH-fenyl	DCM	AcOH	21	31	50
<b>3</b>	<i>S,S</i> -DACH -fenyl	DCM	AcOH	72	54	25
<b>4</b>	(-)-DIOP	DCM	AcOH	70	30	0
<b>5</b>	<i>R,R</i> -DACH-fenyl	DCM	AcOH	72	11*	35
<b>6</b>	<i>R,R</i> -DACH-fenyl	DCM	adamantylactová	46	36	27
<b>7</b>	<i>R,R</i> -DACH-fenyl	DCM	pivalová	72	35	18
<b>8</b>	<i>R,R</i> -DACH-fenyl	DCM	benzoová	72	41	18
<b>9</b>	<i>R,R</i> -DACH-fenyl	DCM	propiolová	72	n/a	-
<b>10</b>	<i>R,R</i> -DACH-fenyl	DCM	trifluoroctová	72	n/a	-

Podmínky 0,5 mmol **1c**; 2 ml DCM; 35 °C. Výtěžky izolovány chromatograficky, n/a-reakce nedetekována; ee vypočítán dle HPLC (příklad viz 5.4). Nezareagovaný **1c** nebyl izolován; \* reakce provedena za laboratorní teploty

Pokud byla reakce provedena v methanolu (vstup 1), nepozorovali jsme žádnou izomeraci. Reakce v dichlormethanu sice probíhala podstatně pomaleji (vstup 2), ale po ukončení za 21 hodin (nekompletní izomerace, nezareagovaný **1c** nebyl izolován) nám

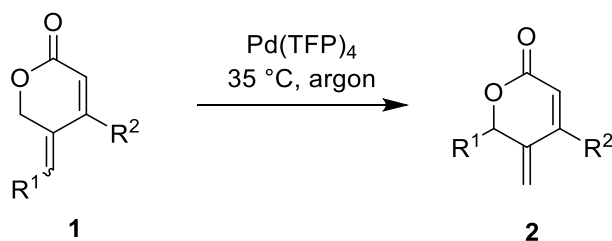
poskytla výtěžek 31 % s enantiomerním přebytkem 50 %, který jsme považovali za slibný začátek. Při použití *S,S*-DACH-fenyly (vstup 3) a prodloužení reakční doby jsme sice izolovali vyšší výtěžek, avšak s nižší enantioselektivitou. Využití stejného postupu s ligandem (-)DIOP (vstup 4) jsme však pozorovali výrazný propad izolovaného výtěžku i při prodloužení času a nulovou enantioselektivitu. Provedením reakce za laboratorní teploty (vstup 5) jsme dosáhli pouze nižšího výtěžku a bez vlivu na enantioselektivitu.

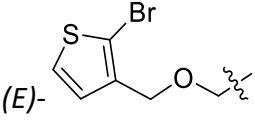
Kromě kyseliny octové byly také zkoušeny další kyseliny s rozdílnými hodnotami *pKa*. I v těchto případech reakce neproběhla kompletně, ani po značně prodlouženém reakčním čase, a zbylý **1c** jsme neizolovali. Použití 2-adamantyloctové (vstup 6), pivalové (vstup 7) nebo benzoové (vstup 8) kyseliny, které mají hodnoty *pKa* podobné kyselině octové, poskytla výtěžky 35–41 %, ovšem na úkor snížené enantioselektivity. Silnější kyseliny jako propiolová (vstup 9) a trifluoroctová (vstup 10) reakci inhibovaly.

Z těchto experimentů jsme usoudili, že ačkoli přídavek kyseliny je pro enantioselektivitu zčásti přínosný, na druhé straně reakci zpomaluje, či zcela zastavuje. Protože se nám nepodařilo získat výtěžky srovnatelné s racemickou verzí procesu (viz Knihovna níže 3.2.2), byl další vývoj enantioselektivní varianty izomerace zastaven.

### 3.2.2 Knihovna pyran-2-onů **2**

Pro izomeraci bylo jsme použili celkem 22 substrátů. Výsledky konverze pyran-2-onů **1** na izomerní pyran-2-ony **2** jsou shrnuty v Tabulce 17 (pro přehlednost jsou produkty seřazené podle strukturní podobnosti, ne abecedního pořadí).

Tabulka 17 Knihovna látek **2**


	<b>1</b>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Čas (h)	Výtěžek (%)	<b>2</b>
<b>1</b>	<b>1c</b>	( <i>E</i> )-CH <sub>2</sub> OH	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	4	91 <sup>[a]</sup>	<b>2c</b>
<b>2</b>	<b>1d</b>	( <i>E</i> )-CH <sub>2</sub> OH	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4	90	<b>2d</b>
<b>3</b>	<b>1e</b>	( <i>E</i> )-CH <sub>2</sub> OH	<i>p</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COOMe	4	86	<b>2e</b>
<b>4</b>	<b>1p</b>	( <i>E</i> )-CH <sub>2</sub> OH	<i>p</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub>	4	85	<b>2p</b>
<b>5</b>	<b>1h</b>	( <i>Z</i> )-CH <sub>2</sub> OH	<i>p</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OMe	4	84	<b>2h</b>
<b>6</b>	<b>1g</b>	( <i>E</i> )-CH <sub>2</sub> OH	2-thienyl	3,5	69	<b>2g</b>
<b>7</b>	<b>1f</b>	( <i>E</i> )-CH <sub>2</sub> OH	( <i>E</i> )-CH=CHCOOMe	4,5	78 <sup>[b]</sup>	<b>2f</b>
<b>8</b>	<b>1t</b>	( <i>E</i> )-CH <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	4,5	74	<b>2t</b>
<b>9</b>	<b>1w</b>	( <i>E</i> )-CH <sub>2</sub> OAc	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	4	72 <sup>[c]</sup>	<b>2w</b>
<b>10</b>	<b>1q</b>	( <i>E</i> )-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4	54	<b>2q</b>
<b>11</b>	<b>1l</b>		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	19	60	<b>2l</b>
<b>12</b>	<b>1ch</b>	( <i>E</i> )-1-hydroxycyclohexan-1-yl	H	11	40 <sup>[d]</sup>	<b>2ch</b>
<b>13</b>	<b>1i</b>	( <i>E</i> )-1-hydroxycyclohexan-1-yl	3,4-diClC <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	4	89 <sup>[d]</sup>	<b>2i</b>
<b>14</b>	<b>1o</b>	( <i>E</i> )-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHBoc	3,4-diClC <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	6	53	<b>2o</b>
<b>15</b>	<b>1j</b>	( <i>E</i> )-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Cl	CH <sub>3</sub>	18,5	74	<b>2j</b>
<b>16</b>	<b>1s</b>	( <i>E</i> )-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	10	33	<b>2s</b>
<b>17</b>	<b>1r</b>	( <i>E</i> )-CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> OH	6	75 <sup>[e]</sup>	<b>2r</b>
<b>18</b>	<b>1k</b>	( <i>E</i> )-COOMe	H	72	nr	<b>2k</b>

Podmínky: 0,5 mmol **1**; 3 % Pd(TFP)<sub>4</sub>; 2 ml bezvodý methanol; argon; 35 °C [a] v gramovém měřítku; výtěžek 1,36 gramu; [b] pouze NMR charakterizace, viz níže; [c] neizolovatelné, viz níže; [d] jako rozpouštědlo, byla použita směs suchého DCM a methanolu 1:1; [e] nedělitelná směs **1r**:**2r** 13:87; nr-žádná reakce

Z námi připravené knihovny lze vyvodit několik zákonitostí.

a) Látky s  $R^1 = \text{CH}_2\text{OH}$  (vstupy 1-7) reagují nejrychleji a poskytují nejvyšší výtěžky. Reakce je v těchto případech jen málo ovlivněná  $R^2$  substitucí, kdy reakce probíhá s téměř stejnými výtěžky, ať jde o substituenty neaktivující (**2d** 90 %), elektron poskytující (**2h** 84 %) či elektron odtahující (**2e** 86 %, **2p** 85 %). V případě **2c** jsme také prokázali, že reakce probíhá stejným tempem i v gramových množstvích. Dále nemá vliv, zda je substrát v stereochemii (*E*) či (*Z*) (vstupy 1-4 vs 5).

b) Ačkoli je elektronový vliv substituentu  $R^2$  zanedbatelný, důležitějším je jeho sterický efekt, který je jasně viditelný mezi látkami **2ch** a **2i**. Objemný  $R^1$  (1--hydroxycyklohexan-1-yl), který také nese volnou alkoholickou skupinu, poskytuje obdobný výtěžek ve stejném čase (89 %, 4 h) v porovnání s látkami s  $R^1 = \text{CH}_2\text{OH}$ , pokud je  $R^2$  větší substituent (**2i**). Razantní je rozdíl, pokud  $R^2 = \text{H}$  (**2ch**). V tomto případě reakci doprovázelo několik problémů, kdy i přes prodloužení reakční doby byl stále v reakci přítomný výchozí pyran-2-on **1ch**. Samotná izolace musela být několikrát opakována a z tohoto důvodu byl **2ch** izolován pouze ve výtěžku 40 % s malou kontaminací výchozí látkou **1ch**.

c) Reakce toleruje celou řadu funkčních skupin. Za zmínku stojí zejména azid **2t**, který se reaktivitou blížil alkoholům a u něhož reakce probíhala bez dalších viditelných vedlejších produktů. Pyran-2-on y dále takto mohou nést i poměrně složité struktury (**2l**, **2o**). Jediným pyran-2-onem z této řady, který neposkytl ani náznaky izomerace, byl **1k** (vstup 18; viz níže).

d) Z tabulky lze také vyvodit, že více lipofilní látky (**2q**, **2l**, **2j**, **2s**) mohou vyžadovat delší reakční čas, který ne vždy musí přinést porovnatelné výsledky s polárnějšími pyran-2-ony. Nižší výtěžky jsou také způsobeny obtížnější izolací (zejména v případě **2s**). Ta mohla vést ke ztrátě části produktů v nedetekovatelné koncentraci a v důsledku toho ke snížení výtěžku.

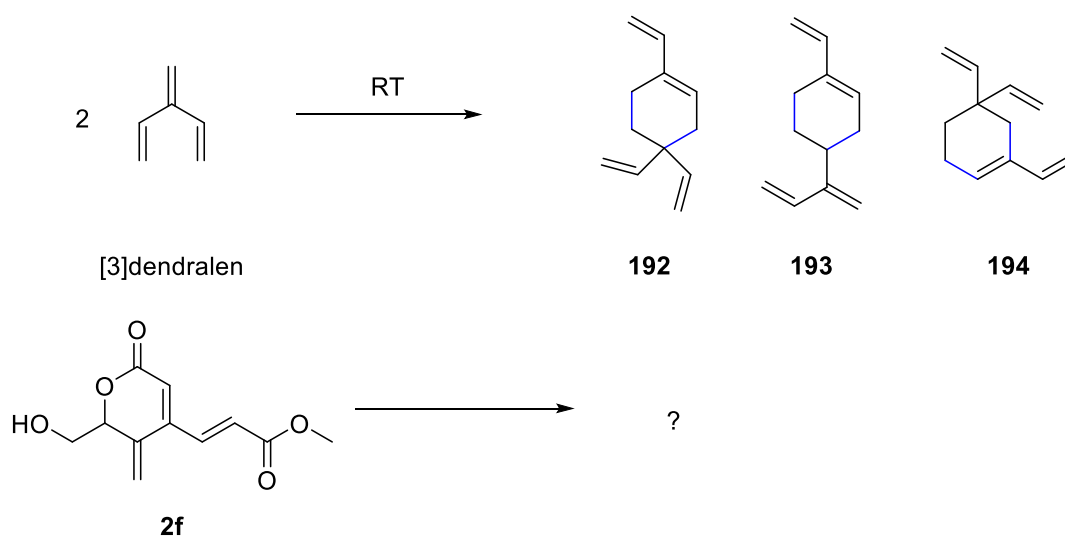
Izolaci produktů nám u některých látek zkomplikoval zajímavý jev, kdy izolovaný produkt (ve většině případů ve formě nažloutlé olejovité kapaliny) ztuhl na pevnou, bezbarvou látku, v některých případech připomínající konzistencí vaječnou skořápku. Tato forma nebyla nadále rozpustná v žádném z testovaných rozpouštědel a tím byla i neměřitelná

pro identifikaci. Přeměna na pevnou formu může nastat i při jiných laboratorních operacích (rozpuštění vzorku látky při sloupcové chromatografii, přenášení nebo měření NMR).

Tento jev jsme pozorovali u látek **2c**, **2d**, **2e** a **2f**. U látek **2c** a **2d** byl tento jev pozorován jen někdy a v omezené míře. V jednom případě u látky **2c**, kdy tato změna nastala u většího množství vzorku, jsme pozorovali, jak se látka (jasně žlutý olej) mění při kontaktu s DCM, ve kterém jsme tento vzorek chtěli přenést, přes vláknitý mezistupeň na pevný, bezbarvý materiál. Kvůli vláknitému mezistupni předpokládáme, že se může jednat o polymerizační reakci. U látek **2e** a **2f** došlo k přeměně na pevnou formu velmi rychle, což značně komplikovalo charakterizaci. V případě **2e** se podařilo získat měřitelný vzorek použitím mobilní fáze hexan/acetone (místo standardních směsí hexan/EA používané v ostatních případech) při sloupcové chromatografii. Pyran-2-on **2f** se nám napoprvé podařilo izolovat jako hustý, lepivý olej, který jsme dokázali před přeměnou změřit pouze jednou. Další pokusy, včetně úprav izolace, neposkytly vzorky vhodné k měření. V některých případech i samotná reakční směs obdobně ztuhla a stala se nerozpustnou i po pouhém odpaření rozpouštědel.

Protože nemůžeme určit strukturu těchto nerozpustných produktů, můžeme pouze spekulovat o skutečné povaze této transformace. U dendralenického skeletu izomeru **2f**, který je nejnáchylnější, se jako logická možnost nabízí Diels-Alderova reakce, protože o základním [3] dendralenu (Schéma 76) je známo, že velice rychle podléhá autoadici za vzniku řady dimerů **192-194**<sup>110</sup> i za pokojové teploty. Podobný mechanismus však nedává smysl u látek **2c**, **2d** a **2e**. Pyran-2-on **2e** jako jediný sdílí s pyran-2-onem **2f** elektron-odtahující substituent, který může proces usnadňovat, vzhledem k tomu, jak náchylné jsou tyto látky k výše zmíněné přeměně. Této úvaze neodpovídá chování pyran-2-onu **2p**, který byl izolován jako bílá amorfnní bílá látka, stále rozpustná a měřitelná, byť o něco hůře.

Schéma 76 Reaktivita základního [3]dendralenu



U látky **2w** nastal jiný problém. Reakce zpočátku probíhala dle očekávání a stejnou rychlostí jako u nechráněného pyran-2-onu **2c**. Okolnost, že reakce probíhala bez ohledu na to, zda je hydroxyskupina volná či chráněná a tolerance acetylu, jako další možný substrát pro Tsuji-Trostovu reakci, nás z počátku potěšila. NMR analýza reakční směsi potvrdila vznik izomeru **2w** (signály 5.54 ppm, 5.36 ppm a 5.02 ppm). Po izolaci, která se také průběhem nelišila od ostatních úspěšných izomerací, jsme získali 161 mg, které by odpovídaly výtěžku 72 % pyran-2-onu **2w**. Analýzou NMR jsme však zjistili, že se jedná o směs minimálně dvou látek, z nichž jedna je skutečně pyran-2-on **2w**, i přes několik pokusů se nám nepodařilo získat tuto látku v čisté formě a proto směs nebyla dále charakterizována.

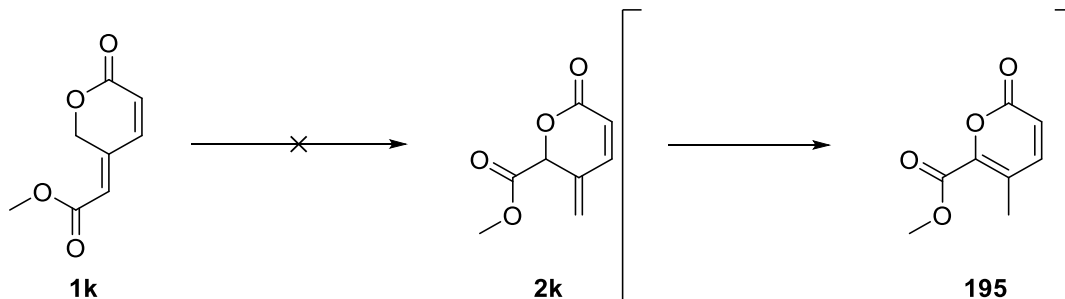
U látky **2r** jsme nemohli reakci monitorovat pomocí TLC kvůli stejnému  $R_f$  obou izomerů. Reakci jsme tak ukončili po 4 hodinách, abychom mohli porovnat reakční dobu s nejrychleji se izomerujícími pyran-2-ony. Reakce poskytla 75 % směsi **1r** a **2r**, tentokrát však ve prospěch izomeru **2r**. Vzhledem k obtížné přípravě pyran-2-onu **1r**, jsme tuto izomeraci nemohli dále optimalizovat.

U pyran-2-onu **1k**, který jako  $R^1$  obsahuje esterovou skupinu, jsme nepozorovali ani náznak izomerace (ani v  $^1\text{H-NMR}$ ). U tohoto pyran-2-onu je nejpravděpodobnější snížení elektronové hustoty na exocyklické dvojně vazbě, která znesnadňuje (či úplně znemožňuje) oxidativní adici palladia. I pokud by se odpovídající  $\pi$ -allylpalladiový komplex vytvořil, nukleofilní atak na parciálně záporně nabitý  $\alpha$ -uhlík by byl spíše



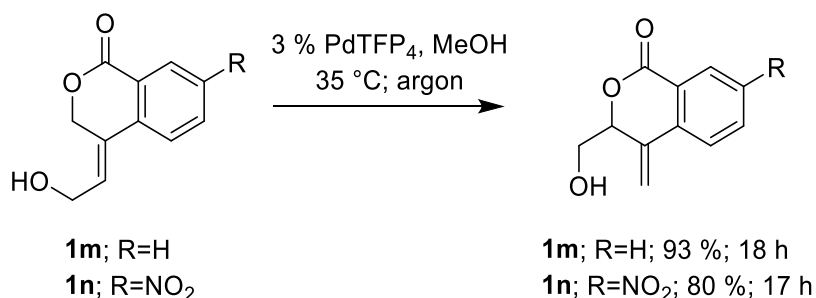
nepravděpodobný. Zároveň by se vytvořil produkt s porušenou konjugací **2k**, jehož izomerace na nenasycený pyran-2-on **199** by byla pravděpodobná (Schéma 77).

Schéma 77 Izomerace pyran-2-onu **1k**



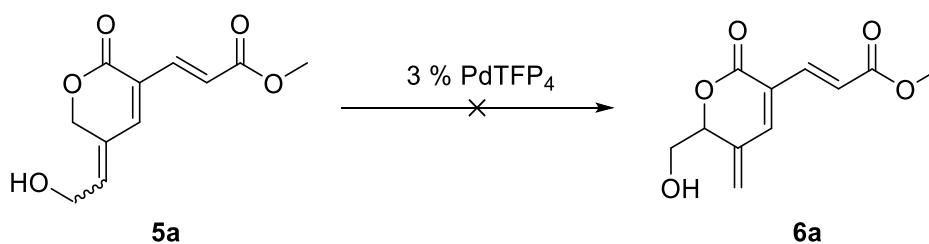
Oba námi zkoušené *ortho*-kondenzované pyran-2-ony **1m** a **1n** (Schéma 78) podléhaly izomeraci se stejnými výtěžky jako ostatní pyran-2-ony s hydroxymethylovou R<sup>1</sup> substitucí, pouze reakční časy bylo nutné podstatně prodloužit.

Schéma 78 Izomerace kondenzovaných pyran-2-onů (isochromen-2-onů)



$\alpha$ -Substituovaný pyran-2-on **5a** (Tabulka 18) však za optimalizovaných podmínek neposkytl izomerní produkt, ani po prodloužení reakční doby nebo zvýšení reakční teploty v žádném z jinak použitelných rozpouštědel. Netečnost tohoto substrátu pro nás byla záhadou, vzhledem k tomu, že regioizomer **1f** reagoval stejně jako ostatní pyran-2-ony. Odpověď na tuto otázku přinesly až výpočty (viz 3.2.4). Bohužel se tak tento postup nedal použít pro syntézu dykellové kyseliny.

Tabulka 18 Pokusy o izomeraci **5a**

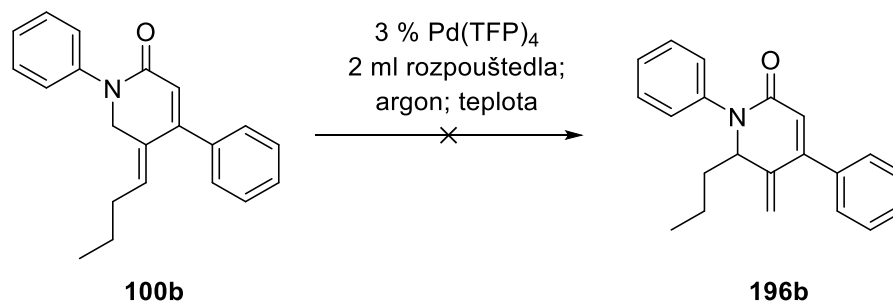


	Rozpouštědlo	Teplota (°C)	Čas (h)	6a
1	MeOH	35	48	nr
2	MeOH:DCM 1:1	35	42	nr
3	MeOH	50	24	nr

nr- žádná reakce

Obdobně neúspěchem skončily i naše snahy o izomeraci piperidin-2-onu **100b** (Tabulka 19). Pravděpodobným důvodem může být nižší schopnost disociace vazby C-N.

Tabulka 19 Pokusy o izomeraci piperidin-2-onu **100b**



	Rozpouštědlo	Teplota (°C)	Čas (h)	196b
1	MeOH	35	24	nr
2	MeOH:DCM 1:1	35–50	48 <sup>[a]</sup>	nr

nr-žádná reakce; [a] reakce byla udržována 24 hodin při 35 °C a následně 24 hodin při 50 °C

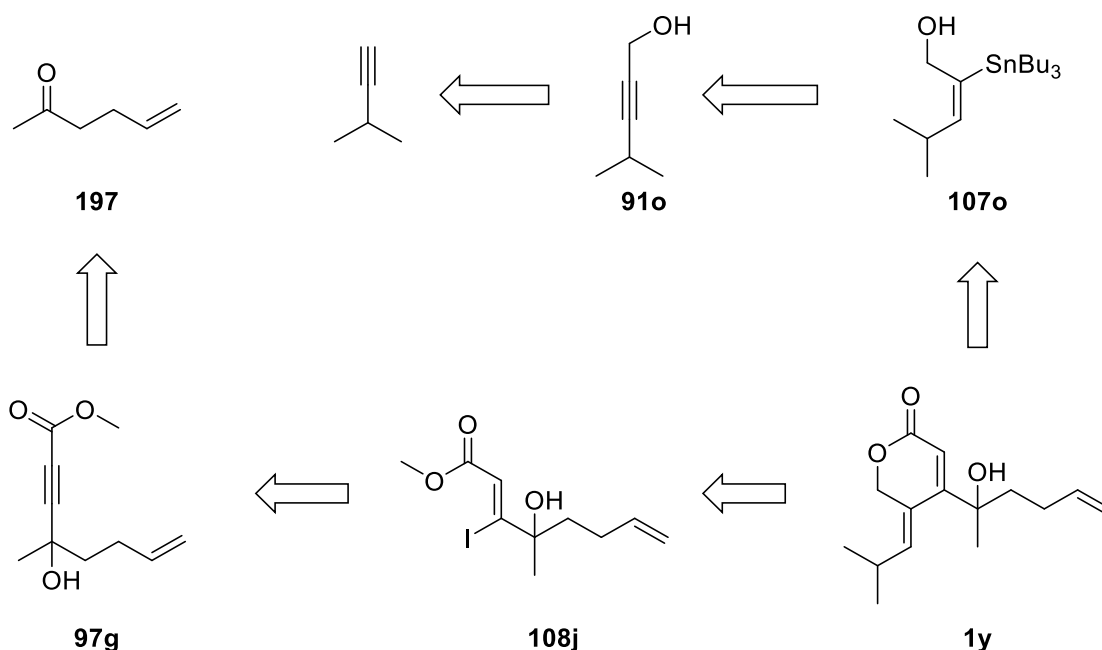
### 3.2.3 Návrh syntézy nagilaktonu F

Během optimalizací a rozšiřování knihovny jsme se také pokusili o přípravu nagilaktonu F.

#### 3.2.3.1 Retrosyntetická analýza

Retrosyntetický návrh pro přípravu pyran-2-onu **1y** je zobrazen na Schématu 79. Příprava je stejná jako u přípravy dalších pyran-2-onů. Syntéza vychází z komerčně dostupného 3-methylbut-1-ynu, který by byl použit pro přípravu alkoholu **91o** a následně stannanu **107o**. Komerčně dostupný keton **197** by posloužil pro syntézu methyl-propiolátu **97g** a následně jodakrylátu **108j**. Jejich vzájemný cross-coupling by pak měl vést ke vzniku pyran-2-onu **1y**. Reakce byly plánovány analogicky jako postupy uvedené výše.

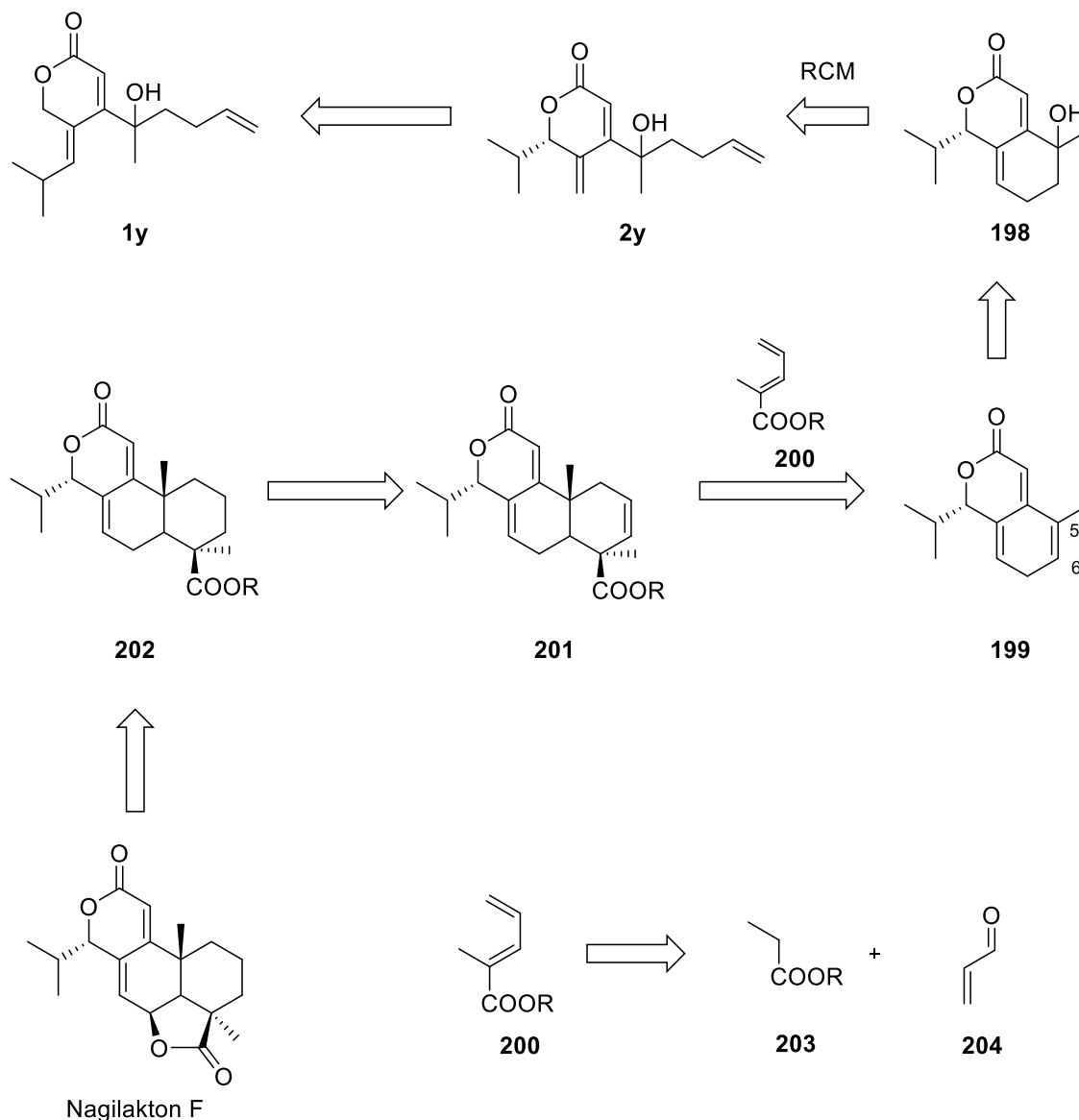
Schéma 79 Retrosyntetická analýza nagilaktonu F I.



Následující izomerace na pyran-2-on **2y** (Schéma 80) by však v tomto případě bylo potřebné provést enantioselektivně, za vzniku prvního chirálního centra. V dalším kroku by byl pomocí metateze (RCM) uzavřen šestičlenný kruh (**198**), dále by byla hydroxyskupina eliminována, za vzniku bicyklického pyran-2-onu **199** (ideálně bez izomerace/aromatizace dvojných vazeb). Pravděpodobně nejproblematičtější krokem tohoto návrhu je Diels-Alderova reakce s esterem **200**, která by ve výsledku určila

konfiguraci zbývajících chirálních center, třech z toho přímo. Bicyklický pyran-2-on **199** by teoreticky mohl reagovat na kterékoli ze tří dvojných vazeb, ale vazba mezi uhlíky 5 a 6 by měla být stericky nejpřístupnější. Regioselektivita by mohla být částečně ovlivněna methylem v poloze 5. Enantioselektivita by dále musela být řízena pomocí chirálního ligandu, neboť je nutné, aby dien **200** přistoupil formálně ze „spodní“ strany bicyklu. Dále je potřeba selektivně redukovat dvojnou vazbu po Diels-Alderově reakci. A v poslední fázi provést hydrolyzu esteru na volnou kyselinu, která by mohla být využita pro uzavření furanonu. Analogický postup použil Hayashi,<sup>19</sup> kdy allylová oxidace této pozice byla provedena Pb(OAc)<sub>4</sub>. V ideálním případě by celá syntéza vyžadovala 12–13 reakčních kroků.

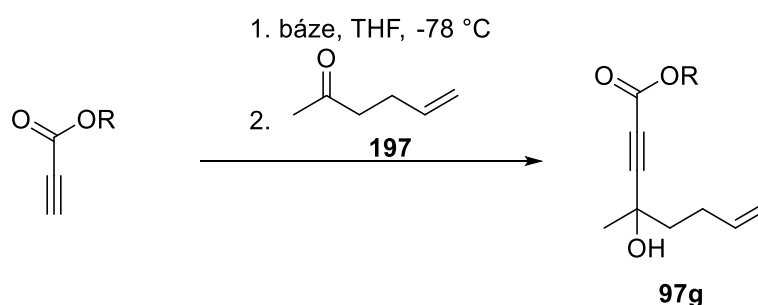
Schéma 80 Retrosyntetická analýza nagilaktonu F II.



### 3.2.3.2 Pokusy o realizaci návrhu syntézy nagilaktonu F

Syntézu samotnou jsme začali přípravou propiolátu **97g** (Tabulka 20). Pro přípravu jsme původně zvolili postup, analogický k přípravě asymetrických diolů **91** (viz 3.1.3), kde jsme použili deprotonovaný methyl-propiolát s ketonem **197**.

Tabulka 20 Příprava propiolátu **97g**



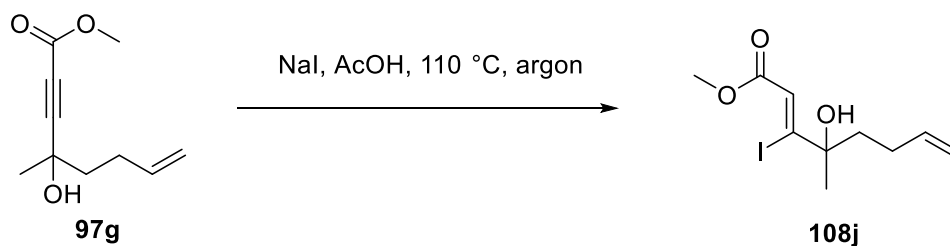
	Propiolát (ekv.)	197 (ekv.)	Báze	Výtěžek (%)
1	1	1	1 BuLi	-
2	1 <sup>a</sup>	1.3	2.2 BuLi	-
3	1.8	1	1.5 LDA	97

[a]-volná kyselina (R=H)

Analogická reakce s použitím BuLi (vstup 1), neposkytla žádný produkt, ačkoli jsou podobné reakce známé.<sup>111</sup> Produkt jsme nedetkovali ani v případě použití lithné soli propiolové kyseliny, připravené *in situ* (vstup 2). Teprve s použitím LDA (vstup 3) a přebytku methyl-propiolátu kdy jsme konečně izolovali požadovaný propiolát **97g** ve výtěžku 97 %. Chirálním centrem vznikající na C4 jsme se, vzhledem k plánované eliminaci tohoto hydroxyly, nemuseli zabývat.

Hydrojodace **97g** probíhala dle očekávání (Tabulka 21), a v přiměřeném reakčním čase poskytla potřebný (Z)-jodakrylát **108j** ve výtěžku 92 %, bez známek přítomnosti druhého izomeru.

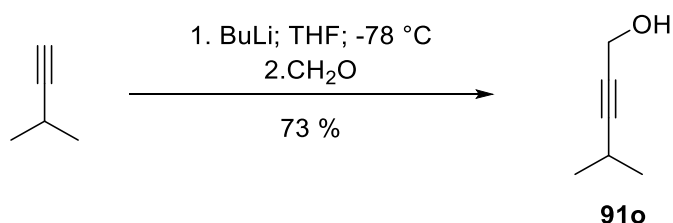
Tabulka 21 Hydrojodace **97g**



	Nal (ekv.)	AcOH (ekv.)	Čas (h)	Výtěžek (%)
1	3	12	4.5	74
2	3	30	5	90
3	3	30	5.5	92

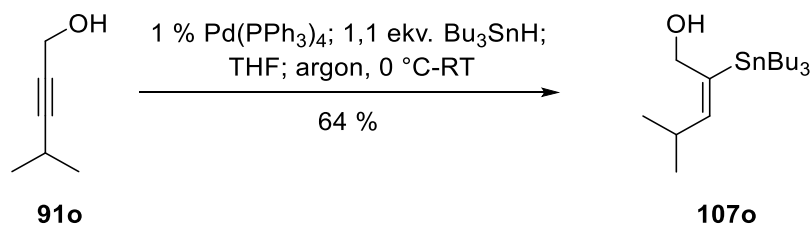
Pro přípravu alkoholu **91o** (Schéma 81) jsme opět měli v plánu využít postup vyvinutý dříve (viz 3.1.3). Při použití 3-methylbut-1-ynu jsme byli omezeni těkavostí výchozí látky (bod varu 20,1 °C), která nám nedovolovala řádné odměření. Výchozí látka (cca 5 g) byla proto jen rychle přemístěna do reakční baňky a rychle ochlazená. Následná reakce poskytla alkohol **91o** ve výtěžku, který odpovídal 73 %.

Schéma 81 Příprava **91o**



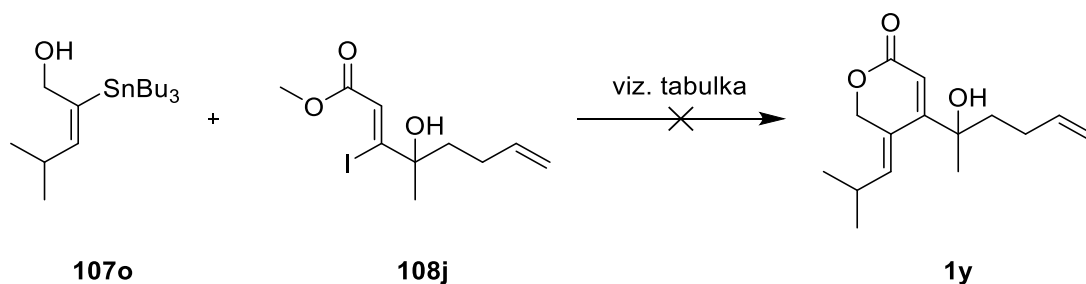
Hydrostannylace **91o** (Schéma 82) probíhala dle TLC analýzy podle očekávání, při prvním pokusu o izolaci se však produkt zcela rozložil na sloupci. I po urychlení izolace jsme produkt získali pouze ve výtěžku 64 %. Látka se ukázala jako nestabilní při skladování a byla charakterizována pouze pomocí NMR.

Schéma 82 Příprava alkoholu **107o**



Nečekanou komplikací byl Migita-Stilleho coupling. Za standardizovaných podmínek jsme nepozorovali vznik žádných nových látek, ani po prodloužení reakčního času. Experimenty jsou shrnuty v Tabulce 22.

Tabulka 22 Pokusy o přípravu **1y**



	<b>107o</b> (ekv.)	<b>108j</b> (ekv.)	<b>Podmínky</b>	<b>1y</b>	<b>108j<sub>reg</sub></b> (%)
1	2 <sup>a</sup>	1	Jednokroková operace: 1 % Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , Bu <sub>3</sub> SnH, THF /oxidace, DMF, 60 °C 4 hodiny, pak přes noc RT	nd	83
2	1	1,5	3 % Pd <sub>černí</sub> ; DMF; 70 °C; 21 hodin	nd	81
3	2	1	3 % Pd <sub>černí</sub> ; DMF; 70 °C; 3 ekv. LiCl; 23 hodin	nd	61

[a] výchozí látka byla alkohol **91o**; nd – nedetekováno

V reakcích jsme nepozorovali vznik žádného nového majoritního produktu. Protože jsme uvažovali i o možnosti, že by vzniklý pyran-2-on **1y** měl stejný retenční faktor jako výchozí jodakrylát **108j**, izolovali jsme nezreagovanou výchozí látku, avšak NMR analýza potvrdila pouze nezreagovaný **108j**.

Důvodem, proč daný pyran-2-on **1y** nevzniká, může být přítomnost objemného sp<sup>3</sup>-uhlíku blízko reakčního centra. Takové látky nebyly dříve testovány a vzhledem

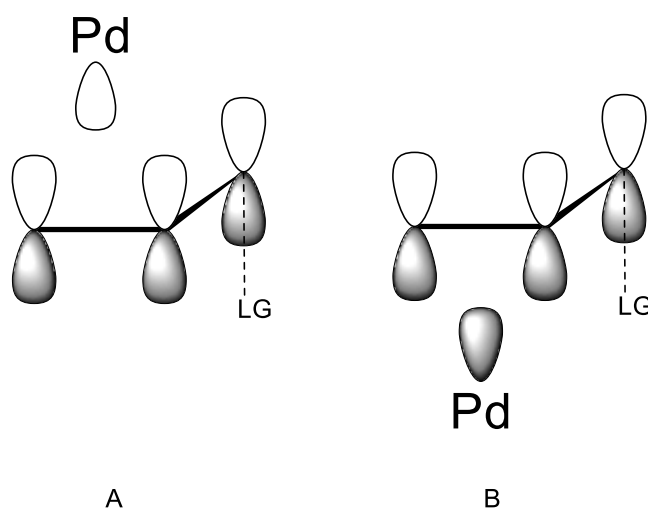
k použití nanočásticového heterogenního katalyzátoru se toto vysvětlení jeví jako nejpravděpodobnější. Dalším vlivem může být nízká stabilita stannanu **107o**, který podlehl rozkladu dříve, než stačil zreagovat.

Z tohoto důvodu byly snahy o syntézu nagilaktonu F dočasně pozastaveny.

### 3.2.4 Výpočetní podpora mechanismu

Z mechanistického pohledu se pro Tsuji-Trostovu reakci pokládá za ideální stav, je-li odstupující skupina orientována kolmo (v úhlu 90°) vůči rovině dvojné vazby allylu (Schéma 83).<sup>68b</sup>

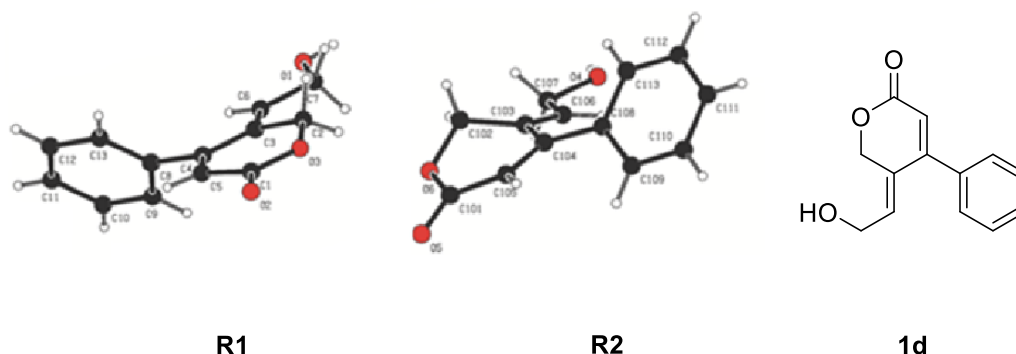
Schéma 83 Možnosti přístupu palladia k substrátu



Jak bylo uvedeno v úvodu (viz 1.4), přístup palladia je snazší z opačné strany vůči odstupující skupině (anti-periplanární - A).<sup>112</sup> Nicméně i přístup ze stejné strany (syn-periplanární - B) byl již několikrát popsán.<sup>113</sup> Ani jedna z těchto cest se však v našem případě nejevila jako reálná, neboť látky **1** jsou v téměř planární konformaci (viz rentgenostrukturní analýza pyranonu **1d**,<sup>1</sup> Obrázek 19) a neměly by tak této reakci podléhat.

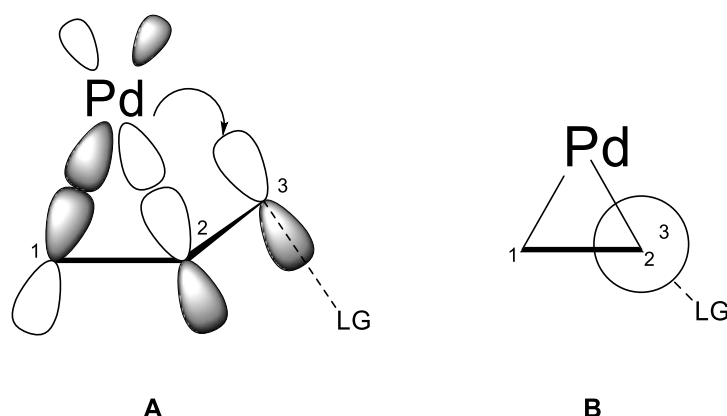


Obrázek 19 Rentgenostrukturní analýza



Pokud ale předpokládáme prvotní tvorbu  $\eta^2$ -komplexu, který tvoří tříčlenný palladiový cyklus<sup>114</sup> s uhlíky dvojné vazby (**A** Schéma 84), situace se výrazně změní. Tento jev je znám i u jiných kovů.<sup>115</sup> Výsledkem této pyramidalizace je vytočení substituentů původní dvojné vazby z roviny, které se liší v závislosti na použitém kovu. V důsledku toho se zásadně změní konformace. V našem případě se tak přesune uhlík s odstupující skupinou (**B**) do vhodnější pozice, čímž potenciálně umožní další transformace. Dále během izomerace  $\eta^2 \rightarrow \eta^3$  při odstoupení odstupující skupiny dochází k donaci elektronů z *d*-orbitalu palladia (Chatt–Dewar–Duncansonův model),<sup>116</sup> což dále ovlivňuje geometrii celého intermediátu a možný průběh reakce.

Schéma 84 Pyramidový komplex



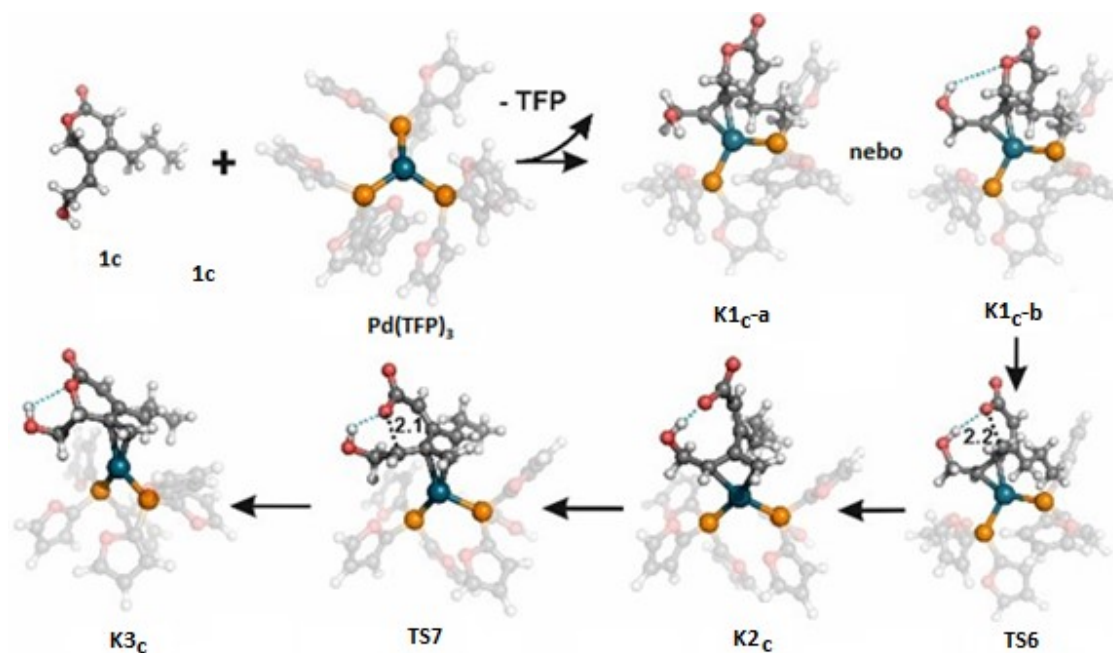
Pro co nejpodrobnější prozkoumání reakčního mechanismu studovaných látek a katalyzátorů jsme provedli kvantově-chemické výpočty, ve spolupráci s dr. Rulíškem z ÚOCHB AV ČR. Výpočty byly provedeny u vybraných tří dvojic výchozích látek a produktů na základě získaných výtěžků. Byly vybrány efektivní izomerace **1c-2c**; pomalá izomerace **1ch-2ch** a nereaktivní pyran-2-on **5a** a teoretická izomerace na **6a**.

Pro výpočty elektronových energií byly použity jak referenční metoda vázaných klastrů, přesněji DLPNO-CCSD(T) (domain-based local coupled cluster with singles, doubles and non-iterative triples), tak standardní DFT metody (funkcionály BP-86-D3, B3LYP-D3 a TPSSh-D3-detailed viz 5.3). Důležité je poznamenat, že všechny metody poskytly navzájem velice podobné hodnoty, z čehož lze usuzovat, že výsledky jsou robustní a z velké části nezávislé na použité metodě.

Pro vysvětlení mechanismu nepříliš důležitou, avšak pro kvantitativní porovnání experimentu a teorie vcelku podstatnou, se ukázala být rovnováha  $\text{Pd}(\text{TFP})_3/\text{Pd}(\text{TFP})_4$  v methanolu. Není triviální zjistit přesnou formu katalyzátoru v použitém rozpouštědle, to samé platí o výpočetních predikcích. Nicméně, námi použitá metodologie zreprodukovala experimentálně pozorovaný fakt, že u příbuzného komplexu  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  proběhne v toluenu disociace a  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_3$  by měla být nejstabilnější formou (o něco méně pak v methanolu). V případě  $\text{Pd}(\text{TFP})_4$  v methanolu je tato disociace, dle výpočtů, preferována méně, ale přesná predikce volných energií závisí na použité metodě. Jak je diskutováno níže, přesný výpočet energetického rozdílu mezi těmito dvěma formami celkovou reakční dobu neovlivňuje nijak dramaticky.

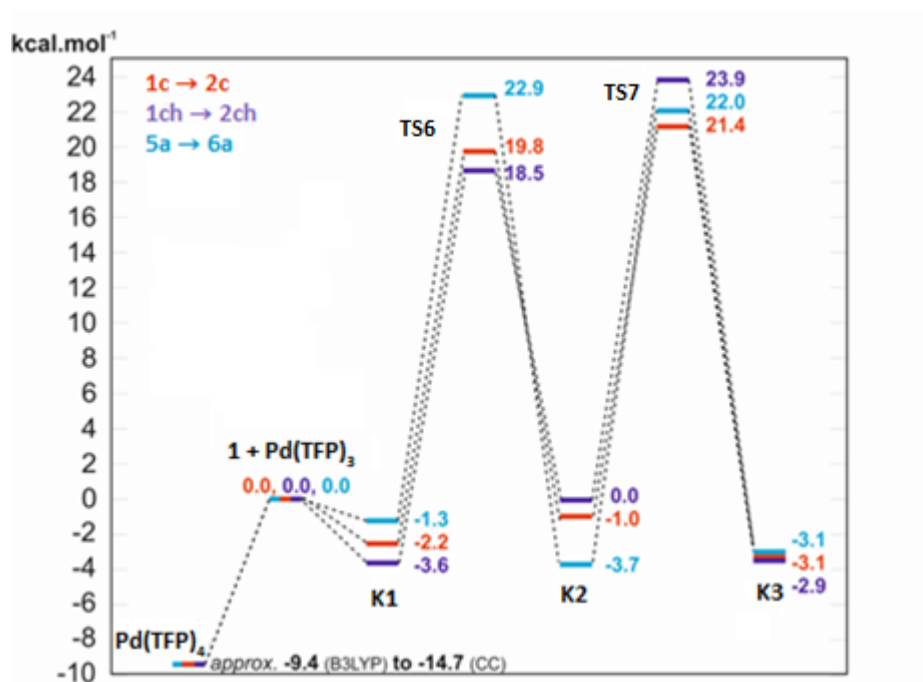
Reakční intermediáty s nejnižšími vypočítanými energiemi jsou znázorněny ve Schématu 85. (Znázorněná na izomeraci **1c**→**2c**)

### Schéma 85 Reakční intermediáty



Reakce začíná výměnou jednoho fosfinu za substrát **1c**, pravděpodobně přes intermediát  $[\text{Pd}(\text{TFP})_3\mathbf{1c}]$  a vzniká počáteční komplex **K1c-a** případně **K1c-b**. Rozdíl mezi těmito komplexy spočívá ve vodíkovém můstku mezi volnou hydroxyskupinou a alkoholovým kyslíkem karboxylátu (**K1c-b**) nebo kyslíkem v TFP. Rozdíly energií těchto komplexů jsou však zanedbatelné. Na těchto komplexech je jasně vidět změna konformace vlivem pyramidalizace  $\eta^2$ -komplexu, kdy je nyní palladium více v antiperiplanárním uspořádání vůči odstupujícímu karboxylátu. Tento první proces je mírně exergonický (Obrázek 20). To umožňuje disociaci C-O vazby a tvorbu  $\eta^2$ -komplexu **TS6**, který následně izomerizuje na komplex **K2c** ( $\eta^3$ -komplex/ $\pi$ -allylový komplex). Ten dále po aktivaci poskytuje regioizomerní  $\eta^2$ -komplex **TS7**. V tomto komplexu je nyní karboxylát o něco blíže k sekundárnímu uhlíku (2.1 Å) než tomu je v **TS6** vůči primárnímu uhlíku (2.2 Å). Uzavřením pyran-2-onového kruhu pak vzniká  $\eta^2$ -komplex **K3c**, který po reduktivní eliminaci poskytne produkt **2c**. Tyto komplexy jsou dále stabilizovány vodíkovým můstkem mezi hydroxylem a karboxylátem. To do jisté míry vysvětluje, proč látky s volnou hydroxyskupinou reagují nejrychleji.

Obrázek 20 Reakční koordináty a Gibbsovy energie



Energie cyklických  $\eta^2$ -komplexů (**K1**, **K3**) a  $\eta^3$  komplexů (**K2**) jsou navzájem velmi blízké. Je zajímavé, že vypočítané hodnoty jsou velice podobné i v případě izomerace **5a**→**6a**, která nebyla v praxi pozorována. Jako jedno z vysvětlení se nabízí struktura tranzitního stavu kroku, který určuje rychlost reakce. U **1c**→**2c** a **1ch**→**2ch** je to **TS7**, který je konformačně bližší produktu **2**. U **5a**→**6a** by měl být limitujícím **TS6**, který je bližší výchozí látce, nicméně jejich rozdíl je malý, možná v rámci výpočetní chyby (0,9 kcal.mol<sup>-1</sup>).

Pro porovnání experimentálních údajů (reakčních rychlostí) s vypočtenými aktivačními a reakčními energiemi podél reakční koordináty (Obrázek 20) získanými z DLPNO-CCSD(T)/COSMO-RS a B3LYP-D3/COSMO-RS výpočtů, bylo provedeno kinetické modelování.

Například při izomeraci **1c**→**2c** byl pozorován reakční (polo)čas 4 hodiny. Při takovém poločase by reakci odpovídala bariéra volné energie 21–24 kcal.mol<sup>-1</sup>. Jak je však vidět v Obrázku 20, rozdíl mezi energiemi systému {Pd(TFP)<sub>4</sub> + **1c**} a **TS7**, který odpovídá kroku určujícímu rychlost reakce, je mnohem větší, tj. 36,2 (DLPNO-CCSD(T)), respektive 32,2 kcal mol<sup>-1</sup> (B3LYP-D3), více, než je očekávatelná chyba.

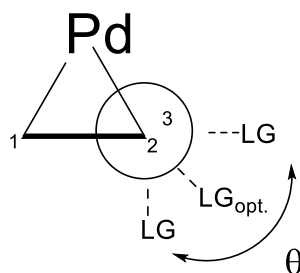
Pokud se však vezmou v potaz reálné koncentrace v experimentu, pak vypočítané energie souhlasí s experimentem, alespoň v mezích tolerované chyby. To může být způsobeno nepříznivou rovnováhou disociace  $\text{Pd}(\text{TFP})_4 \rightarrow \text{Pd}(\text{TFP})_3 + \text{TFP}$ , kdy koncentrace TFP bude mnohem nižší než předpokládaná  $1 \text{ mol.l}^{-1}$ . Tím by byla ztráta dalšího TFP a vytvoření komplexů **K1** mnohem snadnější než při předpokládaném standardním stavu  $1 \text{ mol.l}^{-1}$ .

Simulace kinetiky reakce byly provedeny s použitím programu Tenua<sup>117</sup>, kde vstupními parametry jsou aktivační a reakční energie vypočtené kvantově-chemickými postupy. V takovém případě vychází poločas reakce **1c**→**2c** v MeOH při 35 °C, s koncentracemi  $0,0075 \text{ mol.l}^{-1}$  pro  $\text{Pd}(\text{TFP})_4$  a  $0,25 \text{ mol.l}^{-1}$  pro **1c**, na 5 000 hodin, což je více než  $10^3$ krát pomalejší reakční čas, než bylo u této látky pozorováno experimentálně (4 hodiny). Velký rozdíl předpokládané rychlosti by mohl být vysvětlen chybou v předpokládané aktivační volné energii kolem  $4 \text{ kcal.mol}^{-1}$ , která je sice stále výrazná, ale stále mnohem menší než chyba  $8\text{--}16 \text{ kcal.mol}^{-1}$ , která by byla založená pouze na volbě standardního stavu  $1 \text{ mol.l}^{-1}$ . Tato chyba může naznačovat nadsazení volné energie pro disociaci  $\text{Pd}(\text{TFP})_4$ , **TS6** a **TS7**, či případně obojí. Program B3LYP-D3 přisuzuje menší volnou energii pro disociaci katalyzátoru ( $+9,4 \text{ kcal mol}^{-1}$  namísto  $+14,7 \text{ kcal mol}^{-1}$  u DLPNO-CCSD(T)). S použitím této hodnoty se však poločas reakce snižuje pouze třináctkrát. Vyšší stupeň disociace koresponduje s vyšší koncentrací volného TFP, který zpomaluje další reakci, jak bylo zmíněno výše. Pro dosažení reakčního času, který by odpovídal experimentálně získaným hodnotám, bylo nutné dále snížit energie **TS6** a **TS7** o dalších  $4,5 \text{ kcal.mol}^{-1}$ , kdy vypočítaná kinetika předpokládá poločas 3,7 hodiny. Dá se tak předpokládat, že volné energie, přisuzované **TS6** a **TS7** dle výpočtů, jsou nadsazené a oblast mezi těmito tranzitními stavy obsahuje zwitterionty, které mohou být dále stabilizovány vodíkovými můstky s rozpouštědlem. Tento efekt však nemusí být plně postižen ve zde použitém přístupu (implicitní solvatační model).

Reakční rychlosti výpočetně předpovězené pro substráty **1c**, **1ch** a **5a** jsou vzájemně v poměru  $1:0,04:0,005$ . To souhlasí s experimentálně získanými hodnotami (3.2.2), kdy **1c** patří mezi nejlepší substráty (**2c**: 91 %, 4 hodiny), **1ch** je mnohem méně efektivní (**2ch**: 45 %, 22 hodin) a u **5a** nebyla izomerace na **6a** pozorována ani v náznacích.

Na základě těchto výpočtů by ale měl být vznik izomeru **6a** pozorovatelný alespoň v malém množství. Důvod, proč tomu tak není, tkví ve tvorbě  $\eta^2$ -komplexů **K1**. Pokud by proces toleroval určité odchylky ( $\theta$ ), jako je tomu například u Wagner-Meerweinova přesmyku,<sup>118</sup> který toleruje odchylku až 30° od tohoto ideálního úhlu ( $LG_{opt}$ ). Vypočítané úhly pro komplexy **K1-a/K1-b** příklady jsou znázorněny v Obrázku 21.

Obrázek 21 Odchylky od ideálních úhlů



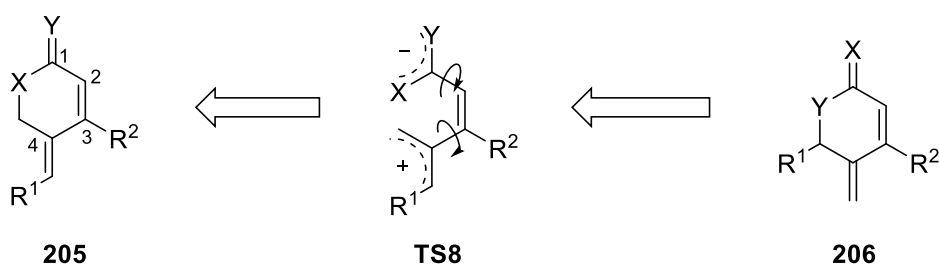
Odchylky u  $\eta^2$ -komplexu **K1<sub>1c</sub>** je  $\theta = +18^\circ$  a komplexu **K1<sub>1ch</sub>**  $\theta = +16^\circ$ , což je v limitu 30° jako u Wagner-Meerweinova přesmyku. U komplexu **K1<sub>5a</sub>** u je však tato odchylka  $\theta = +49^\circ$  a v důsledku toho je zamezena disociace C-O vazby a vytvoření **TS6**.

Strukturní původ tohoto rozdílu bude v poloze substituce, protože regioizomer **1f** se stejnou substitucí reakci podléhá. Dá se tedy předpokládat, že zatímco substituce v poloze 4 reakci velice usnadňuje (viz 3.2.2), substituce pouze v poloze 3 v kombinaci s vodíkem v poloze 4 blokuje další reakci. Pokud substrát obsahuje substituenty v polohách 3 a 4 (orthokondenzované **1m**, **1n**) reakce se pouze zpomalí.

### 3.2.5 Alternativní cesta k piperidin-2-onům **196**

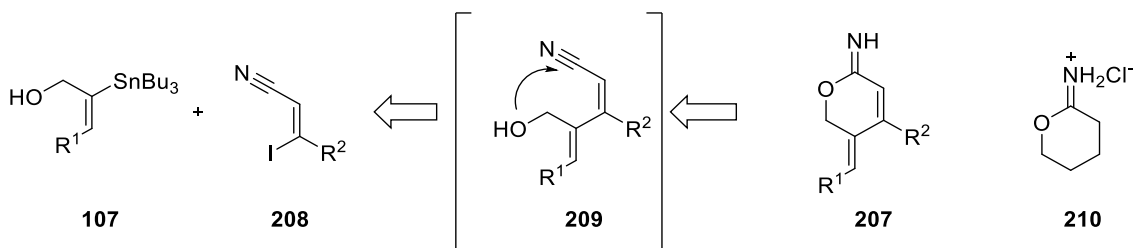
V důsledku problémů při přípravě piperidin-2-onu **100b**, které byly popsány výše (viz 3.1.4.3) a zřejmé odolnosti této látky vůči izomeraci na **196b** (viz 3.2.2), jsme uvažovali o možných dalších alternativách. Při disociaci a vzniku allylového komplexu **TS8** (Schéma 86), který umožňuje (částečnou) rotaci allylového komplexu kolem C3-C4 vazby, může obdobný proces nastat také u karboxylové skupiny (rotace vazby C1-C2). V případě pyran-2-onů nehraje roli, který z kyslíků karboxylátu napadne  $\pi$ -allylový komplex. Pokud by na tomto místě byla analogická, ale nesymetrická skupina (**205**), mohlo by takto vznikat více produktů, včetně **206**, které jsou analogické pyran-2-onům **2**.

Schéma 86 Teoretická dvojitá izomerace u asymetrické odstupující skupiny



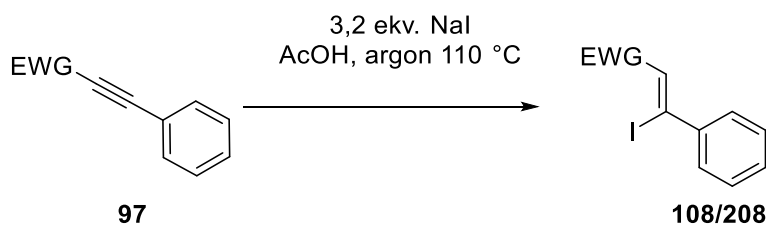
V takovém případě bychom pro přípravu piperidin-2-onů **196** potřebovali jako výchozí látku dosti neobvykle vyhlížející deriváty 5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-iminů **207**. Pro přípravu takových iminů jsme navrhli postup, analogický přípravě pyran-2-onů **1** (Schéma 87) s využitím (*Z*)-3-jodakrylonitrilů **208** místo esterů. Pokud by coupling se stannylalkoholy **107** proběhl, dalo se předpokládat, uzavření do stabilnějšího šestičlenného kruhu a vytvoření iminu **207**. V literatuře jsme našli příklad přípravy nasyceného hydrochloridu **210**,<sup>119</sup> který naznačuje, že taková struktura by mohla být izolovatelná, výchozí jodakrylonitrily **208** byly rovněž popsány.<sup>120,121</sup>

Schéma 87 Retrosyntéza iminu **207**



Pro porovnání jsme připravili nitril **208a** (Tabulka 23) za stejných podmínek, jako odpovídající ester (vstup 1) a zjistili, že nitril (vstup 2) byl mnohem reaktivnější a poskytl téměř kvantitativní výtěžek, bez nutnosti chromatografie, během jedné hodiny. Pravděpodobně je to způsobeno silnějším elektron-odtahujícím efektem nitrilu oproti esteru. Využití jodidu sodného se dále jeví jako efektivnější, než byl dříve publikovaný jodid draselný (vstup 3).

Tabulka 23 Hydrojodace trojné vazby s EWG-substitucí

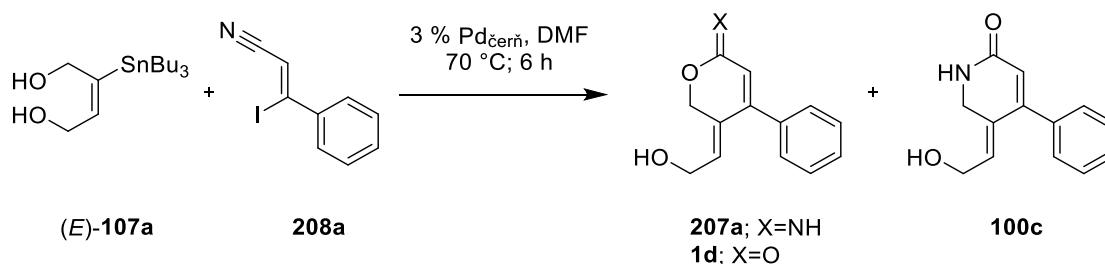


	EWG	Činidlo	Teplota (°C)	Čas (h)	Produkt	Výtěžek (%)
1	COOMe	NaI	110	4	<b>108h</b>	77
2	CN	NaI	110	1	<b>208a</b>	98
3	CN	KI	120	2	<b>208a</b>	86 <sup>121</sup>

Naše prvotní pokusy o provedení couplingu (Schéma 88) však doprovázely problémy. Při prvním pokusu jsme zjistili přítomnost nově vzniklého produktu s  $R_f = 0,25$  (hexan:EA 3:7), jejíž poloha, dle našich zkušeností, odpovídala spíše pyran-2-onu. Reakce však probíhala pomalu, a navíc dle TLC analýzy také docházelo za těchto podmínek k eliminaci **208a**, zřejmě na výchozí nitril. Při prodloužení reakčního času byl dále pozorován vznik více produktů.  $^1\text{H-NMR}$  analýzy jsme v porovnání se spektrem analogického pyran-2-onu **1d**, zjistili, že jeden z produktů odpovídá pyran-2-onu **1d**, což ovšem nevyvracelo přítomnost iminu **207a** (pro  $^1\text{H-NMR}$  čisté látky viz Obrázek 22), který by měl být velmi podobný. Měření dalšího vzorku však přineslo důležitější poznatky o změně chemického posunu obou vinylických signálů a rezonance  $\text{CH}_2\text{OH}$ . Na rozdíl od signálu pyran-2-onového  $\text{CH}_2\text{-O}$  s posunem 5.18 ppm, se objevil nový signál u 4.23 ppm, který by odpovídal vazbě C-N. Vzhledem k absenci charakteristických signálů terminální dvojně vazby (u pyran-2-onů **2** v oblasti kolem 5.75 ppm) jsme usoudili, že pokud imin **207a** v reakční směsi opravdu vzniká, může být částečně izomerizován pouze rotací vazby C1-C2 na piperidin-2-on **100c**.

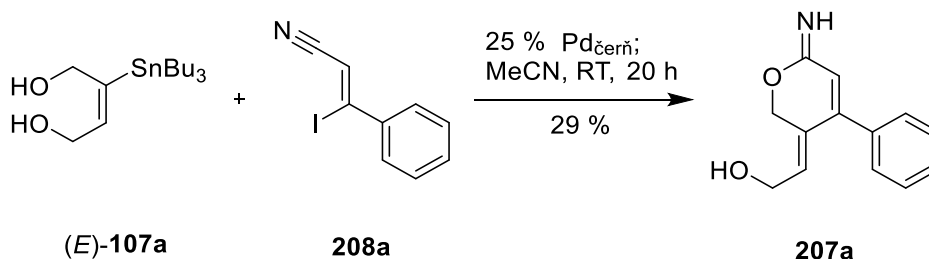


Schéma 88 Prvotní pokusy o přípravu **207a**



Pro reakci jsme také místo nitrilu **208a** použili komerčně dostupný 2-jodbenzonitril, u kterého je rozklad nemožný. Reakce sice také naznačovala možnou tvorbu iminu (dle TLC analýzy byla přítomna látka s podobným  $R_f$  jako pyran-2-on **1m**), ale byla mnohem pomalejší a vznik více produktů výraznější. Dalšími pokusy jsme zjistili, že obdobně reakce probíhá při 50 °C v DMF, THF a acetonitrilu. Ve všech případech byl i po 12 a více hodinách pozorovatelný výchozí akrylát **208a** a další produkty. Rozhodli jsme se tedy k poněkud neobvyklému kroku a provedli následující experiment (Schéma 89).

Schéma 89 Příprava iminu **207a**

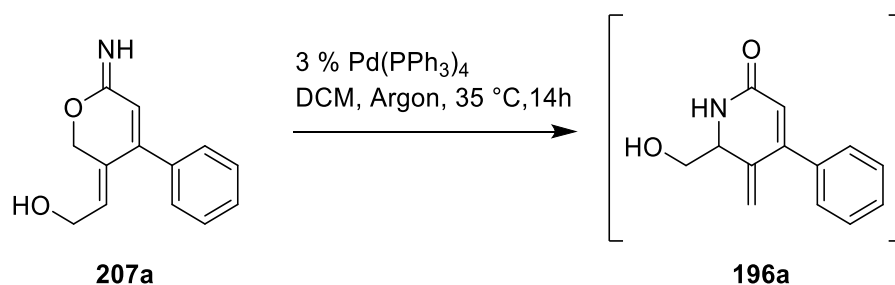


Použití katalyzátoru v množství 25 % se sice jeví jako poněkud nadbytečné, ale vzhledem k nízké reakční teplotě, která byla zvolena pro potlačení tvorby dalších produktů, se jevílo jako rozumný kompromis. Pokud by reakce skutečně probíhala analogicky pyran-2-onům, mělo by být možné většinu z použitého palladia recyklovat. To se nám podařilo v podobě 80 % regenerované palladiové čerňi, která byla později použita k dalšímu couplingu.

Další otázkou bylo, zda nitrilová skupina nesnižuje katalytickou aktivitu palladiové čerňi, jako je tomu u azidů, které Migita-Stilleho coupling inhibují.<sup>1</sup> Acetonitril byl prozatím zvolen kvůli snadnějšímu čištění, než je tomu u DMF, a také proto, že množství doprovodných produktů se zdálo dle TLC analýzy méně výrazné, než tomu bylo u reakce v THF. Reakce byla zastavena po 20 hodinách, kdy byly viditelné pouze náznaky

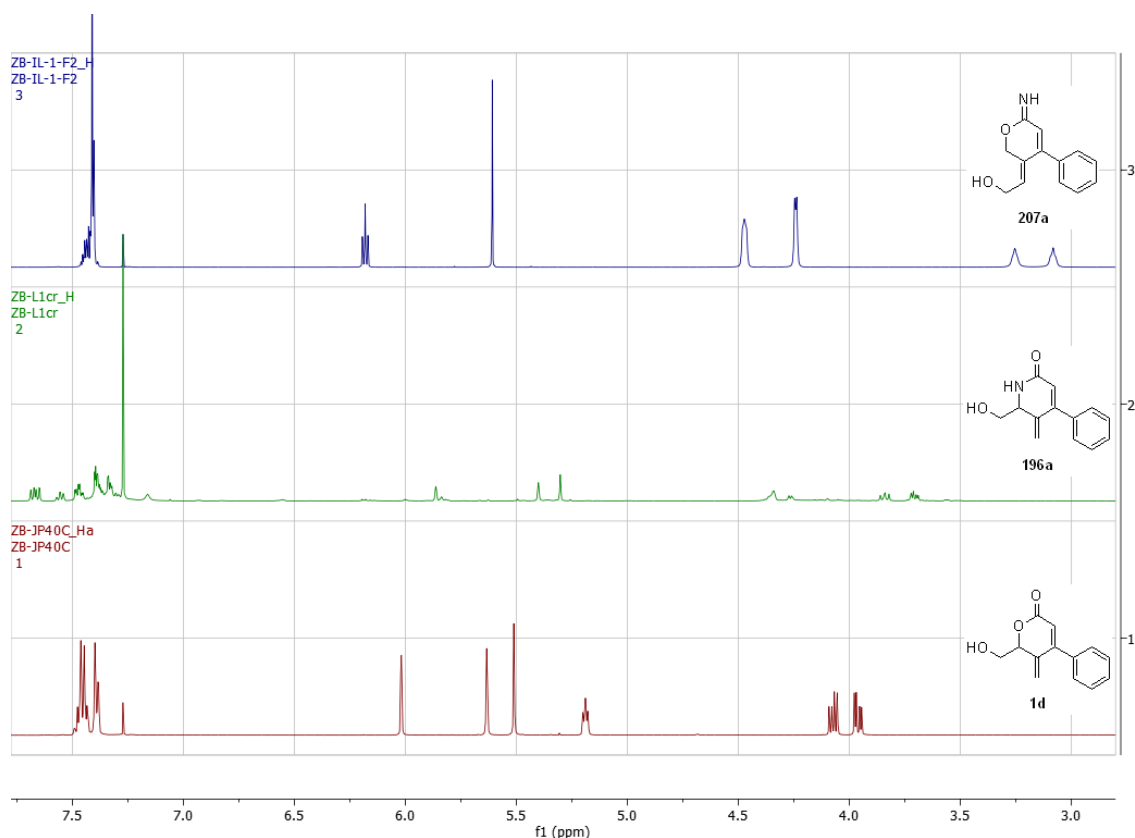
vedlejších produktů. Jodakrylonitril **208a** byl stále detekovatelný ve vysoké koncentraci, ale bez známek rozkladu. Důležitější však byla izolace požadovaného iminu **207a** ve výtěžku 29 %. <sup>1</sup>H-NMR spektrum látky je téměř identické s pyran-2-onem **1d**, s výjimkou přítomnosti dvou nových signálů při 3.08 a 3.25 ppm (O-H a N-H). Hmotností spektrometrie potvrdila očekávanou hodnotu molekulového píku 215,98 [M+H]<sup>+</sup>. Další optimalizace přípravy takových struktur by sice byla sama o sobě zajímavá, nás však momentálně více zajímalo, zda **207a** bude vhodnějším substrátem pro intramolekulární Tsuji-Trostovu izomeraci, než výše uvedený piperidin-2-on **100b** (viz 3.2.2). Vzhledem k malému množství jsme provedli reakci (Schéma 90) pouze v množství 0,2 mmol s Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> místo Pd(TFP)<sub>4</sub>.

Schéma 90 Izomerace iminu **207a**



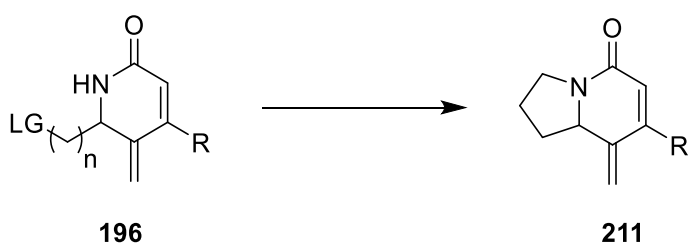
Reakce byla původně monitorována pouze pomocí TLC analýzy, avšak reakce se chovala odlišně než v případě pyran-2-onů. Imin **210a** byl stále přítomný a reakci jsme tak ponechaly přes noc při 35 °C. Po této době výchozí imin vymizel a vznikla nová látka s R<sub>f</sub>=0,26 (1:9 hexan:EA) jako majoritní produkt. <sup>1</sup>H-NMR analýza (Obrázek 22) reakční směsi dále ukázala vymizení signálu výchozí látky a přítomnost nových signálů, které byly velmi podobné signálům pyran-2-onu **2d**. Rozdílem byla nepřítomnost signálu u 5.2 ppm (pyran-2-onového CH<sub>2</sub>-O) a vznik signálu při 4.25 ppm (který by odpovídal vazbě CH-N piperidin-2-ou **85b**). Další byla pro pyran-2-ony **2** typická dvojice signálů terminální dvojně vazby u 5.3 a 5.4 ppm a multipletu mezi 3.65-3.85 ppm pro CH<sub>2</sub>OH v poloze 6. Tyto signály se od pyran-2-onů **2** liší pouze chemickým posunem. Imin je tedy schopen podléhat naší izomerační reakci za podobných podmínek jako pyran-2-ony na rozdíl od piperidin-2-onů **100**, které zatím za daných podmínek této reakci nepodléhají.

Obrázek 22 Srovnání  $^1\text{H-NMR}$  spekter **207a**, **196a** (reakční směs) a **2d**



Pro obě tyto reakce je ale nutné provést důkladnější optimalizaci. Výše uvedené výsledky jsou pouze prvním screeningem další možné metodiky, jejíž vývoj byl započat teprve nedávno. Pokud by se reakce podařilo optimalizovat, mohlo by to vést k selektivním přípravám iminů **207**. Ty by mělo být následně možné selektivně izomerovat na piperidin-2-ony **100** nebo na piperidin-2-onů **196**, které by v případě vhodné substituce  $\text{R}^1$  (LG= Cl;  $n=3$ ; jako pyran-2-onu **2j**), mohly být dále cyklizovány na látky struktury **211** (Schéma 91).

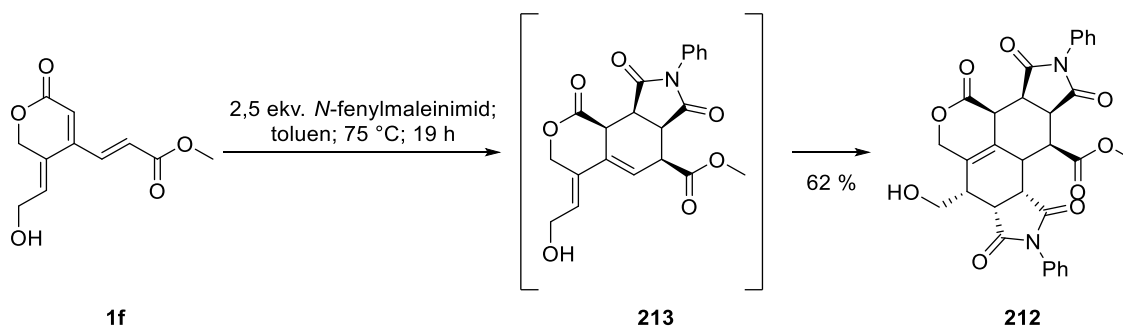
Schéma 91 Další možné využití piperidin-2-onů



### 3.2.6 Diels-Alderova reakce

Pyran-2-on **1f** (Schéma 92), který v sobě obsahuje [3] dendralenový motiv, jsme dále podrobili Diels-Alderově reakci obdobně jako je tomu u dendralenů.<sup>62</sup> Reakce s *N*-fenylmaleinimidem poskytla pentacyklický produkt dvou kaskádových reakcí **212** jako bílý precipitát, který značně zjednodušil izolaci. Předpokládaný produkt první dien-transmisivní Diels-Alderovy adice **213** se nám zatím nepodařilo izolovat.

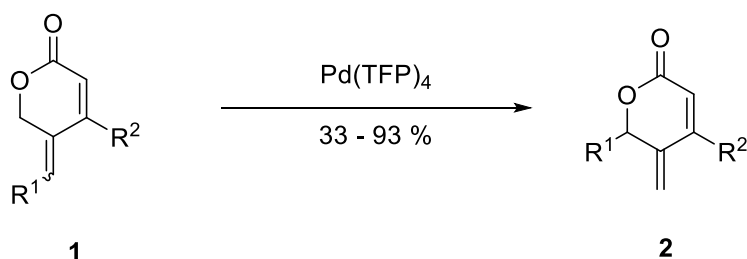
Schéma 92 Diels-Alderova reakce na **1f**



Dle 2D-NMR byla určena relativní konfigurace látky **212**. Ukázalo se, že jde o jediný diastereomer. Tato stereoselektivita bude mít počátky ve tvorbě meziprojektu **213**, kde nově vytvořená chirální centra budou dále určovat přístup druhé molekuly *N*-fenylmaleinimidu.

## 4. ZÁVĚR

Optimalizací studovaného procesu jsme byli schopni dosáhnout za mírných reakčních podmínek vysoké konverze (>90 %) modelového pyran-2-onu **1c** na izomer **2c** v poměrně krátkých reakčních časech (4 hodiny). Problematická byla enantioselektivita reakce, kde se nám nepodařilo nalézt podmínky, které by poskytly pyran-2-ony **2** v uspokojivých výtěžcích a v přijatelné enantiomerní čistotě. Nejlepšího výsledku (výtěžek 31 %, ee 50 % u **2c**) jsme dosáhli přidáním kyseliny octové.



Reakce samotná poskytuje ve většině případů vysoké izolovatelné výtěžky bez ohledu na typ funkčních skupin, které výchozí látky obsahují. Takto jsme úspěšně připravili 18 pyran-2-onů struktury **2**. Výjimkou byl pyran-2-on **1k** ( $R^1 = \text{COOMe}$ ), u kterého jsme nepozorovali izomeraci ani v náznamech. Důležitější vliv měl substituent v pozici 4 pyran-2-onového kruhu ( $R^2$ ), který je jedním z promotorů reakce. V případě že  $R^2 = \text{H}$  se reakce výrazně zpomalila (**2ch**) nebo v kombinaci se substituentem v poloze 3 (**5a**) vůbec neprobíhá. Pokud jsou obsazeny obě tyto pozice (isochroman-1-ony **2m** a **2n**), reakce sice vyžaduje prodloužení času, avšak bez újmy na výtěžcích. Průběh reakce byl vysvětlen pomocí kvantově chemických výpočtů, které jako klíčový krok celé reakce určily tvorbu pyramidového  $\eta^2$ -komplexu.

Aplikaci metody na syntézu přírodních látek jsme bohužel museli dočasně pozastavit. Dokázali jsme však podrobit pyran-2-on **1f** (dendralenového typu) kaskádové Diels-Alderově reakci za vzniku pentacyklického produktu **212**, což máme v plánu v budoucnu podrobněji prozkoumat. Reakce nebyla použitelná na piperidin-2-ony **100**, našli jsme ale možnost izomerace pyran-2-iminu **207a**, který izomeroval na piperidinový analog pyran-2-onu **2**.



## **5. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST**

### **5.1 Obecné experimentální postupy**

Výchozí látky byly zakoupeny od firmy Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA) nebo Penta (Praha, ČR) a použity bez dalšího čištění. Bezvodý THF a DCM byly připraveny pomocí přístroje VWR PureSolv, PS-Micro. DEE, DMF, MeOH, MeCN a toluen byly zakoupeny jako bezvodá rozpouštědla od firmy Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA) a použity bez dalšího sušení.

Teploty tání všech látek byly měřeny na přístroji STUART SMP30 a nebyly korigovány. Měření IČ spekter bylo provedeno na přístroji NICOLET 6700 FT-IR metodou jednodrazové ATR (zeslabené úplné reflektance) s krystalem germania. Hmotnostní spektra s nízkým rozlišením byla měřena na hmotnostním spektrometru Agilent 500-MS. Hmotnostní spektra s vysokým rozlišením byla měřena na hmotnostním spektrometru HRMS system Acquity UPLC I-class a Synapt G2Si Q-TOF mass spektrometr (Waters). NMR spektra byla měřena v roztocích  $\text{CDCl}_3$  a  $\text{CD}_3\text{CN}$  při laboratorní teplotě (není-li řečeno jinak) na přístroji VNMR S500. Chemické posuny byly změřeny jako hodnoty  $\delta$  v parts per million (ppm) a byly nepřímo vztaženy k tetramethylsilanu jako standardu pomocí zbytkového signálu rozpouštědla. Data jsou prezentována v následujícím pořadí: chemický posun ( $\delta$ ), multiplicita (s: singlet, d: dublet, t: triplet, q: kvartet, dd: dublet dubletů, td: triplet dubletů, tt: triplet tripletů, m: multiplet, bs: široký singlet), interakční konstanty ( $J$ ) udávané v Hz, integrovaná intenzita (v protonových spektrech) a přiřazení.

Průběh reakce a čistota výsledných produktů byla kontrolována pomocí tenkovrstvé chromatografie na aluminiových TLC deskách Silica gel 60 F254(Merck) s následujícími způsoby detekce:

a) pomocí UV lampy ( $\lambda = 254/366 \text{ nm}$ )

b) pomocí detekčního činidla ve složení:  $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  (2 g),  $\text{H}_3\text{Mo}_{12}\text{O}_{40}\text{P}$  (4 g), konc.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (10 ml),  $\text{H}_2\text{O}$  (200 ml) a následného zahřátí na  $300 \text{ }^\circ\text{C}$

c) pomocí detekčního činidla ve složení:  $\text{KMnO}_4$ (2 g),  $\text{K}_2\text{CO}_3$ (13,33 g),  $\text{KOH}$  (0,176 g),  $\text{H}_2\text{O}$  (204 ml) a následného zahřátí na  $300 \text{ }^\circ\text{C}$

Produkty byly čištěny sloupcovou chromatografií na silikagelu Silica gel 60 (0.040–0.063 mm; Merck).

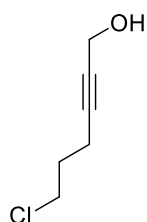
Enantiomerní přebytek (ee) byl měřen na přístroji Hewlett Packard 1050 kapalinový chromatograf, kolona YMC Chiral Amylose SA (150x 4,6 mm, 5 $\mu$ m), mobilní fáze hexan:EtOH (98:2).

## **5.2 Syntéza**

### **5.2.1 Syntéza propargyl alkoholů**

#### *5.2.1.1 Příprava alkyl propargyl alkoholů*

#### **6-chlor-hex-2-yn-1-ol (91d)**

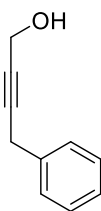


Výchozí 5-chlor-pent-1-yn (14 mmol; 1,5 ml) byl přenesen do vyžíhané, argonem naplněné baňky, rozpuštěn v bezvodém THF (13 ml) a ochlazen na  $-78$  °C. Po přidání BuLi (15,4 mmol, 6,16 ml; 2,5M roztok v hexanu) byla reakce při této teplotě míchána 1 hodinu a poté byl přidán paraformaldehyd (35 mmol; 1,166 g). Po 30 minutách byla reakční směs ponechána ohřát na laboratorní teplotu (za vzniku suspenze). Reakce byla poté převedena do dělicí nálevky s nasyceným roztokem  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 ml) a DEE (30 ml). Organická fáze byla oddělena, vysušena  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a produkt izolován chromatograficky. Gradientová eluce (HX $\rightarrow$ HX:EA 7:3) poskytla 85 % (1,583 g) ve formě světle žlutého oleje.  $M_r=132,59$ ;  $R_f=0,36$  (HX:EA 7:3 +  $\text{KMnO}_4$ ). Data se shodují s daty uvedenými v literatuře.<sup>1</sup>

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.24 (t,  $J = 2.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.65 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.44 – 2.40 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.05 – 1.90 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  84.3, 79.3, 51.1, 43.6, 31.1, 16.1.



#### 4-fenylbut-2-yn-1-ol (91e)

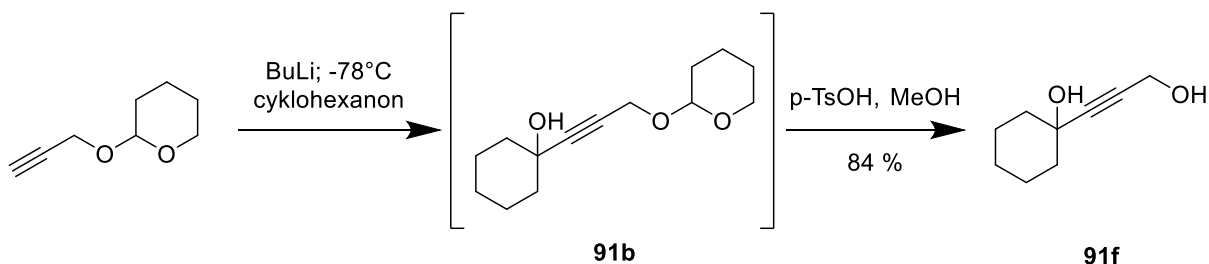


Výchozí 3-fenylprop-1-yn (15 mmol; 1,922 ml) byl přenesen do vyžíhané, argonem naplněné baňky a rozpuštěn v suchém THF (15 ml). Reakce byla vychlazená na  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  a po přidání BuLi (16,5 mmol; 6,6 ml; 2,5M roztok v hexanu) byla míchána při této teplotě dalších 30 minut. Po přidání paraformaldehydu (37,5 mmol; 1,126 g) v jedné porci bylo chlazení vypnuto a reakce ponechána ohřát na laboratorní teplotu. Reakce byla poté převedena do dělicí nálevky s nasyceným roztokem  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 ml) a DEE (30 ml). Organická fáze byla oddělena, vysušena  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a produkt izolován chromatograficky.

Gradientová eluce (HX $\rightarrow$ HX:EA 9:1) poskytla 57 % (1,254 g) jako slabě žlutý olej.  $M_r = 146,19$ ;  $R_f = 0,36$  (HX:EA 7:3,  $\text{KMnO}_4$ ). Data se shodují s těmi uvedenými v literatuře.<sup>1</sup>

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.41 – 7.21 (m, 5H, ArH), 4.37 – 4.29 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.65 (t,  $J = 2.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  136.5, 128.6, 127.9, 126.7, 83.9, 80.5, 51.4, 25.1.

#### 3-(1-hydroxycyklohexan-1-yl)propargylalkohol (91f)



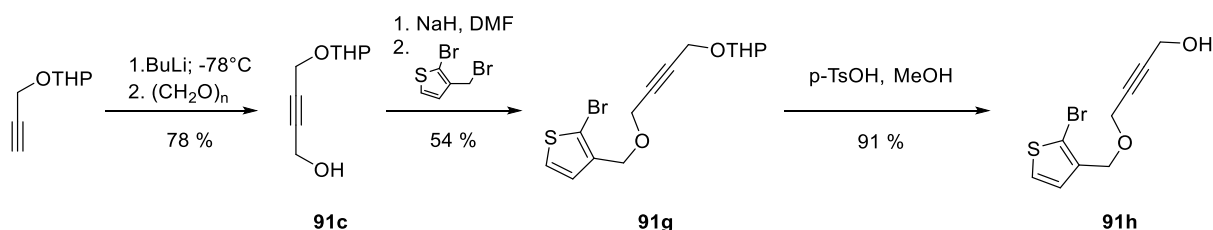
THP-chráněný propargyl alkohol (15 mmol; 2,11 ml) byl přenesen do vyžíhané a argonem naplněné baňky, rozpuštěn v bezvodém THF (13 ml) a ochlazen na  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Po přidání BuLi (15,1 mmol; 6,3 ml; 2,5M roztok v hexanu) byla reakce při této teplotě míchána 1 hodinu a poté byl přikapán cyklohexanon (37,5 mmol; 3,92 ml). Chlazení bylo vypnuto po 30 minutách a reakční směs byla ponechána ohřát na laboratorní teplotu. Po přidání

nasyčeného roztoku  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (25 ml) a DEE (30 ml) byla reakce přenesena do dělicí nálevky, fáze odděleny a organická fáze vysušena  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , zfiltrována a rozpouštědla oddestilována.

Dále byla reakční směs rozpuštěna v MeOH (20 ml) a po přidání *p*-toluensulfonové kyseliny (1,3 mmol; 0,261 g) byla reakce míchána při RT po dobu 1,5 hodiny. Po opaření MeOH byla reakce zpracována rozpuštěním v DEE (20 ml) a vytřepána s nasyceným roztokem  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 ml), fáze odděleny a organická byla vysušena  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a produkt izolován chromatograficky. Gradientová eluce (HX:EA 7:3→4:6) poskytla 92 % (3,303 g) jako bezbarvou kapalinu.  $M_r=154,21$ ;  $R_f=0,35$  (HX:EA 1:1,  $\text{CrO}_3$ ). Data se shodují s těmi uvedenými v literatuře.<sup>1</sup>

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.32 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2.65 (bs, 1H), 1.96 – 1.87 (m, 2H), 1.72 – 1.65 (m, 2H), 1.63 – 1.52 (m, 5H), 1.29 – 1.23 (m, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  89.4, 82.3, 68.6, 50.9, 39.7, 25.1, 23.1.

#### 4-(2-bromothiolen-3-yl)-methoxy-but-2-ynol (91h)



THP-chráněný propargyl alkohol (20 mmol; 3,03 ml) byl přenesen do vyžíhané a argonem naplněné baňky, rozpuštěn v bezvodém THF (20 ml) a ochlazen na  $-78^\circ\text{C}$ . Po přidání BuLi (20 mmol; 8 ml; 2,5M roztok v hexanu) byla reakce při této teplotě míchána 1 hodinu a poté byl přidán paraformaldehyd (40 mmol; 1,203 g). Chlazení bylo vypnuto po 30 minutách a reakční směs byla ponechána ohřát na laboratorní teplotu. Po přidání nasyceného roztoku  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 ml) a EA (20 ml) byla reakce přenesena do dělicí nálevky, fáze odděleny a organická fáze vysušena  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a přečištěna gradientovou elucí (HX:EA 9:1→7:3) produkt **91c** byl získán v 78 % (2,667 g) jako nažloutlý olej.  $M_r=170,21$ ;  $R_f=0,20$  (HX:EA 7:3 +  $\text{KMnO}_4$ ). Data se shodují s těmi uvedenými v literatuře.<sup>1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.81 (t, *J* = 3.4 Hz, 1H, OCHO), 4.37 – 4.22 (m, 4H, CH<sub>2</sub>O), 3.87 – 3.51 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O), 2.08 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H, OH), 1.88 – 1.49 (m, 6H). **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 96.9, 84.3, 81.6, 61.9, 54.3, 51.1, 30.2, 25.3, 18.9.

Nesymetricky chráněný diol **91c** (10 mmol; 1,702 g) v suchém DMF (6 ml) byl přikapán do suspenze NaH (11 mmol; 0,44 g; 60 %) v suchém DMF (14 ml) za míchání v ledové lázni při 0 °C (byl pozorován vývoj bublin). Po 20 minutách byla reakce vyjmuta z lázně a ponechána za míchání při laboratorní teplotě, dokud nebylo pozorováno ukončení vývoje bublin (70 minut). Reakce byla poté znovu ochlazená na 0 °C a byl pomalu přikapán 2-brom-3-(brommethyl)thiofen (11 mmol; 1,43 ml) a reakce byla ponechána míchat dalších 60 minut. Do reakce byl poté přidán nasycený roztok NH<sub>4</sub>Cl (20 ml) a EA (50 ml) a směs převedena do dělicí nálevky a fáze odděleny. Organická fáze byla poté promyta 5% roztokem NaCl (30ml) a organická fáze vysušena Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

Gradientová eluce (HX→HX:EA 9:1) poskytla 54 % (1,809 g) produktu **91g** ve formě nažloutlého oleje. *M<sub>r</sub>* = 345,25; *R<sub>f</sub>* = 0,36 (HX:EA 9:1 + CrO<sub>3</sub>). Data se shodují s těmi uvedenými v literatuře.<sup>1</sup>

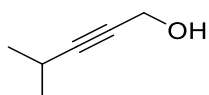
**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.25 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, ArH), 7.00 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, ArH), 4.84 (t, *J* = 3.5 Hz, 1H, OCHO), 4.55 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O), 4.40 – 4.27 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O), 4.22 (t, *J* = 1.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>O), 3.88 – 3.48 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O), 1.87 – 1.50 (m, 6H, CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 137.4, 128.3, 126.1, 111.8, 96.8, 82.8, 81.6, 65.5, 62.0, 57.6, 54.3, 30.2, 25.3, 19.1.

**68g** (4,8 mmol; 1,672 g) byl rozpuštěn v MeOH (10 ml) s *p*-toluensulfonovou kyselinou (0,48 mmol; 0,092 g) a ponechán při RT míchat po 2 hodiny. MeOH byl poté oddestilován, reakční směs zředěna EA (30 ml) a v dělicí nálevce vytřepána s 5% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (25 ml), fáze odděleny a vodná fáze poté znovu s EA (30 ml). Spojené organické fáze byly vysušeny Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a přečištěny sloupcovou chromatografií.

Gradientová eluce (HX→HX:EA 95:5) poskytla 91 % (1,137 g) produktu **91h** ve formě zakaleného oleje. *M<sub>r</sub>* = 261,12; *R<sub>f</sub>* = 0,36 (HX:EA 7:3 + KMnO<sub>4</sub>). Data se shodují s těmi uvedenými v literatuře.<sup>1</sup>

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.26 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H, ArH), 7.00 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H, ArH), 4.55 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.33 (t,  $J = 1.8$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.21 (t,  $J = 1.8$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  137.3, 128.3, 126.1, 111.9, 84.9, 81.5, 65.6, 57.5, 51.1.

#### 4-methyl-pent-2-yn-1-ol (91o)



3-Methyl-but-1-yn (5 g, přibližně 68 mmol) byl kvůli vysoké těkavosti nalit do vyžíhané a argonem naplněné reakční baňky přímo a baňka rychle uzavřena. Po přidání 100 ml suchého THF byl ochlazen na  $-78^\circ\text{C}$ . Po přidání BuLi (88 mmol, 35,2 ml, 2,5M roztok) byla reakce dále míchána po dobu 80 minut. Po přidání paraformaldehydu (117 mmol, 3,53 g) se reakční směs zakalila, chlazení bylo vypnuto a reakční směs byla ponechána zvolna ohřát na laboratorní teplotu přes noc (zákal zmizel). Reakční směs byla následně zředěna DEE (100 ml) a extrahována s nasyceným roztokem  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Organická fáze byla vysušena  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Gradientová eluce ( $\text{HX} \rightarrow \text{HX}:\text{EA}$  8:2) poskytla 73 % (4,859 g) ve formě bezbarvé kapaliny.  $M_r = 98,15$ ;  $R_f = 0,6$  ( $\text{HX}:\text{EA}$  7:3 +  $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$ ). Data se shodují s těmi uvedenými v literatuře.<sup>122</sup>

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.25 (d,  $J = 2.0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.60 – 2.58 (m, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.69 – 1.66 (m, 1H, OH), 1.17 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  91.9, 77.5, 51.4, 22.9, 20.5.

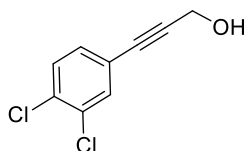
##### 5.2.1.2 Příprava arylpropargyl alkoholů

Byl použit postup dle Amblera.<sup>98</sup>

Výchozí jodaryl byl ve vyžíhané baňce společně s CuI (0,04 ekv.) a  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  třikrát přeplněn argonem/evakuován vakuem. Poté byl přidán bezvodý acetonitril (1 ml na 1 mmol jodarylu) a reakce byla ochlazená na  $-15^\circ\text{C}$  (ledová lázeň s NaCl) a vznikla suspenze. Po kapkách byl přidán  $\text{Et}_3\text{N}$  (4,5 ekv.) a reakce byla míchána 10 minut při  $-10^\circ\text{C}$ . Po pomalém přidání propargylalkoholu (1,1 ekv.) byla reakční směs míchána při laboratorní teplotě do spotřebování výchozí látky. Rozpouštědla byla poté vakuově

oddestilována, reakční směs zředěna EA a přefiltrována přes vrstvu silikagelu. Po vysušení Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> byly produkty izolovány sloupcovou chromatografií.

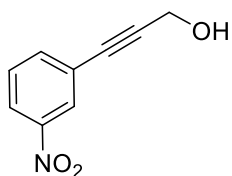
### 3-(3,4-dichlorfenyl)propargyl alkohol (91ch)



Výchozí látka 3,4-dichlorjodbenzen (25 mmol; 6,825 g). Reakce při laboratorní teplotě trvala 3 hodiny. Po gradientové eluci (HX:EA 9:1→1:1) a rekrystalizaci (horký EA + HX) jsme získali 60 % (3,066 g) produktu jako nahnědlé krystalky.  $M_r=201,05$ ;  $R_f=0,34$  (HX:EA 8:2). Data se shodují s těmi uvedenými v literatuře.<sup>98</sup>

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.53 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H, ArH), 7.40 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, ArH), 7.29 – 7.24 (m, 1H, ArH), 4.50 (d,  $J = 5.0$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>O). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  133.3, 132.9, 132.6, 130.8, 130.4, 122.5, 89.2, 83.4, 51.5.

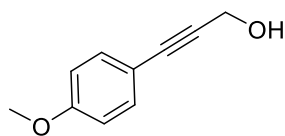
### 3-(3-nitrofenyl)propargyl alkohol (91i)



Výchozí látka 3-nitro-jodobenzen (10 mmol; 2,51 g). Reakce při laboratorní teplotě trvala 100 minut. Po zpracování a gradientové eluci (HX:EA 9:1→8:2) jsme získali 96 % (1,70 g) produktu jako jantarový olej.  $M_r=177,16$ ;  $R_f=0,26$  (HX:EA 7:3). Data se shodují s těmi uvedenými v literatuře.<sup>98</sup>

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.28 (t,  $J = 1.9$  Hz, 1H, ArH), 8.21 – 8.16 (m, 1H, ArH), 7.76 – 7.70 (m, 1H, ArH), 7.51 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H, ArH), 4.54 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  148.0, 137.3, 129.4, 126.5, 124.4, 123.2, 89.9, 83.2, 51.4.

### 3-(4-methoxyfenyl)propargyl alkohol (91j)

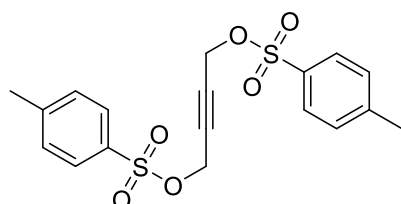


Výchozí látka 4-jodanisol (22 mmol; 1,28 ml). Reakce při laboratorní teplotě trvala 110 minut. Po zpracování a gradientové eluci (HX→HX:EA 8:2) jsme získali 80 % (2,595 g) produktu jako slabě žluté krystalky.  $M_r=162,19$ ;  $R_f= 0,35$  (HX:EA 8:2). Data se shodují s těmi uvedenými v literatuře.<sup>98</sup>

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40 – 7.35 (m, AA',BB', 2H, ArH), 6.87 – 6.81 (m, AA',BB', 2H, ArH), 4.49 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.81 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.7, 133.1, 114.6, 113.9, 85.8, 85.6, 55.4, 51.7.

#### 5.2.1.3 Úpravy komerčně dostupných propargylalkoholů

#### But-2-yn-1,4-diyl-bis(4-methylbenzensulfonát) (182a)

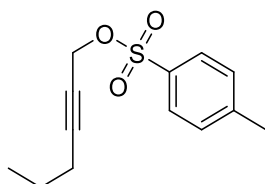


TsCl (12,5 mmol, 2,38 g) byl ve vyžíhané baňce rozpuštěn v suchém DEE (25 ml). Reakce byla ochlazená na  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  (lázeň s ledem a solí) a byl přidán but-2-yn-1,4-diol (5 mmol, 0,430 g). Po přidání KOH (37,5 mmol, 2,01 g) byla reakce chlazená na  $0\text{ }^\circ\text{C}$  (led) po dobu 2 hodin. V průběhu reakce se vytvořil bílý precipitát. Reakce byla ukončena přidáním destilované vody (do rozpuštění precipitátu), oddělením fází a reextrakcí vodné fáze  $\text{CHCl}_3$  ( $3 \times 30$  ml). Organické fáze byly spojeny, vysušeny  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a poté rozpouštědla odstraněna na vakuové odparce.

Bylo získáno 90 % (4,48 mmol, 1,77 g) produktu jako bílá amorfnní látka.  $M_r= 394,46$ ;  $R_f= 0,71$  (HX:EA 7:3). Data se shodují s těmi uvedenými v literatuře.<sup>124</sup>

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.81 – 7.75 (m, AA',BB', 4H, ArH), 7.39 – 7.35 (m, AA',BB', 4H, ArH), 4.60 (s, 4H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.47 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  145.41, 132.81, 129.89, 128.07, 80.95, 57.05, 21.65.

### Hex-2-yn-1-yl-4-methylbenzensulfonát (182b)

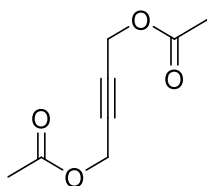


TsCl (6,25 mmol, 1,19 g) byl ve vyžíhané baňce rozpuštěn v suchém DEE (15 ml). Reakce byla ochlazena na  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  (lázeň s ledem a solí) a byl přidán hex-2-yn-1-ol (5 mmol, 0,545 ml). Po přidání KOH (18 mmol, 1 g) byla reakce chlazená na  $0\text{ }^\circ\text{C}$  (led) po dobu 2 hodin. V průběhu reakce se vytvořil bílý precipitát. Reakce byla ukončena přidáním destilované vody (do rozpuštění precipitátu), oddělením fází a reextrakcí vodné fáze  $\text{CHCl}_3$  (3x 30 ml). Organické fáze byly spojeny, vysušeny  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a poté rozpouštědla odstraněna na vakuové odparce.

Bylo získáno 86 % (4,3 mmol, 1,1 g) produktu jako žlutý olej;  $M_r = 252,33$ ;  $R_f = 0,67$  (HX:EA 7:3). Data se shodují s těmi uvedenými v literatuře.<sup>106</sup>

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.85 – 7.80 (m, AA',BB', 2H, ArH), 7.38 – 7.33 (m, AA',BB', 2H, ArH), 4.72 (t,  $J = 2.2\text{ Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.46 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.09 – 2.05 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.44 – 1.40 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 0.90 (t,  $J = 7.4\text{ Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  145.4, 132.8, 129.7, 128.1, 90.4, 71.9, 58.8, 21.6, 21.51, 20.6, 13.3.

### But-2-yn-1,4-diyl-diacetát (182c)

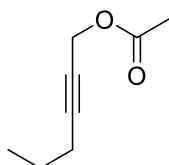


Výchozí but-2-yn-1,4-diol (5 mmol, 0,430 g) byl rozpuštěn v 2,2 ml pyridinu. Poté byl pomalu přikapán Ac<sub>2</sub>O (9 ekv., 45 mmol, 4,2 ml) a reakce byla míchána dalších 60 minut. Reakční směs byla poté zředěna EA (30ml), přenesena do dělicí nálevky a postupně extrahována s destilovanou vodou (30 ml) a 1M roztokem HCl (15 ml). Organická fáze byla vysušena pomocí Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

Odpaření poskytlo 78 % (3,9 mmol, 0,667 g) produktu jako bezbarvý olej. M<sub>r</sub>= 170,06; R<sub>f</sub>= 0,35 (HX:EA 8:2, Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>). Data se shodují s těmi uvedenými v literatuře.<sup>123</sup>

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.71 (s, 4H, CH<sub>2</sub>O), 2.10 (s, 6H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.1, 80.7, 52.0, 20.6.

### Hex-2-yn-1-yl-acetát (182d)



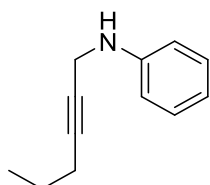
Výchozí hex-2-yn-1-ol (5 mmol, 0,550 ml) byl rozpuštěn v 1,1 ml pyridinu. Poté byl pomalu přikapán Ac<sub>2</sub>O (4,5 ekv., 22,5 mmol, 2,12 ml) a reakce byla míchána dalších 50 minut. Reakční směs byla poté zředěna EA (30 ml), přenesena do dělicí nálevky a postupně extrahována s destilovanou vodou (30 ml) a 1M roztokem HCl (15 ml). Organická fáze byla vysušena pomocí Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

Odpaření poskytlo 42 % (2,1 mmol, 0,294 g) produktu jako bezbarvý olej. M<sub>r</sub>=140,18; R<sub>f</sub>= 0,68 (HX:EA 8:2, KMnO<sub>4</sub>). Data se shodují s těmi uvedenými v literatuře.<sup>107</sup>



$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.67 (t,  $J = 2.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.25 – 2.15 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.10 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.67 – 1.49 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 0.99 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.4, 87.5, 73.9, 52.8, 21.8, 20.8, 20.7, 13.4.

### ***N*-fenyl-hex-2-yn-1-amin (187)**



Výchozí hex-2-yn-1-ol (5 mmol, 0,550 ml) byl pomalu přikapán do roztoku  $\text{CBr}_4$  (7,5 mmol, 2,489 g) a  $\text{PPh}_3$  (7,5 mmol, 1,970 g) v suchém DMF (5ml). Po 30 minutách byl přidán anilin (5 mmol, 2,27 ml). Reakce byla ponechána přes noc (výchozí látka byla stále přítomna) a poté zředěna DEE (20 ml), extrahována s nasyceným roztokem  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 ml) a vysušena  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Gradientová eluce ( $\text{HX} \rightarrow \text{HX}:\text{EA}$  9:1) poskytla produkt ve výtěžku 37 % (0,322 g) jako oranžový olej.  $M_r = 173,26$ ;  $R_f = 0,41$  ( $\text{HX}:\text{EA}$  8:2).

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.25 – 7.18 (m, 2H, *ArH*), 6.81 – 6.75 (m, 1H, *ArH*), 6.72 – 6.66 (m, 2H, *ArH*), 3.92 (t,  $J = 2.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.85 (bs, 1H, *NH*), 2.17 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.55 – 1.51 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 0.97 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  147.3, 129.1, 128.9, 118.1, 113.4, 83.6, 34.1, 22.1, 20.6, 13.4. **IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  3399, 3051, 2961, 2931, 2870, 1621, 1505, 1314, 1252, 749, 691  $\text{cm}^{-1}$ . **LRMS** (ESI)  $m/z$  (rel. intenzita) 174.2 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  (100). **HRMS** (TOF-ESI)  $m/z$  nalezeno pro  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}^+$  174,1277, nalezeno 174,1283.

## 5.2.2 Syntéza výchozích látek - tributylcínallyl alkoholů

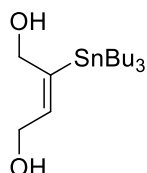
### *5.2.2.1 Palladiem katalyzovaná hydrostannylace*

#### Obecný postup

Výchozí propargyl alkohol (1 ekv.) byl společně s  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (1%) rozpuštěn v suchém THF (1 ml na 1 mmol výchozí látky) pod atmosférou argonu. Reakce byla míchána v ledové lázni a po kapkách byl přidán  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (1,1–1,3 ekv.). Poté byla baňka vyňata z lázně a

průběžně kontrolována pomocí TLC do spotřebování výchozí látky. Rozpouštědla byla vakuově oddestilována a surový produkt byl přečištěn chromatograficky.

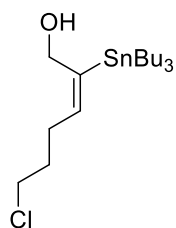
#### (*E*)-2-tributylcín-but-2-en-1,4-diol ((*E*)-107a)



Výchozí but-2-yn-1,4-diol (28 mmol; 2,408 g). Reakce byla ukončena po 40 minutách. Gradientová eluce (HX→HX:EA 1:1) poskytla 98 % (10,337 g) produktu jako hustou kapalinu.  $M_r = 377,14$ ;  $R_f = 0,55$  (HX:EA 1:1;  $Ce(SO_4)_2$ ). Vzhled produktu se může lišit v závislosti na teplotě lázně, při které byla odstraněna mobilní fáze z chromatografie. Při nižší teplotě (35 °C) byl produkt jasně žlutý, při vyšších teplotách (45 °C) šedý. NMR analýza těchto produktů však nenaznačovala žádné viditelné rozdíly. Data se shodují s těmi uvedenými v literatuře.<sup>1</sup>

$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  5.91 – 5.71 (m, 1H), 4.49 – 4.32 (m, 2H), 4.21 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 1.58 – 1.42 (m, 6H,  $CH_2$ ), 1.39 – 1.22 (m, 6H,  $CH_2$ ), 0.96 – 0.84 (m, 15H,  $CH_3$ ).  $^{13}C$  NMR (126 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  149.3, 138.0, 63.6, 59.8, 29.2, 27.4, 13.7, 10.0.

#### (*E*)-2-tributylcín-6-chlorhex-2-en-1-ol (107b)

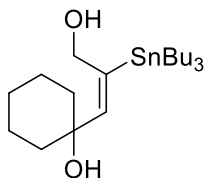


Výchozí alkohol **91d** (6 mmol; 0,795 g). Reakce byla ukončena po 20 minutách. Gradientová eluce (HX→HX:EA 97:3) poskytla 58 % (1,474 g) produktu jako hustou bezbarvou kapalinu.  $M_r = 423,65$ ;  $R_f = 0,31$  (HX:EA 9:1;  $Ce(SO_4)_2$ ). Data se shodují s těmi uvedenými v literatuře.<sup>1</sup>

$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  5.51 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H, =CH), 4.46 – 4.31 (m, 2H,  $CH_2O$ ), 3.55 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H,  $CH_2Cl$ ), 2.26 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H,  $CH_2$ ), 1.91 – 1.80 (m, 2H,  $CH_2$ ), 1.58 – 1.43

(m, 6H, CH<sub>2</sub>), 1.39 (t, J= 5.2 Hz, 1H, OH), 1.38 – 1.25 (m, 6H, CH<sub>2</sub>), 0.99 – 0.81 (m, 15H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 147.7, 137.6, 63.5, 44.4, 32.1, 29.2, 27.4, 26.5, 13.7, 10.1.

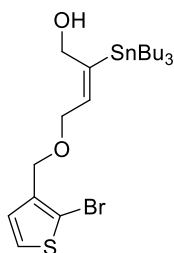
**(E)-2-tributylcín-4-(1-hydroxycyklohexan-1-yl)-prop-2-en-1-ol (107d)**



Výchozí diol **91f** (8 mmol; 1,23 g). Reakce byla ukončena po 20 minutách. Gradientová eluce (HX → HX:EA 7:3) poskytla 82 % (2,92 g) produktu jako hustou bezbarvou kapalinu. M<sub>r</sub>= 445,28; R<sub>f</sub>=0,37 (HX:EA 8:2; Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>). Data se shodují s těmi uvedenými v literatuře.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.62 (t, J= 1.9 Hz, 1H), 4.62 – 4.44 (m, 2H), 2.93 (bs, 1H), 2.27 (bs, 1H), 1.73 – 1.54 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.58 – 1.38 (m, 10H, CH<sub>2</sub>), 1.42 – 1.21 (m, 8H, CH<sub>2</sub>), 0.99–0.76 (m, 15H, CH<sub>3</sub>).

**(E)-2-tributylcín-4-[(2-bromothiolen-3-yl)methoxy]-but-2-en-1-ol (107e)**

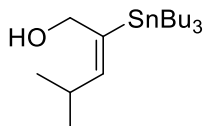


Výchozí alkohol **91h** (4 mmol; 1,04 g). Reakce byla ukončena po 30 minutách. Gradientová eluce (HX→HX:EA 98:2) poskytla 31 % (0,681 g) produktu jako hustou bezbarvou kapalinu. M<sub>r</sub>= 552,20; R<sub>f</sub>=0,26 (HX:EA 9:1; Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>). Data se shodují s těmi uvedenými v literatuře.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.27 (d, J= 5.7 Hz, 1H, ArH), 6.98 (d, J= 5.7 Hz, 1H, ArH), 5.78 – 5.71 (m, 1H, =CH), 4.45 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O), 4.37 – 4.31 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O), 4.08 – 4.01 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O), 1.67 (bs, 1H, OH), 1.54 – 1.45 (m, 6H, CH<sub>2</sub>), 1.39 – 1.26 (m, 6H, CH<sub>2</sub>), 0.98 – 0.83

(m, 15H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 151.0, 138.0, 134.9, 128.2, 126.1, 111.4, 66.9, 66.0, 63.8, 29.2, 27.4, 13.7, 10.1.

### (E)-2-tributylcín-4-methylpent-2-en-1-ol (107o)



Alkohol **X** (2 mmol, 0,196 g). Reakce byla ukončena po 20 minutách. Rozpouštědla byla vakuově oddestilována a surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie. Eluce (HX:EtOH 28:1) poskytla 64 % (0,492 g) mírně znečištěného produktu jako bezbarvý hustý olej. Látka je nestabilní a byla charakterizována pouze pomocí NMR.  $M_r = 389,12$ ;  $R_f = 0,62$  (HX:EA 9:1, Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.38 (dt,  $J = 9.0, 2.0$  Hz, 1H, =CH), 4.42 – 4.33 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O), 2.64 – 2.58 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.55 – 1.46 (m, 6H, CH<sub>3</sub>), 1.37 – 1.27 (m, 6H, CH<sub>2</sub>), 0.99 – 0.93 (m, 6H, CH<sub>2</sub>), 0.90 (t,  $J = 7.8$  Hz, 9H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 148.2, 142.2, 63.5, 29.2, 27.3, 23.1, 23.1, 13.7, 10.0.

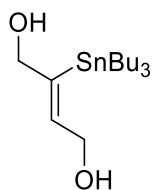
#### 5.2.2.2 Radikálová hydrostannylace

Obecný postup pro hydrostannylaci pomocí Et<sub>3</sub>B

Byl použitý postup dle Organa.<sup>102</sup>

Výchozí látka (1 mmol) byla rozpuštěna v THF v otevřené baňce a poté byl přidán Et<sub>3</sub>B (0,5 ekv., 1,0M roztok v hexanu). Po přikapání Bu<sub>3</sub>SnH (2,0 ekv., 96 %) byla baňka uzavřena gumovým septem a reakce byla ponechána míchat po dobu, dokud nebyla spotřebována výchozí látka dle TLC. Rozpouštědla byla vakuově oddestilována a přečištěna sloupcovou chromatografií.

### **(Z)-2-tributylcínbut-2-en-1,4-diol ((Z)-107a)**

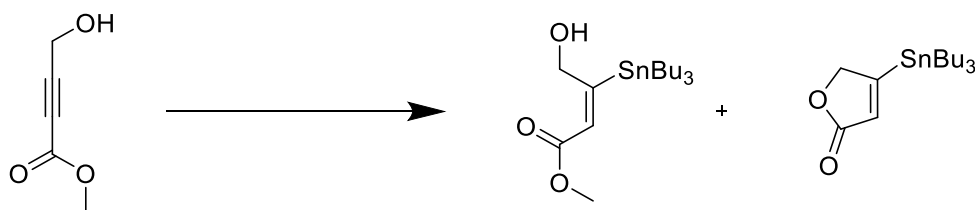


Výchozí but-2-yn-1,4-diol (5 mmol; 0,43 gramů) byl rozpuštěn v 5 ml THF. Reakce byla zastavena po 4,5 hodinách.

Sloupcová chromatografie (gradientová eluce HX:EA 9:1→85:15) poskytla 84 % (1,582 g) produktu jako bezbarvý hustý olej, který tuhne při skladování v mrazáku.  $M_r = 377,16$ ;  $R_f = 0,66$  (HX:EA 1:1;  $Ce(SO_4)_2$ ). Stereochemie určena dle NMR.

$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6.57 – 6.29 (m, 1H, =CH), 4.33 – 4.20 (m, 2H,  $CH_2O$ ), 4.18 – 4.04 (m, 2H,  $CH_2O$ ), 1.65 – 0.83 (m, 27H,  $C_4H_{11}$ ).  $^{13}C$  NMR (126 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  147.7, 137.9, 69.7, 64.5, 29.2, 27.3, 13.6, 10.5. IR (ATR)  $\nu_{max}$  3315, 2955, 2922, 2871, 2852, 1463, 1392, 1377, 1335, 1073, 1016, 992, 668  $cm^{-1}$ . LRMS (ESI) m/z (rel. intenzita) 321,0 (91)  $[M-Bu]^+$ , 303,0 (100), 161,0 (22), 136,0 (33). HRMS (TOF-ESI) m/z vypočítáno pro  $C_{12}H_{25}O_2Sn^+ [M-Bu]^+$  321,0871; nalezeno 321,0878.

### **Methyl-(E)-3-tributylcín-4-hydroxy-but-2-enoát (107g) a 3-tributylcín-2,5-dihydrofuran-2-on (179)**



Výchozí ester **97d** (10 mmol, 1,102 g) byl rozpuštěn za laboratorní teploty ve 12 ml THF a za přítomnosti vzduchu byl přidán  $Et_3B$  (5 mmol; 5 ml 1.0 molárního roztoku v hexanu). Dále byl pomalu přidán  $Bu_3SnH$  (20 mmol; 5,546 ml) a baňka uzavřena gumovým septem. Do vymizení výchozí látky (2,5 hodiny). Rozpouštědla byla vakuově oddestilována a surový produkt přečištěna pomocí gradientové eluce (HX→HX:EA 9:1).

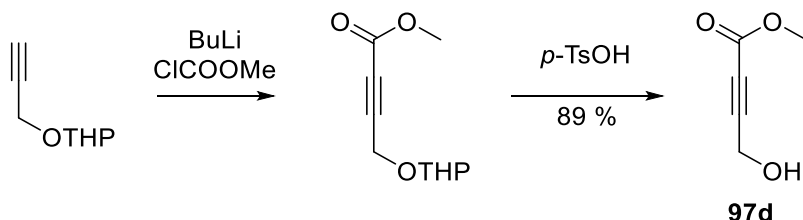
Produktem bylo 2,907 gramů směsi látek **107g** a **179** v poměru 1:1 (dle  $^1\text{H-NMR}$ ) s  $R_f=0,32$  (HX:EA 9:1,  $\text{CrO}_3$ ). Pokusy o další rozdělení vedly pouze ke ztrátě produktů.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (směs)  $\delta$  6.80 – 6.59 (m, 1H, =CH), 6.21 – 6.14 (m, 1H, =CH), 4.97 (d,  $J = 2.1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.52 – 4.42 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.74 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 1.56 – 0.83 (m, 54H,  $\text{C}_4\text{H}_{11}$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (směs)  $\delta$  174.2, 173.7, 172.5, 168.3, 129.3, 124.3, 78.6, 68.4, 51.5, 29.2, 28.9, 27.4, 27.2, 13.7, 13.6, 10.8, 9.9. IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  3430, 3093, 2955, 2924, 2871, 2852, 1776, 1745, 1705, 1682, 1582, 1392, 1376, 1250, 1198, 1181, 1080, 1049, 1037, 948, 860, 744, 673  $\text{cm}^{-1}$ . LRMS (ESI)  $m/z$  (rel. intenzita) 429,4  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  pro **107g**; 375,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$  pro **179**. HRMS (TOF-ESI)  $m/z$  vypočítáno pro  $[\text{M}-\text{Bu}]^+$  349,0820; nalezeno 349,0824.

### 5.2.3 Syntéza methyl-propiolátů

#### 5.2.3.1 Alkylace alkynu

#### Methyl-4-hydroxybut-2-ynoát (**97d**)

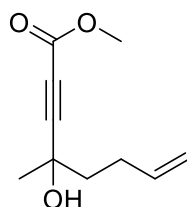


THP-chráněný propargylalkohol (30 mmol; 4,5 ml) byl přenesen do vyžíhané a argonem naplněné baňky, rozpuštěn v bezvodém THF (45 ml) a ochlazen na  $-78$  °C. Po přidání BuLi (33 mmol; 13,2 ml; 2,5M roztok v hexanu) byla reakce při této teplotě míchána 2 hodiny a poté byl přidán methyl-chloroformiát (33 mmol; 2,55 ml). Chlazení bylo vypnuto po 70 minutách a reakční směs byla ponechána ohřát na laboratorní teplotu.

Po filtraci a odpaření byla reakční směs rozpuštěna v MeOH (35 ml) a po přidání p-TsOH (0,570 g) byla míchána při RT přes noc. Methanol byl oddestilován, reakční směs rozpuštěna v EA a postupně extrahována s roztoky  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (nas.), 5% NaCl a vysušena  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Gradientová eluce (HX $\rightarrow$ HX:EA 7:3) poskytla 89 % (2,959 g) produktu jako bezbarvý olej.  $M_r = 111,10$ ;  $R_f = 0,26$  (HX:EA 1:1 +  $\text{KMnO}_4$ ). Data se shodují s těmi uvedenými v literatuře.<sup>1</sup>

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.41 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.80 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.18 (t,  $J = 6.5$  Hz, 1H, OH).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  153.7, 85.6, 77.0, 52.9, 50.6.

### Methyl-4-hydroxy-4-methyl-okt-2-yn-7-enoát (97g)

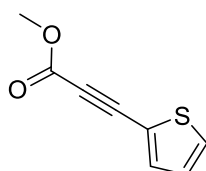


Methyl-propiolát (9 mmol; 0,8 ml) byl rozpuštěn pod argonem v 40 ml THF. Po ochlazení na  $-78$  °C bylo přidáno LDA (1,0 M roztok, 7,5 mmol, 7,5 ml) a reakce byla ponechána míchat po dobu 80 minut. Po přidání hex-5-en-2-onu (5 mmol, 0,6 ml) bylo chlazení vypnuto a reakce byla ukončena při  $-30$  °C. Reakce byla zředěna DEE (50 ml) a extrahována nasyceným roztokem  $\text{KHSO}_4$ . Gradientová eluce (HX:EA 9:1 $\rightarrow$ 85:15) poskytla 98 % (0,924 g) produktu jako žluto-oranžový olej.  $M_r = 182,22$ ;  $R_f = 0,37$  (HX:EA 8:2). Data se shodují s těmi uvedenými v literatuře.<sup>111</sup>

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.88 – 5.84 (m, 1H, =CH), 5.10 (dd,  $J = 17.1, 1.5$  Hz, 1H, =CHH), 5.01 (dd,  $J = 10.2, 1.5$  Hz, 1H, =CHH), 3.79 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.37 (bs, 1H, OH), 2.35 – 2.21 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.88 – 1.77 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.55 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  153.9, 137.6, 115.4, 90.3, 75.2, 67.9, 52.8, 41.8, 29.1, 28.8.

### 5.2.3.2 Negishiho coupling

#### Methyl-3-(thiofen-2-yl)-propiolát (97b)



$(\text{TFP})_2\text{PdCl}_2$  (0,5 mmol; 0,320 g) byl rozpuštěn v bezvodém THF pod atmosférou argonu (10ml) a ochlazen na  $-78$  °C. Poté bylo přidáno BuLi (0,4 ml; 2,5 M roztok v hexanu). Chlazení bylo vypnuto a reakční směs byla ohřáta na  $-30$  °C (reakční směs změnila barvu

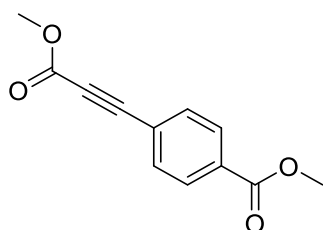
na tmavě hnědou až černou). Při této teplotě byl přidán 2-jodthiofen (20 mmol; 2,21 ml). Po deseti minutách byl překanylován čerstvě připravený roztok  $\text{ZnBr}_2$  (viz níže) a poté methyl-propiolát (80 mmol; 7,1 ml). Reakce byla míchána při laboratorní teplotě přes noc. Reakční směs byla poté přenesena do dělicí nálevky s 70 ml EA a 50 ml nasyceného roztoku  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Organická fáze byla vysušena  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a směs čištěna chromatograficky.

**Roztok  $\text{ZnBr}_2$ :**  $\text{ZnBr}_2$  (40 mmol; 9,03 g) byl přesušen (přetaven) pod vakuem v předsušené baňce pomocí žíhací pistole. Po ochlazení na laboratorní teplotu byla baňka naplněna argonem.  $\text{ZnBr}_2$  byl následně suspendován v bezvodém THF a ke směsi byl přidán bezvodý  $\text{Et}_3\text{N}$  (25 ml). Roztok se zbarvil do růžova/červena.

Gradientová eluce ( $\text{HX} \rightarrow \text{HX}:\text{EA}$  95:5) poskytla výtěžek 71,5 % (2,374 g) ve formě světle žlutých krystalů;  $M_r = 166,19$ ;  $R_f = 0,65$  ( $\text{HX}:\text{EA}$  8:2); teplota tání 53–54 °C.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.50 (dd,  $J = 4.4, 1.2$  Hz, 1H, ArH), 7.47 (dd,  $J = 4.4, 1.2$  Hz, 1H, ArH), 7.13 – 7.00 (m, 1H, ArH), 3.85 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  154.3, 136.6, 131.2, 127.5, 119.3, 84.6, 80.6, 52.8; IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  3128; 2951; 2858; 2205; 1699; 1438; 1271; 1216; 1192; 1161; 1076; 1048; 741; 724  $\text{cm}^{-1}$ . LRMS (ESI)  $m/z$  (rel. intenzita) 189,1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (100). HMRS (TOF-ESI)  $m/z$  vypočítáno pro 167,0161  $\text{C}_8\text{H}_7\text{O}_2\text{S}^+$  nalezeno 167,0165.

### Methyl-3-(4-methoxykarbonylfenyl)propiolát (97a)



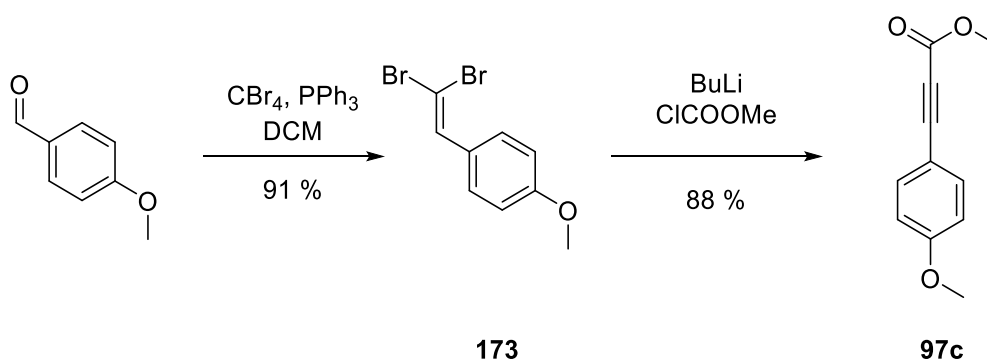
Připraven, jako v případě **97b** (viz výše) s využitím methyl 4-jodobenzoátu (12 mmol; 3,144 g). Gradientová eluce ( $\text{HX} \rightarrow \text{HX}:\text{EA}$  8:2) poskytla 89 % (2,33 g) ve formě bílé krystalické látky.  $M_r = 218,21$ ;  $R_f = 0,44$  ( $\text{HX}:\text{EA}$  8:2); teplota tání 100–101 °C. Data se shodují s těmi uvedenými v literatuře.<sup>1</sup>



$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.04 – 8.00 (m, AA',BB', 2H, ArH), 7.60 – 7.56 (m, AA',BB', 2H, ArH), 3.94 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.84 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.2, 164.8, 147.3, 131.3, 129.6, 128.7, 127.8, 114.5, 52.3, 51.9.

### 5.2.3.3 Homologace

#### Methyl-3-(4-methoxyfenyl)propiolát (97c)



Byl použit protokol dle Dixona.<sup>94</sup>

Tetrabrommethan (48 mmol; 16,08 g) byl ve vyžíhané, argonem naplněné baňce rozpuštěn v suchém DCM (68 ml) a ochlazen ledem na 0 °C. Roztok  $\text{PPh}_3$  (90mmol; 23,61 g) v suchém DCM (52 ml) byl překanylována k roztoku  $\text{CBr}_4$ . Nakonec byl anisaldehyd (20 mmol; 2,483 ml) rozpuštěný v suchém DCM (20 ml) také překanylován do roztoku a reakce byla ponechána při laboratorní teplotě po dobu 1,5 hodin. Reakční směs byla přefiltrována přes fritu, vysušena  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a přečištěna sloupcovou chromatografií.

Eluce (HX) poskytla 91 % (5,335 g) produktu **173** ve formě žluté amorfnní látky.  $M_r=190,20$ ;  $R_f=0,74$  (HX:EA 8:2). Data se shodují s těmi uvedenými v literatuře.<sup>94</sup>

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.55 – 7.50 (m, AA',BB', 2H, ArH), 7.42 (s, 1H, =CH), 6.93 – 6.88 (m, AA',BB', 2H, ArH), 3.84 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.7, 136.3, 129.9, 127.8, 113.8, 87.3, 55.3.

Dibromstyren **X** (15 mmol; 4,372 g) byl ve vyžíhané baňce rozpuštěn v suchém THF (20 ml) a ochlazen na –78°C. Po přidání BuLi (36 mmol; 14,4 ml; 2,5M roztok v hexanu) byla reakce dále míchána po dobu 2 hodin. Po přidání CICOOMe (21 mmol; 1,619 ml) bylo

chlazení vypnuto a reakce byla ohřáta na laboratorní teplotu. Poté byl přidán nasycený roztok  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , reakce přenesena do dělicí nálevky a organická fáze vysušena  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ .

Eluce (HX) poskytla 88 % (2,517 g) produktu ve formě žluté krystalické látky.  $M_r = 190,20$ ;  $R_f = 0,57$  (HX:EA 8:2). Data se shodují s těmi uvedenými v literatuře.<sup>94</sup>

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.58 – 7.47 (m, AA',BB', 2H, ArH), 6.95 – 6.81 (m, AA',BB', 2H, ArH), 3.84 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.84 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.5, 154.7, 134.9, 134.9, 114.3, 111.3, 87.4, 55.4, 52.6.

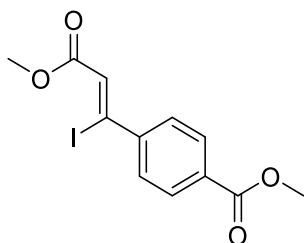
#### 5.2.4 Syntéza (Z)-jodakrylátů

##### **Obecný postup přípravy**

Do vyžíhané a argonem naplněné baňky byly vloženy výchozí propiolát (1 mmol) a jodid sodný (3,2 ekv.; 3,2 mmol). Poté byla přidána ledová kyselina octová (12,8 ekv.; 0,75 ml) a reakce byla monitorována pomocí TLC při 110 °C po dobu uvedenou u daného produktu. Reakce byla poté ochlazená na laboratorní teplotu.

Zpracování: Reakční směs byla přenesena do dělicí nálevky s DEE (20 ml) a vodou (20 ml), vytřepána a oddělena. Organická fáze poté byla extrahována postupně vodným roztokem  $\text{NaHCO}_3$  (20 ml) a thiosíranem sodným (5 ml). Organická fáze byla vysušena síranem sodným, rozpouštědla oddestilována na vakuové odparce a poté byl produkt izolován chromatograficky.

##### **(Z)-Methyl-3-(p-methoxykarbonylfenyl)-3-jodakrylát (108b)**

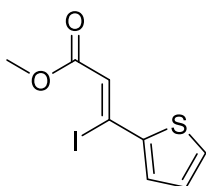


V reakci byly použity: **97a** (1,7 mmol; 0,373 g), NaI (5,4 mmol; 0,809 g) a AcOH (21,8 mmol; 1,3 ml). Reakce trvala 3,6 hodin. Eluce (čistý HX) poskytla 92 % (0,544 gramů)

produktu jako žlutý olej.  $M_r = 346,12$ ;  $R_f = 0,31$  (HX:EA 9:1). Data se shodují s těmi uvedenými v literatuře.<sup>1</sup>

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.04 – 7.99 (m, AA',BB', 2H, ArH), 7.61 – 7.56 (m, AA',BB', 2H, ArH), 6.70 (s, 1H, =CH), 3.94 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.84 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.2, 164.8, 147.3, 131.3, 129.6, 128.7, 127.9, 114.6, 52.3, 51.9.

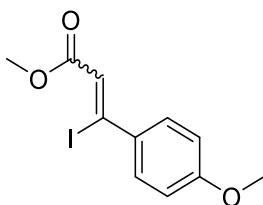
#### (Z)-Methyl-3-jod-3-(thiofen-2-yl)akrylát (108c)



V reakci byly použity: **97b** (5 mmol; 0,830 g), NaI (15,6 mmol; 0,830 g) a AcOH (64 mmol; 3,6 ml). Reakční čas 2,5 hodiny. Eluce (čistý HX) poskytla 77 % (1,135 g) produktu jako oranžový olej se stopami (*E*)-izomeru.  $M_r = 294,11$ ;  $R_f = 0,68$  (HX:EA 8:2).

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.57 (dd,  $J = 4.5, 2.5$  Hz, 1H, ArH), 7.52 – 7.45 (m, 1H, ArH), 7.11 (dd,  $J = 4.5, 2.5$  Hz, 1H, ArH), 6.78 (s, 1H, =CH), 3.82 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.0, 145.5, 132.9, 128.9, 127.5, 122.1, 105.2, 51.8. IR  $\nu_{\text{max}}$  3435; 3094; 2948; 1732; 1661; 1604; 1435; 1410; 1354; 1213; 1169; 716  $\text{cm}^{-1}$ . LMRS (ESI)  $m/z$  (rel. intenzita) 316,9  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (100); 295,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (1); 219,0 (1). HRMS (TOF-ESI)  $m/z$  vypočítáno pro  $\text{C}_8\text{H}_8\text{IO}_2\text{S}^+$  294,9284; nalezeno 294,9289.

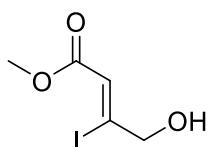
#### Methyl-3-jod-3-(4-methoxyfenyl)akrylát (108d)



V reakci byly použity: **97c** (5 mmol; 0,951 g), NaI (16 mmol; 2,398 g) a AcOH (62 mmol; 3,5 ml). Reakční čas 4 hodiny. Eluce (čistý HX) přinesla 70 % (1,127 gramů) směsi izomerů (*E*)/(*Z*) v poměru 28:72 jako bezbarvý olej.  $M_r = 318,11$ ;  $R_f = 0,78$  (HX:EA 6:4).

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.52 – 7.48 (m, AA',BB', 2H, ArH, *E*-izomer), δ 7.32 – 7.28 (m, AA',BB', 2H, ArH, *Z*-izomer), 6.87 – 6.82 (m, AA' BB', 2H, ArH, *E*-izomer + m, AA' BB', 2H, ArH, *Z*-izomer), 6.81 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H, =CH, *Z*-izomer), 6.59 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H, =CH, *E*-izomer), 3.82 (s, 3H, *E*-izomer, OCH<sub>3</sub>), 3.80 (s, 6H, *E* and *Z*-izomer, OCH<sub>3</sub>). 3.57 (s, 3H, *Z*-izomer, OCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (směs *E/Z* izomerů) δ 165.1, 163.9, 161.0, 160.2, 135.3, 134.0, 130.7, 130.7, 129.6, 124.3, 119.1, 116.7, 113.6, 113.0, 55.3, 55.2, 51.6, 51.4. **IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  3004, 2947, 2835, 1724, 1593, 1506, 1309, 1259, 1155 cm<sup>-1</sup>. **LMRS** (ESI) *m/z* (rel. intenzita) 297,1 [M+H]<sup>+</sup>(100). **HRMS** (TOF-ESI) *m/z* vypočítáno pro C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>IO<sub>3</sub><sup>+</sup> 318,9826; nalezeno 318,9836.

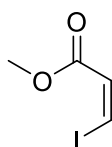
### (*Z*)-Methyl-3-jod-4-hydroxybut-2-enoát (108e)



V reakci byly použity: **97d** (11 mmol; 1,205 g), NaI (26,5 mmol; 3,97 g) a AcOH (70 mmol; 4 ml). Reakční čas 2,5 hodiny. Gradientová eluce (HX → HX:EA 8:2) poskytla 68 % (1,81 gramů) produktu jako bezbarvý olej. *M<sub>r</sub>* = 242,01; *R<sub>f</sub>* = 0,72 (HX:EA 7:3). Data se shodují s těmi uvedenými v literatuře.<sup>1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.82 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H, =CH), 4.37 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.79 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, OH). **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165.1, 122.5, 120.1, 72.6, 51.8.

### (*Z*)-Methyl-3-jodakrylát (108f)

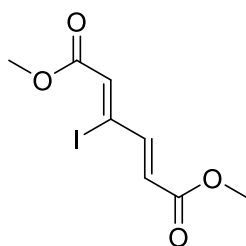


V reakci byly použity: methyl-propiolát (25 mmol; 2,22 ml), NaI (37,5 mmol; 5,62 g) a AcOH (162,5 mmol; 9,3 ml). Reakční čas 1,5 hodiny. Po zpracování a vysušení bylo

získáno 97 % (5,169 gramů) produktu jako žlutý olej.  $M_r=211,99$ ;  $R_f= 0,46$  (HX:EA 9:1). Data se shodují s těmi uvedenými v literatuře.<sup>65,1</sup>

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.48 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H, =CH), 6.92 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H, =CH), 3.79 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164.9, 129.5, 95.1, 51.6.

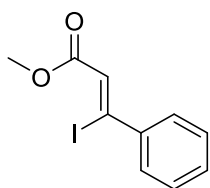
#### (2Z,4E)-Dimethyl-3-jodhex-2,4-diendioát (108g)



V reakci byly použity: **97f**<sup>96</sup> (6 mmol; 1,030 g), NaI (19,2 mmol; 2,878 g) a AcOH (76,8 mmol; 4,4 ml). Reakční čas 20 minut. Reakce byla pouze zpracována za získání téměř kvantitativního výtěžku (1,778 g) směsi izomerů (*E*)/(*Z*) v poměru 50:50 jako lehce oranžová pevná látka s náznaky krystalů. Tato směs byla rozpuštěna v minimálním množství horkého diethyletheru a vložena do mrazáku. Po krystalizaci byly nově utvořené bílé krystaly odfiltrovány a filtrát (žlutý až oranžový roztok) byl odpařen na vakuové odparce a proces byl zopakován třikrát. (*Z*)-izomer byl takto získán v 40 % (0,593 g)  $M_r= 296,06$ ;  $R_f= 0,6$  (HX:EA 7:3); bod tání 110,6 °C. Zbytek (po odpaření oranžový olej) obsahoval hlavně (*E*)-izomer a dále neizolovatelné zbytky (*Z*)-izomeru.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.08 (d,  $J = 14.8$  Hz, 1H, =CH), 6.80 (d,  $J = 0.9$  Hz, 1H, =CH), 6.52 – 6.46 (m, 1H, =CH), 3.81 (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.9, 164.7, 145.7, 132.7, 132.0, 110.7, 52.1, 52.1. IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$ , 2955, 1722, 1698, 1435, 1297, 1232, 1177  $\text{cm}^{-1}$ . LRMS (ESI)  $m/z$  (rel. intenzita) 297,1 [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup> (100), 169,2 (50), 165,3 (34). HRMS (TOF-ESI)  $m/z$  vypočítáno pro  $\text{C}_7\text{H}_9\text{IO}_4^+$  296,9618; nalezeno 296,9627.

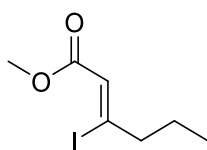
### (Z)-Methyl-3-jod-3-fenyl-akrylát (108h)



V reakci byly použity: methyl-fenylpropiolát (10 mmol; 1,47 ml), NaI (32 mmol; 4,79 g) a AcOH (12,8 mmol; 7,33 ml). Reakční čas 4,5 hodiny. Gradientová eluce (HX→HX:EA 98:2) poskytla 77 % (2,226 gramů) produktu jako žlutý olej.  $M_r = 288,08$ ;  $R_f = 0,34$  (HX:EA 9:1). Data se shodují s těmi uvedenými v literatuře.<sup>1</sup>

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.55 – 7.51 (m, 2H, ArH), 7.38 – 7.34 (m, 3H, ArH), 6.65 (s, 1H, =CH), 3.83 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.1, 143.3, 130.0, 128.7, 128.4, 126.5, 116.6, 51.8.

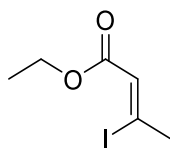
### (Z)-Methyl-3-jod-hex-2-enoát (108ch)



V reakci byly použity: methyl-hex-2-ynoát (39 mmol; 5,2 ml), NaI (62 mmol; 9,3 g) a AcOH (248 mmol; 14,2 ml). Reakční čas 5 hodin. Gradientová eluce (HX→HX:EA 98:2) poskytla 87 % (8,585 gramů) produktu jako žlutý olej.  $M_r = 254,07$ ;  $R_f = 0,5$  (HX:EA 9:1). Data se shodují s těmi uvedenými v literatuře.<sup>1</sup>

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.34-6.32 (m, 1H, =CH), 3.75 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.67 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.70 – 1.55 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 0.92 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164.9, 124.5, 121.9, 51.5, 49.7, 22.5, 12.6.

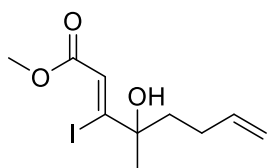
### (Z)-Ethyl-3-jodbut-2-enoát (108i)



V reakci byly použity: ethyl-but-2-ynoát (8,9 mmol; 1,068 ml), NaI (14,2 mmol; 2,123 g) a AcOH (57 mmol; 3,257 ml). Reakční čas 2,5 hodiny. Po zpracování bez chromatografie bylo získáno 79 % (1,683 gramů) produktu ve formě žlutého oleje.  $M_r = 240,04$ ;  $R_f = 0,40$  (HX:EA 9:1). Data se shodují s těmi uvedenými v literatuře.<sup>1</sup>

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.29 (q,  $J = 1.5$  Hz, 1H, =CH), 4.22 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.74 (d,  $J = 1.5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.30 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164.3, 125.6, 113.12, 60.5, 36.5, 14.19.

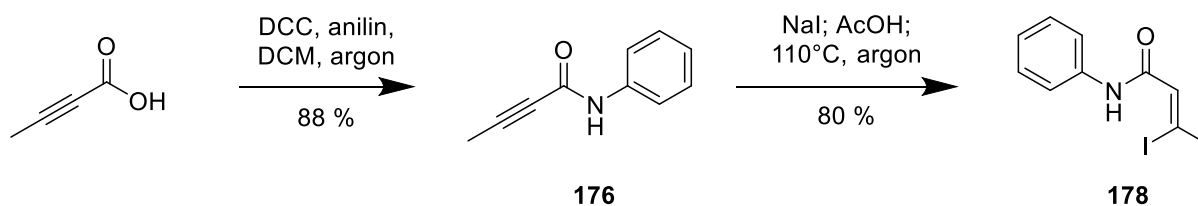
### (Z)-Methyl-3-jod-4-hydroxy-4-methyl-okta-2,7-dienoát (108j)



V reakci byly použity: **97g** (2mmol, 0,366 g), NaI (6 mmol, 0,899 g) a AcOH (60 mmol, 3,5 ml). Reakční čas 5 hodin. Po zpracování a gradientové eluci (HX:EA 96:4→8:2) bylo získáno 90 % (0,562 g) produktu.  $M_r = 310,13$ ;  $R_f = 0,42$  (HX:EA 8:2).

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.87 (s, 1H, =CH), 5.91 – 5.78 (m, 1H, =CH), 5.09 – 5.03 (m, 1H, =CH), 5.01 – 4.96 (m, 1H, =CH), 3.78 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.17 (bs, 1H, OH), 2.14 – 1.95 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 1.53 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.5, 137.9, 129.2, 124.4, 115.4, 78.5, 51.8, 40.1, 28.6, 27.9. IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  3465, 2976, 2948, 1713, 1614, 1290, 1195, 1171, 1009, 908, 871  $\text{cm}^{-1}$ . LRMS (ESI) m/z (rel. intenzita) 332.9  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (100). HRMS (TOF-ESI) m/z vypočítáno pro  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{IO}_3\text{Na}^+$  322,9958; nalezeno 322,9966.

### (Z)-N-fenyl-3-jodbut-2-enamid (178)



But-2-ynová kyselina (10 mmol; 0,857 g) byla pod atmosférou argonu přidána do roztoku DCC (12mmol; 2,475 g) v suchém DCM (40 ml) při 0 °C a ponechána reagovat po dobu 1 hodiny. Poté byl přidán anilin (10 mmol, 0,91 ml) a reakce byla ponechána při RT dalších 24 hodin. Gradientová eluce (HX→HX:EA 9:1) poskytla 88 % (8,8 mmol, 1,408 g) amidu **176** ve formě bílé amorfnní látky.  $M_r = 159,18$ ;  $R_f = 0,18$  (HX:EA 8:2).

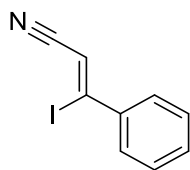
$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.68 (bs, 1H, NH), 7.55 – 7.50 (m, 2H, ArH), 7.36 – 7.29 (m, 2H, ArH), 7.18 – 7.09 (m, 1H, ArH), 1.98 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  151.1, 137.4, 128.9, 124.7, 119.8, 84.4, 75.4, 49.02. IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  3257, 3132, 3063, 3019, 1635, 1596, 1556, 1499, 1442, 1328, 1263, 751, 723, 689  $\text{cm}^{-1}$ . LRMS (ESI) m/z (rel. intenzita) 182.0  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (100). HMRS (TOF-ESI) m/z vypočítáno pro  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{NO}^+$  160,0757, nalezeno 160,0767.

Amid **176** (7 mmol, 1,114 g) byl hydrojodován dle výše uvedeného postupu (5.2.4.: 3,2 ekv. NaI; 12,5 ekv. AcOH, argon, 110 °C). Reakce byla ukončena po 3 hodinách, zpracování a gradientová eluce (HX→HX:EA 95:5) poskytla po rekrystalizaci (horký HX) 80 % (5,61 mmol; 1,605 g) produktu **178** ve formě bílé krystalické látky.  $M_r = 286,1$ ;  $R_f = 0,23$  (HX:EA 8:2), bod tání 124,9–125,5 °C.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.59 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H, ArH), 7.46 (bs, 1H, NH), 7.37 – 7.31 (m, 2H, ArH), 7.16 – 7.12 (m, 1H, ArH), 6.41 (s, 1H, =CH), 2.73 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  162.6, 137.4, 129.0, 124.7, 119.9, 107.8, 35.9. IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  3302, 1674, 1622, 1597, 1456, 1442, 1299, 1245, 1192, 850, 750  $\text{cm}^{-1}$ . LRMS (ESI) m/z (rel. intenzita) 325.9  $[\text{M}+\text{K}]^+$  (56), 309.9  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (100), 287.9  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (23). HMRS (TOF-ESI) m/z vypočítáno pro  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{INO}^+$  287,9880, nalezeno 287,9891.



### (Z)-3-jod-3-fenylakrylonitril (208a)



Výchozí 3-fenylpropargylnitril (20 mmol; 2,543 g) byl připraven dle výše uvedeného postupu (5.2.4). Po zpracování a vysušení bylo získáno 98 % (19,6 mmol, 5,042 g) produktu jako žlutá pevná látka.  $M_r = 255,06$ ;  $R_f = 0,6$  (HX:EA 8:2).

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.58 – 7.51 (m, 2H, ArH), 7.45 – 7.37 (m, 3H, ArH), 6.48 (s, 1H, =CH).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  139.8, 131.3, 128.8, 128.5, 125.6, 118.9, 108.9. IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  3025, 2213, 1581, 1566, 1217, 843, 755, 689  $\text{cm}^{-1}$ . LRMS (ESI)  $m/z$  (rel. intenzita) 304.2 [ $\text{M}+\text{K}$ ] $^+$  (100), 277.9 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  (41). HMRS (TOF-ESI)  $m/z$  vypočítáno pro  $\text{C}_9\text{H}_7\text{IN}^+$  255,9618, nalezeno 255,9630.

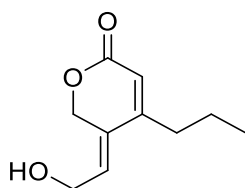
## 5.2.5 Syntéza pyran-2-onů 1

### 5.2.5.1 Migita-Stilleho coupling

#### Obecný postup

Výchozí (Z)-jodakrylát **108** (1 mmol), odpovídající stannylalkohol **107** (1,1–1,5 ekv.) a 3 %  $\text{Pd}_{\text{čerň}}$  byly rozpuštěny v DMF (3 ml na 1 mmol **108**) a zahřívány v olejové lázni na 70 °C po uvedené době. Po vymizení jodakrylátu (TLC) byla reakční směs vyjmuta a ponechána vychladnout na laboratorní teplotu. Reakční směs byla poté přenesena do dělicí nálevky obsahující EA (20 ml) a nasycený roztok  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 ml). Po extrakci byla organická fáze vytřepána s 4% roztokem NaF, vzniklá sraženina odfiltrována, vodná fáze oddělena a organická fáze vysušena síranem sodným. Po oddestilování rozpouštědel byla reakční směs přečištěna chromatograficky.

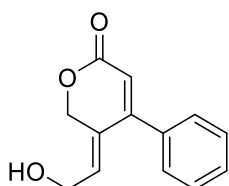
**(Z)-4-propyl-5-(2-hydroxyethyliden)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (1c)**



V reakci byly použity: **108ch** (4,7 mmol; 1,213 g) a (*E*)-**107a** (7,1 mmol; 2,7 g). Reakční čas 4 hodiny. Gradientová eluce (HX:EA 7:3→1:1) poskytla 65 % (0,556 g) produktu ve formě žlutého oleje.  $M_r = 182,22$ ;  $R_f = 0,37$  (HX:EA 3:7). Data se shodují s těmi uvedenými v literatuře.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.16 – 6.10 (m, 1H, =CH), 5.82 (s, 1H, =CH), 4.98 (d,  $J = 2.1$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>O), 4.36 (d,  $J = 6.2$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 2.41 – 2.34 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.65 – 1.54 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.98 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.3, 155.6, 130.9, 128.8, 115.9, 66.1, 58.6, 33.5, 20.9, 13.9.

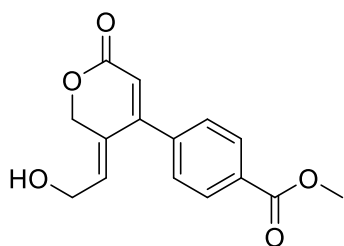
**(Z)-4-fenyl-5-(2-hydroxyethyliden)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (1d)**



V reakci byly použity: **108h** (6,5 mmol; 1,88 g) a (*E*)-**107a** (8,4 mmol; 3,168 g). Reakční čas 4 hodiny. Gradientová eluce (HX:EA 8:2→6:4) poskytla 74 % (1,046 g) produktu, nejdříve ve formě žlutého oleje, který byl poté rekrystalizován (horký EA, HX).  $M_r = 216,24$ ;  $R_f = 0,35$  (HX:EA 3:7). Data se shodují s těmi uvedenými v literatuře.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.52 – 7.30 (m, 5H, ArH), 6.02 (t,  $J = 4.7$  Hz, 1H, =CH), 5.99 (s, 1H, =CH), 5.16 (d,  $J = 1.1$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>O), 4.42 (d,  $J = 4.7$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OH). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.4, 155.6, 136.1, 135.5, 130.0, 129.4, 128.9, 128.8, 116.1, 66.3, 58.9.

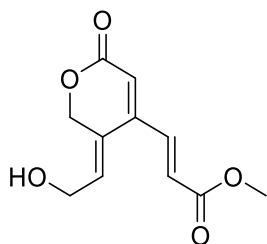
**(Z)-Methyl-4-[5-(2-hydroxyethyliden)-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran-4-yl]benzoát (1e)**



V reakci byly použity: **108b** (1 mmol; 0,328 g) a (*E*)-**107a** (1,23 mmol; 0,464 g). Reakční čas 3,5 hodiny. Gradientová eluce (HX:EA 8:2→6:4) poskytla 86 % (0,224 g) produktu jako amorfni, bílou pevnou látku.  $M_r = 274,27$ ;  $R_f = 0,25$  (HX:EA 3:7). Data se shodují s těmi uvedenými v literatuře.<sup>1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.14 – 8.04 (m, AA',BB', 2H, ArH), 7.47 – 7.42 (m, AA',BB', 2H, ArH), 6.01 (s, 1H, =CH), 5.97 – 5.92 (m, 1H, =CH), 5.18 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O), 4.41 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.96 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  166.4, 163.9, 154.6, 139.9, 136.4, 131.5, 129.9, 129.0, 128.9, 117.0, 66.3, 58.8, 52.4.

**(E)-Methyl-3-[(Z)-5-(2-hydroxyethylidene)-2-oxo-4,5-dihydro-2H-pyran-4-yl]akrylát (1f)**

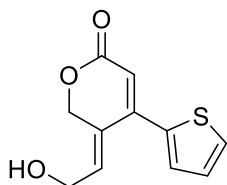


V reakci byly použity: **108g** (1,5 mmol; 0,445 g) a (*E*)-**107a** (1,95 mmol; 0,657 g). Reakční čas 20 hodin. Gradientová eluce (HX:EA 7:3 → 55:45) poskytla 88 % (0,294 g) produktu ve formě bílých krystalů.  $M_r = 221,24$ ;  $R_f = 0,29$  (HX:EA 3:7); bod tání 110,6 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.45 (d,  $J = 15.9$ , 1H), 6.40 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 6.22 (t,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.06 (d,  $J = 1.6$  Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  165.8, 163.6, 148.3, 137.9, 134.0, 127.7, 126.4, 116.8, 66.7, 58.8, 52.2. **IR** (ATR)  $\nu_{\max}$ , 3442, 2941, 1726, 1282, 1045, 1032, 866 cm<sup>-1</sup>. **LRMS** (ESI)  $m/z$  (rel.

intenzita) 247,1 [M+Na]<sup>+</sup> (100); 225,1 (4); 205,1 (9); 182,3 (4); 173,2 (24); 163,1 (9); 155,1 (4); 141,1 (4). **HRMS** (TOF-ESI) m/z vypočítáno pro C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup> 225,0757; nalezeno 225,0764.

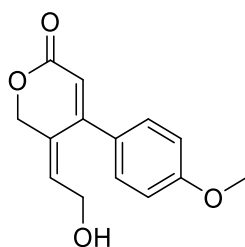
**(Z)-4-(thiofen-2-yl)-5-(2-hydroxyethyliden)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (1g)**



V reakci byly použity: **108c** (2 mmol; 0,588 g) a (*E*)-**107a** (2,6 mmol, 0,98 g). Reakční čas 5 hodin. Gradientová eluce (HX:EA 8:2→6:4) poskytla 30 % (0,132 g) produktu ve formě slabě žlutých krystalů. M<sub>r</sub>= 222,26; R<sub>f</sub>= 0,39 (HX:EA 3:7), bod tání 80,7–81,2 °C.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.50 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H, ArH), 7.32 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H, ArH), 7.14 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H, ArH), 6.50 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H, =CH), 6.07 (s, 1H, =CH), 5.08 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O), 4.50 – 4.44 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 2.44 (bs, 1H, OH). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.7, 148.1, 137.1, 136.8, 129.8, 129.2, 128.8, 128.2, 114.2, 65.9, 58.9. IR (ATR) ν<sub>max</sub> 3408; 3095; 1681; 1652; 1572; 1423; 1401; 1258; 1249; 1227; 1035; 1025; 878; 863; 711 cm<sup>-1</sup>. **LRMS** (ESI) m/z (rel. intenzita) 245,1 (100) [M+Na]<sup>+</sup>; 223,1 (8); 203,2 (2); 143,2 (4). **HRMS** (TOF-ESI) m/z vypočítáno pro C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>O<sub>3</sub>S<sup>+</sup> 223,0423; nalezeno 223,0427.

**(E)-4-(4-methoxyfenyl)-5-(2-hydroxyethyliden)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (1h)**

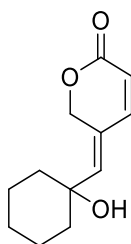


V reakci byly použity: **108d** (2 mmol; 0,636 g, směs) a (*Z*)-**107a** (2,6 mmol, 0,980 g). Reakční čas 16 hodin. Gradientová eluce (HX:EA 8:2→6:4) poskytla 54 % (0,262 g)

produktu jako bílou vatovitou látku.  $M_r = 246,26$ ;  $R_f = 0,36$  (HX:EA 3:7); bod tání 155,6–156,1 °C.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35 – 7.28 (m, AA',BB', 2H, Ar<sub>H</sub>), 7.00 – 6.90 (m, AA',BB', 2H, Ar<sub>H</sub>), 6.11 (t,  $J = 6.3$ , 1H, =CH), 6.01 (s, 1H, =CH), 4.85 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.86 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.76 – 3.71 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164.9, 161.5, 152.9, 137.5, 129.2, 128.9, 127.7, 116.2, 114.6, 73.6, 60.1, 55.4. **IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  3407, 2939, 2845, 1671, 1603, 1508, 1242, 1174, 1028, 833  $\text{cm}^{-1}$ . **LRMS** (ESI)  $m/z$  (rel. intenzita) 247,1 [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup> (52); 229,1 (44); 201,1 (100). **HRMS** (TOF-ESI)  $m/z$  vypočítáno pro  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_4^+$  247,0965; nalezeno 247,0973.

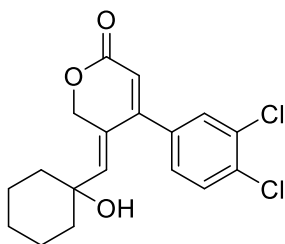
### **(Z)-5-(1-hydroxycyklohexan-1-ylmethyliden)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (1ch)**



V reakci byly použity: **108f** (3,1 mmol; 0,657 g) a (*E*)-**107d** (3,7 mmol; 1,654 g). Reakční čas 3 hodiny. Gradientová eluce (HX:EA 9:1 → 7:3) poskytla 63 % (0,406 g) produktu jako bílou amorfnní látku.  $M_r = 208,26$ ;  $R_f = 0,32$  (HX:EA 6:4). Data se shodují s těmi uvedenými v literatuře.<sup>1</sup>

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.90 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1H, =CH), 5.86 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1H, =CH), 5.81 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H, =CH), 5.47 (d,  $J = 2.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 1.83 – 1.26 (m, 10H,  $\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.8, 146.2, 142.4, 128.1, 117.7, 72.6, 67.1, 38.2, 25.0, 21.8.

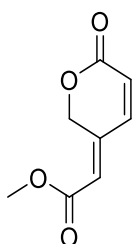
**(Z)-4-(3,4-dichlorfenyl)-5-(1-hydroxycyklohexan-1-ylmethyliden)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (1i)**



V reakci byly použity: **108a**<sup>1</sup> (2,96 mmol; 0,787 g) a (*E*)-**107d** (3,55 mmol; 1,585 g). Reakční čas 6 hodin. Gradientová eluce (HX→HX:EA 8:2) poskytla 64 % (0,671) produktu ve formě bílých krystalků.  $M_r = 353,24$ ;  $R_f = 0,43$  (HX:EA 6:4); teplota tání 184,3–185°C.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.53 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, ArH), 7.47 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H, ArH), 7.20 (dd,  $J = 8.3, 2.1$  Hz, 1H, ArH), 5.94 (s, 1H, =CH), 5.82 (s, 1H, =CH), 5.53 (s, 1H, CHO), 5.53 (s, 1H, CHO), 1.74 – 1.38 (m, 10H, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.4, 154.3, 144.6, 136.2, 134.2, 133.2, 130.8 (2C), 128.9, 128.1, 116.9, 72.8, 66.7, 38.6, 24.8, 21.7. IR (ATR)  $\nu_{\max}$  3396, 2933, 2845, 1685, 1638, 1465, 1404, 1263, 1042, 1030, 871, 828 cm<sup>-1</sup>. LRMS (ESI)  $m/z$  375.0 [M+Na]<sup>+</sup> (100); 302,0 (5); 276,5 (10). HRMS (TOF-ESI)  $m/z$  vypočítáno pro C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> 353,0706; nalezeno 353,0708

**(Z)-Methyl-2-(2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran-5-yliden)acetát (1k)**

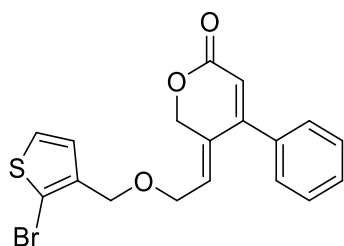


V reakci byly použity: **108f** (2,5 mmol; 0,529 g) a (*E*)-**107g** (směs; 1,215 g). Reakční čas 5,5 hodiny. Gradientová eluce (HX:EA 9:1→85:15) poskytla 37 % (0,154 g) produktu, nejdříve lehce oranžové krystalky, které byly rekrystalizovány z horkého hexanu v podobě šedé krystalické látky.  $M_r = 168,15$ ;  $R_f = 0,67$  (HX:EA 1:1); rozklad při 109 °C.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.76 (d,  $J = 12.5$  Hz, 1H, =CH), 6.30-6.29 (m, 1H, =CH), 6.13 (d,  $J = 12.5$  Hz, 1H, =CH), 5.26 (d,  $J = 1.9$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>O), 3.79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (126

MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  172.6, 165.1, 159.0, 131.5, 125.4, 124.4, 73.2, 52.0. **IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  3091, 3054, 2997, 2958, 1799, 1759, 1745, 1717, 1572, 1438, 1255, 1206, 1182, 1166, 1015, 988, 900, 879 cm<sup>-1</sup>. **LRMS** (ESI)  $m/z$  (rel. intenzita) 169.0 [M+H]<sup>+</sup> (100), 109.1 (12); 75.0 (6). **HRMS** (TOF-ESI)  $m/z$  vypočítáno pro C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup> 169,0495; nalezeno 169,0503.

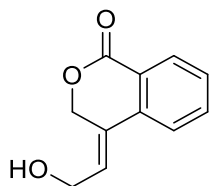
**(Z)-4-fenyl-5-[2-(2-bromthiofen-3-ylmethoxy)ethyliden]-5,6-dihydro -2H-pyran-2-on**  
**(1l)**



V reakci byly použity: **108h** (0,764 mmol; 0,99 g) a (*E*)-**107e** (1,14 mmol; 0,330 g). Reakční čas 3,5 hodin. Gradientová eluce (HX→HX:EA 95:5) poskytla 67 % (0,200 g) produktu jako žlutý olej.  $M_r = 391,28$ ;  $R_f = 0,38$  (HX:EA 8:2). Data se shodují s těmi uvedenými v literatuře.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.41 – 7.21 (m, 5H, ArH), 7.13 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H, ArH), 6.96 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H, ArH), 6.00 (s, 1H, =CH), 5.85 (t,  $J = 5.5$  Hz, 1H, =CH), 5.15 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>O), 4.47 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O), 4.19 (d,  $J = 5.5$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>O). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  164.4, 155.7, 136.7, 135.5, 133.4, 130.6, 129.9, 128.9, 128.7, 128.1, 126.4, 116.3, 112.1, 66.6, 66.4, 65.7.

**(Z)-4-(2-hydroxyethyliden)isochroman-1-on (1m)**

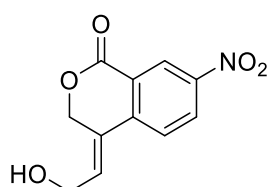


V reakci byly použity: methyl-2-jodbenzoát (3 mmol; 0,454 ml) a (*E*)-**107a** (4,2 mmol; 1,584 g). Reakce trvala 24 hodin. Gradientová eluce (HX:EA 8:2→6:4) poskytla produkt

v 47 % (0,269 g) jako bílou amorfnní látku.  $M_r = 190,20$ ;  $R_f = 0,15$  (HX:EA 1:1). Dále bylo izolováno malé množství znečištěného izomeru **2m**. Data se shodují s těmi uvedenými v literatuře. <sup>1</sup>

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.14 – 8.12 (m, 1H, ArH), 7.63 – 7.57 (m, 2H, ArH), 7.49 – 7.45 (m, 1H, ArH), 6.40 (t,  $J = 6.6$  Hz, 1H, =CH), 5.12 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O), 4.46 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OH). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  164.5, 137.7, 134.1, 130.4, 129.0, 128.6, 128.6, 123.5, 123.0, 66.1, 58.7.

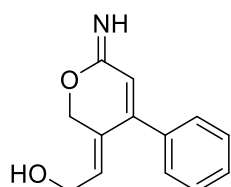
### (Z)-4-(2-hydroxyethyliden)-7-nitroisochroman-1-on (1n)



V reakci byly použity: methyl-2-jod-5-nitrobenzoát (2,8 mmol; 0,741 g) a (*E*)-**107a** (3,7 mmol; 1,39 g). Reakce byla provedena při 90 °C a ukončena po 5 hodinách. Gradientová eluce (HX:EA 7:3 → 4:6) poskytla 47 % (0,309 g) produktu ve formě žluté amorfnní látky.  $M_r = 235,20$ ;  $R_f = 0,34$  (HX:EA 3:7). Data se shodují s těmi uvedenými v literatuře. <sup>1</sup>

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.00 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H, ArH), 8.45 (dd,  $J = 8.7, 2.4$  Hz, 1H, ArH), 7.79 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H, ArH), 6.58 (t,  $J = 6.2$  Hz, 1H, =CH), 5.20 (d,  $J = 1.4$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>O), 4.55 (d,  $J = 6.2$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OH).

### (Z)-(2-imino-4-fenyl-5,6-dihydro-2H-pyran-5-ylidene)ethanol 207a



V reakci byly použity: **208a** (2 mmol, 0,511 g) a (*E*)-**107a** (4 mmol, 1,508 g) s 0,053 g Pd<sub>černí</sub> (0,25 ekv.) byly rozpuštěny ve 4 ml CH<sub>3</sub>CN. Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 20 hodin (**208a** byl stále viditelný) a poté bylo přidáno 0,5 g NaF, reakce

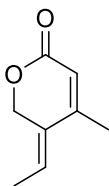


zfiltrována, vysušena Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a přečištěna sloupcovou chromatografií. Gradientová eluce (HX:EA 8:2 →4:6) poskytla 29 % (0,124 g) produktu jako bezbarvé jehličky.  $M_r = 215,25$ ;  $R_f = 0,25$  (HX:EA 3:7), bod tání 88,2–88,6 °C.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.48 – 7.37 (m, 5H, ArH), 6.18 (t,  $J = 5.5$  Hz, 1H, =CH), 5.61 (s, 1H, =CH), 4.50 – 4.44 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O), 4.24 (d,  $J = 5.5$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.26 (bs, 1H, NH), 3.09 (bs, 1H, OH). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.3, 139.3, 136.2, 136.1, 130.6, 128.9, 127.5, 118.0, 95.5, 59.4, 58.7. IR (ATR)  $\nu_{\max}$  3418, 3345, 2227, 1592, 1454, 1229, 1035, 997, 863, 769, 712, 696 cm<sup>-1</sup>. LRMS (ESI)  $m/z$  (rel. intenzita) 238.0 [M+Na]<sup>+</sup> (100); 215.9 [M+H]<sup>+</sup> (95); 196.0 (27); 170.0 (48). HRMS (TOF-ESI)  $m/z$  vypočítáno pro C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>Na<sup>+</sup> 238,0838; nalezeno 238,0848.

#### 5.2.5.2 One-pot příprava

#### (Z)-4-methyl-5-ethyliden-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one (1s)

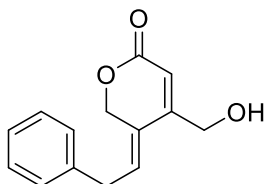


But-2-yn-1-ol (24 mmol; 1,831 ml) byl hydrostannylován jak bylo uvedeno výše (5.2.2.1). Reakční směs byla poté probublána proudem vzduchu, dokud nebylo odpařeno THF a reakční směs neztmavla. Po přidání **108i** (8 mmol; 1,920 g) a DMF (8 ml) byla reakce zahřívána při 70 °C po dobu 5 hodin. Po zpracování a gradientové eluci (HX→HX:DEE 96:4) bylo získáno 21 % (0,265 g) žlutého oleje, který krystalizuje, pokud je uchován v mrazáku.  $M_r = 138,17$ ;  $R_f = 0,62$  (HX:EA 4:6). Malé množství znečištěného izomeru **Xoo** bylo rovněž izolováno.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.08 – 6.02 (m, 1H, =CH), 5.75 (s, 1H, =CH), 5.01 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O), 2.04 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.84 (d,  $J = 7.3$ , 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.4, 151.9, 129.5, 127.6, 115.3, 66.1, 18.4, 13.6. IR (ATR)  $\nu_{\max}$  2920, 1705, 1645, 1410, 1235, 1062 cm<sup>-1</sup>. LRMS (ESI)  $m/z$  (rel. intenzita) 139,2 [M+H]<sup>+</sup> (100); 121,3 (13); 111,2 (82); 95,1

(11); 93,1 (16). **HRMS** (TOF-ESI)  $m/z$  vypočítáno pro  $C_8H_{11}O_2^+$  139,0754; nalezeno 139,0758.

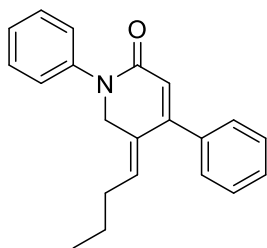
**(Z)-4-hydroxymethyl-5-(2-fenylethyliden)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (1r)**



Výchozí **91e** (8,4 mmol; 1,228 g) byl hydrostannylován jak bylo uvedeno výše (5.2.2.1) a poté byl katalyzátor ( $Pd(PPh_3)_4$ ) odfiltrován a filtrát probublán proudem vzduchu (do odpaření THF). Po přidání **108e** (4,2 mmol; 1,022 g),  $Pd_{black}$  (12 mg) a DMF (5 ml) byla reakce zahřívána při 70 °C po dobu 5 hodin, kdy byl detekován vznik produktu a poté zastavena kvůli potlačení izomerizace. Po zpracování a gradientové eluci (HX→HX:EA 7:3) bylo získáno 13 % (0,130 g) čistého produktu ve formě bílé amorfnní látky.  $M_r=230,26$ ;  $R_f=0,33$  (HX:EA 1:1).

**$^1H$  NMR** (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.39 – 7.08 (m, 5H, ArH), 6.15 (s, 1H, =CH), 6.05 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H, =CH), 5.12 (s, 2H,  $CH_2O$ ), 4.52 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H,  $CH_2OH$ ), 3.53 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H,  $CH_2$ ), 2.00 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H, OH).  **$^{13}C$  NMR** (126 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  164.3, 153.5, 138.2, 130.7, 128.9, 128.3, 126.9, 126.5, 113.8, 66.4, 60.6, 34.2. **IR** (ATR)  $\nu_{max}$  3377; 3027; 2927; 1692; 1635; 1062; 1495; 1495; 1454; 1431; 1252; 1108; 1071; 889; 880; 741; 772; 699  $cm^{-1}$ . **LRMS** (ESI)  $m/z$  (rel. intenzita) 253,1 [ $M+Na$ ] $^+$  (100); 231,1 [ $M+H$ ] $^+$  (17); 230,1 (5); 217,3 (1); 202,1 (2); 185 (2); 169,2 (2); 129,2 (4). **HRMS** (TOF-ESI)  $m/z$  vypočítáno pro  $C_{14}H_{14}NaO_3^+$  253,0840; nalezeno 253,0835.

### (Z)-1,4-difenyl-5-butylden-1,2,5,6-tetrahydropyridin-2-on (100b)

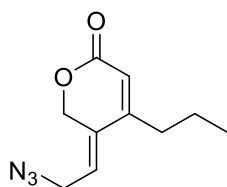


Výchozí amin **187** (1 mmol, 0,173 g) byl hydrostannylován jak je uvedeno výše (5.2.2.1). Po oxidaci a odpaření THF byl přidán jodakrylát **108h** (1,2 mmol, 0,346 g) a 2 ml DMF. Reakce byla udržována při 70 °C po dobu 21 hodin. Po zpracování poskytla gradientová eluce (HX→HX:EA 95:5) 20 % (60 mg) produktu **100b** produktu jako amorfni bílou látku.  $M_r = 303,40$ ;  $R_f = 0,44$  (HX:EA 1:1).

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.50 – 7.36 (m, 9H, ArH), 7.32 – 7.24 (m, 1H, ArH), 6.01 (s, 1H, =CH), 5.75 (t,  $J = 4.8$  Hz, 1H, =CH), 4.68 (d,  $J = 2.0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.15 – 2.13 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.43 – 1.41 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 0.91 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164.1, 151.6, 142.3, 137.2, 135.7, 129.6, 129.1, 128.9, 128.9, 128.4, 126.4, 125.4, 120.9, 50.8, 30.4, 22.1, 13.8. IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  3055, 2957, 2870, 1647, 1582, 1499, 1466, 1339, 1292, 906, 895, 770, 754, 723  $\text{cm}^{-1}$ . LRMS (ESI)  $m/z$  (rel. intenzita) 342.0  $[\text{M}+\text{K}]^+$  (10), 326.1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (100), 304.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (33). HRMS (TOF-ESI)  $m/z$  vypočítáno pro  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NONa}^+$  326,1515, nalezeno 326,1566.

#### 5.2.5.3 Úpravy pyran-2-onů **1**

### (Z)-4-propyl-5-(2-azidoethyliden)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (1t)

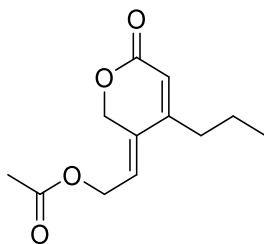


Pyran-2-on **1c** (1 mmol; 0,182 g),  $\text{PPh}_3$  (1,5 mmol; 0,393 g),  $\text{CBr}_4$  (1,5 mmol; 0,502 g) a  $\text{NaN}_3$  (1,5 mmol; 0,098 g) byly rozpuštěny pod atmosférou argonu v bezvodém DMF (2,5

ml). Po vymizení výchozí látky (25 minut) bylo DMF vakuově oddestilováno a reakční směs přečištěna gradientovou elucí (HX:EA 95:5→8:2). Bylo získáno 63 % (0,114 g) produktu ve formě oranžového oleje.  $M_r = 207,23$ ;  $R_f = 0,62$  (HX:EA 1:1).

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.01 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H, =CH), 5.88 (s, 1H, =CH), 4.99 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.01 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}_3$ ), 2.45 – 2.30 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.65 – 1.52 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.00 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.6, 154.6, 132.0, 124.2, 116.9, 65.7, 47.4, 33.4, 20.9, 13.9. **IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  2963, 2933, 2874, 2099, 1714, 1645, 1237, 1059  $\text{cm}^{-1}$ . **LRMS** (ESI)  $m/z$  (rel. intenzita) 230,0  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (100%), 208,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (12,3%), 180,2 (5,2), 162,1 (21,6). **HRMS** (TOF-ESI)  $m/z$  vypočítáno pro 162,0913  $[\text{M}-\text{N}_2-\text{H}_2\text{O}]$ ; nalezeno 162,0922.

#### (Z)-Ethyl-2-(2-oxo-4-propyl-5,6-dihydro-2H-pyran-5-yliden)acetát (1w)



Pyran-2-on **1c** (1 mmol; 0,182 g) byl pod atmosférou argonu rozpuštěn v 0,218 ml pyridinu a po rozpuštění byl přidán acethydrid (4,5 mmol; 0,425 ml). Reakce byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 150 minut. Po vymizení výchozí látky byla reakční směs okyselena 1M roztokem HCl na pH 3 a vodná fáze byla extrahována DEE (2x 10 ml) a spojené organické fáze vysušeny  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Reakční směs byla přečištěna gradientovou elucí (HX:EA 95:5→8:2). Takto bylo získáno 98 % (0,221 g) ve formě oranžového oleje.  $M_r = 224,16$ ;  $R_f = 0,5$  (HX:EA 1:1).

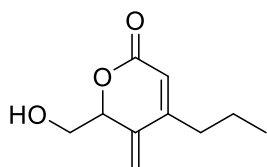
$^1\text{H NMR}$  (500 MHz  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.03 (t,  $J = 6.6$  Hz, 1H, =CH), 5.87 (s, 1H, =CH), 5.02 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.73 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.39 – 2.35 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.10 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.67 – 1.53 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 0.99 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.5, 163.7, 154.6, 131.4, 124.9, 116.7, 65.9, 59.6, 33.3, 20.8, 20.7, 13.8. **IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  2963, 2875, 1717, 1456, 1366, 1229, 1058, 854, 607  $\text{cm}^{-1}$ . **LRMS** (ESI)  $m/z$  (rel. intenzita) 263.1  $[\text{M}+\text{K}]^+$  (100), 246.9  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (48).

### 5.2.6. Finální produkty

#### **Obecný postup přípravy pyran-2-onů 2**

Vyžíhaná baňka obsahující pyran-2-on **1** (0,5 mmol) a 3 % Pd(TFP)<sub>4</sub> byla třikrát přeplněna argonem/vakuumem. Po přidání MeOH (2,5 ml), pokud nebude uvedeno jinak, byla baňka vložena do olejové lázně předehřáté na 35 °C. Reakce byly monitorovány pomocí TLC do vymizení výchozí látky. Rozpouštědlo bylo poté odpařeno a reakce byla čištěna chromatograficky.

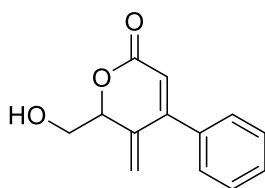
#### **4-propyl-5-methyliden-6-hydroxymethyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (2c)**



Pyran-2-on **1c** (8,23 mmol; 1,449 g) byl rozpuštěn v bezvodém MeOH (30ml). Reakce byla ukončena po 4 hodinách. Eluce (HX:EA 8:2) poskytla 91 % (1,365 g) produktu ve formě žlutého oleje.  $M_r = 182,22$ ;  $R_f = 0,41$  (HX:EA 3:7).

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.84 (s, 1H, =CH), 5.60 (s, 1H, =CHH), 5.41 (s, 1H, =CHH), 5.05 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H, CHO), 3.92 – 3.72 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 2.44 – 2.31 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.65 – 1.52 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.98 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  163.5, 154.2, 136.2, 116.6, 116.1, 81.4, 65.6, 33.5, 20.8, 13.8. **IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  3367, 2962, 2962, 2934, 2874, 1675, 1407, 1363, 1247, 1080, 1068 cm<sup>-1</sup>. **LRMS** (ESI)  $m/z$  (rel. intenzita) 205.1 [M+Na]<sup>+</sup> (100); 183.1 [M+H]<sup>+</sup> (19); 173,1 (49); 165,2 (15); 157,7 (12); 133,8 (24). **HRMS** (TOF-ESI)  $m/z$  vypočítáno pro C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> 183,1016; nalezeno 183,1024.

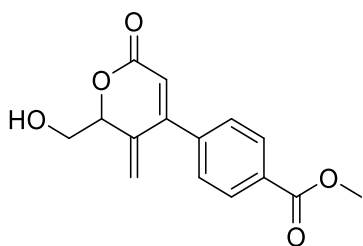
#### 4-fenyl-5-methyliden-6-hydroxymethyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (2d)



Pyran-2-on **1d** (0,47 mmol; 0,101 g). Reakce byla ukončena po 4 hodinách. Gradientová eluce (HX:EA 85:15→8:2) poskytla 75 % (0,076 g) produktu ve formě bezbarvého oleje.  $M_r = 216,24$ ;  $R_f = 0,48$  (HX:EA 3:7).

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.53 – 7.34 (m, 5H, ArH), 6.02 (s, 1H, =CH), 5.63 (s, 1H, =CHH), 5.51 (s, 1H, =CHH), 5.19 (t,  $J = 6.3$  Hz, 1H, CHO), 4.12 – 3.88 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.6, 154.2, 136.3, 135.4, 130.1, 128.8, 128.7, 121.9, 116.2, 81.6, 64.8. IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  3431, 3026, 2926, 2855, 1692, 1631, 1446, 1262, 1234, 1051  $\text{cm}^{-1}$ ; LRMS (APCI):  $m/z$  (rel. intenzita) 217.1 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  (100), 171.1 (62); HRMS (TOF-ESI)  $m/z$  vypočítáno pro  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{NaO}_3^+$  239.0684; nalezeno 239.0685.

#### Methyl-4-(2-hydroxymethyl-5-methyliden-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)benzoát (2e)

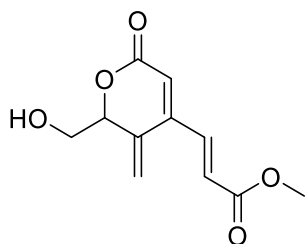


Pyran-2-on **1e** (0,42 mmol; 0,115 g). Reakce byla ukončena po 4 hodinách. Eluce (HX:aceton 85:15) poskytla 86 % (0,098 g) v podobě světle žlutého oleje.  $M_r = 274,27$ ;  $R_f = 0,38$  (HX:EA 3:7).

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.14 – 8.05 (m, AA',BB', 2H, ArH), 7.51 – 7.40 (m, AA',BB', 2H, ArH), 6.07 – 6.00 (m, 1H, =CH), 5.64 (s, 1H, CHO), 5.44 (s, 1H, =CHH), 5.22 – 5.18 (m, 1H, =CHH), 4.12 – 3.91 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ) + (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.3, 163.2, 153.1, 139.8, 136.0, 131.5, 129.9, 128.7, 121.9, 117.2, 81.6, 64.9, 52.4. IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  3339, 2955, 1719, 1683, 1282, 1235, 1112, 1067, 1050, 1030, 875, 863, 780

cm<sup>-1</sup>. **LRMS** (ESI) m/z (rel. intenzita) 297,1 [M+Na]<sup>+</sup> (19); 275,1 [M+H]<sup>+</sup> (36); 257,1 (24); 229,1 (100); 197,1 (16); 141,1 (9). **HRMS** (TOF-ESI) m/z vypočítáno pro C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup> 275,0914 nalezeno 275,0923.

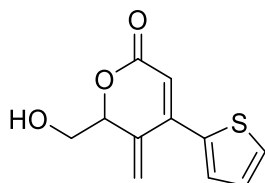
**(E)-Methyl-(6-hydroxymethyl-5-methyliden-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)akrylát (2f)**



Pyran-2-on **1f** (0,5 mmol; 0,112 g). Reakce byla ukončena po 4 hodinách. Eluce (HX:EA 7:3) poskytla 78 % (0,088 g) v podobě lepivého žlutého oleje. R<sub>f</sub> = 0,23 (HX:EA 3:7). Tuto látku jsme byli schopni změřit pouze jednou pomocí NMR, protože vzorek velice rychle ztuhl do dále nerozpustné bílé amorfni látky. Tento jev jsme pozorovali u každého pokusu tuto látku připravit.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.45 (dd, J = 15.9, 0.9 Hz, 1H, =CH), 6.43 (d, J = 15.9 Hz, 1H, =CH), 6.16–5.55 (m, 1H, =CH), 5.73 (s, 1H, =CHH), 5.60 – 5.55 (m, 1H, =CHH), 5.12 – 5.07 (m, 1H, CHO), 3.99 – 3.86 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165.7, 162.8, 146.8, 137.8, 134.7, 126.4, 119.5, 117.2, 81.4, 64.8, 52.2.

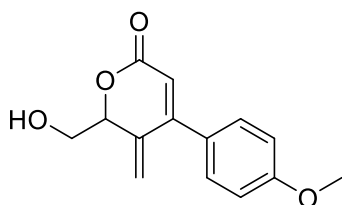
**4-(thiofen-2-yl)-5-methyliden-6-hydroxymethyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (2g)**



Pyran-2-on **1g** (0,5 mmol; 0,113 g). Reakce byla ukončena po 3,5 hodinách. Eluce (HX:EA 8:2) poskytla 69 % (0,078 g) produktu v podobě světle žlutých krystalů. M<sub>r</sub> = 222,26; R<sub>f</sub> = 0,47 (HX:EA 3:7); bod tání 107,9–109°C.

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.51 (dd, *J* = 4.5, 1.2 Hz, 1H, *ArH*), 7.36 (dd, *J* = 4.5, 1.2 Hz, 1H, *ArH*), 7.15 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H, *ArH*), 6.12 (s, 1H, =*CH*), 5.97 (s, 1H, =*CHH*), 5.72 (m, 1H, =*CHH*), 5.12 – 5.11 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H, *CHO*), 4.12 – 3.88 (m, 2H, *CH*<sub>2</sub>*OH*), 2.22 (bs, 1H, *OH*). **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163.6, 146.3, 137.1, 135.8, 129.6, 129.1, 128.2, 122.1, 114.5, 81.4, 64.0. **IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  3425; 3093; 2938; 2924; 2364; 1675; 1582; 1392; 1250; 1080; 1049; 982; 948; 860; 848; 752 cm<sup>-1</sup>. **LRMS** (ESI) *m/z* (rel. intenzita) 245,1 [M+Na]<sup>+</sup> (100); 223,1 [M+H]<sup>+</sup> (12); 173 (1). **HRMS** (TOF-ESI) *m/z* vypočítáno pro C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>O<sub>3</sub>S<sup>+</sup> 223,0423; nalezeno 223,0425.

#### 4-(4-methoxyfenyl)-5-methyliden-6-hydroxymethyl-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-on (2h)

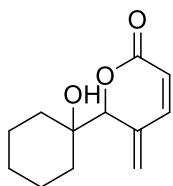


Pyran-2-on **1h** (0,43 mmol; 0,106 g). Reakce byla ukončena po 4 hodinách. Eluce (HX:DEE 6:4) poskytla 84 % (0,089 g) ve formě bezbarvého oleje. *M<sub>r</sub>* = 246,26; *R<sub>f</sub>* = 0,43 (HX:EA 3:7).

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.39 – 7.32 (m, AA',BB', 2H, *ArH*), 6.99 – 6.91 (m, AA',BB', 2H, *ArH*), 5.98 (s, 1H, =*CH*), 5.64 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H, =*CHH*), 5.56 (s, 1H, =*CHH*), 5.15 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H, *CHO*), 4.10 – 3.91 (m, 2H, *CH*<sub>2</sub>*OH*), 3.87 (s, 3H, *OCH*<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163.9, 161.3, 153.7, 136.5, 130.2, 127.6, 121.9, 114.8, 114.2, 81.5, 64.5, 55.4. **IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  3427, 2934, 1674, 1605, 1513, 1389, 1298, 1249, 1180, 1051 cm<sup>-1</sup>. **LRMS** (ESI) *m/z* (rel. intenzita) 269,07 [M+Na]<sup>+</sup> (67); 247,09 [M+H]<sup>+</sup> (72); 201,09 (100); 185,09 (28). **HRMS** (TOF-ESI) *m/z* vypočítáno pro C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup> 247,0965; nalezeno 247,0942.



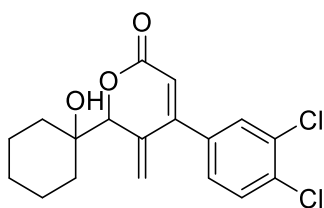
#### 5-methyliden-6-(1-hydroxycyklohexan-1-yl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (2ch)



Pyran-2-on **1ch** (0,5 mmol; 0,104 g). Reakce byla provedena se směsí bezvodých DCM a MeOH v poměru 1:1 (celkem 2,5 ml). Reakce byla ukončena po 20 hodinách. Eluce (HX:EA 95:5) poskytla 53 % (0,056 g) ve formě bílé krystalické látky se stopami výchozí látky.  $M_r = 208,26$ ;  $R_f = 0,71$  (HX:EA 3:7); bod tání 110,8–111°C.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.98 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H, =CH), 5.92 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H, =CH), 5.57 (s, 1H, =CHH), 5.35 (s, 1H, =CHH), 4.82 (s, 1H, CHO), 1.68 – 1.39 (m, 10H,  $\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  162.8, 143.6, 134.4, 122.1, 119.2, 87.4, 74.2, 32.7, 32.5, 25.4, 21.4, 21.2. IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  3505; 3490; 3462; 2935; 2857; 1690; 1631; 1232; 1132; 1041; 990; 839; 833  $\text{cm}^{-1}$ . LRMS (TOF-ESI)  $m/z$  (rel. intenzita) 231,1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (100), 209,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (8), 191,1 (75), 173,1 (97), 163,1 (99). HRMS (TOF-ESI)  $m/z$  vypočítáno pro  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_3^+$  209,1172; nalezeno 209,1179.

#### 4-(3,4-dichlorofenyl)-5-methyliden-6-(1-hydroxycyklohexan-1-yl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (2i)

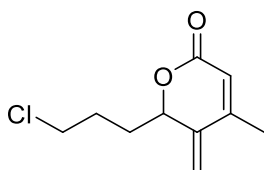


Pyran-2-on **1i** (0,49 mmol; 0,172 g). Reakce byla provedena se směsí bezvodých 1:1 DCM:MeOH (celkem 2,5 ml). Reakce byla ukončena po 4 hodinách. Eluce (HX:EA 8:2) poskytla po rekrystalizaci (horký HX) 89 % (0,153 g) produktu ve formě bílých krystalů.  $M_r = 353,24$ ;  $R_f = 0,59$  (HX:EA 6:4); bod tání 120–121°C.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.53 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, ArH), 7.49 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H, ArH), 7.24 (dd,  $J = 8.3, 2.1$  Hz, 1H, ArH), 5.99 – 5.95 (m, 1H, =CH), 5.52 (s, 1H, =CHH), 5.50 (s,

$^1\text{H}$ , =CHH), 4.87 (s, 1H, CHO), 1.71 – 1.38 (m, 10H,  $\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.3, 151.5, 135.6, 135.1, 134.3, 133.2, 130.9, 130.3, 127.8, 123.7, 117.3, 88.2, 74.3, 33.5, 33.4, 25.5, 21.5, 21.3. IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  3464, 2940, 2852, 1675, 1471, 1401, 1247  $\text{cm}^{-1}$ . LRMS (ESI)  $m/z$  (rel. intenzita) 375,1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (100); 353,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (22); 317,8 (43); 306,2 (62); 275,3 (54); 253,8 (31); 242,4 (32); 205,1 (63); 173,1 (29); 102,2 (49). HRMS (TOF-ESI)  $m/z$  vypočítáno pro  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{O}_3^+$  353,0706; nalezeno 353,0715.

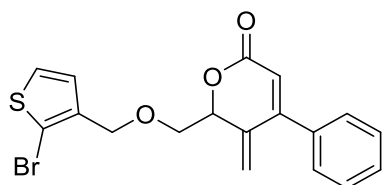
#### 4-methyl-5-methyliden-6-(3-chlorpropyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (2j)



Pyran-2-on **1j** (0,49mmol; 0,100 g). Reakce byla ukončena po 20 hodinách. Eluce (HX:EA 96:4) poskytla 65 % (0,065 g) produktu ve formě žlutého oleje.  $M_r = 200,66$ ;  $R_f = 0,61$  (HX:EA 6:4).

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.86 (s, 1H, =CH), 5.52 (s, 1H, =CHH), 5.37 (s, 1H, =CHH), 5.04– 4,98 (m, 1H, CHO), 3.65– 3.55 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 2.08 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.06 – 1.98 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.97 – 1.86 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.4, 150.1, 140.1, 117.4, 115.9, 79.7, 44.5, 33.1, 27.9, 18.6. IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  2956, 1875, 1815, 1777, 1709, 1666, 1641, 1566, 1442, 1397, 1357, 1250, 1230, 1064, 1034, 863  $\text{cm}^{-1}$ . LRMS (ESI)  $m/z$  (rel. intenzita) 201,06 (11%)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; 165,09(70%); 121,10 (100%). HRMS (TOF-ESI)  $m/z$  vypočítáno pro  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{ClO}_2^+$  201,0677; nalezeno 201,0680.

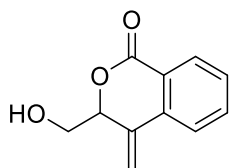
**4-fenyl-5-methyliden-6-[(2-bromthiofen-3-yl)methoxymethyl]-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (2l)**



Pyran-2-on **1l** (0,46 mmol; 0,180 g). Reakce byla ukončena po 20 hodinách. Gradientová eluce (HX:EA 98:2 → 96:4) poskytla 60 % (0,108 g) produktu ve formě žlutého oleje.  $M_r = 391,28$ ;  $R_f = 0,46$  (HX:EA 7:3).

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.49 – 7.41 (m, 3H, ArH), 7.39 – 7.35 (m, 2H, ArH), 7.26 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H, ArH), 6.96 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H, ArH), 6.00 (s, 1H, =CH), 5.60 (s, 1H, =CHH), 5.46 (s, 1H, =CHH), 5.22 – 5.16 (m, 1H, CHO), 4.56 (d,  $J = 1.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.85 (d,  $J = 5.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.6, 153.6, 137.5, 136.9, 135.7, 129.9, 128.7 (2C), 128.1, 126.2, 121.7, 116.3, 111.5, 79.7, 71.8, 67.4. IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  2923, 2864, 1868, 1844, 1829, 1792, 1712, 1446, 1385, 1355, 1223, 1082, 871, 697  $\text{cm}^{-1}$ . LRMS (ESI)  $m/z$  (rel. intenzita) 414,9 (72) + 412,9 (69)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; 392,9 (3)+ 390,9 (3)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; 376,9 (2); 374,9 (2); 225,0 (3); 176,9 (100); 174,9 (95). HRMS (TOF-ESI)  $m/z$  vypočítáno pro  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{BrNaO}_3^+$  412,9817; nalezeno 412,9825.

**3-hydroxymethyl-4-methylidenisochroman-1-on (2m)**

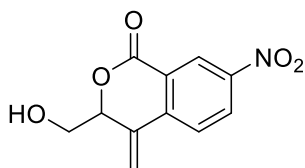


Isochroman-1-on **1m** (0,5 mmol; 0,095 g). Reakce byla ukončena po 18,5 hodinách. Gradientová eluce (HX:EA 9:1 → 8:2) poskytla 93 % (0,088 g) ve formě bílé amorfní látky.  $M_r = 190,20$ ;  $R_f = 0,43$  (HX:EA 3:7).

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.17 – 8.09 (m, 1H, ArH), 7.68 – 7.60 (m, 2H, Ar-H), 7.52 – 7.44 (m, 1H, ArH), 5.88 – 5.83 (m, 1H, =CH), 5.46 – 5.41 (m, 1H, =CH), 5.19 – 5.12 (m, 1H, CHO), 4.00 – 3.81 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.7, 136.0, 135.4,

134.2, 130.3, 129.4, 123.5, 123.2, 114.6, 81.7, 64.7. **IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  3377, 2926, 2856, 1699, 1368, 1268, 1120  $\text{cm}^{-1}$ . **LRMS** (ESI)  $m/z$  (rel. intenzita) 229,1  $[\text{M}+\text{K}]^+$  (18); 213,1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (100); 191,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (4); 173,0 (2); 157,3 (2). **HRMS** (TOF-ESI)  $m/z$  vypočítáno pro  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_3^+$  191,0703; nalezeno 191,0709.

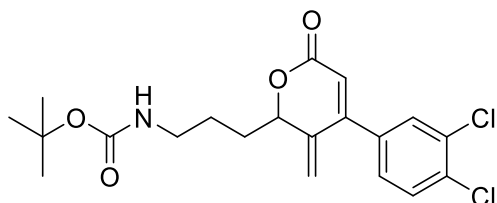
### 3-hydroxymethyl-4-methyliden-7-nitroisochroman-1-on (2n)



Isochroman-1-on **1n** (0,5 mmol; 0,117 g). Reakce byla ukončena po 17 hodinách. Gradientová eluce (HX:EA 8:2  $\rightarrow$  7:3) poskytla 80 % (0,094 g) produktu ve formě žluté amorfnní látky.  $M_r = 235,20$ ;  $R_f = 0,38$  (HX:EA 3:7).

**$^1\text{H}$  NMR** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.97 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H, ArH), 8.45 (dd,  $J = 8.6, 2.5$  Hz, 1H, ArH), 7.83 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H, ArH), 6.08 (s, 1H, =CHH), 5.70 (s, 1H, =CHH), 5.24 (t,  $J = 4.8$  Hz, 1H, CHO), 4.03 – 3.94 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2.19 – 2.00 (m, 1H, OH).  **$^{13}\text{C}$  NMR** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.9, 148.2, 141.5, 134.4, 128.3, 125.7, 124.9, 124.6, 118.6, 81.6, 65.0. **IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  3432, 3107, 2930, 1608, 1532, 1345, 1252, 1135, 1120, 1044, 853, 713  $\text{cm}^{-1}$ . **LRMS** (ESI)  $m/z$  (rel. intenzita) 274,0  $[\text{M}+\text{K}]^+$  (19); 258,1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (100); 102,2 (14,9). **HRMS** (TOF-ESI)  $m/z$  vypočítáno pro  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{NO}_5^+$  236,0553; nalezeno 236,0555.

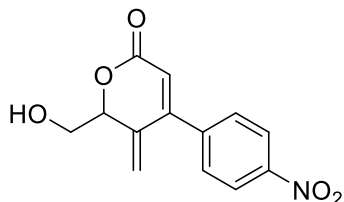
**4-(3,4-dichlorfenyl)-5-methyliden-6-[3-(*N*-*tert*.butoxykarbonyl)aminopropyl]-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-on (2o)**



Pyran-2-on **1o** (0,22 mmol; 0,088 g). Reakce byla ukončena po 6 hodinách. Eluce (HX→HX:EA 8:2) poskytla 53 % (0,047 g) produktu ve formě bílých krystalů.  $M_r = 412,31$ ;  $R_f = 0,7$  (HX:EA 1:1), bod tání 130,7–131°C.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.53 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, ArH), 7.48 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H, ArH), 7.23 (dd,  $J = 8.2, 2.0$  Hz, 1H, ArH), 6.00 (s, 1H, =CH), 5.59 – 5.57 (m, 1H, =CHH), 5.37 (s, 1H, =CHH), 5.14 – 5.06 (m, 1H, CHO), 4.60 (bs, 1H, NH), 3.29 – 3.15 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.08 – 1.97 (m, 1H, CH), 1.92 – 1.81 (m, 1H, CH), 1.79 – 1.65 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.45 (s, 9H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.3, 156.0, 151.1, 138.9, 135.6, 134.5, 133.3, 130.9, 130.5, 127.9, 120.9, 117.2, 80.8, 39.8, 31.9, 28.4, 26,0. IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  3341, 2931, 1706, 1676, 1365, 1242, 1167  $\text{cm}^{-1}$ . LRMS (ESI)  $m/z$  (rel. intenzita) 373,1 (5); 370,2 (20); 369,5 (35); 314,1 (83); 313,1 (10); 312,2 (100)  $[\text{M-Boc}]^+$ ; 294,2 (26); 279,2 (14); 191,2 (7); 88,0 (6); 59,1 (67). HRMS (TOF-ESI)  $m/z$  vypočítáno pro  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{NO}_4\text{Na}^+$  434,0896; nalezeno 434,0901.

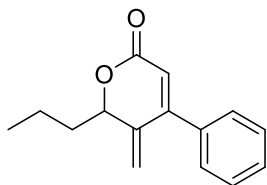
**4-(4-nitrofenyl)-5-methyliden-6-hydroxymethyl-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-on (2p)**



Pyran-2-on **1p** (0,33 mmol; 0,088 g). Reakce byla ukončena po 4 hodinách. Gradientová eluce (HX:EA 85:15→8:2) poskytla 85 % (0,075 g) v podobě bílé amorfnní látky.  $M_r = 261,23$ ;  $R_f = 0,32$  (HX:EA 3:7).

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.37 – 8.28 (m, AA',BB', 2H, ArH), 7.64 – 7.52 (m, AA',BB', 2H, ArH), 6.08 (s, 1H, =CH), 5.68 (s, 1H, =CHH), 5.41 (s, 1H, =CHH), 5.25 – 5.20 (m, 1H, CHO), 4.11 – 4.00 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 2.11 (bs, 1H, OH). **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 162.7, 151.9, 148.7, 141.7, 135.9, 129.7, 124.0, 121.9, 118.1, 81.4, 65.0. **IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  3452, 3111, 2933, 2858, 1682, 1519, 1350, 1243, 857 cm<sup>-1</sup>. **LRMS** (ESI) *m/z* (rel. intenzita) 262,1 [M+H]<sup>+</sup> (100); 249,1 (6); 216,1 (22); 201,1 (16); 165,2 (32); 121,2 (4). **HRMS** (TOF-ESI) *m/z* vypočítáno pro C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>5</sub><sup>+</sup> 262,0710; nalezeno 262,0712.

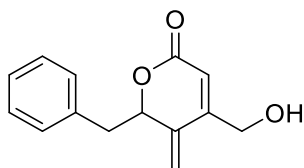
#### 4-fenyl-5-methyliden-6-propyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (2q)



Pyran-2-on **1q** (0,43 mmol; 0,098 g). Reakce byla ukončena po 4 hodinách. Gradientová eluce (HX→HX:EA 9:1) poskytla 53 % (0,053 g) produktu ve formě oranžového oleje. *M<sub>r</sub>* = 228,29; *R<sub>f</sub>* = 0,50 (HX:EA 8:2).

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.53 – 7.33 (m, 5H, ArH), 6.02 (s, 1H, =CH), 5.53 – 5.51 (m, 1H, =CHH), 5.39 (s, 1H, =CHH), 5.06 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, CHO), 2.08 – 1.76 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.68 – 1.42 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.01 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.1, 153.4, 139.6, 135.8, 129.9, 128.7 (2C), 120.4, 116.3, 81.4, 36.9, 18.6, 13.8. **IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  3067, 2959, 2927, 2872, 1712, 1589, 1447, 1382, 1223, 1031, 761, 699 cm<sup>-1</sup>; **LRMS** (APCI): *m/z* (rel. intenzita) 229.1 [M+H]<sup>+</sup> (100), 211.1 (23), 201.1 (15), 183.1 (38); **HRMS** (TOF-ESI) *m/z* vypočítáno pro C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>Na<sup>+</sup> 251.1048; nalezeno 251.1044.

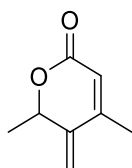
#### 4-hydroxymethyl-5-methyliden-6-benzyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (2r)



Pyran-2-on **1r** (0,45 mmol; 0,103 g). Reakce byla ukončena po 6 hodinách. Eluce (HX:EA 8:2) poskytla 75 % (0,077 g) nedělitelné směsi **Xp:Xpp** produktů v poměru 13:87 jako žlutou amorfni pevnou látku.  $M_r = 230,26$ ;  $R_f = 0,33$  (HX:EA 1:1).

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (vybrané signály)  $\delta$  7.37 – 7.05 (m, 5H + překrytý s **3q**, ArH), 6.09 – 6.07 (m, 1H, =CH), 5.34 (s, 1H, =CHH), 5.16 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H, CHO), 5.03 (s, 1H, =CHH), 4.54 – 4.33 (m, 2H + překrytý s **3q**,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.18 (dd,  $J = 13.6, 6.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.03 (dd,  $J = 13.6, 6.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2.23 (bs, 1H, OH).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (vybrané signály)  $\delta$  163.6, 151.7, 135.9, 135.7, 129.6, 128.5, 127.0, 115.8, 114.8, 82.2, 60.4, 42.7. IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  3409, 3065, 2954, 2915, 1684, 1274, 1247, 1132, 1064, 910, 874, 787, 752, 705  $\text{cm}^{-1}$ . LRMS (ESI)  $m/z$  (rel. intenzita) 253,0  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (44); 213,0  $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$  (39); 185,0 (100); 169,1 (93); 157,1 (41); 141,0 (24); 129,0 (19). HRMS (TOF-ESI)  $m/z$  vypočítáno pro  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{NaO}_3^+$  253,0840; nalezeno 253,0844.

#### 4,6-dimethyl-5-methyliden-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (2s)

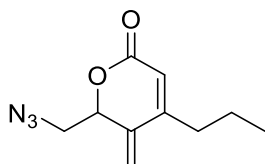


Pyran-2-on **1s** (0,49 mmol; 0,069 g). Reakce byla provedena se směsí bezvodých 1:1 DCM:MeOH (celkem 2,5 ml). Reakce byla ukončena po 22 hodinách. Eluce (HX:DEE 96:4) poskytla 33 % (0,022 g) produktu ve formě žlutého oleje.  $M_r = 138,17$ ;  $R_f = 0,66$  (HX:EA 4:6).

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.89 – 5.83 (m, 1H, =CH), 5.48 – 5.47 (m, 1H, =CHH), 5.36 (t,  $J = 1.7$  Hz, 1H, =CHH), 5.11 – 5.09 (m, 1H, CHO), 2.08 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.56 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.9, 150.1, 141.8, 117.6, 115.3, 76.5, 21.1, 18.6. IR

(ATR)  $\nu_{\max}$  3411; 2956; 2924; 2851; 1704; 1381; 1078; 1021; 970; 866  $\text{cm}^{-1}$ . **LRMS** (ESI)  $m/z$  (rel. intenzita) 139,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100); 111,1 (91); 93,1 (69). **HRMS** (TOF-ESI) vypočítáno  $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{O}_2^+$  139,0754; nalezeno 139,0757.

#### 4-propyl-5-methyliden-6-azidomethyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (2t)



Pyran-2-on **1t** (0,52 mmol; 0,109 g). Reakce byla ukončena po 4,5 hodinách. Eluce (HX:EA 9:1) poskytla 74 % (0,081 g) produktu ve formě žlutého oleje.  $M_r = 207,23$ ;  $R_f = 0,64$  (HX:EA 1:1).

**$^1\text{H NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.89 (s, 1H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 5.65 (s, 1H, =CH), 5.44 (s, 1H, =CHH), 5.09 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H, =CHH), 3.63 – 3.45 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}_3$ ), 2.46 – 2.29 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.69 – 1.50 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.00 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  **$^{13}\text{C NMR}$**  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  162.5, 153.6, 136.3, 117.4, 116.3, 79.2, 55.1, 33.5, 20.7, 13.8. **IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  2962, 2934, 2874, 2101, 1715, 1227  $\text{cm}^{-1}$ . **LRMS** (ESI)  $m/z$  (rel. intenzita) 230 (100)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; 207,3 (1,8); 174,1 (1,2); 102,1 (1,2). **HRMS** (TOF-ESI)  $m/z$  vypočítáno pro 208,1081  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2^+$ ; nalezeno 208,1085

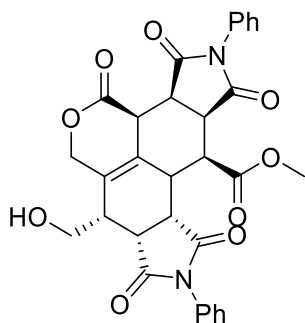


### 5.2.7 Diels-Alderova reakce na 1f

**Methyl-7-(hydroxymethyl)-1,3,4,8,10-pentaoxo-2,9-difenyl-**

**1,2,3,3a,3b,4,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,11a-**

**hexadekahydropyrrolo[3',4':6,7]isochromeno[4,5-e,f]isoindol-11-karboxylát (212)**



Pyran-2-on **1f** (0,562 mmol; 0,112 gramů) byl rozpuštěn společně s *N*-fenylnmaleinimidem (2,5 ekv.; 1,405 mmol, 0,243 gramů) v 2,5 ml xylenu. Reakce byla míchána při 75 °C po dobu 19 hodin, kdy byla v reakční směsi viditelná tvorba bílého precipitátu. Po ochlazení na laboratorní teplotu byl tento precipitát odfiltrován a promyt čistým hexanem (10 ml). Po vysušení bylo získáno 62 % (0,198 gramů) pentacycklického **212** ve formě bílé amorfni látky.  $M_r = 570,55$ , látka není viditelná na TLC.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  7.57 – 7.41 (m, 6H, ArH), 7.29 – 7.15 (m, 4H, ArH), 5.25 – 4.98 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.08 (dd,  $J = 6.8, J = 4.9$  Hz, 2H, CH), 4.03 (dd,  $J = 8.9, J = 6.8$  Hz, 1H, CH), 4.00 – 3.92 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.82 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.81 – 3.74 (m, 2H, CH), 3.57 (dd,  $J = 8.9, J = 5.6$  Hz, 1H, CH), 3.53 (dd,  $J = 5.1, J = 2.9$  Hz, 1H, CH), 3.22 (t,  $J = 5.1$  Hz, 1H, CH), 2.83 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H, CH).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  178.2, 177.5, 177.5, 176.7, 172.2, 168.2, 133.2, 132.9, 130.8, 130.8, 130.2, 129.9, 129.9, 129.6, 128.1, 127.9, 124.7, 70.3, 60.1, 52.7, 43.9, 43.7, 43.1, 42.8, 40.7, 40.3, 36.2, 34.3. IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  3476, 2948, 1736, 1742, 1712, 1691, 1387, 1212, 1192, 1175, 1054, 1043, 968, 915, 887, 799, 766, 739, 710, 698, 680, 654  $\text{cm}^{-1}$ . LRMS (ESI)  $m/z$  (rel. intenzita) 609.0  $[\text{M}+\text{K}]^+$  (70), 593.1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (100). HRMS (TOF-ESI)  $m/z$  vypočítáno pro  $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_9^+$  571,1711, nalezeno 571,1718.

### **5.3 Kvantově-chemické výpočty**

Všechny kvantově-chemické výpočty uvedené v této práci byly provedeny buď s využitím teorie funkcionálu hustoty (DFT, density functional theory) nebo *ab initio* metod kvantové chemie (WFT, wave function theory). Bylo-li možné a v použitých programech implementované, výpočty byly dále urychleny pomocí tzv. „fitování elektronové hustoty“ (v angl. jazyce buď označovaném jako RI, resolution of the identity, nebo též DF, density fitting). Jako vhodný výpočetní kvantově-chemický program byl zvolen TURBOMOLE 7.2 nebo ORCA 4.0.<sup>125</sup>

Optimalizace molekulové geometrie byly provedeny s využitím Becke-Perdew-86 (BP86) výměnně-korelačního funkcionálu,<sup>126,127,128</sup> Ahlrichsovy def-TZVP sady bázových funkcí (pro atom Pd byl zároveň použit tzv. „Stuttgart-Dresden effective core potential“)<sup>129</sup> a empirické korekce disperzní energie<sup>130</sup> s Beckeho-Johnsonovým tlumením (zkr. D3-BJ, v dalším textu pak pouze D3). Pro výpočet solvatačních energií byl zvolen jeden z tzv. implicitních modelů obecně nazývaných rovněž modely polarizovaného kontinua (PCM, polarized continuum model), a to COSMO model (COSMO, conductor-like screening model). Normální vibrační módy byly získány rovněž s použitím stejné metody, tj. BP86-D3/def-TZVP. Následně byly získané vibrační módy použity pro výpočet termochemických dat v plynné fázi, a to standardními rovnicemi statistické mechaniky ( $E_{ZPVE} - RT \ln(q_{\text{trans}} q_{\text{rot}} q_{\text{vib}}) + pV$ ) a rovněž k ověření charakteru tranzitních stavů. Bylo tedy ověřeno, že všechny nalezené vibrační stavy obsahují právě jednu imaginární vibrační frekvenci. Rovněž bylo pro každý nalezený tranzitní stav ověřeno, že spojuje očekávaná minima (reaktanty, intermediáty, či produkty). Na rovnovážných (optimalizovaných) geometriích byly ještě provedeny výpočty energie molekuly s použitím tří rozdílných funkcionálů hustoty: BP86-D3, B3LYP-D3,<sup>131</sup> TPSSh-D3,<sup>132</sup> a o něco větší (tj. v principu lepší) sady bázových funkcí (def2-TZVPD), za účelem zpřesnění členu  $E_{\text{el}}$  v rovnici 1. Dalšího možného zpřesnění  $E_{\text{el}}$  bylo dosaženo pomocí DLPNO-CCSD(T)/aug-cc-pVDZ metody,<sup>133</sup> implementované v programu ORCA 4.0.<sup>134</sup> Konečně pak provedením výpočtů MP2/aug-cc-pVDZ a MP2/aug-cc-pVTZ (MP2, second order Moller-Plesset perturbation theory) a použitím Truhlarova extrapoláčního schématu<sup>135</sup> jsme pak byli schopni získat

tzv. DLPNO-CCSD(T)/CBS energii, tj. energii extrapolovanou na úplnou sadu báзовých funkcí. Tato představuje obecně v kvantové chemii referenční („benchmark“) výpočet.

Solvatační Gibbsovy volné energie všech studovaných látek,  $G_{\text{solv}}$  či  $\Delta G_{\text{solv}}$ , byly vypočítány s použitím statisticko-termodynamické nadstavby metody COSMO, tzv. COSMO-RS<sup>136,137</sup> (conductor-like screening model for realistic solvation), implementované v programu COSMOthermX17.<sup>138</sup> Dle doporučeného protokolu byl použit „BP\_TZVPD\_FINE\_C30\_1701.ctd“ soubor parametrů, jemný soubor mřížkových bodů (tzv. „fine grid“) a BP86-D3/def-TZVP//COSMO( $\epsilon_r = 32.6$ ) optimalizované geometrie. Vlastní výpočty COSMO-RS pak byly provedeny rovněž dle doporučeného a ověřeného protokolu, který zahrnuje výpočty na úrovni BP86-D3/def2-TZVPD COSMO v ideálním vodiči ( $\epsilon_r = \infty$ ) a výpočet BP86-D3/def2-TZVPD v plynné fázi (*in vacuo*) jako základ pro konečné  $\Delta G_{\text{solv}}$ . Celková Gibbsova volná energie molekuly byla následně vypočítána podle rovnice 1 při uvažování standardních podmínek:  $p = 1$  bar,  $T = 298.15$  K,

$$G_S = E_{\text{el}} + \Delta G_{\text{solv}} + E_{\text{ZPVE}} - RT \ln q_{\text{trans}} q_{\text{rot}} q_{\text{vib}} + pV \quad (1),$$

kde  $E_{\text{el}}$  je potenciální elektrostatická energie molekuly ve vakuu (tj. energie molekuly v plynné fázi),  $\Delta G_{\text{solv}}$  je solvatační energie,  $E_{\text{ZPVE}}$  je vibrační energie nulového bodu. Člen  $-RT \ln q_{\text{trans}} q_{\text{rot}} q_{\text{vib}}$  pak zahrnuje termální a entropické příspěvky k volné energii, získané v aproximaci harmonického oscilátoru a tuhého rotoru (RRHO, rigid rotor/harmonic oscillator), a užitím modelu volného rotoru pro nízko-ležící vibrační módy ( $< 100 \text{ cm}^{-1}$ ) se spojitou vyhlazovací funkcí mezi tuhým a volným rotorem (někdy označována jako quasi-RRHO nebo RRFRHO aproximace).

Konečně, vypočtená data byla korigována členem  $1,9\Delta n \text{ kcal.mol}^{-1}$  (odpovídajícímu rozdílu koncentrací ideálního plynu při 298K a tlaku 1 bar a jeho koncentraci při standardním stavu  $1 \text{ mol.l}^{-1}$ ;  $\Delta n$  je změna v počtu molů v reakci) tak, aby vypočtené hodnoty vždy odpovídaly standardnímu stavu  $1 \text{ mol.l}^{-1}$ .

## Kinetické modelování

Pro srovnání kvantitativní vyhodnocení vypočtených aktivačních a reakčních energií elementárních kroků ve složitějších reakčních mechanismech s jejich experimentálními protějšky, tj. celkovými reakčními rychlostmi či časy, je nutné provést kinetické modelování a výpočty. V našem případě nám kinetický model pomohl osvětlit, proč je reaktivita vyšší, než by se zdánlivě dalo očekávat z vypočtených volných energií. Bylo například ukázáno, že je to způsobeno nízkou koncentrací volného TFP při kinetice ustáleného stavu (steady-state kinetics). Tento argument může být formulován formálně jako:

Rychlost tvorby produktu je pak:

$$\text{Rate} \approx k_{TS1,2} \times [\text{Pd}(\text{TFP})_2(\mathbf{3d})]$$

kde  $[\text{Pd}(\text{TFP})_2(\mathbf{3d})]$  je koncentrace intermediátu **4d** a  $k_{TS1,2}$  je zdánlivá rychlostní konstanta pro proměnu na komplex produktu **6d** přes **TS1** a **TS2**. Za předpokladu, že disociace ligandu z  $\text{Pd}(\text{TFP})_4$  a substituce TFP pro tvorbu **4d** jsou relativně rychlé elementární kroky ve vztahu k celkové reakční době, ustálená (steady-state) koncentrace klíčového intermediátu **4d** je:

$$K_{\text{dissoc}}K_{\text{bind}} = \frac{[\text{Pd}(\text{TFP})_2(\mathbf{3d})][\text{TFP}]^2}{[\text{Pd}(\text{TFP})_4][\mathbf{3d}]}$$

kde  $K_{\text{dissoc}}$  je rovnovážná konstanta pro disociaci  $\text{Pd}(\text{TFP})_4$  a  $K_{\text{bind}}$  je rovnovážná konstanta pro disociaci TFP z  $\text{Pd}(\text{TFP})_3$  a navázání se **3d**. Úpravou těchto výrazů vyjádříme rychlost reakce jako:

$$\text{Rate} \approx k_{TS1,2} \times k_{\text{dissoc}}k_{\text{bind}} \times \frac{[\text{Pd}(\text{TFP})_4][\mathbf{3d}]}{[\text{TFP}]^2}$$

Kvůli nepříznivé disociační rovnováze pro vytvoření  $\text{Pd}(\text{TFP})_3 + \text{TFP}$ , bude „steady-state“ koncentrace  $[\text{TFP}]$  velice nízká, což může výrazně zvýšit rychlost reakce.

Kinetické výpočty pak byly provedeny s využitím softwaru Tenua [Tenua 2.1, Java simulátor kinetiky, <http://bililite.com/tenua/>]. Výchozí podmínky byly  $\text{Pd}(\text{TFP})_4 = 0.0075$

M and **3d** = 0.25 M, všechny ostatní látky pak byly původně na nulové koncentraci. Po dosažení rovnováhy bylo zjištěno, že tato je vskutku posunuta ve prospěch **6**, tak jak bylo zjištěno experimentálně. Koncentrace Pd(TFP)<sub>4</sub> pak zůstává zhruba na úrovni výchozí hodnoty, zatímco koncentrace všech ostatních látek jsou velice malé. Odpovídá to kinetice prvního řádu a pozorovaný poločas rozkladu odpovídá času, kdy **[6]** se rovná **[3]**. Detailní rozbor jednotlivých elementárních kroků je uveden v doplňkovém materiálu k publikaci.<sup>139</sup>

## 5.4 Příloha

### Chromatograf

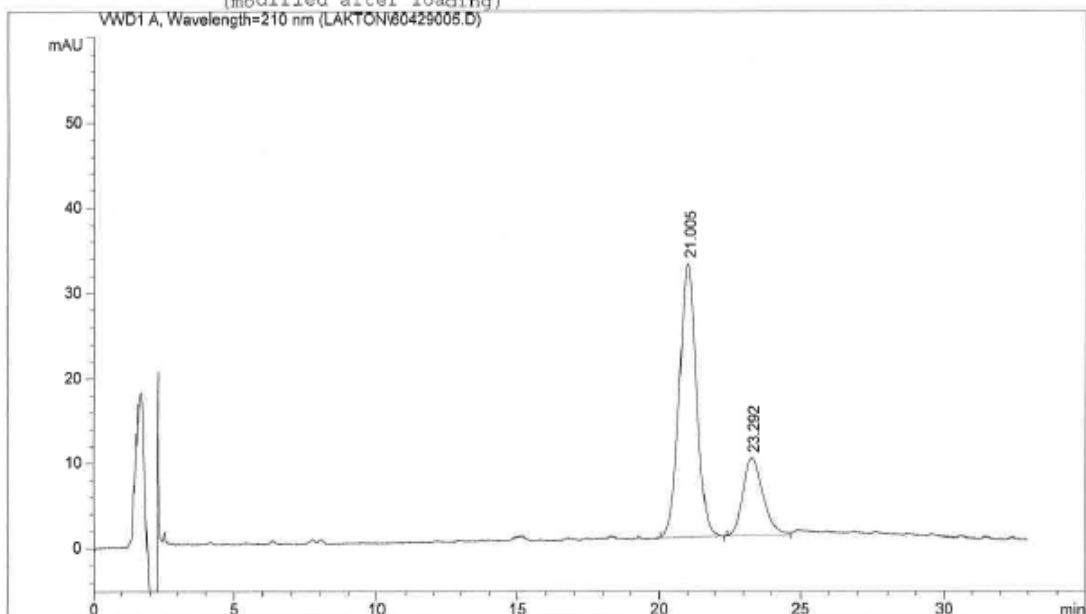
#### Analýza enantiomerního přebytku látky **2c**, připravené s využitím chirálního ligandu

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LAKTON\60429005.D

Sample Name: ZB-JP28BN

LAKTON (ZB-JP28BN)  
kolona: YMC Chiral Amylose SA (150x 4,6 mm, 5 um)  
MF: hexan:EtOH (98:2)  
RF: 200 ul THF, poté dožedit hexanem 800 ul  
10 ul, 210 nm, 40 C, 1,3 ml/min, c=0,5 mg/ml

=====  
Injection Date : 29.4.2016 16:10:01 odp.                   Seq. Line : 3  
Sample Name : ZB-JP28BN                                    Location : Vial 5  
Acq. Operator : Sestakova                                 Inj : 1  
Acq. Instrument : AP-23                                    Inj Volume : 10 µl  
Acq. Method : C:\HPCHEM\1\METHODS\LAKTON\JKG 4.M  
Last changed : 4.3.2016 14:21:11 odp. by Sestakova  
Analysis Method : C:\HPCHEM\1\METHODS\LAKTON\V CHIR.M  
Last changed : 29.4.2016 16:43:24 odp. by Margholdova  
(modified after loading)  
=====



=====  
Area Percent Report  
=====

Sorted By : Signal  
Calib. Data Modified : 25.7.2013 8:15:57 odp.  
Multiplier : 1.0000  
Dilution : 1.0000  
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

Signal 1: VWD1 A, Wavelength=210 nm

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %	Name
1	21.005	BP	0.6460	1379.60962	75.5280	?
2	23.292	BB	0.7221	447.00955	24.4720	?

Totals : 1826.61917

Results obtained with enhanced integrator!

## **6. LITERATURA**

- 1 a) Kratochvíl J. *Syntéza specificky substituovaných heterocyklů katalytickými reakcemi* Disertační práce Farmaceutická fakulta v Hradci Králové Univerzity Karlovy v Praze, Hradec Králové, ČR, **2015**. b) Kratochvíl, J.; Novák, Z.; Ghavre, M.; Nováková, L.; Růžička, A.; Kuneš, J.; Pour, M. *Org. Lett.* **2015**, 17, 520.
- 2 Bhat Z. S.; Rather M. A.; Maqboola M.; Ul Lah H.; Yousuf S. K.; Ahmad Z.; *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **2017**, 91, 265.
- 3 Staunton J.; Weissman K. J. *Nat. Prod. Rep.*, **2001**, 18, 380.
- 4 Sreekala N.; Raghu Ram K. N.; Priya S; Gopal S; a M. Radhakrishna M. P., *Mol. Carcinogenesis*, **2008**, 47, 22.
- 5 Jadhav S.; Phapale P.; Thulasiram H. V.; Bhargava S., *Phytochemistry*, **2014**, 98, 92.
- 6 S.W. Yee; B. Shah; C. Simons, *Med. Chem.*, **2005**, 20, 109.
- 7 Appendino G; Mercalli E.; Fuzzati N.; Arnoldi L.; Stavri M.; Gibbons S.; Ballero M.; Maxia A.; *J. Nat. Prod.*, **2004**, 67, 2108.
- 8 Liu Z.; Guo X.; Liu G., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2015**; 25; 1297.
- 9 a) Kumar K. A.; Renuka N.; Pavithra G. a Kumar G. V., *J. Chem. Pharm. Res.*, **2015**, 7, 67.  
b) Al-Majedy Y. K.; Kadhum A. A. H.; Al-Amiery A. A.; Mohamad A. B., *Sys Rev Pharm.*, **2017**, 8, 62. c) Li T.; Wang S.; Fan P.; Lou H., *Fitoterapia*, **2019**, 134, 435.
- 10 Vатtem D.A. a Shetty K., *J. of Food Biochemistry*, **2005**, 29, 234.
- 11 Lee, H.-J.; Lee, C.-H.; Chung, M.-C.; Chun, H.-K.; Rhee, J.-S.; Kho, Y.-H. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 6949.
- 12 Heo, J. C.; Park, J. Y.; Woo, S. U.; Rho, J. R.; Lee, H. J.; Kim, S. U.; Kho, Y. H.; Lee, S. H. *Biol. Pharm. Bull.* **2006**, 29, 2256.
- 13 Lee, H.-J.; Chung, M.-C.; Lee, C.-H.; Yun, B.-S.; Chun, H.-K.; Kho, Y.-H. J., *Antibiot.*, **1997**, 50, 357.
- 14 Caley M. P.; Martins V. L. C. a O'Toole E. A., *Advances in Wound Care*, **2015**, 4, 225.

- 15 a) Pavlík, J. *Syntéza a cytostatická aktivita 3,5-disubstituovaných pentenolidů analogických gelastatinu*. Disertační práce, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové Univerzity Karlovy v Praze, Hradec Králové, ČR, **2008**. b) Pavlík J.; Šnajdr I.; Kuneš J.; Špulák M.; Pour M. J., *Org. Chem.*, **2009**, 74, 703.
- 16 Šnajdr, I. *Využití Pd-katalyzovaných reakcí v syntéze laktonů*. Disertační práce, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové Univerzity Karlovy v Praze, Hradec Králové, ČR, **2009**.
- 17 Brady S. F.; Clardy J., *J. Nat. Prod.*, **2000**, 63,1447.
- 18 Walburga von Barga K.; Niehaus E.-M.; Krug I.; Bergander K.; Würthwein E.-U.; Tudzynski B. a Humpf H.-U., *J. Nat. Prod.*, **2015**, 78, 1809.
- 19 a) John, M.; Krohn, K.; Flörke, U.; Aust, H.-J.; Draeger, S.; Schulz, B. J., *Nat. Prod.* **1999**, 62, 1218. b) Oidiolakton A: Andersen, N. R.; Rasmussen, P. R.; Falshaw, C. P.; King, T. J., *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 469. c) Oidiolakton B: Ellestad, G. A.; Evans, R. H., Jr.; Kunstmann, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 2134. d) Oidiolaktony C a D: Hosoe, T.; Nozawa, K.; Lumley, T. C.; Currah, R. S.; Fukushima, K.; Takizawa, K.; Miyaji, M.; Kawai, K.-I. *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, 47, 1591.
- 20 Hayashi, Y.; Yokoi, J.; Watanabe, Y.; Sakan, T. *Chem. Lett.* **1972**, 759–762.
- 21 Kimihiko Sato K.; Inaba Y.; Park H.-S.; Akiyama T.; Koyama T.; Fukaya H.; Aoyagi Y.; Takeya K., *Chem. Pharm. Bull.*, **2009**, 57, 668.
- 22 a) Banerjee A. K.; Laya M. S.; Mora H. R.; Cabrera E. V., *Curr. Org. Chem.*, **2008**, 12, 1050. b) Addo E. M.; Chai H.-B.; Hymete A.; Yeshak M. Y.; Slobodnick C.; Kingston D. G. I.; Rakotondraibe L. M., *J. Nat. Prod.*, **2015**, 78, 827.
- 23 Shaaban M.; Magdy El-Metwally M.; Abdel-Razek M. A.; Laatsch H., *Nat. Prod. Res.*, **2018**, 32, 2437.
- 24 a) Cane, D. E.; Rossi, T. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 2973. b) Nangia, A.; Prasuna, G.; Rao, P. B., *Tetrahedron*, **1997**, 53, 14507. c) Liao, X.-B.; Han, J.-Y.; Li, Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2843. d) Ekthawatchai, S.; Kamchonwongpaisan, S.; Kongsaree, P.; Tarnchompoo, B.; Thebtaranonth, Y.; Yuthavong, Y. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 4688.



- 25 Schmidt B.; Wolf F. a Ehler Ch., *J. Org. Chem.*, **2016**, 81, 11235.
- 26 Kitagaki S.; Kawamura T.; Shibata D. a Mukai Ch., *Tetrahedron*, **2008**, 64, 11086.
- 27 Consorti C. S.; Ebeling G.; Dupont J., *Tetr. Lett.*, **2002**, 43, 753.
- 28 Semmelhack M. F.; Brickner S. J., *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 1723.
- 29 Singh V.; Batra S., *Synthesis*, **2006**, 1, 63.
- 30 Singh V.; Madapa S.; Sanjay Batra S., *Synthetic com.*, **2008**, 38, 2113.
- 31 Albrecht Ł.; Richter B.; Krawczyk H. a Jørgensen K. A., *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 8337.
- 32 Abe M.; Oku A., *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 3065.
- 33 White J.D.; Hanselmann R.; Wardrop D. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 1106.
- 34 Krafft G. A. a Katzenellenbogen J. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 5459.
- 35 Nagendiran A.; Verho O.; Haller C.; Johnston E. V. a Bäckvall J-E., *J. Org. Chem.*, **2014**, 79, 1399.
- 36 Espinosa-Jalapa N. Á., Ke D.; Nebra N.; Le Goanvic L.; Mallet-Ladeira S.; Molot J.; Martin-Vaca B. a Bourissou D., *ACS Catal.*, **2014**, 4, 3605.
- 37 Elgafi S.; Field L. D. a Messerle B. A. J., *Organomet. Chem.*, **2000**, 607, 97.
- 38 Jimenez-Tenorio M.; Puerta M. C.; Valerga P.; Moreno Dorado F. J.; Guerra F. M. a Massanet G. M., *Chem. Commun.*, **2001**, 2324.
- 39 Sun C.; Fang Y.; Li S.; Zhang Y.; Zhao Q.; Zhu S. a Li C., *Org. Lett.*, **2009**, 11, 4084.
- 40 Yoshikawa T. a Shindo M., *Org. Lett.*, **2009**, 11, 5378
- 41 Harkat H.; Weibel J-M.; Pale P., *Tetr. Lett.*, **2006**, 47, 6273.
- 42 Leconte N.; d'Hardemare A. du M.; Philouze Ch.; Thomas F., *Chem. Commun.*, **2018**, 54, 8241.
- 43 Adlington R. M.; Barrett A. G. M., *Acc. Chem. Res.*, **1983**, 16, 55.
- 44 Shintani R.; Murakami M. a Hayashi T., *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 12356.

- 45 a) Shintani R.; Ikehata K.; Hayashi T., *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 4776. b) Shintani R.; Tsuji T.; Park S.; Hayashi T., *Chem. Commun.*, **2010**, 46, 1697.
- 46 Shintani R.; Murakami M.; Tsuji T.; Tanno H.; Hayashi T., *Org. Lett.*, **2009**, 11, 5642.
- 47 Mostinski Y.; Kotikalapudi R.; Valerio V.; Nataf R. a Tselikhovsky D., *Adv.Synth. Catal.*, **2017**, 359, 1164.
- 48 Raju S. V. N.; Pandey B., *Tetr. Lett.*, **1994**, 35, 1439.
- 49 Lee H-Y.; Tae H. S.; Kim B. G.; Choi H-Ch., *Tetr. Lett.s*, **2003**, 44, 5803
- 50 Thompson Ch. M.; Quinn C. A.; Hergenrother P. J., *J. Med. Chem.*, **2009**, 52, 117.
- 51 Adinolfi, M.; Mangoni, L.; Barone, G.; Laonigro, G. *Gazz. Chim. Ital.*, **1973**, 103, 1271.
- 52 Barrero A. F.; Sfinchez J. F.; Elmerabet J.; Jiménez-González D.; Macías F. A.; Simonet A. M., *Tetrahedron*, **1999**, 55, 7289.
- 53 Barrero A. F.; Arseniyadis S.; Quílez del Moral J. F.; Herrador M. M.; Valdivia M.; Jiménez D., *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 2501.
- 54 Imamura P. M.; dos Santos C., *Synthetic Communications*, **2005**, 35, 2057.
- 55 Hayashi Y.; Matsumoto T.; Nishizawa M.; Togami M.; Hyono T.; Nishikawa N.; Uemura M., *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 3428.
- 56 Reuvers J. T. A.; de Groot A., *Am. Chem. Soc.*, **1986**, 51, 4594.
- 57 Burke S. D.; Kort M. E.; Strickland S. M. S; Organ H. M. Silks III L. A., *Tetr. Lett.*, **1994**, 35, 1503.
- 58 Welch S. C.; Hagan C. P.; White D.H.; Fleming W. P.; Trotter J.W., *J. of Am. Chem. Soc.*, **1997**, 549.
- 59 Hanessian S.; Boyer N.; Reddy G. J.; Deschênes-Simard B., *Org. Lett.*, **2009**, 11, 4640.
- 60 Larock, R. C.; He, Y.; Leong, W. W.; Han, X.; Refvik, M. D.; Zenner, J. M., *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 2154.
- 61 Jiang X.; Ma S., *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 11600.
- 62 a) Hopf H., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1984**, 23, 948. b) Hopf H. a Sherburn M. S., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, 51, 2298.

- 63 Alami M.; Hamze A. a Provot O., *ACS Catal.*, **2019**, *9*, 3437.
- 64 Carlson A. S. a Topczewski J. J., *Org. Biomol. Chem.*, **2019**, *17*, 4406.
- 65 Piers E.; Wong T.; Coish P. D.; Rogers C., *Can. J. Chem.*, **1994**, *72*, 1816.
- 66 Kerkovius J. K. a Kerr M. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, *140*, 8415.
- 67 Tsuji J.; Takahashi H. a Morikawa M., *Tet. Lett.*, **1965**, 4387.
- 68 Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis (Ed.: E. Negishi), Wiley, New York, 2002 ISBN:9780471315063 a) *The Tsuji-Trost Reaction and Related Carbon-Carbon Bond Formation reactions*, str. 1669. b) *Rearrangements of Allylpalladium and Related Derivatives* (Ed.: E. Negishi), Wiley, New York, 2002, str. 2011. c) *Rearrangement Reactions Catalyzed by Palladium*, str. 2919.
- 69 a) Trost B. M.; Van Vranken D. L., *Chem. Rev.*, **1996**, *96*, 395. b) Trost B. M.; Crawley M. L., *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 2921. c) Trost B. M.; *Tetrahedron.*, **2015**, *71*, 5708.
- 70 Atkins K. E.; Walker W. E. a Manyik R. M., *Tet. Lett.*, **1970**, 3821.
- 71 Trost B. M.; Dietsche T. J., *J. of Am. Chem. Soc.*, **1973**, 8200.
- 72 Burger E. C. a Tunge J. A., *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 2603.
- 73 Debbarma S.; Bera S. S. a Mají M. S., *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, 11716.
- 74 Utsunomiya M.; Miyamoto Y.; Ipposhi J.; Ohshima T. a Mashima K., *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 3371.
- 75 Asako S.; Ilies L. a Nakamura E., *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 17755.
- 76 Chevrin C.; Le Bras J.; Hénin F. a Muzart J., *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 8099.
- 77 Sha S-C.; Zhang J.; Carroll P. J. a Walsh P. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 17602.
- 78 Kinoshita H.; Shinokubo H. a Oshima K., *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 4085.
- 79 Ferracciolia R. a Pignataroa L., *Current Organic Chemistry*, **2015**, *19*, 106.
- 80 a) Bhat V.; Welin E. R.; Xuelei Guo X. a Brian M. Stoltz B. M., *Chem. Rev.*, **2017**, *117*, 4528. b) Kingston C.; James J. a Guiry P. J., *J. Org. Chem.*, **2019**, *84*, 473.

- 81 Spielmann K.; Niel G.; de Figueiredo R. M. a Campagne J-M., *Chem. Soc. Rev.*, **2018**, 47, 1159.
- 82 Bäckvall J.-E.; Granberg K. L.; Heumann A., *Is. J. Chem.*, **1991**, 31, 17.
- 83 Braun J.; Ariëns M. I.; Matsuo B. T.; de Vries S.; van Wordragen E. D. H.; Ellenbroek B. D.; Vande Velde Ch. M. L.; Orru R. V. A.; Ruijter E., *Org. Lett.*, **2018**, 20, 6611.
- 84 a) Douglas C. Behenna and Brian M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 15044. b) Lu Z. a Ma S., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 258. c) Trost B. M. a Rao M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, 54, 5026.
- 85 Prétôt R. a Pfaltz A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, 37, 323.
- 86 Nevado C. a Echavarren A. M., *Tetrahedron*, **2004**, 60, 9735.
- 87 Nakamura H.; Iwama H.; Ito M. a Yamamoto Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 10850.
- 88 Bauer J. M.; Frey W. a Peters R., *Chem. Eur. J.*, **2016**, 22, 5767.
- 89 a) Anderson C. E. a Overman L. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 12412 b) Cannon J. S. a Overman L- E., *Acc. Chem. Res.*, **2016**, 49, 2220. c) Fernandes R. A.; Kattanguru P.; Gholap S. P. a Chaudhari D. A., *Org. Biomol. Chem.*, **2017**, 15, 2672.
- 90 Mahy W.; Cabezas-Hayes S.; Kociok-Köhn G. a G. Frost Ch. G., *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 6441.
- 91 Dubovyk I.; Pichugin D.; Yudin A. K., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, 50, 5924.
- 92 Morizawa Y.; Oshima K. a Nozaki H., *Tetr. Lett.*, **1982**, 23, 2871.
- 93 Anastasia L. a Negishi E., *Org. Lett.*, **2001**, 3, 3111.
- 94 Michaelides I. M.; Darse B. a Dixon D. J., *Org. Lett.*, **2011**, 13, 664.
- 95 Predeus A. V.; Gopalsamuthiram V.; Staples R. J. a Wulff W. D., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, 52, 911.
- 96 Pünner F. a Hilt G., *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 3617.
- 97 Koukal P.; Ulč J.; Nečas D. a Katora M., *Eur. J. Org. Chem.*, **2016**, 2110.
- 98 Ambler B. R.; Peddi S. a Altman R. A., *Org. Lett.*, **2015**, 17, 2506.

- 99 a) Maleczka R. E. Jr. a Terstiege I., *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9622.
- b) Zhang H. X.; Guibé F. a Balavoine G., *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 1857.
- 100 a) Oderinde M. S.; Hunter H. N. a Organ M. G., *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 10817. b) Oderinde M. S.; Froese R. D. J. a Organ M. G., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, 11334.
- 101 Rummelt S. M. a Fürstner A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 3626.
- 102 Oderinde M. S. a Organ M. G., *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, 2615.
- 103 Fujiwara S.; Cadou R.; Yamaoka Y.; Takasu K. a Yamada K., *Eur. J. Org. Chem.*, **2015**, 1264.
- 104 Ghosh A. K. a Nyalapatla P. R., *Org. Lett.*, **2016**, *18*, 2296.
- 105 Pachali S.; Hofmann C.; Rapp G.; Schobert R.; Baro A.; Frey W. a Laschat S., *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 2828.
- 106 Yoshida Y.; Sakakura Y.; Aso N.; Okada S.; Tanabe Y., *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 2183.
- 107 Onishi Y.; Nishimoto Y.; Yasuda M.; Baba A., *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 1176.
- 108 Lee L. et all., *J. Med. Chem.*, **2003**, *46*, 3116.
- 109 Trost B. M.; Shen H. C.; Dong L.; Surivet J.-P. a Sylvain C., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 11966.
- 110 Paddon-Row M. N. a Michael S. Sherburn, *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 832–834
- 111 Marco-Contelles J.; Arroyo N.; Anjum S.; Mainetti E.; Marion N.; Cariou K.; Lemièrre G.; Mouriès V.; Fensterbank L. a Malacria M., *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 4618.
- 112 a) Trost B. M. a Strege P.E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 2534. b) Trost B. M. a Verhoeven T. R., *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 3215. c) Hayashi T.; Hagihara T.; Konishi M. a Kumada M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 7767.
- 113 a) Nähri K.; Franzén J. a Bäckvall J.-E., *Chem. Eur. J.*, **2005**, *11*, 6937. b) Oliviera M. T.; Audisio D.; Niyomchon S. a Maulide N., *Chem. Cat. Chem.*, **2013**, *5*, 1239.
- 114 Albright T. A.; Hoffmann R.; Thibeault J. C. a Thorn D. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 3801.

115 a) Love A. R.; Koetzle T. F.; Williams G. J. B.; Andrews L. C. a Bau R., *Inorg. Chem.*, **1975**, *14*, 2653. b) Guggenberg L. J.; Cramer R.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 3779. c) Elschenbroich C. a Salzer A., *Organometallics: A Concise Introduction*, 2nd edition, VCH, Weinheim, **1992**, p. 259.

116 a) Chatt J.; Duncanson L. A., *J. Chem. Soc.*, **1953**, 2939. b) J. Chatt J.; Duncanson L. A. a Venanzi L. M., *J. Chem. Soc.*, **1955**, 4456.

117 Tenua 2.1, a Java kinetics simulator, více: <http://bililite.com/tenua>; a) L. E. Rush, P. G. Pringle, J. N. Harvey, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 8672; *Angew. Chem.*, **2014**, *126*, 8816; b) M. Besora, F. Maseras, *WIREs Comput. Mol. Sci.*, **2018**, *8*, e1372.

118 a) Nickon A. a Weglein R. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 1271. b) Smith A. B.; Wexler B. A.; Tu C.-Y.; Konopelski J. P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 1308. c) Kočovský P.; Tureček F.; Langer V.; J. Podlahová J.; Podlaha J., *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 4888.

119 a) Meyers A. I.; Yamamoto Y.; Mihelich E. D.; Bell R. A., *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 2792. b) Uncuta C.; Tudosea A.; Căproiu M. T.; Plävet M.; Kakou-Yaob R., *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 15011.

120 Ma S.; Lu, X.; Li Z., *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 709.

121 Guan Z.; Liu Z.; Shi W.; Chen H., *Tetr. Lett.*, **2017**, *58*, 3602.

122 Aoyagi S.; Wang T-Ch. a Kibayashi C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 11393.

123 Muchow G.; Brunel J.M.; Myaffei M.; Buono G., *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 852.

124 Damont A.; Marguet F.; Puech F.; Dollé F., *Eur. J. of Med. Chem.*, **2015**, *101*, 736.

125 TURBOMOLE V7.2 2017, a development of University of Karlsruhe and Forschungszentrum Karlsruhe GmbH, 1989-2007, TURBOMOLE GmbH, since 2007.

126 Becke, A. D. Density-Functional Exchange-Energy Approximation with Correct Asymptotic Behavior. *Phys. Rev. A* **1988**, *38*, 3098 3100.

127 Vosko, S. H.; Wilk, L.; Nusair, M. Accurate Spin-Dependent Electron Liquid Correlation Energies for Local Spin Density Calculations: a Critical Analysis. *Can. J. Phys.* **1980**, *58*, 1200.

128 Perdew, J. P. Density Functional Approximation for the Correlation Energy of the Inhomogeneous Electron Gas. *Phys. Rev. B*, **1986**, *33*, 8822.

- 129 Weigend, F.; Ahlrichs, R. Balanced Basis Sets of Split Valence, Triple Zeta Valence and Quadruple Zeta Valence Quality For H To Rn: Design an assessment of accuracy. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, *7*, 3297.
- 130 Grimme, S.; Antony, J., Ehrlich, S., Krieg, H. A Consistent and Accurate Ab Initio Parametrization of Density Functional Dispersion Correction (DFT-D) for the 94 Elements H-Pu. *J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 154104.
- 131 Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G.: Development of the Colle-Salvetti Correlation-Energy Formula into a Functional of the Electron Density. *Phys. Rev. B*, **1988**, *37*, 785 789.
- 132 Staroverov, V. N.; Scuseria, G. E.; Tao, J.; Perdew, J. P. Comparative assessment of a new nonempirical density functional: Molecules and hydrogen-bonded complexes. *J. Chem. Phys.* **2003**, *119*, 12129.
- 133 a) Sparta M. a Neese F., *Chem. Soc. Rev.*, **2014**, *43*, 5032. B) Liakos D. G.; Sparta M.; Kesharwani M. K.; Martin J. M. L. a Neese F., *J.Chem. Theory Comput.*, 2015, *11*, 1525.
- 134 Neese F., *Wiley Interdiscip. Rev.-Comput. Mol. Sci.*, **2012**, *2*, 73.
- 135 Truhlar D. G., *Chem. Phys. Lett.*, **1998**, *294*, 45.
- 136 Klamt, A. Conductor-like Screening Model for Real Solvents: A New Approach to the Quantitative Calculation of Solvation Phenomena. *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*, 2224.
- 137 Klamt, A.; Jonas, V.; Buerger, T.; Lohrenz, J. C. W. Refinement and Parametrization of COSMO-RS. *J. Phys. Chem. A*, **1998**, *102*, 5074.
- 138 Eckert, F.; Klamt A.; Koch, L.; Terzi, S. COSMOtherm, Version C30-17.01; COSMOlogic GmbH & Co. KG, Leverkusen, Germany, 1999-2017.
- 139 Brůža Z.; Kratochvíl J.; Harvey J. N.; Rulíšek L.; Nováková L.; Maříková J.; Kuneš J.; Kočovský P.; Pour M., *Chem. Eur. J.*, **2019**, *25*, 8053. (IF(2018)=5.16)





Publikace:

Z. Brůža, J. Kratochvíl, J. N. Harvey, L. Rulíšek, L. Nováková, J. Maříková, J. Kuneš, P. Kočovský, M. Pour, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 8053. (IF= 5,16)

Konference:

17th Tetrahedron symposium (Španělsko, 2016)

Pokroky v organické, bioorganické a farmaceutické chemii (ČR, 2016)

OMCOS 19 (Korejská republika, 2017)

Pokroky v organické, bioorganické a farmaceutické chemii (ČR, 2017)

BOS2018 (Estonsko, 2018)

Pokroky v organické, bioorganické a farmaceutické chemii (ČR, 2018)