

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
Katedra organické a bioorganické chemie



**Redukce elektronově deficitních dendralenů
hydridovými činidly**

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Ondřej Kratochvíl

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

Konzultant: Mgr. Rastislav Antal

Hradec Králové, 2021

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

V Hradci Králové dne 13. 9. 2021

.....

Ondřej Kratochvíl

Děkuji svému školiteli prof. RNDr. Milanu Pourovi, Ph.D. a konzultantovi Mgr. Rastislavu Antalovi za odborné vedení, všestrannou pomoc a ochotu při vypracování této diplomové práce. Dále děkuji PharmDr. Petru Matoušovi, Ph.D. a dott. mag. Stefanie M. Perdomo za spolupráci a cenné rady, doc. PharmDr. Jiřímu Kunešovi, CSc. a PharmDr. Janě Křoustkové, Ph.D. za měření NMR spekter, Ivě Vencovské za měření IR spekter a prof. PharmDr. Lucii Novákové, Ph.D. za měření HR-MS spekter.

Tato práce byla spolufinancována za podpory projektu SVV 260-547 a Grantové agentury UK: číslo grantu 1348119.

Abstrakt

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra organické a bioorganické chemie

Kandidát: Ondřej Kratochvíl

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

Konzultant: Mgr. Rastislav Antal

Název diplomové práce: Redukce elektronově deficitních dendralenů
hydridovými činidly

Tato diplomová práce je zaměřená na přípravu elektronově deficitních [3]dendralenů, obsahujících elektronově akceptorové skupiny, jako jsou například karbonylové a esterové skupiny. Syntéza je založena na palladiem katalyzovaném Migita-Stilleho couplingu mezi stannylovaným dienem a jodovaným alkenem (cykloalkenem).

Následnou reakcí těchto substituovaných [3]dendralenů s hydridovým aniontem dochází k 1,2- nebo 1,4-adici na α,β -nenасыcené karbonylové seskupení, což vede k vzniku enolátu popřípadě alkoholátu, které dále reagují za vzniku různých produktů v závislosti na typu [3]dendralenu.

Abstract

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of Organic and Bioorganic Chemistry

Candidate: Ondřej Kratochvíl

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

Supervisor – specialist: Mgr. Rastislav Antal

Title of Thesis: Reduction of electron-deficient dendralenes by hydride reagents

This diploma thesis is focused on the preparation of electron-deficient [3]dendralenes containing electron withdrawing groups such as carbonyl and ester functionalities. The synthesis is based on a palladium-catalyzed Migita-Stille coupling between stannylated diene and iodinated alkene (cycloalkene).

Subsequent reaction of these substituted [3]dendralenes with hydride anion leads to a 1,2- or 1,4-addition to the α , β -unsaturated carbonyl group, resulting in the formation of an enolate or alcoholate, which are further transformed to various products depending on the type of the [3]dendralene.

Obsah

1	ÚVOD.....	8
1.1	Dendraleny a příbuzné uhlovodíky	8
1.2	Cross-couplingové reakce	10
1.2.1	Stilleho cross-coupling	10
1.3	Syntéza nesubstituovaných dendralenů.....	11
1.4	Reaktivita dendralenů.....	15
1.4.1	Dien-transmisivní Diels-Alderovy (DTDA) reakce	15
1.4.2	Simmons-Smithova reakce	18
1.4.3	Ostatní reakce	18
1.4.3.1	Michaelova adice	19
1.4.3.2	<i>anti</i> -Michaelova adice	19
2	CÍL PRÁCE.....	20
3	VÝSLEDKY S DISKUZÍ	21
3.1	Návrh syntézy modelových dendralenů	21
3.2	Příprava stannylovaného couplingového partnera	22
3.3	Příprava jodovaných couplingových partnerů	22
3.4	Příprava elektronově deficitních [3]dendralenů.....	24
3.5	Reakce modelových [3]dendralenů s hydridovými činidly	26
3.5.1	Optimalizace reakčních podmínek	26
3.5.2	Vliv rozpouštědla, množství hydridu, času a teploty	26
3.5.3	Variace hydridů	28
3.5.4	Studium mechanismu	29
3.6	Reaktivita dalších [3]dendralenů s NaBH ₄	34
3.7	Reaktivita s jinými nukleofily	36
3.8	Reaktivita s dusíkatými bázemi	37

3.9	Využitelnost produktů a plány do budoucna.....	38
4	ZÁVĚR.....	39
5	EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST.....	40
5.1	Příprava stannylovaného couplingového partnera	41
5.2	Příprava jodovaných couplingových partnerů	43
5.3	Příprava elektronově deficitních [3]dendralenů.....	48
5.4	Redukce elektronově deficitních [3]dendralenů	53
5.4.1	Redukce dendralenu 61 tetrahydridoboritanem sodným.....	53
5.4.2	Redukce dendralenu 62 tetrahydridoboritanem sodným.....	55
5.4.3	Redukce dendralenu 63 tetrahydridoboritanem sodným.....	56
5.4.4	Redukce dendralenu 64 tetrahydridoboritanem sodným.....	58
5.4.5	Redukce dendralenu 61 tetradeuteridoboritanem sodným	59
6	SEZNAM ZKRATEK.....	60
7	SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	61

1 ÚVOD

1.1 Dendraleny a příbuzné uhlovodíky

Uhlovodíky, které jsou tvořeny atomy uhlíku v hybridizaci sp^2 , ať cyklické či acyklické, můžeme rozdělit do čtyř hlavních skupin: lineární polyeny, dendraleny, anuleny a radialeny (popř. fulveny).¹ Lze uvažovat dvě alternativy hypotetické skladby ethenových podjednotek **1** (Schéma 1), které vedou k rozdílným strukturám, a to vicinálním (viz struktura **2**) nebo geminálním (viz struktura **3**) způsobem připojování dalších ethenových podjednotek. Pokud se tyto jednotky vážou vicinálně, mohou vznikat lineární konjugované polyeny **4** (např. trien), nebo může dojít ke vzniku cyklického konjugovaného polyenu, anulenu **5** (např. benzen). Geminální napojení ethenových podjednotek dává vzniku opět dvěma strukturám, cyklickým radialenům **7** (např. [3]radialen) a acyklickým dendralenům **6** (např. [3]dendralen – 3-methylen-1,4-pentadien). Dále je možný vznik „hybridní“ molekuly, která obsahuje současně vicinální i geminální napojení ethenových podjednotek. Jedná se o tzv. fulveny **8** (např. triafulven).²

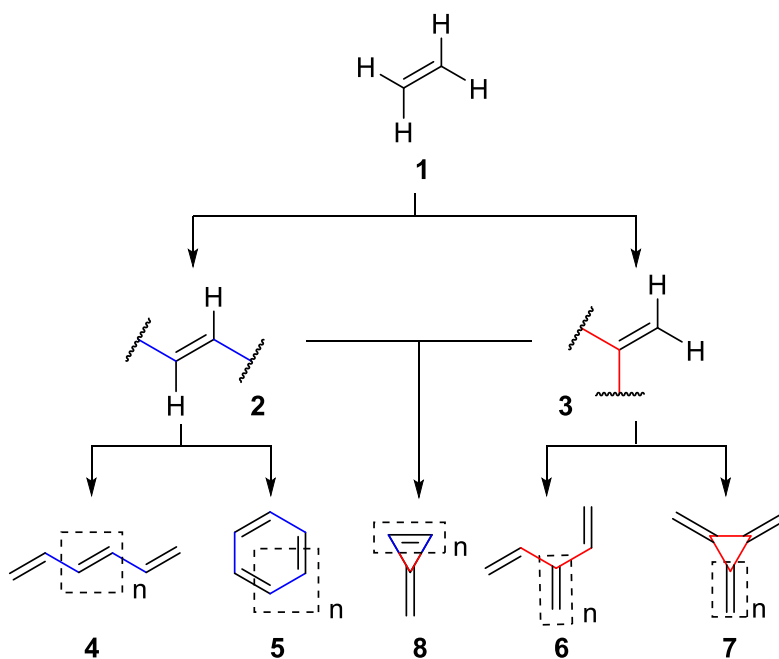
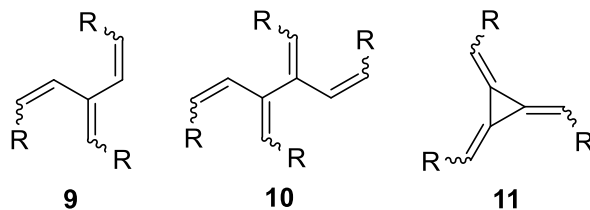


Schéma 1 – Hypotetické skládání ethenových jednotek

Dendraleny jsou skupina látek, která se ocitla v centru pozornosti až na přelomu tohoto století, ale první zmínky o syntéze [3] a [4]dendralenu **9** a **10** (Obrázek 1) byly uveřejněny už v 50. letech 20. století.³ Na základě své strukturální podobnosti s větvením stromu dostaly své jméno podle řeckého slova *déndron* (strom).² Jsou to acyklické, rozvětvené oligoalkeny, které obsahují atomy uhlíku v sp^2 hybridizaci, tvořící řetězce zkříženě konjugovaných dvojných vazeb.⁴ Postupným prodlužováním uhlovodíkového řetězce a záměnou neterminálních atomů vodíku za vinylový substituent se získá stále rostoucí řada sloučenin. Jejich triviální název se odvíjí od počtu ethenových jednotek v hranaté závorce před slovem dendralen.² Nejjednodušší dendralen, obsahující pouze tři zkříženě konjugované C=C vazby, je pojmenován jako [3]dendralen **9**. Cyklickými analogy dendralenů jsou radialeny například [3]radialen **11** (Obrázek 1).

Jejich molekuly vystupují jako multi-1,3-butadieny, a proto mají unikátní vlastnost účastnit se tzv. dien-transmisivních Diels-Alderových (DTDA) reakcí. Takto využití dendraleny mohou sloužit jako užitečné stavební kameny pro tvorbu velkého množství polycyklických sloučenin (viz dále v podkapitole 1.4.1).⁵

Dendraleny mohou být substituovány nejrůznějšími funkčními skupinami ovlivňujícími reaktivitu těchto látek. V této práci jsme se zabývali především dendraleny substituovanými elektronově akceptorovými skupinami, jako jsou například karboxylové nebo karbonylové skupiny (Obrázek 1 – R = COR / COOR). Tyto sloučeniny byly dosud v literatuře opomíjené. Vzhledem ke struktuře dendralenů jako konjugovaných nenasyčených uhlovodíků s řadou atomů uhlíku v hybridizaci sp^2 je zřejmé, že pro jejich syntézu bude výhodné využít cross-couplingové reakce.



Obrázek 1 – Obecná struktura základních jednoduchých dendralenů a radialenů

1.2 Cross-couplingové reakce

Cross-couplingové reakce jsou v organické chemii chápány jako reakce dvou fragmentů, nejčastěji v hybridizaci sp^2 , které jsou spojeny prostřednictvím kovového katalyzátoru. Organokovová sloučenina typu R-M (R = organická část, M = kov) reaguje s organickým halogenidem typu R'-X za vzniku nové vazby uhlík-uhlík a produktu typu R-R'. Existuje několik druhů couplingových reakcí, které se při syntéze dendralenů používají. Patří mezi ně například Stilleho coupling, Negishiho coupling a Kumadův coupling. Mechanismus těchto reakcí je v hlavních rysech analogický, liší se především v typu kovu (M), použitém katalyzátoru a experimentálních detailech.⁶

1.2.1 Stilleho cross-coupling

Stilleho coupling je palladiem katalyzovaná reakce používaná ke konstrukci C-C vazeb mezi stannany a halogenidy. Stejně jako veškeré couplingové reakce je založena na třech reakčních krocích: oxidativní adici, transmetalaci a redukční eliminaci (Schéma 2). Nejčastěji se jako katalyzátor používá $Pd(PPh_3)_4$ nebo $Pd_2(dba)_3$ v kombinaci s fosfinem. Při oxidativní adici se elektrofil (C-X) naváže na palladiový katalyzátor (S_N2 reakce) za vzniku organopalladnatého intermediátu **I**. Následuje reakce s organostannanem jako transmetalacním činidlem za vzniku komplexu **II**. Cín a skupina R' vytvoří v přechodovém stavu čtyřčlenný kruh s palladiovým centrem a halogenidem. Poté cín a halogenid odstupují jako trialkylstannyl halogenid a skupina R' zůstane navázaná na palladium. Skupiny R a R' v poloze *trans* musí nejprve izomerizovat do *cis* uspořádání, až poté může dojít k redukční eliminaci a regeneraci Pd^0 . Mechanismus reakce je znázorněn na Schématu 2.⁷

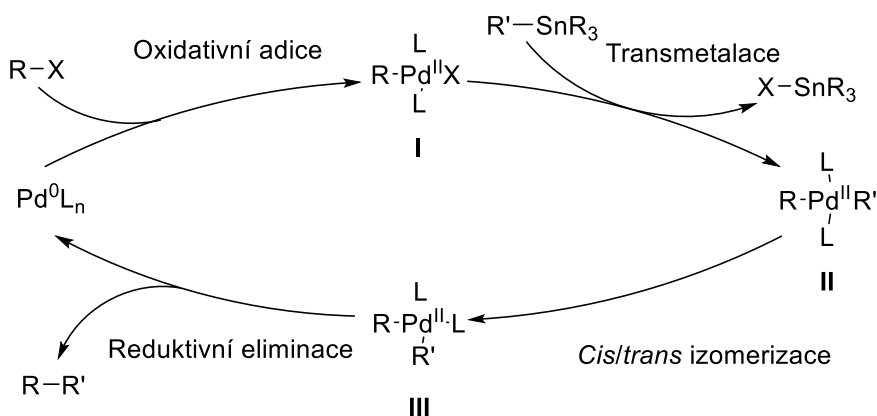


Schéma 2 – Mechanismus Stilleho cross-couplingu

1.3 Syntéza nesubstituovaných dendralenů

Nesubstituovaný [3] a [4]dendralen **12** a **21** byly poprvé připraveny termolytickou metodou v průtokové trubici (Schéma 3). Tato metoda byla využita, protože původně převládající teze předpokládala,⁸ že dendraleny nejsou natolik stabilní, aby mohly být připraveny pomocí standardních metod a laboratorního vybavení. Proto byl navržen postup založený na využití stabilnějších prekurzorů obsahujících koncové 1,3-butadienové jednotky maskované jako 3-sulfoleny.³ Nejdříve byl zkonstruován řetězec požadované délky obsahující sulfolenové skupiny, jenž byl termolyticky přeměněn na dendralen. Při přípravě řetězců byl využit Stilleho cross-coupling, pomocí něhož byly jednotlivé stavební kameny spojeny. Klíčovým pro syntézu většiny produktů se stal 3-jod-3-sulfolen **15** (Schéma 3) připravený z 3-tributylstannyl-3-sulfolenu **14**. Prekurzor [3]dendralenu, 3-vinyl-3-sulfolen **13** byl tak připraven s vysokým výtěžkem Stilleho couplingem sulfolenu **15** s vinyltributylstannanem **16**, zatímco maskovaný [4]dendralen (bis-3,3'-sulfolen) **20** byl získán pomocí couplingu s 3-tributylstannyl-3-sulfolenem **14**. S nižším výtěžkem byl připraven maskovaný [5]dendralen pomocí dvojnásobného Stilleho couplingu 3-tributylstannyl-3-sulfolenu **14** s 1,1-dibromoethylenem **17**. Prekurzory [6] a [8]dendralenů byly dále syntetizovány dvojitým cross-couplingem jodsulfolenu **15** s 2,3-bis(trimethylstannyl)-1,3-butadienem **19**.^{2,9}

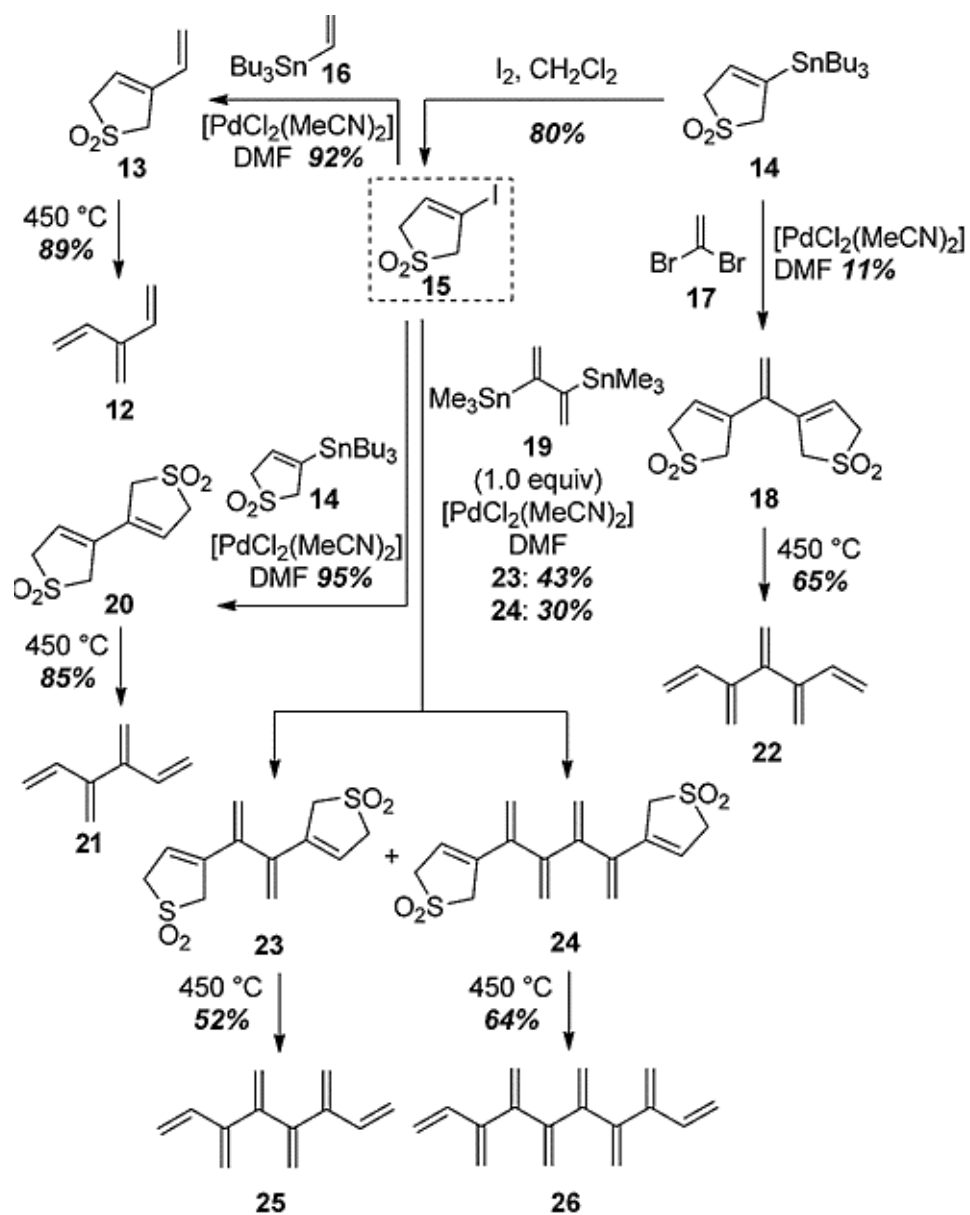


Schéma 3 – První přístup k syntéze dendralenů (převzato a upraveno)²

Syntéza dendralenů se dále vyvíjela a byly navrženy postupy, které nevyžadují používání chránících skupin a vysokých teplot. V rámci předešlých studií byl také odhalen důležitý poznatek, že předpokládaná reaktivita/nestabilita dendralenů byla pouhým mýtem.² Novější přístupy zahrnovaly taktéž cross-couplingové reakce, ale tentokrát typu Kumada a Negishi, které jsou založeny na chloroprenovém Grignardově činidlu **29** (Schéma 4), které je výchozí látkou pro všechny tyto reakce. Nižší analogy dendralenů, zejména [3], [4], [5] a [6]dendraleny, mohou být připraveny jedнокrokovým, niklem katalyzovaným Kumadovým couplingem. U [3] a [4]dendralenu se využívají jako elektrofilu vinylbromid **27** (pro [3]dendralen **12**) a chloropren **28** (pro [4]dendralen **21**). Dvojitým couplingem s elektrofilu, 1,1-dichlorethylenem **30** a 2,3-dichlor-1,3-butadienem **31** je možné získat [5] a [6]dendralen. Co se týká vyšších dendralenů, jejich syntéza je o něco obtížnější. Například [7]dendralen **38** byl připraven Negishiho couplingem jodotetraenu **36** s trienylzinkem **35**.^{2, 10}

Kromě nesubstituovaných dendralenů byly připraveny i substituované deriváty, ale výběr substituentů je většinou omezen na allyly, alkenyly, alkynyly a heteroaryly.⁴ Látky substituované skupinami se silnými elektronovými efekty, ať už kladnými (např. RO, NR₂) nebo zápornými (např. NO₂, COOR, COR), jsou prakticky nepopsané.

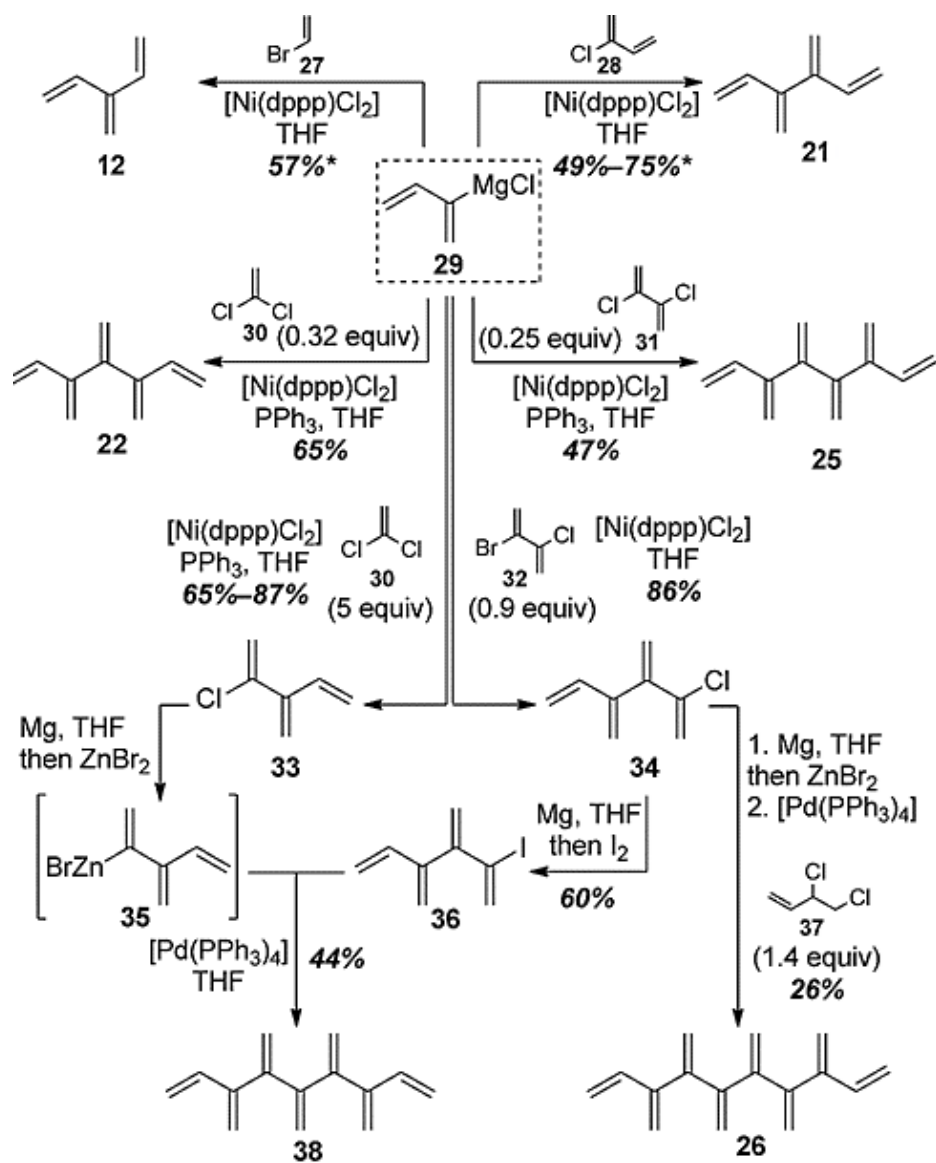


Schéma 4 – Syntézy [3] až [8]dendralenu (převzato a upraveno)²

1.4 Reaktivita dendralenů

Vzhledem k tomu, že dendraleny jsou konjugované dieny, lze očekávat především cykloadiční reakce například Diels-Alderovu (DA) reakci. DA adice jsou velmi bohatá a pestrá skupina reakcí, které vedou ke vzniku nových cyklických struktur.² Dendraleny s lichým počtem alkenových jednotek jsou reaktivnější díky převažující přítomnosti cisoidní konformace, na které probíhají DA reakce. U dendralenů se sudým počtem dvojných vazeb naopak převládá transoidní konformace.¹⁰ Mírou reaktivity je současně dána i nestabilita, protože může docházet i k auto-DA reakci, kdy se jedna molekula chová jako dien a druhá jako dienofil.¹¹ Takto dochází například k přeměně [3]dendralenu **12** (Schéma 5) za vzniku dimeru **39**. Stabilitu i reaktivitu můžeme ovlivňovat zavedením dalších substituentů.

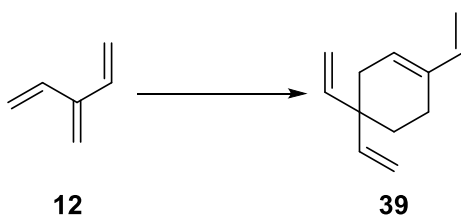


Schéma 5 – Spontánní přeměna [3]dendralenu

1.4.1 Dien-transmisivní Diels-Alderovy (DTDA) reakce

Reaktivita dendralenů jako dienů je jejich nejzajímavější a nejdůležitější chemickou vlastností. V prvním kroku dochází k reakci butadienové podjednotky dendralenu, jakožto dienu s elektronově deficitním dienofilem. Vznikne tak nová dvojná vazba, která se stává součástí další butadienové jednotky a může se účastnit další DA reakce (Schéma 6). Při každé DA reakci vzniká šestičlenný kruh a dvě nové vazby. Následně po sobě jdoucími dvěma až třemi DA reakcemi jsme tak schopni rychle vytvářet různé polycyklické struktury (Schéma 6).

Nejjednodušší případ je adice ethenu na [3]dendralen **12** (Schéma 6). V průběhu reakce se utváří nový semicyklický dien **40**, který se může účastnit další reakce. První cykloadice „přenáší“ dienový charakter do další polohy, kde probíhá druhé kolo reakce. V průběhu tohoto procesu se vytvořily čtyři kovalentní vazby spojující původní tři molekuly a vzniká nový dekalinový systém **41**. Pokud máme několik druhů [n]dendralenů a také dienofilních struktur, lze jejich kombinací vytvořit nespočetné množství nových sloučenin. Nejvíce studií bylo provedeno s [3]dendralenem a aktivovanými alkeny.⁵

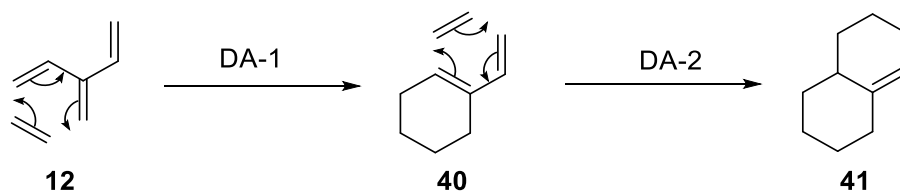


Schéma 6 – DTDA reakce [3]dendralenu

V případě [3]dendralenu, který je symetrický, dochází v DTDA reakci ke tvorbě pouze jediného produktu. U nesymetricky substituovaných dendralenů ale může vzniknout více různých produktů.¹²

Například nesymetricky substituovaný dendralen **42** (Schéma 7) může podstoupit první cykloadici s dienofilem na kterémkoli ze dvou výchozích míst endocyklicky (**A**) nebo semicyklicky (**B**). Dochází-li k adici dienofilu v místě endocyklického dienu, vznikne přemostěný bicyklický systém **43**, nesoucí nově vzniklou dvojnou vazbu zapojenou do dalšího dienu. Nový dien **43** se může účastnit další cykloadice za vzniku tricyklu **44**. Naopak cykloadicí v místě semicyklického dienu získáme bicyklus **45** obsahující dien, jehož dvojná vazba jsou fixovány v transoidní poloze, a který se tudíž nemůže dále účastnit reakce. V závislosti na rychlosti reakcí je možné izolovat jednotlivé produkty. Pokud je první cykloadice rychlejší než druhá, jsme schopni izolovat meziprodukt **43**, který můžeme podrobit další Diels–Alderově reakci s rozdílným dienofilem. Jestliže druhá reakce probíhá naopak výrazně rychleji, bude izolovatelný pouze konečný produkt **44**. V případě, že by obě cykloadice probíhaly přibližně stejnou rychlostí, vznikne směs obou produktů. Dvě potencionální místa pro Diels–Alderovu reakci na [3]dendralenu **12** jsou ekvivalentní a to je případ i všech symetricky substituovaných [3]dendralenů. Problém selektivity reakčních míst nastává, jedná-li se o nesymetricky substituovaný [3]dendralen.²

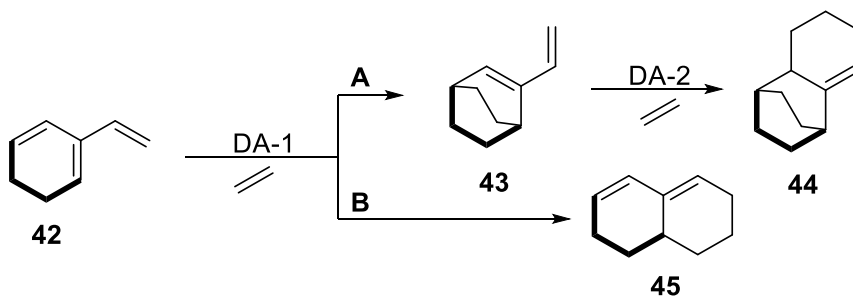
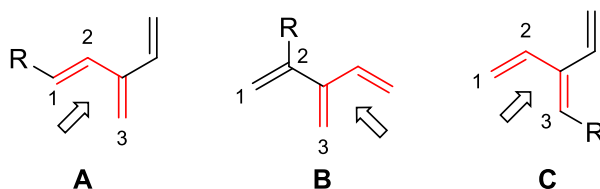


Schéma 7 – Příklad DTDA reakce nesymetricky substituovaného dendralenu

U 1-substituovaného [3]dendralenu (Obrázek 2, **A**) byla dokázána větší selektivita k dienu, který je substituován.² Ve studii byl tento efekt zkoumán na reakci 1-(*E*)-methyl[3]dendralenu s *N*-fenylmaleinimidem s výsledným poměrem produktů 5 : 1. 2-Substituované [3]dendraleny (**B**) vykazují zvláště zajímavé a také poněkud překvapivé chování. Studie 2-substituovaných [3]dendralenů probíhala se sedmi různými substituenty s rozdílnými sterickými i elektronovými vlastnostmi. Ve všech případech měl méně substituovaný dien přednost, i když s nízkým poměrem selektivity a to 2 : 1 až 3 : 1. Výjimka byl 2-ethoxy[3]dendralen, u kterého byl poměr produktů výrazně vyšší (cca 9 : 1) ve prospěch adice na méně substituovanou dienovou jednotku. U tohoto substrátu došlo k výraznějšímu sterickému střetu mezi substituentem v pozici 2 a nesubstituovaným ramenem, v důsledku toho došlo k destabilizaci cisoidní konformace substituované části. Tato interakce tak byla evidentně významnější než (pozitivní) elektronový vliv ethoxyskupiny. U 3-substituovaného [3]dendralenu (**C**) je vlivem sterické interakce substituentu jedna z cisoidních konformací dienových jednotek znevýhodněná, proto počáteční DA reakce přednostně proběhne na butadienovém fragmentu s vyšší frekvencí výskytu cisoidní konformace.^{2, 5}



Obrázek 2 – Znáznornění preferenčního dienu pro první DA reakci u monosubstituovaných [3]dendralenů

1.4.2 Simmons-Smithova reakce

Jednou z dalších reakcí, které dendraleny poskytují, je několikanásobná Simmons-Smithova cyklopropanace alkenových jednotek dendralenů (Schéma 8). V jednom kroku dochází ke vzniku tzv. ivyanů, jedná se o řetězce 1,1-oligocyklopropanů. Skelet ivyanů je strukturně podobný břechťanu, proto získaly název z anglického slova pro břechťan (*ivy*).¹³

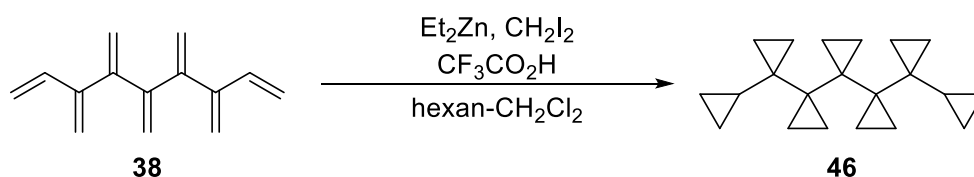


Schéma 8 – Syntéza ivyanů z dendralenů Simmons-Smithovou reakcí

1.4.3 Ostatní reakce

Následující reakce nejsou typické, a dokonce ani použitelné pro nesubstituované dendraleny, ale v případě dosud nepopsaných dendralenů substituovaných silně elektronově akceptorovými skupinami (např. NO₂, COOR, COR) by mohly v principu probíhat. Jedná se především o nukleofilní adice na dvojnou vazbu konjugovanou s elektronově akceptorovou skupinou. V případě, že touto skupinou bude karbonylové uskupení, můžeme očekávat dva způsoby průběhu této reakce, známé jako 1,2-adice a 1,4-adice. U 1,2-adice (Schéma 9, A) nukleofil napadá přímo karbonylový uhlík a proton se váže na atom kyslíku. Při 1,4-adici (B) nukleofil atakuje β-uhlík karbonylu za tvorby enolátu **50**, který zachytí proton a následně dochází k přeměně na stabilnější oxo-tautomer **52**. Jestli dojde k 1,2- nebo 1,4-adici záleží na více proměnných, ale většinou je to určeno povahou nukleofilu.

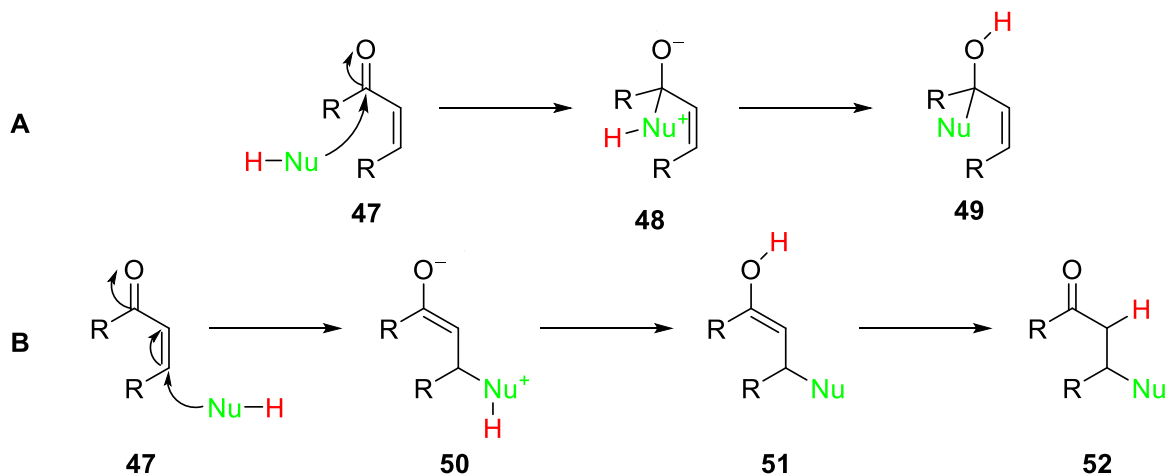


Schéma 9 – Mechanismy nukleofilních adicí na α, β-nenasycené karbonylové sloučeniny

1.4.3.1 Michaelova adice

Jako Michaelova adice se zpravidla označuje 1,4-adice stabilizovaného karbaniontu **54** na dvojnou vazbu konjugovanou s elektronově akceptorovou skupinou **55** (Schéma 10). Rezonančně stabilizovaný enolát **54** (Michaelův donor) se váže na konjugovaný keton **55** (Michaelův akceptor) na elektrofilním alkenovém uhlíku, přičemž vzniká nová vazba C-C.

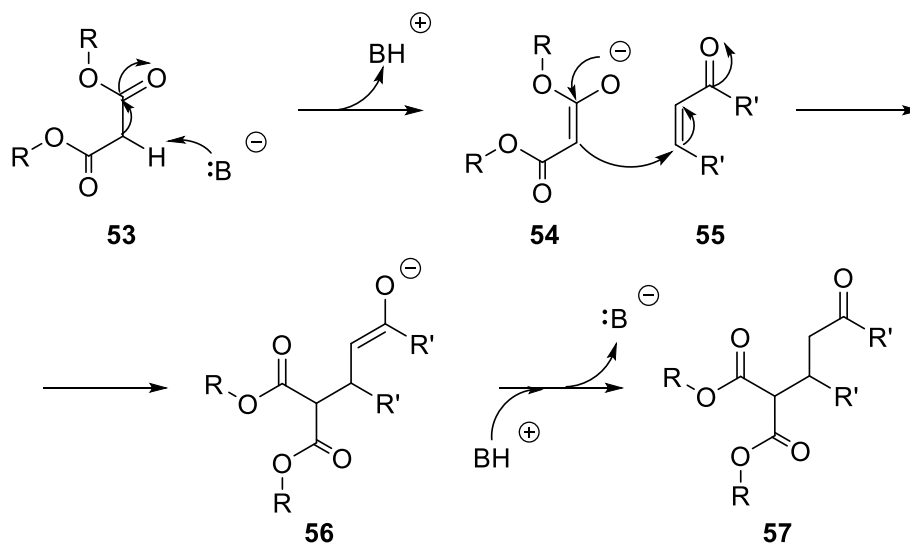


Schéma 10 – Mechanismus Michaelovy adice

1.4.3.2 *anti*-Michaelova adice

V některých případech může adice na α, β- nenasycené karbonylové sloučeniny probíhat jako *anti*-Michaelova reakce. Tentokrát ale dochází k adici nukleofilu na α-uhlík vůči karbonylu. Této reakce může být dosaženo s použitím různých metodologií, jako jsou například adice na α-pozici Michaelova akceptoru katalyzovaná palladiiovými komplexy, dekarboxylativní *anti*-Michaelova adice katalyzovaná světlem (Schéma 11)¹⁴ nebo řízením selektivity Michaelovy reakce organokovovými činidly.^{15, 16}

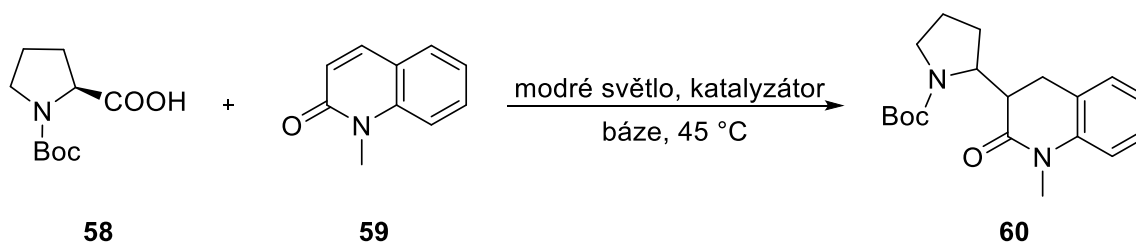
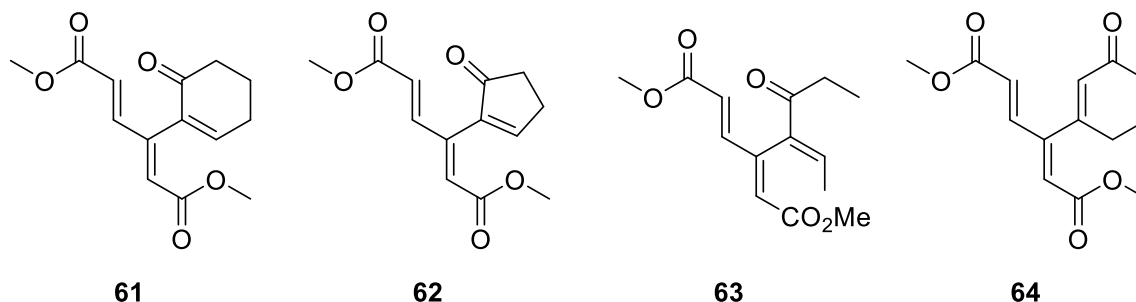


Schéma 11 – Dekarboxylativní *anti*-Michaelova adice katalyzovaná světlem

2 CÍL PRÁCE

Jak již bylo uvedeno výše, údaje o dendralenech substituovaných silně elektronově akceptorovými skupinami jsou velmi omezené. Cílem této diplomové práce tak bylo připravit vybrané deriváty [3]dendralenů dekorované esterovými či karbonylovými skupinami a prozkoumat jejich reaktivitu s hydridovým aniontem jako strukturně nejjednodušším nukleofilem. Struktura vybraných látek je specifikována na Obrázku 3.



Obrázek 3 – Přehled struktur elektronově deficitních [3]dendralenů

V případě hypotetického [3]dendralenu **65** pak lze očekávat, že hydridový aniont bude napadat β -uhlík stericky přístupnější dvojné vazby se současným přenosem náboje na odpovídající α -uhlík (Schéma 12). Vzniklý karbaniont **66** pak může napadat zbývající konjugované dvojné vazby jak Michaelovým, tak *anti*-Michaelovým způsobem.

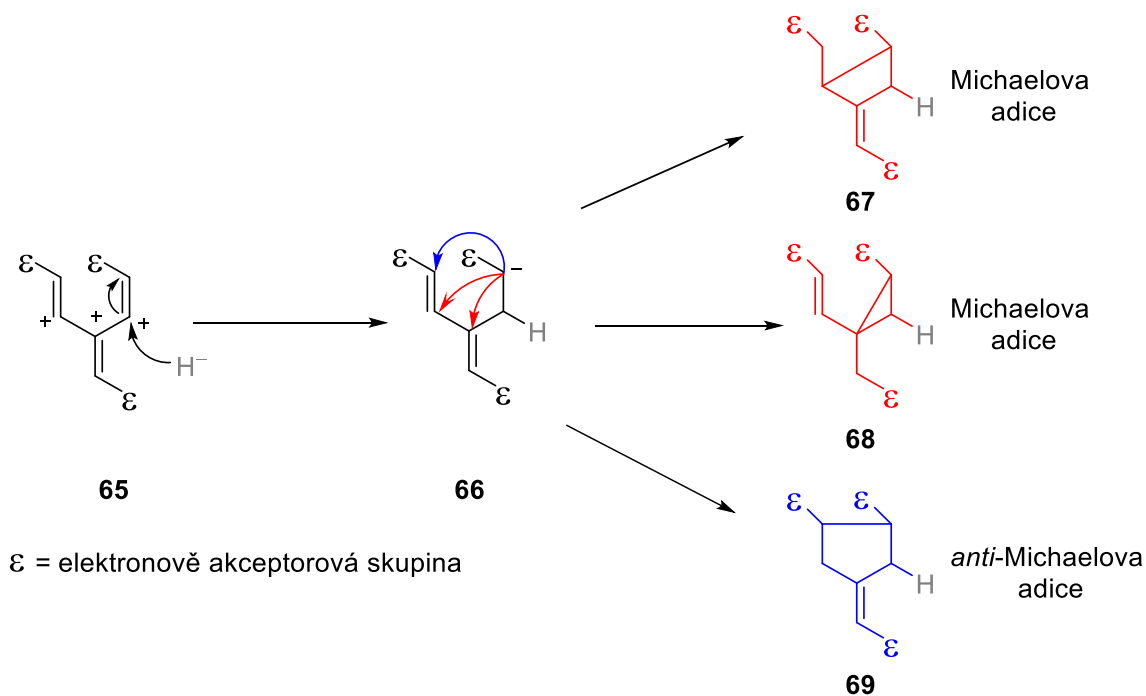


Schéma 12 – Očekávaný průběh reakce [3]dendralenů s hydridem

3 VÝSLEDKY S DISKUZÍ

3.1 Návrh syntézy modelových dendralenů

Ze struktury připravovaných elektronově deficitních [3]dendralenů **A** je zřejmé, že i v případě jejich přípravy bude výhodné využít cross-couplingové reakce (Schéma 13).

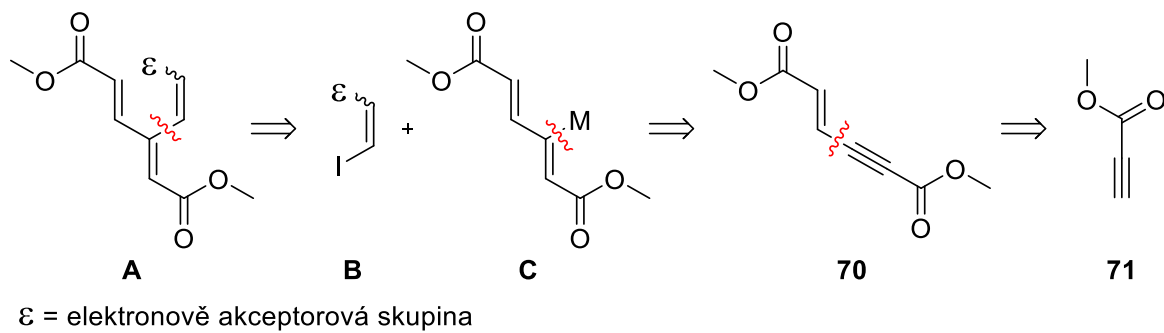


Schéma 13 – Návrh syntézy modelových látek

Rozpojením vazby mezi butadienovým fragmentem a zbývající dvojnou vazbou dostaneme synthony **B** a **C**. Diester **C** lze připravit hydrometalací dimethyl-(*E*)-hex-2-en-3-ynodioátu **70**, který snadno vzniká autoadicí methyl-propiolátu **71** v bazickém prostředí.

3.2 Příprava stannylovaného couplingového partnera

Z komerčně dostupných výchozích látek jsme pomocí jednoduchých reakcí nejdříve připravili stannylovaný dien **72** (Schéma 14), který sloužil jako společný couplingový partner pro všechny reakce. Syntéza byla založená na 1,4-homoadici methyl-propiolátu **71**, vyvolané katalytickým množstvím báze (DABCO) za chlazení v ledové lázni. Ke vzniklému enynu **70** byl následně za varu v toluenu přikapán tributylstannan, což vedlo k tvorbě požadovaného stannylovaného diesteru **72**, preferenčně v (*E*) konfiguraci. V tomto případě se jedná o radikálovou adici na trojnou vazbu v konjugaci s esterem. Látka **72** byla již dříve připravena v naší výzkumné skupině J. Kratochvílem.¹⁷

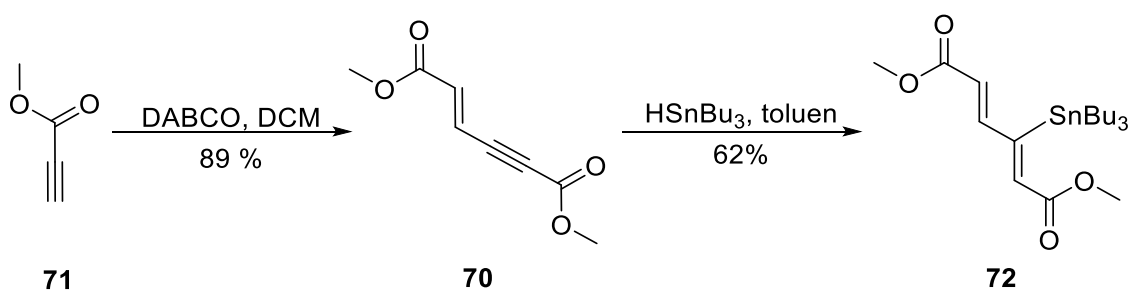


Schéma 14 – Příprava dimethyl-(2*Z*,4*E*)-3-(tributylstannyl)hexa-2,4-dienioátu

3.3 Příprava jodovaných couplingových partnerů

Pro přípravu další couplingové komponenty bylo nutné zavedení jodu na dvojnou vazbu. Jako první byly připraveny výchozí látky **76–78** α -jodací α,β -nenasycených karbonylových sloučenin **73–75**, za podmínek Bayliss–Hillmanovy reakce (Schéma 15). Tato reakce je zahájena atakem nukleofilu (DMAP) na β -uhlík dvojně vazby, konjugované s karbonylem, za tvorby příslušného aza-enolátu, který ihned napadá molekulu jodu. Nakonec dochází k eliminaci činidla za obnovení původního α,β -nenasyceného seskupení a vytvoření α -jodenonu.

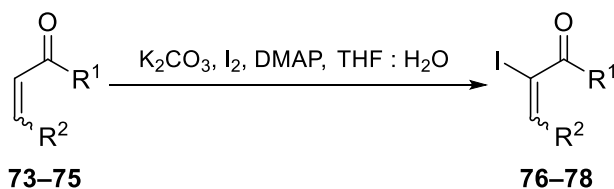
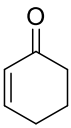
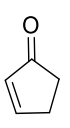
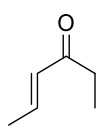
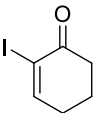
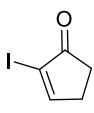
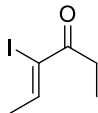


Schéma 15 – Příprava α -jodovaných couplingových partnerů

Získané produkty jsou uvedeny v Tabulce 1. Totožnost těchto produktů jsme potvrdili pomocí NMR spektroskopie. Ve všech případech vymizel dublet olefinického α -vodíku v ^1H NMR spektrech, zatímco byl stále přítomen triplet patřící vodíku β -uhlíku dvojné vazby konjugované s karbonylem. V ^{13}C NMR spektrech byl nalezen charakteristicky stíněný signál jodovaného kvarterního uhlíku (103.8 ppm pro **76**, 102.9 ppm pro **77**, 113.7 ppm pro **78**).

Tabulka 1 – Shrnutí připravených α -jodenonů

Výchozí látka	 73	 74	 75
Struktura	 76	 77	 78
Výtěžek (%)	85	76	68

β -Jodovaný derivát **80** jsme připravili z cyklohexan-1,3-dionu **79** podle postupu Pierse (Schéma 16).¹⁸ Přidáním jodu k trifenyfosfinu, rozpuštěnému v MeCN, vzniká trifenyfosfindijodid. Poté byl k této směsi přikapán TEA a následně cyklohexandion **79**, který enolizací poskytuje s trifenyfosfindijodidem fosfoniovou sůl. V konečném kroku dochází k substituci jodem a současná eliminace trifenyfosfinoxydu vede ke vzniku β -jodenonu. Po ukončení reakce byl izolován produkt **80** se solidním výtěžkem 64 %.

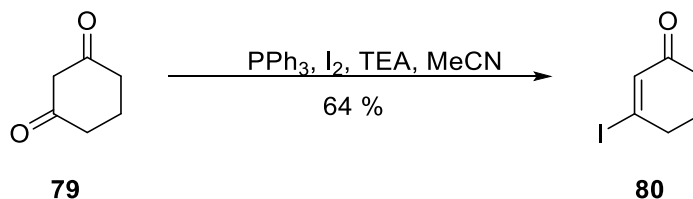


Schéma 16 – Příprava 3-jodycyklohex-2-en-1-onu

3.4 Příprava elektronově deficitních [3]dendralenů

Při konstrukci dendralenového skeletu je nutné spojit dohromady uhlíky v hybridizaci sp^2 pomocí cross-couplingové reakce. K tomuto účelu bylo využito Migita-Stilleho cross-couplingu mezi stannylovaným dienem **72** a jodovaným alkenem (**76–78**, **80**) na straně druhé (Schéma 17). [3]Dendraleny **61–64** byly připraveny za podmínek již dříve optimalizovaných v naší výzkumné skupině. Palladiový katalyzátor $Pd(TFP)_2Cl_2$ (připravený dle Zeng a kol.¹⁹) a CuI byly pod argonovou atmosférou suspendovány v THF a vzniklá směs byla ochlazena na $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Následně bylo přikapáno $n\text{-BuLi}$, které slouží k redukci katalyzátoru. Poté byla směs pomalu ohřáta a při $-30\text{ }^\circ\text{C}$ byl přidán alkenyljodid (**76–78**, **80**) rozpuštěný v DMF. Po 20 minutách byla k roztoku postupně přidána stannylovaná výchozí látka **72** a reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě. Po zpracování jsme izolovali dendraleny **61** a **63**, dříve připravené Antalem a dva úplně nové, doposud nepřipravené elektronově deficitní [3]dendraleny **62** a **64**, s uspokojivými výtěžky (Tabulka 2). Během všech couplingů došlo i k homocouplingu stannylované látky **72** a tvorbě malého množství dimeru **81** jako vedlejšího produktu. V případě dendralenů **61** a **62** byla retence produktu a dimeru téměř stejná, a tak byl společně s produkty ze sloupce vymyt i dimer, který byl následně odstraněn rekrystalizací.

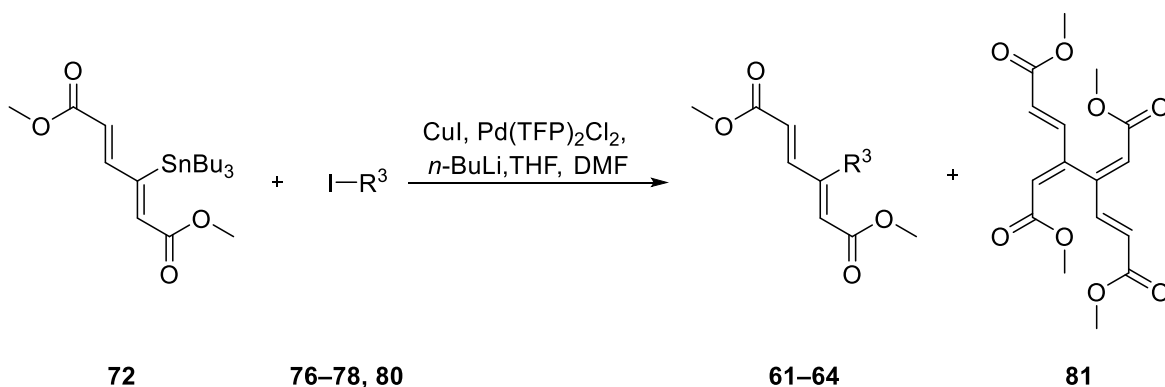
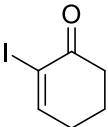
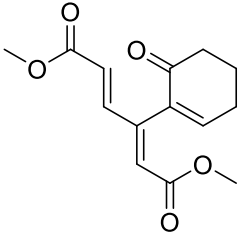
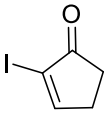
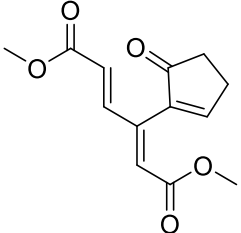
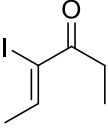
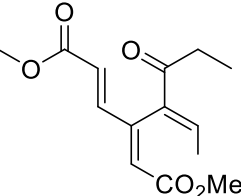
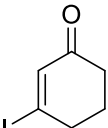
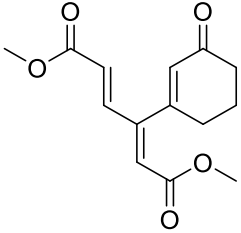


Schéma 17 – Příprava cílových [3]dendralenů

Tabulka 2 – Souhrn připravených [3]dendralenů

I-R ³	Produkt	Výtěžek (%)
 <p>76</p>	 <p>61</p>	76
 <p>77</p>	 <p>62</p>	60
 <p>78</p>	 <p>63</p>	42
 <p>80</p>	 <p>64</p>	73

3.5 Reakce modelových [3]dendralenů s hydridovými činidly

V druhé části práce jsme se zabývali studiem reakcí nukleofilu, především hydridového aniontu, na námi připravené dendraleny **61–64**. Vybraný modelový dendralen **61** byl nejprve podroben redukci s borohydridem sodným (NaBH_4).²⁰ K výchozímu dendralenu, rozpuštěnému v methanolu, byl za snížené teploty přidán vodný roztok borohydridu sodného. Po zpracování reakce jsme pomocí TLC detekovali dva produkty **82** a **83** (Schéma 18). Produkty byly separovány sloupcovou chromatografií a následně identifikovány pomocí NMR spektroskopie, včetně 2D NMR. Výtěžek reakce a struktury jednotlivých produktů jsou znázorněny na Schématu 18. Jak je patrné ze struktury obou látek, přednostně dochází k ataku na β -polohu dvojné vazby vůči karbonylu za vzniku enolátu, který podléhá následné přeměně na nové heterocykly **82** a **83**. Mechanismus této transformace bude rozebraný dále (viz podkapitola 3.5.4).

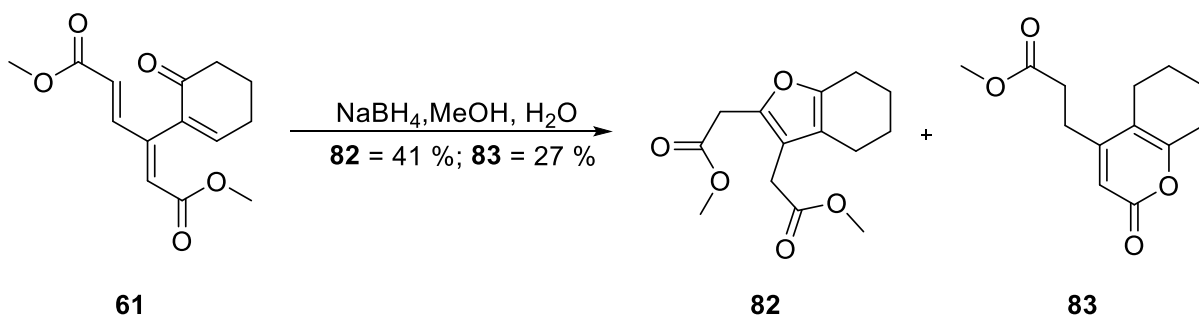


Schéma 18 – Reakce dendralenu **61** s NaBH_4

3.5.1 Optimalizace reakčních podmínek

V návaznosti na překvapivý výsledek redukce dendralenu **61** jsme se rozhodli zaměřit se na optimalizaci reakčních parametrů ve snaze nalézt takové podmínky, které by vedly preferenčně ke vzniku jednoho z produktů **82** nebo **83**.

3.5.2 Vliv rozpouštědla, množství hydridu, času a teploty

Jako první jsem se pokoušeli identifikovat nejvhodnější rozpouštědlo, v kterém by reakce probíhala nejefektivněji, a také jsme chtěli zjistit, zda je k průběhu reakce nezbytná přítomnost vody. Kromě methanolu jsme používali různě polární rozpouštědla a sledovali jejich vliv na průběh reakce. Bylo obtížné najít rozpouštědlo, ve kterém by se rozpouštěl současně výchozí dendralen **61** i borohydrid sodný. K rozpuštění dendralenu jsme jako vhodná rozpouštědla našli methanol, THF, DCM a toluen. V toluenu, jako nepolárním

rozpouštědla, se hydrid téměř nerozpouštěl. Jako nejvhodnější rozpouštědlo se tak ukázal původní methanol, srovnatelné výtěžky jsme dosáhli i v THF. Na základě provedených reakcí v bezvodém prostředí jsme ověřili, že k požadovanému průběhu reakce je přítomnost vody nezbytná, jakožto zdroje protonů. Původně jsme se domnívali, že jako zdroj protonů by mohl sloužit i samotný methanol. Nicméně reakce pouze v bezvodém metanolu, popřípadě v jiném rozpouštědle s přidavkem methanolu, neposkytly očekávané výsledky. Dále jsme také zjistili, že počáteční chlazení ledovou lázní není zapotřebí, protože i při laboratorní teplotě jsme získali přibližně stejné výtěžky produktů. Naopak, zahříváním reakce docházelo k tvorbě mnoha dalších látek, které nebylo možné oddělit. Přehled provedených reakcí je shrnut v Tabulce 3 (pozn. X = bezvodé prostředí).

Tabulka 3 – Souhrn podmínek reakcí dendralenů **61** s borohydridem sodným

Rozpouštědlo	H ₂ O	Další podmínky	Výsledek
MeOH	✓	0 °C	82 = 41 %, 83 = 27 %
MeOH	✓	l. t.	82 = 40 %, 83 = 25 %
MeOH	✓	60 °C	Mnoho produktů
MeOH	X	0 °C	Nereagovalo
MeOH	X	l. t.	Nereagovalo
DMF	X	+ MeOH, l. t.	Nereagovalo
THF	X	+ MeOH, l. t.	Nereagovalo
THF	✓	l. t.	82 = 30 %, 83 = 19 %
toluen	X	l. t.	Nereagovalo

Jak je ze struktury pyranu **83** patrné, muselo dojít k ataku více než jednoho ekvivalentu hydridového aniontu a tím i k redukci exocyklické dvojně vazby, z čehož jsme usoudili, že použití většího množství hydridu by mohlo vést ke zvýšení výtěžku této látky. Navyšování jeho množství až do 2 ekvivalentů však nezpůsobilo téměř žádné změny ve výtěžcích jednotlivých produktů (Tabulka 4).

Tabulka 4 – Vliv množství hydridu na výtěžek reakce s dendralenem **61**

Ekvivalent hydridu	Výtěžek
1	82 = 41 %, 83 = 27 %
1,5	82 = 40 %, 83 = 25 %
2	82 = 42 %, 83 = 27 %

Na druhé straně, menší množství hydridu neposkytuje kvantitativní průběh reakce. Při postupném přidávání borohydridu sodného po čtvrt ekvivalentech v 15minutových intervalech veškerá výchozí látka zreagovala až po přidavku 1 ekvivalentu postupně dodávaného hydridu. Vznik obou produktů byl pozorovatelný už na samém začátku reakce, ale na TLC byla stále detekována výrazná skvrna výchozího dendralenu.

Optimální reakční čas byl mezi 20–30 minutami. Pokud jsme reakční směs ponechali bez zpracování přes noc, pozorovali jsme vznik řady dalších produktů (skvrn na TLC).

3.5.3 Variace hydridů

Zkoušeli jsme několik druhů hydridů za různých podmínek, ale pro vznik produktů se nejvíce osvědčil původně použitý NaBH_4 . Použité hydridy jsou uvedeny v Tabulce 5. Reakce dendralenu **61** s oběma použitými druhy měďných hydridů probíhaly s bezvodými rozpouštědly za inertní argonové atmosféry a laboratorní teploty. $[(\text{PPh}_3)\text{CuH}]_6$ byl přidán k roztoku dendralenu a poté byla reakční směs monitorována pomocí TLC. Reakce byla po několika hodinách ukončena bez změny výchozího dendralenu. Analogicky dopadla i reakce s 0,01 M roztokem CuH v toluenu, a taktéž u reakce $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ v bezvodém EtOH (nebo THF).

Shodného postupu jsme využili u reakcí s hydridy TiH_2 , $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2/2\text{NaCl}$, připraveného podle článku Setamdideh,²¹ a NaBH_3CN . K roztokům dendralenu v THF byl přidán rozpuštěný hydrid ve vodě (suspendovaný v případě TiH_2) a jejich průběh jsme sledovali pomocí TLC. Tyto reakce se během několika hodin sledování nezměnily, ani po přidání dalšího ekvivalentu hydridu. Reakce s NaBH_3CN byla zahřáta na 70 °C, ale výsledkem byl rozklad reakční směsi. Při použití LiAlH_4 v bezvodém THF pod inertní atmosférou docházelo ke vzniku nedělitelné směsi látek. Pravděpodobně kvůli tomu, že tento hydrid je dostatečně silný na to, aby atakoval i esterové skupiny na rozdíl od NaBH_4 . V další reakci jsme postupovali podle Semmelhacka²², nejdříve jsme připravili směs reagentů LiAlH_4 , MeOH a CuBr v THF, kde dochází k tvorbě opět hydridu měďného *in situ*, do které byl při chlazení na -78 °C následně přidán dendralen **61**. Směs jsme následně ohřáli na laboratorní teplotu a průběžně monitorovali. Podle TLC vznikaly oba produkty, ale se zanedbatelnými výtěžky.

Tabulka 5 – Souhrn použitých hydridů

Hydrid	Rozpouštědlo	H ₂ O	Podmínky reakce	Teplota	Výsledek
[CuH(PPh ₃) ₆]	MeOH	X		l. t.	Nereagovalo
CuH	Toluen	X		l. t.	Nereagovalo
Na[BH(OAc) ₃]	THF	X		l. t.	Nereagovalo
Na[BH(OAc) ₃]	EtOH	X		l. t.	Nereagovalo
TiH ₂	THF	✓		l. t.	Nereagovalo
Zn[BH ₄] ₂ /2NaCl	THF	✓		l. t.	Nereagovalo
Na[BH ₃ CN]	THF	✓		l. t.; Reflux 70 °C	Nereagovalo
Li[AlH ₄]	THF	X		l. t.	Mnoho produktů
Li[AlH ₄]	THF	X	CuBr, MeOH	-78 °C – l. t.	82 = 3 %, 83 = 4 %

3.5.4 Studium mechanismu

K prozkoumání mechanismu reakce jsme se rozhodli využít deuteriem značená činidla. Nabízela se možnost použití D₂O, NaBD₄, a CD₃OD. Reakce jsme provedli za standardních optimalizovaných podmínek při laboratorní teplotě (viz Schéma 18). Nejprve jsme použili NaBD₄, jehož reakcí s roztokem dendralenu **61** v MeOH nebo THF s přidavkem vody se nám překvapivě podařilo izolovat pouze produkt **84** v čisté podobě (Schéma 19). Druhý produkt **85** byl sice také izolován, ale kontaminovaný dalšími látkami. Hmotnostní spektrometrie (MS) potvrdila hmotnost námi předpokládané molekuly.

Stejnou reakci jsme zopakovali v MeOH a THF s přidavkem D₂O. Produkty těchto reakcí jsme izolovali, ale jejich výtěžky se pohybovaly pod 5 % a čistota podle NMR nebyla ideální (signál tuku převyšoval signály produktů – viz Obrázky 4, **A** a 5, **A**). Na potvrzení mechanismu a struktury produktů **86** a **87** to však bylo postačující (Schéma 20). Stejně jako v předchozí reakci byla struktura potvrzena i MS. Z toho můžeme jednoznačně potvrdit, že v reakci dochází k využití protonu z vody, a ne z metanolu.

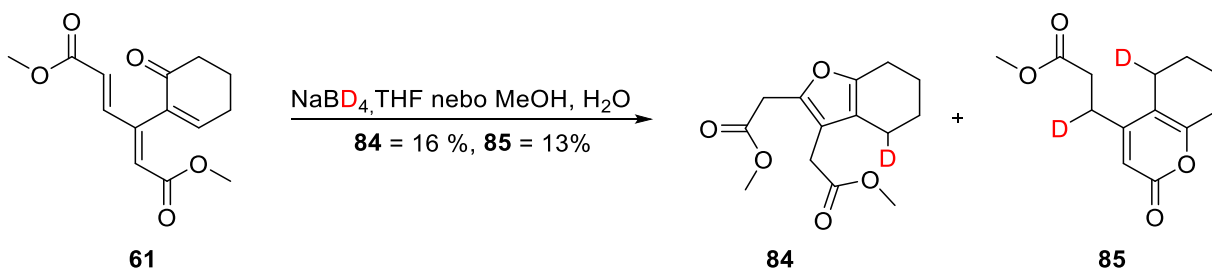


Schéma 19 - Reakce dendralenu **61** s NaBD_4 s přidavkem vody

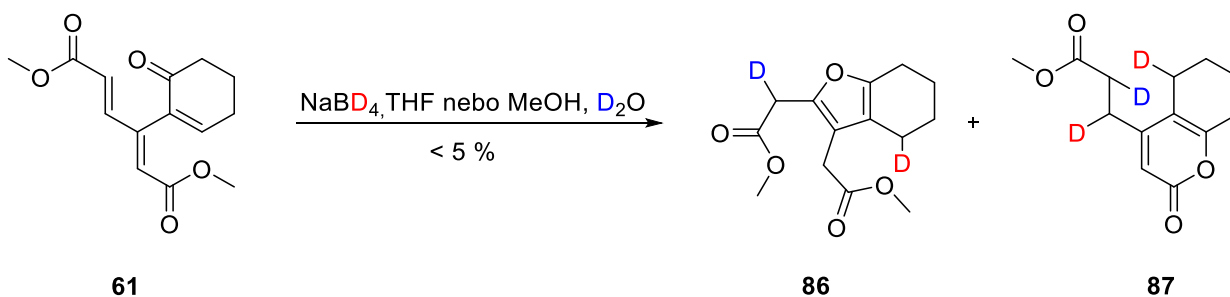
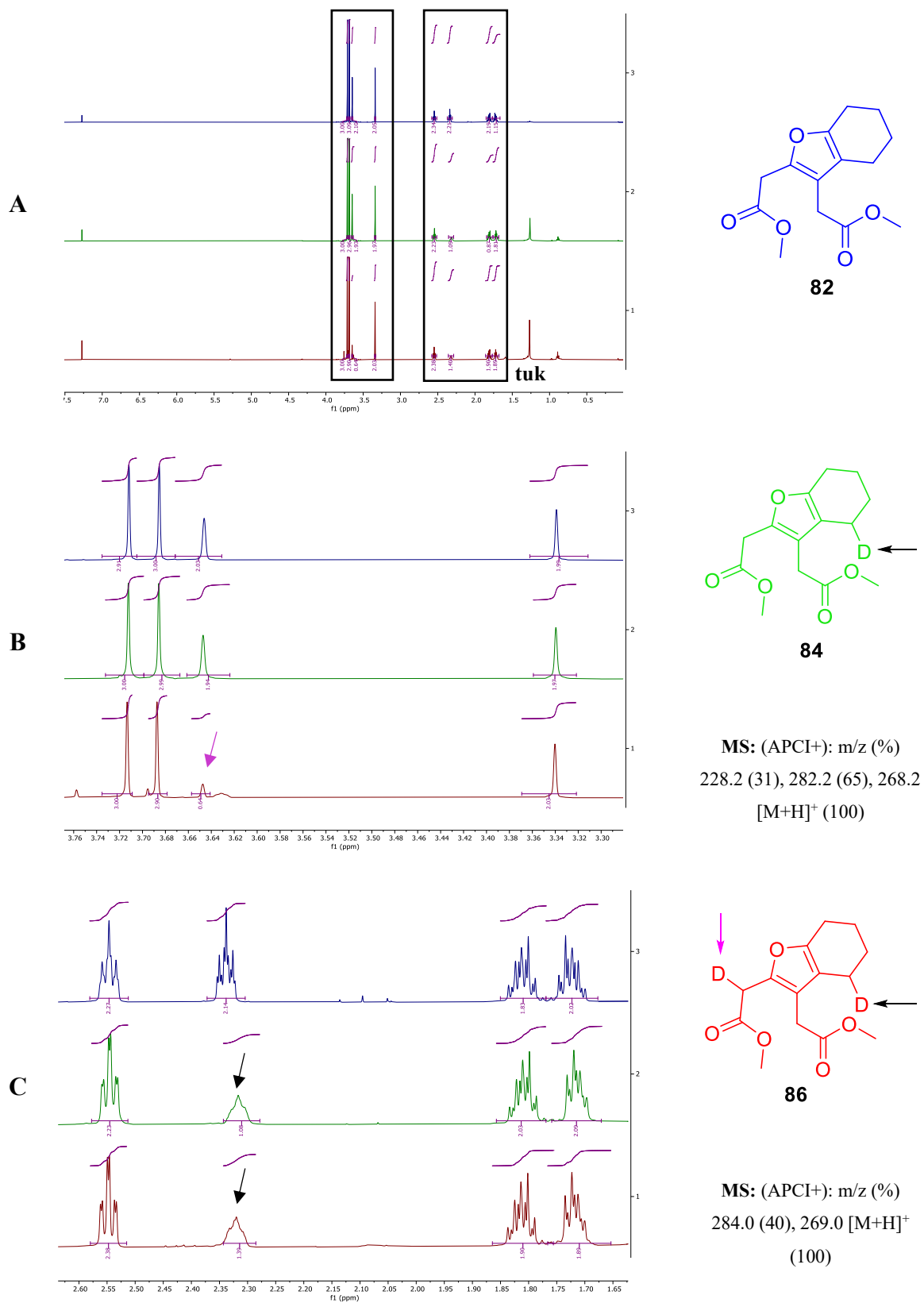
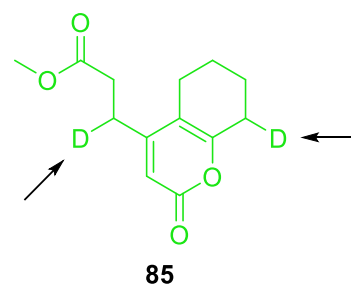
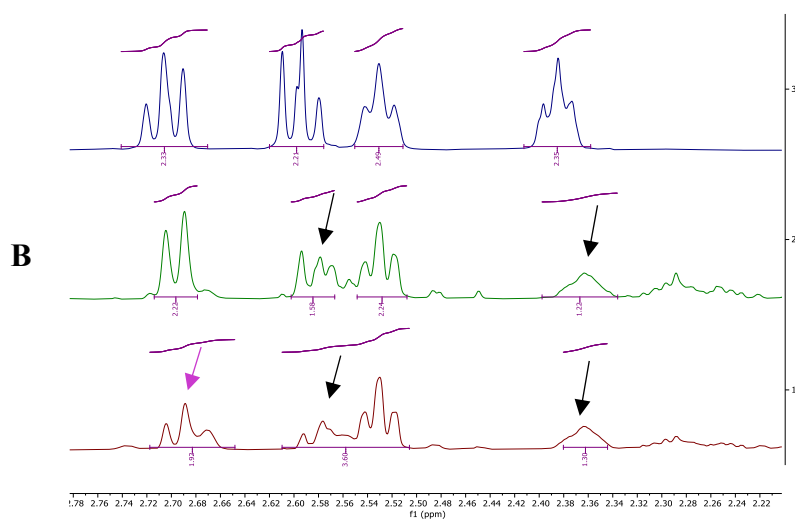
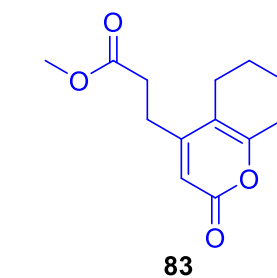
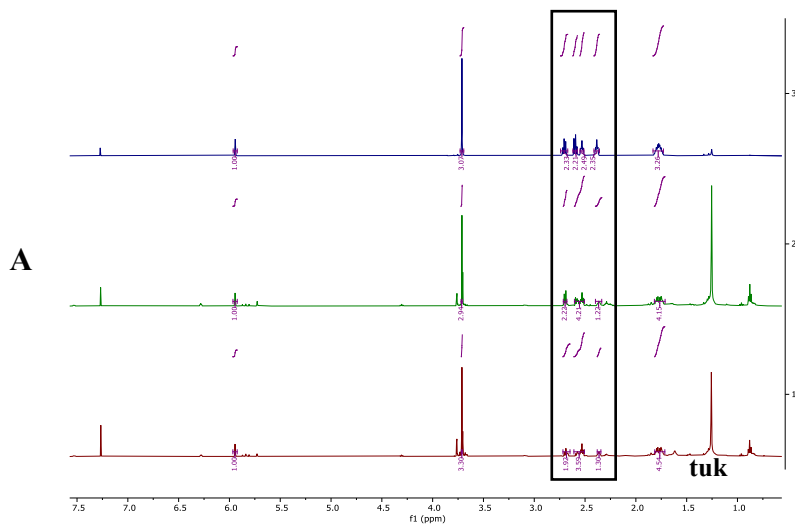


Schéma 20 – Reakce dendralenu **61** s NaBD_4 s přidavkem těžké vody

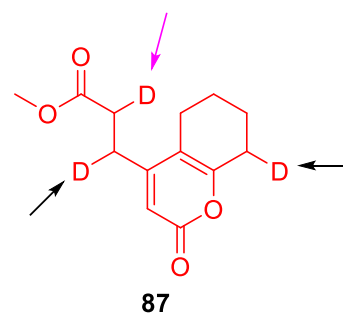
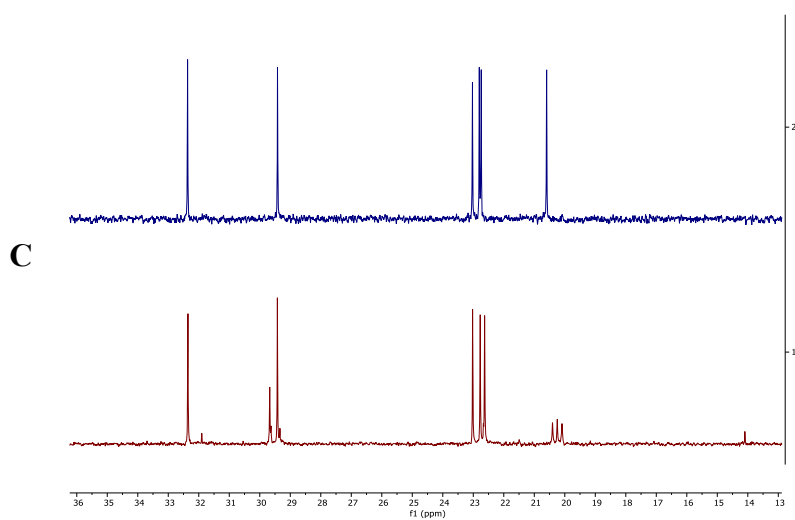
Porovnáním, byť ne úplně čistých vodíkových NMR spekter deuterovaných produktů **84–87** s jejich nedeuterovanými variantami **82** a **83** jsme byli schopni určit, kde došlo k deuteraci vůči původním nedeuterovaným molekulám (Obrázky 4 a 5) a tím dále navrhnout pravděpodobný mechanismus této redukce. Jako jediný čistý se nám podařilo izolovat produkt **84**, kde můžeme i na základě uhlíkového NMR spektra potvrdit navázání deuteridového aniontu do polohy beta (uhlík je štěpený deuteriem) vůči původnímu karbonylovému uhlíku (Obrázek 5, C).



Obrázek 4 – Porovnání ¹H NMR spekter produktu **82** s jeho deuterovanými variantami **84** a **86**



MS: (APCI+): m/z (%) 477.3
 [2M+H]⁺ (51), 271.0 (13),
 239.1 [M+H]⁺ (100)



MS: (APCI+): m/z (%) 479.3
 [2M+H]⁺ (48), 239.8 [M+H]⁺
 (100)

Obrázek 5 – A – B - Porovnání ¹H NMR spekter produktu **83 s jeho deuterovanými variantami **85** a **87**,
 C - ¹³C NMR spektrum produktu **82** a **84****

Jak bylo řečeno dříve, na základě struktur produktů **84–87** v deuterovaných experimentech jsme se pokusili navrhnout pravděpodobný mechanismus přeměny dendralenu **61** na kyslíkaté heterocykly **82** a **83**. Tento mechanismus je znázorněn na Schématu 21. V prvním kroku dochází k ataku β -uhlíku dvojné vazby vzhledem ke karbonylové skupině, který je nejvíce elektro pozitivní, za tvorby enolátu **88**. Takto vzniklý reaktivní enolát se může stabilizovat dvěma způsoby. Jednak může napadat nukleofilní Michaelovou adicí elektronově chudší β -nenasycený uhlík vůči esteru za vzniku furanového cyklu **82** (modře), nebo dochází přímo k ataku elektro pozitivního esterového uhlíku a tím k transesterifikaci za uzavření pyranonu **89** (červeně). Tato molekula v sobě stále obsahuje dendralenovou strukturu a dále se stabilizuje redukcí dvojné vazby, konjugované s esterem, dalším ekvivalentem hydridu za vzniku látky **83**.

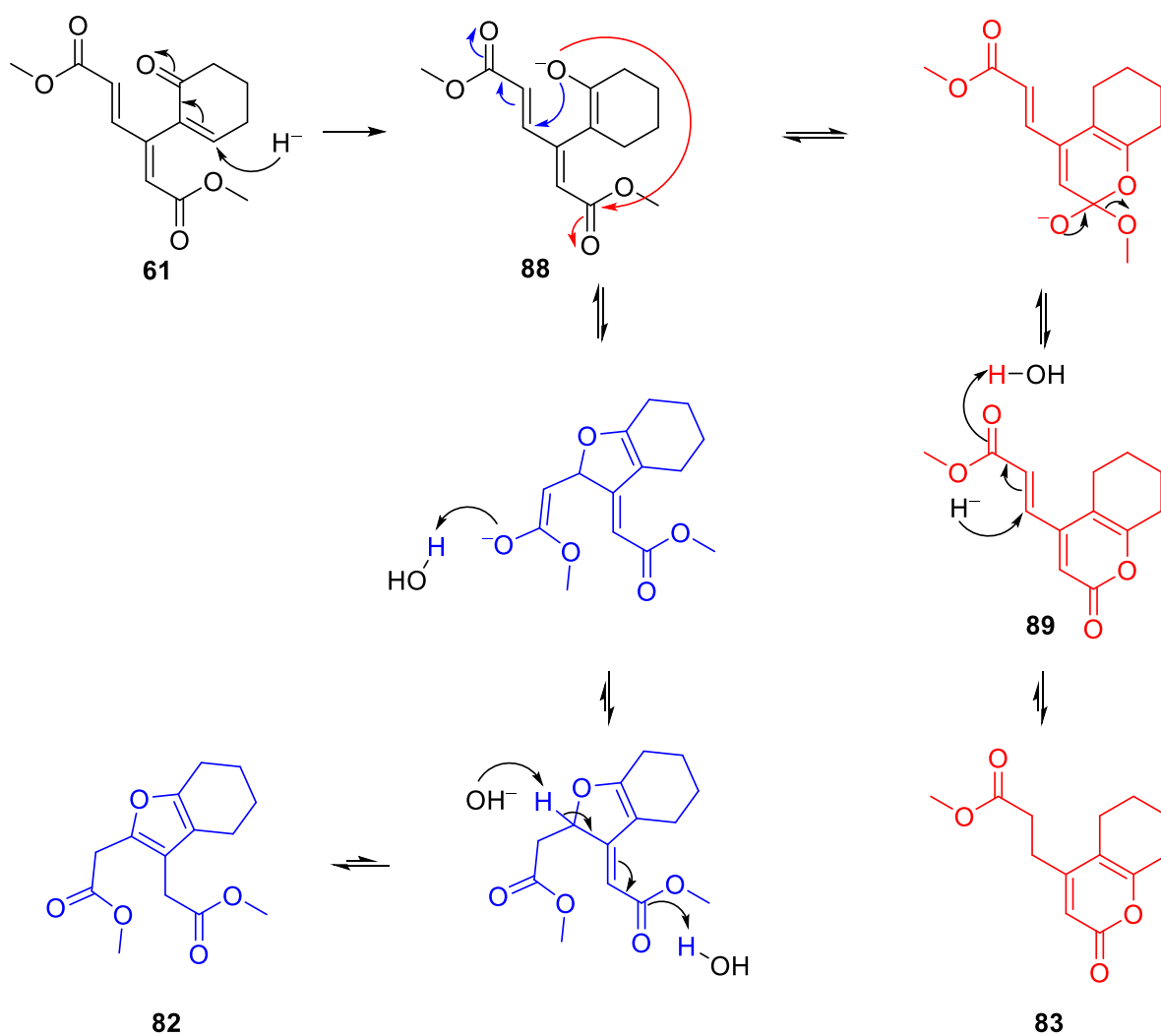


Schéma 21 – Pravděpodobný mechanismus reakce dendralenu **61** s NaBH_4

3.6 Reaktivita dalších [3]dendralenů s NaBH₄

Další dendraleny **62–64** (Tabulka 2) byly podrobeny stejné reakci s borohydridem sodným za už výše optimalizovaných podmínek. Dendralen **62**, obsahující pětičlenný cyklický keton, jsme podrobili dvěma reakcím. K roztoku dendralenu v methanolu byl přidán NaBH₄ rozpuštěný v malém množství vody (Schéma 22). V druhé reakci byl přidán hydrid bez vody. Výsledkem reakcí byl stejný produkt **90**, ale s rozdílnou výtěžností (71 % pro reakci s vodou a 65 % pro reakci bez vody).

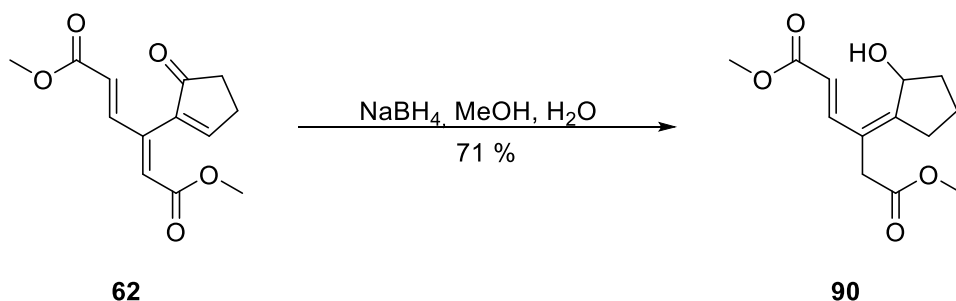


Schéma 22 – Reakce dendralenu **62** s NaBH₄

Na základě předchozích zjištění při studiu mechanismu reakce dendralenu **61** obsahující šestičlenný keton, jsme navrhli předpokládaný mechanismus i této redukce (Schéma 23). Po prvním kroku, ataku hydridového aniontu, který je stejný jako v případě dendralenu **61**, nemůže zřejmě kvůli sterickému pnutí docházet ke stabilizaci vzniklého enolátu **91** transesterifikačním (produkt **92**) ani adičním (produkt **93**) mechanismem. Tento enolát se tak stabilizuje posunem dvojné vazby do konjugace s ketonem za vzniku meziprojektu **94**, který je dále redukován na odpovídající alkohol **90**.

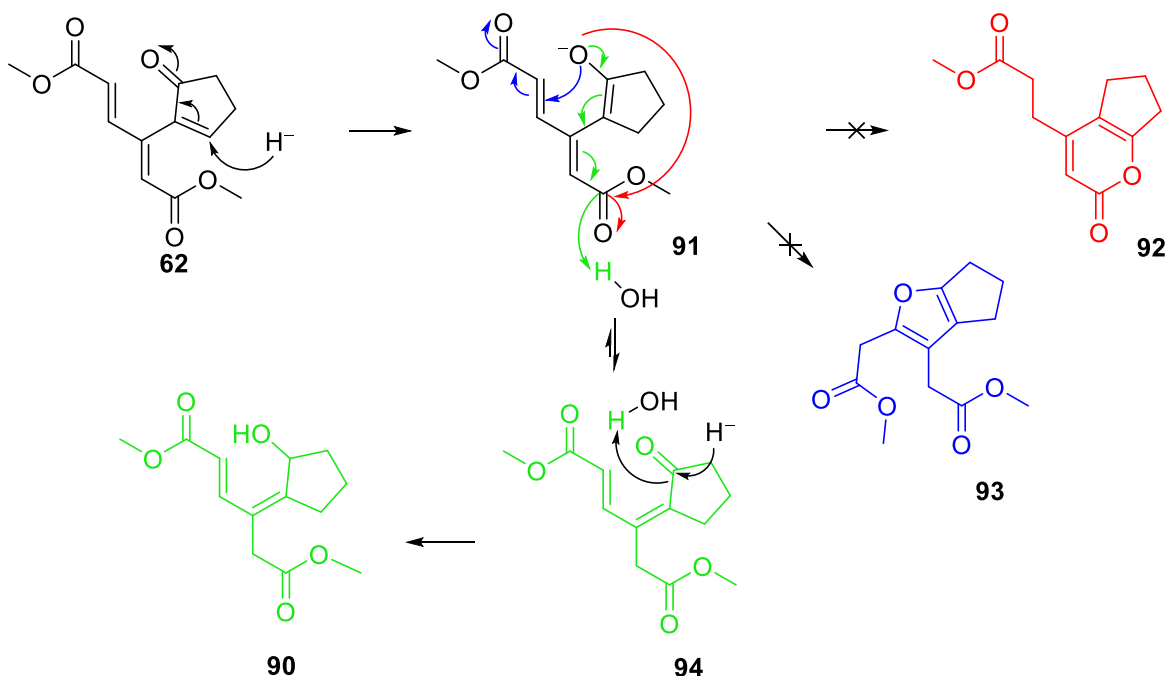


Schéma 23 – Pravděpodobný mechanismus redukce dendralenu 62

U dendralenu 63 s otevřeným postranním řetězcem reakce probíhala v THF při laboratorní teplotě (Schéma 24). Po přidání jednoho ekvivalentu borohydridu sodného, zřejmě rozpuštěného ve vodě, byla veškerá výchozí látka zreagována do 45 minut. V tomto případě hydrid napadá karbonylový uhlík mechanismem 1,2-adice za vzniku alkoholátu, který dále reaguje za vzniku finálních produktů 95 a 96. Furan 95, u kterého dochází k nukleofilní adici alkoholátu na elektronově chudší β -nenasycený uhlík vůči karbonylu s následnou migrací dvojně vazby a pyranon 96 vzniklý transesterifikací.

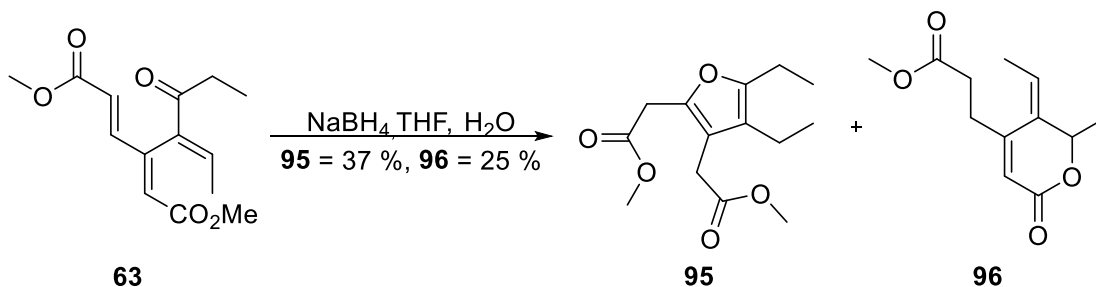


Schéma 24 – Reakce dendralenu 63 s NaBH_4

K methanolickému roztoku dendralenu 64 byl přidán vodný roztok NaBH_4 . Po 30 minutách byla na TLC desce detekována pouze jedna výraznější skvrna produktu. Reakce byla ukončena, produkt 97 (Schéma 25) izolován a charakterizován pomocí NMR spektroskopie. Výsledkem reakce bylo pouze zredukování ketonické skupiny dendralenu 64

na alkoholickou, mechanismem 1,2-adice hydridového aniontu. Ze struktury je zřejmé, že takto vzniklý alkoholát nemůže uzavírat stabilní kruh. Pravděpodobný důvod, proč hydrid neatakuje, stejně jako v předchozích případech, β -uhlík, ale přímo uhlík karbonylový, je zřejmě jeho obtížnější sterická přístupnost.

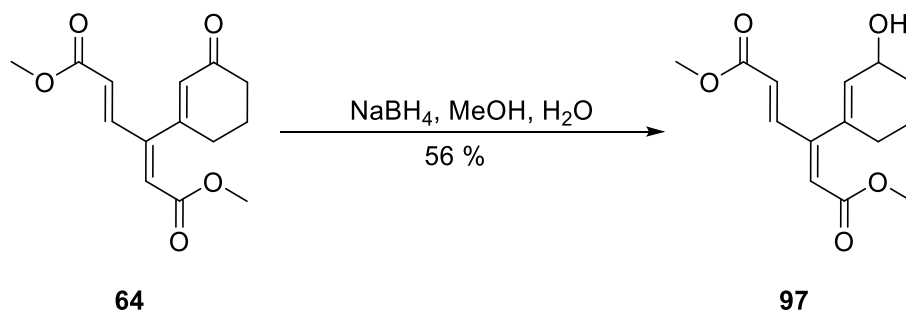


Schéma 25 – Redukce dendralenu 64

3.7 Reaktivita s jinými nukleofily

Jelikož jsme s hydridem dospěli k výše zmíněným zajímavým výsledkům, rozhodli jsem se vyzkoušet, jestli by obdobné produkty neposkytovala i jiná nukleofilní činidla.

Do methanolického roztoku dendralenu 61 byl přidán KCN rozpuštěný ve vodě a reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě (Schéma 26). Na základě průběžného monitorování reakce pomocí TLC jsme se domnívali, že v reakční směsi vzniká z výchozí látky pouze jeden produkt, ale po změření reakčního materiálu pomocí NMR spektroskopie jsme získali spektra, která obsahovala velké množství signálů, pravděpodobně kvůli přítomnosti více látek. Předpokládaný produkt 98 se nám nepodařilo izolovat.

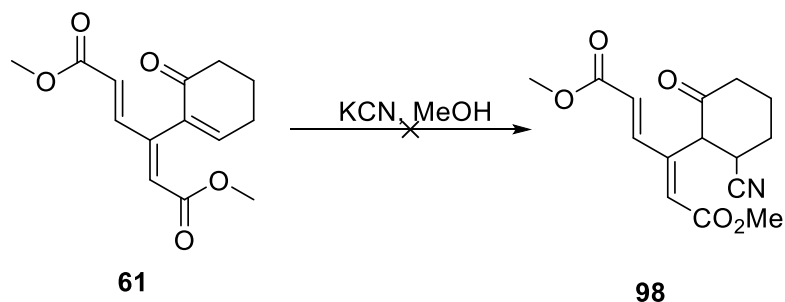


Schéma 26 – Pokus o reakci dendralenu 61 s KCN

Působením ethan-1,2-dithiolu na dendralen **61** jsme měli v úmyslu připravit nový dendralen **100** bez ketonické skupiny (Schéma 27). Očekávali jsme, že dojde k thioacetalizaci ketonu za tvorby dithiolanu, který by byl následně zredukován Raneyovým niklem. Podle postupu dle De a spol.²³ byl v předem vyžíhané baňce pod argonovou atmosférou rozpuštěn dendralen **61** v MeCN spolu s AlCl₃ a přikapán ethan-1,2-dithiol. Podle TLC vznikly dva hlavní produkty, ale nepodařilo se nám je přecistit a izolovat tak očekávaný produkt **99**. Pravděpodobnou příčinou je fakt, že ethandithiol může působit i přímo jako nukleofilní činidlo a může tak docházet i k ataku na dvojnou vazbu a tedy k tvorbě více produktů.

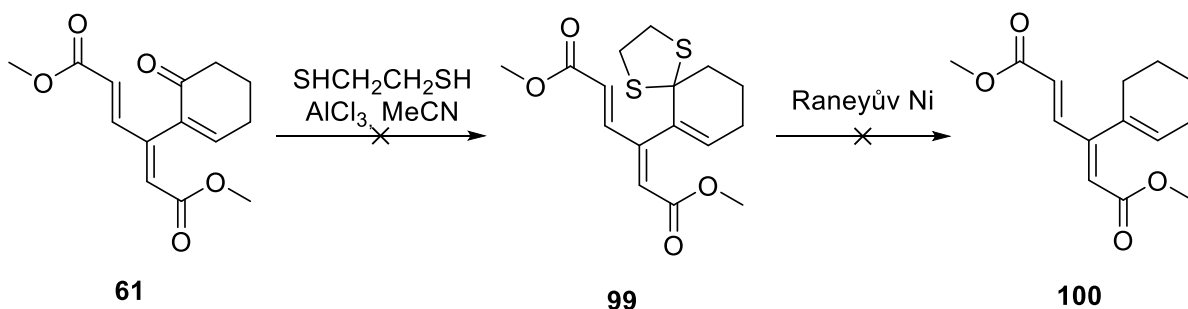


Schéma 27 – Pokus o redukci dendralenu **61**

3.8 Reaktivita s dusíkatými bázemi

Na základě poznatků z předchozích reakcí dendralenu **61** s hydridy jsme se domnívali, že by bylo v principu možné takto připravit i různé dusíkaté heterocykly. Nabízela se například výměna ketonické skupiny dendralenu **61** za dusík reakcí, při které dochází k tvorbě aminalu **101** a následné redukce, potencionálně vedoucí ke vzniku pyrrolu **102** (Schéma 28). K dendralenu **61**, rozpuštěnému v ethanolickém roztoku amoniaku, byl přikapán isopropoxid titaničitý (Ti(OⁱPr)₄).²⁴ Jakmile v reakční směsi zreagovala veškerá výchozí látka, byl přidán NaBH₄.²⁴ Finální reakční směs, dle TLC analýzy, obsahovala několik těžko oddělitelných polárních látek.

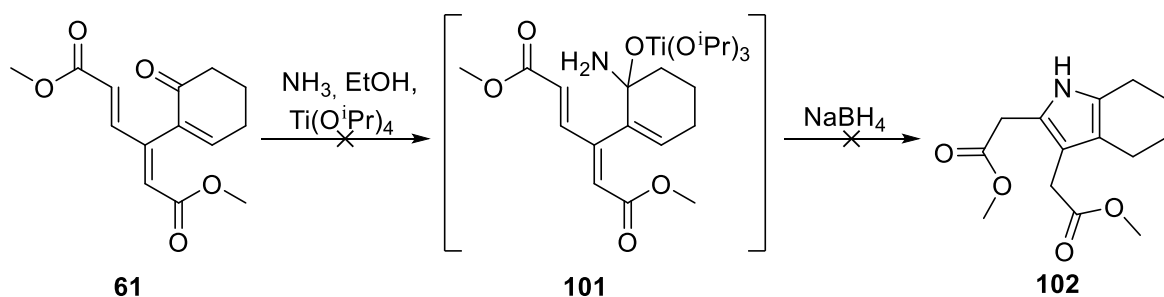


Schéma 28 – Pokus o přípravu dusíkatých heterocyklů z dendralenu **61**

3.9 Využitelnost produktů a plány do budoucna

Výše připravené produkty, které stále obsahují konjugovaný systém dvojných vazeb typu dienu, mohou poskytovat DA reakce s tvorbou nových polycyklických produktů. Taktéž i samotné výchozí [3]dendraleny budou prozkoumané v DA reakcích. V případě látek **82** a **95** se nabízí uzavření dalšího cyklu mechanismem acyloinové kondenzace s následnou aromatizací (Schéma 29)²⁵ za vzniku benzo[b]furanu **103** a **104**, popřípadě u látky **82** dvojitou aromatizací na dibenzo[b,d]furan **105**.

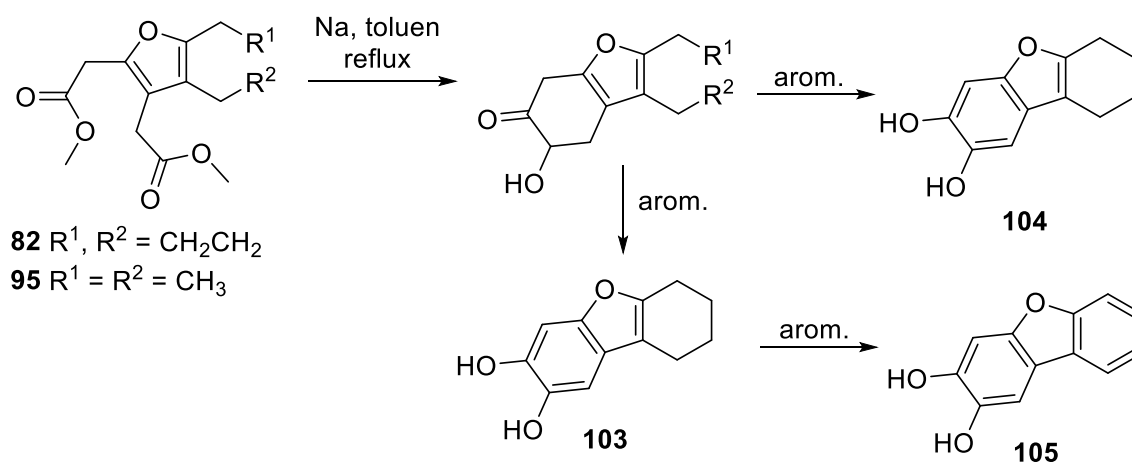


Schéma 29 – Syntéza benzofuranů

Aromatizací cyklohexanového kruhu v laktonu **83** se dostáváme k molekule **106**, nesoucí v sobě základní skelet kumarinů (Schéma 30) jako je například warfarin.²⁶ Na základě této podobnosti by látky tohoto typu mohly najít uplatnění jako léčiva nebo prekurzory léčiv, ovlivňujících hemokoagulaci.

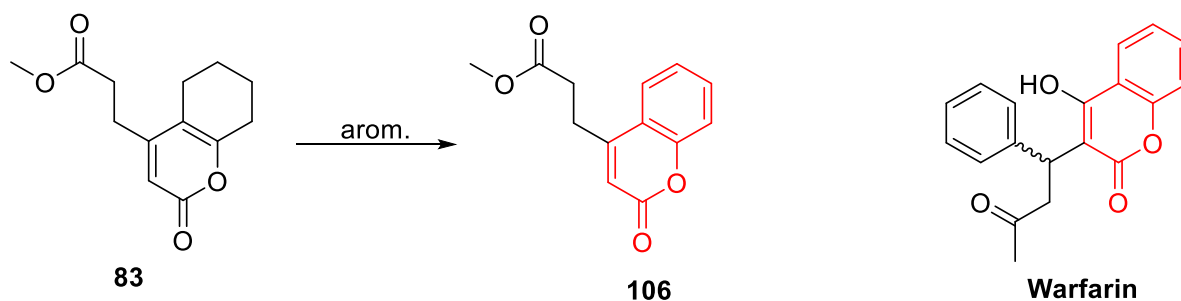


Schéma 30 – Syntéza analogu warfarinu

4 ZÁVĚR

V rámci této práce se nám podařilo připravit 4 různé [3]dendraleny substituované elektronově akceptorovými skupinami. Dva dendraleny byly již dříve syntetizovány naší pracovní skupinou a dva byly připraveny nově. Z těchto dendralenů jsme reakcí s hydridy připravili 6 nových finálních látek. Za nejvhodnější hydrid jsme zvolili NaBH_4 , jelikož jako jediný poskytoval tyto produkty s vyhovujícími výtěžky. Optimalizovali jsme podmínky reakce pro vznik požadovaných produktů a navrhli možný mechanismus reakce modelových [3]dendralenů s hydridovým aniontem.

5 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

Veškeré výchozí látky a kovové katalyzátory byly zakoupeny od firmy Merck KGaA a použity bez čištění. Rozpouštědla (THF, DCM) byla před použitím vysušena pomocí přístroje PureSolv S-Micro (Innovative Technologies), ostatní rozpouštědla (methanol, acetonitril, DMF, toluen) byla zakoupena jako bezvodá od firmy Sigma Aldrich a použita bez dalšího čištění. Nebezvodá rozpouštědla jako hexan, ethyl-acetát, THF, diethylether a DCM byla zakoupena od firmy Penta, s.r.o. Reakce vyžadující bezvodé prostředí byly realizované ve vyžíhaných baňkách pod inertní argonovou atmosférou. K chlazení reakcí byl využit chladicí přístroj Julabo FT902.

NMR spektra všech látek byla naměřena v CDCl_3 při laboratorní teplotě na přístroji VARIAN VNMR S500 při 500 MHz pro ^1H a při 126 MHz pro ^{13}C nebo na přístroji JEOL JNM-ECZ 600R při 600 MHz pro ^1H a při 151 MHz pro ^{13}C . Chemické posuny byly nepřímě vztažené k tetramethylsilanu jako standardu pomocí signálu rozpouštědla (CDCl_3 : 7.26 pro ^1H a 77.00 pro ^{13}C). Data jsou prezentována v následujícím pořadí: chemický posun (δ), multiplicita (s: singlet, d: dublet, t: triplet, q: kvartet, m: multiplet, dd: dublet dubletů, dt: dublet tripletů, td: triplet dubletů, tt: triplet tripletů), interakční konstanta (Hz), integrovaná intenzita (v protonových spektrech) a lokant (pokud byla provedena 2D NMR analýza).

Měření IR spekter látek bylo provedeno na spektrofotometru NICOLET 6700FT-IR. Hmotnostní spektra všech látek byla měřena na hmotnostním spektrometru Expression^L CMS ve spojení s Plate Express. Hmotnostní spektra s vysokým rozlišením byla měřena na hmotnostním spektrometru s elektrosprejovou ionizací (HR-MS systém Waters Acquity UPLC I-class spojený se Synapt G2Si Q-TOF). Optická otáčivost byla naměřena na automatickém polarimetru Krüss P3000, jako rozpouštědlo byl použit chloroform. Teploty tání produktů byly zjištěny pomocí přístroje Büchi Melting Point B-540.

Průběh reakcí a čistota produktů byly monitorovány, po odebrání vzorků z reakční směsi a případně jejím následným zpracováním, pomocí tenkovrstvé chromatografie na hliníkových TLC deskách Silica gel 60 F₂₅₄ (Merck). Výsledky byly detekovány pod UV lampou při vlnové délce 254 nm a pomocí detekčního činidla ve složení KMnO_4 (2 g), KOH (0,2 g), K_2CO_3 (13 g), H_2O (200 ml) a následného zahřátí. Silikagel 60 (0,040–0,063 mm) použitý při sloupcové chromatografii byl zakoupen od firmy Merck KGaA.

5.1 Příprava stannylovaného couplingového partnera

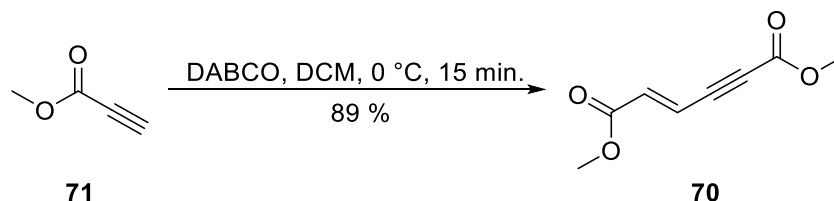
Dimethyl-(*E*)-hex-2-en-4-ynoát (70)

Sumární vzorec: $C_8H_8O_4$

Molekulová hmotnost: $168,15 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Registrační číslo CAS: 54299-80-8

Schéma přípravy:



Postup přípravy:

Přípraven dle postupu uvedeného v literatuře.²⁷ Výchozí látka **71** (26,7 ml, 300 mmol) byla pod argonovou atmosférou rozpuštěna v bezvodém DCM (150 ml) a za stálého míchání ochlazena na 0 °C. Poté byl do reakční směsi přidán DABCO (0,336 g, 3 mol) a směs byla míchána po dobu 15 minut. Organická vrstva byla promyta nasyceným roztokem NH_4Cl ($1 \times 150 \text{ ml}$) a vodná vrstva byla extrahovaná DCM ($3 \times 50 \text{ ml}$). Spojené organické vrstvy byly vysušeny bezvodým Na_2SO_4 , přefiltrovány a odpařeny. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií za použití mobilní fáze hexan : ethyl-acetát (hexan \rightarrow 92 : 8)

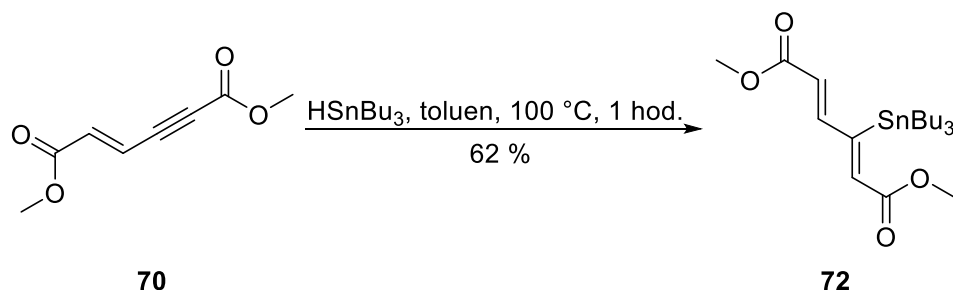
Výtěžek: 22,462 g (89 %); bílá krystalická látka; t. t. 53–54 °C; $^1H \text{ NMR}$ (500 MHz, $CDCl_3$): δ 6.79 (d, $J = 16.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.47 (d, $J = 16.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H); $^{13}C \text{ NMR}$ (126 MHz, $CDCl_3$): δ 165.1, 153.5, 135.0, 121.7, 86.7, 81.7, 53.0, 52.2; **MS**: (APCI+): m/z (%) 354.3 (14), 201.0 (57), 169.0 $[M+H]^+$ (100); Údaje jsou v souladu s daty uvedenými v literatuře.²⁷

Dimethyl-(2Z,4E)-3-(tributylstannyl)hexa-2,4-dienoát (72)

Sumární vzorec: $C_{20}H_{36}O_4Sn$

Molekulová hmotnost: $459,21 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Schéma přípravy:



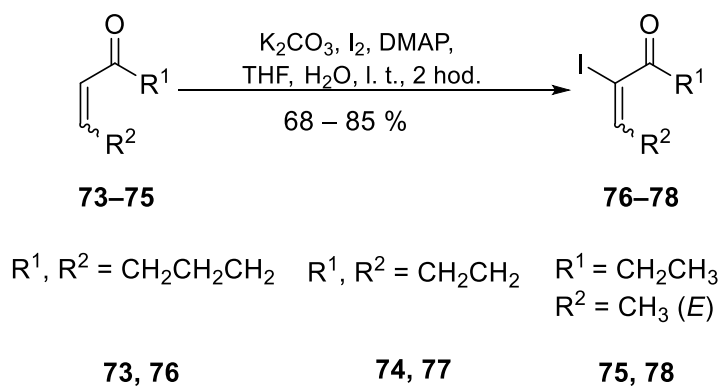
Postup přípravy:

Připraven dle postupu uvedeného v literatuře.¹⁷ Ve vyžíhané baňce pod argonovou atmosférou byla navážena výchozí látka **70** (15,13 g, 90 mmol) a rozpuštěna v bezvodém toluenu (150 ml). Za stálého míchání byla reakční směs zahřívána k varu, pod zpětným chladičem, při teplotě lázně $110 \text{ }^\circ\text{C}$. Následně byl přikapán tributylstannan (26,21 g, 90 mmol) a směs byla míchána po dobu 1 hodiny. Rozpouštědlo bylo odpařeno a směs byla bez dalšího zpracování přečištěna pomocí sloupcové chromatografie za využití mobilní fáze hexan : ethyl-acetát (97 : 3).

Výtěžek: 25,68 g (62 %); nažloutlá olejovitá kapalina; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.62 (dd, $J = 15.4 \text{ Hz}$, $J = 1.6 \text{ Hz}$, 1H), 6.55 (d, $J = 1.6 \text{ Hz}$, 1H), 5.87 (d, $J = 15.4 \text{ Hz}$, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 1.56–1.37 (m, 6H), 1.37–1.23 (m, 6H), 1.13–0.94 (m, 6H), 0.88 (t, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ 167.7, 166.8, 166.7, 150.6, 130.6, 119.8, 51.9, 51.7, 29.0, 27.2, 13.6, 11,8; **MS**: (APCI+): m/z (%) 461.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100); 403.1 (63). Údaje jsou v souladu s daty uvedenými v literatuře.¹⁷

5.2 Příprava jodovaných couplingových partnerů

Všeobecné schéma přípravy:



Všeobecný postup přípravy:

Sloučeniny byly připraveny dle postupu uvedeného v literatuře.²⁸ K výchozí látce **73**, **74** nebo **75** (1 ekv.), rozpuštěné ve směsi THF a vody (1 : 1, 50 ml) byly za stálého míchání postupně přidány K_2CO_3 (1,2 ekv.), I_2 (2 ekv.) a DMAP (0,2 ekv.). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 2 hodin. Směs byla následně extrahována ethyl-acetátem (70 ml) a oddělená organická vrstva promyta nasyceným roztokem $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2×50 ml) a 0,1M roztokem HCl (2×50 ml). Organická vrstva byla vysušena bezvodým Na_2SO_4 , přefiltrována a odpařena. Produkt byl dosušen na vakuové pumpě.

2-jodcyklohex-2-en-1-on (76)

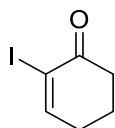
Výchozí množství reaktantů: cyklohex-2-en-1-on **73** (0,961 g, 10 mmol), K₂CO₃ (1,659 g, 12 mmol), I₂ (5,076 g, 20 mmol), DMAP (0,122 g, 0,2 mmol)

Sumární vzorec: C₆H₇IO

Molekulová hmotnost: 222,02 g.mol⁻¹

Registrační číslo CAS: 33948-36-6

Strukturní vzorec:



76

Výtěžek: 1,699 g (85 %); nahnědlá krystalická látka; t. t. 47–49 °C; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 7.78 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 2.70–2.64 (m, 2H), 2.45 (dt, *J* = 6.0 Hz, *J* = 4.4 Hz, 2H), 2.13–2.06 (m, 2H); **¹³C NMR**: (126 MHz, CDCl₃) δ 192.1, 159.4, 103.8, 37.2, 29.9, 22.8; **MS**: (APCI+): *m/z* (%) 445.0 [2M+H]⁺ (35), 223.8 [M+H]⁺ (100); Údaje jsou v souladu s daty uvedenými v literatuře.²⁸

2-jodcyklopent-2-en-1-on (77)

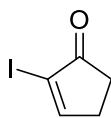
Výchozí množství reaktantů: cyklopent-2-en-1-on **74** (0,821 g, 10 mmol), K₂CO₃ (1,659 g, 12 mmol), I₂ (5,076 g, 20 mmol), DMAP (0,122 g, 0,2 mmol)

Sumární vzorec: C₅H₅IO

Molekulová hmotnost: 208,00 g.mol⁻¹

Registrační číslo CAS: 33948-35-5

Strukturní vzorec:



77

Výtěžek: 1,5851 g (76 %); žlutá krystalická látka; t. t. 69–70 °C; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 8.02 (t, *J* = 2.9 Hz, 1H), 2.82–2.75 (m, 2H), 2.54–2.48 (m, 2H); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃): δ 204.0, 169.5, 102.9, 31.2, 30.9; **MS:** (APCI+): *m/z* (%) 416.9 [2M+H]⁺ (21), 208.9 [M+H]⁺ (100); Údaje jsou v souladu s daty uvedenými v literatuře.²⁸

(Z)-4-jodhex-4-en-3-on (78)

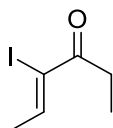
Výchozí množství reaktantů: (Z)-hex-4-en-3-on **75** (0,982 g, 10 mmol), K₂CO₃ (1,659 g, 12 mmol), I₂ (5,076 g, 20 mmol), DMAP (0,122 g, 0,2 mmol)

Sumární vzorec: C₆H₉IO

Molekulová hmotnost: 224,04 g.mol⁻¹

Registrační číslo CAS: 134891-14-8

Strukturní vzorec:

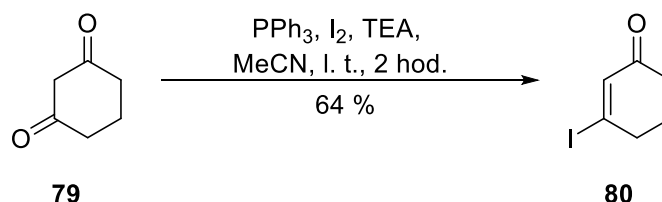


78

Výtěžek: 1,518 g (68 %); žlutá olejovitá kapalina; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.13 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 2.86 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.08 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.16 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H); ¹³C NMR: (126 MHz, CDCl₃) δ 195.3, 146.8, 113.7, 31.1, 23.9, 9.0; MS: (APCI+): *m/z* (%) 448.9 [2M+H]⁺ (42), 225.0 [M+H]⁺ (100); Údaje jsou v souladu s daty uvedenými v literatuře.²⁸

3-jodcyklohex-2-en-1-on (80)

Sumární vzorec: C_6H_7IO
Molekulová hmotnost: $222,02 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Registrační číslo CAS: 56671-82-0
Schéma přípravy:



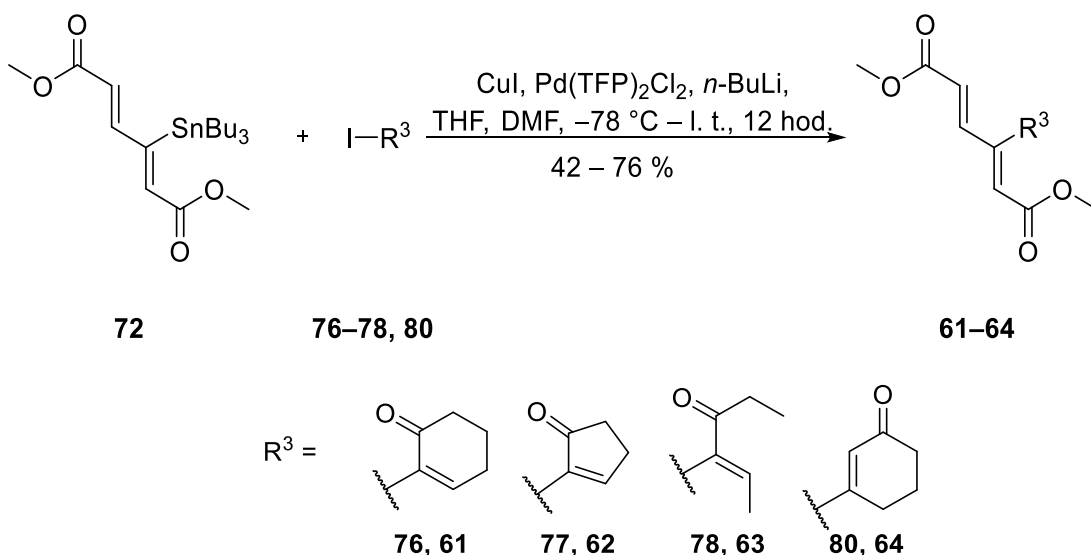
Postup přípravy:

Jodketon **80** byl připraven dle postupu uvedeného v literatuře¹⁸. K trifenylofosfinu (5,77 g, 22,0 mmol) rozpuštěnému v bezvodém MeCN (100 ml) ve vyžehané baňce pod argonovou atmosférou byl za stálého míchání přidán I₂ (5,583 g, 22 mmol). Reakční směs byla míchána po dobu 2 hodin a poté k ní byly přidány TEA (3,07 ml, 22 mmol) a výchozí látka **79** (2,243 g, 20 mmol). Druhý den bylo rozpouštědlo odpařeno a nahrazeno diethyletherem, vzniklá směs byla následně promyta roztokem Na₂S₂O₃, vysušena bezvodým Na₂SO₄, přefiltrována a odpařena. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií za použití mobilní fáze hexan : ethyl-acetát (7 : 3).

Výtěžek: 3,667 g (64 %); nahnědlá amorfnní látka; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 6.79 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 2.89 (td, *J* = 6.1 Hz, *J* = 1.8 Hz, 2H), 2.42–2.39 (m, 2H), 2.04–1.97 (m, 2H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ 195.1, 140.7, 126.9, 40.6, 36.6, 24.0; MS: (APCI+): *m/z* (%) 444.8 [2M+H]⁺ (29), 223.0 [M+H]⁺ (100); Údaje jsou v souladu s daty uvedenými v literatuře.¹⁸

5.3 Příprava elektronově deficitních [3]dendralenů

Všeobecné schéma přípravy:



Všeobecný postup přípravy:

Ve vyžíhané baňce byly pod argonovou atmosférou naváženy katalyzátor $\text{Pd}(\text{TFP})_2\text{Cl}_2$ (0,03 ekv.) a CuI (0,9 ekv.), které byly dále suspendovány v bezvodém THF (1 ml na 1 mmol VL **72**). Suspenze byla za současného míchání chlazena na $-78\text{ }^\circ\text{C}$ po dobu 15 minut a poté byl přikapán roztok $n\text{-BuLi}$ (0,06 ekv.) v hexanu. Chlazení bylo vypnuto a jakmile reakční směs dosáhla teploty $-30\text{ }^\circ\text{C}$, byly ke směsi překanylovány výchozí látky, nejdříve roztok látky **76**, **77**, **78** nebo **80** (1,2 ekv.) v bezvodém DMF (1 ml na 1 mmol VL **72**) a s časovým rozestupem 20 minut i roztok **72** (1 ekv.) v bezvodém DMF (1 ml na 1 mmol VL **72**). Směs byla za stálého míchání pozvolna ohřáta na laboratorní teplotu. Reakce byla ukončena po 12 hodinách. Reakční směs byla zředěna ethyl-acetátem a následně promyta nasyceným roztokem NH_4Cl ($3 \times 10\text{--}25$ ml) a 4% roztokem NaF ($3 \times 10\text{--}25$ ml). Vzniklý precipitát Bu_3SnF byl odstraněn z organické fáze zfiltrváním přes Büchnerovu nálevku s vatou. Roztok byl vysušen bezvodým Na_2SO_4 , přefiltrován a odpařen. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií za použití mobilní fáze hexan : ethyl-acetát (hexan \rightarrow 8 : 2). U některých produktů (**61** a **62**) se sloupcovou chromatografií nepodařil oddělit dimer, proto bylo potřeba produkty rekrystalizovat ze směsi hexanu a ethyl-acetátu za horka.

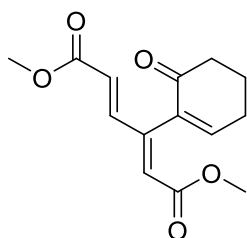
Dimethyl-(2Z,4E)-3-(6-oxocyklohex-1-en-1-yl)hexa-2,4-diendioát (61)

Výchozí množství reaktantů: 2-jodcyklohex-2-en-1-on **76** (1,598 g, 7,2 mmol), dimethyl-(2Z,4E)-3-(tributylstannyl)hexa-2,4-diendioát **72** (2,755 g, 6 mmol), Pd(TFP)₂Cl₂ (0,155 g, 0,18mmol), CuI (1,028 g, 5,4 mmol), *n*-BuLi (0,144 ml, 0,36 mmol)

Sumární vzorec: C₁₄H₁₆O₅

Molekulová hmotnost: 264,28 g.mol⁻¹

Strukturní vzorec:



61

Výtěžek: 1,201 g (76%); béžová krystalická látka; t. t. 108–109 °C; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 7.39 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.68 (t, *J* = 4.2 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.98 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.63–2.56 (m, 2H), 2.51 (td, *J* = 6.0 Hz, *J* = 4.2 Hz, 2H), 2.19–.10 (m, 2H); **¹³C NMR**: (126 MHz, CDCl₃) δ 196.3, 166.4, 165.3, 147.6, 147.1, 145.1, 136.2, 126.4, 125.3, 51.9, 51.6, 38.3, 26.0, 22.7; **IR**: (ATR-Ge) ν_{\max} [cm⁻¹] 2955, 2882, 1715, 1706, 1672, 1639, 1597, 1559, 1508, 1432, 1426, 1398, 1340, 1314, 1265, 1258, 1221, 1172, 1155, 1131, 1121, 1071, 1041, 1013; **MS**: (APCI+): *m/z* (%) 524.4 [2M+H]⁺ (55), 282.2 (28), 265.1 [M+H]⁺ (100), 233.1 (84); **HR-MS**: (TOF-ESI+): *m/z* vypočteno pro C₁₄H₁₆O₅Na⁺ [M+Na]⁺ 287.0890, nalezeno 287.0901

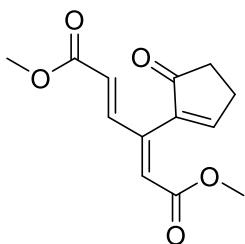
Dimethyl-(2Z,4E)-3-(5-oxocyclopent-1-en-1-yl)hexa-2,4-diendioát (62)

Výchozí množství reaktantů: 2-jodcyklopent-2-en-1-on **77** (1,498 g, 7,2 mmol), dimethyl-(2Z,4E)-3-(tributylstannyl)hexa-2,4-diendioát **72** (2,755 g, 6 mmol), Pd(TFP)₂Cl₂ (0,155 g, 0,18mmol), CuI (1,028 g, 5,4 mmol), *n*-BuLi (0,144 ml, 0,36 mmol)

Sumární vzorec: C₁₃H₁₄O₅

Molekulová hmotnost: 250,25 g.mol⁻¹

Strukturní vzorec:



Výtěžek: 0,896 g (60 %) ; bílá krystalická látka; t. t. 93–94 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.48 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.96 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.84–2.78 (m, 2H), 2.61–2.56 (m, 2H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 205.3, 166.2, 165.2, 160.1, 144.3, 142.8, 141.3, 127.1, 125.2, 52.0, 51.7, 34.3, 27.3.; IR: (ATR-Ge) ν_{\max} [cm⁻¹] 1726, 1706, 1643, 1624, 1586, 1433, 1387, 1314, 1294, 1252, 1226, 1210, 1189, 1171; MS: (APCI+): *m/z* (%) 501.4 [2M+H]⁺ (46), 251.1 [M+H]⁺ (100), 219.0 (83); HR-MS: (TOF-ESI+): *m/z* vypočteno pro C₁₃H₁₄O₅Na⁺ [M+Na]⁺ 273.0733, nalezeno 273.0743

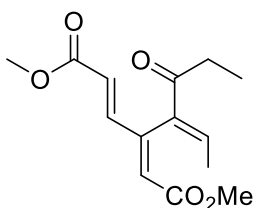
Dimethyl-(2Z,4E)-3-[(E)-4-oxohex-2-en-3-yl]hexa-2,4-diendioát (63)

Výchozí množství reaktantů: (Z)-4-jodhex-4-en-3-on **78** (0,538 g, 2,4 mmol), dimethyl-(2Z,4E)-3-(tributylstannyl)hexa-2,4-diendioát **72** (0,918 g, 2 mmol), Pd(TFP)₂Cl₂ (0,039 g, 0,06mmol), CuI (0,341 g, 1,8 mmol), *n*-BuLi (0,048 ml, 0,12 mmol)

Sumární vzorec: C₁₄H₁₈O₅

Molekulová hmotnost: 266,29 g.mol⁻¹

Strukturní vzorec:



63

Výtěžek: 0,221 g (42 %); žlutá olejovitá kapalina; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 7.40 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.96 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.93 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.75–2.62 (m, 2H), 1.67 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.11 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H); **¹³C NMR**: (126 MHz, CDCl₃) δ 198.7, 166.4, 165.1, 148.1, 143.8, 138.3, 137.8, 127.2, 125.2, 51.9, 51.6, 31.2, 15.5, 8.1; **IR**: (ATR-Ge) ν_{\max} [cm⁻¹] 2952, 1717, 1674, 1629, 1600, 1559, 1540, 1517, 1507, 1490, 1458, 1435, 1405, 1374, 1349, 1304, 1276, 1228, 1193, 1169, 1153, 1107, 1060, 1038, 1006; **MS**: (APCI+): *m/z* (%) 360.3 (15), 345.2 (28), 269.3 (26), 267.1 [M+H]⁺ (100), 235.1 (43); **HR-MS**: (TOF-ESI+): *m/z* vypočteno pro C₁₄H₁₈O₅Na⁺ [M+Na]⁺ 289.1046, nalezeno 289.1054

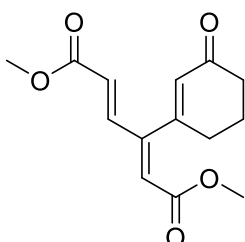
Dimethyl-(2Z,4E)-3-(3-oxocyklohex-1-en-1-yl)hexa-2,4-diendioát (64)

Výchozí množství reaktantů: 3-jodcyklohex-2-en-1-on **80** (3,667 g, 16,52 mmol), dimethyl-(2Z,4E)-3-(tributylstannyl)hexa-2,4-diendioát **72** (6,897 g, 15,02 mmol), Pd(TFP)₂Cl₂ (0,289 g, 0,45mmol), CuI (2,575g, 13,5 mmol), *n*-BuLi (0,361 ml, 0,90 mmol)

Sumární vzorec: C₁₄H₁₆O₅

Molekulová hmotnost: 264,28 g.mol⁻¹

Strukturní vzorec:



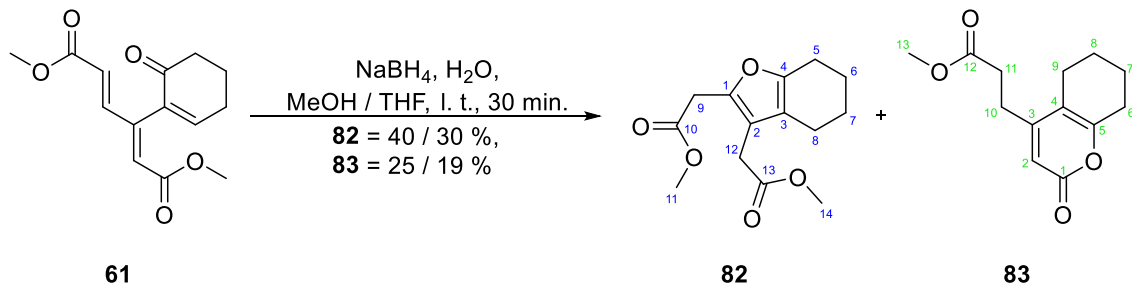
64

Výtěžek: 2,891 g (73 %); nažloutlá amorfnní látka; t. t. 103–104 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.31 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 6.04 (s, překryv, 1H), 6.04 (d, překryv, *J* = 15.8 Hz, 1H), 5.78 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.54–2.49 (m, 2H), 2.48–2.44 (m, 2H), 2.23–2.14 (m, 2H); ¹³C NMR: (126 MHz, CDCl₃) δ 198.4, 166.1, 164.8, 158.4, 151.2, 142.6, 127.7, 126.0, 124.0, 52.1, 51.9, 37.2, 29.7, 22.8; IR: (ATR-Ge) ν_{\max} [cm⁻¹] 3071, 2953, 1716, 1706, 1662, 1634, 1611, 1589, 1507, 1442, 1434, 1413, 1399, 1351, 1335, 1311, 1271, 1258, 1225, 1189, 1167, 1138, 1074, 1036, 1008; MS: (APCI+): *m/z* (%) 546.4 (34), 529.4 [2M+H]⁺ (61), 282.2 (23), 265.3 [M+H]⁺; HR-MS: (TOF-ESI+): *m/z* vypočteno pro C₁₄H₁₆O₅H⁺ [M+H]⁺ 265.1071, nalezeno 265.1079 ;vypočteno pro C₁₄H₁₆O₅Na⁺ [M+Na]⁺ 287.0890, nalezeno 287.0896

5.4 Redukce elektronově deficitních [3]dendralenů

5.4.1 Redukce dendralenu **61** tetrahydridoboritanem sodným

Schéma přípravy:



Postup přípravy:

K výchozímu dendralenu **61** (0,132 g, 0,5 mmol) rozpuštěnému v methanolu nebo THF (2,5 ml) byl za stálého míchání přidán roztok NaBH_4 (0,019 g, 0,5 mmol) ve vodě (0,05 ml). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 30 minut. Ke směsi byl poté přidán 5% vodný roztok HCl (10 ml) a vzniklý roztok byl extrahován ethyl-acetátem (3×10 ml). Následně byly spojené organické vrstvy promyty nasyceným roztokem NaCl (30 ml), vysušeny bezvodým Na_2SO_4 , přefiltrovány a rozpouštědlo bylo odpařeno. Směs byla přečištěna sloupcovou chromatografií za použití mobilní fáze hexan : ethyl-acetát (9 : 1 \rightarrow 7 : 3).

Dimethyl-2,2'-(4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*b*]furan-2,3-diyl)diacetát (82)

Sumární vzorec: $C_{14}H_{18}O_5$

Molekulová hmotnost: $266,29 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Výtěžek: 0,055 g (40 % pro methanol), 0,040g (30 % pro THF); nažloutlá olejovitá kapalina; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 3.71 (s, 3H, H11), 3.69 (s, 3H, H14), 3.65 (s, 2H, H9), 3.34 (s, 2H, H12), 2.55 (tt, $J = 6.3, J = 2.0 \text{ Hz}$, 2H, H5), 2.34 (tt, $J = 6.0, J = 1.9 \text{ Hz}$, 2H, H8), 1.84–1.78 (m, 2H, H6), 1.75–1.69 (m, 2H, H7); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ 171.4 (C13), 170.0 (C10), 150.0 (C4), 142.3 (C1), 118.1 (C3), 114.3 (C2), 52.2 (C11), 52.0 (C14), 32.4 (C9), 29.4 (C12), 23.0 (C5), 22.8 (C6), 22.7 (C7), 20.6 (C8); **IR:** (ATR-Ge) ν_{max} [cm^{-1}] 2927, 2851, 1738, 1698, 1688, 1684, 1654, 1647, 1595, 1559, 1550, 1544, 1521, 1517, 1507, 1490, 1458, 1435, 1339, 1270, 1166, 1094, 1015; **MS:** (APCI+): m/z (%) 282.3 (36), 280.2 (20), 277.0 (24), 267.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), 207.0 (24); **HR-MS:** (TOF-ESI+): m/z vypočteno pro $C_{14}H_{18}O_5^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 267.1227, nalezeno 267.1230; vypočteno pro $C_{14}H_{18}O_5\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 289.1046, nalezeno 289.1056; Struktura byla potvrzena pomocí 2D-NMR experimentů.

Methyl-3-(2-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-2*H*-chromen-4-yl)propanoát (83)

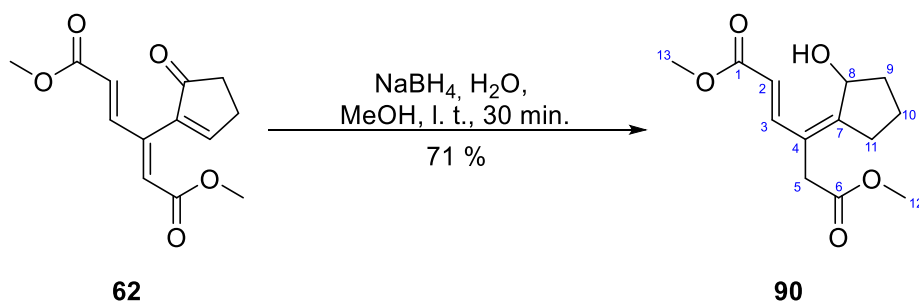
Sumární vzorec: $C_{13}H_{16}O_4$

Molekulová hmotnost: $236,27 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Výtěžek: 0,032 g (25 % pro methanol), 0,022 g (19 % pro THF); nažloutlá amorfnní látka; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 5.94 (s, 1H, H2), 3.71 (s, 3H, H13), 2.74–2.67 (m, 2H, H10), 2.63–2.56 (m, 2H, H11), 2.56–2.49 (m, 2H, H9), 2.42–2.35 (m, 2H, H6), 1.84–1.71 (m, 4H, H7, H8); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ 172.3 (C12), 162.6 (C1), 159.2 (C5), 158.3 (C3), 112.5 (C4), 109.9 (C2), 52.0 (C13), 31.5 (C11), 27.7 (C9), 26.6 (C10), 22.7 (C6), 22.0 (C7), 21.5 (C8); **IR:** (ATR-Ge) ν_{max} [cm^{-1}] 3066, 2950, 1868, 1829, 1796, 1775, 1736, 1706, 1684, 1656, 1637, 1615, 1578, 1554, 1521, 1516, 1507, 1501, 1490, 1458, 1455, 1431, 1415, 1374, 1362, 1339, 1287, 1245, 1226, 1188, 1165, 1110, 1086, 1047, 1022; **MS:** (APCI+): m/z (%) 473.4 $[\text{2M}+\text{H}]^+$, 277.0 (25), 237.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100); **HR-MS:** (TOF-ESI+): m/z vypočteno pro $C_{13}H_{16}O_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 237.1121, nalezeno 237.1131; vypočteno pro $C_{13}H_{16}O_4\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 259,0941, nalezeno 259,0949; Struktura byla potvrzena pomocí 2D-NMR experimentů.

5.4.2 Redukce dendralenu 62 tetrahydridoboritanem sodným

Schéma přípravy:



Postup přípravy:

K výchozímu dendralenu **62** (0,132 g, 0,5 mmol) rozpuštěnému v methanolu (2,5 ml) byl za stálého míchání přidán roztok NaBH₄ (0,019 g, 0,5 mmol) ve vodě (0,05 ml). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 30 minut. Ke směsi byl poté přidán 5% vodný roztok HCl (10 ml) a vzniklý roztok byl extrahován ethyl-acetátem (3 × 10 ml). Následně byly spojené organické vrstvy promyty nasyceným roztokem NaCl (30 ml), vysušeny bezvodým Na₂SO₄, přefiltrovány a rozpouštědlo bylo odpařeno. Směs byla přečištěna sloupcovou chromatografií za použití mobilní fáze hexan : ethyl-acetát (9 : 1 → 7 : 3).

Dimethyl-(2E,4Z)-4-(2-hydroxycyklopentyliden)hex-2-endioát (**90**)

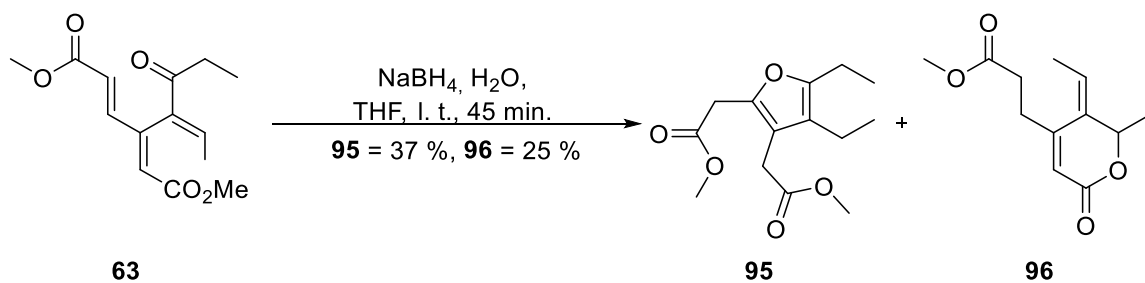
Sumární vzorec: C₁₃H₁₈O₅

Molekulová hmotnost: 254,28 g.mol⁻¹

Výtěžek: 0,091g (71 %), nažloutlá olejovitá kapalina; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.86 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, **H2**), 5.87 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, **H3**), 5.03–4.97 (m, 1H, **H8**), 3.75 (s, 3H, **H12**), 3.68 (s, 3H, **H13**), 3.47 (s, 1H, **OH**), 3.29 (s, 2H, **H5**), 2.67–2.57 (m, 1H, **H11**), 2.42–2.31 (m, 1H, **H11**), 2.01–1.71 (m, 4H, **H9**, **H10**); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 171.0 (**C6**), 167.7 (**C1**), 158.1 (**C7**), 142.2 (**C3**), 125.2, (**C4**) 117.0 (**C2**), 71.6 (**C8**), 52.1 (**C13**), 51.6 (**C12**), 36.1 (**C9**), 35.3 (**C5**), 31.1 (**C11**), 22.5 (**C10**); **IR**: (ATR-Ge) *v*_{max} [cm⁻¹] 2953, 1717, 1698, 1684, 1654, 1647, 1637, 1615, 1559, 1550, 1544, 1521, 1516, 1507, 1490, 1458, 1435, 1312, 1277, 1256, 1172, 1038, 287,08961011; **HR-MS**: (TOF-ESI+): *m/z* vypočteno pro C₁₃H₁₈O₅Na⁺ [M+Na]⁺ 277.1046, nalezeno 277.1052; Struktura byla potvrzena pomocí 2D-NMR experimentů.

5.4.3 Redukce dendralenu **63** tetrahydridoboritanem sodným

Schéma přípravy:



Postup přípravy:

K výchozímu dendralenu **63** (0,132 g, 0,5 mmol) rozpuštěnému v THF (2,5 ml) byl za stálého míchání přidán roztok NaBH_4 (0,019 g, 0,5 mmol) ve vodě (0,05 ml). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 45 minut. Ke směsi byl poté přidán 5% vodný roztok HCl (10 ml) a vzniklý roztok byl extrahován ethyl-acetátem (3×10 ml). Následně byly spojené organické vrstvy promyty nasyceným roztokem NaCl (30 ml), vysušeny bezvodým Na_2SO_4 , přefiltrovány a rozpouštědlo bylo odpařeno. Směs byla přečištěna sloupcovou chromatografií za použití mobilní fáze hexan : ethyl-acetát (9 : 1 \rightarrow 7 : 3).

Dimethyl-2,2'-(4,5-diethylfuran-2,3-diyl)diacetát (95)

Sumární vzorec: $C_{14}H_{20}O_5$

Molekulová hmotnost: 268,30 g.mol

Výtěžek: 0,050 mg (37 %), nažloutlá olejovitá kapalina; **1H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$): δ 3.70 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.36 (s, 2H), 2.56 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.32 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.18 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.06 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H); **^{13}C NMR**: (126 MHz, $CDCl_3$) δ 171.6, 170.0, 151.6, 142.2, 120.4, 114.9, 52.1, 52.0, 32.5, 29.4, 19.6, 16.6, 15.3, 13.2; **IR**: (ATR-Ge) ν_{max} [cm^{-1}] 2966, 2935, 2877, 1739, 1698, 1647, 1591, 1559, 1507, 1456, 1435, 1375, 1330, 1269, 1192, 1163, 1057, 1037, 1007; **MS**: (APCI+): m/z (%) 339.3 (22), 282.2 (31), 269.1 $[M+H]^+$ (100), 209.0 (27); **HR-MS**: (TOF-ESI+): m/z vypočteno pro $C_{14}H_{20}O_5Na^+$ $[M+Na]^+$ 231.1203, nalezeno 291.1217

Methyl-3-[6-ethyl-5-ethyliden-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran-4-yl]propanoát (96)

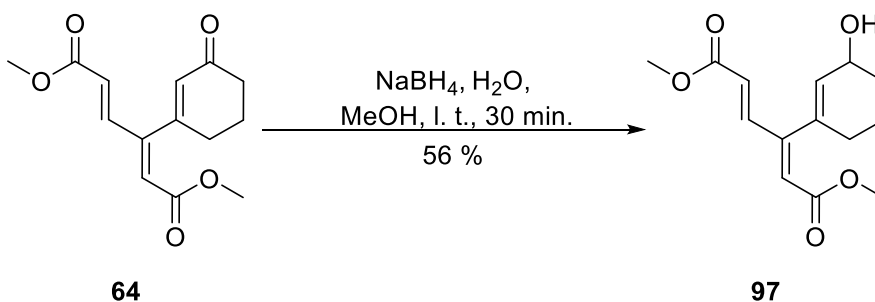
Sumární vzorec: $C_{13}H_{18}O_4$

Molekulová hmotnost: 238,28 g.mol⁻¹

Výtěžek: 0,030 mg (25 %); nažloutlá kapalina; **1H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$): δ 5.84 (q, překryv, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.81 (s, překryv, 1H), 4.58 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.01–2.91 (m, 1H), 2.89–2.80 (m, 1H), 2.59–2.53 (m, 2H), 1.96 (d, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.69–1.59 (m, 2H), 0.92 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); **^{13}C NMR**: (126 MHz, $CDCl_3$) δ 172.3, 163.8, 152.8, 130.9, 130.5, 117.8, 86.2, 51.9, 31.8, 29.9, 27.1, 15.4, 10.1; **IR**: (ATR-Ge) ν_{max} [cm^{-1}] 2923, 2853, 1743, 1738, 1733, 1715, 1698, 1694, 1684, 1680, 1668, 1654, 1647, 1637, 1622, 1578, 1569, 1559, 1550, 1544, 1539, 1521, 1516, 1507, 1490, 1458, 1455, 1435, 1417, 1395, 1375, 1363, 1339, 1260, 1231, 1166, 1088, 1039; **MS**: (APCI+): m/z (%) 520.5 (35), 478.3 (29), 477.4 $[2M+H]^+$ (39), 282.2 (53) 280.2 $[M+CH_3CN+H]^+$ (37), 239.1 $[M+H]^+$ (100); **HR-MS**: (TOF-ESI+): m/z vypočteno pro $C_{13}H_{18}O_4^+$ $[M+H]^+$ 239.1278, nalezeno 239.1282; vypočteno pro $C_{13}H_{18}O_4Na^+$ $[M+Na]^+$ 261.1097, nalezeno 261.1102

5.4.4 Redukce dendralenu **64** tetrahydridoboritanem sodným

Schéma přípravy:



Postup přípravy:

K výchozímu dendralenu **64** (0,264 g, 1 mmol) rozpuštěnému v methanolu (5 ml) byl za stálého míchání přidán roztok NaBH_4 (0,038 g, 1 mmol) ve vodě (0,1 ml). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 30 minut. Ke směsi byl poté přidán 5% vodný roztok HCl (20 ml) a vzniklý roztok byl extrahován ethyl-acetátem (3×20 ml). Následně byly spojené organické vrstvy promyty nasyceným roztokem NaCl (50 ml), vysušeny bezvodým Na_2SO_4 , přefiltrovány a rozpouštědlo bylo odpařeno. Směs byla přečištěna sloupcovou chromatografií za použití mobilní fáze hexan : ethyl-acetát (9 : 1 \rightarrow 7 : 3).

Dimethyl-(2Z,4E)-3-(3-hydroxycyklohex-1-en-1-yl)hexa-2,4-diendioát (**97**)

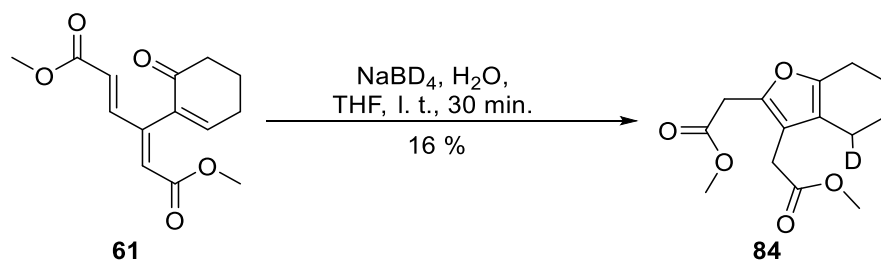
Sumární vzorec: $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_5$

Molekulová hmotnost: $266,29 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Výtěžek: 0,150 g (56 %); bílá amorfnní látka; $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 7.24 (dd, $J = 15.6 \text{ Hz}, J = 0.8 \text{ Hz}, 2\text{H}$), 6.12 (dd, $J = 15.6 \text{ Hz}, J = 0.8 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 5.95 (s, 1H), 5.52–5.45 (m, 1H), 4.30–4.24 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.11–1.99 (m, 2H), 1.94–1.81 (m, 3H), 1.75–1.65 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ 166.7, 165.5, 154.0, 144.6, 137.1, 128.2, 125.5, 124.2, 65.2, 52.00, 51.6, 31.3, 28.7, 19.0

5.4.5 Redukce dendralenu **61** tetradeuteridoboritanem sodným

Schéma přípravy:



Postup přípravy:

K výchozímu dendralenu **61** (0,066 g, 0,25 mmol) rozpuštěnému v THF (1 ml) byl za stálého míchání přidán roztok NaBD_4 (0,0105 g, 0,5 mmol) ve vodě (0,025 ml). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 30 minut. Ke směsi byl poté přidán 5% vodný roztok HCl (5 ml) a vzniklý roztok byl extrahován ethyl-acetátem (3×5 ml). Následně byly spojené organické vrstvy promyty nasyceným roztokem NaCl (15 ml), vysušeny bezvodým Na_2SO_4 , přefiltrovány a rozpouštědlo bylo odpařeno. Směs byla přečištěna sloupcovou chromatografií za použití mobilní fáze hexan : ethyl-acetát (9 : 1 \rightarrow 7 : 3).

Dimethyl-2,2'-([4- ^2H]4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*b*]furan-2,3-diyl)diacetát (**84**)

Sumární vzorec: $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{DO}_5$

Molekulová hmotnost: $267,30 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Výtěžek: 0,011 mg (16 %); nažloutlá olejovitá kapalina; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 3.71 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.34 (s, 2H), 2.55 (td, $J = 6.2, J = 1.9$ Hz, 2H), 2.35–2.29 (m, 1H), 1.85–1.74 (m, 2H), 1.76–1.68 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ 171.5, 170.1, 150.00, 142.2, 118.0, 114.4, 52.2, 52.0, 32.4, 29.4, 23.0, 22.8, 22.6, 20.3 (t, $J = 19.5$ Hz); **IR**: (ATR-Ge) ν_{max} [cm^{-1}] 2916, 2851, 1743, 1647, 1630, 1562, 1445, 1398, 1362, 1270, 1168, 1061, 1009; **MS**: (APCI+): m/z (%) 268.2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (100); **HR-MS**: (TOF-ESI+): m/z vypočteno pro $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{DO}_5\text{Na}^+$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 290.1109, nalezeno 290.1117

6 SEZNAM ZKRATEK

Boc	terc-butoxykarbonyl
CAS	Chemical Abstracts Service
DA	Diels-Alderova
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octan
dba	dibenzylidenaceton
DCM	dichlormethan
DMAP	4-(dimethylamino)pyridin
DMF	dimethylformamid
DTDA	dien-transmisivní Diels-Alderova
ekv.	molární ekvivalent
HR-MS	hmotnostní spektrometrie s vysokým rozlišením (high-resolution mass spektrometry)
IR	infračervená
l. t.	laboratorní teplota
MS	hmotnostní spektrometrie
NMR	nukleární magnetická rezonance
Nu	nukleofil
t. t.	teplota tání
TEA	triethylamin
TFP	tri(furan-2-yl)fosfin
THF	tetrahydrofuran
TLC	tenkovrstvá chromatografie
VL	výchozí látka
UV	ultrafialové

7 SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

1. Hopf, H., Dendralenes: The breakthrough. *Angew. Chem. Int. Edit.* **2001**, *40* (4), 705–707.
2. Hopf, H.; Sherburn, M. S., Dendralenes Branch Out: Cross-Conjugated Oligoenes Allow the Rapid Generation of Molecular Complexity. *Angew. Chem. Int. Edit.* **2012**, *51* (10), 2298–2338.
3. Sherburn, M. S., Preparation and Synthetic Value of pi-Bond-Rich Branched Hydrocarbons. *Account. Chem. Res.* **2015**, *48* (7), 1961–1970.
4. George, J.; Ward, J. S.; Sherburn, M. S., A general synthesis of dendralenes. *Chem. Sci.* **2019**, *10* (43), 9969–9973.
5. Saglam, M. F.; Alborzi, A. R.; Payne, A. D.; Willis, A. C.; Paddon-Row, M. N.; Sherburn, M. S., Synthesis and Diels-Alder Reactivity of Substituted [4]Dendralenes. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (4), 1461–1475.
6. King, A. O.; Yasuda N., Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions in the Synthesis of Pharmaceuticals. *Topics Organomet. Chem.* **2004**, *6*, 205–245.
7. Garcia-Melchor, M.; Braga, A. A.; Lledos, A.; Ujaque, G.; Maseras, F., Computational perspective on Pd-catalyzed C-C cross-coupling reaction mechanisms. *Account. Chem. Res.* **2013**, *46* (11), 2626–2634.
8. Bailey, W. J.; Nielsen, N. A., Pyrolysis of esters. XXIII. 2,3-Divinyl-1,3-butadiene. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3088–3091.
9. Fielder, S.; Rowan, D. D.; Sherburn, M. S., First synthesis of the dendralene family of fundamental hydrocarbons. *Angew. Chem. Int. Edit.* **2000**, *39* (23), 4331–4333.
10. Payne, A. D.; Bojase, G.; Paddon-Row, M. N.; Sherburn, M. S., Practical Synthesis of the Dendralene Family Reveals Alternation in Behavior. *Angew. Chem. Int. Edit.* **2009**, *48* (26), 4836–4839.
11. Paddon-Row, M. N.; Sherburn, M. S., On the origin of the alternating Diels-Alder reactivity in [n]dendralenes. *Chem. Commun. (Camb)* **2012**, *48* (6), 832–834.
12. George, J.; Sherburn, M. S., Diene-Transmissive Enantioselective Diels-Alder Reactions and Sequences Involving Substituted Dendralenes. *J. Org. Chem.* **2019**, *84* (22), 14712–14723.

13. Bojase, G.; Nguyen, T. V.; Payne, A. D.; Willis, A. C.; Sherburn, M. S., Synthesis and properties of the ivyanes: the parent 1,1-oligocyclopropanes. *Chem. Sci.* **2011**, *2* (2), 229–232.
14. Lovett, G. H.; Sparling, B. A., Decarboxylative Anti-Michael Addition to Olefins Mediated by Photoredox Catalysis. *Org. Lett.* **2016**, *18* (14), 3494–3497.
15. Lewandowska, E., Substitution at the α -carbons of α,β -unsaturated carbonyl compounds: anti-Michael addition. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2107–2122.
16. Aleman, J.; Reyes, E.; Richter, B. Overgaard, J.; Jorgensen, K. A., Organocatalytic asymmetric "anti-Michael" reaction of beta-ketoesters. *Chem. Commun. (Camb)* **2007**, (38), 3921–3923.
17. Kratochvíl J., Syntéza specificky substituovaných heterocyklů katalytickými reakcemi, Disertační práce, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové Univerzity Karlovy v Praze, Hradec Králové, ČR, **2015**.
18. Piers, E.; Grierson, J. R.; Lau, C. K.; Nagakura, I., Synthesis of β -chloro, β -bromo, and β -iodo α,β -unsaturated ketones. *Can. J. Chem.* **1982**, *60* (2), 210–223.
19. Zeng, X. Z.; Hu, Q.; Qian, M. X.; Negishi, E., Clean inversion of configuration in the Pd-catalyzed cross-coupling of 2-bromo-1,3-dienes. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (45), 13636–13637.
20. Lee, M.; Kim, D. H., Syntheses and kinetic evaluation of racemic and optically active 2-benzyl-2-methyl-3,4-epoxybutanoic acids as irreversible inactivators for carboxypeptidase A. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10* (4), 913–922.
21. Setamdideh, D.; Khaledi, L., Zn(BH₄)(2)/2NaCl: A Novel Reducing System for Efficient Reduction of Organic Carbonyl Compounds to Their Corresponding Alcohols. *S. Afr. J. Chem-S-Afr. T.* **2013**, *66*, 150–157.
22. Semmelhack, M. F.; Stauffer, R. D.; Yamashita, A., Reductions of Conjugated Carbonyl-Compounds with Copper Hydride - Preparative and Mechanistic Aspects. *J. Org. Chem.* **1977**, *42* (19), 3180–3188.
23. De, S. K., Ruthenium(III) chloride-catalyzed thioacetalization of carbonyl compounds: Scope, selectivity, and limitations. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347* (5), 673–676.

24. Miriyala, B.; Bhattacharyya, S.; Williamson, J. S., Chemoselective reductive alkylation of ammonia with carbonyl compounds: synthesis of primary and symmetrical secondary amines. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1463–1471.
25. Daynard, T. S.; Eby P. S.; Hutchinson J. H., The acyloin reaction using tethered diesters. *Can. J. Chem.* **1993**, *71*, 1022.
26. Dong, Z.; Wang, L.; Chen, X.; Liu, X.; Lin, L.; Feng X., Organocatalytic Enantioselective Michael Addition of 4-Hydroxycoumarin to α,β -Unsaturated Ketones: A Simple Synthesis of Warfarin. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *30*, 5192–5197.
27. Ramachandran, P. V.; Rudd, M. T.; Reddy, M. V. R., Stereoselective synthesis of hex-2-(E)-en-4-yn-1,6-dioates and E,Z-muconic acid diesters via organo-catalyzed self-coupling of propiolates. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2547–2549.
28. Krafft, M. E.; Cran, J. W., A convenient protocol for the alpha-iodination of alpha,beta-unsaturated carbonyl compounds with I-2 in an aqueous medium. *Synlett.* **2005**, (8), 1263–1266.