

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA

Studijní program: Chemie

Studijní obor: Chemie v přírodních vědách



Nové cross-coupling reakce a C-H aktivace pro syntézu modifikovaných analogů nukleobází

*New cross-coupling reactions and C-H activations
for synthesis of modified nucleobase analogues*

Matouš Krömer

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Školitel: doc. Ing. Michal Hocek, CSc., DSc.

Praha, 2013

Prohlášení

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

V Praze, dne 30.8.2013

podpis

Poděkování

Na prvním místě patří mé díky třem osobám, které se zasloužily o vznik tohoto díla nejvíce. Jsou to mí rodiče, kteří vždy stáli při mně a bez jejichž duševní a materiální podpory bych jen stěží mohl studovat i jen jednu z obou škol.

Je to doc. Michal Hocek, profesor *in spe*, který mne vzal jako svého prvního „undergraduate“ studenta do svého týmu a já se tak můžu věnovat té části chemie, která mě baví nejvíce. Děkuji mu za mnohé poskytnuté zkušenosti a rady, které provázely cestu, na jejímž konci je tato práce.

Nemohu ale zapomenout také na řadu dalších, kteří tak či onak pozitivně přispěli k tomuto výsledku. Děkuji

Martinu Klečkovi, za jeho čas, trpělivost, četné rady hlavně praktického rázu, pečlivé přečtení celého tohoto díla a za to že spolu s Honzou Bártou a Nazarii Sabatem vytvořili prostředí, ve kterém byla radost pracovat,

laboratoři prof. Kotory za možnost využívat jejich mikrovlnný reaktor,

Dr. Radku Pohlovi a Dr. Lence Slavětínské-Poštové za vskutku expresní NMR charakterizaci látek,

Martinu Poprovi za naměření IČ spekter,

týmu hmotnostní spektroskopie ÚOCHB za naměření LR- i HRMS spekter,

Dr. Simoně Hybelbauerové za zaučení v měření NMR spekter

a všem ostatním, kteří pomáhali udržovat hladiny mého serotoninu a dopaminu stále vysoké.

*Milovat, když už není naděje:
jenom toto je láska.*

*Vypustit novou radiosondu,
když jich deset spadlo,
vzít dvě stě králíků,
když jich sto uhynulo:
jenom toto je věda.*

*Ptáte se na tajemství.
Má jen jedno jméno:
znovu.*

— Miroslav Holub

Abstrakt

Byla vyvinuta nová metodika přípravy 6,7-disubstituovaných 7-deazapurinů pomocí série ortogonálních cross-coupling reakcí. Byly nalezeny optimální podmínky pro aplikaci Liebeskind-Šroglova couplingu a ověřena reaktivita několika boronových kyselin. Za použití těchto poznatků byla připravena 3×3 knihovna substituovaných derivátů 7-deazapurinů. Dále byly ověřeny některé možnosti přímé alkylace purinových analog.

Klíčová slova

purin, 7-deazapurin, ortogonální cross-coupling reakce, C-H aktivace

Abstract

A novel methodology of construction of 6,7-disubstituted 7-deazapurines by serial of orthogonal cross-coupling reactions was developed. The Liebeskind-Srogl reaction was optimized and the reactivity of a few boronic acids was explored. Library of 3×3 disubstituted analogues of deazapurines was synthesized utilizing this method.

In the second part of this work, the scope of direct alkylation of purine derivatives was verified.

Keywords

purine, 7-deazapurine, orthogonal cross-coupling reactions, C-H activations

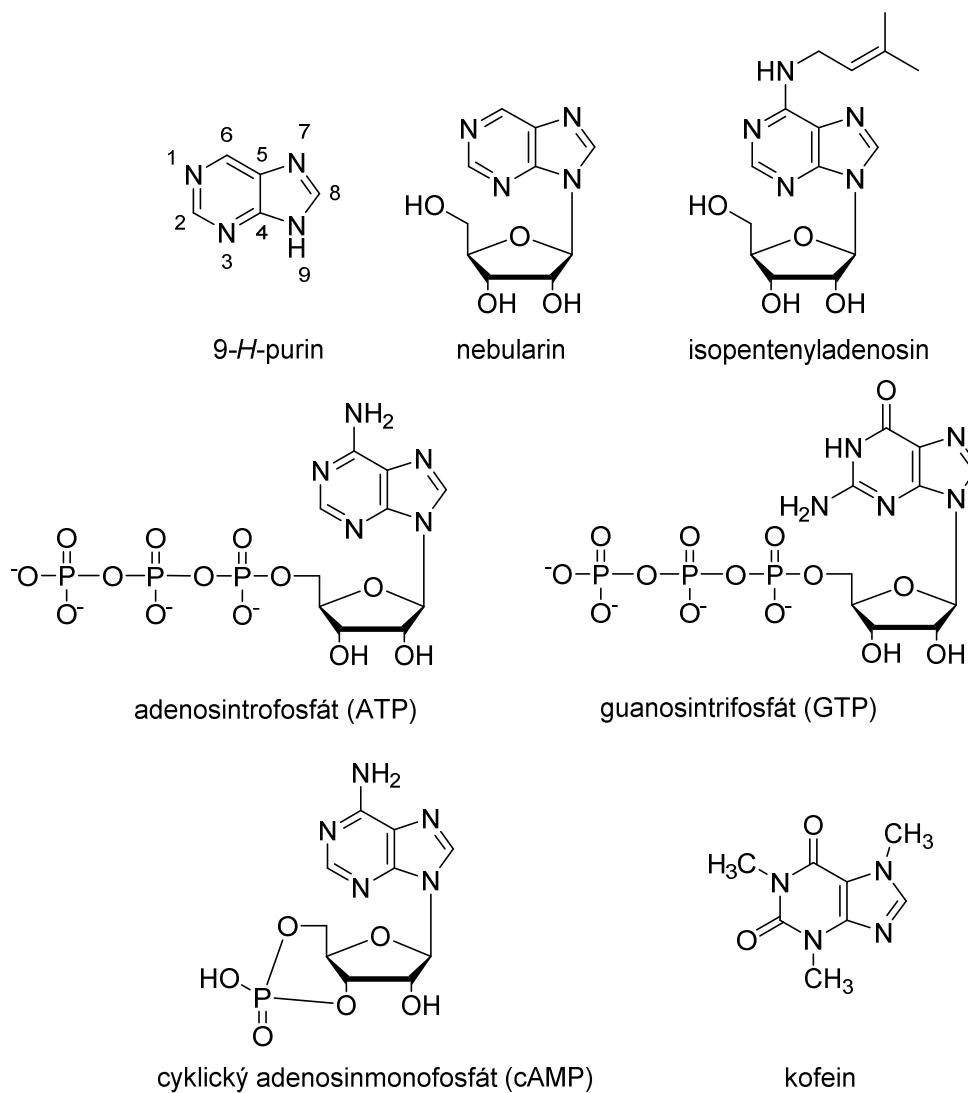
Obsah

1. Úvod	8
1.1 Biologická role přírodních purinů a purinových derivátů.....	8
1.2 Syntetické purinové deriváty a jejich biologická aktivita.....	10
1.2.1 Inhibitory polymerace tubulinu	10
1.2.2 Látky ovlivňující buněčnou diferenciaci	11
1.2.3 Ligandy adenosinových receptorů.....	12
1.2.4 Inhibitory cyklin-dependentních kinas	13
1.3 Vybrané metody přípravy purinových a deazapurinových derivátů.....	14
1.3.1 Heterocyklizace	14
1.3.2 Nukleofilní substituce.....	14
1.3.3 Cross-coupling reakce	15
1.3.4 C-H aktivace	21
2. Cíle práce.....	25
3. Výsledky a diskuze.....	26
3.1 Vývoj metody ortogonální substituce poloh C-6 a C-7 7-deazapurinových derivátů.....	26
3.2 Přímá alkylace polohy C-8 purinu a jeho analog.....	31
4. Závěr.....	33
5. Experimentální část	34
5.1 Obecné poznámky.....	34
5.2 Syntéza výchozích látek.....	35
5.3 Substituce polohy C-7.....	36
5.4 Substituce polohy C-6.....	39
5.5 Přímá alkylace.....	45
6. Seznam zkratk.....	46
7. Literatura	48

1. Úvod

1.1 Biologická role přírodních purinů a purinových derivátů

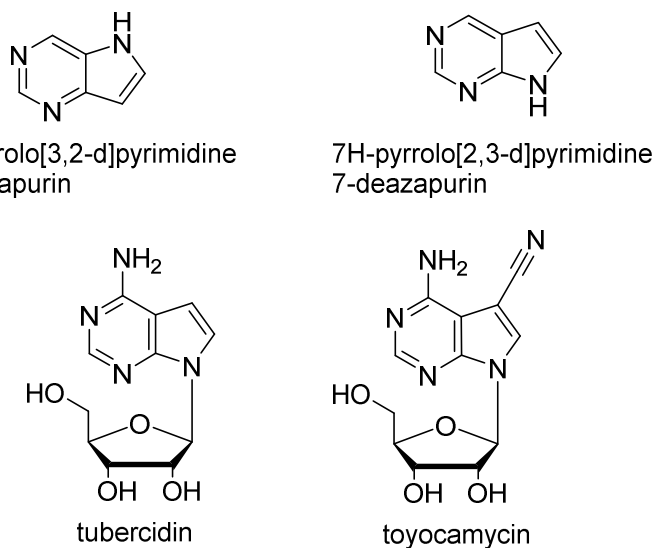
Heterocyklické sloučeniny dusíku jsou významnou součástí živých organismů. Mezi nimi jsou nejvíce zastoupeny ty, které obsahují purinový skelet. Purin (imidazo[4,5-*d*]pyrimidin)¹ se volný v přírodě nevyskytuje, je však přítomen v glykosidu nebularinu, který vykazuje antimikrobiální aktivitu. Purinové deriváty neobsahující glykosidickou vazbu zejména substituované v poloze 6, ale i na dalších místech, jsou součástí rozsáhlé skupiny fytohormonů. Zde řazený *N*⁶-alkylovaný derivát isopentenyladenin působí nejen jako hormon, ale u jeho D-ribosidu bylo zjištěno jeho inhibiční působení na nukleosidové kinasy.¹



Obrázek 1 Purin a jeho vybrané přírodní deriváty

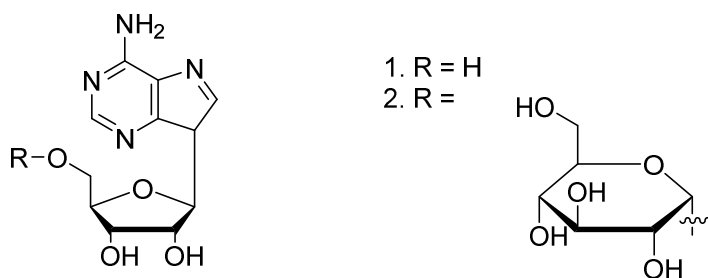
¹ V dalším textu bude používán dle IUPAC doporučený název 9-*H*-purin

Nejznámějšími a nejrozšířenějšími látkami obsahující heterocyklus purin jsou nukleotidy a nukleosidy, složky nukleových kyselin. Nukleosidy obsahují bázi, která je glycosidovou vazbou připojena k sacharidu D-ribose (v RNA) nebo 2'-deoxy-D-ribose (v DNA). V nukleotidech je sacharid fosforylován v poloze 5'. Nukleové kyseliny obsahují každá čtyři typy nukleotidů odlišujících se heterocyklickou nukleobází. Adenin a guanin jsou báze odvozené od purinu. Cytosin, thymin (v DNA) a uracil (v RNA) obsahují pyrimidinový kruh.² Nukleotidy a látky z nich odvozené se také v organismech zapojují do mnoha signálních a metabolických drah. Adenosintrifosfát (ATP) a guanosintrifosfát (GTP) slouží uchovávání a distribuci energie, která se uvolňuje enzymatickou hydrolýzou labilní anhydridové vazby mezi fosfáty. GTP hraje klíčovou úlohu v regulaci G-proteinů. S G-proteiny spřažené adenosinové receptory se vyskytují v mnoha částech lidského těla.^{3,4} Cyklický adenosinmonofosfát (cAMP) obsahuje fosfodiesterovou vazbu mezi uhlíky v polohách 3' a 5'. Slouží jako druhý posel v buněčných signálních kaskádách.⁵ Mezi přírodní látky patří také deriváty 7-deazapurinů (Obrázek 2). Tyto látky byly poprvé izolovány z bakterií rodu *Streptomyces*. Toyocamycin působí cytostaticky, tubercidin také antivirálně.⁶



Obrázek 2 Deazapuriny

9-Deazapurinová analoga se vyskytují v přírodě jen ojediněle, z bakterií *Anabaena Affinis* byl izolován 9-dezaadenosin a jeho glukopyranosid (Obrázek 3)⁷



Obrázek 3 Přírodní 9-deazapurinové deriváty

1.2 Syntetické purinové deriváty a jejich biologická aktivita

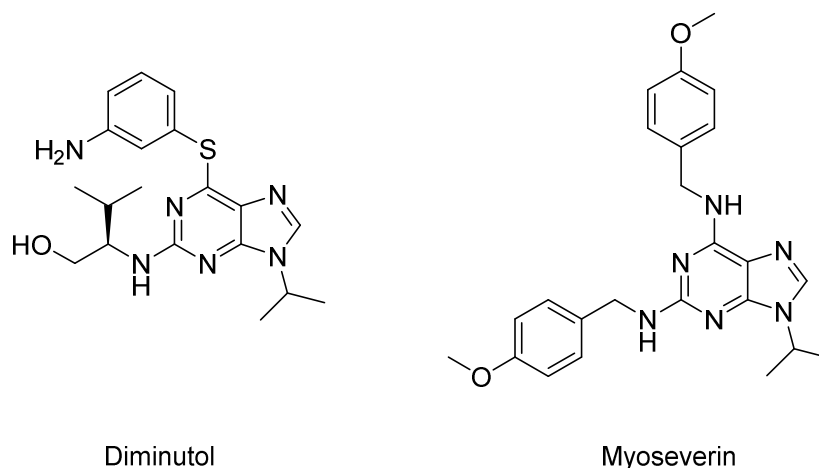
Díky vývoji v oboru organické syntézy, který značně usnadnil syntézu substituovaných purinů přímým zaváděním substituentů na purinový skelet, byly připraveny rozsáhlé knihovny látek, přičemž u některých byl zjištěn vliv na široké spektrum biologických cílů. Mezi význačné látky purinové řady patří inhibitory polymerace tubulinu, inhibitory chaperonu Hsp90, látky s antibakteriálními vlastnostmi, inhibitory sulfotransferasy, fosfodiesterasy, ligandy adenosinových receptorů a další⁸.

Jedním z nejstarších známých biologicky aktivních alkylovaných derivátů je 6-methylpurin, který vykazuje antineoplastickou aktivitu⁹, bohužel je také silně systémově toxický, a pokud není vázán v nukleosidu, je nevhodný pro terapeutické užití¹⁰.

1.2.1 Inhibitory polymerace tubulinu

Mikrotubuly jsou významnou součástí cytoskeletu, přitom se podílejí na mnoha buněčných procesech, zejména na buněčném dělení a spolu s dalšími motorickými proteiny i na cytoplasmatickém transportu. Vznikají polymerací tubulinu, který je sám heterodimerem α a β tubulinu. Tato polymerace je rovnovážným procesem, který závisí na koncentraci GTP, mikrotubuly jsou tedy velmi dynamickou strukturou. Do vazebného místa pro GTP se může vázat jeho antagonist, a tím polymerizaci inhibovat.¹¹

Existuje celá řada látek strukturně vycházejících z purinového heterocyklu, které jsou účinné na tomto principu. Jedná se především o 2, N-6, 9 substituovaná analoga adeninu.



Obrázek 4 Inhibitory polymerizace tubulinu

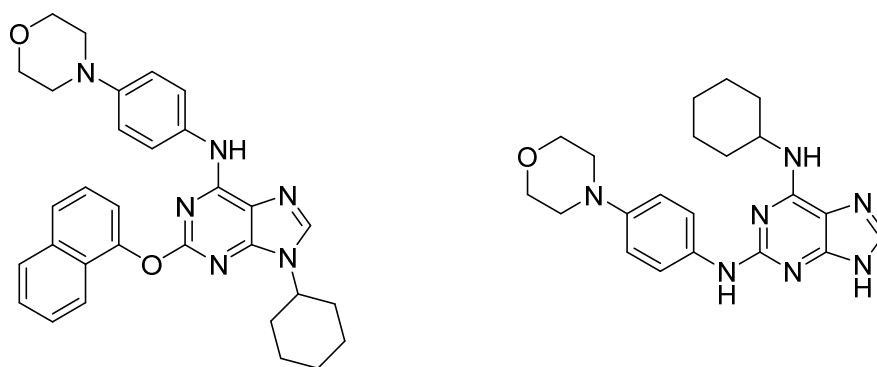
Myoseverin je typickým představitelem látek, které jako analoga GTP inhibují cyklin-dependentní kinasu¹² a tedy rovněž tedy vznik dělicího vřeténka. Následkem toho buňka zůstává v G2 nebo M fázi buněčného cyklu.¹³

Testováním účinku další látky, **diminutolu**, bylo zjištěno, že inhibuje polymerizaci jiným mechanismem, neboť zasahuje jiný enzym – oxidoreduktasu NQO1.

1.2.2 Látky ovlivňující buněčnou diferenciaci

Screeningem velkých knihoven byly objeveny sloučeniny, které působí na buňky v různých stádiích vývoje a urychlují nebo zvrátí jejich diferenciaci. Jako promotor diferenciaci působí **purmorphamin**, který podporuje diferenciaci mesenchymových progenitorových buněk v osteoblasty a působí zvýšenou osteogenesi.^{14,15}

Naopak u **reversinu** bylo experimentálně zjištěno, že myší myoblasty kultivované v médiu s jeho přídavkem se dediferencují na multipotentní progenitorové buňky. Tyto se následně mohou diferencovat v osteoblasty nebo adipocyty.^{16,17} Zároveň je účinný jako antagonist A₃ adenosinových receptorů, přičemž mezi výše uvedenými dvěma biologickými aktivitami zřejmě není spojitost.¹⁸



Purmorphamin

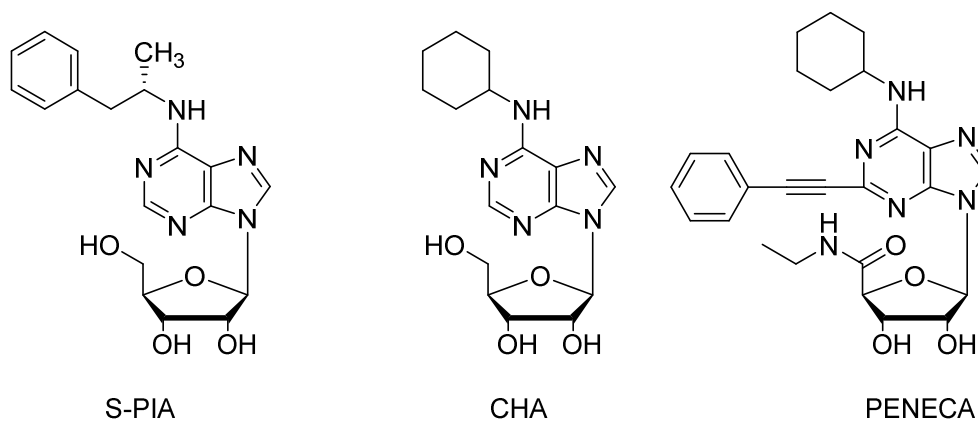
Reversin

Obrázek 5 Látky ovlivňující buněčnou diferenciaci

1.2.3 Ligandy adenosinových receptorů

Adenosinové receptory jsou podskupinou purinových receptorů. Vyskytují se téměř v celém lidském organismu. Existují čtyři subtypy A_1 , A_{2A} , A_{2B} , A_3 , členěné podle jejich afinitě k syntetickým agonistům.¹⁹ Jejich fyziologické funkce jsou, jak vyplývá z jejich rozšíření v organismu, velmi rozmanité. Pro ilustraci lze uvést působení v CNS: sedativní, analgetický a hypnotický účinek, ovlivňuje rovněž dýchací centrum v prodloužené míše, oběhový systém odpovídá vazodilataci a snížením tlaku krve, významný je antikoagulační efekt. Mezi další významné ovlivněné orgány patří ledviny, játra, svaly, trávicí soustava a imunitní systém.²⁰ Již počátkem 80. let byl odhalen potenciál využití těchto receptorů, jako cílů pro farmakologický zásah²¹. Postupem času byla vyvinuta řada sloučenin, které s nimi neselektivně i selektivně interagují.

Látky které působí jako **agonisté** jsou blízkce příbuzné přirozenému ligandu adenosinu, striktní je požadavek, aby sloučenina byla ribosidem.



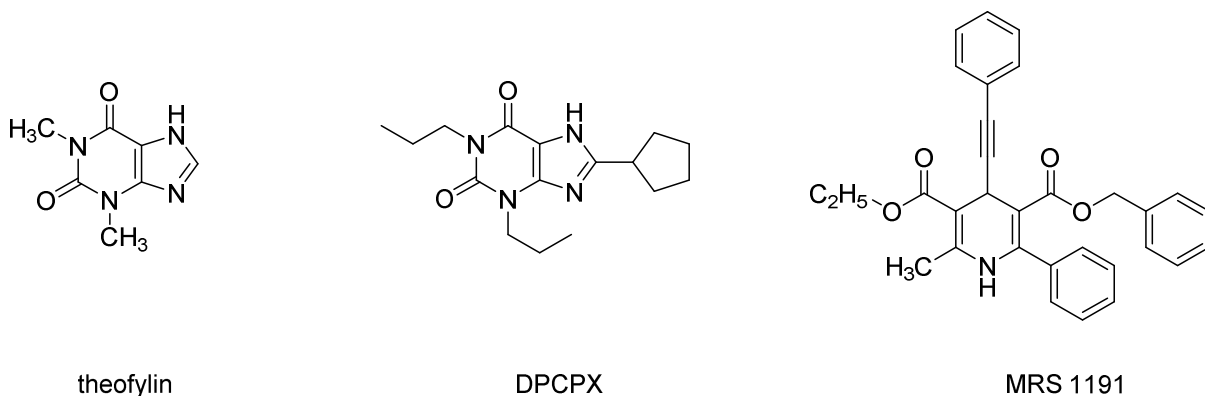
S-PIA

CHA

PENECA

Obrázek 6 Agonisté adenosinových receptorů

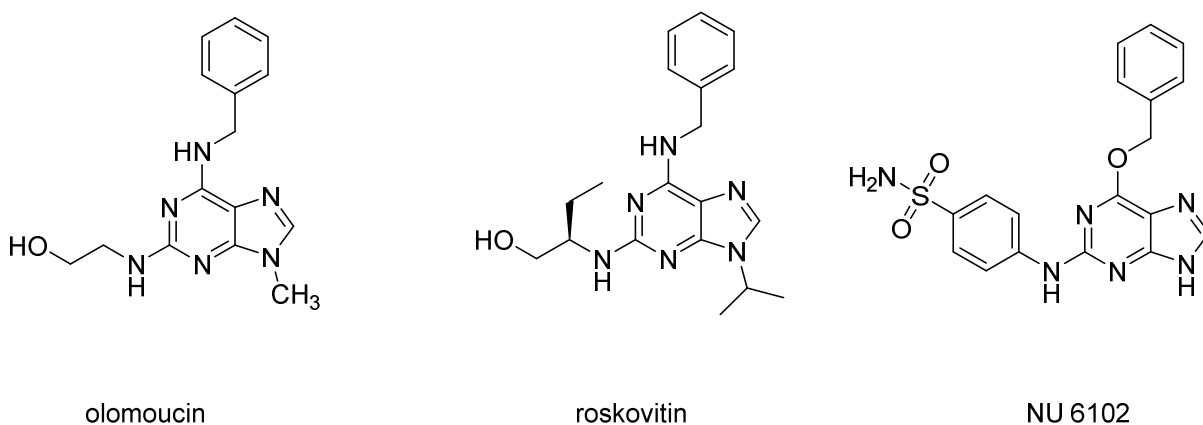
Antagonisté naproti tomu sacharidovou část neobsahují a může se jednat i o látky značně vzdálené purinovému motivu.²²



Obrázek 7 Antagonisté adenosinových receptorů

1.2.4 Inhibitory cyklin-dependentních kinas

Cyklin-dependentní kinasy jsou složkami mechanismu regulujícího buněčný cyklus. U obratlovců jsou to čtyři enzymy, jejich aktivita je regulována jinými proteiny (cykliny) tří skupin. V součinnosti s těmito doplňkovými proteiny dochází k fosforylaci různých proteinů, čímž jsou aktivovány.¹¹ Nabízí se využít tento cíl k terapii maligních onemocnění.²³ První inhibitory CDK, olomoucín a roskovitin, byly objeveny v České republice.²⁴ Roskovitin je aktuálně ve fázi 2 klinických testů²⁵. Později bylo připraveno množství analogických látek, některé jako NU 6102 vykazují IC_{50} již v 10nM koncentracích, přičemž bylo zjištěno, že se vzájemně liší v mechanismu vazby do aktivního místa CDK.²⁶



Obrázek 8 Inhibitory CDK

1.3 Vybrané metody přípravy purinových a deazapurinových derivátů

1.3.1 Heterocyklizace

Poněkud obsolentní, ale přesto dodnes v některých případech využívanou metodou přípravy derivátů purinů je heterocyklizace.^{27–31} 8-substituované deriváty jsou přístupné kondenzací 5,6-diaminopyrimidinů s karboxylovou kyselinou nesoucí požadovaný substituent. Pro přípravu 6-C derivátů je možné využít stejný postup, ale je nutné vycházet z již substituovaného pyrimidinu.

V recentních publikacích byl cyklizační princip využit například k přípravě 8-substituovaných inhibitorů PDE (Schéma 1).²⁹

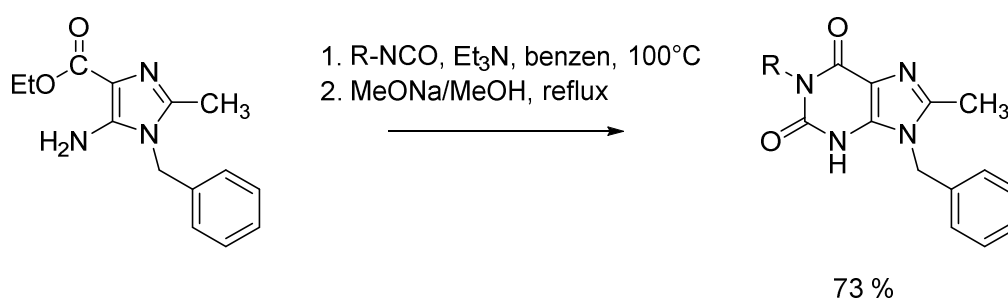


Schéma 1 Heterocyklizace (příklad)

1.3.2 Nukleofilní substituce

Nukleofilní substituce jsou využívány například pro přípravu 6-alkylderivátů za bazických podmínek³² (Schéma 2)

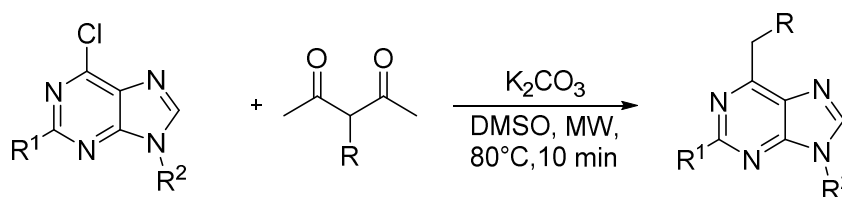


Schéma 2 Nukleofilní C6 alkylace

Dalším cílem mohou být deriváty substituované v poloze 6- na heteroatomu, nejčastěji dusíku³³ nebo síře³⁴ (Schéma 3). Výchozí látkou jsou 6-halogenované (nejčastěji chlorované) puriny, které reagují s nukleofilním činidlem obsahujícím požadovaný heteroatom. Pokud není samo bazické, jako v případě aminů, je nutné bázi dodat.

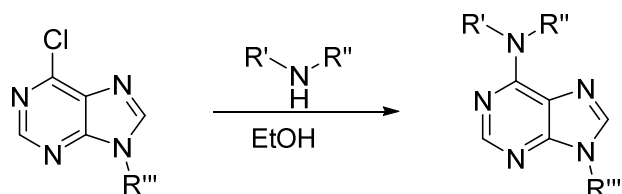
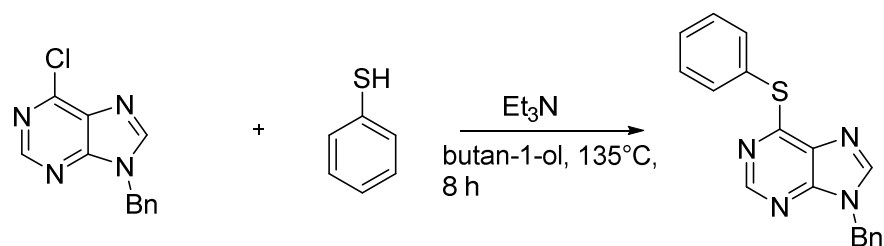


Schéma 3 Substituce na heteroatomu v poloze 6

Reakci je možno provádět i za působení mikrovlnného záření, bez rozpouštědla a v pevné fázi, probíhá selektivně do polohy 6. Lze ji použít na širokém spektru nukleofilů (thioly, alkoholy, fenoly, aminy) stejně jako na řadě substrátů, volných nukleosidů nevyjímaje (Schéma 4).³⁵

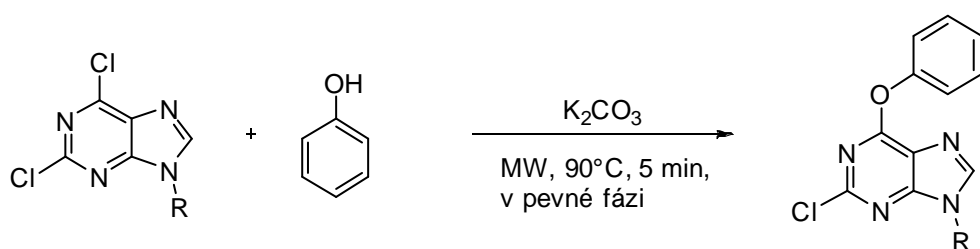


Schéma 4 Substituce za mikrovlnných podmínek

Problematickým bodem těchto transformací je nutnost použití bazického prostředí.

1.3.3 Cross-coupling reakce

Cross-coupling reakce tvoří jednu z nejrozšířenějších metod tvorby (nejen) C-C vazeb.³⁶ O jejich významu svědčí také, že v roce 2010 byla za palladiem katalyzované cross-coupling reakce udělena Nobelova cena. Není proto překvapivé, že široké uplatnění našly tyto reakce i v chemii nukleosidů.³⁷

Princip těchto reakcí spočívá na katalýze přechodným kovem, kterým nejčastěji bývá palladium, méně často nikl. Reaguje nukleofilní činidlo (Grignardovo, organozinečnaté, organocínové, organohlinité, či organoboronové) s dobře odstupující skupinou, obvykle halogenidem. Jednou z přelomových reakcí, využitou i v této práci je **Suzukiho-Miyaurův coupling**, objevený v roce 1979, jako coupling alkenyl- nebo arylboranů s alkenyl- nebo

arylhalogeny (Schéma 5).³⁸ Postupem času se byly možnosti této reakce významně rozšířeny.^{39,40}

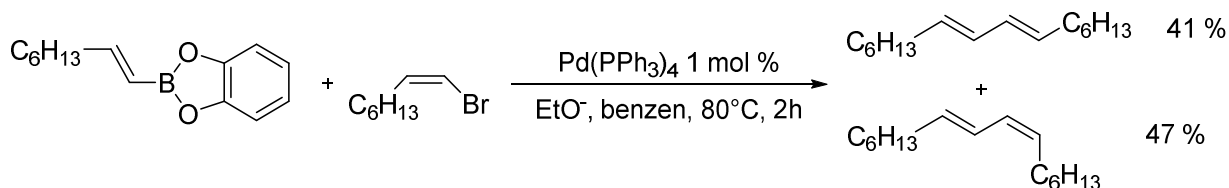


Schéma 5 První publikovaný případ Suzuki-Miyaurovy reakce³⁸

Její mechanismus (Schéma 6) zahrnuje kroky, které jsou typické pro přechodnými kovy katalyzované cross-coupling reakce. Cyklus zahajuje oxidativní adice organohalogenidové sloučeniny za současného zvýšení oxidačního čísla palladia z nuly na dva. Následuje izomerace komplexu z *cis* formy na *trans*, po které se přenese procesem transmetalace organická skupina z boronové kyseliny na palladnatý komplex. Ten dále podléhá izomeraci zpět na *cis* formu, která za tvorby C–C vazby mezi oběma zbytky přechází na výchozí komplex palladia s oxidačním číslem nula. Detailní průběh tohoto cyklu za různých podmínek je stále předmětem studia.^{41,42}

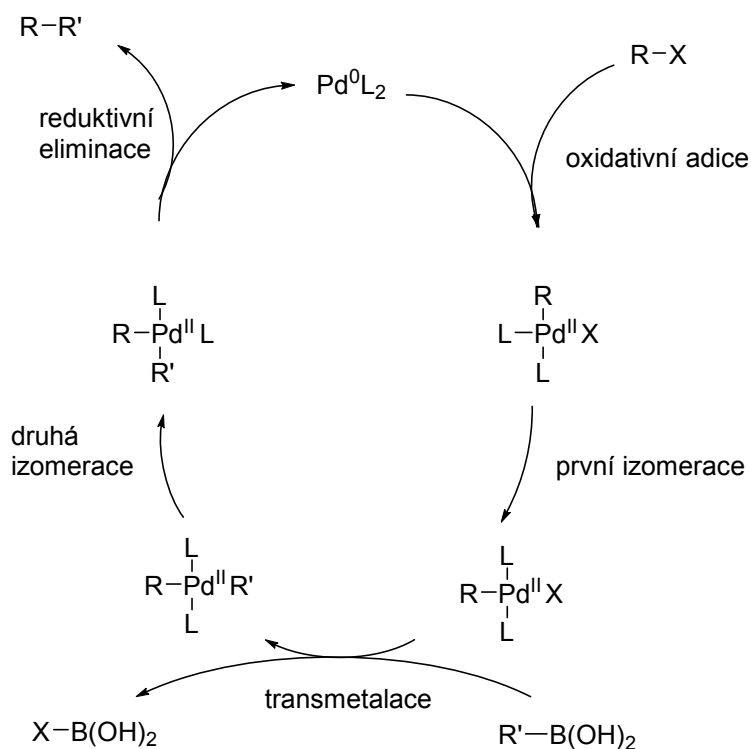


Schéma 6 Katalytický cyklus na příkladu Suzuki-Miyaurova couplingu⁴¹

Jiným případem je **Stilleho coupling** publikovaný v roce 1978.⁴³ Alkenyl- a (hetero)arylstannany reagují za katalýzy komplexem palladia s arylhalogenidy (Schéma 7).

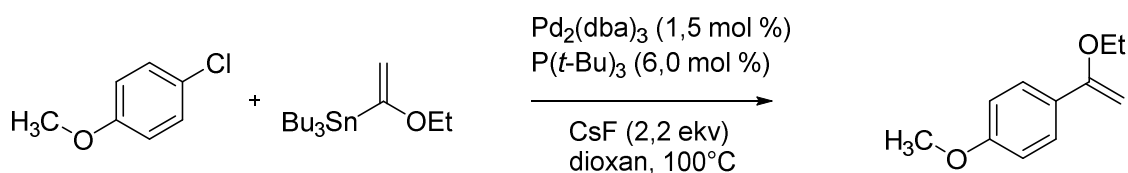


Schéma 7 Příklad aplikace Stilleho couplingu⁴⁴

Zavedení alkylových skupin umožňuje **Sonogashirova reakce** (Schéma 8). Jedná se o coupling C-sp² halogenidů s terminálními acetyleny.^{45,46}

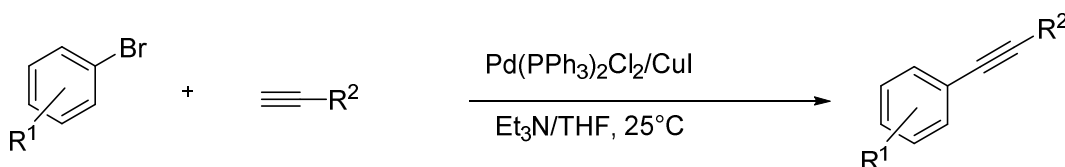
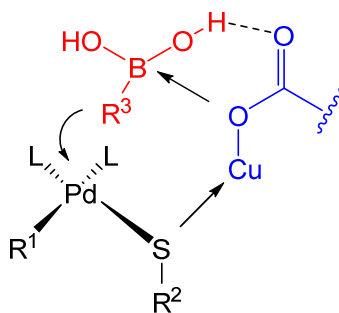


Schéma 8 Příklad Sonogashirovy reakce⁴⁵

V roce 2000 vypracovali **Liebeskind a Šrogl** z hlediska mechanismu unikátní reakci mezi thioestery a boronovými kyselinami za použití měďných solí karboxylových kyselin, jejichž role v mechanismu reakce se ukázala být klíčová. Koordinace měďného iontu k atomu síry polarizuje vazbu Pd–S a měďné ionty váží vzniklý thiomethoxid. Zároveň se kyslíkový atom karboxylové skupiny koordinuje k boru a tím (obdobně jako báze v Suzukiho couplingu) zvyšuje nukleofilitu organického zbytku boronové kyseliny. Ten pak snáze podléhá transmetalaci a přechází do komplexu s palladiem (Obrázek 9).^{47–49}



Obrázek 9 Transmetalací krok a komplex s karboxylátem měďným⁴⁸

Libeskind-Šroglův coupling byl postupně zobecněn (Schéma 9). Tak je možné podrobit heterocyklické thioethery couplingu s boronovými kyselinami za neutrálního pH.⁴⁸

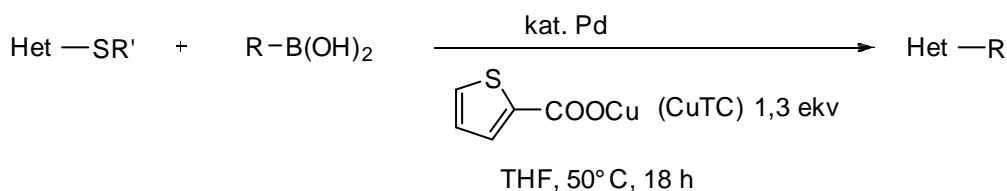


Schéma 9 Obecný případ Liebeskind-Šroglůva couplingu

Skutečnost, že mechanismus Liebeskind-Šroglova couplingu je v některých aspektech odlišný od jiných výše zmíněných (Suzukiho, Stilleho coupling), vedla k myšlence ortogonálních cross-couplingů⁵⁰. Na použitých podmínkách poté závisí, která ze skupin molekuly bude reagovat (Schéma 10).

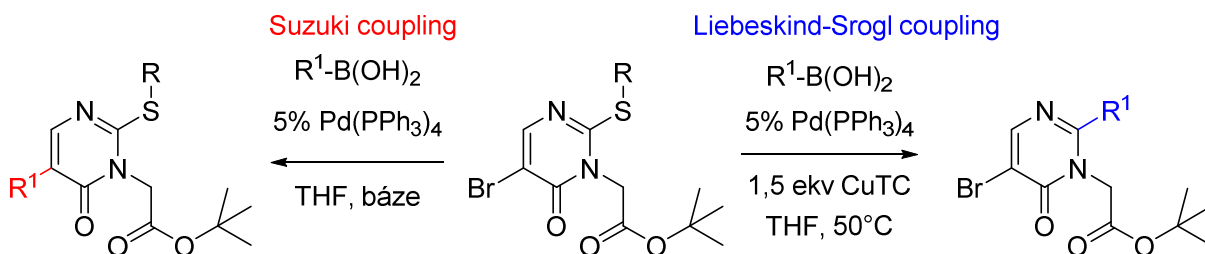


Schéma 10 Ortogonální cross-couplingy

Aplikace cross-couplingů v **chemii purinů** nabízí možnost přímo na purinový kruh substituovaný vhodnou odstupující skupinou zavádět (hetero)arylové nebo alkenylové skupiny. Zpočátku nejvíce využívanou metodou byl Stilleho coupling. Podařilo se tak připravit 6-alkenyl a 6-(hetero)aryl deriváty⁵¹, stejně jako jejich analoga v pozicích C-2⁵² a C-8⁵³.

V roce 1999 publikovali Dvořák a spolupracovníci práci, kdy pomocí Suzuki-Miyaurova couplingu zavedli do polohy C-6 aryl a alkenyl substituenty⁵⁴ (Schéma 11). Následně byla tato metoda rozšířena i na substituované fenyloborové kyseliny. Bylo zjištěno, že 6-fenylpurinové nukleosidy vykazují cytostatické účinky.⁵⁵

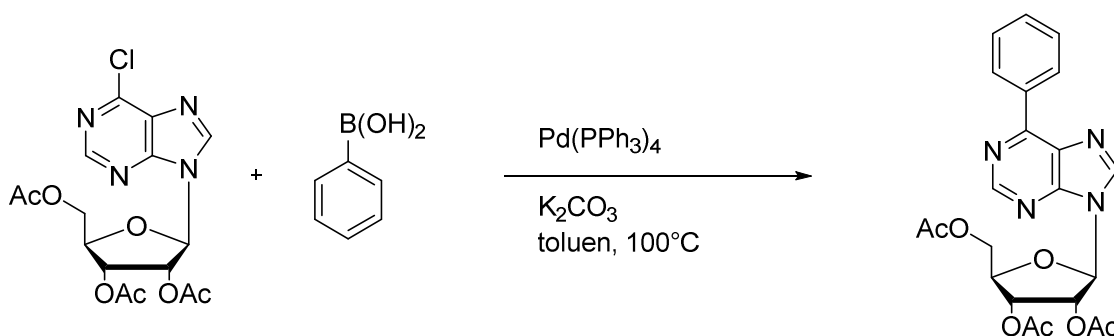


Schéma 11 Uplatnění Suzuki-Miyaurovy reakce pro syntézu 6-fenyl derivátů purinu

Dále jsou známy regioselektivní cross-couplingy dichlorderivátů purinu. 2,6-dichlorderiváty lze selektivně substituovat v poloze C-6 (Schéma 12). Použitím většího přebytku boronové kyseliny v pak obou polohách C-6 i C-2. Je zřejmé, že poloha C-6 je reaktivnější, než poloha C-2.⁵⁶

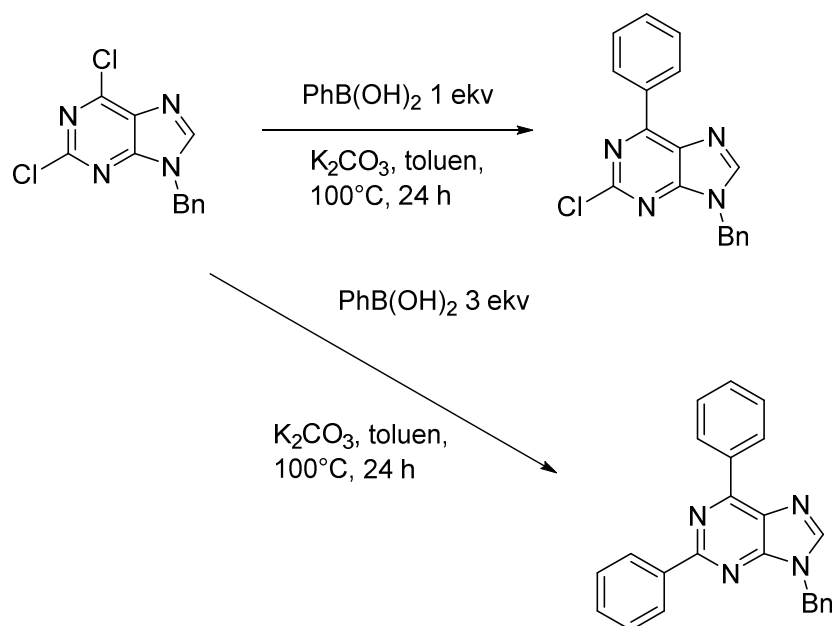


Schéma 12 Regioselektivní C-2,6 cross-couplingy purinu⁵⁶

Kombinací couplingu s Grignardovými činidly a Suzukiho couplingu lze provést regioselektivní substituce 6,8-dichlorderivátů (Schéma 13). Substituci polohy C-8 zde zřejmě napomáhá interakce komplexu železa s kyslíkovým atomem tetrahydropyranylu.⁵⁷

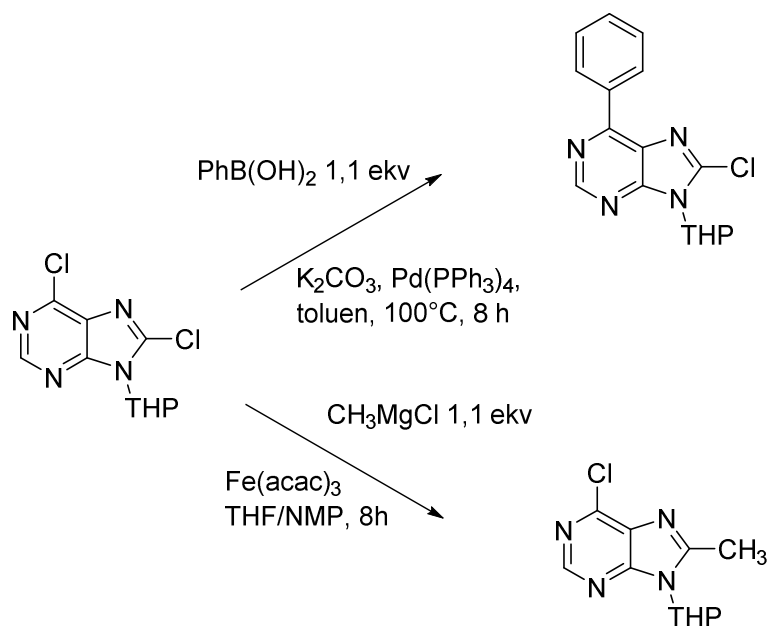


Schéma 13 Regioselektivní C-6,8 cross-couplingy purinu⁵⁷

Regioselektivity lze dosáhnout i v případě 6,7-dichlorderivátů 7-deazapurinů (Schéma 14). Substituce Suzukiho cross-couplingem probíhá do polohy C-6.⁵⁸ Následné nahrazení atomu chloru v poloze C-7 je pak ale díky velmi nízké reaktivitě obtížné, a je nutné použít agresivních podmínek.

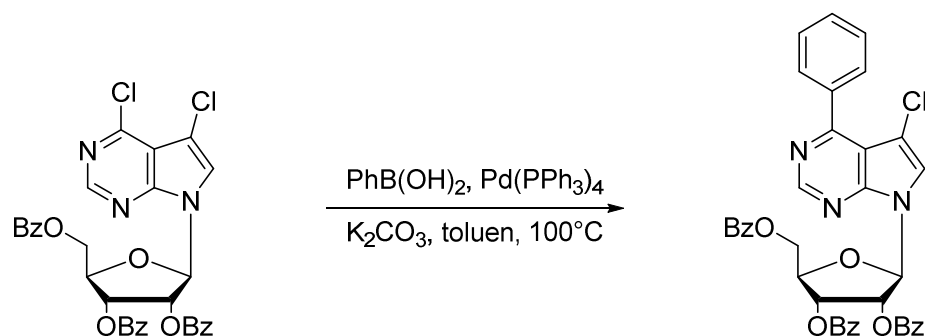


Schéma 14 Regioselektivní cross-coupling 6,7-dichlor-7-deazapurinového nukleosidu⁵⁸

Tento postup byl využit k přípravě 6-hetero(aryl)-7-halogen⁵⁸ analogů nukleosidů 7-deazapurinů, které byly následně modifikovány i na sacharidové části.⁵⁹ Obdobným způsobem byly zavedeny hetero(aryly) do polohy C-7.⁶⁰ Takto modifikované nukleosidy v polohách 6 nebo 7 vykazují cytostatickou či antivirální aktivitu.

Aplikace Liebeskind-Šroglůva couplingu na purinech a jeho analogích byla publikována pouze jednou⁶¹ v neoptimalizované podobě na purinovém skeletu (Schéma 15).

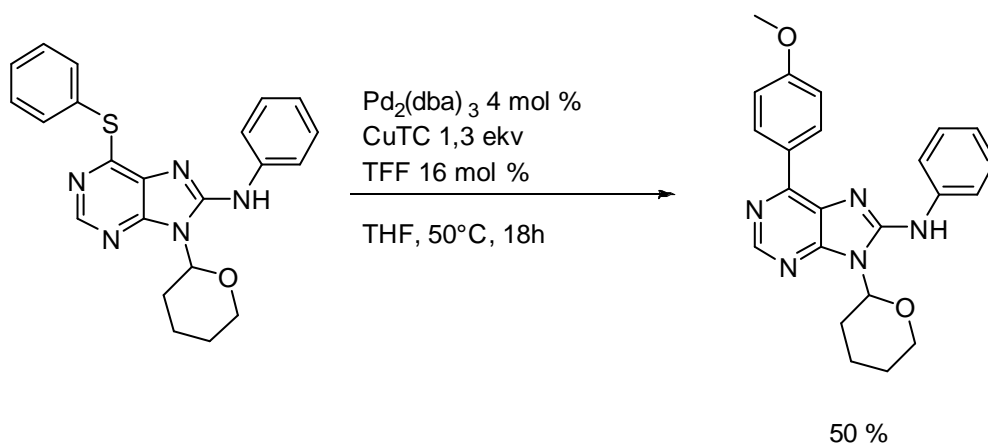


Schéma 15 Liebeskind-Šroglův coupling v aplikaci na purinovém skeletu

Popsaná je také reakce alkyl- a aryl- Grignardových činidel s 6-(methylsulfanyl)puriny⁶². Probíhá ovšem za bazických podmínek a práce s Grignardovými činidly je méně pohodlná, než s boronovými kyselinami (Schéma 16).

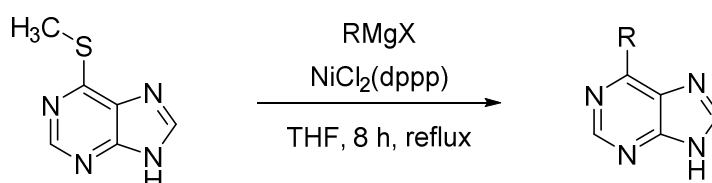


Schéma 16 Coupling s Grignardovými činidly

1.3.4 C-H aktivace

Obdobně jako například halogeny, lze vodík chápat v organických sloučeninách jako funkční skupinu. V poslední době je stále více úsilí věnováno reakcím, pomocí nichž jej lze přímo zavést jinou funkční skupinu nebo nahradit vodík jiným uhlíkovým substituentem. Pro druhou variantu v zásadě existují dva přístupy.

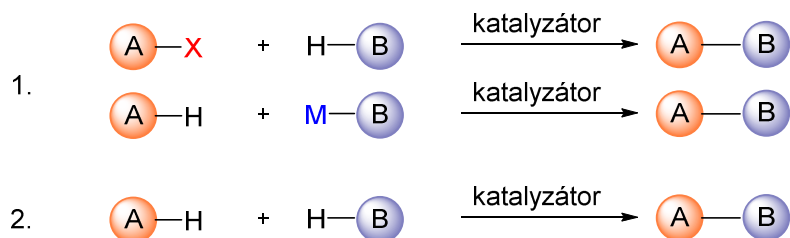


Schéma 17 Obecný princip C-H aktivací, X, M = reaktivní skupiny⁶³

První využívá k substituci fakt, že jedna z látek obsahuje reaktivní substituent (například halogen) viz Schéma 17, bod 1. Tyto reakce jsou dobře známy a v praxi využívány. Vedle nich je ale v poslední době středem zájmu především přístup, kdy ani jeden z reakčních partnerů není aktivován reaktivní funkční skupinou (Schéma 17, bod 2).⁶³ Je tomu tak zejména proto, že v tomto případě nevznikají žádné vedlejší látky. To je výhodné z hlediska chemického (jednodušší přístup k výchozím látkám i vlastní provedení reakce), ekologického i ekonomického. Užívá-li se totiž velkých nadbytků reagentu (až 20 ekvivalentů), neaktivované látky (alkany, areny) lze snadno recyklovat a opětovně použít.

Vývoj přímé **alkylace** C–H vazeb je v současné době velkou výzvou⁶⁴. Při využití neaktivovaných (cyklo)alkanů je problémem malá reaktivita C^{sp3}–H vazeb a selektivita, neboť reakce často probíhají radikálovým mechanismem. Reakce jsou tedy omezeny na jednoduché alkany a cykloalkany.

Nejčastější metodou je využití oxidujícího činidla za přítomnosti přechodného kovu (Schéma 18).⁶⁵ Z ekologického i finančního hlediska je nicméně žádoucí se vyhnout katalýze těžkými kovy, proto jsou hledány metody, které jejich užití nevyžadují.⁶⁶

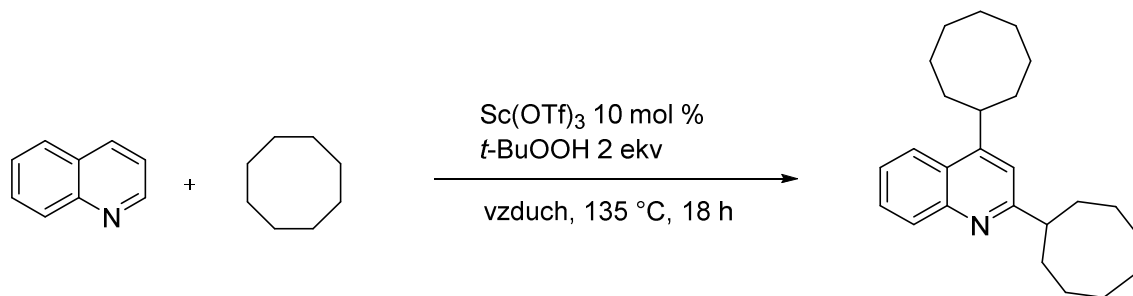


Schéma 18 Příklad C^{sp3}–C^{sp2} oxidativního couplingu

I když již dlouho známá, stále populárnější se stává pro substituci heterocyklů ve svých modifikacích Minisciho reakce.⁶⁷ Probíhá radikálovým mechanismem, radikály se generují oxidativní dekarboxylací za účasti stříbrné soli. Ta je opětovně oxidována jiným oxidačním činidlem (například peroxidisíranem). Nevýhodou jsou již výše zmíněné problémy s regioselektivitou (Schéma 19) a také nižší výtěžky, často pod 50 %.

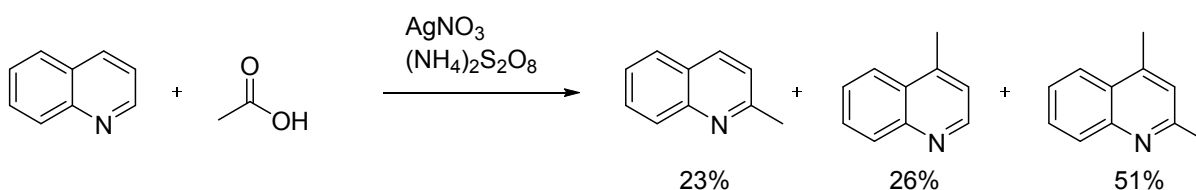
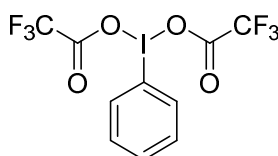


Schéma 19 Minisciho reakce

Tento mechanismus nicméně slouží jako inspirace, hledají se jiné oxidanty, které by umožnily radikály generovat přímo z alkanů. Jako velmi perspektivní se ukazuje skupina hypervalentních organických sloučenin jodu.



Obrázek 10 [bis(trifluoracetoxy)jodo]benzen (PIFA)

Jeden zástupce této skupiny [bis(trifluoracetoxy)jodo]benzen (PIFA, Obrázek 10) byl spolu s azidem sodným využit k přímé alkylnaci heterocyklů za laboratorní teploty (Schéma 20).⁶⁸ Bylo zjištěno, že kromě oxidantu má významný vliv na konverzi reakce použité rozpouštědlo. V polárnějších rozpouštědlech, jako je acetonitril, byly výtěžky nižší, naopak při použití dichlormethanu se dařilo dosáhnout lepších výsledků. V jednotlivých případech tedy bylo nutné volit mezi nutností rozpustit příslušný heterocyklus a požadavkem reakce.

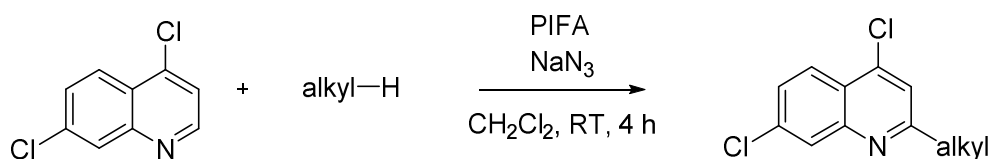


Schéma 20 Přímá alkylnace heterocyklu za mírných podmínek

Využití reaktivní funkční skupiny v **chemii purinů** představují například přímé C-H arylace za použití arylhalogenidů.⁶⁹ Po jistých úpravách (použití mírnější báze a delší reakční doby) je tato reakce použitelná i pro volné nukleosidy (Schéma 21).⁷⁰

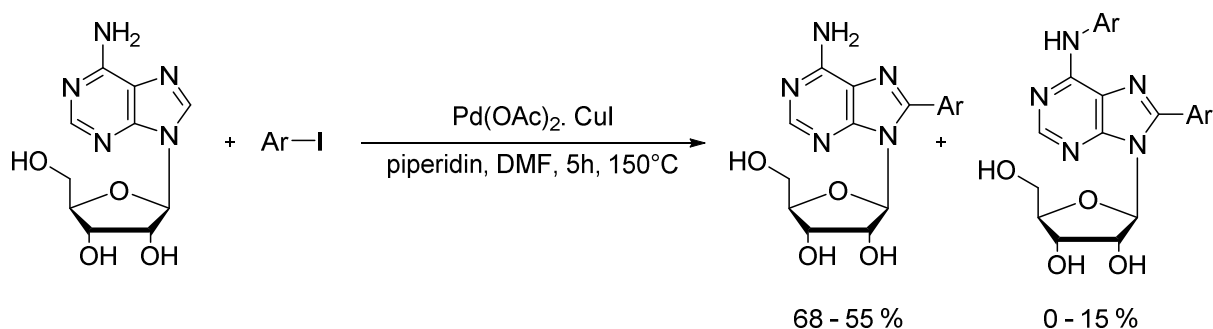


Schéma 21 Přímá C-H arylace adenosinu⁷⁰

Tak se podařilo doplnit v předchozí kapitole diskutované selektivní cross-coupling reakce a připravit troj- a čtyřnásobně substituované puriny (Schéma 22)⁷¹.

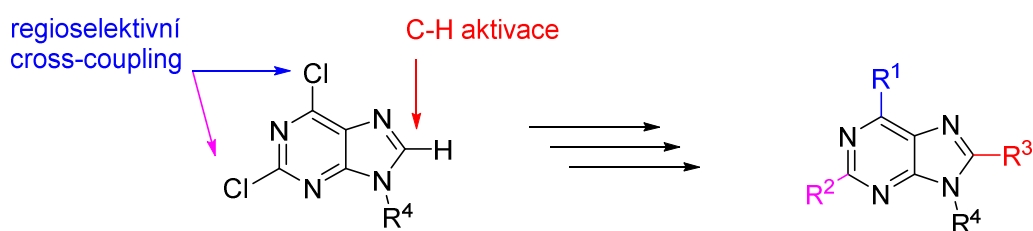


Schéma 22 Cesta k vysoce substituovaným purinům⁶⁹

Na purinovém cyklu byla publikována metoda (cyklo)alkylace s využitím Grignardových činidel a niklového katalyzátoru za laboratorní teploty (Schéma 23)⁷². Její aplikace na sloučeniny obsahující funkční skupiny citlivé na bazické prostředí je ale omezená.

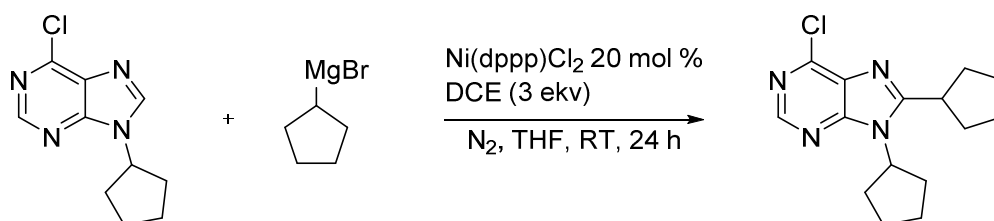


Schéma 23 Alkylace purinového cyklu Grignardovým činidlem

Využití neaktivovaného činidla představuje nedávno publikovaná práce⁷³, kde jako oxidant pro alkylation purinu v poloze C-8 je použit samotný ditercbutylperoxid (Schéma 24). Reakce vyžaduje vysoké teploty a použití velkého nadbytku alkanu (20 ekv.), který slouží zároveň jako rozpouštědlo. Z pochopitelných důvodů není vhodná pro níževroucí alkanu a polárnější heterocykly (jako je volný purin), či volné nukleosidy, které se v alkanu téměř nerozpouštějí.

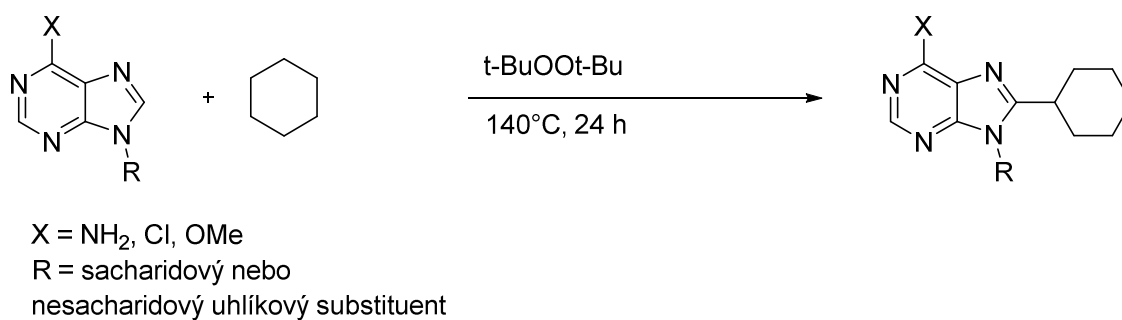


Schéma 24 Přímá alkylation purinů

2. Cíle práce

1. Ověřit cestu k 6,7-disubstituovaným 7-deazapurinům pomocí ortogonálních cross-coupling reakcí
2. Využít tyto postupy k přípravě knihovny několikanásobně substituovaných 7-deazapurinů
3. Vyvinout metodu přímé alkylace purinového, 7-deazapurinového a 9-deazapurinového skeletu v poloze 8

3. Výsledky a diskuze

3.1 Vývoj metody ortogonální substituce poloh C-6 a C-7 7-deazapurinových derivátů

V první části byl připraven *N*-chráněný deazapurin **2** analogicky podle publikovaného postupu v literatuře.⁷⁴ Po 24 hodinách došlo k plné konverzi (sledováno TLC) a produkt **2** byl získán v 93% výtěžku. Následně byl takto chráněný 6-chlor-7-deazapurin **2** převeden na 6-(fenylsulfanyl) derivát podle obecné metodiky přípravy obdobné purinové sloučeniny v literatuře³⁴ v izolovaném výtěžku 99 %.

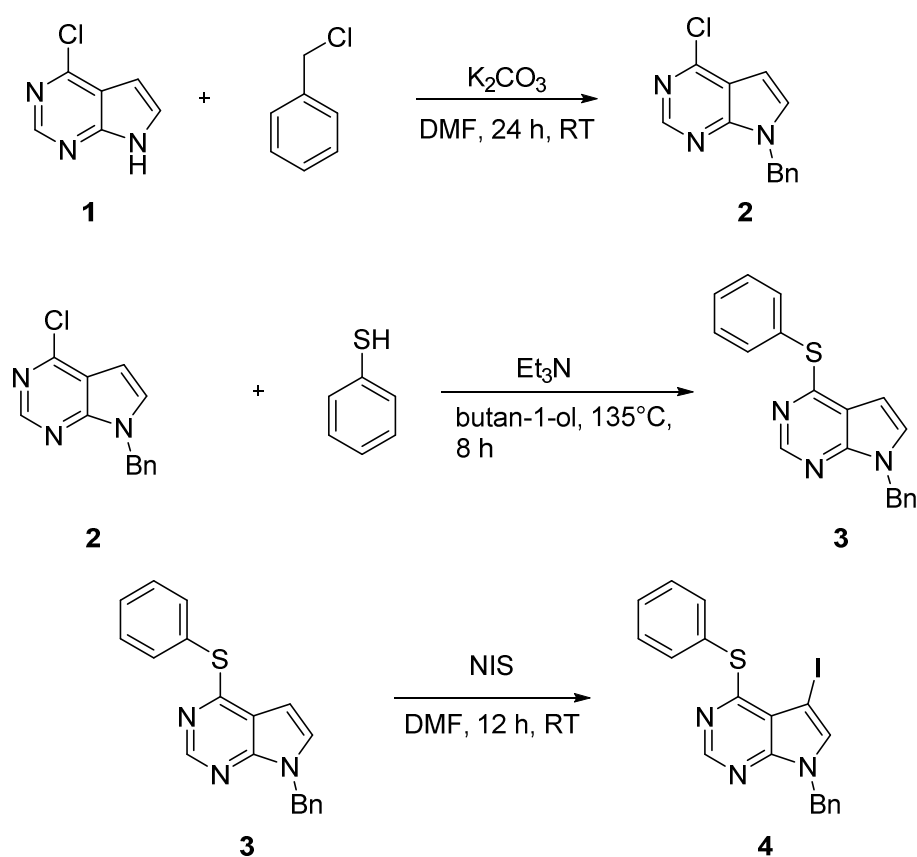
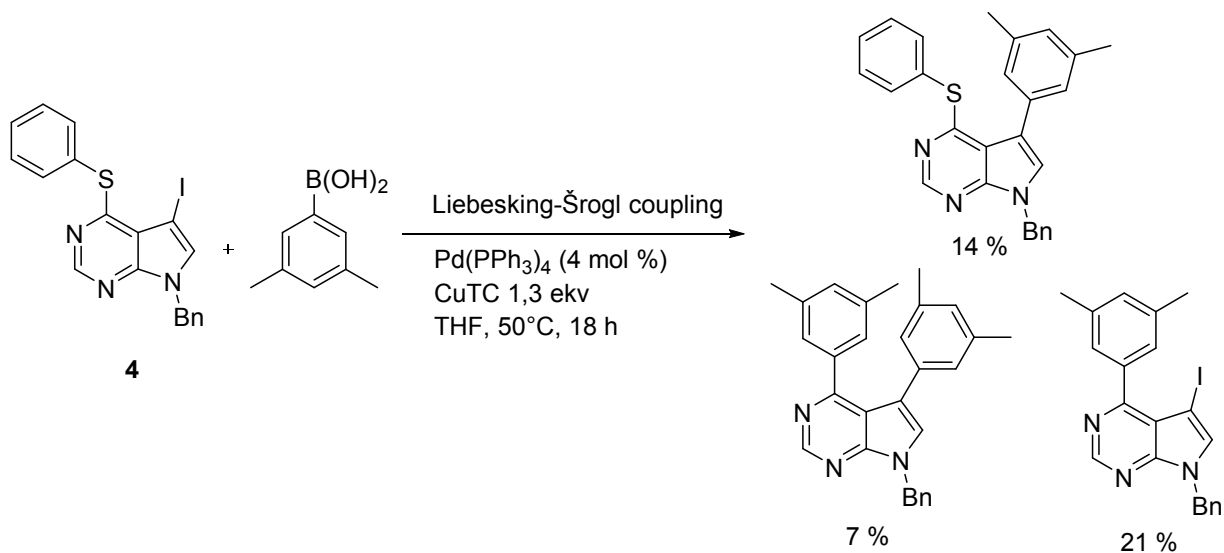
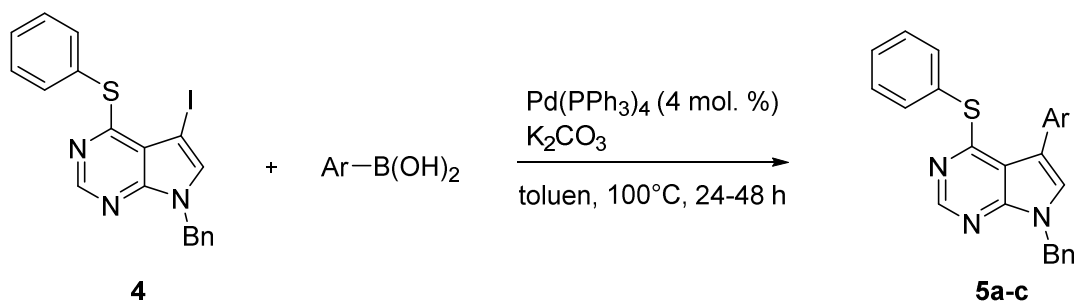


Schéma 25 Syntéza 9-*N*-benzyl-6-(fenylsulfanyl)-7-jod-7-deazapurinu

Následně byla provedena radikálová jodace látky **3** působením *N*-jodsukcinimidu podle publikovaného postupu.⁷⁵ Požadovaný 7-jodderivát byl získán v 94% výtěžku (Schéma 25).



Dále byla prověřována selektivita cross-couplingu za podmínek dle Liebeskinda-Šroglu při aplikaci na látku **4** (Schéma 26). Analýzou ^1H NMR spektra bylo zjištěno 51 % výchozí látky, 14 % 7-substituovaného derivátu, 21 % 6-substituovaného derivátu a 7 % 6,7-disubstituovaného derivátu. Reakce tedy není selektivní.



Tabulka 1 Syntéza 7-arylderivátů

Látka	Ar	Produkt (výtěžek)
5a		89 % ^a
5b		79 %
5c		74 %

^a100% konverze dle NMR po 24 h

Látka **4** tedy byla podrobena Suzukiho cross-coupling reakci se sérií arylboronových kyselin za standardních reakčních podmínek (Schéma 27).⁵⁶ V tomto případě bylo selektivity dosaženo a substituce nastala pouze v poloze C-7. Látky **5a-c** byly získány ve velmi dobrých výtěžcích (74 – 89 %). Výtěžky byly poněkud nižší při použití 4-methoxyfenyl- a 3,5-dimethylfenylboronových kyselin, což je v dobré shodě s tím, že organoboronové sloučeniny obsahující elektronově donorní skupiny podléhají Suzukiho reakci méně ochotně.³⁹ Reakce probíhá poněkud delší dobu, příčinou může být poměrně vysoká elektronová bohatost pyrrolového kruhu. Určité východisko může ještě představovat obměna ligandu katalyzátoru, resp. použití prekatalyzátoru a ligandu.

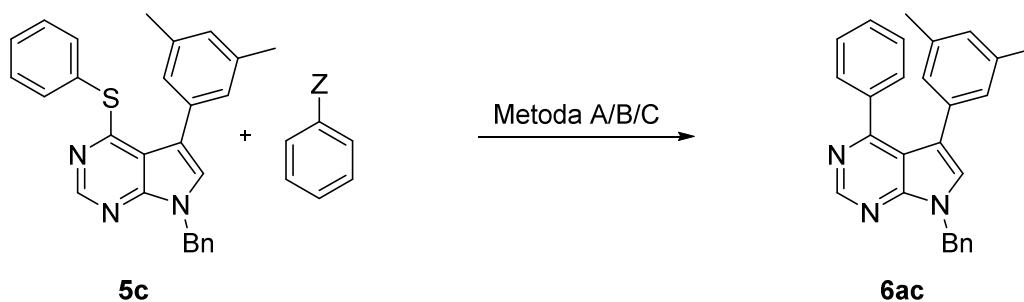


Schéma 28 Metody C-6 substituce

Tabulka 2 Metody substituce polohy 6

Metoda	Reagent (Ph-Z)	Konverze ^a
A		33 %
B		33 %
C		54 %

^aurčeno dle NMR jako vzhledem k **5a**

Metoda A: R–B(OH)₂ (2 ekv), Pd₂(dba)₃ (4 mol. %), TFF (16 mol. %), THF, 50°C, 18 h

Metoda B: R–SnBu₃ (2,2 ekv), CuBr · Me₂S (2,2 ekv), Pd(PPh₃)₄ (5 mol %), THF, 60°C, 24 h

Metoda C: R–MgCl (2,5 ekv), NiCl₂(dppp) (5 mol %), THF, 65°C, 24 h

Dalším cílem bylo arylderiváty substituovat v poloze 6. Pro optimalizaci reakčních podmínek byl vybrán 7-(3,5-dimethylfenyl)derivát **5c** a zaváděna byla fenylová skupina (Schéma 28). Prostudován byl Liebeskind-Šroglův coupling (metoda A) s boronovou kyselinou, který za standardních podmínek vykazoval nízkou konverzi výchozí látky v produkt (33 %). Shodného výsledku bylo dosaženo použitím stannanu (metoda B). Při použití reaktivnějšího

Grignardova činidla a niklového katalyzátoru konverze výrazně vzrostla (na 54 %). Její aplikace by ovšem by byla limitována na látky neobsahující labilní funkční skupiny. Jako přijatelnější varianta z hlediska zpracování reakční směsi a nižší toxicity boronových kyselin oproti alkylstannanům byla vybrána cross-coupling reakce s boronovými kyselinami. V případě, že by se nepodařilo tuto reakci optimalizovat, by byla sledována cesta s použitím Grignardových činidel.

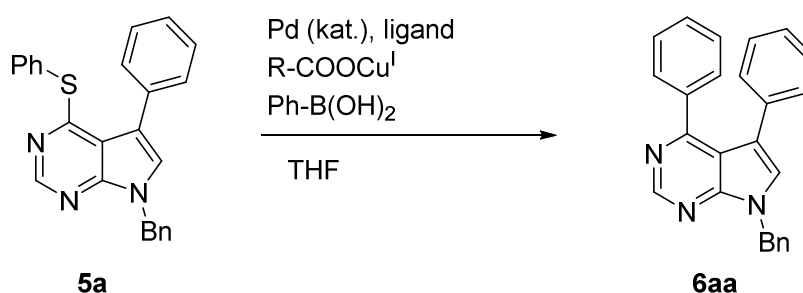


Schéma 29 Liebeskind-Šroglův coupling (optimalizace)

Tabulka 3 Optimalizace Liebeskind-Šroglůva cross-couplingu

Vstup	Ph-B(OH) ₂	Katalyzátor	Reakční podmínky	Zdroj Cu ^I	Konverze ^e
1	2 ekv	Pd ₂ (dba) ₃ /TFF ^a	50°C, 18 h	CuTC 1,3 ekv	25 %
2	2 ekv	Pd ₂ (dba) ₃ /TFF ^a	100°C, MW, 2 h	CuTC 1,3 ekv	47 %
3	4 ekv	Pd ₂ (dba) ₃ /TFF ^a	100°C, MW, 2 h	CuTC 1,3 ekv	65 %
4	4 ekv	Pd ₂ (dba) ₃ /TFF ^a	100°C, MW, 2 h	CuTC 2,6 ekv	65 %
5	2 + 2 ekv^c	Pd ₂ (dba) ₃ /TFF ^a	100°C, MW, 2 h	CuTC 1,3 ekv	65 %
6	4 ekv	Pd₂(dba)₃/TFF^b	100°C, MW, 2 h	CuTC 1,3 ekv	48 %
7	6 ekv	Pd ₂ (dba) ₃ /TFF ^a	100°C, MW, 2 h	CuTC 1,3 ekv	70 %
8	4 ekv	Pd₂(dba)₃/JohnPhos^a	100°C, MW, 2 h	CuTC 1,3 ekv	60 %
9	4 ekv	Pd ₂ (dba) ₃ /TFF ^a	160°C, MW, 2 h ^d	CuTC 1,3 ekv	70 %
10	4 ekv	Pd ₂ (dba) ₃ /TFF ^a	100°C, MW, 2 h	CuMeSal 2,6 ekv	95%
11	4 ekv	Pd(PPh₃)₄	100°C, MW, 2 h	CuMeSal 2,6 ekv	95 %

^a 4 mol % Pd₂(dba)₃ a 16 mol % ligandu

^b 4 mol % Pd₂(dba)₃ a 32 mol % ligandu

^c 2 ekvivalenty byly přidány od startu a 2 ekvivalenty po 1 h

^d rozpouštědlo dioxan

^e určeno dle NMR vzhledem k výchozí látce

Pro optimalizaci reakčních podmínek Liebeskind-Šroglůva couplingu byla vybrána látka **5a** a fenyloboronová kyselina (Schéma 29). Výsledky optimalizačních experimentů jsou shrnuty v tabulce 3. Ukázalo se, že zásadní vliv má množství přidané boronové kyseliny, nicméně větší nadbytek než 4 ekvivalenty, již nepřinesl výrazné zlepšení. Při rozdělení dávky na dvě části po dvou ekvivalentech (při nasazení reakce a po 1 hodině), nedošlo k žádné změně oproti jednorázovému přidavku při nasazení. Zvýšení teploty nad 100°C nevedlo k výraznějšímu posunu k produktům. Při obměně katalyzátoru a ligandu nebyla zaznamenána žádná změna v konverzi. Dosažení téměř úplné konverze nastalo při změně zdroje měďňých iontů, pravděpodobně díky lepší schopnosti salicylátové skupiny tvořit ternární komplex s boronovou kyselinou. Z důvodu lepší dostupnosti byl pro další syntézy jako katalyzátor vybrán tetrakis(trifenylfosfin)palladium. Celkově tvrdší reakční podmínky, oproti publikovaným pracem^{50,76} lze zdůvodnit vyšší elektronovou bohatostí C-6 pozice, oproti pozici mezi dusíkovými heteroatomy na pyrimidinovém kruhu.

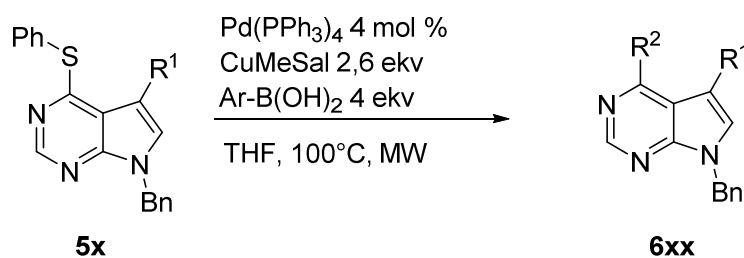


Schéma 30 Liebeskind-Šroglův coupling (příprava knihovny derivátů)

Tabulka 4 Příprava 6,7-diaryl derivátů

Vstup	R ¹	R ²	Produkt	Výtěžek	Celkový výtěžek z látky 4
1		Ph	6aa	89 %	79 %
2		4-MeO-Ph	6ab	88 %	78 %
3		3,5-Me ₂ -Ph	6ac	77 %	69 %
4		Ph	6ba	77 %	61 %
5		4-MeO-Ph	6bb	88 %	70 %
6		3,5-Me ₂ -Ph	6bc	84 %	66 %
7		Ph	6ca	86 %	64 %
8		4-MeO-Ph	6cb	57 %	42 %
9		3,5-Me ₂ -Ph	6cc	51 %	38 %

Optimalizované podmínky byly dále použity k přípravě knihovny 6,7-diarylderivátů (Schéma 30). Výsledky shrnuje Tabulka 4. Každý ze tří derivátů **5a** – **5c** byl za totožných podmínek Liebeskind-Šroglava couplingu substituován v poloze C-6 třemi různými boronovými kyselinami, již dříve použitými pro substituci polohy C-7. Takto byla celkem devíti reakcemi připravena sada 6,7-diarylderivátů **6aa** – **6cc** obsahujících všechny možné kombinace dvojic skupin: fenylové, 4-methoxyfenylové a 3,5-dimethylfenylové.

Při zavádění objemnější skupiny se začínají projevovat sterické efekty (vstupy 3, 6 a 9), které jsou nejvýraznější, pokud je objemný i substituent v sousedící poloze C-7. V případě jedné reakce (vstup 8) bylo nutné opakovat chromatografii, čímž byl dosažený výtěžek pravděpodobně snížen. Pro ověření této hypotézy by bylo nutné reakci zopakovat.

Obecně lze nicméně konstatovat, že výtěžky byly velmi dobré až vynikající a to i po započtení předchozího reakčního kroku (Tabulka 4, poslední sloupec). Cíl připravit knihovnu derivátů se podařilo naplnit. Tato metoda je obecně použitelná a do zmiňovaných poloh je možné takto zavádět například heterocyklické zbytky.

3.2 Přímá alkylace polohy C-8 purinu a jeho analog

Pro alkylation polohy 8 purinu byla zvolena metoda publikovaná na příbuzných systémech, a sice benzimidazolu a kofeinu.⁶⁸ Podstatou je oxidativní adice na C–H vazbu. Oproti jiným postupům⁷³ probíhá při laboratorní teplotě, nevyžaduje alkan jako rozpouštědlo ani kovový katalyzátor. Cílem bylo ověřit možnosti této metodiky při substituci *N*-nechráněného purinu a 7-deazapurinu.

V případě 6-chlorpurinu se podařilo dosáhnout 45% izolovaného výtěžku 6-chlor-8-cyklohexyl-9-*H*-purinu **7** (Schéma 31). Jeho struktura byla potvrzena 2D NMR spektroskopii. Dále bylo izolováno 40 % výchozí látky. Nižší výtěžek ovlivnila nutnost použít polárnější rozpouštědla. Optimální volbou by byl dichlormethan (diskutováno v kapitole 3.2), v něm je ale nechráněný 6-chlorpurin téměř nerozpustný

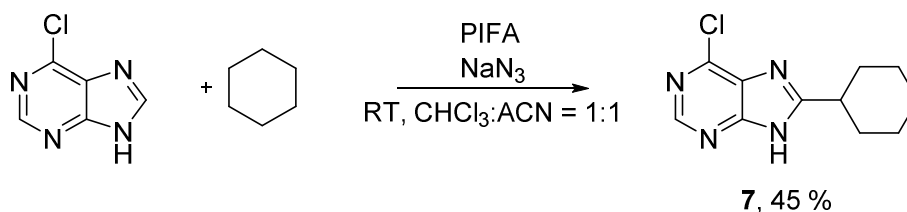


Schéma 31 Přímá alkylace 6-chlorpurinu

Při použití stejné metody u 6-chlor-7-deazapurinu bylo získáno zpět 30% výchozí látky a dále množství produktů, které se nepodařilo sloupcovou chromatografií plně oddělit. Struktura

látek (Schéma 32) byla odhadnuta na základě informací z ^1H NMR spekter a hmotnostního spektra. Pro použití u 7-deazapurinů je tedy tato metoda nevhodná z důvodu nízké selektivity.

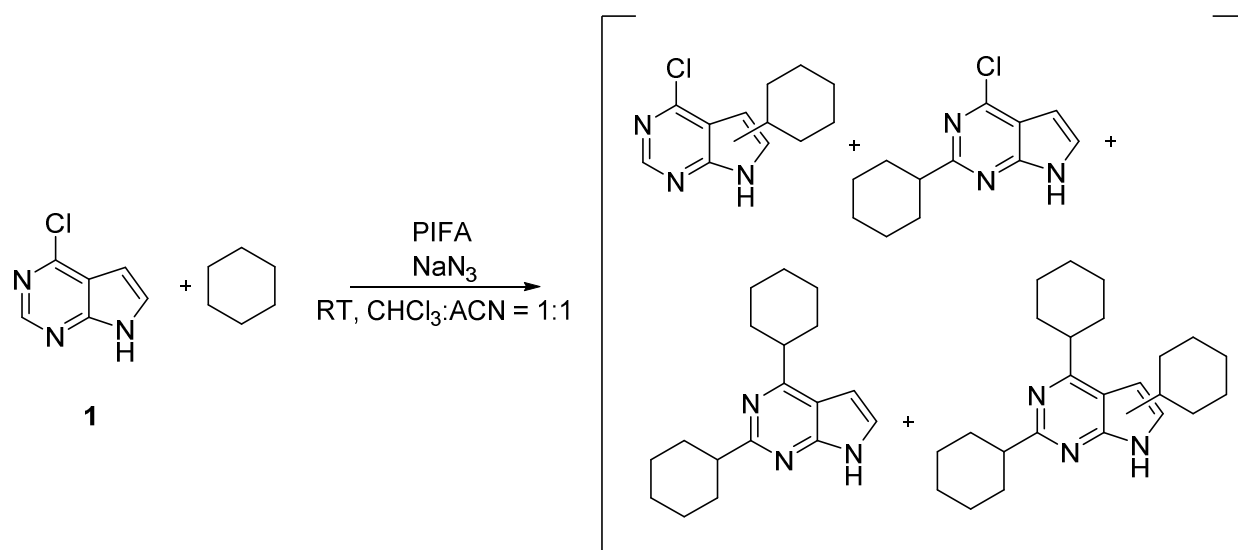


Schéma 32 Přímá alkylace 6-chlor-7-deazapurinu

4. Závěr

Na vybraném modelovém derivátu 7-deazapurinu byla navržena a provedena série Suzukiho-Miyaurovy a Liebeskind-Šroglovy cross-coupling reakce. Druhá z nich byla rovněž na modelovém příkladu optimalizována tak, že došlo k téměř kvantitativní přeměně výchozí látky. Těchto postupů bylo využito k přípravě knihovny dvojnásobně substituovaných derivátů v polohách C-6 a C-7 chráněného 7-deazapurinu. Jedná se o obecnou metodiku, které po rozšíření i na další substráty i boronové kyseliny, především heterocyklické může vést k přípravě biologicky aktivních látek^{60,58,55}.

Přímou alkylací 6-chlorpurinu se podařilo připravit ve středním výtěžku jeho 8-substituovaný derivát, přičemž reakce probíhá selektivně. I zde je potenciál rozšířit tuto metodu, a sice na méně polární analoga purinů.

5. Experimentální část

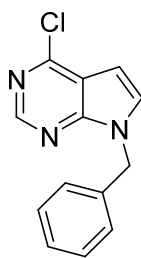
5.1 Obecné poznámky

Výchozí látky byly získány komerčně (Sigma-Aldrich, Acros organics, Nucleo chemistry) a pokud není uvedeno jinak, nebyly dále zpracovávány. K_2CO_3 byl sušen ve vakuu horkovzdušnou pistolí. Použitá rozpouštědla ke chromatografiím i prováděným reakcím byla zakoupena v p.a. kvalitě a nebyla nijak dále čištěna. Ke sloupcovým chromatografiím byl využíván Merck Silica gel 60. Absorbance frakcí z kolony byla sledována při 254 nm detektorem UV-254 vyrobeným vývojovými dílnami ÚOCHB AV ČR, v.v.i. Dále byly chromatografie prováděny na přístroji Biotage SP-1 s použitím předkolon se silikagelem Merck Silica gel 60 a kolon FLASH 40+M a FLASH 25+M, obě naplněné silikagelem KP-Sil (rozměr částic 40-63 μm). Průběh reakcí byl sledován na deskách TLC Merck Kieselgel 60 F_{254} a látky byly detekovány pod UV lampou při záření o vlnové délce 254 nm a 365 nm. Pro mikrovlnné reakce byl používán reaktor Biotage Initiator EXP PU o maximálním výkonu 400 W.

Ke sledování reakcí a jejich konverze pomocí ^1H NMR byl použit přístroj Varian ^{UNITY} INOVA 300 při 25°C. Měření probíhalo v kapalně fázi, rozpouštědla byla použita komerčně dostupná $\text{DMSO-}d_6$ a CDCl_3 s přísávkem TMS. Chemické posuny byly referencovány vzhledem k signálu DMSO nebo TMS. NMR spektra pro charakterizaci produktů byla měřena na spektrometru Bruker Avance 500 MHz. Chemické posuny byly referencovány vůči signálům rozpouštědel a jsou uvedeny v ppm. Interakční konstanty jsou uvedeny v Hz. Signály jsou přiřazeny podle číslování použitého ve vzorcích látek. IR spektra byla měřena metodou KBr na spektrometru Nicolet Avatar 370 FT-IR. Vlnočty jsou uvedeny v cm^{-1} . Body tání byly měřeny na Koflerově bloku a jsou nekorigované.

5.2 Syntéza výchozích látek

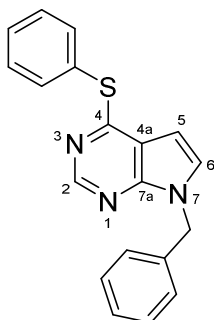
9-*N*-benzyl-6-chlor-7-deazapurin (**2**)



Suchý K_2CO_3 (9,122 g, 66 mmol) byl spolu s 6-chlor-7-deazapurinem **1** (9,216 g, 60 mmol) a míchadlem uzavřen v baňce se septem a převeden pod argonovou atmosféru 3 cykly vakuum-argon. Následně byl přidán DMF (120 ml) a RS byla míchána po dobu 20 min. Poté byl přes septum injektován benzylchlorid (7,25 ml, 63 mmol). Reakční směs byla míchána při RT po dobu 24 hodin do vymizení výchozí látky (sledováno TLC). Následně byla RS filtrována přes fritu S2 a filtrát zakotven na silikagel. Sloupcová chromatografie byla provedena gradientem hexan → směs 20 % ethylacetátu a 70 % hexanu. Odpařením spojených frakcí byl získán produkt **2** ve formě bílých krystalů (13,597 g, 93 %), b.t. 69 – 70°C

Naměřené 1H NMR spektrum odpovídá údajům v literatuře⁷⁷.

9-*N*-benzyl-6-(fenylsulfanyl)-7-deazapurin (**3**)



K deazapurinu **2** (7,311 g, 30 mmol) byl butan-1-ol (150 ml). Dále byl přidán thiofenol (8,6 ml, 84 mmol) a triethylamin (12,5 ml, 90 mmol). Reakční směs byla ponechána pod zpětným chladičem refluxovat při 135°C po dobu 8 hodin. Následně byla odpařena, rozpuštěna v 200 ml EtOAc a zakotvena na silikagel. Sloupcová chromatografie gradientem hexan → směs 30 % ethylacetátu a 70 % hexanu poskytla produkt **3** jako žlutý olej (9,522 g, 98 %).

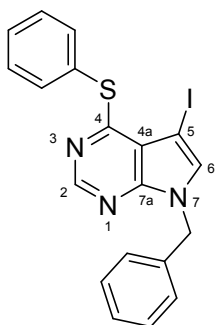
1H NMR (500.0 MHz, $CDCl_3$): 5.40 (s, 2H, CH_2Ph); 5.99 (d, 1H, $J_{5,6} = 3.6$ Hz, H-5); 6.99 (d, 1H, $J_{6,5} = 3.6$ Hz, H-6); 7.18 (m, 2H, H-*o*-Bn); 7.26 – 7.33 (m, 3H, H-*m,p*-Bn); 7.40 - 7.48 (m, 3H, H-*m,p*-SPh); 7.67 (m, 2H, H-*o*-SPh); 8.63 (s, 1H, H-2).

^{13}C NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$): 47.95 (CH_2Ph); 99.58 (CH-5); 115.79 (C-4a); 127.26 (CH-6); 127.53 (CH-*o*-Bn); 127.93 (CH-*p*-Bn); 128.61 (C-*i*-SPh); 128.79 (CH-*m*-Bn); 129.28 (CH-*m*-SPh); 129.44 (CH-*p*-SPh); 135.42 (CH-*o*-SPh); 136.61 (C-*i*-Bn); 149.41 (C-7a); 150.90 (CH-2); 161.60 (C-4).

HRMS (ESI) vypočteno pro $C_{19}H_{16}N_3S$: 318,10594, nalezeno 318,10581 (-0,41350 ppm)

IR (KBr): 3105, 3060, 3031, 3001, 2929, 1945, 1873, 1799, 1736, 1700, 1544, 1506, 1455, 1440, 1410, 1365, 1350, 1248, 1201, 1186, 1018, 919, 854, 752, 722, 692, 477

9-*N*-benzyl-6-(fenylsulfanyl)-7-jod-7-deazapurin (4)



K deazapurinu **3** (7,935 g, 25 mmol) byl přidán DMF (45 ml) a *N*-jodsukcinimid (5,906 g, 26,25 mmol). Po 12 hodinách míchání za RT byla směs odpařena, rozpuštěna v EtOAc (100 ml) a zakotvena na silikagel. Chromatografií gradientem hexan → směs 25 % ethylacetátu a 70 % hexanu byl získán produkt **5** jako světle červená pevná látka (10,463 g, 94 %), b.t. 126 – 128°C

¹H NMR (500.0 MHz, CDCl₃): 5.36 (s, 2H, CH₂Ph); 7.20 (s, 1H, H-6); 7.20 (m, 2H, H-*o*-Bn); 7.29 (m, 1H, H-*p*-Bn); 7.31 (m, 2H, H-*m*-Bn); 7.41-7.47 (m, 3H, H-*m,p*-SPh); 7.62 (m, 2H, H-*o*-SPh); 8.49 (s, 1H, H-2).

¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): 48.08 (CH₂Ph); 50.53 (C-5); 116.78 (C-4a); 127.67 (CH-*o*-Bn); 127.74 (C-*i*-SPh); 128.14 (CH-*p*-Bn); 128.87 (CH-*m*-Bn); 129.16 (CH-*m*-SPh); 129.30 (CH-*p*-SPh); 132.25 (CH-6); 135.62 (CH-*o*-SPh); 136.07 (C-*i*-Bn); 148.93 (C-7a); 151.23 (CH-2); 161.94 (C-4).

HRMS (ESI) vypočteno pro C₁₉H₁₅N₃IS: 444,00259, nalezeno 444,00267 (+0,18058 ppm)

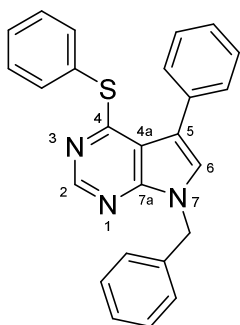
IR (KBr): 3138, 3058, 3025, 3004, 2926, 2875, 1858, 1736, 1601, 1577, 1553, 1535, 1500, 1482, 1455, 1431, 1389, 1332, 1219, 1204, 1180, 949, 866, 779, 737, 701, 683, 597, 489

5.3 Substituce polohy C-7

Obecný postup

Deazapurin **4** (1 ekv.), boronová kyselina (2 ekv.), tetrakis(trifenylfosfin)palladium (0,04 ekv.) a K₂CO₃ (3 ekv.) byly uzavřeny v baňce s kovovým septem a míchadlem a převedeny pod argonovou atmosféru třemi cykly vakuum-argon. Poté byl přes septum přidán toluen a reakční směs byla zahřívána při 100°C do vymizení výchozí látky dle ¹H NMR. Po vymizení výchozí látky (sledováno ¹H NMR) byla reakční směs zředěna EtOAc (dvojnásobné množství oproti toluenu v RS) a extrahována vodou (stejný objem jako EtOAc), a organická frakce sušena Na₂SO₄, filtrována přes křemelinu a fritu S2. Následně byla zakotvena na silikagel a produkt byl oddělen chromatografií gradientem hexan → směs 30 % ethylacetátu a 70 % hexanu.

9-*N*-benzyl-7-fenyl-6-(fenylsulfanyl)-7-deazapurin (5a)



Pro syntézu byla použita látka **4** (3,546 g, 8 mmol), fenylboronová kyselina (1,951 g, 16 mmol), tetrakis(trifenylfosfin)palladium (370 mg, 0,32 mmol) a K₂CO₃ (3,317 g, 24 mmol). Reakce byla provedena v 80 ml toluenu, délka reakce 24 hodin.

Žlutá pevná látka (2,805 g, 89 %), b.t. 154 – 157°C

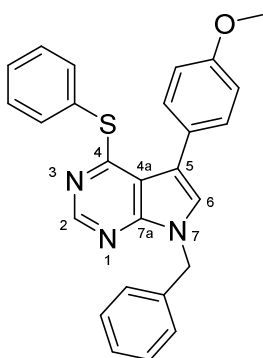
¹H NMR (500.0 MHz, CDCl₃): 5.44 (s, 2H, CH₂Ph); 7.06 (s, 1H, H-6); 7.26 (m, 2H, H-*o*-Bn); 7.29 (m, 1H, H-*p*-Bn); 7.32 (m, 2H, H-*m*-Bn); 7.36 (m, 1H, H-*p*-Ph); 7.36-7.40 (m, 3H, H-*m,p*-SPh); 7.41 (m, 2H, H-*m*-Ph); 7.51 (m, 2H, H-*o*-SPh); 7.55 (m, 2H, H-*o*-Ph); 8.58 (s, 1H, H-2).

¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): 47.92 (CH₂Ph); 113.90 (C-4a); 117.48 (C-5); 125.70 (CH-6); 127.27 (CH-*p*-Ph); 127.72 (CH-*o*-Bn); 127.90 (CH-*m*-Ph); 127.98 (CH-*p*-Bn); 128.62 (C-*i*-SPh); 128.33 (CH-*p*-SPh); 128.99 (CH-*m*-Bn, CH-*m*-SPh); 130.31 (CH-*o*-Ph); 133.81 (C-*i*-Ph); 135.37 (CH-*o*-SPh); 136.57 (C-*i*-Bn); 149.21 (C-7a); 151.01 (CH-2); 161.62 (C-4).

HRMS (ESI) vypočteno pro C₂₅H₂₀N₃S: 394,13724, nalezeno 394,13719 (-0,13563 ppm)

IR (KBr): 3078, 3060, 3040, 3022, 2947, 1987, 1963, 1945, 1867, 1814, 1742, 1619, 1604, 1574, 1538, 1524, 1491, 1458, 1425, 1350, 1245, 1201, 1174, 1111, 955, 872, 773, 758, 704, 617

9-*N*-benzyl-7-(4-methoxyfenyl)-6-(fenylsulfanyl)-7-deazapurin (5b)



Pro syntézu byla použita látka **4** (900 mg, 2 mmol), 4-methoxyfenylboronová kyselina (617 mg, 4 mmol), tetrakis(trifenylfosfin)palladium (94 mg, 0,08 mmol) a K₂CO₃ (552 mg, 4 mmol). Reakce byla provedena v 80 ml toluenu. Délka reakce 48 hodin.

Oranžová pevná látka (677 mg, 79 %), b.t. 129 – 133°C

¹H NMR (500.0 MHz, CDCl₃): 3.85 (s, 3H, CH₃O); 5.45 (s, 2H, CH₂Ph); 6.97 (m, 2H, H-*m*-C₆H₄OMe); 7.03 (s, 1H, H-6); 7.25 – 7.35 (m, 5H, H-*o,m,p*-Bn); 7.37 – 7.41 (m, 3H, H-*m,p*-SPh); 7.48 (m, 2H, H-*o*-C₆H₄OMe); 7.52 (m, 2H, H-*o*-SPh); 8.56 (s, 1H, H-2).

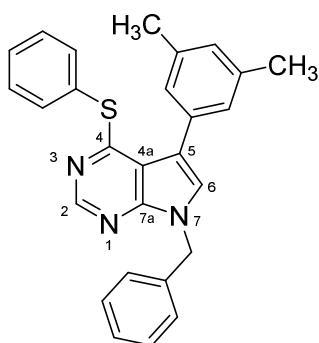
¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): 47.92 (CH₂Ph); 55.26 (CH₃O); 113.37 (CH-*m*-C₆H₄OMe); 114.12 (C-4a); 117.11 (C-5); 125.42 (CH-6); 126.07 (C-*i*-C₆H₄OMe); 127.73 (CH-*o*-Bn); 127.98 (CH-*p*-Bn); 128.66 (C-*i*-SPh); 128.84 (CH-*m*-Bn); 129.01 (CH-*p*-SPh); 129.02

(CH-*m*-SPh); 131.47 (CH-*o*-C₆H₄OMe); 135.39 (CH-*o*-SPh); 136.65 (C-*i*-Bn); 149.08 (C-7a); 150.98 (CH-2); 159.10 (C-*p*-C₆H₄OMe); 161.59 (C-4).

HRMS (ESI) vypočteno pro C₂₆H₂₂ON₃S: 424,14781, nalezeno 424,14779 (-0,03626 ppm)

IR (KBr): 3108, 3060, 3031, 3016, 2962, 2929, 2854, 2836, 2038, 1942, 1894, 1796, 1736, 1613, 1568, 1538, 1521, 1467, 1452, 1440, 1425, 1353, 1335, 1290, 1260, 1242, 1195, 1177, 1111, 1027, 943, 869, 839, 815, 782, 728, 689

9-*N*-benzyl-7-(3,5-dimethylfenyl)-6-(fenylsulfanyl)-7-deazapurin (5c)



Pro syntézu byla použita látka **4** (3,546 g, 8 mmol), 3,5-dimethylfenylboronová kyselina (2,400 g, 16 mmol), tetrakis(trifenylfosfin)palladium (370 mg, 0,32 mmol) a K₂CO₃ (3,317 g, 24 mmol). Reakce byla provedena v 80 ml toluenu, délka reakce 48 hodin.

Žlutá pevná látka (2,490 g, 74 %), b.t. 135 – 139°C

¹H NMR (500.0 MHz, CDCl₃): 2.38 (s, 6H, CH₃); 5.45 (s, 2H, CH₂Ph); 7.01 (m, 1H, H-*p*-C₆H₃Me₂); 7.06 (s, 1H, H-6); 7.18 (m, 2H, H-*o*-C₆H₃Me₂); 7.26 (m, 2H, H-*o*-Bn); 7.30 (m, 1H, H-*p*-Bn); 7.32 (m, 2H, H-*m*-Bn); 7.37-7.41 (m, 3H, H-*m,p*-SPh); 7.53 (m, 2H, H-*o*-SPh); 8.57 (s, 1H, H-2).

¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): 21.33 (CH₃); 47.92 (CH₂Ph); 113.95 (C-4a); 117.71 (C-5); 125.55 (CH-6); 127.71 (CH-*o*-Bn); 127.97 (CH-*p*-Bn); 128.10 (CH-*o*-C₆H₃Me₂); 128.84 (CH-*m*-Bn); 128.88 (C-*i*-SPh); 128.92 (CH-*p*-C₆H₃Me₂); 128.95 (CH-*p*-SPh); 128.98 (CH-*m*-SPh); 133.52 (C-*i*-C₆H₃Me₂); 135.43 (CH-*o*-SPh); 136.65 (C-*i*-Bn); 137.40 (C-*m*-C₆H₃Me₂); 149.22 (C-7a); 150.95 (CH-2); 161.67 (C-4).

HRMS (ESI) vypočteno pro C₂₇H₂₄N₃S: 422,16855, nalezeno 422,16849 (-0,12738 ppm)

IR (KBr): 3144, 3117, 3063, 3025, 3004, 2941, 2917, 2882, 2851, 1951, 1888, 1864, 1820, 1805, 1736, 1619, 1604, 1562, 1494, 1476, 1443, 1410, 1338, 1302, 1257, 1230, 1183, 1021, 875, 860, 830, 809, 743, 722, 698, 686, 662, 644

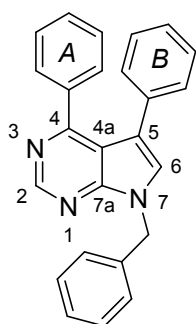
5.4 Substituce polohy C-6

Obecný postup

Látka **5a-c** (0,5 mmol, 1 ekv.) byla vnesena do mikrovlnné vialky o objemu 20 ml spolu s boronovou kyselinou (2 mmol, 4 ekv.), tetrakis(trifenyfosfin)palladiem (23 mg, 0,02 mmol, 0,04 ekv.) a 3-methylsalicylátém měďným (279 mg, 1,3 mmol, 2,6 ekv.). Bylo přidáno míchadlo a vialka uzavřena kovovým septem. Poté byl její obsah převeden pod argonovou atmosféru třemi cykly vakuum-argon. Přes septum byl přidán THF (10 ml). Vialka byla umístěna do mikrovlnného reaktoru. Reakce probíhala při 100°C (externí teplota) po dobu 2 h. Následně byla reakční směs protřepána 100 ml 10% vodného roztoku NH₃ a 100 ml nasyceného roztoku NaCl. Organická fáze byla sušena MgSO₄ a filtrována přes křemelinu a fritu S2. Po přidání silikagelu byla organická fáze odpařena a následně chromatografií gradientem hexan → směs 30 % ethylacetátu a 70 % hexanu byl získán produkt.

9-*N*-benzyl-6,7-difenyl-7-deazapurin (**6aa**)

K reakci bylo použito 1 mmol výchozí látky **5a** a také všechny ostatní komponenty RS i látky použité při zpracování byly použity ve dvojnásobné dávce.



Světle žlutá pevná látka (320 mg, 89 %), b.t. 139 – 143°C

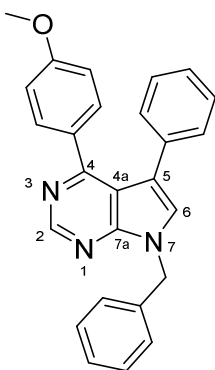
¹H NMR (500.0 MHz, CDCl₃): 5.56 (s, 2H, CH₂Ph); 6.96 (m, 2H, H-*o*-PhB); 7.05 (m, 2H, H-*m*-PhB); 7.12 (m, 1H, H-*p*-PhB); 7.13 (m, 2H, H-*m*-PhA); 7.25 (s, 1H, H-6); 7.26 (m, 1H, H-*p*-PhA); 7.28 – 7.38 (m, 5H, H-*o,m,p*-Bn); 7.40 (m, 2H, H-*m*-PhA); 9.04 (s, 1H, H-2).

¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): 48.00 (CH₂Ph); 113.64 (C-4a); 117.59 (C-5); 126.28 (CH-*p*-PhB); 126.94 (CH-6); 127.52 (CH-*m*-PhA); 127.60 (CH-*m*-PhB); 127.86 (CH-*o*-Bn); 128.05 (CH-*p*-Bn); 128.90 (CH-*m*-Bn); 128.96 (CH-*p*-PhA); 129.14 (CH-*o*-PhB); 129.72 (CH-*o*-PhA); 133.91 (C-*i*-PhB); 136.61 (C-*i*-Bn); 137.61 (C-*i*-PhA); 151.45 (CH-2); 152.01 (C-7a); 159.74 (C-4).

HRMS (ESI) vypočteno pro C₂₅H₂₀N₃: 362,16517, nalezeno 362,16498 (-0,53284 ppm)

IR (KBr): 3081, 3052, 3028, 2956, 2935, 2851, 1969, 1900, 1876, 1745, 1604, 1586, 1550, 1527, 1497, 1464, 1428, 1341, 1317, 1242, 1180, 1069, 940, 773, 761, 704, 516

9-*N*-benzyl-7-fenyl-6-(4-methoxyfenyl)-7-deazapurin (6ab)



Světle žlutý olej (160 mg, 82 %)

^1H NMR (500.0 MHz, CDCl_3): 3.76 (s, 3H CH_3O); 5.55 (s, 2H, CH_2Ph); 6.65 (m, 2H, H-*m*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$); 6.98 (m, 2H, H-*o*-Ph); 7.09 (m, 2H, H-*m*-Ph); 7.13 (m, 1H, H-*p*-Ph); 7.23 (s, 1H, H-6); 7.27 – 7.37 (m, 5H, H-*o,m,p*-Bn); 7.37 (m, 2H, H-*o*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$); 9.01 (s, 1H, H-2).

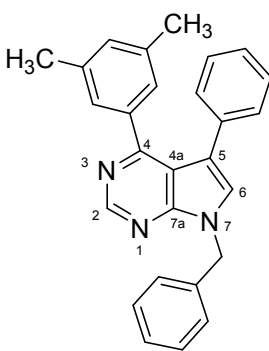
^{13}C NMR (125.7 MHz, CDCl_3): 47.97 (CH_2Ph); 55.27 (CH_3O); 112.95 (CH-*m*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$); 113.22 (C-4a); 117.64 (C-5); 126.29 (CH-*p*-Ph);

126.76 (CH-6); 127.67 (CH-*m*-Ph); 127.84 (CH-*o*-Bn); 128.08 (CH-*p*-Bn); 128.87 (CH-*m*-Bn); 129.22 (CH-*o*-Ph); 130.12 (C-*i*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$); 131.35 (CH-*o*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$); 134.13 (C-*i*-Ph); 136.65 (C-*i*-Bn); 151.36 (CH-2); 152.03 (C-7a); 159.29 (C-4); 160.47 (C-*p*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$).

HRMS (ESI) vypočteno pro $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{ON}_3$: 392,17574, nalezeno 392,17539 (-0,88481 ppm)

IR (KBr): 3060, 3028, 3001, 2953, 2929, 2851, 2833, 2032, 1951, 1876, 1802, 1739, 1712, 1607, 1580, 1527, 1512, 1461, 1452, 1434, 1350, 1320, 1302, 1251, 1204, 1174, 1102, 1030, 940, 839, 806, 761, 701, 647, 576, 528

9-*N*-benzyl-6-(3,5-dimethylfenyl)-7-fenyl-7-deazapurin (6ac)



Žlutý olej (150 mg, 77 %)

^1H NMR (500.0 MHz, CDCl_3): 2.07 (m, 6H, CH_3); 5.56 (s, 2H, CH_2Ph); 6.89 (m, 1H, H-*p*- $\text{C}_6\text{H}_3\text{Me}_2$); 6.97 (m, 2H, H-*o*-Ph); 7.04 (m, 2H, H-*o*- $\text{C}_6\text{H}_3\text{Me}_2$); 7.09 (m, 2H, H-*m*-Ph); 7.15 (m, 1H, H-*p*-Ph); 7.24 (s, 1H, H-6); 7.28 – 7.38 (m, 5H, H-*o,m,p*-Bn); 9.03 (s, 1H, H-2).

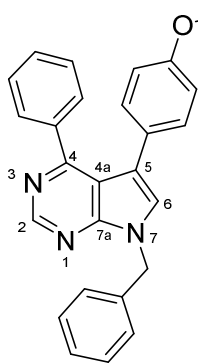
^{13}C NMR (125.7 MHz, CDCl_3): 20.92 (CH_3); 47.97 (CH_2Ph); 113.53 (C-4a); 117.77 (C-5); 126.34 (CH-*p*-Ph); 126.85 (CH-6); 127.49

(CH-*m*-Ph); 127.83 (CH-*o*-Bn); 128.01 (CH-*o*- $\text{C}_6\text{H}_3\text{Me}_2$); 128.02 (CH-*p*-Bn); 128.88 (CH-*m*-Bn); 129.31 (CH-*o*-Ph); 130.62 (CH-*p*- $\text{C}_6\text{H}_3\text{Me}_2$); 134.32 (C-*i*-Ph); 136.67 (C-*i*-Bn); 137.04 (C-*i*- $\text{C}_6\text{H}_3\text{Me}_2$); 137.15 (C-*m*- $\text{C}_6\text{H}_3\text{Me}_2$); 151.39 (CH-2); 152.00 (C-7a); 159.98 (C-4).

HRMS (ESI) vypočteno pro $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_3$: 390,19647, nalezeno 390,19617 (-0,78762 ppm)

IR (KBr): 3031, 3001, 2917, 2854, 1948, 1870, 1802, 1642, 1712, 1601, 1547, 1527, 1497, 1464, 1455, 1440, 1383, 1353, 1329, 1248, 1207, 1177, 964, 922, 854, 815, 773, 752, 701, 650

9-*N*-benzyl-6-phenyl-7-(4-methoxyfenyl)-7-deazapurin (6ba)



Světle žlutý olej (143 mg, 77 %)

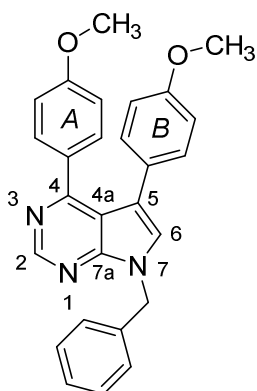
^1H NMR (500.0 MHz, CDCl_3): 3.74 (s, 3H, CH_3O); 5.55 (s, 2H, CH_2Ph); 6.60 (m, 2H, H-*m*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$); 6.85 (m, 2H, H-*o*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$); 7.15 (m, 2H, H-*m*-Ph); 7.20 (s, 1H, H-6); 7.24 – 7.38 (m, 6H, H-*o,m,p*-Bn, H-*p*-Ph); 7.41 (m, 2H, H-*o*-Ph); 9.03 (s, 1H, H-2).

^{13}C NMR (125.7 MHz, CDCl_3): 47.95 (CH_2Ph); 55.26 (CH_3O); 113.10 ($\text{CH-}m\text{-C}_6\text{H}_4\text{OMe}$); 113.76 (C-4a); 117.21 (C-5); 126.44 (C-*i*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$); 126.53 (CH-6); 127.53 (CH-*m*-Ph); 127.84 (CH-*o*-Bn); 128.02 (CH-*p*-Bn); 128.87 (CH-*m*-Bn); 128.92 (CH-*p*-Ph); 129.75 (CH-*o*-Ph); 130.20 (CH-*o*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$); 136.67 (C-*i*-Bn); 137.57 (C-*i*-Ph); 151.32 (CH-2); 151.87 (C-7a); 158.27 (C-*p*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$); 159.70 (C-4).

HRMS (ESI) vypočteno pro $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{ON}_3$: 392,17574, nalezeno 392,17564 (-0,25501 ppm)

IR (KBr): 3093, 3055, 3028, 1998, 2950, 2929, 2851, 2830, 2059, 2023, 1954, 1879, 1814, 1706, 1613, 1550, 1529, 1503, 1949, 1464, 1440, 1347, 1317, 1284, 1242, 1183, 1027, 949, 842, 812, 770, 749, 698, 585, 537

9-*N*-benzyl-6,7-bis(4-methoxyfenyl)-7-deazapurin (6bb)



Žlutý olej (174 mg, 88 %)

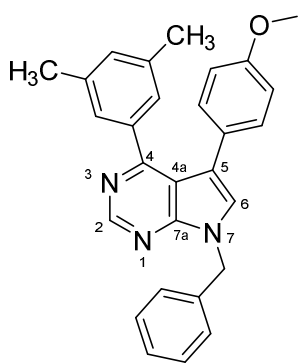
^1H NMR (300.0 MHz, CDCl_3): 3.75 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{O-B}$); 3.77 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{O-A}$); 5.54 (s, 2H, CH_2Ph); 6.65 (m, 2H, H-*o*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe-B}$); 6.68 (m, 2H, H-*o*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe-A}$); 6.88-6.91 (m, 2H, H-*m*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe-B}$); 7.18 (s, 1H, H-6); 7.29-7.34 (m, 5H, H-*o,m,p*-Bn); 7.37-7.40 (m, 2H, H-*m*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe-A}$); 9.00 (s, 1H, H-2)

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3): 48.10 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$); 55.45 (2 $\times\text{CH}_3\text{O}$); 113.13 (2 $\times\text{CH-}m\text{-C}_6\text{H}_4\text{OMe}$); 113.33 (C-4a); 117.42 (C-5); 126.49 (C-6); 126.87 (CH-*i*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe-B}$); 127.99 (CH-*o*-Bn); 128.14 (CH-*p*-Bn); 129.02 (CH-*m*-Bn); 130.46 (CH-*i*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe-A}$); 131.02 (CH-*o*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe-B}$); 131.54 (CH-*o*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe-A}$); 136.91 (C-*i*-Bn); 152.29 (CH-2); 152.09 (C-7a); 158.48 (C-*p*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe-B}$); 159.46 (C-4); 160.61 (C-*p*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe-A}$)

HRMS (ESI) vypočteno pro $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}_3$: 422,18630, nalezeno 422,18614 (-0,38028 ppm)

IR (KBr): 3063, 3031, 2995, 2956, 2929, 2857, 2836, 2041, 1960, 1879, 1724, 1610, 1580, 1556, 1529, 1512, 1464, 1440, 1347, 1302, 1290, 1248, 1174, 1033, 946, 842, 806, 749, 704

9-*N*-benzyl-6-(3,5-dimethylfenyl)-7-(4-metoxifenyl)-7-deazapurin (6bc)



Světle žlutý olej (166 mg, 84 %)

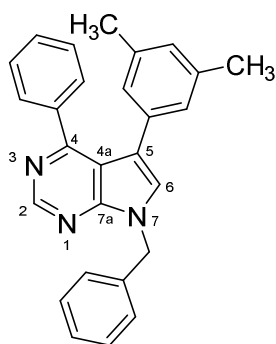
^1H NMR (500.0 MHz, CDCl_3): 2.09 (m, 6H, CH_3); 3.76 (s, 3H, CH_3O); 5.55 (s, 2H, CH_2Ph); 6.65 (m, 2H, H-*m*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$); 6.89 (m, 2H, H-*o*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$); 6.90 (m, 1H, H-*p*- $\text{C}_6\text{H}_3\text{Me}_2$); 7.04 (m, 2H, H-*o*- $\text{C}_6\text{H}_3\text{Me}_2$); 7.20 (s, 1H, H-6); 7.28 – 7.38 (m, 5H, H-*o,m,p*-Bn); 9.01 (s, 1H, H-2).

^{13}C NMR (125.7 MHz, CDCl_3): 20.95 (CH_3); 47.91 (CH_2Ph); 55.33 (CH_3O); 112.99 (CH-*m*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$); 113.72 (C-4a); 117.35 (C-5); 126.40 (CH-6); 126.89 (C-*i*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$); 127.81 (CH-*o*-Bn); 127.98 (CH-*p*-Bn); 128.03 (CH-*o*- $\text{C}_6\text{H}_3\text{Me}_2$); 128.86 (CH-*m*-Bn); 130.46 (CH-*o*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$); 130.57 (CH-*p*- $\text{C}_6\text{H}_3\text{Me}_2$); 136.75 (C-*i*-Bn); 137.02 (C-*i*- $\text{C}_6\text{H}_3\text{Me}_2$); 137.09 (C-*m*- $\text{C}_6\text{H}_3\text{Me}_2$); 151.29 (CH-2); 151.87 (C-7a); 158.33 (C-*p*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$); 159.98 (C-4).

HRMS (ESI) vypočteno pro $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{ON}_3$: 420,20704, nalezeno 420,20685

IR (KBr): 3060, 3028, 2998, 2953, 2926, 2851, 1951, 1876, 1724, 1607, 1574, 1553, 1529, 1506, 1464, 1455, 1383, 1347, 1290, 1242, 1174, 1039, 967, 860, 839, 809, 746, 701

9-*N*-benzyl-6-fenyl-7-(3,5-dimethylfenyl)-7-deazapurin (6ca)



Světle žlutá pevná látka (168 mg, 86 %), b.t. 115 – 121 °C

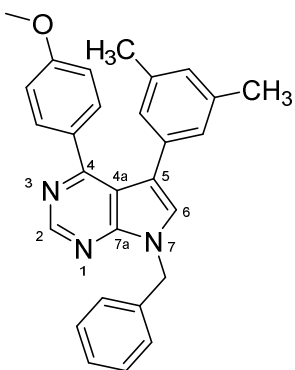
^1H NMR (500.0 MHz, CDCl_3): 2.06 (m, 6H, CH_3); 5.56 (s, 2H, CH_2Ph); 6.54 (m, 2H, H-*o*- $\text{C}_6\text{H}_3\text{Me}_2$); 6.75 (m, 1H, H-*p*- $\text{C}_6\text{H}_3\text{Me}_2$); 7.16 (m, 2H, H-*m*-Ph); 7.26 (s, 1H, H-6); 7.27 – 7.37 (m, 6H, H-*o,m,p*-Bn, H-*p*-Ph); 7.41 (m, 2H, H-*o*-Ph); 9.03 (s, 1H, H-2).

^{13}C NMR (125.7 MHz, CDCl_3): 20.98 (CH_3); 47.95 (CH_2Ph); 113.70 (C-4a); 117.76 (C-5); 126.72 (CH-6); 127.21 (CH-*o*- $\text{C}_6\text{H}_3\text{Me}_2$); 127.39 (CH-*m*-Ph); 127.80 (CH-*o*-Bn); 127.84 (CH-*p*- $\text{C}_6\text{H}_3\text{Me}_2$); 128.01 (CH-*p*-Bn); 128.87 (CH-*m*-Bn); 128.92 (CH-*p*-Ph); 129.79 (CH-*o*-Ph); 133.31 (C-*i*- $\text{C}_6\text{H}_3\text{Me}_2$); 136.69 (C-*i*-Bn); 137.10 (C-*m*- $\text{C}_6\text{H}_3\text{Me}_2$); 137.88 (C-*i*-Ph); 151.35 (CH-2); 152.00 (C-7a); 159.86 (C-4).

HRMS (ESI) vypočteno pro $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_3$: 390,19647, nalezeno 390,19631 (-0,40880 ppm)

IR (KBr): 3111, 3084, 3055, 3028, 2953, 2920, 2857, 1963, 1942, 1876, 1820, 1739, 1649, 1601, 1553, 1527, 1500, 1476, 1449, 1380, 1347, 1320, 1254, 1201, 1177, 1078, 1021, 955, 854, 827, 761, 731, 698, 656

9-*N*-benzyl-6-(4-methoxyfenyl)-7-(3,5-dimethylfenyl)-7-deazapurin (6cb)



Světle žlutý olej (120 mg, 57 %), chromatografie z důvodu nečistot dvakrát opakována.

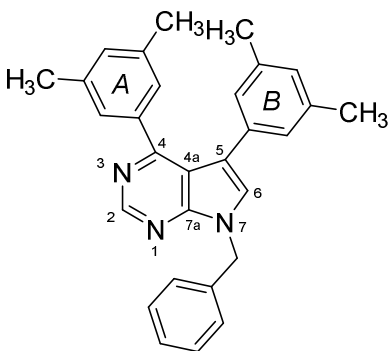
^1H NMR (500.0 MHz, CDCl_3): 2.09 (m, 6H, CH_3); 3.78 (s, 3H CH_3O); 5.54 (s, 2H, CH_2Ph); 6.57 (m, 2H, H-*o*- $\text{C}_6\text{H}_3\text{Me}_2$); 6.69 (m, 2H, H-*m*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$); 6.77 (m, 1H, H-*p*- $\text{C}_6\text{H}_3\text{Me}_2$); 7.25 (s, 1H, H-6); 7.27 – 7.37 (m, 6H, H-*o,m,p*-Bn, H-*p*-Ph); 7.36 (m, 2H, H-*o*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$); 9.00 (s, 1H, H-2).

^{13}C NMR (125.7 MHz, CDCl_3): 21.01 (CH_3); 47.92 (CH_2Ph); 55.31 (CH_3O); 112.80 (CH-*m*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$); 113.39 (C-4a); 117.81 (C-5); 126.52 (CH-6); 127.27 (CH-*o*- $\text{C}_6\text{H}_3\text{Me}_2$); 127.78 (CH-*o*-Bn); 127.80 (CH-*p*- $\text{C}_6\text{H}_3\text{Me}_2$); 127.97 (CH-*p*-Bn); 128.85 (CH-*m*-Bn); 130.40 (C-*i*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$); 131.42 (CH-*o*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$); 133.45 (C-*i*- $\text{C}_6\text{H}_3\text{Me}_2$); 136.73 (C-*i*-Bn); 137.11 (C-*m*- $\text{C}_6\text{H}_3\text{Me}_2$); 151.28 (CH-2); 151.97 (C-7a); 159.47 (C-4); 160.47 (C-*p*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$).

HRMS (ESI) vypočteno pro $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{ON}_3$: 420,20704, nalezeno 420,20670 (-0,79924 ppm)

IR (KBr): 3060, 3031, 3001, 2929, 2908, 2857, 2836, 2038, 1957, 1882, 1745, 1703, 1604, 1583, 1527, 1553, 1527, 1452, 1437, 1353, 1323, 1299, 1284, 1251, 1210, 1168, 1033, 836, 806, 728, 698, 647

9-*N*-benzyl-6,7-bis(3,5-dimethylfenyl)-7-deazapurin (6cc)



Světle žlutá pevná látka (106 mg, 51 %), b.t. 142 – 147°C

^1H NMR (500.0 MHz, CDCl_3): 2.08 and 2.09 (2×m, 2×6H, CH_3); 5.55 (s, 2H, CH_2Ph); 6.56 (m, 2H, H-*o*- $\text{C}_6\text{H}_3\text{Me}_2\text{B}$); 6.77 (m, 1H, H-*p*- $\text{C}_6\text{H}_3\text{Me}_2\text{B}$); 6.91 (m, 1H, H-*p*- $\text{C}_6\text{H}_3\text{Me}_2\text{A}$); 7.02 (m, 2H, H-*o*- $\text{C}_6\text{H}_3\text{Me}_2\text{A}$); 7.24 (s, 1H, H-6); 7.27 – 7.37 (m, 5H, H-*o,m,p*-Bn); 9.02 (s, 1H, H-2).

^{13}C NMR (125.7 MHz, CDCl_3): 20.89 and 20.96 (CH_3); 47.91 (CH_2Ph); 113.79 (C-4a); 117.94 (C-5); 126.49 (CH-6); 127.40 (CH-*o*- $\text{C}_6\text{H}_3\text{Me}_2\text{B}$); 127.76 (CH-*o*-Bn); 127.84 (CH-*p*- $\text{C}_6\text{H}_3\text{Me}_2\text{B}$); 127.97 (CH-*o*- $\text{C}_6\text{H}_3\text{Me}_2\text{A}$, CH-*p*-Bn); 128.86 (CH-*m*-Bn); 130.47 (CH-*p*- $\text{C}_6\text{H}_3\text{Me}_2\text{A}$); 133.70 (C-*i*- $\text{C}_6\text{H}_3\text{Me}_2\text{B}$); 136.76 (C-*i*-Bn); 136.93 and 136.97 (C-*m*- $\text{C}_6\text{H}_3\text{Me}_2\text{A,B}$); 137.29 (C-*i*- $\text{C}_6\text{H}_3\text{Me}_2\text{A}$); 151.33 (CH-2); 151.90 (C-7a); 160.17 (C-4).

HRMS (ESI) vypočteno pro $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_3$: 418,22777, nalezeno 418,22751 (-0,63577 ppm)

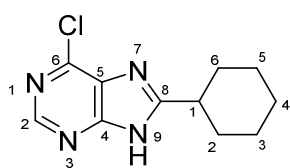
IR (KBr): 3108, 3081, 3063, 3037, 3007, 2992, 2947, 2914, 2854, 1951, 1879, 1811, 17785, 1736, 1652, 1607, 1565, 1553, 1524, 1497, 1476, 1443, 1455, 1365, 1326, 1302, 1260, 1251, 1198, 1171, 1030, 842, 830, 821, 806, 722, 698, 656

5.5 Přímá alkylace

Obecný postup

Výchozí látka (1 mmol, 1 ekv) a cyklohexan (2,2 ml, 20 mmol) byly rozpuštěny v 7 ml směsi CHCl_3 a ACN (1:1) a za silného míchání byla přidána PIFA (860 mg, 2 mmol) a NaN_3 (130 mg, 2 mmol). Baňka byla uzavřena gumovým septem a ponechána míchat 2 h. Poté byla opět přidána PIFA a NaN_3 o stejné hmotnosti jako v případě prvního přídávku. Celkem bylo do reakce takto ve dvouhodinových intervalech přidáno 5×2 mmol PIFA a 5×2 mmol NaN_3 . Po posledním přídávku byla reakční směs míchána opět 2 h. Poté byla RS zředěna 30 ml EtOAc a extrahována nasyceným roztokem 3×30 ml $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, 30 ml nasyceným roztokem Na_2CO_3 a 2×30 ml nasyceným roztokem NaCl. Vzniklá sraženina byla filtrována přes křemelinu a fritu S2. Filtrát byl odpařen se silikagelem a následovala chromatografie gradientem hexan \rightarrow směs 75 % ethylacetátu a 25 % hexanu.

6-chlor-8-cyklohexyl-9-*H*-purin (7)



Žlutá sklovitá látka (105 mg, 45 %), b.t. 148 – 158°C

^1H NMR (500.0 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 1.25 (qt, 1H, $J_{\text{gem}} = J_{4ax,3ax\&5ax} = 12.3$, $J_{4ax,3eq\&5eq} = 3.4$, H-4ax-cyclohex); 1.36 (qt, 2H, $J_{\text{gem}} = J_{3ax\&4ax,2ax\&6ax} = J_{3ax\&5ax,4ax} = 12.8$, $J_{3ax\&4ax,2eq\&6eq} = J_{3ax\&5ax,4eq} = 3.4$, H-3ax,5ax-cyclohex); 1.61 (bm, 2H, H-2ax,6ax-cyclohex); 1.67 (m, 1H, H-4eq-cyclohex); 1.78 (dq, 2H, $J_{\text{gem}} = 12.8$, $J_{3eq\&4eq,2ax\&6ax} = J_{3ax\&4ax,2eq\&6eq} = J_{3eq\&5eq,4ax} = J_{3eq\&5eq,4eq} = 3.4$, H-3eq,5eq-cyclohex); 2.01 (bm, 2H, H-2eq,6eq-cyclohex); 2.90 (tt, 1H, $J_{1ax,2ax} = J_{1ax,2ax} = 11.7$, $J_{1ax,2eq} = J_{1ax,6eq} = 3.4$, H-1ax-cyclohex); 8.63 (s, 1H, H-2); 13.61 (bs, 1H, NH).
 ^{13}C NMR (125.7 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 25.49 (CH_2 -3,5-cyclohex); 25.54 (CH_2 -4-cyclohex); 30.81 (CH_2 -2,6-cyclohex); 38.21 (CH-1-cyclohex); 130.88 (C-5); 147.20 (C-6); 151.00 (CH-2); 153.94 (C-4); 162.94 (C-8).

HRMS (ESI) vypočteno pro $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{Cl}$: 237,09015, nalezeno 237,08993 (-0,93883 ppm)

IR (KBr): 3058, 2926, 2852, 2800, 2782, 2660, 2104, 1876, 1673, 1613, 1568, 1506, 1437, 1377, 1335, 1251, 1242, 1219, 1201, 1180, 997, 964, 893, 851, 818, 770, 713, 635, 603

Přímá alkylace 6-chlor-7-deazapurinu

Chromatografií bylo izolováno 5 frakcí o hmotnostech 11 mg, 31 mg, 25 mg, 31 mg a 46 mg výchozí látky.

6. Seznam zkratek

Ac	acetyl
acac	acetylaceton
ACN	acetonitril
b.t.	bod tání
Bn	benzyl
Bu	but-1-yl
Bz	benzoyl
CDK	cyklin-dependentní kinasa
CNS	centrální nervový systém
CuMeSal	3-methylsalicylát měďný
CuTC	thiofen-2-karboxylát měďný
dba	dibenzylidenaceton
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamid
DMSO	dimethylsulfoxid
DNA	deoxyribonukleová kyselina
dppp	1,3-bis(difenylfosfino)propan
ekv	ekvivalent
ESI	ionizace elektrosprejem
Et	ethyl
HRMS	hmotnostní spektroskopie o vysokém rozlišení
IR	infračervená spektroskopie
JohnPhos	2-(di- <i>t</i> -butylfosfino)bifenyl
Me	methyl
MeO	methoxy
mol	molární
MW	mikrovlnné záření
NIS	<i>N</i> -jodsukcinimid
NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidone
NMR	nukleární magnetická rezonance
PDE	fosfodiesterasy
Ph	fenyl
PIFA	[bis(trifluoroacetoxy)jodo]benzen

RNA	ribonukleová kyselina
RS	reakční směs
RT	laboratorní teplota
<i>t</i> -Bu	<i>terc</i> -butyl, 1,1-dimethylethyl
Tf	trifluormethansulfonát, triflát
TFF	tris(2-furyl)fosfan
THF	tetrahydrofuran
THP	tetrahydropyran-2-yl
TLC	thin layer chromatography, tenkovrstvá chromatografie
TMS	tetramethylsilan

7. Literatura

- (1) Rosemeyer, H. *Chem. Biodivers.* **2004**, *1*, 361–401.
- (2) Blackburn, G.; Gait, M. J.; Loakes, D.; Williams, D. M. *Nucleic acids in chemistry and biology*; 3rd ed.; RSC Publishing.
- (3) Murphree, L. J.; Linden, J. In *Encyclopedia of biological chemistry*; Elsevier Academic Press, 2004; pp. 34–39.
- (4) Ralevic, V.; Burnstock, G. *Pharmacol. Rev.* **1998**, *50*, 413–92.
- (5) Voet, J. G. D. *Biochemistry*; 4th ed.; John Wiley, 2010.
- (6) McCarty, R. M.; Bandarian, V. *Bioorg. Chem.* **2012**, *43*, 15–25.
- (7) Namikoshi, M.; Carmichael, W. W.; Sakai, R.; Jares-Erijman, E. A.; Kaup, A. M.; Rinehart, K. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2504–2505.
- (8) Legraverend, M.; Grierson, D. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 3987–4006.
- (9) Clarke, D. A.; Philips, F. S.; Sternberg, S. S.; Stock, C. C. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1954**, *60*, 235–243.
- (10) Philips, F. S.; Sternberg, S. S.; Hamilton, L.; Clarke, D. A. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1954**, *60*, 283–296.
- (11) Alberts, B. *Molecular biology of the cell*; 5th ed., r.; Garland Science, 2008.
- (12) Gray, N. S.; Wodicka, L.; Thunnissen, A.; Norman, T. C.; Kwon, S. J.; Espinoza, F. H.; Morgan, D. O.; Barnes, G.; LeClerc, S.; Meijer, L.; Kim, S. H.; Lockhart, D. J.; Schultz, P. G. *Science* **1998**, *281*, 533–538.
- (13) Chang, Y.-T.; Wignall, S. M.; Rosania, G. R.; Gray, N. S.; Hanson, S. R.; Su, A. I.; Merlie, J.; Moon, H.-S.; Sangankar, S. B.; Perez, O.; Heald, R.; Schultz, P. G. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 4497–4500.

- (14) Wu, X.; Ding, S.; Ding, Q.; Gray, N. S.; Schultz, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14520–14521.
- (15) Wu, X.; Walker, J.; Zhang, J.; Ding, S.; Schultz, P. G. *Chem. Biol.* **2004**, *11*, 1229–1238.
- (16) Gey, C.; Giannis, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 3998–4000.
- (17) Chen, S.; Zhang, Q.; Wu, X.; Schultz, P. G.; Ding, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 410–1.
- (18) Perreira, M.; Jiang, J.-K.; Klutz, A. M.; Gao, Z.-G.; Shainberg, A.; Lu, C.; Thomas, C. J.; Jacobson, K. A. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 4910–8.
- (19) Fredholm, B. B.; IJzerman, A. P.; Jacobson, K. A.; Klotz, K.-N.; Linden, J. *Pharmacol. Rev.* **2001**, *53*, 527–552.
- (20) Poulsen, S.-A.; Quinn, R. J. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 619–641.
- (21) Daly, J. W. *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 197–207.
- (22) Jacobson, K. A.; Van Galen, P. J. M.; Williams, M. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 407–422.
- (23) Mani, S.; Wang, C.; Wu, K.; Francis, R.; Pestell, R. *Expert. Opin. Investig. Drugs.* **2000**, *9*, 1849–70.
- (24) Vesely, J.; Havlicek, L.; Strnad, M.; Blow, J. J.; Donella-Deana, A.; Pinna, L.; Letham, D. S.; Kato, J.; Detivaud, L.; Leclerc, S.; Meijer, L. *Eur. J. Biochem.* **1994**, *224*, 771–786.
- (25) Cyclacel http://www.cyclacel.com/research_programs_oncology_cyc202.shtml.
- (26) Meijer, L.; Raymond, E. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 417–25.
- (27) Shaw, G. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, : Editors-in-Chief: Alan R; Rees, C. W., Eds.; Pergamon: Oxford, 1984; pp. 499–605.
- (28) Lister, J. In *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*; Wiley-Interscience, 1971.

- (29) Ahn, H. S.; Bercovici, A.; Boykow, G.; Bronnenkant, A.; Chackalamannil, S.; Chow, J.; Cleven, R.; Cook, J.; Czarniecki, M.; Domalski, C.; Fawzi, A.; Green, M.; Gundes, A.; Ho, G.; Laudicina, M.; Lindo, N.; Ma, K.; Manna, M.; McKittrick, B.; Mirzai, B.; Nechuta, T.; Neustadt, B.; Puchalski, C.; Pula, K.; Silverman, L.; Smith, E.; Stamford, A.; Tedesco, R. P.; Tsai, H. G.; Tulshian, D.; Vaccaro, H.; Watkins, R. W.; Weng, X. Y.; Witkowski, J. T.; Xia, Y.; Zhang, H. T. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2196–2210.
- (30) Kalla, R. V.; Elzein, E.; Perry, T.; Li, X.; Gimbel, A.; Yang, M.; Zeng, D.; Zablocki, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 1397–1401.
- (31) Liu, J. L.; Dang, Q.; Wei, Z. L.; Zhang, H. B.; Bai, X. *J. Comb. Chem.* **2005**, *7*, 627–636.
- (32) Guo, H.-M.; Zhang, Y.; Niu, H.-Y.; Wang, D.-C.; Chu, Z.-L.; Qu, G.-R. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 2065–8.
- (33) Kelley, J. L.; Bullock, R. M.; Krochmal, M. P.; McLean, E. W.; Linn, J. A.; Durcan, M. J.; Cooper, B. R. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3207–16.
- (34) Laufer, S. A.; Domeyer, D. M.; Scior, T. R. F.; Albrecht, W.; Hauser, D. R. J. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 710–22.
- (35) Guo, H.-M.; Xin, P.-Y.; Niu, H.-Y.; Wang, D.-C.; Jiang, Y.; Qu, G.-R. *Green Chem.* **2010**, *12*, 2131.
- (36) Bolm, C. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5221–3.
- (37) Agrofoglio, L. A.; Gillaizeau, I.; Saito, Y. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1875–916.
- (38) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron. Lett.* **1979**, *20*, 3437–3440.
- (39) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457–2483.
- (40) Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147–168.
- (41) Braga, A. A. C.; Ujaque, G.; Maseras, F. *Organometallics* **2006**, *25*, 3647–3658.
- (42) Amatore, C.; Le Duc, G.; Jutand, A. *Chemistry*. **2013**, *19*, 10082–93.

- (43) Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636–3638.
- (44) Littke, A.; Fu, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 2411–2413.
- (45) Sonogashira, K. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 46–49.
- (46) Chinchilla, R.; Najera, C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874–922.
- (47) Prokopcová, H.; Kappe, C. O. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2009**, *48*, 2276–86.
- (48) Liebeskind, L. S.; Srogl, J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 979–981.
- (49) Liebeskind, L. S.; Srogl, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11260–11261.
- (50) Kusturin, C.; Liebeskind, L. S.; Rahman, H.; Sample, K.; Schweitzer, B.; Srogl, J.; Neumann, W. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4349–52.
- (51) Gundersen, L.-L. *Tetrahedron. Lett.* **1994**, *35*, 3155–3158.
- (52) Nair, V.; Turner, G. A.; Chamberlain, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7223–7224.
- (53) Moriarty, R. M.; Epa, W. R.; Awasthi, A. K. *Tetrahedron. Lett.* **1990**, *31*, 5877–5880.
- (54) Havelková, M.; Hocek, M.; Česnek, M.; Dvořák, D. *Synlett* **1999**, *1999*, 1145–1147.
- (55) Hocek, M.; Holý, A.; Votruba, I.; Dvořáková, H. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1817–1825.
- (56) Havelková, M.; Dvořák, D.; Hocek, M. *Synthesis. (Stuttg.)* **2001**, *2001*, 1704–1710.
- (57) Hocek, M.; Hocková, D.; Dvořáková, H. *Synthesis. (Stuttg.)* **2004**, *2004*, 889–894.
- (58) Nauš, P.; Pohl, R.; Votruba, I.; Džubák, P.; Hajdúch, M.; Ameral, R.; Birkus, G.; Wang, T.; Ray, A. S.; Mackman, R.; Cihlar, T.; Hocek, M. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 460–70.
- (59) Perlíková, P.; Jornet Martínez, N.; Slavětínská, L.; Hocek, M. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 8300–8310.

- (60) Bourderioux, A.; Naus, P.; Perlíková, P.; Pohl, R.; Pichová, I.; Votruba, I.; Dzubák, P.; Konečný, P.; Hajdúch, M.; Stray, K. M.; Wang, T.; Ray, A. S.; Feng, J. Y.; Birkus, G.; Cihlar, T.; Hocek, M. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 5498–507.
- (61) Chevot, F.; Vabre, R.; Piguel, S.; Legraverend, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 2889–2893.
- (62) Sugimura, H.; Takei, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 664–666.
- (63) Ellman, J. A. *Science* **2007**, *316*, 1131–2.
- (64) Yeung, C. S.; Dong, V. M. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1215–92.
- (65) Scheuermann, C. J. *Chem. Asian. J.* **2010**, *5*, 436–51.
- (66) Klussmann, M.; Sureshkumar, D. *Synthesis. (Stuttg.)* **2010**, *2011*, 353–369.
- (67) Duncton, M. A. *J. Medchemcomm.* **2011**, *2*, 1135.
- (68) Antonchick, A. P.; Burgmann, L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2013**, *52*, 3267–71.
- (69) Čerňa, I.; Pohl, R.; Klepetářová, B.; Hocek, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5389–92.
- (70) Čerňa, I.; Pohl, R.; Hocek, M. *Chem. Commun. (Camb.)* **2007**, 4729–30.
- (71) Čerňa, I.; Pohl, R.; Klepetářová, B.; Hocek, M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9048–9054.
- (72) Xin, P.-Y.; Niu, H.-Y.; Qu, G.-R.; Ding, R.-F.; Guo, H.-M. *Chem. Commun. (Camb.)* **2012**, *48*, 6717–9.
- (73) Xia, R.; Niu, H.-Y.; Qu, G.-R.; Guo, H.-M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5546–9.
- (74) Gundersen, L.-L.; Kristin Bakkestuen, A.; Jørgen Aasen, A.; Øver»s, H.; Rise, F. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 9743–9756.
- (75) Song, Y.; Ding, H.; Dou, Y.; Yang, R.; Sun, Q.; Xiao, Q.; Ju, Y. *Synthesis. (Stuttg.)* **2011**, *2011*, 1442–1446.

- (76) Břehová, P.; Česnek, M.; Dračínský, M.; Holý, A.; Janeba, Z. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7379–7385.
- (77) Kelley, J. L.; Davis, R. G.; McLean, E. W.; Glen, R. C.; Soroko, F. E.; Cooper, B. R. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 3884–3888.