

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE  
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ  
Katedra anorganické a organické chemie



**Syntéza substituovaných pyridinů katalyzovaná  
zlatými komplexy**

**DIPLOMOVÁ PRÁCE**

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

**Hradec Králové, 2015**

**Petr Matouš**

## PODĚKOVÁNÍ

Děkuji prof. RNDr. Milanu Pourovi, Ph.D. za odborné vedení, Mgr. Jiřímu Mikuškovi a PharmDr. Marcelu Špulákovi, Ph.D. za spolupráci a cenné rady, doc. PharmDr. Jiřímu Kunešovi, CSc. a Mgr. Zdeňku Novákovi za měření NMR spekter a Mgr. Ondřeji Krenkovi, Mgr. Pavlu Horkému a Dr. Mukund Ghavre, Ph.D. za příjemné pracovní prostředí.

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

V Hradci Králové dne 13. 5. 2015

Petr Matouš

# Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra anorganické a organické chemie

Kandidát: Petr Matouš

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

Název diplomové práce: Syntéza substituovaných pyridinů katalyzovaná zlatými komplexy

Tato práce se zaměřuje na přípravu 3,4-disubstituovaných derivátů pyridinu. Propargylamin chráněný MBS-skupinou reaguje s methyl-propiolátem za vzniku 1,5-enynu, který je substituován arylem pomocí Sonogashirova couplingu.

Substituovaný enyn podléhá v přítomnosti chloridu tri(2-furyl)fosfinozlatného cyklizaci na odpovídající tetrahydropyridin. Následnou eliminací chránící skupiny lze získat substituované pyridiny, které mohou nalézt uplatnění jako meziprodukty organické syntézy a potenciální biologicky aktivní sloučeniny.

Klíčová slova: katalýza zlatem, cyklizace enynů, deriváty pyridinu

# Abstract

Charles University in Prague

Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of Inorganic and Organic Chemistry

Candidate: Petr Matouš

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

Title of thesis: Synthesis of substituted pyridines catalyzed by gold complexes

This work is focused on the synthesis of 3,4-disubstituted pyridine derivatives. MBS-protected propargylamine reacts with methyl propiolate to form 1,5-enyne that undergoes Sonogashira coupling with aryl iodides.

Substituted enyne undergoes cyclization to tetrahydropyridine in the presence of tris(2-furanyl)phosphinegold(I)chloride. Deprotection leads to the preparation of substituted pyridines, which could serve as intermediates in organic synthesis or as potential biologically active substances.

Keywords: gold catalysis, enyne cyclization, pyridine derivatives

„While the ancient alchemists investigated the question of how to make gold, now the question is what to make with gold“ – A. S. K. Hashmi

# 1 Obsah

1 Obsah .....	7
2 Úvod.....	8
2.1 Úloha zlata v chemii .....	8
2.2 Úloha zlata ve farmacii a medicíně.....	11
2.2.1 Historický pohled.....	11
2.2.2 Současné využití .....	12
2.3 Reaktivita zlata – přehled reakcí.....	15
2.3.1 Heterogenní katalýza .....	15
2.3.2 Homogenní katalýza .....	16
2.4 Biologicky významné deriváty pyridinu.....	22
2.5 Vybrané možnosti přípravy specificky substituovaných pyridinů .....	26
2.3.1 Příprava 3,4-disubstituovaných pyridinů přímou syntézou z pyridinu nebo nikotinové kyseliny .....	26
2.3.2 Další syntézy polysubstituovaných pyridinů .....	28
3 Cíl práce.....	30
4 Výsledky s komentářem.....	31
4.1 Příprava methyl-( <i>E</i> )-3-( <i>N</i> -(4-methoxyfenylsulfonyl)- <i>N</i> -(prop-2-yn-1-yl)amino)prop-2-enoátu.....	32
4.2 Sonogashirův coupling .....	33
4.3 Cyklizační reakce katalyzovaná zlatým komplexem.....	35
4.4 Eliminace chránicí skupiny.....	37
5 Závěr .....	39
6 Experimentální část.....	40
6.1 Obecné postupy.....	40
6.2 Příprava katalyzátoru .....	41
6.3 Syntéza 3,4-disubstituovaných pyridinů.....	42
7 Seznam použité literatury .....	61
8 Přílohová část.....	64
8.1 Seznam zkratk .....	64
8.2 Seznam schémat.....	66
8.3 Seznam obrázků .....	67
8.4 Seznam tabulek .....	67

## 2 Úvod

Zlato a jeho sloučeniny byly odjakživa jedním ze středů pozornosti a součástí lidské společnosti, z čehož vyplývá jeho odvěké využití v umění, medicíně i farmacii. Z chemického hlediska bylo dlouhou dobu zlato považováno za velmi netečné, v posledních desetiletích se však stalo jednou z nejzajímavějších kapitol chemie. Byly prozkoumány nové vlastnosti i velká šíře reakcí, ve kterých sloučeniny zlata vystupují jako katalyzátory.

### 2.1 Úloha zlata v chemii

Zlato je ušlechtilý, měkký, žlutý kov 6. periody a 11. (IB) skupiny, je nejkujnější a nejohedbnější kov naší planety.<sup>[1]</sup> Má velice nízkou reaktivitu vzhledem k vysoce pozitivnímu standardnímu elektrodovému potenciálu (+1,52) a v přírodě se tudíž může vyskytovat v elementární podobě jako např. zlaté valouny (nugety).<sup>[2]</sup> Jeho uplatnění můžeme nalézt nejen v chemii, farmacii a medicíně, ale též v elektronice (zlato má nízký odpor a nepodléhá korozi), umění (šperky, pozlacování materiálů, malířství) či bankovníctví.

Tabulka 1 – Obecné vlastnosti zlata

<b>Protonové číslo</b>	79	<b>Běžné oxidační stavy</b>	-I, 0, I, III, V
<b>Relativní atomová hmotnost</b>	196,967	<b>Koordinální čísla</b>	2, 4
<b>Kovalentní poloměr</b>	144 pm	<b>Elektronová konfigurace<sup>1</sup></b>	[Xe]6s <sup>1</sup> 4f <sup>14</sup> 5d <sup>10</sup>
<b>Elektronegativita</b>	2,54	<b>Isotopy</b>	<sup>197</sup> Au (100 %) <sup>198</sup> Au (t <sub>1/2</sub> = 2,695 dne)

Mezi neobvyklé vlastnosti lze zařadit aurofilicitu, tj. schopnost zlata tvořit agregáty mezi jednotlivými atomy i se stejným nábojem (Au<sup>+</sup>-Au<sup>+</sup>), přičemž vzniklou vazbu lze považovat za obdobnou vazbě vodíkovými můstky. Dále zlato v některých sloučeninách vystupuje jako tzv. pseudohalogenid, sloučeniny se nazývají auridy (Au<sup>-1</sup>) a mají elektronovou afinitu podobnou jodidovému aniontu. V neposlední řadě vykazuje zlato

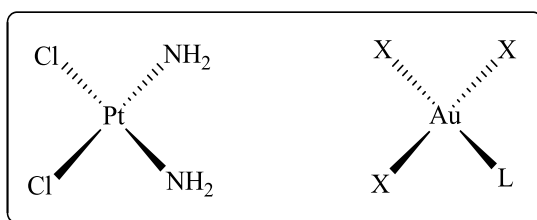
<sup>1</sup> Dle výstavbového principu by měla být elektronová konfigurace 6s<sup>2</sup>4f<sup>14</sup>5d<sup>9</sup>, nicméně vzhledem ke skutečnosti, že zcela zaplněný d-orbital má nižší energii než nejbližší s-orbital, dochází v případě d<sup>4</sup> a d<sup>9</sup> prvků k přeskoky elektronů do nižšího orbitalu a k zaplnění d<sup>10</sup> orbitalu.



vlastnosti obdobné samotnému vodíku, a to jak zlato samotné, tak především zlatné triarylfosfinové komplexy, např.  $\text{PPh}_3\text{-Au}^+$ . Velikost atomu zlata dále neodpovídá obecným periodickým vlastnostem. Díky relativistické kontrakci orbitalů do jádra je atom zlata menší než atom stříbra (resp. zlato má tento efekt větší než jiné prvky s protonovým číslem  $< 100$ ).<sup>[3]</sup>

Ve sloučeninách zlato vystupuje v mnoha oxidačních stavech:<sup>[1]</sup>

- $\text{Au}^{-\text{I}}$  nalezneme v auridech, např.  $\text{RbAu}$ ,  $\text{CsAu}$ ,  $\text{Ba}(\text{Au})_2$ .
- $\text{Au}^0$  je přirozeně se vyskytující elementární zlato; využít ho lze zvláště v heterogenní katalýze, dále může být obsaženo ve struktuře zlatých klastrů, nanočástic či nanovláken.
- $\text{Au}^{\text{I}}$  tvoří zejména lineární komplexní sloučeniny (koordinační číslo 2) a má velké využití v homogenní katalýze. Mononukleární komplexy mohou být nejčastěji obecného složení  $[\text{AuXL}]$ , kde L značí neutrální ligand (fosfin, arsin, isokyanid, amin, ...) a X anionickou část (halogenid). V některých případech může dojít k redistribuci ligandů a krystalizaci sloučeniny ve formě  $[\text{AuL}_2]^+[\text{AuX}_2]^-$ . Monomerní  $[\text{AuXL}]$  komplexy se mohou asociovat do dimerů, trimerů, tetramerů či polymerů (uplatňuje se zde aurofilicita).
- $\text{Au}^{\text{III}}$  tvoří čtvercově planární komplexní sloučeniny (koordinační číslo 4). Chlorid zlatitý ( $\text{AuCl}_3$ ), resp. kyselina tetrachlorozlatitá ( $\text{HAuCl}_4$ ) byly vůbec jedny z prvních používaných homogenních katalyzátorů (při nukleofilní adici na násobnou vazbu). Čtvercové uspořádání zlatitých sloučenin koresponduje s  $\text{Pt}^{\text{II}}$  sloučeninami (např. cisplatina, viz Obrázek 1), a proto některé zlatité komplexy jsou zkoumány pro cytostatickou aktivitu.
- $\text{Au}^{\text{V}}$  se vyskytuje jen ve formě fluoridu zlatičného ( $\text{AuF}_5$ ).
- $\text{Au}^{\text{II}}$ ,  $\text{Au}^{\text{IV}}$ : zlato v oxidačních stavech II a IV se vyskytuje velmi zřídka.

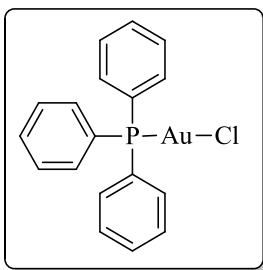


Obrázek 1 – Srovnání struktury cisplatiny (vlevo) s  $\text{Au}^{\text{III}}$  komplexem

Relativistický efekt vtahování s a p orbitalů do jádra může souviset i s faktem, že molekulový LUMO orbital je položen v nižších energetických hladinách. Akceptace

volného elektronového páru je tedy výhodnější a kation  $\text{Au}^+$  může být považován za silnou Lewisovu kyselinu.<sup>[4]</sup> Naopak, komplex fosfinozlatný – vzhledem ke kovalentní vazbě a rozložení náboje mezi atom Au a P – vystupuje jako slabá Lewisova kyselina, a je tak schopen aktivovat slabé elektrofilny, jako např.  $\pi$ -systémy.

Katalytickou aktivitu vykazují i klasické zlatné či zlatité sloučeniny ( $\text{AuCl}$  a  $\text{AuCl}_3$ ), nicméně mnohem výhodnějším katalyzátorem jsou komplexní  $\text{Au}^{\text{I}}$  sloučeniny s navázanými ligandy (přítomnost ligandů je nutná, neboť bez této stabilizace dochází k disproportionačnímu rozkladu  $\text{Au}^{\text{I}}$ ).<sup>[2]</sup> Jedním ze základních komplexních katalyzátorů je chlorid trifenylfosfinzlatný ( $\text{PPh}_3\text{AuCl}$ , viz Obrázek 2), který po odtržení chloridového aniontu generuje dostatečně stabilní a katalyticky aktivní  $[\text{Au}]^+$  komplex.



Obrázek 2 – Chlorid trifenylfosfinzlatný

## 2.2 Úloha zlata ve farmacii a medicíně

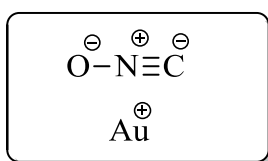
Jelikož patří zlato mezi jeden z prvních kovů, které lidstvo poznalo a používalo, ihned nacházelo uplatnění v mnoha oblastech, zejména v umění či jako platidlo. Využití v medicíně bylo z historického hlediska postaveno na magickém placebo efektu zlata a po mnoho staletí bylo k této funkci odkazováno. S rozvojem vědy a medicíny bylo prokázáno, že elementární zlato není toxické, nevyvolává alergie a jeho iontová forma je velmi aktivní.<sup>[2]</sup>

### 2.2.1 Historický pohled<sup>[5]</sup>

Zlato bylo vzhledem ke své barvě přirovnáváno k životodárnému Slunci. Ve starověkém Egyptě a Indii se ve formě amuletů používalo k posílení zdraví a ochraně před nemocemi a kletbami, v islámských zemích byly pilulky obalovány do zlatého prachu z důvodů maskování nepříjemné chuti a podpoření účinku.

Ve 14. století došlo k objevu lučavky královské (Aqua regia) a zlato tak bylo poprvé převedeno do formy roztoku. Objevily se pokusy o destilaci zlata (získání substance zlata) a výroby tzv. Aurum potabile, tekutého zlata, které mělo fungovat jako elixír života či dle Paracelsa k léčbě melancholie. Jedna z příprav tekutého zlata spočívala v opakovaném hašení rozpáleného zlatého plátu ve víně. Pochopitelně roztok žádné zlato neobsahoval, později se přistoupilo i k přípravě tekutého zlata pomocí rozpuštění v lučavce královské, a tudíž se objevovaly přípravky s obsahem  $\text{AuCl}_3$ .

Během 17. století se diskutovalo ohledně bezpečnosti používání tekutého zlata a v druhé polovině století se některé přípravky staly součástí lékopisů. V této době bylo zlato používáno ve třech formách: Forma tekutého zlata, které ve skutečnosti zlato vůbec neobsahovalo; chlorid zlatitý, přidávaný do pilulek, které samotné byly obalovány zlatými šupinkami; a fulminát zlatný ( $\text{AuONC}$ , Obrázek 3), používaný jako diaforetikum a kardiotonikum (zlato bylo vždy spojováno s činností srdce). Užití  $\text{AuONC}$  však bylo limitováno kvůli vysoké toxicitě a výbušnosti.



Obrázek 3 – Fulminát zlatný

Velice zajímavé pokusy s léčbou syfilitidy se objevily v 19. století ve Francii. Tato terapie pomocí tzv. „double chloride of gold“ se zdála být velmi účinná, nicméně výsledky se již nepodařilo nikdy zopakovat. Stejná sloučenina se později v USA dočkala díky Dr. Leslie Keeley využití při léčbě alkoholismu (a jiných závislostí či chorob – morfinismu, závislosti na tabákových výrobcích či chronického únavového syndromu) společně se zakládáním tzv. „Bi-Chloride of Gold clubs“, které můžeme považovat za předvoj skupin Anonymních Alkoholiků. I v tomto případě nebyl prokázán podíl zlata na léčbě.



Obrázek 4 – Lahve z Bi-Chloride of Gold clubs<sup>[6]</sup>

Na přelomu 19. a 20. století byly sloučeniny zlata zkoušeny jako léčba druhé linie mnoha druhů tehdy neléčitelných chorob (epilepsie, tuberkulóza, diabetes) nebo také při léčbě morfinismu, předčasné senility a chronické dyspepsie. I když dnes víme, že využití při léčbě tuberkulózy bylo zbytečné, bez tohoto použití by nebylo dnešní terapie revmatoidní artritidy. Ta byla dříve považována za projev tuberkulózního onemocnění a podávání zlata v těchto případech vedlo ke zlepšení stavu pacientů. Využití zlata ve farmacii a medicíně tak dostalo nový impuls a objevil se první náznak opravdového terapeutického účinku.

### 2.2.2 Současné využití

V současné medicíně nacházejí uplatnění zejm. thiosloučeniny zlata a některé z jeho komplexních sloučenin. V omezených případech se též užívají slitiny zlata s jinými kovy, jež jsou velice oblíbené v zubním lékařství pro svoji zdravotní nezávadnost a odolnost.<sup>[7]</sup>

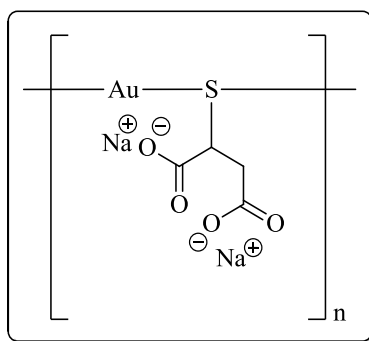
## THIOSLOUČENINY ZLATA<sup>[8]</sup>

Chrysothioterapie, tj. terapie pomocí thiosloučenin zlata, nalezla uplatnění zejména v léčbě progresivní revmatoidní artritidy. Funkce jednomocného zlata vázaného na thioskupinu (R-S-Au) je podstatou aktivity léčiv vykazujících antiflogisticko-antirevmatické účinky. Proto jsou tato léčiva řazena mezi DMARDS (chorobu modifikující antirevmatické látky). Jedná se o léčiva poslední volby, mají mnoho nežádoucích účinků a je jejich užití je možné v kombinaci s dalšími zástupci antirevmatik (např. methotrexátem, sulfasalazinem a glukokortikoidy).<sup>[9]</sup>

Přímý mechanismus účinku není znám, z mnohých převažují teorie mechanismu přímé blokády lyzozomálních enzymů, inhibice transkripce genů imunitní odpovědi nebo snížení tvorby prostaglandinů.

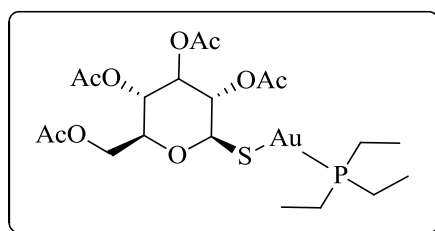
Dle struktury lze thiosloučeniny zlata rozdělit na 2 skupiny:<sup>[10]</sup>

- Polymerní hydrofilní sloučeniny, nejčastěji podávané intramuskulární injekcí olejových suspenzí: aurothiomalát sodný (registrovaný léčivý přípravek Tauredon<sup>®</sup>, dále např. Miocrin<sup>®</sup>, Mychrysine<sup>®</sup>, Myocrysin<sup>®</sup>, Shiosol<sup>®</sup>), aurothioglukosa (léčivé přípravky Aureotan<sup>®</sup>, Auromyose<sup>®</sup>, Solganol<sup>®</sup>); aurothiopropanol-sulfonát sodný (Allochysine Limiere<sup>®</sup>), aurothiosulfát sodný (Sanocrysin<sup>®</sup>).



Obrázek 5 – Aurothiomalát sodný

- Monomerní lipofilní sloučeniny, podávané denně perorálně: auranofin (Aktil<sup>®</sup>, Crisinor<sup>®</sup>, Crisofin<sup>®</sup>, Ridaura<sup>®</sup>).

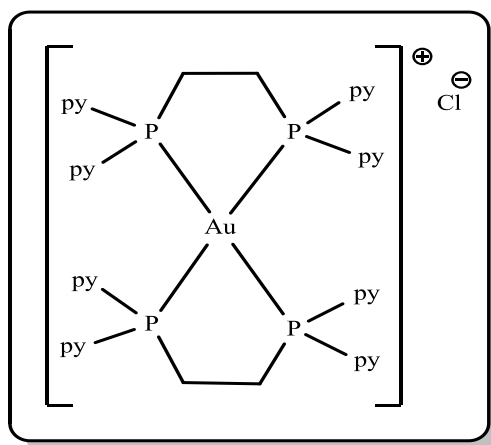


Obrázek 6 – Auranofin

## Au<sup>I</sup> A Au<sup>III</sup> KOMPLEXNÍ SLOUČENINY

Komplexy Au<sup>I</sup> nebo Au<sup>III</sup> mohou být využity jako selektivní protinádorové látky. Předpoklad cytostatického účinku je odvozován analogicky od použití i jiných DMARDS jako cytostatika (antimetabolity, cyklofosfamid), a také díky podobnosti čtvercově planárního komplexu Au<sup>III</sup> s cisplatinou.<sup>[11]</sup> Prospěšnost při léčbě malignit byla též prokázána u uměle připraveného radioaktivního izotopu zlata <sup>198</sup>Au, který při podání ve formě koloidního roztoku vykazuje dobrý poločas a zdravotní nezávadnost.

Příkladem sloučenin s prokázanými protinádorovými výsledky jsou např. komplexy zlatých či stříbrných iontů s bidentátním (dvojvazným) chelátem ethylenbis(bis(4-pyridyl)fosfinem) (viz Obrázek 7).<sup>[12]</sup> V této čtvercově planární sloučenině vystupuje zlato v oxidačním čísle III.



Obrázek 7 – Komplex zlata s prokázaným protinádorovým účinkem

Některé výsledky ukazují využití sloučenin zlata při léčbě AIDS, bronchiálního astmatu, malárie a Chagasovy nemoci (onemocnění způsobené bičíkovcem *Trypanosoma cruzi*).<sup>[10], [13]</sup>

## 2.3 Reaktivita zlata – přehled reakcí<sup>[2], [14]</sup>

Po dlouhou dobu bylo o zlatu souzeno, že nevykazuje téměř žádnou katalytickou aktivitu (bylo tzv. katalyticky mrtvé). Používání zlata při syntetických reakcích bylo limitováno vysokou cenou a obecnou nevlí reakce zkoušet. V posledních desetiletích však došlo ke změnám – zlato již není majoritním peněžním standardem, banky začaly rozprodávat své zlaté rezervy – a otevřela se tak možnost dalšího vývoje v jiných oblastech. V oblasti chemie bylo prokázáno, že malé množství zlatých solí vykazuje vysokou katalytickou aktivitu.<sup>[15]</sup>

Gold is no longer the Cinderella of the periodic table...<sup>[14a]</sup>

Katalýza zlatými komplexy je v mnoha směrech výhodná. Nabízí použití daleko mírnějších podmínek a v mnoha případech nevádí přítomnost vlhkosti či vzdušného kyslíku. Při použití obdobných katalyzátorů na bázi jiného kovu mívá zlato obvykle vyšší aktivitu.<sup>[2]</sup> Užití zlata jako katalyzátoru je tedy žádoucí v případech, kdy má stejnou nebo lepší aktivitu než jiný, méně aktivní a dražší, katalyzátor. Na následujících příkladech bude demonstrováno, že je zlatých sloučenin využíváno rovnocenně v heterogenní i homogenní katalýze.

### 2.3.1 Heterogenní katalýza

Nejstarší heterogenně katalyzovanou reakcí zlatem je hydrogenace alkenů (1973, viz Schéma 1),<sup>[16]</sup> následovaná oxidací oxidu uhelnatého při nízké teplotě<sup>[17]</sup> a hydrochlorací ethynu.<sup>[18]</sup> Použití zlata ve všech případech předčilo jiné katalyzátory a zlato se stalo excelentním redoxním katalyzátorem využívaným k selektivní oxidaci alkoholů,<sup>[19]</sup> epoxidaci alkenů<sup>[20]</sup> či přímé syntéze peroxidu vodíku.<sup>[21]</sup> Heterogenní katalýzy zlatem lze využít i při dehydrogenaci cyklohexenu za vzniku benzenu (při vyšších teplotách)<sup>[22]</sup> nebo hydrogenaci  $\alpha,\beta$ -nenasycených aldehydů (např. krotonaldehydu).<sup>[23]</sup> V tomto případě je preferenčně hydrogenována karbonylová C=O skupina.

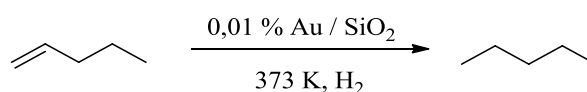


Schéma 1 – Zlatem katalyzovaná hydrogenace alkenů

Mechanismus heterogenní katalýzy není přesně znám. V reakcích lze použít samotného elementárního Au (např. u hydrochlorace ethynu), formy zlatých klastrů, Au v přítomnosti báze (selektivní oxidace alkoholů), nebo trojkovového katalyzátoru AuPdPt (pro zvýšení katalytické aktivity u přímé syntézy peroxidu vodíku).<sup>[24]</sup>

### 2.3.2 Homogenní katalýza

Je zřejmé, že homogenní katalýza zlatem dosáhla mnohých uplatnění v oblasti organické syntézy a z velké šíře reakcí lze usuzovat tato obecně závazná a podstatná fakta:<sup>[25]</sup>

- Zlato je měkký elektrofil, a tudíž preferuje ostatní „měkké“ partnery, např. uhlík.
- Zlato vykazuje nízkou tendenci k  $\beta$ -hydridové eliminaci.
- Katalýza určité reakce zlatem probíhá mnohem rychleji než u jiných přechodných kovů.
- Organozlatné intermediáty podstupují rychlé protodemetalaci (protodeauraci).
- V mnoha případech není reakční mechanismus katalýzy zcela znám.
- Je možné využít  $\text{Au}^{\text{I}}$  i  $\text{Au}^{\text{III}}$  sloučenin.

Výborné výsledky s homogenní katalýzou zlatem byly prokázány u reakcí mnoha typů. Kromě oxidačních reakcí<sup>[26]</sup> se jedná zejména o reakce násobných vazeb s nukleofily. Násobné vazby (kumulované, konjugované i izolované) se koordinují ke zlatým komplexům, jimiž jsou aktivovány (zlato vystupuje jako elektrofil) a připraveny k ataku nukleofilu (obecný mechanismus viz Schéma 2).<sup>[14]</sup> Tímto způsobem lze v případě reakce s C-nukleofilem získat novou C-C vazbu, a to u reakcí inter- i intramolekulárních, navíc při využití chirálních ligandů mohou reakce probíhat enantioselektivně.

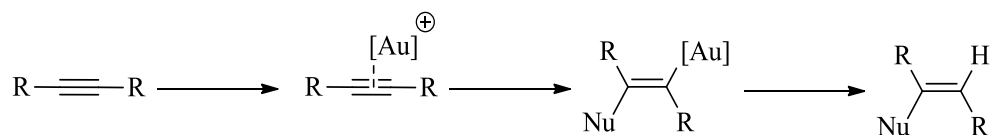


Schéma 2 – Obecný mechanismus aktivace C-C vazby

Nejčastěji aktivace probíhá na trojné vazbě alkynů a dále pak u alkenů či allenů. Jak ukazují následující ilustrativní příklady, jako nukleofil mohou vystupovat různé funkční skupiny včetně alkenů a arenů.<sup>[27]</sup> Např. Abbiati a kol. publikovali nový přístup k syntéze



pyridinů **3** kondenzací ketonu **1** s propargylaminem **2** s následným uzavřením cyklu (Schéma 3).<sup>[28]</sup>

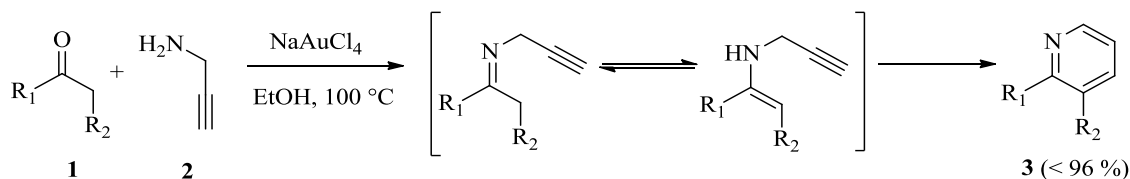


Schéma 3 – Syntéza 2,3-disubstituovaného pyridinu

Na aktivované násobné vazby lze adovat i *N*- a *O*-nukleofily, např. na Schématu 4 je znázorněna syntéza derivátu pyrrolu **6** využívající zlatem katalyzované kondenzace aminu **5** s karbonylovou skupinou **4** a následného ataku *N*-nukleofilu na aktivovanou trojnou vazbu.<sup>[29]</sup>

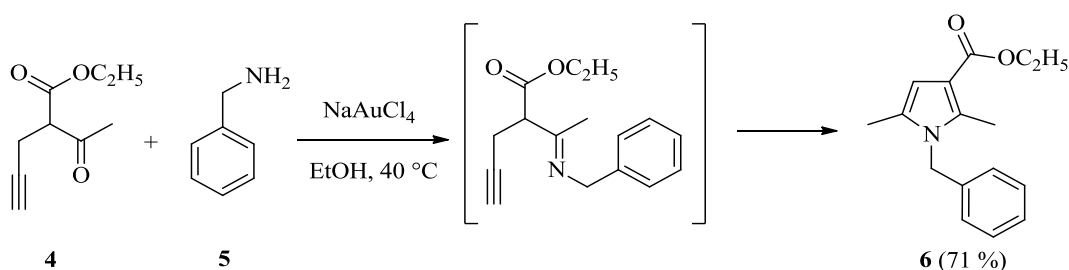


Schéma 4 – Syntéza derivátu pyrrolu

Katalýzy zlatem lze využít i pro aktivaci karbonylové skupiny, např. u asymetrické aldolové reakce. Hyashi a kol. představili v roce 1986 adici isokyanoacetátu **7** na aldehyd **8** za vzniku enantiomerně čistých oxazolinů **9** (Schéma 5 – zjednodušeno, [Au] = ferrocenylfosfinozlatný komplex).<sup>[30]</sup> U tohoto případu není jasný původ chiralidy.

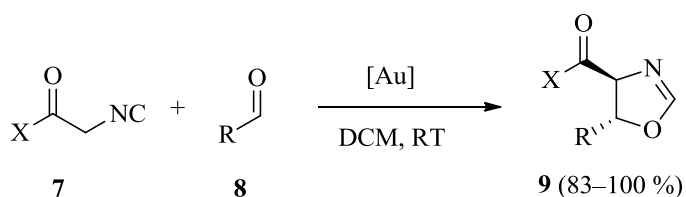


Schéma 5 – Syntéza oxazolinů

Na reakci aktivovaného allenylketonu **10** s  $\alpha,\beta$ -nenasyceným ketonem **11** lze demonstrovat, že k protodeauraci dochází u zlatem katalyzovaných reakcí velmi rychle a nedojde tak k  $\beta$ -hydridové eliminaci za vzniku sloučeniny **12** (Schéma 6).<sup>[31]</sup>

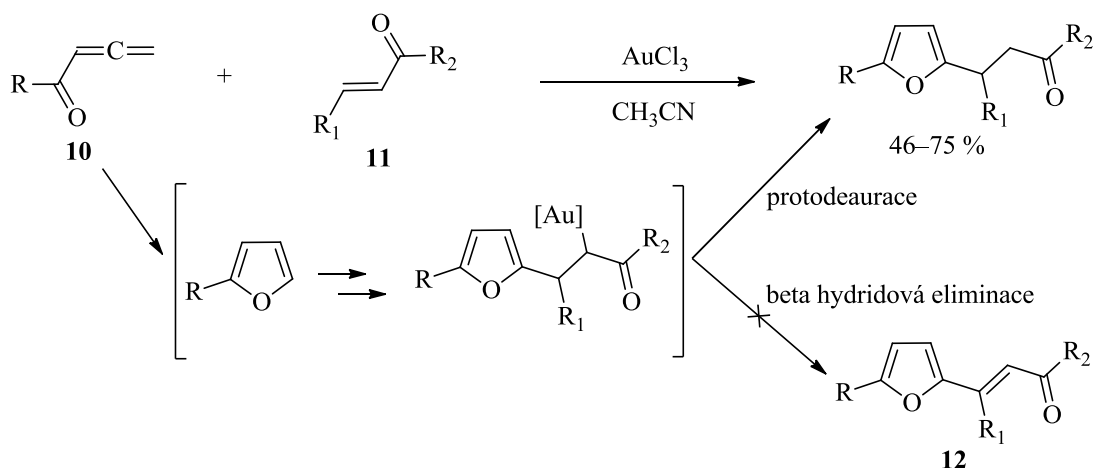


Schéma 6 – Preference protodeaurace

### CYKLIZACE ENYNŮ

Cyklizace (či cykloizomerace) enynů se stala zajímavým nástrojem a jednou z předních strategií pro přípravu rozličných druhů cyklických sloučenin. Z jednoduchých acyklických jednotek obsahujících dvojnou/é a trojnou/é vazbu/y lze jednoduchou one-pot syntézou získat komplexní strukturní jednotku.<sup>[32]</sup> Jednomocné  $\text{Au}^{\text{I}}$  komplexy jsou velmi reaktivní a selektivní vůči násobným vazbám sloučenin. V případě enynů, kdy nelze koordinovat dvojnou a trojnou vazbu současně, tyto zlaté komplexy preferenčně koordinují alkynové uskupení<sup>[33]</sup> a alkenová funkce vystupuje jako nukleofil. K cyklizaci enynů lze též využít  $\text{Pt}^{\text{II}}$  katalyzátorů, avšak nedochází k selektivní aktivaci trojné vazby jako v případě  $\text{Au}^{\text{I}}$ .<sup>[34]</sup>

Při aktivaci násobné vazby zlatým katalyzátorem dochází k posunu elektronů za vzniku karbenu **13**, který je stabilizován kovovým ligandem (Schéma 7).<sup>[35]</sup> Přítomnost karbenu může vysvětlovat u některých reakcí vznik bicyklických struktur s cyklopropanovou jednotkou (viz Schéma 10, 12).

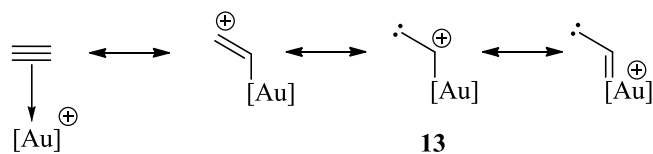


Schéma 7 – Resonanční struktury zlatem aktivované trojné vazby

Enyny dělíme podle vzájemné polohy násobných vazeb, přítomností heteroatomů či funkčních skupin. Dle Baldwinových pravidel pro uzavírání kruhu probíhají cyklizace enynů *exo*- nebo *endo*- mechanismem.<sup>[36]</sup> Předpona *exo*- vyjadřuje, že se aktivovaná vazba nestane součástí cyklu, u *endo*-cyklizace je tomu naopak. Druhá přípona značí

geometrii uhlíku, na kterém probíhá cyklizační reakce: *tet* – tetrahedrální systém (jednoduchá vazba), *trig* – trigonální systém (dvojná vazba), *dig* – digonální systém (trojná vazba). Velmi zjednodušené Schéma č. 8 ukazuje možnosti cyklizace enynů dle Baldwinových pravidel.

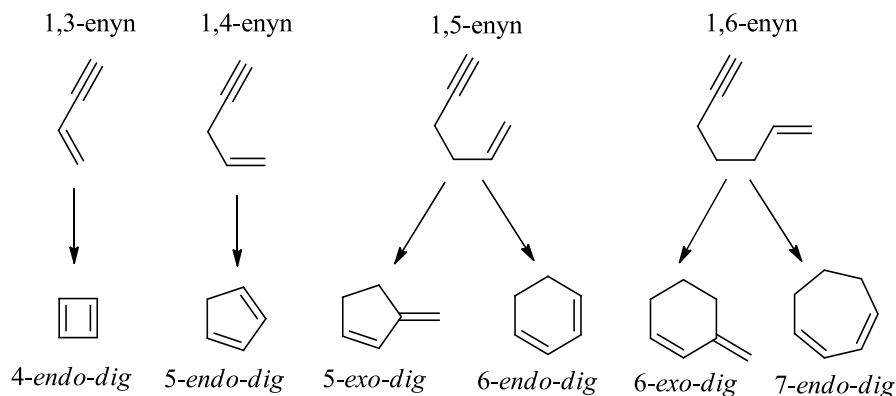


Schéma 8 – Cyklizace enynů dle Baldwinových pravidel

Ve skutečnosti uzavření kruhu zcela závisí na substituci enynového skeletu a vlivu okolních elektrondonorových či elektronakceptorových skupin. Nejčastěji vznikají pěti- a šestičlenné struktury bez ohledu na typ výchozího enynu. Např. cyklizací 1,3-enynu **14**<sup>[37]</sup> vzniká překvapivě cyklopentenonový skelet **15**, stejně jako v případě 1,4-enynu **16**, který v přítomnosti Au<sup>I</sup> katalyzátoru poskytuje strukturu **17** (Schéma 9).<sup>[38]</sup>

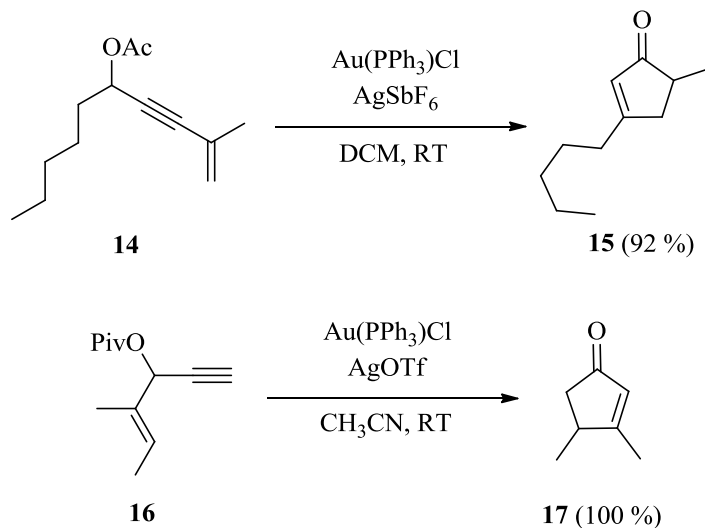


Schéma 9 – Syntéza cyklopentenonů z 1,3-enynů (nahore) a 1,4-enynů

Nejčastěji v literatuře popisovanými jsou cyklizace 1,5- a 1,6-enynů, kterými se dá dospět zejména k pěti- a šestičlenným cyklům.

Cykloizomerizací 1,5-enynů lze připravit rozličné struktury znázorněné na Schématu 10: bicyklo[3.1.0]hexeny (**I** a **II**), cyklohexadieny (**III** a **IV**), cyklohexeny (**V**), methylenindeny (**VI**), naftaleny (**VII**) a alleny (**VIII**).<sup>[39]</sup>

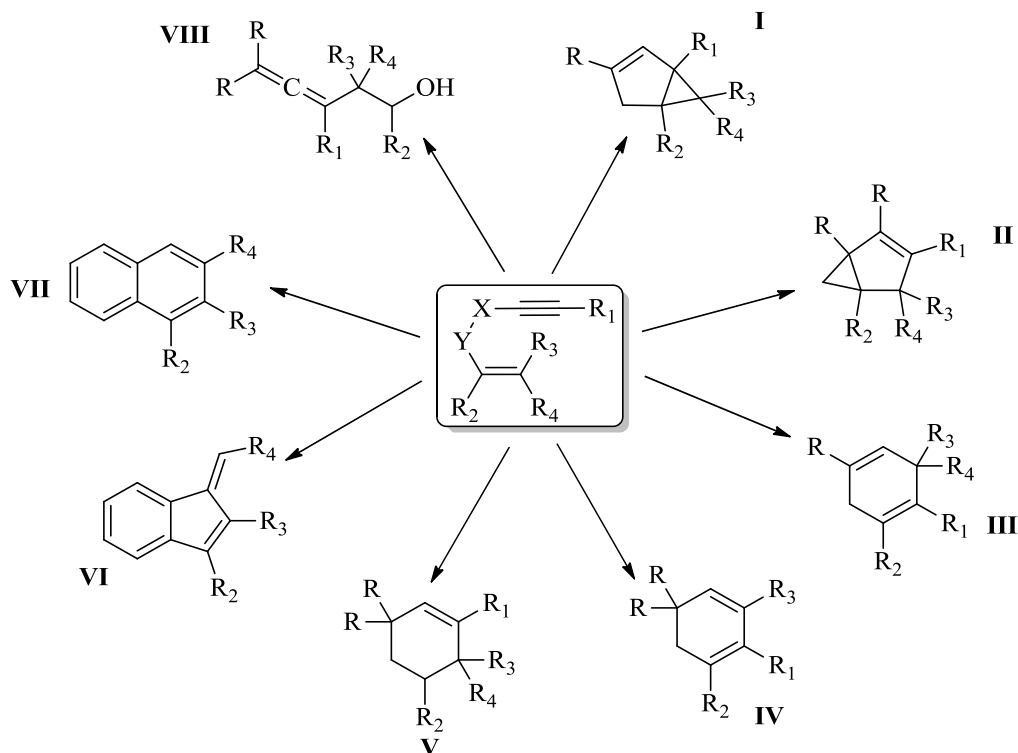


Schéma 10 – Cykloizomerace 1,5-enynů

Konkrétním příkladem cyklizace 1,5-enynů může být cyklizace propargylvinyletherů **18** vedoucí k přípravě substituovaných dihydropyranů **19** publikovaná naší pracovní skupinou (Schéma 11).<sup>[40]</sup>

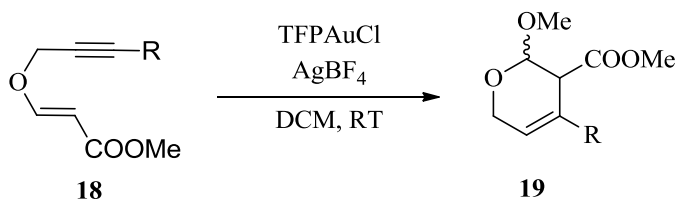


Schéma 11 – Syntéza substituovaných dihydropyranů

Ze Schématu 12 je zřejmé, že cyklizace 1,6-enynů vede k přípravě bicyklo[4.1.0]heptenů (**I**), methylenycyklohexenů (**II**), alkenylcyklopentanů (**III**, **IV**, **V**), bicyklo[3.2.0]heptenů (**VI**, **VII**) a bicyklo[4.3.0]nonadienů (**VIII**).<sup>[39]</sup>

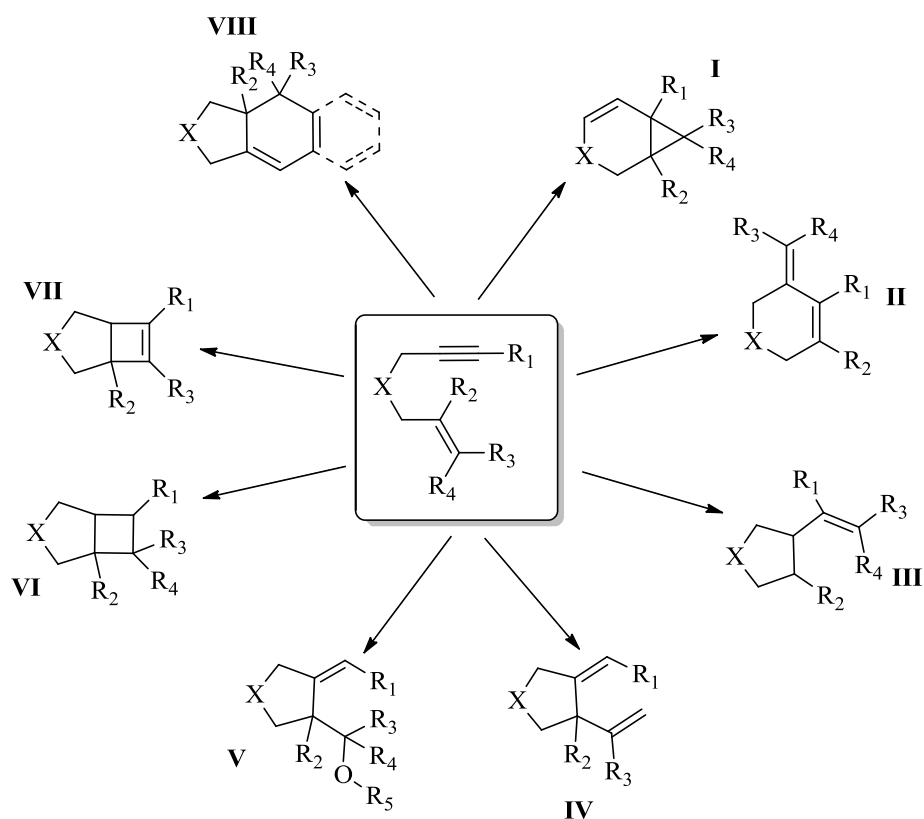


Schéma 12 – Cykloizomerace 1,6-enynů

Příkladem cyklizace 1,6-enynů je reakce enynu obsahující dusík **20** v prostředí 2 mol%  $Au^I$  a  $Ag^I$  katalyzátorů za vzniku azabicyklo[4.1.0]heptenu **21** a methylenetetrahydropyridinu **22** (viz Schéma 13).<sup>[33]</sup>

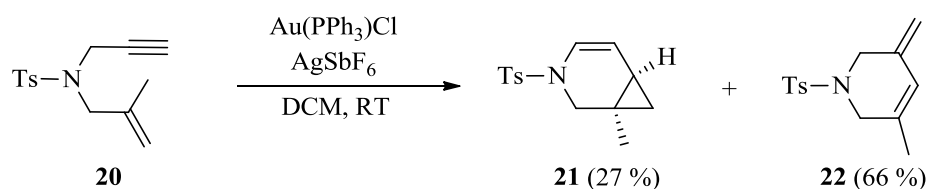


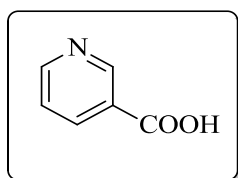
Schéma 13 – Cyklizace 4-aza-1,6-enynu

## 2.4 Biologicky významné deriváty pyridinu

Je nesporné, že zlatem katalyzované cyklizace lze využít i při přípravě specificky substituovaných heterocyklů nedostupných klasickými metodami. S ohledem na cíle práce (viz str. 30) bude další výklad zaměřen na deriváty pyridinu. Základní skelet 3,4-disubstituovaného pyridinu lze nalézt ve strukturách dosud používaných léčiv a také u nových látek s perspektivními vlastnostmi.

### Kyselina nikotinová a nikotinamid

V současnosti již obsoletní kyselina nikotinová a její deriváty (zejména estery jako proléčiva – inositol-nikotinát, xanthinol-nikotinát) vykazují hypolipidemickou aktivitu. Mezi další látky odvozené od kyseliny nikotinové patří pyridylmethanol (v organismu metabolizován na nikotinovou kyselinu) a nikofibrát (ester klofibrové kyseliny a pyridylmethanolu).<sup>[41], [42]</sup>

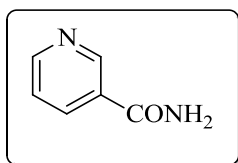


Obrázek 8 – Kyselina nikotinová

Účinek kyseliny nikotinové ve vyšších dávkách se projevuje sníženým uvolňováním mastných kyselin z tukové tkáně, což vede k poklesu VLDL, LDL, TAG a zvýšení HDL. Sodná sůl kyseliny nikotinové může být též použita k profylaxi tukové embolie při operacích (přípravek Lipostabil N inj.<sup>®</sup>, není na trhu ČR registrován<sup>[43]</sup>).

Dále vykazuje kyselina nikotinová vazodilatační účinek, čímž zvyšuje místní prokrvení a lokálně ji lze využít při kloubních a revmatických potížích. U podávání hypolipidemických dávek vede vazodilatace k projevu nežádoucích účinků: zčervenání, poklesu krevního tlaku, vyrážce, apod.

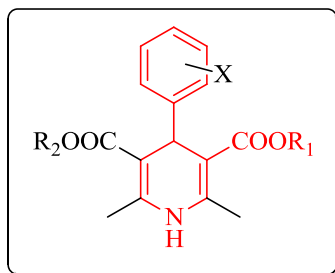
Další z derivátů pyridinu, vitamin B<sub>3</sub> – niacin (též PP – protipelagrový); je součástí důležitých koenzymů NAD, NADP; účastní se oxidačně-redukčních dějů; nesnižuje však hladinu lipidů jako kyselina nikotinová.<sup>[41]</sup>



Obrázek 9 – Nikotinamid

### 1,4-dihydropyridiny

Analogie s námi připravovanými sloučeninami je zřetelná na Obrázku 10 (červeně vyznačeno). Dihydropyridinové blokátory vápníkových kanálů jsou užívány pro svůj vazodilatační účinek jako nedílná součást terapie arteriální hypertenze a jiných kardiovaskulárních onemocnění. Pro aktivitu sloučenin je důležitý nesubstituovaný dusík, většinou dva alkyly v polohách 2 a 6, dvě esterové funkce v polohách 3,5 a dále substituovaný fenyl v poloze 4.<sup>[42]</sup>



Obrázek 10 – Obecná struktura 1,4-dihydropyridinů

### Paroxetin

Ve struktuře tohoto SSRI antidepressiva (chemickým názvem (3*S*, 4*R*)-3-((2*H*-1,3-benzodioxol-5-yloxy)methyl)-4-(4-fluorfenyl)piperidin) lze při retrosyntetickém rozboru identifikovat 1,2-dihydropyridinový základ. Na Schématu 14 je nastíněna retrosyntetická analýza přípravy paroxetinu **23** s využitím částečně nasyceného 3,4-disubstituovaného pyridinu jako výchozí látky **24**.

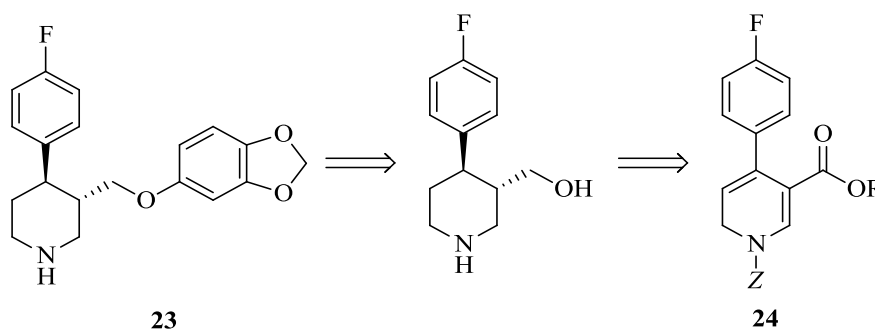
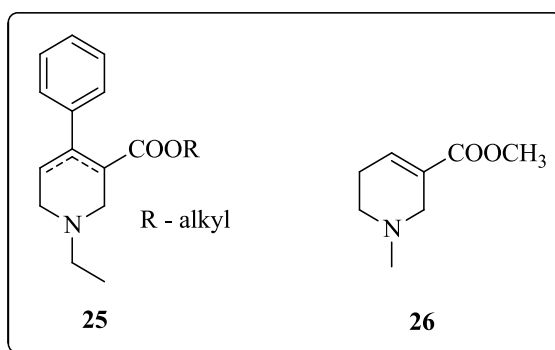


Schéma 14 – Retrosyntetická analýza přípravy paroxetinu

## Parasympatolytika

Struktury částečně nasyceného pyridinu vykazují antagonistickou aktivitu selektivně vůči muskarinovým  $m_1^2$  receptorům.<sup>[44]</sup> Některé deriváty **25** (viz Obrázek 11) vykazují vyšší selektivitu než pirenzepin, parasympatolytikum dříve využívané při léčbě peptických vředů. V současné době jsou však v této indikaci používány vysoce účinné inhibitory protonové pumpy, a tak je otázkou, zda by tyto deriváty pyridinu našly v léčbě vředové choroby uplatnění.

Účinek těchto léčiv na systém parasympatiku lze vysvětlit strukturní podobností s arekolinem **26**, piperidinovým alkaloidem obsaženým v palmě arekové (*Areca catechu*, *Arecaceae*), který vykazuje parasympatomimetickou aktivitu.<sup>[41]</sup>



Obrázek 11 – Dusíkaté sloučeniny olivňující parasympatický systém

Obměny struktur **25** mohou vést k přípravě selektivních  $m_1$  agonistů s využitím v terapii Alzheimerovy choroby. Vysokou selektivitou lze dosáhnout mnohonásobného zvýšení podpory kognitivních funkcí a povzbuzení myšlení bez nežádoucích účinků, které jsou přítomny u běžných látek s aktivitou i na jiných subtypech muskarinových receptorů ( $m_2$  a  $m_3$ ).

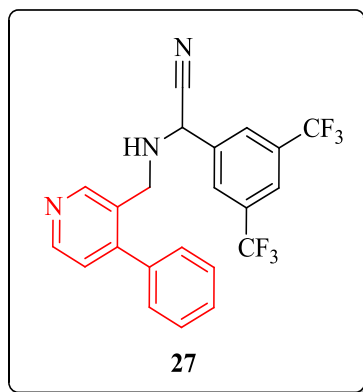
## TGR-5 agonisté

Skelet 3,4-disubstituovaného pyridinu lze nalézt i ve strukturách TGR5 (Takeda G-protein-coupled receptor 5) agonistů, např. sloučenině **27** (Obrázek 12). TGR5 je exprimován v mnoha tkáních, mj. ve střevě, žlučníku či slezině. Jedná se o receptor pro žlučové kyseliny, jeho aktivace posiluje mitochondriální aktivitu a zvyšuje energetický výdej v hnědé tukové tkáni. Snížení či nedostatek této mitochondriální aktivity jsou považovány za jeden ze znaků rozvoje diabetu mellitu II. typu.

<sup>2</sup> Muskarinové receptory se dělí z molekulárně-biologického hlediska na subtypy  $m_1$ – $m_5$ . Toto členění neodpovídá běžným farmakologickým typům  $M_1$ – $M_3$ .



Použití agonistů TGR-5 se jeví jako jedna z dalších možností léčby diabetu, obezity a jiných metabolických syndromů; tento fakt je podpořen i tím, že stimulace TGR-5 zvyšuje sekreci GLP-1, velice důležitého působku endokrinního a parakrinního systému.<sup>[45]</sup>



Obrázek 12 – Agonista TGR-5 receptoru

## 2.5 Vybrané možnosti přípravy specificky substituovaných pyridinů

Metody přípravy rozličných derivátů pyridinu jsou známy již dlouho. V případě 3,4-disubstituovaných pyridinů nejsou některé postupy zcela optimální, a to z hlediska ceny, času a širě připravených derivátů. 3,4-disubstituované pyridiny lze připravit přímou syntézou z pyridinu nebo nikotinové kyseliny. Obdobné struktury (např. polysubstituované pyridiny) je možné syntetizovat dalšími reakcemi založenými na katalýze různými přechodnými kovy.

### 2.3.1 Příprava 3,4-disubstituovaných pyridinů přímou syntézou z pyridinu nebo nikotinové kyseliny

První možnou metodou přípravy je syntéza vycházející z 4-halogenpyridin-3-karboxylové kyseliny **30** pomocí Suzukiho couplingu (viz Schéma 15). K tomuto meziprojektu lze dospět dvěma cestami: zavedením karboxylové skupiny do *ortho*-polohy 4-halogenpyridinu **28** či halogenací nikotinové kyseliny **29**.

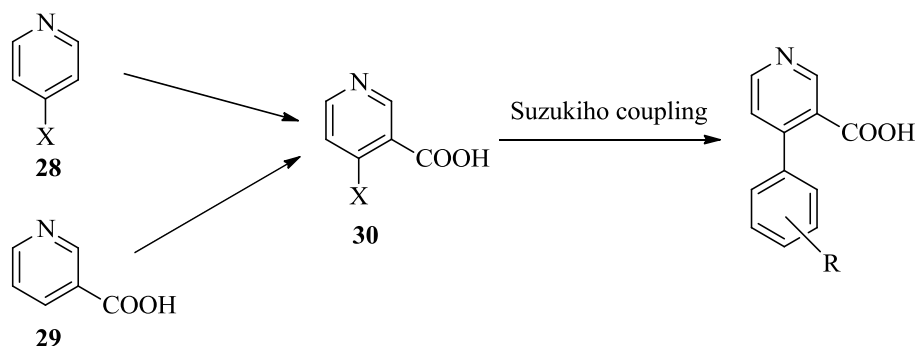


Schéma 15 – Návrh přípravy 3,4-disubstituovaného pyridinu

1) Halogenace nikotinové kyseliny je popsána Lazarem a kol.<sup>[46]</sup>, kteří využívají lithiace nikotinové kyseliny v přítomnosti LTMP (lithium tetramethylpiperidid), zavedení chloru či jodu a následné regenerace karboxylu. Vznikající jodderivát je však velmi nestabilní, může docházet k jeho rozkladu, a tak lze touto cestou dosáhnout pouze 4-chlornikotinové kyseliny, viz Schéma 16.

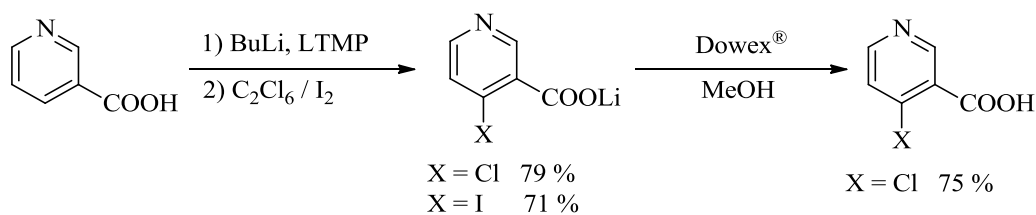


Schéma 16 – Halogenace nikotinové kyseliny

2) Halogennikotinové kyseliny lze připravit i ze 4-halogenpyridinu, ke kterému je následně zavedena karboxylová funkční skupina. Vzhledem k vlastnostem pyridinu probíhá halogenace do polohy 4 značně komplikovaně a je nutné dočasně ochránění dusíku jako *N*-oxidu (Schéma 17).<sup>[47], [48]</sup>

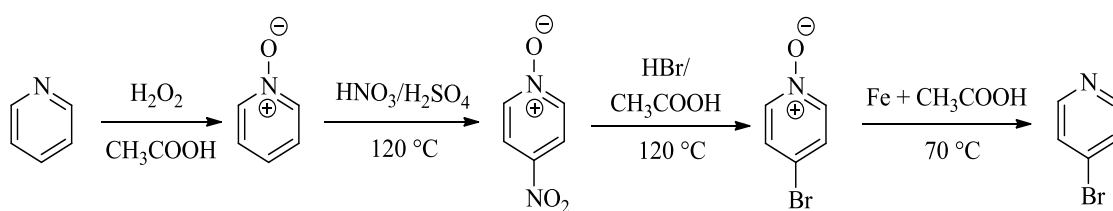


Schéma 17 – Halogenace pyridinu

Zhu a kol.<sup>[49]</sup> publikovali formylaci 4-brompyridinium hydrochloridu s výtěžkem 29 % (viz Schéma 18). Zavedená karboxylová skupina pak může být lehce zoxidována na karboxylovou kyselinu.

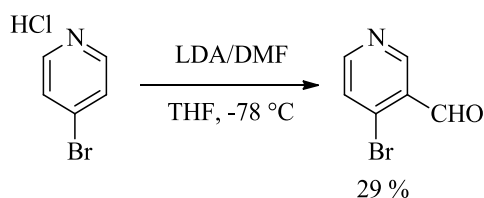


Schéma 18 – Karbonylace halogenpyridinu

K cílovému 3,4-disubstituovanému pyridinu se z připravených halogenderivátů nikotinové kyseliny dá dospět pomocí Suzukioho couplingu s výtěžkem okolo 78 %. (Schéma 19).<sup>[49]</sup>

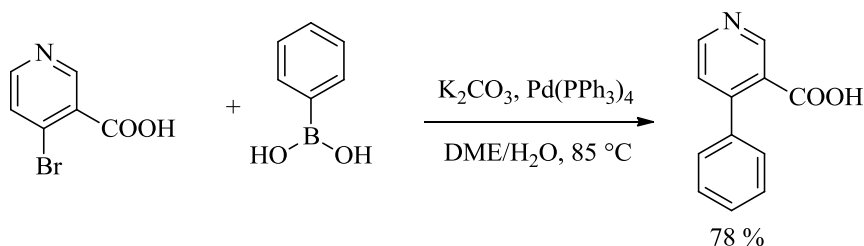


Schéma 19 – Syntéza 3,4-disubstituovaného pyridinu Suzukioho couplingem

### 2.3.2 Další syntézy polysubstituovaných pyridinů

Rozličné polysubstituované deriváty pyridinu lze připravit i dalšími reakcemi. Výše zmiňovanou kondenzací ketonu s propargylaminem<sup>[28]</sup> na str. 17 mohou doplnit následující reakce:

Raja a kol.<sup>[50]</sup> navrhli one-pot syntézu 2,3,4-trisubstituovaného pyridinu **34** z  $\beta$ -ketoesteru **31**, 2-furylmethylaminu **33** a nenasycených aldehydů **32** za katalýzy indiovou solí s výtěžkem 88 % (Schéma 20).

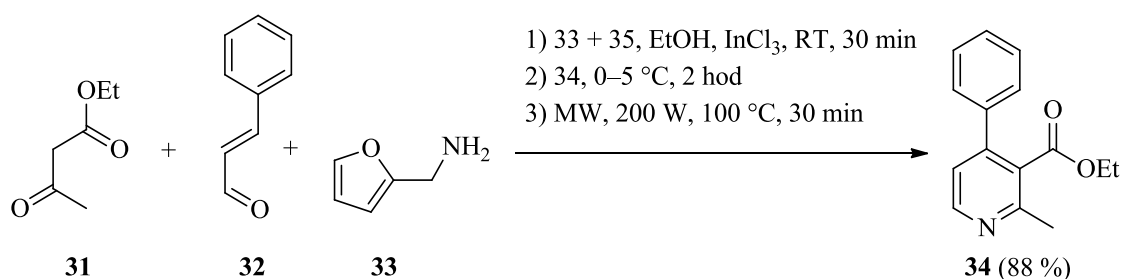


Schéma 20 – Syntéza 2,3,4-trisubstituovaného pyridinu

Luo a kol.<sup>[51]</sup> využili reakce vinylketonu **35**, methylaminu **36**, difenylacetylenu **37**, přítomnosti rhodiového katalyzátoru a měďnaté soli v bazickém prostředí za vzniku polysubstituované *N*-methylpyridiniové soli **38** (Schéma 21).

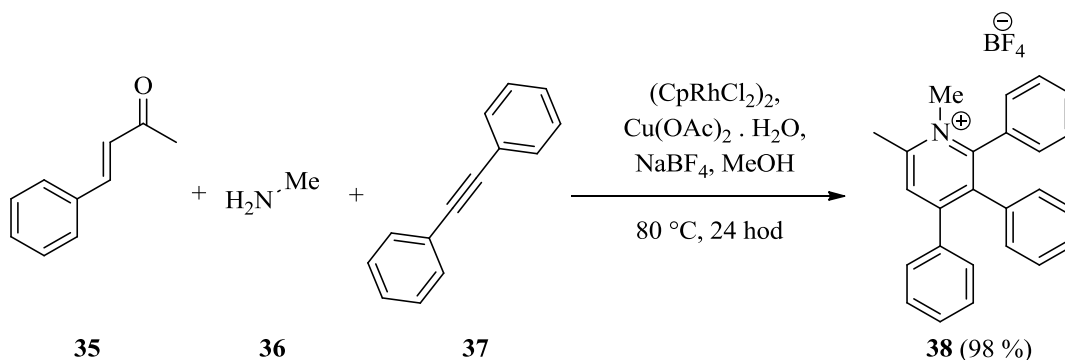


Schéma 21 – Syntéza polysubstituované *N*-methylpyridiniové soli

Xin a kol.<sup>[52]</sup> publikovali syntézu spočívající v cyklizaci substituovaných 3-aza-1,5-enynů (Schéma 22). Substituovaný 3-aza-1,5-enyn **39** reaguje v prostředí bezvodého ethanolu za vzniku cyklického produktu. Po odstranění ethanolu z reakce je chránící skupina eliminována a vzniká produkt **40** s údajným výtěžkem 99 %.

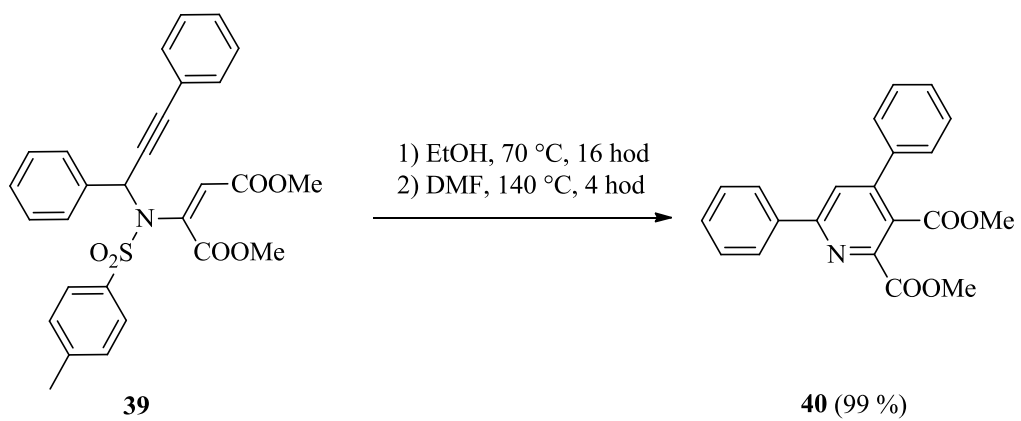
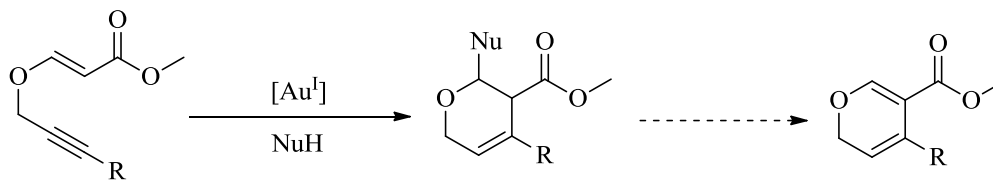


Schéma 22 – Syntéza 2,3,4,6-tetrasubstituovaného pyridínu

### 3 Cíl práce

Cílem mé diplomové práce je ověření aplikovatelnosti metodiky vyvinuté naší pracovní skupinou (Schéma 23)<sup>[40]</sup> na dusíkatá analoga prostřednictvím přípravy série 3,4-disubstituovaných derivátů pyridinu.



R - alkyl, aryl

Schéma 23 – Metodika přípravy 3,4-disubstituovaných pyranů

Význam námi zkoumané cesty oproti konvenčním syntetickým postupům spočívá v jedinečném kroku cyklizační reakce enynů, který umožňuje přípravu širokého spektra 4-arylderivátů pyridin-3-karboxylové kyseliny (od *p*-alkyl-, přes *p*-alkyloxy-, *p*-halogen- po nitroderiváty či heterocykly) prostřednictvím moderních katalytických reakcí (Schéma 24).

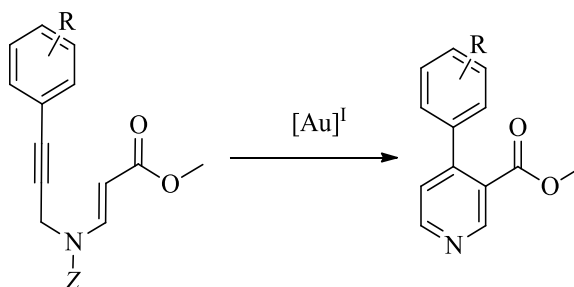


Schéma 24 – Metodika přípravy 3,4-disubstituovaných pyridinů

## 4 Výsledky s komentářem

Postup přípravy 3,4-disubstituovaných pyridinů vychází z prací Matoušové<sup>[40]</sup> a Charvátá.<sup>[53]</sup> Jedná se o čtyřkrokovou syntézu s využitím komerčně dostupných a levných výchozích látek propargylaminu, methyl-propiolátu a různých aryljodidů.

Prvním krokem je příprava propargylvinylaminu (nesubstituovaného enynu), který je pomocí Sonogashirova couplingu substituován arylem za vzniku enynu. Tento substituovaný enyn podléhá cyklizaci a z následné eliminace chránící skupiny je získán 3,4-disubstituovaný pyridin (Schéma 25).

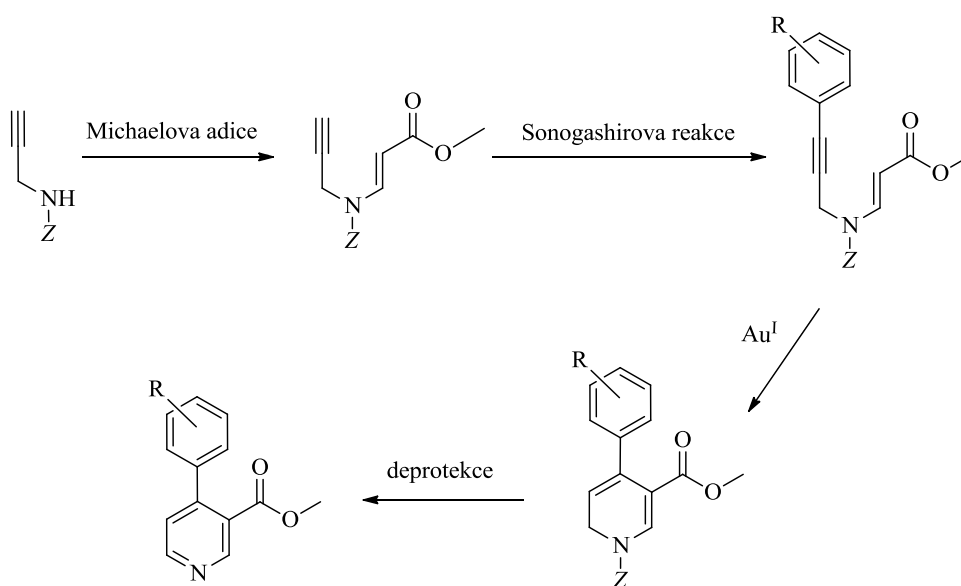


Schéma 25 – Příprava 3,4-disubstituovaných pyridinů

## 4.1 Příprava methyl-(*E*)-3-(*N*-(4-methoxyfenylsulfonyl)-*N*-(prop-2-yn-1-yl)amino)prop-2-enoátu

K ochranění aminové skupiny propargylaminu **41** bylo použito reakce s *p*-methoxybenzensulfonylchloridem **42**, viz Schéma 26. Tato chránicí skupina poskytovala při cyklizačním kroku uspokojivé výtěžky, nicméně při její eliminaci bylo nutné aplikovat drastické podmínky (10 ekv. DBU, zahřívání 140 °C). Na druhou stranu lze při použití této chránicí skupiny izolovat cyklizovaný dihydropyridin, což není možné při ochranění jinými skupinami (karbamáty) vzhledem k jejich labilitě.<sup>[54]</sup>

Struktura 4-methoxy-*N*-(prop-2-yn-1-yl)benzensulfonamidu **43** byla potvrzena NMR analýzou: substituce na dusíku byla prokázána singletem odpovídajícím jednomu vodíku při  $\delta$  4.73, přítomností signálů multipletů fenylového jádra při  $\delta$  7.89–7.75 a 7.04–6.90 a singletu methoxyskupiny ( $\delta$  3.87).

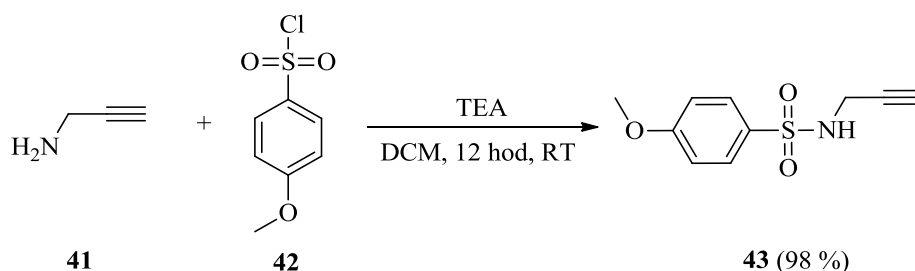


Schéma 26 – Ochránění propargylaminu

Propargylamin ochráněný *p*-methoxybenzensulfonylem (MBS) **43** reaguje s methyl-propiolátem **44** za vzniku methyl-(*E*)-3-(*N*-(4-methoxyfenylsulfonyl)-*N*-(prop-2-yn-1-yl)amino)prop-2-enoátu **45** (Schéma 27). Tvorba produktu byla potvrzena NMR analýzou: ze spektra zmizel signál vodíku sulfonamidu ( $\delta$  4.73) a objevily se typické signály dvojice dubletů ( $\delta$  8.00 a 5.28) s interakční konstantou  $J = 14.0$  Hz, která ukazuje na vznik dvojně vazby.

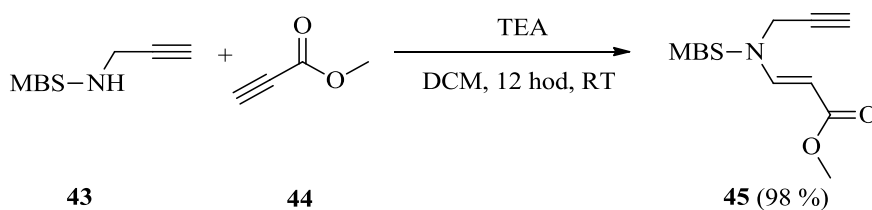


Schéma 27 – Michaelova adice propargylaminu na methyl-propiolát



## 4.2 Sonogashirův coupling

Druhým krokem syntézy je Sonogashirův coupling. Jedná se o cross-couplingovou reakci terminálního alkynu výchozího enynu **45** s aryljodidem **46** (Schéma 28).

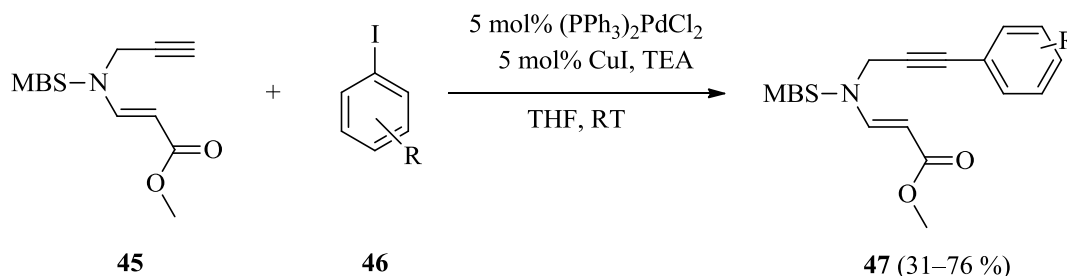


Schéma 28 – Sonogashirův coupling nesubstituovaného enynu s aryljodidem

Bylo připraveno 6 derivátů (přehled viz Tabulka 2). Základním (prototypovým) derivátem pro optimalizaci cyklizačního kroku a zejména eliminace byl fenylderivát. Následně byli připraveni zástupci alkylovaného (4-methylfenyl), halogenovaného (4-bromfenyl), dusíkatých (4-nitrofenyl a 4-aminofenyl) derivátů a heterocyklický derivát (2-pyridyl).

Tabulka 2 – Přehled připravených substituovaných enynů

<b>Aryljodid</b>						
<b>Výtěžek (%)</b>	68	52	71	73	31	76

Struktura substituovaných enynů byla potvrzena NMR analýzou, ve spektru zmizel signál tripletu, odpovídající vodíku koncové trojné vazby, a objevily se signály substituce arylem v aromatické oblasti spektra.

Sonogashirův coupling je založen na katalytickém cyklu, který využívá Pd<sup>0</sup> a Cu<sup>I</sup>.<sup>[55]</sup> Námí použitý Pd<sup>II</sup> katalyzátor je nejprve redukován na Pd<sup>0</sup>, jež oxidativní adicí aktivuje aryljodid. Z terminálního alkynu a jodidu měďného za přítomnosti báze vzniká acetylid měďný vstupující se vzniklým palladiovým komplexem do transmetalací fáze za vzniku nového palladiového komplexu s navázaným arylem i enynem. Po *trans/cis* izomerizaci dojde k reaktivní eliminaci za vzniku substituovaného enynu a regenerace Pd<sup>0</sup> katalyzátoru. (viz Schéma 29).<sup>[56]</sup>

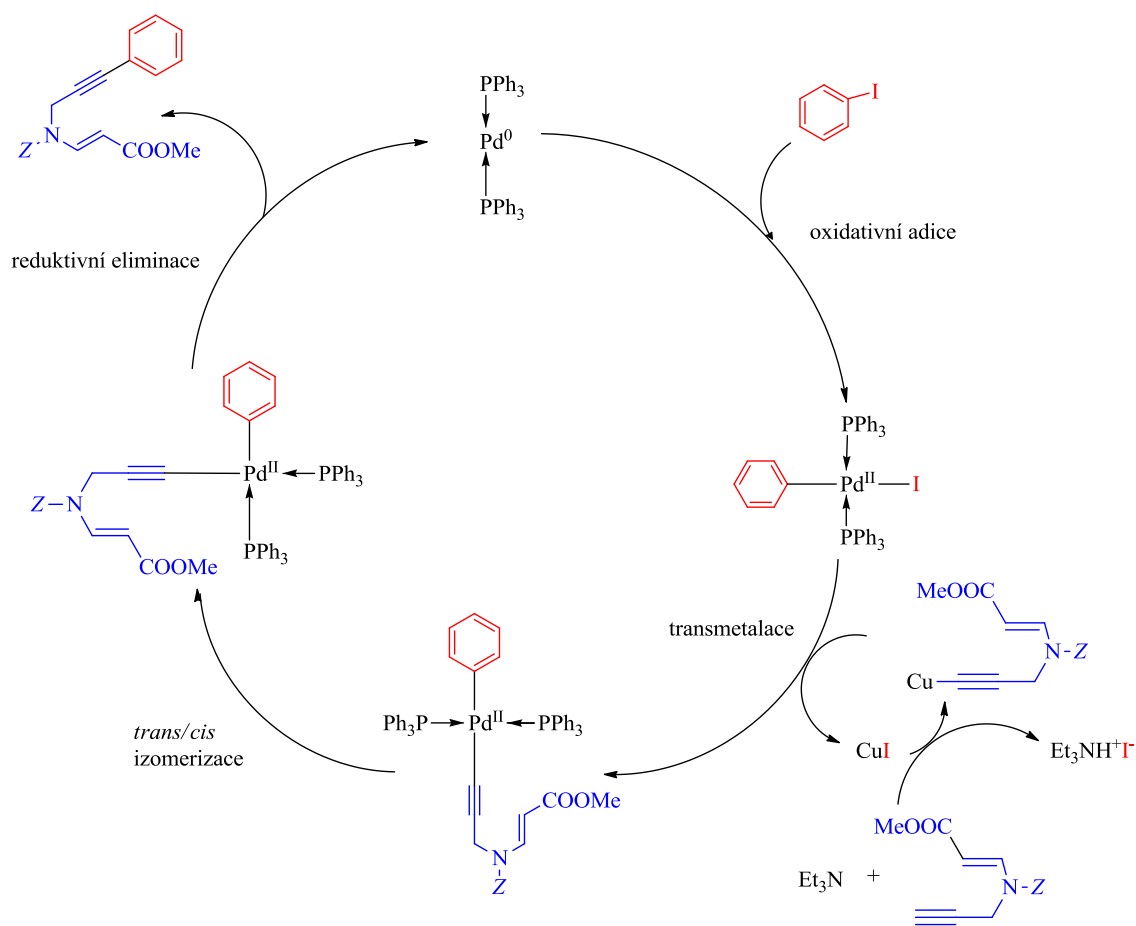


Schéma 29 – Mechanismus Sonogashirova couplingu

### 4.3 Cyklizační reakce katalyzovaná zlatým komplexem

Substituovaný enyn **47** reaguje v přítomnosti 5 molárních procent  $\text{Au}^{\text{I}}$  katalyzátoru a stříbrné soli za vzniku cyklizačního produktu **48** (Schéma 30). Použití  $(\text{TFP})\text{AuCl}$  v kombinaci s  $\text{AgBF}_4$  vychází z optimalizovaných podmínek při cyklizacích propargylvinyletherů dle Matoušové a kol.<sup>[40]</sup>

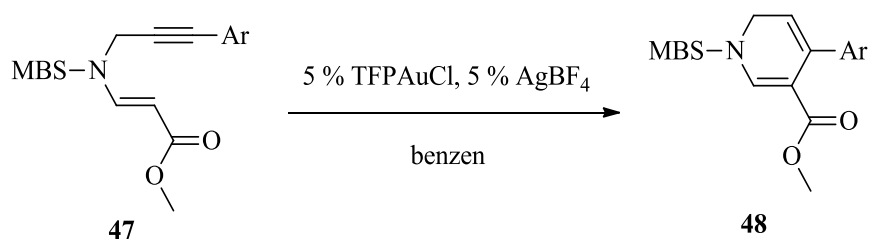


Schéma 30 – Cyklizace substituovaného enynu katalyzovaná  $\text{Au}^{\text{I}}$

Předpokládaný mechanismus cyklizační reakce je znázorněn na Schématu 31. Trojná vazba substituovaného enynu je selektivně aktivována  $\text{Au}^{\text{I}}$ -komplexem, následně dochází k ataku nukleofilní dvojně vazby a uzavření cyklu za následné protodeaurace.

Funkci stříbrné soli v reakci můžeme chápat dvěma způsoby: Stříbrná sůl se sama chová jako slabá Lewisova kyselina a může mít tedy obdobný účinek jako  $\text{Au}^{\text{I}}$ . Spíše však funguje jako „enhancer“ katalytické schopnosti  $\text{Au}^{\text{I}}$ , protože díky své halogenofilite vycytává stříbro z roztoku halogeny, tvoří nerozpustné soli, a tím dochází k aktivaci vlastní reakce (ataku  $\text{Au}^{\text{I}}$  na trojnou vazbu).<sup>[57]</sup>

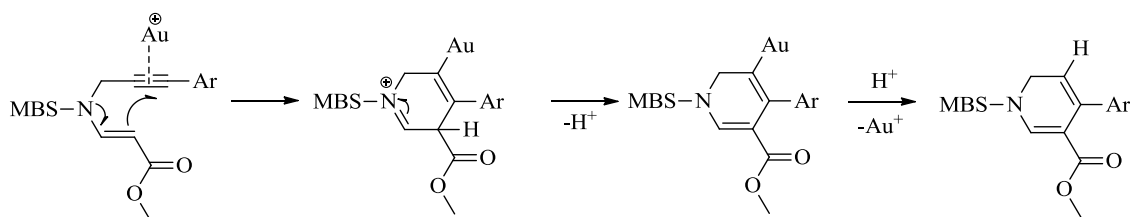


Schéma 31 – Předpokládaný mechanismus zlatem katalyzované cyklizace

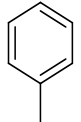
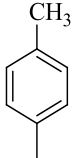
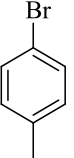
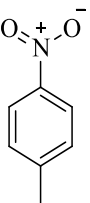
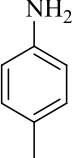
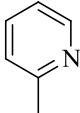
NMR analýza reakční směsi potvrzuje u fenylového derivátu plnou konverzi v cyklický produkt: zmizí dvojice dubletů dvojně vazby enynu ( $\delta$  8.09 a 5.39) a singlet  $-\text{CH}_2-$  skupiny ( $\delta$  4.55) za vzniku nových signálů singletu ( $\delta$  7.92), tripletu  $-\text{CH}_2-$  skupiny ( $\delta$  5.35) a dubletu ( $\delta$  4.16).

Ačkoli reakce probíhají u většiny derivátů kvantitavně, výtěžek reakce je v mnoha případech ovlivněn následným zpracováním. Při přečištění produktu sloupcovou

chromatografií může docházet ke ztrátám, neboť předpokládáme částečnou eliminaci chránící skupiny a výtěžky se mohou pohybovat v nižších hodnotách.

Z výsledků reakcí (viz Tabulka 3) lze usuzovat, že u fenyln-, methylfenyl- a bromfenylových derivátů probíhají cyklizace bez problémů, u derivátů obsahujících dusík tomu tak není. 4-nitrofenylderivát cyklizaci podléhá v nižším výtěžku a problémy nastávají i při zpracování reakce. U 4-aminofenylderivátu a 2-pyridyl derivátu pak cyklizace neprobíhá vůbec. Přítomnost dusíku u všech tří sloučenin naznačuje, že dusík vyvazuje zlatý katalyzátor, a nedochází tak k aktivaci trojné vazby.

Tabulka 3 – Přehled cyklizačních produktů

Ar						
Čas (hod)	12	12	12	12	5 dní	12
Výtěžek (%)	95	75	99	38	VL	VL

## 4.4 Eliminace chránicí skupiny

K eliminaci chránicí skupiny bylo použito 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-enu (DBU) **50** jako silné nukleofilní báze. Odstup chránicí skupiny je následován aromatizací cyklu na 3,4-disubstituovaný pyridin **49**. NMR analýza potvrzuje eliminaci MBS skupiny, ve spektru se již neobjevuje dvojice multipletů odpovídající fenylu a singlet methoxyskupiny.

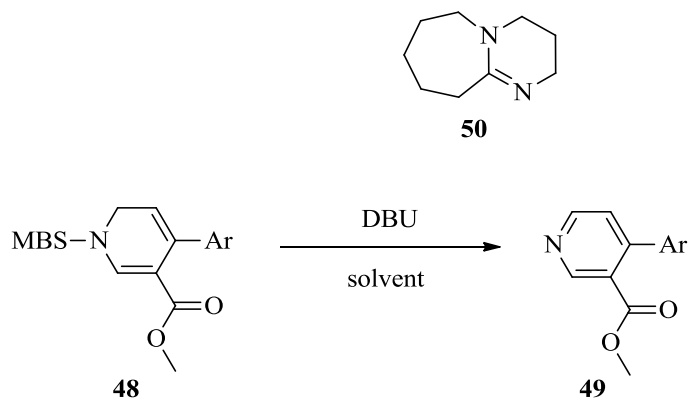
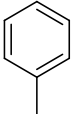


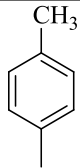
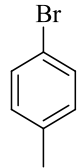
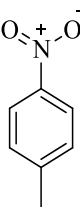
Schéma 32 – Eliminace chránicí skupiny

Optimalizace tohoto reakčního kroku spočívala ve výběru rozpouštědla a množství DBU. U fenylového derivátu se ukázalo jako ideální využití 10 ekv. DBU v toluenu při 110 °C (Tabulka 4). Použití stejných podmínek u methylfenyl- a bromfenylového derivátu však vedlo k nižším výtěžkům. Konečným reakčním prostředím, při kterém probíhají reakce uspokojivě je 5 ekv. DBU v DMF při 140 °C (Tabulka 5).

Tabulka 4 – Optimalizace eliminace chránicí skupiny fenylového derivátu

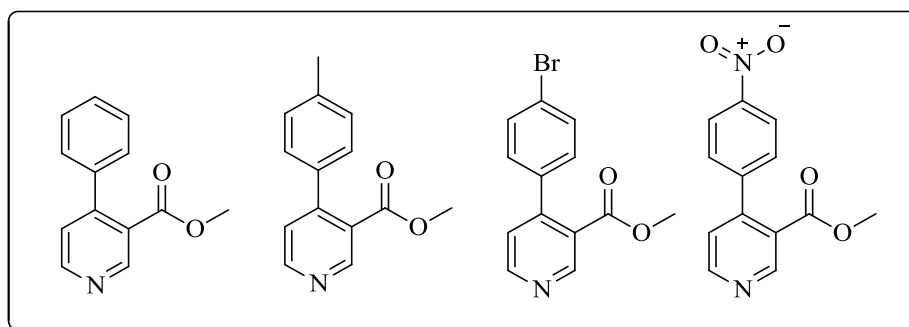
Ar	DBU (ekv)	Solvent	Čas (h)	Teplota (°C)	Výtěžek (%)
	2	Dioxan	48	50	VL
	2 + 2	THF	48	70	VL
	3	THF	120	80	54
	5 + 10	THF	120	80	55
	10	Toluen	72	110	60

Tabulka 5 – Eliminace chránící skupiny

Ar	DBU (ekv)	Solvent	Čas (h)	Teplota (°C)	Výtěžek (%)
	10	Toluen	72	110	29
	5	DMF	2	140	57
	15	Toluen	72	110	19
	5	DMF	2	140	32

## 5 Závěr

V rámci této práce jsem připravil čtyři deriváty 3,4-disubstituovaného pyridinu (Obrázek 13), u dvou dalších derivátů cyklizace neprobíhala nebo probíhala jen nepatrně. Aplikovatelnost využití (TFP)AuCl při cyklizaci substituovaných dusíkatých enynů tedy byla potvrzena. Podařilo se též optimalizovat eliminaci MBS chránicí skupiny s uspokojivým výtěžkem pro fenylový derivát.



Obrázek 13 – Přehled připravených 3,4-disubstituovaných pyridinů

Výhledově lze ochráněné cyklizační produkty využít k částečné hydrogenaci dihydropyridinového jádra a získat tak sloučeniny s potenciální biologickou aktivitou.

# 6 Experimentální část

## 6.1 Obecné postupy

Výchozí látky, použité báze a kovové katalyzátory byly zakoupeny od firmy Sigma-Aldrich, spol. s r.o. a použity bez čištění. Benzen byl predestilován ze sodíku a vysušen stáním na čerstvě aktivovaných molekulových sítích. Tetrahydrofuran a dichlormethan byly predestilovány v čas potřeby ze sodíku, resp. hydridu vápenatého. Toluén a jód byly zakoupeny od firmy Penta.

NMR spektra všech sloučenin byla naměřena v  $\text{CDCl}_3$  při laboratorní teplotě na přístroji VARIAN MERCURY – Vx BB pracujícím při 300 MHz pro  $^1\text{H}$  a při 75 MHz pro  $^{13}\text{C}$  nebo na přístroji VARIAN VNMR S500 při 500 MHz pro  $^1\text{H}$  a při 125 MHz pro  $^{13}\text{C}$ . Chemické posuny byly změřeny jako hodnoty  $\delta$  v parts per million (ppm) a byly nepřímě vztaženy k tetramethylsilanu jako standardu pomocí zbytkového signálu rozpouštědla (7.26 pro  $^1\text{H}$  a 77.00 pro  $^{13}\text{C}$ ). Data jsou prezentována v tomto pořadí: chemický posun ( $\delta$ ), multiplicita (s: singlet, bs: broad singlet, d: dublet, t: triplet, dd: dublet dubletů, m: multiplet), interakční konstanta (Hz) a integrovaná intenzita (v protonových spektrech).

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

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

Průběh reakce a čistota produktů byly ověřovány pomocí tenkovrstvé chromatografie na chromatografických deskách Merck TLC Silica gel 60 F<sub>254</sub> a výsledky detekovány pod UV lampou při vlnové délce 254 nm a pomocí detekčního činidla  $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  (2 g),  $\text{H}_3[\text{P}(\text{Mo}_3\text{O}_{10})_4]$  (4 g), konc.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (10 ml),  $\text{H}_2\text{O}$  (200 ml) a následného zahřátí.

Silikagel 60 (0,040–0,063 mm) pro sloupcovou chromatografii byl zakoupen od firmy Merck.



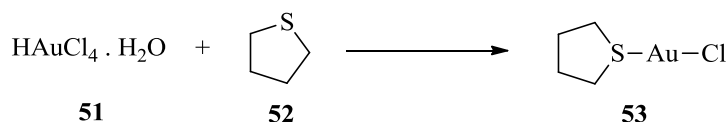
## 6.2 Příprava katalyzátoru

### CHLORID TRI(2-FURYL)FOSFINOZLATNÝ

Sumární vzorec: C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>AuClO<sub>3</sub>P

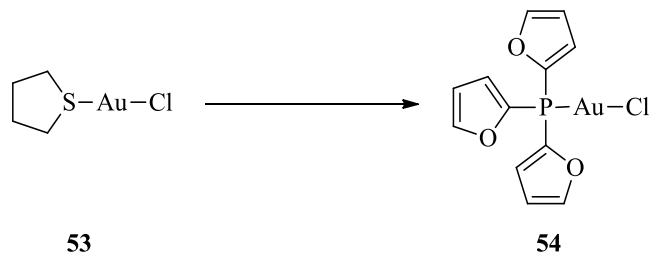
Molekulová hmotnost: 464,59 g.mol<sup>-1</sup>

#### A) Příprava chloridu tetrahydrothiofenožlatného<sup>[58]</sup>



Trihydrát kyseliny tetrachlorozlatité **51** (1 g; 2,54 mmol) byl rozpuštěn ve směsi ethanolu (8,4 ml) a vody (1,8 ml) za vzniku žlutého roztoku. Po přidání tetrahydrothiofenu **52** (0,48 ml; 5,33 mmol) se vytvořil žlutý precipitát, který ihned zbělal. Suspenze byla zfiltrována na fritě, promyta ethanolem a vzniklá bílá pevná látka **53** byla vysušena na vakuové pumpě (10 mbar; 1 hod). Výtěžek 768,3 mg (94 %).

#### B) Příprava chloridu tri(2-furyl)fosfinožlatného<sup>[59]</sup>



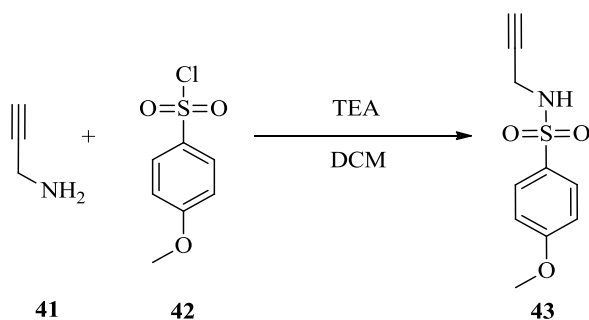
Chlorid tetrahydrothiofenožlatný **53** (768,3 mg; 0,2 mmol) byl rozpuštěn v DCM (25 ml), následně byl přidán tri(2-furyl)fosfin (564,8 mg; 0,2 mmol). Směs byla míchána po dobu 1 hod, rozpouštědlo odpařeno a produkt vysušen na vakuové pumpě (10 mbar; 1 hod). Vznikla šedá krystalická látka **54**. Výtěžek 987 mg (89 %).

## 6.3 Syntéza 3,4-disubstituovaných pyridinů

### 4-METHOXY-N-(PROP-2-YN-1-YL)BENZENSULFONAMID

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

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



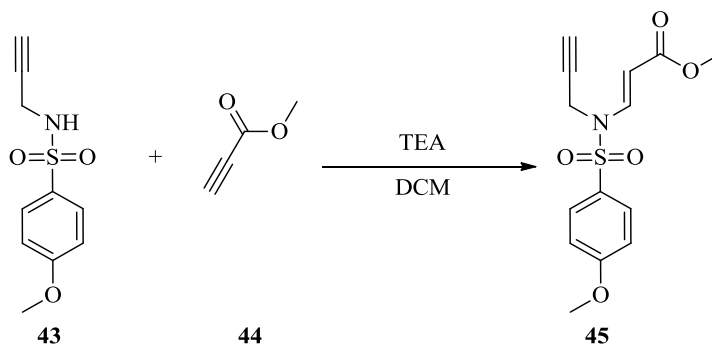
Ve vyžíhané baňce byl v bezvodém DCM (40 ml) pod atmosférou Ar rozpuštěn propargylamin **41** (2,0 ml; 28,6 mmol). Po zchlazení reakční směsi na 0 °C byl přidán 4-methoxybenzensulfonylchlorid **42** (5,9 g; 28,6 mmol) a TEA (4,6 ml; 32,175 mmol). Reakce byla ohřívána na laboratorní teplotu a míchána přes noc. Reakční směs byla 3× vytřepána mezi 5% roztok HCl a ethyl-acetát, organická fáze byla vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, zfiltrována, rozpouštědla odpařena a dosušena na vakuové pumpě (10 mbar; 1 hod). Vznikla látka **43**. Výtěžek 6,31 g (98 %).

Bílá pevná látka, t. t. 70,4 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.82 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.98 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.73 (bs, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.83–3.80 (m, 2H); 2.10 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163.1, 131.0, 129.6, 114.2, 72.9, 78.0, 55.6, 32.8.

METHYL-(E)-3-(N-(4-METHOXYFENYLSULFONYL)-N-(PROP-2-YN-1-YL)AMINO)PROP-2-ENOÁT

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

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



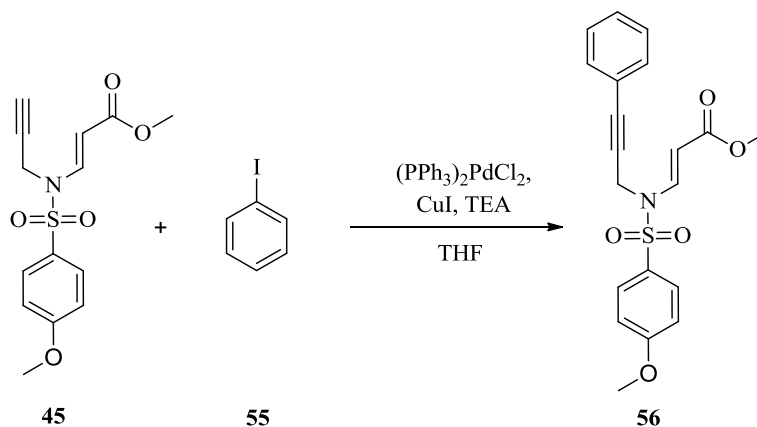
Ve vyžíhané baňce byla v bezvodém DCM (140 ml) pod atmosférou Ar rozpuštěna výchozí látka **43** (6,3 g; 27,96 mmol), následně byl přidán methyl-propiolát **44** (2,22 ml; 27,96 mmol) a po zchlazení na 0 °C po kapkách TEA (11,75 ml; 83,9 mmol). Reakce byla míchána při laboratorní teplotě přes noc. Reakční směs byla 3× vytřepána mezi nasycený roztok NH<sub>4</sub>Cl a ethyl-acetát, organická fáze byla vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, zfiltrována a rozpouštědla odpařena. Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie za použití mobilní fáze PE : EtOAc (8 : 2 a 7 : 3). Byla izolována látka **45**. Výtěžek 8,5 g (98 %).

Žlutá pevná látka, t. t. 113,8 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.00 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.97 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 5.28 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.71 (s, 3H); 2.07 (t, *J* = 2,5 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.1 163.8, 140.4, 129.7, 129.2, 114.5, 99.5, 74.9, 74.1, 55.7, 51.3, 35.2; IR (ATR) ν<sub>max</sub> [cm<sup>-1</sup>] 3112, 2985, 2914, 2847, 2358, 2341, 1707, 1625, 1595, 1578, 1560, 1498, 1459, 1438, 1366, 1311, 1268, 1258, 1161, 1092, 1062, 1026.

METHYL-(E)-3-(N-(3-FENYLPROP-2-YN-1-YL)-N-(4-METHOXYFENYLSULFONYL)AMINO)-PROP-2-ENOÁT

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

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



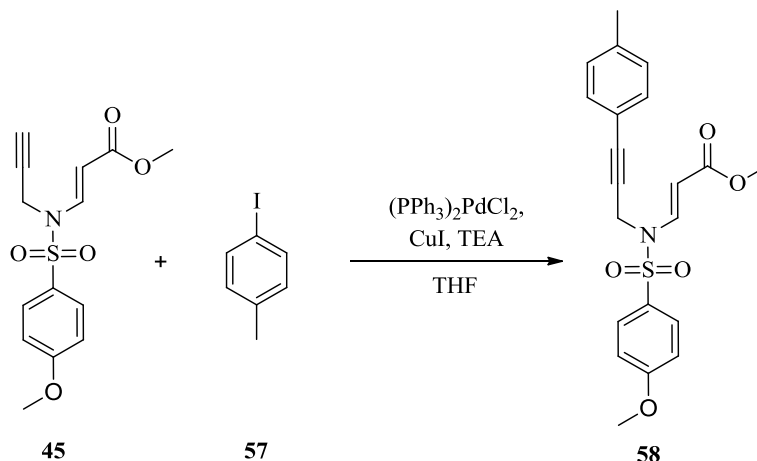
Ve vyžíhané baňce byl v bezvodém THF (50 ml) pod atmosférou Ar rozpuštěn jodbenzen **55** (2,3 ml; 21 mmol), poté byly přidány katalyzátory (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (737 mg; 1,05 mmol) a CuI (200 mg; 1,05 mmol). Z vedlejší vysušené baňky pod atmosférou Ar byl překanylován roztok výchozí látky **45** (6,5 g; 21 mmol) v bezvodém THF (50 ml). Ke směsi byl po kapkách přidán TEA (20 ml; 210 mmol). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě přes noc a 3× vytřepána mezi nasycený roztok NH<sub>4</sub>Cl a ethyl-acetát. Organická vrstva byla vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, zfiltrována a rozpouštědla odpařena. Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie za použití mobilní fáze PE : EtOAc (8 : 2). Byla izolována látka **56**. Výtěžek 5,45 g (68 %).

Světle žlutá pevná látka, t. t. 122,8 °C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.09 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.35–7.06 (m, 5H), 6.94 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.39 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.75 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.3, 163.7, 140.8, 132.1, 129.8, 129.6, 128.5, 128.1, 121.7, 114.5, 99.6, 85.7, 80.2, 55.5, 51.4, 36.1; IR (ATR) ν<sub>max</sub> [cm<sup>-1</sup>] 2950, 1711, 1624, 1594, 1581, 1491, 1434, 1413, 1356, 1326, 1315, 1262, 1158, 1115, 1090, 1056, 1028.

METHYL-(E)-3-(N-(4-METHOXYFENYLSULFONYL)-N-(3-(4-METHYLFENYL)PROP-2-YN-1-  
YL)AMINO)PROP-2-ENOÁT

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

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



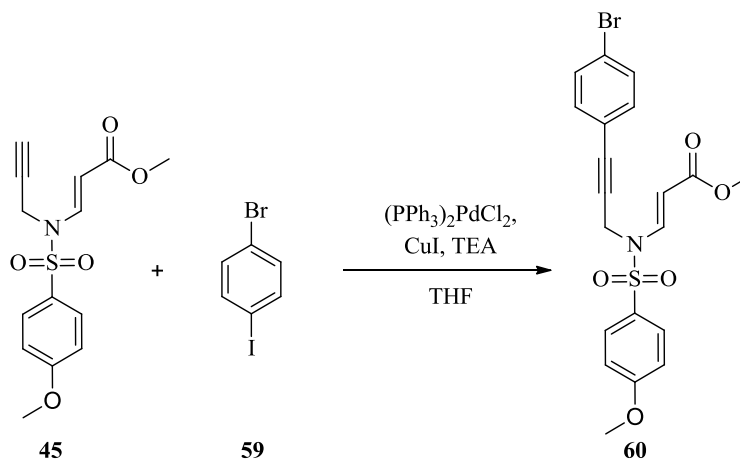
Ve vyžíhané baňce byl v bezvodém THF (6 ml) pod atmosférou Ar rozpuštěn 4-jodtoluen **57** (352,4 mg; 1,6 mmol), dále byly přidány katalyzátory  $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$  (56,7 mg; 0,08 mmol) a  $\text{CuI}$  (15,4 mg; 0,08 mmol). Z vedlejší vysušené baňky pod atmosférou Ar byl překanylován roztok výchozí látky **45** (500 mg; 1,6 mmol) v bezvodém THF (6 ml). Ke směsi byl po kapkách přidán TEA (2,3 ml; 16,1 mmol). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě přes noc a 3× vytřepána mezi nasycený roztok  $\text{NH}_4\text{Cl}$  a ethyl-acetát. Organická vrstva byla vysušena bezvodým  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , zfiltrována a rozpouštědla odpařena. Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie za použití mobilní fáze PE : EtOAc (8 : 2). Byla izolována látka **58**. Výtěžek 332,6 mg (52 %).

Žlutá pevná látka, t. t. 117,3 °C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.07 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 7.82 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.12–6.95 (m, 4H), 6.93 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 5.38 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.31 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.3, 163.7, 140.8, 138.9, 131.5, 129.8, 129.7, 128.9, 118.6, 114.5, 99.6, 85.9, 79.5, 55.6, 51.4, 36.2, 21.4; IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] 3095, 2926, 2851, 1708, 1697, 1627, 1595, 1577, 1510, 1497, 1437, 1359, 1301, 1284, 1261, 1182, 1167, 1157, 1091, 1060, 1028; LRMS (APCI)  $m/z$  (relativní intenzita) 400.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100), 368.0 (31), 305.1 (15), 252.0 (20), 261.0 (60), 228.0 (58), 170.9 (37), 129.1 (45), 123.1 (16).

METHYL-(E)-3-(N-(3-(4-BROMFENYL)PROP-2-YN-1-YL)-N-(4-METHOXYFENYL  
SULFONYL)AMINO)PROP-2-ENOÁT

Sumární vzorec: C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>BrNO<sub>5</sub>S

Molekulová hmotnost: 464,33 g.mol<sup>-1</sup>



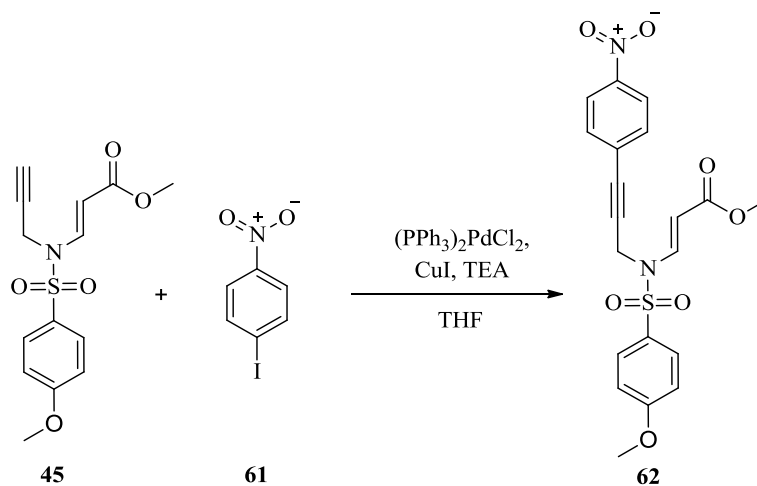
Ve vyžíhané baňce byl v bezvodém THF (5 ml) pod atmosférou Ar rozpuštěn 1-brom-4-jodbenzen **59** (457,4 mg; 1,617 mmol), dále byly přidány katalyzátory  $(PPh_3)_2PdCl_2$  (56,7 mg; 0,0808 mmol) a CuI (15,4 mg; 0,0808 mmol). Z vedlejší vysušené baňky pod atmosférou Ar byl překanylován roztok výchozí látky **45** (500 mg; 1,617 mmol) v bezvodém THF (5 ml). Ke směsi byl po kapkách přidán TEA (2,25 ml; 16,165 mmol). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě přes noc a 3× vytřepána mezi nasycený roztok NH<sub>4</sub>Cl a ethyl-acetát. Organická vrstva byla vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, zfiltrována a rozpouštědla odpařena. Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie za použití mobilní fáze PE : EtOAc (8 : 2). Byla izolována látka **60**. Výtěžek 533 mg (71 %).

Amorfní pevná látka. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.07 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.02–6.87 (m, 4H), 5.34 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.74 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.2, 163.8, 140.7, 133.0, 131.4, 129.8, 129.5, 123.0, 114.5, 110.0, 99.6, 84.6, 81.5, 55.6, 51.5, 36.1; IR (ATR) ν<sub>max</sub> [cm<sup>-1</sup>] 3098, 2947, 2844, 2364, 1710, 1625, 1595, 1578, 1497, 1486, 1436, 1396, 1362, 1307, 1262, 1157, 1115, 1093, 1060, 1013.

METHYL-(E)-3-(N-(4-METHOXYFENYLSULFONYL)-N-(3-(4-NITROFENYL)PROP-2-YN-1-  
YL)AMINO)PROP-2-ENOÁT

Sumární vzorec: C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S

Molekulová hmotnost: 430,43 g.mol<sup>-1</sup>



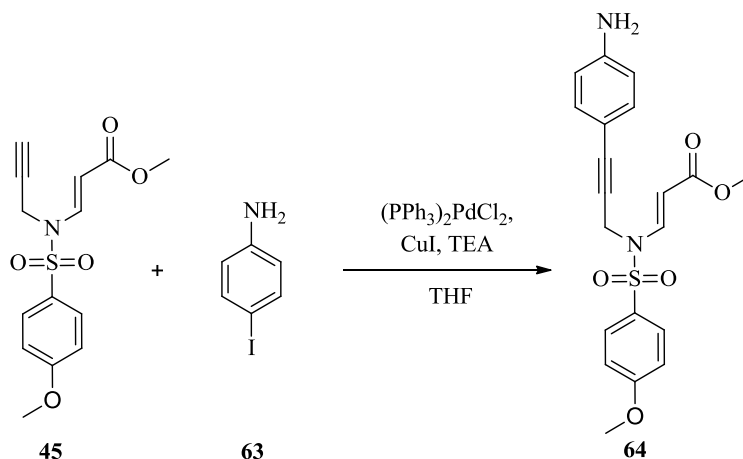
Ve vyžíhané baňce byl v bezvodém THF (6 ml) pod atmosférou Ar rozpuštěn 1-jod-4-nitrobenzen **61** (249 mg; 1,56 mmol), dále byly přidány katalyzátory (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (54,77 mg; 0,078 mmol) a CuI (14,82 mg; 0,078 mmol). Z vedlejší vysušené baňky pod atmosférou Ar byl překanylován roztok výchozí látky **45** (482,6 mg; 1,56 mmol) v bezvodém THF (5 ml). Ke směsi byl po kapkách přidán TEA (2,2 ml; 15,6 mmol). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě přes noc a 3× vytřepána mezi nasycený roztok NH<sub>4</sub>Cl a ethyl-acetát. Organická vrstva byla vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, zfiltrována a rozpouštědla odpařena. Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie za použití mobilní fáze PE : EtOAc (8 : 2). Byla izolována látka **62**. Výtěžek 488 mg (73 %).

Světle žlutá pevná látka, t. t. 152,4 °C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.14–8.04 (m, 3H), 7.82 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.33 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.74 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.1, 163.9, 147.4, 140.7, 132.4, 129.8, 129.5, 128.4, 123.4, 114.6, 99.7, 85.7, 83.7, 55.7, 51.5, 36.0; IR (ATR) ν<sub>max</sub> [cm<sup>-1</sup>] 3411, 3096, 2990, 2886, 2839, 2575, 2514, 2446, 2251, 2064, 2017, 1905, 1714, 1629, 1595, 1580, 1519, 1496, 1469, 1437, 1415, 1365, 1344, 1328, 1313, 1302, 1279, 1258, 1242, 1168, 1160, 1116, 1091, 1057, 1018.

METHYL-(E)-3-(N-(3-(4-AMINOFENYL)PROP-2-YN-1-YL)-N-(4-METHOXYFENYLSULFONYL)AMINO)PROP-2-ENOÁT

Sumární vzorec: C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S

Molekulová hmotnost: 400,45 g.mol<sup>-1</sup>



Ve vyžíhané baňce byl v bezvodém THF (3,5 ml) pod atmosférou Ar rozpuštěn 4-jodanilin **63** (219 mg; 1 mmol), poté byly přidány katalyzátory (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (35 mg; 0,05 mmol) a CuI (9,5 mg; 0,05 mmol). Z vedlejší vysušené baňky pod atmosférou Ar byl překanylován roztok výchozí látky **45** (309 mg; 1 mmol) v bezvodém THF (3,5 ml). Ke směsi byl po kapkách přidán TEA (1,4 ml; 10 mmol). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě 5 dní a 3× vytřepána mezi nasycený roztok NH<sub>4</sub>Cl a ethyl-acetát. Organická vrstva byla vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, zfiltrována a rozpouštědla odpařena. Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie za použití mobilní fáze PE : EtOAc (8 : 2). Byla izolována látka **64**. Výtěžek 125,7 mg (31 %).

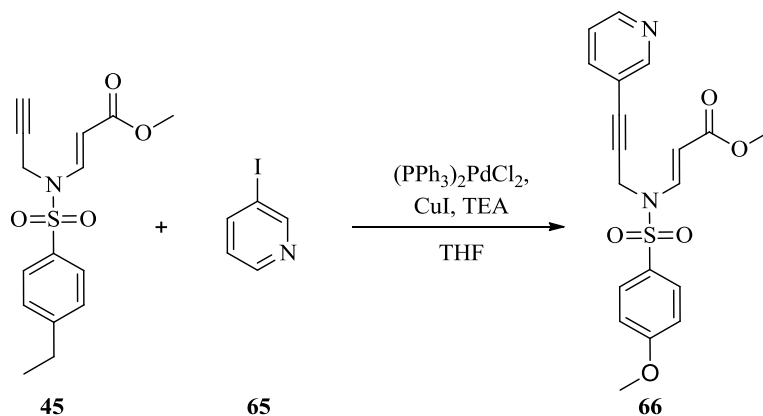
Amorfnní pevná látka. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.06 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.00–6.86 (m, 4H), 6.62 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 5.37 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.73 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.4, 163.7, 140.9, 133.0, 129.8, 129.7, 124.6, 115.5, 114.5, 113.6, 99.6, 86.1, 78.6, 55.6, 51.4, 36.4.



METHYL-(E)-3-(N-(4-METHOXYFENYLSULFONYL)-N-(3-(PYRIDIN-3-YL)PROP-2-YN-1-YL)AMINO)PROP-2-ENOÁT

Sumární vzorec: C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S

Molekulová hmotnost: 386,42 g.mol<sup>-1</sup>



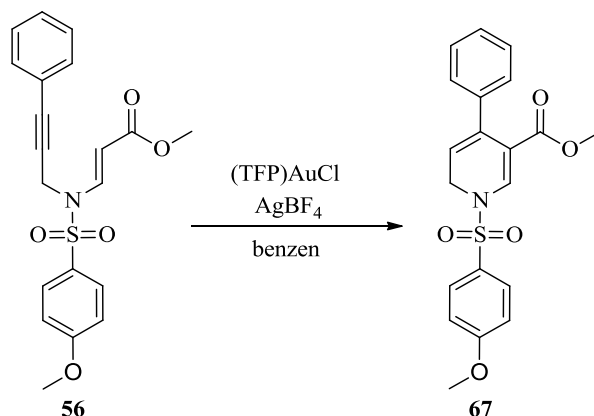
Ve vyžíhané baňce byl v bezvodém THF (6 ml) pod atmosférou Ar rozpuštěn 3-jodpyridin **65** (320 mg; 1,56 mmol), poté byly přidány katalyzátory  $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$  (54,77 mg; 0,078 mmol) a  $\text{CuI}$  (14,82 mg; 0,078 mmol). Z vedlejší vysušené baňky pod atmosférou Ar byl překanylován roztok výchozí látky **45** (482,6 mg; 1,56 mmol) v bezvodém THF (5 ml). Ke směsi byl po kapkách přidán TEA (2,2 ml; 15,6 mmol). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě přes noc a 3× vytřepána mezi nasycený roztok  $\text{NH}_4\text{Cl}$  a ethyl-acetát. Organická vrstva byla vysušena bezvodým  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , zfiltrována a rozpouštědla odpařena. Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie za použití mobilní fáze PE : EtOAc (8 : 2). Byla izolována látka **66**. Výtěžek 524,4 mg (76 %).

Žlutá pevná látka, t. t. 115,9 °C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.53 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.08 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 7.82 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.55 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.30 (dd,  $J = 7.9, 5.1$  Hz, 1H), 6.95 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 5.34 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.74 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.0, 163.9, 150.6, 147.4, 140.6, 140.0, 129.8, 129.4, 123.5, 119.6, 114.6, 99.7, 85.0, 81.6, 55.8, 51.5, 35.9; IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] 3096, 2976, 2954, 2845, 2628, 2360, 2232, 2070, 1928, 1698, 1668, 1622, 1596, 1578, 1541, 1496, 1477, 1437, 1412, 1361, 1338, 1303, 1278, 1265, 1192, 1160, 1115, 1093, 1063, 1029; LRMS (APCI)  $m/z$  (relativní intenzita) 387.1 [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup> (100), 279.1 (1), 215.1 (2), 185.0 (3), 116.0 (2).

METHYL-4-FENYL-1-(4-METHOXYFENYLSULFONYL)-1,6-DIHYDROPYRIDIN-3-  
KARBOXYLÁT

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

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



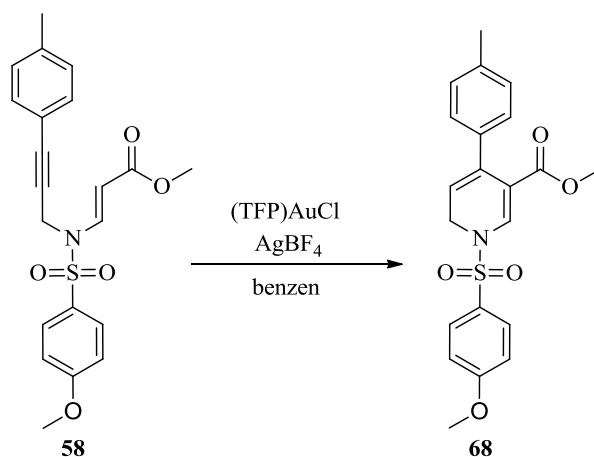
Do vyžíhané baňky pod atmosférou Ar byl navážen AgBF<sub>4</sub> (48,2 mg; 0,25 mmol) a dále přidán (TFP)AuCl (115,3 mg; 0,25 mmol) a bezvodý benzen (15 ml). Z vedlejší vyžíhané baňky pod atmosférou Ar byl překanylován roztok výchozí látky **56** (2 g; 5,19 mmol) v suchém benzenu (15 ml). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě přes noc, následně přefiltrována přes fritu s Celitem<sup>®</sup>, promyta ethyl-acetátem. Rozpouštědlo bylo odpařeno a surový produkt přečištěn pomocí sloupcové chromatografie za použití mobilní fáze PE : EtOAc (8 : 2). Byla izolována žlutá látka **67**. Výtěžek 1,48 g (74 %).

Amorfní pevná látka. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.92 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.55–6.95 (m, 7H), 5.35 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.56 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165.4, 163.9, 139.4, 137.9, 136.2, 129.8, 128.0, 127.8, 127.3, 126.8, 115.1, 114.7, 111.4, 55.8, 51.4, 44.0; IR (ATR) ν<sub>max</sub> [cm<sup>-1</sup>] 2953, 1736, 1638, 1596, 1579, 1546, 1498, 1471, 1439, 1413, 1303, 1259, 1158, 1121, 1024, 1002.

METHYL-1-(4-METHOXYFENYLSULFONYL)-4-(4-METHYLFENYL)-1,6-DIHYDROPIRIDIN-3-KARBOXYLÁT

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

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



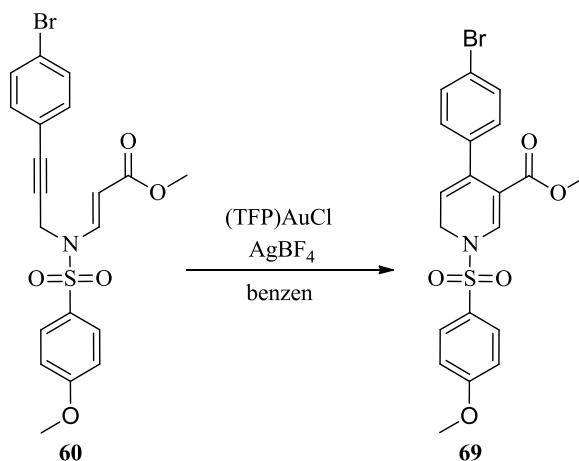
Do vyžíhané baňky pod atmosférou Ar byl navážen AgBF<sub>4</sub> (8 mg; 0,042 mmol) a dále přidán (TFP)AuCl (19,4 mg; 0,042 mmol) a bezvodý benzen (7 ml). Ke směsi byla přidána výchozí látka **58** (332,6 mg; 0,833 mmol) a reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě přes noc. Směs byla přefiltrována přes fritu s Celitem<sup>®</sup>, promyta ethyl-acetátem a rozpouštědlo odpařeno za sníženého tlaku. Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie za použití mobilní fáze PE : EtOAc (8 : 2). Byla izolována látka **68**. Výtěžek 249,8 mg (75 %).

Žlutá pevná látka, t. t. 118,7 °C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.90 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7.12–6.93 (m, 6H), 5.33 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.15 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165.4, 163.9, 137.7, 137.0, 136.4, 136.1, 129.7, 128.5, 128.1, 126.7, 114.8, 114.6, 111.6, 55.7, 51.4, 44.0, 21.2; IR (ATR) ν<sub>max</sub> [cm<sup>-1</sup>] 3081, 2926, 2855, 2283, 2067, 1908, 1721, 1636, 1594, 1578, 1509, 1496, 1458, 1417, 1386, 1360, 1317, 1298, 1261, 1242, 1187, 1161, 1096, 1030; LRMS (APCI) *m/z* (relativní intenzita) 400.0 [M+H]<sup>+</sup> (100), 388.0 (5), 387.0 (26), 368.0 (5), 229.0 (5), 228.1 (30), 196.1 (3), 170.9 (4), 123.1 (3).

METHYL-4-(4-BROMFENYL)-1-(4-METHOXYFENYLSULFONYL)-1,6-DIHYDROPYRIDIN-3-  
KARBOXYLÁT

Sumární vzorec: C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>BrNO<sub>5</sub>S

Molekulová hmotnost: 464,33 g.mol<sup>-1</sup>



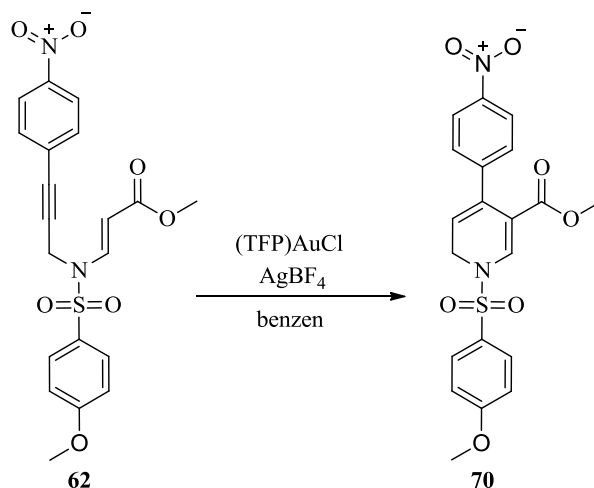
Do vyžíhané baňky pod atmosférou Ar byl navážen AgBF<sub>4</sub> (11 mg; 0,055 mmol) a dále přidán (TFP)AuCl (26,23 mg; 0,055 mmol) a bezvodý benzen (10 ml). Ke směsi byla následně přidána výchozí látka **60** (511 mg; 1,1 mmol) a reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě přes noc. Po 20 hod byla směs přefiltrována přes fritu s Celitem<sup>®</sup>, promyta ethyl-acetátem a rozpouštědlo odpařeno za sníženého tlaku. Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie za použití mobilní fáze PE : EtOAc (8 : 2). Byla izolována bílá pevná látka **69**. Výtěžek 507 mg (99 %).

Bílá pevná látka, t. t. 86,2 °C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.94 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.32 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.13 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.59 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165.1, 164.0, 138.4, 135.3, 132.3, 130.9, 129.8, 128.6, 127.9, 121.3, 115.5, 114.8, 110.6, 55.8, 51.4, 44.0; IR (ATR) ν<sub>max</sub> [cm<sup>-1</sup>] 2926, 2853, 2366, 1702, 1625, 1595, 1577, 1496, 1463, 1437, 1404, 1375, 1364, 1311, 1260, 1242, 1183, 1164, 1117, 1091, 1073, 1023.

METHYL-1-(4-METHOXYFENYLSULFONYL)-4-(4-NITROFENYL)-1,6-DIHYDROPYRIDIN-3-  
KARBOXYLÁT

Sumární vzorec: C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S

Molekulová hmotnost: 430,43 g.mol<sup>-1</sup>

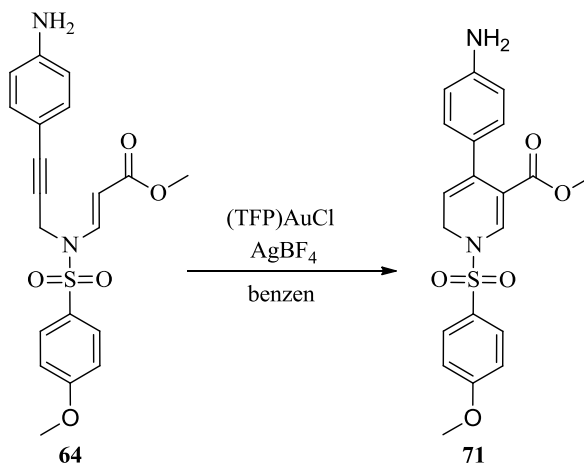


Do vyžíhané baňky pod atmosférou Ar byl navážen AgBF<sub>4</sub> (8,6 mg; 0,04 mmol) a dále přidán (TFP)AuCl (20,6mg; 0,04 mmol) a bezvodý benzen (10 ml). Ke směsi byla následně přidána výchozí látka **62** (488 mg; 0,88 mmol) a reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě přes noc. Směs byla přefiltrována přes fritu s Celitem<sup>®</sup>, promyta ethyl-acetátem a rozpouštědlo odpařeno za sníženého tlaku. Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie za použití mobilní fáze PE : EtOAc (7 : 3). Byla izolována látka **70**. Výtěžek: 185 mg nečistého produktu (38 %), který byl bez charakterizace podroben eliminační reakci.

METHYL-4-(4-AMINOFENYL)-1-(4-METHOXYFENYLSULFONYL)-1,6-DIHYDROPYRIDIN-3-  
KARBOXYLÁT

Sumární vzorec: C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S

Molekulová hmotnost: 400,45 g.mol<sup>-1</sup>

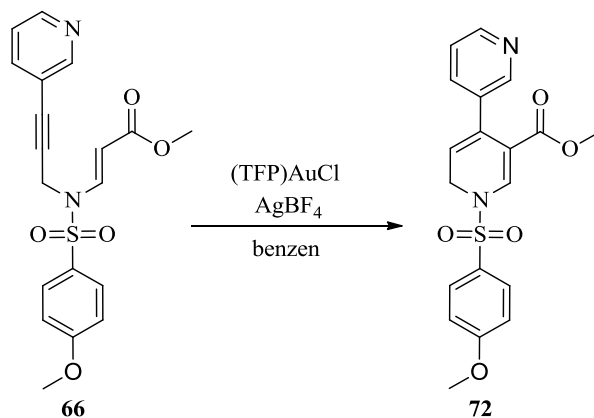


Do vyžíhané baňky pod atmosférou Ar byl navážen AgBF<sub>4</sub> (11 mg; 0,06 mmol) a dále přidán (TFP)AuCl (7,4 mg; 0,015 mmol) a bezvodý benzen (2 ml). Ke směsi byla následně přidána výchozí látka **64** (115,7 mg; 0,29 mmol), došlo k neúplnému rozpuštění látky a po 2,5 hod míchání při laboratorní teplotě byla detekována směs výchozí látky a dalších neidentifikovatelných vedlejších produktů. Reakce byla ukončena, produkt nebyl izolován.

METHYL-1-(4-METHOXYFENYLSULFONYL)-4-(PYRIDIN-3-YL)-1,6-DIHYDROPYRIDIN-3-KARBOXYLÁT

Sumární vzorec: C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S

Molekulová hmotnost: 386,42 g.mol<sup>-1</sup>

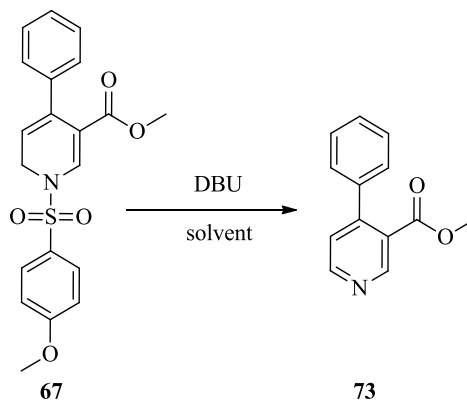


Do vyžíhané baňky pod atmosférou Ar byl navážen AgBF<sub>4</sub> (11,5 mg; 0,06 mmol) a dále přidán (TFP)AuCl (27,4 mg; 0,06 mmol) a bezvodý benzen (5 ml). Z vedlejší baňky byl překanylován roztok výchozí látky **66** (455,3 mg; 1,18 mmol) v bezvodém benzenu (5 ml) a reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě přes noc. Směs byla přefiltrována přes fritu s Celitem<sup>®</sup>, promyta ethyl-acetátem a rozpouštědlo odpařeno za sníženého tlaku. Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie za použití mobilní fáze PE : EtOAc (8 : 2). Byla izolována výchozí látka.

## METHYL-4-FENYLPYRIDIN-3-KARBOXYLÁT

Sumární vzorec: C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>

Molekulová hmotnost: 213,23 g.mol<sup>-1</sup>



Výchozí látka **67** (113,4 mg; 0,3 mmol) byla rozpuštěna v dioxanu (4,5 ml), následně byl přidán DBU (0,09 ml; 0,6 mmol) a reakce byla míchána při laboratorní teplotě přes noc. TLC neprokázalo tvorbu produktu. Dalších 24 hod byla reakční směs zahřívána na 50 °C. Směs byla 3× vytřepána s 5 ml 5% HCl a k vodné frakci bylo přidáno 5 ml nasyceného roztoku Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a pevného NaHCO<sub>3</sub> do zásadité reakce. Dále byla směs 3× vytřepána s ethyl-acetátem, organická fáze byla vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, zfiltrována a rozpouštědla odpařena. Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie za použití mobilní fáze PE : EtOAc (7 : 3). Produkt nebyl izolován.

Výchozí látka **67** (120 mg; 0,3 mmol) byla rozpuštěna v THF (5 ml), následně byl přidán DBU (0,09 ml; 0,6 mmol) a reakce byla míchána při 80 °C (reflux) přes noc. TLC neprokázalo tvorbu produktu, proto byly ke směsi přidány další 2 ekv. DBU (0,09 ml; 0,6 mmol) a THF (5 ml) a reakční směs byla míchána při 80 °C po dobu 1 hod. Následně byla vytřepána s 5 ml 5% HCl a k vodné frakci byl přidán nasycený roztok NaOH. Směs byla 3× vytřepána s 30 ml chloroformu, organická fáze byla vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, zfiltrována a rozpouštědla odpařena. Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie za použití mobilní fáze PE : EtOAc (7 : 3). Produkt nebyl izolován.

Výchozí látka **67** (120 mg; 0,3 mmol) byla rozpuštěna v THF (10 ml), následně byl přidán DBU (0,225 ml; 1,5 mmol) a reakce byla míchána při 80 °C (reflux) přes noc. TLC neprokázalo tvorbu produktu, proto byly ke směsi přidány dalších 10 ekv. DBU (0,45 ml; 3 mmol). Reakční směs byla dále zahřívána při 80 °C přes víkend. Směs byla 3× vytřepána mezi nasycený roztok Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a ethyl-acetát, organická fáze byla vysušena



bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, zfiltrována a rozpouštědla odpařena. Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie za použití mobilní fáze PE : EtOAc (7 : 3). Byla izolována látka **73**. Výtěžek 36 mg (54 %).

Výchozí látka **67** (120 mg; 0,3 mmol) byla rozpuštěna v THF (15 ml), následně byl přidán DBU (0,45 ml; 3 mmol) a reakce byla míchána při 80 °C (reflux) přes víkend. Reakční směs byla následně 3× vytřepána mezi nasycený roztok Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a ethyl-acetát, organická fáze byla vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, zfiltrována a rozpouštědla odpařena. Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie za použití mobilní fáze PE : EtOAc (7 : 3). Byla izolována látka **73**. Výtěžek 37,6 mg (57 %).

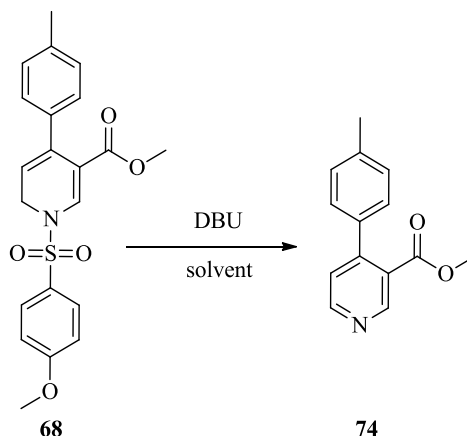
Výchozí látka **67** (120 mg; 0,3 mmol) byla rozpuštěna v toluenu (15 ml), následně byl přidán DBU (0,45 ml; 3 mmol) a reakce byla míchána při 120 °C (reflux) přes víkend. Reakční směs byla následně 3× vytřepána mezi nasycený roztok Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a ethyl-acetát, organická fáze byla vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, zfiltrována a rozpouštědla odpařena. Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie za použití mobilní fáze PE : EtOAc (7 : 3). Byla izolována látka **73**. Výtěžek 39,7 mg (60 %).

Amorfni pevná látka. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.02 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.50–7.43 (m, 3H), 7.47–7.27 (m, 6H), 3.68 (s, 3H) <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.6, 151.5, 150.3, 149.5, 137.9, 131.5, 128.9, 128.4, 128.0, 125.5, 52.4; IR (ATR) ν<sub>max</sub> [cm<sup>-1</sup>] 3057, 3030, 2951, 2850, 1954, 1731, 1588, 1544, 1477, 1435, 1405, 1310, 1289, 1265, 1216, 1179, 1115, 1077, 1053, 1044, 1017; LRMS (APCI) *m/z* (relativní intenzita) 214.1 [M+H]<sup>+</sup> (100), 182.2 (7), 175.1 (3), 167.1 (2), 156.0 (3), 139.9 (2), 123.1 (1), 113.0 (1), 89.0 (6), 72.9 (4), 54.1 (4).

### METHYL-4-(4-METHYLFENYL)PYRIDIN-3-KARBOXYLÁT

Sumární vzorec: C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>

Molekulová hmotnost: 227,26 g.mol<sup>-1</sup>



Výchozí látka **68** (236,4 mg; 0,59 mmol) byla rozpuštěna v toluenu (20 ml), následně byl přidán DBU (0,9 ml; 5,9 mmol) a reakce byla míchána při 120 °C (reflux) přes víkend. Reakční směs byla následně 3× vytřepána mezi nasycený roztok Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a ethyl-acetát, organická fáze byla vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, zfiltrována a rozpouštědla odpařena. Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie za použití mobilní fáze PE : EtOAc (7 : 3). Byla izolována látka **74**. Výtěžek 39 mg (29 %).

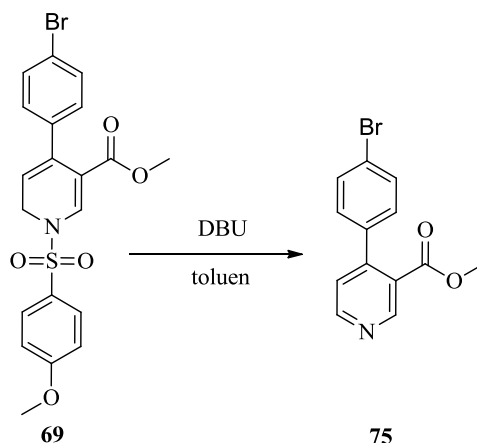
Výchozí látka **68** (101 mg; 0,253 mmol) byla rozpuštěna v DMF (5 ml), následně byl přidán DBU (0,19 ml; 1,26 mmol) a reakce byla míchána při 140 °C (reflux) po dobu 2 hod. Reakční směs byla následně 3× vytřepána mezi směs nasyceného roztoku NaCl : H<sub>2</sub>O (1 : 1) a ethyl-acetát. Organická fáze byla vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, zfiltrována a rozpouštědla odpařena. Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie za použití mobilní fáze PE : EtOAc (7 : 3). Byla izolována látka **74**. Výtěžek 32,8 mg (57 %).

Amorfní pevná látka. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.01 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.33–7.18 (m, 5H), 3.74 (s, 3H), 2.42 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.3, 151.8, 150.7, 150.1, 138.5, 135.3, 129.1, 127.9, 126.4, 124.9, 52.2, 21.2; IR (ATR) ν<sub>max</sub> [cm<sup>-1</sup>] 3456, 3101, 2977, 2933, 1731, 1635, 1596, 1578, 1539, 1498 1470, 1438, 1369, 1339, 1300, 1261, 1161, 1138, 1113, 1089, 1025; LRMS (APCI) *m/z* (relativní intenzita) 228.0 [M+H]<sup>+</sup> (100), 167.1 (1).

METHYL-4-(4-BROMFENYL)PYRIDIN-3-KARBOXYLÁT

Sumární vzorec: C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>BrNO<sub>2</sub>

Molekulová hmotnost: 292,13 g.mol<sup>-1</sup>



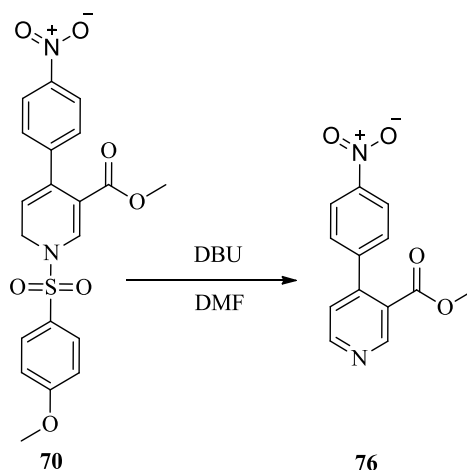
Výchozí látka **69** (460 mg; mmol) byla rozpuštěna v toluenu (20 ml), následně byl přidán DBU (2,22 ml; 14,87 mmol) a reakce byla míchána při 120 °C (reflux) přes víkend. Reakční směs byla následně 3× vytřepána mezi směs nasyceného roztoku NaCl : H<sub>2</sub>O (1 : 1) a ethyl-acetát. Organická fáze byla vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, zfiltrována a rozpouštědla odpařena. Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie za použití mobilní fáze PE : EtOAc (7 : 3). Byla izolována látka **75**. Výtěžek 54 mg (19 %).

Amorfní pevná látka. **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.12 (s, 1H), 8.80 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165.1, 148.1, 147.8, 136.0, 131.9, 129.6, 127.1, 126.2, 124.2, 118.5, 52.9, **IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  [cm<sup>-1</sup>] 3511, 3436, 3050, 2943, 1917, 1727, 1592, 1572, 1542, 1499, 1477, 1453, 1431, 1314, 1306, 1294, 1268, 1123, 1074, 1061, 1027; **LRMS (APCI)** *m/z* (relativní intenzita) 293.9 [M+H]<sup>+</sup> (100), 292.9 (11), 292.0 (68), 214.1 (14), 126.1 (5).

METHYL-4-(4-NITROFENYL)PYRIDIN-3-KARBOXYLÁT

Sumární vzorec: C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

Molekulová hmotnost: 258,23 g.mol<sup>-1</sup>



Výchozí látka **70** (185 mg; 0,43 mmol) byla rozpuštěna v DMF (10 ml), následně byl přidán DBU (0,324 ml; 2,15 mmol) a reakce byla míchána při 140 °C (reflux) po dobu 2 hod. Reakční směs byla následně 3× vytřepána mezi směs nasyceného roztoku NaCl : H<sub>2</sub>O (1 : 1) a ethyl-acetát. Organická fáze byla vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, zfiltrována a rozpouštědla odpařena. Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie za použití mobilní fáze PE : EtOAc (7 : 3). Byla izolována látka **76**. Výtěžek 36 mg (32 %).

Amorfní pevná látka. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.19 (s, 1H), 8.82 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.0, 152.5, 151.5, 148.5, 147.8, 145.2, 129.0, 128.6, 125.3, 124.6, 123.5, 114.2, 52.5; IR (ATR) ν<sub>max</sub> [cm<sup>-1</sup>] 2956, 2921, 2850, 1828, 1796, 1726, 1702, 1644, 1592, 1547, 1508, 1460, 1437, 1412, 1344, 1315, 1300, 1256, 1242, 1204, 1174, 1147, 1117, 1075, 1066, 1034, 1011; LRMS (APCI) *m/z* (relativní intenzita) 259.0 [M+H]<sup>+</sup> (100), 213.0 (3), 160.0 (2), 142.9 (2).

## 7 Seznam použité literatury

- [1] Gimeno, M. C. The Chemistry of Gold. *Modern supramolecular gold chemistry: Gold-metal interactions and applications* (ed. A. Laguna); Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, 2008; Chapter 1, pp 1–63.
- [2] Hashmi, A. S. K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3180–3211.
- [3] Pyykko, P. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 4412–4456.
- [4] Gorin, D. J.; Toste, F. D. *Nature* **2007**, *446* (22), 395–403.
- [5] Higby, G. J. *Gold Bulletin* **1982**, *15* (4), 130–140.
- [6] White, W. *Slaying the Dragon: The History of Addiction Treatment and Recovery in America* (2nd ed.); Chestnut Health Systems/Lighthouse Institute.: Bloomington, IL, 2014.
- [7] Fricker, S. P. *Gold Bulletin* **1998**, *31* (3), 103–104.
- [8] Wenke, M.; Hynie, S.; Mráz, M. *Farmakologie*; Avicenum: Praha, 1977.
- [9] Klinkhoff, A. Use of Gold Compounds in Rheumatic Diseases, 2014. UpToDate. <http://bit.ly/1dKwObw> (accessed March 18, 2015).
- [10] Tiekink, E. R. T. *Gold Bulletin* **2003**, *36* (4), 117–124.
- [11] Parish, R. V. *Gold Bulletin* **1998**, *31* (1), 14–21.
- [12] Berners-Piers, S. J.; Bowen, R. J.; Galettis, P.; Healy, P. C.; McKeage, M. J. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *185–186*, 823–836.
- [13] Bednář, M.; et al. *Lékařská mikrobiologie*, 1st ed.; Marvil, s. r. o.: Praha, 1996.
- [14] Hashmi, A. S. K.; Hutchings, G. J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2006**, *45*, 7896–7936.
- [14a] Hashmi, A. S. K.; Hutchings, G. J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2006**, *45*, 7929.
- [15] Gonzáles-Arellano, C.; Corma, A.; Iglesias, M.; Sánchez, F. *Chem. Commun.* **2005**, *27*, 3451–3453.
- [16] Bond, G. C.; Sermon, P. A.; Webb, G.; Buchanan, D. A.; Wells, P. B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, *13*, 444–445.
- [17] Haruta, M.; Kobayashi, T.; Sano, H.; Yamada, N. *Chem. Lett.* **1987**, *2*, 405–408.
- [18] Hutchings, G. J. *J. Catal.* **1985**, *96*, 292–295.
- [19] Prati, L.; Rossi, M. *J. Catal.* **1998**, *176*, 552–560.
- [20] Hughes, M. D.; Xu, Y.-J.; Jenkins, P.; McMorn, P.; Landon, P.; Enache, D. I.; Carley, A. F.; Attard, G. A.; Hutchings, G. J.; King, F.; Stitt, E. H.; Johnston, P.; Griffin, K.; Kiely, C. J. *Nature* **2005**, *437* (20), 1132–1135.
- [21] Landon, P.; Collier, P. J.; Papworth, A. J.; Kiely, C. J.; Hutchings, G. J. *Chem. Commun.* **2002**, *18*, 2058–2059.
- [22] Chambers, R. P.; Boudart, M. *J. Catal.* **1966**, *5*, 517–528.
- [23] Bailie, J. E.; Hutchings, G. J. *Chem. Commun.* **1999**, *21*, 2151–2152.

- [24] Freakley, S. J.; He, Q.; Kiely, C. J.; Hutchings, G. J. *Catal. Lett.* **2015**, *145*, 71–79.
- [25] Hashmi, A. S. K. *Gold Bulletin* **2004**, *37* (1-2), 51–65.
- [26] Gasparrini, F.; Giovannoli, M.; Misiti, D. *Tetrahedron* **1983**, *39* (19), 3181–3184.
- [27] Skouta, R.; Jun, C.-H. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4917–4938.
- [28] Abbiati, G.; Arcadi, A.; Bianchi, G.; Giuseppe Di, S.; Marinelli, F.; Rossi, E. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6959–6966.
- [29] Arcadi, A.; Giuseppe Di, S.; Marinelli, F.; Rossi, E. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343* (5), 443–446.
- [30] Ito, Y.; Sawamura, M.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6405–6406.
- [31] Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2000**, *39* (20), 2379–2411.
- [32] Ma, S.; Yu, S.; Gu, Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 200–203.
- [33] Nieto-Oberhuber, C.; Muñoz, M. P.; Buñuel, E.; Nevado, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2402–2406.
- [34] Jiménez-Núñez, E.; Echavarren, A. M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3236–3350.
- [35] Fürstner, A.; Davies, P. W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2007**, *46*, 3410–3449.
- [36] Baldwin, J. E. *Chem. Commun.* **1976**, *18*, 734–736.
- [37] Zhang, L.; Wang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (5), 1442–1443.
- [38] Shi, X.; Gorin, D. J.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (16), 5802–5803.
- [39] Zhang, L.; Sun, J.; Kozmin, S. A. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2271–2296.
- [40] Matoušová, E.; Růžička, A.; Kuneš, J.; Králová, J.; Pour M. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 9390–9392.
- [41] Lüllmann, H.; Mohr, K.; Wehling, M. *Farmakologie a toxikologie: překlad 15., zcela přepracovaného vydání*, 2nd ed.; Grada: Praha, 2004.
- [42] Hartl, J.; Doležal, M.; Krinková, J.; Miletín, M.; Opletalová, V. *Farmaceutická chemie III*, 2nd ed.; Karolinum: Praha, 2012.
- [43] Státní Ústav pro Kontrolu léčiv, Databáze léků. <http://bit.ly/1Hm39Qx> (accessed April 19, 2015).
- [44] Augelli-Szafran, C. E.; Blankley, C. J.; Jean, J. C.; Moreland, D. W.; Nelson, C. B.; Penvose-Yi, J. R.; Schwarz, R. D.; Thomas, A. J. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 356–363.
- [45] Zhu, J.; Ning, M.; Guo, C.; Zhang, L.; Pan, G.; Leng, Y.; Shen, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *69*, 55–68.
- [46] Lazaar, J.; Rebstock, A.-S.; Mongin, F.; Godard, A.; Trécourt, F.; Marsais, F.; Quéguiner, G. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6723–6728.
- [47] McMurry, J. *Organická chemie*, 1st ed.; Nakladatelství VUTIUM: Brno, 2007.
- [48] Komzík, V. *Heterocyklické sloučeniny: Učební text pro výuku předmětu Organická chemie II*; VŠCHT: Praha, 2011.

- [49] Zhu, J.; Ye, Y.; Ning, M.; Mándi, A.; Feng, Y.; Zou, Q.; Kurtán, T.; Leng, Y.; Shen, J. *ChemMedChem* **2013**, *8* (7), 1210–1223.
- [50] Raja, V. P. A.; Tenti, G.; Perumal, S.; Menéndez, J. C. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 12270–12272.
- [51] Luo, C.-Z.; Jayakumar, J.; Gandeepan, P.; Wu, Y.-C.; Cheng, C.-H. *Organic Letters* **2015**, *17* (4), 924–927.
- [52] Xin, X.; Wang, D.; Li, X.; Wan, B. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 10245–10248.
- [53] Charvát, M. Vliv chránicí skupiny na zlatem katalyzovanou cyklizaci 1,5-enynů. M. S. Thesis, Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, 2014.
- [54] Mikušek, J. Nebublikované výsledky 2015.
- [55] Chinchilla, R.; Nájera, C. *Chem. Rev.* **2007**, *107* (3), 876–922.
- [56] Amatore, Ch.; Jutand, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33* (5), 314–321.
- [57] Weibel, J.; Blanc, A.; Pale, P. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3149–3173.
- [58] Uson, R.; Laguna, A.; Laguna, M. *Inorg. Synth.* **1989**, *26*, 85–91.
- [59] Stott, T. L.; Wolf, M. O.; Patrick, B. O. *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 620–627.

## 8 Přílohová část

### 8.1 Seznam zkratek

APCI	chemická ionizace za atmosférického tlaku
ATR	zeslabený úplný odraz
Bu	butyl
Cp	cyklopentadienyl
DBU	1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en
DCM	dichlormethan
DMARDS	chorobu modifikující antirevmatické látky
DME	dimethoxyethan
DMF	dimethylformamid
ekv.	molární ekvivalent
GLP-1	<i>glucagon-like peptide-1</i>
HDL	lipoproteiny o vysoké hustotě
IR	infračervená spektroskopie
LDA	lithium diisopropylamid
LDL	lipoproteiny o nízké hustotě
LRMS	hmotnostní spektrometrie s nízkým rozlišením
LTMP	lithium tetramethylpiperidid
LUMO	nejnižší neobsazený molekulový orbital
MBS	<i>p</i> -methoxybenzensulfonyl
MW	mikrovlnné záření
NAD	nikotinamidadenindinukleotid
NADP	nikotinamidadenindinukleotidfosfát
NMR	nukleární magnetická rezonance
Nu	nukleofil
PE	petrolether
RT	laboratorní teplota
SSRI	inhibitory zpětného vychytávání serotoninu
t. t.	teplota tání
TAG	triacylglycerol
TEA	triethylamin



Tf	trifluormethansulfonát (triflát)
TFP	tri(2-furyl)fosfin
TGR5	Takeda coupled G-protein receptor 5
THF	tetrahydrofuran
tht	tetrahydrothiofen
TLC	tenkovrstvá chromatografie
VL	výchozí látka
VLDL	lipoproteiny o velmi nízké hustotě

## 8.2 Seznam schémat

Schéma 1 – Zlatem katalyzovaná hydrogenace alkenů .....	15
Schéma 2 – Obecný mechanismus aktivace C-C vazby .....	16
Schéma 3 – Syntéza 2,3-disubstituovaného pyridinu .....	17
Schéma 4 – Syntéza derivátu pyrrolu .....	17
Schéma 5 – Syntéza oxazolinů .....	17
Schéma 6 – Preference protodeaurace .....	18
Schéma 7 – Resonanční struktury zlatem aktivované trojné vazby.....	18
Schéma 8 – Cyklizace enynů dle Baldwinových pravidel.....	19
Schéma 9 – Syntéza cyklopentenonů z 1,3-enynů (nahore) a 1,4-enynů .....	19
Schéma 10 – Cykloizomerace 1,5-enynů .....	20
Schéma 11 – Syntéza substituovaných dihydropyranů.....	20
Schéma 12 – Cykloizomerace 1,6-enynů .....	21
Schéma 13 – Cyklizace 4-aza-1,6-enynu.....	21
Schéma 14 – Retrosyntetická analýza přípravy paroxetinu.....	23
Schéma 15 – Návrh přípravy 3,4-disubstituovaného pyridinu .....	26
Schéma 16 – Halogenace nikotinové kyseliny .....	27
Schéma 17 – Halogenace pyridinu .....	27
Schéma 18 – Karbonylace halogenpyridinu .....	27
Schéma 19 – Syntéza 3,4-disubstituovaného pyridinu Suzukiho couplingem .....	27
Schéma 20 – Syntéza 2,3,4-trisubstituovaného pyridinu.....	28
Schéma 21 – Syntéza polysubstituované <i>N</i> -methylpyridiniové soli.....	28
Schéma 22 – Syntéza 2,3,4,6-tetrasubstituovaného pyridinu .....	29
Schéma 23 – Metodika přípravy 3,4-disubstituovaných pyranů .....	30
Schéma 24 – Metodika přípravy 3,4-disubstitovaných pyridinů .....	30
Schéma 25 – Příprava 3,4-disubstituovaných pyridinů .....	31
Schéma 26 – Ochránění propargylaminu.....	32
Schéma 27 – Michaelova adice propargylaminu na methyl-propiolát .....	32
Schéma 28 – Sonogashirův coupling nesubstituovaného enynu s aryljodidem .....	33
Schéma 29 – Mechanismus Sonogashirova couplingu.....	34
Schéma 30 – Cyklizace substituovaného enynu katalyzovaná Au <sup>I</sup> .....	35
Schéma 31 – Předpokládaný mechanismus zlatem katalyzované cyklizace .....	35
Schéma 32 – Eliminace chránicí skupiny .....	37

### 8.3 Seznam obrázků

Obrázek 1 – Srovnání struktury cisplatiny (vlevo) s Au <sup>III</sup> komplexem.....	9
Obrázek 2 – Chlorid trifenylfosfinzlatný.....	10
Obrázek 3 – Fulminát zlatný.....	11
Obrázek 4 – Lahve z Bi-Chloride of Gold clubs (převzato z White, W. <i>Slaying the Dragon: The History of Addiction Treatment and Recovery in America (2nd ed.)</i> ; Chestnut Health Systems/Lighthouse Institute.: Bloomington, IL, 2014. ....	12
Obrázek 5 – Aurothiomalát sodný.....	13
Obrázek 6 – Auranofin.....	13
Obrázek 7 – Komplex zlata s prokázaným protinádorovým účinkem.....	14
Obrázek 8 – Kyselina nikotinová.....	22
Obrázek 9 – Nikotinamid.....	22
Obrázek 10 – Obecná struktura 1,4-dihydropyridinů.....	23
Obrázek 11 – Dusíkaté sloučeniny olivňující parasympatický systém.....	24
Obrázek 12 – Agonista TGR-5 receptoru.....	25
Obrázek 13 – Přehled připravených 3,4-disubstituovaných pyridinů.....	39

### 8.4 Seznam tabulek

Tabulka 1 – Obecné vlastnosti zlata.....	8
Tabulka 2 – Přehled připravených substituovaných enynů.....	33
Tabulka 3 – Přehled cyklizačních produktů.....	36
Tabulka 4 – Optimalizace eliminace chránící skupiny fenylového derivátu.....	37
Tabulka 5 – Eliminace chránící skupiny.....	38