

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA ORGANICKÉ A BIOORGANICKÉ CHEMIE



Cyklizační reakce 1,5-enynů katalyzované komplexy zlata

DISERTAČNÍ PRÁCE

Mgr. Petr Matouš

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

Hradec Králové

2020

PROHLÁŠENÍ

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

Petr Matouš

PODĚKOVÁNÍ

Za odborné vedení, všestrannou pomoc, cenné rady a připomínky bych chtěl v první řadě poděkovat svému školiteli prof. RNDr. Milanu Pourovi, Ph.D. Velký dík patří kolegům, se kterými jsem spolupracoval na projektu katalýzy zlatem, a to PharmDr. Jiřímu Mikuškovi, Ph.D. a mým diplomantům Mgr. Michalu Kadaníkovi a Marku Timorackému. Za měření NMR spekter a nemalou pomoc s charakterizací sloučenin děkuji doc. PharmDr. Jiřímu Kunešovi, Ph.D. a Mgr. Janě Maříkové.

Poděkování patří všem bývalým i současným kolegům z laboratoře, kteří utvářeli příjemné pracovní prostředí a sdíleli se mnou své zkušenosti, tipy a náměty, zejména PharmDr. Marcelu Špulákovi, Ph.D., dr. Mukund Ghavre, dr. Shraddha Mahammulkar, PharmDr. Jiřímu Kratochvílovi, Ph.D., PharmDr. Zdeňku Novákovi, Ph.D., PharmDr. Pavlu Horkému, Ph.D., PharmDr. Zbyňku Brůžovi, Ph.D., Mgr. Zuzaně Ranii Brožové, PharmDr. Marku Koleničovi, Mgr. Ivě Gottsteinové, Mgr. Manuele Voráčové, Mgr. Rastislavu Antalovi, MSc. Stefanie M. Perdomo, Elišce Voříškové, dalším členům skupiny prof. Poura a ostatním členům Katedry organické a bioorganické chemie.

Za měření IR spekter děkuji Ivě Vencovské, za rentgenovou difrakční analýzu prof. Ing. Aleši Růžičkovi, Ph.D. (Univerzita Pardubice) a za hmotnostní analýzu ve vysokém rozlišení prof. PharmDr. Lucii Novákové, Ph.D.

Za všestrannou podporu děkuji celé své rodině, speciální poděkování pak patří zejména mé nastávající milované ženě Kateřině.

Disertační práce vznikla za podpory Karlovy univerzity (SVV 260 547, GA UK 262416 a GA UK 1590119) a Grantové agentury České republiky (18-17868S).

ABSTRAKT

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra Katedra organické a bioorganické chemie

Kandidát **Mgr. Petr Matouš**

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

Název disertační práce Cyklizační reakce 1,5-enynů katalyzované komplexy zlata

Tato disertační práce se zabývá studiem metodiky cyklizace dusíkatých derivátů propargylakrylátů (3-aza-1,5-enynů) katalyzované zlatnými komplexy v přítomnosti externího nukleofilu. Cyklizační série substituovaných enynů byla připravena knihovna tetrahydropyridinů s neobvyklou hemiaminaetherovou funkční skupinou. V rámci studie byl prokázán i vliv chránicí skupiny a další substituce enynů na chemoselektivitu reakce.

Připravené tetrahydropyridiny byly dále využity jako prekurzory pro přípravu farmaceuticky významných dusíkatých heterocyklů. Redukcí vybraných zástupců byly získány substituované piperidiny, Diels-Alderova cyklizace tetrahydropyridinů s alkenylovou substitucí vedla ke vzniku derivátů isochinolinu. Další *ortho*-kondenzované heterocykly (furopyridin, pyrrolopyridin a chromenopyridin) byly získány intramolekulární verzí cyklizace enynů s připojenými interními nukleofily.

ABSTRACT

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department Department of Organic and Bioorganic Chemistry

Candidate **Mgr. Petr Matouš**

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

Titel of Doctoral Thesis Gold-Catalyzed Cyclizations of 1,5-Enynes

This Ph.D. thesis deals with the development of gold(I)-catalyzed cyclizations of propargylamino acrylates (3-aza-1,5-enynes) in the presence of an external nucleophile. A library of tetrahydropyridines with an unusual hemiaminal ether functional group was thus prepared via the cyclization of a series of substituted enynes. The influence of the protective group as well as the substitution on the chemoselectivity of the reaction was demonstrated.

The tetrahydropyridines were further utilized as precursors for the preparation of pharmaceutically important nitrogen heterocycles. The reduction of selected compounds furnished substituted piperidines, while Diels-Alder cycloaddition of alkenylated tetrahydropyridines gave rise to isoquinoline derivatives. Additional *ortho*-fused heterocycles (furopyridine, pyrrolopyridine and chromenopyridine) were prepared by the intramolecular version of the cyclizations of enynes with pending internal nucleophiles.

OBSAH

Prohlášení	3
Poděkování	5
Abstrakt	7
Abstract.....	9
Obsah.....	11
Seznam zkratk	13
1 Úvod.....	17
1.1 Obecné vlastnosti zlata a využití zlata v katalýze.....	17
1.1.1 Využití komplexů zlata jako katalyzátorů chemických reakcí	19
1.2 Adice nukleofilů na trojnou vazbu katalyzované zlatem	25
1.3 Reakce 1,5-enynů katalyzované komplexy zlata.....	27
1.3.1 1,5-Enyny bez heteroatomu	28
1.3.2 3-Oxa-1,5-enyny.....	45
1.3.3 3-Aza-1,5-enyny	52
1.3.4 1,5-Enyny s dalšími heteroatomy	58
1.4 Cyklizace 1,5-enynů studované v naší výzkumné skupině	59
2 Cíl práce	63
3 Výsledky s komentářem	65
3.1 Příprava substituovaných enynů pro cyklizaci	65
3.1.1 Funkcionalizace trojné vazby Sonogashirovým couplingem.....	66
3.1.2 Další enyny s alkenylovou substitucí na trojné vazbě.....	68
3.1.3 Cyklopropylový derivát	69
3.1.4 Enyny s alkynylovou substitucí	71
3.1.5 Přehled připravených substituovaných enynů pro cyklizaci.....	72
3.2 Cyklizace azaenynů v přítomnosti externího nukleofilu	73
3.2.1 Optimalizace katalyzátorů, rozpouštědla a nukleofilů	74
3.2.2 Vliv chránicí skupiny na produkty cyklizace	77
3.2.3 Knihovna připravených tetrahydropyridinů	79
3.2.4 Vliv substituce enynu na výtěžek produktů cyklizace.....	84
3.2.5 Stabilita připravených tetrahydropyridinů	86
3.2.6 Mechanismus cyklizace.....	87
3.3 Následné transformace tetrahydropyridinového kruhu.....	90

3.3.1	Příprava dihydropyridinů a pyridinů	90
3.3.2	Redukce na deriváty piperidinu	93
3.3.3	Diels-Alderova cykloadice a následné transformace za vzniku derivátů isochinolinu	94
3.4	Intramolekulární verze cyklizace – příprava kondenzovaných heterocyklů ..	98
3.4.1	Cyklizace s participací <i>O</i> - a <i>N</i> -nukleofilů	99
3.4.2	Cyklizace s participací <i>C</i> -nukleofilu	102
4	Závěr	107
5	Experimentální část.....	109
5.1	Obecné postupy.....	110
5.2	Výchozí látky pro cyklizaci	112
5.3	Cyklizační produkty.....	135
5.4	Produkty následných transformací.....	152
5.4.1	Piperidiny	152
5.4.2	Produkty Diels-Alderovy cykloadice.....	154
5.5	Produkty intramolekulární cyklizace	158
5.6	Rentgenová difrakční analýza tetrahydropyridinu 292	169
5.7	NMR experimenty.....	171
5.7.1	Kinetické studie	171
5.7.2	NOESY experimenty	172
6	Seznam použité literatury	175
7	Seznam prací autora	185

SEZNAM ZKRATEK

Ac	acetyl
APCI	chemická ionizace za atmosférického tlaku (Atmospheric-Pressure Chemical Ionization)
ATR	zeslabený úplný odraz (Attenuated Total Reflectance)
BARF	tetrakis(3,5-bis(trifluormethyl)fenyl)borát
BINAP	2,2'-bis(difenylfosfanyl)-1,1'-binaftalen
Bn	benzyl
Boc	<i>tert</i> -butyl-karbamát
bs	široký singlet (broad singlet)
Bu	butyl
CyJohnPhos	(bifenyl-2-yl)-dicyklobutylfosfan
d	dublet
DABCO	diazabicyklo[2.2.2]oktan
DBU	diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en
DCC	<i>N,N'</i> -dicyklohexylkarbodiimid
DCE	1,2-dichlorethan
DCM	dichlormethan
dd	dublet dubletů
DDQ	2,3-dichlor-5,6-dikyan-1,4-benzochinon
<i>de</i>	diastereomerní přebytek (diastereomeric excess)
DEAD	diethyl-azodikarboxylát
DHP	dihydropyridin
DMAD	dimethyl-acetylendikarboxylát
DMAP	4-(dimethylamino)pyridin
DME	1,2-dimethoxyethan
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamid
DMSO	dimethylsulfoxid
DPPA	difenyl-fosforylazid (diphenyl phosphoryl azide)
<i>dr</i>	poměr diastereomerů (diastereomeric ratio)
dt	dublet tripletů
DTBM-SegPhos	5,5'-bis[di(3,5-di- <i>tert</i> -butyl-4-methoxyfenyl)fosfanyl]-4,4'-bi- benzo[<i>d</i>][1,3]dioxol
EDCI	1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimid
<i>ee</i>	enantiomerní přebytek (enantiomeric excess)

ekv.	ekvivalent
ESI	elektrosprejová ionizace
Et	ethyl
EWG	elektronově akceptorní skupina (electron-withdrawing group)
FG	funkční skupina (functional group)
HFIP	1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol
HR-MS	hmotnostní spektrometrie s vysokým rozlišením
IMes	1,3-bis(2,4,6-trimethylfenyl)imidazol-2-yliden
iPr	isopropyl
IPr	1,3-bis(2,6-diisopropylfenyl)imidazol-2-yliden
iPr-DUPHOS	1,2-bis(2,5-diisopropylfosfolan-1-yl)benzen
IR	infračervená spektroskopie
JohnPhos	(bifen-2-yl)-di- <i>terc</i> -butylfosfan
LDA	diisopropylamid lithný
m	multiplet
Me	methyl
Me ₄ <i>t</i> -BuXPhos	di- <i>terc</i> -butyl(2',4',6'-triisopropyl-3,4,5,6-tetramethyl-1,1'-bifenyl-2-yl)fosfan
MBS	4-methoxybenzensulfonyl
Mor-DalPhos	4-[2-(diadamantanylfosfanyl)fenyl]morfolin
Ms	methansulfonát, mesylát
MS	hmotnostní spektrometrie
NBS	<i>N</i> -bromsukcinimid
NHC	<i>N</i> -heterocyklický karben
NIS	<i>N</i> -jodsukcinimid
Ns	nosyl (4-nitrofenylsulfonyl)
NMR	nukleární magnetická rezonance
NOESY	spektroskopie nukleárního Overhauserova efektu (Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy)
Nu	nukleofil
NuH	nukleofil
p.a.	pro analýzu
PE	petrolether
Ph	fenyl
PHT	pyrrolidon-hydrogentribromid
PTSA	<i>p</i> -toluensulfonová kyselina (<i>p</i> -TolueneSulfonic Acid)
PYR	pyrrol
q	kvartet

Q-TOF	jednoduchý kvadrupól spojený s detektorem doby letu (Quadrupole – Time of Flight)
RVO	rotační vakuová odparka
rt	laboratorní teplota
s	singlet
SPhos	dicyklohexyl(2',6'-dimethoxy-1,1'-bifenyl-2-yl)fosfan
<i>t</i> -BuXPhos	di- <i>terc</i> -butyl(2',4',6'-triisopropyl-1,1'-bifenyl-2-yl)fosfan
t.t.	teplota tání
TBAF	tetrabutylammonium fluorid
TBDPS	<i>terc</i> -butyldifenylsilyl
<i>t</i> Bu	<i>terc</i> -butyl
TEA	triethylamin
TES	triethylsilyl
Tf	trifluormethansulfonát, triflát
TFA	trifluoroctová kyselina (trifluoroacetic acid)
TFP	tris(2-furyl)fosfan
THF	tetrahydrofuran
THP	tetrahydropyridin
tht	tetrahydrothiofen
TLC	tenkovrstvá chromatografie
TMBN	2,4,6-trimethoxybenzonitril
TMS	trimethylsilyl
Tol	tris(<i>o</i> -tolyl)fosfan
Ts	<i>p</i> -toluensulfonyl, tosyl
UV	ultrafialová oblast
XPhos	dicyklohexyl(2',4',6'-triisopropyl-1,1'-bifenyl-2-yl)fosfan

1 ÚVOD

Tato disertační práce se zabývá transformacemi 3-aza-1,5-enynů pomocí reakcí katalyzovaných zlatem v přítomnosti externího i interního nukleofilu. Úvodní část proto shrnuje dosavadní poznatky o reakcích katalyzovaných zlatem (zejm. cyklizacích) 1,5-enynů s různými strukturálními prvky vedoucích k rozličným cyklickým strukturám.

1.1 Obecné vlastnosti zlata a využití zlata v katalýze

Zlato nachází uplatnění v organické chemii již desítky let, jedny z prvních reakcí katalyzovaných heterogenním zlatem byly popsány již v roce 1973,¹ ve větším měřítku je zlato, zejména v homogenní katalýze, používáno přibližně od roku 2000.² V porovnání s ostatními drahými kovy (např. palladiem, rhodiem a platinou) je zlato zastoupeno v zemské kůře méně (Tabulka 1), avšak celosvětová produkce zlata a používaná recyklace této komodity vedou k celkově snazší dostupnosti. Spolu s mědí a stříbrem patří do 11. skupiny periodické soustavy prvků. Vzhledem k jejich společnému využití ve formě bankovních oběživ jsou tyto tři prvky mj. nazývány mincovními kovy.³

Tabulka 1 – Výskyt některých d-prvků v zemské kůře⁴

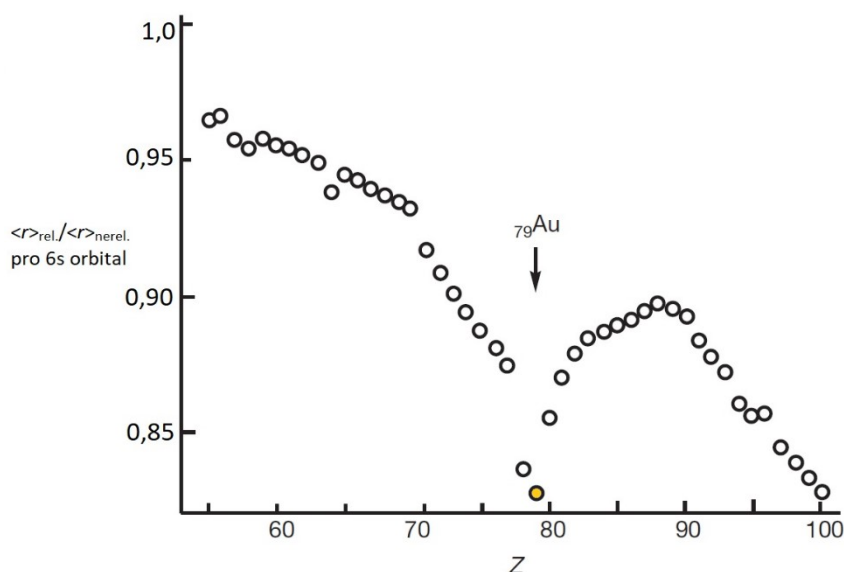
Prvek	Zastoupení mg/kg	Prvek	Zastoupení mg/kg	Prvek	Zastoupení mg/kg
zinek	70	palladium	$1,5 \cdot 10^{-2}$	ruthenium	$1 \cdot 10^{-3}$
měď	60	platina	$5 \cdot 10^{-3}$	rhodium	$1 \cdot 10^{-3}$
rtuť	$8,5 \cdot 10^{-2}$	zlato	$4 \cdot 10^{-3}$	iridium	$1 \cdot 10^{-3}$
stříbro	$7,5 \cdot 10^{-2}$	osmium	$1,5 \cdot 10^{-3}$	rhenium	$7 \cdot 10^{-4}$

Typickými oxidačními stavy, ve kterých se zlato vyskytuje, jsou +I a +III.⁵ U elementárního zlata, neutrálních zlatých klastrů, nanočástic a vláken či dalších sloučenin, obsahujících ve struktuře Au_2 částici, je popisováno oxidační číslo 0. V některých sloučeninách s fluorem může zlato zaujmout i oxidační stupeň +V a byly též popsány částice obsahující zlato s oxidačními čísly +II a +IV.⁵ Posledním méně běžným oxidačním stupněm zlata je -I, který se vyskytuje v tzv. auridech (např. CsAu, RbAu).

Sloučeniny zlata v oxidačním stupni +I ve vodných roztocích svévolně disproportionují na Au^{III} a Au^0 částice.² Ačkoli je kation zlatný (Au^+) považován za silnou Lewisovu kyselinu, komplexní částice s fosfanovými ligandy $[Au(PR_3)]^+$ lze charakterizovat jako slabé Lewisovy kyseliny, které preferenčně aktivují slabé elektrofilu a jsou schopny stabilizovat kationtové meziprodukty.⁶

Pro zlato je typický silný relativistický efekt vyskytující se zejména u prvků se zaplněnými 4f a 5d orbitaly. Vzhledem k vysoké hmotnosti jádra dochází k většímu přitahování elektronů s a p orbitalů, elektrony jsou blíže jádru, zmenšuje se elektronový obal a současně se destabilizují elektrony f a d orbitalů. Silnou relativistickou kontrakcí 6s orbitalů (porovnání s ostatními prvky, viz Obrázek 1) dochází u komplexů zlata k zesílení vazeb *zlato-ligand* (Au-L); relativistický efekt má taktéž vliv na fenomén **aurofilicity**,

tj. tendence k interakcím Au-Au, které jsou z energetického hlediska podobné vodíkové vazbě. V porovnání s ostatními prvky 11. skupiny má zlato rovněž relativně vysoký ionizační potenciál (9,22 eV u zlata vs. 7,57 eV u stříbra).



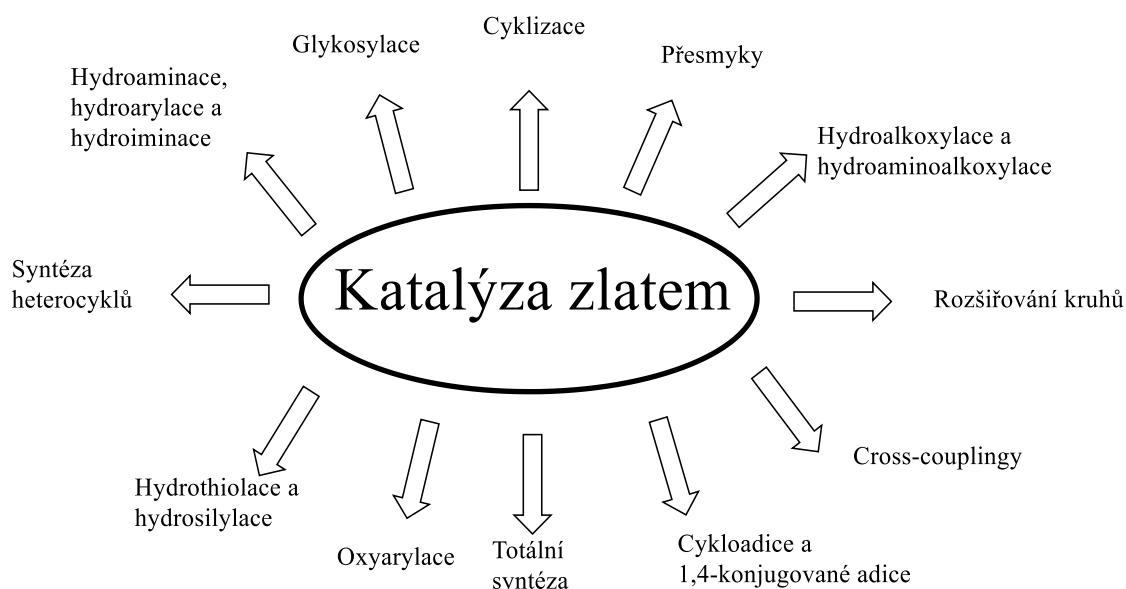
Obrázek 1 – Relativistická kontrakce 6s orbitalů u některých prvků⁶

Obecně se soudí, že elementární zlato není toxické a nemá tendenci vyvolávat alergie, proto našlo uplatnění v mnoha odvětvích, mj. klenotnictví, zubním lékařství, elektronice, aj. V medicíně je zlato v různých formách používáno již od starověku, kdy byl léčebný účinek založen převážně na placebo efektu.⁷ V průběhu dalších staletí byly bez jakéhokoli prokázaného účinku využívány roztoky solí zlata jako elixíry života, diaforetika, kardiotonika či kléčbě melancholie. Přelom 19. a 20. století přinesl první náznaky opravdového účinku sloučenin zlata, zejména v terapii tuberkulózy ($K[Au(CN)_2]$). Následoval rozvoj léčiv na bázi thiosloučenin zlata, které stále nachází uplatnění pro svou protizánětlivou aktivitu v léčbě autoimunitních či idiopatických zánětlivých onemocnění (revmatoidní artritidy, Crohnovy choroby, ulcerózní kolitidy, astmatu, ...).⁸ Nejnověji byla prokázána cytostatická účinnost některých komplexů zlata, založená na čtvercově planárním uspořádání komplexu podobném s cisplatinou.⁹⁻¹¹

1.1.1 Využití komplexů zlata jako katalyzátorů chemických reakcí

V literatuře lze dohledat mnoho příkladů heterogenní i homogenní katalýzy pomocí zlata (Obrázek 2).¹²⁻¹⁶ Nejběžněji používanými sloučeninami vykazujícími katalytickou aktivitu jsou komplexy zlata v oxidačních stavech +I a +III. Ačkoli jsou katalyticky účinné i běžné chloridy (AuCl , AuCl_3), důvodem větší obliby (a s tím spojeného častějšího použití) komplexů zlata je zejm. pozitivní efekt ligandů (viz níže) na stabilitu těchto komplexů a vlastní katalytickou aktivitu částic.

Jako příklady chemických transformací je vhodné zmínit např. hydrogenace alkenů či α,β -nenasycených aldehydů, různé formy oxidací (vymezení oxidu uhelnatého, epoxidace, oxidace alkoholů a aldehydů), zlatem katalyzované hydratace alkynů, hydroaminace a mnohé další reakce. Komplexy zlata byly též využity v klíčových krocích totálních syntéz řady přírodních látek.¹⁷⁻²¹ V posledních letech se ukázaly výhody katalýzy pomocí zlata i v přímé C-H funkcionalizaci arenů, při níž je obvykle užíváno Pd, Ru, Rh a Pt katalyzátorů.²²

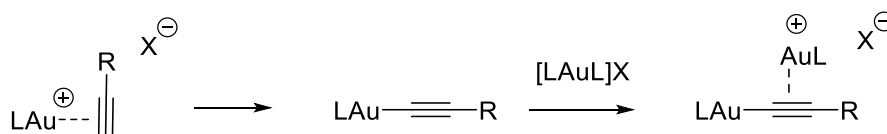


Obrázek 2 – Využití reakcí katalyzovaných zlatem¹⁹

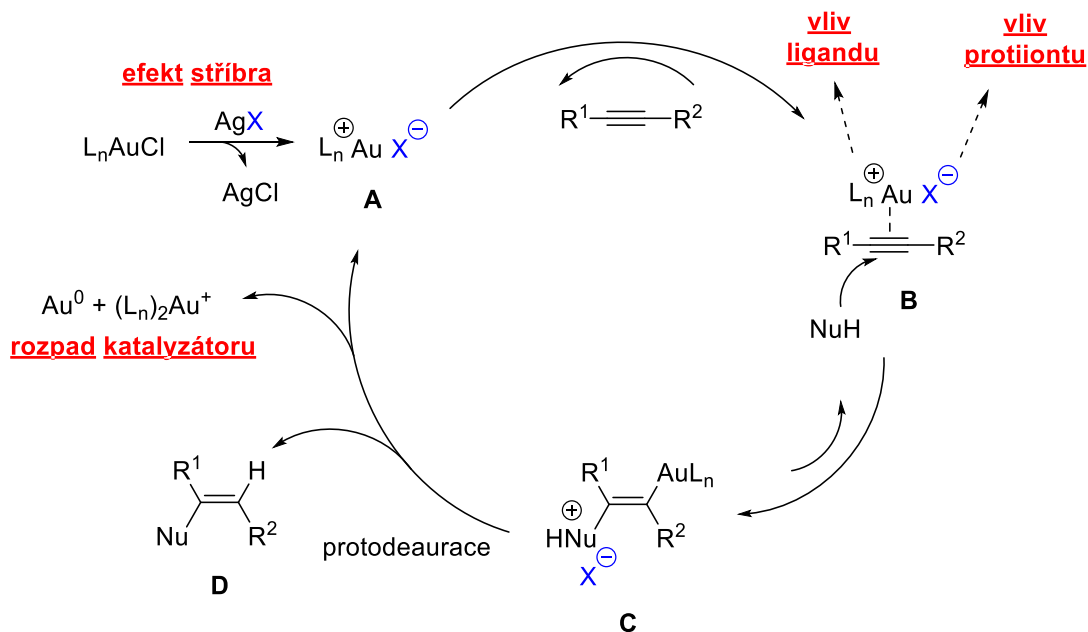
Mezi výhody zlatné katalýzy můžeme zařadit fakt, že komplexy zlata neaktivují dvě násobné vazby současně (např. na rozdíl od Pd-katalýzy), a tak může docházet k vysoce selektivní aktivaci vazeb výchozí látky a řízení průběhu reakce.²³ Co se týče nevýhod Au-katalýzy, je potřeba zmínit nutnost použití relativně vysokých navážek katalyzátorů (obecně 1–10 mol%), což se negativně projevuje zejm. u vícestupňových syntéz, a obtížnou recyklovatelnost katalyzátorů, která je mj. příčinou vyšších finančních nákladů.

Vzhledem k výhodnějším vlastnostem nacházejí uplatnění sloučeniny zlata v oxidačním stupni +I. Komplexy $[\text{AuL}]^+$ jsou izolobální s protonem, což lze demonstrovat např. na existenci těchto dvojic obdobných částic – $[\text{Co}(\text{CO})_4\text{H}]$ a $[\text{Co}\{\text{Au}(\text{PPh}_3)\}(\text{CO})_4]$; H_3O^+ a $[\text{Au}_3(\text{PPh}_3)_3(\mu_3\text{-O})]^+$. Za izolobální je považován i komplex $[\text{HgL}]^{2+}$.² Oxidační stav zlata se v průběhu katalytického cyklu nemění (komplexy $[\text{AuL}]^+$ nemají tendenci k oxidativní adici a analogicky komplexy $[\text{AuL}_3]^{III}$ nejsou náchylné k reduktivní eliminaci).¹⁷

Jak bylo diskutováno výše, kationické komplexy zlata jsou považovány za slabé Lewisovy kyseliny, a proto jsou využívány pro aktivaci π -systémů: alkyňů (přednostně), alkenů, allenů, dienynů a dalších. * Tato aktivace násobných vazeb vykazuje podobnost s procesy iniciovanými Brønstedovými a dalšími Lewisovými kyselinami, avšak pro Au-katalýzu je typická silná stabilizace vznikajícího karbokationtu a časté řízení regio- a stereoselektivity reakce.^{5, 24} U některých terminálních alkyňů byla kromě π -koordinace Au-katalyzátoru na trojnou vazbu v posledních letech prokázána i současná tvorba σ -vazby s terminálním alkyňem (Schéma 1).²³ Proces se označuje jako tzv. duální katalýza zlatem a vzniklá částice je popisována jako σ,π -diacetylidový komplex. Tento způsob aktivace trojné vazby se uplatňuje především při reakcích diynů. U cyklizačních reakcí enynů, při kterých dochází k následnému ataku nukleofilního alkenu, však tento způsob katalýzy není popisován.

Schéma 1 – Duální katalýza zlatem²⁵

Jak je vidět na obecném mechanismu katalýzy komplexy zlata (Schéma 2), po aktivaci násobné vazby dochází k *anti*-adici nukleofilní částice za vzniku kationtového meziprojektu C. Na rozdíl od jiných katalyzátorů není u zlata typická β -hydridová eliminace, naopak rychleji probíhá výměna protonu za kov (protodeaurace). Z obrázku je též patrné, že aktivita Au-katalyzátoru může být ovlivněna mnoha faktory (efektem kokatalýzy stříbrnou solí, vlivem navázaného ligandu, silou protiiontu či stabilitou vlastní katalyticky aktivní částice).

Schéma 2 – Obecný mechanismus reakcí katalyzovaných zlatem s vyznačením charakteristik katalyzátoru ovlivňujících průběh reakce²⁶

* Selektivní aktivaci alkyňů se rovněž vyznačují katalyzátory Ga^{III} a In^{III}, avšak na rozdíl od zlata jsou nutné vyšší navážky; na druhou stranu komplexy Pt^I, Ag^I aktivují spíše dvojně vazby.

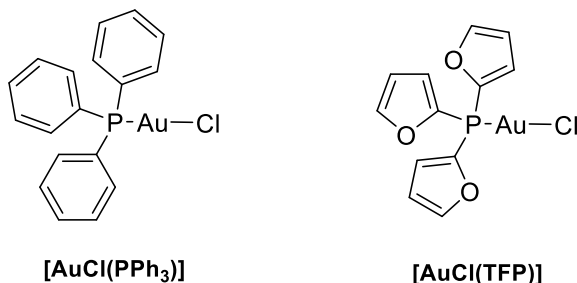
Přítomnost stříbra v katalytickém cyklu je v mnohých případech důležitá. Vlastní katalytická částice vzniká reakcí $[\text{AuCl}(\text{L})]$ komplexu (prekatalyzátoru) se stříbrnou solí. Kromě samotné aktivace katalyzátoru určují Ag^+ soli vliv protiiontu či vykazují vlastní katalytickou aktivitu (souhrnně se tato vlastnost nazývá jako tzv. stříbrný efekt).^{3, 25, 27} Prekatalyzátory $[\text{AuCl}(\text{L})]$ jsou aktivovány abstrakcí chloridového aniontu za vzniku monokoordinovaného kationtu $[\text{AuL}]^+$. Standardně se využívá stechiometrického množství (neobvyklé nejsou ani vyšší navážky) nekoordinující nebo jen slabě koordinující stříbrné soli (AgX , AgOTf ,[†] apod.). Kromě jednoduché výměny aniontů, při které vzniká nerozpustný AgCl a aktivní komplex $[\text{AuL}]\text{X}$, se mohou díky přítomnosti AgX tvořit i méně aktivní komplexy $[\text{LAuClAuL}]^+$. Tomuto problému lze předejít zvýšením navážky AgX . V případě přítomnosti vlhkosti a vzhledem k hygroskopičnosti katalyzátoru mohou vznikat hydratované komplexy $([\text{LAu}(\text{OH})\text{AuL}]^+$ či trinukleární oxoniové kationty. Kromě stříbrných solí byly popsány i úspěšné aktivace Au-katalyzátoru pomocí komplexů mědi ($\text{Cu}(\text{OTf})_2$) či boru (např. $[\text{SiEt}_3(\text{Tol})][\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]$, $\text{Na}[\text{Me}_3\text{NB}_{12}\text{Cl}_{11}]$).

Protiionty jsou obecně slabě koordinující anionty, díky kterým je *in situ* generován elektrofilnější zlatný kation a může dojít k ovlivnění chemoselektivity reakce.²⁸ Dle zvyšující se síly vlivu mohou být nejběžnější protiionty seřazeny v následujícím pořadí: $\text{Tf}^- < \text{NTf}_2^- < [\text{BF}_4]^- < [\text{SbF}_6]^- < \text{BARF}$ (tetrakis[3,5-bis(trifluormethyl)fenyl]borát).^{26, 29}

Vliv ligandu je pro aktivitu katalyzátoru nejvýznamnější variabilní složkou.²⁵ Z řady ligandů podle síly koordinace na zlatný kation[‡] je zřejmé, že nejsilnější vazba je tvořena s fosfanovými ligandy. Nejen ligand samotný, ale též přítomnost externího nukleofilu může mít vliv na aktivitu katalyzátoru (ligandově vázaná voda v komplexech $[\text{Au}(\text{H}_2\text{O})_{1-4}]^+$ byla popsána pouze v plynné fázi; v přítomnosti alkoholů se pak tvoří částice $[\text{Au}(\text{ROH})\text{L}]^+$.^{30, 31}

Jistý vliv na průběh reakce má i tendence katalyzátoru k rozpadu na neaktivní částice. Kromě méně aktivních komplexů mohou disproportionací vznikat i Au^{III} a Au^0 částice.²⁶

1. **Aryl- a heteroarylfosfanové ligandy**²⁵ patří mezi nejdostupnější a také jedny z nejvyužívanějších v Au-katalýze. Nejvíce je využíván trifenylofosfanový ligand, nicméně bylo prokázáno, že tris(2-furyl)fosfanový (TFP) ligand má nejsilnější elektronově akceptorňí efekt ze všech heteroarylfosfanových ligandů (Obrázek 3).³²

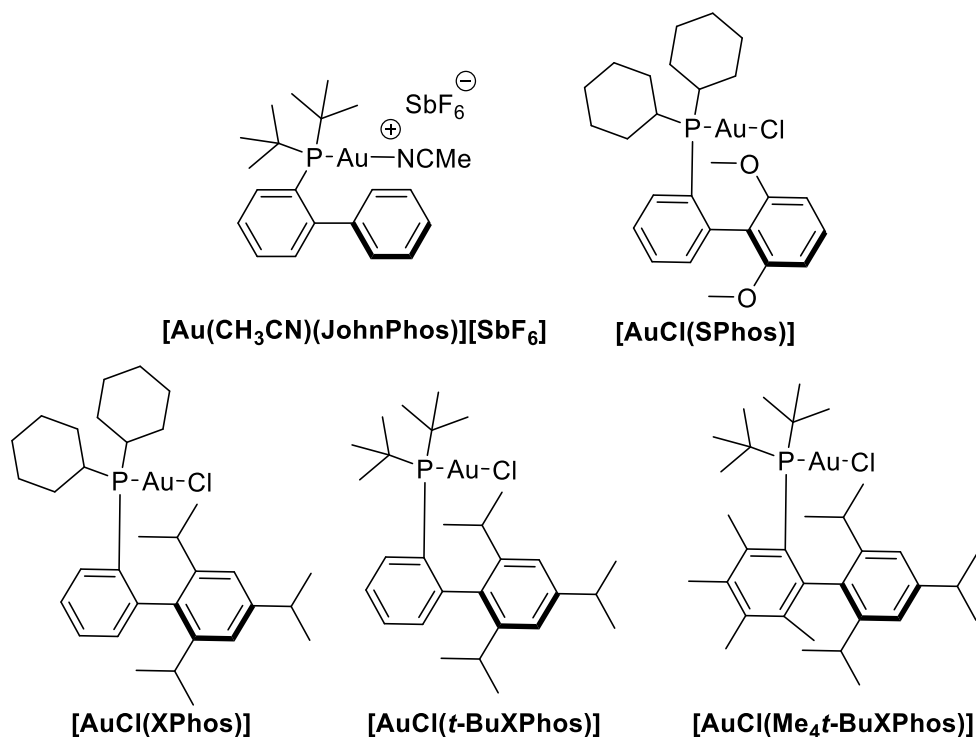


Obrázek 3 – Katalyzátory s aryl- a heteroarylfosfanovými ligandy

[†] AgOTf může v přítomnosti DCE generovat trifluormethansulfonovou kyselinu, která může sama o sobě jako Brønstedova kyselina vykazovat katalytickou aktivitu.

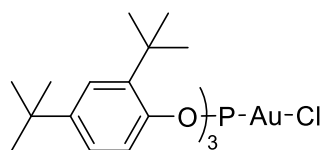
[‡] $\text{Xe} < \text{C}_6\text{F}_6 < \text{H}_2\text{O} < \text{CO} < \text{H}_2\text{S} < \text{CH}_3\text{CN} \sim \text{C}_2\text{H}_4 < \text{NH}_3 \sim \text{CH}_3\text{NC} < \text{CH}_3\text{SCH}_3 < \text{PH}_3$ ²⁵

2. **Stericky náročné ligandy**²⁵ patří mezi nejužitečnější katalyzátory; mnoho z nich je komerčně dostupných (dialkylbifenylofosfany – JohnPhos, XPhos, SPhos, ...). Kromě komplexů s chloridem zlatým je lze využít i ve formě stabilních solí s boritany a antimonáty. U těchto komplexů je typickým ligandem též acetonitril, který je vázán pouze slabě a při vstupu do katalytického cyklu je nahrazen π -koordinací násobné vazby substrátu (Obrázek 4).



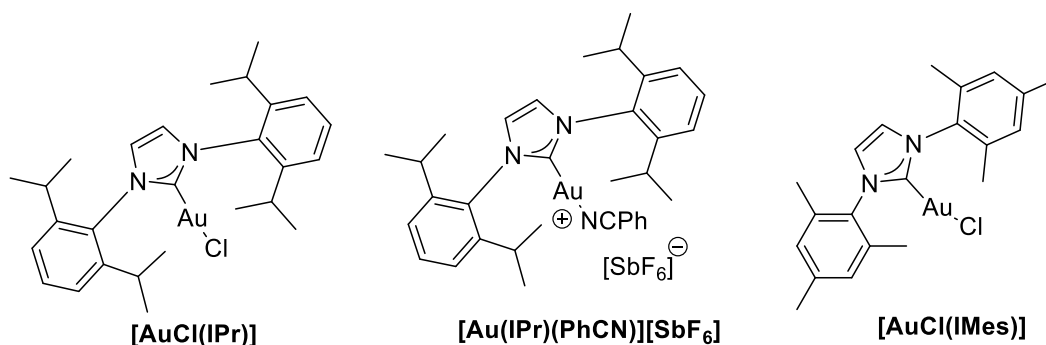
Obrázek 4 – Katalyzátory se stericky objemnými ligandy

3. **Fosfitové ligandy**²⁵ vykazují nejvyšší elektrofilitu s nízkou donorovou aktivitou. Využití lze nalézt u méně reaktivních substrátů a při aktivaci 1,6-enynů pro adici C-nukleofilů (Obrázek 5).



Obrázek 5 – Katalyzátor s fosfitovým ligandem

4. **N-heterocyklické karbenové ligandy**³³ by se daly charakterizovat jako lepší σ -donory než fosfanové ligandy kationtových katalyzátorů. Vyznačují se vyšší stabilitou a zároveň lepší reaktivitou a vyšší selektivitou v mnoha reakcích. Nejčastěji používanými ligandy jsou 1,3-bis(2,6-diisopropylfenyl)imidazol-2-yliden (IPr) a 1,3-bis(2,4,6-trimethylfenyl)imidazol-2-yliden (IMes) (Obrázek 6), v komplexu se zlatem pak mohou vystupovat jako prekatalyzátory (chloridy) či stabilní soli s dalšími navázanými ligandy (CH₃CN, PhCN, NTf₂⁻).



Obrázek 6 – Katalyzátory s NHC-ligandy

Rozdíl mezi reaktivitou katalyzátoru s fosfanovým a NHC-ligandem lze demonstrovat na modelové reakci 1,6-enynu **1** s indolem (Schéma 3). Atak indolu na karbenovou částici meziprojektu **5**, která má tento karbenový charakter díky elektronově donorním vlastnostem NHC-ligandu, podporuje vznik sloučeniny **4**. Odpovídající meziprojekt vzniklý aktivací fosfanovým komplexem vykazuje více karbokationtový charakter a je tudíž rychleji napaden C3 uhlíkem indolu za vzniku látky s exocyklickou dvojnou vazbou **3**.

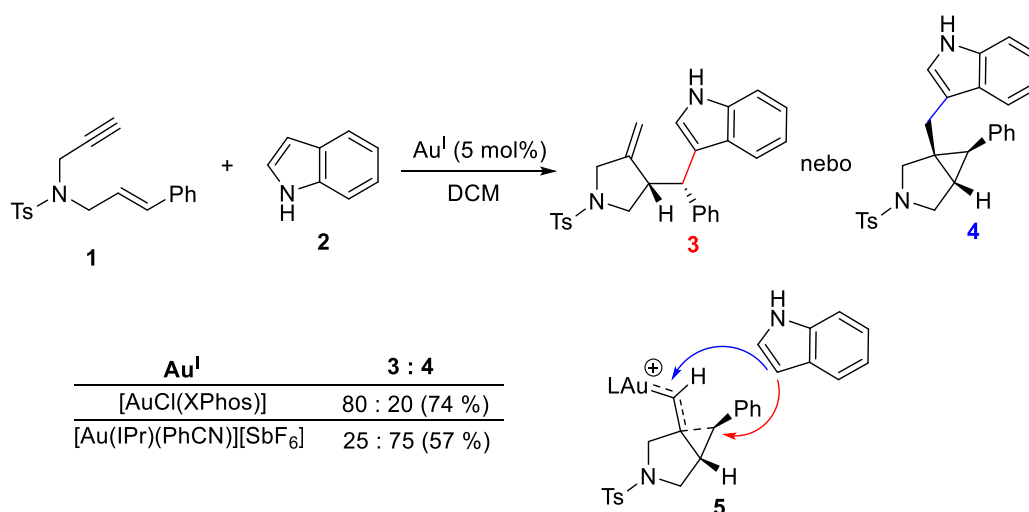
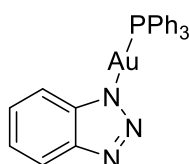


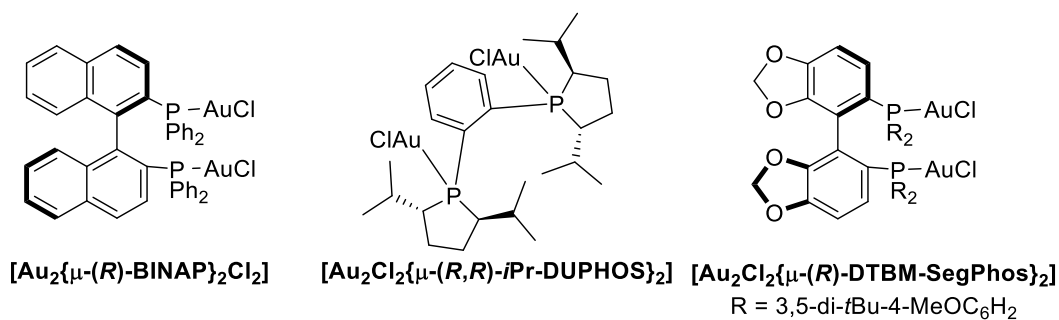
Schéma 3 – Rozdíl mezi reaktivitou katalyzátorů s fosfanovým a NHC-ligandem

5. **Triazolové komplexy**²⁵ jsou vzhledem ke své termostabilitě využitelné v mnoha syntetických aplikacích.



Obrázek 7 – Triazolový komplex zlata

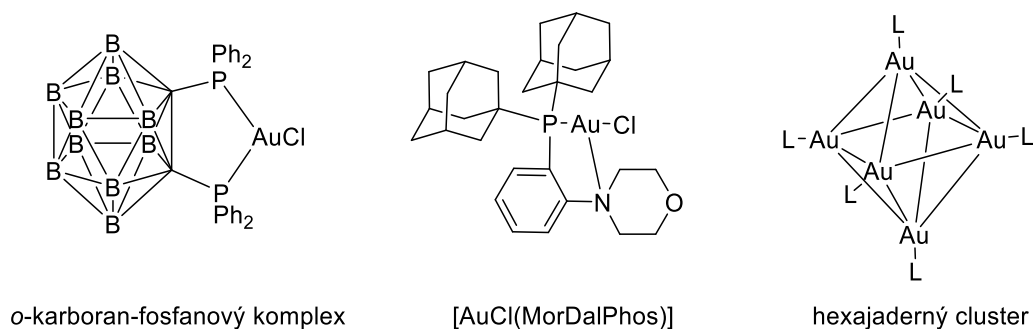
6. **Chirální mono- a dinukleární fosfany, fosfity a fosforamidáty**²⁵ lze s úspěchem využít při enantioselektivní aktivaci alkyňů a allenů.



Obrázek 8 – Katalyzátory s chirálními ligandy

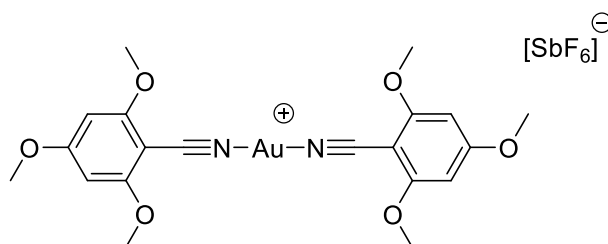
Enantioselektivní katalýzu zlatem provází mnoho nesnází, zejm. kvůli linearitě Au^I-komplexů.³⁴ Chirální ligand a substrát se nacházejí na opačných stranách centrálního atomu komplexu. Substrát je tedy vzdálen mimo dosah chirální jednotky; navíc může docházet k volné rotaci mezi vazbami L-Au i Au-substrát. I přes tyto nesnáze můžeme příklady enantioselektivních syntéz katalyzovaných zlatem v literatuře nalézt.

7. **Trikoordinované a vícejaderné komplexy**²⁵ zahrnují početnou a rozličnou skupinu látek (Obrázek 9). Příkladem lze uvést *o*-karboran bisfosfany, které snadno podléhají oxidativní adici s aryljodidy, což je pro běžné komplexy zlata netypické. Dále do této skupiny lze zařadit objemný komplex s 4-(2-(diadamantylfosfanyl)-fenyl)morfolinovým ligandem (Mor-DalPhos) či hexajaderný cluster.



Obrázek 9 – Trikoordináční, vícejaderné a další komplexy

8. **Další ligandy:**²⁵ např. TMBN (2,4,6-trimethoxybenzonitril), využívaný jako prekatalyzátor, který je nutné aktivovat přítomností fosfanového nebo NHC-ligandu (Obrázek 10).



Obrázek 10 – Příklad katalyzátoru s tmbn ligandem

1.2 Adice nukleofilů na trojnou vazbu katalyzované zlatem

V předešlé části bylo zdůrazněno, že komplexy zlata jsou vhodné zejm. pro aktivace C-C násobných vazeb (π -systémů), které mohou být následně atakovány nukleofilní částicí.¹⁷ Největšího významu nabývá aktivace trojných vazeb alkynů pro adici nukleofilu, přičemž bez katalyzátoru reakce neprobíhá nebo je jen velmi pomalá. Nukleofilní částice mohou být součástí výchozí látky (interní nukleofil) nebo pocházet z vnějšího prostředí (externí nukleofil).

Adice externích nukleofilů na osamocenou trojnou vazbu není neobvyklou záležitostí.¹⁴ Pro adici vody a alkoholů, ale i dalších nukleofilů, bylo dříve využíváno zejména rtuťnatých sloučenin či velmi kyselého prostředí, nicméně své opodstatněné postavení zaujala i katalýza zlatem.^{35, 36}

Velký význam pak má adice na trojnou vazbu, která je součástí řetězce substituovaného dalšími funkčními skupinami. V tomto případě je vzhledem k selektivní aktivaci trojné vazby využití komplexů zlata preferováno. Mezi nukleofily (interní i externí), které napadají aktivovaný π -systém, nejčastěji patří alkoholy, aminy, S-nukleofily a v neposlední řadě i nukleofily uhlíkaté.^{13, 16} Díky adici uhlíkatého nukleofilu vzniká nová vazba C-C, jako je tomu např. u cyklizačních reakcí 1,*n*-enynů. Tyto jednoduše dostupné látky, obsahující dvojnou i trojnou vazbu v jedné molekule, slouží k přípravě složitějších, převážně cyklických meziproduktů. Zlato patří k nejhojněji používaným kovům při reakcích enynů, avšak kromě zlata lze v literatuře nalézt i využití jiných kovů (Ag, Cu, Rd).^{37, 38}

Vzhledem ke skutečnosti, že zlato nedokáže komplexovat více násobných vazeb najednou a přednostně aktivuje vazbu trojnou, je mechanismus cyklizace enynů popisován vznikem nejprve η^2 -alkyn zlatného komplexu, který je napaden nukleofilní dvojnou vazbou (formálně lze považovat za *anti*-adici).²⁴ Pro *trans*-alkenyl-zlatný komplex (**A**) lze vytvořit další mezomerní/tautomerní struktury (Schéma 4).³⁹ V mnohých studiích uvažovaná struktura **D** (cyklopropylkarben) však pravděpodobně není hlavním intermediátem, který se podílí na cyklizačních reakcích. Skutečná struktura se nejvíce blíží karbokationtu **A**, jehož existencí je možné vysvětlit tvorbu vazby s dalším interním či externím nukleofilem (viz dále).

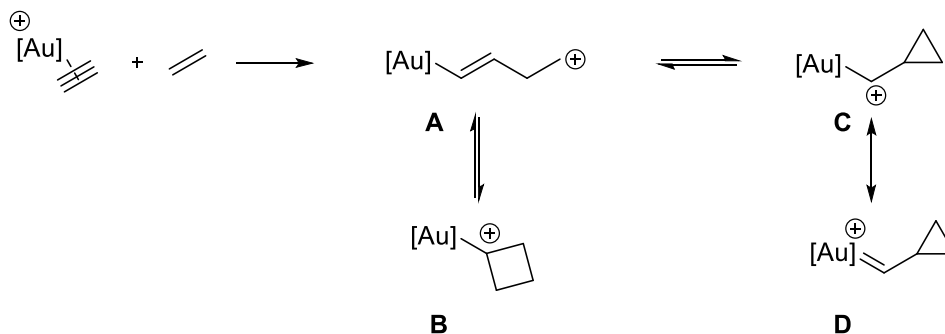
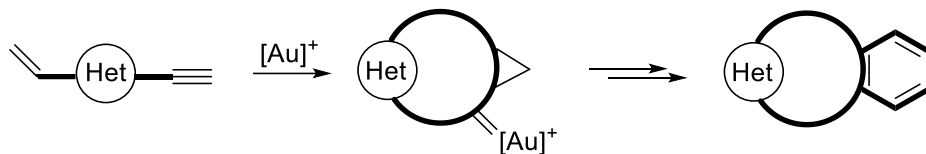


Schéma 4 – Obecný mechanismus aktivace trojné vazby katalyzované zlatem s následným napadením C-nukleofilem³⁹

Jednoduchost cyklizace enynů je možné s výhodami využít v přípravě heterocyklických sloučenin. V této souvislosti lze obecně využít dvou postupů uvedených na schématu 5.

a) cyklizace enynů s navázaným heteroatomem



b) cyklizace enynů s následnou adicí heteroatomu

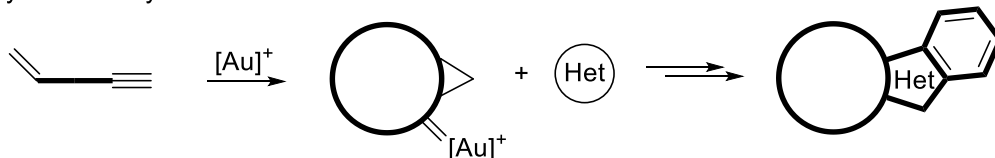


Schéma 5 – Využití cyklizace enynů v přípravě heterocyklů¹⁶

Pokud je heteroatom již součástí enynového uskupení (Schéma 5, odstavec a), cyklizací tohoto prekursoru vzniká heterocyklus, který může být dále transformován (napadením dalším nukleofilem, expanzí kruhu, oxidací/redukci řetězce apod.). V druhém případě (Schéma 5, odstavec b) je enyn cyklizován za vzniku karbocyklu, přičemž heteroatom je do struktury zaveden až adicí dalšího nukleofilu na intermediáty cyklizace (často karbenového typu).

Cyklizace enynů v přítomnosti dalšího nukleofilu může být velmi výhodná, neboť vznikající cyklický skelet je v jednom kroku dále funkcionalizován (Schéma 6).⁴⁰ Při tomto typu reakce může dojít k následujícím typům pochodů: 1. Elektrofilní kov je koordinován k alkyneu, který je napaden interním nukleofilem za vzniku elektronově chudé částice. Tento intermediát může být následně napadnut dalším nukleofilem (interním i externím), a to jak na vinylické (**a**), tak alkyonové části (**b**). 2. Dle druhu použitého katalyzátoru však mohou existovat i další způsoby, ve kterých se katalyzátor koordinuje k jiné funkční skupině než trojné či dvojné vazbě enynu (**c**, **d**). V tomto případě je funkční skupina (FG) náchylnější k aktivaci kovem. Následná adice dalšího nukleofilu pak probíhá obdobně jako v předešlém případě. Pro cyklizaci enynů působením komplexů zlata je typický mechanismus **a**.

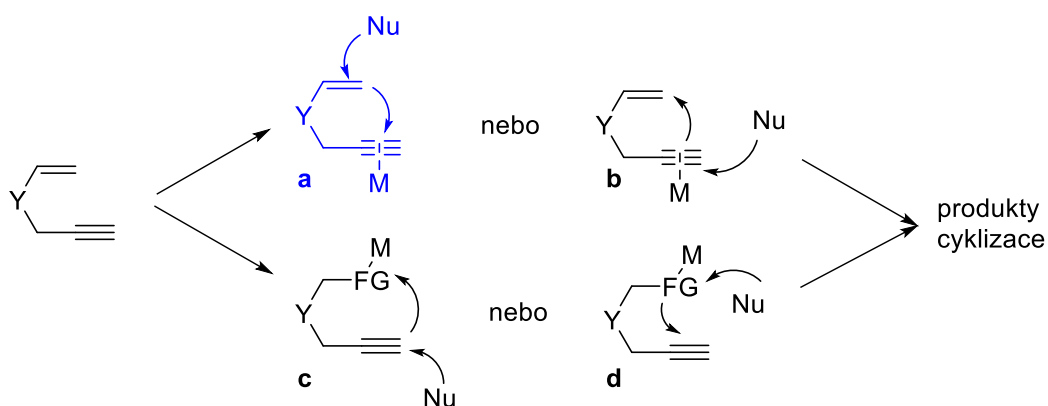


Schéma 6 – Možnosti cyklizace enynů a příbuzných látek v přítomnosti dalšího nukleofilu⁴⁰

1.3 Reakce 1,5-enynů katalyzované komplexy zlata

Následující část se zabývá přehledem cyklizací 1,5-enynů katalyzovaných Au-katalyzátory.

Dle Baldwinových pravidel jsou pro 1,5-enyny možné 5-*endo-dig*, 6-*endo-dig*, 4-*exo-dig* a 5-*exo-dig*-cyklizace (Schéma 7).⁴¹ Jak je z obrázku zřejmé, *endo*-cyklizace mohou produkovat obecně cykly, které jsou energeticky výhodnější než produkty *exo*-cyklizací. Dle pravidel pak (v případě digonálního systému) 3- a 4-*exo-dig*-procesy takřka vůbec neprobíhají, zatímco 5- až 7-*exo-dig* a 3- až 7-*endo-dig* jsou upřednostňovány. V uvedeném případě může být rozdíl mezi 5-*endo* a 5-*exo* mechanismem patrný pouze za předpokladu rozdílné substituce na dvojně a trojně vazbě.

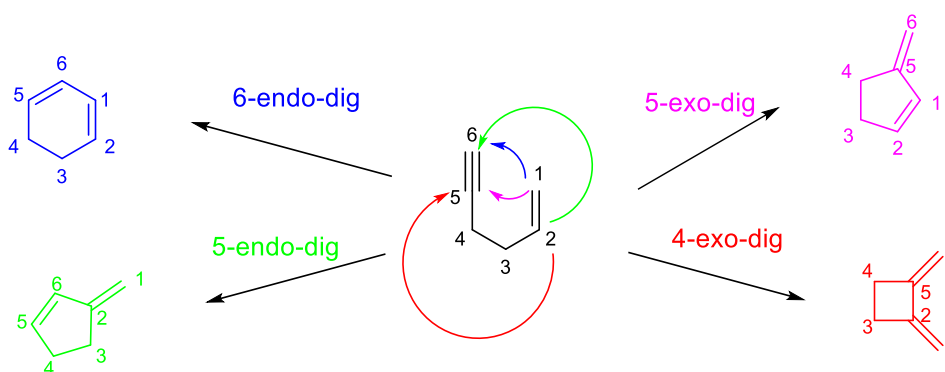


Schéma 7 – Povolené způsoby cyklizace 1,5-enynů dle Baldwinových pravidel

Jako smíšenou verzi 6-*endo*- a 5-*endo*-cyklizace můžeme chápat cyklopropanaci trojné vazby, která vede k rozličným bicyklickým produktům (Schéma 8). Ačkoli se může zdát, že tento způsob uzavírání enynů bude probíhat jen s obtížemi, na dále uvedených příkladech bude ukázáno, že se jedná o věc zcela běžnou.

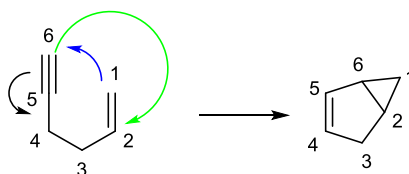


Schéma 8 – Cyklopropanace trojné vazby 1,5-enynu

Pro účely této disertační práce byly 1,5-enyny dle strukturního hlediska rozděleny na následující skupiny:

- | | |
|-------------------------------|-------------------------------------|
| a) 1,5-enyny bez heteroatomu, | c) 3-aza-1,5-enyny, |
| b) 3-oxa-1,5-enyny, | d) 1,5-enyny s dalšími heteroatomy. |

V rámci různorodosti skupiny enynů bez heteroatomu bylo nutné některé strukturní fragmenty ve výčtu vynechat (např. početnou skupinu 1,3,5-dienynů), na druhou stranu jsou zmíněny příklady cyklizací allenynů a 1,5-enynů obsahujících aromatický fragment.

1.3.1 1,5-Enyny bez heteroatomu

Jedním z prvních příkladů cyklizace 1,5-enynů katalyzované zlatem vůbec je příprava fenylobicyklohexenu **6** popsaná Tostem (Schéma 9).⁴²

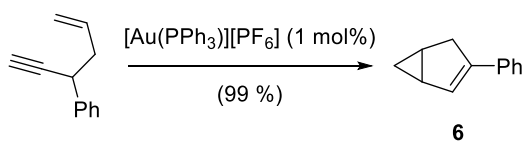


Schéma 9 – Tosteho příprava fenylobicyklohexenu

U tohoto typu enynů je po aktivaci trojné vazby popisován vznik bicyckického cyklopropylového karbenu **7** (Schéma 10),^{36, 43} který může eliminací a protodeaurací poskytovat bicyckické produkty **8**, nebo v případě přítomnosti externího nukleofilu může být karben otevřen za vzniku šestičlenného kruhu **9**.⁴²

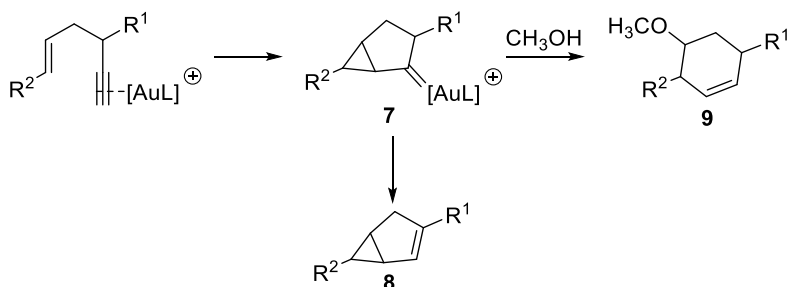


Schéma 10 – Mechanismus cyklizace jednoduchého 1,5-enynu bez participace nukleofilu a s ní

Využití podobných prekurzorů lze nalézt v práci Fürstnera⁴⁴ u syntézy 2-cedrenu a cedrolu (Schéma 11), ve které enynový alkohol **10** poskytuje bicyklohexanon **11**, jež v dalším sledu reakcí slouží jako prekurzor zmíněných terpenických struktur.

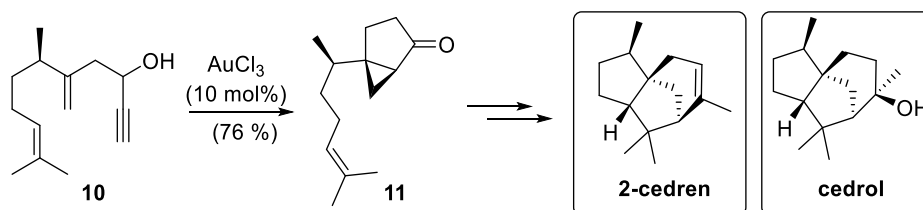


Schéma 11 – Využití cyklizace katalyzované zlatem v přípravě prekurzoru 2-cedrenu a cedrolu

Analogické enyny s kvartérním centrem reagují odlišně (Schéma 12).^{45, 46} Výsledný produkt cyklizace závisí na velikosti postranního cyklu: Cyklobutylový derivát **12** podléhá v přítomnosti Au⁺ 1,2-migraci alkylní skupiny a vzniká tricycklická struktura **13**; u 1,5-enynu s cyklohexylovým základem **14** však probíhá C-H inserce a dochází ke vzniku tetracycklu **15**.

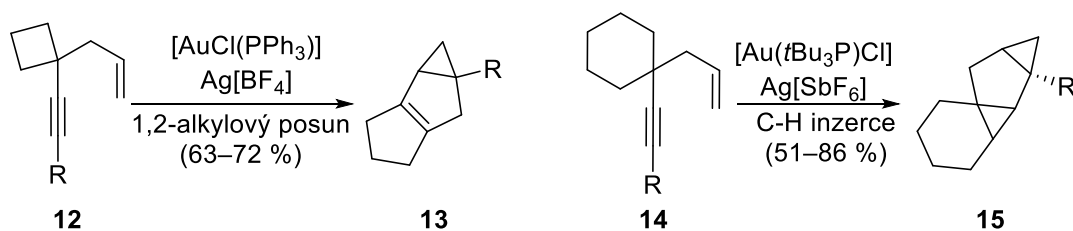


Schéma 12 – Cyklizace enynů s kvartérním centrem

Dalším příkladem využití cyklizace katalyzované zlatem při totální syntéze je Echavarrenova příprava (-)-nardoaristolonu B, látky vykazující protektivní účinek na kardiomyocyty.⁴⁷ Enantioselektivní syntéza původně vychází z methylcyklohexenu, přičemž vlastní cyklizace meziproductu s 1,5-enynovým fragmentem **16** probíhá v přítomnosti NHC-komplexu $[\text{Au}(\text{IPr})(\text{NTf}_2)]$ za současné oxidace 8-methylchinolin-*N*-oxidem (Schéma 13). Posledním krokem syntézy je pak oxidace ketonu **17** na nardoaristolon B.

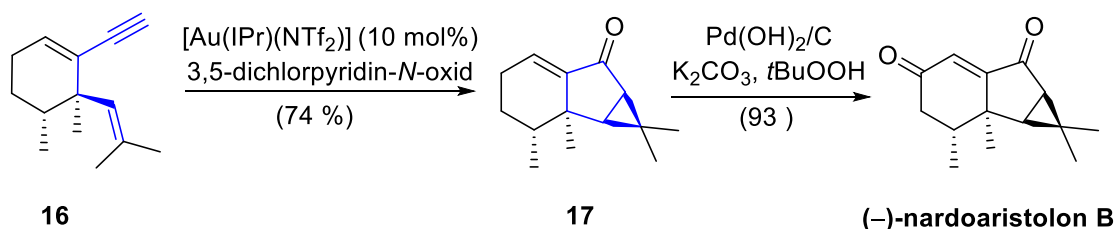


Schéma 13 – Enantioselektivní příprava nardoaristolonu B

1.3.1.1 Cyklizace uhlíkatých 1,5-enynů s participací interního nukleofilu

Nejčastěji je v rámci cyklizací uhlíkatých enynů popisována účast kyslíkatých, dusíkatých a uhlíkatých nukleofilů.

Zhang a Kozmin popsali *endo*-cyklizace 1,5-enynů s následnou intramolekulární adicí nukleofilu za vzniku bicyckých či spirocyckých struktur (Schémata 14–16).⁴⁸ V případě enynových alkoholů či aminů **18** byly za použití AuCl_3 připraveny bicycké struktury **19** a **20** (Schéma 14).

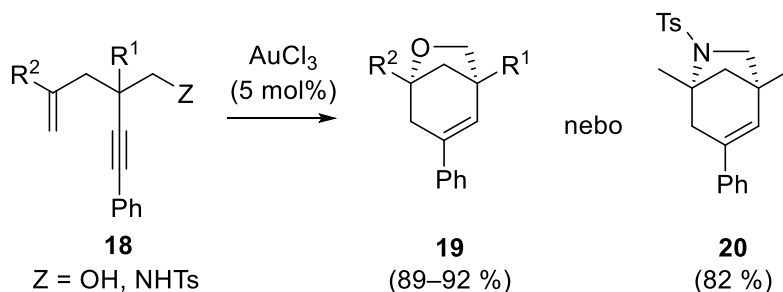


Schéma 14 – Cyklizace 1,5-enynů s následnou adicí interního nukleofilu

Je-li *O*- nebo *N*-nukleofil ve vzdálenější pozici od enynového fragmentu (**21**), dochází v přítomnosti Au^+ k 6-*endo-dig*-cyklizaci s následnou adicí nukleofilu za vzniku heterospirocyklu **22** (Schéma 15).

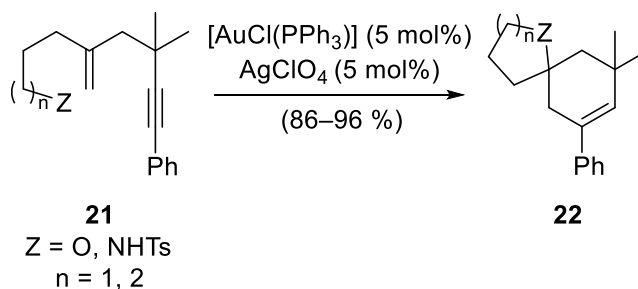


Schéma 15 – Cyklizace 1,5-enynů za vzniku heterospirocyklů

U regioizomerních látek **23** a **26** (Schéma 16) dochází k tvorbě bicyklů **24**, resp. **27** skrze 6-*endo-dig*-cyklizaci s následnou adicí nukleofilů na vzniklý karbokation. V případě delšího řetězce hydroxyenynu **23** je však upřednostněn 5-*endo*-mechanismus za vzniku tetrahydrofuranového derivátu **25**.

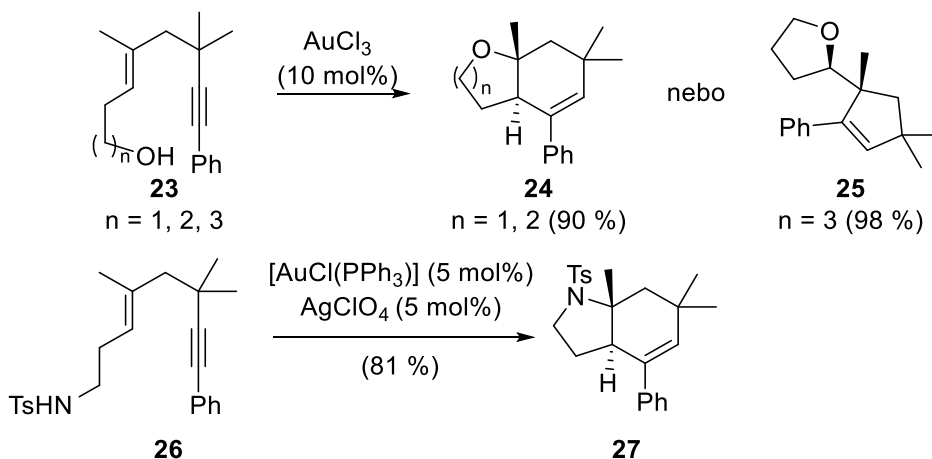


Schéma 16 - Cyklizace 1,5-enynů za vzniku heterobicyklů

Skupina Micheletová syntetizovala tricyklické struktury **29** pomocí intramolekulární adice fenolické skupiny na cyklický meziprodukt se zachováním *trans-trans* konfigurace skeletu (Schéma 17).⁴⁹ V případě použití dienynů **28** ($n = 2$) byly izolovány tetracykly **30**. Obdobnou reakci, avšak s nesubstituovanou trojnou vazbou, s vyšším výtěžkem i zachovanou diastereoselektivitou, popsal Echavarren.⁵⁰

Micheletová:

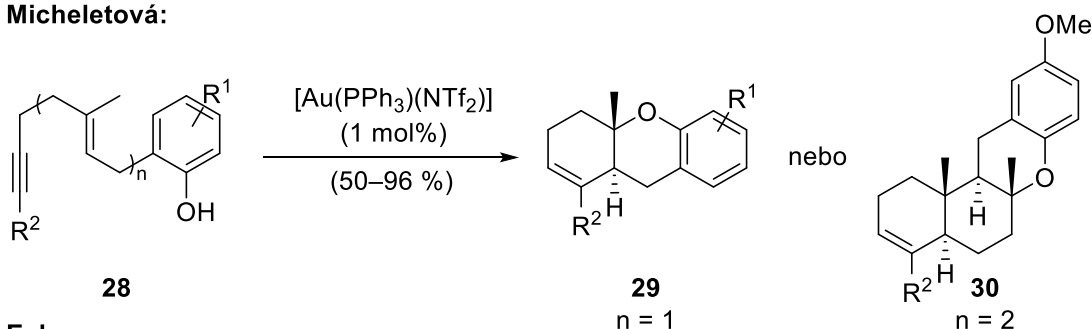


Schéma 17 – Příprava polycyklických struktur dle Micheletové a Echavarrena

Obdobné substráty využila Micheletová též při cyklizacích s následnou adicí *C*-nukleofilu (Schéma 18).⁵¹ Autoři předpokládali, že v závislosti na substituci alkenylového fragmentu mohou vznikat fenanthrenové **31**, dihydronaftalenové **32** nebo bicyklo[3.1.0]hexenové deriváty **33**. V případě 1,5-enynu s 1,3-dikarbonylovým fragmentem **34** nedochází k 6-*endo-dig*-cyklizaci, ale 5-*endo-dig* procesu za vzniku substituovaného dihydrofuranu **35**.

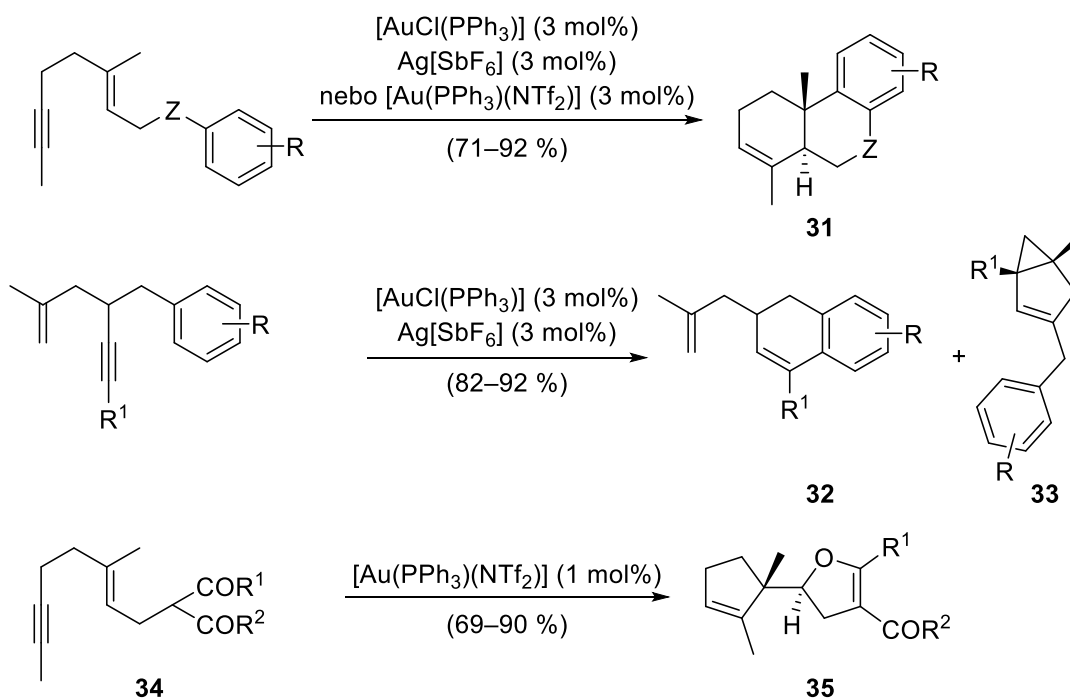


Schéma 18 – Závislost substituce alkenylového fragmentu na výsledek cyklizace

Poslední příklad cyklizace katalyzované zlatem s následnou intermolekulární adicí nukleofilu za tvorby polycyklických struktur uvedla skupina Waldmanna.⁵² Cykloizomerací pyridoindolu **36** vzniká harmicinový analogon **37** mechanismem 5-*exo-tet*-cyklizace (Schéma 19).

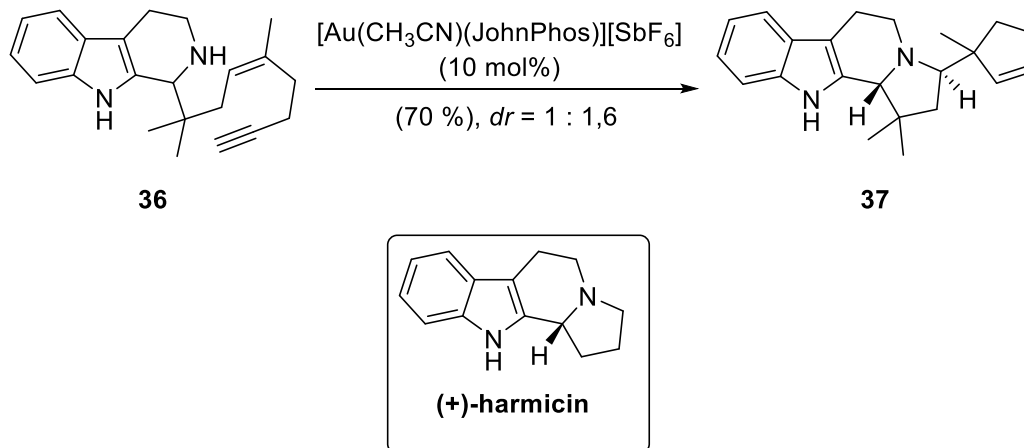
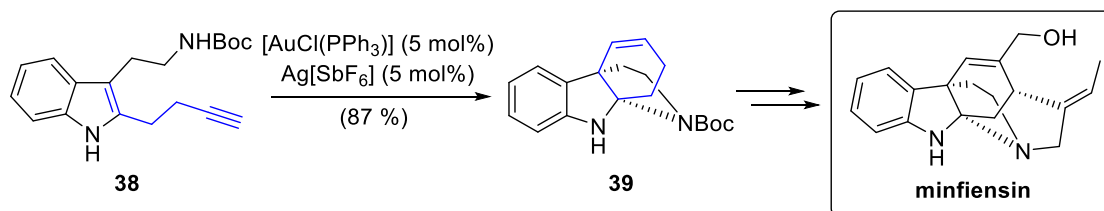


Schéma 19 – Cyklizace 1,5-enynu za vzniku analogu harmicinu

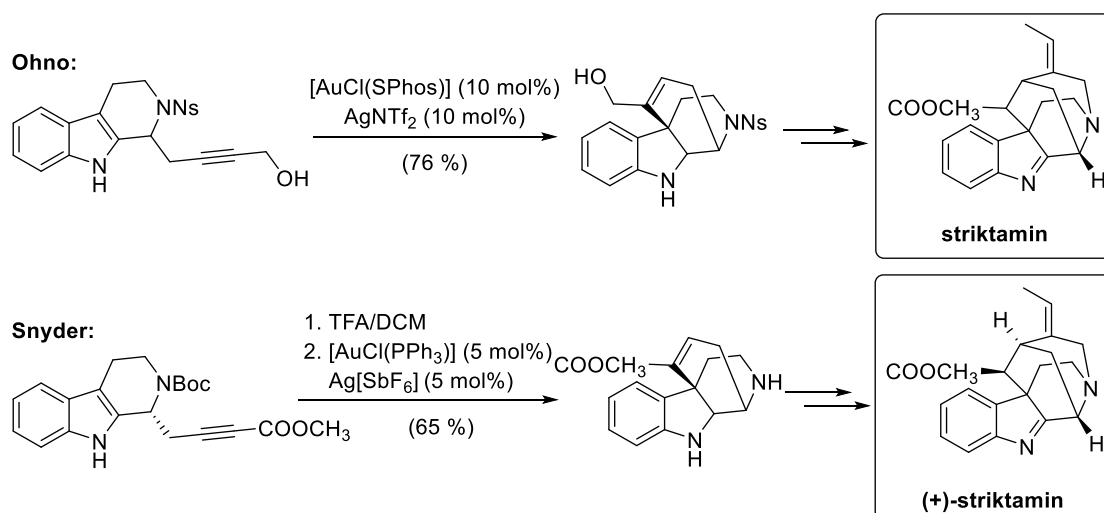
1.3.1.2 Cyklizace 1,5-enynu, který je součástí aromatického kruhu

Jak bylo zmíněno v úvodu této kapitoly, ve výčtu příkladů cyklizací 1,5-enynů nebudou chybět ani enyny, které jsou formální součástí aromatického systému. Mimo cyklizace enynů můžeme tento proces chápat též jako hydroarylací trojné vazby.

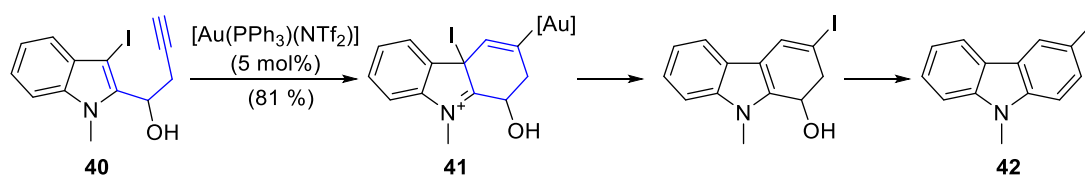
Syntéza minfiensinu byla popsána Wangem v roce 2010.⁵³ 1,5-Enyn **38**, jehož dvojná vazba je inkorporována do indolového cyklu, podléhá 6-*endo*-cyklizaci za následné adice karbamátového dusíku z vedlejšího řetězce a vzniku tetracyklického aminalu **39** (Schéma 20).



Indolové enyny byly využity i při totální syntéze polycyklického alkaloidu striktaminu, připraveného nezávisle dvěma skupinami (Schéma 21).^{54, 55}



Obdobný typ cyklizace (jodkarbocyklizace) byl využit Alcaidem v syntéze jodkarbazolů **42** (Schéma 22).⁵⁶ 6-*endo*-cyklizací aktivovaného formálního enynu **40** vzniká tetrahydrokarbazoliniový kation **41**. Uvolněním jodu je iniciována jododeaurace a následnou dehydratací vzniká produkt **42**. Podobné práce na syntéze derivátů karbazolu byly popsány i dalšími skupinami.^{57–59}



Na příkladu aktinopolymorfolu B je ukázáno, že přítomnost dalšího nukleofilu v reakční směsi může dramaticky ovlivnit tvorbu produktu. Substituovaný indol **43** v přítomnosti kationtového komplexu zlata a vody poskytuje keton **44** jako produkt adice na trojnou vazbu (Schéma 23).⁶⁰

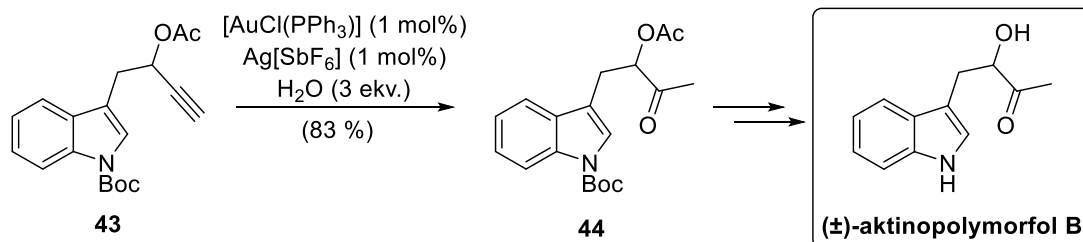


Schéma 23 – Cyklizace substituovaného indolu v syntéze aktinopolymorfolu B

Aromatické enyny mohou být využity i při přípravě spirocyklů **46** za současné dearomatizace naftolu **45** (Schéma 24).⁶¹ Na rozdíl od předchozích příkladů hydroarylace dochází v tomto případě k 5-*endo*-cyklizaci.

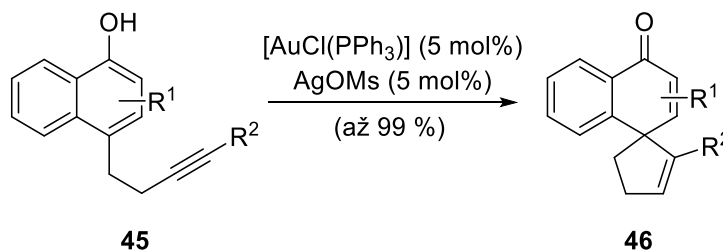


Schéma 24 – Aromatické enyny v přípravě spirocyklů

Dalším příkladem syntézy spirocyklů je 6-*endo*-cyklizace chirálních 1,5-enynů **47** za vzniku izomerních tricyklických spirocyklů **48a,b** s 1,3- a 1,4-cyklohexadienovým kruhem (Schéma 25).⁶²

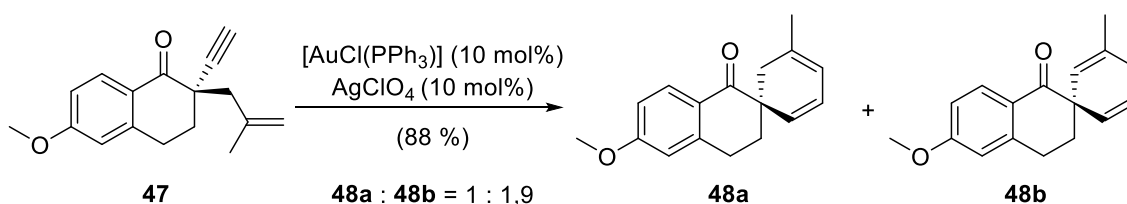


Schéma 25 – Příprava izomerních tricyklických spirocyklů

1.3.1.3 1,5-Enyny se silyloxy skupinou

Silylem chráněná hydroxyskupina přináší do enynového skeletu další možnost funkcionalizace cyklizačních produktů. Odchráněním silylu, které může probíhat již během cyklizačního kroku pomocí samotného Au-katalyzátoru, lze získat alkoholy, aldehydy i ketony.

Syntéza derivátů cyklohexadienu **49a** a **49b** byla popsána skupinou Kozmina.^{63, 64} V tomto případě byl použit AuCl (méně často používaný katalyzátor bez ligandu), jehož pomocí bylo docíleno 6-*endo*-cyklizace (Schéma 26).

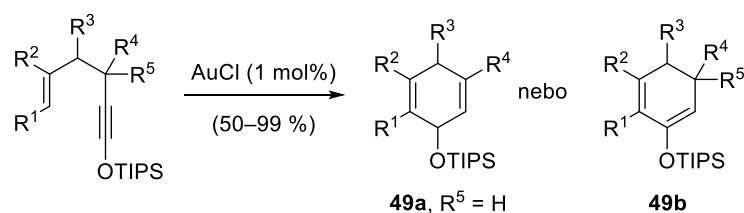


Schéma 26 – Kozminova cyklizace silyloxyenynů

Kirsch taktéž cyklizoval enyny **50**, obsahující silyloxykupinu, na karbokation **51**, který s následným semipinakolinovým přesmykem poskytl karbonylové sloučeniny **52** (Schéma 27).⁶⁵⁻⁶⁷

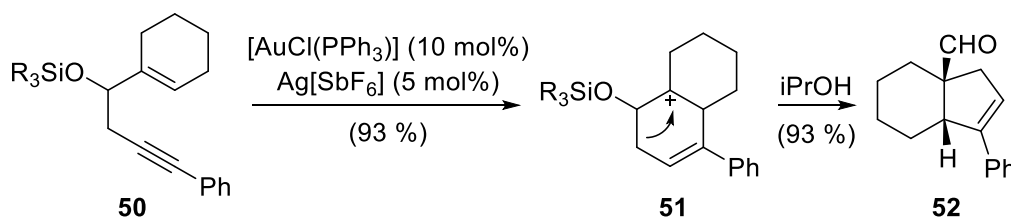
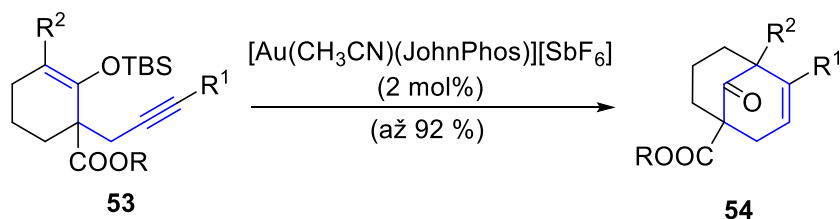


Schéma 27 – Cyklizace dle Kirsche s následným semipinakolinovým přesmykem

6-*endo*-cyklizace esterových enynů **53** v přítomnosti objemného bifenylofosfanového katalyzátoru může sloužit k přípravě bicykloalkenů **54** (Schéma 28).⁶⁸ I v tomto případě dochází k současnému odchránění enolu, který ihned izomeruje na příslušný keton.

Schéma 28 – 6-*Endo*-cyklizace v přípravě bicykloalkenů

Enantioselektivní cyklizace silyloxy-1,5-enynů **55** za použití dinukleárního komplexu zlata byla popsána Tostem v roce 2012 (Schéma 29).⁶⁹ Stereochemický průběh reakce je řízen chirálním katalyzátorem; jako protiion byl využit neobvyklý komplex boru – tetrakis[3,5-bis(trifluoromethyl)fenyl]borát (BARF).

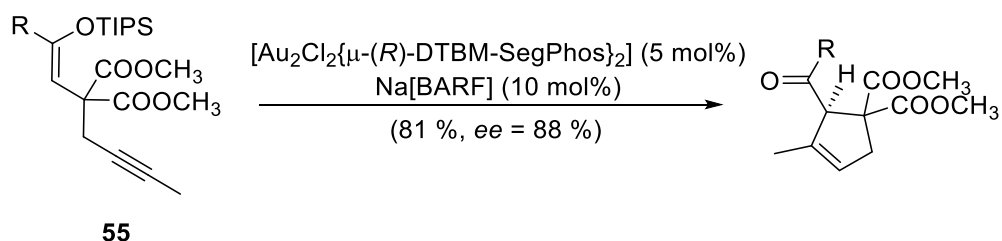


Schéma 29 – Enantioselektivní cyklizace v přítomnosti dinukleárního komplexu zlata

Co se týče využití cyklizace tohoto typu enynů při totálních syntézách přírodních látek, Bellavance provedl cyklizaci ketoenynu **56** za vzniku substituovaného bicyklodecendionu **57**, z něhož byly následnými kroky získány hyperforin a papuaforiny A–C (Schéma 30).⁷⁰

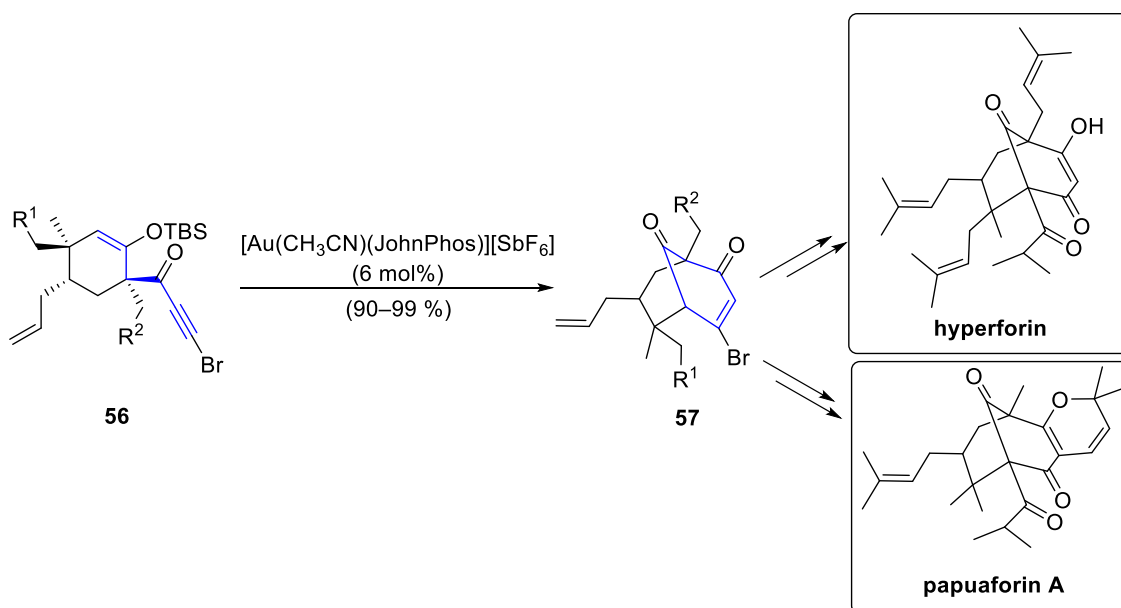


Schéma 30 – Využití zlatem katalyzované cyklizace v totální syntéze hyperforinu a papuaforinů

Své modelové studie o cyklizacích 1,5-enynů v totální syntéze přírodních látek využil též Toste.⁷¹ Alkaloid (+)-lykopladin A byl syntetizován ze silyloxyenynu **58** přes cyklický meziprodukt **59** v 8 krocích (Schéma 31).

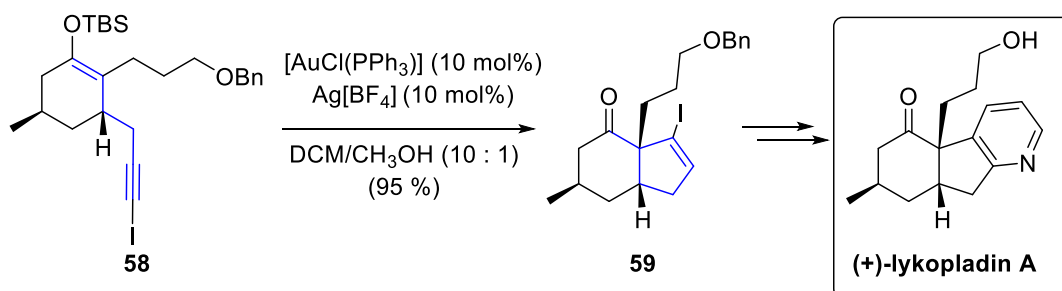


Schéma 31 – Tosteho syntéza lykopladinu A pomocí cyklizace 1,5-enynu

Polycyklický alkaloid (+)-fawcettimin byl připraven analogickou cyklizací allylového enynu **60** (Schéma 32).⁷² V obou zmíněných případech bylo využito kationtového Au-katalyzátoru a docházelo k 5-*endo*-cyklizaci.

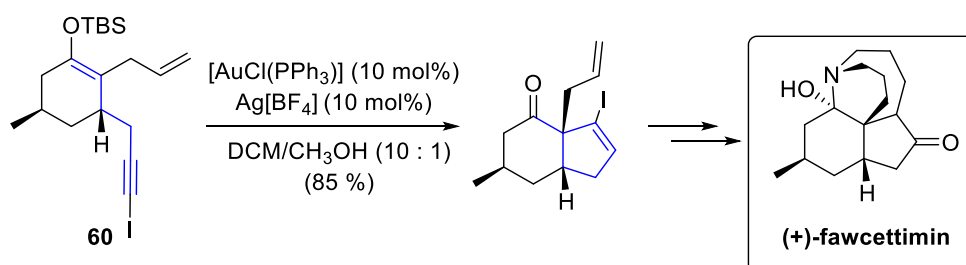


Schéma 32 – Cyklizace za vzniku allylického prekurzoru fawcettiminu

1.3.1.4 1,5-Enyny se sulfonylovou funkční skupinou

Echavarrenova skupina studovala v několika pracích cyklizaci 3-fenylsulfonyl-1,5-enynů.⁷³⁻⁷⁵ Pro tyto struktury byla obecně vypořádována vlastnost podléhat 5-*endo*-cyklizacím, nicméně strukturní variabilita izolovaných produktů je dána substitucí enynového řetězce. Enyn **61a** se v přítomnosti Au-katalyzátoru uzavírá na pětičlenný meziprodukt **62**, který následně cyklizací Prinsova typu poskytuje tricyklický ether **63** (Schéma 33).⁷³

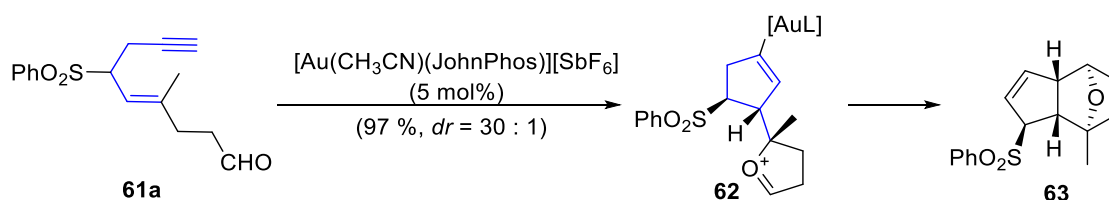


Schéma 33 – Zlatem katalyzovaná cyklizace fenylsulfonylenynů s následnou reakcí Prinsova typu

Schéma 34 uvádí příklad cyklizace obdobné výchozí látky **61b**, avšak za přítomnosti aromatického aldehydu jako externího zdroje karbonylové sloučeniny pro Prinsovu reakci, na bicyklický ether **64**.⁷⁴

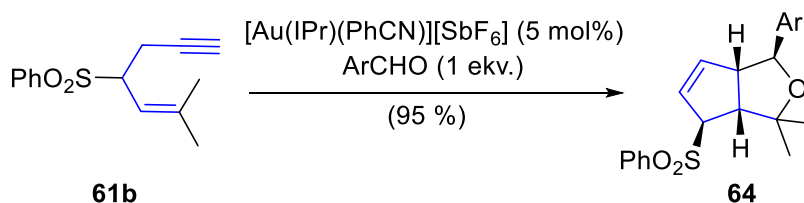


Schéma 34 – Cyklizace 1,5-enynů v přítomnosti aromatického aldehydu

1,5-Enyny **61c**, substituované na trojném vazbě, mohou analogickým mechanismem 5-*endo*-cyklizace taktéž reagovat s *C*-nukleofily (např. trimethoxybenzenem) za vzniku substituovaných sulfonů **65** (Schéma 35).⁷⁵

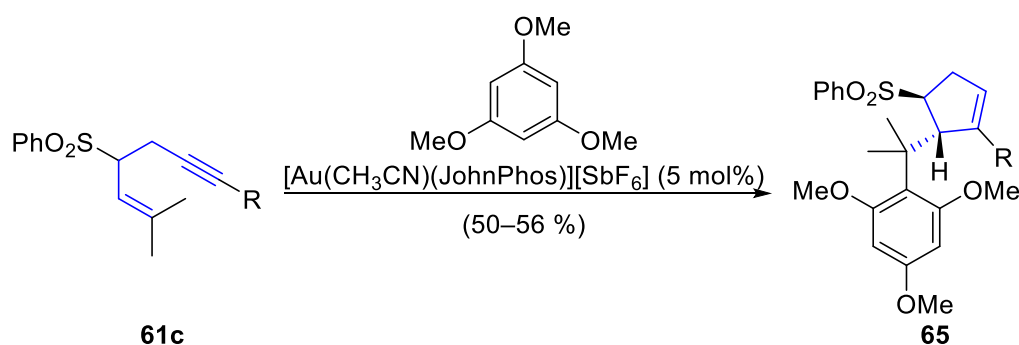


Schéma 35 – Trimethoxybenzen jako *C*-nukleofil při cyklizaci sulfonylenynů

1.3.1.5 1,5-Enyny s cyklopropylovým motivem

Vzhledem k reaktivitě cyklopropylového kruhu reagují v přítomnosti Au-katalyzátoru takto substituované enyny na nestejnorodé sloučeniny, které by se daly všeobecně charakterizovat především jako produkty přesmyků.

Cyklopropylový 1,5-enyn **66** poskytuje v přítomnosti kationtového zlata alkynyldihydrofuran **67**, který následně cyklizuje za vzniku naftofuranového derivátu **68** (Schéma 36).⁷⁶

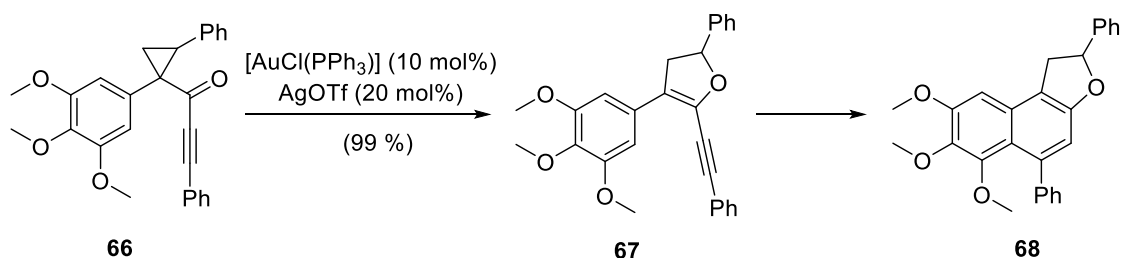


Schéma 36 – Cyclizace cyklopropylového enynu za vzniku naftofuranu

Enantioselektivní cyklizace enynu **69** s cyklopropylydenovým fragmentem za přítomnosti chirálního komplexu zlata byla popsána Zhengem v roce 2014 (Schéma 37).⁷⁷ Vzniklé bicyklo[4.2.0]oktadieny **70** byly izolovány ve vysokých výtěžcích, nicméně nízkou až průměrnou enantioselektivitou, a to zřejmě z důvodu velké vzdálenosti mezi chirálním ligandem a nově tvořeným stereocentrem během expanze kruhu.

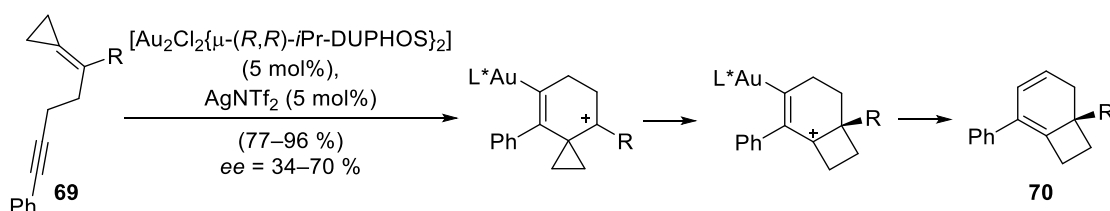


Schéma 37 – Enantioselektivní příprava bicyklo[4.2.0]oktadienů

Další příklad cyklizace 1,5-enynolů **71** s cyklopropenovým uskupením vedl k přípravě derivátů fenolu **72** (Schéma 38).⁷⁸

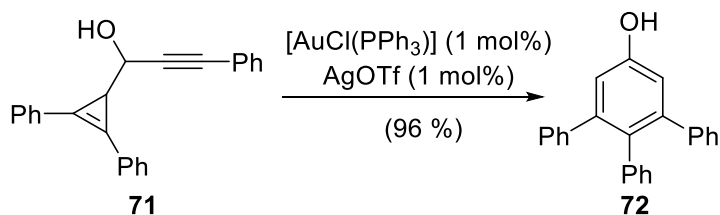


Schéma 38 – Využití cyklizace 1,5-enynolů v syntéze derivátů fenolů

Alkynylcyklopropany **73** cyklizují za vzniku alkynylcyklohexadienů **74** (Schéma 39).⁷⁹

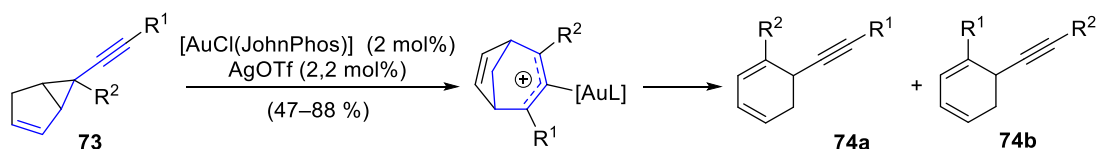
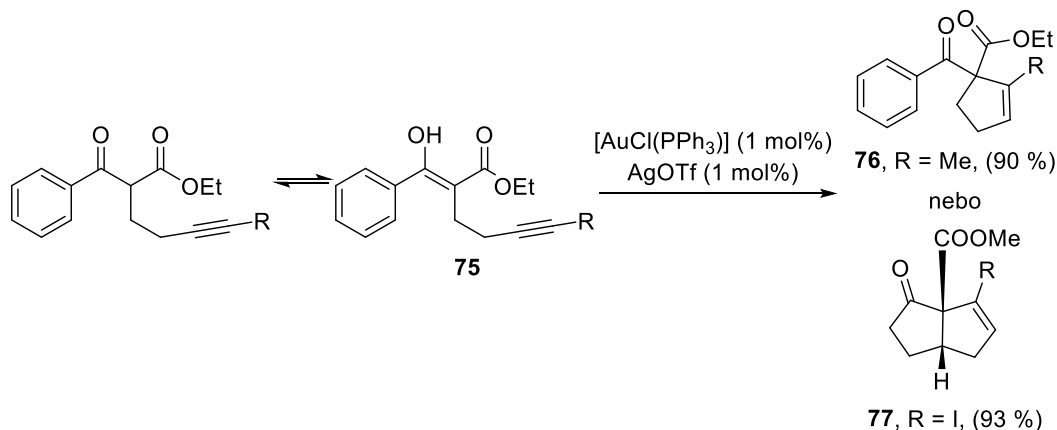


Schéma 39 – Neobvyklá cyklizace alkynylcyklopropanů

1.3.1.6 β -Ketoestery jako maskované 1,5-enyny

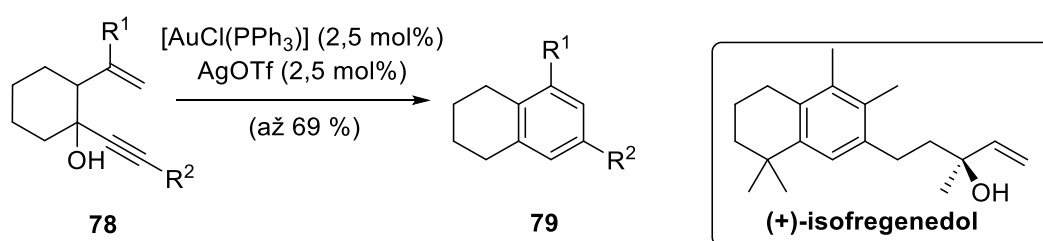
Enoly s homopropargylovým řetězcem **75** generované z β -ketoesterů mohou v přítomnosti Au-katalyzátoru poskytovat estery typu cyklopentenů **76** nebo bicycklické produkty **77** (Schéma 40).⁸⁰



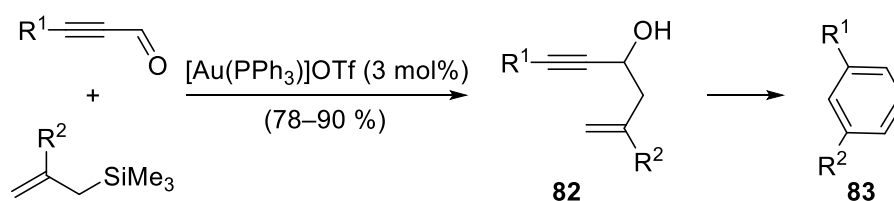
1.3.1.7 Substituované propargylalkoholy jako výchozí látky

Následující část uvádí příklady cyklizací 1,5-enyn-4-olů, obsahujících propargylalkoholové uskupení.⁸¹ Kyslík z propargylalkoholu není v tomto případě součástí enynového řetězce, cyklizace se přímo neúčastní, ale hydroxylová skupina může ovlivnit regiosektivitu reakce nebo může být dále transformována (např. dehydratací, oxidací apod.).

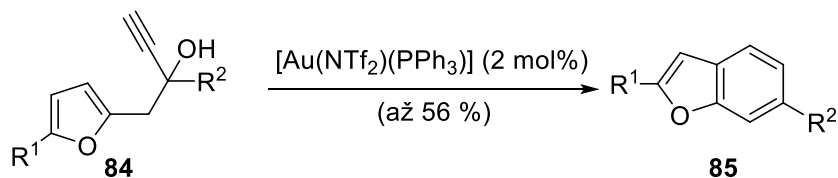
1,5-enyn-4-oly **78** vedou k přípravě substituovaných tetrahydronaftalenů **79** (Schéma 41).^{82, 83} Uzavření šestičlenného kruhu probíhá 6-*endo*-mechanismem s následnou dehydratací. Barriault využil tuto proceduru i při syntéze (+)-isofregenedolu.⁸⁴



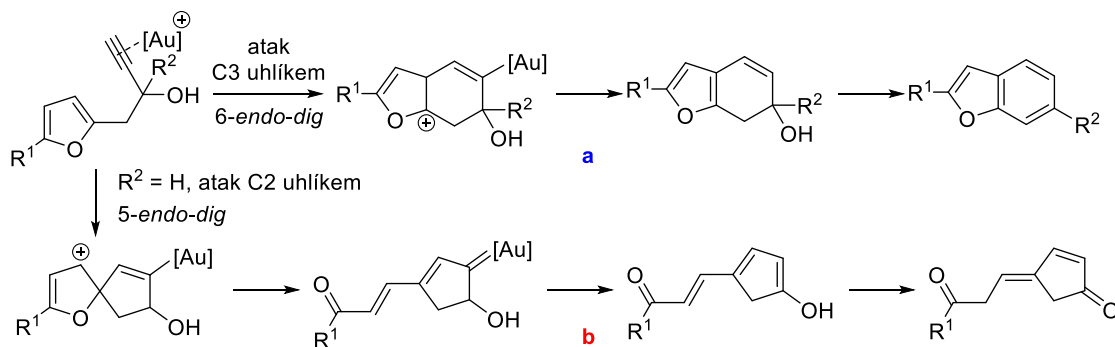
Allylace propargylaldehydu na enynol **82** s následnou cyklizací a dehydratací za vzniku derivátů benzenu **83** je příkladem tandemové reakce katalyzované zlatem (Schéma 42).⁸⁵



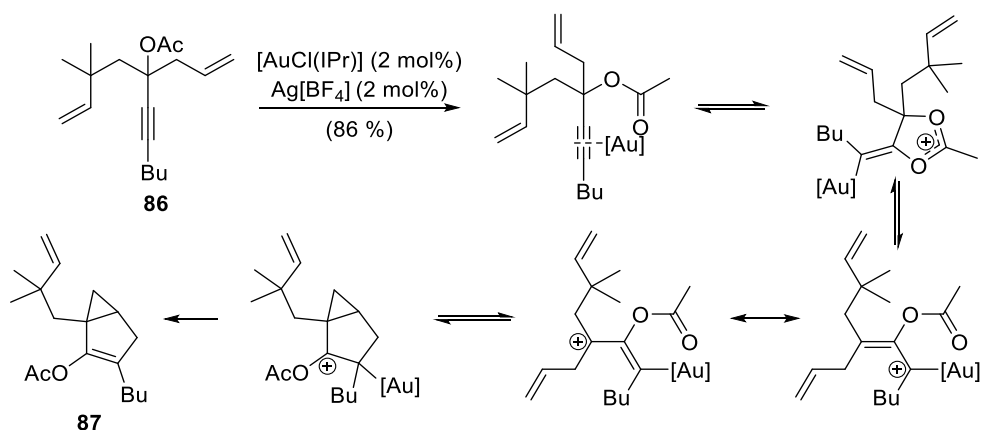
Hashmi popsal v roce 2009 cyklizaci furylových propargylalkoholů **84**, substituovaných na propargylovém uhlíku, v přítomnosti Au-katalyzátoru. Ve většině případů vznikají benzofurany **85** (Schéma 43), přičemž bez R² substituce dochází k otevření furanového cyklu (viz Schéma 44).⁸⁶



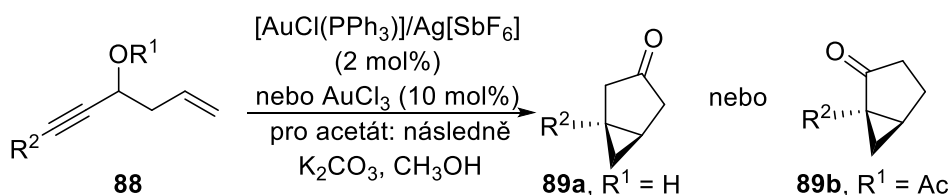
Navržený mechanismus této reakce vysvětluje dvě možné cesty cyklizace. Aktivovaná trojná vazba může být atakována C3 furanovým uhlíkem 6-*endo-dig*-mechanismem (vzniká pak benzofuranový kruh), nebo C2 furanovým uhlíkem za vzniku spirocyklu. Následné reakce vedoucí ke vzniku benzofuranu (cesta **a**), resp. nenasyceného ketonu (cesta **b**), jsou zřejmé ze Schématu 44.



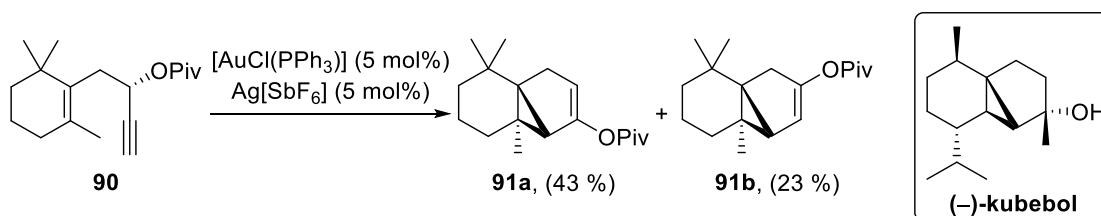
Příkladem využití zlatného karbenového komplexu je selektivní cyklizace propargylacetátových 1,5-enynů **86** (Schéma 45).⁸⁷⁻⁸⁹ Možných způsobů cyklizace bylo u těchto struktur popsáno více (na výchozí látku lze nahlížet jako na 1,6-enyn, 1,5-enyn nebo, v uvedeném případě, 1,5-oxoenyn), tudíž výsledný produkt je vždy ovlivněn substitucí řetězce. Sekvencí 5-*exo-dig*-cyklizace, otevření kruhu, přesmyků a opětovného uzavření kruhu byl izolován neočekávaný produkt **87** s bicyklo[3.1.0]hexenovou částí.



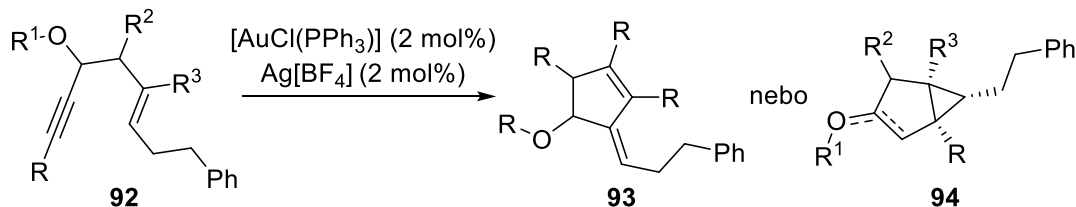
Syntéza bicyckických struktur byla též popsána Fürstnerem, který použil volné či esterifikované enynoly **88** pro přípravu regioizomerních bicyckických ketonů **89** za použití kombinace $[\text{AuCl}(\text{PPh}_3)]/\text{Ag}[\text{SbF}_6]$ či čistého AuCl_3 (Schéma 46).^{90,91}



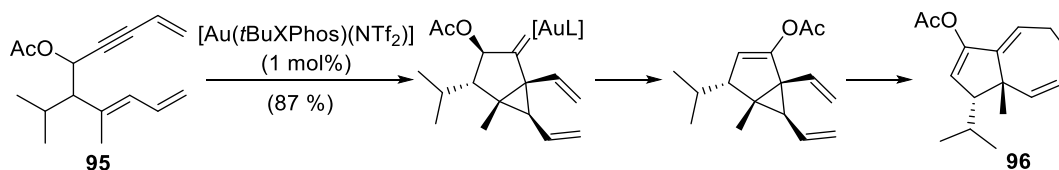
Pivalát **90** izomeruje na tricyklus za současné migrace esterové skupiny (**91a**) nebo prostou cyklizací (**91b**) (Schéma 47). Selektivitu reakce lze ovlivnit použitým katalyzátorem ($\text{Cu}^{\text{I}}/\text{Au}^{\text{I}}/\text{Pt}^{\text{II}}$). Tato cyklizace byla následně využita pro syntézu (-)-kubebolu.^{92,93}



Studiem enynolů se rovněž zabýval Gagosz, který charakterizoval cyklizaci enynů **92** vedoucí k rozmanitým produktům – alkyldicyklopentenům **93** a bicyklo[3.1.0]hexenům **94** (Schéma 48).^{94,95}



Na výše zmíněnou práci Gagosz později navázal cyklizací acetátů **95** v přítomnosti kationtového zlata s objemným fosfanovým ligandem s následným Copeho přesmykem za vzniku hydroazulenů **96** (Schéma 49).⁹⁶



Benzanulace 3-alkoxy-1,5-enynů **97** byla popsána u disubstituovaných cyklopropanů v přítomnosti alkoholů a aminů jako externích nukleofilů (Schéma 50).⁹⁷ Intermediát

6-*endo-dig*-cyklizace **98** je stabilizován aromatizací na benzenový derivát **99** za současného štěpení cyklopropanového kruhu nukleofilní částicí.

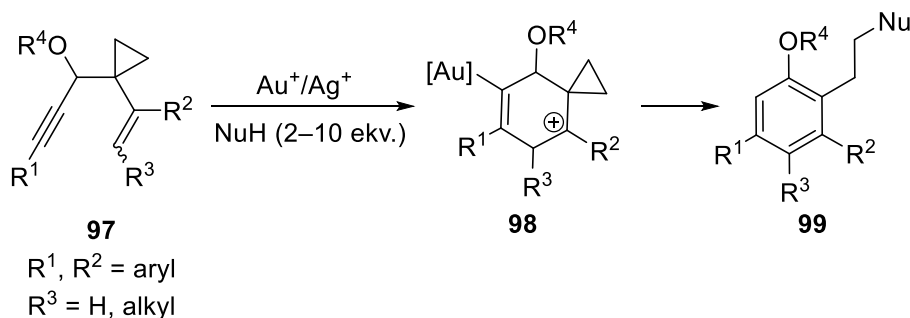


Schéma 50 – Benzanulace alkoxyenynů s následným atakem nukleofilu

Dvojitá migrace substituentů při cyklizaci/benzanulaci propargylesterů **100** s benzylovou skupinou byla sledována skupinou Gevorgyana (Schéma 51).^{98, 99} Atypický mechanismus reakce spočívá v ataku trojné vazby esterovou skupinou, následnému přesmyku a vzniku 1,3-dienového uspořádání, které cyklizací poskytuje naftalenové deriváty **101**.

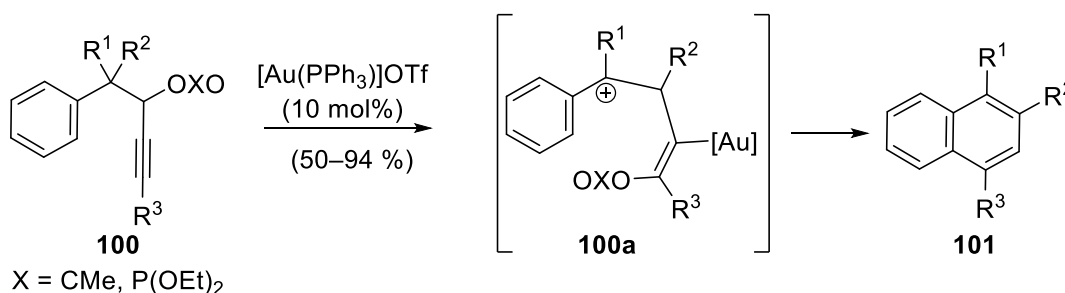


Schéma 51 – Cyklizace/benzanulace propargylesterů s dvojitou migrací substituentů

Hashmi ve svém studiu silylovaných homopropargylových derivátů popsal cyklizace 4-silyloxy-4-furyl alkyňů **102** za vzniku benzofuranů **104** (Schéma 52).^{100, 101} Klíčovým intermediátem je spirocyklus **103**, u kterého probíhá expanze kruhu.

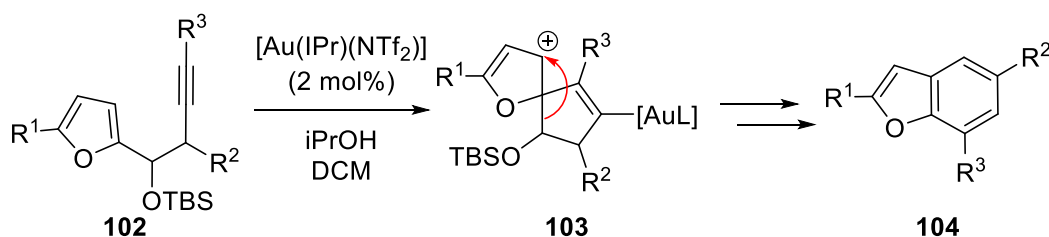


Schéma 52 – Cyklizace homopropargylových enynů za vzniku benzofuranů

Liu připravil substituované fulveny **105** intramolekulární 5-*endo-dig*-cyklizací furanu a homopropargylového fragmentu za současného otevření furanového kruhu (Schéma 53).¹⁰²

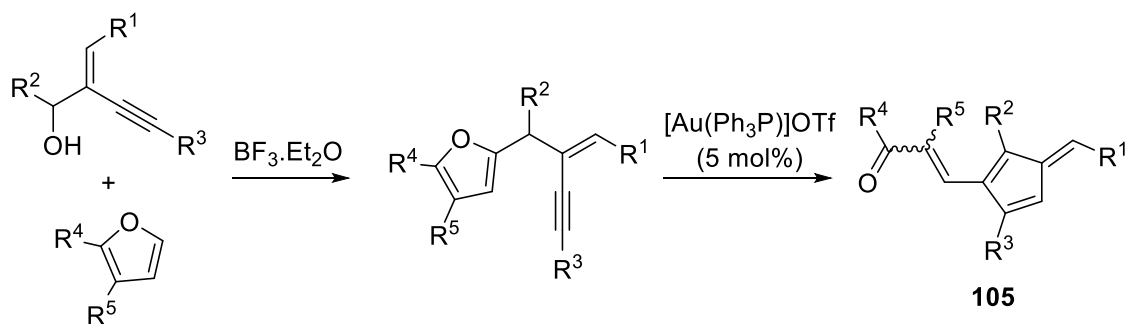


Schéma 53 – Příprava substituovaných fulvenů

U reakcí 1,5-enynů **106** chráněných *tert*-butoxykarbonylovou skupinou, které vedou k přípravě derivátů cyklohexen-1,2-diolu **107** stojí za povšimnutí účast chránicí skupiny jako interního nukleofilu (Schéma 54).¹⁰³ Zajímavostí je, že proton z odstupující *tert*-butylové skupiny s největší pravděpodobností iniciuje protodeauraci.

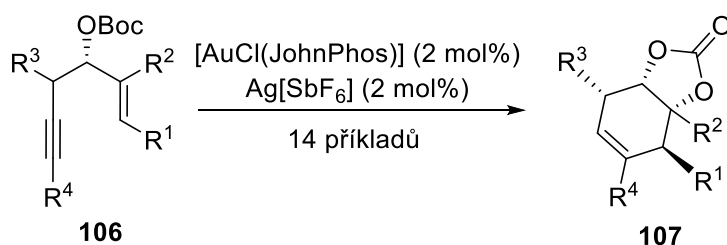


Schéma 54 – Účast chránicí skupiny jako nukleofilu při cyklizaci 1,5-enynů

Obdobně proběhla reakce 1,5-enynů s karbamátovou substitucí (Schéma 55). Homopropargylový enyn **108** podléhá v přítomnosti kationtového komplexu zlata 5-*endo-dig*-cyklizaci na meziprodukt **109**, přičemž současně dochází k ataku karbokationtu karbamátovou skupinou a uzavření druhého, 6členného 1,3-oxazinového kruhu (**110**).¹⁰⁴

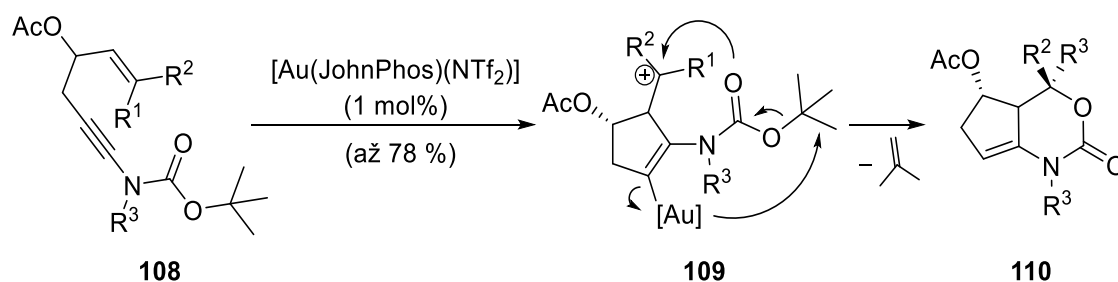


Schéma 55 – Cyklizace enynů za vzniku cyklopenteno[d]oxazinů

V případě, že je k esteru **111** v průběhu rekčního kroku přidán externí nukleofil (zde methanol nebo voda), dochází k obdobné adici na vznikající karbokation **112**.¹⁰⁵

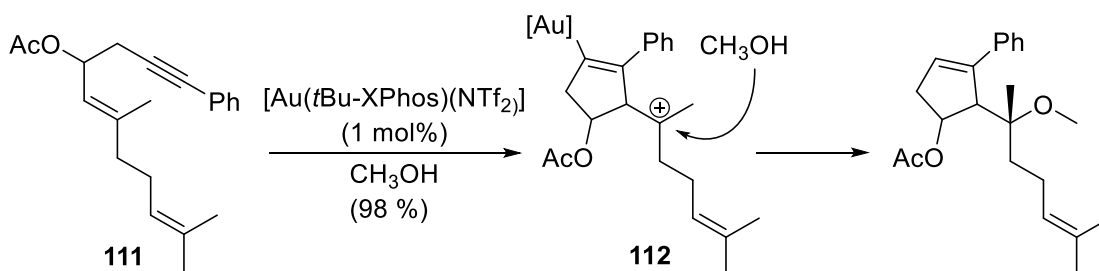


Schéma 56 – 5-Endo-dig-cyklizace homopropargylových esterů s následnou adicí methanolu

1,5-Enynový motiv lze nalézt i v práci Zhanga (Schéma 57),¹⁰⁶ který cyklizoval homopropargylové estery **113** za vzniku 2-karboxycyklohexa-1,4-dienových struktur **114** za použití dichlorido(pyridin-2-karboxyláto)zlatitého komplexu **115**.

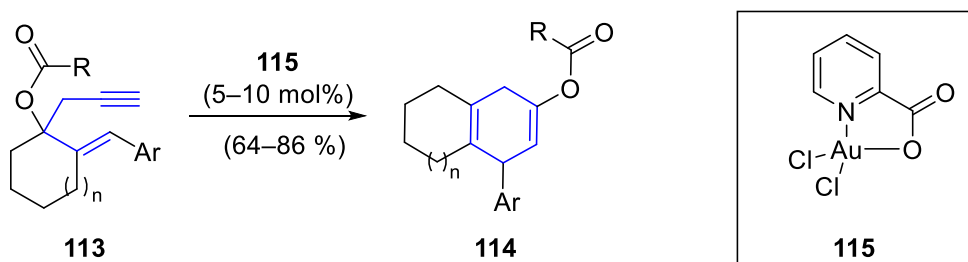
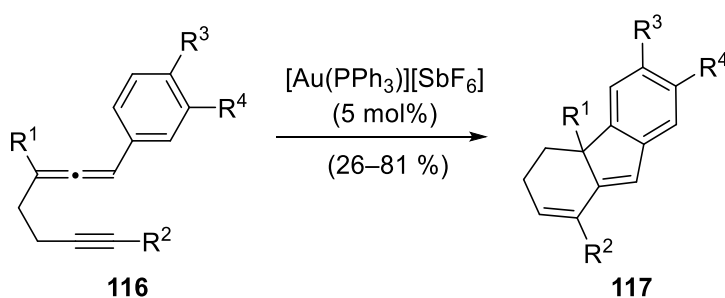


Schéma 57 – Cyklizace homopropargylových esterů na cyklohexadienové struktury

1.3.1.8 Allenyny

Ačkoli se nejedná o 1,5-enyny v pravém slova smyslu, můžeme při cyklizacích těchto látek nalézt podobné strukturální typy produktů. Kromě 6-*endo-dig*-cyklizace, poskytující šestičlenné nebo bicyklické produkty, a 5-*endo-dig*-cyklizace byly u těchto látek popsány také cyklizační reakce probíhající 5-*exo-dig* způsobem.

Prvním příkladem 6-*endo-dig*-cyklizace je reakce arylallenynů **116** v přítomnosti $[\text{Au}(\text{PPh}_3)][\text{SbF}_6]$ za vzniku polycyklické struktury **117** (Schéma 58).^{107, 108}

Schéma 58 – Arylallenyny poskytující 6-*endo-dig*-cyklizaci tricykly

Dalším příkladem budiž cyklizace propargylových allenynů **118** v přítomnosti jednomocného AuCl nebo trojmocného AuCl₃ za vzniku bicyklo[3.1.0]hexanonu **119** (Schéma 59).¹⁰⁹ Při použití komplexu s fosfanovým ligandem byla pozorována aktivace allenické části s následným atakem hydroxylové skupiny.

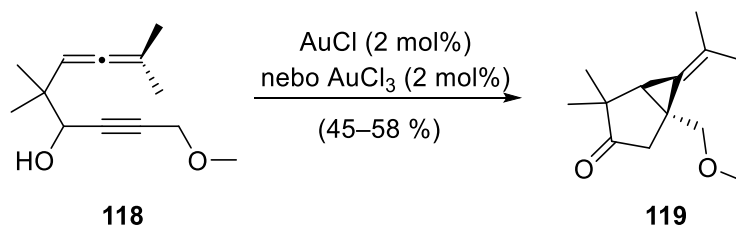


Schéma 59 – Syntéza bicyklohexanonu pomocí cyklizace allenynu

Co se týče formálního 5-*exo-dig* způsobu uzavření kruhu, aldehydický allenyn **120** poskytuje sledem reakcí (cyklizací a [3+2]-cykloadicí) polycyklickou strukturu **121** (Schéma 60).¹¹⁰

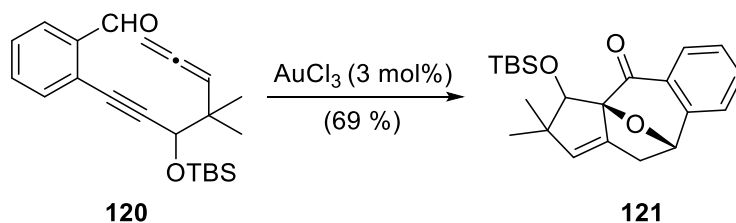
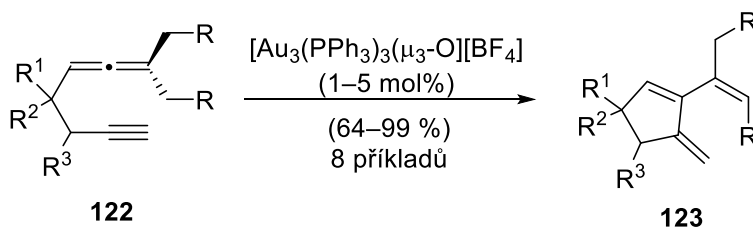


Schéma 60 – Aldehydický allenyn v syntéze polycyklické struktury

Neobvyklá 5-*exo-dig*-cyklizace allenynů **122** byla popsána Houkem a Tostem (Schéma 61).¹¹¹ Vzniklé látky dendralenického charakteru **123** byly připraveny pouze při cyklizacích allenynů s nesubstituovanou terminální trojnou vazbou.

Schéma 61 – Dendralenické struktury vzniklé 5-*exo-dig*-cyklizací allenynů

1.3.2 3-Oxa-1,5-enyny

V literatuře uváděné reakce propargyl(vinyl)etherů (3-oxa-1,5-enynů) lze rozdělit na cyklizace a, mnohem častější, [3,3]-sigmatropní přesmyky. Propargylový Claisenův přesmyk, v literatuře někdy taktéž nazýván acetylenický Claisenův či Saucy-Marbetův přesmyk, je analogický allylickému Claisenově přesmyku (Schéma 62); výsledné alleny mohou dále v přítomnosti Au-katalyzátorů cyklizovat 5-*exo-dig*-mechanismem za vzniku pětičlenných cyklů.¹¹²

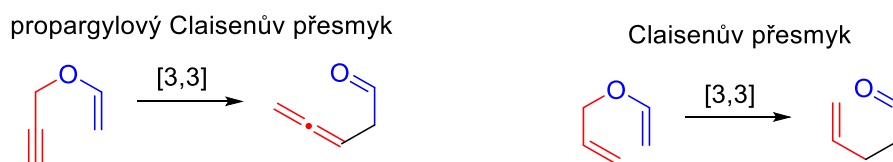


Schéma 62 – Srovnání propargylového Claisenova přesmyku a Claisenova přesmyku

Toste uvádí, že propargylový Claisenův přesmyk 3-oxa-1,5-enynů **124** probíhá přes cyklický oxokarbeniový intermediát **125**.¹¹³ V přítomnosti nukleofilní částice je tento šestičlenný cyklus stabilizován a lze takto izolovat substituované dihydropyrany **127**. V opačném případě je možné izolovat allenický aldehyd **126**, který cyklizací vlivem kovu poskytuje furanové deriváty **128** (Schéma 63).^{113, 114}

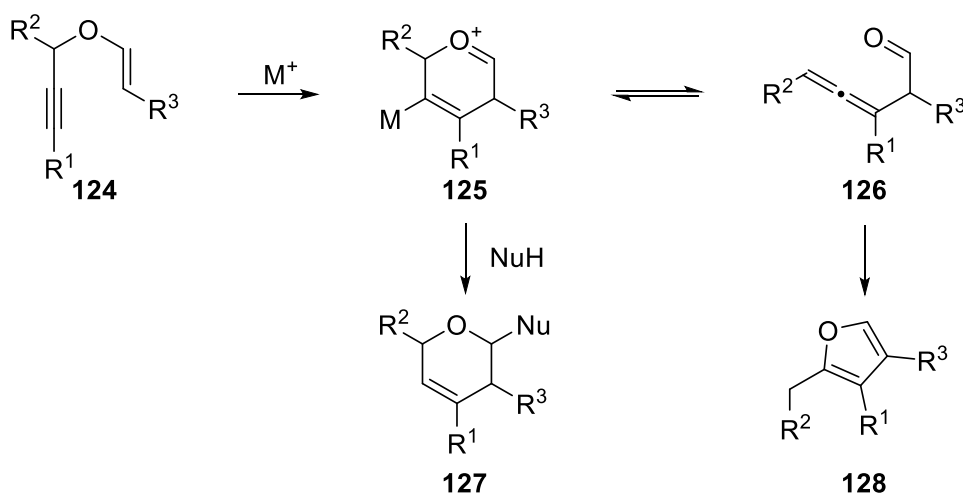


Schéma 63 – Oxokarbeniový intermediát jako klíčový meziprodukt v cyklizaci 3-oxa-1,5-enynů

Propargyl(vinyl)ethery **129** tudíž v přítomnosti zlatného katalyzátoru podléhají Claisenově přesmyku za vzniku allenů **130** s vysokou enantioselektivitou (Schéma 64).¹¹³ Jako katalyzátor využil Toste trojjaderný komplex zlata $[\text{Au}_3(\text{PPh}_3)_3(\mu_3\text{-O})][\text{BF}_4]$.

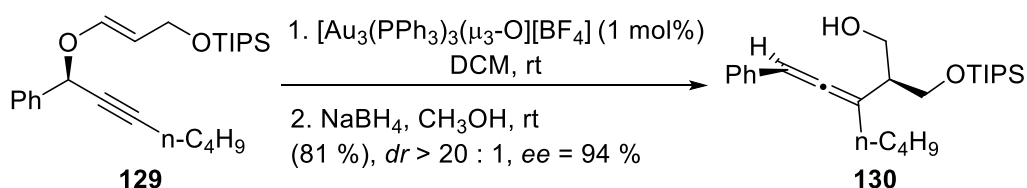


Schéma 64 – Claisenův propargylový přesmyk u propargyl(vinyl)etherů

V přítomnosti jednoho ekvivalentu vody pak reakce analogických enynů **131** probíhá za vzniku pyranového derivátu **132** (Schéma 65). Je-li v molekule přítomna volná hydroxylová skupina, dochází naopak ke vzniku spirocyklů **133** (formální adicí hydroxylové skupiny z vedlejšího řetězce na oxokarbeniový intermediát).¹¹⁴

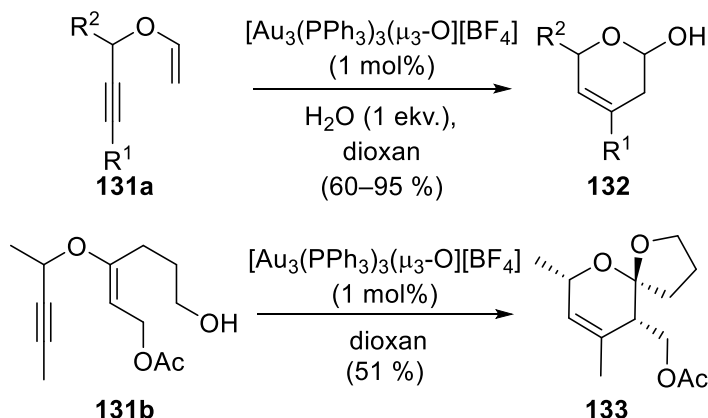


Schéma 65 – Cyklizace enynů v přítomnosti nukleofilu za vzniku dihydropyranů

Substituované furany připravil Shi kaskádovou reakcí v přítomnosti komplexu zlata s fosfanovým (XPhos) a triazolovým (Ta-H) ligandem (Schéma 66).¹¹⁵ Adicí propargylalkoholu na alkyne vzniká 1,5-enyn **134**, který následně přesmykuje na keton **135**, jehož cyklizací vzniká trisubstituovaný furan **136**.

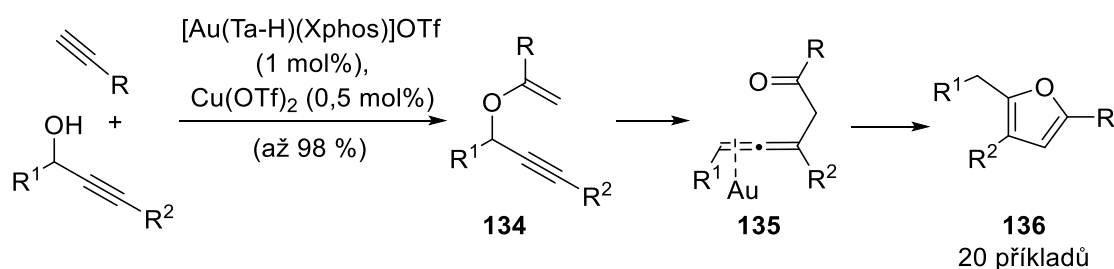


Schéma 66 – Substituované furany jako produkty kaskádové adice-přesmyku-cyklizace

Claisenův přesmyk jako součást reakční kaskády je také popisován u reakcí propargyl(vinyl)etherů **137** s cyklopropylem jako substituentem trojné vazby za vzniku substituovaných cyklopentenů **138** (Schéma 67).¹¹⁶ Sekvence reakcí zahrnuje přesmyk, otevření cyklopropanového kruhu a cyklizaci. Významnou roli v této reakci hraje přítomnost substituentu R¹.

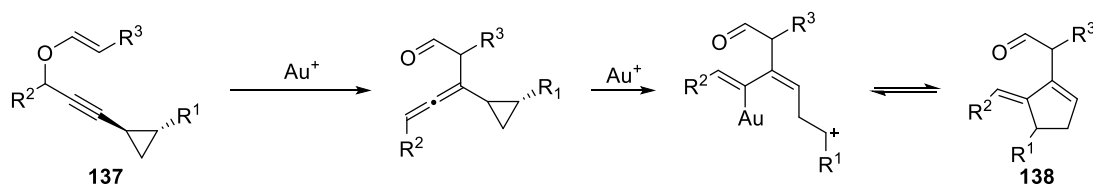


Schéma 67 – Enyny s cyklopropylem jako substituentem trojné vazby poskytující deriváty cyklopentenů

Neobvyklým příkladem je cykloadice propargylalkoholů s *in situ* generovanou částicí α -imino zlatného karbenu **139** (Schéma 68).¹¹⁷ 3-oxa-1,5-enyn je v tomto případě součástí

indolového kruhu **140**, který podléhá v přítomnosti Au-komplexu [3,3]-přesmyku a následné cyklizaci allenu **141** na derivát benzopyrrolizinu **142**.

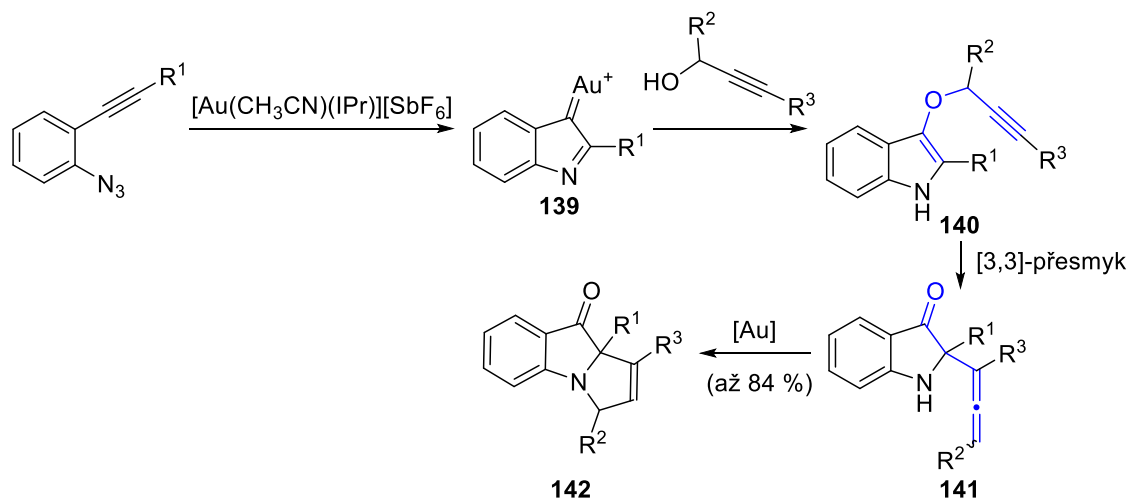


Schéma 68 – Kaskádová reakce při přípravě benzopyrrolizinů

Shi popsal kaskádový propargylový Claisenův přesmyk a cyklizaci arylovaných propargyl(vinyl)etherů **143** působením neobvyklého triazolo-zlatného katalyzátoru (TA-Au) za vzniku tetracyklických sloučenin **144** (Schéma 69).¹¹⁸

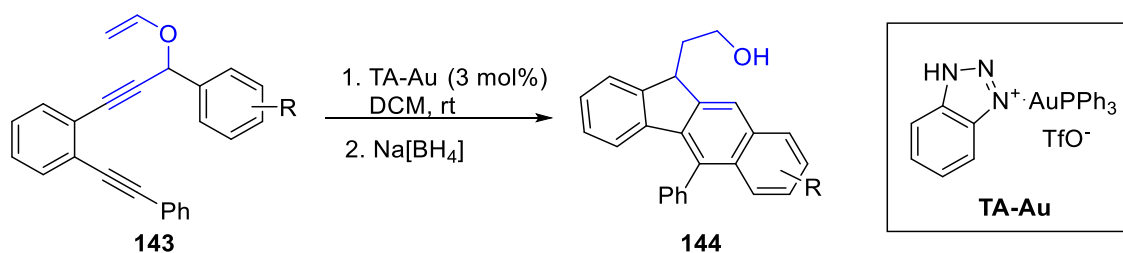


Schéma 69 – Využití triazolového Au-komplexu při reakcích propargyl(vinyl)etherů

1.3.2.1 3-Oxa-1,5-enyny s elektronově akceptorní skupinou

Skupina 3-oxa-1,5-enynů s elektronově akceptorním substituentem (ester, keton, trifluormethyl) je z hlediska přípravy cyklických produktů mnohem zajímavější. Vlivem této substituce, vhodných reakčních podmínek a katalyzátorů poskytují enyny cyklizací deriváty furanu (**A**, **B**), pyranu (**C**, **D**), dihydropyridinu (**E**) či pyrrolu (**F**) (Schéma 70).

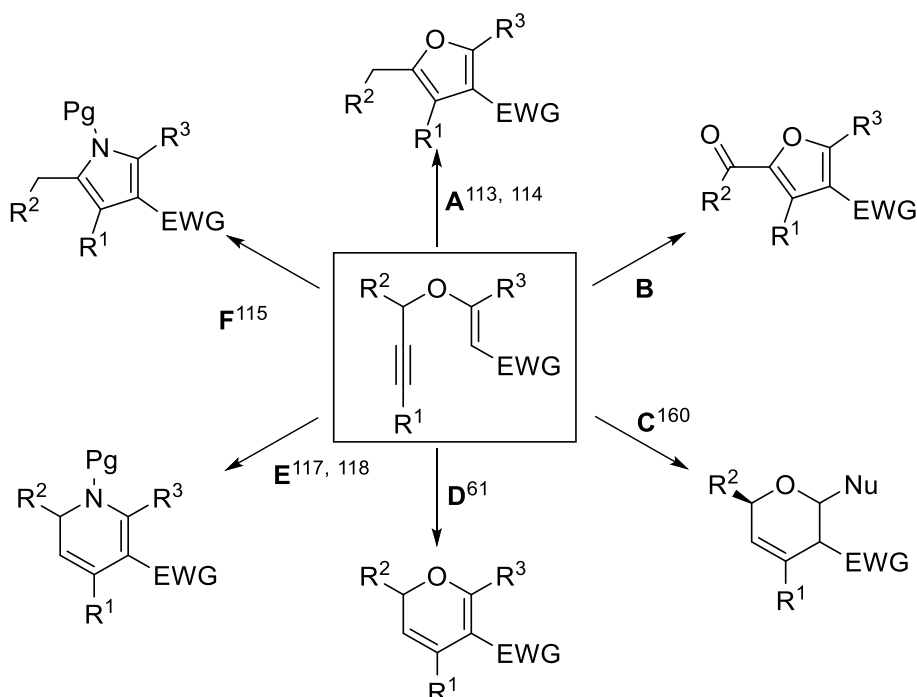


Schéma 70 – Přehled možných produktů cyklizace 3-oxa-1,5-enynů s elektronově akceptorní skupinou¹¹²

Jako první byla popsána konverze 3-oxa-1,5-enynů **145** na deriváty furanu **146** již dříve diskutovaným mechanismem přes allenylkarbonylové meziprodukty (Schéma 71).¹¹⁹ Jako katalyzátor byl využit kationtový $[\text{AuCl}(\text{PPh}_3)]$ v kombinaci s $\text{Ag}[\text{BF}_4]$, který vykazoval větší výtěžnost než kombinace s využitím $\text{Ag}[\text{SbF}_6]$ či AgOTf . Stejných výsledků dosáhl později i Saito a Hanzawa, ovšem s využitím zlatného katalyzátoru s *N*-heterocyklickým karbenem.¹²⁰ Kirschova skupina pozorovala naopak vznik derivátů pyranu, avšak za použití katalýzy Ag^+ (mechanismem 6-*endo-trig* cyklizace allenylkarbonylového intermediátu nebo tautomerizací na trien s následnou 6π -elektrocyclizací).⁶⁶

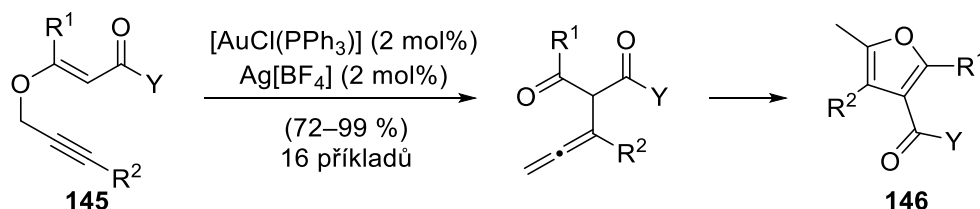


Schéma 71 – Cyklizace 3-oxa-1,5-enynů s elektronově akceptorním substituentem

Zajímavou aplikaci cyklizace propargyl(vinyl)etherů **147**, které posloužily pro přípravu pyrrolů **148**, popsal Kirsch (Schéma 72).¹²¹ Prvotní přesmyk na allen je, na rozdíl od předešlého příkladu, iniciován stříbrem. Následně vytvořený enamin podléhá v přítomnosti

zlatného katalyzátoru cyklizaci na substituovaný pyrrol. Použité reakční podmínky překvapivě neposkytují deriváty dihydropyridinu (viz níže). Kirschova skupina taktéž zkoumala reaktivitu 1,5-oxoenynů za katalýzy dalšími kovy (mj. Ag, Cu, Fe, Pd, ...).¹²²

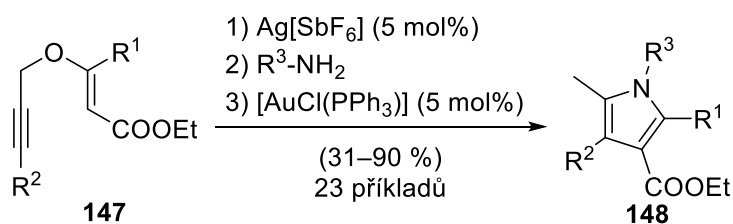
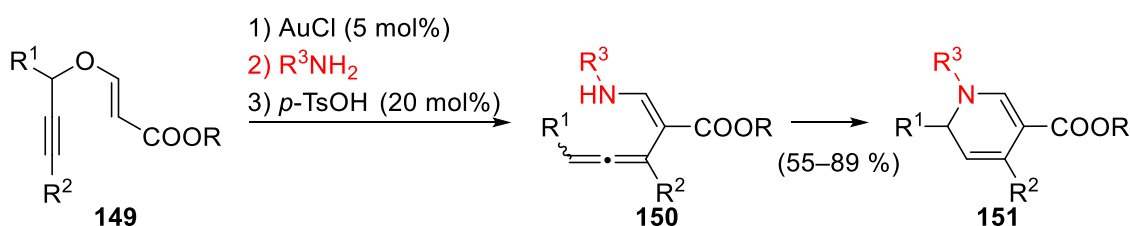


Schéma 72 – Příprava substituovaných pyrrolů z kyslíkatých 1,5-enynů

Šestičlenné deriváty připravené cyklizací fenypropargyl(vinyl)etherů připravila Matoušová¹²³ (více viz kapitola 1.4).

Substituované enyny lze využít i pro syntézu dihydropyridinů (Schéma 73).^{124, 125} Propargyl(vinyl)ethery **149** vytvoří po Claisenově přesmyku v přítomnosti aminu enamin **150**, který dále heterocyklizací poskytuje substituovaný derivát dihydropyridinu **151**.



$R^1 = \text{H, alkyl, aryl; } R^2 = \text{alkyl, aryl, } R^3 = \text{alkyl, aryl}$

Schéma 73 – Příprava substituovaných dihydropyridinů z kyslíkatých 1,5-enynů

Propargyl(vinyl)ethery s elektronově akceptorní skupinou umístěnou na C2 uhlíku enynu **152** poskytují v přítomnosti kationtového Au^+ furanové deriváty **153** podle obecně známých skutečností (viz výše), avšak za zvýšené teploty vznikají buď allenické α -ketoestery **154** nebo, v přítomnosti fluorovaných alkoholů, cyklopenteny **155** (Schéma 74).¹²⁶

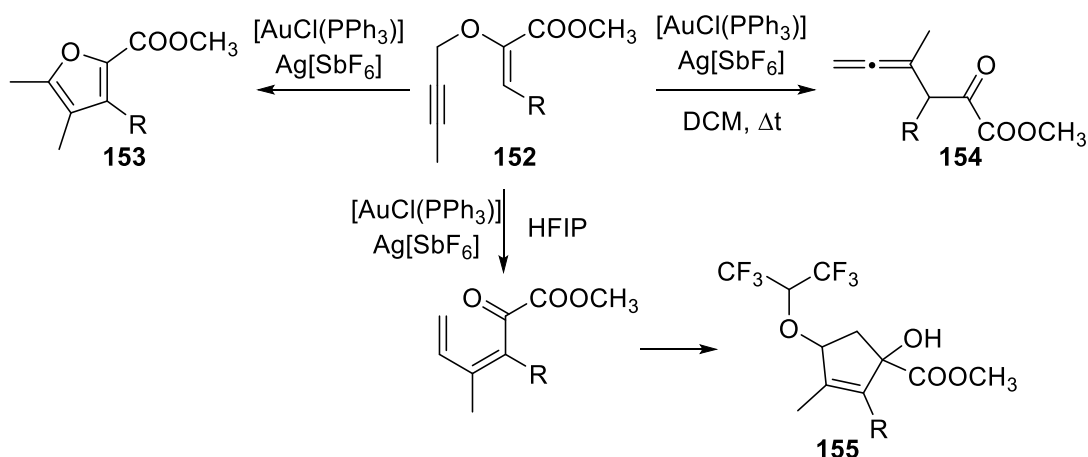


Schéma 74 – Variabilita v reaktivitě propargyloxyakrylátů v přítomnosti Au-katalyzátorů

1.3.2.2 3-Oxa-1,5-enyny v syntéze přírodních látek a jejich analogů

V literatuře můžeme najít několik případů využití cyklizace propargyl(vinyl)etherů při přípravě přírodních látek. Např. Carreira využil Saucy-Marbetův přesmyk enynů **156** v totální syntéze indoxamycinu B (Schéma 75).¹²⁷

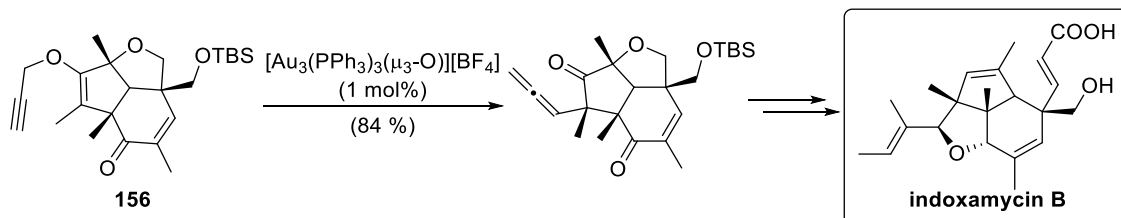


Schéma 75 – Saucy-Marbetův přesmyk, iniciovaný zlatným komplexem, v totální syntéze indoxamycinu B

Dalším příkladem aplikace v syntéze přírodních látek je cyklizace (hydroarylace) aromatických oxa-1,5-enynů **157** za vzniku prekursoru berkelové kyseliny **158** (Schéma 76).¹²⁸

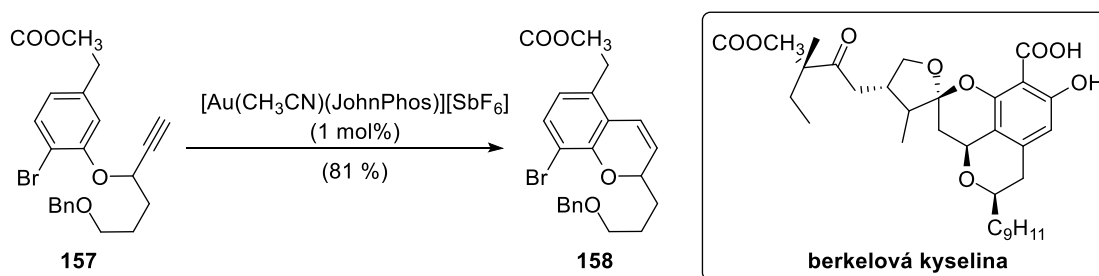


Schéma 76 – Hydroarylace 1,5-enynů v přípravě prekursoru berkelové kyseliny

Analogické aryl-propioláty **159** poskytují kumarinové deriváty, např. pimpinellin (Schéma 77).¹²⁹ Obdobně byly syntetizovány i fraxetin a (±)-purpurazol.

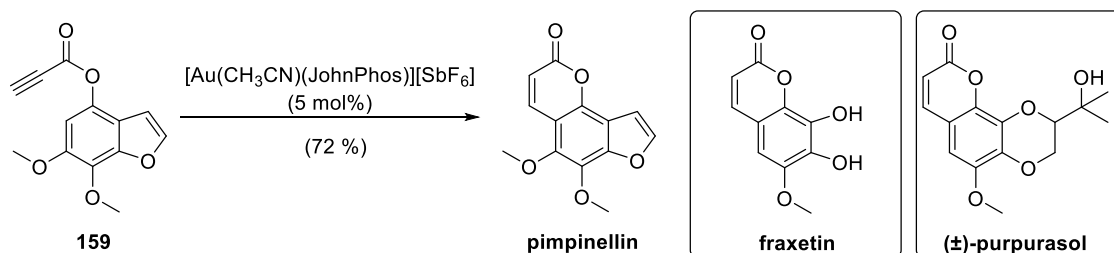


Schéma 77 – Cyklizace arylpropiolátů za vzniku přírodních struktur

Aperace a Vedola popsali spirocyklizaci aryl-alkynoátů **160** za vzniku spirolaktonů **161** ve vysokých výtěžcích (Schéma 78).¹³⁰ Přítomnost vody umožňuje hydrolytickou demethylaci spirocyklického intermediátu vzniklého 5-*endo*-cyklizací butynoátu **160**. V případě, že byla reakce prováděna v bezvodém prostředí, podařilo se izolovat kumarinové deriváty **162**.^{131, 132} Vzhledem k velkému významu těchto analogů přírodních látek byla příprava kumarinových derivátů popsána i v dalších pracích.¹³³⁻¹³⁸

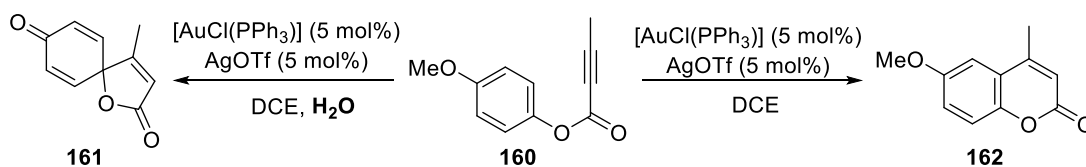


Schéma 78 – Vliv reakčních podmínek na cyklizaci aryl-alkynoátů

Příprava kumarinových derivátů byla popsána též Wangem a Zhangem (Schéma 79).¹³⁹ Zlatem aktivovaný enyn **163** je oxidován pyridinium-*N*-oxidem za následné eliminace pyridinu a vzniku oxochromanu **164**. Další cyklizace fenypropargyletherů za vzniku derivátů chromenu byly prezentovány skupinou Tanga.¹⁴⁰

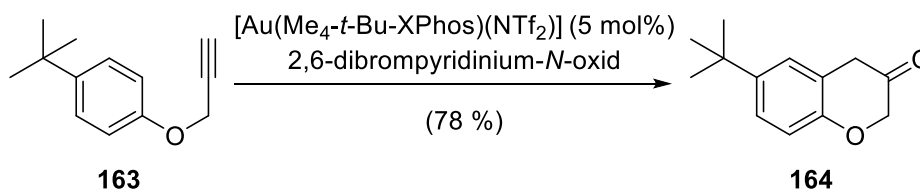


Schéma 79 – Syntéza kumarinových derivátů

Zajímavá je také analogická syntéza fosfokumarinů **165** (Schéma 80).¹⁴¹

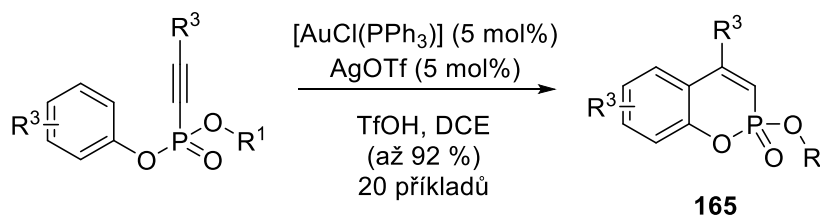


Schéma 80 – Analoga oxaenynů v přípravě fosfokumarinů

1.3.3 3-Aza-1,5-enyny

Další velkou skupinou 1,5-enynů, kterým je již dlouhou dobu věnována v organické chemii pozornost, jsou propargyl(vinyl)aminy (dusíkatá analoga enynů). Mezi základní stavební kameny jak pro vlastní přípravu 3-aza-1,5-enynů, tak pro „one-pot“ reakce zahrnující adici a cyklizaci, patří propargylamin.^{81, 142}

1.3.3.1 One-pot reakce katalyzované zlatem

Zlato, nejčastěji v oxidačním stavu +III, slouží v těchto případech jednak jako iniciátor adice aminu na karbonyl nebo nukleofilní adice na trojnou vazbu, a také k vlastní cyklizaci vzniklého 1,5-enynu.

Abbiati v roce 2003 kondenzoval cyklické i acyklické ketony s propargylaminem za katalýzy přechodným kovem (zejm. Au^{III} a Cu^I). Vzniklé 3-aza-1,5-enyny **166** následně cyklizovaly na odpovídající *ortho*-kondenzované sloučeniny či deriváty pyridinu **167** (Schéma 81).¹⁴³

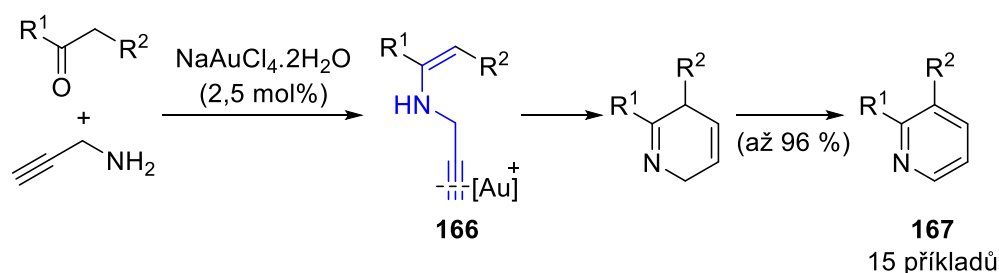


Schéma 81 – Kondenzace ketonů s propargylaminem s následnou cyklizací na deriváty pyridinu

Následně byla Wangem v roce 2009 použita obdobná syntéza při přípravě alkaloidu onychinu (Schéma 82).¹⁴⁴

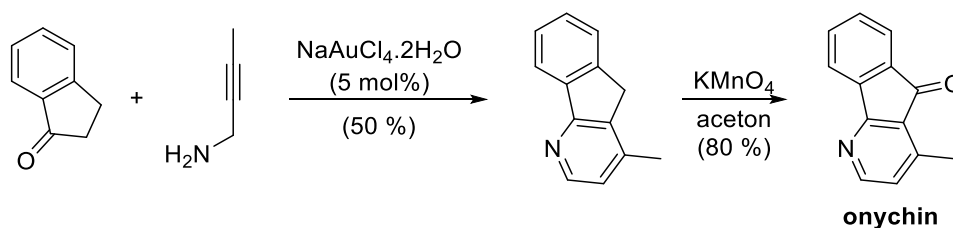


Schéma 82 – Syntéza onychinu pomocí jedнокrokové kondenzace-cyklizace katalyzované zlatem

Propargylaminy mohou též reagovat s β -ketoestery za vzniku enynů **168**, které cyklizují na 2,5-dihydropyridiny **169** (Schéma 83).¹⁴⁵

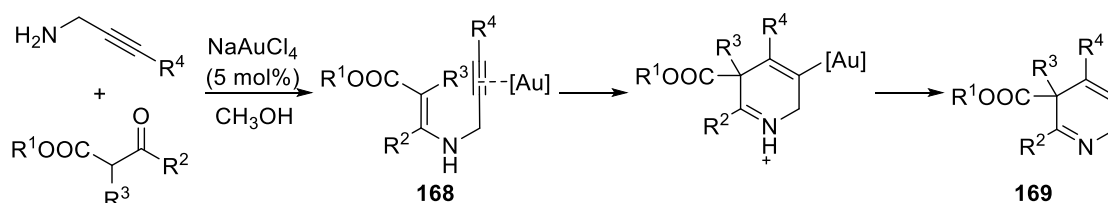


Schéma 83 – Dihydropyridiny připravené sekvencí reakcí z β -ketoesterů

1,6-Dihydropyridiny **173** se podařilo připravit reakcí substituovaného propargylaminu **170** s methyl-propiolátem **171** v přítomnosti kationtového $[\text{AuCl}(\text{PPh}_3)]$ přes 3-aza-1,5-eny **172** jako meziprodukt (Schéma 84).¹⁴⁶

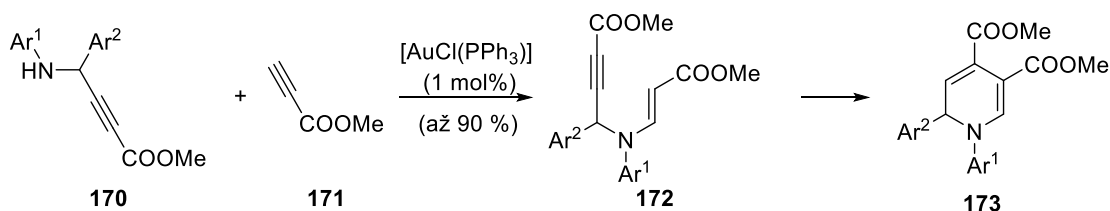


Schéma 84 – Příprava 1,6-dihydropyridinů kaskádou reakcí z propargylaminu a methyl-propiolátu

Cyklizace *N*-fenylpropargylaminů **174**, které obsahují 3-aza-1,5-enynový fragment, byly popsány Wangem v roce 2008 (Schéma 85).¹⁴⁷ Kaskádová reakce, zahrnující coupling a cyklizaci, vedla k přípravě derivátů chinolinů **175**.

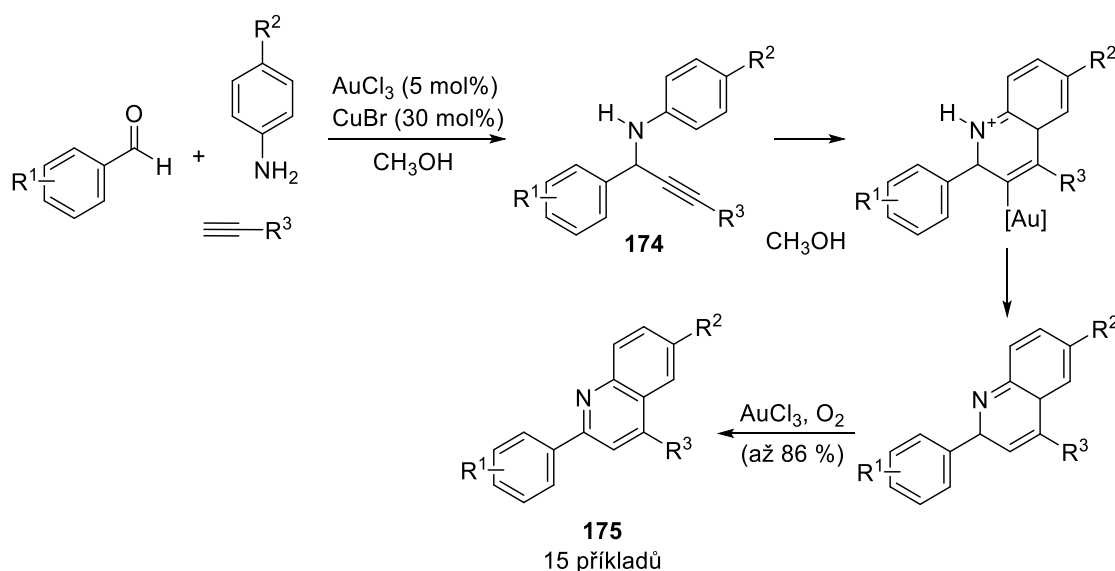


Schéma 85 – Cyklizace *N*-fenylpropargylaminů za vzniku derivátů chinolinu

Na tuto práci navázal v roce 2012 Fu, který obdobným způsobem připravil chinoliny s trifluormethylovou skupinou **176** (Schéma 86).¹⁴⁸ Vzhledem k tomu, že chinolinovou strukturu lze nalézt v mnoha přírodních látkách, se přípravě obdobných sloučenin věnovalo více vědeckých skupin.^{149, 150}

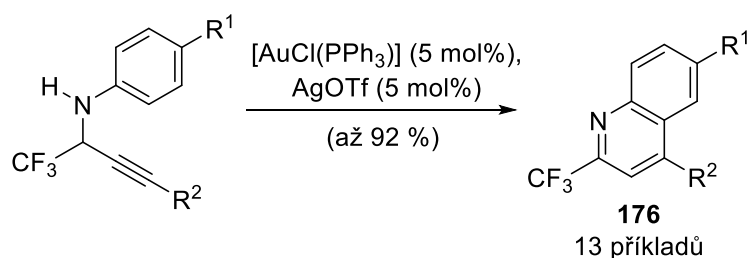


Schéma 86 – Deriváty chinolinu s trifluormethylovou skupinou jako produkty cyklizace

1.3.3.2 Cyklizace 3-aza-1,5-enynů

Vlastní cyklizace 3-aza-1,5-enynů (s dvojnou vazbou volnou nebo zabudovanou do aromatického kruhu) probíhají převážně za katalýzy kationtovým zlatým katalyzátorem (s fosfanovými a NHC ligandy). Převážná část popisovaných reakcí probíhá formálně 6-*endo-dig*-mechanismem, nicméně na prvním příkladu je jasné, že mechanismy cyklizace se mohou značně různit.

Echavarren popsal přímé cykloadice *N*-fenypropargylaminů **177** za vzniku chinolinových derivátů **179** (Schéma 87).¹⁵¹ Po aktivaci trojné vazby se smíšenou 6-*endo-dig* a 5-*endo-dig*-cyklizací uzavírá cyklopropanový kruh v tricyklu **178** a následnou expanzí kruhu vzniká chinolin (cesta **a**). Celý proces lze však jednodušeji popsat jako přímou 6-*endo-dig*-cyklizaci (cesta **b**).

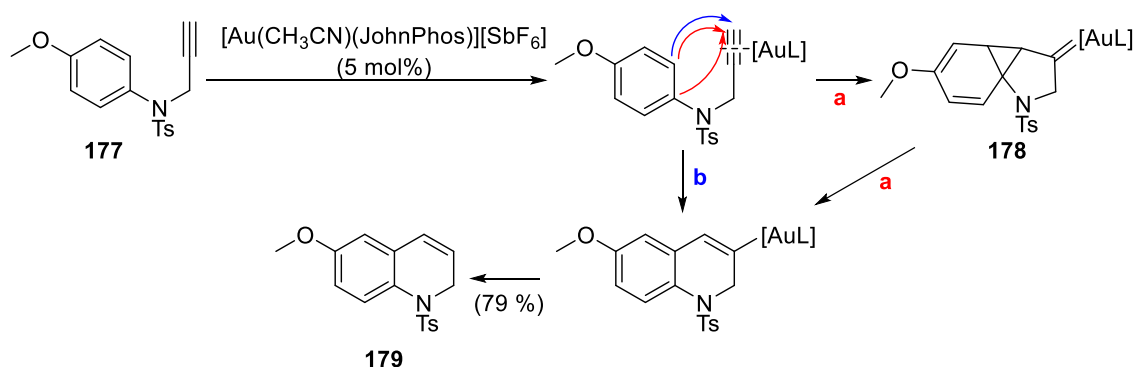


Schéma 87 – Chinolinové deriváty vzniklé cyklizací pomocí zlatného katalyzátoru

González prokázal, že substituce na terminální trojné vazbě a výběr určitého typu katalyzátoru výrazně ovlivňují produkty reakce (Schéma 88).¹⁵² V případě cyklizace jodalkynů **180** byl v přítomnosti kationtového komplexu zlata izolován přímý produkt 6-*endo-dig*-cyklizace **181**. Pokud byl naopak použit katalyzátor karbenového typu, došlo nejprve k tvorbě analoga allenového typu **182** za současné 1,2-migrace jodu a až následně k cyklizaci na izomerní 3-jodchinolinu **183**. Analogicky byla publikována syntéza chromenů **185** z jodpropargylaryletherů **184**.¹⁵³

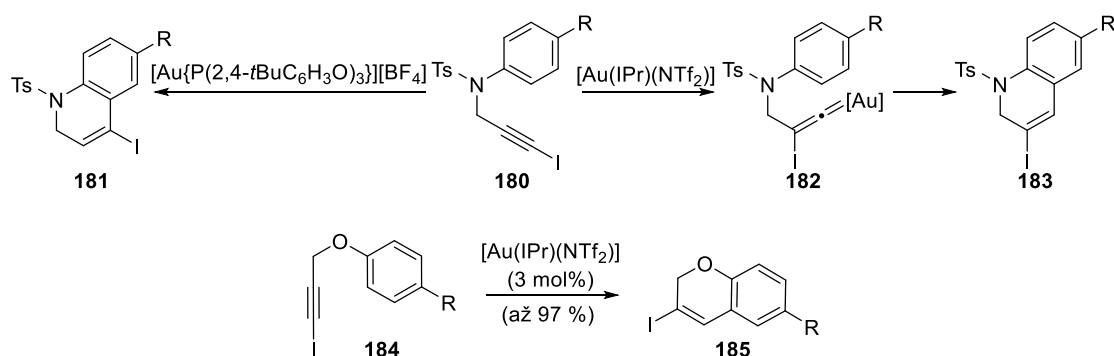


Schéma 88 – Regioselektivita přípravy jodchinolinu ovlivněná druhem použitého katalyzátoru

Pomocí cyklizace 1,5-enynů katalyzované zlatem připravil Yao z *N*-propargylaminochinonů **186** deriváty aza-antrachinonu **187** (Schéma 89).¹⁵⁴ Příkladem využití této cesty v syntéze biologicky aktivní látky může být kleistofolin

(induktor apoptózy u karcinomu vaječníků). Stejným postupem byly připraveny pyrido[4,3,2-*mn*]akridin-8-ony (např. isoascididemin) a pyridopyrimidony **188**.^{155, 156}

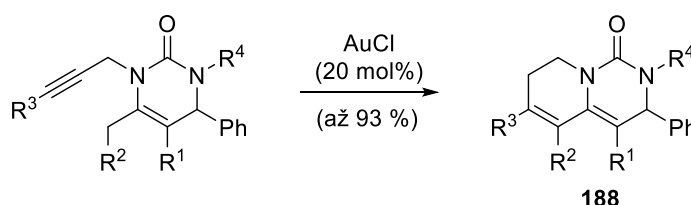
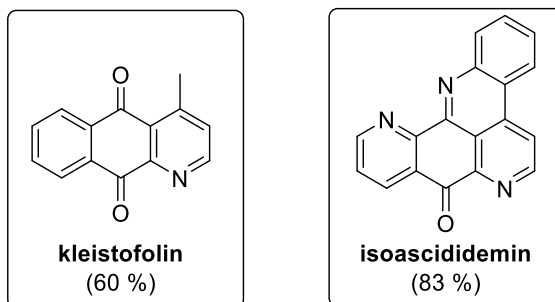
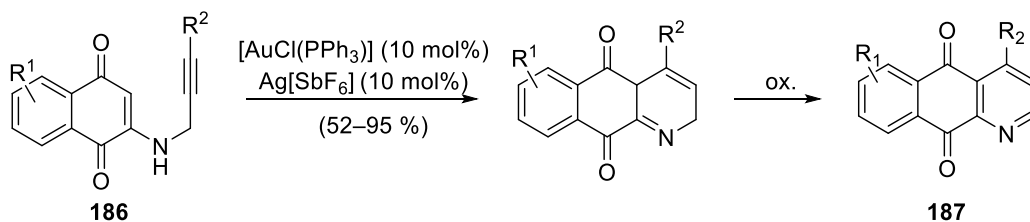


Schéma 89 – *N*-propargylaminochinony získané cyklizací jako meziprodukty syntézy biologicky aktivních látek

Zajímavé azepinové deriváty byly připraveny ze symetrických „bis-enynů“ **189** (Schéma 90).¹⁵⁷ Cyklizací katalyzovanou zlatem se nejprve vytvoří iminiový meziprodukt **190**, jehož rozštěpením vzniká allen **191**, který následně reaguje ve smyslu [2+2]-cykloadice s alkynovou částí molekuly za vzniku cyklobuta[*d*]azepinu **192**.

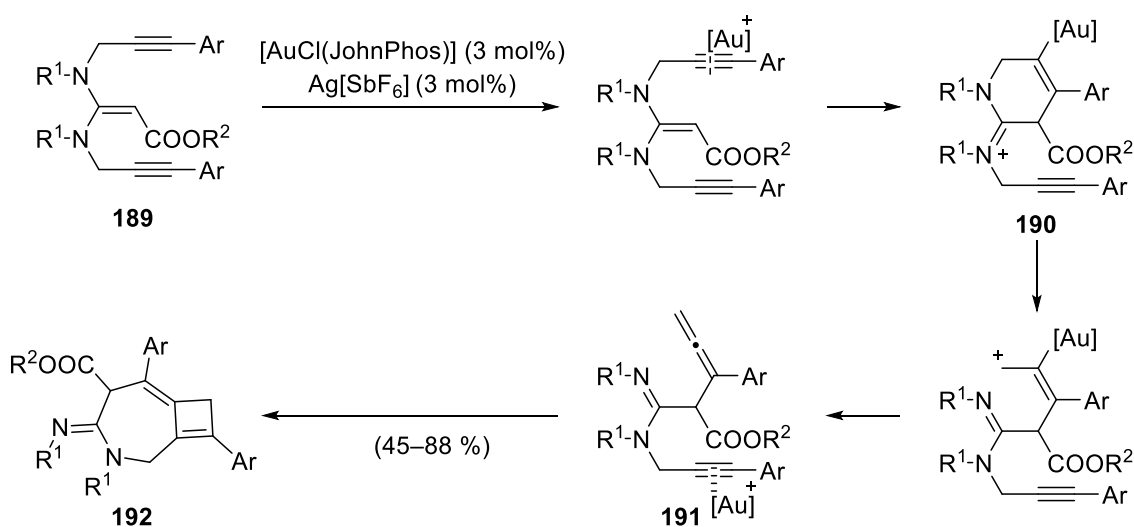


Schéma 90 – Cyklizace „bis-enynů“ za vzniku cyklobuta[*d*]azepinu

Doposud byly uváděny příklady, kde byl aza-enynový fragment částečně inkorporován do aromatického substituentu. Příkladem cyklizace 3-aza-1,5-enynu v pravém slova smyslu může být cyklizace silylenoetherů **193** za vzniku pyridinonu **194** (Schéma 91).¹⁵⁸

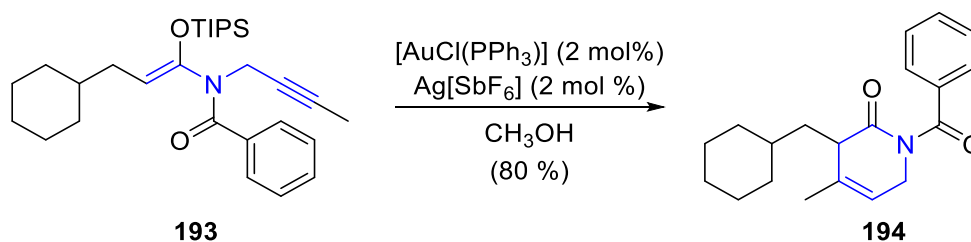


Schéma 91 – Cyklizace dusíkatých silylenoetherů za vzniku pyridinonu

V roce 2010 připravili Saito a Hanzawa sérii substituovaných pyrrolů a furanů z propargyl(vinyl)etherů, resp. propargylenaminonů **195**, v přítomnosti Au-katalyzátoru s ligandem karbenového typu (Schéma 92).¹²⁰ Enyn nejprve izomeruje na allenový intermediát **196**, jenž následně podléhá cyklizaci na pětičlenné heterocykly **197**.

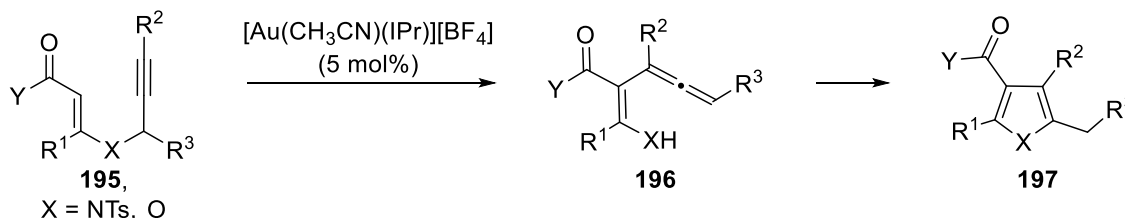


Schéma 92 – Hanzawova příprava substituovaných pyrrolů a furanů

Substituované deriváty pyridinu **199** připravil Tanaka v roce 2008 (Schéma 93). *N*-alkenylalkynylamidy **198** cyklizují v přítomnosti kationtového $[\text{AuCl}(\text{PPh}_3)]/\text{Ag}[\text{BF}_4]$ ve vyšším výtěžku než za použití samotné stříbrné soli.¹⁵⁹ Obdobná práce byla publikována o 7 let později Wangem, který pro cyklizaci využil komplex s objemnějším fosfanovým ligandem.¹⁶⁰

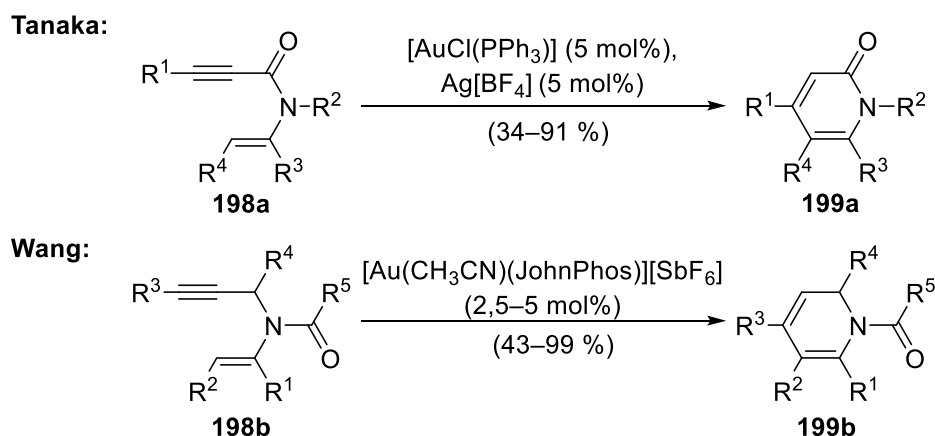


Schéma 93 – Cyklizace amidických derivátů aza-1,5-enynů dle Tanaky a Wangy

Významnou prací studující cyklizace 3-aza-1,5-enynů přispěl Menon, který popsal chování sulfonamidů **200** v přítomnosti různých typů katalyzátorů (Schéma 94).¹⁶¹ Důležitou roli v reakcích popisovaných Menonem hraje β -allenový imin **201**, produkt

propargylového Claisenova přesmyku iniciovaného Au-katalyzátorem. V případě, že je použit komplex s objemným fosfanovým ligandem $[\text{Au}(\text{CH}_3\text{CN})(\text{JohnPhos})][\text{SbF}_6]$, dochází k formální 5-*exo*-cyklizaci a vzniku substituovaného pyrrolu **202**. Druhá cesta, katalyzovaná běžnou kombinací komplexů $[\text{AuCl}(\text{PPh}_3)]/\text{Ag}[\text{BF}_4]$, spočívá v izomeraci allenického intermediátu **201** na azatrien **202** s následnou 6π -elektrocyclizací za vzniku dihydropyridinu **203**.

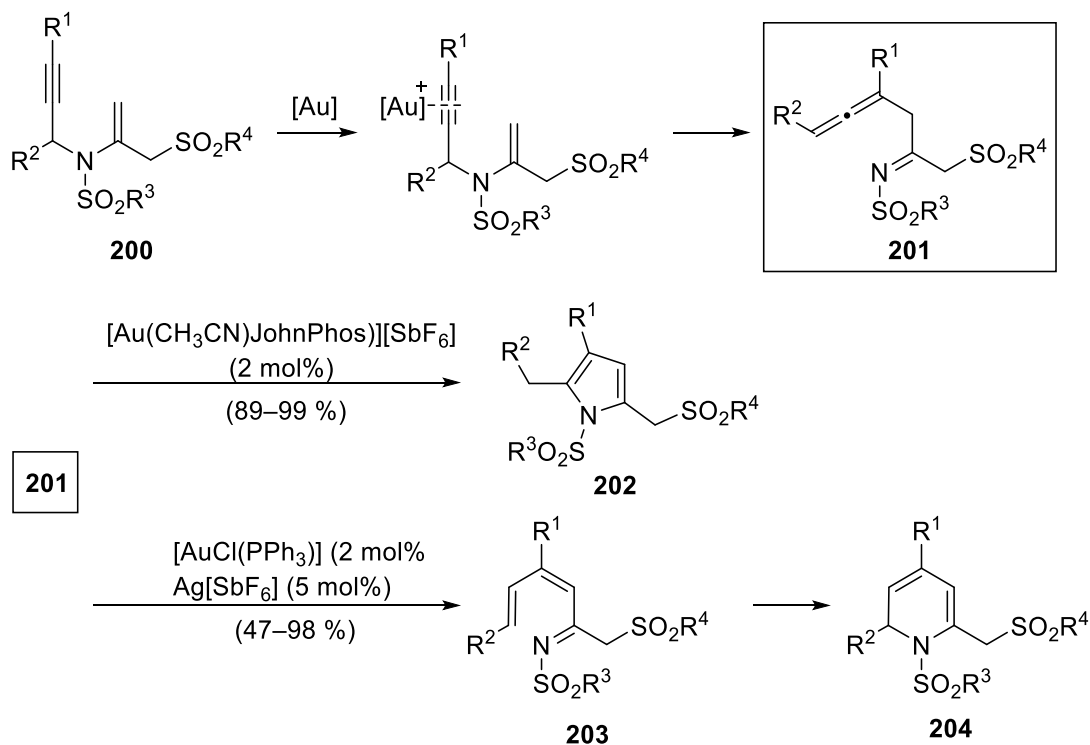


Schéma 94 – Vliv katalyzátoru na průběh cyklizace vinylických sulfonamidů

Posledním příkladem cyklizace je enyn **205** obsahující dusík nepocházející z propargylaminu, jež byl cyklizován za přítomnosti zlatného katalyzátoru s NHC-ligandem a pyridinium-*N*-oxidu na azabicyklickou sloučeninu **206** (Schéma 95).¹⁶²

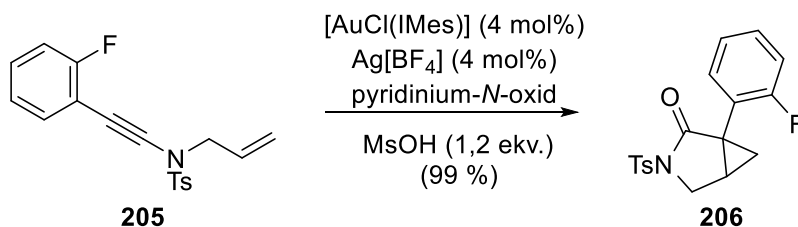


Schéma 95 – Cyklizace azaenynu na bicyklickou sloučeninu

1.3.4 1,5-Enyny s dalšími heteroatomy

Příkladem cyklizace enynu obsahujícího křemík jako heteroatom je reakce allylsilylalkynů **207** v přítomnosti methanolu za vzniku substituovaného tetrahydrosilinu **208** (Schéma 96).¹⁶³ Za přítomnosti fenolu při cyklizaci je pak upřednostňován vznik acyklického alkenylsilanu **209**.

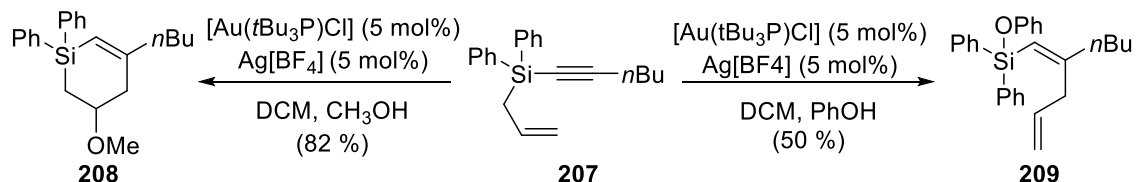


Schéma 96 – Zlatem-katalyzované reakce allylsilylalkynů

Volchkov využil přesmyku obdobných allylsilylalkynů **210** na alkenylsilan **211** při přípravě stavebního bloku v syntéze (–)-amfidinolidu V (Schéma 97).¹⁶⁴

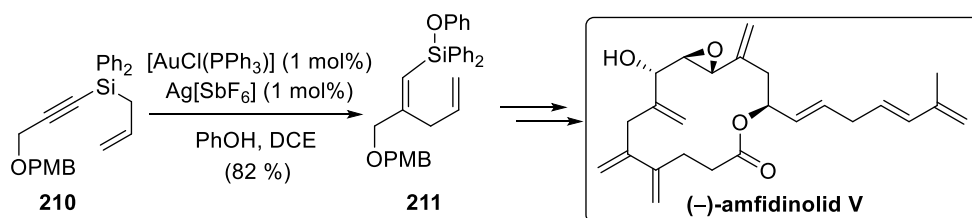


Schéma 97 – Přesmyk allylsilylalkynů v syntéze (–)-amfidinolidu V

1.4 Cyklizace 1,5-enynů studované v naší výzkumné skupině

První výsledky cyklizací 3-oxa-1,5-enynů s elektronově akceptorní skupinou popsala Matoušová ve své publikaci¹²³ a disertační práci.¹⁶⁵ Propargyl(vinyl)ethery (např. **212a**) v přítomnosti 5 mol% [AuCl(TFP)], 5 mol% stříbrné soli (nejčastěji Ag[SbF₆] nebo Ag[BF₄]) a tří ekvivalentů CH₃OH poskytují pyranové deriváty **214a** (Schéma 98). Předpokládá se, že po aktivaci zlatem je trojná vazba napadena dvojnou vazbou jako nukleofilem a vzniká oxokarbeniový intermediát **213**, který je následně atakován externím nukleofilem za tvorby produktu. Reakci je možné uskutečnit i za použití PtCl₂ (10 mol%, DME/CH₃OH, 60 °C), avšak s daleko nižším výtěžkem (25 %). Kromě methanolu, kterému je mj. přisuzována role při stabilizaci kationtového komplexu zlata,¹⁵¹ byly také jako nukleofily použity další alkoholy (*tert*-butanol – cyklizace s výtěžkem 25 % a benzylalkohol – 77 %); použití pyrrolidinu, benzenthiolátu či kyanidu však k cyklizaci nevedlo.

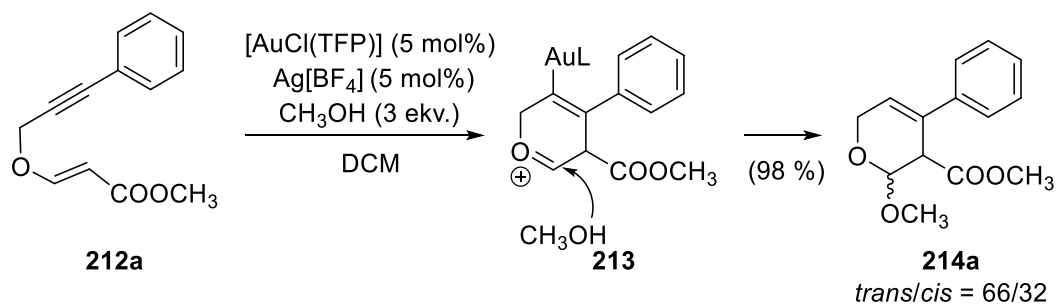


Schéma 98 – Cyklizace 3-oxa-1,5-enynů s elektronově akceptorním substituentem dle práce Matoušové

Optimalizovanými podmínkami bylo připraveno 14 různě substituovaných tetrahydropyranů včetně jednoho tetrasubstituovaného derivátu **214b** v dobrém výtěžku (Schéma 99). Cyklizace homologických 1,6-enynů však úspěšná nebyla.

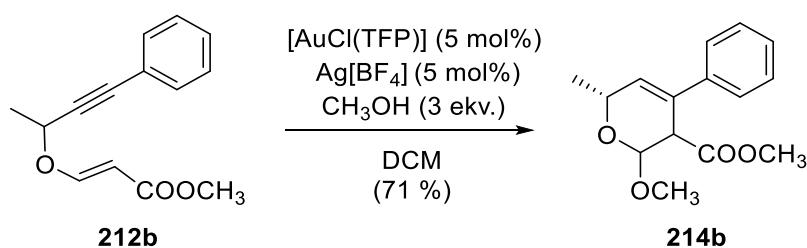


Schéma 99 – Příprava stereoizomeru tetrasubstituovaného derivátu pyranu

Matoušová ve své práci porovnává zjištěné poznatky s prací Tosteho¹¹⁴ a Kirsche.¹¹⁹ Z výsledků je patrné, že průběh reakce je ovlivněn jak substituenty (arylem substituovaná trojná vazba), tak přítomností elektronově akceptorní skupiny na dvojně vazbě a použitím nukleofilu. Zajímavé je, že cyklizace propargyl(vinyl)etherů **215** bez použití externího nukleofilu vedla k izolaci substituovaných furanů **217** (Schéma 100). Vysvětlením této skutečnosti může být, že reakce probíhá přes Kirschem popisovaný propargylový Claisenův přesmyk¹¹⁹ s následnou 5-*exo*-cyklizací vzniklého ketoallenu **216**.

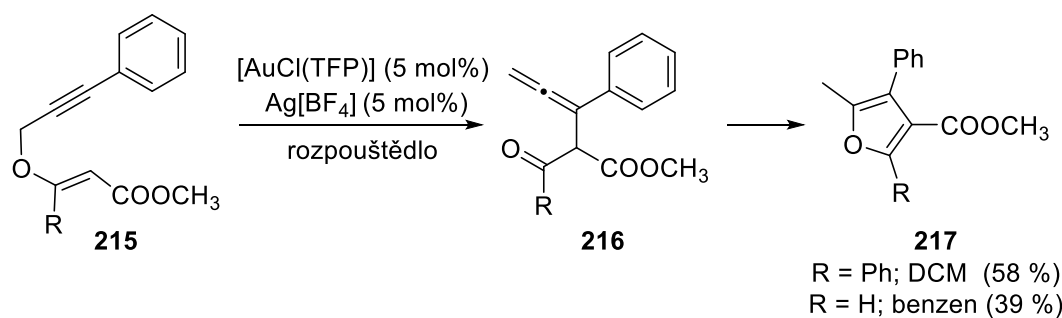


Schéma 100 – Porovnání reaktivity 3-oxo-1,5-enynů Matoušové¹⁶⁵ s výsledky prací Tosteho¹¹⁴ a Kirsche¹¹⁹

Další využití připravených tetrahydropyranů bylo demonstrováno na neočekávaném přesmyku z šestičlenného na pětičlenný cyklus, který probíhal v kyselém prostředí (Schéma 101).

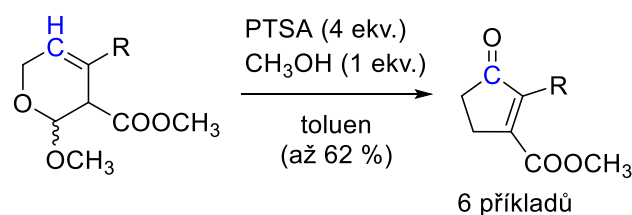


Schéma 101 – Kyselé katalyzovaný přesmyk připravených dihydropyranů na cyklopentenony

Rozšíření metodologie cyklizace 1,5-enynů s „push-pull“ charakterem dvojně vazby na dusíkatá analoga – β -propargylaminoakryláty – popsal Mikušek.^{166,167} Syntézy některých derivátů pyridinu či optimalizace reakčních kroků pak byly současně studovány v pracích Charvát,¹⁶⁸ Matouše¹⁶⁹ a Janouška.¹⁷⁰

Výzkum byl zaměřen na přípravu chráněných propargylaminů **218** s využitím různých chránících skupin na dusíku (Ms, Ts, MBS, Boc, COOMe, Ac, COCF₃), jejich následnou adicí na propioláty za vzniku nesubstituovaných enynů **219** a funkcionalizaci terminální trojně vazby, převážně aromatickými substituenty, na výchozí enyny **220** pro studovanou cyklizaci (Schéma 102).

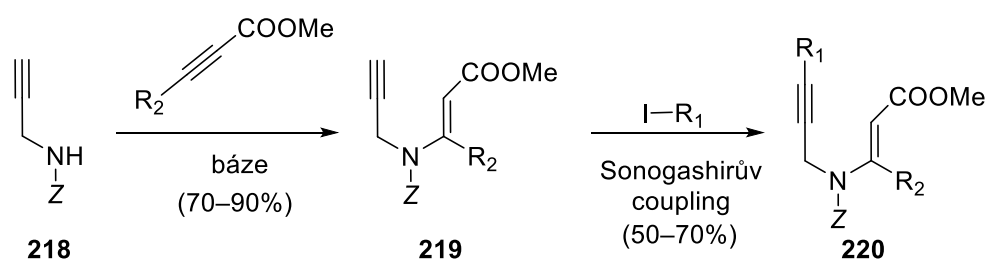


Schéma 102 – Obecné schéma přípravy substituovaných 1,5-enynů

Připravené 1,5-enyny byly následně cyklizovány na odpovídající dihydropyridiny **221** či pyridiny **222**. Byl zkoumán vliv chránící skupiny na průběh cyklizace a výtěžek připravených derivátů pyridinu. Mikušek zjistil, že enyny bez aromatické substituce spíše nepodléhají cyklizaci (detekovat produkt se povedlo u propylderivátu chráněného jako karbamát), MBS-chránící skupina je vhodnější pro přípravu stabilních dihydropyridinů, zatímco Boc chránící skupinu lze s výhodou použít pro vyšší výtěžek pyridinů. Karbamátové

chránění (COOMe) se ukázalo vhodné též při parciální redukcí dihydropyridinu na tetrahydropyridinové deriváty, čímž se podařilo připravit známý meziprodukt syntézy antidepresiva paroxetinu **223** (Schéma 103).

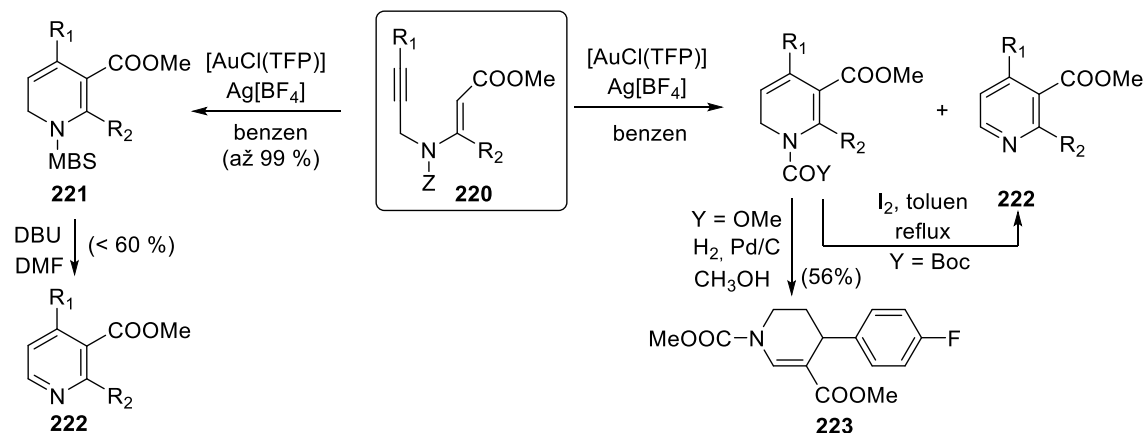


Schéma 103 – Přehled metodologie popsané Mikuškem¹⁶⁶

Dále byla zkoumána chemoselektivita cyklizace připravených propargylaminoakrylátů v porovnání s pracemi Hanzawy¹²⁰ a Menona¹³² (Schéma 104). Ze zjištěných výsledků lze usuzovat, že cyklizace propargylaminoakrylátů probíhá přes iminiový kation **A**. Mikušek prokázal, že, nehledě na substituci R^1 , vznikají v přítomnosti kationtového $[AuCl(TFP)]/Ag[BF_4]$ v benzenu dihydropyridiny. V případě použití Hanzawových podmínek (NHC-komplex $[Au(CH_3CN)(Ipr)][BF_4]$ a HFIP/DCM) na cyklizaci stejných enynů, docházelo k cyklizaci R^1 -nesubstituovaných na dihydropyridiny, naopak u substituovaného C2 vznikaly odpovídající pyrroly. Hypotetický azakarbeniový intermediát **A** přesmykuje v tomto případě na allen **C**, jehož následná izomerace na **D** je podpořena přítomností kyselého HFIP. Selektivita vzniku pyrrolů je tak podmíněna R^1 substitucí a přítomností kyselého kosolventu. Tvorba intermediátu **B** a následná protodeaurace může být v případě Mikuškových podmínek rychlejší než u cest popisovaných Hanzawou¹²⁰ (propargylový Claisenův přesmyk – **C, D**) a Menonem¹⁶¹ (6π -elektrocyklizace – **C, E**).

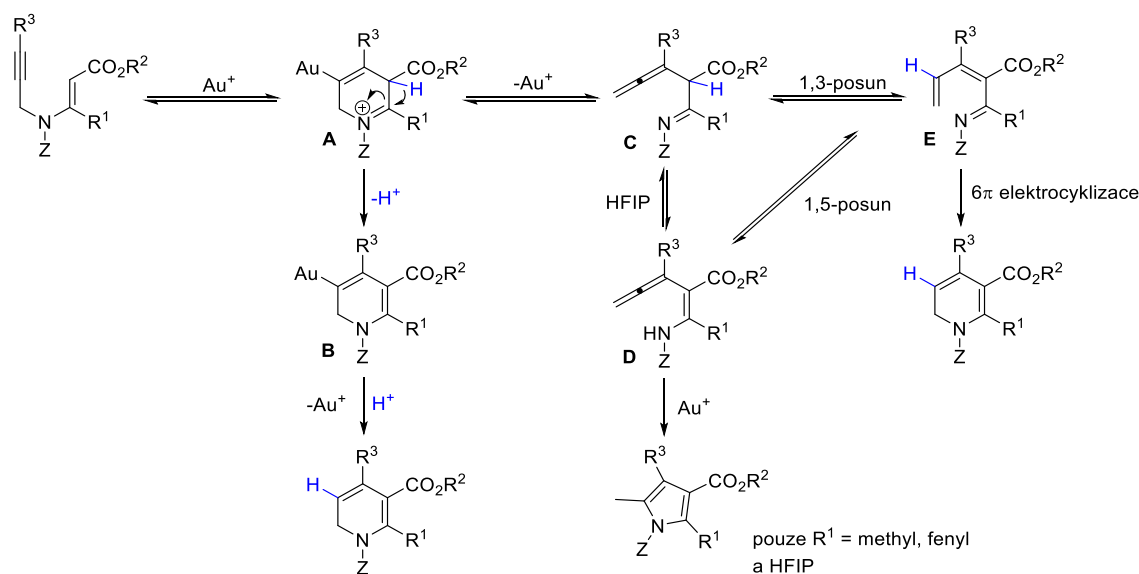
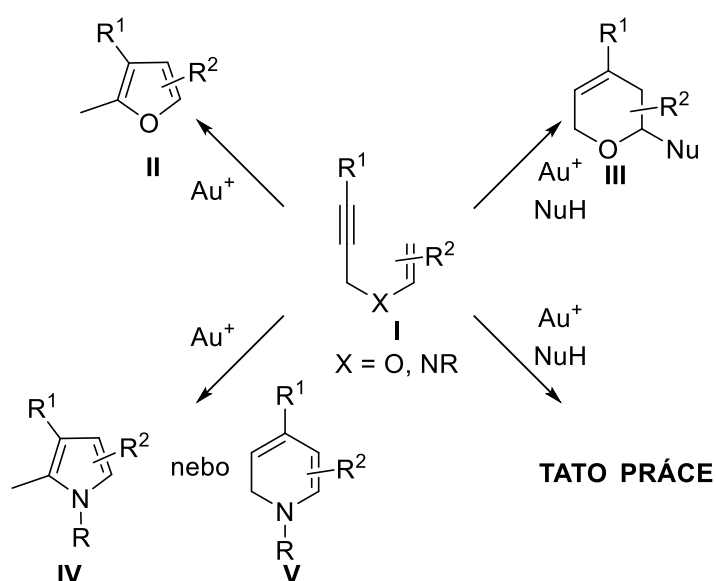


Schéma 104 – Přehled možných mechanismů cyklizace propargylaminoakrylátů v závislosti na substituci a použitím katalyzátoru či rozpouštědla

2 CÍL PRÁCE

V předešlém výzkumu^{123, 165-167} cyklizací 1,5-enynů **I**, detailněji rozvedeném v kapitole 1.4, byl popsán vznik různých typů heterocyklů v závislosti na použitých katalyzátorech a/nebo struktuře výchozí látky (Obrázek 11). Zatímco propargyl(vinyl)ethery poskytují cyklizaci katalyzovanou zlatným komplexem bez účasti externího nukleofilu deriváty furanu **II**,¹¹⁹ v jeho přítomnosti vznikají šestičlenné dihydropyrany **III**.^{114, 123} Dusíkatá analoga pak v závislosti na substituci cyklizují v přítomnosti Au⁺ na pyrroly **IV**¹²⁰ nebo dihydropyridiny **V**,¹⁶⁷ v obou případech bez externího nukleofilu. Na rozdíl od kyslíkatých analog ale použití externího nukleofilu při cyklizacích 3-aza-1,5-enynů nebylo doposud detailně zkoumáno.



Obrázek 11 – Přehled cyklizací 3-oxa a 3-aza-1,5-enynů

Lze tedy předpokládat, že externí nukleofil hraje v tomto případě obdobnou roli, jako tomu bylo u cyklizace propargyl(vinyl)etherů,^{123, 165} a formálně se aduje na hypotetický iminiový intermediát, čímž urychlí 6-*endo-dig*-cyklizaci a tedy vznik tetrahydropyridinových derivátů (Schéma 105, viz i Schéma 98, str. 59).

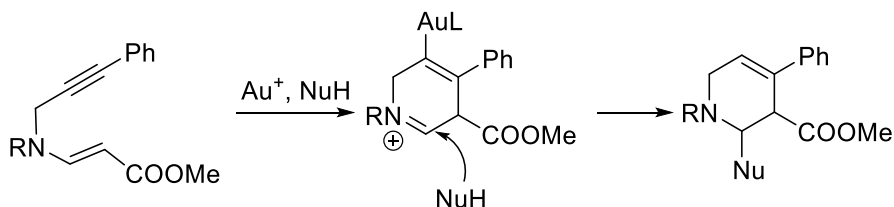
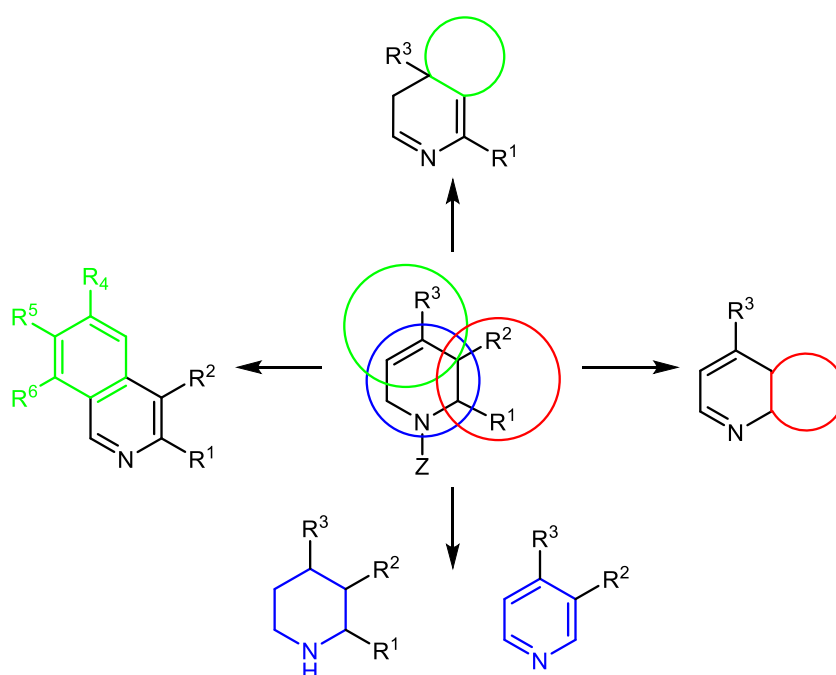


Schéma 105 – Role externího nukleofilu ve zlatem-katalyzované cyklizaci 3-aza-1,5-enynů

Cíle práce by se tak daly blíže specifikovat následovně:

1. Detailní prozkoumání metodiky cyklizací propargylaminoakrylátů pomocí zlatných katalyzátorů v přítomnosti externího nukleofilu, čímž budou vhodným způsobem doplněny znalosti o reaktivitě 3-aza-1,5-enynů.
2. Na základě optimalizovaných podmínek připravit knihovnu šestičlenných derivátů tetrahydropyridinu s rozličnými substituenty a porovnat vliv této substituce na výsledek cyklizace.
3. Prozkoumat reaktivitu připravených derivátů tetrahydropyridinu s cílem přípravy látek obsahujících fragmenty biologicky aktivních sloučenin. Vzhledem k několika možnostem funkcionalizace lze možné způsoby shrnout v následujícím obrázku (Obrázek 12).



Obrázek 12 – Možné modifikace připravených tetrahydropyridinů

3 VÝSLEDKY S KOMENTÁŘEM

3.1 Příprava substituovaných enynů pro cyklizaci

Pro přípravu propargylaminoakrylátů (**225–228**) i většiny substituovaných enynů (**229–247**) byl využit optimalizovaný postup popsáný Mikuškem (Schéma 106).¹⁶⁶

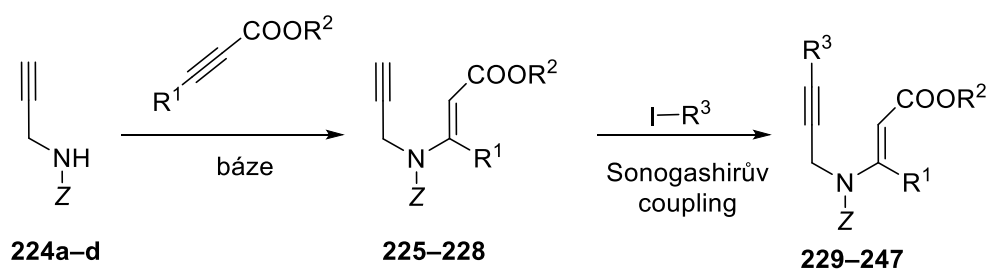
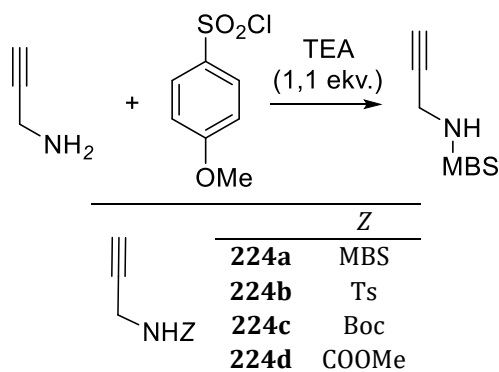


Schéma 106 – Optimalizovaný postup přípravy substituovaných enynů pro cyklizace

Hlavní výchozí látkou celé práce byl propargylamin, který byl ochráněn dříve prozkoumanými skupinami sulfonamidového a karbamátového typu. Propargylamin **224a** s 4-methoxybenzensulfonylovou (MBS) skupinou byl pro využití v dalších krocích opakovaně připravován; látky **224b–d** (viz Tabulka 2) byly pro následující kroky využity z dříve připravených zásob. Výběr těchto chránících skupin vycházel především z výsledků předešlého výzkumu naší skupiny.^{166, 168, 169}

Tabulka 2 – Přehled ochráněných propargylaminů



Následujícím krokem syntézy byla adice ochráněných propargylaminů na methylpropiolát a jeho deriváty (Schéma 107). V případě sulfonamidů **224a–b** probíhala reakce s výbornými výtěžky za použití tří ekvivalentů triethylaminu jako báze. U propargylaminů s karbamátovými chránícími skupinami **224c–d** bylo nutné zaměnit při adici bázi za nenukleofilní diazabicyklo[2.2.2]oktan (DABCO). Reakce sulfonamidů se substituovanými methylpropioláty byly prováděny opět s využitím DABCO (**226a**, **226b**, **227**) či triethylaminu (**228**).

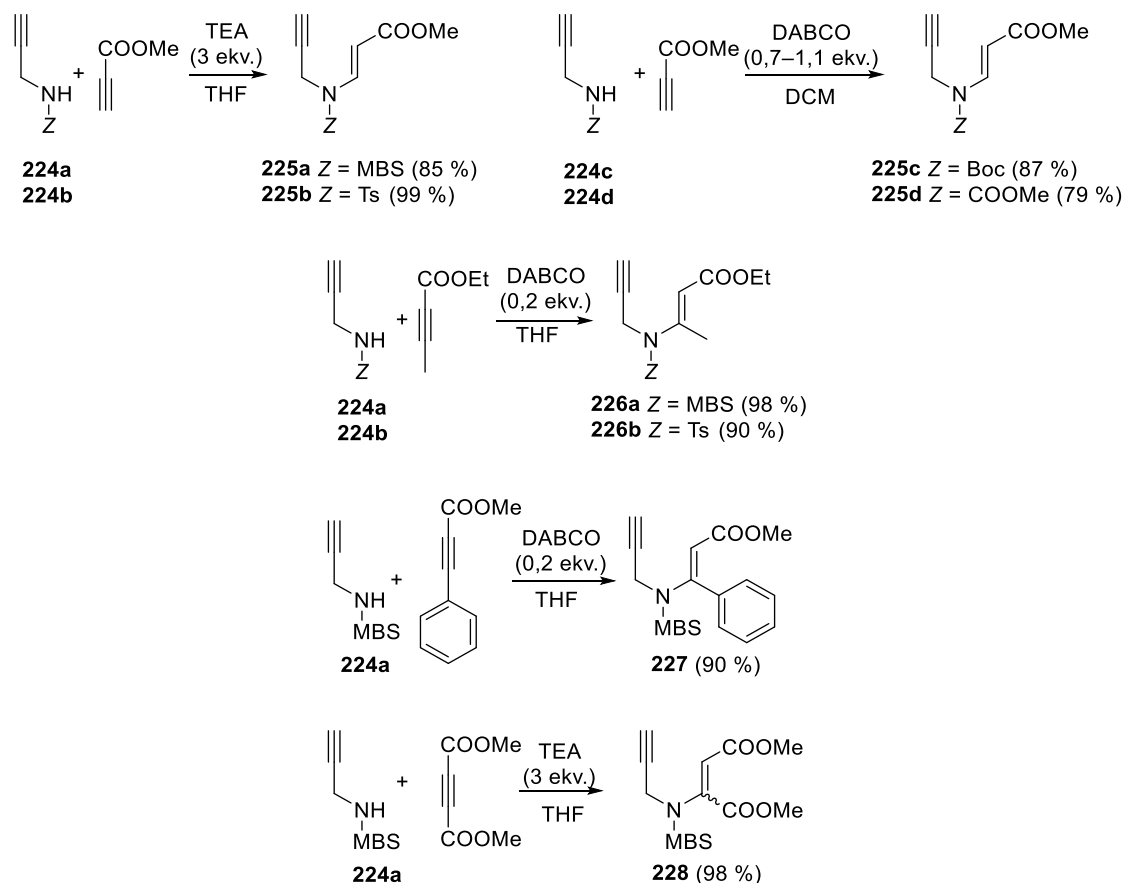


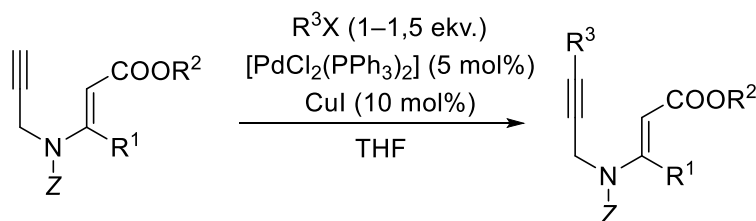
Schéma 107 – Přehled přípravy nesubstituovaných enynů adicí chráněných propargylaminů na propioláty

3.1.1 Funkcionalizace trojné vazby Sonogashirovým couplingem

Terminální trojná vazba nesubstituovaných propargylaminoakrylátů byla v následujícím kroku derivatizována s využitím Sonogashirova couplingu. Látky **229–247** (Tabulka 3) byly připraveny s mírnou úpravou metodologie, popsanou v práci Mikuška¹⁶⁶ (5 mol% $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)]$, 10 mol% CuI, 10 ekv. TEA a 1–1,5 ekv. příslušného aryljodidu nebo alkenylbromidu). Úprava reakčních podmínek spočívala v záměně dimethylformamidu za tetrahydrofuran. Výtěžky již dříve připravených sloučenin (**229–236**, **239–240**, **242**, **244–245**) byly s využitím této metodiky srovnatelné, v některých případech i vyšší (viz níže). Použití tetrahydrofuranu je tak při tomto typu reakce vhodnou alternativou.

Zcela nově bylo připraveno šest sloučenin. V portfoliu substituovaných enynů přibily bifenylový **237** a 4-fluorfenylový derivát **238**, které byly dříve připraveny pouze s karbamátovou chránicí skupinou.¹⁶⁶ Skupina látek s halogenovou substitucí se též rozrostla o 3,4-dichlorfenylový derivát **241**; enyny s nitrofenylovou substitucí byly doplněny *m*-nitroderivátem **243**. Nově jsme též připravili enyny s alkenylovými substituenty **246** a **247**, chráněné jako sulfonamidy (MBS).

Tabulka 3 – Substituované enyny připravené pomocí Sonogashirova couplingu



Výchozí látka	Z	R ¹	R ²	R ³	Výtěžek %	Produkt	Výtěžek dle Mikuška ¹⁶⁶ %
225a	MBS	H	Me	Ph	68	229a	71
225b	Ts	H	Me	Ph	48	229b	45
225c	Boc	H	Me	Ph	53	229c	82
225d	COOMe	H	Me	Ph	94	229d	92
226a	MBS	Me	Et	Ph	77	230	77
227	MBS	Ph	Me	Ph	68	231	68
228	MBS	COOMe	Me	Ph	55	232	71
225a	MBS	H	Me	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	75	233	69
225a	MBS	H	Me	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	66	234	70
225a	MBS	H	Me	<i>m</i> -MeOC ₆ H ₄	86	235	53
225a	MBS	H	Me	naftalen-1-yl	78	236	53
225a	MBS	H	Me	bifenyl-4-yl	70	237	NA
225a	MBS	H	Me	<i>p</i> -FC ₆ H ₄	38	238	NA
225a	MBS	H	Me	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	81	239	33
225a	MBS	H	Me	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	69	240	71
225a	MBS	H	Me	3,4-diClC ₆ H ₃	81	241	NA
225a	MBS	H	Me	<i>o</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	75	242	35
225a	MBS	H	Me	<i>m</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	85	243	NA
225a	MBS	H	Me	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	79	244	73
225a	MBS	H	Me	thiofen-2-yl	69	245	73
225a	MBS	H	Me	thiazol-2-yl	-	-	NA
225a	MBS	H	Me	(<i>E</i>)-okt-1-en-1-yl	62	246	NA
225a	MBS	H	Me	(<i>E</i>)-2-fenylethen-1-yl	43	247	NA

X = Cl, pouze v případě 246 a 247 se X = Br; NA – výtěžek není znám, připraveno až v této práci; barevně odlišeny nově připravené sloučeniny

Pro úplnost je nutné zmínit, že jsme taktéž provedli pokusy o přípravu thiazolového derivátu, nicméně Sonogashirův coupling za standardních (5 mol% [PdCl₂(PPh₃)], 10 mol% CuI, 3 ekv. TEA, DMF nebo THF) i upravených (10 mol% (Pd(PPh₃)₄), 20 mol% CuI, diisopropylamin, DMF) reakčních podmínek vedl pouze k velmi nízkému výtěžku odpovídajícího enynu (20 %), navíc znečištěného produktem homocouplingu (**225aa**, viz experimentální část). Vzhledem k předešlým zkušenostem s neúspěšnou cyklizací enynů substituovaných dusíkatými heterocykly^{166, 169} byly další snahy o optimalizaci syntézy thiazolového derivátu přerušeny. Ze stejných důvodů jsme se též nezabývali přípravou enynů se substitucí alkylem či silylem.

Celkem bylo pomocí modifikovaných podmínek Sonogashirova couplingu připraveno 21 propargylaminoakrylátů substituovaných na trojně vazbě převážně arylovými substituenty (s elektronově akceptorními i elektronově donorními skupinami) a dva enyny se substitucí alkenylovou skupinou.

3.1.2 Další enyny s alkenylovou substitucí na trojně vazbě

U přípravy enynu s oktenylovým **246** (výtěžek couplingu 62 %) či styrylovým **247** (výtěžek couplingu 43 %) fragmentem nebyl problém s optimalizovaným postupem syntézy (viz výše). Sonogashirův coupling však vykazoval mnohem nižší výtěžky v případě derivátu s vinylovou (33 %) a propenylovou (22 %) substitucí. Vzhledem k potřebě zvýšit výtěžek jsme nejprve vyzkoušeli obměnit reakční podmínky couplingu (Schéma 108), ale použité modifikace nevedly k požadovaným sloučeninám.

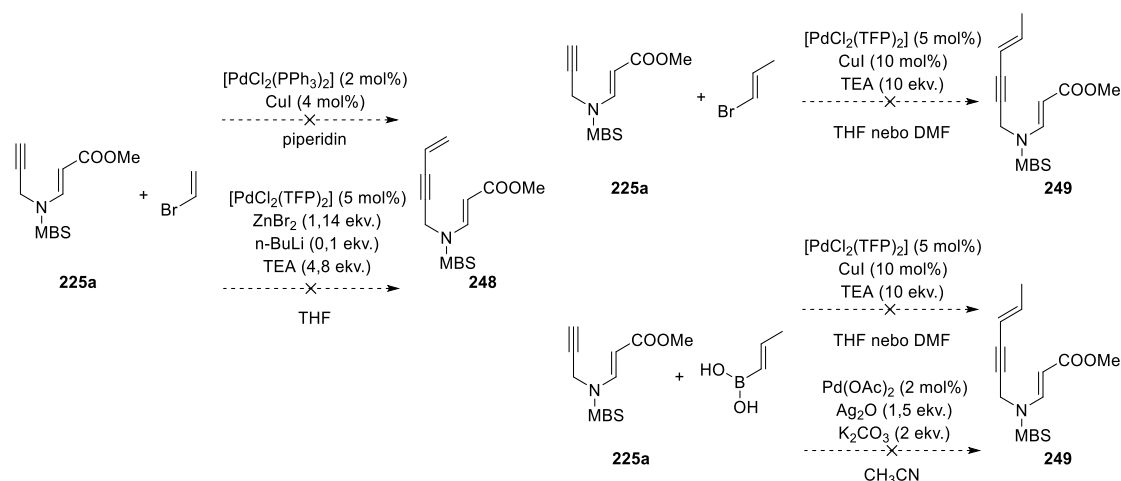


Schéma 108 – Neúspěšné pokusy o přípravu dalších enynů s alkenylovou substitucí

Přistoupili jsme tedy strategie a zaměnili pořadí syntetických operací. Nejprve jsme provedli derivatizaci trojně vazby sulfonamidu **224a** a následně až nukleofilní adici na propiolát. Výsledkem byl vyšší celkový výtěžek enynu s vinylovou (**248**) a propenylovou (**249**) substitucí (Tabulka 4).

Tabulka 4 – Příprava enynů s alkenylovou substitucí alternativní cestou

R	Sonogashira		Adice na propiolát		Celkový výtěžek %	Celkový výtěžek z 228a postupem dle Tabulky 3 %
	%	produkt	%	produkt		
ethenyl	54	250	97	248	52	28
(<i>E,Z</i>)-prop-1-en-1-yl	50	251	91	249	45	19
(<i>E</i>)-okt-1-en-1-yl	23	252	82	246	19	53
(<i>E</i>)-2-fenylethen-1-yl	65	253	43	247	28	37
fenyl	84	254	77	229a	65	58

Uvedený postup jsme rovněž vyzkoušeli pro přípravu enynu s oktenylovým (**246**) a styrylovým (**247**) fragmentem, u kterých ale tato cesta překvapivě ke zvýšení výtěžnosti nevedla. Naopak derivát s fenylou substitucí (**229a**) lze tímto sledem jednotlivých kroků připravit v celkovém výtěžku vyšším než předtím použitou metodologií.

3.1.3 Cyklopropylový derivát

Zcela odlišný přístup byl aplikován na přípravu enynu s alkylovou substitucí. Vzhledem k předešlým zkušenostem,¹⁶⁶ dle kterých cyklizace látek s lineárním alkylem nebyla úspěšná, jsme jako vhodného zástupce této skupiny vybrali enyn s cyklopropylovou skupinou na trojně vazbě. Díky své reaktivitě srovnatelné s alkeny jsme tuto skupinu považovali za vhodného kandidáta, který nabízí možnost případné další derivatizace.

Přímá příprava tohoto derivátu pomocí Sonogashirova couplingu cyklopropylbromidu a nesubstituovaného enynu **225a** bohužel selhala. Ve všech případech byla izolována či v reakční směsi detekována pouze výchozí látka (Schéma 109). Kromě optimalizovaných podmínek couplingu jsme vyzkoušeli i jeho různé modifikace (např. 2 mol% $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$, 4 mol% CuI, 1,55 ekv. TEA). Následně jsme chtěli využít tvorby alkynidového aniontu a látku připravit prostou nukleofilní substitucí brómu v cyklopropylbromidu. Žádný z uvedených postupů (1,1 ekv. NaH v DMSO nebo THF; 1,1 ekv. AgNO_3 v acetonu) bohužel k přípravě cyklopropylového enynu **255** nevedl.

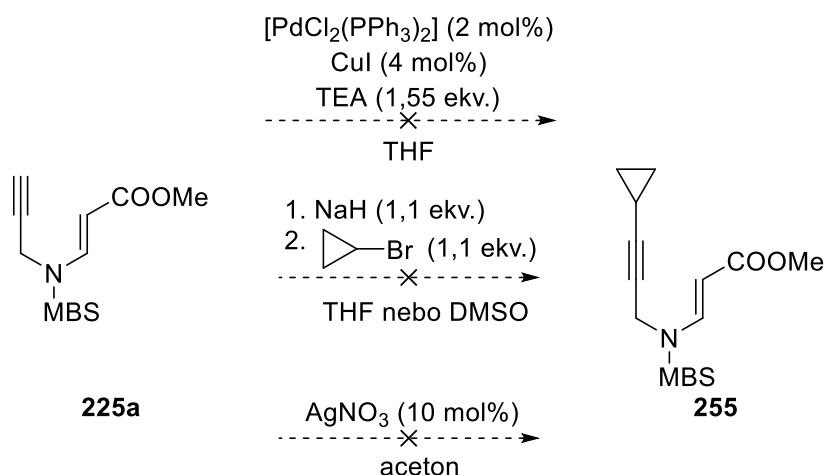


Schéma 109 – Neúspěšné pokusy o cyklopropanaci trojné vazby

Při použití hydridu sodného (1,1 ekv.) v tetrahydrofuranu byla izolována výchozí látka ve směsi s allenem **256** (produkt izomerace trojné vazby v bazickém prostředí). V dalším experimentu jsme se proto pokusili o samotnou konverzi enynu **225a** na allen **256** (Schéma 110). Ačkoli izomerace neprobíhala kvantitativně, podařilo se nám izolovat požadovaný produkt **256** v dostatečném množství a čistotě pro prozkoumání jeho reaktivity.

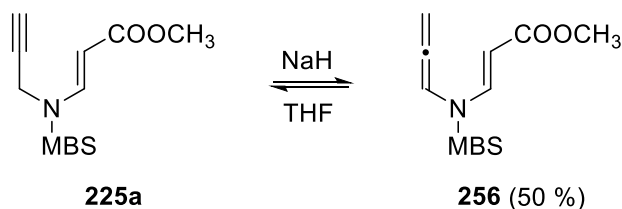


Schéma 110 – Izomerace enynu **225a** na allen **256**

Vzhledem k výše uvedeným neúspěchům při derivatizaci terminální trojné vazby jsme se opět rozhodli změnit načasování jednotlivých kroků a zavést cyklopropyl na samém začátku syntézy.

Komerčně dostupný cyklopropylacetylen byl bez problémů podroben hydroxymethylaci na alkohol **257** (Schéma 111).¹⁷¹ Jeho následná konverze na amin **258** ale byla neúspěšná.

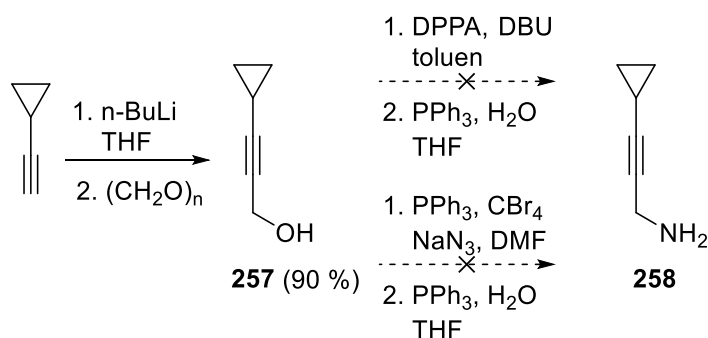


Schéma 111 – Neúspěšné pokusy o syntézu cyklopropylpropargylaminu

Zavedení dusíku do molekuly se podařilo až pomocí aza-Mitsunobuovy reakce¹⁷² alkoholu **257** se smíšeným imidem **259**, připraveným reakcí 4-methoxybenzonsulfonamidu s di-*tert*-butyl-dikarbonátem (Schéma 112).

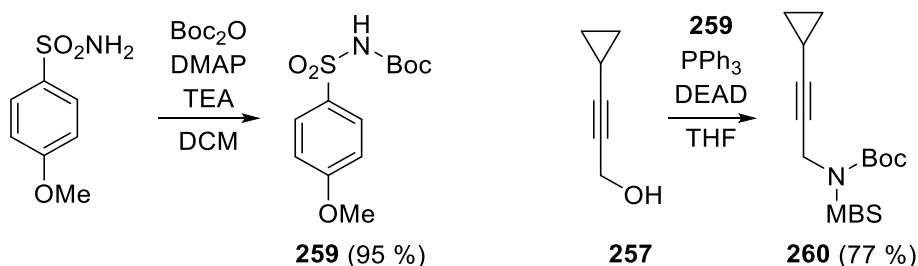


Schéma 112 – Příprava imidu 260

Na další nesnáz jsme narazili při hydrolyze *tert*-butyloxykarbonylové skupiny z ochráněného aminu **260** (Schéma 113). Působení trifluoroctové kyseliny sice vedlo k požadovanému odchránění, nicméně, vzhledem ke značnému stáří použité chemikálie, která obsahovala určité množství vlhkosti, došlo zároveň ke kyselé katalyzované adici vody a vzniku nežádoucího oxosulfonamidu **261**.

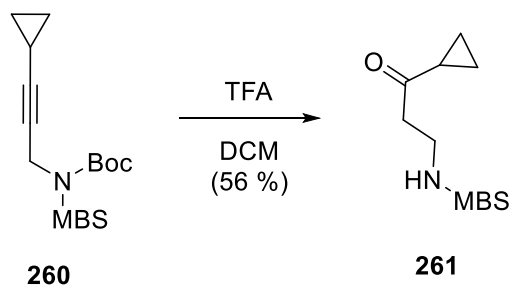


Schéma 113 – Hydratace trojné vazby imidu 260

K požadovanému odstranění chránicí skupiny vedlo teprve použití vyžíhaného bromidu lithného (procedura převzata z práce Krenka a Ghavreho).¹⁷³ S využitím tohoto postupu

jsme izolovali sulfonamid **262** v excelentním výtěžku (Schéma 114). Přípravu cyklopropylového enynu **255** jsme dokončili pomocí již výše zmiňované adice na methylpropiolát v bazickém prostředí. Ačkoli byl výtěžek této reakce velmi nízký, získali jsme dostatečné množství materiálu pro další kroky.

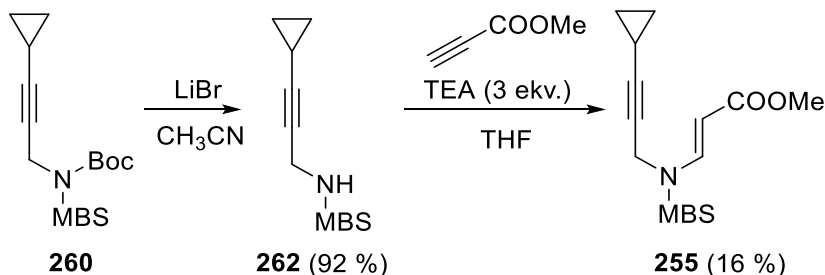


Schéma 114 – Dokončení přípravy cyklopropylového enynu 255

3.1.4 Enyny s alkynylovou substitucí

Do této skupiny patří čtyři deriváty substituovaných enynů, které byly připraveny společným postupem (Schéma 115). Prvním krokem syntézy těchto derivátů byla jodace terminální trojné vazby enynu **225a** pomocí *N*-jodsukcinimidu a dusičnanu stříbrného v acetonu.¹⁷⁴

Následně jsme připravený jodovaný enyn **263** derivatizovali pomocí optimalizovaných podmínek Sonogashirova couplingu: reakcí s cyklopropylacetylenem vznikl enyn **264**, coupling s triethylsilylacetylenem poskytl enyn **265**. Triethylsilylová skupina derivátu **265** byla ochráněna pomocí uhličitanu draselného za vzniku endiynu **266**.

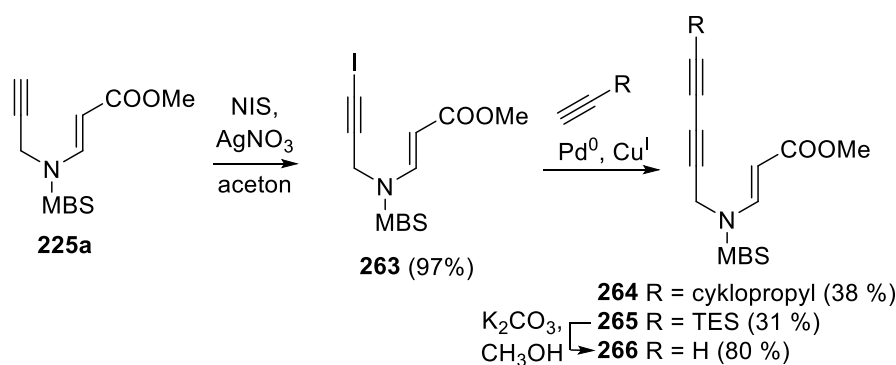
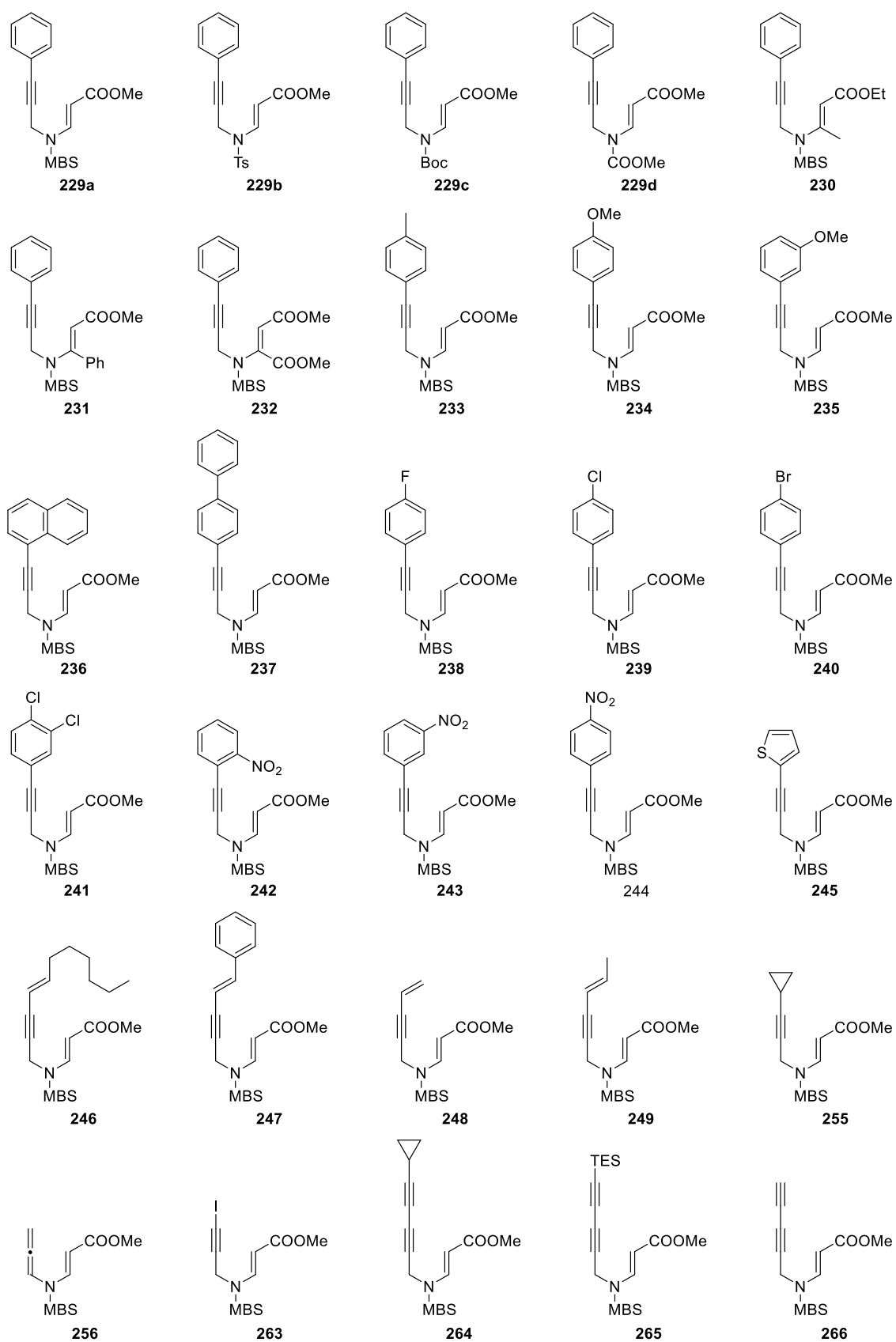


Schéma 115 – Příprava enynů s alkynylovou substitucí

Všechny čtyři syntetizované enyny (**263–266**) rozšířily knihovnu substituovaných propargylaminoakrylátů určených pro následnou cyklizaci pomocí zlatného katalyzátoru. Pro lepší přehlednost jsou v následujícím oddíle uvedeny jejich struktury (Obrázek 13).

3.1.5 Přehled připravených substituovaných enynů pro cyklizaci



Obrázek 13 – Přehled připravených substituovaných enynů pro cyklizaci

3.2 Cyklizace azaenynů v přítomnosti externího nukleofilu

Průzkum reaktivity a průběhu cyklizace byl proveden na modelovém enynu s fenylovou substitucí na trojně vazbě **229a** (Schéma 116). Reakčními podmínkami první volby se stala dříve osvědčená kombinace katalyzátorů (5 mol% [AuCl(TFP)], 10 mol% Ag[BF₄] v benzenu), ke kterým byl přidán nadbytek methanolu jako externího nukleofilu (3 ekv.). Množství methanolu bylo zvoleno na základě optimalizovaných podmínek Matoušové.^{123, 165} Získaná data potvrdila, že enyn **229a** poskytoval tetrahydropyridin **267a** s navázanou methoxyskupinou a nově vytvořeným hemiaminaetherovým uskupením. Vznik nové látky byl potvrzen NMR analýzou, která ukázala nahrazení signálů typických pro dvojnou vazbu enynu (δ_{H} 8.09, d, $J = 14$ Hz, 1H; δ_{H} 5.39, d, $J = 14$ Hz, 1H) charakteristickými signály vodíků na nově vzniklé dvojné vazbě tetrahydropyridinu (δ_{H} 6.23 ppm, dd, $J = 4.1$ Hz, $J = 2.8$ Hz, 1H) a vodíku hemiaminaetherové skupiny (δ_{H} 5.73, d, $J = 2.0$ Hz, 1H).

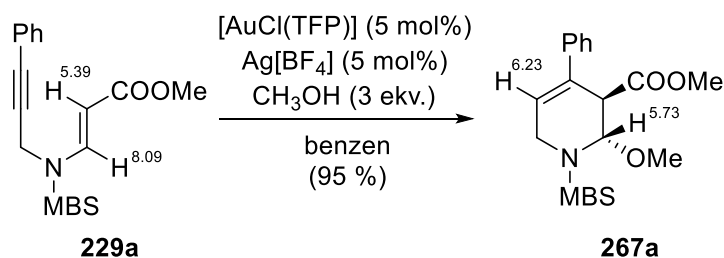
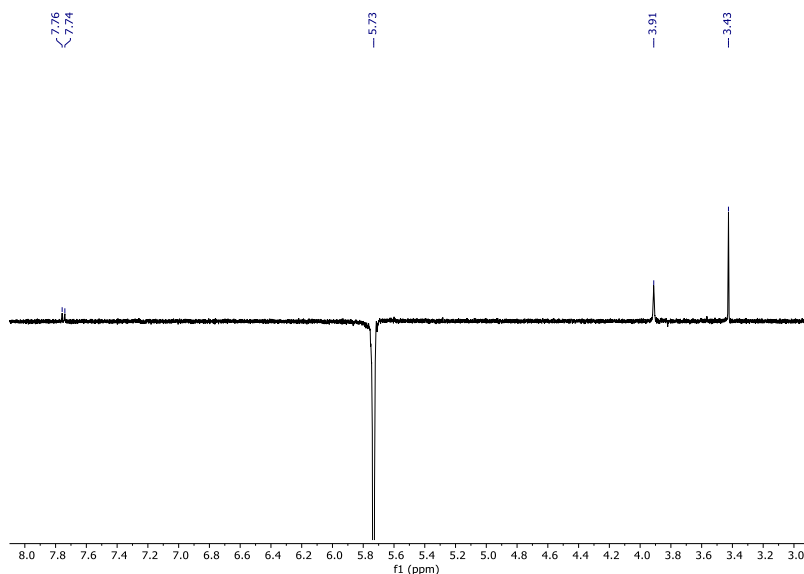


Schéma 116 – Cyklizace modelového enynu v přítomnosti methanolu jako externího nukleofilu

Při cyklizaci byla pozorována tvorba pouze jednoho diastereomeru tetrahydropyridinu (v NMR spektrech reakční směsi i izolovaného produktu byla detekována pouze jedna sada signálů). Jak je patrné z 1D NOESY analýzy **267a** (Obrázek 14), hemiaminaetherový vodík (δ_{H} 5.73) koreluje na H3 (δ_{H} 3.91), což by mělo odpovídat *cis*-konfiguraci těchto protonů. Dále jsou patrné zřetelné korelace na methoxyskupinu (δ_{H} 3.43) a vodíky AA' BB' systému MBS skupiny (δ_{H} 7.76–7.74).



Obrázek 14 – 1D NOESY analýza tetrahydropyridinu **267a**

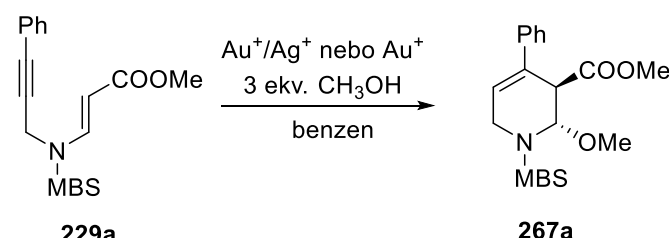
Nicméně, na základě pozdější rentgenové difrakční analýzy krystalického tetrahydropyridinu **292** (viz str. 81) bylo u tohoto derivátu prokázáno *trans*-diaxiální postavení methoxykarbonylové- a methoxyskupiny; příčinou pozorované NOESY interakce je tudíž vzájemná blízkost obou vodíků (H2 a H3), které se ve skutečnosti nachází v pseudoekvatoriálních pozicích. Vzhledem k velmi podobným NMR posunům charakteristických signálů a NOESY korelacím tetrahydropyridinů usuzujeme, že *trans*-konfigurace, jednoznačně prokázaná u **292**, je společná pro všechny připravené deriváty.

3.2.1 Optimalizace katalyzátorů, rozpouštědla a nukleofilů

Následně byla cyklizace vyzkoušena v přítomnosti dalších katalytických systémů (Tabulka 5). Nejlepších výtěžků cyklizace jsme dosáhli použitím zavedené kombinace [AuCl(TFP)] / Ag[BF₄] (řádek 1); se srovnatelným účinkem lze využít i NHC-komplex (řádek 6)¹⁷⁵. Pokud dojde k záměně TFP ligandu za PPh₃ (řádek 3) nebo objemný JohnPhos (řádek 5),¹⁷⁵ výtěžek reakce se významně sníží. Zajímavé je, že použití Ag[SbF₆] jako kokatalyzátoru cyklizaci sice urychlilo, nicméně při reakci současně vznikalo nezanedbatelné množství příslušného dihydropyridinu a produkt nebylo možné izolovat (řádky 2 a 4).¹⁷⁵

Jako nejvhodnější katalytický systém byl pro další postup vybrán [AuCl(TFP)] v kombinaci s Ag[BF₄] z několika důvodů: a) zachování kontinuity použitého katalyzátoru z předešlých prací; b) docílení výborných výtěžků; c) lepších cenových parametrů ve srovnání s NHC-katalyzátorem, byť komplex [AuCl(TFP)] je nutné připravit (viz experimentální část).

Tabulka 5 – Optimalizace katalyzátorů

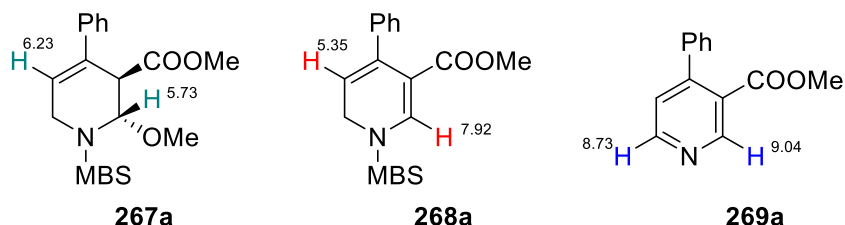


	Katalyzátor	Reakční čas ^[a] h	Výtěžek %
1	[AuCl(TFP)] / Ag[BF ₄]	12	95
2 ¹⁷⁵	[AuCl(TFP)] / Ag[SbF ₆]	12	56 ^[b]
3 ¹⁷⁵	[AuCl(PPh ₃)] / Ag[BF ₄]	6	73
4 ¹⁷⁵	[AuCl(PPh ₃)] / Ag[SbF ₆]	6	76 ^[b]
5 ¹⁷⁵	[Au(CH ₃ CN)(JohnPhos)][SbF ₆]	70	59
6 ¹⁷⁵	[Au(CH ₃ CN)(IPr)][BF ₄]	12	94
7	Ag[BF ₄]	12–36	ND
8	Ag[SbF ₆]	12–36	ND

[a] monitorováno pomocí TLC nebo NMR analýzy; [b] NMR výtěžek (produkt ve směsi s **229a**); ND – výtěžek nebyl určen, směs výchozí látky **229a**, produktu **267a**, dihydropyridinu a pyridinu

Pro získání dalších údajů o roli či rolích Ag⁺ kokatalyzátoru byla následně prozkoumána cyklizace pomocí samotné stříbrné soli (metody 7, 8). V obou případech probíhala cyklizace

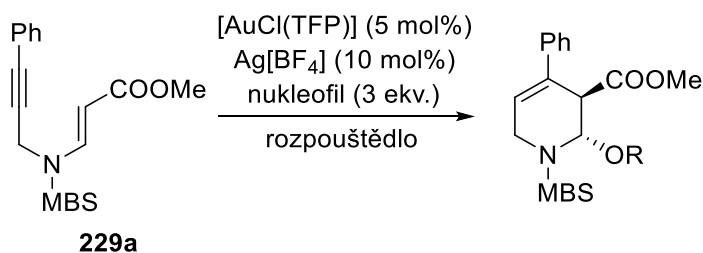
velmi pomalu (dle NMR analýzy reakční směsi byly náznaky tetrahydropyridinu detekovány nejdříve po 12 h, stopa výchozí látky setrvala v reakční směsi i po 36 h) a navíc nejednoznačně za vzniku směsi látek (Obrázek 15). Kromě výchozího enynu **229a** byly ve směsi detekovány taktéž tetrahydropyridin **267a**, odpovídající dihydropyridin **268a** (δ_{H} 7.92, s; δ_{H} 5.35, t $J = 4.6$ Hz) a pyridin **269a**, produkt eliminace skupiny MBS, (vykazující charakteristické signály δ_{H} 9.04, s; δ_{H} 8.73, d, $J = 5.1$ Hz).



Obrázek 15 – Produkty detekované při cyklizaci pomocí Ag^+

V dalším kroku optimalizace bylo provedeno hodnocení vlivu rozpouštědel na průběh cyklizace a prozkoumány reakce s využitím dalších nukleofilů (Tabulka 6).¹⁷⁵

Tabulka 6 – Výběr vhodného rozpouštědla a nukleofilu



	Rozpouštědlo	Nukleofil	R	Produkt	Výtěžek %
1	C_6H_6	CH_3OH	Me	267a	95
2 ¹⁷⁵	THF	CH_3OH	Me	267a	88
3 ¹⁷⁵	PhCH_3	CH_3OH	Me	267a	83
4 ¹⁷⁵	DMF	CH_3OH	Me	267a	21 ^[a]
5 ¹⁷⁵	CH_3OH	-	Me	267a	61 ^[b]
6 ¹⁷⁵	C_6H_6	EtOH	Et	270	92
7	C_6H_6	iPrOH	iPr	268a ^[c]	61 ^[c]
8	C_6H_6	<i>t</i> BuOH	-	268a ^[d]	86 ^[d]
9	C_6H_6	BnOH	Bn	271	75 ^[e]
10 ¹⁷⁵	C_6H_6	H_2O	H	272	7
11 ¹⁷⁵	THF	H_2O	H	272	7
12 ¹⁷⁵	C_6H_6	EtSH	-	<i>N</i>	-
13 ¹⁷⁵	C_6H_6	$(\text{iPr})_2\text{NH}$	-	<i>N</i>	-

[a] NMR výtěžek (**267a** : **229a** = 1 : 2,4); [b] NMR výtěžek; [c] v NMR reakční směsi detekována směs **268a**

s příslušným tetrahydropyridinem, izolován jen dihydropyridin **268a**; [d] izolován dihydropyridin **268a**;

[e] NMR výtěžek (**271** : **268a** = 15,3 : 1); *N* – reakce neprobíhá

Nejvyššího výtěžku bylo dosaženo při použití benzenu (řádek 1), přičemž další aprotická rozpouštědla (THF, toluen) jsou reakcí taktéž tolerována a poskytují velmi dobré výsledky (řádky 2 a 3). Cyklizace pak zcela selhávala v DMF, jehož použití vedlo k produktu kontaminovanému výchozí látkou s výtěžkem pouhých 21 % (řádek 4).

Významný pokles výtěžku spolu se vznikem více produktů byl pozorován u reakce prováděné přímo v suchém methanolu (řádek 5). Původně jsme předpokládali, že cyklizace probíhá za vzniku obou diastereomerů tetrahydropyridinu,¹⁷⁵ avšak revizí získaných dat bylo zjištěno, že se s daleko vyšší pravděpodobností jedná o produkt zlatem-katalyzované adice methanolu na trojnou vazbu **273** (Schéma 117). Chyba v identifikaci byla způsobena špatnou interpretací NMR analýzy směsi tetrahydropyridinu **267a** (charakteristické signály δ_{H} 6.23, dd, $J = 4.1$ Hz, $J = 2.8$ Hz, 1H; δ_{H} 5.73, d, $J = 2.0$ Hz, 1H) a esteru **273** (signály CH-CH₂ uskupení při δ_{H} 4.9, t, $J = 6.7$ Hz, 1H) a δ_{H} 4.44 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), kde relativně podobné tvary signálů naznačovaly, že by se mohlo jednat o izomery jedné látky.

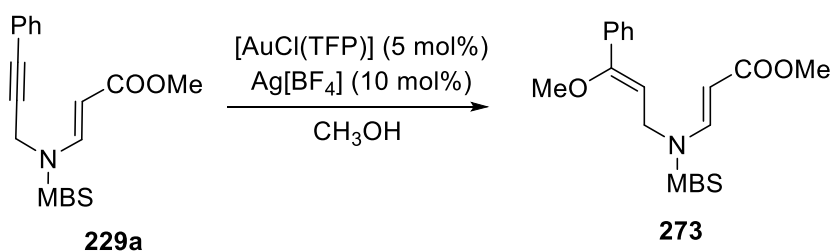


Schéma 117 – Vedlejší produkt adice methanolu katalyzované zlatem na enyn **229a**

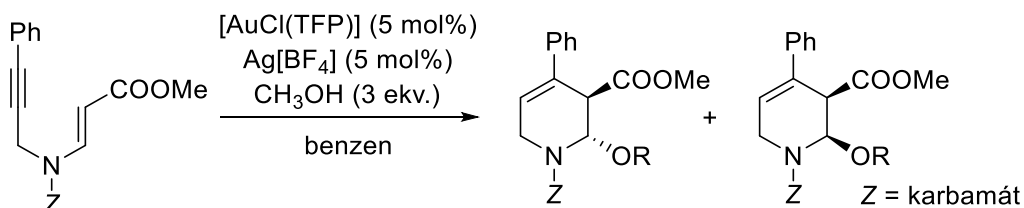
Tato skutečnost však na celkově nižší výtěžek cyklizace s využitím methanolu jako rozpouštědla vliv nemá. Při použití zavedené kombinace [AuCl(TFP)]/Ag[BF₄] je pouhý methanol nevhodný, lepších výtěžků a jednoznačných produktů lze dosáhnout při použití aprotických rozpouštědel (viz Tabulka 6). Je pozoruhodné, že při použití 5 mol% NHC-katalyzátoru [Au(CH₃CN)(IPr)][SbF₆] je situace opačná. V tomto případě cyklizace v suchém methanolu probíhá bez problémů v 91% výtěžku.

Co se týče dalších nukleofilů, reakce bez problémů toleruje přítomnost ethanolu (řádek 6), zatímco použití stericky náročných alkoholů vedlo k izolaci dihydropyridinu **268a**. V případě propan-2-olu (řádek 7) probíhá cyklizace za vzniku směsi příslušného tetrahydropyridinu s dihydropyridinem, což bylo potvrzeno NMR analýzou reakční směsi. Při zpracování reakce pak dojde k úplné eliminaci propan-2-olu a tvorbě dihydropyridinu **268a**. Na druhou stranu, při cyklizaci v přítomnosti objemnějšího *tert*-butanolu (řádek 8) nebyl odpovídající tetrahydropyridin vůbec detekován. Reakce s benzylalkoholem (řádek 9) probíhala opět bez problémů, ačkoli nebylo možné vzniklý tetrahydropyridin **271** izolovat v čisté podobě; reakce s vodou taktéž poskytuje příslušný tetrahydropyridin, avšak ve velmi nízkém výtěžku (řádky 10 a 11). Přítomnost sirného (ethanthiol) a dusíkatého (diisopropylamin) externího nukleofilu pak reakci zcela znemožňuje, zřejmě z důvodu vazby na katalyzátor a jeho následné deaktivaci.¹⁷⁶

3.2.2 Vliv chránicí skupiny na produkty cyklizace

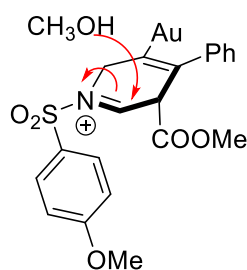
S využitím optimalizovaných podmínek byly v následujícím kroku provedeny cyklizace fenylpropargylaminoakrylátů **229** s odlišnými chránicími skupinami (Tabulka 7) za účelem objasnění jejich vlivu na průběh cyklizace. Z výsledků lze konstatovat, že sulfonamidové chránicí skupiny (MBS, Ts) poskytují jeden diastereomer tetrahydropyridinu **267** ve vynikajícím výtěžku; karbamátové chránicí skupiny (Boc a COOMe) vedou naopak k tvorbě směsi obou diastereomerů.

Tabulka 7 – Vliv chránicí skupiny na diastereoselektivitu reakce



Výchozí látka	Z	Výtěžek %	Diastereoselektivita	Produkt
229a	MBS	92	<i>de</i> > 99%	267a
229b	Ts	82	<i>de</i> > 99%	267b
229c	Boc	65	<i>dr</i> = 1 : 1	267c
229d	COOMe	61	<i>dr</i> = 1,2 : 1	267d

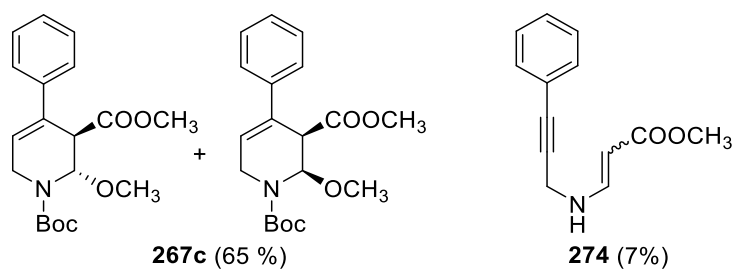
Přihlédneme-li k pozorované tvorbě jediného izomeru v případě sulfonamidové chránicí skupiny, je diastereoselektivita reakce s největší pravděpodobností řízena objemností a prostorovým uspořádáním chránicích skupin (Ts, MBS). Přístup nukleofilu k iminiovému meziprojektu je tudíž dovolen pouze z méně bráněné strany molekuly (Obrázek 16).



Obrázek 16 – Možná kontrola diastereoselektivity reakce MBS-chránicí skupinou

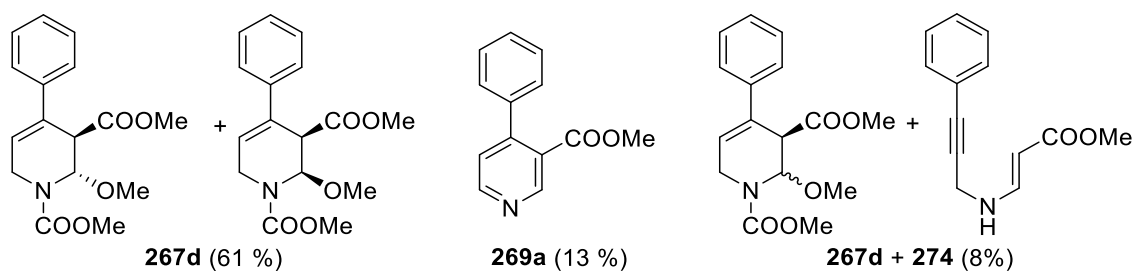
Nevýhodou použití karbamátových chránicích skupin pro cyklizaci dusíkatých enynů v přítomnosti externího nukleofilu není dána pouze nízkou (až zcela nulovou) diastereoselektivitou reakce, ale také znatelně nižším výtěžkem reakce, zapříčiněným vznikem vedlejších produktů.

Cyklizace akrylátu **229c** ochráněného Boc-skupinou poskytovala kromě směsi diastereomerů **267c** (65 %) také oba izomery odchráněné výchozí látky **274** (7 %) a další neidentifikované produkty (Obrázek 17).



Obrázek 17 – Významné produkty izolované při cyklizaci akrylátu 229c

V případě cyklizace enynu s methoxykarbonylovou chránicí skupinou **229d** byla po zpracování izolována jako majoritní frakce směs diastereomerů **267d** (61 %). Druhá frakce sestávala z aromatizovaného methyl-fenylnikotinátu **269a** (13 %), v 8 % byla izolována směs tetrahydropyridinu **267d** s odchráněnou výchozí látkou **274** (Obrázek 18).



Obrázek 18 – Významné produkty izolované při cyklizaci akrylátu 229d

Vzhledem k nízkému výtěžku a značnému znečištění nebyly vedlejší produkty výše uvedených reakcí plně charakterizovány.

3.2.3 Knihovna připravených tetrahydropyridinů

Připravené propargylaminoakryláty byly s využitím optimalizovaných podmínek cyklizovány v přítomnosti methanolu jako nukleofilu. Ve většině případů došlo k tvorbě a izolaci příslušného tetrahydropyridinu v dobrých až vysokých výtěžcích (Tabulka 8). Jak je z tabulky zřejmé, v některých případech se podařilo navýšit výtěžek cykloizomerace v porovnání s odpovídajícími dihydropyridiny, připravenými bez asistence nukleofilu^{166, 167} (poslední sloupec).

Tabulka 8 – Přehled cyklizací substituovaných enynů za vzniku knihovny tetrahydropyridinů

Výchozí látka	Z	R ¹	R ³	Čas ^[a] h	Výtěžek %	Produkt	Výtěžek DHP ¹⁶⁷ %
229a	MBS	H	Ph	12	95	267a	99
229b	Ts	H	Ph	12	82	267b	88
229c	Boc	H	Ph	12	65	267c	-
229d	COOMe	H	Ph	12	61	267d	81
230	MBS	Me	Ph	12	51 ^[b]	275	47
231	MBS	Ph	Ph	12	67 ^[c]	276	89
232	MBS	COOMe	Ph	12	44	277	73
233	MBS	H	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	12	87	278	77
234	MBS	H	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	2	79	279	61
235	MBS	H	<i>m</i> -MeOC ₆ H ₄	12	77	280	52
236	MBS	H	naftlen-1-yl	12	78	281	22
237	MBS	H	bifeny-4-yl	12	94	282	58
238	MBS	H	<i>p</i> -FC ₆ H ₄	12	44	283	-
239	MBS	H	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	5	86	284	71
240	MBS	H	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	7	90	285	92
241	MBS	H	3,4-diClC ₆ H ₃	12	27	286	44
242	MBS	H	<i>o</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	48	VL	-	-
243	MBS	H	<i>m</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	72	[d]	287	-
244	MBS	H	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	12	23	288	24
245	MBS	H	thiofen-2-yl	12	62	289	70
246	MBS	H	(<i>E</i>)-okt-1-en-1-yl	12	52	290	NA
247	MBS	H	(<i>E</i>)-2-fenylethen-1-yl	5	95	291	NA
248	MBS	H	ethenyl	12	37	292	NA
249	MBS	H	(<i>E,Z</i>)-prop-1-en-1-yl	12	45	293	-
255	MBS	H	cyklopropyl	12	36	294	-
263	MBS	H	iod	12	[e]	295	-
264	MBS	H	cyklopropylethynyl	12	16	296	-
265	MBS	H	triethylsilylethynyl	48	VL	-	-
266	MBS	H	ethynyl	48	VL	-	-

R² = Me, pouze v případě látky 230 je R² = Et; [a] monitorováno pomocí TLC analýzy až do plné konverze výchozí látky, v případě nejednoznačného retenčního faktoru byla provedena NMR analýza reakční směsi; [b] izolován příslušný dihydropyridin (275); [c] izolován příslušný dihydropyridin (276); [d] izolováno jako směs 243 a 287 (1:2); [e] dihydropyridin 295 NMR výtěžek 81 %; VL – nepodléhá cyklizaci, izolována pouze výchozí látka; NA – směs neidentifikovatelných produktů; Výtěžek DHP – výtěžek analogického dihydropyridinu, popsáný v práci Mikuška¹⁶⁷

Ze získaných výsledků připravené série lze vyvodit následující závěry:

Je patrné, že substituenty na trojně vazbě výrazně ovlivňují výtěžek cyklizace. Zatímco aromatické či elektronově donorní substituenty vedou k vysokým výtěžkům (**267a**, **278–282**), v případě elektronově akceptorních substituentů je tomu naopak. 4-Fluorfenylový derivát **238** poskytuje příslušný tetrahydropyridin **283** ve výtěžku 44 %, 3,4-dichlorfenylový **241** a 4-nitrofenylový **244** vykazují výtěžky velmi nízké (27 % resp. 23 %). Enyn se silně deaktivující nitroskupinou v *o*-poloze nepodlehly cyklizaci vůbec, při reakci *m*-substituovaného derivátu byla i po třech dnech v reakční směsi detekována výchozí látka. Pravděpodobným důvodem neochoty cyklizovat u těchto derivátů by mohlo být snížení nukleofility trojné vazby. Příklad cyklizace akrylátu s heteroarylovou substitucí byl naopak úspěšný (**289**).

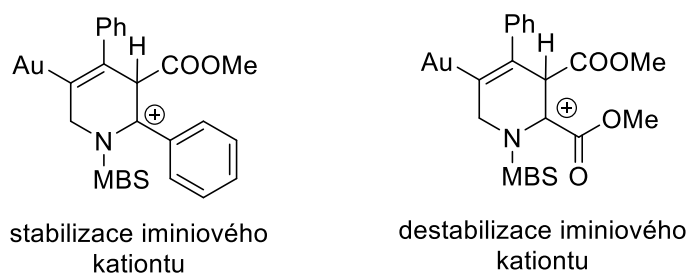
Přítomnost externího nukleofilu může v některých případech vést k izolování produktů cyklizace ve vyšších výtěžcích. Tabulka 9 uvádí srovnání výtěžku cyklizace enynů v přítomnosti methanolu jako externího nukleofilu s výsledky cyklizací na dihydropyridiny dle Mikuška.¹⁶⁷ Největší rozdíl ve výtěžku je evidentní u cyklizace naftylového derivátu (**236**), u kterého činil výtěžek cyklizace na tetrahydropyridin **281** 78 %, zatímco Mikušek izoloval dihydropyridin **281a** v pouhém výtěžku 22 %.

Tabulka 9 – Zvýšení výtěžků cyklizace některých enynů při použití externího nukleofilu

Výchozí látka	R ³	THP	%	DHP	% ¹⁶⁷
233	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	278	87	278a	77
234	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	279	79	279a	61
234	<i>m</i> -MeOC ₆ H ₄	280	77	280a	52
236	naftalen-1-yl	281	78	281a	22
237	bifenyl-4-yl	282	94	282a	58 ^[a]
239	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	284	86	284a	71 ^[a]

R³ – viz Tabulka 8; THP – tetrahydropyridin; DHP – dihydropyridin; [a] látky **282a** a **284a** připraveny nově

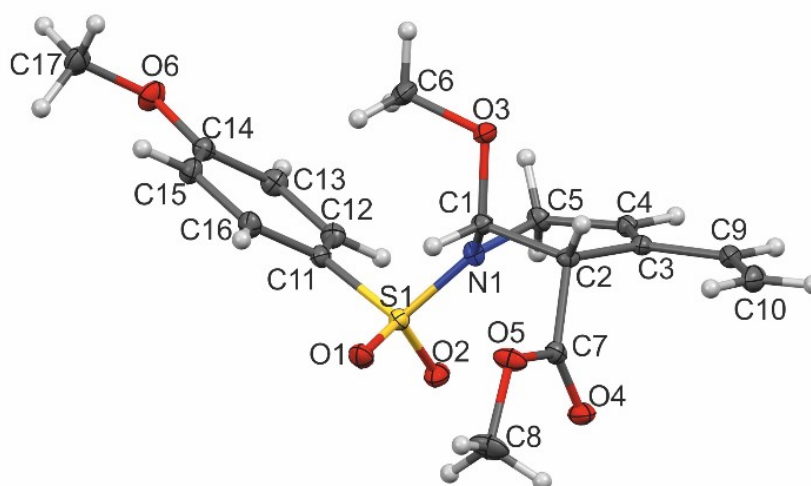
Dále můžeme sledovat vliv substituce enynů **230–232** na uhlíku C3 na výsledek cyklizace. Zatímco methyl a fenyl v této poloze evidentně podporují protodeauraci a rychlejší vznik dihydropyridinů **275** a **276** pravděpodobnou stabilizací iminiového kationtu nebo sterickým bráněním přístupu nukleofilu, methoxykarbonylová skupina se svým elektronově akceptorním efektem iminiový intermediát destabilizuje a umožňuje adici methanolu za vzniku tetrahydropyridinu **277** (Obrázek 19).



Obrázek 19 – Vliv substituce enynů C3 na stabilizaci a destabilizaci iminiového intermediátu

Za dílčí úspěch lze považovat cyklizaci enynů s alkenylovou substitucí (**246–249**), u nichž přítomnost externího nukleofilu v reakční směsi urychlila tvorbu příslušných tetrahydropyridinů (**290–293**). Tento fakt je významný zejména proto, že cyklizace bez externího nukleofilu u těchto látek probíhá za vzniku směsi neidentifikovatelných produktů (např. při cyklizaci oktenylového derivátu **246** v nepřítomnosti methanolu byly v reakční směsi detekovány minimálně čtyři látky, z nichž žádná neodpovídá, dle charakteristických NMR signálů, očekávanému produktu). Pokusy o izolaci těchto látek byly neúspěšné (více detailů viz dále).

Dalším významným počinem je, že příprava vinylového tetrahydropyridinu **292** byla provedena v gramovém měřítku, díky kterému se podařilo izolovat větší množství produktu a po úspěšné krystalizaci získat monokrystal, u kterého byla provedena rentgenová difrakční analýza. Z ORTEP diagramu (Obrázek 20) je patrná relativní konfigurace tetrahydropyridinového kruhu: H2 a H3 vodíky (navázané na uhlíky C1 a C2 dle diagramu) jsou vůči sobě v pseudoekvatoriálním uspořádání. Tomuto faktu odpovídá i slabá, avšak významná korelace v 1D NOESY spektru těchto atomů (viz výše).



Obrázek 20 – ORTEP diagram vinylového tetrahydropyridinu **292**

Vzhledem k tomu, že cyklizace vinylického derivátu **248** byla prováděna v 15mmol měřítku, se nám podařilo, vedle hlavního produktu **292**, detekovat a následně i izolovat nepřekvapivý, avšak zajímavý vedlejší produkt **297** (Schéma 118). Ze struktury je patrné, že došlo ke katalyzované adici vody na trojnou vazbu následované adicí methanolu na terminální alken.

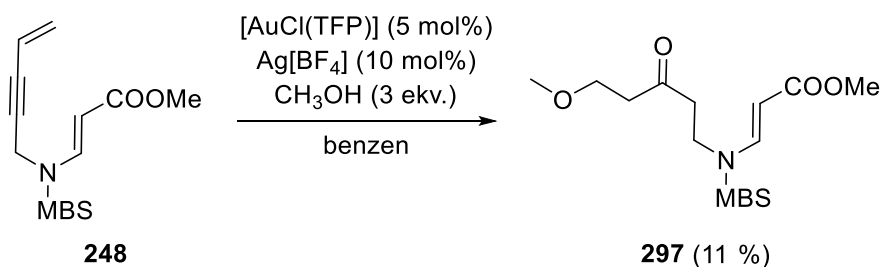


Schéma 118 – Vedlejší produkt adice methanolu na trojnou vazbu při cyklizaci enynu **248**

Poprvé se díky cyklizaci katalyzované zlatem za účasti externího nukleofilu podařilo izolovat produkt s alkylovou substitucí. Cyklopropylový derivát **255** poskytl příslušný tetrahydropyridin **294** v výtěžku 36 %. Jako vedlejší produkt byl při této reakci izolován cyklopropylketon **298** (Schéma 119), jako produkt (zlatem či stříbrem) katalyzované adice vody na trojnou vazbu. Ačkoli byly všechny reakce prováděny v bezvodém prostředí, mohlo v tomto případě dojít ke kontaminaci reakční směsi vzdušnou vlhkostí. Dalšími možnými zdroji stop H₂O mohl být i methanol či Ag[BF₄][§].

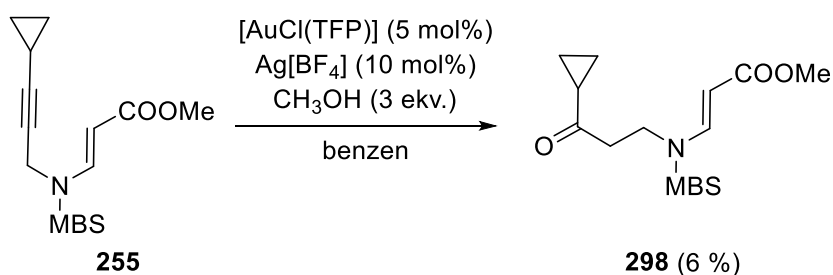


Schéma 119 – Adice vody na trojnou vazbu jako vedlejší produkt při cyklizaci enynu 255

Velmi rozdílné výsledky poskytovaly enyny **263–266**. Jodovaný derivát sice cyklizoval, avšak pouze na příslušný dihydropyridin **295**, který nebyl plně charakterizován vzhledem ke své vysoké nestabilitě. V nízkém výtěžku též probíhala cyklizace derivátu **264**, zatímco enyny **265** a **266** byly vůči cykloizomeraci inertní. Neúspěšný byl též pokus o cyklizaci allenynu **256**, který poskytoval pouze směs neidentifikovatelných produktů (Schéma 120).

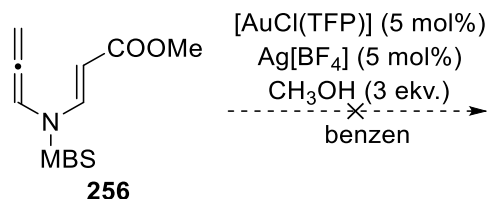
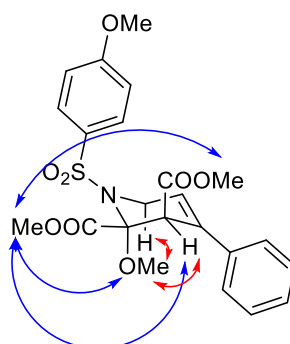


Schéma 120 – Neúspěšný pokus o cyklizaci allenynu 256

[§] Již z dřívějších pokusů jsme pozorovali vysokou hygroskopičnost Ag[BF₄], která mj. může ovlivnit průběh cyklizace. Je tedy nutné s tímto komplexem pracovat ve striktně bezvodém prostředí.

3.2.3.1 Diastereoselektivita cyklizace trisubstituovaného derivátu **232** a (*Z*)-**229a**

Jak bylo uvedeno výše, u všech látek s MBS skupinou byla pozorována tvorba pouze jednoho diastereomeru. Vzhledem k tomu, že 1D NOESY analýza všech připravených tetrahydropyridinů zobrazovala stejné korelace, lze předpokládat, že u všech látek bude relativní konfigurace totožná. Výše uvedeným skutečností odpovídá i relativní konfigurace tetrahydropyridinu **277**, která byla určena 1D a 2D NOESY experimenty (Obrázek 21). Z obrázku je zřejmé *trans*-uspořádání methoxy a methoxykarbonylové skupiny, což je v souladu i s RTG analýzou derivátu **292** (Obrázek 20, str. 81).



Obrázek 21 – Relativní konfigurace látky **277** určená pomocí 1D a 2D NOESY experimentů

Ve všech výše uvedených případech byla cyklizace provedena u (*E*)-izomerů propargylaminoakrylátů, pouze enyny **231** a **232** byly cyklizovány jako směs (*E,Z*)-izomerů. Vzhledem k tomu, že se při přípravě modelového enynu **229a** podařilo izolovat v dostatečném množství i jeho opačný izomer, vyzkoušeli jsme, zda bude mít konfigurace na dvojně vazbě případný vliv na průběh cykloizomerace. Cyklizace (*Z*)-fenylpropargylaminoakrylátu **229a** vedla k tetrahydropyridinu **267a**, který vykazoval identické NMR charakteristiky jako produkt cyklizace (*E*)-izomeru (Schéma 121). Můžeme tedy soudit, že konfigurace na dvojně vazbě výchozího enynu nemá vliv na diastereoselektivitu cyklizace a je možné použít oba izomery výchozího enynu, případně i ve směsi.

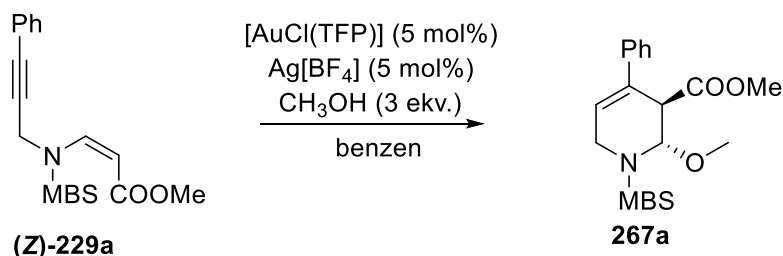


Schéma 121 – Cyklizace (*Z*)-izomeru propargylaminoakrylátu **229a**

3.2.4 Vliv substituce enynu na výtěžek produktů cyklizace

V předešlé práci Mikuška¹⁶⁶ byl mj. diskutován vliv substituce enynu na chemoselektivitu reakce. Vybranými experimenty bylo prokázáno, že kromě typu katalyzátoru a vlastností okolí (přítomnost kyselého 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-olu – HFIP), hraje významnou roli i C3 substituce výchozího enynu. Těmito faktory lze tedy ovlivnit, zda vznikne šestičlenný dihydropyridinový kruh, nebo pětičlenný kruh pyrrolový (Schéma 122). Nehledě na substituci, použití kationtového [AuCl(TFP)] v kombinaci Ag[BF₄] vedlo k přípravě derivátů dihydropyridinu, v případě NHC-katalyzátoru v kyselém prostředí probíhala cyklizace u C3-substituovaných enynů za vzniku pyrrolů.

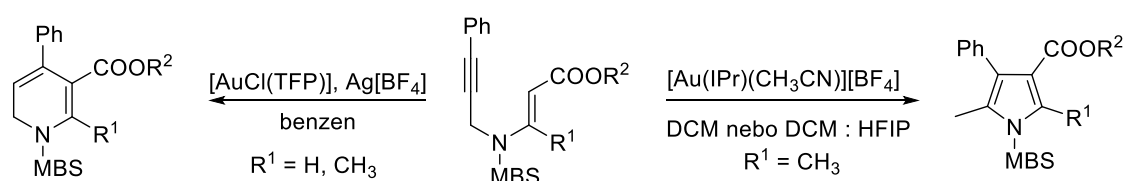


Schéma 122 – Vliv substituce enynů na produkty cyklizace bez účasti externího nukleofilu¹⁶⁶

Porovnání vlivu substituce propargylaminoakrylátů na produkty cyklizace v přítomnosti methanolu jako externího nukleofilu je shrnuto níže (Tabulka 10). Z výsledků je patrné, že enyn **225a** s R² = H v přítomnosti methanolu cyklizaci nepodléhá, zatímco v případě běžné cyklizace bez externího nukleofilu poskytuje dihydropyridin **299a** (řádek 1). Substituce na trojně vazbě (R²) je tedy pro cyklizaci s nukleofilní účastí nezbytná (jak je doloženo výše na příkladech připravených tetrahydropyridinů, reakce probíhá v případě substituce arylem, alkenylem a cyklopropylem).

Tabulka 10 – Přehled vlivu substituce výchozího enynu na produkt cyklizace (tetrahydro- vs. dihydropyridin)

Výchozí látka	R ¹	R ²	Cyklizace s CH ₃ OH		Cyklizace bez CH ₃ OH	
			Produkt	Výtěžek %	Produkt	Výtěžek %
1 225a	H	H	N ^[a]	-	DHP 299a	69
2 229a	H	Ph	THP 267a	92	DHP ^[b]	99
3 230	Me	Ph	DHP 275	51	DHP ^[b]	47
4 231	Ph	Ph	DHP 276	67	DHP ^[b]	89
5 232	COOMe	Ph	THP 277	44	DHP ^[b]	73
6 246	H	(E)-okt-1-en-1-yl	THP 290	52	N	-

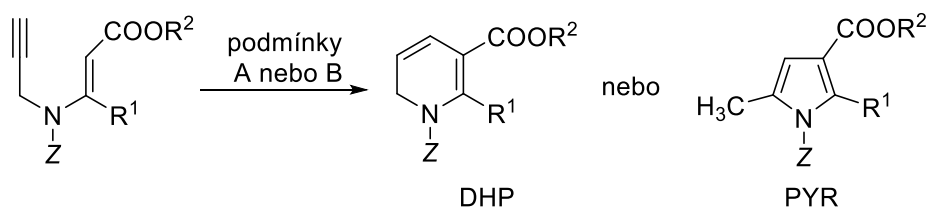
THP – tetrahydropyridin; DHP – dihydropyridin [a] reakce byla provedena s různými chránícími skupinami (MBS, Ts, Boc, COOMe) – ve všech případech byla izolována pouze výchozí látka; [b] dle Mikuška¹⁶⁶; N – reakce neprobíhá

Chemoselektivitu reakce na druhou stranu významně ovlivňuje substituent R¹ na uhlíku C3. Vzhledem k elektronovým vlivům methylové (**230**) a fenylové (**231**) skupiny, k participaci methanolu při cyklizaci nedochází a vznikají pouze příslušné dihydropyridiny

(**275** a **276**). V případě elektronově akceptorního karboxylátu (**232**) však může být iminiový kation elektronovými vlivy destabilizován a vznik tetrahydropyridinu **277** podpořen. Pro srovnání jsou v posledním sloupci Tabulky 10 výtěžky produktů cyklizovaných v přítomnosti Au-katalyzátoru bez účasti externího nukleofilu.

Zajímavým zjištěním bylo, že nesubstituované enyny **225a–d** v přítomnosti methanolu necyklizovaly (Tabulka 10, řádek 1), avšak za použití standardních podmínek (bez účasti nukleofilu) produkty cyklizace poskytovaly. Vzhledem k tomu, že reaktivita těchto nesubstituovaných enynů nebyla dříve do detailů popsána, provedli jsme následující experimenty shrnuté níže (Tabulka 11). Enyny **225a,b** a **226a,b** cyklizovaly za vzniku příslušných dihydropyridinů nebo pyrrolů v závislosti na substituci R^1 a použitých podmínkách. Kationtový komplex zlata $[AuCl(TFP)]$ (podmínky A) podporoval tvorbu šestičlenného cyklu neohledě na substituci, zatímco Hanzawův NHC-komplex (podmínky B) vedl k cyklizaci nesubstituovaných enynů **225a,b** na příslušné dihydropyridiny a k tvorbě pyrrolů v případě $R^1 = Me$ (u cyklizace látek **226a,b**). Tato uvedená fakta plně odpovídají poznatkům popsaným v publikaci Mikuška.¹⁶⁷

Tabulka 11 – Cyklizace nesubstituovaných enynů při různých reakčních podmínkách



výchozí látka	Z	R^1	R^2	podmínky A		podmínky B ¹²⁰	
				produkt	%	produkt	%
225a	MBS	H	Me	DHP 299a	69	DHP 299a	[b]
225b	Ts	H	Me	DHP 299b	20 ^[a]	DHP 299b	[b]
226a	MBS	Me	Et	DHP 300a	31	PYR 301a	[b]
226b	Ts	Me	Et	DHP 300b	58	PYR 301b	93 ¹²⁰

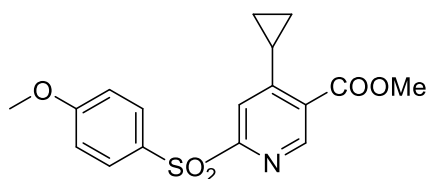
Podmínky A: $[AuCl(TFP)]$ (5 mol%), $Ag[BF_4]$ (10 mol%), benzen; Podmínky B: $[Au(CH_3CN)(IPr)][BF_4]$ (5 mol%), DCM : HFIP (3 : 1); [a] izolováno jako směs s **225b**; [b] NMR analýza reakční směsi

3.2.5 Stabilita připravených tetrahydropyridinů

Struktura připravených látek naznačuje, že by, vzhledem k přítomnosti hemiaminaetherové skupiny, neměly být stabilní v kyselém prostředí. Experimentální pozorování naznačují, že stabilita látek je ovlivněna zejména substituenty na původní trojné vazbě a koreluje s výtěžky jednotlivých cyklizací. Zatímco skupiny se slabými efekty a elektronově donorní substituenty stabilitu nijak neovlivňují, u látek s elektronově akceptorními substituenty (nitro-, 4-brom-, 3,4-dichlor, ...) dochází k destabilizaci hemiaminaetherové skupiny a rozklad tetrahydropyridinového kruhu se tak objevuje samovolně již při dlouhodobém skladování látek (při 2–8 °C). Mezi významnými rozkladnými produkty byly detekovány odpovídající dihydropyridiny (vzniklé eliminací methanolu z molekuly) a pyridiny.

Opačné vlastnosti vykazují alkenylové deriváty, které jsou relativně stabilní a ke spontánní eliminaci methoxyskupiny u nich nedochází.

Při dlouhodobém skladování cyklopropylového derivátu **294** jsme pozorovali vznik produktu eliminace a (zřejmě) přesmyku **302**. Je pravděpodobné, že se jedná o čistě náhodný jev, který nebude snadné zopakovat.



Obrázek 22 – Produkt dlouhodobého skladování tetrahydropyridinu 302

3.2.6 Mechanismus cyklizace

Všechna získaná data a obecně platné poznatky (viz výše) o reakcích katalyzovaných zlatem potvrzují původně navrhovanou tezi, že hlavní roli v cyklizaci námi připravených propargylaminoakrylátů hraje atak externího nukleofilu na iminiový kation **B**, čímž dochází k posunu rovnováhy a potlačení pomalejšího procesu eliminace protonu z uhlíku C2, který by vedl k tvorbě dihydropyridinu (Schéma 123). Protodeaurace meziproductu **D** pak je s největší pravděpodobností iniciována protonem pocházejícím z methanolu.

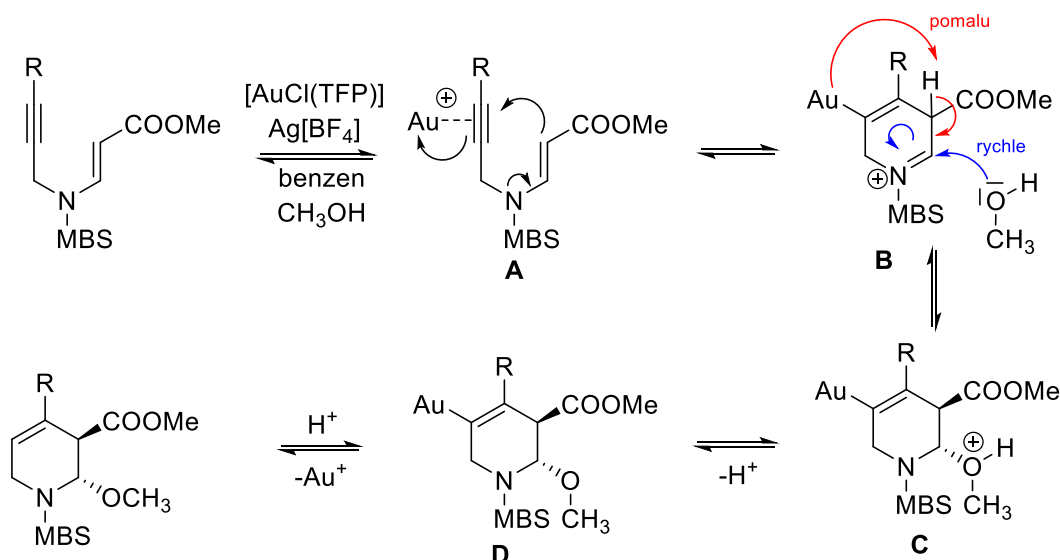


Schéma 123 – Navržený mechanismus cyklizace katalyzované zlatem za účasti methanolu jako externího nukleofilu

Pro potvrzení hypotézy, že adice methanolu neprobíhá jako Michaelova adice na dvojnou vazbu prvotně vzniklého dihydropyridinu, ale je součástí cyklizačního kroku, jsme provedli dva jednoduché experimenty (Schéma 124). Modelový, fenylem substituovaný enyn **229a** byl za standardních podmínek cyklizován na dihydropyridin **268a**. Poté, co NMR analýza reakční směsi prokázala plnou konverzi výchozí látky, byl katalyzátor odstraněn filtrací přes vrstvu celitu a silikagelu a po odpaření rozpouštědla byl dihydropyridin znovu rozpuštěn v bezvodém benzenu. K roztoku byl poté přidán methanol (3 ekv.). Ve druhém experimentu byl methanol přidán do reakční směsi ihned po ukončení cyklizace na dihydropyridin, jehož vznik byl potvrzen NMR analýzou reakční směsi. V obou případech k adici methanolu, resp. vzniku tetrahydropyridinu **267a**, nedocházelo.

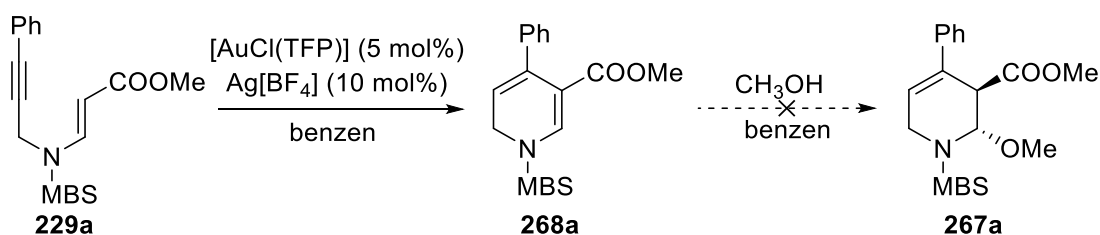


Schéma 124 – Experimenty vyvracející adici methanolu na dihydropyridin

Je tedy zřejmé, že methanol musí být přítomen v reakční směsi již od samého počátku reakce. S velkou pravděpodobností rovněž dochází ke vstupu molekuly methanolu

do koordinační sféry zlata,¹⁷⁷ a tudíž ovlivnění aktivity katalyzátoru, nicméně vzhledem k velkému nadbytku (60 ekv. methanolu vůči molekule Au-komplexu) methanol bezesporu figuruje taktéž jako nukleofilní částice sama o sobě.

Dalším z pokusů podporujících navrhovaný mechanismus (Schéma 123) byl kinetický experiment s pomocí NMR analýzy. Reakce byla provedena v několika opakováních standardním způsobem za použití 5 mol% [AuCl(TFP)], 10 mol% Ag[BF₄] a 3 ekv. CH₃OH v deuterovaném benzenu (Schéma 125). Po přidání výchozí látky **229a** ke směsi katalyzátoru, stříbrné soli a methanolu v benzenu-*d*₆ bylo odebráno adekvátní množství směsi (600 μl) do NMR kyvety. Analýza reakční směsi byla následně prováděna v časech *t*₀–*t*₁₅, přičemž počáteční čas *t*₀ = 5 min byl ovlivněn dobou přípravy vzorku pro analýzu, nastavením parametrů měření a laděním přístroje. Vzhledem k nejistotě správného odebrání vzorku byly navíc v časech *t*₄* a *t*₁₅* odebrány z reakční směsi kontrolní vzorky, jejichž NMR analýza zcela odpovídala zjištěným výsledkům

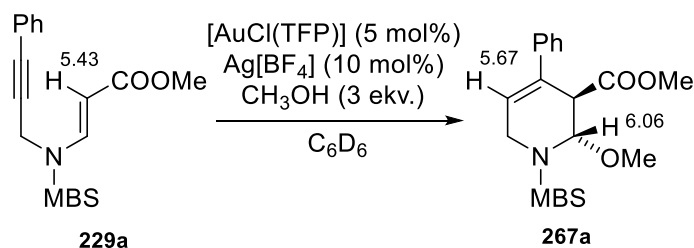
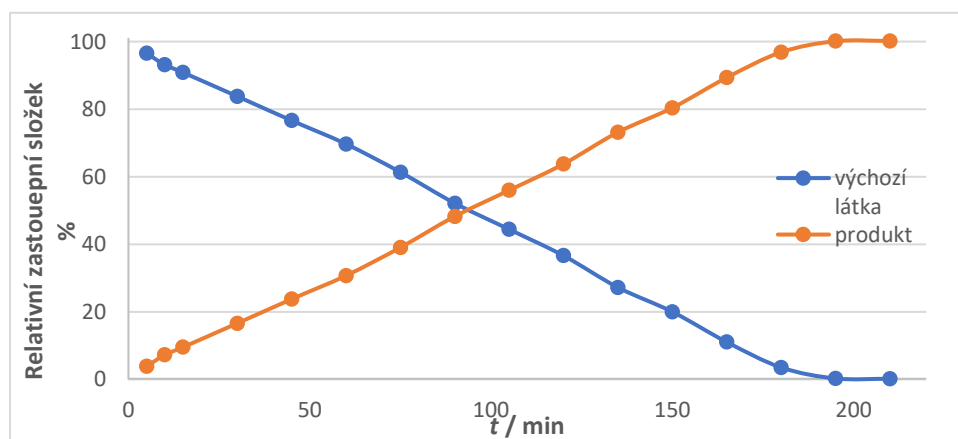
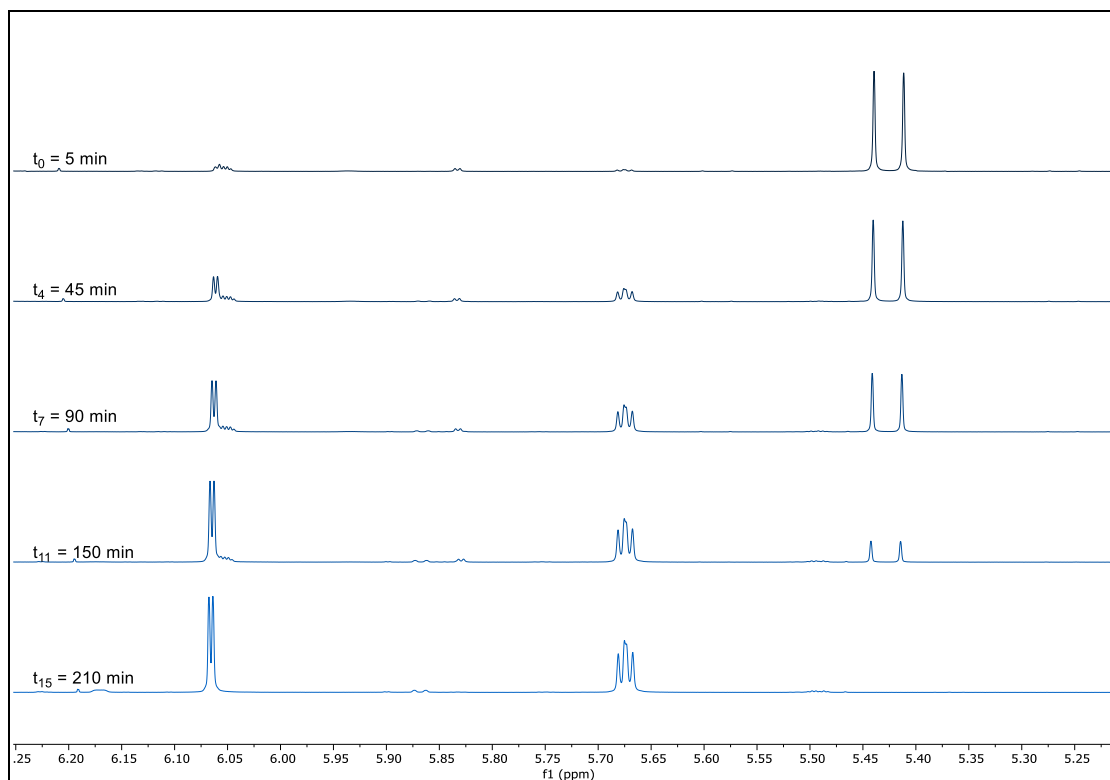


Schéma 125 – NMR kinetický experiment

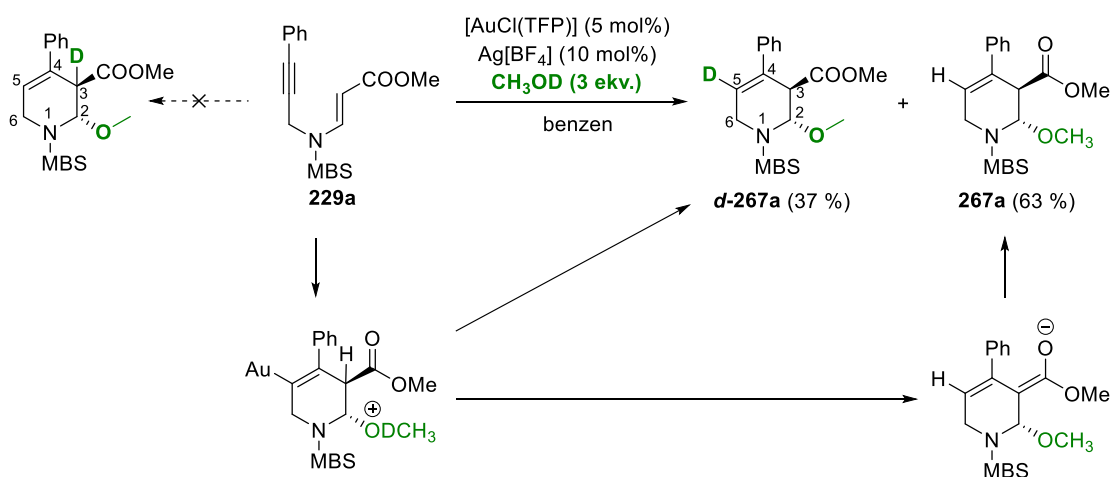
V jednotlivých časech byl následně sledován poměr integrálů charakteristických píků odpovídajících výchozí látce **229a** (vodíky dvojně vazby δ_{H} 8.50, d, $J = 14$ Hz, 1H; δ_{H} 5.43 d, $J = 14$ Hz, 1H) a produktu **267a** (vodík hemiaminaletherové skupiny δ_{H} 6.0, d, $J = 1.9$ Hz, 1H a vodík nově vzniklé dvojně vazby δ_{H} 5.67, dd, $J = 4.0$ Hz, $J = 2.9$ Hz, 1H). Ze závislosti relativního zastoupení složek reakční směsi jednoho z experimentů (Obrázek 23) i z NMR spekter (Obrázek 24) je zřejmé, že produkt vzniká již od samého počátku cyklizace a přibývá konstantně za současného snižování koncentrace výchozí látky. Postup výpočtu a všechna relevantní data jsou uvedena v experimentální části práce. Ve sledovaných NMR spektrech nebyly detekovány charakteristické signály pro dihydropyridin, pouze signály ubývajícího enynu a vznikajícího tetrahydropyridinu. Tato zjištění tak korelují s výše zmíněnými údaji.



Obrázek 23 – Závislost relativního zastoupení výchozí látky a produktu

Obrázek 24 – Záznam NMR kinetické analýzy (výběr spekter v časech t_0 , t_4 , t_7 , t_{11} a t_{15})

Posledním experimentem (Schéma 126) podporující navrhovanou domněnku byl pokus o cyklizaci modelového enynu **229a** s využitím deuterovaného methanolu (CH_3OD , 98 %). Dle NMR analýzy bylo potvrzeno navázání deuteria pouze do polohy 5 vzniklého tetrahydropyridinu **d-267a**. Nedošlo tedy k obsazení polohy 3 deuteriem, která by v tomto případě nasvědčovala, že dochází k adici methanolu na dihydropyridin. Tetrahydropyridin **267a** byl izolován jako směs nedeuterovaného a deuterovaného produktu v poměru 63 : 37 (vypočteno dle poměru integrálů NMR signálů). Z vyššího podílu nedeuterovaného tetrahydropyridinu ve směsi lze usuzovat, že protodeaurace je částečně kompenzována vodíkem pocházejícím z C3, jehož odtržením vzniká enolát, který je při zpracování reakce zpětně protonizován.

Schéma 126 – Cyklizace s využitím částečně deuterovaného methanolu (CH_3OD)

3.3 Následné transformace tetrahydropyridinového kruhu

Nejjednodušší modifikace tetrahydropyridinového kruhu spočívají v oxidaci nebo redukcí cyklu. Eliminací methoxyskupiny a/nebo chránicí skupiny lze získat dihydropyridiny či pyridiny. Ačkoli byla příprava těchto látek již popsána Mikuškem,¹⁶⁶ bylo žádoucí zjistit, zda níže uvedená cesta nezvýší celkový výtěžek reakce a nedovolí přípravu sloučenin, které se v dřívější práci nepodařilo izolovat. Redukcí připravených látek by bylo naopak možné získat substituované piperidiny.

Dienové uskupení tetrahydropyridinů s alkenylovou substitucí (**290–293**) dále nabízí možnost prozkoumat cykloadiční reakce.

3.3.1 Příprava dihydropyridinů a pyridinů

Prvotní experimenty ukázaly, že methoxyskupinu je možné eliminovat pouze v případě arylové substituce. Nejjednodušším způsobem, jak této eliminace docílit, je zahřátí tetrahydropyridinu (reakce vyzkoušeny s fenylovým (**267a**) a methylfenylovým (**278**) derivátem) v benzenu (Schéma 127). Vznikající dihydropyridiny **268a** a **278a** byly jednoznačně identifikovány NMR analýzou reakční směsi. V ¹H NMR spektru vymizela charakteristická dvojice signálů pro tetrahydropyridin (δ_{H} 6.23 a δ_{H} 5.73) a objevila se sada signálů charakteristická pro dihydropyridin (δ_{H} 8.1 a δ_{H} 5.5). Bohužel, veškeré pokusy o izolaci dihydropyridinů selhaly, během zpracování docházelo k plné aromatizaci na odpovídající pyridin a látky byly získány v nedělitelné směsi.

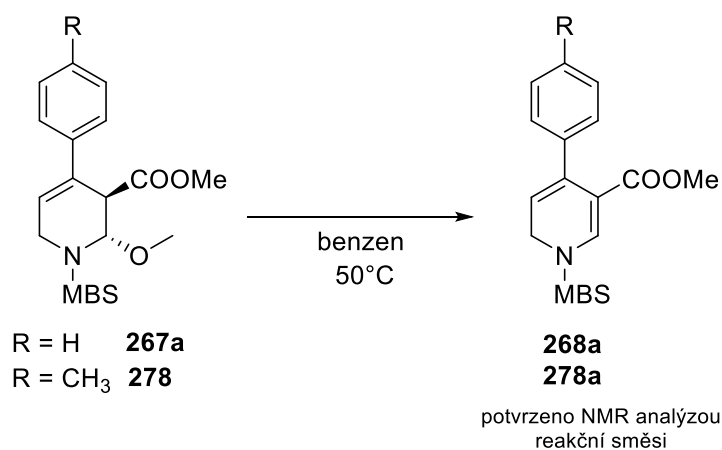
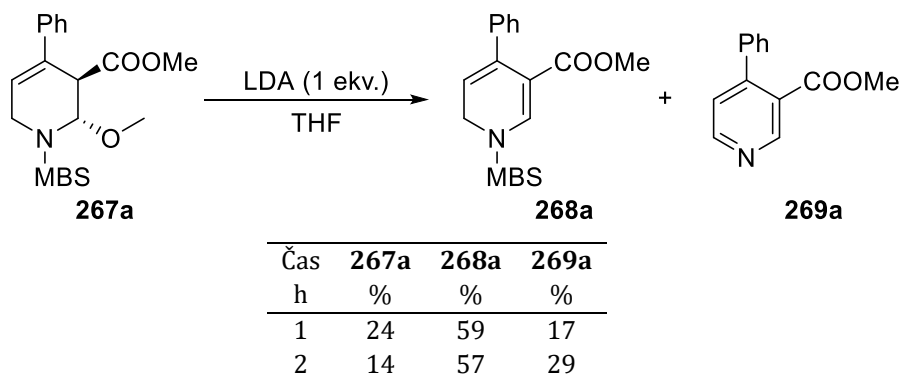


Schéma 127 – Eliminace methoxyskupiny zahřátím v benzenu

Eliminace methoxyskupiny byla vyzkoušena také reakcí derivátu **267a** s LDA v THF (Tabulka 12). K eliminaci při těchto podmínkách dochází, nicméně, společně s dihydropyridinem **268a** vzniká ihned v reakční směsi také plně aromatizovaný pyridin **269a**. Z tabulky je patrné, že postupem času a s ubývajícím výchozí látkou zůstává koncentrace **268a** na stejné úrovni a koncentrace pyridinu roste. Eliminaci nelze tedy selektivně zastavit ve stádiu dihydropyridinu a tato metoda není pro přípravu dihydropyridinů vhodná.

Tabulka 12 - Eliminace methoxyskupiny tetrahydropyridinu **267a** pomocí LDA

V dalším kroku byl tetrahydropyridin **267a** vystaven působení DBU za varu v DMF (Schéma 128). Tato metoda eliminace MBS-skupiny z dihydropyridinů¹⁶⁶ vedla k izolaci fenylnikotinátu **269a** ve výtěžku 25 %.

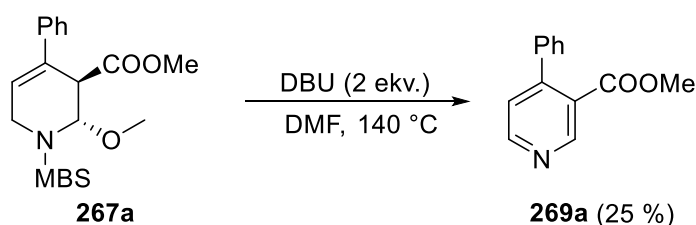


Schéma 128 – Příprava pyridinu z tetrahydropyridinu pomocí DBU

Celkový výtěžek přípravy pyridinu z enynu **229a** je však v porovnání s výtěžky dle Mikuška¹⁶⁶ dvakrát nižší (Tabulka 13). Můžeme tedy uzavřít, že příprava pyridinů zde popisovaným způsobem (přes mezistupeň tetrahydropyridinu) je nevýhodná.

Tabulka 13 – Porovnání výtěžků syntézy pyridinu **269a** z enynu **229a**

Zde popsaná metoda			Metoda dle Mikuška ¹⁶⁶		
Cyklizace na 267a %	Eliminace na 269a %	Celkový výtěžek %	Cyklizace na 268a %	Eliminace na 269a %	Celkový výtěžek %
95	25	24	99	60	59

Jak již bylo zmíněno v oddíle 3.2.5, u tetrahydropyridinů s elektronově akceptorní skupinou je hemiaminaetherová skupina destabilizována a při dlouhodobém skladování látek (2–8 °C) dochází k svévolné eliminaci methoxyskupiny a následné aromatizaci. Rozhodně se však nejedná o proces jednoznačný a ani v případě takto substituovaných tetrahydropyridinů nelze získat nenasycené deriváty s vyšší výtěžností.

Opačné vlastnosti vykazují alkenylové deriváty, které jsou při dlouhodobém skladování (rt, 2–8 °C) relativně stabilní a k eliminaci methoxyskupiny u nich samovolně nedochází. Pokusili jsme se tedy u dvou derivátů (**290–291**) různými způsoby podpořit eliminaci za účelem přípravy nenasycených analog těchto látek (**303–304**). Žádné z použitých podmínek, které by mohly vést k aromatizaci těchto látek, bohužel nefungovaly (Schéma 129). Tetrahydropyridiny byly v daném prostředí buď netečné (zahřátí v benzenu) nebo použita činidla (PTSA, DBU, K₂CO₃) vedla k tvorbě směsi neidentifikovatelných produktů.

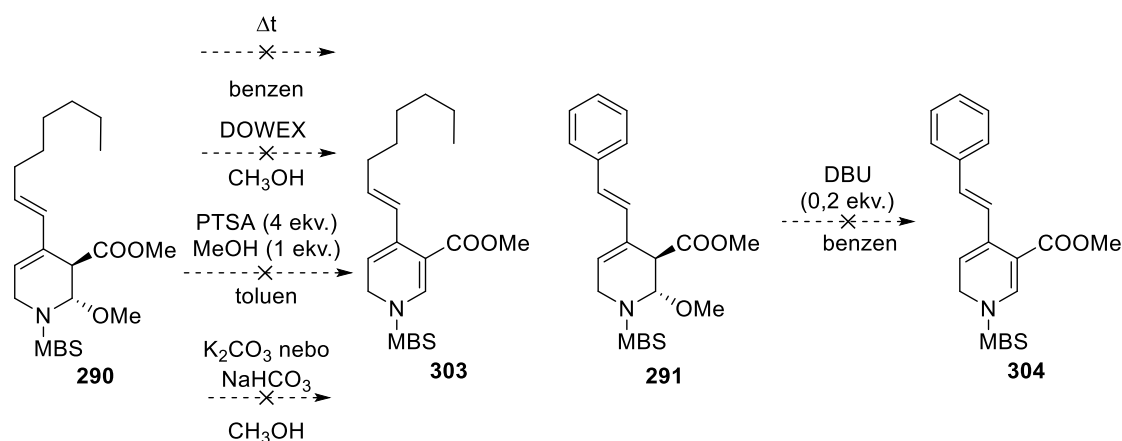


Schéma 129 – Neúspěšné pokusy o aromatizaci tetrahydropyridinových derivátů

Vzhledem k tomu, že by výše uvedené dihydropyridiny s alkenylovou substitucí mohly vykazovat velmi zajímavou reaktivitu, pokusili jsme se o přímou cyklizaci příslušných propargylaminoakrylátů i v nepřítomnosti methanolu. Cyklizace těchto enynů s trojnou vazbou substituovanou alkenylem nebyla v předešlých pracích zkoumána vzhledem k tomu, že se jejich příprava nezdařila.^{166, 169, 170}

Enyny s alkenylovou substitucí (**246–247**) byly vystaveny rozličným podmínkám cyklizace (Schéma 130), za žádných však nedošlo k jednoznačné tvorbě produktu a vždy byla detekována směs neidentifikovatelných látek. Kromě standardní cyklizace pomocí kombinace $[\text{AuCl}(\text{TFP})]/\text{Ag}[\text{BF}_4]$ jsme chtěli tvorbu dihydropyridinu podpořit přidáním nukleofilních částic (Br^- generovaného směsí $\text{HBr}/\text{CH}_3\text{COOH}$ či Cl^- z chloridu lithného), které by se nejprve adovaly na vznikající iminiový kation a následně eliminací poskytly žádaný dihydropyridin. Jak je zřejmé ze schématu, tento postup nebyl úspěšný, ačkoli kontrolní cyklizace enynu **229a** s fenylem za těchto podmínek proběhla.

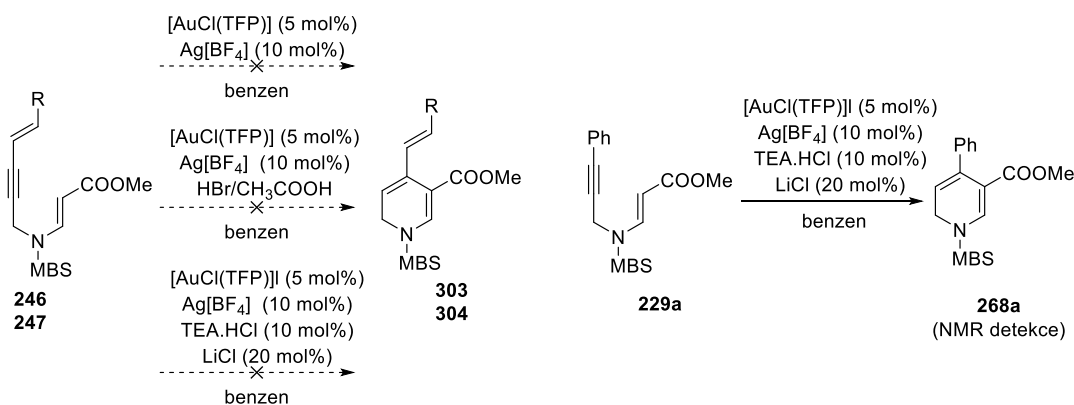


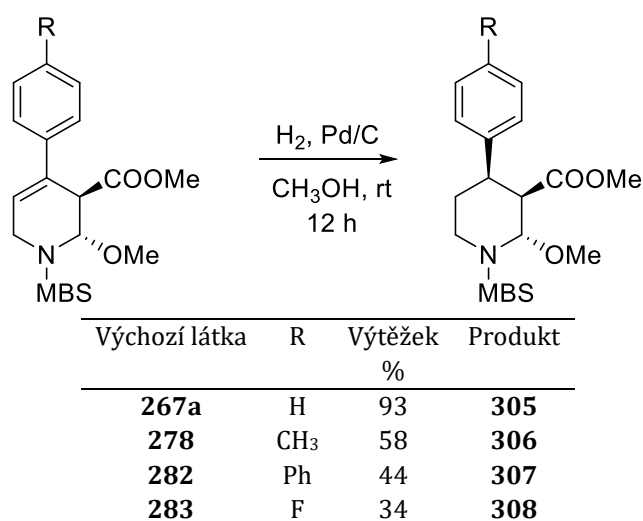
Schéma 130 – Pokusy o přípravu dihydropyridinů s alkenylovou substitucí

3.3.2 Redukce na deriváty piperidinu

Mezi nejbližší strukturně příbuzné sloučeniny, které lze získat jednoduchou modifikací připravených tetrahydropyridinů, můžeme bezesporu zařadit 4-arylpiperidiny, patřící mezi jedny z nejvýznamnějších sloučenin se zajímavými biologickými účinky.¹⁷⁸⁻¹⁸¹ Příprava takto substituovaných piperidinů se tak stala jedním z cílů této práce.

Vybrané tetrahydropyridiny byly zredukovány ve vodíkové atmosféře pomocí běžného postupu s využitím 5 mol% Pd/C v methanolu (Tabulka 14). Ve všech případech byl izolován jeden diastereomer piperidinu.

Tabulka 14 – Redukce vybraných tetrahydropyridinů na substituované piperidiny



Diastereoselektivita této redukce vyplývá ze *syn*-mechanismu hydrogenace. Vzhledem ke konfiguraci výchozího tetrahydropyridinu přistupuje vodík s větší pravděpodobností z opačné strany, než se nachází stericky náročná methoxykarbonylová skupina (Schéma 131). Uvedenou konfiguraci potvrdila 1D a 2D NOESY analýza piperidinu **305** (viz experimentální část, oddíl 5.7.2). *Ortho*-vodíky fenylové skupiny vykazují korelaci s oběma C5-methylenovými vodíky, a z toho důvodu musí být fenyl navázán na ekvatoriální vazbě cyklu. Diaxiální uspořádání methoxy a COOMe skupiny navíc souhlasí se zjištěnou konfigurací tetrahydropyridinů pomocí rentgenové difrakční analýzy (viz výše).

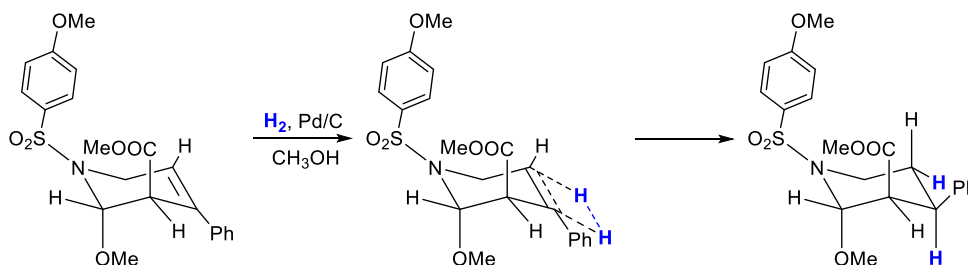


Schéma 131 – Konfigurace piperidinu 305

Vzhledem k obdobným NMR signálům ostatních piperidinů (**306–308**) lze předpokládat, že i u těchto derivátů bude relativní konfigurace stejná.

3.3.3 Diels-Alderova cykloadice a následné transformace za vzniku derivátů isochinolinu

Tetrahydropyridiny **290–293** s alkenylovou substitucí mohou být považovány za maskované [3]dendraleny s elektronově akceptorní esterovou skupinou. Vzhledem k zajímavé reaktivitě těchto látek,^{182–184} a také skutečnosti, že naše výzkumná skupina chemii dendralenů studuje, jsme potenciální využití těchto látek dále zkoumali.

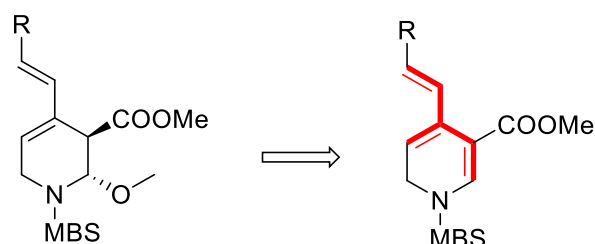
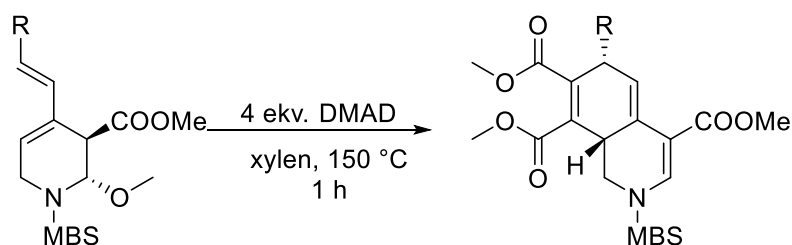


Schéma 132 – Alkenylové tetrahydropyridiny jako maskované [3]dendraleny

Jak bylo zmíněno výše, přímá cyklizace enynů s alkenylovou substitucí na odpovídající dihydropyridiny ani eliminace methoxyskupiny z příslušných tetrahydropyridinů nejsou bohužel možné. Na rozdíl od ostatních cyklizací v těchto případech vzniká v reakční směsi mnoho produktů, které je nsnadné izolovat a identifikovat.

Zmíněný problém byl neočekávaně vyřešen až pokusem o cykloadici. Tetrahydropyridiny **290–293** byly vystaveny Diels-Alderově cykloadiční reakci v přítomnosti čtyř ekvivalentů dimethyl-acetylendikarboxylátu (DMAD). Současně s tvorbou nového cyklu došlo také k eliminaci methoxyskupiny a vzniku tetrahydroisochinolinů (**309–312**) v uspokojivých výtěžcích (Tabulka 15). Eliminace methoxyskupiny je pravděpodobně podnícena nejen vyšší teplotou, ale i změnou konformace piperidinového kruhu ve vznikajícím intermediátu cykloadice. Kromě DMAD byl též jako dienofil vyzkoušen maleinanhydrid. V tomto případě reakce zřejmě probíhá, nicméně vzniklý produkt se nepodařilo izolovat. Úspěšné však byly cykloadice s *N*-fenylmaleinimidem, *N*-methylmaleinimidem, diethyl-oxomalonátem, dimethyl-fumarátem a dimethyl-maleátem.¹⁸⁵

Tabulka 15 – Příprava tetrahydroisochinolinů Diels-Alderovou reakcí



Výchozí látka	R	Výtěžek %	Produkt
292	H	62	309
293	CH ₃	56	310
290	C ₆ H ₁₃	52	311
291	Ph	71	312

Zajímavý vedlejší produkt byl izolován při cykloadici tetrahydropyridinu s propenylovou substitucí **293** (Schéma 133).

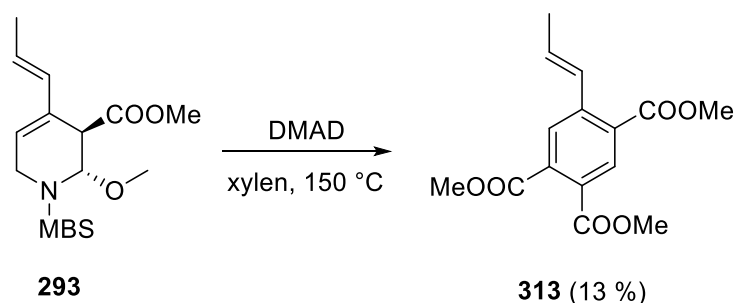


Schéma 133 – Neobvyklý vedlejší produkt při cykloadiční reakci tetrahydroisochinolinu **293**

Pravděpodobná sekvence reakcí vedoucích ke vzniku triesteru **313** by mohla být vysvětlena tvorbou nikotinátu a následnou cykloadicí/eliminací. Nejprve dochází k eliminaci methoxyskupiny a pyrolytické *syn*-eliminaci 4-methoxybenzensulfonylové skupiny za vzniku methyl-4-propenyl-3-nikotinátu (Schéma 134). Ačkoli je tato transformace v rozporu s výše zmiňovanými fakty (3.3.1), vysoká teplota dosažená při varu xylenu mohla proces eliminace obou skupin urychlovat. Přítomnost dienofilu (DMAD) vede k následné [4+2] cykloadici na meziproduct, který podléhá retro-Diels-Alderově reakci za vzniku triesteru **313** se současnou eliminací kyanovodíku. Tento způsob transformace pyridinového kruhu na benzenový nalézá podporu v procesu zahrnujícím Diels-Alderovu adici na pyridiny a pyrimidiny, popsáném v literatuře.¹⁸⁶

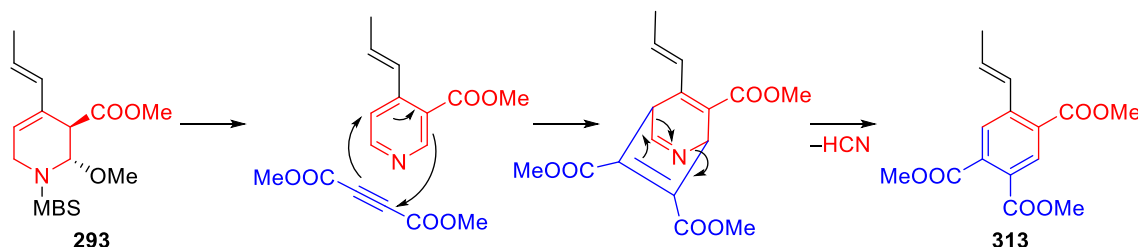


Schéma 134 – Možný mechanismus tvorby triesteru **313**

Během přípravy tetrahydroisochinolinů bylo v reakční směsi detekováno stopové množství vznikajících produktů aromatizace kruhů **A** a/nebo **B** (Schéma 135). Podmínky používané pro Diels-Alderovu reakci však očividně nebyly pro plnou aromatizaci kruhu/ů vhodné, a proto jsme se rozhodli oxidaci kruhů dále prozkoumat.

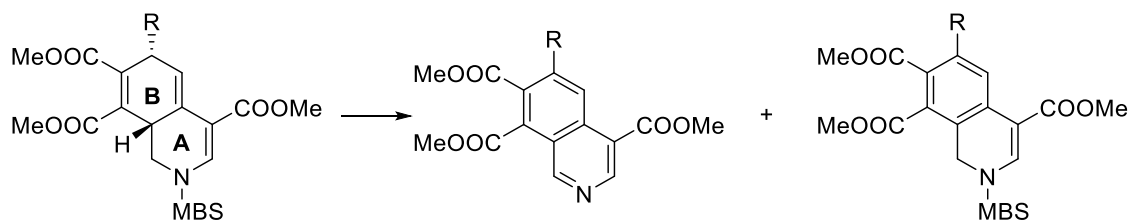


Schéma 135 – Detekované produkty aromatizace kruhů **A** a **B**

První pokusy o aromatizaci spočívaly v použití osvědčeného postupu aromatizace kruhu **A** pyrolytickou *syn*-eliminací chránicí skupiny působením DBU (Schéma 136).¹⁶⁶

Fenyltetrahydroisochinolin **312** poskytoval produkt aromatizace obou kruhů, a to jak při laboratorní teplotě (výtěžek 27 %), tak při refluxu rozpouštědla (21 %).

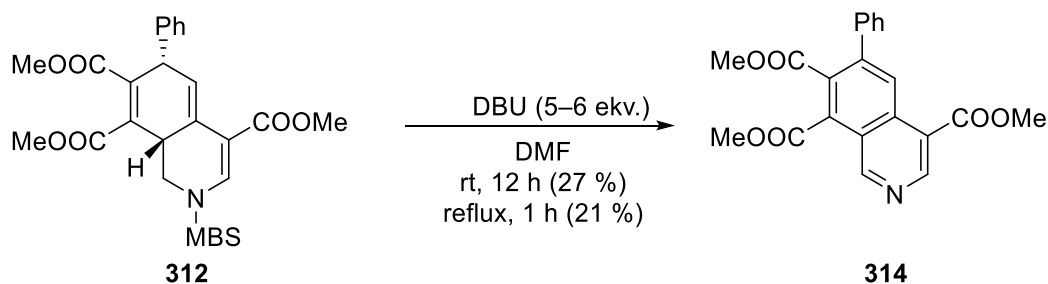


Schéma 136 – Úplná aromatizace fenyltetrahydroisochinolinu na isochinolin **314**

Následoval pokus o selektivní oxidaci kruhu B, a to použitím oxidačních činidel (Schéma 137). Zatímco oxidace benzochinonem vůbec neprobíhala, s pomocí 2,2 ekv. dichlordikyanbenzochinonu (DDQ) oxidace proběhla, avšak opět do úplné aromatizace na isochinolin **314**, navíc se nám nepodařilo izolovat látku v čistém stavu.

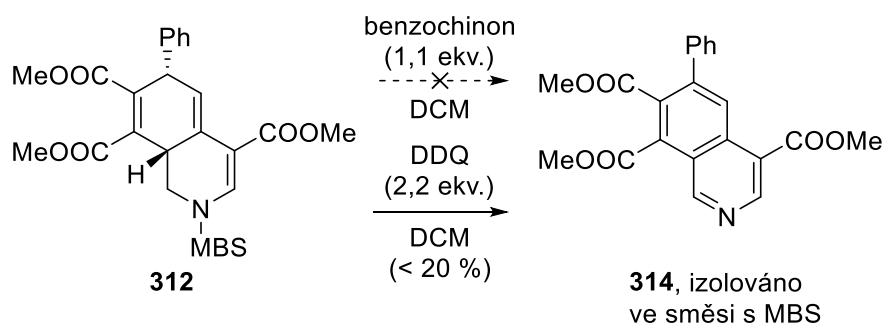


Schéma 137 – Další pokusy o aromatizaci tetrahydroisochinolinového kruhu

Izolace produktu parciální aromatizace na kruhu **B** se podařila až při reakci nesubstituovaného tetrahydroisochinolinu **309** s *N*-bromosukcinimidem za varu v tetrachlormethanu (Schéma 138). Dihydroisochinolin **315** byl připraven použitím jednoho ekvivalentu NBS během jedné hodiny v uspokojivém výtěžku. Při navýšení množství NBS na tři ekvivalenty a prodloužení reakčního času pak došlo k plné aromatizaci **309** na isochinolin **316**. Zajímavé je, že výtěžek přípravy **316** přímo z tetrahydroisochinolinu **309** je totožný s celkovým výtěžkem aromatizace **309** přes stádium dihydroisochinolinu **315**.

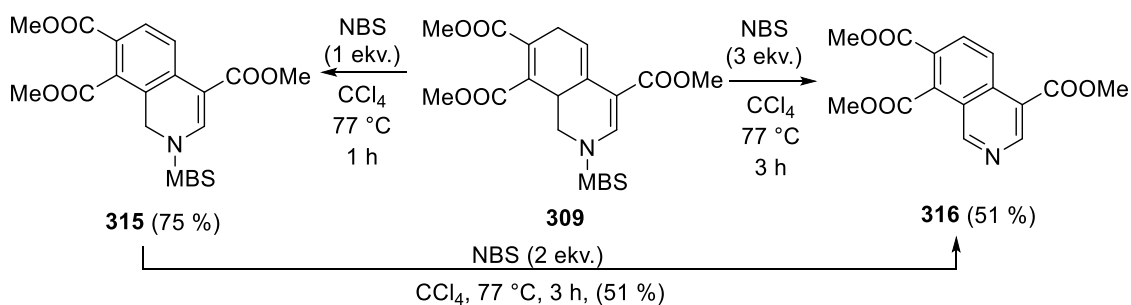


Schéma 138 – Úspěšná parciální i úplná aromatizace tetrahydroisochinolinu **309**

V případě alkylové substituce u tetrahydroisochinolinů **310** a **311** však použití NBS selhalo a reakce poskytovala více neidentifikovatelných produktů bez náznaku tvorby dihydroisochinolinů či isochinolinů (Schéma 139). Důvodem neúspěchu je zřejmě současná neselektivní α -bromace postranního alkylového řetězce.

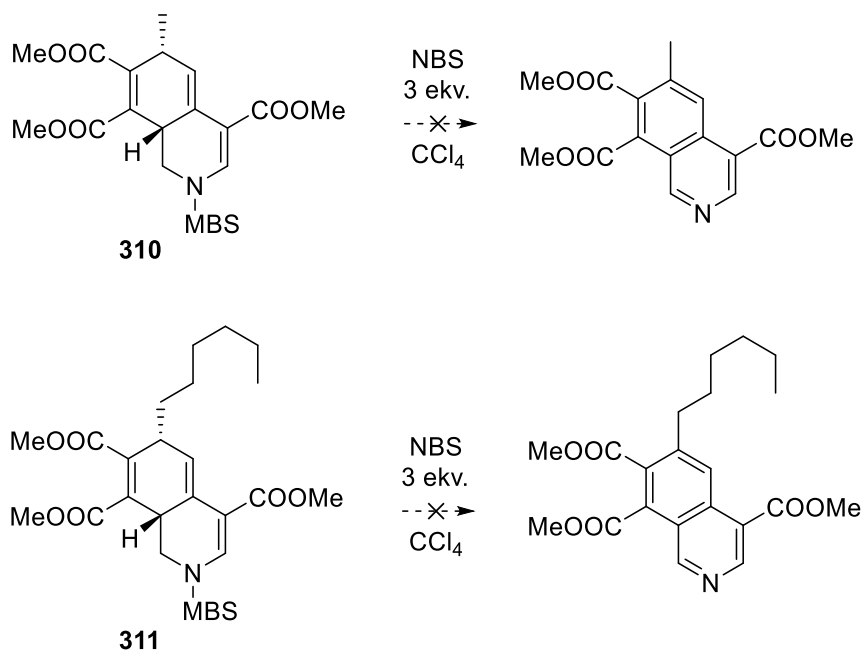


Schéma 139 – Neúspěšné pokusy o aromatizaci dalších tetrahydroisochinolinů

Jak je patrné ze Schématu 140, tetrahydroisochinolin **309** obsahuje ve své struktuře nejen dienovou, ale též dienofilní část (zvýrazněna tučně). Možná reaktivita tohoto typu sloučenin jako dienofilů byla zkoumána následnými pokusy o cykloadici Danishefského dienu a furanu (Schéma 140). V obou případech však k žádné reakci nedošlo a v reakční směsi byly stále detekovány pouze výchozí látky.

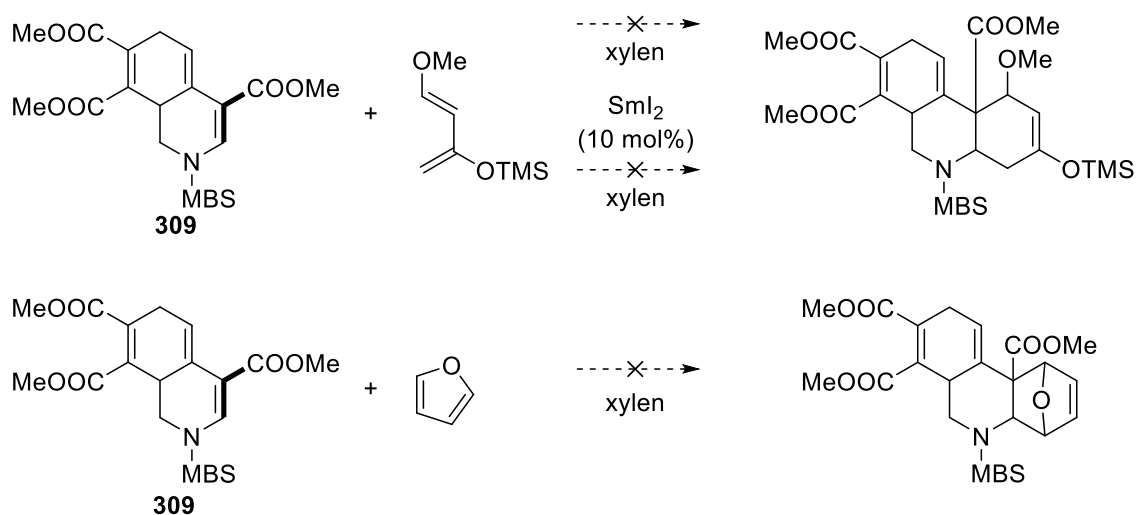


Schéma 140 – Pokusy o další Diels-Alderovu cykloadici

Závěrem lze konstatovat, že takto prozkoumaná sekvence cyklizace enynu/Diels-Alderova cykloadice/aromatizace představuje novou strategii syntézy polysubstituovaných isochinolinů.

3.4 Intramolekulární verze cyklizace – příprava kondenzovaných heterocyklů

Za účelem přípravy dalších polycyklických heterocyklů jsme se nejprve zaměřili na nukleofilní substituci hemiaminaletherové funkční skupiny tetrahydropyridinu **267a**. Bohužel, pilotní pokusy brzy ukázaly, že methoxyskupina je spíše náchylná k eliminaci za vzniku dihydropyridinu a následné aromatizaci na pyridin než k poskytnutí produktu substituce, který by mohl být dále použit jako prekurzor pro uzavření dalšího, kondenzovaného kruhu.

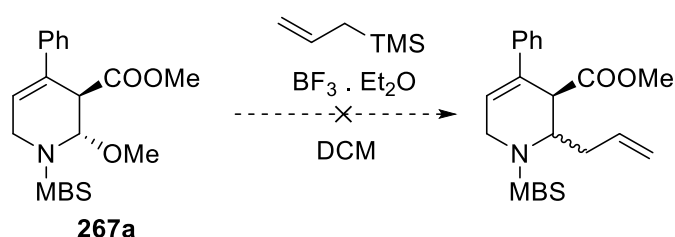


Schéma 141 – Příklad pokusu o nukleofilní substituci hemiaminaletherové skupiny

Vzhledem k neúspěchu se substitučními reakcemi jsme se rozhodli vyvinout intramolekulární verzi cyklizace, ve které by enyn **317**, obsahující ve svém postranním řetězci interní nukleofil, poskytoval bicycklé heterocykly **318** (Schéma 142).

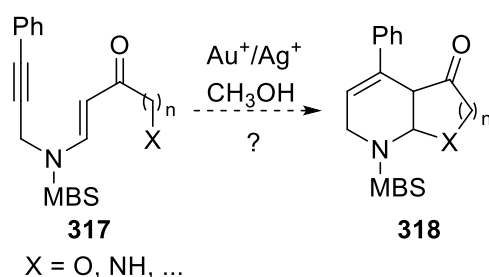


Schéma 142 – Příprava ortho-kondenzovaných heterocyklů intramolekulární variantou

Ačkoli jsou cyklizace 1,5-enynů s účastí interního nukleofilu v mnoha případech popsány, jedná se především o enyny bez heteroatomu (viz oddíl 1.3.1), případně 3-oxa-1,5-enyny (viz oddíl 1.3.2). U dusíkatých analog enynů nebyl tento typ reakcí doposud blíže sledován.

3.4.1 Cyklizace s participací O- a N-nukleofilů

Prvním krokem byla příprava odpovídajících enynů s nukleofilní funkční skupinou v postranním řetězci. Jako výchozí látku jsme zvolili triethylsilylacetylen, který byl nukleofilní substitucí převeden na organostannan **319** (Schéma 143). Stilleho coupling s chloridem ochráněné glykolové kyseliny byl úspěšný, nicméně u vzniklého ynonu **320** nebylo možné selektivně ochránit triethylsilylovou skupinu. Použití CH_3COONa (0,5 ekv.), NaHCO_3 (0,5 ekv.) a KOtBu (0,5 ekv.) v methanolu nevedlo k odstranění chránicí skupiny vůbec nebo v průběhu reakce došlo k rozkladu výchozí látky. Roztok TBAF byl pravděpodobně účinný, avšak při zpracování a následném čištění látky došlo k rozkladu požadovaného ynonu.

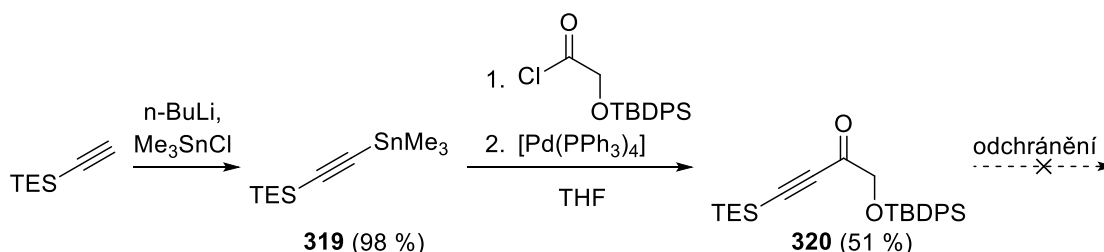


Schéma 143 – Pokus o přípravu ynonu **320** s následným neúspěšným odchráněním

Další pokus připravit výchozí látky pro cyklizaci vycházel z adice sulfonamidu **224a** na komerčně dostupné ynony **321–322** (Schéma 144). Zatímco nechráněný but-3-yn-2-on (**321**) poskytoval enynon **323**, reakce s ynonem ochráněným triethylsilylovou skupinou (**322**) byla neúspěšná. Následující Sonogashirův coupling sice poskytl substituovaný enynon **324**, ale pokus o derivatizaci na α -uhlíku pyrrolidon-hydrogentribromidem (PHT) selhal. Ani touto cestou se nepodařilo dosáhnout cílového enynu s interním nukleofilem v bočním řetězci.

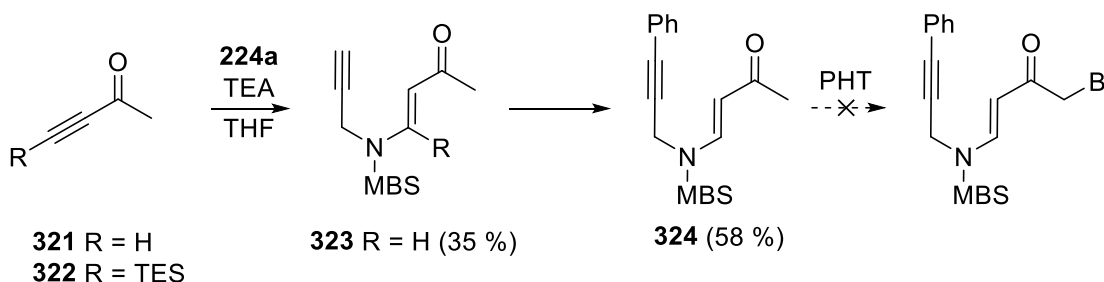


Schéma 144 – Adice sulfonamidu na komerčně dostupné ynony s následnou derivatizací

Úspěšná byla až příprava ynonu přes Weinrebův amid příslušné kyseliny (Schéma 145). Amid glykolové kyseliny **325** bylo nejprve nutné připravit kondenzací ochráněné glykolové kyseliny s dimethylhydroxylaminem (64 %); glycinamidový derivát **326**, chráněný karbamátovou skupinou, byl komerčně dostupný. Oba amidy byly následně derivatizovány ethynylmagnesiumchloridem. Zatímco kyslíkatý ynon **327** vznikal téměř kvantitativně, u dusíkatého derivátu **328** byl nižší výtěžek s největší pravděpodobností ovlivněn přítomností relativně kyselého vodíku karbamátové skupiny. Posledním krokem přípravy enynonů **329–330** byla nukleofilní adice již dříve připraveného sulfonamidu **254**

na trojnou vazbu příslušného ynonu. Jelikož použití triethylaminu jako báze selhávalo, zaměnili jsme triethylamin za tributylfosfan¹²⁰ a izolovali příslušné produkty.

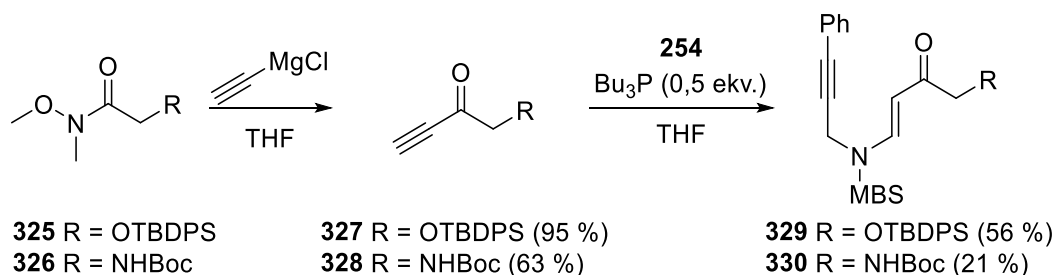


Schéma 145 – Příprava enynonů 329 a 330

Kyslíkatý ynon **329** byl následně úspěšně ochráněn pomocí TBAF za vzniku enynu **331** s volnou hydroxyskupinou (Schéma 146), který za standardních podmínek poskytoval cyklizaci furopyridin **332** jako produkt cyklizace s participací interního nukleofilu. Cyklizace proběhla se stejným výsledkem jak v případě použití katalytického systému bez methanolu, tak s methanolem. Za povšimnutí stojí větší výtěžek cyklizace za přítomnosti methanolu, který nasvědčuje stabilizaci zlatného komplexu methanolem, a tudíž vyšší katalytické aktivitě. Stejně jako v případě všech dříve připravených tetrahydropyridinů i zde proběhla reakce diastereoselektivně (potvrzeno 1D NOESY korelací H2 a H3).

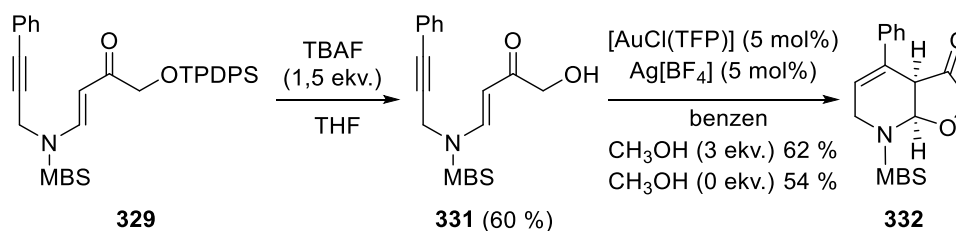


Schéma 146 – Cyklizace s intramolekulární participací kyslíkatého nukleofilu

Následná cyklizace ochráněného ynonu **329** byla provedena s předpokladem, že zlato by mohlo jako Lewisova kyselina současně s cyklizací iniciovat odstoupení silylové chránicí skupiny. Cyklizace samotná, následovaná protodeaurací, ovšem zřejmě proběhla rychleji a jedinými produkty byly dihydropyridin **333** nebo tetrahydropyridin **334** (Schéma 147).

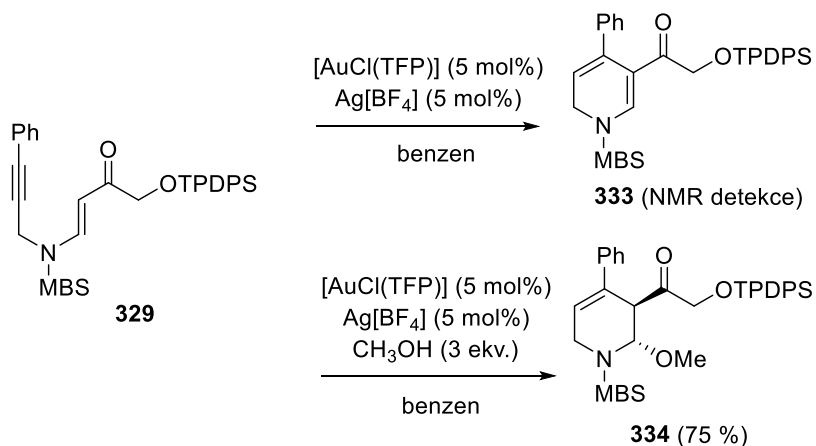


Schéma 147 – Cyklizace silylovaného hydroxyenynu 329

Analogickým způsobem byl připraven i pyrrolopyridin **335** (Schéma 148). Srovnáme-li výsledek této cyklizace s pokusem o cyklizaci za účasti diisopropylaminu jako externího nukleofilu, která selhala zřejmě z důvodu komplexace se zlatem (viz oddíl 3.2.1), v tomto případě byla karbamátová skupina katalyzátorem tolerována. Význam této reakce podtrhuje skutečnost, že dosud byla popsána pouze jedna reakce katalyzovaná zlatým komplexem s účastí karbamátu.⁵³

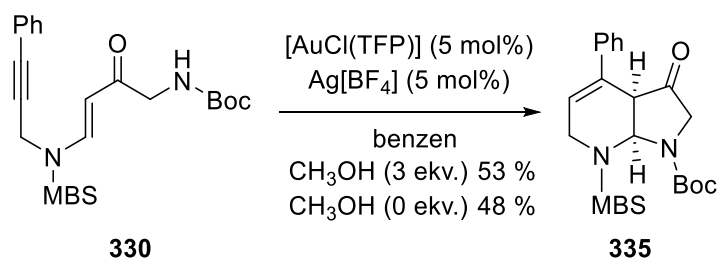


Schéma 148 – Cyklizace s intramolekulární účastí dusíkatého nukleofilu

3.4.2 Cyklizace s participací C-nukleofilu

Z důvodu rozšíření spektra látek, které by bylo možné novou metodologií připravit, byly provedeny další experimenty, tentokrát s uhlíkatým nukleofilem v postranním řetězci. Jako vhodné zástupce jsme vybrali fenyl a nukleofilnější 3,4,5-trimethoxyfenyl. Příprava příslušných enynonů tak spočívala ve stejném postupu jako v případě syntézy derivátů **329–330**. Z příslušných kyselin byly nejprve bez větších problémů připraveny amidy **336** a **337** (Schéma 149). Následující příprava ynonu byla možná pouze v případě trimethoxyfenylderivátu **339**, na jehož trojnou vazbu byl následně adován sulfonamid **254**.

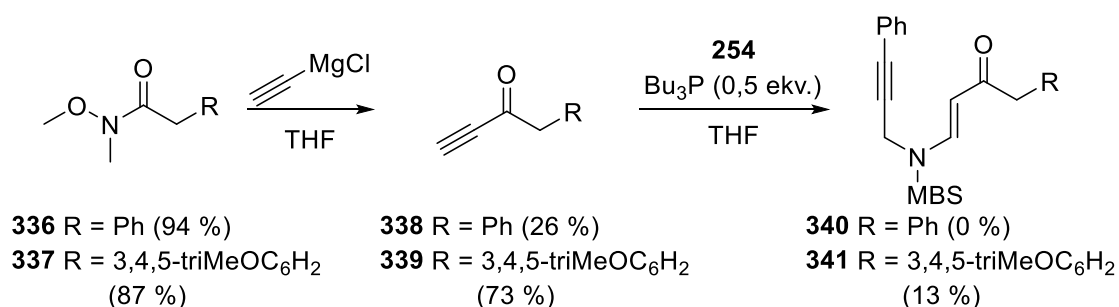


Schéma 149 – Příprava enynonů s C-nukleofilem v postranním řetězci

Ynon s fenylovou substitucí **338** vznikal pouze v nízkém výtěžku (26 %), současně však byl izolován i zajímavý chloramid **342** (výtěžek 8 %), odpovídající látce popisované v literatuře.¹⁸⁷ Vznik této látky lze vysvětlit přítomností ethynylmagnesiumchloridu v reakční směsi (Schéma 150). Působením acetylidového aniontu dochází k enolizaci za současné eliminace methoxyskupiny, přičemž může dojít k adici přítomného chloridového aniontu na takto vzniklý intermediát za vzniku amidu **342**.

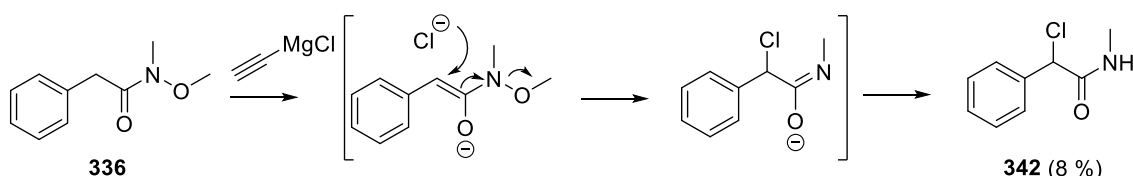


Schéma 150 – Vznik nečekaného chloramidu při ethynylaci amidu 336

Cyklizace připraveného enynonu **341** za použití optimalizovaných podmínek s využitím externího nukleofilu však vedla pouze k vzniku směsi dihydropyridinu **343** s příslušným tetrahydropyridinem **344** (Schéma 151).

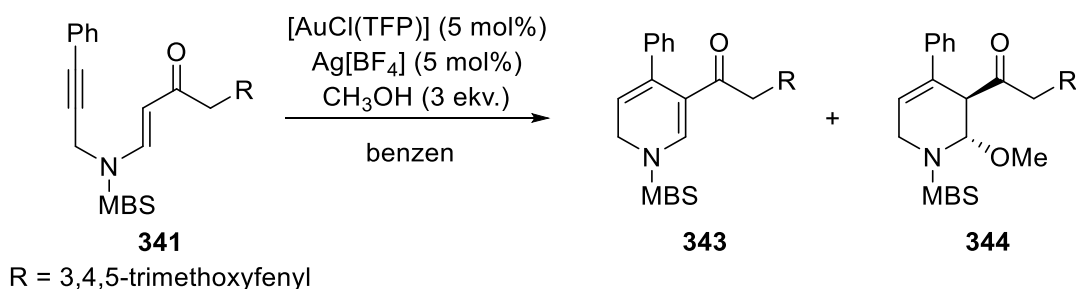


Schéma 151 – Cyklizace enynonu obsahujícího interní C-nukleofil

Z tohoto příkladu lze usuzovat, že keton enynonu **341** značně zvyšuje pK_A vodíku na C3 a protodeaurace intermediátu **345** je tak daleko rychlejší, než atak nukleofilu na iminiový kation. Není tedy překvapivé, že dochází k prosté cyklizaci na dihydropyridin **343** (Schéma 152).

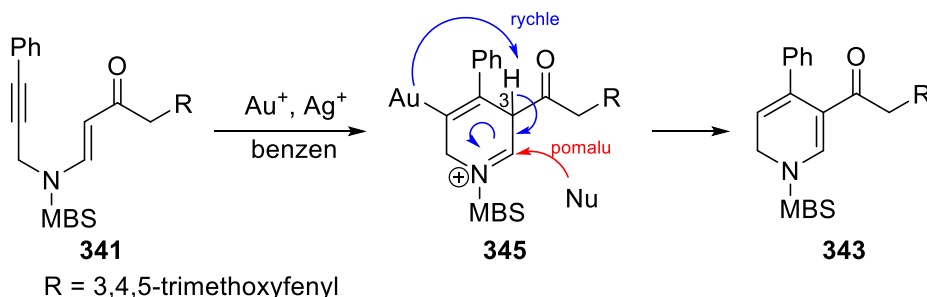


Schéma 152 – Přítomnost ketonické skupiny ovlivňuje průběh cyklizace

Jednoduchým řešením potlačení acidity „problémového“ vodíku na C3, a tedy podpořením intramolekulární cyklizace C-nukleofilu, by mohla být izosterní záměna methylenového můstku za kyslík. Tento kyslík by +M efektem kompenzoval kladný náboj karbonylového uhlíku a snížil aciditu H3. Proto jsme připravovali 3-methoxyfenyl-propargylaminoakrylát **347** nukleofilní adicí sulfonamidu **254** na ester **346** (Schéma 153).

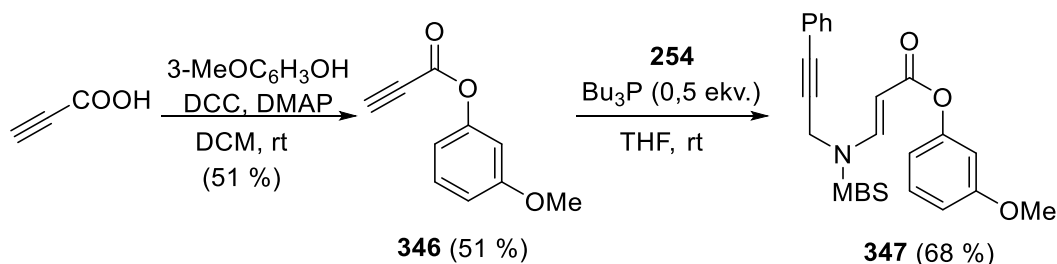


Schéma 153 – Příprava akrylátů obsahujícího interní C-nukleofil

Připravený enyn podléhal cyklizaci bez přítomnosti externího nukleofilu za vzniku dihydropyridinu **348**, zatímco při cyklizaci s methanolem byla izolována nedělitelná směs dihydropyridinu **348** s příslušným tetrahydropyridinem **349** (Schéma 154). Vzhledem k prokazatelné tvorbě tetrahydropyridinu **349** je zřejmě kyselost vodíku na C3 esterovou skupinou skutečně snížena a dochází tak ke zpomalení procesu protodeaurace (viz Schéma 152). Efekt ovšem není dostatečně silný na to, aby umožnil atak methoxyfenylové skupiny na vzniklý azakarbeniový kation.

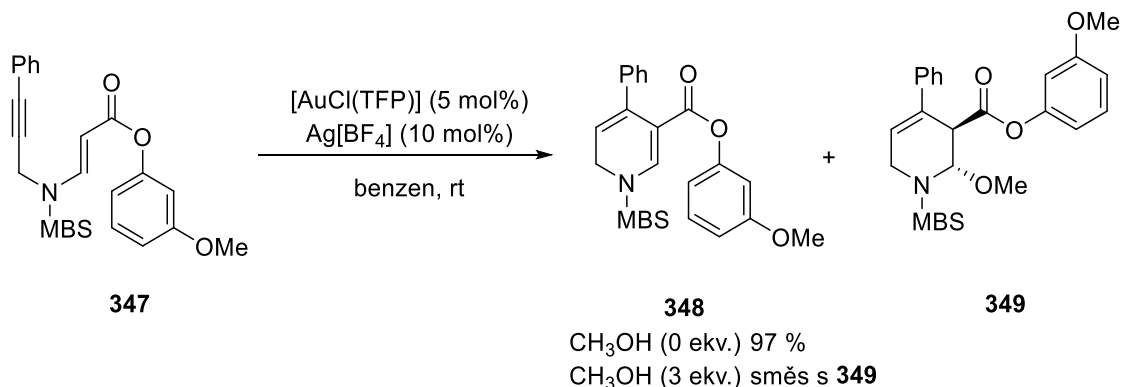


Schéma 154 – Příprava dihydropyridinu 348

Participace methoxyfenylu byla vynucena až v následné karbocyklizaci **348** působením koncentrované H_2SO_4 (Schéma 155). V takto silně kyselém prostředí jsme očekávali protonizaci a tvorbu iminiového kationtu, na kterou by mohla navázat žádaná karbocyklizace. Kation byl však vytvořen v benzylové pozici, a produktem tak byl neočekávaný chromenopyridin **350** s novým kvartérním centrem.

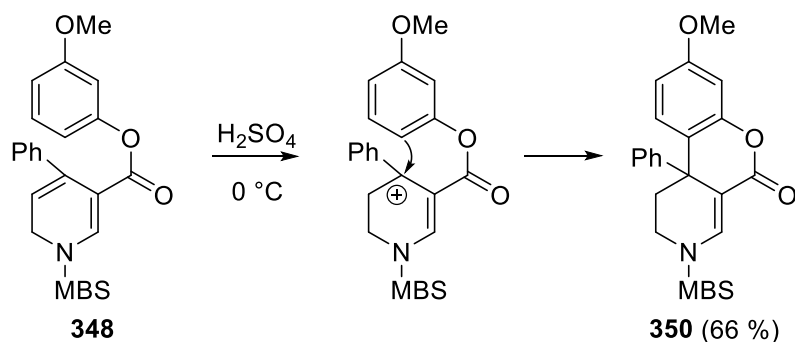
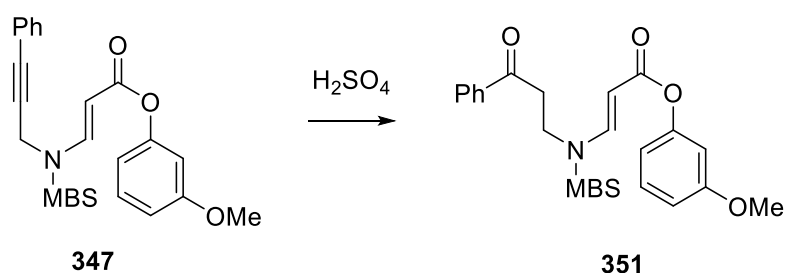


Schéma 155 – Karbocyklizace dihydropyridinu **348** v prostředí H_2SO_4

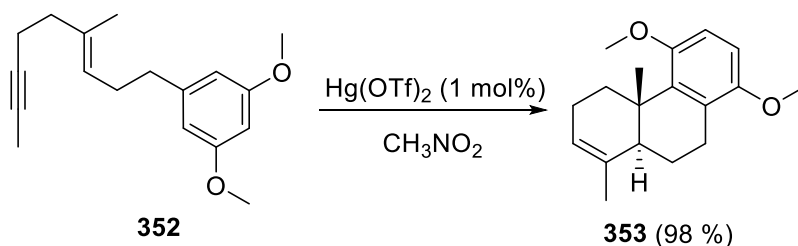
Po těchto zjištěních vyvstala otázka, zda pouhá minerální kyselina není dostačující na samotnou cyklizaci enynu **347**. Pro potvrzení nezbytnosti zlatné katalýzy v prvním kroku byl pak enyn **347** vystaven působení koncentrované H_2SO_4 (Schéma 156). NMR analýza reakční směsi potvrdila úplnou konverzi výchozí látky na produkt kyselce katalyzované adice vody **351**. V ^1H NMR spektru zmizel charakteristický signál methylenové skupiny (δ_{H} 4.62, s) a objevily se signály ethylenového můstku (δ_{H} 3.31, dd, $J = 6.0$ Hz, 2H; $J = 5.2$ Hz, 2H; δ_{H} 3.19, dd, $J = 6.0$ Hz, $J = 5.2$ Hz, 2H); ^{13}C NMR spektrum potvrdilo zmizení signálů trojné vazby (δ_{C} 85.8 a δ_{C} 80.1) a přítomnost signálu karbonylové skupiny (δ_{C} 199.0).



NMR detekce v reakční směsi

Schéma 156 – Konverze enynu **347** v prostředí koncentrované H_2SO_4

Participace *C*-nukleofilu při intramolekulární cyklizaci byla vyzkoušena taktéž při reakci enynu s $\text{Hg}(\text{CF}_3\text{COO})_2$, který jsme využili jako alternativní elektrofil, neboť rtuťnatý kation je považován spolu s fosfanozlatným kationtem za izolobální s protonem.² Obdobná cyklizace s následným atakem *C*-nukleofilu byla též popsána v roce 2005 Nishizawou, který s pomocí $\text{Hg}(\text{OTf})_2$ cyklizoval enyn **352** na fenanthrenový derivát **353** (Schéma 157).¹⁸⁸

Schéma 157 – Cyklizace 1,5-enynu prostřednictvím $\text{Hg}(\text{OTf})_2$

K našemu překvapení enyn **347** v přítomnosti rtuťnaté soli poskytoval pouze šestičlenný organortuťnatý dihydropyridin **354**, jehož vznik byl potvrzen NMR analýzou reakční směsi (Schéma 158). Po zpracování reakce borohydridem sodným v bazickém prostředí došlo ke vzniku jednak běžného dihydropyridinu **348** (9% výtěžek, 8 mg) a dále byl, v daleko větším výtěžku, izolován neočekávaný izomer **355** (26% výtěžek, 25 mg). Svědčí o tom nepřítomnost charakteristických signálů dihydropyridinu **348** (δ_{H} 5.60, t, $J = 4.7$ Hz; δ_{H} 4.28, d, $J = 4.7$ Hz), naopak přibyl signál jednoho vodíku v oblasti nižšího pole (δ_{H} 7.89–7.83) a singlet methylenové skupiny (δ_{H} 4.16). Oba tyto signály nasvědčují, že se jedná o dihydropyridin **355**, vzniklý bazicky katalyzovanou izomerací **347**.

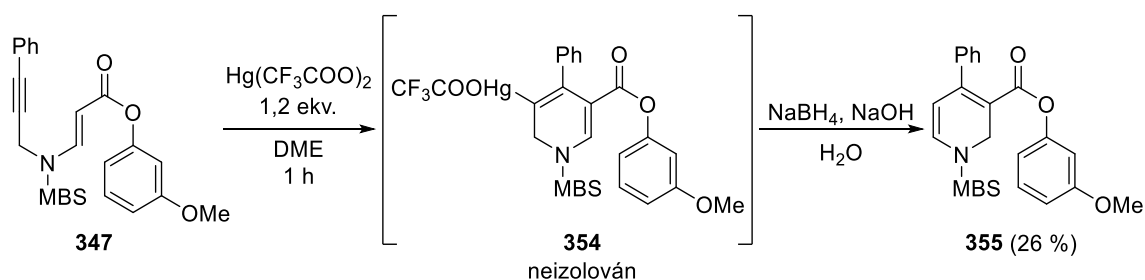


Schéma 158 – Cyklizace enynu 350 pomocí rtuťnaté soli

4 ZÁVĚR

1. Podařilo se dokončit metodiku Au-katalyzované cyklizace dusíkatých derivátů propargylakrylátů doplněním o reakce v přítomnosti externího nukleofilu. I v této práci byl dokázán vliv chránicích skupiny α /nebo C2 substituce na chemoselektivitu reakce. Použití sulfonamidových chránicích skupin (MBS) vedlo k izolaci jednoho diastereomeru tetrahydropyridinu. Při použití karbamátů došlo ke ztrátě diastereoselektivity.
2. Bylo připraveno 29 substituovaných propargylaminoakrylových derivátů, které byly následně cyklizovány na příslušné tetrahydropyridiny s neobvyklou hemiaminaletherovou funkční skupinou. Na rozdíl od předešlých prací se podařilo izolovat deriváty tetrahydropyridinu též s jinou než arylovou substitucí. Byly připraveny čtyři alkenylové deriváty a tetrahydropyridin s cyklopropylovou substitucí.
3. Vybrané tetrahydropyridiny byly zredukovány na příslušné piperidiny, což u dříve připravených dihydropyridinů nebylo možné. Naopak, pokusy o jejich aromatizaci byly úspěšné pouze z části. Dihydropyridiny získané eliminací methoxyskupiny nebylo možné izolovat a plně aromatizovaný pyridin byl získán v daleko nižším výtěžku než v analogickém, dříve popsaném postupu.
4. Vzhledem k úspěchu přípravy tetrahydropyridinů s alkenylovou substitucí byly následně prozkoumány následné Diels-Alderovy cykloadice vedoucí k substituovaným tetrahydroisochinolinům, z nichž dva deriváty byly dále aromatizovány na příslušné isochinoliny. U derivátů bez substituce v poloze 6 se podařilo částečně aromatizovat cyklus a izolovat dihydroisochinolin. Byly tak položeny základy nové strategie k přípravě multisubstituovaných isochinolinů.
5. Intramolekulární verze představované cyklizace byla použita na přípravu *ortho*-kondenzovaných heterocyklů. Bylo dokázáno, že popsaná metodologie je vhodná pro přípravu látek typu furopyridinů a pyrrolopyridinů z analogických enynů obsahujících interní *O*- nebo *N*-nukleofil. Účast dalšího uhlíkatého nukleofilu za použití optimalizovaných podmínek cyklizace nebyla úspěšná, nicméně vzniklý dihydropyridin poskytoval v prostředí koncentrované kyseliny sírové neobvyklý tricyklický chromenopyridin s novým kvartérním uhlíkem.

5 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

Veškeré chemikálie byly zakoupeny od firmy Sigma Aldrich (Merck KGaA, Darmstadt, Německo) a použity bez dalšího čištění. Rozpouštědla (THF, DCM) byla před použitím vysušena pomocí přístroje PureSolv PS-Micro (Innovative Technologies), ostatní rozpouštědla (benzen, methanol, acetonitril, DMF, DME, CCl₄) byla zakoupena jako bezvodá od firmy Sigma Aldrich a použita bez dalšího čištění. Z dříve připravených sloučenin naší výzkumnou skupinou byly použity zásoby *N*-(prop-2-yn-1-yl)-4-methylbenzensulfonamidu (**224b**), *tert*-butyl-*N*-(prop-2-yn-1-yl)karbamátu (**224c**) a methyl-*N*-(prop-2-yn-1-yl)karbamátu (**224d**). Reakce v bezvodém prostředí byly prováděny pod ochrannou atmosférou argonu ve vyžíhaných baňkách za pomoci Schlenkovy linky. TLC analýza byla prováděna na deskách Merck Silica Gel 60 F₂₅₄ nebo Merck Silica gel 60 RP-18 F_{254S} s následnou vizualizací pod UV (254 nm) v kombinaci s chemickou detekcí (čínidlo 1: Ce(SO₄)₂·4H₂O (2 g), H₃[P(Mo₃O₁₀)₄] (4 g), koncentrovaná H₂SO₄ (10 ml), H₂O (200 ml) a následné zahřátí na 300 °C; čínidlo 2: KMnO₄ (2 g), KOH (0,176 g), K₂CO₃ (13,33 g), H₂O (204 ml) a následné zahřátí na 300 °C; případně čínidlo 3: H₃[P(Mo₃O₁₀)₄] (12 g), EtOH (100 ml) a následné zahřátí na 300 °C). Sloupcová chromatografie produktů byla prováděna na silikagelu Merck Silica gel 60 (0,040–0,063 mm) a Merck LiChroPrep RP-18 (0,025–0,040 mm).

¹H, ¹³C, ¹⁹F a ³¹P NMR spektra byla měřena na přístrojích Varian VNMR S500 a Jeol. JNM-ECZ600R. Chemické posuny (¹H a ¹³C) látek byly změřeny jako hodnoty δ v parts per million (ppm) a byly nepřímo vztaženy k tetramethylsilanu jako standardu pomocí zbytkového signálu rozpouštědla; chemické posuny ¹⁹F spekter byly nepřímo vztaženy k trifluoroctové kyselině jako externímu standardu (–76.87 ppm); chemické posuny ³¹P spektra byly nepřímo vztaženy k 85% kyselině fosforečné jako externímu standardu (0.00 ppm). Data jsou prezentována v následujícím pořadí: chemický posun (δ), multiplicita (s: singlet, d: dublet, t: triplet, q: kvartet, dd: dublet dubletů, dt: dublet tripletů, dq: dublet kvartetů, td: triplet dubletů, tt: triplet tripletů, qd: kvartet dubletů, ddd: dublet dubletů dubletů, ddt: dublet dubletů tripletů, dtd: dublet tripletů dubletů, m: multiplet), interakční konstanty (*J*) udávané v Hz a integrovaná intenzita (v ¹H spektrech).

Teploty tání byly měřeny na přístroji STUART SMP30 a nebyly korigovány. IČ spektra byla měřena na přístroji NICOLET 6700 FT-IR metodou jednodrazové zeslabené úplné reflektance (ATR) s krystalem ZnSe, Ge nebo C. Hmotnostní spektrometrie byla provedena na přístroji Agilent Tech 500 Iontrap. Hmotnostní spektra s vysokým rozlišením byla měřena na hmotnostním spektrometru s elektrosprejovou ionizací (HR-MS systém Waters Acquity UPLC I-class spojený se Synapt G2Si Q-TOF). Rentgenová difrakční analýza byla provedena na pracovišti Univerzity Pardubice.

5.1 Obecné postupy

Příprava [AuCl(TFP)]

[AuCl(TFP)] dle postupu uvedeného v literatuře.^{123, 189} Tetrahydrothiofen (0,38 ml; 4,2 mmol) byl po kapkách přidán do roztoku H₂AuCl₄ · 3H₂O (788 mg; 2 mmol), vody (1,4 ml) a ethanolu (6,6 ml). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 30 min. Vzniklý precipitát (chlorido(tetrahydrothiofeno)zlatný komplex) byl zfiltrován, promyt ethanolem a vysušen (611 mg). Suchý [AuCl(tht)] byl následně rozpuštěn v DCM (10 ml) a k vzniklému roztoku byl přidán tris(furyl)fosfan (441 mg; 1,9 mmol). Směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 1 h. Rozpouštědlo bylo poté odpařeno, surový produkt rozpuštěn v minimálním množství DCM a rekrystalizován pomocí hexanu. Precipitát byl zfiltrován, promyt hexanem a vysušen. Šedý prášek, 86% celkový výtěžek po 2 krocích (796 mg); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.81–7.79 (m, 3H), 7.19–7.17 (m, 3H), 6.58–6.55 (m, 3H); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): δ 150.0 (d, J = 6.7 Hz), 141.1 (d, J = 99.6 Hz), 125.3 (d, J = 26.6 Hz), 111.6 (d, J = 9.8 Hz); ³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃): δ -29.82.

Obecný postup Michaelovy adice na propioláty

Ve vyžíhané baňce byl pod ochrannou atmosférou argonu rozpuštěn odpovídající ochráněný propargylamin v suchém THF nebo DCM. Následně byly přidány příslušný propiolát a TEA nebo DABCO. Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu níže uvedenou. Směs byla poté naředěna ethyl-acetátem (20 ml) a promyta nasyceným roztokem NH₄Cl (20 ml). Vodná frakce byla následně extrahována ethyl-acetátem (2 × 20 ml), spojené organické vrstvy promyty nasyceným roztokem NaCl (20 ml) a vysušeny bezvodým Na₂SO₄. Pevná složka byla odfiltrována, roztok odpařen a surový produkt přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (30–70 g silikagelu) za použití mobilní fáze níže specifikované.

Obecný postup Sonogashirova couplingu při přípravě substituovaných enynů:

Ve vyžíhané baňce byl pod ochrannou atmosférou argonu rozpuštěn odpovídající enyn v suchém THF. K roztoku byly postupně přidány: halogenuhlovodík (1–1,5 ekv.), [PdCl₂(PPh₃)₂] (0,05 ekv.), CuI (0,1 ekv.) a nakonec po částech přikapán TEA (10 ekv.). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 12 h, následně naředěna ethyl-acetátem (20 ml) a promyta nasyceným roztokem NH₄Cl (20 ml). Vodná frakce byla poté extrahována ethyl-acetátem (2 × 20 ml), spojené organické vrstvy promyty nasyceným roztokem NaCl (20 ml) a vysušeny bezvodým Na₂SO₄. Pevná složka byla odfiltrována, roztok odpařen a surový produkt přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (30–70 g silikagelu) za použití mobilní fáze níže specifikované.

Alternativní postup přípravy substituovaných enynů:

Ve vyžíhané baňce byl pod ochrannou atmosférou argonu rozpuštěn odpovídající sulfonamid v suchém THF. Následně byly přidány methyl-propiolát (1 ekv.) a TEA (3 ekv.).

Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu níže uvedenou. Směs byla poté naředěna ethyl-acetátem (20 ml) a promyta nasyceným roztokem NH_4Cl (20 ml). Vodná frakce byla následně extrahována ethyl-acetátem (2×20 ml), spojené organické vrstvy promyty nasyceným roztokem NaCl (20 ml) a vysušeny bezvodým Na_2SO_4 . Pevná složka byla odfiltrována, roztok odpařen a surový produkt přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (30–100 g silikagelu) za použití mobilní fáze níže specifikované.

Obecný postup cyklizace A:

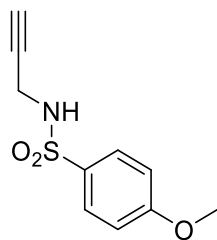
Do vyžíhané baňky byl pod ochrannou atmosférou argonu navážen $\text{Ag}[\text{BF}_4]$ (0,1 ekv.), ke kterému byly postupně přidány: suchý benzen, $[\text{AuCl}(\text{TFP})]$ (0,05 ekv.) a externí nukleofil (3 ekv.) za vzniku opaleskující suspenze. Ke směsi byl přikapán roztok odpovídajícího enynu v suchém benzenu. Reakční směs byla následně míchána při laboratorní teplotě po dobu níže uvedenou. Jakmile TLC nebo NMR analýza reakční směsi prokázaly úplnou konverzi výchozí látky, roztok byl zfiltrován na fritě přes vrstvu Celitu[®], která byla několikrát promyta ethyl-acetátem. Filtrát byl odpařen a surový produkt přečištěn pomocí sloupcové chromatografie za použití mobilní fáze níže specifikované.

Obecný postup cyklizace B:

Do vyžíhané baňky byl pod ochrannou atmosférou argonu navážen $\text{Ag}[\text{BF}_4]$ (0,1 ekv.), ke kterému byly postupně přidány: suchý benzen a $[\text{AuCl}(\text{TFP})]$ (0,05 ekv.) za vzniku opaleskující suspenze. Ke směsi byl překanylován roztok odpovídajícího enynu v suchém benzenu. Reakční směs byla následně míchána při laboratorní teplotě po dobu níže uvedenou. Jakmile TLC nebo NMR analýza reakční směsi prokázaly úplnou konverzi výchozí látky, roztok byl zfiltrován na fritě přes vrstvu Celitu[®], která byla několikrát promyta ethyl-acetátem. Filtrát byl odpařen a surový produkt přečištěn pomocí sloupcové chromatografie za použití mobilní fáze níže specifikované.

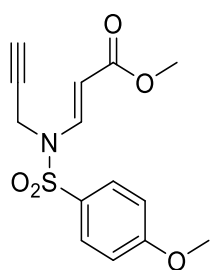
5.2 Výchozí látky pro cyklizaci

4-Methoxy-*N*-(prop-2-yn-1-yl)benzensulfonamid (224a)



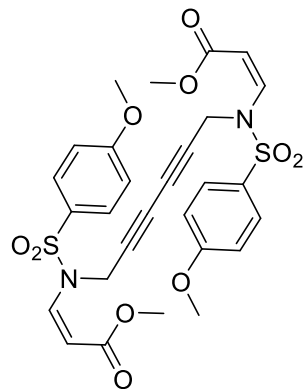
Ve vyžíhané baňce pod ochrannou atmosférou argonu byly k roztoku propargylaminu (3 ml; 46,84 mmol) v suchém DCM (60 ml) zchlazeném na 0 °C postupně přidány 4-methoxybenzensulfonyl chlorid (9,68 g; 46,84 mmol) a TEA (7,4 ml; 52,7 mmol). Reakční směs byla pozvolna ohřáta na laboratorní teplotu, míchána po dobu 30 min a reakce ukončena přidáním 5% HCl (50 ml). Směs byla následně vytřepána s DCM (2 × 100 ml), organická frakce vysušena bezvodým Na₂SO₄ a odpařena do sucha. Surový produkt byl bez čištění použit do dalších kroků. Bílá krystalická látka, 99% výtěžek (10,5 g). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.84–7.79 (m, 2H), 7.00–6.95 (m, 2H), 4.73 (bs, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.83–3.80 (m, 2H), 2.10 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): δ 163.1, 131.0, 129.5, 114.2, 78.0, 72.9, 55.6, 32.8. Údaje jsou v souladu s daty uvedenými v literatuře.¹⁶⁷

Methyl-(*E*)-3-[*N*-(4-methoxyfenylsulfonyl)-*N*-(prop-2-yn-1-yl)amino]akrylát (225a)

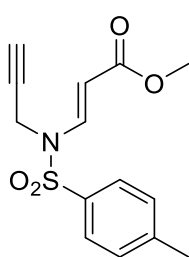


Obecný postup Michaelovy adice na propioláty. Sulfonamid **224a** (1,01 g; 4,51 mmol), methyl-propiolát (441 μl; 4,96 mmol), TEA (1,9 ml; 13,5 mmol), THF (10 ml). Reakční čas 3 h. Sloupcová chromatografie (70 g silikagelu) hexan-EtOAc (8 : 2). Žlutá krystalická látka, 85% výtěžek (1,186 g). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.03 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 7.85–7.75 (m, AA' BB', 2H), 7.03–6.96 (m, AA' BB', 2H), 5.31 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.74 (s, 3H); 2.08 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): δ 167.2, 163.9, 140.5, 129.8, 129.4, 114.6, 99.6, 75.0, 74.1, 55.7, 51.5, 35.3; IR (ATR): ν 3112, 2985, 2914, 2847, 2358, 2341, 1707, 1625, 1595, 1578, 1560, 1498, 1459, 1438, 1366, 1311, 1268, 1258, 1161, 1092, 1062, 1026 cm⁻¹; MS (APCI⁺): *m/z* (%) 310.0 [M+H]⁺ (8), 171.0 (61), 123.0 (100), 92.0 (84), 77.0 (55). Údaje jsou v souladu s daty uvedenými v literatuře.¹⁶⁷

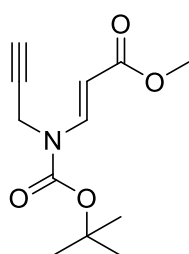
Dimethyl-4,11-bis(4-methoxyfenylsulfonyl)-4,11-diazatetradeka-2,12-dien-6,8-diyndioát (225aa)



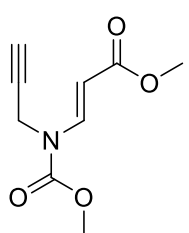
Izolován jako vedlejší produkt při Sonogashirově couplingu. Nažloutlá amorfnní látka. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.78–7.73 (m, AA' BB', 4H), 7.02 – 6.97 (m, AA' BB', 4H), 6.83 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 5.18 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 4.96 (s, 4H), 3.90 (s, 6H), 3.65 (s, 6H); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): δ 165.21, 163.96, 135.06, 129.69, 129.20, 114.63, 100.37, 72.16, 69.24, 55.76, 51.51, 38.04.

Methyl-(E)-3-[N-(4-methylfenylsulfonyl)-N-(prop-2-yn-1-yl)amino]akrylát (225b)

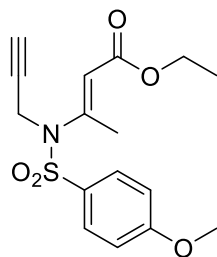
Obecný postup Michaelovy adice na propioláty. Sulfonamid **224b** (419 mg; 2 mmol), methyl-propiolát (196 μ l; 2,2 mmol), TEA (844 μ l; 6 mmol), THF (10 ml). Reakční čas 3 h. Sloupcová chromatografie (50 g silikagelu) hexan-EtOAc (8 : 2). Žlutá pevná látka, t.t. 105–106 °C, 99% výtěžek (580 mg). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.03 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 7.78–7.69 (m, AA' BB', 2H), 7.37–7.30 (m, AA' BB', 2H), 5.32 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.08 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (125.7 MHz, CDCl_3): δ 167.1, 145.1, 140.4, 135.1, 130.0, 127.5, 99.8, 74.8, 74.2, 51.5, 35.4, 21.6; **IR** (ATR): ν 3257, 3101, 2950, 2119, 1704, 1690, 1439, 1364, 1308, 1277, 1251, 1190, 1155 cm^{-1} ; **MS** (APCI⁺): m/z (%) 293.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), 261.8 (26). Údaje jsou v souladu s daty uvedenými v literatuře.¹⁶⁷

Methyl-(E)-3-[N-(*tert*-butoxykarbonyl)-N-(prop-2-yn-1-yl)amino]akrylát (225c)

Obecný postup Michaelovy adice na propioláty. Karbamát **224c** (500 mg; 3,22 mmol), methyl-propiolát (286 μ l; 3,22 mmol), DABCO (437 mg; 3,54 mmol), DCM (10 ml). Reakční čas 12 h. Sloupcová chromatografie (50 g silikagelu) hexan-EtOAc (9 : 1). Oranžový olej, 87% výtěžek (670 mg). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.06 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 5.28 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.22 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 1.47 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (125.7 MHz, CDCl_3): δ 167.6, 150.9, 141.3, 134.8, 121.5, 98.2, 77.3, 72.4, 51.1, 27.8; **IR** (ATR): ν 3290, 3122, 2953, 1716, 1629, 1437, 1394, 1369, 1277, 1248, 1145, 1056, 973, 850, 765, 700 cm^{-1} ; **MS** (APCI⁺): m/z (%) 140.0 $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+$ (44), 108.1 (100). Údaje jsou v souladu s daty uvedenými v literatuře.¹⁶⁷

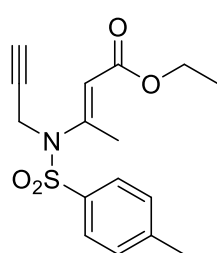
Methyl-(E)-3-[N-(methoxykarbonyl)-N-(prop-2-yn-1-yl)amino]akrylát (225d)

Obecný postup Michaelovy adice na propioláty. Karbamát **224d** (1 131 mg; 10 mmol), methyl-propiolát (891 μ l; 10 mmol), DABCO (901 mg; 7,3 mmol), DCM (30 ml). Reakční čas 12 h. Sloupcová chromatografie (50 g silikagelu) hexan-EtOAc (7 : 3). Žlutá amorfnní látka 79% výtěžek (1 565 mg). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.15 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 5.41 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.28 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (125.7 MHz, CDCl_3): δ 167.5, 153.1, 140.9, 99.5, 76.6, 72.9, 54.4, 51.4, 34.2; **IR** (ATR) ν 3247, 2960, 2360, 2342, 2112, 1731, 1707, 1632, 1450, 1400, 1300, 1270, 1241, 1160, 1024, 980, 831, 761 cm^{-1} ; **MS** (APCI⁺): m/z (%) 198.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (93), 184.2 (48), 171.0 (74), 166.1 (66), 85.0 (100). Údaje jsou v souladu s daty uvedenými v literatuře.¹⁶⁷

Ethyl-(E)-3-[N-(4-methoxyfenylsulfonyl)-N-(prop-2-yn-1-yl)amino]but-2-enoát**(226a)**

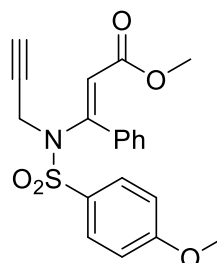
Obecný postup Michaelovy adice na propioláty. Sulfonamid **224a** (392 mg; 1,74 mmol), ethyl-but-2-ynoát (406 μ l; 3,48 mmol), DABCO (39 mg; 0,348 mmol), THF (10 ml). Reakční směs míchána při refluxu (teplota lázně 70 °C) po dobu 12 h. Sloupcová chromatografie (30 g silikagelu) hexan–EtOAc (8 : 2). Nažloutlý olej, 98% výtěžek (575 mg).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.84–7.77 (m, AA' BB', 2H), 7.01–6.95 (m, AA' BB', 2H), 5.81 (s, 1H), 4.36 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 4.14 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.31 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H); **¹³C NMR** (125.7 MHz, CDCl₃): δ 166.2, 163.4, 152.7, 130.3, 129.9, 114.2, 114.0, 77.7, 73.9, 60.1, 55.6, 38.6, 18.0, 14.2; **IR** (ATR): ν 3275, 2922, 2849, 1713, 1595, 1498, 1340, 1307, 1262, 1228, 1155, 1092, 1026, 837, 804, 721, 664 cm⁻¹; **MS** (APCI⁺): m/z (%) 338.2 [M+H]⁺ (41), 123.1 (71), 122.1 (66), 94.0 (100). Údaje jsou v souladu s daty uvedenými v literatuře.¹⁶⁷

Ethyl-(E)-3-[N-(4-methylfenylsulfonyl)-N-(3-fenylprop-2-yn-1-yl)amino]but-2-enoát**(226b)**

Obecný postup Michaelovy adice na propioláty. Sulfonamid **224b** (419 mg; 2 mmol), ethyl-but-2-ynoát (466 μ l; 4 mmol), DABCO (45 mg; 0,402 mmol), THF (10 ml). Reakční směs míchána při refluxu (teplota lázně 70 °C) po dobu 12 h. Sloupcová chromatografie (50 g silikagelu) hexan–EtOAc (8 : 2). Žlutá amorfní látka, 90% výtěžek (582 mg).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.76–7.72 (m, 2H), 7.33–7.29 (m, 2H), 5.81 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 4.13 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.32 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.31 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 1.27 (t, J = 6.9 Hz, 3H); **¹³C NMR** (125.7 MHz, CDCl₃): δ 166.2, 152.6, 144.3, 135.9, 129.7, 129.2, 127.7, 114.2, 73.9, 60.1, 38.6, 21.6, 18.0, 14.2; **IR** (ATR): ν 3288, 2928, 2362, 2342, 1715, 1618, 1339, 1306, 1227, 1151, 1090, 1037, 919, 880, 846, 814, 712, 657 cm⁻¹; **MS** (APCI⁺): m/z (%) 322.1 [M+H]⁺ (100), 276.1 [M–EtOH+H]⁺ (80). Údaje jsou v souladu s daty uvedenými v literatuře.¹⁶⁷

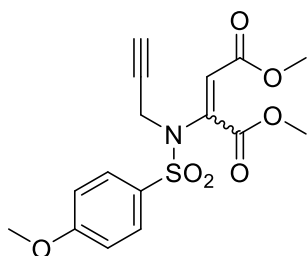
Methyl-(E)-3-fenyl-3-[(N-(4-methoxyfenylsulfonyl)-N-(prop-2-yn-1-yl)amino]akrylát (227)

Obecný postup Michaelovy adice na propioláty. Sulfonamid **224a** (1 000 mg; 4,44 mmol), methyl-3-fenylpropiolát (1,31 ml; 8,88 mmol), DABCO (100 mg; 0,888 mmol), THF (15 ml). Reakční směs míchána při refluxu (teplota lázně 70 °C) po dobu 12 h. Sloupcová chromatografie (70 g silikagelu) hexan–EtOAc (8 : 2). Nažloutlý olej 90% výtěžek (1550 mg).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.66–7.60 (m, AA' BB', 2H), 7.59–7.54 (m, 2H), 7.45–7.37 (m, 1H), 7.36–7.29 (m, 2H), 6.91–6.84 (m, AA' BB', 2H), 6.19 (s, 1H), 4.60 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.31 (t, J = 2.5 Hz, 1H); **¹³C NMR** (125.7 MHz, CDCl₃): δ 164.1, 163.1, 151.5, 137.5, 131.5, 130.4, 130.0, 128.4, 128.4, 116.4, 113.7, 78.4, 73.9, 55.6,

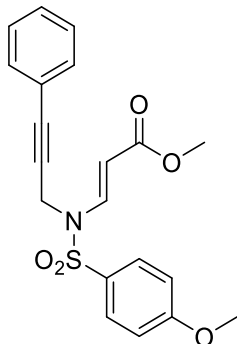
51.6, 41.2; **IR** (ATR): ν 3284, 2929, 2855, 1720, 1595, 1497, 1434, 1351, 1261, 1156, 1091, 1063, 1026 cm^{-1} ; **MS** (APCI⁺) m/z (%) 386.2 [M+H]⁺ (89), 184.1 (100), 156.1 (54). Údaje jsou v souladu s daty uvedenými v literatuře.¹⁶⁷

Dimethyl-2-[(*N*-4-(methoxyfenylsulfonyl)-*N*-(prop-2-yn-1-yl)amino]maleát (228)



Obecný postup Michaelovy adice na propioláty. Sulfonamid **224a** (500 mg; 2,22 mmol), dimethyl-acetylendikarboxylát (273 μl ; 2,22 mmol), TEA (928 μl ; 6,66 mmol), THF (10 ml). Reakční čas 12 h. Sloupcová chromatografie (30 g silikagelu) hexan-EtOAc (6 : 4). Mléčný olej, 98% výtěžek (360 mg). Izolováno jako směs (*E*)- a (*Z*)-izomerů. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl_3): δ 7.94–7.88 (m, AA' BB', 2H), 7.81–7.75 (m, AA' BB', 2H), 7.01–6.98 (m, AA' BB', 2H), 6.98–6.95 (m, 3H), 5.82 (s, 1H), 4.33 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H), 4.33 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.26 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 2.19 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H); **¹³C NMR** (125.7 MHz, CDCl_3): δ 165.3, 164.0, 163.9, 144.4, 130.5, 130.1, 129.3, 129.0, 114.3, 114.0, 107.9, 75.6, 75.1, 74.3, 55.7, 53.3, 53.1, 52.2, 51.9, 39.3, 39.0; **IR** (ATR) ν 3276, 2953, 1723, 1595, 1499, 1362, 1264, 1213, 1091, 1068, 1023 cm^{-1} ; **MS** (APCI⁺) m/z (%) 368.1 [M+H]⁺ (16), 123.1 (100). Údaje jsou v souladu s daty uvedenými v literatuře.¹⁶⁷

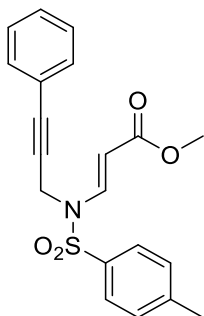
Methyl-(*E*)-3-[*N*-(3-fenylprop-2-yn-1-yl)-*N*-(4-methoxyfenylsulfonyl)amino]akrylát (229a)



Obecný postup Sonogashirova couplingu při přípravě substituovaných enynů. Enyn **225a** (800 mg; 2,59 mmol), jodbenzen (318 μl ; 2,84 mmol), $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ (91 mg; 0,162 mmol), CuI (49 mg; 0,323 mmol), TEA (3,6 ml; 25,9 mmol), THF (30 ml). Sloupcová chromatografie (50 g silikagelu) hexan-EtOAc (9 : 1 – 7 : 3). Žlutá pevná látka, 68% výtěžek (678 mg). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl_3): δ 8.09 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 7.87–7.82 (m, AA' BB', 2H), 7.33–7.22 (m, 3H), 7.13–7.09 (m, 2H), 6.97–6.92 (m, AA' BB', 2H), 5.39 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.75 (s, 3H); **¹³C NMR** (125.7 MHz, CDCl_3): δ 167.3, 163.8, 140.8, 131.6, 129.8, 129.6, 128.7, 128.1, 121.7, 114.5, 99.7, 85.7, 80.2, 55.6, 51.4, 36.2; **IR** (ATR): ν 2950, 1711, 1624, 1594, 1581, 1491, 1434, 1413, 1356, 1326, 1315, 1262, 1158, 1115, 1090, 1056, 1028 cm^{-1} ; **MS** (APCI⁺): m/z (%) 386.2 [M+H]⁺ (100). Údaje jsou v souladu s daty uvedenými v literatuře.¹⁶⁷

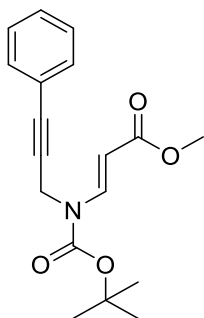
Methyl-(*Z*)-3-[*N*-(3-fenylprop-2-yn-1-yl)-*N*-(4-methoxyfenylsulfonyl)-amino]akrylát – *Z*-izomer: **¹H NMR** (500 MHz, CDCl_3): δ 7.88–7.80 (m, 2H), 7.31–7.19 (m, 3H), 7.15–7.09 (m, 2H), 6.98–6.95 (m, 2H), 6.91 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 5.25 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.67 (s, 3H); **¹³C NMR** (125.7 MHz, CDCl_3): δ 165.4, 163.7, 134.7, 131.5, 129.8, 129.6, 128.4, 128.1, 122.2, 114.5, 100.3, 85.7, 81.8, 55.6, 51.5, 38.1.

Methyl-(*E*)-3-[*N*-(3-fenylprop-2-yn-1-yl)-*N*-(4-methylfenylsulfonyl)amino]akrylát (229b)



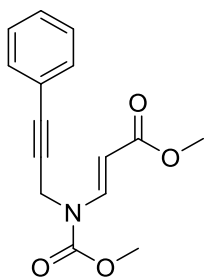
Obecný postup Sonogashirova couplingu při přípravě substituovaných enynů. Enyn **225b** (587 mg; 2 mmol), jodbenzen (336 μ l; 2,2 mmol), [PdCl₂(PPh₃)₂] (70,2 mg; 0,1 mmol), CuI (38 mg; 0,2 mmol), TEA (2,8 ml; 20 mmol), THF (15 ml). Sloupcová chromatografie (50 g silikagelu) hexan–EtOAc (9 : 1). Žlutá pevná látka, 48% výtěžek (346 mg). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.09 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 7.82–7.68 (m, AA' BB', 2H), 7.36–7.21 (m, 5H), 7.13–7.00 (m, AA' BB', 2H), 5.40 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.35 (s, 3H); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): δ 167.3, 144.9, 140.8, 135.3, 131.6, 130.0, 128.7, 128.1, 127.6, 121.7, 99.9, 85.8, 80.1, 51.5, 36.2, 21.5; IR (ATR): ν 2950, 1713, 1632, 1596, 1491, 1434, 1366, 1277, 1251, 1191, 1183, 1163, 1087 cm⁻¹; MS (APCI⁺): *m/z* (%) 370.7 [M+H]⁺ (100). Údaje jsou v souladu s daty uvedenými v literatuře.¹⁶⁷

Methyl-(*E*)-3-[*N*-(*tert*-butoxykarbonyl)-*N*-(3-fenylprop-2-yn-1-yl)amino]akrylát (229c)



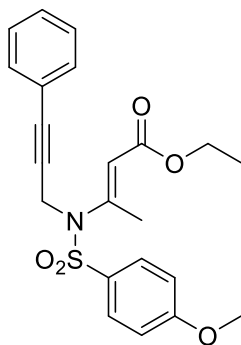
Obecný postup Sonogashirova couplingu při přípravě substituovaných enynů. Enyn **225c** (474 mg; 1,98 mmol), jodbenzen (221 μ l; 1,98 mmol), [PdCl₂(PPh₃)₂] (70 mg; 0,099 mmol), CuI (38 mg; 0,198 mmol), THF (2,76 ml; 19,8 mmol), THF (20 ml). Sloupcová chromatografie (50 g silikagelu) hexan–EtOAc (9 : 1). Žlutý olej, 53% výtěžek (330 mg). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.18 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 7.44–7.37 (m, 2H), 7.33–7.23 (m, 3H), 5.44 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 1.55 (s, 9H); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): δ 168.0, 151.3, 141.7, 131.8, 128.5, 128.2, 122.3, 98.4, 84.1, 83.8, 82.4, 51.3, 28.1, 28.0; IR (ATR): ν 3111, 3057, 2982, 2360, 1953, 1713, 1629, 1280, 1140 cm⁻¹; MS (APCI⁺): *m/z* (%) 316.2 [M+H]⁺ (1), 216.1 [M+H–Boc]⁺ (100). Údaje jsou v souladu s daty uvedenými v literatuře.¹⁶⁷

Methyl-(*E*)-3-[*N*-methoxykarbonyl-*N*-(3-fenylprop-2-yn-1-yl)amino]akrylát (229d)



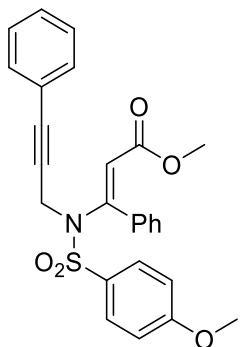
Obecný postup Sonogashirova couplingu při přípravě substituovaných enynů. Enyn **225d** (440 mg; 2,23 mmol), jodbenzen (372 μ l; 3,34 mmol), [PdCl₂(PPh₃)₂] (77 mg; 0,11 mmol), CuI (42 mg; 0,22 mmol), TEA (3,1 ml; 22,3 mmol), THF (10 ml). Sloupcová chromatografie (50 g silikagelu) hexan–EtOAc (8 : 2). Nahnědlý olej, 94% výtěžek (577 mg). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.20 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 7.44–7.36 (m, 2H), 7.35–7.26 (m, 3H), 5.51 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.75 (s, 3H); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 167.7, 153.3, 141.2, 131.8, 128.6, 128.2, 122.1, 99.5, 84.5, 81.9, 54.4, 51.4, 35.1; IR (ATR): ν 2954, 1731, 1704, 1621, 1441, 1338, 1280, 1232, 1162, 1150 cm⁻¹; MS (APCI⁺): *m/z* (%) 274.2 [M+H]⁺ (100), 242.1 (54), 115.1 (84). Údaje jsou v souladu s daty uvedenými v literatuře.¹⁶⁷

Ethyl-(*E*)-3-[*N*-(3-fenylprop-2-yn-1-yl)-*N*-(4-methoxyfenylsulfonyl)amino]but-2-enoát (230)



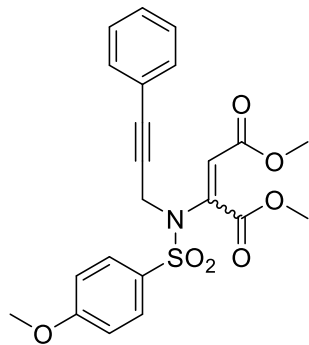
Obecný postup Sonogashirova couplingu při přípravě substituovaných enynů. Enyn **226a** (371 mg; 1,1 mmol), jodbenzen (135 μ l; 1,21 mmol), [PdCl₂(PPh₃)₂] (39 mg; 0,055 mmol), CuI (21 mg; 0,11 mmol), TEA (1,5 ml; 11 mmol), THF (10 ml). Sloupcová chromatografie (50 g silikagelu) hexan-EtOAc (8 : 2). Žlutý olej, 77% výtěžek (350 mg). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.89–7.82 (m, AA' BB', 2H), 7.37–7.22 (m, 5H), 6.96–6.90 (m, AA' BB', 2H), 5.90 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.15 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.42 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): δ 166.3, 163.3, 153.1, 131.6, 130.6, 130.0, 128.7, 128.3, 122.1, 114.2, 114.1, 85.7, 83.1, 60.1, 55.6, 39.7, 18.3, 14.2; IR (ATR): ν 1712, 1595, 1497, 1340, 1307, 1261, 1225, 1150, 1091, 1026 cm⁻¹; MS (APCI⁺): m/z (%) 414.2 [M+H]⁺ (29), 368.1 (82), 242.1 (100); HR-MS (TOF-ESI⁺): m/z vypočteno pro C₂₂H₂₃NO₅S⁺ [M+H]⁺ 414.1370, nalezeno 414.1377. Údaje jsou v souladu s daty uvedenými v literatuře.¹⁶⁷

Methyl-3-fenyl-3-[*N*-(3-fenylprop-2-yn-1-yl)-*N*-(4-methoxyfenylsulfonyl)-amino]akrylát (231)



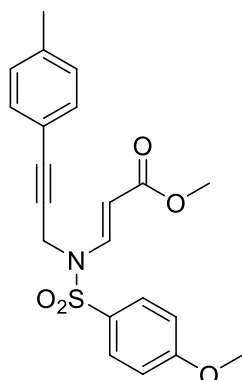
Obecný postup Sonogashirova couplingu při přípravě substituovaných enynů. Enyn **227** (424 mg; 1,1 mmol), jodbenzen (135 μ l; 1,21 mmol), [PdCl₂(PPh₃)₂] (39 mg; 0,055 mmol), CuI (21 mg; 0,11 mmol), TEA (1,5 ml; 11 mmol), THF (10 ml). Sloupcová chromatografie (50 g silikagelu) hexan-EtOAc (8 : 2). Světle žlutý olej, 68% výtěžek (345 mg). Izolováno jako směs (*E*)- a (*Z*)-izomerů. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.89–7.83 (m, AA' BB', 2H), 7.69–7.59 (m, 4H), 7.52–7.46 (m, 2H), 7.44–7.23 (m, 12H), 7.07–7.00 (m, 2H), 6.99–6.92 (m, 2H), 6.89–6.81 (m, 4H), 6.23 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.54 (s, 3H); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): δ 166.0, 164.3, 163.4, 162.9, 152.3, 137.5, 134.0, 131.7, 131.5, 131.0, 130.3, 130.2, 130.0, 129.8, 129.5, 129.3, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 128.32, 128.27, 128.21, 128.0, 127.9, 122.2, 116.7, 114.2, 114.0, 113.7, 85.8, 85.5, 83.9, 83.3, 55.62, 55.55, 51.6, 51.3, 42.1, 39.9. IR (ATR) ν 2927, 1725, 1595, 1497, 1443, 1261, 1157, 1125, 1091, 1066, 1027 cm⁻¹; MS (APCI⁺) m/z (%) 462.2 [M+H]⁺ (100), 430.2 (58); HR-MS (TOF-ESI⁺) m/z vypočteno pro C₂₆H₂₃NO₅S⁺ [M+H]⁺ 462.1370, nalezeno 462.1381. Údaje jsou v souladu s daty uvedenými v literatuře.¹⁶⁷

Dimethyl-2-(*E,Z*)-[*N*-(3-fenylprop-2-yn-1-yl)-*N*-(4-methoxyfenylsulfonyl)amino] maleát (232)



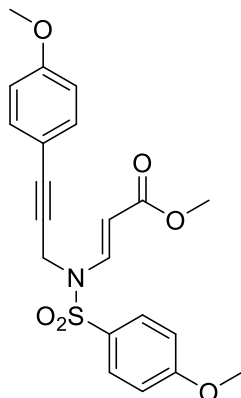
Obecný postup Sonogashirova couplingu při přípravě substituovaných enynů. Enyn **228** (404 mg; 1,1 mmol), jodbenzen (135 μ l; 1,21 mmol), $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ (39 mg; 0,055 mmol), CuI (21 mg; 0,11 mmol), TEA (1,5 ml; 11 mmol), THF (10 ml). Sloupcová chromatografie (50 g silikagelu) hexan-EtOAc (7 : 3). Světle žlutý olej, 55% výtěžek (268 mg). Izolováno jako směs (*E*)- a (*Z*)-izomerů. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.97–7.93 (m, AA' BB', 2H), 7.85–7.81 (m, AA' BB', 2H), 7.33–7.24 (m, 6H), 7.16–7.12 (m, 4H), 7.01 (s, 1H), 6.99–6.96 (m, AA' BB', 2H), 6.93–6.89 (m, AA' BB', 2H), 5.92 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.71 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125.7 MHz, CDCl_3): δ 165.4, 164.0, 163.8, 145.0, 131.6, 131.6, 130.5, 130.2, 129.3, 129.1, 128.7, 128.5, 128.2, 128.1, 121.7, 114.3, 113.9, 107.3, 86.9, 86.4, 80.8, 55.6, 55.5, 53.3, 53.1, 52.2, 51.9, 40.3, 40.1. **IR** (ATR) ν 2951, 2852, 1721, 1594, 1498, 1363, 1311, 1263, 1211, 1158, 1091, 1065, 1025 cm^{-1} ; **MS** (APCI⁺) m/z (%) 444.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (49), 272.0 (100), 171.0 (59); **HR-MS** (TOF-ESI⁺) m/z vypočteno pro $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_7\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 444.1111, nalezeno 444.1123. Údaje jsou v souladu s daty uvedenými v literatuře.¹⁶⁷

Methyl-(*E*)-3-{*N*-[4-methoxyfenylsulfonyl]-*N*-[3-(4-methylfenyl)prop-2-yn-1-yl]amino}akrylát (233)



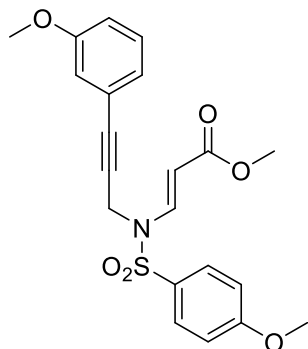
Obecný postup Sonogashirova couplingu při přípravě substituovaných enynů. Enyn **225a** (340 mg; 1,1 mmol), 4-jodtoluen (264 mg; 1,21 mmol), $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ (39 mg; 0,055 mmol), CuI (21 mg; 0,11 mmol), TEA (1,5 ml; 11 mmol), THF (10 ml). Sloupcová chromatografie (50 g silikagelu) hexan-EtOAc (7 : 3). Žlutá amorfní látka, 75% výtěžek (330 mg). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.07 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 7.84–7.77 (m, AA' BB', 2H), 7.12–6.95 (m, 4H), 6.95–6.89 (m, AA' BB', 2H), 5.38 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.33 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125.7 MHz, CDCl_3): δ 167.3, 163.8, 140.9, 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): ν 3095, 2926, 2851, 1708, 1697, 1627, 1595, 1577, 1510, 1497, 1437, 1359, 1301, 1284, 1261, 1182, 1167, 1157, 1091, 1060, 1028 cm^{-1} ; **MS** (APCI⁺): m/z (%) 400.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), 261.0 (60), 228.0 (58). Údaje jsou v souladu s daty uvedenými v literatuře.¹⁶⁷

Methyl-(*E*)-3-{*N*-[3-(4-methoxyfenyl)prop-2-yn-1-yl]-*N*-[4-methoxyfenylsulfonyl]amino}akrylát (234)



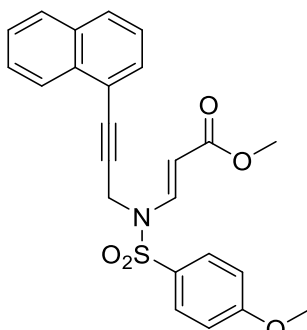
Obecný postup Sonogashirova couplingu při přípravě substituovaných enynů. Enyn **225a** (340 mg; 1,1 mmol), 4-jodanisol (283 mg; 1,21 mmol), [PdCl₂(PPh₃)₂] (39 mg; 0,055 mmol), CuI (21 mg; 0,11 mmol), TEA (1,5 ml; 11 mmol), THF (10 ml). Sloupcová chromatografie (50 g silikagelu) hexan–EtOAc (9 : 1 – 8 : 2). Světle žlutá amorfni látka, 66% výtěžek (302 mg). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.07 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 7.85–7.73 (m, AA' BB', 2H), 7.08–7.01 (m, AA' BB', 2H), 6.96–6.91 (m, AA' BB', 2H), 6.78–6.66 (m, AA' BB', 2H), 5.38 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.74 (s, 3H); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): δ 167.4, 163.7, 159.9, 140.9, 133.1, 129.8, 129.7, 114.5, 113.8, 113.7, 99.6, 85.7, 78.9, 55.6, 55.3, 51.4, 36.3; IR (ATR): ν 3103, 2929, 2856, 2575, 1744, 1074, 1623, 1599, 1512, 1497, 1362, 1286, 1253, 1275, 1253, 1169, 1093, 1065, 1020 cm⁻¹; MS (APCI⁺): *m/z* (%) 416.1 [M+H]⁺ (100), 389.1 (95), 384.1 (88), 330.1 (62), 245.0 (59), 244.1 (75), 186.0 (94), 145.1 (67); HR-MS (TOF-ESI⁺): *m/z* vypočteno pro C₂₁H₂₁NO₆S⁺ [M+H]⁺ 416.1162, nalezeno 416.1174. Údaje jsou v souladu s daty uvedenými v literatuře.¹⁶⁷

Methyl-(*E*)-3-{*N*-[3-(3-methoxyfenyl)prop-2-yn-1-yl]-*N*-[4-methoxyfenylsulfonyl]amino}akrylát (235)



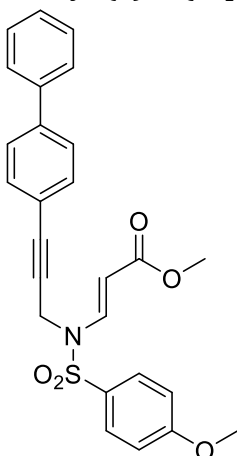
Obecný postup Sonogashirova couplingu při přípravě substituovaných enynů. Enyn **225a** (340 mg; 1,1 mmol), 3-jodanisol (144 μl; 1,21 mmol), [PdCl₂(PPh₃)₂] (39 mg; 0,055 mmol), CuI (21 mg; 0,11 mmol), TEA (1,5 ml; 11 mmol), THF (10 ml). Sloupcová chromatografie (50 g silikagelu) hexan–EtOAc (85 : 15). Nažloutlý olej, 86% výtěžek (393 mg). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.07 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 7.86–7.71 (m, AA' BB', 2H), 7.19–7.06 (m, 1H), 6.99–6.89 (m, AA' BB', 2H), 6.88–6.78 (m, 1H), 6.73–6.64 (m, 1H), 6.62–6.58 (m, 1H), 5.37 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.75 (s, 3H); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): δ 167.3, 163.8, 159.1, 140.8, 129.9, 129.6, 129.2, 124.1, 122.7, 116.7, 115.0, 114.5, 99.7, 85.6, 80.0, 55.6, 55.2, 51.5, 36.1; IR (ATR) ν 3095, 2929, 1696, 1622, 1575, 1364, 1270, 1161, 1118, 1050 cm⁻¹; MS (APCI⁺) *m/z* (%) 416.1 [M+H]⁺ (71), 384.1 (100), 244.1 (77). Údaje jsou v souladu s daty uvedenými v literatuře.¹⁶⁷

Methyl-(*E*)-3-{*N*-[4-methoxyfenylsulfonyl]-*N*-[3-(naftalen-1-yl)-prop-2-yn-1-yl]amino}akrylát (236)



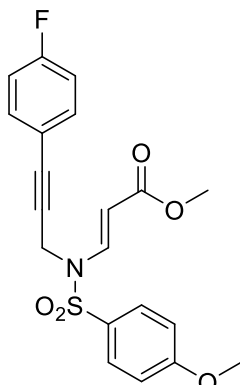
Obecný postup Sonogashirova couplingu při přípravě substituovaných enynů. Enyn **225a** (340 mg; 1,1 mmol), 1-jodnaftalen (330 mg; 1,21 mmol), [PdCl₂(PPh₃)₂] (39 mg; 0,055 mmol), CuI (21 mg; 0,11 mmol), TEA (1,5 ml; 11 mmol), THF (10 ml). Sloupcová chromatografie (50 g silikagelu) hexan–EtOAc (8 : 2). Světle hnědá amorfnní látka, 78% výtěžek (374 mg). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.16 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 7.88–7.73 (m, 5H), 7.53–7.41 (m, 2H), 7.38–7.31 (m, 2H), 6.82–6.80 (m, AA' BB', 2H), 5.51 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.53 (s, 3H); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): δ 167.3, 163.7, 140.9, 132.9, 130.8, 129.8, 129.8, 129.6, 129.5, 129.2, 128.2, 126.8, 126.4, 125.8, 124.9, 119.4, 114.6, 99.8, 85.0, 84.1, 55.4, 51.5, 36.4; IR (ATR): ν 3098, 2974, 2944, 2844, 2573, 1701, 1624, 1596, 1497, 1361, 1284, 1262, 1162, 1094, 1063, 1025 cm⁻¹; MS (APCI⁺): *m/z* (%) 436.2 [M+H]⁺ (100), 136.1 (76). Údaje jsou v souladu s daty uvedenými v literatuře.¹⁶⁷

Methyl-(*E*)-3-{*N*-[3-(1,1'-bifenyl-4-yl)prop-2-yn-1-yl]-*N*-[4-methoxyfenylsulfonyl]amino}akrylát (237)



Obecný postup Sonogashirova couplingu při přípravě substituovaných enynů. Enyn **225a** (340 mg; 1,1 mmol), 4-jodbifenyl (340 mg; 1,21 mmol), [PdCl₂(PPh₃)₂] (39 mg; 0,055 mmol), CuI (21 mg; 0,11 mmol), TEA (1,5 ml; 11 mmol), THF (10 ml). Sloupcová chromatografie (50 g silikagelu) hexan–EtOAc (8 : 2). Nažloutlá pevná látka, t.t. 133–134 °C, 70% výtěžek (355 mg). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.10 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 7.90–7.81 (m, AA' BB', 2H), 7.58–7.54 (m, 2H), 7.51–7.42 (m, 4H), 7.40–7.35 (m, 1H), 7.21–7.15 (m, 2H), 7.00–6.92 (m, AA' BB', 2H), 5.41 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.76 (s, 3H); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): δ 167.3, 163.8, 141.5, 140.9, 140.1, 132.1, 129.9, 129.6, 128.9, 127.8, 127.0, 126.8, 120.6, 114.6, 99.7, 85.6, 80.9, 55.6, 51.5, 36.3; IR (ATR): ν 2948, 1704, 1620, 1599, 1578, 1497, 1488, 1457, 1435, 1417, 1362, 1314, 1306, 1286, 1275, 1190, 1155, 1115, 1093, 1060, 1019, 1007, 963, 937, 911, 841, 827, 809, 791, 764, 720, 709, 691, 671, 661 cm⁻¹; MS (APCI⁺): *m/z* (%) 462.2 [M+H]⁺ (100), 430.2 [M+H–CH₃OH]⁺ (43), 290.2 (33), 171.1 (10); HR-MS (TOF-ESI⁺): *m/z* vypočteno pro C₂₆H₂₄NO₅S⁺ [M+H]⁺ 462.1370, nalezeno 462.1366.

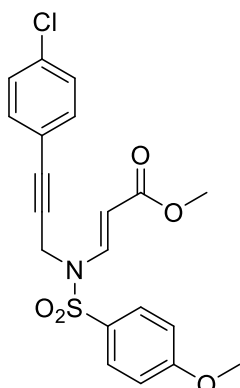
Methyl-(E)-3-{N-[3-(4-fluorfenyl)prop-2-yn-1-yl]-N-[4-methoxyfenylsulfonyl]amino}akrylát (238)



Obecný postup Sonogashirova couplingu při přípravě substituovaných enynů. Enyn **225a** (340 mg; 1,1 mmol), 1-fluor-4-jodbenzen (140 μ l; 1,21 mmol), [PdCl₂(PPh₃)₂] (39 mg; 0,055 mmol), CuI (21 mg; 0,11 mmol), TEA (1,5 ml; 11 mmol), THF (10 ml). Sloupcová chromatografie (50 g silikagelu) hexan-EtOAc (8 : 2). Bílá pevná látka, t.t. 126–127 °C, 38% výtěžek (173 mg). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.09 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 7.86–7.80 (m, AA' BB', 2H), 7.13–7.07 (m, AA' BB', 2H), 6.98–6.91 (m, 4H), 5.37 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 3H); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): δ 167.3, 163.8, 162.7 (d, J = 250.4 Hz), 140.8, 133.6 (d, J = 8.6 Hz), 129.8, 129.7, 117.8 (d, J = 4.4 Hz), 115.5 (d, J = 22.3 Hz), 114.5, 99.7, 84.7, 80.1 (d, J = 1.7 Hz), 55.6, 51.5, 36.1; ¹⁹F NMR (470 MHz, aceton-*d*₆): -111.9; IR (ATR): ν 3096, 2955, 1708, 1696, 1628, 1595, 1576, 1506, 1465, 1435, 1417, 1362, 1339, 1310, 1300, 1282, 1266, 1234, 1221, 1169, 1158, 1092, 1060, 1019, 988, 976, 938, 917, 852, 841, 833, 808, 793, 738, 717, 705, 674, 655 cm⁻¹; MS (APCI⁺) m/z (%): 404.2 [M+H]⁺ (100), 373.1 [M+H-CH₃OH]⁺ (13), 133.2 (10); HR-MS (TOF-ESI⁺): m/z vypočteno pro C₂₀H₁₉FNO₅S⁺ [M+H]⁺ 404.0963, nalezeno 404.0966.

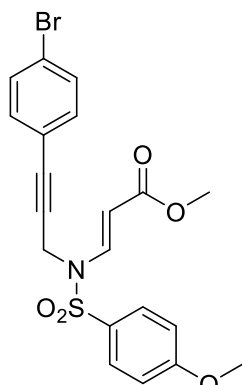
Methyl-(Z)-3-{N-[3-(4-fluorfenyl)prop-2-yn-1-yl]-N-[4-methoxyfenylsulfonyl]amino}akrylát - Z-izomer: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.85–7.81 (m, 2H), 7.13–7.09 (m, 2H), 6.98–6.89 (m, 5H), 5.24 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.67 (s, 3H); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 165.4, 163.7, 162.5 (d, J = 249.9 Hz), 134.7, 133.4 (d, J = 8.3 Hz), 129.8, 129.7, 118.3 (d, J = 3.5 Hz), 115.4 (d, J = 22.1 Hz), 114.5, 100.3, 84.6, 81.6 (d, J = 1.1 Hz), 55.6, 51.5, 38.0.

Methyl-(E)-3-{N-[3-(4-chlorfenyl)prop-2-yn-1-yl]-N-[4-methoxyfenylsulfonyl]amino}akrylát (239)



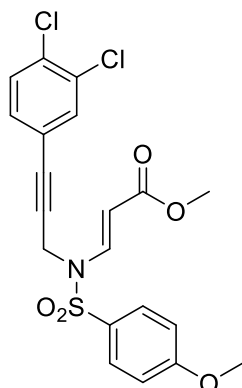
Obecný postup Sonogashirova couplingu při přípravě substituovaných enynů. Enyn **225a** (340 mg; 1,1 mmol), 1-chlor-4-jodbenzen (289 mg; 1,21 mmol), [PdCl₂(PPh₃)₂] (39 mg; 0,055 mmol), CuI (21 mg; 0,11 mmol), TEA (1,5 ml; 11 mmol), THF (10 ml). Sloupcová chromatografie (50 g silikagelu) hexan-EtOAc (8 : 2). Nažloutlá amorfnní látka, 81% výtěžek (374 mg). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.07 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 7.85–7.77 (m, AA' BB', 2H), 7.24–7.18 (m, AA' BB', 2H), 7.07–7.01 (m, AA' BB', 2H), 6.95–6.89 (m, AA' BB', 2H), 5.35 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.74 (s, 3H); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): δ 167.3, 163.9, 140.9, 134.9, 132.9, 129.9, 129.7, 128.6, 120.2, 114.6, 99.8, 84.7, 81.4, 55.7, 51.6, 36.2; MS (APCI⁺) m/z (%) 420.1 [M+H]⁺ (57), 390.0 (35), 388.1 (65), 248.1 (58), 171.0 (100), 123.0 (82); HR-MS (TOF-ESI⁺) m/z vypočteno pro C₂₀H₁₈ClNO₅S⁺ [M+H]⁺ 420.0667, nalezeno 420.0670. Údaje jsou v souladu s daty uvedenými v literatuře.¹⁶⁷

Methyl-(*E*)-3-{*N*-[3-(4-bromfenyl)prop-2-yn-1-yl]-*N*-[4-methoxyfenylsulfonyl]amino}akrylát (240)



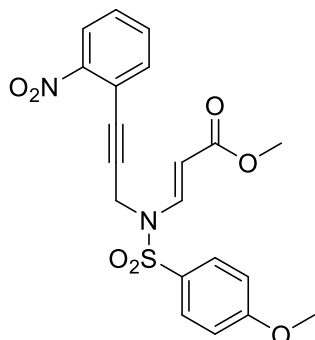
Obecný postup Sonogashirova couplingu při přípravě substituovaných enynů. Enyn **225a** (340 mg; 1,1 mmol), 1-brom-4-jodbenzen (342 mg; 1,21 mmol), [PdCl₂(PPh₃)₂] (39 mg; 0,055 mmol), CuI (21 mg; 0,11 mmol), TEA (1,5 ml; 11 mmol), THF (10 ml). Sloupcová chromatografie (50 g silikagelu) hexan–EtOAc (9 : 1). Světle žlutá amorfnní látka, 69% výtěžek (352 mg). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.08 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 7.83–7.80 (m, AA' BB', 2H), 7.40–7.36 (m, AA' BB', 2H), 6.99–6.61 (m, 4H), 5.35 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.74 (s, 3H); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): δ 167.2, 163.8, 140.8, 133.0, 131.4, 129.8, 129.6, 123.0, 120.6, 114.5, 99.7, 84.6, 81.5, 55.6, 51.5, 36.1; IR (ATR) ν 3098, 2947, 2844, 1710, 1625, 1595, 1578, 1497, 1486, 1436, 1396, 1362, 1307, 1262, 1157, 1115, 1093, 1060, 1013, 914, 822, 717, 700 cm⁻¹; MS (APCI⁺) *m/z* (%) 466.0 [M+H]⁺ (100), 464.1 (87), 433.9 (86), 294.0 (61), 292.1 (59), 279.1 (36), 194.9 (64), 125.1 (42), 92.0 (34), 76.9 (37); HR-MS (TOF-ESI⁺) *m/z* vypočteno pro C₂₀H₁₈BrNO₅S⁺ [M+H]⁺ 464.0162, nalezeno 464.0175. Údaje jsou v souladu s daty uvedenými v literatuře.¹⁶⁷

Methyl-(*E*)-3-{*N*-[3-(3,4-dichlorfenyl)prop-2-yn-1-yl]-*N*-[4-methoxyfenylsulfonyl]amino}akrylát (241)



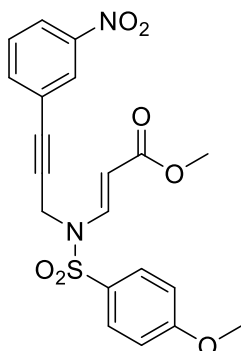
Obecný postup Sonogashirova couplingu při přípravě substituovaných enynů. Enyn **225a** (340 mg; 1,1 mmol), 1,2-dichlor-4-jodbenzen (330 mg; 1,21 mmol), [PdCl₂(PPh₃)₂] (39 mg; 0,055 mmol), CuI (21 mg; 0,11 mmol), TEA (1,5 ml; 11 mmol), THF (10 ml). Sloupcová chromatografie (50 g silikagelu) hexan–EtOAc (85 : 15). Žlutá amorfnní látka, 81% výtěžek (405 mg). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.09 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 7.84–7.79 (m, AA' BB', 2H), 7.32 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.99–6.94 (m, 3H), 5.33 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.75 (s, 3H); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): δ 167.2, 163.9, 140.7, 133.3, 133.2, 132.4, 130.7, 130.3, 129.9, 129.5, 121.6, 114.6, 99.7, 83.4, 82.4, 55.7, 51.5, 36.0; IR (ATR): ν 1699, 1626, 1595, 1578, 1494, 1473, 1460, 1435, 1364, 1334, 1304, 1275, 1259, 1250, 1160, 1092, 1059, 1030, 991, 973, 937, 918, 880, 846, 835, 806, 792, 736, 718, 702, 682, 673, 614 cm⁻¹; MS (ESI⁺): *m/z* (%) 476.0 [M+H]⁺ (100), 304.3 (67); HR-MS (TOF-ESI⁺): *m/z* vypočteno pro C₂₀H₁₈Cl₂NO₅S⁺ [M+H]⁺ 454.0277, nalezeno 454.0277.

Methyl-(*E*)-3-{*N*-[4-methoxyfenylsulfonyl]-*N*-[3-(2-nitrofenyl)prop-2-yn-1-yl]amino} akrylát (242)



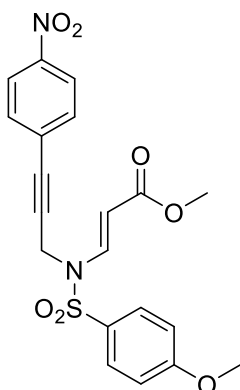
Obecný postup Sonogashirova couplingu při přípravě substituovaných enynů. Enyn **225a** (340 mg; 1,1 mmol), 1-jod-2-nitrobenzen (301 mg; 1,21 mmol), [PdCl₂(PPh₃)₂] (39 mg; 0,055 mmol), CuI (21 mg; 0,11 mmol), TEA (1,5 ml; 11 mmol), THF (10 ml). Sloupcová chromatografie (50 g silikagelu) hexan-EtOAc (9 : 1 – 8 : 2). Zelená amorfnní látka, 75% výtěžek (355 mg). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.08 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.81–7.79 (m, AA' BB', 2H), 7.54–7.39 (m, 2H), 7.30–7.21 (m, 1H), 6.91–6.90 (m, AA' BB', 2H), 5.40 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.74 (s, 3H); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): δ 167.3, 163.9, 140.7, 135.0, 132.8, 129.9, 129.5, 129.3, 124.6, 117.2, 114.6, 100.0, 88.5, 81.0, 55.7, 51.6, 36.3; IR (ATR) ν 3100, 2977, 2938, 2838, 1709, 1626, 2594, 1543, 1495, 1436, 1264, 1250, 1164, 1092, 1059, 1026 cm⁻¹; MS (APCI⁺) *m/z* (%) 431.2 [M+H]⁺ (10), 399.1 (100). Údaje jsou v souladu s daty uvedenými v literatuře.¹⁶⁷

Methyl-(*E*)-3-{*N*-[4-methoxyfenylsulfonyl]-*N*-[3-(3-nitrofenyl)prop-2-yn-1-yl]amino} akrylát (243)



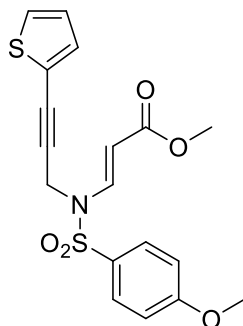
Obecný postup Sonogashirova couplingu při přípravě substituovaných enynů. Enyn **225a** (340 mg; 1,1 mmol), 1-jod-3-nitrobenzen (301 mg; 1,21 mmol), [PdCl₂(PPh₃)₂] (39 mg; 0,055 mmol), CuI (21 mg; 0,11 mmol), TEA (1,5 ml; 11 mmol), THF (10 ml). Sloupcová chromatografie (50 g silikagelu) hexan-EtOAc (8 : 2). Žlutá pevná látka, t.t. 101–102 °C, 85% výtěžek (402 mg). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.18–8.13 (m, 1H), 8.10 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 7.89–7.86 (m, 1H), 7.86–7.83 (m, AA' BB', 2H), 7.48–7.43 (m, 2H), 7.01–6.97 (m, AA' BB', 2H), 5.35 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.75 (s, 3H); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): δ 167.1, 164.0, 147.9, 140.7, 137.2, 129.9, 129.5, 129.3, 126.4, 123.44, 123.39, 114.6, 99.7, 83.2, 83.1, 55.7, 51.5, 35.9; IR (ATR): ν 3727, 3704, 3625, 3599, 2952, 2360, 2342, 1698, 1625, 1595, 1576, 1531, 1499, 1463, 1444, 1435, 1419, 1364, 1350, 1311, 1291, 1266, 1162, 1117, 1093, 1060, 1026, 1010 cm⁻¹; MS (APCI⁺) *m/z* (%) 431.2 [M+H]⁺ (100), 399.2 (40), 259.2 (18), 229.1 (47), 171.1 (21); HR-MS (TOF-ESI⁺): *m/z* vypočteno pro C₂₀H₁₉N₂O₇S⁺ [M+H]⁺ 431.0908, nalezeno 431.0909.

Methyl-(*E*)-3-{*N*-[4-methoxyfenylsulfonyl]-*N*-[3-(4-nitrofenyl)prop-2-yn-1-yl]amino} akrylát (244)



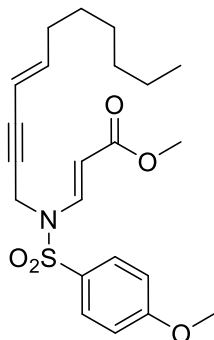
Obecný postup Sonogashirova couplingu při přípravě substituovaných enynů. Enyn **225a** (340 mg; 1,1 mmol), 1-jod-4-nitrobenzen (301 mg; 1,21 mmol), $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ (39 mg; 0,055 mmol), CuI (21 mg; 0,11 mmol), TEA (1,5 ml; 11 mmol), THF (10 ml). Sloupcová chromatografie (50 g silikagelu) hexan–EtOAc (8 : 2). Světle žlutá pevná látka, 79% výtěžek (374 mg). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.14–8.04 (m, 3H), 7.83–7.81 (m, AA' BB', 2H), 7.26–7.25 (m, AA' BB', 2H), 6.95–6.94 (m, AA' BB', 2H), 5.33 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125.7 MHz, CDCl_3): δ 167.1, 163.9, 147.4, 140.7, 132.4, 129.9, 129.5, 128.4, 123.4, 114.6, 99.7, 85.7, 83.7, 55.7, 51.6, 36.0; **IR** (ATR) v 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 cm^{-1} . Údaje jsou v souladu s daty uvedenými v literatuře.¹⁶⁷

Methyl-(*E*)-3-{*N*-[4-methoxyfenylsulfonyl]-*N*-[3-(thiofen-2-yl)prop-2-yn-1-yl]amino} akrylát (245)



Obecný postup Sonogashirova couplingu při přípravě substituovaných enynů. Enyn **225a** (340 mg; 1,1 mmol), 2-jodthiofen (134 μl ; 1,21 mmol), $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ (39 mg; 0,055 mmol), CuI (21 mg; 0,11 mmol), TEA (1,5 ml; 11 mmol), THF (30 ml). Sloupcová chromatografie (50 g silikagelu) hexan–EtOAc (8 : 2). Oranžová amorfnní látka, 69% výtěžek (297 mg). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.06 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 7.83–7.81 (m, AA' BB', 2H), 7.21 (dd, $J = 5.1$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H), 6.99–6.88 (m, 3H), 6.90 (dd, $J = 5.1$ Hz, $J = 3.7$ Hz, 1H), 5.34 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.75 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125.7 MHz, CDCl_3): δ 167.2, 163.8, 140.8, 132.7, 129.8, 129.4, 127.6, 126.8, 121.5, 114.6, 99.6, 84.2, 79.0, 55.6, 51.4, 36.2; **IR** (ATR) v 2929, 2855, 2228, 1919, 1711, 1625, 1495, 1434, 1354, 1265, 1245, 1163, 1091, 1055 cm^{-1} ; **MS** (APCI⁺) m/z (%) 392.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), 360.1 (61), 220.0 (47), 188.0 (18), 170.9 (51), 123.1 (59), 121.0 (65). Údaje jsou v souladu s daty uvedenými v literatuře.¹⁶⁷

Methyl-(*E*)-3-{*N*-[4-methoxyfenylsulfonyl]-*N*-[(*E*)-undec-4-en-2-yn-1-yl]amino} akrylát (246)

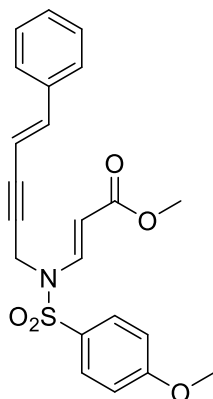


Obecný postup Sonogashirova couplingu při přípravě substituovaných enynů. Enyn **225a** (340 mg; 1,1 mmol), 1-jodokt-2-en (286 μl ; 1,65 mmol), $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ (39 mg; 0,055 mmol), CuI (21 mg; 0,11 mmol), TEA (1,5 ml; 11 mmol), THF (30 ml). Sloupcová chromatografie (40 g silikagelu) hexan–EtOAc (8 : 2). Hnědý olej, 62% výtěžek (426 mg).

Alternativní postup přípravy substituovaných enynů. Sulfonamid **252** (170 mg; 0,51 mmol), methyl-propiolát (45 μ l; 0,51 mmol), TEA (214 μ l; 1,53 mmol), THF (5 ml). Sloupcová chromatografie (30 g silikagelu) hexan–EtOAc (8 : 2). Hnědý olej, 82% výtěžek (175 mg).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.03 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 7.83–7.77 (m, AA' BB', 2H), 7.01–6.94 (m, AA' BB', 2H), 5.88 (dt, $J = 15.9$ Hz, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.30 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 5.19 (dt, $J = 15.9$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.05 – 1.99 (m, 2H), 1.38–1.22 (m, 8H), 0.89 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125.7 MHz, CDCl_3): δ 167.3, 163.7, 146.4, 140.8, 129.8, 129.7, 114.5, 108.1, 99.5, 84.6, 78.5, 55.6, 51.4, 36.2, 33.0, 31.6, 28.7, 28.5, 22.5, 14.0; **IR** (ATR): ν 3411, 2929, 2856, 2358, 1711, 1626, 1595, 1579, 1498, 1461, 1439, 1416, 1366, 1310, 1262, 1160, 1116, 1092, 1058, 1025, 962, 917, 834, 807, 718, 698, 669 cm^{-1} ; **MS** (APCI+) m/z (%): 420.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), 388.3 $[\text{M}+\text{H}-\text{CH}_3\text{OH}]^+$ (15), 279.2 (52), 248.2 (15), 171.0 (12); **HR-MS** (TOF-ESI+): m/z vypočteno pro $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{NO}_5\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 420.1839, nalezeno 420.1838.

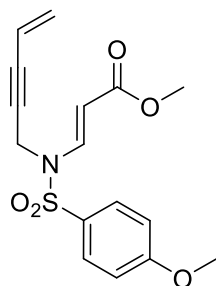
Methyl-(E)-3-{N-[4-methoxyfenylsulfonyl]-N-[(E)-5-fenylpent-4-en-2-yn-1-yl]amino}akrylát (247)



Obecný postup Sonogashirova couplingu při přípravě substituovaných enynů. Enyn **225a** (340 mg; 1,1 mmol), 1-bromo-2-fenylethylen (212 μ l; 1,21 mmol), $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ (39 mg; 0,055 mmol), CuI (21 mg; 0,11 mmol), TEA (1,5 ml; 11 mmol), THF (10 ml). Sloupcová chromatografie (70 g silikagelu) hexan–EtOAc (8 : 2). Žlutá amorfnní látka, 43% výtěžek (195 mg).

Alternativní postup přípravy substituovaných enynů. Sulfonamid **253** (1400 mg; 4,28 mmol), methyl-propiolát (419 μ l; 4,7 mmol), TEA (1,8 ml; 12,83 mmol), THF (10 ml). Reakční čas 12 h. Sloupcová chromatografie (70 g silikagelu) hexan–EtOAc (8 : 2). Žlutá amorfnní látka, 43% výtěžek (761 mg).

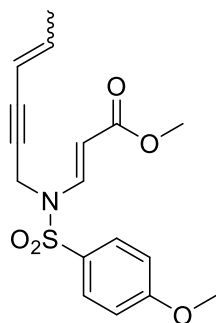
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.07 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 7.86–7.82 (m, AA' BB', 2H), 7.38–7.27 (m, 5H), 7.04–6.98 (m, AA' BB', 2H), 6.60 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 5.86 (dt, $J = 16.3$ Hz, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.34 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125.7 MHz, CDCl_3): δ 167.3, 163.8, 142.5, 140.8, 135.7, 129.9, 129.7, 129.0, 128.7, 126.2, 114.5, 106.6, 99.7, 84.9, 82.3, 55.6, 51.5, 36.3; **IR** (ATR): ν 3750, 3648, 3101, 2955, 2208, 1707, 1670, 1625, 1595, 1578, 1541, 1495, 1474, 1461, 1449, 1435, 1364, 1338, 1302, 1282, 1261, 1155, 1112, 1092, 1061, 1015, 982, 974, 963, 944, 917, 866, 832, 808, 791, 754, 733, 718, 701, 692, 673 cm^{-1} ; **MS** (ESI+) m/z (%): 434.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (58), 412.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (5), 336.3 (25), 274,3 (100); **HR-MS** (TOF-ESI+): m/z vypočteno pro $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{NO}_5\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 412.1213, nalezeno 412.1213.

Methyl-(*E*)-3-[*N*-(4-methoxyfenylsulfonyl)-*N*-(pent-4-en-2-yn-1-yl)amino]akrylát**(248)**

Obecný postup Sonogashirova couplingu při přípravě substituovaných enynů. Enyn **225a** (464 mg; 1,5 mmol), vinylbromid (4,5 ml; 0,5M roztok v THF), $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ (53 mg; 0,75 mmol), CuI (29 mg; 0,15 mmol), TEA (2,1 ml; 15 mmol), THF (10 ml). Sloupcová chromatografie (60 g silikagelu) hexan-EtOAc (8 : 2). Žlutá amorfnní látka, 33% výtěžek (163 mg).

Alternativní postup přípravy substituovaných enynů. Sulfonamid **250** (1 890 mg; 7,53 mmol), methyl-propiolát (670 μl ; 7,53 mmol), TEA (3,2 ml; 22,6 mmol), THF (40 ml). Reakční čas 3 h. Sloupcová chromatografie (100 g silikagelu) hexan-EtOAc (8 : 2). Žlutá amorfnní látka, 97% výtěžek (2 450 mg).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.03 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 7.82–7.77 (m, AA' BB', 2H), 7.01–6.96 (m, AA' BB', 2H), 5.52 (ddt, $J = 17.0$ Hz, $J = 11.5$ Hz, $J = 1.9$ Hz, 1H), 5.41 (dd, překryv, $J = 11.5$ Hz, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.38 (dd, překryv, $J = 17.0$ Hz, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.29 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 1.9$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.74 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125.7 MHz, CDCl_3): δ 167.2, 163.8, 140.7, 129.8, 129.5, 128.1, 115.9, 114.5, 99.6, 84.2, 80.9, 55.7, 51.4, 36.0; **IR** (ATR): ν 3790, 3740, 3716, 3696, 3663, 3639, 3572, 3070, 2953, 1854, 1815, 1787, 1765, 1737, 1710, 1678, 1657, 1650, 1626, 1595, 1580, 1512, 1496, 1462, 1437, 1413, 1360, 1324, 1311, 1264, 1240, 1181, 1158, 1119, 1091, 1055, 1027, 1008, 987, 972, 942, 919, 837, 825, 810, 786, 719, 697, 670 cm^{-1} ; **MS** (ESI⁺) m/z (%): 358.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100), 336.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (45); **HR-MS** (TOF-ESI⁺): m/z vypočteno pro $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO}_5\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 336.0900, nalezeno 336.0902.

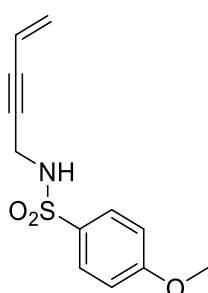
Methyl-(*E*)-3-{*N*-[(*E,Z*)-hex-4-en-2-yn-1-yl]-*N*-[4-methoxyfenylsulfonyl]amino}akrylát (249)

Obecný postup Sonogashirova couplingu při přípravě substituovaných enynů. Enyn **225a** (309 mg; 1 mmol), (*E,Z*)-1-bromprop-1-en (171 μl ; 2 mmol), $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ (35 mg; 0,05 mmol), CuI (19 mg; 0,1 mmol), TEA (1,4 ml; 10 mmol), THF (10 ml). Sloupcová chromatografie (50 g silikagelu) hexan-EtOAc (8 : 2). Žlutá amorfnní látka, 22% výtěžek (76 mg).

Alternativní postup přípravy substituovaných enynů. Sulfonamid **251** (270 mg; 1,02 mmol), methyl-propiolát (91 μl ; 1,02 mmol), TEA (430 μl ; 3,06 mmol), THF (5 ml). Reakční čas 12 h. Sloupcová chromatografie (30 g silikagelu) hexan-EtOAc (8 : 2). Žlutý olej, 91% výtěžek (175 mg). (*E*)- a (*Z*)-izomerů ($E : Z = 3 : 1$). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.03 (d, $J = 13.9$ Hz, překryv, izomer *Z*, 1H), 8.01 (d, $J = 13.9$ Hz, překryv, izomer *E*, 1H), 7.81–7.75 (m, izomery *E+Z*, 4H), 7.00–6.94 (m, izomery *E+Z*, 4H), 5.93–5.82 (m, překryv, izomer *Z*, 1H), 5.88 (dq, $J = 15.7$ Hz, $J = 6.8$ Hz, překryv, izomer *E*, 1H), 5.33 (d, $J = 13.9$ Hz, izomer *Z*, 1H), 5.29 (d, $J = 13.9$ Hz, izomer *E*, 1H), 5.23–5.18 (m, izomery *E+Z*, 1H), 4.47 (d, $J = 2.0$ Hz, izomer *Z*, 2H), 4.39 (d, $J = 2.0$ Hz, izomer *E*, 2H), 3.86 (s, izomer *Z*, 3H), 3.84 (s, izomer *E*, 3H), 3.72 (d, $J = 1.1$ Hz, 6H), 1.70 (dd, $J = 6.8$ Hz, $J = 1.4$ Hz, izomer *E*,

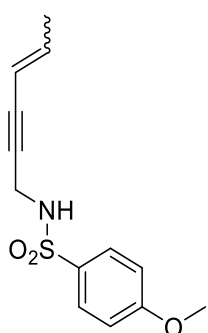
3H), 1.61 (dd, $J = 6.8$ Hz, $J = 1.3$ Hz, izomer *Z*, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125.7 MHz, CDCl_3) δ 167.28, 167.27, 163.74, 163.72, 141.0, 140.8, 140.7, 139.8, 129.73, 129.67, 114.44, 114.42, 109.4, 108.7, 99.50, 99.47, 84.6, 84.4, 82.5, 78.4, 55.64, 55.62, 51.4, 36.3, 36.2, 29.6, 18.4, 15.8; **IR** (ATR): ν 2927, 2852, 2220, 1712, 1682, 1651, 1626, 1595, 1578, 1557, 1538, 1497, 1462, 1439, 1416, 1365, 1338, 1309, 1262, 1184, 1159, 1114, 1091, 1057, 1024, 948, 914, 833, 807, 788, 758, 728, 717, 701, 668 cm^{-1} ; **MS** (ESI⁺) m/z (%): 372.0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (30), 349.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100); **HR MS** (TOF-ESI⁺): m/z vypočteno pro $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NO}_5\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 350.1057, nalezeno 350.1066; vypočteno pro $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{SNa}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 372.0876, nalezeno 372.0876.

4-Methoxy-*N*-(pent-4-en-2-yn-1-yl)-benzensulfonamid (250)



Obecný postup Sonogashirova couplingu při přípravě substituovaných enynů. Sulfonamid **224a** (5 g; 22,2 mmol), vinylbromid (55,5 ml; 1M roztok v THF), $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ (779 mg; 1,11 mmol), CuI (423 mg; 2,22 mmol), TEA (31 ml; 222 mmol), THF (50 ml). Reakční čas 1 h. Sloupcová chromatografie (150 g silikagelu) hexan-EtOAc (75 : 25). Žlutá amorfnní látka, 54% výtěžek (3 g). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.86–7.81 (m, AA'BB', 2H), 7.01–6.95 (m, AA'BB', 2H), 5.56 (ddt, $J = 17.6$ Hz, $J = 10.9$ Hz, $J = 1.9$ Hz, 1H), 5.43 (dd, $J = 17.6$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.40 (dd, $J = 10.9$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.73 (bs, 1H), 3.95 (d, $J = 3.3$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125.7 MHz, CDCl_3): δ 163.1, 131.2, 129.6, 127.7, 116.2, 114.2, 83.9, 83.3, 55.6, 33.6; **IR** (ATR): ν 3271, 1596, 1577, 1498, 1437, 1327, 1306, 1264, 1147, 1114, 1093, 1061, 1023, 979, 946, 843, 830, 802, 749, 673 cm^{-1} ; **MS** (ESI⁺): m/z (%) 274.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100), 252.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (5); **HR-MS** (TOF-ESI⁺): m/z vypočteno pro $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}_3\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 252.0689, nalezeno 252.0694.

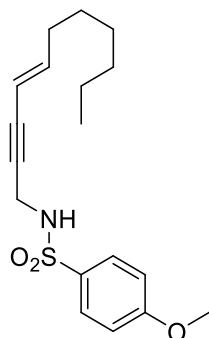
(*E,Z*)-*N*-(Hex-4-en-2-yn-1-yl)-4-methoxybenzensulfonamid (251)



Obecný postup Sonogashirova couplingu při přípravě substituovaných enynů. Sulfonamid **224a** (500 mg; 2,22 mmol), (*E,Z*)-propenylbromid (475 μl ; 5,55 mmol), $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ (78 mg; 0,11 mmol), CuI (42 mg; 0,22 mmol), TEA (3,4 ml; 22,2 mmol), THF (15 ml). Reakční čas 4 h. Sloupcová chromatografie (50 g silikagelu) hexan-EtOAc (7 : 3). Žlutá amorfnní látka, 50% výtěžek (295 mg). Izolováno jako směs (*E*)- a (*Z*)-izomerů (*E* : *Z* = 2 : 1). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.86–7.81 (m, izomery *E+Z*, 4H), 7.00–6.96 (m, izomery *E+Z*, 4H), 5.92 (dq, $J = 16.0$ Hz, $J = 6.9$ Hz, překryv, izomer *E*, 1H), 5.94–5.88 (m, izomer *b*, 1H), 5.29–5.24 (m, izomery *E+Z*, 2H), 4.72 (t, $J = 6.1$ Hz, izomer *Z*, 1H), 4.67 (t, $J = 6.1$ Hz, izomer *E*, 1H), 3.99 (dd, $J = 6.1$ Hz, $J = 2.0$ Hz, izomer *Z*, 2H), 3.92 (dd, $J = 6.1$ Hz, $J = 2.0$ Hz, izomer *E*, 2H), 3.87 (s, izomer *E*, 3H), 3.86 (s, izomer *Z*, 3H), 1.72 (dd, $J = 6.9$ Hz, $J = 1.9$ Hz, izomer *E*, 3H), 1.70 (dd = 6.9 Hz, $J = 1.4$ Hz, izomer *Z*, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125.7 MHz, CDCl_3): δ 163.05, 163.03, 140.6, 139.3, 131.3, 131.2, 129.6, 129.5, 114.17, 114.15, 109.7, 109.0, 87.7, 83.5, 81.40, 81.37, 55.58, 55.56, 33.8, 33.7, 18.5, 15.9; **IR** (ATR): ν 3279, 2919, 2844, 1597, 1578, 1502, 1462, 1440, 1427, 1339,

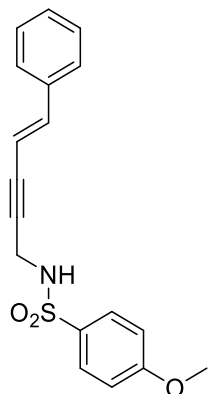
1323, 1306, 1270, 1149, 1118, 1095, 1055, 1022, 989, 955, 871, 845, 835, 805, 732, 718, 673, 649, 629 cm^{-1} ; **MS** (ESI⁺): m/z (%) 553.0 [2M+Na]⁺ (100), 288.1 [M+Na]⁺ (100), 274.3 (35); **HR-MS** (TOF-ESI⁺): m/z vypočteno pro $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_3\text{S}^+$ [M+H]⁺ 266.0846, nalezeno 266.0855; vypočteno pro $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{SNa}^+$ [M+Na]⁺ 288.0665, nalezeno 288.0671.

(E)-4-Methoxy-N-(undec-4-en-2-yn-1-yl)benzonsulfonamid (252)

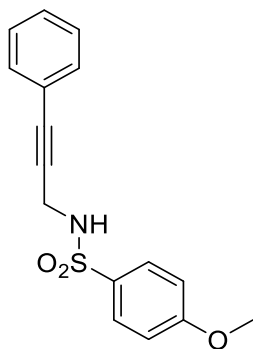


Obecný postup Sonogashirova couplingu při přípravě substituovaných enynů. Sulfonamid **224a** (500 mg; 2,22 mmol), 1-jod-okt-2-en (444 μl ; 2,44 mmol), $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ (78 mg; 0,111 mmol), CuI (42,3 mg; 0,222 mmol), TEA (3 ml; 22,2 mmol), THF (5 ml). Reakční čas 12 h. Sloupcová chromatografie (50 g silikagelu) hexan–EtOAc (8 : 2). Žlutá pevná látka, 23% výtěžek (170 mg). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl_3): δ 7.86–7.81 (m, AA' BB', 2H), 7.00–6.96 (m, AA' BB', 2H), 5.92 (dt, $J = 15.8$ Hz, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.24 (dt, $J = 15.8$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.60 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 3.93 (dd, $J = 6.1$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.11–2.0 (m, 2H), 1.39–1.18 (m, 8H), 0.89 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H); **¹³C NMR** (125.7 MHz, CDCl_3): δ 163.0, 146.0, 131.3, 129.6, 114.2, 108.3, 83.6, 81.5, 55.6, 33.7, 33.0, 31.6, 28.7, 28.5, 22.5, 14.0; **IR** (ATR): ν 3275, 2953, 2922, 2855, 1597, 1577, 1502, 1461, 1435, 1337, 1321, 1306, 1273, 1154, 1118, 1095, 1065, 1024, 1009, 989, 962, 869, 844, 833, 803, 725, 674, 650, 629 cm^{-1} ; **MS** (ESI⁺): m/z (%) 374.0 (10), 358.0 [M+Na]⁺ (100), 349.0 (35), 304.2 (35); **HR-MS** (TOF-ESI⁺): m/z vypočteno pro $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NO}_3\text{S}^+$ [M+H]⁺ 336.1628, nalezeno 336.1633; vypočteno pro $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{SNa}^+$ [M+Na]⁺ 358.1447, nalezeno 358.1450.

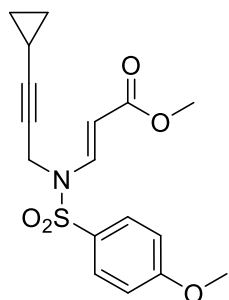
(E)-N-(5-Fenylpent-4-en-2-yn-1-yl)-4-methoxybenzonsulfonamid (253)



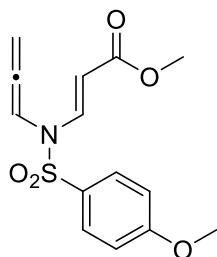
Obecný postup Sonogashirova couplingu při přípravě substituovaných enynů. Sulfonamid **224a** (1500 mg; 6,66 mmol), 1-bromo-2-fenylethylen (1,4 ml; 7,99 mmol), $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ (233 mg; 0,333 mmol), CuI (127 mg; 0,666 mmol), TEA (9,3 ml; 66,6 mmol), THF (15 ml). Reakční čas 12 h. Sloupcová chromatografie (70 g silikagelu) hexan–EtOAc (8 : 2). Žlutá pevná látka, 65% výtěžek (1,41 g). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl_3): δ 7.93–7.81 (m, AA' BB', 2H), 7.37–7.21 (m, 5H), 7.05–6.94 (m, AA' BB', 2H), 6.66 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 5.91 (dt, $J = 16.3$ Hz, $J = 2.1$ Hz, 2H), 4.75 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.02 (dd, $J = 6.1$ Hz, $J = 2.1$ Hz, 3H), 3.80 (s, 3H). **¹³C NMR** (125.7 MHz, CDCl_3): 163.1, 142.1, 135.8, 131.4, 129.7, 128.8, 128.7, 126.2, 114.2, 106.9, 85.4, 84.0, 55.5, 33.9.

***N*-(3-Fenylprop-2-yn-1-yl)-4-methoxybenzensulfonamid (254)**

Obecný postup Sonogashirova couplingu při přípravě substituovaných enynů. Sulfonamid **224a** (2 g; 8,88 mmol), jodbenzen (1043 μ l; 9,32 mmol), $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ (312 mg; 0,444 mmol), CuI (169 mg; 0,888 mmol), TEA (12,4 ml; 88,8 mmol), THF (5 ml). Reakční čas 1 h. Sloupcová chromatografie (80 g silikagelu) hexan-EtOAc (7 : 3 – 6 : 4). Nažloutlá pevná látka, 84% výtěžek (2,248 g). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.91–7.84 (m, AA' BB', 2H), 7.34–7.22 (m, 3H), 7.20–7.14 (m, 2H), 6.98–6.91 (m, AA' BB', 2H), 4.75 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.08 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125.7 MHz, CDCl_3): δ 163.1, 131.6, 131.3, 129.6, 128.5, 128.1, 122.1, 114.2, 84.7, 83.3, 55.5, 33.7; **IR** (ATR): ν 3272, 1595, 1579, 1495, 1460, 1425, 1321, 1304, 1260, 1176, 1153, 1116, 1096, 1054, 1024, 962, 914, 833, 798, 755, 716, 687, 629 cm^{-1} ; **MS** (ESI⁺): m/z (%): 339.2 [M+K]⁺ (100), 324.1 [M+Na]⁺ (65); **HR-MS** (TOF-ESI⁺): m/z vypočteno pro $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NO}_3\text{S}^+$ [M+H]⁺ 302.0846, nalezeno 302.0857.

Methyl-(*E*)-3-[*N*-(3-cyklopropylprop-2-yn-1-yl)-*N*-(4-methoxyfenylsulfonyl)amino]akrylát (255)

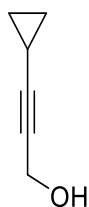
Alternativní postup přípravy substituovaných enynů. Sulfonamid **262** (286 mg; 1,08 mmol), methyl-propiolát (71 μ l; 1,19 mmol), TEA (450 μ l; 3,23 mmol), THF (8 ml). Reakční čas 12 h. Sloupcová chromatografie (30 g silikagelu) hexan-EtOAc (8 : 2). Žlutý olej, 16% výtěžek (60 mg). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.01 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 7.79–7.75 (m, AA' BB', 2H), 7.01–6.97 (m, AA' BB', 2H), 5.28 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 4.26 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 1.02–0.94 (m, 1H), 0.66–0.59 (m, 2H), 0.40–0.34 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (125.7 MHz, CDCl_3): δ 167.4, 163.7, 140.8, 129.8, 129.7, 114.4, 99.4, 89.6, 66.4, 55.7, 51.4, 35.9, 8.0, -0.9; **IR** (ATR): ν 3903, 3870, 3853, 3839, 3801, 3751, 3735, 3711, 3676, 3649, 3629, 3587, 3098, 2950, 2844, 2359, 2342, 2253, 1709, 1627, 1595, 1578, 1558, 1540, 1498, 1455, 1440, 1417, 1362, 1310, 1262, 1158, 1114, 1091, 1053, 1024, 969, 916, 891, 877, 834, 806, 789 cm^{-1} ; **MS** (ESI⁺) m/z (%): 372.1 [M+Na]⁺ (100), 350.1 [M+H]⁺ (20); **HR-MS** (TOF-ESI⁺): m/z vypočteno pro $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NO}_5\text{S}^+$ [M+H]⁺ 350.1057, nalezeno 350.1056.

Methyl-(*E*)-3-[*N*-(4-methoxyfenylsulfonyl)-*N*-(propa-1,2-dien-1-yl)amino]akrylát (256)

K suspenzi NaH (30 mg; 60% disperze v minerálním oleji) v suchém acetonitrilu (2 ml) byl při 0 °C překanylován roztok enynu **225a** (155 mg; 0,5 mmol) v suchém acetonitrilu (2 ml). Reakční směs byla následně míchána při laboratorní teplotě po dobu 12 h, kdy NMR analýza reakční směsi následně prokázala tvorbu izomeru. K reakční směsi byla poté pomalu přikapána destilovaná voda (5 ml), směs byla následně extrahována

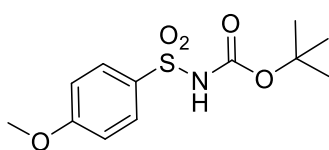
do ethyl-acetátu (2 × 20 ml), organická frakce vysušena bezvodým Na₂SO₄ a odpařena. Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (30 g silikagelu) za použití mobilní fáze hexan-EtOAc (99 : 1 – 9 : 1). Žlutý olej, 50% výtěžek (78 mg). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 8.05 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 7.81–7.73 (m, 2H), 7.04–6.96 (m, 2H), 6.03 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 5.38 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 5.21 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.73 (s, 3H); **¹³C NMR** (125.7 MHz, CDCl₃): δ 208.0, 167.4, 163.9, 141.3, 129.8, 128.9, 114.5, 100.0, 93.2, 84.7, 55.7, 51.4; **IR** (ATR): ν 2954, 1713, 1622, 1594, 1579, 1497, 1463, 1435, 1370, 1335, 1314, 1300, 1258, 1193, 1161, 1111, 1089, 1041, 1016, 983, 957, 939, 883, 863, 827, 811, 798, 713, 709, 666 cm⁻¹; **MS** (ESI⁺) *m/z* (%): 310.1 [M+H]⁺ (100), 279.2 (65), 210.1 (25), 171.1 (20); **HR-MS** (TOF-ESI⁺): *m/z* vypočteno pro C₁₄H₁₆NO₅S⁺ [M+H]⁺ 310.0744, nalezeno 310.0747.

3-Cyklopropylprop-2-yn-1-ol (257)

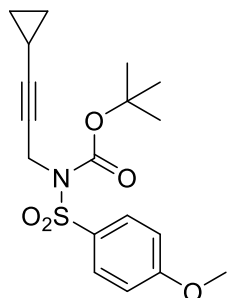


Připraven dle postupu uvedeného v literatuře.¹⁹⁰ n-BuLi (3,4 ml; 2,5M roztok v THF) bylo po kapkách přidáno do roztoku cyklopropylacetyleny (677 μl; 8 mmol) v suchém THF (16 ml) při –78 °C. Reakční směs byla míchána po dobu 30 min a následně byl přisypán paraformaldehyd (432,4 mg; 14,4 mmol). Směs byla ohřáta na laboratorní teplotu a míchána po dobu 12 h. Poté byla reakce ukončena přidáním nasyceného roztoku NH₄Cl (20 ml), vytřepána s EtOAc (2 × 15 ml), organická frakce vysušena bezvodým Na₂SO₄ a odpařena. Surový produkt byl bez čištění použit v dalších reakcích. Světle žlutý olej, 90% výtěžek (629 mg). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 4.23 (dd, *J* = 2.0 Hz, *J* = 0.7 Hz, 2H), 2.05 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 1.31–1.24 (m, 1H), 0.82–0.75 (m, 2H), 0.73–0.67 (m, 2H); **¹³C NMR** (125.7 MHz, CDCl₃): δ 89.7, 73.6, 51.4, 8.2, –0.6. Údaje jsou v souladu s daty uvedenými v literatuře.

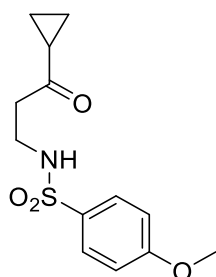
terc-Butyl-N-(4-methoxyfenylsulfonyl)karbamát (259)



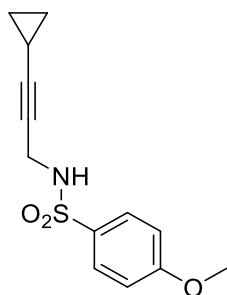
Připraven dle postupu uvedeného v literatuře.¹⁷² DMAP (171 mg; 1,4 mmol), di-terc-butyl-dikarbonát (1,68 g; 7,7 mmol) a TEA (1,17 ml; 8,4 mmol) byly postupně přidány do roztoku 4-methoxybenzensulfonamidu (1,31 g; 7 mmol) v suchém DCM (15 ml) pod ochrannou atmosférou argonu. Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 12 h a reakce ukončena přidáním 5% HCl (15 ml). Směs byla následně vytřepána s EtOAc (2 × 10 ml), organická frakce promyta nasyceným roztokem NaHCO₃ (10 ml) a nasyceným roztokem NaCl (10 ml), vysušena bezvodým Na₂SO₄ a odpařena. Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (90 g silikagelu) za použití mobilní fáze hexan-EtOAc (6 : 4). Bílá pevná látka; 95% výtěžek (1,9 g). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 7.98–7.93 (m, AA' BB', 2H), 7.32 (s, 1H), 7.03–6.99 (m, AA' BB', 2H), 3.90 (s, 3H), 1.40 (s, 9H); **¹³C NMR** (125.7 MHz, CDCl₃): δ 163.7, 149.1, 130.5, 130.3, 114.0, 84.0, 55.7, 27.9; **IR** (ATR): ν 3223, 2979, 2933, 1748, 1594, 1579, 1501, 1464, 1435, 1394, 1370, 1335, 1319, 1303, 1271, 1229, 1139, 1115, 1087, 1063, 1019, 960, 913, 839, 826, 804, 775, 757, 735, 718, 677 cm⁻¹; **MS** (ESI⁺): *m/z* (%) 310.1 [M+Na]⁺ (100).

***tert*-Butyl-*N*-(3-cyklopropylprop-2-yn-1-yl)-*N*-(4-methoxyfenylsulfonyl)karbamát****(260)**

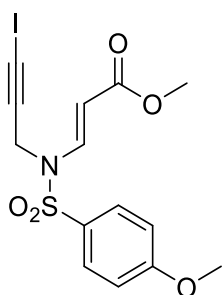
Připraven dle postupu uvedeného v literatuře.¹⁷² Roztok imidu **259** (747,2 mg; 2,6 mmol) v suchém THF (5 ml) a trifenyfosfan (682 mg; 2,6 mmol) byly postupně přidány do roztoku propargylalkoholu **257** (250 mg; 2,6 mmol) v suchém THF (5 ml) ve vyžíhané baňce pod ochrannou atmosférou argonu. Reakční směs byla ochlazena na 0 °C a následně byl po kapkách přidán roztok DEAD v toluenu (1,3 ml; 2,6 mmol). Reakční směs byla za současného chlazení míchána po dobu 30 min. Směs byla následně naředěna H₂O (10 ml), extrahována do ethyl-acetátu (3 × 10 ml), organická frakce vysušena bezvodým Na₂SO₄ a odpařena. Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (70 g silikagelu) za použití mobilní fáze hexan–EtOAc (8 : 2). Nažloutlá amorfní látka, 77% výtěžek (730 mg). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.03–7.93 (m, AA' BB', 2H), 7.01–6.93 (m, AA' BB', 2H), 4.56 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.37 (s, 9H), 1.27–1.22 (m, 1H), 0.80–0.75 (m, 2H), 0.68–0.63 (m, 2H); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): δ 163.4, 150.4, 131.3, 130.6, 113.6, 87.5, 84.5, 70.6, 55.7, 36.5, 27.9, 8.0, –0.6; IR (ATR): ν 2976, 2257, 1721, 1596, 1581, 1502, 1462, 1444, 1412, 1393, 1365, 1346, 1311, 1281, 1263, 1149, 1116, 1090, 1066, 1028, 929, 912, 880, 838, 808, 785, 773, 762, 717, 700, 679 cm⁻¹; MS (ESI⁺) *m/z* (%): 388.1 [M+Na]⁺ (100), 332.1 (5); HR-MS (TOF-ESI⁺): *m/z* vypočteno pro C₁₈H₂₃NO₅SNa⁺ [M+Na]⁺ 388.1189, nalezeno 388.1192.

***N*-(3-Cyklopropyl-3-oxo-prop-1-yl)-4-methoxybenzensulfonamid (261)**

Kyselina trifluoroctová (1,5 ml; 19,6 mmol) byla pomalu přikapána k roztoku amidu **260** (400 mg; 1,1 mmol) v suchém DCM (4 ml) ve vyžíhané baňce pod ochrannou atmosférou argonu. Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 20 min. Poté byla směs odpařena do sucha a surový produkt přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (50 g silikagelu) za použití mobilní fáze hexan–EtOAc (6 : 4). Nažloutlý olej; 56% výtěžek (173 mg). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.82–7.75 (m, 2H), 6.98 (m, 2H), 5.14 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.13 (td, *J* = 6.3, 5.4 Hz, 1H), 2.83 (dd, *J* = 6.1, 5.2 Hz, 2H), 1.87 (tt, *J* = 7.8, 4.6 Hz, 1H), 1.01 (dt, *J* = 4.9, 3.5 Hz, 1H), 0.94–0.85 (m, 1H); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): δ 210.1, 162.9, 131.5, 129.1, 114.30, 114.29, 55.6, 42.4, 38.1, 20.7, 11.4; IR (ATR): ν 3269, 2927, 2852, 2351, 1916, 1867, 1842, 1790, 1770, 1747, 1732, 1693, 1684, 1651, 1645, 1634, 1622, 1596, 1579, 1557, 1538, 1532, 1498, 1463, 1456, 1443, 1394, 1326, 1303, 1259, 1181, 1154, 1114, 1094, 1023, 933, 835, 803, 753, 671 cm⁻¹; MS (APCI⁺): *m/z* (%) 284.3 [M+H]⁺ (100); HR-MS (TOF-ESI⁺): *m/z* vypočteno pro: C₁₃H₁₇NO₄SNa⁺ [M+Na]⁺ 306.0771, nalezeno 306.0778. Struktura byla potvrzena pomocí 2D-NMR experimentů.

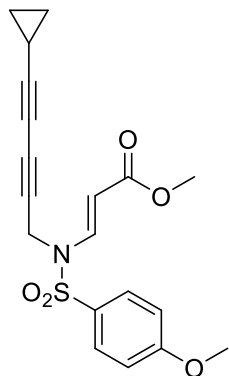
***N*-(3-Cyklopropylprop-2-yn-1-yl)-4-methoxybenzensulfonamid (262)**

Připraven dle publikované procedury.¹⁷³ Vyžíhaný bromid lithný (1 g; 11,52 mmol) byl přidán do roztoku amidu **260** (350 mg; 0,96 mmol) v suchém acetonitrilu (10 ml) ve vyžíhané baňce pod ochrannou atmosférou argonu. Reakční směs byla míchána při 65 °C (teplota lázně) po dobu 12 h. Poté byla směs odpařena do sucha a surový produkt přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (50 g silikagelu) za použití mobilní fáze hexan–EtOAc (8 : 2). Bílá pevná látka; 92% výtěžek (235 mg). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 7.84–7.80 (m, AA' BB', 2H), 7.01–6.97 (m, AA' BB', 2H), 4.47 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.78 (dd, *J* = 6.0 Hz, *J* = 2.0 Hz, 2H), 1.08–0.97 (m, 1H), 0.73–0.64 (m, 2H), 0.48–0.39 (m, 2H); **¹³C NMR** (125.7 MHz, CDCl₃): δ 163.1, 131.4, 129.6, 114.1, 88.5, 69.5, 55.6, 33.4, 7.9, –0.9; **IR** (ATR): ν 3262, 2926, 2853, 2363, 2342, 2247, 1910, 1718, 1653, 1595, 1578, 1499, 1463, 1437, 1323, 1260, 1188, 1154, 1149, 1115, 1094, 1064, 1018, 995, 877, 850, 831, 802, 705, 673 cm⁻¹; **MS** (ESI⁺): *m/z* (%) 304.1 [M+K]⁺ (25), 288.1 [M+Na]⁺ (100); **HR-MS** (TOF-ESI⁺): vypočteno pro C₁₃H₁₆NO₃S⁺ [M+H]⁺ 266.0846, nalezeno 266.0851.

Methyl-(*E*)-3-[*N*-(3-jodprop-2-yn-1-yl)-*N*-(4-methoxyfenylsulfonyl)amino]akrylát (263)

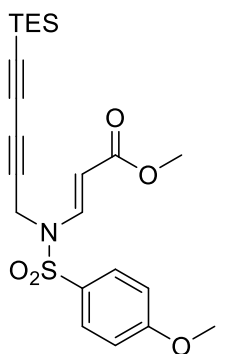
Připraven dle postupu uvedeného v literatuře.¹⁷⁴ *N*-Jodsukcinimid (270 mg; 1,2 mmol) a dusičnan stříbrný (17 mg; 0,1 mmol) byly přidány do roztoku enynu **225a** (309 mg; 1 mmol) v acetonu (10 ml). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 1,5 h. Následně byla směs nalita na led a extrahována do diethyletheru (3 × 10 ml). Organická frakce byla vysušena bezvodým Na₂SO₄, odpařena a surový produkt rekrystalizován z horkého hexanu. Růžová pevná látka, t.t. 124–125 °C; 97% výtěžek (423 mg); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 8.02 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 7.83–7.72 (m, AA' BB', 2H), 7.10–6.92 (m, AA' BB', 2H), 5.26 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.75 (s, 3H); **¹³C NMR** (125.7 MHz, CDCl₃): δ 167.2, 163.9, 140.6, 129.8, 129.6, 129.2, 114.6, 99.7, 85.0, 55.7, 51.5, 37.0; **IR** (ATR): ν 2950, 1699, 1619, 1593, 1580, 1495, 1438, 1360, 1335, 1288, 1264, 1159, 1113, 1088, 1061, 1020, 969, 937, 918, 835, 819, 806, 789, 718, 700, 675, 627 cm⁻¹; **MS** (ESI⁺): *m/z* (%) 457.9 [M+Na]⁺ (100); **HR MS** (TOF-ESI⁺): *m/z* vypočteno pro C₁₄H₁₅INO₅SN⁺ [M+H]⁺ 435.9710, nalezeno 435.9119.

Methyl-(E)-3-[N-(5-cyklopropylpenta-2,4-diyn-1-yl)-N-(4-methoxyfenylsulfonyl) amino]akrylát (264)

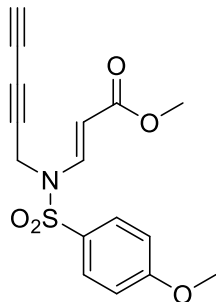


Obecný postup Sonogashirova couplingu při přípravě substituovaných enynů. Triethylsilylacetylen (93 μ l; 1,1 mmol), jodenyn **263** (435 mg; 1 mmol), $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ (35 mg; 0,05 mmol), CuI (19 mg; 0,1 mmol), TEA (1,4 ml; 10 mmol), THF (10 ml). Sloupcová chromatografie (30 g silikagelu) hexan-EtOAc (8 : 2). Světle žlutý olej, 38% výtěžek (142 mg); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.00 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 7.81–7.75 (m, AA' BB', 2H), 7.04–6.96 (m, AA' BB', 2H), 5.25 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 1.32–1.20 (m, 1H), 0.92–0.68 (m, 4H); $^{13}\text{C NMR}$ (125.7 MHz, CDCl_3): δ 167.1, 163.9, 140.6, 129.7, 129.3, 114.6, 99.7, 84.4, 71.1, 66.0, 59.3, 55.7, 51.4, 36.0, 8.8, –0.2; **IR** (ATR): ν 2958, 2841, 2247, 1713, 1628, 1595, 1577, 1497, 1457, 1436, 1417, 1356, 1325, 1308, 1275, 1266, 1249, 1238, 1188, 1159, 1091, 1053, 1028, 970, 950, 914, 837, 825, 808, 782, 717, 697, 673, 651, 635, 620 cm^{-1} ; **MS** (ESI⁺): m/z (%) 768.8 $[\text{2M}+\text{Na}]^+$ (100), 677.0 (70), 396.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (62), 318.3 (52); **HR-MS** (TOF-ESI⁺): m/z vypočteno pro $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}_5\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 374.1057, nalezeno 374.1060.

Methyl-(E)-3-[N-[4-methoxyfenylsulfonyl]-N-[5-(triethylsilyl)penta-2,4-diyn-1-yl] amino]akrylát (265)



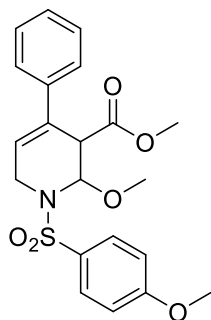
Obecný postup Sonogashirova couplingu při přípravě substituovaných enynů. Triethylsilylacetylen (197 μ l; 1,1 mmol), jodenyn **263** (435 mg; 1 mmol), $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ (35 mg; 0,05 mmol), CuI (19 mg; 0,1 mmol), TEA (1,4 ml; 10 mmol), THF (10 ml). Sloupcová chromatografie (50 g silikagelu) hexan-EtOAc (8 : 2). Nažloutlá amorfnní látka, 31% výtěžek (140 mg). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.02 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 7.84–7.77 (m, AA' BB', 2H), 7.04–6.99 (m, AA' BB', 2H), 5.26 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 0.98 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H), 0.61 (q, $J = 8.0$ Hz, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (125.7 MHz, CDCl_3): δ 167.1, 164.0, 140.6, 129.8, 129.6, 114.7, 99.8, 87.5, 85.7, 70.8, 68.2, 55.7, 51.5, 35.9, 7.3, 4.0; **IR** (ATR): ν 2956, 2876, 2108, 1705, 1623, 1595, 1578, 1498, 1459, 1437, 1416, 1368, 1311, 1263, 1229, 1182, 1164, 1115, 1091, 1061, 1025, 975, 935, 914, 861, 834, 806, 791, 727, 685, 666, 628 cm^{-1} ; **MS** (ESI⁺): m/z (%) 486.1 $[\text{M}+\text{K}]^+$ (100), 470.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (98), 402.1 (35), 386.1 (20), 301.1 (20); **HR-MS** (TOF-ESI⁺): m/z vypočteno pro $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{NO}_5\text{SSi}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 448.1609, nalezeno 448.1606.

Methyl-(*E*)-3-[*N*-(4-methoxyfenylsulfonyl)-*N*-(penta-2,4-diyne-1-yl)amino]akrylát (266).

K roztoku substituovaného enynu **265** (140 mg; 0,313 mmol) v methanolu (5 ml) byl přisypán K_2CO_3 (43 mg; 0,313 mmol). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 30 min, následně naředěna přidáním H_2O (10 ml) a vytřepána s EtOAc (3×10 ml). Organická frakce byla vysušena bezvodým Na_2SO_4 a odpařena do sucha. Surový produkt byl použit bez čištění v dalších krocích. Bílá amorfnní látka, 80% výtěžek (81,4 mg). **1H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.03 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 7.81–7.78 (m, AA' BB', 2H), 7.05–7.00 (m, AA' BB', 2H), 5.25 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 1.0$ Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.07 (t, $J = 1.0$ Hz, 1H); **^{13}C NMR** (125.7 MHz, $CDCl_3$): δ 167.0, 164.1, 140.5, 129.8, 129.62, 129.1, 114.7, 99.8, 69.9, 68.1, 67.7, 66.8, 55.7, 51.5, 35.7; **MS** (ESI⁺) m/z (%): 356.1 [M+Na]⁺ (100), 334.1 [M+H]⁺ (40), 271.1 (80); **HR-MS** (TOF-ESI⁺): m/z vypočteno pro $C_{16}H_{16}NO_5S^+$ [M+H]⁺ 334.0744, nalezeno 334.0752.

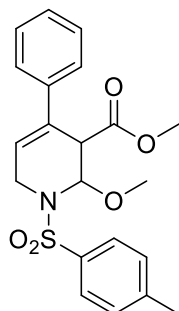
5.3 Cyklizační produkty

Methyl-4-fenyl-2-methoxy-1-(4-methoxyfenylsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-karboxylát (267a)

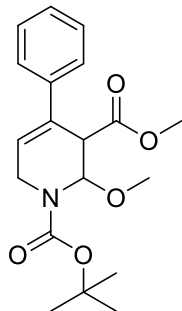


Obecný postup pro cyklizace A. Enyn **229a** (154 mg; 0,4 mmol), [AuCl(TFP)] (9,3 mg; 0,02 mmol), Ag[BF₄] (7,8 mg; 0,04 mmol), suchý benzen (5 ml) a methanol (49 μ l; 1,2 mmol). Reakční čas 12 h. Sloupcová chromatografie (50 g silikagelu) hexan–EtOAc (8 : 2). Bílá pevná látka, t.t. 87–88 °C, 95% výtěžek (159 mg). **¹H NMR** (500 MHz, aceton-*d*₆): δ 7.84–7.80 (m, AA' BB', 2H), 7.41–7.24 (m, 5H), 7.16–7.12 (m, AA' BB', 2H), 6.23 (dd, *J* = 4.1 Hz, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.73 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.06–4.03 (m, 1H), 3.96 (dd, *J* = 17.6, *J* = 4.1 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.74 (dt, *J* = 17.6 Hz, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.40 (s, 3H); **¹³C NMR** (125.7 MHz, aceton-*d*₆): δ 170.4, 164.2, 140.6, 131.9, 131.3, 130.7, 129.2, 128.3, 126.2, 122.1, 115.0, 84.9, 56.1, 56.1, 52.6, 49.6, 42.1; **IR** (ATR): ν 2928, 2851, 1735, 1596, 1578, 1498, 1458, 1444, 1414, 1338, 1305, 1260, 1154, 1099, 1075, 1021, 974, 931, 835, 805, 781, 754, 719, 698, 677, 660 cm⁻¹; **MS** (ESI⁺): *m/z* (%) 386.2 (100); **HR-MS** (TOF-ESI⁺): *m/z* vypočteno pro C₂₁H₂₃NO₆SNa⁺ [M+Na]⁺ 440.1138, nalezeno 440.1146.

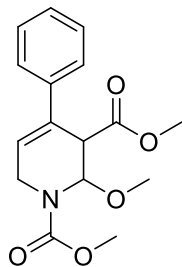
Methyl-4-fenyl-2-methoxy-1-(4-methylfenylsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-karboxylát (267b)



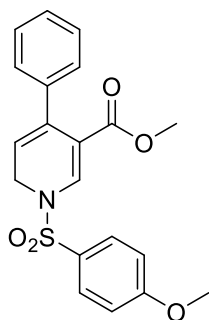
Obecný postup pro cyklizace A. Enyn **229b** (148 mg; 0,4 mmol), [AuCl(TFP)] (9,3 mg; 0,02 mmol), Ag[BF₄] (7,8 mg; 0,04 mmol), suchý benzen (5 ml) a methanol (49 μ l; 1,2 mmol). Reakční čas 12 h. Sloupcová chromatografie (50 g silikagelu) hexan–EtOAc (9 : 1 – 8 : 2). Světle žlutá amorfnní látka, 82% výtěžek (121 mg). **¹H NMR** (500 MHz, aceton-*d*₆): δ 7.80–7.74 (m, 2H), 7.46–7.24 (m, 7H), 6.23 (dd, *J* = 4.1 Hz, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.06–4.04 (m, 1H), 3.99 (dd, *J* = 17.7 Hz, *J* = 4.1 Hz, 1H), 3.79–3.73 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.44 (s, 3H); **¹³C NMR** (125.7 MHz, aceton-*d*₆): δ 170.4, 144.7, 140.6, 137.6, 131.3, 130.4, 129.2, 128.5, 128.3, 126.2, 122.0, 84.9, 56.1, 52.6, 49.6, 42.1, 21.4; **IR** (ATR): ν 2953, 1716, 1598, 1496, 1483, 1461, 1446, 1432, 1385, 1337, 1308, 1262, 1158, 1106, 1097, 1068, 1016, 967, 949, 932, 841, 820, 785, 752, 723, 704, 692, 675, 652 cm⁻¹; **MS** (ESI⁺): *m/z* (%) 424.2 [M+Na]⁺ (20), 393.3 (10), 370.2 (10), 214.1 [M–TsH– CH₃OH +H]⁺ (100); **HR-MS** (TOF-ESI⁺): *m/z* vypočteno pro C₂₁H₂₃NO₅SNa⁺ [M+Na]⁺ 424.1189, nalezeno 424.1190.

Methyl-1-(*tert*-butoxykarbonyl)-4-fenyl-2-methoxy-1,2,3,6-tetrahydropyridin-karboxylát (267c)


Obecný postup pro cyklizace A. Enyn **229c** (168 mg; 0,53 mmol), [AuCl(TFP)] (12,3 mg; 0,0265 mmol), Ag[BF₄] (10,3 mg; 0,053 mmol), suchý benzen (5 ml) a methanol (64 μ l; 1,6 mmol). Reakční čas 12 h. Sloupcová chromatografie (50 g silikagelu) hexan–EtOAc (8 : 2 – 6 : 4). Nažloutlý olej, 65% výtěžek (120 mg); izolováno jako směs izomerů a+b (a : b = 1 : 1). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.42–7.21 (m, 10H, izomery a+b), 6.22 (t, *J* = 3.5 Hz, izomer a, 1H), 6.18 (t, *J* = 3.5 Hz, izomer b, 1H), 5.94–5.88 (m, izomer b, 1H), 5.79 (d, *J* = 1.9 Hz, izomer a, 1H), 4.49 (dd, *J* = 19.2 Hz, *J* = 3.9 Hz, izomer a, 1H), 4.40 (dd, *J* = 19.2 Hz, *J* = 3.8 Hz, izomer b, 1H), 3.94 (s, izomer a, 1H), 3.90 (s, izomer b, 1H), 3.82–3.76 (m, izomer a, 1H), 3.72 (dt, *J* = 19.1, 2.7 Hz, izomer b, 1H), 3.65 (s, izomer a, 3H), 3.64 (s, izomer b, 3H), 3.35 (s, izomer a, 3H), 3.34 (s, izomer b, 3H), 1.51 (s, izomery a+b, 18H); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): δ 170.3, 154.9, 154.2, 139.6, 139.4, 130.1, 129.8, 128.4, 127.4, 125.3, 122.4, 122.0, 82.3, 81.0, 80.6, 55.3, 55.0, 52.3, 52.2, 49.1, 48.7, 41.1, 40.1, 28.3, 28.2.

Methyl-4-fenyl-2-methoxy-1-(methoxykarbonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-karboxylát (267d)


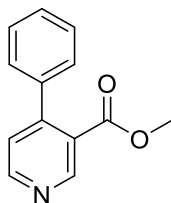
Obecný postup pro cyklizace A. Enyn **229d** (128 mg; 0,47 mmol), [AuCl(TFP)] (11 mg; 0,0235 mmol), Ag[BF₄] (9,2 mg; 0,047 mmol), suchý benzen (5 ml) a methanol (57 μ l; 1,41 mmol). Reakční čas 12 h. Sloupcová chromatografie (50 g silikagelu) hexan–EtOAc (8 : 2). Nažloutlý olej, 61% výtěžek (88 mg); izolováno jako směs izomerů a+b (a : b = 1,2 : 1). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.39–7.24 (m, izomery a+b, 10H), 6.22 (t, *J* = 3.5 Hz, izomer a, 1H), 6.18 (t, *J* = 3.5 Hz, izomer b, 1H), 5.93 (d, *J* = 1.8 Hz, izomer b, 1H), 5.81–5.77 (m, izomer a, 1H), 4.52 (dd, *J* = 18.9 Hz, *J* = 3.8 Hz, izomer a, 1H), 4.44 (dd, *J* = 18.9 Hz, *J* = 3.8 Hz, izomer b, 1H), 3.96–3.94 (m, izomer b, 1H), 3.93–3.91 (m, izomer a, 1H), 3.88–3.81 (m, izomery a+b, 2H), 3.79 (s, izomery a+b, 6H), 3.67 (s, izomer b, 3H), 3.63 (s, izomer a, 3H), 3.38 (s, izomer b, 3H), 3.34 (s, izomer a, 3H); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): δ 170.4, 170.3, 156.5, 155.9, 139.5, 139.4, 130.4, 130.0, 128.5, 127.6, 125.4, 122.1, 121.7, 82.2, 81.7, 55.6, 55.2, 53.0, 52.5, 52.4, 48.9, 48.7, 40.9, 40.8.

Methyl-4-fenyl-1-(4-methoxyfenylsulfonyl)-1,6-dihydropyridin-3-karboxylát (268a)


Roztok tetrahydropyridinu **267a** (100 mg; 0,26 mmol) v suchém benzenu (5 ml) byl zahříván pod zpětným chladičem (teplota lázně 90 °C) po dobu 1 h. Vzniklý produkt byl detekován a určen pomocí NMR analýzy reakční směsi. Pokus o izolaci byl neúspěšný. ¹H NMR (500 MHz, aceton-*d*₆): δ 7.94–7.90 (m, AA' BB', 2H), 7.87 (s, 1H), 7.32–7.19 (m, 5H), 7.12–7.08 (m, AA' BB', 2H), 5.53 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H), 4.19 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.52 (s, 3H); ¹³C NMR (125.7 MHz, aceton-*d*₆): δ 165.7,

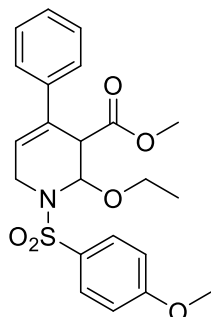
165.1, 140.4, 138.3, 136.8, 130.7, 128.8, 128.5, 127.9, 127.6, 116.8, 115.8, 113.0, 56.3, 51.4, 44.7. Údaje jsou v souladu s daty uvedenými v literatuře.¹⁶⁷

Methyl-4-fenylnikotinát (269a)



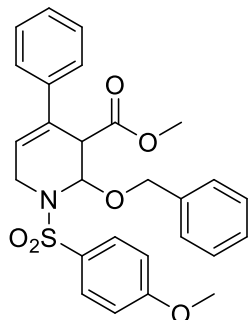
DBU (94 μ l; 0,62 mmol) byl po kapkách přidán k roztoku tetrahydropyridinu **267a** (121 mg; 0,31 mmol) v DMF (5 ml). Reakční směs byla zahřívána pod zpětným chladičem (teplota lázně 140 °C) po dobu 12 h, poté byla naředěna nasyceným roztokem Na₂CO₃ (5 ml). Směs byla vytřepána s EtOAc (3 \times 10 ml), promyta nasyceným roztokem NaCl (10 ml), vysušena bezvodým Na₂SO₄ a odpařena. Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (20 g silikagelu) za použití mobilní fáze hexan–EtOAc (8 : 2 – 6 : 4). Nažloutlá amorfnní látka, 25% výtěžek (17 mg). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.04 (s, 1H), 8.73 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.50–7.41 (m, 3H), 7.37–7.30 (m, 3H), 3.72 (s, 3H); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): δ 167.4, 152.1, 151.0, 150.3, 138.5, 128.7, 128.5, 128.1, 126.5, 125.0, 52.4. Údaje jsou v souladu s daty uvedenými v literatuře.¹⁶⁷

Methyl-2-ethoxy-4-fenyl-1-(4-methoxyfenylsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-karboxylát (270)



Obecný postup pro cyklizace A. Enyn **229a** (154 mg; 0,4 mmol), [AuCl(TFP)] (9,3 mg; 0,02 mmol), Ag[BF₄] (7,8 mg; 0,04 mmol), suchý benzen (5 ml) a ethanol (70 μ l; 1,2 mmol). Reakční čas 12 h. Sloupcová chromatografie (60 g silikagelu) hexan–EtOAc (9 : 1 – 8 : 2). Žlutý olej, 92% výtěžek (159 mg). ¹H NMR (500 MHz, aceton-*d*₆): δ 7.85–7.78 (m, AA' BB', 2H), 7.42–7.24 (m, 5H), 7.17–7.11 (m, AA' BB', 2H), 6.25 (dd, J = 4.1 Hz, J = 2.8 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.04–4.02 (m, 1H), 3.97 (dd, J = 17.6 Hz, J = 4.1 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.76 (dt, J = 17.6 Hz, J = 2.8 Hz, 1H), 3.69–3.63 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 1.11 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (125.7 MHz, aceton-*d*₆): δ 169.7, 163.3, 139.9, 131.2, 130.5, 129.9, 128.5, 127.5, 125.4, 121.3, 114.2, 82.6, 63.5, 55.3, 51.8, 49.0, 41.4, 14.4; IR (ATR): ν 2930, 2360, 1730, 1596, 1578, 1498, 1445, 1336, 1304, 1260, 1155, 1098, 1074, 1022, 932, 835, 805, 780, 754, 719, 679, 656 cm⁻¹; MS (ESI⁺): m/z (%) 454.2 [M+Na]⁺ (100); HR-MS (TOF-ESI⁺): m/z vypočteno pro C₂₂H₂₅NO₆SNa⁺ [M+Na]⁺ 454.1295, nalezeno 454.1303.

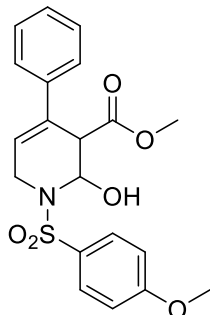
Methyl-2-benzyl-4-fenyl-1-(4-methoxyfenylsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-karboxylát (271)



Obecný postup pro cyklizace A. Enyn **229a** (154 mg; 0,4 mmol), [AuCl(TFP)] (9,3 mg; 0,02 mmol), Ag[BF₄] (7,8 mg; 0,04 mmol), suchý benzen (5 ml) a benzylalkohol (124 μ l; 1,2 mmol). Reakční čas 12 h. Sloupcová chromatografie (50 g silikagelu) hexan–EtOAc (9 : 1 – 8 : 2). Bílý olej, izolováno ve směsi s dihydropyridinem **268a** (15,3 : 1), 75 % NMR výtěžek. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.82–7.77

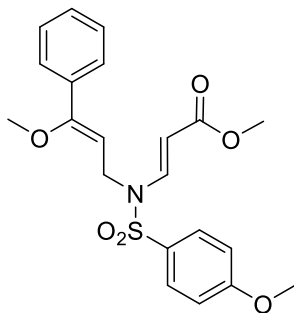
(m, AA' BB', 2H), 7.37–7.20 (m, 10H), 6.98–6.92 (m, AA' BB', 2H), 6.13 (dd, $J = 3.8$ Hz, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.00 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 4.78 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.97–3.94 (m, 2H), 3.94–3.91 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.60 (s, 3H).

Methyl-4-fenyl-2-hydroxy-1-(4-methoxyfenylsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-karboxylát (272)



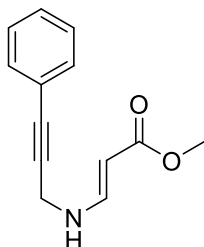
Obecný postup pro cyklizace A. Enyn **229a** (154 mg; 0,4 mmol), [AuCl(TFP)] (9,3 mg; 0,02 mmol), Ag[BF₄] (7,8 mg; 0,04 mmol), suchý benzen (5 ml) nebo suché THF (5 ml) a destilovaná voda (22 μl; 1,2 mmol). Reakční čas 12 h. Sloupcová chromatografie (50 g silikagelu) hexan–EtOAc (9 : 1 – 8 : 2). Bílá amorfnní látka, 7% výtěžek (11 mg). ¹H NMR (500 MHz, aceton-*d*₆): δ 7.88–7.84 (m, AA' BB', 2H), 7.42–7.23 (m, 5H), 7.13–7.09 (m, AA' BB', 2H), 6.33–6.31 (m, 1H), 6.17–6.14 (m, 1H), 5.26 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.08 (dd, $J = 17.4$ Hz, $J = 4.2$ Hz, 1H), 3.94–3.92 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.71 (dt, $J = 17.4$ Hz, $J = 2.6$ Hz, 1H), 3.62 (s, 3H); ¹³C NMR (125.7 MHz, aceton-*d*₆): δ 170.4, 164.0, 140.8, 131.6, 130.94, 130.86, 129.2, 128.2, 126.2, 122.5, 114.8, 77.5, 56.1, 52.7, 52.5, 42.0; IR (ATR): ν 3461, 2924, 2851, 1750, 1722, 1600, 1576, 1499, 1443, 1417, 1329, 1312, 1301, 1269, 1169, 1152, 1093, 1040, 1027, 1008, 970, 935, 928, 883, 831, 808, 785, 755, 731, 693, 682, 660, 628, 619 cm⁻¹; MS (ESI⁺): *m/z* (%) 437.3 [M+K]⁺ (70), 426.1 [M+Na]⁺ (100), 393.3 (25); HR-MS (TOF-ESI⁺): *m/z* vypočteno pro C₂₀H₂₁NO₆SNa⁺ [M+Na]⁺ 426.0982, nalezeno 426.0982.

Methyl-(*E*)-3-[N-(4-methoxyfenylsulfonyl)-N-((*Z*)-3-fenyl-3-methoxyprop-2-en-1-yl)amino]akrylát (273)



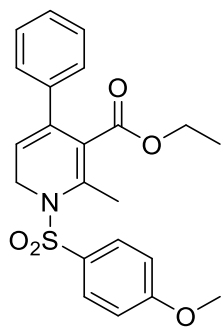
Detekován jako vedlejší produkt cyklizace enynu **229a**. ¹H NMR (500 MHz, aceton-*d*₆): δ 8.08 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 7.92–7.86 (m, 2H), 7.42–7.25 (m, 5H), 7.22–7.17 (m, 2H), 5.35 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 4.91 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.58 (s, 3H).

Methyl-3-(3-fenylprop-2-yn-1-ylamino)akrylát (274)



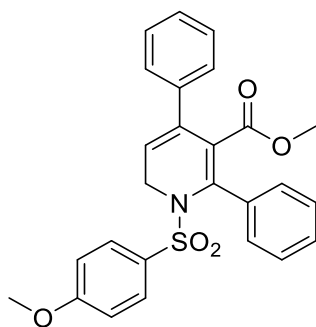
Detekován jako vedlejší produkt cyklizace enynů **229c** a **229d**. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.00 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 7.60–7.50 (m, 2H), 7.41–7.31 (m, 2H), 7.31–7.23 (m, 1H), 5.71 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.24 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H).

Ethyl-4-fenyl-1-(4-methoxyfenylsulfonyl)-2-methyl-1,6-dihydropyridin-3-karboxylát (275)



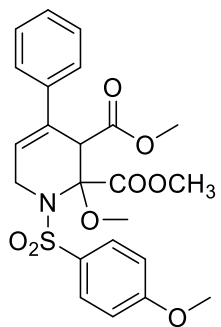
Obecný postup pro cyklizace A. Enyn **230** (182 mg; 0,4 mmol), [AuCl(TFP)] (9,3 mg; 0,02 mmol), Ag[BF₄] (7,8 mg; 0,04 mmol), suchý benzen (5 ml) a methanol (49 μ l; 1,2 mmol). Reakční čas 12 h. Sloupcová chromatografie (50 g silikagelu) hexan–EtOAc (7 : 3). Nažloutlý olej, 51% výtěžek (93 mg). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.72–7.62 (m, AA' BB', 2H), 7.20–7.09 (m, 3H), 6.81–6.74 (m, 4H), 5.44 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.82 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 0.70 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): δ 166.8, 163.1, 143.6, 138.7, 137.4, 131.1, 129.2, 127.9, 127.3, 126.3, 124.6, 117.5, 114.0, 60.6, 55.4, 45.8, 20.4, 13.3. Údaje jsou v souladu s daty uvedenými v literatuře.¹⁶⁷

Methyl-2,4-difenyl-1-(4-methoxyfenylsulfonyl)-1,6-dihydropyridin-3-karboxylát (276)



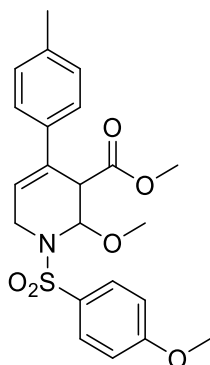
Obecný postup pro cyklizace A. Enyn **231** (185 mg; 0,4 mmol), [AuCl(TFP)] (9,3 mg; 0,02 mmol), Ag[BF₄] (7,8 mg; 0,04 mmol), suchý benzen (5 ml) a methanol (49 μ l; 1,2 mmol). Reakční čas 12 h. Sloupcová chromatografie (50 g silikagelu) hexan–EtOAc (9 : 1). Žlutý olej, 67% výtěžek (124 mg). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.64–7.53 (m, 4H), 7.42–7.33 (m, 3H), 7.25–7.14 (m, 3H), 6.92–6.81 (m, 4H), 5.49 (t, $J = 4.7$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J = 4.7$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.22 (s, 3H); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): δ 167.1, 163.2, 141.8, 137.6, 137.6, 135.7, 131.3, 130.2, 129.6, 129.6, 127.8, 127.8, 127.7, 127.6, 127.6, 125.7, 119.0, 114.2, 113.9, 55.6, 51.8, 46.6. Údaje jsou v souladu s daty uvedenými v literatuře.¹⁶⁷

Dimethyl-4-fenyl-2-methoxy-1-(4-methoxyfenylsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-2,3-dikarboxylát (277)



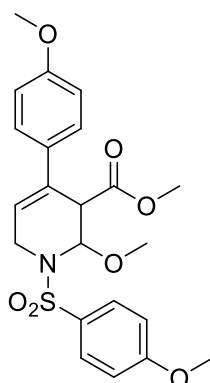
Obecný postup pro cyklizace A: Enyn **232** (177 mg; 0,4 mmol), [AuCl(TFP)] (9,3 mg; 0,02 mmol), Ag[BF₄] (7,8 mg; 0,04 mmol), suchý benzen (5 ml) a methanol (49 μ l; 1,2 mmol). Reakční čas: 12 h. Sloupcová chromatografie hexan–EtOAc (8 : 2). Bezbarvý olej, 44% výtěžek (84 mg). ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.98–7.92 (m, AA' BB', 2H), 7.36–7.23 (m, 5H), 7.12–7.07 (m, AA' BB', 2H), 6.28 (t, $J = 3.7$ Hz, 1H), 4.04 (td, $J = 3.7$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 2H), 3.92 (t, $J = 1.3$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.33–3.30 (m, 1H); ¹³C NMR (125.7 MHz, CD₃OD): δ 172.2, 169.4, 165.8, 138.7, 132.6, 131.8, 131.3, 129.7, 129.0, 126.9, 122.3, 116.4, 90.6, 56.3, 55.8, 54.0, 53.4, 53.0, 43.4; IR (ATR): ν 2951, 2845, 1746, 1596, 1579, 1499, 1445, 1373, 1336, 1307, 1257, 1154, 1115, 1093, 1056, 1024, 1001, 985, 929, 865, 835, 806 cm⁻¹; MS (ESI⁺): m/z (%) 498.1 [M+Na]⁺ (45), 444.1 (15), 272.1 [M–MBS+H]⁺ (100); HR-MS (TOF-ESI⁺): m/z vypočteno pro C₂₃H₂₅NO₈SNa⁺ [M+Na]⁺ 498.1193, nalezeno 498.1198.

Methyl-2-methoxy-4-(4-methylfenyl)-1-(4-methylfenylsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahydro pyridin-3-karboxylát (278)



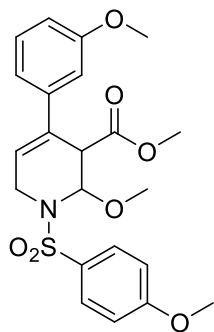
Obecný postup pro cyklizace A. Enyn **233** (158 mg; 0,4 mmol), [AuCl(TFP)] (9,3 mg; 0,02 mmol), Ag[BF₄] (7,8 mg; 0,04 mmol), suchý benzen (5 ml) a methanol (49 μ l; 1,2 mmol). Reakční čas 12 h. Sloupcová chromatografie (50 g silikagelu) hexan–EtOAc (9 : 1 – 8 : 2). Světle žlutá amorfni látka, 87% výtěžek (150 mg). **¹H NMR** (500 MHz, aceton-*d*₆): δ 7.85–7.78 (m, AA' BB', 2H), 7.31–7.24 (m, AA' BB', 2H), 7.18–7.09 (m, 4H), 6.19 (dd, *J* = 4.1 Hz, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.71 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.03–4.00 (m, 1H), 3.94 (dd, překryv, *J* = 17.8 Hz, *J* = 4.1 Hz, 1H), 3.92 (s, překryv, 3H), 3.73 (dt, *J* = 17.8 Hz, *J* = 2.7 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.30 (s, 3H); **¹³C NMR** (125.7 MHz, aceton-*d*₆): δ 170.5, 164.1, 137.9, 137.8, 131.9, 131.0, 130.7, 129.9, 126.1, 121.1, 115.0, 84.9, 56.12, 56.07, 52.6, 49.6, 42.0, 21.0; **IR** (ATR): ν 2952, 2852, 1714, 1597, 1577, 1516, 1500, 1448, 1431, 1385, 1358, 1335, 1310, 1265, 1178, 1153, 1099, 1070, 1029, 1021, 966, 951, 932, 869, 840, 806, 776, 746, 731, 705, 671, 630, 623 cm⁻¹; **MS** (ESI⁺): *m/z* (%) 884.9 [2M+Na]⁺ (25), 454.1 [M+Na]⁺ (100); **HR-MS** (TOF-ESI⁺): *m/z* vypočteno pro C₂₂H₂₅NO₆SNa⁺ [M+Na]⁺ 454.1295, nalezeno 454.1296.

Methyl-2-methoxy-4-(4-methoxyfenyl)-1-(4-methoxyfenylsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-karboxylát (279)



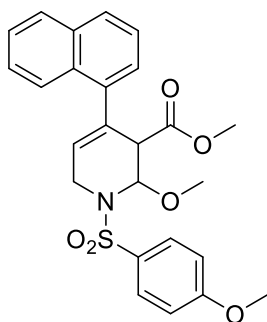
Obecný postup pro cyklizace A. Enyn **234** (166 mg; 0,4 mmol), [AuCl(TFP)] (9,3 mg; 0,02 mmol), Ag[BF₄] (7,8 mg; 0,04 mmol), suchý benzen (5 ml) a methanol (49 μ l; 1,2 mmol). Reakční čas 2 h. Sloupcová chromatografie (50 g silikagelu) hexan–EtOAc (8 : 2). Bílá amorfni látka, 79% výtěžek (141 mg). **¹H NMR** (500 MHz, aceton-*d*₆): δ 7.85–7.78 (m, AA' BB', 2H), 7.35–7.27 (m, AA' BB', 2H), 7.17–7.10 (m, AA' BB', 2H), 6.92–6.85 (m, AA' BB', 2H), 6.12 (dd, *J* = 4.1 Hz, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.71 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.02–3.98 (m, 1H), 3.98 (dd, překryv, *J* = 17.5 Hz, *J* = 4.1 Hz), 3.92 (s, překryv, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (dt, *J* = 17.5 Hz, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.39 (s, 3H); **¹³C NMR** (125.7 MHz, aceton-*d*₆): δ 170.5, 164.1, 160.2, 133.0, 132.0, 130.66, 130.65, 127.3, 120.2, 115.0, 114.6, 85.0, 56.12, 56.07, 55.5, 52.6, 49.6, 42.0; **IR** (ATR): ν 2955, 2854, 2360, 2342, 1716, 1598, 1578, 1516, 1500, 1452, 1430, 1368, 1334, 1311, 1303, 1264, 1185, 1178, 1152, 1100, 1068, 1029, 1017, 967, 950, 932, 876, 831, 806, 782, 745, 725, 709, 671 cm⁻¹; **MS** (ESI⁺): *m/z* (%) 486.1 (20), 470.4 [M+Na]⁺ (100), 437.4 (25); **HR-MS** (TOF-ESI⁺): *m/z* vypočteno pro C₂₂H₂₅NO₇SNa⁺ [M+Na]⁺ 470.1244, nalezeno 470.1257.

Methyl-2-methoxy-4-(3-methoxyfenyl)-1-(4-methoxyfenylsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-karboxylát (280)



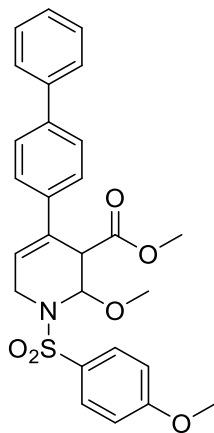
Obecný postup pro cyklizace A. Enyn **235** (166 mg; 0,4 mmol), [AuCl(TFP)] (9,3 mg; 0,02 mmol), Ag[BF₄] (7,8 mg; 0,04 mmol), suchý benzen (5 ml) a methanol (49 μ l; 1,2 mmol). Reakční čas 12 h. Sloupcová chromatografie (50 g silikagelu) hexan–EtOAc (8 : 2). Světle žlutá amorfnní látka, 77% výtěžek (138 mg). **¹H NMR** (500 MHz, aceton-*d*₆): δ 7.85–7.79 (m, AA' BB', 2H), 7.27–7.21 (m, 1H), 7.18–7.11 (m, AA' BB', 2H), 6.98–6.81 (m, 3H), 6.25 (dd, $J = 4.1$ Hz, $J = 2.8$ Hz, 1H), 5.72 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 4.05–4.02 (m, 1H), 3.99–3.93 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.74 (dt, $J = 18.0$ Hz, $J = 2.8$ Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.40 (s, 3H); **¹³C NMR** (125.7 MHz, aceton-*d*₆): δ 170.5, 164.2, 160.8, 142.1, 131.9, 131.2, 130.7, 130.2, 122.3, 118.5, 115.0, 113.7, 112.0, 84.9, 56.1, 56.1, 55.4, 52.6, 49.6, 42.0; **IR** (ATR): ν 2929, 2851, 1737, 1687, 1596, 1579, 1498, 1456, 1434, 1338, 1302, 1261, 1209, 1155, 1097, 1076, 1023, 945, 836, 805, 786, 746, 717, 694, 675, 630 cm⁻¹; **MS** (ESI⁺): m/z (%) 485.9 (65), 469.9 [M+Na]⁺ (100), 437.0 (35); **HR-MS** (TOF-ESI⁺): m/z vypočteno pro C₂₂H₂₅NO₇SNa⁺ [M+Na]⁺ 470.1244, nalezeno 470.1250.

Methyl-2-methoxy-1-(4-methoxyfenylsulfonyl)-4-(naftalen-1-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-karboxylát (281)



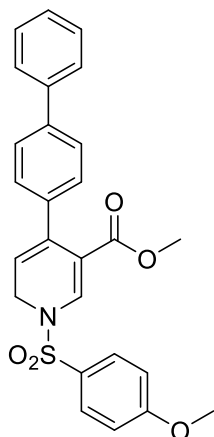
Obecný postup pro cyklizace A. Enyn **236** (174 mg; 0,4 mmol), [AuCl(TFP)] (9,3 mg; 0,02 mmol), Ag[BF₄] (7,8 mg; 0,04 mmol), suchý benzen (5 ml) a methanol (49 μ l; 1,2 mmol). Reakční čas 12 h. Sloupcová chromatografie (50 g silikagelu) hexan–EtOAc (8 : 2). Světle žlutý olej, 78% výtěžek (146 mg). **¹H NMR** (500 MHz, aceton-*d*₆): δ 8.15–8.09 (m, 1H), 7.94–7.82 (m, 4H), 7.53–7.43 (m, 3H), 7.38–7.34 (m, 1H), 7.22–7.16 (m, AA' BB', 2H), 5.93 (dd, $J = 3.8$ Hz, $J = 2.6$ Hz, 1H), 5.78 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.06 (dd, $J = 17.4$ Hz, $J = 3.8$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.91–3.88 (m, 1H), 3.82 (dt, $J = 17.4$ Hz, $J = 2.6$ Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.54 (s, 3H); **¹³C NMR** (125.7 MHz, aceton-*d*₆): δ 170.2, 164.2, 139.7, 134.7, 132.2, 131.9, 131.6, 130.7, 129.1, 128.6, 127.2, 126.8, 126.6, 126.1, 126.0, 125.6, 115.0, 84.9, 56.4, 56.1, 52.4, 52.2, 41.9; **IR** (ATR): ν 3744, 3058, 2952, 2845, 1785, 1729, 1701, 1694, 1685, 1676, 1654, 1634, 1595, 1579, 1560, 1547, 1499, 1460, 1440, 1414, 1389, 1361, 1336, 1310, 1302, 1258, 1179, 1154, 1125, 1105, 1068, 1040, 1019, 971, 948, 936, 923, 870, 836, 807, 785, 742, 715, 672, 624 cm⁻¹; **MS** (ESI⁺): m/z (%) 490.1 [M+Na]⁺ (100), 437.2 (92), 349.2 (45), 318.3 (25), 305.1 (40); **HR-MS** (TOF-ESI⁺): m/z vypočteno pro C₂₅H₂₅NO₆SNa⁺ [M+Na]⁺ 490.1295, nalezeno 490.1295.

Methyl-4-(bifenyl-4-yl)-2-methoxy-1-(4-methoxyfenylsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-karboxylát (282)



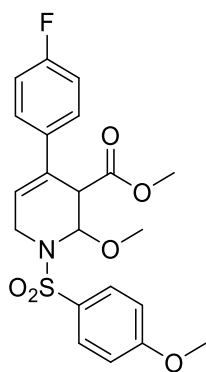
Obecný postup pro cyklizace A. Enyn **237** (185 mg; 0,4 mmol), [AuCl(TFP)] (9,3 mg; 0,02 mmol), Ag[BF₄] (7,8 mg; 0,04 mmol), suchý benzen (5 ml) a methanol (49 µl; 1,2 mmol). Reakční čas 12 h. Sloupcová chromatografie (50 g silikagelu) hexan–EtOAc (8 : 2). Žlutá amorfni látka, 94% výtěžek (186 mg). ¹H NMR (500 MHz, aceton-*d*₆): δ 7.87–7.79 (m, AA' BB', 2H), 7.70–7.60 (m, 4H), 7.52–7.42 (m, 4H), 7.40–7.33 (m, 1H), 7.19–7.11 (m, AA' BB', 2H), 6.32 (dd, *J* = 4.0 Hz, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.76 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.12 – 4.10 (m, 1H), 3.99 (dd, *J* = 17.7 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.77 (dt, *J* = 17.7 Hz, *J* = 2.7 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.41 (s, 3H); ¹³C NMR (125.7 MHz, aceton-*d*₆): δ 170.5, 164.2, 141.1, 140.8, 139.6, 131.9, 130.8, 130.7, 129.7, 128.2, 127.7, 127.5, 126.7, 122.1, 115.0, 84.9, 56.13, 56.12, 52.7, 49.4, 42.1; IR (ATR): ν 3648, 2921, 2850, 1740, 1622, 1596, 1578, 1499, 1489, 1443, 1404, 1358, 1342, 1324, 1305, 1267, 1172, 1154, 1096, 1073, 1053, 1022, 1007, 980, 973, 943, 928, 858, 836, 831, 815, 807, 783, 772, 765, 740, 721, 701, 675, 646, 640, 628, 614 cm⁻¹; MS (ESI⁺): *m/z* (%) 532.0 (82), 516.1 [M+Na]⁺ (100), 318.2 (27); HR-MS (TOF-ESI⁺): *m/z* vypočteno pro C₂₇H₂₇NO₆SNa⁺ [M+Na]⁺ 516.1451, nalezeno 516.1462.

Methyl-4-(bifenyl-4-yl)-1-(4-methoxyfenylsulfonyl)-1,6-dihydropyridin-3-karboxylát (282a)



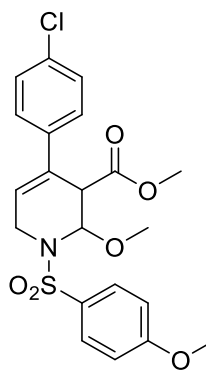
Obecný postup cyklizace B. Enyn **237** (150 mg; 0,325 mmol), [AuCl(TFP)] (7,6 mg; 0,016 mmol), Ag[BF₄] (6,3 mg; 0,0325 mmol), suchý benzen (5 ml). Reakční čas 1 h. Sloupcová chromatografie (30 g silikagelu) hexan–EtOAc (7 : 3). Žlutá amorfni látka, 58% výtěžek (87 mg). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.97 (s, 1H), 7.86–7.79 (m, 2H), 7.63–7.57 (m, 2H), 7.56–7.48 (m, 2H), 7.44 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.38–7.30 (m, 1H), 7.21–7.15 (m, 2H), 7.09–7.02 (m, 2H), 5.42 (t, *J* = 4.6 Hz, *J* = 0.7 Hz, 1H), 4.20 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.62 (s, 3H); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): δ 165.40, 163.92, 140.72, 140.09, 138.33, 138.02, 135.89, 129.76, 128.68, 127.99, 127.23, 127.18, 126.97, 126.49, 115.19, 114.79, 111.29, 55.75, 51.39, 44.04; IR (ATR): ν 2925, 2851, 1718, 1645, 1595, 1578, 1498, 1487, 1460, 1441, 1400, 1365, 1303, 1260, 1238, 1186, 1167, 1104, 1055, 1024, 1010, 968, 951, 941, 852, 839, 832, 804, 766, 738, 717, 705, 669, 666, 643, 629, 619 cm⁻¹; MS (ESI⁺): *m/z* (%) 500.0 [M+K]⁺ (3), 484.0 [M+Na]⁺ (12), 462.1 [M+H]⁺ (4), 290.1 [M–MBS+H]⁺ (100); HR-MS (TOF-ESI⁺): *m/z* vypočteno pro C₂₆H₂₄NO₅S⁺ [M+H]⁺ 462.1370, nalezeno 462.1368.

Methyl-4-(4-fluorfenyl)-2-methoxy-1-(4-methoxyfenylsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-karboxylát (283)



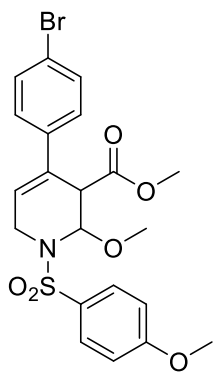
Obecný postup pro cyklizace A. Enyn **238** (161 mg; 0,4 mmol), [AuCl(TFP)] (9,3 mg; 0,02 mmol), Ag[BF₄] (7,8 mg; 0,04 mmol), suchý benzen (5 ml) a methanol (49 µl; 1,2 mmol). Reakční čas 12 h. Sloupcová chromatografie (50 g silikagelu) hexan–EtOAc (9 : 1 – 85 : 15). Bezbarvý olej, 44% výtěžek (77 mg). ¹H NMR (500 MHz, aceton-*d*₆): δ 7.83–7.80 (m, AA' BB', 2H), 7.45–7.41 (m, 2H), 7.16–7.07 (m, 4H), 6.20 (dd, *J* = 4.1 Hz, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.73 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.04–4.02 (m, 1H), 3.97–3.92 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.73 (dt, *J* = 17.8 Hz, *J* = 2.6 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.40 (s, 3H); ¹³C NMR (125.7 MHz, aceton-*d*₆): δ 170.3, 164.2, 163.1 (d, *J* = 244.7 Hz), 137.1 (d, *J* = 3.4 Hz), 131.9, 130.7, 130.4, 128.3 (d, *J* = 8.0 Hz), 122.23, 115.9 (d, *J* = 21.6 Hz), 115.0, 84.9, 56.14, 56.11, 52.7, 49.7, 42.0; ⁹F NMR (470 MHz, aceton-*d*₆): –112.1; IR (ATR): ν 2952, 2843, 1739, 1596, 1579, 1511, 1499, 1442, 1413, 1359, 1338, 1308, 1260, 1228, 1155, 1100, 1075, 1019, 974, 931, 835, 816, 805, 773, 746, 717, 670, 629, 621 cm⁻¹; MS (ESI⁺): *m/z* (%) 473.9 (15), 458.0 [M+Na]⁺ (100), 437.1 (20); HR-MS (TOF-ESI⁺): *m/z* vypočteno pro C₂₁H₂₂FNO₆SNa⁺ [M+Na]⁺ 458.1044, nalezeno 4582.1052.

Methyl-4-(4-chlorfenyl)-2-methoxy-1-(4-methoxyfenylsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-karboxylát (284)



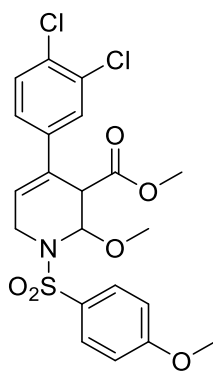
Obecný postup pro cyklizace A. Enyn **239** (168 mg; 0,4 mmol), [AuCl(TFP)] (9,3 mg; 0,02 mmol), Ag[BF₄] (7,8 mg; 0,04 mmol), suchý benzen (5 ml) a methanol (49 µl; 1,2 mmol). Reakční čas 5 h. Sloupcová chromatografie (50 g silikagelu) hexan–EtOAc (85 : 15 – 8 : 2). Nažloutlý olej, 86% výtěžek (156 mg). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.81–7.76 (m, AA' BB', 2H), 7.30–7.20 (m, 4H), 7.00–6.95 (m, AA' BB', 2H), 6.09 (dd, *J* = 3.9 Hz, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.78 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 3.90–3.88 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.82 (dt, *J* = 17.6 Hz, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.47 (s, 3H); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): δ 169.7, 163.1, 137.9, 133.5, 130.7, 129.8, 129.8, 128.6, 126.8, 121.6, 114.1, 83.6, 56.2, 55.6, 52.5, 49.4, 41.1; IR (ATR): ν 3749, 3743, 3647, 3460, 2951, 2841, 2359, 2341, 1738, 1684, 1596, 1579, 1558, 1541, 1498, 1457, 1438, 1404, 1338, 1305, 1261, 1156, 1093, 1077, 1023, 975, 932, 833, 806, 773, 730, 669 cm⁻¹; MS (ESI⁺): *m/z* (%) 490.0 [M+K]⁺ (37), 474.1 [M+Na]⁺ (55), 420.1 (18), 262.1 (100), 248.0 (35); HR-MS (TOF-ESI⁺): *m/z* vypočteno pro C₂₁H₂₂ClNO₆SNa⁺ [M+Na]⁺ 474.0748, nalezeno 474.0757.

Methyl-4-(4-bromfenyl)-2-methoxy-1-(4-methoxyfenylsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-karboxylát (285)



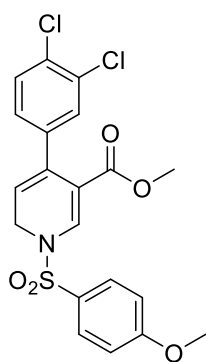
Obecný postup pro cyklizace A. Enyn **240** (186 mg; 0,4 mmol), [AuCl(TFP)] (9,3 mg; 0,02 mmol), Ag[BF₄] (7,8 mg; 0,04 mmol), suchý benzen (5 ml) a methanol (49 µl; 1,2 mmol). Reakční čas 7 h. Sloupcová chromatografie (50 g silikagelu) hexan–EtOAc (8 : 2). Žlutý olej, 90% výtěžek (179 mg). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.81–7.76 (m, AA' BB', 2H), 7.46–7.41 (m, AA' BB', 2H), 7.19–7.14 (m, AA' BB', 2H), 7.00–6.95 (m, AA' BB', 2H), 6.10 (dd, *J* = 4.0 Hz, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.78 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 3.92–3.86 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.84–3.78 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.47 (s, 3H); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): δ 169.7, 163.1, 138.4, 131.6, 130.7, 129.9, 129.8, 127.2, 121.70, 121.68, 114.1, 83.6, 56.2, 55.6, 52.5, 49.3, 41.1; IR (ATR): ν 2929, 2851, 1732, 1622, 1595, 1579, 1498, 1462, 1439, 1395, 1360, 1338, 1304, 1261, 1156, 1098, 1075, 1024, 1008, 930, 834, 805, 762, 719, 684, 665, 648, 629, 620 cm⁻¹; MS (ESI⁺): *m/z* (%) 518.0 [M+Na]⁺ (15), 496.0 [M+H]⁺ (5), 464.0 (25), 292.0 (100); HR-MS (TOF-ESI⁺): *m/z* vypočteno pro C₂₁H₂₂BrNO₆SNa⁺ [M+Na]⁺ 518.0243, nalezeno 518.0245.

Methyl-4-(3,4-dichlorfenyl)-2-methoxy-1-(4-methoxyfenylsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-karboxylát (286)



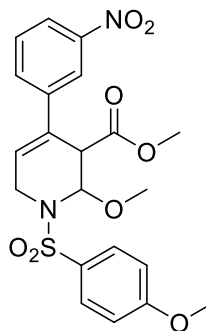
Obecný postup pro cyklizace A. Enyn **241** (182 mg; 0,4 mmol), [AuCl(TFP)] (9,3 mg; 0,02 mmol), Ag[BF₄] (7,8 mg; 0,04 mmol), suchý benzen (5 ml) a methanol (49 µl; 1,2 mmol). Reakční čas 12 h. Sloupcová chromatografie (50 g silikagelu) hexan–EtOAc (8 : 2). Světle žlutý olej, 27% výtěžek (52 mg). ¹H NMR (500 MHz, acetone-*d*₆): δ 7.85–7.79 (m, AA' BB', 2H), 7.60 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 8.5 Hz, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.19–7.10 (m, AA' BB', 2H), 6.35 (dd, *J* = 4.1 Hz, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.77 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.13–4.07 (m, 1H), 3.99–3.94 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.78–3.72 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.40 (s, 3H); ¹³C NMR (125.7 MHz, acetone-*d*₆): δ 170.1, 164.2, 141.5, 132.8, 131.8, 131.4, 131.3, 130.7, 129.6, 128.4, 126.4, 124.4, 115.0, 84.8, 56.2, 56.1, 52.7, 49.2, 42.1; IR (ATR): ν 2945, 1754, 1599, 1578, 1557, 1497, 1484, 1434, 1404, 1386, 1349, 1331, 1312, 1299, 1267, 1244, 1202, 1162, 1147, 1107, 1080, 1023, 985, 972, 938, 928, 883, 835, 809, 798, 767, 752 cm⁻¹; MS (ESI⁺): *m/z* (%) 524.0 [M+K]⁺ (12), 508.0 [M+Na]⁺ (30), 318.3 (75), 304.3 (100); HR-MS (TOF-ESI⁺): *m/z* vypočteno pro C₂₁H₂₁Cl₂NO₆SNa⁺ [M+Na]⁺ 508.0359, nalezeno 508.0359.

Methyl-4-(3,4-dichlorfenyl)-1-(4-methoxyfenylsulfonyl)-1,6-dihydropyridin-3-karboxylát (286a)



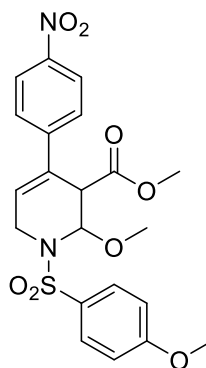
Obecný postup cyklizace B. Enyn **241** (454 mg; 0,5 mmol), [AuCl(TFP)] (11,6 mg; 0,025 mmol), Ag[BF₄] (9,7 mg; 0,05 mmol), suchý benzen (5 ml). Reakční čas 2 h. Sloupcová chromatografie (20 g silikagelu) hexan–EtOAc (8 : 2). Nažloutlá amorfnní látka, 44% výtěžek (199 mg). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 7.97 (s, 1H), 7.86–7.78 (m, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.08–7.02 (m, 2H), 6.91 (dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 5.34 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.18 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.61 (s, 3H). **¹³C NMR** (125.7 MHz, CDCl₃): 165.4, 164.1, 139.5, 137.8, 134.4, 131.8, 131.3, 129.8, 129.6, 128.9, 127.7, 126.5, 117.6, 114.9, 107.1, 55.8, 48.9, 42.0; **IR** (ATR): ν 2931, 1718, 1613, 1595, 1577, 1498, 1469, 1440, 1402, 1361, 1303, 1267, 1242, 1189, 1163, 1134, 1114, 1094, 1031, 987, 961, 880, 854, 836, 806, 797, 767, 743, 707, 666 cm⁻¹; **HR-MS** (TOF-ESI⁺): *m/z* vypočteno pro C₂₀H₁₈Cl₂NO₅S [M+H]⁺ 454.0278, nalezeno 454.0244.

Methyl-2-methoxy-1-(4-methoxyfenylsulfonyl)-4-(3-nitrofenyl)-1,2,3,6-tetrahydro pyridin-3-karboxylát (287)



Obecný postup pro cyklizace A. Enyn **243** (172 mg; 0,4 mmol), [AuCl(TFP)] (9,3 mg; 0,02 mmol), Ag[BF₄] (7,8 mg; 0,04 mmol), suchý benzen (5 ml) a methanol (49 μl; 1,2 mmol). Reakční čas 72 h. Sloupcová chromatografie (50 g silikagelu) hexan–EtOAc (8 : 2). Žlutá amorfnní látka, izolováno jako směs produktu (a) a výchozí látky (b) (69 mg; a : b = 2 : 1). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 8.20–8.07 (m, a+b, 4H), 7.90–7.75 (m, a+b, 4H), 7.64–7.61 (m, a, 1H), 7.53–7.42 (m, a+b, 3H), 7.02–6.95 (m, a+b, 4H), 6.22 (dd, *J* = 4.0 Hz, *J* = 2.8 Hz, a, 1H), 5.84 (d, *J* = 2.0 Hz, a, 1H), 5.35 (d, *J* = 14.0 Hz, b, 1H), 4.58 (s, b, 2H), 3.97–3.89 (m, a, 2H), 3.88 (s, a, 3H), 3.87–3.83 (m, a, 1H), 3.81 (s, b, 3H), 3.76 (s, b, 3H), 3.62 (s, a, 3H), 3.48 (s, a, 3H).

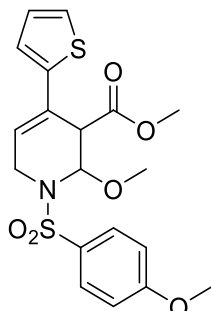
Methyl-2-methoxy-1-(4-methoxyfenylsulfonyl)-4-(4-nitrofenyl)-1,2,3,6-tetrahydro pyridin-3-karboxylát (288)



Obecný postup pro cyklizace A. Enyn **244** (172 mg; 0,4 mmol), [AuCl(TFP)] (9,3 mg; 0,02 mmol), Ag[BF₄] (7,8 mg; 0,04 mmol), suchý benzen (5 ml) a methanol (49 μl; 1,2 mmol). Reakční čas 12 h. Sloupcová chromatografie (50 g silikagelu) hexan–EtOAc (8 : 2 – 7 : 3). Světle žlutá amorfnní látka, 23% výtěžek (43 mg). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 8.20–8.14 (m, AA' BB', 2H), 7.81–7.75 (m, AA' BB', 2H), 7.48–7.41 (m, AA' BB', 2H), 7.01–6.94 (m, AA' BB', 2H), 6.26 (dd, *J* = 4.0 Hz, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.82 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.98–3.90 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.88–3.83 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.47 (s, 3H); **¹³C NMR** (125.7 MHz, CDCl₃): δ 169.3, 163.2, 147.1, 145.9, 130.5, 129.8, 129.6, 126.3, 124.9, 123.8, 114.1, 83.4, 56.2, 55.6, 52.6, 49.3, 41.2; **IR** (ATR): ν 3749,

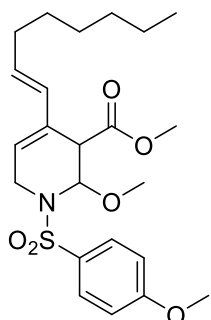
3648, 2932, 2852, 1729, 1651, 1595, 1579, 1521, 1510, 1499, 1446, 1412, 1346, 1314, 1298, 1298, 1262, 1213, 1159, 1100, 1076, 1022, 980, 951, 930, 890, 964, 855, 826, 806, 792, 779, 763, 749, 720, 698, 685, 671, 648, 629 cm^{-1} ; **MS** (ESI⁺): m/z (%) 501.0 (10), 485.1 [M+Na]⁺ (100), 437.3 (80), 349.1 (40), 305.2 (50); **HR-MS** (TOF-ESI⁺): m/z vypočteno pro $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_8\text{SNa}^+$ [M+Na]⁺ 485.0989, nalezeno 485.0995.

Methyl-2-methoxy-1-(4-methoxyfenylsulfonyl)-4-(thiofen-2-yl)-1,2,3,6-tetrahydro pyridin-3-karboxylát (289)



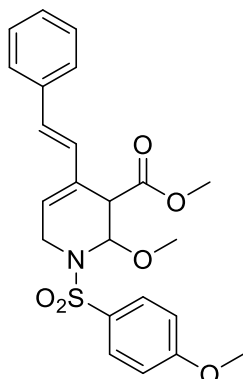
Obecný postup pro cyklizace A. Enyn **245** (157 mg; 0,4 mmol), [AuCl(TFP)] (9,3 mg; 0,02 mmol), Ag[BF₄] (7,8 mg; 0,04 mmol), suchý benzen (5 ml) a methanol (49 μl ; 1,2 mmol). Reakční čas 12 h. Sloupcová chromatografie (50 g silikagelu) hexan–EtOAc (9 : 1). Žlutý olej, 62% výtěžek (105 mg). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 7.81–7.76 (m, AA' BB', 2H), 7.14 (dd, $J = 5.1$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.00–6.89 (m, 4H), 6.16 (dd, $J = 4.1$ Hz, $J = 2.8$ Hz, 1H), 5.74 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 3.92–3.87 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.81 (dt, $J = 17.8$ Hz, $J = 2.8$ Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.46 (s, 3H); **¹³C NMR** (125.7 MHz, CDCl₃): δ 169.7, 163.1, 143.5, 130.6, 129.8, 127.3, 125.1, 124.2, 122.7, 119.4, 114.1, 83.5, 56.2, 55.6, 52.6, 49.8, 40.8; **IR** (ATR): ν 3096, 2926, 2855, 1734, 1684, 1653, 1636, 1595, 1578, 1559, 1541, 1522, 1498, 1458, 1437, 1416, 1339, 1306, 1261, 1095, 1023, 1003, 947, 893, 835, 805, 771, 742, 715, 684, 670 cm^{-1} ; **MS** (ESI⁺): m/z (%) 446.1 [M+Na]⁺ (40), 392.1 (20), 220.1 [M–MBS–CH₃OH +H]⁺ (100); **HR-MS** (TOF-ESI⁺): m/z vypočteno pro $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_6\text{SNa}^+$ [M+Na]⁺ 446.0702, nalezeno 446.0703.

Methyl-2-methoxy-1-(4-methoxyfenylsulfonyl)-4-(okt-1-en-1-yl)-1,2,3,6-tetrahydro pyridin-3-karboxylát (290)



Obecný postup pro cyklizace A. Enyn **246** (167 mg; 0,4 mmol), [AuCl(TFP)] (9,3 mg; 0,02 mmol), Ag[BF₄] (7,8 mg; 0,04 mmol), suchý benzen (5 ml) a methanol (49 μl ; 1,2 mmol). Reakční čas 12 h. Sloupcová chromatografie (50 g silikagelu) hexan–EtOAc (9 : 1). Světle žlutý olej, 52% výtěžek (94 mg). **¹H NMR** (500 MHz, aceton-*d*₆): δ 7.81–7.76 (m, AA' BB', 2H), 7.14–7.09 (m, AA' BB', 2H), 6.08 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 5.73 (dd, $J = 4.2$ Hz, $J = 2.9$ Hz, 1H), 5.60 (d, překryv, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.58 (dt, překryv, $J = 15.4$ Hz, $J = 6.9$, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.83 (dd, $J = 17.8$ Hz, $J = 4.1$ Hz, 1H), 3.72–3.69 (m, 1H), 3.66–3.60 (m, překryv, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.12–2.04 (m, 2H), 1.41–1.25 (m, 8H), 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H); **¹³C NMR** (125.7 MHz, aceton-*d*₆): δ 170.3, 164.0, 131.9, 131.8, 130.5, 129.9, 129.7, 122.6, 114.8, 84.6, 56.0, 55.9, 52.4, 47.5, 41.5, 33.2, 32.3, 29.9, 29.3, 23.1, 14.2; **IR** (ATR): ν 2929, 2856, 1732, 1688, 1596, 1579, 1499, 1458, 1440, 1416, 1339, 1304, 1261, 1155, 1103, 1077, 1025, 934, 835, 805, 733, 665, 644, 629 cm^{-1} ; **MS** (ESI⁺): m/z (%) 474.2 (25), 420.1 (100) [M+H–CH₃OH]⁺; **HR-MS** (TOF-ESI⁺): m/z vypočteno pro $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{NO}_6\text{SNa}^+$ [M+Na]⁺ 474.1921, nalezeno 474.1924.

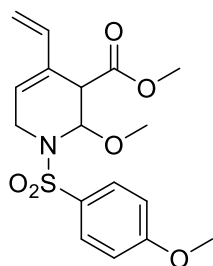
Methyl-4-(2-fenylethen-1-yl)-2-methoxy-1-(4-methoxyfenylsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-karboxylát (291)



Obecný postup pro cyklizace A. Enyn **247** (165 mg; 0,4 mmol), [AuCl(TFP)] (9,3 mg; 0,02 mmol), Ag[BF₄] (7,8 mg; 0,04 mmol), suchý benzen (5 ml) a methanol (49 μ l; 1,2 mmol). Reakční čas 12 h. Sloupcová chromatografie (50 g silikagelu) hexan-EtOAc (8 : 2 – 7 : 3). Bezbarvý olej, 95% výtěžek (169 mg). ¹H NMR (500 MHz, aceton-*d*₆): δ 7.83–7.77 (m, AA' BB', 2H), 7.50–7.45 (m, 2H), 7.35–7.29 (m, 2H), 7.25–7.20 (m, 1H), 7.15–7.11 (m, AA' BB', 2H), 6.94 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 6.04 (t, *J* = 3.6 Hz,

1H), 5.69 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 3.96 (dd, překryv, *J* = 18.5 Hz, *J* = 4.2 Hz, 1H), 3.95–3.93 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.72 (dt, *J* = 18.5 Hz, *J* = 2.7 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.37 (s, 3H); ¹³C NMR (125.7 MHz, aceton-*d*₆): δ 170.3, 164.1, 138.1, 131.9, 130.61, 130.59, 130.3, 129.4, 128.3, 127.7, 127.2, 125.8, 115.0, 84.7, 56.11, 56.05, 52.7, 47.3, 42.0; IR (ATR): ν 3647, 2952, 2361, 1719, 1647, 1595, 1580, 1499, 1464, 1447, 1431, 1414, 1382, 1358, 1338, 1306, 1255, 1219, 1182, 1171, 1157, 1150, 1107, 1070, 1048, 1017, 995, 970, 942, 880, 833, 802, 780, 750, 734, 714, 698, 689, 660 cm⁻¹; MS (ESI⁺): *m/z* (%) 482.1 (20), 466.1 [M+Na]⁺ (100), 437.2 (80), 349.2 (35), 305.1 (30); HR-MS (TOF-ESI⁺): *m/z* vypočteno pro C₂₃H₂₅NO₆SNa⁺ [M+Na]⁺ 466.1295, nalezeno 466.1303.

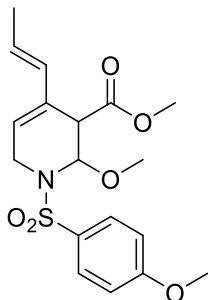
Methyl-2-methoxy-1-(4-methoxyfenylsulfonyl)-4-vinyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-karboxylát (292)



Obecný postup pro cyklizace A. Enyn **248** (5,1 g; 15,2 mmol), [AuCl(TFP)] (353 mg; 0,76 mmol), Ag[BF₄] (296 mg; 1,52 mmol), suchý benzen (10 ml) a methanol (1,8 ml; 45,6 mmol). Reakční čas 12 h. Sloupcová chromatografie (150 g silikagelu) hexan-EtOAc (8 : 2 – 7 : 3). Bílá krystalická látka, t.t. 91–92 °C; 37% výtěžek (2,075 g). ¹H NMR (500 MHz, aceton-*d*₆): δ 7.80–7.77 (m, AA' BB', 2H), 7.14–7.11 (m, AA' BB', 2H), 6.41 (dd, *J* = 17.6 Hz, *J* = 10.9 Hz, 1H), 5.90 (t, *J* = 3.4 Hz, 1H), 5.63 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.10 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 5.00 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.91–3.86 (m, 1H), 3.76–3.73 (m, 1H), 3.68–3.62 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.34 (s, 3H); ¹³C NMR (125.7 MHz, aceton-*d*₆): δ 169.4, 163.3, 137.7, 131.1, 129.8, 129.5, 124.8, 114.1, 111.6, 83.8, 55.3, 55.2, 51.7, 46.0,

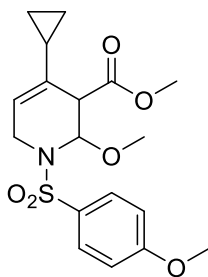
40.8; IR (ATR): ν 3674, 3648, 3627, 3565, 2924, 2851, 1740, 1732, 1683, 1652, 1596, 1578, 1558, 1539, 1498, 1456, 1443, 1417, 1385, 1338, 1306, 1259, 1153, 1102, 1075, 1022, 1011, 972, 944, 906, 834, 805, 786, 735, 677 cm⁻¹; MS (ESI⁺): *m/z* (%) 390.2 [M+Na]⁺ (100), 406.1 [M+K]⁺ (35), 336.0 (23); HR-MS (TOF-ESI⁺): *m/z* vypočteno pro C₁₇H₂₁NO₆SNa⁺ [M+Na]⁺ 390.0982, nalezeno 390.0987.

Methyl-2-methoxy-1-(4-methoxyfenylsulfonyl)-4-(prop-1-en-1-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-karboxylát (293)



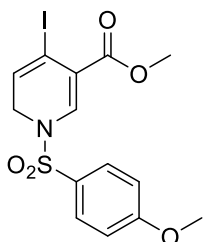
Obecný postup pro cyklizace A. Enyn **249** (140 mg; 0,4 mmol), [AuCl(TFP)] (9,3 mg; 0,02 mmol), Ag[BF₄] (7,8 mg; 0,04 mmol), suchý benzen (5 ml) a methanol (49 μ l; 1,2 mmol). Reakční čas 12 h. Sloupcová chromatografie (50 g silikagelu) hexan–EtOAc (98 : 2 – 9 : 1). Bílý olej, 45% výtěžek (69 mg). **¹H NMR** (500 MHz, aceton-*d*₆): δ 7.81–7.76 (m, AA' BB', 2H), 7.13–7.09 (m, AA' BB', 2H), 6.09 (d, *J* = 15.7, 1H), 5.72 (t, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.62–5.54 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.87–3.81 (m, 1H), 3.70–3.68 (m, 1H), 3.65–3.59 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 1.71 (d, *J* = 6.7, 3H); **¹³C NMR** (125.7 MHz, aceton-*d*₆): δ 169.6, 163.3, 132.3, 131.2, 129.8, 129.1, 123.4, 121.7, 114.1, 83.9, 55.3, 55.2, 51.8, 46.7, 40.8, 17.4; **IR** (ATR): ν 2951, 2843, 1742, 1596, 1579, 1499, 1443, 1415, 1338, 1309, 1260, 1153, 1106, 1075, 1049, 1019, 963, 929, 836, 805, 759, 730, 694, 660, 640, 629 cm⁻¹; **MS** (ESI⁺): *m/z* (%) 404.1 [M+Na]⁺ (100), 420.1 [M+K]⁺ (40), 350.1 (90); **HR-MS** (TOF-ESI⁺): *m/z* vypočteno pro C₁₈H₂₃NO₆SNa⁺ [M+Na]⁺ 404.1138, nalezeno 404.1140.

Methyl-4-cyklopropyl-2-methoxy-1-(4-methoxyfenylsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahydro pyridin-3-karboxylát (294)



Obecný postup pro cyklizace A. Enyn **255** (140 mg; 0,4 mmol), [AuCl(TFP)] (9,3 mg; 0,02 mmol), Ag[BF₄] (7,8 mg; 0,04 mmol), suchý benzen (5 ml) a methanol (49 μ l; 1,2 mmol). Reakční čas: 12 h. Sloupcová chromatografie (50 g silikagelu) hexan–EtOAc (8 : 2); bělavý olej, 36% výtěžek (55 mg). **¹H NMR** (500 MHz, aceton-*d*₆): δ 7.81–7.75 (m, AA' BB', 2H), 7.13–7.08 (m, AA' BB', 2H), 5.57 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.51–5.47 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.71–3.66 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.52–3.44 (m, 1H), 3.37–3.35 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 1.43–1.40 (m, 1H), 0.67–0.56 (m, 2H), 0.54–0.22 (m, 1H), 0.30–0.22 (m, 1H); **¹³C NMR** (125.7 MHz, aceton-*d*₆): δ 170.8, 164.0, 133.0, 132.0, 130.6, 117.6, 114.9, 84.5, 56.1, 55.8, 52.5, 50.7, 41.4, 17.0, 5.5, 5.4; **IR** (ATR): ν 3002, 2950, 2842, 2354, 1738, 1683, 1645, 1596, 1579, 1558, 1499, 1456, 1441, 1415, 1386, 1333, 1303, 1260, 1154, 1101, 1074, 1021, 943, 904, 880, 835, 805, 770, 751, 718, 672 cm⁻¹; **MS** (ESI⁺): *m/z* (%) 420.1 [M+K]⁺ (15), 404.1 [M+Na]⁺ (40), 350.1. (17), 284.2 (35), 178.1. (100); **HR-MS** (TOF-ESI⁺): *m/z* vypočteno pro C₁₈H₂₃NO₆SNa⁺ [M+Na]⁺ 404.1138, nalezeno 404.1142.

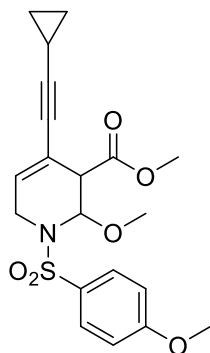
Methyl-4-jod-1-(4-methoxyfenylsulfonyl)-1,6-dihydropyridin-3-karboxylát (295)



Obecný postup pro cyklizace A. Jodenyn **263** (244 mg; 0,56 mmol), [AuCl(TFP)] (13 mg; 0,028 mmol), Ag[BF₄] (11 mg; 0,056 mmol), suchý benzen (5 ml) a methanol (67 μ l; 1,68 mmol). Reakční čas 12 h. Vzhledem k nestabilitě charakterizováno pouze pomocí NMR reakční směsi. 81% NMR výtěžek (197 mg). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 7.85 (s, 1H), 7.79–7.75 (m, AA' BB', 2H), 7.07–7.03 (m, AA' BB', 2H), 6.11 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H),

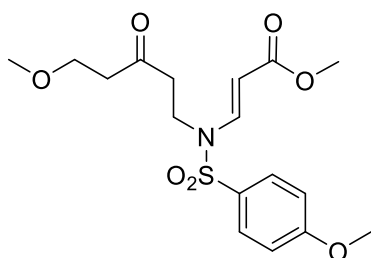
4.01 (d, $J = 4.7$ Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.78 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125.7 MHz, CDCl_3): δ 167.2, 164.2, 164.0, 140.7, 137.5, 129.8, 128.3, 126.9, 114.9, 109.7, 83.6, 55.8, 51.7, 46.5.

Methyl-4-(cyklopropylethynyl)-2-methoxy-1-(4-methoxyfenylsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-karboxylát (296)



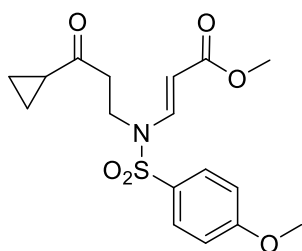
Obecný postup pro cyklizace A. Enyn **264** (149 mg; 0,4 mmol), $[\text{AuCl}(\text{TFP})]$ (9,3 mg; 0,02 mmol), $\text{Ag}[\text{BF}_4]$ (7,8 mg; 0,04 mmol), suchý benzen (5 ml) a methanol (49 μl ; 1,2 mmol). Reakční čas 12 h. Sloupcová chromatografie (50 g silikagelu) hexan–EtOAc (9 : 1 – 85 : 15). Světle žlutý olej, 16% výtěžek (23 mg). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, aceton- d_6): δ 7.80–7.76 (m, AA' BB', 2H), 7.14–7.09 (m, AA' BB', 2H), 6.02 (dd, $J = 4.4$ Hz, $J = 2.7$ Hz, 1H), 5.56 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.84–3.77 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.58 (dt, $J = 18.3$ Hz, $J = 2.7$ Hz, 1H), 3.41–3.37 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 1.37–1.30 (m, 1H), 0.84–0.79 (m, 2H), 0.63–0.58 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (125.7 MHz, aceton- d_6): δ 169.8, 164.2, 131.8, 130.6, 129.7, 115.0, 93.7, 84.1, 75.8, 56.1, 56.0, 52.6, 51.5, 41.5, 31.7, 8.81, 8.80, 0.4; **IR** (ATR): ν 3749, 3743, 3733, 3716, 3687, 3674, 3647, 3627, 3585, 3617, 3656, 2852, 2359, 2341, 1867, 1828, 1843, 1791, 1771, 1747, 1733, 1716, 1699, 1683, 1669, 1662, 1652, 1646, 1635, 1622, 1616, 1575, 1568, 1558, 1539, 1533, 1520, 1506, 1496, 1464, 1456, 1435, 1417, 1395, 1362, 1338, 1312, 1248, 1186, 1158, 1081, 966, 894, 720, 667 cm^{-1} ; **MS** (ESI $^+$): m/z (%) 444.1 $[\text{M}+\text{K}]^+$ (25), 428.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (428.2), 202.2 $[\text{M}-\text{CH}_3\text{OH}-\text{MBS}+\text{H}]^+$ (100); **HR-MS** (TOF-ESI $^+$): m/z vypočteno pro $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_6\text{SNa}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 428.1138, nalezeno 428.1146.

Methyl-(E)-3-[N-(4-methoxyfenylsulfonyl)-N-(5-methoxy-3-oxopentyl)amino]akrylát (297)



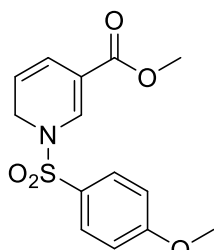
Izolován jako vedlejší produkt cyklizace enynu **248**. Bílý olej; 11% výtěžek (649 mg). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, aceton- d_6): δ 8.04 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 7.89–7.83 (m, AA' BB', 2H), 7.24–7.17 (m, AA' BB', 2H), 5.23 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.76–3.69 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.58 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.88–2.76 (m, 2H), 2.67 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (125.7 MHz, aceton- d_6): δ 206.8, 167.8, 165.0, 142.0, 130.4, 130.4, 115.9, 98.0, 68.1, 58.7, 56.4, 51.4, 43.5, 41.3, 40.3; **HR-MS** (TOF-ESI $^+$): m/z vypočteno pro $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}_7\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 386.1268, nalezeno 386.1270. Struktura byla potvrzena pomocí 2D NMR experimentů.

Methyl-(*E*)-3-[*N*-(3-cyklopropyl-3-oxopropyl)-*N*-(4-methoxyfenylsulfonyl)amino]akrylát (298)



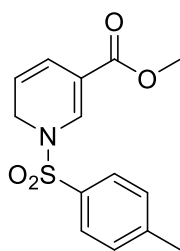
Izolován jako vedlejší produkt cyklizace enynu **255**. Bílý olej; 6% výtěžek (10 mg). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 8.11 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 7.79–7.71 (m, AA' BB', 2H), 7.08–6.96 (m, AA' BB', 2H), 5.05 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.67–3.57 (m, 2H), 3.01–2.90 (m, 2H), 1.92–1.83 (m, 1H), 1.08–1.02 (m, 2H), 0.95–0.90 (m, 2H); **¹³C NMR** (125.7 MHz, CDCl₃) δ 208.0, 167.5, 163.8, 141.5, 129.5, 129.2, 114.8, 97.0, 55.7, 51.4, 40.7, 40.3, 29.7, 20.8, 11.3; **HR-MS** (TOF-ESI⁺): *m/z* vypočteno pro C₁₇H₂₂NO₆S⁺ [M+H]⁺ 368.1163, nalezeno 368.1165. Struktura byla potvrzena pomocí 2D NMR experimentů.

Methyl-1-(4-methoxyfenylsulfonyl)-1,6-dihydropyridin-3-karboxylát (299a)

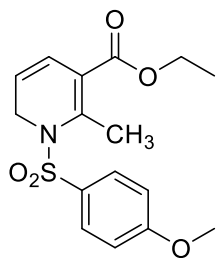


Obecný postup cyklizace B. Enyn **225a** (200 mg; 0,65 mmol), [AuCl(TFP)] (15 mg; 0,0325 mmol), Ag[BF₄] (12,7 mg; 0,065 mmol), suchý benzen (5 ml). Reakční čas 3 h. Sloupcová chromatografie (50 g silikagelu) hexan–EtOAc (8 : 2). Světle žlutý olej, 69% výtěžek (138 mg). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 7.80 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.79 – 7.77 (m, AA' BB', 2H), 7.08 – 6.93 (m, AA' BB', 2H), 6.31–6.26 (m, 1H), 5.36 (dtd, *J* = 10.0 Hz, *J* = 3.8 Hz, *J* = 1.0 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 3.8 Hz, *J* = 2.0 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.76 (s, 3H); **IR** (ATR): ν 3412, 3100, 2955, 2359, 2342, 1735, 1705, 1627, 1595, 1578, 1541, 1498, 1458, 1439, 1418, 1303, 1262, 1161, 1093, 1024, 835, 805, 771, 738, 668 cm⁻¹; **MS** (APCI⁺): *m/z* (%) 310.1 (80). 138.1 [M–MBS+H]⁺ (100).

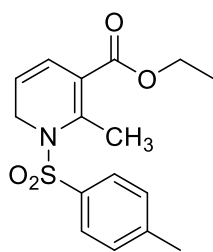
Methyl-1-(4-methylfenylsulfonyl)-1,6-dihydropyridin-3-karboxylát (299b)



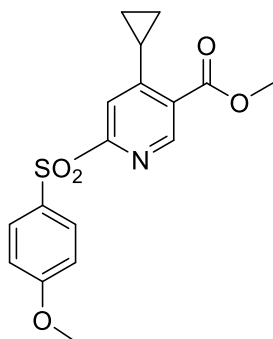
Obecný postup cyklizace B. Enyn **225b** (200 mg; 0,68 mmol), [AuCl(TFP)] (15,8 mg; 0,034 mmol), Ag[BF₄] (13,2 mg; 0,068 mmol), suchý benzen (5 ml). Reakční čas: 12 h. Sloupcová chromatografie (50 g silikagelu) hexan–EtOAc (9 : 1). Izolováno ve směsi s výchozí látkou. Při použití [Au(CH₃CN)(JohnPhos)][SbF₆] (24 mg; 0,034 mmol) namísto [AuCl(TFP)] / Ag[BF₄] produkt detekován jen při NMR analýze reakční směsi. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 7.80–7.78 (m, 1H), 7.76 – 7.68 (m, AA' BB', 2H), 7.40–7.32 (m, AA' BB', 2H), 6.29 (dd, *J* = 9.9 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.40–5.31 (m, 1H), 4.20 (dd, *J* = 3.9 Hz, *J* = 2.0 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.46 (s, 3H).

Ethyl-1-(4-methoxyfenylsulfonyl)-2-methyl-1,6-dihydropyridin-3-karboxylát (300a)

Obecný postup cyklizace B. Enyn **226a** (200 mg; 0,593 mmol), [AuCl(TFP)] (13,7 mg; 0,03 mmol), Ag[BF₄] (11,5 mg; 0,059 mmol), suchý benzen (5 ml). Reakční čas 12 h. Sloupcová chromatografie (50 g silikagelu) hexan–EtOAc (9 : 1). Žlutý olej, 31% výtěžek (62 mg). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.71–7.61 (m, AA' BB', 2H), 6.93–6.87 (m, AA' BB', 2H), 6.15 (dd, *J* = 9.4 Hz, *J* = 0.9 Hz, 1H), 5.45–5.40 (m, 1H), 4.26 (dd, *J* = 4.5 Hz, *J* = 1.6 Hz, 2H), 4.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): δ 166.0, 163.2, 147.1, 131.8, 129.1, 124.0, 119.3, 117.8, 114.0, 60.6, 55.6, 44.9, 20.2, 14.1; IR (ATR): ν 3443, 3164, 2933, 2359, 1716, 1639, 1595, 1578, 1539, 1498, 1462, 1442, 1414, 1350, 1299, 1260, 1201, 1180, 1160, 1103, 1087, 1023, 964, 917, 835, 805, 772, 758, 721, 686, 662 cm⁻¹.

Ethyl-1-(4-methylfenylsulfonyl)-2-methyl-1,6-dihydropyridin-3-karboxylát (300b)

Obecný postup cyklizace B. Enyn **226b** (128 mg; 0,4 mmol), [AuCl(TFP)] (9,3 mg; 0,02 mmol), Ag[BF₄] (7,8 mg; 0,04 mmol), suchý benzen (10 ml). Reakční čas 12 h. Sloupcová chromatografie (50 g silikagelu) hexan–EtOAc (9 : 1). Žlutý olej, 58% výtěžek (75 mg). Při použití [Au(CH₃CN)(JohnPhos)][SbF₆] (14,3 mg; 0,02 mmol) namísto [AuCl(TFP)] / Ag[BF₄]: 38% výtěžek (49 mg). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.65–7.62 (m, AA' BB', 2H); 7.26–7.23 (m, AA' BB', 2H); 6.16 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H); 5.44 (dt, *J* = 9.2 Hz, *J* = 4.5 Hz, 1H); 4.29 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H); 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H); 2.57 (s, 3H); 2.42 (s, 3H); 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): δ 166.1, 147.0, 144.0, 137.3, 129.5, 127.0, 124.1, 119.3, 117.8, 60.6, 45.0, 21.6, 20.1, 14.2; IR (ATR): ν 2981, 2929, 2853, 2359, 2340, 1922, 1868, 1844, 1792, 1715, 1653, 1647, 1629, 1596, 1570, 1559, 1541, 1521, 1507, 1495, 1444, 1351, 1293, 1277, 1259, 1185, 1164, 1103, 1085, 1035, 1018, 959, 906, 841, 814, 772, 759, 706, 684, 669, 659 cm⁻¹.

Methyl-4-cyklopropyl-6-(4-methoxyfenylsulfonyl)nikotinát nebo **Methyl-4-cyklopropyl-6-(4-methoxyfenylsulfinyloxy)nikotinát (302)**

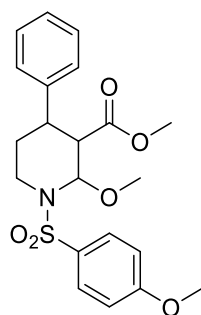
Detekováno po delším skladování tetrahydropyridinu **294**. ¹H NMR (500 MHz, aceton-d₆) δ 8.82 (s, 1H), 8.14–8.08 (m, AA' BB', 2H), 7.21–7.14 (m, AA' BB', 2H), 5.88 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.71–2.60 (m, 1H), 1.09–1.02 (m, 2H), 0.82–0.71 (m, 2H); ¹³C NMR (125.7 MHz, aceton-d₆) δ 166.0, 165.2, 159.6, 159.4, 138.1, 133.5, 127.9, 116.0, 115.1, 112.3, 56.5, 52.5, 13.6, 10.8; MS (ESI⁺): *m/z* (%) 386.1 [M+K]⁺ (100). Struktura byla potvrzena pomocí 2D NMR experimentů.

5.4 Produkty následných transformací

5.4.1 Piperidiny

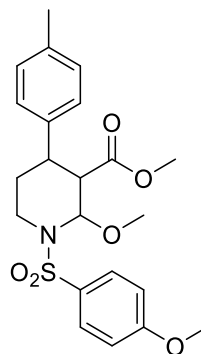
Odpovídající tetrahydropyridin (0,18 mmol) byl rozpuštěn v suchém methanolu (5 ml) ve vyžíhané dvojhrdlé baňce. Následně bylo do roztoku přisypáno 10% Pd/C (10 mg; 0,009 mmol), baňka byla evakuována a naplněna atmosférou H₂. Reakční směs byla míchána s vodíkem naplněným balonem po dobu 12 h, následně byla zfiltrována na fritě přes vrstvu Celitu®. Rozpouštědlo bylo odpařeno a surový produkt přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (25 g silikagelu) za použití mobilní fáze níže uvedené.

Methyl-4-fenyl-2-methoxy-1-(4-methoxyfenylsulfonyl)piperidin-3-karboxylát (305)

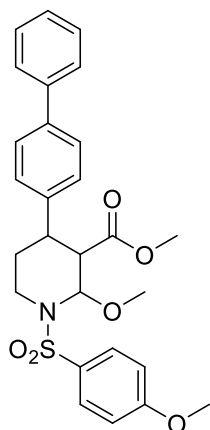


Reakce provedena v suchém methanolu. Mobilní fáze hexan–EtOAc (8 : 2). Bílý olej; 93% výtěžek (72 mg). **¹H NMR** (500 MHz, aceton-*d*₆): δ 7.91–7.82 (m, AA' BB', 2H), 7.31–7.11 (m, 7H), 5.47 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.66–3.59 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.33 (dt, *J* = 13.2 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.30–3.25 (m, 1H), 3.18 (td, *J* = 12.7 Hz, *J* = 3.1 Hz, 1H), 2.56 (qd, *J* = 12.9 Hz, *J* = 5.0 Hz, 1H), 1.78–1.70 (m, 1H); **¹³C NMR** (125.7 MHz, aceton-*d*₆): δ 169.5, 163.1, 142.5, 132.0, 129.7, 128.0, 127.5, 126.3, 113.5, 84.8, 55.2, 55.0, 50.8, 49.7, 40.3, 36.1, 24.3; **IR** (ATR): ν 2950, 2841, 1743, 1596, 1579, 1498, 1456, 1440, 1415, 1386, 1339, 1303, 1259, 1229, 1152, 1125, 1097, 1068, 1025, 1001, 962, 921, 835, 805, 754, 717, 699, 670, 630 cm⁻¹; **MS** (ESI⁺): *m/z* (%) 457.9 (38), 442.0 [M+Na]⁺ (100); **HR-MS** (TOF-ESI⁺): *m/z* vypočteno pro C₂₁H₂₅NO₆SNa⁺ [M+Na]⁺ 422.1295, nalezeno 422.1299.

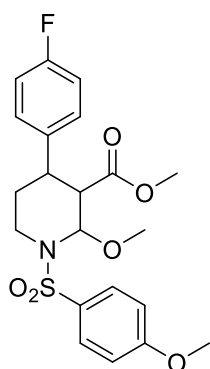
Methyl-2-methoxy-1-(4-methoxyfenylsulfonyl)-4-(4-methylfenyl)piperidin-3-karboxylát (306)



Reakce provedena v suchém methanolu. Mobilní fáze hexan–EtOAc (8 : 2). Bílý olej; 58% výtěžek (45 mg). **¹H NMR** (500 MHz, aceton-*d*₆): δ 7.86–7.82 (m, AA' BB', 2H), 7.17–7.06 (m, 6H), 5.45 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.65–3.57 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.28 (dt, *J* = 13.0 Hz, *J* = 4.1 Hz, 1H), 3.25–3.23 (m, 1H), 3.16 (td, *J* = 12.7 Hz, *J* = 3.1 Hz, 1H), 2.55 (qd, *J* = 12.9 Hz, *J* = 5.0 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.73–1.66 (m, 1H); **¹³C NMR** (125.7 MHz, aceton-*d*₆): δ 170.4, 163.9, 140.2, 136.4, 132.8, 130.6, 129.5, 128.2, 114.9, 85.7, 56.1, 55.9, 51.6, 50.6, 41.1, 36.5, 25.2, 20.9; **IR** (ATR): ν 2929, 1745, 1596, 1579, 1515, 1499, 1458, 1441, 1415, 1385, 1339, 1302, 1258, 1228, 1153, 1130, 1097, 1070, 1026, 1001, 963, 918, 834, 805, 748, 716, 671, 644, 629, 607 cm⁻¹; **MS** (ESI⁺): *m/z* (%) 518.2 [M+Na]⁺ (100), 304.3 (85); **HR-MS** (TOF-ESI⁺): *m/z* vypočteno pro C₂₂H₂₇NO₆SNa⁺ [M+Na]⁺ 456.1451, nalezeno 456.1460.

Methyl-4-bifenylyl-2-methoxy-1-(4-methoxyfenylsulfonyl)piperidin-3-karboxylát**(307)**

Reakce provedena v suchém methanolu. Mobilní fáze hexan-EtOAc (9 : 1 – 85 : 15). Bílý olej; 44% výtěžek (39 mg). **¹H NMR** (500 MHz, aceton-*d*₆): δ 7.89–7.83 (m, AA' BB', 2H), 7.67–7.62 (m, 2H), 7.61–7.55 (m, AA' BB', 2H), 7.49–7.41 (m, 2H), 7.39–7.31 (m, 3H), 7.17–7.12 (m, AA' BB', 2H), 5.51 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.68–3.62 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.38 (dt, *J* = 13.0 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.35 – 3.32 (m, 1H), 3.20 (td, *J* = 12.7 Hz, *J* = 3.0 Hz, 1H), 2.60 (qd, *J* = 13.0 Hz, *J* = 5.0 Hz, 1H), 1.83–1.75 (m, 1H). **¹³C NMR** (125.7 MHz, aceton-*d*₆): δ 170.4, 164.0, 142.6, 141.5, 139.8, 132.8, 130.6, 129.6, 128.9, 129.0, 127.5, 127.3, 114.9, 85.7, 56.1, 55.9, 51.7, 50.5, 41.1, 36.6, 25.2; **IR** (ATR): ν 3648, 3614, 3566, 2925, 2851, 1738, 1705, 1622, 1597, 1578, 1497, 1489, 1456, 1441, 1411, 1356, 1339, 1307, 1261, 1232, 1158, 1127, 1096, 1078, 1070, 1023, 1007, 972, 949, 927, 901, 833, 805, 767, 740, 698, 675, 652, 644, 629, 613 cm⁻¹; **MS** (ESI⁺): *m/z* (%) 456.2 [M+Na]⁺ (100); **HR-MS** (TOF-ESI⁺): *m/z* vypočteno pro C₂₇H₂₉NO₆SNa⁺ [M+Na]⁺ 518.1608, nalezeno 518.1613.

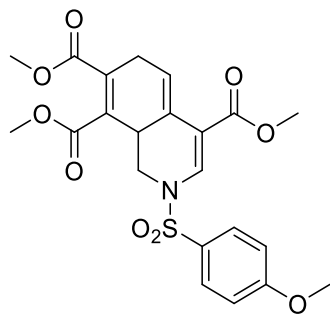
Methyl-4-(4-fluorfenyl)-2-methoxy-1-(4-methoxyfenylsulfonyl)piperidin-3-karboxylát (308)**(308)**

Reakce provedena v suchém methanolu. Mobilní fáze hexan-EtOAc (9 : 1 – 85 : 15); bílý olej; 34% výtěžek (27 mg). **¹H NMR** (500 MHz, aceton-*d*₆): δ 7.89–7.80 (m, AA' BB', 2H), 7.32–7.27 (m, 2H), 7.19–7.10 (m, 2H), 7.10–6.98 (m, AA' BB', 2H), 5.47 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.66–3.59 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.33 (dt, *J* = 13.2 Hz, *J* = 4.1 Hz, 1H), 3.29–3.25 (m, 1H), 3.16 (td, *J* = 12.7 Hz, *J* = 3.0 Hz, 1H), 2.52 (qd, *J* = 12.9 Hz, *J* = 4.9 Hz, 1H), 1.78–1.69 (m, 1H). **¹³C NMR** (125.7 MHz): δ 170.3, 163.9, 162.2 (d, *J* = 242.7 Hz), 139.4, 132.7, 130.6, 130.2 (d, *J* = 7.7 Hz), 115.4 (d, *J* = 21.3 Hz), 114.9, 85.7, 56.1, 55.9, 51.7, 50.5, 41.0, 36.3, 25.3; **¹⁹F NMR** (470 MHz, aceton-*d*₆): -119.2; **IR** (ATR): ν 2931, 1742, 1597, 1579, 1558, 1511, 1499, 1462, 1441, 1415, 1385, 1339, 1303, 1259, 1226, 1153, 1124, 1097, 1071, 1026, 1001, 964, 919, 837, 819, 804, 773, 750, 716, 671, 652, 645, 630, 607 cm⁻¹; **MS** (ESI⁺): *m/z* (%) 460.2 [M+Na]⁺ (100); **HR-MS** (TOF-ESI⁺): *m/z* vypočteno pro C₂₁H₂₄FNO₆SNa⁺ [M+Na]⁺ 460.1200, nalezeno 460.1212.

5.4.2 Produkty Diels-Alderovy cykloadice

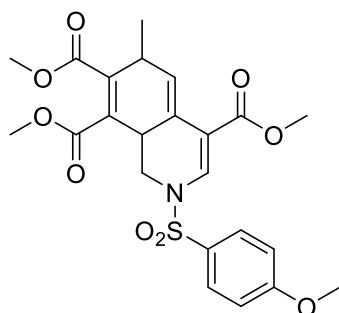
Dimethyl-acetylendikarboxylát (246 μ l, 2 mmol) byl přidán do roztoku příslušného tetrahydropyridinu **290–293** (0,5 mmol) v xylenu (5 ml). Reakční směs byla míchána při refluxu (teplota lázně 150 °C) po dobu 1 h za současného sledování pomocí TLC. Po plné konverzi výchozí látky bylo rozpouštědlo odpařeno a surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (60 g silikagelu) za použití mobilní fáze níže uvedené.

Trimethyl-2-(4-methoxyfenylsulfonyl)-1,2,6,8a-tetrahydroisochinolin-4,7,8-trikarboxylát (309)



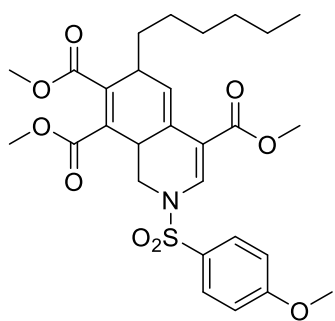
Mobilní fáze hexan–EtOAc (7 : 3). Světle žlutá pevná látka, 62% výtěžek (148 mg). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 7.94 (s, 1H), 7.77–7.73 (m, AA' BB', 2H), 7.04–6.99 (m, AA' BB', 2H), 6.48 (t, J = 3.3 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 11.8 Hz, J = 3.3 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.17–3.05 (m, 3H), 2.88 (t, J = 11.5 Hz, 1H); **¹³C NMR** (125.7 MHz, CDCl₃): δ 167.4, 167.3, 165.6, 163.8, 135.1, 133.7, 132.0, 129.4, 128.7, 123.5, 119.2, 114.8, 108.4, 55.7, 52.5, 52.4, 51.6, 47.3, 33.7, 28.2; **IR** (ATR): ν 2952, 2924, 2851, 1720, 1680, 1646, 1593, 1558, 1497, 1435, 1415, 1396, 1360, 1303, 1262, 1228, 1186, 1163, 1140, 1094, 1039, 1024, 983, 935, 909, 835, 805, 795, 757, 720, 674, 642, 627 cm⁻¹; **MS** (ESI⁺): m/z (%) 515.9 (20), 500.1 [M+Na]⁺ (100), 304.2 (30); **HR-MS** (TOF-ESI⁺): m/z vypočteno pro C₂₂H₂₄NO₉S⁺ [M+H]⁺ 478.1167, nalezeno 478.1174.

Trimethyl-2-(4-methoxyfenylsulfonyl)-6-methyl-1,2,6,8a-tetrahydroisochinolin-4,7,8-trikarboxylát (310)



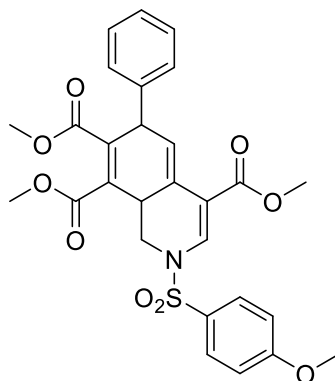
Mobilní fáze hexan–EtOAc (8 : 2). Žlutá pevná látka, 56% výtěžek (138 mg). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 7.95 (s, 1H), 7.82–7.75 (m, AA' BB', 2H), 7.06–6.97 (m, AA' BB', 2H), 6.30 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.47 (dd, J = 11.8 Hz, J = 3.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.36–3.28 (m, 1H), 3.07–2.99 (m, 1H), 2.83 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 1.14 (d, J = 7.1 Hz, 3H); **¹³C NMR** (125.7 MHz, CDCl₃): δ 168.5, 166.4, 165.6, 163.8, 143.4, 135.4, 129.8, 129.4, 128.9, 127.5, 125.2, 123.0, 114.8, 108.1, 55.8, 52.3, 51.6, 48.8, 33.9, 33.3, 20.6; **IR** (ATR): ν 2953, 1723, 1640, 1594, 1497, 1436, 1398, 1375, 1360, 1303, 1261, 1227, 1185, 1163, 1142, 1124, 1093, 1027, 1010, 978, 904, 834, 805, 795, 750, 721, 666, 628 cm⁻¹; **MS** (ESI⁺): m/z (%) 529.8 (35), 513.9 [M+Na]⁺ (100), 497.0 (35), 453.0 (30); **HR-MS** (TOF-ESI⁺): m/z vypočteno pro C₂₃H₂₆NO₉S⁺ [M+H]⁺ 492.1323, nalezeno 492.1327; vypočteno pro C₂₃H₂₅NO₉SNa⁺ [M+Na]⁺ 514.1142, nalezeno 514.1146.

Trimethyl-6-hexyl-2-(4-methoxyfenylsulfonyl)-1,2,6,8a-tetrahydroisochinolin-4,7,8-trikarboxylát (311)



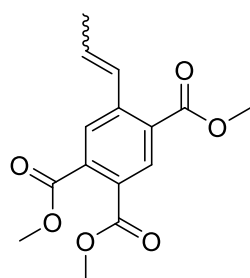
Mobilní fáze hexan-EtOAc (8 : 2 – 7 : 3). Nažloutlý olej, 52% výtěžek (146 mg). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.95 (s, 1H), 7.81–7.77 (m, AA' BB', 2H), 7.04–6.99 (m, AA' BB', 2H), 6.27 (dd, $J = 3.6$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 1H), 4.50 (dd, $J = 11.8$ Hz, $J = 3.6$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.41–3.35 (m, 1H), 3.03–2.95 (m, 1H), 2.82 (t, $J = 11.8$ Hz, 1H), 1.58–1.40 (m, 2H), 1.34–0.98 (m, 8H), 0.84 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125.7 MHz, CDCl_3): δ 168.7, 166.1, 165.5, 163.7, 143.4, 135.1, 129.4, 128.9, 127.6, 124.2, 123.9, 114.7, 108.1, 60.4, 55.7, 52.4, 51.5, 49.0, 38.4, 33.9, 33.1, 31.5, 29.2, 25.1, 22.5, 14.0; **IR** (ATR): ν 2951, 2929, 2857, 1716, 1640, 1594, 1497, 1459, 1435, 1416, 1397, 1376, 1361, 1302, 1261, 1225, 1163, 1142, 1093, 1027, 1008, 985, 897, 835, 805, 795, 757, 723, 685, 666, 642, 629 cm^{-1} ; **MS** (ESI⁺): m/z (%) 600.2 (25), 583.9 [M+Na]⁺ (100), 481.1 (23); **HR-MS** (TOF-ESI⁺): m/z vypočteno pro $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{NO}_9\text{S}^+$ [M+H]⁺ 562.2106, nalezeno 562.2108.

Trimethyl-6-fenyl-2-(4-methoxyfenylsulfonyl)-1,2,6,8a-tetrahydroisochinolin-4,7,8-trikarboxylát (312)



Mobilní fáze hexan-EtOAc (8 : 2 – 7 : 3). Žlutá amorfnní látka, 71% výtěžek (186 mg). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.99 (s, 1H), 7.85–7.78 (m, AA' BB', 2H), 7.28–7.19 (m, 3H), 7.07–7.00 (m, 4H), 6.37 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 4.63 (dd, $J = 11.6$ Hz, $J = 2.8$ Hz, 1H), 4.50 (dd, $J = 6.8$ Hz, $J = 3.7$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.11–3.05 (m, 1H), 3.02 (t, $J = 11.6$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (125.7 MHz, CDCl_3): δ 167.4, 166.8, 165.4, 163.9, 140.3, 139.1, 135.5, 129.9, 129.5, 128.82, 128.75, 128.2, 127.4, 123.7, 122.4, 114.8, 108.1, 55.8, 52.6, 52.1, 51.6, 49.0, 44.7, 34.0; **IR** (ATR): ν 2952, 2848, 1721, 1641, 1594, 1497, 1455, 1436, 1416, 1376, 1359, 1263, 1227, 1185, 1163, 1140, 1104, 1093, 1065, 1042, 1027, 987, 941, 896, 859, 837, 805, 793, 771, 761, 749, 722, 702, 666, 642, 628 cm^{-1} ; **MS** (ESI⁺): m/z (%) 592.1 (15), 576.1 [M+Na]⁺ (100); **HR-MS** (TOF-ESI⁺): m/z vypočteno pro $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{NO}_9\text{S}^+$ [M+H]⁺ 554.1479, nalezeno 554.1486; vypočteno pro $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{NO}_9\text{SNa}^+$ [M+Na]⁺ 576.1299, nalezeno 576.1302.

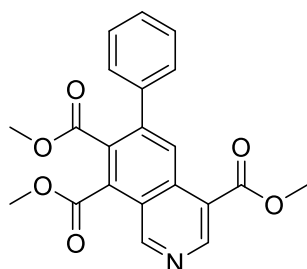
Trimethyl-5-(prop-2-en-1-yl)benzen-1,2,4-trikarboxylát (313)



Izolován jako vedlejší produkt Diels-Alderovy cyklizace tetrahydropyridinu **293** s dimethyl-acetylendikarboxylátem. Bílá amorfnní látka; 13% výtěžek (23 mg). Izolováno jako směs izomerů a+b (a : b = 1 : 1,8). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.37 (s, izomer a, 1H), 8.30 (s, izomer b, 1H), 7.78 (s, izomer b, 1H), 7.59 (s, izomer a, 1H), 7.20 (dq, $J = 15.8$ Hz, $J = 1.8$ Hz, izomer b, 1H), 6.88 (dq, $J = 11.7$ Hz, $J = 1.5$ Hz, izomer a, 1H), 6.35 (dq, $J = 15.7$ Hz, $J = 6.7$ Hz, izomer b, 1H),

5.96 (dq, $J = 11.6$ Hz, $J = 7.1$ Hz, izomer a, 1H), 3.94 (s, izomer a, 3H), 3.94 (s, izomer b, 6H), 3.93 (s, izomer a, 3H), 3.92 (s, izomer b, 3H), 3.91 (s, izomer a, 3H), 1.96 (dd, $J = 6.7$ Hz, $J = 1.8$ Hz, izomer b, 3H), 1.76 (dd, $J = 7.1$ Hz, $J = 1.9$ Hz, izomer a, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125.7 MHz, CDCl_3) δ 168.1 (b), 167.8 (a), 166.6 (a), 166.42 (b), 166.42 (b), 166.1 (a), 142.9 (b), 142.2 (a), 135.9 (b), 135.2 (a), 132.4 (b), 131.8 (b), 131.6 (b), 131.2 (a), 130.9 (a), 129.4 (b), 128.9 (a), 128.8 (a), 128.1 (a), 128.0 (b), 127.9 (a), 127.2 (b), 52.89 (a), 52.85 (b), 52.73 (a), 52.66 (b), 52.42 (b), 52.38 (a), 18.9 (b), 14.4 (a); **MS** (ESI⁺): m/z (%) 354.7 [M+Na+K]⁺ (60), 315.0 [M+Na]⁺ (100). Struktura byla potvrzena pomocí 2D NMR experimentů.

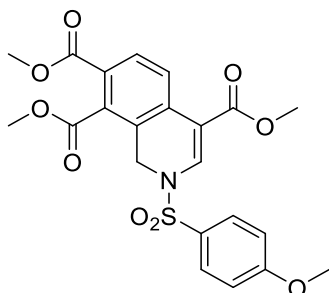
Trimethyl-6-fenylišochinolin-4,7,8-trikarboxylát (314)



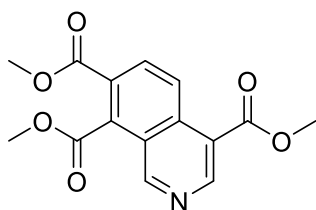
Postup A: DBU (57 μl ; 0,382 mmol) byl přidán do roztoku tetrahydroisochinolinu **312** (40 mg; 0,057 mmol) v bezvodém DMF (5 ml). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě přes noc, následně naředěna EtOAc (10 ml) a extrahována nasyceným roztokem Na_2CO_3 (2×10 ml). Organická frakce byla promyta nasyceným roztokem NaCl (10 ml), vysušena bezvodým Na_2SO_4 a odpařena. Surový produkt byl přečištěn

pomocí sloupcové chromatografie (30 g silikagelu) za použití mobilní fáze hexan–EtOAc (8 : 2). Světle žlutá amorfnní látka, 27% výtěžek (8 mg).

Postup B: DBU (149 μl ; 1 mmol) byl přidán do roztoku tetrahydroisochinolinu **312** (104 mg; 0,2 mmol) v bezvodém DMF (5 ml). Reakční směs byla míchána po dobu 1 h při 140 °C (teplota lázně), následně naředěna EtOAc (10 ml) a extrahována nasyceným roztokem Na_2CO_3 (2×10 ml). Organická frakce byla promyta nasyceným roztokem NaCl (10 ml), vysušena bezvodým Na_2SO_4 a odpařena. Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (50 g silikagelu) za použití mobilní fáze hexan–EtOAc (7 : 3). Světle žlutá amorfnní látka, 21% výtěžek (16 mg). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 9.72 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 9.30 (s, 1H), 9.16 (d, $J = 1$ Hz, 1H), 7.55 7.39 (m, 5H), 4.06 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 3.66 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125.7 MHz, CDCl_3): δ 167.8, 166.7, 166.3, 154.9, 148.2, 143.3, 139.4, 134.1, 132.8, 131.3, 128.8, 128.5, 128.4, 128.3, 123.6, 120.1, 53.3, 52.6, 52.6; **IR** (ATR): v 2954, 2918, 2850, 1731, 1604, 1498, 1441, 1411, 1384, 1361, 1304, 1283, 1274, 1235, 1223, 1198, 1172, 1144, 1103, 1025, 987, 976, 908, 859, 835, 798, 785, 767, 732, 705, 684, 668, 617 cm^{-1} ; **MS** (ESI⁺): m/z (%) 796.5 [2M+K]⁺ (27), 780.9 [2M+Na]⁺ (100), 418.0 [M+K]⁺ (30), 402.0 [M+Na]⁺ (87), 380.0 [M+H]⁺ (18), 336.2 (50), 318.2 (53); **HR-MS** (TOF-ESI⁺): m/z vypočteno pro $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{NO}_6^+$ [M+H]⁺ 380.1129, nalezeno 380.1141.

Trimethyl-2-(4-methoxyfenylsulfonyl)-1,2-dihydroisochinolin-4,7,8-trikarboxylát**(315)**

NBS (89 mg; 0,5 mmol) byl přidán do roztoku tetrahydroisochinolinu **309** (239 mg; 0,5 mmol) v CCl_4 (8 ml). Reakční směs byla míchána při refluxu (teplota lázně 80 °C) po dobu 1 h, následně naředěna EtOAc (10 ml) a extrahována 5% roztokem NaHCO_3 (2×10 ml). Organická frakce byla promyta nasyceným roztokem NaCl (10 ml), vysušena bezvodým Na_2SO_4 a odpařena. Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (30 g silikagelu) za použití mobilní fáze hexan–EtOAc (75 :25). Nažloutlá amorfnní látka; 75% výtěžek (179 mg). **$^1\text{H NMR}$** (500 MHz, CDCl_3): δ 8.35 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.82–7.79 (m, AA' BB', 2H), 7.04–7.01 (m, AA' BB', 2H), 4.58 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H); **$^{13}\text{C NMR}$** (125.7 MHz, CDCl_3): δ 168.4, 165.7, 165.1, 164.2, 139.6, 132.9, 132.4, 129.8, 129.72, 127.74, 126.5, 125.3, 124.2, 114.9, 108.1, 55.8, 52.9, 52.5, 51.7, 44.3; **IR** (ATR): ν 2955, 1728, 1716, 1707, 1614, 1588, 1564, 1496, 1459, 1438, 1420, 1396, 1376, 1361, 1279, 1264, 1229, 1199, 1186, 1159, 1142, 1090, 1020, 1010, 998, 976, 947, 916 cm^{-1} ; **MS** (ESI⁺): m/z (%) 498.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100); 304.2 (65); **HR-MS** (TOF-ESI⁺): m/z vypočteno pro $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{NO}_9\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 476.1010, nalezeno 476.0986; vypočteno pro $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_9\text{SNa}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 498.0829, nalezeno 498.0833.

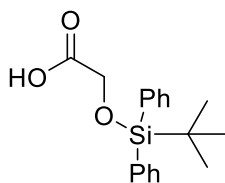
Trimethyl-isochinolin-4,7,8-trikarboxylát (316)

Postup A: NBS (120 mg; 0,678 mmol) byl přidán do roztoku dihydroisochinolinu **315** (161 mg; 0,339 mmol) v CCl_4 (6 ml). Reakční směs byla míchána při refluxu (teplota lázně 80 °C) po dobu 3 h, následně naředěna EtOAc (10 ml) a extrahována 5% roztokem NaHCO_3 (2×10 ml). Organická frakce byla promyta nasyceným roztokem NaCl (10 ml), vysušena bezvodým Na_2SO_4 a odpařena. Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (60 g silikagelu) za použití mobilní fáze hexan–EtOAc (7:3). Bílá amorfnní látka, 68% výtěžek (69 mg).

Postup B: NBS (108 mg; 0,6 mmol) byl přidán do roztoku tetrahydroisochinolinu **309** (90 mg; 0,2 mmol) v CCl_4 (5 ml). Reakční směs byla míchána při refluxu (teplota lázně 80 °C) po dobu 3 h, následně naředěna EtOAc (10 ml) a extrahována 5% roztokem NaHCO_3 (2×10 ml). Organická frakce byla promyta nasyceným roztokem NaCl (10 ml), vysušena bezvodým Na_2SO_4 a odpařena. Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (30 g silikagelu) za použití mobilní fáze hexan–EtOAc (9 : 1 – 8 : 2). Bílá amorfnní látka, 51% výtěžek (29 mg). **$^1\text{H NMR}$** (500 MHz, CDCl_3): δ 9.43 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 9.30 (s, 1H), 9.12 (dd, $J = 9.1$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.00 (s, 3H); **$^{13}\text{C NMR}$** (125.7 MHz, CDCl_3): δ 167.9, 166.1, 165.1, 155.2, 148.6, 135.54, 135.46, 131.1, 126.8, 126.4, 124.5, 120.2, 53.3, 53.0, 52.6; **IR** (ATR): ν 2957, 2921, 2850, 1722, 1611, 1504, 1440, 1398, 1265, 1227, 1213, 1202, 1157, 1110, 1078, 1017, 981, 945 cm^{-1} ; **MS** (ESI⁺): m/z (%) 342.0 $[\text{M}+\text{K}]^+$ (10), 326.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (55), 304.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100); **HR-MS** (TOF-ESI⁺): m/z vypočteno pro $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{NO}_6^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 304.0826, nalezeno 304.0824.

5.5 Produkty intramolekulární cyklizace

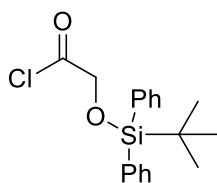
2-(*tert*-Butyldifenylsilyloxy)octová kyselina



tert-Butyldifenylchlorsilan (11,2 g, 41 mmol) byl přidán do roztoku glykolové kyseliny (2,5 g; 32,85 mmol) v pyridinu (40 ml) ochlazeného na 0 °C. Reakční směs byla následně míchána při laboratorní teplotě po dobu 12 h. Pyridin byl odpařen a surový produkt vytřepán mezi H₂O (100 ml) a EtOAc (3 × 100 ml). Organická frakce byla promyta 5% HCl

(100 ml) a nasyceným roztokem NaCl (100 ml), vysušena bezvodým Na₂SO₄ a odpařena do sucha. Bílý olej; 95% výtěžek (9,8 g). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.69–7.64 (m, 4H), 7.51–7.45 (m, 2H), 7.45–7.39 (m, 4H), 4.25 (s, 2H), 1.12 (s, 9H); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): δ 173.2, 135.4, 131.7, 130.3, 128.1, 61.9, 26.7, 19.1. Údaje jsou v souladu s daty uvedenými v literatuře.¹⁹¹

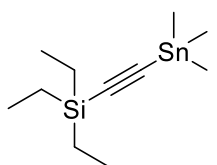
2-(*tert*-Butyldifenylsilyloxy)acetylchlorid



2-(*tert*-Butyldifenylsilyloxy)octová kyselina (1 653 mg; 5,26 mmol) byla rozpuštěna ve směsi bezvodého DCM (17 ml) a DMF (28 μl). K roztoku byl poté pomalu přikapán oxalylchlorid (586 μl; 6,83 mmol) a reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 12 h. Rozpouštědla byla odpařena a produkt použit bez čištění do další

reakce. Bezbarvý olej, 93% výtěžek (1 634 mg). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.75–7.61 (m, 4H), 7.61–7.29 (m, 6H), 4.54 (s, 2H), 1.11 (s, 9H); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): δ 172.4, 135.5, 135.2, 131.9, 130.3, 130.2, 128.0, 127.8, 70.0, 26.5, 26.5, 19.2.

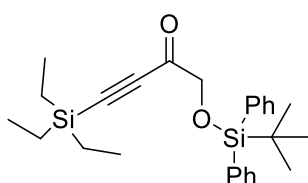
Triethyl(trimethylstannylethynyl)silan (319)



n-BuLi (2,3 ml; 5,5 mmol) bylo pomalu přikapáno k roztoku tritethylsilylacetylenu (896 μl; 5 mmol) v THF (5 ml) ochlazeného na –78 °C. Po 30 min míchání byl k roztoku pomalu přikapán trimethylstannyl chlorid (7,5 ml; 1M roztok v THF) a reakční směs byla

ohřáta na laboratorní teplotu, při které byla míchána po dobu 12 h. Následně byla směs odpařena do sucha a rozpuštěna v suchém hexanu, roztok byl odsát od pevného podílu a znovu odpařen. Produkt byl použit bez čištění do další reakce. Bílý olej, 98% výtěžek (1 488 mg). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.00 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H), 0.60 (q, *J* = 7.9 Hz, 6H), 0.30 (s, 9H). ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): δ 114.8, 114.6, 7.4, 4.5, –7.6.

1-(*tert*-Butyldifenylsilyloxy)-3-(triethylsilyl)but-3-yn-2-on (320)

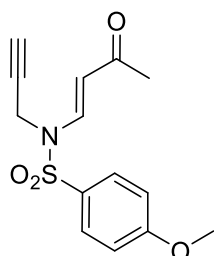


Roztok triethyl-(trimethylstannylethynyl)silanu (1 488 mg; 4,91 mmol) v suchém THF (6 ml) byl překanylován k roztoku 2-[(*tert*-butyldifenylsilyl)oxy]acetylchloridu (1 634 mg; 4,91 mmol) v bezvodém THF (6 ml). Následně byl přisypán [Pd(PPh₃)₄] (284 mg; 0,245 mmol) a reakční směs byla míchána

při laboratorní teplotě po dobu 12 h. Reakce byla ukončena přidáním 5% roztoku NaF

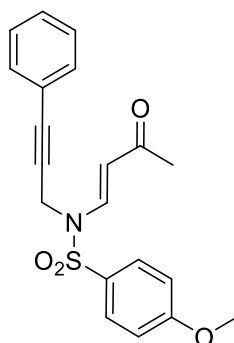
(10 ml), výsledný roztok byl vytřepán s EtOAc (2 × 15 ml). Organická frakce byla promyta nasyceným roztokem NaCl (15 ml), vysušena bezvodým Na₂SO₄ a odpařena. Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (70 g silikagelu) za použití mobilní fáze hexan–EtOAc (98 : 2). Světle žlutý olej, 51% výtěžek (1,09 g). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.75–7.67 (m, 5H), 7.45–7.36 (m, 5H), 4.32 (s, 2H), 1.12 (s, 9H), 1.00 (t, J = 7.9 Hz, 9H), 0.68 (q, J = 7.9 Hz, 6H); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): δ 185.7, 135.5, 132.6, 129.9, 127.8, 101.5, 99.4, 70.5, 26.7, 19.3, 7.2, 3.7.

(E)-4-Methoxy-N-(3-oxobut-1-en-1-yl)-N-(prop-2-yn-1-yl)benzensulfonamid (323)



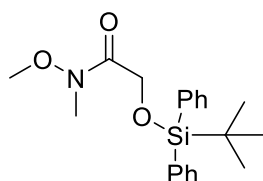
Obecný postup Michaelovy adice na propioláty. Sulfonamid **224a** (500 g; 2,22 mmol), but-3-yn-2-on (208 μl; 2,66 mmol), TEA (1,12 ml; 7,99 mmol), THF (5 ml). Reakční čas 3 h. Sloupcová chromatografie (50 g silikagelu) hexan–EtOAc (8 : 2). Bílá amorfní látka, 35% výtěžek (228 mg). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.94 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 7.84–7.75 (m, AA' BB', 2H), 7.09–6.93 (m, AA' BB', 2H), 5.66 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.09 (t, J = 2.5 Hz, 1H); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): δ 196.3, 164.0, 139.9, 129.8, 129.3, 114.6, 109.6, 75.0, 74.2, 55.7, 35.2, 27.9.

(E)-N-(3-Fenylprop-2-yn-1-yl)-4-methoxy-N-(3-oxobut-1-en-1-yl)benzensulfonamid (324)



Obecný postup Sonogashirova couplingu při přípravě substituovaných enynů. Enyn **323** (200 mg; 0,68 mmol), jodbenzen (80 μl; 0,72 mmol), [PdCl₂(PPh₃)₂] (24 mg; 0,03 mmol), CuI (13 mg; 0,07 mmol), TEA (951 μl; 6,82 mmol), THF (5 ml). Sloupcová chromatografie (30 g silikagelu) hexan–EtOAc (8 : 2). Bílý olej, 58% výtěžek (145 mg). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.00 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 7.88–7.77 (m, AA' BB', 2H), 7.37–7.19 (m, 3H), 7.14–7.08 (m, 2H), 6.98–6.92 (m, AA' BB', 2H), 5.75 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.27 (s, 3H); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 196.5, 163.9, 140.3, 131.6, 129.9, 129.5, 128.7, 128.1, 121.6, 114.6, 109.8, 85.8, 80.2, 55.6, 36.1, 27.9.

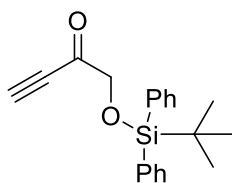
2-(terc-Butyldifenylsilyloxy)-N-methoxy-N-methylacetamid (325)



Chlorid *N,O*-dimethylhydroxylammonia (2,56 g; 26,24 mmol) byl přidán do roztoku 2-(terc-butyldifenylsilyloxy)octové kyseliny (5,5 g; 17,49 mmol) v suchém DCM (20 ml) ve vyžíhané baňce pod ochrannou atmosférou argonu. Následně byly přidány EDCI (5,03 g; 26,24 mmol) a DMAP (3,21 g; 26,24 mmol) a reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 5 h. Reakce byla ukončena přidáním H₂O (30 ml) a vytřepána s DCM (2 × 20 ml). Organická frakce byla promyta 5% HCl (20 ml) a nasyceným roztokem NaCl (20 ml), vysušena bezvodým Na₂SO₄ a odpařena. Surový produkt byl

přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (100 g silikagelu) za použití mobilní fáze hexan–EtOAc (9 : 1 – 85 : 15). Bílá pevná látka, t.t. 56–57 °C, 64% výtěžek (4 g). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 7.77–7.71 (m, 4H), 7.47–7.40 (m, 6H), 4.44 (s, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 1.12 (s, 9H); **¹³C NMR** (125.7 MHz, CDCl₃): δ 171.8, 135.7, 133.2, 129.7, 127.7, 62.0, 61.2, 32.4, 26.7, 19.3; **IR** (ATR): ν 3072, 2932, 2859, 1669, 1589, 1474, 1448, 1427, 1389, 1360, 1341, 1279, 1198, 1177, 1135, 1114, 1087, 1009, 984, 926, 821, 774, 740, 708, 699, 691, 626, 619, 612 cm⁻¹; **MS** (ESI⁺): *m/z* (%): 361.1 [M+K]⁺ (15), 345.1 [M+Na]⁺ (100); **HR-MS** (TOF-ESI⁺): *m/z* vypočteno pro C₂₀H₂₇NO₃SiNa⁺ [M+Na]⁺ 380.1652, nalezeno 380.1664.

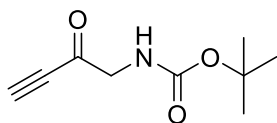
1-(*tert*-Butyldifenylsilyloxy)but-3-yn-2-on (327)



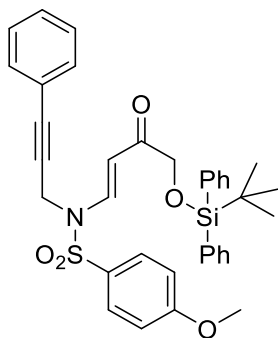
Weinrebův amid **325** (1,5 g; 4,195 mmol) byl rozpuštěn v suchém THF (10 ml) ve vyžíhané baňce pod ochrannou atmosférou argonu. K roztoku ochlazenému na 0 °C byl pomalu přikapán ethynylmagnesiumchlorid (28,5 ml; 0,5M roztok v THF). Reakční směs byla za stálého míchání ohřáta na laboratorní teplotu po dobu 2 h.

Následně byla reakce ukončena přidáním 1M roztoku NaHSO₄ (15 ml) a směs byla vytřepána s EtOAc (2 × 20 ml). Organická frakce byla vysušena bezvodým Na₂SO₄ a odpařena. Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (80 g silikagelu) za použití mobilní fáze hexan–EtOAc (9:1). Světle žlutý olej, 95% výtěžek (1,29 g). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 7.71–7.69 (m, 4H), 7.47–7.41 (m, 6H), 4.37 (s, 2H), 3.28 (s, 1H), 1.13 (s, 9H); **¹³C NMR** (125.7 MHz, CDCl₃): δ 185.3, 135.5, 132.5, 130.0, 127.9, 81.2, 79.6, 70.5, 26.6, 19.3; **IR** (ATR): ν 3264, 2931, 2858, 2094, 1705, 1686, 1589, 1472, 1427, 1391, 1362, 1258, 1167, 1112, 1070, 998, 938, 824, 785, 740, 702, 640, 612 cm⁻¹; **MS** (ESI⁺): *m/z* (%) 361.1 [M+K]⁺ (15), 345.1 [M+Na]⁺ (100); **HR-MS** (TOF-ESI⁺): *m/z* vypočteno pro C₂₀H₂₂O₂SiNa⁺ [M+Na]⁺ 345.1281, nalezeno 345.1290.

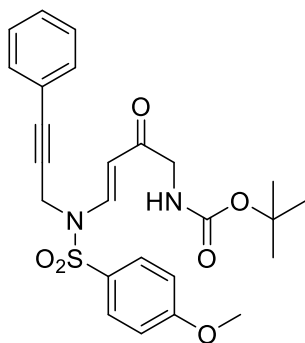
tert-Butyl-(2-oxobut-3-yn-1-yl)karbamát (328)



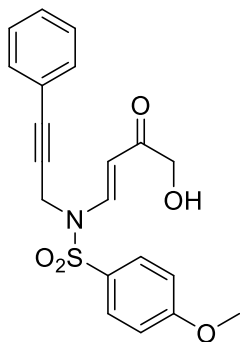
Ethynylmagnesiumchlorid (46 ml; 0,5M roztok v THF) byl pomalu přikapán k roztoku amidu **326** (1 g; 4,58 mmol) v suchém THF (10 ml) při –78 °C ve vyžíhané baňce po ochrannou atmosférou argonu. Reakční směs byla za současného chlazení míchána po dobu 1 h a následně při laboratorní teplotě po dobu 12 h. Reakce byla ukončena přidáním 1M roztoku NaHSO₄ (15 ml) a směs byla vytřepána s diethyletherem (2 × 20 ml), organická frakce promyta nasycenými roztoky NaHCO₃ (20 ml) a NaCl (20 ml), vysušena bezvodým Na₂SO₄ a odpařena. Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (80 g silikagelu) za použití mobilní fáze hexan–EtOAc (9 : 1). Bílý olej, 63% výtěžek (530 mg). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 5.16 (bs, 1H), 4.16 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.36 (s, 1H), 1.45 (s, 9H); **¹³C NMR** (125.7 MHz, CDCl₃): δ 128.8, 155.4, 81.4, 80.3, 79.4, 52.2, 28.2. Údaje jsou v souladu s daty uvedenými v literatuře.¹⁹²

(E)-N-[4-(*tert*-Butyldifenylsilyloxy)-3-oxo-but-1-yn-1-yl]-N-[3-fenylprop-2-yn-1-yl]-4-methoxybenzensulfonamid (329)

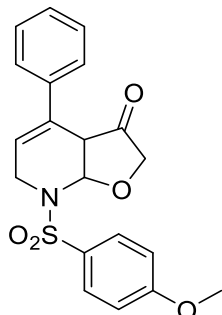
Sulfonamid **254** (1,028 g; 3,41 mmol) byl přidán k roztoku ynonu **327** (1 g; 3,1 mmol) v suchém THF (15 ml) ve vyžíhané baňce pod ochrannou atmosférou argonu. Následně byl ke směsi pomalu přikapán tributylfosfan (0,38 ml; 1,55 mmol) a reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 15 min. Jakmile TLC analýza prokázala kompletní konverzi výchozí látky, rozpouštědlo bylo odpařeno a surový produkt přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (50 g silikagelu) za použití mobilní fáze hexan-EtOAc (9 : 1 – 85 : 15). Bílá pevná látka, t.t. 91–92 °C, 56% výtěžek (1,082 g). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.20 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 7.88–7.82 (m, AA' BB', 2H), 7.66–7.60 (m, 4H), 7.44–7.38 (m, 2H), 7.35–7.18 (m, 9H), 7.10–7.04 (m, 2H), 6.98–6.91 (m, AA' BB', 2H), 6.36 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.07 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (125.7 MHz, CDCl_3): δ 197.9, 163.8, 141.0, 135.5, 132.6, 131.6, 129.9, 129.9, 129.6, 128.6, 128.1, 127.8, 121.7, 114.6, 103.1, 85.6, 80.3, 69.2, 55.6, 36.3, 26.7, 19.2; **IR** (ATR): ν 3072, 2933, 2858, 1674, 1593, 1574, 1497, 1467, 1443, 1427, 1392, 1367, 1348, 1299, 1282, 1259, 1187, 1163, 1107, 1088, 1042, 1022, 991, 965, 929, 915, 834, 821, 805, 760, 742, 708, 698, 671, 633, 613 cm^{-1} ; **MS** (ESI⁺): m/z (%): 646.2 [M+Na]⁺ (100); 318.3 (55), 304.3 (90); **HR-MS** (TOF-ESI⁺): m/z vypočteno pro $\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{NO}_5\text{SiNa}^+$ [M+Na]⁺ 646.2054, nalezeno 646.2053.

(E)-*tert*-Butyl-4-[N-(3-fenylprop-2-yn-1-yl)-N-(4-methoxyfenylsulfonyl)amino]-2-oxobut-3-en-1-yl)karbamát (330)

Sulfonamid **254** (905 mg; 3 mmol) byl přidán do roztoku karbamátu **328** (500 mg; 2,73 mmol) v suchém THF (10 ml) ve vyžíhané baňce pod ochrannou atmosférou argonu. Následně byl po kapkách přidán tributylfosfan (0,34 ml; 1,365 mmol) a reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 15 min. Jakmile TLC analýza prokázala kompletní konverzi výchozí látky, rozpouštědlo bylo odpařeno a surový produkt přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (20 g silikagelu) za použití mobilní fáze hexan-EtOAc (9 : 1). Nažloutlý olej, 21% výtěžek (279 mg). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.15 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 7.92–7.78 (m, AA' BB', 2H), 7.35–7.19 (m, 3H), 7.13–7.07 (m, 2H), 6.98–6.92 (m, AA' BB', 2H), 5.72 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.15 (d, $J = 4.7$ Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 1.45 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (125.7 MHz, CDCl_3): δ 192.7, 163.9, 155.7, 140.6, 131.6, 129.9, 129.2, 128.8, 128.2, 121.5, 114.6, 104.8, 85.9, 79.92, 79.69, 55.62, 49.25, 36.21, 28.31; **IR** (ATR): ν 3287, 2976, 1714, 1656, 1593, 1539, 1498, 1445, 1434, 1403, 1366, 1306, 1282, 1251, 1161, 1128, 1090, 1030, 985, 946, 918, 872, 835, 807, 781, 760, 717, 693, 671, 625 cm^{-1} ; **HR-MS** (TOF-ESI⁺): m/z vypočteno pro $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6\text{SNa}^+$ [M+Na]⁺ 507.1560, nalezeno 507.1564.

(E)-N-[4-Hydroxy-3-oxo-but-1-yn-1-yl]-N-[3-fenylprop-2-yn-1-yl]-4-methoxybenzensulfonamid (331)

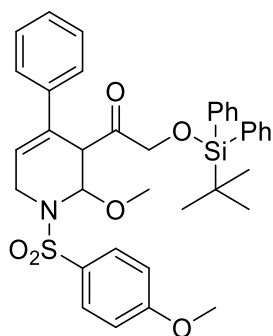
TBAF (2 ml; 1M roztok v THF) byl po kapkách přidán k roztoku enynu **329** (812 mg; 1,3 mmol) v suchém THF (10 ml). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po době 5 min, následně ukončena přidáním H₂O (10 ml). Směs byla vytřepána EtOAc (2 × 10 ml), organická frakce promyta nasyceným roztokem NaCl (10 ml), vysušena bezvodým Na₂SO₄ a odpařena do sucha. Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (30 g silikagelu) za použití mobilní fáze hexan–EtOAc (7 : 3). Nažloutlá pevná látka, t.t. 104,5–105,5 °C, 60% výtěžek (300 mg); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 8.20 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 7.89–7.75 (m, AA' BB', 2H), 7.36–7.20 (m, 3H), 7.15–7.06 (m, 2H), 7.01–6.92 (m, AA' BB', 2H), 5.71 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.77 (s, 3H); **¹³C NMR** (125.7 MHz, CDCl₃): δ 196.5, 164.0, 140.7, 131.6, 129.9, 129.1, 128.9, 128.2, 121.4, 114.7, 103.2, 86.0, 79.9, 67.0, 55.6, 36.2; **IR** (ATR): ν 3464, 2943, 1693, 1594, 1495, 1439, 1430, 1399, 1368, 1299, 1281, 1258, 1185, 1153, 1115, 1089, 1079, 1033, 1024, 1000, 981, 949, 931, 907, 828, 809, 798, 791, 759, 714, 694, 665, 631 cm⁻¹; **MS** (ESI⁺): *m/z* (%): 792,9 [2M+Na]⁺ (60), 408.1 [M+Na]⁺ (100), 318,3 (70); **HR-MS** (TOF-ESI⁺): *m/z* vypočteno pro C₂₀H₂₀NO₅S⁺ [M+H]⁺ 386.1057, nalezeno 386.1066.

4-Fenyl-7-(4-methoxyfenylsulfonyl)-2,3,3a,6,7,7a-hexahydrofuro[2,3-b]pyridin-3-on (332):

Obecný postup pro cyklizace A. Hydroxyketon **331** (90 mg; 0,4 mmol), [AuCl(TFP)] (5,4 mg; 0,012 mmol), Ag[BF₄] (4,6 mg; 0,023 mmol), suchý benzen (1 ml) a methanol (28 μl; 0,7 mmol). Reakční čas 1,5 h. Sloupcová chromatografie hexan–EtOAc (7 : 3). Bílá amorfnní látka, 62% výtěžek (56 mg).
Obecný postup cyklizace B. Hydroxyketon **331** (90 mg; 0,4 mmol), [AuCl(TFP)] (5,4 mg; 0,012 mmol), Ag[BF₄] (4,6 mg; 0,023 mmol), suchý benzen (1 ml). Reakční čas 1,5 h. Sloupcová chromatografie hexan–EtOAc (7 : 3). Bílá amorfnní látka, 54% výtěžek (30 mg).

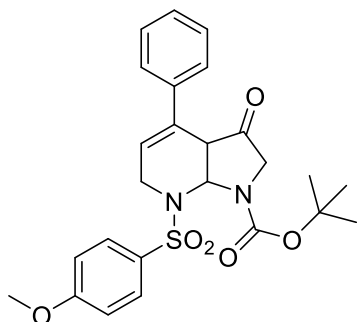
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.97–7.89 (m, AA' BB', 2H), 7.47–7.41 (m, 2H), 7.37–7.25 (m, 3H), 7.17–7.11 (m, AA' BB', 2H), 6.45 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.33–6.26 (m, 1H), 4.24–4.17 (m, 1H), 4.07–4.03 (m, 1H), 4.00–3.98 (s, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.63 (dt, *J* = 16.5 Hz, *J* = 2.6 Hz, 1H); **¹³C NMR** (125.7 MHz, CDCl₃): δ 208.4, 164.2, 138.9, 132.0, 131.5, 131.0, 128.9, 128.5, 127.4, 123.6, 115.0, 85.8, 70.6, 56.1, 48.0, 40.7; **IR** (ATR): ν 2921, 2849, 1762, 1596, 1578, 1498, 1445, 1404, 1339, 1306, 1261, 1155, 1096, 1057, 1024, 960, 933, 886, 835, 805, 757, 696, 672, 629 cm⁻¹; **MS** (ESI⁺): *m/z* (%) 408.2 [M+Na]⁺ (100); **HR-MS** (TOF-ESI⁺): *m/z* vypočteno pro C₂₀H₂₀NO₅S⁺ [M+H]⁺ 385.0984, nalezeno 386.1060.

2-(*tert*-Butyldifenylsilyloxy)-1-[4-fenyl-2-methoxy-1-(4-methoxyfenylsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-yl]ethan-1-on (334)



Obecný postup pro cyklizace A. Enyn **329** (100 mg; 0,16 mmol), [AuCl(TFP)] (3,7 mg; 0,008 mmol), Ag[BF₄] (3,1 mg; 0,016 mmol), suchý benzen (2 ml) a methanol (20 µl; 0,48 mmol). Reakční čas 2 h. Sloupcová chromatografie hexan–EtOAc (85 : 15). Bílá amorfnní látka, 75% výtěžek (78 mg); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.83–7.79 (m, AA' BB', 2H), 7.70–7.64 (m, 4H), 7.53–7.47 (m, 2H), 7.46–7.39 (m, 4H), 7.32–7.19 (m, 5H), 7.12–7.05 (m, AA' BB', 2H), 6.24 (dd, *J* = 4.1 Hz, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.83 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.47–4.45 (m, 1H), 4.41 (d, *J* = 18.1 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 18.1 Hz, 1H), 3.98–3.91 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.73 (dt, *J* = 17.6 Hz, *J* = 2.6 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 1.12 (s, 9H); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): δ 204.4, 164.2, 140.4, 136.22, 136.20, 133.5, 133.3, 131.7, 131.13, 130.92, 130.90, 130.8, 129.4, 128.81, 128.80, 128.4, 126.1, 122.8, 115.0, 83.7, 70.2, 56.10, 56.09, 53.4, 41.9, 27.1, 19.8; IR (ATR): ν 3648, 3566, 2932, 2857, 1728, 1697, 1596, 1579, 1498, 1463, 1445, 1428, 1361, 1338, 1307, 1261, 1155, 1112, 1075, 1027, 959, 931, 825, 805, 767, 746, 701, 662, 640, 629, 613 cm⁻¹; MS (ESI⁺): *m/z* (%) 694.2 [M+K]⁺ (35), 678.3 [M+Na]⁺ (100), 624.2 (40), 452.2 (35); HR-MS (TOF-ESI⁺): *m/z* vypočteno pro C₃₇H₄₁NO₆SSiNa⁺ [M+Na]⁺ 678.2316, nalezeno 678.2314.

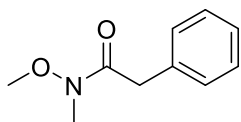
***tert*-Butyl-7-(4-methoxyfenylsulfonyl)-3-oxo-4-fenyl-2,3,3a,6,7,7a-hexahydro-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-1-karboxylát (335)**



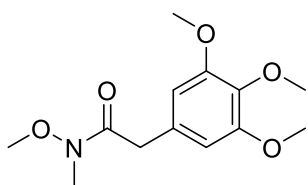
Obecný postup pro cyklizace A. Karbamát **330** (80 mg; 0,165 mmol), [AuCl(TFP)] (4 mg; 0,0083 mmol), Ag[BF₄] (3,2 mg; 0,017 mmol), suchý benzen (2 ml) a methanol (20 µl; 0,5 mmol). Reakční čas 5 h. Sloupcová chromatografie na reverzní fázi (3 g C18 silikagelu) H₂O–CH₃OH (7 : 3). Bílá amorfnní látka, 53% výtěžek (42 mg).

Obecný postup cyklizace B: Karbamát **330** (80 mg; 0,165 mmol), [AuCl(TFP)] (4 mg; 0,0083 mmol), Ag[BF₄] (3,2 mg; 0,017 mmol), suchý benzen (2 ml). Reakční čas: 12 h. Sloupcová chromatografie na reverzní fázi (3 g C18 silikagelu) H₂O–CH₃OH (7 : 3). Bílá amorfnní látka, 48% výtěžek (38 mg).

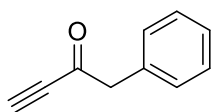
¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.79–7.73 (m, AA' BB', 2H), 7.30–7.21 (m, 3H), 7.19–7.06 (m, 2H), 6.95–6.89 (m, 1H), 6.38–6.33 (m, 1H), 6.09–6.05 (m, 1H), 4.18–4.12 (m, 1H), 4.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.00–3.91 (m, 1H), 3.378 (ddd, *J* = 18.3 Hz, *J* = 3.3 Hz, *J* = 1.4 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.69 (dd, *J* = 18.5 Hz, *J* = 0.8 Hz, 1H), 1.57 (s, 9H); ¹³C NMR (125.7 MHz, CD₃OD): δ 206.5, 164.6, 155.8, 139.3, 134.9, 130.7, 129.9, 129.2, 129.1, 128.8, 127.2, 115.5, 82.8, 70.5, 56.1, 53.4, 50.4, 28.7, 28.3; IR (ATR): ν 3566, 2926, 1715, 1698, 1682, 1647, 1596, 1498, 1455, 1395, 1363, 1327, 1260, 1155, 1093, 1025, 934, 835, 805, 767, 692, 673, 647, 634, 628, 614 cm⁻¹; HR-MS (TOF-ESI⁺): *m/z* vypočteno pro C₂₅H₂₈N₂O₆SNa⁺ [M+Na]⁺ 507.1560, nalezeno 507.1551.

***N*-Methoxy-*N*-methyl-2-fenylacetamid (336)**

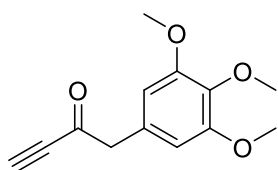
Chlorid *N*-,*O*-dimethylhydroxylammonia (1 073 mg; 11 mmol) byl přidán do roztoku fenyloctové kyseliny (1 000 mg; 7,34 mmol) v suchém DCM (20 ml) ve vyžíhané baňce pod ochrannou atmosférou argonu. Následně byly přidány EDCI (2,1 g; 11 mmol) a DMAP (1 344 mg; 11 mmol) a reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 2 h. Reakce byla ukončena přidáním 5% HCl (20 ml) a směs vytřepána s DCM (2 × 15 ml). Organická frakce byla vysušena bezvodým Na₂SO₄ a odpařena. Surový produkt byl bez čištění použit do dalších reakcí. Žlutý olej, 94% výtěžek (1 237 mg). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.38–7.19 (m, 5H), 3.78 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.20 (s, 3H); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): δ 172.3, 134.9, 129.2, 128.4, 126.7, 61.2, 39.3, 32.2. Údaje jsou v souladu s daty uvedenými v literatuře.

***N*-Methoxy-2-(3,4,5-trimethoxyfenyl)-*N*-methylacetamid (337)**

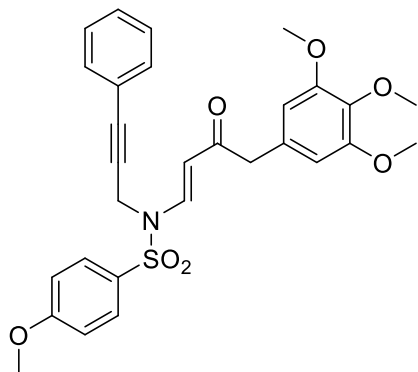
Chlorid *N*-,*O*-dimethylhydroxylammonia (388 mg; 3,98 mmol) byl přidán do roztoku 2-(3,4,5-trimethoxyfenyl)octové kyseliny (600 mg; 2,65 mmol) v suchém DCM (5 ml) ve vyžíhané baňce pod ochrannou atmosférou argonu. Následně byly přidány EDCI (763 mg; 3,98 mmol) a DMAP (486,2 mg; 3,98 mmol) a reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 2 h. Reakce byla ukončena přidáním 5% HCl (10 ml) a vytřepána s DCM (2 × 10 ml). Organická frakce byla promyta 5% HCl (10 ml) a nasyceným roztokem NaCl (10 ml), vysušena bezvodým Na₂SO₄ a odpařena. Izolovaný produkt byl použit bez dalšího čištění. Bílá pevná látka, 87% výtěžek (622 mg). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.52 (s, 2H), 3.85 (s, 6H), 3.82 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.21 (s, 3H); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 172.2, 153.1, 136.9, 130.4, 106.4, 61.3, 60.8, 56.1, 39.4, 32.2. Údaje jsou v souladu s daty uvedenými v literatuře.

1-Fenyl-but-3-yn-2-on (338)

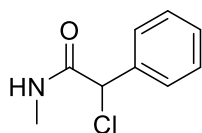
Weinrebův amid **336** (660 mg; 3,68 mmol) byl rozpuštěn v suchém THF (5 ml) ve vyžíhané baňce pod ochrannou atmosférou argonu. K roztoku ochlazenému na 0 °C byl pomalu přikapán ethynylmagnesiumchlorid (25 ml; 0,5M roztok v THF). Reakční směs byla za stálého míchání ohřata na laboratorní teplotu po dobu 2 h. Následně byla reakce ukončena přidáním 1M roztoku KHSO₄ (10 ml) a směs byla vytřepána s EtOAc (2 × 10 ml). Organická frakce byla vysušena bezvodým Na₂SO₄ a odpařena. Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (50 g silikagelu) za použití mobilní fáze hexan–EtOAc (9:1). Bílý olej, 26% výtěžek (138 mg). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 7.48–7.09 (m, 5H), 3.86 (s, 2H), 3.22 (s, 1H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ 184.4, 132.4, 129.9, 128.9, 127.7, 81.3, 80.2, 52.1. Údaje jsou v souladu s daty uvedenými v literatuře.

1-(3,4,5-Trimethoxyfenyl)but-3-yn-2-on (339)

Weinrebův amid **337** (500 mg; 1,86 mmol) byl rozpuštěn v suchém THF (5 ml) ve vyžíhané baňce pod ochrannou atmosférou argonu. K roztoku ochlazenému na 0 °C byl pomalu přikapán ethynylmagnesiumchlorid (12,6 ml; 0,5M roztok v THF). Reakční směs byla za stálého míchání ohřáta na laboratorní teplotu po dobu 2 h. Následně byla reakce ukončena přidáním 1M roztoku KHSO₄ (10 ml) a směs byla vytřepána s EtOAc (2 × 10 ml). Organická frakce byla vysušena bezvodým Na₂SO₄ a odpařena. Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (50 g silikagelu) za použití mobilní fáze hexan–EtOAc (9:1). Světle žlutá amorfnní látka, 73% výtěžek (317 mg). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 6.45 (s, 2H), 3.85 (s, 6H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.28 (s, 1H); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): δ 184.2, 153.4, 137.4, 127.6, 106.7, 81.1, 80.1, 60.8, 56.1, 52.1.

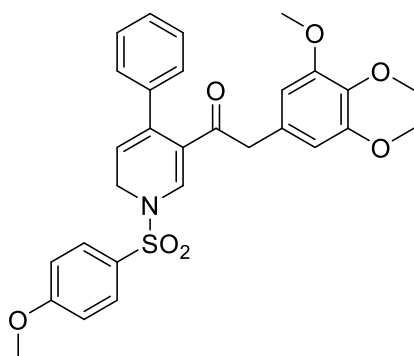
(E)-4-[N-(3-Fenylprop-2-yn-1-yl)-N-(4-methoxyfenylsulfonyl)amino]-1-(3,4,5-trimethoxyfenyl)but-3-en-2-on (341)

Sulfonamid **254** (369 mg; 1,23 mmol) byl přidán k roztoku ynonu **339** (300 mg; 1,46 mmol) v suchém THF (3 ml) ve vyžíhané baňce pod ochrannou atmosférou argonu. Následně byl ke směsi pomalu přikapán tributylfosfan (0,14 ml; 0,55 mmol) a reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 1 h. Jakmile TLC analýza prokázala kompletní konverzi výchozí látky, rozpouštědlo bylo odpařeno a surový produkt přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (50 g silikagelu) za použití mobilní fáze hexan–EtOAc (9 : 1 – 75 : 25). Žlutý olej, 13% výtěžek (103 mg). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 8,08 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 7.67–7.61 (m, AA' BB', 2H), 7.33–7.15 (m, 3H), 7.03–6.97 (m, 2H), 6.90–6.84 (m, AA' BB', 2H), 6.45 (s, 2H), 5.70 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.6 (s, 6H), 3.75 (s, 2H), 3.73 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 196.3, 164.0, 153.6, 141.4, 137.0, 131.6, 130.9, 129.9, 128.9, 128.6, 128.3, 121.7, 114.7, 107.9, 106.2, 85.9, 80.2, 60.9, 56.2, 55.7, 48.9, 36.2.

2-Chlor-2-fenyl-N-methylacetamid (342)

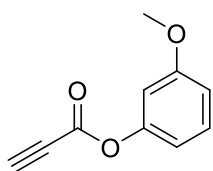
Izolován jako vedlejší produkt přípravy ynonu **338**. Světle žlutá amorfnní látka, 8% výtěžek (56 mg). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 7.54–7.14 (m, 5H), 6.89 (bs, 1H), 5.35 (s, 1H), 2.83 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H). ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ 168.2, 137.2, 129.2, 129.0, 127.9, 61.7, 26.9. Údaje jsou v souladu s daty uvedenými v literatuře.¹⁸⁸

1-[4-Fenyl-1-(4-methoxyfenylsulfonyl)-1,6-dihydropyridin-3-yl]-2-(3,4,5-trimethoxyfenyl)ethan-1-on (343)



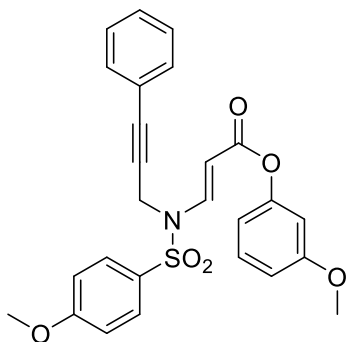
Obecný postup pro cyklizace A. Enyn **341** (90 mg; 0,17 mmol), [AuCl(TFP)] (4 mg; 0,008 mmol), Ag[BF₄] (3,3 mg; 0,017 mmol), suchý benzen (4 ml) a methanol (20 µl; 0,5 mmol). Reakční čas 2 h. Sloupcová chromatografie hexan–EtOAc (8 : 2). Izolováno ve směsi s příslušným tetrahydropyridinem a pyridinem. ¹H NMR (600 MHz, aceton-*d*₆): δ 7.93 (s, 1H), 7.76–7.70 (m, AA' BB', 2H), 7.64–7.55 (m, 2H), 7.24–7.19 (m, 2H), 7.15–7.07 (m, 2H), 6.99–6.86 (m, 3H), 6.48 (s, 2H), 5.49 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H), 4.08 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.77 (s, 6H), 3.75 (s, 2H), 3.69 (s, 3H).

3-Methoxyfenyl-propiolát (346)



Roztok 3-methoxyfenolu (3,3 ml; 30,5 mmol) a propionové kyseliny (2,354 g; 33,6 mmol) v DCM (30 ml) byl ochlazen na 0 °C. Následně byl po kapkách přidán roztok DCC (6,293 g; 30,5 mmol) a DMAP (373 mg; 3,05 mmol) v DCM (20 ml) a reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 4 h. Jakmile TLC analýza prokázala kompletní konverzi výchozí látky, vzniklý precipitát byl odfiltrován a filtrát promyt nasyceným roztokem NaCl (2 × 30 ml). Organická frakce byla vysušena bezvodým Na₂SO₄ a odpařena. Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (50 g silikagelu) za použití mobilní fáze hexan–EtOAc (95 : 5). Bezbarvý olej; 51% výtěžek (2,739 g). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.31 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.83 (ddd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 2.4 Hz, *J* = 0.9 Hz, 1H), 6.76 (ddd, *J* = 8.1 Hz, *J* = 2.2 Hz, *J* = 0.9 Hz, 1H), 6.71 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.08 (s, 1H); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): δ 160.6, 150.8, 150.7, 130.0, 113.4, 112.4, 107.2, 76.7, 74.2, 55.5. Údaje jsou v souladu s daty uvedenými v literatuře.¹³⁴

(E)-3-Methoxyfenyl-3-[N-(3-fenylprop-2-yn-1-yl)-N-(4-methoxyfenylsulfonyl)

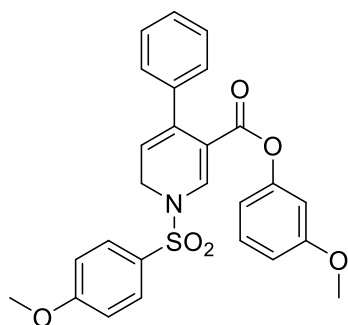


amino]akrylát (347):

Sulfonamid **254** (1000 mg; 3,32 mmol) byl přidán do roztoku propiolátu **346** (600 mg; 3,4 mmol) v suchém THF (5 ml) ve vyžíhané baňce po ochrannou atmosférou argonu. Následně byl po kapkách přidán tributylfosfan (0,41 ml; 1,66 mmol) a reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 15 min. Jakmile TLC analýza prokázala kompletní konverzi výchozí látky, rozpouštědlo bylo odpařeno a surový produkt přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (50 g silikagelu) za použití mobilní fáze hexan–EtOAc (7 : 3). Bílá pevná látka, t.t. 92–93 °C; 68% výtěžek (1081 mg). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 7.91–7.84 (m, AA' BB', 2H), 7.35–7.25 (m, 5H), 7.18–7.13

(m, 2H), 7.01–6.95 (m, AA' BB', 2H), 6.79 (ddd, $J = 8.3$ Hz, $J = 2.5$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1H), 6.75 (ddd, $J = 8.1$ Hz, $J = 2.3$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1H), 6.71 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.55 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.79 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125.7 MHz, CDCl_3) δ 165.3, 163.9, 160.4, 151.7, 142.3, 131.7, 129.9, 129.7, 129.4, 128.8, 128.2, 121.6, 114.6, 113.9, 111.6, 107.7, 98.8, 85.8, 80.1, 55.6, 55.4, 36.3; **IR** (ATR): ν 3587, 3566, 2378, 2316, 1738, 1731, 1714, 1698, 1680, 1613, 1574, 1508, 1496, 1455, 1436, 1417, 1363, 1338, 1306, 1283, 1262, 1165, 1185, 1138, 1091, 1056, 1039, 1024, 970, 958, 936, 906, 874, 856, 839, 827, 818, 809, 768, 706, 691, 680, 673, 647, 628, 614 cm^{-1} ; **HR-MS** (TOF-ESI⁺): m/z vypočteno pro $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{NO}_6\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 478.1319, nalezeno 478.1316.

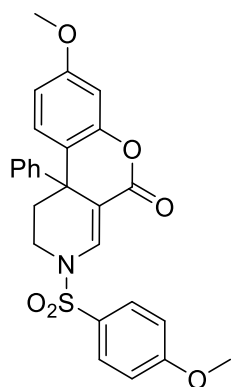
3-Methoxyfenyl-4-fenyl-1-(4-methoxyfenylsulfonyl)-1,6-dihydropyridin-3-karboxylát (348)



karboxylát (348)

Obecný postup cyklizace B. Akrylát **347** (191 mg; 0,4 mmol), $[\text{AuCl}(\text{TFP})]$ (9,3 mg; 0,02 mmol), $\text{Ag}[\text{BF}_4]$ (7,8 mg; 0,04 mmol), suchý benzen (2 ml). Reakční čas 1 h. Surový produkt byl bez čištění použit do dalších kroků. Bílá amorfnní látka, 97% výtěžek (185 mg). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, aceton- d_6): δ 8.08 (s, 1H), 8.02–7.88 (m, AA' BB', 2H), 7.36–7.19 (m, 9H), 6.75 (ddd, $J = 8.4$ Hz, $J = 2.3$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1H), 6.51 (ddd, $J = 8.1$ Hz, $J = 2.3$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1H), 6.41 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.60 (t, $J = 4.7$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J = 4.7$ Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.74 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125.7 MHz, aceton- d_6): δ 165.2, 163.9, 161.3, 152.6, 140.5, 139.8, 136.7, 130.9, 130.3, 129.1, 128.8, 128.1, 127.7, 116.9, 115.9, 114.6, 112.2, 112.0, 108.3, 56.4, 55.7, 44.8; **IR** (ATR): ν 2944, 2840, 1728, 1594, 1578, 1492, 1455, 1417, 1396, 1360, 1302, 1264, 1235, 1186, 1163, 1138, 1091, 1034, 1021, 998, 946, 893, 865, 836, 806, 787, 764, 730, 700, 685, 671, 629, 603 cm^{-1} ; **HR-MS** (TOF-ESI⁺): m/z vypočteno pro $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{NO}_6\text{SNa}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 500.1138, nalezeno 500.1139.

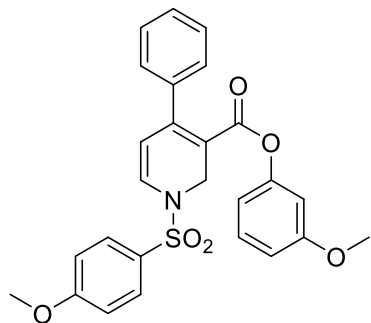
8-Methoxy-3-(4-methoxyfenylsulfonyl)-10b-fenyl-1,2,3,10b-5H-chromeno[3,4-c]pyridin-5-on (350)



Dihydropyridin **348** (50 mg; 0,105 mmol) byl vystaven působení koncentrované H_2SO_4 (500 μl) při -10 $^\circ\text{C}$ po dobu 15 min. Následně byla do reakce přidána směs ledu a vody a po rozpuštění ledu byla provedena extrakce do ethyl-acetátu. Organická frakce byla vysušena bezvodým Na_2SO_4 a odpařena. Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (20 g silikagelu) za použití mobilní fáze hexan–EtOAc (7 : 3). Bílý olej, 66% výtěžek (33 mg). $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, aceton- d_6): δ 8.24 (s, 1H), 7.89–7.83 (m, AA' BB', 2H), 7.65 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.21–7.08 (m, 6H), 7.05 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 8.6$ Hz, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.89–3.85 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.82 (dt, $J = 13.4$ Hz, $J = 2.9$ Hz, 1H), 2.71 (td, $J = 13.1$ Hz, $J = 2.9$ Hz, 1H), 1.98 (td, $J = 13.4$ Hz, $J = 4.2$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, aceton- d_6): δ 164.3, 163.2, 160.3, 151.3, 144.8, 137.82, 129.7, 128.6,

128.4, 127.1, 127.0, 126.5, 120.7, 115.1, 110.7, 105.7, 102.5, 55.6, 55.1, 40.9, 40.0, 32.9; **IR** (ATR): ν 3059, 2927, 2851, 1733, 1616, 1595, 1578, 1499, 1458, 1447, 1385, 1363, 1346, 1311, 1289, 1277, 1267, 1212, 1189, 1155, 1135, 1090, 1071, 1060, 1026, 995, 953, 933, 910, 893, 839, 807, 764, 747, 730, 715, 698, 672, 644, 628, 605 cm^{-1} ; **HR-MS** (TOF-ESI⁺): m/z vypočteno pro $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{NO}_6\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 478.1319, nalezeno 478.1322.

3-Methoxyfenyl-1-(4-methoxyfenylsulfonyl)-4-fenyl-1,2-dihydropyridin-3-karboxylát (355)



Připraven dle postupu uvedeného v literatuře.¹⁹³ K roztoku akrylátu **347** (94 mg; 0,17 mmol) v DME (2 ml) byl přikapán roztok $\text{Hg}(\text{CF}_3\text{COO})_2$ v DME (2 ml). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 1 h. NMR analýza prokázala tvorbu meziprojektu cykлизace **354** [**¹H NMR** (600 MHz, aceton- d_6): δ 8.02 (s, 1H), 7.95–7.90 (m, AA' BB', 2H), 7.37–7.25 (m, 5H), 7.23–7.17 (m, AA' BB', 2H), 7.14 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.69 (ddd, $J = 8.2$ Hz, $J = 2.3$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1H), 6.38 (ddd, $J = 8.2$, $J = 2.3$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1H), 6.23 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.68 (s, 3H)], proto byl ke směsi pomalu přilit roztok NaBH_4 (30 mg) a NaOH (100 mg) v H_2O (2 ml). Směs byla dále míchána po dobu 5 min, poté zfiltrována na fritě přes vrstvu Celitu®. Filtrát byl promyt 5% HCl (10 ml) a 5% roztokem NaHCO_3 (5 ml), vysušen bezvodým Na_2SO_4 a odpařen. Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (20 g silikagelu) za použití mobilní fáze hexan–EtOAc (8 : 2 – 7 : 3). Žlutá amorfnní látka, 26% výtěžek (25 mg). **¹H NMR** (600 MHz, aceton- d_6): δ 7.89–7.83 (m, 3H), 7.35–7.27 (m, 1H), 7.26–7.22 (m, 3H), 7.19–7.16 (m, AA' BB', 2H), 7.14–7.10 (m, 1H), 7.08–7.03 (m, 2H), 6.67 (dt, $J = 8.3$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.39–6.31 (m, 1H), 6.20 (dt, $J = 6.3$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.67 (s, 3H); **¹³C NMR** (151 MHz, aceton- d_6): δ 164.3, 163.6, 160.5, 159.0, 151.8, 144.5, 142.3, 138.1, 130.0, 129.9, 129.4, 128.5, 127.5, 127.1, 115.1, 115.1, 113.7, 111.2, 107.4, 55.6, 54.9, 50.7.

5.6 Rentgenová difrakční analýza tetrahydropyridinu 292

Rentgenová difrakční analýza krystalu sloučeniny **292** byla provedena na Bruker D8-Venture difraktometru s Mo/ $K\alpha$ radiací ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$), mikroohniskovým zdrojem a Photon CMOS detektorem při 150 K s využitím chladicího zařízení Oxford Cryosystems. Atomy vodíku byly většinou lokalizovány na základě diferenční Fourierovy mapy. Pro zajištění uniformity krystalu byly všechny vodíkové atomy přepočítány do idealizované pozice (riding model) a byly jim přiřazeny teplotní faktory $H_{\text{iso}}(\text{H}) = 1,2 U_{\text{eq}}$ (pivotní atom) nebo $1,5 U_{\text{ef}}$ (methyl). Vodíkové atomy methylové skupiny a methinu byly umístěny se vzdálenostmi C-H = 0,96 \AA ; 0,98 a 0,93 \AA pro atomy vodíku na aromatickém jádře a vinylové skupině. Krystalografická data tetrahydropyridinu **292** jsou uložena v Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC 1976913).

Krystalografická data	
Sumární vzorec	$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_6\text{S}$
Relativní molekulová hmotnost	367.41
Krystalová soustava	monoklinická
Prostorová skupina	$P2_1/n$
Teplota (K)	150
a, b, c (\AA)	12.909 (2), 9.8608 (13), 14.025 (3)
β ($^\circ$)	96.066 (6)
Objem základní buňky (\AA^3)	1775.4 (5)
Počet molekul na buňku, Z	4
Typ radiace	Mo $K\alpha$
Absorpční koeficient, μ (mm^{-1})	0.22
Velikost krystalu (mm)	$0.59 \times 0.47 \times 0.40$
Sběr dat	
Difraktometr	Bruker D8 - Venture
Korekce	Multi-scan <i>SADABS2016/2</i> - Bruker AXS
$T_{\text{min}}, T_{\text{max}}$	0.680, 0.746
Počet měřených odrazů	45702
Počet nezávislých odrazů	4079
Počet pozorovaných odrazů	3520
R_{int}	0.041
$(\sin \theta/\lambda)_{\text{max}}$ (\AA^{-1})	0.650
Redukce dat	
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)], wR(F^2), S$	0.032, 0.086, 1.04
Počet odrazů	4079
Počet parametrů	230
$\Delta\rho_{\text{max}}, \Delta\rho_{\text{min}}$ (e \AA^{-3})	0.32, -0.40

Počítačové programy: Bruker Instrument Service vV6.2.3, *APEX3* v2016.5-0 (Bruker AXS), *SAINT* V8.37A (Bruker AXS Inc., 2015), *XT*, *VERSION* 2014/5, *SHELXL2014/7* (Sheldrick, 2014), *PLATON* (Spek, 2009).

5.7 NMR experimenty

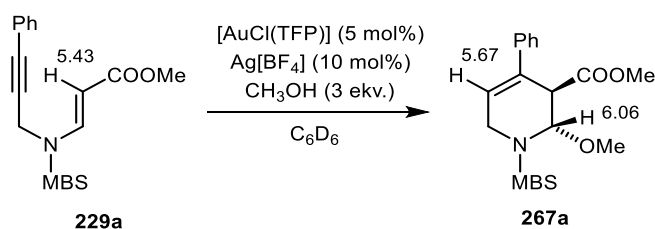
5.7.1 Kinetické studie

Do vyžíhané baňky byl pod ochrannou atmosférou argonu navážen $\text{Ag}[\text{BF}_4]$ (7,6 mg; 0,04 mmol), ke kterému byly postupně přidány: deuterovaný benzen- d_6 (2 ml), $[\text{AuCl}(\text{TFP})]$ (9 mg; 0,02 mmol) a suchý methanol (49 μl ; 1,2 mmol) za vzniku opaleskující suspenze. Ke směsi byl přikapán roztok enynu **229a** (150 mg; 0,4 mmol) v C_6D_6 (3 ml). Ihned po přidání výchozí látky a důsledném promísení směsi byl odebrán vzorek o objemu 600 μl do NMR kyvety. Zbytek reakční směsi byl dále míchán při laboratorní teplotě v uzavřené baňce.

NMR analýza reakční směsi byla prováděna v časech t_0 – t_{15} , přičemž počáteční čas $t_0 = 5$ min byl ovlivněn dobou přípravy vzorku pro analýzu, nastavením parametrů měření a laděním přístroje. Vzhledem k nejistotě správného odebrání vzorku pro analýzu, byly navíc v časech t_4^* a t_{15}^* odebrány z reakční směsi kontrolní vzorky, jejichž NMR analýza zcela odpovídala zjištěným výsledkům.

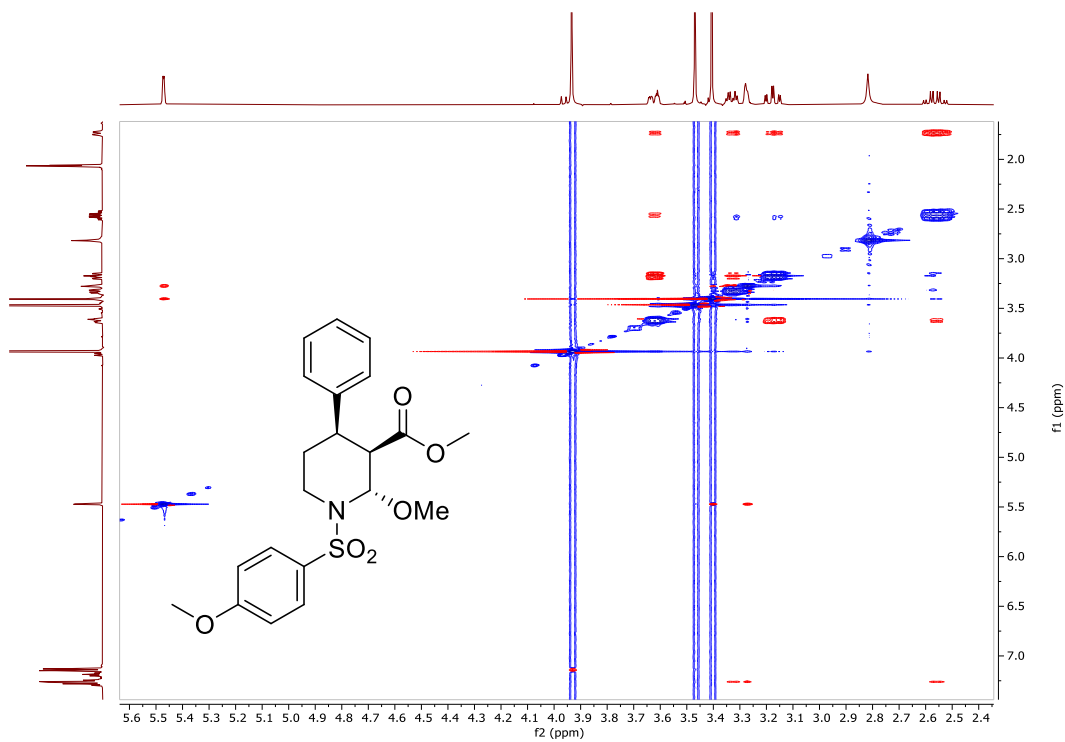
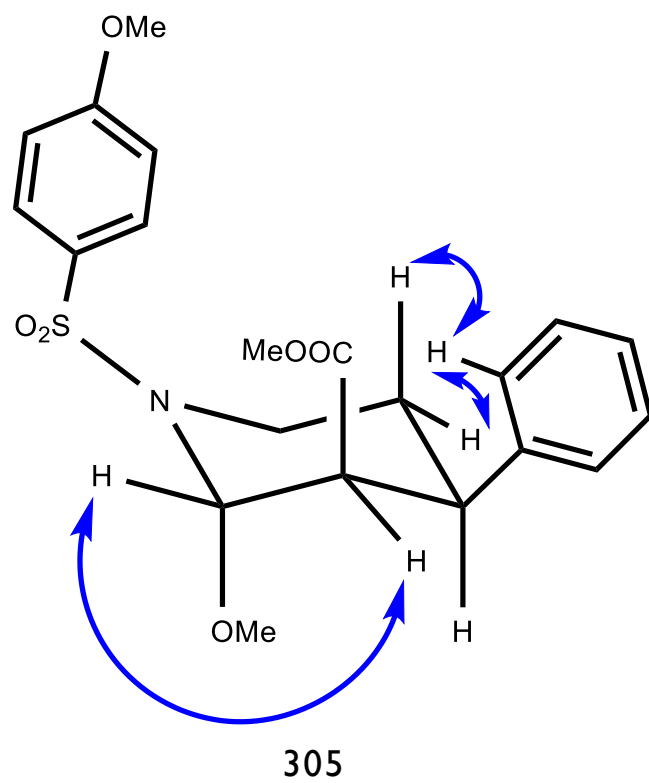
Relativní zastoupení výchozí látky a produktu bylo vypočteno z poměru charakteristických signálů pro enyn **229a** a signálů tetrahydropyridinu **267a** (Tabulka 16) a následně byly hodnoty vyneseny do grafu v závislosti na čase analýzy.

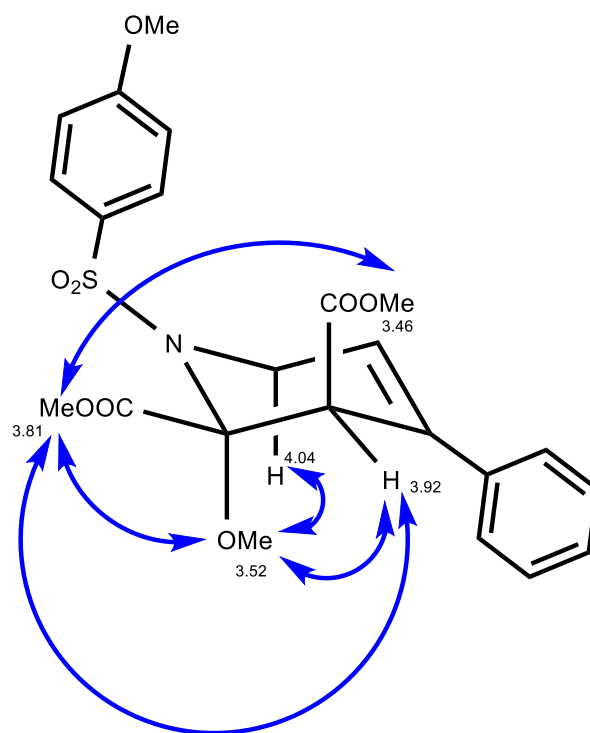
Tabulka 16 – Kinetický NMR experiment cyklizace enynu **229a**



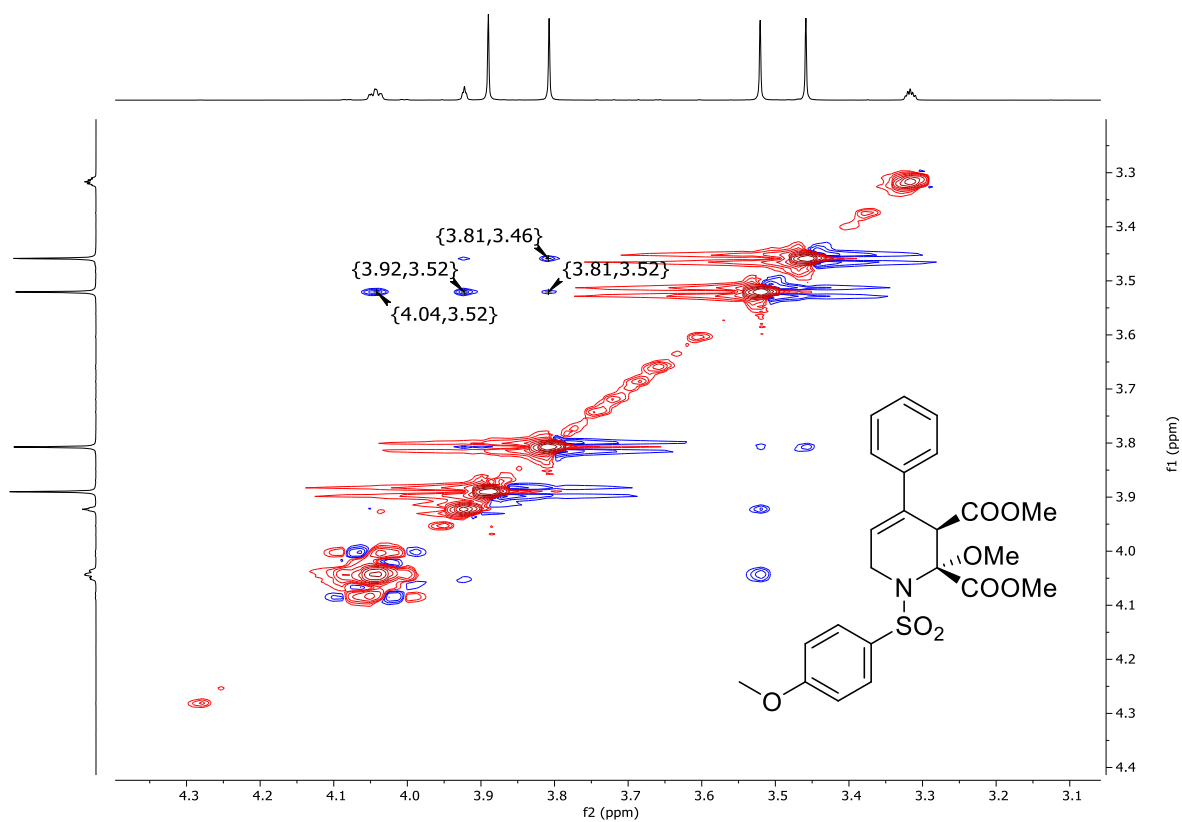
	<i>t</i> min	229a %	267a %
<i>t</i>₀	5	96	4
<i>t</i> ₁	10	93	7
<i>t</i> ₂	15	91	9
<i>t</i> ₃	30	84	16
<i>t</i>₄	45	76	24
<i>t</i> ₄ [*]	45	77	23
<i>t</i> ₅	60	69	31
<i>t</i> ₆	75	61	39
<i>t</i>₇	90	52	48
<i>t</i> ₈	105	44	56
<i>t</i> ₉	120	36	64
<i>t</i> ₁₀	135	27	73
<i>t</i>₁₁	150	20	80
<i>t</i> ₁₂	165	11	89
<i>t</i> ₁₃	180	3	97
<i>t</i> ₁₄	195	0	100
<i>t</i>₁₅	210	0	100
<i>t</i> ₁₅ [*]	210	0	100

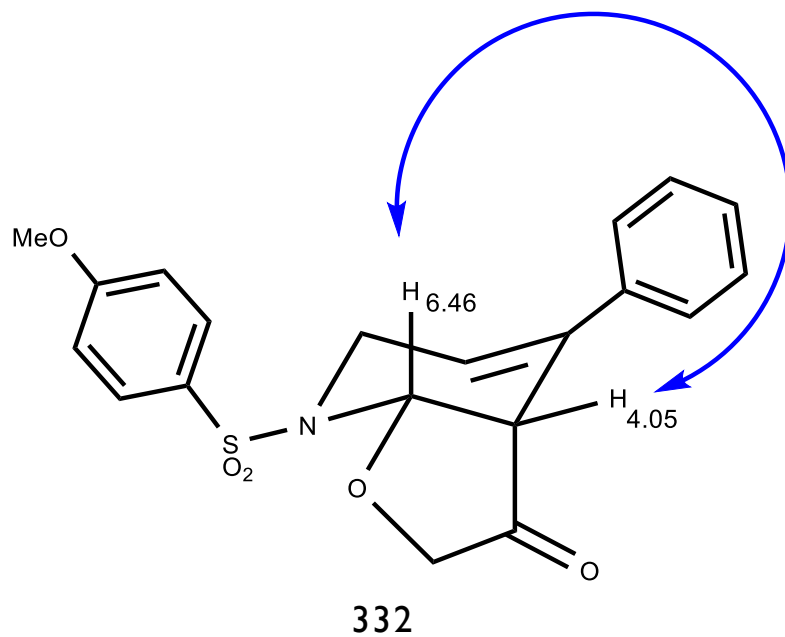
5.7.2 NOESY experimenty





277

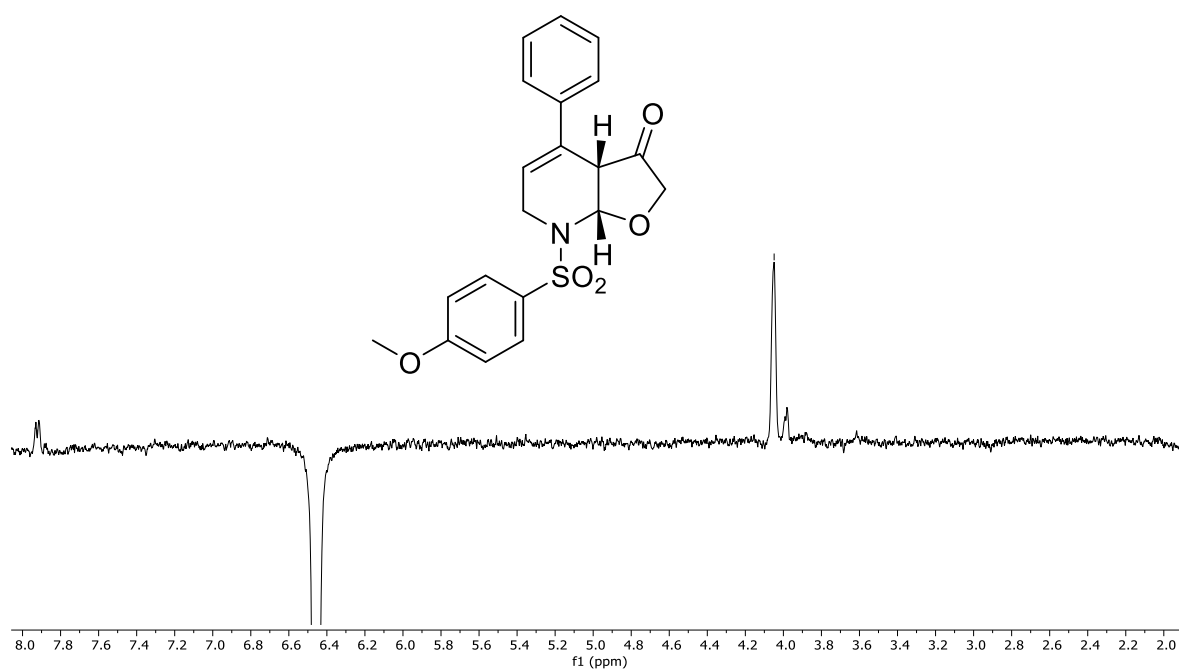




— 7.92

— 6.46

— 4.05



6 SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] G. C. Bond, P. A. Sermon, G. Webb, D. A. Buchanan, P. B. Wells, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 444–445, DOI: 10.1039/C3973000444B.
- [2] A. S. K. Hashmi, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3180–3211, DOI: 10.1021/cr000436x.
- [3] P. Belmont, E. Parker, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 6075–6089, DOI: 10.1002/ejoc.200900790.
- [4] *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, 97, CRC Press, **2016**, s. 14-17. ISBN 1498754295, 978-1498754293.
- [5] P. Pyykkö, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4412–4456, DOI: 10.1002/anie.200300624.
- [6] D. J. Gorin, F. D. Toste, *Nature.* **2007**, *446*, 395–403, DOI: 10.1038/nature05592.
- [7] G. J. Higby, *Gold Bull.* **1982**, *15*, 130–140, DOI: 10.1007/BF03214618.
- [8] K. S. Egorova, V. P. Ananikov, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 12150–12162, DOI: 10.1002/anie.201603777.
- [9] R. V. Parish, *Gold Bull.* **1998**, *31*, 14–21, DOI: 10.1007/BF03215470.
- [10] S. J. Berners-Price, R. J. Bowen, P. Galettis, P. C. Healy, M. J. McKeage, *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *185-6*, 823–836, DOI: 10.1016/s0010-8545(99)00039-9.
- [11] E. R. T. Tiekink, *Gold Bull.* **2003**, *36*, 117–124, DOI: 10.1007/BF03215502.
- [12] A. S. K. Hashmi, G. J. Hutchings, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7896–7936, DOI: 10.1002/anie.200602454.
- [13] W. Debrouwer, T. S. A. Heugebaert, B. I. Roman, C. V. Stevens, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 2975–3006, DOI: 10.1002/adsc.201500520.
- [14] R. Dorel, A. M. Echavarren, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9028–9072, DOI: 10.1021/cr500691k.
- [15] Y. Li, W. Li, J. Zhang, *Chem.-Eur. J.* **2017**, *23*, 467–512, DOI: 10.1002/chem.201602822.
- [16] Y.-C. Lee, K. Kumar, *Isr. J. of Chem.* **2018**, *58*, 531–556, DOI: 10.1002/ijch.201700067.
- [17] A. S. K. Hashmi, M. Rudolph, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1766–1775, DOI: 10.1039/b615629k.
- [18] D. Pflästerer, A. S. K. Hashmi, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 1331–1367, DOI: 10.1039/c5cs00721f.
- [19] S. A. Shahzad, M. A. Sajid, Z. A. Khan, D. Canseco-Gonzalez, *Synth. Commun.* **2017**, *47*, 735–755, DOI: 10.1080/00397911.2017.1280508.
- [20] D. Pflästerer, M. Rudolph, A. S. K. Hashmi, *Isr. J. of Chem.* **2018**, *58*, 622–638, DOI: 10.1002/ijch.201700056.
- [21] S. Wang, *Isr. J. of Chem.* **2018**, *58*, 557–567, DOI: 10.1002/ijch.201700045.
- [22] S. Kramer, *Chem.-Eur. J.* **2016**, *22*, 15584–15598, DOI: 10.1002/chem.201602316.
- [23] A. S. K. Hashmi, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 864–876, DOI: 10.1021/ar500015k.
- [24] Gold-Catalyzed Cyclizations of Alkynes with Alkenes and Arenes, A. Echavarren, *Organic Reactions Vol. 92* (Ed.: S. E. Denmark) [online], Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, 2017, [cit. 2020-03-15], ISBN 9780471264187, DOI: 10.1002/0471264180.or092.01.

- [25] B. Ranieri, I. Escofet, A. M. Echavarren, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 7103–7118, DOI: 10.1039/c5ob00736d.
- [26] Z. Lu, G. B. Hammond, B. Xu, *Acc. Chem. Res.* **2019**, *52*, 1275–1288, DOI: 10.1021/acs.accounts.8b00544.
- [27] A. Zhdanko, M. E. Maier, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 5994–6004, DOI: 10.1021/acscatal.5b01493.
- [28] M. Jia, M. Bandini, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 1638–1652, DOI: 10.1021/cs501902v.
- [29] R. Dorel, A. M. Echavarren, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9028–9072, DOI: 10.1021/cr500691k.
- [30] C.-H. Chen, C.-D. Wang, Y.-F. Hsieh, R.-S. Liu, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 9831–9836, DOI: 10.1039/c4ob01794c.
- [31] O. Kanno, W. Kuriyama, Z. J. Wang, F. D. Toste, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9919–9922, DOI: 10.1002/anie.201104076.
- [32] U. Monkowius, S. Nogai, H. Schmidbaur, *Z. Naturforsch. B.* **2003**, *58*, 751–758, DOI: 10.1515/znb-2003-0806.
- [33] N. Marion, S. P. Nolan, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1776–1782, DOI: 10.1039/b711132k.
- [34] W. Zi, F. D. Toste, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 4567–4589, DOI: 10.1039/c5cs00929d.
- [35] A. S. K. Hashmi, M. Bührle, *Aldrichimica Acta* **2010**, *43*, 35–41.
- [36] E. Jiménez-Núñez, A. M. Echavarren, *Chem. Commun.* **2007**, 333–346, DOI: 10.1039/b612008c.
- [37] G. Fang, X. Bi, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 8124–8173, DOI: 10.1039/c5cs00027k.
- [38] J.-J. Wen, Y. Zhu, Z.-P. Zhan, *Asian J. Org. Chem.* **2012**, *1*, 108–129, DOI: 10.1002/ajoc.201200053.
- [39] A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6754–6756, DOI: 10.1002/anie.200802517.
- [40] S. M. Abu Sohel, R.-S. Liu, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2269–2281, DOI: 10.1039/b807499m.
- [41] J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734–736, DOI: 10.1039/c39760000734.
- [42] M. R. Luzung, J. P. Markham, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10858–10859, DOI: 10.1021/ja046248w.
- [43] C. Nevado, D. J. Cárdenas, A. M. Echavarren, *Chem.-Eur. J.* **2003**, *9*, 2627–2635, DOI: 10.1002/chem.200204646.
- [44] A. Fürstner, A. Schlecker, *Chem.-Eur. J.* **2008**, *14*, 9181–9191, DOI: 10.1002/chem.200801382.
- [45] Y. Liu, D. Zhang, J. Zhou, C. Liu, *J. Phys. Chem. A.* **2010**, *114*, 6164–6170, DOI: 10.1021/jp102542r.
- [46] Y. Horino, T. Yamamoto, K. Ueda, S. Kuroda, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2809–2811, DOI: 10.1021/ja808780r.
- [47] A. Homs, M. E. Muratore, A. M. Echavarren, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 461–463, DOI: 10.1021/ol503531n.
- [48] L. Zhang, S. A. Kozmin, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6962–6963, DOI: 10.1021/ja051110e.
- [49] P. Y. Toullec, T. Blarre, V. Michelet, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2888–2891, DOI: 10.1021/ol900864n.
- [50] Z. T. Rong, A. M. Echavarren, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 2163–2167, DOI: 10.1039/c7ob00235a.

- [51] A. Pradal, Q. Chen, P. Faudot di Bel, P. Y. Toullec, V. Michelet, *Synlett*. **2012**, *23*, 74–79, DOI: 10.1055/s-0031-1289867.
- [52] A. Danda, K. Kumar, H. Waldmann, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 7536–7539, DOI: 10.1039/c5cc01555c.
- [53] Y. Liu, W. Xu, X. Wang, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1448–1451, DOI: 10.1021/ol100153h.
- [54] D. Nishiyama, A. Ohara, H. Chiba, H. Kumagai, S. Oishi, N. Fujii, H. Ohno, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1670–1673, DOI: 10.1021/acs.orglett.6b00536.
- [55] M. W. Smith, Z. Zhou, A. X. Gao, T. Shimbayashi, S. A. Snyder, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1004–1007, DOI: 10.1021/acs.orglett.6b03839.
- [56] B. Alcaide, P. Almendros, J. M. Alonso, E. Busto, I. Fernández, M. P. Ruiz, G. Xiaokaiti, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 3417–3421, DOI: 10.1021/acscatal.5b00471.
- [57] L. Wang, G. Li, Y. Liu, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3786–3789, DOI: 10.1021/ol2012154.
- [58] Y. Qiu, W. Kong, C. Fu, S. Ma, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6198–6201, DOI: 10.1021/ol3029498.
- [59] J. T. R. Liddon, M. J. James, A. K. Clarke, P. O'Brien, R. J. K. Taylor, W. P. Unsworth, *Chem.-Eur. J.* **2016**, *22*, 8777–8780, DOI: 10.1002/chem.201601836.
- [60] N. Ghosh, S. Nayak, A. K. Sahoo, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 500–511, DOI: 10.1021/jo101995g.
- [61] W.-T. Wu, R.-Q. Xu, L. Zhang, S.-L. You, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 3427–3431, DOI: 10.1039/c5sc04130a.
- [62] M. V. Vita, P. Mievilte, J. Waser, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5768–5771, DOI: 10.1021/ol5028333.
- [63] L. Zhang, S. A. Kozmin, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11806–11807, DOI: 10.1021/ja046112y.
- [64] J. Sun, M. P. Conley, L. Zhang, S. A. Kozmin, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9705–9710, DOI: 10.1021/ja063384n.
- [65] S. F. Kirsch, J. T. Binder, B. Crone, A. Duschek, T. T. Haug, C. Liébert, H. Menz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2310–2313, DOI: 10.1002/anie.200604544.
- [66] H. Menz, J. T. Binder, B. Crone, A. Duschek, T. T. Haug, S. F. Kirsch, P. Klahn, C. Liébert, *Tetrahedron.* **2009**, *65*, 1880–1888, DOI: 10.1016/j.tet.2008.11.103.
- [67] K.-D. Umland, S. F. Kirsch, *Synlett*. **2013**, *24*, 1471–1484, DOI: 10.1055/s-0033-1338840.
- [68] F. Barabé, G. Bétournay, G. Bellavance, L. Barriault, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4236–4238, DOI: 10.1021/ol901722q.
- [69] J.-F. Brazeau, S. Zhang, I. Colomer, B. K. Corkey, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2742–2749, DOI: 10.1021/ja210388g.
- [70] G. Bellavance, L. Barriault, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6701–6704, DOI: 10.1002/anie.201403939.
- [71] S. T. Staben, J. J. Kennedy-Smith, D. Huang, B. K. Corkey, R. L. LaLonde, F. D. Toste, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5991–5994, DOI: 10.1002/anie.200602035.
- [72] X. Linghu, J. J. Kennedy-Smith, F. D. Toste, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7671–7673, DOI: 10.1002/anie.200702695.
- [73] N. Huguet, A. M. Echavarren, *Synlett*. **2012**, *23*, 49–53, DOI: 10.1055/s-0031-1289532.
- [74] A. Escribano-Cuesta, V. López-Carrillo, D. Janssen, A. M. Echavarren, *Chem.-Eur. J.* **2009**, *15*, 5646–5650, DOI: 10.1002/chem.200900668.

- [75] C. H. M. Amijs, V. López-Carrillo, M. Raducan, P. Pérez-Galán, C. Ferrer, A. M. Echavarren, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7721–7730, DOI: 10.1021/jo8014769.
- [76] H. Wang, J. R. Denton, H. M. L. Davies, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4316–4319, DOI: 10.1021/ol2016548.
- [77] H. Zheng, R. J. Felix, M. R. Gagné, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2272–2275, DOI: 10.1021/ol5007955.
- [78] C. Li, Y. Zeng, H. Zhang, J. Feng, Y. Zhang, J. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6413–6417, DOI: 10.1002/anie.201002673.
- [79] J. Barluenga, E. Tudela, R. Vicente, A. Ballesteros, M. Tomás, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2107–2110, DOI: 10.1002/anie.201007795.
- [80] S. T. Staben, J. J. Kennedy-Smith, F. D. Toste, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5350–5352, DOI: 10.1002/anie.200460844.
- [81] B. Zhang, T. Wang, *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7*, 1758–1783, DOI: 10.1002/ajoc.201800324.
- [82] C. M. Grisé, L. Barriault, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5905–5908, DOI: 10.1021/ol062582g.
- [83] C. M. Grisé, E. M. Rodrigue, L. Barriault, *Tetrahedron.* **2008**, *64*, 797–808, DOI: 10.1016/j.tet.2007.10.084.
- [84] M. Riou, L. Barriault, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7436–7439, DOI: 10.1021/jo801365z.
- [85] S. Bhunia, S. M. Abu Sohel, C.-C. Yang, S.-F. Lush, F.-M. Shen, R.-S. Liu, *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 566–570, DOI: 10.1016/j.jorganchem.2008.10.049.
- [86] A. S. K. Hashmi, M. Wölfle, *Tetrahedron.* **2009**, *65*, 9021–9029, DOI: 10.1016/j.tet.2009.08.074.
- [87] X. Moreau, J. P. Goddard, M. Bernard, G. Lemièrre, J. M. López-Romero, E. Mainetti, N. Marion, V. Mouriès, S. Thorimbert, L. Fensterbank, M. Malacria, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 43–48, DOI: 10.1002/adsc.200700356.
- [88] N. Marion, P. de Frémont, G. Lemièrre, E. D. Stevens, L. Fensterbank, M. Malacria, S. P. Nolan, *Chem. Commun.* **2006**, 2048–2050, DOI: 10.1039/b602839j.
- [89] X. Moreau, A. Hours, L. Fensterbank, J. P. Goddard, M. Malacria, S. Thorimbert, *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 561–565, DOI: 10.1016/j.jorganchem.2008.10.054.
- [90] A. Fürstner, P. Hannen, *Chem. Commun.* **2004**, 2546–2547, 10.1039/b412354a.
- [91] V. Mamane, T. Gress, H. Krause, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8654–8655, DOI: 10.1021/ja048094q.
- [92] C. Fehr, B. Winter, I. Magpantay, *Chem.-Eur. J.* **2009**, *15*, 9773–9784, DOI: 10.1002/chem.200901292.
- [93] C. Fehr, J. Galindo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2901–2904, DOI: 10.1002/anie.200504543.
- [94] F. Gagosz, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4129–4132, DOI: 10.1021/ol051397k.
- [95] N. Mézailles, L. Ricard, F. Gagosz, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4133–4136, DOI: 10.1021/ol0515917.
- [96] Z. Cao, F. Gagosz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9014–9018, DOI: 10.1002/anie.201304497.
- [97] G. Li, Y. Liu, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2903–2909, DOI: 10.1021/jo100137j.
- [98] A. S. Dudnik, T. Schwier, V. Gevorgyan, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1465–1468, DOI: 10.1021/ol800229h.

- [99] A. S. Dudnik, T. Schwier, V. Gevorgyan, *Tetrahedron*. **2009**, *65*, 1859–1870, DOI: 10.1016/j.tet.2008.10.109.
- [100] A. S. K. Hashmi, W. Yang, F. Rominger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5761–5764, DOI: 10.1002/anie.201100989.
- [101] N. Sun, X. Xie, Y. Liu, *Chem.-Eur. J.* **2014**, *20*, 7514–7519, DOI: 10.1002/chem.201400112.
- [102] Y. Chen, Y. Liu, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5274–5282, DOI: 10.1021/jo2004023.
- [103] C. Lim, J.-E. Kang, J.-E. Lee, S. Shin, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3539–3542, DOI: 10.1021/ol071402f.
- [104] A. K. Buzas, F. Istrate, X. F. Le Goff, Y. Odabachian, F. Gagosz, *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 515–519, DOI: 10.1016/j.jorganchem.2008.11.004.
- [105] A. K. Buzas, F. M. Istrate, F. Gagosz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1141–1144, DOI: 10.1002/anie.200604140.
- [106] S. Wang, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14274–14275, DOI: 10.1021/ja066220f.
- [107] G.-Y. Lin, C.-Y. Yang, R.-S. Liu, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6753–6757, DOI: 10.1021/jo0707939.
- [108] C.-Y. Yang, G.-Y. Lin, H.-Y. Liao, S. Datta, R.-S. Liu, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4907–4914, DOI: 10.1021/jo8004777.
- [109] R. Zriba, V. Gandon, C. Aubert, L. Fensterbank, M. Malacria, *Chem.-Eur. J.* **2008**, *14*, 1482–1491, DOI: 10.1002/chem.200701522.
- [110] A. K. Gupta, C. Y. Rhim, C. H. Oh, R. S. Mane, S.-H. Han, *Green Chem.* **2006**, *8*, 25–28, DOI: 10.1039/b512034a.
- [111] P. H. Cheong, P. Morganeli, M. R. Luzung, K. N. Houk, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 4517–4526, DOI: 10.1021/ja7111058f.
- [112] D. Tejedor, G. Méndez-Abt, L. Cotos, F. García-Tellado, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 458–471, DOI: 10.1039/c2cs35311c.
- [113] B. D. Sherry, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15978–15979, DOI: 10.1021/ja044602k.
- [114] B. D. Sherry, L. Maus, B. N. Laforteza, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8132–8133, DOI: 10.1021/ja061344d.
- [115] S. Hosseyni, Y. Su, X. Shi, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 6010–6013, DOI: 10.1021/acs.orglett.5b02980.
- [116] D. Garayalde, E. Gómez-Bengoa, X. Huang, A. Goeke, C. Nevado, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4720–4730, DOI: 10.1021/ja909013j.
- [117] N. Li, T.-Y. Wang, L.-Z. Gong, L. Zhang, *Chem.-Eur. J.* **2015**, *21*, 3585–3588, DOI: 10.1002/chem.201406456.
- [118] Q. Wang, S. Aparaj, N. G. Akhmedov, J. L. Petersen, X. Shi, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1334–1337, DOI: 10.1021/ol300227a.
- [119] M. H. Suhre, M. Reif, S. F. Kirsch, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3925–3927, DOI: 10.1021/ol0514101.
- [120] A. Saito, T. Konishi, Y. Hanzawa, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 372–374, DOI: 10.1021/ol902716n.
- [121] J. T. Binder, S. F. Kirsch, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2151–2153, DOI: 10.1021/ol060664z.
- [122] Z.-B. Zhu, S. F. Kirsch, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 2272–2283, DOI: 10.1039/c3cc37258h.
- [123] E. Matoušová, A. Růžička, J. Kuneš, J. Králová, M. Pour, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 9390–9392, DOI: 10.1039/c1cc13525b.

- [124] H. Wei, Y. Wang, B. Yue, P.-F. Xu, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2450–2454, DOI: 10.1002/adsc.201000292.
- [125] T. Harschneck, S. F. Kirsch, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2145–2156, DOI: 10.1021/jo102545m.
- [126] A. Gille, J. Rehbein, M. Hiersemann, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2122–2125, DOI: 10.1021/ol200558j.
- [127] O. F. Jeker, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3474–3477, DOI: 10.1002/anie.201109175.
- [128] M. A. Brimble, I. Haym, J. Sperry, D. P. Furkert, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5820–5823, DOI: 10.1021/ol302536j.
- [129] A. Cervi, P. Aillard, N. Hazeri, L. Petit, C. L. L. Chai, A. C. Willis, M. G. Banwell, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 9876–9882, DOI: 10.1021/jo401583q.
- [130] M. D. Aparece, P. A. Vadola, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6008–6011, DOI: 10.1021/ol503022h.
- [131] P. A. Vadola, D. Sames, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7804–7814, DOI: 10.1021/jo3006842.
- [132] R. S. Menon, A. D. Findlay, A. C. Bissember, M. G. Banwell, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8901–8903, DOI: 10.1021/jo902032p.
- [133] C. Nevado, A. M. Echavarren, *Chem.-Eur. J.* **2005**, *11*, 3155–3164, DOI: 10.1002/chem.200401069.
- [134] H. A. Wegner, S. Ahles, M. Neuburger, *Chem.-Eur. J.* **2008**, *14*, 11310–11313, DOI: 10.1002/chem.200801848.
- [135] N. R. Curtis, J. C. Proddger, G. Rassias, A. J. Walker, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6279–6281, DOI: 10.1016/j.tetlet.2008.08.022.
- [136] I. N. Lykakis, C. Efe, C. Gryparis, M. Stratakis, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 2334–2338, DOI: 10.1002/ejoc.201001674.
- [137] C. Efe, I. N. Lykakis, M. Stratakis, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 803–805, DOI: 10.1039/c0cc03353g.
- [138] T. S. Symeonidis, I. N. Lykakis, K. E. Litinas, *Tetrahedron.* **2013**, *69*, 4612–4616, DOI: 10.1016/j.tet.2013.04.026.
- [139] Y. Wang, K. Ji, S. Lan, L. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1915–1918, DOI: 10.1002/anie.201107561.
- [140] D. Tang, Z. Chen, J. Zhang, Y. Tang, Z. Xu, *Organometallics.* **2014**, *33*, 6633–6642, DOI: 10.1021/om5009499.
- [141] C.-E. Kim, T. Ryu, S. Kim, K. Lee, C.-H. Lee, P. H. Lee, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2873–2883, DOI: 10.1002/adsc.201300545.
- [142] E. Vessally, A. Hosseinian, L. Edjlali, A. Bekhradnia, M. D. Esrafil, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 71662–71675, DOI: 10.1039/c6ra08720e.
- [143] G. Abbiati, A. Arcadi, G. Bianchi, S. Di Giuseppe, F. Marinelli, E. Rossi, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6959–6966, DOI: 10.1021/jo0347260.
- [144] S. Wang, S. Li, *Method for synthesizing alkaloids, CN 101445482A* (Ed.: F. Z. Shenqing), **2009**.
- [145] F. J. Fañanás, T. Arto, A. Mendoza, F. Rodríguez, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4184–4187, DOI: 10.1021/ol201655u.

- [146] Y. Li, Z. Wu, Y. Pan, H. Huang, J. Shi, H. Bu, H. Ma, Y. Liang, B. Huang, *Synlett*. **2015**, *26*, 834–838, DOI: 10.1055/s-0034-1380123.
- [147] F. Xiao, Y. Chen, Y. Liu, J. Wang, *Tetrahedron*. **2008**, *64*, 2755–2761, DOI: 10.1016/j.tet.2008.01.046.
- [148] M. Zhu, W. Fu, G. Zou, C. Xun, D. Deng, B. Ji, *J. Fluorine Chem.* **2012**, *135*, 195–199, DOI: 10.1016/j.jfluchem.2011.11.002.
- [149] X.-Y. Liu, P. Ding, J.-S. Huang, C.-M. Che, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2645–2648, DOI: 10.1021/ol070814l.
- [150] M. Alfonsi, A. Arcadi, M. Chiarini, F. Marinelli, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5145–5148, DOI: 10.1016/j.tetlet.2011.07.115.
- [151] C. Nieto-Oberhuber, M. P. Muñoz, E. Buñuel, C. Nevado, D. J. Cárdenas, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2402–2406, DOI: 10.1002/anie.200353207.
- [152] P. Morán-Poladura, S. Suárez-Pantiga, M. Piedrafita, E. Rubio, J. M. González, *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 12–15, DOI: 10.1016/j.jorganchem.2010.09.014.
- [153] P. Morán-Poladura, E. Rubio, J. M. González, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2120–2128, DOI: 10.3762/bjoc.9.249.
- [154] C. Jiang, M. Xu, S. Wang, H. Wang, Z.-J. Yao, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4323–4325, DOI: 10.1021/jo1006637.
- [155] H. Yin, F. Kong, S. Wang, Z.-J. Yao, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 7078–7082, DOI: 10.1016/j.tetlet.2012.10.065.
- [156] L. E. Brown, P. Dai, J. A. Porco, S. E. Schaus, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4228–4231, DOI: 10.1021/ol2015658.
- [157] S. Nayak, N. Ghosh, A. K. Sahoo, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2996–2999, DOI: 10.1021/ol501125r.
- [158] E. C. Minnihan, S. L. Colletti, F. D. Toste, H. C. Shen, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6287–6289, DOI: 10.1021/jo071014r.
- [159] H. Imase, K. Noguchi, M. Hirano, K. Tanaka, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3563–3566, DOI: 10.1021/ol801466f.
- [160] X. Zhang, X.-M. Xu, L. Zhao, J. You, J. Zhu, M.-X. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 3898–3901, DOI: 10.1016/j.tetlet.2015.04.105.
- [161] S. Undeela, S. Thadkapally, J. B. Nanubolu, K. K. Singarapu, R. S. Menon, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 13748–13751, DOI: 10.1039/c5cc04871k.
- [162] K.-B. Wang, R.-Q. Ran, S.-D. Xiu, C.-Y. Li, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2374–2377, DOI: 10.1021/ol4007629.
- [163] Y. Horino, M. R. Luzung, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11364–11365, DOI: 10.1021/ja0636800.
- [164] I. Volchkov, D. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5324–5327, DOI: 10.1021/ja401717b.
- [165] E. Matoušová, *Cyklizační reakce zprostředkované tranzitními kovy*, **2011**, Disertační práce, Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra organické a bioorganické chemie, vedoucí práce M. Pour.

- [166] J. Mikušek, *Syntéza a využití vybraných dusíkatých heterocyklů*, **2016**, Disertační práce, Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra organické a bioorganické chemie, vedoucí práce M. Pour.
- [167] J. Mikušek, P. Matouš, E. Matoušová, M. Janoušek, J. Kuneš, M. Pour, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 2912–2922, DOI : 10.1002/adsc.201600412.
- [168] M. Charvát, *Vliv chránící skupiny na zlatem katalyzovanou cyklizaci 1,5-enynů*, **2014**, Diplomová práce, Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra anorganické a organické chemie, vedoucí práce M. Pour.
- [169] P. Matouš, *Syntéza substituovaných pyridinů katalyzovaná zlatými komplexy*, **2015**, Diplomová práce, Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra anorganické a organické chemie, vedoucí práce M. Pour.
- [170] M. Janoušek, *Využití zlatného katalyzátoru při syntéze substituovaných pyridinů*, **2016**, Diplomová práce, Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra anorganické a organické chemie, vedoucí práce M. Špulák.
- [171] E. Matoušová, R. Gyepes, I. Císařová, M. Katora, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 254–267, DOI: 10.1002/adsc.201500851.
- [172] J. Lee, K. H. Kim, O. S. Lee, T.-L. Choi, H.-S. Lee, H. Ihee, J.-H. Sohn, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7591–7596, DOI: 10.1021/acs.joc.6b01276.
- [173] O. Krenk, J. Kratochvíl, M. Špulák, V. Buchta, J. Kuneš, L. Nováková, M. Ghavre, M. Pour, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 5414–5423, DOI: 10.1002/ejoc.201500620.
- [174] H. Hofmeister, K. Annen, H. Laurent, R. Wiechert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, *23*, 727–729, DOI: 10.1002/anie.198407271.
- [175] M. Kadaník, *Zlatem katalyzované cyklizace enynů v přítomnosti nukleofilu*, **2019**, Diplomová práce, Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra organické a bioorganické chemie, vedoucí práce M. Pour.
- [176] C. Khin, A. S. K. Hashmi, F. Rominger, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, 1063–1069, DOI: 10.1002/ejic.200900964.
- [177] J. Roithová, S. Janková, L. Jašíková, J. Váňa, S. Hybelbauerová, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8378–8382, DOI: 10.1002/anie.201204003.
- [178] C. Mattsson, T. Andreasson, N. Waters, C. Sonesson, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 9735–9750, DOI: 10.1021/jm300975f.
- [179] R. J. Conway, C. Valant, A. Christopoulos, A. D. Robertson, B. Capuano, I. T. Crosby, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 2560–2564, DOI: 10.1016/j.bmcl.2012.01.122.
- [180] L. Ravilla, N. V. Naidu, S. Dogra, D. Umrao, P. N. Yadav, A. Biswas, D. Michael, K. Sekar, K. Nagarajan, *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 6733–6750, DOI: 10.1021/acs.jmedchem.7b00643.
- [181] 4-(Hetero)Arylpiperidines, L. Yet, *Privileged Structures in Drug Discovery* [online], Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, **2018**, 2018-03-09, s. 155–193, [cit. 2020-03-25], ISBN 9781118686263, DOI: 10.1002/9781118686263.ch5.

- [182] T. A. Bradford, A. D. Payne, A. C. Willis, M. N. Paddon-Row, M. S. Sherburn, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 491–494, DOI: 10.1021/jo9024557.
- [183] G. S. Naidu, R. Singh, M. Kumar, S. Ghosh, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 3648–3658, DOI: 10.1021/acs.joc.7b00169.
- [184] J. George, M. S. Sherburn, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 14712–14723, DOI: 10.1021/acs.joc.9b02296.
- [185] Timoracký, M. Nепublikované výsledky 2020.
- [186] A. E. Frissen, A. T. M. Marcelis, G. Geurtsen, D. A. de Bie, H. C. van der Plas, *Tetrahedron.* **1989**, *45*, 5151–5162, DOI: 10.1016/S0040-4020(01)81093-0.
- [187] R. V. Hoffman, N. K. Nayyar, B. W. Klinekole, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6262–6263, DOI: 10.1021/ja00041a064.
- [188] H. Imagawa, T. Iyenaga, M. Nishizawa, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 451–453, DOI: 10.1021/ol047472t.
- [189] M. R. Karver, D. Krishnamurthy, R. A. Kulkarni, N. Bottini, A. M. Barrios, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6912–6918, DOI: 10.1021/jm901220m.
- [190] Y. Zhang, M. H. Heinsen, M. Kostic, G. M. Pagani, T. V. Riera, I. Perovic, L. Hedstrom, B. B. Snider, T. C. Pochapsky, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 3847–3855, DOI: 10.1016/j.bmc.2004.05.002
- [191] O. S. Ascenso, J. C. Marques, A. R. Santos, K. B. Xavier, M. R. Ventura, C. D. Maycock, *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 1236–1241, DOI: 10.1016/j.bmc.2010.12.036.
- [192] L. Šenica, U. Grošelj, M. Kasunič, D. Kočar, B. Stanovnik, J. Svete, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 3067–3071, DOI: 10.1002/ejoc.201402033.
- [193] P. Kočovský, M. Pour, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5580–5589, DOI: 10.1021/jo00308a014.

7 SEZNAM PRACÍ AUTORA

Odborné publikace

1. Nucleophile-Assisted Cyclization of β -Propargylamino Acrylic Compounds Catalyzed by Gold(I): A Rapid Construction of Multisubstituted Tetrahydropyridines and Their Fused Derivatives

Petr Matouš, Michal Kadaník, Marek Timoracký, Jiří Kuneš, Jana Maříková, Aleš Růžička, Pavel Kočovský a Milan Pour

Organic Chemistry Frontiers, 2020, Accepted Manuscript, DOI: 10.1039/D0Q000653J.

IF²⁰¹⁹ 5,155 (Q1); AIS²⁰¹⁹ 1,062 (Q1)

2. Substrate Control in the Gold(I)-Catalyzed Cyclization of β -Propargylamino Acrylic Esters and Further Transformations of the Resultant Dihydropyridines

Jiří Mikušek, Petr Matouš, Eliška Matoušová, Martin Janoušek, Jiří Kuneš a Milan Pour.

Advanced Synthesis and Catalysis, **2016**, 358 (18), 2912–2922, DOI: 10.1002/adsc.201600412.

IF²⁰¹⁵ 6,453 (Q1/Q1); AIS²⁰¹⁵ 1,379 (Q1/Q1)

Aktivní účast na konferencích

PŘEDNÁŠKY

1. **Cyclization Reactions Mediated by Transition Metals**

Petr Matouš, Michal Kadaník, Marek Timoracký, Jana Maříková, Jiří Kuneš a Milan Pour
10. Postgraduální a postdoktorandská vědecká konference, Hradec Králové, Česká republika, 22.–23. 1. 2020

2. **Gold(I)-Catalyzed Synthesis of Piperidine Aminals and Their Further Transformations**

Petr Matouš, Michal Kadaník, Marek Timoracký, Jana Maříková, Jiří Kuneš a Milan Pour
9. Postgraduální a 7. postdoktorandská vědecká konference, Hradec Králové, Česká republika, 23.–24. 1. 2019

3. **Approaches to Total Synthesis of Nostotrebins 6**

Petr Matouš, Manuela Voráčová, Jiří Kuneš a Milan Pour
8. Postgraduální a 6. postdoktorandská vědecká konference, Hradec Králové, Česká republika, 24.–25. 1. 2018

4. **Nucleophile-Assisted Gold(I)-Catalyzed Cyclizations Leading to Substituted Piperidine Aminals**

Petr Matouš, Michal Kadaník, Jana Maříková, Jiří Kuneš a Milan Pour
52. Pokroky v organické, bioorganické a farmaceutické chemii – Liblice 2017, Lázně Bělohrad, Česká republika, 3.–5. 11. 2017

5. **Gold(I)-Catalyzed Chemoselective Cyclization of β -Propargylamino Acrylic Esters**

Petr Matouš, Jiří Mikušek, Eliška Matoušová, Michal Kadaník, Jana Maříková, Jiří Kuneš a Milan Pour
8th French-Czech Chemistry Meeting – Vltava 2017, Praha, Česká republika, 4.–5. 9. 2017

6. **Gold or Cyano? That Is the Question! – Synthetic Approaches to Diverse Compounds**

Petr Matouš, Manuela Voráčová, Michal Kadaník, Jiří Kuneš a Milan Pour
7. Postgraduální a 5. postdoktorandská vědecká konference, Hradec Králové, Česká republika, 7.–8. 2. 2017

7. **Gold(I)-Catalyzed Chemoselective Cyclization of β -Propargylamino Acrylic Esters**

Petr Matouš, Jiří Mikušek, Jiří Kuneš a Milan Pour
51. Pokroky v organické, bioorganické a farmaceutické chemii – Liblice 2016, Lázně Bělohrad, Česká republika, 11.–13. 11. 2016

8. Synthesis of Substituted Pyridines by Gold(I) Catalysis

Petr Matouš, Jiří Mikušek, Martin Janoušek a Milan Pour

6. *Postgraduální a 4. postdoktorandská vědecká konference, Hradec Králové, Česká republika, 9.–10. 2. 2016*

POSTEROVÁ SDĚLENÍ

1. Approaches to Total Synthesis of Nostotrebin 6

Petr Matouš, Eliška Voříšková a Milan Pour

54. *Pokroky Pokroky v organické, bioorganické a farmaceutické chemii – Liblice 2019, Špindlerův Mlýn, Česká republika, 6.–8. 11. 2019*

2. Approaches to Total Synthesis of Nostotrebin 6

Petr Matouš, Rastislav Antal, Zbyněk Brůža, Eliška Voříšková a Milan Pour

International Symposium on Synthesis and Catalysis 2019 (ISySyCat2019), Évora, Portugalsko, 3.–6. 9. 2019

3. Gold(I)-Catalyzed Synthesis of Piperidine Aminals and Their Further Transformations

Petr Matouš, Michal Kadaník, Marek Timoracký, Jana Maříková, Jiří Kuneš, Aleš Růžička a Milan Pour

53. *Pokroky Pokroky v organické, bioorganické a farmaceutické chemii – Liblice 2018, Lázně Bělohrad, Česká republika, 2.–4. 11. 2018*

4. Nostotrebin 6: Towards Total Synthesis

Petr Matouš, Manuela Voráčková, Eliška Voříšková a Milan Pour

Balticum Organicum Syntheticum 2018 (BOS 2018), Tallin, Estonso, 1.–4. 7. 2018

5. Gold(I)-Catalyzed Chemoselective Cyclization of β -Propargylamino Acrylic Esters

Petr Matouš, Michal Kadaník, Jiří Kuneš a Milan Pour

The 19th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis – OMCOS19, ICC Jeju, Jeju, Jižní Korea, 25.–29. 6. 2017

6. Tris(2-furyl)phosphine gold(I) in Synthesis of Substituted Pyridines

Petr Matouš, Jiří Mikušek, Martin Janoušek a Milan Pour

Balticum Organicum Syntheticum 2016 (BOS 2016), Riga, Lotyšsko, 3.–6. 7. 2016

7. Tris(2-furyl)phosphine gold(I) in Synthesis of Substituted Pyridines

Petr Matouš, Jiří Mikušek, Martin Janoušek a Milan Pour

17th Tetrahedron Symposium – Challenges in Biological, Bioorganic, Organic and Medicinal Chemistry 28. 6. – 1. 7. 2016, Sitges, Španělsko

8. Tris(2-furyl)phosphine gold(I) in Synthesis of Substituted Pyridines

Petr Matouš, Jiří Mikušek, Martin Janoušek a Milan Pour

45. konference Syntéza a analýza léčiv, Hradec Králové, Česká republika, 22.–24. 6. 2016

9. Synthesis of Substituted Heterocycles Using Tris(2-furyl)phosphine Gold(I)

Jiří Mikušek, Petr Matouš, Eliška Matoušová, Martin Janoušek, Jiří Kuneš a Milan Pour

50. Pokroky Pokroky v organické, bioorganické a farmaceutické chemii – Liblice 2015, Olomouc, Česká republika, 6.–8. 11. 2015