

**Univerzita Karlova**  
**Farmaceutická fakulta v Hradci Králové**

Katedra organické a bioorganické chemie



**Syntéza chromeno[3,4-*c*]pyridinů s novým  
kvartétním uhlíkovým centrem**

**DIPLOMOVÁ PRÁCE**

Patrik Sedláček

Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Petr Matouš, Ph.D.

Hradec Králové 2023

## PODĚKOVÁNÍ

Děkuji svému školiteli PharmDr. Petru Matoušovi, Ph.D. za odborné vedení, pomoc, ochotu a cenné rady při vypracování této diplomové práce. Dále děkuji Mgr. Ondřeji Kratochvílovi a dott. mag. Stefanie M. Perdomo za spolupráci a vytvoření příjemného pracovního prostředí. Nakonec bych rád poděkoval vedoucímu naší výzkumné skupiny prof. RNDr. Milanu Pourovi, Ph.D. a také doc. PharmDr. Jiřímu Kunešovi, CSc. za měření NMR spekter a Ivě Vencovské za měření IR spekter.

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

V Hradci Králové dne 13.5.2023

Patrik Sedláček

# Abstrakt

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra organické a bioorganické chemie

Kandidát: Patrik Sedláček

Školitel: PharmDr. Petr Matouš, Ph.D.

Název Diplomové práce: Syntéza chromeno[3,4-*c*]pyridinů s novým kvartérním uhlíkovým centrem

Tato diplomová práce se zaměřuje na syntézu 3,4-disubstituovaných derivátů pyridinu a jejich následnou cyklizaci za vzniku derivátů chromeno[3,4-*c*]pyridinu s novým kvartérním uhlíkovým atomem.

Fenyl-propiolát reaguje s propargylaminem s arylovou substitucí a chráněným 4-methoxybenzensulfonylovou skupinou za vzniku 1,5-enynu.

Substituovaný 1,5-enyn je za katalýzy chloridem tri(2-furyl)fosfinozlatným [AuCl(TFP)] cyklizován za vzniku příslušného dihydropyridinu. Ten následně v prostředí koncentrované H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> podléhá karbocyklizaci za vzniku příslušného chromenopyridinu s kvartérním uhlíkovým centrem. Připravené sloučeniny a jejich deriváty by mohly najít uplatnění jako potenciálně biologicky účinné látky a jako meziprodukty organické syntézy.

# Abstract

Charles University in Prague

Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of Organic and Bioorganic Chemistry

Candidate: Patrik Sedláček

Supervisor: PharmDr. Petr Matouš, Ph.D.

Title of thesis: Synthesis of Chromeno[3,4-*c*]pyridines with New All-Carbon Quaternary Centre

This diploma thesis focuses on the synthesis of 3,4-disubstituted pyridine derivatives and their subsequent cyclization to form chromeno[3,4-*c*]pyridine derivatives with a new all-carbon quaternary center.

Phenyl-propiolate reacts with an aryl-substituted propargyl amine protected with 4-methoxybenzenesulfonyl group to form a 1,5-enyne.

Substituted 1,5-enyne undergoes intramolecular cyclization catalyzed by tri(2-furyl)phosphinogold(I)chloride [AuCl(TFP)] to form the corresponding dihydropyridine. In the presence of concentrated H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, dihydropyridine undergoes carbocyclization forming the corresponding chromenopyridine with a new all-carbon quaternary center. The compounds prepared and their derivatives could find application as potentially biologically active substances and intermediates in organic synthesis.

# 1 Obsah

1	Obsah.....	6
2	Úvod.....	7
2.1	Biologicky významné ortho-kondenzované heterocykly .....	7
2.1.1	Deriváty pyrano-pyridinu .....	7
2.1.2	Deriváty chromeno-pyridinu .....	9
2.2	Kvartérní uhlíková stereocentra – jejich význam a možnosti syntézy.....	11
2.2.1	Vybrané možnosti syntézy látek s kvartérní uhlíkovou skupinou .....	12
2.2.2	Využití přechodných kovů v syntéze heterocyklických sloučenin.....	16
3	Cíle práce.....	25
4	Výsledky s diskusí.....	27
4.1	Syntéza pyranopyridinů.....	27
4.1.1	Příprava 5-hydroxypent-1-yn-3-onu.....	28
4.2	Syntéza chromenopyridinů.....	30
4.2.1	Příprava 4-methoxy- <i>N</i> -(3-fenylprop-2-yn-1-yl)benzenesulfonamidu .....	31
4.2.2	Příprava výchozího enynu pro cyklizaci .....	32
4.2.3	Cyklizace pomocí zlatného katalyzátoru za vzniku derivátu dihydropyridinu.....	33
4.2.4	Karbocyklizace kyselinou sírovou za vzniku derivátů chromenu[3,4- <i>c</i> ] pyridinu s novým kvartérním uhlíkovým centrem.....	35
5	Závěr.....	37
6	Experimentální část .....	38
6.1	Obecné postupy .....	39
6.1.1	Příprava katalyzátoru.....	39
6.1.2	Obecný postup cyklizace .....	39
6.1.3	Obecný postup karbocyklizace.....	40
6.2	Postupy přípravy a charakterizace sloučenin.....	41
7	Seznam použité literatury .....	52
8	Seznam zkratk.....	54

## 2 Úvod

Heterocyklické sloučeniny jsou významně zastoupeny ve všech oblastech farmaceutických a lékařských věd, například jako jeden ze strukturních základů léčiv. Více než 90 % nových léčiv ve své struktuře obsahuje heterocyklický skelet,<sup>[1]</sup> což jistě dokazuje důležitost těchto struktur a nutnost dalšího výzkumu jak v oblasti jejich biologické účinnosti, tak v možnostech jejich chemické syntézy.

### 2.1 Biologicky významné ortho-kondenzované heterocykly

Vzhledem k cílům této práce bude tato část věnována vybraným zástupcům ortho-kondenzovaných heterocyklů na bázi derivátů pyrano-pyridinu a chromeno-pyridinu a jim příbuzným strukturám.

#### 2.1.1 Deriváty pyrano-pyridinu

##### 2.1.1.1 Swertiamarin a gentianin<sup>[2,3,4]</sup>

Jedná se o látky, které se v přírodě vyskytují například v druzích čeledi *Gentianaceae*. Z hlediska struktury je swertiamarin derivátem pyrano[3,4-*c*]pyranu (seko-iridoidní glykosid) a gentianin derivát pyrano[3,4-*c*]pyridinu. Studie biologické aktivity naznačily antidiabetický účinek swertiamarinu (jako jeden z mnoha účinků), později však bylo zjištěno, že je tento alkaloid v těle transformován pomocí střevní mikroflóry na aktivní metabolit gentianin a až ten je zodpovědný za antidiabetický účinek (Schéma 1). Studie napovídají, že antidiabetický účinek je způsobený indukcí adipogeneze pomocí up-regulace *peroxisome proliferator-activated receptor gamma* (PPAR- $\gamma$ ), glukozového transporteru typu 4 (GLUT-4) a adiponektinu.

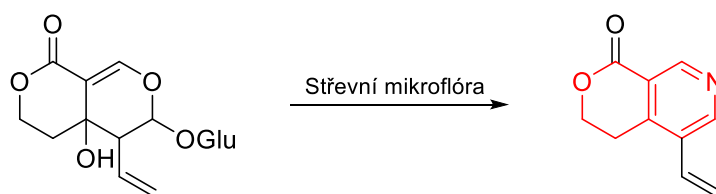


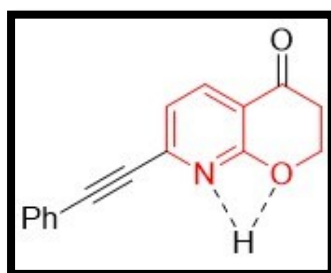
Schéma 1 – Metabolická přeměna swertiamarinu na gentianin s vyznačenou strukturou pyrano[3,4-*c*]pyridinu

#### 2.1.1.2 Pozitivní alosterické modulátory mGlu5 receptoru

Snížená funkce *N*-methyl-D-aspartát receptorů (NMDAr) byla prokázána u lidí trpících schizofrenií. Jednou z možností, jak potencovat NMDAr glutamátovou postsynaptickou neurotransmisí se ukázala aktivace metabotropního glutamátového receptoru 5 (mGlu<sub>5</sub>), a tím pádem by mohla vykazovat pozitivní antipsychotický účinek.<sup>[5]</sup>

Jelikož má rodina mGlu receptorů jen omezené množství extracelulárních vazebných míst, je velmi těžké najít látky, které by selektivně potencovaly mGlu5 subtyp. Kvůli tomu se studie zaměřují na selektivnější aktivaci mGlu5 receptoru pomocí pozitivní alosterické modulace za přítomnosti jeho endogenního agonisty glutamátu.

Jeffrey G. Varnes *et al.* syntetizovali sérii molekul, které byly prokázány jako *in vitro* účinné, mezi nimi se nachází i derivát pyrano[2,3-*b*]pyridinu (Obrázek 1). Za účinnost jsou zřejmě zodpovědné heteroatomy kyslíku a dusíku, které vystupují jako akceptory vodíkové vazby a dále také trojná vazba v postranním řetězci.



$$EC_{50} = 11,5 \text{ nM}$$

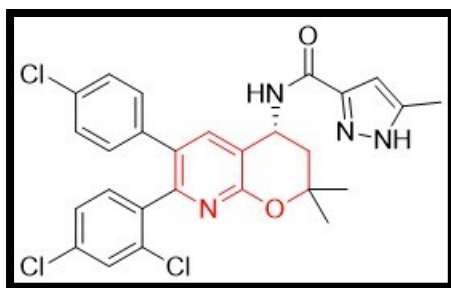
Obrázek 1 – Modulátor mGlu<sub>5</sub> receptoru se zvýrazněnou strukturou pyrano[2,3-*b*]pyridinu a naznačenou vodíkovou vazbou

### 2.1.1.3 Inverzní agonisté CB<sub>1</sub> receptoru jako antiobesitika

Obezita patří v dnešní době mezi jednu z nejčastějších civilizačních chorob a jedná se o jeden z rizikových faktorů vzniku dalších onemocnění mezi které patří diabetes, kardiovaskulární onemocnění a mnoho dalších. Bylo zjištěno, že významnou roli v tělesném energetickém hospodaření hraje endokanabinoidní systém, konkrétně kanabinoidní receptor typu 1 (CB<sub>1</sub> receptor). Jedná se o receptor spřažený s G-proteinem, který je bohatě exprimován jak v CNS, tak na periférii. Z klinických studií vyplývá, že blokáce tohoto receptoru pomocí antagonistů nebo inverzních agonistů může přispět k redukci tělesné hmotnosti a snížení chuti k jídlu.<sup>[6]</sup>

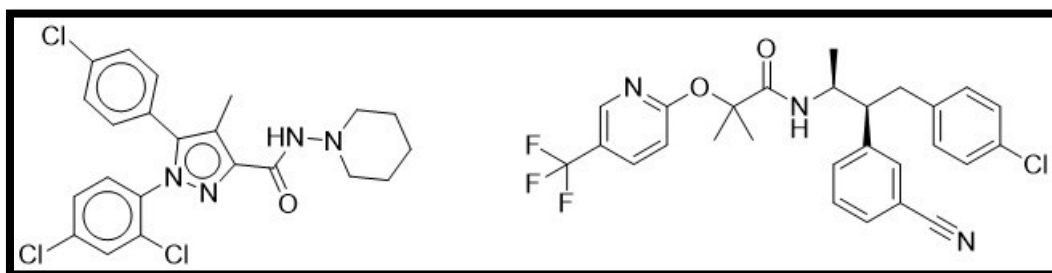
Již dříve byly syntetizovány molekuly, které působily mechanismem inverzního agonismu na CB<sub>1</sub> receptor, avšak měly nepříznivý farmakologický efekt – inhibovaly *human ether-à-go-go-related gen* (hERG) a také měly nevhodné farmakokinetické vlastnosti (metabolismus přes CYP450 a s tím spojené interakce s jinými léčivými). Lin Yan *et al.* syntetizovali několik látek s lepšími vlastnostmi, z nichž látka s kódovým označením MK-5596 (Obrázek 2) vyšla jako nejvhodnější kandidát k dalším klinickým studiím.





Obrázek 2 – Struktura MK-5596 se zvýrazněnou strukturou pyrano[2,3-*b*]pyridinu

Z preklinické fáze výzkumu vyplynulo, že MK-5596 redukuje hmotnost a příjem potravy u obézních myší. Jedná se o potentního a selektivního inverzního agonistu CB<sub>1</sub> receptoru a zároveň má sloučenina nízký vliv na inhibici hERG. Tato látka má i dobrý farmakokinetický profil, přijatelnou bezpečnost a vyvážený metabolický profil, což z ní dělá vhodného kandidáta k dalším klinickým studiím. Bohužel klinické studie jiných CB<sub>1</sub>R antagonistů/reverzních agonistů jako například rimonabantu a taranabantu (Obrázek 3) byly předčasně zrušeny z důvodu nežádoucích účinků jako jsou například úzkost, deprese a sebevražedné sklony. Kvůli obavám z výskytu těchto nežádoucích účinků i u MK-5596 tato látka nakonec nevstoupila do fáze klinického výzkumu na lidech.



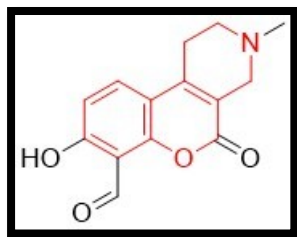
Obrázek 3 – Struktura rimonabantu (vlevo) a taranabantu (vpravo)

## 2.1.2 Deriváty chromeno-pyridinu

### 2.1.2.1 Inhibitory IRE-1 RNásové aktivity

K aktivaci *inositol-requiring enzyme 1* (IRE-1 RNásy) dochází kvůli buněčným stresovým stimulům jako například při akumulaci rozložených proteinů, hypoxii nebo nerovnováze hladiny vápenatých kationtů. Bylo zjištěno, že její aktivita se podílí na progresi vzniku rakoviny přes zvýšenou expresi transkripčního faktoru *X-box binding protein 1* (XBP-1s). Proto se inhibice její aktivity jeví jako jedna z možností terapie tohoto onemocnění.<sup>[7]</sup>

Sujeewa Ranatunga *et al.* syntetizovali deriváty chromeno[3,4-*c*]pyridinu, které se ukázaly jako účinné kovalentní inhibitory IRE-1 kinásové aktivity. Po screeningu a *in vitro* testování na buňkách z myší sleziny bylo zjištěno, že se látka (Obrázek 4) vyznačuje jako potentní inhibitor kinásové aktivity.



Obrázek 4 – Struktura objeveného inhibitoru IRE-1 kinásové aktivity

Zajímavá je i samotná syntéza této molekuly, kdy autoři využili takzvanou Duffovu formylaci (Schéma 2). Jedná se o elektrofilní aromatickou substituci, kdy jako zdroj elektrofilu vystupuje urotropin, který reaguje s aromatickým jádrem substituovaným silným donorem elektronů (například s hydroxylovou skupinou) za vzniku benzaldehydu.<sup>[8]</sup> V jejich případě však došlo k neobvyklé cyklizaci, kdy použitý derivát kumarinu **1** reagoval s urotropinem za vzniku tricycklického derivátu chromeno[3,4-*c*]pyridinu **2**.

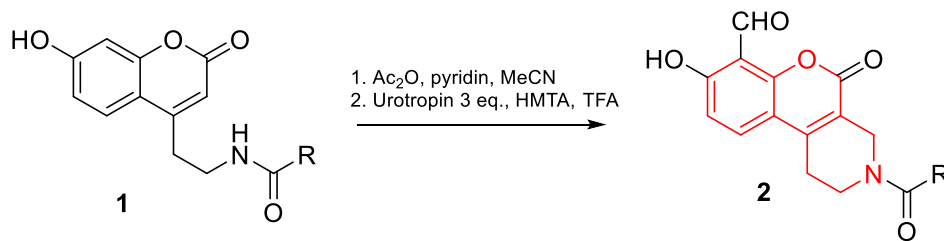


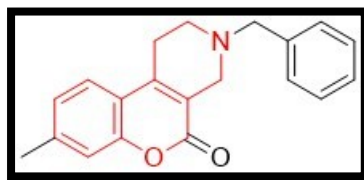
Schéma 2 – Obecné schéma Duffovy formylace kumarinového derivátu se současnou cyklizací

### 2.1.2.2 Selektivní inhibitory dopaminových D<sub>4</sub> receptorů jako potenciální antipsychotika

Schizofrenie je velmi komplexní onemocnění neznámé etiologie. Léčiva používaná v dnešní době k terapii tohoto onemocnění (např. haloperidol, klozapin) se vyznačují aktivitou mimo jiné i na dopaminových receptorech a tato afinita může být jedním z důvodů jejich účinnosti.<sup>[9]</sup>

Paul C. Unangst *et al.* zjistili, že deriváty chromeno[3,4-*c*]pyridinu mohou vystupovat jako selektivní antagonisté dopaminových D<sub>4</sub> receptorů, a proto se jedná o potenciální látky použitelné v terapii tohoto onemocnění. Syntetizovali sérii látek, které se vyznačovaly antagonistickou až mírně agonistickou aktivitou na D<sub>4</sub> receptorech. Po *in vitro* screeningu, byl vzhledem ke svému farmakologickému profilu, vybrán benzylový derivát (Obrázek 5) k dalšímu hodnocení. *In vivo* hodnocení na myších prokázalo zvýšení hladiny katecholaminového prekurzoru L-DOPA (L-3,4-dihydroxyfenylalanin v hippokampu, bohatého na D<sub>4</sub> receptory, o 84 % a zároveň nedošlo k významnému zvýšení hladiny L-DOPA ve striatu, bohatého na D<sub>2</sub> receptory, což napovídá, že jeho účinek je D<sub>4</sub> selektivní. Objevení těchto látek by mohlo

být významné pro vznik nových antipsychotik a pro objasnění významu D<sub>4</sub> receptorů v etiologii schizofrenie.<sup>[9]</sup>

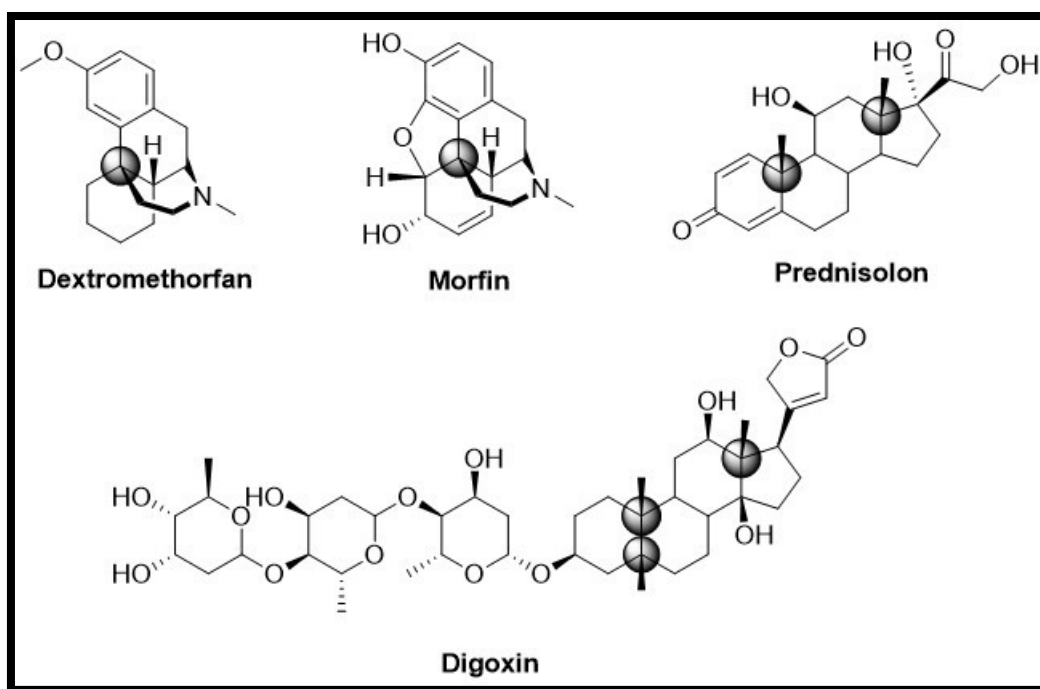


Obrázek 5 – Struktura objeveného D<sub>4</sub> antagonisty

## 2.2 Kvartérní uhlíková stereocentra – jejich význam a možnosti syntézy

Kvartérní uhlík je takový uhlík, který je substituován čtyřmi dalšími atomy uhlíku. V případě, že se jedná o různé substituenty, vykazuje toto uhlíkové centrum chiralitu. Ta je bezpochyby významná i pro účinek některých léčiv, vzhledem k určitému prostorovému uspořádání vazebných míst receptorů. Dva optické izomery stejného léčiva tak mohou mít rozdílné farmakologické, farmakokinetické i toxikologické vlastnosti.

Mezi významné zástupce léčiv s kvartérním uhlíkovým centrem patří například látky ze skupiny opioidů. Jedním ze zástupců této skupiny je dextromethorfan (Obrázek 6), který se používá jako běžné antitusikum, avšak jeho izomer levomethorfan se vyznačuje klasickým systémovým opioidním účinkem.<sup>[10]</sup> Mezi další opioidy, obsahující kvartérní uhlíkové centrum řadíme dlouho známá léčiva jako morfin (Obrázek 6), používaný pro své silné analgetické účinky, dále kodein a ethylmorfin, používané spíše pro své antitusické působení. Další skupinou léčiv obsahujících kvartérní uhlíkové centrum jsou látky ze skupiny kortikosteroidů, využívané k léčbě zánětlivých onemocnění. Zástupci této skupiny jsou například prednisolon (Obrázek 6), nejčastěji používaný ve formě perorálních lékových forem, flutikason používaný v inhalační podobě k léčbě astmatu a hydrokortison, používaný mimo jiné ve formě lokálních mastí a krémů k léčbě zánětlivých onemocnění kůže. Dalším léčivem, obsahujícím ve své struktuře kvartérní uhlík je dígoxin (Obrázek 6), který se vyznačuje kardiotonickým účinkem a je indikován u pacientů se srdečním selháním.



Obrázek 6 – Struktury zmíněných léčiv obsahujících kvartérní uhlík

Všechna výše zmíněná léčiva mají společné to, že vycházejí z přírodní předlohy a většinou se připravují polosyntetickou cestou, kdy dochází k izolaci přirozeně se vyskytujících látek a jejich následné chemické přeměně. Plně syntetická příprava těchto struktur je složitá a neekonomická. Díky stále se rozvíjejícímu výzkumu v oblasti syntézy látek s kvartérním uhlíkovým centrem by však do budoucna mohly být i tyto složitější struktury lehce připravené ze snadno dostupných výchozích látek. V následující části je představeno několik možností, jak látky s kvartérním uhlíkovým centrem syntetizovat.

## 2.2.1 Vybrané možnosti syntézy látek s kvartérní uhlíkovou skupinou

### 2.2.1.1 Reakce zprostředkovaná titanem

Jednou z velmi zajímavých syntéz je reakce  $\gamma,\gamma$ -disubstituovaných allyl-titanových sloučenin s alifatickými či aromatickými ketony.<sup>[11]</sup> K syntéze allyl-titanových sloučenin **4** dochází *in situ* reakcí mezi allyl sulfidy **3** a titanocenem ( $\text{Cp}_2\text{Ti}$ ) v prostředí cyklopentyl-methyletheru (CPME) a tetrahydrofuranu (THF). Ty následně reagují se zmíněnými ketony za vzniku odpovídajících acyklických produktů **5a/5b** s kvartérním centrem (Schéma 3a). Zdá se, že je tato reakce i stereospecifická. Disubstituované allyl-sulfidy **3** si při desulfurační titanaci zachovávají svoji prostorovou konfiguraci. Následná reakce s ketonem probíhá přes židličkový šestičlenný přechodný stav, kdy objemnější skupina vázaná na keton zaujímá pseudoekvatoriální polohu. Z tohoto důvodu můžeme říct, že čím objemnější je jeden ze substituentů ketonu než druhý, tím větší stereoselektivity dosáhneme. Jako příklad je uvedena selektivita u reakce s butan-2-onem a

1-cyklohexylethan-1-onem, kdy poměr vzniklých izomerů **6a/6b** a **7a/7b** je 3:17 respektive 99:1 (Schéma 3b).

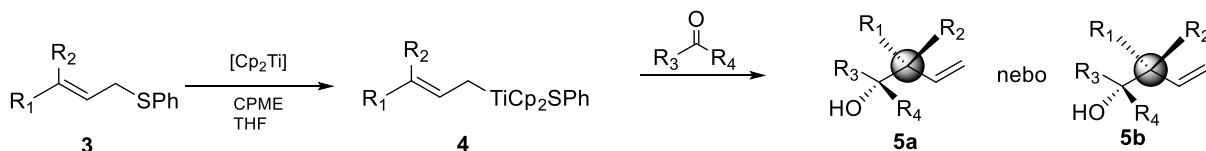


Schéma 3a – Allylace zprostředkovaná pomocí  $[\text{Cp}_2\text{Ti}]$

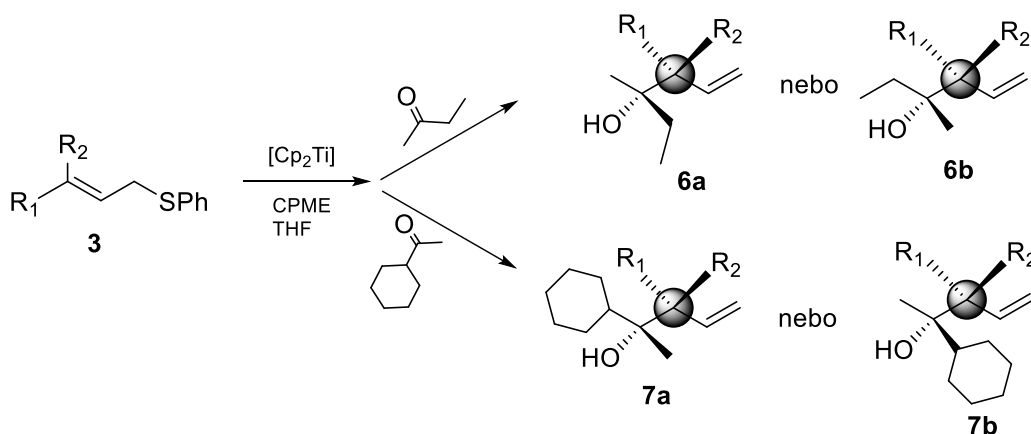


Schéma 3b – Porovnání reakce s butan-1-onem a 1-cyklohexylethan-1-onem

### 2.2.1.2 Reakce zprostředkovaná železem

Katsuki *et al.* objevili možnost využití katalýzy komplexem železa k provedení asymetrické oxidativní dearomatizace 1,3-disubstituovaných 2-naftolů **9**.<sup>[11]</sup> Využili železo-salanový chirální komplex jako katalyzátor k formaci enonu ze substituovaného 2-naftolu **8**, kdy jako nukleofil posloužil nitroalkan za přítomnosti vzduchu (Schéma 4). Při reakci dochází k oxidativní dearomatizaci za současného vzniku kvartérního uhlíkového centra. Tato reakce probíhá s dobrou výtěžností a její enantioselektivita je až 96 % ee. Nitroalkany byly zvoleny jako nukleofily, protože dokáží tolerovat podmínky oxidativní dearomatizace bez toho, aby samotné podléhaly oxidaci.

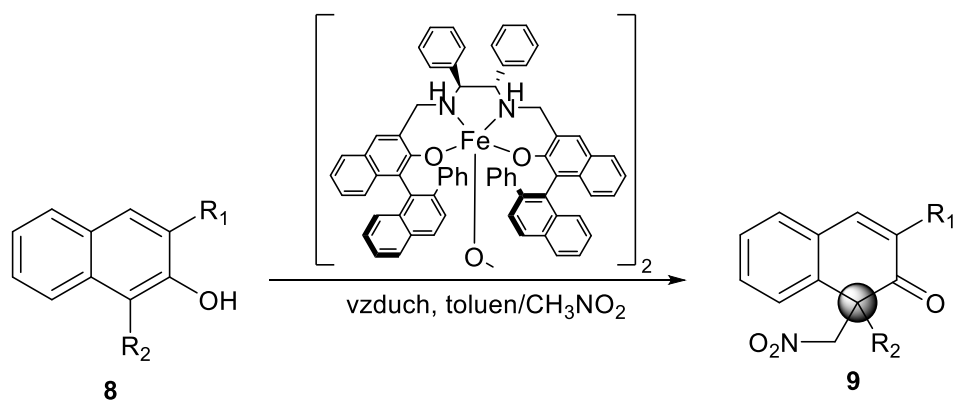


Schéma 4 – Asymetrická oxidativní dearomatizace pomocí železo-salanového komplexu

### 2.2.1.3 Syntéza aldehydů obsahujících $\alpha$ -kvartérní centrum

Marek *et al.* vyvinuli reakční sekvenci (Schéma 5), při které dochází ke karbometalaci, oxidaci a selektivnímu otevření cyklu za vzniku aldehydů **11a** a **11b**, obsahujících v poloze  $\alpha$  kvartérní uhlíkové centrum. <sup>[11]</sup> Při této reakci dochází k adici organoměďných nebo organohořečnatých sloučenin na cyklopropenylester **10**. Tento adukt podléhá následné oxidaci a selektivnímu otevření cyklopropenového cyklu za vzniku požadovaných aldehydů **11**. Zajímavé je to, že zvolením podmínek reakce můžeme dosáhnout enantioselektivity tohoto procesu. Jestliže cyklopropen vystavíme působení organohořečnaté sloučeniny za katalýzy pomocí mědi, dojde k adici a následnou kyslíkem zprostředkovanou oxidací dojde k rozštěpení cyklu za vzniku izomeru **11a**. Pokud je naopak cyklopropen vystaven působení odpovídajícího kyanokuprátu a následnému působení *t*-BuOOLi, dochází ke vzniku izomeru **11b**.

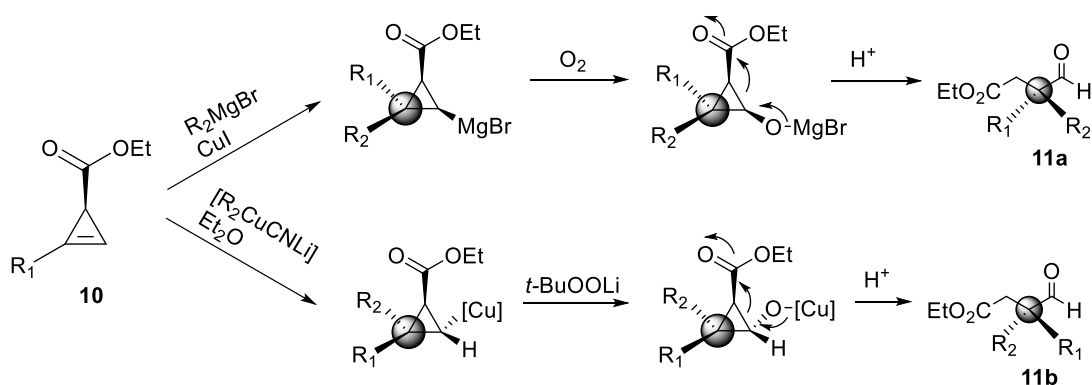


Schéma 5 – Vliv podmínek na vznik obou izomerů

### 2.2.1.4 Asymetrická propargylová dearomatizace indolů katalyzovaná mědí

V dalším příkladu přípravy kvartérního uhlíkového centra se jedná o intermolekulární dearomatizaci (Schéma 6), kdy reaguje indolový substrát **12** s propargyl-acetátem **13** za vzniku pyrrolo-indolinu **14**, obsahujícího kvartérní uhlíkové centrum.<sup>[11]</sup> Tato reakce probíhá přes pseudo-enovou adiční reakci asistovanou měďnými ionty v přítomnosti katalytického množství ligandu a Hünigovy báze v aprotickém rozpouštědle při nízké teplotě. Díky mírným podmínkám je tolerováno široké spektrum látek vystupujících v této reakci jako substráty. Reakce probíhá s dobrými výtěžky a dosahuje enantioselektivity až 99:1. Díky adici trojné vazby pocházející z propargylové skupiny je možno na vzniklém produktu **14** provádět další reakce za vzniku různých látek, například je možné provést Sonogashirův coupling.

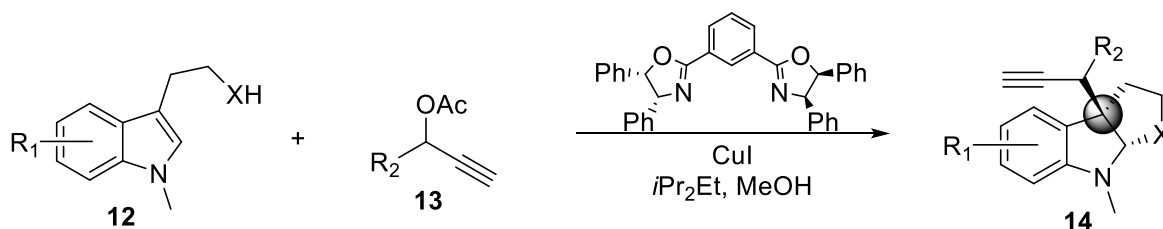


Schéma 6 – Tvorba kvartérního centra pomocí měďných iontů

### 2.2.1.5 Asymetrická allylační alkylace

Tento typ reakce v posledních letech stále nabírá na významnosti, a to díky jejímu širokému využití a obecné použitelnosti na různé typy látek a substrátů. Typicky tato reakce využívá aktivovaný allylový substrát jako je například allylový alkohol chráněný acetátovou nebo esterovou skupinou, který se chová jako odstupující skupina, dále nukleofil a katalytický systém, tvořený organokatalyzátorem nebo přechodným kovem. Jelikož jsou reakční podmínky mírné a dají se aplikovat na širokou škálu látek, je asymetrická allylační alkylace (AAA) velmi významnou syntetickou cestou s obrovským potenciálem rozvoje.<sup>[12]</sup>

První studie tohoto typu reakcí se zaměřovaly na použití acyklických substrátů. Mezi první úspěšné pokusy s použitím cyklických systémů patří reakce s použitím Grignardových činidel k vytvoření kvartérních uhlíkových center zprostředkovaná pomocí NHC ligandů (Schéma 7). Tato reakce probíhá adicí katalytického bidentátního NHC ligandu společně s Grignardovým činidlem v Et<sub>2</sub>O za nízké teploty. Díky těmto podmínkám je možno využít různé substráty s dobrou výtěžností i stereoselektivitou (až 96:4). Jedná se o první příklad AAA reakce na cyklickém systému bez využití mědi.<sup>[11]</sup>

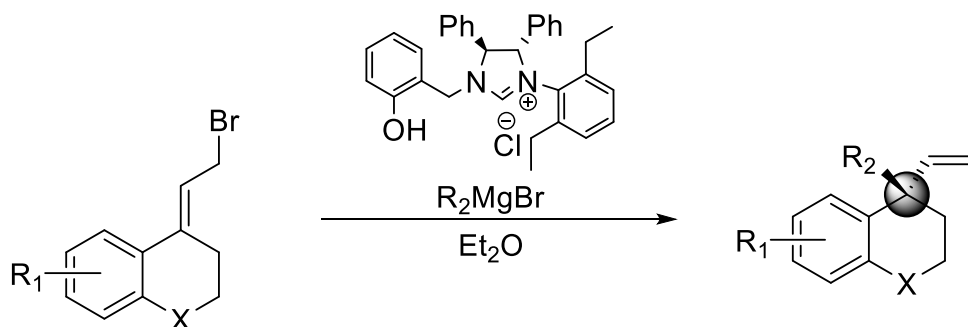


Schéma 7 – První příklad AAA použité na cyklický substrát bez použití Cu

## 2.2.2 Využití přechodných kovů v syntéze heterocyklických sloučenin

Jak již bylo zmíněno, heterocyklické struktury jsou velmi hojně zastoupeny jako strukturální prvky mnoha léčiv, a proto jsou způsoby jejich syntézy velmi aktivně zkoumány a vyvíjeny. Ačkoli je již známo velké množství efektivních možností syntézy heterocyklických látek i jejich derivátů, je stále vysoká poptávka po nových možnostech, a to hlavně takových procesů, při kterých vznikají komplexnější produkty s vyšší kompatibilitou funkčních skupin, atomově ekonomičtějších a využívajících lehce dostupných výchozích látek s mírnými reakčními podmínkami. Transformace využívající přechodné kovy splňují výše uvedené podmínky, a proto se řadí mezi jedny z velmi atraktivních syntetických možností.<sup>[13]</sup>

V následující části se blíže podíváme na vybrané reakce katalyzované přechodnými kovy, a to hlavně na reakce katalyzované pomocí zlata, jelikož bylo jeho katalytických schopností využito i v experimentální části této diplomové práce.

### 2.2.2.1 Katalýza za použití zlata

#### 2.2.2.1.1 Historie

Zlato se dlouhou dobu zdálo jako prvek nereaktivní a nevhodný k využití v organické chemii. Z historického hlediska se jako jeden z prvních důkazů reaktivity zlata v organické syntéze považuje práce od autorů Kharasche a Isbella z roku 1931, kteří jako první demonstrovali přímou auraci aromatického jádra pomocí chloridu zlatitého (AuCl<sub>3</sub>).<sup>[14]</sup> I přesto, že byly známy koordinační a organometalické vlastnosti zlata, bylo dlouhou dobu považováno za katalyticky nevyužitelné. I když existovaly zmínky o využití zlata jako katalyzátoru, v žádné z nich zlato nemělo katalytické vlastnosti lepší než již využívané katalyzátory. To se však změnilo v roce 1973, kdy se Bondovi *et al.* podařilo publikovat práci, ve které dokázali provést hydrogenaci olefinů právě za pomoci zlaté katalýzy. Více než deset let na to Haruta a Hutchings současně a nezávisle na sobě předpověděli zlato jako mimořádně účinný katalyzátor a to demonstrovali i experimentálně: Haruta *et al.* zkoumali oxidaci CO při nízké teplotě<sup>[15]</sup> a Hutchings zase hydrochlorinaci ethynu za vzniku vinylchloridu<sup>[15]</sup>; obě syntézy byly



provedeny za pomoci heterogenni katalýzy. Tyto dvě studie poprvé prokázaly to, že je zlato nejlepším katalyzátorem užitým k tomuto typu reakcí. V téměř stejnou dobu bylo dosaženo i prvního významného milníku v homogenní asymetrické katalýze aldolové reakce pomocí zlatného katalyzátoru. Ito *et al.* využili zlatný katalyzátor a enantiomerně čistý ferrocen difosfanový ligand pro adici uhlíkového nukleofilu na karbonylovou skupinu. Dalším důležitým krokem v homogenní katalýze byla adice nukleofilů na alkyny, při které se koncepčně vycházelo z Huntchingsovy heterogenní hydrochlorinace zmíněné v předešlém odstavci. Jako první tento koncept zkoumali Fukuda a Utimoto na reakcích s alkoholy, vodou a aminy.

Dalším významným krokem v homogenní katalýze byla práce od Hashmiho *et al.* z roku 2000, kdy se podařilo rozšířit možnosti nukleofilních adic od alkynů po olefiny jak pro intramolekulární adice alkoholů, tak pro intermolekulární adice arenů. Ve stejnou dobu zkoumali Yang a He intermolekulární reakce alkenů s *O*-nukleofily a získali důkazy o tom, že reakce s elektronově bohatými areny probíhaly díky prvotní aktivaci vazby aryl-C-H.<sup>[15]</sup> V tomto trendu vývoj pokračoval i v dalších letech a díky těmto prvotním objevům se katalýza pomocí zlata a jeho komplexů stala jednou z velmi atraktivních oblastí výzkumu v oblasti organické a katalytické chemie.

### 2.2.2.1.2 Vlastnosti zlata jako katalyzátoru

Schopnost zlatých katalyzátorů aktivovat  $\pi$ -vázané systémy umožnila objevit velké množství dosud neznámých syntéz v oblasti organické chemie. Všeobecně bylo fungování zlaté katalýzy ve spojení s organickými reakcemi popsáno a zjednodušeno přes teorie hraničních orbitalů, relativistických efektů a  $\pi$ -Lewisové acidity. Konkrétně byl vztah struktura-vlastnosti-reaktivita různých zlatných a zlatitých komplexů v homogenní katalýze popsán u různých  $\pi$ -systémů. Například koordinace zlata na acetyleny poskytuje, díky jejich silným  $\sigma$ -donorovým a slabým  $\pi$ -akceptorovým vlastnostem, komplexy s elektrofilními vlastnostmi. Elektronová konfigurace atomárního zlata je  $[\text{Xe}]4f^{14}5d^{10}6s^1$  a proto se zlato v komplexních katalyzátorech vyskytuje v oxidačním stupni I ( $5d^{10}$ ) nebo III ( $5d^8$ ). Na rozdíl od jiných přechodných kovů používaných v organické katalýze můžou reakce katalyzované zlatnými komplexy probíhat i v přítomnosti vzdušného kyslíku, vzhledem k vysokému redoxnímu potenciálu dvojice  $\text{Au}^{\text{I}}/\text{Au}^{\text{III}}$  ( $E_0 = 1,41 \text{ V}$ ).<sup>[14]</sup>

Praveen a Perumal popsali regio-kontrolovanou intramolekulární hydroarylací enynů pomocí zlatného katalyzátoru. Tuto reakci provedli s (*Z*)-2-(enynyl)indoly **15** jako výchozími látkami za vzniku karbazolů **16** (Schéma 8). Podle navrženého mechanismu se zdá, že zlatný katalyzátor aktivuje trojnou vazbu alkynu za vzniku  $\pi$ -komplexu, který je atakován nukleofilním C-3 uhlíkem indolu za vzniku 6-*endo-dig* karboaurátu, který nakonec podléhá protodeauraci za vzniku příslušného karbazolu. Tato reakce byla nejen regiosektivní ale i stereosektivní, jelikož jen *cis*-enyny<sup>[14]</sup> podléhaly hydroarylační reakci, což se dá vysvětlit tím, že u těchto izomerů se trojná vazba alkynu nachází v blízkosti C-3 uhlíku indolového jádra a tím umožňuje průběh této reakce.<sup>[14]</sup>

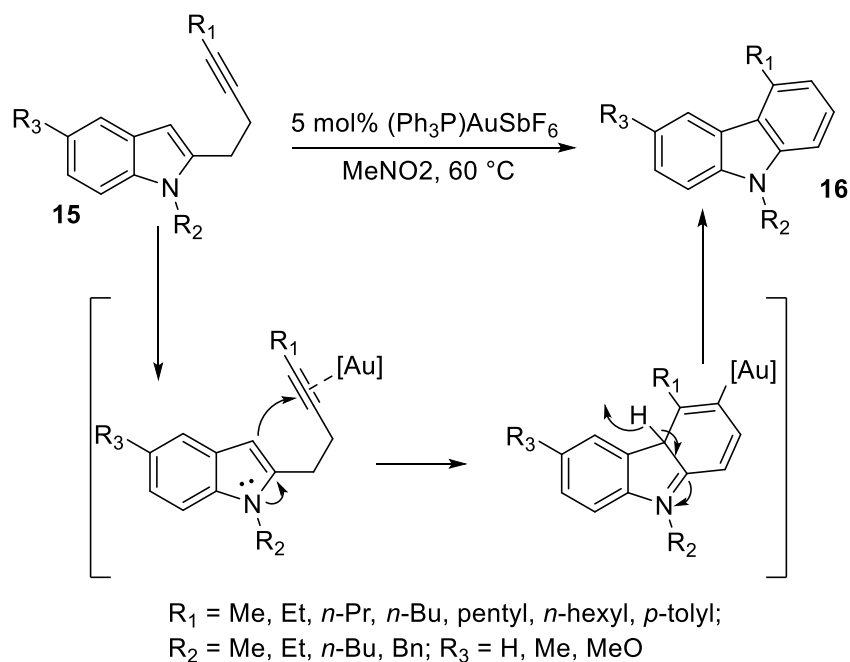


Schéma 8 – Syntéza karbazolů pomocí zlatného katalyzátoru

Podobnou regioselektivní syntézu karbazolů popsali i Ma *et al.*, kteří použili  $\text{AuCl}_3$  jako katalyzátor k provedení intramolekulární cyklizace 1-(indol-2-yl)-3-alkyl-1-olů **17**.<sup>[14]</sup> Detailní mechanismus této reakce nebyl sice popsán, ale autoři se domnívají, že dochází k formaci 6-*endo-dig* meziprojektu přes  $\pi$ -koordinaci alkynu se zlatným kationtem s následnou proto-deaurací/dehydratací a vzniku příslušného karbazolu **18** (Schéma 9). Tato reakce byla jak regioselektivní (6-*endo-dig* vs. 5-*exo-dig*), tak chemoselektivní (karbocyklizace vs. oxycyklizace) díky vyšší relativní nukleofilicitě C-3 uhlíku indolu oproti hydroxylové skupině ve výchozí molekule.

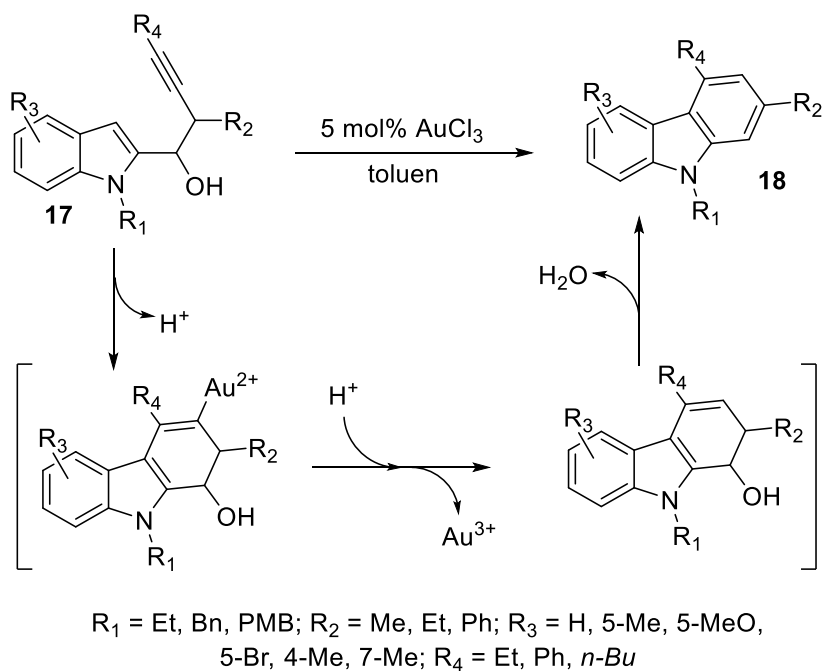


Schéma 9 – Zlatem katalyzovaná syntéza karbazolů

Wang *et al.* zkoumali syntetický potenciál *N*-propargylaminochinonů **19** jako enaminových prekurzorů za použití kationického katalyzátoru  $[\text{Ph}_3\text{PAu}]^+$ .<sup>[14]</sup> Díky tomu se jim podařilo připravit hybridní heterocyklické skelety jako azaanthrachinony a pyridoakridinony (Schéma 10). Během svého bádání se jim podařilo připravit v přírodě se vyskytující kleistofolin **20** a jeho analoga pomocí *6-endo-dig* selektivní cyklizace 2-(but-2-ynylamino)chinonů. Alkyn koordinovaný pomocí zlatného katalyzátoru aktivuje C–H vazbu aminochinonu přes elektrofil-nukleofil interakci a tím dochází k *6-endo-dig* cyklizaci. Na druhou stranu, *N*-propargylaminochinony mající navázaný 2-aminofenyl poskytují pyridoakridinony přes *6-endo-dig* cyklizační/kondenzační kaskádu. Přítomnost silné Brønstedovy kyseliny jako například kyseliny trifluoroctové (TFA) inhibuje nukleofilitu aminoskupiny anilinu a díky tomu nedochází k průběhu vedlejších reakcí (přes *5-endo-dig* cyklizaci). Tento postup byl využit k přípravě isoascidideminu **21**, který je regioisomerem v přírodě se vyskytujícího alkaloidu ascidideminu.

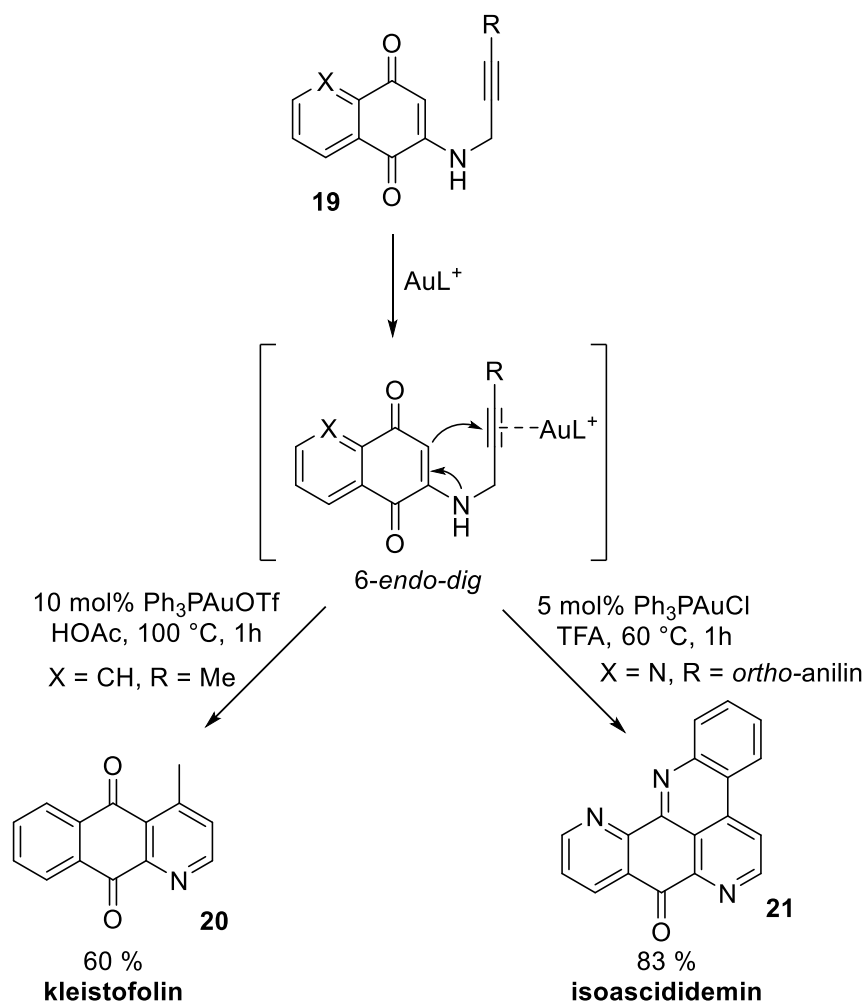


Schéma 10 – Syntéza kleistofolinu a isoascidideminu

## 2.2.2.2 Syntéza heterocyklů za použití jiných přechodných kovů

### 2.2.2.2.1 Katalýza za použití palladia

Palladium je jako katalyzátor využíváno velmi hojně, například jako povrchový katalyzátor při hydrogenaci (redukci) nenasyčených uhlovodíků. V tomto případě jsou jeho katalytické schopnosti způsobeny schopností adsorbovat plynný vodík (při 80 °C a atmosférickém tlaku až 900× svého objemu). Bohatě využití má i jako katalyzátor v organické syntéze, například v případě Sonogashirova couplingu, využitého v experimentální části této diplomové práce. V následujícím odstavci je představeno několik příkladů syntézy heterocyklických sloučenin s využitím palladia jako katalyzátoru.<sup>[16]</sup>

Wu *et al.* v roce 2014 popsali palladiem zprostředkovanou aktivaci  $\beta\text{-C}(\text{sp}^3)\text{-H}$  vazby karboxamidů **20** obsahujících chinolinylovou skupinu za vzniku  $\beta$ -laktamového (azetidinového) skeletu **21**.<sup>[17]</sup> Tato reakce probíhá za použití 5 mol%  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , 1,2 ekvivalentu  $\text{AgOAc}$  a 5,5 ekvivalentů

pentafluorjodbenzenu. Reakce probíhala při 160 °C pod mikrovlnným zářením po dobu 1,5 h (Schéma 11).

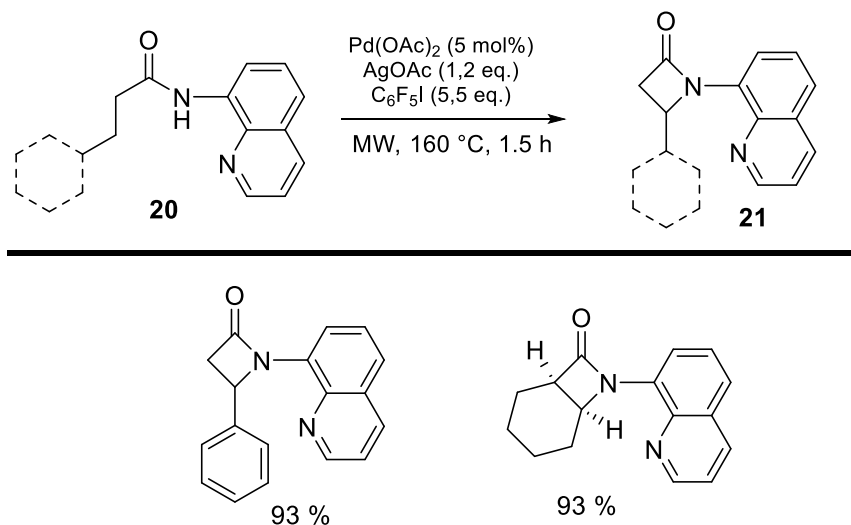
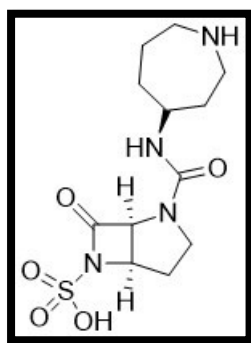


Schéma 11 – Obecné schéma syntézy se dvěma konkrétními produkty a jejich výtěžky

V jejich výzkumu se podařilo připravit 20 azetidinonů s dobrým až výborným výtěžkem. Vyvinutá metoda tolerovala široké spektrum substituentů a substrátů obsahujících elektron-donorové i elektron-akceptorové skupiny. Substráty obsahující C-H vazbu uvnitř cyklu mohou být též převedeny na odpovídající azetidinony s relativní *cis* konfigurací. Bylo potvrzeno, že tato metoda má i potenciální praktické využití v syntéze biologicky aktivních sloučenin, jako například  $\beta$ -laktamasového inhibitoru MK-8712 (Obrázek 7).



Obrázek 7 – Struktura připraveného inhibitoru  $\beta$ -laktamasy MK-8712

Další zajímavou možností přípravy heterocyklů je palladiem katalyzovaná aktivace C-H vazby anilinů **22** za vzniku indolů **24** vyvinutá Jiao *et al.* Spojením anilinů **22** s aktivovanými alkyny **23** došlo v přítomnosti 10 mol%  $\text{Pd(OAc)}_2$  a molekulárního kyslíku rozpuštěného ve směsi dimethylacetamidu (DMA) a kyseliny pivalové (PivOH) při 120 °C k cykloadici, při které vznikaly právě zmíněné deriváty indolu **24** (Schéma 12). Zajímavé je, že při použití asymetrického derivátu anilinu **22** se substituentem v *meta* poloze, docházelo k aktivaci C-H vazeb, které byly méně stericky bráněny a vznikl například

exkluzivně produkt **A**. Reakce byla také pozorována při použití asymetrického alkynu za vzniku produktu **B**, kdy došlo k nukleofilní adici na elektronově deficitní místo alkynu tak, aby fenylová skupina byla v blízkosti dusíkového atomu v pozici 2. Při využití benzynu jako alkynu, došlo ke vzniku karbazolu **C**, jehož výtěžnost byla při standardních podmínkách 60 %.

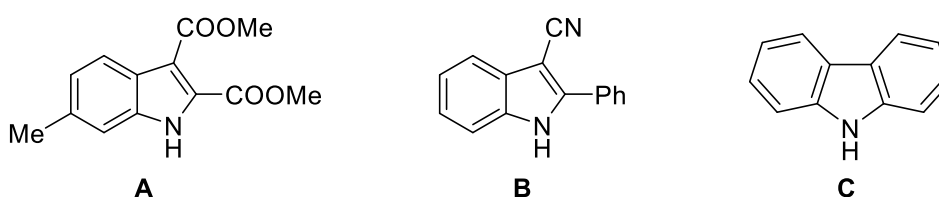
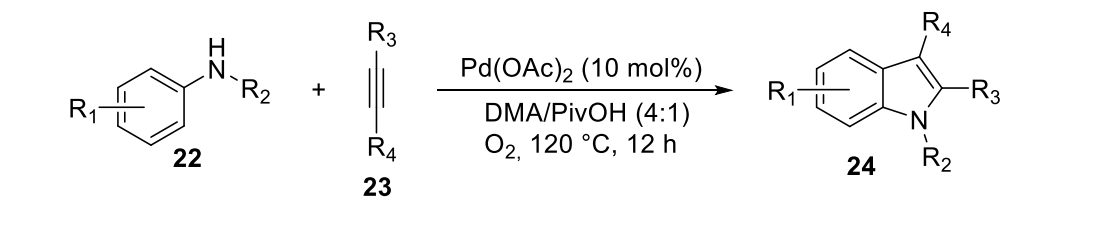


Schéma 12 – Palladiem katalyzovaná syntéza indolů s příklady připravených struktur

Jako poslední reakci katalyzovanou palladiem si zmíníme syntézu tribenzo[*b,d,f*]azepinů **27** vyvinutou Zhangem *et al.* Jedná se o dvojitý coupling 2-jodobifenyľů **25** s 2-bromoaniliny **26** v přítomnosti 5 mol% Pd(OAc)<sub>2</sub>, fosfinového ligandu a Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Při této transformaci dochází k současné tvorbě vazeb C-C a C-N přes aktivaci vazby C-H pomocí palladia (Schéma 13).

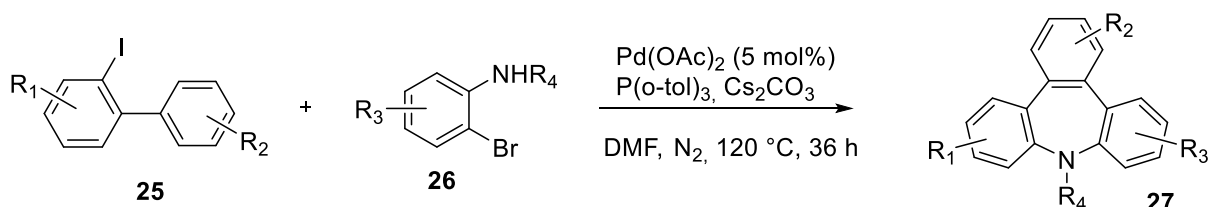


Schéma 13 – Palladiem katalyzovaná syntéza tribenzoazepinů

Ze zmíněných reakcí vyplývá, že je palladium schopno aktivovat vazbu C-H s následnou intra- nebo itermolekulární cyklizací za vzniku komplexních heterocyklických otho-kondenzovaných molekul. Díky tomu je palladiová katalýza hojně využitelná v organické syntéze, a hlavně syntéze léčiv. I proto je katalýza palladiem jednou z velmi atraktivních možností, jak syntetizovat složité struktury, a i nadále zůstává jedním z aktivně zkoumaných odvětví organické chemie.

#### 2.2.2.2.2 Katalýza za použití stříbra

Stříbro se společně se zlatem a platinou řadí mezi takzvané ušlechtilé kovy. Z důvodu jeho dobré tažnosti, kujnosti a odolnosti vůči oxidaci atmosférickým kyslíkem se dlouhá léta používalo k výrobě

mincí, a proto se někdy označuje jako takzvaný mincovní kov. V přírodě se stříbro vyskytuje v celé řadě minerálů, jako příklad si můžeme uvést argentit, který je po chemické stránce sulfid stříbrný ( $\text{Ag}_2\text{S}$ ). Stříbro se vyskytuje jako směs dvou stabilních izotopů a to  $^{107}\text{Ag}$  a  $^{109}\text{Ag}$  v poměru cca 52 : 48. Ve sloučeninách se stříbro nejčastěji vykytuje v oxidačním stupni I, ale jsou známy i sloučeniny s oxidačním stupněm II a III.<sup>[18]</sup>

V oblasti organické syntézy se stříbro využívá jako katalyzátor. Dále se využívá jako kokatalyzátor v různých syntézách, jejichž příkladem může být i cyklizace enynů provedená naší výzkumnou skupinou a znázorněná v experimentální části této diplomové práce. V následujícím odstavci se podíváme na pár příkladů syntéz heterocyklů, využívajících katalytických vlastností stříbra.

Jako první si uvedeme syntézu dihydropyridinů **29** katalyzovanou pomocí dusičnanu stříbrného ( $\text{AgNO}_3$ ) popsanou Martinsem *et al.* Jedná se o intramolekulární 6-*endo-dig* cyklizaci různých *N*-propargyl  $\beta$ -enaminonů **28**, probíhající v chloroformu jako rozpouštědle. Co se týče mechanismu této cyklizace, v prvním kroku dochází ke koordinaci stříbra na trojnou vazbu výchozí látky a následnou cyklizaci za vzniku stříbrem substituovaného meziprojektu. Následně je vazba C–Ag substituována vazbou C–H a konečnou regenerací  $\text{AgNO}_3$  dochází ke vzniku dihydropyridinu **29** (Schéma 14).<sup>[19]</sup>

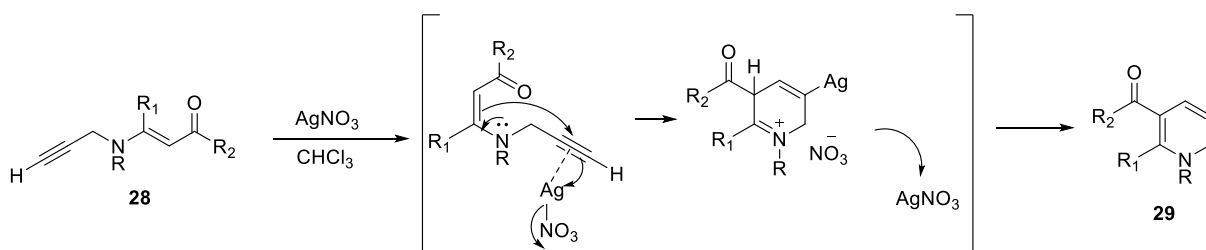


Schéma 14 – Znázorněný mechanismus

Další možnou reakcí katalyzovanou stříbrem ve formě hexafluoroantimoničnanu stříbrného ( $\text{AgSbF}_6$ ) je syntéza polysubstituovaných chinolinů **31** popsaná Suem *et al.* Tato reakce byla provedena s použitím arylalkynonů **30** s navázanou azidovou skupinou a trojnou vazbou substituovanou halogenalkany či halogeny. Tento typ syntézy je kompatibilní se širokým spektrem různě substituovaných substrátů za vzniku derivátů chinolinu. Tato reakce probíhá mechanismem 6-*endo-dig* cyklizace (jako reakce zmíněná výše) za vzniku  $\alpha$ -imino karbenu, z něhož následně vzniká ylid, který podléhá aryl/alkyl migraci za vzniku požadovaného produktu (Schéma 15).<sup>[15]</sup>

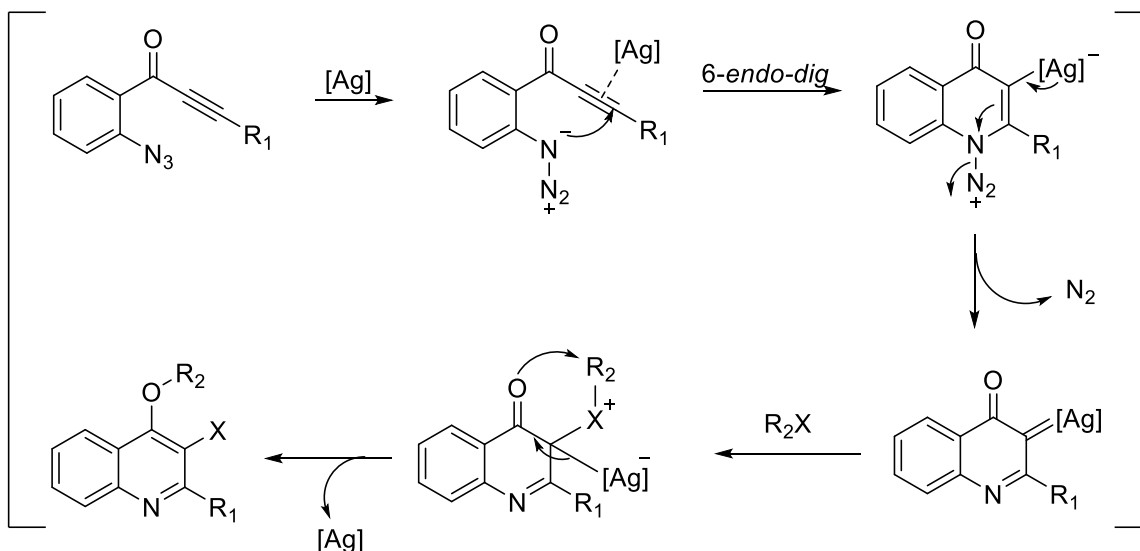
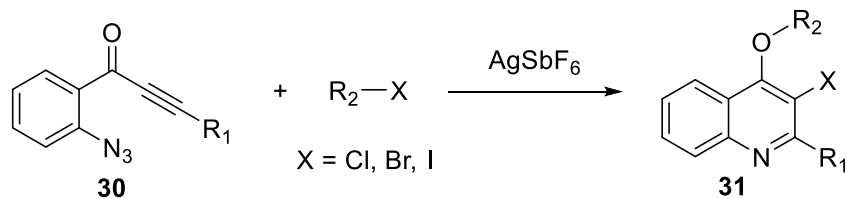


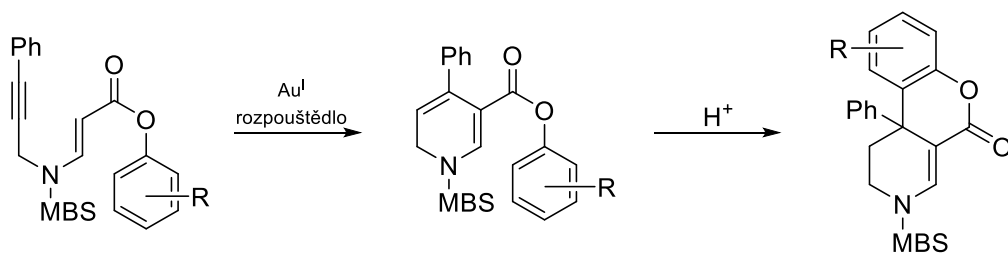
Schéma 15 – Syntéza chinolinů s naznačeným reakčním mechanismem

Z obou výše zmíněných syntéz a jejich mechanismů jasně vyplývá schopnost stříbra koordinovat se na trojnou vazbu různých sloučenin s následnou cyklizací *6-endo-dig* mechanismem. Tento typ reakce je tedy možné využít k syntéze mnoha typů heterocyklických sloučenin obsahujících rozdílné substituenty, které by mohly nalézt uplatnění jako potenciálně biologicky aktivní látky nebo jako meziprodukty rozličných syntéz.





Vlastním úkolem je aplikace uvedené metodologie u látek substituovaných v jiných polohách než dosud, a také optimalizovat podmínky zlatem katalyzované cyklizace s využitím různých rozpouštědel (Schéma 19).



R = 3-MeO-, 3,4,5-MeO-

Schéma 19 – Metodika přípravy dalších derivátů chromeno[3,4-c]pyridinu

## 4 Výsledky s diskusí

### 4.1 Syntéza pyranopyridinů

Postup přípravy derivátů pyranopyridinu vychází z práce Matouše.<sup>[20]</sup> Jedná se o pětikrokovou syntézu, při které byly využity komerčně dostupné výchozí látky jako 3-hydroxypropannitril, propargylamin a jodbenzen.

Prvním krokem je příprava 5-hydroxypent-1-yn-3-onu z 3-hydroxypropannitrilu, na který je následně Michaelovou adicí navázán fenylpropargylamin za vzniku enynu. Následně je hydroxyskupina enynu ochráněna a vzniklá molekula je vystavena působení zlatného katalyzátoru, díky čemuž dochází k cyklizaci za vzniku příslušného derivátu pyranopyridinu (Schéma 20).

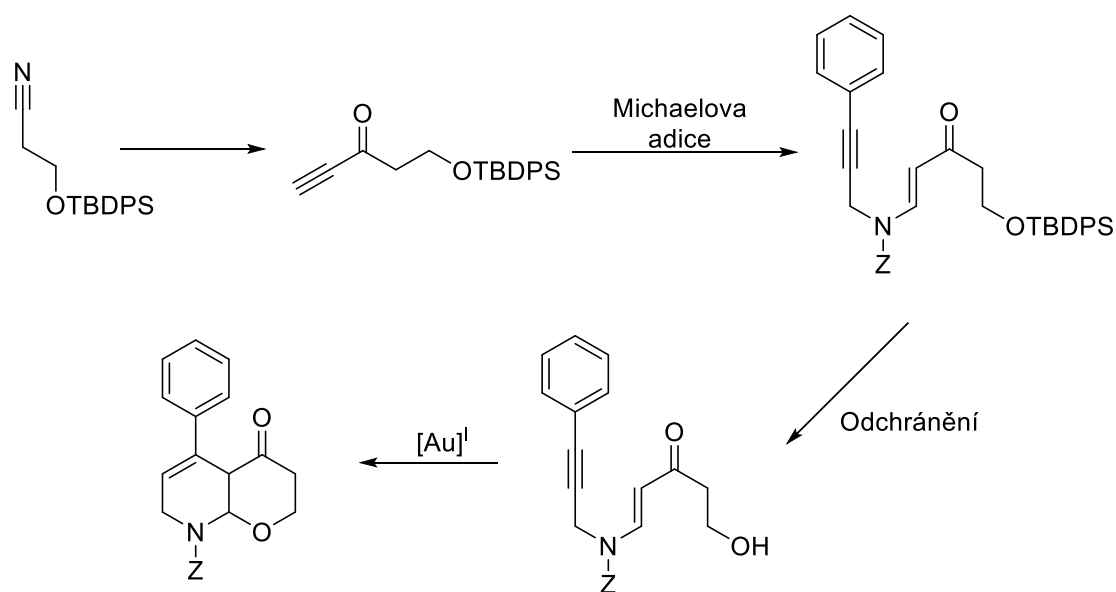


Schéma 20 – Příprava derivátů pyranopyridinu



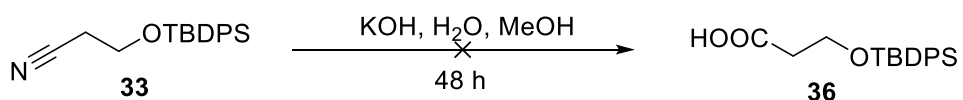


Schéma 24 – Neúspěšná hydrolyza pomocí KOH, H<sub>2</sub>O a MeOH

Jako poslední pokus jsme vyzkoušeli hydrolyzovat nechráněný nitril **32** pomocí 2 ekv. 30 % roztoku NaOH, kdy nám měla vzniknout sodná sůl kyseliny 3-hydroxypropanové **37** (Schéma 25). TLC analýza nám naznačila tvorbu určitého produktu, proto jsme reakční směs přečistili vytřepáním nečistot do diethyletheru a vodnou frakci jsme po odpaření podrobili alkylační reakci pomocí jodmethanu, kdy jsme předpokládali, že dojde ke vzniku methylesteru příslušné kyseliny **38**. Bohužel ani po 12 h reakce neproběhla a z časových důvodů jsme se rozhodli nepokračovat v tomto cíli práce.

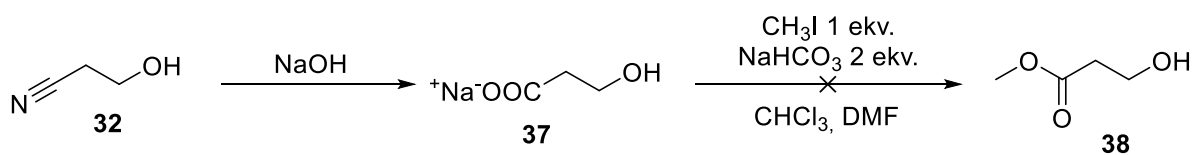


Schéma 25 – Neúspěšná hydrolyza s následnou tvorbou methylesteru

## 4.2 Syntéza chromenopyridinů

Postup přípravy derivátů chromeno[3,4-*c*]pyridinu vychází z práce Matouše<sup>[20, 21]</sup>. Tato syntéza se skládá ze čtyř kroků a jsou při ní využity komerčně dostupné výchozí látky jako propargylamin, 3-methoxyfenol, 3,4,5-trimethoxyfenol, kyselina propiolová a jodbenzen.

Prvním krokem je příprava fenypropargylaminu pomocí Sonogashirova couplingu, na který je následně Michaelovou adicí navázán fenypropiolát substituovaný methoxy skupinami za vzniku výchozího enynu. Tento enyn je následně cyklizován pomocí zlatného katalyzátoru za vzniku derivátu dihydropyridinu a ten je nakonec vystaven působení koncentrované kyseliny sírové za vzniku příslušného derivátu chromeno[3,4-*c*]pyridinu s novým kvartérním uhlíkovým centrem (Schéma 26).

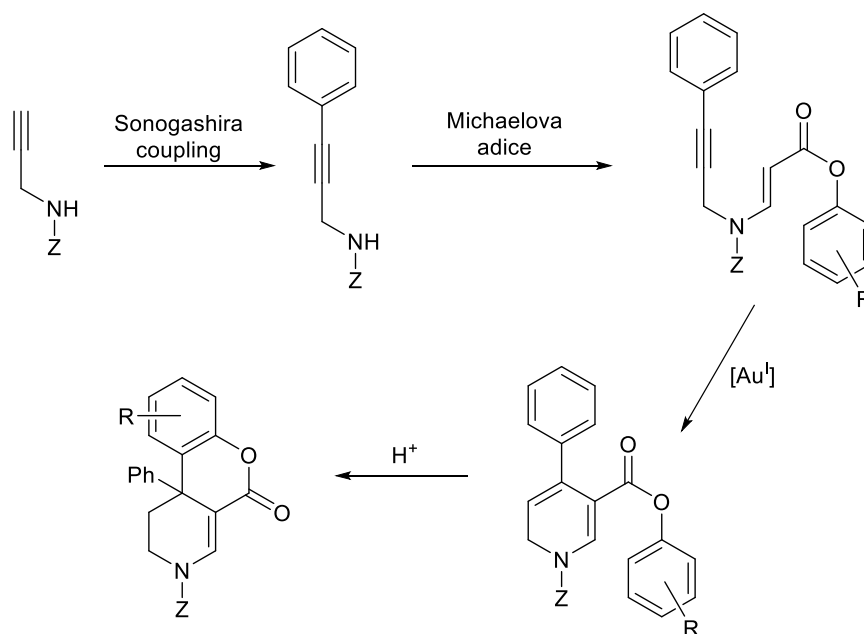


Schéma 26 – Příprava derivátů chromeno[3,4-*c*]pyridinu

#### 4.2.1 Příprava 4-methoxy-*N*-(3-fenylprop-2-yn-1-yl)benzenesulfonamidu

K ochránění aminové skupiny propargylaminu **39** byla využita reakce s *p*-methoxybenzensulfonylchloridem **40** (Schéma 27). Použití této chránicí skupiny poskytovalo při cyklizačním kroku uspokojivé výtěžky látky **41**, a zároveň nám tato skupina poskytovala dostatečnou ochranu aminové skupiny vzhledem k dobré stabilitě a chemické odolnosti jejich vzájemné vazby.

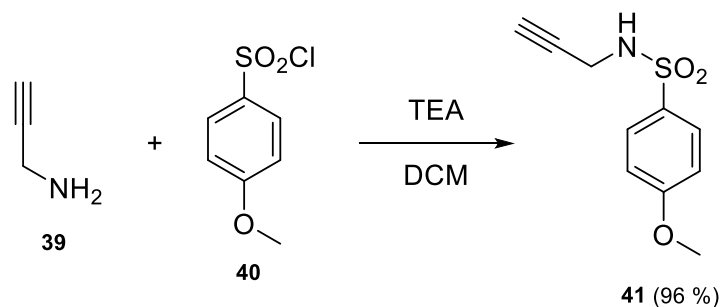


Schéma 27 – Ochránění propargylaminu pomocí MBS

Propargylamin ochráněný pomocí *p*-methoxybenzensulfonylu **41** (MBS) reaguje s jodobenzenem **42** za vzniku 4-methoxy-*N*-(3-fenylprop-2-yn-1-yl)benzenesulfonamidu **43** (Schéma 28) za podmínek Sonogashirova couplingu. Jedná se o couplingovou reakci terminálního alkynu propargylaminu s aryljodidem, kterým byl v našem případě jodobenzen.

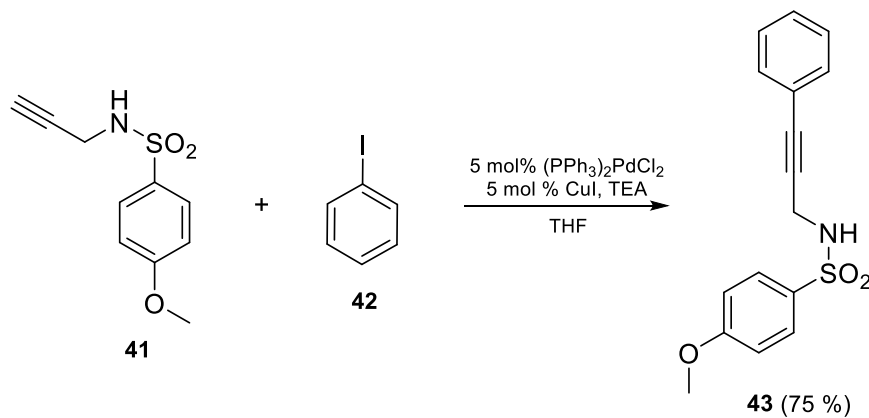


Schéma 28 – Sonogashirův coupling ochráněného propargylaminu s jodobenzenem

## 4.2.2 Příprava výchozího enynu pro cyklizaci

Druhým krokem syntézy je příprava enynu pomocí Michaelovy adice sulfonamidové skupiny substituovaného propargylaminu **43** na příslušný methoxyfenylpropiolát (konkrétně 4-methoxy a 3,4,5-trimethoxy derivát).

Nejprve byl připraven 4-methoxyfenylpropiolát **46** a 3,4,5-trimethoxyfenylpropiolát **47** reakcí příslušných methoxyfenolů **44** s kyselinou propionovou **45** (Schéma 29). Tato reakce probíhala pomocí 4-(dimethylamino)pyridinu (DMAP) a *N,N'*-dicyklohexylkarbodiimidu (DCC) v dichlormethanu. Reakce poskytla dostatečné výtěžky, konkrétně 61 % u monomethoxy derivátu a 46 % u trimethoxy derivátu.

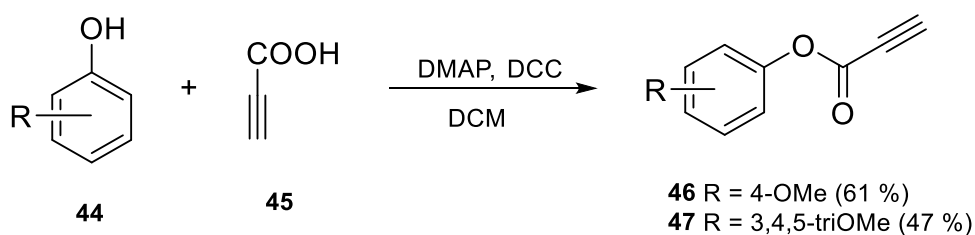


Schéma 29 – Příprava methoxyfenylpropiolátů

Následně byla provedena Michaelova adice v přítomnosti tributylfosfinu ( $\text{Bu}_3\text{P}$ ) jako báze v tetrahydrofuranu (Schéma 30). Tato reakce probíhá velmi rychle – nepřítomnost výchozí látky byla detekována již po 20 minutách od přidání fosfinu. Nižší výtěžnost reakce můžeme přisuzovat vzniku vedlejších produktů dimerizací propiolátu.

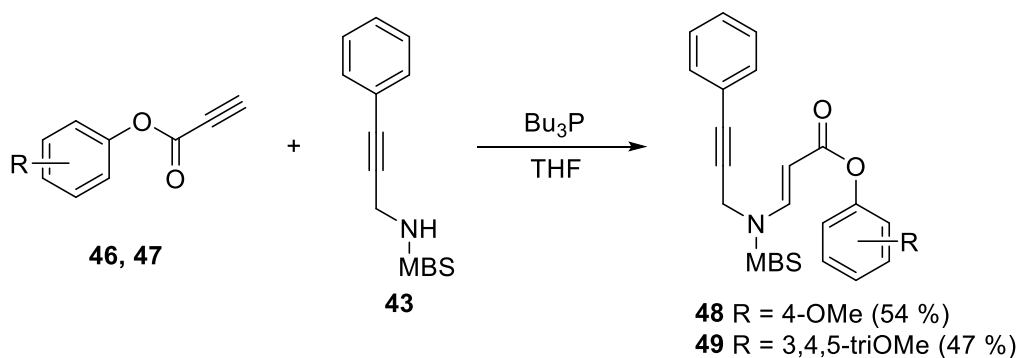


Schéma 30 – Příprava enynu Michaelovou adicí



### 4.2.3 Cyklizace pomocí zlatného katalyzátoru za vzniku derivátu dihydropyridinu

V dalším kroku byly vzniklé enyny **48** a **49** cyklizovány v přítomnosti 5 molárních procent zlatného katalyzátoru [AuCl(TFP)] a stříbrného kokatalyzátoru Ag[BF<sub>4</sub>] za vzniku příslušných derivátů dihydropyridinu **50** a **51** (Schéma 31). Použití těchto katalyzátorů vychází z optimalizovaných podmínek cyklizací, které byly provedeny v předchozích pracích výzkumné skupiny.<sup>[20]</sup>

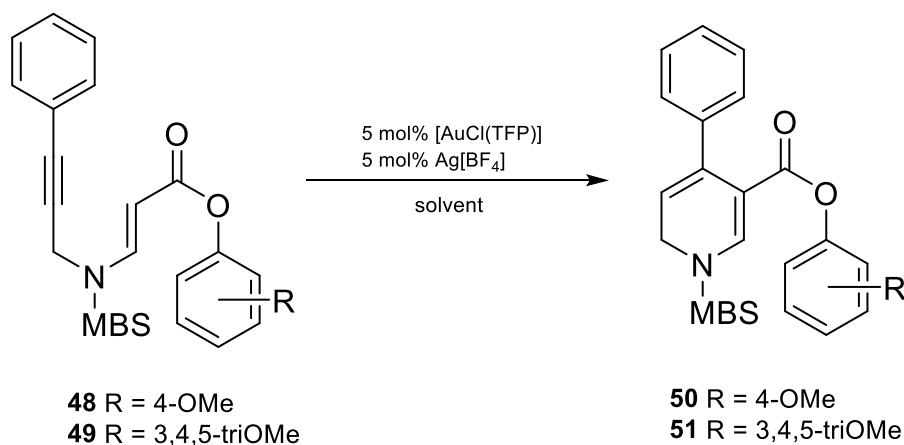


Schéma 31 – Cyklizace za vzniku derivátů dihydropyridinu

V předešlých pracích byl jako rozpouštědlo používán suchý benzen, jelikož v daných případech poskytovala cyklizace nejvyšší výtěžky. Za účelem eliminace použití této kancerogenní sloučeniny byl proveden screening dalších rozpouštědel vhodných pro cyklizaci připravených enynů: acetonitrilu, benzenu, dichlormethanu a tetrahydrofuranu. Tetrahydrofuran byl použit jen při třech neúspěšných pokusech o cyklizaci monomethoxy derivátu **48**; pro cyklizaci dalšího enynu bylo od jeho použití upuštěno. Výtěžky reakcí provedených ve zbývajících rozpouštědlech byly srovnatelné, avšak za nejvhodnější lze považovat acetonitril vzhledem k dostatečné NMR čistotě reakční směsi a následnému čištění pomocí sloupcové chromatografie (Tabulka 1).

Tabulka 1 – Výtěžnosti a reakční časy cyklizací

R	Rozpouštědlo	Reakční čas [h]	Výtěžek [%]
4-methoxy	Acetonitril	72	40
	Benzen	12	37
	DCM	4	41
	THF	12	-
3,4,5-trimethoxy	Acetonitril	72	53
	Benzen	12	55
	DCM	6	27

Mechanismus cyklizační reakce vychází z předpokladu, že trojná vazba substituovaného enynu je aktivována zlatným komplexem a následně dochází k ataku nukleofilní dvojné vazby a uzavření cyklu za současné protodeaurace (Schéma 32). Stříbrná sůl má v tomto případě funkci zesilovače katalytického účinku Au<sup>I</sup>, protože díky své halogenofilítě vycytávají stříbrné kationty z roztoku halogenidové anionty, tvoří jejich nerozpustné soli, a tím dochází k vlastní aktivaci Au katalyzátoru.<sup>[24]</sup>

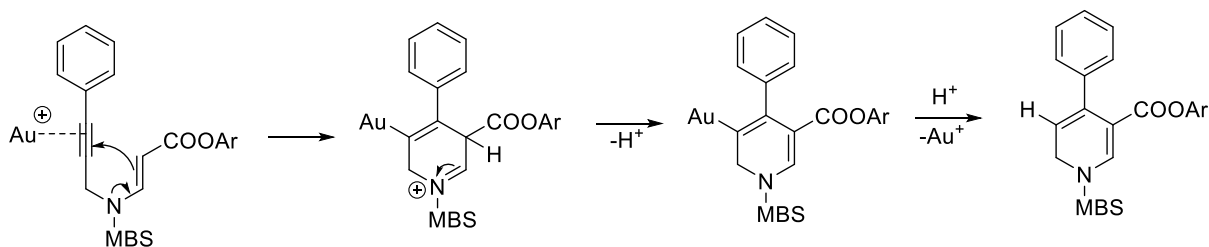


Schéma 32 – Předpokládaný mechanismus zlatem katalyzované cyklizace

#### 4.2.4 Karbocyklizace kyselinou sírovou za vzniku derivátů chromenu[3,4-*c*] pyridinu s novým kvartérním uhlíkovým centrem

Dihydropyridiny **50** a **51** připravené v předchozím kroku podléhaly karbocyklizační reakci v prostředí koncentrované  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . V případě trimethoxyderivátu **51** došlo ke vzniku příslušného derivátu chromeno[3,4-*c*]pyridinu **53** s nově vzniklým kvartérním uhlíkovým centrem (Schéma 33). Tato reakce probíhala pouze v koncentrované  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , tedy bez přidání dalšího rozpouštědla a za chlazení na  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , s výtěžkem 22 %.

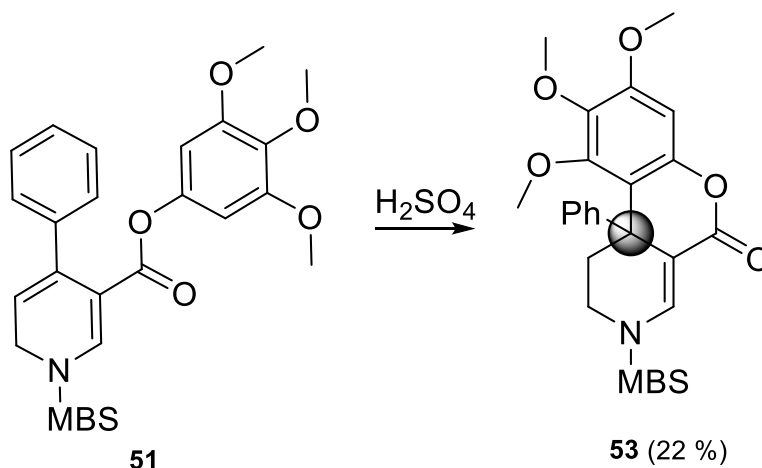


Schéma 33 – Karbocyklizace dihydropyridinu **51**

Mechanismus této reakce spočívá v protonizaci uhlíku v benzylové pozici za vzniku karbokationtu, který je následně atakován nukleofilní dvojnou vazbou benzenového jádra substituovaného methoxy skupinou/skupinami (Schéma 34).

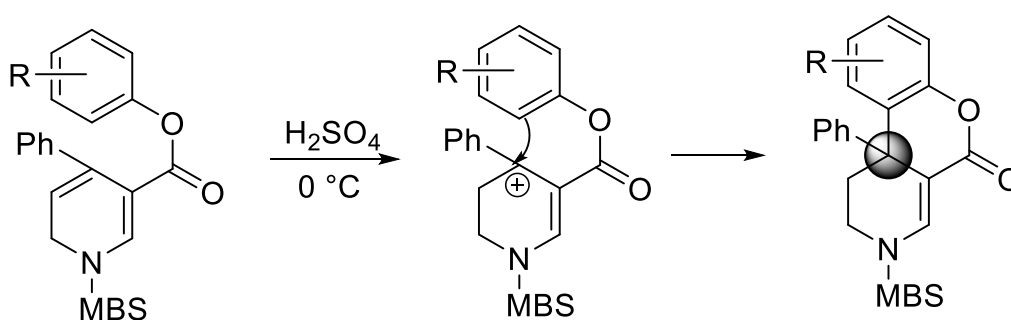


Schéma 34 – Mechanismus karbocyklizace

Cyklizace dihydropyridinu **50** probíhala taktéž, ale oproti původním předpokladům byl detekován pomocí NMR analýzy vznik aromatizovaného chromenopyridinu **52** s eliminovanou MBS skupinou (Schéma 35). Vzhledem k nízké stabilitě produktu se bohužel nepodařilo izolovat potřebné množství dostatečně čisté látky pro plnou charakterizaci a potvrzení struktury.

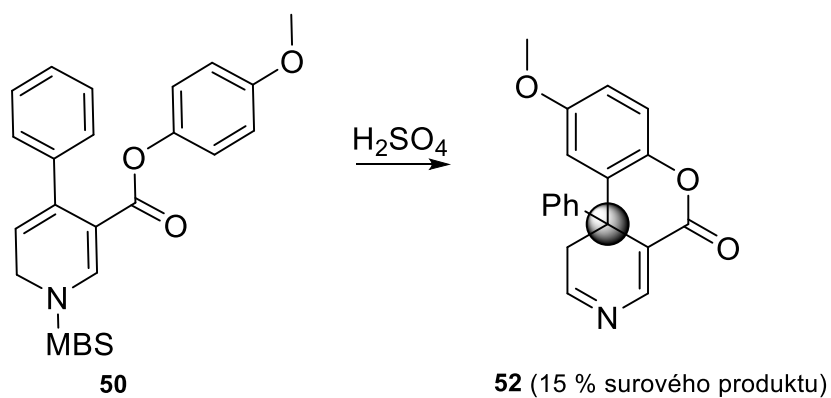
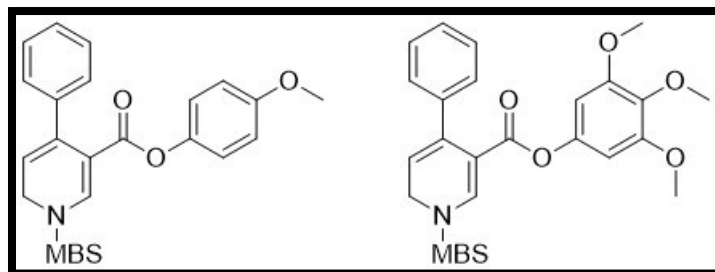


Schéma 35 – Karbocyklizace dihydropyridinu **50**

Výtěžky obou reakcí nebyly nejlepší; s největší pravděpodobností docházelo při reakci k rozkladu výchozích látek, neboť se nepodařilo izolovat žádné vedlejší produkty. Do budoucna by tedy byla vhodná optimalizace tohoto kroku syntézy např. použitím jiných Brønstedových kyselin.

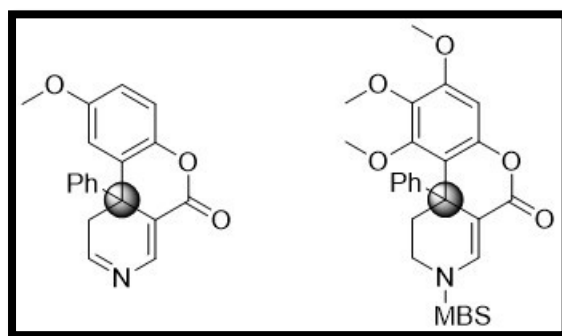
## 5 Závěr

V rámci této práce byly úspěšně připraveny dva nové deriváty dihydropyridinu s methoxyfenyl esterovou substitucí pomocí zlatem katalyzované cyklizace s využitím různých rozpouštědel. Jako nejvýhodnější rozpouštědlo pro cyklizaci těchto esterů se ukázalo použití bezvodého acetonitrilu.



Obrázek 8 – Přehled připravených 3,4-disubstituovaných pyridinů

Z připravených molekul (Obrázek 8) se následně podařilo připravit dva deriváty chromeno[3,4-*c*]pyridinu s novým kvartérním uhlíkovým centrem (Obrázek 9) pomocí karbocyclizace v prostředí kyseliny sírové. Zatímco trimethoxyderivát poskytoval chtěný produkt s chránicí skupinou, v případě monomethoxyderivátu došlo k eliminaci MBS skupiny a částečné aromatizaci pyridinového kruhu. V případě dalšího výzkumu bude nutné podmínky reakce dále optimalizovat k získání lepších výtěžků.



Obrázek 9 – Přehled připravených chromeno[3,4-*c*]pyridinů

Potvrzením reprodukovatelnosti uvedené cyklizace pomocí  $[\text{AuCl}(\text{TFP})]$  i na mnou připravených derivátech a jejich následné karbocyclizaci s využitím koncentrované kyseliny sírové byl splněn jeden z vytyčených cílů práce. Druhý cíl – přípravu derivátů pyranopyridinu – se nepodařilo splnit, a to z důvodu neúspěšných pokusů o přípravu 5-hydroxypent-1-yn-3-onu jako klíčové výchozí látky pro syntézu enynového prekursoru cyklizace.

## 6 Experimentální část

Výchozí látky, použité báze a kovové katalyzátory byly zakoupeny od firmy Sigma-Aldrich, (Merck, KGaA, Darmstadt, SRN) a použity bez čištění. Suchá rozpouštědla (THF, DCM) byla před použitím vysušena pomocí přístroje PureSolv PS-Micro (Innovative Technologies, USA), ostatní rozpouštědla (methanol, acetonitril, pyridin, chloroform, DMF) byla zakoupena jako bezvodá od firmy Sigma Aldrich (Merck, KGaA, Darmstadt, SRN) a použita bez dalšího čištění. Rozpouštědla analytické čistoty jako například THF, hexan, ethyl-acetát, diethylether a DCM byla zakoupena od firmy Penta, s.r.o (ČR). Reakce, které vyžadovaly bezvodé prostředí byly prováděny v předem vyžíhaných baňkách pod inertní atmosférou argonu pomocí Schlenkovy techniky. K chlazení reakcí byla použita ledová lázeň.

NMR spektra látek byla naměřena v  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{D}_2\text{O}$  nebo acetonu- $d_6$  při laboratorní teplotě na přístroji VARIAN VNMR S500 při 500 MHz pro  $^1\text{H}$  a při 126 MHz pro  $^{13}\text{C}$  nebo na přístroji JEOL JNM-ECZ 600R při 600 MHz pro  $^1\text{H}$  a při 151 MHz pro  $^{13}\text{C}$ . Chemické posuny byly změřeny jako hodnoty  $\delta$  v parts per million (ppm) a byly nepřímou vztaženy k tetramethylsilanu jako standardu pomocí zbytkového signálu rozpouštědla (7.26 pro  $^1\text{H}$  a 77.00 pro  $^{13}\text{C}$ ). Data jsou prezentována v tomto pořadí: chemický posun ( $\delta$ ), multiplicita (s: singlet, bs: broad singlet, d: dublet, dt: dublet tripletů, t: triplet, td: triplet dubletů, m: multiplet), interakční konstanta (Hz) a integrovaná intenzita (v protonových spektrech).

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

Hmotnostní spektra všech látek byla měřena na hmotnostním spektrometru Expression<sup>L</sup> CMS ve spojení s Plate Express, Advion, Inc. (USA)

Průběhy reakcí byly monitorovány, po odebrání vzorku z reakční směsi, pomocí tenkovrstvé chromatografie na hliníkových TLC deskách Merck TLC Silica gel 60 F<sub>254</sub> s následnou detekcí pod UV lampou při vlnové délce 254 nm a pomocí detekčního činidla o složení  $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  (2 g),  $\text{H}_3[\text{P}(\text{Mo}_3\text{O}_{10})_4]$  (4 g), konc.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (10 ml),  $\text{H}_2\text{O}$  (200 ml) a následného zahřátí.

Silikagel 60 (0,040–0,063 mm) použitý při sloupcové chromatografii byl zakoupen od firmy Merck (Darmstadt, SRN).

## 6.1 Obecné postupy

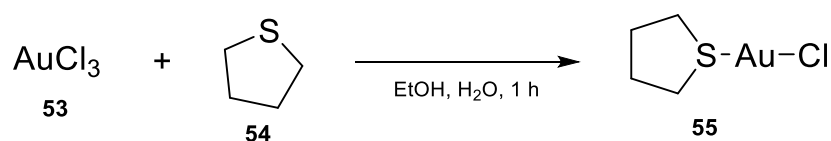
### 6.1.1 Příprava katalyzátoru

#### CHLORID TRIS(2-FURYL)FOSFINOZLATNÝ

Sumární vzorec:  $C_{12}H_9AuClO_3P$

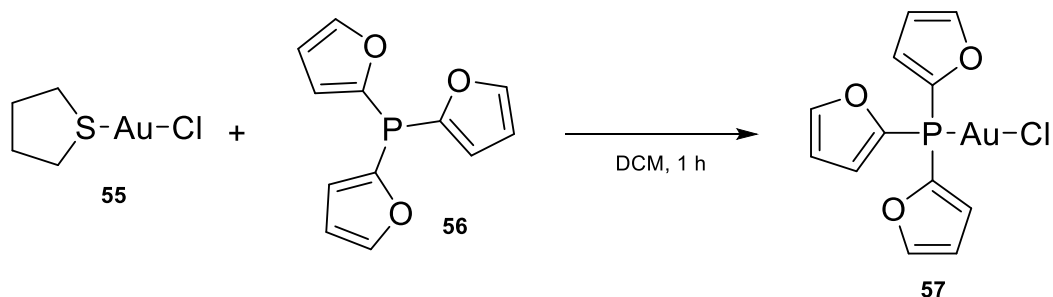
Molární hmotnost:  $464,59 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

#### A) Příprava chloridu tetrahydrothiofenožlatného



Chlorid zlatitý **53** (0,61 g; 2 mmol) byl rozpuštěn ve směsi ethanolu (6,6 ml) a vody (1,4 ml) za vzniku žlutého roztoku. Po následném přikapání tetrahydrothiofenu **54** (380  $\mu\text{l}$ ; 4,3 mmol) se v reakční baňce vytvořil nažloutlý precipitát, který během chvíle zbělal. Suspenze byla zfiltrována přes fritu, promyta ethanolom a vzniklá bílá pevná látka byla vysušena na vakuové pumpě po dobu 1 hodiny. Výtěžek látky **55** byl 504,7 mg (79 %).

#### B) Příprava chloridu tris(2-furyl)fosfinožlatného



K roztoku látky **55** (504,7 mg; 1,58 mmol) v DCM (25 ml) byl přidán tris(2-furyl)fosfin **56** (365,7 mg; 1,58 mmol) a reakční směs byla míchána za laboratorní teploty po dobu 1 hod. Rozpouštědlo bylo odpařeno a produkt byl vysušen na vakuové pumpě po dobu 1 hod. Vznikl šedý krystalický produkt. Výtěžek látky **57** byl 646,2 mg (88 %).

### 6.1.2 Obecný postup cyklizace

Do předem vyžíhané reakční baňky byly pod ochranou atmosférou argonu postupně přidány  $\text{Ag}[\text{BF}_4]$  (0,1 ekv.), suché rozpouštědlo a nakonec  $[\text{AuCl}(\text{TFP})]$  (0,05 ekv.) za vzniku opaleskující suspenze. Následně byl do směsi překanylován roztok odpovídajícího enynu v suchém rozpouštědle a reakční směs byla míchána za laboratorní teploty po dobu uvedenou níže. Jakmile TLC analýza prokázala úplnou konverzi výchozí látky, byl roztok zfiltrován na fritě přes vrstvu Celitu, který byl několikrát

promyt ethyl-acetátem. Nakonec byl filtrát odpařen a surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie za použití níže specifikované mobilní fáze.

### **6.1.3 Obecný postup karbocyklizace**

Dihydropyridin byl v reakční vialce ochlazen v průběhu 15 min na cca 0 °C (směs ledu se solí) a následně bylo k němu přidáno několik kapek koncentrované H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> tak, aby byla výchozí látka kompletně ponořena. Jakmile TLC analýza prokázala úplnou konverzi výchozí látky, byla do reakce přidána směs ledu a vody a po rozpuštění ledu byla provedena extrakce do ethyl-acetátu. Organická frakce byla vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a odpařena. Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie za použití mobilní fáze níže specifikované.

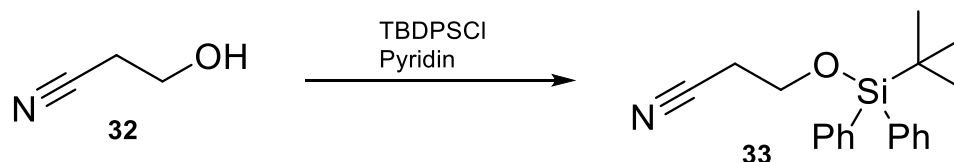


## 6.2 Postupy přípravy a charakterizace sloučenin

### 3-((TERC-BUTYLDIFENYLSILYL)OXY)PROPANNITRIL (33)

Sumární vzorec: C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NOSi

Molární hmotnost: 309,48 g.mol<sup>-1</sup>



*tert*-Butyldifenylchlorsilan **32** (3,8 g; 14 mmol) byl přidán k roztoku 3-hydroxypropannitrilu (1 g; 14 mmol) v pyridinu (15 ml), který byl ochlazen na 0 °C v ledové lázni. Reakční směs byla míchána přes noc (12 h) za laboratorní teploty. Když po uběhnutí reakčního času TLC analýza prokázala kompletní konverzi výchozí látky, byl pyridin odpařen a surový produkt vytřepán mezi H<sub>2</sub>O (50 ml) a ethyl-acetát (3 x 50 ml). Organická frakce byla promyta 5% HCl (50 ml) a nasyceným roztokem NaCl (50 ml). Po promytí byla organická frakce vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a odpařena do sucha. Výtěžek látky **33** byl 3,5 g (80 %). Bezbarvý olej.

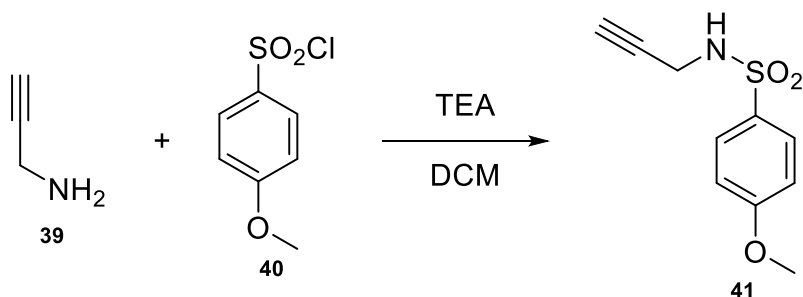
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.78 – 7.71 (m, 4H), 7.52 – 7.36 (m, 6H), 3.88 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.54 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 1.17 (s, 9H).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 149.2, 135.3, 134.7, 129.8, 127.7, 58.8, 26.5, 21.2, 19.0.

#### 4-METHOXY-N-(PROP-2-YN-1-YL)BENZENSULFONAMID (41)

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

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



Do předem vyžíhané reakční baňky byl pod ochrannou atmosférou argonu v bezvodém DCM (20 ml) rozpuštěn propargylamin **39** (1,0 ml; 15 mmol). Roztok byl zchlazen v ledové lázni na 0 °C a následně byl do ní přidán 4-methoxybenzensulfonylchlorid **40** (3,1g; 16,9 mmol) a TEA (2,35 ml; 16,9 mmol). Následně byla reakční směs zahřáta na laboratorní teplotu a ponechána za stálého míchání přes noc. Výsledná směs byla 3× vytřepána mezi ethyl-acetát a 5% roztok HCl, organická fáze byla vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, zfiltrována, rozpouštědla odpařena a produkt dosušen na vakuové pumpě. Vznikla bílá pevná látka. Výtěžek látky **41** byl 3 g (96 %).

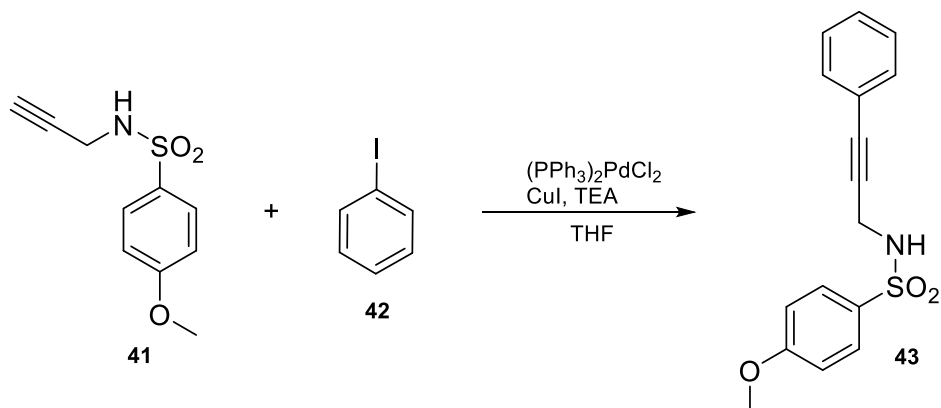
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.89–7.75 (m, AA'BB', 2H), 7.03–6.96 (m, AA'BB', 2H), 4.77 (bs, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 2.12 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163.2, 131.0, 129.6, 114.2, 78.0, 72.9, 55.6, 32.8.

#### 4-METHOXY-N-(3-FENYLPROP-2-YN-1-YL)BENZENSULFONAMID (43)

Sumární vzorec: C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>S

Molární hmotnost: 301,36 g.mol<sup>-1</sup>



Do předem vyžíhané reakční baňky byla pod ochrannou atmosférou argonu výchozí látka **41** (1,13 g; 5 mmol) rozpuštěna v bezvodém THF (10 ml). Ke vzniklému roztoku byly postupně přidány jodbenzen **42** (0,62 ml; 5,5 mmol), katalyzátory (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (175,5 mg; 0,25 mmol) a CuI (47,6 mg; 0,25 mmol) a nakonec pomalu přikapán TEA (7 ml; 50 mmol). Reakce byla ponechána reagovat za laboratorní teploty a stálého míchání přes noc. Následně byla naředěna ethyl-acetátem (10 ml) a promyta nasyceným roztokem NH<sub>4</sub>Cl (10 ml). Poté byla vodná frakce vytřepána s ethyl-acetátem (3 × 5 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty nasyceným roztokem NaCl (10 ml) a vysušeny bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Pevná složka byla odfiltrována, rozpouštědla odpařena na vakuové odparce a surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie za použití mobilní fáze hexan : ethyl-acetát (8 : 2). Výsledný výtěžek látky **43** byl 1,14 g (75 %). Světle žlutá pevná látka.

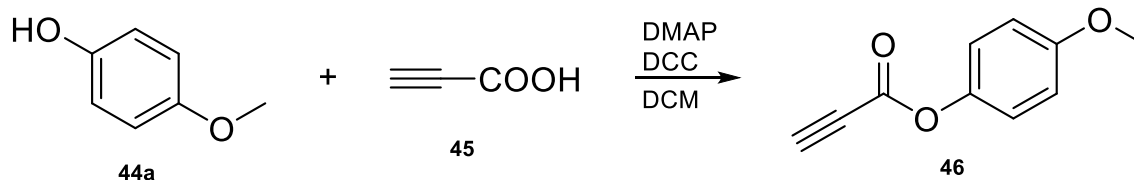
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.91–7.84 (m, AA'BB', 2H), 7.34–7.22 (m, 3H), 7.20–7.14 (m, 2H), 7.02–6.93 (m, AA'BB', 2H), 4.73–4.64 (m, 1H), 4.09 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163.1, 131.6, 131.3, 129.6, 128.5, 128.2, 122.1, 114.2, 84.7, 83.3, 55.5, 33.8.

#### 4-METHOXYFENYL-PROPIOLÁT (46)

Sumární vzorec: C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>

Molární hmotnost: 176,17 g.mol<sup>-1</sup>



4-methoxyfenol **44a** (1,8 g; 14,7 mmol) a kyselina propiolová **45** (1 ml; 16,2 mmol) byly rozpuštěny v DCM (15 ml) a vzniklý roztok byl ochlazen v ledové lázni na 0 °C. Do něj byl následně po kapkách přidán roztok DCC (3 g; 14,7 mmol) a DMAP (0,18 g; 1,5 mmol) v DCM (10 ml) a reakční směs byla míchána za laboratorní teploty po dobu 5 h. Po uplynutí reakčního času TLC analýza prokázala kompletní konverzi výchozí látky a vzniklý precipitát byl odfiltrován, filtrát promyt nasyceným roztokem NaCl (2 × 20 ml). Organická frakce byla vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a odpařena. Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie za použití mobilní fáze hexan : ethyl-acetát (95 : 5). Vznikl bezbarvý až mírně nažloutlý olej. Výtěžek látky **46** byl 1,59 g (61%).

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.10 – 7.02 (m, AA'BB', 2H), 6.93 – 6.80 (m, AA'BB', 2H), 3.79 (s, 3H), 3.04 (s, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157.9, 151.5, 143.4, 122.1, 114.7, 74.4, 55.7.

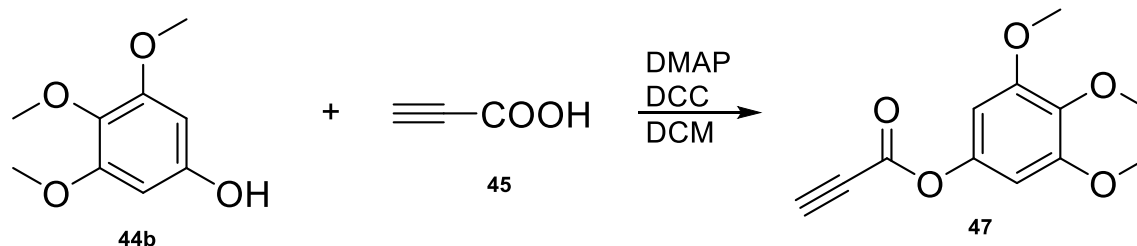
IR (ATR) ν<sub>max</sub> [cm<sup>-1</sup>]: 3263, 2935, 2839, 2124, 1730, 1597, 1504, 1465, 1442, 1369, 1229, 1250, 1196, 1178, 1103

LR-MS (APCI<sup>+</sup>) *m/z* (relativní intenzita): 176.9 [M+H]<sup>+</sup> (100), 149.0 (15), 124.1 (30)

### 3,4,5-TRIMETHOXYFENYL-PROPIOLÁT (47)

Sumární vzorec: C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>O<sub>5</sub>

Molekulová hmotnost: 236,22 g.mol<sup>-1</sup>



3,4,5-methoxyfenol **44b** (2,7 g; 15 mmol) a kyselina propiolová **45** (1 ml; 16,2 mmol) byly rozpuštěny v DCM (15 ml) a vzniklý roztok byl ochlazen v ledové lázni na 0 °C. Do něj byl následně po kapkách přidán roztok DCC (3,1 g; 15 mmol) a DMAP (0,18 g; 1,5 mmol) v DCM (10 ml) a reakční směs byla míchána za laboratorní teploty po dobu 5 h. Po uplynutí reakčního času TLC analýza prokázala kompletní konverzi výchozí látky a vzniklý precipitát byl odfiltrován, filtrát promyt nasyceným roztokem NaCl (2 × 20 ml). Organická frakce byla vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a odpařena. Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie za použití mobilní fáze hexan : ethyl-acetát (95 : 5). Vznikl bezbarvý až mírně nažloutlý olej. Výtěžek látky **47** byl 1,64 g (46 %).

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.38 (s, 2H), 3.83 (s, 6H), 3.82 (s, 3H), 3.07 (s, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 153.7, 153.7, 151.1, 145.9, 98.9, 74.3, 61.0, 56.31, 56.30.

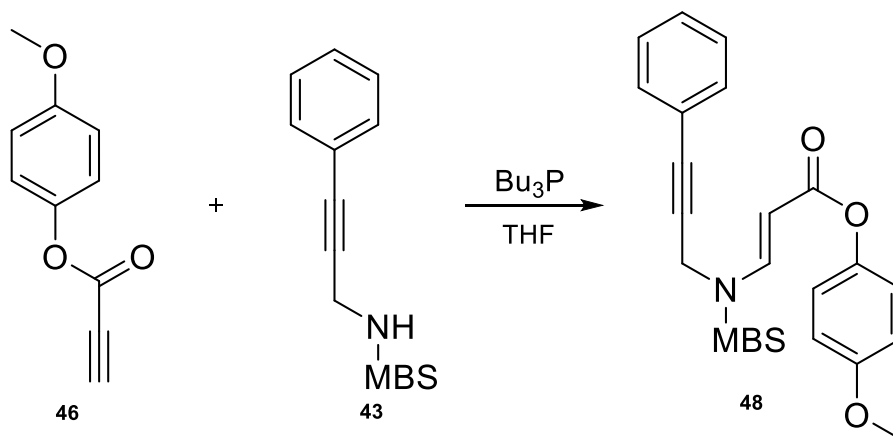
IR (ATR) ν<sub>max</sub> [cm<sup>-1</sup>]: 3220, 2947, 2836, 2118, 1731, 1657, 1648, 1613, 1542, 1504, 1470, 1450, 1420, 1335, 1307, 1225, 1191, 1176, 1128

LR-MS (APCI<sup>+</sup>) *m/z* (relativní intenzita): 237.0 [M+H]<sup>+</sup> (100), 184.9 (35), 124.1 (35).

4-METHOXYFENYL (*E*)-3-((4-METHOXY-*N*-(3-FENYLPROP-2-YN-1-  
YL)FENYL)SULFONAMIDO)AKRYLÁT (**48**)

Sumární vzorec: C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>6</sub>S

Molární hmotnost: 477,53 g.mol<sup>-1</sup>



Do předem vyžíhané reakční baňky byl pod ochrannou atmosférou argonu přidán roztok propiolátu **46** (600 mg; 3,4 mmol) v suchém THF (5 ml) a sulfonamid **43** (1000 mg; 3,32 mmol). Následně byl do směsi po kapkách přidáván tributylfosfan (0,4 ml; 1,66 mmol) a reakční směs byla míchána za laboratorní teploty po dobu 20 minut. Po uplynutí reakčního času TLC analýza prokázala kompletní konverzi výchozí látky, rozpouštědlo bylo následně odpařeno a surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie za použití mobilní fáze hexan : ethyl-acetát (postupný gradient 9 : 1 → 8 : 2 → 7 : 3). Vznikla bílá pevná látka. Výtěžek látky **48** byl 853 mg (54 %).

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.23 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 7.88–7.82 (m, AA'BB', 2H), 7.32–7.20 (m, 3H), 7.16–7.11 (m, 2H), 7.06–7.00 (m, AA'BB', 2H), 6.99–6.92 (m, AA'BB', 2H), 6.90–6.84 (m, AA'BB', 2H), 5.53 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165.8, 164.0, 157.2, 144.4, 142.2, 131.8, 131.7, 130.0, 129.8, 128.9, 128.3, 122.6, 114.7, 114.5, 99.0, 86.0, 80.3, 55.7, 55.7, 36.4.

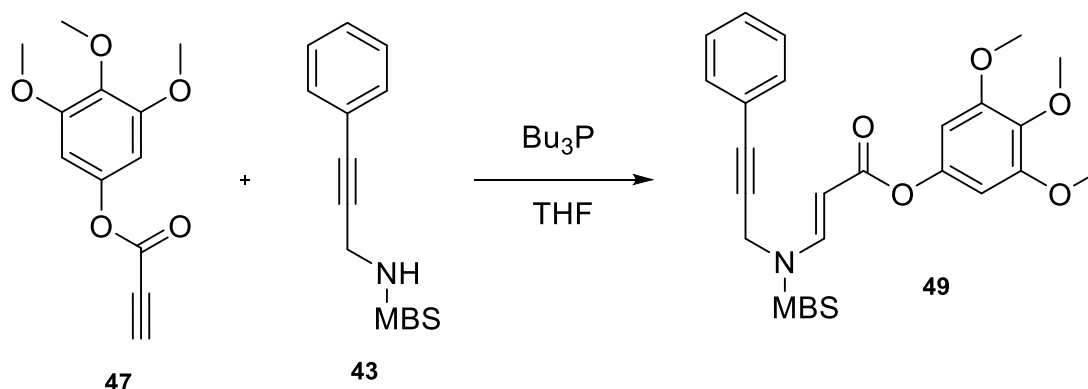
IR (ATR) ν<sub>max</sub> [cm<sup>-1</sup>]: 3256, 2842 1714, 1697, 1657, 1628, 1596, 1578, 1542, 1464, 1441, 1364, 1305, 1284, 1267, 1247, 1201, 1184, 1164, 1135

LR-MS (APCI<sup>+</sup>) *m/z* (relativní intenzita): 831.2 (80), 478.2 [M+H]<sup>+</sup> (100), 354.1 (70), 115.1 (70)

3,4,5-TRIMETHOXYFENYL (*E*)-3-((4-METHOXY-*N*-  
(3-FENYLPROP-2-YN-1-YL)FENYL)SULFONAMIDO)AKRYLÁT (49)

Sumární vzorec: C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>8</sub>S

Molární hmotnost: 537,58 g.mol<sup>-1</sup>



Do předem vyžíhané reakční baňky byl pod ochrannou atmosférou argonu přidán roztok propiolátu **47** (156,8 mg; 0,66 mmol) v suchém THF (3 ml) a sulfonamid **43** (205 mg; 0,68 mmol). Následně byl do směsi po kapkách přidáván tributylfosfan (0,04 ml; 0,34 mmol) a reakční směs byla míchána za laboratorní teploty po dobu 20 minut. Po uplynutí reakčního času TLC analýza prokázala kompletní konverzi výchozí látky, rozpouštědlo bylo následně odpařeno a surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie za použití mobilní fáze hexan : ethyl-acetát (postupný gradient 9 : 1 → 8 : 2 → 7 : 3). Vznikla bílá pevná látka. Výtěžek látky **49** byl 166 mg (46 %).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.27 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 7.91–7.85 (m, AA'BB', 2H), 7.34–7.30 (m, 1H), 7.29–7.25 (m, 2H), 7.17–7.13 (m, 2H), 7.03–6.95 (m, AA'BB', 2H), 6.39 (s, 2H), 5.53 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.84 (s, 6H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165.5, 164.0, 153.4, 146.8, 142.4, 135.6, 131.7, 130.0, 129.4, 128.8, 128.2, 121.7, 114.7, 99.3, 98.6, 85.8, 80.2, 60.9, 56.1, 55.7, 36.3.

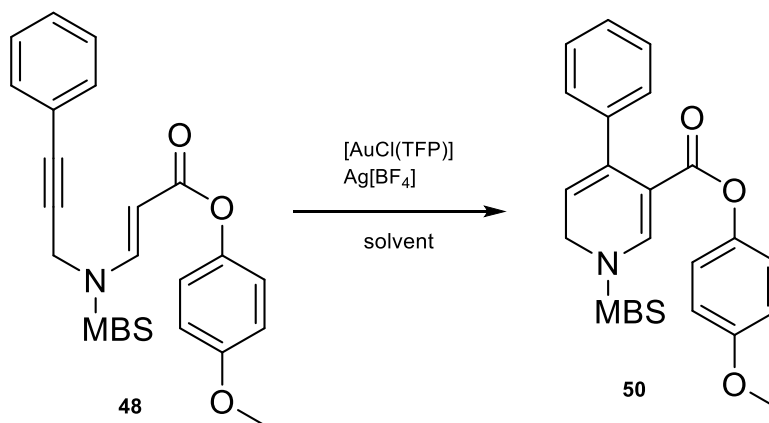
IR (ATR) ν<sub>max</sub> [cm<sup>-1</sup>]: 2930, 1724, 1621, 1595, 1501, 1463, 1418, 1367, 1312, 1264, 1223, 1184, 1162, 1125

LR-MS (APCI<sup>+</sup>) *m/z* (relativní intenzita): 538.1 [M+H]<sup>+</sup> (30), 354.1 (100), 115.1 (35)

4-METHOXYFENYL 1-((4-METHOXYFENYL)SULFONYL)-4-FENYL-1,6-DIHYDROPYRIDIN-3-KARBOXYLÁT (50)

Sumární vzorec: C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>6</sub>S

Molární hmotnost: 477,53 g.mol<sup>-1</sup>



Obecný postup cyklizace. Akrylát **48** (100 mg; 0,21 mmol), [AuCl(TFP)] (4,9 mg; 0,0105 mmol), Ag[BF<sub>4</sub>] (4,1 mg; 0,021 mmol) a suché rozpouštědlo uvedené v tabulce níže (5 ml). Reakční čas uvedený níže. Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie za použití mobilní fáze DCM.

Rozpouštědlo	Reakční čas [h]	Výtěžek [%]
Acetonitril	72	40
DCM	4	41
Benzen	12	37
THF	12	-

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, aceton-*d*<sub>6</sub>) δ 8.04 (s, 1H), 7.98–7.91 (m, AA'BB', 2H), 7.31–7.22 (m, 3H), 7.22 – 7.12 (m, 4H), 6.83 – 6.74 (m, 4H), 5.55 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H), 4.23 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.72 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, aceton-*d*<sub>6</sub>) δ 164.4, 163.5, 157.3, 144.2, 138.8, 136.0, 131.5, 130.1, 129.5, 128.3, 128.0, 127.3, 127.0, 122.4, 116.1, 115.1, 114.1, 55.6, 55.0, 44.1.

IR (ATR) ν<sub>max</sub> [cm<sup>-1</sup>]: 2927, 2852, 1730, 1595, 1578, 1505, 1462, 1443, 1361, 1302, 1262, 1188, 1160

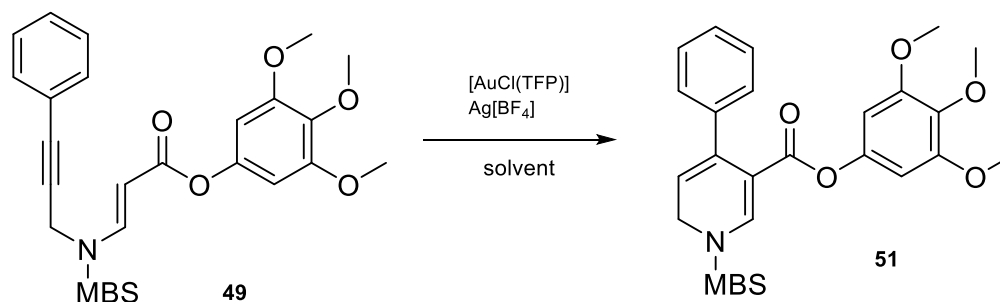
LR-MS (APCI<sup>+</sup>) *m/z* (relativní intenzita): 478.2 [M+H]<sup>+</sup> (100), 354.1 (50), 306.1 (90)



3,4,5-TRIMETHOXYFENYL 1-((4-METHOXYFENYL)SULFONYL)-4-FENYL-1,6-DIHYDROPYRIDIN-3-KARBOXYLÁT (51)

Sumární vzorec: C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>8</sub>S

Molární hmotnost: 537,58 g.mol<sup>-1</sup>



Obecný postup cyklizace. Akrylát **49** (100 mg; 0,21 mmol), [AuCl(TFP)] (4,9 mg; 0,0105 mmol), Ag[BF<sub>4</sub>] (4,1 mg; 0,021 mmol) a suché rozpouštědlo uvedené v tabulce níže (5 ml). Reakční čas uvedený níže. Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie za použití mobilní fáze DCM.

Rozpouštědlo	Reakční čas [h]	Výtěžek [%]
Acetonitril	72	53
DCM	6	27
Benzen	12	55

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, aceton-*d*<sub>6</sub>) δ 8.00 (s, 1H), 7.96–7.87 (m, AA'BB', 2H), 7.37–7.29 (m, 2H), 7.29–7.25 (m, 1H), 7.25–7.17 (m, 4H), 5.56 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.69 (s, 6H), 3.62 (s, 3H).

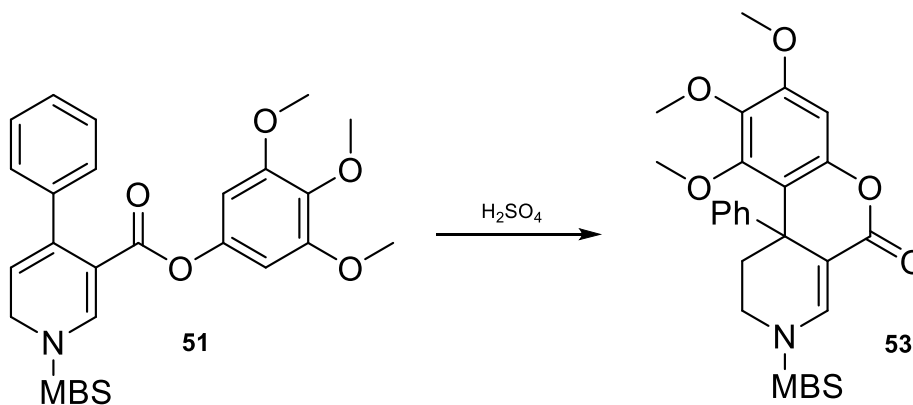
IR (ATR) ν<sub>max</sub> [cm<sup>-1</sup>]: 2931, 2855, 1729, 1595, 1578, 1499, 1463, 1418, 1361, 1303, 1263, 1225, 1184, 1163, 1127

LR-MS (APCI<sup>+</sup>) *m/z* (relativní intenzita): 538.2 [M+H]<sup>+</sup> (100), 354.1 (20), 351.2 (25)

8,9,10-TRIMETHOXY-3-((4-METHOXYFENYL)SULFONYL)-10b-FENYL-1,2,3,10b-TETRAHYDRO-5H-CHROMENO[3,4-c]PYRIDIN-5-ON (53)

Sumární vzorec: C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>8</sub>S

Molární hmotnost: 537,58 g.mol<sup>-1</sup>



Obecný postup karbocyklizace. Dihydropyridin **51** (165,7 mg; 0,3 mmol), H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (cca 1 ml). Reakční čas 30 min. Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie za použití mobilní fáze hexan : ethyl-acetát (7 : 3). Výtěžek látky **53** byl 36 mg (22 %).

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, aceton-*d*<sub>6</sub>) δ 8.27 (s, 1H), 7.93–7.80 (m, AA'BB', 2H), 7.25–7.03 (m, 7H), 6.44 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.93–3.85 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.40 (dt, *J* = 13.7 Hz, *J* = 2.9 Hz, 1H), 2.73 (td, *J* = 13.2 Hz, *J* = 2.9 Hz, 1H), 2.17 (td, *J* = 13.6 Hz, *J* = 4.2 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, aceton-*d*<sub>6</sub>) δ 165.1, 164.1, 154.5, 153.1, 147.5, 146.5, 140.5, 138.7, 130.5, 129.3, 129.2, 127.8, 127.4, 115.9, 114.8, 106.8, 98.4, 61.9, 60.8, 56.4, 56.4, 43.5, 40.9, 33.3.

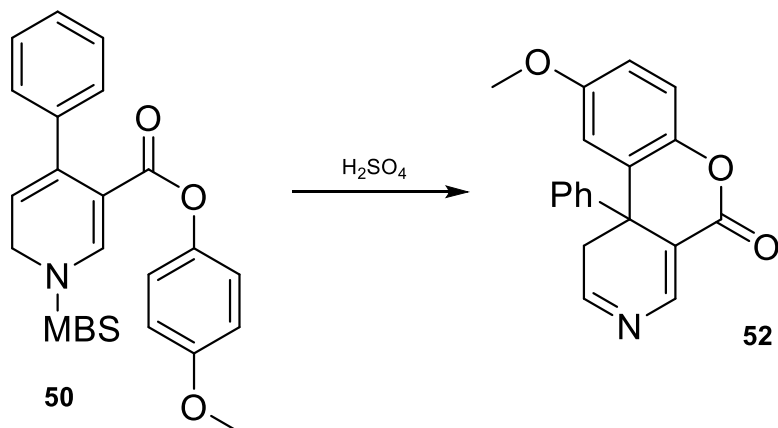
**IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  [cm<sup>-1</sup>]: 2930, 2854, 1726, 1610, 1596, 1578, 1490, 1459, 1404, 1367, 1346, 1329, 1311, 1258, 1199, 1185, 1163

**LR-MS** (APCI<sup>+</sup>) *m/z* (relativní intenzita): 1075.4 [2M+H]<sup>+</sup> (15), 538.5 [M+H]<sup>+</sup> (100)

9-METHOXY-10b-FENYL-10b-DIHYDRO-5H-CHROMENO[3,4-c]PYRIDIN-5-ON (52)

Sumární vzorec: C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>

Molární hmotnost: 305,33 g.mol<sup>-1</sup>



Obecný postup karbocyklizace. Dihydropyridin **50** (39 mg; 0,08 mmol), H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (cca 5 kapek). Reakční čas 30 min. Surový produkt (4 mg, 15 %) byl bez dalšího čištění analyzován pomocí <sup>1</sup>H NMR spektroskopie.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, aceton-*d*<sub>6</sub>) δ 9.08 (s, 1H), 8.80 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.54–7.39 (m, 5H), 7.06 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.95–6.82 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.31–3.21 (m, 2H).

## 7 Seznam použité literatury

1. Rajiv Dua, Suman Shrivastava, S.K. Sonwane and S.K. Srivastava, *Adv. Biolog. Res.*, **2011**, 5, 120-144, ISSN 1992-0067
2. Mirzaee F, Hosseini A, Jouybari HB, Davoodi A, Azadbakht M., *J. Tradit. Complement. Med.* **2017**, 7, 400-408, DOI: 10.1016/j.jtcme.2016.12.013
3. H. Vaidya, R. K. Goyal, S. K. Cheema, *Phytother. Res.*, **2013**, 27, 624-627, DOI: 10.1002/ptr.4763
4. Y. Kou, Z. Li, T. Yang, X. Shen, X. Wang, H. Li, K. Zhou, L. Li, Z. Xia, X. Zheng, Y. Zhao. *Pharm. Biol.*, **2022**, 60, 2167-2181, DOI: 10.1080/13880209.2022.2136206
5. J. G. Varnes, A. P. Marcus, R. C. Mauger, S. R. Throner, V. Hoesch, M. M. King, X. Wang, L. A. Sygowski, N. Spear, R. Gadiant, D. G. Brown, J. B. Campbell, *Bioorg. & Med. Chem. Let.*, **2011**, 21, 1402-1406, DOI: 10.1016/j.bmcl.2011.01.027
6. L. Yan, P. Huo, J. S. Debenham, C. B. Madsen-Duggan et. al., *J. Med. Chem.*, **2010**, 53, 4028–4037, DOI: 10.1021/jm100023j
7. S. Ranatunga, C. A. Tang, C. Won Kang, C. L. Kriss, B. J. Kloppenburg, C. A. Hu, J. R. Del Valle, *J. Med. Chem.*, **2014**, 57, 4289-4301, DOI: 10.1021/jm5002452
8. J. C. Duff, *J. Chem. Soc.*, **1941**, 547–550, DOI: 10.1039/JR9410000547
9. P. C. Unangst, T. Capiris, D. T. Connor, T. G. Heffner, R. G. MacKenzie, S. R. Miller, T. A. Pugsley, L. D. Wise, *J. Med. Chem.*, **1997**, 40, 2688-2693, DOI: 10.1021/jm970170v
10. S. W. Smith, *Toxic. Sc.*, **2009**, 110, 4–30, DOI: 10.1093/toxsci/kfp097
11. T. Ling, F. Rivas, *Tetrahedron*, **2016**, 72, 6729-6777, DOI: 10.1016/j.tet.2016.09.002
12. G. Wu, J. R. Wu, Y. Huang, Y. W. Yang, *Chem Asian J.*, **2021**, 16, 1864-1877 DOI: 10.1002/asia.202100432
13. A. V. Gulevich, A. S. Dudnik, N. Chernyak, V. Gevorgyan, *Chem. Rev.* **2013**, 113, 3084-3213, DOI: 10.1021/cr300333u
14. C. Praveen, A. Dupeux, V. Michelet, *Chem. Eur. J.*, **2021**, 41, 10495–10532, DOI: doi.org/10.1002/chem.202100785
15. Stephen, K. Hashmi, G. J. Hutchings, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 7896–7936, DOI: 10.1002/anie.200602454
16. Palladium | Uses, Properties, & Facts | Britannica. Encyclopedia Britannica | Britannica [online]. Copyright © BillionPhotos.com
17. M. Qiu, X. Fu, P. Fu, J. Huang, *Org. Biomol. Chem.*, **2022**, 20, 1339-1359, DOI: 10.1039/D1OB02146J

18. Silver | Facts, Properties, & Uses | Britannica. Encyclopedia Britannica | Britannica [online].  
Copyright © BillionPhotos.com
19. M. Neetha, T. Aneja, C. M. A. Afsina, G. Anilkumar, *Chem. Cat. Chem.*, **2020**, *12*, 1339–1359  
DOI: 10.1002/cctc.202000719
20. P. Matouš, *Cyklizační reakce 1,5-enynů katalyzované komplexy zlata*, 2020, Disertační práce,  
Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra organické a  
bioorganické chemie, vedoucí práce M. Pour
21. P. Matouš, M. Kadaník, M. Timoracký et al., *Org. Chem. Front.*, **2020**, *7*, 3356–3367,  
DOI: 10.1039/DOQO00653J
22. R. Chinchilla, C. Nájera, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 876–922, DOI: 10.1021/cr050992x
23. Ch. Amatore, A. Jutand, *Acc. Chem. Res.*, **2000**, *33*, 314–321, DOI: 10.1021/ar980063a
24. J. Weibel, A. Blanc, P. Pale, *Chem. Rev.*, **2008**, *108*, 3149–3173, DOI: 10.1021/cr078365q

## 8 Seznam zkratek

(PivOH)	kyselina pivalová
AAA	asymetrická allylační reakce
APCI	chemická ionizace za atmosférického tlaku
Bu	butyl
CB <sub>1</sub> R / CB <sub>1</sub> receptor	kanabinoidní receptor 1
CNS	centrální nervová soustava
Cp2Ti	titanocen
CPME	cyklopentyl-methylether
CYP450	Cytochrom P450
DCC	N,N'-dicyklohexylkarbodiimid
DCM	dichlormethan
DMA	dimethylacetamid
DMAP	4-(dimethylamino)pyridinu
DMF	dimethylformamid
ekv.	molární ekvivalent
GLUT-4	glukozový transporter typu 4
hERG	human ether-à-go-go-related gen
HMTA	hexamethylentetramin neboli urotropin
IR	infračervená spektroskopie
IRE-1	inositol-requiring enzyme 1
L-DOPA	L-3,4-dihydroxyfenylalanin
LR-MS	hmotnostní spektrometrie s nízkým rozlišením
MBS	p-methoxybenzensulfonyl
mGlu5	metabotropního glutamátového receptoru 5
MW	mikrovlnné záření
NMDAr	N-methyl-d-aspartát receptor

NMR	nukleární magnetická rezonance
o-tol	<i>ortho</i> -tolyl
PPAR- $\gamma$	peroxisome proliferator-activated receptor gamma
TBDPSCI	terc-butyl(chloro)difenylsilan
TEA	triethylamin
TFA	trifluoroctová kyselina
THF	tetrahydrofuran
TLC	tenkovrstvá chromatografie
XBP-1s	X-box binding protein 1