

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



Syntéza a reaktivita vybraných derivátů [3]dendralenů

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Marie Štemberová

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

Konzultant: PharmDr. Zbyněk Brůža, Ph.D.

Hradec Králové, 2023

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

V Hradci Králové dne 22. 9. 2023

Marie Štemberová

Děkuji svému školiteli prof. RNDr. Milanu Pourovi, Ph.D. a konzultantovi PharmDr. Zbyňku Brůžovi, Ph.D. za odborné vedení, trpělivost a ochotu při vypracování této diplomové práce. Dále děkuji PharmDr. Marcelu Špulákovi, Ph.D. a Mgr. Michalovi Kadaníkovi za spolupráci a cenné rady, doc. PharmDr. Jiřímu Kunešovi, CSc. a PharmDr. Janě Křoustkové, Ph.D. za měření NMR spekter, Ivě Vencovské za měření IR spekter a prof. PharmDr. Lucii Novákové, Ph.D. za měření HR-MS spekter.

Další díky patří mé rodině a přátelům za duševní podporu.

Za materiální a finanční podporu děkuji Farmaceutické fakultě v Hradci Králové, Univerzity Karlovy, Grantové agentuře Univerzity Karlovy (projekt č. 1348119), Grantové agentuře České republiky (projekt č. 22-19209S) a Univerzitě Karlově (projekt SVV-260-661).

Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra organické a bioorganické chemie

Kandidát: Marie Štemberová

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

Konzultant: PharmDr. Zbyněk Brůža, Ph.D.

Název diplomové práce: Syntéza a reaktivita vybraných derivátů [3]dendralenů

Tato diplomová práce je zaměřená na přípravu derivátů [3]dendralenů, obsahujících elektron-odtahující esterové skupiny. Syntéza je založena na palladium katalyzovaném Migita-Stilleho couplingu stannylovaných esterů a jodovaného akrylátu, které jsou připraveny z methylpropiolátů.

Následně jsou tyto dendraleny podrobeny dien-transmisivní Diels-Alderově reakci s elektron-deficitním dienofilem *N*-fenylmaleinimidem za vzniku vícecyklických struktur.

Abstract

Charles University in Prague

Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of Organic and Bioorganic Chemistry

Candidate: Marie Štemberová

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

Supervisor - specialist: PharmDr. Zbyněk Brůža, Ph.D.

Title of Diploma Thesis: Synthesis and reactivity of chosen derivatives of [3]dendralenes

This diploma thesis is focused on the preparation of derivatives of [3]dendralenes containing electron-withdrawing ester groups. The synthesis is based on a palladium-catalyzed Migita-Stille coupling between stannylated esters and iodinated acrylate which are prepared from methyl-propiolates.

Subsequently these dendralenes undergo Dien-transmissive Diels-Alder reaction with electron-deficient dienophile *N*-phenylmaleimide, resulting in formation of polycyclic structures.

Obsah

Seznam použitých zkratk.....	7
1 Úvod.....	8
1.1 Typy uhlovodíků s dvojnou vazbou.....	8
1.2 Diels-Alderova a Dien-transmisivní Diels-Alderova reakce.....	11
1.2.1 Regioselektivita.....	13
1.2.2 Stereoselektivita.....	14
1.2.3 Dien-transmisivní Diels-Alderova reakce.....	16
1.3 Dendraleny.....	16
1.3.1 Definice a historie.....	16
1.3.2 Příprava dendralenů.....	18
1.3.3 Reaktivita dendralenů.....	22
1.4 Migita-Stillého coupling.....	24
2 Cíl práce.....	28
3 Výsledky s diskusí.....	29
3.1 Návrh syntézy dendralenů.....	29
3.2 Optimalizace přípravy jodovaného couplingového partnera.....	30
3.3 Příprava stannylovaných couplingových partnerů.....	31
3.4 Příprava dendralenů, substituovaných elektron odtahujícími skupinami.....	33
3.5 Diels-Alderova reakce dendralenů s dienofilem.....	35
4 Závěr.....	37
5 Experimentální část.....	38
5.1 Syntéza jodakrylátu.....	39
5.2 Syntéza stannanů.....	40
5.3 Syntéza dendralenů.....	43
5.4 Produkty Diels-Alderovy reakce.....	46
Seznam použité literatury.....	49

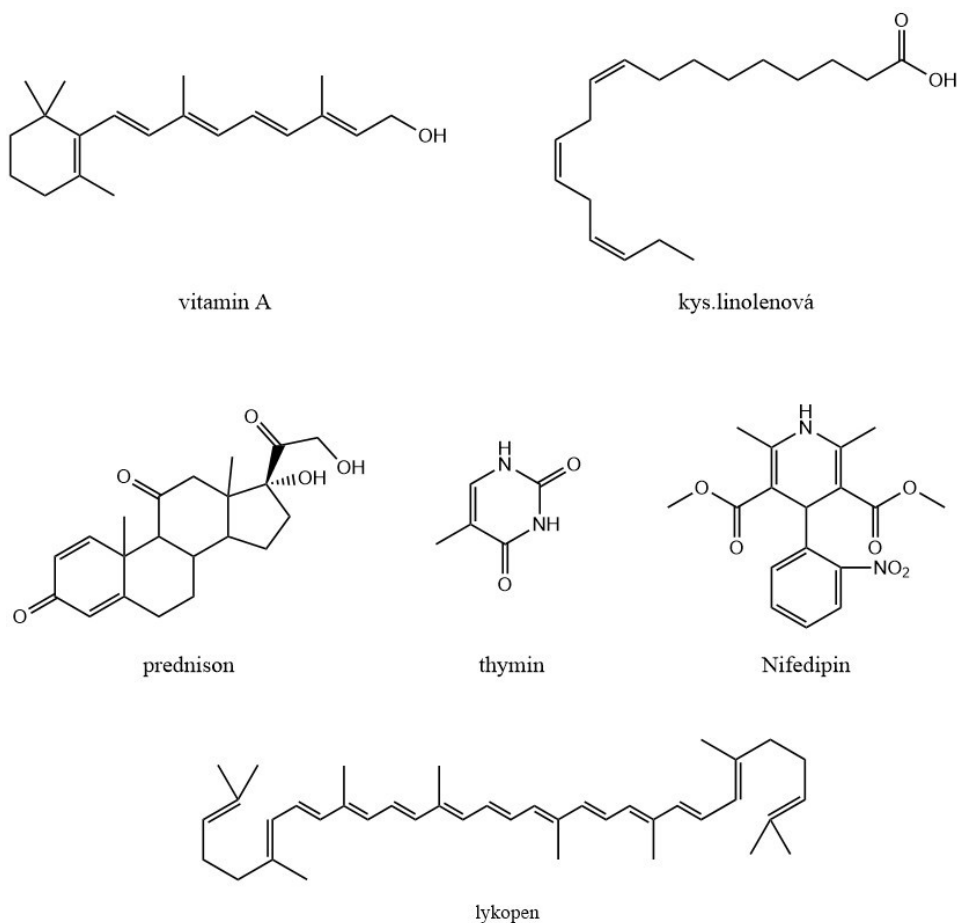
Seznam použitých zkratek

Alk	alkyl
Bu	butyl
DA	Diels-Alderova reakce
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octan
DCM	dichlormethan
dppf	1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen
dppp	1,3-bis(difenylfosfino)propan
DTDA	dien-transmisivní Diels-Alderova reakce
DTHDA	dien-transmisivní hetero-Diels-Alderova reakce
DBU	1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en
DMF	dimethylformamid
DMSO	dimethylsulfoxid
EA	ethyl-acetát
Ekv.	molární ekvivalent
Et	ethyl
HR-MS	hmotnostní spektrometrie s vysokým rozlišením
HX	hexan
IR	infračervená spektroskopie
L	ligand
Lab. t.	laboratorní teplota
LR-MS	hmotnostní spektrometrie s nízkým rozlišením
LT	laboratorní teplota
Me	methyl
NMR	nukleární magnetická resonance
NBS	<i>N</i> -bromsukcinimid
Ph	fenyl
THF	tetrahydrofuran
TLC	tenkovrstvá chromatografie
UV	ultrafialový
X	halogen

1 Úvod

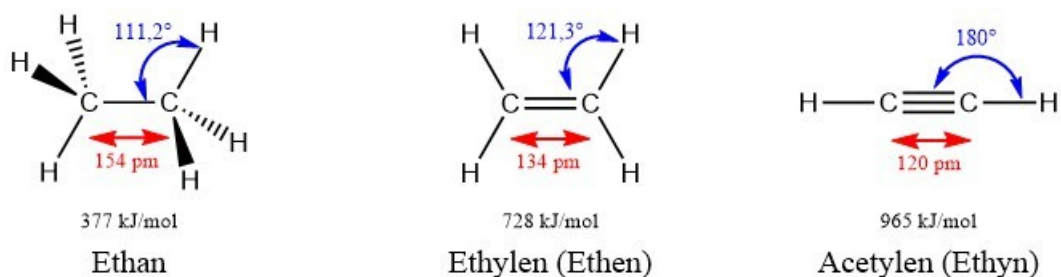
1.1 Typy uhlovodíků s dvojnou vazbou

Nespočet významných organických sloučenin obsahuje ve své struktuře kromě funkčních skupin také jednu nebo více násobných vazeb, které zásadně ovlivňují jejich fyzikální, chemické i biologické vlastnosti. Jako příklady zde můžeme uvést vitamin A (retinol), omega-3-nenasycenou kys. linolenovou, steroidní léčivo prednison, nukleovou bázi thymin, antihypertenzivum nifedipin a červené barvivo lykopen (Schema 1).



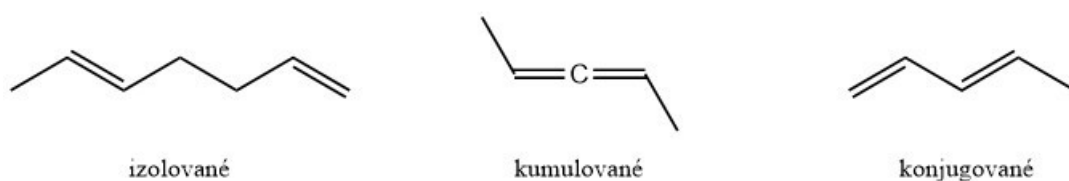
Schema 1 Příklady významných nenasycených sloučenin

Kromě toho, že oproti nasyceným uhlovodíkům (parafínům) jsou nenasycené sloučeniny reaktivnější, násobné vazby mají vliv také na prostorové uspořádání. Dvojná vazba určuje planární uspořádání atomů s vazebnými úhly přibližně 120° , což umožňuje E/Z izomerii. Průměrně měří 134 pm a je tedy kratší než vazba jednoduchá. Na základě hydrogenačního tepla můžeme také říci, že je dvojná vazba téměř dvakrát stabilnější. Trojná vazba tvoří rigidní „tyčku“ s vazebnými úhly 180° . Dále je ještě kratší než dvojná a jednoduchá vazba a také o něco stabilnější.



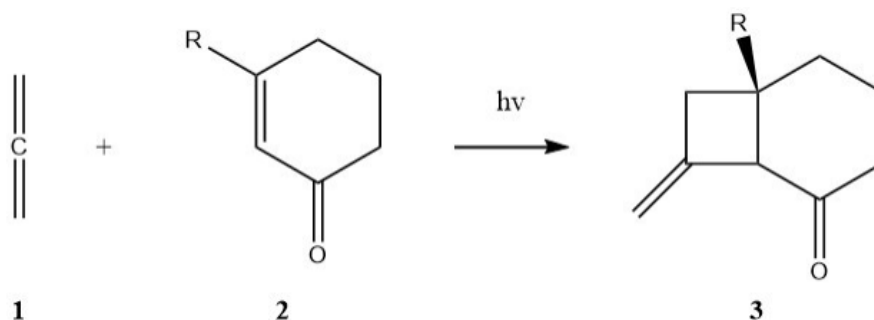
Schema 2 Srovnání typů C-C vazeb, jejich délek, vazebných úhlů a hydrogenačního tepla

V případě, že se ve sloučenině vyskytnou minimálně dvě dvojně vazby (dieny), můžeme mluvit o třech strukturních kombinacích (Schema 3), které mohou výrazně ovlivnit vlastnosti dané látky:



Schema 3 Typy dienů

Pokud jsou násobné vazby vůči sobě příliš vzdáleny (jsou izolované), reagují nezávisle na sobě. U kumulovaných dvojných vazeb (alleny) je centrální atom na rozdíl od ostatních v konfiguraci sp . Z tohoto důvodu nejsou příliš stabilní¹ a vyznačují se vysokou reaktivitou. Na schmatu 4 je vyobrazena [2+2] cykloadice allenu.²

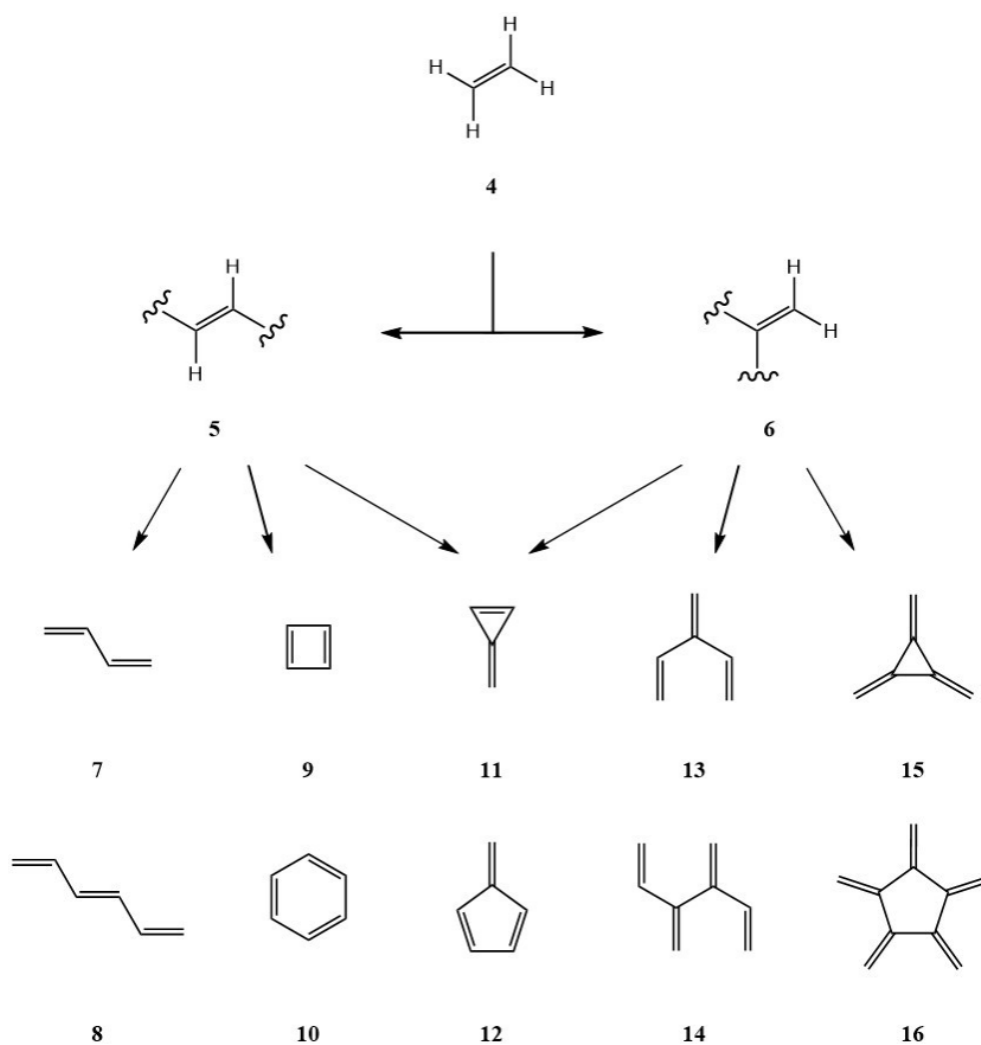


Schema 4 Cykloadice nenasyceného cyklohexenonu na propadien

Třetím uspořádáním je střídání jednoduchých a dvojných vazeb, tvořící tzv. konjugovaný systém dvojných vazeb, který je základem pro všechny aromatické sloučeniny, způsobuje barevnost řady sloučenin a v neposlední řadě umožňuje specifickou reaktivitu dienů a to Diels-Alderovu reakci (viz kapitola 1.2). Tyto sloučeniny jsou stabilnější, což se dá dokázat rozdílem jejich změřeného a očekávaného hydrogenačního tepla.¹

Konjugované systémy se strukturně navzájem velice liší (Schema 5). Na základě propojení jednotlivých ethenových podjednotek, nastává jedna z následujících možností:

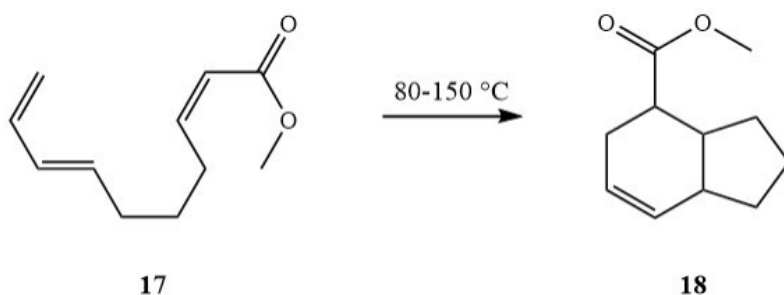
Jsou-li ethenové podjednotky vázány vicinálně (substituenty vycházejí z různých uhlíků) (Struktura **5**), vznikají lineární polyeny (např. butadien **7**, hexatrien **8**). Analogicky vznikají také cyklické anuleny (např. cyklobutadien **9**, benzen **10**), u kterých jsou dvojně vazby vždy endocyklické.³ Při vazbě geminálním způsobem (substituenty vycházejí ze stejného uhlíku) (Struktura **6**) vznikají cross-konjugované systémy (viz kapitola 1.3.1.) s charakteristickým větvením – dendraleny (např. 3-methyliden-1,4-pentadien **13**, 3,4-bismethylen-1,5-hexadien **14**), kterými se zabývá tato práce, nebo cyklické radialeny (např. [3]radialen **15**, [5]radialen **16**) s exocyklickými dvojnými vazbami.⁴ Fulveny (např. triafulven **11**, fulven **12**) kombinují obě uspořádání.⁵



Schema 5 Typy konjugovaných polyenů

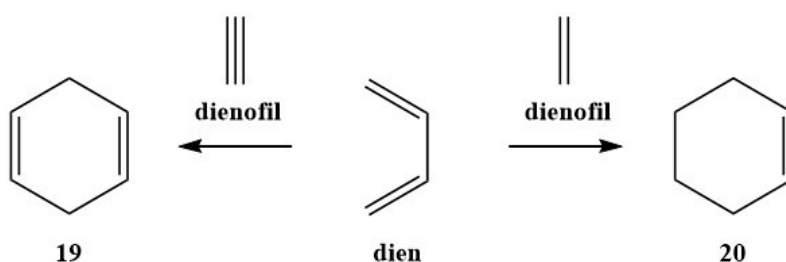
1.2 Diels-Alderova a Dien-transmisivní Diels-Alderova reakce

Diels-Alderova (dále DA) cykloadice byla popsána v roce 1928 Ottem Dielsem a Kurtem Alderem, což bylo v roce 1950 oceněno Nobelovou cenou.⁶ Je dobře známou reakcí s potenciálem tvořit vazby uhlík-uhlík, uhlík-heteroatom i heteroatom-heteroatom. Využívá se pro regio- i stereoselektivní tvorbu šestičlenných cyklů. S výhodou lze DA reakce využít pro syntézu polycyklických struktur v jedné operaci kaskádovým, dominovým atd. způsobem bez nutnosti izolace meziprojektu. Reakce může probíhat intermolekulárně i intramolekulárně (Schema 6) a má širokou škálu reakčních podmínek.



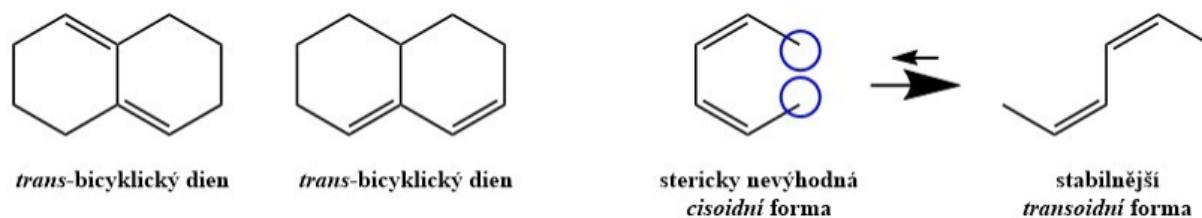
Schema 6 Intramolekulární DA reakce

DA reakce je klasifikována jako $[\pi 4 + \pi 2]$, kde čísla indikují jak počet π elektronů angažovaných v elektronovém přeskupení, tak počet atomů vznikajícího nenasyceného cyklu. Principem je interakce mezi konjugovaným dienem a dienofilem (Schema 7), který má alespoň jednu π vazbu. Je-li reakce účasten heteroatom, reakce se nazývá hetero-Diels-Alderova.⁷



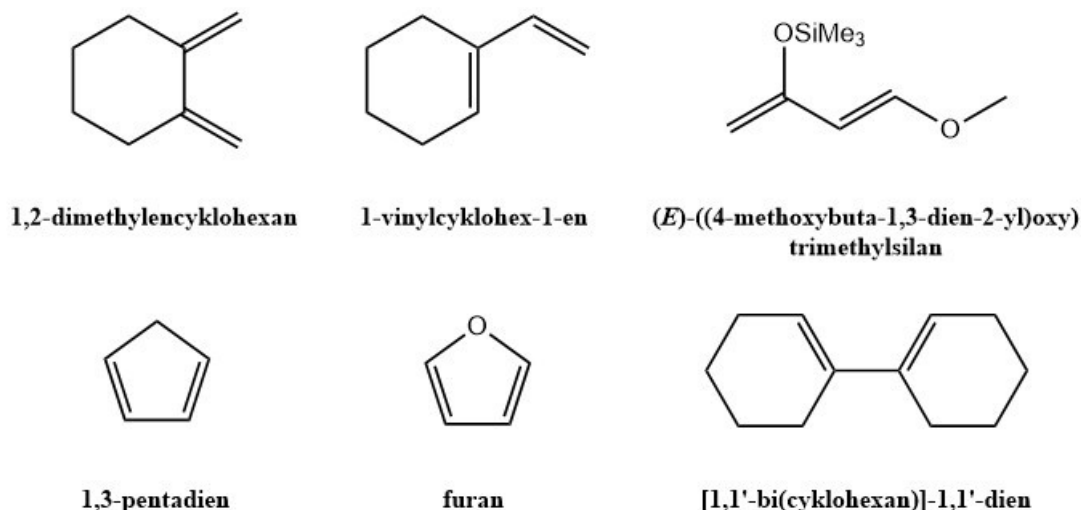
Schema 7 Diels-Alderova reakce

Dienů, které se dají použít, je velké množství a jsou velmi různorodé. Vzhledem k tomu, že pro tvorbu šestičlenného cyklu je stabilnější *transoidní* orientace dienu nepoužitelná, podmínkou pro dien v DA reakci je schopnost zaujmout *cisoidní* konformaci (toto se mimo jiné dá použít pro zjištění neznámé konformace cyklů, protože je-li konformace *transoidní* (Schema 8), látka je vůči dienofilu inertní). U acyklických dienů hrají roli především sterické faktory.⁶



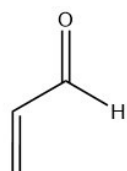
Schema 8 Příklady dienů nevhodných pro DA reakci

Konjugované dvojně vazby mohou být obsaženy jak v otevřeném řetězci, tak uvnitř cyklu, vně cyklu i mezi cykly (Schema 9). Cyklické dieny jsou obecně reaktivnější než acyklické.⁷ U dienu nehrají substituenty tak velkou roli jako u dienofilů jak pro chod reakce, tak pro stereochemii. Některé substituované dieny (např. 9, 10,-diethylantracen) reagují rychleji než jejich nesubstituované varianty (např. antracen).⁶

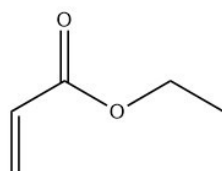


Schema 9 Příklady běžně používaných dienů

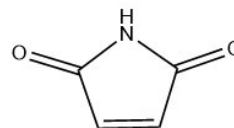
Dienofily jsou molekuly obsahující dvojnou nebo trojnou vazbu, mohou být acyklické i cyklické.⁷ (Schema 10) U dienofilů mají substituenty poněkud výraznější efekt. Například pentamethyl a hexamethylcyclopentadien nedimerizují ochotně⁶ na rozdíl od nesubstituovaného cyclopentadienu, který spontánně dimerizuje i při laboratorní teplotě.¹ Překvapivě špatné dienofily jsou cyklohexenony. Přes podobnost s *p*-benzochinonem ani 1-methyl-2,5-diketo-3-cyklohexenkarboxylát s dieny nereaguje. Silnými inhibitory DA reakce jsou také delší řetězce, které při tvorbě stále volného komplexu v začátcích reakce vychylují dienofil z plochého postavení vůči dienu. Při pokusu o reakci s α,β -nenasycenými kyselinami $RCH=CHCOOH$ a jejich methylestery $RCH=CHCOOCH_3$ za standardních podmínek Perry zjistil, že pokud je R delší než *n*-propyl u kyseliny, respektive *n*-butyl u esteru, reakce neproběhne.⁶



akrolein



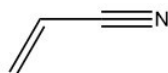
ethylakrylát



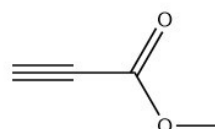
maleinimid



p-benzochinon



akrylonitril



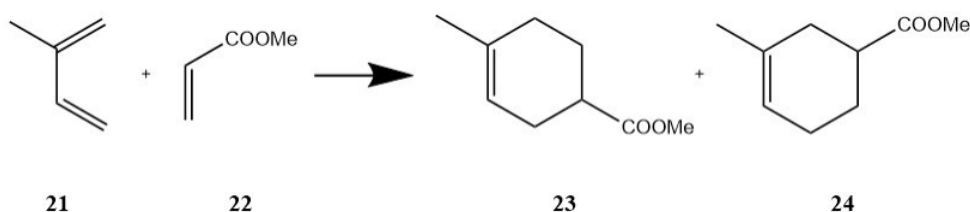
methyl propiolát

Schema 10 Příklady dienofilů

Snadněji a rychleji probíhá reakce mezi dienem s elektron-donorovým substituentem a dienofilem s elektron-odtahujícím substituentem (*normální DA reakce*) a vice versa (*inverzní DA reakce*). DA reakce, které nejsou citlivé na vliv substituentů se nazývají *neutrální*.⁷

1.2.1 Regioselektivita

V případě, že reaguje nesymetrický dien s nesymetrickým dienofilem, mohou vznikat dva regioizomery. Selektivita závisí především na počtu a povaze substituentů a také reakčních podmínkách (teplota, tlak, katalyzátor, rozpouštědlo atd.). Příklad vlivu katalyzátoru na poměr produktů shrnuje schema 11 a tabulka 1.



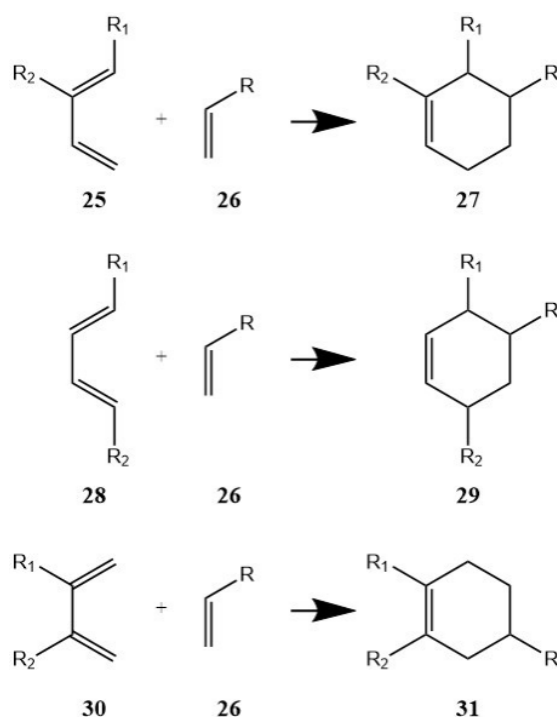
Schema 11 Vliv katalyzátoru na regioselektivitu substituentů dienofilu

	Teplota	Katalyzátor	1,4-produkt	1,3-produkt
1	20 °C	-	70 %	30 %
2	20 °C	AlCl ₃	95 %	5 %

Tabulka 1 Vliv katalyzátoru na regioselektivitu substituentů dienofilu

Regioselektivita se vysvětluje vlivem efektů substituentů, které vytvářejí parciální pozitivní a parciální negativní náboj na reaktantech. Čím silnější je vliv elektronů, tím je

reakce regioselektivnější. Podrobnější vysvětlení zahrnuje teorii hraničních molekulových orbitalů, kde regiochemii reakce udává překryv orbitalů s větším koeficientem. Čím větší je rozdíl mezi koeficienty dvou koncových atomů dienu a dvou atomů dienofilu, tím více je reakce regioselektivní. Obecně se dá říct, že 1- a 2-substituované butadieny reagující s monosubstituovanými dienofily tvoří většinou 1,4- a 1,3-Produkty. Byly pozorovány výjimky, které jsou stále předmětem studia. V případě disubstituovaných dienofilů jeden substituent vystupuje jako regiodirektor (R' ve Schematu 12) a kontroluje regioselektivitu reakce. Příkladem regiodirektoru je thiofenyl nebo v některých případech methyl.⁷



Schema 12 Regioselektivita disubstituovaných 1,3-butadienů s monosubstituovanými etheny

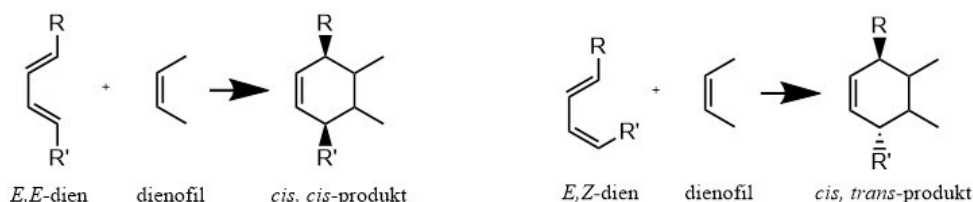
1.2.2 Stereoselektivita

Stereoselektivitu u DA reakce lze predikovat podle konformace reaktantů. U dienofilu zůstává konformace vždy zachována (Schema 13), tedy substituenty, které na dienofilu zaujímají postavení *Z*, budou i v nově vznikajícím cyklu v postavení *cis* a obráceně.



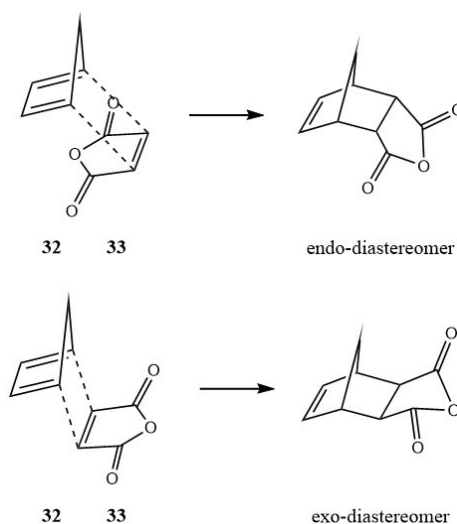
Schema 13 Stereoizomerie substituentů dienofilu

U substituentů v pozici 1, 4 u dienu také platí *cis*-princip, relativní konfigurace zůstává zachována (Schema 14). Z těchto dvou pravidel nejsou známy výjimky a je to jedno z Alder-Steinových pravidel. Je to také výrazná výhoda tohoto typu reakce. Vysvětlením principu by mohlo být, že při počátečním spojení dienu s dienofilem jednou vazbou, parciální konformace vzniklé vazby a sekundární přitažlivé síly zabraňují rotaci, která by mohla vést ke změně relativní konformace.



Schema 14 Stereoizomerie substituentů dienu

Na rozdíl od výše popsaných pravidel, způsob spojení obou reaktantů není tak striktní. Rozlišujeme *endo*- a *exo*-adici. Název těchto dvou cest je odvozen od reakce cyklických dienu a jako pojmenování děje u acyklických je nesprávný, přesto však dobře slouží pro popis orientačních preferencí, které jsou u cyklických i acyklických dienu obdobné.⁶ *Endo* znamená, že objemnější části dienu a dienofilu se vzájemně orientují proti sobě, zatímco při *exo*-adici je tomu naopak (Schema 15). Očekávali bychom, že sterické odpudivé vlivy budou mít za následek převahu *exo*-adice, opak je však pravdou a ve většině případů je majoritní *endo*-diastereomer. Tato *endo*-preferencí je známá jako Alderovo pravidlo⁷ a dá se vysvětlit tím, že překryv orbitalů dienu a dienofilu je větší, když oba reaktanty leží nad sebou.¹ Dále záleží v každé jednotlivé reakci na kompetici sterických vlivů dienu i dienofilu a také na reakčních podmínkách (teplota, katalyzátor atd.), proto se můžeme setkat i s vysokou nebo úplnou převahou *exo*-produktu.⁶

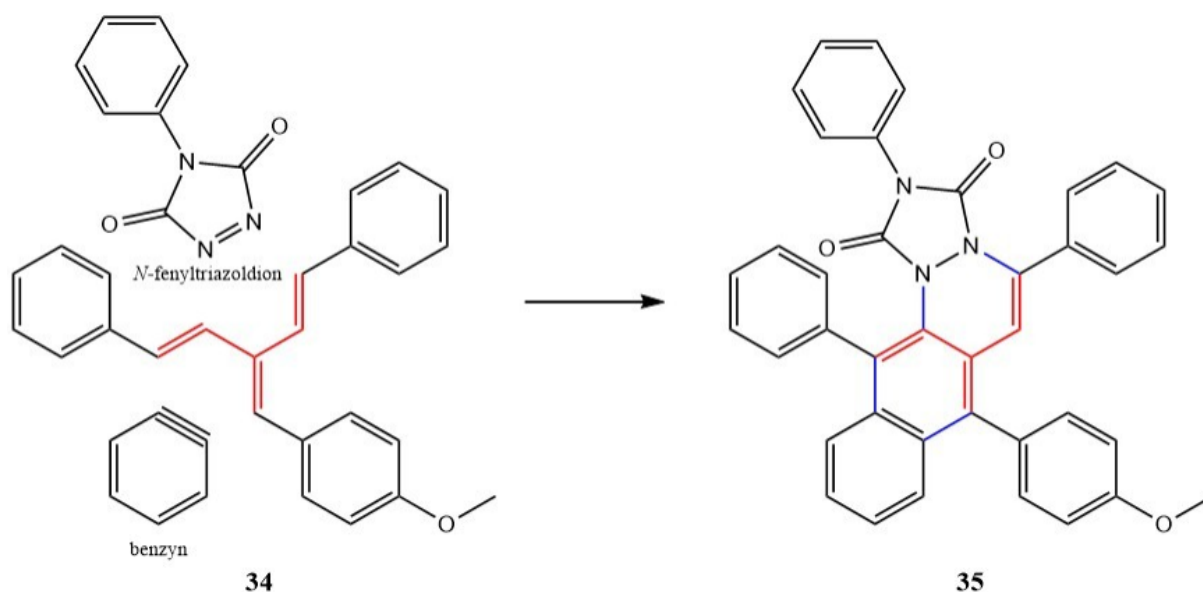


Schema 15 Endo- a exo-diastereomery

1.2.3 Dien-transmisivní Diels-Alderova reakce

Specifickým typem je Dien-transmisivní Diels-Alderova reakce (DTDA), kterou poprvé popsali a pojmenovali O. Tsuge, E. Wada a S. Kanemasa v roce 1983.⁸ Probíhá tandemová DA reakce cross-konjugovaných dienů s různými dienofily, díky čemuž dochází k efektivní tvorbě molekulárně komplexních vícecyklických sloučenin v jedné operaci. Nejjednoduššími cross-konjugovanými uhlovodíky, které mohou v DTDA vystupovat jako dvojitě dieny, jsou [3]dendraleny, kterými se zabývá tato práce.⁹ Této reakce se dá využít i při reakci s nenasycenými ketony, iminy nebo thioketony. V tom případě se jedná o dien-transmisivní hetero-Diels-Alderovu reakci (DTHDA).¹⁰

Jako příklad lze uvést DTDA publikovanou Sherburnem v roce 2019 (Schema 16). Při reakci [3]dendralenu s dvěma různými dienofily vznikly 4 nové kovalentní vazby a v rámci toho dva cykly, to vše v jedné operaci.⁹



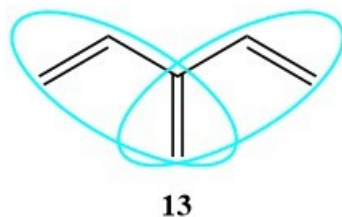
Schema 16 DTDA [3]dendralenu s benzynem a fenylntriazoldionem (s následnou spontánní aromatizací)

1.3 Dendraleny

1.3.1 Definice a historie

Dendraleny jsou acyklické i cyklické cross-konjugované (zkříženě konjugované) polyolefiny.³ (Nejjednodušší) cross-konjugovaný systém (Schema 17) je takový, který obsahuje tři násobné vazby, z nichž dvě jsou konjugované ke střední násobné vazbě, ale nejsou konjugované mezi sebou.¹¹ Cross-konjugace hrála velkou roli v počátcích vývoje

industriální chemie v polovině 19. století, lze ji často najít hlavně v barvivech (např. arylmethanová barviva kationického typu).⁴

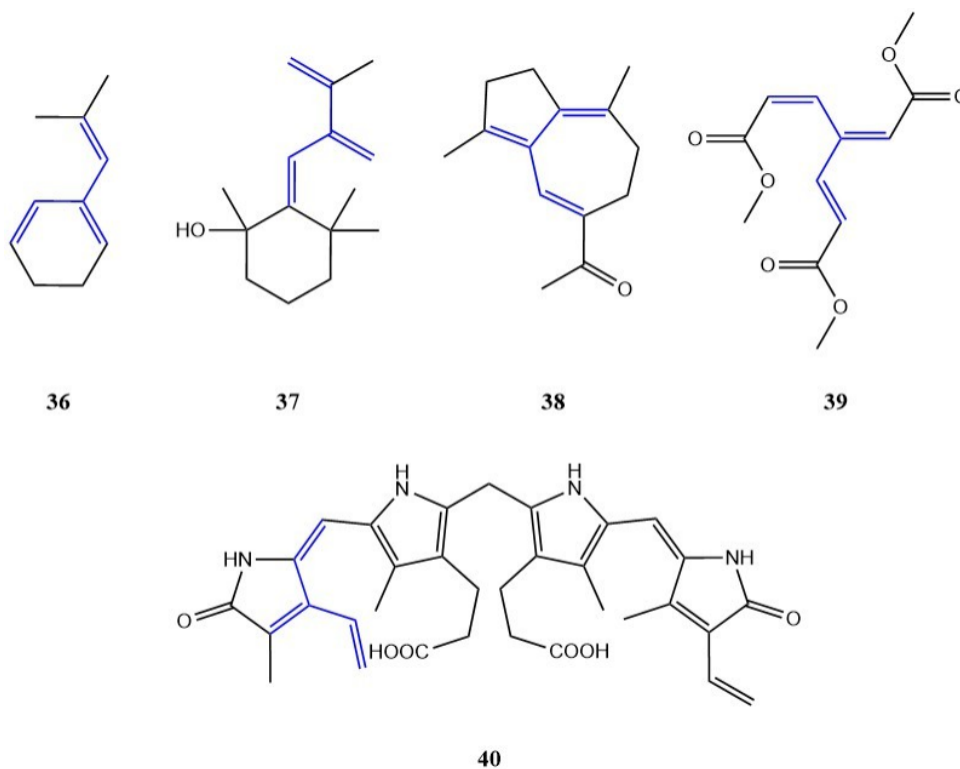


Schema 17 Cross-konjugace

Název dendralenů je odvozen od řeckého δέντρο (déntro - strom) díky podobnosti struktury [3]dendralenu s kmenem a korunou stromu. Jejich nejjednodušším zástupcem je 3-methylen-1,4-pentadien alias [3]dendralen (Schema 17). Číslice, která se v jejich názvu uvádí, udává počet násobných vazeb v cross-konjugaci nebo také počet ethenových podjednotek, jejichž pomyslným spojením dendralen vznikl.⁵ Tento počet teoreticky není omezen horní hranicí a nejdelší zatím publikovanou strukturou je [12]dendralen.¹²

Ze skupin oligoenů bylo v minulosti nejvíce pozornosti věnováno lineárním polyenům a anulenům, ať už aromatickým nebo antiaromatickým. Je to logické, protože aromatické sloučeniny mají velké komerční využití, a lineární konjugované polyeny a jejich deriváty jsou častými izolovanými látkami z přírodních zdrojů (např. terpenoidy, mastné kyseliny, polyketidy). Oproti tomu dendraleny, radialeny a fulveny stály až donedávna v jejich stínu hlavně proto, že byly považovány za příliš nestabilní pro práci ve standardních laboratorních podmínkách. V roce 1984 H. Hopf publikoval přehledový článek o dendralenech, kde je nazval „opomíjenou skupinou vysoce nenasycených uhlovodíků“.³ Do přelomu století byly dokonce publikovány práce pouze o [3] a [4]dendralenech.¹²

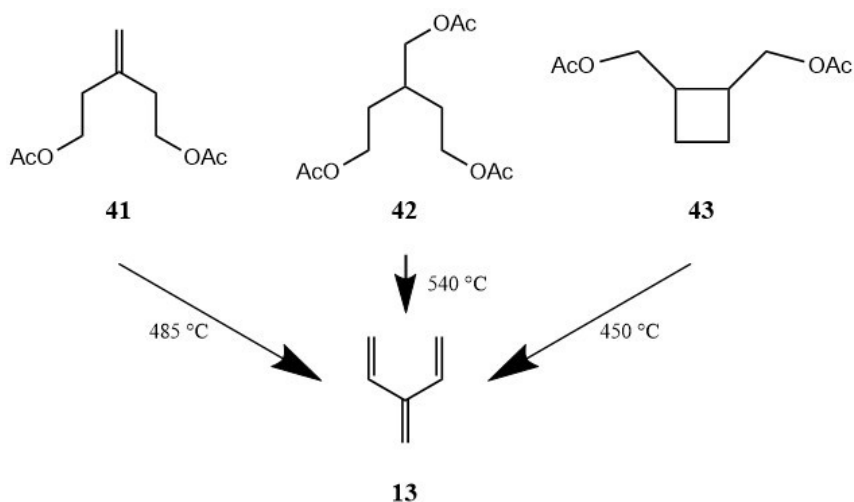
Strukturu dendralenu lze nalézt i v přírodě v obsahových látkách několika rostlin (Schema 18) (např. *Heracleum dissectum* **36**, *Eucalyptus camaldulensis* **37**, **38**) a také v bilirubinu **40**, jde ale pouze o [3]dendraleny.⁵ Zajímavým dendralenem je dracomolpbesin C **39** (*Dracocephalum moldavica*), který se shoduje s dendralenem, připraveným v naší výzkumné skupině.¹³



Schema 18 Dendraleny v přírodních materiálech

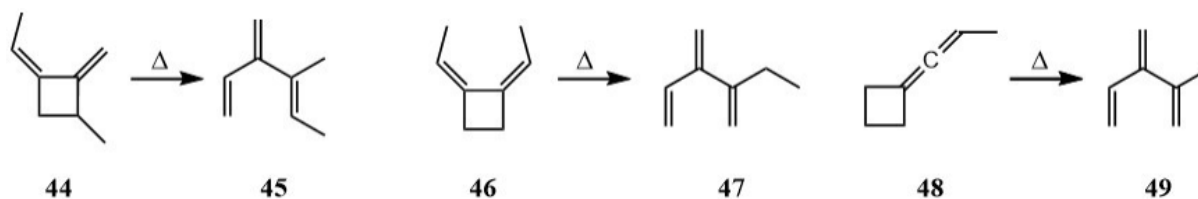
1.3.2 Příprava dendralenů

Přestože deriváty základního [3]dendralenu byly připraveny už na přelomu 19. a 20. století, samotná struktura byla syntetizována až v roce 1955 Blomquistem a Verdolem.¹⁴ Šlo o pyrolýzu diacetátu v průtokové trubici při teplotě 485 °C. V témže roce následoval Bailey a Economy s pyrolýzou triacetátu s lepšími výtěžky¹⁵ a dvě výzkumné skupiny s pyrolýzou cyklobutanového diacetátu^{16, 17}. Tyto přípravy shrnuje schema 19.



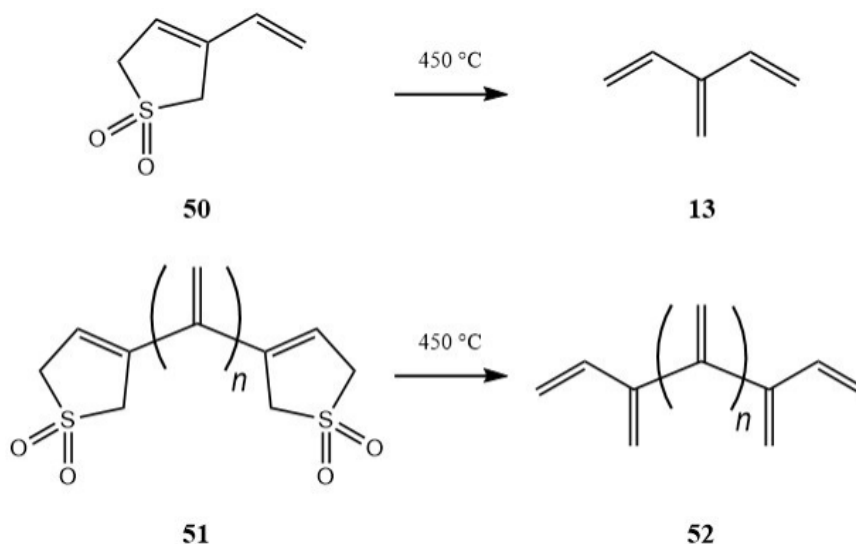
Schema 19 Příprava [3]dendralenu pyrolýzou v roce 1955

Plynovou pyrolýzou derivátů cyklobutanů (Schema 20) se dají připravit také alkylsubstituované dendraleny **45**, **47**¹⁸ a **49**¹⁹. Jedná se o tepelné izomerizace přesmykem.



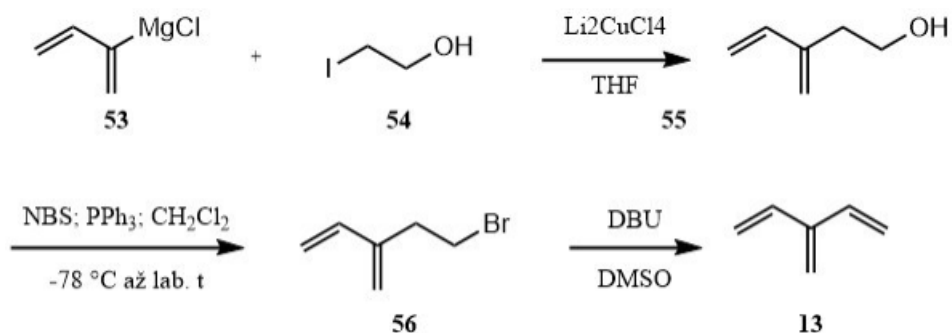
Schema 20 Příprava alkyl[3]dendralenů z cyklobutanů

Velkým průlomem byla příprava [3]dendralenu výzkumnou skupinou Cadogana v roce 1991. V několika krocích připravili z 3-sulfolenu jeho vinylderivát a poté zahřátím na 550 °C získali dendralen s výtěžkem 87 %.²⁰ Nejen, že nyní byla možná příprava v řádu gramů, ale tento objev byl základem první obecné syntézy [n]dendralenů v roce 2000. Tímto způsobem byly připraveny [4]-, [5]-, [6]- a [8]dendraleny (Schema 21) s výtěžky přes 50 %, u [3]- a [4]dendralenu dokonce přes 80 %.²¹



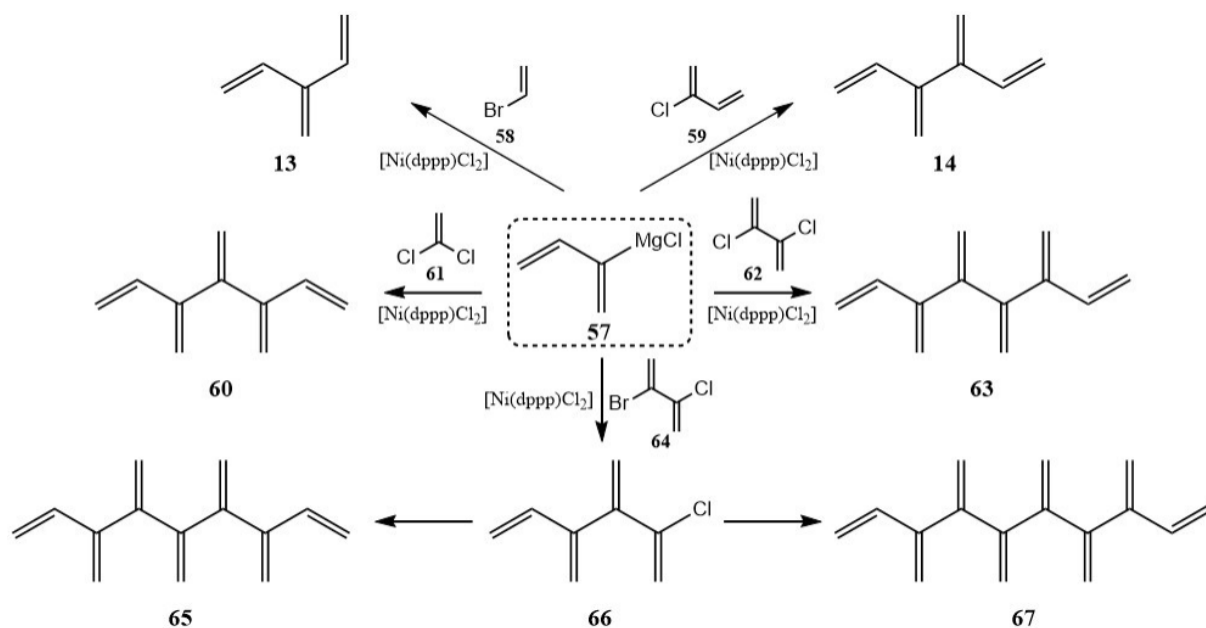
Schema 21 Příprava dendralenů z derivátů sulfolenu

Všechny výše zmíněné metody probíhají za vysokých teplot a je k nim nutné specifické laboratorní náčiní. Byla proto potřeba najít přípravy, které by mohly probíhat i za příznivějších, praktičtějších podmínek. Sherburn a kol. v roce 2009 připravili [3]dendralen cross-couplingem.²² (Schema 22)



Schema 22 Příprava cross-couplingem

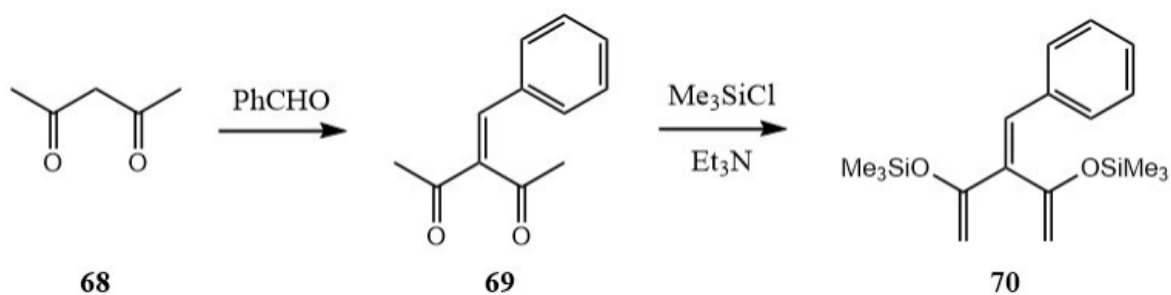
Z výchozí látky, chloroprenu Grignardova typu, byla navržena další alternativní příprava Kumadovými a Negishiho cross-couplingy. Katalyzátor $[\text{Ni}(\text{dppp})\text{Cl}_2]$ zajišťuje vysoké výtěžky a čistotu reakcí. Tímto způsobem, jak shrnuje schema 23, se za přijatelných teplot podařilo připravit [3-8]dendraleny včetně nového [7]dendralenu.²³



Schema 23 Příprava vyšších dendralenů cross-couplingy Grignardovy sloučeniny

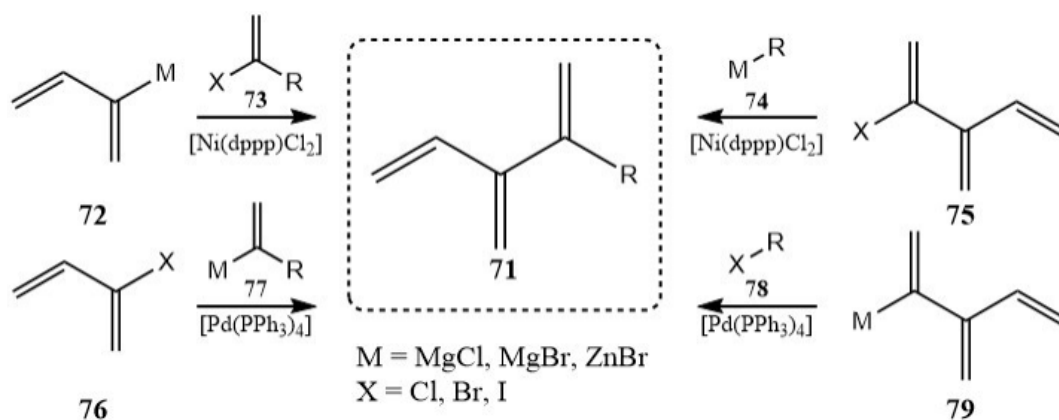
Na základě této práce byly v roce 2016 připraveny i [9-12]dendraleny. Halogendraleny byly dvojitým cross-couplingem připojeny k centrálnímu stavebnímu bloku. Pro liché dendraleny sloužil jako centrální díl 1,1-dibromoethylen a pro sudé dendraleny 2,3-dibromo-1,3-butadien.²⁴

Pro studium DTDA nestačily substituenty typu alkyly, alkenylu nebo arylu. Proto v roce 1983 připravili Tsuge, Wada a Kanemasa trimethylsilylací aktivované [3]dendraleny (Schema 24), na kterých dále pokračovali jejich výzkum.^{25, 26}



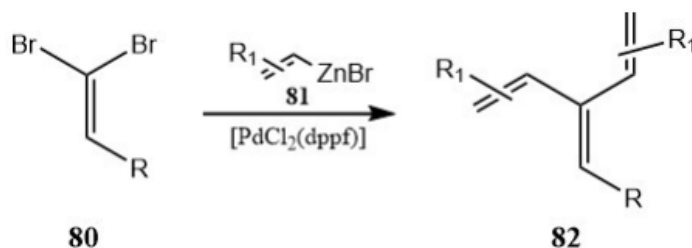
Schema 24 Příprava aktivovaného [3]dendralenu

Pro další studium dendralenů, jejich reaktivity a DTDA vyvstala potřeba dalších substituovaných dendralenů. Jako velmi vhodné se ukázaly Negishiho a Tamao-Kumada-Corriu cross-couplingy (Schema 25). Jejich pomocí se dají připravit různorodě 2-substituované [3]dendraleny v řádu gramů s poměrně vysokým výtěžkem. Jako výchozí látky se zde dají použít ethenylové a 1,3-butadien-2-yllové deriváty nebo [3]dendraleny ve formě Grignardových sloučenin nebo halogenidů.²⁷



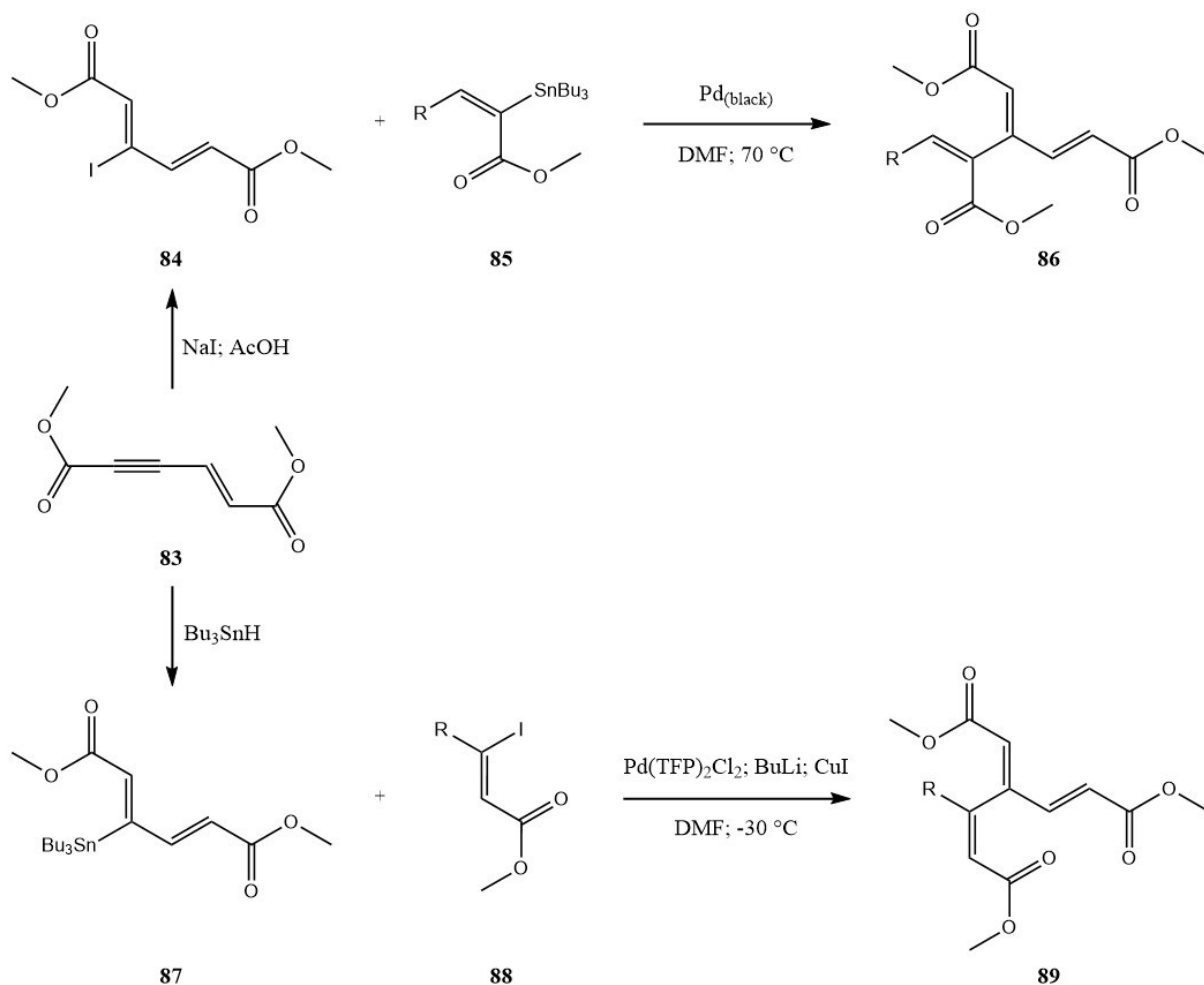
Schema 25 Příprava 2-substituovaných [3]dendralenů

V roce 2019 byla popsána obecná příprava substituovaných dendralenů (Schema 26). Negishiho couplingem připravil Sherburn a spolupracovníci 51 mono- až pentasubstituovaných dendralenů s alkyly, cykloalkyly, alkenyly, alkynyly, aryl a heteroaryly. Jako výchozí látky zde slouží dibromoalkeny a alkenylzinkové deriváty. Ve více než polovině případů byla také popsána *E/Z*-stereoselektivní syntéza.²⁸



Schema 26 Obecná příprava substituovaných dendralenů

K přípravě elektronově ochuzených dendralenů je rovněž výhodný Migita-Stilleho coupling (Schema 27), který využívá naše pracovní skupina. Příprava vychází ze stejného enynu, se kterým se provádí buď hydrojodace a následný coupling se stannylem nebo hydrostannylace a následný coupling s jodakrylátem.²⁹

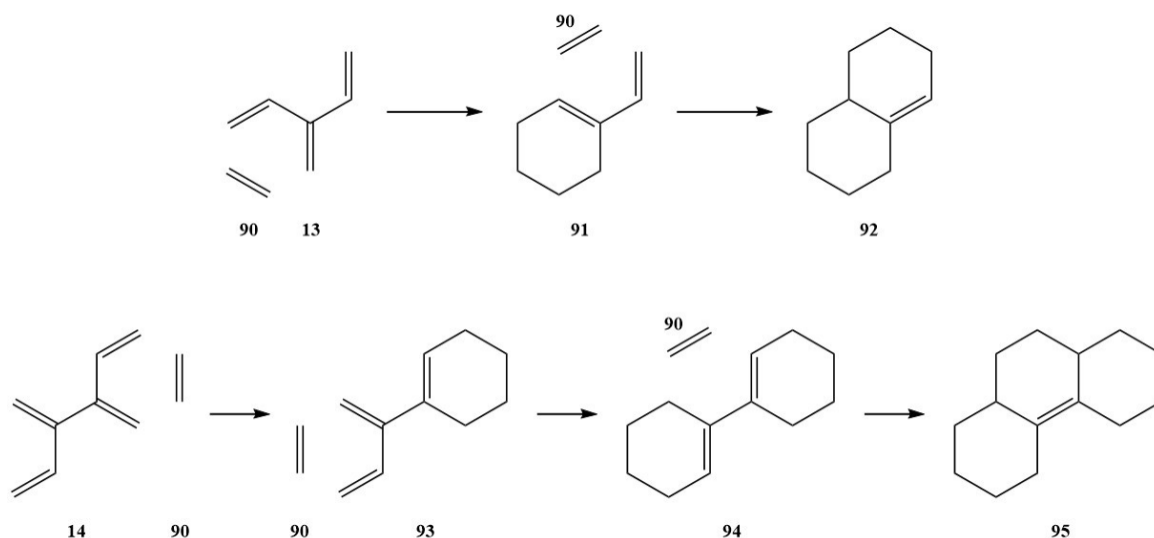


Schema 27 Příprava dendralenů Migita-Stilleho couplingem

1.3.3 Reaktivita dendralenů

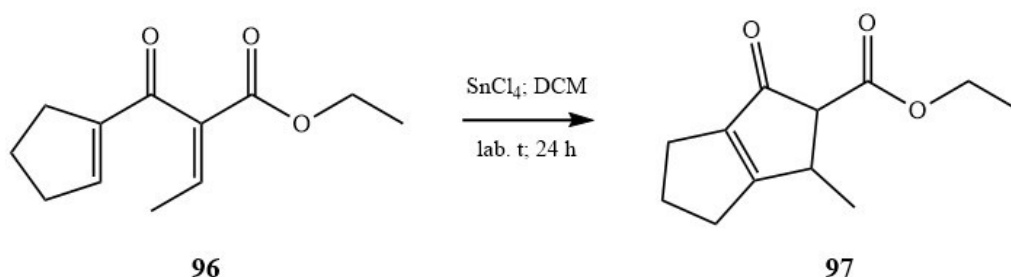
Díky jejich cross-konjugaci je reaktivita dendralenů velmi zajímavá a vzhledem k relativně nedávno vzrůstajícímu zájmu má velký potenciál pro budoucí výzkum. Jak bylo zmíněno výše v kapitole 1.2.3., velký význam má dien-transmisivní Diels-Alderova reakce (DTDA), která byla poprvé zkoumána na dendralenech, a která je velmi výhodná pro rychlou tvorbu polycyklických struktur. Jedná se o jednu z neefektivnějších sekvencí reakcí jak v počtu kroků, tak v atomové ekonomii. Prototypem takové reakce je adice ethylenu na [3] a [4]dendralen (Schema 28). Počet možných tandemových reakcí u [n]dendralenu je n-1. V případě, že první adice DTDA probíhá významně rychleji než druhá, je možné izolovat

monoaddukt a vystavit ho jinému dienofilu. Pokud je výrazně rychlejší druhá adice, bude izolovatelný pouze konečný adukt, a budou-li mít obě reakce přibližně stejnou rychlost, výsledkem bude směs obou produktů.⁵ Publikované články ukázaly, že základní [3]dendralen reaguje s různými dienofily jako jsou maleinanhydrid, různé chinony, N-fenyl-1, 2, 4-triazolin-3, 5-dion, dimethylacetylendikarboxylát nebo maleinimid.²²



Schema 28 Prototyp DTDA u [3] a [4]dendralenu

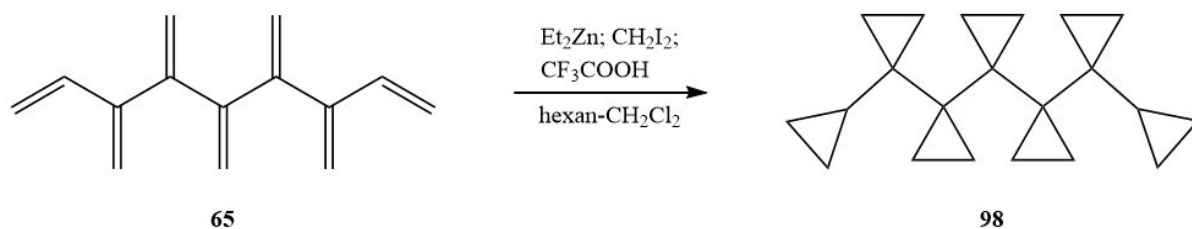
V Nazarovově cyklizaci figurují divinylketony, které mohou být považovány za 3'-oxa-[3]dendraleny, proto i tato reakce se dá počítat do reaktivity dendralenů. Jedná se o konverzi divinylketonu na cyklický pentadienol, který následně tautomerizuje na cyklopentenon. Je to významná reakce tvořící substituované cykly a polycyklické sloučeniny, které se využívají v medicíně, kosmetice i nauce o materiálech. Nazarovova cyklizace má dobře známý mechanismus a předvídatelné výsledky.⁴



Schema 29 Příklad Nazarovovy cyklizace

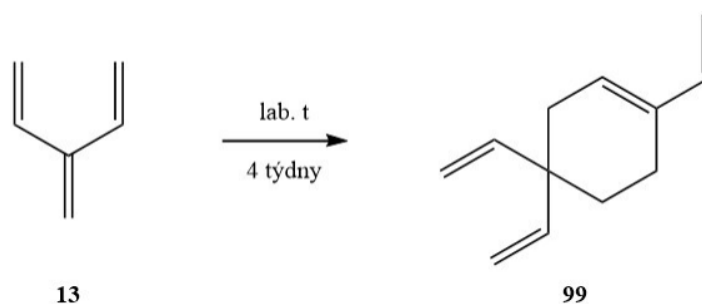
Zajímavou reakcí na [n]dendralenech je kompletní cyklopropanace publikovaná Sherburnovou skupinou v roce 2011. Dochází zde k násobné Simmon-Smithově reakci ethenových jednotek (Schema 30).

Produkty – ivyany – zaujímají konformaci tvaru šroubovice v pevném stavu i v roztoku.³⁰



Schema 30 Násobná Simmon-Smithova reakce na [7]dendralenu

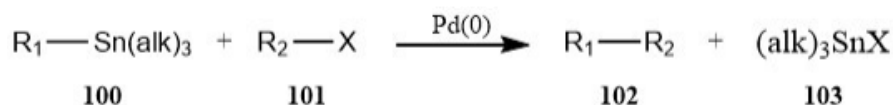
Nesubstituované dendraleny jsou relativně nestabilní. Například [3]dendralen podléhá dimerizaci (Schema 31), která probíhá jako Diels-Alderova reakce.²²



Schema 31 Dimerizace [3]dendralenu

1.4 Migita-Stilleho coupling

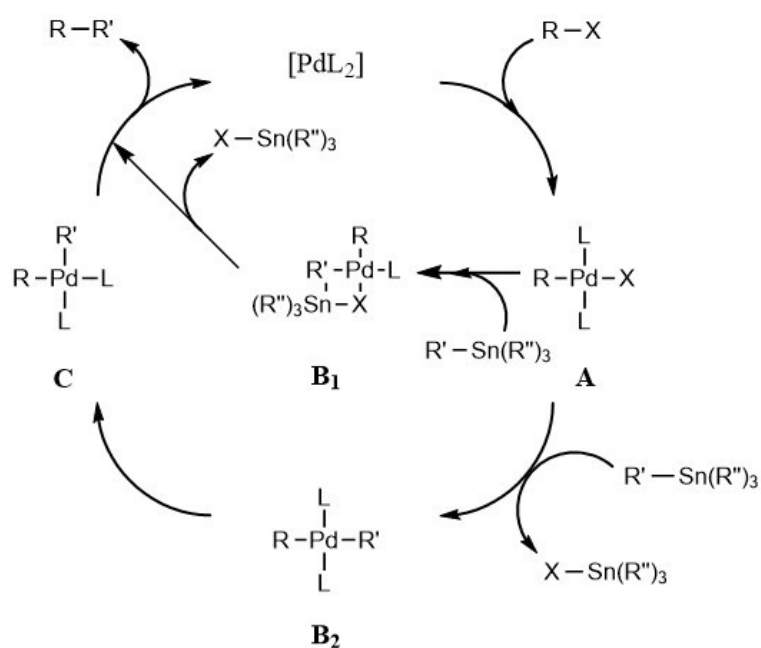
Migita-Stilleho coupling (někdy uváděn jako Migita-Kosugi-Stilleho nebo jen Stilleho coupling) je palladiem katalyzovaný cross-coupling organostannanů a organických elektrofilů, obvykle halogenidů nebo triflátů. (Schema 32) Jako první publikoval reakci na tomto principu M. Kosugi v roce 1977³¹, o rok později ji rozvinul Stille³² a v dalších letech pokračoval v jejím popisu³³. Od té doby uběhlo více než 30 let a stále je Migita-Stilleho coupling jedna z nejvíce používaných palladiem katalyzovaných reakcí, vytvářejících C-C vazbu. Velkými výhodami jsou mírné reakční podmínky a jednoduchá příprava různorodých couplingových partnerů. Trialkylcínitá sloučeniny jsou také poměrně stabilní vůči vzduchu a vlhkosti a tolerují množství různých funkčních skupin. Tyto výhody jsou vyvážené značnou toxicitou organocínitých sloučenin.³⁴



Schema 32 Migita-Stilleho coupling

První fází cross-couplingu je oxidativní adice, kdy se elektrofil váže na palladiový katalyzátor čímž vzniká organopalladnatý komplex **A**. Poté dochází k transmetalaci, která je

typická pro cross-couplingové reakce. Pro ni u Migita-Stilleho couplingu existují dva mechanismy – otevřený, který bude upřednostněn v případě dobře odstupujících skupin (např. triflátů) nebo u polárních rozpouštědel, a cyklický, který převažuje hlavně při použití objemných fosfinových ligandů palladia. U cyklické transmetalace cín, substituent R', palladium a skupina X vytvoří přechodný čtyřčetný cyklus **B₁** (Schema 33), ze kterého následně cín a skupina X odstupují. V přechodném stavu dochází k uvolnění ligandu palladia na rozdíl od otevřeného mechanismu, kdy oba ligandy zůstávají připojeny na palladiu **B₂**. Po transmetalaci následuje izomerizace z *trans* na *cis*, která je nutná pro poslední fázi reakce.³⁵ Nakonec se při reduktivní eliminaci uvolňuje produkt couplingu z palladnatého komplexu **C** a katalyzátor se tím regeneruje.³⁶

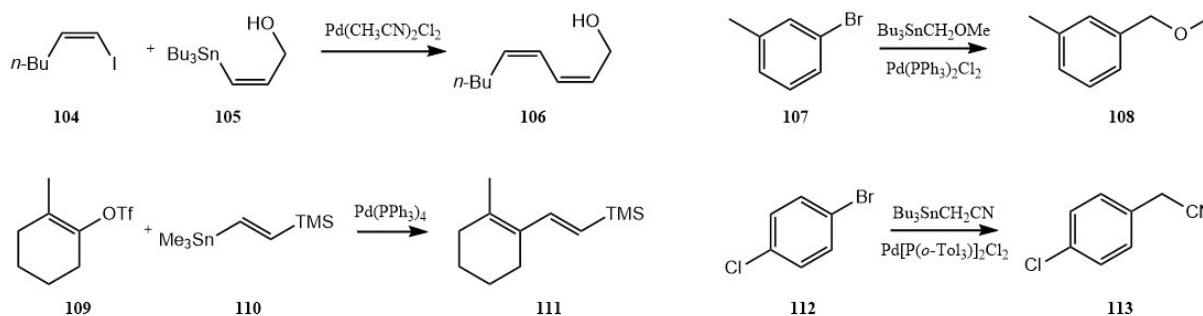


Schema 33 Mechanismus Migita-Stilleho couplingu

Rychlost reakce závisí především na rychlosti transmetalace. Substituenty seřazené podle rychlosti transmetalace od nejrychlejšího po nejpomalejší jsou: alkynyl > alkenyl > aryl > allyl, benzyl > alkyl. Z tohoto důvodu se pro reakce nejčastěji používají trimethylstannany nebo tributylstannany, které do transmetalace zasahují jen výjimečně.³⁶ Trimethylstannany jsou sice reaktivnější a mají jednodušší ¹H-NMR spektra, ale také jsou výrazně toxičtější.³⁷

Jako elektrofilní couplingový partner se nejčastěji používají alkenylbromidy, které vyžadují zvýšenou teplotu, nebo alkenyljodidy, které jsou reaktivnější, reagují i za mírných podmínek a více stereospecificky než bromidy. Bylo popsáno velmi málo limitací u těchto elektrofilů, dokonce i tetrasubstituované vinylijodidy reagovaly s dobrým výtěžkem. Dají se využít také arylhalogenidy, především aryljodidy, případně arylbromidy, ale také heteroaryhalogenidy. Dobrým elektrofilním partnerem jsou acylchloridy, například

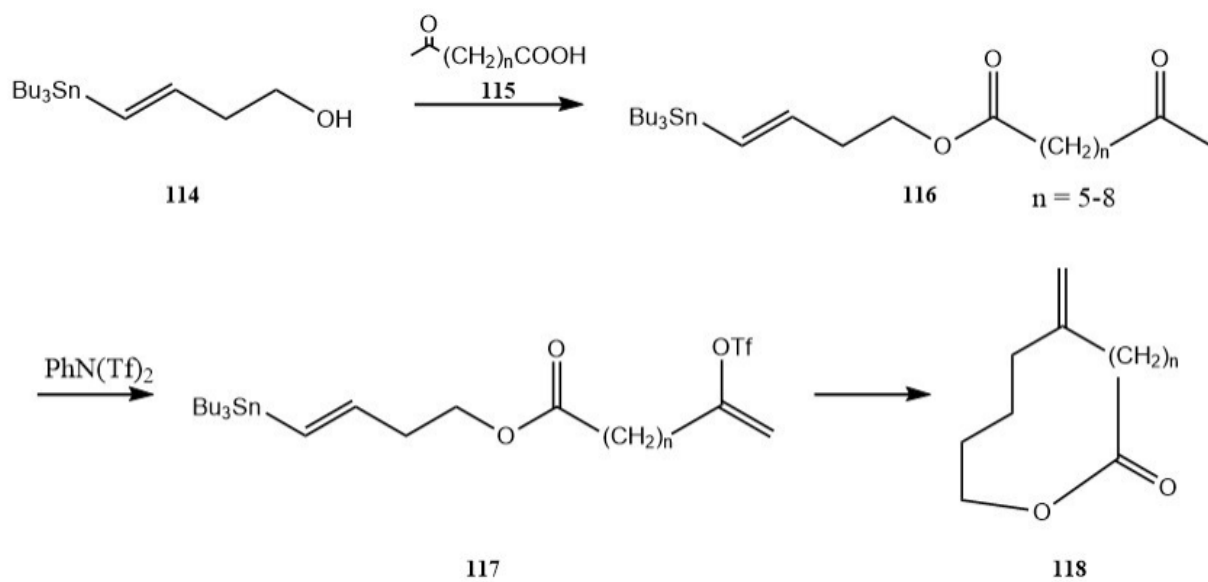
v intramolekulárním couplingu. Kromě halogenidů reagují i některé další funkční skupiny. Za zmínku stojí vinyltrifláty nebo aryltrifláty, které jsou srovnatelné s arylbromidy.³⁸



Schema 34 Příklady Migita-Stilleho couplingu s různými elektrofilů a stannany

Jak již bylo zmíněno výše, alkyl na stannanu reaguje mnohem pomaleji než ostatní substituenty, proto se methyly a především butyly používají jako „nepřenosné“ ligandy. V některých případech mohou zasahovat do reakcí, ale je to výjimečné a děje se to hlavně při zvýšených teplotách. Jako couplingový partner může reagovat tetramethyl- nebo tetrabutylstannan s aryl- nebo benzyhalogenidem. Lépe reagují aktivované stannany, například hydroxymethyl, methoxymethyl a kyanomethyl tributylstannan. Alkenylstannany reagují dobře s množstvím elektrofilů a je zde málo omezení. Obvykle se využívají 1,2-disubstituované substráty, protože více komplexní alkenylstannany reagují hůře nebo vůbec. Zvláště reaktivní v Migita-Stilleho couplingu jsou α -alkoxysubstituované alkenylstannany. Vhodné jsou i arylstannany, kde navíc jak elektron-odtahující tak elektron-dodávající substituenty na arylu urychlují coupling. Alkyl v *ortho* poloze může někdy způsobit přesun „nepřenosného“ ligandu (viz výše). Toto se dá vyřešit přidáním měďné soli (obvykle CuI)³⁸, která také pomáhá urychlovat reakci v případě málo reaktivních stannanů.³⁹ Alkynylstannany jsou nejvíce reaktivní skupinou pro Migita-Stilleho reakci a reagují s velkým množstvím různých elektrofilů. V případě allylstannanů někdy dochází po couplingu k migraci dvojné vazby do konjugace a není jednoduché předvídat regiochemii reakce. Také reagují pomalu, ale dostatečně.³⁸

Migita-Stilleho reakce se dá využít i v přípravě cyklických sloučenin. První zmínky byly publikovány Piersem a jeho skupinou a jednalo se o pěti- a šestičtené cykly.⁴⁰ V následujících letech profesor Stille rozšířil tento intramolekulární coupling na cykly o různé velikosti.⁴¹ Významným příkladem užitečnosti této reakce je poslední krok Nicolaouvy přípravy rapamycinu.⁴² (Schema 35)



Schema 35 Intramolekulární Migita-Stilleho coupling

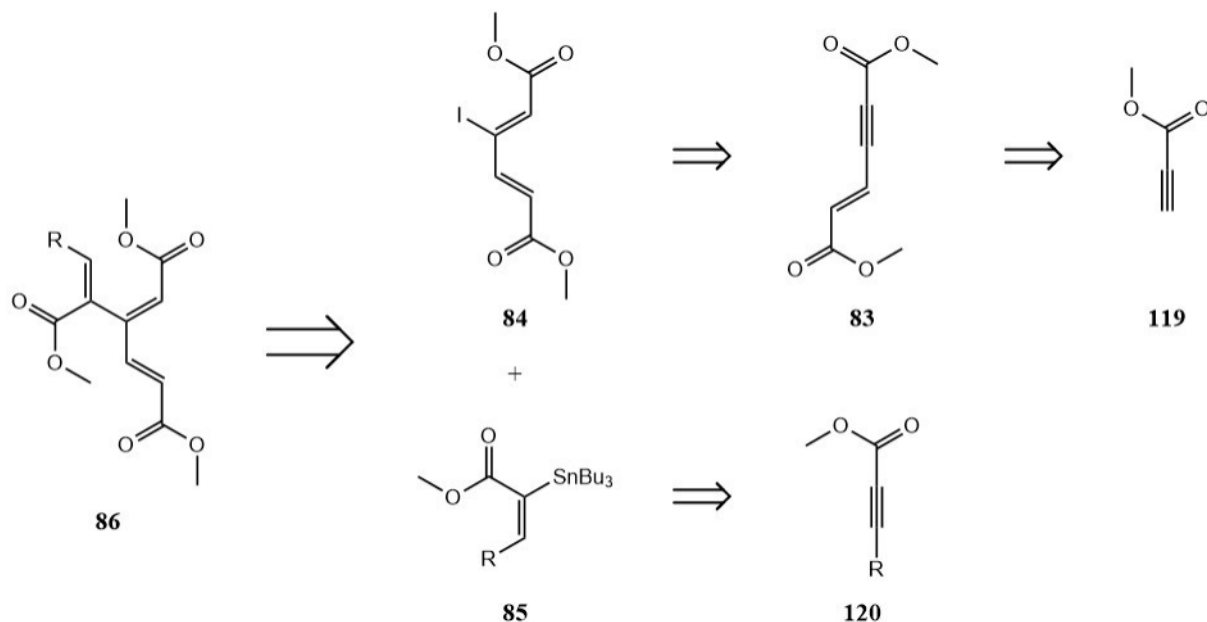
2 Cíl práce

Vzhledem k omezeným znalostem o přípravě a reaktivitě dendralenů s elektron-odtahujícími substituenty bylo cílem této práce rozšířit knihovnu [3]dendralenů o nové deriváty s esterovými skupinami, a dále prozkoumat jejich reaktivitu při dien-transmisivní Diels-Alderovy reakci s *N*-fenylmaleinimidem.

3 Výsledky s diskusí

3.1 Návrh syntézy dendralenů

Naše strategie spočívala ve využití Migita-Stilleho couplingu ke spojení 2-stannylovaného akrylátu **85** (Schema 36) a 3-jodakrylátu **84** za vzniku dendralenů s minimálně třemi elektron-odtahujícími skupinami.

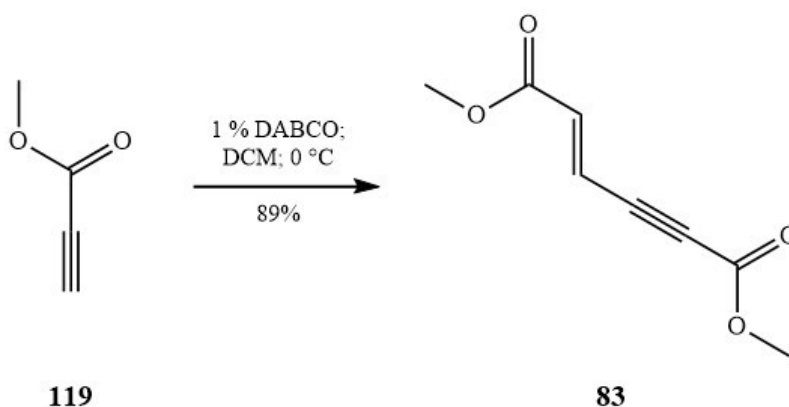


Schema 36 Návrh syntézy dendralenů

Stannylované 2-akryláty **85** byly připraveny z odpovídajících methyl propiolátů **120** pomocí regioselektivní hydrostannylace katalyzované $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. Jodakrylát byl již syntetizován dříve⁴³ pomocí hydrojodace enynu **83**, který byl připraven pomocí autoadice methyl propiolátu **119** katalyzované pomocí DABCO.

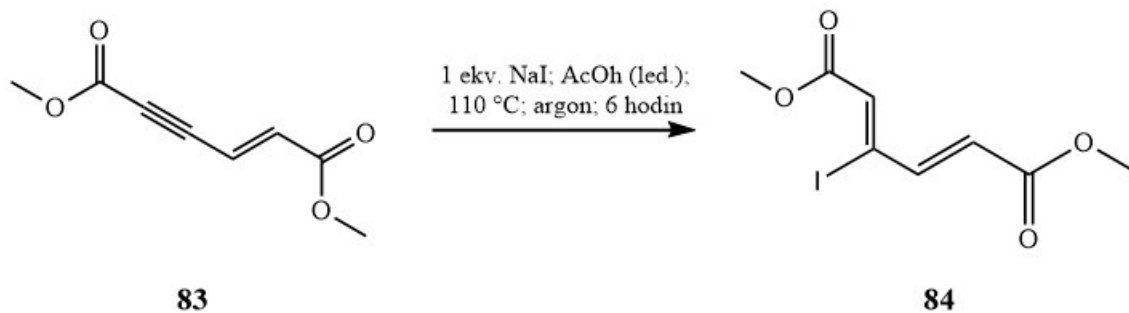
3.2 Optimalizace přípravy jodovaného couplingového partnera

Dimethyl-(E)-hex-2-en-3-ynoát **83**, jak je uvedeno výše, vzniká autoadicí dvou methylpropiolátů v bazickém prostředí (Schema 37), k reakci je potřebné pouze katalytické množství báze DABCO (1 %). Reakce je silně exotermní a je třeba provádět ji v ledové lázni.



Schema 37 Příprava enynu

Reakce proběhla velice rychle, v průběhu ca 20 minut, podle použitého množství výchozí látky. Po odpaření rozpouštědla byla reakční směs bez zpracování přečištěna sloupcovou chromatografií. Enyn **83** byl izolován jako bílá krystalická látka.



Schema 38 Příprava jodovaného couplingového partnera

Získaný enyn **83** byl dále podroben hydrojodaci pomocí jodidu sodného v ledové kyselině octové (Tabulka 2).

	Ekvivalent NaI	Čas	Výtěžek	Poměr Z/E
1	3,2	20 minut	99 %	50:50
2	1	6 hodin	70 %	97:3

Tabulka 2 Optimalizace podmínek hydrojodace

Na rozdíl od předešlých propiolátů, které byly za těchto podmínek úspěšně a selektivně hydrojodovány (vstup 1) u enynu **83** bylo pozorováno, že dochází ke vzniku směsi izomerů na dvojně vazbě. Tato izomerizace je zřejmě způsobena vznikem katalytického množství HI

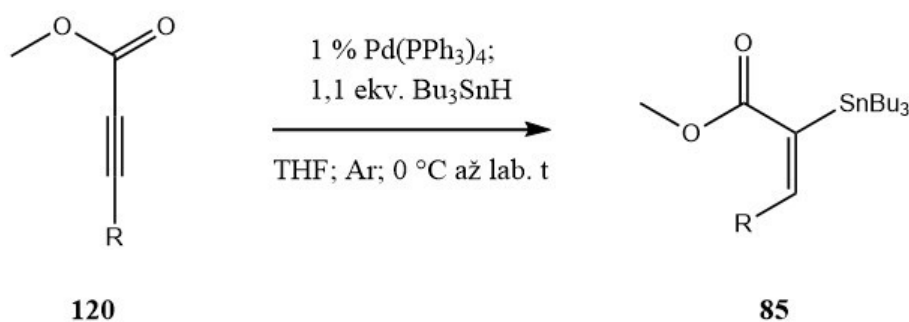
v reakční směsi, která byla v minulosti pro podobné izomerizace selektivně využita.⁴⁴ Žádaný Z-izomer bylo možné izolovat rekrystalizací z horkého diethyletheru.

Pro získání co nejlepšího výsledku byla provedena optimalizace reakčních podmínek (vstup 1 a 2) a bylo zjištěno, že k reakci stačí použít jen 1 ekvivalent NaI, aby izomerizace probíhala jen v zanedbatelném množství.

3.3 Příprava stannylovaných couplingových partnerů

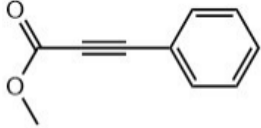
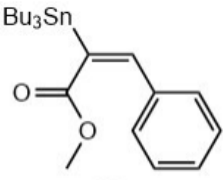
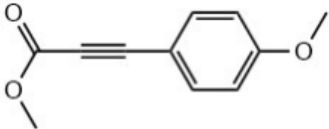
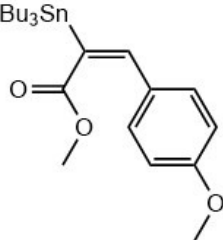
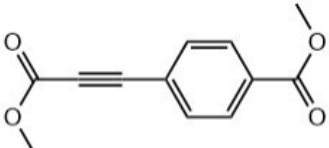
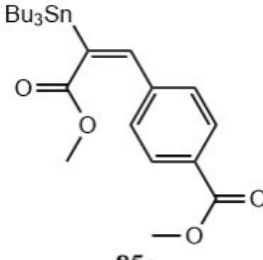
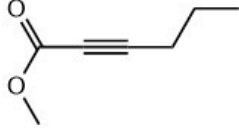
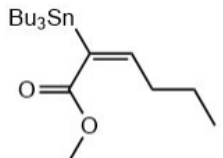
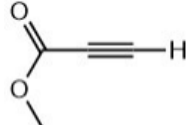
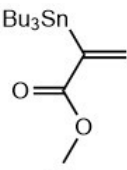
U druhého couplingového partnera bylo potřeba zavést tributylcín na dvojnou vazbu. Pro účely mé práce byly jako výchozí látky pro hydrostannylaci zvoleny právě tyto methyl propioláty (Tabulka 3), aby mohl být sledován případný vliv substituentů na následující reakce.

Propioláty **120a**, **120d** a **120e** jsou komerčně dostupné a nebylo je nutné připravovat. Propioláty **120b** a **120c** byly dodány ze zásob výzkumné skupiny.



Schema 39 Hydrostannylace

Výsledky reakcí shrnuje tabulka 3.

	Propiolát	Stannan	Čas	Výtěžek
1	 <p>120a</p>	 <p>85a</p>	1,5 hodiny	77 %
2	 <p>120b</p>	 <p>85b</p>	2,5 hodiny	82 %
3	 <p>120c</p>	 <p>85c</p>	3 hodiny	76 %
4	 <p>120d</p>	 <p>85d</p>	4 hodiny	74 %
5	 <p>120e</p>	 <p>85e</p>	4 hodiny	82 %

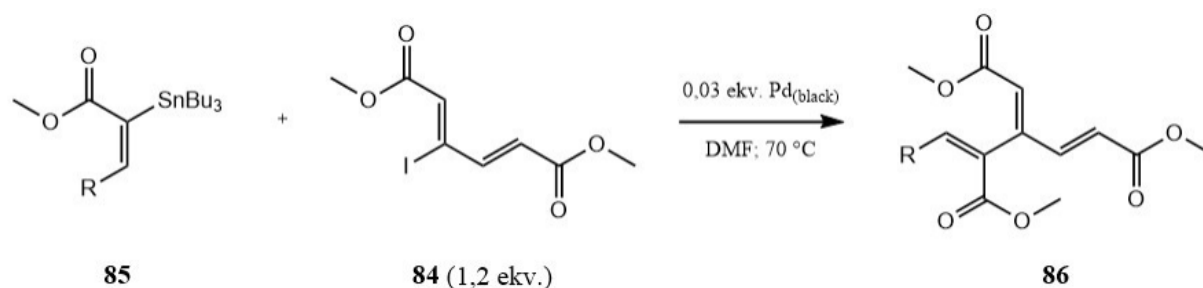
Tabulka 3 Shrnutí připravených stannanů

Vybrané methyl propioláty **120** byly hydrostannylovány pomocí Bu_3SnH s katalýzou $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. Reakce probíhaly v inertním prostředí pod argonem a během pomalého přidávání tributylcínhydridu bylo nutné reakční směsi chladit v ledové lázni. Po spotřebování výchozích látek, což bylo zjištěno pomocí TLC, byly reakční směsi odpařeny a produkty byly izolovány pomocí sloupcové chromatografie jako viskózní oleje.

Z tabulky vyplývá, že substituce R na hydrostannylaci nemá velký vliv a reakce probíhá regioselektivně a stereoselektivně při použití tributylcínhydridu, stabilizovaného pomocí BHT. Později při použití nestabilizovaného tributylcínhydridu kvůli komerčnímu výpadku bylo zjištěno, že reakce ztrácí svoji selektivitu i efektivitu, vzniká směs nedělitelných produktů a reakce nedoběhne zcela do konce. Pravděpodobně tedy dochází kromě palladiem katalyzované hydrostannylace i k adici radikálové, která zavede cín do pozice 3.

3.4 Příprava dendralenů, substituovaných elektron odtahujícími skupinami

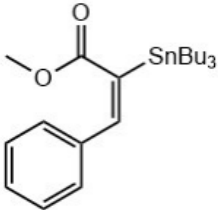
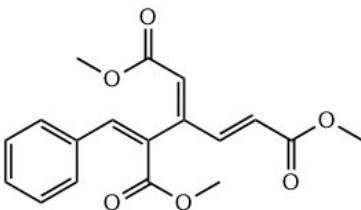
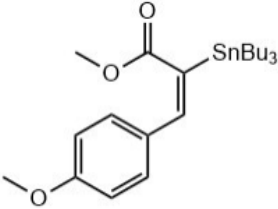
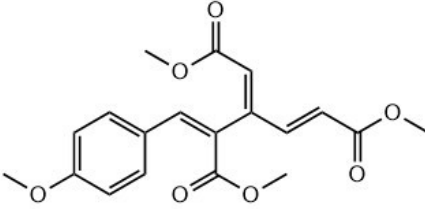
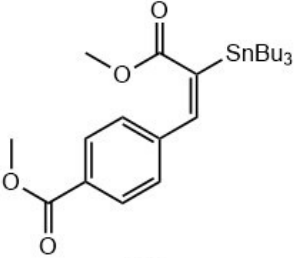
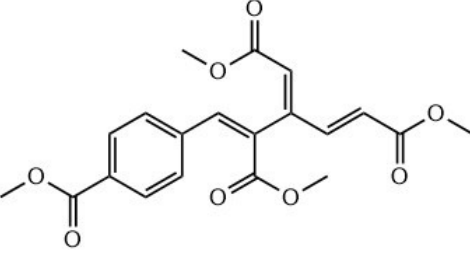
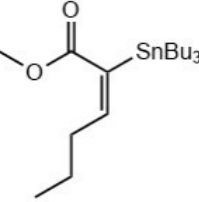
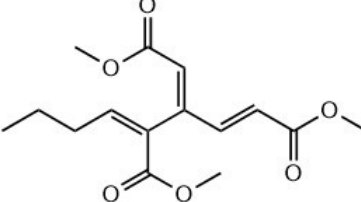
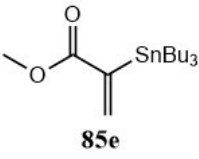
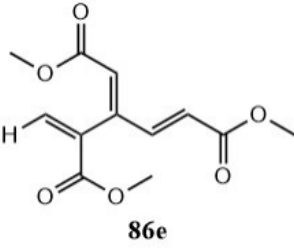
Dendraleny byly připraveny dle následujícího schématu²⁹:



Schema 40 Migita-Stilleho coupling

Reakce byly ukončeny po spotřebování výchozího jodakrylátu, což bylo kontrolováno pomocí TLC. Výsledky jsou dále shrnuty v tabulce 3. V případě dendralenů **86a**, **86c** a **86d** jsme dosáhli vysokých výtěžků v rozmezí 70-79 %. V případě dendralenu **86b** jsme pozorovali o něco nižší výtěžek (57 %). Nejnižšího výtěžku jsme dosáhli u dendralenu **86d**, který je zřejmě způsoben nestabilitou výchozího stannanu **85d** a dále vznikem menšího množství izomerního produktu, který nebylo kvůli čistotě možné identifikovat.

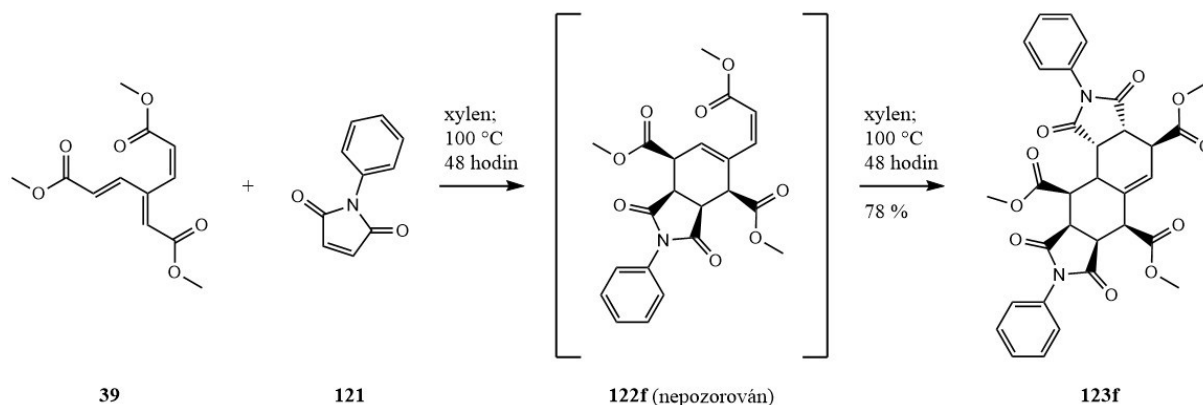
Získané produkty jsou uvedeny v tabulce 4. Jejich totožnost byla potvrzena pomocí NMR spektroskopie.

	Stannan	Dendralen	Čas	Výtěžek
1	 <p>85a</p>	 <p>86a</p>	7 hodin	79 %
2	 <p>85b</p>	 <p>86b</p>	3 hodiny	57 %
3	 <p>85c</p>	 <p>86c</p>	18 hodin	70 %
4	 <p>85d</p>	 <p>86d</p>	4,5 hodiny	78 %
5	 <p>85e</p>	 <p>86e</p>	17 hodin	30 %

Tabulka 4 Shrnutí připravených [3]dendralenů

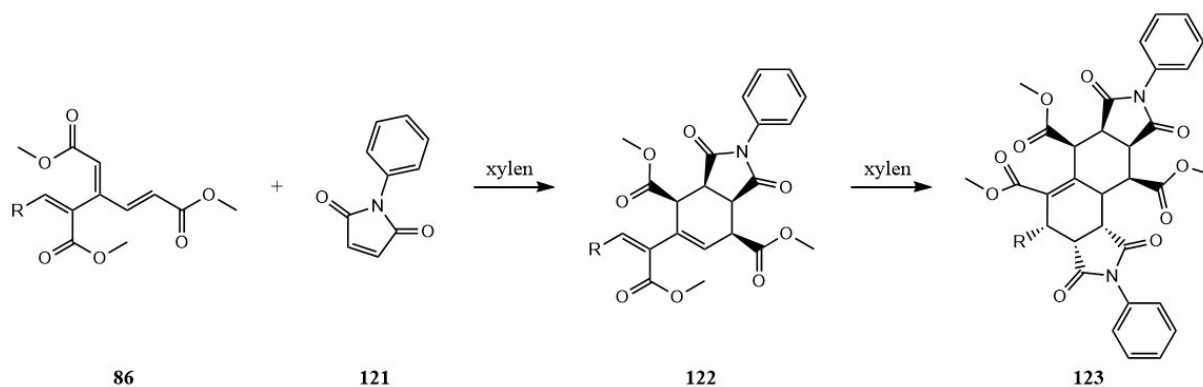
3.5 Diels-Alderova reakce dendralenů s dienofilem

Získané dendraleny byly podrobeny DTDA reakci za podmínek optimalizovaných pro následující dendralen⁴⁵:



Schema 41 DTDA reakce modelového triesteru **39**

Tuto reakci lze provádět i ve velmi malých množstvích (0,2 mmol), protože produktem je těžko rozpustný precipitát, který lze snadno odfiltrovat.



Schema 42 Diels-Alderova reakce připravených [3]dendralenů

Výsledky těchto reakcí jsou uvedeny v tabulce 5:

	Výchozí dendralen	Čas	Teplota	Výtěžek monoadduktu	Výtěžek bisadduktu
1	86a				
2	86b	14 dní	100 °C	62 %	
3	86c	5 dní, poté 23 hodin	100 °C, poté 150 °C	91 %	
4	86d				
5	86e	1 den	100 °C		74 %

Tabulka 5 Výsledky DTDA dendralenů a *N*-fenylmaleinimidu

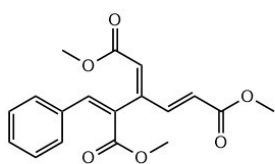
Na rozdíl od modelového dendralenu **39**, jsme kromě dendralenu **86e** nepozorovali vznik precipitátu už po dvou dnech, a proto jsme prodloužili reakční dobu (vstup 2) nebo zvýšili teplotu (vstup 3). Po ukončení reakce a přidání hexanu se v reakčních směsích vytvořil precipitát, který jsme odfiltrovali.

U dendralenů **86a** a **86d** jsme nebyli schopní produkt získat v dostatečné čistotě na spolehlivé určení struktury. U dendralenu **86e** proběhla DTDA dle očekávání a tetracyklický produkt byl izolován v 74 % výtěžku.

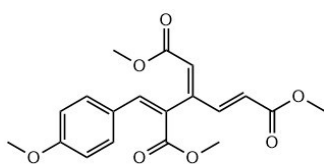
U dendralenů **86b** a **86c** jsme však pozorovali zastavení reakce už po první Diels-Alderově reakci, i přes mnohem drastičtější reakční podmínky. Z toho se dá usuzovat, že produkty **122b** a **122c** nejsou vhodné pro následnou druhou Diels-Alderovu reakci, nejpravděpodobněji ze sterických důvodů, protože dvojně vazby nemohou efektivně zaujmout cis-konformaci na rozdíl od monoadduktů **122b** a **122c**.

4 Závěr

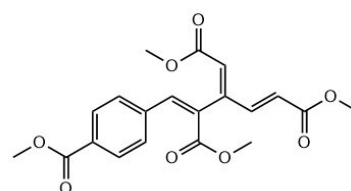
V rámci této práce se nám podařilo připravit pět nových [3]dendralenů, substituovaných elektron odtahujícími skupinami s uspokojivými výtěžky.



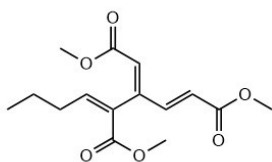
86a 79 %



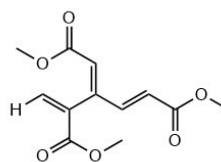
86b 57 %



86c 70 %

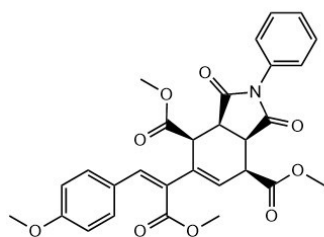


86d 78 %

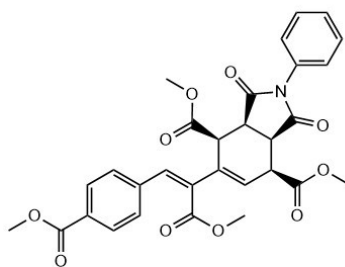


86e 30 %

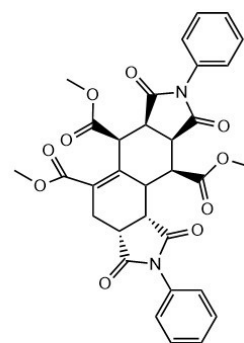
Tyto dendraleny jsme podrobili dien-transmisivní Diels-Alderově reakci s *N*-fenylmaleinimidem za vzniku tří nových finálních polycyklických látek. V jednom případě jsme získali očekávaného bisaduktu druhého stupně DTDA s výtěžkem 74 %, a ve dvou případech byly izolovány produkty prvního stupně DTDA s výtěžky 62 % a 91 %.



122b 62 %



122c 91 %



123e 74 %

5 Experimentální část

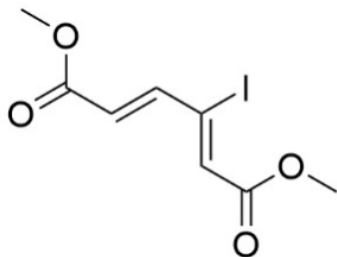
Veškeré výchozí látky a kovové katalyzátory byly zakoupeny od firmy Merck KGaA a použity bez čištění. Bezvodá rozpouštědla DMF, DCM byla zakoupena od firmy Sigma-Aldrich a použita bez dalšího sušení. Rozpouštědla jako hexan, ethyl-acetát, THF, diethylether, xylen a ledová kys. octová byla zakoupena od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

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

Měření IR spekter látek bylo provedeno na spektrofotometru NICOLET 6700FT-IR. Hmotnostní spektra všech látek byla měřena na hmotnostním spektrometru ExpressionL CMS ve spojení s Plate Express. Hmotnostní spektra s vysokým rozlišením byla měřena na hmotnostním spektrometru s elektrosprejovou ionizací (HR-MS systém Waters Acquity UPLC I-class spojený se Synapt G2Si Q-TOF). Teploty tání produktů byly zjištěny pomocí přístroje Büchi Melting Point B-540.

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

5.1 Syntéza jodakrylátu



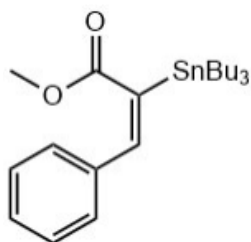
Byly použity standardní podmínky dle literatury.⁴³ Roztok dimethyl (*E*)-hex-2-en-4-yndioátu **83** (5,045 g, 30 mmol) a NaI (4,497 g, 30 mmol) v ledové kyselině octové (17,2 ml, 300 mmol) byl zahříván na 110 °C po dobu 20 minut. Reakční směs byla po vychladnutí naředěna Et₂O (100 ml) a promyta vodou (1 x 100 ml). Vodná fáze byla reextrahována pomocí diethyletheru (1 x 50 ml). Smíšená organická fáze byla promyta 5 % roztokem Na₂CO₃ (2 x 150 ml) a nasyceným roztokem Na₂S₂O₃ (1 x 150 ml). Bezvodá fáze byla vysušena pomocí Na₂SO₄ a odpařena do sucha. Rezidua byla čištěna rekrystalizací z horkého Et₂O pro získání čistého (*Z*)-izomeru jododienů jako bílých krystalů, m. p. 82,9–84,0 °C, 76 % výtěžek (6,750 g). Všechna spektrální data se shodují s daty popsány v literatuře.⁴³

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.08 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.49 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.81 (s, 3H); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃): δ 165.9, 164.7, 145.7, 132.7, 132.0, 110.7, 52.2, 52.1; **IR** (ATR-Ge): ν_{\max} 2955, 1722, 1698, 1435, 1297, 1232, 1177 cm⁻¹; **LR-MS** (APCI⁺): *m/z* (rel. intenzita) 297.1 [M+H]⁺ (100), 169.2 (50), 165.3 (34); **HR-MS** (TOF-ESI⁺): vypočteno pro C₇H₉IO₄⁺ [M+H]⁺ 296.9618, nalezeno 296.9627

5.2 Syntéza stannanů

Do předsušené baňky s míchadlem naplněné argonem bylo přidáno Pd(PPh₃)₄ (0,02 ekv.) a výchozí propiolát (1 mmol), jako rozpouštědlo byl použit bezvodý THF (1 ml na 1 mmol výchozího propiolátu). Pokud je propiolát kapalný, byl přidán až po přidání THF. Baňka byla ponořena do ledové lázně a pomalu byl přikapáván bezvodý tributylcín (1,05–1,1 ekv.). Poté byla baňka vyjmuta z ledové lázně a reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě, dokud TLC neukázalo úplné spotřebování výchozí látky. Míchadlo bylo vyňato, rozpouštědlo odpařeno a reakční směs byla bezprostředně navrstvena na připravený silikagelový sloupec (čistý hexan). Čisté produkty byly získány pomocí gradientové sloupcové chromatografie.

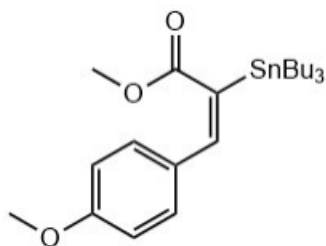
Methyl (*E*)-2-tributylstannyl-3-fenylakrylát **85a**



Výchozí methyl fenylpropiolát **120a** (8,11 mmol; 1,2 ml). Reakční čas 1,5 hodiny. Po pročištění byl výtěžek 77 % (2,8 g) bezbarvého oleje. $R_f = 0,54$ (HX:EA 9:1).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ, 7.37 – 7.21 (m, 5H), 6.72 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 1.66 – 1.47 (m, 6H), 1.4 – 1.3 (m, 6H), 1.17 – 0.99 (m, 6H), 0.92 (t, $J = 7.3$ Hz, 9H); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 173.7, 142.2, 139.4, 136.9, 128.4, 128.1, 127.9, 51.4, 28.8, 27.2, 13.7, 10.6; **IR** ν_{\max} 2955; 2926; 2871; 2853; 1705; 1596; 1494; 1463; 1207; 1191; 1171; 1011; 929; 875; 754; 694; 615 cm⁻¹; **HR-MS** (TOF-ESI⁺): m/z vypočteno pro C₂₂H₃₇O₂Sn⁺ 453,1810; nalezeno 453,1818.

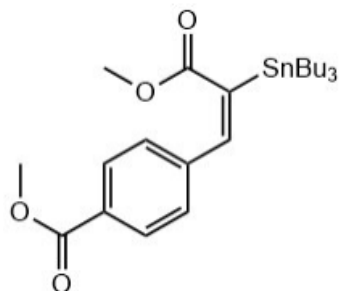
Methyl (*E*)-2-tributylstannyl-3-(4-methoxyfenyl)akrylát **85b**



Výchozí methyl *p*-methoxyfenylpropiolát **120b** (15 mmol; 2,852 g). Reakční čas 2,5 hodiny. Po pročištění byl výtěžek 82 % (5,9 g) bezbarvého oleje. $R_f = 0,55$ (HX:EA 9:1).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.31 – 7.24 (m, AA', BB'; 2H), 6.89 – 6.81 (m, AA', BB'; 2H), 6.65 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 1.61 – 1.51 (m, 6H), 1.41 – 1.30 (m, 6H), 1.08 – 1.03 (m, 6H), 0.95 – 0.87 (m, 9H); **$^{13}\text{C NMR}$** (126 MHz, CDCl_3) δ 159.5, 142.0, 136.4, 129.5, 126.3, 113.7, 55.3, 51.4, 28.8, 27.2, 13.7, 11.9, 10.6; **IR** ν_{max} 2954; 2924; 2871; 2851; 1701; 1604; 1509; 1463; 1442; 1431; 1293; 1252; 1207; 1169; 1114; 1034; 915; 822; 665 cm^{-1} ; **HR-MS** (TOF-ESI⁺): m/z vypočteno pro $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{NaO}_3\text{Sn}^+$ 505,1735; nalezeno 505,1753.

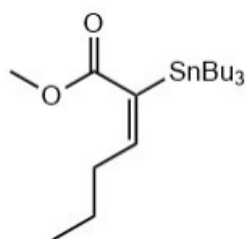
Methyl (*E*)-4-[3-methoxy-3-oxo-2-(tributylstannyl)-prop-1-en-1-yl]benzoát **85c**



Výchozí methylpropiolát **120c** (4 mmol; 0,872 g). Reakční čas 3 hodiny. Po sloupcové chromatografii byl získán výtěžek 76 % (3 mmol; 1,54 g) bezbarvého oleje. $R_f = 0,56$ (HX:EA 9:1).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.02 – 7.96 (m, AA', BB'; 2H), 7.39 – 7.32 (m, AA', BB'; 2H), 6.75 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 1.65 – 1.47 (m, 6H), 1.37 – 1.33 (m, 6H), 1.16 – 1.00 (m, 6H), 0.92 (t, $J = 7.3$ Hz, 9H); **$^{13}\text{C NMR}$** (126 MHz, CDCl_3) δ 173.3, 166.7, 142.8, 141.3, 140.9, 129.7, 129.3, 127.7, 52.1, 51.5, 28.7, 27.2, 13.7, 10.7; **IR** ν_{max} 2955; 2927; 2871; 2852; 1723; 1607; 1463; 1434; 1278; 1208; 1191; 1179; 1108; 1018; 919; 794; 767; 697 cm^{-1} ; **LR-MS** (APCI⁺): m/z (rel. intenzita) 453,2 [$\text{M}-\text{Bu}$]⁺ (100); 509,3 [$\text{M}+1$]⁺ (4); **HR-MS** (TOF-ESI⁺): m/z vypočteno pro $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{NaO}_4\text{Sn}^+$ 533,1684; nalezeno 533,1698.

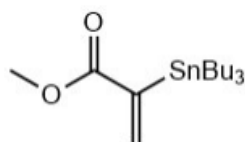
Methyl (*E*)-2-tributylstannylhex-2-enát **85d**



Výchozí methyl hex-2-ynoát **120d** (10 mmol; 1,338 ml). Reakční čas 4 hodiny. Po pročištění byl výtěžek 74 % (3,1 g) bezbarvého oleje. $R_f = 0,51$ (HX).

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 6.08 – 5.94 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.41 – 2.33 (m, 2H), 1.55 – 1.39 (m, 8H) 1.32 – 1.25, (m, 8H), 0.94 – 0.84 (m, 16H); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 171.9, 153.4, 153.4, 135.6, 51.2, 34.2, 28.9, 27.3, 22.5 (3C), 13.8 (4C), 10.3 (3C); **IR** ν_{max} 2956; 2927; 2872; 2854; 1712; 1603; 1464; 1431; 1376; 1355; 1191; 1130; 1072; 1046; 961; 914; 874; 768; 745; 690 cm^{-1} ; **LR-MS** (APCI⁺): m/z (rel. intenzita) 361,2 $[\text{M}+\text{Bu}]^+$ (100); 419,2 $[\text{M}+1]^+$ (9).

Methyl 2-tributylstannylakrylát **85e**



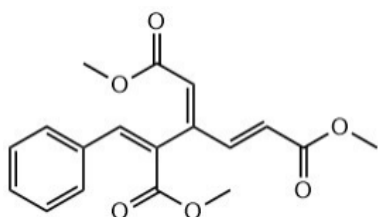
Výchozí methylpropiolát **120e** (20 mmol; 1,775 ml). Reakční čas 4 hodiny. Po pročištění byl výtěžek 82 % (6,2 g) bezbarvého oleje. $R_f = 0,50$ (HX).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.02 – 6.77 (m, 1H), 6.02 – 5.82 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 1.59 – 1.43 (m, 6H), 1.36 – 1.26 (m, 6H), 1.02 – 0.95 (m, 6H), 0.92 – 0.86 (m, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 170.9, 145.9, 139.8, 51.7, 28.9, 27.2, 13.7, 10.1; **IR** ν_{max} 3839; 3734; 3648; 3614; 3566; 2923; 2871; 2853; 1719; 1689; 1456; 1390; 1259; 1213; 1129; 1113; 962; 865 cm^{-1} .

5.3 Syntéza dendralenů

K roztoku stannanu **85** a jodakrylátu **84** (1,2 ekv.) v DMF bylo přidáno 0,03 ekv. Pd^(black). Směs byla zahřívána při 70 °C a míchána, dokud TLC neukázalo spotřebování výchozího stannanu. Suspenze byla přefiltrována, naředěna ethyl-acetátem a promyta nasyceným roztokem NH₄Cl (2 x 20 ml). Vodná fáze byla extrahována ethyl-acetátem (10 ml) a smíšené organické fáze byly promyty 4% roztokem NaF (2 x 30 ml). Precipitát byl odfiltrován přes Büchnerovu nálevku, organická fáze byla vysušena pomocí Na₂SO₄, odpařena a následně navrstvena na připravený silikagelový sloupec (čistý hexan). Produkty byly získány pomocí gradientové sloupcové chromatografie.

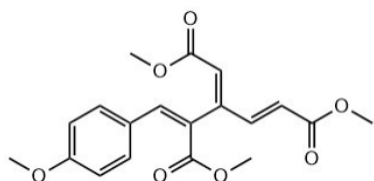
Dimethyl (2Z,4E)-3-((Z)-3-methoxy-3-oxo-1-fenylprop-1-en-2-yl)hexa-2,4-diendioát **86a**



Methyl (*E*)-3-fenyl-2-(tributylstannyl)akrylát **85a** (1,579 g, 3,5 mmol); reakční čas 7 h; eluce hexan/EtOAc (9 : 1 → 75 : 25); bílá amorfnní látka; 79 % výtěžek (0,913 g).

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 7.87 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.37–7.33 (m, 2H), 7.30–7.25 (m, 3H), 6.37 (s, 1H), 6.01 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.66 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ 166.5, 166.3, 165.3, 147.7, 142.9, 140.7, 133.8, 130.1, 129.9, 128.7, 128.1, 126.4, 125.4, 52.6, 52.0, 51.9; IR (ATR-Ge): ν_{max} 2951, 2359, 1705, 1624, 1596, 1451, 1429, 1302, 1276, 1247, 1221, 1161, 1152, 1055, 1004, 971, 852, 761, 690 cm⁻¹; LR-MS (APCI⁺): *m/z* (rel. intenzita) 277.1 (8); 353.0 [M+Na]⁺ (100); HR-MS (TOF-ESI⁺): vypočteno pro C₁₈H₁₈NaO₆⁺ [M+Na]⁺ 353.0996; nalezeno 353.1000.

Dimethyl (2Z,4E)-3-[(Z)-3-methoxy-3-oxo-1-(4-methoxyfenyl)prop-1-en-2-yl]hexa-2,4-diendioát **86b**

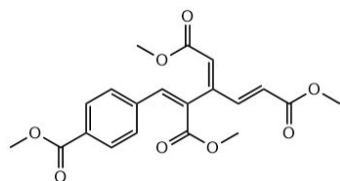


Methyl (E)-3-(4-methoxyfenyl)-2-(tributylstannyl)akrylát **85b** (1,684 g, 3,5 mmol); reakční čas 3 h; eluce hexan/EtOAc (95 : 5 → 85 : 15); bílá amorfnní látka; 57% výtěžek (0,718 g).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.84 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.38–7.32 (m, AA'BB', 2H), 6.85–6.79 (m, AA'BB', 2H), 6.40 (s, 1H), 6.05 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.68 (s, 3H); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃): δ 166.5, 166.5, 165.2, 160.8, 148.0, 142.9, 140.2, 132.0, 127.9, 126.3, 125.2, 123.5, 114.1, 55.3, 52.4, 51.9, 51.7; **IR** (ATR-Ge): *v*_{max} 2948, 1714, 1622, 1601, 1570, 1514, 1458, 1433, 1410, 1306, 1279, 1252, 1219, 1202, 1173, 1147, 1060, 1033, 1002, 867, 835 cm⁻¹; **LR-MS** (ESI⁺): *m/z* (rel. intensity) 304.3 (32), 353.0 (72), 383.0 [M+Na]⁺ (100); **HR-MS** (TOF-ESI⁺): vypočteno pro C₁₉H₂₀NaO₇⁺ [M+Na]⁺ 383.1101, nalezeno 383.1107

Dimethyl (2Z,4E)-3-[(Z)-3-methoxy-3-oxo-1-(4-methoxycarbonylfenyl)prop-1-en-2-yl]

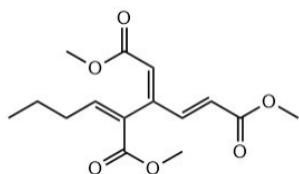
hexa-2,4-diendioát **86c**



Methyl (E)-4-[3-methoxy-3-oxo-2-(tributylstannyl)-prop-1-en-1-yl]benzoát **85c** (1,782 g, 3,5 mmol); reakční čas 18 h; eluce hexan/EtOAc (95 : 5 → 92 : 8); bílá amorfnní látka; 70 % výtěžek (0,951 g).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.97–7.92 (m, AA'BB', 2H), 7.90 (s, 1H), 7.44–7.40 (m, overlap, AA'BB', 2H), 7.39 (d, overlap, *J* = 15.7 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.99 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.68 (s, 3H); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃): δ 166.3, 166.1, 165.8, 165.1, 147.1, 142.5, 139.2, 138.0, 130.7, 129.7, 129.6, 128.6, 128.3, 125.4, 52.7, 52.2, 51.9, 51.8; **IR** (ATR-Ge): *v*_{max} 3735, 3650, 3566, 2954, 1713, 1633, 1597, 1435, 1275, 1256, 1241, 1225, 1204, 1185, 1173, 1152, 1107, 979, 863, 779, 766, 703 cm⁻¹. **LR-MS** (ESI⁺): *m/z* (rel. intenzita) 318.9 (22), 361.0 (19), 411.1 [M+Na]⁺ (100); **HR-MS** (TOF-ESI⁺): vypočteno pro C₂₀H₂₀NaO₈⁺ [M+Na]⁺ 411,1050, nalezeno 411,1055

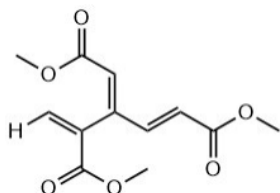
Dimethyl (2Z,4E)-3-((Z)-1-methoxy-1-oxohex-2-en-2-yl)hexa-2,4-dienoát **86d**



Methyl (*E*)-2-(tributylstannyl)hex-2-enát **85d** (1,460 g, 3,5 mmol); reakční čas 4,5 h; eluce hexan/EtOAc (95 : 5 → 85 : 15); bílá amorfnní látka; 78 % výtěžek (0,808 g).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.38 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 7.04 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.00 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 1.96–1.87 (m, 2H), 1.46–1.35 (m, 2H), 0.86 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃): δ 166.4, 165.5, 165.1, 146.7, 145.3, 144.0, 127.9, 127.3, 125.2, 52.1, 51.9, 51.6, 31.7, 21.5, 13.8; **IR** (ATR-Ge): ν_{\max} 2959, 2929, 2870, 2359, 1727, 1713, 1649, 1624, 1601, 1458, 1435, 1306, 1281, 1257, 1239, 1193, 1172, 1063, 1003, 870, 791 cm⁻¹; **LR-MS** (ESI⁺): *m/z* (rel. intenzita) 319.0 [M+Na]⁺ (100); **HR-MS** (TOF-ESI⁺): vypočteno pro C₁₅H₂₀NaO₆⁺ [M+Na]⁺ 319.1152, nalezeno 319.1165

Dimethyl (2Z,4E)-3-(3-methoxy-3-oxoprop-1-en-2-yl)hexa-2,4-dienoát **86e**



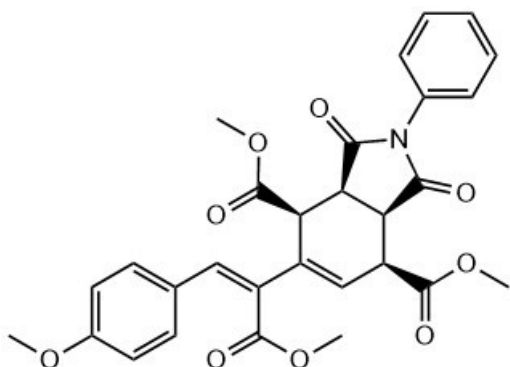
Methyl 2-tributylstannylakrylát **85e** (2,07 g, 5,53 mmol); reakční čas 17 h; eluce hexan; bílá amorfnní látka; 30% výtěžek (0,421 g).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H; =CH), 6.57 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H; =CH), 6.19 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H; =CH), 6.10 (dt, *J* = 15.6, Hz, 1H; =CH), 5.57 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H; =CH), 3.77 (s, 3H; OCH₃), 3.76 (s, 3H; OCH₃), 3.70 (s, 3H; OCH₃); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 166.34, 165.31, 165.11, 147.54, 144.52, 136.05, 128.25, 126.33, 125.77, 52.28, 51.93, 51.71; **IR** ν_{\max} 3002; 2957; 1711; 1703; 1634; 1624; 1458; 1436; 1310; 1279; 1194; 1169; 1126; 1029; 1012; 991; 971; 861; 824; 700; 665 cm⁻¹; **LR-MS** (APCI⁺): *m/z* (rel. intenzita) 223.0 [M-MeO]⁺ (100); 255.0 [M+1]⁺ (51); **HR-MS** (TOF-ESI⁺): *m/z* vypočteno pro C₁₂H₁₄O₆Na⁺ 277,0683; nalezeno 277,0691.

5.4 Produkty Diels-Alderovy reakce

Výchozí dendralen **86** a *N*-fenylmaleinimid **121** (2,5 ekv.) byly míchány v xylenu (5 ml na 1 mmol dendralenu) v baňce uzavřené pryžovou zátkou při 100 °C (respektive látka **86c** při 100 °C a poté 150 °C) dokud se nevytvořilo větší množství precipitátu. Po zchladnutí byla reakční směs naředěna hexanem a precipitát byl odfiltrován. Filtrát byl odpařen, rozpuštěn v malém množství ethyl-acetátu a přidáním hexanu se vytvořilo malé množství precipitátu.

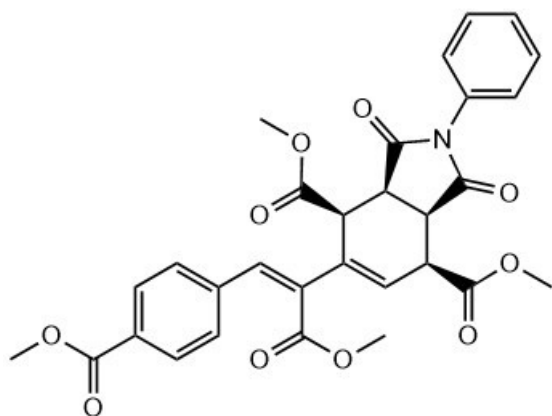
Sloučenina **122b**



Dendralen **86b** (1 mmol; 0,360 g), *N*-fenyl-maleinimid **121** (2,5 mmol; 0,434 g) v 5 ml xylenu; reakční čas 14 dní při 100 °C; světle žlutavý precipitát po přidání hexanu; precipitát pročištěn rozpuštěním v malém množství horkého EA a přidáním hexanu, přefiltrován a vysušen; 62 % výtěžek (0,62 mmol, 0,330 g) bílého precipitátu.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.72 – 7.70 (m, AA',BB'; 2H), 7.68 (s, 1H), 7.49 – 7.42 (m, AA',BB'; 2H), 7.42 – 7.33 (m, 3H), 6.86 – 6.80 (m, 2H), 6.25 – 6.20 (m, 1H), 4.14 – 4.07 (m, 2H), 4.02 – 3.97 (m, 1H), 3.88 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.36 (s, 3H); **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 177.6, 176.9, 171.4, 171.1, 167.5, 161.1, 141.7, 133.9, 132.8, 132.1, 129.2, 128.8, 127.6, 127.6, 126.6, 113.8, 55.4, 52.8, 52.5, 52.4, 44.9, 41.4, 40.9, 40.7; **IR** (ATR) ν_{\max} 3566; 2957; 1710; 1598; 1511; 1497; 1379; 1241; 1226; 1172; 1127; 1117; 1029; 849; 826; 767; 696; 621 cm⁻¹; **LR-MS** (APCI⁺): *m/z* (rel. intenzita) 534,2 [M+1]⁺ (100); **HR-MS** (TOF-ESI⁺): *m/z* vypočteno pro C₂₉H₂₇NO₉Na⁺ 556,1578, nalezeno 556,1588.

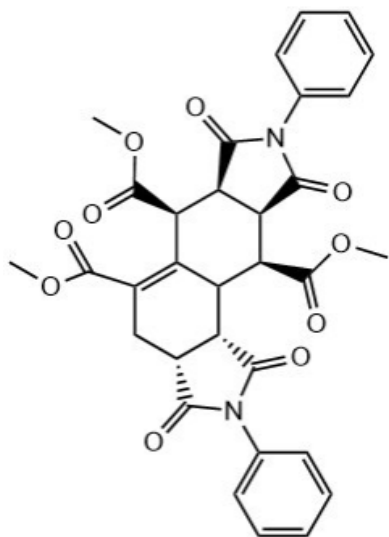
Sloučenina 122c



Dendralen **86c** (0,5 mmol; 0,194 g), *N*-fenyl-maleinimid **121** (1,25 mmol; 0,216 g) v 2,5 ml xylenu; reakční čas 5 dní při 100 °C a 23 hodin při 150 °C; světle žlutavý precipitát po přidání hexanu; precipitát pročištěn rozpuštěním v malém množství horkého EA a přidáním hexanu, přefiltrován a vysušen; 91 % výtěžek (0,46 mmol, 0,255 g) bílého precipitátu.

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.04 – 7.98 (m, AA',BB'; 2H), 7.81 – 7.77 (m, 2H; AA',BB'), 7.76 (s, 1H), 7.52 – 7.47 (m, 2H), 7.45 – 7.36 (m, 3H), 6.21 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.17 – 4.07 (m, 2H), 4.05 – 4.00 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.93 – 3.91 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.39 (s, 3H); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 177.4, 176.7, 170.9, 170.7, 166.7, 166.5, 140.6, 138.3, 133.1, 132.4, 131.9, 130.7, 130.3, 129.4, 129.1, 128.8, 128.6, 126.5, 52.9, 52.6, 52.5, 52.3, 44.5, 41.2, 40.7, 40.6; **IR** (ATR) ν_{\max} 2957; 1733; 1710; 1599; 1511; 1497; 1436; 1381; 1241; 1202; 1172; 1128; 1117; 1029; 871; 827; 810; 773; 767; 696; 641 cm⁻¹; **LR-MS** (APCI⁺): *m/z* (rel. intenzita) 562,2 [M+1]⁺ (100); **HR-MS** (TOF-ESI⁺): *m/z* vypočteno pro C₃₀H₂₇NO₁₀Na⁺ 584,1527, nalezeno 584,1534.

Sloučenina **123e**



Dendralen **86e** (0,5 mmol; 0,127 g), *N*-fenyl-maleinimid **121** (1,25 mmol; 0,216 g) v 2,5 ml xylenu; reakční čas 1 den při 100 °C; světle žlutavý precipitát po přidání hexanu; precipitát pročištěn rozpuštěním v malém množství horkého EA a přidáním hexanu, přefiltrován a vysušen; 74 % výtěžek (0,37 mmol, 0,223 g) bílého precipitátu.

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.57 – 7.44 (m, 4H), 7.44 – 7.38 (m, 2H), 7.20 – 7.10 (m, 4H), 4.27 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.06 – 3.93 (m, 2H), 3.86 (dd, J = 8.9, 5.6 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.68 – 3.63 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.51 – 3.47 (m, 1H), 3.09 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 2.88 – 2.81 (m, 1H), 2.57 – 2.51 (m, 1H); **¹³C NMR** (126 MHz, DMSO) δ 178.1, 177.5, 176.3, 174.5, 172.3, 168.9, 166.7, 140.6, 132.9, 132.6, 129.4, 129.3, 129.1, 129.0, 128.8, 127.5, 127.5, 52.6, 52.2, 51.8, 43.9, 43.1, 41.3, 38.9, 38.3, 27.6. **IR** (ATR) ν_{\max} 2957; 1742; 1704; 1621; 1597; 1499; 1456; 1440; 1392; 1328; 1311; 1272; 1218; 1178; 1150; 1104; 1078; 1030; 1078 cm^{-1} ; **LR-MS** (APCI⁺): m/z (rel. intenzita) 601,2 [M+1]⁺ (100); **HR-MS** (TOF-ESI⁺): m/z vypočteno pro C₃₂H₂₉N₂O₁₀⁺ 601,1817, nalezeno 601,1820.

Seznam použité literatury

- 1 - McMurry, J. E. *Organic Chemistry*, 9th ed.; Cengage Learning: Boston, 2016.
- 2 - Ma, S. Some typical advances in the synthetic applications of allenes. *Chemical Reviews*, **2005**, *105*(7), 2829–2872.
- 3 - Hopf, H. The dendralenes—a neglected group of highly unsaturated hydrocarbons. *Angewandte Chemie*, **1984**, *23*(12), 948–960.
- 4 - Hopf, H., & Sherburn, M. S. *Cross conjugation: Modern Dendralene, Radialene and Fulvene Chemistry*. John Wiley & Sons: New York, 2016
- 5 - Hopf, H., & Sherburn, M. S. Dendralenes branch out: Cross-Conjugated oligoenes allow the rapid generation of molecular complexity. *Angewandte Chemie*, **2012**, *51*(10), 2298–2338.
- 6 - Martin, J. G., & Hill, R. K. Stereochemistry of the Diels-Alder reaction. *Chemical Reviews*, **1961**, *61*(6), 537–562.
- 7 - Fringuelli, F.; Taticchi, A. *The Diels-Alder Reaction: Selected Practical Methods*; John Wiley & Sons: New York, 2002.
- 8 - Tsuge, O., Wada, E., & Kanemasa, S. STEREOSELECTIVITY OF DIENE-TRANSMISSIVE DIELS-ALDER REACTION; CYCLOADDITION REACTION OF CROSS-CONJUGATED TRIENE SYSTEM TO OLEFINIC DIENOPHILES. *Chemistry Letters*, **1983**, *12*(10), 1525–1528.
- 9 - George, J., Ward, J. S., & Sherburn, M. S. Diene-Transmissive Diels–Alder Sequences with Benzynes. *Organic Letters*, **2019**, *21*(18), 7529–7533.
- 10 - Merkulova, E. A., Kolobov, A. V., Lyssenko, K. A., & Nenajdenko, V. G. Diene-transmissive hetero-Diels–Alder reaction of distyryl thioketone. *Mendeleev Communications*, **2022**, *32*(3), 384–385.
- 11 - Phelan, N. F., & Orchin, M. Cross conjugation. *Journal of Chemical Education*, **1968**, *45*(10), 633.
- 12 - Saglam, M. F., Fallon, T., Paddon-Row, M. N., & Sherburn, M. S. Discovery and Computational Rationalization of Diminishing Alternation in [*n*]Dendralenes. *Journal of the American Chemical Society*, **2016**, *138*(3), 1022–1032.

13 - Zhang, H., Xu, L., Liu, X., Fan, J., Wang, X., Shen, T., Wang, S., & Ren, D. Dracomolpbesin A–E, five 3,4-seco-phenylpropanoids with Nrf2 inducing activity from *Dracocephalum moldavica*. *Chinese Chemical Letters*, **2020**, 31(5), 1259–1262.

14 - Blomquist, A. T., & Verdol, J. A. 2-Vinyl-1,3-butadiene¹. *Journal of the American Chemical Society*, **1955**, 77(1), 81–83.

15 - Bailey, W. J., & Economy, J. Pyrolysis of Esters. III. Synthesis of 2-Vinylbutadiene^{1,2}. *Journal of the American Chemical Society*, **1955**, 77(5), 1133–1136.

16 - Blomquist, A. T., & Verdol, J. A. 1,2-Dimethylenecyclobutane^{1,2}. *Journal of the American Chemical Society*, **1955**, 77(7), 1806–1809.

17 - Bailey, W. J., Cunov, C. H., & Nicholas, L. Pyrolysis of Esters. IV. Thermal Cleavage of the Cyclobutane Ring¹. *Journal of the American Chemical Society*, **1955**, 77(10), 2787–2790.

18 - Gajewski, J. J., & Shih, C. N. Characterization of the dimethyl-1,2-dimethylenecyclobutanes from the methylallene thermal dimerization. *Journal of Organic Chemistry*, **1972**, 37(1), 64–68.

19 - Hopf, H., Gottschild, D., & Lenk, W. Thermal Rearrangements, XIII [1]. Thermal isomerization of exocyclic allenes. *Israel Journal of Chemistry*, **1985**, 26(2), 79–87.

20 - Cadogan, J. I. G., Craddock, S., Gillam, S. M., & Gosney, I. 3-Vinyl-2,5-dihydrothiophene 1,1-dioxide: a novel, easily accessible, high-yielding precursor to [3]dendralene, the simplest representative of the diene-transmissive polyenes. *Journal of the American Chemical Society*, **1991**, 113, 114.

21 - Fielder, S., Daryl, D. R., & Sherburn, M. S. First Synthesis of the Dendralene Family of Fundamental Hydrocarbons. *Angewandte Chemie*, **2000**, 112(23), 4331–4333.

22 - Bradford, T. A., Payne, A. D., Willis, A. C., Paddon-Row, M. N., & Sherburn, M. S. Practical synthesis and reactivity of [3]Dendralene. *Journal of Organic Chemistry*, **2009**, 74(2), 491–494.

23 - Payne, A. D., Bojase, G., Paddon-Row, M. N., & Sherburn, M. S. Practical synthesis of the Dendralene family reveals alternation in behavior. *Angewandte Chemie*, **2009**, 121(26), 4836–4839.

24 - Saglam, M. F., Fallon, T., Paddon-Row, M. N., & Sherburn, M. S. Discovery and Computational Rationalization of Diminishing Alternation in [n]Dendralenes. *Journal of the American Chemical Society*, **2006**, 128(3), 1022–1032.

25 - Tsuge, O., Wada, E., & Kanemasa, S. 3-BENZYLIDENE-2,4-BIS(TRIMETHYLSILOXY)-1,4-PENTADIENE; SYNTHESIS AND ITS DIENE-TRANSMISSIVE DIELS–ALDER REACTION. *Chemistry Letters*, **1983**, 12(2), 239–242.

26 - Tsuge, O., Wada, E., & Kanemasa, S. STEREOSELECTIVITY OF DIENE-TRANSMISSIVE DIELS-ALDER REACTION; CYCLOADDITION REACTION OF CROSS-CONJUGATED TRIENE SYSTEM TO OLEFINIC DIENOPHILES. *Chemistry Letters*, **1983**, 12(10), 1525–1528.

27 - Bradford, T. A., Payne, A. D., Willis, A. C., Paddon-Row, M. N., & Sherburn, M. S. Cross-Coupling for Cross-Conjugation: Practical synthesis and Diels–Alder reactions of [3]Dendralenes. *Organic Letters*, **2007**, 9(23), 4861–4864.

28 - George, J., Ward, J. S., & Sherburn, M. S. A general synthesis of dendralenes. *Chemical Science*, **2019**, 10(43), 9969–9973.

29 - Kratochvíl, J., Novák, Z., Ghavre, M., Nováková, L., Růžička, A., Kuneš, J., & Pour, M. Fully substituted pyranones via Quasi-Heterogeneous genuinely Ligand-Free Migita–Stille coupling of iodoacrylates. *Organic Letters*, **2015**, 17(3), 520–523.

30 - Bojase, G., Nguyen, T. V., Payne, A. D., Willis, A. C., & Sherburn, M. S. Synthesis and properties of the ivyanes: the parent 1,1-oligocyclopropanes. *Chemical Science*, **2011**, 2(2), 229–232.

31 - Kosugi, M., Sasazawa, K., Shimizu, Y., & Migita, T. REACTIONS OF ALLYL TIN COMPOUNDS III. ALLYLATION OF AROMATIC HALIDES WITH ALLYLTRIBUTYL TIN IN THE PRESENCE OF TETRAKIS(TRIPHENYLPHOSPHINE)PALLADIUM(O). *Chemistry Letters*, **1977**, 6(3), 301–302.

32 - Milstein, D., & Stille, J. K. A general, selective, and facile method for ketone synthesis from acid chlorides and organotin compounds catalyzed by palladium. *Journal of the American Chemical Society*, **1978**, 100(11), 3636–3638.

33 - Milstein, D., & Stille, J. K. Palladium-catalyzed coupling of tetraorganotin compounds with aryl and benzyl halides. Synthetic utility and mechanism. *Journal of the American Chemical Society*, **1979**, 101(17), 4992–4998.

34 - Espinet, P., & Echavarren, A. M. (2004). The mechanisms of the Stille reaction. *Angewandte Chemie*, **2004**, 43(36), 4704–4734.

35 - García-Melchor, M., Braga, A. a. C., Lledós, A., Ujaque, G., & Maseras, F. Computational perspective on Pd-Catalyzed C–C Cross-Coupling reaction mechanisms. *Accounts of Chemical Research*, **2013**, 46(11), 2626–2634.

- 36 - Duncton, M. a. J., & Pattenden, G. The intramolecular Stille reaction. *Journal of the Chemical Society*, **1999**, *10*, 1235–1246.
- 37 - Cordovilla, C., Bartolomé, C., Martínez-Illarduya, J. M., & Espinet, P. The Stille Reaction, 38 years later. *ACS Catalysis*, **2015**, *5*(5), 3040–3053.
- 38 - Farina, V., Krishnamurthy, V., & Scott, W. J. The stille reaction. *Organic Reactions*, **1997**, 1–652.
- 39 - Farina, V., Kapadia, S., Krishnan, B., Wang, C., & Liebeskind, L. S. On the Nature of the “Copper Effect” in the Stille Cross-Coupling. *Journal of Organic Chemistry*, **1994**, *59*(20), 5905–5911.
- 40 - Piers, E., Friesen, R. W., & Keay, B. A. Alkylation of carbonyl compounds with ω -iodo-2-trimethylstannylalk-1-enes. Novel annulation sequences leading to diene systems. *Journal of the Chemical Society*, **1985**, *12*, 809–810.
- 41 - Stille, J. K., & Tanaka, M. Intramolecular palladium-catalyzed cyclizations of esters containing vinyl triflate and vinylstannane groups at the termini. Synthesis of large ring lactones. *Journal of the American Chemical Society*, **1987**, *109*(12), 3785–3786.
- 42 - Nicolaou, K. C., Piscopio, A. D., Bertinato, P., Chakraborty, T. K., Minowa, N., & Koide, K. Total synthesis of rapamycin. *Chemistry: A European Journal*, **1995**, *1*(5), 318–333.
- 43 - Brůža, Z., Kratochvíl, J., Harvey, J. N., Rulíšek, L., Nováková, L., Maříková, J., Kuneš, J., Kočovský, P., & Pour, M. Cover Feature: A New Insight into the Stereoelectronic Control of the Pd⁰-Catalyzed Allylic Substitution: Application for the Synthesis of Multisubstituted Pyran-2-ones via an Unusual 1,3-Transposition (Chem. Eur. J. 34/2019). *Chemistry: A European Journal*, **2019**, *25*(34), 7955.
- 44 - Koukal, P., Ulč, J., Nečas, D., & Kotora, M. Enantioselective allylation of B-Haloacrylaldehydes: formal total syntheses of pteroenone and antillatoxin. *European Journal of Organic Chemistry*, **2016**, *2016*(12), 2110–2114.
- 45 – Antal, R., Staš, M., Perdomo, S. M., Štemberová, M., Brůža, Z., Matouš, P., Kratochvíl, J., Růžička, A., Rulíšek, L., Kuneš, J., Kočovský, P., Andris, A., & Pour, M. *Organic Chemistry Frontiers*, **2023**, v tisku.