

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**  
**FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

**KATEDRA ANORGANICKÉ A ORGANICKÉ CHEMIE**



**DISERTAČNÍ PRÁCE**

**Využití Pd-katalyzovaných reakcí v syntéze laktonů**

**Hradec Králové, 2009**

**Mgr. Ivan Šnajdr**

Za odborné vedení a všestrannou pomoc během postgraduálního studia a při vypracování této práce děkuji svému školiteli prof. RNDr. Milanu Pourovi, PhD. Za spolupráci při syntézách děkuji PharmDr. Janu Pavlíkovi PhD., Mgr. Elišce Matoušové a za příjemné pracovní prostředí svým spolupracovníkům doc. PharmDr. Jiřímu Kunešovi, CSc., PharmDr. Marcelu Špulákovi, PhD., Mgr. Lucii Tichotové a Mgr. Petru Šenelovi. Poděkování dále patří RNDr. Ivanu Votrubovi, DrSc. za stanovení cytotoxické aktivity, PharmDr. Viktoru Voříškovi za měření hmotnostních spekter a paní Ivě Vencovské za měření IR spekter.

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracoval samostatně. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpal, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány.

## ABSTRAKT:

V rámci této disertační práce byla vyvinuta metodika přípravy 3,6-disubstituovaných pyranonů a bylo připraveno 15 finálních laktonů, u kterých byla poté zkoumána jejich cytostatická a antifungální aktivita. Klíčovými kroky přípravy látek byla Yamaguchi-Hiraova alkylace, hydroaluminace následovaná jodací a Pd-katalyzovaná karbonylativní laktonizace. Žádná z cílových látek nevykazovala cytostatickou ani antifungální aktivitu, což je vzhledem k významné antifungální aktivitě butenolidových analogů překvapivé. V další části je popsán vývoj syntézy 3-monosubstituovaných pyranonů. Vyvinutý postup využívá jako výchozí látky 5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-onu, který je v dalším kroku převeden na 3-jód-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-on. Klíčovým krokem je pak následný Pd-katalyzovaný Suzukiho coupling. V poslední části je popsána příprava několika derivátů  $\alpha$ - a  $\beta$ -substituovaných- $\gamma$ -alkylidenpentenolidů. Cílové látky se vyznačovaly významnou cytostatickou aktivitou ( $IC_{50} < 5 \mu\text{mol/L}$ ) vůči všem testovaným nádorovým liniím (CCRF-CEM, HeLa S3, HT 29, HL 60, L 1210).

Within the framework of this Thesis, a method for the preparation of 3,6-disubstituted pyranones was developed and 15 final lactones were synthesized, and their cytostatic and antifungal activity was investigated. Principal steps in the preparation of the compounds were Yamaguchi-Hiraoo alkylation, hydroalumination followed by iodation and Pd-catalyzed carbonylative lactonization. None of the target compounds displayed interesting cytostatic or antifungal activity ( $IC_{50} < 10 \mu\text{mol/L}$ ), which was surprising given the significant antifungal activity of analogous butenolides. The development of the synthesis of 3-monosubstituted pyranones is described next. Our strategy is based on the use of 5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-one as the starting material, which was converted into the 3-iodo-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-one in one step. The key step of the synthesis was Pd-catalyzed Suzuki coupling. Finally, the preparation of  $\alpha$ - and  $\beta$ -substituted- $\gamma$ -alkylidenepentenolides is described. The target compounds exhibited significant cytostatic activity ( $IC_{50} < 5 \mu\text{mol/L}$ ) against all tested tumor cells (CCRF-CEM, HeLa S3, HT 29, HL 60, L 1210).

## OBSAH:

Seznam použitých zkratk.....	6
<b>1 ÚVOD.....</b>	<b>8</b>
1.1 Výskyt laktonů v přírodě.....	8
1.1.1 5,6-dihydro-2H-pyran-2-ony se substitucí v poloze 3,4 nebo 5.....	9
1.1.2 6-substituované 5,6-dihydro-2H-pyran-2-ony.....	9
1.2 Možnosti syntézy pentenolidů.....	19
1.2.1 Příprava $\alpha,\beta$ -nenasycených $\delta$ -laktonů z hydroxykyselin.....	19
1.2.2 Příprava $\alpha,\beta$ -nenasycených $\delta$ -laktonů aldolovou reakcí.....	23
1.2.3 Příprava $\alpha,\beta$ -nenasycených $\delta$ -laktonů cykloadičními reakcemi.....	25
1.2.4 Příprava $\alpha,\beta$ -nenasycených $\delta$ -laktonů metathesí dienů.....	27
1.2.5 Příprava $\alpha,\beta$ -nenasycených $\delta$ -laktonů karbonylativní laktonizací.....	29
1.2.6 Příprava $\alpha,\beta$ -nenasycených $\delta$ -laktonů ze sacharidů.....	32
1.2.7 Příprava $\alpha,\beta$ -nenasycených $\delta$ -laktonů rozšířením kruhu.....	33
<b>2 CÍL PRÁCE.....</b>	<b>36</b>
<b>3 VÝSLEDKY S DISKUZÍ.....</b>	<b>38</b>
3.1 Syntéza a biologická aktivita 3,6-disubstituovaných pyranonů.....	38
3.1.1 Yamaguchi-Hiraova alkylace.....	38
3.1.2 Hydroaluminace s jodací.....	41
3.1.3 Syntéza derivátů RedAlu.....	44
3.1.4 Jiné způsoby halogenace trojné vazby.....	47
3.1.5 Karbonylativní laktonizace.....	48
3.2 Syntéza 3-substituovaných pyranonů.....	51
3.2.1 Sonogashirův coupling.....	52
3.2.2 Negishiho coupling.....	52
3.2.3 Suzukiho coupling.....	53
3.3 Syntéza nenasyčených laktonů s větším kruhem.....	58
3.4 Syntéza $\gamma$ -alkylidenpentenolidů (analog gelastatinu).....	61
3.4.1 Syntéza esterů látky 83.....	62
3.4.2 Syntéza dalších derivátů $\gamma$ -alkylidenpentenolidů.....	65
3.5 Vývoj syntézy $\beta$ -substituovaných $\gamma$ -alkylidenpentenolidů.....	72
<b>4 ZÁVĚR.....</b>	<b>74</b>
<b>5 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST.....</b>	<b>75</b>

5.1 Použité experimentální postupy.....	75
5.2 Použité experimentální postupy při biologickém hodnocení.....	76
5.2.1 Hodnocení cytostatické aktivity.....	76
5.2.2 Hodnocení antifungální aktivity.....	76
5.3 Syntéza.....	77
5.3.1 Příprava homopropargylových alkoholů.....	77
5.3.2 Příprava homopropargylových alkoholů z 3-ethynylpyridinu.....	84
5.3.3 Příprava jodalkoholů .....	87
5.3.4 Příprava jodalkoholů obsahujících v molekule pyridin.....	94
5.3.5 Příprava derivátů RedAlu .....	97
5.3.6 Příprava trans-dibrom derivátu homopropargylových alkoholů.....	98
5.3.7 Příprava pyranonů.....	100
5.3.8 Příprava 3-monosubstituovaných pyranonů.....	108
5.3.9 Příprava Grubbsova katalyzátoru.....	111
5.3.10 Příprava nenasycených laktonů s větším kruhem.....	113
5.3.11 Příprava $\gamma$ -alkylidenpentenolidů.....	113
5.3.12 Příprava esterů $\gamma$ -alkylidenpentenolidů (analog gelastatinu).....	115
5.3.13 Příprava derivátů s fenylou skupinou v poloze 5.....	120
5.3.14 Příprava derivátů s alkylovým řetězcem v poloze 5.....	124
5.3.15 Příprava $\beta$ -substituovaných $\gamma$ -alkylidenpentenolidů.....	138
<b>LITERATURA.....</b>	<b>143</b>

## SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK:

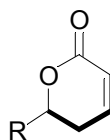
Ac	acetyl
BINAP	2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftyl
BINOL	1,1'-bi-2-naftol
Bn	benzyl
BuLi	butyllithium
COX	cyklooxygenáza
Cp	cyklopentadienyl
Cy	cyklohexyl
dba	dibenzylidenaceton
DBU	1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en
DDQ	2,3-dichlor-5,6-dikyan-1,4-benzochinon
DHP	3,4-dihydro-2 <i>H</i> -pyran
( <i>R</i> )-DIFLUORPHOS	<i>R</i> -(-)-5,5'-Bis(difenylfosfino)-2,2,2',2'-tetrafluor-4,4'-bi-1,3-benzodioxol
DIBAL	diisobutylaluminiumhydrid
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropylethylamin
DIPT	<i>N,N</i> -diisopropyltryptamin
DMAP	dimethylaminopyridin
DMF	dimethylformamid
DMSO	dimethylsulfoxid
dppf	1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen
ED <sub>50</sub>	střední účinná dávka
EtOH	ethanol
Grubbs kat.	bis(tricyklohexylfosfin) benzyliden ruthenium(IV) chlorid
HDA	hetero-Diels-Alderova reakce
HIV	virus lidské imunitní nedostatečnosti
HMG-CoA	3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzym A
HMPA	hexamethyltriamid kyseliny fosforečné
IC <sub>50</sub>	50 % inhibiční koncetrace
IBX	2-jodoxybenzoová kyselina
IR	infračervená spektroskopie
KHMDS	hexamethylsilazan draselný
LC <sub>50</sub>	50 % letální koncentrace
LDA	diisopropylamid lithný

LDL	lipoprotein o nízké hustotě
LHMDS	hexamethyldisilazan lithný
LRMS	hmotnostní spektrometrie s nízkým rozlišením
<i>m</i> CPBA	<i>m</i> -chlorperoxybenzoová kyselina
MeCN	acetonitril
MeOH	methanol
MIC	minimální inhibiční koncentrace
MOM	methoxymethyl
MS	hmotnostní spektrometrie
NA	neaktivní
NBS	<i>N</i> -bromsukcinimid
NIS	<i>N</i> -jodsukcinimid
NMR	nukleární magnetická rezonance
NT	netestováno
PCC	pyridinium chlorochromát
PDC	pyridinium dichromát
Ph	fenyl
PhSeBr	fenylselanylbromid
PMB	<i>p</i> -methoxybenzyl
PPTS	pyridinium- <i>p</i> -toluensulfonát
PTSA	<i>p</i> -toluensulfonová kyselina
Py	pyridin
SAR	analýza struktury a účinku
TBAF	tetrabutylamoniumfluorid
TBPS	<i>tert</i> -butyldifenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
TBSCl	<i>tert</i> -butyldimethylsilylchlorid
TFA	trifluoroctová kyselina
TFP	tris(2-furyl)fosfin
THF	tetrahydrofuran
THP	tetrahydropyranyl
TIPS	triisopropylsilyl
TMS	trimethylsilyl
TMSCl	trimethylsilylchlorid
TPS	trifenylsilyl

# 1 ÚVOD

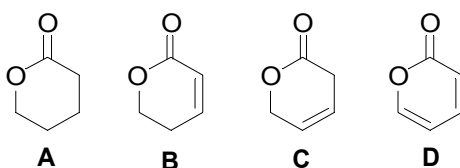
## 1.1 Výskyt laktonů v přírodě

Přírodně se vyskytující pentenolidy, tj. 5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-ony, vykazují zajímavé biologické účinky. Tyto zahrnují např. fytotoxicitu, cytotoxicitu proti nádorovým liniím rakovinných buněk, antimykotickou nebo antimikrobiální aktivitu<sup>1</sup>. Při zkoumání vztahu struktury a účinku se ukazují jako nejvíce biologicky aktivní pentenolidy, látky typu 6-substituovaných 5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-onů (**1**).



**1**

Šestičlenný nenasycený laktonový kruh hraje nezbytnou úlohu při biologické aktivitě vzhledem ke své schopnosti reagovat jako Michaelův akceptor v přítomnosti proteinových funkčních skupin<sup>2</sup>. Vzhledem ke konstituci  $\delta$ -laktonového kruhu se nabízí rozdělení do čtyř hlavních strukturních skupin podle struktury: plně nasycené (**A**), laktony s dvojnou vazbou v konjugaci s karbonylem (**B**), laktony s dvojnou vazbou, která není v konjugaci s karbonylem (**C**) a laktony s dvěma dvojnými vazbami (**D**).



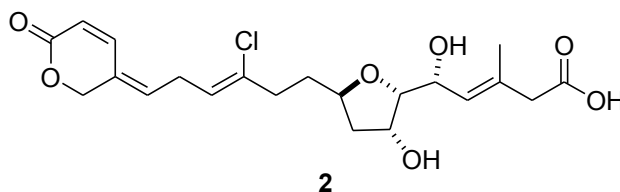
Následující přehled bude zaměřen na skupinu látek typu **B**, protože tyto látky jsou v přírodě hojně rozšířené a mají široké spektrum biologických účinků. Jejich syntéze se také tato práce bude věnovat.



### 1.1.1 5,6-dihydro-2H-pyran-2-ony se substitucí v poloze 3,4 nebo 5

Naprostá většina přírodních monosubstituovaných 5,6-dihydro-2H-pyran-2-onů obsahuje 6-substituovaný laktonový kruh. Důvodem jsou biosyntetické pochody v organismech, které vycházejí ze základních jednoduchých sloučenin typu acetylkoenzym A, šikimová kyselina a mevalonová kyselina, které jsou dále přeměňovány biologickými procesy jako je fotosyntéza, glykolýza nebo Krebsův cyklus<sup>3</sup>. Jednoduché pentenolidy se substitucí v jiné poloze než 6 se tak vyskytují jen zřídka.

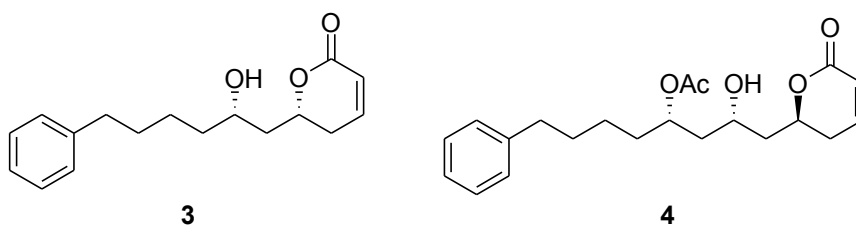
Zajímavým zástupcem 5-monosubstituovaných pyranonů je biselid E<sup>4</sup> (**2**), izolovaný z japonské houby *Didemniidae* sp., ovšem zatím nebyly provedeny žádné biologické studie s touto látkou.



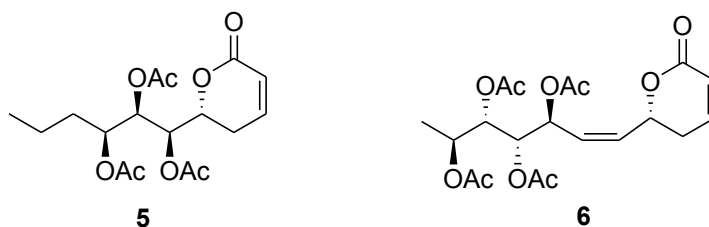
### 1.1.2 6-substituované 5,6-dihydro-2H-pyran-2-ony

Jak již bylo zmíněno výše, naprostá většina přírodně se vyskytujících monosubstituovaných laktonů obsahuje substituci v poloze 6. V přírodě byly popsány stovky struktur, obsahujících nenasycený  $\delta$ -laktonový kruh, které se liší jak strukturními, tak biologickými vlastnostmi. Následující přehled bude zaměřen především na biologicky zajímavé struktury.

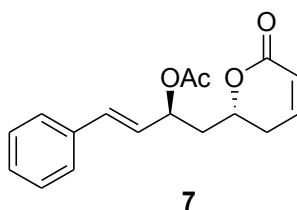
Do této skupiny patří soubor látek izolovaných z rostlin druhu *Ravensara* (*Lauraceae*), což je endemický strom rostoucí na Madagaskaru<sup>5</sup>. Struktura **3** vykazuje antifungální aktivitu proti houbě *Cladosporium cucumerinum* ( $IC_{50} = 1 \mu\text{g/ml}$ ). Tato aktivita je srovnatelná s mikonazolem, zatímco struktura **4** je spasmolytická a neurosedativně účinná a používá se v tradiční medicíně.



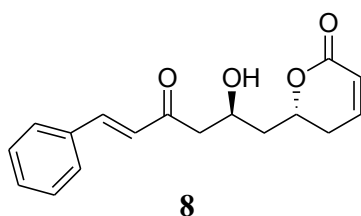
Boronolid (**5**) je látka izolovaná ze stonku rostliny druhu *Tetradenia* (*Lamiaceae*)<sup>1</sup>. Je strukturně velmi podobná spicigerolidu<sup>6</sup> (**6**), získanému z rostliny *Hyptis oblongifolia*, který patří do stejné čeledi. Spicigerolid má cytostatické účinky proti liniím rakoviny nosohltanu (KB, ED<sub>50</sub> = 1.5 µg/ml)<sup>7</sup>. Odvary z listů rodu *Tetradenia* jsou také dlouhou dobu používány v tradiční medicíně kmene Zulu při léčbě malárie a jako emetika<sup>8</sup>.



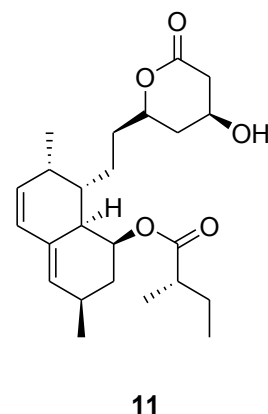
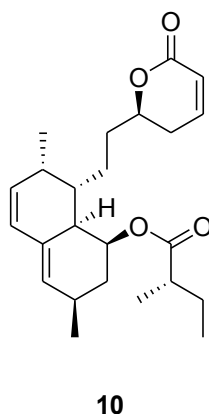
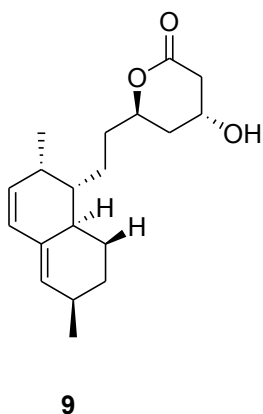
Kryptokaryalakton (**7**) je strukturně blízký boronolidům. Poprvé byl získán v roce 1972<sup>9</sup> z rostliny druhu *Cryptocarya bourdilloni* (*Lauraceae*), která roste v jižní Africe. Byl u něj popsán inhibiční efekt na cyklooxygenázy (COX-1, IC<sub>50</sub> = 4.5 µg/ml a COX-2, IC<sub>50</sub> = 3.7 µg/ml), kdy je významný rozdíl v poměru COX-1/COX-2 oproti indometacinu (COX-1 IC<sub>50</sub> = 188 µg/ml a COX-2 IC<sub>50</sub> = 3.1 µg/ml)<sup>10</sup>.



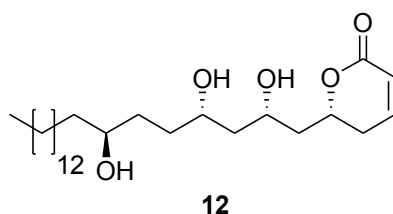
Kurzilakton (**8**) je dalším představitelem přírodního laktonu. Poprvé byl izolován z listů rostliny *Cryptocarya kurzii* (*Lauraceae*). Kurzilakton je považován za strukturní mezistupeň mezi kryptokaryalaktomy a monakoliny (*vide infra*), byla u něj popsána cytostatická aktivita proti liniím rakoviny děložního čípku (HeLa-KB, IC<sub>50</sub> = 1 µg/ml)<sup>11</sup>.



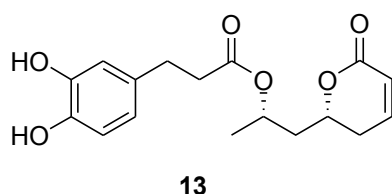
Monakoliny (K-(**9**), dihydromonakolin-(**10**)) jsou skupinou látek vznikajících při fermentaci rýže s houbou druhu *Monascus purpureus* – výsledná barva rýže je potom červená. Tato rýže potom obsahuje monakolin, který je inhibitorem HMG-CoA reductázy. Inhibice HMG-CoA reductázy vede v organismu ke snížení hladiny LDL vázaného cholesterolu<sup>12</sup>, což bylo základem pro vývoj na monakolinu založených syntetických analog – lovastatinu (**11**), atorvastatinu a dalších. Zároveň je také monakolin účinný proti rakovině tlustého střeva, jak prokázaly studie zaměřené na vliv užívání statinů a výskyt rakoviny tlustého střeva<sup>13</sup>.



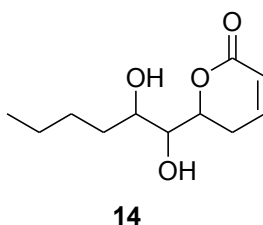
Passifloricin A (**12**) byl poprvé izolován roku 1991 z rostliny *Passiflora foetida*. Zároveň byla popsána aktivita analogů passifloricinu proti původcům leishmaniózy (*Leishmania panamensis*,  $EC_{50} = 1.09 \mu\text{g/ml}$ ) a malárie (*Plasmodium falciparum*,  $MIC = 17.31 \mu\text{g/ml}$ , ale oproti referenčnímu rifampicinu, který má  $MIC = 0.72 \mu\text{g/ml}$  to není nijak zajímavý výsledek)<sup>14</sup>. Zároveň je tato látka cytotoxická při vyšší koncentraci ( $LC_{50} = 2.3 \mu\text{g/ml}$ , testováno opět na *Plasmodium falciparum*)<sup>15</sup>, což její potenciální využití prakticky vylučuje.



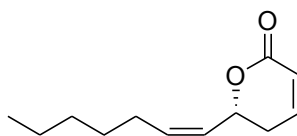
Tarchonanthuslakton (**13**) má podobnou aktivitu jako již zmiňovaný monakolin – snižuje hladinu LDL vázaného cholesterolu pomocí inhibice HMG-CoA reductázy. Tento účinek byl testován na diabetických krysách<sup>16</sup>. Byl izolován v roce 1979 z listů stromu *Tarchonanthus trilobus*<sup>17</sup>.



Tetradenolid (**14**) je lakton izolovaný z listů rostliny *Tetradenia riparia* (*Lamiaceae*), což je keř rozšířený v severní části Afriky. V rostlinném extraktu byl obsažen pouze v minimálním množství, proto zatím nebylo testováno, jaké má účinky<sup>18</sup>.

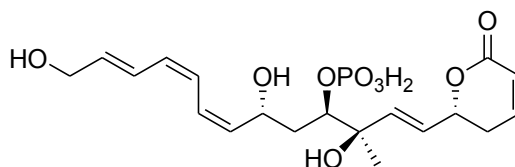


Argentilakton (**15**) je látkou, která už byla izolována z více rostlinných druhů – *Aristolochia argentina* (*Aristolochiaceae*)<sup>19</sup>, *Chorisia crispiflora* (*Bombacaceae*) a *Annona haematantha* (*Annonaceae*). Tento přírodní pyranon vykazuje antiprotozoální aktivitu vůči prvokům *Plasmodium falciparum* ( $ED_{50} = 0.5 \mu M$ ), *Leishmania panamensis* ( $ED_{50} = 51.5 \mu M$ ) a *Leishmania amazonensis* ( $ED_{50} = 51.5 \mu M$ )<sup>20</sup>. Zároveň také vykazuje cytostatickou aktivitu proti leukemickým liniím (P-388,  $IC_{50} = 21.4 \mu M$ ), buňkám rakoviny prostaty (PCO-3,  $IC_{50} = 29.0 \mu M$ ) a rezistentním buňkám rakoviny prsu (NCI-ADR,  $IC_{50} = 11.0 \mu M$ )<sup>21</sup>.



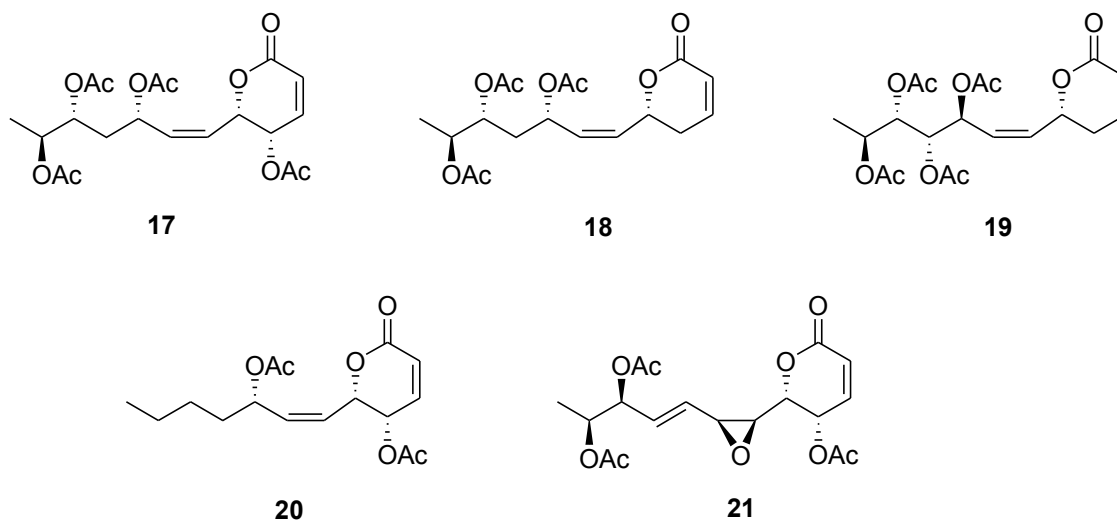
15

Fostriecin (**16**) byl izolován z bakterií *Streptomyces pulveraceus* a vykazuje výraznou inhibiční aktivitu proti proteinové fosfatáze typu 2A (PP2A,  $IC_{50} = 3.2 \text{ nM}$ )<sup>22</sup>. Při *in vitro* testování byl aktivní proti různým typům nádorových buněk – leukemickým, plicním a buňkám vaječníků<sup>23</sup>. Bohužel v průběhu fáze I klinického testování se objevily problémy se stabilitou molekuly<sup>24</sup> a testování bylo ukončeno, což ovšem podnítilo hledání stabilnějších analogů fostriecinu<sup>25</sup>.

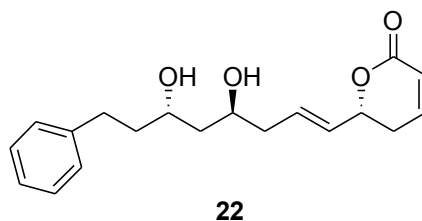


16

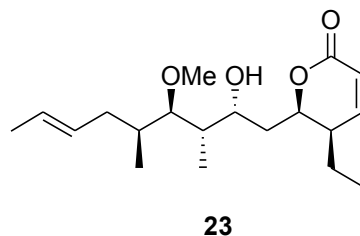
Hypurticin (**17**) je lakton získaný z rostliny *Hyptis urticoides* v roce 1991<sup>26</sup>, který je strukturně blízký laktonům nalezeným v čeledi *Lamiaceae* – hyptolidu<sup>27</sup> (**18**), spicigerolidu<sup>28</sup> (**19**), pektinolidu A-C<sup>29</sup> (**20**) a olguinu<sup>30</sup> (**21**). Všechny tyto látky vykazují cytostatickou aktivitu vůči specifickým nádorovým liniím buněk. Hyptolid je o něco účinnější (linie rakoviny hrtanu HEp-2,  $IC_{50} = 6.2 \text{ }\mu\text{g/ml}$ ; linie rakoviny nosohltanu KB,  $IC_{50} = 3.6 \text{ }\mu\text{g/ml}$ ; linie rakoviny děložního čípku HeLa,  $IC_{50} = 2.8 \text{ }\mu\text{g/ml}$ ) než spicigerolid (HEp-2,  $IC_{50} = 9.4 \text{ }\mu\text{g/ml}$ ; KB,  $IC_{50} = 5.4 \text{ }\mu\text{g/ml}$ ; HeLa,  $IC_{50} = 15.9 \text{ }\mu\text{g/ml}$ ), zatímco pektinolid A je účinnější (linie rakoviny prsu BC1,  $IC_{50} = 1.0 \text{ }\mu\text{g/ml}$ ; linie rakoviny nosohltanu KB,  $IC_{50} = 1.8 \text{ }\mu\text{g/ml}$ ; linie melanomu Mel-2,  $IC_{50} = 0.7 \text{ }\mu\text{g/ml}$ ). Olguin vykazoval aktivity proti linii rakoviny prsu (BC1,  $IC_{50} = 1.8 \text{ }\mu\text{g/ml}$ ), nosohltanu (KB,  $IC_{50} = 1.8 \text{ }\mu\text{g/ml}$ ) a plic (Lu-1,  $IC_{50} = 4.8 \text{ }\mu\text{g/ml}$ ).



Striktifolion (**22**) je pyranon získaný z rostliny *Cryptocarya strictifolia* (*Lauraceae*) rostoucí na západě Bornea. Byla u něj prokázána antifungální aktivita podobná passifloricinu A<sup>31</sup>.

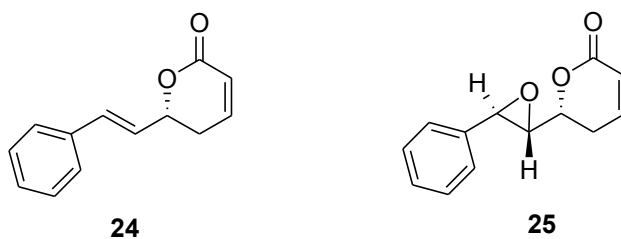


Pironetin<sup>32</sup>(**23**), izolovaný z kultury *Streptomyces prunicolor*, je podobnou strukturou, avšak jeho biologické účinky jsou odlišné – nejprve byly zjištěny účinky imunosupresivní, později i cytostatické (linie rakoviny děložního čípku HeLa, IC<sub>50</sub> = 24.2 ng/ml)<sup>33</sup>.

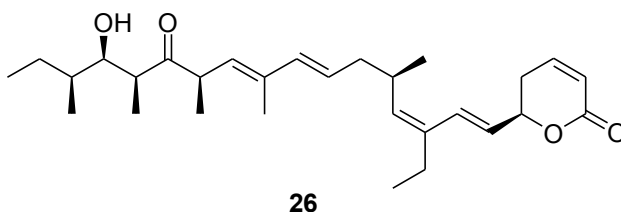


Goniothalamín (**24**) a jeho deriváty goniothalamín-oxid (**25**), gonidiol a gonitriol jsou látky, vyskytující se v listech různých druhů rodu *Goniothalamus* (*Annonaceae*). Zajímavostí je jejich trypanocidní účinek, kdy goniothalamín-oxid vykazuje IC<sub>50</sub> = 0.25 mM proti kmenu

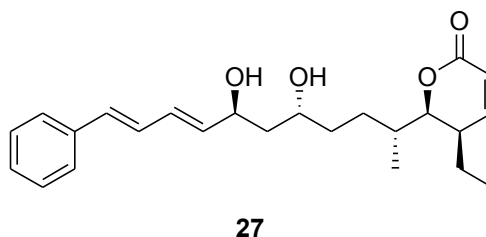
*Trypanosoma cruzi*<sup>34</sup>. Goniothalamín-oxid zároveň také vykazuje cytostatické účinky, kde se v aktivitě proti liniím rakoviny tlustého střeva (HT-29,  $IC_{50} = 0.27 \mu\text{g/ml}$ ) vyrovnává doxorubicinu. Bohužel se ale zjistilo, že má současně embryotoxické a teratogenní účinky<sup>35</sup>.



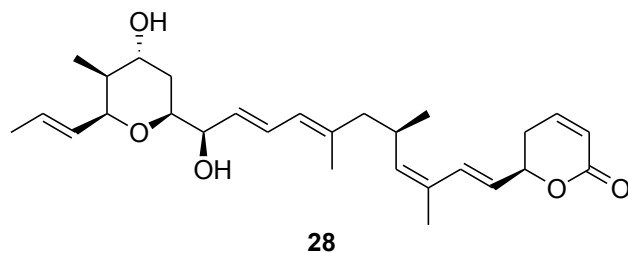
Kallystatin A (**26**) byl poprvé izolován z mořské houby *Calyspongia truncata* v roce 1997 a je to silně cytostatická látka<sup>36</sup>. Je také aktivní proti liniím rakoviny děložního čípku (HeLa-KB,  $IC_{50} = 10 \text{ pg/ml}$ ) a proti leukemickým buňkám (L1210,  $IC_{50} = 22 \text{ pg/ml}$ )<sup>37</sup>.



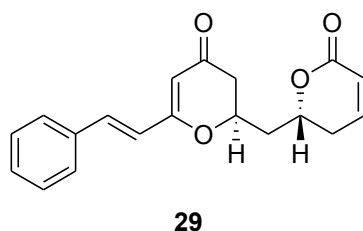
Bitungolid F (**27**) byl také izolován z mořské houby, ale z indonéžského druhu *Theonella swinhoei*. Tato látka také vykazuje cytostatickou aktivitu proti liniím krysích fibroblastů (3Y1,  $IC_{50} = 10 \mu\text{g/ml}$ ) a také specificky inhibuje proteinovou fosfatázu typu VHR ( $IC_{50} = 10 \mu\text{g/ml}$ ).



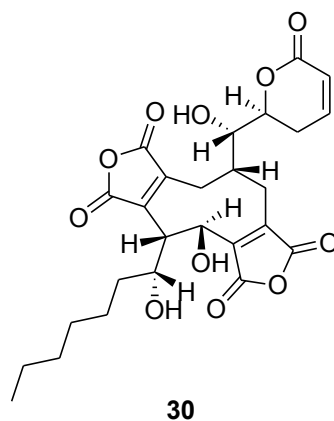
Ratjadon (**28**) je látka izolovaná z kultury mykobakterie *Sorangium cellulosum*, která vykazuje aktivitu jednak proti některým houbám rodu *Oomycetes* ( $IC_{50} = 0.04 - 0.6 \mu\text{g/ml}$ )<sup>38</sup>, zároveň je také cytostatická proti liniím rakoviny děložního čípku (HeLa-KB,  $IC_{50} = 40 \text{ pg/ml}$ ) a liniím nádoru prsu (L929,  $IC_{50} = 29.0 \mu\text{M}$ )<sup>39</sup>.



Obolakton (**29**) byl izolován z rostliny *Cryptocarya obovata* (*Lauraceae*) nalezené v severním Vietnamu v roce 1991. Při biologickém testování vykazoval cytostatickou aktivitu proti liniím rakoviny nosohltanu (KB,  $IC_{50} = 3 \mu M$ )<sup>40</sup>.

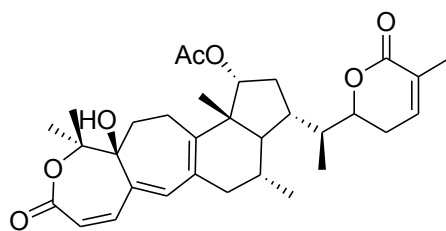


Rubratoxin B (**30**) je mykotoxin produkovaný houbami *Penicillium rubrum* a *Penicillium purpurogenum*, které se běžně vyskytují v půdě a občas kontaminují zvířecí potravu. Byly u něj popsány účinky hepatotoxické, nefrotoxické a také mutagenní u myši<sup>41</sup>. Zároveň také indukuje apoptózu v brzlíku, lymfatických uzlinách, slezině a kostní dřeni<sup>42</sup>, ale překvapivě není karcinogenní.



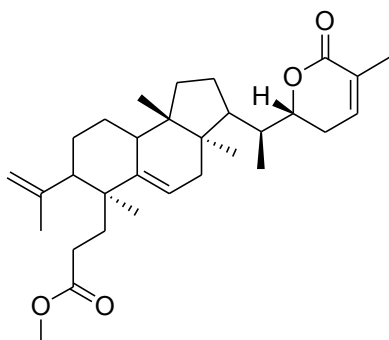
Kolossolaktony (A-G) patří mezi triterpenické laktony. Byly izolovány z vietnamské houby *Ganoderma colosum*. Kolossolakton G (**31**) vykazoval inhibiční efekt proti HIV-1 proteáze ( $IC_{50} = 5-13 \mu g/ml$ )<sup>43</sup>.



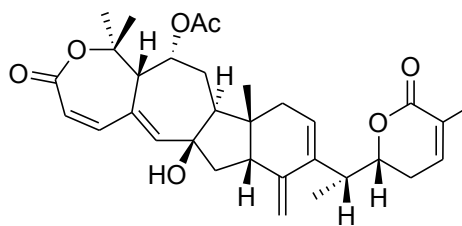


31

Schisanlakton G (**32**) a longipedlakton (**33**) patří mezi lignany. Byly získány z rostliny rodu *Kadsura* (*Schisandraceae*) rostoucí v Číně<sup>44</sup>. V lidovém léčitelství se tato rostlina používá k terapii žaludečních vředů a revmatoidní artritidy. Při testování se zjistilo, že tyto látky mají inhibiční efekt proti HIV-1 proteáze podobně jako kolossolakton<sup>45</sup>: schisanlakton G ( $IC_{50} = 20 \mu\text{g/ml}$ ), longipedlakton ( $IC_{50} = 3.8 \mu\text{g/ml}$ ),

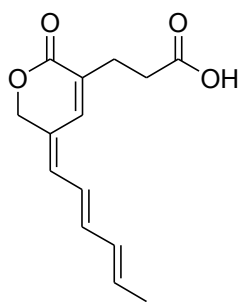


32

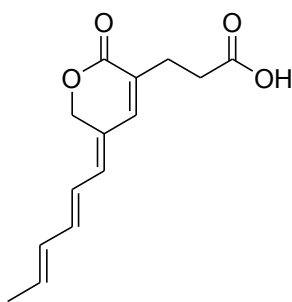


33

Gelastatiny A a B (**34**, **35**) jsou pyranony s exocyklickou dvojnou vazbou, které byly izolovány z houby *Westerdykella multispora*<sup>46</sup>. Gelastatiny vykazují zajímavou aktivitu vůči gelatinase A ( $IC_{50} = 0.63 \mu\text{M}$ )<sup>47</sup>, což je matricová metaloproteinasa, která se účastní zánětlivých a degenerativních procesů zahrnujících revmatoidní artritidu, pronikání nádorových buněk do tkáně a metastázování.

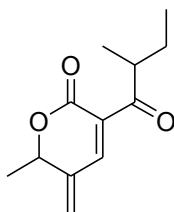


**34**



**35**

CR377 (**36**) je látka izolovaná z endofytické houby rodu *Fusarium* sp. asociované s rostlinou *Selaginella pallescens* (*Selaginaceae*). U této látky byla zjištěna antimykotická aktivita proti kvasince *Candida albicans* ( $IC_{50} = 30 \mu\text{g/ml}$ )<sup>48</sup>.



**36**

Z tohoto přehledu přírodních nenasycených  $\delta$ -laktonů je zřejmé, že spektrum jejich účinku je velmi rozmanité.

## 1.2 Možnosti syntézy pentenolidů

Vzhledem k rozličným účinkům pentenolidů a jejich hojnému výskytu v přírodních zdrojích bylo syntézám těchto látek věnováno značné úsilí. V nedávno vyšlém přehledovém článku<sup>49</sup> je sepsán souhrn různých základních strategií syntézy  $\alpha,\beta$ -nenasycených  $\delta$ -laktonů, ze kterého budu v tomto přehledu vycházet a rozšířím jej o zajímavé příklady syntéz z poslední doby. Nejjednodušší přístup k nenasyceným laktonům poskytují  $\delta$ -hydroxykyseliny nebo jejich ekvivalenty, které lze připravit mnoha způsoby. Další přístupy k  $\alpha,\beta$ -nenasyceným  $\delta$ -laktonům vycházejí z Diels-Alderovy reakce, aldolové reakce, metathese dienů, karbonylativní laktonizace a je možné použít i rozšíření stávajícího kruhového systému nebo vycházet z některých cukrů.

### 1.2.1 Příprava $\alpha,\beta$ -nenasycených $\delta$ -laktonů z hydroxykyselin

Látky vhodné pro laktonizaci lze připravit mnoha způsoby. Lze použít nasycené  $\delta$ -hydroxykyseliny, u nichž se po cyklizaci zavede dvojná vazba,  $\alpha,\beta$ -nenasycené hydroxykyseliny, které budou mít dvojnou vazbu v odpovídající konfiguraci,  $\beta,\delta$ -diketoestery, které po vhodné redukci poskytnou  $\delta$ -hydroxykyselinu, epoxidy, které po otevření oxiranového kruhu poskytnou žádaný produkt nebo deriváty propiolové kyseliny, u nichž vhodnou metodou redukce trojné vazby též umožníme laktonizaci. Vzhledem k velkému množství reakcí uvedených v literatuře bude následující přehled omezen na příklady z několika posledních let.

Cyklizační proces u hydroxykyselin lze iniciovat vlivem různých typů kyselého prostředí zahrnujících např. *p*-toluensulfonovou kyselinu v nepolárním rozpouštědle či kyselinu sírovou, přičemž použití silně kyselých podmínek zpravidla vyvolává i eliminaci substituentu v poloze  $\beta$  (Schéma 1)<sup>50,51</sup>.

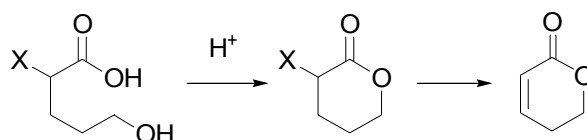


Schéma 1

V naší pracovní skupině se klasickou cyklizací hydroxykyselin zabýval Schiller<sup>52</sup>.

Vyvinul metodu pro přípravu 3,5- i 3,6-disubstituovaných pyranonů. V případě 3,6-disubstituovaných pyranonů vycházel z esterů fenyloctových kyselin, které podrobil alkylationi s 4-jodbut-1-enem a následné oxidaci dvojně vazby za vzniku vhodného prekursoru pro cyklizaci. Cyklizace probíhala v methanolu působením Dowexu 50<sup>53</sup>. Pak do pyranonového skeletu zavedl dvojnou vazbu sekvencí enolizace/substituce PhSe/*syn*-eliminace (Schéma 2).

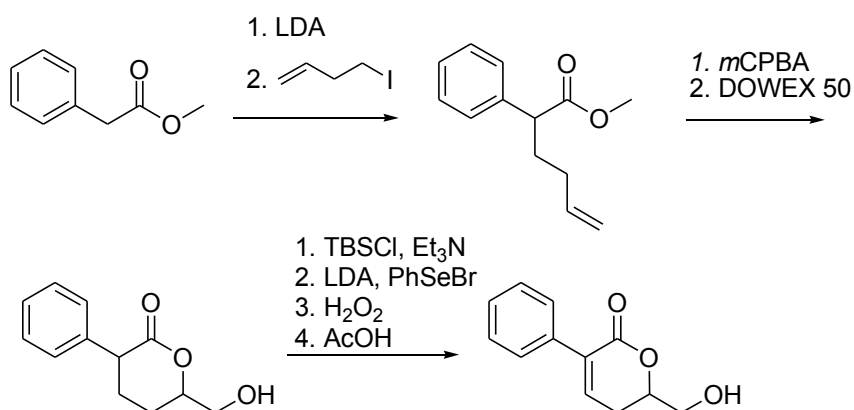


Schéma 2

Syntéza 3,5-disubstituovaných derivátů se lišila především použitým alkylationím činidlem. V první kroku reagovalo alkylationí činidlo 5-jodmethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxan s enoláty esterů, které snadno podléhaly nukleofilní substituci za vzniku esterů, které se cyklizovali na lakton reakcí s Dowexem 50 v acetonitrilu (Schéma 3). Dvojná vazba byla zavedena analogicky jako v předchozím případě.

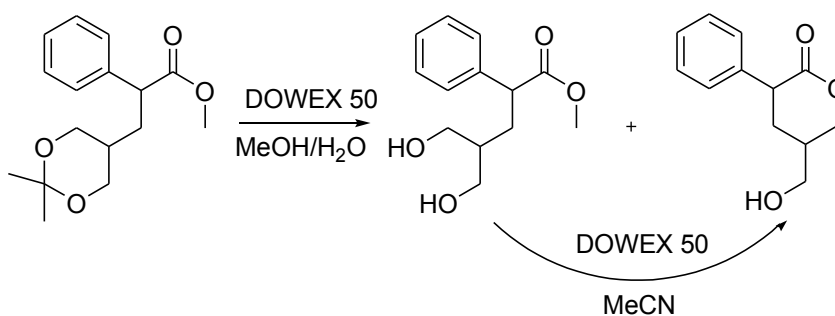


Schéma 3

Syntéza tarchonanthuslaktonu<sup>54</sup> je příkladem přípravy  $\alpha,\beta$ -nenasycených

$\delta$ -hydroxykyselin přes tvorbu *Z*-olefinu. Jedná se o redukci esterové skupiny pomocí DIBALu za vzniku aldehydu, který reaguje s methyl-bis(trifluorethyl)fosfonoacetátem v přítomnosti 18-crown-6 etheru a hexamethyldisilazanu draselného za vzniku požadovaného *Z*-alkenu. Poté následuje reakce s methanolickým roztokem HCl při níž se odstraní acetalová ochranná skupina a posledním krokem je var produktu s chloridem zinečnatým v THF nad molekulovými sítí, kdy dojde k laktonizaci (Schéma 4).

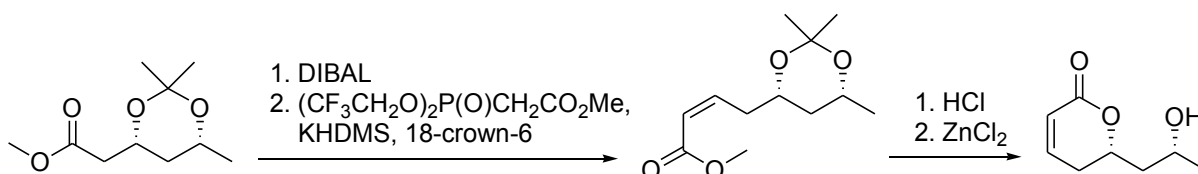


Schéma 4

Další oblíbenou metodou je příprava derivátu s trojnou vazbou, která se následně zredukuje. Příkladem je syntéza antifungální látky z *Ravensara anisata*<sup>55</sup>. Lithná sůl methylpropiolátu reaguje s epoxidem za vzniku  $\beta$ -hydroxyalkynu. Dalším krokem je parciální redukce trojné vazby vodíkem v přítomnosti Lindlarova katalyzátoru, po které následuje kysele katalyzovaná laktonizace (Schéma 5).

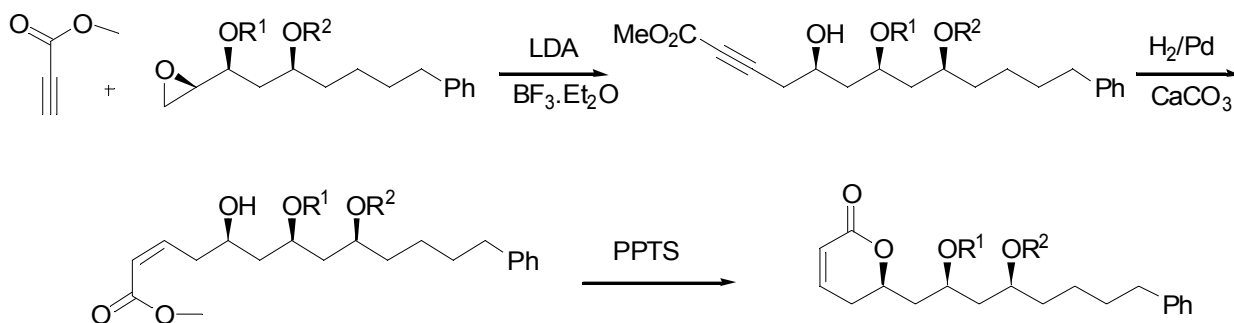


Schéma 5

Podobný postup při syntéze tuberolaktonu použil i Sabitha<sup>56</sup>. Na začátku reaguje acetylid lithný s epoxidem a vzniká  $\beta$ -hydroxyalkyn, který je dále nukleofilní substitucí prodloužen o dva uhlíky. Následuje ochranné a oxidace koncové hydroxylové skupiny na aldehyd, který je poté opět pomocí methyl-bis(trifluorethyl)fosfonoacetátu převeden na ester. Po kysele katalyzované laktonizaci je syntéza zakončena redukcí trojné vazby pomocí

Lindlarova katalyzátoru (Schéma 6).

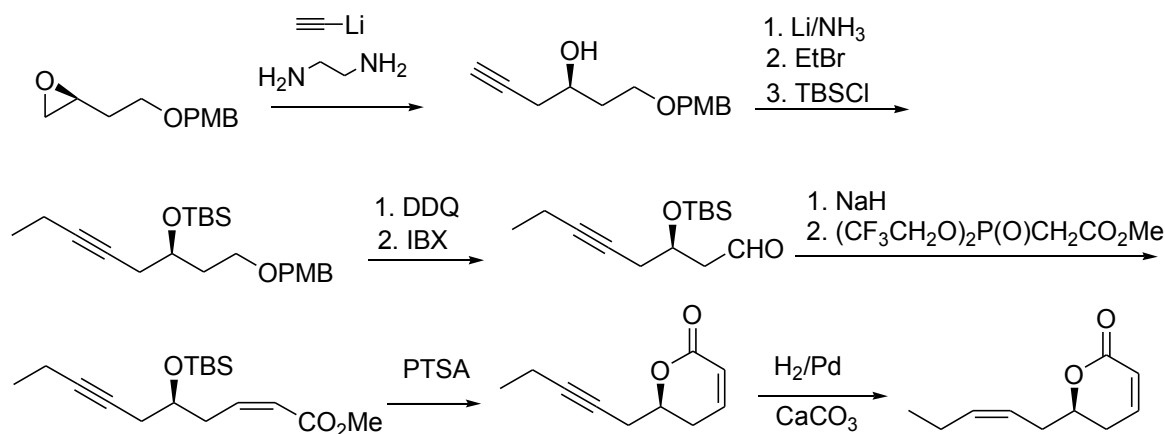


Schéma 6

Dalším typem reakce, u které se uplatní epoxidy, je tzv. Ghosezova laktonizace, užitá například při přípravě argenilaktonu<sup>57</sup>. Reakce je založena na tvorbě lithné soli methyl-3-fenylsulfonylorthopropionátu, jejíž anion štěpí oxiranový kruh a vzniklý meziprodukt po okyselení poskytuje nasycený lakton s fenylsulfonylovou skupinou v poloze  $\beta$ , která snadno eliminuje působením báze (Schéma 7).

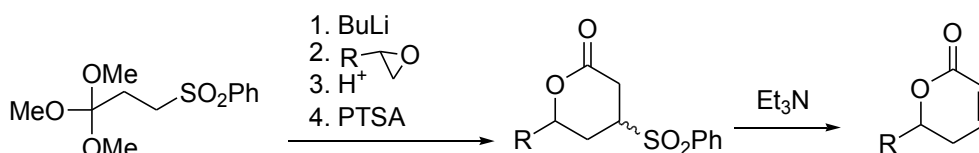


Schéma 7

Dalším substrátem, který poskytuje vhodné prekursorů pro laktonizaci jsou  $\beta,\delta$ -diketoestery. Příkladem takové syntézy je výstavba chirálních stavebních bloků pro látky jako je tarchonanthuslakton<sup>58</sup> nebo kallystatin<sup>59,60</sup> navržená Endersem a Müllerem<sup>61</sup>. Ketoskupina v poloze  $\delta$  vůči esteru je selektivně redukována na alkohol alkoholdehydrogenázou z bakterií *Lactobacillus brevis*, následně dochází k laktonizaci způsobené hydrolýzou pomocí trifluoroctové kyseliny a syntéza je zakončena O-metylací dimetylsulfátem (Schéma 8).

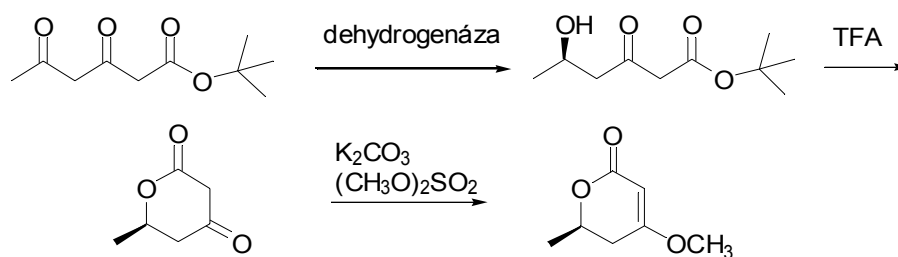


Schéma 8

### 1.2.2 Příprava $\alpha,\beta$ -nenasycených $\delta$ -laktonů aldolovou reakcí

Při syntéze fomalaktonu použil Schlessinger<sup>62</sup> aldolové reakce vinylového derivátu pyrrolidinu s krotonaldehydem. Celá syntéza začíná Michaelovou adicí derivátu pyrrolidinu na derivát propiolové kyseliny za vzniku látky typu vinylpyrrolidinu. Následuje deprotonizace působením LDA a po přidání krotonaldehydu dochází ke vzniku kondenzačního produktu, který samovolně cyklizuje za vzniku laktonu. Poté následuje 1,4-redukce a Copeho eliminace pyrrolidinové části molekuly a celá syntéza končí ochráněním hydroxylu trifluoroctovou kyselinou (Schéma 9). Zajímavé je, že chirální derivát pyrrolidinu slouží jak k přenosu chirality při aldolové kondenzaci, tak k vytvoření dvojné vazby v laktonovém kruhu.

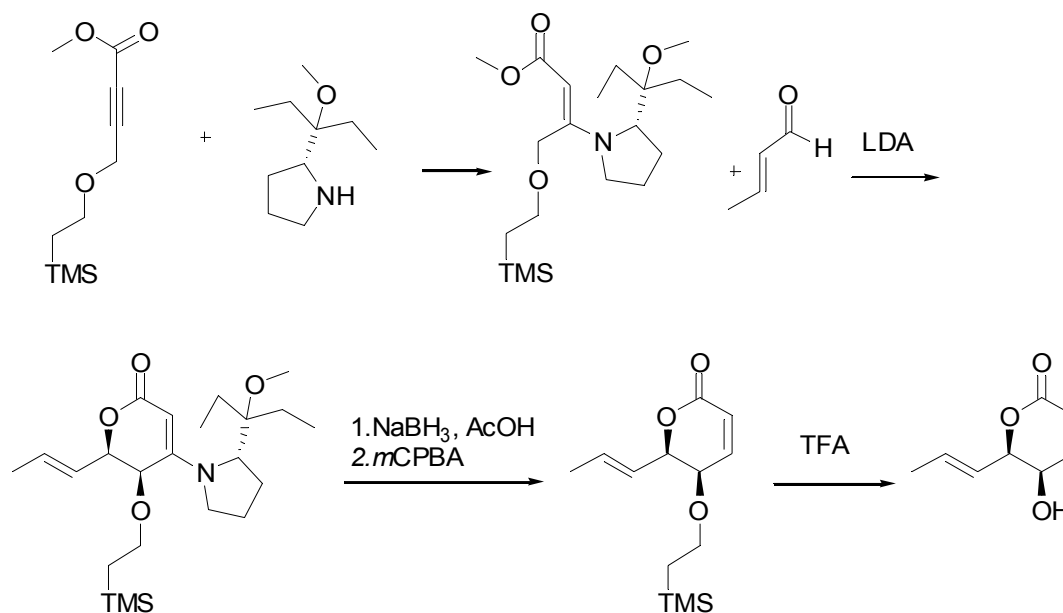


Schéma 9

Jednou z dalších možných cest k přípravě  $\alpha,\beta$ -nenasyceného  $\delta$ -laktonu je využití Mukaiyamovy reakce. V následujícím případě reaguje TMS-enolát esteru  $\alpha,\beta$ -nenasycené kyseliny s benzaldehydem v přítomnosti Carreirova katalyzátoru. Tento postup byl použit při syntéze třech hlavních fragmentů laktonu diskodermolidu popsanych Campagnem<sup>63</sup> (Schéma 10).

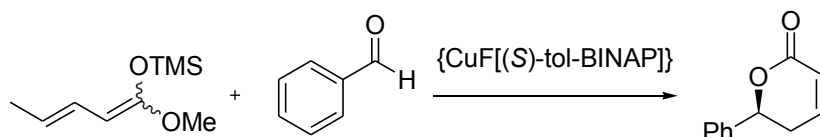


Schéma 10

Keckova anelace<sup>64</sup> je metodou přímé konverze  $\beta$ -acetoxyaldehydů na  $\alpha,\beta$ -nenasycené  $\delta$ -laktony reakcí s lithným enolátem methyl-acetátu. Tato několikastupňová reakce se zajímavým mechanismem začíná aldolovou reakcí nasledovanou migrací acylové skupiny, laktonizací a končí bazičkou  $\beta$ -eliminací. Tento postup byl využit např. při syntéze pironetinu<sup>65</sup> (Schéma 11).

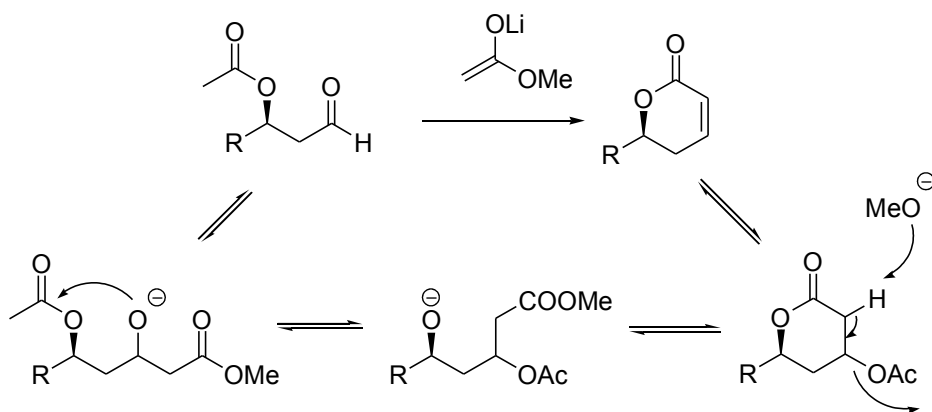


Schéma 11

Velmi zajímavá je také syntéza pyranonů založená na biokatalytickém procesu popsaná Wolbergem<sup>66</sup>. V prvním kroku proběhne aldolázou katalyzovaná adice dvou molekul acetaldehydu na akceptorovou molekulu chloracetaldehydu. Vzniklá 2,4,6-trideoxypyranóza je v další kroku oxidována bromem na hydroxylakton, který je na závěr dehydratován za vzniku nenasyceného laktonu (Schéma 12).



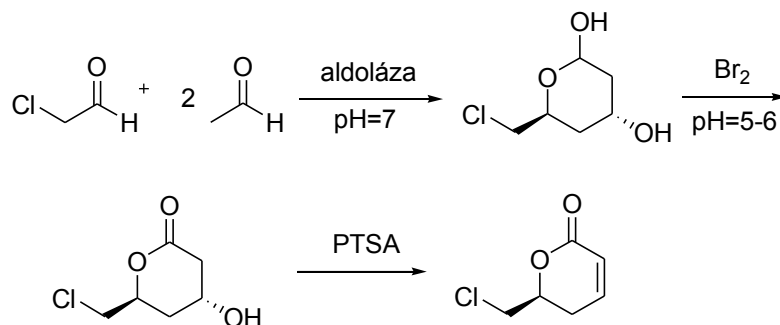


Schéma 12

Alkylativní aldolová kondenzace vedoucí k nenasycených laktonům je metoda vyvinutá Oisakim<sup>67</sup> a zahrnuje reakci dialkylzinečnatých sloučenin, allenyl esterů a ketonů. Konjugovaná adice alkylměďných sloučenin na allenyl ester dává vzniknout reaktivnímu měďnému enolátu, který následně reaguje aldolovou adicí s ketonem, po kterém následuje laktonizace na konečný produkt. Jako ligand je zde použit elektronově chudý fosfin (Schéma 13).

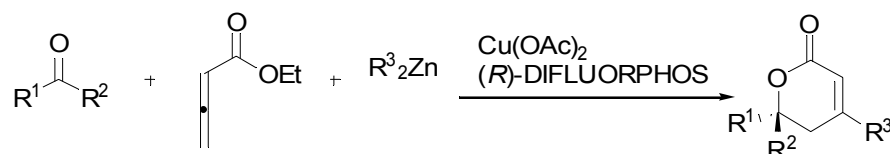


Schéma 13

### 1.2.3 Příprava $\alpha,\beta$ -nenasycených $\delta$ -laktonů cykloadičními reakcemi

Dalším typem reakcí u nichž se uplatní aldehydy při syntéze  $\alpha,\beta$ -nenasycených  $\delta$ -laktonů jsou především hetero-Diels-Alderovy reakce (HDA). Při syntéze kavainu využil Feng<sup>68</sup> enantioselektivní jednokrokovou HDA reakci katalyzovanou tetraisopropoxidem titaničitým, (*R*)-BINOLem a 4-(chlormethyl)pyridinium hydrochloridem. Výchozími látkami byly Brassardův dien a cinnamaldehyd (Schéma 14).

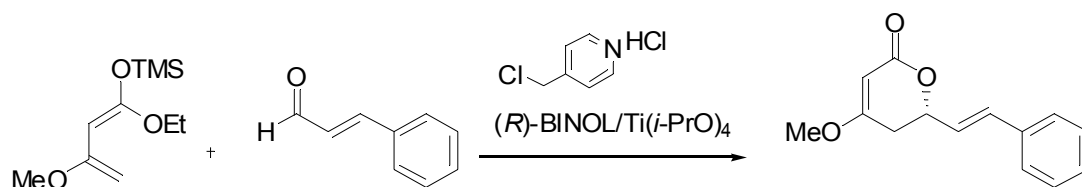


Schéma 14

Při totální syntéze fostriecinu<sup>69</sup> využil Jacobsen mj. HDA reakci mezi benzyloxybut-1,3-dienem a 3-triisopropylsilylpropynalem katalyzovanou chirálním komplexem chrómu. Výsledný laktol byl v dalším průběhu syntézy rovněž oxidován na lakton (Schéma 15).

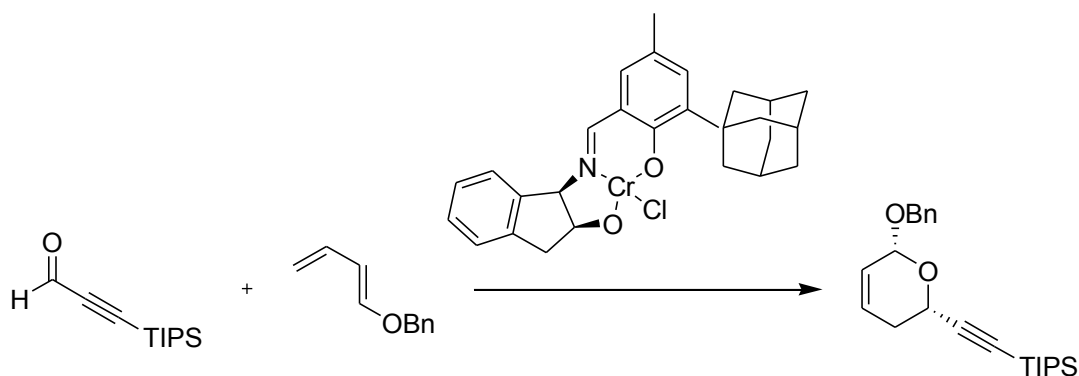


Schéma 15

Další typ HDA reakce popsal Tiseni<sup>70</sup> při [4+2] cykloadici mezi  $\alpha,\beta$ -nenasycenými chloridy kyselin a aromatickými aldehydy za katalýzy triflátem erbia a norefedrinového ligandu (Schéma 16).

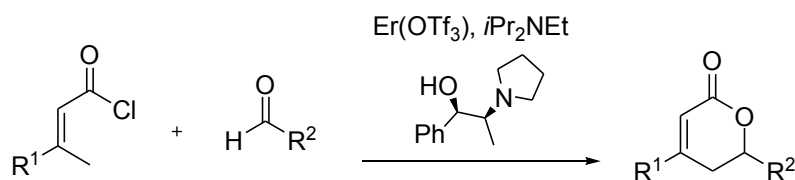


Schéma 16

Kromě HDA jsou popsány i 2+2+2 cykloadice. Příkladem je cyklokondenzace 1,2-dikarboonylových sloučenin vyvinutá Jorgensenem<sup>71</sup> vede k  $\delta$ -substituovaným  $\beta$ -ethoxy- $\alpha,\beta$ -nenasyceným  $\delta$ -laktonům. V této reakci jsou reagujícími složkami  $\alpha$ -dikarboonylové sloučeniny a 1,1-diethoxyethen a katalyzátorem chirálně čistý isoxazolinový komplex mědi (Schéma 17).

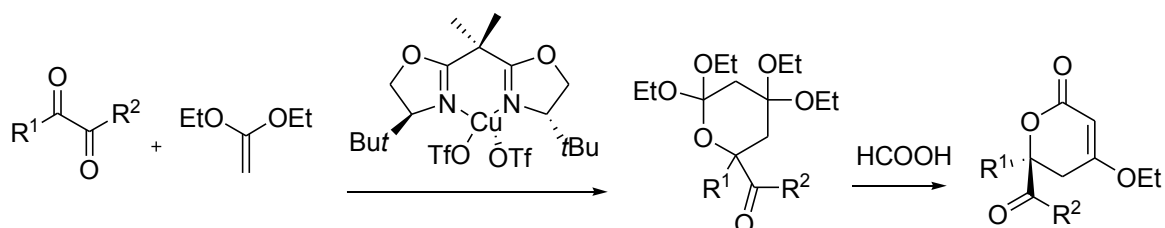


Schéma 17

#### 1.2.4 Příprava $\alpha,\beta$ -nenasycených $\delta$ -laktonů metathesí dienů

V poslední době je způsob přípravy pyranonů metathesí velmi oblíbený<sup>50</sup>. Syntézy většinou vycházejí z homoallylového alkoholu, který reakcí s chloridem kyseliny akrylové poskytuje vhodný prekursor pro metathesi. Její nevýhodou je nemožnost přípravy pyranonů se substitucí v poloze 3 a 4. Obecné postup syntézy je naznačen ve schématu (Schéma 18).

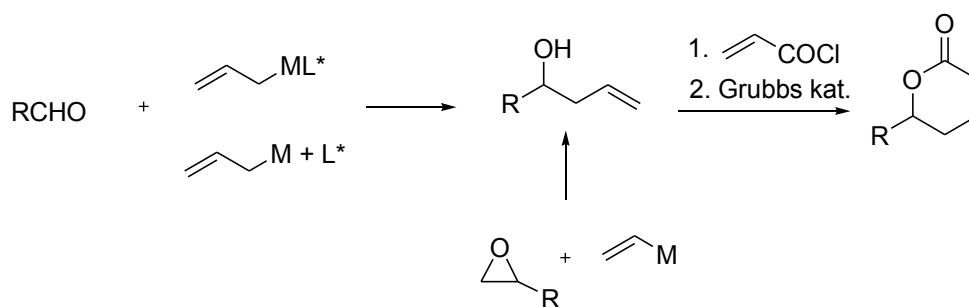


Schéma 18

Homoallylový alkohol lze enantioselektivně a ve vysokých výtěžcích připravit reakcí aldehydu a allyltributylcínem, jako např. v syntéze argenilaktonu a goniotalaminu popsané Pillim<sup>72</sup> (Schéma 19) nebo reakcí epoxidu s allylmagnesiumbromidem jako v syntéze tarchonanthuslaktonu popsané Yadavem<sup>73</sup> (Schéma 20).

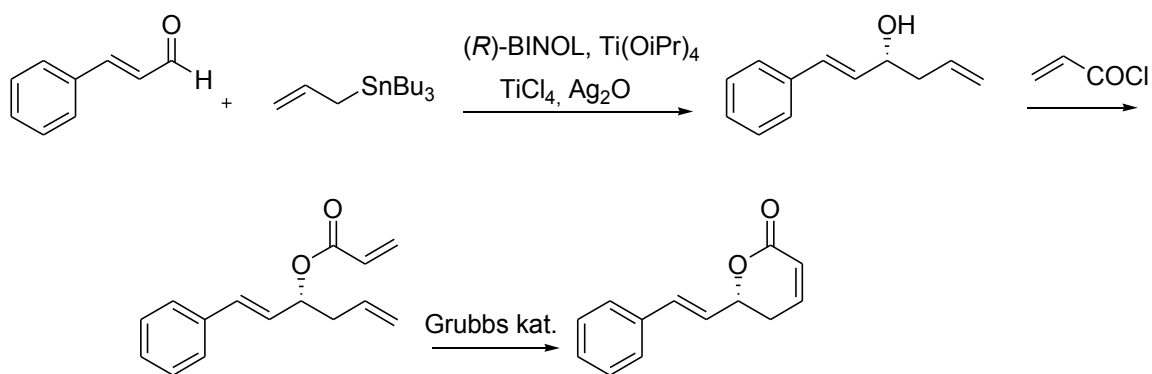


Schéma 19

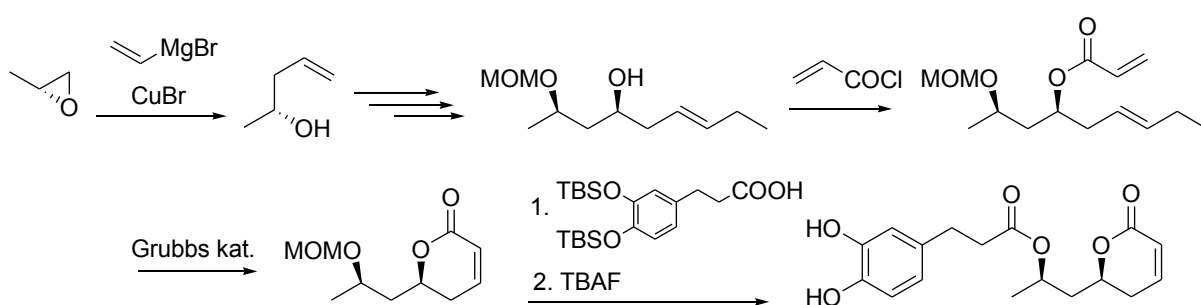


Schéma 20

Na schématu 20 je zachycena Brownova asymetrická allylace<sup>74</sup>, při níž reaguje aldehyd a *B*-allyldiisopinokamfenylboran. Tento postup byl využit při totální syntéze hpytolidu popsané Chakrabortym<sup>75</sup> (Schéma 21).

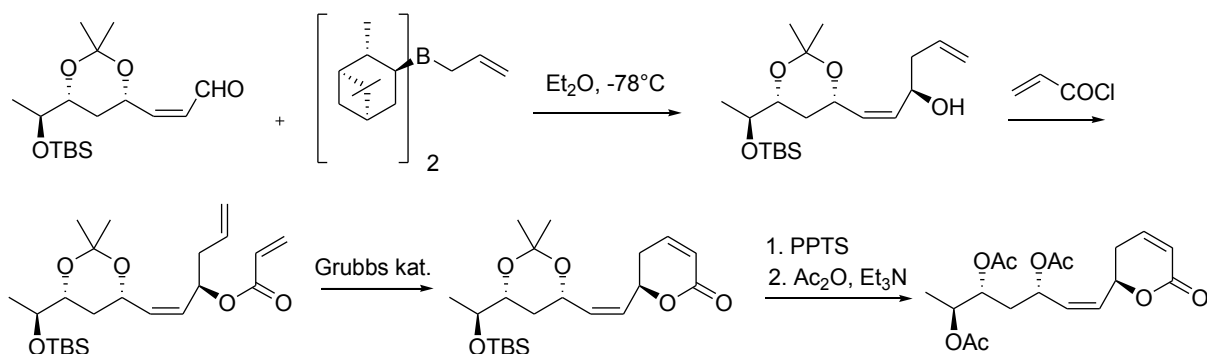


Schéma 21

Dalším příkladem využití metathese dienů je Makiho syntéza<sup>76</sup> fostriecinů.

Homoallylový alkohol byl připraven reakcí aldehydu a allyltrimethoxysilanu za katalýzy fluoridem stříbrným a (*R*)-*p*-tol-BINAPem v methanolu (Schéma 22).

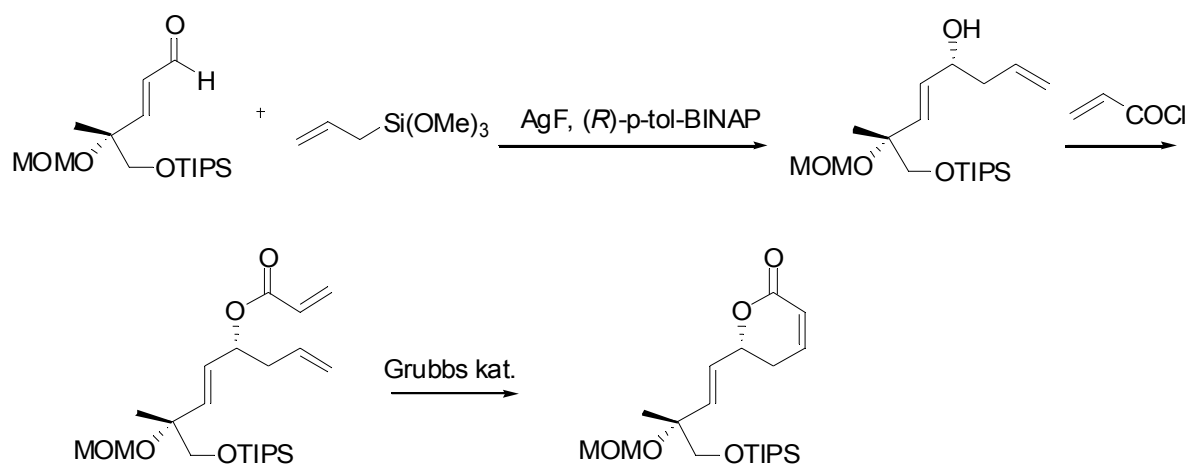


Schéma 22

Zajímavým užitím metathese dienů je syntéza popsaná Pivou<sup>77</sup>, při které dojde k dvojité metathesi za vzniku β,γ-nenasyceného δ-laktonu, u kterého následně dojde působením DBU k migraci dvojné vazby v kruhu do termodynamicky výhodnější pozice za vzniku α,β-nenasyceného δ-laktonu (Schéma 23).

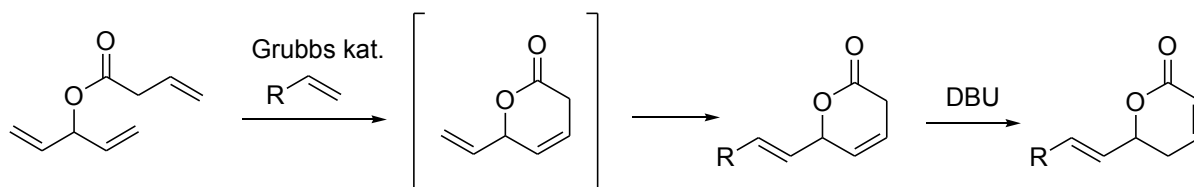


Schéma 23

### 1.2.5 Příprava α,β-nenasycených δ-laktonů karbonylativní laktonizací

Metoda karbonylativní laktonizace byla mnohokrát užita při tvorbě butenolidů<sup>78</sup>, avšak pentenolidů připravených tímto způsobem není mnoho. Výchozími látkami jsou homopropargylové alkoholy, které jsou v dalším kroku podrobeny hydrometalaci trojné vazby následované výměnou kovu za halogen. Vzniklý homoallylový jodoalkohol reaguje s Pd<sup>0</sup> v atmosféře oxidu uhelnatého za vzniku acylpalladnatého komplexu, který je

intramolekulárně zachycen participující hydroxylovou skupinou (Schéma 24).

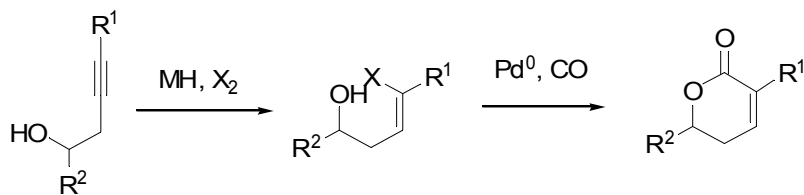


Schéma 24

Dupont popsal při syntéze kyseliny parasorbové postup, který využívá *cis*-hydrozirkonace trojné vazby Schwartzovým činidlem a následné karbonylace. Při demetalačním kroku syntézy dochází k E/Z izomerizaci, která umožňuje vznik  $\delta$ -laktonu (Schéma 25)<sup>79</sup>.

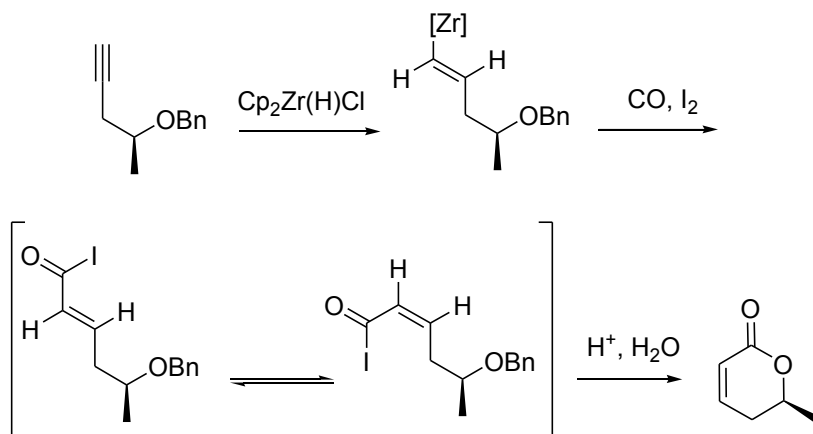


Schéma 25

V rámci této práce byla vyvinuta metoda k přípravě 3,6-disubstituovaných pyranonů<sup>80</sup> při níž jsme využili *trans*-hydroaluminaci homopropargylových alkoholů<sup>81</sup>, následovala výměna hliníku za jod a k uzavření laktonového kruhu došlo opět karbonylativní laktonizací (Schéma 26).

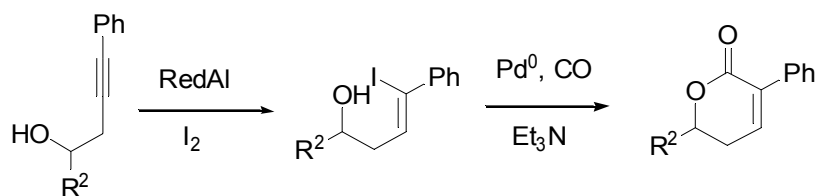


Schéma 26

Další zajímavý postup vyvinul Pommier<sup>82</sup> při syntéze manoalidu. Prvním krokem syntézy je výměna halogenu za lithium za vzniku homoallylového lithného derivátu, který reakcí s měďnou solí pent-1-ynu poskytuje smíšený kuprát, reagující s lithným derivátem dihydrofuranu. Nově vzniklý kuprát podstupuje 1,2-přesmyk a po výměně kovu za halogen je opět získán vhodný prekursor pro karbonylativní laktonizaci (Schéma 27).

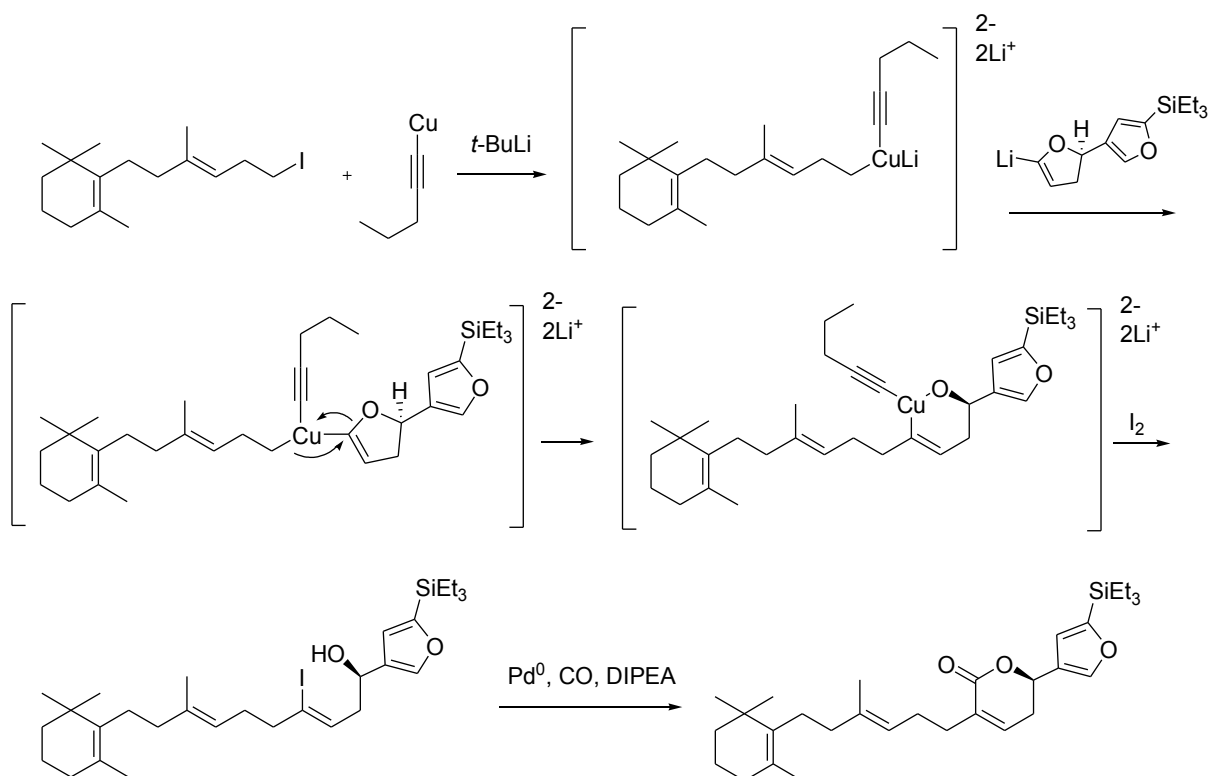


Schéma 27

Nejen homopropargylové alkoholy, ale též allenyl alkoholy jsou vhodnými substráty pro cyklokarbonylaci. Yoneda<sup>83</sup> připravil několik  $\alpha,\beta$ -nenasycených  $\delta$ -laktonů z těchto výchozích látek za katalýzy komplexu ruthenia a tlaku oxidu uhelnatého 10 atm (Schéma 28).

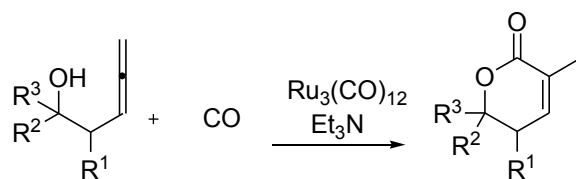


Schéma 28

Použitím allenů jako výchozích látek pro syntézu  $\alpha,\beta$ -nenasycených  $\delta$ -laktonů se zabýval také Ma<sup>84,85</sup>. Po přípravě propargylového alkoholu Grignardovou reakcí následovala Crabbého homologace, katalyzovaná bromidem měďným za přítomnosti paraformaldehydu a *N,N*-diisopropylaminu, při níž vznikl požadovaný allen. Ten je následně podroben Pd-katalyzované chlorocyklokarbonylaci za přítomnosti oxidu uhelnatého a vzniká nenасыcený lakton (Schéma 29).

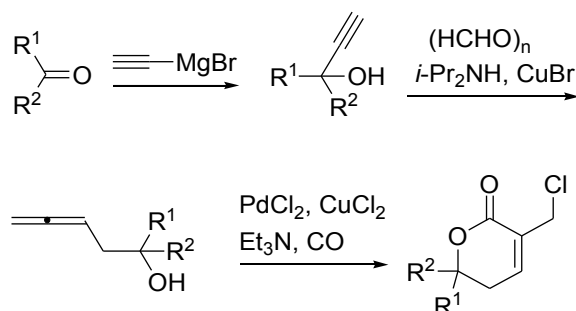


Schéma 29

### 1.2.6 Příprava $\alpha,\beta$ -nenasycených $\delta$ -laktonů ze sacharidů

Vzhledem k podobnosti některých cukrů a polyhydroxylovaných  $\alpha,\beta$ -nenasycených  $\delta$ -laktonů se cukry přímo nabízí jako základní stavební jednotky k syntéze přírodních pentenolidů. Syntézy vycházející z cukrů byly popsány u argentilaktonu<sup>86</sup>, anamarinu<sup>87</sup>, acetylformalaktonu<sup>88</sup> a též u asperlinu<sup>88</sup>, ale všechny tyto postupy byly několikastupňové. V roce 2004 však Yadav<sup>89</sup> publikoval přímou konverzi glykalů za mírných podmínek na  $\alpha,\beta$ -nenasycené  $\delta$ -laktony pomocí reakce s  $\text{InCl}_3$  následované oxidací 2-jodoxybenzoovou kyselinou (IBX). V prvním kroku jde o allylový přesmyk vyvolaný Lewisovou kyselinou a poté o oxidaci laktolové skupiny na laktonovou (Schéma 30).



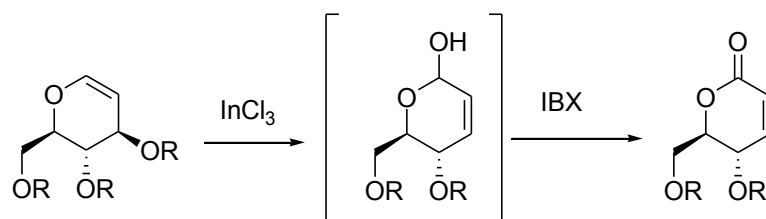


Schéma 30

### 1.2.7 Příprava $\alpha,\beta$ -nenasycených $\delta$ -laktonů rozšířením kruhu

Další cestou k  $\alpha,\beta$ -nenasyceným  $\delta$ -laktonům je rozšíření stávajícího kruhu, který může mít podobu cyklického ketonu, furanu,  $\beta$ - či  $\gamma$ -laktonu nebo methylenycyklopropanu. V případě cyklického ketonu se jedná o regioselektivní Bayer-Villigerovu oxidaci, po níž následuje zavedení dvojné vazby. Tímto postupem byl Satoem připraven massoiolakton<sup>90</sup> (Schéma 31).

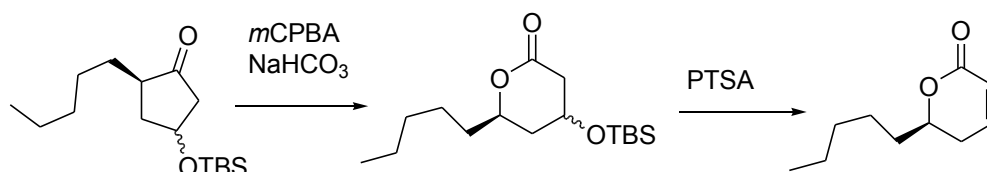


Schéma 31

V případě furanového kruhu se jedná o sérii oxidací a redukcí. Nejprve se 2-furfurylový alkohol oxiduje pomocí *m*CPBA na 6-hydroxy-2*H*-pyran-3-on. Tento laktol se dále oxiduje na odpovídající lakton, u kterého je oxoskupina v  $\gamma$  poloze posléze redukována tetrahydridoboritanem sodným. Danou sekvencí reakcí uplatnil Tsubuki<sup>91</sup> při syntéze derivátu goniidiolu (Schéma 32).

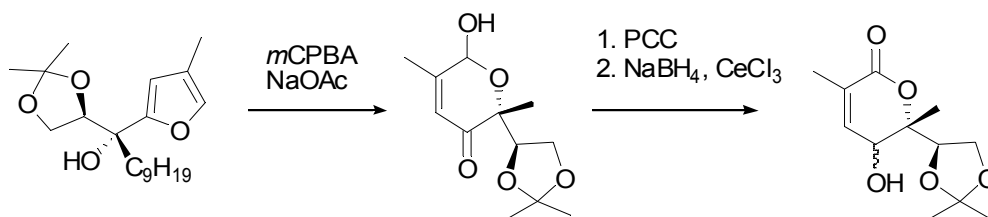


Schéma 32

Zajímavou alternativou je syntéza založená na Sharplesově kinetickém rozlišení racemických furylalkoholů použitá při syntéze isoaltolaktonu Pengem<sup>92</sup>. V tomto případě byla využita metoda Sharplesovy epoxidace allylových alkoholů a po ní opět následovala oxidačně redukční sekvence za vzniku laktonu (Schéma 33).

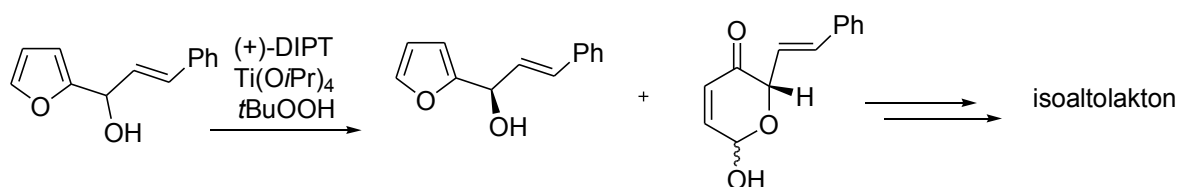


Schéma 33

Další možná cesta k  $\delta$ -laktonům vede přes  $\beta$ -laktony. Ty lze připravit [2+2] cykloadicí  $\beta$ -silyloxyaldehydů a trimethylsilylketenů, po které následuje kysele katalyzovaná translaktonizace. Tuto metodu aplikoval např. Fournier při syntéze goniotalaminu<sup>93</sup> (Schéma 34).

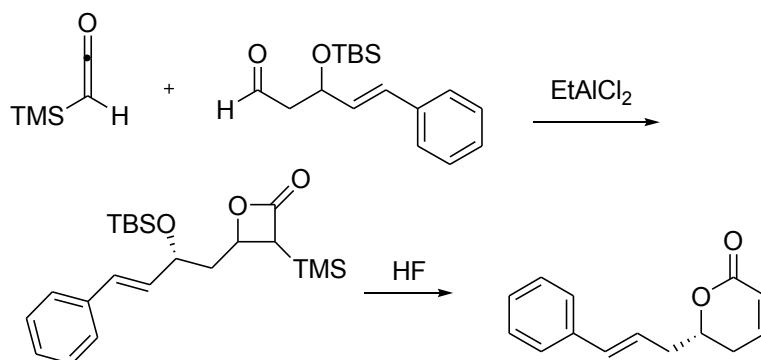


Schéma 34

Translaktolizací lze získat  $\delta$ -laktony i z  $\gamma$ -laktonů. Prvním krokem je redukce  $\gamma$ -laktonu na laktol. Po deprotonizaci laktolového hydroxyly působením *t*-BuOK dochází k otevření laktolového kruhu, migraci silylové chránící skupiny a opětné laktolizaci za vzniku  $\delta$ -laktolu. Syntéza je zakončena oxidací laktolu na lakton; příkladem je příprava goniotriolu popsaná Mukaiem<sup>94</sup> (Schéma 35).

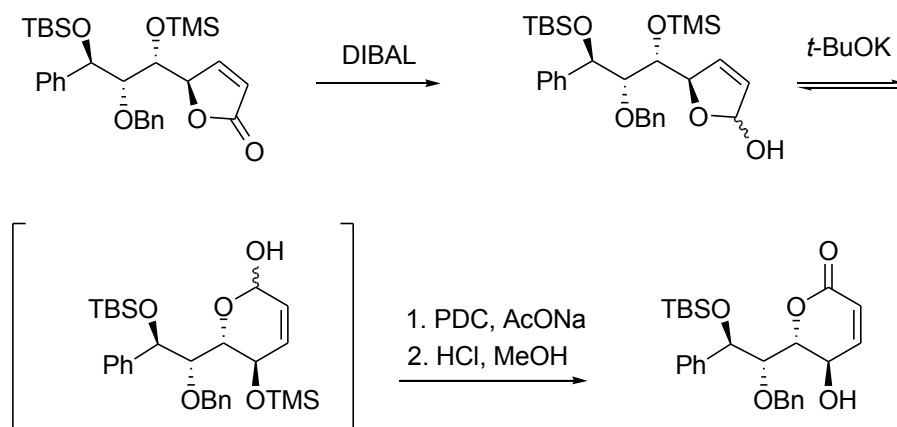


Schéma 35

Methylencyklopropany lze také převést na pěti- a šestičlenné laktony pomocí katalýzy měďnatými solemi. Tuto metodou použil Huang<sup>95</sup> k přípravě pentenolidů substituovaných v poloze  $\beta$  ke karbonylu. Selektivita reakce závisí na teplotě reakční směsi - v případě přípravy  $\delta$ -laktonů bylo nutné použít teplotu přes 80 °C, kdežto  $\gamma$ -laktony vznikaly při teplotě 60 °C. Katalyzátorem reakce byl buď bromid měďnatý nebo směs jodidu měďného a jodu. (Schéma 36).

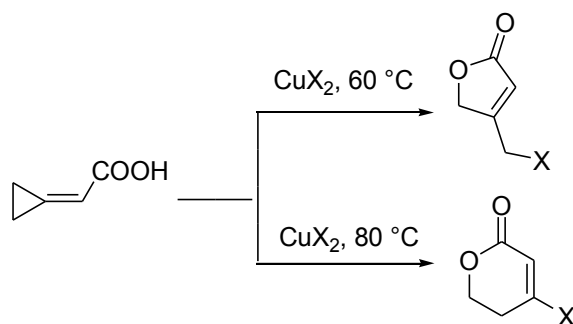


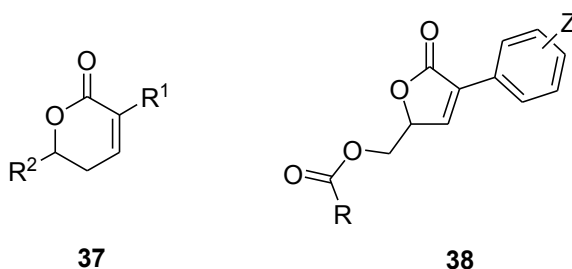
Schéma 36

## 2 CÍL PRÁCE

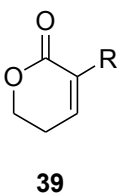
Vzhledem k tomu, že u pyranonů zatím nebyla nalezena žádná závislost mezi strukturou a účinkem, je důležité vyvinout nové a jednoduché metody syntéz různě substituovaných pyranonů. Poté bude možné připravit knihovny těchto látek, otestovat jejich biologickou aktivitu a provést SAR analýzu.

Cílem této práce bylo:

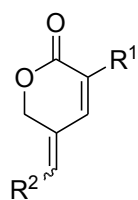
1. Vyvinutí obecné metodiky přípravy 3,6-disubstituovaných pyranonů a příprava série derivátů pro testování biologické aktivity. V této části práce jsme se snažili připravit další šestičlenná analoga (**37**) sloučenin typu 3-(halofenyl)-5-[(acyloxy)methyl]-2,5-dihydrofuran-2-onů<sup>96</sup> (**38**), u kterých byla zjištěna antifungální aktivita srovnatelná s amfotericinem B.



2. Vyvinutí metodiky přípravy dosud neprozkoumaných 3-monosubstituovaných pyranonů (**39**) a jejich biologické testování.



3. Příprava substituovaných  $\gamma$ -alkylidenpentenolidů (**40**) a jejich biologické testování. V této části práce jsme se snažili připravit analoga biologicky aktivních látek, jejichž představiteli jsou gelastatiny nebo CR 377 (**34**, **35**, **36**, *vide supra*).



**40**

## 3 VÝSLEDKY S DISKUZÍ

### 3.1 Syntéza a biologická aktivita 3,6-disubstituovaných pyranonů

Vzhledem k tomu, že se v naší pracovní skupině podařilo optimalizovat podmínky pro Pd-katalyzovanou karbonylativní laktonizaci butenolidů<sup>78</sup> byl tento krok i základem pro syntézu pentenolidů. Navržený postup vychází z vhodného homopropargylového alkoholu, následuje hydroaluminace spojená s jodací a klíčovým krokem syntézy je již zmíněná karbonylativní laktonizace (Schéma 37).

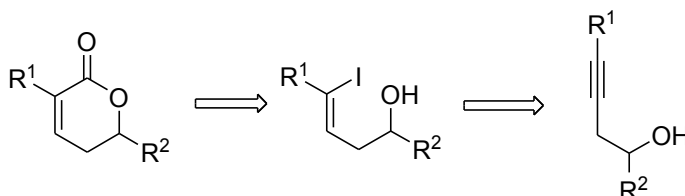


Schéma 37

#### 3.1.1 Yamaguchi-Hiraova alkylace

Prvním krokem syntézy byla Yamaguchi-Hiraova alkylace<sup>97</sup>. Nejprve byla vytvořena lithná sůl terminálního alkynu pomocí roztoku butyllithia, následovalo přidání komplexu fluoridu boritého s diethyleterem, po kterém se vytvořil alkynylboran. Ten pak reagoval s epoxidem za vzniku homopropargylového alkoholu (Schéma 38, Tabulka 1).

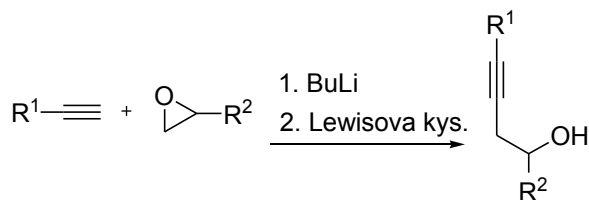
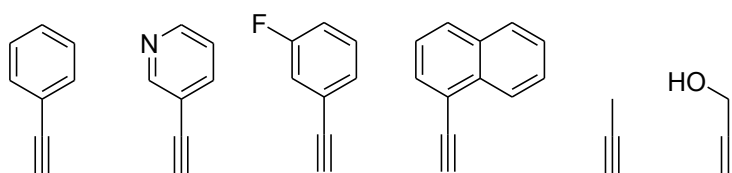


Schéma 38

Tabulka 1. Produkty Yamaguchi-Hiraovy alkylace

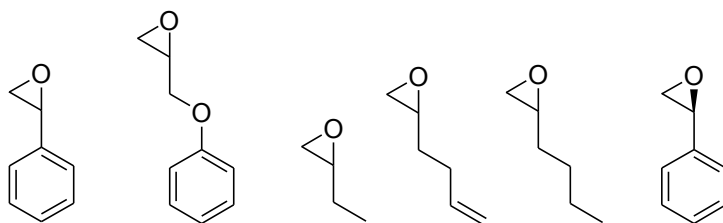
Produkt	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Lewisova kys.	Výtěžek (%)
<b>41a</b>	fenyl	ethyl	BF <sub>3</sub> · OEt <sub>2</sub>	92
<b>41b</b>	fenyl	but-3-en-1-yl	BF <sub>3</sub> · OEt <sub>2</sub>	76
<b>41c</b>	fenyl	PhOCH <sub>2</sub>	BF <sub>3</sub> · OEt <sub>2</sub>	64
<b>41d</b>	fenyl	( <i>S</i> )-fenyl	BF <sub>3</sub> · OEt <sub>2</sub>	42
<b>41e</b>	fenyl	butyl	BF <sub>3</sub> · OEt <sub>2</sub>	85
<b>41f</b>	3-fluorfenyl	butyl	BF <sub>3</sub> · OEt <sub>2</sub>	88
<b>41g</b>	3-fluorfenyl	PhOCH <sub>2</sub>	BF <sub>3</sub> · OEt <sub>2</sub>	74
<b>41h</b>	3-fluorfenyl	fenyl	BF <sub>3</sub> · OEt <sub>2</sub>	53
<b>41i</b>	1-naftyl	butyl	BF <sub>3</sub> · OEt <sub>2</sub>	75
<b>41j</b>	1-naftyl	PhOCH <sub>2</sub>	BF <sub>3</sub> · OEt <sub>2</sub>	62
<b>41k</b>	1-naftyl	ethyl	BF <sub>3</sub> · OEt <sub>2</sub>	87
<b>41l</b>	1-naftyl	but-3-en-1-yl	BF <sub>3</sub> · OEt <sub>2</sub>	85
<b>41m</b>	methyl	ethyl	BF <sub>3</sub> · OEt <sub>2</sub>	63
<b>41n</b>	TBPSoxymethyl	PhOCH <sub>2</sub>	BF <sub>3</sub> · OEt <sub>2</sub>	68
<b>41o</b>	TPS	ethyl	BF <sub>3</sub> · OEt <sub>2</sub>	84
<b>41p</b>	pyridin-3-yl	PhOCH <sub>2</sub>	LiClO <sub>4</sub>	77
<b>41q</b>	pyridin-3-yl	fenyl	LiClO <sub>4</sub>	41
<b>41r</b>	pyridin-3-yl	but-3-en-1-yl	LiClO <sub>4</sub>	50

Vyzkoušeli jsme řadu různých substituoovaných alkynů i epoxidů a většina reakcí probíhala bez problémů. Jako výchozí alkyny jsme použili následující komerčně dostupné látky (Obr. 1).



Obr. 1

Jako výchozí epoxidy jsme použili také různé komerčně dostupné látky včetně jednoho chirálně čistého epoxidu (Obr. 2).



Obr. 2

Problém nastal pouze s deriváty obsahující v molekule pyridin (**41p-r**), u kterých byly výtěžky reakce kolem 20 %, což bylo pravděpodobně způsobeno tvorbou komplexu  $\text{BF}_3$  s dusíkem v pyridinu. Zaměnili jsme proto Lewisovu kyselinu za chloristan lithný, což se kladně projevilo na výtěžku reakce (41-77 %). Jedinou nevýhodou tohoto postupu byl řádově delší čas potřebný k proběhnutí reakce (48 hodin oproti 1 hodině). Při pokusu o přípravu 5-ethynyluracilu<sup>98</sup> (Schéma 39) jsme nejprve ochránili 5-joduracil (**42**) benzylovou chránicí skupinou a provedli Sonogashirův coupling s trimethylsilylacetylenem za vzniku látky **44**. Následně jsme odstranili silylovou chránicí skupinu reakcí s uhličitánem draselným v methanolu za vzniku alkyne **45**. Reakce proběhla podle TLC kompletně, ale při zpracování a následném chromatografickém čištění došlo ke kyselé katalyzované adici vody na terminální trojnou vazbu za vzniku ketonu **46**.

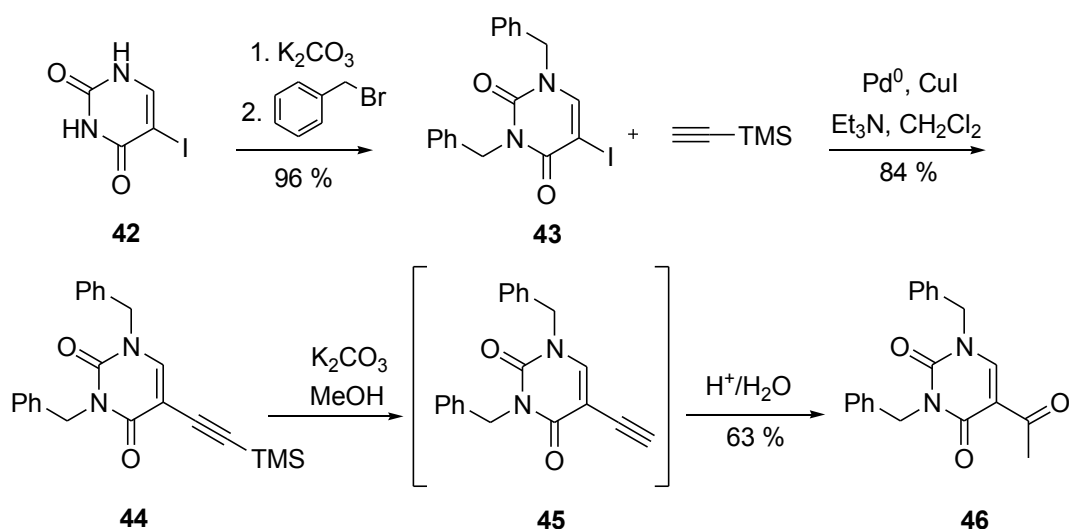


Schéma 39

Nestabilita 5-ethynyluracilu (**45**) je při tomto způsobu přípravy v literatuře dostatečně



zdokumentována<sup>99</sup>.

### 3.1.2 Hydroaluminace s jodací

Druhým krokem syntézy byla *anti*-hydroaluminace (Schéma 40) následovaná jodací<sup>100</sup>. Jak se později ukázalo, toto bylo kritické místo postupu. V souladu s popsány reakcemi jsme nejprve použili jako hydrometalační činidlo RedAl (47), což je 70 % roztok bis-(2-methoxyethoxy)aluminiumhydridu sodného v toluenu. Hydroaluminace už byla v naší pracovní skupině také dříve využita při syntéze butenolidů a je známo, že reakční doba je významně delší u homopropargylových alkoholů než u jejich propargylových analogů<sup>101</sup>. Reakční směsi tak musely být podrobeny varu po dobu 2 hodin.

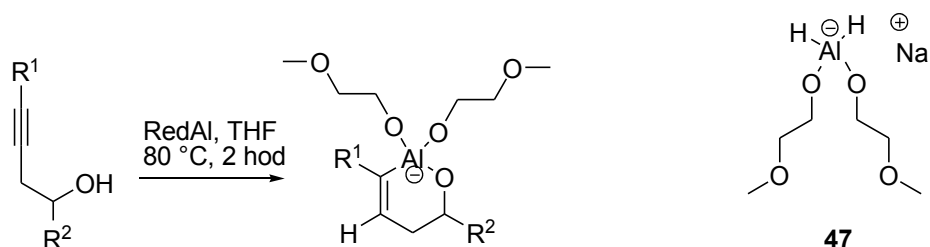


Schéma 40

Po hydroaluminacním kroku následovala jodace (Schéma 41, Tabulka 2), kdy došlo k výměně atomu hliníku za atom jódu. Tento krok se prováděl buď přidáním čistého jódu nebo roztoku *N*-jodsukcinimidu v případě pyridinových derivátů, protože u nich probíhala výměna hliníku za jód s nízkými výtěžky (ca 30 % oproti 47-69 %).

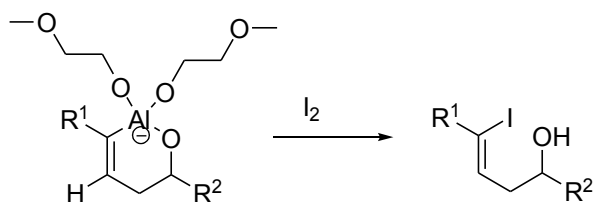


Schéma 41

Tabulka 2. Produkty hydroaluminace/jodace

Výchozí látka	Produkt	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Jodační činidlo	Výtěžek (%)
<b>41a</b>	<b>48a</b>	fenyl	ethyl	I <sub>2</sub>	70
<b>41b</b>	<b>48b</b>	fenyl	but-3-en-1-yl	I <sub>2</sub>	64
<b>41c</b>	<b>48c</b>	fenyl	PhOCH <sub>2</sub>	I <sub>2</sub>	57
<b>41d</b>	<b>48d</b>	fenyl	( <i>S</i> )-fenyl	I <sub>2</sub>	73
<b>41e</b>	<b>48e</b>	fenyl	butyl	I <sub>2</sub>	70
<b>41f</b>	<b>48f</b>	3-fluorfenyl	butyl	I <sub>2</sub>	65
<b>41g</b>	<b>48g</b>	3-fluorfenyl	PhOCH <sub>2</sub>	I <sub>2</sub>	63
<b>41h</b>	<b>48h</b>	3-fluorfenyl	fenyl	I <sub>2</sub>	72
<b>41i</b>	<b>48i</b>	1-naftyl	butyl	I <sub>2</sub>	83
<b>41j</b>	<b>48j</b>	1-naftyl	PhOCH <sub>2</sub>	I <sub>2</sub>	80
<b>41k</b>	<b>48k</b>	1-naftyl	ethyl	I <sub>2</sub>	82
<b>41l</b>	<b>48l</b>	1-naftyl	but-3-en-1-yl	I <sub>2</sub>	83
<b>41m</b>	<b>48m</b>	pyridin-3-yl	PhOCH <sub>2</sub>	NIS	69
<b>41n</b>	<b>48n</b>	pyridin-3-yl	fenyl	NIS	43
<b>41o</b>	<b>48o</b>	pyridin-3-yl	but-3-en-1-yl	NIS	47

V tomto kroku jsme zjistili, že v případě, kdy R<sup>1</sup> = -CH<sub>2</sub>OZ, není žádná chránicí skupina, kterou jsme použili (TBS, MOM, THP) rezistentní k podmínkám reakce a dojde k rozpadu molekuly. V případě, kdy jako substituent R<sup>1</sup> byl jakýkoliv alkyl, hydroaluminace neproběhla vůbec. Vzhledem k tomu, že reakce probíhaly bezproblémově pouze v případech kdy jako substituent R<sup>1</sup> byl aromatický systém, dospěli jsme k závěru, že hydroaluminace je nejspíše podmíněna elektronovými stabilizujícími efekty aromatického kruhu sousedícího s trojnou vazbou. Podobný jev také popsal ve svém článku Tomooka<sup>102</sup>, který zjistil, že hydroaluminace řízená propargylovou hydroxylovou skupinou probíhá selektivně u alkyne s chránicí trifenylsilylovou skupinou (Schéma 42).

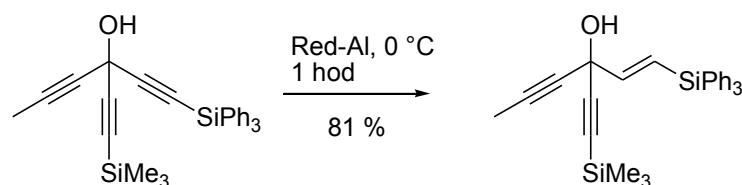


Schéma 42

Tímto se naše syntéza omezila na případy, kdy jako substituent R<sup>1</sup> mohl být pouze různě substituovaný aromatický systém. V další práci jsme se proto zaměřili na rozšíření možností použití hydroaluminačních reakcí.

V souladu s výsledky Tomooky jsme se situaci, kdy R<sup>1</sup> = -CH<sub>2</sub>OZ, pokusili vyřešit použitím chránící skupiny, která obsahuje aromatické jádro a hydroxylovou skupinu propargylalkoholu jsme ochránili pomocí TBPS (**49**, Schéma 43). Následná Yamaguchi-Hiraova alkylace proběhla jako v ostatních případech bez problémů (**41q**), ale reakce s RedAlem opět neproběhla, což bylo velmi pravděpodobně způsobeno přílišnou vzdáleností fenylových jader od trojné vazby a jejich efekt se proto nemohl projevit. Částečně také docházelo k rozkladu molekuly výchozí látky.

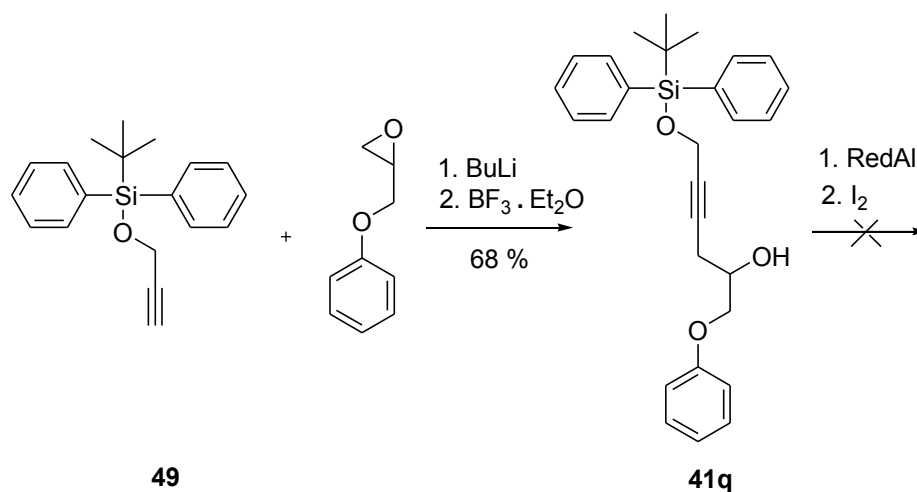


Schéma 43

Jako další pokus jsme proto zkusili navázat trifenylsilylovou skupinu přímo na alkyln (**41r**). V tomto případě reakce s RedAlem při 0 °C neprobíhala vůbec a při zvýšení teploty na 80 °C se výchozí alkohol začal rozkládat (Schéma 44).

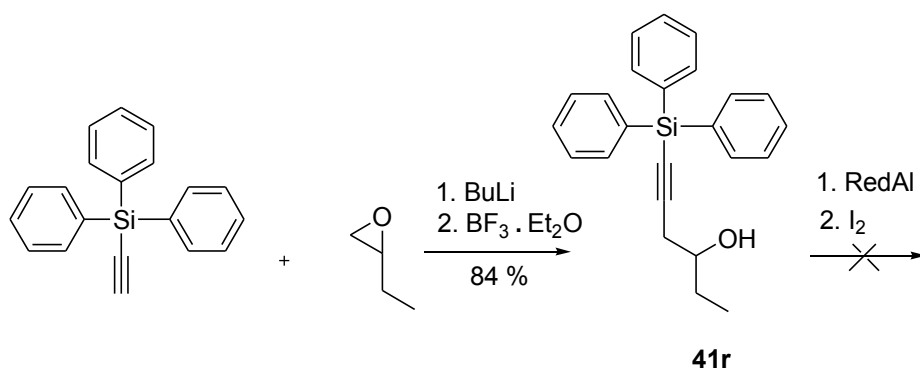
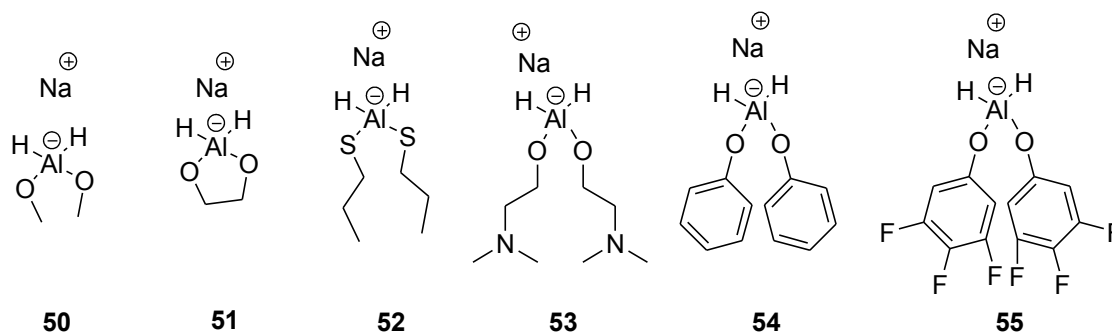
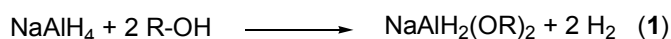


Schéma 44

### 3.1.3 Syntéza derivátů RedAlu

Z tohoto důvodu jsme se pokusili prozkoumat syntézu nových derivátů RedAlu, které by nám umožnily překonat tento problém. Nejdříve jsme se pokusili nahradit alkylové zbytky v jeho molekule. Začali jsme přípravou derivátů s kratšími oxoalkylovými řetězci, protože původní mohly stéricky bránit hydroaluminaci, posléze jsme se snažili měnit elektronovou hustotu na atomu hliníku. Reakcemi tetrahydridohlinitanu sodného s dvěma ekvivalenty methanolu, jedním ekvivalentem ethylenglykolu, dvěma ekvivalenty propanthiolu, dvěma ekvivalenty 2-(dimethylamino)ethanolu, dvěma ekvivalenty fenolu nebo dvěma ekvivalenty 3,4,5-trifluorfenolu jsme získali následující deriváty (**50-55**, rovnice 1).



Tyto deriváty jsme použili při modelové hydroaluminaci 6-fenylhex-5-yn-3-olu (**41a**, Schéma 45). Všechny hydroalumináční reakce byly hodnoceny pomocí stanovení vzniklého jodalkenu po jodaci. První čtyři alkylové deriváty (**50**, **51**, **52**, **53**) při modelové reakci

fungovaly podobně jako RedAl, tzn. za pokojové teploty po třech hodinách došlo k 5 % konverzi a po 24 hodinách k pouhé 10 % přeměně výchozí látky.

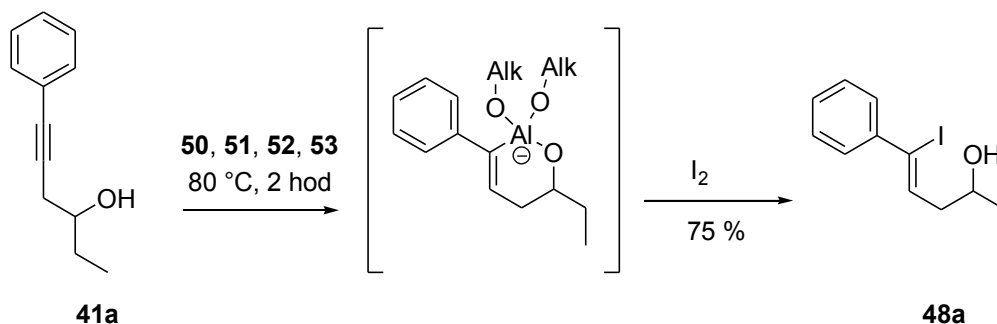


Schéma 45

K úplné konverzi na produkt došlo pouze za podmínek dvouhodinového varu stejně jako u RedAlu. Arylové deriváty (**54**, **55**) při modelové reakci nereagovaly vůbec. Následovaly reakce s hept-5-yn-3-olem (**41p**, Schéma 46), který reprezentoval látky typu **41** s  $R^1 = \text{alkyl}$ , ale zde jsme nedostali žádný produkt ani po 2 hodinách varu a z reakce jsme získali zpět výchozí látku.

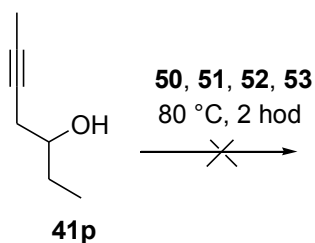
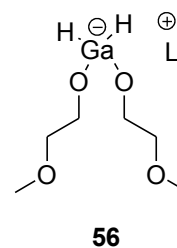
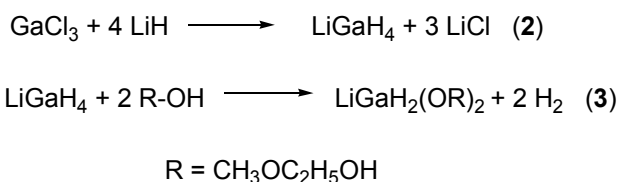


Schéma 46

Protože tento postup řešení nepřinesl, zkusili jsme nahradit centrální atom hliníku za gallium. Nejdříve jsme si připravili tetrahydridogallitan lithný reakcí chloridu gallitého s hydridem lithným (rovnice **2**). Ten jsme potom nechali reagovat s dvěma ekvivalenty 2-methoxyethanolu a vytvořili tím gallitý analog RedAlu s lithiem jako kationtem (**56**, rovnice **3**).



Reakce této látky s 6-fenylhex-5-yn-3-olem (**41a**) úspěšně proběhla (Schéma 47), ale když jsme zkusili substrát vyměnit za hept-5-yn-3-ol (**41p**), reakce neprobíhala (Schéma 48).

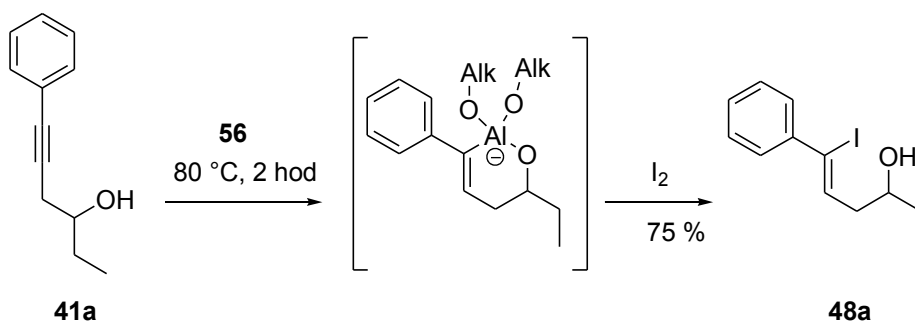


Schéma 47

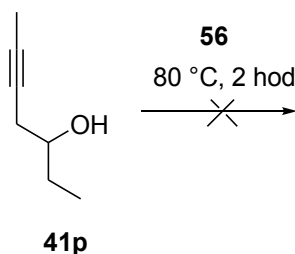
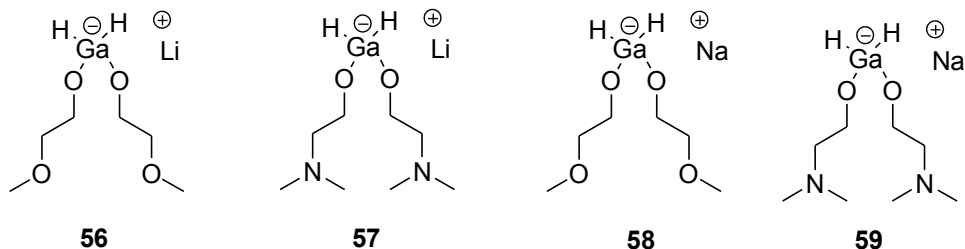
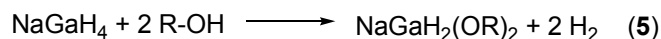


Schéma 48

Jako další ligand gallia jsme zvolili 2-(dimethylamino)ethanol. S připraveným derivátem **57** opět hydroaluminace s arylalkynem **41a** probíhala (výtěžek 73 %), ale když jsme se pokusili o reakci s hept-5-yn-3-olem (**41p**), tak opět žádný produkt nevznikal. Nakonec jsme ještě zkusili vyměnit kation lithia za kation sodíku (rovnice **4** a **5**) u derivátů **56** a **57** a získali činidla **58** a **59** (Obr. 3), ale žádný efekt to opět nepřineslo (výtěžek u reakce s arylalkynem **41a** byl 65 % a po reakci s hept-5-yn-3-olem (**41p**) jsme získali výchozí látku). Proto jsme se vzdali myšlenky na vytvoření nového a účinnějšího derivátu RedAlu.



Obr. 3

### 3.1.4 Jiné způsoby halogenace trojné vazby

Při dalším experimentování jsme se zaměřili na zavedení vinylhalogenidového seskupení jiným způsobem a pokusili se o halogenaci trojné vazby. Nejdříve jsme zkusili provést jodaci pomocí chloridu jodného<sup>103</sup> (Schéma 49), abychom získali *trans*-dijodderivát, což se nám podařilo, ale produkt **61** byl velmi nestabilní a začal se rozkládat už při sloupcové chromatografii.

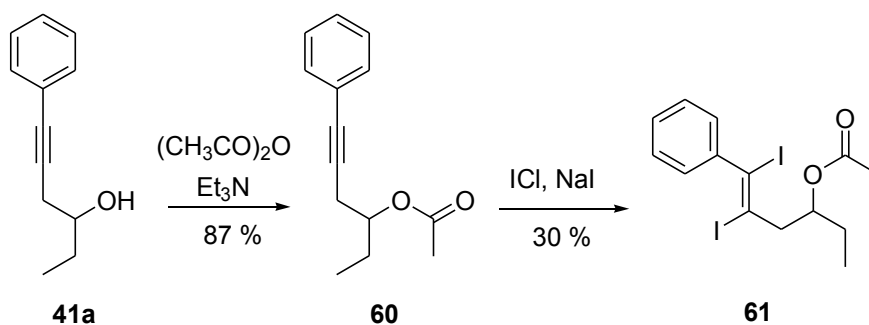


Schéma 49

Při reakci s pyridinium bromid-perbromidem<sup>104</sup> jsme získali jako produkt *trans*-dibromalken **63** (Schéma 50). Za optimalizovaných podmínek (*vide supra*) pro karbonylativní laktonizaci pentenolidů (rozpouštědlo ethanol, 70 °C, tlak CO - 1 atm, Et<sub>3</sub>N) ale reakce neproběhla. V autoklávu za zvýšeného tlaku došlo pouze k rozkladu výchozí látky. Poté jsme

nahradili rozpouštědlo za DMF, následně vyměnili katalyzátor s ligandem za  $\text{PdCl}_2[(2\text{-furyl})_3\text{P}]_2$  a nakonec jsme zaměnili i bázi za  $\text{NaHCO}_3$ , což také výsledek nepřineslo a izolovali jsme jen výchozí látku. Ani tímto způsobem se tak nepodařilo najít alternativní postup pro látky s  $\text{R}^1 = \text{alkyl}$  a další syntéza byla nadále omezena na deriváty s  $\text{R}^1 = \text{aryl}$ .

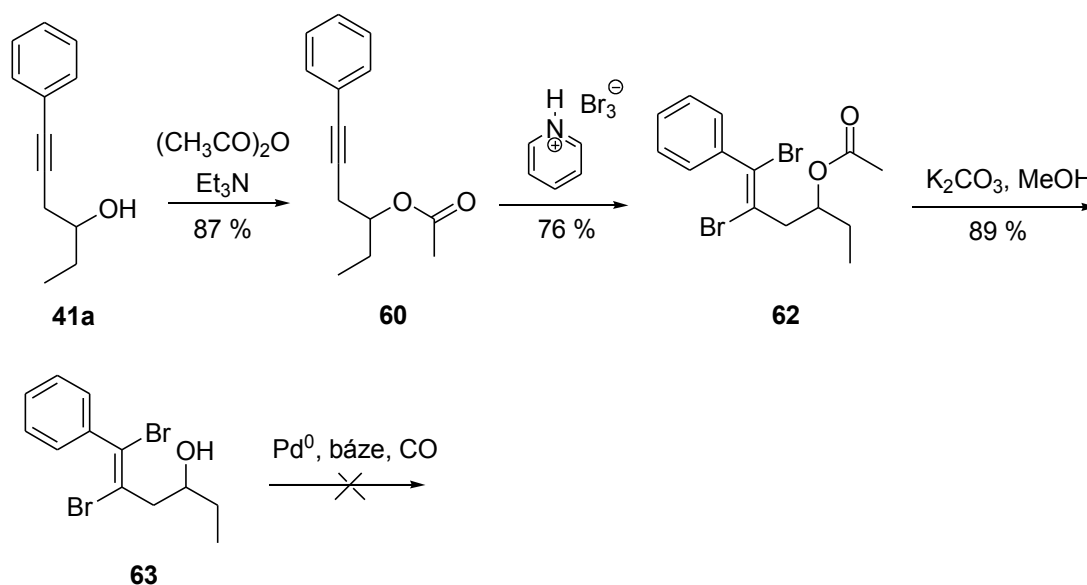


Schéma 50

### 3.1.5 Karbonylativní laktonizace

Finálním krokem byla  $\text{Pd}$ -katalyzovaná karbonylativní laktonizace. Prvním úkolem bylo najít vhodné podmínky reakce, protože se neshodovaly s podmínkami přípravy analogických butenolidů<sup>78</sup> ( $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ , DMF,  $50\text{ }^\circ\text{C}$ , tlak  $\text{CO}$  - 1 atm,  $\text{NaHCO}_3$  - za těchto podmínek reakce probíhala pouze ve stopovém množství). Jako modelovou látku jsme použili jodalkohol 48a (Schéma 51). Na základě screeningu katalyzátorů a rozpouštědel (Tabulka 3), jsme zjistili, že optimálním katalyzátorem je  $\text{Pd}_2\text{dba}_3$  s ligandem (2-bifenyldicyclohexylfosfinem) a ideálním rozpouštědlem je absolutní ethanol.

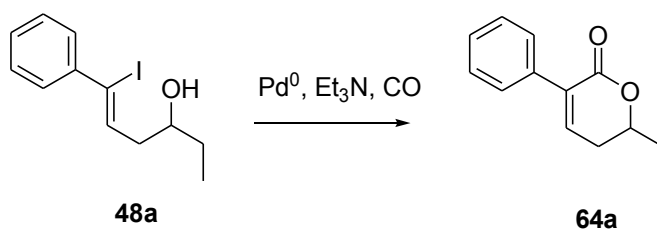


Schéma 51



Tabulka 3. Optimalizace podmínek karbonylativní laktonizace

Rozpouštědlo	Teplota °C	Čas (h)	Katalyzátor	Výtěžek produktu <b>64a</b> (%)
DMF	60	3	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	stopa
MeCN	60	3	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	0
benzen	60	3	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	stopa
MeOH	60	24	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	10 *
DMF	100	21	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	66
EtOH	70	18	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5 *
EtOH	70	18	Pd <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [(2-furyl) <sub>3</sub> P] <sub>2</sub>	5 *
benzen	70	18	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	66
MeCN	70	18	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	25 *
EtOH	70	9	(2-bifenylyl)Cy <sub>2</sub> P/ Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub>	90

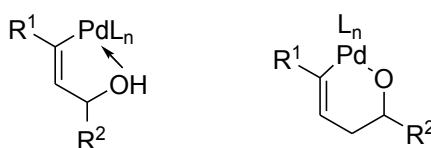
\* výtěžky byly určované z reakční směsi pomocí NMR spekter

Jako bázi jsme zkoušeli použít triethylamin, uhličitan draselný a hydrogenuhličitan sodný a z těchto jako nejlepší vyšel triethylamin, proto jsme ho používali u všech karbonylativních laktonizací (Tabulka 4).

Tabulka 4. Použité báze při karbonylativní laktonizaci

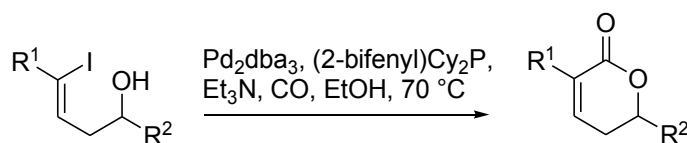
Báze	Výtěžek produktu <b>64a</b> (%)
triethylamin	90
uhličitan draselný	0
hydrogenuhličitan sodný	55

Z těchto výsledků je patrné, že optimální podmínky reakce se liší od laktonizace butenolidů (DMF, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, 50 °C). Je to nejspíše dáno tím, že při karbonylaci 3-jodalken-1-olů slouží DMF jako rozpouštědlo, které podporuje vznik stabilních pětičlenných chelátů, zatímco u 4-jodalk-3-en-1-olů je tvorba šestičlenných chelátů málo pravděpodobná (rozdíl mezi DMF a EtOH byl nepatrný) (Obr. 4).



Obr. 4

Za pomoci těchto reakčních podmínek jsme syntetizovali 15 finálních nenasycených laktonů (Schéma 52, Tabulka 5), které jsme následně podrobili testům na antimykotickou aktivitu.



Tabulka 5. Produkty karbonylativní laktonizace

Látka	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Výtěžek (%)
<b>64a</b>	fenyl	ethyl	90
<b>64b</b>	fenyl	but-3-en-1-yl	89
<b>64c</b>	fenyl	PhOCH <sub>2</sub>	89
<b>64d</b>	fenyl	( <i>S</i> )-fenyl	82
<b>64e</b>	fenyl	butyl	86
<b>64f</b>	3-fluor-fenyl	butyl	87
<b>64g</b>	3-fluor-fenyl	PhOCH <sub>2</sub>	88
<b>64h</b>	3-fluor-fenyl	fenyl	85
<b>64i</b>	1-naftyl	butyl	90
<b>64j</b>	1-naftyl	PhOCH <sub>2</sub>	91
<b>64k</b>	1-naftyl	ethyl	86
<b>64l</b>	1-naftyl	but-3-en-1-yl	87
<b>64m</b>	pyridin-3-yl	PhOCH <sub>2</sub>	70
<b>64n</b>	pyridin-3-yl	fenyl	72
<b>64o</b>	pyridin-3-yl	but-3-en-1-yl	68

Testování proběhlo na kmenech kvasinek (*Candida albicans* ATCC44859, *Candida krusei* E28, *Candida tropicalis* 156, *Candida glabrata* 20/I, *Trichosporon beigeli* 1188) a na vláknitých houbách (*Aspergillus fumigatus* 231, *Absidia corymbifera* 272, *Trichophyton mentagrophytes* 445).

Testování cytostatické aktivity se provádělo na myších buněčných liniích lymfocytické leukémie L1210cells (ATCC CCL 219), CCRF-CEM T-lymfoblastických buňkách (lidská akutní lymfoblastická leukémie, ATCC CCL 119), lidské promyelocytické leukémii HL-60

(ATCC CCL 240) a lidské rakoviny děložního čípku HeLa S3 (ATCC CCL 2.2). Ani v jednom případě jsme nezjistili žádnou biologickou aktivitu. Z těchto výsledků jsme vyvodili závěr, že antifungální aktivita butenolidů je vázána na pětičlenný kruh a pokud dojde k jeho nahrazením šestičlenným kruhem, tato aktivita se ztrácí. Ztráta účinku těchto látek rovněž naznačuje, že antifungální aktivita nenasycených laktonů nemusí být nutně založena na principu Michaelovy adice, jak je v některých publikacích popisováno<sup>105</sup>.

Závěrem lze říct, že jsme vyvinuli novou metodiku k přípravě 3,6-disubstituovaných pyranonů, která není omezena strukturou substituentu v poloze 6 a lze tímto postupem připravit i látky enantiomerně čisté. Nevýhodou metody je limitace v podobě nutnosti přítomnosti arylového substituentu v poloze 3.

## 3.2 Syntéza 3-substituovaných pyranonů

Syntéza 3-monosubstituovaných pyran-2-onů není příliš prozkoumanou oblastí a z toho důvodu jsme se na ni rovněž zaměřili. Ideálním postupem se jevílo použití komerčně dostupného 5,6-dihydropyran-2-onu jako výchozí látky, ze které bychom v jednom kroku připravili 5,6-dihydro-3-jodpyran-2-on (**65**) pomocí Bayliss-Hillmanovy reakce. Tuto reakci publikoval současně s naší prací Tambar<sup>106</sup>. Dalším krokem by byla snadná funkcionalizace pomocí Pd-katalyzovaných couplingů.

V prvním kroku jsme výchozí pyranon podrobili reakci s jódem ve směsi pyridinu a tetrachlormethanu<sup>107</sup> za vzniku požadovaného produktu (Schéma 53).

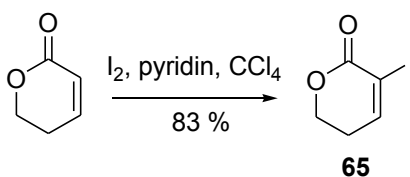


Schéma 53

### 3.2.1 Sonogashirův coupling

Dalším úkolem bylo nalezení podmínek Pd-katalyzovaného C-C couplingu. Začali jsme Sonogashirovým couplingem, protože jde o jednoduchou a prověřenou reakci (Schéma 54).

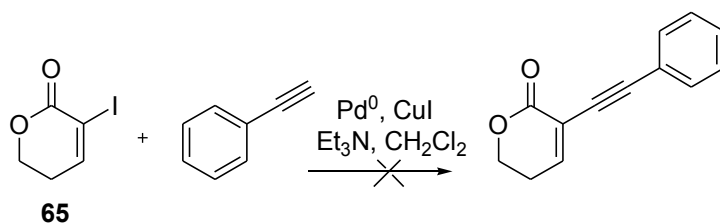


Schéma 54

V tomto případě ovšem reakce neprobíhala ani když jsme změnili její podmínky - katalyzátor  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  jsme nahradili za  $\text{PdCl}_2[(2\text{-furyl})_3\text{P}]_2$ , teplotu z  $20\text{ }^\circ\text{C}$  jsme zvýšili na  $50\text{ }^\circ\text{C}$ . Rozhodli jsme se proto vyzkoušet Negishiho coupling pomocí organozinečnatých sloučenin. Podobný coupling byl popsán Negishim, ovšem s cyklohex-2-enonem jako výchozí látkou<sup>108</sup>.

### 3.2.2 Negishiho coupling

Připravili jsme organozinečný derivát z fenylacetylénu a potom zkusili coupling s jodlaktonem **65** (Schéma 55). Při použití  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  jako katalyzátoru reakce neproběhla vůbec a z toho důvodu jsme zaměnili katalyzátor za  $\text{PdCl}_2[(2\text{-furyl})_3\text{P}]_2$ , ale ani to se neukázalo jako řešení a reakce neproběhla.

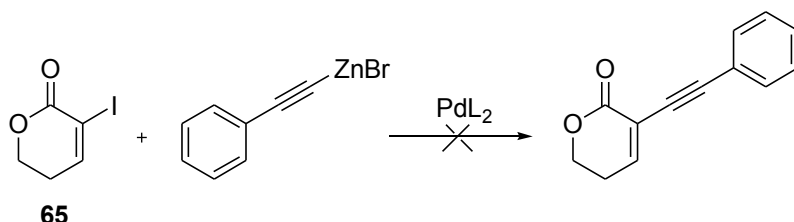


Schéma 55

Další možností bylo vytvoření reaktivnější formy katalyzátoru ( $\text{PdP}_2$ ) jeho zredukováním pomocí butyllithia před přidáním do reakce (Schéma 56). Také jsme použili komerčně dostupný  $\text{PhZnI}$ , abychom vyloučili případnou chybu při přípravě organozinečnatých sloučenin. Nejdříve jsme použili klasický katalyzátor  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ , který jsme zredukovali dvěma ekvivalenty  $\text{BuLi}$  a podle NMR analýzy jsme dostali žádaný produkt **66** ve výtěžku 15 %, ovšem se zbylou výchozí látkou v reakční směsi, která už dále

nereagovala. Všechny reakční podmínky a výtěžky jsou přehledně shrnuté v Tabulce 6, str. 56.

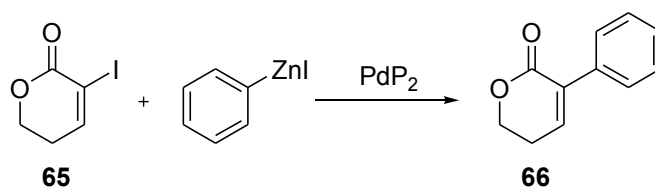


Schéma 56

Výchozí látka i produkt měly identické hodnoty  $R_f$  a nedaly se od sebe při sloupcové chromatografii oddělit. Připravili jsme tedy účinnější  $\text{Pd}[(2\text{-furyl})_3\text{P}]_2$  a výtěžek reakce se zvýšil na 50 %, ale opět v reakční směsi zbývalo ještě kolem 45 % výchozího jodlaktonu **65**. Dále jsme zkusili změnit rozpouštědlo z THF na DMF a následně i na HMPA, což ovšem výtěžek reakce neovlivnilo a pohyboval se stále kolem 50 %. Při použití (2-bifenyl)dicyclohexylfosfinu jako ligandu jsme získali produkt **66** pouze ve stopovém množství a tak jsme začali uvažovat o změně strategie a obrátili svoji pozornost k Suzukiho couplingu jako poslední možnosti.

### 3.2.3 Suzukiho coupling

Jako výchozí podmínky jsme zvolili katalyzátor  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , ligand  $\text{P}(\text{Cy})_3$ , bázi  $\text{NaHCO}_3$  a jako rozpouštědlo methanol, protože podobné reakce už byly prováděny na kumarinech, které vykazovaly podobné strukturální znaky<sup>109</sup>. Za těchto podmínek reakce neprobíhala. Následovala změna katalyzátoru na  $\text{PdCl}_2[(2\text{-furyl})_3\text{P}]_2$ , což se také neosvědčilo a získali jsme zpět výchozí látku. Poté jsme zaměnili bázi za hydrogenfosforečnan draselný a jako rozpouštědlo jsme zvolili toluen. S těmito podmínkami jsme se dostali opět k výtěžku 50 %. Nakonec jsme jako katalyzátor vyzkoušeli  $\text{PdCl}_2[(o\text{-tolyl})_3\text{P}]_2$ <sup>110</sup>. Za těchto podmínek došlo k téměř kompletní konverzi na žádaný fenylpyranon **66** (Schéma 57).

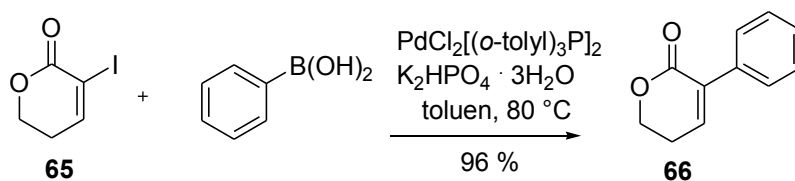


Schéma 57

Zkusili jsme reakci provést i s dalšími boronovými kyselinami (3-methoxy-fenylboronovou kyselinou, (*Z*)-prop-1-enylboronovou kyselinou) a reakce proběhly také s vysokými výtěžky (80-90 %) (Schéma 58). Reakce s alkeny ovšem vyžadovaly delší reakční čas (18 hodin oproti 2 hodinám).

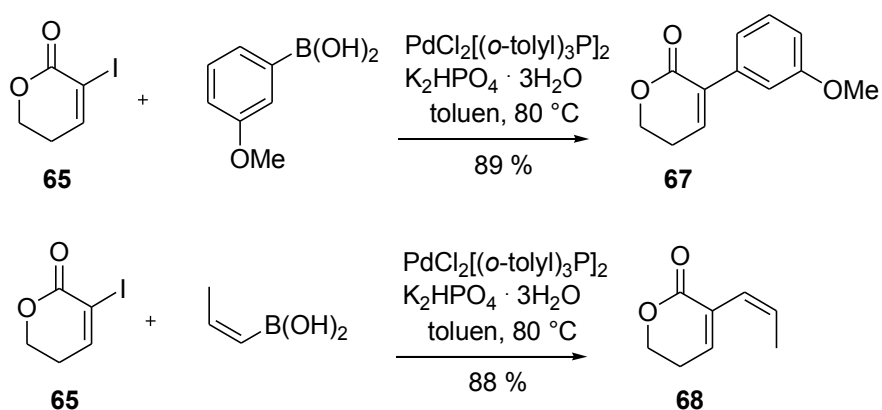
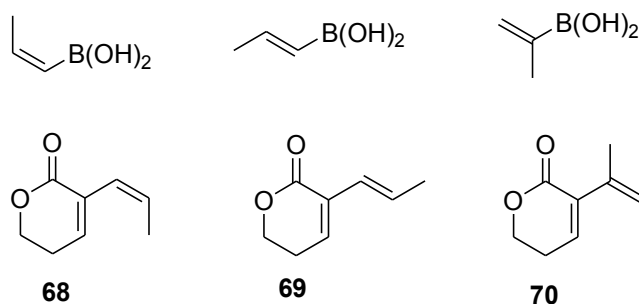


Schéma 58

Další problém nastal při analýze reakční směsi s (*Z*)-prop-1-enylboronovou kyselinou. Podle NMR spekter jsme získali nedělitelnou směs 3 různých izomerů (Obr. 5). Nakonec jsme změřili NMR spektrum výchozí komerční (*Z*)-prop-1-enylboronové kyseliny a zjistili, že jde o směs 3 sloučenin ((*Z*)-prop-1-enylboronové kyseliny, (*E*)-prop-1-enylboronové kyseliny a prop-1-en-2-ylboronové kyseliny) a proto jsme po reakci získali směs produktů (**68**, **69**, **70**).



Obr. 5

Zkusili jsme také použít katecholester alkenylboronové kyseliny a několik různých katalyzátorů ( $\text{PdCl}_2[(o\text{-tolyl})_3\text{P}]_2$ ;  $\text{PdCl}_2[(2\text{-furyl})_3\text{P}]_2$ ;  $\text{PdCl}_2[(2\text{-bifenylyl})\text{dicyklohexylP}]_2$ ), rozpouštědel (toluen; DMF) a bází ( $\text{K}_2\text{HPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ;  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ), ale pro tento substrát jsme

nenalezli vhodné reakční podmínky (Schéma 59).

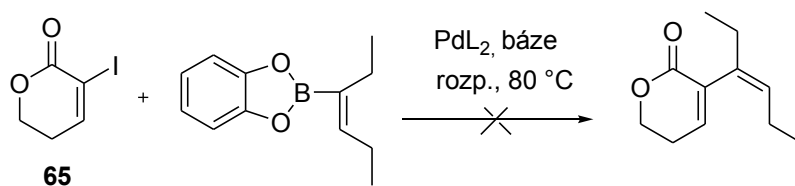


Schéma 59

Pokusili jsme se také o sp<sup>2</sup>-sp<sup>3</sup> coupling s pentylboronovou kyselinou, ale reakce neprobíhala (Schéma 60).

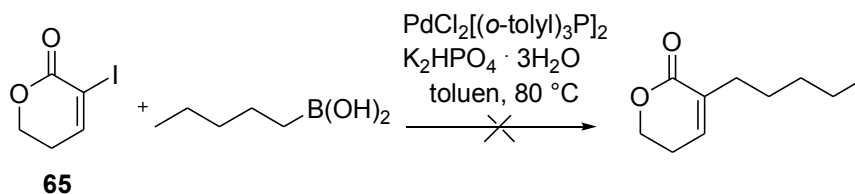


Schéma 60

Dalším pokusem byla záměna alkyloboronových kyselin za Molanderovy soli (R-BF<sub>3</sub>K)<sup>111</sup>, ale ani po několika opakováních se změnou reakčních podmínek jsme žádaný produkt nezískali (Schéma 61). Veškeré podmínky reakcí jsou přehledně uvedené v Tabulce 6.

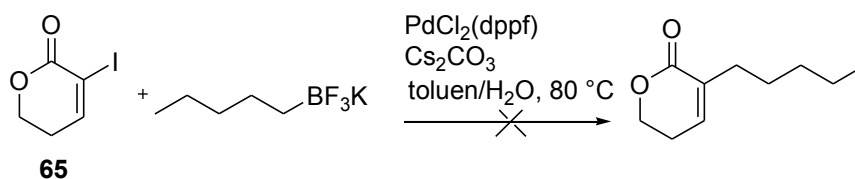


Schéma 61

Tabulka 6. Podmínky couplingových reakcí jodolaktonu **65**

Prod.	Reaktant	Katalyzátor	Báze	Teplota, čas	Rozp.	Výtěžek reakce (%)
<b>Sonogashirův coupling</b>						
	fenylacetylén	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	$\text{Et}_3\text{N}$	20 °C, 16 hod	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	0
	fenylacetylén	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	$\text{Et}_3\text{N}$	50 °C, 16 hod	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	0
	fenylacetylén	$\text{PdCl}_2[(2\text{-furyl})_3\text{P}]_2$	$\text{Et}_3\text{N}$	50 °C, 16 hod	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	0
<b>Negishiho coupling</b>						
	2-fenylethynylzinkiumjodid	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$		20 °C, 1 hod	THF	0
	2-fenylethynylzinkiumjodid	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$		60 °C, 16 hod	THF	0
<b>66</b>	fenylzinkiumjodid	$\text{PdCl}_2[(2\text{-furyl})_3\text{P}]_2$		20 °C, 1 hod	THF	stopa
<b>66</b>	fenylzinkiumjodid	$\text{PdCl}_2[(2\text{-furyl})_3\text{P}]_2$		60 °C, 16 hod	DMF	stopa
<b>66</b>	fenylzinkiumjodid	$\text{PdCl}_2[(2\text{-bifenyl})\text{dicyklohexylP}]_2$		20 °C, 1 hod	DMF	stopa
<b>66</b>	fenylzinkiumjodid	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2 + 2$ ekv. BuLi		20 °C, 1 hod	THF	15
<b>66</b>	fenylzinkiumjodid	$\text{PdCl}_2[(2\text{-furyl})_3\text{P}]_2 + 2$ ekv. BuLi		20 °C, 1 hod	THF	50
<b>66</b>	fenylzinkiumjodid	$\text{PdCl}_2[(2\text{-furyl})_3\text{P}]_2 + 2$ ekv. BuLi		20 °C, 1 hod	DMF	55
<b>66</b>	fenylzinkiumjodid	$\text{PdCl}_2[(2\text{-furyl})_3\text{P}]_2 + 2$ ekv. BuLi		60 °C, 16 hod	DMF	55
<b>66</b>	fenylzinkiumjodid	$\text{PdCl}_2[(2\text{-furyl})_3\text{P}]_2 + 2$ ekv. BuLi		20 °C, 1 hod	HMPA	45
<b>Suzukiho coupling</b>						
<b>66</b>	fenylboronová kys.	$\text{Pd}(\text{OAc})_2 + 2(\text{Cy})_3\text{P}$	$\text{NaHCO}_3$	20 °C, 16 hod	MeOH	55
<b>66</b>	fenylboronová kys.	$\text{PdCl}_2[(2\text{-furyl})_3\text{P}]_2$	$\text{NaHCO}_3$	20 °C, 16 hod	MeOH	60
<b>66</b>	fenylboronová kys.	$\text{PdCl}_2[(2\text{-furyl})_3\text{P}]_2$	$\text{K}_2\text{HPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	20 °C, 16 hod	toluen	50
<b>66</b>	fenylboronová kys.	$\text{PdCl}_2[(2\text{-furyl})_3\text{P}]_2$	$\text{K}_2\text{HPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	80 °C, 16 hod	toluen	55



66	fenylboronová kys.	$\text{PdCl}_2[(o\text{-tolyl})_3\text{P}]_2$	$\text{K}_2\text{HPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	80 °C, 2 hod	toluen	96
67	3-methoxyfenylboronová kys.	$\text{PdCl}_2[(o\text{-tolyl})_3\text{P}]_2$	$\text{K}_2\text{HPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	80 °C, 2 hod	toluen	89
68	(Z)-prop-1-enylboronová kys.	$\text{PdCl}_2[(o\text{-tolyl})_3\text{P}]_2$	$\text{K}_2\text{HPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	80 °C, 12 hod	toluen	88
	(Z)-3-chlorprop-1-enylboronová kys.	$\text{PdCl}_2[(o\text{-tolyl})_3\text{P}]_2$	$\text{K}_2\text{HPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	80 °C, 16 hod	toluen	stopa
	(Z)-3-chlorprop-1-enylboronová kys.	$\text{PdCl}_2[(o\text{-tolyl})_3\text{P}]_2$	$\text{K}_2\text{HPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	80 °C, 2 hod, MW - 500W	dioxan/voda	stopa
	(Z)-3-chlorprop-1-enylboronová kys.	$\text{Pd}_2\text{dba}_3 + \text{dppf}$	$\text{Cs}_2\text{CO}_3$	80 °C, 16 hod	toluen	0
	pentylboronová kys.	$\text{PdCl}_2[(o\text{-tolyl})_3\text{P}]_2$	$\text{K}_2\text{HPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	80 °C, 16 hod	toluen	0
	Trifluordraselná sůl pentylboronové kys.	$\text{PdCl}_2[(o\text{-tolyl})_3\text{P}]_2$	$\text{K}_2\text{HPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	80 °C, 16 hod	toluen	0
	Trifluordraselná sůl pentylboronové kys.	$\text{Pd}_2\text{dba}_3 + \text{dppf}$	$\text{Cs}_2\text{CO}_3$	80 °C, 16 hod	toluen/voda	0
	Katecholester hex-3-enylboronové kys.	$\text{PdCl}_2[(o\text{-tolyl})_3\text{P}]_2$	$\text{K}_2\text{HPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	80 °C, 16 hod	toluen	0
	Katecholester hex-3-enylboronové kys.	$\text{PdCl}_2[(2\text{-furyl})_3\text{P}]_2$	$\text{K}_2\text{HPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	80 °C, 16 hod	toluen	0
	Katecholester hex-3-enylboronové kys.	$\text{PdCl}_2[(2\text{-bifenyl)dicyklohexylP}]_2$	$\text{K}_2\text{HPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	80 °C, 16 hod	DMF	0
	Katecholester hex-3-enylboronové kys.	$\text{Pd}_2\text{dba}_3 + \text{dppf}$	$\text{Cs}_2\text{CO}_3$	80 °C, 16 hod	toluen	0

Závěrem lze konstatovat, že se nám podařilo vyvinout jednoduchý tříkrokový syntetický postup k získání 3-substituovaných pyranonů z komerčně dostupného 5,6-dihydropyran-2-onu. Produkty jsme opět nechali otestovat na antimykotickou a cytostatickou aktivitu, ale nenalezli jsme ani jednu z těchto aktivit.

### 3.3 Syntéza nenasycených laktonů s větším kruhem

Vzhledem k tomu, že se nám podařilo optimalizovat podmínky syntézy 3-substituovaných pyranonů jsme se rozhodli prozkoumat podmínky i pro sedmičlenné laktony tj. (*Z*)-6,7-dihydro(5*H*)oxepin-2-ony. Prvním problémem byla jednoduchá příprava výchozí látky. Nejdříve jsme zkusili provést v naší skupině už ověřené zavedení dvojné vazby pomocí fenylselanyl bromidu s následnou oxidací na molekule komerčně dostupného  $\epsilon$ -kaprolaktonu.

V prvním kroku došlo k deprotonizaci pomocí LDA a k zavedení fenylselanylu do  $\alpha$ -polohy ke karbonylu. V dalším kroku se nám bohužel ani po několika provedených pokusech s různými oxidačními činidly (*m*CPBA,  $H_2O_2$ ,  $NaIO_4$ ) nepodařilo získat výsledný nenasycený lakton, protože vždy došlo k rozkladu (Schéma 62).

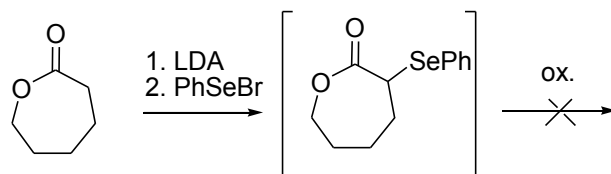


Schéma 62

Další možnou cestou byla  $\alpha$ -halogenace s následnou dehydrohalogenací. Bromaci se nám podařilo provést deprotonizací pomocí LDA a následnou bromací *N*-bromosukcinimidem, ale při následné dehydrohalogenaci došlo k rozkladu produktu (Schéma 63).

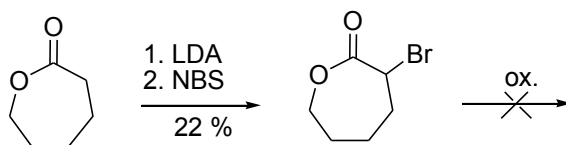


Schéma 63

Dalším pokusem byla přímá příprava nenasyceného laktonu metathesí<sup>112</sup>. V prvním kroku jsme provedli acylaci pent-5-en-1-olu chloridem akrylové kyseliny a získali pent-5-enyl akrylát<sup>113</sup> (Schéma 64).

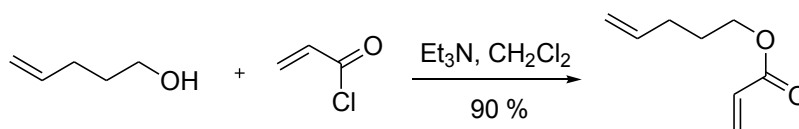


Schéma 64

Následně jsme museli připravit modifikovaný Grubbsův katalyzátor druhé generace<sup>114</sup>, protože nebyl komerčně dostupný. Prvním krokem syntézy byla přeměna Grubbsova katalyzátoru první generace na jeho derivát **71**, který jsme dále použili (Schéma 65).

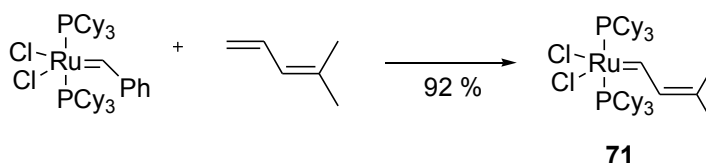


Schéma 65

Současně jsme také začali se syntézou heterocyklického karbenu. Prvním krokem byla Pd-katalyzovaná *N*-arylace<sup>115</sup> ethylendiaminu mesitylbromidem za vzniku derivátu **72**. Následovala tvorba heterocyklického karbenu **73** reakcí ((2,4,6-trimethylfenyl)NHCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> s triethyl-orthoformiátem a tetrafluoroboritanem amonným<sup>116</sup>. Posledním krokem syntézy byla výměna fosfinu u modifikovaného Grubbsova katalyzátoru 1. generace (**71**) za heterocyklický karben za vzniku produktu **74** (Schéma 66).

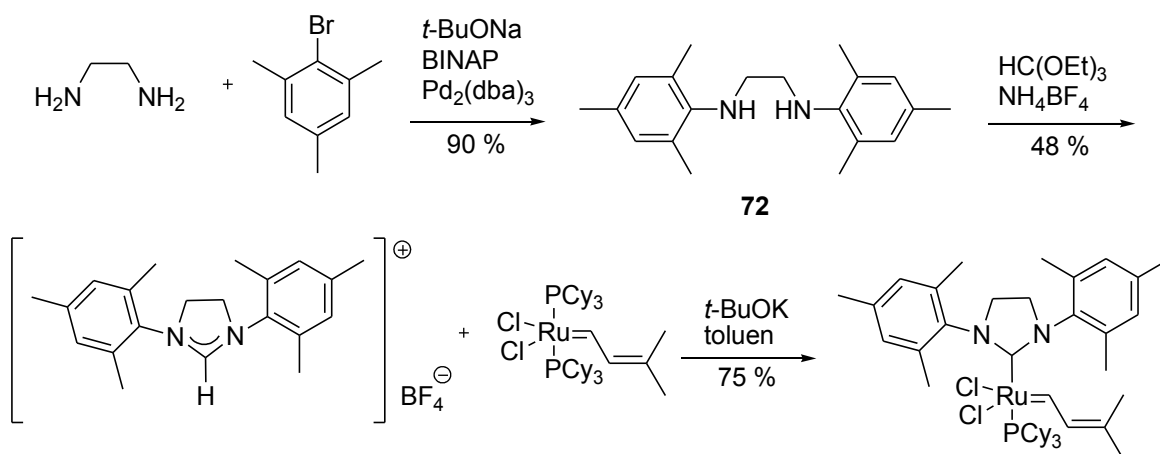


Schéma 66

S připraveným katalyzátorem jsme následně provedli metathesi<sup>118</sup> s pent-5-enyl akrylátem a následně i s hex-6-enyl akrylátem (Schéma 67).

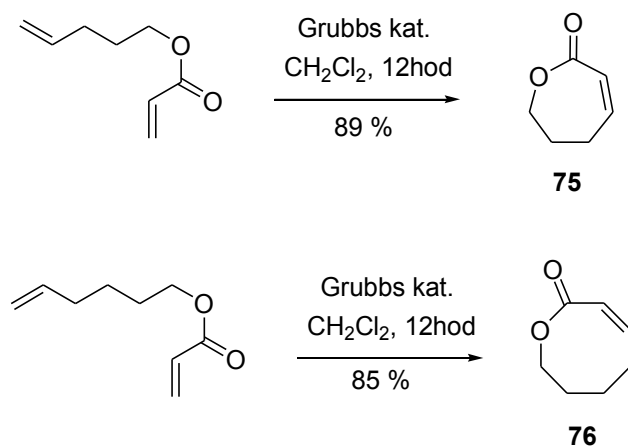


Schéma 67

Tímto postupem jsme získali žádané nenasyčené laktony (**75**, **76**), které se ale za podmínek  $\alpha$ -jodace rozložily (Schéma 68).

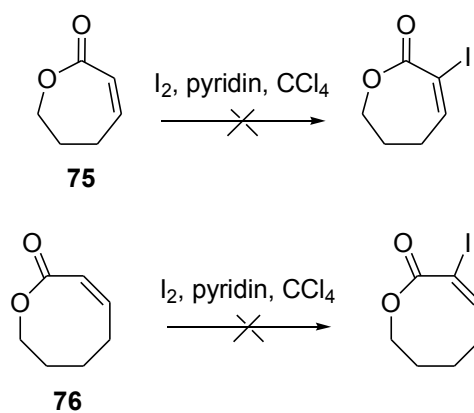


Schéma 68

Dále jsme nahradili jód za *N*-bromsukcinimid při  $\alpha$ -halogenaci, ale ani v tomto případě reakce neprobíhala. Nakonec jsme zkusili použít chlorid jodný jako halogenační činidlo, opět ale došlo k rozkladu výchozí látky.

### 3.4 Syntéza $\gamma$ -alkyldenpentenolidů (analog gelastatinu)

Syntézou gelastatinu (**34**, str. 17) se v naší výzkumné skupině zabýval Pavlík<sup>117</sup> a vyvinul následující syntetický postup, ze kterého jsem vycházel. V prvním kroku došlo k ochráněním hydroxylových skupin but-2-yn-1,4-diolu pomocí anhydridu kyseliny octové za vzniku diesteru **77** a následovala Pd-katalyzovaná hydrostannylace trojné vazby spojená s následnou výměnou tributylcínů za jód za vzniku jodidu **78**. V dalším kroku jsme provedli přečhránění hydroxylových skupin z důvodu zvýšení výtěžku reakce v dalším kroku a získali jsme produkt **79**. Následoval Negishiho coupling methyl-propiolátu s komplexem triethylaminu s bromidem zinečnatým a vinyljodidem **79** za vzniku propargylového esteru **80**. Dalším krokem byla opět *cis*-adice tributylcínhydridu na trojnou vazbu, při které vznikl dienylester **81**. Poté proběhla kyselá katalyzovaná laktonizace pomocí DOWEXu 50 za vzniku  $\alpha$ -tributylstannylaktonu **82**, který reagoval v posledním kroku Pd-katalyzovaným Stilleho couplingem s (*E*)-methyl-3-jodakrylátem za vzniku laktonu **83** (Schéma 69).

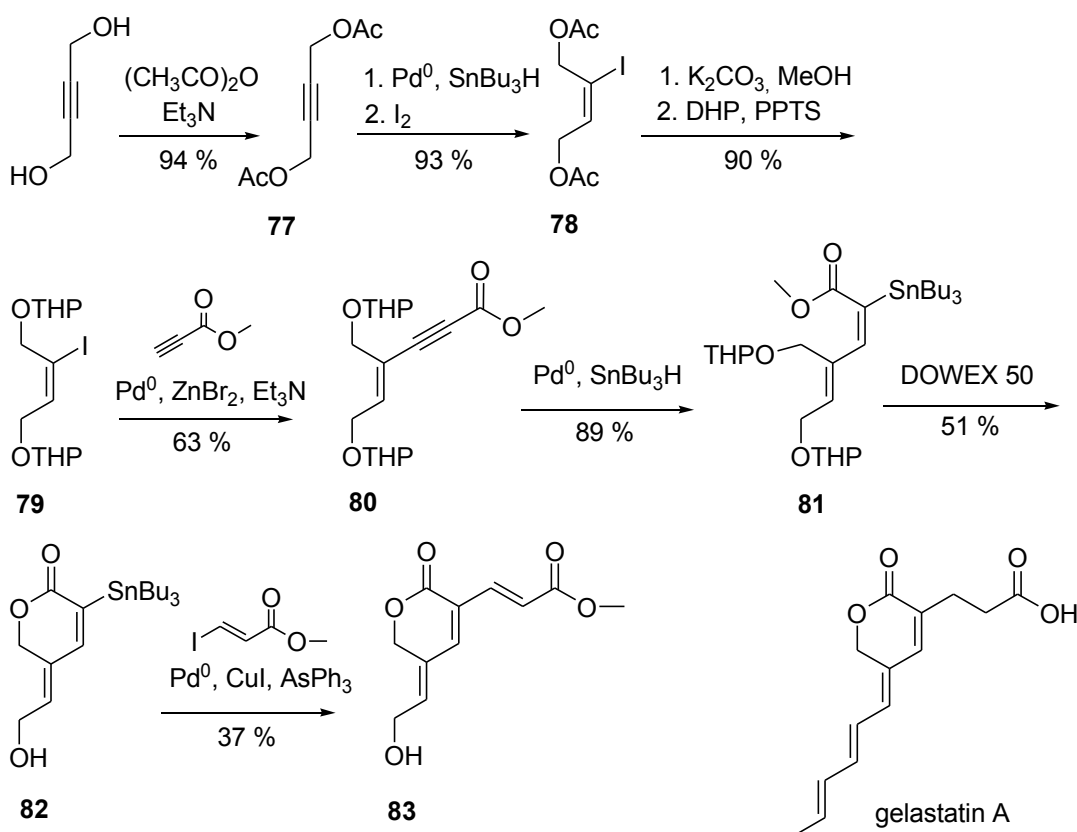


Schéma 69

Vzhledem k tomu, že se nám nedařilo<sup>117</sup> selektivně zredukovat dvojnou vazbu v methylakrylátovém postranním řetězci látky **83**, abychom mohli získat prekurzor gelastatinu, nahradili jsme v posledním couplingovém kroku (*E*)-methyl-3-jodakrylát za allylbromid a pokusili se o následnou transformaci terminální dvojně vazby (Schéma 70). Domnívali jsme se, že reakce bude probíhat snadněji a v případě hydroborace se dostaneme po následné oxidaci přímo k žádané kyselině<sup>118</sup>.

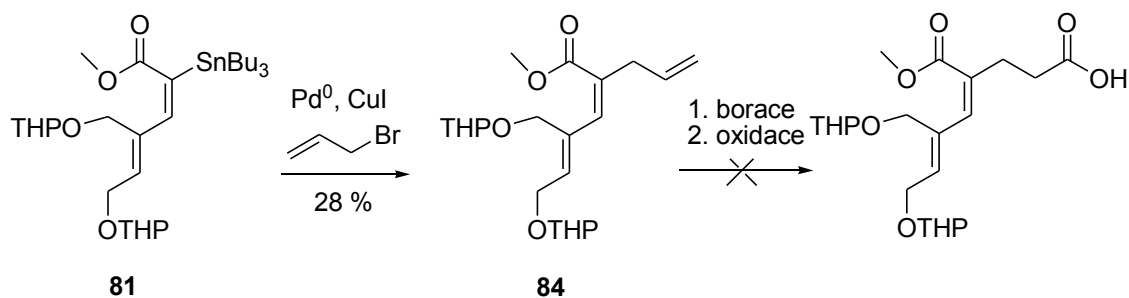


Schéma 70

Bohužel, ani v tomto případě jsme nenalezli vhodné podmínky pro redukci. Reakce neprobíhaly vůbec a po zpracování jsme vždy izolovali vchozí látku. Zkoušeli jsme redukce pomocí komplexu boranu s dimethylsulfátem, Wilkinsonova katalyzátoru s katecholboranem<sup>119</sup>, pinakolboranu a pinakolboranu katalyzovanou rhodiem<sup>120</sup>.

Substituce polohy  $\alpha$  methylakrylátovým zbytkem (**83**) při přípravě dalších derivátů byla zvolena z důvodu přijatelné stability takto substituovaných látek. Některé deriváty připravené Pavlíkem<sup>121</sup> se začaly rozkládat už při čištění na sloupci (látky s 4-bromfenylovou, allylovou nebo 1-chlorfenylovou skupinou v  $\alpha$ -poloze k laktonovému karbonylu). Produkt s methylakrylátovým zbytkem byl nejstabilnější a zároveň se nejvíce podobal předložené struktuře gelastatinu.

### 3.4.1 Syntéza esterů látky **83**

I když připravený produkt patřil k nejstabilnějším ze skupiny dříve syntetizovaných derivátů, i tak se po několika málo týdnech skladování při  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  rozkládal. Usoudili jsme, že tato nestabilita může souviset s volnou allylovou hydroxylovou skupinou a jako řešení se pak nabízelo ji funkcionalizovat jednoduchou esterifikací (Schéma 71).

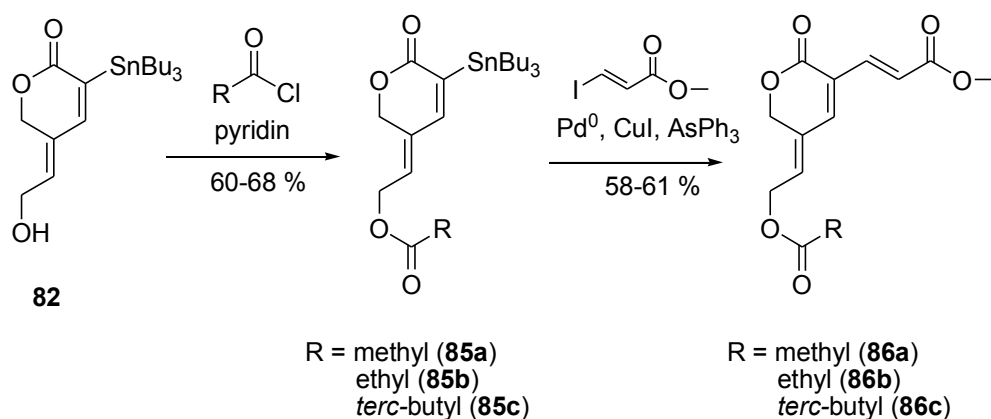


Schéma 71

Tyto estery nakonec opravdu prokázaly větší stabilitu a nedocházelo k jejich významnému rozkladu ani po dvou měsících při  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Zároveň jsme je také nechali otestovat na cytostatickou aktivitu (Tabulka 7). Z výsledků lze učinit závěr, že aktivita oproti původní látce s volným hydroxylem sice poklesla, ale tento pokles není tak významný, aby nás odradil od přípravy dalších derivátů. Obzvláště rostoucí aktivita derivátů proti rezistentní linii karcinomu tlustého střeva HT 29 je pozoruhodná.

Tabulka 7. Cytostatická aktivita látek **83**, **86a-c**

Látka	IC <sub>50</sub> , μmol/l				
	L 1210	HL 60	HeLa S3	CCRF-CEM	HT 29
<b>83</b>	NA	NA	3,5	1,8	NT
<b>86a</b>	NA	NA	8,7	3,76	7
<b>86b</b>	NA	NA	5,2	3,2	5,53
<b>86c</b>	6,8	NA	6,2	6,5	2,03

Látky **86a-c** jsme také nechali otestovat na antifungální aktivitu, která je ovšem nevýznamná, jak je vidět z Tabulky 8.

Tabulka 8. Antifungální aktivita látek **86a-c**

kmen	čas	IC <sub>80</sub> (μmol.l <sup>-1</sup> )		
		<b>86a</b>	<b>86b</b>	<b>86c</b>
<i>Candida albicans</i> ATCC 44859	24h	500	62,5	<b>31,25</b>
	48h	250	125	62,5
<i>Candida albicans</i> ATCC 90028	24h	500	125	62,5
	48h	250	250	62,5
<i>Candida parapsilosis</i> ATCC 22019	24h	>500	250	250
	48h	>500	500	500
<i>Candida krusei</i> ATCC 6258	24h	250	62,5	62,5
	48h	250	250	125
<i>Candida krusei</i> E28	24h	250	62,5	125
	48h	250	250	125
<i>Candida tropicalis</i> 156	24h	500	500	250
	48h	>500	500	500
<i>Candida glabrata</i> 20/I	24h	500	125	250
	48h	500	500	250
<i>Candida lusitaniae</i> 2446/I	24h	500	250	250
	48h	500	250	250
<i>Trichosporon beigelii</i> 1188	24h	>500	500	500
	48h	>500	500	500
<i>Aspergillus fumigatus</i> 231	24h	>500	250	500
	48h	>500	>500	500
<i>Absidia corymbifera</i> 272	24h	>500	>500	500
	48h	>500	>500	500
<i>Trichophyton</i> <i>mentagrophytes</i> 445	72h	250	125	62,5
	120h	250	125	62,5

Vzhledem k výsledkům biologického testování jsme se rovněž rozhodli vytvořit „opačný“ ester – zoxidovat hydroxyskupinu na aldehyd a ten pak převést na ester. Protože oxidace allylového hydroxyly v látce **83** na aldehyd pomocí IBX se nám sice podařila (Schéma 72), ale výsledný produkt **87** byl velice nestabilní (rozkládal se už při sloupcové chromatografii), pokusili jsme se o jiný způsob syntézy, při kterém by byla nejprve zavedena nově zamýšlená esterová skupina a až následně vybudován laktonový kruh.



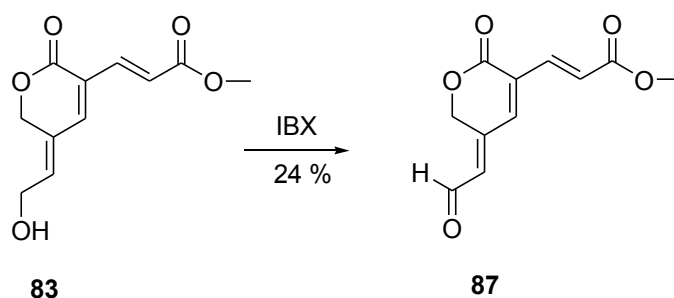


Schéma 72

Prvním krokem bylo ochránění jedné hydroxylové skupiny but-2-yn-1,4-diolu pomocí THP za vzniku látky **88**. Druhým krokem byla hydroaluminace s jodací pomocí RedAlu za vzniku alkoholu **89** a následovala oxidace na aldehyd **90** pomocí  $\text{MnO}_2$ . Dalším krokem jsme chtěli převést aldehyd přímo na methylester<sup>122</sup>, což se nám dle reakčního TLC podařilo, ale produkt **91** byl opět tak nestabilní, že se začal rozkládat při zpracování (Schéma 73).

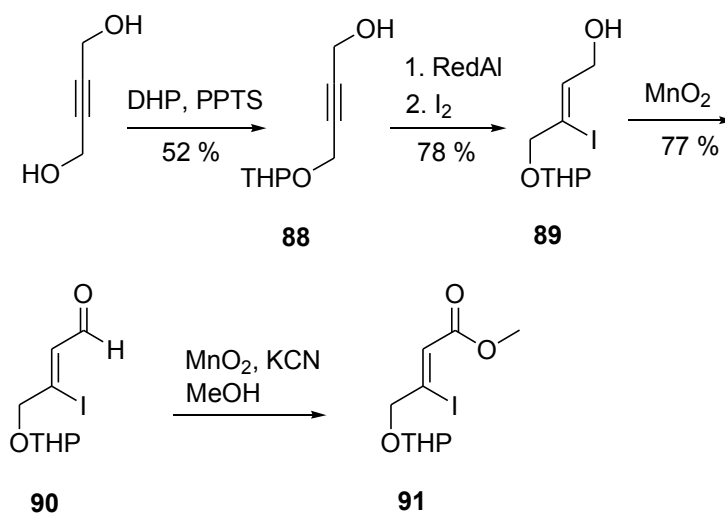


Schéma 73

### 3.4.2 Syntéza dalších derivátů $\gamma$ -alkylidenpentenolidů

Následně jsme se rozhodli vytvořit sérii analogů těchto sloučenin s arylalkylidenovým zbytkem v poloze 5. Postup syntézy byl analogický dříve vyvinutému, pouze jsme vycházeli z jiných výchozích látek. Prvním krokem byl tedy Pd-katalyzovaný Sonogashirův coupling propargylalkoholu s jodbenzenem (Schéma 74).

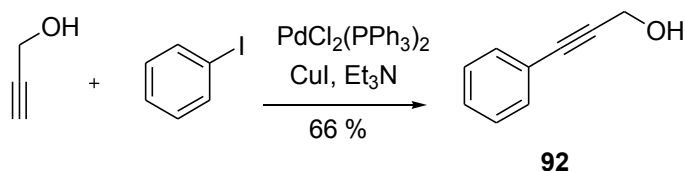


Schéma 74

Syntetický postup se významně nelišil od již vyvinutého u přípravy látky **83** (Schéma 75).

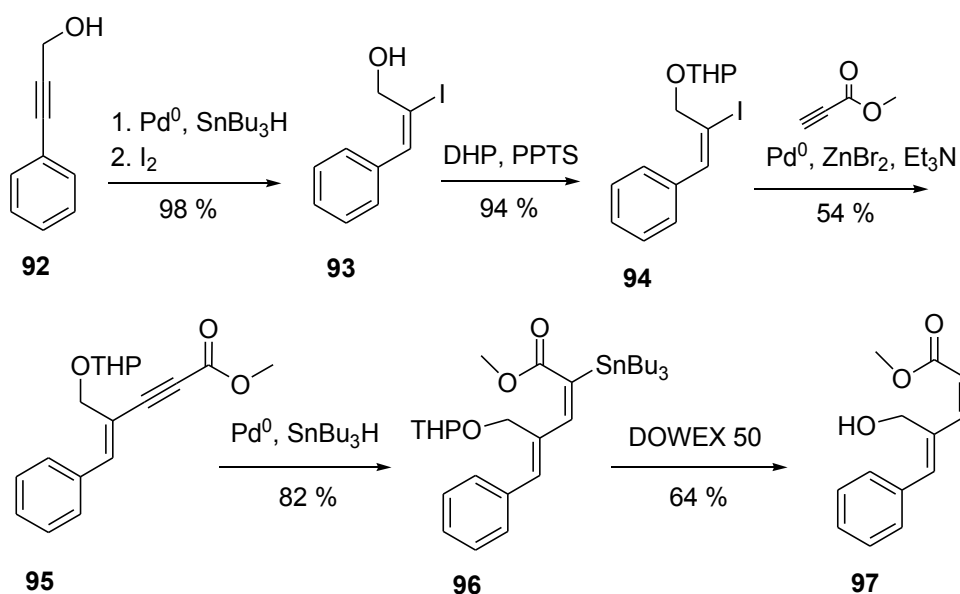
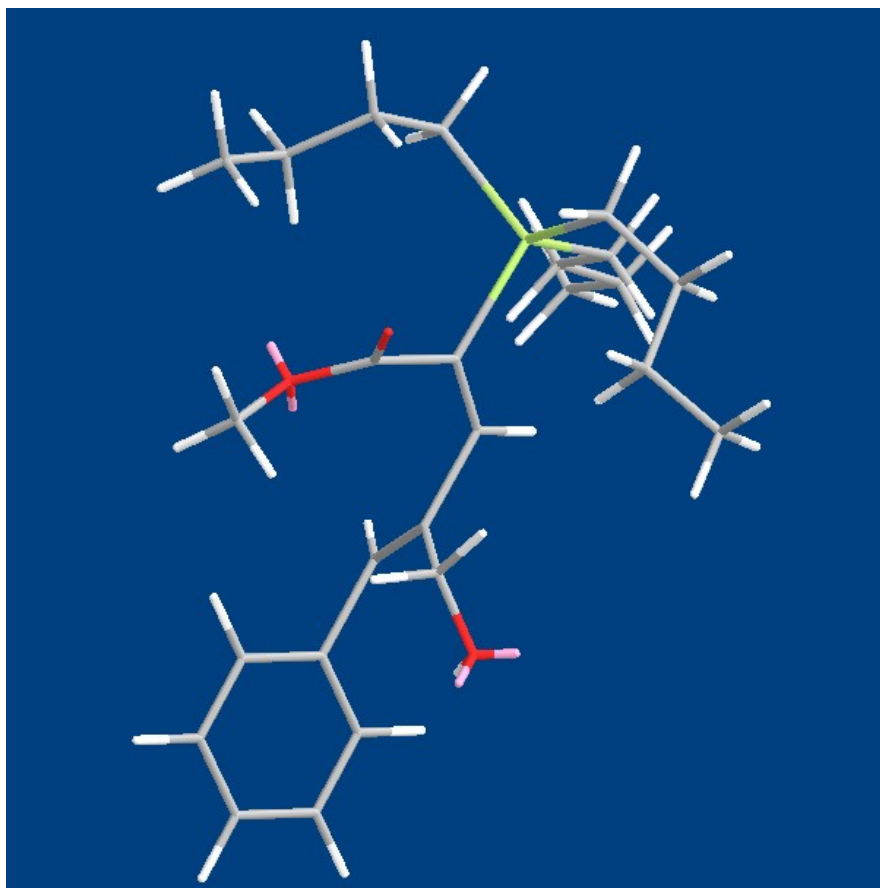


Schéma 75

Narazili jsme ale na neočekávané potíže při uzavření cyklu v laktonizačním kroku u látky **96**. Pomocí NMR analýzy jsme zjistili, že produktem reakce je hydroxyester **97**. Podle výsledků jednoduchého molekulového modelování (program Chem3D Ultra 8.0, metoda MM2) nám vyšlo, že energeticky nejvýhodnější konformace pro strukturu **96** vylučuje cyklizaci laktonu pro přílišnou vzdálenost hydroxylové a esterové skupiny (Obr. 6).



Obr. 6

Molekulové modelování dále ukázalo, že cyklizace látek, ve kterých by byla exocyklická dvojná vazba substituována alkylem, by měla být bezproblémová. Tento předpoklad byl experimentálně potvrzen úspěšnou cyklizací esteru **101** na lakton **102** (Schéma 76).

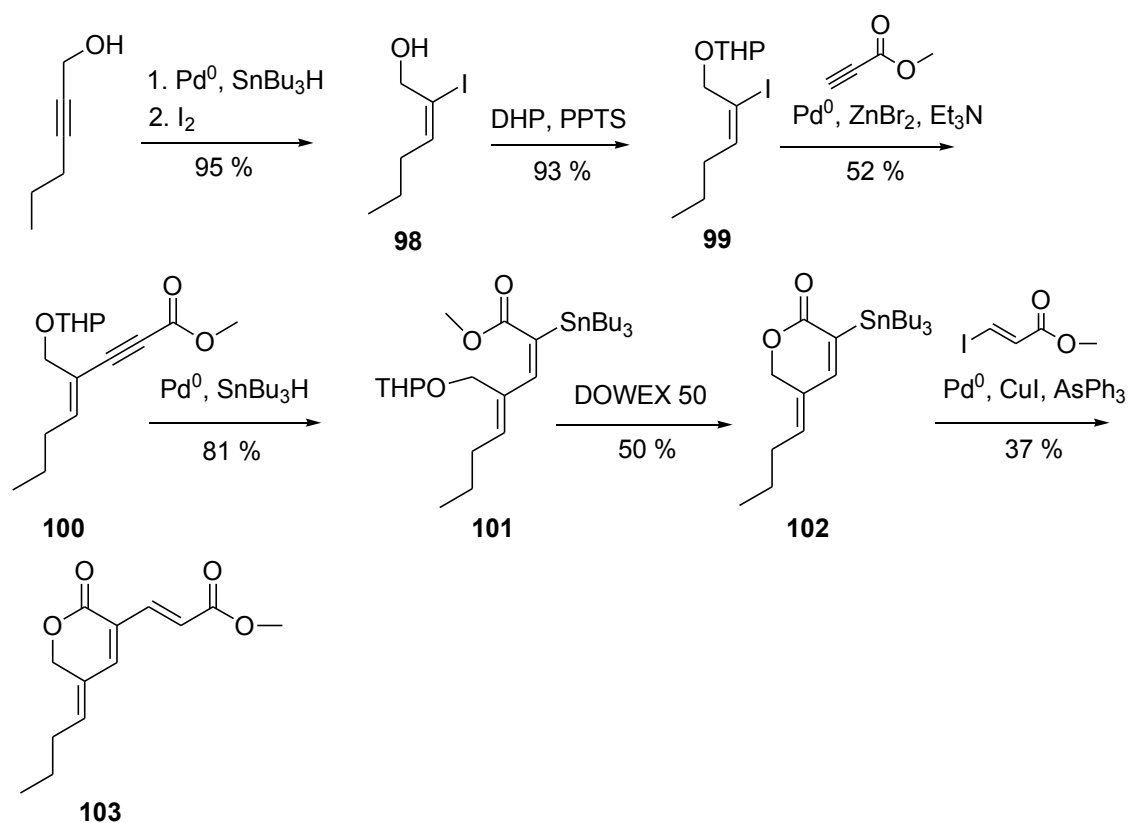


Schéma 76

Při hydrostannylaci látky **100** jsme získali jednak izomer stannylovaný do  $\alpha$ -polohy ke karbonylu (**101**), ale zároveň i malé množství  $\beta$ -regioisomeru **104** (8 %), což jsme zjistili z NMR spekter pomocí různých posunů signálu vodíku dvojné vazby v sousedství karbonylu (6.23 ppm u látky **101** oproti 5.91 ppm u látky **104**). Protože tyto izomery byly chromatograficky neoddělitelné, provedli jsme laktonizaci směsi a oddělili je v dalším kroku. Po Stilleho couplingu se směsí jsme získali dva produkty, **103** a **106** (Schéma 77).

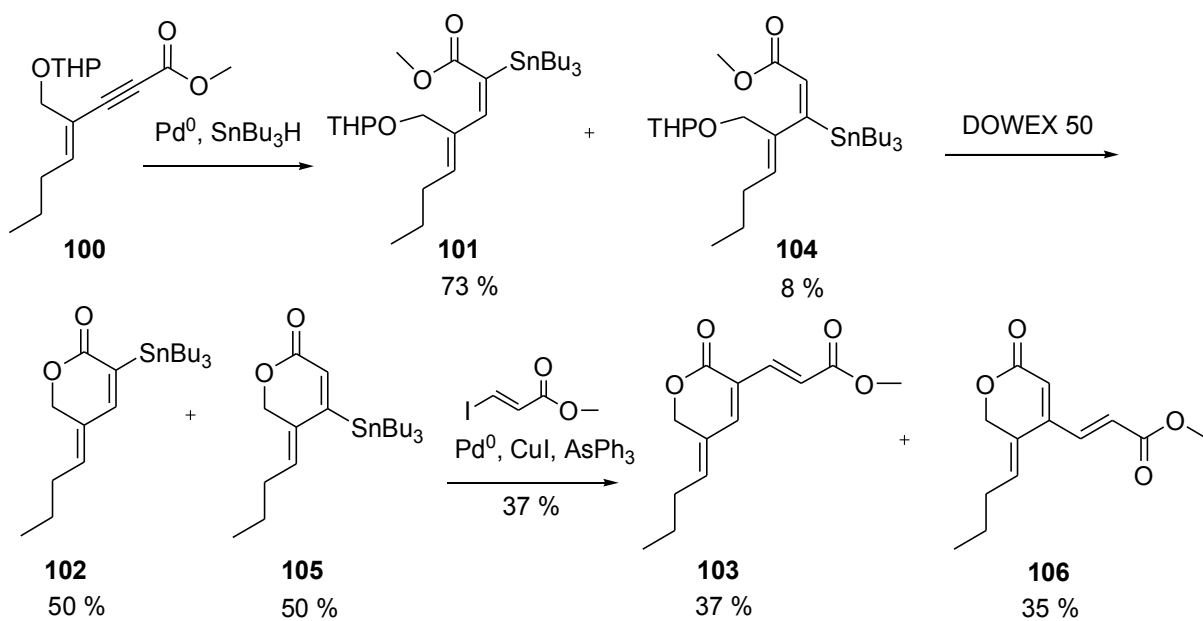
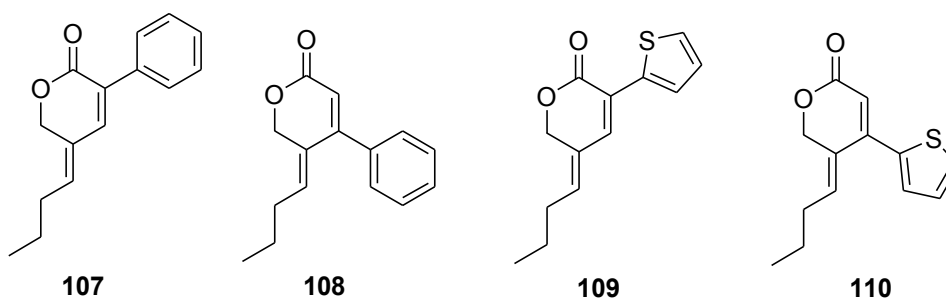


Schéma 77

Z toho důvodu jsme obdobně připravili i další funkcionalizované deriváty, kdy jsme nahradili methylakrylátový zbytek aromatickými systémy (látky **107-110**, Obr. 7, Tabulka 9). Všechny látky jsme nechali otestovat na cytostatickou aktivitu (Tabulka 10).



Obr. 7

Tabulka 9. Produkty Stilleho couplingu látek **102** a **105**

Výchozí látka	Produkt	Výtěžek (%)
<b>102</b>	<b>107</b>	26
<b>105</b>	<b>108</b>	35
<b>102</b>	<b>109</b>	40
<b>105</b>	<b>110</b>	35

Tabulka 10. Cytostatická aktivita látek **103** a **106-110**

Látka	IC <sub>50</sub> , μmol/l				
	L 1210	HL 60	HeLa S3	CCRF-CEM	HT 29
<b>103</b>	0,65	1,01	0,39	0,39	4,14
<b>106</b>	0,23	0,18	0,24	0,12	0,83
<b>107</b>	NA	NA	NA	NA	NA
<b>108</b>	NA	NA	NA	NA	NA
<b>109</b>	4,24	7,08	4,68	3,02	3,07
<b>110</b>	NA	NA	NA	NA	NA

Z tabulky je patrné významné zvýšení cytostatické aktivity látky **106** oproti látce **103**, kdy aktivita proti všem testovaným liniím buněk byla menší než 1 μmol/l. Proto jsme se rozhodli zabývat se více i minoritními produkty se substitucí v poloze 4.

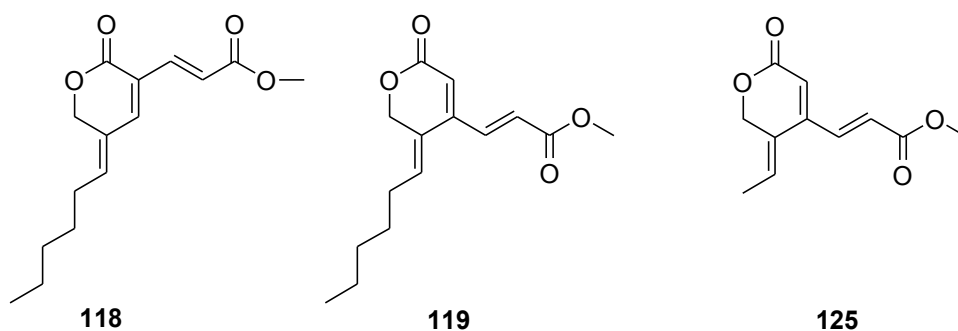
Látku **103** jsme také dali otestovat na antifungální aktivitu a tato látka prokázala nečekaně vyšší aktivitu oproti esterovým derivátům (Tabulka 11). Zajímavou aktivitu vykazovala proti kvasinkám kmene *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida krusei*, *Candida lusitaniae* a houbě kmene *Trichophyton mentagrophytes*, ale ani tak aktivity nedosahovaly výsledků referenčních standardů (amfotericin B – 0,93 μmol.l<sup>-1</sup>; ketokonazol - 0,13 μmol.l<sup>-1</sup> proti kmenům *Candida albicans*).

Tabulka 11. Antifungální aktivita látky **103**

kmen	čas	IC <sub>80</sub> (μmol.l <sup>-1</sup> )
<i>Candida albicans</i> ATCC 44859	24h	<b>7,81</b>
	48h	<b>15,62</b>
<i>Candida albicans</i> ATCC 90028	24h	31,25
	48h	62,5
<i>Candida parapsilosis</i> ATCC 22019	24h	<b>15,62</b>
	48h	<b>15,62</b>
<i>Candida krusei</i> ATCC 6258	24h	<b>15,62</b>
	48h	31,25
<i>Candida krusei</i> E28	24h	<b>15,62</b>
	48h	31,25
<i>Candida tropicalis</i> 156	24h	62,5
	48h	62,5
<i>Candida glabrata</i> 20/I	24h	62,5

	48h	125
<i>Candida lusitaniae</i> 2446/I	24h	<b>15,62</b>
	48h	<b>15,62</b>
<i>Trichosporon beigeli</i> 1188	24h	62,5
	48h	125
<i>Aspergillus fumigatus</i> 231	24h	<b>7,81</b>
	48h	31,25
<i>Absidia corymbifera</i> 272	24h	125
	48h	500
<i>Trichophyton mentagrophytes</i> 445	72h	<b>7,81</b>
	120h	<b>7,81</b>

Další věc, která nás zajímala, byla závislost cytostatické aktivity na délce postranního alkylidenového řetězce. Proto jsme výše uvedeným způsobem připravili další dva deriváty (**118** a **119**, Obr. 8), které jsme opět nechali otestovat na biologickou aktivitu (Tabulka 12). Jak reakční produkty, tak výtěžky reakcí byly srovnatelné s odpovídajícími údaji ve Schématu 76. Příprava látky **125** se lišila, a je popsána v následující kapitole ve Schématu 78.



Obr. 8

Tabulka 12. Cytostatická aktivita látek **118**, **119** a **125**

Látka	IC <sub>50</sub> , μmol/l				
	L 1210	HL 60	HeLa S3	CCRF-CEM	HT 29
<b>118</b>	9,6	9,8	3,1	1,4	5,25
<b>119</b>	NA	NA	NA	NA	NA
<b>125</b>	NT	NT	NT	NA	6,55

Z těchto výsledků je patrné, že cytostatická aktivita se s prodloužením postranního alkylového řetězce o dva uhlíky snížila, v případě látky se substitucí v poloze 4 dokonce úplně vymizela. K vytvoření obecnějšího závěru tak bude nutné připravit další deriváty.

### 3.5 Vývoj syntézy $\beta$ -substituovaných $\gamma$ -alkylidenpentenolidů

Vzhledem k výsledkům biologického testování jsme se v další práci zaměřili na minoritní produkt, tj. pyranony se substitucí v poloze 4. Z toho důvodu jsme se začali zabývat možností selektivního zavedení tributylcínového zbytku do  $\beta$ -polohy ke karbonylu. Jako řešení se nabízelo použití sloučeniny tributylcínu s elektropozitivnějším kovem, která by podléhala *cis*-adici na trojnou vazbu konjugovanou s esterem. Elektropozitivnější část činidla by se adovala do  $\alpha$ -polohy ke karbonylu, zatímco elektronegativnější tributylcínový zbytek do  $\beta$ -polohy. V dalším kroku by pak proběhla náhrada elektropozitivnějšího kovu vodíkem. Konkrétními činidly tohoto typu jsou tributylstannylithium<sup>123</sup> a tributylstannylkupráty<sup>124</sup> (Schéma 78).

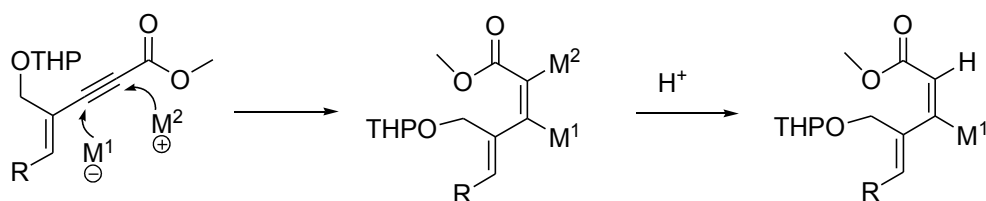


Schéma 78

Úspěšnou strategií byla stannylkuprace, při které jako činidlo vzniká v průběhu reakce  $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2\text{CuCNLi}_2$ <sup>125</sup> a reakce probíhá za přítomnosti bezvodého methanolu<sup>126</sup>. Tímto způsobem jsme už získali samotný  $\beta$ -substituovaný produkt adice na trojnou vazbu (**123**), který jsme dále standardním způsobem převedli na konečný lakton **125** (Schéma 79).



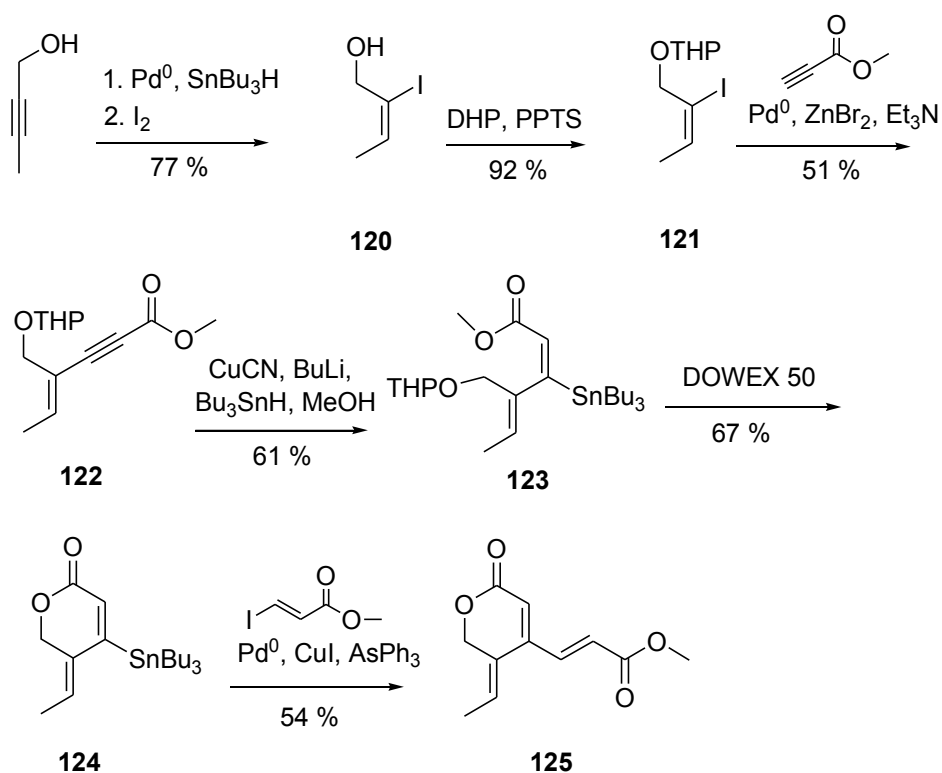


Schéma 79

Závěrem lze shrnout, že jsme připravili několik analogů gelastatinu a vyvinuli syntetickou metodu k přípravě  $\beta$ -substituovaných  $\gamma$ -alkyliden pentenolidů, které vykazují významnou cytostatickou aktivitu. Nejzajímavější je zjištění, že cytostická aktivita se zvýší ( $\text{IC}_{50}$  klesne pod  $1 \mu\text{mol/l}$ ) při přesunu substituentu do  $\beta$ -polohy, jak je vidět v Tabulce 10 při porovnání látek **103** a **106**.

## 4 ZÁVĚR

1. Byla vyvinuta metodika pro přípravu 3,6-disubstituovaných pyranonů a podle ní bylo připraveno 15 cílových derivátů se šestičlenným laktonovým uskupením v molekule, alkylovým či arylovým řetězcem v poloze 6 a různě substituovaným aromatickým systémem v poloze 3. Látky nevykazovaly aktivitu proti žádným druhům nádorových linií ani antimykotický účinek.
2. Byla vyvinuta syntéza 3-monosubstituovaných pyranonů, jejímž klíčovým krokem je coupling do  $\alpha$ -polohy 5,6-dihydro-3-jodpyran-2-onu. Připravené látky nevykazovaly aktivitu proti žádným druhům nádorových linií ani antimykotický účinek.
3. Bylo připraveno 12 derivátů  $\alpha$ -substituovaných  $\gamma$ -alkylidenpentenolidů podle námi již dříve vyvinuté metodiky. Připravené látky vykazovaly zajímavou aktivitu proti testovaným druhům nádorových linií a některé i menší antimykotický účinek.
4. Byla vyvinuta metodika pro přípravu  $\beta$ -substituovaných  $\gamma$ -alkylidenpentenolidů.

## 5 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

### 5.1 Použité experimentální postupy

Výchozí látky byly zakoupeny od firmy Sigma-Aldrich a použity bez dalšího čištění. THF byl před použitím predestilován z benzofenon ketylu. DMF, ethanol, methanol a toluen byly vysušeny opakovaným stáním nad čerstvě aktivovanými molekulovými síty typu 3A. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> byl destilován z CaH<sub>2</sub> v čas potřeby.

Teploty tání všech látek byly měřeny na Koflerově bloku a nejsou korigovány. Měření IR spekter všech látek bylo provedeno na přístroji NICOLET IMPACT 400 v 0.25 ml CDCl<sub>3</sub> nebo CHCl<sub>3</sub> s 15 mg vzorku, případně v tabletách 400 mg KBr s 0.7 mg vzorku a nebo metodou jednodrazové ATR (zeslabené úplné reflektance) s krystalem selenidu zinečnatého s 0.7 mg vzorku. Hmotnostní spektra látek byla měřena na hmotnostním spektrometru MAGNUM FINNIGAN MAT s nízkou rozlišovací schopností (LRMS) a hmotnostním spektrometru Finnigan LCQ Advantage s iontovým záchytem (HRMS). Ionizace vzorků probíhala buď metodou elektronové ionizace (EI) nebo metodou ionizace elektrosprejem (ESI). NMR spektra byla měřena v roztocích CDCl<sub>3</sub> nebo (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO při laboratorní teplotě na přístroji VARIAN MERCURY – Vx BB 300 pracujícím při 300 MHz pro <sup>1</sup>H a při 75 MHz pro <sup>13</sup>C. Chemické posuny byly změřeny jako hodnoty δ v parts per million (ppm) a byly nepřímě vztaženy k tetramethylsilanu jako standardu pomocí zbytkového signálu rozpouštědla. Data jsou prezentována v následujícím pořadí: chemický posun (δ), multiplicita (s: singlet, d: dublet, t: triplet, q: kvartet, qd: kvartet dubletů, qt: kvartet tripletů, dd: dublet dubletů, ddd: dublet dubletu dubletů, m: multiplet, bs: široký singlet), integrovaná intenzita (v protonových spektrech), interakční konstanty (Hz) a přiřazení (v některých případech). V případě směsí diastereomerů jsou oba popsány jako A a B.

Průběh reakce a čistota výsledných produktů byla kontrolována pomocí tenkovrstvé chromatografie na Silufolu UV 254 (Kavalier) s detekcí pod UV lampou a v parách jodu, a na aluminiových TLC deskách Silica gel 60 F254 (Merck) s pomocí detekčního činidla ve složení Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O (2 g), H<sub>3</sub>[P(Mo<sub>3</sub>O<sub>10</sub>)<sub>4</sub>] (4 g), konc. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (10 ml), H<sub>2</sub>O (200 ml) a následného zahřátí na teplotu 300 °C.

## 5.2 Použité experimentální postupy při biologickém hodnocení

### 5.2.1 Hodnocení cytostatické aktivity

Cytostatická aktivita byla stanovena Dr. I. Votrubou (Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, Praha). Inhibice buněčného růstu byla hodnocena na buněčných liniích myší lymfocytické leukémie L 1210 (ATCC CCL219), na buňkách lidské akutní T-lymfoblastoidní leukémie CCRF-CEM (ATCC CCL 119), na buňkách lidské promyeloidní leukémie HL-60 (ATCC CCL 240) a na lidských buněčných liniích karcinomu děložního čípku HeLa S3 (ATCC CCL 2.2)<sup>116</sup>. Buněčné linie L1210, CCRF CEM a HL-60 byly kultivovány v RPMI 1640 mediu s telecím plodovým sérem na 24 jamkových destičkách s tkáňovou kulturou a buněčný nárůst byl odečítán po 72 hodinách od aplikace testovaných látek. HeLa S3 buňky byly očkované do misek s RPMI 1640-HEPES mediem s telecím plodovým sérem a hodnocení probíhalo 48 hodin po aplikaci testovaných látek. Buněčný růst byl kvantifikován s použitím XTT standardního spektrofotometrického testu<sup>117</sup>. Výsledky jsou vyjádřeny jako hodnota IC<sub>50</sub> (μmol.l<sup>-1</sup>).

### 5.2.2 Hodnocení antifungální aktivity

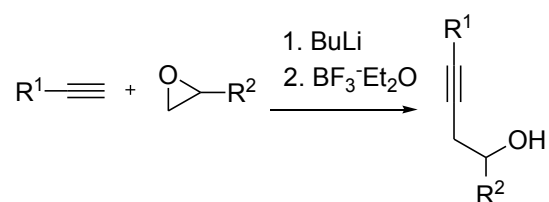
U připravených látek byla hodnocena *in vitro* antifungální aktivita vůči humánně patogenním houbám mikrodiluční bujónovou metodou<sup>114</sup>. Testovací soubor kmenů zahrnoval zástupce běžných původců infekčních onemocnění a byl tvořen čtyřmi kmeny kvasinek z American Type Culture Collection (*Candida albicans* ATCC 44859, *Candida albicans* ATCC 90028, *Candida parapsilosis* ATCC 22019, *Candida krusei* ATCC 6258) a osmi klinickými izoláty kvasinek (*Candida krusei* E28, *Candida tropicalis* 156, *Candida glabrata* 20/I, *Candida lusitanae* 2446/I, *Trichosporon beigeli* 1188) a vláknitých hub (*Aspergillus fumigatus* 231, *Absidia corymbifera* 272, *Trichophyton mentagrophytes* 445) získaných z depozitu Katedry biologických a lékařských věd Farmaceutické fakulty UK v Hradci Králové. 3 z uvedených ATCC kmenů (*Candida albicans* ATCC 90028, *Candida parapsilosis* ATCC 22019, *Candida krusei* ATCC 6258) sloužily také jako kontrola kvality. Všechny kultury byly před testováním kultivovány na Sabouraudově dextrózovém agaru. DMSO (100 %) byl použit pro rozpouštění všech testovaných látek; jeho výsledná koncentrace nepřekročila 2 %. Jako testovací medium sloužilo RPMI 1640 (Sevapharma, Praha) medium obohacené L-glutaminem pufované pomocí 0.165 M morfolinpropansulfonové kyseliny

(Serva) a 10 N NaOH na pH 7.0. Jamky mikrodilučních testovacích destiček obsahovaly 100  $\mu\text{l}$  RPMI 1640 media s klesající koncentrací testovaných látek (od 500 do 0.48  $\mu\text{mol.l}^{-1}$ ) a 100  $\mu\text{l}$  suspenze inokula. Výsledná koncentrace inokula v RPMI 1640 mediu byla  $5 \times 10^3 \pm 0.2 \text{ cfu.ml}^{-1}$ . Destičky byly inkubovány při 35°C a MIC byly vizuálně odečteny po 24 a 48 hodinách. Hodnoty MIC pro *T. mentagrophytes* byly odečteny po 72 a 120 hodinách. Minimální inhibiční koncentrace byly definovány jako 80 % inhibice růstu kontroly a byly stanoveny dvakrát a duplicitně. Odchytky od tabelovaných hodnot MIC nebyly vyšší než jedno ředění použité při testování.

## 5.3 Syntéza

### 5.3.1 Příprava homopropargylových alkoholů

Schéma přípravy:

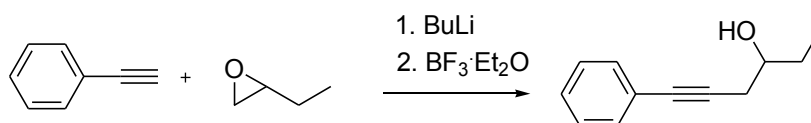


Postup přípravy:v

Roztok 1.6 M butyllithia v hexanu (1.6 ml, 2.6 mmol) byl pomalu přikapán do roztoku terminálního alkyne (2 mmol) v suchém THF (15 ml) při -78 °C pod Ar atmosférou. Po padesáti minutách míchání byl pomalu přidán terminální epoxid (3 mmol) a  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (0.37 ml, 3 mmol) za -78 °C. Výsledná směs byla hodinu míchána za -78 °C, poté byla samovolně ohřáta na laboratorní teplotu a naředěna ethyl-acetátem (20 ml). Směs byla vytřepána nasyceným vodným roztokem  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , vysušena nad bezvodým  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , následně odpařena a vyčištěna sloupcovou chromatografií (hexan:ethyl-acetát 9:1).

#### 6-fenylhex-5-yn-3-ol (41a)

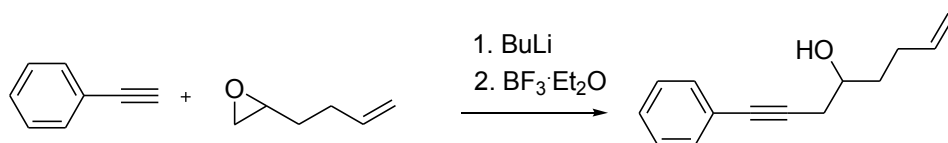
Schéma přípravy:



Výtěžek 3.52 g (92 %), bezbarvá olejovitá kapalina.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.46-7.38 m, 2H ( $\text{H}2''$ ,  $\text{H}6''$ ), 7.35-7.22 m, 3H ( $\text{H}3''$ ,  $\text{H}4''$ ,  $\text{H}5''$ ); 3.82-3.69 m, 1H ( $\text{H}3$ ); 2.71-2.49 m, 2H ( $\text{H}4$ ); 1.76-1.58 m, 2H ( $\text{H}2$ ); 1.03 t, 3H,  $J_1 = 7.3$  ( $\text{H}1$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 131.6, 128.2, 127.9, 123.3, 86.1, 82.9, 71.5, 29.2, 27.9, 10.0. LRMS (ESI),  $m/z$  (%): 175 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  (5), 133 (7), 115 (100), 105 (11), 89 (15), 59 (18).

### 1-fenylokt-7-en-1-yn-4-ol (41b)

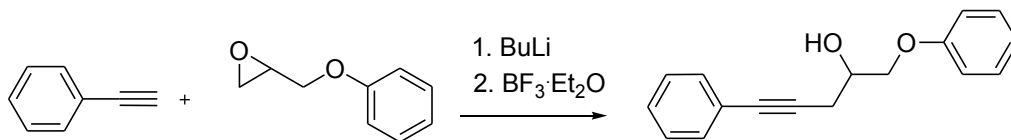
Schéma přípravy:



Výtěžek 1.2 g (76 %), nažloutlá olejovitá kapalina.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.46-7.36 m, 2H ( $\text{H}2'$ ,  $\text{H}6'$ ); 7.33-7.25 m, 3H ( $\text{H}3'$ ,  $\text{H}4'$ ,  $\text{H}5'$ ); 5.94-5.78 m, 1H ( $\text{H}7$ ); 5.13-4.96 m, 2H ( $\text{H}8$ ); 3.92-3.81 m, 1H ( $\text{H}4$ ); 2.67 dd, 1H,  $J_1 = 16.8$ ,  $J_2 = 5.0$  ( $\text{H}3\text{A}$ ); 2.57 dd, 1H,  $J_1 = 16.8$ ,  $J_2 = 6.6$  ( $\text{H}3\text{B}$ ); 2.34-2.11 m, 2H ( $\text{H}5$ ); 2.08-1.99 bs, (OH); 1.76-1.64 m, 2H ( $\text{H}6$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 138.1, 131.6, 128.2, 127.93, 123.3, 115.0, 86.0, 83.1, 69.6, 35.3, 29.9, 28.4. IR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\nu_{\text{max}}$ : 3658 (w), 2937 (w), 2852 (w), 2248 (w), 1727 (w), 1641 (w), 1477 (w), 1409 (w). LRMS (ESI),  $m/z$  (%): 200 (22), 182 (100), 116 (54), 104 (18).

### 1-fenoxy-5-fenylpent-4-yn-2-ol (41c)

Schéma přípravy:

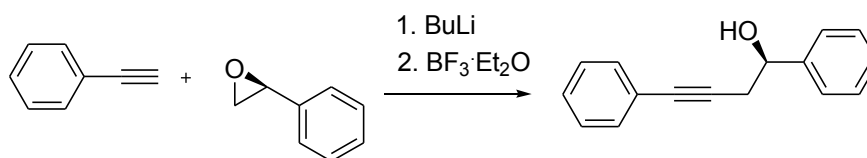


Výtěžek 0.31 g (64 %), nažloutlá olejovitá kapalina.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.44-7.37 m, 2H ( $\text{H}2''$ ,  $\text{H}6''$ ); 7.34-7.25 m, 5H ( $\text{H}3'$ ,  $\text{H}5'$ ,  $\text{H}3''$ ,  $\text{H}4''$ ,  $\text{H}5''$ ); 7.03-6.90 m, 3H ( $\text{H}2'$ ,  $\text{H}4'$ ,  $\text{H}6'$ ); 4.31-4.22 m, 1H ( $\text{H}2$ ); 4.20-4.04 m, 2H ( $\text{H}1$ ); 2.82 d, 2H,  $J_1 = 6.3$  ( $\text{H}3$ ); 2.57-2.52 bs, 1H (OH).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 158.4, 131.6, 129.5, 128.2, 128.0, 123.1, 121.2, 114.6,

85.0, 83.1, 70.5, 68.7, 24.5. IR (CDCl<sub>3</sub>),  $\nu_{\max}$ : 3340 (m), 3059 (m), 2921 (s), 1603 (s), 1496 (s), 1242 (s), 1168 (s). LRMS (ESI),  $m/z$  (%): 253 [M+H]<sup>+</sup> (24), 235 (20), 142 (52), 115 (100), 77 (34).

### (S)-1,4-difenylbut-3-yn-1-ol (41d)

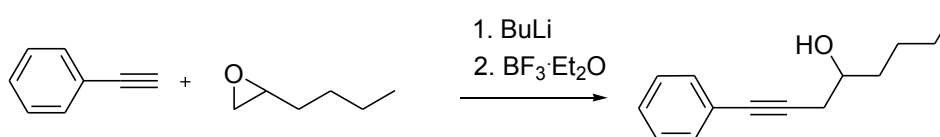
Schéma přípravy:



Výtěžek 0.31 g (42 %), bezbarvá olejovitá kapalina. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.48-7.25 m, 10H (Ar); 4.96 t, 1H,  $J_1 = 6.3$  (H1); 2.87 d, 2H,  $J_1 = 6.3$  (H2). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 142.6, 131.6, 128.4, 128.2, 128.0, 127.9, 125.8, 123.2, 85.9, 83.2, 72.6, 30.6. IR (CDCl<sub>3</sub>),  $\nu_{\max}$ : 3387 (m), 3031 (m), 2905 (m), 1598 (m), 1490 (m), 1454 (m), 1049 (m). LRMS (ESI),  $m/z$  (%): 222 (22), 207 (5), 105 (100), 77 (52), 51 (26).

### 1-fenylokt-1-yn-4-ol (41e)

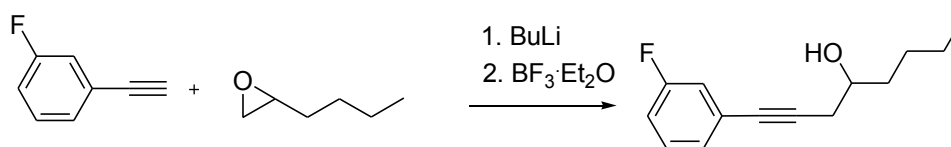
Schéma přípravy:



Výtěžek 0.42 g (85 %), bezbarvá olejovitá kapalina. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.44-7.38 m, 2H (H2',H6'); 7.32-7.25 m, 3H (H3',H4',H5'); 3.88-3.78 m, 1H (H4); 2.71-2.49 m, 2H (H3); 1.90 s, (OH); 1.67-1.54 m, 2H (H5); 1.50-1.23 m, 4H (H6, H7); 0.97-0.86 m, 3H (H8). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 131.6, 128.2, 127.9, 123.4, 86.2, 83.0, 70.2, 36.1, 28.4, 27.8, 22.6, 14.0. IR (CDCl<sub>3</sub>),  $\nu_{\max}$ : 3582 (w), 3012 (w), 2933 (m), 2861 (w), 1727 (w), 1490 (w). LRMS (ESI),  $m/z$  (%): 203 [M+H]<sup>+</sup> (29), 185(97), 145 (54), 143 (73), 133 (66), 129 (100), 105 (87).

### 1-(3-fluorfenyl)okt-1-yn-4-ol (41f)

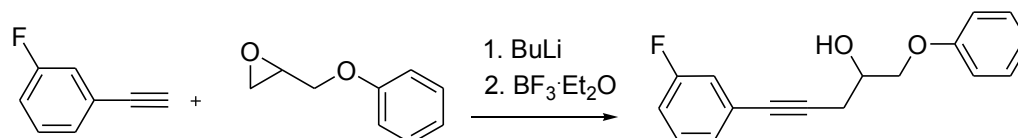
Schéma přípravy:



Výtěžek 0.50 g (88 %), bezbarvá olejovitá kapalina. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.29-7.16 m, 2H (Ar); 7.13-7.07 m, 1H (Ar); 7.03-6.95 m, 1H (Ar); 3.89-3.78 m, 1H (H4); 2.70-2.49 m, 2H (H3); 1.97 d, *J* = 4.9 (OH); 1.68-1.55 m, 2H (H5); 1.52-1.28 m, 4H (H6, H7); 0.97-0.89 m, 3H (H8). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 162.3 (d, *J* = 246.2), 129.8 (d, *J* = 8.6), 127.5 (d, *J* = 2.9), 125.2 (d, *J* = 9.4), 118.5 (d, *J* = 22.6), 115.2 (d, *J* = 21.2), 87.4, 81.8, 70.1, 36.1, 28.3, 27.8, 22.6, 14.0. IR (CDCl<sub>3</sub>), *v*<sub>max</sub>: 3603 (w), 3019 (w), 2933 (m), 2861 (w), 1610 (w), 1581 (m), 1487 (w). LRMS (ESI), *m/z* (%): 221 [M+H]<sup>+</sup> (100), 203 (18), 177 (10), 123 (16), 89 (90).

### 5-(3-fluorfenyl)-1-fenoxypent-4-yn-2-ol (41g)

Schéma přípravy:

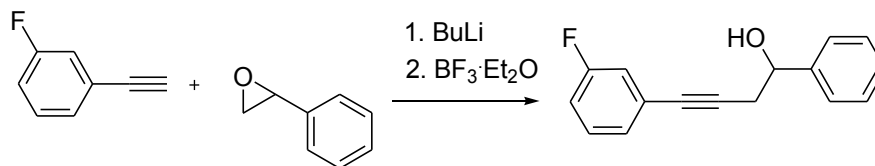


Výtěžek 0.50 g (74 %), bezbarvá olejovitá kapalina. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.34-7.16 m, 4H (Ar); 7.16-7.07 m, 1H (Ar); 7.04-6.93 m, 4H (Ar); 4.31-4.21 m, 1H (H2); 4.19-4.03 m, 2H (H1); 2.81 d, 2H, *J* = 6.3 (H3). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 162.3 (d, *J* = 246.5), 158.4, 129.8, 129.5 (d, *J* = 8.5), 127.5 (d, *J* = 3.1), 125.0 (d, *J* = 9.4), 121.3, 118.5 (d, *J* = 22.6), 115.4 (d, *J* = 21.2), 114.5, 86.2, 81.9, 70.5, 68.7, 24.5. IR (CDCl<sub>3</sub>), *v*<sub>max</sub>: 3407 (s), 3069 (s), 2927 (s), 2234 (m), 1608 (s), 1496 (s), 1405 (s), 1244 (s), 1172 (s). LRMS (ESI), *m/z* (%): 270 (32), 252 (12), 159 (41), 133 (100), 119 (72), 107 (31), 43 (28).



#### 4-(3-fluorfenyl)-1-fenylbut-3-yn-1-ol (41h)

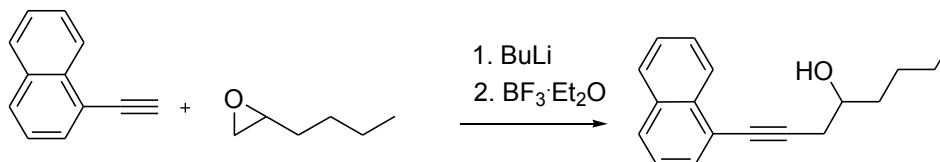
Schéma přípravy:



Výtěžek 0.21 g (53 %), bezbarvá olejovitá kapalina. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.48-6.96 m, 9H (Ar); 4.96 t, 1H, *J* = 6.3 (H4); 2.87 d, 2H, *J* = 6.3 (H6); 2.47 bs, 1H (OH). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 162.3 (d, *J* = 246.2), 142.6, 129.8 (d, *J* = 8.6), 128.5, 128.0, 127.5 (d, *J* = 3.2), 125.8, 125.1 (d, *J* = 9.4), 118.4 (d, *J* = 22.9), 115.3 (d, *J* = 21.1), 87.1, 81.9, 72.5, 30.4. IR (CDCl<sub>3</sub>),  $\nu_{\max}$ : 3393 (m), 3066 (m), 2908 (m), 2234 (w), 1949 (w), 1693 (w), 1580 (s), 1487 (s), 1263 (m), 1151 (m), 1048 (m). LRMS (ESI), *m/z* (%): 240 (3), 223 (7), 134 (43), 107 (80), 79 (100).

#### 1-(naft-1-yl)okt-1-yn-4-ol (41i)

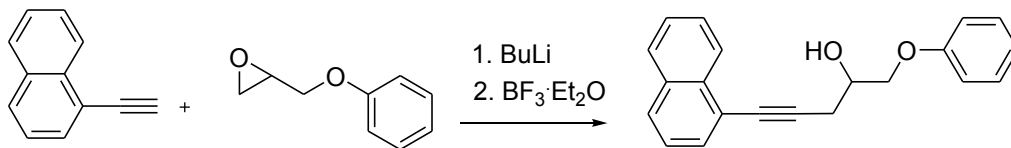
Schéma přípravy:



Výtěžek 0.37 g (75 %), nažloutlá olejovitá kapalina. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.36-8.29 m, 1H (Ar); 7.87-7.77 m, 2H (Ar); 7.68-7.62 m, 1H (Ar); 7.60-7.47 m, 2H (Ar); 7.45-7.37 m, 1H (Ar); 3.99-3.89 m, 1H (H4); 2.87-2.67 m, 2H (H3); 1.99-1.92 bs, 1H (OH); 1.77-1.61 m, 2H (H5); 1.57-1.24 m, 4H (H6, H7); 0.99-0.92 m, 3H (H8). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 133.4, 133.1, 130.3, 128.3, 128.2, 126.6, 126.3, 126.1, 125.2, 121.0, 91.2, 81.0, 70.3, 36.2, 28.7, 27.8, 22.7, 14.0. IR (CDCl<sub>3</sub>),  $\nu_{\max}$ : 3585 (s), 3058 (m), 2964 (s), 2876 (m), 2229 (w), 1585 (m), 1396 (s), 1110 (m). LRMS (ESI), *m/z* (%): 253 [M+H]<sup>+</sup> (46), 235 (20), 183 (23), 155 (100), 141 (40).

### 5-(naft-1-yl)-1-fenoxypent-4-yn-2-ol (41j)

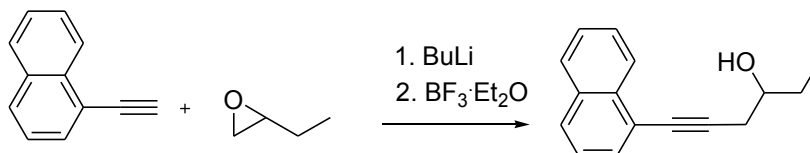
Schéma přípravy:



Výtěžek 0.33 g (62 %), nažloutlá olejovitá kapalina. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.34-8.28 m, 1H (Ar); 7.87-7.78 m, 2H (Ar); 7.68-7.63 m, 1H (Ar); 7.56-7.48 m, 2H (Ar); 7.45-7.24 m, 3H (Ar); 7.04-6.96 m, 3H (Ar); 4.42-4.33 m, 1H (H2); 4.29-4.13 m, 2H (H1); 2.99-1.92 d, 2H, *J* = 6.3 (H3); 2.39 bs, 1H (OH). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 158.4, 133.4, 133.1, 130.3, 129.6, 128.4, 128.2, 126.7, 126.3, 126.0, 125.1, 121.3, 120.8, 114.6, 90.0, 81.2, 70.6, 68.9, 24.9. IR (CDCl<sub>3</sub>),  $\nu_{\max}$ : 3583 (w), 3062 (w), 3012 (w), 2934 (w), 1599 (w), 1497 (m), 1396 (w). LRMS (ESI), *m/z* (%): 302 (40), 281 (10), 207 (34), 180 (28), 165 (24), 77 (43), 44 (100).

### 6-(naft-1-yl)hex-5-yn-3-ol (41k)

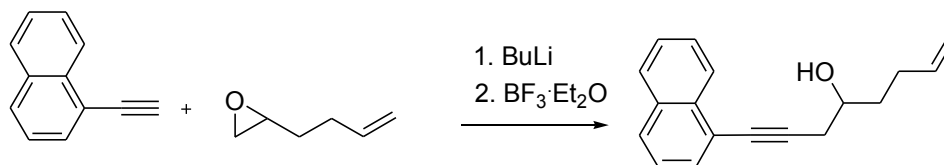
Schéma přípravy:



Výtěžek 0.39 g (87 %), nažloutlá olejovitá kapalina. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.36-8.30 m, 1H (Ar); 7.87-7.78 m, 2H (Ar); 7.68-7.36 m, 4H (Ar); 3.92-3.83 m, 1H (H3); 2.88-2.67 m, 2H (H4); 1.81-1.63 m, 2H (H2); 1.05 t, 3H, *J* = 7.4 (H1). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 133.4, 133.1, 130.3, 128.3, 128.2, 126.6, 126.3, 126.1, 125.2, 121.0, 91.2, 80.9, 71.6, 29.3, 28.2, 10.0. IR (CDCl<sub>3</sub>),  $\nu_{\max}$ : 3405 (m), 3058 (m), 2964 (m), 2229 (w), 1585 (m), 1462 (m), 1396 (m), 1113 (m). LRMS (ESI), *m/z* (%): 225 [M+H]<sup>+</sup> (100), 155 (33).

### 1-(naft-1-yl)okt-7-en-1-yn-4-ol (41l)

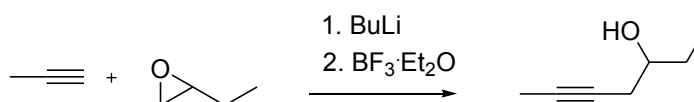
Schéma přípravy:



Výtěžek 0.38 g (55 %), nažloutlá olejovitá kapalina. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.12-8.07 m, 1H (Ar); 7.90-7.77 m, 2H (Ar); 7.60-7.39 m, 4H (Ar); 5.97-5.82 m, 1H (H7); 5.16-5.00 m, 2H (H8); 4.01-3.90 m, 1H (H4); 2.68-2.59 m, 2H (H3); 2.36-2.19 m, 2H (H6); 1.78-1.66 m, 2H (H5). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 138.1, 133.4, 133.1, 130.3, 128.4, 128.2, 126.7, 126.3, 126.1, 125.2, 121.0, 115.1, 91.0, 81.1, 69.8, 35.5, 29.9, 28.7. IR (CDCl<sub>3</sub>),  $\nu_{\max}$ : 3388 (m), 3059 (m), 2934 (m), 2223 (w), 1640 (m), 1585 (m), 1396 (m). LRMS (ESI),  $m/z$  (%): 251 [M+H]<sup>+</sup> (3), 233 (100), 209 (12), 195 (32), 155 (79).

### hept-5-yn-3-ol (41m)

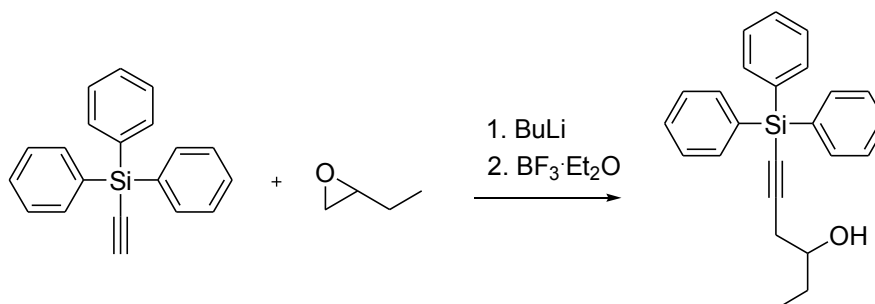
Schéma přípravy:



Výtěžek 0.35 g (63 %), bezbarvá olejovitá kapalina. Naměřená NMR spektra se shodovala s daty popsanými v publikaci<sup>127</sup>.

### 6-(trifenylsilyl)hex-5-yn-3-ol (41o)

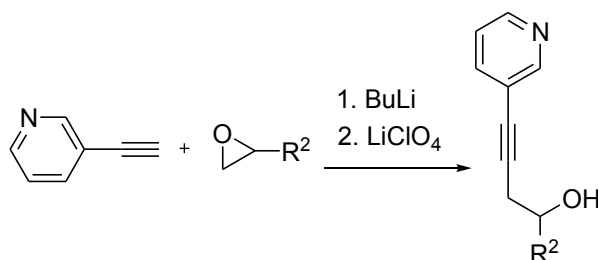
Schéma přípravy:



Výtěžek 0.31 g (84 %), bílá krystalická látka, t.t. 93-95 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.71-7.64 m, 6H (Ar); 7.49-7.36 m, 9H (Ar); 3.86-3.75 m, 1H, (OCH); 2.61 dq 2H,  $J_1 = 6.6$ ,  $J_2 = 16.8$  ( $\text{CH}_2$ ); 2.07 bs, 1H (OH); 1.73-1.57 m, 2H ( $\text{CH}_2$ ); 1.01 t, 3H,  $J_1 = 7.1$  ( $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 135.4, 133.6, 129.9, 127.9, 108.4, 82.6, 71.3, 29.2, 28.7, 9.9.

### 5.3.2 Příprava homopropargylových alkoholů z 3-ethynylpyridinu

Schéma přípravy:

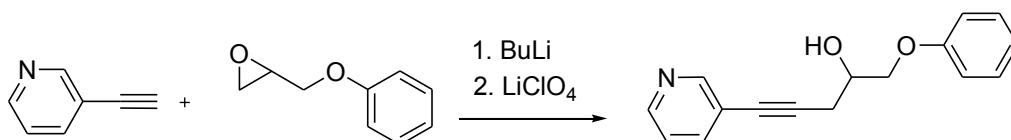


Postup přípravy:

Roztok 1.6 M butyllithia v hexanu (1.6 ml, 2.6 mmol) byl pomalu přikapán do roztoku terminálního alkynu (2 mmol) v suchém THF (15 ml) při 0 °C pod Ar atmosférou. Po 10ti minutách míchání byl pomalu přidán terminální epoxid (3 mmol) a roztok LiClO<sub>4</sub> (207 mg, 2.0 mmol) v THF (5 ml) za -78 °C. Výsledná směs byla hodinu míchána za -78 °C, poté byla samovolně ohřáta na laboratorní teplotu a míchána 36 hodin a poté naředěna ethyl-acetátem (20 ml). Směs byla vytřepána nasyceným vodným roztokem NH<sub>4</sub>Cl, vysušena nad bezvodným Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, následně odpařena a vyčištěna sloupcovou chromatografií (hexan:ethyl-acetát 9:1).

#### 1-fenoxy-5-(pyrid-3-yl)pent-4-yn-2-ol (41p)

Schéma přípravy:

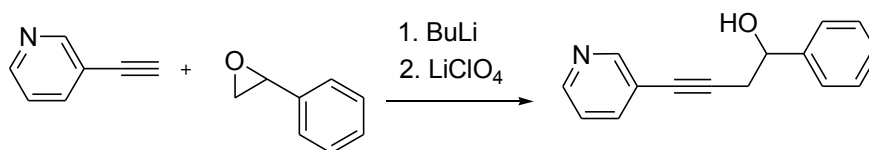


Výtěžek 0.39 g (77 %), nažloutlá olejovitá kapalina.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.64 d, 1H,  $J_1 = 1.4$  ( $\text{H}2'$ ); 8.50 dd, 1H,  $J_1 = 4.9$ ,  $J_2 = 1.6$  ( $\text{H}6'$ ); 7.68 dt, 1H,  $J_1 = 8.0$ ,  $J_2 = 1.9$  ( $\text{H}4'$ ); 7.34-

7.18 m, 3H (H5', H3'', H5''); 7.02-6.91 m, 3H (H2'', H4'', H6''); 4.33-4.23 m, 1H (H2); 4.18-4.03 m, 2H (H1); 3.06-3.00 bs (OH); 2.84 d, 2H,  $J_1 = 6.3$  (H3).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 158.4, 152.3, 148.3, 138.6, 129.6, 122.9, 121.3, 120.4, 114.5, 89.1, 79.6, 70.5, 68.5, 24.6. IR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\nu_{\text{max}}$ : 3587 (w), 2933 (w), 2247 (w), 1600 (m), 1589 (m), 1497 (s), 1410 (m). LRMS (ESI),  $m/z$  (%): 253 (40), 235 (12), 158 (52), 132 (100), 77 (22).

### 1-fenyl-4-(pyrid-3-yl)but-3-yn-1-ol (41q)

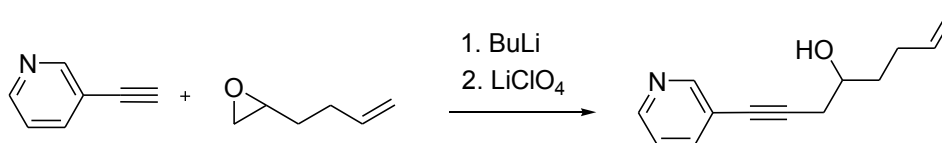
Schéma přípravy:



Výtěžek 0.34 g (41 %), nažloutlá olejovitá kapalina.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.58 s, 1H (H2'); 8.48-8.44 m, 1H (H6'); 7.67 dt, 1H,  $J_1 = 7.7$ ,  $J_2 = 1.9$  (H4'); 7.46-7.19 m, 6H (H5', H2'', H3'', H4'', H5'', H6''); 4.98 t, 1H,  $J_1 = 6.3$  (H1); 2.91-2.86 m, 2H (H2).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 151.8, 147.6, 142.7, 139.0, 128.5, 128.0, 125.8, 123.1, 120.8, 90.4, 79.4, 72.4, 30.4. IR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\nu_{\text{max}}$ : 3352 (m), 2924 (w), 2229 (w), 1565 (w), 1408 (m), 1328 (w), 1055 (m). LRMS (ESI),  $m/z$  (%): 224  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (12), 117 (100), 79 (46).

### 1-(pyrid-3-yl)okt-7-en-1-yn-4-ol (41r)

Schéma přípravy:

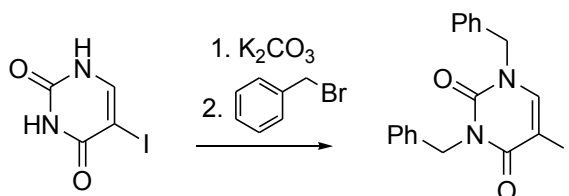


Výtěžek 0.21 g (50 %), nažloutlá olejovitá kapalina.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.62 d, 1H,  $J_1 = 1.65$  (H2'); 8.48 dd, 1H,  $J_1 = 4.9$ ,  $J_2 = 1.6$  (H6'); 7.67 dt, 1H,  $J_1 = 8.0$ ,  $J_2 = 1.9$  (H4'); 7.24-7.18 m, 1H (H5'); 5.92-5.77 m, 1H (H7); 5.11-4.92 m, 2H (H8); 3.94-3.82 m, 1H (H4); 2.66-2.54 m, 2H, (H3); 2.32-2.12 m, 2H (H6); 1.75-1.66 m, 2H (H5).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 152.2, 148.1, 138.6, 138.0, 122.9, 120.6, 115.1, 90.1, 79.5, 69.4, 35.5, 29.9, 28.4. IR ( $\text{CDCl}_3$ ),

$\nu_{\max}$ : 3374 (m), 2930 (m), 2227 (m), 1640 (m), 1409 (m), 1083 (m). LRMS (ESI),  $m/z$  (%): 202 (3), 202 (100), 185 (1).

### 1,3-dibenzyl-5-jodpyrimidin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (43)

Schéma přípravy:



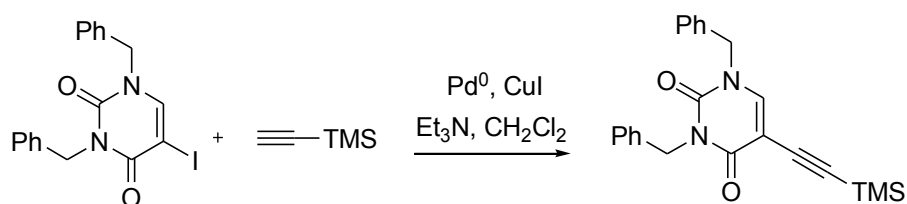
Postup přípravy:

K roztoku joduracilu (1.2 g, 5 mmol) v DMF (20 ml) byl přidán  $K_2CO_3$  (1.96 g, 14 mmol) a směs byla míchána 3 dny při 20 °C. Poté byl ke směsi přidán benzylbromid (2.12 g, 12 mmol) a směs byla míchána další 2 dny při 20 °C. Směs byla poté odpařena, zředěna chloroformem, vytřepána nasyceným vodným roztokem NaCl a vysušena nad bezvodým  $Na_2SO_4$ , následně odpařena a vyčištěna sloupcovou chromatografií (chloroform).

Výtěžek 2.05 g (97 %), bílá krystalická látka. Naměřená NMR spektra se shodovala s daty popsanými v publikaci<sup>99</sup>.

### 1,3-dibenzyl-5-(2-(trimethylsilyl)ethynyl)pyrimidin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (44)

Schéma přípravy:



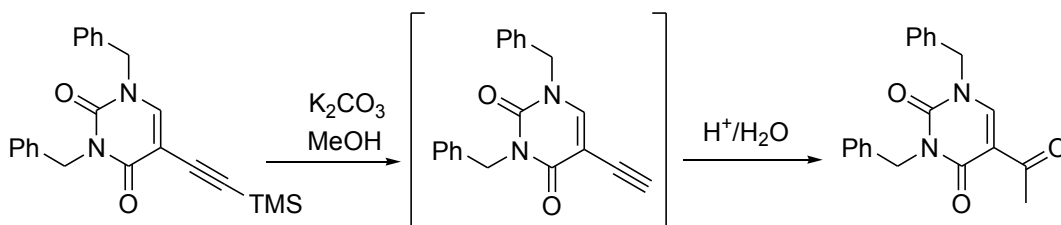
Postup přípravy:

K roztoku látky **43** (0.42 g, 1 mmol) v bezvodém  $CH_2Cl_2$  (5 ml) byl přidán  $PdCl_2(PPh_3)_2$  (17 mg, 0.025 mmol), CuI (5 mg, 0.025 mmol), TMS-acetylen (0.14 ml, 1 mmol) a triethylamin (1.3 ml) a směs byla míchána 16 hodin při 20 °C pod atmosférou Ar. Po 16 hodinách byla reakční směs vytřepána mezi EtOAc (20 ml) a nasycený vodný roztok  $NH_4Cl$ . Organická fáze byla vysušena nad bezvodým  $Na_2SO_4$ , následně odpařena a vyčištěna sloupcovou chromatografií (hexan:ethyl-acetát 9:1).

Výtěžek 0.26 g (66 %), bílá krystalická látka. Naměřená NMR spektra se shodovala s daty popsány v publikaci<sup>99</sup>.

### 5-acetyl-1,3-dibenzylpyrimidin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (46)

Schéma přípravy:



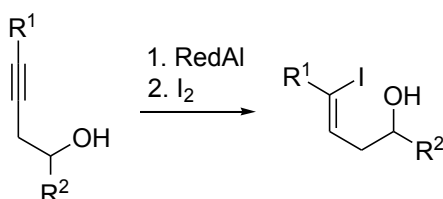
Postup přípravy:

K roztoku látky **44** (0.6 g, 1.5 mmol) v MeOH (24 ml) byl přidán  $K_2CO_3$  (0.2 g, 1.5 mmol) a směs byla míchána 16 hodin při 20 °C. Po 16 hodinách byla reakční směs vytřepána mezi EtOAc (20 ml) a nasycený vodný roztok  $NH_4Cl$ . Organická fáze byla vysušena nad bezvodým  $Na_2SO_4$ , následně odpařena a vyčištěna sloupcovou chromatografií (hexan:ethylacetát 9:1).

Výtěžek 0.42 g (84 %), bílá krystalická látka. Naměřená NMR spektra se shodovala s daty popsány v publikaci<sup>99</sup>.

### 5.3.3 Příprava jodalkoholů

Schéma přípravy:



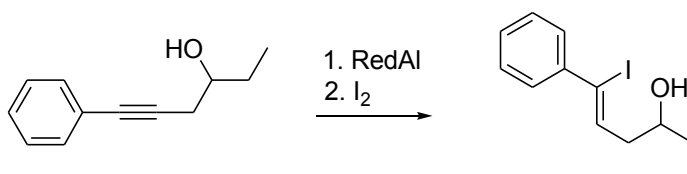
Postup přípravy:

60% roztok RedAlu v toluenu (1.25 ml, 4.5 mmol) byl přidán do roztoku homopropargylového alkoholu **11** (1.5 mmol) v suchém THF (20 ml) a směs byla míchána při 80 °C 2 hodiny. Poté byl přidán ethylacetát (0.6 ml, 6.75 mmol) kvůli rozložení zbytkového RedAlu, směs byla ochlazená na -78 °C a byl k ní pomalu přidán roztok jódu (3.6 mmol) v THF (5 ml). Výsledná směs se nechala pozvolna ohřát na pokojovou teplotu a byla zředěna

ethyl-acetátem (20 ml). Směs byla vytřepána nasycenými vodnými roztoky  $\text{NaHCO}_3$  a  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , vysušena nad bezvodým  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , následně odpařena a vyčištěna sloupcovou chromatografií (hexan:ethyl-acetát 9:1).

### (Z)-6-jod-6-fenylhex-5-en-3-ol (48a)

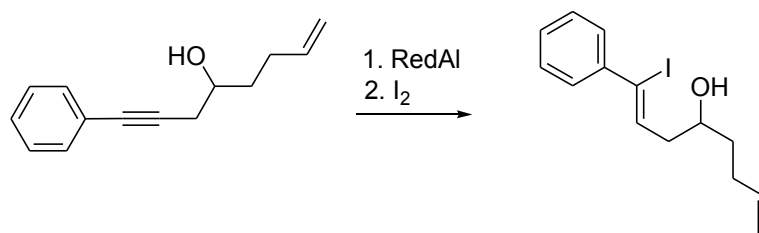
Schéma přípravy:



Výtěžek 1.2 g (70 %), bezbarvá olejovitá kapalina.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.46-7.39 m, 2H ( $\text{H}2''$ ,  $\text{H}6''$ ), 7.38-7.21 m, 3H ( $\text{H}3''$ ,  $\text{H}4''$ ,  $\text{H}5''$ ); 6.05 t, 1H,  $J_1 = 6.9$  ( $\text{H}5$ ); 3.85-3.71 m, 1H ( $\text{H}3$ ); 2.61-2.40 m, 2H ( $\text{H}4$ ); 1.82 bs, 1H ( $\text{OH}$ ); 1.67-1.48 m, 2H ( $\text{H}2$ ); 1.01 t, 3H,  $J_1 = 7.3$  ( $\text{H}1$ ). IR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\nu_{\text{max}}$ : 3370 (m), 3058 (w), 2953 (m), 1715 (m), 1593 (w), 1440 (m), 1221 (m), 1041 (m). LRMS (ESI),  $m/z$  (%): 302 (0), 285 (6), 244 (30), 175 (10), 133 (10), 117 (100), 59 (20).

### (Z)-1-jod-1-fenylokta-1,7-dien-4-ol (48b)

Schéma přípravy:



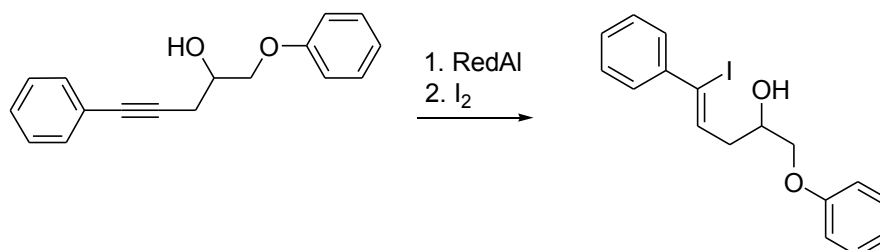
Výtěžek 0.6 g (64 %), nažloutlá olejovitá kapalina.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.50-7.40 m, 2H ( $\text{H}2'$ ,  $\text{H}6'$ ); 7.34-7.22 m, 3H ( $\text{H}3'$ ,  $\text{H}4'$ ,  $\text{H}5'$ ); 6.04 t, 1H,  $J_1 = 6.9$ , ( $\text{H}2$ ); 5.94-5.78 m, 1H ( $\text{H}7$ ); 5.14-4.96 m, 2H ( $\text{H}8$ ); 3.95-3.82 m, 1H ( $\text{H}4$ ); 2.67-2.44 m, 2H, ( $\text{H}3$ ); 2.34-2.11 m, 2H ( $\text{H}6$ ); 1.76-1.61 m, 3H ( $\text{H}5+\text{OH}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 143.0, 138.2, 135.0, 134.8, 128.5, 128.2, 115.1, 107.2, 70.7, 45.5, 36.2, 30.0. IR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\nu_{\text{max}}$ : 3567 (w), 3012 (w), 2861



(m), 1715 (m), 1630 (w), 1443 (m), 1394 (w). LRMS (ESI),  $m/z$  (%): 328 (3), 243 (12), 200 (37), 182(69), 116 (100), 104 (20).

#### (Z)-5-jod-1-fenoxy-5-fenylpent-4-en-2-ol (48c)

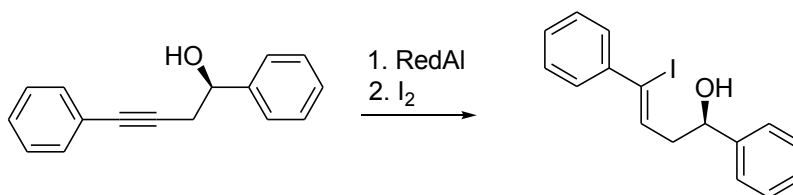
Schéma přípravy:



Výtěžek 0.18 g (57 %), nažloutlá olejovitá kapalina. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.51-7.41 m, 2H (H2'', H6''); 7.35-7.21 m, 5H (H3', H5', H3'', H4'', H5''); 7.03-6.88 m, 3H (H2', H4', H6'); 6.15-6.04 m, 1H (H4); 4.31-4.13 m, 1H (H2); 4.11-3.87 m, 2H (H1); 2.72-2.60 m, 2H (H3). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 158.6, 143.1, 134.4, 134.2, 129.9, 129.7, 128.8, 128.6, 128.5, 128.4, 121.7, 121.4, 108.1, 71.7, 69.7, 41.8. IR (CDCl<sub>3</sub>),  $\nu_{\max}$ : 3410 (m), 2923 (m), 1602 (s), 1496 (s), 1240 (m), 1137 (m). LRMS (ESI),  $m/z$  (%): 380 (3), 269 (100), 244 (20), 133 (53), 115 (96), 105 (51), 91 (68), 77 (53).

#### (S,Z)-4-jod-1,4-difenylbut-3-en-1-ol (48d)

Schéma přípravy:

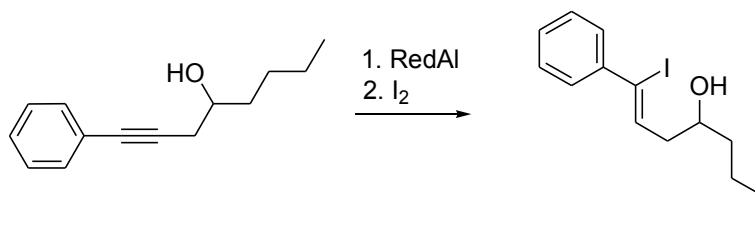


Výtěžek 0.20 g (72 %), nažloutlá olejovitá kapalina. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.45-7.24 m, 10H (Ar); 6.00 t, 1H,  $J_1 = 6.9$  (H3); 4.94 dd, 1H,  $J_1 = 7.7$ ,  $J_2 = 5.5$  (H1); 2.90-2.71 m, 2H (H2). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 143.6, 143.0, 134.6, 128.58, 128.53, 128.47, 128.3, 128.2, 127.9, 126.1, 125.8, 107.5, 73.4, 47.1. IR (CDCl<sub>3</sub>),  $\nu_{\max}$ : 3386 (m), 3027 (m), 2922 (m), 1599 (m), 1442 (m), 1628 (m), 1029 (m). LRMS (ESI),  $m/z$  (%): 332 (3), 244 (28), 205 (10), 117

(70), 107 (97), 79 (100).

### (Z)-1-jod-1-fenylokt-1-en-4-ol (48e)

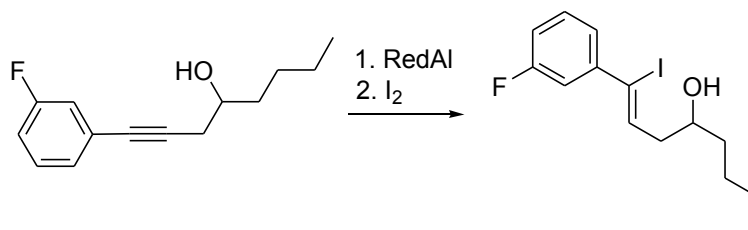
Schéma přípravy:



Výtěžek 0.29 g (70 %), nažloutlá olejovitá kapalina. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.49-7.44 m, 2H (H2',H6'); 7.33-7.24 m, 3H (H3',H4',H5'); 6.05 t, 1H, *J*<sub>1</sub> = 6.9 (H2); 3.91-3.81 m, 1H (H4); 2.61-2.42 m, 2H (H3); 1.63-1.48 m, 2H (H5); 1.47-1.23 m, 4H (H6, H7); 0.97-0.90 m, 3H (H8). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 143.1, 135.2, 128.5, 128.3, 128.2, 107.1, 71.1, 45.5, 37.0, 27.8, 22.7, 14.1. IR (CDCl<sub>3</sub>), *v*<sub>max</sub>: 3374 (m), 3057 (w), 2955 (m), 1715 (m), 1595 (w), 1443 (m), 1219 (m), 1030 (m). LRMS (ESI), *m/z* (%): 331 [M+H]<sup>+</sup> (18), 316 (18), 313 (100), 303 (96), 289 (42), 275 (30), 261 (50), 253 (34), 247 (85).

### (Z)-1-(3-fluorfenyl)-1-jodokt-1-en-4-ol (48f)

Schéma přípravy:

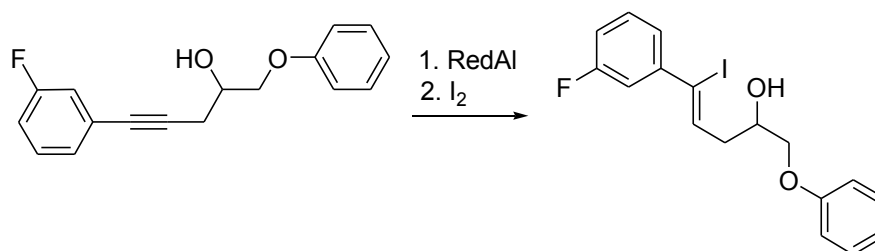


Výtěžek 0.38 g (65 %), nažloutlá olejovitá kapalina. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.28-7.23 m, 2H (Ar); 7.21-7.15 m, 1H (Ar); 6.99-6.91 m, 1H (Ar); 6.10 t, 1H, *J* = 6.6 (H2); 3.91-3.80 m, 1H (H4); 2.60-2.40 m, 2H (H3); 1.61-1.48 m, 2H (H5); 1.47-1.23 m, 4H (H6, H7); 0.98-0.87 m, 3H (H8). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 162.3 (d, *J* = 246.2), 136.4, 129.5 (d, *J* = 8.6), 124.2 (d, *J* = 2.9), 115.7 (d, *J* = 22.9), 115.1 (d, *J* = 21.1), 104.9, 71.0, 45.5, 37.0, 27.8, 22.7,

14.1. IR (CDCl<sub>3</sub>),  $\nu_{\max}$ : 3312 (w), 3065 (m), 2955 (m), 2929 (m), 2859 (m), 1608 (m), 1583 (m), 1429 (m), 1146 (m). LRMS (ESI),  $m/z$  (%): 349 [M+H]<sup>+</sup> (6), 331 (8), 307 (100), 293 (5), 211 (34).

**(Z)-5-(3-fluorfenyl)-5-jod-1-fenoxypent-4-en-2-ol (48g)**

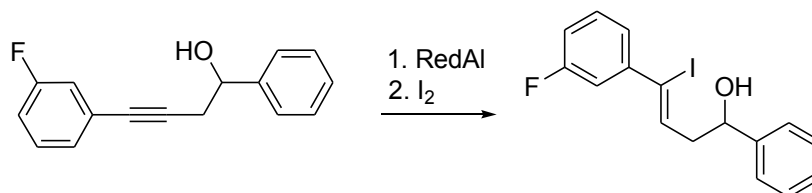
Schéma přípravy:



Výtěžek 0.45 g (63 %), nažloutlá olejovitá kapalina. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.39-7.16 m, 5H (Ar); 7.03-6.88 m, 4H (Ar); 6.18 t, 1H,  $J = 6.6$  (H4); 4.30-4.20 m, 1H (H2); 4.10-3.90 m, 2H (H1); 2.67 t, 2H,  $J = 6.9$  (H3). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 162.3 (d,  $J = 246.5$ ), 158.3, 145.0 (d,  $J = 8.0$ ), 135.2, 129.6, 129.4 (d,  $J = 8.6$ ), 124.1 (d,  $J = 2.9$ ), 121.3, 115.7 (d,  $J = 23.3$ ), 115.2 (d,  $J = 21.2$ ), 114.5, 105.6, 71.4, 69.2, 41.5, 19.0. IR (CDCl<sub>3</sub>),  $\nu_{\max}$ : 3418 (m), 2924 (m), 1599 (m), 1496 (m), 1428 (m), 1244 (m), 1044 (m). LRMS (ESI),  $m/z$  (%): 398 (3), 287 (67), 262 (21), 160 (26), 133 (93), 119(100), 94 (41), 77 (71).

**(Z)-4-(3-fluorfenyl)-4-jod-1-fenylbut-3-en-1-ol (48h)**

Schéma přípravy:

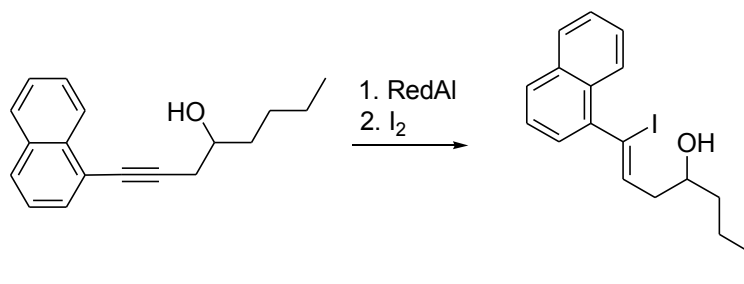


Výtěžek 0.17 g (72 %), nažloutlá olejovitá kapalina. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.44-7.23 m, 8H (Ar); 7.00-6.92 m, 1H (Ar); 6.06 t, 1H,  $J = 6.6$  (H3); 4.92 dd, 1H,  $J_1 = 7.7$ ,  $J_2 = 5.5$  (H1); 2.88-2.64 m, 2H (H2); 2.17 bs, 1H (OH). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 162.2 (d,  $J =$

246.2), 145.0 (d,  $J = 8.0$ ), 143.5, 135.8, 129.5 (d,  $J = 8.6$ ), 128.5, 127.9, 125.7, 124.1 (d,  $J = 2.9$ ), 115.7 (d,  $J = 22.9$ ), 115.0 (d,  $J = 21.5$ ), 115.1, 105.2, 73.2, 46.9. IR (CDCl<sub>3</sub>),  $\nu_{\max}$ : 3374 (s), 3030 (s), 2922 (s), 2358 (m), 1948 (m), 1608 (s), 1582 (s), 1428 (s), 1256 (s). LRMS (ESI),  $m/z$  (%): 368 (0), 351 (4), 262 (20), 223 (10), 133 (31), 107 (100), 79 (80).

### (Z)-1-jod-1-(naft-1-yl)okt-1-en-4-ol (48i)

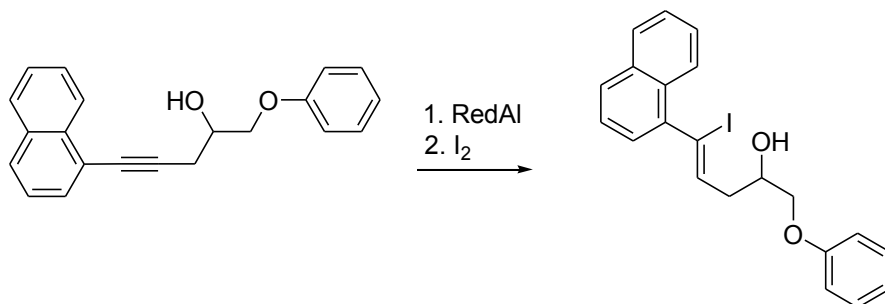
Schéma přípravy:



Výtěžek 0.47 g (83 %), nažloutlá olejovitá kapalina. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.12-8.07 m, 1H (Ar); 7.89-7.77 m, 2H (Ar); 7.59-7.37 m, 4H (Ar); 5.91 t, 1H,  $J = 6.9$  (H2); 3.97-3.87 m, 1H (H4); 2.71-2.53 m, 2H (H3); 1.69-1.32 m, 6H (H5, H6, H7); 0.99-0.93 m, 3H (H8). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 141.8, 137.5, 133.7, 130.5, 128.5, 128.2, 126.2, 126.01, 125.99, 125.7, 125.2, 102.0, 71.1, 44.9, 37.0, 27.8, 22.7, 14.0. IR (CDCl<sub>3</sub>),  $\nu_{\max}$ : 3335 (m), 3057 (m), 2929 (s), 2858 (s), 1927 (w), 1585 (m), 1465 (m), 1396 (m), 1014 (w). LRMS (ESI),  $m/z$  (%): 381 [M+H]<sup>+</sup> (4), 321 (22), 309 (20), 268 (100), 246 (24), 145 (28).

### (Z)-5-jod-5-(naft-1-yl)-1-fenoxypent-4-en-2-ol (48j)

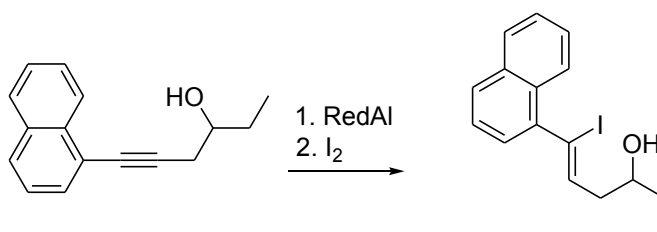
Schéma přípravy:



Výtěžek 0.36 g (80 %), nažloutlá olejovitá kapalina.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.11-8.05 m, 1H (Ar); 7.89-7.78 m, 2H (Ar); 7.57-7.24 m, 6H (Ar); 7.03-6.94 m, 3H (Ar); 5.98 t, 1H,  $J = 6.6$  (H4); 4.36-4.27 m, 1H (H2); 4.18-3.98 m, 2H (H1); 2.78 t, 2H,  $J = 6.6$  (H3).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 158.4, 136.5, 133.7, 129.6, 128.7, 128.2, 126.2, 126.1, 126.0, 125.6, 125.2, 121.3, 114.6, 102.7, 71.4, 69.3, 41.0. IR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\nu_{\text{max}}$ : 3592 (w), 3011 (w), 2929 (w), 1599 (m), 1497 (s), 1322 (w). LRMS (ESI),  $m/z$  (%): 431  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100), 413 (14), 367 (43).

**(Z)-6-jod-6-(naft-1-yl)hex-5-en-3-ol (48k)**

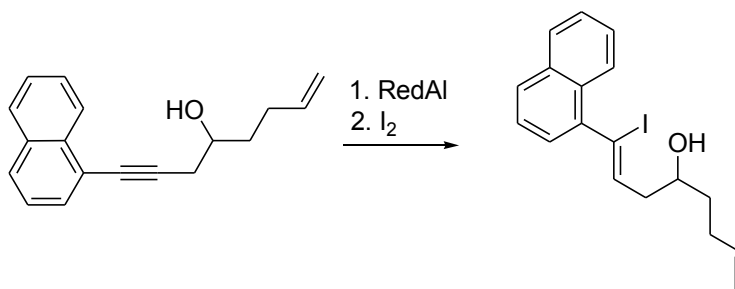
Schéma přípravy:



Výtěžek 0.42 g (82 %), nažloutlá olejovitá kapalina.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.13-8.07 m, 1H (Ar); 7.89-7.77 m, 2H (Ar); 7.60-7.38 m, 4H (Ar); 5.91 t, 1H,  $J = 6.6$  (H5); 3.90-3.81 m, 1H (H3); 2.71-2.53 m, 2H (H4); 1.76-1.53 m, 2H (H2); 1.05 t, 3H,  $J = 7.4$  (H1).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 141.8, 137.5, 133.7, 130.5, 128.6, 128.2, 126.2, 126.02, 126.00, 125.7, 125.2, 102.0, 72.4, 44.5, 30.1, 10.0. IR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\nu_{\text{max}}$ : 3374 (s), 3057 (s), 2961 (s), 2875 (s), 1640 (m), 1589 (m), 1504 (m), 1393 (s), 1230 (s). LRMS (ESI),  $m/z$  (%): 355  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (21), 239 (43), 225 (100), 209 (21).

**(Z)-1-jod-1-(naft-1-yl)okta-1,7-dien-4-ol (48l)**

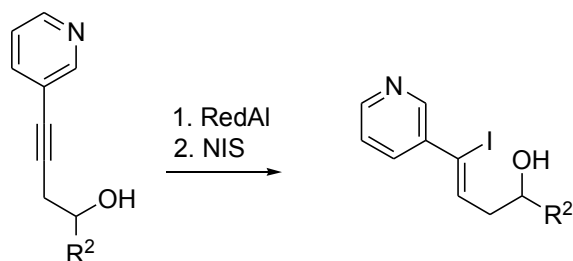
Schéma přípravy:



Výtěžek 0.38 g (83 %), nažloutlá olejovitá kapalina.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.12-8.07 m, 1H (Ar); 7.90-7.77 m, 2H (Ar); 7.59-7.38 m, 4H (Ar); 5.97-5.82 m, 2H (H2+H7); 5.17-5.00 m, 2H (H8); 4.01-3.91 m, 1H (H4); 2.69-2.58 m, 2H (H3); 2.35-2.19 m, 2H (H6); 1.77-1.65 m, 2H (H8+OH).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 141.8, 138.2, 137.3, 133.7, 130.5, 128.6, 128.2, 126.2, 126.02, 125.97, 125.7, 125.2, 115.1, 102.2, 70.6, 44.9, 36.2, 30.0. IR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\nu_{\text{max}}$ : 3373 (m), 2927 (m), 2852 (m), 1640(m), 1505 (m), 1393 (m), 1230 (m). LRMS (ESI),  $m/z$  (%): 379  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (40), 364 (16), 251 (44), 233 (95), 195 (16), 155 (100).

### 5.3.4 Příprava jodalkoholů obsahujících v molekule pyridin

Schéma přípravy:

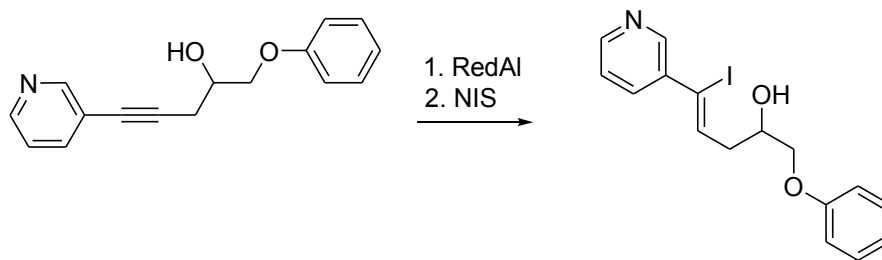


Postup přípravy:

60% roztok RedAlu v toluenu (1.25 ml, 4.5 mmol) byl přidán do roztoku homopropargylového alkoholu **11** (1.5 mmol) v suchém THF (20 ml) a směs byla míchána při 80 °C 2 hodiny. Poté byl přidán ethyl-acetát (0.6 ml, 6.75 mmol) kvůli rozložení zbytkového RedAlu, směs byla ochlazena na -78 °C a byl k ní pomalu přidán roztok NIS (3.6 mmol) v THF (5 ml). Výsledná směs se nechala pozvolna ohřát na pokojovou teplotu a byla zředěna ethyl-acetátem (20 ml). Směs byla vytřepána nasycenými vodnými roztoky  $\text{NaHCO}_3$  a  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , vysušena nad bezvodým  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , následně odpařena a vyčištěna sloupcovou chromatografií (hexan:ethyl-acetát 9:1).

#### (Z)-5-jod-1-fenoxy-5-(pyrid-3-yl)pent-4-en-2-ol (48m)

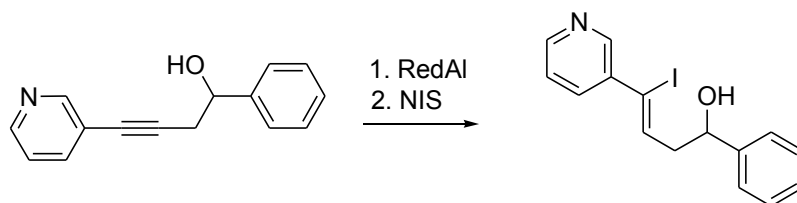
Schéma přípravy:



Výtěžek 0.16 g (69 %), nažloutlá olejovitá kapalina.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.70 bs, 1H ( $\text{H}2'$ ); 8.49 bs, 1H ( $\text{H}6'$ ); 7.80 dt, 1H,  $J_1 = 8.0$ ,  $J_2 = 1.9$  ( $\text{H}4'$ ); 7.34-7.22 m, 3H ( $\text{H}5'$ ,  $\text{H}3''$ ,  $\text{H}5''$ ); 7.02-6.88 m, 3H ( $\text{H}2''$ ,  $\text{H}4''$ ,  $\text{H}6''$ ); 6.24 t, 1H,  $J_1 = 6.9$  ( $\text{H}4$ ); 4.32-4.22 m, 1H ( $\text{H}2$ ); 4.11-3.90 m, 2H ( $\text{H}1$ ); 2.68 t, 2H,  $J_1 = 6.3$  ( $\text{H}3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 158.3, 148.8, 148.2, 139.2, 136.9, 136.6, 129.6, 123.2, 121.3, 114.5, 102.4, 71.4, 69.1, 41.7. IR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\nu_{\text{max}}$ : 3587 (w), 3019 (w), 2874 (w), 2246 (w), 1599 (m), 1497 (m), 1412 (w), 1289 (w). LRMS (ESI),  $m/z$  (%): 381 (9), 288 (33), 254 (100), 236 (41), 133 (25).

#### (Z)-4-jod-1-fenyl-4-(pyrid-3-yl)but-3-en-1-ol (48n)

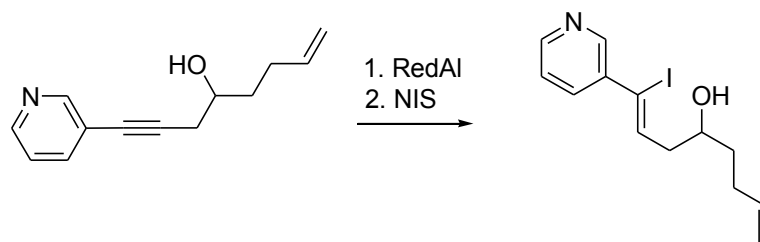
Schéma přípravy:



Výtěžek 0.15 g (43 %), nažloutlá olejovitá kapalina.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.60-8.55 m, 1H ( $\text{H}2'$ ); 8.44-8.39 m, 1H ( $\text{H}6'$ ); 7.75-7.69 m, 1H ( $\text{H}4'$ ); 7.47-7.17 m, 6H ( $\text{H}5'$ ,  $\text{H}2''$ ,  $\text{H}3''$ ,  $\text{H}4''$ ,  $\text{H}5''$ ,  $\text{H}6''$ ); 6.10 t, 1H,  $J_1 = 6.6$  ( $\text{H}3$ ); 5.00-4.91 m, 1H ( $\text{H}1$ ); 2.82-2.77 m, 2H ( $\text{H}2$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 152.2, 148.9, 143.6, 138.7, 137.0, 136.6, 128.6, 128.0, 125.8, 123.0, 102.2, 73.1, 29.6. IR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\nu_{\text{max}}$ : 3374 (s), 2952 (s), 1942 (m), 1602 (s), 1582 (s), 1420 (m), 1204 (s). LRMS (ESI),  $m/z$  (%): 352  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (4), 245 (100), 117 (67), 107 (45), 89 (28), 79 (100).

#### (Z)-1-jod-1-(pyrid-3-yl)okta-1,7-dien-4-ol (48o)

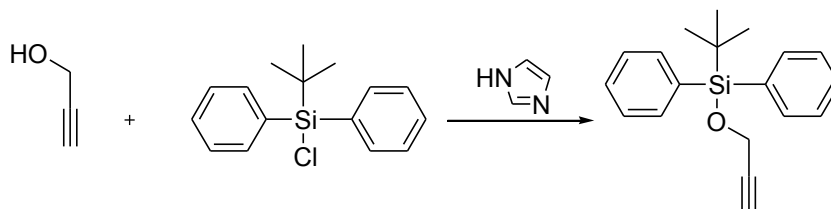
Schéma přípravy:



Výtěžek 0.12 g (47 %), nažloutlá olejovitá kapalina.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.75-8.60 bs, 1H ( $\text{H}2'$ ); 8.51-8.41 bs, 1H ( $\text{H}6'$ ); 7.78 d, 1H,  $J_1 = 8.0$  ( $\text{H}4'$ ); 7.30-7.21 m, 1H ( $\text{H}5'$ ); 6.17 t, 1H,  $J_1 = 8.0$  ( $\text{H}2$ ); 5.91-5.77 m, 1H ( $\text{H}7$ ); 5.12-4.94 m, 2H ( $\text{H}8$ ); 3.95-3.82 m, 1H ( $\text{H}4$ ); 2.58-2.44 m, 2H, ( $\text{H}3$ ); 2.30-2.11 m, 2H ( $\text{H}6$ ); 1.71-1.60 m, 2H ( $\text{H}5$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 178.0, 148.6, 148.0, 138.1, 137.6, 136.9, 123.2, 115.1, 101.7, 70.2, 45.5, 36.2, 30.0, 29.6. IR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\nu_{\text{max}}$ : 3073 (m), 2927 (m), 2852 (m), 1640(m), 1485 (m), 1392 (m). LRMS (ESI),  $m/z$  (%): 329 (8), 311 (15), 202 (71), 184 (100), 144 (52).

#### ***tert*-butyldifenyl(prop-2-ynyloxy)silan (49)**

Schéma přípravy:



Postup přípravy:

Do roztoku propargylalkoholu (1 g, 18 mmol) a imidazolu (1.46 g, 19.8 mmol) v bezvodém DMF (15 ml) byl při 20 °C pod atmosférou Ar pomalu přidán *tert*-butyldifenylsilylchlorid (3.23 g, 19.8 mmol). Reakce byla po 4 hodinách zředěna ethylacetátem (20 ml), vytřepána nasyceným vodným roztokem  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Organická fáze byla vysušena nad bezvodým  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , následně odpařena a vyčištěna sloupcovou chromatografií (hexan:ethyl-acetát 9:1).

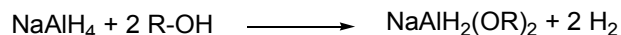
Výtěžek 3.82 g (72 %), nažloutlá olejovitá kapalina. Naměřená data se shodovala s daty popsanými v publikaci<sup>128</sup>.



### 5.3.5 Příprava derivátů RedAlu

#### Příprava derivátů RedAlu (50, 51, 52, 53, 54, 55)

Schéma přípravy:

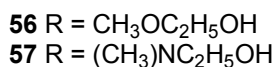
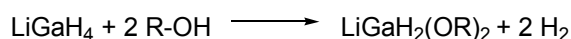
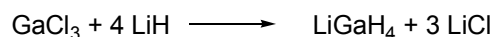


Obecný postup přípravy:

Do roztoku tetrahydridohlinitanu sodného (4 mmol) v bezvodém éteru (8 ml) byl při 0 °C pod atmosférou Ar pomalu přidán alkohol (8 mmol). Reakce byla po 20 minutách dokončena.

#### Příprava derivátů RedAlu (56, 57)

Schéma přípravy:



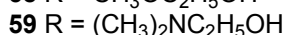
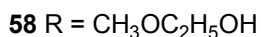
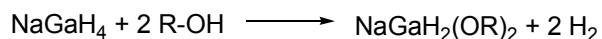
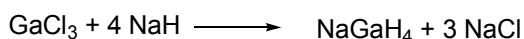
Obecný postup přípravy:

Roztok chloridu gallitého (11.4 ml, 5.7 mmol) v bezvodém éteru (10 ml) byl při 0 °C pod atmosférou Ar pomalu přidán do suspenze hydridu lithného (0.74 g, 92 mmol) v bezvodém éteru (10 ml). Směs byla míchána 16 hodin při laboratorní teplotě. Poté byla směs zfiltrována pod atmosférou Ar a výsledný roztok LiGaH<sub>4</sub> byl použit v dalších reakcích.

Do roztoku tetrahydridogallitanu lithného (4 mmol) v bezvodém éteru (8 ml) byl při 0 °C pod atmosférou Ar pomalu přidán alkohol (8 mmol). Reakce byla po 60 minutách dokončena.

#### Příprava derivátů RedAlu (58, 59)

Schéma přípravy:



Obecný postup přípravy:

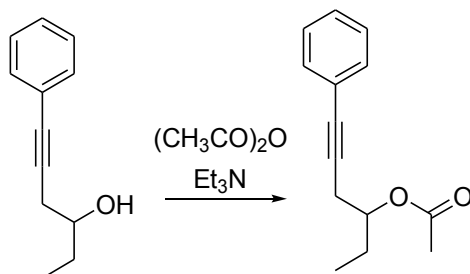
Roztok chloridu gallitého (11.4 ml, 5.7 mmol) v bezvodém éteru (10 ml) byl při 0 °C pod atmosférou Ar pomalu přidán do suspenze hydridu sodného (2.2 g, 92 mmol) v bezvodém éteru (10 ml). Směs byla míchána 16 hodin při laboratorní teplotě. Poté byla směs zfiltrována pod atmosférou Ar a výsledný roztok NaGaH<sub>4</sub> byl použit v dalších reakcích.

Do roztoku tetrahydridogallitanu sodného (4 mmol) v bezvodém éteru (8 ml) byl při 0 °C pod atmosférou Ar pomalu přidán alkohol (8 mmol). Reakce byla po 60 minutách dokončena.

### 5.3.6 Příprava *trans*-dibrom derivátu homopropargylových alkoholů

#### 6-fenylhex-5-yn-3-yl acetát (60)

Schéma přípravy:



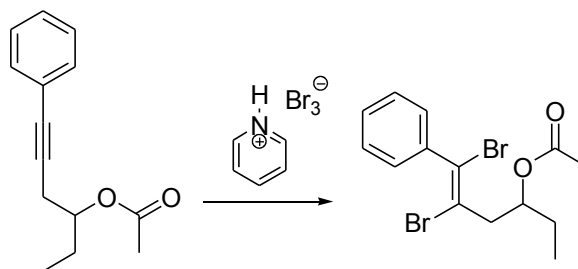
Postup přípravy:

K roztoku homopropargylového alkoholu (2.0 g, 11.5 mmol) v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) byl přidán anhydrid kyseliny octové (1.42 ml, 15.0 mmol), triethylamin (2.08 ml, 15.0 mmol) a 2 krystaly DMAP. Reakce byla míchána 2 hodiny při pokojové teplotě. Poté byla směs zředěna ethyl-acetátem (20 ml), vytřepána nasyceným vodným roztokem NH<sub>4</sub>Cl. Organická fáze byla vysušena nad bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, následně odpařena a vyčištěna sloupcovou chromatografií (hexan:ethyl-acetát 85:15).

Výtěžek 2.13 g (87 %), bezbarvá olejovitá kapalina.

### (E)-5,6-dibrom-6-fenylhex-5-en-3-yl acetát (62)

Schéma přípravy:



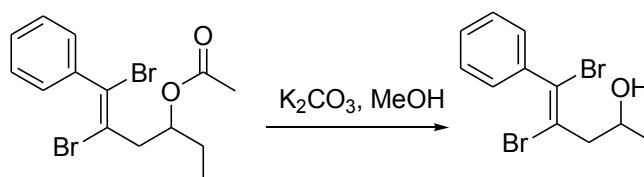
Postup přípravy:

K roztoku ochráněného homopropargylového alkoholu (0.78 g, 3.6 mmol) v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 ml) byl přidán pyridinium bromid-perbromid (1.5 g, 4.7 mmol) a reakce byla míchána 48 hodin při teplotě 40 °C. Poté byla směs zředěna ethyl-acetátem (20 ml), vytřepána nasyceným vodným roztokem  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Organická fáze byla vysušena nad bezvodým  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , následně odpařena a vyčištěna sloupcovou chromatografií (hexan:ethyl-acetát 85:15).

Výtěžek 1.03 g (76 %), nažloutlá olejovitá kapalina.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.41-7.28 m, 5H (Ar); 5.40-5.30 m, 1H (CH); 3.27 dd, 1H,  $J_1 = 8.5$ ,  $J_2 = 14.5$  ( $\text{CH}_2$ ); 2.98 dd, 1H,  $J_1 = 4.4$ ,  $J_2 = 14.4$  ( $\text{CH}_2$ ); 2.11 s, 3H ( $\text{OCH}_3$ ); 1.79-1.68 m, 2H ( $\text{CH}_2$ ); 1.00 t, 3H,  $J_1 = 7.4$  ( $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 170.6, 140.7, 128.8, 128.7, 128.3, 118.9, 118.7, 73.2, 45.5, 26.9, 21.1, 9.7.

### (E)-5,6-dibrom-6-fenylhex-5-en-3-ol (63)

Schéma přípravy:



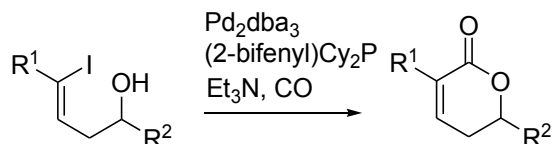
Postup přípravy:

K roztoku esteru (1.0 g, 2.7 mmol) v MeOH (7 ml) byl přidán uhličitan draselný (0.18 g, 1.3 mmol) a reakce byla míchána 12 hodin při laboratorní teplotě. Poté byla směs odpařena, zředěna ethyl-acetátem (20 ml) a vytřepána nasyceným vodným roztokem NaCl. Organická fáze byla vysušena nad bezvodým  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , následně odpařena a vyčištěna sloupcovou chromatografií (hexan:ethyl-acetát 8:2).

Výtěžek 0.62 g (89 %), nažloutlá krystalická látka, t.t. 55-57 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.40-7.29 m, 5H (Ar); 4.13-4.02 m, 1H (CH); 3.17 dd, 1H, *J*<sub>1</sub> = 8.2, *J*<sub>2</sub> = 14.2 (CH<sub>2</sub>); 2.93 dd, 1H, *J*<sub>1</sub> = 4.7, *J*<sub>2</sub> = 14.0 (CH<sub>2</sub>); 1.79 bs 1H (OH); 1.74-1.56 m, 2H (CH<sub>2</sub>); 1.05 t, 3H, *J*<sub>1</sub> = 7.42 (CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 140.7, 129.0, 128.7, 128.3, 119, 118.7, 71.8, 48.2, 29.7, 9.9. IR (CDCl<sub>3</sub>), *v*<sub>max</sub>: 2963, 2933, 2875, 1432, 1191, 1105, 1068, 972. LRMS (ESI), *m/z* (%): 333.1 [M+H]<sup>+</sup> (1), 310.1 (62), 252.1 (100), 236.6 (83), 211.1 (48).

### 5.3.7 Příprava pyranonů

Schéma přípravy:

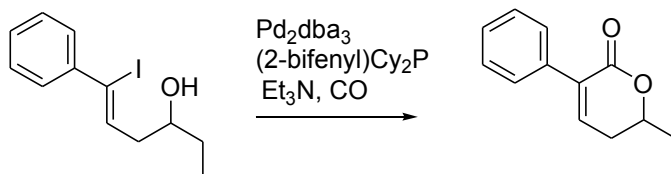


Postup přípravy:

Triethylamin (5.2 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (2.5 mol %) and (2-biferyl)Cy<sub>2</sub>P (10 mol %) byly přidány do roztoku jodalkoholu **12** (1.3 mmol) v suchém ethanolu (15 ml), and reakční směs byla míchána pod atmosférou CO (1 atm) při 70 °C po dobu 16ti hodin. Rozpouštědlo bylo poté odpařeno a zbytek byl naředěn ethyl-acetátem (20 ml). Směs byla vytřepána nasyceným vodným roztokem NaCl, vysušena nad bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, následně odpařena na rotační vakuové pumpě a vyčištěna sloupcovou chromatografií (hexan:ethyl-acetát 9:1).

### 6-ethyl-3-fenyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (64a)

Schéma přípravy:

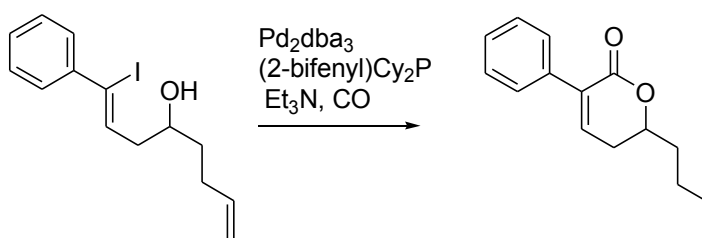


Výtěžek 0.22 g (92 %), bílá krystalická látka, t.t. 161-163 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.49-7.42 m, 2H (H2'', H6''), 7.38-7.31 m, 3H (H3'', H4'', H5''); 6.98-6.92 m, 1H (H4);

4.51-4.39 m, 1H (H6); 2.55-2.42 m, 2H (H1'); 1.98-1.67 m, 2H (H5); 1.07 t, 3H,  $J_f = 7.4$  (H2').  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 164.5, 140.8, 135.5, 133.2, 128.2, 128.2, 128.1, 79.0, 29.6, 27.8, 9.3. IR (KBr),  $\nu_{\text{max}}$ : 3055 (w), 2968 (m), 2879 (w), 1712 (s), 1666 (w), 1496 (m), 1364 (m), 1203 (s). LRMS (ESI),  $m/z$  (%): 202 (27), 173 (8), 144 (100), 115 (80), 102 (12).

### 6-(but-3-enyl)-3-phenyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (64b)

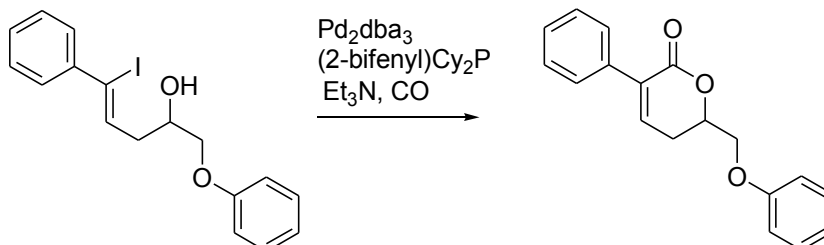
Schéma přípravy:



Výtěžek 0.2 g (89 %), bílá krystalická látka, t.t. 68-70 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.49-7.42 m, 2H (H2'', H6''); 7.40-7.32 m, 3H (H3'', H4'', H5''); 6.97-6.92 m, 1H, (H4); 5.92-5.75 m, 1H (H3'); 5.16-4.98 m, 2H (H4'); 4.60-4.47 m, 1H (H6); 2.57-2.43 m, 2H, (H2'); 2.39-2.17 m, 2H (H1'); 2.05-1.19 m, 1H (H5A); 1.85-1.71 m, 1H (H5B).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 164.3, 140.6, 137.1, 135.4, 133.1, 131.7, 128.18, 128.13, 115.6, 100.1, 33.8, 30.0, 28.9. IR (KBr),  $\nu_{\text{max}}$ : 3014 (m), 2944 (m), 2853 (w), 1716 (s), 1641 (w), 1446 (m), 188 (m), 1285 (w). LRMS (ESI),  $m/z$  (%): 230 (100), 212 (60), 184 (64), 146 (11), 85 (13).

### 6-(fenoxyethyl)-3-phenyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (64c)

Schéma přípravy:

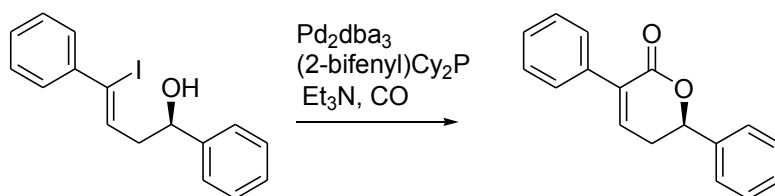


Výtěžek 0.07 g (89 %), bílá krystalická látka, t.t. 104-105 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

7.52-7.45 m, 2H (H2'', H6''); 7.42-7.26 m, 5H (H3', H5', H3'', H4'', H5''); 7.05-6.92 m, 4H (H4, H2', H4', H6'); 4.95-4.85 m, 1H (H6); 4.30-4.18 m, 2H (OCH<sub>2</sub>); 2.90-2.65 m, 2H (H5). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 163.4, 158.1, 140.4, 135.2, 133.1, 129.6, 128.33, 128.26, 121.4, 114.5, 75.4, 68.4, 29.7, 27.0. IR (KBr),  $\nu_{\max}$ : 2922 (m), 1713 (s), 1602 (m), 1496 (m), 1252 (m), 1187 (m), 1086 (w). LRMS (ESI),  $m/z$  (%): 281 [M+H]<sup>+</sup> (20), 187 (82), 169 (22), 143 (26), 115 (100), 77 (38).

### (S)-3,6-difenyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (64d)

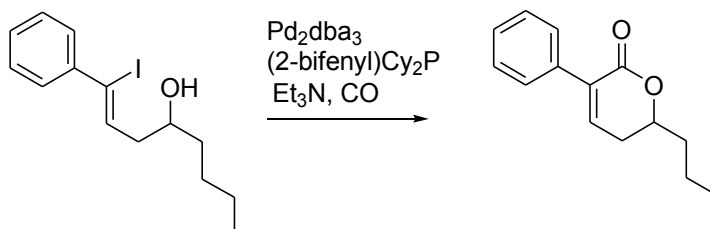
Schéma přípravy:



Výtěžek 0.11 g (82 %), bílá krystalická látka, t.t. 161-163 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.54-7.34 m, 10H (Ar); 7.04 dd, 1H,  $J_1 = 5.8$ ,  $J_2 = 3.0$  (H4); 5.55 dd, 1H,  $J_1 = 11.0$ ,  $J_2 = 4.7$  (H6); 2.92-2.71 m, 2H (H5). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 164.0, 140.5, 138.4, 135.3, 134.5, 128.7, 128.6, 128.3, 128.28, 128.26, 126.1, 79.1, 32.4. IR: 3401 (w), 2916 (w), 1709 (s), 1454 (m), 1363 (m), 1173 (m). IR (KBr),  $\nu_{\max}$ : 3392 (w), 3050 (m), 1711 (s), 1496 (m), 1364 (m), 1197 (s). LRMS (ESI),  $m/z$  (%): 251 [M+H]<sup>+</sup> (7), 144 (100), 115 (49), 77 (10).

### 6-butyl-3-fenyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (64e)

Schéma přípravy:

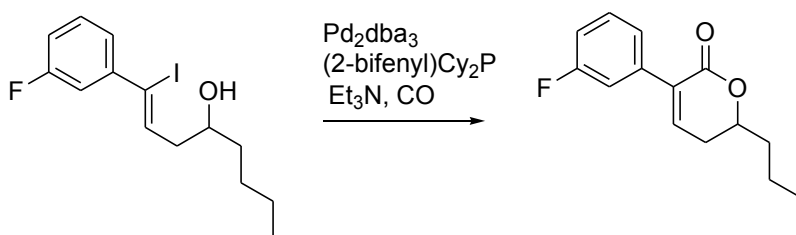


Výtěžek 0.11 g (86 %), bílá krystalická látka, t.t. 96-97 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

7.48-7.43 m, 2H (H2'',H6''); 7.33-7.23 m, 3H (H3'',H4'',H5''); 6.98-6.95 t, 1H,  $J_1 = 6.0$  (H4); 4.56-4.45 m, 1H (H6); 2.54-2.45 m, 2H (H5); 1.93-1.79 m, 1H (H1'A); 1.76-1.63 m, 1H (H1'B); 1.62-1.31 m, 4H (H2', H3'); 0.97-0.91 m, 3H (H4').  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 164.5, 140.7, 135.5, 133.2, 128.26, 128.21, 128.17, 77.9, 34.5, 30.1, 27.0, 22.5, 13.9. IR (KBr),  $\nu_{\text{max}}$ : 3392 (m), 3056 (m), 2957 (s), 2891 (s), 1699 (s), 1366 (s), 1199 (s). LRMS (ESI),  $m/z$  (%): 231  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (6), 213 (100), 185 (48), 161 (17), 129 (13).

### 6-butyl-3-(3-fluorfenyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (64f)

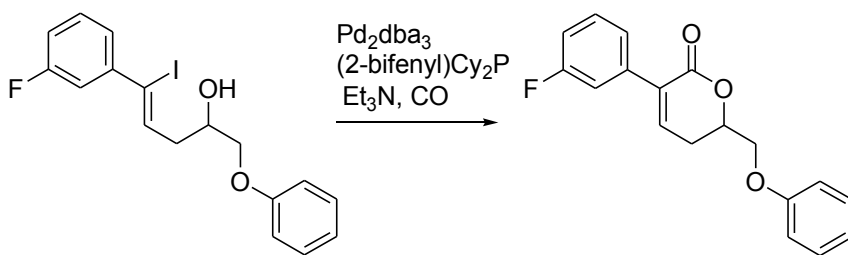
Schéma přípravy:



Výtěžek 0.19 g (87 %), bílá krystalická látka, t.t. 85-86 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.38-7.19 m, 3H (Ar); 7.09-6.92 m, 2H (Ar+H4); 4.56-4.45 m, 1H (H6); 2.54-2.45 m, 2H (H5); 1.93-1.79 m, 1H (H4'A); 1.76-1.63 m, 1H (H4'B); 1.62-1.31 m, 4H (H2', H3'); 0.97-0.91 m, 3H (H4').  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 164.1 (d,  $J = 245.3$ ), 160.8, 141.6, 137.5 (d,  $J = 8.1$ ), 132.5, 129.7 (d,  $J = 8.3$ ), 123.9 (d,  $J = 2.9$ ), 115.4 (d,  $J = 22.6$ ), 115.1 (d,  $J = 20.9$ ), 77.9, 34.5, 30.1, 26.9, 22.4, 13.9. IR (KBr),  $\nu_{\text{max}}$ : 3390 (m), 2956 (s), 2934 (s), 2910 (m), 2870 (m), 1708 (s), 1613 (m), 1580 (s), 1435 (s), 1217 (s), 1162 (s), 1079 (s). LRMS (ESI),  $m/z$  (%): 249  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (29), 261 (98), 221 (100), 203 (19), 179 (17).

### 3-(3-fluorfenyl)-6-(fenoxyethyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (64g)

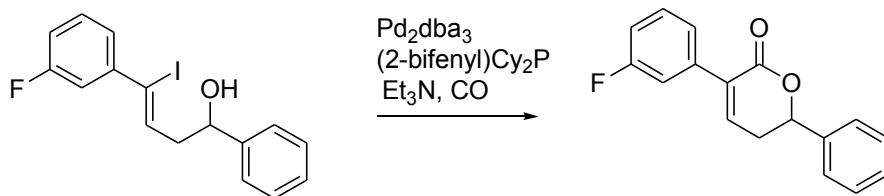
Schéma přípravy:



Výtěžek 0.25 g (88 %), bílá krystalická látka, t.t. 100-103 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.38-7.19 m, 5H (Ar); 7.08-6.90 m, 5H (4Ar+H4); 4.93-4.82 m, 1H (H6); 4.28-4.17 m, 2H (OCH<sub>2</sub>); 2.90-2.65 m, 2H (H5). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 162.4 (d, *J* = 245.6), 163.0, 158.0, 141.3, 137.2 (d, *J* = 8.3), 132.0 (d, *J* = 2.3), 129.7 (d, *J* = 8.6), 129.6, 123.9, 121.4, 115.5 (d, *J* = 22.9), 115.2 (d, *J* = 21.1), 114.5, 75.4, 68.3, 26.9. IR (KBr),  $\nu_{\max}$ : 3393 (m), 2919 (m), 1705 (s), 1601 (m), 1498 (s), 1246 (s), 1175 (m). LRMS (ESI), *m/z* (%): 298 (22), 205 (56), 191 (48), 163 (27), 133 (100), 115 (34), 94 (59), 77 (62).

### 3-(3-fluorfenyl)-6-fenyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (64h)

Schéma přípravy:

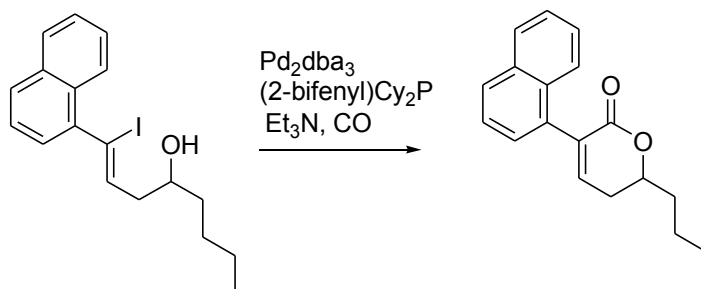


Výtěžek 0.09 g (85 %), bílá krystalická látka, t.t. 111-113 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.49-7.23 m, 8H (Ar); 7.09-7.02 m, 2H (Ar+H4); 5.55 dd, 1H, *J*<sub>1</sub> = 11.0, *J*<sub>2</sub> = 5.0 (H6); 2.93-2.72 m, 2H (H5). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 163.6, 162.5 (d, *J* = 245.7), 141.4, 138.1, 137.3 (d, *J* = 8.3), 132.4, 129.7 (d, *J* = 8.3), 128.7, 126.7, 124.0 (d, *J* = 2.9), 115.4 (d, *J* = 22.6), 115.2 (d, *J* = 21.2), 79.1, 32.3. IR (KBr),  $\nu_{\max}$ : 2956 (m), 1711 (s), 1611 (w), 1583 (m), 1435 (m), 1207 (s), 1149 (m). LRMS (ESI), *m/z* (%): 269 [M+H]<sup>+</sup> (7), 251 (2), 223 (3), 202 (3), 162 (100), 133 (59), 77 (12).

### 6-butyl-3-(naft-1-yl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (64i)



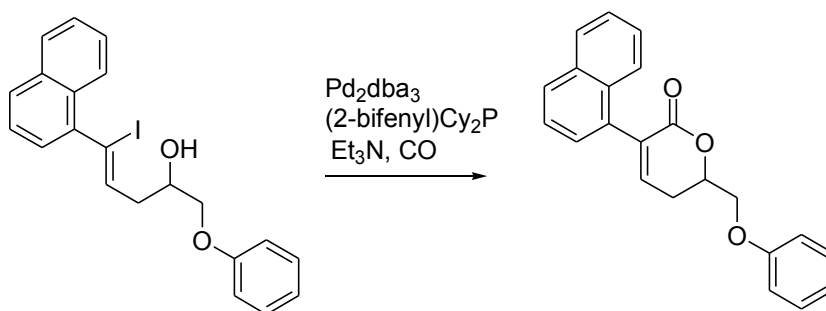
Schéma přípravy:



Výtěžek 0.31 g (90 %), bílá krystalická látka, t.t. 58-59 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.90-7.82 m, 2H (Ar); 7.77-7.70 m, 1H (Ar); 7.51-7.43 m, 3H (Ar); 7.39-7.33 m, 1H (Ar); 6.97-6.93 m, 1H (H4); 4.77-4.66 m, 1H (H6); 2.63-2.56 m, 2H (H5); 2.01-1.71 m, 2H (H1'); 1.68-1.36 m, 4H (H2', H3'); 1.02-0.93 m, 3H (H4'). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 164.6, 143.7, 133.7, 133.5, 132.9, 131.7, 128.8, 128.4, 127.2, 126.1, 125.8, 125.2, 125.0, 78.3, 34.6, 30.1, 27.0, 22.5, 13.9. IR (KBr), ν<sub>max</sub>: 3401 (w), 3061 (m), 3012 (s), 2959 (s), 2873 (s), 1926 (w), 1712 (s), 1593 (m), 1467 (m), 1396 (s), 1253 (m). LRMS (ESI), *m/z* (%): 281 [M+H]<sup>+</sup> (18), 263 (100), 253 (63), 235 (55), 211 (21).

### 3-(naft-1-yl)-6-(fenoxyethyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (64j)

Schéma přípravy:

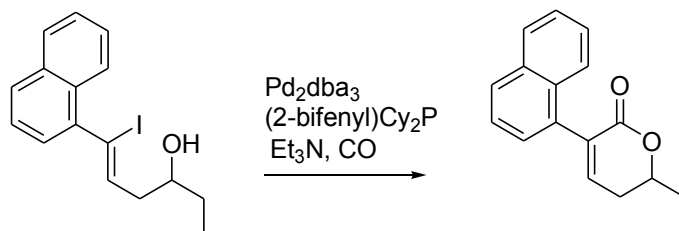


Výtěžek 0.20 g (91 %), bílá krystalická látka, t.t. 97-100 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.91-7.85 m, 2H (Ar); 7.80-7.73 m, 1H (Ar); 7.53-7.45 m, 3H (Ar); 7.41-7.30 m, 3H (Ar); 7.07-6.95 m, 4H (Ar+H4); 5.13-5.03 m, 1H (H6); 4.36-4.22 m, 2H (OCH<sub>2</sub>); 3.00-2.72 m, 2H (H5). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 163.5, 158.1, 143.4, 133.5, 133.3, 132.8, 131.6, 129.6, 129.0, 128.4, 127.3, 126.3, 125.9, 125.2, 125.0, 121.5, 114.6, 75.8, 68.6, 27.0. IR (KBr), ν<sub>max</sub>: 3062 (m), 3013 (s), 2932 (m), 1724 (s), 1600 (s), 1589 (s), 1497 (s), 1396 (m). LRMS (ESI),

$m/z$  (%): 330 (40), 237 (13), 219 (21), 191 (50), 178 (21), 165 (100), 152 (40), 77 (48).

### 6-ethyl-3-(naft-1-yl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (64k)

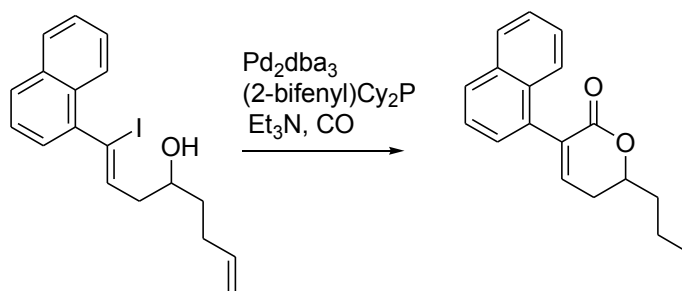
Schéma přípravy:



Výtěžek 0.28 g (86 %), bílá krystalická látka, t.t. 75-78 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.89-7.83 m, 2H (Ar); 7.76-7.71 m, 1H (Ar); 7.51-7.44 m, 3H (Ar); 7.38-7.34 m, 1H (Ar); 6.97-6.93 m, 1H (H4); 4.71-4.59 m, 1H (H6); 2.66-2.51 m, 2H (H5); 2.03-1.76 m, 2H (H1'); 1.13 t, 3H,  $J_1 = 7.4$  (H2').  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 164.6, 143.7, 133.7, 133.5, 132.9, 131.7, 128.8, 128.4, 127.2, 126.1, 125.8, 125.2, 125.0, 79.4, 29.6, 27.9, 9.4. IR (KBr),  $\nu_{\text{max}}$ : 3062 (m), 3014 (s), 2971 (m), 2883 (m), 1716 (s), 1463 (m), 1395 (m). LRMS (ESI),  $m/z$  (%): 252 (30), 207 (11), 179 (31), 165 (100), 152 (21).

### 6-(but-3-enyl)-3-(naft-1-yl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (64l)

Schéma přípravy:

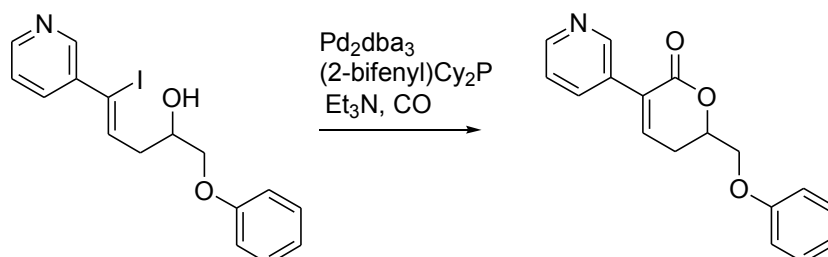


Výtěžek 0.22 g (87 %), bílá krystalická látka, t.t. 67-70 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.89-7.83 m, 2H (Ar); 7.75-7.70 m, 1H (Ar); 7.51-7.44 m, 3H (Ar); 7.38-7.34 m, 1H (Ar); 6.97-6.92 m, 1H (H4); 5.96-5.80 m, 1H (H3'); 5.19-5.04 m, 2H (H4'); 4.78-4.67 m, 1H (H6); 2.64-2.53 m, 2H (H5); 2.44-2.28 m, 2H (H2'); 2.12-1.98 m, 1H (H1'A); 1.92-1.79 m, 1H (H1'B).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 164.4, 143.6, 137.2, 133.6, 133.5, 132.9, 131.6, 128.8,

128.4, 127.2, 126.2, 125.8, 125.2, 125.0, 115.7, 34.0, 30.1, 29.0. IR (KBr),  $\nu_{\max}$ : 3063 (w), 3012 (m), 2927 (m), 2854 (m), 1716 (s), 1641 (m), 1396 (m), 1329 (m). LRMS (ESI),  $m/z$  (%): 280 [M+H]<sup>+</sup> (7), 261 (76), 251 (16), 233(100), 219 (18), 191 (22), 179 (27).

### 6-(fenoxyethyl)-3-(pyrid-3-yl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (64m)

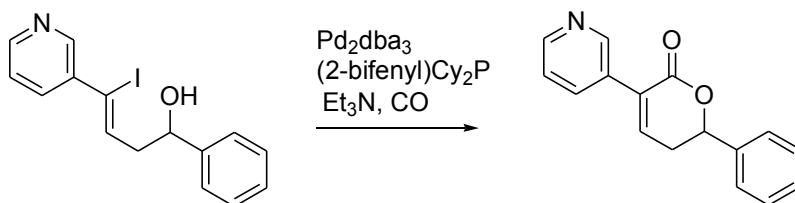
Schéma přípravy:



Výtěžek 0.10 g (70 %), hnědá krystalická látka, t.t. 70-73 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.78-8.49 m, 2H (H2', H6'); 7.90 d, 1H,  $J_1 = 8.0$  (H4'); 7.51-7.18 m, 3H (H5', H3'', H5''); 7.09 dd, 1H,  $J_1 = 6.0$ ,  $J_2 = 2.8$  (H4); 7.03-6.88 m, 3H (H2'', H4'', H6''); 4.97-4.87 m, 1H (H6); 4.24 dd, 2H,  $J_1 = 4.4$ ,  $J_2 = 2.2$  (OCH<sub>2</sub>); 2.95-2.69 m, 2H (H5). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 162.9, 158.0, 149.0, 148.3, 142.0, 136.4, 131.7, 130.0, 129.6, 123.1, 121.5, 114.5, 75.6, 68.3, 27.0. IR (KBr),  $\nu_{\max}$ : 2928 (w), 2249 (w), 1727 (s), 1600 (m), 1420 (m), 1300 (w). LRMS (ESI),  $m/z$  (%): 281 (22), 188 (100), 174 (31), 160 (12), 146 (50), 118 (76), 91 (31), 77 (59).

### 6-fenyl-3-(pyrid-3-yl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (64n)

Schéma přípravy:

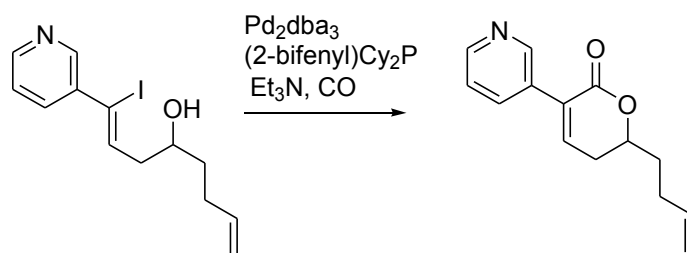


Výtěžek 0.09 g (72 %), hnědá krystalická látka, t.t. 174-177 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.63-8.56 bs, 1H (H2'); 8.52-8.44 bs, 1H (H6'); 7.67 dt, 1H,  $J_1 = 8.0$ ,  $J_2 = 1.7$  (H4'); 7.47-7.20

m, 7H (H4, H5', H2'', H3'', H4'', H5'', H6''); 4.98 t, 1H,  $J_1 = 6.1$  (H6); 2.92-2.87 m, 2H (H5).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 151.8, 147.7, 142.7, 139.0, 128.5, 128.0, 125.8, 123.1, 90.3, 79.4, 72.5, 30.4, 29.7. IR (KBr),  $\nu_{\text{max}}$ : 2960 (m), 1720 (s), 1601 (m), 1583 (w), 1432 (m), 1147 (m). LRMS (ESI),  $m/z$  (%): 252 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  (17), 234 (10), 206 (14), 145 (100), 116 (49).

### 6-(but-3-enyl)-3-(pyrid-3-yl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (64o)

Schéma přípravy:

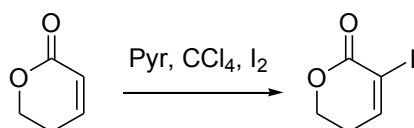


Výtěžek 0.03 g (68 %), hnědá krystalická látka, t.t. 74-77 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.68-8.61 bs, 1H (H2''); 8.60-8.53 bs, 1H (H6''); 7.88 dt, 1H,  $J_1 = 8.0$ ,  $J_2 = 1.9$  (H4''); 7.30 dd, 1H,  $J_1 = 8.0$ ,  $J_2 = 4.7$  (H5''); 7.05-7.00 m, 1H (H4); 5.90-5.74 m, 1H (H3'); 5.14-4.99 m, 2H (H4'); 4.62-4.51 m, 1H (H6); 2.59-2.51 m, 2H, (H5); 2.38-2.18 m, 2H (H2'); 2.05-1.91 m, 1H (H1'A); 1.85-1.72 m, 1H (H1'B).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 163.9, 149.3, 148.6, 142.0, 137.0, 136.1, 131.3, 130.3, 122.9, 115.8, 76.6, 33.8, 30.1, 28.6. IR (KBr),  $\nu_{\text{max}}$ : 3019 (m), 2947 (m), 1716 (s), 1641 (m), 1478 (m), 1420 (m), 1326 (m). LRMS (ESI),  $m/z$  (%): 231 (25), 230 (78), 186 (26), 146 (100), 144 (27).

### 5.3.8 Příprava 3-monosubstituovaných pyranů

#### 5,6-dihydro-3-jodpyran-2-on (65)

Schéma přípravy:



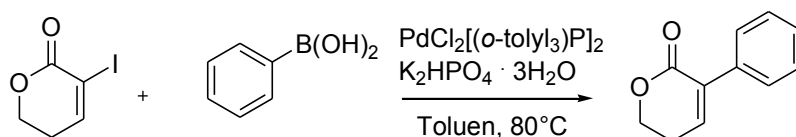
Postup přípravy:

5,6-dihydropyran-2-on (0.3 g, 3.1 mmol) byl rozpuštěn v tetrachlormethanu (2 ml) a pyridinu (3 ml) a do této směsi byl při 0 °C přidán čistý jód (1.19 g, 4.7 mmol). Reakce byla míchána při laboratorní teplotě 16 hodin. Poté byla směs zředěna diethyléterem (40 ml), vytřepána 5% vodným roztokem HCl a následně nasyceným vodným roztokem Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Organická fáze byla vysušena nad bezvodným Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, následně odpařena a vyčištěna sloupcovou chromatografií (hexan:ethyl-acetát 6:4).

Výtěžek 0.8 g (88 %), nažloutlá krystalická látka. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.59 tt, 1H, *J*<sub>1</sub> = 0.6, *J*<sub>2</sub> = 4.9 (CH); 4.40 dt, 2H, *J*<sub>1</sub> = 0.7, *J*<sub>2</sub> = 6.3 (OCH<sub>2</sub>); 2.56-2.42 m, 2H (CH<sub>2</sub>). Naměřená NMR spektra se shodovala s daty popsány v publikaci<sup>106</sup>.

### 5,6-dihydro-3-fenylpyran-2-on (66)

Schéma přípravy:



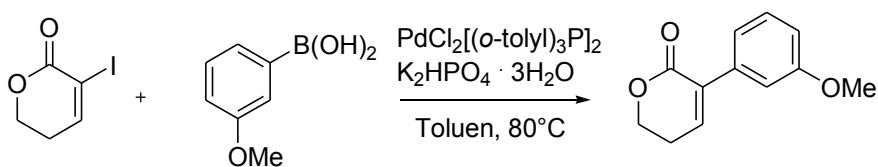
Postup přípravy:

Roztok látky **65** (0.1g, 0.45 mmol) v bezvodém toluenu (3 ml) byl smíchán s fenylboronovou kyselinou (82 mg, 0.67 mmol), K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> · 3 H<sub>2</sub>O (0.2 g, 0.87 mmol), PdCl<sub>2</sub>[(*o*-tolyl<sub>3</sub>)P]<sub>2</sub> (17.5 mg, 5 mol %) a míchán 90 minut při 80 °C pod atmosférou Ar. Poté byla reakce zředěna ethyl-acetátem (15 ml) a vytřepána nasyceným vodným roztokem NaCl. Organická fáze byla vysušena nad bezvodným Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, následně odpařena a vyčištěna sloupcovou chromatografií (hexan:ethyl-acetát 6:4).

Výtěžek 75 mg (96 %), bílá krystalická látka. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.48-7.43 m, 2H (Ar); 7.40-7.32 m, 3H (Ar); 7.00 t, 1H, *J*<sub>1</sub> = 4.55 (CH); 4.47 t, 2H, *J*<sub>1</sub> = 6.22 (OCH<sub>2</sub>); 2.65-2.56 m, 2H (CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 163.8, 141.3, 135.5, 133.3, 128.21, 128.17, 127.9, 66.4, 24.7. Naměřená NMR spektra se shodovala s daty popsány v publikaci<sup>129</sup>.

### 5,6-dihydro-3-(3-methoxyfenyl)pyran-2-on (67)

Schéma přípravy:



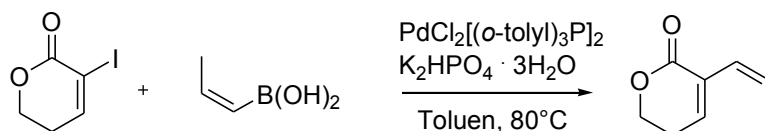
Postup přípravy:

Roztok látky **65** (0.1g, 0.45 mmol) v bezvodém toluenu (3 ml) byl smíchán s 3-methoxyfenylboronovou kyselinou (0.1 g, 0.67 mmol),  $K_2HPO_4 \cdot 3 H_2O$  (0.2 g, 0.87 mmol),  $PdCl_2[(o\text{-tolyl})_3P]_2$  (17.5 mg, 5 mol %) a míchán 90 minut při 80 °C pod atmosférou Ar. Poté byla reakce zředěna ethyl-acetátem (15 ml) a vytřepána nasyceným vodným roztokem NaCl. Organická fáze byla vysušena nad bezvodým  $Na_2SO_4$ , následně odpařena a vyčištěna sloupcovou chromatografií (hexan:ethyl-acetát 6:4).

Výtěžek 81 mg (89 %), nažloutlá olejovitá kapalina.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ): 7.25 t, 1H,  $J_1 = 8.3$  (CH); 7.03-6.96 m, 3H (Ar); 6.89-6.84 m, 1H (Ar); 4.45 t, 2H,  $J_1 = 6.2$  ( $OCH_2$ ); 3.80 s, 3H ( $OCH_3$ ); 2.63-2.56 m, 2H ( $CH_2$ ).  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ): 163.7, 159.2, 141.5, 136.8, 133.1, 129.1, 120.6, 113.9, 113.8, 66.3, 55.2, 24.7. IR ( $CDCl_3$ ),  $\nu_{max}$ : 2995, 2937, 2835, 1712, 1599, 1577, 1397, 1291, 1262, 1142, 1016. LRMS (ESI),  $m/z$  (%): 205.2 [ $M+H$ ]<sup>+</sup> (100), 187.1 (22), 177.1 (45), 161.2 (10), 159.1 (100).

### 5,6-dihydro-3-((Z)-prop-1-enyl)pyran-2-on (**68**)

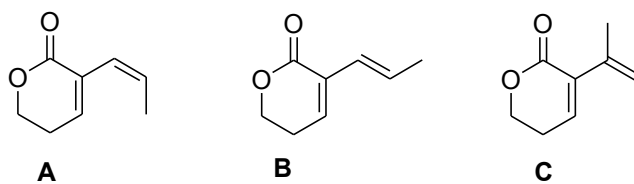
Schéma přípravy:



Postup přípravy:

Roztok látky **65** (0.1g, 0.45 mmol) v bezvodém toluenu (3 ml) byl smíchán s (Z)-prop-1-enylboronovou kyselinou (60 mg, 0.7 mmol),  $K_2HPO_4 \cdot 3 H_2O$  (0.2 g, 0.87 mmol),  $PdCl_2[(o\text{-tolyl})_3P]_2$  (17.5 mg, 5 mol %) a míchán 12 hodin při 80 °C pod atmosférou Ar. Poté byla reakce zředěna ethyl-acetátem (15 ml) a vytřepána nasyceným vodným roztokem NaCl. Organická fáze byla vysušena nad bezvodým  $Na_2SO_4$ , následně odpařena a vyčištěna sloupcovou chromatografií (hexan:ethyl-acetát 7:3). U této látky se ani po několika pokusech nepodařilo získat čistý produkt, pouze směs 3 izomerů v propenové části molekuly. Nakonec jsme zjistili, že chyba byla v zakoupené výchozí látce - (Z)-prop-1-enylboronové kyselině,

která nebyla čistá, ale také to byla směs 3 izomerů.

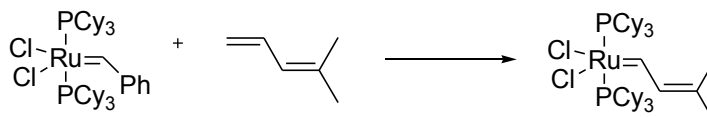


Výtěžek 81 mg (88 %), nažloutlá olejovitá kapalina.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 6.81 t, 1H,  $J_1 = 4.7$  (CH, C); 6.74 t, 1H,  $J_1 = 4.4$  (CH, A+B); 6.55-6.15 m, 1H (CH, A+B); 5.87-5.78 1H (CH, A+B); 5.41 s, 1H ( $\text{CH}_2$ , C); 5.21 t, 1H,  $J_1 = 1.6$  ( $\text{CH}_2$ , C); 4.04-4.34 m, 2H ( $\text{OCH}_2$ , A+B+C); 2.58-2.44 m, 2H ( $\text{CH}_2$ , A+B+C); 1.96-1.94 m, 3H ( $\text{CH}_3$ , C); 1.78-1.76 m, 3H ( $\text{CH}_3$ , A+B).

### 5.3.9 Příprava Grubbsova katalyzátoru

#### Příprava rutheniového katalyzátoru 71

Schéma přípravy:

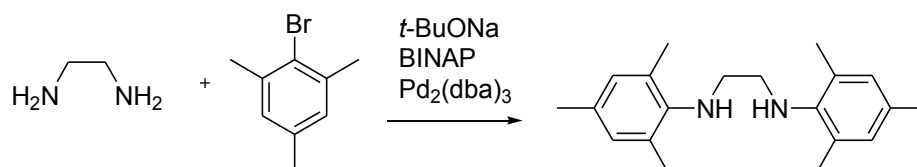


Postup přípravy:

Katalyzátor jsme připravili podle syntézy vyvinuté Chatterjeem popsané v publikaci<sup>114</sup> ve výtěžku 90 %.

#### *N*-(2-(mesitylamino)ethyl)-2,4,6-trimethylbenzenamin (72)

Schéma přípravy:



Postup přípravy:

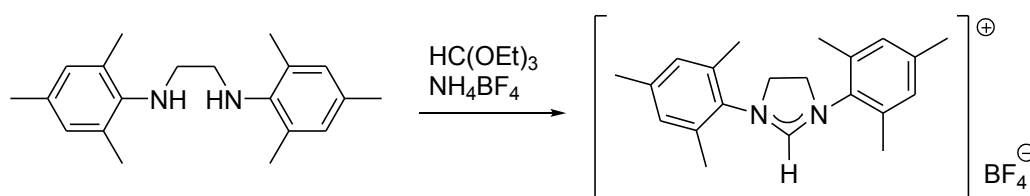
K směsi  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0.31 g, 0.3 mmol), BINAPu (0.56 g, 0.9 mmol) a *t*-BuONa (5.36 g,

56 mmol) v bezvodém toluenu (70 ml) byl přidán mesitylbromid (4.0 g, 20.0 mmol) a 1,2-diaminoethan (0.74 ml, 11 mmol) pod atmosférou Ar. Směs byla míchána 72 hodin při 80 °C a poté zředěna ethyl-acetátem (40 ml) a vytřepána nasyceným vodným roztokem NaCl. Organická fáze byla vysušena nad bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, následně odpařena a vyčištěna sloupcovou chromatografií (hexan:ethyl-acetát 85:15).

Výtěžek: 2.93 g (90 %), bezbarvá olejovitá kapalina. Naměřená NMR spektra se shodovala s daty popsanými v publikaci<sup>116</sup>.

### 1,3-dimesitylimidazolinium tetrafluorborát (73)

Schéma přípravy:

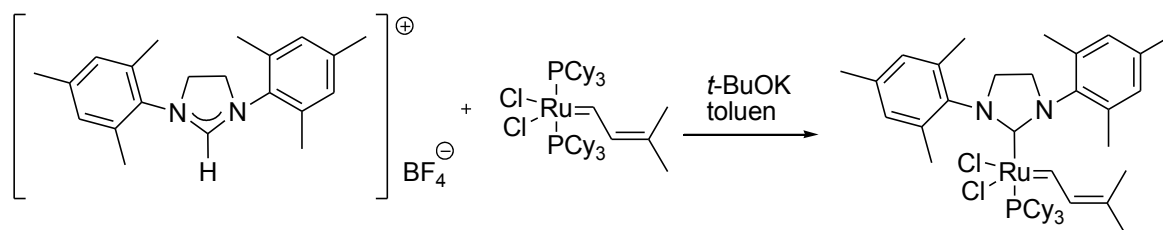


Postup přípravy:

Látku **73** jsme připravili podle syntézy vyvinuté Garberem popsané v publikaci<sup>116</sup> ve výtěžku 48 %.

### Příprava rutheniového katalyzátoru 74

Schéma přípravy:



Postup přípravy:

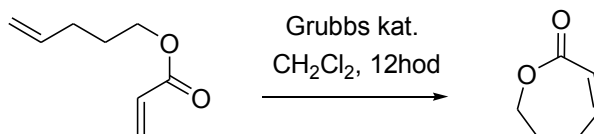
Látku **74** jsme připravili podle syntézy vyvinuté Chatterjeem popsané v publikaci<sup>114</sup> ve výtěžku 75 %.

### 5.3.10 Příprava nenasycených laktonů s větším kruhem

#### (Z)-6,7-dihydrooxepin-2(5H)-on (75)



Schéma přípravy:

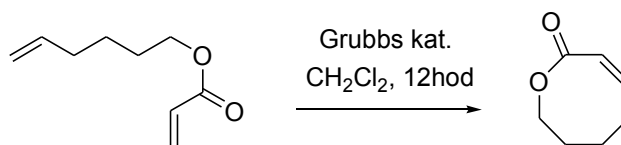


Postup přípravy:

Látku **75** jsme připravili podle popsané syntézy vyvinuté Chatterjeem popsané v publikaci<sup>114</sup> ve výtěžku 91 %.

### **(Z)-5,6,7,8-tetrahydrooxocin-2-on (76)**

Schéma přípravy:



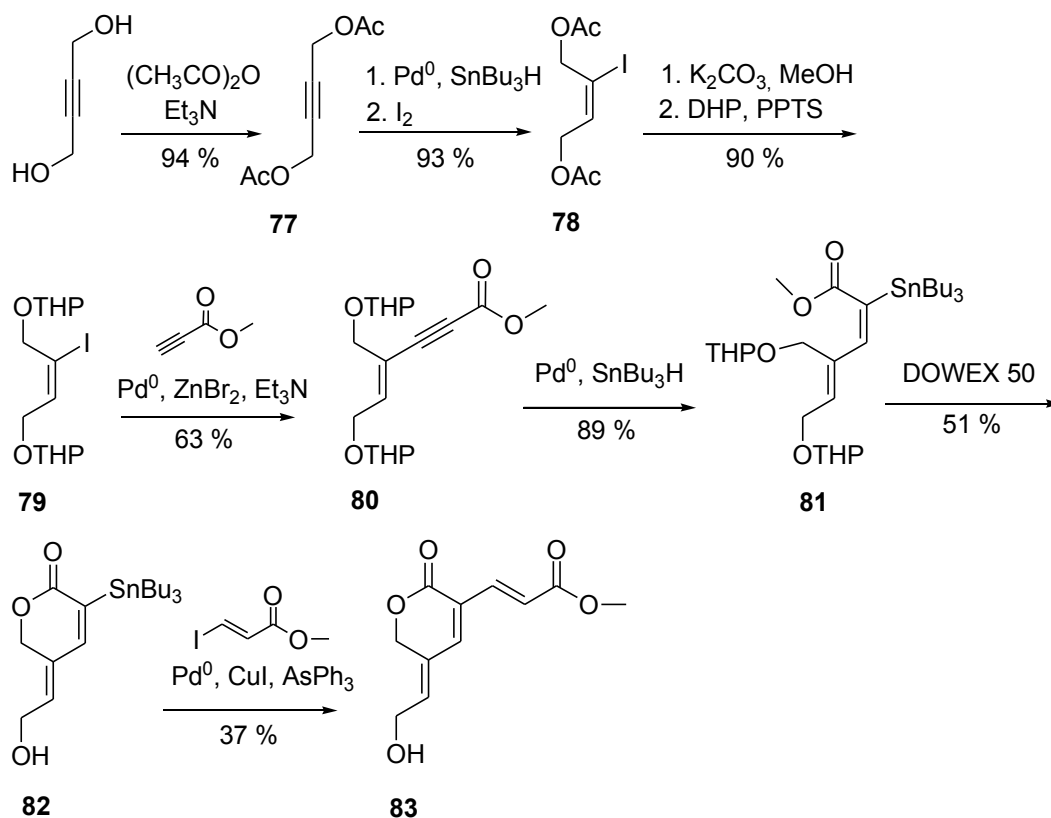
Postup přípravy:

Látku **76** jsme připravili podle syntézy vyvinuté Chatterjeem popsané v publikaci<sup>114</sup> a ve výtěžku 84 %.

### **5.3.11 Příprava $\gamma$ -alkylidenpentenolidů**

#### **(2E)-methyl 3-((5Z)-5,6-dihydro-5-(2-hydroxyethyliden)-2-oxo-2H-pyran-3-yl)akrylát (83)**

Schéma přípravy:

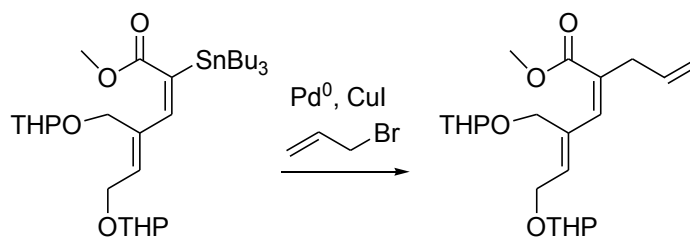


Postup přípravy:

Látku **83** jsme připravili podle syntézy vyvinuté Pavlíkem popsané v jeho disertační práci<sup>117</sup> a publikaci<sup>121</sup>.

**(2Z,4Z)-methyl 2-allyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-4-((tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)methyl)hexa-2,4-dienoát (84)**

Schéma přípravy:



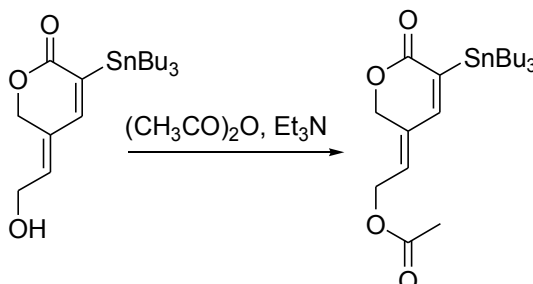
Postup přípravy:

Látku **84** jsme připravili podle syntézy vyvinuté Pavlíkem popsané v jeho disertační práci<sup>117</sup>.

### 5.3.12 Příprava esterů $\gamma$ -alkylidenpentenolidů (analog gelastatinu)

#### (2Z)-2-(5-(tributylstannyl)-6-oxo-2H-pyran-3(6H)-yliden)ethyl-acetát (85a)

Schéma přípravy:

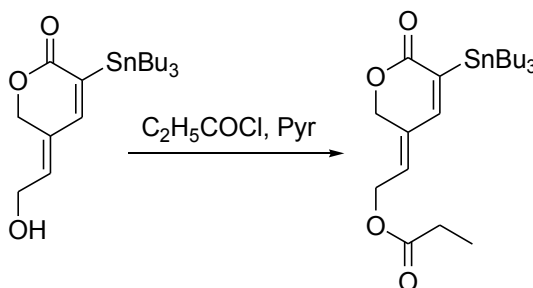


Postup přípravy:

K roztoku látky **82** (0.21 g, 0.5 mmol) v bezvodém CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 ml) byl přidán triethylamin (0.09 ml, 0.65 mmol) a acetanhydrid (0.056 ml, 0.6 mmol) pod atmosférou Ar. Směs byla míchána 4 hodiny při laboratorní teplotě a poté zředěna ethyl-acetátem (15 ml) a vytřepána nasyceným vodným roztokem NH<sub>4</sub>Cl. Organická fáze byla vysušena nad bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, následně odpařena a vyčištěna sloupcovou chromatografií (hexan:ethyl-acetát 7:3). Výtěžek 142 mg (60%), nažloutlá olejovitá kapalina. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.06 t, 1H,  $J_{\text{Sn-H}} = 21.8$  (CH); 5.81-5.72 m, 1H (CH); 5.03-5.01 m, 2H (OCH<sub>2</sub>); 4.63 d, 2H,  $J_1 = 6.9$  (OCH<sub>2</sub>); 2.07 s, 3H (OCH<sub>3</sub>); 1.55-1.42 m, 6H (CH<sub>2</sub>); 1.37-1.23 m, 6H (CH<sub>2</sub>); 1.07-0.97 m, 6H (CH<sub>2</sub>), 0.92-0.84 m, 9H (CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 170.5, 166.0, 152.5, 152.5, 138.2, 131.5, 125.9, 66.1, 59.6, 29.0, 28.8, 27.8, 27.6, 27.1, 26.8, 20.7, 17.5, 13.5, 12.2, 10.4, 10.0, 7.7. IR (ATR),  $\nu_{\text{max}}$ : 2955, 2922, 2879, 2852, 1742, 1702, 1456, 1367, 1226, 1165.

#### (2Z)-2-(5-(tributylstannyl)-6-oxo-2H-pyran-3(6H)-yliden)ethyl propionát (85b)

Schéma přípravy:



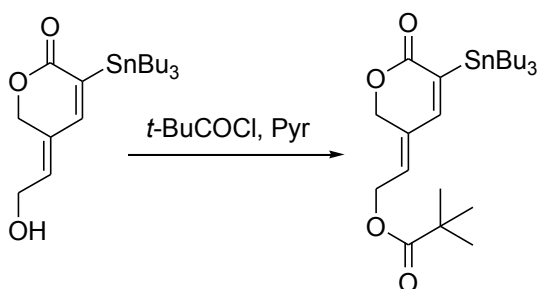
Postup přípravy:

K roztoku látky **82** (0.29 g, 0.75 mmol) v bezvodém  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8 ml) byl přidán pyridin (0.08 ml, 0.98 mmol) a propionyl chlorid (0.08 ml, 0.9 mmol) pod atmosférou Ar. Směs byla míchána 4 hodiny při laboratorní teplotě a poté zředěna ethyl-acetátem (15 ml) a vytřepána nasyceným vodným roztokem  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Organická fáze byla vysušena nad bezvodým  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , následně odpařena a vyčištěna sloupcovou chromatografií (hexan:ethyl-acetát 7:3).

Výtěžek 313 mg (60%), nažloutlá olejovitá kapalina. IR (ATR),  $\nu_{\text{max}}$ : 2955, 2922, 2870, 2852, 1739, 1702, 1571, 1461, 1377, 1165. HRMS (EI),  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_4$ : 236.1049, nalezeno: 236.1053. LRMS (EI),  $m/z$  (%): 236.1 (100), 205.1 (23), 177.1 (42), 159.1 (48), 135.0 (49), 91.1 (20).

### (2Z)-2-(5-(tributylstannyl)-6-oxo-2H-pyran-3(6H)-yliden)ethyl pivalát (85c)

Schéma přípravy:



Postup přípravy:

K roztoku látky **82** (0.21 g, 0.5 mmol) v bezvodém  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 ml) byl přidán pyridin (0.05 ml, 0.65 mmol) a pivaloyl chlorid (0.07 ml, 0.6 mmol) pod atmosférou Ar. Směs byla míchána 4 hodiny při laboratorní teplotě a poté zředěna ethyl-acetátem (15 ml) a vytřepána nasyceným vodným roztokem  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Organická fáze byla vysušena nad bezvodým  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , následně odpařena a vyčištěna sloupcovou chromatografií (hexan:ethyl-acetát 7:3).

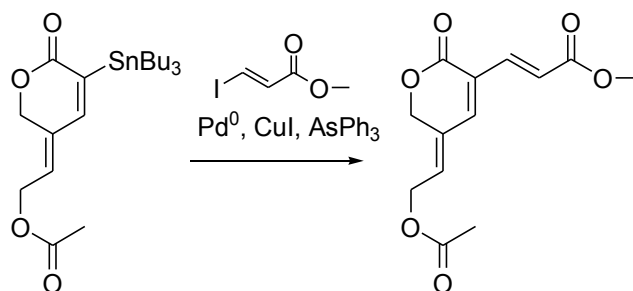
Výtěžek 194 mg (68%), nažloutlá olejovitá kapalina.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.07 t, 1H,  $J_{\text{Sn-H}} = 22.0$  (CH); 5.81-5.67 m, 1H (CH); 5.12-5.08 m, 2H ( $\text{OCH}_2$ ); 4.63 d, 2H,  $J_1 = 6.9$  ( $\text{OCH}_2$ ); 1.55-1.43 m, 6H ( $\text{CH}_2$ ); 1.38-1.24 m, 6H ( $\text{CH}_2$ ); 1.20 s, 9H ( $\text{CH}_3$ ); 1.07-0.98 m, 6H ( $\text{CH}_3$ ); 0.92-0.85 m, 9H ( $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 178.1, 166.1, 152.6, 138.0, 131.4, 126.3, 66.2, 59.7, 38.8, 29.0, 28.9, 28.84, 28.78, 27.7, 27.3, 27.13, 27.10, 26.9, 26.5, 13.65, 13.57, 10.5, 10.0, 7.7. IR (ATR),  $\nu_{\text{max}}$ : 2955, 2922, 2870, 2853, 1728, 1705, 1686, 1458, 1280, 1142.

Obecný postup přípravy látek **86a-c**:

K výchozímu esteru (0.5 mmol) rozpuštěnému v bezvodém DMF (3 ml) byl přidán jodid měďný (68.6 mg, 0.36 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (13.0 mg, 0.012 mmol), trifenylarsen (7.4mg, 0.024 mmol) a (*E*)-methyl-3-jodakrylát (0.19 g, 0.9 mmol). Po 12 hodinách byla reakční směs vytřepána mezi EtOAc a nasycený vodný roztok NH<sub>4</sub>Cl. Organická fáze byla vysušena nad bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, následně odpařena a vyčištěna sloupcovou chromatografií (hexan:ethylacetát 8:2).

**(*E*)-methyl 3-((*Z*)-5-(2-acetoxyethyliden)-2-oxo-5,6-dihydro-2*H*-pyran-3-yl)akrylát (86a)**

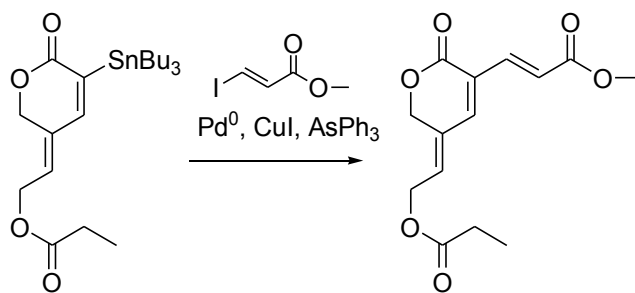
Schéma přípravy:



Výtěžek 77 mg (58%), nažloutlá olejovitá kapalina. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.37 d, 1H, *J*<sub>1</sub> = 15.9 (CH); 7.16 s, 1H (CH); 6.78 d, 1H, *J*<sub>1</sub> = 15.9 (CH); 6.14-6.06 m, 1H (CH); 5.15-5.12 m, 2H (OCH<sub>2</sub>); 4.66 d, 2H, *J*<sub>1</sub> = 6.9 (OCH<sub>2</sub>); 3.75 s, 3H (OCH<sub>3</sub>); 2.07 s, 3H (CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 170.4, 163.0, 161.4, 143.4, 138.1, 137.6, 128.4, 124.6, 123.2, 65.8, 59.4, 51.8, 20.6. IR (CDCl<sub>3</sub>), *v*<sub>max</sub>: 2955, 2922, 2852, 1712, 1621, 1431, 1368, 1250, 1193, 1174. HRMS (EI), *m/z* vypočteno pro C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub>: 266.0790, nalezeno: 266.0800. LRMS (EI), *m/z* (%): 266.1 (23), 224.1 (28), 206.1 (26), 192.0 (100), 163.0, (57), 147.0 (59), 119.1 (41).

**(*E*)-methyl 3-((*Z*)-2-oxo-5-(2-(propionyloxy)ethylidene)-5,6-dihydro-2*H*-pyran-3-yl)akrylát (86b)**

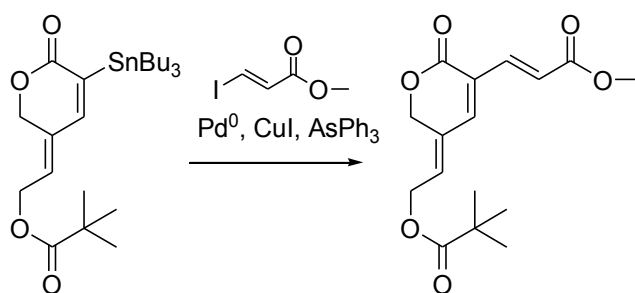
Schéma přípravy:



Výtěžek 85 mg (61%), nažloutlá olejovitá kapalina.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.37 d, 1H,  $J_1 = 15.9$  (CH) (A+B); 7.15 s, 1H (CH); 6.79 d, 1H,  $J_1 = 15.9$  (CH); 6.12-6.06 m, 1H (CH); 5.07-5.04 m, 2H ( $\text{OCH}_2$ ); 4.74 d, 2H,  $J_1 = 6.6$  ( $\text{OCH}_2$ ); 3.80 s, 3H ( $\text{OCH}_3$ ); 2.40-2.31 m, 2H ( $\text{CH}_2$ ); 1.17-1.11 m, 3H ( $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 173.9, 163.1, 161.4, 147.6, 143.4, 137.6, 128.5, 126.5, 117.3, 65.9, 59.3, 52.2, 27.3, 8.9. IR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\nu_{\text{max}}$ : 2953, 2923, 2850, 1705, 1648, 1591, 1439, 1321, 1279, 1193, 1172. HRMS (EI),  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_6$ : 280.0947, nalezeno: 280.0952. LRMS (EI),  $m/z$  (%): 281.1 (12), 249.1 (24), 206.1 (28), 174.0 (25), 147.0 (100), 119.0 (68), 91.1 (46).

**(E)-methyl 3-((Z)-2-oxo-5-(2-(pivaloyloxy)ethyliden)-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl)akrylát (86c)**

Schéma přípravy:

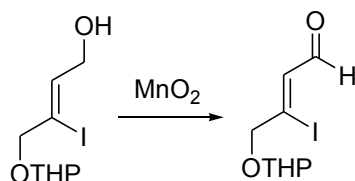


Výtěžek 94 mg (61%), bezbarvá olejovitá kapalina.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.41 d, 1H,  $J_1 = 16.0$  (CH); 7.16 s, 1H (CH); 6.83 d, 1H,  $J_1 = 16.0$  (CH); 6.07-5.98 m, 1H (CH); 5.17-5.13 m, 2H ( $\text{OCH}_2$ ); 4.68-4.62 m, 2H ( $\text{OCH}_2$ ); 3.77 s, 3H ( $\text{OCH}_3$ ); 1.19 s, 9H ( $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 178.0, 167.0, 161.5, 143.4, 138.1, 137.2, 131.5, 129.4, 123.1, 65.9, 59.6, 51.8, 38.8, 27.1. IR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\nu_{\text{max}}$ : 2958, 2921, 2849, 1721, 1617, 1437, 1276, 1169, 1146, 1131. HRMS (EI),  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_6$ : 308.1260, nalezeno: 308.1270. LRMS (EI),  $m/z$

(%): 308.1 (20), 276.1 (19), 224.1 (22), 206.1 (24), 192.0 (100), 147.0 (46), 119.0 (30).

### (Z)-3-jod-4-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)but-2-enal (**90**)

Schéma přípravy:



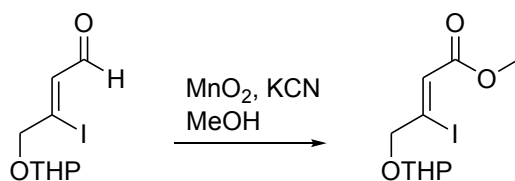
Postup přípravy:

K roztoku jodidu (62 mg, 0.21 mmol) v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) byl přisypán MnO<sub>2</sub> (0.18 g, 2 mmol) a po 2 hodinách byla reakční směs přefiltrována přes fritu a filtrát byl promyt ethyl-acetátem (10 ml). Organická fáze byla vysušena nad bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, následně odpařena a vyčištěna sloupcovou chromatografií (hexan:ethyl-acetát 8:2).

Výtěžek: 48 mg (77 %), nažloutlá olejovitá kapalina. Naměřená NMR spektra se shodovala s daty popsanými v publikaci<sup>130</sup>.

### (Z)-methyl 3-jod-4-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)but-2-enoát (**91**)

Schéma přípravy:



Postup přípravy:

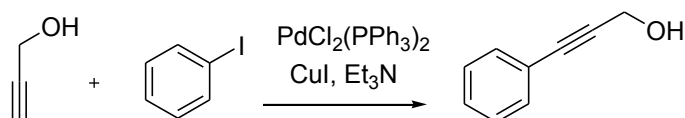
K roztoku látky **90** (3,07 g, 0.01 mol) v MeOH (100 ml) byl přisypán MnO<sub>2</sub> (8.81 g, 98 mmol) a KCN (3.34 g, 52 mmol) a po hodině byla reakční směs přefiltrována přes fritu a filtrát byl promyt ethyl-acetátem (10 ml). Organická fáze byla vysušena nad bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, následně odpařena a vyčištěna sloupcovou chromatografií (hexan:ethyl-acetát 8:2).

Výtěžek: produkt se rozkládal při čištění na sloupci.

### 5.3.13 Příprava derivátů s fenylovou skupinou v poloze 5

#### 3-fenylprop-2-yn-1-ol (92)

Schéma přípravy:



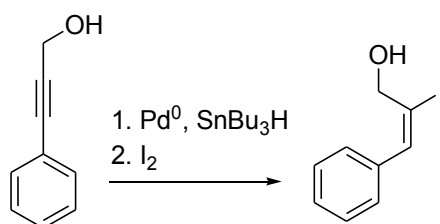
Postup přípravy:

K roztoku jodbenzenu (4.08 g, 20.0 mmol) v bezvodém CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (70 ml) byl přidán PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.35 g, 0.5 mmol), CuI (95 mg, 0.5 mmol), methyl-propiolát (1.18 ml, 20.0 mmol) a triethylamin (20 ml) a směs byla míchána 16 hodin při 20 °C pod atmosférou Ar. Po 16 hodinách byla reakční směs vytřepána mezi EtOAc (20 ml) a nasycený vodný roztok NH<sub>4</sub>Cl. Organická fáze byla vysušena nad bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, následně odpařena a vyčištěna sloupcovou chromatografií (hexan:ethyl-acetát 9:1).

Výtěžek 1.77 g (67 %), bezbarvá olejovitá kapalina. Naměřená NMR spektra se shodovala s daty popsány v publikaci<sup>131</sup>.

#### (E)-2-jod-3-fenylprop-2-en-1-ol (93)

Schéma přípravy:



Postup přípravy:

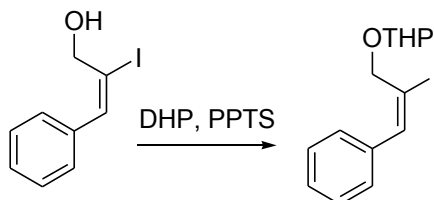
K roztoku 3-fenylprop-2-yn-1-olu (0.4 g, 3.0 mmol) a tetrakisfenylfosfin palladia (34.0 mg, 0.03 mmol) v bezvodém THF (15 ml) byl pod atmosférou Ar pomalu přikapán tributylcínhydrid (0.81 ml, 3.3 mmol). Po pěti minutách byl do roztoku nasypán čistý jód (0.86g, 6.7 mmol). Po 15 minutách byla reakční směs vytřepána mezi ethyl-acetát (20 ml) a nasycený vodný roztok Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Organická fáze byla vysušena nad bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, následně odpařena a vyčištěna sloupcovou chromatografií (hexan:ethyl-acetát 95:5).



Výtěžek 0.77 g (98%), bezbarvá olejovitá kapalina. Naměřená NMR spektra se shodovala s daty popsány v publikaci<sup>132</sup>.

### 2-((*E*)-2-jod-3-fenylallyloxy)-tetrahydro-2*H*-pyran (**94**)

Schéma přípravy:



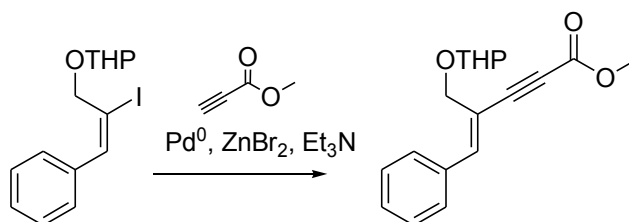
Postup přípravy:

Jodalkohol **93** (1.76 g, 6.77 mmol) byl rozpuštěn v bezvodém CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) pod atmosférou Ar. Poté byl přidán pyridinium-*p*-toluensulfonát (80.0 mg, 0.3 mmol) a následně 3,4-dihydro-2*H*-pyran (1.25 ml, 16.3 mmol). Po 16 hodinách při pokojové teplotě byl z reakční směsi odpařen CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a zbytek byl vytřepán mezi EtOAc a 5% vodný roztok Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Organická fáze byla vysušena nad bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, následně odpařena a vyčištěna sloupcovou chromatografií (hexan:ethyl-acetát 9:1).

Výtěžek 2.19 g (94%), bezbarvá olejovitá kapalina. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.32-7.21 m, 5H (Ar); 6.69 t, 1H, *J*<sub>1</sub> = 6.6 (CH); 4.56 t, 1H, *J*<sub>1</sub> = 3.4 (OCH); 4.12-4.03 m, 1H (OCH<sub>2</sub>); 3.90-3.81 m, 1H (OCH<sub>2</sub>); 3.80-3.70 m, 1H (OCH<sub>2</sub>); 3.48-3.38 m, 1H (OCH<sub>2</sub>); 1.99-1.42 m, 6H (CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 139.4, 128.8, 128.5, 128.2, 128.1, 99.4, 98.1, 65.4, 62.0, 30.7, 25.3, 19.2. IR (ATR),  $\nu_{\max}$ : 2939, 2867, 2848, 1440, 1350, 1200, 1118, 1022. LRMS (ESI), *m/z* (%): 345.0 [M+H]<sup>+</sup> (1), 323.0 (25), 310.0 (40), 289.0 (52), 276.9 (100), 249.2 (46), 176.9 (36).

### (*Z*)-methyl 5-fenyl-4-((tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)methyl)pent-4-en-2-ynoát (**95**)

Schéma přípravy:



Postup přípravy:

**Roztok A:** Bromid zinečnatý (4.84 g, 21.48 mmol) byl vyžhán do sucha pod vysokým vakuem, ponechán zchladnout pod atmosférou Ar a následně rozpuštěn v bezvodém THF

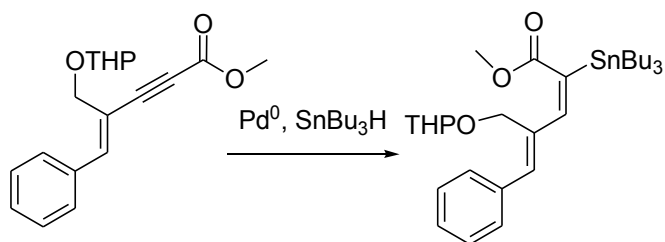
(40 ml). Poté byl přidán triethylamin (12.1 ml, 86.95 mmol), během několika minut se roztok zbarvil dočervena.

**Roztok B:** PdCl<sub>2</sub>[(2-furyl)<sub>3</sub>P]<sub>2</sub> (552.0 mg, 0.85 mmol) byl rozpuštěn v bezvodém THF (5 ml) pod atmosférou Ar, ochlazen na -78°C a k tomuto roztoku bylo přikapáno 2.0M BuLi (0.71 ml, 1.42 mmol), roztok se během 30 minut ohřál na -30°C a poté k němu byl přidán jodid **94** (3.32 g, 9.67 mmol) v bezvodém THF (10 ml) a reakční směs byla ohřáta na 0°C, poté k ní byl přikanylován čerstvě připravený roztok A, methyl-propiolát (1.62 ml, 18.09 mmol). Po 4 hodinách byla reakce ukončena a směs vytřepána mezi ethyl-acetát a nasycený vodný roztok NH<sub>4</sub>Cl. Organická fáze byla vysušena nad bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, následně odpařena a vyčištěna sloupcovou chromatografií (hexan:ethyl-acetát 85:15).

Výtěžek 1.56 g (54%), bezbarvá olejovitá kapalina. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.47-7.28 m, 5H (Ar); 6.62 t, 1H, *J*<sub>1</sub> = 6.6 (CH); 4.64-4.58 m, 1H, (OCH); 4.47-4.38 m, 1H (OCH<sub>2</sub>); 4.25-4.15 m, 1H, (OCH<sub>2</sub>); 3.84-3.77 m, 1H (OCH<sub>2</sub>); 3.78 s, 3H (OCH<sub>3</sub>); 3.52-3.42 m, 1H (OCH<sub>2</sub>); 1.91-1.45 m, 6H (CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 154.3, 141.7, 134.6, 129.0, 128.5, 128.4, 123.2, 98.4, 87.1, 79.4, 64.1, 62.1, 52.7, 30.4, 25.3, 19.1. IR (ATR), *v*<sub>max</sub>: 2943, 2870, 2850, 1711, 1655, 1434, 1267, 1200, 1025. LRMS (ESI), *m/z* (%): 301.1 [M+H]<sup>+</sup> (100), 256.1 (24), 242.2 (14), 218.1 (4), 136.0 (8), 104.1 (3).

**(2*E*,4*Z*)-methyl 2-(tributylstannyl)-5-fenyl-4-((tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)methyl) penta-2,4-dienoát (96)**

Schéma přípravy:



Postup přípravy:

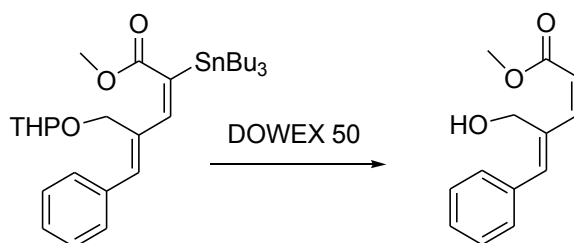
K roztoku látky **95** (1.62 mg, 5.37 mmol) a tetrakis(trifenyloxy)fosfin palladia (75 mg,

0.19 mmol) v bezvodém THF (30 ml) pod atmosférou Ar byl pomalu přikapán tributylcínhydrid (1.46 ml, 3.88 mmol). Po 10 minutách byla reakční směs vytřepána mezi ethyl-acetát a nasycený vodný roztok NaCl. Organická fáze byla vysušena nad bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, následně odpařena a vyčištěna sloupcovou chromatografií (hexan:ethyl-acetát 9:1).

Výtěžek: 2.61 g (82%), nažloutlá olejovitá kapalina. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.33-7.21 m, 3H (Ar); 7.17-7.11 m, 2H (Ar); 6.46 t, 1H, *J*<sub>Sn-H</sub> = 29.1 (CH); 6.00-5.92 m, 1H (CH); 4.55-4.49 m, 1H (OCH); 4.27-4.17 m, 1H (OCH<sub>2</sub>); 3.96-3.87 m, 1H (OCH<sub>2</sub>); 3.80-3.70 m, 1H (OCH<sub>2</sub>); 3.47-3.34 m, 1H (OCH<sub>2</sub>); 3.07 s, 3H, (OCH<sub>3</sub>); 1.87-1.41 m, 12H (CH<sub>2</sub>); 1.38-1.24 m, 6H (CH<sub>2</sub>); 1.02-0.95 m, 6H (CH<sub>2</sub>); 0.89 t, 9H, *J*<sub>1</sub> = 7.4 (CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 172.3, 143.9, 142.2, 139.8, 136.7, 131.9, 129.5, 127.7, 127.3, 98.4, 64.6, 62.1, 50.7, 30.6, 28.9, 27.2, 25.3, 19.4, 13.7, 10.5. IR (ATR), *v*<sub>max</sub>: 2954, 2925, 2870, 2856, 1717, 1628, 1577, 1450, 1341, 1201, 1076, 1032. LRMS (ESI), *m/z* (%): 593.2 [M+H]<sup>+</sup> (5), 525.2 (65), 473.1(52), 420.1 (80), 307.1 (100), 233.9 (25).

#### (2Z,4Z)-methyl 4-(hydroxymethyl)-5-fenylpenta-2,4-dienoát (97)

Schéma přípravy:



Postup přípravy:

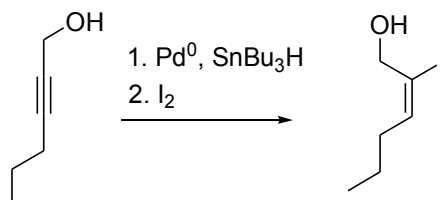
K roztoku látky **96** (2.6 g, 4.4 mmol) v MeOH (26 ml) byl přisypán Dowex 50 (2.6 g) a po 60 minutách byla reakční směs odpařena a vyčištěna sloupcovou chromatografií (hexan:ethyl-acetát 8:2).

Výtěžek: 0.65 g (64%), nažloutlá olejovitá kapalina. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.53-7.23 m, 3H (Ar); 7.17-7.11 m, 2H (Ar); 6.60 dd, 1H, *J*<sub>1</sub> = 0.7, *J*<sub>2</sub> = 12.1 (CH); 6.02 t, 1H, *J*<sub>1</sub> = 6.7 (CH); 5.81 d, 1H, *J*<sub>1</sub> = 12.1 (CH); 4.16 d, 2H, *J*<sub>1</sub> = 6.6 (OCH<sub>2</sub>); 3.27 s, 3H (OCH<sub>3</sub>); 2.38 bs, 1H (OH). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 166.7, 142.3, 138.6, 136.8, 134.5, 128.8, 128.0, 127.5, 120.5, 59.7, 51.1. IR (ATR), *v*<sub>max</sub>: 2950, 1719, 1655, 1437, 1273, 1200, 1169, 1017. LRMS (ESI), *m/z* (%): 325.2 [M+Na]<sup>+</sup> (30), 258.1 (100), 252.2 (13), 174.1 (9), 78.0 (5).

### 5.3.14 Příprava derivátů s alkylovým řetězcem v poloze 5

#### (*E*)-2-jodhex-2-en-1-ol (**98**)

Schéma přípravy:



Postup přípravy:

K roztoku hex-2-yn-1-olu (1.0 g, 0.01 mol) a tetrakis(trifenylofosfin) palladia (113.0 mg, 0.1 mmol) v bezvodém THF (30 ml) byl pod atmosférou Ar pomalu přikapán tributylcínhydrid (2.7 ml, 0.011 mol). Po pěti minutách byl do roztoku nasypán čistý jód (2.84 g, 22.4 mmol). Po 15 minutách byla reakční směs vytřepána mezi ethyl-acetát (30 ml) a nasycený vodný roztok Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Organická fáze byla vysušena nad bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, následně odpařena a vyčištěna sloupcovou chromatografií (hexan:ethyl-acetát 9:1).

Výtěžek 2.1 g (95%), bezbarvá olejovitá kapalina. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 6.30 t, 1H, *J*<sub>1</sub> = 7.7 (CH); 4.19 d, 2H, *J*<sub>1</sub> = 6.4 (OCH<sub>2</sub>); 2.14-2.03 m, 2H (CH<sub>2</sub>); 1.44-1.32 m, 2H (CH<sub>2</sub>); 0.89 t, 3H, *J*<sub>1</sub> = 7.4 (CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 143.6, 102.6, 64.7, 32.9, 22.2, 13.4. IR (ATR), *v*<sub>max</sub>: 2957, 2928, 2869, 1628, 1458, 1378, 1226, 1133, 1040, 1007. LRMS (ESI), *m/z* (%): 249.1 [M+Na]<sup>+</sup> (42), 232.9 (71), 210.9 (100), 165.0 (74), 149.0 (65).

#### 2-((*E*)-2-jodhex-2-enyloxy)-tetrahydro-2*H*-pyran (**99**)

Schéma přípravy:



Postup přípravy:

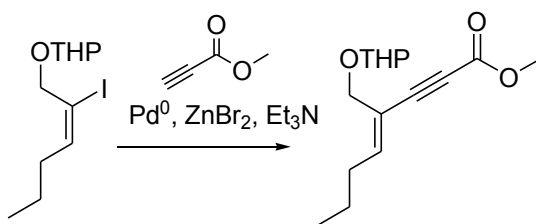
Jodalkohol **98** (2.0 g, 8.85 mmol) byl rozpuštěn v bezvodém CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 ml) pod atmosférou Ar. Poté byl přidán pyridinium-*p*-toluensulfonát (55.0 mg, 0.22 mmol) a následně

3,4-dihydro-2*H*-pyran (0.88 ml, 11.50 mmol). Po 16 hodinách při pokojové teplotě byl z reakční směsi odpařen CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a zbytek byl vytřepán mezi EtOAc a 5% vodný roztok Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Organická fáze byla vysušena nad bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, následně odpařena a vyčištěna sloupcovou chromatografií (hexan:ethyl-acetát 9:1).

Výtěžek 2.55 g (93%), bezbarvá olejovitá kapalina. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 6.42 t, 1H, *J*<sub>1</sub> = 7.7 (CH); 4.65 t, 1H, *J*<sub>1</sub> = 3.4 (OCH); 4.31-4.18 m, 2H (OCH<sub>2</sub>); 3.95-3.85 m, 1H (OCH<sub>2</sub>); 3.56-3.47 m, 1H (OCH<sub>2</sub>); 2.12 q, 2H, *J*<sub>1</sub> = 7.4 (CH<sub>2</sub>); 1.95-1.49 m, 6H (CH<sub>2</sub>); 1.47-1.34 m, 2H (CH<sub>2</sub>); 0.90 t, 3H, *J*<sub>1</sub> = 7.4 (CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 145.6, 98.1, 96.7, 67.9, 62.2, 33.1, 30.4, 25.4, 22.3, 19.2, 13.5. IR (ATR), *v*<sub>max</sub>: 2954, 2938, 2869, 1629, 1455, 1351, 1200, 1118, 1021. LRMS (ESI), *m/z* (%): 333.1 [M+Na]<sup>+</sup> (100), 301.3 (23), 291.4 (20), 279.0 (16), 222.2 (15), 205.3 (13), 158.8 (15).

### (*Z*)-methyl 4-((tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)methyl)okt-4-en-2-ynoát (100)

Schéma přípravy:



Postup přípravy:

**Roztok A:** Bromid zinečnatý (4.84 g, 21.48 mmol) byl vyžihán do sucha pod vysokým vakuem, ponechán zchladnout pod atmosférou Ar a následně rozpuštěn v bezvodém THF (40 ml). Poté byl přidán triethylamin (12.1 ml, 86.95 mmol), během několika minut se roztok zbarvil dočervena.

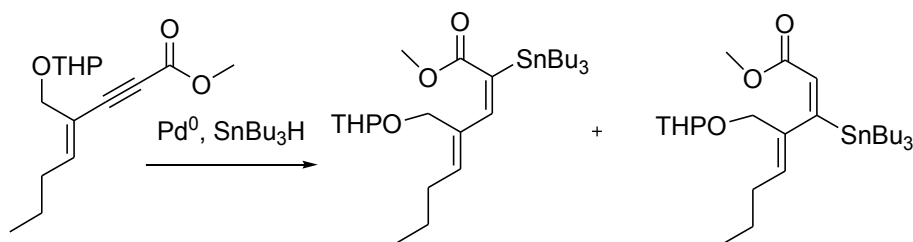
**Roztok B:** PdCl<sub>2</sub>[(2-furyl)<sub>3</sub>P]<sub>2</sub> (552.0 mg, 0.85 mmol) byl rozpuštěn v bezvodém THF (5 ml) pod atmosférou Ar, ochlazen na -78°C a k tomuto roztoku bylo přikapáno 2.0M BuLi (0.71 ml, 1.42 mmol), roztok se během 30 minut ohřál na -30°C a poté k němu byl přidán jodid **99** (3.0 g, 9.67 mmol) v bezvodém THF (10 ml) a reakční směs byla ohřáta na 0°C, poté k ní byl přikanylován čerstvě připravený roztok A, methyl-propiolát (1.62 ml, 18.09 mmol). Po 4 hodinách byla reakce ukončena a směs vytřepána mezi ethyl-acetát a nasycený vodný roztok NH<sub>4</sub>Cl. Organická fáze byla vysušena nad bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, následně odpařena a

vyčištěna sloupcovou chromatografií (hexan:ethyl-acetát 85:15).

Výtěžek 1.34 g (52%), bezbarvá olejovitá kapalina.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 6.40 t, 1H,  $J_1 = 7.7$  (CH); 4.65 t, 1H,  $J_1 = 3.3$  (OCH); 4.28-4.09 m, 2H (OCH<sub>2</sub>); 3.91-3.81 m, 1H (OCH<sub>2</sub>); 3.75 s, 3H (OCH<sub>3</sub>); 3.56-3.45 m, 1H (OCH<sub>2</sub>); 2.21 q, 2H,  $J_1 = 7.4$  (CH<sub>2</sub>); 1.89-1.36 m, 8H (CH<sub>2</sub>); 0.91 t, 3H,  $J_1 = 7.3$  (CH<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 154.5, 149.2, 118.1, 97.4, 87.9, 78.5, 62.8, 61.9, 52.5, 30.7, 30.3, 25.4, 22.0, 19.1, 13.6. IR (ATR),  $\nu_{\text{max}}$ : 2952, 2873, 1716, 1436, 1247, 1201, 1121, 1032. LRMS (ESI),  $m/z$  (%): 267.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (10), 249.2 (26), 239.2 (100), 225.2 (71), 211.2 (42), 197.2 (36).

### (2*E*,4*Z*)-methyl 2-(tributylstannyl)-4-((tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)methyl)okta-2,4-dienoát (101)

Schéma přípravy:



Postup přípravy:

K roztoku látky **100** (1.34 mg, 3.64 mmol) a tetrakis(trifenylfosfin) palladia (70 mg, 0.18 mmol) v bezvodém THF (40 ml) pod atmosférou Ar byl pomalu přikapán tributylcínhydrid (1.37 ml, 3.64 mmol). Po 10 minutách byla reakční směs vytřepána mezi ethyl-acetát a nasycený vodný roztok NaCl. Organická fáze byla vysušena nad bezvodým  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , následně odpařena a vyčištěna sloupcovou chromatografií (hexan:ethyl-acetát 95:5). Směs se ovšem nepodařilo oddělit dokonale a získali jsme čistou pouze látku A.

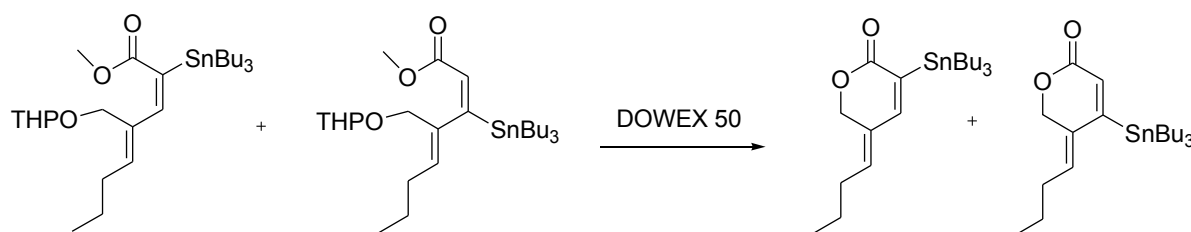
Výtěžek: Látka A - 2.21 g (81%), nažloutlá olejovitá kapalina.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 6.23 t, 1H,  $J_{\text{Sn-H}} = 31.2$  (CH); 5.76 t, 1H,  $J_1 = 7.6$  (CH); 4.53 t, 1H,  $J_1 = 3.4$  (OCH); 4.35-4.20 m, 2H (OCH<sub>2</sub>); 3.89-3.77 m, 1H (OCH<sub>2</sub>); 3.65 s, 3H (OCH<sub>3</sub>); 3.53-3.42 m, 1H (OCH<sub>2</sub>); 2.18-2.06 m, 2H (CH<sub>2</sub>); 1.85-1.22 m, 17H (CH<sub>2</sub>); 1.02-0.81 m, 15H (CH<sub>2</sub>+CH<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 173.1, 144.5, 138.2, 134.9, 127.1, 96.8, 62.3, 62.0, 51.1, 30.4, 29.2, 28.8, 27.3, 25.5, 22.7, 19.4, 13.6, 12.8, 10.4. IR (ATR),  $\nu_{\text{max}}$ : 2954, 2927, 2871, 1724, 1624, 1586, 1656, 1376, 1200, 1166, 1021. LRMS (ESI),  $m/z$  (%): 559.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100), 501.0 (46), 445.0 (67).

Látka B - 212 mg (8%). Nažloutlá olejovitá kapalina.

**(5Z)-5-butylden-3-(tributylstannyl)-5,6-dihydropyran-2-on (102)**

**(5E)-5-butylden-4-(tributylstannyl)-5,6-dihydropyran-2-on (105)**

Schéma přípravy:



Postup přípravy:

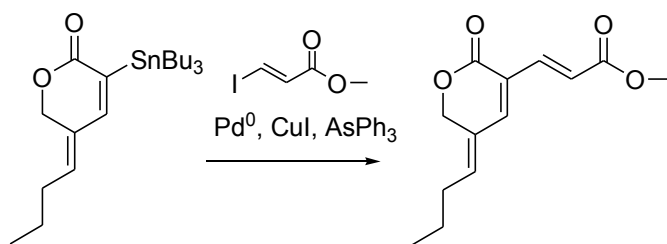
K roztoku látek **101** (2.2 g, 3.95 mmol) v MeOH (30 ml) byl přisypán Dowex 50 (2.2 g) a po 30 minutách byla reakční směs odpařena a vyčištěna sloupcovou chromatografií (hexan:ethyl-acetát 9:1).

Výtěžek: Látka **102** - 0.9 g (50%), bezbarvá olejovitá kapalina.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO): 7.04 t, 1H,  $J_{\text{Sn-H}} = 22.7$  (CH); 5.71 tt, 1H,  $J_1 = 2.1$ ,  $J_2 = 7.6$  (CH); 5.03-5.00 m, 2H (OCH<sub>2</sub>); 2.07 q, 2H,  $J_1 = 7.6$  (CH<sub>2</sub>); 1.56-1.42 m, 8H (CH<sub>2</sub>); 1.38-1.23 m, 6H (CH<sub>2</sub>); 0.98-0.80 m, 18H (CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 166.9, 154.2, 134.9, 133.6, 128.4, 66.5, 30.0, 29.1, 28.9, 28.8, 27.7, 27.3, 22.2, 13.8, 13.6, 9.9. IR (ATR),  $\nu_{\text{max}}$ : 2955, 2923, 2870, 2853, 1700, 1636, 1568, 1456, 1376, 1161. LRMS (ESI),  $m/z$  (%): 443.2 [M+H]<sup>+</sup> (20), 385.3 (100), 359.2 (17), 332.5 (13), 321.5 (10), 276.5 (10).

Látka **105** - 84 mg (50%), bezbarvá olejovitá kapalina.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 6.00 t, 1H,  $J_{\text{Sn-H}} = 24.2$  (CH); 5.64 tt, 1H,  $J_1 = 1.5$ ,  $J_2 = 7.6$  (CH); 4.96-4.93 m, 2H (OCH<sub>2</sub>); 2.14 q, 2H,  $J_1 = 7.4$  (CH<sub>2</sub>); 1.54-1.41 m, 8H (CH<sub>2</sub>); 1.36-1.22 m, 6H (CH<sub>2</sub>); 1.07-0.83 m, 18H (CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 166.8, 162.3, 138.4, 133.0, 126.5, 66.3, 30.7, 29.3, 29.1, 29.0, 27.8, 27.4, 27.0, 22.7, 13.9, 13.8, 10.7. IR (ATR),  $\nu_{\text{max}}$ : 2960, 2930, 2871, 1715, 1640, 1458, 1408, 1221, 1043. LRMS (ESI),  $m/z$  (%): 443.2 [M+H]<sup>+</sup> (100), 417.4 (22), 383.4 (31), 379.3 (49), 332.3 (47), 323.4 (50), 267.6 (37).

**(2E)-methyl 3-((5Z)-5-butylden-5,6-dihydro-2-oxo-2H-pyran-3-yl)akrylát (103)**

Schéma přípravy:



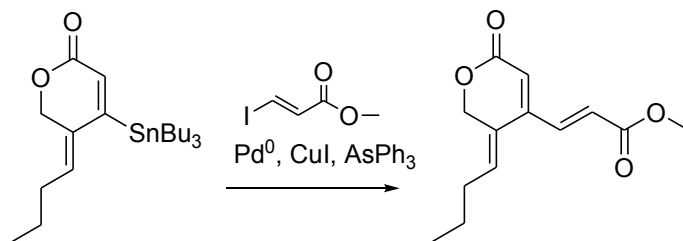
Postup přípravy:

K látce **102** (0.22 g, 0.5 mmol) rozpuštěné v bezvodém DMF (5 ml) byl přidán jodid měďný (68.6 mg, 0.36 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (13.0 mg, 0.012 mmol), trifenylyarsen (7.4 mg, 0.024 mmol) a (*E*)-methyl-3-jodakrylát (0.19 g, 0.9 mmol). Po 12 hodinách byla reakční směs vytřepána mezi EtOAc (20 ml) a nasycený vodný roztok NH<sub>4</sub>Cl. Organická fáze byla vysušena nad bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, následně odpařena a vyčištěna sloupcovou chromatografií (hexan:ethyl-acetát 8:2).

Výtěžek: Látka A - 44 mg (37%), nažloutlá olejovitá kapalina. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.37 d, 1H, *J*<sub>1</sub> = 15.7 (CH); 7.15 s, 1H (CH); 6.80 d, 1H, *J*<sub>1</sub> = 15.7 (CH); 6.03 t, 1H, *J*<sub>1</sub> = 7.9 (CH); 5.08-5.05 m, 2H (OCH<sub>2</sub>); 3.76 s, 3H (OCH<sub>3</sub>); 2.17 q, 2H, *J*<sub>1</sub> = 7.9 (CH<sub>2</sub>); 1.56-1.42 m, 2H (CH<sub>2</sub>); 0.95 t, 3H, *J*<sub>1</sub> = 7.9 (CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 167.4, 162.3, 145.3, 141.0, 138.6, 128.3, 122.0, 121.8, 66.1, 51.7, 30.7, 22.0, 13.7. IR (ATR), *v*<sub>max</sub>: 2957, 2929, 2872, 1712, 1617, 1435, 1273, 1200, 1168. HRMS (EI), *m/z* vypočteno pro C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>: 236.1049, nalezeno: 236.1053. LRMS (EI), *m/z* (%): 236.1 (100), 205.1 (23), 177.1 (42), 159.1 (48), 135.0 (49), 91.1 (20).

### (*2E*)-methyl 3-((*5Z*)-5-butylyden-5,6-dihydro-2-oxo-2*H*-pyran-4-yl)akrylát (106)

Schéma přípravy:



Postup přípravy:

K látce **105** (0.22 g, 0.5 mmol) rozpuštěné v bezvodém DMF (5 ml) byl přidán jodid měďný (68.6 mg, 0.36 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (13.0 mg, 0.012 mmol), trifenylyarsen (7.4 mg, 0.024 mmol) a (*E*)-methyl-3-jodakrylát (0.19 g, 0.9 mmol). Po 12 hodinách byla reakční směs

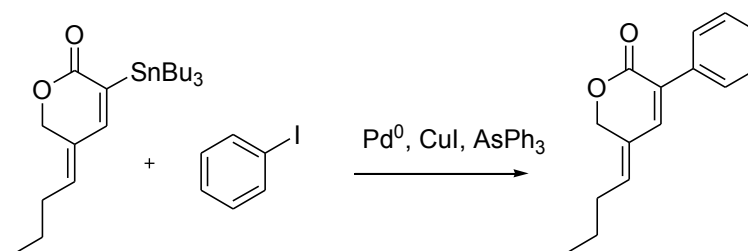


vytřepána mezi EtOAc (20 ml) a nasycený vodný roztok  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Organická fáze byla vysušena nad bezvodým  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , následně odpařena a vyčištěna sloupcovou chromatografií (hexan:ethyl-acetát 8:2).

Výtěžek: Látka B - 42 mg (35%), nažloutlá olejovitá kapalina.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.42 d, 1H,  $J_1 = 15.9$  (CH); 6.35 d, 1H,  $J_1 = 15.9$  (CH); 6.04 t, 1H,  $J_1 = 7.6$  (CH); 6.01 s, 1H (CH); 5.00-4.97 m, 2H ( $\text{OCH}_2$ ); 3.79 s, 3H ( $\text{OCH}_3$ ); 2.19 q, 2H,  $J_1 = 7.6$  ( $\text{CH}_2$ ); 1.54-1.42 m, 2H ( $\text{CH}_2$ ); 0.93 t, 3H,  $J_1 = 7.6$  ( $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 165.8, 164.0, 148.6, 145.0, 139.0, 136.7, 125.9, 115.2, 66.2, 52.1, 30.3, 22.1, 13.7. IR (ATR),  $\nu_{\text{max}}$ : 2957, 2928, 2871, 1707, 1636, 1567, 1405, 1293, 1256, 1172. HRMS (EI),  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_4$ : 236.1049, nalezeno: 236.1048. LRMS (EI),  $m/z$  (%): 236.1 (18), 205.1 (31), 177.1 (100), 165.1 (42), 149.1 (66), 135.0 (41), 107.0 (30), 91.1 (43).

### (5Z)-5-butylden-5,6-dihydro-3-fenylpyran-2-on (107)

Schéma přípravy:



Postup přípravy:

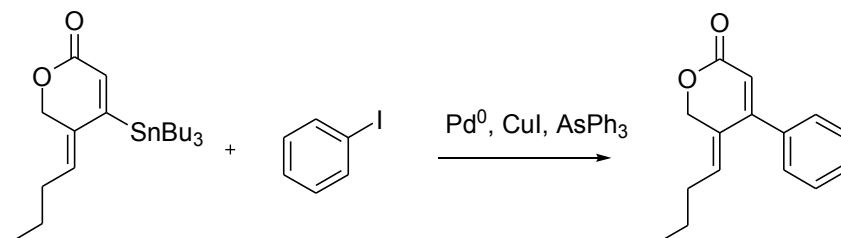
K látce **102** (0.22 g, 0.5 mmol) rozpuštěné v bezvodém DMF (5 ml) byl přidán jodid měďný (68.6 mg, 0.36 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (13.0 mg, 0.012 mmol), trifenylarsen (7.4 mg, 0.024 mmol) a jodbenzen (0.19 g, 0.9 mmol). Po 12 hodinách byla reakční směs vytřepána mezi EtOAc (20 ml) a nasycený vodný roztok  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Organická fáze byla vysušena nad bezvodým  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , následně odpařena a vyčištěna sloupcovou chromatografií (hexan:ethyl-acetát 8:2).

Výtěžek: 30 mg (26%), nažloutlá olejovitá kapalina.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.60-7.51 m, 2H (Ar); 7.45-7.32 m, 3H (Ar) + 1H (CH); 5.84 t, 1H,  $J_1 = 7.5$  (CH); 4.94-4.90 m, 2H ( $\text{OCH}_2$ ); 2.27 q, 2H,  $J_1 = 7.5$  ( $\text{CH}_2$ ); 1.56-1.45 m, 2H ( $\text{CH}_2$ ); 0.97 t, 3H,  $J_1 = 7.5$  ( $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 163.6, 141.9, 137.3, 135.7, 135.6, 135.4, 135.2, 130.0, 127.0, 71.1, 30.3, 22.4, 13.7. IR (ATR),  $\nu_{\text{max}}$ : 2957, 2921, 2852, 1712, 1637, 1491, 1458, 1378, 1251.

LRMS (ESI),  $m/z$  (%): 229.1  $[M+H]^+$  (100), 200.1 (46), 187.1 (21), 158.1 (54), 141.1 (33), 128.1 (24), 118.1 (32).

### (5Z)-5-butyliden-5,6-dihydro-4-fenylpyran-2-on (108)

Schéma přípravy:



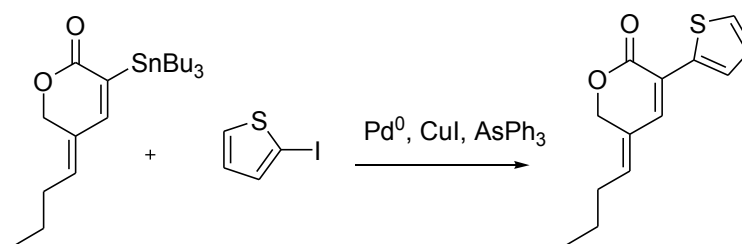
Postup přípravy:

K látky **105** (0.22 g, 0.5 mmol) rozpuštěné v bezvodém DMF (5 ml) byl přidán jodid měďný (68.6 mg, 0.36 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (13.0 mg, 0.012 mmol), trifenylarsen (7.4 mg, 0.024 mmol) a jodbenzen (0.19 g, 0.9 mmol). Po 12 hodinách byla reakční směs vytřepána mezi EtOAc (20 ml) a nasycený vodný roztok NH<sub>4</sub>Cl. Organická fáze byla vysušena nad bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, následně odpařena a vyčištěna sloupcovou chromatografií (hexan:ethyl-acetát 8:2).

Výtěžek: 40 mg (35%), nažloutlá olejovitá kapalina. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.46-7.39 m, 3H (Ar); 7.38-7.32 m, 2H (Ar) + 1H (CH); 5.88 t, 1H,  $J_1 = 7.6$  (CH); 5.12-5.08 m, 2H (OCH<sub>2</sub>); 2.21 q, 2H,  $J_1 = 7.6$  (CH<sub>2</sub>); 1.50-1.38 m, 2H (CH<sub>2</sub>); 0.92 t, 3H,  $J_1 = 7.6$  (CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 164.9, 156.2, 139.0, 136.0, 129.8, 128.9, 128.6, 128.1, 114.6, 66.4, 30.3, 22.2, 13.7. IR (ATR),  $\nu_{\max}$ : 2955, 2922, 2852, 1702, 1641, 1446, 1333, 1252, 1223. HRMS (EI),  $m/z$  vypočteno pro C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>: 228.1150, nalezeno: 228.1148. LRMS (EI),  $m/z$  (%): 228.1 (100), 199.1 (22), 185.1 (20), 157.1 (47), 141.1 (31), 128.1 (44), 115.1 (31).

### (5Z)-5-butyliden-5,6-dihydro-3-(thien-2-yl)pyran-2-on (109)

Schéma přípravy:



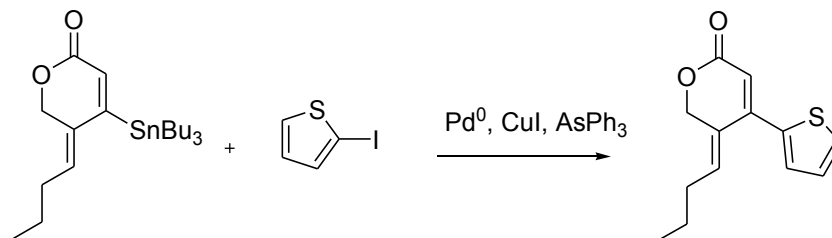
Postup přípravy:

K látce **102** (0.22 g, 0.5 mmol) rozpuštěné v bezvodém DMF (5 ml) byl přidán jodid měďný (68.6 mg, 0.36 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (13.0 mg, 0.012 mmol), trifenylarsen (7.4 mg, 0.024 mmol) a jodthiofen (0.19 g, 0.9 mmol). Po 12 hodinách byla reakční směs vytřepána mezi EtOAc (20 ml) a nasycený vodný roztok NH<sub>4</sub>Cl. Organická fáze byla vysušena nad bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, následně odpařena a vyčištěna sloupcovou chromatografií (hexan:ethyl-acetát 8:2).

Výtěžek: 47 mg (40%), nažloutlá olejovitá kapalina. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.49 dd, 1H, *J*<sub>1</sub> = 1.1, 5.1 (Ar); 7.33 dd, 1H, *J*<sub>1</sub> = 1.1, *J*<sub>2</sub> = 3.8 (Ar); 7.14 dd, 1H, *J*<sub>1</sub> = 3.8, *J*<sub>2</sub> = 5.1 (Ar); 6.11 s, 1H (CH); 5.82s 1H (OCH<sub>2</sub>); 5.59 s, 1H (OCH<sub>2</sub>); 4.98 t, 1H, *J*<sub>1</sub> = 7.2 (CH); 2.05-1.90 m, 1H (CH<sub>2</sub>); 1.87-1.73 m, 1H (CH<sub>2</sub>); 1.53-1.40 m, 2H (CH<sub>2</sub>); 0.98 t, 3H, *J*<sub>1</sub> = 7.2 (CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 164.1, 145.6, 139.1, 137.8, 129.4, 129.1, 128.2, 120.5, 114.4, 81.4, 29.7, 18.7, 13.7. IR (ATR), *v*<sub>max</sub>: 2956, 2922, 2852, 1713, 1686, 1566, 1460, 1378, 1234, 1191. HRMS (EI), *m/z* vypočteno pro C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>S: 234.0715, nalezeno: 234.0723. LRMS (EI), *m/z* (%): 234.1 (42), 206.1 (24), 191.0 (100), 163.0 (42), 135.0 (72), 91.1 (25).

#### (5Z)-5-butylden-5,6-dihydro-4-(thien-2-yl)pyran-2-on (110)

Schéma přípravy:



Postup přípravy:

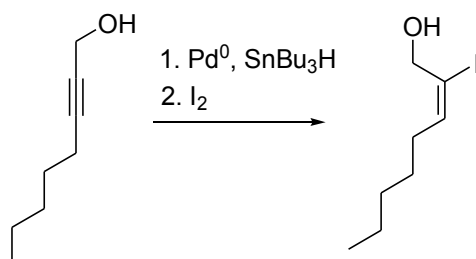
K látce **105** (0.22 g, 0.5 mmol) rozpuštěné v bezvodém DMF (5 ml) byl přidán jodid měďný (68.6 mg, 0.36 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (13.0 mg, 0.012 mmol), trifenylarsen (7.4 mg, 0.024 mmol) a jodthiofen (0.19 g, 0.9 mmol). Po 12 hodinách byla reakční směs vytřepána mezi EtOAc (20 ml) a nasycený vodný roztok NH<sub>4</sub>Cl. Organická fáze byla vysušena nad bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, následně odpařena a vyčištěna sloupcovou chromatografií (hexan:ethyl-acetát 8:2).

Výtěžek: 41 mg (35%), nažloutlá olejovitá kapalina. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.50-7.46 m, 1H (Ar); 7.29-7.25 m, 1H (Ar); 7.15-7.09 m, 1H (Ar); 6.36 t, 1H, *J*<sub>1</sub> = 7.5 (CH); 5.03-5.00

m, 2H (OCH<sub>2</sub>); 2.27 q, 2H,  $J_1 = 7.5$  (CH<sub>2</sub>); 1.56-1.43 m, 2H (CH<sub>2</sub>); 0.95 t, 3H,  $J_1 = 7.5$  (CH<sub>3</sub>).  
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 164.9, 148.4, 139.2, 137.7, 129.4, 128.9, 128.0, 127.8, 113.1, 65.9, 30.4, 29.6, 22.3, 13.7. IR (ATR),  $\nu_{\max}$ : 3081, 2959, 2927, 2869, 1695, 1645, 1572, 1421, 1349, 1249, 1222, 1197. HRMS (EI),  $m/z$  vypočteno pro C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>S: 234.0715, nalezeno: 234.0723. LRMS (EI),  $m/z$  (%): 234.1 (100), 205.1 (50), 163.0 (53), 147.0 (26), 135.0 (22).

### (*E*)-2-jodokt-2-en-1-ol (111)

Schéma přípravy:



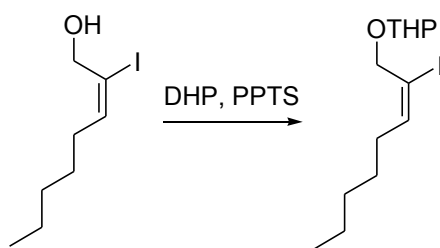
Postup přípravy:

K roztoku okt-2-yn-1-olu (2.0 g, 16 mmol) a tetrakis(trifenylofosfin) palladia (184.0 mg, 0.16 mmol) v bezvodém THF (50 ml) byl pod atmosférou Ar pomalu přikapán tributylcínhydrid (4.32 ml, 17.6 mmol). Po pěti minutách byl do roztoku nasypán čistý jód (4.54 g, 17.6 mmol). Po 15 minutách byla reakční směs vytřepána mezi ethyl-acetát (40 ml) a nasycený vodný roztok Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Organická fáze byla vysušena nad bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, následně odpařena a vyčištěna sloupcovou chromatografií (hexan:ethyl-acetát 95:5).

Výtěžek 3.33 g (82%), bezbarvá olejovitá kapalina. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 6.32 t, 1H  $J_1 = 7.4$  (CH); 4.20 d, 2H,  $J_1 = 6.8$  (OCH<sub>2</sub>); 2.13 q, 2H,  $J_1 = 7.4$  (CH<sub>2</sub>); 1.94-1.86 m, 2H (CH<sub>2</sub>); 1.43-1.32 m, 2H (CH<sub>2</sub>); 1.30-1.20 m, 2H (CH<sub>2</sub>); 0.95-0.82 m, 3H (CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 143.9, 102.4, 64.8, 31.1, 31.0, 28.7, 22.4, 13.9. IR (ATR),  $\nu_{\max}$ : 2956, 2927, 2854, 1628, 1459, 1378, 1226, 1133, 1040. Naměřená data se shodovala s daty popsány v publikaci<sup>133</sup>.

### 2-((*E*)-2-jodokt-2-enyloxy)-tetrahydro-2*H*-pyran (112)

Schéma přípravy:



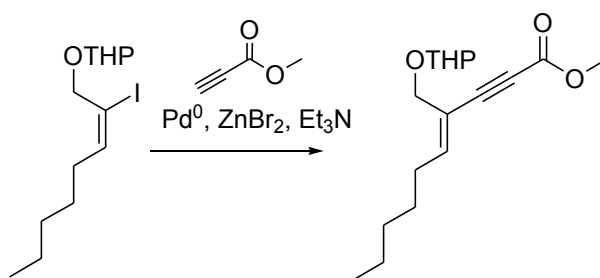
Postup přípravy:

Jodalkohol **111** (3.34 g, 13.0 mmol) byl rozpuštěn v bezvodém  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60 ml) pod atmosférou Ar. Poté byl přidán pyridinium-*p*-toluensulfonát (80.0 mg, 0.3 mmol) a následně 3,4-dihydro-2*H*-pyran (1.29 ml, 16.8 mmol). Po 16 hodinách při pokojové teplotě byl z reakční směsi odpařen  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a zbytek byl vytřepán mezi EtOAc a 5% vodný roztok  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Organická fáze byla vysušena nad bezvodým  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , následně odpařena a vyčištěna sloupcovou chromatografií (hexan:ethyl-acetát 9:1).

Výtěžek 3.96 g (90%), bezbarvá olejovitá kapalina.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 6.45-6.39 m, 1H (CH); 4.65 t, 1H,  $J_1 = 3.5$  ( $\text{OCH}_2$ ); 4.30-4.18 m, 2H ( $\text{OCH}_2$ ); 3.94-3.85 m, 1H ( $\text{OCH}_2$ ); 3.56-3.45 m, 1H ( $\text{OCH}_2$ ); 2.13 dt, 2H,  $J_1 = 7.4$ ,  $J_2 = 14.6$  ( $\text{CH}_2$ ); 1.93-1.50 m, 6H ( $\text{CH}_2$ ); 1.42-1.23 m, 6H ( $\text{CH}_2$ ); 0.88 t, 3H,  $J_1 = 6.9$  ( $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 145.8, 97.8, 96.7, 67.9, 62.2, 31.2, 31.1, 30.4, 28.7, 25.4, 22.4, 19.2, 14.0. IR (ATR),  $\nu_{\text{max}}$ : 2924, 2869, 2854, 1627, 1454, 1351, 1262, 1200, 1119, 1022. LRMS (ESI),  $m/z$  (%): 325.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (10), 282.3 (100), 255.2 (14), 230.3 (10), 149.1 (16).

### (*Z*)-methyl 4-((tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)methyldec-4-en-2-ynoát (**113**)

Schéma přípravy:



Postup přípravy:

**Roztok A:** Bromid zinečnatý (5.82 g, 2.59 mmol) byl vyžihán do sucha pod vysokým vakuem, ponechán zchladnout pod atmosférou Ar a následně rozpuštěn v bezvodém THF (50 ml). Poté byl přidán triethylamin (14.55 ml, 0.10 mol), během několika minut se roztok

zbarvil dočervena.

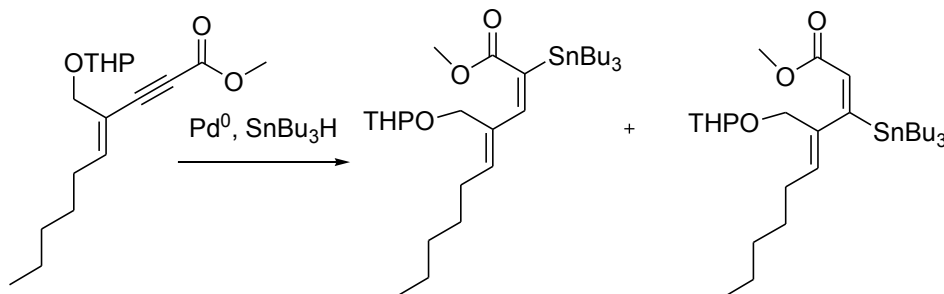
**Roztok B:** PdCl<sub>2</sub>[(2-furyl)<sub>3</sub>P]<sub>2</sub> (0.66 g, 1.02 mmol) byl rozpuštěn v bezvodém THF (8 ml) pod atmosférou Ar, ochlazen na -78°C a k tomuto roztoku bylo přikapáno 2.0M BuLi (0.71 ml, 1.42 mmol), roztok se během 30 minut ohřál na -30°C a poté k němu byl přidán jodid **112** (3.93 g, 11.63 mmol) v bezvodém THF (15 ml) a reakční směs byla ohřáta na 0°C, poté k ní byl přikanylován čerstvě připravený roztok A, methyl-propiolát (1.95 ml, 21.82 mmol). Po 4 hodinách byla reakce ukončena a směs vytřepána mezi ethyl-acetát a nasycený vodný roztok NH<sub>4</sub>Cl. Organická fáze byla vysušena nad bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, následně odpařena a vyčištěna sloupcovou chromatografií (hexan:ethyl-acetát 9:1).

Výtěžek 1.58 g (47%), bezbarvá olejovitá kapalina. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 6.41 t, 1H, *J*<sub>1</sub> = 7.5 (CH); 4.66 t, 1H, *J*<sub>1</sub> = 3.4 (OCH); 4.25 d, 1H, *J*<sub>1</sub> = 11.8 (OCH<sub>2</sub>); 4.12 d, 1H, *J*<sub>1</sub> = 11.8 (OCH<sub>2</sub>); 3.92-3.83 m, 1H (OCH<sub>2</sub>); 3.76 s, 3H (OCH<sub>3</sub>); 3.58-3.47 m, 1H (OCH<sub>2</sub>); 2.22 q, 2H, *J*<sub>1</sub> = 7.5 (CH<sub>2</sub>); 1.88-1.48 m, 6H (CH<sub>2</sub>); 1.44-1.21 m, 6H (CH<sub>2</sub>); 0.87 t, 3H, *J*<sub>1</sub> = 7.0 (CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 154.6, 149.6, 117.9, 97.5, 88.0, 78.5, 62.8, 61.9, 52.5, 31.3, 30.3, 28.8, 28.5, 25.4, 22.4, 19.1, 13.9. IR (ATR),  $\nu_{\max}$ : 2952, 2930, 2870, 1716, 1435, 1252, 1121, 1021. LRMS (ESI), *m/z* (%): 295.1 [M+H]<sup>+</sup> (1), 249.2 (63), 240.9 (60), 224.7 (80), 209.1 (100), 169.0 (41), 145.1 (40).

**(2*E*,4*Z*)-methyl 2-(tributylstannyl)-4-((tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)methyl)deka-2,4-dienoát (114)**

**(2*E*,4*E*)-methyl 3-(tributylstannyl)-4-((tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)methyl)deka-2,4-dienoát (115)**

Schéma přípravy:



Postup přípravy:

K roztoku látky **113** (1.57 g, 5.46 mmol) a tetrakis(trifenyloxy)fosfin palladia (0.76 g, 1.95 mmol) v bezvodém THF (60 ml) pod atmosférou Ar byl pomalu přikapán

tributylcínhydrid (1.48 ml, 5.63 mmol). Po 10 minutách byla reakční směs vytřepána mezi ethyl-acetát (30 ml) a nasycený vodný roztok NaCl. Organická fáze byla vysušena nad bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, následně odpařena a vyčištěna sloupcovou chromatografií (hexan:ethyl-acetát 95:5).

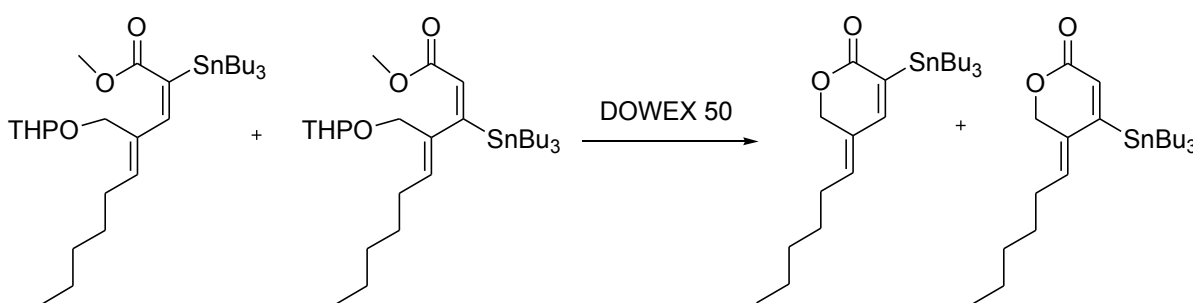
Výtěžek: Látka **114** - 2.39 g (75%), nažloutlá olejovitá kapalina. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 6.23 t, 1H,  $J_{\text{Sn-H}} = 30.5$  (CH); 5.77 t, 1H,  $J_1 = 7.5$  (CH); 4.53 t, 1H,  $J_1 = 3.4$  (OCH); 4.33 d, 1H,  $J_1 = 12.2$  (OCH<sub>2</sub>); 4.23 d, 1H,  $J_1 = 12.2$  (OCH<sub>2</sub>); 3.90-3.80 m, 1H (OCH<sub>2</sub>); 3.65 s, 3H (OCH<sub>3</sub>); 3.53-3.43 m, 1H (OCH<sub>2</sub>); 2.15 q, 2H,  $J_1 = 7.5$  (CH<sub>2</sub>); 1.57-1.44 m, 12H (CH<sub>2</sub>); 1.38-1.23 m, 12H (CH<sub>2</sub>); 1.01-0.93 m, 6H (CH<sub>2</sub>); 0.92-0.84 m, 12H (CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 173.2, 144.4, 138.6, 136.0, 134.7, 96.8, 62.4, 62.1, 51.1, 31.5, 30.4, 29.2, 28.9, 28.8, 28.2, 27.3, 27.2, 25.5, 22.5, 19.4, 14.0, 13.7, 10.5. IR (ATR),  $\nu_{\text{max}}$ : 2953, 2925, 2855, 1708, 1625, 1586, 1463, 1376, 1200, 1022. LRMS (ESI),  $m/z$  (%): 595.1 [M+H]<sup>+</sup> (72), 441.2 (51), 413.3 (61), 323.0 (30), 307.1 (100), 231.7 (21), 178.9 (10).

Látka **115** - 231 mg (7%). Nažloutlá olejovitá kapalina. Látku se nám nepodařilo získat v tomto kroku čistou, vždy byl přítomen i polohový izomer.

**(Z)-3-(tributylstannyl)-5-hexyliden-5,6-dihydropyran-2-on (116)**

**(E)-4-(tributylstannyl)-5-hexyliden-5,6-dihydropyran-2-on (117)**

Schéma přípravy:



Postup přípravy:

Ke směsi látek **114**, **115** (2.38 g, 4.08 mmol) v MeOH (30 ml) byl přisypán Dowex 50 (2.3 g) a po 30 minutách byla reakční směs odpařena a vyčištěna sloupcovou chromatografií (hexan:ethyl-acetát 95:5).

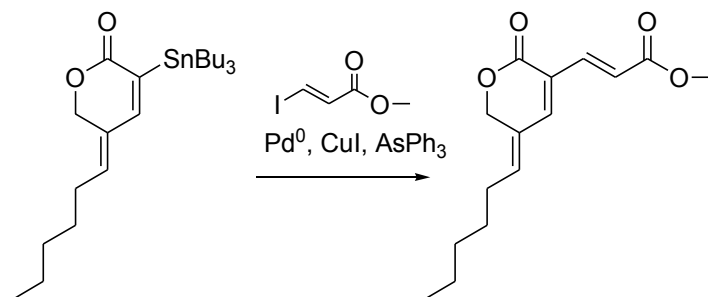
Výtěžek: Látka **116** - 1.03 g (54%), nažloutlá olejovitá kapalina. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

7.04 t, 1H,  $J_{\text{Sn-H}} = 22.7$  (CH); 5.72 tt, 1H,  $J_1 = 2.1$ ,  $J_2 = 7.6$  (CH); 5.03-5.00 m, 2H (OCH<sub>2</sub>); 2.08 q, 2H,  $J_1 = 7.6$  (CH<sub>2</sub>); 1.56-1.41 m, 6H (CH<sub>2</sub>); 1.37-1.22 m, 12H (CH<sub>2</sub>); 1.05-0.97 m, 6H (CH<sub>2</sub>); 0.93-0.84 m, 12H (CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 166.9, 154.2, 135.2, 133.5, 128.2, 66.5, 31.4, 29.1, 28.8, 27.3, 22.4, 13.7, 9.9. IR (ATR),  $\nu_{\text{max}}$ : 2954, 2922, 2869, 2853, 1697, 1636, 1568, 1456, 1375, 1159, 1069, 1044. LRMS (ESI),  $m/z$  (%): 471.0 [M+H]<sup>+</sup> (12), 413.3 (100), 303.1 (25), 291.1 (38), 235.0 (25), 179.1 (10).

Látka **117** – 80 mg (43%), nažloutlá olejovitá kapalina. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 6.01 t, 1H,  $J_{\text{Sn-H}} = 24.2$  (CH); 5.65 t, 1H,  $J_1 = 7.5$  (CH); 4.99-4.96 m, 2H (OCH<sub>2</sub>); 2.17 q, 2H,  $J_1 = 7.5$  (CH<sub>2</sub>); 1.57-1.23 m, 18H (CH<sub>2</sub>); 1.08-0.99 m, 6H (CH<sub>2</sub>); 0.94-0.84 m, 12H (CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 166.6, 162.1, 138.4, 132.6, 126.2, 66.1, 31.3, 29.4, 28.9, 28.4, 27.2, 22.4, 14.0, 13.6, 10.4. IR (ATR),  $\nu_{\text{max}}$ : 2955, 2922, 1853, 1717, 1631, 1458, 1377, 1231, 1045. LRMS (ESI),  $m/z$  (%): 413.1 (100), 333.3 (64), 305.1 (86), 288.4 (34), 254.7 (15), 234.9 (22), 176.3 (12).

### (2E)-methyl 3-((5Z)-5-hexyliden-5,6-dihydro-2-oxo-2H-pyran-3-yl)akrylát (118)

Schéma přípravy:



Postup přípravy:

Ke roztoku látky **116** (0.32 g, 0.7 mmol) rozpuštěné v bezvodém DMF (5 ml) byl přidán jodid měďný (97.0 mg, 0.51 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (17.7 mg, 0.017 mmol), trifenylyarsen (10.5 mg, 0.034 mmol) a (*E*)-methyl-3-jodakrylát (0.19 g, 0.9 mmol). Po 12 hodinách byla reakční směs vytřepána mezi EtOAc (20 ml) a nasycený vodný roztok NH<sub>4</sub>Cl. Organická fáze byla vysušena nad bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, následně odpařena a vyčištěna sloupcovou chromatografií (hexan:ethyl-acetát 8:2).

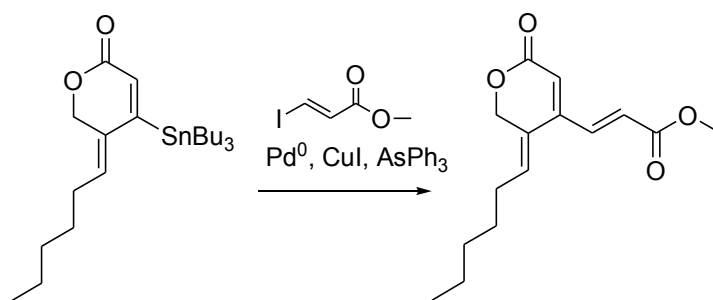
Výtěžek: 107 mg (58%), nažloutlá olejovitá kapalina. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.38 d,



$^1\text{H}$ ,  $J_1 = 16.0$  (CH); 7.15 s, 1H (CH); 6.77 d, 1H,  $J_1 = 16.0$  (CH); 6.08-5.98 m, 1H (CH); 5.08-5.05 m, 2H (OCH<sub>2</sub>); 3.77 s, 3H (OCH<sub>3</sub>); 2.20-2.08 m, 2H (CH<sub>2</sub>); 1.52-1.23 m, 6H (CH<sub>2</sub>) 0.94-0.85 m, 3H (CH<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 167.4, 162.3, 145.3, 141.3, 138.7, 128.1, 122.0, 121.8, 66.1, 51.7, 31.4, 28.7, 27.8, 22.4, 13.9. IR (ATR),  $\nu_{\text{max}}$ : 2953, 2927, 2857, 1717, 1616, 1457, 1298, 1193, 1168, 1036. LRMS (ESI),  $m/z$  (%): 265.2 [M+H]<sup>+</sup> (100), 235.0 (56), 233.0 (67), 199.2 (35), 191.3 (30), 162.4 (11), 109.1 (12), 77.9 (15).

### (2E)-methyl 3-((5Z)-5-hexyliden-5,6-dihydro-2-oxo-2H-pyran-4-yl)akrylát (119)

Schéma přípravy:



Postup přípravy:

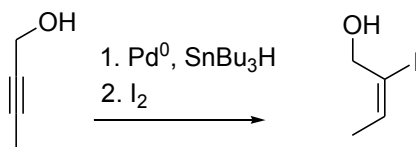
Ke roztoku látky **117** (77 mg, 0.19 mmol) rozpuštěné v bezvodém DMF (5 ml) byl přidán jodid měďný (26.6 mg, 0.14 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (4.85 mg, 0.005 mmol), trifenylarsen (2.88 mg, 0.009 mmol) a (*E*)-methyl-3-jodakrylát (53 mg, 0.25 mmol). Po 12 hodinách byla reakční směs vytřepána mezi EtOAc (10 ml) a nasycený vodný roztok NH<sub>4</sub>Cl. Organická fáze byla vysušena nad bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, následně odpařena a vyčištěna sloupcovou chromatografií (hexan:ethyl-acetát 85:15).

Výtěžek: 20 mg (40%), nažloutlá olejovitá kapalina.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.44 dd, 1H,  $J_1 = 15.9$ ,  $J_2 = 0.8$  (CH); 6.36 d, 1H,  $J_1 = 15.9$  (CH); 6.01-6.09 m, 1H (CH); 6.03 s (overlapped) 1H (CH); 5.00-4.98 m, 2H (OCH<sub>2</sub>); 3.81 s, 3H (OCH<sub>3</sub>); 2.21 q, 2H,  $J_1 = 7.5$  (CH<sub>2</sub>); 1.52-1.41 m, 2H (CH<sub>2</sub>); 1.38-1.20 m, 4H (CH<sub>2</sub>); 0.90 t, 3H,  $J_1 = 6.9$  (CH<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 166.2, 164.3, 149.0, 138.8, 137.2, 126.5, 126.2, 115.5, 66.4, 52.4, 31.7, 28.9, 28.6, 22.6, 14.2. IR (ATR),  $\nu_{\text{max}}$ : 2953, 2928, 2855, 1719, 1637, 1436, 1262, 1193, 1168, 1036. LRMS (ESI),  $m/z$  (%): 265.2 [M+H]<sup>+</sup> (21), 235.0 (46), 233.0 (55), 199.2 (100), 191.3 (32), 162.4 (24), 77.9 (22).

### 5.3.15 Příprava $\beta$ -substituovaných $\gamma$ -alkylidenpentenolidů

#### (*E*)-2-jodbut-2-en-1-ol (120)

Schéma přípravy:



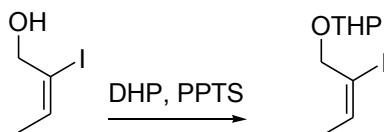
Postup přípravy:

K roztoku but-2-yn-1-olu (1.7 g, 24.3 mmol) a tetrakis(trifenylofosfin) palladia (0.28 g, 0.24 mmol) v bezvodém THF (50 ml) byl pod atmosférou Ar pomalu přikapán tributylcínhydrid (6.5 ml, 26.5 mmol). Po pěti minutách byl do roztoku nasypán čistý jód (6.73 g, 52.9 mmol). Po 15 minutách byla reakční směs vytřepána mezi ethyl-acetát (40 ml) a nasycený vodný roztok Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Organická fáze byla vysušena nad bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, následně odpařena a vyčištěna sloupcovou chromatografií (hexan:ethyl-acetát 95:5).

Výtěžek 3.70 g (77%), bezbarvá olejovitá kapalina. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 6.38 q, 1H, *J*<sub>1</sub> = 7.1 (CH); 4.23 d, 2H, *J*<sub>1</sub> = 5.8 (OCH<sub>2</sub>); 1.75 d, 3H, *J*<sub>1</sub> = 7.1 (CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 138.0, 102.8, 64.6, 16.6. Naměřená NMR spektra se shodovala s daty popsanými v publikaci<sup>134</sup>.

#### 2-((*E*)-2-jodbut-2-enyloxy)-tetrahydro-2*H*-pyran (121)

Schéma přípravy:



Postup přípravy:

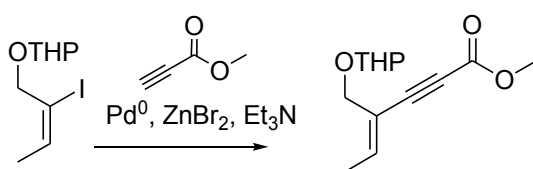
Jodalkohol **120** (3.0 g, 15.2 mmol) byl rozpuštěn v bezvodém CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (70 ml) pod atmosférou Ar. Poté byl přidán pyridinium-*p*-toluensulfonát (93.0 mg, 0.35 mmol) a následně 3,4-dihydro-2*H*-pyran (1.5 ml, 19.5 mmol). Po 16 hodinách při pokojové teplotě byl z reakční směsi odpařen CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a zbytek byl vytřepán mezi EtOAc a 5% vodný roztok Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Organická fáze byla vysušena nad bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, následně odpařena a vyčištěna

sloupcovou chromatografií (hexan:ethyl-acetát 8:2).

Výtěžek 3.93 g (92%), bezbarvá olejovitá kapalina.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 6.48 q, 1H,  $J_1 = 7.2$  (CH); 4.66 t, 1H,  $J_1 = 3.6$  (OCH); 4.34-4.20 m, 2H ( $\text{OCH}_2$ ); 3.96-3.86 m, 1H ( $\text{OCH}_2$ ); 3.58-3.48 m, 1H ( $\text{OCH}_2$ ); 1.74 d (overlapped), 3H,  $J_1 = 7.2$  ( $\text{CH}_3$ ); 1.92-1.48 m, 6H ( $\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 140.0, 98.1, 96.7, 67.7, 62.2, 30.4, 25.4, 19.1, 16.7. IR (ATR),  $\nu_{\text{max}}$ : 2948, 2923, 2853, 1628, 1427, 1223, 1107, 1032. LRMS (ESI),  $m/z$  (%): 283.0 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  (1), 254.2 (32), 239.1 (100), 207.0 (14), 193.1 (22), 157.0 (29), 139.1 (25).

### (*Z*)-methyl 4-((tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)methyl)hex-4-en-2-ynoát (122)

Schéma přípravy:



Postup přípravy:

**Roztok A:** Bromid zinečnatý (7.5 g, 3.34 mmol) byl vyžihán do sucha pod vysokým vakuem, ponechán zchladnout pod atmosférou Ar a následně rozpuštěn v bezvodém THF (65 ml). Poté byl přidán triethylamin (18.8 ml, 0.13 mol), během několika minut se roztok zbarvil dočervena.

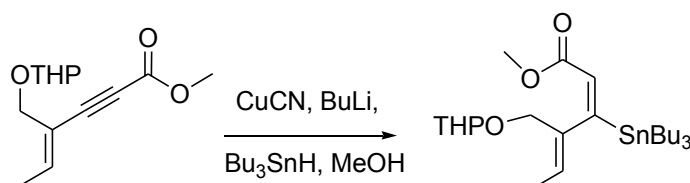
**Roztok B:**  $\text{PdCl}_2[(2\text{-furyl})_3\text{P}]_2$  (0.86 g, 1.32 mmol) byl rozpuštěn v bezvodém THF (8 ml) pod atmosférou Ar, ochlazen na  $-78^\circ\text{C}$  a k tomuto roztoku bylo přikapáno 2.0M BuLi (1.3 ml, 2.6 mmol), roztok se během 30 minut ohřál na  $-30^\circ\text{C}$  a poté k němu byl přidán jodid **121** (5.0 g, 15.0 mmol) v bezvodém THF (20 ml) a reakční směs byla ohřáta na  $0^\circ\text{C}$ , poté k ní byl přikanylován čerstvě připravený roztok A, methyl-propiolát (2.51 ml, 28.09 mmol). Po 4 hodinách byla reakce ukončena a směs vytřepána mezi ethyl-acetát a nasycený vodný roztok  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Organická fáze byla vysušena nad bezvodým  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , následně odpařena a vyčištěna sloupcovou chromatografií (hexan:ethyl-acetát 9:1).

Výtěžek 1.82 g (51%), bezbarvá olejovitá kapalina.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 6.48 q, 1H,  $J_1 = 7.4$  (CH); 4.66 t, 1H,  $J_1 = 3.3$  (OCH); 4.30-4.11 m, 2H ( $\text{OCH}_2$ ); 3.93-3.84 m, 1H ( $\text{OCH}_2$ ); 3.76 s, 3H ( $\text{OCH}_3$ ); 3.56-3.47 m, 1H ( $\text{OCH}_2$ ); 1.86 d (overlapped), 3H,  $J_1 = 7.4$  ( $\text{CH}_3$ ); 1.89-1.47 m, 6H ( $\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 155.0, 144.4, 119.2, 98.5, 97.9, 88.3, 63.0, 62.4, 53.0, 30.8, 25.7, 19.5, 15.1. IR (ATR),  $\nu_{\text{max}}$ : 2945, 2872, 1713, 1435, 1253, 1200, 1120,

1021. LRMS (ESI),  $m/z$  (%): 261.3  $[M+Na]^+$  (100), 249.1 (51), 199.2 (44), 175.3 (32), 137.1 (27), 105.2 (29), 85.0 (43).

**(2E,4E)-methyl 3-(tributylstannyl)-4-((tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)methyl)hexa-2,4-dienoát (123)**

Schéma přípravy:



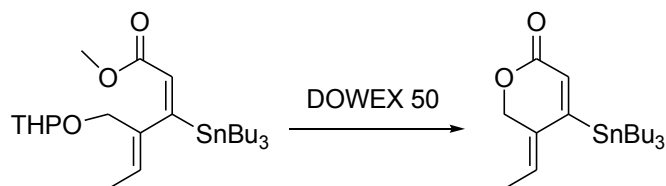
Postup přípravy:

K roztoku CuCN (0.42 g, 4.69 mmol) v bezvodém THF (10 ml) bylo při  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  pod atmosférou Ar pomalu přikapáno 2.0M BuLi (3.6 ml, 7.2 mmol). Po 10 minutách byl k reakci přidán tributylcínhydrid (2.54 ml, 9.36 mmol). Po dalších 10 minutách byl k reakci přidán bezvodý MeOH (0.18 ml, 4.68 mmol) a po pěti minutách byl ke směsi pomalu přidán roztok esteru **122** (0.87 g, 3.6 mmol) v bezvodém THF (7 ml). Směs byla míchána při  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  4 hodiny a poté byl k reakční směsi přidán nasycený vodný roztok  $\text{NH}_4\text{Cl}$  upravený roztokem  $\text{NH}_4\text{OH}$  na  $\text{pH}=8$  (10 ml) a směs byla míchána než se směs samovolně ohřála na pokojovou teplotu. Barva roztoku se nakonec změnila na tmavě modrou. Směs byla poté vytřepána ethylacetátem (3x20 ml). Organická fáze byla vysušena nad bezvodým  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , následně odpařena a vyčištěna sloupcovou chromatografií (hexan:ethylacetát 95:5).

Výtěžek: 1.18 g (61%), nažloutlá olejovitá kapalina.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 5.91 t, 1H,  $J_{\text{Sn-H}} = 29.8$  (CH); 5.15 q, 1H,  $J_1 = 6.9$  (CH); 4.59 t, 1H,  $J_1 = 3.3$  (OCH); 4.42 d, 1H,  $J_1 = 11.6$  (OCH<sub>2</sub>); 4.12 d, 1H,  $J_1 = 11.6$  (OCH<sub>2</sub>); 3.89-3.79 m, 1H (OCH<sub>2</sub>); 3.65 s, 3H (OCH<sub>3</sub>); 3.54-3.45 m, 1H (OCH<sub>2</sub>); 1.74 d (overlapped), 3H,  $J_1 = 6.9$  (CH<sub>3</sub>); 1.82-1.42 m, 12H (CH<sub>2</sub>); 1.37-1.23 m, 6H (CH<sub>2</sub>); 1.00-0.93 m, 6H (CH<sub>2</sub>); 0.88 t, 9H,  $J_1 = 7.4$  (CH<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 172.7, 164.4, 140.8, 127.0, 120.5, 98.0, 65.2, 61.7, 50.9, 30.5, 28.8, 27.3, 25.5, 19.2, 13.6, 13.5, 10.4. IR (ATR),  $\nu_{\text{max}}$ : 2923, 2870, 2852, 1724, 1585, 1432, 1260, 1193, 1163, 1021. LRMS (ESI),  $m/z$  (%): 553.2  $[M+Na]^+$  (10), 505.1 (60), 485.2 (52), 460.8 (46), 375.9 (100), 291.1 (67), 232.9 (48).

### (5*E*)-4-(tributylstannyl)-5-ethyliden-5,6-dihydropyran-2-on (124)

Schéma přípravy:



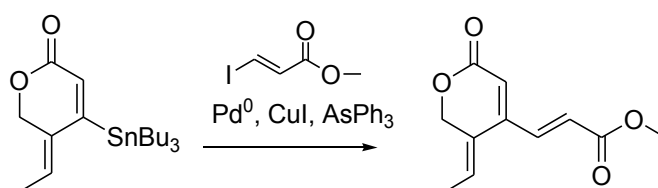
Postup přípravy:

K látce **123** (1.18 g, 2.22 mmol) v MeOH (20 ml) byl přisypán Dowex 50 (1.1 g) a po 30 minutách byla reakční směs odpařena a vyčištěna sloupcovou chromatografií (hexan:ethylacetát 95:5).

Výtěžek: 0.61 g (67%), nažloutlá olejovitá kapalina. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 6.00 t, 1H,  $J_{\text{Sn-H}} = 24.2$  (CH); 5.71 qt, 1H,  $J_1 = 1.8$ ,  $J_2 = 7.3$  (CH); 5.00-4.97 m, 2H (OCH<sub>2</sub>); 1.83 d, 3H,  $J_1 = 7.3$  (CH<sub>3</sub>); 1.55-1.42 m, 6H (CH<sub>2</sub>); 1.37-1.23 m, 6H (CH<sub>2</sub>); 1.07-0.99 m, 6H (CH<sub>2</sub>); 0.88 t, 9H,  $J_1 = 7.4$  (CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 162.1, 133.5, 132.2, 126.1, 65.9, 28.9, 27.2, 14.3, 13.6, 10.4. IR (ATR),  $\nu_{\text{max}}$ : 2923, 2870, 1709, 1636, 1457, 1376, 1234, 1059. LRMS (ESI),  $m/z$  (%): 415.1 [M+H]<sup>+</sup> (74), 389.2 (59), 373.1 (46), 351.1 (41), 291.3 (25), 279.3 (100), 248.6 (20).

### (2*E*)-methyl 3-((5*Z*)-5-ethyliden-5,6-dihydro-2-oxo-2*H*-pyran-4-yl)akrylát (125)

Schéma přípravy:



Postup přípravy:

Ke roztoku látky **124** (0.29 g, 0.7 mmol) rozpuštěné v bezvodém DMF (5 ml) byl přidán jodid měďný (97.0 mg, 0.51 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (17.7 mg, 0.017 mmol), trifénylarsen (10.5 mg, 0.034 mmol) a (*E*)-methyl-3-jodakrylát (0.19 g, 0.9 mmol). Po 12 hodinách byla reakční směs vytřepána mezi EtOAc (20 ml) a nasycený vodný roztok NH<sub>4</sub>Cl. Organická fáze byla vysušena nad bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, následně odpařena a vyčištěna sloupcovou chromatografií (hexan:ethylacetát 85:15).

Výtěžek: 78 mg (54%), nažloutlá olejovitá kapalina.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.43 dd, 1H,  $J_1 = 15.9$ ,  $J_2 = 0.5$  (CH); 6.36 d, 1H,  $J_1 = 15.9$  (CH); 6.21-6.11 m, 1H (CH); 6.03 s, 1H (CH); 5.03-5.01 m, 2H ( $\text{OCH}_2$ ); 3.81 s, 3H ( $\text{OCH}_3$ ); 1.89 d, 3H,  $J_1 = 7.1$  ( $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 165.8, 164.0, 148.6, 138.5, 131.1, 127.1, 126.0, 115.1, 65.9, 52.1, 14.1. IR (ATR),  $\nu_{\text{max}}$ : 2924, 2853, 1707, 1637, 1433, 1237, 1172. LRMS (ESI),  $m/z$  (%): 209.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100), 191.1 (15), 177.0 (10), 159.1 (14), 149.1 (10).

# LITERATURA

- 1 W. Herz et al., *Fortschritte Der Chemie Organischer Naturstoffe / Progress in the Chemistry of Organic Natural Products / Volume 75* (Birkhäuser, 1998)
- 2 Markus Kalesse et al., "The Chemistry and Biology of Ratjadone," *ChemBioChem* 2001, no. 9: 709-714; Suzanne B. Buck et al., "Fundamental Role of the Fostriecin Unsaturated Lactone and Implications for Selective Protein Phosphatase Inhibition," *Journal of the American Chemical Society* 125, no. 51 (December 1, 2003): 15694-15695
- 3 Paul M. Dewick, *Medicinal Natural Products* (John Wiley and Sons, 2009)
- 4 Toshiaki Teruya et al., "Biselides A-E: novel polyketides from the Okinawan ascidian *Didemnidae* sp.," *Tetrahedron* 61, no. 27 (July 4, 2005): 6561-6567
- 5 Guy Emmanuel Raelison et al., "Absolute Configuration of Two New 6-Alkylated  $\alpha$ -Pyrone (*H*-Pyran-2-ones) from *Ravensara crassifolia*," *Helvetica Chimica Acta* 84, no. 11 (2001): 3470-3476
- 6 Eva Falomir et al., "Stereoselective Synthesis and Determination of the Cytotoxic Properties of Spicigerolide and Three of Its Stereoisomers," *The Journal of Organic Chemistry* 68, no. 14 (July 1, 2003): 5672-5676.
- 7 Rogelio Pereda-Miranda, Mabel Fragoso-Serrano, and Carlos M. Cerda-García-Rojas, "Application of molecular mechanics in the total stereochemical elucidation of spicigerolide, a cytotoxic 6-tetraacetyloxyheptenyl-5,6-dihydro- $\alpha$ -pyrone from *Hyptis spicigera*," *Tetrahedron* 57, no. 1 (January 1, 2001): 47-53
- 8 Watt, J. M.; Brandwijk, M. G. B. "The Medicinal and Poisonous Plants of Southern and Eastern Africa; Livingstone: Edinburgh," 1962: 516.
- 9 T. R. Govindachari and P. C. Parthasarathy, "Cryptocaryalactone, a novel 5,6-dihydro-2H-pyran-2-one from gamb.," *Tetrahedron Letters* 12, no. 37 (1971): 3401-3402
- 10 S. Zschocke and J. van Staden., "Cryptocarya species - substitute plants for *Ocotea bullata*? A pharmacological investigation in terms of cyclooxygenase-1 and -2 inhibition," *Journal of Ethnopharmacology* 71, no. 3 (August 2000): 473-478
- 11 T. X. Fu et al., "Kurzilactone from *Cryptocarya kurzii*," *Phytochemistry* 33, no. 5 (July 23, 1993): 1272-1274
- 12 Mélanie Journoud and Peter J. H. Jones, "Red yeast rice: a new hypolipidemic drug," *Life Sciences* 74, no. 22 (April 16, 2004): 2675-2683
- 13 Mee Young Hong et al., "Anticancer effects of Chinese red yeast rice versus monacolin K alone on colon cancer cells," *The Journal of Nutritional Biochemistry* 19, no. 7 (July 2008): 448-458; Wun-Yuan Lin, Ching-Yung Song, and Tzu-Ming Pan, "Proteomic Analysis of Caco-2 Cells Treated with Monacolin K," *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 54, no. 17 (2006): 6192-6200
- 14 Wilson Cardona et al., "Antiparasite and antimycobacterial activity of passifloricin analogues," *Tetrahedron* 62, no. 17 (April 24, 2006): 4086-4092
- 15 Fernando Echeverri et al., "Passifloricins, polyketides  $\alpha$ -pyrones from *Passiflora foetida* resin," *Phytochemistry* 56, no. 8 (April 2001): 881-885
- 16 Feng-Lin Hsu et al., "Caffeic Acid as Active Principle from the Fruit of *Xanthium strumarium* to Lower Plasma Glucose in Diabetic Rats," *Planta Medica* 66, (2000): 228-230
- 17 Ferdinand Bohlmann and Antoinette Suwita, "Ein neues bisabolen-derivat und ein neues dihydro kaffeensäure-derivat aus *Tarchonanthus trilobus*," *Phytochemistry* 18, no. 4 (1979): 677-678
- 18 Luc Van Puyvelde and Norbert De Kimpe, "Tetradenolide, an  $\alpha$ -Pyrone from *tetradenia riparia*," *Phytochemistry* 49, no. 4 (October 27, 1998): 1157-1158
- 19 Horacio A. Priestap, Julio D. Bonafede, and Edmundo A. Rúveda, "Argentilactone, a novel 5- hydroxyacid lactone from *Aristolochia argentina*," *Phytochemistry* 16, no. 10 (1977): 1579-1582
- 20 Doris Carmona et al., "Antiprotozoal 6-Substituted-5,6-Dihydro- $\alpha$ -Pyrone from *Raimondia CF. Monoica*," *Natural Product Research* 17, no. 4 (August 2003): 275-280
- 21 Mamoru Matsuda et al., "Cytotoxic 6-Substituted 5,6-Dihydro-2H-pyran-2-ones from a Brazilian Medicinal Plant, *Chorisia crispiflora*," *Heterocycles* 38, no. 6 (June 1, 1994): 1229-1232
- 22 Aimée H. Walsh, Aiyang Cheng and Richard E. Honkanen, "Fostriecin, an antitumor antibiotic with inhibitory activity against serine/threonine protein phosphatases types 1 (PP1) and 2A (PP2A), is highly selective for PP2A," *FEBS Letters* 416, no.3 (27 October 1997): 230-234
- 23 Frosina and Rossi, "Effect of topoisomerase poisoning by antitumor drugs VM 26, fostriecin and camptothecin on DNA repair replication by mammalian cell extracts."
- 24 R S de Jong et al., "Phase I and pharmacokinetic study of the topoisomerase II catalytic inhibitor fostriecin," *Br J Cancer* 79, no. 5-6 (January 29, 1999): 882-887
- 25 Buck et al., "Fundamental Role of the Fostriecin Unsaturated Lactone and Implications for Selective Protein Phosphatase Inhibition." *Journal of the American Chemical Society* 125, no. 51 (December 1, 2003): 15694-15695
- 26 Alfonso Romo De Vivar, Patricia Vidales, and Ana-Lidia Pérez, "An aliphatic  $\delta$ -lactone from *Hyptis urticoides*," *Phytochemistry* 30, no. 7 (1991): 2417-2418
- 27 Jorge García-Fortanet et al., "Stereoselective synthesis of hyptolide and 6-epi-hyptolide," *Tetrahedron* 60, no. 52 (December 20, 2004): 12261-12267

- 28 Pereda-Miranda, Fragoso-Serrano, and Cerda-García-Rojas, "Application of molecular mechanics in the total stereochemical elucidation of spicigerolide, a cytotoxic 6-tetraacetyloxyheptenyl-5,6-dihydro- $\alpha$ -pyrone from *Hyptis spicigera*."
- 29 Rogelio Pereda-Miranda et al., "Structure and Stereochemistry of Pectinolides A-C, Novel Antimicrobial and Cytotoxic 5,6-Dihydro- $\alpha$ -pyrones from *Hyptis pectinata*," *Journal of Natural Products* 56, no. 4 (April 1, 1993): 583-593
- 30 Guang-Hua Lu et al., "10-epi-Olguine from *Rabdosia ternifolia*," *Journal of Natural Products* 60, no. 4 (April 1, 1997): 425-427
- 31 Lia Dewi Juliawaty et al., "A 6-substituted-5,6-dihydro-2-pyrone from *Cryptocarya strictifolia*," *Phytochemistry* 54, no. 8 (August 2000): 989-993
- 32 S Kobayashi et al., "Pironetin, a novel plant growth regulator produced by *Streptomyces* sp. NK10958. II. Structural elucidation," *The Journal of Antibiotics* 47, no. 6 (June 1994): 703-707.
- 33 Takeo Usui et al., "The Anticancer Natural Product Pironetin Selectively Targets Lys352 of  $\alpha$ -Tubulin," *Chemistry & Biology* 11, no. 6 (June 2004): 799-806
- 34 Cilene Marquissolo et al., "Asymmetric total synthesis and antiproliferative activity of goniotalamin oxide isomers," *Bioorganic Chemistry* 37, no. 2 (April 2009): 52-56
- 35 T. W. Sam et al., "Goniotalamin oxide: An embryotoxic compound from (annonaceae)," *Tetrahedron Letters* 28, no. 22 (1987): 2541-2544
- 36 Motomasa Kobayashi et al., "Callystatin A, a potent cytotoxic polyketide from the marine sponge, *Callyspongia truncata*," *Tetrahedron Letters* 38, no. 16 (April 21, 1997): 2859-2862
- 37 Nobutoshi Murakami, Masanori Sugimoto, and Motomasa Kobayashi, "Participation of the  $\beta$ -hydroxyketone part for potent cytotoxicity of callystatin A, a spongean polyketide," *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 9, no. 1 (January 2001): 57-67
- 38 Klaus Gerth et al., "Ratjadon: A New Antifungal Compound from *Sorangium cellulosum* (Myxobacteria)," *The Journal of Antibiotics* 48, no.9 (1995): 973-976
- 39 Markus Kalesse et al., "The Chemistry and Biology of Ratjadone," *ChemBioChem* 2, no. 9 (Sep 10, 2001): 709-714
- 40 Vincent Dumontet et al., "Cytotoxic Flavonoids and  $\alpha$ -Pyrone from *Cryptocarya obovata*," *Journal of Natural Products* 67, no. 5 (May 1, 2004): 858-862
- 41 Takahide Kihara et al., "Effects of Prenatal Rubratoxin-B Exposure on Behaviors of Mouse Offspring," *Toxicol. Sci.* 61, no. 2 (June 1, 2001): 368-373
- 42 Nagashima H and Goto T, "Rubratoxin B Induces Apoptosis in HL-60 Cells in the Presence of Internucleosomal Fragmentation.," *Journal of the Japanese Association of Mycotoxicology*, no. 46 (1998): 17-22
- 43 Peter Kleinwachter et al., "Colossolactones, New Triterpenoid Metabolites from a Vietnamese Mushroom *Ganoderma colossuLRMS* (ESI)," *Journal of Natural Products* 64, no. 2 (February 1, 2001): 236-239
- 44 Jian-Xin Pu et al., "Compounds from *Kadsura heteroclita* and related anti-HIV activity," *Phytochemistry* 69, no. 5 (March 2008): 1266-1272
- 45 Quan-Zhong Sun et al., "Three New Lignans, Longipedunins A—C, from *Kadsura longipedunculata* and Their Inhibitory Activity against HIV-1 Protease," *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 54, no. 1 (2006): 129-132
- 46 Ho-Jae Lee et al., "Gelastatins, New Inhibitors of Matrix Metalloproteinases from *Westerdykella multispora* F50733," *Annals of the New York Academy of Sciences* 878, (1999): 635-637
- 47 Eun Jin Kim and Soo Y. Ko, "Synthesis of arylidene-substituted gelastatin analogues and their screening for MMP-2 inhibitory activity," *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 13, no. 12 (June 2, 2005): 4103-4112
- 48 Sean F. Brady and Jon Clardy, "CR377, a New Pentaketide Antifungal Agent Isolated from an Endophytic Fungus," *Journal of Natural Products* 63, no. 10 (October 1, 2000): 1447-1448
- 49 Valerie Boucard, Garance Broustal, and Jean Marc Campagne, "Synthetic Approaches to  $\alpha,\beta$ -Unsaturated  $\delta$ -Lactones and Lactols," *European Journal of Organic Chemistry* 2007, no. 2 (2007): 225-236
- 50 Rob G. Hofstra et al., "Chemistry of ketene acetals. Part 9. A simple 'one-pot' synthesis of 4-hydroxy- $\delta$ -lactones and 5,6-dihydro-2-pyrone from 1,1-dimethoxypropene and  $\beta$ -oxy aldehydes," *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, no. 8 (1988): 2315-2322
- 51 Masayuki Sato et al., "Highly enantioselective reduction of acetoacetylated meldrum's acid with fermenting baker's yeast," *Tetrahedron Letters* 31, no. 51 (1990): 7463-7466
- 52 Radan Schiller "Disertační práce," Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, (2004)
- 53 Ph. Coutrot, C. Grison, and C. Bômont, "5-formyl- $\delta$ -valerolactone : A useful synthon for the chiral synthesis of the vespa orientalis pheromone and the mosquito oviposition attractant pheromone," *Tetrahedron Letters* 35, no. 45 (November 7, 1994): 8381-8384
- 54 Guy Solladié and Laurence Gressot-Kempf, "Chiral sulfoxides in asymmetric synthesis: Enantioselective synthesis of (-)-(5S,7R)-Tarchonanthuslactone," *Tetrahedron: Asymmetry* 7, no. 8 (August 1996): 2371-2379
- 55 C. V. Ramana et al., "A Carbohydrate-Based Approach for the Total Synthesis of 1,3-Polyol/ $\alpha$ -Pyrone Antifungal Natural Products," *The Journal of Organic Chemistry* 70, no. 20 (2005): 8216-8219
- 56 Gowravaram Sabitha, V. Bhaskar, and J.S. Yadav, "The first asymmetric total synthesis of (R)-tuberolactone, (S)-jasmine lactone and (R)- $\delta$ -decalactone," *Tetrahedron Letters* 47, no. 46 (November 13, 2006): 8179-8181
- 57 Juan Carlos Carretero and Léon Ghosez, "A practical route towards  $\alpha,\beta$ -unsaturated  $\delta$ -lactones based on a [3+3] strategy. Synthesis of (-)-argenilactone," *Tetrahedron Letters* 29, no. 17 (1988): 2059-2061



- 58 Dieter Enders and Daniel Steinbusch, "An Efficient Asymmetric Synthesis of Tarchonanthuslactone," *European Journal of Organic Chemistry* 2003, no. 22 (2003): 4450-4454
- 59 Dieter Enders et al., "Asymmetric Total Synthesis of (-)-Callystatin A and (-)-20-*epi*-Callystatin A Employing Chemical and Biological Methods," *Chemistry - A European Journal* 8, no. 18 (2002): 4272-4284
- 60 Dieter Enders et al., "Asymmetric Total Synthesis of (-)-Pironetin Employing the SAMP/RAMP Hydrazone Methodology," *Chemistry - A European Journal* 13, no. 14 (2007): 3942-3949
- 61 Daniel Drochner and Michael Muller, "Total Synthesis of (*R*)- and (*S*)-*semi*-Vioxanthin," *European Journal of Organic Chemistry* 2001, no. 1 (2001): 211-215
- 62 Richard H. Schlessinger and Kevin W. Gillman, "Asymmetric total synthesis of (+)-phomalactone, (+)-acetylphomalactone and (+)-asperlin utilizing a novel syn-selective C4-oxa-vinylogous urethane," *Tetrahedron Letters* 40, no. 7 (February 12, 1999): 1257-1260
- 63 J.-M. Campagne et al., "Stereoselective Synthesis of C1-C5, C7-C15 and C17-C24 Fragments of (+)Discodermolide Using a Catalytic and Asymmetric Vinylogous Mukiyama Reaction," *Synlett* 6, no.4 (March 2004): 720-723
- 64 Gary E. Keck, Xiang-Yi Li, and Chad E. Knutson, "A Versatile Preparation of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Lactones from Homoallylic Alcohols," *Organic Letters* 1, no. 3 (1999): 411-414
- 65 Gary E. Keck, Chad E. Knutson, and Sarah A. Wiles, "Total Synthesis of the Immunosuppressant (-)-Pironetin (PA48153C)," *Organic Letters* 3, no. 5 (March 1, 2001): 707-710
- 66 Michael Wolberg et al., "Large-Scale Synthesis of New Pyranoid Building Blocks Based on Aldolase-Catalysed Carbon-Carbon Bond Formation," *Advanced Synthesis & Catalysis* 350, no. 11-12 (2008): 1751-1759
- 67 Kounosuke Oisaki et al., "Catalytic Enantioselective Alkylative Aldol Reaction: Efficient Multicomponent Assembly of Dialkylzincs, Allenic Esters, and Ketones toward Highly Functionalized  $\delta$ -Lactones with Tetrasubstituted Chiral Centers," *Journal of the American Chemical Society* 129, no. 23 (June 1, 2007): 7439-7443.
- 68 Lili Lin et al., "Efficient Enantioselective Hetero-Diels-Alder Reaction of Brassard's Diene with Aliphatic Aldehydes: A One-Step Synthesis of (*R*)-(+)-Kavain and (*S*)-(+)-Dihydrokavain," *Organic Letters* 10, no. 6 (March 1, 2008): 1311-1314.
- 69 David E. Chavez and Eric N. Jacobsen, "Total Synthesis of Fostriecin (CI-920)," *Angewandte Chemie International Edition* 40, no. 19 (2001): 3667-3670
- 70 Paolo S. Tiseni and René Peters, "Lewis Acid-Lewis Base Catalyzed Enantioselective Hetero-Diels-Alder Reaction for Direct Access to  $\delta$ -Lactones," *Organic Letters* 10, no. 10 (May 1, 2008): 2019-2022.
- 71 Helene Audrain and Karl Anker Jorgensen, "A New Catalytic Enantioselective Approach to Optically Active Lactones by Addition Reactions to  $\alpha$ -Dicarbonyl Compounds," *Journal of the American Chemical Society* 122, no. 46 (November 1, 2000): 11543-11544
- 72 Ângelo de Fátima and Ronaldo Aloise Pilli, "Total syntheses of (*R*)-argentilactone and (*R*)-goniothalamine via catalytic enantioselective allylation of aldehydes," *Tetrahedron Letters* 44, no. 48 (November 24, 2003): 8721-8724
- 73 J.S. Yadav et al., "Stereoselective synthesis of tarchonanthuslactone via the Prins cyclisation," *Tetrahedron* 63, no. 12 (March 19, 2007): 2689-2694.
- 74 P. Veeraraghavan Ramachandran, Guang-Ming Chen[2], and Herbert C. Brown\*, "Efficient Synthesis of Enantiomerically Pure C2-Symmetric Diols via the Allylboration of Appropriate Dialdehydes," *Tetrahedron Letters* 38, no. 14 (April 7, 1997): 2417-2420
- 75 Tushar Kanti Chakraborty and Subhas Purkait, "Total synthesis of hyptolide," *Tetrahedron Letters* 49, no. 38 (September 15, 2008): 5502-5504
- 76 Keisuke Maki et al., "Catalyst-Controlled Asymmetric Synthesis of Fostriecin and 8-*epi*-Fostriecin," *Journal of the American Chemical Society* 127, no. 48 (December 1, 2005): 17111-17117
- 77 Marie-Alice Virolleaud, Cyril Bressy, and Olivier Piva, "A straightforward synthesis of (*E*)- $\delta$ -alkenyl- $\beta,\gamma$ -unsaturated  $\delta$ -lactones by a tandem ring-closing/cross-coupling metathesis process," *Tetrahedron Letters* 44, no. 44 (October 27, 2003): 8081-8084
- 78 Helena FÁková et al., "Carbonylative lactonization via carbonyl oxygen attack: a short and selective total synthesis of uncinine and its analogues," *Tetrahedron Letters* 46, no. 47 (November 21, 2005): 8137-8140
- 79 Jairton Dupont and Augusto J. Donato, "A concise synthesis of (*S*)-(+)-5,6-2H-pyran-2-one via hydrozirconation-carbonylation-demetalation of O-benzyl (*S*)-(-)-4-pentyn-2-ol," *Tetrahedron: Asymmetry* 9, no. 6 (March 27, 1998): 949-954
- 80 Milan Pour et al., "Pentenolide Analogues of Antifungal Butenolides: Strategies Towards 3,6-Disubstituted Pyranones and Unexpected Loss of Biological Effect," *Collection of Czechoslovak Chemical Communications* 72, no.11 (2007): 1472-1498
- 81 Shengming Ma, Fang Liu, and Ei-ichi Negishi, "Anti-hydroalumination of Homo- and bishomopropargyl alcohols," *Tetrahedron Letters* 38, no. 22 (June 2, 1997): 3829-3832
- 82 Agnes Pommier et al., "Synthesis of (+)-Manoalide via a Copper(I)-Mediated 1,2-Metalate Rearrangement," *The Journal of Organic Chemistry* 68, no. 10 (May 1, 2003): 4008-4013
- 83 Eiji Yoneda et al., "Ruthenium-Catalyzed Cyclocarbonylation of Allenyl Alcohols and Amines: Selective Synthesis of Lactones and LactalRMS (ESI)," *The Journal of Organic Chemistry* 68, no. 22 (October 1, 2003): 8571-8576.
- 84 Xin Cheng et al., "Efficient Synthesis of 3-Chloromethyl-2(5H)-furanones and 3-Chloromethyl- 5,6-dihydropyran-2-ones via the PdCl<sub>2</sub>-Catalyzed Chlorocyclocarbonylation of 2,3- or 3,4-Allenols," *The Journal of Organic Chemistry* 73, no. 22 (November 21, 2008): 8960-8965

- 85 Xuefeng Jiang and Shengming Ma, "trans-RhCl(CO)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Catalyzed Monomeric and Dimeric Cycloisomerization of Propargylic 2,3-Dienoates. Establishment of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated  $\delta$ -Lactone Rings by Cyclometallation," *Journal of the American Chemical Society* 129, no. 37 (2007): 11600-11607
- 86 Muhammad Saeed et al., "Total synthesis and anti-leishmanial activity of R-(-)-argentilactone," *Tetrahedron Letters* 42, no. 42 (October 15, 2001): 7401-7403
- 87 Frieder W. Lichenthaler, Klaus Lorenz, and Wei-yong Ma, "A convergent total synthesis of (-)-anamarine from d-glucose," *Tetrahedron Letters* 28, no. 1 (1987): 47-50.
- 88 Ana M. Gomez et al., "A novel entry to naturally occurring 5-alkenyl  $\alpha,\beta$ -unsaturated  $\delta$ -lactones from d-glucose: syntheses of (+)-acetylphomalactone and (+)-asperlin," *Chemical Communications*, no. 17 (1997): 1647-1648
- 89 J.S. Yadav, B.V.Subba Reddy, and Ch.Suresh Reddy, "InCl<sub>3</sub>/IBX: a novel reagent system for the conversion of glycals into  $\alpha,\beta$ -unsaturated  $\delta$ -lactones," *Tetrahedron Letters* 45, no. 23 (May 31, 2004): 4583-4585
- 90 Masayuki Sato et al., "A new chiral route to 5- and 6-substituted hydroxy-2-ones utilizing enantiopure 4-cumyloxy-2-cyclopenten-1-one," *Tetrahedron Letters* 42, no. 15 (April 9, 2001): 2833-2837
- 91 Masayoshi Tsubuki et al., "Stereocontrolled syntheses of novel styryl lactones, (+)-goniodiol, (+)-goniotriol, (+)-8-acetylgoniotriol, (+)-goniofufurone, (+)-9-deoxygoniopypyrone, (+)-goniopypyrone, and (+)-altholactone from common intermediates and cytotoxicity of their congeners," *Tetrahedron* 55, no. 9 (February 26, 1999): 2493-2514
- 92 Xiaoshui Peng et al., "Enantioselective total synthesis of (+)-isoaltholactone," *Tetrahedron* 58, no. 34 (August 2002): 6799-6804.
- 93 Lycia Fournier, Philip Kocienski, and Jean-Marc Pons, "The  $\beta$ -lactone route to  $\alpha,\beta$ -unsaturated  $\delta$ -lactones. Total syntheses of ( $\pm$ )-goniothalamin and (-)-massoialactone," *Tetrahedron* 60, no. 7 (February 9, 2004): 1659-1663
- 94 Chisato Mukai, Syuichi Hirai, and Miyoji Hanaoka, "Stereoselective Syntheses of (+)-Goniotriol, (+)-8-Acetylgoniotriol, (+)-Goniodiol, (+)-9-Deoxygoniopypyrone, (+)-Altholactone, and (-)-Goniofufurone," *The Journal of Organic Chemistry* 62, no. 19 (1997): 6619-6626
- 95 Xian Huang and Hongwei Zhou, "Novel Tunable CuX<sub>2</sub>-Mediated Cyclization Reaction of Cyclopropylideneacetic Acids and Esters for the Facile Synthesis of 4-Halomethyl-2(5H)-furanones and 4-Halo-5,6-dihydro-2H-pyran-2-ones," *Organic Letters* 4, no. 25 (December 1, 2002): 4419-4422
- 96 Milan Pour et al., "3-Phenyl-5-acyloxymethyl-2H,5H-furan-2-ones: Synthesis and Biological Activity of a Novel Group of Potential Antifungal Drugs<sup>†</sup>," *Journal of Medicinal Chemistry* 44, no. 17 (2001): 2701-2706
- 97 Masahiko Yamaguchi and Ichiro Hirao, "An efficient method for the alkynylation of oxiranes using alkynyl boranes," *Tetrahedron Letters* 24, no. 4 (1983): 391-394
- 98 Nitya G. Kundu and Swapan K. Dasgupta, "Synthesis of 5-(acylethynyl)uracils and their corresponding 2[prime or minute]-deoxyribonucleosides through palladium-catalysed reactions," *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, no. 21 (1993): 2657-2663
- 99 Nitya G. Kundu and Scott A. Schmitz, "Studies on uracil derivatives and analogs. Syntheses of 5-( $\beta$ -trimethylsilyl)ethynyluracil and 5-ethynyluracil," *Journal of Heterocyclic Chemistry* 19, no. 3 (1982): 463-464
- 100 S. E. Denmark and T. K. Jones, "(E)-3-(Trimethylsilyl)-2-propen-1-ol. An improved preparation," *The Journal of Organic Chemistry* 47, no. 23 (November 1, 1982): 4595-4597
- 101 Shengming Ma, Fang Liu, and Ei-ichi Negishi, "Anti-hydroalumination of Homo- and bishomopropargyl alcohols," *Tetrahedron Letters* 38, no. 22 (June 2, 1997): 3829-3832
- 102 Kazunobu Igawa and Katsuhiko Tomooka, "gamma-Silyl Group Effect in Hydroalumination and Carbolithiation of Propargylic Alcohols<sup>13</sup>," *Angewandte Chemie International Edition* 45, no. 2 (2006): 232-234
- 103 Nadine Henaff and Andrew Whiting, "Stereoselective formation of 1,2-diiodoalkenes and their application in the stereoselective synthesis of highly functionalised alkenes via Suzuki and Stille coupling reactions," *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, no. 3 (2000): 395-400
- 104 Andrew G. Myers et al., "Versatile precursors for the synthesis of enynes and enediynes," *Tetrahedron Letters* 30, no. 50 (1989): 6997-7000
- 105 Nuno M. Xavier et al., "Synthesis and Biological Evaluation of Sugars Containing  $\alpha,\beta$ -Unsaturated  $\gamma$ -Lactones," *European Journal of Organic Chemistry* 2008, no. 36 (2008): 6134-6143
- 106 Uttam K. Tambar et al., "The development and scope of a versatile tandem Stille-oxa-electrocyclization reaction," *Tetrahedron Letters* 48, no. 3 (January 15, 2007): 345-350
- 107 Carl R. Johnson and Matthew P. Braun, "A two-step, three-component synthesis of PGE<sub>1</sub>: utilization of  $\alpha$ -iodo enones in Pd(0)-catalyzed cross-couplings of organoboranes," *Journal of the American Chemical Society* 115, no. 23 (November 1, 1993): 11014-11015
- 108 Ei-ichi Negishi, "Novel and selective  $\alpha$ -substitution of ketones and other carbonyl compounds based on Pd-catalyzed cross coupling of  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl derivatives containing  $\alpha$ -halogen or  $\alpha$ -metal groups," *Journal of Organometallic Chemistry* 576, no. 1-2 (March 15, 1999): 179-194
- 109 Liang Zhang et al., "General and Efficient Route for the Synthesis of 3,4-Disubstituted Coumarins via Pd-Catalyzed Site-Selective Cross-Coupling Reactions," *The Journal of Organic Chemistry* 72, no. 19 (2007): 7279-7286
- 110 Mohammad Joshaghani et al., "Highly efficient Suzuki coupling using moderately bulky tolylphosphine ligands," *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* 273, no. 1-2 (August 1, 2007): 310-315
- 111 Gary A. Molander, Jungyeob Ham, and Dave G. Seapy, "Palladium-catalyzed cross-coupling reaction of alkenyl bromides with potassium alkyltrifluoroborates," *Tetrahedron* 63, no. 3 (January 15, 2007): 768-775
- 112 Tina M. Trnka et al., "Synthesis and Activity of Ruthenium Alkylidene Complexes Coordinated with Phosphine and

- N-Heterocyclic Carbene Ligands," *Journal of the American Chemical Society* 125, no. 9 (March 1, 2003): 2546-2558
- 113Alois Furstner et al., "Ruthenium Carbene Complexes with N,N'-Bis(mesityl)imidazol-2-ylidene Ligands: RCM Catalysts of Extended Scope," *The Journal of Organic Chemistry* 65, no. 7 (April 1, 2000): 2204-2207
- 114Arnab K. Chatterjee et al., "Synthesis of Functionalized Olefins by Cross and Ring-Closing Metatheses," *Journal of the American Chemical Society* 122, no. 15 (April 1, 2000): 3783-3784
- 115John P. Wolfe, Seble Wagaw, and Stephen L. Buchwald, "An Improved Catalyst System for Aromatic Carbon-Nitrogen Bond Formation: The Possible Involvement of Bis(Phosphine) Palladium Complexes as Key Intermediates," *Journal of the American Chemical Society* 118, no. 30 (January 1, 1996): 7215-7216
- 116Steven B. Garber et al., "Efficient and Recyclable Monomeric and Dendritic Ru-Based Metathesis Catalysts," *Journal of the American Chemical Society* 122, no. 34 (2000): 8168-8179
- 117Jan Pavlík, "Disertační práce," Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, (2008)
- 118Herbert C. Brown et al., "Organoboranes for synthesis. 14. Convenient procedures for the direct oxidation of organoboranes from terminal alkenes to carboxylic acids," *The Journal of Organic Chemistry* 57, no. 23 (November 1, 1992): 6173-6177
- 119Kevin Burgess and Michael J. Ohlmeyer, "Transition-metal promoted hydroborations of alkenes, emerging methodology for organic transformations," *Chemical Reviews* 91, no. 6 (1991): 1179-1191
- 120David A. Evans, Gregory C. Fu, and Amir H. Hoveyda, "Rhodium(I)- and iridium(I)-catalyzed hydroboration reactions: scope and synthetic applications," *Journal of the American Chemical Society* 114, no. 17 (1992): 6671-6679
- 121Jan Pavlík et al., "A Short Entry to  $\alpha$ -Substituted  $\gamma$ -Alkylidene Pentenolides. Synthesis and Preliminary Biological Evaluation of Novel Gelastatin Analogues," *The Journal of Organic Chemistry* 74, no. 2 (January 16, 2009): 703-709
- 122Elias J. Corey et al., "New methods for the oxidation of aldehydes to carboxylic acids and esters," *Journal of the American Chemical Society* 90, no. 20 (1968): 5616-5617
- 123Sinha-Mahapatra et al., "SET pathway in tributylstannyl lithium addition to alkynyl Fischer carbene complexes," *Journal of Organometallic Chemistry* 689, no. 22 (November 1, 2004): 3528-3534
- 124Gianna Reginato et al., "Stannylcupration of chiral [ $\gamma$ ]-amino acetylenic esters: Stereocontrolled synthesis of 3-tributylstannyl [ $\gamma$ ]-amino (E)-alkenoates as precursors of 4-stannylated pyrrolinones," *Tetrahedron* 54, no. 34 (August 20, 1998): 10227-10238
- 125Bruce H. Lipshutz et al., "Transmetalation reactions of higher order cyanocuprates: Direct formation of trialkyltin cuprates from tin hydrides which bypasses organolithium intermediates," *Tetrahedron Letters* 30, no. 16 (1989): 2065-2068
- 126Timothy Wong, Edward Piers et al., "Use of lithium (trimethylstannyl)(cyano)cuprate for the conversion of alkyl 2-alkynoates into alkyl (Z)- and (E)-3-trimethylstannyl-2-alkenoates," *Canadian Journal of Chemistry* 70, no. 7 (1992): 2058-2064
- 127James J. W. Duan and Amos B. Smith, "Iodine monobromide (IBr) at low temperature: enhanced diastereoselectivity in electrophilic cyclizations of homoallylic carbonates," *The Journal of Organic Chemistry* 58, no. 14 (July 01, 2004): 3703-3711
- 128James A. Marshall and Junkai Liao, "Stereoselective Total Synthesis of the Pseudopterolide Kallolide A," *The Journal of Organic Chemistry* 63, no. 17 (August 05, 1998): 5962-5970
- 129Jonathan D. Rosen et al., "A convenient synthesis of 3-aryl- $\delta$ -lactones," *Tetrahedron Letters* 44, no. 2 (January 6, 2003): 365-368
- 130Radan Schiller et al., "Neighboring Group Effect in Pd-Catalyzed Carbonylation Terminated by Lactonization: A Need for a Protective Group and/or DMF," *The Journal of Organic Chemistry* 69, no. 20 (October 01, 2004): 6761-6765
- 131T. Y. R. Chen et al., "Electrochemical reduction of phenylpropadiene at mercury cathodes in dimethylformamide: isomerization of the allene to 1-phenyl-1-propyne," *The Journal of Organic Chemistry* 52, no. 7 (April 01, 1987): 1231-1236
- 132Mathias Rolf, Peter Weyerstahl et al., "Synthesis and properties of 1,1-diiodo- and 1-iodo-1-x-cyclopropanes," *Chemische Berichte* 112, no. 9 (1979): 3041-3053
- 133Edward Piers, Phillip D. Coish et al., "Preparation and cyclopropanation of 2- and 3-iodoalk-2-en-1-ols: Synthesis of functionalized, stereodefined iodocyclopropanes," *Synthesis*, no. 1 (1995): 47-55
- 134Patrick Gamez et al., "Synthesis of cross-conjugated dienic alcohols," *Tetrahedron* 54, no. 49 (December 3, 1998): 14825-14834