

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

**KATEDRA ANORGANICKÉ A ORGANICKÉ CHEMIE**



**DISERTAČNÍ PRÁCE**

**Cyklizační reakce zprostředkované tranzitními kovy**

**Hradec Králové, 2011**

**Mgr. Eliška Matoušová**



Za odborné vedení a všestrannou pomoc během postgraduálního studia a při vypracování této práce děkuji svému školiteli prof. RNDr. Milanu Pourovi, PhD. Za cenné rady a spolupráci při syntézách děkuji PharmDr. Janu Pavlíkovi PhD. a PharmDr. Ivanu Šnajdrovi, PhD. Za měření NMR spekter a pomoc s jejich interpretací děkuji doc. PharmDr. Jiřímu Kunešovi, CSc. Za příjemné pracovní prostředí děkuji všem členům naší výzkumné skupiny, výše jmenovaným i ostatním: PharmDr. Marcelu Špulákovi, PhD., Mgr. Lucii Tichotové, PhD., PharmDr. Petru Šenelovi, PhD., Mgr. Ondřeji Krenkovi, Mgr. Jiřímu Kratochvílovi a také diplomantům Jarmile Králové, Lucii Flídrové a Pavlu Horkému. Za provedení několika reakcí uvedených v této práci v oblasti Pd-katalyzovaných cyklizací (3-jodallyl)vinyletherů na furany děkuji Mgr. Jakubu Kalinovi.

Poděkování patří také pracovnícím KAOCH Haně Mikešové a Ivě Vencovské za měření IR spekter a Daně Cardové za stanovení teplot tání, dále doc. Ing. Aleši Růžičkovi, PhD. za provedení RTG analýz, Idě Dufkové za stanovení antifungální a antibakteriální aktivity a RNDr. Ivanu Votrubovi, DrSc. za stanovení cytostatické aktivity.

Můj dík patří také prof. L. N. Manderovi z Australian National University v Canbeře za pomoc s vyřešením mechanismu přesmyku dihydropyranů na cyklopentenony.

Za všeobecnou podporu děkuji svým rodičům.

Poděkování za finanční podporu patří Grantové agentuře UK (projekty č. 289/2006/B-CH/FaF a 1M0508), Grantové agentuře ČR (projekty č. 203/07/1302 a P207/10/2048), Ministerstvu školství ČR (projekty č. 1M0508 a MSM 0021620822) a grantu Specifického vysokoškolského výzkumu (SVV-263-001).



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

## ABSTRAKT

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra anorganické a organické chemie

Kandidát: Mgr. Eliška Matoušová

Školitel: prof. RNDr. Milan Pour, PhD.

Název disertační práce: Cyklizační reakce zprostředkované tranzitními kovy

V rámci této disertační práce byly připraveny bicyklické pentenolidy s anelovaným dusíkatým heterocyklem a karbocyklický derivát, analogické přírodním biologicky aktivním pyranonům. Syntéza těchto látek byla založena na Pd-katalyzované karbopalladaci enynových prekurzorů s následnou laktonizací. Odpovídající derivát s kyslíkem jako heteroatomem se stejnou metodou připravit nepodařilo. Vytvořené laktony byly otestovány na antifungální, antibakteriální a cytostatickou aktivitu.

Druhá část disertační práce se zabývá přípravou furanů a dihydropyranů s využitím katalýzy sloučeninami palladia a zlata. Byla vyvinuta efektivní metoda pro cyklizaci propargyl(vinyl)etherů na dihydropyrany s využitím Au<sup>I</sup> katalyzátoru s tris(2-furyl)fosfinem jako ligandem za přítomnosti methanolu jako nukleofilu. Touto metodou bylo připraveno 15 derivátů dihydropyranu s vysokými výtěžky. Podobné podmínky bez přítomnosti nukleofilu vedou ke vzniku furanů v nižších výtěžcích. Připravené dihydropyrany podléhají v kyselém prostředí dosud nepopsanému přesmyku na deriváty cyklopentenonu.

Byla zkoumána možnost aplikace Au<sup>III</sup> a Au<sup>I</sup> katalyzátorů na Knoevenagelovu kondenzaci cyklopentendionu s cinnamaldehydem.

## ABSTRACT

Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of inorganic and organic chemistry

Candidate: Mgr. Eliška Matoušová

Supervisor: prof. RNDr. Milan Pour, PhD.

Title of Doctoral Thesis: Cyclization reactions mediated by transition metals

Within the framework of this Thesis, several analogues of naturally occurring biologically active pyranones were prepared. The synthetic procedure was based on a Pd-catalyzed carbopalladation of enyne precursors with subsequent lactonization. Employing this method, bicyclic pentenolides containing fused nitrogen heterocycle as well as carbocycle were synthesized. The preparation of the corresponding oxygen-containing derivative was not successful. The compounds were tested for their antifungal, antibacterial and cytostatic activity.

The second part of the Thesis deals with synthesis of furans and dihydropyrans via palladium and gold catalysis. A highly efficient method for Au<sup>I</sup>-catalyzed cyclization of propargyl vinyl ethers to dihydropyrans was developed using tris(2-furyl)phosphine as a ligand and methanol as a nucleophile. This method was employed for the preparation of 15 dihydropyran derivatives in high yields. In the absence of a nucleophile furans were formed in lower yields. Dihydropyrans undergo an as yet undescribed acid-promoted rearrangement into cyclopentenones.

A catalytic version of Knoevenagel condensation of cyclopentenedione with cinnamaldehyde was examined using Au<sup>III</sup> and Au<sup>I</sup> catalysts.

# OBSAH

<b>1</b>	<b>ÚVOD</b> .....	<b>3</b>
<b>1.1</b>	<b>Katalýza sloučeninami palladia a zlata</b> .....	<b>3</b>
1.1.1	Palladium a jeho vlastnosti.....	3
1.1.2	Zlato a jeho vlastnosti.....	5
1.1.3	Shody a rozdíly v Pd a Au-katalýze .....	8
<b>1.2</b>	<b>Příprava furanu a jeho derivátů</b> .....	<b>13</b>
1.2.1	Palladiem katalyzované cyklizace.....	13
1.2.1.1	Adice hydroxyly na alkyn.....	13
1.2.1.2	Adice karbonylu na alkyn.....	16
1.2.1.3	Adice karbonylu na allen.....	18
1.2.1.4	Cyklizace enynů.....	19
1.2.1.5	Ostatní cyklizace.....	20
1.2.2	Zlatem katalyzované cyklizace .....	21
1.2.2.1	Adice hydroxyly na alkyn.....	21
1.2.2.2	Adice karbonylu na alkyn.....	23
1.2.2.3	Adice hydroxyly na allen.....	26
1.2.2.4	Adice karbonylu na allen.....	27
1.2.2.5	Cyklizace enynů.....	28
1.2.2.6	Epoxidy jako substráty .....	29
<b>1.3</b>	<b>Příprava dihydropyranu a jeho derivátů</b> .....	<b>30</b>
1.3.1	Palladiem katalyzované cyklizace.....	30
1.3.1.1	Adice hydroxyly na dvojnou vazbu .....	30
1.3.1.2	Adice nukleofilu na alkyn.....	32
1.3.1.3	Cyklizace enynů.....	33
1.3.1.4	Diels-Alderova reakce .....	33
1.3.1.5	Ostatní cyklizace.....	34
1.3.2	Zlatem katalyzované cyklizace .....	35
1.3.2.1	Adice hydroxyly na allen.....	35
1.3.2.2	Adice nukleofilu na alkyn.....	36
1.3.2.3	Cyklizace enynů.....	39
<b>2</b>	<b>CÍL PRÁCE</b> .....	<b>41</b>
<b>3</b>	<b>VÝSLEDKY S DISKUSÍ</b> .....	<b>43</b>
<b>3.1</b>	<b>Syntéza a biologická aktivita bicyklických pentenolidů</b> .....	<b>43</b>
3.1.1	Syntéza dusíkatého derivátu.....	45

3.1.2	Syntéza karbocyklického derivátu .....	51
3.1.3	Syntéza kyslíkatého derivátu .....	53
3.1.4	Hodnocení biologické aktivity bicyklických laktonů .....	55
<b>3.2</b>	<b>Syntéza specificky substituovaných furanů a dihydropyranů pomocí katalýzy palladiem a zlatem .....</b>	<b>56</b>
3.2.1	Pd-katalyzované cyklizace (3-jodallyl)vinyletherů .....	56
3.2.2	Au-katalyzované cyklizace propargyl(vinyl)etherů.....	60
3.2.3	Přesmyk dihydropyranů na cyklopentenony.....	75
<b>3.3</b>	<b>Knoevenagelova kondenzace .....</b>	<b>79</b>
<b>4</b>	<b>ZÁVĚR .....</b>	<b>81</b>
<b>5</b>	<b>EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST .....</b>	<b>82</b>
<b>5.1</b>	<b>Obecné experimentální postupy .....</b>	<b>82</b>
<b>5.2</b>	<b>Syntéza.....</b>	<b>83</b>
5.2.1	Příprava bicyklických pentenolidů .....	83
5.2.1.1	Příprava ochráněného (Z)-4-brom-2-jodbut-2-en-1-olu.....	83
5.2.1.2	Bis[4-( <i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy)-3-jodbut-2-enyl]propargylamin a jeho cyklizace .....	86
5.2.1.3	Příprava <i>N</i> -(subst.fenylsulfonyl-5,6,7-trihydro-1 <i>H</i> -pyrano[4,3- <i>c</i> ]pyridin-3-onů .....	88
5.2.1.4	Příprava <i>N</i> -benzyl-5,6,7-trihydro-1 <i>H</i> -pyrano[4,3- <i>c</i> ]pyridin-3-onu .....	94
5.2.1.5	Příprava dimethyl-3-oxo-3,5,6,7-tetrahydro-1 <i>H</i> -isochromen-6,6-dikarboxylátu .....	97
5.2.2	Příprava furanů a dihydropyranů .....	100
5.2.2.1	Příprava furanů palladiem katalyzovanou cyklizací (3-jodallyl)vinyletherů.....	100
5.2.2.2	Příprava dihydropyranů zlatem katalyzovanou cyklizací propargyl(vinyl)etherů .....	102
5.2.2.3	Příprava furanů zlatem katalyzovanou cyklizací propargyl(vinyl)etherů .....	127
5.2.2.4	Příprava methyl-4-fenyl-1,6-dihydro-1-tosylpyridin-3-karboxylátu .....	129
5.2.2.5	Přesmyk dihydropyranů na cyklopentenony.....	131
5.2.2.6	Příprava <sup>13</sup> C-značených sloučenin .....	133
5.2.2.7	RTG analýza dihydropyranů.....	136
5.2.3	Knoevenagelova kondenzace.....	138
<b>5.3</b>	<b>Experimentální postupy použité při biologickém hodnocení .....</b>	<b>138</b>
5.3.1	Hodnocení antifungální aktivity .....	138
5.3.2	Hodnocení antibakteriální aktivity.....	139
5.3.3	Hodnocení cytostatické aktivity.....	140
<b>6</b>	<b>SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK.....</b>	<b>141</b>
<b>7</b>	<b>LITERATURA.....</b>	<b>143</b>



# 1 ÚVOD

## 1.1 KATALÝZA SLOUČENINAMI PALLADIA A ZLATA

Přibližně do roku 1970 se palladium používalo zejména k redukci a oxidaci organických sloučenin. V průběhu následujících let se ovšem stalo jedním z nejdůležitějších a nejuniverzálnějších kovů používaných v organické syntéze, a to zejména pro tvorbu vazeb uhlík-uhlík.<sup>1</sup> Oproti tomu zlato mělo až do roku 2000 v homogenní katalýze jen velice omezené využití.<sup>2</sup> Od té doby je však katalýza pomocí komplexů zlata předmětem intenzivního výzkumu a v poslední době vzrůstá počet jejích aplikací v syntéze přírodních látek.<sup>3</sup> Zlato jako potenciální katalyzátor bylo tak dlouhou dobu opomíjeno pravděpodobně z toho důvodu, že elementární zlato je inertní kov, proto se mylně předpokládalo, že bude mít také nízkou katalytickou aktivitu. Dalším důvodem mohla být vysoká cena, která je se zlatem tradičně spojována. Nicméně jiné kovy, které se používají i ve velkých měřících, jako je rhodium nebo platina, jsou ještě dražší, navíc zlato se vyskytuje v zemské kůře hojněji než palladium a jiné vzácné kovy a v dolech se ho vytěží tisíce tun ročně. Mimoto je zlato z průmyslových aplikací ve velkém množství recyklováno.<sup>4</sup>

### 1.1.1 Palladium a jeho vlastnosti

Palladium je 46. atomem v periodické tabulce a jeho elektronová konfigurace je  $[\text{Kr}]4d^{10}$ . To ho zařazuje mezi tranzitní kovy se středně velkým atomovým poloměrem, který je větší než u niklu a menší než platiny. Vzhledem ke své elektronové konfiguraci palladium silně upřednostňuje oxidační stavy 0 a II. Jiná oxidační čísla, jako I, III nebo IV, se vyskytují jen velice zřídka. To může být způsobeno výše zmíněným atomovým poloměrem, neboť větší platina vytváří  $\text{Pt}^{\text{IV}}$  oktahedrání komplexy daleko snadněji než Pd, zatímco menší nikl tvoří ochotněji jednomocné sloučeniny. To sice činí nikl všestrannějším tranzitním kovem, ale vyplývá z toho i větší tendence k tvorbě vedlejších produktů. Proto z reakcí, které je možné katalyzovat oběma kovy, ty palladiem katalyzované obvykle probíhají s větší chemo- a stereoselektivitou než odpovídající Ni-katalyzované reakce.<sup>5</sup>

Prázdné orbitály ve valenční vrstvě palladia mu umožňují chovat se jako Lewisova kyselina, což vysvětluje jeho relativně velkou afinitu k nepolárním  $\pi$ -sloučeninám, jako jsou alkyne, alkeny nebo areny, a může také vytvářet  $\sigma$  vazby s donory elektronů, např. aminy,

iminy, nitrily, fosfíny, CO a také kyslík obsahujícími donory.<sup>5</sup> Palladium má oproti jiným kovům relativně vysokou elektronegativitu (2,20), vazba Pd-C je tedy téměř nepolární. Organopalladnaté sloučeniny proto téměř nereagují s polárními skupinami (zejména karbonylem), které jsou jinak vysoce reaktivní vůči Grignardovým a organolithným sloučeninám. Některé funkční skupiny, které reagují s Pd<sup>0</sup> (ve smyslu oxidativní adice nebo oxidativní komplexace), jsou seřazeny podle klesající reaktivity na Schématu 1.<sup>5</sup>

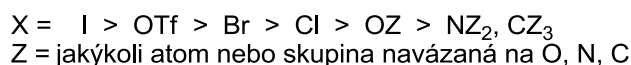
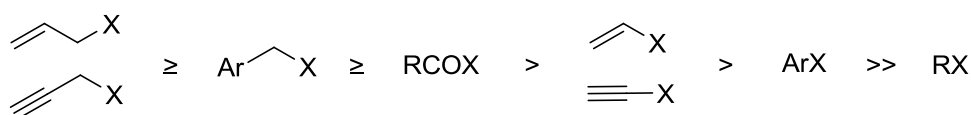


Schéma 1

Palladium je rovněž schopné reagovat s vodíkem a jeho donory, i když za drastičtějších nebo pro tento proces výhodnějších podmínek než u výše uvedených sloučenin. Mezi donory vodíku patří halogenovodíky a jiné minerální kyseliny, karboxylové kyseliny, alkoholy, aminy a celá řada dalších C-H sloučenin.<sup>5</sup> Reakce s H<sub>2</sub> je hojně využívána u katalytických hydrogenací.

Zřejmě nejdůležitějším procesem, který využívá palladiové katalýzy, jsou cross-couplingové reakce (Schéma 2). Jejich mechanismus zahrnuje tři kroky: oxidativní adici, transmetalaci a reduktivní eliminaci,<sup>6</sup> při které dochází ke vzniku produktu a obnovení aktivní formy katalyzátoru. Organokovové sloučeniny vhodné pro transmetalaci mohou být odvozeny od celé řady kovů (Zn – Negishi,<sup>7</sup> Sn – Stille,<sup>8</sup> Mg – Kumada,<sup>9</sup> Cu – Sonogashira,<sup>10</sup> B – Suzuki-Miyaura,<sup>11</sup> Si – Hiyama,<sup>12</sup> a další kovy).

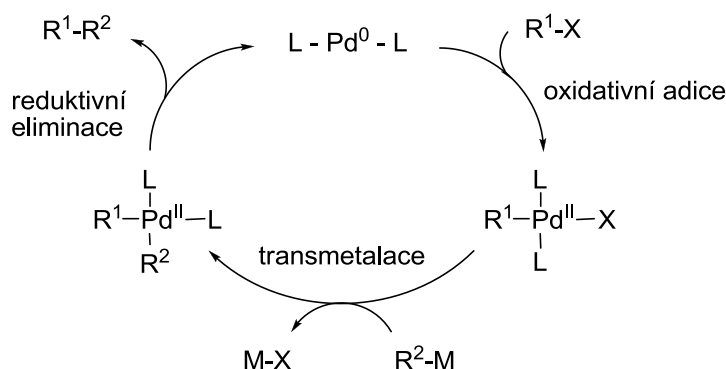


Schéma 2

Odlíšným mechanismem probíhá Heckova reakce,<sup>13</sup> která zahrnuje oxidativní adici, inserci alkenů a β-hydridovou eliminaci (Schéma 3). Podobný mechanismus má i Pd-kataly-

zvaná karbonylace,<sup>14</sup> u které po oxidativní adici dochází k inzerci CO a následně k nukleofilní adici alkoholu za vzniku esterů, aminu za vzniku amidů nebo organokovu za vzniku ketonů.

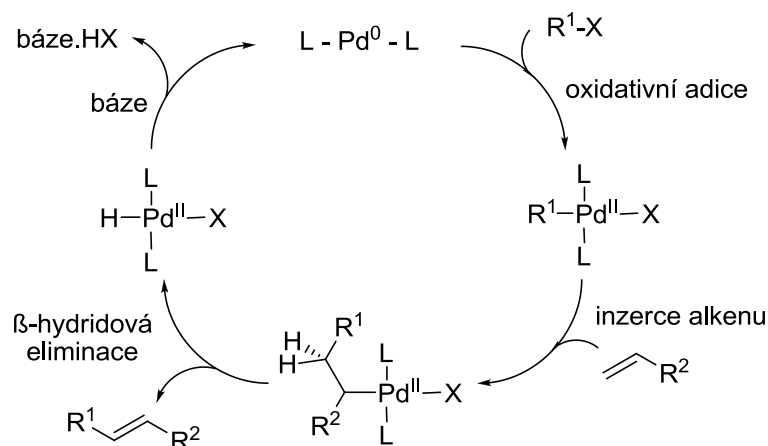


Schéma 3

Elektronové vlivy ligandů, substituentů v substrátech a rozpouštědel v palladiem katalyzovaných reakcích jsou jen velmi obtížně předpověditelné. Jejich efekty se totiž mohou v jednotlivých krocích palladiového cyklu projevovat rozdílně. Například elektrony odtahující substituenty v organických halogenidech, stejně jako elektron donorové substituenty na ligandech, by měly urychlovat oxidativní adici. Pro reduktivní eliminaci ovšem můžeme očekávat, že jejich vliv bude přesně opačný.<sup>5</sup>

Kovové palladium a mnoho Pd solí vytváří polymerní struktury a většinou nejsou příliš rozpustné v organických ani anorganických rozpouštědlech. Fosfiny, arsiny a jiné neutrální ligandy vytváří s palladiem monomerní nebo oligomerní komplexy, které jsou dobře rozpustné a reaktivnější.<sup>15</sup> Právě fosfinové ligandy patří mezi nejrozšířenější a nejpoužívanější, včetně bidentátních fosfinů, další skupinou jsou *N*-heterocyklické karbeny, kyslíkaté ligandy (např. Pd(OAc)<sub>2</sub>), dusíkaté heterocykly (bipyridin), ligandy obsahující kovy a další. Zvláštní skupinou jsou chirální ligandy pro asymetrickou katalýzu.

## 1.1.2 Zlato a jeho vlastnosti

Zlato (Z = 79) je v mnoha ohledech výjimečným kovem. Má elektronovou konfiguraci [Xe]4f<sup>14</sup>5d<sup>10</sup>6s<sup>1</sup> a v periodické tabulce patří do skupiny IB spolu s mědí a stříbrem. Ze všech kovů má největší elektronegativitu (2,54), srovnatelnou se selenem, a je jen o málo elektropozitivnější než síra nebo jód. Vzhledem k této vlastnosti může zlato tvořit aniont Au<sup>-1</sup> například ve sloučeninách s alkalickými kovy (auridech) RbAu a CsAu,<sup>16</sup> kde se chová jako

pseudohalogen. V organických sloučeninách se zlato vyskytuje s oxidačním číslem I a III. Ve vodném prostředí bez přítomnosti stabilizujících ligandů  $\text{Au}^{\text{I}}$  spontánně disproportionuje na  $\text{Au}^{\text{III}}$  a  $\text{Au}^0$ . Z teoretických výpočtů vyplývá, že fragment  $\text{R}_3\text{PAu}^+$  je izolobální s  $\text{H}^+$  a  $\text{LHg}^{2+}$ .<sup>17,18</sup> U zlata se objevují velmi silné relativistické efekty, silnější než u jakéhokoliv prvku se  $Z < 100$ , a vzhledem k tomu má zlato v  $\text{Au}^{\text{I}}$  komplexech menší atomový poloměr než  $\text{Ag}^{\text{I}}$ .<sup>19</sup> To má jistě značný vliv na jeho reaktivitu, protože také vazba Au-L je stejně dlouhá nebo kratší a zároveň tedy i silnější než odpovídající vazba Ag-L. Zajímavý je rovněž fenomén zvaný aurofilicita,<sup>20</sup> který popisuje tendenci  $\text{Au}^{\text{I}}$  sloučenin tvořit dimery, oligomery a dokonce i polymery pomocí vazeb Au-Au. Síla této vazby je srovnatelná se slabší vodíkovou vazbou.

Heterogenní katalýza zprostředkovaná sloučeninami zlata byla zkoumána dříve než homogenní a dnes je využívána v důležitých průmyslových aplikacích, zejména je to oxidace oxidu uhelnatého za nízké teploty a hydrochlorace acetyleny.<sup>21</sup>

Podstatou homogenní katalýzy je jedinečná schopnost zlata jako měkké Lewisovy kyseliny aktivovat násobné vazby mezi dvěma uhlíky a tím umožnit vznik nových C-C, C-O, C-N a C-S vazeb pomocí nukleofilní adice na tyto aktivované substráty. Zlato je schopné aktivovat také vazby C-H, například u aromatických sloučenin, a katalyzovat tak tvorbu C-C vazeb oxidativní couplingovou reakcí.<sup>22</sup> V některých případech může být stejná reakce katalyzována komplexy zlata v obou stabilních oxidačních stavech,  $\text{Au}^{\text{I}}$  i  $\text{Au}^{\text{III}}$ , často také není jisté, jaký je oxidační stav aktivní formy katalyzátoru.<sup>23</sup> Další významnou vlastností zlata je, že jeho sloučeniny jsou snadno redukovatelné, ale špatně se oxidují, a téměř vůbec nepodléhají  $\beta$ -hydridové eliminaci, spíše u nich dochází k protonolýze (protodeauraci). Tyto vlastnosti se výborně doplňují s vlastnostmi klasických tranzitních kovů používaných v organické katalýze (palladium, platina apod.).<sup>23</sup>

Většina zlatem katalyzovaných reakcí toleruje přítomnost kyslíku a protonů, což je velice výhodné, protože z reakční směsi tak není nutné vyloučit vzduch ani vlhkost a někdy je možné použít vodu i jako rozpouštědlo. Velmi často také platí, že pokud stejná reakce může být katalyzována i komplexy jiných kovů, zlato bývá mnohem aktivnější a reakce tedy probíhá za mírnějších podmínek.<sup>4</sup> Některé příklady budou uvedeny v následující kapitole.

Jak již bylo zmíněno, mechanismus zlatem katalyzovaných reakcí často není úplně objasněn. Zatímco reakční cesta je v některých případech známá, elektronová struktura klíčového intermediátu je stále předmětem diskusí.<sup>24</sup> Například cykloizomerizace enynů je iniciována nukleofilním atakem dvojně vazby na komplex Au-alkyn **1** za vzniku intermediátu **2**, který lze vyjádřit mezomerními/tautomerními vzorci **A-D** (Schéma 4). Fürstner<sup>25</sup> pomocí

měření a experimentů dokázal, že příspěvek karbenové struktury **D**, často uváděné v publikacích, bude jen velmi zanedbatelný, a mnohem adekvátnější je karbokationtová struktura **A**.

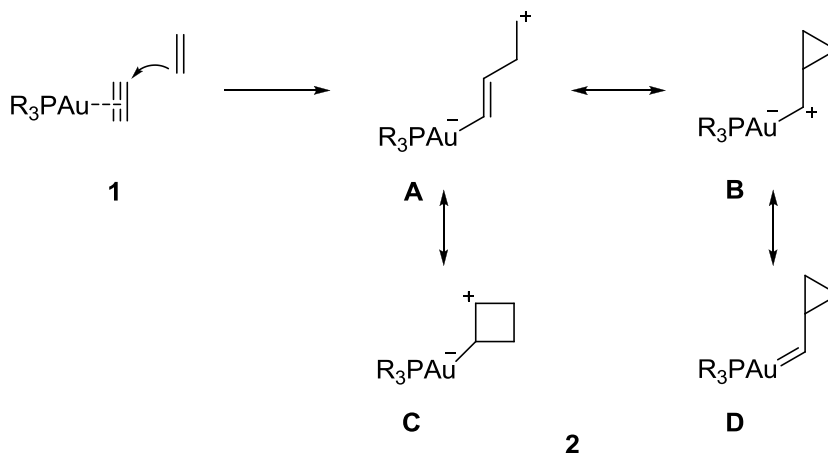


Schéma 4

Jedna z reakcí, jejíž původně popsaný mechanismus<sup>26</sup> zahrnuje meziprodukt karbenového typu a může být dobře vysvětlen pomocí vzniku karbokationtu **3**,<sup>24</sup> je uveden na Schématu 5. Hydroxylová skupina zde napadá více substituovaný uhlík, kde vznikající kationt bude lépe stabilizován. Tento příklad jsem vybrala proto, že by podobným mechanismem mohla probíhat i námi popsaná cyklizace propargyl(vinyl)etherů (viz kap. 3.2.2).

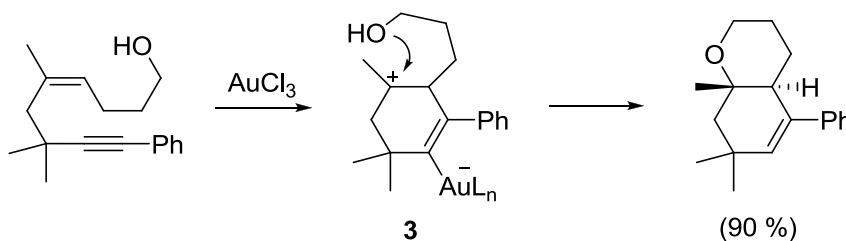


Schéma 5

Skutečnost, že zlato se chová jako Lewisova kyselina a izolobální analogie  $R_3PAu^+$  s  $H^+$  vyvolává podezření, že zlatem katalyzované reakce by mohly probíhat také za katalýzy protonem. Hashmi<sup>27</sup> prokázal, že opravdu existují reakce, které probíhají stejně dobře v prostředí Brønstedovy kyseliny jako za katalýzy zlatem, ale u celé řady dalších proton působí jenom jako kokatalyzátor, který pravděpodobně urychluje protodemetační krok dané reakce. Některé procesy pak nejsou protony katalyzovány vůbec.

Ačkoli jednoduché soli zlata jako  $AuCl$ ,  $AuCl_3$  nebo  $NaAuCl_4$  jsou často velmi užitečné a postačující ke katalýze mnoha organických reakcí, využití pomocných ligandů má své nepopíratelné výhody. Ligandy nejenže zlepšují rozpustnost kovů, ale povaha ligandu také

značně ovlivňuje jeho reaktivitu a má vliv na chemoselektivitu, regioselektivitu i diastereoselektivitu produktů.<sup>28</sup> Hlavní roli stále hrají fosfinové ligandy, ale jejich relativně novou a cennou alternativou se ukázaly být *N*-heterocyklické karbeny. Předpokládanými aktivními katalyzátory v Au<sup>I</sup> systémech jsou kationické komplexy zlata.<sup>29</sup> V současné době převládá snaha eliminovat nutnost používání stříbrných solí jako kokatalyzátorů umožňujících vznik Au<sup>I</sup> kationických komplexů *in situ* a jejich náhrada stabilními předem připravenými a izolovanými katalyzátory. Rozvíjí se také oblast využívající chirální ligandy pro enantio-selektivní katalýzu zlatem.<sup>30</sup>

### 1.1.3 Shody a rozdíly v Pd a Au-katalýze

V této kapitole bude uvedeno několik příkladů reakcí, u kterých byla použita katalýza palladiem i zlatem a lze u nich tedy dobře porovnat dosažené výsledky. Vzhledem k tomu, že se tato disertační práce zabývá cyklizačními reakcemi, jsou zde zmíněny pouze příklady cyklizací. Jejich substráty zahrnují alkeny, alkyne a 1,6-enyny.

Jeden z prvních důležitých objevů v Au-katalýze učinil Hashmi.<sup>31</sup> Zjistil, že cyklizace allenylketonů **4** na deriváty furanu (Schéma 6), která při 20 °C a použití 1 % katalyzátoru poskytuje s palladiem produkt **5** v průběhu cca 1 hodiny (viz také kap. 1.2.1.3, Schéma 26) a při katalýze AgNO<sub>3</sub> reakce trvá dokonce více než týden a poskytuje směs produktů **6** a **7**, při použití AuCl<sub>3</sub> byl reakční čas pouze okolo jedné minuty, za vzniku stejných produktů jako v případě katalýzy stříbrem (viz také kap. 1.2.2.4, Schéma 45). Co se týče mechanismu těchto reakcí, produkt **5** je vytvořen Pd-katalyzovanou cyklizací s následným couplingem podobným Heckově reakci, v případě produktu **6** dochází k cyklizaci zprostředkované Au<sup>III</sup> s následnou protodeaurací. Zajímavostí je, že při reakční době několika hodin za Au-katalýzy začaly počáteční produkty **6** a **7** spolu vzájemně reagovat za vzniku sloučeniny **8**, dokud z reakční směsi úplně nevymizely. Produkt **7** je polohovým izomerem sloučeniny **5**, ve všech případech tedy dochází k dimerizační reakci, u palladia nejochotněji. Z toho lze vyvodit závěr, že zlato je neobyčejně účinné v katalýze cyklizačních reakcí, ale v cross-couplingových reakcích je aktivnější palladium. Au<sup>III</sup> zde dobře kombinuje vlastnosti d<sup>8</sup> systému podobného Pd<sup>II</sup> a vlastnosti podobné Ag<sup>I</sup>, patřícímu do stejné skupiny v periodické tabulce.

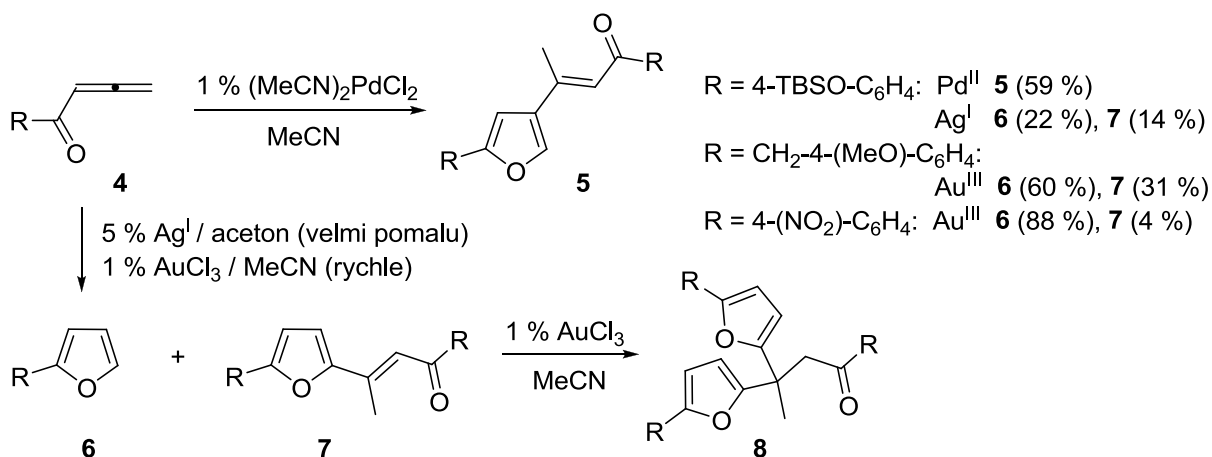


Schéma 6

K podobným výsledkům došel i Ma.<sup>32</sup> Cyklizaci enyndiolů **9** vznikají cyklizačně-eliminční reakcí za katalýzy Au<sup>I</sup> alkenylfurany **10** (viz také kap. 1.2.2.1, Schéma 32). Stejný substrát v přítomnosti allylbromidu a PdCl<sub>2</sub> jako katalyzátoru poskytuje alkadienylfurany **11**, dochází zde tedy navíc k couplingové reakci substrátu s allylbromidem (Schéma 7). Za povšimnutí zde stojí skutečnost, že optimálního výtěžku u Pd-katalyzované cyklizace bylo dosaženo při 60 °C, kdežto zlato poskytuje dobré výtěžky již při laboratorní teplotě. Minimální množství produktu **10** vzniká i při reakci s Pd<sup>II</sup>, ale pouze v zanedbatelném množství (0,7 % při 60 °C a 14 % při 80 °C), a v nepřítomnosti allylbromidu reakce téměř neprobíhá (1,4 % při 60 °C). S Pd(OAc)<sub>2</sub> a (PhCN)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> bylo dosaženo nižších výtěžků.

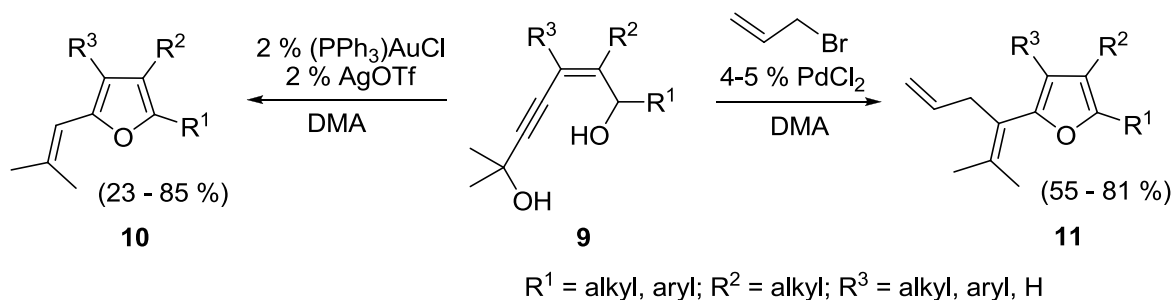


Schéma 7

Také cyklizace 2-alkynylallylalkoholů (Schéma 8), která za katalýzy 5 % Pd(OAc)<sub>2</sub> při 100 °C trvá 24 hodin<sup>33</sup> (viz také kap. 1.2.1.1, Schéma 17), poskytuje za katalýzy 1 % Au<sup>I</sup> až kvantitativní výtěžky za laboratorní teploty v průběhu jedné hodiny<sup>34</sup> (viz také kap. 1.2.2.1, Schéma 34). V prvním případě výchozí látka vzniká *in situ* a výtěžky jsou do 70 %.

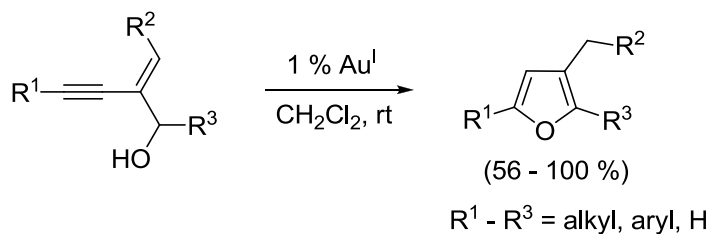
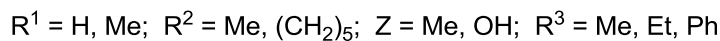
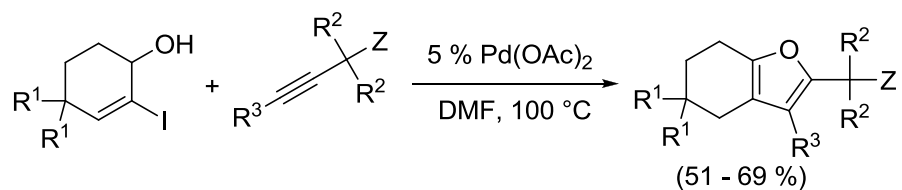


Schéma 8

Alcaide<sup>35</sup> zkoumal cyklizaci chirálních allendiolů s použitím různých katalyzátorů na bázi přechodných kovů, včetně palladia a zlata. Produkty těchto reakcí jsou oxacyklické sloučeniny s různě velkým kruhem vznikající ve vysoké enantiomerní čistotě (Schéma 9). Au<sup>III</sup>-katalyzovanou cyklizací β,γ-allendiolů **12** vznikají deriváty dihydropyranu **13**, stejně jako za katalýzy Pd<sup>II</sup> v přítomnosti allylbromidu (produkt **15**). Mechanismus těchto reakcí bude tedy podobný. Kov aktivuje distální dvojnou vazbu allenu a sekundární hydroxylová skupina následně napadá terminální uhlíkový atom, v případě Pd<sup>II</sup>-katalýzy nastává navíc atak allylbromidu na takto vytvořený Pd<sup>II</sup>-komplex. Při použití nulmocného palladia (Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>) ovšem stejný substrát cyklizuje a dehydratuje na pyran **14** v nízkém výtěžku a zároveň s mnoha vedlejšími produkty. V případě γ,δ-allendiolů **16** je situace komplikovanější. Zatímco u katalýzy palladiem probíhá celá reakce analogicky a vytváří se tak větší tetrahydrooxepinový cyklus **18**, Au<sup>III</sup> katalyzuje vznik tetrahydrofuranu **17**. Pokud je allenová skupina substituována objemným fenylovým substituentem, reakce poskytuje nedělitelnou směs více produktů. U zlatem katalyzované reakce je tedy při použití vyššího homologu allendiolu regioselektivita reakce úplně obrácená a upřednostňuje 5-*exo*-cyklizaci β-hydroxylové skupiny na vnitřní uhlíkový atom allenu před 6-*endo*-cyklizací. Když je na stereocentru v poloze α k allenu konfigurace opačná (substrát **19**), situace se změní, a v obou případech vzniká tetrahydrofuran (**20** a **21**).



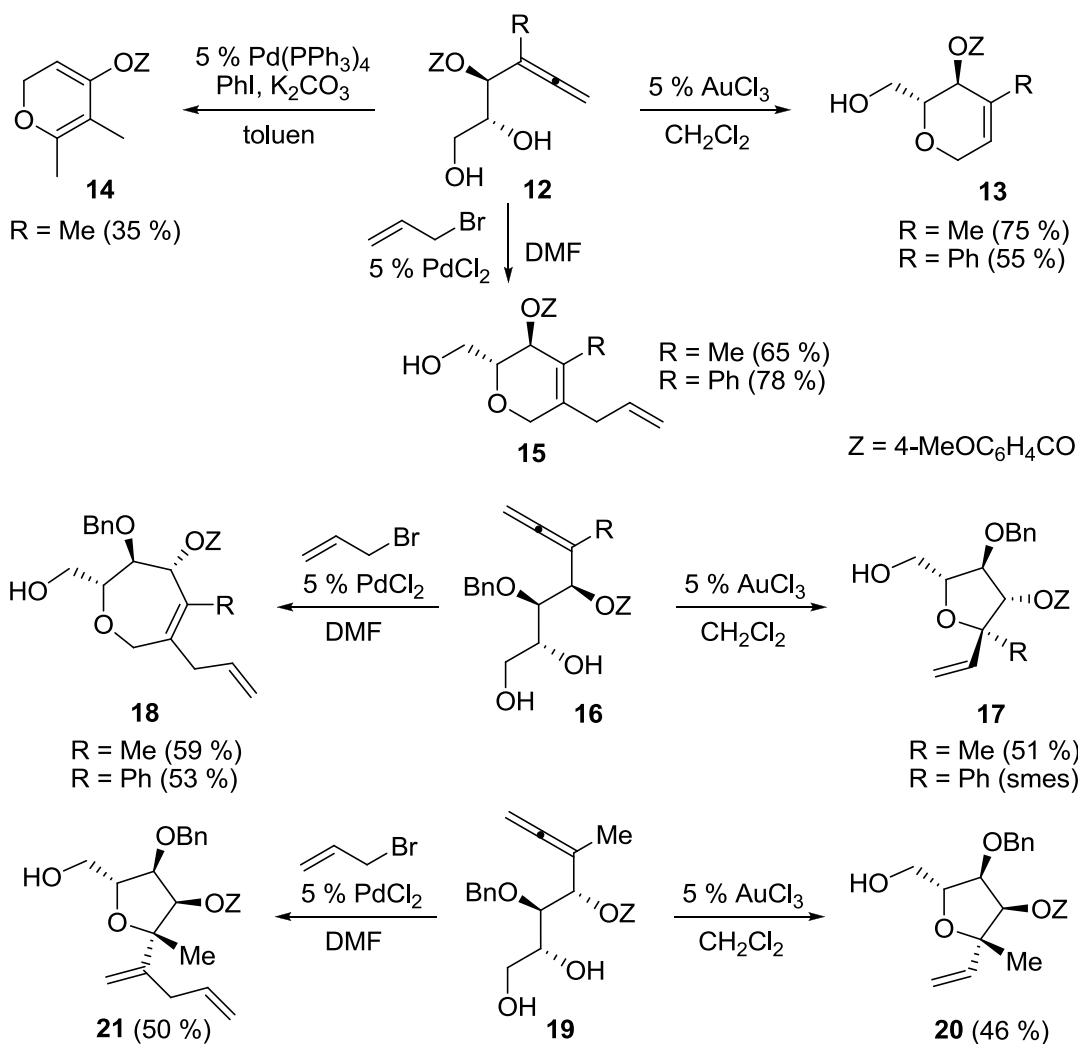


Schéma 9

Cyklizace 1,6-enynů katalyzovaná elektrofilními komplexy tranzitních kovů může obecně probíhat dvěma reakčními cestami. Kov se koordinuje buď selektivně k trojné vazbě (**A**), nebo zároveň k alkynu i alkenu (**B**) (Schéma 10). Ve druhém případě se oxidativní cyklometalací vytváří struktura **C**, která může  $\beta$ -hydridovou eliminací poskytovat produkty Alder-enového typu **D**.<sup>36</sup> Tento konkurenční proces se vyskytuje u cyklizací katalyzovaných  $d^8$  kovy, tj. Pd<sup>II</sup> (viz např. kap. 1.3.1.3, Schéma 57), Pt<sup>II</sup> nebo Rh<sup>I</sup>, nicméně v přítomnosti  $d^{10}$  Au<sup>I</sup>-komplexů pozorován nebyl. (PPh<sub>3</sub>)Au<sup>+</sup>, který je izolobální s H<sup>+</sup>, se nemůže koordinovat k trojné a dvojné vazbě najednou, a Au<sup>I</sup>-katalyzované cyklizace enynů proto probíhají výhradně přes meziprodukty typu **A**.<sup>37</sup> Aktivovaný enyn potom podléhá 5-*exo*-dig nebo 6-*endo*-dig cyklizaci na intermediáty **E** resp. **H** (případně jejich karbokationtové ekvivalenty, viz kap. 1.1.2), které mohou reagovat s alkoholy nebo vodou za vzniku produktů **F**, **G** a **I**, nebo za nepřítomnosti nukleofilů může docházet k eliminaci na produkt **J**.

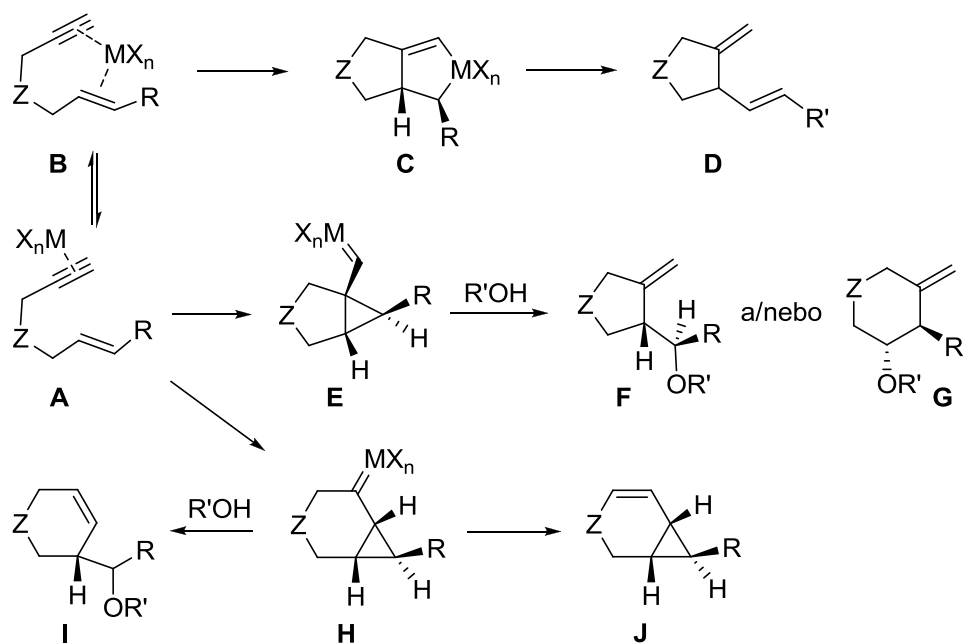


Schéma 10

Celý mechanismus je však ještě komplikovanější, protože meziproducty **E** a **H** mohou také podléhat přesmykům.<sup>36</sup> Dva příklady takových přesmyků jsou uvedeny na Schématu 11.<sup>36,37</sup>

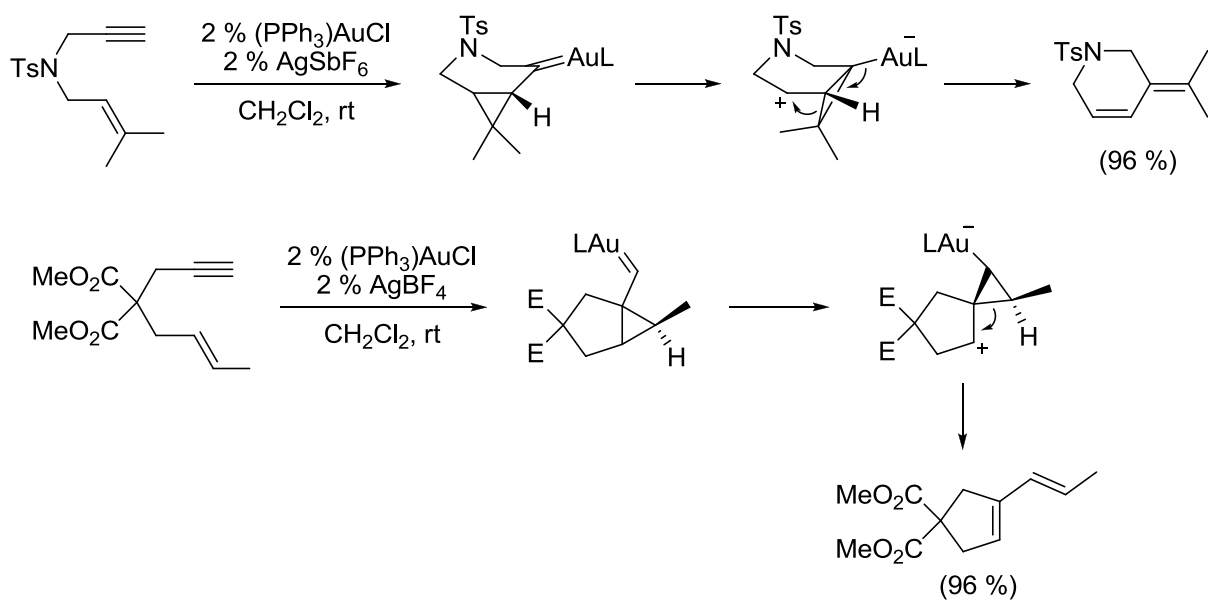


Schéma 11

## 1.2 PŘÍPRAVA FURANU A JEHO DERIVÁTŮ

Furanový kruh nalezneme v přírodních látkách a je důležitou stavební jednotkou složitých organických sloučenin s farmaceutickým využitím (např. antibiotikum nitrofurantoin, diuretikum furosemid nebo H<sub>2</sub>-antihistaminikum ranitidin). V medicíně je furan často využíván jako bioizoster benzenu.<sup>38,39</sup>

V následujících dvou kapitolách budou rozvedeny možnosti přípravy furanového kruhu pomocí cyklizačních reakcí katalyzovaných sloučeninami palladia a zlata.

### 1.2.1 Palladiem katalyzované cyklizace

Do této kapitoly jsou zahrnuty palladiem katalyzované reakce pro přípravu furanů z acyklických prekurzorů, rozdělené podle charakteru substrátu a nukleofilu. Tyto intramolekulární reakce jsou obvykle zahájeny koordinací násobné vazby k Pd<sup>II</sup>-komplexu, následuje karbopalladace a atak nukleofilu.<sup>40</sup>

#### 1.2.1.1 Adice hydroxyly na alkyn

Jedna z nejstarších prací popisujících přípravu furanového cyklu pomocí Pd-katalyzované intramolekulární adice hydroxylové skupiny na trojnou vazbu je práce Utimota.<sup>41</sup> Popisuje konverzi 2-methoxy-3-alkyn-1-olů **22** na disubstituované furany **24** (Schéma 12). Výtěžek reakce může být zvýšen přidáním vody nebo zředěné HCl. K zachycení intermediátu **23** lze použít také allylchlorid a výsledkem jsou pak furany **25**.

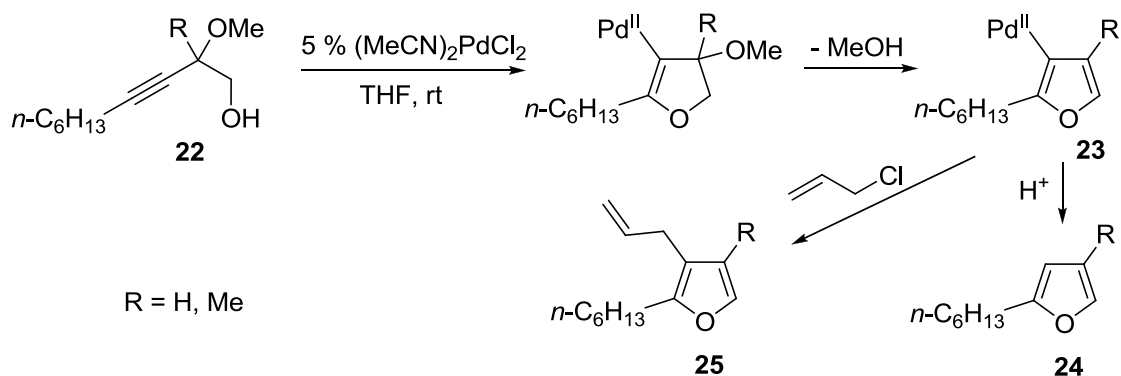


Schéma 12

Dixneuf<sup>42</sup> pro přípravu trisubstituovaných furanů **27** použil jako substrát enynol **26** (Schéma 13).

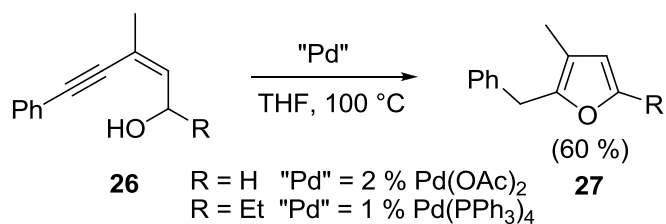


Schéma 13

Výše uvedená reakce však měla značná omezení, která se podařilo odstranit použitím  $\text{PdI}_2$  s KI jako katalyzátoru.<sup>43</sup> Tento přístup je aplikovatelný na přípravu různě substituovaných furanů **28** (Schéma 14). Využití  $\text{PdCl}_2$  je méně výhodné, protože jodid je lepší odstupující skupinou a vznikající HI navíc usnadňuje protonolýzu vazby Pd-C.

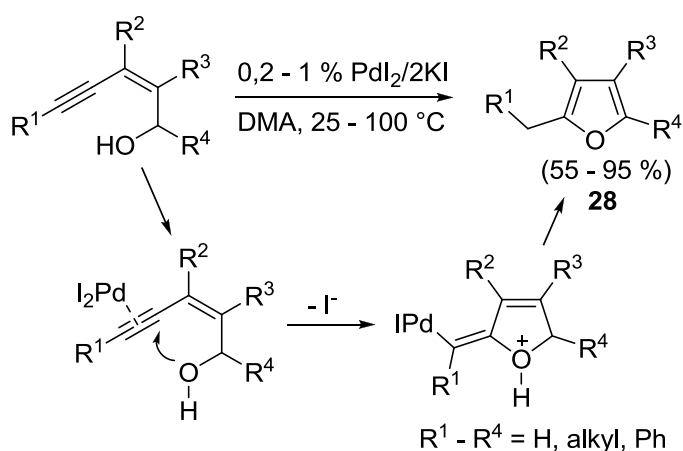


Schéma 14

Reakce může být doplněna i o karboxylaci s tím, že CO není inkorporován do cyklu, vznikají tak deriváty furan-2-octové kyseliny **29** (Schéma 15).<sup>44</sup> Nutný je vysoký tlak směsi CO/vzduch, celkem 100 atm. Z diolů **30** lze za nižšího tlaku připravit deriváty furan-3-karboxylové kyseliny **31**.<sup>45</sup>

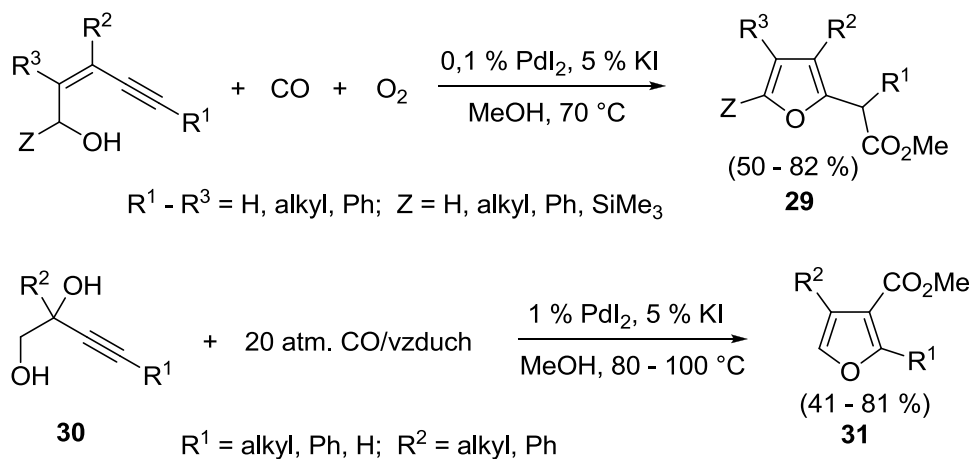


Schéma 15

Trost<sup>46</sup> popsal cyklizaci enynolu **34** vzniklého *in situ* reakcí terminálního alkynu **32** a propargylového alkoholu **33** (Schéma 16). Při katalýze ekvimolární směsí Pd(OAc)<sub>2</sub> a TDMPP vzniká směs laktonu **35** a furanu **37**, nadbytek palladnatého katalyzátoru oproti ligandu urychluje tvorbu furanu a pomalejší proces laktonizace je úplně potlačen. Kompletní tautomerizace izofuranu **36** na konečný produkt **37** je zajištěna dodatečným přidáním DBU k reakční směsi.

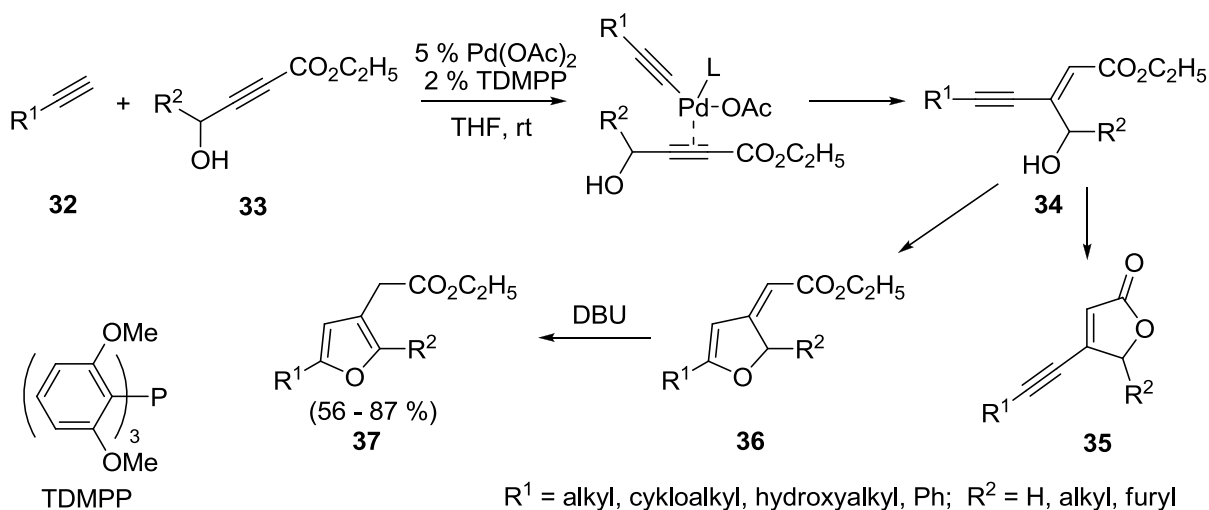


Schéma 16

Také reakcí substituovaných alkynů **39** s vinylhalogenidy **38** lze získat furanový cyklus (**40**) (Schéma 17).<sup>33</sup> Tato reakce je aplikovatelná i na přípravu pyranů a dusíkatých heterocyklů.

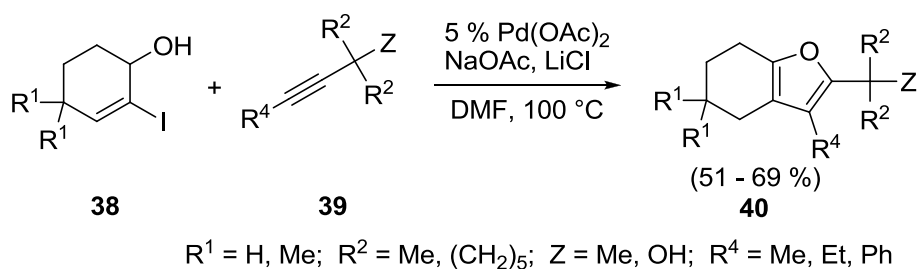


Schéma 17

Cyklizaci propargylových bromidů **41** nesoucích dvě nukleofilní funkční skupiny se zabýval Ohno.<sup>47</sup> Pokud je jedním z nukleofilů hydroxylová skupina, dochází vždy ke vzniku derivátu furanu **42** (Schéma 18), a další reakce už nenastává. Oproti tomu přítomnost dvou tosylem ochráněných aminoskupin vede k dvojnásobné adici a tvorbě bicyklických produktů.

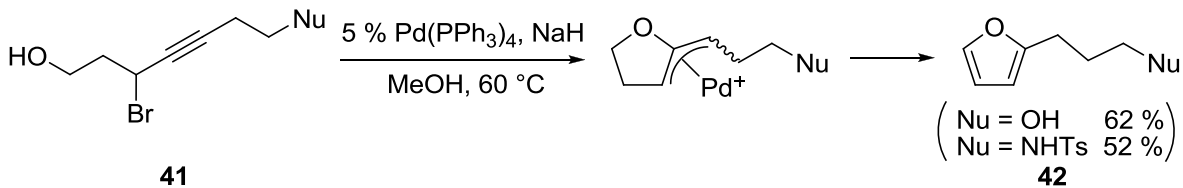


Schéma 18

3-Trifluorethylfurany **44** je možné připravit z intermediátů **43** (Schéma 19) a reakce probíhá opět podobným mechanismem.<sup>48</sup> Za podmínek reakce může dojít k současné eliminaci ochráněné hydroxylové skupiny a vznikají tak furany **45** s exocyklickou dvojnou vazbou.<sup>49</sup>

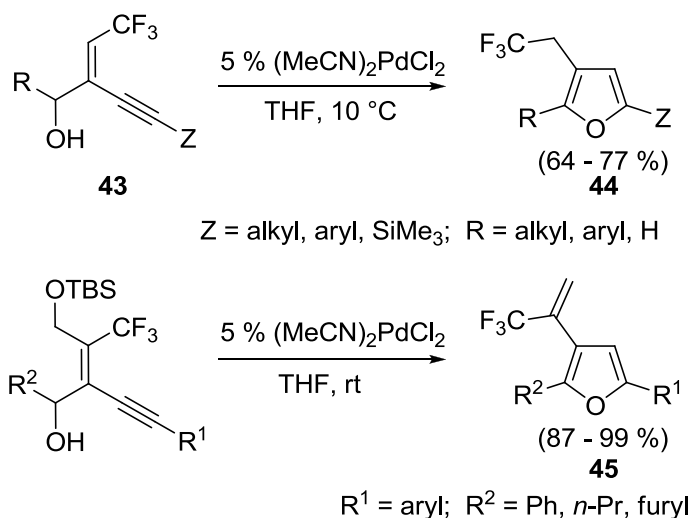


Schéma 19

### 1.2.1.2 Adice karbonylu na alkyň

Terminální alkyň reagují s  $\beta$ -dikarbonylovými sloučeninami **46** a vytvářejí furanový cyklus **47** (Schéma 20). Při reakci odstupuje skupina LG a jedna z karbonylových skupin napadá trojnou vazbu substrátu. Autor<sup>50</sup> uvádí, že reakce probíhá přes allenový intermediát.

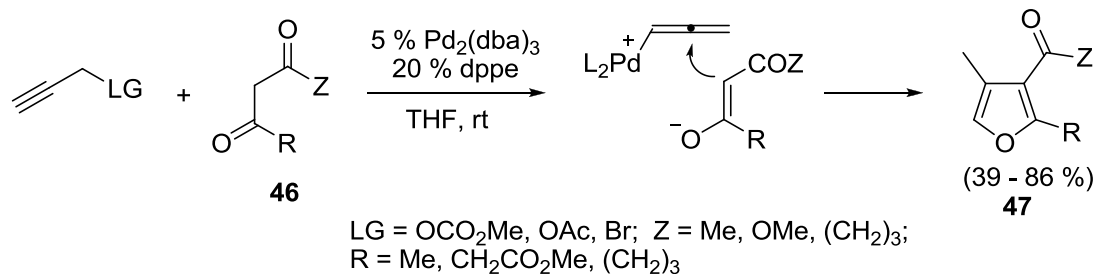


Schéma 20

Stejnou reakci spojenou navíc s couplingem arylhalogenidu, tj. jako tříložkovou, publikoval o dvacet let později Liang (Schéma 21).<sup>51</sup>



Schéma 21

Utimoto<sup>52</sup> zjistil, že za podobných podmínek jako 2-methoxy-3-alkyn-1-oly **22** cyklizují na furany **49** i odpovídající homopropargylové ketony **48** (Schéma 22).

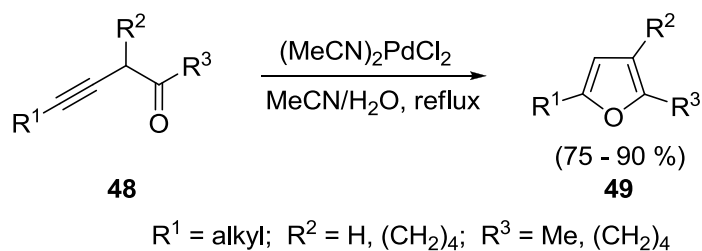


Schéma 22

Také enynony **50** mohou být použity jako substráty pro přípravu derivátů furanu.<sup>53</sup> Palladiový katalyzátor zde vystupuje ve dvojí roli. Nejprve působí jako Lewisova kyselina a umožní atak karbonylu na trojnou vazbu, poté jakožto tranzitní kov zprostředkuje couplingovou reakci s allylovým chloridem **51** za vzniku furanu **52** (Schéma 23).

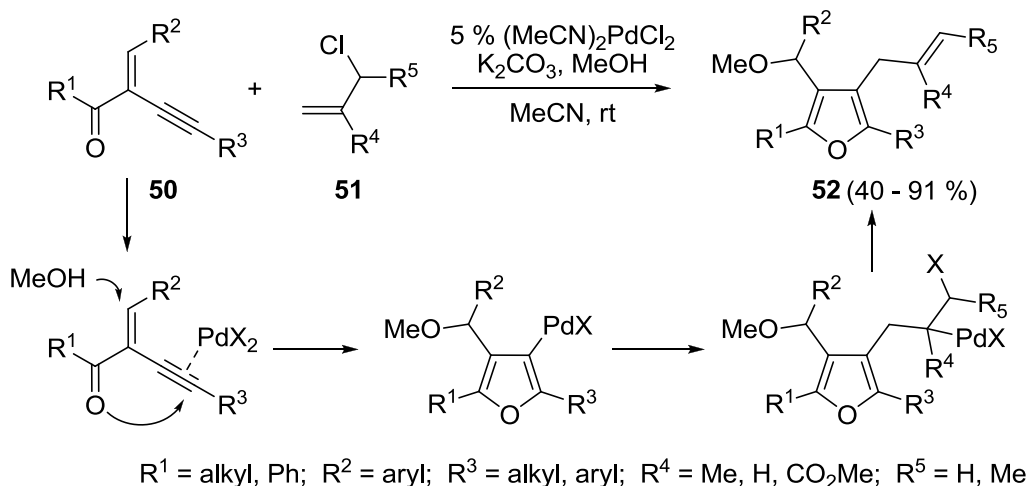


Schéma 23

Jako nukleofil může vystupovat i  $\beta$ -dikarbonylová sloučenina **53**. Přestože se jedná o velmi podobnou reakci jako je výše uvedená, Zhang<sup>54</sup> zde předpokládá průběh přes allenový intermediát **54** (Schéma 24).

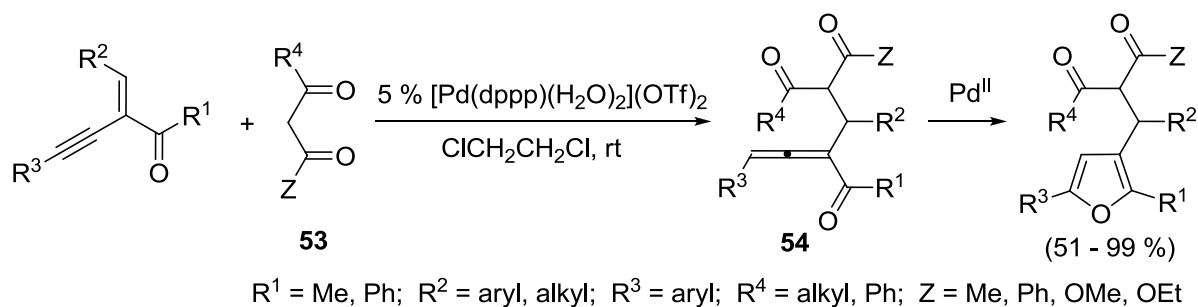


Schéma 24

Reakce snadno dostupných alkyl-3-oxohept-6-ynoátů **55** s arylhalogenidy za katalýzy  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  v prostředí DMF a  $\text{K}_2\text{CO}_3$  vede ke vzniku 2,5-disubstituovaných furanů **56** (Schéma 25). Nejvyšších výtěžků bylo dosaženo reakcí s arylhalogenidy obsahujícími elektrony odtahující substituenty.<sup>55</sup>

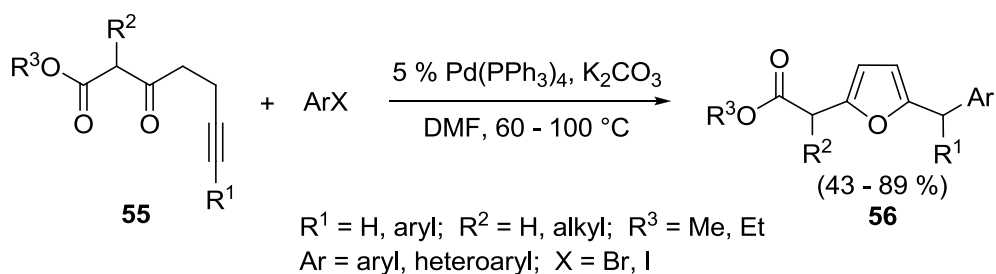


Schéma 25

### 1.2.1.3 Adice karbonylu na allen

Terminální allenylketony **4** poskytují za katalýzy sloučeninami palladia směs mono-substituovaných furanů **6** a dimerizačních produktů **5** (Schéma 26).<sup>56</sup> Optimalizací podmínek se podařilo zvýšit výtěžky dimerů **5** a monomerní furany vznikají jen v malém množství. Jako katalyzátor byl použit buď  $(\text{MeCN})_2\text{PdCl}_2$  v MeCN nebo  $\text{TCPC}^{\text{TFE}}$ <sup>57</sup> v acetonu.

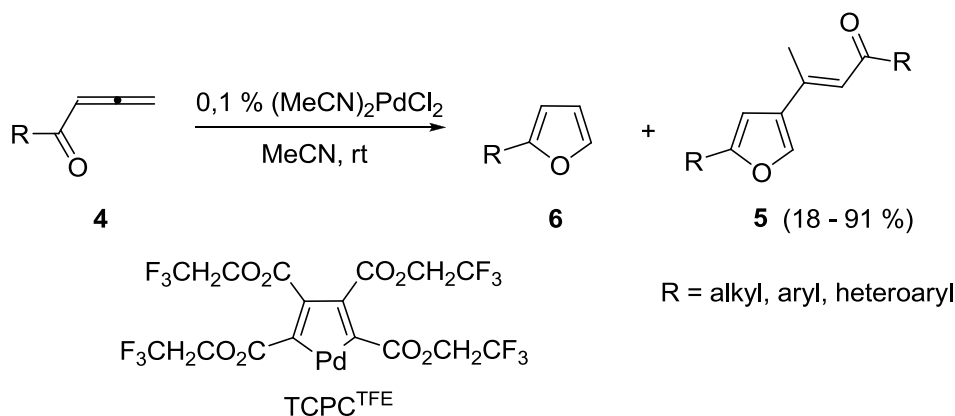


Schéma 26



Ma<sup>58</sup> se zabýval cyklizací allenylketonů **57** s arylhalogenidy (Schéma 27). Jako katalyzátor byl použit Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, ale pro správný průběh reakce byl nutný přídavek Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. To navozuje otázku, jestli samotná cyklizace není alespoň zčásti zprostředkována jednomocným stříbrem. Při použití samotného palladiového katalyzátoru překvapivě vznikala směs produktu **58** s 2,5-disubstituovaným furanem (pro R<sup>2</sup> = H), po cyklizaci tedy docházelo ke couplingové reakci s arylhalogenidem pouze zčásti, produkty se tvořily v poměru téměř 1:1. Cyklizace podobných substrátů **59** s allylovými bromidy **60** ovšem probíhala za výše uvedených podmínek (s využitím Pd<sup>0</sup>/Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> katalyzátorů) s mnohem nižšími výtěžky furanů **61** než při použití kombinace (MeCN)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> a K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.<sup>59</sup>

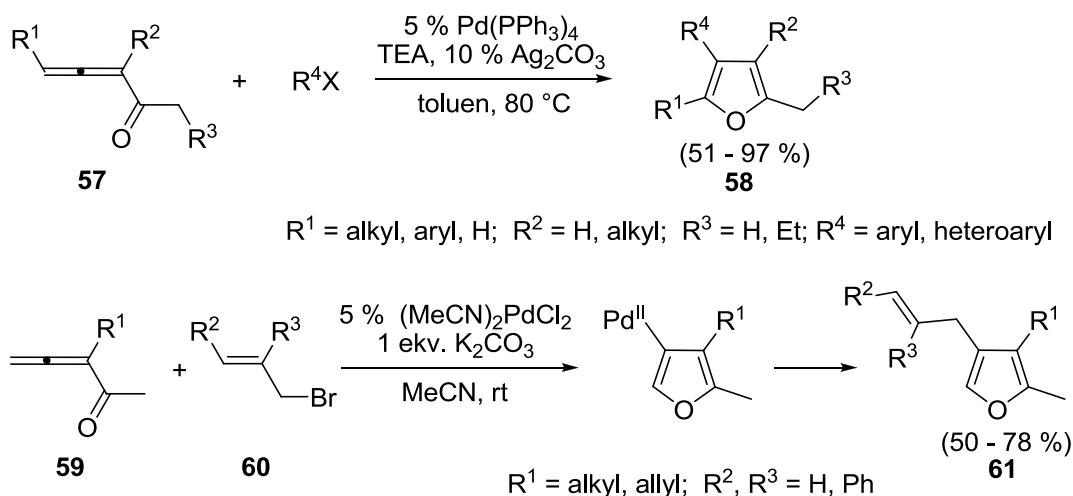


Schéma 27

#### 1.2.1.4 Cyklizace enynů

Furanový kruh je možné vytvořit také Pd-katalyzovanou coupling/cyklizační reakcí 1,6-enynů **62**.<sup>60</sup> Opět je zde přítomen arylhalogenid, který pravděpodobně reakci zahajuje. Palladiový komplex, vytvořený z něho oxidativní adicí, napadá trojnou vazbu substrátu **62** a intermediát **63** podléhá cyklizaci na furan **64** (Schéma 28).

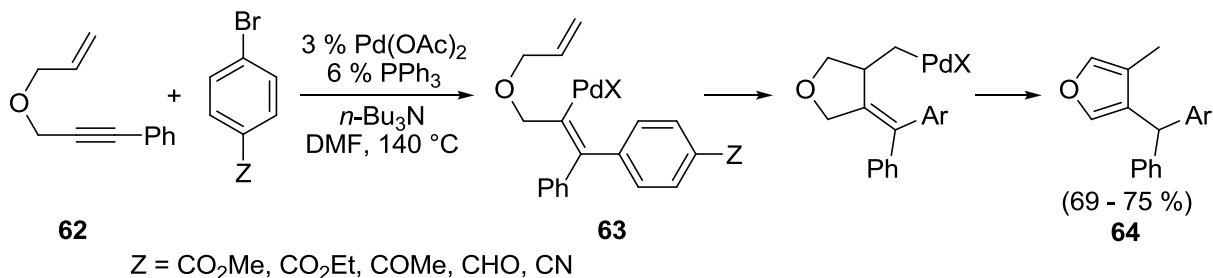


Schéma 28

Následující reakce je obtížně zařaditelná do jedné z podkapitol. Je uvedena zde, protože

reakce bude pravděpodobně opět zahájena oxidativní adicí Pd<sup>0</sup> na aryl nebo vinylhalogenid **65** s následnou inzercí trojné vazby substrátu **66** (Schéma 29).<sup>61</sup> Po adici alkoholátu na konjugovaný akceptor **67** a hydrolyze a dekarboxylaci jedné z esterových skupin je vytvořen furan **68**.

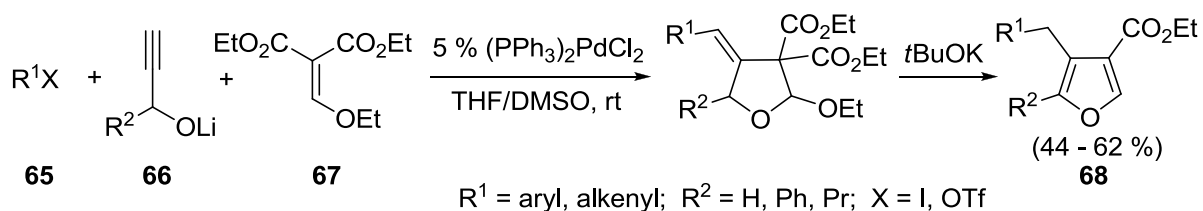


Schéma 29

### 1.2.1.5 Ostatní cyklizace

Jodenony **69** poskytují cyklizaci disubstituované furany **70**.<sup>62</sup> Reakce probíhá za laboratorní teploty s využitím palladacyklického katalyzátoru (Schéma 30).

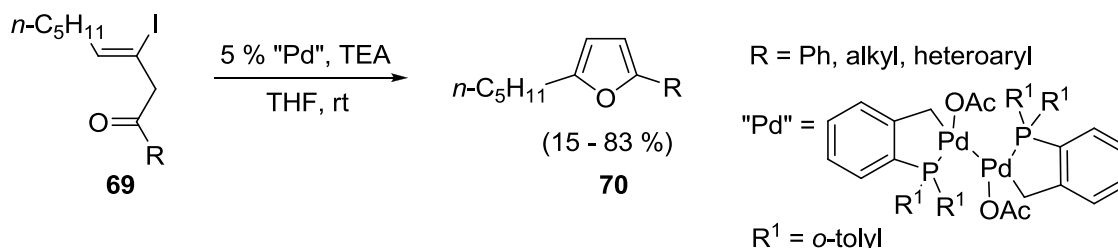


Schéma 30

Aurrecoechea<sup>63</sup> popsal Pd-katalyzovanou cyklizaci  $\alpha$ -hydroxy[3]kumulenů **72** vytvořených *in situ* pomocí redukce odpovídajících propargylových epoxidů **71** zprostředkované

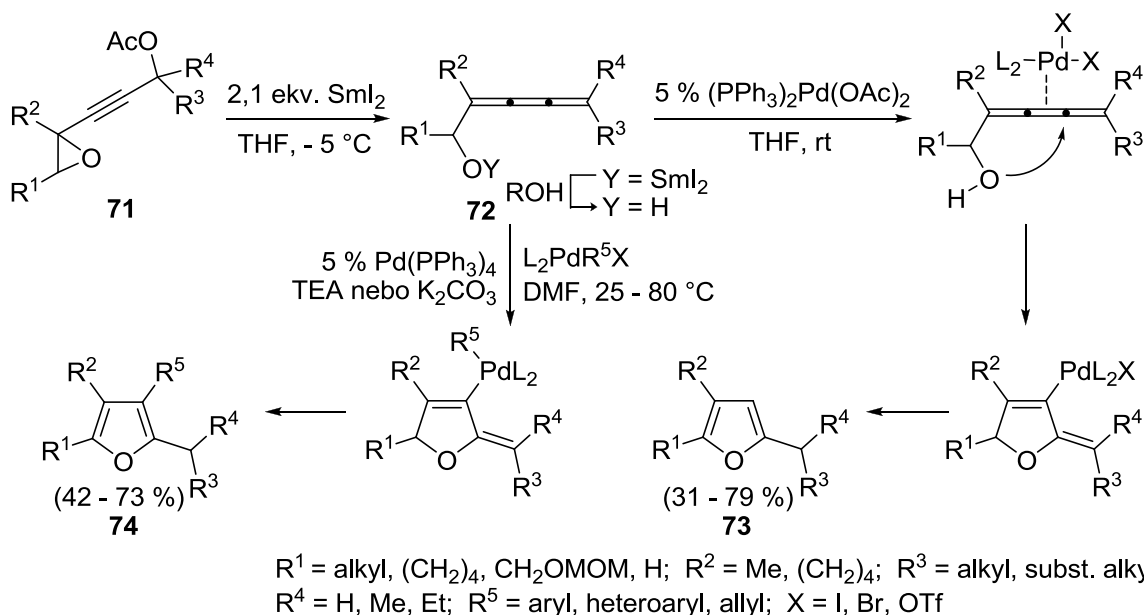


Schéma 31

SmI<sub>2</sub> (Schéma 31). Vznikají tak trisubstituované furany **73**, pokud je do reakční směsi přidán aryl<sup>64</sup> nebo allylhalogenid,<sup>65</sup> dochází k současné couplingové reakci za tvorby tetrasubstituovaných produktů **74**.

## 1.2.2 Zlatem katalyzované cyklizace

Nejběžnějším modelem zlatem katalyzované reakce je nukleofilní adice na násobnou vazbu. Zlatý katalyzátor se koordinuje k násobné vazbě alkynů, allenů nebo alkenů, kterou tím velmi účinně aktivuje pro atak nukleofilu.<sup>4</sup> Jednou z prvních reakcí, využívajících homogenní Au-katalýzu, byla adice vody a alkoholů na trojnou vazbu,<sup>66</sup> což je reakce, u které dříve dominovala katalýza rtuť za velmi kyselých podmínek<sup>67</sup> nebo přímá adice alkoholů na alkyny v přítomnosti silné báze.<sup>68</sup> Tato reakce se v intramolekulární podobě stala velice efektivním nástrojem pro syntézu heterocyklických sloučenin s využitím snadno dostupných výchozích látek.<sup>2</sup> U cyklizačních reakcí se častěji používají sloučeniny jednomocného zlata než trojmocného, pravěpodobně z důvodu větší náchylnosti Au<sup>III</sup> k tvorbě vedlejších produktů a také kvůli relativně vysokému oxidačnímu potenciálu těchto látek.<sup>69</sup>

V následujícím textu jsou pro větší přehlednost reakce rozděleny podle substrátu a charakteru nukleofilu, který napadá násobnou vazbu. Pokud nebude uvedeno jinak, všechny cyklizace probíhají za laboratorní teploty.

### 1.2.2.1 Adice hydroxyly na alkyln

Alkyny aktivované zlatým katalyzátorem jsou reaktivnější než aktivované alleny nebo alkeny, proto jsou právě reakce alkynů nejvíce prostudovány.<sup>2</sup>

Jeden z prvních příkladů intramolekulární adice hydroxylové skupiny na trojnou vazbu, cyklizaci (Z)-3-ethynylallylalkoholů **75** na furan, publikoval Hashmi.<sup>31</sup> Tuto metodiku pak dále rozšířil Liu<sup>70</sup> (Schéma 32), který tímto způsobem připravil mnoho dalších alkyly i arily tetrasubstituovaných furanů **76**, a později také di- a trisubstituovaných furanů.<sup>71</sup>

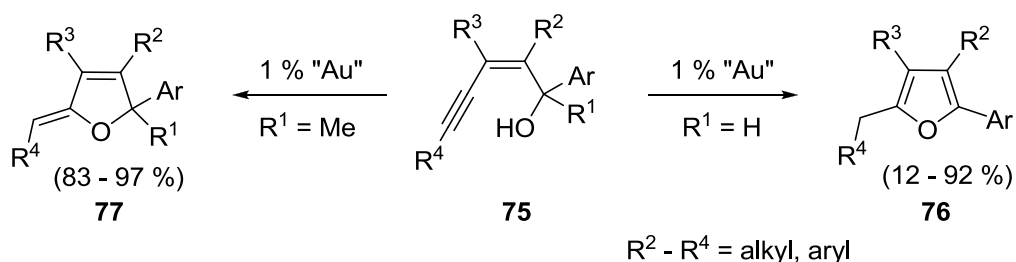


Schéma 32

Za stejných podmínek, pokud je v poloze 1 přítomný druhý substituent, je možné připravit i deriváty alkyldihydrofuranu **77**. Jako katalyzátor byl použit  $\text{AuCl}_3$  v dichlormethanu nebo kombinace  $(\text{PPh}_3)\text{AuCl}$  a  $\text{AgOTf}$  v tetrahydrofuranu.

Podobným způsobem můžeme získat také polysubstituované 2-(1-alkenyl)furany **10** (Schéma 33). Diol **9** nejprve cyklizuje na alkyldihydrofuran **78**, následná eliminace vody pak umožní aromatizaci na furanový kruh.<sup>32</sup>

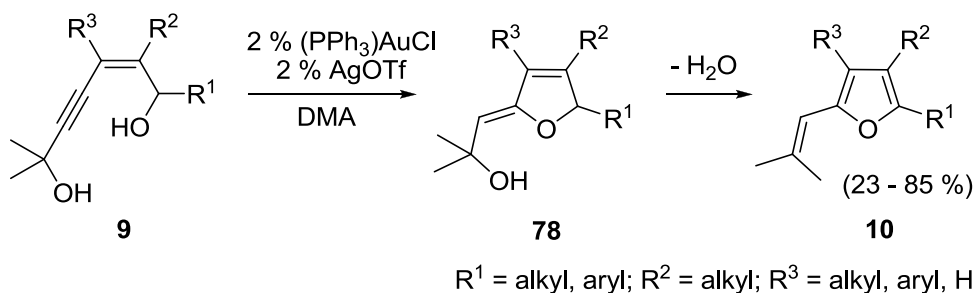


Schéma 33

Zajímavým typem reakce je cyklizace enyn-1,6-diolů **79**. Zvláštností je její selektivita, kdy trojnou vazbu atakuje vždy pouze jedna hydroxylová skupina, čímž je uzavřen furanový cyklus **80** (Schéma 34).<sup>72</sup>

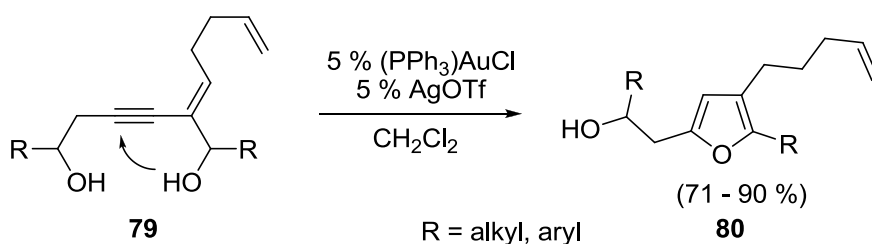


Schéma 34

Cyklizaci 2-alkynylallylalkoholů **81** na furany s použitím  $\text{Au}^{\text{I}}$  katalyzátorů s karbenovým ligandem popsal Hashmi (Schéma 35).<sup>34</sup> Reakce přitom probíhala stejně dobře s *N*-heterocyklickým karbenem (NHC), jako i s *N*-acyklickým karbenem (NAC). Ty patří do nové skupiny katalyzátorů, které se ukázaly jako výhodné pro mnohé cyklizační reakce.<sup>73</sup> Pro přípravu furanů **82** byly konkrétně využity  $(\text{IPr})\text{AuCl}$  **83** (NHC) a katalyzátor **84** (NAC). Už při použití 0,3 % katalyzátoru v kombinaci s  $\text{AgSbF}_6$  bylo v obou případech dosaženo úplné konverze na požadovaný produkt, použitím 1 % se zkrátila reakční doba z 15 hodin na hodinu.

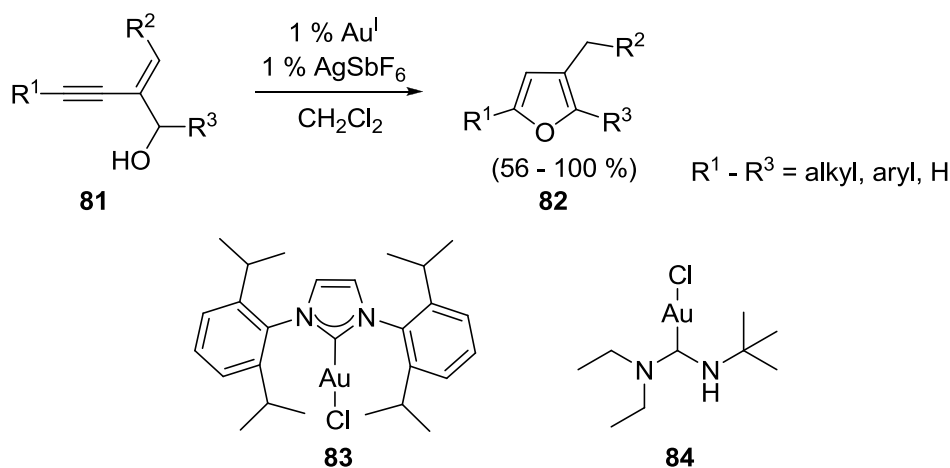


Schéma 35

Jinou možností přípravy furanů je cyklizace 3-alkyn-1,2-diolů **85** (Schéma 36). Při ní dochází k eliminaci propargylové OH skupiny za vzniku produktu **86**. Dobrých výtěžků lze dosáhnout použitím 0,1 - 0,5 %  $(\text{PPh}_3)\text{AuCl}$  a  $\text{AgNTf}_2$  v toluenu.<sup>74</sup> Aponick<sup>75</sup> použil jako katalyzátor  $[\text{P}(t\text{-Bu})_2(o\text{-bifenyl})]\text{AuCl}$  a  $\text{AgOTf}$  (2 %) a dalším výzkumem zjistil, že reakce probíhá s podobným výsledkem i s 0,05 – 2 %  $\text{AuCl}$  v tetrahydrofuranu, což je výhodnější z ekonomického i praktického hlediska, protože za těchto podmínek reakce toleruje vzdušnou vlhkost a není proto nutné, aby reakce probíhala pod inertní atmosférou.

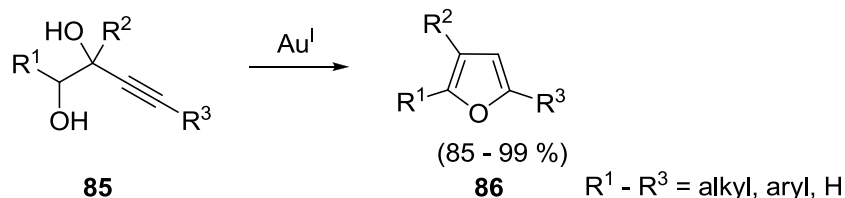


Schéma 36

### 1.2.2.2 Adice karbonylu na alkyň

První příprava furanu adicí karbonylu na trojnou vazbu byla také publikována v průkopnické práci Hashmiho.<sup>31</sup> Zjistil, že zatímco alkyňony **87** se stříbrným katalyzátorem nereagují vůbec a s palladnatým až při 100 °C,  $\text{AuCl}_3$  katalyzuje jejich cyklizaci na furany **88** za laboratorní teploty v řádu minut s prakticky kvantitativními výtěžky (Schéma 37).

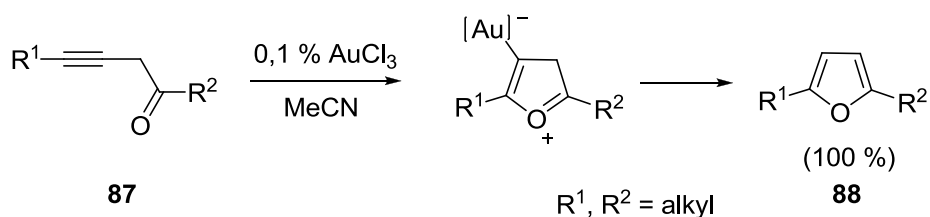


Schéma 37

V prostředí  $\text{AuCl}_3$  probíhá také cyklizace 2-alkynylalk-2-en-1-onů **89** (Schéma 38).<sup>76,77</sup>  $\text{Au}^{\text{III}}$  se koordinuje k trojně vazbě, kterou následně atakuje karbonylový kyslík jakožto intramolekulární nukleofil za vzniku karbokationu **90**. Ten reaguje s methanolem za vzniku konečného produktu **91**. Pokud jsou substituenty  $\text{R}^2$  a  $\text{R}^3$  součástí cyklu, produktem jsou bicycklické sloučeniny.

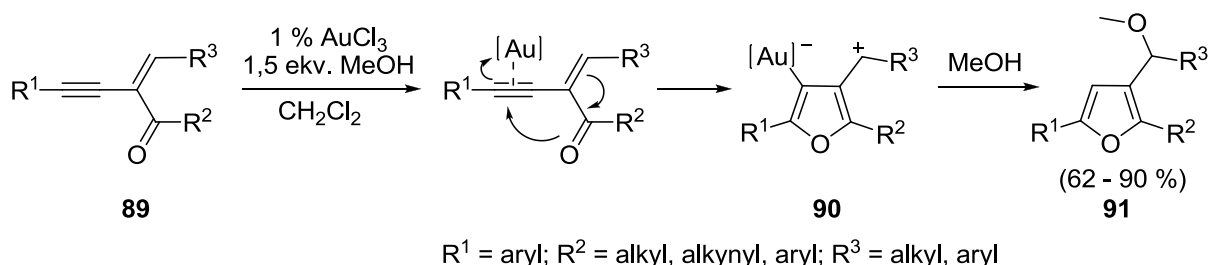


Schéma 38

Zajímavý způsob přípravy *ortho*-kondenzovaného furanového kruhu popsal Schmalz.<sup>78</sup> Vychází z alkynylcyklopropylketonů **92**, které obsahují v molekule dvě reaktivní místa, trojnou vazbu a cyklopropanový kruh. Atakem karbonylu na jakékoli z nich by došlo k uzavření pětičlenného cyklu, ale jako pravděpodobnější cesta se ukázalo napadení trojné vazby za vzniku furanu **93**. Jeden z možných mechanismů reakce je uveden na Schématu 39.

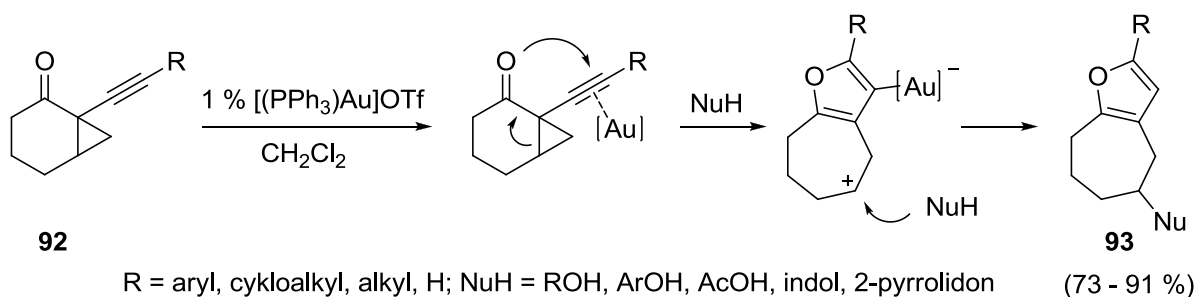


Schéma 39

Gevorgyan<sup>79,80</sup> zkoumal přesmyk substituentů při cyklizaci substituovaných homopropargylových ketonů **94** a **97** (Schéma 40). U ketonu **94** se stericky náročným *tert*-butylovým substituentem dochází k přesmyku acetylu. Reakce probíhá přes allenový intermediát, který je vytvořen ionizační cestou a atakem jednoho z kyslíkových atomů odtržené acetylové skupiny. Pomocí experimentu s  $^{17}\text{O}$ -značeným substrátem **94** se ukázalo, že při katalýze  $\text{AuCl}_3$  je dvojná vazba allenu napadena výhradně karbonylovým kyslíkem za vzniku produktu **95**. Poměrné zastoupení produktů ale bylo při použití jiných katalyzátorů odlišné. Například při katalýze  $\text{CuCl}$ , který se mimoto pro reakci ukázal jako výhodnější, protože bylo dosaženo srovnatelných nebo i vyšších výtěžků než s  $\text{AuCl}_3$ , bylo dosaženo poměru produktů **95:96** = 62:38.

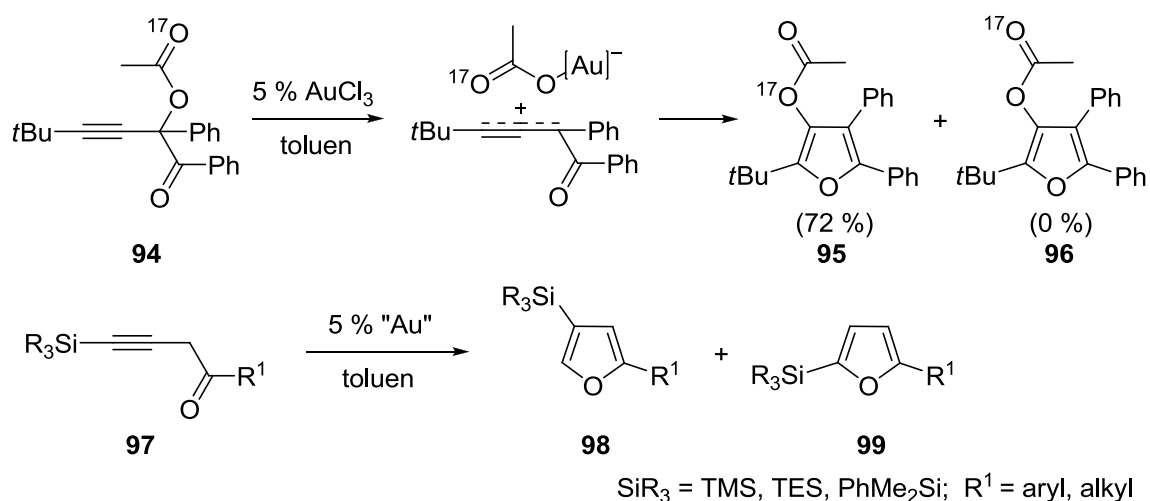


Schéma 40

Při cyklizaci silylovaných ketonů **97** vzniká podle použitých podmínek v různých poměrech směs izomerů **98** a **99**, ale vždy převážně 3-silylfuran **98**, při jehož tvorbě musí docházet k migraci silylové skupiny. Pokud byl jako katalyzátor použit (PPh<sub>3</sub>)AuSbF<sub>6</sub> v dichlorethenu, vznikal výhradně furan **98**, za podmínek předchozí reakce (AuCl<sub>3</sub> v toluenu), byl poměr mezi produkty **98:99** = 6:4.

U zlatem katalyzované cyklizace 1,7-enynu **100** (Schéma 41) nedošlo k zapojení dvojné vazby do reakce a produktem byl v téměř kvantitativním výtěžku furan **102**.<sup>29</sup> Jedná se tedy opět o adici karbonylu na trojnou vazbu probíhající přes intermediát **101**. Byl zde použit kationický komplex Au<sup>I</sup> se stericky náročnými fosfiny **103** a **104**/AgSbF<sub>6</sub>.

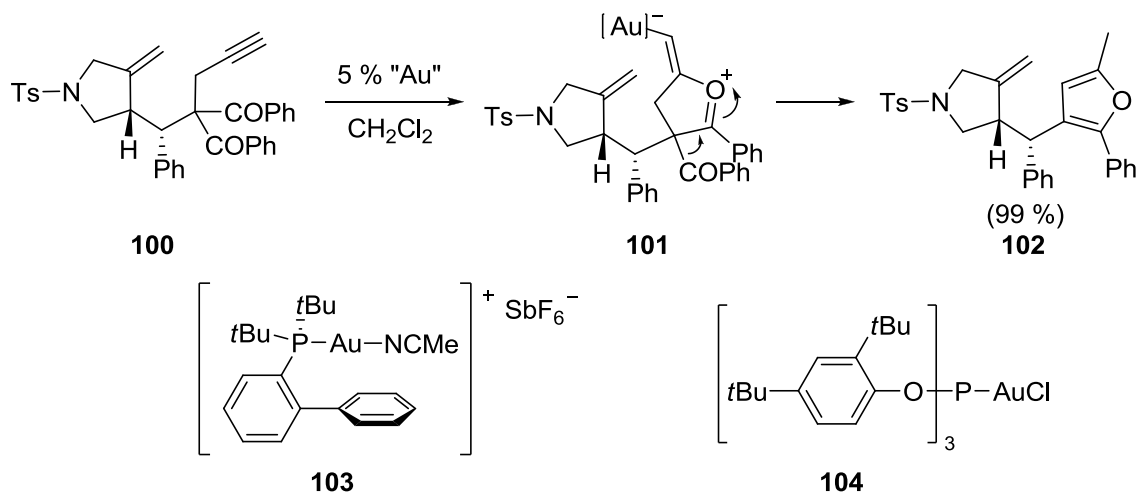


Schéma 41

Arcadi<sup>81</sup> zkoumal možnosti využití katalýzy zlatem pro reakci propargylových alkoholů s 1,3-dikarbonylovými sloučeninami (Schéma 42). Překvapivě za různých podmínek získal směs produktů, očekávaný produkt **105** a tetrasubstituovaný furan **106**. Použitím kationického

komplexu jednomocného zlata jako katalyzátoru se podařilo získat furan **106** jako jediný produkt v dobrých výtěžcích.

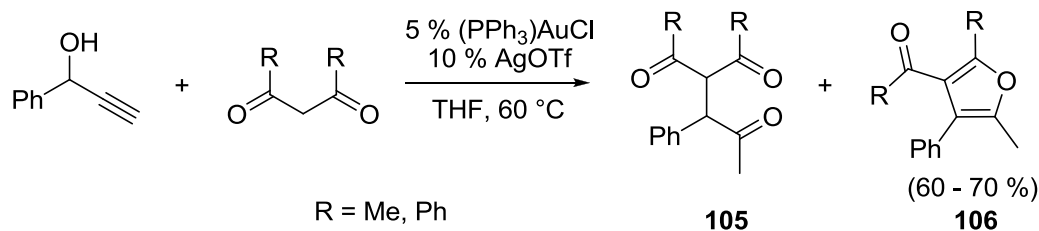


Schéma 42

Cyklizaci alkynonů **107** lze v závislosti na substituentech a reakčních podmínkách získat furany **108**, 4*H*-pyrany **109** nebo alkyldientetrahydrofurany **110** (Schéma 43).<sup>82</sup> Vlastní výchozí látkou je pravděpodobně enolforma ketonu **111**, jejíž hydroxylová skupina napadá jeden z uhlíků zlatem aktivované trojné vazby za vzniku jednoho z produktů. Cyklizaci na furan mírně urychluje přidání 5 % PTSA.H<sub>2</sub>O, která zřejmě pomáhá ustanovit rovnováhu mezi výchozím ketonem a jeho enolformou a mohla by zrychlit i protodemetalaci na konečný produkt.

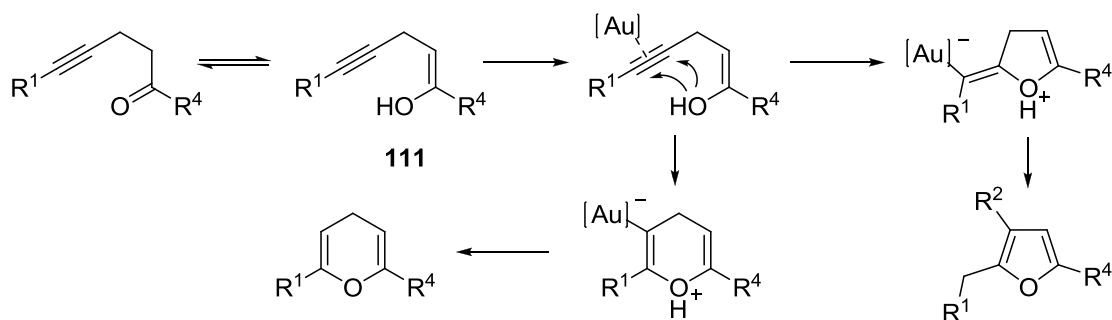
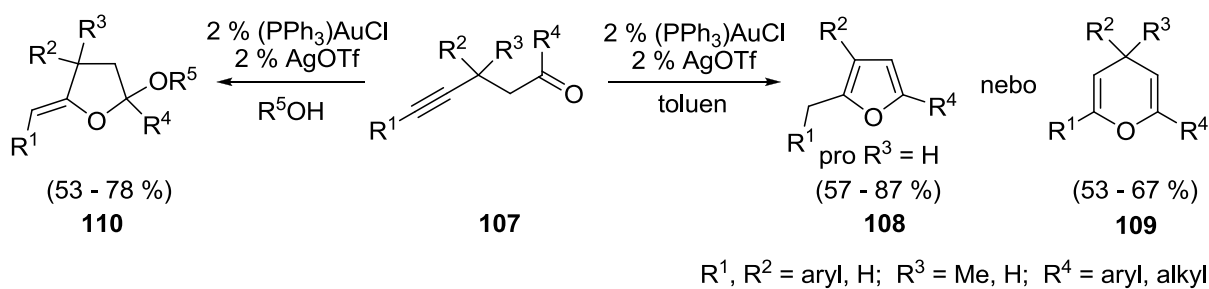


Schéma 43

### 1.2.2.3 Adice hydroxyly na allen

Adicí hydroxylové skupiny na allen nevzniká furanový kruh, ale tvoří se kruh dihydrofuranový. Přestože se tato kapitola zabývá přípravou furanů, je zde pro ilustraci uvedena jedna zajímavá reakce z této skupiny (Schéma 44). Diol **112**, který v molekule obsahuje alkyonovou i allenovou skupinu, může cyklizovat za vzniku dvou odlišných produktů.<sup>83</sup> Zatímco AuCl<sub>3</sub>



aktivuje přednostně allen a dává vznik dihydrofuranu **113**, při použití AgOTf je aktivována trojná vazba a produktem je furan **114**. Tato reakce je jedním z mála příkladů, kdy při katalýze zlatem a stříbrem vznikají různé produkty.

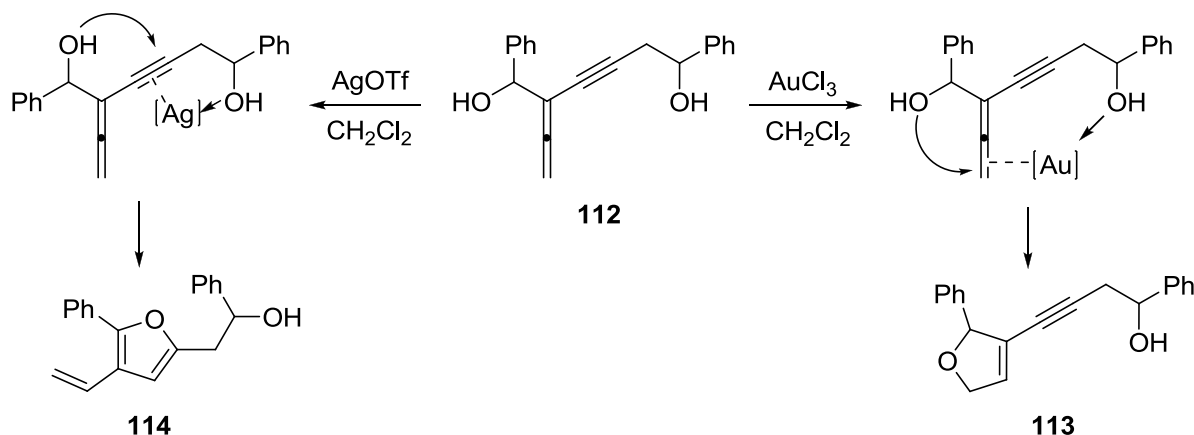


Schéma 44

#### 1.2.2.4 Adice karbonylu na allen

I tuto kapitolu je třeba začít prací Hashmiho,<sup>31</sup> ve které je uvedena první zlatem katalyzovaná adice karbonylu jako intramolekulárního nukleofilu na allen. Jedná se o cyklizaci allenylketonů **4** na deriváty furanu **6** (Schéma 45).

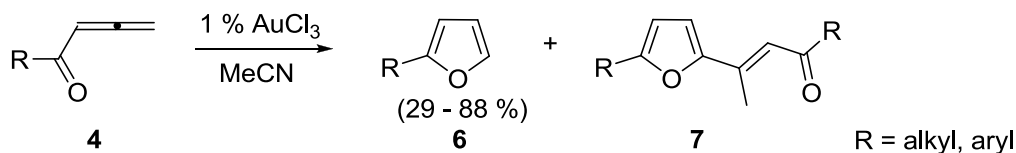


Schéma 45

Nevýhodou této reakce byl vznik dimerizačního vedlejšího produktu **7**. Tomu lze předejít modifikací zlatého katalyzátoru. Che<sup>84</sup> pro cyklizaci allenylketonů **115** s úspěchem použil Au<sup>III</sup>-porfyrinový komplex **116** (Schéma 46).

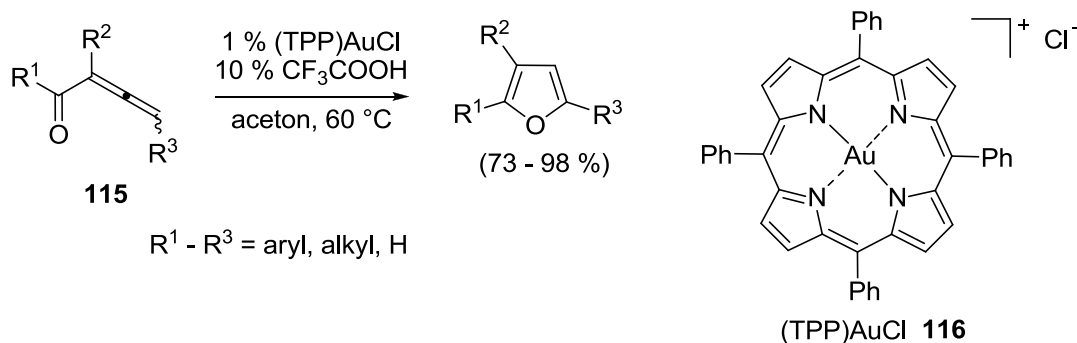
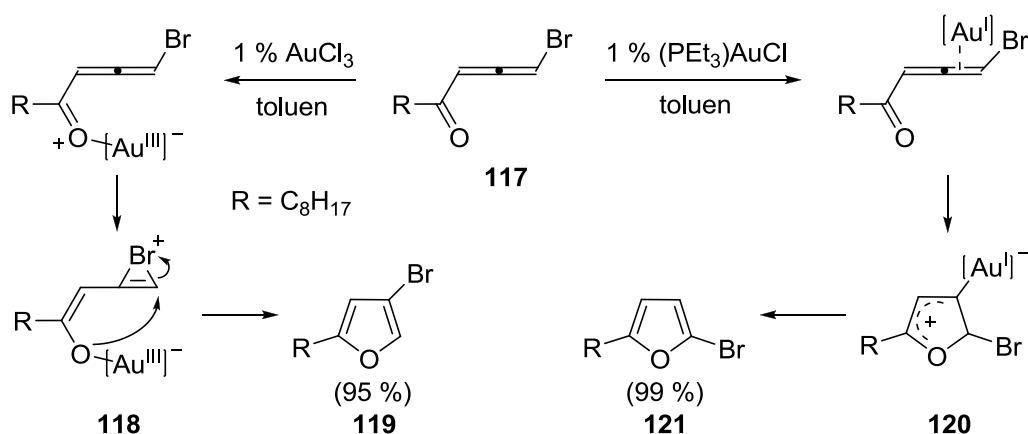


Schéma 46

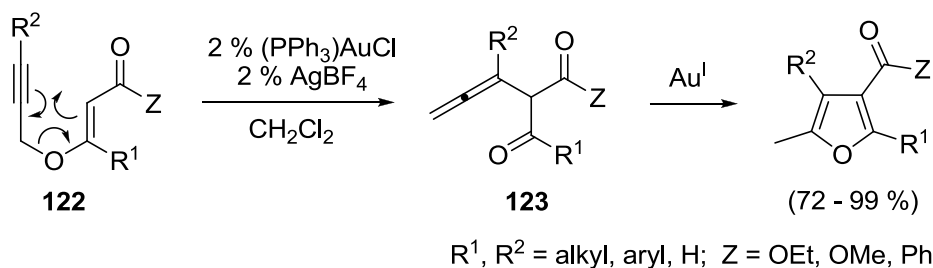
Tento katalyzátor je výhodný také v tom, že se dá z reakce získat zpět a opakovaně použít bez ztráty reaktivity nebo snížení výtěžku. Reakce ovšem probíhá optimálně až při 60 °C a pouze s přidavkem trifluoroctové kyseliny, za laboratorní teploty poskytuje výtěžky jen necelých 30 %.

Důležitý objev učinil Gevorgyan<sup>85</sup> při cyklizaci bromallenylketonu **117**. Který ze dvou možných produktů vznikne, závisí na oxidačním stupni katalyzátoru (Schéma 47). Au<sup>III</sup> je spíše oxofilní a přednostně atakuje karbonylový kyslík za vzniku intermediátu **118** a následně produktu **119**, při použití katalyzátoru s jednomocným zlatem, které je karbofilnější, vzniká 5-bromfuran **121** přes meziprodukt **120**. Reakce je aplikovatelná i na přípravu tri- a tetrasubstituovaných furanů.



### 1.2.2.5 Cyklizace enynů

Dalším způsobem přípravy furanů je cyklizace propargyl(vinyl)etherů **122**. Mechanismus reakce je podobný jako v předchozí kapitole, protože nejprve dochází ke [3,3]-sigmatropnímu (Claisenovu) přesmyku na allenylketon **123** (Schéma 48).<sup>86</sup> Pro R<sup>1</sup> = H musel být jako rozpouštědlo použit benzen, protože v dichlormethanu docházelo k rozkladu výchozí látky.



Saito<sup>87</sup> pro stejnou reakci využil kationický Au<sup>I</sup> komplex [(IPr)Au(MeCN)]BF<sub>4</sub> (5 %)

s *N*-heterocyklickým karbenem **83** jako ligandem s výtěžky 89 – 99 %.

### 1.2.2.6 Epoxidy jako substráty

Hashmi<sup>88</sup> popsal ještě jinou možnost přípravy furanů (**127**), a to pomocí cyklizace alkynylepoxidů **125** (Schéma 49). Ty byly připraveny jednoduchou epoxidací 1,3-enynů **124**. Nukleofilní adice epoxidového kyslíkového atomu v meziprojektu **126** je rychlejší proces než případná adice hydroxylové skupiny z postranního řetězce.

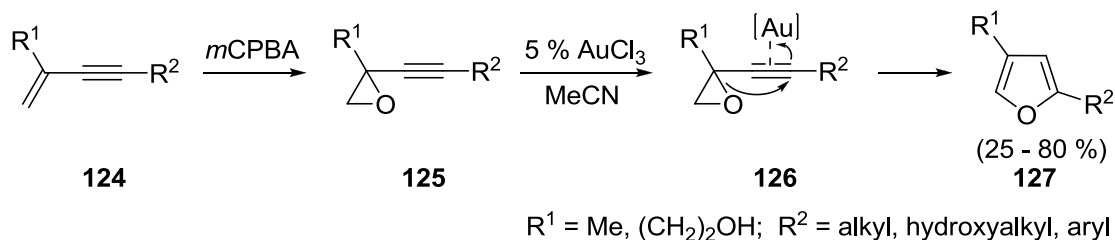


Schéma 49

Pale<sup>89</sup> ovšem poukázal na to, že tato reakce pravděpodobně probíhá v dobrém výtěžku pouze v případě, že výchozí látka obsahuje volnou hydroxylovou skupinu. Pokud podrobil cyklizaci za stejných podmínek 1-hexynyl-1,2-epoxycyclohexan **128**, výtěžek furanu **131** byl 31 % a většina výchozí látky dala vznik neidentifikovaným polymerním produktům. Reakce kupodivu neprobíhala o nic lépe ve směsi  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , ale po změně katalyzátoru na  $(\text{PPh}_3)\text{AuOTf}$  se situace změnila a výtěžek vzrostl na 90 %. Sledováním reakce pomocí NMR za snížené teploty se podařilo identifikovat meziprojektu **129** a **130** (Schéma 50). Tím se podařilo prokázat, že k cyklizaci alkynylepoxidů je nutné otevření oxiranového kruhu pomocí nukleofilu a že reakce neprobíhá přímou intramolekulární nukleofilní adicí epoxidového kyslíku na aktivovanou trojnou vazbu.

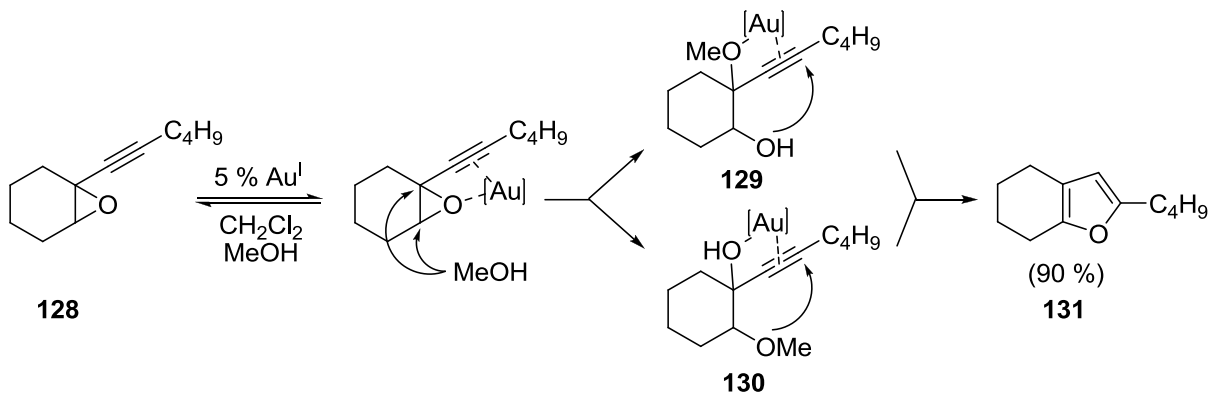


Schéma 50

1-oxiranylalk-2-ynyl-acetáty **132** za katalýzy trojmocným zlatem a v přítomnosti nukleofilu cyklizují na furany **133** (Schéma 51).<sup>90,91</sup> V průběhu reakce dochází k eliminaci kyseliny octové a vzniká tak 2,5-disubstituovaný furanový cyklus. Jako katalyzátor byl použit AuCl<sub>3</sub> v methanolu (nebo jiném alkoholu), který v tom případě fungoval i jako nukleofil, nebo HAuCl<sub>4</sub>·4H<sub>2</sub>O v dioxanu s heteroaromatickým nukleofilem (furan, pyrrol, indol ap.).

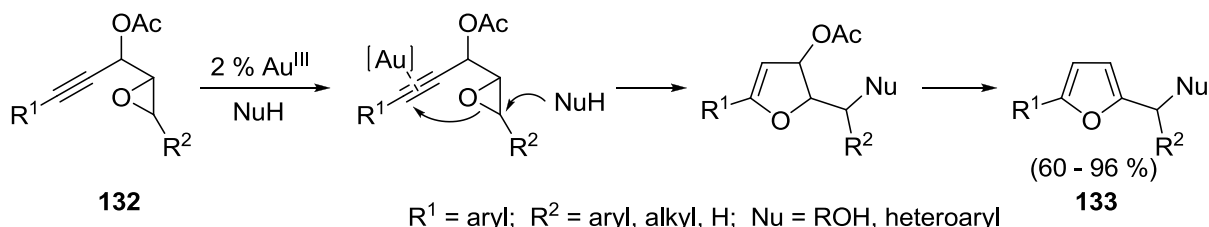


Schéma 51

## 1.3 PŘÍPRAVA DIHYDROPYRANU A JEHO DERIVÁTŮ

Dihydropyranový cyklus se vyskytuje ve struktuře mnoha biologicky aktivních přírodních látek, např. laulimalidu,<sup>92</sup> scytophycinů<sup>93</sup> nebo sorangicinu A.<sup>94</sup>

Tato kapitola se zabývá dosud publikovanými metodami přípravy dihydropyranů využívajícími katalýzu sloučeninami palladia a zlata.

### 1.3.1 Palladiem katalyzované cyklizace

Následující text je opět rozdělen podle typu sloučenin vstupujících do reakce.

#### 1.3.1.1 Adice hydroxylu na dvojnou vazbu

Stereospecifickou syntézu 2,6-disubstituovaných dihydropyranů vycházející z allylových alkoholů popsal Uenishi (Schéma 52).<sup>95</sup> V průběhu reakce sice dochází k eliminaci hydroxylové skupiny v poloze 5 substrátu, ale ta přesto určuje výslednou konfiguraci produktu. Substrát **134** s konfigurací znázorněnou na schématu cyklizuje na *cis* izomer produktu **135**, pokud je hydroxylová skupina v opačné konfiguraci, vzniká *trans* izomer dihydropyranu v 60% výtěžku. Podobné podmínky byly aplikovány v jednom z kroků totální syntézy (-)-laulimalidu.<sup>96</sup> Výchozí látkou byl opět allylový alkohol **136** a produktem byl jediný stereoizomer dihydropyranu **137**.

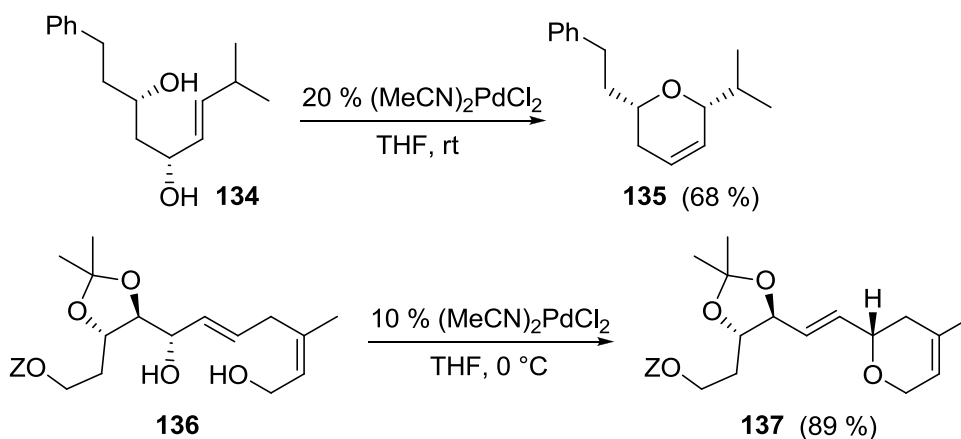


Schéma 52

Palladiem katalyzovanou reakcí 3,4-allenolů **138** s allylbromidem vznikají deriváty dihydropyranu **139** (Schéma 53).<sup>97</sup> Při použití opticky aktivního substrátu **140** vzniká bez racemizace jeden stereoizomer produktu **141**.<sup>98</sup> Pokud jsou stejné cyklizaci podrobeny 2,3-allenoly, produktem jsou dihydrofurany.

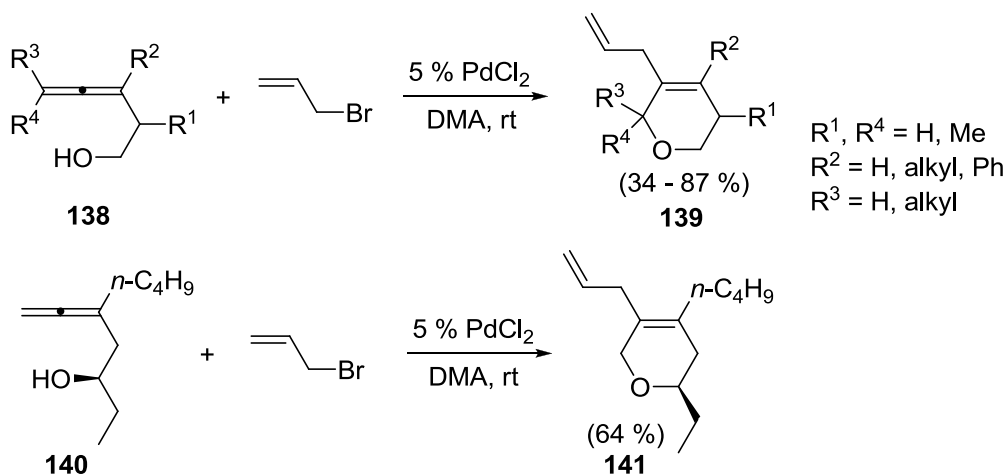


Schéma 53

Podobně lze z allendiolu **142** za přítomnosti LiBr získat dihydropyranový kruh **143** substituovaný v poloze 5 bromem (Schéma 54).<sup>99</sup> Za těchto podmínek se může vytvořit i derivát tetrahydrofuranu **144**, záleží na substituci výchozího allenu. Svou roli tu zřejmě hrají elektronické vlivy substituentů. Oba produkty vznikají s dobrou diastereoselektivitou.

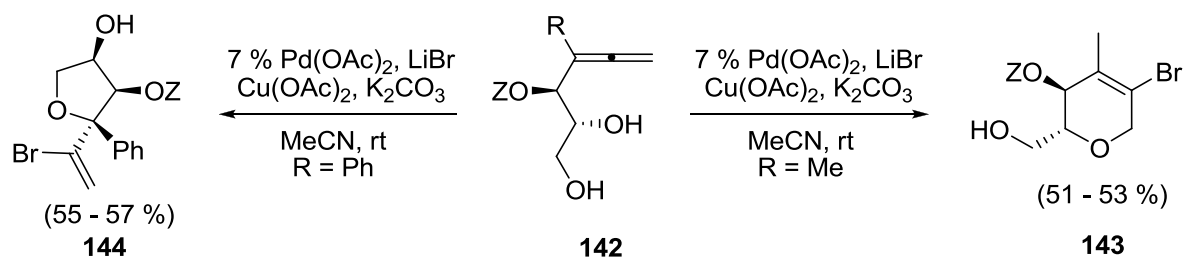


Schéma 54

### 1.3.1.2 Adice nukleofilu na alkyň

Cyklizace 1,6-enynu **145** poskytuje dva produkty (Schéma 55).<sup>100</sup> Při reakci dochází k částečnému ochránění isopropylidenové skupiny a intramolekulární oxypalladační reakci vzniká dihydropyran **147**. Cyklizací ochráněného enynu se vytváří cyklopentanový kruh **146**.

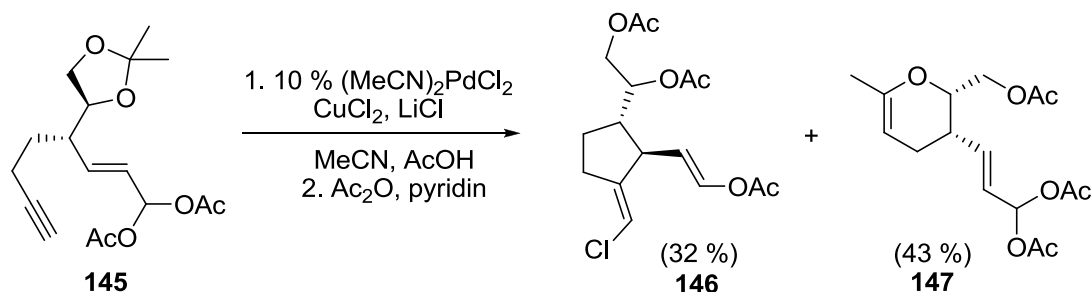


Schéma 55

Yamamoto<sup>101</sup> studoval cyklizace alkenylaldehydů **148**, u kterých palladiový katalyzátor hraje dvojí roli. Nejprve jakožto Lewisova kyselina aktivuje aldehydickou skupinu k reakci s alkoholem (**149**), poté jako tranzitní kov tvoří komplex s trojnou vazbou (**150**) a katalyzuje cyklizaci na pětičlenné nebo šestičlenné cykly **151** a **152** (Schéma 56). Zatímco v případě alifatického aldehydu **148** vzniká převážně tetrahydrofuranový produkt **151**, při použití aromatického substrátu **153** je produktem pouze benzopyran **154**.

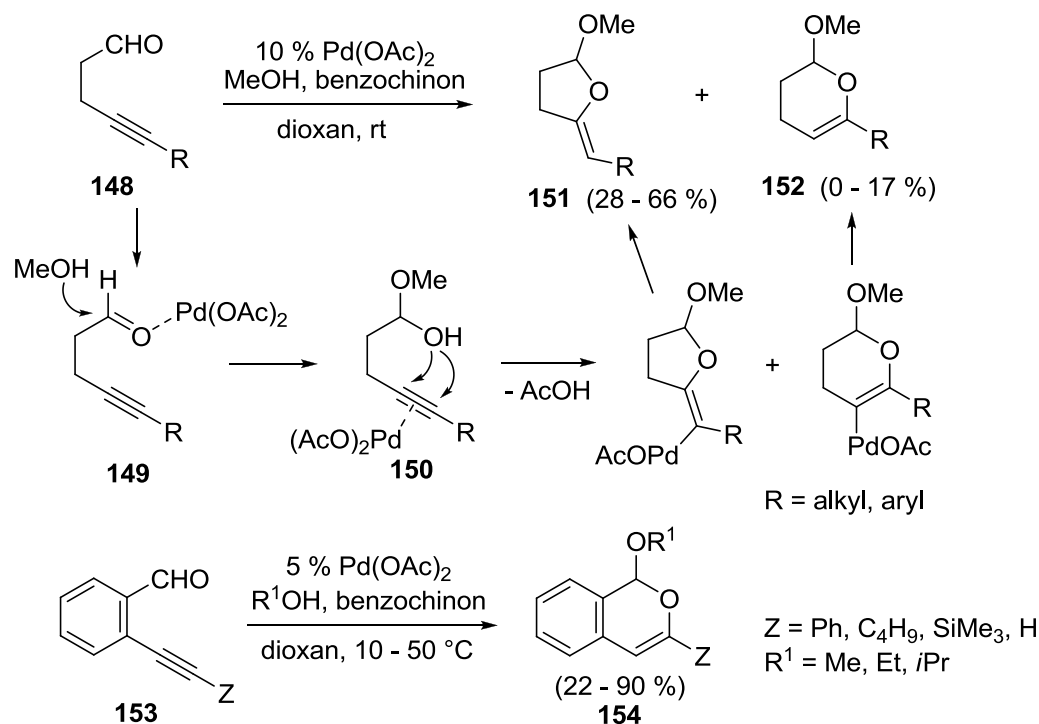


Schéma 56

### 1.3.1.3 Cyklizace enynů

Dalším způsobem tvorby dihydropyranového kruhu je Pd-katalyzovaná cyklizace enynů. Propargylový ether **155** poskytuje dihydropyran **157** (Schéma 57).<sup>102</sup>

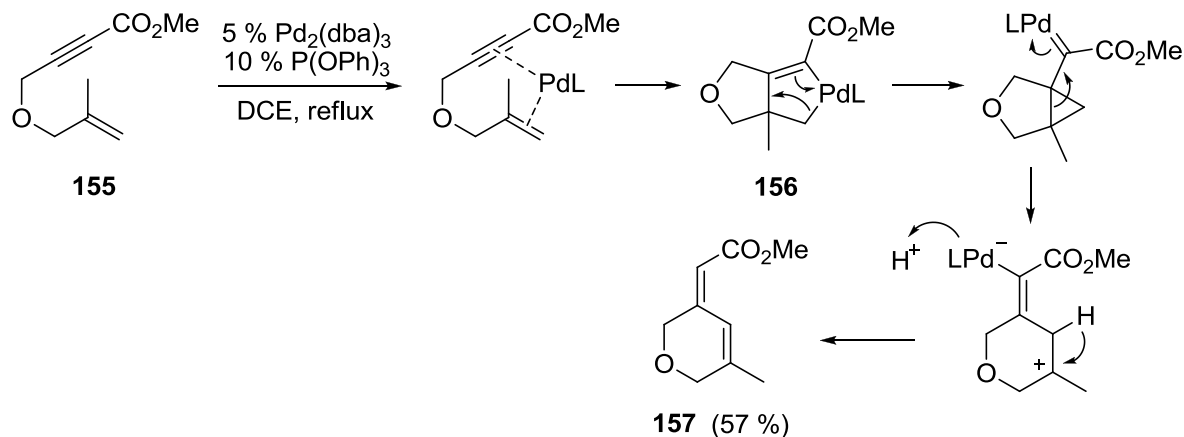


Schéma 57

Podobný substrát **158** cyklizuje na šestičlenný cyklus **159** pouze pokud je trojná vazba substituovaná elektrony odtahující skupinou (Schéma 58).<sup>103</sup> V jiném případě vznikají pětičlenné cykly. Mechanismus obou reakcí je však odlišný. Zatímco u této reakce vystupuje kyselina octová jako nukleofil, který napadá trojnou vazbu substrátu, výše uvedená reakce probíhá bez přítomnosti nukleofilu pravděpodobně přes cyklický meziprodukt **156**.

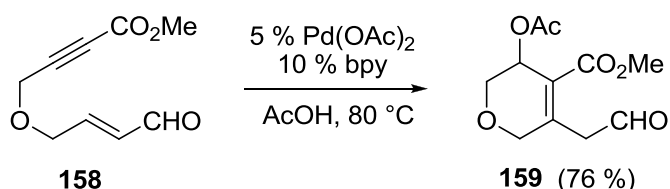


Schéma 58

### 1.3.1.4 Diels-Alderova reakce

Hetero Diels-Alderova reakce využívající karbonylovou sloučeninu jako dienofil je důležitou metodou pro přípravu dihydropyranového kruhu. Obvykle je ale nutné provádět reakci za drastických podmínek (za vysoké teploty nebo v prostředí silné kyseliny), nebo použít aktivované substráty. První využití palladiem katalyzované Diels-Alderovy reakce pro přípravu dihydropyranů publikoval Oi<sup>104</sup> (Schéma 59). Při cyklizaci vzniká vždy jen jeden regioizomer produktu **160**.

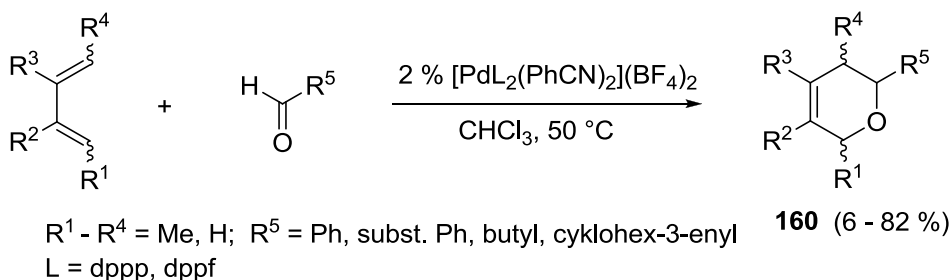


Schéma 59

Při použití katalyzátoru s chirálním ligandem (Schéma 60), může být dosaženo dobré enantioselektivity v poloze 2 produktu **161** (33 – 99 % ee).<sup>105</sup>

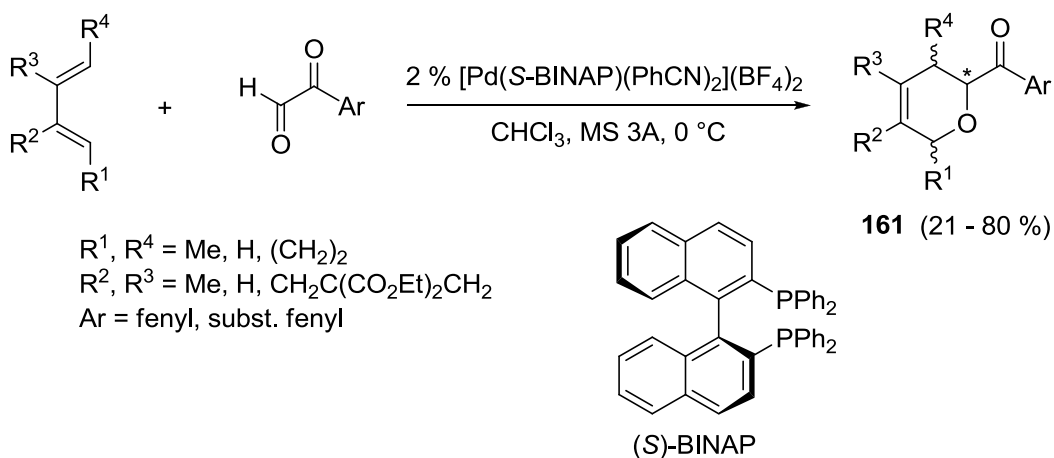


Schéma 60

### 1.3.1.5 Ostatní cyklizace

(Bromalkenyl)alkenylethery reagují s piperidinem a palladiovým katalyzátorem za vzniku pěti-, šesti- i sedmičlenných cyklů.<sup>106</sup> Například substrát **162** poskytuje dihydropyran **163** v dobrém výtěžku, ale za vysoké reakční teploty (Schéma 61).

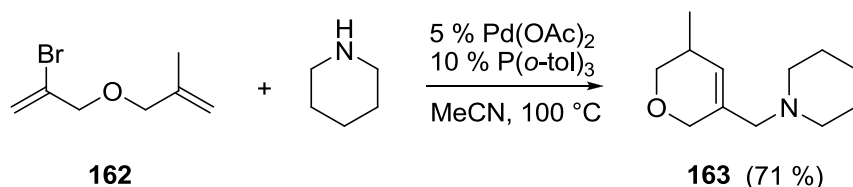
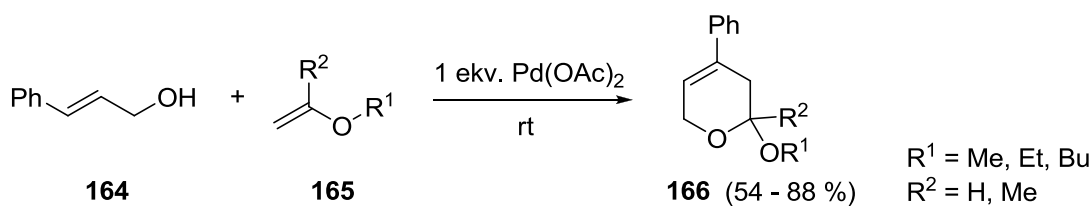


Schéma 61

Dihydropyranový kruh (**166**) vzniká také reakcí 3-fenylprop-2-en-1-olu **164** s vinylovými ethery **165**.<sup>107</sup> Cyklizace ovšem probíhá pouze při použití octanu palladnatého v ekvimolárním množství vůči výchozímu alkoholu a ether **165** zde plní zároveň funkci rozpouštědla, neboť byl použit v desetinásobném nadbytku (Schéma 62).



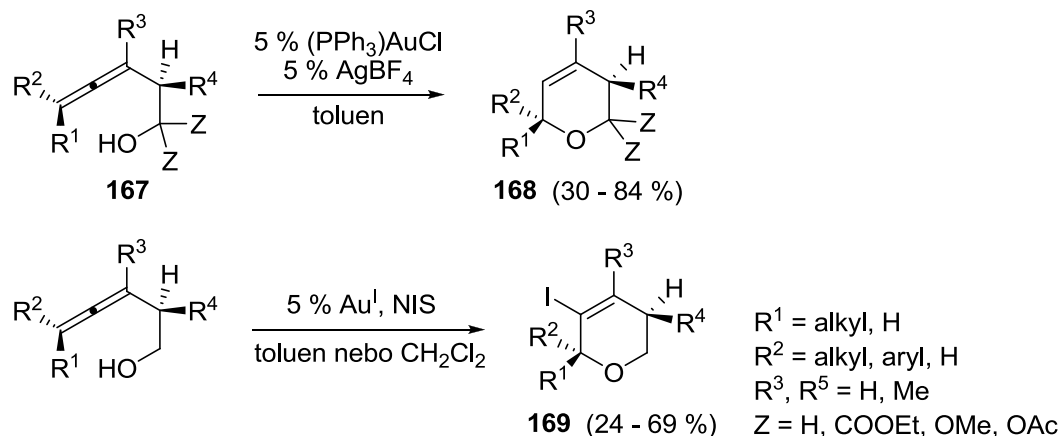


## 1.3.2 Zlatem katalyzované cyklizace

Šestičlenné cykly je možné připravit z podobných substrátů jako v případě pětičlenných kruhů. Opět se zde jedná o aktivaci násobné vazby pomocí  $\text{Au}^{\text{I}}/\text{Au}^{\text{III}}$  katalyzátoru a následnou adici nukleofilu. I zde probíhá většina reakcí za laboratorní teploty.

### 1.3.2.1 Adice hydroxyly na allen

Zatímco dihydrofurany lze připravit zlatem katalyzovanou cyklizací  $\alpha$ -hydroxyallenu, při použití vyššího homologu,  $\beta$ -hydroxyallenu **167**, získáme deriváty dihydropyranu **168** (Schéma 63).<sup>108</sup> Reakce ovšem s většinou substituentů probíhá velmi pomalu, často i několik dní. Přídavek *N*-jodsukcinimidu k reakční směsi však způsobuje dramatické urychlení cyklizace za vzniku příslušného jodovaného dihydropyranu **169**. V některých případech je reakce ukončena už během jedné minuty.<sup>109</sup>



Výše uvedená reakce probíhá i ve vodě s kyselinou tetrachlorozlatitou jako katalyzátorem, s přídavkem LiCl (Schéma 64).<sup>110</sup> V porovnání s tradičními procesy probíhajícími v organických rozpouštědlech je tato cyklizace šetrnější k životnímu prostředí a katalyzátor je možné z reakce recyklovat a použít opakovaně.

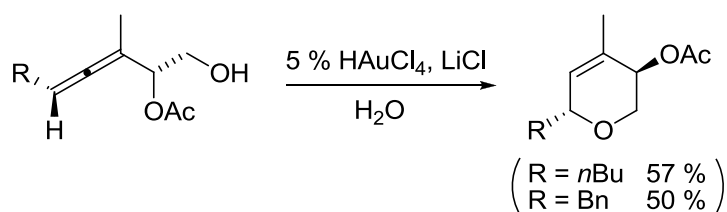


Schéma 64

Při reakci allenolu **170** v přítomnosti indolu vzniká za katalýzy PtCl<sub>4</sub> derivát indolu **171**. Pokud je ovšem jako katalyzátor použit AuCl<sub>3</sub>, indol se do reakce vůbec nezapojí a vzniká dihydropyran **172** jako jediný produkt ve vysokém výtěžku (Schéma 65).<sup>111</sup>

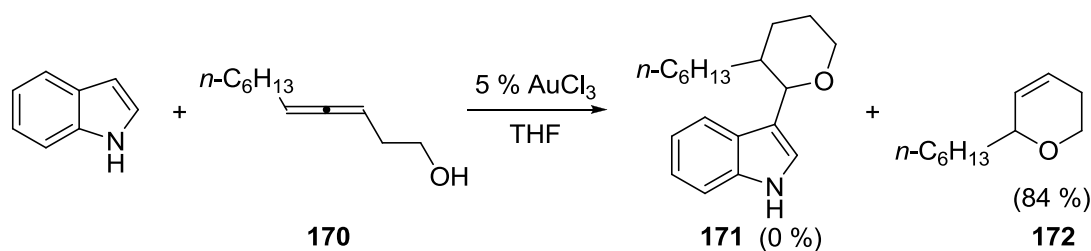


Schéma 65

Pokud je v molekule přítomná navíc i trojná vazba, jako v substrátu **173**, při katalýze zlatem je přednostně aktivován allen a vzniká dihydropyran **174** (Schéma 66).<sup>112</sup> Platina oproti tomu aktivuje alkyň a produktem jsou bicyklické sloučeniny.

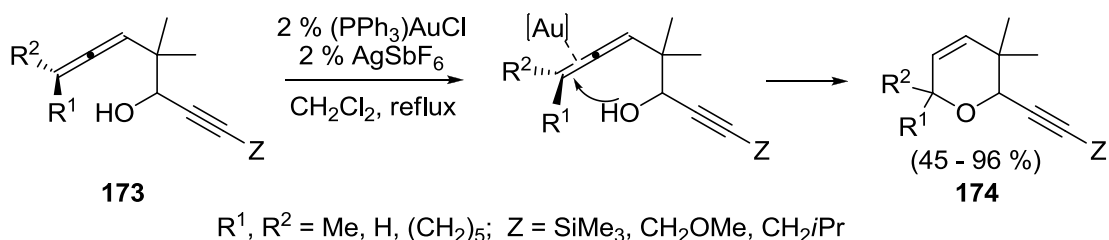


Schéma 66

### 1.3.2.2 Adice nukleofilu na alkyň

Zlatem katalyzovanou cyklizaci využil k přípravě dihydropyranového kruhu Trost<sup>113</sup> jako jeden z kroků totální syntézy cytostatika bryostatinu 16 (Schéma 67). Protože zlato působí jako Lewisova kyselina, došlo při reakci také k ochránění methylu z ketalové skupiny.

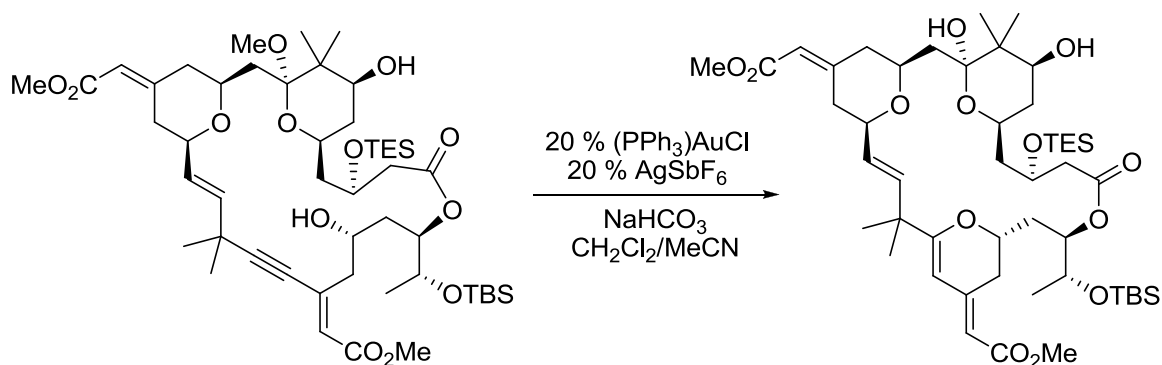


Schéma 67

Rhee<sup>114</sup> v nedávné době publikoval efektivnější verzi Petasis-Ferrierova přesmyku katalyzovanou kationickými komplexy jednomocného zlata se stericky náročnými ligandy (Schéma 68). Vychází z alkynylacetalu **175**, jehož trojná vazba je po aktivaci katalyzátorem napadena alkoxykupinou za vzniku intermediátu **176**. Pak dochází k vlastnímu přesmyku na deriváty dihydropyranu **177** a **179**, které mohou být následně v kyselém prostředí převedeny na pyranony **178** a **180**. Poměr diastereomerů závisí mimo jiné i na povaze použitého ligandu, přičemž *cis* izomer vzniká vždy v nadbytku.

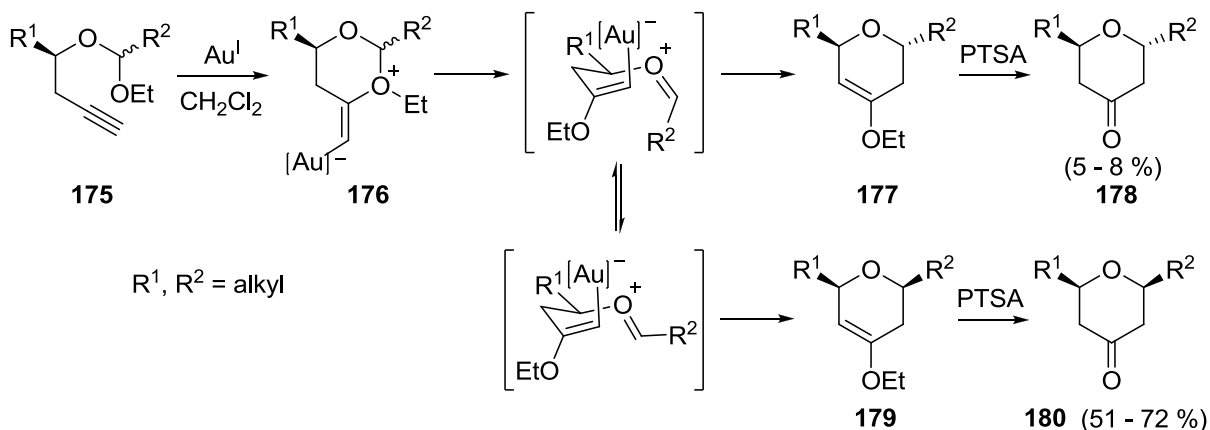


Schéma 68

Dalším příkladem je cyklizace monopropargylových triolů **181** (Schéma 69).<sup>115</sup> Zlatý katalyzátor se nejprve koordinuje k trojně vazbě a tu následně atakuje jedna z distálních hydroxylových skupin substrátu. Pak nastává dehydratace a atak druhé hydroxylové skupiny za vzniku spirocyklického produktu **182**.

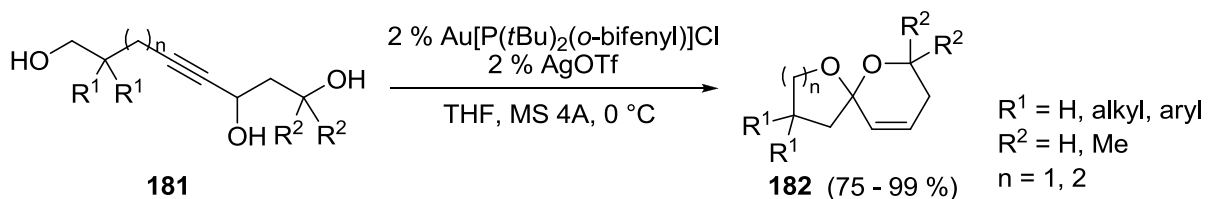


Schéma 69

Zajímavou, i když dosud málo prozkoumanou oblastí, je přenos hydridu na zlatem aktivovanou násobnou vazbu. Při aktivaci alkynyletherů **183** Au<sup>I</sup> katalyzátorem (Schéma 70) může dojít k 1,5-hydridové migraci z α-polohy vůči etherovému kyslíku na alkyne (**184**).<sup>116</sup> Tato migrace by zřejmě probíhá přes šestičlenný tranzitní stav. Oxokarbeniový kationt **185** je zachycen nově vytvořenou dvojnou vazbou a dává vznik cyklizačnímu produktu **186**.

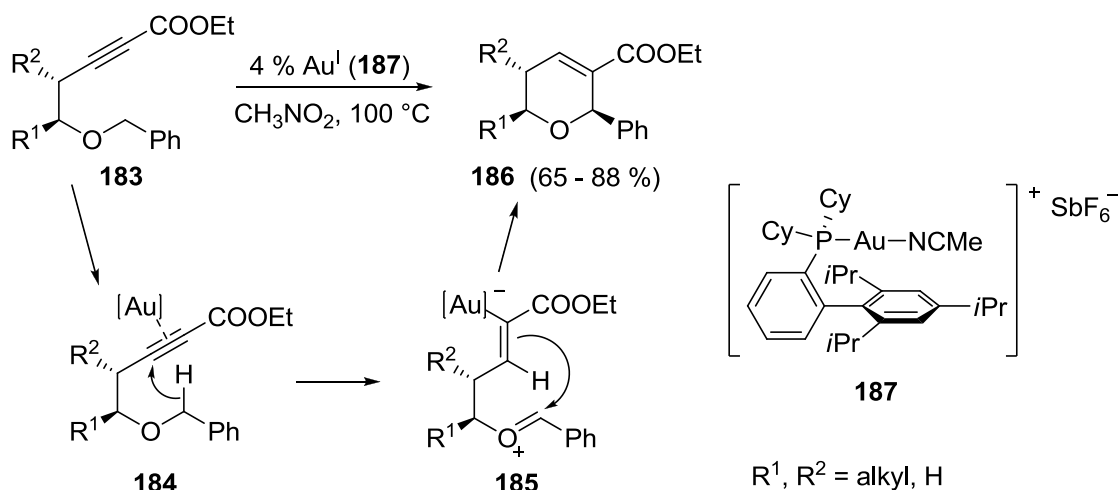


Schéma 70

Terminální alkyne ale za výše uvedených podmínek vůbec neposkytují požadované produkty. Pokud je použit Au<sup>I</sup> komplex s triethynylfosfinovým ligandem, propargylový ether **188** poskytuje dihydropyran **189** ve slušném výtěžku za laboratorní teploty (Schéma 71).<sup>117</sup> Je to zároveň první publikovaný případ, kdy byl tento druh ligandů využit ke katalýze.

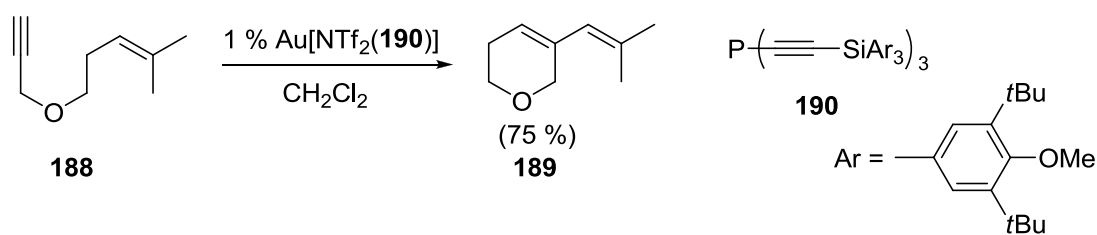


Schéma 71

Šestičlenné cykly můžeme získat také cyklizací alkynylepoxidů. Substrát **191** poskytuje za podmínek katalýzy jednomocným zlatem polycyklický produkt **192** (Schéma 72).<sup>118</sup>

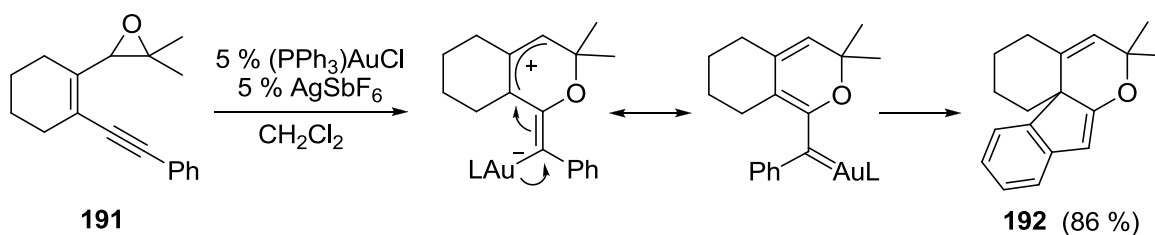


Schéma 72

V případě, že se v sousedství epoxidového kruhu nachází ještě cyklopropanový kruh (substrát **193**), dochází při cyklizaci zároveň k jeho expanzi na čtyřčlenný cyklus. Výsledkem jsou bicycklé sloučeniny **194** (Schéma 73).<sup>119</sup>

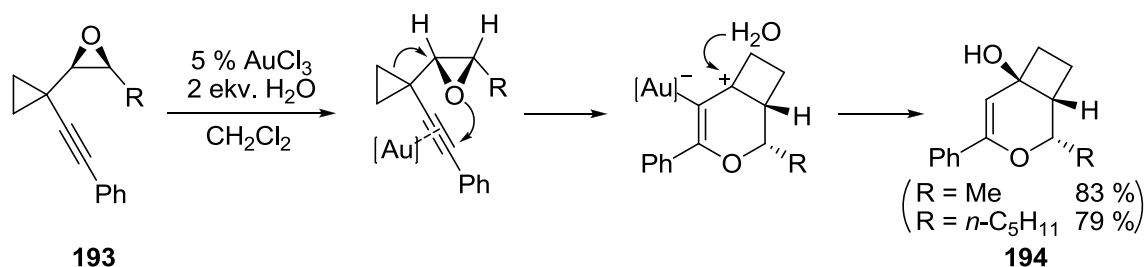


Schéma 73

### 1.3.2.3 Cyklizace enynů

Syntézu dihydropyranů pomocí cyklizace propargyl(vinyl)etherů **195** popsal Toste.<sup>120</sup> Voda zde vystupuje jako nukleofil, jenž napadá oxokarbeniový intermediát **196** za vzniku produktu **197** (Schéma 74). Za stejných podmínek, pokud je v molekule přítomná volná hydroxylová skupina, jako v substrátu **198**, vznikají spirocycklé sloučeniny **199**.

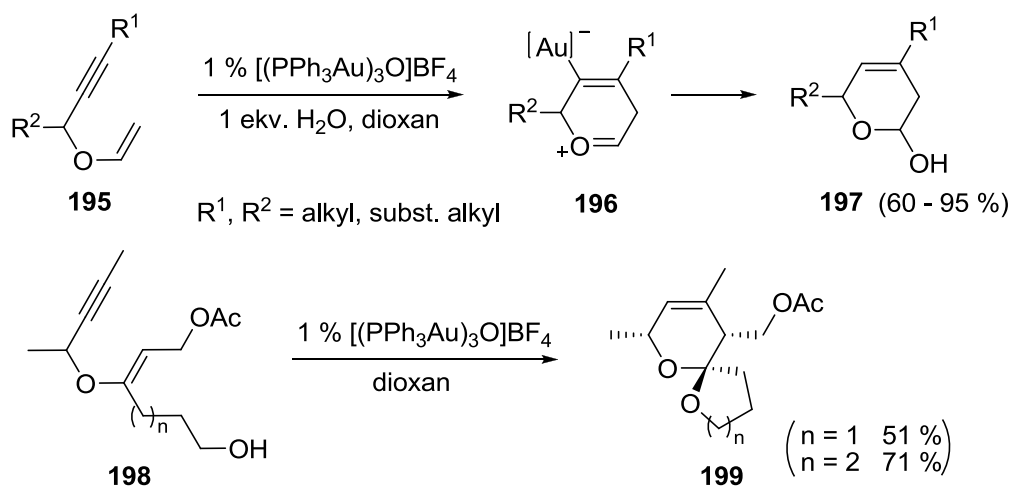


Schéma 74

Při reakci alkenů **200** s propargylovými alkoholy vzniká *in situ* enyn **201** (Schéma 75), který je pak zlatem cyklizován buď na bicycklé dihydropyrany **202**, nebo produkty **203** a **204**, pokud do reakce vstupuje terminální alkyln.<sup>121</sup> Ve druhém případě závisí výsledek reakce na množství výchozího alkoholu, mírný nadbytek vede ke vzniku dihydropyranu **203**, při použití 10 ekvivalentů působí zároveň jako nukleofil a produktem je pětičlenný cyklus **204**.

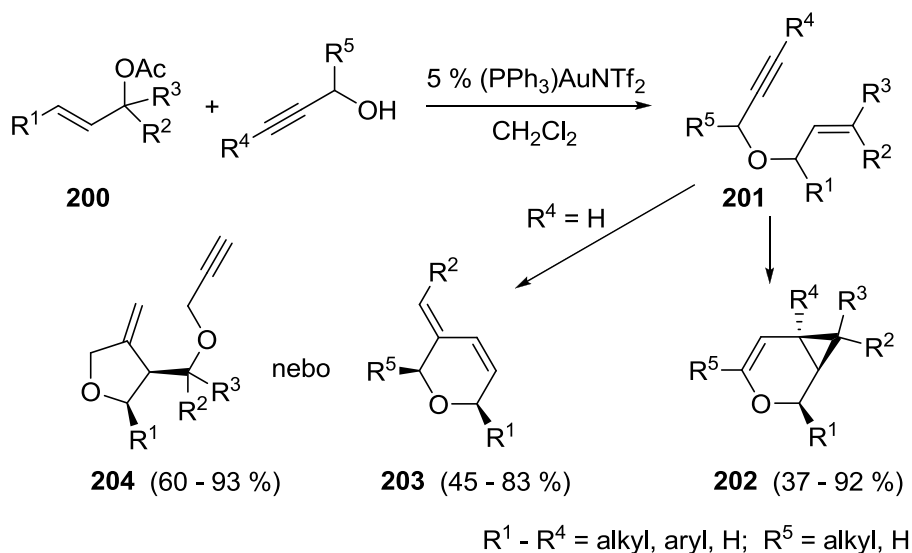


Schéma 75

1,6-enyny **205** vytvářejí s aldehydy za katalýzy kationickými komplexy Au<sup>83,29</sup> (např. **103**, viz Schéma 41), bicycklé deriváty dihydropyranu **207** (Schéma 76).<sup>122</sup> Zajímavé je, že pro většinu substrátů jsou hlavním produktem monocyklické sloučeniny **208** (obvykle vzniká směs obou produktů). Bicycklý meziprodukt **206**, který je společný pro obě cesty, se tedy zčásti rozkládá na keton **209** a 1,3-dien **208**.

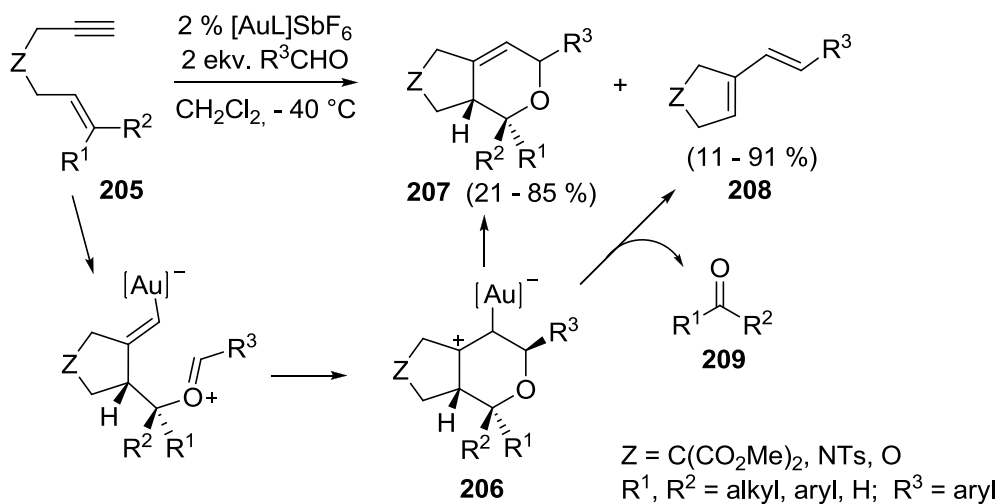


Schéma 76

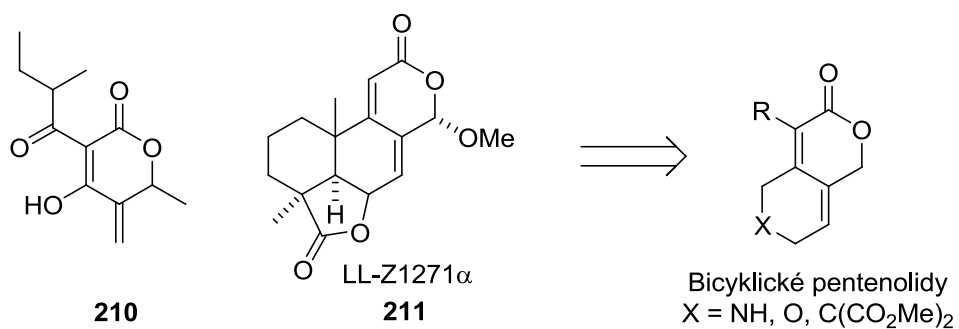
## 2 CÍL PRÁCE

Tato disertační práce se skládá ze dvou hlavních částí. První část navazuje na předchozí práci naší výzkumné skupiny, jejíž hlavní náplní je návrh a příprava jednodušších analog biologicky aktivních přírodních látek a jejich biologické hodnocení. Moje práce navazuje na dřívější studium vztahů mezi strukturou a aktivitou pyranonů. Přírodní látky obsahující dienolidové strukturní seskupení se vyznačují širokým spektrem biologických účinků. Jedná se například o antifungální látku CR 377 (**210**, Obr. 1),<sup>123</sup> která byla izolována z extraktu houby *Fusarium sp.*, nebo podolaktony (**211**), jež mají zajímavou antitumorózní,<sup>124</sup> insekticidní<sup>125</sup> a antifungální aktivitu,<sup>126</sup> a byly izolovány z různých druhů jehličnanů rodu *Podocarpus*. Na základě přírodních struktur byla odvozena syntetická analoga přírodních laktonů, která se vyznačují antifungální aktivitou a/nebo cytotoxicitou.

Druhá část disertace se zabývá přípravou furanů a dihydropyranů cyklizací snadno dostupných propargyl(vinyl)etherů. Oxacyklické sloučeniny jsou důležitými stavebními kameny mnoha biologicky aktivních přírodních látek, a to nejen laktony, ale i substituované dihydropyranové nebo furanové kruhy. V rámci tohoto projektu jsme se od námi standardně používané palladiové katalýzy dostali ke katalýze zlatem.

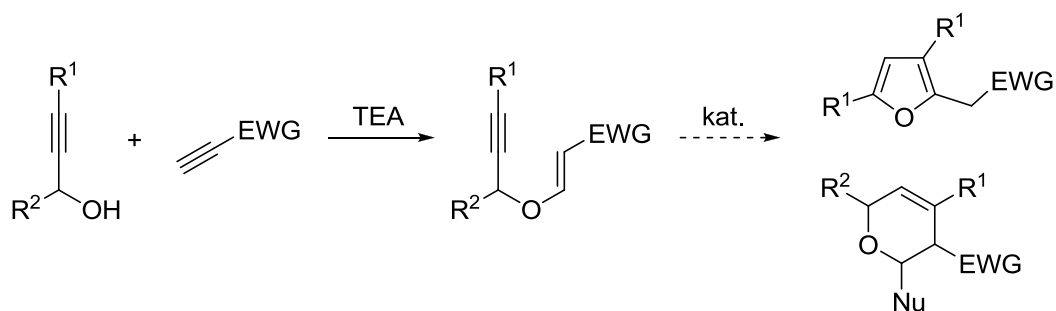
Cílem této práce bylo:

1. Navázat na dřívější poznatky a dále studovat nenasycené šestičlenné laktony po stránce chemické i biologické. Připravit další analoga polycyklických pyranonů s využitím Pd-katalyzovaných karbopalladačních reakcí, zejména se zaměřením na *ortho*-kondenzované (hetero)cykly a jejich biologickou aktivitu (Obr. 1). Výsledky měly dále potvrdit nebo vyvrátit hypotézu,<sup>127</sup> že dienolidové seskupení je nositelem antifungálního účinku těchto sloučenin. Schiller<sup>128</sup> již dříve připravil karbocyklický derivát bicyklického pentenolidu, ovšem pouze se substitucí na laktonovém kruhu (R = Ph). Mým cílem proto bylo připravit derivát bez této substituce (R = H) a dále *ortho*-kondenzované heterocykly (X = NH, O).



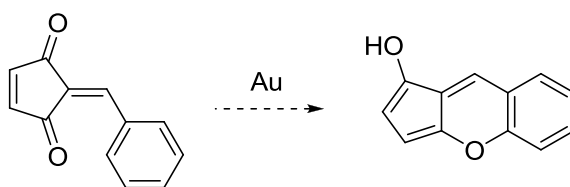
Obr. 1

2. Vyvinout metodiku pro přípravu furanů a dihydropyranů Pd/Au-katalyzovanou cyklizací propargyl(vinyl)etherů (Obr. 2). Tyto výchozí látky lze snadno připravit adicí propargylových alkoholů na methyl-propiolát (případně jiný elektrondeficitní terminální alkyň) v prostředí triethylaminu jako báze.<sup>129</sup>



Obr. 2

3. Aplikovat Au<sup>I</sup>/Au<sup>III</sup> jako Lewisovu kyselinu na Knoevenagelovy kondenzace využívané v naší výzkumné skupině pro přípravu analog koruskanonu A (v návaznosti na disertační práci Tichotové<sup>130</sup>) a ověřit možnost electrocyklizace vzniklých aduktů na nový typ heterocyklických sloučenin (Obr. 3).



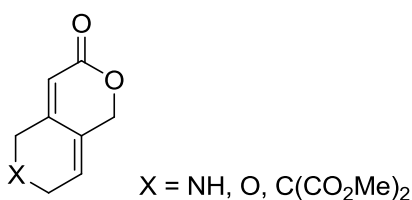
Obr. 3



# 3 VÝSLEDKY S DISKUSÍ

## 3.1 SYNTÉZA A BIOLOGICKÁ AKTIVITA BICYKLICKÝCH PENTENOLIDŮ

Na syntézu jednoduchých bicyklických pentenolidů bez substituce v poloze  $\alpha$  vůči karbonylu (Obr. 4) byl aplikován postup, který vyvinul Schiller v rámci své disertační práce.<sup>131</sup> Tento postup je založený na Pd-katalyzované karbopalladaci s následnou karbonylativní laktonizací.



Obr. 4

Při použití vhodného substrátu lze provést několik karbopalladačních reakcí zároveň v kaskádovém procesu.<sup>1</sup> Prototyp takové „zipper“-mode reakce popsal Negishi v roce 1989.<sup>132</sup> Pokud je kaskádová karbopalladace provedena v přítomnosti oxidu uhelnatého, dochází v poslední fázi reakce ke karbonylaci a acylpalladiový zbytek může být napaden volnou hydroxylovou skupinou za vzniku laktonového kruhu. Příklady jsou uvedeny na Schématu 77.<sup>133</sup>

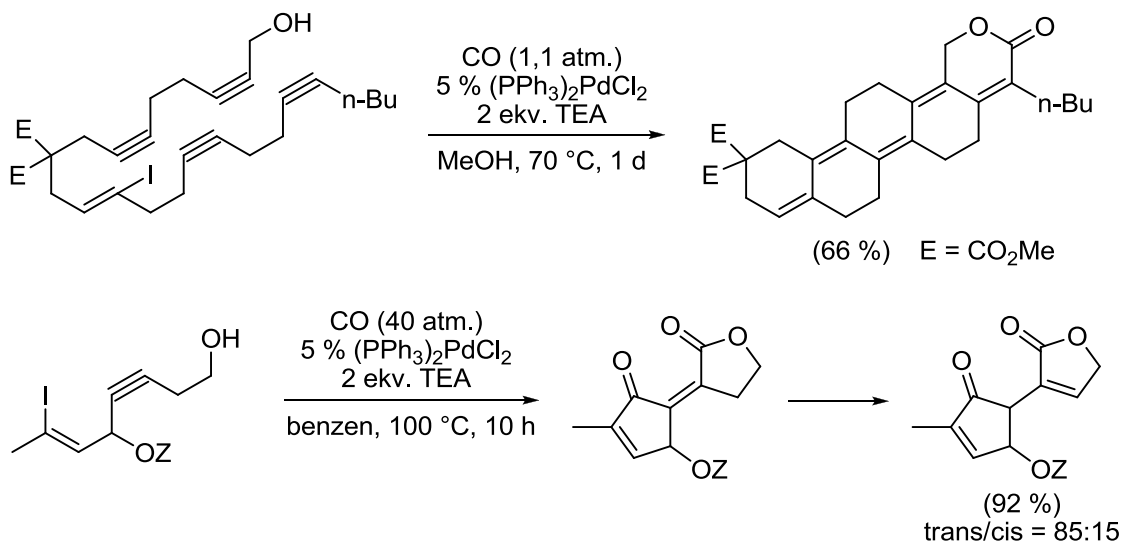
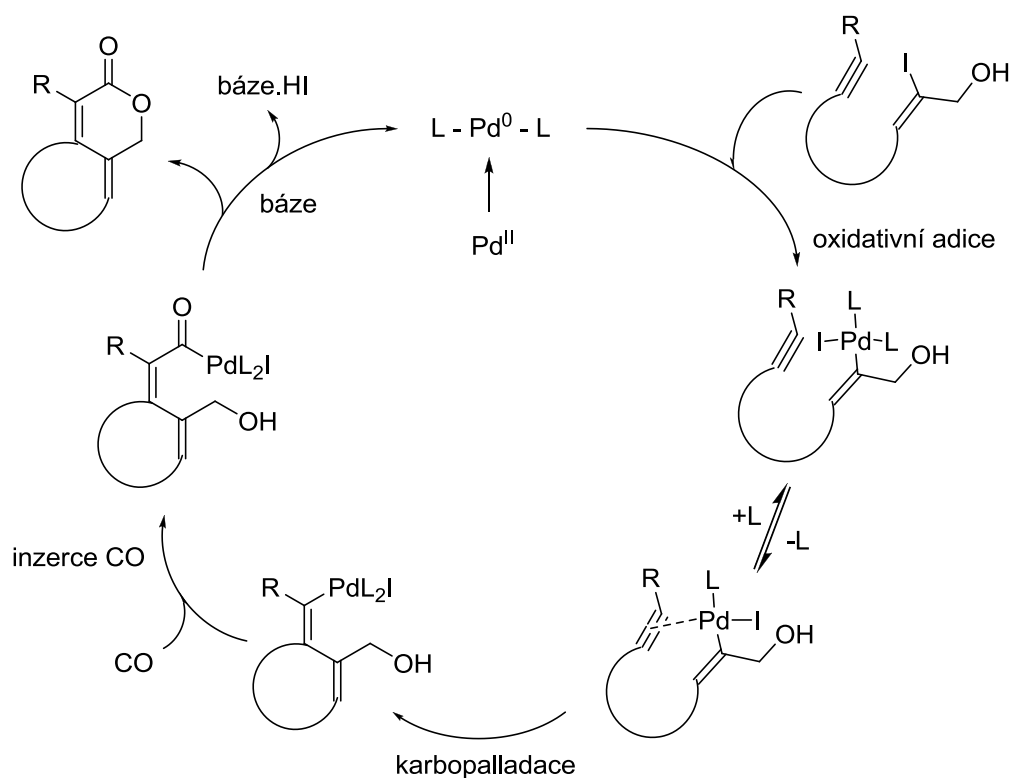


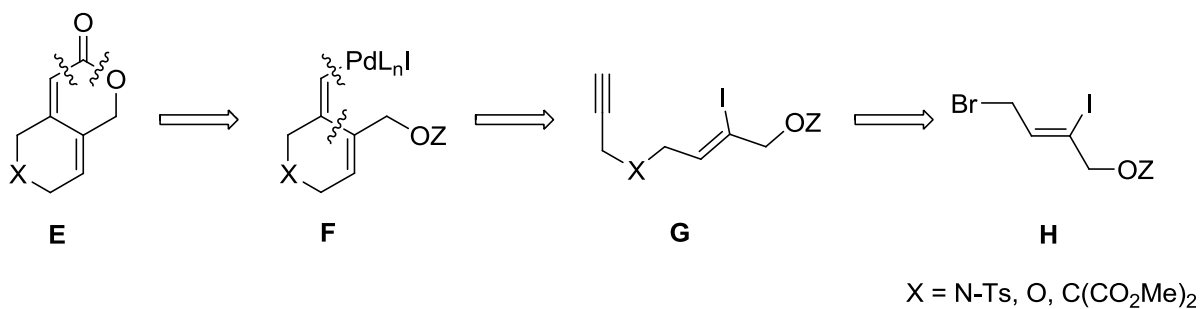
Schéma 77

Schéma 78 zobrazuje mechanismus karbonylativní anelace. Pd<sup>II</sup>, které vstupuje do pro-

cesu, je na aktivní nulmocné palladium redukováno *in situ* pravděpodobně působením CO.<sup>134</sup> Oxidativní adicí katalyzátoru na jodalkohol vzniká vinylpalladiový komplex a po disociaci jednoho z ligandů je umožněna koordinace palladia k trojně vazbě s následnou karbopalladací. Inzercí CO je vytvořen acylpalladiový komplex, který po intramolekulárním ataku volné hydroxylové skupiny dává vznik výslednému laktonu. Zároveň dochází k regeneraci aktivní formy katalyzátoru.



Z retrosyntetického rozboru přípravy bicyckých pentenolidů **E** (Schéma 79) vyplývá, že syntonem vhodným pro karbopalladační reakci je v našem případě jodovaný enyn **G**, který můžeme připravit z bromidu **H** reakcí buď s propargylovým aminem, alkoholem nebo propargylmalonátem, v závislosti na požadovaném produktu.



Protože se Schillerovi nepodařilo provést karbopalladaci u substrátu s terminální trojnou vazbou,<sup>131</sup> očekávali jsme, že by mohly nastat potíže právě v tomto kroku. Vzhledem k jeho neúspěchu při syntéze kyslíkatého heterocyklu jsme se rozhodli zaměřit se nejprve na derivát s dusíkem.

### 3.1.1 Syntéza dusíkatého derivátu

Jak již bylo zmíněno, v první fázi syntézy bylo třeba připravit bromid **H** a z něj potom reakcí s propargylaminem jodovaný enyn typu **G**. Pro přípravu bromidu jsme použili postup vyvinutý Schillerem (Schéma 80).<sup>131</sup>

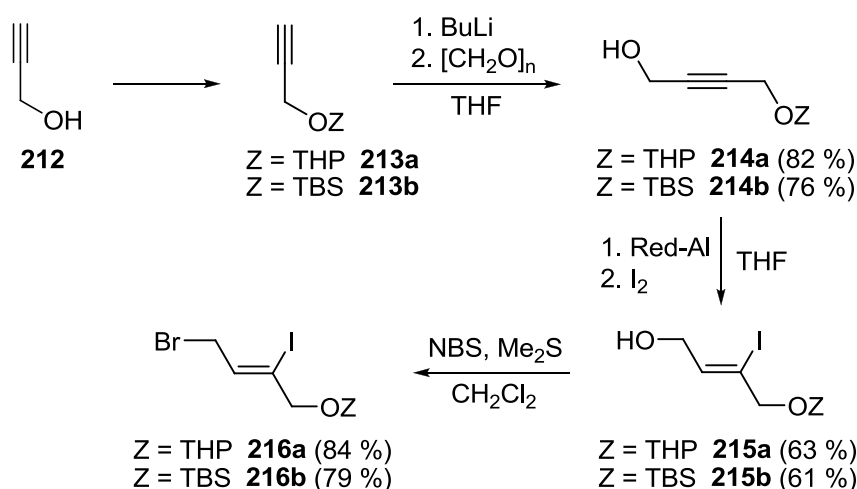


Schéma 80

Výchozí látkou je propargylalkohol **212**, který po ochránění (**213**) reaguje s paraformaldehydem za vzniku monoochráněného butyndiolu **214**. Jak jsme později zjistili, ekonomičtější a rychlejší je provedení této reakce v jednom kroku, vycházejícím z komerčně dostupného butyndiolu **217** (Schéma 81). Při použití jednoho ekvivalentu dihydropyranu vzniká požadovaný monoochráněný produkt v minimálně 50% výtěžku a od vedlejšího produktu **218** lze velmi snadno oddělit sloupcovou chromatografií. Navíc zde není nutné použití butyllithia ani suchého rozpouštědla a reakce probíhá za laboratorní teploty.

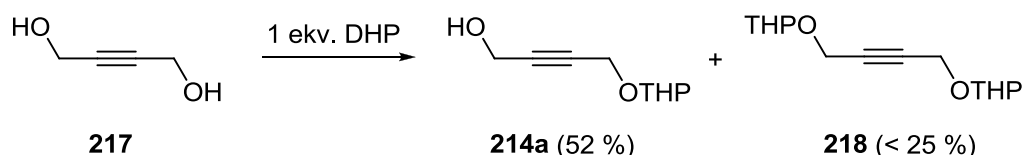


Schéma 81

Následuje hydroaluminace a jodace, při které je selektivně vytvořen jodid **215**, u něhož

jód a volná hydroxylová skupina mají *cis* konfiguraci. Příčinou regio- a stereoselektivity hydroaluminačního kroku je řízení přístupu činidla volnou hydroxylovou skupinou za vzniku pětičlenných cyklických intermediátů **219** (Schéma 82). Tuto reakci jako první popsal Corey, který jako činidlo používal  $\text{LiAlH}_4$  v kombinaci s  $\text{NaOMe}$ .<sup>135</sup> My jsme použili Red-Al<sup>®</sup>, což je 65 % roztok bis-(2-methoxyethoxy)aluminiumhydridu sodného v toluenu, reakce s tímto činidlem na substrátu **214** probíhá řádově v desítkách minut při 0 °C.<sup>136</sup> Následuje výměna atomu hliníku za jód, prováděná přisypáním pevného jódu do reakční směsi při –78 °C.

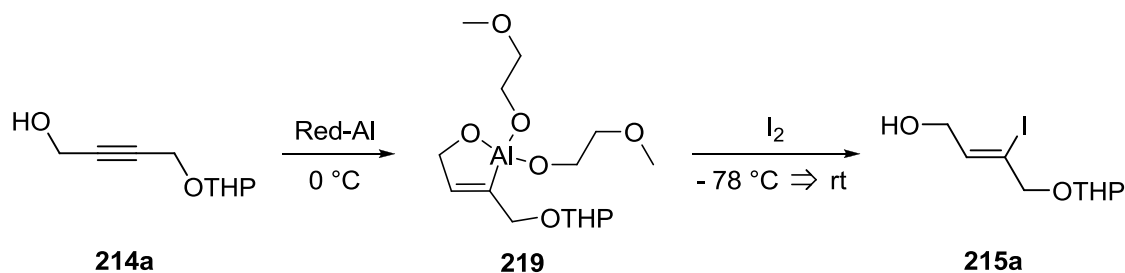


Schéma 82

Vytvořený jodovaný alkohol byl převeden na bromid **216** působením *N*-bromsukcinimidu za přítomnosti dimethylsulfidu.<sup>137</sup> Tato první část syntézy probíhala s podobnými výtěžky pro tetrahydropyranylem i *tert*-butyldimethylsilylem ochráněný propargylalkohol.

Z bromidu bylo dále třeba vytvořit enyn, který by následně bylo možné podrobit karbonylativní laktonizaci. Nejprve jsme reakcí s propargylaminem **220** za podmínek popsaných v literatuře<sup>138</sup> připravili nesubstituovaný enyn **221a** resp. **221b**, který vznikal v lepších výtěžcích u bromidu s THP chránicí skupinou, ale laktonizace s tímto substrátem vůbec neprobíhala (Schéma 83), a to ani za podmínek vyvinutých Schillerem<sup>128</sup> pro syntézu karbocyklického derivátu bicyklického laktonu, tj. s  $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$  v DMF, ani za podmínek vyvinutých Šnajdrem<sup>139</sup> pro tvorbu 3,6-disubstituovaných pyranonů, kde bylo využito  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{BCy}_2\text{P}$  v EtOH.

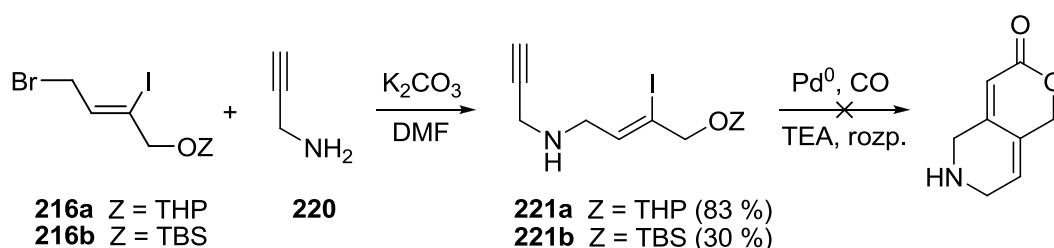


Schéma 83

Zajímavé bylo, že po prodloužení reakční doby u reakce bromidu **221b** s propargylaminem ze cca 3 hodin na 20 a při použití nadbytku aminu (1,3 ekv.), došlo ke vzniku terciárního

aminu **222** ve 37% výtěžku. Zkusili jsme tedy tento produkt cyklizovat na lakton. Tato reakce proběhla, i když jen s nízkým výtěžkem, a jejím produktem byla látka **223** (Schéma 84). Reakce tedy nebyla zakončena laktonizací, nýbrž napadením acylpalladiového komplexu ethanolom, který byl použit jako rozpouštědlo. V  $^{13}\text{C}$  NMR spektru se objevily dva signály v oblasti esterových skupin (166.4 a 166.1 ppm), z toho jsme vyvodili, že karbonylace proběhla zároveň i na druhém reaktivním místě molekuly, a produktem byl diester **223**.

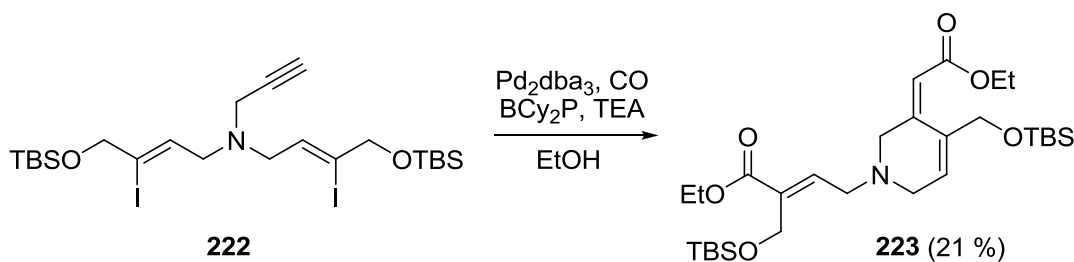


Schéma 84

Vzhledem k nemožnosti laktonizace aminu **221** jsme se v další fázi rozhodli dusík ochránit vhodnou chránicí skupinou. Jako nejjednodušší možnost se jevílo ochránění sekundárního aminu **221a** nebo **221b** acylem. Všechny pokusy ale selhaly a v reakční směsi byla detekována pouze výchozí látka. Reakce neproběhla ani s acetanhydridem a TEA, ani s acetylchloridem v kombinaci s DMAP nebo DBU, ani s AcCl za varu (v posledním případě došlo pouze k ochránění TBS z hydroxylové skupiny). Tento neúspěch byl pravděpodobně způsoben nepříznivým sterickým uspořádáním molekuly, protože daný sekundární amin se nepodařilo ochránit ani tosylovou, benzylovou, trifluoracetylovou nebo silylovou skupinou.

Proto jsme přešli k ochránění primárního aminu a tosylové chránicí skupině. Tato reakce probíhá s využitím jednoho ekvivalentu *p*-toluensulfonylchloridu v téměř kvantitativním výtěžku za vzniku produktu **224a**. Při použití dvou ekvivalentů TsCl probíhá reakce do druhého stupně za vzniku terciárního dvojité ochráněného aminu, u dříve zmíněného poměru není tento produkt v reakční směsi vůbec detekovatelný. Ochráněný amin **224a** vytváří reakci s bromidem **216a,b** enyn **225a,b**, který podléhá karbonylaci za vzniku esteru **226a,b**. Ten je v kyselém přítomnosti Dowexu<sup>®</sup> 50 uzavřen na lakton **227** (Schéma 85).

Protože při karbonylaci nedocházelo k uzavření laktonu, ale ke vzniku esteru **226a,b**, změnili jsme rozpouštědlo v této reakci na DMF, abychom mohli přeměnu enynu **225a,b** na lakton **227** provést v jednom kroku. Bohužel, v DMF požadovaný produkt vznikal jen v zanedbatelných výtěžcích. Ke zlepšení výsledku nevedla ani náhrada TEA anorganickou bází ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ), reakce s ní neprobíhala ani v ethanolu, ani v DMF.

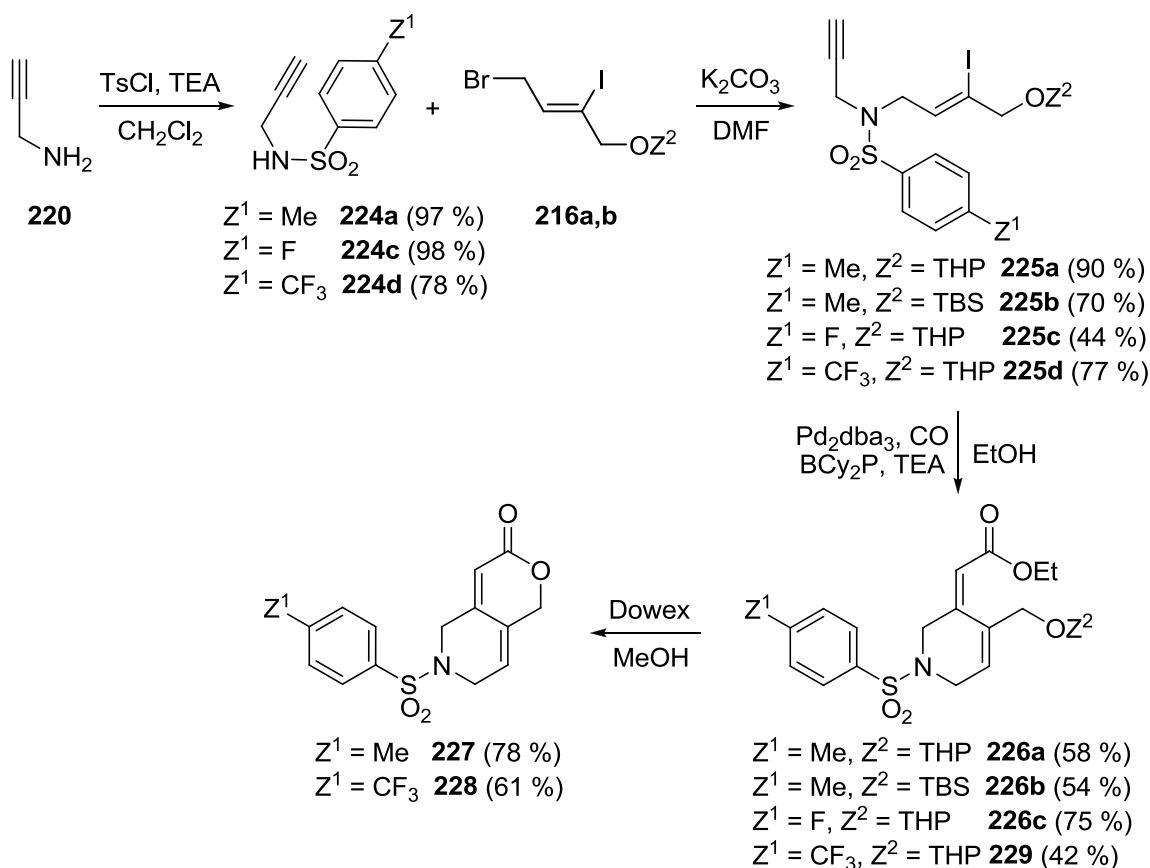


Schéma 85

Posledním krokem syntézy mělo být odstranění tosylové skupiny z laktonu **227**. Všechny pokusy o ochránění nebo i o eliminaci tosylové skupiny však skončily neúspěšně, většinou byly detekovány pouze rozkladné produkty, v některých případech výchozí látka. Naší další snahou proto bylo nahradit tosylovou chránicí skupinu jinou skupinou, kterou by bylo možné ochránit za mírnějších podmínek. Vhodnou alternativou se zdály být deriváty benzensulfonové kyseliny s elektrony odtahujícími skupinami, které by se měly v průběhu syntézy chovat obdobně jako tosylová skupina a zároveň usnadnit odstranění chránicí skupiny z konečného produktu. Připravili jsme proto bicycklý lakton **228** s 4-fluorfenylsulfonylovou skupinou i monocyklický ester **229** s 4-(trifluormethyl)fenylsulfonylovou skupinou na dusíku (Schéma 85) v celkových výtěžcích srovnatelných s předchozí syntézou.

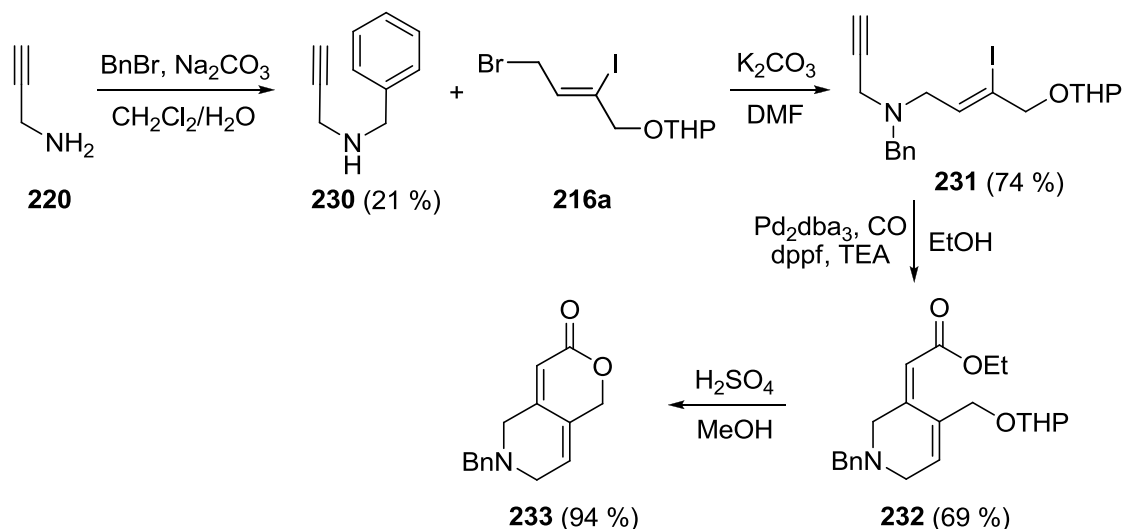
Ani pokusy o ochránění těchto dvou skupin však nevedly k očekávanému produktu. Souhrnné výsledky jsou uvedeny v Tabulce 1. Jak je z tabulky zřejmé, ve většině případů došlo k rozložení výchozí látky, připravený bicycklý skelet tedy není natolik stabilní, aby vydržel podmínky pro odstranění tohoto typu chránících skupin. Při reakci s hořčíkem v methanolu za laboratorní nebo mírně zvýšené teploty došlo pouze k otevření laktonového kruhu za vzniku methylesteru, hydroxylová skupina zůstala volná.

Tabulka 1. Pokusy o ochránění skupiny na dusíku

Výchozí látka	Činidlo	Rozpouštědlo	Teplota [°C]	Čas [h]	Výsledek
227	HBr	AcOH	rt	20	rozkladné produkty
227	Mg	MeOH	rt	4	částečná reesterifikace
227	DBU	THF	rt	2,5	rozkladné produkty
227	LiCl	DMSO	180	3	rozkladné produkty
227	LiCl/Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMF	90	5	výchozí látka
227	LiCl/Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMF	150	5,5	rozkladné produkty
227	<i>t</i> BuOK	DMF	rt	1	rozkladné produkty
228	PhSNa	DMF	rt	20	výchozí látka
228	HS-CH <sub>2</sub> -COOH MeONa	MeCN	50	0,5	rozkladné produkty
229	Mg	MeOH	50	48	částečná reesterifikace
229	Mg	EtOH	80	10	převážně výchozí látka
229	LiCl/Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMF	130	18	rozkladné produkty
229	LiCl/Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMF	100	4	výchozí látka

Ze všech vyzkoušených chránících skupin nesulfonylového typu se pouze s benzylovou skupinou podařilo dokončit celou syntézu (Schéma 86). V prvním kroku této syntézy bylo dosaženo velmi nízkého výtěžku aminu **230**, neboť hlavním produktem byl dibenzylovaný propargylamin. Benzylová skupina totiž na rozdíl od tosylové skupiny nesnižuje bazicitu dusíku, reakce do druhého stupně tedy není potlačena. V karbonylačním kroku byla provedena optimalizace podmínek, použitím (TFP)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> jako katalyzátoru se výtěžek esteru **232** mírně zvýšil (z 31 % na 42 %), náhrada ligandu za difenylfosfinoferrocen ovšem vedla ke zlepšení výtěžku až na téměř 70 %. Uzavření laktonového kruhu na produkt **233** muselo být vzhledem k bazicitě dusíku provedeno pomocí H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, protože při použití Dowexu docházelo k navázání tohoto bazického centra na kyselou pryskyřici.

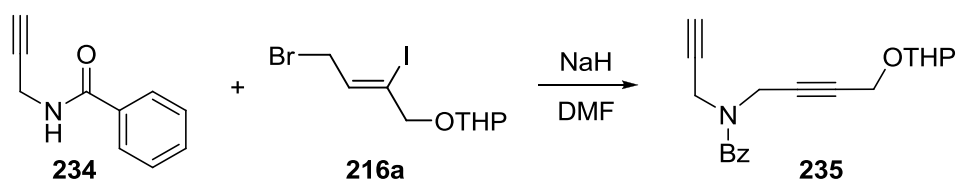
Ostatní skupiny použité k ochránění propargylaminu, se kterými se nepodařilo vytvořit enynový prekurzor pro karbonylaci, jsou shrnuty v Tabulce 2.



Tabulka 2. Ostatní použité chránící skupiny

Chránící skupina	Činidlo	Báze	Rozpouštědlo	Výtěžek [%]	Reakce s <b>216a</b>
benzoyl	BzCl	TEA	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	97	s K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> nereaguje s NaH eliminace HI
3,5-dinitrobenzoyl	DNBzCl	TEA	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	85	nereaguje
trifluoracetyl	(CF <sub>3</sub> CO) <sub>2</sub> O	TEA	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0	-
	(CF <sub>3</sub> CO) <sub>2</sub> O	TEA	THF	59	nereaguje
trityl	Ph <sub>3</sub> CCl	TEA	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	95	nereaguje
TBS	TBSCl	BuLi	THF	0	-
TMS	TMSCl	BuLi	THF	0	-

Z tabulky vyplývá, že v případech, kdy se podařilo ochránit propargylalkohol, vytvořený sekundární amin nereagoval s ochráněným 4-brom-2-jodbut-2-en-1-olem **216a**. V případě benzoylové chránící skupiny byl pro reakci aminu **234** s bromidem **216a** vyzkoušen také hydrid sodný jako silnější báze. Za těchto podmínek byl produktem terciární amin **235**, došlo tedy zároveň k eliminaci jodovodíku za tvorby trojné vazby (Schéma 87). Vznik této látky byl patrný z <sup>1</sup>H NMR spektra reakční směsi, ze kterého z větší části vymizel signál dvojně vazby (6.25 ppm).





Protože se nám ani po mnoha pokusech nepodařilo připravit dusíkatý derivát bicyklického laktonu s neochráněným dusíkovým atomem, který byl naším cílem, nechali jsme na biologickou aktivitu otestovat alespoň látky **227** a **233** a přešli k syntéze dalších laktonů.

### 3.1.2 Syntéza karbocyklického derivátu

Jak bylo zmíněno v kapitole 2, karbocyklický derivát bicyklického pentenolidu se substitucí v poloze  $\alpha$  vůči karbonylu byl již připraven Schillerem.<sup>128</sup> Při syntéze nesubstituovaného derivátu jsme tedy opět vycházeli z jím vyvinutého postupu. Příprava prekurzoru pro karbopalladační reakci je uvedena na Schématu 88. Vychází z dimethyl-malonátu **236**, z něhož je dvojnásobnou malonesterovou syntézou s propragylbromidem **237** a s ochráněným 4-brom-2-jodbut-2-en-1-olem **216a** vytvořen jodovaný enyn **239**.

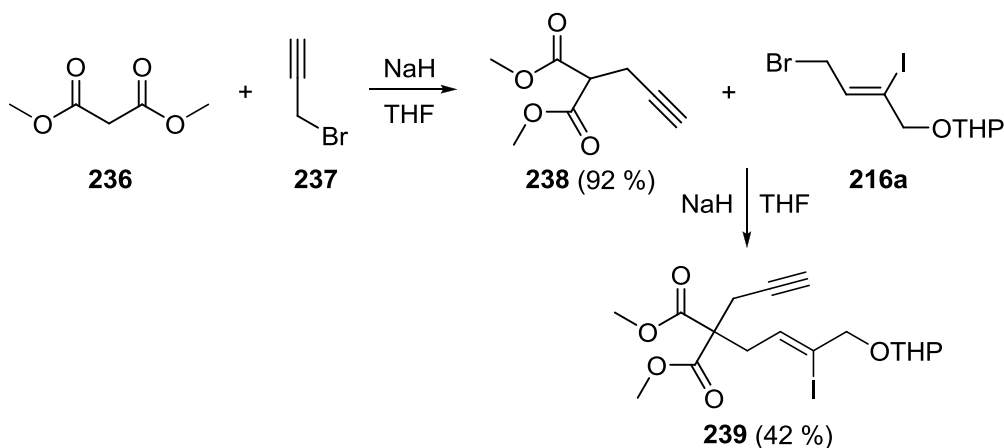


Schéma 88

Schiller<sup>131</sup> se pokoušel cyklizovat i enyn s terminální trojnou vazbou, popisuje však v tomto případě vznik polymerního materiálu. Jako substrát použil látku s volnou hydroxylovou skupinou, proto jsme se rozhodli, i vzhledem k dobrým výsledkům karbonylace u dusíkatých derivátů, provést karbonylační reakci na substrátu **239** bez ochrání THP skupiny.

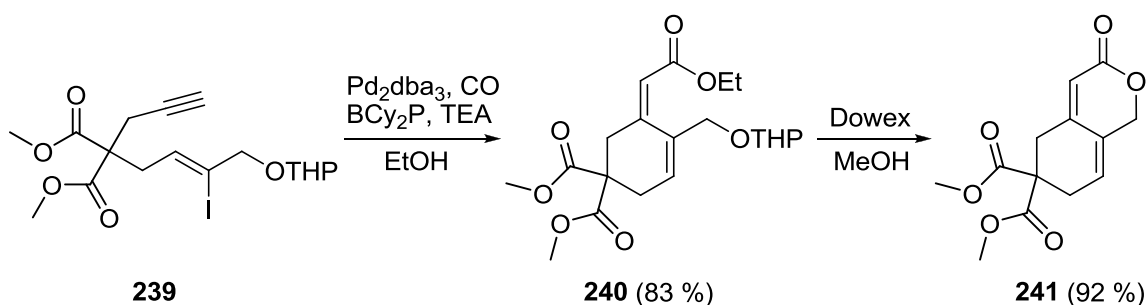


Schéma 89

Reakce za tvorby esteru **240** kupodivu proběhla bez větších problémů (Schéma 89), podobně jako u substrátu **225a**. Pomocí Dowexu byl pak uzavřen laktonový kruh na produkt **241**.

Problematickým krokem této syntézy se namísto karbonylační reakce ukázala být reakce předcházející. Nízký výtěžek byl totiž způsoben tím, že v jejím průběhu docházelo k izomerizaci na dvojně vazbě a výsledkem byla směs produktů **239** a **242** v poměru přibližně 1:1 (Schéma 90). Požadovaný produkt má v  $^1\text{H}$  NMR spektru posun vodíku dvojně vazby 5.84 ppm, kdežto druhý izomer 5.95 ppm.

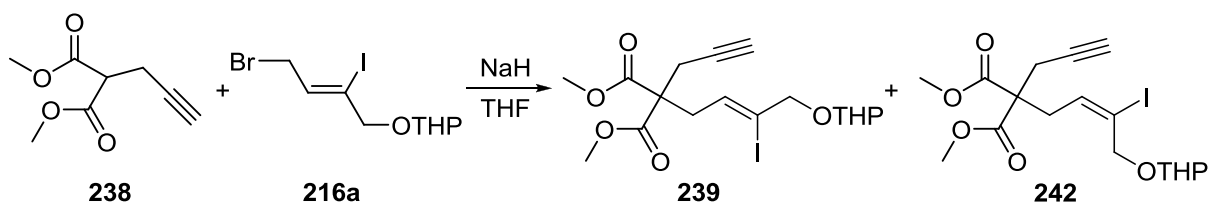


Schéma 90

Není ale jasné, proč při karbonylaci nedocházelo zároveň k uzavření laktonového kruhu. Schiller<sup>131</sup> totiž provedl cyklizaci enynu, který se lišil od látky **239** pouze substitucí trojně vazby fenylem. K laktonizaci této látky docházelo i při použití MeOH jako rozpouštědla (Schéma 91).

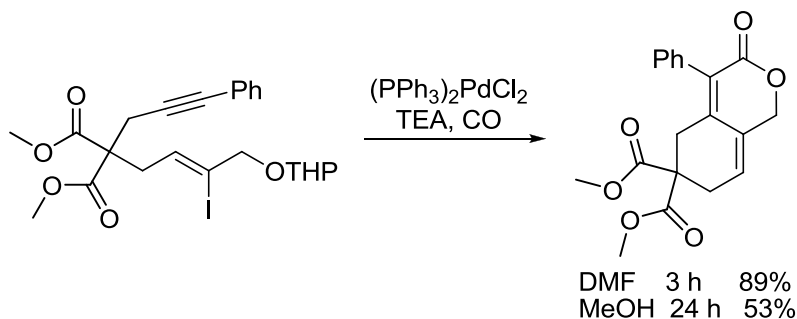


Schéma 91

Kvůli zvýšení diverzity testovaných látek a zvětšení podobnosti s podolaktony jsme se dále rozhodli odstranit jednu z methylesterových skupin z molekuly **241**. Prvním krokem byla selektivní hydrolýza pouze jednoho esteru, což se nám podařilo ve výborném výtěžku použitím esterasy z prasečích jater. Volnou karboxylovou skupinu výsledného produktu **243** jsme pak chtěli podrobit dekarboxylaci (Schéma 92), nicméně všechny takové pokusy skončily neúspěchem.

Z toho důvodu jsme se rozhodli syntézu prozatím opustit a na biologickou aktivitu jsme nechali otestovat látky **241** a **243**.

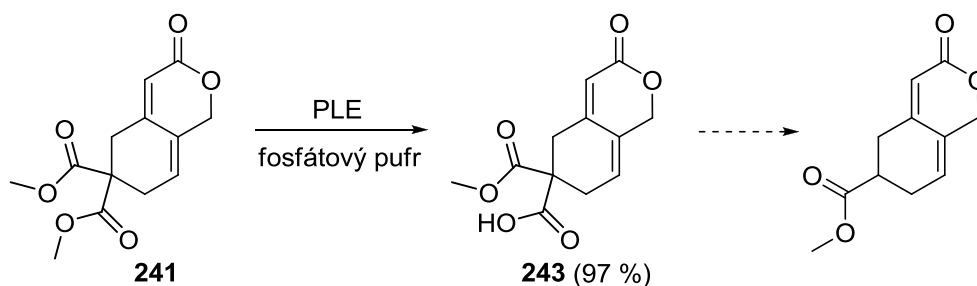


Schéma 92

### 3.1.3 Syntéza kyslíkatého derivátu

Také o syntézu laktonu s anelovaným kyslíkatým heterocyklem se neúspěšně pokoušel Schiller v rámci své disertační práce.<sup>131</sup> Z jeho výsledků jsme získali řadu důležitých poznatků. Schiller se snažil připravit ether **244** jakožto prekurzor pro karbonylaci Williamsovou syntézou (Schéma 93). Pokud byl ale alkoholát připraven *in situ* reakcí s NaH, došlo zároveň k nežádoucí vedlejší reakci, kterou je eliminace HI z molekuly bromidu **216a**. Ke stejnému výsledku jsme dospěli při přípravě dusíkatého derivátu (viz Schéma 87). Při použití bromidu vytvořeného z druhého z reagentů (tj. propargylbromidu) ke vzniku požadovaného produktu vůbec nedocházelo a z reakce byla izolována pouze výchozí látka **215a**.

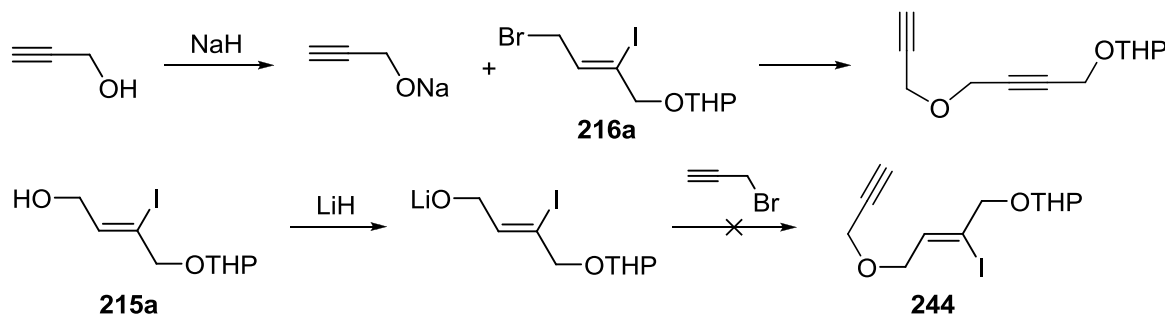


Schéma 93

Na tyto výsledky jsme tedy navázali dalšími pokusy. Protože se reakce bromidu s alkoholátem nezdála pro vytvoření etheru **244** vhodná, nabízelo se využití lepší odstupující skupiny než je bromid (Schéma 94).

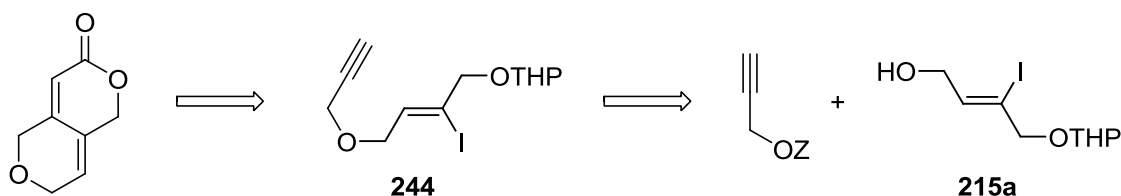


Schéma 94

Schiller provedl jeden pokus o reakci alkoholu **215a** s propargyl-trifluormethylsulfonátem vytvořeným *in situ* z propargylalkoholu pomocí anhydridu trifluormethylsulfonové kyseliny v prostředí pyridinu a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Za těchto podmínek vznikala směs mnoha produktů. Zkusili jsme tedy použít stejnou odstupující skupinu za mírně upravených podmínek popsaných v literatuře.<sup>140,141</sup> Výše uvedeným způsobem připravený triflát byl překanylován do roztoku alkoholátu sodného v THF. I za těchto podmínek vznikala směs produktů. Proto jsme ke tvorbě triflátu **245** použili BuLi v suchém Et<sub>2</sub>O při –78 °C a při stejné teplotě byl přidán alkohol **215a** (Schéma 95). V tomto případě reakce sice proběhla, ale získali jsme pouze 4 % produktu, jehož vznik byl patrný z NMR spekter. V <sup>1</sup>H NMR spektru se objevil signál OCH<sub>2</sub> skupiny u 4.2 ppm a signál vodíku na trojné vazbě s posunem 2.5 ppm. V <sup>13</sup>C NMR spektru byla patrná změna posunů oproti uhlíkům výchozí látky, například signály dvojně vazby měly u výchozí látky posuny 135.5 a 104.1 ppm, kdežto u produktu 131.4 a 109.2 ppm. Také se objevily signály pro trojnou vazbu a další OCH<sub>2</sub> skupinu (73.2, 71.1 a 70.9 ppm).

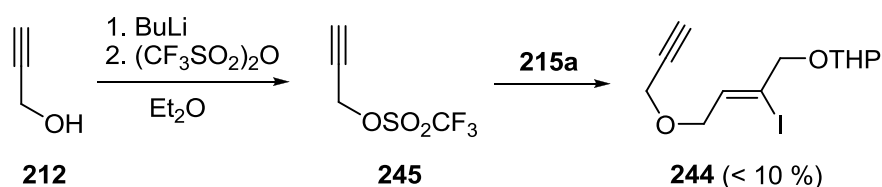


Schéma 95

Ani při opakovaných pokusech nebylo dosaženo vyššího než 10% výtěžku a produkt se navíc nepodařilo izolovat čistý. Ke zlepšení nevedla ani náhrada BuLi jinou bází, s *tert*-butoxidem sodným reakce vůbec neproběhla, s NaH byly detekovány jen stopy produktu.

Abychom vyloučili možný negativní vliv terminální trojné vazby, použili jsme propargylalkohol ochráněný trimethylsilylovou skupinou za podmínek uvedených na Schématu 95. Při této reakci ale vznikla směs více produktů, z <sup>1</sup>H NMR vymizely signály pro THP a objevilo se několik signálů u 2.1 ppm, které neodpovídají žádnému z vodíků výchozí látky ani produktu.

Dalším možným způsobem přípravy etherů je reakce alkoholu s trialkyloxonium tetrafluoroborátem **247**.<sup>142,143</sup> Reakcí dipropargyletheru **246** s propargylbromidem a tetrafluoroboritanem stříbrným byla vytvořena oxoniová sůl, která by měla za přítomnosti báze reagovat s alkoholem za vzniku etheru (Schéma 96). Bohužel, ani za těchto podmínek k požadované reakci nedošlo.

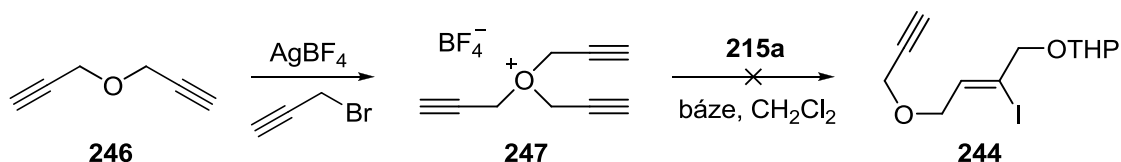


Schéma 96

Dospěli jsme tedy k závěru, že navržený způsob přípravy oxacyklického derivátu laktonu, jak je vyznačen na Schématu 94, pravděpodobně nepovede k očekávanému cíli. Pro syntézu této látky by bylo třeba využít úplně jinou strategii. Možným důvodem neúspěchu našeho postupu by mohla být malá stabilita sloučeniny **245**. Vzhledem k negativním výsledkům biologických aktivit dříve připravených laktonů (*vide infra*) jsme se rozhodli projekt v této fázi ukončit.

### 3.1.4 Hodnocení biologické aktivity bicyklických laktonů

U připravených bicyklických laktonů, které zahrnovaly dusíkatý derivát s tosylovou chránicí skupinou **227** a benzylovou skupinou **233** a také kyslíkaté deriváty **241** a **243**, byla otestována antifungální a antibakteriální aktivita a kromě látky **243** byly testovány také na cytostatickou aktivitu proti nádorovým liniím buněk. Seznam konkrétních kmenů hub a bakterií a nádorových linií buněk, na kterých byla aktivita zkoumána, a také metody použité při testování jsou shrnuty v kapitole 5.3.

Ani jedna z testovaných látek nevykazovala biologickou aktivitu proti žádnému testovaným infekčním agens respektive nádorové linii buněk. Ani substituce sloučeniny **241** fenylem v poloze  $\alpha$  nevede k antifungálně účinné látce, jak ve své disertaci popsal Schiller.<sup>131</sup> Z těchto výsledků vyplývá, že dienolidové uspořádání samo o sobě není zárukou biologické aktivity tohoto typu látek a na účinku přírodních látek se tedy podílí i jiné strukturní rysy jejich molekul. Absence aktivity u připravených bicyklických pentenolidů je také v souladu s naším dřívějším poznatkem, že mechanismus účinku biologicky aktivních nenasycených laktonů nemůže být pouze nespecifický, založený na principu Michaelovy adice. V naší skupině již bylo připraveno více Michaelových akceptorů bez jakéhokoliv biologického účinku.

## 3.2 SYNTÉZA SPECIFICKY SUBSTITUOVANÝCH FURANŮ A DIHYDROPYRANŮ POMOCÍ KATALÝZY PALLADIEM A ZLATEM

Tento projekt je založen na poznatku, že adice alkoholů na trojnou vazbu methylpropiolátu **248** probíhá za velice mírných podmínek, pouze při použití triethylaminu jako báze za laboratorní teploty a poskytuje téměř kvantitativní výtěžky. V naší skupině byla reakce poprvé provedena s monoochráněným 3-jodbut-2-en-1,4-diolem **215a** (Schéma 97). Reakce jako taková však byla popsána již v roce 1974.<sup>129</sup> Pokud v reakční směsi není přítomen alkohol nebo jiný nukleofil (což také znamená, že v reakci nemůže být přítomna voda), methylpropiolát vytváří „dimer“ **250**. Konfigurace na nově vytvořené dvojné vazbě v produktu je výhradně *trans*, což jsme potvrdili pomocí NOE experimentu. Dvojná vazba je také značným způsobem polarizovaná, tato vlastnost se výrazně projevuje v <sup>1</sup>H NMR spektrech, například u etheru **249** je vodík v β poloze vůči karbonylu výrazně odstíněný (7.58 ppm) v porovnání s vodíkem v poloze α (5.24 ppm).

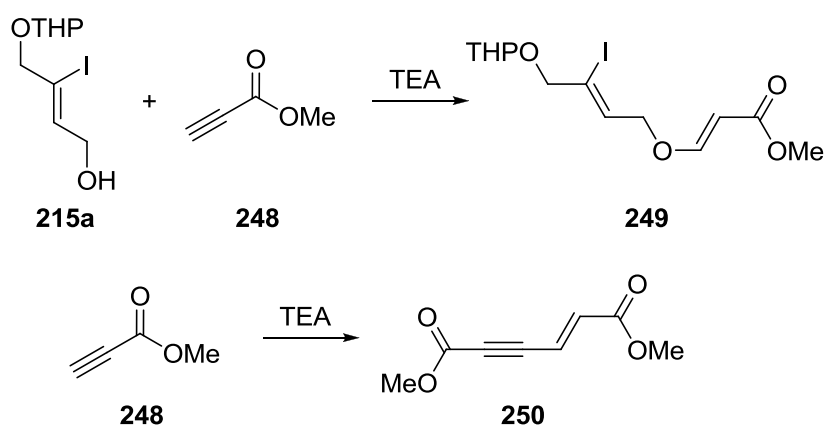


Schéma 97

### 3.2.1 Pd-katalyzované cyklizace (3-jodallyl)vinyletherů

Vzhledem ke snadné dostupnosti vinylových etherů výše uvedeným způsobem jsou tyto sloučeniny potenciálně výhodnými výchozími látkami v organické syntéze. Proto jsme se rozhodli zjistit, jestli sloučeniny typu látky **249** budou pomocí palladiové katalýzy podléhat cyklizaci na deriváty furanu (Schéma 98). To by pomohlo rozšířit dosud relativně omezené množství možností přípravy 2,3-disubstituovaných furanů z acyklických prekurzorů.

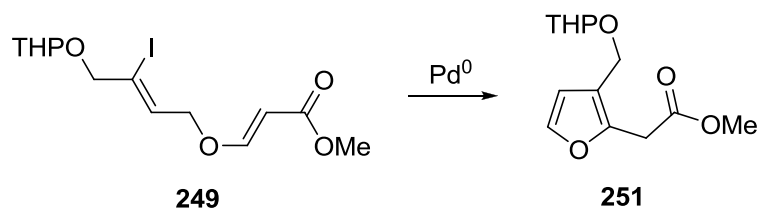


Schéma 98

Tyto dva kroky, tj. adici alkoholu na methyl-propiolát a cyklizaci, jsme chtěli spojit do jedné reakce, neboť v Pd-katalyzovaných procesech je triethylamin běžně využíván. Báze by se tak mohla uplatnit v obou reakčních krocích. Po přidání Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/PPh<sub>3</sub> (5 %) k *in situ* vytvořenému etheru **249** v suchém dichlormethanu ale k cyklizaci nedocházelo, a to ani po zahřátí reakce na 40 °C, ani při provedení této reakce v DMF. Teprve reakce v acetonitrilu s Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> při 90 °C vedla k očekávanému produktu. Tyto a další pokusy o zvýšení výtěžku pomocí změny katalyzátoru i jiných podmínek reakce jsou shrnuty v Tabulce 3. Ve všech případech byla navážka katalyzátoru 5 % Pd vůči alkoholu **215a** a byl použit 1 ekvivalent methyl-propiolátu a 9 ekv. báze.

Tabulka 3. Optimalizace podmínek pro Pd-katalyzovanou přípravu furanu **251**

Katalyzátor	Báze	Rozpouštědlo	Teplota [°C]	Čas [h]	Výtěžek <b>251</b> [%]
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> /PPh <sub>3</sub>	TEA	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	40	20	0
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> /PPh <sub>3</sub>	TEA	DMF	rt	16	0
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> /BCy <sub>2</sub> P	TEA	EtOH	60	20	0
(TFP) <sub>2</sub> PdCl <sub>2</sub>	TEA	THF	rt	4	stopy + dimer <b>252</b>
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	TEA	MeCN	90	13	14
(TFP) <sub>2</sub> PdCl <sub>2</sub>	TEA	MeCN	95	12	stopy + dimer <b>252</b>
[( <i>o</i> -tol) <sub>3</sub> P] <sub>2</sub> PdCl <sub>2</sub>	TEA	MeCN	95	13	34
[( <i>o</i> -tol) <sub>3</sub> P] <sub>2</sub> PdCl <sub>2</sub>	TEA	DMF	90	17	33
[( <i>o</i> -tol) <sub>3</sub> P] <sub>2</sub> PdCl <sub>2</sub> /BuLi	TEA	MeCN	90	17	37
(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NiCl <sub>2</sub>	TEA	MeCN	90	17	0
(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NiCl <sub>2</sub> /BuLi	TEA	MeCN	90	17	0
PEPPSI	TEA	MeCN	90	17	25
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> /BCy <sub>2</sub> P	TEA	MeCN	90	17	32
[Me( <i>t</i> Bu) <sub>2</sub> P] <sub>2</sub> PdCl <sub>2</sub>	TEA	MeCN	90	17	31
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> /dppe	TEA	MeCN	90	17	21
[( <i>o</i> -tol) <sub>3</sub> P] <sub>2</sub> PdCl <sub>2</sub>	pyridin	MeCN	90	17	stopy
[( <i>o</i> -tol) <sub>3</sub> P] <sub>2</sub> PdCl <sub>2</sub>	NaHCO <sub>3</sub>	MeCN	90	17	0
[( <i>o</i> -tol) <sub>3</sub> P] <sub>2</sub> PdCl <sub>2</sub>	EDIPA	MeCN	90	17	12

Nejlepší z vyzkoušených katalyzátorů pro „one-pot“ přípravu furanu **251** zahrnoval jako ligand tris(*o*-tolyl)fosfin (Schéma 99). Přesto byl nejvyšší dosažený výtěžek pouze 34 %, a pokud byl katalyzátor předem redukován pomocí butyllithia, výsledek se zlepšil jen o 3 %.

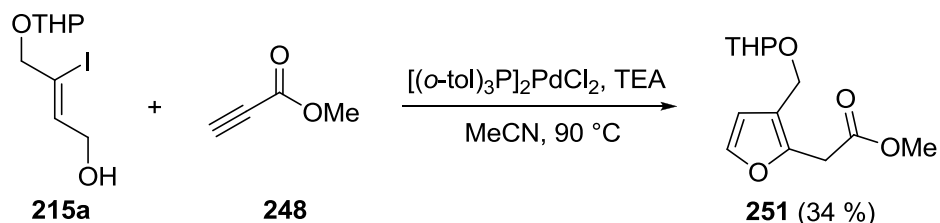


Schéma 99

Při použití  $(\text{TFP})_2\text{PdCl}_2$  jako katalyzátoru byl v reakční směsi jako hlavní produkt detekován produkt homocouplingu jodovaného etheru **249** (Schéma 100). V  $^1\text{H}$  NMR spektru byla patrná změna posunu signálu vodíku dvojně vazby z 6.27 ppm u výchozí látky na 6.39 ppm u dimeru a také signálu  $\text{OCH}_2$  skupiny z 4.48 ppm na 4.65 ppm. Intermolekulární reakce za vzniku dimeru **252** tedy převážila nad reakcí intramolekulární, i když podle TLC zde v malém množství vznikl i cyklizační produkt.

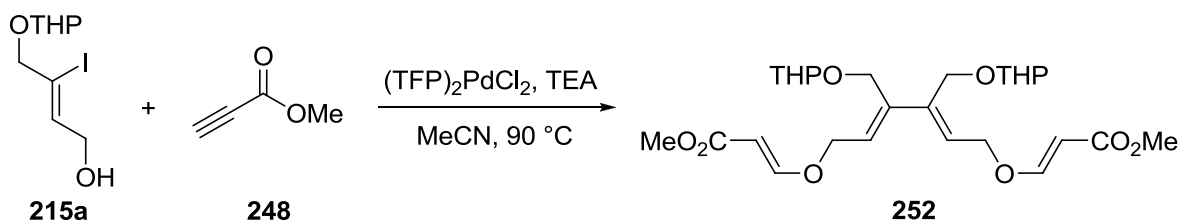


Schéma 100

Přestože byl výtěžek furanu **251** nízký, rozhodli jsme se podmínky uvedené na Schématu 99 aplikovat i na jiné jodované alkoholy. Jedním z důvodů byla také snaha vyloučit případný negativní vliv substrátu na výtěžek reakce. Propargylové alkoholy **253a**, **253b** a **254** byly nejprve podrobeny hydroaluminaci a jodaci (viz kap. 3.1.1, Schéma 82) za vzniku jodovaných produktů **255a-c** (Schéma 101).

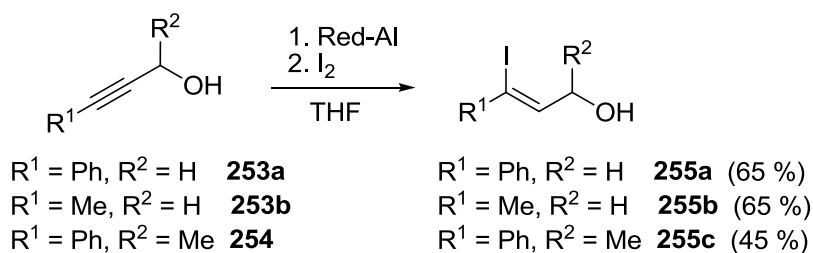


Schéma 101

Uvedených výtěžků jodovaných alkoholů **255a** a **255c** bylo dosaženo, když byla hydro-



aluminace provedena při 0 °C, výtěžek u disubstituovaného alkoholu **255c** by pravděpodobně mohl být vyšší při zahřátí na laboratorní teplotu v této fázi reakce. To se potvrdilo pro alkohol **253b**, který při 0 °C reagoval jen velmi neochotně a zahřátím reakční směsi při hydroaluminaci bylo dosaženo uvedených 65 % produktu **255b**.

Vytvořené 3-jodallylalkoholy byly následně cyklizovány na furany **256a-c** s využitím  $[(o\text{-tol})_3\text{P}]_2\text{PdCl}_2$  (Schéma 102). Jak je na schématu uvedeno, cyklizace těchto substrátů sice proběhla, ale její výtěžky byly ještě nižší než v případě alkoholu **215a**. Ještě jsme se pokusili u reakce alkoholu **256c** zaměnit katalyzátor za  $(\text{dppf})_2\text{PdCl}_2$ , ale tato změna vedla pouze ke zvýšení výtěžku ze 14 na 19 %.

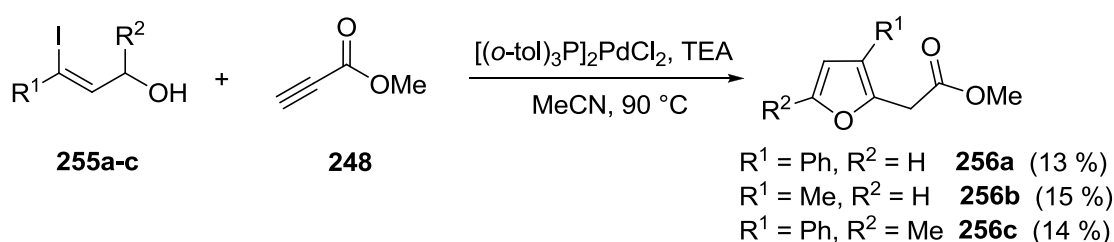


Schéma 102

Mechanismus, jenž jsme pro tuto reakci navrhli, je zobrazen na Schématu 103. Vychází z předpokladu, že reakce probíhá analogicky k Heckově reakci (viz kap. 1.1.1., Schéma 3). Nejprve dojde k oxidativní adici palladia na (3-jodallyl)vinylether vytvořený *in situ* a inserci dvojné vazby mezi uhlík a palladium. Následuje  $\beta$ -hydridová eliminace, při níž je vytvořen alkylidendihydrofuran, který aromatizuje na konečný produkt. Nulmocný katalyzátor je reaktivován pomocí triethylaminu.

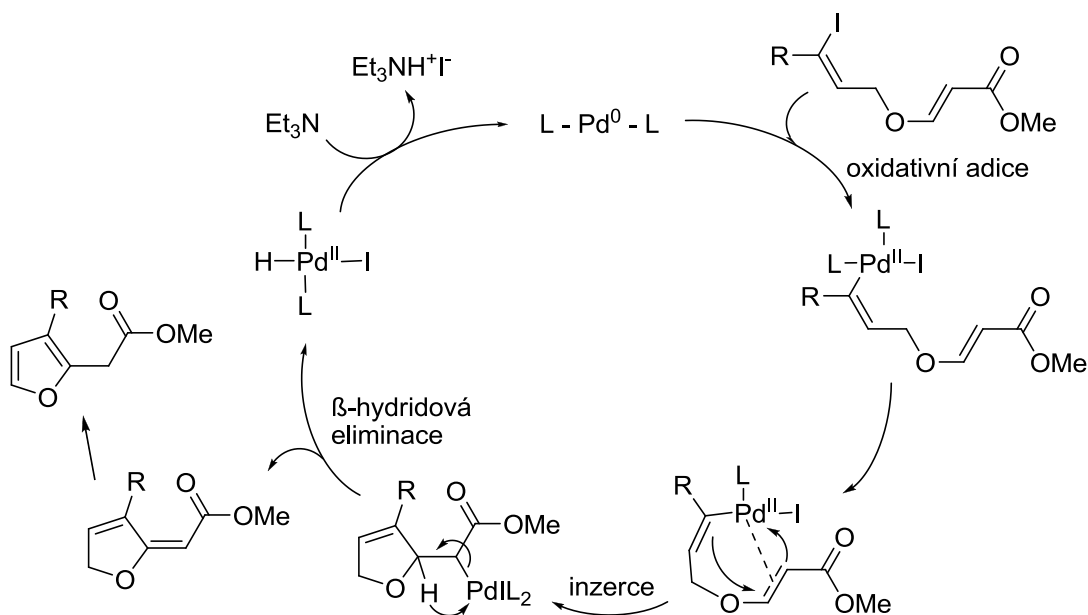


Schéma 103

### 3.2.2 Au-katalyzované cyklizace propargyl(vinyl)etherů

Vzhledem k nízkým výtěžkům palladiem katalyzované cyklizace jsme chtěli syntézu zefektivnit vynecháním jodačního kroku, tedy provést adici propargylového alkoholu na aktivovaný alkyne za vzniku 1,5-enynu, z něhož by mohl být vhodnou cyklizační reakcí vytvořen furanový kruh. Jak jsme předpokládali, adice propargylových alkoholů na methyl-propiolát probíhá stejně dobře jako s allylovými alkoholy. Množství triethylaminu bylo postupně sníženo na 3 ekvivalenty, při dalším snížení už docházelo k výraznému zpomalení průběhu reakce, řádově na hodiny až desítky hodin.

Ve snaze rozšířit použití této reakce jsme se pokusili nahradit methyl-propiolát jiným alkynem. Adice alkoholu na fenylacetylen ani na 4-ethynylbenzonnitril ovšem za stejných podmínek jako v případě methyl-propiolátu vůbec neprobíhá (Schéma 104). Zkusili jsme tedy reakci katalyzovat  $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{Hg}(\text{OCOCF}_3)_2$  a  $\text{AuCl}_3$ , ale ani v jednom případě jsme nedosáhli vzniku požadovaného etheru.

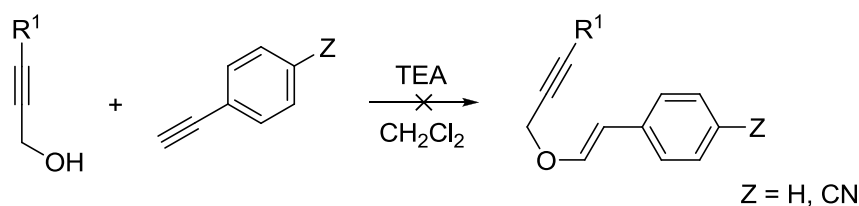


Schéma 104

Adice alkoholu na trifluorpropyn **257** ovšem probíhá výborně (Schéma 105). Při prvním pokusu byl výtěžek enynu **258** jen 55 %, což bylo pravděpodobně způsobeno nedostatkem trifluorpropynu v reakční směsi. Opakovaný pokus, byť s jiným alkoholem, poskytl již výtěžek kvantitativní (*vide infra*).

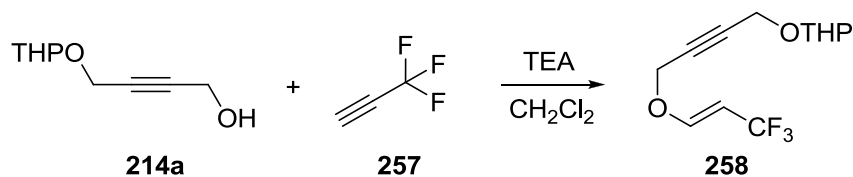


Schéma 105

Nejprve jsme se pokusili provést cyklizaci substrátu **259** vytvořeného adicí alkoholu **214a** na methyl-propiolát. Použití 5 %  $\text{AuCl}_3$  v dichlormethanu však nevedlo k požadovanému produktu ani po zahřátí reakce na 40 °C (Schéma 106). Jak jsme ale zjistili později, volba tohoto substrátu nebyla příliš vhodná, a to kvůli přítomnosti THP chránící skupiny. Vzhledem k tomu, že  $\text{AuCl}_3$  je Lewisova kyselina, může dojít při reakci k odchránění THP a ke vzniku

nežádoucích vedlejších produktů.

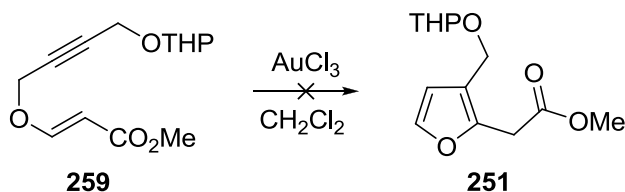


Schéma 106

Protože jsme se domnívali, že neúspěch výše uvedené reakce by mohl být způsoben vlivem karboxylové skupiny, která silně snižuje elektronovou hustotu na dvojnou vazbu, pokusili jsme se o redukci esteru. Reakce s diisobutylaluminiumhydridem nebyla úspěšná, proto jsme jako redukční činidlo zkusili použít  $\text{LiAlH}_4$ . Výsledným produktem byla ale směs alkoholů **260** a **214a**. Při reakci tak došlo k nežádoucímu rozštěpení etherové vazby substrátu a částečné redukci trojné vazby (Schéma 107). Vznik produktu **260** byl potvrzen pomocí NMR spektroskopie,  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  spektra se shodovala se spektry popsány v literatuře.<sup>144</sup>

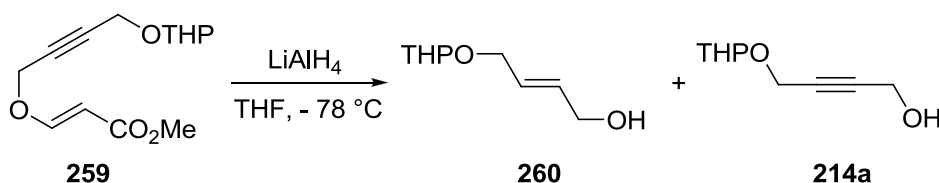


Schéma 107

Úspěšný nebyl ani pokus o hydrolýzu esteru, převedení na chlorid kyseliny a následná redukce pomocí boranu. Hydrolýza s  $\text{NaOH}$  i s  $t\text{BuOK}$  vedla opět k rozštěpení etherové vazby a vzniku nežádoucích vedlejších produktů. Při použití  $\text{LiOH}$  v methanolu sice k hydrolýze esteru došlo, ale zároveň nastala i adice methanolu na dvojnou vazbu a vzniku methoxy-sloučeniny **261** (Schéma 108). Z  $^1\text{H}$  NMR spektra vymizely signály dvojně vazby a esterové skupiny a objevil se signál methoxyskupiny (3.18 ppm). Zpětná eliminace methoxyskupiny pomocí TEA ani DBU se nezdařila. Pokud byl při hydrolýze použit  $\text{LiOH}$  v dioxanu, očekávaný produkt **262** byl izolován ve 30% výtěžku (v  $^1\text{H}$  NMR spektru byly patrné dva dublety vodíků dvojně vazby s posuny 7.63 a 5.24 ppm), dalších 30 % tvořila sloučenina **261**. Methanol uvolněný při hydrolýze se tak opět adoval na dvojnou vazbu substrátu. Karboxylovou kyselinu **262** jsme podrobili reakci s thionylchloridem a následné redukci s komplexem boranu s dimethylsulfidem. Vzhledem k tomu, že se jedná o mírnější redukční činidlo oproti  $\text{LiAlH}_4$ , jsme předpokládali, že by nemuselo docházet k fragmentaci molekuly. Náš předpoklad se sice vyplnil, ale produktem nebyl požadovaný alkohol, nýbrž směs produktů s hlavním podílem esteru **263**. Z  $^1\text{H}$  NMR spektra vymizely signály THP skupiny a

objevil se signál methylesteru (3.69 ppm). Je tedy zřejmé, že ke vzniku chloridu kyseliny došlo, ovšem následná redukce neproběhla a chlorid zreagoval s methanolem, který byl použit k ukončení reakce.

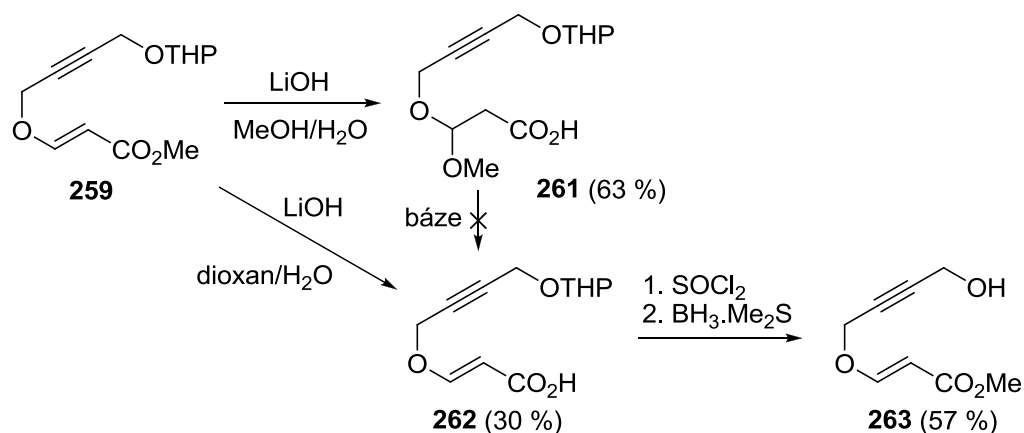


Schéma 108

Vzhledem ke špatným výsledkům redukce esterové skupiny jsme se rozhodli pokračovat s esterem **259** jako substrátem pro cyklizaci a dále měnit její podmínky. Z výše uvedených výsledků také vyplývá, že vzhledem k polarizaci dvojně vazby je tato vysoce náchylná k adici nukleofilu. Proto jsme provedli několik pokusů s použitím odlišných katalyzátorů a také jsme vyzkoušeli, zda cyklizace nebude probíhat bez katalýzy pouze s iniciací nukleofilem. Výsledky jsou shrnuty v Tabulce 4.

Tabulka 4. Pokusy o cyklizaci propargyl(vinyl)etheru **259**

Katalyzátor	Nukleofil/báze	Rozpouštědlo	Teplota [°C]	Čas [h]	Výsledek
(PPh <sub>3</sub> )AuCl/AgOTf <sup>145</sup>	-	THF	rt	24	směs produktů
Cu(SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> <sup>146</sup>	-	DMF	80	20	výchozí látka
CuI/TFP	-	DMF	80	24	výchozí látka
-	(pyrrolidon) <sub>3</sub> .HBr <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	rt	22	rozštěpení etheru
-	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> <sup>147</sup>	DMSO	100	5	výchozí látka
-	pyrrolidin	dioxan	80	3	rozštěpení etheru
-	PhSNa	dioxan	80	20	výchozí látka

Překvapivého výsledku bylo dosaženo při využití bromičního činidla (pyrrolidon-hydrotribromidu). Při reakci nejenže došlo k rozštěpení etherové vazby, ale také k bromaci tetrahydropyranylových skupin za vzniku zajímavého produktu **264** (Schéma 109). Vznik tohoto produktu byl dokázán pomocí <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C a 2D NMR a MS spekter. Pyrrolidin se ukázal

jako příliš silný nukleofil, po reakci etheru **259** s touto bází byla z reakční směsi izolována pouze směs alkoholu **214a** s aduktem **265** (Schéma 109).

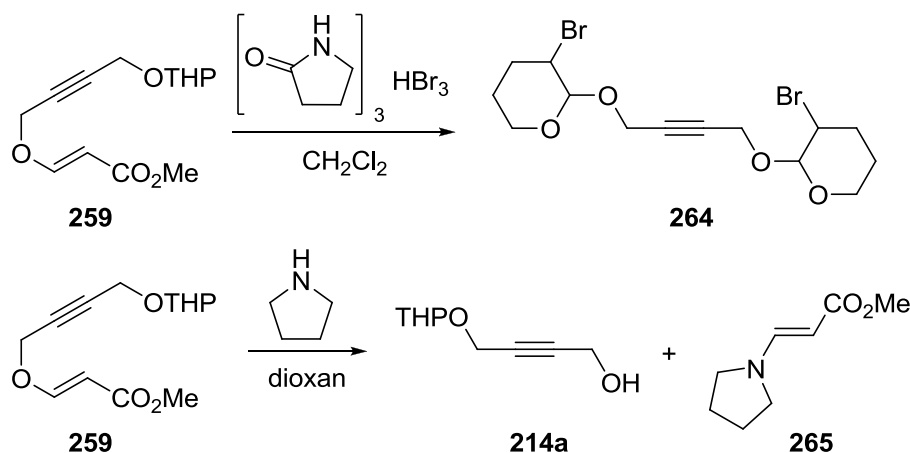


Schéma 109

Prvního úspěchu bylo dosaženo až po výměně substrátu za enynový ester **266a**. Cyklizaci této látky za katalýzy chloridem platnatým v DME/MeOH (20:1)<sup>148</sup> při 60 °C po dobu 48 hodin nevznikal sice očekávaný furanový cyklus, ale šestičlenný cyklus **267a** ve 25% výtěžku (Schéma 110). Pokud byl výchozí enyn **266a** podroben reakci s PtCl<sub>4</sub> v DME bez methanolu, vznikla nedělitelná směs produktů.

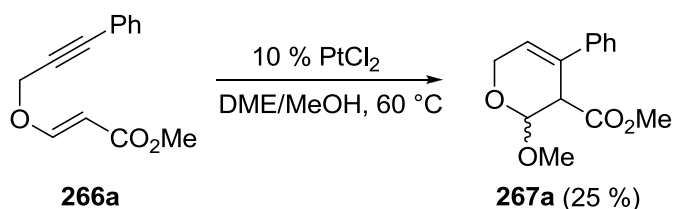


Schéma 110

V následujícím experimentu jsme se proto pokusili o „one-pot“ provedení této reakce. Reakcí výchozího propargylového alkoholu **253a** s methyl-propiolátem za stejných podmínek jako na předchozím schématu však vzniká produkt **268** (Schéma 111). Tento typ látek popisuje Teles<sup>149</sup> jako produkty adice methanolu na propargylové alkoholy za katalýzy jednomocným zlatem.<sup>149</sup> Methyl-propiolát se tedy do reakce vůbec nezapojil. Při provedení téže reakce s přidavkem triethylaminu proběhla pouze adiční reakce za vzniku etheru **266a**, k jeho cyklizaci už nedošlo.

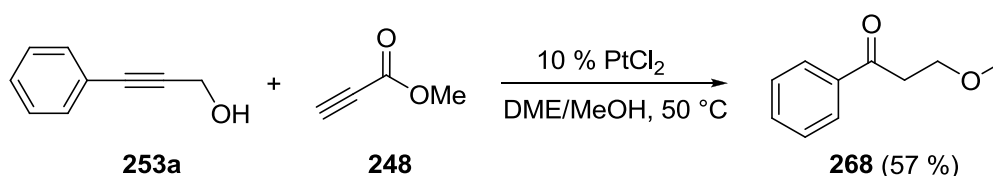


Schéma 111

Výše uvedená reakce je příkladem toho, že platina se v některých reakcích chová podobně jako zlato. Proto jsme se vrátili k jednomocnému zlatu a provedli cyklizaci enynu **266a** za přítomnosti methanolu jako nukleofilu za podmínek inspirovaných prací Echavarrena.<sup>29</sup> Ten prováděl cyklizace 1,5-enynů v přítomnosti různých nukleofilů za použití kationických komplexů jednomocného zlatu. Jako ligandy zde využil *N*-heterocyklické karbeny nebo stericky náročné fosfiny. My jsme jako katalyzátor zvolili jednodušší, komerčně dostupný (PPh<sub>3</sub>)AuCl. K naší radosti tato reakce vedla ke vzniku dihydropyranu **267a**, a to během půl hodiny za laboratorní teploty s výtěžkem 68 % (Schéma 112).

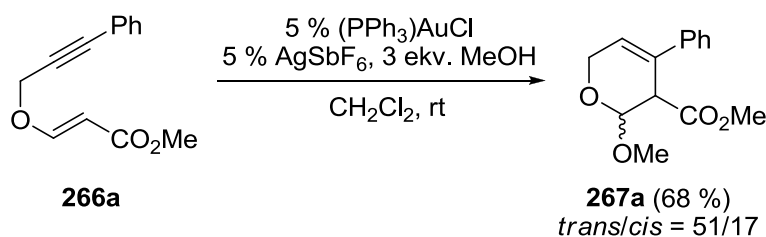


Schéma 112

Produkt **267a** vzniká jako směs stereoizomerů *trans* a *cis* podle vzájemného postavení esterové a methoxyskupiny, přičemž *trans* izomer je vždy v nadbytku. Tyto izomery jsou od sebe relativně snadno oddělitelné sloupcovou chromatografií a jejich relativní konfigurace byla určena pomocí NOE experimentů. Také v <sup>1</sup>H NMR spektrech je dobře patrný rozdíl mezi *trans* a *cis* izomery látky **267a**. Signál methylenové skupiny v poloze 6 se u *trans* izomeru objevuje jako triplet s posunem 4.38 ppm, kdežto u *cis* izomeru je tento signál rozštěpen na dva dublety tripletů (4.54 a 4.32 ppm), také ostatní vodíky dihydropyranového cyklu se mírně liší svými posuny.

Optimalizace podmínek cyklizace propargyl(vinyl)etheru **266a** s použitím různých Au<sup>I</sup> komplexů jako katalyzátorů i pokusy o použití jiných nukleofilů než methanolu jsou uvedeny v Tabulce 5. Z uvedených katalyzátorů je pouze (PPh<sub>3</sub>)AuCl komerčně dostupný. Ostatní byly připraveny ve dvou jednoduchých krocích. Nejprve byl připraven komplex s tetrahydrothiofenem,<sup>150</sup> který byl pak nahrazen požadovaným fosfinem.<sup>151</sup> Na Schématu 113 je zobrazena příprava neaktivnějšího z použitých katalyzátorů s tris(2-furyl)fosfinem jako ligandem. Pří-

prava (TFP)AuCl byla sice již dříve popsána,<sup>152</sup> ale podle našich zjištění ještě nikdy nebyl tento katalyzátor použit v organické syntéze. V našem případě ovšem jeho použití zvýšilo výtěžek reakce na téměř kvantitativních 98 %. Všechny reakce byly provedeny s 5% množstvím katalyzátoru, menší množství vedlo ke snížení výtěžků a prodloužení reakční doby.

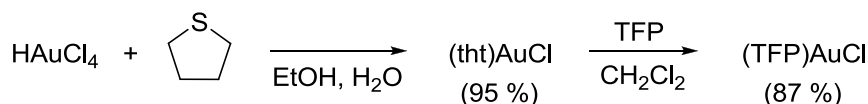


Schéma 113

Tabulka 5. Optimalizace podmínek Au<sup>I</sup>-katalyzované cyklizace **266a**

Au <sup>I</sup> (5 %)	Ag <sup>I</sup> (5 %)	Nukleofil	Čas [h]	Výtěžek dihydropyranu [%]	Poměr <i>trans/cis</i>
(PPh <sub>3</sub> )AuCl	AgSbF <sub>6</sub>	MeOH	0,5	68	51/17
(Cy <sub>3</sub> P)AuCl	AgSbF <sub>6</sub>	MeOH	1	68	38/30
(TFP)AuCl	AgSbF <sub>6</sub>	MeOH	0,5	75	60/15
(dppf)Au <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	AgSbF <sub>6</sub>	MeOH	48	30	23/7
(dppe)Au <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	AgSbF <sub>6</sub>	MeOH	1	45	30/15
(PPh <sub>3</sub> )AuCl	AgBF <sub>4</sub>	MeOH	1,5	82	58/24
(Cy <sub>3</sub> P)AuCl	AgBF <sub>4</sub>	MeOH	1	74	46/28
(dppe)Au <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	AgBF <sub>4</sub>	MeOH	16	73	54/19
<b>(TFP)AuCl</b>	<b>AgBF<sub>4</sub></b>	<b>MeOH</b>	<b>0,5</b>	<b>98</b>	<b>66/32</b>
(PPh <sub>3</sub> )AuCl	AgBF <sub>4</sub>	pyrrolidin	20	0	-
(PPh <sub>3</sub> )AuCl	AgSbF <sub>6</sub>	PhSNa	18	0	-
(PPh <sub>3</sub> )AuCl	AgSbF <sub>6</sub>	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SH	18	směs	-
(PPh <sub>3</sub> )AuCl	AgSbF <sub>6</sub>	<i>t</i> BuOH	48	25	?
(PPh <sub>3</sub> )AuCl	AgBF <sub>4</sub>	BnOH	1,5	46	46/?
(TFP)AuCl	AgBF <sub>4</sub>	BnOH	2	77	77/?
(PPh <sub>3</sub> )AuCl	AgBF <sub>4</sub>	CuCN	20	0	-

Z výše uvedených výsledků také vyplývá, že nejvýhodnějším typem nukleofilů pro Au<sup>I</sup>-katalyzovanou cyklizační reakci jsou kyslíkaté nukleofily (alkoholy). Znovu jsme ověřili, že dusíkaté nukleofily jsou příliš silné a při reakci s nimi dochází k rozštěpení etherové vazby substrátu (viz také Schéma 109). Sírné nukleofily jsou svými vlastnostmi někde mezi předchozími dvěma, reakce s thiofenolátem sodným sice nevedla k žádnému výsledku, ale důvodem byla pravděpodobně jeho nerozpustnost. Při použití 4-methylthiofenolu vznikla nedělitelná směs látek, mezi kterými zřejmě byl jak požadovaný produkt, tak i rozkladné produkty vytvořené rozštěpením etherové vazby. Kyanidový aniont se do reakce nezapojoval vůbec a v reakční směsi zůstala pouze výchozí látka. Co se týče použitých alkoholů, tak

reakce proběhla se všemi z nich, i když s velmi rozdílnými výtěžky. *Terc*-butanol se jeví jako nejméně vhodný, zřejmě ze sterických důvodů, nebyli jsme však schopni určit relativní konfiguraci produktu, protože ho nebylo možné oddělit od zbylé výchozí látky. S benzylalkoholem reakce probíhala velmi dobře, množství *cis* izomeru se ale nepodařilo určit, protože má stejný  $R_f$  jako přebytečný alkohol.

Podle našeho předpokladu by cyklizace propargyl(vinyl)etherů **266** mohla probíhat podobným mechanismem jako reakce uvedená na Schématu 5 (kap. 1.1.2). *In situ* vytvořený kationický komplex  $Au^I$  by tedy aktivoval trojnou vazbu substrátu a ta by byla následně intramolekulárně napadena vinylovou dvojnou vazbou. Takto vytvořený karbokationt by pak byl atakován nukleofilem za vzniku produktu **267** (Schéma 114). Potvrzení tohoto předpokladu by ovšem vyžadovalo dodatečné experimenty.

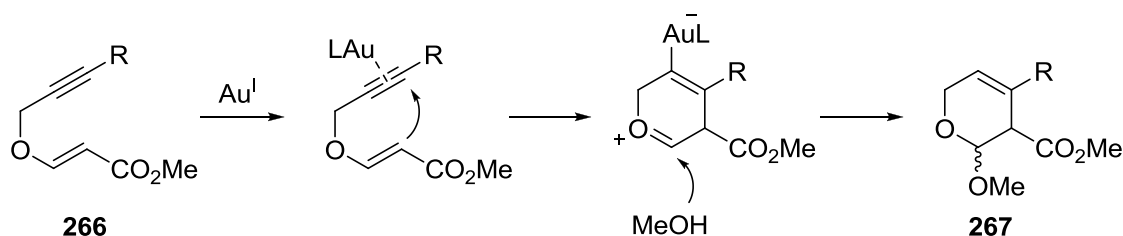


Schéma 114

Podle analogie s prací Echavarrena<sup>37</sup> také vyvozujeme, že by methanol mohl mít v reakci i další význam. Pravděpodobně se začleňuje do  $Au^I$  komplexu a spoluvytváří tak jeho aktivní formu (Schéma 115). Pokud je ale methanol použit jako rozpouštědlo, pak tato reakce vůbec neprobíhá, stejně jako v nepřítomnosti stříbrného kokatalyzátoru.

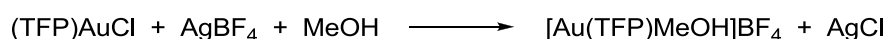


Schéma 115

S využitím trifurylfosfinového katalyzátoru byly připraveny další deriváty dihydropyranu **267** (Schéma 116). Jejich přehled je vypsán v Tabulce 6.

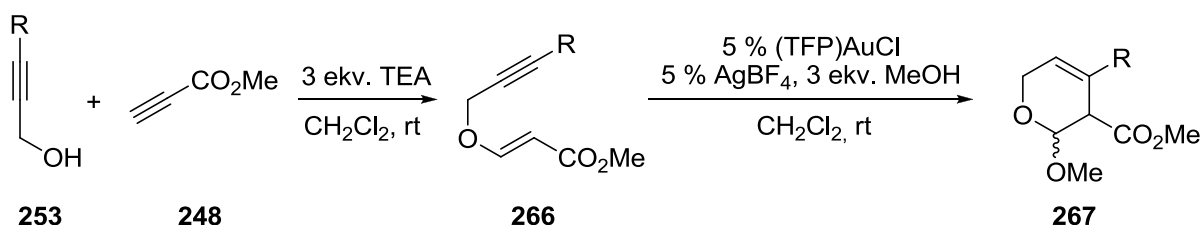


Schéma 116



Tabulka 6. Aplikace optimalizovaných podmínek na syntézu derivátů dihydropyranu **267**

Alkohol	Enyn	Výtěžek enynu [%]	R	Produkt	Čas [h]	Výtěžek [%]	Poměr <i>trans/cis</i>
<b>253a</b>	<b>266a</b>	99	Ph	<b>267a</b>	0,5	98	66/32
<b>253b</b>	<b>266b</b>	99	Me	<b>267b</b>	1	70	57/13
<b>253c</b>	<b>266c</b>	98	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	<b>267c</b>	1	83	62/21
<b>253d</b>	<b>266d</b>	96	1-naftyl	<b>267d</b>	1,5	84	61/23
<b>253e</b>	<b>266e</b>	99	3-thienyl	<b>267e</b>	1	87	61/26
<b>253f</b>	<b>266f</b>	87	allyl	<b>267f</b>	2	67	52/15
<b>253g</b>	<b>266g</b>	31	benzyl	<b>267g</b>	1	75	57/18
<b>253h</b>	<b>266h</b>	98	BnOCH <sub>2</sub>	<b>267h</b>	2	70	49/21
<b>253i</b>	<b>266i</b>	95	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>267i</b>	1,5	89	63/26
<b>253j</b>	<b>266j</b>	95	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	<b>267j</b>	1	77	65/12
-	<b>266k</b>	49 <sup>i</sup>	Boc-indol-5-yl	<b>267k</b>	7	38	25/13
<b>253l</b>	<b>266l</b>	95	4-CN-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>267l</b>	20	92	68/24
<b>212</b>	<b>266m</b>	85	H	<b>267m</b>	20	30	?

<sup>i</sup> pro syntézu látky **266k** byl použit odlišný postup (viz kap. 5.2.2.2)

Z tabulky je zřejmé, že Au<sup>I</sup> katalyzátor toleruje velké množství substituentů. Nízký výtěžek poskytovala pouze reakce s enynem substituovaným Boc-ochráněným indolem **266k** a nesubstituovaného derivátu **266m**. Ve druhém případě navíc v reakční směsi stále zbyvala výchozí látka a tu nebylo možné od produktu úplně oddělit. Zkusili jsme tedy cyklizovat enyn, který měl trojnou vazbu ochráněnou trimethylsilylovou skupinou. Při reakci došlo k ochránění silylové skupiny a výsledek cyklizace byl ještě horší než u neochráněného enynu (výtěžek **267m** byl asi 10 %). Jisté problémy se vyskytly také při výběru vhodné chránicí skupiny pro derivát substituovaný hydroxylovou skupinou (*vide infra*), benzylová skupina enynu **266h** byla ale tolerována dobře.

Připravili jsme také jeden příklad tetrasubstituovaného derivátu dihydropyranu. Jeho syntéza vycházela z alkoholu **254**, který byl dále konvertován na ether **269** (Schéma 117). Produkt cyklizace **270** byl získán v dobrém výtěžku jako jeden stereoizomer, jehož relativní konfigurace byla určena pomocí NOE experimentů.

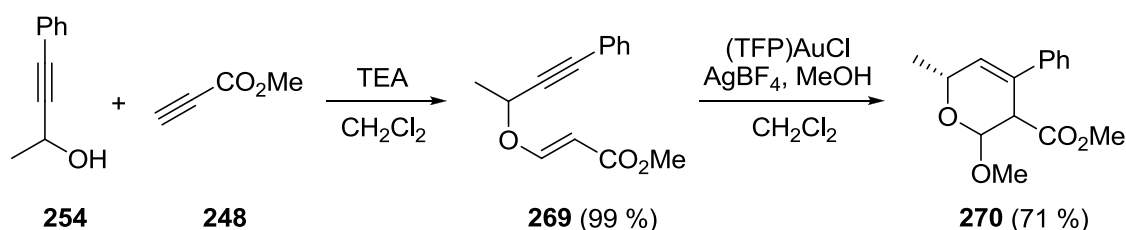


Schéma 117

Dále byl připraven jeden derivát s trifluormethylovou skupinou namísto esteru (Schéma 118). Východí alkohol **253a** reagoval s trifluorpropynem **257** při  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$  s kvantitativním výtěžkem enynu **271** (viz také Schéma 105). Po cyklizační reakci však bylo izolováno pouze 38 % požadovaného dihydropyranu **272** a hlavním produktem byl fenyl(2-methoxyethyl)-keton **268**. Z toho vyplývá, že u části substrátu **271** nastala fragmentace, neboť látka **268** odpovídá produktu adice methanolu na propargylový alkohol **253a** (viz také Schéma 111). Stejný produkt byl vytvořen i při reakci propargylového alkoholu **253a** s methyl-propiolátem za katalýzy jednomocným zlatem, kdy vzniká v přítomnosti methanolu vždy pouze keton **268**, stejně jako za katalýzy  $\text{PtCl}_2$ . Adici alkoholu na aktivovaný alkyne a cyklizaci na dihydropyran tedy nelze provést v jednom kroku.

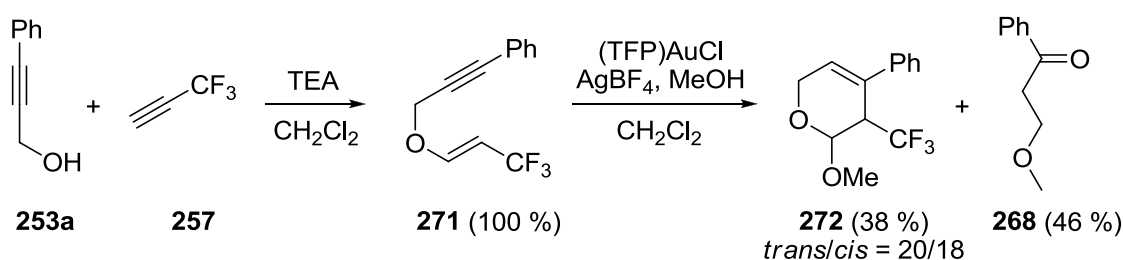
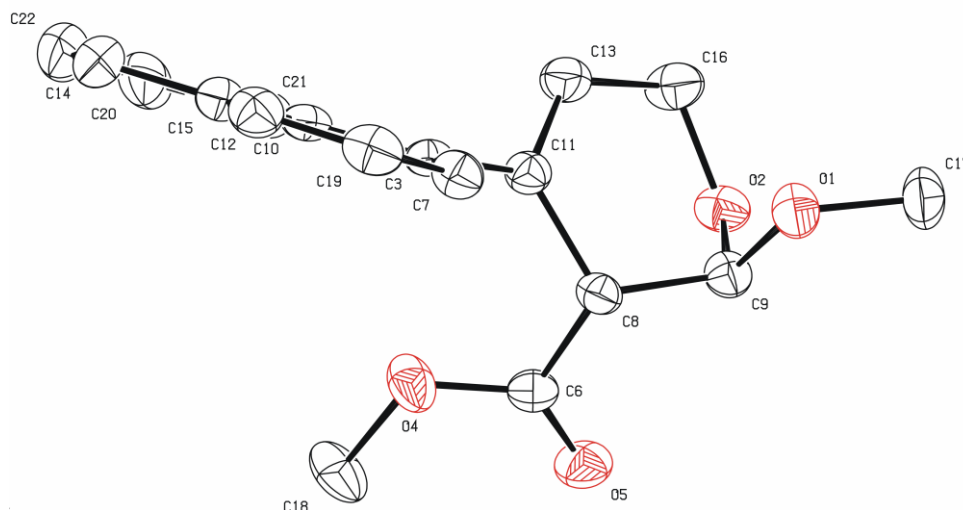
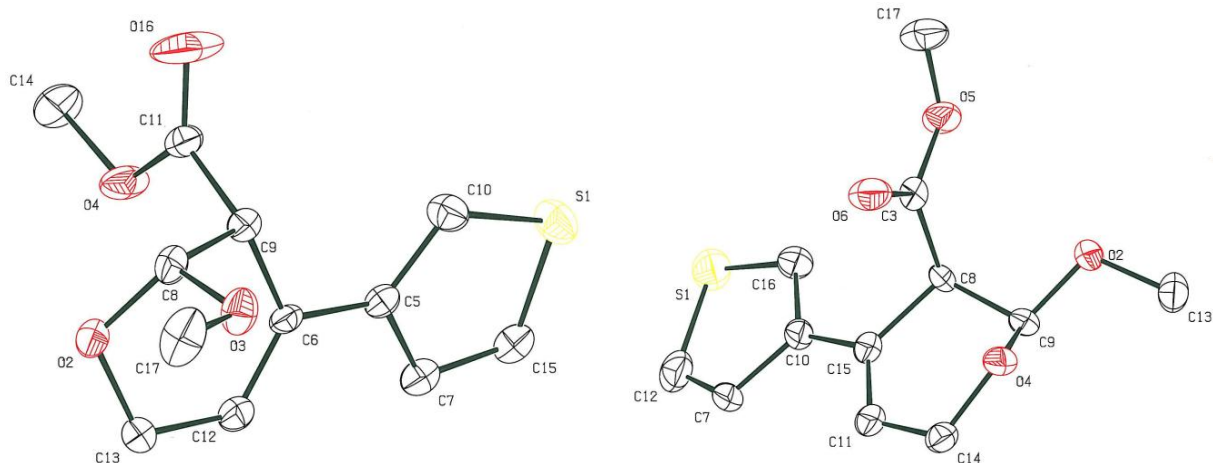


Schéma 118

Struktura dihydropyranů **267** byla ověřena i pomocí RTG analýzy. Na Obr. 5 je zobrazena struktura sloučeniny s naftylovým substituentem *trans*-**267d**. Obr. 6 znázorňuje *trans* (vlevo) a *cis* izomer dihydropyranu **267e**, který je substituován v poloze 4 thienylem.

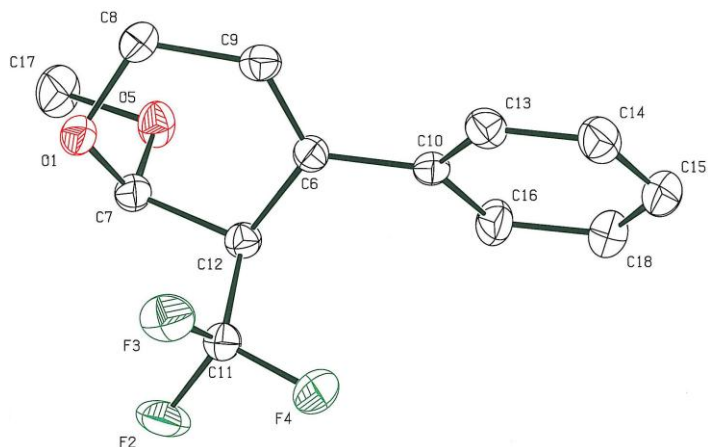


Obr. 5



Obr. 6

Byla provedena také RTG analýza monokrystalu sloučeniny *trans*-**272** s trifluormethylou skupinou (Obr. 7).



Obr. 7

Již při prvních pokusech o cyklizaci etheru **259** se ukázalo, že THP není vhodnou chránicí skupinou pro ochránění hydroxyly před cyklizací zlatem (viz Tabulka 4). To se potvrdilo při jeho reakci s Au<sup>I</sup> katalyzátorem, při které vznikla směs rozkladných produktů, mezi kterými požadovaný dihydropyran zřejmě vůbec nebyl. Ke stejnému výsledku dospěla i cyklizace substrátu s acetylovou chránicí skupinou (Schéma 119). Tento problém byl ale vyřešen využitím alkoholu ochráněného benzylem **268h** (viz Tabulka 6).

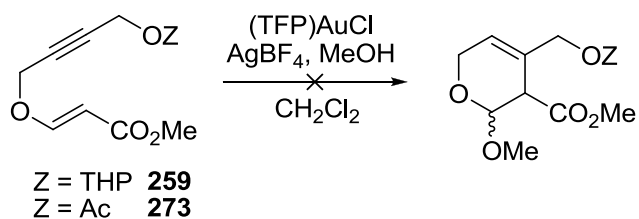


Schéma 119

Další omezení reakce se týká substituentů obsahujících dusíkový atom (Schéma 120). Po reakci propargyl(vinyl)etherů s trojnou vazbou substituovanou bazickou skupinou **274a,b** byla izolována pouze výchozí látka. Tento jev je pravděpodobně způsoben tím, že se bazické centrum naváže jako ligand do koordinační sféry Au<sup>I</sup> a znemožní jeho katalytické působení. Výsledek se nezlepšil ani po acetylaci dusíku v pyridinovém substituentu, protože takto vytvořená sůl byla nerozpustná v dichlormethanu.

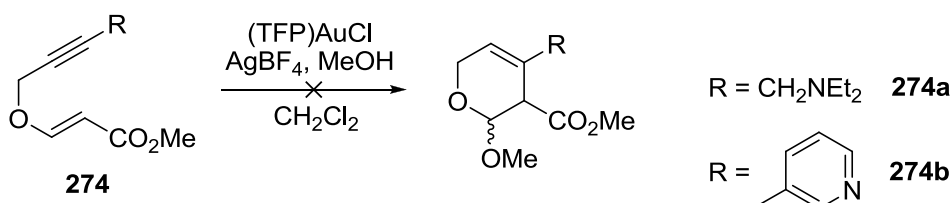


Schéma 120

S málo bazickým indolem substituovaným substrátem **274c** sice reakce proběhla, ale jen v méně než 20% výtěžku (Schéma 121). Protože i příprava substrátu pro cyklizaci byla komplikována přítomností neochráněného dusíku (výtěžek Sonogashirova couplingu 5-jodindolu s methyl-3-propargyloxyakrylátem byl 22 %), byl indol ochráněn *tert*-butyloxykarbonylovou skupinou, ale výtěžky se pak v obou krocích zvýšily jen zhruba dvojnásobně (viz Tabulka 6).

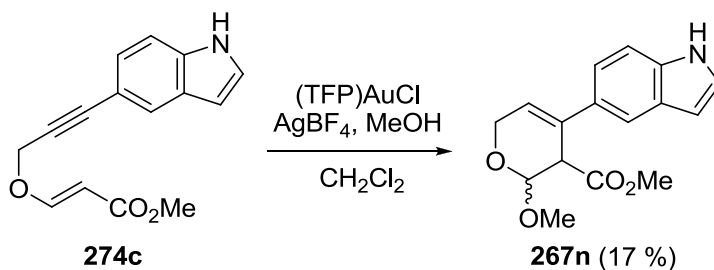


Schéma 121

Připravili jsme také homologický 1,6-enyn **275**, abychom zjistili, jestli bude cyklizovat za stejných podmínek jako 1,5-enyny (Schéma 122). Sloučenina **275** ale poskytovala za katalýzy zlatem nedělitelnou směs produktů. Vzhledem k tomu, že cyklizace terminálního alkynu neprobíhala dobře ani v případě 1,5-enynu **266m**, provedli jsme Sonogashirův coupling s jodbenzenem za vzniku sloučeniny **276** s fenylovým substituentem. Ale ani její cyklizace nevedla k jednotnému produktu, navíc i po 72 hodinách v reakční směsi zůstávala výchozí látka. Další jednoduchý způsob přípravy 1,6-enynu vycházel z 2-jodfenolu, který byl adicí na methyl-propiolát převeden na ester **277**. Ten potom couplingem s fenylacetylenem tvoří enyn **278**, který ale za přítomnosti komplexu zlata vůbec nereagoval.

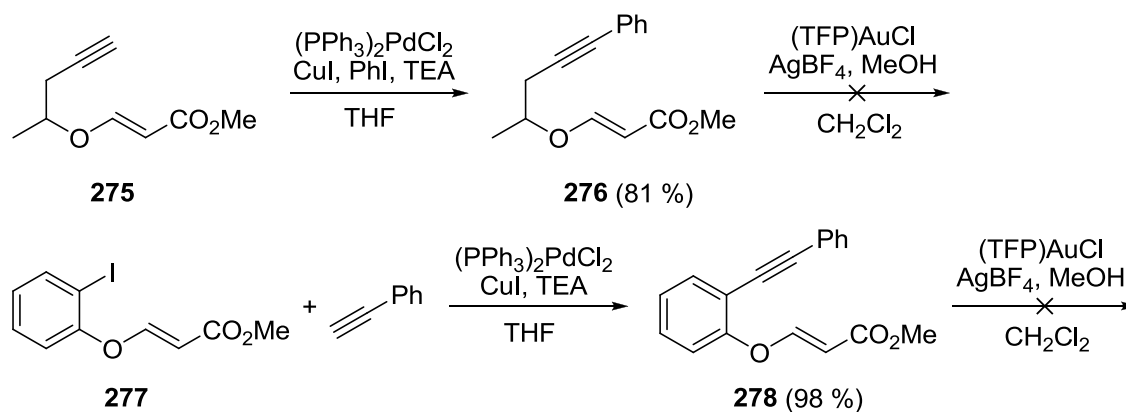


Schéma 122

Protože cyklizaci podobných propargyl(vinyl)etherů na deriváty dihydropyranu popsal také Toste<sup>120</sup> (viz kap. 1.3.2.3, Schéma 74), chtěli jsme ověřit, zda i naše substráty budou za těchto podmínek reagovat. Propargyl(vinyl)ethery uvedené v této publikaci nesou pouze alkylové substituenty, v našem případě bylo oproti tomu nejvyšších výtěžků dosaženo s látkou **266a** s fenylovým substituentem v poloze 3 a bez substituce v poloze 1 propargylového alkoholu. Tento a další dva substráty jsme tedy podrobili podmínkám popsaným Tostem, tj. reakci s [(PPh<sub>3</sub>Au)<sub>3</sub>O]BF<sub>4</sub> za přítomnosti vody jako nukleofilu (Schéma 123). Cyklizace byla velmi pomalým procesem, i po třech dnech v reakčních směsích zůstávala výchozí látka a požadované produkty vznikaly ve výtěžcích okolo 30 %. Nejrychleji probíhala reakce za tvorby produktu **279b**. Z výsledků je patrné, že za daných podmínek<sup>120</sup> jsou alkylové substituenty u výchozích etherů opravdu preferovány, stejně jako disubstituované deriváty (R<sup>2</sup> ≠ H).

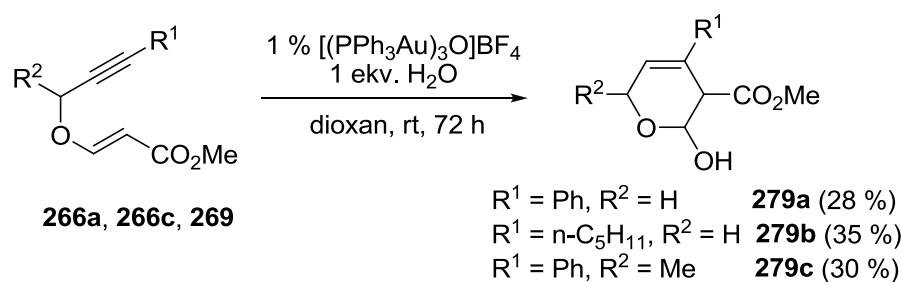


Schéma 123

Toste<sup>120</sup> také ve své publikaci zmiňuje alternativní mechanismus reakce, který probíhá přes allenový intermediát a je pravděpodobně pomalejším a kompetitivním procesem k přímému intermolekulárnímu záhytu kationtu **196** (Schéma 124) vodou nebo alkoholem. Kirsch<sup>86</sup> popisuje podobný mechanismus zahrnující allenový meziprodukt **123** pro transformaci propargyl(vinyl)etherů **122** na furany (viz také kap. 1.2.2.5, Schéma 48). Úplná konverze etheru na allenylketon **123** Claisenovým přesmykem byla dosažena v závislosti na substrátu

pomocí 0,1 – 3 % AuCl, AgSbF<sub>6</sub> nebo i [(PPh<sub>3</sub>Au)<sub>3</sub>O]BF<sub>4</sub> v dichlormethanu za laboratorní teploty v průběhu 1 až 24 hodin.<sup>153</sup>

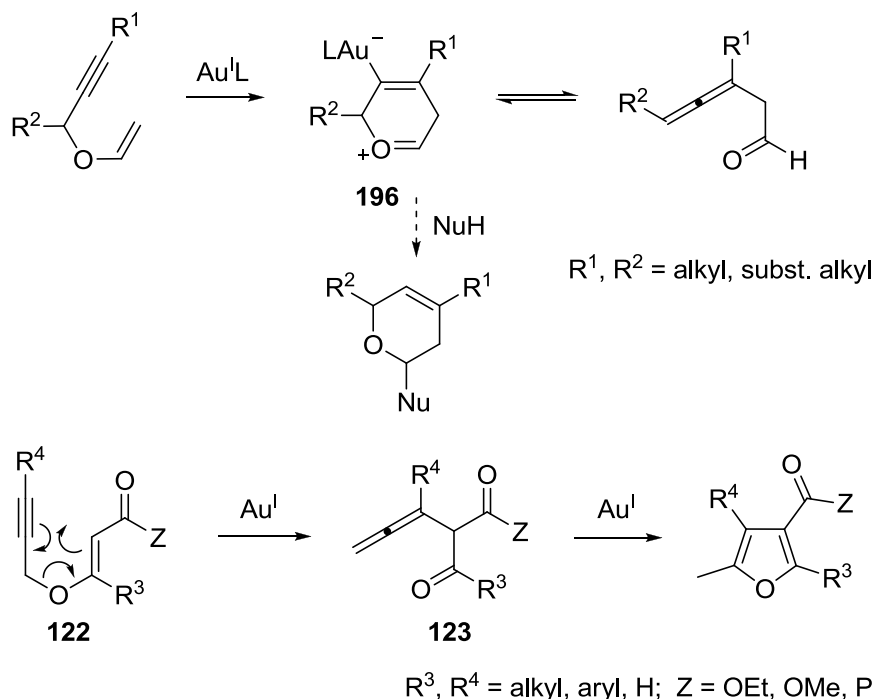


Schéma 124

Stejným podmínkám jsme tedy podrobili ether **266a** (Schéma 125). Při reakci s (PPh<sub>3</sub>)AuCl však i po třech dnech byla v reakční směsi na NMR detekována pouze výchozí látka, reakce s [(PPh<sub>3</sub>Au)<sub>3</sub>O]BF<sub>4</sub> oproti tomu vedla za 24 hodin k úplnému vymizení výchozí látky za vzniku nedělitelné směsi rozkladných produktů. V <sup>1</sup>H NMR spektru této směsi se ale neobjevil žádný signál, který by odpovídal aldehydickému vodíku allenylaldehydu **280**. Zdá se tedy, že pro propargyl(vinyl)ethery bez substituce na uhlících v poloze α k etherovému kyslíku je tato reakce nevýhodná, neboť vzniká nestabilní aldehyd s nesubstituovanou allenovou skupinou.

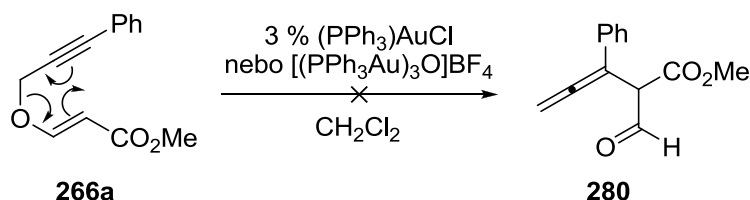


Schéma 125

I přes výše uvedené zjištění jsme se pokusili o cyklizaci substrátu **266a** na furan **281** pomocí katalýzy jednomocným zlatem bez přítomnosti nukleofilu podle Kirsche<sup>86</sup> (Schéma 126). Ten také popisuje neočekávaný rozklad substrátů bez substituce na dvojně vazbě, pokud

byla reakce prováděna v dichlormethanu, a proto v těchto případech použil benzen. Všechny reakce byly provedeny s 5 % Au<sup>I</sup> i Ag<sup>I</sup> katalyzátorů, výsledky jsou shrnuty v Tabulce 7.

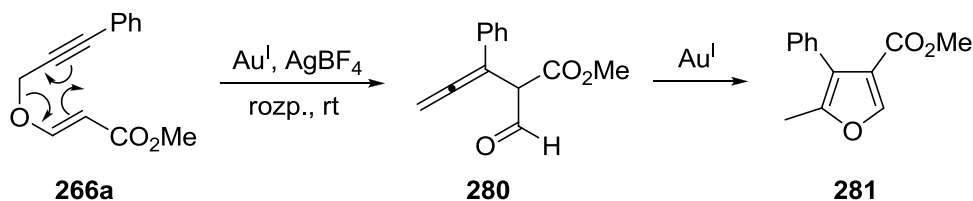


Schéma 126

Tabulka 7. Au<sup>I</sup>-katalyzované cyklizace etheru **266a** na furan **281**

Au <sup>I</sup>	Ag <sup>I</sup>	Rozpouštědlo	Čas [h]	Výtěžek <b>281</b> [%]
(TFP)AuCl	AgBF <sub>4</sub>	suchý toluen	18	17
(TFP)AuCl	AgBF <sub>4</sub>	suchý CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	5	29
(PPh <sub>3</sub> )AuCl	AgBF <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	19	25
(TFP)AuCl	AgBF <sub>4</sub>	benzen	1	39
(TFP)AuCl	AgBF <sub>4</sub>	suchý DMF	22	0 (jen vých. látka)
(TFP)AuCl	AgBF <sub>4</sub>	suchý Et <sub>2</sub> O	18	0 (jen vých. látka)
(TFP)AuCl	AgBF <sub>4</sub>	suchý CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> <sup>i</sup>	24	20
(TFP)AuCl	AgBF <sub>4</sub>	benzen <sup>ii</sup>	18	28
(TFP)AuCl	AgBF <sub>4</sub>	suchý benzen	24	22
(IPr)AuCl ( <b>83</b> )	AgBF <sub>4</sub>	suchý benzen	1,5	33

<sup>i</sup> změna pořadí přidávání reakčních složek – katalyzátory byly přidány k výchozí látce

<sup>ii</sup> reakce nebyla provedena pod inertní atmosférou, změna pořadí přidávání reakčních složek

Z tabulky je patrné, že žádná z obměn podmínek nevedla k dobrému výtěžku furanu **281**. Výsledek reakce je velmi závislý na použitém rozpouštědle, přesto se však ani 39% výtěžek získaný při provedení reakce v benzenu zdaleka nepřibližuje výtěžkům furanů publikovaným Kirschem. Ten dokonce pro analogickou látku (ethylester) uvádí výtěžek 84 %.<sup>86</sup> Také uvádí, že reakci není nutné provádět pod inertní atmosférou. Z výsledků v Tabulce 7 není možné jednoznačně určit, jaký je vliv vlhkosti na průběh reakce, spíše se zdá, že lepších výtěžků je dosaženo při použití suchého rozpouštědla. Když byla reakce provedena přesně podle Kirschem popsaného postupu, pouze s TFP jako ligandem, bylo dosaženo jen 28% výtěžku. Lze konstatovat, že pro propargyl(vinyl)ethery typu látky **266a** je daleko rychlejší a efektivnější Au<sup>I</sup>-katalyzovaná cyklizace na dihydropyrany za přítomnosti nukleofilu než cyklizace na furany vyžadující vznik allenového meziprojektu.

Zajímavé bylo také zjištění, že ačkoliv Kirsch popisuje cyklizaci enynu substituovaného pyridin-2-ylem, při našem pokusu o cyklizaci enynu s bazickou skupinou (substráty **274a,b**,

Schéma 120) jsme izolovali v obou případech pouze výchozí látku.

O něco lepšího výsledku bylo dosaženo cyklizací enynu **283**, který byl připraven adicí methyl-fenylpropiolátu **282** na propargylový alkohol **253a** s využitím trimethylfosfinu<sup>86</sup> jako báze. Při provedení cyklizace v suchém dichlormethanu bylo dosaženo 58% výtěžku, použití benzenu je v tomto případě nevýhodné (Schéma 127).

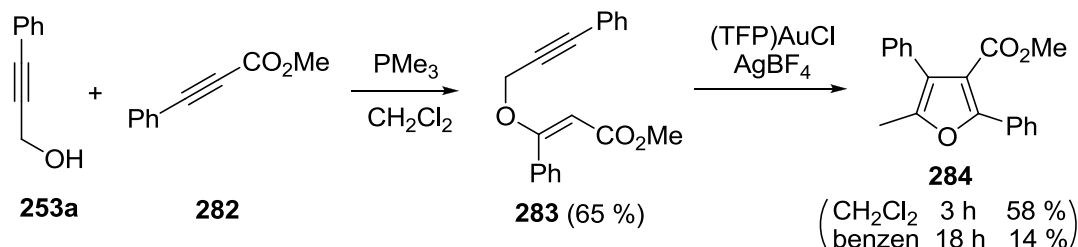


Schéma 127

Pokud nahradíme etherový kyslík v enynu NTs skupinou, jeho cyklizací překvapivě nevzniká derivát pyrrolu, ale šestičlenný cyklus (Schéma 128). Jeho příprava vycházela ze sulfonamidu **224**, který reakcí s methyl-propiolátem poskytuje v téměř kvantitativním výtěžku enyn **285**. Ten byl za Sonogashirových podmínek substituován fenylem za vzniku sloučeniny **286**, která za katalýzy jednomocným zlatem bez přítomnosti nukleofilu cyklizuje na derivát dihydropyridinu **287**. V <sup>1</sup>H NMR spektru se objevily dva vodíky dvojných vazeb (singlet s posunem 7.93 ppm a triplet 5.36 ppm), které nahradily dva dublety vodíků dvojných vazeb ve výchozí látce (8.08 a 5.39 ppm). Z <sup>13</sup>C NMR spektra vymizely signály trojných vazeb (85.7 a 80.1 ppm).

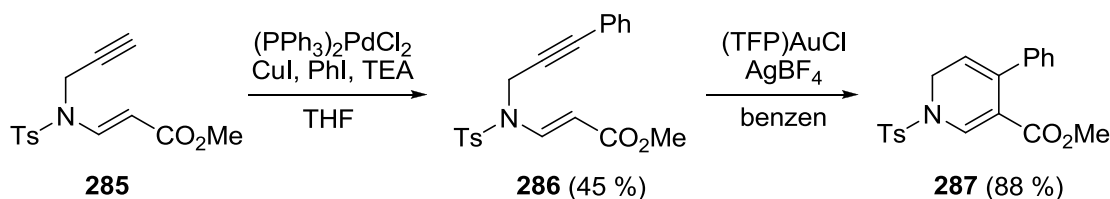


Schéma 128

Tosylovou skupinu se z produktu **287** podařilo působením DBU eliminovat za tvorby disubstituovaného pyridinu **288** (Schéma 129) s 30% výtěžkem. Pokud byl jako báze použit *tert*-butoxid draselný, došlo podle NMR spektra reakční směsi i k částečné hydrolyze esteru za vzniku substituované nikotinové kyseliny, ovšem ve směsi s dalšími produkty.

Tato syntetická cesta by mohla být dalším perspektivním způsobem přípravy specificky substituovaných šestičlenných dusíkatých heterocyklů.



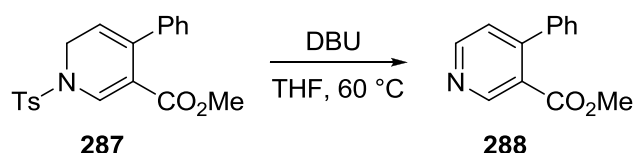


Schéma 129

Vybrané zástupce připravených dihydropyranů **267** jsme podrobili testům na antimykotickou, antibakteriální a cytostatickou aktivitu. Žádná z testovaných látek nevykazovala významnější biologické účinky.

### 3.2.3 Přesmyk dihydropyranů na cyklopentenony

Jelikož jsme vyvinuli účinnou metodu pro přípravu dihydropyranů, chtěli jsme v další fázi ověřit, zda z připravených dihydropyranů mohou být získány odpovídající *2H*-pyrany eliminací methanolu (Schéma 130). Eliminace by měla být usnadněna přítomností elektrony odtahující skupiny v poloze 3.

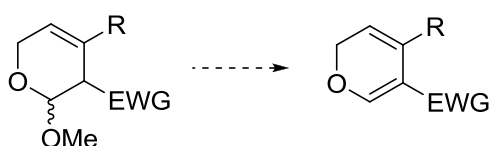


Schéma 130

Působením trifluoroctové kyseliny v dichlormethanu na dihydropyran **267a** za laboratorní teploty vznikla směs množství produktů, které nebylo možné od sebe separovat. Při reakci v bazickém prostředí (s *t*BuOK nebo DBU) došlo k úplnému rozložení výchozí látky. Zahřátím dihydropyranu na 60 °C s Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> nenastala žádná reakce a stejně tak ani za varu v DMF. Přešli jsme tedy zpátky ke kyselému prostředí a provedli reakci s použitím 3 ekv. 85% kyseliny fosforečné v methanolu, avšak i po zahřátí reakce na 60 °C byla na TLC detekovatelná hlavně výchozí látka. Proto jsme zvýšili kyselost prostředí provedením reakce v H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> s přídatkem 10 ekv. methanolu. Výsledkem byl k našemu překvapení jediný produkt v 60% výtěžku. Strukturu látky jsme po porovnání NMR spekter s popsanou látkou<sup>154</sup> určili jako cyklopentenon **289a** (Schéma 131). Ze struktury produktu je patrné, že došlo k neočekávanému bezprecedentnímu přesmyku ze šestičlenného heterocyklu na pětičlenný karbocyklyk.

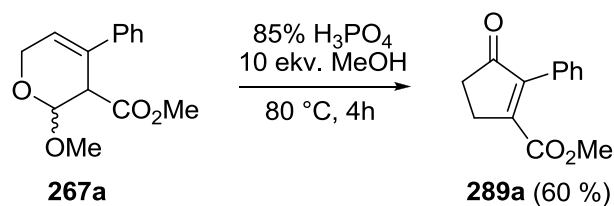


Schéma 131

Struktura produktu byla ještě dodatečně potvrzena hydrolyzou esteru **289a** na karboxylovou kyselinu **290**, která byla následně dekarboxylována na známý 2-fenylcyklopent-2-en-1-on **291**<sup>155</sup> (Schéma 132).

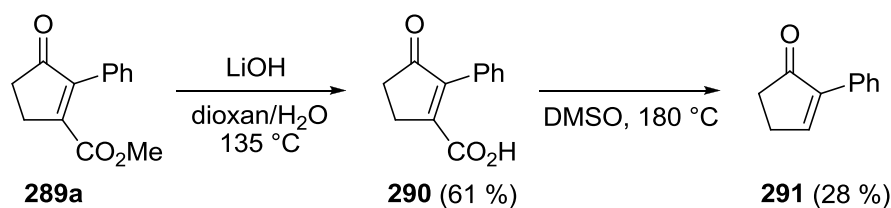


Schéma 132

Vzhledem k tomu, že rozpustnost ostatních dihydropyranů v koncentrované  $H_3PO_4$  byla značně omezená, pokusili jsme se o změnu podmínek pro přesmyk dihydropyranu **267a** tak, aby byly aplikovatelné i na přípravu dalších derivátů cyklopentenonu (Tabulka 8).

Tabulka 8. Optimalizace podmínek pro přesmyk dihydropyranu **267a** na cyklopentenon **289a**

Kyselina	Rozpouštědlo	Pomocné rozpouštědlo	Teplota [°C]	Čas [h]	Výtěžek <b>289a</b> [%]	Jiné produkty
$H_3PO_4$	$H_3PO_4$	MeOH (10 ekv.)	80	4	60	-
$H_3PO_4$	$CH_3COOH$	MeOH (3 ekv.)	80	4	23	-
$CH_3COOH$	$CH_3COOH$	-	80	4	0	-
$CH_3COOH$	$CH_3COOH$	-	reflux	18	0	-
$H_2SO_4$ (3 kapky)	$CH_3COOH$	$H_2O$ (10 ekv.)	80	5	45	15 % <b>279a</b>
$H_2SO_4$ (2 kapky)	$CH_3COOH$	$H_2O$ (28 ekv.)	80	6	0	75 % <b>279a</b>
$ZnBr_2$ (1,2 ekv.)	$Et_2O$	$H_2O$ (10 ekv.)	rt	20	0	-
$Yb(CF_3SO_3)_3$ (20%)	THF	$H_2O$ (28 ekv.)	80	4	0	63 % <b>279a</b>
PTSA· $H_2O$ (3 ekv.)	THF	-	60	20	0	30 % <b>279a</b>
PTSA (2 ekv.)	toluen	-	80	4	42	23 % <b>292</b>
PTSA (3 ekv.)	toluen	-	80	3	51	-
PTSA (4 ekv.)	toluen	$H_2O$ (1 ekv.)	80	4	53	-
<b>PTSA (4 ekv.)</b>	<b>toluen</b>	<b>MeOH (1 ekv.)</b>	<b>80</b>	<b>6</b>	<b>62</b>	-

Přestože nejlepší výtěžek přesmyku byl opět kolem 60 %, rozpustnost ostatních dihydropyranů je v toluenu mnohem lepší než v H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>. Výše uvedené pokusy také přinesly některé překvapivé výsledky. Pokud byl v reakční směsi přítomen nadbytek vody, docházelo k hydrolýze acetalu za vzniku poloacetalu **279a**. Tvorba produktu **289a** je také podporována zvýšením kyselosti prostředí; použití dvou ekvivalentů *p*-toluensulfonové kyseliny vedlo k tvorbě směsi cyklopentenonu **289a** s jeho polohovým izomerem **292**, při použití 4 ekvivalentů PTSA už vznikl pouze jeden izomer produktu (Schéma 133).

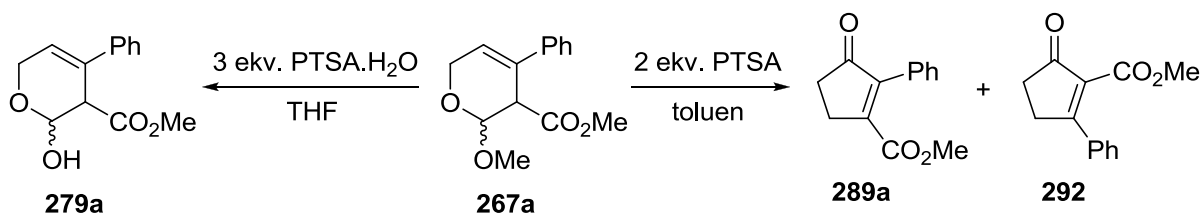


Schéma 133

Optimalizovaným podmínkám jsme podrobili několik dalších dihydropyranů **267** s jinou substitucí v poloze 2 (Schéma 134). Výsledky jsou shrnuty v Tabulce 9.

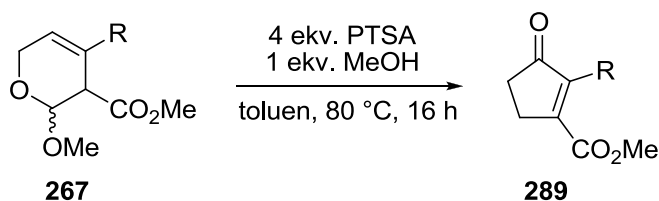


Schéma 134

Tabulka 9. Přesmyk dihydropyranů **267** na cyklopentenony **289**

Substrát	R	Produkt	Výtěžek [%]
<b>267a</b>	Ph	<b>289a</b>	62
<b>267c</b>	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	<b>289c</b>	42
<b>267d</b>	1-naftyl	<b>289d</b>	45
<b>267g</b>	benzyl	<b>289g</b>	38
<b>267j</b>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	<b>289j</b>	44
<b>267l</b>	4-CN-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>289l</b> + <b>289n</b>	22 + 20 <sup>i</sup>

<sup>i</sup> při reakci došlo k částečné přeměně nitrilového substituentu na methoxykarbonyl

Výsledky v tabulce ukazují, že přesmyk probíhá u dihydropyranů s arylovým i alkylovým substituentem s podobnými výtěžky. V případě sloučeniny **267l** s 4-kyanfenylovým substituentem došlo za podmínek reakce ke vzniku dvou produktů – požadovaného cyklo-

pentenonu **289l** a esteru **289n** (Schéma 135).

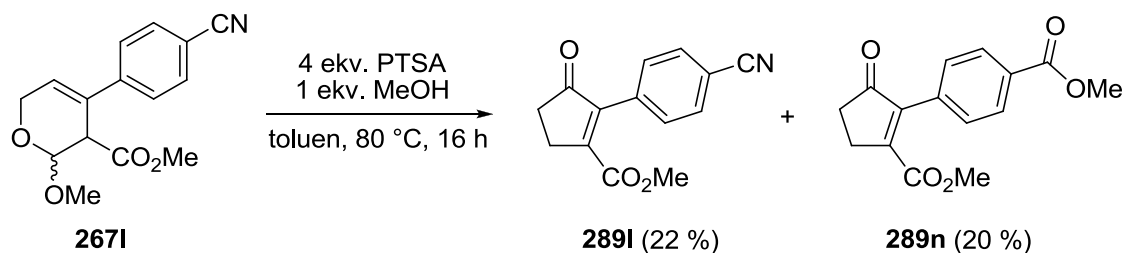


Schéma 135

Na základě struktur výchozích látek a produktů jsme navrhli mechanismus přesmyku, který jsme ověřili provedením reakce s využitím  $^{13}\text{C}$ -značeného substrátu. Ten byl připraven z komerčně dostupného (2- $^{13}\text{C}$ )fenylacetyleny (Schéma 136).

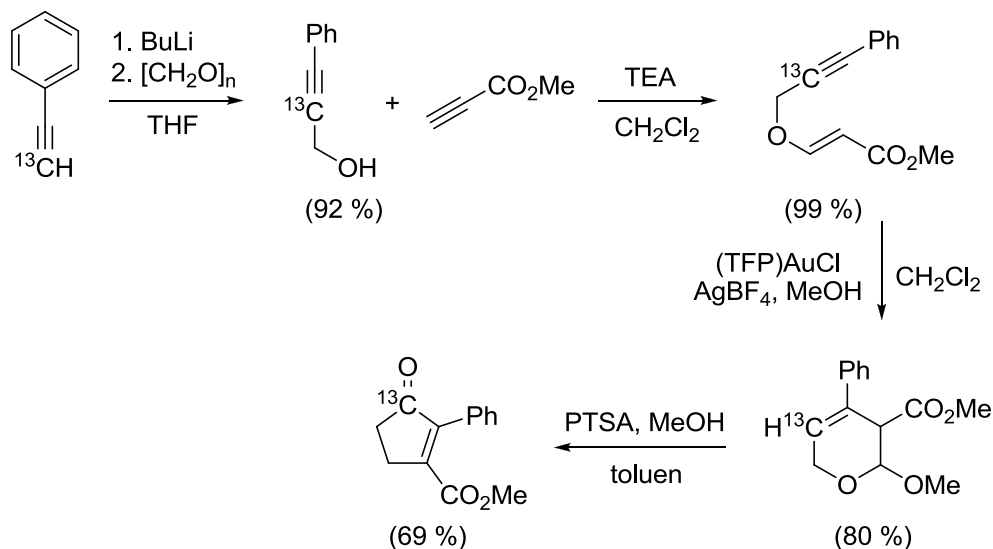


Schéma 136

Experiment se značeným substrátem dokázal, že uhlík v poloze 5 dihydropyranového kruhu končí po přesmyku na cyklopentenon jako karbonylový uhlík. Tento fakt podporuje předpokládaný mechanismus reakce znázorněný na Schématu 137. Nejprve dochází ke kyselé katalyzované eliminaci methanolu za tvorby 2*H*-pyranu **293**, který podléhá elektrocyklickému otevření kruhu na aldehyd **294**. Následuje intramolekulární Prinsova cyklizace, při níž je vytvořen pětičlenný cyklus (**295**). Odstupuje molekula vody a vznikající allylový karbokationt **296** přechází na enon **297**, jehož dvojná vazba migruje do stabilnější polohy za tvorby konečného produktu. Tímto mechanismem může být vysvětlen i případný vznik izomerní sloučeniny **292**, pokud z esteru **295** odstoupí druhá hydroxylová skupina. Poměr vytvořených izomerů je řízen kyselostí prostředí.

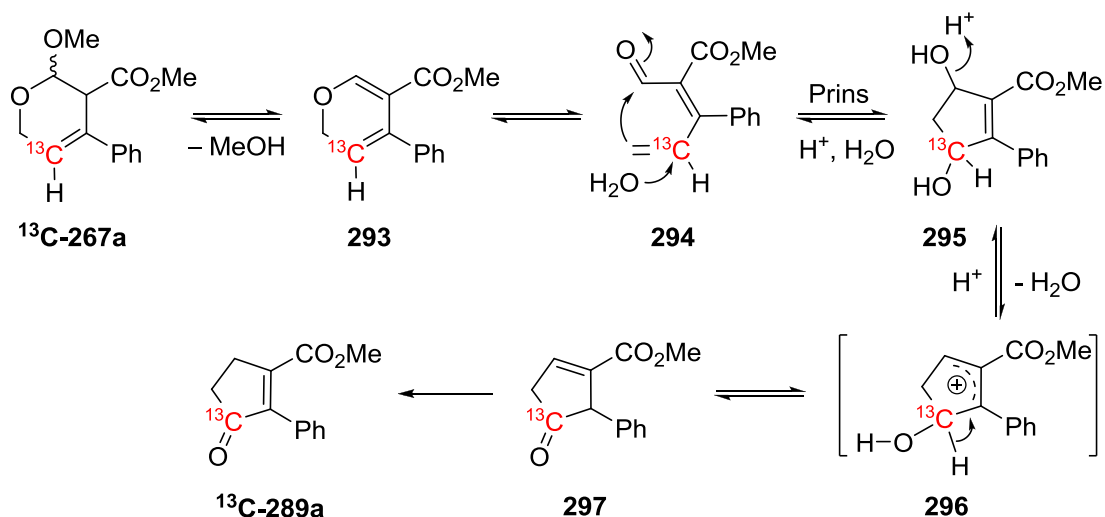


Schéma 137

### 3.3 KNOEVENAGELOVA KONDENZACE

V tématicky podobném projektu jsme se rovněž rozhodli vyzkoušet sloučeniny zlata jako Lewisovy kyseliny pro syntézu derivátů antifungálně účinné přírodní látky koruskanonu A. Sérii těchto látek připravila Tichotová v rámci své disertační práce.<sup>130</sup> Jedním z příkladů je sloučenina **298**, kterou lze připravit Knoevenagelovou kondenzací cyklopentendionu **298** s cinnamaldehydem **299** za katalýzy Lewisovou kyselinou (Schéma 138). Pro kondenzaci cyklopentendionu s aldehydem nelze použít bazický katalyzátor, protože ten se může adovat na elektrofilní dvojnou vazbu za vzniku enolátu, který podléhá dalším kondenzačním reakcím. Tato reakce je v literatuře popsána pouze s využitím  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  jako katalyzátoru,<sup>156</sup> navíc ve dvacetinásobném nadbytku a s velmi nízkými výtěžky. Tichotové<sup>130</sup> se podařilo optimalizovat podmínky pro kondenzaci a při použití 0,3 ekvivalentů isopropoxidu titaničitého a 3 ekvivalentů aldehydu získala 64 % produktu **300**.

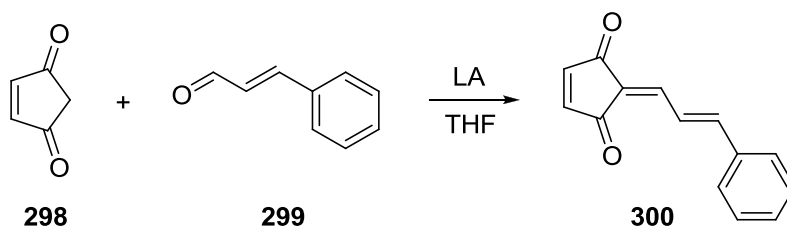


Schéma 138

Rozhodli jsme se pro tuto kondenzaci jako Lewisovu kyselinu použít  $\text{AuCl}_3$  a  $(\text{TFP})\text{AuCl}$ . Metodu jsme pak chtěli aplikovat na kondenzaci cyklopentendionu **298** s benzaldehydem **301**, neboť jsme předpokládali, že silná Lewisovská acidita Au by mohla podpořit

další konverzi (elektrocyclizaci následovanou izomerací) aduktu **302** na kyslíkatý heterocyklus (Schéma 139).

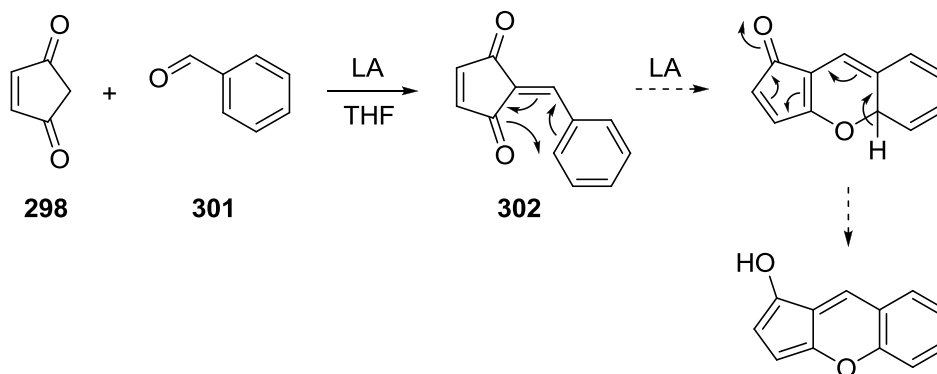


Schéma 139

Bohužel při použití 10 %  $\text{AuCl}_3$  ke katalýze Knoevenagelovy kondenzace cyklopentendionu s cinnamaldehydem (viz Schéma 138) byl výtěžek požadovaného produktu **300** po 24 hodinách za laboratorní teploty pouze 5 %. Při použití (TFP) $\text{AuCl}$  bylo dosaženo ještě nižšího výtěžku (3 %).

Přešli jsme tedy k  $\text{Yb}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_3$ , neboť trifláty lanthanoidů jsou známy jako velmi účinné Lewisovy kyseliny pro některé důležité reakce, při kterých se vytváří vazba C-C.<sup>157,158</sup> Mezi tyto reakce patří například aldolové kondenzace,<sup>159</sup> Friedel-Craftsovy acylace<sup>160</sup> nebo aza Diels-Alderovy reakce.<sup>161</sup> Navíc jsou tyto sloučeniny stabilní vůči vodě a mohou tak být využity jako Lewisovy kyseliny i ve vodném prostředí. Při použití 10 %  $\text{Yb}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_3$  bylo dosaženo o něco lepšího výsledku než při využití sloučenin zlata. Po 18hodinové reakci bylo získáno 14 % produktu. Zajímavé bylo zjištění, že když jsme reakci zopakovali, tak po 22 hodinách byl výtěžek 30 %, ale pokud byla ponechána 48 hodin, výtěžek klesl na pouhých 12 %, byl tedy dokonce nižší než po 18 hodinách. Zdá se tedy, že je tato kondenzace vratnou reakcí a dochází zde k ustavení rovnováhy mezi reaktanty a produkty. To je podpořeno i předchozím zjištěním, že se tyto látky při podmínkách *in vitro* testování biologické aktivity rozkládají.<sup>130</sup> Voda vznikající při kondenzaci (popřípadě voda v testovacím médiu) tedy zřejmě rozkládá Knoevenagelovy adukty zpět na výchozí látky.

Ani nejlepší námi dosažený výsledek se zdaleka nepřibližuje 64% výtěžku získanému při použití  $\text{Ti}(\text{iPrO})_4$  jako Lewisovy kyseliny (*vide supra*). Ukázalo se tedy, že  $\text{AuCl}_3$ , (TFP) $\text{AuCl}$  ani  $\text{Yb}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_3$  nejsou vhodnými katalyzátory pro tuto reakci. Je možné, že by proti rozkladu produktů pomohlo použití molekulových sít při reakci.

Z časových důvodů jsme již nepokračovali v dalších pokusech, ale možnosti cyklizace sloučeniny **302** na kyslíkaté heterocykly budou dále zkoumány.

## 4 ZÁVĚR

1. V rámci této disertační práce byla vyvinuta metodika přípravy bicyklických pentenolidů založená na Pd-katalyzované karbopalladaci s následnou laktonizací. Tímto způsobem byl připraven dusíkatý a karbocyklický derivát bez substituce v poloze  $\alpha$  vůči karbonylu. Na přípravu kyslíkatého derivátu se tuto metodu aplikovat nepodařilo, protože odpovídající enyn jsme získali jen ve velmi nízkých výtěžcích. Vzhledem k tomu, že připravené sloučeniny nevykazovaly žádnou antifungální, antibakteriální ani cytostatickou aktivitu, lze vyvodit závěr, že dienolidové uspořádání samo o sobě nezaručuje biologické účinky tohoto typu látek.
2. Vyvinuli jsme metodiku přípravy dihydropyranů cyklizací propargyl(vinyl)etherů katalyzovanou kationickým komplexem jednomocného zlata za přítomnosti methanolu jako nukleofilu s vysokými výtěžky produktů. Nejvýhodnějším ligandem pro tuto cyklizaci se ukázal být tris(2-furyl)fosfin, který dosud nebyl v Au-katalýze použit. Touto metodou bylo připraveno 15 derivátů dihydropyranu s různými substituenty v poloze 4, z toho jeden příklad substituovaný v poloze 3 trifluormethylovou skupinou a jeden tetrasubstituovaný derivát. V kyselém prostředí tyto sloučeniny podléhají dosud nepopsanému přesmyku na cyklopentenony. Při použití stejného katalyzátoru bez přítomnosti nukleofilu cyklizují propargyl(vinyl)ethery na furany v nižších výtěžcích. Stejně podmínky jsou aplikovatelné i pro přípravu dusíkatých heterocyklů.
3. Sloučeniny zlata nejsou vhodnými katalyzátory pro Knoevenagelovy kondenzace cyklopentendionu s aldehydy.

# 5 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

## 5.1 OBECNÉ EXPERIMENTÁLNÍ POSTUPY

Výchozí látky byly zakoupeny od firmy Sigma-Aldrich a použity bez čištění. THF byl před použitím predestilován z benzofenon ketylu,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  byl v čas potřeby destilován z  $\text{CaH}_2$ . MeOH, EtOH a toluen byly vysušeny opakovaným stáním nad čerstvě aktivovanými molekulovými síty typu 3A. Benzen byl predestilován na molekulová síta.  $\text{Et}_2\text{O}$ , DMSO a DMF byly zakoupeny jako bezvodá rozpouštědla od firmy Sigma-Aldrich a použity bez dalšího sušení.

Teploty tání všech látek byly měřeny na přístroji Buchi B-545 a nejsou korigovány. Měření IČ spekter bylo provedeno na přístroji NICOLET 6700 FT-IR v 0,25 ml  $\text{CDCl}_3$  nebo  $\text{CHCl}_3$  s 15 mg vzorku, popř. v tabletách 400 mg KBr s 0,7 mg vzorku nebo metodou jednodrazové ATR (zeslabené úplné reflektance) s krystalem selenidu zinečnatého nebo germania s 0,7 mg vzorku. Hmotnostní spektra látek byla měřena na hmotnostním spektrometru MAGNUM FINNIGAN MAT s nízkou rozlišovací schopností (LRMS), spektrometru ZAB-SEQ (VG-analytical) (HRMS) nebo přístroji LCMS Agilent 500 (LRMS). Elementární analýza byla provedena na přístroji CHNS-OCE FISIONS EA 1110. NMR spektra byla měřena v roztocích  $\text{CDCl}_3$  při laboratorní teplotě na přístroji VNMR S500 nebo VARIAN MERCURY – Vx BB. Chemické posuny byly změřeny jako hodnoty  $\delta$  v parts per million (ppm) a byly nepřímou vztaženy k tetramethylsilanu jako standardu pomocí zbytkového signálu rozpouštědla. Data jsou prezentována v následujícím pořadí: chemický posun ( $\delta$ ), multiplicita (s: singlet, d: dublet, t: triplet, q: kvartet, dd: dublet dubletů, dt: dublet tripletů, dq: dublet kvartetů, tt: triplet tripletů, m: multiplet, bs: široký singlet), interakční konstanty ( $J$ ) udávané v Hz, integrovaná intenzita (v protonových spektrech) a přiřazení.

RTG analýza krystalů sloučenin ***trans-267d***, ***trans-267e***, ***cis-267e*** a ***trans-272*** byla provedena na Nonius KappaCCD difraktometru s  $\text{MoK}_\alpha$  radiací ( $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$ ), grafitovým monochromátorem a  $\varphi$  a  $\chi$  scan módem při 150 K s využitím chladicího zařízení Oxford Cryostream. Redukce dat byla provedena s využitím DENZO-SMN.<sup>162</sup> Absorpce byla upravena pomocí integračních metod.<sup>163</sup> Struktury byly určeny přímou metodou (Sir92)<sup>164</sup> a korigovány maticovou metodou nejmenších čtverců založenou na  $F^2$  (SHELXL97).<sup>165</sup> Atomy vodíku byly většinou lokalizovány na základě diferenční Fourierovy mapy. Pro zajištění



uniformity byly všechny vodíkové atomy přepočítány do idealizované pozice (riding model) a byly jim přiřazeny teplotní faktory  $H_{iso}(H) = 1,2 U_{eq}$  (pivovní atom) nebo  $1,5 U_{ef}$  pro methylovou skupinu s C-H = 0,96, 0,97 a 0,93 Å pro methyl, methylen, resp. atom vodíku na aromatickém jádře. Krystalografická data vzorku **trans-267d** jsou uložena v Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC 829174).

Průběh reakce a čistota výsledných produktů byla kontrolována pomocí tenkovrstvé chromatografie na aluminiových TLC deskách Silica gel 60 F<sub>254</sub> (Merck) s detekcí pod UV lampou nebo s pomocí detekčního činidla 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>] (4g), konc. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (10 ml), H<sub>2</sub>O (200 ml) a následného zahřátí na 300 °C, případně v parách jodu. Produkty byly čištěny sloupcovou chromatografií na silikagelu Silica gel 60 (Merck).

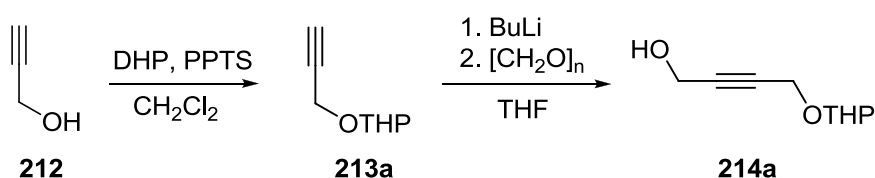
## 5.2 SYNTÉZA

### 5.2.1 Příprava bicyklických pentenolidů

#### 5.2.1.1 Příprava ochráněného (Z)-4-brom-2-jodbut-2-en-1-olu

#### 4-(Tetrahydropyran-2-yloxy)but-2-yn-1-ol (**214a**)

Postup A:



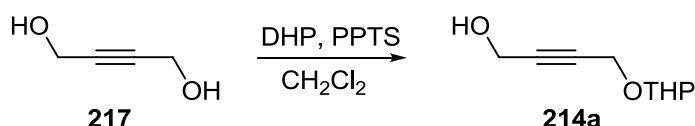
K roztoku propargylalkoholu **212** (2,94 ml, 50 mmol) v dichlormethanu (100 ml) byl přidán 3,4-dihydro-2*H*-pyran (4,7 ml, 50 mmol) a pyridinium-*p*-toluensulfonát (0,3 g, 1,2 mmol) a reakce byla míchána za laboratorní teploty po dobu 16 hodin. Reakční směs byla vytřepána mezi 5% vodný roztok NaHCO<sub>3</sub> a ethyl-acetát. Organická fáze byla vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a rozpouštědlo odpařeno. Surový produkt **213a** byl bez čištění použit do další reakce.

2-(Propargyloxy)tetrahydropyran **213a** (7 g, 50 mmol) byl rozpuštěn v bezvodém THF (100 ml) pod atmosférou Ar a reakční směs byla ochlazena na – 78 °C. Při této teplotě byl postupně přikapán roztok 2,5 M butyllithia v hexanu (20 ml, 50 mmol) a po 30 minutách byl přisypán paraformaldehyd (2,75 g, 90 mmol). Směs byla postupně ohřáta na laboratorní

teplotu a míchána dokud nedošlo k rozpuštění paraformaldehydu (asi 2 hodiny). Poté byla vytřepána mezi nasycený vodný roztok  $\text{NH}_4\text{Cl}$  a ethyl-acetát, organická fáze byla vysušena bezvodým  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a rozpouštědlo odpařeno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií s využitím mobilní fáze PE/EtOAc (6:4).

Výtěžek: 7,0 g (82 %), nažloutlá olejovitá kapalina. Naměřená spektra se shodovala s daty popsány v literatuře.<sup>166</sup>

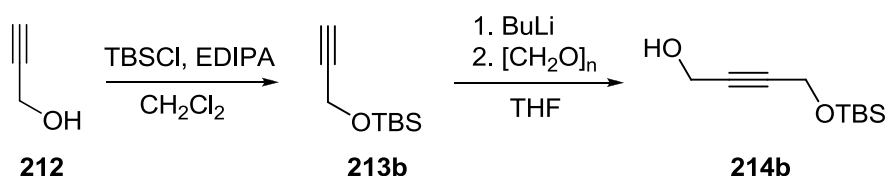
Postup B:



K roztoku but-2-yn-1,4-diolu **217** (8,6 g, 0,1 mol) v dichlormethanu (200 ml) byl přidán 3,4-dihydro-2*H*-pyran (9,4 ml, 0,1 mol) a pyridinium-*p*-toluensulfonát (0,6 g, 2,4 mmol) a reakce byla míchána za laboratorní teploty po dobu 16 hodin. Reakční směs byla vytřepána mezi 5% vodný roztok  $\text{NaHCO}_3$  a ethyl-acetát. Organická fáze byla vysušena bezvodým  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a rozpouštědlo odpařeno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií s využitím mobilní fáze PE/EtOAc (6:4).

Výtěžek: 8,85 g (52 %).

#### 4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)but-2-yn-1-ol (**214b**)



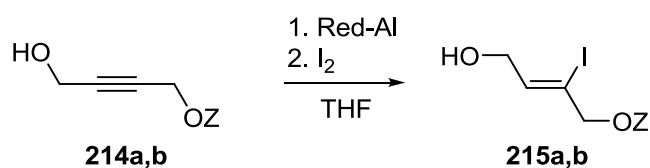
K roztoku propargylalkoholu **212** (1,18 ml, 20 mmol) v dichlormethanu (20 ml) byl přidán (*tert*-butyl)dimethylsilylchlorid (3,2 g, 21 mmol), *N*-ethyl-*N,N*-diisopropylamin (5,26 ml, 30 mmol) a 4-(dimethylamino)pyridin (123 mg, 1 mmol). Reakční směs byla míchána za laboratorní teploty po dobu 16 hodin a vytřepána mezi 5% vodný roztok  $\text{HCl}$  a diethylether, organická fáze byla vysušena bezvodým  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a rozpouštědlo odpařeno. Surový produkt **213b** byl bez čištění použit do další reakce.

*tert*-Butyldimethyl(propargyloxy)silan **213b** (3,4 g, 20 mmol) byl rozpuštěn v bezvodém THF (40 ml) pod atmosférou Ar a reakční směs byla ochlazená na  $-78^\circ\text{C}$ . Při této teplotě byl postupně přikapán roztok 2,5 M butyllithia v hexanu (8 ml, 20 mmol) a po 30 minutách byl přisypán paraformaldehyd (1,1 g, 36 mmol). Směs byla postupně ohřívána na

laboratorní teplotu a míchána dokud nedošlo k rozpuštění paraformaldehydu (asi 2 hodiny). Poté byla vytřepána mezi nasycený vodný roztok  $\text{NH}_4\text{Cl}$  a ethyl-acetát, organická fáze byla vysušena bezvodým  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a rozpouštědlo odpařeno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií s využitím mobilní fáze PE/EtOAc (8:2).

Výtěžek: 3,04 g (76 %), nažloutlá olejovitá kapalina. Naměřená spektra se shodovala s daty popsanými v literatuře.<sup>167</sup>

### Obecný postup hydroaluminace a jodace:



Alkohol **214** (15 mmol) byl rozpuštěn v THF (25 ml) a roztok byl ochlazen na 0 °C. Postupně byl přikapán roztok 65% Red-Alu<sup>®</sup> (8,1 ml, 27 mmol) v THF (15 ml) a reakce byla míchána při stejné teplotě ještě 30 minut. Poté byla redukce ukončena pomocí ethyl-acetátu (5 ml) a reakční směs byla ochlazená na -78 °C. Při této teplotě byl přisypán jód (4,57 g, 17,9 mmol) a reakce byla postupně ohřívána na laboratorní teplotu. Výsledná směs byla vytřepána mezi směs 5% vodného roztoku  $\text{NaHCO}_3$  a nasyceného vodného roztoku  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  a ethyl-acetát, organická fáze byla vysušena bezvodým  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a rozpouštědlo odpařeno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií s využitím mobilní fáze PE/EtOAc.

### **(Z)-3-Jod-4-(tetrahydropyran-2-yloxy)but-2-en-1-ol (215a)**

Detaily reakce: alkohol: Z = THP (**214a**) (2,55 g), mobilní fáze: PE/EtOAc (7:3).

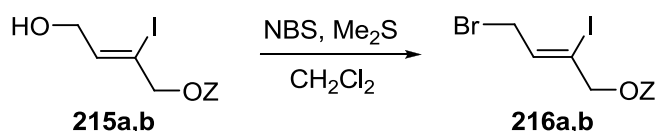
Výtěžek: 2,82 g (63 %), nažloutlá olejovitá kapalina. Naměřená spektra se shodovala s daty popsanými v literatuře.<sup>128</sup>

### **(Z)-4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-3-jodbut-2-en-1-ol (215b)**

Detaily reakce: alkohol: Z = TBS (**214b**) (3,0 g), mobilní fáze: PE/EtOAc (8:2).

Výtěžek: 3,0 g (61 %), nažloutlá olejovitá kapalina. Naměřená spektra se shodovala s daty popsanými v literatuře.<sup>168</sup>

### Obecný postup přípravy bromidu:



Alkohol **215** (6,7 mmol) byl pod atmosférou Ar rozpuštěn v bezvodém dichlormethanu (7 ml) a roztok byl ochlazen na  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Poté byl přidán *N*-bromsukcinimid (2,38 g, 13,4 mmol), reakční směs byla míchána 2 hodiny při této teplotě a vytřepána mezi 5% vodný roztok  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  a ethyl-acetát, organická fáze byla vysušena bezvodým  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a rozpouštědlo odpařeno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií s využitím mobilní fáze PE/EtOAc (9:1).

### (Z)-2-(4-Brom-2-jodbut-2-enyloxy)tetrahydropyran (**216a**)

Detaily reakce: alkohol: Z = THP (**215a**) (2,0 g).

Výtěžek: 2,03 g (84 %), bezbarvá olejovitá kapalina. Naměřená spektra se shodovala s daty popsanými v literatuře.<sup>128</sup>

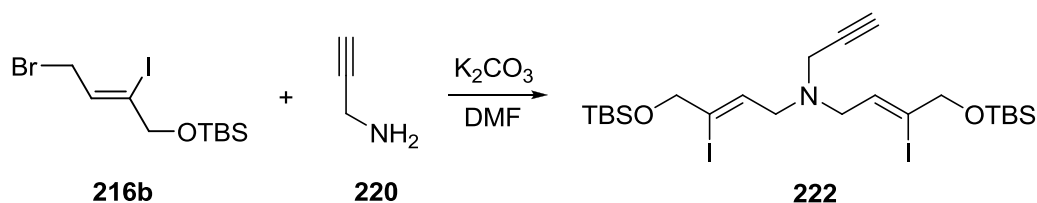
### (Z)-2-(4-Brom-2-jodbut-2-enyloxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**216b**)

Detaily reakce: alkohol: Z = TBS (**215b**) (2,2 g).

Výtěžek: 2,07 g (79 %), hnědá olejovitá kapalina.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.28 (tt,  $J = 7.9\text{ Hz}$ ,  $J = 1.8\text{ Hz}$ , 1H, CH), 4.30 (dt,  $J = 1.8\text{ Hz}$ ,  $J = 1.0\text{ Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.08 (dt,  $J = 7.9\text{ Hz}$ ,  $J = 1.0\text{ Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2$ ), 0.92 (s, 9H,  $\text{CH}_3$ ), 0.10 (s, 6H,  $\text{SiCH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  128.5, 113.2, 71.2, 34.3, 25.8, 18.3, -5.3.

## 5.2.1.2 Bis[4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3-jodbut-2-enyl]propargylamin a jeho cyklizace

### Bis[4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3-jodbut-2-enyl]propargylamin (**222**)

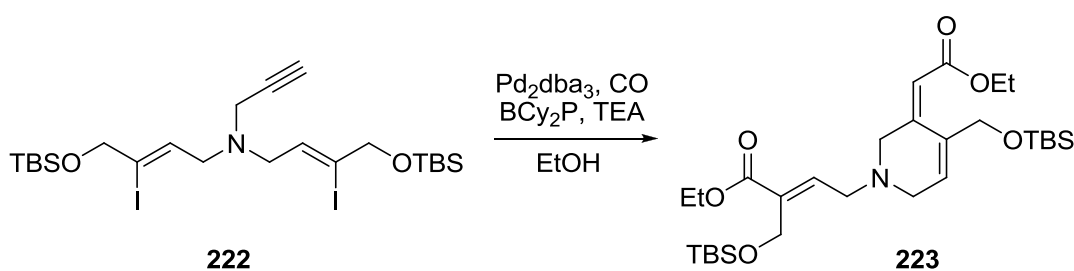


Bromid **216b** (782 mg, 2 mmol) byl rozpuštěn v bezvodém DMF (6,5 ml) pod atmosférou Ar a k roztoku byl přidán propargylamin **220** (0,18 ml, 2,6 mmol) a  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (332 mg, 2,4 mmol). Reakční směs byla míchána 20 hodin a poté vytřepána mezi nasycený vodný roztok  $\text{NaCl}$  a ethyl-acetát, organická fáze byla vysušena bezvodým  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a rozpouštědlo odpařeno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií s využitím mobilní fáze PE/EtOAc (98:2).

Výtěžek: 499 mg (37 %), hnědá krystalická látka, t.t.  $69,3\text{ }^{\circ}\text{C}$ .  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

6.12 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 4.27-4.24 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>), 3.42-3.33 (m, 6H, NCH<sub>2</sub>, overlapped), 2.31-2.27 (m, 1H, CH), 0.91 (s, 18H, CH<sub>3</sub>), 0.09 (s, 12H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  129.6, 190.6, 78.5, 73.8, 71.5, 58.3, 42.5, 25.9, 18.4, - 5.2; IR (CDCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\max}$  [cm<sup>-1</sup>] 3306, 2956, 2930, 2895, 2885, 2857, 2244, 1726, 1656, 1650, 1601, 1572, 1471, 1463, 1452, 1390, 1362, 1257; LRMS (APCI)  $m/z$  (relativní intenzita) 675.9 [M+H]<sup>+</sup> (100), 548.2 (35), 544.0 (24), 422.3 (7), 417.0 (45), 364.1 (34), 311.0 (8), 290.2 (33), 234.0 (6).

**(E)-Ethyl-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl)-4-[(E)-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl)-5-(2-ethoxykarbonylmethyliden)-2,6-dihydropyridin-1-yl]but-2-enoát (223)**

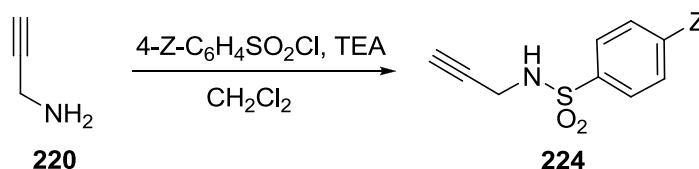


K roztoku jodidu **222** (203 mg, 0,3 mmol) v bezvodém ethanolu (4 ml) byly pod atmosférou Ar přidány Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> (8 mg, 0,0075 mmol), 2-bifenyldicyklohexylfosfin (11 mg, 0,03 mmol) a triethylamin (0,05 ml, 0,39 mmol). Inertní plyn byl poté odstraněn pomocí vodní vývěvy a nahrazen atmosférou CO (1 atm.), pod kterou byla reakce intenzivně míchána při 70 °C po dobu 16 hodin. Směs byla vytřepána mezi nasycený vodný roztok NaCl a ethyl-acetát, organická fáze byla vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a rozpouštědlo odpařeno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií s využitím mobilní fáze PE/EtOAc (9:1 – 7:3) (gradientová eluce).

Výtěžek: 36 mg (21 %), hnědá olejovitá kapalina. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.44-6.36 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 6.26-6.20 (m, 1H, H<sub>3'</sub>), 5.61 (s, 1H, H<sub>1''</sub>), 4.48-4.43 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.34-4.30 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.25-4.10 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>), 3.74-3.61 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.46-3.32 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.32-3.18 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 1.32-1.25 (m, 6H, CH<sub>3</sub>), 0.91 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 0.89 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 0.08 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 0.05 (s, 6H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  166.4, 166.1, 140.2, 136.6, 135.1, 131.8, 128.9, 116.1, 63.0, 62.8, 62.6, 60.5, 58.4, 54.7, 53.0, 25.9, 25.9, 18.3, 18.3, 14.2, 14.1, - 5.3, - 5.4; LRMS (APCI)  $m/z$  (relativní intenzita) 568.3 [M+H]<sup>+</sup> (40), 540.2 (4), 522.3 (13), 436.2 (100), 390.2 (7), 304.1 (5), 257.2 (19), 213.1 (8).

### 5.2.1.3 Příprava *N*-(subst.fenylsulfonyl-5,6,7-trihydro-1*H*-pyrano[4,3-*c*]-pyridin-3-onů

Obecný postup ochrání propargylaminu:



Propargylamin **220** (0,14 ml, 2 mmol) byl rozpuštěn v bezvodém dichlormethanu (4,5 ml) pod atmosférou Ar a roztok byl ochlazen na 0 °C. Poté byl přidán chlorid (2 mmol) a triethylamin (0,32 ml, 2,25 mmol), reakční směs byla ohřívána na laboratorní teplotu a míchána 1 - 3,5 hodiny. Výsledná směs byla vytřepána mezi 5% vodný roztok HCl a ethyl-acetát, organická fáze byla vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a rozpouštědlo odpařeno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií s využitím mobilní fáze PE/EtOAc (7:3).

#### 4-Methyl-*N*-propargylbenzensulfonamid (**224a**)

Detaily reakce: chlorid: *p*-toluensulfonylchlorid (381 mg), čas: 3,5 hod.

Výtěžek: 406 mg (97 %), bílá krystalická látka. Naměřená spektra se shodovala s daty popsány v literatuře.<sup>169</sup>

#### 4-Fluor-*N*-propargylbenzensulfonamid (**224c**)

Detaily reakce: chlorid: 4-fluorbenzensulfonylchlorid (389 mg), čas: 1 hod.

Výtěžek: 418 mg (98 %), bílá krystalická látka. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.95–7.88 (m, 2H, AA', BB', Ar), 7.23–7.14 (m, 2H, AA', BB', Ar), 5.13–5.03 (m, 1H, NH), 3.85 (dd, *J* = 6.1 Hz, *J* = 2.5 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.08 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H, CH); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165.2 (d, *J* = 255.0 Hz), 135.6 (d, *J* = 3.2 Hz), 130.1 (d, *J* = 9.4 Hz), 116.3 (d, *J* = 22.6 Hz), 77.7, 73.1, 32.7; IR (KBr) ν<sub>max</sub> [cm<sup>-1</sup>] 3301, 3107, 3078, 2948, 2847, 2121, 1593, 1494, 1430, 1334, 1295, 1229, 1166, 1089, 1077.

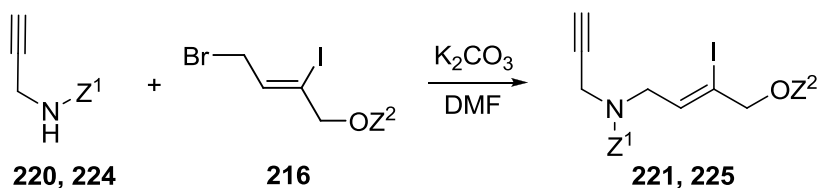
#### 4-Trifluormethyl-*N*-propargylbenzensulfonamid (**224d**)

Detaily reakce: chlorid: 4-(trifluormethyl)benzensulfonylchlorid (489 mg), čas: 2 hod.

Výtěžek: 413 mg (78 %), bílá krystalická látka, t.t. 133,1 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.07-8.01 (m, 2H, AA', BB', Ar), 7.82-7.76 (m, 2H, AA', BB', Ar), 5.07-4.98 (m, 1H, NH), 3.91 (dd, *J* = 6.1 Hz, *J* = 2.5 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.07 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H, CH); <sup>13</sup>C NMR (75

MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  143.3, 134.7 (q,  $J = 33.2$  Hz), 127.9, 126.2 (q,  $J = 3.7$  Hz), 123.1 (q,  $J = 272.9$  Hz), 76.6, 73.3, 32.9; **IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  [cm<sup>-1</sup>] 3317, 3249, 3097, 2978, 2930, 2135, 1678, 1608, 1438, 1404, 1319, 1295, 1157, 1130, 1108, 1090, 1069, 1014; **LRMS (ESI)**  $m/z$  (relativní intenzita) 264.1 [M+H]<sup>+</sup> (9), 234.1 (3), 136.3 (100), 135.3 (60), 121.3 (10), 119.3 (15), 107.4 (26), 105.3 (35).

#### Obecný postup přípravy enynu:



Bromid **216** (1,1 mmol) byl rozpuštěn v bezvodém DMF (3,6 ml) pod atmosférou Ar a k roztoku byl přidán amin (1 mmol) a K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (169 mg, 1,2 mmol). Reakční směs byla míchána 20 hodin a poté vytřepána mezi nasycený vodný roztok NaCl a ethyl-acetát, organická fáze byla vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a rozpouštědlo odpařeno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií s využitím mobilní fáze PE/EtOAc (9:1).

#### **(Z)-3-Jod-N-(propargyl)-4-(tetrahydropyran-2-yloxy)but-2-en-1-amin (221a)**

Detaily reakce: bromid: Z<sup>2</sup> = THP (**216a**) (400 mg), amin: Z<sup>1</sup> = H (**220**) (0,07 ml), mobilní fáze PE/EtOAc (7:3).

Výtěžek: 278 mg (83 %), žlutá olejovitá kapalina. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.18-6.06 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 4.68 (t,  $J = 3.3$  Hz, 1H, OCH), 4.38–4.18 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.92–3.83 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>), 3.56–3.48 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>), 3.45-3.32 (m, 4H, NCH<sub>2</sub>, overlapped), 2.31 (bs, 1H, NH), 2.04 (s, 1H, CH), 1.92–1.49 (m, 6H, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  133.2, 106.2, 97.3, 77.2, 74.5, 74.2, 62.1, 58.5, 42.7, 30.3, 25.3, 19.1; **IR** (CDCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\max}$  [cm<sup>-1</sup>] 3306, 2946, 2929, 2872, 2853, 2247, 1727, 1652, 1600, 1589, 1455, 1442, 1388, 1356, 1344, 1324, 1285, 1261.

#### **(Z)-4-(terc-Butyldimethylsilyloxy)-3-jod-N-(propargyl)but-2-en-1-amin (221b)**

Detaily reakce: bromid: Z<sup>2</sup> = TBS (**216b**) (430 mg), amin: Z<sup>1</sup> = H (**220**) (0,07 ml), mobilní fáze PE/EtOAc (7:3).

Výtěžek: 110 mg (30 %), hnědá olejovitá kapalina. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.12 (tt,  $J = 6.2$  Hz,  $J = 1.7$  Hz, 1H, CH), 4.25 (q,  $J = 1.5$  Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>) 3.49 (dt,  $J = 6.2$  Hz,  $J = 1.5$  Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.45 (d,  $J = 2.4$  Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.27 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1H, CH), 2.05 (bs, 1H, NH), 0.91 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 0.09 (s, 6H, SiCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  130.5, 109.2,

81.4, 72.0, 71.3, 53.0, 37.6, 25.8, 18.4, -5.3; **IR** (CDCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\max}$  [cm<sup>-1</sup>] 3307, 2956, 2930, 2885, 2857, 2244, 1741, 1652, 1602, 1471, 1463, 1453, 1362, 1256; **MS (TOF EI)**  $m/z$  (relativní intenzita) 365.1 [M]<sup>+</sup> (4), 350.0 (81), 308.0 (46), 253.0 (33), 238.2 (38), 184.9 (75), 180.1 (77), 152.1 (28), 106.1 (89), 75.0 (65), 68.0 (100).

**(Z)-N-(3-Jod-4-(tetrahydropyran-2-yloxy)but-2-enyl)-4-methyl-N-propargyl-benzensulfonamid (225a)**

Detaily reakce: bromid: Z<sup>2</sup> = THP (**216a**) (400 mg), amin: Z<sup>1</sup> = Ts (**224a**) (211 mg).

Výtěžek: 440 mg (90 %), nažloutlá amorfnní látka. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.78–7.72 (m, 2H, AA', BB', Ar), 7.34–7.28 (m, 2H, AA', BB', Ar), 6.02 (tt,  $J = 6.0$  Hz,  $J = 1.4$  Hz, 1H, H<sub>2</sub>'), 4.64 (t,  $J = 3.3$  Hz, 1H, OCH), 4.35–4.13 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.08 (d,  $J = 2.5$  Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 4.01–3.97 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.89–3.80 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>), 3.57–3.48 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>), 2.43 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.08 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1H, CH), 1.90–1.48 (m, 6H, CH<sub>2</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  143.7, 135.8, 130.8, 129.6, 127.7, 106.9, 97.3, 76.8, 74.2, 74.0, 62.1, 52.2, 37.0, 30.3, 25.3, 21.6, 19.0; **IR** (CDCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\max}$  [cm<sup>-1</sup>] 3307, 2947, 2927, 2854, 2247, 1732, 1671, 1598, 1442, 1349, 1333, 1306, 1286, 1260; **LRMS (ESI)**  $m/z$  (relativní intenzita) 490.0 [M+H]<sup>+</sup> (2), 472.1 (5), 444.0 (31), 406.1 (100), 388.1 (33), 362.3 (9), 335.2 (8), 278.1 (6), 263.2 (10).

**(Z)-N-(4-(terc-Butyldimethylsilyloxy)-3-jodbut-2-enyl)-4-methyl-N-(propargyl)-benzensulfonamid (225b)**

Detaily reakce: bromid: Z<sup>2</sup> = TBS (**216b**) (430 mg), amin: Z<sup>1</sup> = Ts (**224a**) (211 mg).

Výtěžek: 364 mg (70 %), bílá krystalická látka, t.t. 51,7 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.77–7.72 (m, 2H, AA', BB', Ar), 7.33–7.27 (m, 2H, AA', BB', Ar), 6.02 (tt,  $J = 6.3$  Hz,  $J = 1.8$  Hz, 1H, H<sub>2</sub>'), 4.23–4.20 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.07 (d,  $J = 2.5$  Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 4.02–3.98 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.42 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.07 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1H, CH), 0.90 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 0.07 (s, 6H, SiCH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  143.6, 135.9, 129.6, 127.7, 127.6, 110.3, 76.8, 74.0, 71.3, 51.9, 36.8, 25.8, 21.6, 18.3, -5.3.

**(Z)-4-Fluor-N-(3-jod-4-(tetrahydropyran-2-yloxy)but-2-enyl)-N-propargyl-benzensulfonamid (225c)**

Detaily reakce: bromid: Z<sup>2</sup> = THP (**216a**) (400 mg), amin: Z<sup>1</sup> = 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub> (**224c**) (213 mg), čas: 48 hod.

Výtěžek: 217 mg (44 %), bílá amorfnní látka. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.93–7.84 (m,



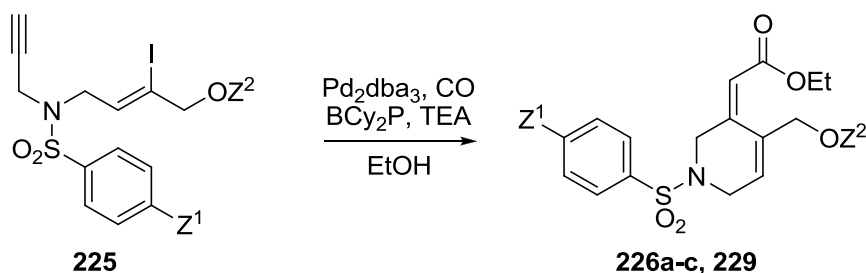
2H, AA', BB', Ar), 7.24–7.15 (m, 2H, AA', BB', Ar), 6.02 (tt,  $J = 6.2$  Hz,  $J = 1.5$  Hz, 1H, H2'), 4.64 (t,  $J = 3.3$  Hz, 1H, OCH), 4.35–4.13 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.10 (d,  $J = 2.5$  Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 4.01–3.97 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.89–3.79 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>), 3.56–3.47 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>), 2.08 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1H, CH), 1.89–1.48 (m, 6H, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165.3 (d,  $J = 255.1$  Hz), 134.8 (d,  $J = 3.3$  Hz), 130.5 (d,  $J = 9.4$  Hz), 130.3, 116.2 (d,  $J = 22.5$  Hz), 107.3, 97.4, 76.5, 74.3, 74.2, 62.1, 52.2, 37.0, 30.2, 25.3, 19.0; IR (CDCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\max}$  [cm<sup>-1</sup>] 3306, 2948, 2854, 2257, 2248, 1641, 1631, 1594, 1494, 1441, 1433, 1397, 1356, 1293, 1262.

**(Z)-4-Trifluormethyl-N-(3-jod-4-(tetrahydropyran-2-yloxy)but-2-enyl)-N-propargylbenzensulfonamid (225d)**

Detaily reakce: bromid: Z<sup>2</sup> = THP (**216a**) (400 mg), amin: Z<sup>1</sup> = 4-CF<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub> (**224d**) (263 mg).

Výtěžek: 418 mg (77 %), bílá amorfni látka. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05–7.97 (m, 2H, AA', BB', Ar), 7.82–7.75 (m, 2H, AA', BB', Ar), 6.03 (tt,  $J = 6.2$  Hz,  $J = 1.6$  Hz, 1H, H2'), 4.64 (t,  $J = 3.3$  Hz, 1H, OCH), 4.35–4.16 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.12 (d,  $J = 2.4$  Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 4.04–4.00 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.89–3.78 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>), 3.56–3.46 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>), 2.06 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H, CH), 1.88–1.47 (m, 6H, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 142.4, 134.6 (q,  $J = 33.2$  Hz), 129.9, 128.2, 126.1 (q,  $J = 3.8$  Hz), 123.2 (q,  $J = 273.0$  Hz), 107.7, 97.4, 76.2, 74.4, 74.2, 62.1, 52.2, 37.0, 30.2, 25.3, 19.0.

Obecný postup karbopalladace:



K roztoku jodidu (1 mmol) v bezvodém ethanolu (13 ml) byly pod atmosférou Ar přidány Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> (26 mg, 0,025 mmol), 2-bifenyldicyklohexylfosfin (35 mg, 0,1 mmol) a triethylamin (0,18 ml, 1,3 mmol). Inertní plyn byl poté odstraněn pomocí vodní vývěvy a nahrazen atmosférou CO (1 atm.), pod kterou byla reakce intenzivně míchána při 70 °C po dobu 16 hodin. Směs byla vytřepána mezi nasycený vodný roztok NaCl a ethylacetát, organická fáze byla vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a rozpouštědlo odpařeno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií s využitím mobilní fáze PE/EtOAc (8:2).

**(E)-Ethyl-2-[4-(tetrahydropyran-2-yloxy)methyl-1-tosyl-1,2-dihydro-6H-pyridin-3-yliden]acetát (226a)**

Detaily reakce: jodid:  $Z^1 = \text{Me}$ ,  $Z^2 = \text{THP}$  (**225a**) (489 mg).

Výtěžek: 253 mg (58 %), žlutá amorfnní látka.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.67–7.61 (m, 2H, AA', BB', Ar), 7.32–7.26 (m, 2H, AA', BB', Ar), 6.06–6.01 (m, 1H, H5'), 5.72–5.69 (m, 1H, H2), 4.46–4.38 (m, 2H, OCH, OCH<sub>2</sub>, overlapped), 4.25–4.09 (m, 3H, OCH<sub>2</sub>, overlapped), 3.89–3.84 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.79–3.70 (m, 3H, NCH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>, overlapped), 3.48–3.39 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>), 2.41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.80–1.40 (m, 6H, CH<sub>2</sub>), 1.28 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.9, 143.9, 137.1, 133.5, 133.0, 129.7, 128.5, 127.7, 118.4, 97.5, 66.9, 62.2, 60.6, 51.1, 45.9, 30.4, 25.3, 21.5, 19.3, 14.1; **IR** ( $\text{CDCl}_3$ )  $\nu_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] 2945, 2873, 2853, 1717, 1650, 1620, 1599, 1452, 1442, 1351, 1305, 1288, 1263; **LRMS (ESI)**  $m/z$  (relativní intenzita) 458.3  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (100), 351.7 (5), 334.2 (6); **HRMS (ESI)**  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{O}_6\text{NNaS}$ : 458.1608, nalezeno: 458.1602.

**(E)-Ethyl-2-[4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)methyl-1-tosyl-1,2-dihydro-6H-pyridin-3-yliden]acetát (226b)**

Detaily reakce: jodid:  $Z^1 = \text{Me}$ ,  $Z^2 = \text{TBS}$  (**225b**) (520 mg).

Výtěžek: 251 mg (54 %), žlutá amorfnní látka.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.67–7.62 (m, 2H, AA', BB', Ar), 7.31–7.25 (m, 2H, AA', BB', Ar), 6.12–6.08 (m, 1H, H5'), 5.68–5.65 (m, 1H, H2), 4.32–4.29 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.14 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.91–3.87 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.76–3.74 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.28 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.85 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 0.00 (s, 6H, SiCH<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.1, 143.8, 137.5, 135.4, 133.7, 129.7, 127.7, 126.0, 117.5, 62.7, 60.6, 51.2, 46.0, 25.8, 21.5, 18.2, 14.1, -5.4.

**(E)-Ethyl-[1-(4-fluorfenylsulfonyl)-4-(tetrahydropyran-2-yloxy)methyl-1,2-dihydro-6H-pyridin-3-yliden]acetát (226c)**

Detaily reakce: jodid:  $Z^1 = \text{F}$ ,  $Z^2 = \text{THP}$  (**225c**) (493 mg).

Výtěžek: 330 mg (75 %), žlutá amorfnní látka.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.82–7.73 (m, 2H, AA', BB', Ar), 7.21–7.11 (m, 2H, AA', BB', Ar), 6.04–5.99 (m, 1H, H5'), 5.69–5.67 (m, 1H, H2), 4.42–4.38 (m, 1H, OCH), 4.37–4.34 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>), 4.21–4.09 (m, 3H, OCH<sub>2</sub>, overlapped), 3.96–3.92 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.84–3.80 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.78–3.69 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>), 3.48–3.38 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>), 1.79–1.40 (m, 6H, CH<sub>2</sub>), 1.27 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.8, 165.2 (d,  $J = 255.1$  Hz), 136.4, 133.2, 133.1, 130.3 (d,  $J = 9.3$  Hz), 128.1, 118.6, 116.3 (d,  $J = 22.6$  Hz), 97.5, 66.8, 62.2, 60.7, 51.1, 45.9, 30.3, 25.3, 19.3, 14.0;

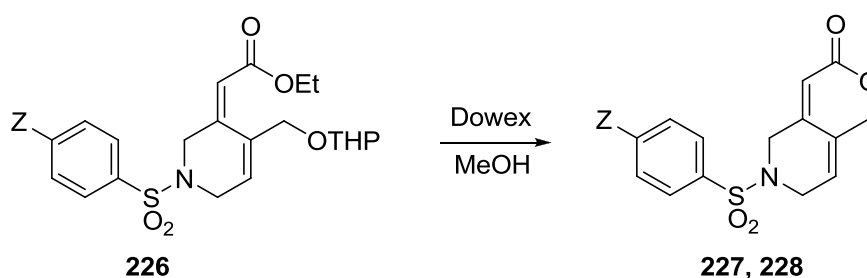
**IR** (CDCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\max}$  [cm<sup>-1</sup>] 2946, 2872, 2853, 1717, 1616, 1594, 1495, 1466, 1454, 1442, 1352, 1324, 1293, 1261.

**(E)-Ethyl-[1-(4-trifluormethylfenylsulfonyl)-4-(tetrahydropyran-2-yloxy)methyl-1,2-dihydro-6H-pyridin-3-yliden]acetát (229)**

Detaily reakce: jodid: Z<sup>1</sup> = CF<sub>3</sub>, Z<sup>2</sup> = THP (**225d**) (543 mg).

Výtěžek: 206 mg (42 %), žlutá olejovitá kapalina. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.91-7.85 (m, 2H, AA', BB', Ar), 7.78-7.72 (m, 2H, AA', BB', Ar), 6.05-5.99 (m, 1H, H5'), 5.68 (s, 1H, H2), 4.42-4.36 (m, 1H, OCH), 4.35-4.32 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>), 4.19-4.07 (m, 3H, OCH<sub>2</sub>, overlapped), 4.01-3.96 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.87-3.85 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.78-3.67 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>), 3.48-3.37 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>), 1.78-1.40 (m, 6H, CH<sub>2</sub>), 1.27 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  165.6, 140.9, 136.1, 134.6 (q,  $J = 33.3$  Hz), 133.4, 128.0, 127.8, 126.2 (q,  $J = 3.9$  Hz), 123.1 (q,  $J = 273.0$  Hz), 118.8, 97.6, 66.7, 62.2, 60.8, 51.0, 45.9, 30.3, 25.3, 19.3, 14.0; **LRMS (ESI)**  $m/z$  (relativní intenzita) 490 [M+H]<sup>+</sup> (1), 472.3 (5), 462.2 (11), 444.2 (18), 416.2 (12), 406.2 (100), 388.1 (25), 360.2 (12), 280.3 (6), 252.2 (5), 178.2 (8).

Obecný postup uzavření laktonového kruhu:



K roztoku esteru (0,5 mmol) v methanolu (10 ml) byl přidán Dowex (105 mg). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 2 hodin a poté byla přefiltrována přes fritu a rozpouštědlo bylo odpařeno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií s využitím mobilní fáze PE/EtOAc (1:1).

**N-Tosyl-5,6,7-trihydro-1H-pyrano[4,3-c]pyridin-3-on (227)**

Detaily reakce: ester: Z = Me (**226a**) (217 mg).

Výtěžek: 119 mg (78 %), bílá krystalická látka, t.t. 150,8 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.67-7.61 (m, 2H, AA', BB', Ar), 7.33-7.28 (m, 2H, AA', BB', Ar), 5.96-5.90 (m, 1H, H8), 5.72-5.68 (m, 1H, H4), 4.82-4.73 (m, 2H, H1), 4.06 (d,  $J = 1.5$  Hz, 2H, H5), 3.98-3.93 (m, 2H, H7), 2.41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  163.0, 144.4, 144.2, 133.3, 129.8,

127.6, 126.4, 124.9, 113.7, 68.1, 45.8, 44.9, 21.5; **IR** (CDCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\max}$  [cm<sup>-1</sup>] 2961, 2926, 2874, 2853, 2825, 1724, 1598, 1457, 1449, 1394, 1372, 1354, 1306; **LRMS (ESI)**  $m/z$  (relativní intenzita) 306.1 [M+H]<sup>+</sup> (60), 288.1 (100), 155.2 (8), 150.2 (5), 139.2 (4), 122.3 (4), 91.4 (1); **Elementární analýza** vypočteno pro C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>S: C, 59.0; H, 4.95; N, 4.6; O, 21.0; S, 10.5; nalezeno: C, 59.1; H, 5.0; N, 4.6; O, 20.8; S, 10.5 %.

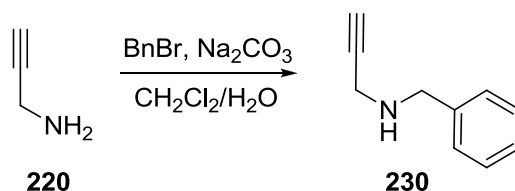
### ***N*-(4-Fluorfenylsulfonyl)-5,6,7-trihydro-1*H*-pyrano[4,3-*c*]pyridin-3-on (228)**

Detaily reakce: ester: Z = F (220 mg).

Výtěžek: 94 mg (61 %), nažloutlá krystalická látka. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.82-7.75 (m, 2H, AA', BB', Ar), 7.24-7.15 (m, 2H, AA', BB', Ar), 5.98-5.92 (m, 1H, H8), 5.73 (s, 1H, H4), 4.82-4.77 (m, 2H, H1), 4.10-4.06 (m, 2H, H5), 3.98-3.93 (m, 2H, H7); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  165.4 (d,  $J$  = 256.4 Hz), 162.9, 143.9, 132.5, 130.3 (d,  $J$  = 9.4 Hz), 126.4, 124.7, 116.6 (d,  $J$  = 22.6 Hz), 113.8, 68.1, 45.7, 44.8.

### **5.2.1.4 Příprava *N*-benzyl-5,6,7-trihydro-1*H*-pyrano[4,3-*c*]pyridin-3-onu**

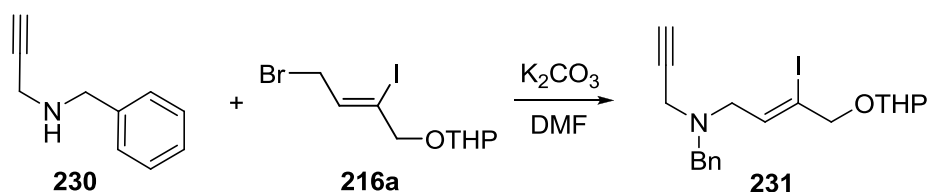
#### ***N*-Benzylpropargylamin (230)**



K přípravě bylo využito podmínek popsaných v literatuře.<sup>170</sup> Propargylamin **220** (0,28 ml, 4 mmol) byl rozpuštěn v dichlormethanu (8 ml) a poté byl přidán roztok Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (212 mg, 4 mmol) ve vodě (3 ml) a benzylbromid (0,24 ml, 2 mmol) a reakční směs byla intenzivně míchána po dobu 20 hodin. Směs byla vytřepána mezi nasycený vodný roztok NaCl a ethyl-acetát, organická fáze byla vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a rozpouštědlo odpařeno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií s využitím mobilní fáze PE/EtOAc (7:3).

Výtěžek: 61 mg (21 %), žlutá olejovitá kapalina. Naměřená spektra se shodovala s daty popsanými v literatuře.<sup>171</sup>

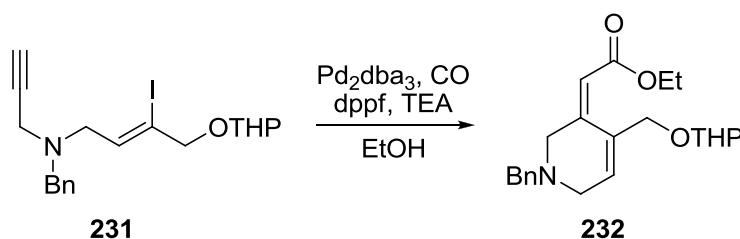
**(Z)-N-Benzyl-N-[3-jod-4-(tetrahydropyran-2-yloxy)but-2-en]propargylamin (231)**



Bromid **216a** (1,69 g, 4,7 mmol) byl rozpuštěn v bezvodém DMF (16 ml) pod atmosférou Ar a k roztoku byl přidán amin **230** (682 mg, 4,7 mmol) a  $K_2CO_3$  (706 mg, 5,1 mmol). Reakční směs byla míchána 3,5 hodiny a poté vytřepána mezi nasycený vodný roztok NaCl a ethyl-acetát, organická fáze byla vysušena bezvodým  $Na_2SO_4$  a rozpouštědlo odpařeno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií s využitím mobilní fáze PE/EtOAc (85:11).

Výtěžek: 1,48 g (74 %), žlutá olejovitá kapalina.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.38–7.22 (m, 5H, Ar), 6.12 (tt,  $J = 5.9$  Hz,  $J = 1.4$  Hz, 1H, H $^{2'}$ ), 4.68 (t,  $J = 3.4$  Hz, 1H, OCH), 4.38–4.17 (m, 2H, OCH $_2$ ), 3.93–3.83 (m, 1H, OCH $_2$ ), 3.67 (s, 2H, NCH $_2$ ), 3.56–3.47 (m, 1H, OCH $_2$ ), 3.35 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H, NCH $_2$ ), 3.37–3.33 (m, 2H, NCH $_2$ ), 2.29 (t,  $J = 2.3$  Hz, 1H, CH), 1.92–1.48 (m, 6H, CH $_2$ );  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  138.2, 134.3, 129.1, 128.3, 127.2, 105.3, 97.1, 78.5, 74.6, 73.6, 62.1, 58.8, 57.4, 41.9, 30.3, 25.3, 19.1; IR (ATR)  $\nu_{max}$  [ $cm^{-1}$ ] 3290, 3027, 2940, 2869, 2846, 1726, 1648, 1494, 1463, 1440, 1344, 1324, 1259, 1200, 1183, 1119, 1074, 1021; MS (TOF EI)  $m/z$  (relativní intenzita) 425.1 [ $M$ ] $^+$  (8), 334.0 (10), 324.0 (33), 250.0 (6), 214.1 (12), 196.1 (43), 158.1 (19), 144.1 (17), 91.1 (100).

**(E)-Ethyl 2-[1-benzyl-4-(tetrahydropyran-2-yloxy)methyl-1,2-dihydro-6H-pyridin-3-yliden]acetát (232)**

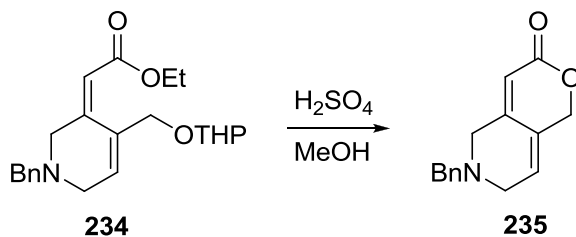


K roztoku jodidu **231** (213 mg, 0,5 mmol) v bezvodém ethanolu (6,5 ml) byly pod atmosférou Ar přidány  $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$  (13 mg, 0,0125 mmol), bis(difenylfosfino)ferrocen (29 mg, 0,05 mmol) a triethylamin (0,09 ml, 0,65 mmol). Inertní plyn byl poté odstraněn pomocí vodní vývěvy a nahrazen atmosférou CO (1 atm.), pod kterou byla reakce intenzivně míchána při 70 °C po dobu 16 hodin. Směs byla vytřepána mezi nasycený vodný roztok NaCl

a ethyl-acetát, organická fáze byla vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a rozpouštědlo odpařeno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií s využitím mobilní fáze PE/EtOAc (8:2).

Výtěžek: 128 mg (69 %), hnědá olejovitá kapalina. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.34-7.22 (m, 5H, Ar), 6.17-6.12 (m, 1H, H5'), 5.55 (s, 1H, H2), 4.58–4.31 (m, 3H, OCH<sub>2</sub>, OCH, overlapped), 4.21-4.08 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.87–3.77 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>), 3.62 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.52–3.42 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>), 3.27-3.23 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.16 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 1.87–1.43 (m, 6H, CH<sub>2</sub>), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.6, 141.1, 137.6, 132.5, 132.2, 129.0, 128.3, 127.2, 116.1, 97.3, 67.3, 62.1, 61.1, 60.3, 58.8, 53.3, 30.5, 25.4, 19.4, 14.1; IR (ATR) ν<sub>max</sub> [cm<sup>-1</sup>] 2939, 2851, 1717, 1641, 1453, 1441, 1386, 1366, 1352, 1322, 1224, 1181, 1136, 1117, 1075, 1025; LRMS (ESI) *m/z* (relativní intenzita) 372.1 [M+H]<sup>+</sup> (100), 324.1 (5), 288.2 (47), 270.2 (7).

### *N*-Benzyl-5,6,7-trihydro-1*H*-pyrano[4,3-*c*]pyridin-3-on (233)

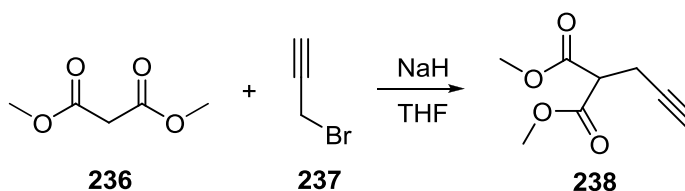


K roztoku esteru **232** (188 mg, 0,5 mmol) v methanolu (5 ml) byla přidána 96% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0,06 ml, 1 mmol). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 2 hodin a poté byla vytřepána mezi 5% vodný roztok NaHCO<sub>3</sub> a ethyl-acetát, organická fáze byla vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a rozpouštědlo odpařeno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií s využitím mobilní fáze PE/EtOAc (1:1).

Výtěžek: 115 mg (94 %), hnědá krystalická látka. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38–7.28 (m, 5H, Ar), 6.08-6.03 (m, 1H, H8), 5.64-5.61 (m, 1H, H4), 4.99-4.95 (m, 2H, H1), 3.66 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.36 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.25-3.21 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.1, 148.8, 136.8, 129.0, 128.5, 128.2, 127.6, 126.3, 111.9, 68.5, 61.5, 53.1, 52.0; IR (ATR) ν<sub>max</sub> [cm<sup>-1</sup>] 3031, 2930, 2816, 2755, 1708, 1648, 1494, 1452, 1439, 1404, 1364, 1276, 1226, 1146, 1061; MS (TOF EI) *m/z* (relativní intenzita) 241.1 [M]<sup>+</sup> (36), 211.1 (9), 197.1 (10), 150.1 (7), 91.1 (100), 77.0 (8); HRMS (TOF EI) *m/z* vypočteno pro C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>: 241.1103, nalezeno: 241.1107.

### 5.2.1.5 Příprava dimethyl-3-oxo-3,5,6,7-tetrahydro-1*H*-isochromen-6,6-di-karboxylátu

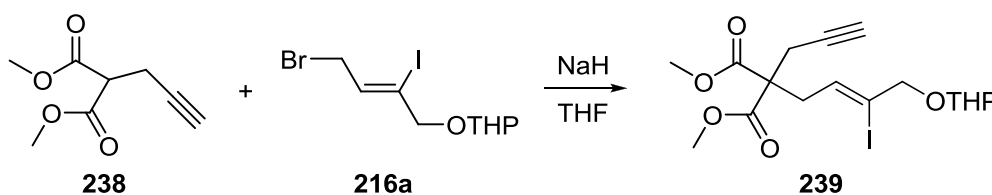
#### Dimethyl-2-propargylmalonát (238)



Suspence NaH (60% disperze v oleji, 0,4 g, 10 mmol) v bezvodém THF (50 ml) pod atmosférou Ar byla ochlazena na 0 °C a poté byl přidán malonát **236** (1,16 ml, 10 mmol) a po rozpuštění NaH (asi 1 hodina) byl přidán propargylbromid **237** (80% roztok v toluenu, 1,12 ml, 10 mmol). Reakční směs byla ohřata na laboratorní teplotu, míchána 2 hodiny a vytřepána mezi nasycený vodný roztok NH<sub>4</sub>Cl a ethyl-acetát, organická fáze byla vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a rozpouštědlo odpařeno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií s využitím mobilní fáze PE/EtOAc (8:2).

Výtěžek: 1,57 g (92 %), bezbarvá olejovitá kapalina. Naměřená spektra se shodovala s daty popsanými v literatuře.<sup>172</sup>

#### (*Z*)-Dimethyl-2-[3-jod-4-(tetrahydropyran-2-yloxy)but-2-enyl]-2-propargylmalonát (239)

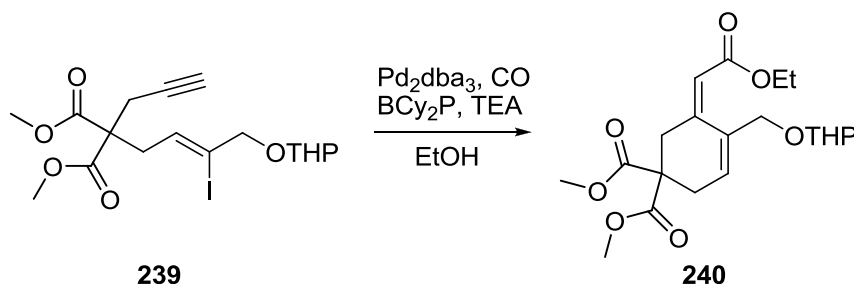


Suspence NaH (60% disperze v oleji, 264 mg, 6,6 mmol) v bezvodém THF (22 ml) pod atmosférou Ar byla ochlazena na 0 °C a poté byl přidán malonát **238** (1,02 g, 6 mmol) a po rozpuštění NaH (asi 1 hodina) byl přidán roztok bromidu **216a** (2,38 g, 6,6 mmol) v THF (8 ml). Reakční směs byla ohřata na laboratorní teplotu, míchána 2 hodiny a vytřepána mezi nasycený vodný roztok NaCl a ethyl-acetát, organická fáze byla vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a rozpouštědlo odpařeno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií s využitím mobilní fáze PE/EtOAc (9:1).

Výtěžek: 1,13 g (42 %), nažloutlá olejovitá kapalina. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.85 (tt, *J* = 7.0 Hz, *J* = 1.4 Hz, 1H, H2'), 4.63 (t, *J* = 3.3 Hz, 1H, OCH), 4.34–4.16 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>),

3.91-3.72 (s, 7H, OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>, overlapped), 3.57–3.47 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>), 3.00-2.95 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.82 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.07–2.03 (m, 1H, CH), 1.91–1.48 (m, 6H, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.9, 130.8, 108.0, 96.8, 78.5, 74.6, 72.0, 62.1, 56.5, 53.0, 38.8, 30.3, 25.4, 23.5, 19.1; IR (ATR) ν<sub>max</sub> [cm<sup>-1</sup>] 3284, 2950, 2867, 2851, 1734, 1436, 1323, 1288, 1200, 1183, 1119, 1055, 1022; LRMS (ESI) *m/z* (relativní intenzita) 451.3 [M+H]<sup>+</sup> (27), 409.0 (54), 405.0 (100), 391.0 (11), 367.1 (10), 348.9 (42), 245.2 (6).

**(Z)-Dimethyl-5-(ethoxykarbonylmethyliden)-4-(tetrahydropyran-2-yloxy-methyl)cyklohex-3-en-1,1-dikarboxylát (240)**

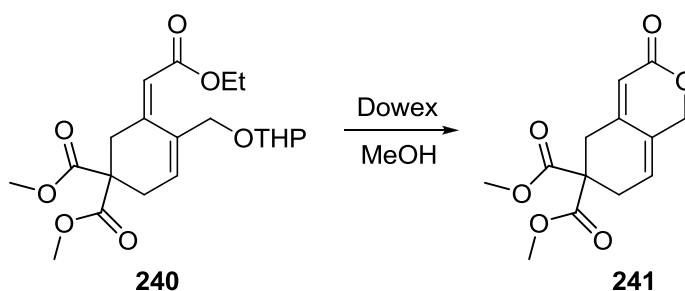


K roztoku jodidu **239** (901 mg, 2 mmol) v bezvodém ethanolu (26 ml) byly pod atmosférou Ar přidány Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> (52 mg, 0,05 mmol), 2-bifenyldicyklohexylfosfin (70 mg, 0,2 mmol) a triethylamin (0,36 ml, 2,6 mmol). Inertní plyn byl poté odstraněn pomocí vodní vývěvy a nahrazen atmosférou CO (1 atm.), pod kterou byla reakce intenzivně míchána při 70 °C po dobu 16 hodin. Směs byla vytřepána mezi nasycený vodný roztok NaCl a ethylacetát, organická fáze byla vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a rozpouštědlo odpařeno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií s využitím mobilní fáze PE/EtOAc (8:2).

Výtěžek: 658 mg (83 %), žlutá olejovitá kapalina. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.10 (tt, *J* = 2.9 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 5.71–5.68 (m, 1H, H<sub>1'</sub>), 4.56–4.07 (m, 5H, OCH<sub>2</sub>, OCH), 3.87–3.67 (m, 7H, OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>, overlapped), 3.59-3.42 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>), 2.88-2.85 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.83–2.78 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.88 – 1.44 (m, 6H, CH<sub>2</sub>), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.8, 166.2, 140.2, 133.6, 131.4, 118.6, 97.2, 67.6, 62.2, 60.4, 54.1, 53.0, 39.8, 31.8, 30.5, 25.4, 19.4, 14.1; IR (ATR) ν<sub>max</sub> [cm<sup>-1</sup>] 2951, 2871, 1735, 1718, 1641, 1612, 1438, 1365, 1353, 1307, 1256, 1214, 1177, 1134, 1118, 1061, 1022; LRMS (ESI) *m/z* (relativní intenzita) 397.1 [M+H]<sup>+</sup> (6), 379.2 (10), 367.1 (67), 355.1 (100), 351.1 (29), 341.0 (22), 337.1 (12), 323.0 (19), 313.2 (15), 295.4 (8), 253.2 (4).



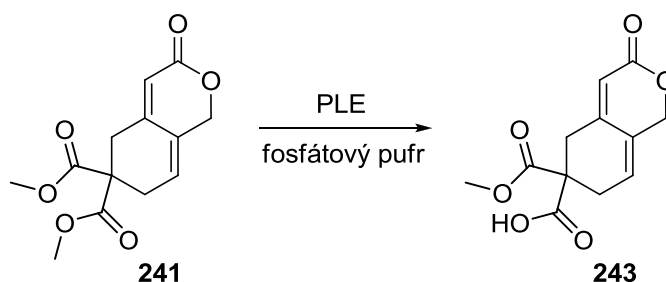
### Dimethyl-3-oxo-3,5,6,7-tetrahydro-1*H*-isochromen-6,6-dikarboxylát (241)



K roztoku esteru **240** (595 mg, 1,5 mmol) v methanolu (30 ml) byl přidán Dowex (300 mg). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 2 hodin a poté byla přefiltrována přes fritu a rozpouštědlo bylo odpařeno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií s využitím mobilní fáze PE/EtOAc (1:1).

Výtěžek: 366 mg (92 %), nažloutlá krystalická látka, t.t. 71,4 °C.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.03-5.98 (m, 1H, H8), 5.80-5.76 (m, 1H, H4), 4.91-4.87 (m, 2H, H1), 3.73 (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.03 (d,  $J = 1.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.88–2.83 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.1, 163.8, 147.8, 127.3, 126.9, 114.9, 68.7, 53.3, 53.2, 34.0, 31.1; **IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] 2959, 2851, 1718, 1648, 1605, 1438, 1400, 1311, 1258, 1219, 1207, 1196, 1176, 1063; **LRMS (ESI)**  $m/z$  (relativní intenzita) 267.1 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  (1), 248.9 (100), 223.2 (12), 191.2 (11), 189.1 (31), 163.2 (6); **Elementární analýza** vypočteno pro  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_6$ : C, 58.6; H, 5.3; O, 36.1; nalezeno: C, 58.8; H, 5.2; O, 36.0 %.

### 6-(Methoxykarbonyl)-3-oxo-3,5,6,7-tetrahydro-1*H*-isochromen-6-karboxylová kyselina (243)



Lakton **241** (177 mg, 0,67 mmol) byl suspendován ve fosfátovém pufru (14,4 ml roztoku A (535 mg  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  v 15 ml  $\text{H}_2\text{O}$ ) + 5,6 ml roztoku B (94 mg  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  v 6 ml  $\text{H}_2\text{O}$ )) a k této směsi byla přidána esterasa z prasečích jater (0,33 ml, 1273 U/ml). Po 4 hodinách míchání při laboratorní teplotě byla z reakční směsi odpařena voda a surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií s využitím mobilní fáze PE/EtOAc

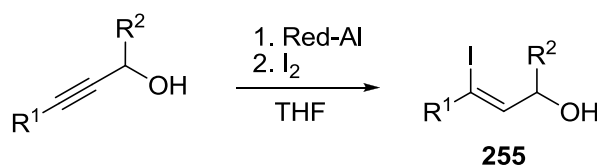
(1:1) s přidavkem 1 % CH<sub>3</sub>COOH.

Výtěžek: 163 mg (97 %), žlutá krystalická látka, t.t. 91,2 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.52 (bs, 1H, CO<sub>2</sub>H), 6.06-6.00 (m, 1H, H<sub>8</sub>), 5.81 (s, 1H, H<sub>4</sub>), 4.93-4.89 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.05 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.91–2.85 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174.1, 170.9, 164.8, 149.0, 128.0, 127.3, 114.8, 76.8, 69.2, 53.5, 34.3, 31.4; IR (ATR) ν<sub>max</sub> [cm<sup>-1</sup>] 2906, 1722, 1659, 1644, 1462, 1443, 1417, 1403, 1307, 1231, 1196, 1183, 1070, 1060; LRMS (ESI) *m/z* (relativní intenzita) 275.0 [M+Na]<sup>+</sup> (100), 267.1 (6), 253.1 (30), 231.1 (8), 205.0 (5), 168.9 (4); HRMS (TOF EI) *m/z* vypočteno pro C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>Na: 275.0526, nalezeno: 275.0527.

## 5.2.2 Příprava furanů a dihydropyranů

### 5.2.2.1 Příprava furanů palladiem katalyzovanou cyklizací (3-jodallyl)-vinyletherů

Obecný postup jodace alkoholů:



Propargylový alkohol (8,8 mmol) byl rozpuštěn v THF (15 ml) a roztok byl ochlazen na 0 °C. Postupně byl přikapán roztok 65% Red-Alu<sup>®</sup> (4,1 ml, 13,7 mmol) v THF (10 ml) a reakce byla míchána při stejné teplotě ještě 30 minut. Poté byla redukce ukončena pomocí ethyl-acetátu (3 ml) a reakční směs byla ochlazená na - 78 °C. Při této teplotě byl přisypán jód (2,7 g, 10,5 mmol) a reakce byla postupně ohřívána na laboratorní teplotu. Výsledná směs byla vytřepána mezi směs 5% vodného roztoku NaHCO<sub>3</sub> a nasyceného vodného roztoku Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> a ethyl-acetát, organická fáze byla vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a rozpouštědlo odpařeno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií s využitím mobilní fáze PE/EtOAc (8:2).

#### (Z)-3-Fenyl-3-jodprop-2-en-1-ol (255a)

Detaily reakce: alkohol: 3-fenylprop-2-yn-1-ol **253a** (1,14 ml).

Výtěžek: 1,56 g (65 %), nažloutlá olejovitá kapalina. Naměřená spektra se shodovala s daty popsanými v literatuře.<sup>173</sup>

### (Z)-3-Jodbut-2-en-1-ol (255b)

Detaily reakce: alkohol: but-2-yn-1-ol **253b** (0,67 ml), po přidání Red-Alu směs zahřívána na 40 °C po dobu 1 hodiny.

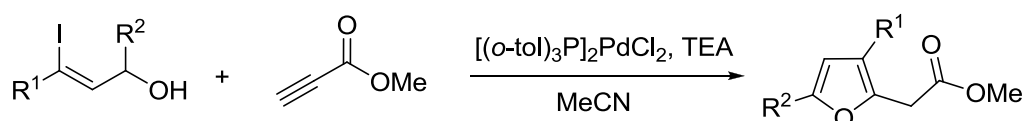
Výtěžek: 1,13 g (65 %), nažloutlá olejovitá kapalina. Naměřená spektra se shodovala s daty popsanými v literatuře.<sup>174</sup>

### (Z)-4-fenyl-4-jodbut-3-en-2-ol (255c)

Detaily reakce: alkohol: 4-fenylbut-3-yn-2-ol **254** (1,32 ml).

Výtěžek: 1,09 g (45 %), nažloutlá olejovitá kapalina. Naměřená <sup>1</sup>H NMR spektra se shodovala s daty popsanými v literatuře.<sup>175</sup> <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 142.2, 141.4, 128.7, 128.5, 128.2, 104.2, 73.5, 21.9.

### Obecný postup cyklizace na furany:



K roztoku jodovaného alkoholu (1 mmol) v bezvodém acetonitrilu (6 ml) pod atmosférou Ar byl přidán methyl-propiolát (0,09 ml, 1 mmol), triethylamin (1,2 ml, 9 mmol) a [(*o*-tol)<sub>3</sub>P]<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (40 mg, 0,05 mmol). Reakční směs byla zahřívána na 90 °C po dobu 16 hodin. Výsledná směs byla vytřepána mezi nasycený vodný roztok NaCl a ethyl-acetát, organická fáze byla vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a rozpouštědlo odpařeno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií s využitím mobilní fáze PE/EtOAc.

### Methyl-[3-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)furan-2-yl]acetát (251)

Detaily reakce: alkohol: R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>OTHP, R<sup>2</sup> = H: (Z)-3-jod-4-(tetrahydropyran-2-yloxy)-but-2-en-1-ol **215a** (298 mg), mobilní fáze: PE/EtOAc (8:2).

Výtěžek: 86 mg (34 %), nažloutlá olejovitá kapalina. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.33 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, Ar), 6.38 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, Ar), 4.65-4.60 (m, 1H, OCH), 4.58 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>), 4.37 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>), 3.95-3.83 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>), 3.75 (s, 2H, H<sub>2</sub>), 3.72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.57-3.48 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>), 1.85-1.46 (m, 6H, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.8, 145.4, 141.7, 118.8, 111.6, 97.1, 62.1, 59.9, 52.2, 32.2, 30.4, 25.4, 19.3; IR (CDCl<sub>3</sub>) ν<sub>max</sub> [cm<sup>-1</sup>] 1261, 1284, 1324, 1344, 1387, 1438, 1512, 1624, 1739, 2853, 2873, 2950; LRMS (ESI) *m/z* (relativní intenzita) 255.2 [M+H]<sup>+</sup> (47), 237.2 (17), 227.2 (100), 209.0 (29), 195.1 (11), 167.2 (4).

### Methyl-3-fenylfuran-2-ylacetát (256a)

Detaily reakce: alkohol: R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = H: (Z)-3-fenyl-3-jodprop-2-en-1-ol **255a** (260 mg), mobilní fáze: PE/EtOAc (95:5).

Výtěžek: 28 mg (13 %), nažloutlá olejovitá kapalina. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.42-7.39 (m, 5H, Ar), 7.36-7.27 (m, 1H, Ar), 6.58-6.56 (m, 1H, Ar), 3.81 (s, 2H, H<sub>2</sub>), 3.77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.1, 143.3, 141.8, 133.2, 128.7, 127.8, 127.0, 124.0, 111.5, 52.4, 33.0. IR a MS spektra jsou popsána v literatuře.<sup>44</sup>

### Methyl-3-methylfuran-2-ylacetát (256b)

Detaily reakce: alkohol: R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H: (Z)-3-jodbut-2-en-1-ol **255b** (198 mg), mobilní fáze: PE/EtOAc (9:1).

Výtěžek: 23 mg (15 %), nažloutlá olejovitá kapalina. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.27 (d, J = 1.9 Hz, 1H, Ar), 6.21 (d, J = 1.9 Hz, 1H, Ar), 3.72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.63 (s, 2H, H<sub>2</sub>), 1.99 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.1, 143.1, 141.1, 116.9, 113.0, 52.2, 32.0, 10.0. IR a MS spektra jsou popsána v literatuře.<sup>176</sup>

### Methyl-3-fenyl-5-methylfuran-2-ylacetát (256c)

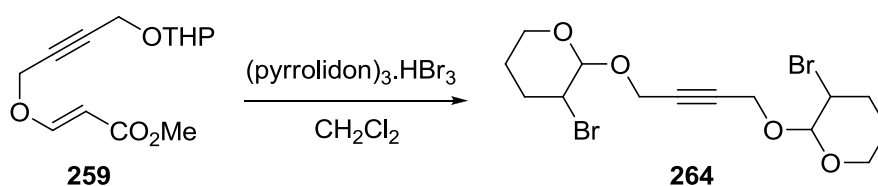
Detaily reakce: alkohol: R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = Me: (Z)-4-fenyl-4-jodbut-3-en-2-ol **255c** (274 mg), (dppf)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (41 mg, 0,05 mmol), mobilní fáze: PE/EtOAc (95:5).

Výtěžek: 44 mg (19 %), nažloutlá olejovitá kapalina. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.43-7.39 (m, 5H, Ar), 6.19-6.16 (m, 1H, Ar), 3.78 (s, 2H, H<sub>2</sub>), 3.77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.3, 151.3, 141.3, 133.6, 128.6, 127.6, 126.7, 124.7, 107.4, 52.3, 33.0, 13.5; LRMS (ESI) m/z (relativní intenzita) 253.1 [M+Na]<sup>+</sup> (100), 217.2 (11), 195.2 (9), 178.2 (4), 158.1 (20), 126.1 (12), 102.1 (2).

## 5.2.2.2 Příprava dihydropyranů zlatem katalyzovanou cyklizací propargyl(vinyl)etherů

Pokus o cyklizaci esteru **259** pomocí pyrrolidon-hydrotribromidu:

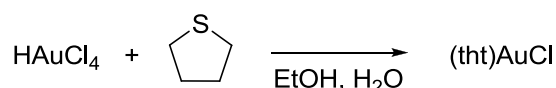
### 1,4-Bis(3-bromtetrahydropyran-2-yloxy)but-2-yn (264)



K roztoku esteru **259** (153 mg, 0,6 mmol) v bezvodém dichlormethanu (10 ml) byl přidán pyrrolidon-hydrotribromid (306 mg, 0,6 mmol) a reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 22 hodin. Směs byla vytřepána mezi 5% vodný roztok NaHCO<sub>3</sub> a ethyl-acetát, organická fáze byla vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a rozpouštědlo odpařeno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií s využitím mobilní fáze PE/EtOAc (9:1). Výtěžek: 71 mg (29 %), bílá amorfnní látka. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.88-4.83 (m, 2H, OCH), 4.42-4.27 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>), 4.05-3.98 (m, 2H, CHBr), 3.93-3.85 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.66-3.57 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 2.45-2.33 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.02-1.90 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.59-1.46 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 98.9, 98.9, 81.8, 62.4, 62.3, 54.9, 48.7, 48.7, 29.5, 29.4, 22.8, 22.7; LRMS (ESI) *m/z* (relativní intenzita) 433.1 [M+Na]<sup>+</sup> (100), 355.3 (8), 332.3 (5), 226.7 (3), 164.9 (4).

#### Příprava katalyzátoru:

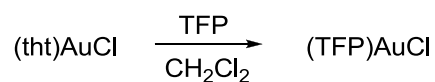
#### **Chlorid tetrahydrothiofenzlatný**



K přípravě bylo využito podmínek popsanych v literatuře.<sup>150</sup> HAuCl<sub>4</sub>·3H<sub>2</sub>O (394 mg, 1 mmol) byl rozpuštěn ve směsi vody (0,7 ml) a ethanolu (3,3 ml) a k roztoku byl přikapán tetrahydrothiofen (0,19 ml, 2,1 mmol). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě dokud se žlutý precipitát nezměnil barvu na bílou (asi 0,5 hodiny). Vytvořený precipitát byl zfiltrován, promyt ethanolem a vysušen na vakuu.

Výtěžek: 305 mg (95 %), bílá krystalická látka.

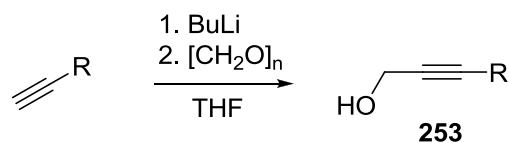
#### **Chlorid tris(2-furyl)fosfinozlatný**



K přípravě bylo využito podmínek popsanych v literatuře.<sup>151</sup> K roztoku (tht)AuCl (64 mg, 0,2 mmol) v dichlormethanu (3 ml) byl přidán tris(2-furyl)fosfin (47 mg, 0,2 mmol) a reakční směs byla míchána za laboratorní teploty po dobu 1 hodiny. Poté bylo rozpouštědlo odpařeno, vzniklý prášek byl rozpuštěn v minimálním množství dichlormethanu a přilitím petroletheru se vysrážel bílý precipitát. Ten byl zfiltrován a vysušen na vakuu.

Výtěžek: 81 mg (87 %), bílá krystalická látka. Naměřená spektra se shodovala s daty popsány v literatuře.<sup>152</sup>

### Obecný postup přípravy propargylových alkoholů:



Alkyn (5 mmol) byl rozpuštěn v bezvodém THF (10 ml) pod atmosférou Ar a reakční směs byla ochlazena na  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . Při této teplotě byl postupně přikapán roztok 2,5 M butyllithia v hexanu (2 ml, 5 mmol) a po 30 minutách byl přisypán paraformaldehyd (275 mg, 9 mmol). Směs byla postupně ohřáta na laboratorní teplotu a míchána dokud nedošlo k rozpuštění paraformaldehydu (asi 2 hodiny). Poté byla vytřepána mezi nasycený vodný roztok  $\text{NH}_4\text{Cl}$  a ethyl-acetát, organická fáze byla vysušena bezvodým  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a rozpouštědlo odpařeno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií s využitím mobilní fáze PE/EtOAc.

#### **3-(1-Naftyl)prop-2-yn-1-ol (253d)**

Detaily reakce: alkyn: 1-ethynylnaftalen (0,73 ml), čas: 1 hod., mobilní fáze: PE/EtOAc (8:2).  
Výtěžek: 746 mg (82 %), oranžová olejovitá kapalina. Naměřená spektra se shodovala s daty popsanými v literatuře.<sup>177</sup>

#### **3-(3-Thienyl)prop-2-yn-1-ol (253e)**

Detaily reakce: alkyn: 3-ethynylthiofen (0,51 ml), mobilní fáze: PE/EtOAc (75:25).  
Výtěžek: 626 mg (91 %), žlutá olejovitá kapalina. Naměřená spektra se shodovala s daty popsanými v literatuře.<sup>178</sup>

#### **4-Fenylbut-2-yn-1-ol (253g)**

Detaily reakce: alkyn: prop-2-ynylbenzen (0,64 ml), mobilní fáze: PE/EtOAc (75:25).  
Výtěžek: 275 mg (38 %), bezbarvá olejovitá kapalina. Naměřená spektra se shodovala s daty popsanými v literatuře.<sup>179</sup>

#### **3-(4-Methoxyfenyl)prop-2-yn-1-ol (253i)**

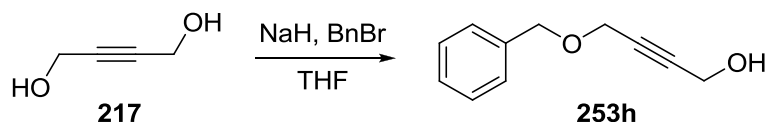
Detaily reakce: alkyn: 4-ethynylanisol (0,67 ml), čas: 4 hod., mobilní fáze: PE/EtOAc (7:3).  
Výtěžek: 624 mg (77 %), nažloutlá krystalická látka. Naměřená spektra se shodovala s daty popsanými v literatuře.<sup>177</sup>

#### 4-(3-Hydroxyprop-1-ynyl)benzonitril (253l)

Detaily reakce: alkyn: 4-ethynylbenzonitril (655 mg), BuLi nahrazeno 1,5 M LDA v cyklohexanu (3,3 ml, 5 mmol), čas: 16 hod., mobilní fáze: PE/EtOAc (7:3).

Výtěžek: 441 mg (56 %), bílá krystalická látka. Naměřená spektra se shodovala s daty popsány v literatuře.<sup>180</sup>

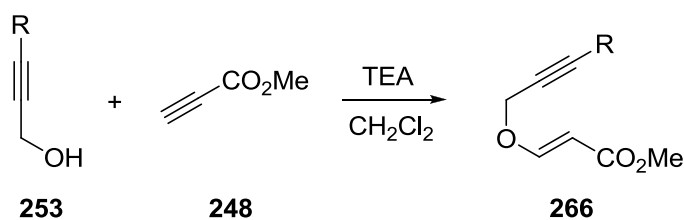
#### 4-(Benzyloxy)but-2-yn-1-ol (253h)



K přípravě bylo využito podmínek popsanych v literatuře.<sup>181</sup> K roztoku butyndiolu **217** (870 mg, 10 mmol) v bezvodém THF (50 ml) byl přidán NaH (60% disperze v oleji, 480 mg, 12 mmol) a reakční směs byla zahřívána k varu po dobu 1 hodiny. Poté byl přidán benzylobromid (2,4 ml, 20 mmol) a směs byla míchána za varu 16 hodin. Reakce byla ukončena přilitím vodného roztoku NH<sub>4</sub>Cl a vytřepána mezi nasycený vodný roztok NaCl a ethyl-acetát, organická fáze byla vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a rozpouštědlo odpařeno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií s využitím mobilní fáze PE/EtOAc (8:2 – 7:3) (gradientová eluce).

Výtěžek: 484 mg (27 %), bílá krystalická látka. Naměřená spektra se shodovala s daty popsány v literatuře.<sup>182</sup>

#### Obecný postup adice propargylových alkoholů na methyl-propiolát:



K roztoku propargylového alkoholu **253** (2,5 mmol) v bezvodém dichlormethanu (12,5 ml) pod atmosférou Ar byl přidán methyl-propiolát **248** (0,22 ml, 2,5 mmol) a triethylamin (1 ml, 7,5 mmol). Reakční směs byla míchána za laboratorní teploty 0,5 – 2 hodiny do vymizení výchozí látky na TLC. Směs byla vytřepána mezi nasycený vodný roztok NH<sub>4</sub>Cl a ethyl-acetát, organická fáze byla vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a rozpouštědlo odpařeno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií s využitím mobilní fáze PE/EtOAc.

### **(E)-Methyl-3-(3-fenylpropargyloxy)akrylát (266a)**

Detaily reakce: alkohol: 3-fenylprop-2-yn-1-ol **253a** (0,33 ml), mobilní fáze: PE/EtOAc (9:1).

Výtěžek: 535 mg (99 %), žlutá olejovitá kapalina. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.65 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 7.47-7.43 (m, 2H, Ar), 7.36-7.30 (m, 3H, Ar), 5.39 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 4.75 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.8, 160.9, 131.9, 129.0, 128.3, 121.7, 98.0, 88.4, 81.8, 59.1, 51.2; **IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  [cm<sup>-1</sup>] 2952, 2230, 1711, 1644, 1626, 1491, 1441, 1377, 1329, 1259, 1190, 1129; **MS (TOF CI)** *m/z* (relativní intenzita) 217.1 [M+H]<sup>+</sup> (48), 185.1 (49), 157.1 (18), 115.1 (100), 105.0 (4), 71.0 (3); **HRMS (TOF CI)** *m/z* vypočteno pro C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>O<sub>3</sub>: 217.0865, nalezeno: 217.0858.

### **(E)-Methyl-3-(but-2-ynyloxy)akrylát (266b)**

Detaily reakce: alkohol: but-2-yn-1-ol **253b** (0,2 ml), mobilní fáze: PE/EtOAc (85:15).

Výtěžek: 382 mg (99 %), nažloutlá amorfnní látka. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.57 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 5.30 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 4.47 (q, *J* = 2.4 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.69 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.86 (t, *J* = 2.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.9, 161.0, 97.7, 85.3, 72.3, 59.0, 51.1, 3.6; **IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  [cm<sup>-1</sup>] 2953, 2231, 1711, 1645, 1625, 1437, 1330, 1287, 1255, 1187, 1163, 1127; **LRMS (APCI)** *m/z* (relativní intenzita) 155.0 [M+H]<sup>+</sup> (100), 140.2 (18), 123.1 (40), 102.4 (20), 84.9 (31), 52.6 (19).

### **(E)-Methyl-3-(okt-2-ynyloxy)akrylát (266c)**

Detaily reakce: alkohol: okt-2-yn-1-ol **253c** (0,37 ml), mobilní fáze: PE/EtOAc (98:2).

Výtěžek: 515 mg (98 %), nažloutlá olejovitá kapalina. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.58 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 5.31 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 4.50 (t, *J* = 2.2 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.69 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.25-2.17 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.55-1.44 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.39-1.22 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 0.88 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.9, 161.0, 97.6, 89.9, 73.0, 59.1, 51.1, 30.9, 28.0, 22.1, 18.7, 13.9; **IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  [cm<sup>-1</sup>] 2933, 2861, 2229, 1715, 1646, 1626, 1461, 1435, 1379, 1327, 1286, 1258, 1188, 1159, 1126; **MS (TOF CI)** *m/z* (relativní intenzita) 211.1 [M+H]<sup>+</sup> (100), 179.1 (24), 151.1 (10), 125.1 (6), 109.1 (27), 103.0 (19), 67.1 (12); **HRMS (TOF CI)** *m/z* vypočteno pro C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>O<sub>3</sub>: 211.1334, nalezeno: 211.1327.

### **(E)-Methyl-3-(3-(1-naftyl)propargyloxy)akrylát (266d)**

Detaily reakce: alkohol: 3-(1-naftyl)prop-2-yn-1-ol **253d** (471 mg), mobilní fáze: PE/EtOAc (9:1).



Výtěžek: 639 mg (96 %), žlutá krystalická látka, t.t. 39,4 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.13-8.08 (m, 1H, Ar), 7.71-7.69 (m, 2H, Ar), 7.58-7.51 (d, *J* = 12.6 Hz, m, 2H, H<sub>3</sub>, Ar, overlapped), 7.43-7.34 (m, 2H, Ar), 7.30-7.24 (m, 1H, Ar), 5.32 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 4.73 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.56 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.7, 160.9, 133.2, 133.0, 131.0, 129.5, 128.3, 127.0, 126.5, 125.9, 125.1, 119.3, 98.1, 86.7, 86.6, 59.2, 51.2; **IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  [cm<sup>-1</sup>] 3088, 3057, 3044, 2947, 2237, 1703, 1640, 1435, 1397, 1339, 1230, 1196, 1169, 1138; **MS (TOF EI)** *m/z* (relativní intenzita) 266.1 [M]<sup>+</sup> (57), 250.1 (44), 234.1 (100), 218.1 (16), 206.1 (76), 190.1 (18), 125.0 (10), 79.0 (18); **HRMS (ESI)** *m/z* vypočteno pro C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>O<sub>3</sub>: 267.1016, nalezeno: 267.1016.

### **(E)-Methyl-3-(3-(3-thienyl)propargyloxy)akrylát (266e)**

Detaily reakce: alkohol: 3-(3-thienyl)prop-2-yn-1-ol **253e** (345 mg), mobilní fáze: PE/EtOAc (9:1).

Výtěžek: 550 mg (99 %), nažloutlá krystalická látka, t.t. 35,0 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.62 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 7.53-7.50 (m, 1H, Ar), 7.30-7.25 (m, 1H, Ar), 7.14-7.11 (m, 1H, Ar), 5.37 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 4.73 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.7, 160.9, 130.1, 129.8, 125.5, 120.7, 98.0, 83.6, 81.6, 59.1, 51.2; **IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  [cm<sup>-1</sup>] 3107, 2950, 2228, 1708, 1647, 1625, 1434, 1372, 1328, 1257, 1188, 1125; **MS (TOF EI)** *m/z* (relativní intenzita) 222.0 [M]<sup>+</sup> (6), 207.0 (6), 193.0 (15), 163.0 (92), 134.0 (17), 121.0 (100), 111.0 (10), 63.0 (13); **HRMS (TOF EI)** *m/z* vypočteno pro C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>S: 222.0351, nalezeno: 222.0357.

### **(E)-Methyl-3-(hex-5-en-2-ynyloxy)akrylát (266f)**

Detaily reakce: alkohol: hex-5-en-2-yn-1-ol **253f** (0,27 ml), mobilní fáze: PE/EtOAc (9:1).

Výtěžek: 393 mg (87 %), bezbarvá olejovitá kapalina. **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.58 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 5.84-5.72 (m, 1H, H<sub>5'</sub>), 5.37-5.25 (m, 2H, H<sub>2</sub>, H<sub>6'</sub>, overlapped), 5.13 (m, 1H, H<sub>6'</sub>), 4.54 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.70 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.04-2.98 (m, 2H, H<sub>4'</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.8, 160.9, 131.5, 116.6, 97.8, 86.2, 75.4, 58.9, 51.2, 23.0; **IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  [cm<sup>-1</sup>] 2951, 2240, 1712, 1645, 1626, 1436, 1328, 1287, 1259, 1188, 1158, 1127; **MS (TOF EI)** *m/z* (relativní intenzita) 280.1 [M]<sup>+</sup> (4), 165.1 (2), 151.1 (12), 139.0 (9), 121.1 (14), 111.0 (10), 93.1 (7), 77.0 (100), 51.0 (9); **HRMS (ESI)** *m/z* vypočteno pro C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>O<sub>3</sub>: 181.0859, nalezeno: 181.0857.

### **(E)-Methyl-3-(4-fenylbut-2-ynyloxy)akrylát (266g)**

Detaily reakce: alkohol: 4-fenylbut-2-yn-1-ol **253g** (365 mg), mobilní fáze: PE/EtOAc (9:1).

Výtěžek: 179 mg (31 %), žlutá olejovitá kapalina. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.56 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 7.31-7.16 (m, 5H, Ar), 5.30 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 4.52 (t, *J* = 2.2 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.66 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.61 (t, *J* = 2.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.8, 160.9, 135.8, 128.6, 127.8, 126.8, 97.8, 87.1, 75.2, 58.9, 51.2, 25.1; IR (ATR)  $\nu_{\max}$  [cm<sup>-1</sup>] 2950, 1712, 1646, 1625, 1495, 1453, 1436, 1328, 1288, 1258, 1188, 1128; MS (TOF EI) *m/z* (relativní intenzita) 230.1 [M]<sup>+</sup> (2), 201.1 (15), 170.1 (14), 141.1 (24), 128.1 (100), 115.1 (7), 102.0 (5); HRMS (ESI) *m/z* vypočteno pro C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>O<sub>3</sub>: 231.1016, nalezeno: 231.1015.

### **(E)-Methyl-3-(4-(benzyloxy)but-2-ynyloxy)akrylát (266h)**

Detaily reakce: alkohol: 4-(benzyloxy)but-2-yn-1-ol **253h** (441 mg), mobilní fáze: PE/EtOAc (9:1).

Výtěžek: 638 mg (98 %), bílá amorfnní látka. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.59 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 7.37-7.27 (m, 5H, Ar), 5.35 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 4.60-4.57 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>), 4.22 (t, *J* = 1.8 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.71 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.7, 160.7, 137.1, 128.4, 128.1, 127.9, 98.0, 84.9, 79.5, 71.8, 58.5, 57.1, 51.2; IR (ATR)  $\nu_{\max}$  [cm<sup>-1</sup>] 2950, 1711, 1645, 1626, 1437, 1329, 1288, 1259, 1188, 1129; MS (TOF EI) *m/z* (relativní intenzita) 260.1 [M]<sup>+</sup> (1), 186.1 (21), 155.0 (36), 127.0 (23), 116.0 (48), 111.0 (32), 98.0 (16), 85.0 (100), 71.0 (21), 59.0 (48); HRMS (ESI) *m/z* vypočteno pro C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>O<sub>4</sub>: 261.1121, nalezeno: 261.1121.

### **(E)-Methyl-3-(3-(4-methoxyfenyl)propargyloxy)akrylát (266i)**

Detaily reakce: alkohol: 3-(4-methoxyfenyl)prop-2-yn-1-ol **253i** (405 mg), mobilní fáze: PE/EtOAc (85:15).

Výtěžek: 585 mg (95 %), nažloutlá krystalická látka, t.t. 39,9 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.64 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 7.41-7.36 (m, 2H, AA', BB', Ar), 6.86-6.80 (m, 2H, AA', BB', Ar), 5.38 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 4.73 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.71 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.8, 161.0, 160.1, 133.4, 114.0, 113.7, 97.9, 88.5, 80.5, 59.3, 55.3, 51.2; IR (ATR)  $\nu_{\max}$  [cm<sup>-1</sup>] 2956, 2840, 2233, 1706, 1626, 1605, 1511, 1443, 1433, 1379, 1335, 1294, 1246, 1227, 1186, 1177, 1142; LRMS (APCI) *m/z* (relativní intenzita) 246.8 [M+H]<sup>+</sup> (100), 219.6 (30), 216.6 (6), 205.6 (16), 187.6 (6), 168.1 (65), 145.3 (13).

### (*E*)-Methyl-3-(hex-2-ynyloxy)akrylát (266j)

Detaily reakce: alkohol: hex-2-yn-1-ol **253j** (0,29 ml), mobilní fáze: PE/EtOAc (95:5).

Výtěžek: 434 mg (95 %), bezbarvá olejovitá kapalina.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.59 (d,  $J = 12.6$  Hz, 1H, H3), 5.31 (d,  $J = 12.6$  Hz, 1H, H2), 4.50 (t,  $J = 2.2$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.70 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.20 (tt,  $J = 7.0$  Hz,  $J = 2.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.60-1.47 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 0.97 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.9, 161.0, 97.6, 89.7, 73.2, 59.1, 51.2, 21.7, 20.7, 13.4; **IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] 2964, 2874, 2232, 1713, 1645, 1626, 1438, 1380, 1328, 1286, 1259, 1189, 1159, 1128; **LRMS** (APCI)  $m/z$  (relativní intenzita) 382.8 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  (100), 168.9 (12), 164.2 (14), 152.5 (8), 142.5 (7), 131.7 (7), 124.4 (15), 104.9 (9), 91.9 (11).

### (*E*)-Methyl-3-(3-(4-kyanofenyl)propargyloxy)akrylát (266l)

Detaily reakce: alkohol: 4-(3-hydroxyprop-1-ynyl)benzoniřil **253l** (393 mg), mobilní fáze: PE/EtOAc (8:2).

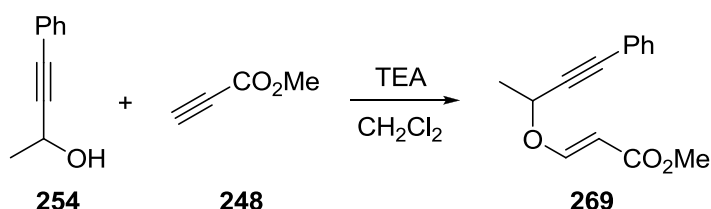
Výtěžek: 573 mg (95 %), řlutá krystalická látka, t.t. 107,6 °C.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.64-7.59 (m, 3H, H3, AA', BB', Ar, overlapped), 7.55-7.50 (m, 2H, AA', BB', Ar), 5.38 (d,  $J = 12.6$  Hz, 1H, H2), 4.76 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.71 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.5, 160.6, 132.3, 132.0, 126.5, 118.1, 112.5, 98.2, 86.5, 86.1, 58.7, 51.3; **IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] 2222, 1706, 1618, 1503, 1430, 1338, 1325, 1231, 1191, 1146; **LRMS** (APCI)  $m/z$  (relativní intenzita) 242.3 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  (80), 228.5 (7), 210.4 (18), 140.4 (100), 87.5 (34), 75.5 (18), 59.3 (13).

### (*E*)-Methyl-3-propargyloxyakrylát (266m)

Detaily reakce: alkohol: propargylalkohol **212** (0,15 ml), mobilní fáze: PE/EtOAc (9:1).

Výtěžek: 298 mg (85 %), bezbarvá olejovitá kapalina. Naměřená spektra se shodovala s daty popsányi v literatuře.<sup>183</sup>

### (*E*)-Methyl-3-(4-fenylbut-3-yn-2-yloxy)akrylát (269)

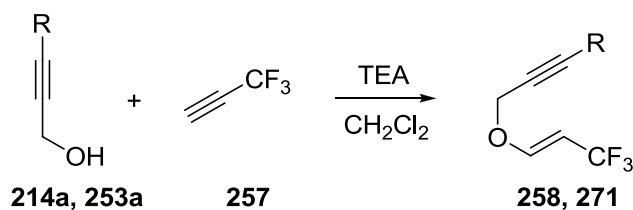


Detaily reakce: alkohol: 4-fenylbut-3-yn-2-ol **254** (0,38 ml), mobilní fáze: PE/EtOAc (9:1).

Výtěžek: 570 mg (99 %), nařloutlá olejovitá kapalina.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.68 (d,

$J = 12.4$  Hz, 1H, H3), 7.46-7.41 (m, 2H, Ar), 7.35-7.29 (m, 3H, Ar), 5.43 (d,  $J = 12.4$  Hz, 1H, H2), 4.91 (q,  $J = 6.6$  Hz, 1H, CH), 3.71 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.65 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  168.1, 160.3, 131.8, 128.9, 128.3, 121.7, 98.6, 87.1, 86.1, 68.0, 51.1, 21.9; IR (ATR)  $\nu_{\max}$  [cm<sup>-1</sup>] 2991, 2950, 2229, 1712, 1644, 1624, 1491, 1436, 1330, 1191, 1138, 1111; MS (TOF CI)  $m/z$  (relativní intenzita) 253.1 [M+Na]<sup>+</sup> (1), 239.1 (4), 227.1 (12), 199.1 (100), 171.1 (45), 143.1 (5), 131.1 (4), 77.0 (1); HRMS (ESI)  $m/z$  vypočteno pro C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>Na: 253.0835, nalezeno: 253.0834.

#### Adice alkoholu na trifluorpropyn:



Bezvodý dichlormethan (25 ml) pod atmosférou Ar byl ochlazen na  $-60$  °C a při této teplotě byl asi 10 minut probubláván trifluorpropynem **257**. Poté byl přidán alkohol (5 mmol) a triethylamin (2,1 ml, 15 mmol) a po 30 minutách byla reakční směs ohřáta na laboratorní teplotu. Po 2,5 hodinách reakce zčernala a z TLC vymizela skvrna výchozí látky. Směs byla vytřepána mezi nasycený vodný roztok NH<sub>4</sub>Cl a ethyl-acetát, organická fáze byla vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a rozpouštědlo odpařeno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií s využitím mobilní fáze PE/EtOAc.

#### **(E)-2-[4-(3,3,3-Trifluorprop-1-enyloxy)but-2-ynyloxy]tetrahydropyran (258)**

Detaily reakce: alkohol: R = CH<sub>2</sub>OTHP (**214a**) (851 mg), mobilní fáze PE/EtOAc (9:1).

Výtěžek: 727 mg (55 %), žlutá olejovitá kapalina. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.02 (dq,  $J = 12.8$  Hz,  $J = 2.1$  Hz, 1H, H1"), 5.09 (dq,  $J = 12.8$  Hz,  $J = 6.5$  Hz, 1H, H2"), 4.78 (t,  $J = 3.1$  Hz, 1H, OCH), 4.52 (t,  $J = 1.8$  Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.39–4.24 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.87–3.78 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>), 3.57–3.49 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>), 1.88–1.49 (m, 6H, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  152.9 (q,  $J = 7.6$  Hz), 124.4 (d,  $J = 267.0$  Hz), 97.0, 96.0 (q,  $J = 33.9$  Hz), 85.1, 78.7, 62.0, 58.2, 54.0, 30.1, 25.3, 18.9; MS (ESI)  $m/z$  (relativní intenzita) 287.1 [M+Na]<sup>+</sup> (100), 235.1 (16), 229.1 (4), 211.1 (9); HRMS (ESI)  $m/z$  vypočteno pro C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>O<sub>3</sub>F<sub>3</sub>Na: 287.0866, nalezeno: 287.0863.

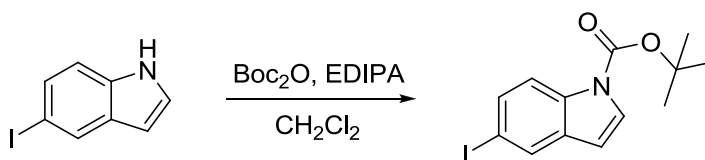
### **(E)-1-(3-Fenylpropargyloxy)-3,3,3-trifluorprop-1-en (271)**

Detaily reakce: alkohol: R = Ph (**253a**) (0,65 ml), mobilní fáze PE/EtOAc (95:5).

Výtěžek: 1,13 g (100 %), žlutá olejovitá kapalina.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.51-7.43 (m, 2H, Ar), 7.38-7.30 (m, 3H, Ar), 7.11 (dq,  $J = 12.8$  Hz,  $J = 2.0$  Hz, 1H, H1), 5.18 (dq,  $J = 12.8$  Hz,  $J = 6.5$  Hz, 1H, H2), 4.71 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  153.0 (q,  $J = 7.8$  Hz), 131.8, 129.1, 128.4, 124.5 (q,  $J = 266.9$  Hz), 121.7, 96.1 (q,  $J = 33.8$  Hz), 88.6, 81.7, 58.7; **IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] 2870, 2228, 1682, 1662, 1491, 1444, 1371, 1346, 1327, 1260, 1207, 1179, 1093; **MS (TOF EI)**  $m/z$  (relativní intenzita) 225.1 [ $\text{M}$ ] $^+$  (18), 157.1 (27), 115.0 (100), 105.0 (18), 89.0 (17), 63 (10); **HRMS (TOF EI)**  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{OF}_3$ : 225.0527, nalezeno: 225.0533.

### Příprava methyl-3-(Boc-indol-5-yl-propargyloxy)akrylátu:

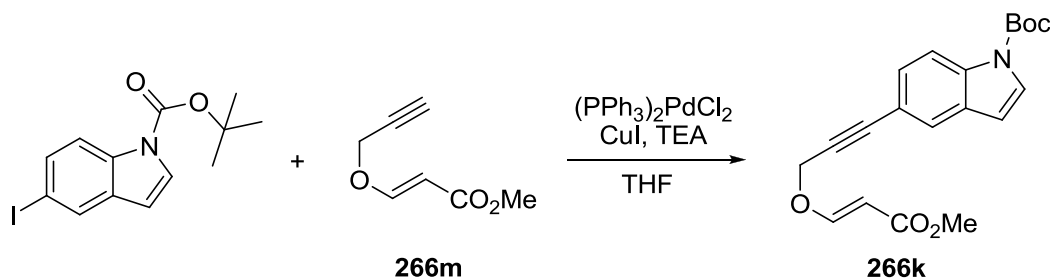
#### **terc-Butyl-5-jod-1H-indol-1-karboxylát**



K přípravě bylo využito podmínek popsanych v literatuře.<sup>184</sup> K roztoku 5-jod-1H-indolu (1,22 g, 5 mmol) v dichlormethanu (25 ml) byl přidán di(*terc*-butyl)-dikarbonát (1,35 g, 6 mmol), *N*-ethyl-*N,N*-diisopropylamin (1,3 ml, 7,5 mmol) a katalytické množství 4-(dimethylamino)pyridinu. Reakční směs byla míchána za laboratorní teploty po dobu 16 hodin a vytřepána mezi nasycený vodný roztok  $\text{NH}_4\text{Cl}$  a ethyl-acetát, organická fáze byla vysušena bezvodým  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a rozpouštědlo odpařeno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií s využitím mobilní fáze PE/EtOAc (9:1).

Výtěžek: 1,72 g (100 %), bílá krystalická látka, t.t. 51,0 °C.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.95-7.88 (m, 2H, Ar), 7.60-7.53 (m, 2H, Ar), 6.50-6.47 (m, 1H, Ar), 1.67 (s, 9H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  180.6, 149.4, 134.4, 132.6, 129.7, 126.6, 117.0, 106.2, 86.6, 84.1, 28.1; **IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] 3163, 2982, 1734, 1531, 1443, 1367, 1362, 1341, 1325, 1276, 1249, 1200, 1184, 1157, 1130, 1084. MS spektra jsou popsána v literatuře.<sup>185</sup>

**(E)-*tert*-Butyl-5-[3-(2-(methoxykarbonyl)vinyloxy)prop-1-ynyl]-1*H*-indol-1-karboxylát (266k)**

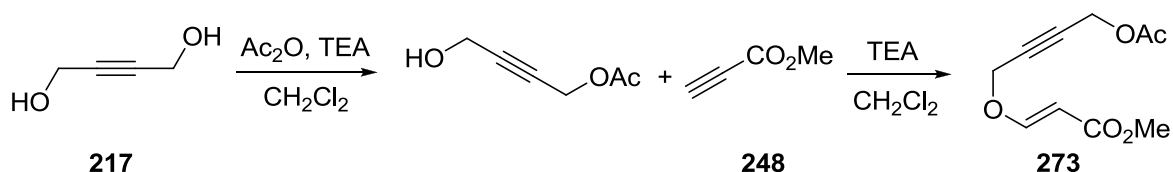


K roztoku *tert*-butyl-5-jod-1*H*-indol-1-karboxylátu (344 mg, 1 mmol) v bezvodém THF (7,5 ml) pod atmosférou Ar byl přidán  $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$  (35 mg, 0,05 mmol),  $\text{CuI}$  (9,5 mg, 0,05 mmol), triethylamin (1,4 ml, 10 mmol) a (*E*)-methyl-3-propargyloxyakrylát **266m** (155 mg, 1,1 mmol). Reakční směs byla zahřívána 6 hodin při 50 °C a poté byla vytřepána mezi nasycený vodný roztok  $\text{NH}_4\text{Cl}$  a ethyl-acetát, organická fáze byla vysušena bezvodým  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a rozpouštědlo odpařeno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií s využitím mobilní fáze PE/EtOAc (9:1).

Výtěžek: 174 mg (49 %), hnědá olejovitá kapalina.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.13-8.06 (m, 1H, Ar), 7.70-7.64 (m, 2H, CH, Ar, overlapped), 7.63-7.59 (m, 1H, Ar), 7.42-7.36 (m, 1H, Ar), 6.55-6.52 (m, 1H, Ar), 5.41 (d,  $J = 12.6$  Hz, 1H, CH), 4.77 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.72 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 1.67 (s, 9H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  180.6, 167.8, 161.0, 149.4, 130.4, 127.8, 126.9, 124.9, 115.7, 115.2, 107.0, 97.9, 89.2, 84.1, 80.5, 59.3, 51.2, 28.1; **IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] 2980, 2229, 1732, 1645, 1625, 1468, 1437, 1366, 1331, 1286, 1257, 1231, 1154, 1132, 1084; **LRMS** (APCI)  $m/z$  (relativní intenzita) 355.8 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  (100), 327.9 (15), 299.8 (24), 253.7 (28), 199.4 (11).

Příprava substrátů nepodléhajících cyklizaci:

**(E)-Methyl-3-(4-acetoxybut-2-ynyloxy)akrylát (273)**



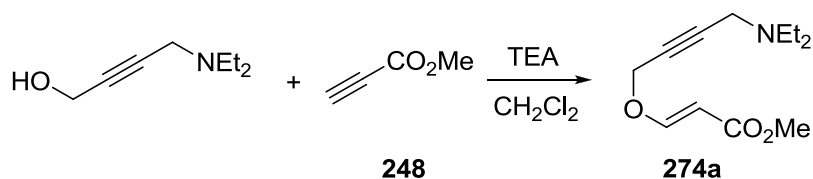
K roztoku butyndiolu **217** (870 mg, 10 mmol) v bezvodém dichlormethanu (35 ml) byl přidán acetanhydrid (1,04 ml, 11 mmol), triethylamin (1,8 ml, 13 mmol) a katalytické množství 4-(dimethylamino)pyridinu. Reakční směs byla míchána za laboratorní teploty po dobu

1,5 hodiny a vytřepána mezi 5% vodný roztok NaHCO<sub>3</sub> a ethyl-acetát, organická fáze byla vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a rozpouštědlo odpařeno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií s využitím mobilní fáze PE/EtOAc (8:2 – 1:1) (gradientová eluce). Výtěžek: 243 mg (19 %), bezbarvá olejovitá kapalina. Naměřená spektra se shodovala s daty popsanými v literatuře.<sup>186</sup>

K roztoku 4-hydroxybut-2-ynyl-acetátu (234 mg, 1,83 mmol) v bezvodém dichlor-methanu (9,5 ml) byl přidán methyl-propiolát **248** (0,16 ml, 1,83 mmol) a triethylamin (0,7 ml, 5,5 mmol). Reakční směs byla míchána za laboratorní teploty 18 hodin a vytřepána mezi nasycený vodný roztok NH<sub>4</sub>Cl a ethyl-acetát, organická fáze byla vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a rozpouštědlo odpařeno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií s využitím mobilní fáze PE/EtOAc (8:2).

Výtěžek: 362 mg (93 %), žlutá amorfni látka. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.55 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, H3), 5.30 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, H2), 4.72-4.70 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.56-4.54 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.70 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.09 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.1, 167.6, 160.6, 98.1, 82.8, 79.6, 58.3, 51.9, 51.2, 20.6.

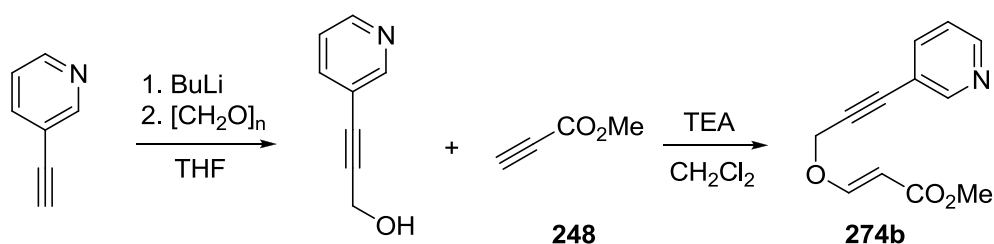
#### (*E*)-Methyl-3-(4-(diethylamino)but-2-ynyloxy)akrylát (**274a**)



K roztoku 4-(diethylamino)but-2-yn-1-olu (0,31 ml, 2 mmol) v bezvodém dichlor-methanu (10 ml) byl přidán methyl-propiolát **248** (0,17 ml, 2 mmol) a triethylamin (0,8 ml, 6 mmol). Reakční směs byla míchána za laboratorní teploty 18 hodin a vytřepána mezi nasycený vodný roztok NH<sub>4</sub>Cl a ethyl-acetát, organická fáze byla vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a rozpouštědlo odpařeno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií s využitím mobilní fáze PE/EtOAc (1:1).

Výtěžek: 402 mg (89 %), žlutá olejovitá kapalina. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.57 (d, *J* = 12.7 Hz, 2H, H3), 5.31 (d, *J* = 12.7 Hz, 2H, H2), 4.55-4.53 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.69 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.50-3.48 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.55 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H, NCH<sub>2</sub>), 1.07 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.7, 160.7, 97.9, 83.6, 78.0, 58.6, 51.2, 47.2, 40.7, 12.3.

**(E)-Methyl-3-(3-(pyridin-3-yl)propargyloxy)akrylát (274b)**



3-Ethynylpyridin (526 mg, 5 mmol) byl rozpuštěn v bezvodém THF (10 ml) pod atmosférou Ar a reakční směs byla ochlazena na  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Při této teplotě byl postupně přikapán roztok 2,5 M butyllithia v hexanu (2 ml, 5 mmol) a po 30 minutách byl přisypán paraformaldehyd (275 mg, 9 mmol). Směs byla postupně ohřáta na laboratorní teplotu a míchána 3 hodiny. Poté byla vytřepána mezi nasycený vodný roztok NH<sub>4</sub>Cl a ethyl-acetát, organická fáze byla vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a rozpouštědlo odpařeno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií s využitím mobilní fáze PE/EtOAc (6:4 – 1:1) (gradientová eluce).

Výtěžek: 549 mg (83 %), bílá krystalická látka. Naměřená spektra se shodovala s daty popsanými v literatuře.<sup>187</sup>

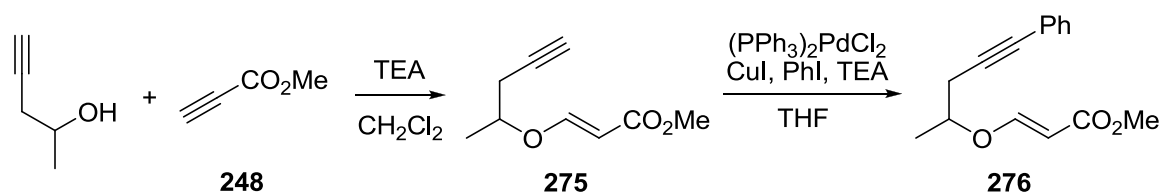
K roztoku 3-(pyridin-3-yl)prop-2-yn-1-olu (500 mg, 3,76 mmol) v bezvodém dichlormethanu (19 ml) byl přidán methyl-propiolát **248** (0,32 ml, 3,76 mmol) a triethylamin (1,5 ml, 11,3 mmol). Reakční směs byla míchána 2 hodiny za laboratorní teploty a vytřepána mezi nasycený vodný roztok NH<sub>4</sub>Cl a ethyl-acetát, organická fáze byla vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a rozpouštědlo odpařeno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií s využitím mobilní fáze PE/EtOAc (7:3).

Výtěžek: 817 mg (100 %), žlutá olejovitá kapalina. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.69-8.66 (m, 1H, Ar), 8.58-8.54 (m, 1H, Ar), 7.76-7.71 (m, 1H, Ar), 7.62 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H, H3), 7.29–7.24 (m, 1H, Ar), 5.38 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, H2), 4.76 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.71 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.6, 160.7, 152.4, 149.3, 138.9, 123.0, 118.9, 98.1, 85.3, 85.0, 58.8, 51.3.



## Příprava 1,6-enynů:

### **(E)-Methyl-3-(5-fenylpent-4-yn-2-yloxy)akrylát (276)**



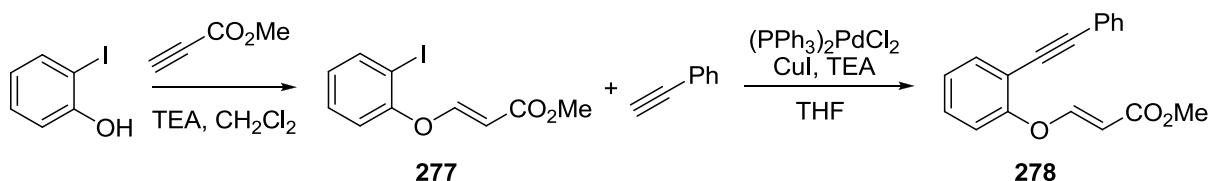
K roztoku pent-4-yn-2-olu (0,24 ml, 2,5 mmol) v bezvodém dichlormethanu (12,5 ml) pod atmosférou Ar byl přidán methyl-propiolát **248** (0,22 ml, 2,5 mmol) a triethylamin (1 ml, 7,5 mmol). Reakční směs byla míchána 3 hodiny za laboratorní teploty a vytřepána mezi nasycený vodný roztok NH<sub>4</sub>Cl a ethyl-acetát, organická fáze byla vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a rozpouštědlo odpařeno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií s využitím mobilní fáze PE/EtOAc (95:5 – 9:1) (gradientová eluce).

Výtěžek: 272 mg (65 %), žlutá olejovitá kapalina. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.52 (d, *J* = 12.5, 1H, H3), 5.27 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H, H2), 4.19 (q, *J* = 6.2 Hz, 1H, H1'), 3.68 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.59–2.38 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.05 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, CH), 1.38 (d, *J* = 6.2 Hz, 4H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.2, 161.2, 97.5, 79.2, 77.2, 71.1, 51.1, 26.0, 19.3.

K roztoku jodbenzenu (0,07 ml, 0,62 mmol) v bezvodém THF (2 ml) pod atmosférou Ar byl přidán (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (22 mg, 0,03 mmol), CuI (6 mg, 0,03 mmol) a triethylamin (0,9 ml, 6,2 mmol). Poté byl k reakční směsi přenesen (E)-methyl-3-(pent-4-yn-2-yloxy)akrylát **275** (105 mg, 0,62 mmol), směs byla míchána 18 hodin při laboratorní teplotě a vytřepána mezi nasycený vodný roztok NH<sub>4</sub>Cl a ethyl-acetát, organická fáze byla vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a rozpouštědlo odpařeno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií s využitím mobilní fáze PE/EtOAc (95:5).

Výtěžek: 122 mg (81 %), žlutá olejovitá kapalina. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.28 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H, H3), 7.11–7.05 (m, 2H, Ar), 7.00–6.93 (m, 3H, Ar), 4.99 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H, H2), 3.96 (q, *J* = 6.2 Hz, 1H, H1'), 3.37 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.50–2.28 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.12 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.3, 161.6, 131.6, 128.2, 128.0, 123.1, 97.4, 84.7, 83.2, 77.7, 51.1, 27.0, 19.6.

### (E)-Methyl-3-(2-(fenylethynyl)fenoxy)akrylát



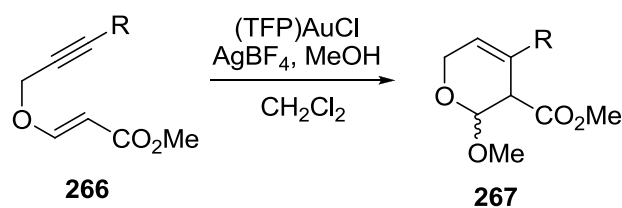
K roztoku 2-jodfenolu (561 mg, 2,5 mmol) v bezvodém dichlormethanu (12,5 ml) pod atmosférou Ar byl přidán methyl-propiolát **248** (0,22 ml, 2,5 mmol) a triethylamin (1 ml, 7,5 mmol). Reakční směs byla míchána 2 hodiny za laboratorní teploty a vytřepána mezi nasycený vodný roztok  $\text{NH}_4\text{Cl}$  a ethyl-acetát, organická fáze byla vysušena bezvodým  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a rozpouštědlo odpařeno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií s využitím mobilní fáze PE/EtOAc (95:5).

Výtěžek: 697 mg (92 %), bezbarvá olejovitá kapalina. Naměřená spektra se shodovala s daty popsanými v literatuře.<sup>188</sup>

K roztoku (*E*)-methyl-3-(2-jodfenoxy)akrylátu **277** (152 mg, 0,5 mmol) v bezvodém THF (3,5 ml) pod atmosférou Ar byl přidán  $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$  (18 mg, 0,025 mmol), CuI (5 mg, 0,025 mmol), triethylamin (0,35 ml, 2,5 mmol) a fenylacetylen (0,06 ml, 0,5 mmol). Reakční směs byla míchána 18 hodin při laboratorní teplotě a vytřepána mezi nasycený vodný roztok  $\text{NH}_4\text{Cl}$  a ethyl-acetát, organická fáze byla vysušena bezvodým  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a rozpouštědlo odpařeno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií s využitím mobilní fáze PE/EtOAc (95:5).

Výtěžek: 130 mg (93 %), hnědá krystalická látka, t.t. 59,0 °C.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.86 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H, H3), 7.59–7.49 (m, 3H, Ar), 7.39–7.32 (m, 4H, Ar), 7.23–7.09 (m, 2H, Ar), 5.57 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H, H2), 3.72 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.6, 159.9, 155.9, 133.6, 131.6, 129.8, 128.6, 128.3, 125.3, 122.8, 118.9, 115.5, 101.5, 95.1, 83.8, 51.3.

#### Obecný postup cyklizace na dihydropyrany:



Do vyžíhané baňky byl pod atmosférou Ar vpraven  $(\text{TFP})\text{AuCl}$  (23 mg, 0,05 mmol),  $\text{AgBF}_4$  (10 mg, 0,05 mmol), bezvodý dichlormethan (10 ml) a bezvodý methanol (0,13 ml,

3 mmol). Ke směsi byl poté přidán roztok propargyl(vinyl)etheru **266** (1 mmol) v bezvodém dichlormethanu (6,5 ml) a reakční směs byla míchána za laboratorní teploty po dobu 0,5 – 20 hodin dokud podle TLC nedošlo k vymizení výchozí látky. Směs byla přefiltrována přes vatu a rozpouštědlo odpařeno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií s využitím mobilní fáze PE/EtOAc.

### **Methyl-4-fenyl-3,6-dihydro-2-methoxy-2H-pyran-3-karboxylát (267a)**

Detaily reakce: ether: R = Ph (**266a**) (216 mg), čas: 30 min., mobilní fáze: PE/EtOAc (9:1).

Výtěžek: 243 mg (98 % - 66 % *trans*, 32 % *cis*), nažloutlá amorfnní látka.

**trans izomer:**  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36-7.22 (m, 5H, Ar), 6.22 (t,  $J = 3.0$  Hz, 1H, H5), 5.15 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H, H2), 4.38 (t,  $J = 2.2$  Hz, 2H, H6), 3.73-3.69 (m, 1H, H3), 3.63 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ), 3.51 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.9, 139.1, 130.1, 128.4, 127.5, 125.2, 123.7, 98.6, 60.7, 55.8, 52.3, 48.0; **IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] 2926, 2851, 1723, 1652, 1598, 1496, 1437, 1364, 1240, 1194, 1136, 1093, 1072; **MS (TOF EI)**  $m/z$  (relativní intenzita) 248.1 [ $\text{M}]^+$  (4), 216.1 (15), 184.1 (15), 157.1 (100), 129.1 (68), 115.1 (19), 77 (10); **HRMS (ESI)**  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{Na}$ : 271.0946, nalezeno: 271.0941; **Elementární analýza** vypočteno pro  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_4$ : C, 67.7; H, 6.5; O, 25.8; nalezeno: C, 67.7; H, 6.6; O, 25.7 %.

**cis izomer:**  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.33-7.22 (m, 5H, Ar), 6.24-6.21 (m, 1H, H5), 4.98 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H, H2), 4.54 (dt,  $J = 17.0$  Hz,  $J = 2.6$  Hz, 1H, H6), 4.32 (dt,  $J = 17.0$  Hz,  $J = 2.6$  Hz, 1H, H6), 3.98-4.00 (m, 1H, H3), 3.59 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ), 3.52 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.0, 139.1, 131.2, 128.5, 127.5, 124.8, 124.2, 98.5, 62.0, 56.4, 52.2, 47.5; **IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] 2936, 2838, 1730, 1654, 1492, 1446, 1438, 1366, 1249, 1238, 1206, 1135, 1101, 1079; **MS (TOF CI)**  $m/z$  (relativní intenzita) 249.1 [ $\text{M}+\text{H}]^+$  (3), 231.1 (6), 217.1 (37), 189.1 (100), 157.1 (23), 129.1 (4); **HRMS (TOF CI)**  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_4$ : 249.1127, nalezeno: 249.1124; **Elementární analýza** vypočteno pro  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_4$ : C, 67.7; H, 6.5; O, 25.8; nalezeno: C, 67.9; H, 6.65; O, 25.5 %.

### **Methyl-3,6-dihydro-2-methoxy-4-methyl-2H-pyran-3-karboxylát (267b)**

Detaily reakce: ether: R = Me (**266b**) (154 mg), čas: 1 hod., mobilní fáze: PE/EtOAc (95:5).

Výtěžek: 130 mg (70 % - 57 % *trans*, 13 % *cis*), nažloutlá olejovitá kapalina.

**trans izomer:**  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.60-5.57 (m, 1H, H5), 4.96 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H, H2), 4.16-4.11 (m, 2H, H6), 3.71 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ), 3.44 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.98 (s, 1H, H3), 1.73-1.75 (m, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.0, 126.6, 121.7, 98.6, 60.6, 55.8,

52.1, 50.2, 22.0; **IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] 2918, 2848, 1736, 1436, 1388, 1325, 1306, 1194, 1157, 1137, 1110, 1082, 1073; **MS (TOF CI)**  $m/z$  (relativní intenzita) 209.1 [ $\text{M}+\text{Na}$ ]<sup>+</sup> (3), 183.1 (22), 169.0 (100), 155.1 (1), 141.1 (3), 112.1 (3); **HRMS (ESI)**  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_4\text{Na}$ : 209.0784, nalezeno: 209.0784; **Elementární analýza** vypočteno pro  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_4$ : C, 58.05; H, 7.6; O, 34.4; nalezeno: C, 58.1; H, 7.7; O, 34.2 %.

**cis izomer:** <sup>1</sup>H NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.65-5.62 (m, 1H, H5), 4.87 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H, H2), 4.32-4.25 (m, 1H, H6), 4.07-4.01 (m, 1H, H6), 3.72 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ), 3.45 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.33-3.28 (m, 1H, H3), 1.76 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.0, 127.4, 122.3, 98.0, 60.8, 56.1, 52.0, 49.5, 21.3; **LRMS (APCI)**  $m/z$  (relativní intenzita) 187.2 [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup> (1), 169.2 (100), 155.2 (21), 141.3 (15), 128.2 (9), 111.9 (6); **Elementární analýza** vypočteno pro  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_4$ : C, 58.05; H, 7.6; O, 34.4; nalezeno: C, 58.3; H, 7.5; O, 34.2 %.

### **Methyl-3,6-dihydro-2-methoxy-4-pentyl-2H-pyran-3-karboxylát (267c)**

Detaily reakce: ether: R = n- $\text{C}_6\text{H}_{11}$  (**266b**) (210 mg), čas: 1 hod., mobilní fáze: PE/EtOAc (98:2).

Výtěžek: 201 mg (83 % - 62 % *trans*, 21 % *cis*), bezbarvá olejovitá kapalina.

**trans izomer:** <sup>1</sup>H NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.63-5.53 (m, 1H, H5), 4.94 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H, H2), 4.21-4.13 (m, 2H, H6), 3.72 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ), 3.45 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.08-3.05 (m, 1H, H3), 2.08-1.90 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.48-1.19 (m, 6H,  $\text{CH}_2$ ), 0.87 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.3, 130.9, 120.6, 98.9, 60.9, 55.8, 52.1, 49.2, 35.2, 31.4, 26.5, 22.4, 14.0; **IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] 2953, 2929, 2857, 1736, 1435, 1383, 1312, 1244, 1193, 1138, 1118, 1097, 1069; **MS (TOF CI)**  $m/z$  (relativní intenzita) 243.2 [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup> (6), 225.1 (8), 211.1 (100), 193.1 (32), 183.1 (27), 179.1 (13), 151.1 (28); **HRMS (TOF CI)**  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{O}_4$ : 243.1596, nalezeno: 243.1599; **Elementární analýza** vypočteno pro  $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_4$ : C, 64.4; H, 9.15; O, 26.4; nalezeno: C, 64.5; H, 9.3; O, 26.2 %.

**cis izomer:** <sup>1</sup>H NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.62-5.59 (m, 1H, H5), 4.80 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H, H2), 4.31 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H, H6), 4.07 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H, H6), 3.70 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ), 3.48 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.34-3.30 (m, 1H, H3), 2.05 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.40-1.18 (m, 6H,  $\text{CH}_2$ ), 0.84 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.1, 131.7, 121.3, 98.3, 61.4, 56.1, 51.9, 48.3, 34.8, 31.3, 26.7, 22.4, 13.9; **IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] 2953, 2929, 2857, 1750, 1677, 1435, 1382, 1363, 1306, 1270, 1246, 1193, 1139, 1119, 1090, 1059; **LRMS (APCI)**  $m/z$  (relativní intenzita) 243.1 [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup> (6), 224.8 (30), 212.4 (48), 210.8 (100), 192.9 (25), 183.8 (8), 162.7 (9), 151.0 (14), 134.7 (12), 121.7 (9); **Elementární analýza** vypočteno pro  $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_4$ : C, 64.4; H, 9.15; O, 26.4; nalezeno: C, 64.2; H, 9.1; O,

26.7 %.

### **Methyl-3,6-dihydro-2-methoxy-4-(1-naftyl)-2H-pyran-3-karboxylát (267d)**

Detaily reakce: ether: R = 1-naftyl (**266d**) (266 mg), čas: 1,5 hod., mobilní fáze: PE/EtOAc (95:5 – 9:1) (gradientová eluce).

Výtěžek: 251 mg (84 % - 61 % *trans*, 23 % *cis*), nažloutlá krystalická látka, t.t. 110,5 °C (*trans*), 95,0 °C (*cis*).

**trans izomer:** <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.18-8.14 (m, 1H, Ar), 7.87-7.83 (m, 1H, Ar), 7.81-7.86 (m, 1H, Ar), 7.52-7.35 (m, 4H, Ar), 5.98-5.96 (m, 1H, H5), 5.24-5.22 (m, 1H, H2), 4.47-4.43 (m, 2H, H6), 3.70-3.66 (m, 1H, H3), 3.61 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.50 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.6, 138.4, 133.6, 131.4, 130.1, 128.2, 127.7, 127.2, 126.1, 126.0, 125.7, 125.4, 125.2, 98.5, 60.6, 55.9, 52.0, 50.4; **IR** (ATR) ν<sub>max</sub> [cm<sup>-1</sup>] 3061, 3003, 2945, 2917, 2856, 1732, 1591, 1506, 1441, 1360, 1321, 1274, 1218, 1190, 1136, 1069; **MS (TOF EI)** *m/z* (relativní intenzita) 298.1 [M]<sup>+</sup> (19), 266.1 (7), 234.1 (20), 207.1 (98), 195.1 (17), 179.1 (100), 165.1 (32), 152.1 (28), 127.1 (3), 89.0 (7); **HRMS (TOF EI)** *m/z* vypočteno pro C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>: 298.1205, nalezeno: 298.1200; **Elementární analýza** vypočteno pro C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>: C, 72.5; H, 6.1; O, 21.45; nalezeno: C, 72.2; H, 6.2; O, 21.6 %.

**cis izomer:** <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.09-8.03 (m, 1H, Ar), 7.86-7.82 (m, 1H, Ar), 7.79-7.75 (m, 1H, Ar), 7.51-7.39 (m, 3H, Ar), 7.32-7.28 (m, 1H, Ar), 6.02-6.00 (m, 1H, H5), 5.11 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H, H2), 4.65 (dt, *J* = 16.7 Hz, *J* = 2.3 Hz, 1H, H6), 4.41-4.35 (dt, *J* = 16.7 Hz, *J* = 2.3 Hz, 1H, H6), 3.98-3.94 (m, 1H, H3), 3.58 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.49 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.5, 138.0, 133.8, 131.3, 130.8, 128.3, 128.1, 127.7, 126.0, 125.7, 125.3, 125.2, 125.1, 98.7, 62.1, 56.4, 51.9, 50.0; **IR** (ATR) ν<sub>max</sub> [cm<sup>-1</sup>] 3042, 3006, 2928, 2831, 1739, 1506, 1442, 1384, 1358, 1259, 1244, 1211, 1193, 1156, 1137, 1110, 1102; **MS (TOF EI)** *m/z* (relativní intenzita) 298.1 [M]<sup>+</sup> (9), 266.1 (4), 234.1 (7), 207.1 (100), 195.1 (8), 179.1 (75), 165.1 (22), 152.1 (17), 127.1 (2), 89.0 (5); **HRMS (TOF EI)** *m/z* vypočteno pro C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>: 298.1205, nalezeno: 298.1193; **Elementární analýza** vypočteno pro C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>: C, 72.5; H, 6.1; O, 21.45; nalezeno: C, 72.7; H, 6.0; O, 21.3 %.

### **Methyl-3,6-dihydro-2-methoxy-4-(3-thienyl)-2H-pyran-3-karboxylát (267e)**

Detaily reakce: ether: R = 3-thienyl (**266e**) (222 mg), čas: 1 hod., mobilní fáze: PE/EtOAc (95:5).

Výtěžek: 221 mg (87 % - 61 % *trans*, 26 % *cis*), nažloutlá krystalická látka, t.t. 82,5 °C (*trans*), nažloutlá amorfni látka (*cis*).

**trans izomer:**  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.27-7.24 (m, 1H, Ar), 7.21-7.18 (m, 1H, Ar), 7.10-7.08 (m, 1H, Ar), 6.24 (t,  $J = 2.9$  Hz, 1H, H5), 5.11 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H, H2), 4.37-4.34 (m, 2H, H6), 3.69 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ), 3.62-3.59 (m, 1H, H3), 3.49 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.9, 140.8, 125.8, 125.1, 124.7, 122.3, 119.4, 98.2, 60.1, 55.8, 52.5, 48.2; **IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] 3104, 2950, 2842, 1729, 1435, 1386, 1364, 1321, 1246, 1197, 1165, 1134, 1070; **MS (TOF EI)**  $m/z$  (relativní intenzita) 254.1 [ $\text{M}]^+$  (19), 222.0 (15), 190.0 (27), 179.0 (15), 163.0 (100), 135.0 (62), 121.0 (11), 109.0 (13), 91.1 (21); **HRMS (TOF EI)**  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{S}$ : 254.0613, nalezeno: 254.0612; **Elementární analýza** vypočteno pro  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{S}$ : C, 56.7; H, 5.55; O, 25.2; S, 12.6; nalezeno: C, 56.7; H, 5.7; O, 25.3; S, 12.3 %.

**cis izomer:**  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.29-7.25 (m, 1H, Ar), 7.21-7.13 (m, 2H, Ar), 6.27 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1H, H5), 4.85 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H, H2), 4.63 – 4.57 (m, 1H, H6), 4.39-4.33 (m, 1H, H6), 3.84-3.81 (m, 1H, H3), 3.69 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ), 3.54 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.2, 140.3, 126.9, 126.0, 124.5, 122.9, 119.5, 98.9, 63.1, 56.5, 52.3, 48.0; **IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] 3103, 2952, 2923, 2851, 1724, 1428, 1380, 1370, 1251, 1238, 1203, 1136, 1108, 1076; **MS (TOF EI)**  $m/z$  (relativní intenzita) 254.1 [ $\text{M}]^+$  (5), 222.0 (12), 195.0 (13), 179.0 (12), 163.0 (100), 135.0 (47), 121.0 (7), 109.0 (10), 91.1 (13); **HRMS (TOF EI)**  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{S}$ : 254.0613, nalezeno: 254.0621; **Elementární analýza** vypočteno pro  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{S}$ : C, 56.7; H, 5.55; O, 25.2; S, 12.6; nalezeno: C, 56.9; H, 5.3; O, 25.5; S, 12.3 %.

### Methyl-4-allyl-3,6-dihydro-2-methoxy-2H-pyran-3-karboxylát (267f)

Detaily reakce: ether: R = allyl (**266f**) (180 mg), čas: 2 hod., mobilní fáze: PE/EtOAc (98:2).

Výtěžek: 142 mg (67 % - 52 % *trans*, 15 % *cis*), bezbarvá olejovitá kapalina.

**trans izomer:**  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.80-5.69 (m, 1H, H2'), 5.63 (s, 1H, H5), 5.09-5.04 (m, 2H, H3'), 5.02-4.95 (m, 1H, H2), 4.18-4.14 (m, 2H, H6), 3.70 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ), 3.43 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.06 (s, 1H, H3), 2.86-2.71 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.0, 134.6, 128.9, 122.2, 117.3, 98.5, 60.4, 55.7, 52.1, 48.5, 39.7; **IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] 2951, 2847, 1737, 1638, 1435, 1385, 1364, 1312, 1257, 1194, 1171, 1136, 1107, 1080, 1070; **MS (TOF EI)**  $m/z$  (relativní intenzita) 212.1 [ $\text{M}]^+$  (1), 180.1 (19), 171.1 (7), 152.1 (50), 139.0 (53), 121.1 (100), 91.0 (79), 77.0 (47), 65.0 (13), 59.0 (12); **HRMS (ESI)**  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{Na}$ : 235.0941, nalezeno: 235.0940; **Elementární analýza** vypočteno pro  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_4$ : C, 62.25; H, 7.6; O, 30.15; nalezeno: C, 62.4; H, 7.6; O, 30.0 %.

**cis izomer:**  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.77-5.63 (m, 2H, H2', H5, overlapped), 5.08-5.00

(m, 2H, H3'), 4.86 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H, H2), 4.36-4.29 (m, 1H, H6), 4.12-4.04 (m, 1H, H6), 3.71 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.45 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.39-3.35 (m, 1H, H3), 2.92-2.78 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  169.9, 134.9, 129.9, 122.8, 117.4, 98.1, 61.0, 56.1, 52.0, 47.9, 39.4; IR (ATR)  $\nu_{\max}$  [cm<sup>-1</sup>] 2951, 2926, 2854, 1749, 1638, 1435, 1383, 1362, 1312, 1267, 1191, 1170, 1136, 1113, 1087, 1059; LRMS (APCI)  $m/z$  (relativní intenzita) 213.0 [M+H]<sup>+</sup> (4), 181.0 (30), 153.1 (41), 140.0 (38), 121.9 (91), 92.0 (100), 78.0 (5), 60.0 (7); Elementární analýza vypočteno pro C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>: C, 62.25; H, 7.6; O, 30.15; nalezeno: C, 61.9; H, 7.9; O, 30.2 %.

### Methyl-4-benzyl-3,6-dihydro-2-methoxy-2H-pyran-3-karboxylát (267g)

Detaily reakce: ether: R = benzyl (266g) (230 mg), čas: 1 hod., mobilní fáze: PE/EtOAc (98:2).

Výtěžek: 197 mg (75 % - 57 % *trans*, 18 % *cis*), bezbarvá olejovitá kapalina.

*trans* izomer: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.34-7.16 (m, 5H, Ar), 5.52 (s, 1H, H5), 5.00 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H, H2), 4.20-4.16 (m, 2H, H6), 3.68 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.47-3.32 (m, 5H, OCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), 3.04 (bs, 1H, H3); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  171.0, 138.0, 130.1, 129.3, 128.3, 126.3, 123.1, 98.5, 60.4, 55.7, 52.1, 48.5, 41.8; IR (ATR)  $\nu_{\max}$  [cm<sup>-1</sup>] 3027, 2930, 2848, 1736, 1602, 1495, 1453, 1435, 1384, 1364, 1311, 1255, 1195, 1168, 1134, 1107, 1081, 1070; MS (TOF EI)  $m/z$  (relativní intenzita) 262.1 [M]<sup>+</sup> (1), 230.1 (21), 202.1 (92), 171.1 (100), 143.1 (96), 139.0 (61), 128.1 (79), 115.1 (42), 91.1 (49), 65.0 (15), 59.0 (6); HRMS (ESI)  $m/z$  vypočteno pro C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>O<sub>4</sub>: 263.1278, nalezeno: 263.1278; Elementární analýza vypočteno pro C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>: C, 68.7; H, 6.9; O, 24.4; nalezeno: C, 68.8; H, 6.8; O, 24.4 %.

*cis* izomer: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.32-7.13 (m, 5H, Ar), 5.69-5.65 (m, 1H, H5), 4.83 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H, H2), 4.39-4.30 (m, 1H, H6), 4.14-4.07 (m, 1H, H6), 3.72-3.70 (m, 5H, COOCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>, overlapped), 3.45 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.28-3.25 (m, 1H, H3); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  169.9, 138.2, 131.2, 129.2, 128.4, 126.4, 123.4, 98.1, 60.9, 56.1, 52.0, 47.5, 41.5; IR (ATR)  $\nu_{\max}$  [cm<sup>-1</sup>] 2954, 2923, 2853, 1739, 1642, 1494, 1462, 1378, 1364, 1312, 1248, 1189, 1161, 1136, 1112, 1083, 1061; MS (TOF EI)  $m/z$  (relativní intenzita) 262.1 [M]<sup>+</sup> (1), 230.1 (19), 202.1 (89), 171.1 (98), 143.1 (100), 139.0 (60), 128.1 (75), 115.1 (38), 91.1 (44), 65.0 (15), 59.0 (7); HRMS (ESI)  $m/z$  vypočteno pro C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>O<sub>4</sub>: 263.1278, nalezeno: 263.1278; Elementární analýza vypočteno pro C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>: C, 68.7; H, 6.9; O, 24.4; nalezeno: C, 69.0; H, 6.65; O, 24.3 %.

## Methyl-4-(benzyloxymethyl)-3,6-dihydro-2-methoxy-2H-pyran-3-karboxylát (267h)

Detaily reakce: ether: R = benzyloxymethyl (**266h**) (260 mg), čas: 2 hod., mobilní fáze: PE/EtOAc (95:5).

Výtěžek: 205 mg (70 % - 49 % *trans*, 21 % *cis*), bílá amorfnní látka.

**trans izomer:**  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38-7.27 (m, 5H, Ar), 5.93-5.90 (m, 1H, H5), 5.08 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H, H2), 4.51 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.41 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.24-4.21 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.12-4.08 (m, 1H, H6), 3.99-3.94 (m, 1H, H6), 3.68 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ), 3.47 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.28-3.25 (m, 1H, H3);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.7, 138.1, 128.3, 127.8, 127.8, 127.5, 124.6, 98.3, 72.0, 71.7, 60.0, 55.8, 52.2, 46.2; **IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] 2923, 2853, 1737, 1496, 1453, 1356, 1311, 1259, 1196, 1156, 1136, 1082; **LRMS** (**APCI**)  $m/z$  (relativní intenzita) 293.4 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  (2), 261.4 (100), 243.4 (30), 229.4 (38), 211.4 (28), 183.4 (38), 153.4 (7), 129.4 (11), 91.4 (20); **Elementární analýza** vypočteno pro  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_5$ : C, 65.7; H, 6.9; O, 27.4; nalezeno: C, 65.9; H, 6.9; O, 27.2 %.

**cis izomer:**  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38-7.26 (m, 5H, Ar), 5.93 (s, 1H, H5), 4.91 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H, H2), 4.50-4.40 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.34 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H, H6), 4.20 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.14 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H, H6), 4.00 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.68 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ), 3.55 (s, 1H, H3), 3.46 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.7, 138.0, 128.9, 128.3, 127.6, 127.6, 124.6, 97.9, 72.2, 71.9, 60.6, 56.1, 52.0, 45.9; **IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] 2954, 2923, 2853, 1741, 1462, 1454, 1378, 1309, 1264, 1169, 1137, 1092; **LRMS** (**APCI**)  $m/z$  (relativní intenzita) 293.4 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  (3), 260.9 (100), 243.0 (33), 228.9 (24), 210.9 (17), 183.9 (8), 153.1 (9), 91.9 (3); **Elementární analýza** vypočteno pro  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_5$ : C, 65.7; H, 6.9; O, 27.4; nalezeno: C, 66.0; H, 6.7; O, 27.3 %.

## Methyl-3,6-dihydro-2-methoxy-4-(4-methoxyfenyl)-2H-pyran-3-karboxylát (267i)

Detaily reakce: ether: R = 4-MeO- $\text{C}_6\text{H}_4$  (**266i**) (246 mg), čas: 1,5 hod., mobilní fáze: PE/EtOAc (9:1 – 8:2) (gradientová eluce).

Výtěžek: 248 mg (89 % - 63 % *trans*, 26 % *cis*), bílá krystalická látka, t.t. 75,4 °C (*trans*), 127.8 °C (*cis*).

**trans izomer:**  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.30-7.23 (m, 2H, AA', BB', Ar), 6.88-6.81 (m, 2H, AA', BB', Ar), 6.12 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1H, H5), 5.13-5.11 (m, 1H, H2), 4.38-4.34 (m, 2H, H6), 3.79 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.68-3.65 (m, 1H, H3), 3.64 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ), 3.50 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.0, 159.1, 131.7, 129.5, 126.3, 122.0, 113.8, 98.7, 60.7, 55.8, 55.2, 52.4, 48.1; **IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] 2943, 2843, 1722, 1608, 1515, 1439, 1367, 1302,



1272, 1238, 1181, 1138, 1095, 1072; **LRMS (APCI)**  $m/z$  (relativní intenzita) 279.1 [M+H]<sup>+</sup> (3), 248.3 (12), 219.4 (100), 217.1 (9), 188.1 (6); **Elementární analýza** vypočteno pro C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>: C, 64.7; H, 6.5; O, 28.7; nalezeno: C, 64.9; H, 6.5; O, 28.6 %.

**cis izomer:** <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.29-7.23 (m, 2H, AA', BB', Ar), 6.87-6.81 (m, 2H, AA', BB', Ar), 6.17-6.12 (m, 1H, H5), 4.94 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1H, H2), 4.54 (dt,  $J = 16.9$  Hz,  $J = 2.7$  Hz, 1H, H6), 4.31 (dt,  $J = 16.9$  Hz,  $J = 2.7$  Hz, 1H, H6), 3.96-3.90 (m, 1H, H3), 3.79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.62 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.52 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.1, 159.1, 131.5, 130.7, 125.9, 122.5, 113.9, 98.7, 62.3, 56.4, 55.2, 52.2, 47.6; **IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  [cm<sup>-1</sup>] 2945, 2842, 1729, 1607, 1514, 1462, 1428, 1379, 1300, 1265, 1250, 1239, 1202, 1183, 1139, 1108, 1082; **LRMS (APCI)**  $m/z$  (relativní intenzita) 279.2 [M+H]<sup>+</sup> (1), 260.9 (17), 248.2 (34), 219.1 (100), 217.1 (21), 188.1 (8); **Elementární analýza** vypočteno pro C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>: C, 64.7; H, 6.5; O, 28.7; nalezeno: C, 64.55; H, 6.7; O, 28.7 %.

### Methyl-3,6-dihydro-2-methoxy-4-propyl-2H-pyran-3-karboxylát (267j)

Detaily reakce: ether: R = n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (**266j**) (182 mg), čas: 1 hod., mobilní fáze: PE/EtOAc (95:5).

Výtěžek: 165 mg (77 % - 65 % *trans*, 12 % *cis*), bezbarvá olejovitá kapalina.

**trans izomer:** <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.60-5.56 (m, 1H, H5), 4.94 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H, H2), 4.19-4.16 (m, 2H, H6), 3.72 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.45 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.07-3.04 (m, 1H, H3), 2.01-1.96 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.53-1.36 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.89 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.3, 130.6, 120.8, 98.8, 60.8, 55.8, 52.1, 49.1, 37.3, 20.0, 13.6; **IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  [cm<sup>-1</sup>] 2956, 2873, 2843, 1738, 1462, 1435, 1383, 1310, 1257, 1193, 1140, 1116, 1093, 1066; **LRMS (APCI)**  $m/z$  (relativní intenzita) 215.1 [M+H]<sup>+</sup> (1), 197.2 (11), 184.2 (18), 165.2 (100), 133.2 (63), 106.1 (8); **Elementární analýza** vypočteno pro C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>: C, 61.7; H, 8.5; O, 29.9; nalezeno: C, 61.8; H, 8.2; O, 30.0 %.

**cis izomer:** <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.61-5.58 (m, 1H, H5), 4.79 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H, H2), 4.34-4.28 (m, 1H, H6), 4.10-4.04 (m, 1H, H6), 3.69 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.43 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.33-3.29 (m, 1H, H3), 2.08-1.97 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.46-1.30 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.85 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.1, 131.4, 121.5, 98.3, 61.4, 56.1, 51.9, 48.2, 36.9, 20.1, 13.6; **IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  [cm<sup>-1</sup>] 2958, 2874, 1737, 1462, 1439, 1383, 1309, 1265, 1198, 1141, 1120, 1094, 1057; **LRMS (APCI)**  $m/z$  (relativní intenzita) 215.2 [M+H]<sup>+</sup> (1), 197.4 (45), 184.2 (25), 165.2 (76), 133.2 (100), 106.0 (11); **Elementární analýza** vypočteno pro C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>: C, 61.7; H, 8.5; O, 29.9; nalezeno: C, 62.0; H, 8.25; O, 29.8 %.

***tert*-Butyl-5-(2-methoxy-3-(methoxykarbonyl)-3,6-dihydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-indol-1-karboxylát (267k)**

Detaily reakce: ether: R = Boc-indol-5-yl (**266k**) (355 mg), čas: 7 hod., mobilní fáze: PE/EtOAc (95:5).

Výtěžek: 147 mg (38 % - 25 % *trans*, 13 % *cis*), nažloutlá krystalická látka, t.t. 115,3 °C (*trans*), 124.8 °C (*cis*).

***trans* izomer:** <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.10-8.02 (m, 1H, Ar), 7.59-7.55 (m, 1H, Ar), 7.51-7.48 (m, 1H, Ar), 7.35-7.29 (m, 1H, Ar), 6.55-6.52 (m, 1H, Ar), 6.21 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H, H5), 5.16 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H2), 4.40 (t, *J* = 2.4 Hz, 2H, H6), 3.80-3.76 (m, 1H, H3), 3.61 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.53 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.66 (s, 9H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 180.6, 171.0, 149.6, 134.1, 130.7, 130.4, 126.3, 123.1, 122.0, 117.7, 115.0, 107.4, 98.8, 83.7, 60.8, 55.9, 52.3, 48.5, 28.2; **IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  [cm<sup>-1</sup>] 2931, 2853, 1736, 1471, 1439, 1366, 1339, 1286, 1246, 1193, 1160, 1137, 1089, 1072; **LRMS (APCI)** *m/z* (relativní intenzita) 388.3 [M+H]<sup>+</sup> (16), 370.4 (7), 329.4 (100), 300.4 (78), 272.4 (23), 268.4 (63), 256.4 (16), 224.4 (11), 197.4 (14); **Elementární analýza** vypočteno pro C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>6</sub>: C, 65.1; H, 6.5; N, 3.6; O, 24.8; nalezeno: C, 65.0; H, 6.4; N, 3.9; O, 24.7 %.

***cis* izomer:** <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.09-8.01 (m, 1H, Ar), 7.59-7.55 (m, 1H, Ar), 7.51-7.47 (m, 1H, Ar), 7.33-7.27 (m, 1H, Ar), 6.55-6.51 (m, 1H, Ar), 6.25-6.21 (m, 1H, H5), 5.01 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H, H2), 4.57 (dt, *J* = 16.9 Hz, *J* = 2.6 Hz, 1H, H6), 4.34 (dt, *J* = 16.9 Hz, *J* = 2.6 Hz, 1H, H6), 4.08-4.03 (m, 1H, H3), 3.58 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.54 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.66 (s, 9H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 180.8, 170.4, 149.9, 134.2, 131.8, 131.0, 126.6, 123.9, 121.8, 117.5, 115.4, 107.7, 98.9, 84.0, 62.4, 56.6, 52.4, 48.1, 28.4; **IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  [cm<sup>-1</sup>] 2930, 2856, 1732, 1470, 1439, 1369, 1336, 1276, 1257, 1237, 1194, 1159, 1138, 1112, 1084, 1056; **LRMS (APCI)** *m/z* (relativní intenzita) 388.2 [M+H]<sup>+</sup> (9), 370.2 (12), 329.2 (100), 300.2 (53), 272.2 (18), 268.3 (70), 256.2 (8), 224.2 (18), 197.1 (6); **Elementární analýza** vypočteno pro C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>6</sub>: C, 65.1; H, 6.5; N, 3.6; O, 24.8; nalezeno: C, 64.85; H, 6.7; N, 3.7; O, 24.8 %.

**Methyl-4-(4-kyanofenyl)-2-methoxy-3,6-dihydro-2*H*-pyran-3-karboxylát (267l)**

Detaily reakce: ether: R = 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**266l**) (241 mg), čas: 20 hod., mobilní fáze: PE/EtOAc (9:1).

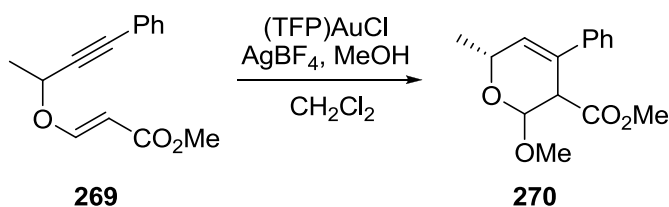
Výtěžek: 251 mg (92 % - 68 % *trans*, 24 % *cis*), bílá krystalická látka, t.t. 121,2 °C (*trans*), nažloutlá amorfnní látka (*cis*).

***trans* izomer:** <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.63-7.58 (m, 2H, AA', BB', Ar), 7.44-7.40 (m,

2H, AA', BB', Ar), 6.35-6.31 (m, 1H, H5), 5.21-5.18 (m, 1H, H2), 4.40-4.36 (m, 2H, H6), 3.67-3.62 (m, 4H, H3, COOCH<sub>3</sub>, overlapped), 3.50 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.2, 143.7, 132.3, 128.9, 127.0, 125.9, 118.7, 111.0, 98.1, 60.4, 55.8, 52.5, 47.4; **IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  [cm<sup>-1</sup>] 2923, 2848, 2227, 1603, 1438, 1362, 1274, 1247, 1136, 1093, 1074; **LRMS (APCI)**  $m/z$  (relativní intenzita) 274.1 [M+H]<sup>+</sup> (1), 256.3 (23), 243.2 (18), 210.3 (100), 215.2 (50), 183.3 (12), 154.3 (29), 75.2 (3); **Elementární analýza** vypočteno pro C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>: C, 65.9; H, 5.5; N, 5.1; O, 23.4; nalezeno: C, 65.8; H, 5.4; N, 5.1; O, 23.7 %.

**cis izomer:** <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.62-7.58 (m, 2H, AA', BB', Ar), 7.41-7.36 (m, 2H, AA', BB', Ar), 6.33 (s, 1H, H5), 5.09-5.05 (m, 1H, H2), 4.51 (d,  $J = 17.3$  Hz, 1H, H6), 4.32 (d,  $J = 17.3$  Hz, 1H, H6), 4.00 (s, 1H, H3), 3.60 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.51 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.4, 144.0, 132.4, 130.0, 127.4, 125.4, 118.7, 111.0, 97.8, 60.9, 56.3, 52.3, 46.9; **IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  [cm<sup>-1</sup>] 2924, 2851, 2227, 1734, 1605, 1558, 1507, 1437, 1385, 1362, 1307, 1250, 1197, 1168, 1134, 1112, 1057; **LRMS (APCI)**  $m/z$  (relativní intenzita) 274.1 [M+H]<sup>+</sup> (3), 256.4 (100), 242.4 (98), 226.4 (28), 210.4 (29), 182.4 (41), 85.5 (9), 75.5 (14), 61.3 (6); **Elementární analýza** vypočteno pro C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>: C, 65.9; H, 5.5; N, 5.1; O, 23.4; nalezeno: C, 66.0; H, 5.4; N, 5.3; O, 23.3 %.

### Methyl-4-fenyl-3,6-dihydro-2-methoxy-6-methyl-2H-pyran-3-karboxylát (270)

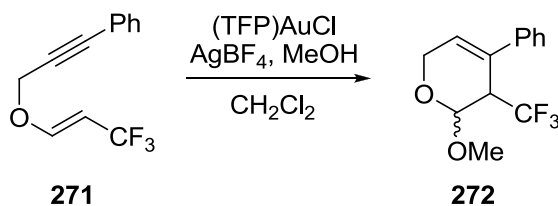


Detaily reakce: ether: **269** (230 mg), čas: 2,5 hod., mobilní fáze: PE/EtOAc (95:5 – 9:1) (gradientová eluce).

Výtěžek: 186 mg (71 %), bezbarvá olejovitá kapalina. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38-7.20 (m, 5H, Ar), 6.16 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H, H5), 5.21-5.19 (m, 1H, H2), 4.50-4.44 (m, 1H, H6), 3.67-3.65 (m, 4H, COOCH<sub>3</sub>, H3), 3.48 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.39 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.9, 139.1, 129.1, 128.4, 128.3, 127.5, 125.2, 98.7, 65.1, 55.6, 52.4, 47.7, 20.4; **IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  [cm<sup>-1</sup>] 3025, 2977, 2951, 2951, 2838, 1744, 1728, 1600, 1496, 1445, 1435, 1347, 1313, 1246, 1192, 1155, 1118, 1070, 1045; **MS (TOF CI)**  $m/z$  (relativní intenzita) 285.1 [M+Na]<sup>+</sup> (1), 261.1 (7), 249.1 (7), 245.1 (10), 231.1 (44), 221.1 (13), 203.1 (100), 189.1 (48), 171.1 (23), 105.0 (4); **HRMS (ESI)**  $m/z$  vypočteno pro C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>Na: 285.1097, nalezeno: 285.1098; **Elementární analýza** vypočteno pro C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>:

C, 68.7; H, 6.9; O, 24.4; nalezeno: C, 68.6; H, 6.9; O, 24.5 %.

#### 4-Fenyl-3-trifluormethyl-3,6-dihydro-2-methoxy-2H-pyran (272)



Detaily reakce: ether: **271** (226 mg), čas: 7 hod., mobilní fáze: PE/EtOAc (9:1).

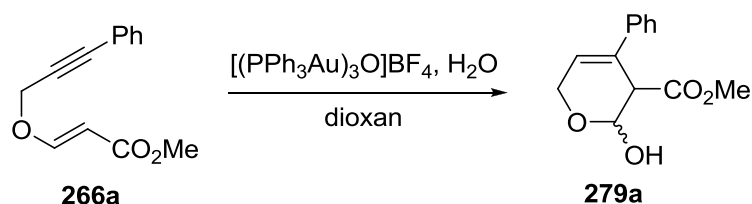
Výtěžek: 98 mg (38 % - 20 % *trans*, 18 % *cis*), bílá krystalická látka, t.t. 82,1 °C (*trans*), bílá amorfnní látka (*cis*).

**trans izomer:** <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38-7.27 (m, 5H, Ar), 6.21 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H, H5), 5.21 (s, 1H, H2), 4.39-4.34 (m, 2H, H6), 3.51 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.51-3.47 (m, 1H, H3); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 139.7, 128.5, 127.7, 127.7, 127.4 (q, *J* = 2.0 Hz), 125.7, 124.8 (q, *J* = 281.2 Hz), 95.0 (q, *J* = 3.7 Hz), 60.0, 55.6, 44.8 (q, *J* = 25.6 Hz); **IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  [cm<sup>-1</sup>] 2932, 2886, 2851, 1600, 1495, 1447, 1393, 1365, 1320, 1260, 1160, 1144, 1117, 1110, 1069; **LRMS** (APCI) *m/z* (relativní intenzita) 259.2 [M+H]<sup>+</sup> (100), 241.0 (24), 208.5 (9), 190.5 (19), 185.0 (17), 85.2 (6); **Elementární analýza** vypočteno pro C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C, 60.5; H, 5.1; F, 22.1; O, 12.4; nalezeno: C, 60.7; H, 5.0; F, 22.2; O, 12.1 %.

**cis izomer:** <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.39-7.24 (m, 5H, Ar), 6.05 (s, 1H, H5), 4.97-4.94 (m, 1H, H2), 4.51 (dt, *J* = 17.2 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1H, H6), 4.34 (dt, *J* = 17.2 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1H, H6), 3.75-3.67 (m, 1H, H3), 3.59-3.57 (m, 3H, OCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 139.5, 130.2 (q, *J* = 2.1 Hz), 128.4, 128.2, 127.6, 126.5, 124.9 (q, *J* = 281.7 Hz), 97.6 (q, *J* = 2.3 Hz), 62.3, 56.6, 44.7 (q, *J* = 25.1 Hz); **IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  [cm<sup>-1</sup>] 2939, 2850, 1600, 1498, 1446, 1397, 1362, 1329, 1256, 1245, 1155, 1144, 1112, 1069; **LRMS** (APCI) *m/z* (relativní intenzita) 259.4 [M+H]<sup>+</sup> (100), 241.3 (35), 208.4 (17), 190.3 (8), 185.4 (23), 85.2 (11); **Elementární analýza** vypočteno pro C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C, 60.5; H, 5.1; F, 22.1; O, 12.4; nalezeno: C, 60.8; H, 4.7; F, 22.5; O, 12.0 %.

## Cyklizace na dihydropyran s využitím Tosteho podmínek:

### **Methyl-4-fenyl-2-hydroxy-3,6-dihydro-2H-pyran-3-karboxylát (279a)**

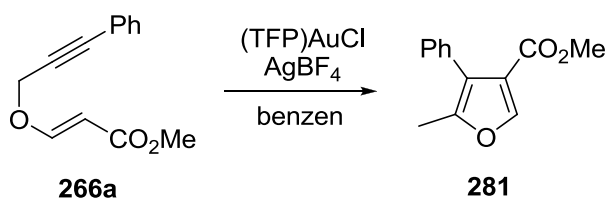


K přípravě bylo využito podmínek popsanych v literatuře.<sup>120</sup> K roztoku enynu **266a** (65 mg, 0,3 mmol) v dioxanu (1 ml) byla přidána voda (5  $\mu\text{l}$ , 0,3 mmol) a  $[(\text{PPh}_3\text{Au})_3\text{O}]\text{BF}_4$  (4,4 mg, 0,003 mmol). Reakční směs byla míchána 72 hodin při laboratorní teplotě. Rozpouštědlo bylo odpařeno a surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií s využitím mobilní fáze PE/EtOAc (8:2).

Výtěžek: 20 mg (28 % - nedělitelná směs dvou izomerů A a B), nažloutlá olejovitá kapalina.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35–7.24 (m, 5H, Ar), 6.22–6.18 (m, 1H, H5), 5.57 (d,  $J = 3.0$  Hz, H2A), 5.21 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H, H2B), 4.63–4.40 (m, 2H, H6), 3.86–3.84 (m, H3A), 3.75–3.73 (m, 1H, H3B), 3.65 (s,  $\text{OCH}_3\text{A}$ ), 3.61 (s, 3H,  $\text{OCH}_3\text{B}$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.4, 171.1, 139.0, 138.8, 131.8, 130.4, 128.5, 128.4, 127.7, 127.6, 125.3, 125.1, 124.4, 123.7, 93.0, 92.3, 64.7, 61.4, 52.5, 52.3, 49.2, 47.2.

### **5.2.2.3 Příprava furanů zlatem katalyzovanou cyklizací propargyl(vinyl)-etherů**

#### **Methyl-4-fenyl-5-methylfuran-3-karboxylát (281)**

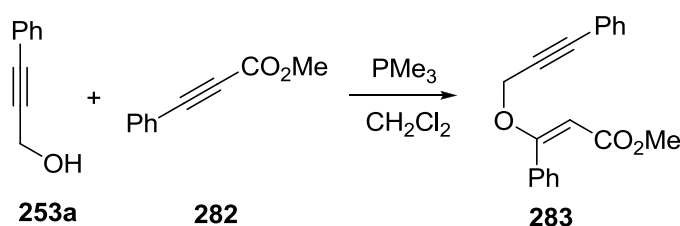


Postup přípravy byl upraven dle podmínek popsanych v literatuře<sup>86</sup>: Do vyžihané baňky byl pod atmosférou Ar vpraven  $(\text{TFP})\text{AuCl}$  (7 mg, 0,015 mmol),  $\text{AgBF}_4$  (3 mg, 0,015 mmol) a benzen (1 ml). Ke směsi byl poté přidán roztok etheru **266a** (65 mg, 0,3 mmol) v benzenu (3 ml) a reakční směs byla míchána za laboratorní teploty po dobu 1 hodiny. Směs byla přefiltrována přes vatu a rozpouštědlo odpařeno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií s využitím mobilní fáze PE/EtOAc (9:1).

Výtěžek: 25 mg (39 %), žlutá olejovitá kapalina.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.96 (s, 1H, H2), 7.43-7.28 (m, 5H, Ar), 3.72 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.28 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.6, 150.7, 146.7, 131.9, 130.0, 127.8, 127.1, 120.9, 118.3, 51.2, 12.0; **IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] 2951, 2923, 2853, 1731, 1548, 1498, 1437, 1378, 1303, 1200, 1155, 1134; **LRMS** (**APCI**)  $m/z$  (relativní intenzita) 217.3 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  (86), 186.2 (100), 148.2 (11).

Příprava methyl-2,4-difenyl-5-methylfuran-3-karboxylátu:

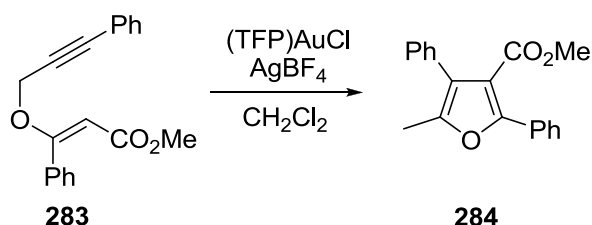
### (*E*)-Methyl-3-(3-fenylpropargyloxy)-3-fenylakrylát (283)



K roztoku 3-fenylprop-2-yn-1-olu **253a** (0,26 ml, 2 mmol) v bezvodém dichlormethanu (10 ml) pod atmosférou Ar byl přidán methyl-fenylpropiolát **282** (0,3 ml, 2 mmol) a 1 M roztok trimethylfosfinu v THF (1 ml, 1 mmol). Reakční směs byla míchána za laboratorní teploty 2 hodiny a vytřepána mezi nasycený vodný roztok  $\text{NH}_4\text{Cl}$  a ethyl-acetát, organická fáze byla vysušena bezvodým  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a rozpouštědlo odpařeno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií s využitím mobilní fáze PE/EtOAc (95:5). Produkt se při čištění částečně rozkládá.

Výtěžek: 369 mg (63 %), nažloutlá olejovitá kapalina.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.69-7.64 (m, 2H, Ar), 7.50-7.27 (m, 8H, Ar), 5.76 (s, 1H, H2), 4.99 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.76 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

### Methyl-2,4-difenyl-5-methylfuran-3-karboxylát (284)



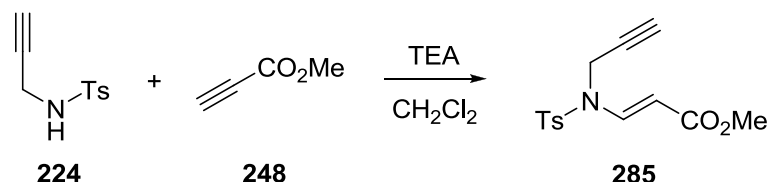
Do vyžíhané baňky byl pod atmosférou Ar vpraven (TFP)AuCl (7 mg, 0,015 mmol),  $\text{AgBF}_4$  (3 mg, 0,015 mmol) a bezvodý dichlormethan (1 ml). Ke směsi byl poté přidán roztok etheru **283** (88 mg, 0,3 mmol) v bezvodém dichlormethanu (2 ml) a reakční směs byla míchána za laboratorní teploty po dobu 2 hodin. Směs byla přefiltrována přes vatku a

rozpouštědlo odpařeno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií s využitím mobilní fáze PE/EtOAc (95:5).

Výtěžek: 51 mg (58 %), žlutá olejovitá kapalina.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.86-7.80 (m, 2H, Ar), 7.48-7.30 (m, 8H, Ar), 3.64 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.36 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.1, 154.1, 148.5, 132.8, 130.0, 129.4, 128.7, 128.2, 128.0, 127.5, 127.0, 122.8, 114.4, 51.4, 12.1; **IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] 3058, 2948, 1719, 1598, 1585, 1562, 1496, 1447, 1432, 1376, 1334, 1327, 1314, 1292, 1252, 1221, 1203, 1109, 1100; **LRMS** (APCI)  $m/z$  (relativní intenzita) 293.8  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (60), 277.9 (100), 260.8 (8), 249.9 (26), 233.9 (55), 177.9 (7), 145.7 (9).

#### 5.2.2.4 Příprava methyl-4-fenyl-1,6-dihydro-1-tosylpyridin-3-karboxylátu

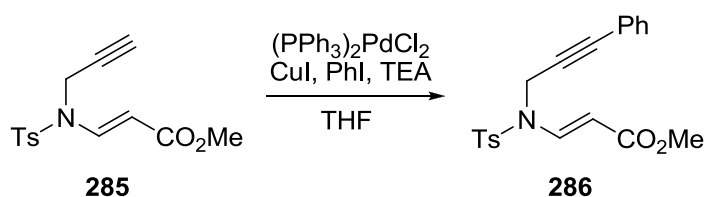
##### (*E*)-Methyl-3-(*N*-propargyl-*N*-tosylamino)akrylát (285)



K roztoku tosyllem ochráněného propargylaminu **224** (209 mg, 1 mmol) v bezvodém dichlormethanu (5 ml) pod atmosférou Ar byl přidán methyl-propiolát **248** (0,09 ml, 1 mmol) a triethylamin (0,42 ml, 3 mmol). Reakční směs byla míchána 3 hodiny za laboratorní teploty. Směs byla vytřepána mezi nasycený vodný roztok  $\text{NH}_4\text{Cl}$  a ethyl-acetát, organická fáze byla vysušena bezvodým  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a rozpouštědlo odpařeno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií s využitím mobilní fáze PE/EtOAc (8:2).

Výtěžek: 290 mg (99 %), žlutá krystalická látka, t.t. 105,4 °C.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.01 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H, H3), 7.76-7.71 (m, 2H, AA', BB', Ar), 7.35-7.29 (m, 2H, AA', BB', Ar), 5.31 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H, H2), 4.32 (d,  $J = 2.5$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.73 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.43 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.07 (t, 1H,  $J = 2.5$  Hz, CH);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.1, 145.1, 140.4, 135.0, 130.0, 127.5, 99.8, 74.8, 74.2, 51.5, 35.3, 21.6; **IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] 3257, 3101, 2950, 2119, 1704, 1690, 1439, 1364, 1308, 1277, 1251, 1190, 1155; **LRMS** (APCI)  $m/z$  (relativní intenzita) 293.9  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100), 261.8 (26), 223.6 (2), 209.9 (1), 154.8 (3).

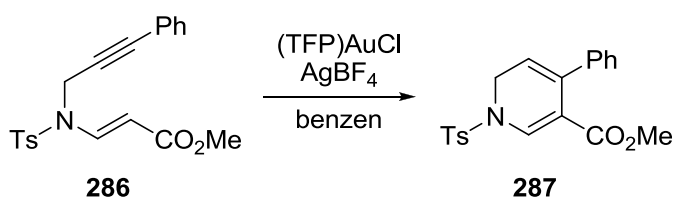
### (*E*)-Methyl-3-(*N*-(3-fenylpropargyl)-*N*-tosylamino)akrylát (**286**)



K roztoku jodbenzenu (0,11 ml, 1 mmol) v bezvodém THF (7,5 ml) pod atmosférou Ar byl přidán  $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$  (35 mg, 0,05 mmol), CuI (9,5 mg, 0,05 mmol), triethylamin (1,4 ml, 10 mmol) a enyn **285** (293 mg, 1 mmol). Reakční směs byla míchána 18 hodin při laboratorní teplotě a vytřepána mezi nasycený vodný roztok  $\text{NH}_4\text{Cl}$  a ethyl-acetát, organická fáze byla vysušena bezvodým  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a rozpouštědlo odpařeno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií s využitím mobilní fáze PE/EtOAc (9:1).

Výtěžek: 166 mg (45 %), žlutá krystalická látka, t.t. 120,6 °C.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.08 (d,  $J = 14.0$  Hz, 2H, H3), 7.80-7.75 (m, 2H, AA', BB', Ar), 7.32-7.19 (m, 5H, Ar), 7.10-7.05 (m, 2H, AA', BB', Ar), 5.39 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H, H2), 4.54 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.74 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ), 2.33 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.2, 144.9, 140.7, 135.2, 131.6, 130.0, 128.7, 128.1, 127.6, 121.6, 99.9, 85.7, 80.1, 51.5, 36.2, 21.5; **IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] 2950, 1713, 1632, 1596, 1491, 1434, 1366, 1277, 1251, 1191, 1183, 1163, 1087; **LRMS** (APCI)  $m/z$  (relativní intenzita) 370.7 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  (100), 339.6 (3), 279.6 (16), 199.7 (4), 115.7 (12).

### Methyl-4-fenyl-1,6-dihydro-1-tosylpyridin-3-karboxylát (**287**)



Do vyžihané baňky byl pod atmosférou Ar vpraven  $(\text{TFP})\text{AuCl}$  (5 mg, 0,01 mmol),  $\text{AgBF}_4$  (2 mg, 0,01 mmol) a bezvodý benzen (1,5 ml). Poté byl ke směsi přidán enyn **286** (74 mg, 0,2 mmol) a reakční směs byla míchána za laboratorní teploty po dobu 20 hodin. Směs byla přefiltrována přes vatu a rozpouštědlo odpařeno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií s využitím mobilní fáze PE/EtOAc (8:2).

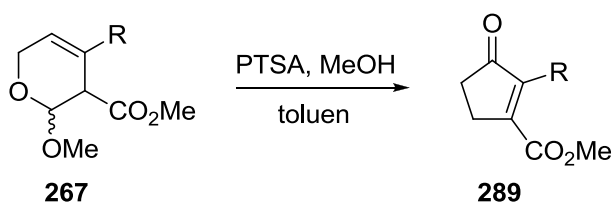
Výtěžek: 65 mg (88 %), bílá krystalická látka, t.t. 97,4 °C.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.93 (s, 1H, H2), 7.78-7.74 (m, 2H, AA', BB', H2'', H6''), 7.41-7.36 (m, 2H, AA', BB', H3'', H5''), 7.30-7.24 (m, 3H, H3', H4', H5'), 7.12-7.06 (m, 2H, H2', H6'), 5.36 (t,  $J = 4.6$  Hz, 1H,



H5), 4.18 (d,  $J = 4.6$  Hz, 2H, H6), 3.57 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.46 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  165.4, 145.2, 139.4, 137.8, 136.3, 133.7, 130.3, 127.9, 127.6, 127.4, 126.9, 115.3, 111.8, 51.4, 44.2, 21.7; IR (ATR)  $\nu_{\max}$  [cm<sup>-1</sup>] 2952, 2924, 2853, 1720, 1629, 1596, 1571, 1435, 1390, 1364, 1296, 1270, 1247, 1186, 1169, 1100; LRMS (APCI)  $m/z$  (relativní intenzita) 370.3 [M+H]<sup>+</sup> (100), 338.3 (12), 311.2 (3), 246.3 (3), 216.8 (7), 198.0 (2).

### 5.2.2.5 Přesmyk dihydropyranů na cyklopentenony

Obecný postup přesmyku:



K roztoku dihydropyranu **267** (0,2 mmol) v toluenu (1,5 ml) byl přidán methanol (0,03 ml, 0,2 ml) a bezvodá *p*-toluensulfonová kyselina (138 mg, 0,8 mmol). Reakční směs byla zahřívána na 80 °C po dobu 18 hodin a vytřepána mezi nasycený vodný roztok NaHCO<sub>3</sub> a ethyl-acetát, organická fáze byla vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a rozpouštědlo odpařeno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií s využitím mobilní fáze PE/EtOAc.

#### Methyl-2-fenyl-3-oxocyklopent-1-enkarboxylát (289a)

Detaily reakce: dihydropyran: R = Ph (**267a**) (50 mg), mobilní fáze: PE/EtOAc (9:1).

Výtěžek: 27 mg (62 %), žlutá olejovitá kapalina. Naměřená spektra se shodovala s daty popsány v literatuře.<sup>154</sup> <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.43-7.28 (m, 5H, Ar), 3.74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.98-2.91 (m, 2H, H5), 2.69-2.63 (m, 2H, H4); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  207.2, 166.2, 156.4, 146.3, 130.1, 128.9, 128.8, 127.9, 52.2, 34.5, 27.0; MS (TOF CI)  $m/z$  (relativní intenzita) 217.1 [M+H]<sup>+</sup> (100), 185.1 (34), 129.1 (3); HRMS (TOF CI)  $m/z$  vypočteno pro C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>O<sub>3</sub>: 217.0865, nalezeno: 217.0863.

#### Methyl-3-oxo-2-pentylcyklopent-1-enkarboxylát (289c)

Detaily reakce: dihydropyran: R = n-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub> (**267c**) (48 mg), mobilní fáze: PE/EtOAc (95:5).

Výtěžek: 18 mg (42 %), žlutá olejovitá kapalina. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.78-2.72 (m, 2H, H5), 2.52 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.48-2.43 (m, 2H, H4), 1.46-1.34 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.34-1.22 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 0.87 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  209.6, 165.8, 154.0, 151.8, 52.0, 34.0, 31.9, 28.1, 26.4, 24.0, 22.4, 13.9;

**IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] 2955, 2928, 2859, 1713, 1679, 1461, 1436, 1274, 1224, 1182, 1101; **MS (TOF CI)**  $m/z$  (relativní intenzita) 211.1 [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup> (100), 195.1 (5), 151.1 (4); **HRMS (TOF CI)**  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}_3$ : 211.1334, nalezeno: 211.1328.

### **Methyl-2-(1-naftyl)-3-oxocyklopent-1-enkarboxylát (289d)**

Detaily reakce: dihydropyran: R = 1-naftyl (**267d**) (60 mg), mobilní fáze: PE/EtOAc (9:1).

Výtěžek: 24 mg (45 %), hnědá amorfni látka. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.91-7.85 (m, 2H, Ar), 7.55-7.39 (m, 5H, Ar), 3.50 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.22-2.99 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.83-2.75 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  207.5, 165.4, 158.6, 147.4, 133.4, 131.1, 129.0, 128.5, 128.2, 126.7, 126.1, 125.8, 125.0, 124.7, 52.1, 34.7, 27.2; **IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] 2925, 2854, 1729, 1709, 1507, 1436, 1395, 1259, 1231, 1201, 1161, 1108, 1047; **LRMS (APCI)**  $m/z$  (relativní intenzita) 267.4 [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup> (12), 235.5 (100), 85.5 (5), 59.1 (4).

### **Methyl-2-benzyl-3-oxocyklopent-1-enkarboxylát (289g)**

Detaily reakce: dihydropyran: R = benzyl (**267g**) (52 mg), mobilní fáze: PE/EtOAc (95:5).

Výtěžek: 17 mg (38 %), nažloutlá olejovitá kapalina. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.33-7.14 (m, 5H, Ar), 3.92 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.87 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.82-2.75 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.50-2.44 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  209.1, 165.6, 154.6, 149.6, 138.3, 129.0, 128.4, 126.3, 52.1, 34.0, 29.6, 26.6; **IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] 2951, 2922, 2852, 1754, 1710, 1494, 1453, 1435, 1292, 1252, 1233, 1173, 1109, 1077, 1051; **LRMS (APCI)**  $m/z$  (relativní intenzita) 230.9 [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup> (100), 198.9 (34), 182.5 (12), 158.7 (24), 137.1 (3).

### **Methyl-3-oxo-2-propylcyklopent-1-enkarboxylát (289j)**

Detaily reakce: dihydropyran: R = n- $\text{C}_3\text{H}_7$  (**267j**) (43 mg), mobilní fáze: PE/EtOAc (95:5).

Výtěžek: 16 mg (44 %), žlutá olejovitá kapalina. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.85 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.78-2.72 (m, 2H, H5), 2.54-2.43 (m, 4H, H4,  $\text{CH}_2$ ), 1.50-1.37 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 0.90 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  209.6, 165.8, 154.2, 151.4, 52.0, 34.0, 26.4, 25.9, 21.8, 14.1; **IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] 2958, 2929, 2872, 1712, 1693, 1462, 1439, 1366, 1256, 1237, 1207, 1190, 1179, 1129, 1100; **LRMS (APCI)**  $m/z$  (relativní intenzita) 183.7 [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup> (100), 151.6 (5), 123.6 (13), 105.7 (4), 75.7 (5), 59.5 (3).

### **Methyl-2-(4-kyanofenyl)-3-oxocyklopent-1-enkarboxylát (289l)**

Detaily reakce: dihydropyran: R = 4-CN- $\text{C}_6\text{H}_4$  (**267l**) (55 mg), mobilní fáze: PE/EtOAc (85:15).

Výtěžek: 11 mg (22 %), žlutá olejovitá kapalina.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.72-7.63 (m, 2H, AA', BB', Ar), 7.46-7.38 (m, 2H, AA', BB', Ar), 3.76 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.02-2.92 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.73-2.62 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  206.1, 165.2, 158.0, 145.1, 134.9, 131.6, 129.8, 118.5, 112.4, 52.4, 34.5, 27.2; **IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] 2927, 2852, 2222, 1730, 1712, 1437, 1343, 1214, 1183, 1161, 1091; **LRMS (APCI)**  $m/z$  (relativní intenzita) 242.3 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  (100), 210.3 (50), 156.4 (3), 75.6 (5).

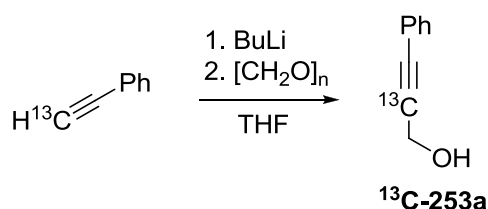
### Methyl-2-(4-(methoxykarbonylfenyl)-3-oxocyklopent-1-enkarboxylát (289n)

Detaily reakce: dihydropyran: R = 4-CN- $\text{C}_6\text{H}_4$  (**2671**) (55 mg), mobilní fáze: PE/EtOAc (85:15).

Výtěžek: 11 mg (20 %), žlutá olejovitá kapalina.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.08-8.03 (m, 2H, AA', BB', Ar), 7.40-7.35 (m, 2H, AA', BB', Ar), 3.92 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.73 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.99-2.94 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.71-2.65 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  206.6, 166.7, 165.8, 157.5, 145.7, 134.8, 130.2, 129.1, 129.0, 52.3, 52.2, 34.6, 27.1; **IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] 2923, 2852, 1715, 1436, 1277, 1227, 1183, 1161, 1111; **LRMS (APCI)**  $m/z$  (relativní intenzita) 274.9 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  (100), 256.9 (2), 243.9 (16), 148.5 (3).

### 5.2.2.6 Příprava $^{13}\text{C}$ -značených sloučenin

#### 3-Fenyl-(2- $^{13}\text{C}$ )prop-2-yn-1-ol ( $^{13}\text{C}$ -253a)

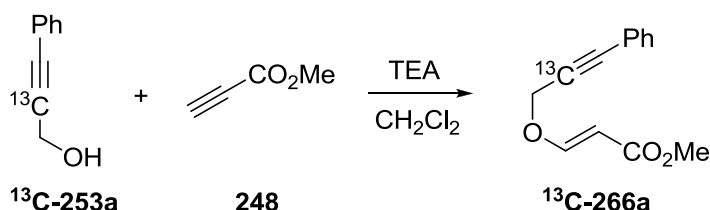


Značený fenylacetylen (0,55 ml, 5 mmol) byl rozpuštěn v bezvodém THF (10 ml) pod atmosférou Ar a reakční směs byla ochlazena na  $-78^\circ\text{C}$ . Při této teplotě byl postupně přikapán roztok 2,5 M butyllithia v hexanu (2 ml, 5 mmol) a po 30 minutách byl přisypán paraformaldehyd (275 mg, 9 mmol). Směs byla postupně ohřáta na laboratorní teplotu a míchána dokud nedošlo k rozpuštění paraformaldehydu (asi 2 hodiny). Poté byla vytřepána mezi nasycený vodný roztok  $\text{NH}_4\text{Cl}$  a ethyl-acetát, organická fáze byla vysušena bezvodým  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a rozpouštědlo odpařeno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií s využitím mobilní fáze PE/EtOAc (8:2 – 75:25) (gradientová eluce).

Výtěžek: 614 mg (92 %), bezbarvá olejovitá kapalina.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.46-7.41 (m, 2H, Ar), 7.34-7.28 (m, 3H, Ar), 4.50 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 1.95 (bs, 1H, OH);

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  131.6 (d,  $J = 2.5$  Hz), 128.4, 128.3, 122.5 (d,  $J = 12.4$  Hz), 87.2 ( $^{13}\text{C}$ ), 86.4 (d,  $J = 83.1$  Hz), 51.6 (d,  $J = 73.7$  Hz).

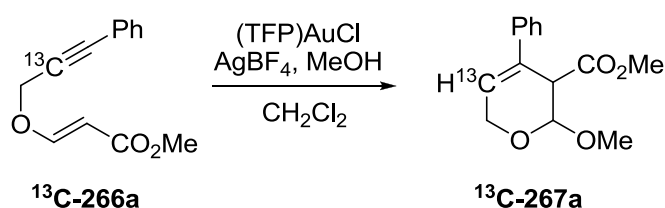
**(E)-Methyl-3-(3-phenyl-(2- $^{13}\text{C}$ )propargyloxy)akrylát ( $^{13}\text{C}$ -266a)**



K roztoku propargylového alkoholu  $^{13}\text{C}$ -253a (576 mg, 4,3 mmol) v bezvodém dichlormethanu (21 ml) pod atmosférou Ar byl přidán methyl-propiolát **248** (0,38 ml, 4,3 mmol) a triethylamin (1,7 ml, 12,9 mmol). Reakční směs byla míchána za laboratorní teploty 2 hodiny a vytřepána mezi nasycený vodný roztok  $\text{NH}_4\text{Cl}$  a ethyl-acetát, organická fáze byla vysušena bezvodým  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a rozpouštědlo odpařeno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií s využitím mobilní fáze PE/EtOAc (95:5).

Výtěžek: 923 mg (99 %), nažloutlá olejovitá kapalina.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.65 (d,  $J = 12.6$  Hz, 1H, H3), 7.47-7.43 (m, 2H, Ar), 7.37-7.29 (m, 3H, Ar), 5.39 (d,  $J = 12.6$  Hz, 1H, H2), 4.75 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.72 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.7, 160.9 (d,  $J = 2.5$  Hz), 131.8 (d,  $J = 2.6$  Hz), 129.0, 128.3, 121.7 (d,  $J = 12.8$  Hz), 98.0, 82.1 (d,  $J = 92.9$  Hz), 81.8 ( $^{13}\text{C}$ ), 59.1 (d,  $J = 79.2$  Hz), 51.2.

**Methyl-4-phenyl-3,6-dihydro-2-methoxy-2H-(5- $^{13}\text{C}$ )pyran-3-karboxylát ( $^{13}\text{C}$ -267a)**



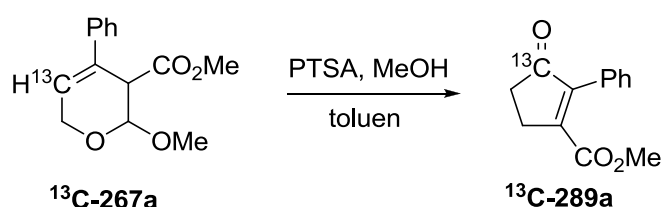
Do vyžíhané baňky byl pod atmosférou Ar vpraven (TFP)AuCl (46 mg, 0,1 mmol),  $\text{AgBF}_4$  (20 mg, 0,1 mmol), bezvodý dichlormethan (20 ml) a bezvodý methanol (0,26 ml, 6 mmol). Ke směsi byl poté přidán roztok etheru  $^{13}\text{C}$ -266a (435 mg, 2 mmol) v bezvodém dichlormethanu (12 ml) a reakční směs byla míchána za laboratorní teploty po dobu 4 hodin. Směs byla přefiltrována přes vatku a rozpouštědlo odpařeno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií s využitím mobilní fáze PE/EtOAc (95:5 – 85:15) (gradientová eluce).

Výtěžek: 398 mg (80 % - 58 % *trans*, 22 % *cis*), bílá amorfnní látka.

**trans isomer:**  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36-7.22 (m, 5H, Ar), 6.21 (dt,  $J = 157.9$  Hz,  $J = 2.8$  Hz, 1H, H5), 5.15 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H, H2), 4.38 (dt,  $J = 5.2$  Hz,  $J = 2.2$  Hz, 2H, H6), 3.72-3.69 (m, 1H, H3), 3.63 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ), 3.51 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.9 (d,  $J = 2.9$  Hz), 139.1, 130.1 (d,  $J = 74.2$  Hz), 128.4, 127.5, 125.2 (d,  $J = 3.8$  Hz), 123.7 ( $^{13}\text{C}$ ), 98.6 (d,  $J = 4.5$  Hz), 60.7 (d,  $J = 42.6$  Hz), 55.8, 52.3, 48.0.

**cis isomer:**  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.34-7.22 (m, 5H, Ar), 6.23 (d,  $J = 158.1$  Hz, 1H, H5), 4.99 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H, H2), 4.55 (ddt,  $J = 17.0$  Hz,  $J = 5.4$  Hz,  $J = 2.6$  Hz, 1H, H6), 4.32 (ddt,  $J = 17.0$  Hz,  $J = 5.4$  Hz,  $J = 2.6$  Hz, 1H, H6), 4.01-3.97 (m, 1H, H3), 3.60 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ), 3.53 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.0 (d,  $J = 2.7$  Hz), 139.1, 131.2 (d,  $J = 74.0$  Hz), 128.5, 127.5, 124.8 (d,  $J = 3.8$  Hz), 124.2 ( $^{13}\text{C}$ ), 98.5 (d,  $J = 4.8$  Hz), 62.0 (d,  $J = 42.9$  Hz), 56.4, 52.2, 47.5.

### Methyl-2-fenyl-3-oxo-(3- $^{13}\text{C}$ )cyklopent-1-enkarboxylát ( $^{13}\text{C}$ -289a)

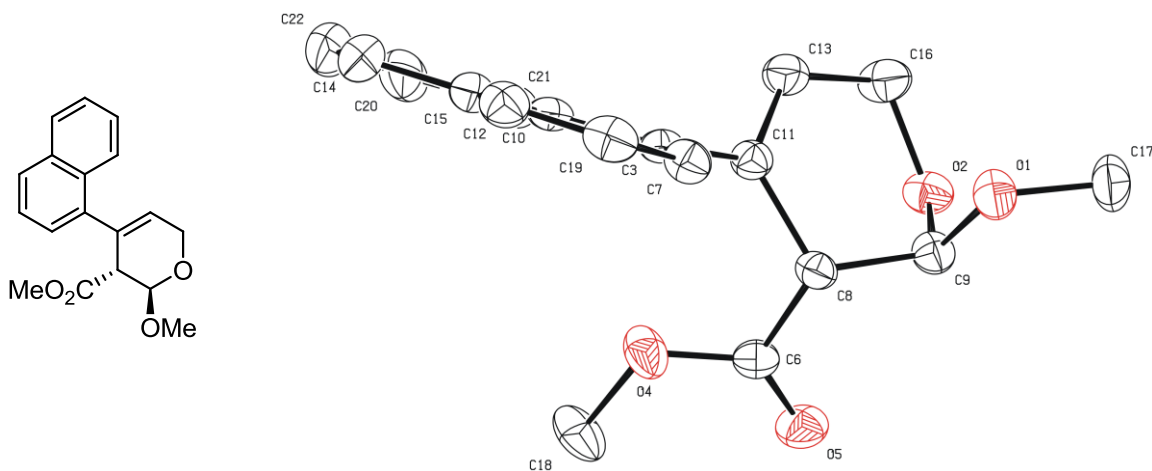


K roztoku dihydropyranu  $^{13}\text{C-267a}$  (150 mg, 0,6 mmol) v toluenu (4,5 ml) byl přidán methanol (0,09 ml, 0,6 ml) a bezvodá *p*-toluensulfonová kyselina (414 mg, 2,4 mmol). Reakční směs byla zahřívána na 80 °C po dobu 18 hodin a vytřepána mezi nasycený vodný roztok  $\text{NaHCO}_3$  a ethyl-acetát, organická fáze byla vysušena bezvodým  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a rozpouštědlo odpařeno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií s využitím mobilní fáze PE/EtOAc (98:2 – 9:1) (gradientová eluce).

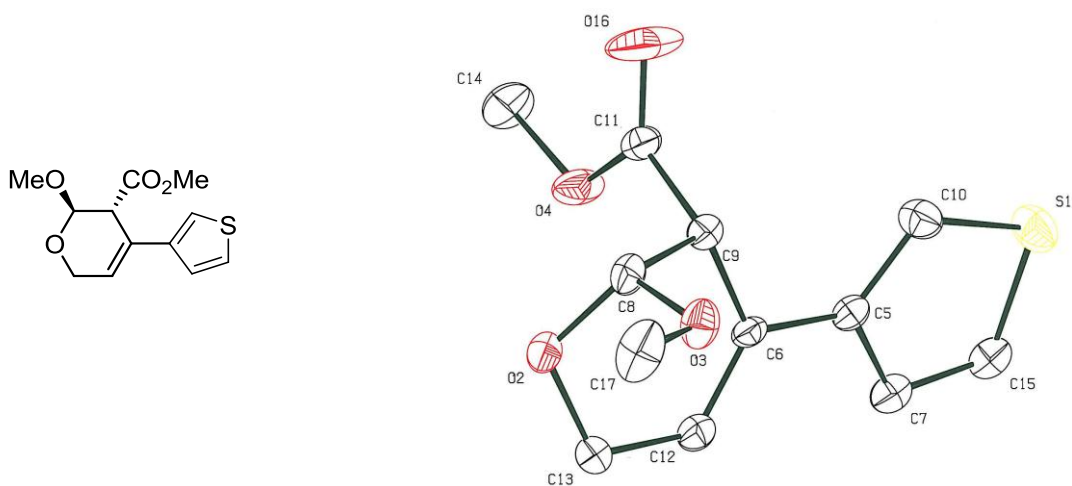
Výtěžek: 90 mg (69 %), žlutá olejovitá kapalina.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.44-7.27 (m, 5H, Ar), 3.74 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.96-2.91 (m, 2H, H5), 2.68-2.63 (m, 2H, H4);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  207.2 ( $^{13}\text{C}$ ), 166.2 (d,  $J = 8.0$  Hz), 156.4 (d,  $J = 12.0$  Hz), 146.2 (d,  $J = 46.9$  Hz), 130.1 (d,  $J = 2.0$  Hz), 128.9, 128.8, 127.9, 52.2, 34.5 (d,  $J = 39.6$  Hz), 27.0 (d,  $J = 3.3$  Hz).

### 5.2.2.7 RTG analýza dihydropyranů

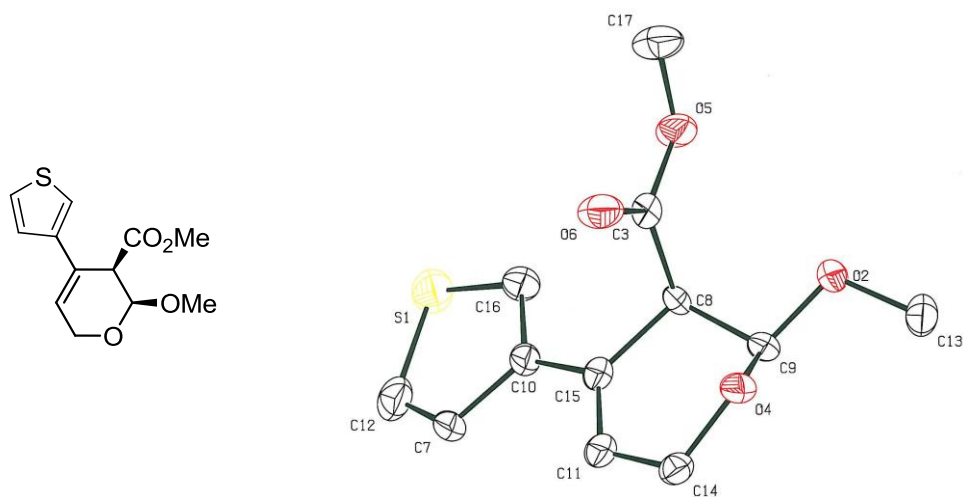
RTG analýza monokrystalu sloučeniny *trans*-267d:



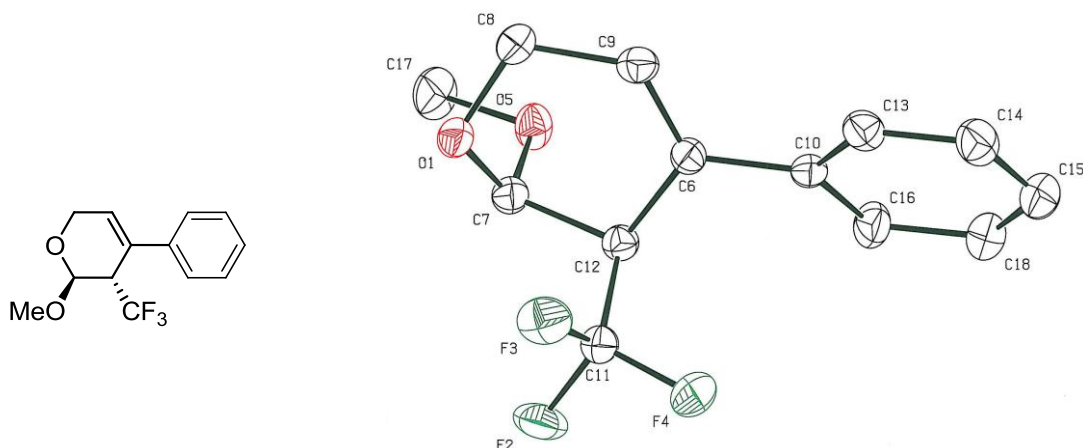
RTG analýza monokrystalu sloučeniny *trans*-267e:



RTG analýza monokrystalu sloučeniny *cis*-267e:



RTG analýza monokrystalu sloučeniny *trans*-272:



Tabulka 10. Krystalografická data

Sloučenina	<i>trans</i> -267d	<i>trans</i> -267e	<i>cis</i> -267e	<i>trans</i> -272
Sumární vzorec	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> O <sub>4</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub> S	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub> S	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> F <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
Molární hmotnost	298.32	254.29	254.29	258.23
Krystalová soustava	Ortorombická	Monoklinická	Triklinická	Monoklinická
<i>a</i> [Å]	12.9230(7)	5.5760(3)	6.9300(3)	10.6580(5)
<i>b</i> [Å]	7.4390(12)	28.2139(19)	9.1821(3)	7.6719(4)
<i>c</i> [Å]	30.7661(12)	8.3640(4)	9.6600(3)	17.5951(9)
$\alpha$ [°]	90	90	80.060(3)	90
$\beta$ [°]	90	115.487(5)	75.474(3)	125.410(5)
$\gamma$ [°]	90	90	86.148(3)	90
Objem základní buňky [Å <sup>3</sup> ]	2957.7(6)	1187.78(13)	585.92(4)	1172.58(13)
Teplota [K]	150(1)	150(1)	150(1)	150(1)
Prostorová skupina	<i>P</i> bca	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>c</i>	<i>P</i> -1	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>c</i>
Počet molekul na buňku, <i>Z</i>	8	4	2	4
Absorpční koeficient [ $\mu$ /mm <sup>-1</sup> ]	0.094	0.272	0.276	0.129
Počet měřených odrazů	16499	14781	11312	8222
Počet nezávislých odrazů	16377	14718	11265	8176
<i>R</i> <sub>int</sub>	0.0567	0.0658	0.0318	0.0383
Konečné hodnoty <i>R</i> <sub><i>I</i></sub> ( <i>I</i> > 2 $\sigma$ ( <i>I</i> ))	0.0548	0.0477	0.0361	0.0501
Konečné hodnoty <i>wR</i> ( <i>F</i> <sup>2</sup> ) ( <i>I</i> > 2 $\sigma$ ( <i>I</i> ))	0.1065	0.0971	0.0850	0.0999
Míra shody s <i>F</i> <sup>2</sup>	1.140	1.114	1.090	1.169

$$R_{\text{int}} = \frac{\sum |F_o^2 - F_{o,\text{mean}}^2|}{\sum F_o^2}$$

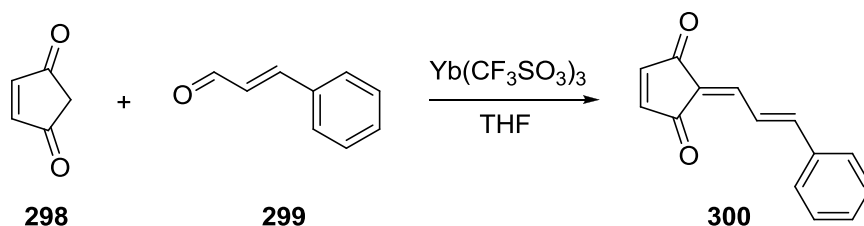
$$S = \left[ \frac{\sum (w(F_o^2 - F_c^2)^2)}{(N_{\text{diff}} - N_{\text{param}})} \right]^{1/2}$$

$$\text{Weighting scheme : } w = [\sigma^2(F_o^2) + (w_1 P)^2 + w_2 P]^{-1}, \text{ where } P = [\max(F_o^2) + 2F_c^2], R(F) = \frac{\sum \|F_o\| - |F_c|}{\sum |F_o|},$$

$$wR(F^2) = \left[ \frac{\sum (w(F_o^2 - F_c^2)^2)}{(\sum w(F_o^2)^2)} \right]^{1/2}$$

## 5.2.3 Knoevenagelova kondenzace

### (E)-2-(3-Fenylprop-2-enyliden)cyklopent-4-en-1,3-dion (300)



K přípravě bylo využito podmínek popsaných v disertační práci Tichotové.<sup>130</sup> K roztoku aldehydu **299** (0,38 ml, 3 mmol) v bezvodém THF (1,5 ml) pod atmosférou Ar byl přidán Yb(CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (62 mg, 0,3 mmol) a směs byla míchána 30 minut při laboratorní teplotě. Poté byl přidán cyklopent-4-en-1,3-dion **298** (101 mg, 1 mmol) a reakční směs byla míchána ještě 22 hodin. Směs byla vytřepána mezi 5% vodný roztok Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a ethyl-acetát, organická fáze byla vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a rozpouštědlo odpařeno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií s využitím mobilní fáze PE/EtOAc (98:2 – 95:5) (gradientová eluce).

Výtěžek: 63 mg (30 %), žlutá krystalická látka. Naměřená spektra se shodovala s daty popsanými v disertační práci Tichotové.<sup>130</sup>

## 5.3 EXPERIMENTÁLNÍ POSTUPY POUŽITÉ PŘI BIOLOGICKÉM HODNOCENÍ

### 5.3.1 Hodnocení antifungální aktivity

U připravených látek byla hodnocena *in vitro* antifungální aktivita vůči humánně patogenním houbám mikrodiluční bujónovou metodou (Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts. Approved standard. Document M27-A3. Clinical Laboratory Standard Institute, Wayne, PA, **2008.**; Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Filamentous Fungi. Approved standard. Document M38-A2. Clinical Laboratory Standard Institute, Wayne, PA, **2008.**) 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 lusitane* 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. Tři 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 pufrované pomocí 0,165 M morfolinpropan-sulfonové kyseliny (Serva) a 10 M NaOH na pH 7,0. Jamky mikrodilučních testovacích destiček obsahovaly 200  $\mu$ l RPMI 1640 media s klesající koncentrací testovaných látek (od 2000 do 0,488  $\mu$ mol.l<sup>-1</sup>) a 10  $\mu$ l suspenze inokula. Výsledná koncentrace inokula v RPMI 1640 mediu byla  $5 \times 10^3 \pm 0,2$  cfu.ml<sup>-1</sup>. 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 u kvasinek a jako 50% inhibice růstu kontroly u vláknitých hub a byly stanoveny dvakrát a duplicitně. Odchyly od tabelovaných hodnot MIC nebyly vyšší než jedno ředění použité při testování.

### 5.3.2 Hodnocení antibakteriální aktivity

U vybraných látek byla hodnocena *in vitro* antibakteriální aktivita vůči humánně patogenním bakteriím mikrodiluční bujónovou metodou (Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically. Approved Standard – Seventh Edition. Document M07-A7. Clinical Laboratory Standard Institute, Wayne, PA, 2006.). Testovací soubor kmenů zahrnoval zástupce běžných původců infekčních onemocnění a byl tvořen třemi kmeny mikroorganismů z American Type Culture Collection (*Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Escherichia coli* ATCC 8739, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027) a pěti klinickými izoláty (*Staphylococcus aureus* MRSA HK5996/08, *Staphylococcus epidermidis* HK6966/08, *Enterococcus* sp. HK14365/08, *Klebsiella pneumoniae* HK11750/08, *Klebsiella pneumoniae* ESBL HK14368/08) získaných z depozitu Katedry biologických a lékařských věd Farmaceutické Fakulty UK v Hradci Králové. Uvedené ATCC kmeny sloužily také jako kontrola kvality. Všechny kultury byly před testováním kultivovány

na Mueller-Hintonově agaru. DMSO (100 %) byl použit pro rozpouštění všech testovaných látek; jeho výsledná koncentrace nepřekročila 2 %. Jako testovací medium sloužil Mueller-Hintonův bujón (MH, HiMedia, Čadersky-Envitek, Czech Republic) pufovaný na pH  $7,4 \pm 0,2$ . Jamky mikrodilučních testovacích destiček obsahovaly 200  $\mu\text{l}$  Mueller-Hintonova media s klesající koncentrací testovaných látek (od 2000 do  $0,488 \mu\text{mol.l}^{-1}$ ) a 10  $\mu\text{l}$  suspenze inokula. Výsledná koncentrace inokula ve sterilní vodě dosáhla hodnoty 0,5 McFarlandovy stupnice ( $1,5 \times 10^8 \text{ cfu.ml}^{-1}$ ). Destičky byly inkubovány při  $37^\circ\text{C}$  a MIC byly vizuálně odečteny po 24 a 48 hodinách. Minimální inhibiční koncentrace byly definovány jako 95% inhibice růstu kontroly a byly stanoveny dvakrát a duplicitně. Odchyly od tabelovaných hodnot MIC nebyly vyšší než jedno ředění použité při testování.

### 5.3.3 Hodnocení cytostatické aktivity

Cytostatická aktivita byla stanovena Dr. I. Votrubou (Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, Praha). Testování cytostatické aktivity bylo u látek **227** a **241** provedeno na CCRF-CEM T-lymfoblastických buňkách (lidská akutní lymfoblastická leukémie, ATCC CCL 219), lidské promyeloidní leukémii HL-60 (ATCC CCL 240), lidské rakoviny děložního čípku HeLa S3 (ATCC CCL 2.2) a myších buněčných liniích lymfocytické leukémie L1210 (ATCC CCL 219), u látky **233** bylo testování provedeno na prvních třech zmíněných liniích a na HepG2 buňkách lidského hepatocelulárního karcinomu (ATCC HB-8065).

Buněčné linie L1210, CCRF-CEM a HL-60 byly kultivovány v RPMI 1640 médiu 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 médiem s telecím plodovým sérem a hodnocení probíhalo 48 hodin po aplikaci testovaných látek. Buněčný růst byl kvantifikován s použitím XTT standardního spektrofotometrického testu.<sup>189</sup> Výsledky byly stanovovány jako hodnota  $\text{IC}_{50}$  ( $\mu\text{mol.l}^{-1}$ ).

## 6 SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

Ac	acetyl
BCy <sub>2</sub> P	bifenyldicyklohexylfosfin
Bn	benzyl
bpy	2,2'-bipyridin
dba	dibenzylidenaceton
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DCE	1,2-dichlorethan
DHP	3,4-dihydro-2 <i>H</i> -pyran
DMA	dimethylacetamid
DME	1,2-dimethoxyethan
DMF	dimethylformamid
DMSO	dimethylsulfoxid
dppe	1,2-bis(difenylfosfino)ethan
dppf	1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen
dppp	1,3-bis(difenylfosfino)propan
EDIPA	ethyl(diisopropyl)amin
ee	enantiomerní přebytek
ekv.	ekvivalent
HRMS	hmotnostní spektrometrie s vysokým rozlišením
(IPr)AuCl	chlorid (1,3-bis(2,6-diisopropylfenyl)imidazol-2-yliden)zlatný
IR	infračervená spektroskopie
L	ligand
LRMS	hmotnostní spektrometrie s nízkým rozlišením
<i>m</i> CPBA	<i>m</i> -chlorperoxybenzoová kyselina
MIC	minimální inhibiční koncentrace
MS	hmotnostní spektrometrie
MS 3A	molekulová síta s velikostí pórů 3 Å
NAC	<i>N</i> -acyklický karben
NBS	<i>N</i> -bromsukcinimid
NHC	<i>N</i> -heterocyklický karben
NIS	<i>N</i> -jodsukcinimid
NMR	nukleární magnetická rezonance

Nu	nukleofil
<i>o</i> -tol	<i>o</i> -tolyl
PE	petrolether
PEPPSI	[1,3-bis(2,6-diisopropylfenyl)imidazol-2-yliden](3-chlorpyridyl)chlorid palladnatý
PLE	esterasa z prasečích jater
PPTS	pyridinium- <i>p</i> -toluensulfonát
PTSA	<i>p</i> -toluensulfonová kyselina
R <sub>f</sub>	retenční faktor
rt	laboratorní teplota
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
TDMPP	tris(2,6-dimethoxyfenyl)fosfin
TEA	triethylamin
TES	triethylsilyl
Tf	trifluormethylsulfonyl
TFP	tris(2-furyl)fosfin
THF	tetrahydrofuran
THP	tetryhydro-2 <i>H</i> -pyran-2-yl
TLC	tenkovrstvá chromatografie
TMS	trimethylsilyl
Ts	<i>p</i> -toluensulfonyl
t.t.	teplota tání

## 7 LITERATURA

1. Negishi, E.; Copéret, C.; Ma, S.; Liou, S.-Y.; Liu, F. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 365-394.
2. Hashmi, A. S. K.; Bührle, M. *Aldrichim. Acta* **2010**, *43*, 27-33.
3. Hashmi, A. S. K.; Rudolph, M. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1766-1775.
4. Hashmi, A. S. K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3180-3211.
5. Negishi, E.; de Meijere, A. V *Handbook of organopalladium chemistry*; vol. I; John Wiley and Sons: New York, **2002**; s. 17-35.
6. Amatore, C.; Jutand, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 254-278.
7. Negishi, E. *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 340-348.
8. Stille, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 508-524.
9. Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374-4376.
10. Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467-4470.
11. Suzuki, A. *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 178-184.
12. Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 918-920.
13. Heck, R. F.; Nolley, J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320-2322.
14. James, D. E.; Hines, L. F.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 1806-1809.
15. Negishi, E.; de Meijere, A. V *Handbook of organopalladium chemistry*; vol. I; John Wiley and Sons: New York, **2002**; s. 39-126.
16. Sommer, A. *Nature* **1943**, *152*, 215-215.
17. Pyykkö, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4412-4456.
18. Hoffmann, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1982**, *21*, 711-724.
19. Bayler, A.; Schier, A.; Bowmaker, G. A.; Schmidbaur, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7006-7007.
20. Schmidbaur, H. *Gold Bull.* **2000**, *33*, 3-10.
21. Thompson, D. *Gold Bull.* **1998**, *31*, 111-118.
22. Fuchita, Y.; Utsunomiya, Y.; Yasutake, M. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2001**, 2330-2334.
23. Hoffmann-Röder, A.; Krause, N. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 387-391.
24. Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6754-6756.
25. Fürstner, A.; Morency, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5030-5033.
26. Zhang, L.; Kozmin, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6962-6963.
27. Hashmi, A. S. K. *Catal. Today* **2007**, *122*, 211-214.
28. Gorin, D. J.; Sherry, B. D.; Toste, F. D. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3351-3378.
29. Amijs, C. H. M.; López-Carrillo, V.; Raducan, M.; Pérez-Galán, P.; Ferrer, C.; Echavarren, A. M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7721-7730.
30. Teller, H.; Flügge, S.; Goddard, R.; Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1949-1953.
31. Hashmi, A. S. K.; Schwarz, L.; Choi, J.-H.; Frost, T. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2285-2288.
32. Zhang, X.; Lu, Z.; Fu, C.; Ma, S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2589-2598.
33. Larock, R. C.; Doty, M. J.; Han, X. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5143-5146.
34. Hashmi, A. S. K.; Häffner, T.; Rudolph, M.; Rominger, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 667-671.
35. Alcaide, B.; Almendros, P.; Carrascosa, R.; Martínez del Campo, T. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13243-13252.
36. Nieto-Oberhuber, C.; Muñoz, M. P.; López, S.; Jiménez-Núñez, E.; Nevado, C.; Herrero-Gómez, E.; Raducan, M.; Echavarren, A. M. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1677-1693.

37. Nieto-Oberhuber, C.; Muñoz, M. P.; Buñuel, E.; Nevado, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2402-2406.
38. Sheridan, R. P. *J. Chem. Inf. Model.* **2002**, *42*, 103-108.
39. Lima, L. M.; Barreiro, E. J. *Curr. Med. Chem.* **2005**, *12*, 23-49.
40. Negishi, E.; de Meijere, A. V *Handbook of organopalladium chemistry*; vol. II; John Wiley and Sons: New York, **2002**; s. 1335-1359.
41. Wakabayashi, Y.; Fukuda, Y.; Shiragami, H.; Utimoto, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3655-3661.
42. Seiller, B.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 13089-13102.
43. Gabriele, B.; Salerno, G.; Lauria, E. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7687-7692.
44. Gabriele, B.; Salerno, G.; De Pascali, F.; Costa, M.; Chiusoli, G. P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7693-7699.
45. Gabriele, B.; Veltri, L.; Mancuso, R.; Plastina, P.; Salerno, G.; Costa, M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1663-1665.
46. Trost, B. M.; McIntosh, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7255-7256.
47. Ohno, H.; Okano, A.; Kosaka, S.; Tsukamoto, K.; Ohata, M.; Ishihara, K.; Maeda, H.; Tanaka, T.; Fujii, N. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1171-1174.
48. Qing, F.-L.; Gao, W.-Z.; Ying, J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2003-2006.
49. Zhang, J.; Zhao, X.; Lu, L. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1911-1913.
50. Tsuji, J.; Watanabe, H.; Minami, I.; Shimizu, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2196-2198.
51. Duan, X.-H.; Liu, X.-Y.; Guo, L.-N.; Liao, M.-C.; Liu, W.-M.; Liang, Y.-M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6980-6983.
52. Fukuda, Y.; Shiragami, H.; Utimoto, K.; Nozaki, H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5816-5819.
53. Xiao, Y.; Zhang, J. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 617-629.
54. Xiao, Y.; Zhang, J. *Chem. Commun.* **2009**, 3594-3596.
55. Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Moro, L. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5327-5332.
56. Hashmi, A. S. K.; Ruppert, T. L.; Knöfel, T.; Bats, J. W. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7295-7304.
57. Trost, B. M.; Trost, M. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1850-1852.
58. Ma, S.; Zhang, J. *Chem. Commun.* **2000**, 117-118.
59. Ma, S.; Li, L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 941-944.
60. Meng, T.-J.; Hu, Y.; Wang, S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 582-588.
61. Garçon, S.; Vassiliou, S.; Cavicchioli, M.; Hartmann, B.; Monteiro, N.; Balme, G. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4069-4073.
62. Luo, F.-T.; Jeevanandam, A.; Bajji, A. C. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 121-122.
63. Aurrecoechea, J. M.; Pérez, E.; Solay, M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 564-569.
64. Aurrecoechea, J. M.; Pérez, E. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3839-3841.
65. Aurrecoechea, J. M.; Pérez, E. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3263-3266.
66. Fukuda, Y.; Utimoto, K. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3729-3731.
67. Hennion, G. F.; Nieuwland, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, *57*, 2006-2007.
68. Reppe, W. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1956**, *601*, 81-138.
69. Li, Z.; Brouwer, C.; He, C. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3239-3265.
70. Liu, Y.; Song, F.; Song, Z.; Liu, M.; Yan, B. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5409-5412.
71. Song, F.; Lu, Y.; Chen, H.; Liu, Y.; Du, X. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1839-1845.
72. Kim, S.; Kang, D.; Shin, S.; Lee, P. H. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1899-1901.
73. Bartolomé, C.; Ramiro, Z.; García-Cuadrado, D.; Pérez-Galán, P.; Raducan, M.; Bour, C.; Echavarren, A. M.; Espinet, P. *Organometallics* **2010**, *29*, 951-956.
74. Crimmins, M. T.; Zuccarello, J. L.; Ellis, J. M.; McDougall, P. J.; Haile, P. A.; Parrish, J. D.; Emmitte, K. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 489-492.

75. Aponick, A.; Li, C.-Y.; Malinge, J.; Marques, E. F. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4624-4627.
76. Yao, T.; Zhang, X.; Larock, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11164-11165.
77. Yao, T.; Zhang, X.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7679-7685.
78. Zhang, J.; Schmalz, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6704-6707.
79. Schwier, T.; Sromek, A. W.; Yap, D. M. L.; Chernyak, D.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9868-9878.
80. Dudnik, A. S.; Xia, Y.; Li, Y.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7645-7655.
81. Arcadi, A.; Alfonsi, M.; Chiarini, M.; Marinelli, F. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 576-582.
82. Belting, V.; Krause, N. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1221-1225.
83. Kim, S.; Lee, P. H. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 547-551.
84. Zhou, C.-Y.; Chan, P. W. H.; Che, C.-M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 325-328.
85. Sromek, A. W.; Rubina, M.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10500-10501.
86. Suhre, M. H.; Reif, M.; Kirsch, S. F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3925-3927.
87. Saito, A.; Konishi, T.; Hanzawa, Y. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 372-374.
88. Hashmi, A. S. K.; Sinha, P. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 432-438.
89. Blanc, A.; Tenbrink, K.; Weibel, J.-M.; Pale, P. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5342-5348.
90. Shu, X.; Liu, X.; Xiao, H.; Ji, K.; Guo, L.; Qi, C.; Liang, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2493-2498.
91. Ji, K.-G.; Shu, X.-Z.; Chen, J.; Zhao, S.-C.; Zheng, Z.-J.; Liu, X.-Y.; Liang, Y.-M. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2501-2505.
92. Jefford, C. W.; Bernardinelli, G.; Tanaka, J.-ichi; Higa, T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 159-162.
93. Ishibashi, M.; Moore, R. E.; Patterson, G. M. L.; Xu, C.; Clardy, J. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5300-5306.
94. Jansen, R.; Wray, V.; Irschik, H.; Reichenbach, H.; Höfle, G. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6031-6034.
95. Uenishi, J.; Ohmi, M.; Ueda, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1299-1303.
96. Uenishi, J.; Ohmi, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2756-2760.
97. Ma, S.; Gao, W. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6104-6112.
98. Xu, D.; Lu, Z.; Li, Z.; Ma, S. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11879-11887.
99. Alcaide, B.; Almendros, P.; Carrascosa, R.; Martínez del Campo, T. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2496-2499.
100. Holzapfel, C. W.; Marais, L.; Toerien, F. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3467-3478.
101. Asao, N.; Nogami, T.; Takahashi, K.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 764-765.
102. Yamamoto, Y.; Kuwabara, S.; Ando, Y.; Nagata, H.; Nishiyama, H.; Itoh, K. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6697-6705.
103. Zhao, L.; Lu, X.; Xu, W. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4059-4063.
104. Oi, S.; Kashiwagi, K.; Terada, E.; Ohuchi, K.; Inoue, Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6351-6354.
105. Oi, S.; Terada, E.; Ohuchi, K.; Kato, T.; Tachibana, Y.; Inoue, Y. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8660-8667.
106. Shi, L.; Narula, C. K.; Mak, K. T.; Kao, L.; Xu, Y.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3894-3900.
107. Fugami, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 2050-2054.
108. Gockel, B.; Krause, N. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4485-4488.
109. Gockel, B.; Krause, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 311-316.
110. Winter, C.; Krause, N. *Green Chem.* **2009**, *11*, 1309-1312.
111. Kong, W.; Cui, J.; Yu, Y.; Chen, G.; Fu, C.; Ma, S. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1213-1216.

112. Zriba, R.; Gandon, V.; Aubert, C.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 1482-1491.
113. Trost, B. M.; Dong, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16403-16416.
114. Bae, H. J.; Jeong, W.; Lee, J. H.; Rhee, Y. H. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 1433-1436.
115. Aponick, A.; Li, C.-Y.; Palmes, J. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 121-124.
116. Jurberg, I. D.; Odabachian, Y.; Gagosz, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3543-3552.
117. Ochida, A.; Ito, H.; Sawamura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16486-16487.
118. Lin, G.-Y.; Li, C.-W.; Hung, S.-H.; Liu, R.-S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5059-5062.
119. Yang, C.; Lin, M.; Liao, H.; Liu, R. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2696-2699.
120. Sherry, B. D.; Maus, L.; Laforteza, B. N.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8132-8133.
121. Chen, Z.; Zhang, Y.-X.; Wang, Y.-H.; Zhu, L.-L.; Liu, H.; Li, X.-X.; Guo, L. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3468-3471.
122. Escribano-Cuesta, A.; López-Carrillo, V.; Janssen, D.; Echavarren, A. M. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 5646-5650.
123. Brady, S. F.; Clardy, J. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1447-1448.
124. Hembree, J. A.; Chang, C.-J.; McLaughlin, J. L.; Cassady, J. M.; Watts, D. J.; Wenkert, E.; Fonseca, S. F.; Campello, J. D. P. *Phytochemistry* **1979**, *18*, 1691-1694.
125. Singh, P.; Russell, G. B.; Hayashi, Y.; Gallagher, R. T.; Fredericksen, S. *Entomol. Exp. Appl.* **1979**, *25*, 121-127.
126. Hosoe, T.; Nozawa, K.; Lumley, T. C.; Currah, R. S.; Fukushima, K.; Takizawa, K.; Miyaji, M.; Kawai, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, *47*, 1591-1597.
127. Barrero, A. F.; Arseniyadis, S.; Quílez del Moral, J. F.; Herrador, M. M.; Valdivia, M.; Jiménez, D. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2501-2508.
128. Schiller, R.; Pour, M.; Fáková, H.; Kuneš, J.; Čísařová, I. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6761-6765.
129. McCulloch, A. W.; McInnes, A. G. *Can. J. Chem.* **1974**, *52*, 3569-3576.
130. Tichotová, L. *Disertační práce*; Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta: Hradec Králové, **2010**.
131. Schiller, R. *Disertační práce*; Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta: Hradec Králové, **2004**.
132. Zhang, Y.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3454-3456.
133. Sugihara, T.; Coperet, C.; Owczarczyk, Z.; Harring, L. S.; Negishi, E.-ichi *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7923-7924.
134. Kadnikov, D. V.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9423-9432.
135. Corey, E. J.; Katzenellenbogen, J. A.; Posner, G. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 4245-4247.
136. Marshall, J. A.; Shearer, B. G.; Crooks, S. L. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1236-1245.
137. Corey, E. J.; Kim, C. U.; Takeda, M. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 4339-4342.
138. Lorthiois, E.; Marek, I.; Normant, J. F. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 566-574.
139. Šnajdr, I.; Pavlík, J.; Schiller, R.; Kuneš, J.; Pour, M. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2007**, *72*, 1472-1498.
140. Barluenga, J.; Aznar, F.; Palomero, M. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 537-544.
141. Bierer, D. E.; Dener, J. M.; Dubenko, L. G.; Gerber, R. E.; Litvak, J.; Peterli, S.; Peterli-Roth, P.; Truong, T. V.; Mao, G.; Bauer, B. E. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2628-2648.
142. Olah, G. A.; Doggweiler, H.; Felberg, J. D. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2116-2120.
143. Williams, D. R.; Reeves, J. T.; Nag, P. P.; Pitcock, W. H.; Baik, M.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12339-12348.
144. Bertini, V.; Pocci, M.; Alfei, S.; Idini, B.; Lucchesini, F. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11672-11680.



145. Tang, J.-M.; Liu, T.-A.; Liu, R.-S. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8479-8483.
146. Cao, H.; Jiang, H.; Yao, W.; Liu, X. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1931-1933.
147. Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Filisti, E. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2629-2632.
148. Kim, I.; Kim, K.; Choi, J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8492-8495.
149. Teles, J. H.; Brode, S.; Chabanas, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1415-1418.
150. Usón, R.; Laguna, A.; Laguna, M.; Briggs, D. A.; Murray, H. H.; Fackler Jr., J. P. *Inorg. Synth.* **1989**, 85-91.
151. Stott, T. L.; Wolf, M. O.; Patrick, B. O. *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 620-627.
152. Monkowius, U.; Nogai, S.; Schmidbaur, H. *Naturforsch., B: J. Chem. Sci.* **2003**, *58*, 751-758.
153. Harschneck, T.; Kirsch, S. F. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2145-2156.
154. Kuethe, J. T.; Wong, A.; Wu, J.; Davies, I. W.; Dormer, P. G.; Welch, C. J.; Hillier, M. C.; Hughes, D. L.; Reider, P. J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5993-6000.
155. Pour, M.; Špulák, M.; Balšánek, V.; Kuneš, J.; Kubanová, P.; Buchta, V. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 2843-2866.
156. Aoyama, Y.; Konoike, T.; Kanda, A.; Naya, N.; Nakajima, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1695-1697.
157. Ma, Y.; Qian, C.; Wang, L.; Yang, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3864-3868.
158. Kobayashi, S. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1999, 15-27.
159. Kobayashi, S.; Nagayama, S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 232-233.
160. Kawada, A.; Mitamura, S.; Kobayashi, S. *Synlett* **1994**, 1994, 545-546.
161. Makioka, Y.; Shindo, T.; Taniguchi, Y.; Takaki, K.; Fujiwara, Y. *Synthesis* **1995**, 1995, 801-804.
162. Otwinowski, Z.; Minor, W. *Methods in Enzymology* **1997**, *276*, 307-326.
163. Coppens, P. V. *Crystallographic Computing*; F. R. Ahmed, S. R. Hall, C. P. Huber: Copenhagen, Munksgaard, **1970**; s. 255-270.
164. Altomare, A.; Cascarano, G.; Giacovazzo, C.; Guagliardi, A. *J. Appl. Crystallogr.* **1993**, *26*, 343-350.
165. Sheldrick, G. M. SHELXL-97, University of Göttingen: Göttingen, **1997**.
166. Duke, R. K.; Rickards, R. W. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1898-1904.
167. Posner, G. H.; Carry, J. C.; Crouch, R. D.; Johnson, N. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6987-6993.
168. Li, H.; Morin, C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5673-5676.
169. Inamoto, K.; Yamamoto, A.; Ohsawa, K.; Hiroya, K.; Sakamoto, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, *53*, 1502-1507.
170. Yamazaki, N.; Kibayashi, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1396-1408.
171. Henke, B. R.; Kouklis, A. J.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7056-7066.
172. Llerena, D.; Buisine, O.; Aubert, C.; Malacria, M. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9373-9392.
173. Nagano, T.; Pospíšil, J.; Chollet, G.; Schulthoff, S.; Hickmann, V.; Moulin, E.; Herrmann, J.; Müller, R.; Fürstner, A. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9697-9706.
174. Beruben, D.; Marek, I.; Normant, J. F.; Platzner, N. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2488-2501.
175. Cowell, A.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4193-4198.
176. Gabriele, B.; Salerno, G.; De Pascali, F.; Scianò, G. T.; Costa, M.; Chiusoli, G. P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6877-6880.
177. Nanayakkara, P.; Alper, H. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 545-550.
178. Jui, N. T.; Lee, E. C. Y.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10015-10017.
179. Zhang, Y.; Heinsen, M. H.; Kostic, M.; Pagani, G. M.; Riera, T. V.; Perovic, I.; Hedstrom, L.; Snider, B. B.; Pochapsky, T. C. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 3847-3855.

180. Lin, B.-N.; Huang, S.-H.; Wu, W.-Y.; Mou, C.-Y.; Tsai, F.-Y. *Molecules* **2010**, *15*, 9157-9173.
181. Faul, M. M.; Winneroski, L. L.; Krumrich, C. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2465-2470.
182. Yeom, C.-E.; Kim, Y. J.; Lee, S. Y.; Shin, Y. J.; Kim, B. M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 12227-12237.
183. Tellam, J. P.; Carbery, D. R. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7809-7821.
184. Erickson, S. D.; Simon, J. A.; Still, W. C. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1305-1308.
185. Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd. Patent: EP 2108642 (A1) **2009**.
186. Duke, R. K.; Rickards, R. W. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1898-1904.
187. Bleicher, L. S.; Cosford, N. D. P.; Herbaut, A.; McCallum, J. S.; McDonald, I. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1109-1118.
188. Tellam, J. P.; Kociok-Köhn, G.; Carbery, D. R. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5199-5202.
189. Carmichael, J.; DeGraff, W. G.; Gazdar, A. F.; Minna, J. D.; Mitchell, J. B. *Cancer Res.* **1987**, *47*, 936-942.