



**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**



**FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

KATEDRA ANORGANICKÉ A ORGANICKÉ CHEMIE

**DISERTAČNÍ PRÁCE**

**Syntéza specificky substituovaných heterocyklů  
katalytickými reakcemi**

Hradec Králové, 2015

Mgr. Jiří Kratochvíl

Za odborné vedení a rady děkuji svému školiteli prof. RNDr. Milanu Pourovi, Ph.D. Za konzultace a pomoc při měření XRC, ICP-MS a dynamického rozptylu světla děkuji prof. Ing. Aleši Růžičkovi, Ph.D. Za inspiraci a náměty k přemýšlení děkuji prof. Pavlu Kočovskému, DSc, FRSE a prof. Johnu K. Stillemu. Poděkování za měření HPLC, chirální HPLC a HRMS patří doc. PharmDr. Lucii Novákové, Ph.D. a PharmDr. Janu Pavlíkovi, Ph.D. Díky za měření NMR putují k doc. PharmDr. Jiřímu Kunešovi, CSc. a Mgr. Zdeňku Novákovi. Poděkování patří také pracovnícím KAOCH Haně Mikešové a Ivě Vencovské za měření IR spekter, Idě Dufkové za stanovení antifungální a antibakteriální aktivity a RNDr. Ivanu Votrubovi, DrSc., RNDr. Petru Bartůňkovi a doc. Ing. Janu Vackovi, Ph.D. za stanovení cytostatické aktivity. Za vytváření příjemného pracovního prostředí děkuji bývalým i současným členům naší výzkumné skupiny Mgr. Elišce Matoušové, Ph.D., Mgr. Ondřeji Krenkovi, Mgr. Jiřímu Mikuškovi, Mgr. Pavlu Horkému, Mukundu Ghavremu, Ph.D., Mgr. Zuzaně Ranii Hruškové, PharmDr. Marcelu Špulákovi, Ph.D., Mgr. Zbyňku Brůžovi, Mgr. Marku Koleničovi, Mgr. Petru Matoušovi, Mgr. Lukáši Góreckému, Marcele Pechové, Lukáši Novotnému, Manuele Voráčové a všem kolegům z KAOCH.

Za bezpodmínečnou duševní i materiální podporu děkuji své manželce Pavlíně, svým rodičům, prarodičům a přátelům.

Za finanční a materiální podporu děkuji Farmaceutické fakultě v Hradci Králové Univerzity Karlovy v Praze, Grantové agentuře Univerzity Karlovy (projekt č. 1176213), Grantové agentuře České republiky (projekt č. 15-07332S) a Univerzitě Karlově v Praze (projekt SVV-260-183).

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

## ABSTRAKT

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra	anorganické a organické chemie
Kandidát	Mgr. Jiří Kratochvíl
Školitel	prof. RNDr. Milan Pour, Ph.D.
Název disertační práce	Syntéza specificky substituovaných heterocyklů katalytickými reakcemi

Tato práce pojednává o syntéze  $\gamma$ -alkyliden- $\alpha,\beta$ -nenasycených  $\delta$ -laktonů a laktamů. Jako klíčový krok byl využit Migita-Stilleho cross-coupling. U syntézy laktonů byla využita katalýza palladiovou černí a bylo demonstrováno, že se nejedná o heterogenní katalyzátor v pravém slova smyslu, ale pouhý prekurzor pro katalyticky aktivní *species*. Ta je generována *in situ* a pravděpodobně se jedná o koloidní nanočástice palladia, byť nelze vyloučit účast jednotlivých komplexovaných atomů kovu. Katalýza palladiovou černí byla poté úspěšně uplatněna na řadě strukturně variabilních substrátů. Tím byla demonstrována její všestranná použitelnost a bylo také prokázáno, že katalyzátor lze jednoduchou filtrací recyklovat. Objev neobvyklé Tsuji-Trostovy reakce dále umožnil konverzi připravených  $\delta$ -laktonů na polysubstituované heterocykly.

## ABSTRACT

Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of	Inorganic and Organic Chemistry
Candidate	Mgr. Jiří Kratochvíl
Supervisor	prof. RNDr. Milan Pour, Ph.D.
Title of Doctoral Thesis	Synthesis of Specifically Substituted Heterocycles via Catalytic Reactions

This Ph.D. thesis deals with the synthesis of  $\gamma$ -alkylidene- $\alpha,\beta$ -unsaturated  $\delta$ -lactones and lactams. Migita-Stille cross-coupling served as the key step in their preparation. Catalysis with palladium black was applied to the synthesis of the lactones and we demonstrated that it doesn't act as heterogeneous catalyst. Instead, it's only a precursor for catalytically active *species*, which is generated *in situ* and its true nature is unknown. The palladium nanoparticles are most likely responsible for the catalysis, although involvement of complexed atomic palladium cannot be excluded. Palladium black catalysis was also successfully applied to the synthesis of a series of structurally different substrates, which demonstrates its versatility and it was also proved that the catalyst can be easily recycled by simple filtration. An unusual Tsuji-Trost reaction then enabled transfer of the alkylidene substituent of the lactones to C5 furnishing polysubstituted heterocycles.

# OBSAH

OBSAH.....	- 6 -
SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK .....	- 10 -
POZNÁMKA K TEXTU PRÁCE .....	- 12 -
1. ÚVOD .....	- 13 -
1.1. Výskyt a příprava $\alpha,\beta$ -nenasycených $\delta$ -laktonů a laktamů s exocyklickou dvojnou vazbou v poloze 4.....	- 13 -
1.1.1. Laktony s exocyklickou dvojnou vazbou v poloze 4 .....	- 14 -
1.1.1.1. Výskyt v přírodě a biologická aktivita .....	- 14 -
1.1.1.2. Syntéza.....	- 16 -
1.1.1.3. Analogy gelastatinů připravené na FaF UK.....	- 24 -
1.1.2. Laktamy s exocyklickou dvojnou vazbou v poloze 4.....	- 26 -
1.1.2.1. Výskyt v přírodě a biologická aktivita .....	- 26 -
1.1.2.2. Syntéza.....	- 27 -
1.2. Migita-Stilleho coupling a nanočástice v Pd katalýze .....	- 27 -
1.2.1. Migita-Stilleho cross-coupling – historie a mechanismus .....	- 27 -
1.2.1.1. Vznik katalytické <i>species</i> .....	- 31 -
1.2.1.2. Oxidativní adice .....	- 33 -
1.2.1.3. Transmetalace .....	- 37 -
1.2.1.4. Reduktivní eliminace .....	- 40 -
1.2.1.5. Vliv aditiv .....	- 41 -
1.2.2. Vývoj náhledu na mechanismus katalýzy cross-couplingů po r. 1990 .....	- 42 -
1.2.3. Metody umožňující identifikovat typ katalytické <i>species</i> .....	- 48 -
2. CÍL PRÁCE.....	- 50 -
3. VÝSLEDKY S KOMENTÁŘEM .....	- 51 -
3.1. Syntéza.....	- 51 -
3.1.1. Syntéza 3-substituovaných 4-alkyliden/aryliden- $\alpha,\beta$ -nenasycených- $\delta$ -laktamů.....	- 51 -
3.1.1.1. Retrosyntetická analýza I.....	- 51 -
3.1.1.2. Příprava prekurzorů strukturního typu <b>100</b> a <b>104</b> .....	- 51 -
3.1.1.3. Negishiho coupling a následná stannylkuprace/protodekuprace.....	- 56 -
3.1.1.4. Retrosyntetická analýza II.....	- 57 -
3.1.1.5. Modifikovaná Ullmanova reakce .....	- 57 -
3.1.1.6. Modelová reakce – Migita-Stilleho coupling a následná cyklizace.....	- 58 -
3.1.1.7. Syntéza 3-(Z)-stannylakrylátů jako stavebních bloků laktamů typu <b>96</b> .....	- 61 -

3.1.1.8. Syntéza laktamů typu <b>96</b> – Migita-Stilleho coupling.....	- 63 -
3.1.1.9. Syntéza laktamů typu <b>96</b> – cyklizace.....	- 65 -
3.1.2. Syntéza 3-substituovaných 4-alkyliden- $\alpha,\beta$ -nenasycených- $\delta$ -laktonů.....	- 67 -
3.1.2.1. Retrosyntetická analýza .....	- 67 -
3.1.2.2. Migita-Stilleho cross-coupling – pilotní experiment .....	- 68 -
3.1.2.3. Migita-Stilleho cross-coupling – optimalizace I.....	- 70 -
3.1.2.4. Migita-Stilleho cross-coupling – pilotní studie reakční kinetiky .....	- 73 -
3.1.2.5. Migita-Stilleho cross-coupling – optimalizace II.....	- 76 -
3.1.2.6. Syntéza prekurzorů – alkynoly .....	- 81 -
3.1.2.7. Syntéza prekurzorů – hydrostannylace.....	- 85 -
3.1.2.8. Syntéza prekurzorů – alkyl-propioláty .....	- 91 -
3.1.2.9. Syntéza prekurzorů – (Z)-3-jodakryláty.....	- 95 -
3.1.2.10. Zkoumání mechanismu Stilleho couplingu katalyzovaného palladiovou černí .....	- 99 -
3.1.2.10.1. Relativní kinetická křivka – NMR experiment .....	- 100 -
3.1.2.10.2. Absolutní kinetická křivka – HPLC experiment.....	- 104 -
3.1.2.10.3. ICP-MS – vyhodnocení obsahu elementárního Pd v roztoku.....	- 106 -
3.1.2.10.4. Velikost částic v průběhu reakce – dynamický rozptyl světla .....	- 107 -
3.1.2.10.5. Vliv rozpouštědla.....	- 108 -
3.1.2.10.6. Testování vlivu aditiv.....	- 109 -
3.1.2.10.7. Recyklovatelnost katalyzátoru .....	- 110 -
3.1.2.10.8. Role atmosféry v navrženém procesu.....	- 111 -
3.1.2.10.9. Vyloučení intramolekulární koordinace u stannylalkenů .....	- 112 -
3.1.2.10.10. Shrnutí.....	- 113 -
3.1.2.11. Aplikace vyvinuté metodologie – laktony .....	- 113 -
3.1.2.12. Aplikace vyvinuté metodologie – one-pot procedura .....	- 116 -
3.1.2.13. Aplikace vyvinuté metodologie – laktamy .....	- 116 -
3.1.2.14. Aplikace vyvinuté metodologie – obecná .....	- 117 -
3.1.2.15. Aplikace vyvinuté metodologie – vliv LiCl .....	- 119 -
3.1.2.16. Aplikace vyvinuté metodologie – Mizoroki-Heckova reakce .....	- 119 -
3.1.2.17. Aplikace vyvinuté metodologie – Suzuki-Miyaurův cross-coupling.....	- 120 -
3.1.2.18. Aplikace vyvinuté metodologie – reakce s allylcínicími sloučeninami.....	- 121 -
3.1.2.19. Aplikace vyvinuté metodologie – Negishiho cross-coupling.....	- 121 -
3.1.2.20 Aplikace vyvinuté metodologie – Hiyamův cross-coupling.....	- 122 -
3.1.2.21. Syntetické modifikace připravených laktonů.....	- 122 -

3.1.3. Intramolekulární allylová transpozice – mechanismus a využití .....	123 -
3.1.3.1. Primární pozorování vzniku izomerních produktů a mechanistická teorie .....	123 -
3.1.3.2. Důkazy podporující mechanismus intramolekulární Tsuji-Trostovy reakce .....	125 -
3.1.3.3. Optimalizace procesu allylové transpozice .....	128 -
3.2. Testování fyzikálně-chemických vlastností vybraných produktů .....	131 -
3.2.1. 3-substituované 4-alkyliden- $\alpha,\beta$ -nenasycené- $\delta$ -laktamy .....	131 -
3.2.1.1. Stabilita .....	131 -
3.2.1.2. Schopnost vystupovat jako Michaelův akceptor .....	131 -
3.2.2. 3-substituované 4-alkyliden- $\alpha,\beta$ -nenasycené- $\delta$ -laktony .....	134 -
3.2.2.1. Stabilita .....	134 -
3.2.2.2. Schopnost vystupovat jako Michaelův akceptor .....	135 -
3.3. Testování biologické aktivity syntetizovaných látek.....	135 -
4. ZÁVĚR.....	137 -
5. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST .....	139 -
5.1. Obecné experimentální postupy .....	139 -
5.2. Syntéza.....	139 -
5.2.1. Syntéza 3-substituovaných 4-alkyliden/aryliden- $\alpha,\beta$ -nenasycených- $\delta$ -laktamů.....	139 -
5.2.1.1. Příprava prekurzorů strukturního typu <b>100</b> a <b>104</b> .....	139 -
5.2.1.2. Modifikovaný Negishiho coupling .....	145 -
5.2.1.3. Syntéza 3-(Z)-stannylakrylátů jako stavebních bloků laktamů typu <b>96</b> .....	146 -
5.2.1.4. Syntéza laktamů typu <b>96</b> – Migita-Stilleho coupling .....	150 -
5.2.1.5. Syntéza laktamů typu <b>96</b> – cyklizace .....	154 -
5.2.2. Syntéza 3-substituovaných 4-alkyliden- $\alpha,\beta$ -nenasycených- $\delta$ -laktonů .....	157 -
5.2.2.1. Migita-Stilleho coupling – one-pot experiment a optimalizace .....	157 -
5.2.2.2. Syntéza prekurzorů – alkynoly.....	158 -
5.2.2.3. Syntéza prekurzorů – hydrostannylace .....	168 -
5.2.2.4. Syntéza prekurzorů – alkyl-propioláty.....	172 -
5.2.2.5. Syntéza prekurzorů – (Z)-3-jodakryláty .....	179 -
5.2.2.6. Aplikace vyvinuté metodologie – laktony.....	183 -
5.2.2.7. Aplikace vyvinuté metodologie – one-pot procedura .....	191 -
5.2.2.8. Aplikace vyvinuté metodologie – obecná.....	193 -
5.2.2.9. Aplikace vyvinuté metodologie – ostatní couplingy .....	199 -
5.2.3. Intramolekulární allylová transpozice .....	200 -
5.2.4. Příprava katalyzátorů.....	204 -



5.3. Detaily krystalografického měření látky <b>54chb</b> .....	- 204 -
5.4. Postupy použité při mechanistických studiích .....	- 207 -
5.4.1. Relativní kinetická křivka – NMR experiment .....	- 207 -
5.4.2. Absolutní kinetická křivka – HPLC experiment.....	- 207 -
5.4.3. Vliv rozpouštědla.....	- 211 -
5.4.4. Testování vlivu aditiv.....	- 211 -
5.4.5. Recyklovatelnost katalyzátoru .....	- 211 -
5.4.6. Role atmosféry v navrženém procesu.....	- 212 -
5.5. Postupy použité při biologickém hodnocení.....	- 212 -
5.5.1. Hodnocení antibakteriální aktivity – Faf UK.....	- 212 -
5.5.2. Hodnocení antifungální aktivity – FaF UK .....	- 212 -
5.5.3. Hodnocení antimikrobiální aktivity – ÚPOL .....	- 213 -
5.5.4. Hodnocení cytostatické aktivity .....	- 213 -
5.6. Výsledky hodnocení biologické aktivity .....	- 214 -
5.6.1. 3-substituované 4-alkyliden- $\alpha,\beta$ -nenasycené- $\delta$ -laktamy.....	- 214 -
5.6.1.1. Patogenní kmeny bakterií .....	- 214 -
5.6.1.2. Patogenní kmeny hub .....	- 215 -
5.6.1.3. Linie nádorových buněk a zdravých lidských buněk .....	- 216 -
5.6.2. 3-substituované 4-alkyliden- $\alpha,\beta$ -nenasycené- $\delta$ -laktony a jejich izomerní sloučeniny. -	217 -
5.6.2.1. Patogenní kmeny bakterií .....	- 217 -
5.6.2.2. Patogenní kmeny hub .....	- 219 -
5.6.2.3. Linie nádorových buněk a zdravých lidských buněk .....	- 222 -
5.6.3. Ostatní syntetizované látky.....	- 222 -
5.6.3.1. Patogenní kmeny bakterií .....	- 222 -
5.6.3.2. Patogenní kmeny hub .....	- 223 -
6. LITERATURA.....	- 225 -

## **SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK**

AIBN – azobis(isobutyronitril)

APCI – chemická ionizace za atmosférického tlaku

(Boc)<sub>2</sub>O – di(*terc*-butyl)dikarbonát

CI – chemická ionizace

DAIB – (diacetoxy)jodbenzen

DBU – 1,8-diazabicykloundec-7-en

DHP – 3,4-dihydro-2*H*-pyran

DIPEA – diisopropylethylamin

DMAc – *N,N*-dimethylacetamid

DMAP – 4-dimethylaminopyridin

DMF – *N,N*-dimethylformamid

DMPM – 3,4-dimethoxybenzyl

DMSO – dimethylsulfoxid

DNA – deoxyribonukleová kyselina

DPPA – difenylfosforilazid

EI – ionizace elektronovým impaktem

ESI – elektrosprejová ionizace

EtOAc – ethyl-acetát

Eu(hfc)<sub>3</sub> – chirální sůl kofeolu a europia umožňující odhadnout poměr enantiomerů v NMR

FBSCl – 4-fluorbenzensulfonylchlorid

HBV – virus hepatitidy B

gHMBC – heteronukleární 2D NMR experiment s korelací jader přes více vazeb

gHSQC – heteronukleární 2D NMR experiment s korelací jader přes 1 vazbu

HX – *n*-hexan

ICP-AES – atomová emisní spektroskopie s indukčně generovaným plazmatem

ICP-MS – hmotnostní spektrometrie s indukčně generovaným plazmatem

L – ligand

LDA – lithium-diisopropylamid

LHMDS – lithium-bis(trimethylsilyl)amid

M – kov

Me – methyl

MeCN – acetonitril

MMP – matricová metaloproteasa

MOM – methoxymethyl

NHC – N-heterocyklický karben

NOE – NMR spektroskopie nukleárního Overhauserova efektu

$\text{Pd}(\text{TFP})_2\text{Cl}_2$  –  $\text{Pd}[\text{P}(2\text{-furyl})_3]_2\text{Cl}_2$

Ph – fenyl

*p*-TSA – *p*-toluensulfonová kyselina

PPTS – pyridinium-*p*-toluensulfonát

r.t. – teplota místnosti („room temperature“)

SET – oxidace přenosem  $1e^-$  („single electron transfer“)

TBACl – tetrabutylammonium chlorid

TBAF – tetrabutylammonium fluorid

TBAI – tetrabutylammonium jodid

TBS – *tert*-butyldimethylsilyl

TEM – transmisivní elektronová mikroskopie

TEMPO – (2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxyl

TES – triethylsilyl

TFA – trifluoroctová kyselina

TFP – tris(2-furyl)fosfin

THF – tetrahydrofuran

THP – tetrahydropyran-2-yl

TMS – trimethylsilyl

TNF- $\alpha$  – tumor nekrotizující faktor  $\alpha$

TOF – metodika stanovení hmotnosti molekuly založená na měření času, který její nabitá forma potřebuje k tomu, aby urazila vzdálenost k detektoru („time of flight“)

X – halogen

XRC – rentgenová krystalografie

### **POZNÁMKA K TEXTU PRÁCE**

V místech, kde je v textu použito vyjádření relativního množství reagentu vzhledem k substrátu [např. Pd/C (0,5 %)], se jedná o molární procenta. V uvedeném příkladě tedy na 1 mmol substrátu připadá 0,005 mmol palladia adsorbovaného na aktivním uhlí.

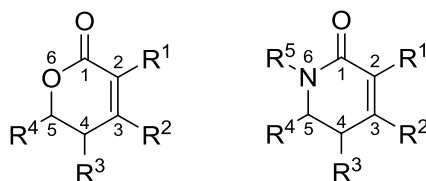
## 1. ÚVOD

Tato práce se zabývá syntézou nových šestičlenných laktonů a laktamů s endocyklickou dvojnou vazbou v pozici  $\alpha,\beta$  vzhledem ke karbonylu a s exocyklickou dvojnou vazbou v poloze 4. K jejich syntéze je využíván optimalizovaný Migita-Stilleho cross-coupling. Proto je těmto tématům věnován prostor v úvodu práce.

### 1.1. Výskyt a příprava $\alpha,\beta$ -nenasycených $\delta$ -laktonů a laktamů s exocyklickou dvojnou vazbou v poloze 4

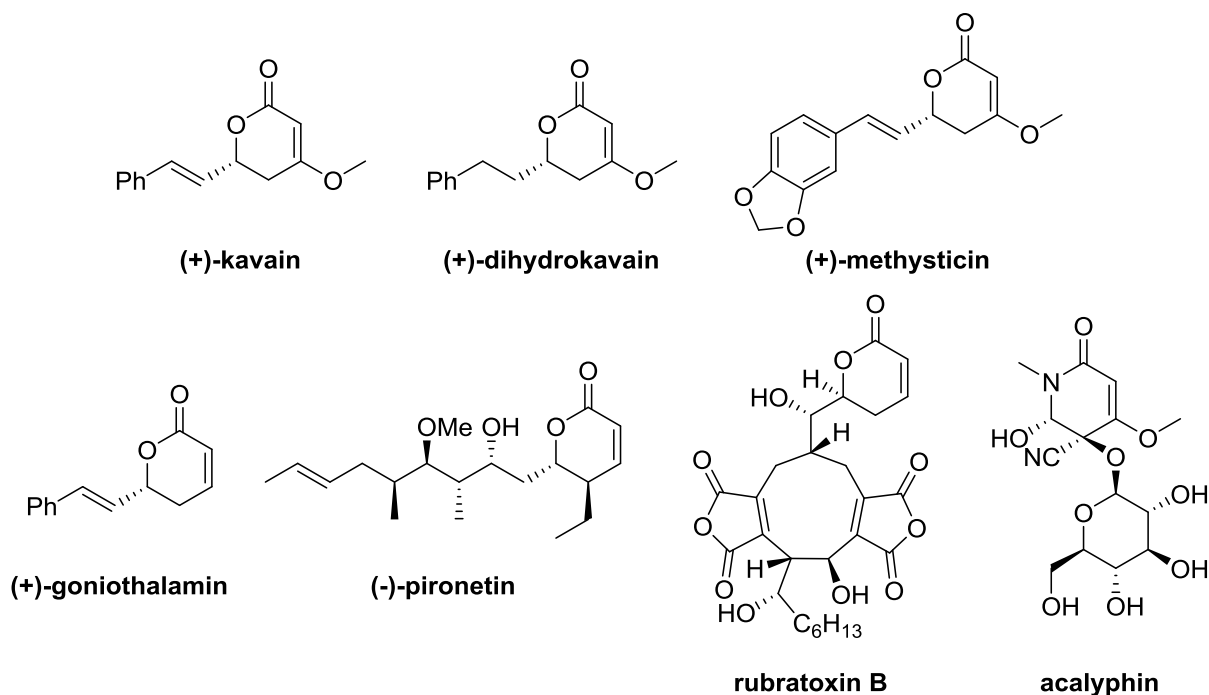
Látky strukturního typu  $\alpha,\beta$ -nenasycených  $\delta$ -laktonů se v přírodě vyskytují poměrně často. U jejich laktamových analogů již výskyt tak častý není (Obrázek 1). Ačkoliv formálně se jedná o sloučeniny s elektrofilními centry, což otevírá možnost nežádoucí reakce s řadou nukleofilů přítomných v organismech (např. v DNA či v proteinech), mnoho takových látek přesto nalzáme v přírodě. Ve skutečnosti je totiž situace v organických systémech složitější než v teoretické rovině a přítomnost elektrofilních center nemusí být nutně destruktivní z hlediska aplikace v medicíně a farmacii. Jejich reaktivita může být totiž velmi různá a i v případě, že reakce s nukleofilem v organismu nastane, nejedná se o problém, je-li tento proces reverzibilní.<sup>1</sup>

Obrázek 1 Skelet  $\alpha,\beta$ -nenasycených  $\delta$ -laktonů a laktamů a jeho číslování



V přírodě se strukturně jedná zejména o sloučeniny, které obsahují substituenty na chirálním uhlíku v poloze 5 (R<sup>4</sup>) a případně substituenty v polohách 3 a 4. Příkladem takových látek mohou být kavain, dihydrokavain či methysticin z pacifické rostliny *Piper methysticum* (*Piperaceae*), které se vyznačují řadou farmakologických efektů, např. antikonvulzivními, anxiolytickými, ale i antimykotickými (Obrázek 2).<sup>2</sup> Dalšími příklady jsou látky s cytostatickými účinky pironetin<sup>3</sup> či goniotalamin<sup>4</sup> nebo řada strukturně složitějších molekul jako rubratoxiny.<sup>5</sup> Jako příklad analogických laktamů můžeme uvést acalyphin.<sup>6</sup>

Obrázek 2 Přírodní  $\alpha,\beta$ -nenasycené  $\delta$ -laktony a laktamy substituované v poloze 5



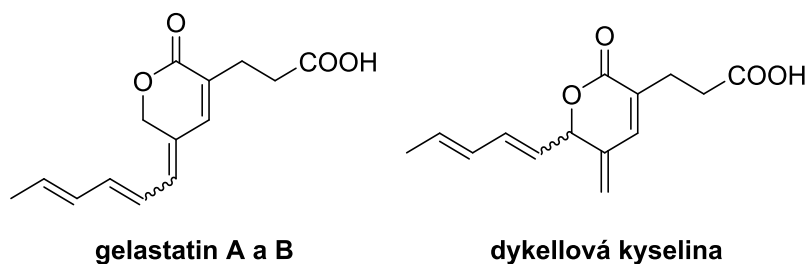
### 1.1.1. Laktony s exocyklickou dvojnou vazbou v poloze 4

#### 1.1.1.1. Výskyt v přírodě a biologická aktivita

Látky s  $\alpha,\beta$ -nenasyceným laktonovým skeletem s exocyklickou vazbou na C4 jsou v přírodě poměrně hojné. Řada z nich byla izolována teprve v posledních letech. Ve většině případů je exocyklická dvojná vazba integrována do jiného karbocyklu, který je kondenzován na mateřský kruh.

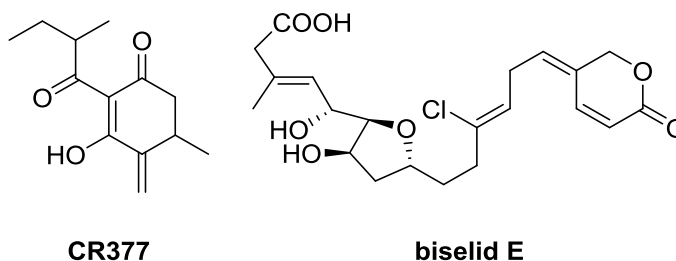
Mezi látky izolované z přírodních zdrojů, které obsahují vytyčený skelet a alkylden na C4 není součástí cyklu, můžeme zařadit gelastatiny A a B a dykellovou kyselinu (Obrázek 3).<sup>7,8</sup> O gelastatinech je známo, že jsou schopny selektivně inhibovat matricové metaloproteasy 2 a 9, které se účastní degradace kolagenu typu IV v extracelulární matrix. Tento proces je akcelerován u invazivních tumorů při jejich šíření tkání, a proto se tyto látky jeví perspektivní při supresi prorůstání nádoru do zdravé tkáně.<sup>9</sup> Dykellová kyselina byla rovněž testována jako protinádorové léčivo a zajímavostí je, že autoři jedné z publikací tvrdí, že při její izolaci pozorovali v kyselém prostředí její přesmyk na směs gelastatinů A a B.<sup>7b</sup> Vysvětlení mechanismu tohoto procesu ale v článku chybí.

Obrázek 3 Monocyklické polyeny s laktonovým skeletem izolované z *Westerdykella multispora* F50733



Do stejné kategorie spadá také látka CR377 izolovaná z hub rodu *Fusarium* s antifungálními účinky<sup>10</sup> nebo biselid E, který vykazuje efekt antineoplastický (Obrázek 4).<sup>11</sup>

Obrázek 4 Další příklady monocyklických nenasycených  $\delta$ -laktonů s exocyklickou dvojnou vazbou



Větší část přírodních molekul s vytyčeným skeletem obsahuje dvojnou vazbu na C4 integrovanou v jiném karbocyklu. Poměrně širokou a strukturně variabilní rodinu takových látek izolovaných z rostlin v Japonsku, Tanzánii či USA představuje antineoplasticky, antifungálně a fytotoxicky aktivní oidiolakton B a jeho analogy (Obrázek 5).<sup>12</sup> Dále mezi ně můžeme zařadit antineoplasticky aktivní nagilakton F<sup>13</sup> a I<sup>14</sup> a jejich hydroxyderiváty,<sup>15</sup> látku CJ-14,445,<sup>16</sup> která inhibuje produkci TNF- $\alpha$  a působí rovněž antineoplasticky a antifungálně, asperolid A a B,<sup>17</sup> podolakton E,<sup>18</sup> nubilakton A,<sup>19</sup> wentilakton A a B,<sup>17,20</sup> makilakton A-D<sup>13</sup> či strukturně poněkud jednodušší oidiodendronovou kyselinu.<sup>12b</sup> Všechny tyto látky mají velmi rozmanité biologické účinky (většina z nich je schopna inhibovat růst nádorových buněk) a jejich charakteristikou je tetracyklická struktura s příslušným nenasyceným laktonovým fragmentem.

Obrázek 5 Přírodní polycyklické deriváty oidiolaktonů



R<sup>1</sup> - OMe; R<sup>2</sup> - H; R<sup>3</sup> - H = **oidiolakton B**

R<sup>1</sup> - *i*Pr; R<sup>2</sup> - H; R<sup>3</sup> - H = **nagilakton F**

R<sup>1</sup> - *i*Pr; R<sup>2</sup> - OH; R<sup>3</sup> - H = **2 $\alpha$ -hydroxynagilakton F**

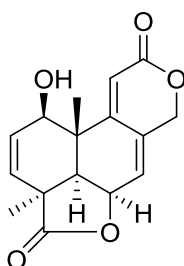
R<sup>1</sup> - *i*Pr; R<sup>2</sup> - H; R<sup>3</sup> - OH = **3 $\beta$ -hydroxynagilakton F**

R<sup>1</sup> - H; R<sup>2</sup> - H; R<sup>3</sup> - H = **CJ-14,445**

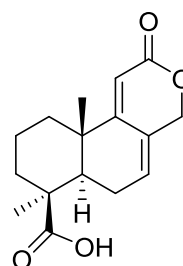
R<sup>1</sup> - H; R<sup>2</sup> - OH; R<sup>3</sup> - H = **wentilakton B**

R - CH=CH<sub>2</sub> = **podolakton E**

R - H<sub>3</sub>C(CH<sub>2</sub>)COOCH<sub>3</sub> = **nubilakton A**



**asperolid A**

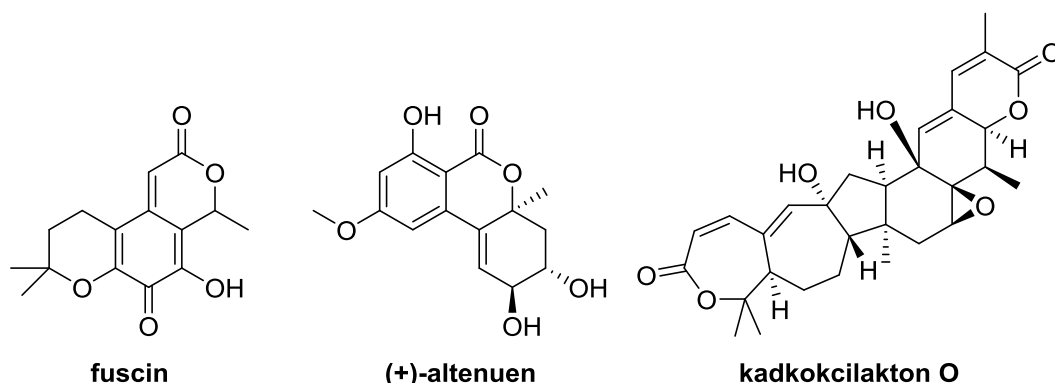


**oidiodendronová kyselina**

Dalšími příklady polycyklických sloučenin mohou být fuscin a jeho analog s otevřeným dihydropyranovým kruhem sekofuscin,<sup>21</sup> altenuen a jeho enantiomery a deriváty (které disponují celou

řadou biologických účinků),<sup>22</sup> či poměrně komplexní molekula antineoplasticky účinného kadkokcilaktonu O (Obrázek 6).<sup>23</sup>

Obrázek 6 Další příklady polycyklických polynenasycených  $\delta$ -laktonů

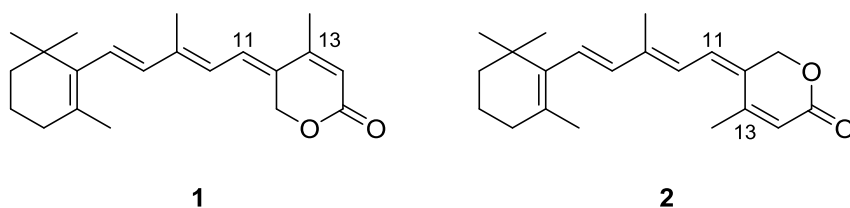


Některé z přírodních molekul mají  $\alpha,\beta$ -dvojnou vazbu definovaného strukturního segmentu začleněnou do *ortho*-kondenzovaného benzenového kruhu. Z přírodního materiálu byla v posledních letech izolována řada dalších sloučenin s integrovaným laktonem s exocyklickou dvojnou vazbou. Jedná se o polycyklické sloučeniny s poměrně složitou strukturou a řadou chirálních center, např. miniolutelid,<sup>24</sup> cytotoxický nukleoficin B,<sup>25</sup> berkeleyacetyly B a C,<sup>26</sup> swerilaktony H-K schopné inhibovat replikaci DNA u viru HBV,<sup>27</sup> *seko*-nemadektin a *seko*-milbemycin s akaricidním efektem<sup>28</sup> či čerstvě identifikovaný kopsiyunnanin E.<sup>29</sup>

#### 1.1.1.2. Syntéza

Mezi první syntetizované nenasycené laktony s exocyklickou dvojnou vazbou, které můžeme nalézt v literatuře, patří izomerní deriváty retinoidů **1** a **2** (Obrázek 7), jež byly připraveny za účelem screeningu jejich biologické aktivity zejména v oblastech inhibice ornitin-dekarboxylasy, hyperkeratinizačního procesu a stimulace imunitní odpovědi. Bylo demonstrováno, že jsou schopny zastavit či zpomalit progresi preneoplastických lézí do formy invazivních karcinomů epitelální tkáně a také způsobit regresi některých typů papilomů, karcinomů či melanomů.<sup>30,31</sup>

Obrázek 7 Cyklické retinoidy Lewinové

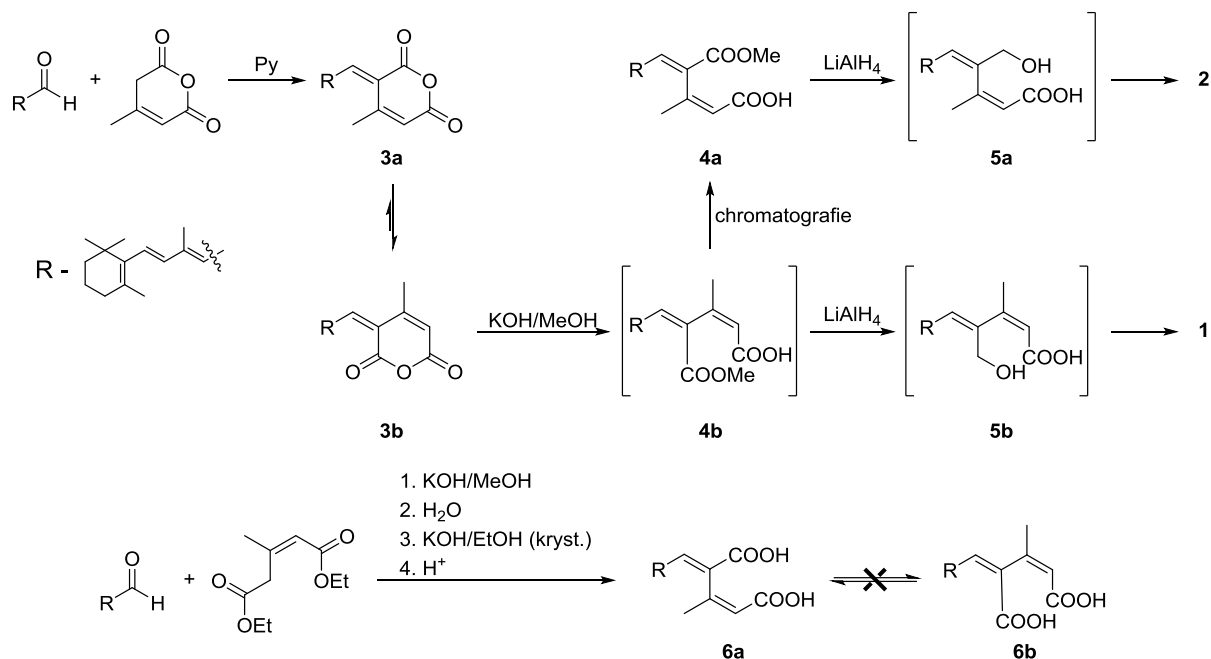


Smyslem přítomnosti laktonového kruhu bylo fixovat dvojnou vazbu v poloze 13 v konfiguraci *cis*. Důležitým zjištěním pro samotnou syntézu těchto látek bylo, že cyklické anhydridy typu **3** poskytují v methanolických roztocích bázi poloestery typu **4**, což jsou vhodné prekurzory pro přípravu žádaného skeletu (Schéma 1). Lze totiž předpokládat, že esterová funkce bude redukována v přítomnosti vhodného činidla mnohem rychleji než karboxylová a vznikne tak prekurzor **5**, který bude snadno cyklizovat na laktonový kruh.



Z hlediska stereochemického je zajímavé podotknout, že Lewinová v průběhu syntéz pozorovala, že u dikarboxylové kyseliny typu **6** k izomerizaci na dvojně vazbě v poloze 11 nedochází.<sup>30c</sup> Předpokládala proto, že se jí z příslušných anhydridů **3a** a **3b** podaří separátně připravit žádané geometrické izomery **1** a **2**. U anhydridu **3a** však k izomerizaci na **3b** docházelo i v nepřítomnosti světla, což vedlo k určitým pochybnostem, zda bude možné všechny vytyčené cíle splnit.

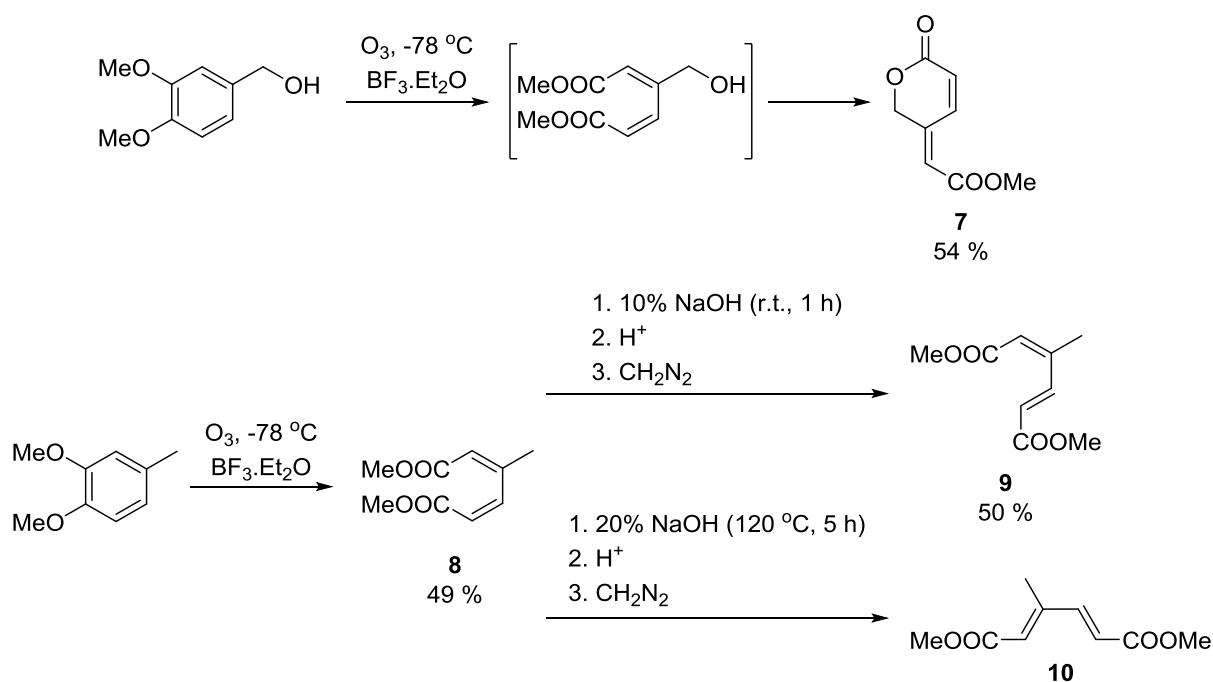
Schéma 1



Syntetická studie s anhydridem **3b** ukázala, že v methanolicím roztoku KOH skutečně dochází preferenčně ke vzniku žádaného hemiesteru konstituce **4b** (poměr 10:1). Jestliže byla surová reakční směs bez purifikace okamžitě po vymizení výchozího anhydridu **3b** podrobena redukcí pomocí LiAlH<sub>4</sub>, podařilo se izolovat lakton, který stereochemií odpovídal produktu **1**. Pokud byla ale směs produktů **4b** podrobena sloupcové chromatografii, došlo k izomerizaci na hemiester **4a**. Tato izomerizace proběhla během jednoho dne při pokojové teplotě i v surovém reakčním materiálu z methanolýzy zbaveném rozpouštědlem a v řádu několika hodin, pokud byla tato surová směs produktů rozpuštěna v methanolu. Redukce hemiesteru **4a** pomocí LiAlH<sub>4</sub> poskytla požadovaný lakton **2** s opačnou stereochemií na dvojně vazbě. Výsledné sloučeniny s uzavřeným laktonovým kruhem pak na světle již volně neizomerizovaly. Izomerizaci ve stádiu hemiesteru (**4b**→**4a**) autoři přisuzují nižší energii **4a** pravděpodobně vlivem lepší konjugace systému dvojných vazeb, která je hybnou silou izomerizace. U laktonů, které na rozdíl od analogických anhydridů ochotně neizomerizují, předpokládají autoři članku při absenci jedné z karbonylových skupin mnohem vyšší energetickou bariéru pro izomerizaci, která proto spontánně neprobíhá.<sup>30a</sup>

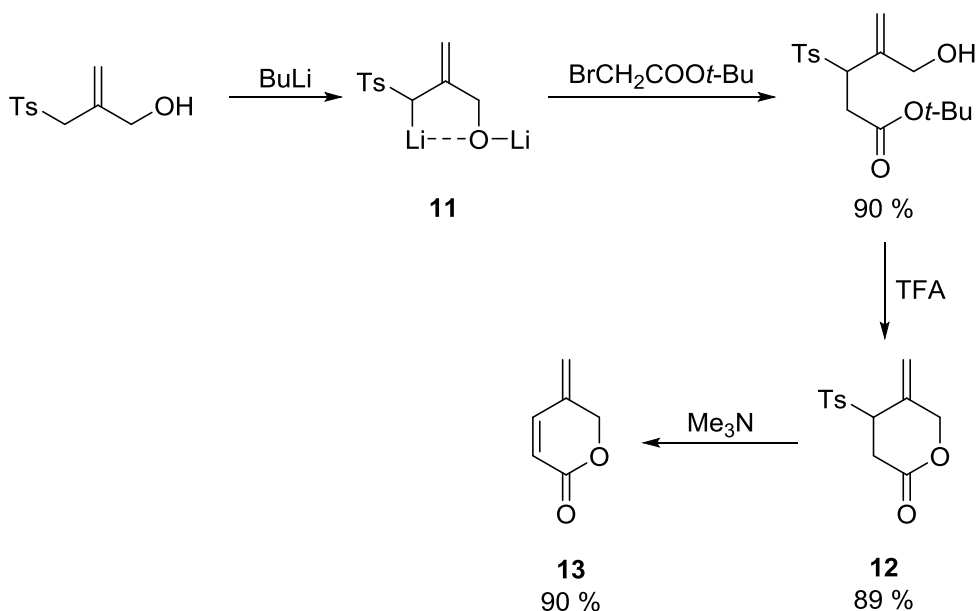
V roce 1988 Isobe izoloval jako jeden z produktů ozonolýzy *o*-dimethoxybenzenů lakton **7** (Schéma 2).<sup>32</sup> Zajímavé je, že u analogického deoxyderivátu došlo ke vzniku odpovídajícího diesteru (*Z, Z*)-mukonové kyseliny **8**, u kterého byla pozorována izomerizace v alkalickém prostředí. Míra izomerizace dvojných vazeb (**9**, **10**) byla úměrná náročnosti aplikovaných reakčních podmínek. To koresponduje s vlastnostmi výše uvedených strukturních analogů připravených Lewinovou.

Schéma 2



Alonso připravil v roce 1994 nesubstituovaný lakton **13** reakcí organolithného nukleofilu **11** generovaného *in situ* s *tert*-butyl-bromacetátem, po kterém následovala bazí indukovaná eliminace prekursoru **12** (Schéma 3).<sup>33</sup>

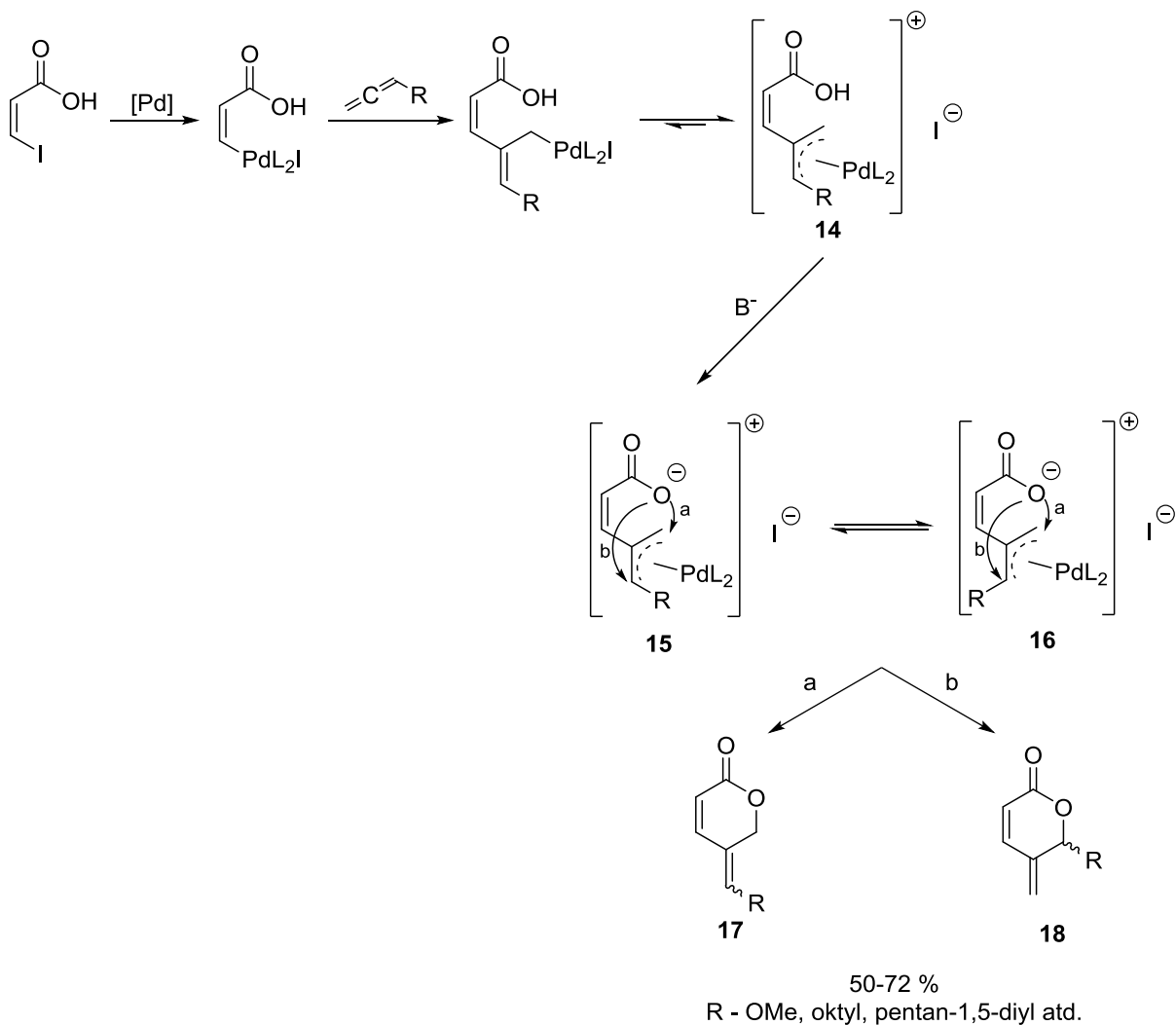
Schéma 3



Velmi významným příspěvkem v syntéze šestičlenných  $\alpha,\beta$ -nenasycených laktonů s exocyklickou dvojnou vazbou je publikace Larocka z roku 1998.<sup>34</sup> Autor vychází ve své syntéze z elegantního principu, kdy oxidativní adukt vzniklý insercí  $Pd^0$  katalyzátoru do vazby aryl/alkenyl-X reaguje s vybraným allenem a karpalladaci je *in situ* generován  $\mu^3$ -allylpalladiový karbokation (**14**). Ten intramolekulární

reakcí s nukleofilem poskytuje produkt příslušné struktury (Schéma 4). Takto při použití (Z)-3-jodakrylové kyseliny, (Z)-3-bromakrylové kyseliny či 2-bromcyklohex-1-en-1-karboxylové kyseliny s různými allenovými prekurzory obdržíme laktony s požadovaným skeletem. Zpravidla se ovšem jedná o směsi tří izomerů v závislosti na míře regioselektivity nukleofilního ataku a rovnováhy mezi intermedii **15** a **16**.

Schéma 4

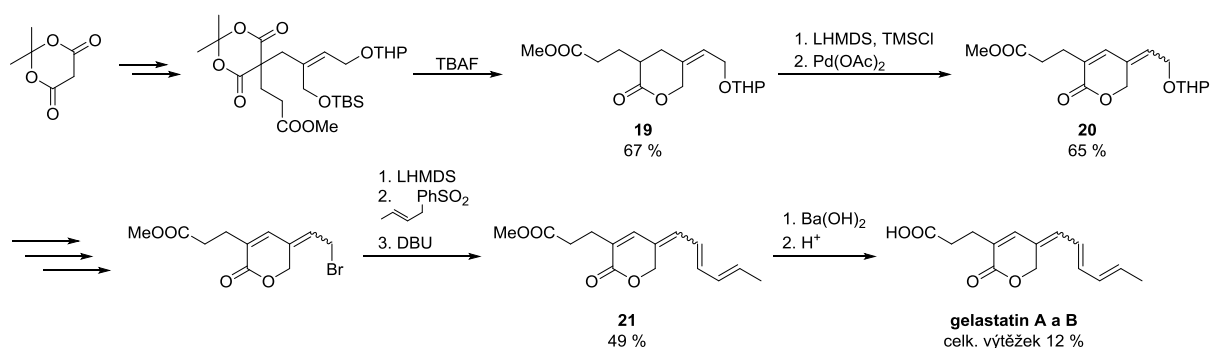


Autoři předkládají tvrzení, že katalytickou *species* pro oxidativní adici a následující kroky je strukturně nespecifikovaný komplex Pd<sup>0</sup> vznikající *in situ* redukcí Pd(OAc)<sub>2</sub>. Po karbopalladaci allenu dochází ke vzniku allylpalladiového komplexu, který může zaujímat *syn*- nebo *anti*-konformaci (**15** a **16**). Tyto komplexy jsou ve vzájemné termodynamické rovnováze a její poloha a rychlost jejího ustavení jsou zřejmě klíčovými faktory spoluurčujícími poměr stereoizomerů v konečném produktu typu **17**. Posléze dochází k intramolekulárnímu nukleofilnímu ataku karboxylátu, který uzavírá kruh a regeneruje katalytickou částici. Podle toho, na kterém konci allylkarbokationtu dochází k tomuto ataku (**a** nebo **b**), vzniká produkt **17** nebo **18**. Autoři vysvětlují přítomnost směsi stereoizomerů struktury **18** tím, že karboxylát je dobře odstupující skupinou a proto dochází po prvotním uzavření cyklu dále k reverzibilní tvorbě allylpalladiového komplexu s následnou recyklací cestou **b**. Opětovným narušením cyklu v produktu **17** také může postupně docházet k izomerizaci *syn* a *anti*-konformeru (**15** a **16**) s následnou

recyklizací cestou **a**, a tak se vyrovnává poměr stereoizomerů produktu **17**. Dlužno podotknout, že publikace nepředkládá žádné důkazy týkající se charakteru katalytické částice.

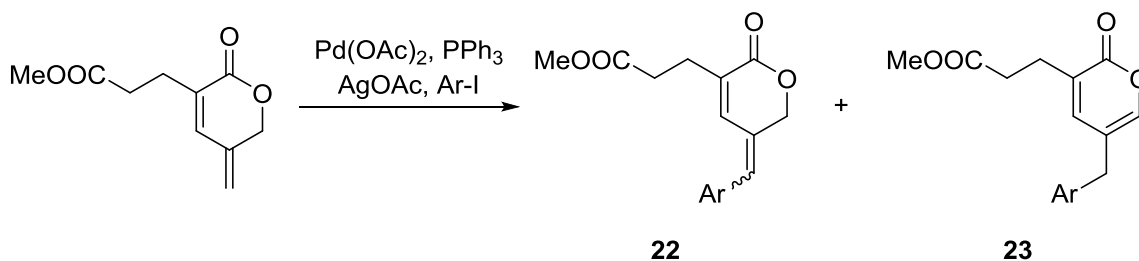
V roce 2003 publikoval Lee první a dosud jedinou totální syntézu gelastatinů A a B, která vycházela z meldrumové kyseliny (Schéma 5).<sup>7b</sup> Byla založena na konstrukci prekursoru vhodného pro cyklizaci, která úspěšně proběhla *in situ* po odchránění silylové skupiny (**19**). Dvojná vazba byla do cyklu zavedena pomocí Saegusa-Itoovy oxidace (**20**), po které došlo spontánně k izomerizaci na exocyklické dvojně vazbě podobně jako u přírodních gelastatinů. Následoval převod alkoholické OH skupiny na Br. Další klíčovou reakcí byla nukleofilní substituce karbanionem odvozeným od sulfonu s eliminací (analogie Juliovy olefinace), která poskytla požadovaný skelet přírodní předlohy (**21**). Hydrolyza methylesterové skupiny byla posledním krokem syntézy a vzniklé gelastatiny byly izolovány v celkovém výtěžku 12%.

Schéma 5



V návaznosti na tento výzkum pak Kim připravil izomerní směsi aryliden-substituovaných derivátů (Schéma 6).<sup>35</sup> Po přípravě vhodného prekursoru byla klíčovým krokem v tomto postupu Heckova reakce. Nevýhodou byl vznik směsi stereoizomerů (**22**), které byly doprovázeny nežádoucím produktem intracyklické  $\beta$ -hydridové eliminace (**23**). Po syntéze byly tyto tříšložkové směsi podrobeny screeningu inhibiční aktivity proti MMP2, jelikož bylo známo, že gelastatiny jsou schopny některé z těchto enzymů selektivně inhibovat (viz část 1.1.1.1.). U neúspěšnějších docházelo k inhibici při koncentracích v submikromolárním řádu.<sup>35</sup>

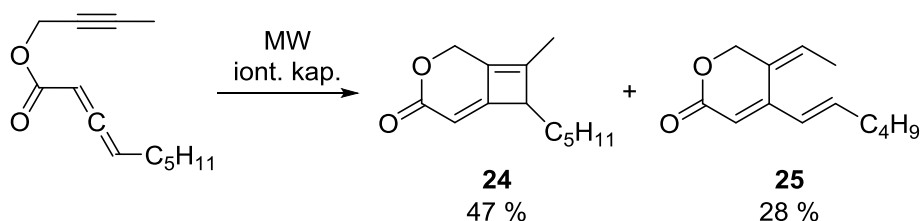
Schéma 6



Dalším zajímavým syntetickým příkladem je příprava stericky pnutého laktonu **24** skupinou Brummonda.<sup>36</sup> V průběhu testování podmínek allen-alkynové Alder-enové reakce se rozhodli vynechat  $Rh^I$  katalyzátor, který doposud používali, a pokusili se reakci provést termochemicky (pomocí mikrovlnného záření v iontové kapalině). Výsledkem těchto pokusů byl očekávaný trien **25**

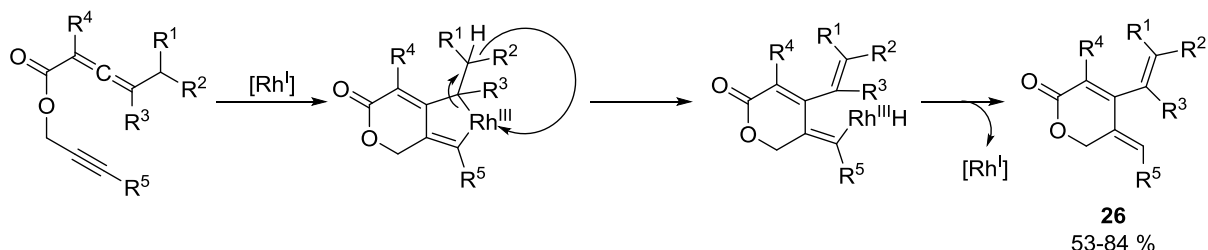
s dendralenickou strukturou, ale jen v minoritním výtěžku. Hlavním produktem byla molekula **24** vznikající [2+2] cykloadicí dvojně a trojně vazby (Schéma 7).

Schéma 7



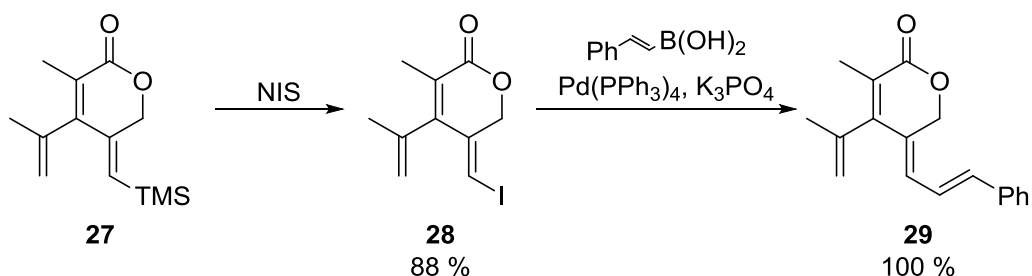
Cyklometalační přístup aplikoval o dva roky později Ma.<sup>37</sup> Jako katalyzátor byl využit komplex *trans*-RhCl(CO)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. Kromě pozorovaných bimolekulárních cyklizací a [2+2] cykloadicí obdobných Brummondovým se jim podařilo na strukturně analogických substrátech v případě přítomnosti alespoň jednoho alifatického substituentu na terminálním konci allenového fragmentu připravit podobné dendralenické laktony obecné struktury **26** (Schéma 8). Mechanismus této přeměny je pravděpodobně následující: prvním krokem je alken-alkynová Rh<sup>I</sup> cyklometalace za vzniku cyklické sloučeniny Rh<sup>III</sup>. V přítomnosti alifatické substituce na β-uhlíku pak dochází k β-hydridové eliminaci, čímž vzniká trienové uskupení. Reduktivní eliminace následně regeneruje Rh<sup>I</sup> katalyzátor. Autoři také prokázali, že reakce probíhá i termochemicky (obdobně jako v případě Brummonda), ale pomaleji a s nižšími výtěžky. V tomto případě se musí jednat o mechanismus Alder-enové cykloadice.

Schéma 8



Velice zajímavá je i následná derivatizace vybraného produktu **27** (Schéma 9), která umožňuje přístup k prekurzoru **28** pro přípravu derivátů gelastatinů (**29**) ve vynikajících výtěžcích.

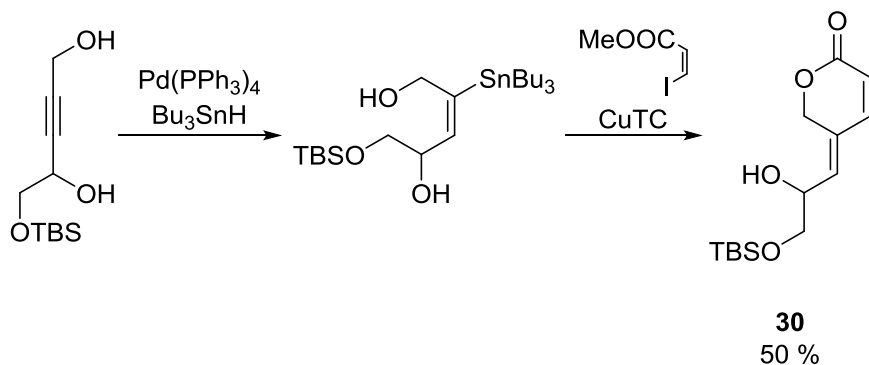
Schéma 9



Ve stejném roce 2007 publikoval Watanabe přípravu fragmentu **30** za účelem totální syntézy azadirachtinu (Schéma 10).<sup>38</sup> Autoři využili regioselektivní hydrostannylaci asymetrického butyndiolu a následně provedli Stilleho coupling s methyl-(Z)-3-jodakrylátem v přítomnosti

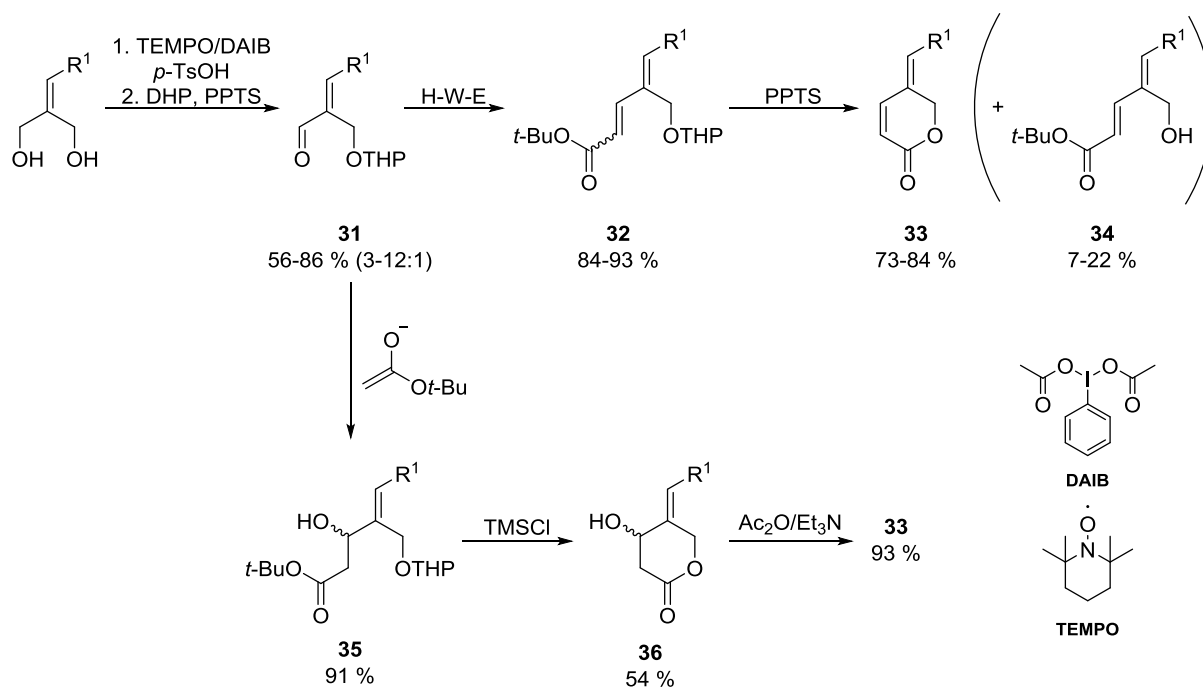
Cu<sup>I</sup>-thiofenkarboxylátu. Nutno podotknout, že detailní experimentální procedura k těmto dvěma krokům v publikaci chybí a tak lze jen spekulovat, zda se skutečně jednalo o coupling katalyzovaný výhradně Cu<sup>I</sup> solí nebo mohla reakční směs obsahovat stopy palladia z předchozího kroku, o kterém je známo, že takovou přeměnu efektivně katalyzuje.

Schéma 10



Inokuchi vyvinul v roce 2010 chemoselektivní metodu pro přípravu  $\alpha$ -(hydroxymethyl)alkenalů **31** z příslušných diolů regioselektivní oxidací pomocí TEMPO a (diacetoxy)jodbenzenu (Schéma 11).<sup>39</sup> Tyto látky byly podrobeny Horner-Wadsworth-Emmonsově reakci za vzniku směsi stereoizomerních dienóatů **32**. V prostředí PPTS pak derivát s konfigurací *cis* spontánně cyklizoval za vzniku požadované struktury **33**. Další možností byla adice enolátu *tert*-butylesteru octové kyseliny na alkenal (**35**) následovaná cyklizací (**36**) a eliminací octové kyseliny.

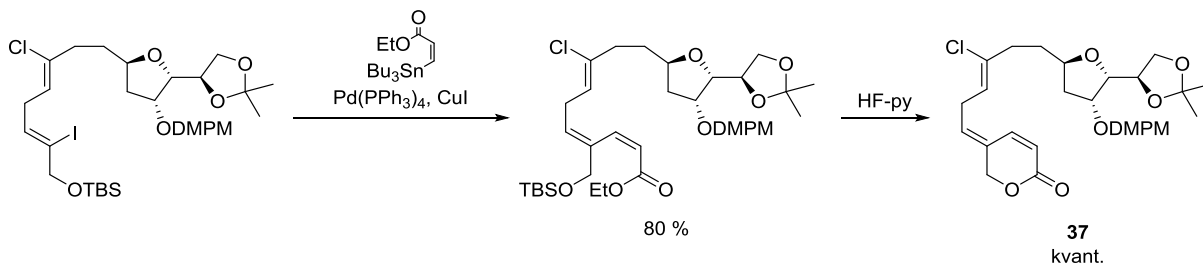
Schéma 11



Kigoshi v roce 2012 použil pro přípravu nenasyceného laktonového kruhu s exocyklickou dvojnou vazbou Migita-Stilleho coupling podobně jako Watanabe.<sup>40</sup> V tomto případě ale jako elektrofil

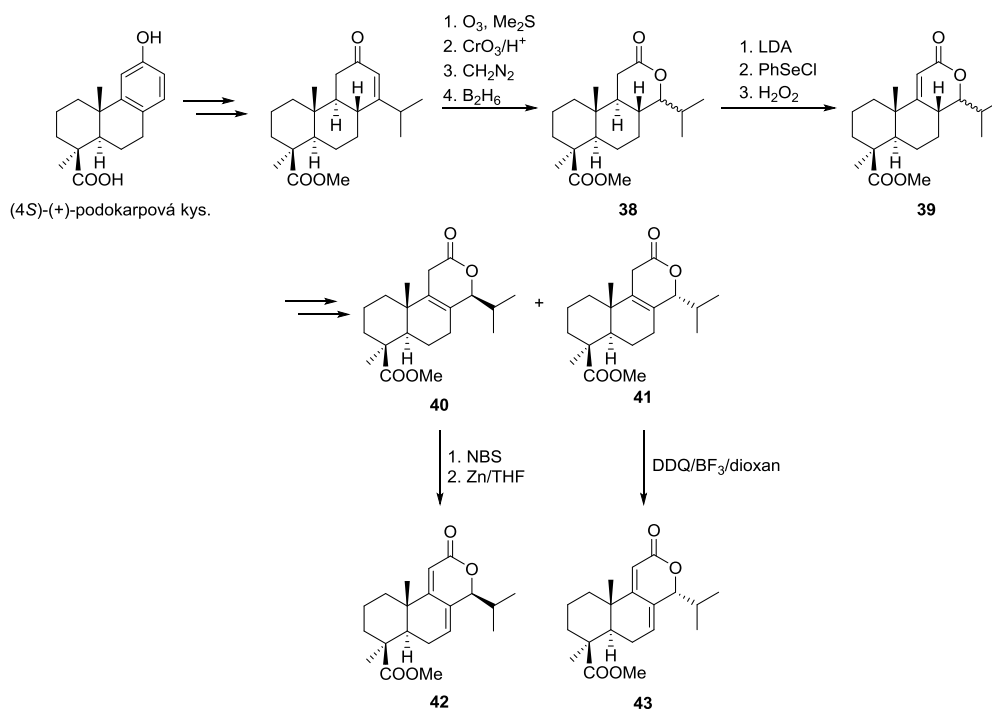
vystupoval jodallylalkohol a jako nukleofil (Z)-3-stannylakrylát (Schéma 12). Role výchozích látek v katalytickém cyklu tedy byla opačná než u Watanabeho. Po odchránění silylové funkce se mu podařilo připravit cyklický ester **37**, který je vhodným prekurzorem pro přípravu biselidu E.

Schéma 12



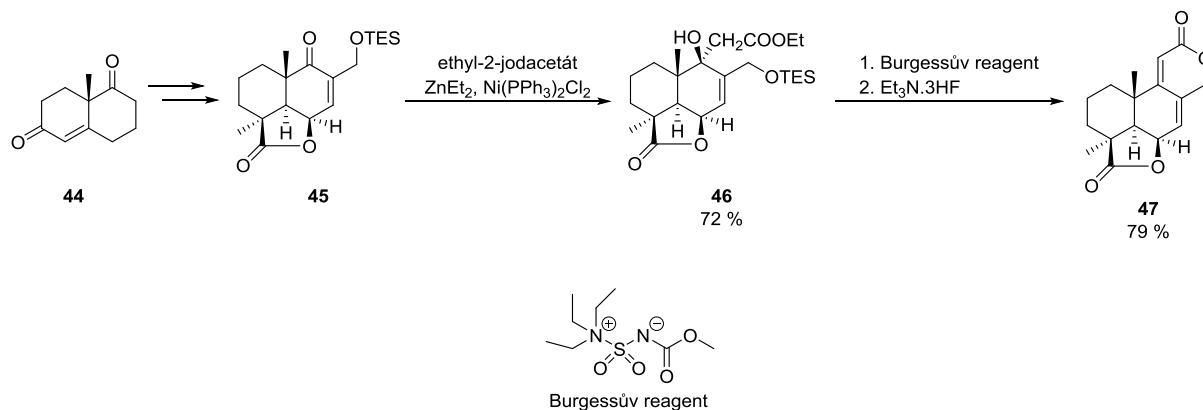
Nakonec můžeme do tohoto oddílu zařadit i pokusy o totální syntézu oidiolaktonů či nagilaktonů, jak byly publikovány v literatuře. S ohledem na obsah této práce je nejzajímavější částí vybudování nenasyceného laktonového skeletu s exocyklickou dvojnou vazbou. První úspěšný pokus o přípravu nagilaktonu F publikoval v roce 1982 Hayashi, který vycházel ze známé sloučeniny (4S)-(+)-podokarpové kyseliny.<sup>41</sup> Klíčovými kroky byla ozonolýza cyklohexenonu s odbouráním karboxylu a esterifikace s následnou redukcí pro přípravu nasyceného laktonového kruhu (**38**), fenylselenylace/oxidace pro zavedení dvojně vazby do pozice  $\alpha,\beta$  (**39**), její izomerace do pozice  $\beta,\gamma$  (**40** a **41**) a nakonec tvorba dienoátového uskupení (**42** a **43**). V tomto případě musel být pro každý enantiomer využit jiný přístup. Buď sekvence bromace/eliminace nebo oxidace pomocí DDQ/BF<sub>3</sub> (Schéma 13). Nevýhodou tohoto přístupu byla pochopitelně jeho nestereoselektivita.

Schéma 13



Úspěšnou totální syntézu oidiolaktonů a nagilaktonu F pomocí moderních syntetických metod pak publikoval Hanessian až v roce 2009.<sup>42</sup> Vycházel z (+)-Wieland-Miescherova ketonu (**44**) a klíčovými kroky zde byla niklem katalyzovaná Reformatského syntéza (**46**) s následnou *syn*-eliminací OH skupiny a cyklizací (**47**). Tímto způsobem se mu podařilo vystavět skelet s exocyklickou dvojnou vazbou.

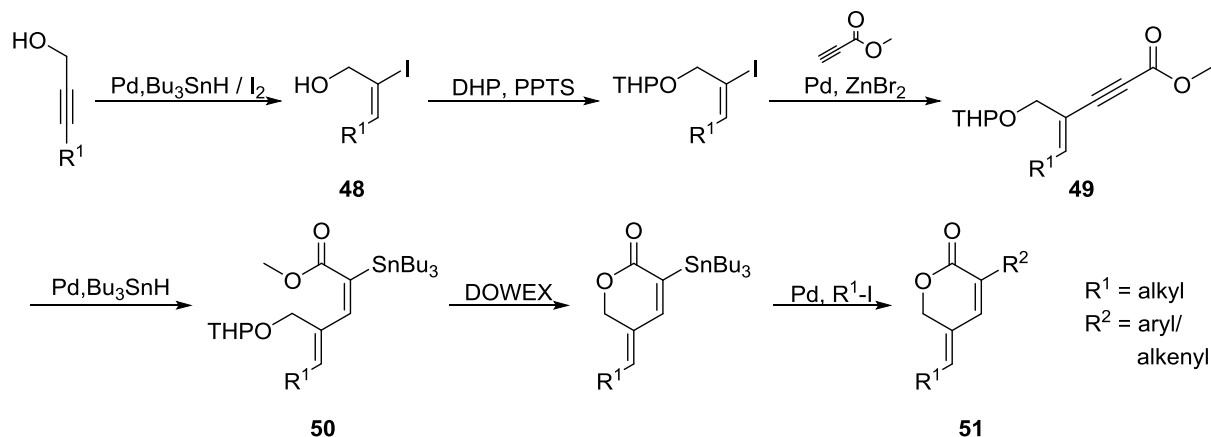
Schéma 14



### 1.1.1.3. Analogy gelastatinů připravené na FaF UK

V naší výzkumné skupině se problematikou syntézy analogů gelastatinů za účelem screeningu jejich biologické aktivity zabývali zejména Pavlík a Šnajdr. Pavlíkovi se nejprve podařilo vyvinout základní syntézu  $\alpha$ -substituovaných laktonů s exocyklickou dvojnou vazbou (Schéma 15).<sup>43,44</sup> Tento přístup zahrnoval jako klíčové kroky regioselektivní hydrostannylaci/jodaci (**48**), modifikovaný Negishiho coupling (**49**), další regioselektivní hydrostannylaci (**50**) a Migita-Stilleho coupling (**51**).

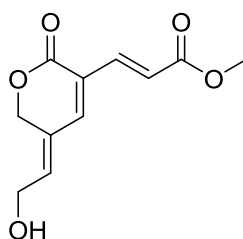
Schéma 15



Tento přístup poskytl řadu derivátů, které byly podrobeny screeningu biologické aktivity, z něhož vyplynulo, že zejména lakton **52** je schopen inhibovat růst některých nádorových buněčných linií v koncentracích jednotek mikromolů (Obrázek 8 a Tabulka 1). Přes nesporný úspěch v přípravě žádaných skeletů měl tento přístup řadu syntetických nevýhod. Jednalo se o šestikrokovou syntézu s průměrným celkovým výtěžkem jen 7 %. Čtyři z reakcí byly katalyzovány poměrně nákladnými palladiiovými katalyzátory a nutnost používat chránicí skupiny přispívala k časové náročnosti syntézy.



Obrázek 8 Pavlíkův biologicky aktivní 2-substituovaný  $\delta$ -lakton



52

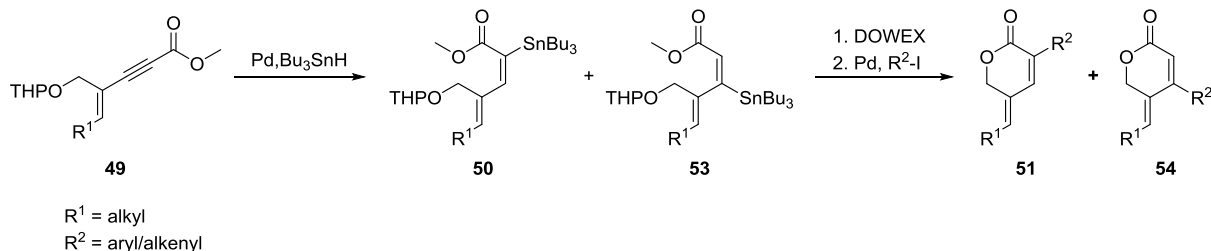
Tabulka 1 Cytostatická aktivita laktonu **52** připraveného Pavlíkem

Látka	IC <sub>50</sub> ( $\mu\text{mol.l}^{-1}$ )			
	L1210	HL-60	HeLa S3	CCRF-CEM
52	n/a	n/a	3.50 $\pm$ 0.39	1.80 $\pm$ 0.07

n/a – údaj není k dispozici, **L1210** – myší lymfocytární leukémie, **HL-60** – lidská promyeloidní leukémie, **HeLa S3** – lidský karcinom děložního čípku, **CCRF-CEM** – akutní lymfoblastická leukémie

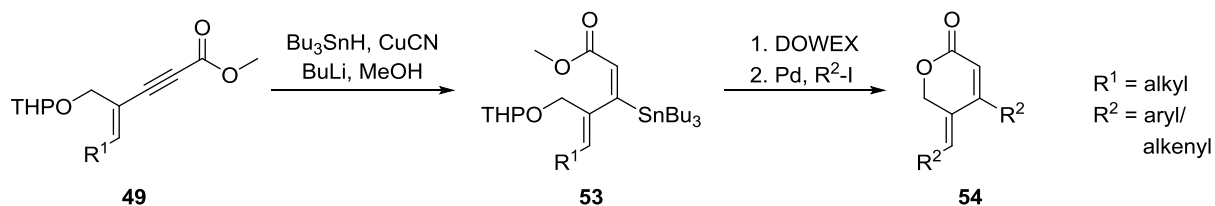
V průběhu syntézy dalších derivátů obecné struktury **51** se podařilo identifikovat regioizomer hydrostannylační reakce **53**, který po Stilleho couplingu směsí **50+53** a důsledné purifikaci poskytl odpovídající  $\beta$ -substituovaný lakton **54** (Schéma 16). Screening ukázal rovněž perspektivní antineoplastickou aktivitu těchto látek, a proto se další metou stala jejich cílená příprava.

Schéma 16



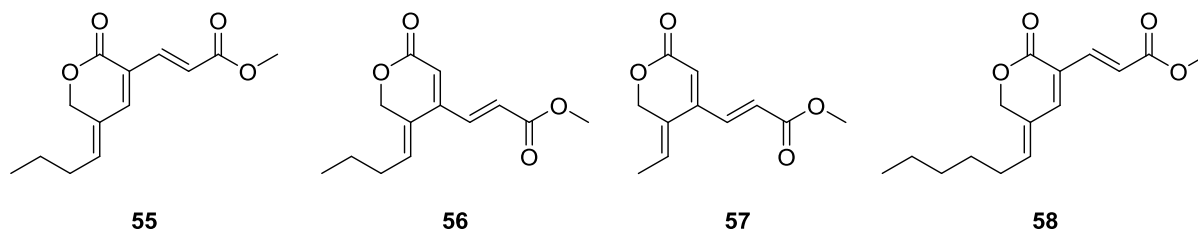
Jejich syntézu ve své práci optimalizoval Šnajdr.<sup>45</sup> Přístup byl totožný s Pavlíkovým, ale pro hydrostannylaci enynoátu **49** byl použit *in situ* generovaný smíšený stannylkuprát, který poskytoval  $\beta$ -stannylakrylát **53** regio- a stereoselektivně. Následná cyklizace poskytla požadovaný skelet a coupling pak struktury typu **54** (Schéma 17).

Schéma 17



Syntetizované deriváty **55-58** lze považovat za strukturální analogy gelastatinů (Obrázek 9) a jejich aktivita proti vybraným kmenům nádorových buněk je shrnuta v Tabulce 2. Z podstaty jsou nevýhody tohoto syntetického přístupu stejné jako v případě Pavlíka (viz Schéma 15), ale ubyla jedna Pd katalyzovaná reakce.

Obrázek 9 Šnajdrovy biologicky aktivní  $\delta$ -laktony se substitucí v poloze 2- či 3-



Tabulka 2 Cytostatická aktivita laktonů připravených Šnajdrem

Látka	IC <sub>50</sub> (μmol.l <sup>-1</sup> )				
	L1210	HL-60	HeLa S3	CCRF-CEM	HT 29
<b>55</b>	0,7	1,0	0,4	0,4	4,1
<b>56</b>	0,2	0,2	0,2	0,1	0,8
<b>57</b>	n/t	n/t	n/t	n/a	6,6
<b>58</b>	9,6	9,8	3,1	1,4	5,3

n/t – netestováno, n/a – údaj není k dispozici, **L1210** – myší lymfocytární leukémie, **HL-60** – lidská promyeloidní leukémie, **HeLa S3** – lidský karcinom děložního čípku, **CCRF-CEM** – akutní lymfoblastická leukémie, **HT 29** – lidský kolorektální karcinom

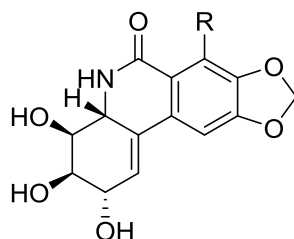
Z výsledků testování je patrné, že tyto látky dosahovaly až nanomolárních aktivit vůči všem testovaným nádorovým liniím. To mohlo být způsobeno specifickou ale i nespecifickou (Michaelova adice) interakcí s testovanými buňkami. Jejich nevýhodami byly nízká stabilita a špatná rozpustnost ve vodě. Přesto se jednalo o látky hodné dalšího zkoumání.

### 1.1.2. Laktamy s exocyklickou dvojnou vazbou v poloze 4

#### 1.1.2.1. Výskyt v přírodě a biologická aktivita

Rešerše v literatuře ukázala, že  $\alpha,\beta$ -nenasycené laktamy s exocyklickou dvojnou vazbou byly v přírodě dosud nalezeny jen v podobě struktur *ortho*-kondenzovaných s benzenovým jádrem, tj. derivátů isochinolinu. Takovými molekulami jsou lykoricidin<sup>46</sup> a narciklasin,<sup>47</sup> které disponují širokým spektrem biologických aktivit stejně jako jejich deriváty (Obrázek 10).

Obrázek 10 Přírodní polycyklické  $\delta$ -laktamy s exocyklickou dvojnou vazbou

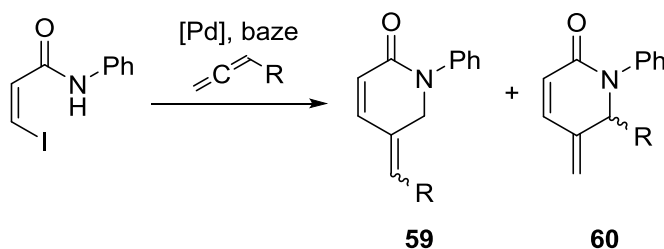


R - H = **(+)-lykoricidin**  
R - OH = **(+)-narciklasin**

### 1.1.2.2. Syntéza

Pro odpovídající struktury se nám podařilo nalézt jediný publikovaný způsob přípravy pomocí Pd<sup>0</sup> katalýzy, která byla publikována Larockem (viz Schéma 4, část 1.1.1.2.).<sup>34</sup> Jedná se o zcela totožný přístup jako v případě laktonů, ale jako nukleofil zde byl využit (*Z*)-*N*-fenyl-3-jodakrylamid (Schéma 18). Nevýhodou tohoto přístupu je, podobně jako v předchozím případě, vznik směsi izomerních produktů obecné struktury **59** a **60**.

Schéma 18



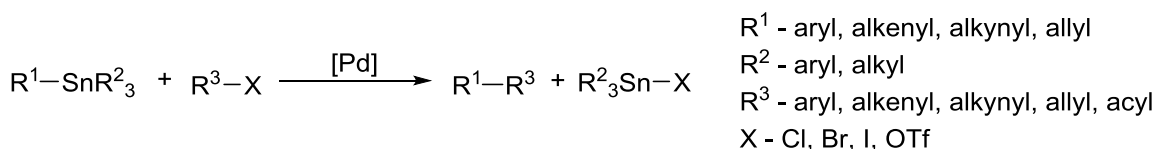
## 1.2. Migita-Stilleho coupling a nanočástice v Pd katalýze

Protože byl Migita-Stilleho coupling v naší pracovní skupině široce využíván pro syntézu analogů přírodních látek za účelem screeningu jejich biologické aktivity a byl také klíčovým krokem syntéz v této práci, následující oddíl je věnován jeho zákonitostem a mechanistickým aspektům.

### 1.2.1. Migita-Stilleho cross-coupling – historie a mechanismus

Migita-Stilleho cross-coupling patří v organické chemii mezi nejuniverzálnější a nejpoužívanější reakce, které lze ve výzkumné praxi nalézt (např. v terminálních částech totálních syntéz složitých přírodních molekul nebo jiným způsobem obtížně připravitelných substrátů). V obecné rovině se jedná o reakci, při níž jsou substráty organohalogenid a organocínčitá sloučenina (Schéma 19). Reakce probíhá v přítomnosti katalyzátoru na bázi přechodného prvku (v původním konceptu se jednalo o palladium a později nikl) a vzniká při ní nová chemická vazba zpravidla typu C(sp<sup>2</sup>)-C(sp<sup>2</sup>) nebo C(sp<sup>2</sup>)-C(sp). V přítomnosti CO je navíc možné provádět karpoballadace za vzniku karbonylových nebo karboxylových funkcí.<sup>48</sup>

Schéma 19

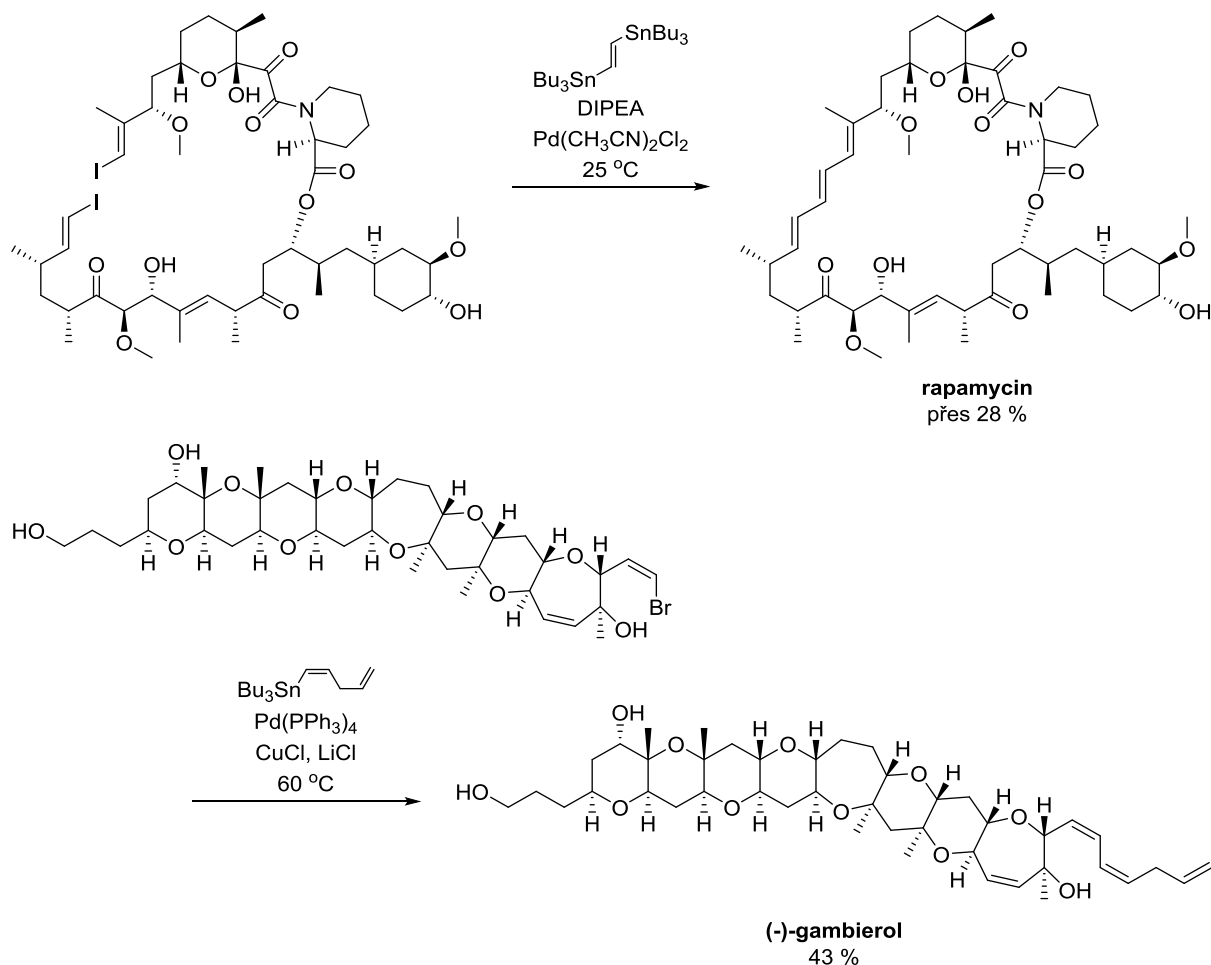


Důvody, proč je tak široce využíván, jsou zejména tolerance většiny myslitelných funkčních skupin (-NO<sub>2</sub>, karboxylové kyseliny a jejich funkční deriváty, aldehydy, ketony, alkoholy, fenoly, aminy, halogenidy atd.), snadná syntetická dostupnost příslušných organocínčitých molekul (reakce organokovů s R<sub>3</sub>SnX, organohalogenidů s R<sub>3</sub>SnSnR<sub>3</sub> v přítomnosti Pd katalyzátoru, hydrostannylace alkenů či alkynů katalyzovaná komplexy přechodných prvků či alkylace R<sub>3</sub>Sn<sup>-</sup> aniontů atd.), stabilita těchto látek na vzduchu i v přítomnosti vody (zpravidla je možné je purifikovat pomocí sloupcové chromatografie), vysoká spolehlivost a výtěžky vlastní reakce a také většinou velmi mírné podmínky, při nichž je prováděna (obvykle zahřívání; přítomnost silnějších nukleofilů, bází či kyselin není pro

průběh reakce nutná na rozdíl od cross-couplingu Kumadova, Negishiho či Suzukiho). Vynikající je také chemo- a regioselektivita těchto procesů stejně jako jejich stereospecifický průběh (zpravidla retence konfigurace na dvojných vazbách; naproti tomu u  $sp^3$  center vázaných na cín dochází obvykle k inverzi, což ovšem neplatí pro allylové substráty - u nich záleží na konkrétních reakčních podmínkách).<sup>48,49</sup>

Vhodnými příklady aplikace mohou být syntézy rapamycinu<sup>50</sup> či (-)-gambierolu,<sup>51</sup> kde Migita-Stilleho reakce posloužila ke kompletní molekule či zavedení jejich senzitivních částí v poslední části syntézy u molekul s velmi komplexní stavbou (Schéma 20).

Schéma 20

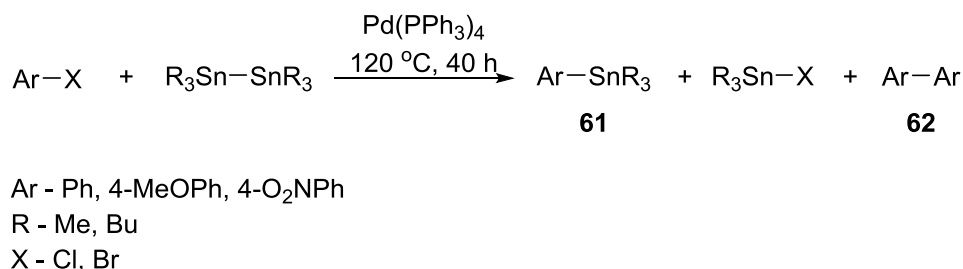


Zřejmou nevýhodou tohoto procesu, která jej zatím diskvalifikuje z průmyslového využití, je toxicita organocínových sloučenin a především vznik ekvimolárního množství takových látek jako odpadu při prováděných přeměnách.

Historicky se jedná o protokol, který se vyvinul z průzkumu možností přípravy organocínových sloučenin a jejich radikálových reakcí v 60. a 70. letech 20. století. Průkopníkem v oblasti této chemické přeměny byl vlastně již Azarian v roce 1976 (Schéma 21).<sup>52</sup> Ve snaze získat snadný přístup k molekulám obecné struktury  $ArSnR_3$  (**61**) testoval syntetický přístup zahrnující reakci vybraných arylhalogenidů s distannany typu  $R_3Sn-SnR_3$  za přítomnosti komplexů typu  $PdL_4$ . Při svých pokusech však pozoroval

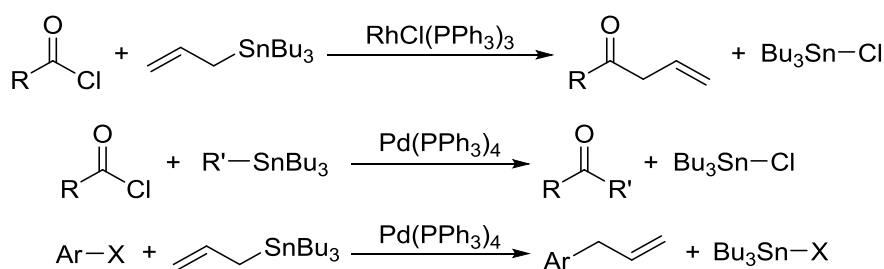
nejen vznik požadovaných stannanů, ale také biarylových struktur (**62**), jejichž podíl ve směsi byl markantní zejména u výchozích látek s elektronakceptorní substitucí na fenylovém jádře.

Schéma 21



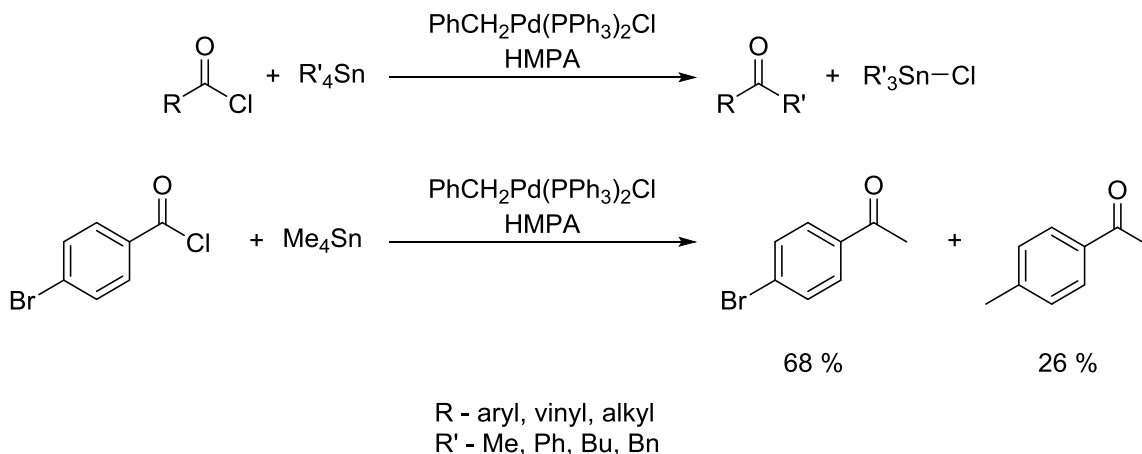
Vlastní couplingová reakce pak byla paralelně objevena výzkumnými skupinami T. Migity a J. K. Stilleho. V prvním případě se v pilotních experimentech jednalo o allylace acylhalogenidů (později i jejich alkylace, arylace a vinylace) nebo arylhalogenidů, které vycházely z konceptu radikálového mechanismu. Skupina T. Migity ovšem zaznamenala, že některé z reakcí probíhaly mnohem lépe v přítomnosti katalytického množství RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub> nebo Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (Schéma 22).<sup>53</sup>

Schéma 22



Ve skupině Johna K. Stilleho byla reakce původně vyvinuta také pro syntézu ketonů z acylhalogenidů (Schéma 23).<sup>54</sup> V jeho případě se však jednalo o reakci acylhalogenidů se symetricky substituovanými tetraorganostannany a jako katalyzátor byl využit komplex PhCH<sub>2</sub>Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl. Stille zde vyslovil předpoklad, že aktivní katalytickou *species* je [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] vznikající redukcí výchozího komplexu *in situ*. V jeho práci také nacházíme několik dalších zajímavých zjištění.

Schéma 23



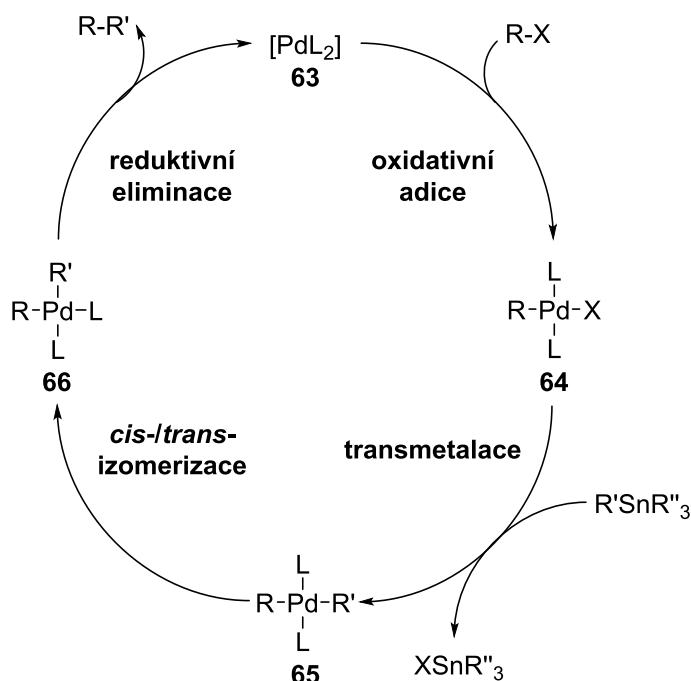
Mechanisticky nejvýznamnějším je objev, že *p*-BrPhCOCl poskytuje reakcí s Me<sub>4</sub>Sn nejen odpovídající bromacetofenon, ale také *p*-methylacetofenon jako vedlejší produkt. Protože se jedná o bromid aktivovaný pro oxidativní adici, je zřejmé, že u tohoto substrátu dochází ke dvojnásobné couplingové reakci. Přípravu ketonů je za daných podmínek možné provádět za přítomnosti vzduchu, protože výchozí látky (zejména organokovová sloučenina) i katalyzátor jsou stabilní a celý proces je velmi spolehlivý a vede k vysokým výtěžkům požadovaných produktů. Dalším významným poznatkem je, že arylové substituenty jsou na oxidativní adukt z atomu cínu transferovány snáze než alkylové (na základě toho dnes využíváme jako substráty nejčastěji látky typu [RSn(Me/Bu)<sub>3</sub>], abychom dosáhli selektivního transferu jediné skupiny R). Obecně je pořadí rychlosti transferu na cínu vázaných zbytků následující:<sup>49</sup>



Stille také konstatuje, že kyslík má vliv na reakční kinetiku a tak je reakce benzoylchloridu s Me<sub>4</sub>Sn za přítomnosti atmosféry 12× rychlejší než pod vrstvou inertního plynu (Ar).<sup>49,54</sup> Tento jev však není mechanisticky detailně zkoumán, ačkoliv je vysloven předpoklad, že přítomnost kyslíku může usnadnit oxidativní adici (změnou jejího mechanismu z nukleofilní substituce na radikálovou).<sup>54,55</sup>

Byl to právě John K. Stille, který jako první navrhl mechanismus této transformace v roce 1986 (Schéma 24).<sup>49</sup> Předpokládanou katalytickou *species* je komplex [PdL<sub>2</sub>] (**63**), který podstupuje inserci do vazby uhlík-halogen (či pseudohalogen) – tento proces je zván oxidativní adicí. Vzniklý komplex **64** byl jediným pozorovatelným intermediátem v reakční směsi i v přítomnosti nadbytku organostannanu a proto byl vysloven závěr, že rychlost určujícím krokem reakce je následující proces – transmetalace. Tento mechanisticky ne příliš osvětlený krok měl poskytnout klíčový intermediát **65**, který již obsahuje uhlíkaté fragmenty obou substrátů vázané na centrálním atomu Pd. Dalším procesem, nad jehož průběhem se vznášely otázky, byla izomerizace komplexu tak, aby se oba substrátové fragmenty dostaly do těsného sousedství (**66**) a mohla proběhnout rychlá reductivní eliminace. Ta regeneruje katalytickou *species* a zároveň dává vzniknout molekule produktu.

Schéma 24



Tento prvotní návrh byl v následujících letech mnohokrát konfrontován s řadou experimentálních pozorování a tak se naše představa o mechanismu této reakce od roku 1986 zpřesnila, i když stále zdaleka není úplná.

Obecné poznatky o mechanismu cross-couplingových reakcí katalyzovaných rozpustnými komplexy palladia, které byly v této oblasti objeveny a uplatňovány nejdříve, jsou shrnuty v následujících odstavcích.

### 1.2.1.1. Vznik katalytické species

Prvním procesem, který musí dle výše uvedeného schématu v reakční směsi proběhnout, je vznik takové katalytické částice, která je schopna vstupovat do kroku oxidativní adice (tedy taková, která obsahuje nulmocné nukleofilní palladium). S ohledem na charakter této disertační práce je toto obzvláště zajímavá kapitola.

U rozpustných komplexů na bázi Pd s organickými ligandy jsou používány vždy pouhými prekurzory. Struktura katalyticky aktivní částice je pak determinována strukturou prekurzoru, ale i dalších aditiv přítomných v reakční směsi (zejména X<sup>-</sup>, AcO<sup>-</sup> atd.).

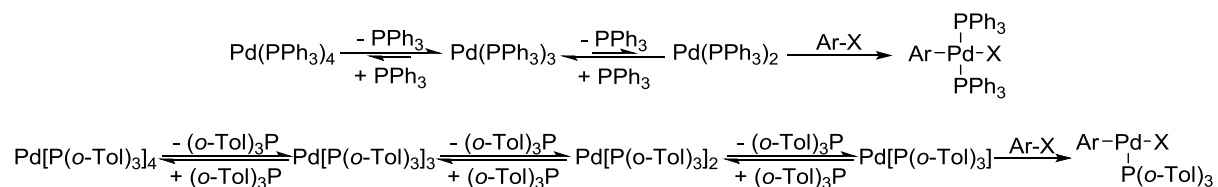
Nejpoužívanější jsou katalyzátory s monodentátními fosfíny jako ligandy a ty můžeme obecně strukturálně rozlišit na následující skupiny:

- a) PdL<sub>4</sub>
- b) PdX<sub>2</sub>L<sub>2</sub>
- c) Pd(dba)<sub>2</sub> či Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> + nL
- d) Pd(OAc)<sub>2</sub> + nL

L – fosfinový ligand

U prekurzorů na bázi PdL<sub>4</sub> se předpokládá, že reaktivní částicí je *in situ* vznikající 14e<sup>-</sup> komplex PdL<sub>2</sub>. Ve směsi je však přítomen jen ve stopovém množství vzhledem k nepříznivé poloze termodynamické rovnováhy [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub> tvoří tzv. „termodynamickou studnu“]. U stericky náročných ligandů [např. (o-Tol)<sub>3</sub>P, t-Bu<sub>2</sub>(Cy)P], které se osvědčily pro couplingy chloridů nebo tvorbu vazby C-N (Buchwald-Hartwigova aminace) či C-O, je situace poněkud odlišná. Zde je možno předpokládat vznik 12e<sup>-</sup> komplexů, které po oxidativní adici poskytnou komplexy ve tvaru písmene T (Schéma 25).<sup>56</sup>

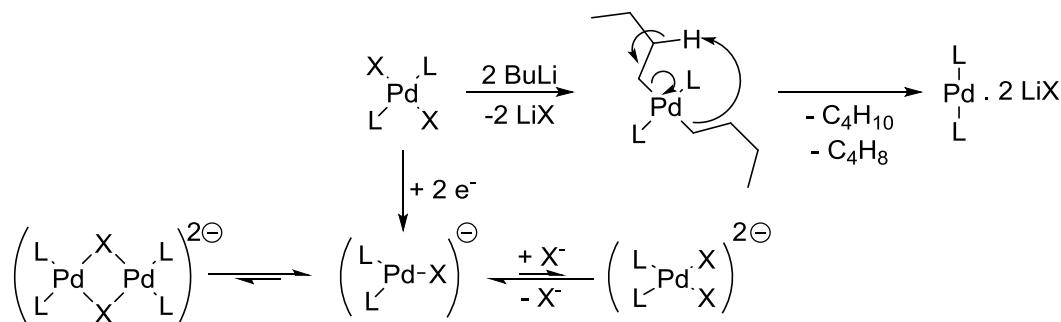
Schéma 25



Centrální kov v prekurzorech typu PdX<sub>2</sub>L<sub>2</sub> je nutné nejprve redukovat na Pd<sup>0</sup> (Schéma 26). Toho lze u couplingů dosáhnout snadno přidávkem mírného přebytku výchozí organokovové sloučeniny, která má redukční vlastnosti (např. Grignardovy, organozinečnaté či organocínitité sloučeniny). Další variantou je přidávek jiného redukčního činidla (např. fosfinu, aminu, DIBAL-H, M-H nebo BuLi). V případě použití alkylolithných sloučenin je známo, že vlivem přítomnosti vznikajícího LiCl dochází

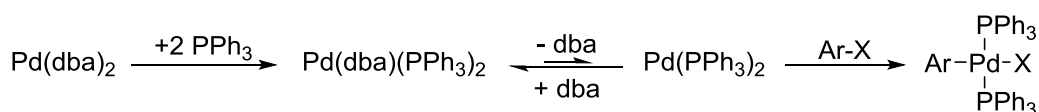
k tvorbě složitějších komplexů obecné struktury  $[\text{Li}_n\text{X}_n\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2]$ , které jsou zřejmě aktivními katalytickými *species*. Předredukovat příslušný komplex je také možné elektrochemicky. Za této situace vznikají tři typy Pd *species*, z nichž dimerní částice je katalyticky nejaktivnější, ale kvantitativně nejméně zastoupená.<sup>56</sup>

Schéma 26



Odišná situace nastává u prekurzoru typu  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ . Přídavkem fosfinu jako ligandu dojde ke koordinaci kovu, ale dba zůstává jako monodentátní  $\eta^2$ -ligand na centrálním atomu vázán. To mimo jiné způsobuje, že atomy fosforu nejsou v  $^{31}\text{P}$  NMR spektru této částice ekvivalentní.  $\text{Pd}(\text{dba})(\text{PPh}_3)_2$  je tak zřejmě „termodynamickou studnou“, zatímco aktivní *species* je pravděpodobně opět  $14e^-$  komplex  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$  (Schéma 27).<sup>56</sup>

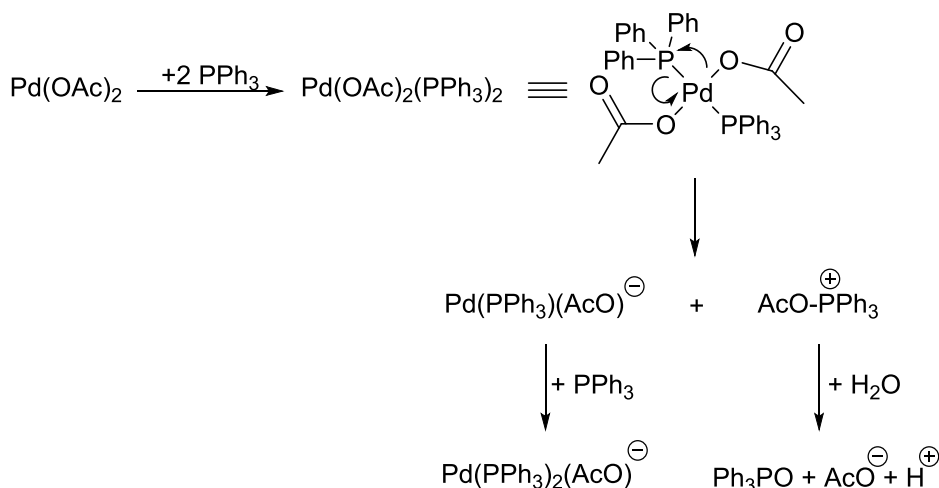
Schéma 27



Posledním základním typem prekurzoru je  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ . V tomto případě dochází rychle ke koordinaci dvou ekvivalentů fosfinu k centrálnímu atomu kovu. Dalším krokem je pomalá intramolekulární redoxní reakce, která poskytne katalyticky aktivní anionickou částici  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2(\text{AcO})]^-$  (Schéma 28). V rámci mechanismu je též generován  $\text{H}^+$ , který je podstatný pro katalytickou aktivitu vzniklého komplexu. Zřejmě částečně oslabuje koordinačně-kovalentní vazbu acetátu k atomu Pd a tím toto reaktivní centrum více „odhaluje“ a zvyšuje jeho reaktivitu. Bylo prokázáno, že neutralizace vzniklého protonu vedla ke vzniku stabilnějšího komplexu s nižší reaktivitou.<sup>56,57</sup>



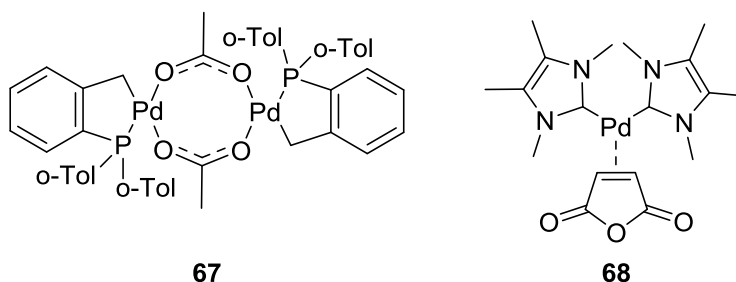
Schéma 28



Další kategorií mohou být sloučeniny s bidentátními fosfíny. Situace je u nich analogická až na to, že se mohou chovat jako monodentátní či bidentátní ligandy.<sup>56</sup> Jako prekurzory aktivních katalyzátorů se využívají také palladacykly (**67**)<sup>58,59</sup> a sloučeniny s N-heterocyklickými karbeny (**68**) jako ligandy (Obrázek 11).<sup>48</sup>

U palladacyklů důkazy prezentované v literatuře naznačují, že se ve skutečnosti jedná o rezervoár Pd<sup>II</sup>, které musí nejprve projít redukcí na Pd<sup>0</sup> a že většina kovu v reakční směsi je ve skutečnosti deponována jako oxidativní adukt.<sup>59</sup> V případě N-heterocyklických karbenů je situace analogická jako u fosfinů. Byl potvrzen vznik čtvercově planárních *trans*-komplexů po oxidativní adici.<sup>60</sup>

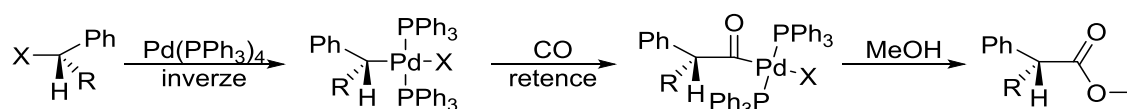
Obrázek 11 Příklady palladacyklických a NHC-Pd katalyzátorů



### 1.2.1.2. Oxidativní adice

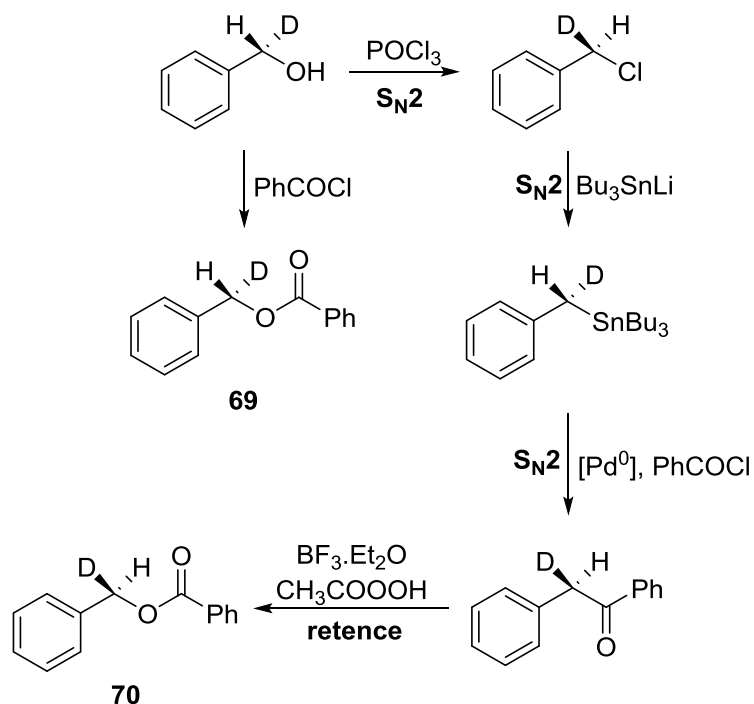
Oxidativní adice je krok, který byl v posledních desetiletích velmi zevrubně studován. Ochtu podstupovat oxidativní adici u halogenovaných organických substrátů můžeme obecně stanovit takto:  $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl}$ . Předpokládá se, že pro adice komplexů PdP<sub>4</sub> (P = monodentátní fosfin) do vazby C(sp<sup>3</sup>)-X se jedná o asociativní bimolekulární proces (S<sub>N</sub>2), který je spojen s inverzí stereogenního centra (Schéma 29).<sup>48</sup>

Schéma 29



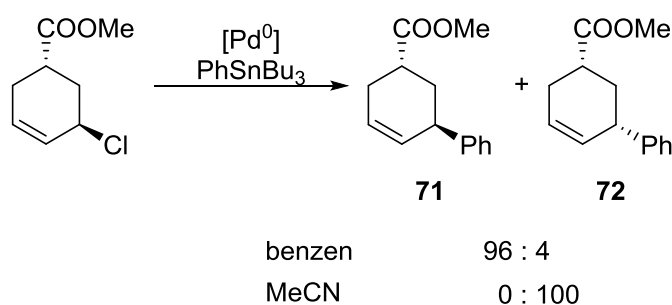
Již Stille ostatně v roce 1977 pozoroval u chirálních sloučenin benzylového typu obsahujících vazbu C(sp<sup>3</sup>)-X při oxidativní adici úplnou inverzi stereochemie (Schéma 30). Používal přitom reakce, jejichž mechanismy byly známy a vliv na stereochemii bylo možné z nich jasně usuzovat a posléze srovnával vlastnosti enantiomerů **69** a **70**.<sup>61</sup>

Schéma 30



U allylhalogenidů je průběh oxidativní adice do značné míry závislý na momentálních podmínkách v reakční směsi. To lze velmi dobře ilustrovat u oxidativní adice do vazby C(sp<sup>3</sup>)-X, která v méně koordinujících rozpouštědlech (benzen, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, THF, aceton) poskytuje po couplingu produkt s formální retencí chiralit **71**, zatímco v polárnějších více koordinujících rozpouštědlech (MeCN, DMSO) dochází k její takřka kompletní inverzi na ester **72** (Schéma 31).<sup>48,62</sup>

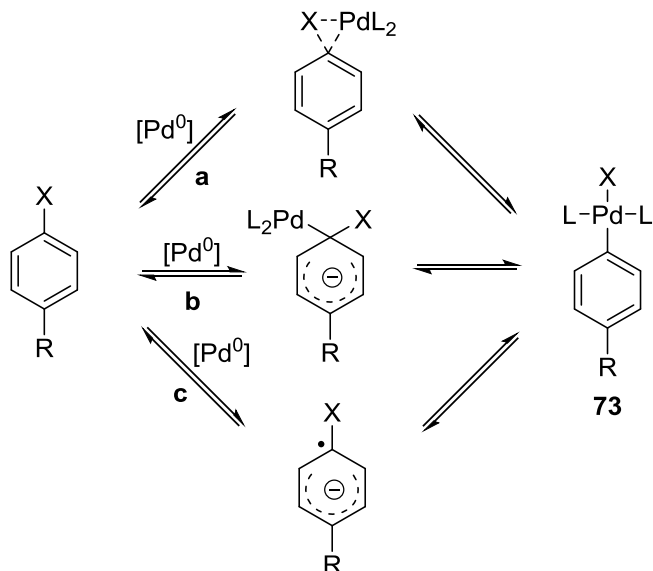
Schéma 31



V kontextu této práce jsou však jako substráty nejvýznamnější aryl- a vinylhalogenidy (Schéma 32). Jeden z navržených mechanismů oxidativní adice u nich zahrnuje přímou inserci kovu do vazby C(sp<sup>2</sup>)-X probíhající přes tříčlenný cyklický přechodový stav (**a**). U aromátů byl ale také postulován mechanismus aromatické nukleofilní substituce (**b**), který je v souladu s poznatkem, že elektron-odtahující skupiny výrazně urychlují proces oxidativní adice, nebo proces zahrnující nejprve SET jako iniciační krok (**c**).

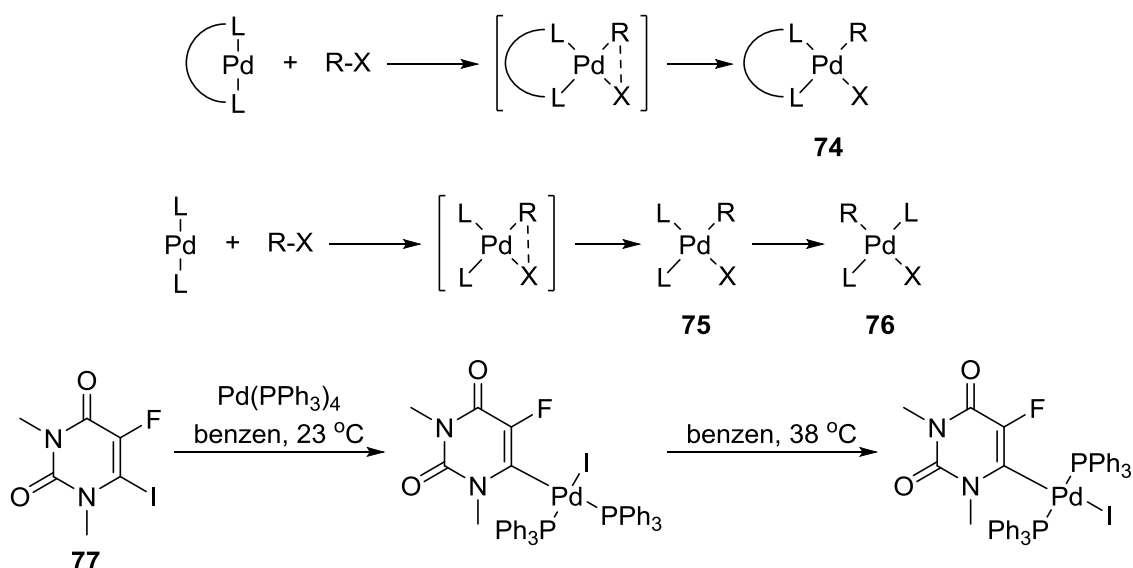
Posledně jmenovanou teorii podporuje poznatek, že řada nulmocných Ni a Pt komplexů je schopna efektivně redukovat „single-electron“ akceptory jako tetrakynoethen nebo DDQ za vzniku příslušného radikál-aniontu.<sup>48,61</sup>

Schéma 32



Komplexy typu *trans*-[PdRXL<sub>2</sub>] (např. **73**) byly prvními a dlouhou dobu jedinými pozorovanými produkty oxidativní adice. Proto byly považovány za primární produkty této transformace. Na příkladu katalyzátorů s bidentátními fosfíny však bylo ukázáno, že prvním komplexem, který zřejmě vzniká, je *cis*-[PdRXL<sub>2</sub>] (**74** a **75**), který se v případě monodentátních ligandů rychle přesmykuje na termodynamicky stabilnější *trans*-komplex (**76**, Schéma 33). Později byly skutečně izolovány i *cis*-komplexy katalyzátorů s monodentátními ligandy, které vykazovaly dostatečnou stabilitu. Při zvýšení teploty pak docházelo k jejich přesmyku *in situ* jako např. u derivátu jodouracilu **77**.<sup>48,63</sup>

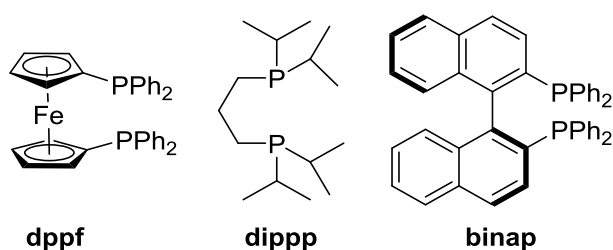
Schéma 33



Tato izomerizace byla detailně analyzována na modelové sloučenině  $C_6Cl_2F_3I$  a katalyzátoru  $Pd(PPh_3)_4$ . Ukázalo se, že přesmyk zahrnuje celkem čtyři paralelní mechanismy. Jedná se o přímou nebo molekulou rozpouštědla zprostředkovanou asociativní substituci  $PPh_3$  ligandu atomem jodu z jiného  $Pd$  komplexu, čímž vzniká jodem přemostěný dimerní komplex, který posléze přesmykuje, nebo o mechanismus zahrnující Berryho pseudorotaci či pentakoordinované komplexy. Teorii o prvotním vzniku kineticky preferovaných *cis*-komplexů s jejich následnou izomerizací na stabilnější *trans* (obecně jsou komplexy s fosfinovým a C-donorním ligandem v pozici *trans* považovány za nestabilní – tzv. jev transobie) potvrdilo nejen experimentální pozorování, ale v neposlední řadě také výpočty.<sup>48</sup>

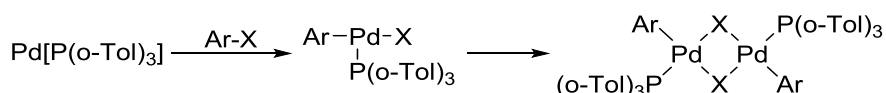
Bidentátní fosfiny byly s úspěchem využity u substrátů, kde hrozila  $\beta$ -hydridová eliminace (viz část 1.2.1.3.). Typickým příkladem je ligand **dppf** a další (Obrázek 12).<sup>48</sup>

Obrázek 12 Příklady bidentátních fosfinových ligandů



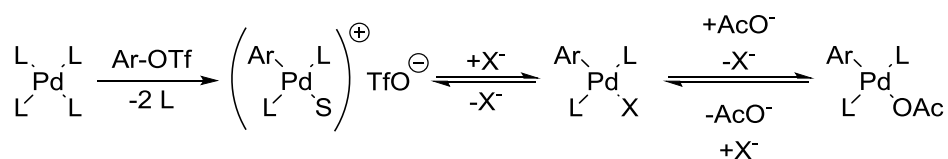
U dříve zmiňovaných stericky objemných fosfinů (viz část 1.2.1.1.) pak dochází k tvorbě T-tvarovaných  $12e^-$  komplexů, které mohou dále dimerizovat (Schéma 34).<sup>48,56</sup>

Schéma 34



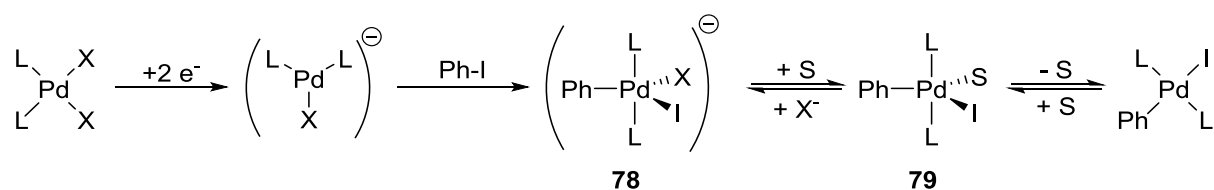
Pokud jsou z reakční směsi vyloučeny halogenidové anionty (tzn.  $Ar-OTf$  jako elektrofil a  $PdL_4$  jako nukleofil), dochází ke vzniku kationického komplexu  $ArPdL_2S^+$  ( $S =$  solvent), kde je atom kovu koordinován zřejmě molekulou rozpouštědla jako čtvrtým ligandem (Schéma 35). Přítomnost nabitého komplexu byla prokázána měřením vodivosti. Při dodání  $X^-$  do roztoku (např. v podobě  $LiCl$ ) pak rychle dochází ke vzniku neutrálního komplexu  $ArPdL_2X$  a celkově je v přítomnosti aniontů  $X^-$  oxidativní adice rychlejší. Tyto komplexy mohou být navíc v termodynamické rovnováze. Obdobné chování lze předpokládat i v přítomnosti  $AcO^-$ , kde může být vznikající komplex v termodynamické rovnováze s jinými typy přítomných struktur.<sup>56</sup>

Schéma 35



U reakčních směsí obsahujících anionty  $X^-$  či  $AcO^-$  může mechanismus oxidativní adice zahrnovat nejen výše uvedený anionický komplex  $PdL_2X^-$  (viz Schéma 26, část 1.2.1.1.), ale i na něj logicky strukturně navázané pentakoordinované komplexy **78** a **79** (Schéma 36).<sup>56</sup>

Schéma 36



### 1.2.1.3. Transmetalace

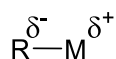
Transmetalace je obecně část reakčního mechanismu, která může být vysoce variabilní v závislosti na řadě proměnných (typ elektrofilu, typ nukleofilu, pomocné ligandy, rozpouštědlo, aditiva). V této rovině můžeme také rozlišit 2 základní typy nukleofilů, se kterými odpovídající palladnatý komplex reaguje:

- a) Tvrdé nukleofily – charakter vazby C-M je spíše iontový:



M = Li, MgX, ZnX, AlR<sub>2</sub>, ZrR<sub>2</sub> atd.

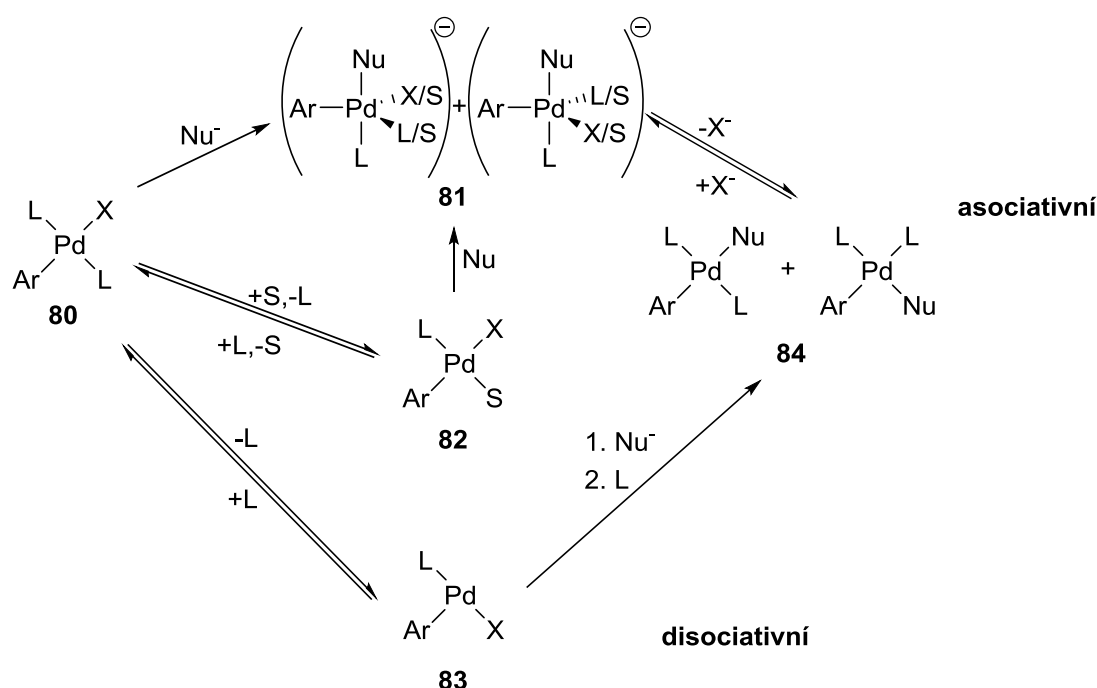
- b) Měkké nukleofily – charakter vazby C-M je spíše kovalentní:



M = SnR<sub>3</sub>, B(OH)<sub>2</sub>, BR<sub>2</sub>, B(OR)<sub>2</sub>

Transmetalace pro měkké nukleofily zpravidla vyžaduje vyšší teploty a je to také obvykle krok, který je nejpomalejší a tedy rychlost určující pro celý katalytický cyklus. V nejobecnějším pojetí vzniká po oxidativní adici 16e<sup>-</sup> komplex **80**. Pro něj byly navrženy dvě základní varianty reakce s přítomným nukleofilem. Jedná se o mechanismus **asociativní**, kdy dochází nejprve k reakci nukleofilu s původním komplexem **80** za vzniku koordinačně nasyceného 18e<sup>-</sup> trigono-bipyramidálního komplexu **81** s následnou disociací jednoho z ligandů (může navíc zahrnovat také vznik rozpouštědlem koordinovaného komplexu **82**) nebo mechanismus **disociativní**, kdy dochází k odstoupení jednoho z ligandů za vzniku 14e<sup>-</sup> komplexu **83**, který je substrátem pro přítomný nukleofil (Schéma 37). Situace může být obecně komplikována tím, že vhodná koordinující rozpouštědla mohou fungovat v podstatě stejně jako ligandy katalyzátoru a celého procesu se tak aktivně účastnit. Produktem je pak pravděpodobně 16e<sup>-</sup> komplex **84**, který by měl prostřednictvím procesu reduktivní eliminace poskytnout produkt.<sup>48</sup>

Schéma 37

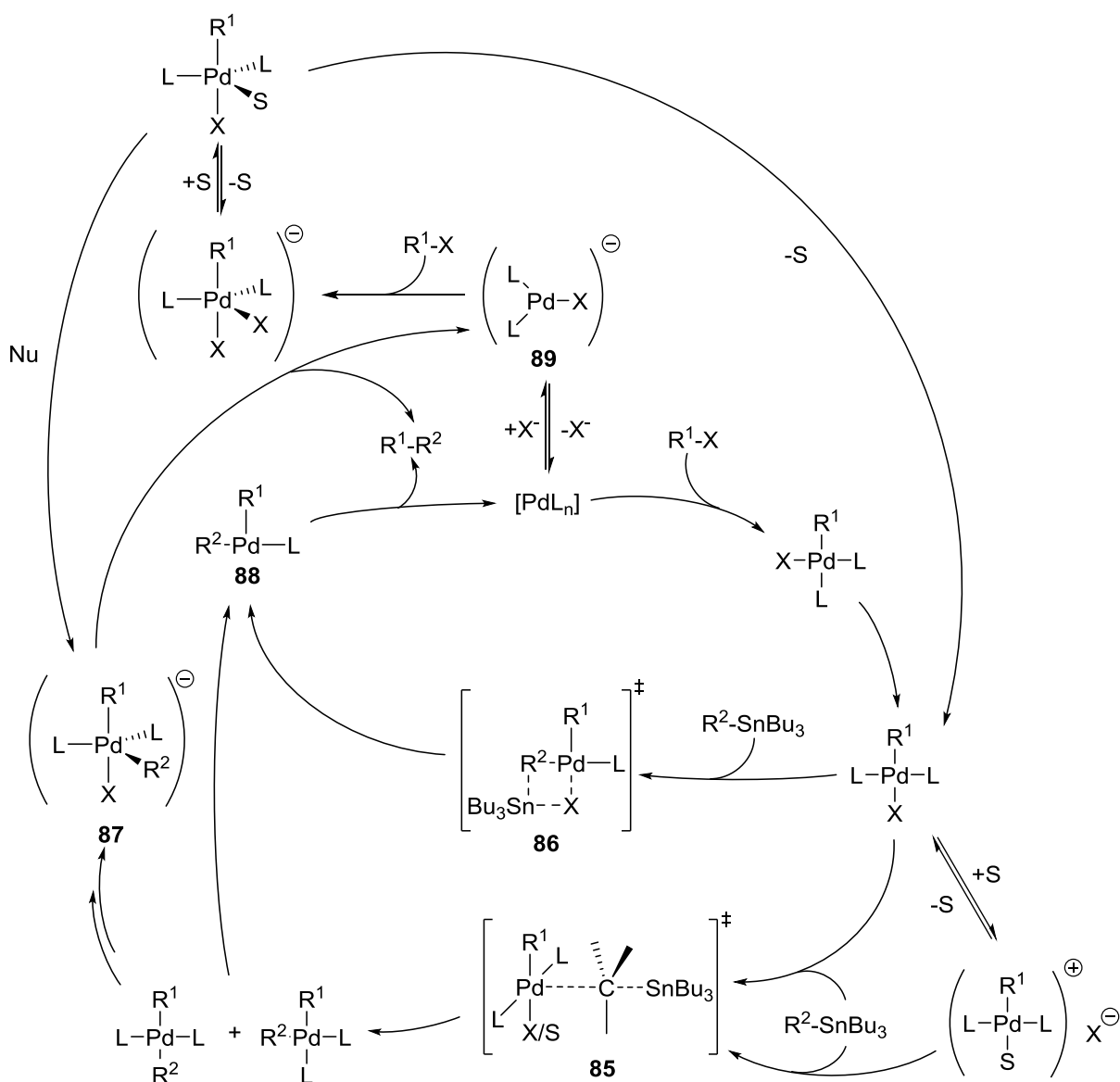


Přestože disociativní mechanistický princip může hrát klíčovou roli v izomerizaci transmetalovaných komplexů,  $\beta$ -hydridové eliminaci či reductivní eliminaci, zdá se, že pro transmetalaci je předloženými důkazy lépe podložen princip asociativní.<sup>48</sup>

Pro Migita-Stilleho coupling je pak specifickým fakt, že organostannany jsou v porovnání s ostatními organokovy poměrně slabými nukleofily a transmetalace vyžaduje formální rozštěpení vazby C-Sn. Prvotní kinetické studie provedené Farinou ukázaly, že rychlost reakce je závislá na koncentraci [Sn] a [Pd] (kinetika 1. řádu) a nepřímo úměrná [L]. Z toho bylo vyvozeno, že se bude jednat o disociativní mechanismus, jehož intermediátem je 14e<sup>-</sup> komplex  $\text{RPd(L)X}$  (**83**) nebo rozpouštědlem stabilizovaný 14e<sup>-</sup> komplex  $\text{RPdL(S)X}$  (**82**), který následně podléhá reakci s nukleofilem. Experimenty s aryltrifláty jako substráty pak potvrdily přítomnost kationického komplexu a pozitivní vliv přídavku LiCl na průběh reakce (viz Schéma 35, část 1.2.1.2.). Na základě předpokladu disociativního mechanismu pak bylo Farinou navrženo použití méně koordinujících ligandů ( $\text{AsPh}_3$ ,  $\text{P(2-furyl)}_3$ ), které umožnily provádět řadu reakcí i s deaktivovanými substráty při r.t. nebo dokonce teplotách nižších.<sup>64</sup>

Později byly navrženy dva základní typy přechodových stavů v transmetalaci, které reflektují různé stereochemické výstupy tohoto kroku katalytického cyklu. První z nich je zván otevřeným tranzitním stavem (**85**) odpovídajícím mechanismu  $\text{S}_{\text{N}}2$ , zatímco druhý tranzitním stavem cyklickým (**86**). Protože u transmetalace byly zaznamenány případy, kdy docházelo ke kompletní retenci<sup>65</sup> (cyklický tranzitní stav) i kompletní inverzi<sup>61</sup> (otevřený tranzitní stav) konfigurace na stereogenním centru, Espinet a Casado navrhli komplexní katalytický cyklus, který může dle podmínek zahrnovat jeden nebo druhý přechodový stav (Schéma 38).<sup>66</sup>

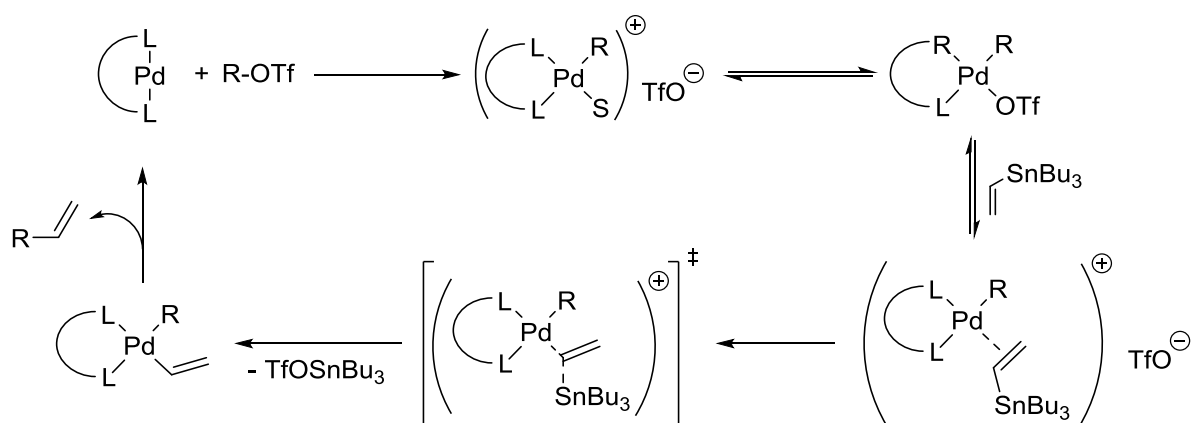
Schéma 38



Do Schématu 38 je pak také zahrnuta možnost přímého vzniku pentakoordinovaného oxidativního aduktu z anionického komplexu **89**, který by mohl být napaden nukleofilem a poskytovat tak jeden z vhodných prekurzorů pro reductivní eliminaci **87**, jak navrhuje Amatore a Jutandová.<sup>56,57</sup>

U bidentálních ligandů je situace o to snazší, že už oxidativní adukt je fixován v konfiguraci *cis*. Mechanismus zřejmě zahrnuje otevřený tranzitní stav, jak ukazuje Casado a Espinet.<sup>67</sup> Po vzniku příslušného komplexu s nukleofilem následuje rychlá reductivní eliminace (Schéma 39).<sup>48,56</sup>

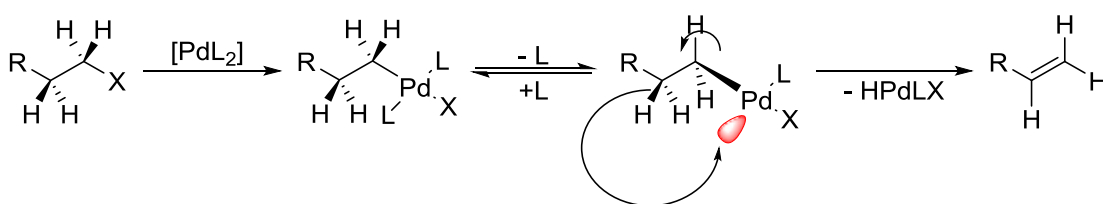
Schéma 39



Obecně může tedy v řadě publikací prezentovaná struktura oxidativního aduktu  $\text{RPdXL}_2$  ve zjednodušeném schématu katalýzy zastupovat neutrální komplexy, stejně jako komplexy kationické (koordinované rozpouštědlem), anionické nebo komplexy s bidentátními ligandy (jejichž prostorové uspořádání je nutně *cis*). Rešerše v literatuře pak ukazuje, že se v katalytickém cyklu podle aktuálních podmínek v reakční směsi zřejmě může reakce odvíjet jednou nebo druhou cestou.<sup>66,68</sup>

Konkurenční reakcí transmetalace je tzv.  $\beta$ -hydridová eliminace, což je proces, který vyžaduje přítomnost vazby  $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$  na  $\beta$ -uhlíku organohalogenidového substrátu a přítomnost vakantního orbitalu na centrálním atomu kovu ve vhodném vzájemném prostorovém uspořádání (Schéma 40). Týká se tedy zejména alkylhalogenidů. Tato reakce, která sama o sobě může být produktivní organickou syntézou, je ale v případě cross-couplingových reakcí nevídanou vedlejší reakcí. Zejména v počátcích Pd katalýzy znemožňovala couplingy za vzniku vazby  $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-C}(\text{sp}^3)$ . Tento problém se úspěšně podařilo překonat použitím bidentátních fosfinů, které již strukturou oxidativních aduktů neumožňují vznik prekurzorů podléhajících snadno  $\beta$ -hydridové eliminaci.<sup>69</sup>

Schéma 40



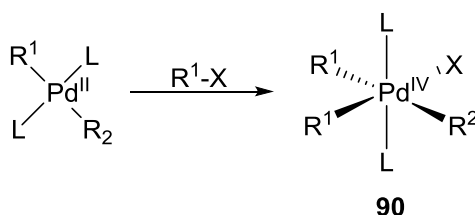
#### 1.2.1.4. Reduktivní eliminace

Posledním předpokládaným krokem ve výše zmiňovaném katalytickém cyklu je reductivní eliminace.<sup>70</sup> V původní koncepci (včetně Stilleho návrhu z roku 1986 – viz Schéma 24, část 1.2.1.)<sup>49</sup> se předpokládalo, že u čtvercově planárního komplexu dojde po transmetalaci k izomerizaci tak, aby se oba uhlíkaté fragmenty dostaly do vzájemné blízkosti, po čemž následuje rychlá reductivní eliminace. Tento proces je však v praxi energeticky nevýhodný a tato klasická představa byla postupně nahrazena představou pentakoordinovaného  $18e^-$  anionického komplexu, kde se tak oba substituenty dostávají do vzájemného sousedství (**87**, Schéma 38), nebo představou  $14e^-$  komplexu ve tvaru písmene T (**88**, Schéma 38). Mezi méně obvyklé navrhované mechanismy se řadí např. reakce  $16e^-$  planárního produktu transmetalace s další molekulou elektrofilu za vzniku hexakoordinovaného tetragonálně-



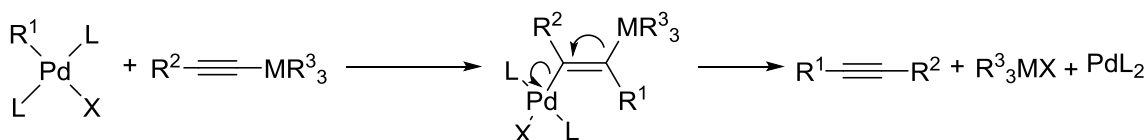
bipyramidálního komplexu Pd<sup>IV</sup> (**90**), který již také disponuje vhodným prostorovým uspořádáním pro reduktivní eliminaci (Schéma 41).<sup>56</sup>

Schéma 41



U měkkých alkyňlových nukleofilů pak např. Negishi navrhuje další alternativní mechanismus (který je možné předpokládat i u Sonogashirova couplingu bez přítomnosti Cu), jenž zahrnuje karbopalladaci příslušného nukleofilu oxidativním aduktem s následnou  $\beta$ -eliminací kovu, což je mechanismus analogický Heckově reakci (Schéma 42).<sup>56</sup>

Schéma 42

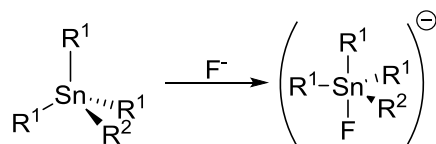


Reduktivní eliminace zpravidla probíhá rychle (při vhodném prostorovém uspořádání komplexu) při vzniku vazeb aryl-aryl, aryl-vinyl či vinyl-vinyl (kde nejpomalejším krokem podle podmínek obvykle bývá oxidativní adice nebo transmetalace),<sup>66a,67</sup> ale často je rychlost určujícím krokem reakce u reakcí s allylovými substráty.<sup>70</sup>

#### 1.2.1.5. Vliv aditiv

Migita-Stilleho coupling lze výrazně usnadnit přidávkou některých aditiv, která mohou zasahovat do vlastního mechanismu reakce. Mezi taková aditiva patří:

- Fluoridy** (ev. hydroxidy<sup>71</sup> podobně jako v Suzukiho couplingu), které usnadňují transmetalaci možným vznikem pentakoordinovaného atomu cínu. Jako substráty pro coupling je pak možné si představit odpovídající fluorostannáty (nejčastěji se využívá LiF, CsF či TBAF).<sup>72-74</sup> Navíc fluoridy vytváří s fragmentem typu R<sub>3</sub>Sn- pevné komplexy, které např. v případě Bu<sub>3</sub>Sn vytvářejí amorfni polymerní sraženinu a odnímají tak tento vedlejší produkt z reakční směsi. Tím usnadňují její další zpracování.



- X<sup>-</sup> ionty** (X = Cl, Br, I) mohou hrát významnou roli v samotném mechanismu katalytické přeměny (*vide supra*), ale zdá se, že v určitých situacích mohou reakci ovlivňovat i úpravou fyzikálně-chemických vlastností média.<sup>75</sup>
- Cu<sup>I</sup> soli** jsou známy tím, že obvykle výrazně urychlují průběh Migita-Stilleho couplingu.<sup>60,73,76,77</sup> Jejich role je v kontextu možného asociativního či disociativního

mechanismu interpretována různě. V rámci mechanismu asociativního vyvazují  $\text{PPh}_3$  uvolněný vratnými reakcemi z komplexů a tím zabraňují „autoretardaci“ procesu jeho zpětnou koordinací k atomu kovu. Posouvají tedy termodynamickou rovnováhu ve prospěch katalyticky aktivní částice. Podobně v rámci mechanismu disociativního jsou pokládány za *species* schopnou vyvazovat v roztoku volný  $\text{PPh}_3$ , což také vede ke zvýšení koncentrace katalyticky aktivních částic (tuto teorii podporuje fakt, že přidavek měďných solí do reakcí s dobře odstupujícími ligandy, např.  $\text{AsPh}_3$ , vede jen k minimálnímu urychlení reakčního cyklu). Farina a Liebeskind ovšem také navrhli poněkud odlišné vysvětlení, že v dostatečně polárních rozpouštědlech může docházet k transmetalaci Sn/Cu a reaktivní částicí pro transmetalaci palladiového komplexu je organoměďná sloučenina.<sup>60</sup> Tento předpoklad je zřejmě správný, protože existuje řada publikací prezentujících Migita-Stilleho coupling provedený pouze za přítomnosti  $\text{Cu}^I$  soli (stechiometricky i katalyticky).<sup>78</sup>

- d) **Rozpouštědlo** samotné může hrát roli ve zvyšování nukleofility organostannanu svou schopností koordinovat se do volného orbitalu atomu Sn (např. HMPA, DMF) nebo ovlivňovat párování iontů v průběhu reakce, ačkoliv detailní studie v tomto směru zatím chybí.<sup>48,56</sup>

### 1.2.2. Vývoj náhledu na mechanismus katalýzy cross-couplingů po r. 1990

Obecné poznatky o mechanismu cross-couplingových reakcí s přihlédnutím k Migita-Stilleho reakci uvedené v části 1.2.1. se týkají většinou použití rozpustných komplexů palladia, které obsahují nejčastěji ligandy na bázi organických mono- či bidentátních fosfinů, N-heterocyklických karbenů nebo se jedná o palladacykly.

Paralelně s jejich vývojem se však také v literatuře objevují pokusy o aplikaci tzv. bezligandového palladia („ligandless palladium“). Tento poněkud zjednodušený termín můžeme chápat jako použití rozpustných i nerozpustných sloučenin palladia, které ale neobsahují klasické fosfinové či jiné komplexnější organické ligandy. Jedná se např. o  $\text{Na}_2\text{PdCl}_4$ ,  $\text{PdCl}_2$  či  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  nebo Pd/C či Pd/ $\text{CaCO}_3$  atd.

Průkopnicí použití rozpustných prekurzorů katalyticky aktivních *species* byla Beletská,<sup>79</sup> ačkoliv její review neposkytuje mnoho informací o konkrétních reakčních podmínkách a nezabývá se nikterak mechanistickými aspekty procesu. V tomto kontextu je také nutné si uvědomit, že termín bezligandový je poněkud zavádějící, protože reakční směsi ve skutečnosti vždy obsahují částice schopné koordinovat se k atomu kovu (většinou  $\text{AcO}^-$  či  $\text{X}^-$ ). Pravdou ale je, že využití takových sloučenin odstraňuje potíže s následnou separací zbytků organických ligandů ze směsí (zejména fosfinoxidů) a také snižuje ekonomickou náročnost takových procesů.<sup>80-85</sup>

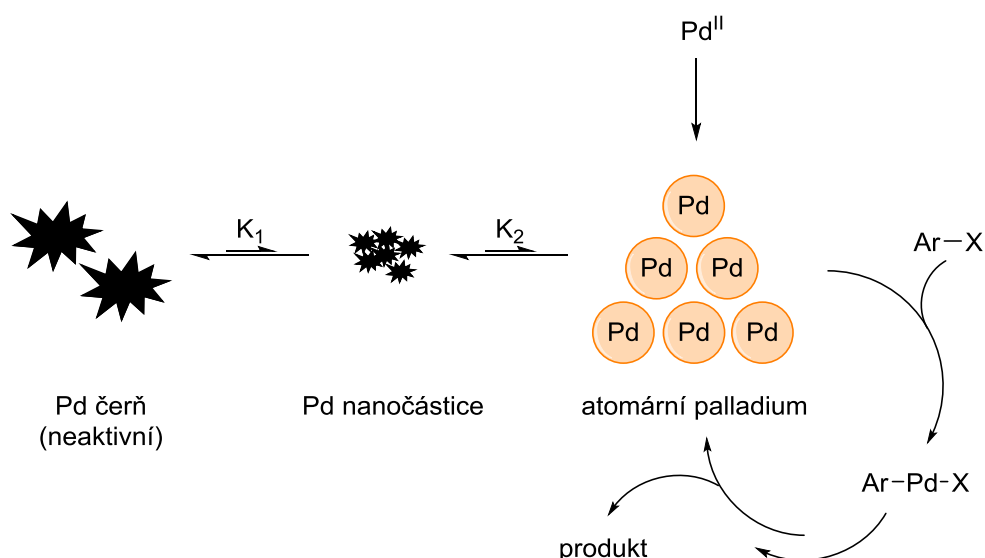
Vedle využití strukturně jednodušších rozpustných sloučenin palladia se později objevuje také utilizace heterogenních katalyzátorů. Ojedinele nacházíme využití kovového palladia pro účely couplingových reakcí. To však bývá generováno *in situ* v reakční směsi z rozpustných palladnatých solí.<sup>86</sup> Většinou se jedná o palladium s velkým povrchem adsorbované na vhodné matrici. Tyto *species* byly také za různých podmínek a s různým úspěchem využívány jako katalyzátory. V tomto směru je nejprobádanějším polem Suzukiho coupling a Heckova reakce,<sup>74,87-90</sup> zatímco Migita-Stilleho couplingu taková pozornost věnována nebyla.

Vzhledem k nepochybné schopnosti homogenních i heterogenních sloučenin palladia umožňovat couplingové reakce je možné se ptát, zda v těchto procesech může vystupovat stejný či velmi podobný typ katalytické *species*.

Na zkoumání skutečné povahy katalytické částice můžeme narazit v literatuře a zpravidla se týká zvláštností některých reakcí, kde jsou použity homogenní katalyzátory (např. abnormální kinetické křivky s indukční periodou nebo přímé pozorování nanočástic kovu). Objevuje se idea, že vlastními aktivními katalytickými částicemi jsou partikule na pomezí mezi „rozpuštěným a nerozpuštěným“ – nanočástice palladia.<sup>58,90</sup> Tento předpoklad vychází i z obdobných zkušeností u hydrogenačních reakcí, kde detailní revize některých experimentálních postupů ukázala, že reakce, které byly deklarovány jako katalyzované homogenními komplexy přechodných kovů, jsou ve skutečnosti zřejmě katalyzovány nanočásticemi těchto kovů, které vznikají v reakčních směsích *in situ*. Že takový proces dekompozice může u katalytických hydrogenací nastávat vyplývá ze skutečností, že reakce mohou být prováděny za vyšších teplot či tlaků, při kterých může docházet k částečnému nebo úplnému rozkladu katalyzátoru a také přítomnost přebytku H<sub>2</sub> může způsobit jeho redukci a rozklad na elementární kov. U couplingových reakcí lze s tímto fenoménem oprávněně kalkulovat zejména v případech, kdy je reakce podrobena náročnějším podmínkám nebo je přítomen vhodný redukční ekvivalent (např. organokovová sloučenina) či směs obsahuje sloučeniny schopné stabilizovat nanočástice v roztocích (např. tetrahexylammonium-chlorid)<sup>91a</sup> a dochází k černání reakční směsi (precipitace palladiové černi).<sup>91,92</sup> V některých případech pak byla přítomnost palladiových nanočástic přímo pozorována pomocí TEM.<sup>91b,c</sup>

S obdobnými závěry operují také výzkumné skupiny využívající ke katalýze palladacykly. U těchto prekurzorů zřejmě nezřídka kdy dochází *in situ* k rozkladu původní molekuly za vzniku kovového palladia s velkým povrchem (nanočástic či atomárního palladia), jehož stabilizace v roztoku se pravděpodobně účastní molekuly koordinujícího rozpouštědla či vedlejších produktů (např. Et<sub>3</sub>NH<sup>+</sup>X<sup>-</sup>; obecně lze říct, že tetraalkylammoniové soli mají stabilizující vliv na Pd nanočástice vznikající např. *in situ* v roztocích reakčních směsí).<sup>58,90,93</sup> Tato forma kovu má být velmi reaktivní (koordinačně nenasycená) a snadno podléhá oxidativní adici. Je ovšem také termodynamicky nestabilní a má tendenci se shlukovat do větších a větších krystalů až dojde k ireverzibilní precipitaci palladiové černi. Tím se její povrch významně zmenšuje a katalytická aktivita v podstatě mizí. Vyvozeným závěrem je pak takzvaný „homeopatický“ efekt palladia, který byl pozorován de Vriesem (Schéma 43).<sup>90b</sup> Jeho podstata spočívá v tom, že snížení množství katalytického prekurzoru vede ke zvýšení jeho aktivity (pochopitelně v určitém rozsahu). Nižší aktuální koncentrace atomárního palladia v roztoku totiž snižuje jeho ochotu agregovat do termodynamicky stabilnějších větších částic.

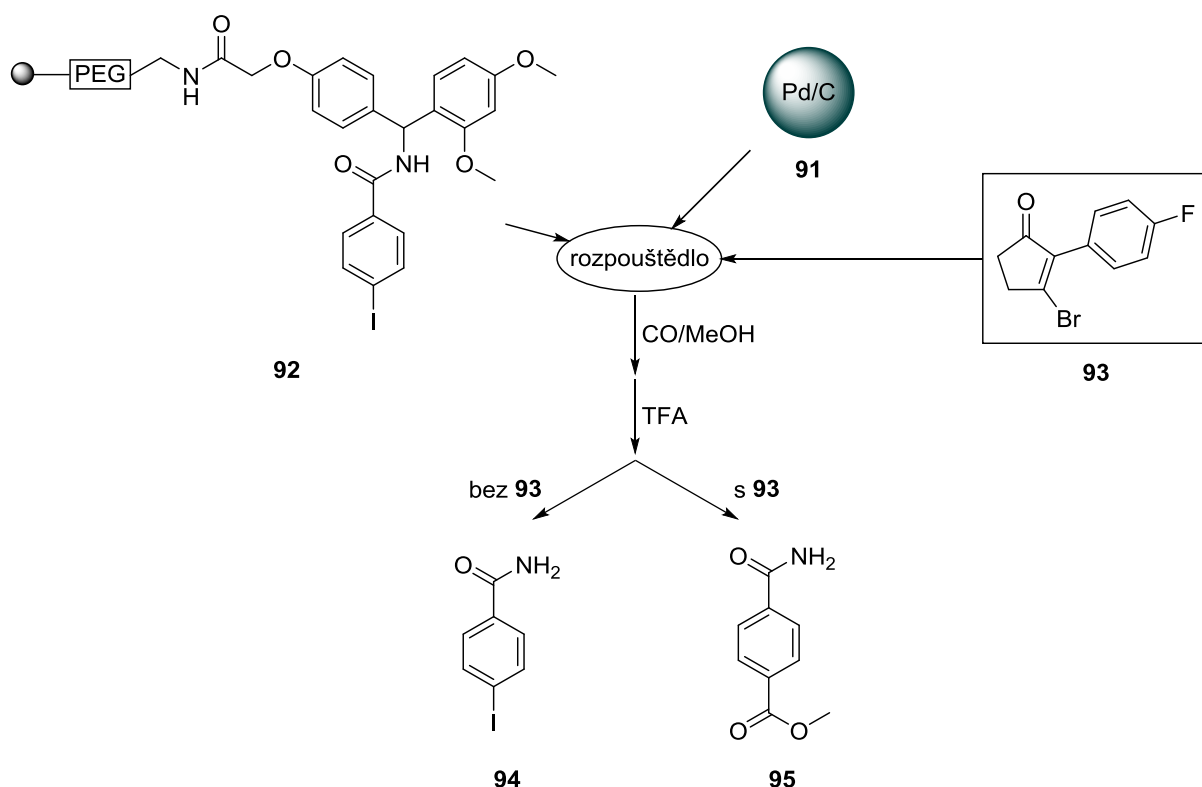
Schéma 43



Takto De Vries prezentuje Heckovy reakce katalyzované systémem  $\text{Pd}(\text{OAc})_2 / \text{Et}_3\text{N} / \text{NMP}$  při  $80\text{ }^\circ\text{C}$ .<sup>80</sup> Při tomto procesu demonstruje vznik anionických Pd *species* případně nanočástic, které jsou zřejmě pravou katalytickou částicí. Obdobně byl systém  $\text{Pd}(\text{OAc})_2 / \text{K}_2\text{CO}_3 / \text{NMP} / \text{H}_2\text{O}$  při  $90\text{ }^\circ\text{C}$  testován pro Suzukiho coupling. Úspěšně aplikovaný princip „homeopatické“ katalýzy naznačuje, že vlastní katalytickou *species* jsou nanočástice či atomární palladium.<sup>81</sup>

V případě analogického procesu u heterogenních katalyzátorů je pak průlomový článek Daviese (ačkoliv zpochybnění čistě heterogenní katalýzy můžeme nalézt už v roce 1994 u Novaka),<sup>87,89</sup> který zřejmě poprvé klade otázku, zda heterogenní katalyzátor může být ve skutečnosti prekurzorem k homogenním katalyticky aktivním *species* při Pd katalyzované karbonylaci s následnou methanolýzou a opírá se ve svých závěrech o důvtipně navržený experiment (tzv. trojfázový – Schéma 44). Ten počítá s přítomností heterogenního katalyzátoru (**91**, 1. fáze), vhodného substrátu pro oxidativní adici vázaného na polymerní nosič (**92**, 2. fáze) a rozpouštědla, ve kterém buď je nebo není rozpuštěn další vhodný substrát pro oxidativní adici (**93**, 3. fáze). Protože ke vzniku esteru **95** (a tedy tvorbě oxidativního aduktu) dojde jen v přítomnosti rozpuštěného bromketonu **93** a protože roztok po reakci i po filtraci původního katalyzátoru vykazuje katalytickou aktivitu, Davies vyvozuje, že vlastní katalytickou *species* je částice homogenní, jejíž vznik umožní právě příslušný solvovaný substrát **93**.

Schéma 44



K podobným výsledkům pak dospěl i Conlon pro Suzukiho coupling, který při svých experimentech zjistil, že koncentrace Pd v roztoku vzroste až po přidání arylhalogenidu.<sup>88</sup> Ve své práci pak dále vycházel z následujících poznatků:

- 1) Existence nulmocného nekoordinovaného atomárního palladia v roztoku není známa.<sup>94</sup>
- 2) Izolované nekoordinované komplexy typu [PhPdBr] byly připraveny, ale jsou nestabilní při teplotách vyšších než -116 °C.<sup>95</sup>
- 3) Biffis ve své práci ukázal, že k loužení palladia z heterogenního katalyzátoru do roztoku u Heckovy reakce dochází jen v přítomnosti arylhalogenidu.<sup>96</sup>

Monitorováním koncentrace Pd v roztoku v čase pak dochází k závěru, že palladium se z velkých částic heterogenního charakteru do roztoku uvolňuje jako oxidativní adukt s arylhalogenidem. Po reakci pak dochází k jeho opětovné precipitaci na povrchu původní matrice. Zdá se však, že na tento proces mají vliv další faktory, např. charakter použité base ( $K_2CO_3 \times KF$ ). Tyto závěry potvrzují i práce Smithe,<sup>97</sup> Köhlera,<sup>98</sup> Davise<sup>99</sup> či Wecka a Jonese,<sup>100</sup> kteří se obdobně zabývali Heckovou reakcí. Obdobné závěry pro Heckovu reakci v iontových kapalinách přináší též Dupont.<sup>101</sup> Guzmán také prezentuje katalýzu couplingu terminálních acetylenů pomocí Pd/C jako homogenní.<sup>102</sup> Za důležitý proces ospravedlňující tento předpoklad je považováno „louhování“ atomů či klastrů palladia do roztoku.

Jmenovitě o Migita-Stilleho couplingu pojednává publikace Antunese.<sup>103a</sup> Je prezentován coupling tributyl(fenyl)cinu pomocí systému Pd/CaCO<sub>3</sub> / K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> / EtOH / H<sub>2</sub>O při 80 °C po dobu 24 hodin. Autoři se snažili proniknout do reakčního cyklu mechanisticky a předkládají teorii o homogenních částicích Pd v roztoku, které jsou katalyticky aktivní. K tomuto závěru dospěli na základě poznatku, že supernatant z reakční směsi měl stále katalytickou aktivitu a bylo možné s ním provést další dva reakční cykly bez

měřitelného úbytku aktivity (u analogicky provedených experimentů se Suzukiho reakcí udávají jejich autoři dokonce 7 cyklů).<sup>103b</sup> Separace pevného heterogenního katalyzátoru od supernatantu byla provedena centrifugací a dekantací. Antunes se domnívá, že dochází k pomalému přestupu palladia do roztoku prostřednictvím oxidativní adice a po reakci vzniká v roztoku krátce perzistující „mononukleární“ palladium, které rychle podléhá další oxidativní adici. Podle všeobecně známých poznatků o katalýze přechodnými kovy se lze však spíše domnívat, že tato „atomární“ částice bude přítomna jako komplex stabilizovaný molekulami rozpouštědla nebo ve směsi přítomného iontu  $\text{OH}^-$ . Pro tuto teorii zde není hlubšího důkazu a její podobu autoři spíše vyvodili z analogických poznatků učiněných na poli Suzukiho a Heckovy reakce (*vide supra*).

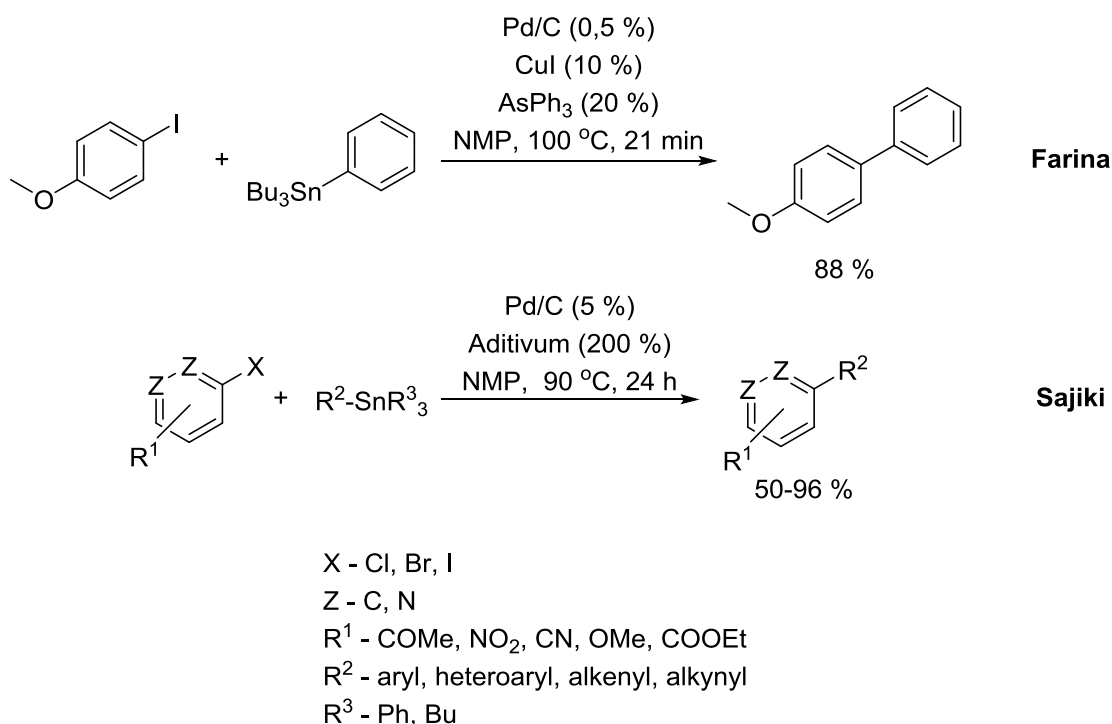
Protože jedna z hypotéz předkládá skutečnost, že nejaktivnější katalytickou *species* pro cross-couplingové reakce jsou nanočástice, vyvstala snaha katalyzátory takového typu připravit synteticky a jejich aktivitu posléze testovat. Nejčastěji byly připraveny redukcí palladnatých solí *in situ* v přítomnosti vhodné, zpravidla polymerní matrice (lineární či dendrimerické struktury).<sup>104</sup> Ta má stericky bránit vzájemné interakci vzniknuvších nanočástic a tím předcházet jejich ireverzibilní agregaci do větších a větších klastrů. I u takových makromolekulárních komplexů však bylo pozorováno loužení Pd do reakční směsi.<sup>104a</sup>

Doposud nepanuje jasná shoda, který typ katalytické *species* je tím nejaktivnějším pro couplingové reakce a je jisté, že to závisí i na konkrétních reakčních podmínkách. V literatuře (zejména staršího data) můžeme nalézt aplikaci homogenních či heterogenních Pd katalyzátorů v cross-couplingových reakcích, kde se autoři spokojí s konstatováním, že i celý proces katalýzy je homo- či heterogenní, ovšem bez širší (či vůbec nějaké) důkazní základny. Podle charakteru reakčních podmínek by ale řada z nich zasloužila detailní mechanistickou revizi.

Např. Li prezentuje katalytický systém  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  / DABCO / anorganická báze pro Stilleho coupling. Systém byl testován na řadě substrátů, ale mechanistické experimenty chybí. Fakt, že reakce probíhá mnohem lépe v přítomnosti DABCO, které může sloužit jako redukční ekvivalent pro  $\text{Pd}^{\text{II}}$  naznačuje, že by se mohlo jednat o katalýzu za účasti nanočástic. Tuto teorii podporuje i použití  $\text{Bu}_4\text{NF}$  jako báze (má stabilizační potenciál vzhledem k nanočásticím; používán byl i KF; v obou případech lze zlepšení výtěžků připisat mj. tvorbě „ate“ komplexů a odnětí vznikajícího Sn-F polymeru z reakční směsi, viz část 1.2.1.5.).<sup>82</sup> Obdobné závěry lze vyvodit i pro studii Badoneho, kde je používán systém  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  /  $\text{K}_2\text{CO}_3$  /  $\text{Bu}_4\text{NBr}$  pro Suzukiho coupling.<sup>83</sup>

V případě Migita-Stilleho couplingu i sám Farina uvádí ve své publikaci reakci 4-jodanisolu s tributyl(fenyl)cínem za použití Pd/C (Schéma 45).<sup>105</sup> Reakce však není příliš efektivní a dochází k tvorbě homocouplingového produktu. Účinnost se dramaticky zvýší, pokud je do směsi přidáno 10 % CuI a 20 %  $\text{AsPh}_3$ . Nahrazení  $\text{AsPh}_3$  pomocí  $\text{PPh}_3$  naopak vede k izolaci takřka kvantitativního množství homocouplingu.

Schéma 45



Autory je tento proces považován za heterogenní (přestože přítomnost potenciálních ligandů zjevně zvyšuje efektivitu procesu) a stejná domněnka je vyslovena o reakcích rozpustných palladnatých solí (bezligandových katalyzátorů) Beletské, které probíhají bez přítomnosti stabilizujících ligandů.<sup>79</sup> Pro vyslovené závěry však chybí jakákoliv kinetická studie.

Obdobnou sérii experimentů na větším množství substrátů a s jiným spektrem aditiv představil Sajiki (Schéma 45).<sup>106</sup> Jako nejpřínosnější se jeví přidavek LiCl nebo LiF v závislosti na charakteru substrátů. Katalýzu rovněž prezentuje jako heterogenní, ale nevylučuje proces „release and capture“, kdy se částice Pd dostávají do kapalně fáze *in situ* a po skončení reakce jsou opět vychytány vazebnými místy na povrchu původní matrice. Konstatování o heterogenní katalýze je však podepřeno pouze měřením koncentrace Pd v roztoku pomocí ICP-AES. Při detailním pohledu se uspořádání pokusu ale jeví jako nevhodné. Autoři po skočení reakce (24 h) přidávají do reakční směsi přebytek roztoku KF, posléze se směs dále míchá přes noc a následně je filtrována přes vrstvu Celitu. Následuje extrakce, sušení a dvě po sobě jdoucí filtrace (450 a 250 nm filtr). Experiment tak nepodává žádnou informaci o koncentraci Pd v roztoku skutečné reakční směsi, a protože můžeme předpokládat, že mezi jednotlivými typy částic palladia existuje termodynamická rovnováha (viz Schéma 43), řada procesů prováděná před vlastním měřením může tyto výsledky výrazně zkreslit.

Mechanismus u Migita-Stilleho protokolu nebyl vůbec studován v publikacích Villemina a Caillota (methylace a allylace jodanisolu pomocí Pd/KF-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)<sup>74</sup> nebo Nacciho (řízení připravené nanočástice v iontové kapalině - Stilleho a Suzukiho coupling; ačkoliv jejich katalytické systémy byly úspěšně podrobeny recyklačním pokusům, hlubší náhled do mechanismu reakcí chybí).<sup>107</sup>

Nakonec je zajímavé poznamenat, že drtivá většina studií v literatuře prezentuje precipitát palladiové černi jako strukturu vzniklou ireverzibilní agregací menších partikulí, která již nemá žádný katalytický potenciál.<sup>93</sup>

### 1.2.3. Metody umožňující identifikovat typ katalytické *species*

Pozoruhodné review mapující literaturu týkající se katalýzy komplexů přechodných kovů zejména v oblasti hydrogenací, ale i některých cross-couplingů, publikovali v roce 2003 Finke a Widegren.<sup>92</sup> Naznačuje, že v řadě protokolů slouží rozpustné (a alternativně i nerozpustné) komplexy pouze jako prekurzory a vlastní katalytickou *species* mohou být nanočástice, které vznikají při jejich rozkladu.

Existuje řada faktorů, které mohou výrazně přispívat k rozkladu homogenních katalyzátorů a stabilizovat vznikající nanočástice:

- a) Pokud jsou používány méně stabilní a snadno redukovatelné komplexy kovů.
- b) Pokud byly použity relativně náročnější reakční podmínky.
- c) Pokud jsou přítomny látky schopné stabilizovat vznikající nanoklastry (anionty  $X^-$ ,  $R-CO_2^-$ , polární rozpouštědla,  $R_4N^+$  ammoniové soli atd.).

Nejběžnějšími metodami pro rozlišení pravé homogenní a heterogenní katalýzy jsou:

- a) **Pozorování změny barvy reakční směsi** – tmavnutí směsi může naznačovat, že došlo k vyloučení kovu v elementární podobě. V některých případech je zase možné pozorovat kovové zrcátko či černý práškový depozit.
- b) **Reakční kinetika** – zejména přítomnost indukční periody a sigmoidální kinetické křivky naznačuje, že použitý katalyzátor je jen prekurzorem. Takovou podobu však křivka kinetiky nabývá jen v případech, že rychlost tvorby katalytické *species* je proces pomalejší než vlastní reakce. V opačném případě by indukční perioda pozorována nebyla a její nepřítomnost tak není možné brát jako důkaz vylučující rozklad původního (pre)katalyzátoru.
- c) **Elektronová mikroskopie** – tato technika nám umožňuje nanočástice přímo pozorovat a identifikovat (až do velikosti cca 1 nm). Její nevýhodou je, že nelze zjistit, co se přesně děje „v roztoku“, protože při přípravě vzorku je zpravidla nutné nejprve rozpouštědla odpařit. Paprsek, kterým je vzorek ozařován, má navíc značnou energii a generuje neznámou teplotu na povrchu vzorku, což může vyústit ve vznik artefaktů, které neilustrují skutečný stav věci. I v případě pozorování nanočástic neposkytuje elektronová mikroskopie žádnou informaci o tom, zda se jedná o katalyticky aktivní *species*.
- d) **Otrávení katalyzátoru** – tato metoda vychází ze silné afinity některých látek k atomům vybraných kovů nebo z jejich schopnosti tyto kovy chemicky modifikovat. Nejčastěji se používá elementární rtuť, která je schopná velmi účinně eliminovat katalytickou aktivitu např. kovového Pd (zřejmě tvorbou amalgámu). Předpokládá se, že tato reakce probíhá pouze na povrchu kovu v elementární podobě, tj. netýká se ligandy stabilizovaných mono- či oligomerních rozpustných komplexů kovů. S jistou rezervou lze proto usuzovat, že pokud přítomnost rtuti ukončí reakční děj, hrají v něm roli heterogenní částice. Další možností je využití silné afinity některých látek k různým typům katalyzátorů [ $CS_2$ ,  $PPh_3$ , thiofen; dále např. dibenzo[*a,e*]cyklooktatetraen je selektivní pro některé homogenní katalyzátory (např.  $RhCl(PPh_3)_3$ ), ale zdá se, že má minimální vliv na Rh či Pd koloidy nebo aktivitu heterogenního Pd/C katalyzátoru]. Protože katalytické *species* různých velikostí mají aktivní různou frakci atomů kovu (jedná se jen o ty, které jsou na povrchu), je možné usuzovat typ katalýzy v závislosti na tom, kolik katalytického jedu je nutné použít na zastavení reakce. Pokud stačí na otrávení katalyzátoru  $\ll 1,0$  ekv. katalytického jedu, značí

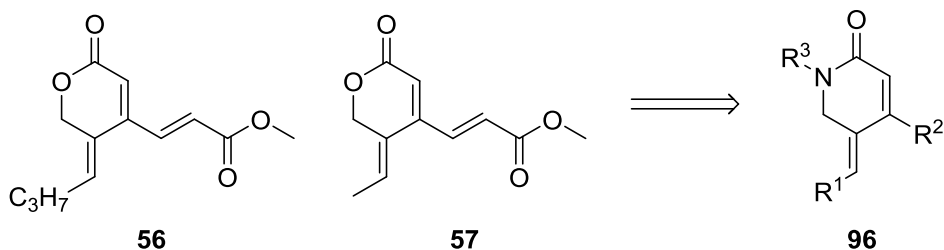


to, že se jedná o heterogenní částice, protože množství katalyticky aktivních atomů je mnohem menší než jejich celkový počet. Pro homogenní katalýzu bývá naopak typičtější nutnost použít  $\geq 1,0$  ekv. katalytického jedu. Tyto experimenty je však vždy vhodné porovnávat s kontrolními pokusy.

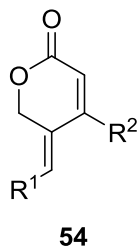
- e) **Filtrace reakční směsi** – tento přístup vychází z toho, že reakční směs filtrujeme přes vrstvu materiálu s velkým povrchem (Celit, práškový grafit či celulosa) a posléze testujeme katalytickou aktivitu filtrátu i filtračního koláče. Tato metoda dokáže alespoň rozlišit mezi většími heterogenními částicemi ( $>100$  nm) a nanočásticemi nebo homogenní katalýzou. Pro vyloučení katalýzy nanočásticemi by bylo nutné použít specifické typy filtrů s velmi malým průměrem otvorů (dialýza), což je proces poměrně zdlouhavý. Tento typ testu také nepočítá s tím, že se homogenní katalyzátor ve filtrátu bude dále rozkládat na jiný typ *species* nebo naopak, že heterogenní částice podlehnou fragmentaci a nové katalyticky aktivní částice tak mohou v obou případech vznikat dále *in situ*.
- f) **Rozptyl světla** – tato metodika stojí na principu interakce elektromagnetického vlnění s malými částicemi hmoty. Způsobený rozptyl světla lze kvantifikovat a na základě výpočtu poté zjistit velikosti částic, které takový rozptyl způsobily. Výhodou je, že analýzu lze provádět přímo v reakční směsi. Nevýhodami pak, že abraze stěn reaktoru v průběhu reakce může vést k falešně pozitivním výsledkům a také fakt, že větší částice rozptylují světlo efektivněji než ty menší.
- g) **Ostatní** – do této kategorie lze zařadit např. využití centrifugace nebo předpokladu, že částice daného kovu jsou schopny katalyzovat odlišné reakce nebo stejné reakce odlišnou rychlostí v závislosti na tom, zda jsou v podobě mono- či oligomerního homogenního komplexu či mnohem rozměrnějších nano- či heterogenních částic.

## 2. CÍL PRÁCE

1. Vzhledem k velmi slibné antineoplastické aktivitě deklarované Šnajdrem u látek **56** a **57** bylo primárním cílem této práce pokusit se připravit analogické struktury s laktamovým kruhem (**96**). Předpokládali jsme, že tato obměna přispěje ke zvýšení stability těchto struktur a povede také k lepší rozpustnosti ve vodě a polárních rozpouštědlech (buď vlivem volné CONH skupiny nebo zavedením polárního substituentu na amidový dusík).



2. Přes úspěchy v syntéze dosažené Pavlíkem a Šnajdrem byla syntéza  $\alpha,\beta$ -nenasycených  $\delta$ -laktonů stále poměrně těžkopádná a komplikovaná. Proto jsme se snažili celkový přístup k tomuto typu struktur (**54**) zjednodušit.



3. Připravené laktamy a ev. laktony jsme plánovali podrobit screeningu biologické aktivity a případně vyhodnotit vztah struktura-aktivita.

## 3. VÝSLEDKY S KOMENTÁŘEM

### 3.1. Syntéza

#### 3.1.1. Syntéza 3-substituovaných 4-alkyliden/aryliden- $\alpha,\beta$ -nenasycených- $\delta$ -laktamů

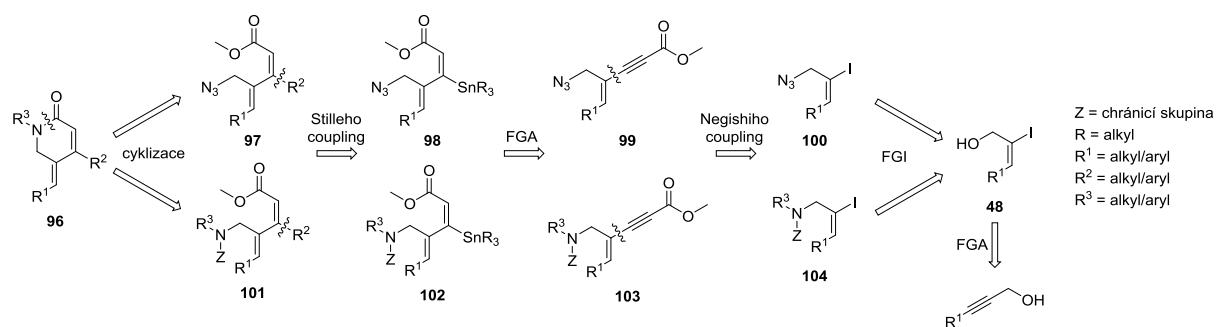
##### 3.1.1.1. Retrosyntetická analýza I

Základní retrosyntetický přístup zvolený pro první pokus o syntézu těchto šestičlenných laktamů obsahujících exocyklickou dvojnou vazbu byl založen na již dříve úspěšném přístupu k syntéze obdobných laktonů, který byl navržen Pavlíkem<sup>43,44</sup> a pro syntézu 3-substituovaných derivátů modifikován Šnajdrem (viz Schéma 15 a 17, část 1.1.1.3.).<sup>45</sup> Uplatňovala se v něm myšlenka postupné konstrukce šestičlenného kruhu z prekuzoru obsahujícího alkyl-enynoátový fragment (**99** a **103**, Schéma 46). Klíčovým krokem byla sekvence stannylkuprace/protodekuprace. Jedná se o reakci, při níž je *in situ* generován tributylstannylkuprát, který interakcí s polarizovanou trojnou vazbou poskytuje derivát substituovaný atomem cínu v poloze  $\beta$  vzhledem k esterové skupině. V  $\alpha$ -poloze vzniklá vazba C-Cu je posléze hydrolyzována za vzniku odpovídajícího stannylakrylátu (**98** a **102**).

Museli jsme však zohlednit nutnost zavedení aminoskupiny v některé fázi syntézy. Vzhledem k tomu, že Negishiho coupling byl považován za kritický krok a volnou hydroxylovou skupinu by bylo pravděpodobně nutné ochránit, rozhodli jsme se provést tuto interkonverzi již v jejím druhém stupni (**100** a **104**).

Pro nesubstituované laktamy byla jako vhodná zaváděcí dusíkatá skupina zvolena azidová funkce. Syntéza počítala s rolí azidu jako nukleofilu a předpokládali jsme, že jeho redukcí bude možné ve vhodném stupni syntézy získat volnou aminoskupinu, která by vytvořila žádaný cyklický amid *in situ*. U *N*-substituovaných laktamů jsme počítali s využitím chráněné sekundární aminoskupiny.

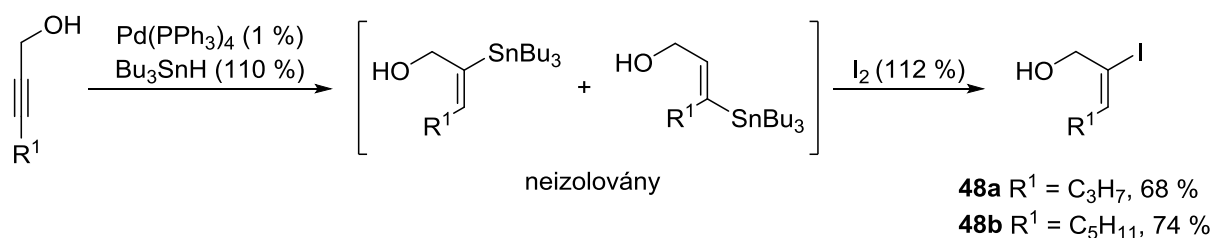
Schéma 46



##### 3.1.1.2. Příprava prekuzorů strukturního typu **100** a **104**

Známou reakční sekvenci hydrostannylace<sup>108</sup> a jodolýza<sup>109</sup> vazby C-Sn jsme upravili do podoby one-pot protokolu a aplikovali na substituované propargylalkoholy (Schéma 47). Tím jsme chtěli získat jodované allylalkoholy typu **48**, které by posloužily jako substráty pro zavedení azidové skupiny a poté i jako elektrofilů pro následný modifikovaný Negishiho cross-coupling.<sup>110</sup>

Schéma 47



Při samotné hydrostannylaci nejprve dochází dosud neobjasněným mechanismem k formální *syn*-adici vybraného trisubstituovaného stannanu na trojnou vazbu katalyzované komplexem palladia. Regioselektivita je zde řízena pravděpodobně především sterickou zábranou většího substituentu na C3 (R<sup>1</sup>), ale zdá se, že volná OH skupina může k řízení regioselektivity děje přispívat (např. u but-2-yn-1-olu je poměr izomerů cca 75:25)<sup>108</sup> a elektronové efekty mohou hrát také významnou roli (např. aromatická substituce vede k inverzi pozorované regioselektivity, *vide infra*). Princip tohoto působení však opět není objasněn.

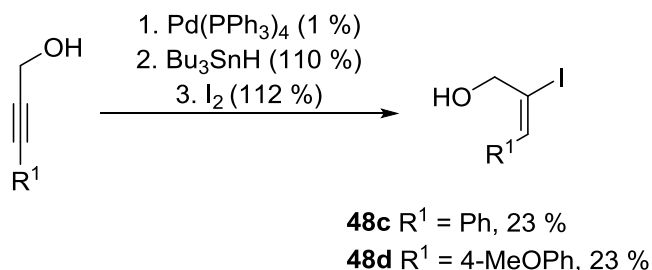
V nedávné době se podařilo detailněji probádat analogickou reakci se substituovanými propargylalkoholy i jinými typy alkyňů, kde adice probíhá v přítomnosti AIBN či trialkylboranů jako radikálových iniciátorů. Dřívější předpoklad, že se jedná o striktně radikálovou reakci, zpochybňuje skupina prof. Organa a navrhuje tříčlenný cyklický kationický intermediát.<sup>111</sup> Protože však katalýza Pd<sup>0</sup> zřejmě zahrnuje odlišný mechanismus (na což lze usuzovat z rozdílné regio- i stereoselektivity procesu), přímé srovnání zde není možné.

Následovala one-pot jodolyza vazby C(sp<sup>2</sup>)-Sn, jež byla velice rychlá a proběhla v řádu minut. S ohledem na strukturu předlokových látek jsme této one-pot sekvenci nejprve podrobili hex-2-yn-1-ol (**48a**) a okt-2-yn-1-ol (**48b**). Stereochemie na dvojně vazbě byla v obou případech potvrzena pomocí NOE experimentů, které prokázaly prostorovou blízkost skupiny CH<sub>2</sub>O s charakteristickým posunem v okolí 4.2 ppm a allylové CH<sub>2</sub> skupiny s posunem 2.2 ppm. Zajímavostí bylo, že ačkoliv po hydrostannylaci ukazovala TLC analýza i NMR vznik obou regioizomerů (v poměru cca 4:1), po přidavku jodu se nám podařilo izolovat již jen žádanou strukturu.

S ohledem na rozšíření portfolia produktů jsme se rozhodli tomuto procesu podrobit i arylsubstituované propargylalkoholy, jmenovitě fenypropynol (**48c**) a 3-(4-methoxyfenyl)propynol (**48d**, viz Schéma 48). 3-(4-methoxyfenyl)propynol jsme za tímto účelem připravili Sonogashirovým couplingem v téměř kvantitativním výtěžku (98 %).<sup>112</sup> Bohužel se nám ani při striktním dodržení stejných reakčních podmínek využitých u analogů **48a** a **b** nepodařilo překročit výtěžkem 23 % a produkty se navíc jevily fotolabilní (tmavnutí do hnědofialové barvy naznačovalo vznik I<sub>2</sub>). Zvrat regioselektivity této reakce vlivem aromatických substituentů vázaných přímo na trojně vazbě byl v souladu s poznatky publikovanými Lironem v roce 1999.<sup>113</sup> Po jodolyze vazby C-Sn jsme ale opět izolovali jen požadovaný izomer. V rámci projektu katalýzy práškovým palladiem jsme později provedli NMR studii, která mapovala vliv chránicích skupin na průběh a regioselektivitu hydrostannylace fenypropynolu (viz Tabulka 21, část 3.1.2.7). I při jejich použití docházelo preferenčně ke vzniku opačných regioizomerů než u analogů s alifatickými substituenty. Přesto jsme se pokusili derivát **48d** dále použít v syntéze.

Zajímavostí je, že NMR spektra látky **48c** jsou v rozporu s údaji publikovanými Weyerstahlem v roce 1979.<sup>114</sup> Po porovnání NMR spekter se domníváme, že Weyerstahl nesprávně přiřadil strukturu a zřejmě se v jeho případě jedná o jiný regioizomer (látky jsou navíc popsány pouze částečně <sup>1</sup>H NMR experimentem).

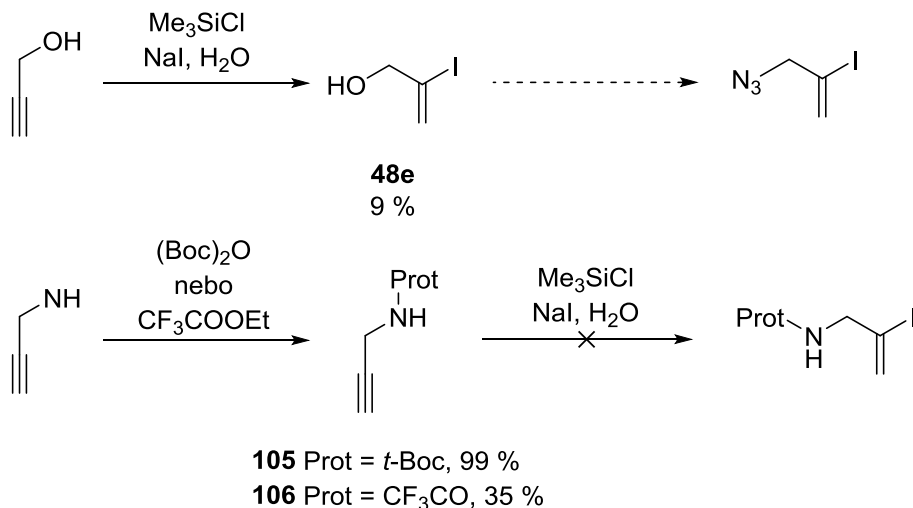
Schéma 48



Další možnou výchozí látku strukturního typu **48** představoval nesubstituovaný propargyl alkohol, který jsme se pokusili hydrojodovat protokolem dle Ishiiho.<sup>115</sup> Ani při přesném dodržení postupu jsme ovšem neizolovali více než 9 % velmi znečištěného produktu **48e** (Schéma 49).

Pokoušeli jsme se proto analogický prekurzor pro coupling připravit stejným způsobem z alternativních substrátů **105** a **106**.<sup>115</sup> V případě chránící skupiny Boc<sup>116</sup> však docházelo za podmínek reakce k odchránění (zřejmě vlivem *in situ* vznikajícího HI), zatímco při použití trifluoracetyllové skupiny došlo k vymizení výchozí látky, ale produkt se izolovat nepodařilo (Schéma 49).

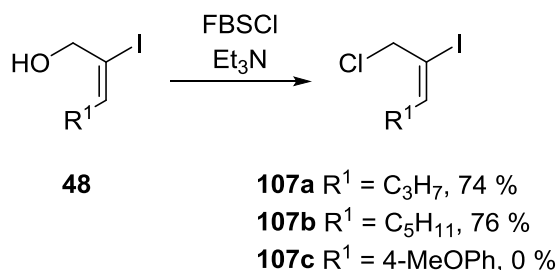
Schéma 49



Pro zavedení azidové skupiny bylo u syntetizovaných allylalkoholů nutné aktivovat volnou OH skupinu. Za tímto účelem bylo zvoleno činidlo FBSCl pro tvorbu sulfonátu. U konečných produktů však došlo nejen k tvorbě sulfonátu, ale i k jeho *in situ* nukleofilní substituci přítomným Cl<sup>-</sup> iontem. To vyplynulo jednak z absence signálů aromatického kruhu v <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR spektrech a dále z hmotnostních spekter, kde se vyskytoval molekulový pík odpovídající molekulové hmotě produktu a zároveň pík [M+2]. Oba byly ve vzájemném poměru 3:1, což odpovídá přítomnosti jednoho atomu chloru v molekule. Deriváty hexynolu a oktylnolu opět reagovaly hladce s dobrými výtěžky, zatímco derivát 3-(4-methoxyfenyl)propynolu **107c** za použití totožných reakčních podmínek z reakční směsi izolován

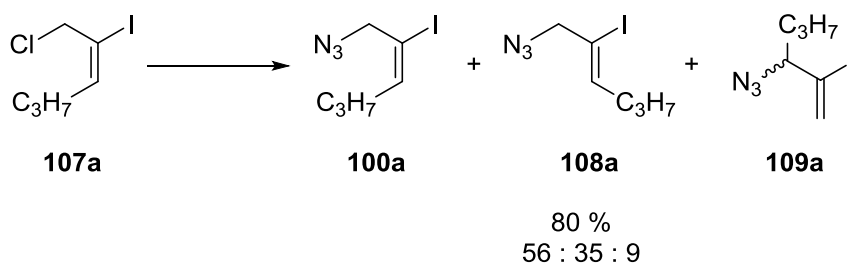
nebyl (Schéma 50). TLC analýza ukazovala, že v roztoku je ještě přítomna nezreagovaná výchozí látka (**48**) a navíc v průběhu sloupcové chromatografie a při vystavení světlu docházelo k viditelným barevným změnám (tmavnutí do fialové barvy, opět zřejmě eliminace I<sub>2</sub>) a produkt se proto v čistém stavu nepodařilo izolovat.

Schéma 50



Posledním krokem před Negishiho couplingem bylo zavedení maskované aminoskupiny. Pro případ nesubstituovaných laktamů jsme se rozhodli využít azidovou funkci s ohledem na možnou interferenci volné primární aminoskupiny s katalýzou palladiem. K substituci byl nejprve využit NaN<sub>3</sub> v DMF. Tato reakce byla spolehlivá, ale se zvyšujícím se reakčním časem (24 až 46 hodin) sice docházelo k nárůstu výtěžku produktu **100a**, ale také k izomerizaci na dvojnou vazbu (**108a**). Za daných podmínek docházelo navíc k přesmyku na izomer **109a**, který vznikal substitucí na vzdálenějším konci allylového uskupení (jeho struktura byla nade vší pochybnost prokázána pomocí 2D NMR; Schéma 51). Tento kontaminant bohužel nebylo možné od cílových struktur pomocí sloupcové chromatografie odstranit. S ohledem na fakt, že samotný gelastatin A a B tvoří vždy směs geometrických izomerů v analogickém místě molekuly, jsme se rozhodli použít tuto směs i v další syntéze.

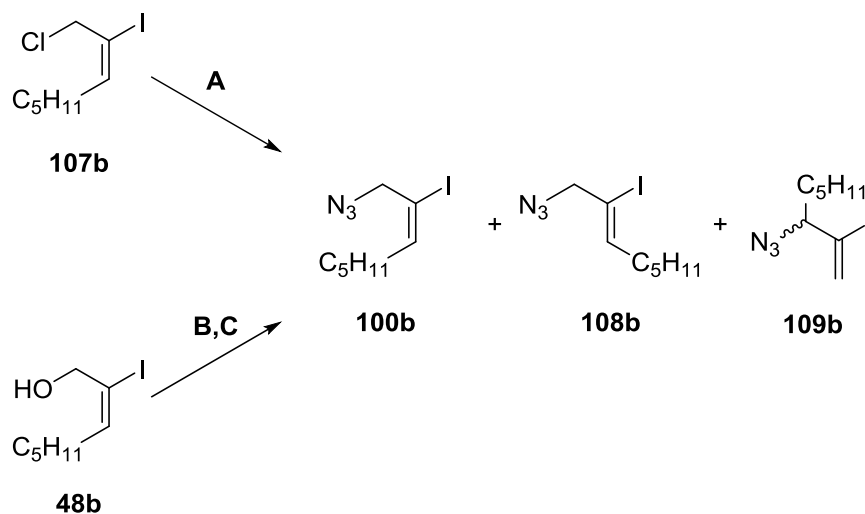
Schéma 51



Protože jsme chtěli paralelně vyvinout plně stereoselektivní přístup, aplikovali jsme na derivát oktynolu kromě výše uvedeného i dva odlišné přístupy (Schéma 52). Oba se opíraly o využití (PhO)<sub>2</sub>P(O)N<sub>3</sub> jako organického zdroje azidové skupiny. Reakce by tak měla probíhat rychleji a jejím včasným ukončením jsme chtěli minimalizovat riziko vzniku izomerů. Navíc by bylo možné vycházet již z allylalkoholu **48b** vzniklého v prvním reakčním kroku, čímž by se syntéza o jeden krok zkrátila. Reakční podmínky dle Wang a se nám pro tyto účely příliš neosvědčily.<sup>117</sup> Bylo nutné použít značný přebytek činidel (500 %) a vznikající produkt byl svým retenčním faktorem velmi blízký PPh<sub>3</sub>, což poněkud komplikovalo purifikaci. Podařilo se sice získat produkt ve výtěžku 74 %, ale po sledování reakce do vymizení výchozí látky a purifikaci jsme získali směs izomerů v poměru 7:3 a reakční doba byla naopak delší. Vynikající úspěch jsme naproti tomu zaznamenali při aplikaci protokolu publikovaného Danishefskim,<sup>118</sup> kde při využití kombinace činidel DPPA/DBU docházelo po 5 hodinách k úplné konverzi výchozí látky a podle NMR se

jednalo téměř výlučně o žádaný izomer, který obsahoval pouze stopy strukturních izomerů při celkovém výtěžku 94 % (viz Tabulka 3).

Schéma 52

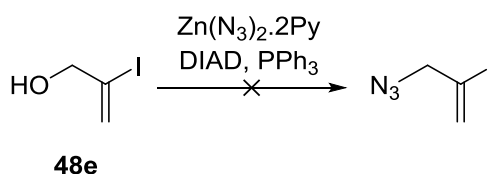


Tabulka 3 Testování podmínek azidace

Metoda	Reakční podmínky	Čas (h)	Výtěžek (%)	100:108:109 (%)
A	NaN <sub>3</sub> (200 %)/DMF	20	81	70:25:5
B	DPPA, DEAD, PPh <sub>3</sub> (vše 500 %)/THF	50	74	60:29:11
C	DPPA, DBU (vše 150 %)/toluen	5	94	90:3:7

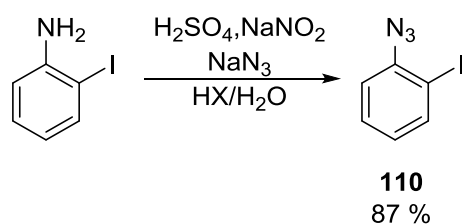
Aplikaci odlišného protokolu jsme se pokusili uplatnit na nesubstituovaný alkohol **48e**.<sup>119</sup> Nepodařilo se však izolovat žádný produkt i přesto, že TLC analýza indikovala vymizení výchozí látky (Schéma 53).

Schéma 53



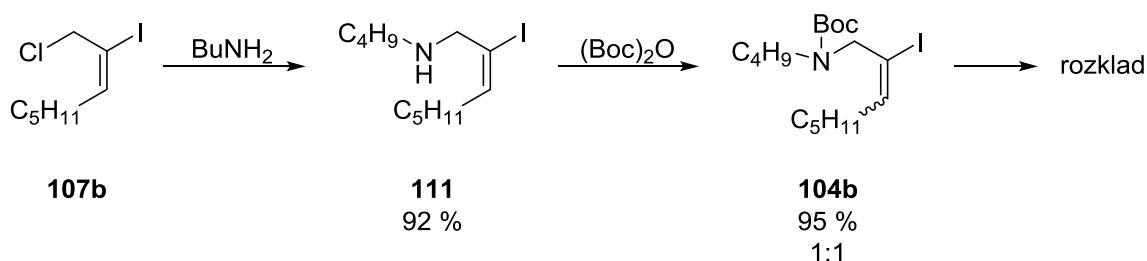
Abychom zcela nezanedbali přítomnost aromatického kruhu v konečných produktech, rozhodli jsme se jako couplingového partnera využít rovněž 1-azido-2-jodbenzenu (**110**), který byl připraven z 2-jodanilinu nukleofilní aromatickou substitucí (S<sub>N</sub>Ar1) v podmínkách dle Cwiklické ve vysokém výtěžku 87 % (Schéma 54).<sup>120</sup>

Schéma 54



Jedním z dílčích cílů byla také syntéza *N*-substituovaných laktamů. Rozhodli jsme se proto připravit vhodný modelový prekurzor typu **104** reakcí odpovídajícího chloridu s butylaminem (který zároveň sloužil jako rozpouštědlo). Produkt vznikl ve vynikajícím výtěžku 92 %. S ohledem na následující cross-couplingový krok jsme se pokusili volnou sekundární aminoskupinu ochránit jako karbamát pomocí (Boc)<sub>2</sub>O. Reakce sice poskytla 95 % teoretického výtěžku látky **104b**, ale došlo zde také k izomerizaci na dvojné vazbě a produkt se rozkládal, takže nebylo možné ho spolehlivě charakterizovat (Schéma 55). Rozhodli jsme se proto, že se v následujícím kroku pokusíme využít amin **111**, ačkoliv v přítomnosti volné aminoskupiny hrozilo nebezpečí Michaelovy adice na methyl-propiolát jako konkurenční reakce.

Schéma 55



### 3.1.1.3. Negishiho coupling a následná stannylkuprace/protodekuprace

Podle plánu měl nyní následovat kritický Negishiho cross-coupling následovaný sekvencí stannylkuprace/protodekuprace trojné vazby. Princip reakce za podmínek publikovaných Negishim vychází z tvorby alkynylzinkové *species in situ*, která je pak reaktivním nukleofilem pro transmetalaci příslušného oxidativního aduktu palladiového katalyzátoru.<sup>110</sup>

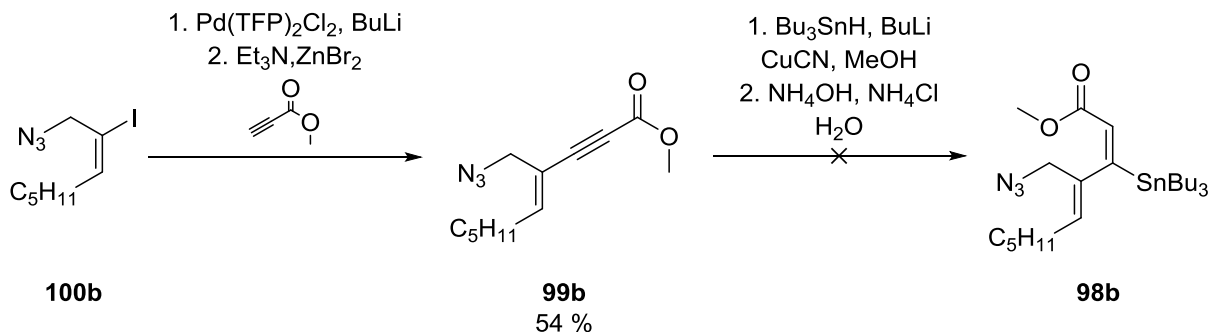
Pro testování a optimalizaci dalšího postupu jsme zvolili allylazid **100b** (ve směsi s látkami **108b** a **109b**, viz Schéma 52), který byl podroben podmínkám optimalizovaným Šnajdrem.<sup>45</sup> Vycházeli jsme z *in situ* redukce Pd[P(2-furyl)<sub>3</sub>]<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> pomocí BuLi, ke kterému jsme posléze přidali výchozí látku. Po předpokládaném vzniku oxidativního aduktu jsme ke směsi kanylovali roztok ZnBr<sub>2</sub> s Et<sub>3</sub>N a nakonec methyl-propiolát jako druhý reakční partner. Při dodržení striktně bezvodých podmínek se kýžený produkt **99b** podařilo izolovat ve výtěžku 54 % jako jediný stereoizomer (Schéma 56).

Na tomto substrátu jsme posléze provedli pokus o stannylkupraci/protodekupraci opět za podmínek totožných s prací Šnajdra, které byly odvozeny z prací Lipshutze a Pierse.<sup>45,121</sup> Po zpracování ukazovala TLC analýza přítomnost 5 skvrn, z nichž jedna odpovídala zbytkům Bu<sub>3</sub>SnH a jedna nezreagované výchozí látce (identita potvrzena pomocí NMR). I přes pečlivou opakovanou chromatografii a důkladný rozbor spekter NMR se nepodařilo produktům reakce přiřadit jednoznačnou strukturu, ale pro zjevný nesoulad s očekávaným profilem signálů žádané molekuly se s největší pravděpodobností nejednalo o cílovou látku **98b** (např. minimální množství signálů v oblasti vinylových C-H vazeb a naopak jejich velká



převaha v oblasti 4.0 – 4.5 ppm). Po opakovaných pokusech provést tuto reakci (včetně pokusů prováděných bez přítomnosti CuCN a MeOH), kdy jsme dospěli vždy k totožným výsledkům, jsme se rozhodli tento syntetický přístup opustit.

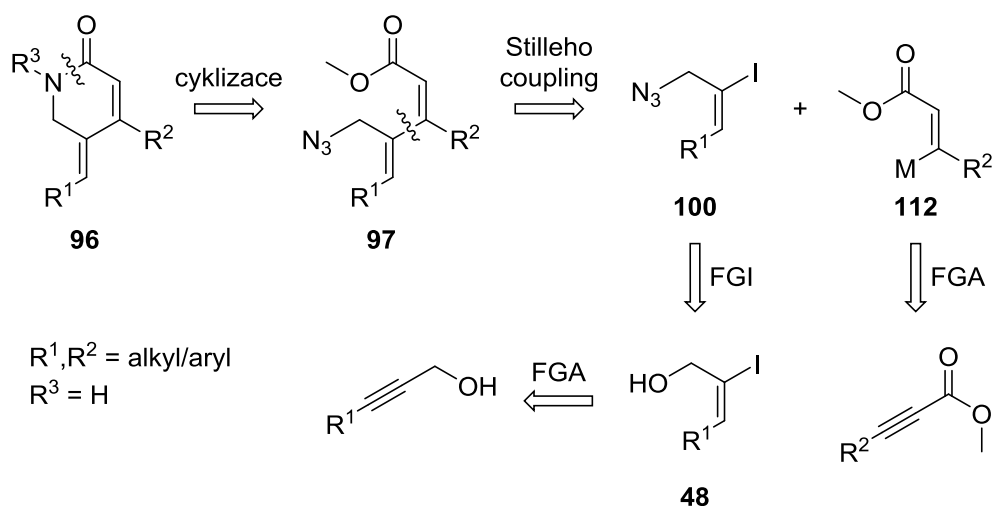
Schéma 56



### 3.1.1.4. Retrosyntetická analýza II

Vhodnou alternativou k původní retrosyntéze se nám jevílo rozpojení vazby C(sp<sup>2</sup>)-C(sp<sup>2</sup>) u cyklizačního prekursoru **97**, které vedlo ke vzniku fragmentů **100** a **112**. Syntéza se tím stala konvergentní a předpokládali jsme, že tak umožní snazší zavedení odlišných substituentů R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> (Schéma 57). Navíc počítala s využitím již připravených couplingových partnerů, k nimž bylo nutné nalézt odpovídající protějšky.

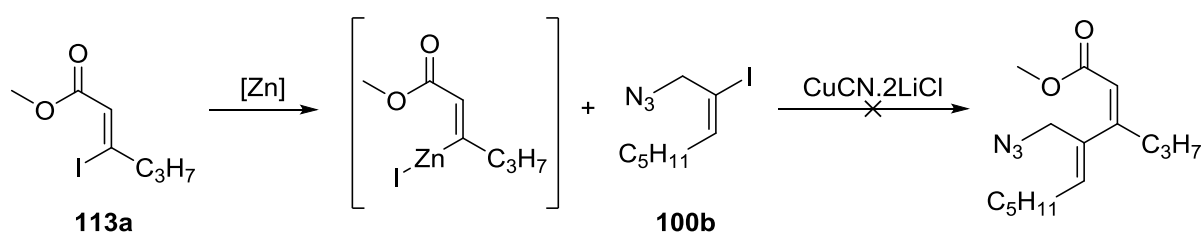
Schéma 57



### 3.1.1.5. Modifikovaná Ullmanova reakce

Pro tuto strategii jsme se rozhodli využít organozinečnaté sloučeniny. Chtěli jsme příslušný zink-akrylát generovat *in situ* a pokusit se o cross-couplingovou reakci pomocí Cu<sup>I</sup> soli.<sup>122</sup> Viabilitu tohoto přístupu jsme se rozhodli otestovat na komerčně dostupném substrátu **113a** (Schéma 58). Nepodařilo se nám však izolovat žádaný produkt.

Schéma 58

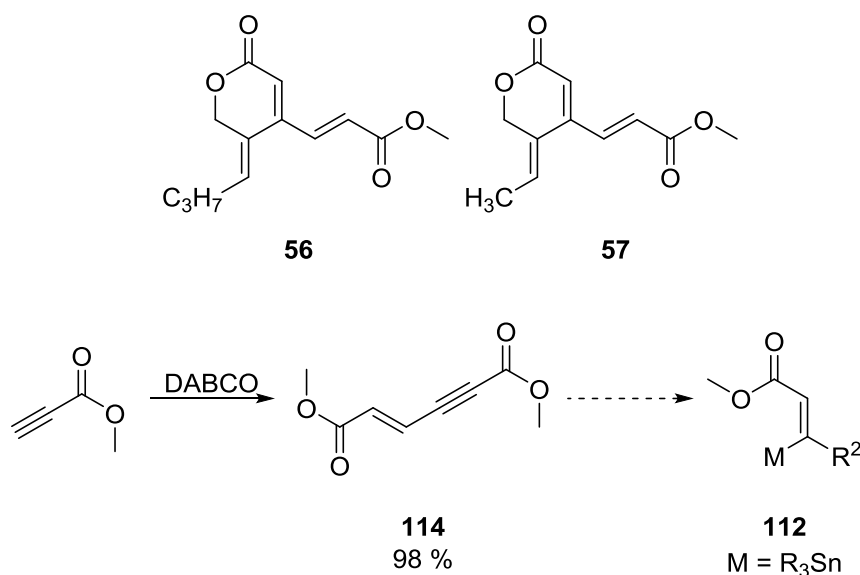


### 3.1.1.6. Modelová reakce – Migita-Stilleho coupling a následná cyklizace

Jako další varianta se nabízelo využití stannylovaného akrylátu strukturního typu **112**, protože Stilleho coupling je obecně známý vynikající tolerancí řady funkčních skupin v substrátech a je možné provádět jej v mírných podmínkách.

Prvním úkolem tedy byla příprava vhodného alkynoátu, který by bylo možné využít pro stereoselektivní hydrometalaci a vytvořit tak vhodný nukleofil pro Migita-Stilleho coupling. S ohledem na strukturu biologicky aktivních laktonů **56** a **57** jsme se rozhodli připravit enyndioát **114** jako vhodný prekurzor pro modelovou substanci typu **112** (Schéma 59). Nejprve jsme se pokusili připravit jej autokondenzací methyl-propiolátu katalyzovanou 1 % Et<sub>3</sub>N v THF, ale reakce neposkytla žádný produkt. Naproti tomu podmínky uplatněné v publikaci McCullocha s ekvimolárním množstvím Et<sub>3</sub>N v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> přinesly v průběhu 1 hodiny výtěžek 58 %.<sup>123a</sup> Jako nejefektivnější se ovšem ukázal postup dle Ramachandrana, kde využití katalytického množství DABCO jako báze přineslo během 10 minut téměř kvantitativní výtěžek 98 %.<sup>123b</sup>

Schéma 59

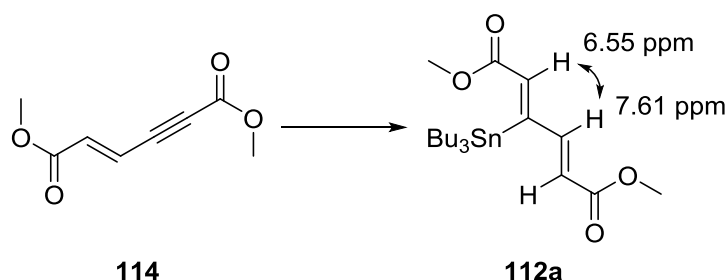


Dalším logickým krokem byla adice na trojnou vazbu. Vzhledem k tomu, že účelem bylo dosažení formální *trans*-adice a atom cínu bylo nutné umístit do pozice β vůči esterové funkci, zvolili jsme podmínky radikálové reakce (Schéma 60). Jako obvyklý iniciátor reakce diesteru **114** s Bu<sub>3</sub>SnH byl nejprve zvolen AIBN. Při tomto postupu jsme ale získali směs izomerů, z nichž požadovaný tvořil pouze 9 % výtěžku. Průlom se podařilo dosáhnout změnou pořadí prováděných úkonů. Roztok výchozí látky byl nejprve zahříván k varu a teprve poté byl pomalu přidáván Bu<sub>3</sub>SnH a AIBN. Směs sice také

obsahovala několik izomerů, ale jeden byl podle TLC analýzy ve výrazné převaze. Po sloupcové chromatografii se podařilo izolovat 73 % žádaného produktu (i v případě, že směs reagovala pouze 20 minut, dosahoval výtěžek 68 %).

Při průběžném provádění TLC analýz se při dalších experimentech zdálo, že produkt vzniká v reakční směsi již před přidáním AIBN. Reakce byla proto provedena i bez jeho přítomnosti, přičemž bylo dosaženo stejných výtěžků a selektivity. Struktura zajímavého syntonu **112a** byla nade vše pochybnost prokázána pomocí MS a NMR (NOE, gHSQC, gHMBC). Pro srovnání byl proveden i pokus s Et<sub>3</sub>B při r.t., který ale po 60 minutách poskytl pouze 12 % požadovaného produktu při 26 % reisolované výchozí látky (viz Tabulka 4). Výsledná struktura byla stabilní a nerozkládala se ani po delším skladování při -18 °C.

Schéma 60

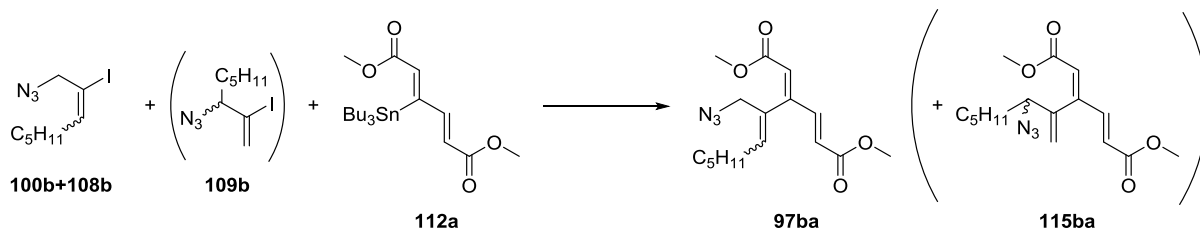


Tabulka 4 Optimalizace hydrostannylační reakce enyndioátu **114**

Metoda	Reakční podmínky	Čas (h)	Výtěžek (%)
<b>A</b>	Bu <sub>3</sub> SnH (100 %)/AIBN (kat.)/var	1	73
<b>B</b>	Bu <sub>3</sub> SnH (100 %)/var	1	73
<b>C</b>	Bu <sub>3</sub> SnH (100 %)/Et <sub>3</sub> B (10 %)/r.t.	1	12

Na základě úspěšné syntézy metaloakrylátového prekurzoru jsme se rozhodli vzápětí prozkoumat možnost Stilleho couplingu na modelové reakci substrátů **100b** (ve směsi s **108b** a **109b**) a **112a**, protože elektronové efekty v obou molekulách jejich reaktivitu formálně snižovaly (Schéma 61).

Schéma 61



Tabulka 5 Optimalizace Migita-Stilleho cross-couplingu

Metoda	100b (směs):114a	Katalyzátor	CuI (%)	Výtěžek (%)
<b>A</b>	1,8:1	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> /AsPh <sub>3</sub>	72	67 (kont.)
<b>B</b>	1,8:1	Pd[P(2-furyl) <sub>3</sub> ] <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	15	22
<b>C</b>	1:1	Pd[P(2-furyl) <sub>3</sub> ] <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	72	65

<b>D</b>	1,8:1	Pd(PPh <sub>3</sub> )Cl <sub>2</sub>	0	0
<b>E</b>	1,8:1	Pd(AsPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	150	55

Jako klíčová se ukázala přítomnost dostatečného množství CuI jako kokatalyzátoru a rovněž volba vlastního Pd katalyzátoru měla vliv na efektivitu procesu a zejména následné purifikace (Tabulka 5). Využití kombinace Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/AsPh<sub>3</sub> v přítomnosti CuI bylo úspěšné ve smyslu vzniku cílové molekuly (**A**). Odpadní dibenzylidenaceton měl však s produktem totožný retenční faktor a proto nebylo možné je efektivně separovat pomocí chromatografie.

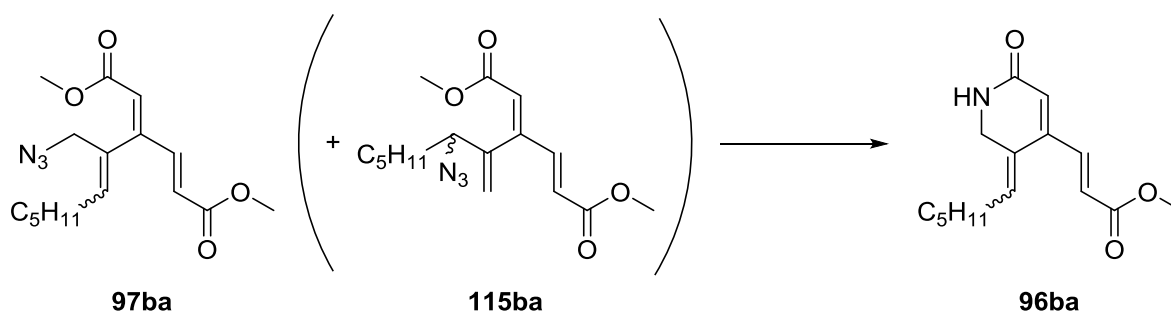
S ohledem na tento fakt jsme v dalším kroku volili Pd[P(2-furyl)<sub>3</sub>]<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, který byl *in situ* předredukován pomocí BuLi. O tomto katalyzátoru je známo, že pro Migita-Stilleho couplingy patří vzhledem ke svým elektronovým vlastnostem mezi nejefektivnější.<sup>48,64a</sup> Ve snaze snížit spotřebu CuI jsme provedli tento experiment s nižším obsahem měďné soli (**B**). To však velmi negativně ovlivnilo celkový výtěžek.

Návrat k původnímu množství CuI za jinak totožných podmínek poskytl 65 % žádaného produktu (**C**) a to i při použití ekvimolárního množství obou výchozích látek. Tyto podmínky pak byly aplikovány i na ostatní reakce tohoto typu při syntéze laktamů typu **96**. Bez zajímavosti není, že při použití Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a absenci CuI nedošlo k tvorbě produktu vůbec (**D**). Naproti tomu 150 % CuI v přítomnosti *in situ* redukováného Pd(AsPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> poskytlo 55 % teoretického výtěžku, který se tedy vlivem zvýšení množství Cu<sup>I</sup> soli v reakční směsi již nijak nezlepšil (**E**).

Vzorek produktu obsahoval také izomerní nečistotu **115ba** vzniknuvší zřejmě z kontaminantu **109b** doprovázející výchozí allylazid **100b**. Konečné odstranění této nečistoty se podařilo v následujícím a posledním kroku celé syntézy.

Po tom, co se nám podařilo připravit acyklický prekurzor **97ba** obsahující azidovou skupinu, očekávali jsme, že po její přeměně na amin dojde spontánně k cyklizaci a získáme konečný produkt odpovídající jedné z předlohových laktonových struktur **96ba** (Schéma 62).

Schéma 62



Pro poslední krok, přeměnu skupiny N<sub>3</sub> na volnou aminoskupinu, jsme testovali řadu experimentálních protokolů (Staudingerova reakce, hydrogenace, transferová hydrogenace, redukce hydridy kovů). Nejlépe se nám osvědčily podmínky redukce N<sub>3</sub> dle Staudingera (**A-D**, Tabulka 6), kde jsme dosáhli vynikajícího výtěžku 96 % a výrazně zjednodušené purifikace při použití 1,05 ekv. Me<sub>3</sub>P (**C**). Ve snaze zkrátit reakční čas jsme také zvýšili množství tohoto reagentu, ale výtěžek se naopak snížil (**D**). U ostatních protokolů jsme buď reisolovali výchozí látku (**E**, **G**, **H**, **J**) nebo došlo k vymizení výchozí látky, ale požadovaný produkt izolován nebyl nebo jen ve stopách, či se objevovaly vedlejší produkty

s parciálně hydrogenovanými dvojnými vazbami (**A**, **B**, **F**, **CH**, **I**). Jejich přítomnost naznačovala NMR spektra, kde byly tyto případy charakteristické novými signály v oblasti 2-3 ppm chemického posunu, zatímco signály v oblasti vinylových vodíků vymizely (**CH**, **I**).

Důležitou přidanou hodnotou pro nás byl fakt, že se nám v tomto finálním kroku podařilo oddělit produkt **96ba** od všech předchozích kontaminantů.

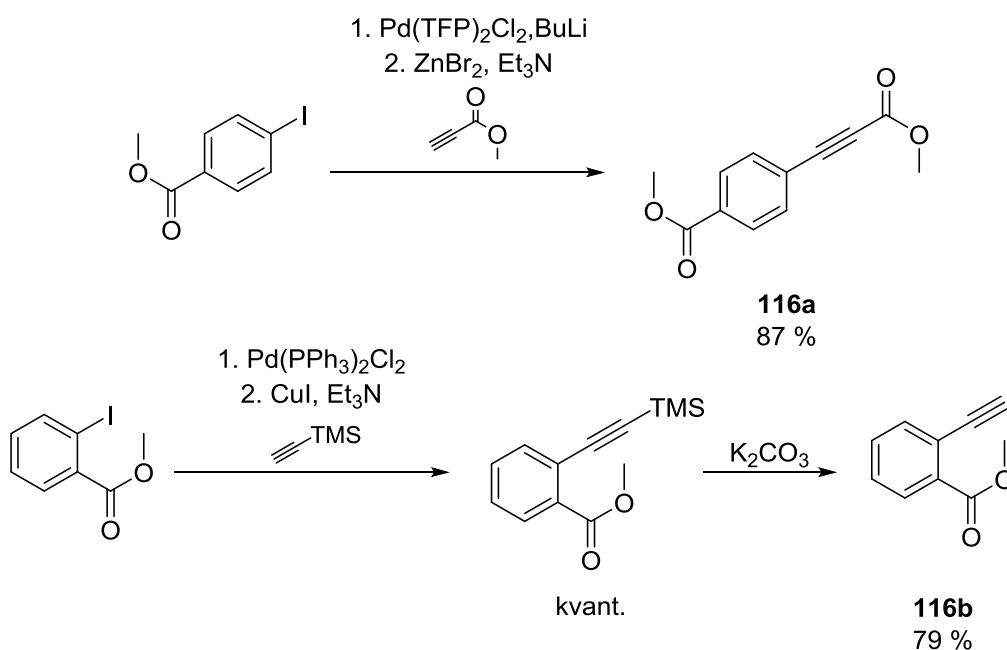
Tabulka 6 Optimalizace redukce skupiny N<sub>3</sub>

Metoda	Reakční podmínky	Čas (h)	Výtěžek (%)
<b>A</b>	PPh <sub>3</sub> (110 %)/H <sub>2</sub> O (>110 %)/aceton/r.t.→reflux	2,5	stopy
<b>B</b>	PPh <sub>3</sub> (600 %)/H <sub>2</sub> O (700 %)/THF/r.t.	24	3 (kont.)
<b>C</b>	Me <sub>3</sub> P (105 %)/H <sub>2</sub> O (700 %)/THF/r.t.	46	96
<b>D</b>	Me <sub>3</sub> P (300 %)/H <sub>2</sub> O (700 %)/THF/r.t.	24	16
<b>E</b>	Pd/C (1 %)/1,4-cyklohexadien (600 %)/THF/r.t.→reflux	3,5	0
<b>F</b>	Pd/C (20 %)/Et <sub>3</sub> SiH (900 %)/r.t.	24	0
<b>G</b>	InCl <sub>3</sub> (220 %)/Et <sub>3</sub> SiH (220 %)/MeCN/0 °C	0,25	0
<b>H</b>	Rh/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (0,37 % hm.)/H <sub>2</sub> /THF/r.t.	9	0
<b>CH</b>	Pd/C (10 %)/H <sub>2</sub> /EtOH/r.t.	3	2
<b>I</b>	NaBH <sub>4</sub> (200 %)/DMF/r.t.	3	0
<b>J</b>	NaBH <sub>4</sub> (100 %)/MeOH/-50 °C	16	0

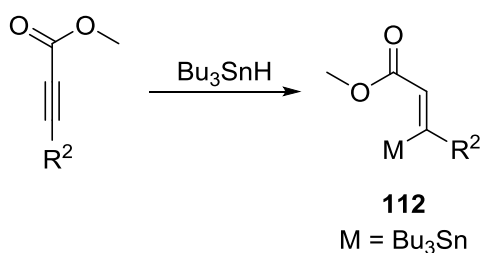
### 3.1.1.7. Syntéza 3-(Z)-stannylakrylátů jako stavebních bloků laktamů typu **96**

S ohledem na úspěch hydrostannylace enyndioátu **114** jsme se pokusili stejné reakční podmínky aplikovat i na řadu analogických derivátů methyl-propiolátu. Syntézu některých prekurzorů shrnuje Schéma 63, zatímco výsledky vlastní radikálové hydrostannylace Tabulka 7.

Schéma 63



Tabulka 7 Aplikace vyvinutého postupu hydrostannylace na různé substráty

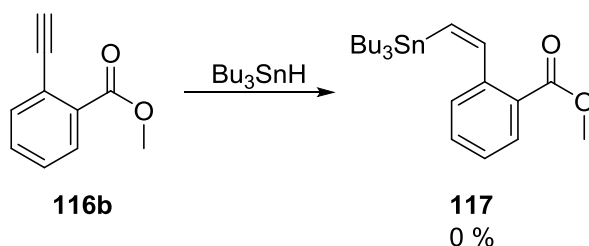


	R <sup>2</sup>	Výtěžek (%)
<b>112b</b>	Ph	3
<b>112c</b>	4-MeOCOPh	0
<b>112d</b>	H	34
<b>112e</b>	Me	0
<b>112f</b>	COOMe	87

U látek s aromatickou substitucí se nám vůbec nepodařilo dosáhnout úspěchu. Methyl-fenylpropiolát jako výchozí látka výrazně preferoval opačnou stereoselektivitu a žádaný produkt **112b** tak byl izolován jen v mizivém výtěžku. Zlepšení nebylo dosaženo ani syntézou derivátu **116a** s elektron-odtahující skupinou v *para* poloze, u které jsme předpokládali podpurný efekt z hlediska žádané stereoselektivity.<sup>45,124</sup> Produktem reakce ale byla obtížně dělitelná směs izomerů mezi nimiž se nám požadovaný produkt **112c** nepodařilo identifikovat. Nesubstituovaný methyl-propiolát poskytoval nízký výtěžek 34 % produktu **112d**, který byl obdobný jako při alternativním postupu popsáném v literatuře.<sup>125</sup> Nepodařilo se nám ho zvýšit ani využitím odlišných reakčních podmínek (Et<sub>3</sub>B/O<sub>2</sub>/-50 °C, 1-3h nebo stannylkuprace; nejvyšší dosažený výtěžek 28 %). Z reakce ethyl-butynoátu jsme izolovali nedělitelnou směs regioizomerů. Symetrický dimethyl-acetylendikarboxylát pak podle očekávání poskytl stannylovaný derivát **112f** v dobrém výtěžku 87 %. Celkově tedy nebylo možné tento protokol efektivně využít k univerzální syntéze látek obsahujících požadovaný stannylovaný fragment typu **112**. Tři organokovové deriváty **112a**, **d** a **f** byly následně využity v další syntéze.

Pokusili jsme se tento protokol uplatnit i na methyl-2-ethynylbenzoát (**116b**; připravený sekvencí Sonogashirův coupling/TMS deprotekcí)<sup>126</sup> ve snaze připravit prekurzor pro osmičlenný kruh **117** (Schéma 64). Došlo však pouze k tvorbě směsi obtížně izolovatelných produktů, mezi nimiž nebyla požadovaná struktura detekována (v NMR spektrech byla patrná absence signálů vinylových jader).

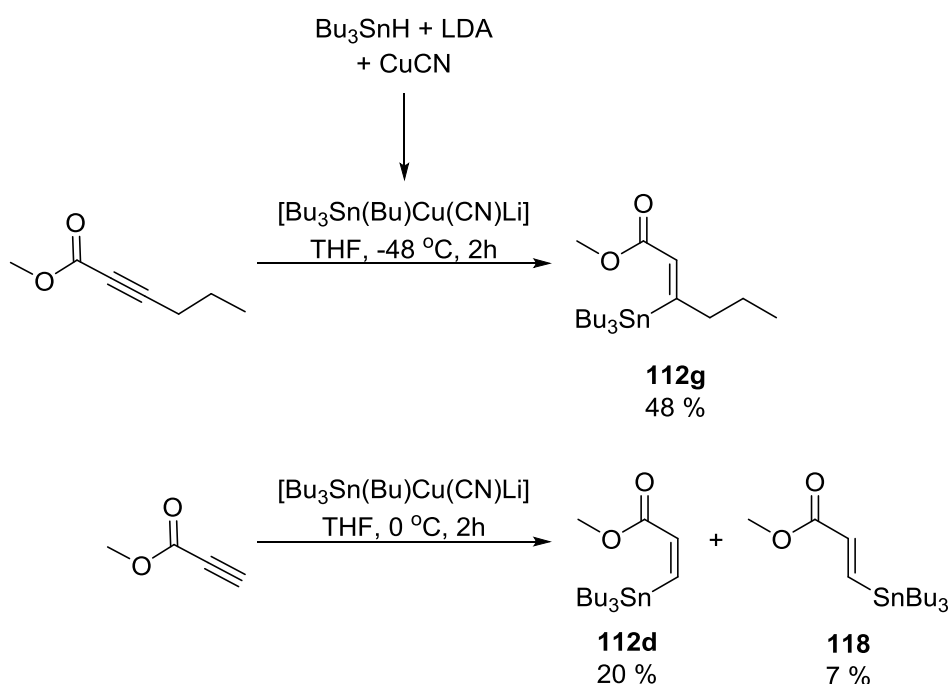
Schéma 64



Abychom doplnili množinu výchozích organokovových prekurzorů o látky s elektron-donorní substitucí (a s uhlíkem v hybridizaci sp<sup>3</sup> vázaným přímo k propiolátovému fragmentu), rozhodli jsme se připravit

derivát **112g** reakcí methyl-hexynoátu s *in situ* generovaným stannylkvanokuprátem lithným (stejný princip stannylkuprace/protodekuprace jako v kapitole 3.1.1.3.). Postup generování Bu<sub>3</sub>SnLi z Bu<sub>3</sub>SnH pomocí LDA byl v literatuře popsán Stillem a samotná reakce stannylkuprátů s alkynoáty Piersem.<sup>121a,127</sup> Reakce mohla poskytovat produkty formální *syn*- (-80 °C) nebo *anti*-adice (>-50 °C). Požadovanou strukturu se nám i přes snahy proces optimalizovat různým nastavením teploty podařilo připravit pouze ve výtěžku 48 % (Schéma 65). Stejný procesní postup aplikovaný na nesubstituovaný methylpropiolát bohužel nepřinesl vyšší výtěžek v porovnání s reakcí probíhající radikálovým mechanismem (viz Tabulka 7).

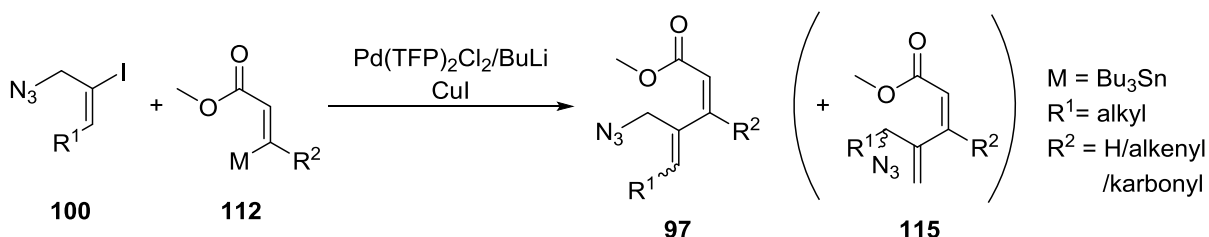
Schéma 65



### 3.1.1.8. Syntéza laktamů typu **96** – Migita-Stilleho coupling

Prekurzory připravené v předchozích krocích byly nyní podrobeny optimalizovaným podmínkám Migita-Stilleho couplingu (Tabulka 8). Výtěžky 42-65 % (**97ba**, **aa**, **ad**, **af**) pro odpovídající allylazidy byly považovány za dostačující.

Tabulka 8 Aplikace optimalizovaných podmínek Migita-Stilleho couplingu

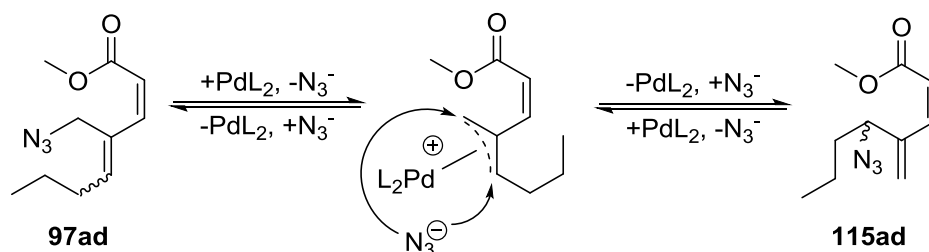


	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Poměr izomerů (E:Z:115)	Výtěžek (%)
<b>97ba</b>	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	<i>trans</i> -CH=CHCOOMe	10:85:5	65
<b>97aa</b>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	<i>trans</i> -CH=CHCOOMe	27:67:6	57
<b>97ad</b>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	45:35:20	42

<b>97af</b>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	COOMe	27:66:7	64
<b>97ag</b>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-	0
<b>97a</b>	2-azidofenyl	<i>trans</i> -CH=CHCOOMe	-	35

Poměry stereoizomerů cyklizačního prekurzoru obecné struktury **97** a strukturálního izomeru **115** dobře odpovídaly izomerním poměrům použitých vstupních surovin. U nesubstituovaného esteru **97ad** byla ovšem pozorována ve zvýšené míře polohová izomerizace azidové skupiny spolu s izomerizací alkylu na dvojné vazbě. Na základě našich pozdějších zkušeností s obdobnými strukturami a s vědomím, že azidová skupina může hrát roli odstupujícího slabého nukleofilu, se domníváme, že vlivem přítomnosti Pd<sup>0</sup> a stericky snadno dostupného allylového uskupení mohlo docházet k tvorbě μ<sup>3</sup>-allylpalladiového komplexu s následným atakem azidu na distálním konci i u těchto látek. Tím lze vysvětlit výrazně vyšší podíl izomerního produktu typu **115** (Schéma 66).

Schéma 66



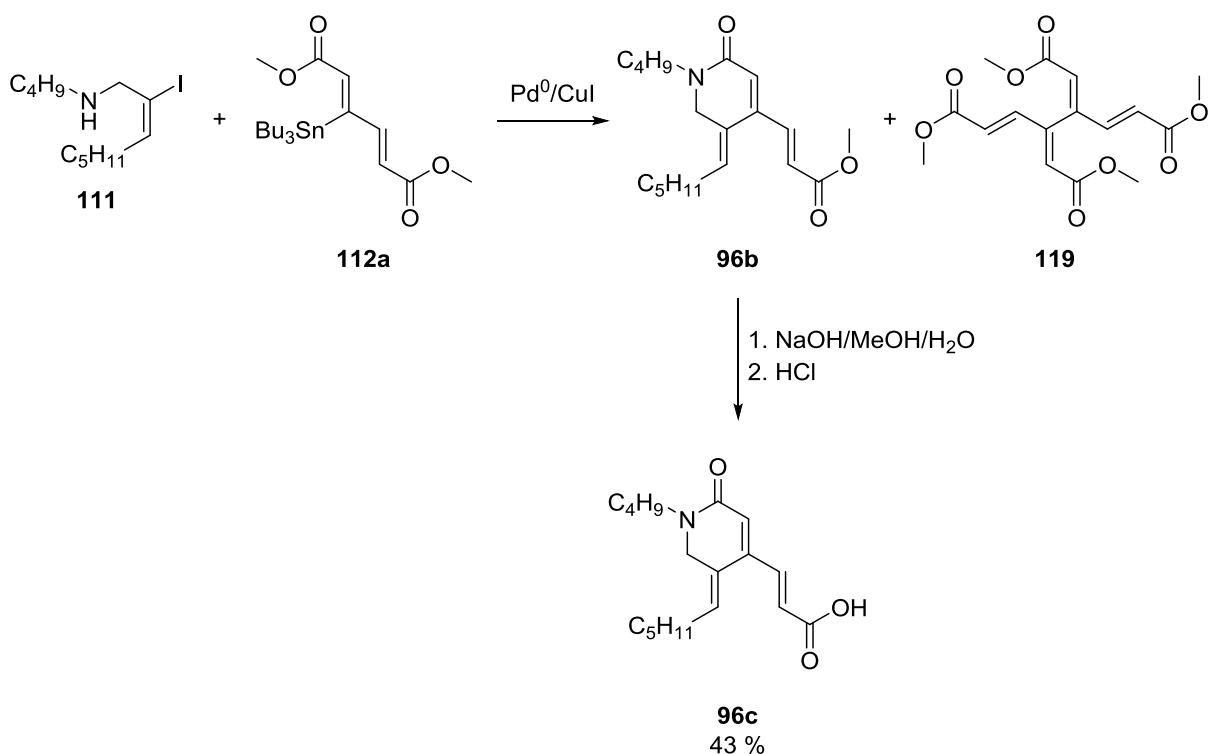
Zajímavostí je, že při pokusu připravit dienoát **97ag** (kde jsme vycházeli z relativně nejméně deaktivovaného nukleofilu), jsme při aplikaci optimalizovaných podmínek couplingu nepozorovali žádnou konverzi na produkt, a to ani při zvýšení teploty na 75 °C po dobu 5 hodin. Reakční směs obsahovala pouze pár výchozích látek.

Poněkud nižší výtěžek byl pak dosažen při syntéze arylderivátu **97a**. Ten se nepodařilo zvýšit ani zdvojnásobením množství Pd(TFP)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ani CuI. Zvýšení obsahu měďné soli vedlo sice k její rychlejší transmetalaci za atom cínu, ale výsledná struktura v přítomnosti stop vody podléhala protodekupraci a vznikající dimethyl-hexadiendioát nebylo možné od produktu úplně oddělit.

Sekundární amin **111** byl použit v neprotekované podobě, protože jsme zjistili, že jeho ochráněný analog **104b** nebyl příliš stabilní a navíc snadno izomerizoval. Cross-coupling skutečně proběhl, ale finální *N*-substituovaný laktam **96b** obsahoval kontaminant **119**, který byl sice strukturálně velmi zajímavým syntonem, ale nebylo možné jej oddělit chromatografií (Schéma 67). Jelikož jsme přepokládali, že vznik vedlejšího produktu je důsledkem oxidativního homocouplingu akrylátu **112a** katalyzovaného Cu<sup>I</sup>, pokusili jsme se navzdory předchozím neúspěchům v tomto směru syntetický protokol obměnit tak, aby obsahoval minimální či žádné množství měďné soli. Její vynechání a použití Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> stejně jako prosté snížení množství CuI v původním protokolu na 4 % však nevedlo ke vzniku produktu. Čistý produkt se povedlo získat až díky následné chemické modifikaci, která zahrnovala zmýdelnění esterových skupin a vytěsnění volné kyseliny do organické fáze okyselením při extrakci. Purifikace pomocí sloupcové chromatografie poskytla karboxylovou kyselinu **96c** v akceptovatelném celkovém výtěžku 43 %. Zároveň byla tímto způsobem demonstrována tolerance cílových struktur vůči funkční skupině s kyselými vlastnostmi.



Schéma 67

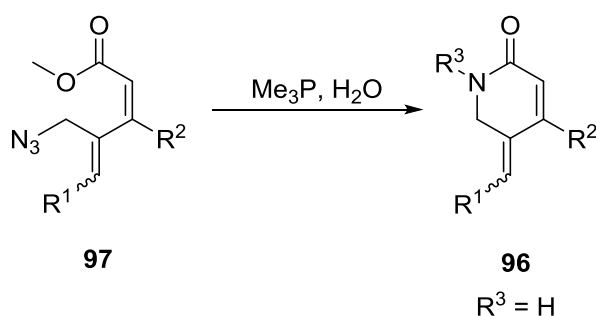


### 3.1.1.9. Syntéza laktamů typu **96** – cyklizace

Pro cyklizaci azidových prekurzorů byly využity výše popsané podmínky zahrnující aplikaci  $\text{Me}_3\text{P}$  (Tabulka 9). Laktam **96aa** byl úspěšně izolován ve vynikajícím výtěžku 89 %. Protože jsme vycházeli ze směsi geometrických izomerů, byl i produkt směsí v poměru cca 77:23. Jednotlivé izomery byly identifikovány pomocí 2D NMR experimentů.

U laktamu **96ad** nesubstituovaného v  $\beta$ -poloze byla pozorována izomerizace ve větší míře, což je v konkordanci s poznatkami uvedenými v práci Pavlíka pro  $\alpha$ -substituované laktony obdobné struktury a tento jev byl pozorován i u prekurzoru gelastatinů při jejich totální syntéze.<sup>7b,43</sup> Zdá se, že substituent v  $\beta$ -poloze má na tento děj významný vliv, protože u  $\beta$ -substituovaných laktamů zde, i laktanů připravených za pomoci katalýzy práškovým palladiem (*vide infra*, část 3.1.2.), žádná významná izomerizace na exocyklické dvojně vazbě pozorována nebyla, a to ani v případě pouhého methylového substituentu a obdobná neochota izomerizovat je patrná i z poznatků Lewinové při přípravě retinoidů (viz část 1.1.1.2.).<sup>30c,d</sup>

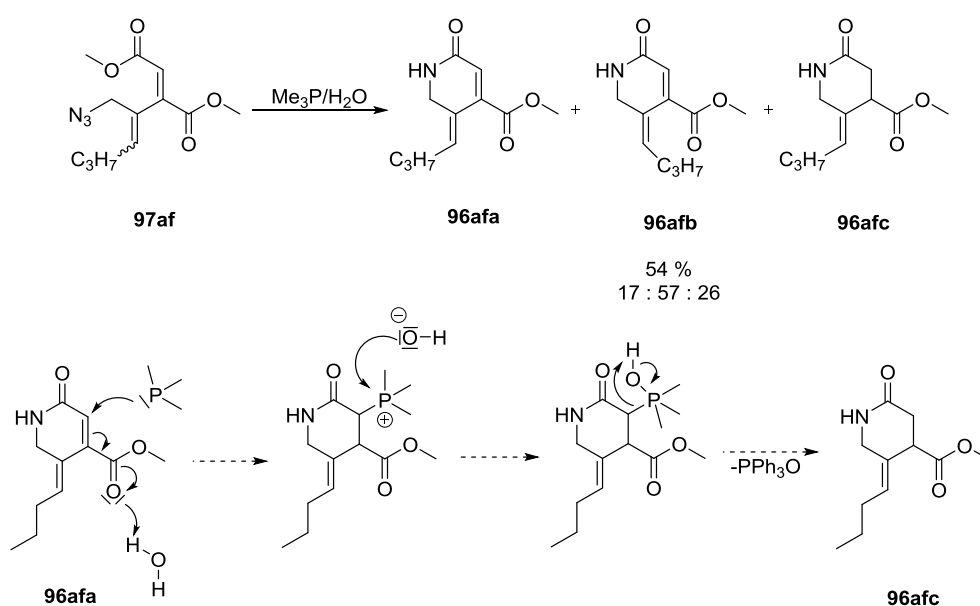
Tabulka 9 Aplikace optimalizovaných podmínek Staudingerovy reakce



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Poměr izomerů (E:Z)	Výtěžek (%)
<b>96ba</b>	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	<i>trans</i> -CH=CHCOOMe	9:91	96
<b>96aa</b>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	<i>trans</i> -CH=CHCOOMe	23:77	89
<b>96ad</b>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	45:55 – 63:37	83

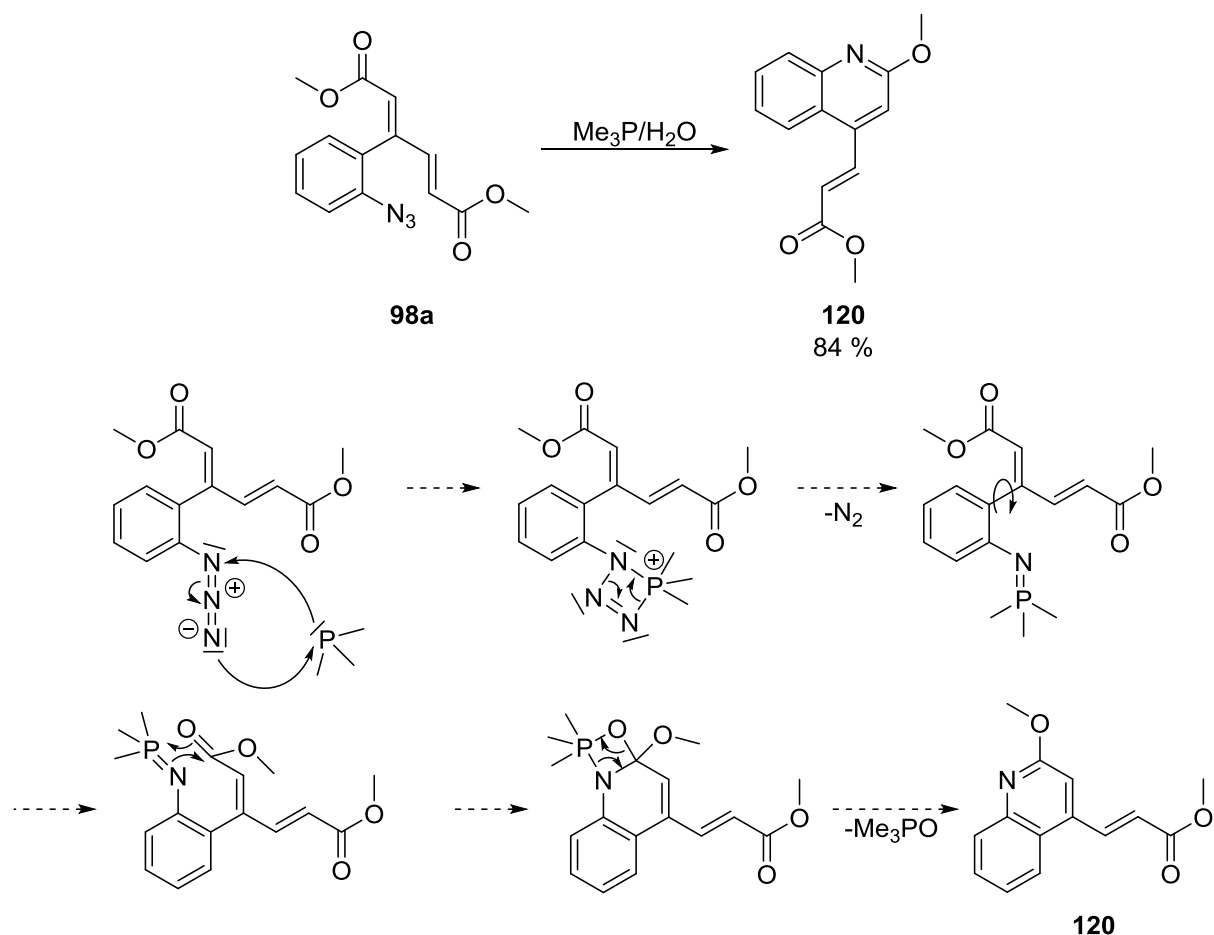
U diendioátu **97af** jsme po cyklizaci izolovali směs 3 produktů v celkovém výtěžku pouhých 54 %. Ta obsahovala nejen dva izomery požadované struktury, ale také velmi obdobný analog **96afc** s nasycenou endocyklickou dvojnou vazbou (Schéma 68). Vznik této látky si vysvětlujeme tak, že u endocyklické dvojně vazby dochází vlivem dvou sousedících esterových funkcí k extrémnímu odčerpávání elektronové hustoty a uhlíky dvojně vazby pak mohou vystupovat jako poměrně silné elektrofilu. Vzhledem k tomu, že samotný Me<sub>3</sub>P je spolu s ostatními fosfiny známým Michaelovským donorem, je možné, že docházelo k *in situ* adici na dvojnou vazbu spojenou s protonací enolátu přítomnou vodou. Elektron-deficitní atom fosforu pak mohl dále podléhat ataku hydroxidem a za vzniku trimethylfosfinoxidu mohlo docházet i k protonaci pozice sousedící s druhou esterovou funkcí. Bez zajímavosti není, že u tohoto produktu došlo v průběhu redukce také k významné izomerizaci na dvojně vazbě.

Schéma 68



Pokus o redukci derivátu azidobenzenu **97a** fosfinem přinesl zajímavý výsledek v podobě chinolinu **120** ve velmi dobrém výtěžku 84 %. Vznik odlišné struktury lze vysvětlit tím, že v průběhu reakce vznikající iminofosforan reagoval s prostorově blízkým karbonylem esterové skupiny mechanismem aza-Wittigovy reakce rychleji než s molekulami vody přítomnými v reakční směsi (Schéma 69). Analogické případy byly popsány v literatuře a využity i při syntéze některých přírodních látek jako vasicinon, rutekarpin či tryptanthrin.<sup>128</sup>

Schéma 69



### 3.1.2. Syntéza 3-substituovaných 4-alkyliden- $\alpha,\beta$ -nenasycených- $\delta$ -laktónů

#### 3.1.2.1. Retrosyntetická analýza

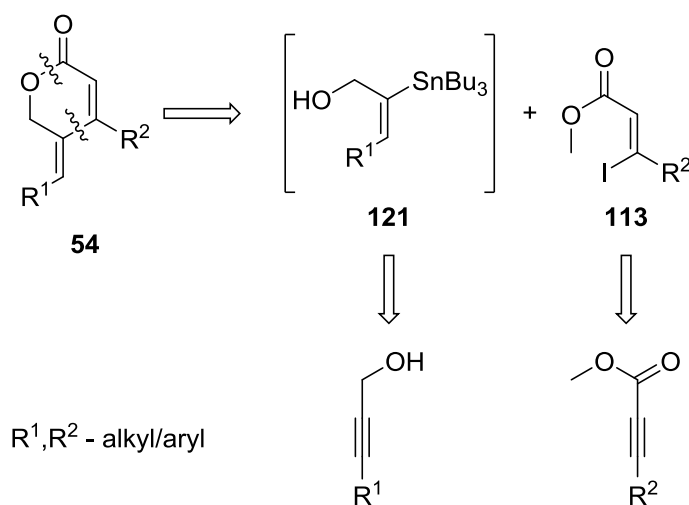
Syntézu šestičlenných laktamů s exocyklickou dvojnou vazbou se nám tedy podařilo významně zefektivnit obměnou retrosyntetického přístupu (viz Schéma 57 a část 3.1.1.4.) v porovnání s analogickými laktony připravenými Šnajdrem:<sup>45</sup>

- Samotná syntetická sekvence se zkrátila z šesti reakčních kroků na čtyři.
- Celkový výtěžek se zvýšil (ze 7 % na 10 – 41 %).
- Počet Pd katalyzovaných reakcí se snížil ze čtyř na dvě, čímž se snížila celková ekonomická i environmentální zátěž.
- Využití konvergentního přístupu mělo zjednodušit zavádění odlišných substituentů (tento předpoklad se ale v praxi příliš nepotvrdil).

Klíčovým krokem zůstával Migita-Stilleho coupling elektronově deficitního stannylakrylátu a příslušného jodalkenu. Vlastní protokol přípravy byl stále poměrně komplikovaný a trpěl značnou substrátovou specifitou [např. alkylem substituovaný stannylakrylát **112g** neposkytl ani po optimalizaci podmínek cross-couplingu žádný produkt (viz Tabulka 8, část 3.1.1.8.)]. To činilo celou koncepci poněkud těžkopádnou a výsledné laktamy také nedisponovaly očekávanou biologickou aktivitou (viz část 3.3.).

Abychom vylepšili efektivitu přístupu k této skupině sloučenin, rozhodli jsme se upravit kritický krok spojení dvou strukturně odlišných fragmentů umpolungem. Rešerše v literatuře totiž ukázala, že různě substituované (Z)-3-jodakryláty jsou snadno dostupné jedнокrokovou hydrojodací příslušných alkylpropiolátů,<sup>129</sup> zatímco odpovídající stannylalkeny byly využívány již v našich předchozích studiích, kde ovšem vznikaly jen *in situ* a byly přídatkem jodu konvertovány na příslušné jodalkeny (viz Schéma 47, část 3.1.1.2.). Tato koncepce se jevila výhodnější, protože příslušný jodid **113** byl tentokrát elektronově deficitní, což by mělo usnadňovat oxidativní adici nulmocného palladia, zatímco stannylalken byl mírně elektronově dotován a jeho nukleofilita by proto měla být zvýšena. Předpokládali jsme, že při souhře těchto faktorů se nám podaří příslušnou reakci provést za mírnějších podmínek. Jak ukazuje Schéma 70, bylo dokonce možné počítat s variantou one-pot syntézy požadovaných struktur, čímž by se celý proces zjednodušil na pouhé dvě reakce.

Schéma 70

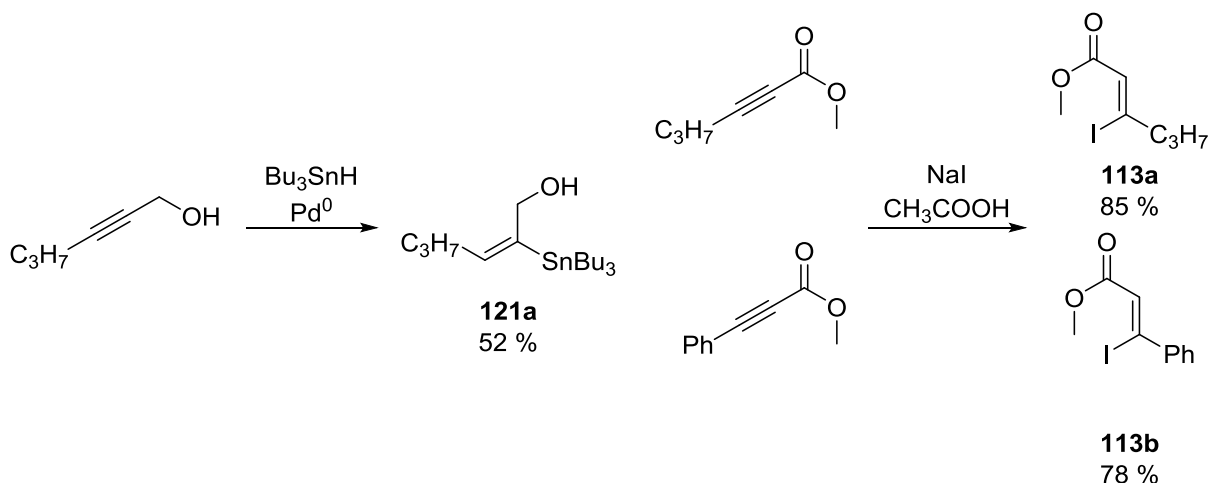


### 3.1.2.2. Migita-Stilleho cross-coupling – pilotní experiment

V první etapě této části výzkumu jsme se soustředili na ověření našich předpokladů o proveditelnosti Migita-Stilleho couplingu na modelovém páru substrátů. Pro tyto účely jsme syntetizovali α-stannylallylalkohol **121a** a jodakryláty **113a** a **b** (Schéma 71). Hydrojodace propiolátů poskytla v souladu s publikací Pierse v prostředí NaI a ledové kyseliny octové produkty v dobrých výtěžcích.<sup>129</sup> Stereoselektivita této reakce byla mimo veškerou pochybnost prokázána pomocí NMR NOE experimentů, kde byla zaznamenána prostorová korelace vinylových atomů vodíku s jejich protějšky vázanými na substituentu v poloze 3. Organokovovým reakčním partnerem byl zvolen derivát hexynolu **121a**. Ten byl zpočátku generován pouze *in situ* (tento přístup nám umožňovala dobrá regioselektivita hydrostannylace tohoto substrátu; poměr izomerů byl podle <sup>1</sup>H NMR 85:15 ve prospěch požadovaného), ale pro účely detailního prozkoumání reakčního mechanismu byl rovněž připraven

v čisté podobě v uspokojivém výtěžku 52 % (příčinou nižšího výtěžku byla s největší pravděpodobností fragmentace produktu na silikagelu v průběhu purifikace; viz Tabulka 24 a komentář, část 3.1.2.7.).

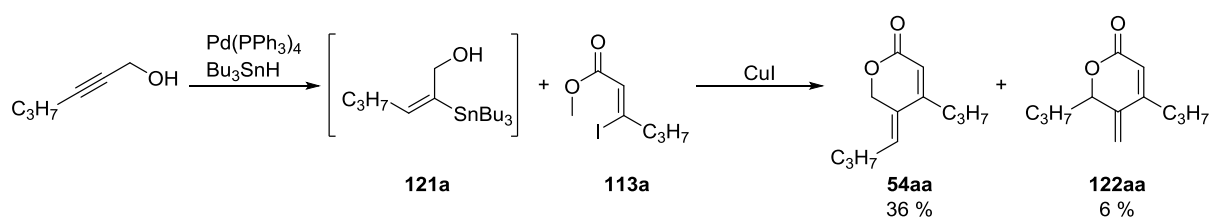
Schéma 71



Vlastní pilotní experiment (Schéma 72) byl navržen a proveden následujícím způsobem:

- Výchozí hexynol (150 % vůči jodakrylátu) byl rozpuštěn v bezvodém THF spolu s 3 %  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  a posléze byl přikapán  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (157 %) → tyto podmínky byly dříve použity jako standardní v hydrostannylačním kroku.
- Jakmile tenkovrstvá chromatografie indikovala vymizení výchozího alkynolu (cca 10 minut), do roztoku byl kanylován roztok jodakrylátu **113a** v THF a do reakční směsi byl přidán jodid měďný pro usnadnění transmetalace (107 %).
- Po 2 hodinách provedená TLC analýza ukázala pouze směs výchozích látek, proto bylo do směsi přidáno další množství  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (3 %) a  $\text{CuI}$  (107 %).
- Po 24 hodinách nedošlo v roztoku k žádné konverzi a bezvodé rozpouštědlo bylo pomocí proudu argonu ze směsi odpařeno (v průběhu tohoto kroku došlo k tmavnutí reakční směsi ze žluté až na tmavě hnědou či téměř černou).
- Jako alternativní rozpouštědlo bylo použito bezvodé DMF (reakční směs zůstala v černé barvě).
- Směs byla zahřívána na 65 °C a po 21,5 hodinách TLC analýza ukázala vymizení výchozího jodakrylátu a dvě nové skvrny s nižším  $R_f$ , které se vyskytovaly blízko u sebe (rozdíl retenčních faktorů byl cca 0,1).
- Zpracování proběhlo zředěním roztoku  $\text{EtOAc}$  a jeho extrakcí nejprve nasyceným roztokem  $\text{NH}_4\text{Cl}$  a poté 2× 4% vodným roztokem  $\text{NaF}$ . V tomto okamžiku došlo k vyloučení většího množství sraženiny  $\text{Bu}_3\text{SnF}$ , která byla filtrována a jejíž přítomnost také indikovala, že došlo v průběhu reakce ke vzniku  $\text{Bu}_3\text{SnI}$  a transmetalace tudíž proběhla. Následovala purifikace sloupcovou chromatografií.

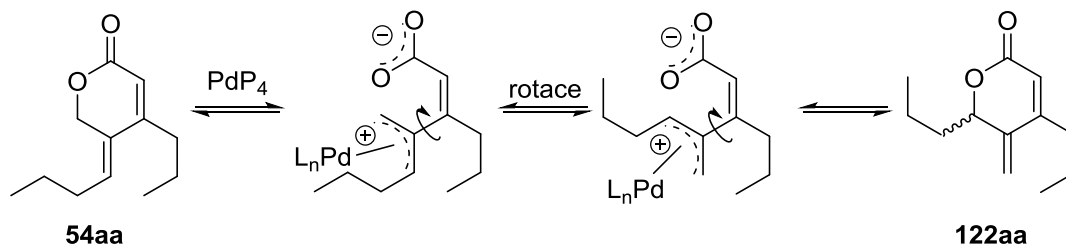
Schéma 72



Ačkoliv bylo nutné provést dvě po sobě jdoucí chromatografie, podařilo se nakonec získat očekávaný produkt **54aa** ve výtěžku 36 %. Vedle toho se nám podařilo izolovat i druhý produkt reakce. Látka **122aa** sice nebyla čistá, ale podařilo se nám určit její strukturu. Stereochemie i konstituce obou látek byla potvrzena pomocí sady 2D NMR experimentů a jejich totožná molekulová hmotnost pomocí MS.

Dosažené výsledky nás utvrdily v domněnce, že nosná myšlenka navrženého přístupu je v principu správná a je možné ji dále rozvíjet. Pro přítomnost neočekávaného vedlejšího produktu s izomerní strukturou jsme navrhli mechanismus vzniku, který zahrnoval tvorbu  $\mu^3$ -allylpalladiového komplexu z katalyzátoru přítomného v reakční směsi a produktu **54aa**, kde karboxylátová funkce plnila roli odstupující skupiny (jedná se vlastně o cyklickou analogii mechanismu navrženého pro izomerizaci cyklizačních prekurzorů ve Schématu 66, část 3.1.1.8.). Po otočení komplexu kolem osy jednoduché vazby na C2 allylového uskupení a recyklizaci pak mohlo dojít ke vzniku produktu požadované struktury **122aa** (Schéma 73). Vzhledem k nepřítomnosti jakéhokoliv faktoru chirální indukce jsme předpokládali, že se jedná o racemickou směs, což nám později potvrdilo měření optické otáčivosti.

Schéma 73

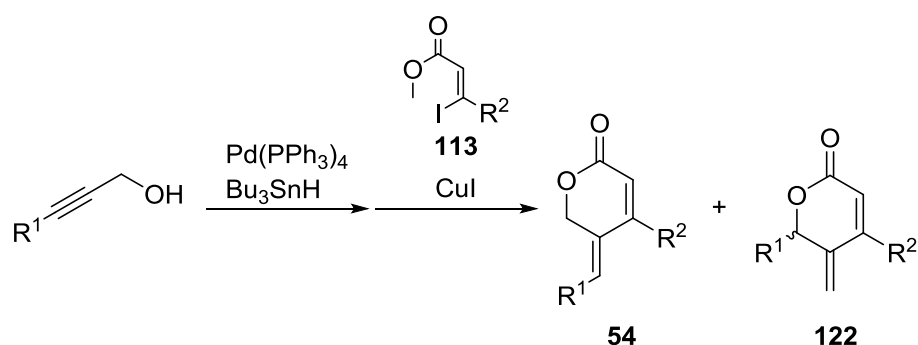


Navržený proces tedy principiálně odpovídal mechanismu intramolekulární Tsuji-Trostovy reakce. Vzhledem k tomu, že odstupující skupina i nukleofil byly totožné (COO<sup>-</sup>), bylo možné předpokládat, že celý proces bude rovnovážný. Bližší rozbor tohoto děje lze nalézt v části 3.1.3. této práce.

### 3.1.2.3. Migita-Stilleho cross-coupling – optimalizace I

Na základě výsledků pilotního experimentu jsme se pokusili celou reakci na modelových substrátech optimalizovat a maximálně zjednodušit. Varianty tohoto uspořádání ukazuje Tabulka 10. Údaje v ní uvedené jsou vztaženy k množství výchozího jodakrylátu obecné struktury **113**. Ve všech případech bylo pro hydrostannylaci použito stejné množství Bu<sub>3</sub>SnH (157 %). S výjimkou experimentu **G** (kde bylo použito výlučně THF) byla také vždy použita stejná rozpouštědla (THF pro hydrostannylaci a DMF pro vlastní cross-coupling), totožný katalyzátor [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> s ohledem na vysokou míru konverze výchozího alkylnolu při hydrostannylaci] a i teplota pro samotný coupling zůstala zpravidla v rozmezí 65-70 °C.

Tabulka 10 Pokusy optimalizovat one-pot pilotní experiment



Experiment	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	alkynol:113	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (%)	CuI (%)	Čas (h)	54 (%)	122 (%)
A <sup>a</sup>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	1,5:1	4,5	108	52	54	11
B <sup>a</sup>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	1,5:1	4,5	108	26	54	n/i
C	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	1,5:1	4,5	0	26	0	0
D <sup>a</sup>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	1,5:1	4,5	5	26	57 <sup>b</sup>	n/i
E <sup>a</sup>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	2:1	6,0	5	26	65 <sup>b</sup>	10
F <sup>a</sup>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	2:1	2,0	5	18	35	24
G <sup>a</sup>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	3:1	5,0	5	22	40	6
H <sup>a</sup>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	2:2	4,0	5	27	17	10
CH <sup>a</sup>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	2:1	4,5	5	29	28 <sup>b</sup>	n/i
I <sup>a</sup>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	Ph	1,5:1	4,5	108	25	73 <sup>b</sup>	6
J <sup>a</sup>	CH <sub>2</sub> OH	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	1,2:1	1,2	5,3	26	0	47
K <sup>a,c</sup>	CH <sub>2</sub> OTMS	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	2,1:1	2,0	5	27	20	23
L <sup>a,d,e</sup>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	2:1	2,0	5	18	27 <sup>b</sup>	0
M <sup>a</sup>	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	2:1	4,5	5	20	24	56 <sup>b</sup>
N	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	2:1	4,5	10	20	0	0
O	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	2:1	4,5	10	20	0	0
P	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	2:1	9	10	20	0	0
Q	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-	4,5	-	-	0	0

<sup>a</sup> - v průběhu reakce bylo pozorováno tmavnutí reakční směsi, <sup>b</sup> – produkt nebyl izolován v čisté formě (kontaminant viz text níže), <sup>c</sup> – obě volné OH skupiny alkynolu byly ochráněny pomocí TMS, <sup>d</sup> – volná OH skupina byla ochráněna pomocí THP, <sup>e</sup> – aplikovaná teplota byla 95 °C, n/i – neizolováno

V pokusech **A** a **B** byla hydrostannylace provedena obdobně jako v pilotním experimentu a poté jsme rovnou přistoupili k výměně rozpouštědla a zahřívání. V obou případech došlo k postupnému tmavnutí reakce. Lišil se jen reakční čas (26 x 52 hodin), který ovšem na výsledek neměl valný vliv a bylo dosaženo slušného výtěžku 54 %.

Experimentovali jsme také s mírou vlivu CuI na samotný průběh reakce. Pokus **C** byl proveden obdobně jako předchozí dva pokusy, ale bez přítomnosti CuI. Vznik produktu nebyl pozorován, ale v průběhu výměny rozpouštědel také nedošlo k tmavnutí reakční směsi. Místo toho Pd katalyzátor při vyfoukávání precipitoval a v bezvodém DMF se již zcela nerozpustil, takže došlo ke vzniku jasně žluté suspenze. Tento jev byl charakteristickým pro případy, kdy v průběhu pokusu nedocházelo k tmavnutí reakční směsi. Zprvu byl výsledek tohoto pokusu mylně interpretován tak, že přítomnost CuI je nezbytnou podmínkou k tomu, aby reakce probíhala, ale naše pozdější pokusy ukázaly, že tomu tak není.

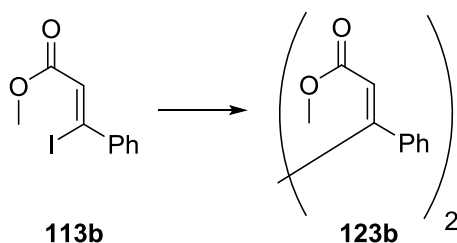
K jistému zvýšení důvěryhodnosti této mylné teorie přispěl výsledek dalšího experimentu (pokus **D**), který byl proveden analogicky, ale s přidavkem 5 % CuI. Produkt zde vznikl ve výtěžku 57 %, ale byl kontaminován PPh<sub>3</sub>. Na rozdíl od pokusu **C** zde ovšem při výměně rozpouštědel došlo k tmavnutí reakční směsi a neobjevil se precipitát Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>.

V experimentu **E** jsme zvýšili poměr výchozích látek z 1,5:1 na 2:1 a o třetinu navýšili množství Pd katalyzátoru. Touto úpravou se podařilo dosáhnout výtěžku 65 %, ale produkt byl opět znečištěn PPh<sub>3</sub>. Pokus **F** rozvinul výsledek předchozího a při poměru výchozích látek 2:1 jsme u něj snížili množství katalyzátoru z 6,0 % na 2,0 %. Výsledkem byla izolace 59 % žádaného produktu a jeho izomeru v poměru cca 6:4. Odlišná distribuce produktů byla, jak se později ukázalo, způsobena pravděpodobně vlivem odlišného poměru dvou různě aktivních katalyzátorů ve směsi.

V experimentu **G** jsme dále zvýšili poměr výchozích látek na 3:1 a zároveň se rozhodli ponechat THF jako jediné rozpouštědlo ve snaze zjednodušit celý proces. Ke konverzi zde došlo (na rozdíl od pilotního pokusu), ale výtěžek byl jen 40 % žádaného laktonu. V experimentu **H** jsme se tak vrátili k původnímu konceptu s poměrem výchozích látek 2:1 a 4 % Pd-katalyzátoru s obsahem 5 % CuI. K našemu překvapení byly výtěžky pozoruhodně nízké. Zcela analogický experiment **CH** se sníženým množstvím rozpouštědel (2× méně DMF) a mírně zvýšeným množstvím Pd katalyzátoru poskytl opět zcela žalostné výsledky (28 % produktu znečištěného PPh<sub>3</sub>).

Paralelně byl proveden experiment **I** s arylovaným jodakrylátem **113b**, jehož uspořádání bylo analogické pokusu **B**. Dosažený výtěžek byl vyšší než v předchozích případech, a to i přesto, že produkt byl kontaminován vedlejším produktem homocouplingu **123b** (Schéma 74). Jako další vedlejší produkt jsme (podobně jako v předchozím případě) izolovali izomer obecné struktury **122**.

Schéma 74



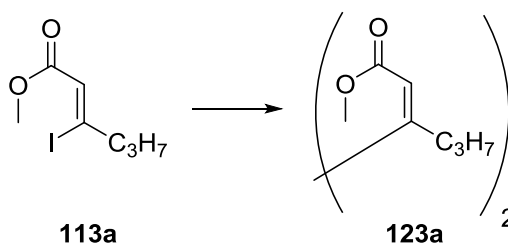
Abychom získali představu, zda přítomnost chránicích skupin na atomu kyslíku hraje ve Stilleho couplingu nějakou významnější roli, využili jsme v experimentech **J** a **K** jako výchozí látku 1,4-butyndiol paralelně s jeho bis(trimethylsilyl) derivátem. Ačkoliv podmínky v rámci jednotlivých experimentů se poněkud lišily, na celkový výtěžek, který nebyl uspokojivý, měly minimální vliv. Předpokládali jsme, že k deprotekcí TMS skupin muselo alespoň částečně dojít již v průběhu reakce. Jinak by nebylo možné vysvětlit vznik laktonu obecné struktury **122** námi navrženou intramolekulární allylovou transpozicí. Distribuce produktů obecně byla významně odlišná od předchozích experimentů s hexynolem.

THP chráněný hexynol byl dalším substrátem využitým v analogickém pokusu **L**. U této reakce byla aplikována poněkud vyšší teplota (95 °C) s ohledem na větší sterickou zábranu, kterou představovala skupina THP. Produkt byl izolován v malém výtěžku a byl navíc kontaminován nečistotou, která zřejmě



pocházela z homocouplingu výchozího akrylátu **113a** (Schéma 75). Izomer obecné struktury **122** ve směsi detekován nebyl.

Schéma 75



V další fázi testování jsme obdobným podmínkám vystavili oktynol (experimenty **M-Q**).

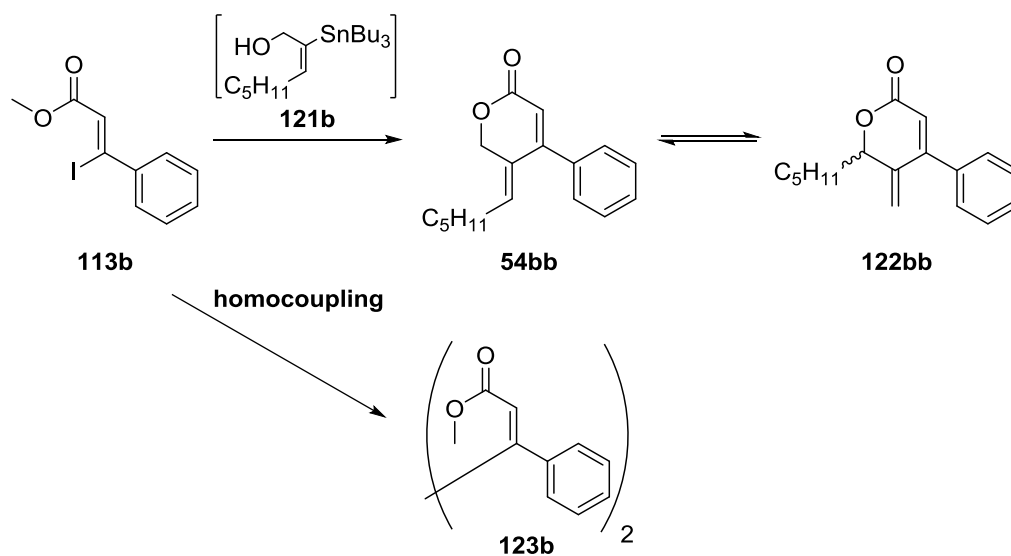
U experimentu **M** byla k našemu překvapení nalezena významně odlišná distribuce produktů, ačkoliv izomerní vedlejší produkt byl znečištěn cis-oktenolem vzniklým formální protodestannylací výchozí organokovové sloučeniny (zřejmě za účasti CuI). U tohoto experimentu byl také proveden pokus s posuvovým činidlem  $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ , který naznačoval, že se jedná o racemickou směs (což bylo v dalších experimentech potvrzeno měřením opt. otáčivosti a separací některých derivátů na chirální HPLC koloně).

Experiment **N** byl prováděn stejným způsobem, ale tentokrát s použitím 10 % CuI. Záměrem bylo detailní monitorování reakce pomocí TLC analýzy, protože se na základě předchozí zkušenosti zdálo, že izomerní vedlejší produkt vzniká ve směsi až po úplné konverzi výchozího jodakrylátu. V tomto experimentu ale nebylo pozorováno tmavnutí reakční směsi a nepodařilo se nám ani izolovat žádnou z dříve zmíněných struktur. Analogické experimenty **O** a **P**, které se lišily použitím většího množství THF (**O**) nebo  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (**P**) k našemu rozčarování opět nepřinesly žádnou konverzi výchozích látek na produkty. V obou případech rovněž nedošlo k tmavnutí reakční směsi. V experimentu **Q** po hydrostannylaci také došlo při odstraňování THF k precipitaci katalyzátoru a v reakci jsme proto dále ani nepokračovali.

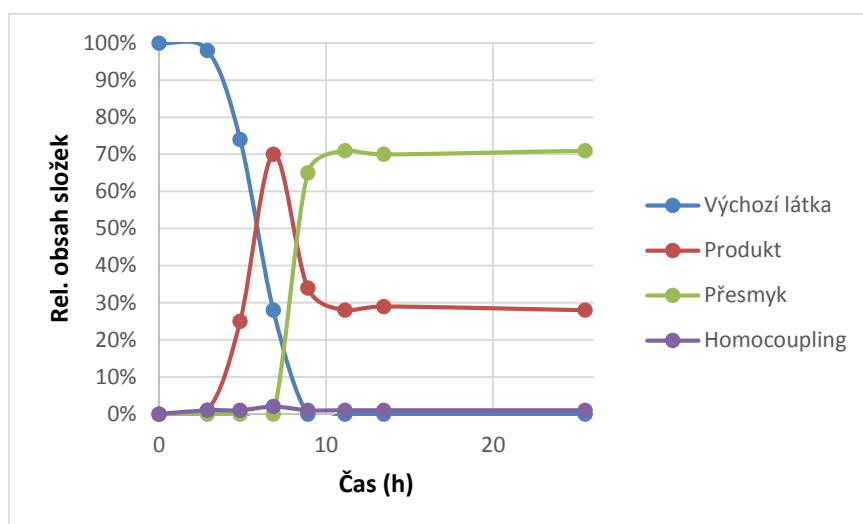
#### 3.1.2.4. Migita-Stilleho cross-coupling – pilotní studie reakční kinetiky

Výsledky shrnuté v Tabulce 10 neposkytly očekávané odpovědi, a proto jsme se pokusili do průběhu cross-couplingové reakce proniknout sledováním přeměny výchozích látek na produkty v čase pomocí NMR. Byly provedeny 4 experimenty. Ve všech případech byla hydrostannylace provedena standardním způsobem (substrátem byl tentokrát oktynol), poté bylo THF odpařeno a po přidání výchozího jodakrylátu, DMF a různého množství CuI (5, 10, 20 a 70 %) byla reakční směs zahřívána na 70 °C. V pravidelných intervalech pak byly vzorky odebrané mikropipetou podrobeny NMR analýze. Pomocí integrálů charakteristických signálů jsme porovnávali relativní množství výchozí látky a všech produktů, které pro nás byly relevantní (Schéma 76 a Obrázky 13 – 16).

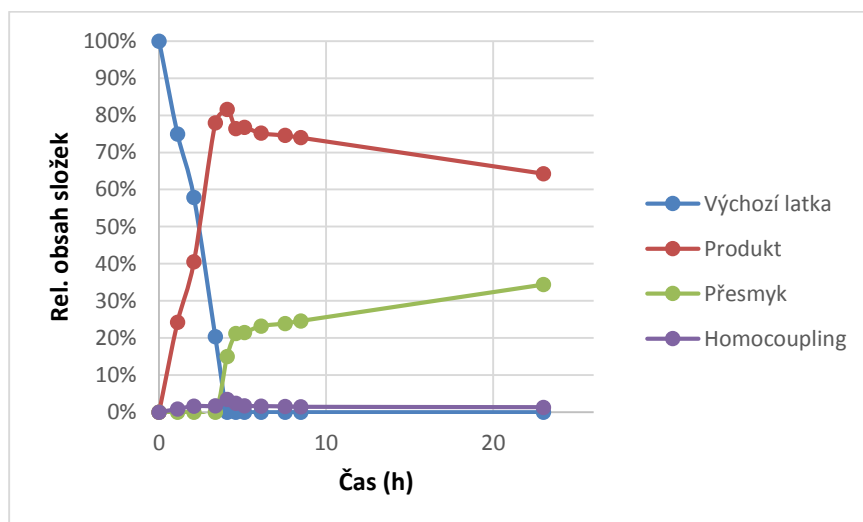
Schéma 76



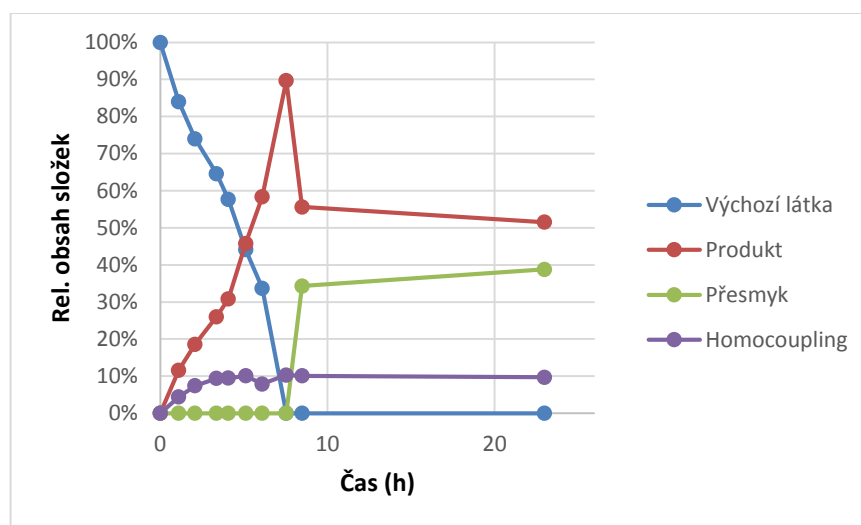
Obrázek 13 NMR kinetický experiment s 5 % CuI



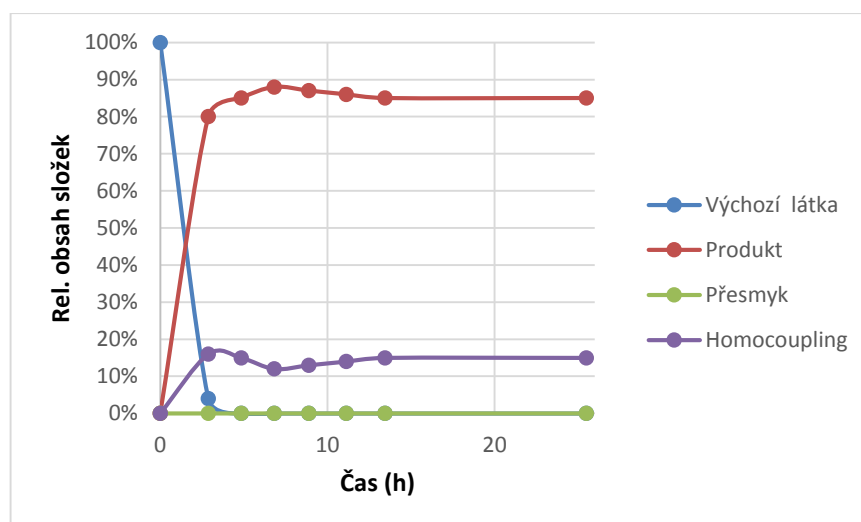
Obrázek 14 NMR kinetický experiment s 10 % CuI



Obrázek 15 NMR kinetický experiment s 20 % CuI



Obrázek 16 NMR kinetický experiment se 70 % CuI



Z výše uvedených grafů lze vyvodit několik závěrů:

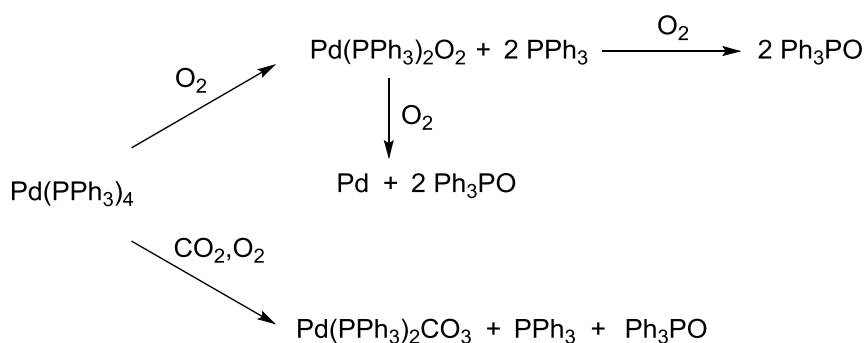
- Vyšší obsah CuI podporuje vznik produktu homocouplingu (tento poznatek je v souladu s faktem, že Cu<sup>I</sup> soli vystupují jako redoxní činidla).
- V případě, kdy bylo použito 20 % CuI došlo k precipitaci Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, což mohl být důvod, proč byla reakce nejpomalejší.
- Vznik izomerního vedlejšího produktu byl vždy pozorován až poté, co byla vyčerpána výchozí látka pro Stilleho coupling (jodakrylát). Lze tedy usuzovat, že cross-coupling výchozích látek probíhá rychleji a že vznik přítomného izomeru obecné struktury **122** je vázán na strukturu **54**, resp. že látka obecné struktury **54** je prekurzorem pro deriváty se strukturou **122** [to potvrzuje i experiment **L** (Tabulka 10, část 3.1.2.3.), kde vznik žádného izomerního produktu pozorován nebyl]. To je v souladu s námi navrženým mechanismem vzniku těchto látek prostřednictvím intramolekulární Tsuji-Trostovy reakce (viz část 3.1.2.2.).

Bohužel ani tyto experimenty nás nepřiblížily k podstatě samotného procesu couplingu a neodhalily dosud nepostiženou proměnnou, která zásadním způsobem ovlivňovala výsledky experimentů.

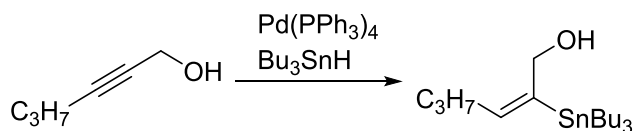
### 3.1.2.5. Migita-Stilleho cross-coupling – optimalizace II

Po důkladné analýze výsledků a poznámek jsme došli k závěru, že změna barvy reakční směsi v průběhu reakce je pravděpodobně úzce spjata s konverzí výchozích látek na produkt. Protože k tmavnutí směsi docházelo nezdědky již v průběhu odstraňování THF, bylo zřejmé, že její kvalitativní změna nastává již v průběhu hydrostannylace nebo těsně po ní. Pro zjednodušení jsme tedy předpokládali, že později přidávané reagenty (jodakrylát, CuI, DMF) na tuto změnu mají jen zanedbatelný nebo vůbec žádný vliv. Proto jsme se rozhodli testovat vliv faktorů vnějšího prostředí, které by s největší pravděpodobností mohly ovlivnit celou syntézu v kroku hydrostannylačním (Tabulka 11). Jako takové faktory jsme identifikovali světlo, CO<sub>2</sub> a O<sub>2</sub>. K těmto experimentům je nutné podotknout, že o Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> je známo, že interaguje s O<sub>2</sub> a při dostatečně dlouhé expozici dochází k rozkladu na Pd a Ph<sub>3</sub>PO (což se projevuje změnou zabarvení od jasně žluté do tmavě hnědé až černé), stejně jako s CO<sub>2</sub> v přítomnosti O<sub>2</sub> za vzniku karbonátového komplexu (Schéma 77).<sup>130</sup>

Schéma 77



Tabulka 11 Vliv externích faktorů na změnu barvy reakční směsi I



121a

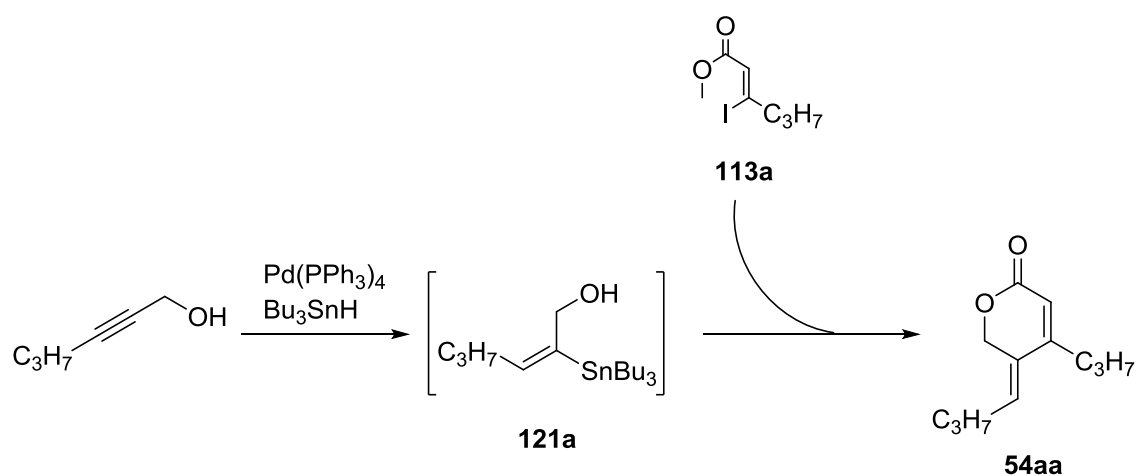
Experiment	Testovaný faktor	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (%)	Bu <sub>3</sub> SnH (%)	Změna barvy
A	hv	2	95	NE
B	CO <sub>2</sub> + O <sub>2</sub>	2	105	ANO

V experimentu **A** byl roztok výchozí látky pod Ar nejprve důkladně obalen aluminiovou folií, abychom zabránili přístupu světla. Poté byl standardně po kapkách přidáván Bu<sub>3</sub>SnH. TLC analýza ukázala, že došlo ke konverzi hexynolu na dvojici izomerních stannylalkenů, ale ani při odstraňování THF pomocí Ar ke změně barvy nedošlo. To nás vedlo k domněnce, že tmavnutí reakční směsi s vlastní hydrostannylační procedurou přímo nesouvisí. V experimentu **B** byla baňka s reakční směsí po

hydrostannylaci otevřena a roztok nejprve probublán pomocí CO<sub>2</sub> a poté pomocí O<sub>2</sub>. S jistou latencí došlo poté postupně ke ztmavnutí reakční směsi až do černa.

Na základě této indicie jsme připravili one-pot proceduru analogickou uspořádání pilotního experimentu. Tentokrát byla hydrostannylace provedena ve všech případech stejně (v atmosféře argonu), ale po ní následovalo v experimentu **A** probublávání pomocí CO<sub>2</sub> a v experimentu **B** probublávání pomocí O<sub>2</sub> (v obou případech 10 minut). Poté byla v baňkách obnovena argonová atmosféra. Experiment **C** byl ponechán jako kontrolní, tedy po hydrostannylaci u něj následovalo rovnou odstraňování THF pomocí proudu Ar a nebyl okolní atmosféře vůbec vystaven (Tabulka 12). Následně byl do každé směsi přidán jodakrylát **113a** v DMF a baňka byla ponořena do lázně předehřáté na 70 °C.

Tabulka 12 Vliv externích faktorů na změnu barvy reakční směsi II



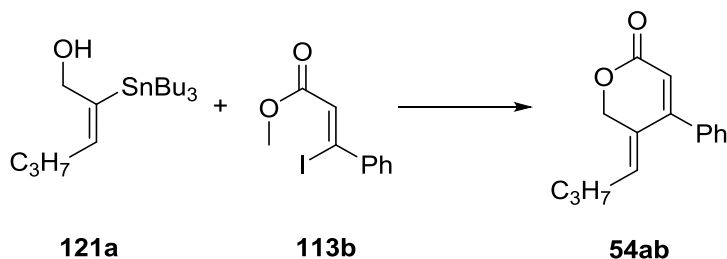
Experiment	hexynol:113a	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (%)	Bu <sub>3</sub> SnH (%)	CuI (%)	Testovaný faktor	Konverze
<b>A</b>	2:1	4,5	210	10	CO <sub>2</sub>	ANO
<b>B</b>	2:1	4,5	210	10	O <sub>2</sub>	ANO
<b>C</b>	2:1	4,5	210	10	-	NE

Ministudie přinesla zajímavé výsledky. Zatímco v experimentech **A** a **B** došlo po probublávání směsi plynem k jejich postupnému tmavnutí do černé barvy a po přidání výchozího jodakrylátu ukázala TLC analýza plnou konverzi na produkty již po 60 minutách, v kontrolním experimentu **C** (kde při vyfoukávání opět došlo k precipitaci Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> a po přidavku DMF vznikla žlutá suspenze) bylo možné pozorovat pouze výchozí látky. Navíc jsme pomocí <sup>31</sup>P NMR zjistili, že v reakčních směsích **A** a **B** se v čase zvyšoval obsah Ph<sub>3</sub>PO. Ten mohl vzniknout jedině oxidací přítomného PPh<sub>3</sub>, který byl ve směsi přítomen jako ligand. Z těchto poznatků jsme dovodili, že rozhodující roli ve změně barvy reakční směsi hraje přítomnost O<sub>2</sub>. Ten je schopen pomalu oxidovat ligandy Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> na Ph<sub>3</sub>PO. Fosfinoxid již poté není schopen koordinovat atom palladia, které tak postupně ztrácí své ligandy, až dojde k jeho krystalizaci v elementární kovové formě v podobě palladiové černi.

Ačkoliv bylo velmi nepravděpodobné, že by mohlo vlivem O<sub>2</sub> docházet v reakční směsi k další oxidaci povrchu kovu na PdO při teplotě nižší než 180 °C,<sup>131</sup> rozhodli jsme se v další fázi experimentu otestovat komerčně dostupnou palladiovou čern spolu s PdO jako katalyzátory modelové reakce (Tabulka 13).

Jak je známo z literatury, nanočástice kovového palladia jsou schopny efektivně katalyzovat cross-couplingové reakce (viz část 1.2.2.). Doposud však byly takové *species* zpravidla generovány *in situ* z Pd<sup>II</sup> solí a ukotveny na polymerní matrice nebo aplikovány v roztocích iontových kapalin.<sup>101,104,107</sup> Paralelně byl proveden kontrolní experiment s Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>.

Tabulka 13 Vliv externích faktorů na změnu barvy reakční směsi III

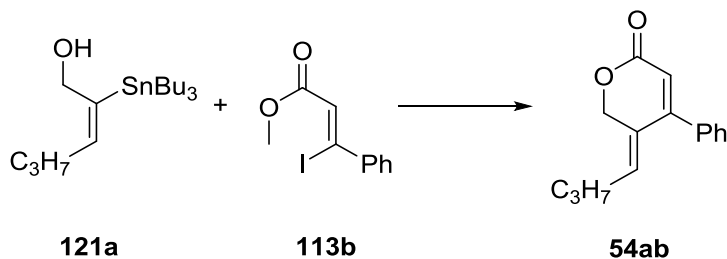


Experiment	121a:113b	katalyzátor (typ / %)	Čas (h)	CuI (%)	Konverze
A	1:1,5	Pd / 4	1	10	ANO
B	1:1,5	PdO / 4	5	10	NE
C	1:2	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> / 4	5	10	NE

Tentokrát byly pro experimenty využity čisté výchozí látky **121a** a **113b**. Z TLC analýzy bylo jasně patrné, že v pokusu **A** dochází postupně ke konverzi výchozího jodakrylátu, zatímco v experimentu **B** ani **C** takový jev pozorován nebyl. Tím se potvrdil náš předpoklad, že katalyzátorem pro Migita-Stilleho coupling není Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, jak jsme se původně domnívali, ani PdO, ale samotná palladiová čern, která vznikala v reakční směsi *in situ* při kontaminaci vzdušným kyslíkem. Na základě tohoto zjištění bylo možné vysvětlit variabilitu výtěžků v řadě předchozích experimentů odlišným zastoupením Pd a Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> v reakčních směsích.

S novými poznatky o katalýze jsme se rozhodli znovu prozkoumat roli CuI. K pokusu byly použity čisté výchozí látky a obě reakční směsi ukazyvaly při TLC analýze jejich plnou konverzi za méně než 60 minut. Z toho vyplývalo, že v průběhu této cross-couplingové reakce nehraje přítomnost Cu<sup>I</sup> iontů žádnou významnou roli.

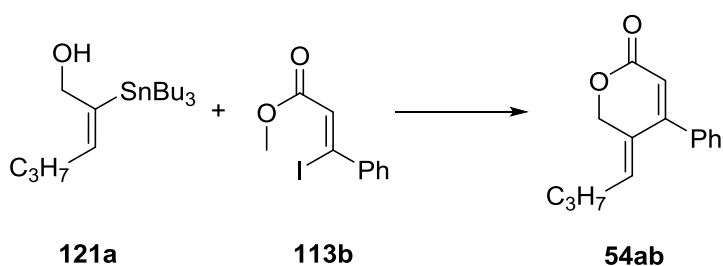
Tabulka 14 Vliv Cu<sup>I</sup> na průběh couplingu



Experiment	121a:113b	Pd čern (%)	CuI (%)	Konverze
A	1:1,5	5	0	ANO
B	1:1,5	5	10	ANO

Jako závěr optimalizačního procesu byl proto navržen nový modelový experiment **A** s čistými výchozími látkami, který zohledňoval uvedené poznatky o katalýze (viz Tabulka 15). V něm byly obě výchozí látky rozpuštěny v DMF a po přidavku 2 % Pd černi zahřáty na 70 °C. Stejným způsobem byl prováděn experiment **Aa**, který nám sloužil primárně jako zdroj reakční směsi pro měření <sup>119</sup>Sn NMR. Paralelně byl také proveden kontrolní experiment **B** bez přítomnosti palladiové černi a experiment **C**, který byl prováděn v bezvodých podmínkách se striktním vyloučením O<sub>2</sub>, abychom se ujistili, že tento plyn nehraje v katalýze jinou roli. J. K. Stille totiž zaznamenal vliv O<sub>2</sub> na rychlost reakce, která může být v jeho nepřítomnosti až 12× pomalejší.<sup>54</sup> Jedná se však o reakci odlišných substrátů (acylchloridy a tetraorganocínitité reagenty) a podstata katalýzy je zde s největší pravděpodobností čistě homogenní. Experiment **D** měl pak stejné uspořádání jako **A**, ale ke katalýze byla použita palladiová černě regenerovaná z předchozích pokusů.

Tabulka 15 Modelový experiment pro katalýzu palladiovou černí



Experiment	121a:13b	Pd čern (%)	Čas (min)	Konverze	Výtěžek (%)
<b>A</b>	1:1,2	2	90	ANO	92
<b>Aa</b>	1:1,2	2	150	ANO	n/i
<b>B</b>	1:1,5	0	280	NE	0
<b>C</b>	1:1,5	5	80	ANO	n/i
<b>D</b>	1:1,2	2	120	ANO	91

n/i - neizolováno

Sloupcová chromatografie směsi z pokusu **A** poskytla 92 % požadovaného produktu. Kontrolní experiment **B** naproti tomu žádnou konverzi výchozích látek neukázal. TLC analýza experimentu **C** ukazovala již po 80 minutách plnou konverzi výchozích látek. Proto jsme předpokládali, že tento faktor není pro rychlost přeměny rozhodující, ačkoliv vlastní produkt izolován nebyl. Zajímavostí může být experiment **D**, jehož výtěžek byl srovnatelný (byť se reakční čas prodloužil o 33 %) a naznačoval potenciál palladiové černi jako katalyzátoru, který by bylo možné snadno regenerovat a používat ve více reakcích po sobě.

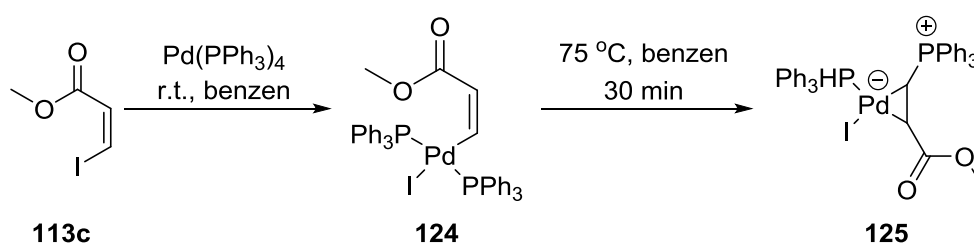
V kontextu nově navrženého protokolu je nutné poznamenat, že jsme ani v jednom z uvedených případů nepozorovali vznik izomerního vedlejšího produktu obecné struktury **122** jako v předchozích případech. Ani experiment **Aa**, který probíhal po dobu 150 minut, nebyl výjimkou. Pokud porovnáme tyto poznatky s výsledky NMR monitoringu reakční směsi v čase (viz část 3.1.2.4.), můžeme vyslovit předpoklad, že pro průběh přesmyku je nutná přítomnost alespoň malé části intaktního Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> jako homogenního katalyzátoru. Také to vysvětluje rozdílnou distribuci produktů v řadě případů, kde se v reakčních směsích zřejmě vyskytovaly paralelně Pd černě a Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> v různém poměru. Tento objev dále podpořil naši představu o mechanismu vzniku izomerního produktu (viz část 3.1.2.2.).

Výsledky  $^{119}\text{Sn}$  NMR potvrdily vznik očekávaného odpadního produktu  $\text{Bu}_3\text{SnI}$ . Zatímco vlastní výchozí látka **121a** vykazovala ve spektru posun v okolí  $-44$  ppm, v průběhu reakce docházelo k postupnému nárůstu píku v oblasti 45 ppm (tato hodnota dobře koresponduje s naměřenou hodnotou komerčně dostupného  $\text{Bu}_3\text{SnI}$ , která byla 47 ppm). Spektrum se poněkud změnilo po zpracování, kdy signál s posunem 45 ppm byl nahrazen signálem s posunem 60 ppm. To je v souladu s předpokladem, že po přidavku NaF dojde k přeměně přítomného  $\text{Bu}_3\text{SnI}$  na  $\text{Bu}_3\text{SnF}$ , jehož větší část precipituje ve formě polymeru a je možné jej z reakční směsi filtrovat.

Zajímavým úkazem je také fakt, že  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , které je jedním ze zlatých standardů v homogenní katalýze vzniku  $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-C}(\text{sp}^2)$  vazeb, nebylo schopné Stilleho coupling jodakrylátů vůbec katalyzovat (viz Tabulka 13). To bylo pro nás zpočátku překvapením, protože (*Z*)-3-jodakryláty by měly být velice snadnými substráty pro oxidativní adici. Katalýza nastala až v momentě, kdy se reakční směs dostala do kontaktu s atmosférou a vzdušný kyslík způsobil oxidaci části  $\text{PPh}_3$ , v důsledku čehož zřejmě vzniklo stopové množství palladiové černi, která byla pro tento proces velmi aktivním katalyzátorem.

Příčinou tohoto jevu je pravděpodobně právě snadnost, se kterou oxidativní adukt vzniká. Pomocí NMR experimentů jsme monitorovali roztok nesubstituovaného akrylátu. Jakmile k němu byl přidán komplex  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  v ekvimolárním množství, došlo během dvou minut ke změnám chemických posunů zejména signálů ve vinylické oblasti, z nichž jeden zmizel v oblasti signálů aromatických C-H vazeb a druhý se naopak posunul k vyššímu poli do oblasti 5 ppm. To potvrzovalo naše předpoklady o téměř okamžitém vzniku oxidativního aduktu. Tato domněnka byla navíc potvrzena rešerší v literatuře. Komplexy nesubstituovaných halogenakrylátů s  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  strukturního typu **124** byly popsány Rybinem (Schéma 78).<sup>132</sup> Bylo zaznamenáno, že u nich při zahřívání dochází ke vzniku  $\eta^2$ -olefinického komplexu **125** s migrací jednoho z fosfinových ligandů na molekulu jodakrylátu a jejich struktura byla nade vše pochybnost prokázána pomocí rentgenové krystalografie. Protože oxidativní adukt s  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  velmi snadno vzniká a disponuje zřejmě značnou termodynamickou stabilitou, lze říci, že pro reakci s tak slabým nukleofilem, jakým organocínčitá sloučenina bezesporu je, není dostatečné reaktivní, a proto nedochází k transmetalaci.

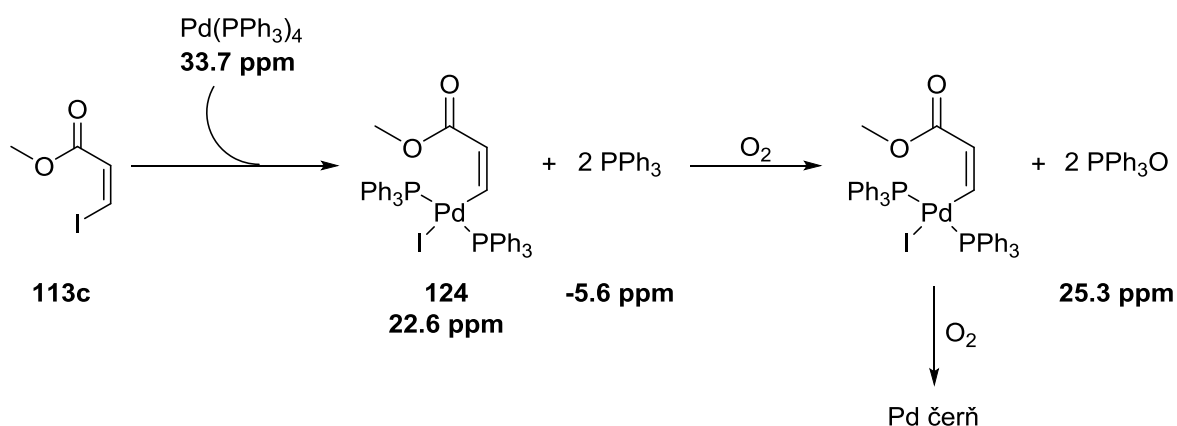
Schéma 78



V našem případě experimenty  $^{31}\text{P}$  NMR ukázaly, že zatímco samotný komplex  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  v DMF obsahoval ve spektru dva signály (široký signál při 33.7 ppm, který odpovídal kovovému komplexu a ostrý signál při 25.3 ppm, který odpovídal kontaminaci  $\text{PPh}_3\text{O}$ ), po přidání k (*Z*)-3-jodakrylátu signál komplexu kovu vymizel a objevil se jednak signál odpovídající oxidativnímu aduktu (22.6 ppm), a dále signál odpovídající uvolněnému  $\text{PPh}_3$  ( $-5.6$  ppm) v ekvimolárním množství, což přesně odpovídalo navržené teorii (Schéma 79). Při probublání kvety se vzorkem kyslíkem a zahřívání v sondě na  $70^\circ\text{C}$  bylo patrné, že původně stopová kontaminace  $\text{PPh}_3\text{O}$  nabírala na intenzitě (po 30 minutách se obsah  $\text{PPh}_3\text{O}$  v poměru k  $\text{PPh}_3$  zvýšil z 1 % na 17 %), zatímco množství kovového komplexu zůstávalo zhruba stejné.



Schéma 79

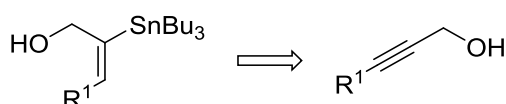


Z toho lze dovozovat, že po vzniku velmi stabilního oxidativního aduktu i při otevření baňky a přístupu  $\text{O}_2$  dochází nejprve k oxidaci volného  $\text{PPh}_3$ , a teprve pak se rozkládá vlastní oxidativní adukt. Tento průběh potvrzují naše pozdější pokusy vyvinuté pro syntézu příslušných laktonů one-pot procedurou. U nich bylo výhodné reakční směs po hydrostannylaci dostatečně dlouho probublávat čistým kyslíkem, aby došlo k úplné oxidaci  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ . Naopak při nedostatečné oxidaci komplexu došlo po přidání výchozího jodakrylátu ke vzniku stabilního oxidativního aduktu **124**. Na jeho oxidaci bylo nutné mnohem delší probublávání, neboť dekompozice byla významně pomalejší. Až následně vzniknuvší palladiová čern byla vhodným katalytickým prekurzorem pro coupling.

### 3.1.2.6. Syntéza prekurzorů – alkynoly

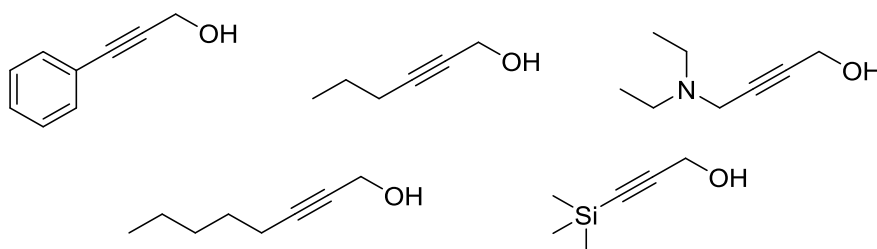
Poté, co se nám podařilo objasnit princip klíčové reakce navrženého protokolu, jsme přistoupili k přípravě řady výchozích látek, které by posloužily jako platforma pro syntézu série laktonů obecné struktury **54**. Pro přípravu 2-stannylallylalkoholů jsme se rozhodli aplikovat výše uplatněný princip hydrostannylace katalyzované  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (Schéma 80).

Schéma 80



Pro tyto účely jsme vycházeli z některých alkynolů, které byly dostupné komerčně (Obrázek 17).

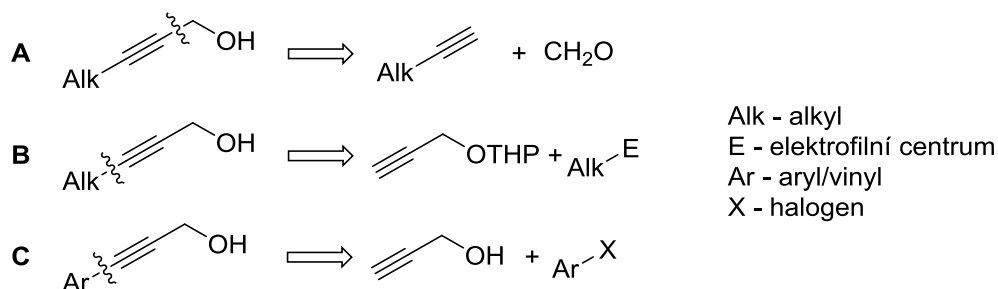
Obrázek 17 Komerčně dostupné alk-2-yn-1-oly



Řadu substituovaných propargylalkoholů však bylo nutné připravit v laboratoři. V našich retrosyntetických úvahách jsme se primárně soustředili na využití reaktivity solí terminálních alkynů

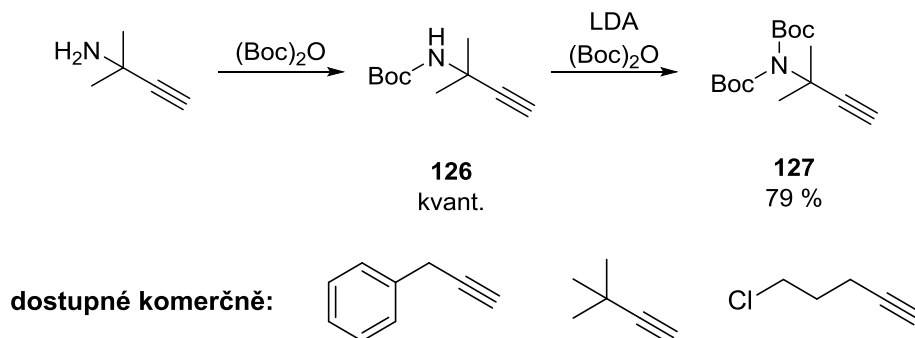
(Schéma 81). Podle struktury zamýšleného alkylovaného derivátu propargylalkoholu jsme poté volili přístup **A** nebo přístup **B**, který ovšem nutně zahrnoval ještě krok odstranění chránicí skupiny THP. Jako elektrofilní centrum vystupoval atom uhlíku vázaný k atomu halogenu nebo kyslíku, pokud se jednalo o karbonylovou skupinu. Pro přípravu arylovaných propargylalkoholů a jejich vinylových analogů jsme se uchýlili k osvědčeným podmínkám Sonogashirova couplingu v přítomnosti Cu<sup>I</sup> solí (**C**).

Schéma 81



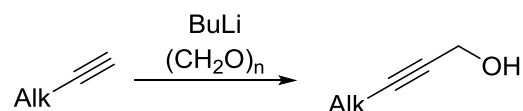
Alkyny využitě v syntetickém přístupu **A** byly většinou komerčně dostupné. Výjimku tvořil aminoderivát **127**, který jsme pro účely naší syntézy připravili (Schéma 82). Reakční sekvence zahrnovala dvojité ochránění volné aminoskupiny, abychom zamezili tvorbě vedlejších produktů při konečné hydroxymethylaci.

Schéma 82



Z uvedených prekurzorů jsme pak vycházeli při hydroxymethylaci. Výsledky experimentů podle přístupu **A** shrnuje Tabulka 16.

Tabulka 16 Syntéza alkynolů podle přístupu **A**

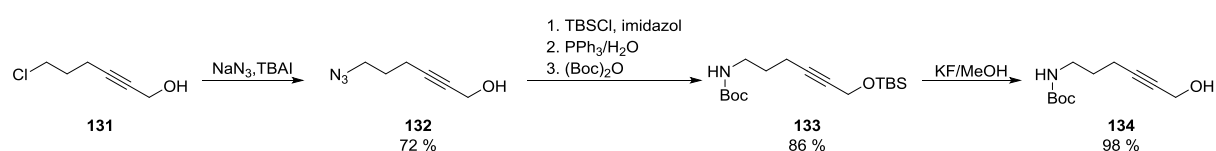


Produkt	Alk	Výtěžek (%)
<b>128</b>	[(Boc) <sub>2</sub> N](CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C	55
<b>129</b>	PhCH <sub>2</sub>	58
<b>130</b>	<i>t</i> -Bu	75
<b>131</b>	Cl(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	92 <sup>133</sup>

Reakce poskytly vesměs uspokojivé výtěžky. Nižší výtěžek u produktu **129** není překvapením, jelikož ani literatura neposkytuje v tomto směru lepší výsledky.<sup>134</sup> Další příčinou je i fakt, že pro dokonalou purifikaci bylo nutné provést dvě po sobě následující sloupcové chromatografie. U látky **128** se nám vedle produktu podařilo izolovat i 38 % výchozí látky. V tomto případě může hrát významnou roli sterická zábrana tvořená rozměrnými substituenty v okolí reaktivního místa. Výchozí látku jsme v tomto protokolu recyklovali.

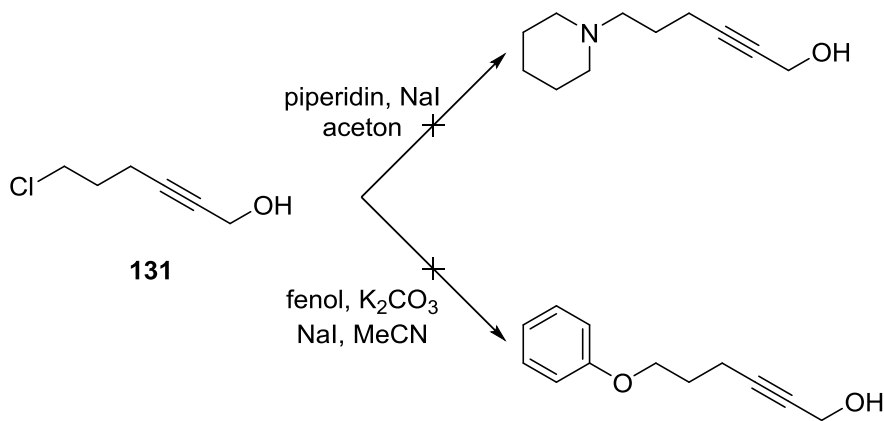
Abychom rozšířili knihovnu výchozích alkynolů, využili jsme také možnost snadné derivatizace halogenovaného analogu **131** známými činidly a postupy (Schéma 83). Nukleofilní substitucí azidem jsme si připravili výchozí látku **132** v dobrém výtěžku.<sup>135a</sup> Sekvencí zahrnující chránění hydroxyly, Staudingerovu redukci a ochránění volně aminoskupiny jsme pak byli schopni v krátkém čase získat derivát **133**, který po odchránění silylové funkce pomocí F<sup>-</sup> iontů poskytl další vhodný prekurzor **134** ve vynikajícím výtěžku.<sup>135b</sup>

Schéma 83



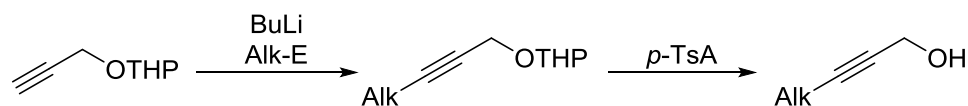
Chlorhexynol **131** jsme se také pokoušeli derivatizovat piperidinem a fenolátem jako nukleofily (Schéma 84). V prvním případě se nám produkt nepodařilo izolovat vůbec, v druhém jsme pak získali nedělitelnou směs výchozí látky a produktu. Proto nebyla tato sloučenina jako substrát pro další reakce využita.

Schéma 84



Při přípravě prekurzorových alkynolů podle přístupu **B** jsme vycházeli z ochráněného propargylalkoholu, který byl obdobným způsobem jako v přístupu **A** převáděn na acetylid a posléze k němu byl kanylován odpovídající elektrofil (Tabulka 17).

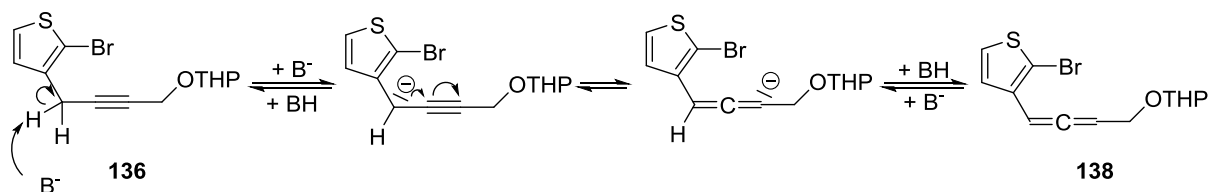
Tabulka 17 Syntéza alkynolů podle přístupu B



Produkt	Alk-E	Alk	Výtěžek – alkylace (%)	Výtěžek – deprotektce (%)
<b>135</b>			94	96
<b>136</b>			-	52
<b>137</b>	(CH <sub>2</sub> O) <sub>n</sub>	CH <sub>2</sub> OH	86	-

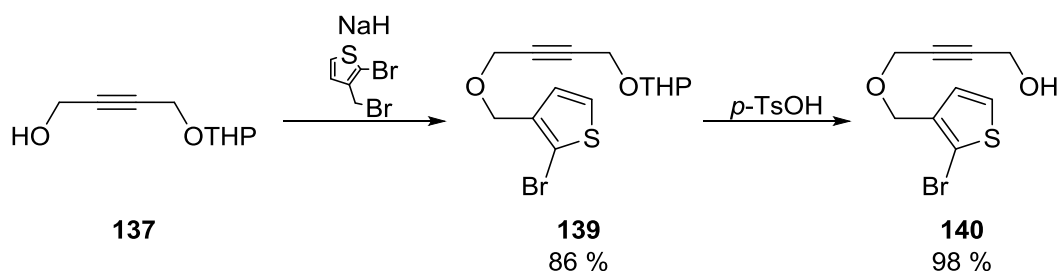
Příprava derivátu **135** proběhla bez problémů. U derivátu **136** jsme ale narazili na problém přesmyku na allen. K reakci s elektrofilem sice docházelo, ale po chromatografii jsme izolovali nedělitelnou směs 2 látek. Pokusili jsme se proto provést ochránění THP v naději, že rozdíl retenčních faktorů volných alkoholů bude dostatečný pro úspěšnou separaci. Výsledkem chromatografie byla ale bohužel opět směs 2 látek v celkovém výtěžku 52 %. V <sup>13</sup>C NMR spektru se vyskytoval signál s posunem 205 ppm typický pro centrální uhlík allenového uskupení a v gHMBC NMR vykazoval korelaci se skupinami =CH a CH<sub>2</sub>OH. Na základě těchto a dalších důkazů byla potvrzena jeho struktura (**138**, Schéma 85).

Schéma 85



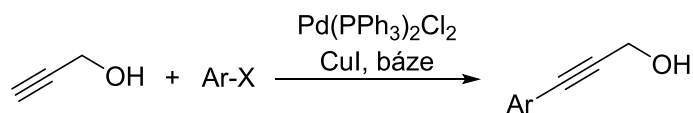
Pro neúspěch v syntéze alkynolu **136** jsme posléze připravili ještě parciálně chráněný butyndiol **137** ve vynikajícím výtěžku.<sup>136</sup> Ten byl využit pro přípravu derivátu **140**, u něhož podobná nežádoucí transformace nemůže probíhat (Schéma 86).

Schéma 86



Aryl a vinyl substituované propargylalkoholy byly připraveny podle přístupu C Sonogashirovým protokolem v uspokojivých výtěžcích (Tabulka 18).

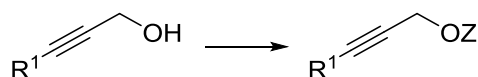
Tabulka 18 Syntéza alkynolů podle přístupu C



Produkt	Ar-X	Báze	Výtěžek (%)
<b>141</b>	4-jodanisol	Et <sub>3</sub> N	98 <sup>112,137</sup>
<b>142</b>	<i>cis</i> -1-bromprop-1-en	piperidin	40 <sup>138</sup>

Protože nás zajímaly vztahy mezi strukturou alkynolů a regioselektivitou hydrostannylace (a pro naši nedobrou zkušenost s touto transformací v případě volného fenylpropynolu (viz část 3.1.1.2.)), rozhodli jsme se pro tyto účely také připravit sérii vybraných chráněných alkynolů. Všechny byly připraveny notoricky známými transformacemi zpravidla v uspokojivých výtěžcích (Tabulka 19).

Tabulka 19 Syntéza O-chráněných derivátů alkynolů

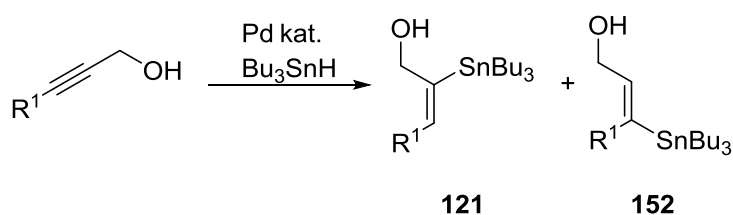


Produkt	R <sup>1</sup>	Z	Reakční podmínky	Výtěžek (%)
<b>143</b>	Ph	Ac	Ac <sub>2</sub> O/Et <sub>3</sub> N/DMAP	97 <sup>139</sup>
<b>144</b>	Ph	MOM	MOMCl/DIPEA/DMAP	78
<b>145</b>	Ph	TBS	TBSCl/imidazol	kvant. <sup>140</sup>
<b>146</b>	Ph	CF <sub>3</sub> CO	(CF <sub>3</sub> CO) <sub>2</sub> O	45 <sup>141</sup>
<b>147</b>	Ph	ClCH <sub>2</sub> CO	ClCH <sub>2</sub> COCl/Et <sub>3</sub> N	82
<b>148</b>	Ph	Cl <sub>2</sub> CHCO	Cl <sub>2</sub> CHCOCl/Et <sub>3</sub> N	67
<b>149</b>	Ph	THP	DHP/PPTS	kvant.
<b>150</b>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	MOM	MOMCl/DIPEA/DMAP	20
<b>151</b>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	THP	DHP/PPTS	kvant.

### 3.1.2.7. Syntéza prekurzorů – hydrostannylace

Dalším krokem k syntéze knihovny laktonů s exocyklickou dvojnou vazbou byla hydrostannylace příslušných alkynolů pomocí Pd katalyzátoru a Bu<sub>3</sub>SnH. Abychom se nejprve zorientovali v regioselektivitě této reakce, podrobili jsme řadu alkynolů odlišným reakčním podmínkám a pomocí <sup>1</sup>H NMR jsme vyhodnocovali poměr izomerů (Tabulka 20).

Tabulka 20 Regioselektivita hydrostanylační reakce



Experiment	R <sup>1</sup>	Rozpouštědlo (c [mol/l])	Pd kat. (typ/%)	Bu <sub>3</sub> SnH (%)	Čas (min)	121 (%)	152 (%)
<b>A</b>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	THF (0,5)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> /2	100	10	82	18
<b>B</b>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	THF (0,25)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> /2	100	10	61	39
<b>C</b>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	THF (1,0)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> /2	100	10	84	16
<b>D</b>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	benzen (0,83)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> /2	100	10	92	8
<b>E</b>	CH <sub>3</sub>	benzen (0,83)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> /2	100	10	80	20
<b>F</b>	Cl(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	THF (1,0)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> /1	105	10	64	36
<b>G</b>	N <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	THF (0,833)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> /1	105	10	62	38
<b>H</b>	BocNH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	THF (0,8)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> /1	105	20	73	27
<b>CH<sup>a</sup></b>	Me <sub>3</sub> Si	THF (0,5)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> /2	100	120	0	0
<b>I</b>	Me <sub>3</sub> C	THF (1,0)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> /1	105	20	100	0
<b>J<sup>b</sup></b>	Et <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub>	THF (0,5)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> /2	100	10	79	21
<b>K</b>	PhCH <sub>2</sub>	THF (0,5)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> /2	100	10	66	34
<b>L</b>		THF (0,5)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> /1	105	10	43	57
<b>M</b>		THF (0,833)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> /1	105	10	11	89
<b>N<sup>c,d,e</sup></b>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	NMP (0,375)	Pd(TFP) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /2	105	10	0	0
<b>O</b>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	THF (0,375)	Pd(TFP) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /2	105	40	stopy	0
<b>P<sup>d</sup></b>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	THF (0,375)	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> +2PPh <sub>3</sub> /2	105	40	stopy	stopy
<b>Q<sup>d,e</sup></b>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	THF (1,25)	Pd(TFP) <sub>4</sub> /2,25	105	20	stopy	0

<sup>a</sup> – nereaktivní, <sup>b</sup> – 15 % nezreagované výchozí látky, <sup>c</sup> – Bu<sub>3</sub>SnH se nemísí s NMP, <sup>d</sup> – reakce téměř neprobíhá a dochází k tmavnutí reakční směsi (rozklad katalyzátoru), <sup>e</sup> – v průběhu přidávání Bu<sub>3</sub>SnH pozorován extenzivní vývoj plynu

Experiment **A** byl proveden způsobem odpovídajícím přípravě prekurzoru **121a**. Protože nás zajímalo, jestli má koncentrace reagentů v THF vliv na regioselektivitu, porovnali jsme 3 různé koncentrace v experimentech **A-C**. Z výsledků vyplývá, že přílišné zředění v tomto případě způsobí zhoršení selektivity procesu. Analogický experiment **D** provedený v benzenu přinesl srovnatelné výsledky a v případě butynolu (**E**) korespondoval s údaji uvedenými v literatuře.<sup>108b</sup> Experiment s butynolem navíc demonstruje, jak přítomnost OH skupiny na jinak symetrickém 2-butynovém skeletu ovlivňuje výstup reakce z hlediska regioselektivity.

Vliv odlišné substituce jsme testovali v experimentech **F-M**. Pouhá přítomnost atomu chloru na alifatickém řetězci vedla překvapivě ke zhoršení regioselektivity (**F** × **A**). Azidová skupina přinesla obdobné výsledky (**G**), zatímco substituce skupinou BocNH (**H**) se pohybovala selektivitou někde mezi těmito dvěma póly.

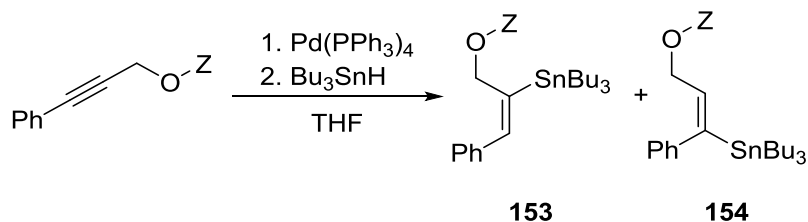
Na trojnou vazbu přímo vázaná trimethylsilylová skupina vedla za daných podmínek k naprosté netečnosti výchozí sloučeniny (**CH**), zatímco substituce *tert*-butylová (**I**) poskytla výhradně jediný izomer. Tyto výsledky svědčily nejen o významu sterické zábrany v regioselektivitě hydrostannylace, ale také o faktu, že netečnost trimethylsilylpropargylalkoholu je způsobena právě přítomností křemíku ve výchozí struktuře. Diethylaminomethylová substituce byla v tomto směru srovnatelná s hexynolem (**J**), zatímco přítomnost benzylu regioselektivitu snížila (**K**).

Přítomnost aromátu v postranním řetězci, byť vázaném přes tříčlenný spojovací můstek, vedla k obrácení regioselektivity (**L**). Velmi zajímavým byl pak výsledek experimentu s vinylovou substitucí, kde byl zaznamenán takřka výlučně distální izomer typu **152 (M)**. Tyto poznatky svědčí o tom, že kromě faktorů sterických je nutné u těchto typů reakcí počítat i s faktory elektronovými.

V experimentech **N-Q** jsme se pokoušeli variovat rozpouštědlo (NMP) a katalyzátor. Žádná z testovaných změn však nepřinesla jakékoliv vylepšení již dosažených výsledků.

Na základě zkušenosti s fenylpropynolem a obecně arylsubstituovanými propargylalkoholy v nechráněné podobě (viz část 3.1.1.2.) jsme také provedli ministudii vlivu chránicích skupin na regioselektivitu hydrostannylace u těchto látek. Experimenty byly opět vyhodnocovány pouze na základě <sup>1</sup>H NMR, pomocí kterého jsme určovali poměr izomerů a případně míru nezreagované výchozí látky (Tabulka 21).

Tabulka 21 Vliv chránicích skupin na regioselektivitu hydrostannylace fenylpropynolu



Experiment	Z	Konverze vých. l. (%)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (%)	Bu <sub>3</sub> SnH (%)	Čas (min)	Poměr 153:154
<b>A</b>	Ac	100	1	105	10	62:38
<b>B</b>	MOM	100	2	105	10	28:72
<b>Ba<sup>a</sup></b>	MOM	41	2	100	165	39:61
<b>C</b>	THP	100	2	100	10	17:83
<b>D</b>	TBS	100	2	100	10	17:83
<b>E</b>	ClCH <sub>2</sub> CO	-	2	100	10	n/d
<b>F</b>	Cl <sub>2</sub> CHCO	-	2	100	10	n/d
<b>G<sup>b</sup></b>	CF <sub>3</sub> CO	100	2	105	10	-

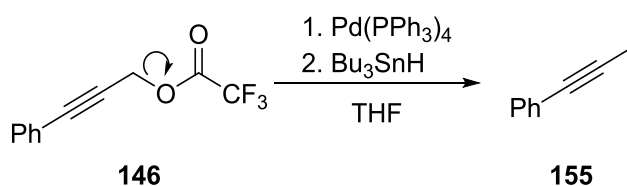
n/d – nedetekováno, <sup>a</sup> – testováno při -40 °C, <sup>b</sup> – izolován produkt redukce hydridem

Obecně byla u těchto pokusů regioselektivita zcela obrácená než u alkylovaných propargylalkoholů (viz Tabulka 20).<sup>113</sup> Provádění reakce za výrazně nižší teploty (-40 °C; experiment **Ba**) v porovnání s obdobnými podmínkami při r.t. (experiment **B**) přineslo výrazně nižší konverzi výchozí látky a delší reakční čas, přičemž regioselektivita byla ovlivněna jen minimálně. Inverze regioselektivity byla naopak v konkordanci se substitucí vinylovou (experiment **M**, Tabulka 20), což potvrzuje rozhodující vliv elektronových efektů. Nejlepší výsledky v tomto směru poskytovaly chránicí skupiny TBS a THP (**C a D**). Zajímavostí byl zvrát regioselektivity v případě acetylovaného derivátu (**A**). Domníváme se, že výše

uvedené elektronové faktory jsou zde vyvažovány přítomností karbonylové skupiny, resp. její koordinací k atomu kovu. Oba izomery zde ale nebylo možné od sebe oddělit.

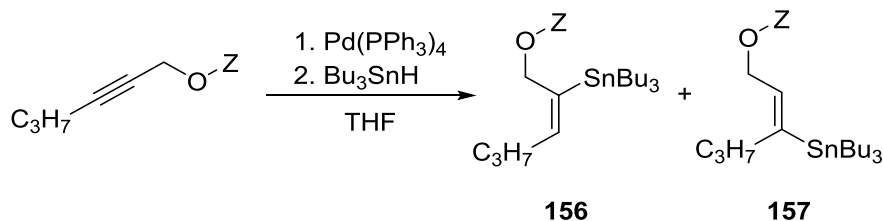
Vyšší záporný indukční efekt směrem od karbonylové funkce nevedl k tvorbě produktu za daných podmínek vůbec (**E**, **F**). Přítomnost trifluoracetátu naopak zcela změnila výstup reakce (**G**). Došlo zde, zřejmě vlivem snadnosti odstoupení  $\text{CF}_3\text{COO}$  skupiny, k formální redukcí na této pozici a výsledkem tak byl 1-fenylprop-1-yn (**155**, Schéma 87). To se potvrdilo absencí signálů vinylových jader a naopak přítomností singletu s posunem 2.05 ppm odpovídajícího skupině  $\text{CH}_3$  v sousedství trojné vazby v NMR spektru. Výsledky byly shodné s daty uvedenými v literatuře.<sup>142</sup>

Schéma 87



Krátce jsme také otestovali vliv chránících skupin na regiosektivitu hydrostannylace hexynolu (Tabulka 22). Ani v jednom případě však nedošlo k její výrazné změně.

Tabulka 22 Vliv chránících skupin na regiosektivitu hydrostannylace hexynolu

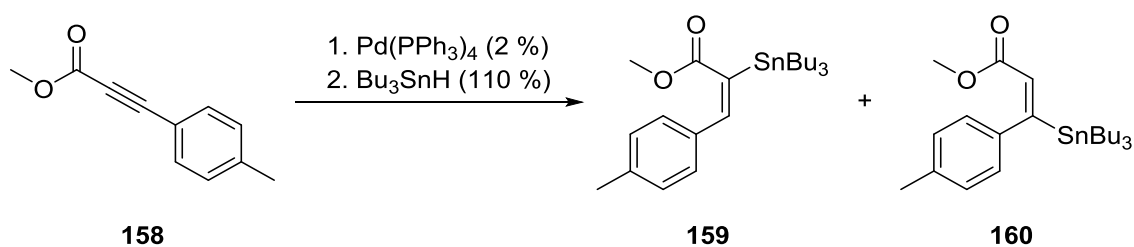


Experiment	Z	Konverze vých. l. (%)	$\text{Pd(PPh}_3)_4$ (%)	$\text{Bu}_3\text{SnH}$ (%)	Čas (min)	Poměr 156:157
<b>A</b>	H	100	2	100	10	82:18
<b>B</b>	THP	87	1	105	10	77:23
<b>C</b>	MOM	100	2	100	10	74:26

Abychom porovnali reaktivitu chráněných arylsubstituovaných propargylalkoholů (Tabulka 21), které vykazovaly v hydrostannylaci opačnou regiosektivitu než látky s alkylovou substitucí (Tabulka 20 a 22), s analogy s elektron-odtahující funkční skupinou (zde methoxykarbonyl), testovali jsme optimalizované reakční podmínky na substrátu **158** (Tabulka 23).



Tabulka 23 Regioselektivita hydrostannylace ynoátů

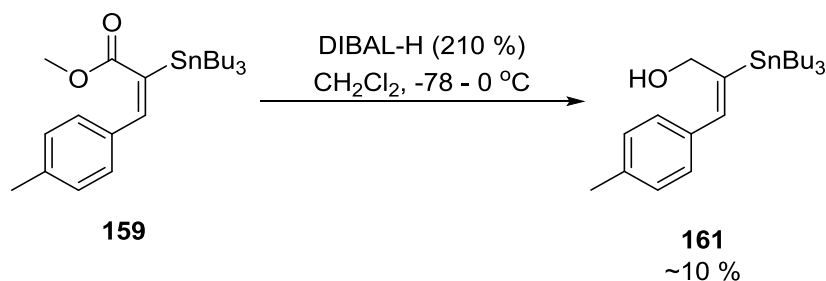


Experiment	THF (mol/l)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (%)	Bu <sub>3</sub> SnH (%)	Čas (min)	159 <sup>a</sup> (%)	160 (%)
A	1,0	2	110	30	97	n/d

n/d – nedetekováno, <sup>a</sup> – výtěžek izolované látky

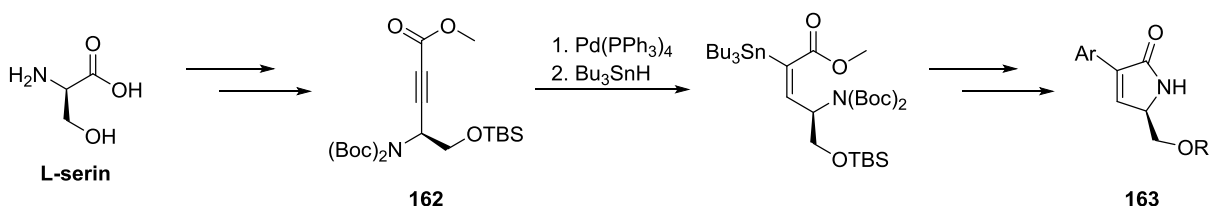
Jak bylo možné očekávat, na trojně vazbě přímo vázaná skupina s elektron-akceptorními vlastnostmi zcela diktuje regioselektivní výstup reakce, který je opačný než v případě chráněné hydroxymethylové skupiny. Protože jsme u hydrostannylací propiolátů s aromatickou substitucí narazili na problém opačné regioselektivity reakce [ačkoliv u acetylovaného derivátu by bylo možné ještě mluvit o dílčím úspěchu (viz Tabulka 21), pomocí sloupcové chromatografie nebylo možné výsledné regioizomery purifikovat], pokusili jsme se přípravu těchto látek obejít redukcí karbonylové funkce u esteru **159** (Schéma 88). Jako redukční činidlo byl použit DIBAL-H při -78 °C. Ke konverzi sice došlo, ale podařilo se nám izolovat pouze 10 % žádaného produktu (který byl navíc kontaminován výchozí látkou). Zároveň bylo izolováno 26 % substrátu.

Schéma 88



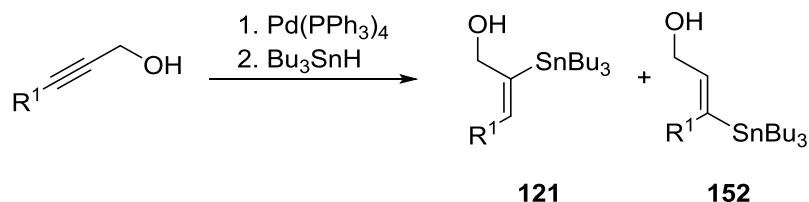
Tyto poznatky o selektivitě hydrostannylací jsme později využili v přípravě 2,4-disubstituovaných  $\alpha,\beta$ -nenasycených pětičlenných laktamů, které byly odvozeny od dříve připravených sloučenin s antifungální aktivitou.<sup>143</sup> Klíčovým krokem v syntéze byla právě regioselektivní hydrostannylace fragmentu typu **162** (Schéma 89) a ačkoliv samotná biologická aktivita produktů obecné struktury **163** nesplnila naše očekávání, jedná se o jeden z prvních stereoselektivních syntetických přístupů k těmto látkám.<sup>144</sup>

Schéma 89

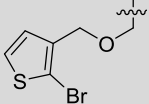


Na základě pilotních monitorovacích experimentů jsme podrobili řadu substrátů optimalizovaným reakčním podmínkám ve větším nebo preparativním měřítku a všechny produkty jsme izolovali pomocí sloupcové chromatografie (Tabulka 24).

Tabulka 24 Hydrostannylace a izolace produktů



Experiment	R <sup>1</sup>	Produkt	THF (mol/l)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (%)	Bu <sub>3</sub> SnH (%)	Čas (min)	121 <sup>a</sup> (%)	152 <sup>a</sup> (%)
A	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	<b>121a</b>	0,480	1	110	10	18	n/i
B	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	<b>121a</b>	1,0	1	110	20	35	n/i
C	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	<b>121a</b>	1,0	1	110	20	49	n/i
D	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	<b>121a</b>	1,0	1	110	20	34	n/i
E <sup>b</sup>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	<b>121a</b>	1,0	1	105	15	52	n/i
F	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	<b>121a</b>	1,0	1	105	10	47	n/i
G	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	<b>121a</b>	1,0	1	105	10	34	n/i
H	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	<b>121b</b>	1,0	1	105	10	44	n/i
CH <sup>c</sup>	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	<b>121b</b>	1,0	1	105	20	76	n/i
I	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	<b>121b</b>	1,0	1	105	20	44	n/i
J	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	<b>121b</b>	1,0	1	105	10	32	n/i
K	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	<b>121b</b>	1,0	1	105	15	46	n/i
L	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	<b>121b</b>	1,0	1	105	10	81	n/i
M	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	<b>121b</b>	1,0	1	105	35	39	n/i
N	Cl(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	<b>121c</b>	1,0	1	105	10	47	n/i
O	Cl(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	<b>121c</b>	0,9	1	105	20	45	n/i
P	PhCH <sub>2</sub>	<b>121d</b>	0,8	1	105	20	33	n/i
Q	BocNH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	<b>121e</b>	1,0	2	110	15	55	n/i
R <sup>b</sup>	Et <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub>	<b>121f</b>	1,0	1	105	10	75	23
S <sup>d</sup>		<b>121g</b>	0,784	1	105	20	87	-
T <sup>e</sup>		<b>121h</b>	1,0	2	210	70	81	n/i
U	CH <sub>2</sub> OH	<b>121ch</b>	0,5	1	105	20	90	
V	CH <sub>2</sub> OH	<b>121ch</b>	0,5	1	105	20	95	
W	CH <sub>2</sub> OH	<b>121ch</b>	0,5	1	105	20	94	
X	CH <sub>2</sub> OH	<b>121ch</b>	0,5	1	105	20	94	

<b>Y</b>	CH <sub>2</sub> OH	<b>121ch</b>	0,5	1	105	20	91	
<b>Z</b>	CH <sub>2</sub> OH	<b>121ch</b>	0,5	1	105	20	98	
<b>AA</b>		<b>121i</b>	1,0	1	105	10	35	57

n/i – neizolováno, <sup>a</sup> – výtěžek izolované látky, <sup>b</sup> – silikagel byl impregnován NH<sub>3</sub>, <sup>c</sup> – purifikace pomocí neutrálního Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, <sup>d</sup> – obsahuje stopy druhého izomeru (cca 5-6 %), <sup>e</sup> – do reakce bylo nutné přidat 2x 105 % Bu<sub>3</sub>SnH, aby došlo k vymizení výchozí látky

Z výsledků v tabulce vyplynulo, že výtěžky hydrostannylace hexynolu (**A-G**) a oktynolu (**H-M**) ve většině případů nespĺnily očekávání odvozená z údajů o regioselektivitě (viz Tabulka 20). Znepokojivý byl i jejich značný rozptyl (18-52 % pro hexynol a 32-81 % pro oktynol). To naznačovalo, že v průběhu čištění může docházet k rozkladu cílových struktur (zpracování totiž tvořilo pouze odpaření rozpouštědla ze směsi). Vzorek vinylstannanu **121a** byl proto rozpuštěn v EtOAc a bylo k němu přidáno 100 mg SiO<sub>2</sub>. Po 24 hodinách NMR ukázalo výskyt nových signálů, zejména tripletu s chemickým posunem 4.2 ppm.

Bohužel ani impregnace silikagelu pomocí NH<sub>3</sub> (**E**) nepřinesla vylepšení výtěžku. Možnou cestou by mohlo být využití neutrálního Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> pro purifikaci (**CH**), ale na druhou stranu se v případě oktynolu podařilo dosáhnout vynikajícího výtěžku i při jednom pokusu se silikagelem jako stacionární fází (**L**). Tento pokus byl ale prováděn pouze v malém měřítku (2 mmol). Ve větším se takové výsledky nepodařilo reprodukovat. Doposud se nám nepovedlo jasně identifikovat příčinu této diskrepance, která není v literatuře nijak komentována.<sup>108c</sup>

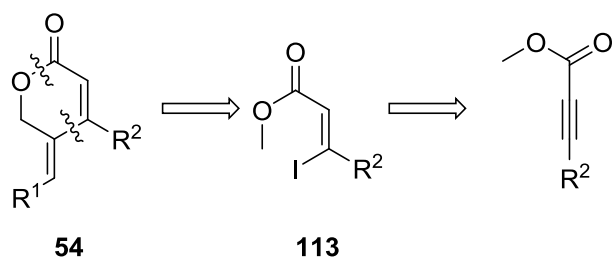
Chlorderivát **121c** přinesl podobné výsledky jako předchozí experimenty (**N**, **O**) stejně jako analog benzylový (**P**) a ochráněný aminopropylový (**Q**).

Řada derivátů obsahujících v β-poloze vůči trojně vazbě heteroatom (**R-AA**) byla významně stabilnější a výsledky dobře korespondovaly s provedenými studii regioselektivity (experimenty **R**, **AA** v Tabulce 24 a experimenty **J** a **L** v Tabulce 20). Deriváty se substitucí přímo na α-uhlíku (**S**, **T**) poskytl dle očekávání téměř výlučně požadovaný izomer. To je v souladu s předpokládaným významem sterické zábrany v determinaci regioselektivity. Zajímavé je v tomto kontextu poukázat na látku s objemnou dikarbamoylamino(dimethyl)methyl substitucí (**T**), kde bylo nutné pro úplnou konverzi výchozí látky přidat dvojnásobné množství Bu<sub>3</sub>SnH.

### 3.1.2.8. Syntéza prekurzorů – alkyl-propioláty

Druhým reakčním partnerem pro námi navrženou syntézu laktonů obecné struktury **54** byly substituované (*Z*)-3-jodakryláty typu **113** (Schéma 90). Protože se nám pro přípravu těchto látek již v průběhu pilotních experimentů osvědčila hydrojodace odpovídajících alkyl-propiolátů dle Pierse (viz Schéma 71), rozhodli jsme se tuto metodiku využít i pro syntézu dalších prekurzorů.<sup>129</sup>

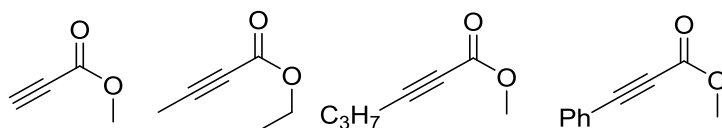
Schéma 90



$R^1, R^2$  - alkyl/aryl

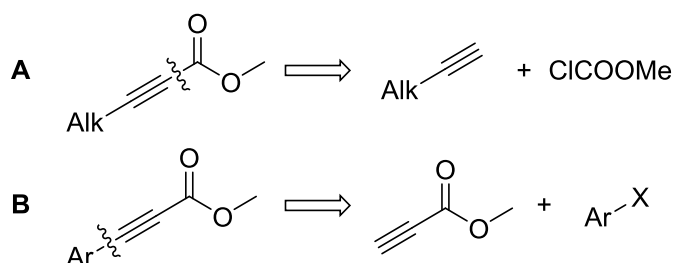
Za tímto účelem jsme využili některé propioláty dostupné komerčně (Obrázek 18).

Obrázek 18 Komerčně dostupné alkyl-propioláty



Několik dalších derivátů jsme syntetizovali pomocí známých reakcí. V retrosynetické rozvaze (Schéma 91) jsme vycházeli z reaktivity acetylidu s vhodným elektrofilem (kterým byl snadno dostupný methyl-chloroformiát) pro alkyl-substituované deriváty (**A**). U látek se substitucí aromatickou jsme se pak drželi osvědčeného protokolu modifikovaného Negishiho couplingu (**B**).<sup>110</sup>

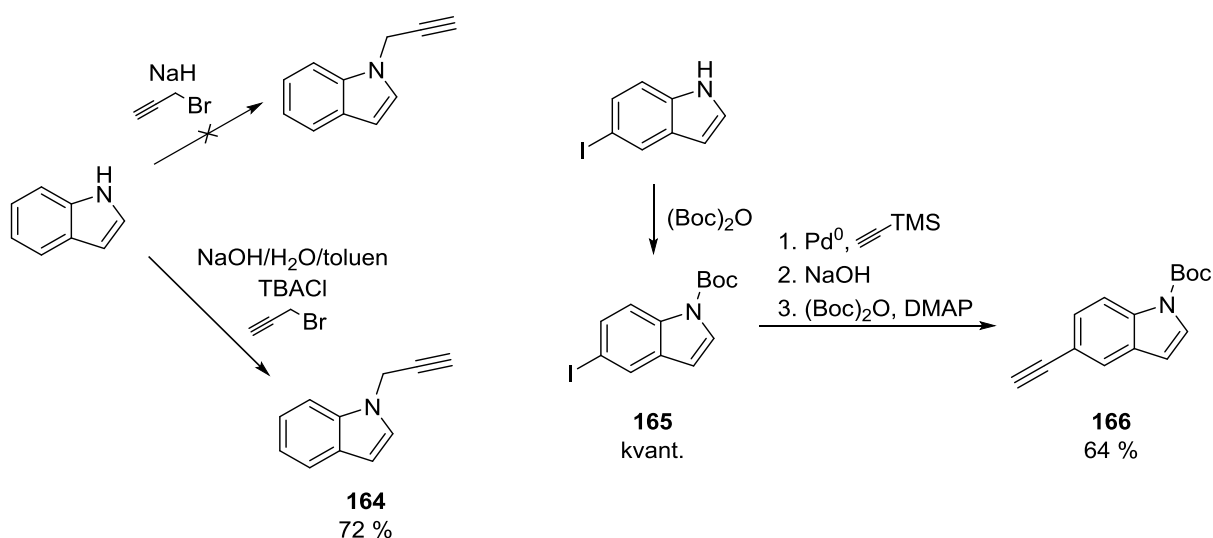
Schéma 91



Alk - alkyl, Ar - aryl/vinyl, X - halogen

Pro účely použití v přístupu **A** jsme nejprve připravili indolové deriváty **164** a **166** s terminální alkyňovou skupinou (Schéma 92).

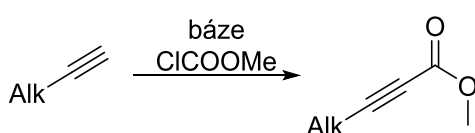
Schéma 92



Alkylace propargylbromidu indolem za použití NaH nepřinesla žádný výsledek. Naproti tomu využitím katalyzátoru fázového přenosu jsme získali strukturu **164** ve výtěžku 72 %.<sup>145</sup> Alkynylace 5-jodindolu pomocí Sonogashirova couplingu probíhala uspokojivě, ale při následném použití  $\text{K}_2\text{CO}_3$  v MeOH pro selektivní deprotektci TMS docházelo i k částečnému odchránění skupiny Boc. Proto jsme se rozhodli pro použití roztoku NaOH a následnou reprotectci. Požadovanou látku **166** jsme obdrželi v uspokojivém celkovém výtěžku 64 %.

Následovala vlastní syntéza alkyl-alkylpropiolátů pomocí deprotonace terminálního alkynu a následné reakce *in situ* vznikajícího acetylidu s methyl-chloroformiátem. Výchozí látky pro experimenty **A** a **B** byly dostupné komerčně, v pokusech **C** a **D** byly použity alkyny **164** a **166** (Tabulka 25).

Tabulka 25 Syntéza methyl-alkylpropiolátů



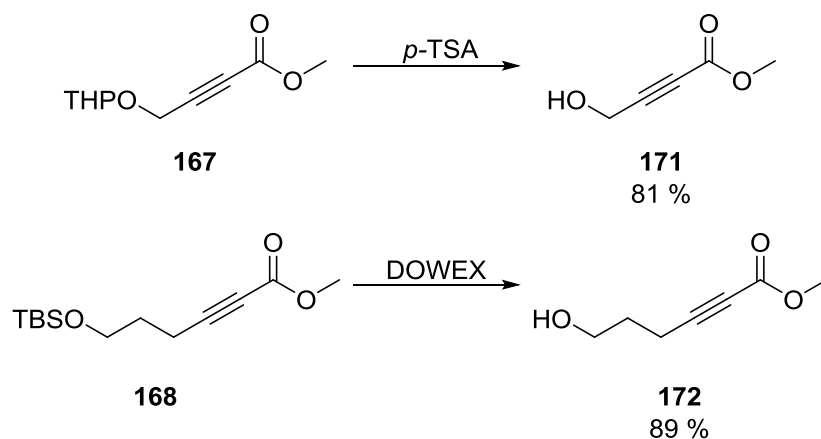
Experiment	R	Produkt	Báze	Výtěžek (%)
<b>A</b>	THPOCH <sub>2</sub>	<b>167</b>	BuLi	93
<b>B</b>	TBSO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	<b>168</b>	BuLi	89
<b>C</b>		<b>169</b>	LDA	38
<b>D</b>		<b>170</b>	a. BuLi b. LDA c. NaH	14

Z výsledků je patrné, že zatímco v případě komerčně dostupných lineárních alkynů s chráněnou OH skupinou poskytl navržený reakční postup vynikající výtěžky (**A**, **B**),<sup>146</sup> u derivátů indolu jsme narazili na

značné obtíže. V případě 5-alkynylovaného derivátu (**C**) jsme získali pouze 38 % ne zcela čistého produktu **169** a podařilo se reizolovat 57 % nezreagované výchozí látky. Obdobně u látky s *N*-propynylovou substitucí jsme indol **170** obdrželi ve výtěžku pouhých 14 % a reizolovali 33 % výchozí látky. Ani pokusy o změnu báze (z BuLi na LDA či NaH) nepřinesly v tomto směru žádné vylepšení.

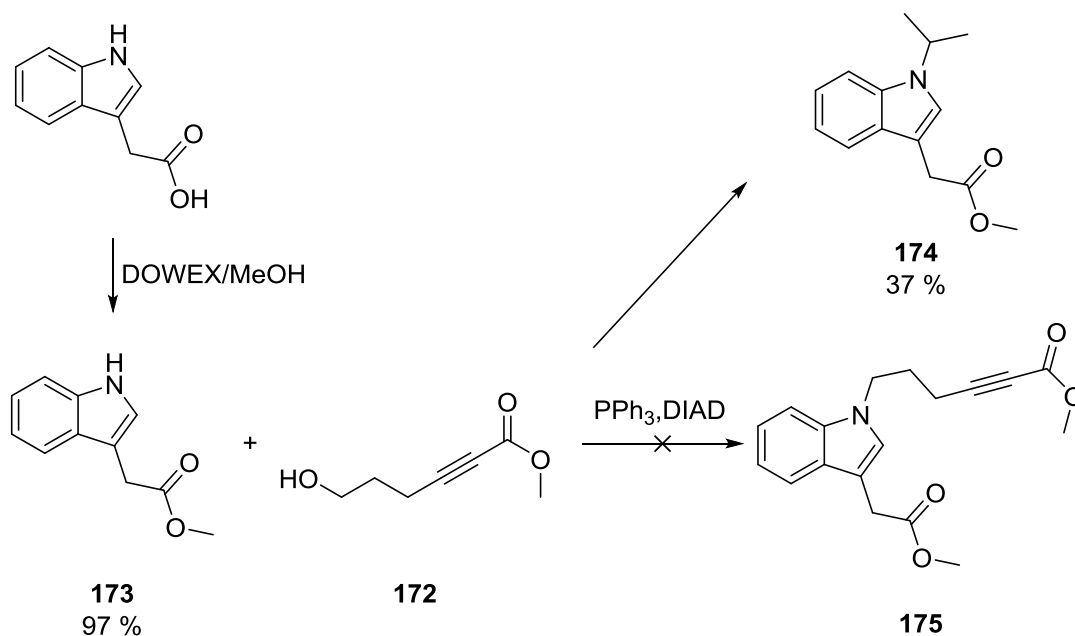
Před dalším postupem jsme pak u produktů **167** a **168** odstranili chránicí skupiny (Schéma 93).

Schéma 93



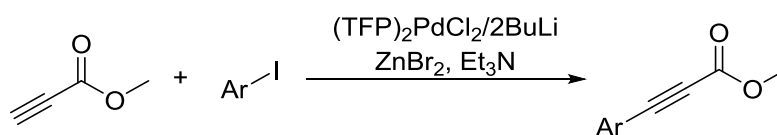
Pro předchozí neúspěchy s deriváty indolu (viz Tabulka 25) jsme se pokusili připravit alkylalkylpropiolát obsahující tento strukturální fragment z esteru **172** pomocí Mitsunobuovy reakce (Schéma 94). Bohužel došlo pouze k přenesení isopropylové skupiny z činidla na dusík indolu (**174**).<sup>147</sup>

Schéma 94



V duchu retrosyntetického přístupu **B** (viz Schéma 91), který měl poskytnout arylované propioláty jsme využili modifikovaného Negishiho couplingu (Tabulka 26).<sup>110</sup>

Tabulka 26 Syntéza methyl-arylpropiolátů



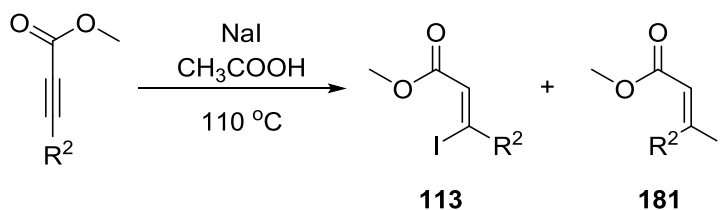
Experiment	Ar	Produkt	Výtěžek (%)
A	4-O <sub>2</sub> NPh	<b>176</b>	87
B	4-MeOCOPh	<b>116a</b>	87
C	3,4-diClPh	<b>177</b>	92
D	4-MeOPh	<b>178</b>	93
E	4-AcNHPh	<b>179</b>	72
F	4-MePh	<b>158</b>	96
G	uracil-5-yl	<b>180</b>	0

Tento postup poskytl téměř ve všech případech vynikající výtěžky produktů. V pokusu E se nám navíc podařilo reisolovat 15 % výchozí látky (kterou jsme připravili acetylací 4-jodanilinu), což naznačovalo, že při prodloužení reakčního času bychom mohli dosáhnout i vyššího výtěžku. Výjimku tvořil 5-joduracil, který se v reakční směsi nerozpouštěl. Pravděpodobně z tohoto důvodu se nám nepodařilo izolovat ani stopu požadovaného produktu.

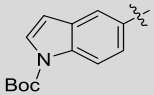
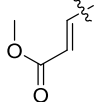
### 3.1.2.9. Syntéza prekurzorů – (Z)-3-jodakryláty

Prekurzory, které jsme připravili či zakoupili (viz část 3.1.2.8.) byly v další fázi podrobeny hydrojodaci dle Pierce.<sup>129</sup> Tento protokol zahrnoval zahřívání výchozích látek v přítomnosti NaI, kde jako rozpouštědlo a aktivátor karbonylové funkce substrátu byla využita ledová kyselina octová. Výsledky shrnuje Tabulka 27.

Tabulka 27 Hydrojodace ynoátů



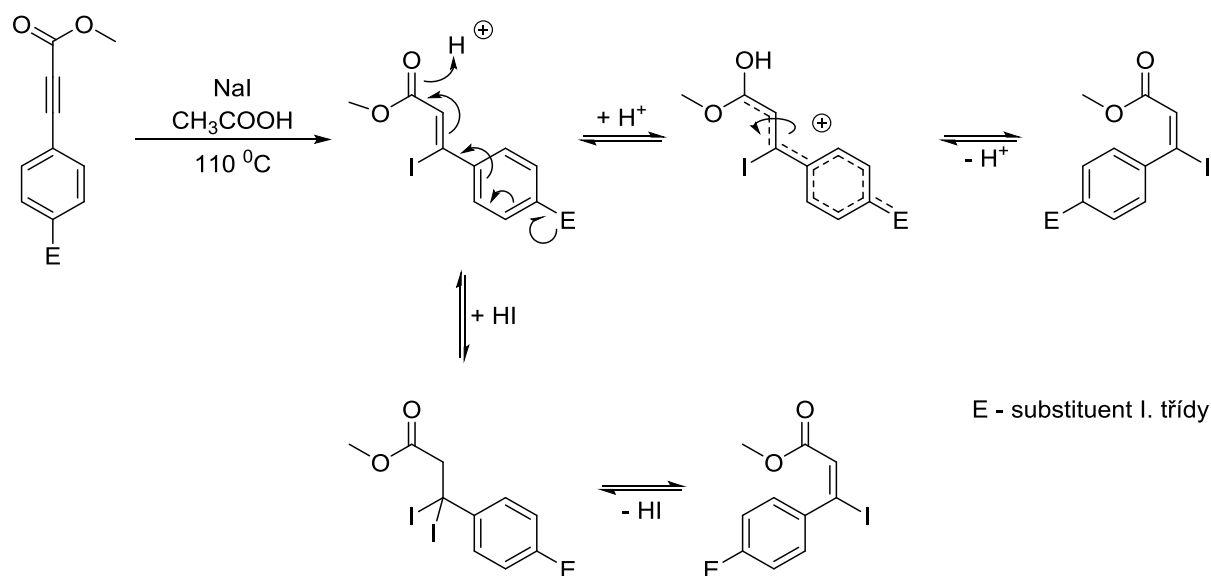
Experiment	R	NaI (%)	CH <sub>3</sub> COOH (%)	Čas (h)	Produkt	Výtěžek (%)	Poměr 113:181
A <sup>a</sup>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	160	640	4	<b>113a</b>	85	100:0
B	Ph	320	1280	4,5	<b>113b</b>	78	100:0
C	H	160	640	2	<b>113c</b>	83 <sup>129</sup>	100:0
D <sup>b</sup>	Me	160	640	2,75	<b>113d</b>	73 <sup>129</sup>	100:0
E	CH <sub>2</sub> OH	240	640	1,33	<b>113e</b>	76	100:0
F	4-MeOCOPh	320	1280	4,5	<b>113f</b>	84	100:0
G	4-O <sub>2</sub> NPh	320	1280	4	<b>113g</b>	90	100:0
H	3,4-diClPh	320	1280	4	<b>113h</b>	79	100:0
CH <sup>c</sup>	4-MeOPh	600	2000	5,5	<b>113ch</b>	83	60:40
I <sup>c</sup>	4-MeOPh	160	640	2	<b>113ch</b>	83	77:23

<b>J<sup>c</sup></b>	4-AcNHPPh	320	1280	3	<b>113i</b>	36	82:18
<b>K<sup>c</sup></b>	4-AcNHPPh	320	1280	2,5	<b>113i</b>	41	86:14
<b>L<sup>d</sup></b>	4-MePh	160	640	2,5	<b>113j</b>	75	75:-
<b>M<sup>e</sup></b>	4-MePh	320	1280	3	<b>113j</b>	0	-
<b>N<sup>f</sup></b>	4-MePh	110	1750	16	<b>113j</b>	0	-
<b>O<sup>g</sup></b>		160	640	1,17	<b>113k</b>	20	24:76
<b>P</b>		320	1280	4	<b>113l</b>	59	61:39

<sup>a</sup> – prodloužení reakční doby na 5 h nepřineslo žádné zvýšení výtěžku, <sup>b</sup> – v tomto experimentu byl použit ethyl ester, <sup>c</sup> – geometrické izomery nebylo možné oddělit, <sup>d</sup> – izolovaný produkt byla směs žádané struktury a výchozí látky v poměru 75:25, <sup>e</sup> – pro tento experiment byl použit NaBr místo NaI, <sup>f</sup> – pro tento experiment byl použit LiBr místo NaI a teplota 70 °C, <sup>g</sup> – geometrické izomery byly odděleny

Ve většině experimentů jsme dospěli k velmi dobrým výtěžkům při absolutní stereoselektivitě reakce (**A-H**). U látek s elektron-donorní substitucí na aromatickém jádře přímo vázaném k propiolátovému uskupení (**CH-K**) docházelo bohužel za daných okolností k izomerizaci na dvojně vazbě (poměr izomerů byl určen na základě <sup>1</sup>H NMR). Domníváme se, že ke změně konfigurace mohlo docházet buď vlivem kyselého prostředí, kdy vzniká vysoce stabilizovaný karbokation, který po rotaci vazby poskytuje opačný stereozomer, nebo vlivem vyšší reaktivity substrátu dojde k formální dvojitě adici HI na trojnou vazbu, jejíž produkt je labilní a zpětnou eliminací HI poskytuje izomerní strukturu. Existuje ale ve směsi dostatečně dlouho na to, aby mohlo dojít k rotaci vazby a k eliminaci za vzniku nežádoucího izomeru (Schéma 95). Na druhou stranu jsme ale také izolovali směs izomerů v experimentu **P** i přesto, že obsahuje jednoduchou substituci s nesporně elektron-odtahujícími vlastnostmi. Domníváme se, že u této látky mohlo ke změně konfigurace docházet vlivem vyšší teploty v reakční směsi.

Schéma 95



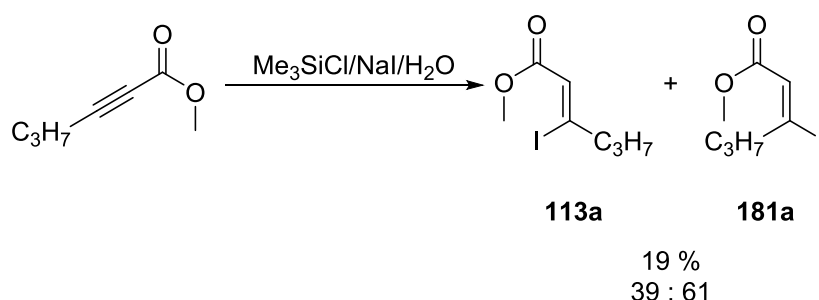
Substrát s acetanilidovou substitucí (**J, K**) navíc poskytoval nelichotivé výtěžky, což si vysvětlujeme nestabilitou produktu za daných reakčních podmínek. Derivát s *p*-tolylovou substitucí překvapivě poskytoval nedělitelnou směs obsahující produkt i výchozí látku (**L**), zatímco derivát indolu (**O**) poskytl



velmi nízký celkový výtěžek komplikovaný tím, že větší část tvořil izomer nežádoucí konfigurace (což bylo ovšem v souladu s našimi pozorováními v experimentech **CH-K**). Ve dvou případech (**M**, **N**) jsme také zkoušeli NaI nahradit analogickými solemi NaBr či LiBr, abychom zjistili, zda je možné takto připravit i odpovídající bromakryláty. I po delších reakčních časech však  $^1\text{H}$  NMR ukázalo, že ve směsi je přítomna pouze výchozí látka.

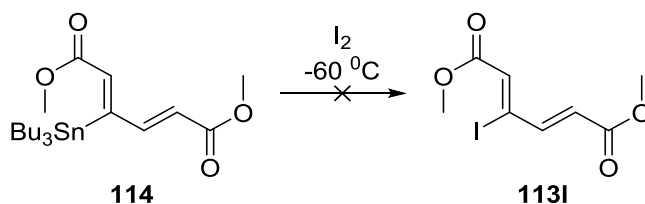
Testovali jsme i odlišné metody hydrohalogenace propiolátů. Protokol publikovaný Ishiim pro hydrojodaci terminálních alkyňů přinesl jen malý výtěžek a navíc poskytoval nedělitelnou směs izomerů (Schéma 96).<sup>115</sup>

Schéma 96



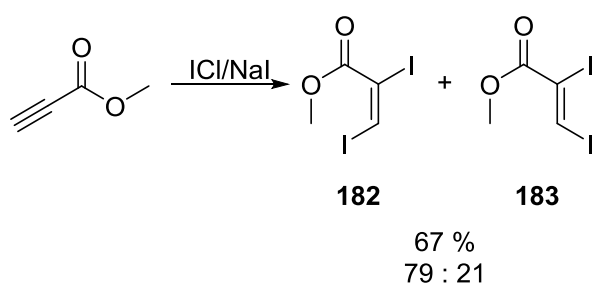
Pokus o jodolýzu vazby  $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-Sn}$  u diesteru **114** (Schéma 97), kterým jsme chtěli alternativně připravit jodakrylát **113I** stereoselektivním způsobem, skončil naprostým nezdarem. Dle TLC analýzy sice došlo po přidání  $\text{I}_2$  během několika minut k vymizení výchozí látky, ale produkt žádané ani jiné struktury se nám izolovat nepodařilo. Ani NMR analýza surové reakční směsi nenaznačovala přítomnost odpovídajících strukturních fragmentů (zejména patrná byla absence signálů vinylových C-H vazeb v oblasti s chemickým posunem 5-8 ppm).

Schéma 97



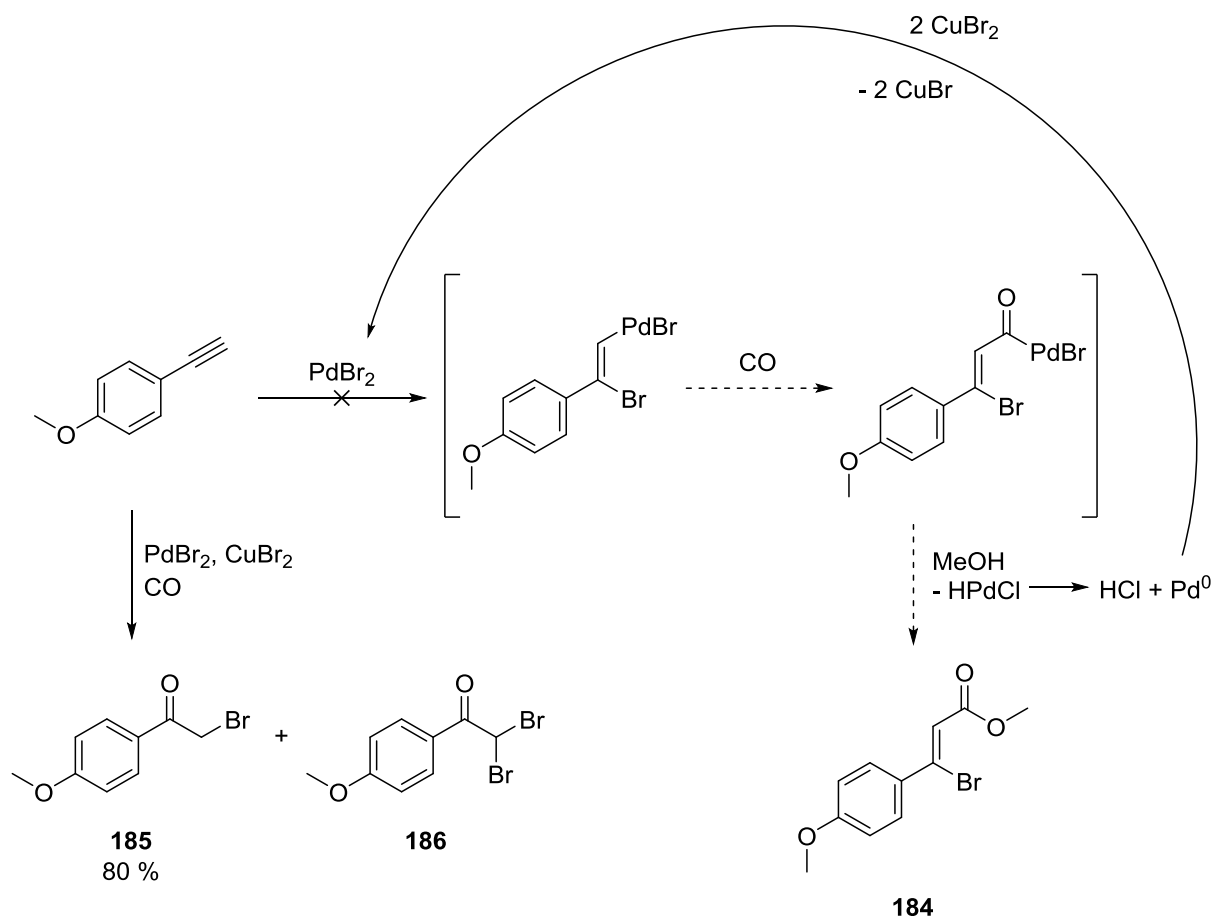
Dále jsme se pokusili podrobit volný methyl-propiolát formální adici  $\text{I}_2$  podle protokolu publikovaného Hénaffem.<sup>148</sup> Předpokládali jsme využití produktu ve Stilleho couplingu, protože vazba  $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-I}$  v  $\beta$ -poloze byla pro oxidativní adici kovu mnohem více aktivována. Podařilo se nám sice dospět k cílové struktuře v uspokojivém celkovém výtěžku, ale pouze ve směsi s izomerem **183** (Schéma 98).

Schéma 98



Dalším experimentem, který měl poskytnout analogické bromované substráty, byla v literatuře popsána halopaladace/karbonylace trojné vazby následovaná alkoholýzou vzniklého komplexu (Schéma 99).<sup>149</sup> Vznikající  $\text{Pd}^0$  pak mělo být *in situ* reoxidováno přítomným  $\text{CuBr}_2$ . Ani tento přístup však nepřinesl látku požadované struktury **184**. Naopak se nám podařilo izolovat pouze vedlejší produkty **185** a **186**. Jejich struktura naznačovala, že k halopaladaci trojné vazby sice došlo, následovala však zřejmě prostá Wacker-Tsujihio oxidace, která poskytla produkty odpovídající struktury a to i přesto, že jsme striktně dodržovali podmínky, které měly zajistit vyloučení vzdušné vlhkosti.

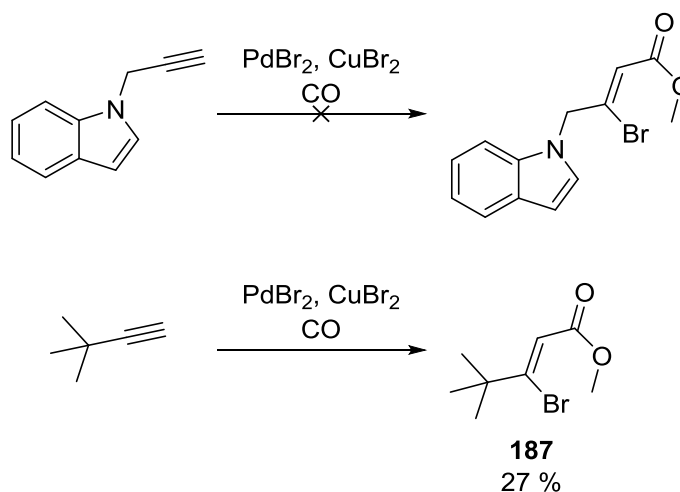
Schéma 99



Ani využití indol-1-ylmethylacetyleny nepřineslo žádné výsledky. Pro srovnání jsme proto tento protokol ještě aplikovali na 3,3-dimethylbut-1-yn, substrát, který je v publikaci Lim výslovně zmiňován

(Schéma 100).<sup>149</sup> V tomto případě požadovaný produkt **187** vznikl (byť ve výtěžku pouhých 27 %), takže se zdá, že neúspěch můžeme připsat vyšší substrátové specifitě tohoto syntetického přístupu.

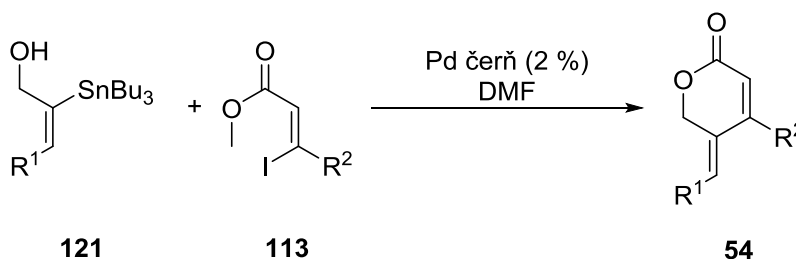
Schéma 100



### 3.1.2.10. Zkoumání mechanismu Stilleho couplingu katalyzovaného palladiovou černí

Nyní jsme disponovali řadou výchozích stannylovaných allylalkoholů **121** a jodakrylátů **113** pro navrženou reakci a byli připraveni je využít v procesu, jehož základní podoba byla nastíněna v Tabulce 15, části 3.1.2.5. Pro tuto reakci bylo tedy využito DMF jako rozpouštědlo a 2 % palladiové černi jako katalyzátoru vzniku vazby C(sp<sup>2</sup>)-C(sp<sup>2</sup>) (Schéma 101).

Schéma 101



Z našich předchozích pokusů vyplývalo, že komerčně dostupný prášek palladiové černi je této katalýzy schopen, ale chyběly poznatky vyplývající z hlubší optimalizace procesu a otázka, co je vlastní katalytickou *species* v reakční směsi, zůstávala nezodpovězena. V principu se mohlo jednat o následující případy:

- a) Katalýza je homogenní a vlastní katalytickou částicí je monoatomární palladium. Jeho zdrojem je buďto samotná komerčně dostupná surovina (která téměř jistě obsahuje také určité procento velmi malých klastrů palladia), nebo je nějakým způsobem generováno z větších částic *in situ* (v literatuře lze často narazit na předpoklad, že dochází k „odmývání“ atomu palladia z povrchu větších částic pomocí výchozího elektrofilu, který je jeho reakčním partnerem v oxidativní adici; v tomto případě by se jednalo o katalýzu homogenní, ale s „heterogenní složkou“, protože je nutný kontakt atomů palladia s elektrofilem na rozhraní fází).

- b) Katalýza je heterogenní a probíhá na povrchu částic palladiové černi.
- c) Katalýza probíhá v šedé zóně mezi oběma uvedenými extrémy, tzn. na úrovni nanočástic, které do jisté míry mohou vykazovat chování vlastní oběma výše uvedeným *species*.

Naším prvním krokem v tomto směru byla rešerše v literatuře (viz část 1.2.). Ve významném množství publikovaných článků je možné nalézt předpoklad, že celá řada cross-couplingových reakcí může být katalyzována nejen homogenními Pd katalyzátory (což je takřka výhradně varianta uváděná ve starší literatuře), které jsou v roztoku koordinovány rozličnými ligandy, ale také jednoduchými palladnatými solemi nebo samotným elementárním palladiem (adsorbovaným na matici nebo i bez ní).

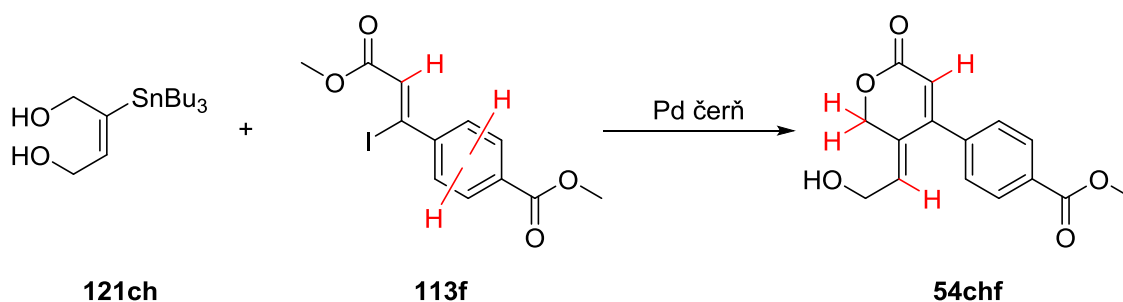
Abychom získali lepší náhled na průběh tohoto typu Migita-Stilleho couplingu, provedli a vyhodnotili jsme následující experimenty:

- 1) Pozorovali jsme konverzi výchozích látek na produkt v čase pomocí jednoduchých  $^1\text{H}$  NMR experimentů a na základě toho sestavili relativní křivky kinetiky pro různá množství katalyzátoru.
- 2) Reakční kinetiku jsme posléze monitorovali pomocí HPLC analýzy a sestavili absolutní kinetickou křivku. Při těchto experimentech jsme rovněž testovali vliv filtrace reakční směsi v čase cca 50 % konverze a vliv přídavku elementární rtuti (katalytický jed pro Pd).
- 3) HPLC experimenty byly také vyhodnocovány z hlediska absolutního obsahu elementárního Pd v reakční směsi pomocí ICP-MS.
- 4) Pro pozorování distribuce velikosti částic jsme se pokusili experiment monitorovat pomocí dynamického rozptylu světla.
- 5) Reakci jsme testovali ve třech různých rozpouštědlech s cílem zjistit, jak tato změna ovlivní rychlost konverze výchozích látek a izolovaný výtěžek produktu.
- 6) Testovali jsme vliv přídavku aditiv, která jsou v literatuře nejčastěji uváděna jako vhodné akceleranty Migita-Stilleho couplingu a vyhodnocovali jejich vliv na výtěžek a reakční čas.
- 7) Provedli jsme ministudii recyklovatelnosti palladiové černi jako katalyzátoru, abychom určili míru perspektivity jejího využití jako regenerovatelné suroviny.
- 8) Pokusili jsme se determinovat roli přístupu atmosféry v navrženém procesu.
- 9) Vyloučili jsme intramolekulární koordinaci v rámci stannylalkenů, která nabízela vysvětlení pozitivního efektu přídavku LiCl.

### 3.1.2.10.1. Relativní kinetická křivka – NMR experiment

Pro první přiblížení rychlosti konverze výchozích látek v čase jsme zvolili pozorování reakční směsi pomocí  $^1\text{H}$  NMR. Za tímto účelem jsme vybrali snadno dostupnou dvojici výchozích látek jako modelový případ (Schéma 102).

Schéma 102



Abychom mohli tato pozorování alespoň přibližně kvantifikovat, bylo nutné určit diagnostické signály v  $^1\text{H}$  NMR spektru pro alespoň jednu z výchozích látek (volili jsme tu, která není v reakční směsi zastoupena v přebytku; v tomto případě **113f**) a pro vznikající produkt. Pro výchozí jodakrylát **113f** byl vybrán jeden ze signálů aromatického jádra zastupující 2 atomy vodíku s posunem v oblasti 7.8 ppm a dále signál vodíku vázaného na dvojné vazbě s posunem v oblasti 6.95 ppm. Pro vznikající produkt **54chf** jsme pak vybrali singlet a triplet odpovídající dvěma vinylickým vodíkům s posunem v oblasti 5.9-6.0 ppm a singlet zastupující jediné  $\text{C}(\text{sp}^3)$  hybridizované vodíky v laktonovém kruhu, skupinu  $\text{CH}_2\text{O}$ , s posunem v oblasti 5.25 ppm. Pro hodnocení jsme zvolili signály více odstíněných vodíkových jader s ohledem na to, že byly za všech okolností dobře diferencovány od ostatních signálů ve spektru (především od významných signálů skupin tributylcínových s posunem  $<2$  ppm).

Jako referenční signály (resp. vnější standard) byly použity zbytkové signály rozpouštědla pro experiment (perdeuterovaného DMF). Jednalo se o 2 methylové skupiny s posunem v oblasti 2.95 a 2.80 ppm, které byly opět za všech okolností dobře diferencovány od ostatních signálů. Jejich integrál byl vždy postaven na roveň číslu 1 a tak bylo možné ostatní integrály ve spektru mezi sebou přímo porovnávat. Protože byla na všechny experimenty použita stejná šarže, bylo možné rozumně předpokládat, že integrál signálů zbytkového rozpouštědla (který vyjadřoval obsah nedeuterovaných vodíkových jader) se nemění. Kromě toho bylo v porovnání s ostatními složkami možné počítat s nejnižší chybou při dávkování.

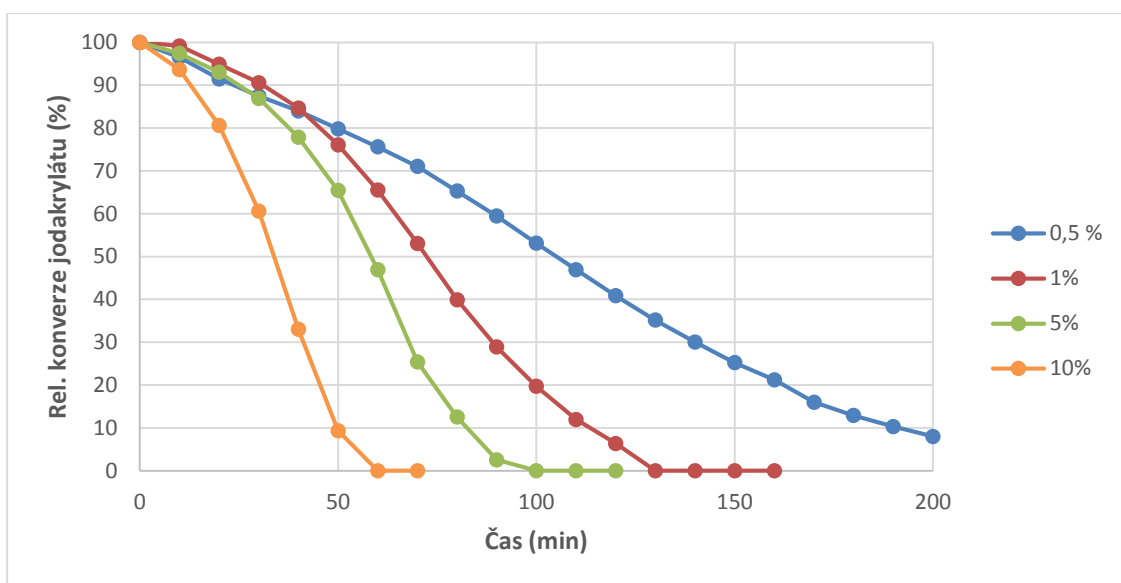
Protože reakce těchto substrátů za r.t. neprobíhala (ve spektru reakční směsi před zahřátím nedocházelo ani po několika hodinách k žádným změnám), zvolili jsme jako reakční teplotu  $70\text{ }^\circ\text{C}$ . Při této teplotě byla pozorována konverze v uspokojivých časech (zpravidla do 120 minut), a proto byla nadále v našich experimentech používána jako standardní. Důsledkem tohoto pozorování bylo zjištění, že je možné teplotu do jisté míry používat jako vypínač reakční přeměny v případě potřeby.

Protože jsme věděli, že přeměna jodakrylátu na produkt není dokonalá (výtěžek zpravidla 83 %), rozhodli jsme se do křivky vyjádřit úbytek výchozí látky vzhledem k nárůstu koncentrace produktu podle následujícího vztahu:

$$c(\mathbf{113f}) = \frac{n(\text{jodakrylát})}{n(\text{jodakrylát}) + n(\text{produkt})}$$

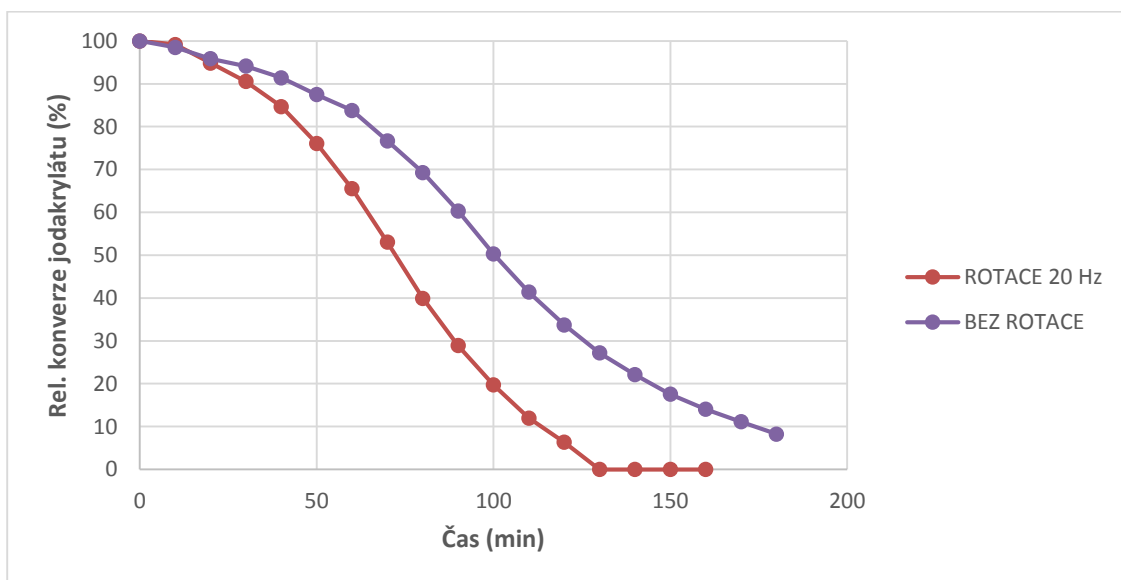
Tyto zlomky byly posléze vynášeny do grafu v závislosti na čase. Experimenty byly provedeny pro několik různých koncentrací palladiové černi (0,5, 1, 5 a 10 %) pokaždé ve dvou nezávislých pokusech. Výsledná křivka pak byla tvořena průměrem výsledků těchto dvou pokusů (Obrázek 19).

Obrázek 19 Relativní kinetické křivky – vliv  $c(\text{Pd})$  [mol %] na úbytek výchozí látky



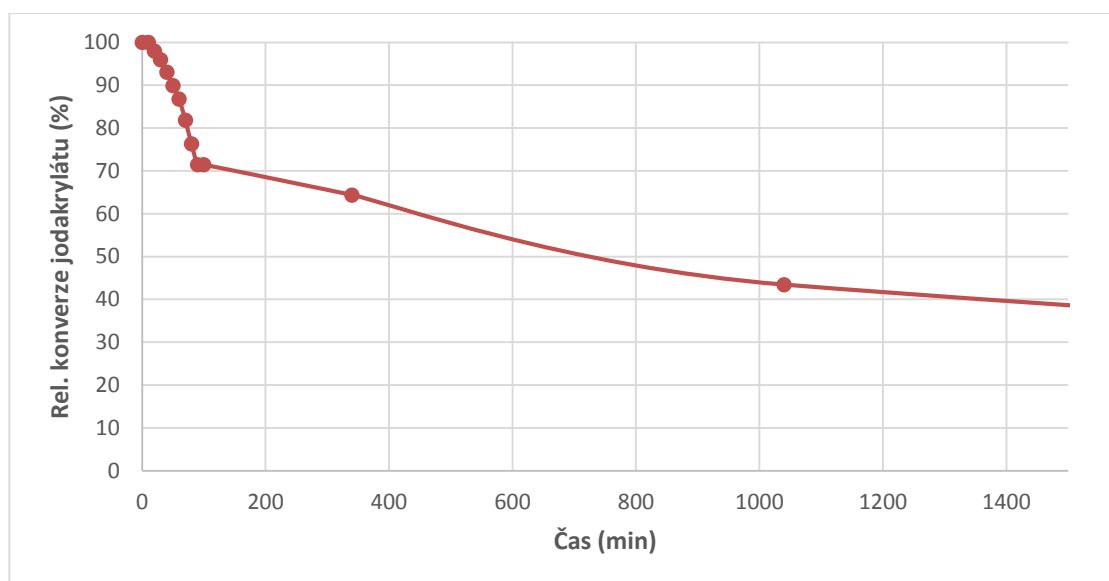
Pro zajímavost jsme obdobným způsobem provedli měření NMR spekter v experimentu s obsahem 1 % Pd černi, kde ale kyveta nerotovala. Porovnání s křivkou reakční směsi se stejným obsahem palladia a rychlostí rotace 20 Hz přineslo zajímavé výsledky (Obrázek 20). Přeměna výchozích látek byla o něco pomalejší a zejména pozorovaná indukční perioda byla delší.

Obrázek 20 Relativní kinetické křivky – vliv rotace kyvety na úbytek výchozí látky



V neposlední řadě jsme se pak rozhodli testovat, zda při přerušení zahřívání u již probíhající reakce s obsahem 1,2 % Pd černi (po 100 minutách) dojde k jejímu úplnému zastavení a zda je tedy náš předpoklad o „vypínači“ přeměny správný. Křivka vynesená do grafu tento předpoklad potvrdila jen do určité míry (Obrázek 21).

Obrázek 21 Relativní kinetické křivky – vliv zahřívání na úbytek výchozí látky



Z výsledných tvarů křivek v grafech je možno vyvodit několik závěrů:

- Čím větší množství katalyzátoru je ve směsi, tím rychleji reakce probíhá (Obrázek 19). Tato rychlost se sice nezvyšuje přímou úměrou, ale můžeme na základě toho vyloučit, že by v testovaných koncentracích došlo k úplnému „nasyčení“ roztoku katalytickou *species*. V tomto směru jsou tyto výsledky v rozporu s teorií „homeopatického efektu palladia“ publikovanou de Vriesem.<sup>90b</sup> Teorie o velkých agregátech palladiové černi, které by nebyly schopny se jakkoliv nadále účastnit reakce je tedy mylná. Naopak se zdá, že proti předpokladu o poloze termodynamické rovnováhy zde dochází k loužení Pd částic do roztoku z těchto relativně objemných partikulí. To může být způsobeno oxidativní adicí na reaktivní elektrofil **113f**.
- Na všech křivkách s výjimkou jediné (0,5 % koncentrace Pd černi) je patrná indukční perioda (Obrázek 19). Než reakční přeměna dospěje do své maximální rychlosti v čase, po určitý čas je relativně pomalá a teprve postupně se zrychluje. Tato skutečnost je známou charakteristikou procesů, kde je použitý katalyzátor pouze prekurzorem pro vlastní katalytickou *species*.<sup>92</sup> Tento fakt vylučuje teorii o čistě heterogenní katalýze.
- Zdá se, že rychlost rotace kyvety má na celkovou rychlost reakční přeměny nezanedbatelný vliv (Obrázek 20). Tento poznatek lze vysvětlit tím, že v průběhu vzniku vlastní katalytické *species* (kterou tedy nejsou relativně velké částice palladiové černi) je podstatný dostatečný kontakt na rozhraní fází. To podporuje teorii o interakci výchozích látek a/nebo rozpouštědla s palladiovou černí (tj. že se jedná o katalýzu nanočásticemi či atomárním palladiem, které je však nejprve nutné *in situ* generovat).
- Jak bylo uvedeno výše, při pouhém smísení reagentů v kyvetě bez zahřátí nedochází ve směsi podle <sup>1</sup>H NMR k jakékoliv chemické přeměně. Pokud však reakci zahřátím uvedeme do chodu (Obrázek 21) a po 90 minutách zahřívání vypneme, směs se nechová stejně. Z grafu je patrné, že během krátkých časových úseků se zdá, že se reakce v podstatě zastavila (a je tedy možné využít teplotu jako „vypínač reakční přeměny“ krátkodobě v řádu několika hodin), po delším pozorování se ale ukazuje, že přeměna stále probíhá, byť výrazně pomaleji. Tento jev je možné vysvětlit tím, že teplota je rozhodujícím faktorem pro

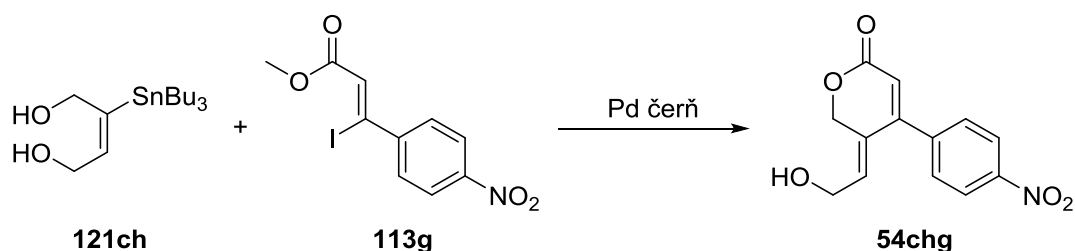
*in situ* generování katalytické *species*, která je ale poté schopna přeměnu katalyzovat i bez dalšího zahřívání.

Na základě pozorování uvedených v této části jsme jako vhodný kompromis mezi dobrou reakční rychlostí a spotřebou a cenou katalyzátoru pro další experimenty zvolili obsah Pd černi 2 % jako standard.

### 3.1.2.10.2. Absolutní kinetická křivka – HPLC experiment

Protože bylo žádoucí výše uvedená zjištění dále potvrdit, rozhodli jsme se sestavit kinetickou křivku na základě stanovení absolutního obsahu žádaného produktu v reakční směsi v daný okamžik v obdobném modelovém experimentu (Schéma 103). Protože HPLC experimenty byly prováděny vždy do několika hodin po odebrání vzorku, ředěny do 60 minut po odebrání a výsledné roztoky skladovány v autosampleru při teplotě 4 °C, bylo možné předpokládat, že reakce v těchto vysoce zředěných směsích již téměř neprobíhá.

Schéma 103



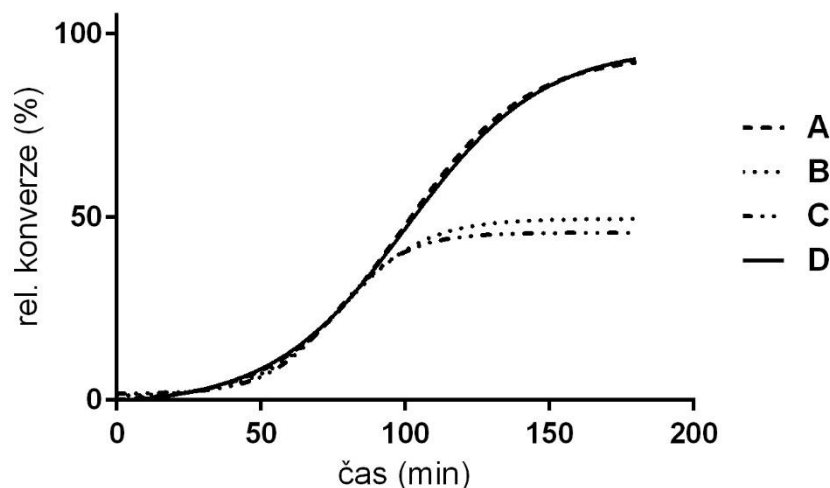
Abychom z těchto měření vytěžili co nejvíce informací, rozhodli jsme se provést experiment následujícím způsobem:

- 1) Všechny reagenty byly naváženy do baňky opatřené magnetickým míchadlem a směs byla za stálého míchání (350 ot./min.) zahřáta na 70 °C.
- 2) Po 90 minutách byla směs rozdělena na 4 části. Experiment **A** byl filtrován přes PTFE filtr (100 nm). Experiment **B** byl pouze přenesen do samostatné baňky a byla k němu přidána elementární rtuť (300 ekv.). Experiment **C** byl filtrován obdobně jako **A** (100 nm) a posléze k němu byla přidána elementární rtuť (300 ekv.) a experiment **D** byl ponechán beze změny jako kontrolní. Všechny experimenty byly nadále zahřívány na 70 °C při stejné hodnotě otáček magnetického míchadla.
- 3) Tato série experimentů byla provedena dvakrát a výsledné křivky byly sestrojeny z průměrů takto naměřených hodnot.
- 4) Vzorek na HPLC byl odebrán vždy po 15 minutách (s výjimkou 150. minuty v jednom z runů, kde byl tento odebrán se zpožděním ve 158. minutě).
- 5) Pro HPLC analýzu bylo vždy odebráno 10 μl, které byly zředěny 1 ml MeOH a výsledný roztok dále zředěn 10× pomocí MeCN.
- 6) Takto připravené roztoky byly nastříkovány na kolonu.

Za zvolených podmínek docházelo k velmi dobré separaci výchozích látek a produktu (detaily experimentu viz část 5.4.2.). Hodnoty koncentrace laktonu **54chg** (jako průměry dvou nezávislých měření) byly vyneseny do grafu v závislosti na čase (Obrázek 22).

Obrázek 22 Souhrnný graf reakční kinetiky



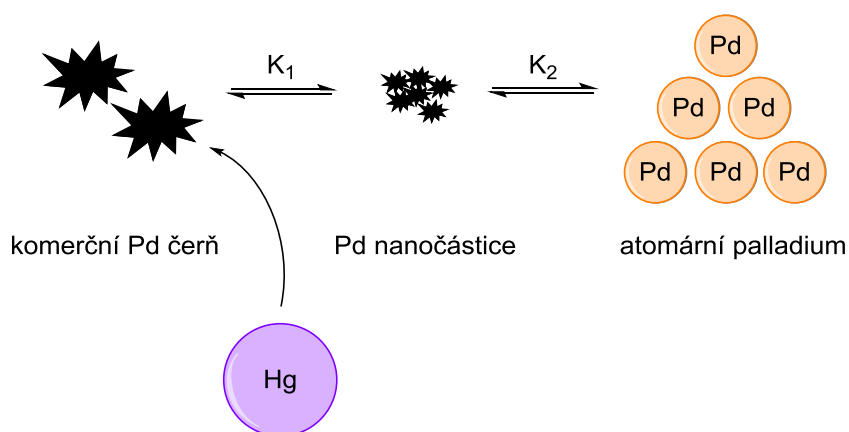


Experiment **A** byl aplikací tzv. „hot filtration test“, kterým jsme chtěli porovnat průběh reakční kinetiky ve směsi obsahující práškovou palladiovou černí a ve směsi, která byla zbavena všech částic palladiové černi o definované velikosti (v tomto případě >100 nm) ovšem v době, kdy již rychlost reakční přeměny dosáhla svého maxima. V experimentech **B** a **C** byla použita elementární rtuť, která je pro palladium katalytickým jedem (obklopí jeho kovové částičky a pojme je dovnitř rtuťové kapky a/nebo dochází k přeměně na amalgám, který není schopen katalyzovat). Důležitý je fakt, že přítomnost rtuti by neměla příliš ovlivnit reakce katalyzované homogenními Pd katalyzátory, které jsou dokonale rozpuštěny a stabilizovány ligandy.<sup>92</sup> Není však možné výsledky takových experimentů brát jako absolutní důkaz.

Po porovnání výsledků vynesných do souhrnného grafu jsme vyvodili následující závěry:

- Ve všech případech opět pozorujeme indukční periodu, která naznačuje, že částice palladiové černi jsou pouhým pre-katalyzátorem pro Migita-Stilleho cross-coupling.
- Rychlost reakce v pokusu **A** v porovnání s kontrolním pokusem **D** je totožná. To dokazuje, že relativně rozměrné **částice palladiové černi nejsou vlastní katalytickou species**, protože ve chvíli, kdy reakční přeměna probíhá naplno, nejsou v ní již zapotřebí.
- Přídavek rtuti vedl u filtrované i nefiltrované reakční směsi k rychlé terminaci chemické přeměny (**B** a **C**). To naznačuje, že se nejedná o katalýzu homogenním katalyzátorem v pravém slova smyslu a směřuje nás k teorii, že tento typ Migita-Stilleho couplingu je katalyzován palladiovými nanočásticemi o neznámé velikosti (<100 nm v průměru), které jsou generovány *in situ* interakcí s jednou nebo oběma výchozími látkami a/nebo molekulami rozpouštědla. Tento výsledek je ale obtížné interpretovat jednoznačně, protože je možné předpokládat vznik atomárního komplexovaného palladia prostřednictvím série termodynamických rovnovah (Schéma 104). Tím by měl přídavek rtuti nepřímo vliv i na koncentraci této hypotetické částice.

Schéma 104



Rovnovážné konstanty  $K_1$  a  $K_2$  jsou ilustrativní a představují zde pouze celou plejádu možných přechodů velikostí částic, kterých se dále mohou účastnit molekuly výchozích látek či rozpouštědel.

### 3.1.2.10.3. ICP-MS – vyhodnocení obsahu elementárního Pd v roztoku

Abychom dokázali kvantifikovat množství částic palladia v roztoku, využili jsme zbylých roztoků po experimentech monitorovaných HPLC a podrobili je kvantitativnímu stanovení Pd pomocí ICP-MS. Z každého reakčního vzorku byl po ukončení míchání odebrán supernatant a filtrován přes PTFE filtr (100 nm). Takto připravené roztoky byly poté mineralizovány a obsah elementárního Pd byl stanoven technikou ICP-MS. Navíc byl paralelně připraven kontrolní roztok, který obsahoval stejnou koncentraci Pd černi jako výše uvedený HPLC experiment (0,080 mmol, 0,0085 g ve 12 ml DMF) a byl po stejnou dobu míchán a zahříván (70 °C). Ten byl podroben stejné analýze jako vzorky z reakcí (Tabulka 28). Výsledek každého stanovení je průměrem ze dvou nezávislých měření.

Tabulka 28 Obsah palladia v reakční směsi

Experiment	Obsah Pd [ppm]
<b>A</b>	82.27
<b>B</b>	11.27
<b>C</b>	2.49
<b>D</b>	99.14
<b>Kontrola</b>	15.24

Doplňkovým experimentem pro analýzu těchto reakčních směsí bylo jejich uchování po dobu 48 hodin (při teplotě -18 °C). Poté následovala jejich filtrace (PTFE filtr; 100 nm) a stejným způsobem provedená ICP-MS analýza. Účelem bylo zjistit, zda dochází vlivem skladování roztoku k agregaci přítomného palladia do větších klastrů palladiové černi. Výsledky však byly shodné s Tabulkou 28 a proto se zdá, že k tomuto jevu za daných podmínek nedochází.

Na základě údajů získaných kvantifikací obsahu částic palladia o průměru <100 nm lze vyvodit tyto závěry:

- Porovnáním výsledků **A** a **D** jsme potvrdili, že obsah částic menších než 100 nm se filtrací příliš nezměnil. Protože i křivky reakční kinetiky vykazovaly velmi dobrou shodu, máme

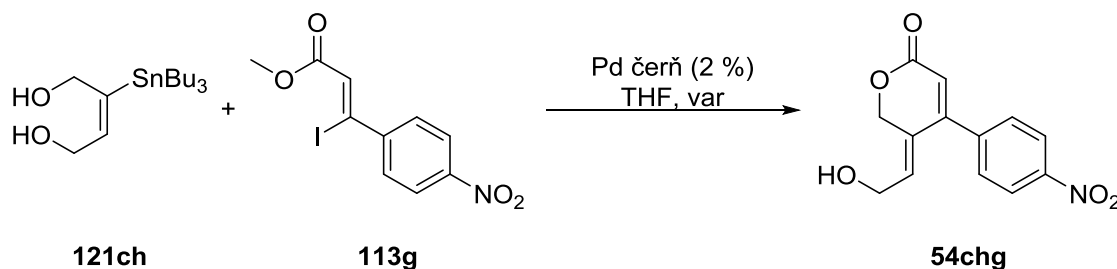
důvod se domnívat, že vlastní katalytickou *species* jsou částice palladia s průměrem menším než 100 nm nebo jednotlivé komplexované atomy palladia, které jsou generovány *in situ*.

- b) Teorii o výhradní katalytické aktivitě podílu velmi malých klastrů, které by mohly být přítomny v komerčně dostupné palladiové černi, jsme vyvrátili analýzou kontrolního vzorku. Pokud výsledek porovnáme s pokusy **A** a **D**, je jasné, že obsah takových částic palladia ve směsích po interakci s reagenty je několikanásobně vyšší. Aktivní katalytická *species* tedy musí být generována *in situ*. Dalším zajímavým poznatkem vyplývajícím z Tabulky 28 je, že interakce výhradně s DMF jako rozpouštědlem není za generování takových částic odpovědná nebo jen částečně. Z toho plyne, že vznik katalytické *species* v reakční směsi indukuje jedna nebo obě výchozí látky (s největší pravděpodobností se jedná o příslušný halogenid jako substrát oxidativní adice). Není však vyloučeno, že se rozpouštědlo podílí na stabilizaci reakčních intermediátů jako ligand.
- c) Přídavek elementární rtuti vede k významnému skokovému snížení koncentrace nanočástic Pd. Tento jev je v úzké souvislosti s terminací katalýzy.
- d) Totožné množství palladia ve vzorcích i po 48 hodinách skladování do jisté míry naznačuje, že se jedná o částice relativně stabilní (v literatuře lze nalézt řadu předpokladů, že *in situ* generované bezligandové Pd *species* po reakci precipitují do větších termodynamicky stabilnějších klastrů palladiové černi (viz část 1.2.2.); předpokládali jsme proto, že takové agregáty by pak bylo možné ze směsi filtrovat). Proto se spíše přikláníme k teorii o stabilizovaných nanočásticích, jejichž existence i po skončení reakce se nám zdá pravděpodobnější než existence jednotlivých atomů palladia (s přihlédnutím k tomu, že výchozí jodakrylát nebyl ve směsi oproti stannylalkenu v přebytku a HPLC ukazovalo jeho úplné vymizení – ve směsi by se tak homogenní oxidativní adukt kovu již neměl vyskytovat). Na druhou stranu však postrádáme informaci o distribuci velikosti částic před a po vymražení.

#### 3.1.2.10.4. Velikost částic v průběhu reakce – dynamický rozptyl světla

Abychom získali představu o tom, jestli a jakým způsobem se mění velikost částic v průběhu reakce, podrobili jsme vybraný model (Schéma 105) technice dynamického rozptylu světla. Tou je možné stanovit průměrnou velikost částic a jejich případnou distribuci v roztoku. Dochází k průchodu světelného paprsku vzorkem, který je přítomnými částicemi rozptylován a na základě fluktuací intenzity tohoto rozptýleného světla je možné určit distribuci velikosti částic.

Schéma 105



Je ovšem nutné poznamenat, že na základě charakteru použité instrumentace jsme byli omezeni na THF jako rozpouštědlo. Proto nebylo možné výsledky těchto pokusů přímo srovnat s výsledky HPLC experimentů. Vzorky byly odebrány v časech 0, 30 a 180 minut ze dvou paralelně a za totožných

podmínek prováděných reakcí. Výsledky jednotlivých stanovení jsou pak průměrem deseti po sobě provedených měření (Tabulka 29).

Tabulka 29 Průměrná velikost částic Pd v reakční směsi

Experiment	Čas (min)	Průměrný efektivní poloměr částic (nm)
<b>A</b>	0	485
	30	445
	180	471
<b>B</b>	0	518
	30	428
	180	341

Ve výsledcích je patrná jistá diskrepance. Zatímco v experimentu **A** žádnou významnou změnu v distribuci částic nepozorujeme, v experimentu **B** dojde v průběhu 3 hodin ke zmenšení jejich poloměru o více než třetinu. Tento rozpor diskvalifikuje tyto výsledky z dalšího využití v mechanistických úvahách. Konverze výchozích látek v THF byla navíc i po 3 hodinách v řádu pouhých několika procent a proto se lze domnívat, že očekávané procesy fragmentace částic interakcí s výchozími látkami by se odehrávaly jen ve velmi malé míře.

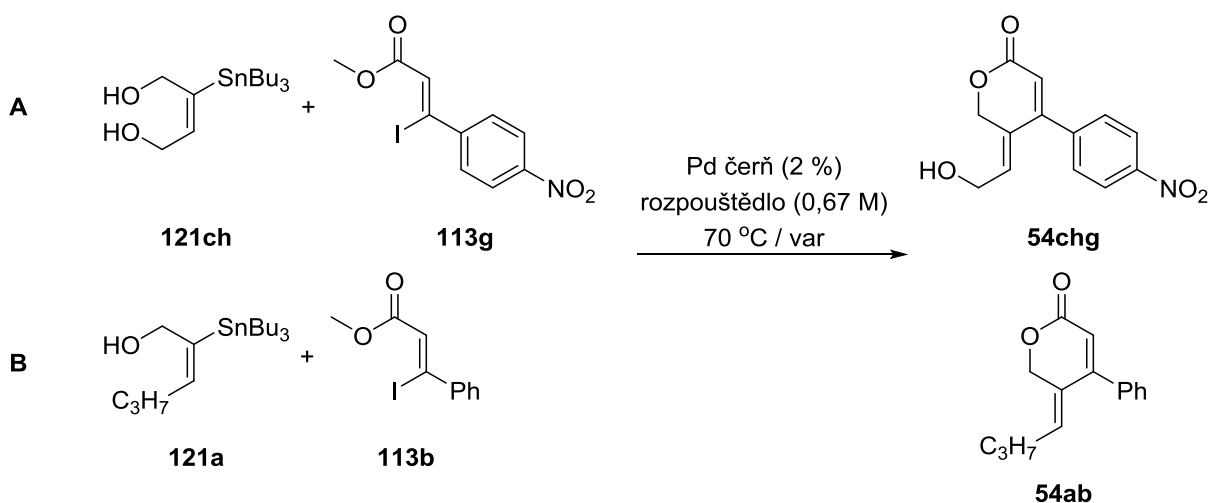
Dalším problémem je měřicí rozpětí přístroje (50-5000 nm). To nám znemožňuje pozorovat částice o průměru <50 nm, u nichž jsme předpokládali nejvyšší katalytickou aktivitu. Na druhou stranu jsme alespoň získali jasnou informaci o velikosti částic komerčně dostupné palladiové černi. Jejich průměr se pohybuje v relativně úzkém rozmezí 400-500 nm a lze tedy spolehlivě říci, že filtrace PTFE filtrem (100 nm) reakční směs těchto velkých částic bezpečně zbaví. Opět ale postrádáme informaci o případném výskytu částic s průměrem <50 nm v komerčním vzorku.

Na základě těchto faktů jsme se rozhodli nebrat tyto výsledky dále v úvahu. Vyloučili jsme pro naše účely také možnost použití elektronové mikroskopie. Vzhledem k nutnosti vzorek významně upravovat (např. odpařením rozpouštědel) před vlastním měřením, poskytuje elektronová mikroskopie pouze obraz vzorku po úpravě a nedává informaci o tom, co se děje „v roztoku“. Protože jsme počítali s možností účasti molekul rozpouštědla na stabilizaci reakčních intermediátů, postrádala pro nás tato technika jakýkoliv významnější benefit.

#### 3.1.2.10.5. Vliv rozpouštědla

Pro stanovení míry vlivu rozpouštědla jsme námi navržený proces testovali ve dvou modelových případech se třemi různými rozpouštědly. Směsi byly vždy zahřívány na 70 °C, pouze suspenze s THF byly zahřívány k varu. Výsledky shrnuje Tabulka 30.

Tabulka 30 Vliv rozpouštědla na reakční rychlost a výtěžek



Experiment	Rozpouštědlo	Čas (h)	Výtěžek (%)
A	DMF	3,3	72
	NMP	11	60
	THF <sup>a</sup>	6	74
B	DMF	1,5	92
	NMP	6	98
	THF <sup>a</sup>	6,5	68

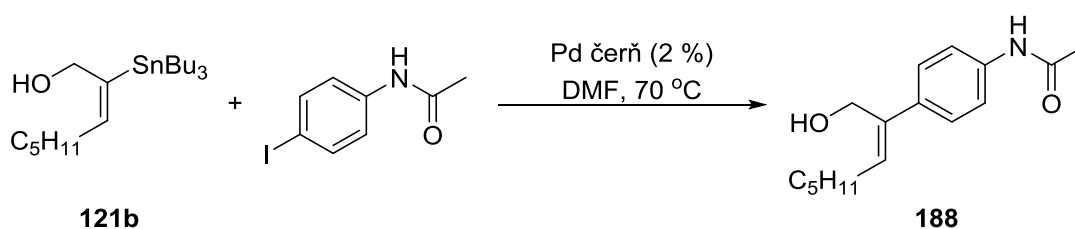
<sup>a</sup> – reakční směs zahřívána k varu

Protože všechny výchozí látky i produkty byly ve všech rozpouštědlech úplně rozpuštěny, můžeme z různorodých výtěžků a reakčních rychlostí usuzovat, že molekuly rozpouštědla se aktivně účastní procesu katalýzy. Mohou například přispívat ke stabilizaci reakčních intermediátů nebo katalytické *species* (což je ostatně velmi častou teorií zmiňovanou v literatuře).<sup>48,56</sup> Jedná se totiž o rozpouštědla s dobrými koordinačními vlastnostmi. Pro relativně nejkratší reakční časy spolu s vysokými výtěžky jsme jako standardní rozpouštědlo v dalších experimentech používali DMF. Reakce v THF byly v porovnání s ním výrazně pomalejší, což koreluje s malou konverzí výchozích látek u experimentů podrobených technice dynamického rozptylu světla (viz část 3.1.2.10.4.).

### 3.1.2.10.6. Testování vlivu aditiv

Je známo, že u Migita-Stilleho couplingu se může na reakčním čase i výtěžku pozitivně projevit přidavek různých solí, které mohou buď zvyšovat nukleofilitu katalytické částice pro oxidativní adici nebo aktivovat přítomný organokov pro transmetalaci (organocínitě sloučeniny jsou poměrně slabými nukleofily, viz část 1.2.1.5.). Na základě výše uvedených teorií jsme vybrali reakci, s jejímiž výsledky jsme nebyli zcela spokojeni (viz část 3.1.2.14.) a testovali přidavek LiCl, LiF a TBAF (Tabulka 31).

Tabulka 31 Vliv přidavku různých aditiv na průběh Migita-Stilleho couplingu



Experiment	Aditivum	Množství (%)	Čas (h)	Výtěžek (%)
A	-	-	48	68
B	LiCl	10	48	74
C	LiCl	300	24	82
D	LiF	300	44	84
E	TBAF	300	44	36

Z výsledků vyplývá, že přítomnost 300 % LiCl celou reakci urychlila a o 14 % se zvýšil i výtěžek. U LiF došlo sice také k navýšení výtěžku, ale reakční doba se prakticky nezměnila. Naopak přítomnost TBAF způsobila, že reakční směs obsahovala více vedlejších produktů a celkově se podařilo izolovat jen 36 % požadovaného produktu.

Na základě těchto výsledků se zdá, že v katalytickém procesu hraje roli kation i anion. Protože se v tomto případě jedná o výchozí látku, která je pro oxidativní adici mírně deaktivovaná ( $M^+$  efekt amidové skupiny), přítomnost  $Cl^-$  může zvyšovat reakční rychlost urychlením tohoto děje (oxidativní adici považujeme za krok určující rychlost celého procesu, což je sice u aryljodidů neobvyklé, ale dobře to koreluje s našimi mechanistickými pozorováními, kde předpokládáme účast procesu oxidativní adice při generování aktivní katalytické *species*). U LiF je výtěžek obdobný, ale reakční doba se nezkrátila. To nás vede k domněnce, že na celkový výtěžek má spíše vliv přítomnost  $Li^+$  kationtu nebo jiné vlastnosti LiCl, jako je především jeho schopnost zvýšit polaritu reakčního média jako celku.<sup>75</sup>

V tomto kontextu je zajímavé poznamenat, že Knochel v literatuře popisuje významné usnadnění inserce Zn do vazby C-X v přítomnosti LiCl.<sup>150</sup> O povaze tohoto jevu autoři jen spekulují, ale vyslovili teorii, že LiCl je schopen vytvářet se vznikajícím  $RZnX$  vysoce rozpustné komplexy  $RZnX \cdot LiCl$ , které jsou snáze „odmývány“ z povrchu kovu a umožňují tak rychlejší přístup dalších molekul substrátu do dalších povrchových aktivních sítí místo toho, aby docházelo k jejich kompetitivní deaktivaci. Protože naše pozorování dokazují, že v období indukční periody reakce dochází k interakci jedné nebo obou výchozích látek s povrchem kovu, může se podobný mechanismus uplatňovat i zde.

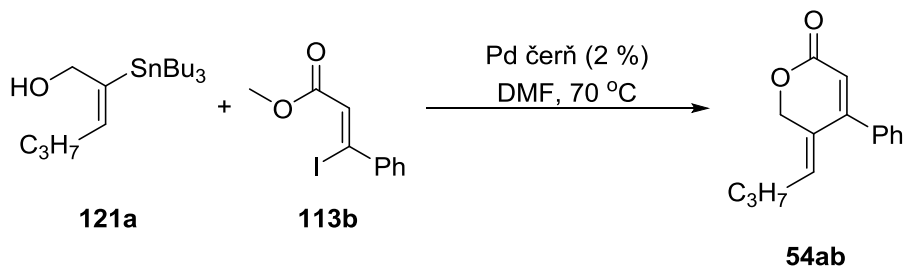
Výše uvedené poznatky jsme později aplikovali na další vybrané substráty (viz část 3.1.2.15.) a přínos přidavku LiCl se jednoznačně potvrdil.

### 3.1.2.10.7. Recyklovatelnost katalyzátoru

Z našich předchozích pozorování pomocí HPLC a ICP-MS bylo možné si vytvořit představu o tom, jak velká část navážky Pd čerň se skutečně účastní katalýzy. Protože se jedná řádově o desetiny promile, a s vědomím, že palladiová čerň zůstává ve směsi z větších částí nerozpuštěna a je možné ji velmi snadno odfiltrovat, pokusili jsme se tento katalyzátor recyklovat. To by jednu z nejlevnějších podob palladia učinilo atraktivnější pro využití v průmyslových procesech. Modelová reakce probíhala obdobně jako

v předchozích případech a poté, co TLC analýza naznačila úplnou konverzi jodakrylátu **113b**, bylo míchání vypnuto. Po dekantaci v chladničce (3 °C) byl supernatant odsát a palladiová čern zbylá v baňce byla využita pro další reakční cyklus. Celkem bylo provedeno pět opakování (Tabulka 32).

Tabulka 32 Recyklovatelnost Pd černi v couplingu



Cyklus	Reakční čas (h)	Výtěžek (%)
1.	1,5	92
2.	2	91
3.	2	86
4.	2	88
5.	2	87

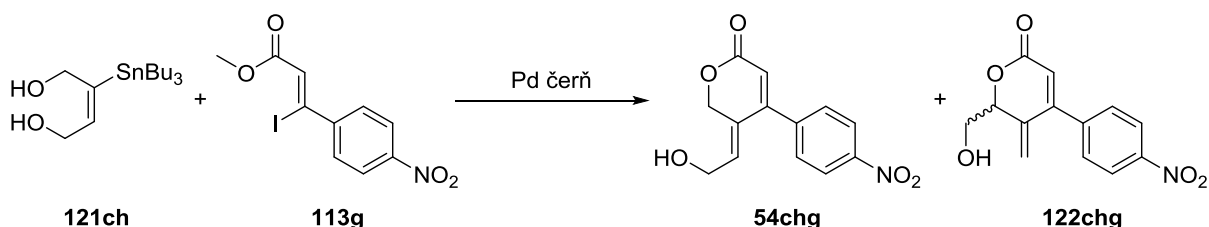
Získané výsledky dokazují, že i když došlo od 2. cyklu k mírnému prodloužení reakčního času, výtěžky jsou i po 5. cyklu srovnatelné.

### 3.1.2.10.8. Role atmosféry v navrženém procesu

Jako další aspekt katalýzy palladiovou černí jsme zkoumali roli atmosféry v tomto procesu. Při pilotních experimentech musel  $\text{O}_2$  nutně sloužit jako oxidant  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , resp. fosfinových ligandů, které dále nebyly schopny koordinovat atomy palladia a tak došlo k jejich precipitaci ve formě palladiové černi (viz část 3.1.2.5.). Chtěli jsme ale ověřit, zda by přístup atmosféry nemohl hrát v celém procesu ještě jinou roli (naše experimenty byly totiž standardně prováděny za přístupu vzduchu – to svědčí o tom, že samotný cross-coupling toleruje jeho přítomnost bez problémů).

Za tímto účelem byl navržen modelový experiment, v němž byly paralelně provedeny totožné reakce za stejných podmínek, ovšem u jedné z nich byl přístup atmosféry vyloučen přítomností argonové vrstvy (Tabulka 33).

Tabulka 33 Vliv atmosféry na rychlost reakce a distribuci produktů



Experiment	Přístup atm.	Reakční čas (h)	Celkový výtěžek (%)	Poměr 54:122
A	bez přístupu	2,5	82	79:21
B	s přístupem	2,5	74	100:0

Navzdory tomu, že literatura<sup>54,55</sup> uvádí pozitivní vliv O<sub>2</sub> na rychlost reakce, snad vlivem usnadnění oxidativní adice (resp. změnou jejího mechanismu z nukleofilní substituce na radikálovou), z Tabulky 33 je patrné, že v tomto případě poskytly oba experimenty srovnatelné výtěžky ve stejném čase.

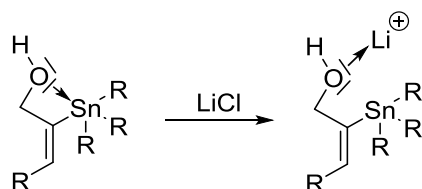
Z výsledků však vyplývá jiný zajímavý jev. Zatímco při nepřístupu atmosféry došlo při reakci k částečné allylické transpozici látky **54chg**, čímž vznikl vedlejší produkt **122chg** ve výtěžku téměř 17 % (byť znečištěn), u reakce v otevřené baňce byl tento jev zcela potlačen (navržený mechanismus viz části 3.1.2.2. a 3.1.3.). To naznačuje, že některá ze složek vzduchu inhibuje pravděpodobný vznik  $\mu^3$ -allylpalladiového komplexu z palladiové černi (další experimenty v části 3.1.3.3. a mimo rozsah této práce ukázaly, že transpozice probíhá i ve vodném prostředí a proto je rozhodujícím faktorem zřejmě právě O<sub>2</sub>).

Je zajímavé podotknout, že vliv přítomnosti atmosféry na loužení palladiových částic do roztoku mj. prezentoval Köhler v roce 2002.<sup>98a</sup> V tomto případě byl pro katalýzu použit systém Pd/C / DMAc / NaOAc při teplotě 100 °C a jednalo se o Heckovu reakci. Přítomnost atmosféry neměla přímý vliv na vlastní katalytickou aktivitu, ale za přístupu vzduchu docházelo k převedení výrazně vyššího množství Pd částic do roztoku v porovnání se směsí, která byla uchována v atmosféře argonu (26 %  $\times$  1,1 %).

#### 3.1.2.10.9. Vyloučení intramolekulární koordinace u stannylalkenů

Protože před vlastní aplikací optimalizovaných podmínek na sérii strukturně odlišných substrátů jsme protokol Stilleho couplingu katalyzovaného palladiovou černí testovali pouze na stannylalkenech stejného strukturního základu (Schéma 106), bylo možné učinit předpoklad, že se kyslík přítomný v molekule může částečně koordinovat do vakantního orbitalu cínu (i přesto, že by se jednalo o intermediát se čtyřčlenným kruhem) a deaktivovat substrát pro transmetalaci. Tím by se částečně vysvětlil efekt přidavku LiCl, kde by kation jako silně oxofilní částice tuto interakci přerušil a usnadnil tak průběh vlastní reakce.

Schéma 106



Abychom vyloučili možnost takového ovlivnění reakčního mechanismu, provedli jsme jednoduchý experiment. Pro simulaci reakčních podmínek jsme rozpustili jeden z odpovídajících stannylalkenů v DMF-*d*<sub>7</sub> a provedli měření <sup>119</sup>Sn NMR. Tentýž experiment jsme posléze zopakovali s přidavkem 3 ekv. LiCl. Pokud by totiž taková intramolekulární interakce mezi atomem cínu a kyslíku existovala, muselo by se její přerušování nutně projevit ve změně elektronového stínění jádra Sn a tím i ve změně jeho chemického posunu (Schéma 107).

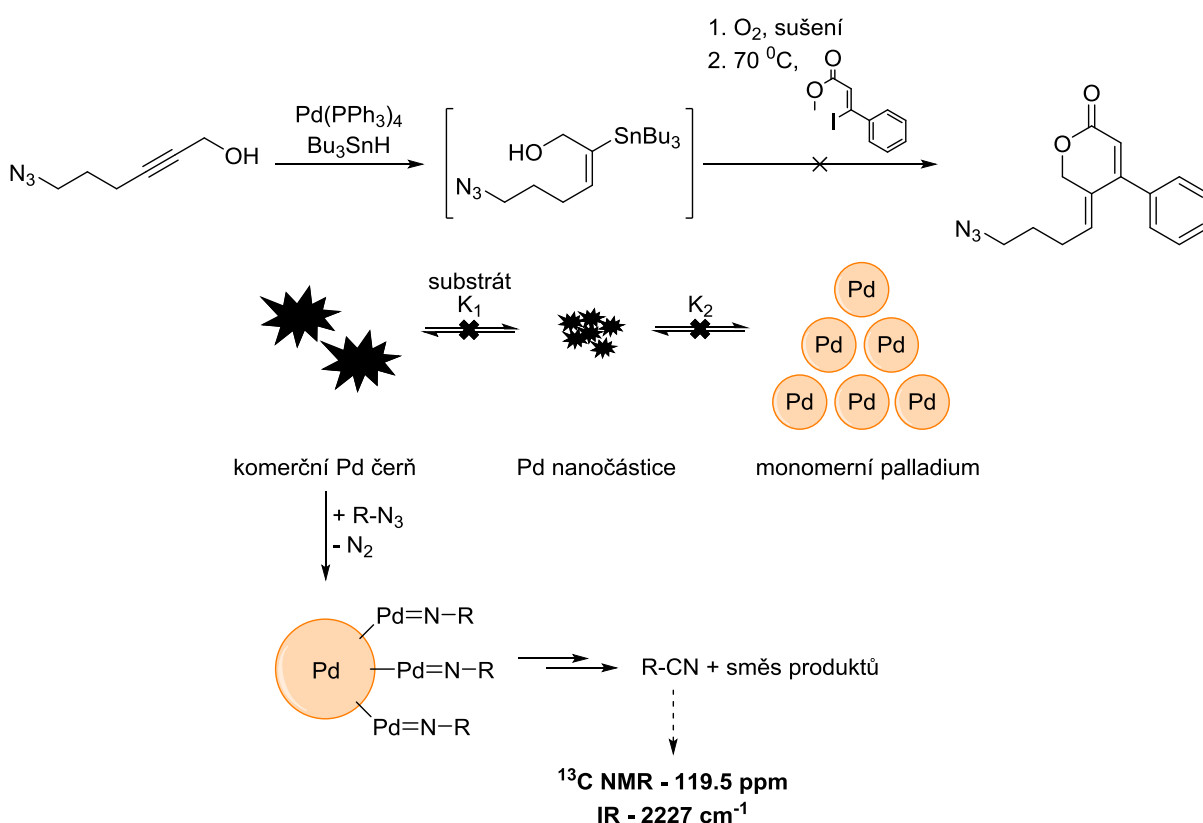






$\delta$  119.5 ppm; IR 2227  $\text{cm}^{-1}$ ; pro srovnání u propionitrilu:  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  120.7 ppm; IR 2247  $\text{cm}^{-1}$ ).<sup>151</sup> Tento jev lze vysvětlit vysokou afinitou skupiny  $\text{N}_3$  k povrchu palladiové černi, na kterém dochází zřejmě k rozkladu výchozí látky za vzniku směsi produktů, mezi nimiž je i analogický nitril. Tento jev byl popsán v roce 1975 Hayashim.<sup>152</sup> Protože relativně velké částice palladiové černi obsahují na svém povrchu jen menšinu celkového množství atomů, dojde zřejmě vlivem silné interakce s azidovou skupinou k zahlcení povrchových reaktivních míst, což zabrání vzniku katalytické *species* pro cross-coupling a tak zamezí i vzniku produktu (Schéma 108). V průběhu interakce s azidovou skupinou pak zřejmě dochází ke vzniku nitrenu, který se dále rozkládá na několik možných produktů.

Schéma 108



S ohledem na v současnosti používané metody otrávení katalyzátoru ( $\text{Hg}$  nebo  $\text{CS}_2$ )<sup>92</sup> a jejich nevýhody by se mohlo jednat o zajímavou alternativu azidu jako katalytického jedu pro heterogenní katalýzu (alespoň v případě Pd). Protože hydrostannylace trojně vazby přítomností této skupiny vůbec ovlivněna nebyla (a lze rozumně předpokládat, že se v tomto případě jedná čistě o homogenní katalýzu; viz části 3.1.1.2. a 3.1.2.7.), můžeme vycházet z toho, že silná interakce mezi *in situ* vznikající palladiovou černí a azidovou skupinou pomůže v určitých případech rozlišit mezi katalýzou homogenní a heterogenní. Tento jev bude proto podroben dalšímu zkoumání.

Produkt experimentů **Q** a **R** byl poměrně nestabilní. Při zahřívání na  $70^\circ\text{C}$  došlo ke konverzi substrátů za méně než 12 minut, ale izolovaný výtěžek byl velmi neuspokojivý. Tuto reakci bylo vzhledem k vysoké reaktivitě nesubstituovaného jodakrylátu možné provádět i při pokojové teplotě. Výtěžek se poté sice zvýšil, ale u produktu došlo k izomerizaci na dvojně vazbě (poměr izomerů cca 33:67 (*E*:*Z*) dle

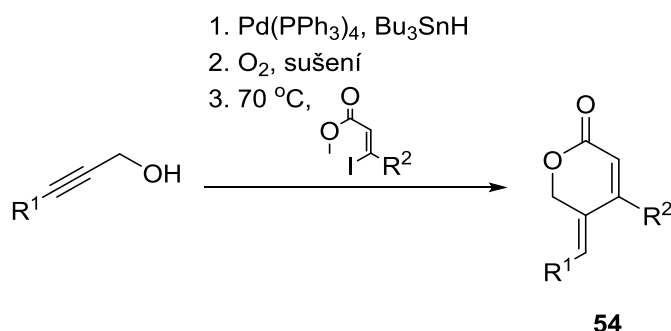
$^1\text{H}$  NMR). To je v souladu s našimi poznatkami o  $\beta$ -nesubstituovaných látkách této struktury (viz části 1.1.1.2., 1.1.1.3. a 3.1.1.9.). Navíc mohla být izomerizace ovlivněna faktem, že jako rozpouštědlo pro NMR analýzu byl zvolen  $\text{CDCl}_3$  pro experiment **Q** a DMSO pro experiment **R**.

V případě experimentu **S** jsme jako substrát použili terciární amin, což při zahřívání v přítomnosti jodakrylátu vedlo k jeho dehydrojodaci (tento jev byl pozorován i u Suzukiho cross-couplingu; viz část 3.1.2.17.). Tato domněnka se potvrdila přítomností signálů trojné vazby s charakteristickým posunem v  $^{13}\text{C}$  NMR spektru (84.9 a 82.2 ppm). Spektrum odpovídalo výchozímu methyl-3-(4-methoxykarbonylfenyl)propiolátu (viz experiment **B**, Tabulka 26, část 3.1.2.8.).

### 3.1.2.12. Aplikace vyvinuté metodologie – one-pot procedura

S ohledem na původní ideu maximálního zjednodušení syntézy (viz části 3.1.2.1. až 3.1.2.5.) a v návaznosti na bližší poznání principu katalýzy byla navržena one-pot varianta přípravy cílových laktonů pro případy, kde probíhá hydrostannylace s dostatečnou mírou regioselektivity. Ta zahrnovala standardně provedenou hydrostannylaci, po které byla reakční baňka otevřena a roztok po dobu 20 minut probubláván čistým  $\text{O}_2$ . Tento způsob se nám osvědčil více než použití syntetického vzduchu, protože jsme zjistili, že přítomnost nerozloženého  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_x$ , resp.  $\text{PPh}_3$  ve směsi výrazně zpomaluje následný coupling (viz část 3.1.2.5.). Poté byla rozpouštědla odpařena, směs stannylalkenů spolu s palladiovou černí převrstvena DMF a po přidavku příslušného jodakrylátu zahřáta na  $70^\circ\text{C}$ . Ve třech modelových experimentech poskytl tento postup uspokojivé výsledky (Tabulka 35).

Tabulka 35 One-pot procedura pro přípravu cílových laktonů

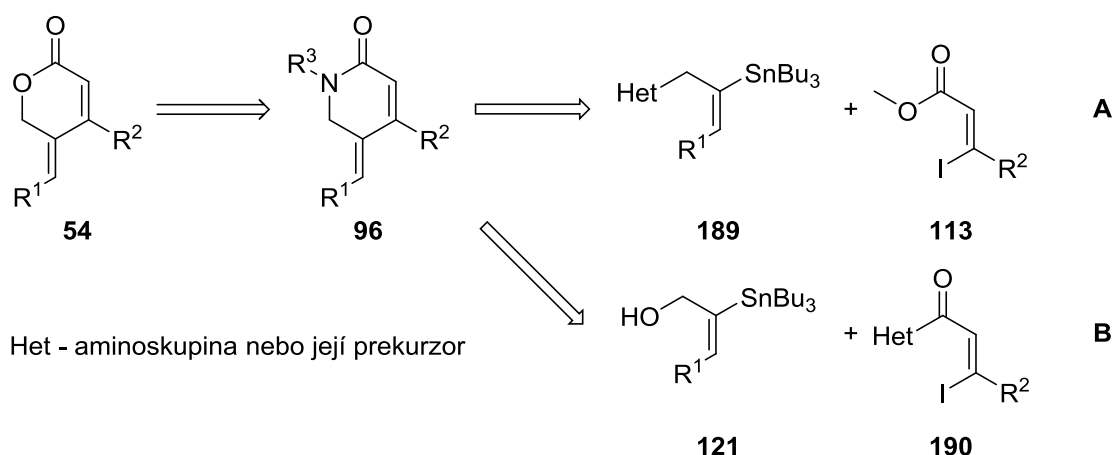


Experiment	Produkt	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Čas (Pd coupling; h)	Výtěžek (%)
<b>A</b>	<b>54ab</b>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	Ph	1,2	64
<b>B</b>	<b>54eh</b>	BocNH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	3,4-diClPh	3	40
<b>C</b>	<b>54bb</b>	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	Ph	1	64

### 3.1.2.13. Aplikace vyvinuté metodologie – laktamy

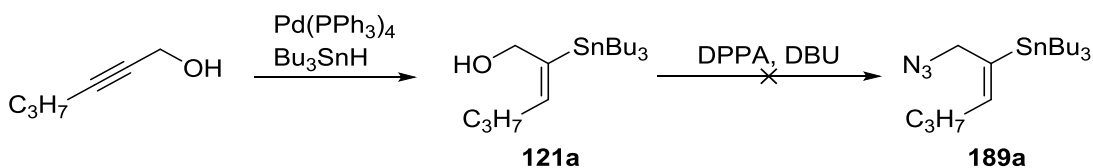
V rámci tohoto výzkumného projektu jsme se pokusili využít coupling katalyzovaný Pd černí také k syntéze laktamů obecné struktury **96** (Schéma 109). Za tímto účelem bylo nejprve nutné připravit vhodné syntetické prekurzory. V zásadě bylo možné dusík přítomný v konečném produktu do molekuly inkorporovat ve fragmentu organometalickém (**A**) nebo ve fragmentu jodakrylátovém (**B**). Instalace dusíku prostřednictvím reakce již vzniklého laktonu s dusíkatým nukleofilem se nám zdála nevhodná vzhledem k přítomnosti elektrofilních míst v těchto molekulách.

Schéma 109



V rámci této práce jsme se pokoušeli modifikovat složku pouze organometalickou (**A**). Za tímto účelem jsme stannylalken **121a** podrobili reakčním podmínkám dle Danishefského, které se nám osvědčily u analogických struktur obsahujících atom jodu místo tributylstannylové skupiny (Schéma 110; viz Schéma 52 a Tabulka 3, část 3.1.1.2.).<sup>118</sup> Účelem bylo zavést do prekurzoru pro coupling aminoskupinu maskovanou ve formě azidu. Výchozí látka však za daných podmínek vůbec nereagovala.

Schéma 110

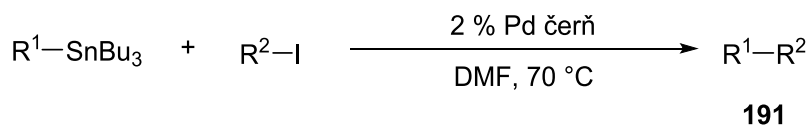


Vzhledem k pozdějšímu zjištění, že látky s azidovou skupinou by stejně nebyly vhodnými substráty pro reakce katalyzované palladiovou černí pro jejich interakci s katalyzátorem (viz část 3.1.2.11.), jsme tento přístup dále nerozvíjeli.

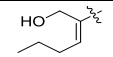
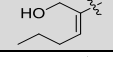
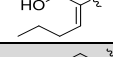
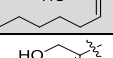
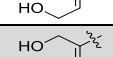
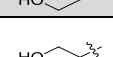
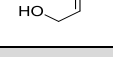
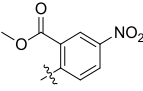
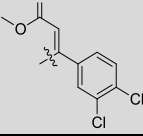
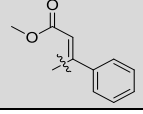
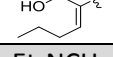
#### 3.1.2.14. Aplikace vyvinuté metodologie – obecná

Abychom se ujistili, že naše hypotéza není omezena na (*Z*)-3-jodakryláty, které jsou pro oxidativní adici velmi reaktivními elektrofilu, pokusili jsme se ji obdobně aplikovat na plejádu strukturně odlišných substrátů (Tabulka 36).

Tabulka 36 Aplikace vyvinuté metodologie – obecná



Experiment	Produkt	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Čas (h)	Výtěžek (%)
<b>A</b>	<b>191a</b>			0,4	92
<b>B</b>	<b>191b</b>		4-MeOCOPh	16	88

<b>C</b>	<b>191c</b>		4-O <sub>2</sub> NPh	3	85
<b>D</b>	<b>191d</b>		3,5-diNO <sub>2</sub> Ph	3,5	92
<b>E</b>	<b>191e</b>		2-MeOCOPh	42	59
<b>F<sup>a</sup></b>	<b>188</b>		4-AcNHPPh	48	68
<b>G<sup>b</sup></b>	<b>191f</b>		4-MeOPh	3,5	49
<b>H<sup>c</sup></b>	<b>191g</b>		2-MeOCOPh	29	53
<b>CH<sup>a,d</sup></b>	<b>191h</b>			4,5	50
<b>I<sup>e</sup></b>	<b>191ch</b>	Ph		4	96
<b>J<sup>d,e,f</sup></b>	<b>191i</b>	Ph	4-COHPPh	7,3	80
<b>K</b>	<b>191j</b>	2-furyl		0,2	96
<b>L</b>	<b>191k</b>		Ph	4,5	12
<b>M<sup>c</sup></b>	<b>191l</b>	Et <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub>	2-MeOCOPh	48	0

<sup>a</sup> – reakční teplota 90 °C; <sup>b</sup> – reakční teplota 110 °C; <sup>c</sup> – po 21 h byla reakční teplota zvýšena na 90 °C;

<sup>d</sup> – arylbromid byl využit jako výchozí látka; <sup>e</sup> – trimethyl(fenyl)cín byl využit jako výchozí látka;

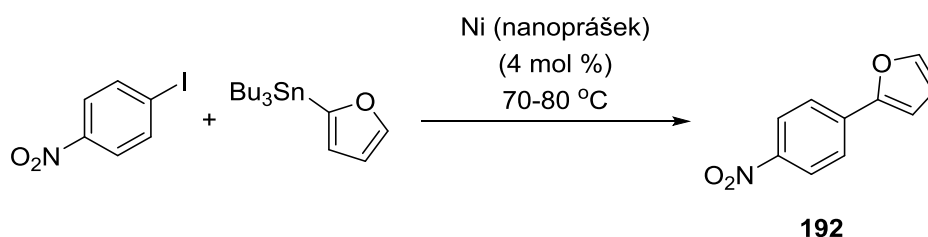
<sup>f</sup> – reakční teplota 100 °C

Výsledky ukazují, že náš postup není omezen jen na výše zmíněné výchozí látky, ale lze jej použít pro celou řadu dalších substrátů. Nižší výtěžky i delší reakční časy byly zaznamenány u elektrofilů deaktivovaných pro oxidativní adici (**F**, **G**). To je v souladu s naším poznatkem, že je tento proces klíčový pro *in situ* tvorbu katalytické *species*. Dalším zajímavým poznatkem je, že substráty na bázi benzenu s *ortho* substitucí rovněž poskytují jen průměrné výtěžky (**H**, **CH**). To může být důsledkem nutného přistoupení elektrofilu k povrchu částice palladiové černi před započítím katalýzy. Tento proces bude logicky znesnadňován stericky objemnější substitucí v *ortho* poloze.

Zajímavostí byl velmi nízký výtěžek reakce s prostým jodbenzenem (**L**). Tento jev si vysvětlujeme rozkladem výchozí látky v průběhu reakce nebo nevhodnou volbou zpracování reakční směsi. V experimentu **M** jsme se pak pokusili uplatnit připravený aminoalkenylstannan v reakci s methyl-2-jodbenzoátem, u kterého jsme předpokládali, že nebude podléhat dehydrohalogenaci (na rozdíl od výchozích látek na bázi jodakrylátu). Z reakční směsi se však žádný produkt izolovat nepodařilo.

V kontextu této kapitoly lze poznamenat, že jsme se pokoušeli na modelovém pokusu aplikovat i elementární nikl jako katalyzátor ve formě nanoprášku (Schéma 111). Využití elementárního niklu v katalýze by mohlo být velmi zajímavé pro jeho výrazně nižší cenu v porovnání s palladiem. TLC analýza i NMR naznačovaly, že ke konverzi na produkt postupně docházelo (reakce probíhala 22 hodin), ale vzhledem k velice podobným R<sub>f</sub> výchozího jodidu a produktu se nám bohužel tyto dvě látky nepovedlo oddělit.

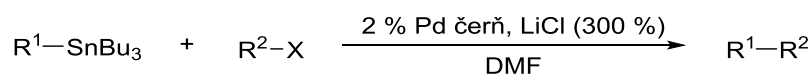
Schéma 111



### 3.1.2.15. Aplikace vyvinuté metodologie – vliv LiCl

Protože screening aditiv nám vyjevil přidavek LiCl jako slibnou modifikaci reakčních podmínek (viz část 3.1.2.10.6.), rozhodli jsme se ho aplikovat v reakcích, které poskytovaly nižší výtěžky nebo byl substrátem elektrofil se sníženou schopností podléhat oxidativní adici (Tabulka 37).

Tabulka 37 Aplikace vyvinuté metodologie – vliv LiCl



Experiment	Produkt	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Čas (h)	Výtěžek (%)
A <sup>a,b</sup>	54chg			1,8	75
B <sup>b,c</sup>	188		4-AcNPh	24	82
C <sup>b,d</sup>	191f		4-MeOPh	2	79
D <sup>e,f,g</sup>	191i	Ph	4-COHPH	5	91
E <sup>g,h,ch</sup>	191i	Ph	4-COHPH	6,5	60 (74 <sup>i</sup> )

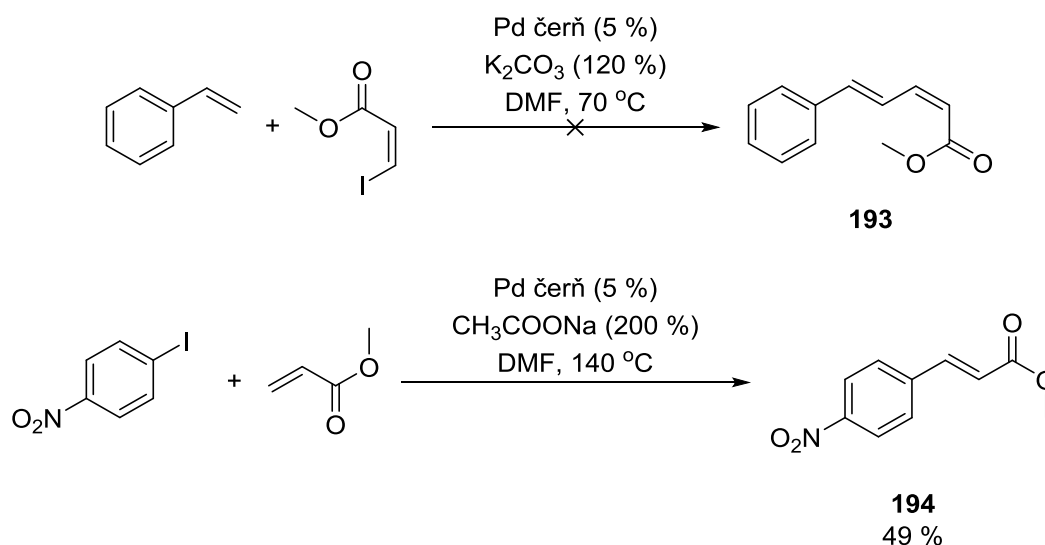
<sup>a</sup> – reakční teplota 70 °C; <sup>b</sup> – jodid byl využit jako výchozí látka; <sup>c</sup> – reakční teplota 90 °C; <sup>d</sup> – reakční teplota 110 °C; <sup>e</sup> – reakční teplota 100 °C; <sup>f</sup> – bromid byl využit jako výchozí látka; <sup>g</sup> – trimethyl(fenyl)cín byl využit jako výchozí látka; <sup>h</sup> – chlorid byl využit jako výchozí látka; <sup>ch</sup> – reakční teplota 140 °C; <sup>i</sup> – Pd čerň (4 %)

Z přehledu výsledků plyne, že přidavkem LiCl skutečně došlo v testovaných případech (A, B, C) ke zkrácení reakčních časů a zvýšení výtěžků (viz Tabulka 34, část 3.1.2.11. a Tabulka 36, část 3.1.2.14.). Navíc se nám za těchto podmínek při zvýšení reakční teploty podařilo provést coupling aktivovaného arylbromidu (D) ve vynikajícím výtěžku a také aktivovaného arylchloridu (E) ve velmi uspokojivém výtěžku, který bylo navíc možno při použití 4 % palladiové čerňi dále zvýšit na dobrých 74 %.

### 3.1.2.16. Aplikace vyvinuté metodologie – Mizoroki-Heckova reakce

Z literatury je známa řada příkladů, které uvádějí možné zapojení kovového palladia do katalýzy Heckovy reakce (viz část 1.2.2.).<sup>74,80,87,90,91b,c,96,98-101,104c</sup> Rozhodli jsme se proto krátce otestovat palladiovou čerň jako možný katalyzátor pro tento typ syntéz. V tomto směru byly učiněny dva experimenty s odlišnými substráty i reakčními podmínkami (Schéma 112).

Schéma 112

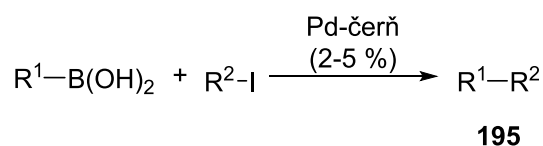


V prvním případě se nám produkt izolovat nepodařilo, zatímco v případě druhém jsme izolovali 49 % odpovídajícího produktu, který byl kontaminován stopami *cis*-izomeru. Z časových důvodů nebyly zatím provedeny hlubší optimalizační studie, ale výsledky těchto pilotních experimentů naznačují, že by při správné volbě podmínek bylo možné využívat palladiovou čerň i v Heckových reakcích.

### 3.1.2.17. Aplikace vyvinuté metodologie – Suzuki-Miyaurův cross-coupling


Obdobně jako u Heckovy reakce jsou z literatury známy případy využití katalyzátorů heterogenních či homogenních s pravděpodobnou účastí heterogenních částic i v Suzukiho cross-couplingu (viz část 1.2.2.).<sup>81,84,88,89,97,103b,104c-f</sup> Protože tento typ couplingu patří k průmyslově nejperspektivnějším, pokusili jsme se opět aplikovat palladiovou čerň jako katalyzátor. Pro podobný protokol jsme dokonce objevili precedent v literatuře,<sup>153</sup> ačkoliv byl aplikován jen na několika málo substrátech a množství „katalyzátoru“ zde dosahovalo až 50 % a navíc reakční směs obsahovala  $\text{Bu}_4\text{NBr}$ , který může ovlivňovat stabilitu nanočástic v roztoku. Proces byl testován na několika modelových reakcích (Tabulka 38).

Tabulka 38 Aplikace vyvinuté metodologie – Suzukiho cross-coupling



Experiment (produkt)	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Báze (%)	Rozpouštědla	teplota (°C)	Čas (h)	Výtěžek (%)
<b>A<sup>a,b</sup> (195a)</b>	Ph		$\text{CH}_3\text{COONa}$ (300)	$\text{DMF}/\text{H}_2\text{O}$ (5:1)	70	25	-
<b>B<sup>b</sup> (195a)</b>	Ph		$\text{NaF}$ (300)	$\text{DMF}/\text{H}_2\text{O}$ (5:1)	70	25	0
<b>C<sup>c</sup> (195b)</b>	Ph	4-O <sub>2</sub> NPh	$\text{K}_2\text{CO}_3$ (300)	$\text{DMF}/\text{H}_2\text{O}$ (5:1)	80	5	98



<b>D<sup>c,d</sup> (195c)</b>		3,4-diClPh	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (200)	DMF/H <sub>2</sub> O (95:5)	80-110	21	0
<b>E<sup>c,d</sup> (195d)</b>	3-MeOPh	4-AcNPh	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (200)	DMF/H <sub>2</sub> O (95:5)	80-110	21	0
<b>F<sup>c,e</sup> (195e)</b>	Ph	3,4-diClPh	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (300)	DMF/H <sub>2</sub> O (9:1)	130-r.t.	25	0

<sup>a</sup> – izolováno 79 % produktu dehydrojodace akrylátu; <sup>b</sup> – 5 % Pd černi; <sup>c</sup> – 2 % Pd černi; <sup>d</sup> – po 6 h teplota zvýšena z 80 °C na 110 °C; <sup>e</sup> – po 6 h zahřívání vypnuto

Experimenty **A** a **B** přinesly zajímavé výsledky. Vyplývá z nich totiž, že při zahřívání výchozího akrylátu v přítomnosti octanu sodného docházelo preferenčně k jeho dehydrojodaci za vzniku odpovídajícího alkynoátu. V přítomnosti NaF byly hlavními složkami reakční směsi i po 25 hodinách pouze výchozí látky, i když NMR analýza naznačovala, že by směs mohla obsahovat také stopy produktu. Experiment **C** s aktivovaným derivátem jodbenzenu naopak poskytl téměř kvantitativní výtěžek již po 5 hodinách. V dalších experimentech (**D**, **E**, **F**) sice došlo k vymizení výchozích látek, ale nepodařilo se izolovat žádnou látku, která by obsahovala předpokládané strukturní fragmenty. U experimentu **E** navíc zřejmě došlo k deacetylaci jednoho ze substrátů.

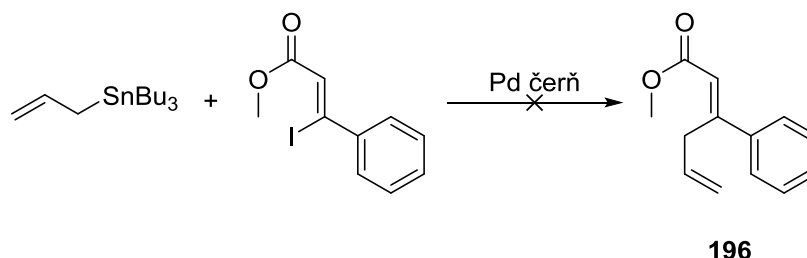
V rámci této práce chybí systematická studie odlišných reakčních podmínek, ale výsledek experimentu **C** naznačuje, že v principu je možné palladiovou černí pro účely Suzukiho couplingu použít.

### 3.1.2.18. Aplikace vyvinuté metodologie – reakce s allylcínicími sloučeninami

Námi vyvinutý protokol jsme se pokusili také využít v modelové reakci, kdy jeden ze substrátů je allylcínicí sloučenina a připravit tak zajímavý synton v podobě 2,5-dienoátu **196** (Schéma 113). Z reakční směsi se nám však podařilo izolovat jen složitou směs sloučenin zahrnující výchozí jodakrylát a další strukturně příbuzné sloučeniny.

Pokusili jsme se tento protokol optimalizovat přidávkem maleinanhydridu, protože z literatury vyplývá,<sup>48,154</sup> že rychlost-určujícím krokem při reakcích s allylovými nukleofily je reduktivní eliminace a ta může být urychlena právě přidávkem elektron-deficitního olefinu. Při tomto experimentu jsme překvapivě pozorovali vymizení pevného podílu z reakční směsi za vzniku sytě žlutého homogenního roztoku. Tento jev si vysvětlujeme vznikem rozpustného komplexu Pd(maleinanhydrid)<sub>x</sub>. Ani po této modifikaci se nám ale nepodařilo žádaný produkt izolovat.

Schéma 113

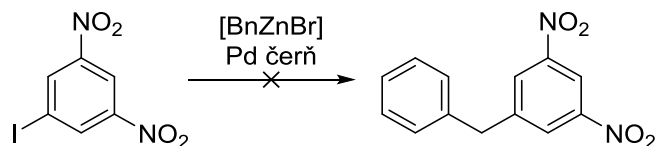


### 3.1.2.19. Aplikace vyvinuté metodologie – Negishiho cross-coupling

Pokusili jsme se vyhodnotit, zda je možné dosáhnout námi navrženým přístupem také vzniku vazby C(sp<sup>2</sup>)-C(sp<sup>3</sup>), resp. provést benzylaci a za tímto účelem jsme využili procesních podmínek Negishiho couplingu (Schéma 114). Organozinečnatá sloučenina byla generována *in situ* z benzylbromidu pomocí

aktivovaného zinku nebo byl použit komerčně dostupný benzylzinkbromid. TLC analýza po 24 hodinách sice naznačila konverzi výchozího aryljodidu a vznik nového produktu, ale po jeho izolaci z NMR spektra vyplynulo, že se jedná o nedělitelnou směs látek.

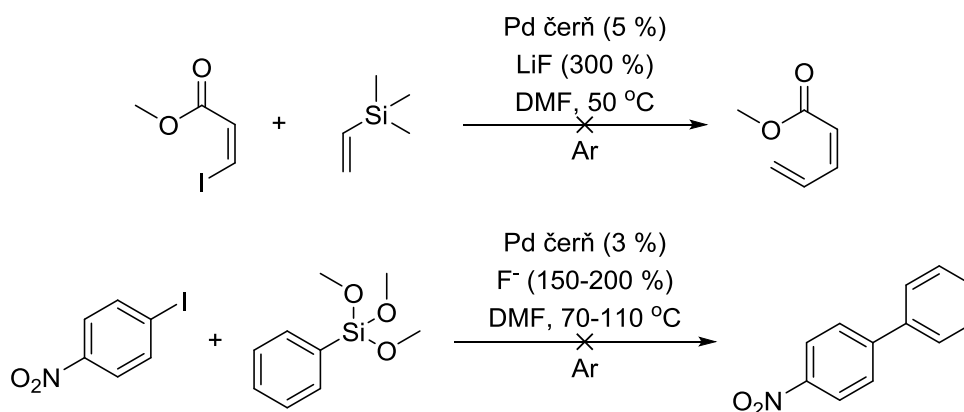
Schéma 114



### 3.1.2.20 Aplikace vyvinuté metodologie – Hiyamův cross-coupling

Katalýzu palladiovou čerňi jsme se rovněž pokusili využít v reakcích organokřemičitých sloučenin. Z našich předchozích experimentů (viz část 3.1.2.17.) jsme již věděli, že v přítomnosti fluoridů nedochází u jodakrylátů k dehydrohalogenaci ani při zahřívání směsi na 70 °C a právě toho jsme chtěli v této reakci využít. Žádaný produkt couplingu s vinyl(trimethyl)silanem se nám však izolovat nepodařilo. Pokusili jsme se proto provést reakci s chemicky odolnějším a pro oxidativní adici aktivovaným 1-jod-4-nitrobenzenem. Reakčním partnerem mu byl derivát fenylsilantriolu, který by měl snáze podléhat transmetalaci (Schéma 115). Ani v tomto případě jsme však nebyli úspěšní, a to i přesto, že byly použity vyšší reakční teploty (jako zdroje F<sup>-</sup> byly použity sloučeniny LiF a TBAF; v případě LiF byly v reakční směsi pozorovány pouze výchozí látky, zatímco v přítomnosti TBAF docházelo k jisté míře konverze, ale vznikala složitá směs špatně dělitelných produktů). Z časových důvodů nebyla ani zde provedena detailní optimalizace reakčních podmínek.

Schéma 115

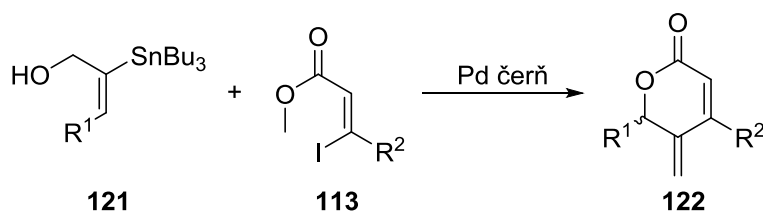


### 3.1.2.21. Syntetické modifikace připravených laktonů

Abychom prozkoumali reaktivitu připravených laktonových struktur, pokusili jsme se o jejich syntetickou úpravu na modelovém příkladu etherifikace alkoholu **54chb** allylbromidem (Schéma 116). Bohužel se nám podařilo izolovat jen složitou směs produktů, které nebylo možné identifikovat (zároveň byla pozorována změna barvy reakční směsi). Domníváme se, že mohlo docházet k oligo- či polymerizaci výchozí látky a proto bude nutné napříště zvolit mírnější reakční podmínky.

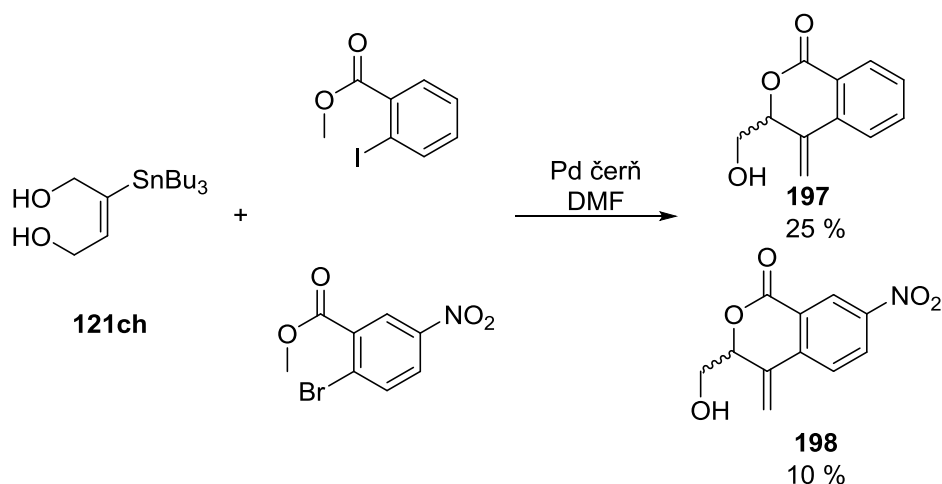


Tabulka 39 Intramolekulární přesmyk v katalýze palladiovou černí



Experiment	Produkt	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Rozpouštědlo	Výtěžek (%)
A	<b>122chf</b>	CH <sub>2</sub> OH	4-MeOCOPh	DMF	9
B	<b>122chg</b>	CH <sub>2</sub> OH	4-O <sub>2</sub> NPh	DMF	17

Schéma 118



Přítomnost těchto látek přináší do našich dosavadních mechanistických úvah o katalýze palladiovou černí další zajímavý element. Pokud budeme v dalších úvahách vycházet z předpokladu, že allylová transpozice je katalyzována mnohem lépe homogenním než heterogenním typem katalyzátorů (viz části 3.1.2.5. a 3.1.2.10.8.), lze přítomnost izomerního produktu ve výše uvedených případech vysvětlit dvěma základními způsoby:

- I heterogenní částice jsou za určitých podmínek schopny katalyzovat tento typ reakcí, ať už se jedná o velké heterogenní částice nebo nanočástice (<100 nm v průměru). Ačkoliv se zatím jedná o méně probádanou kapitolu, heterogenní katalyzátory již byly pro Tsuji-Trostovu allylaci také použity.<sup>155d</sup> Otázkou zůstává, co je v těchto publikovaných případech vlastní katalytickou *species* pro reakci.
- V průběhu katalýzy dochází k „odmývání“ atomů palladia z povrchu velkých částic za vzniku allylových komplexů s atomárním palladiem a jedná se tedy vlastně o homogenní katalýzu s heterogenní složkou.

Pokud si důkladně prostudujeme strukturu vzniklých laktonů, můžeme vidět, že se oproti analogickým molekulám, kde vznik izomerního produktu pozorován nebyl, jedná o struktury s hydroxymethylovou substitucí, které navíc obsahují substituenty se silně elektron-akceptorními vlastnostmi v poloze β nebo je uhlík C2 allylového uskupení benzylový. Tyto faktory mohou zvyšovat jejich reaktivitu a

podporovat tak interakci s povrchem přítomného kovu. Zda může mít na průběh takové reakce vliv i přítomnost/nepřítomnost atmosféry, by bylo třeba podrobit důkladnějšímu zkoumání (experiment v části 3.1.2.10.8. byl proveden pouze jednou).

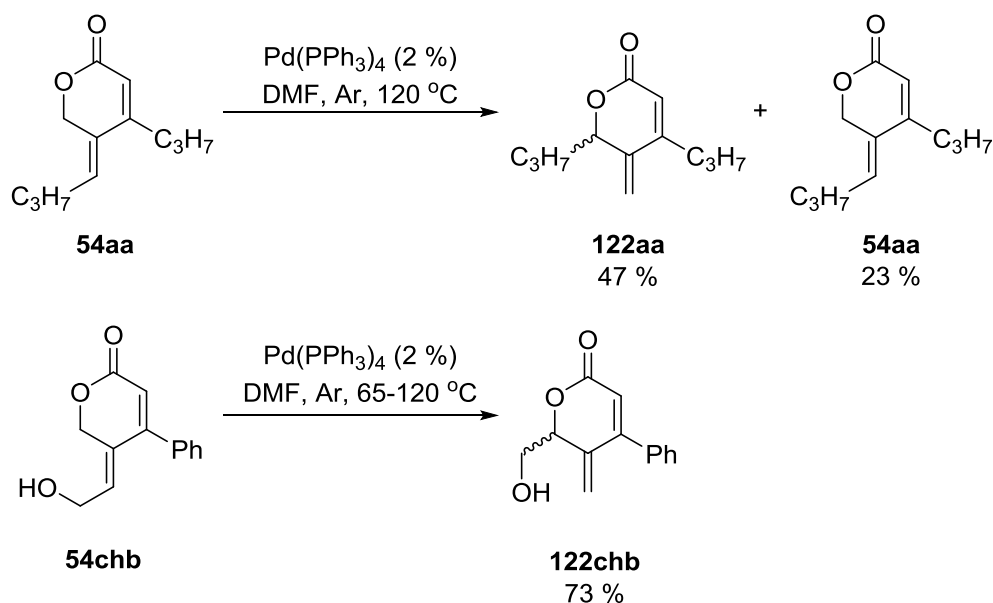
Podstatu mechanismu vzniku látek **122** v interakci s palladiovou černí by bylo zapotřebí hlouběji prozkoumat, protože tyto příklady mohou sloužit jako sonda do mechanismu katalýzy Pd černí v DMF. Pokud by totiž pro vznik takových polysubstituovaných laktonů platila představa o čistě homogenní katalýze s heterogenní složkou, mohlo by to podpořit předpoklad, že vlastní Migita-Stilleho coupling je katalyzován spíše nanočásticemi než jednotlivými komplexovanými atomy palladia.

### 3.1.3.2. Důkazy podporující mechanismus intramolekulární Tsuji-Trostovy reakce

Abychom naše dříve vyslovené domněnky o vzniku sloučenin obecné struktury **122** potvrdili, provedli jsme několik experimentů. V první řadě jsme se pokusili pozorovaný přesmyk provést na izolované struktuře typu **54**. Modelová sloučenina **54aa** byla spolu s Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> a DMF umístěna do baňky, abychom simulovali podmínky v reakční směsi při pilotních couplingových experimentech (Schéma 119; viz část 3.1.2.2. a 3.1.2.3.). Směs byla poté zahřáta na 120 °C a po 4 hodinách TLC analýza skutečně ukázala vznik nového produktu. Látka byla izolována a její analýza potvrdila, že se jedná o předpokládaný produkt **122aa**. Celkový výtěžek 70 % ovšem naznačoval, že při poměrně vysoké teplotě dochází ve směsi k částečnému rozkladu substrátu a/nebo produktu.

V další fázi jsme se proto pokusili reakční teplotu snížit. Substrát **54chb** byl analogickým způsobem zahříván na 65 °C v přítomnosti katalyzátoru. Tyto podmínky, ani následné zvýšení teploty na 95 °C, ale ke vzniku produktu nevedly. Teprve po dosažení 120 °C došlo během jedné hodiny k takřka úplné konverzi výchozí látky. Produkt **122chb** byl izolován jako jediný ve výtěžku 73 %, což dobře korespondovalo s celkovým výtěžkem předchozího experimentu.

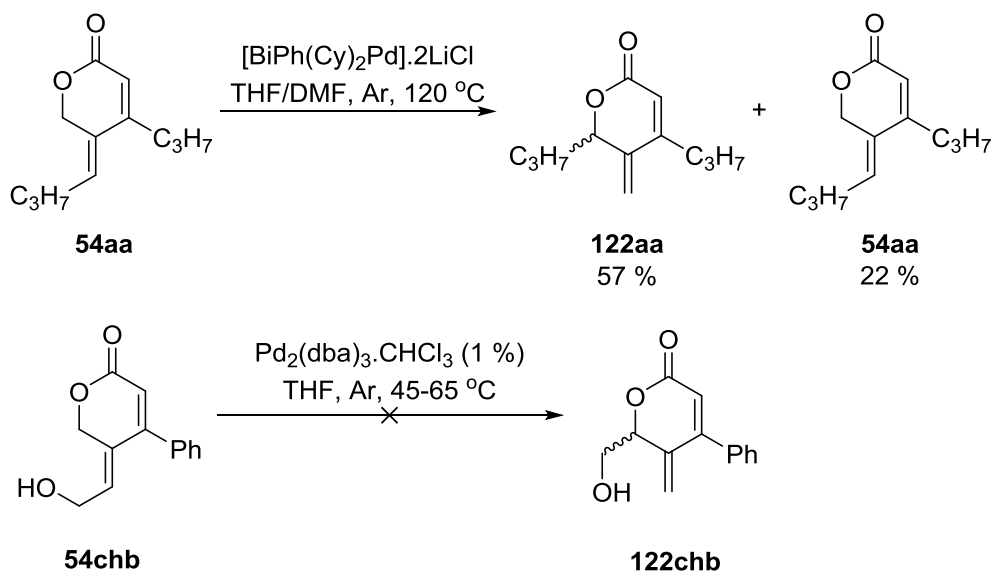
Schéma 119



Pro srovnání jsme provedli analogický experiment za použití BiPh(Cy)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> předredukovaného BuLi, k němuž jsme při -30 °C přidali roztok výchozí látky. Zajímavostí bylo, že po 2 hodinách bylo možné pozorovat určitou míru konverze výchozí látky na produkt už při pokojové teplotě. Přesto byla reakční

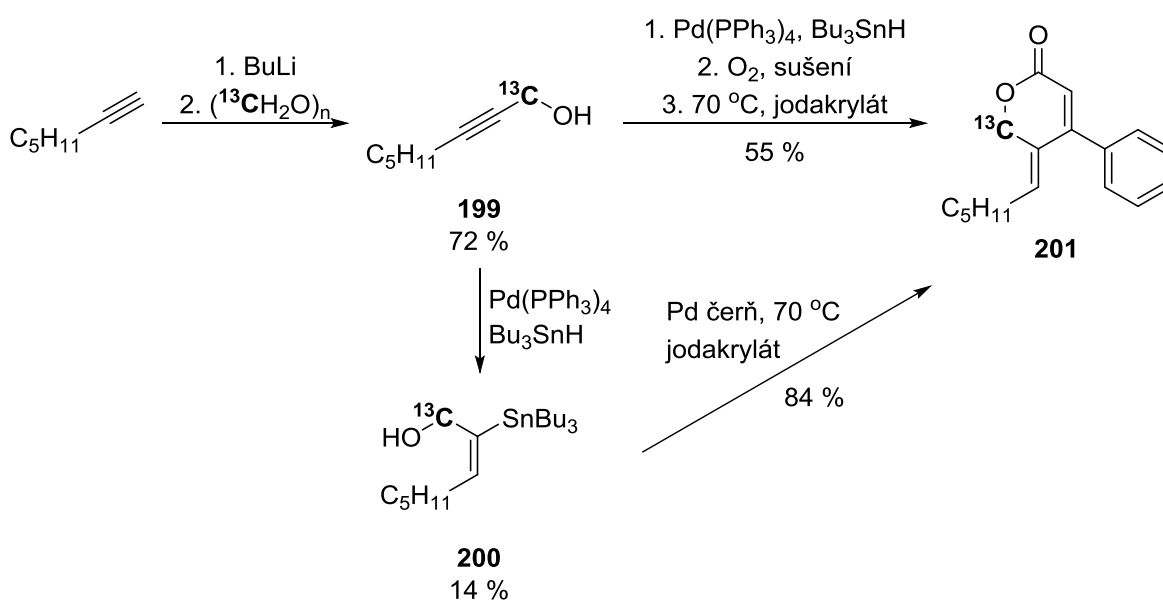
směs zahřáta na 120 °C po dobu 40 minut a následně jsme izolovali směs výchozí látky a produktu v celkovém výtěžku 79 % (Schéma 120). Tyto výsledky naznačily možnost další optimalizace reakčních podmínek. Je zajímavé, že použití  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  bez přidavku dalších ligandů v THF při nižších teplotách nevedlo k žádné konverzi substrátu **54chb**.

Schéma 120



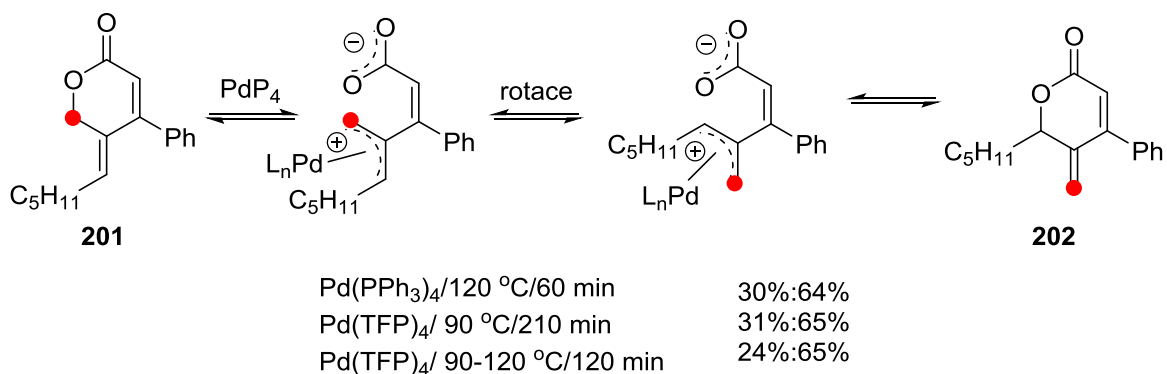
Z uvedených pozorování bylo zřejmé, že látky obecné konstituce **122** jsou skutečně přímo odvozeny od svých izomerů **54** prostřednictvím Pd katalyzované transpozice. Abychom naši mechanistickou teorii dále podpořili, provedli jsme experiment s derivátem obohaceným izotopem uhlíku  $^{13}\text{C}$  v jedné specifické pozici. Syntéza této látky a jejích prekurzorů byla analogická reakcím uvedeným v části 3.1.2. této práce a byly při ní využity postupná výstavba kruhu i one-pot protokol (Schéma 121).

Schéma 121



Značený lakton **201** pak byl podroben dříve aplikovaným podmínkám za vzniku produktu přesmyku **202**. Změna umístění polohy obohacené izotopem uhlíku  $^{13}\text{C}$  byla přesně v souladu s navrženým mechanismem (Schéma 122 – tato pozice je vyznačena). Zajímavostí bylo, že při využití katalyzátoru s TFP jsme dosáhli totožného výtěžku produktu za mírnějších podmínek. Pokud však byla taková směs zahřívána 1 hodinu na  $90\text{ }^\circ\text{C}$  a 1 hodinu na  $120\text{ }^\circ\text{C}$ , konverze na produkt se sice zrychlila, ale je už také patrné snížení celkového výtěžku.

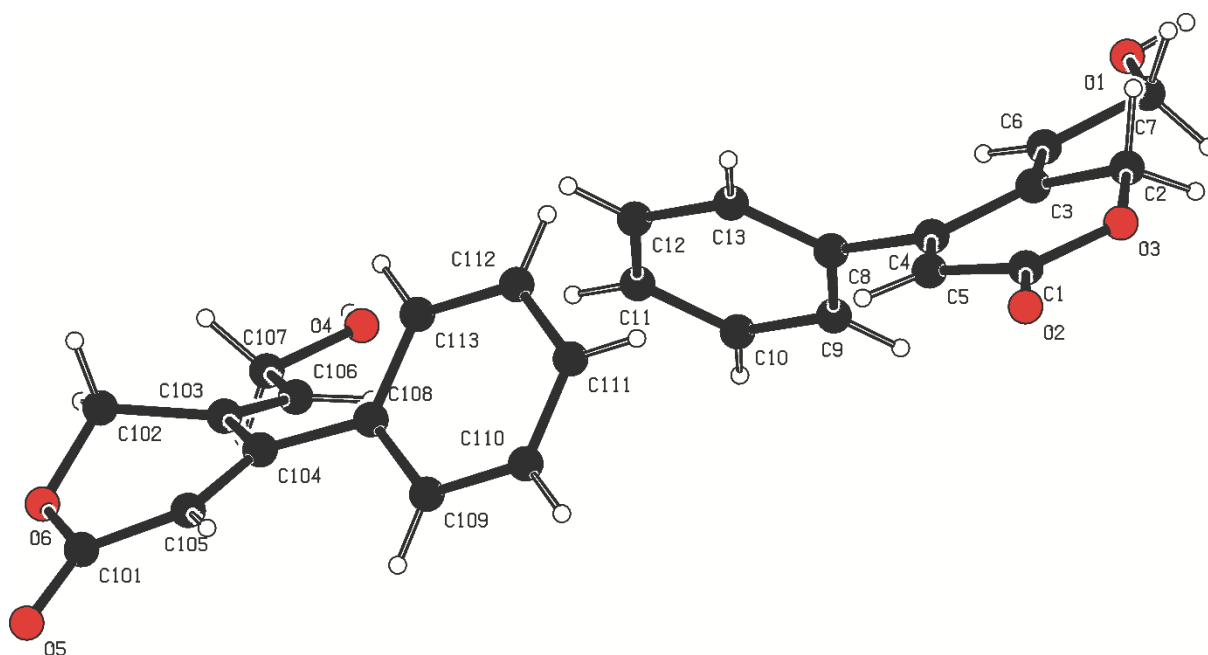
Schéma 122



Abychom se přesvědčili, že se skutečně jedná o rovnovážný proces, značenou molekulu **202** jsme spolu s Pd(TFP)<sub>4</sub> 2 hodiny zahřívali na  $60\text{ }^\circ\text{C}$  v DMF. TLC i NMR analýza jasně ukázaly, že velmi pomalu dochází k částečné zpětné konverzi substrátu na látku **201** (dle  $^1\text{H}$  NMR byl zjištěn obsah cca 3 %).

Na tomto místě je nutné zmínit, že v literatuře byl vysloven předpoklad, který námi navržený reakční mechanismus zpochybňuje.<sup>156</sup> Jedná se o stereoelektronové poměry nutné pro vznik  $\mu^3$ -allylpalladiového komplexu z příslušného substrátu. Kočovský a Farthing ve své práci postulují, že pro vznik allylpalladiového komplexu je nutné, aby  $\pi$ -orbitály příslušné dvojně vazby byly v rovině se  $\sigma$ -vazbou odstupující skupiny nebo aby byl úhel mezi rovinami tvořenými těmito elementy maximálně cca  $30^\circ$ . U acyklických substrátů s volnou otáčivostí v prostoru není těžké si takovou situaci představit. U laktonů typu **54** se však jedná o sloučeniny, jejichž otáčivost je přítomností kruhu omezena. Z rentgenové krystalografie modelové sloučeniny **54chb** bylo zjištěno, že mřížka obsahuje dva konformery, ale ani jeden z nich tento postulát nesplňuje (Obrázek 23). Vypočtené úhly jsou  $42,28^\circ$  a  $80,19^\circ$ . I když rentgenová analýza neposkytuje žádnou informaci o tom, co se děje v roztoku, je možné, že celý mechanismus by mohl být poněkud komplexnější. Je ale také možné, že zmíněný postulát v dané podobě jednoduše neplatí.<sup>157</sup>

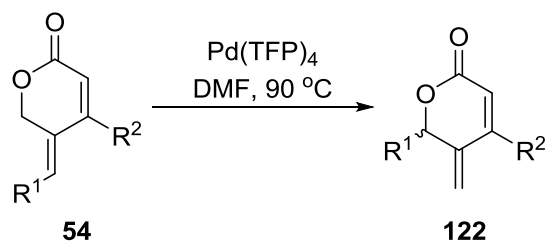
Obrázek 23 Krystalová struktura laktonu **54chb**



### 3.1.3.3. Optimalizace procesu allylové transpozice

V další fázi experimentování jsme se rozhodli detailněji prozkoumat vhodnost zvolených reakčních podmínek včetně možnosti vývoje asymetrické varianty. Z předchozích výsledků vyplývalo, že Pd(TFP)<sub>4</sub> bude jako vzor katalytického systému nejvhodnější, protože umožňuje reakci za mírnějších podmínek (racemická povaha produktů byla potvrzena měřením optické otáčivosti). Tento předpoklad jsme ověřili na třech připravených látkách (Tabulka 40).

Tabulka 40 Optimalizace allylové transpozice

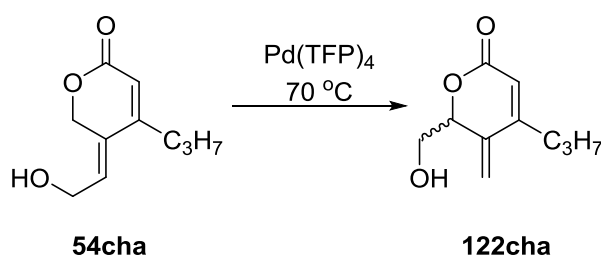


Experiment	Produkt	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Čas (h)	Výtěžek (%)
A	<b>122chb</b>	CH <sub>2</sub> OH	Ph	1,5	86
B	<b>122ab</b>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	Ph	3,5	63
C	<b>122bb</b>	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	Ph	3,5	65

V další fázi pokusů jsme se soustředili na vliv rozpouštědla na průběh této reakce (Tabulka 41). S ohledem na přítomnost chirálního centra jsme jako výchozí teplotu pro tyto experimenty stanovili 70 °C a průběh jsme hodnotili pomocí <sup>1</sup>H NMR.



Tabulka 41 Vliv rozpouštědel na allylovou transpozici

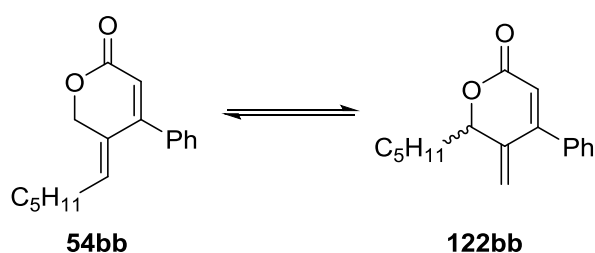


Rozpouštědlo	Poměr 54cha:122cha (%)
toluen	38:62
DMF	100:0
MeCN	9:91
MeOH	6:94
aceton	7:93
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	4:96
EtOAc	34:66
THF	94:6
hexan	7:93
voda	0:100
EtOH	7:93

Z Tabulky 41 vyplývá, že při teplotě 70 °C reakce v DMF ani THF vůbec neprobíhá. Nejlepších výsledků se podařilo dosáhnout ve vodě a MeCN, ale srovnatelné výsledky přinesly i alkoholy (MeOH, EtOH), aceton a dichlormethan. V případě hexanu byl sice poměr také příznivý, ale v reakční směsi došlo ke vzniku černé sraženiny, která naznačovala rozklad organické hmoty, a proto jsme jej z dalšího testování vyřadili. Překvapivý byl vynikající výsledek dosažený ve vodě s ohledem na to, že se jednalo o suspenzi a výchozí látka i katalyzátor musely být rozpuštěny jen v omezené míře. Tento pokus také potvrdil, že vzdušná vlhkost nebrání vzniku  $\mu^3$ -allylpalladiového komplexu.

V návaznosti na tuto optimalizaci jsme jako vhodné rozpouštědlo pro pilotní testování enantioselektivního přístupu zvolili acetonitril ve směsi s CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (s jednou výjimkou), protože bylo možné předpokládat, že tato rozpouštědla budou solvatovat široké spektrum struktur s odlišnou periferní substitucí. Jako prekurzory chirálního Pd-katalyzátoru jsme použili buď Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>.CHCl<sub>3</sub> nebo [(allyl)PdCl]<sub>2</sub> a jako chirální diskriminant různé typy chirálních ligandů nebo byly využity některé již prefabrikované katalyzátory. Výsledky s reakčními podmínkami jsou shrnuty v Tabulce 42.

Tabulka 42 Pokusy o enantioselektivní allylovou transpozici

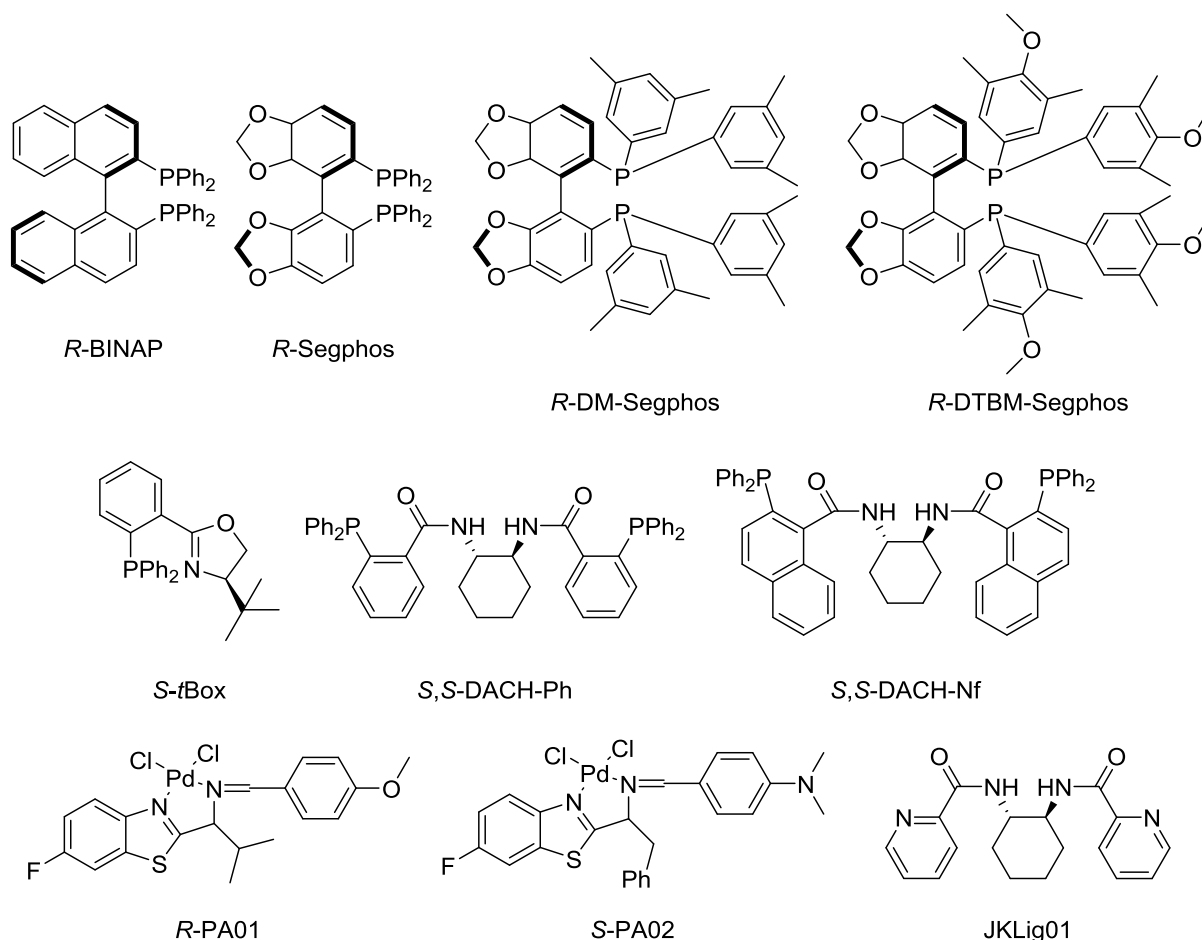


Experiment	Kat. (5 %)	Ligand (12 %)	Teplota (°C)	Čas (h)	Výtěžek (%)	Vých.l.	Poměr enantiomerů
<b>A</b>	[(allyl)PdCl] <sub>2</sub>	<i>R</i> -BINAP	70	3,2	64	n/i	50:50
<b>B</b>	[(allyl)PdCl] <sub>2</sub>	<i>S,S</i> -DACH-Nf	70	3	stopy	78	-
<b>C</b>	[(allyl)PdCl] <sub>2</sub>	<i>S-t</i> Box	70	3	66	30	49:51
<b>D</b>	[(allyl)PdCl] <sub>2</sub>	<i>R</i> -Segphos	70	21	43	44	49:51
<b>E</b>	[(allyl)PdCl] <sub>2</sub>	<i>R</i> -DM-Segphos	70	4,5	59	40	49:51
<b>F</b>	[(allyl)PdCl] <sub>2</sub>	<i>R</i> -DTBM-Segphos	70	21	46	50	46:54
<b>G</b>	[(allyl)PdCl] <sub>2</sub>	JKLig01	70	24	0	80	-
<b>H</b>	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> .CHCl <sub>3</sub>	<i>R</i> -BINAP	70	3	0	n/i	-
<b>CH</b>	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> .CHCl <sub>3</sub>	<i>R</i> -BINAP	50	48	29	61	48:52
<b>I<sup>a</sup></b>	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> .CHCl <sub>3</sub>	<i>R</i> -BINAP	50	48	36	82 <sup>b</sup>	50:50
<b>J</b>	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> .CHCl <sub>3</sub>	<i>S,S</i> -DACH-Ph	70	3	0	n/i	-
<b>K</b>	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> .CHCl <sub>3</sub>	<i>S-t</i> Box	70	3	70	29	50:50
<b>L</b>	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> .CHCl <sub>3</sub>	<i>R</i> -Segphos	70	3	stopy	n/i	-
<b>M<sup>c</sup></b>	( <i>R</i> )-PA01	-	70	46	0	n/i	-
<b>N<sup>c</sup></b>	( <i>S</i> )-PA02	-	70	24	0	n/i	-

<sup>a</sup> – použita směs MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, <sup>b</sup> – produkt byl kontaminován, <sup>c</sup> – použito 7 % katalyzátoru, n/i – neizolováno

Pro naše experimenty jsme použili celou řadu ligandů i katalyzátorů, které jsou znázorněny na Obrázku 24. Jedná se o deriváty binaptylfosfinů s různě objemnou substitucí (BINAP, Segphos),<sup>155</sup> jeden derivát chirálního oxazolinylfenylfosfinu (*S-t*Box),<sup>155</sup> dva ligandy Trostova typu (tzv. DACH ligandy),<sup>155</sup> dva katalyzátory připravené skupinou prof. A. Růžičky (Univerzita Pardubice; *R*-PA01 a *S*-PA02) a jeden amidový ligand vyvinutý také Trostem pro účely katalýzy molybdenem (JKLig01).<sup>158</sup>

Obrázek 24 Chirální ligandy pro asymetrickou Tsuji-Trostovu reakci



Z Tabulky 42 je patrné, že přes veškerou snahu se nám zatím nepodařilo vyvinout vhodné podmínky pro syntézu trisubstituovaných pyranonů typu **122** enantioselektivním způsobem. To může být způsobeno příliš vysokou teplotou při procesu přesmykování nebo dlouhými reakčními časy. Nemůžeme také vyloučit komplexnější mechanismus této chemické přeměny, který by mohl vést k neúspěchu tohoto přístupu.

## **3.2. Testování fyzikálně-chemických vlastností vybraných produktů**

### **3.2.1. 3-substituované 4-alkyliden- $\alpha,\beta$ -nenasyčené- $\delta$ -laktamy**

#### ***3.2.1.1. Stabilita***

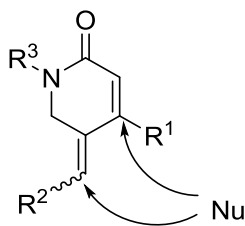
Protože jedním z prvořadých cílů bylo pro nás zvýšit vlastní stabilitu laktamových analogů (struktury **96c**, **96ba**, **96aa**, **96ad**, **96af** a **120**), provedli jsme na modelové látce **96ba** jednoduchý test. Laktam byl rozpuštěn v  $d_6$ -DMSO a uchováván v laboratoři v otevřené kyvetě při r.t. a volně na světle. Jeho čistota byla průběžně monitorována pomocí NMR. Látka nejevila známky rozkladu ani po 14 dnech uchovávání v roztoku DMSO při laboratorní teplotě, což byl proti předlohovým laktonům znatelný posun (podle našich zkušeností bylo možné tyto látky bez obav uchovávat při  $-18\text{ }^\circ\text{C}$  po dobu 6 měsíců).

#### ***3.2.1.2. Schopnost vystupovat jako Michaelův akceptor***

Při pohledu na produkty **96c**, **96ba**, **96aa**, **96ad**, **96af** a **120** je zřejmé, že se může jednat o elektrofilu schopné podléhat Michaelově adici (Schéma 123). V organismu se vyskytuje řada funkčních skupin,

kteře mají nukleofilní charakter (např. v DNA či v proteinech) a jejich ireverzibilní interakce s produkty by proto tyto molekuly vyřazovala z možnosti praktického využití v medicíně.

Schéma 123



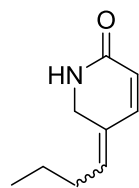
Abychom mohli tuto vlastnost alespoň modelově kvantifikovat, využili jsme metodiku, kterou publikoval Avonto v roce 2010<sup>1</sup> a která se opírá se o následující předpoklady:

1. Michaelova adice může být reverzibilní či ireverzibilní.
2. Většinou probíhá snadno a rychle v polárních aprotických rozpouštědlech jako je DMSO.
3. V rozpouštědlech nepolárních probíhá nesnadno a rovnováha je zpravidla posunuta směrem k výchozím látkám.

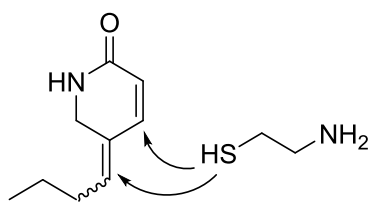
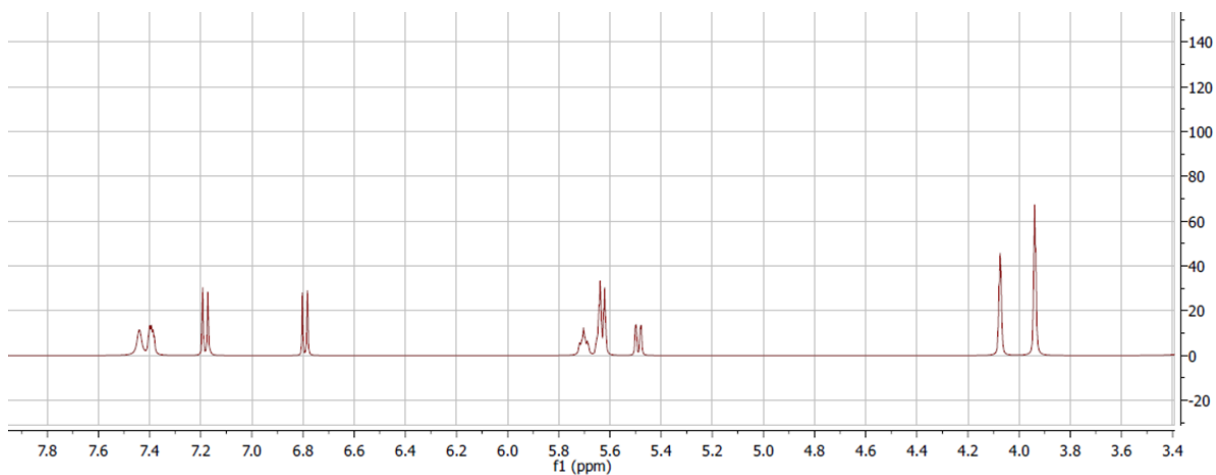
Na základě uvedených premis byl sestaven experiment, kdy je testovaná látka rozpuštěna v malém množství *d*<sub>6</sub>-DMSO a je provedena její NMR analýza. K tomuto roztoku je posléze přidáno definované množství modelového nukleofilu (cysteamin). Pokud testovaná látka vystupuje jako Michaelovský akceptor, dojde dříve či později k reakci s cysteaminem, což se projeví změnou v NMR spektru. V takovém případě je posléze vzorek zředěn několikanásobným přebytkem CDCl<sub>3</sub>. V případě reverzibilní adice by mělo dojít k regeneraci výchozích látek, zatímco u ireverzibilní nikoliv.

Na příkladu látky **96ad** (Obrázek 25) je patrné, k jaké změně v distribuci signálů v <sup>1</sup>H NMR spektru dochází po přidání cysteaminu jako modelového nukleofilu. Signály vinylických protonových jader postupně vymizí, což svědčí o postupném nasycování dvojných vazeb, zatímco signály CH<sub>2</sub>N jsou nyní rozštěpeny sousední CH skupinou, což potvrzuje adici na exocyklickou dvojnou vazbu.

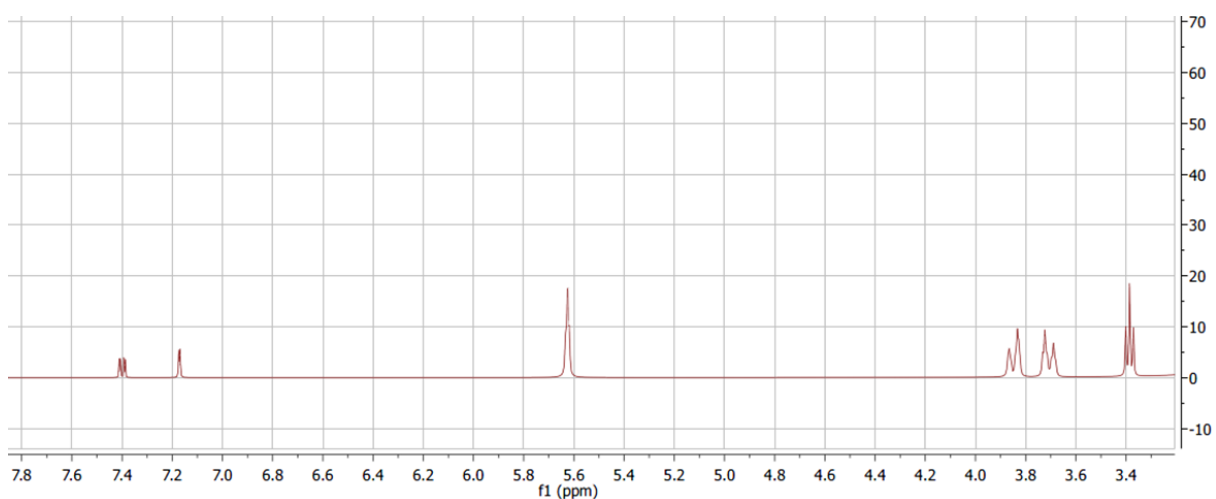
Obrázek 25 NMR hodnocení laktamu **96ad** jako Michaelova akceptoru



**96ad** + DMSO

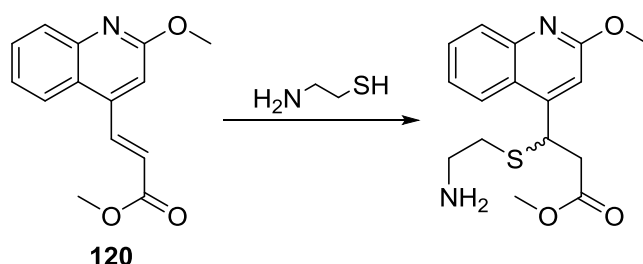


**96ad** + DMSO + cysteamin - 24h



V případě látky **120** pak pochopitelně došlo k nasycení jediné elektronově deficitní vazby. I tento proces byl poměrně rychlý (v řádu minut) a úplný (Schéma 124).

Schéma 124



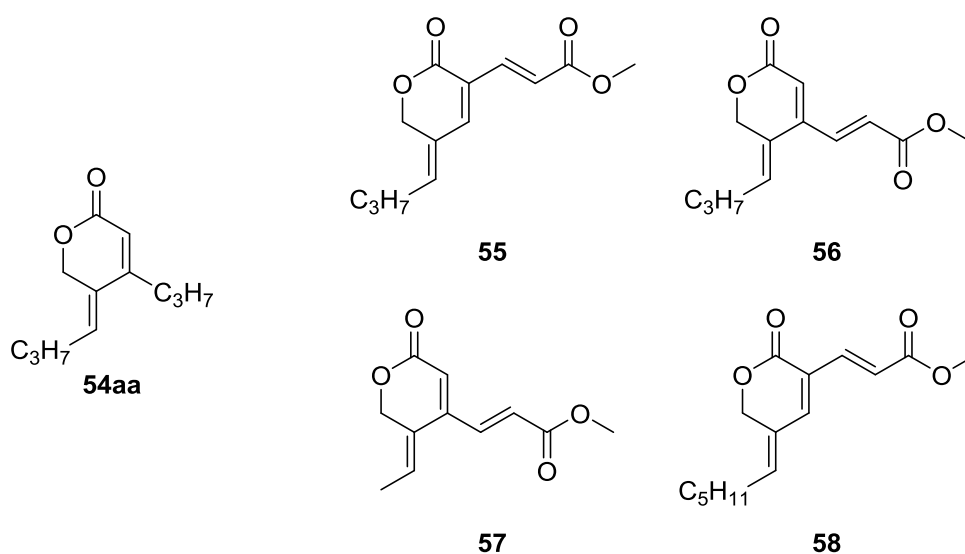
Všechny naše látky v těchto analýzách vystupovaly jako ireverzibilní Michaelovské akceptory, protože po přidání  $\text{CDCl}_3$  již nedocházelo k regeneraci vinylických signálů (nejpomaleji probíhala tato reakce právě u substrátu **96ad**, což je v souladu s předpokládanými elektronovými efekty v testovaných molekulách). To výrazně snižuje jejich uplatnitelnost jako látek podávaných živým tvorům. V zajímavém kontrastu s tím jsou výsledky testů biologické aktivity i v rámci zdravých buněčných linií, které nepotvrdily jakoukoliv toxicitu v testovaných koncentracích. Otázkou tedy je, zda se testované buňky s těmito ireverzibilními akceptory velmi snadno vyrovnávají díky vlastním kompenzačním mechanismům, jaká je farmakokinetika těchto látek a zda tento typ testování poskytuje za daných podmínek dostatečnou výpovědní hodnotu v porovnání s podmínkami v živých organismech.

### 3.2.2. 3-substituované 4-alkyliden- $\alpha,\beta$ -nenasycené- $\delta$ -laktony

#### 3.2.2.1. Stabilita

Protože původní předlokové laktony (**55-58**) podléhaly i při skladování při nízké teplotě poměrně rychlému rozkladu (14 dní), stabilita analogických struktur s odlišnou substitucí byla ověřena na laktonu **54aa** (Obrázek 26). Látka byla podobně jako substrát v části 3.2.1.1. rozpuštěna v  $d_6$ -DMSO a uchovávána v laboratoři v otevřené kyvetě při teplotě místnosti a za přístupu světla. Její čistota byla průběžně monitorována pomocí NMR. Ani po 1 měsíci nejevila modelová struktura známky rozkladu. Tento rozdíl v reaktivitě lze vysvětlit nahrazením silně elektron-akceptorové skupiny substituenty, které jsou schopny elektronový deficit na sérii dvojných vazeb alespoň částečně kompenzovat (podle našich zkušeností bylo možné tyto látky bez obav uchovávat při teplotě  $-18\text{ }^\circ\text{C}$  po dobu 1 roku a více).

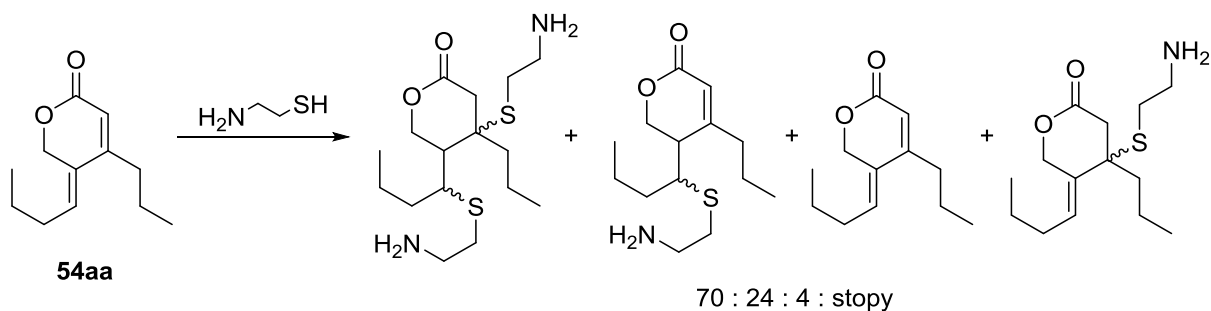
Obrázek 26 Porovnání stability laktonů v závislosti na jejich substituci



### 3.2.2.2. Schopnost vystupovat jako Michaelův akceptor

Obdobně jako laktamy připravené za účelem screeningu biologické aktivity (část 3.2.1.2.) byla testům schopnosti vystupovat jako Michaelův akceptor podrobena i modelová struktura z řady odpovídajících laktonů.<sup>1</sup> Protože se jednalo o strukturu s alkylovým substituentem, předpokládali jsme, že vyšší kompenzace elektronového deficitu na dvojici násobných vazeb by mohla snížit ochotu tohoto heterocyklu reagovat s cysteaminem. To se potvrdilo jen do jisté míry (Schéma 125).

Schéma 125



Z výsledků je patrné, že obě dvojné vazby jsou za daných podmínek stále poměrně reaktivní. V souladu s předpokladem je pak reaktivnější exocyklická dvojná vazba, která je v elektrofilním centru méně substituovaná a termodynamicky méně stabilní.

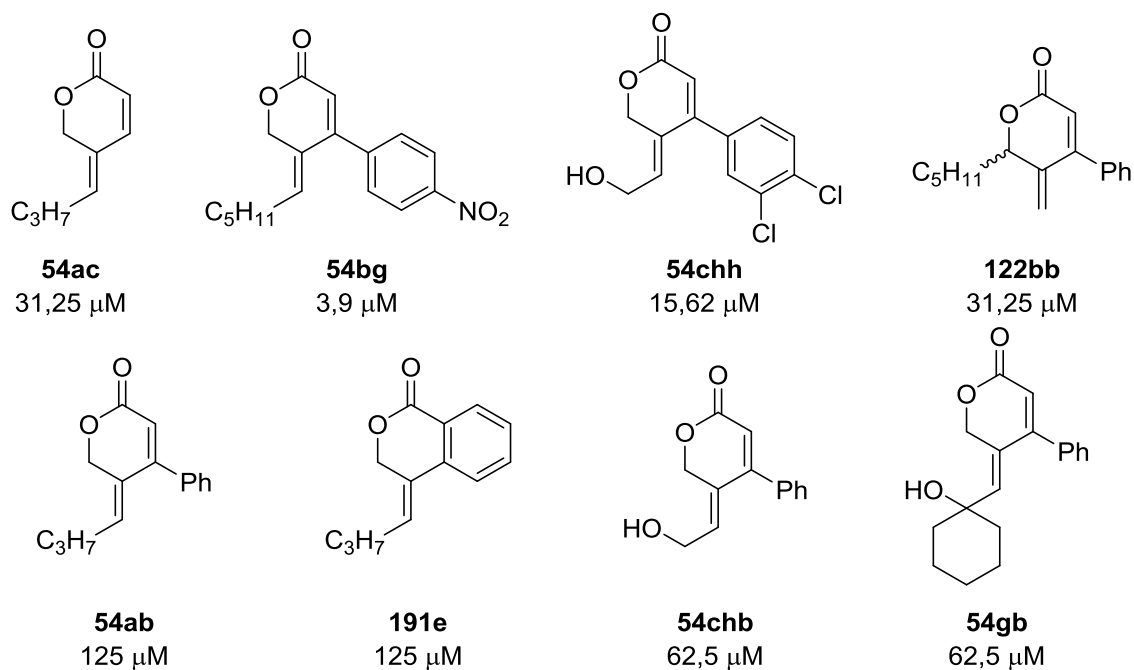
### **3.3. Testování biologické aktivity syntetizovaných látek**

Vybrané finální produkty našich syntéz byly podrobeny hodnocení biologické aktivity. Ukázalo se však, že téměř všechny připravené látky nedisponovaly aktivitou ani proti vybraným kmenům patogenních bakterií a hub, ani proti vybraným liniím nádorových buněk. Dokonce neovlivňovaly ani viabilitu buněk zdravých (detailní výsledky hodnocení lze nalézt v části 5.6.).

Výjimkou byly sloučeniny **54ac**, **bg** a **chh** a produkt přesmyku **122bb** vykazující schopnost inhibovat růst gram pozitivních kmenů bakterií rodu *Staphylococcus* (Obrázek 27). Jako nejslibnější se v tomto směru jevila látka **54bg**, jejíž hodnota  $IC_{95}$  se přiblížila  $1 \mu\text{mol.l}^{-1}$ .

Pokud pak porovnáme jednotlivé příbuzné strukturní motivy a aktivity proti *Staphylococcus aureus*, můžeme říct, že u laktonu **54bg** je aktivita výrazně potencována přítomností nitroskupiny na fenylovém kruhu ( $\times$  **54ab**). Přítomnost *ortho*-kondenzovaného benzenového jádra (**191e**) nebo polární OH skupiny v postranním řetězci (**54chb** a **chh**) naproti tomu vede k jejímu snížení až vymizení. Jistou aktivitu vykazuje i jedna z látek s OH skupinou v postranním řetězci (**54chh**  $\times$  **54chb** či **54gb**).

Obrázek 27 Minimální inhibiční koncentrace vybraných produktů proti bakterii *Staphylococcus aureus*

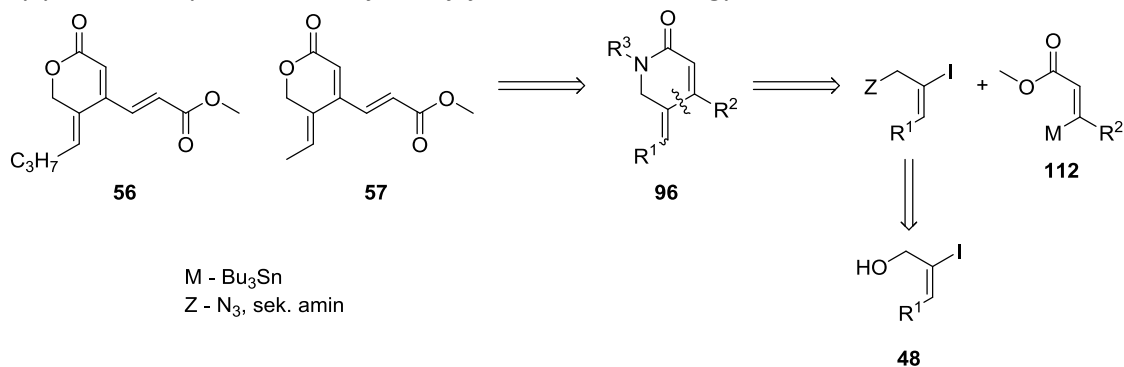


Protože aktivita látky **54bg** je perspektivní a selektivita vůči rodu *Staphylococcus* naznačuje, že by se nemuselo jednat o nescifickou toxicitu, může být tato látka použita jako odrazový můstek k dalšímu screeningu a studování vztahu struktura-aktivita (vhodné by např. bylo probádat vliv délky alkylidenového řetězce v poloze 4 na antimikrobní efekt). Nezbytné také bude stanovit toxicitu těchto látek vůči zdravým buněčným liniím.



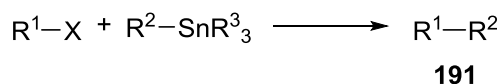
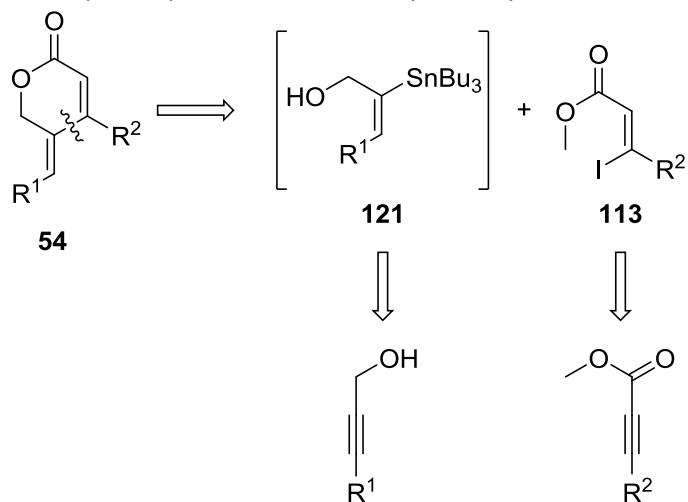
## 4. ZÁVĚR

- Byly připraveny laktamy analogické předlohovým strukturám **56** a **57**. Po neúspěchu syntetického přístupu založeného na poznacích Pavlíka a Šnajdra<sup>43-45</sup> byl pro jejich syntézu zvolen jiný postup, jenž byl založen na Migita-Stilleho couplingu s následnou cyklizací. Podařilo se připravit 6 nových sloučenin včetně překvapivého produktu aza-Wittigovy reakce. Tyto látky byly skutečně výrazně stabilnější než jejich laktonové analogy.

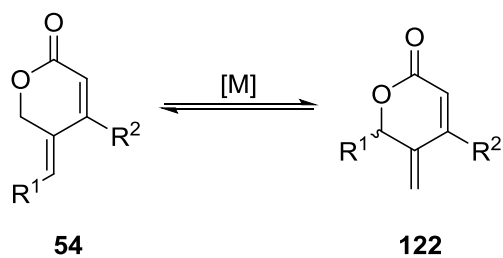


- Na základě umpolungu se nám podařilo významně zjednodušit (1-3 kroky) přístup k 4-alkylden- $\alpha,\beta$ -nenasyceným laktonům a v případě využití one-pot protokolu jsme omezili užití palladia na jediný krok v syntetickém procesu.

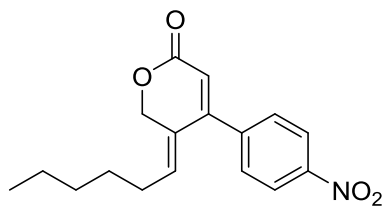
Navíc se nám podařilo vyvinout Migita-Stilleho coupling katalyzovaný relativně levnou a snadno recyklovatelnou palladiovou černí a aplikovali jsme jej i na strukturně odlišné typy substrátů (včetně bromidů a chloridů). U tohoto protokolu jsme také zkoumali typ katalytické *species* a došli jsme k závěru, že se jedná pravděpodobně o katalýzu nanočásticemi, které jsou v reakční směsi generovány *in situ* pravděpodobně interakcí s přítomným elektrofilním substrátem.



Při provádění těchto experimentů jsme navíc objevili, že výsledné produkty jsou v přítomnosti Pd katalyzátorů schopny podstupovat intramolekulární Tsuji-Trostovu reakci. Pokusili jsme se tento přístup optimalizovat a nalézt podmínky pro provedení takové transpozice enantioselektivně. V tomto směru jsme však zatím nebyli úspěšní.



3. Syntetizované laktamy i laktony, stejně jako látky odlišné struktury připravené Migita-Stilleho couplingem katalyzovaným palladiovou černí, byly podrobeny testování antibakteriální, antimykotické a antineoplastické aktivity. Jediným výraznějším úspěchem byla aktivita látky **54bg** proti grampozitivním kmenům bakterií, která může být vhodným odrazovým můstkem pro zkoumání vztahu struktura-antibakteriální aktivita.



**54bg**

3,9-7,8  $\mu\text{mol.l}^{-1}$  proti SA

## 5. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

### 5.1. Obecné experimentální postupy

Výchozí látky byly zakoupeny od firmy Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA) nebo Penta (Praha, ČR) a použity bez dalšího čištění. Bezvodý THF byl před použitím destilován z benzofenon ketylu,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  byl v čas potřeby destilován z  $\text{CaH}_2$ .  $\text{Et}_2\text{O}$ , DMSO, DMF, MeOH, MeCN a toluen byly zakoupeny jako bezvodá rozpouštědla od firmy Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA) a použity bez dalšího sušení.

Teploty tání všech látek byly měřeny na přístroji STUART SMP30 a nebyly korigovány. Měření IČ spekter bylo provedeno na přístroji NICOLET 6700 FT-IR metodou jednodrazové ATR (zeslabené úplné reflektance) s krystalem selenidu zinečnatého, germania nebo uhlíku. Hmotnostní spektra s nízkým rozlišením byla měřena na hmotnostním spektrometru MAGNUM FINNIGAN MAT nebo Agilent 500-MS. Hmotnostní spektra s vysokým rozlišením byla měřena na hmotnostním spektrometru ZAB-SEQ (VG-analytical), Synapt G2i nebo micrOTOF-Q Bruker. NMR spektra byla měřena v roztocích  $\text{CDCl}_3$ , DMSO a MeOD při laboratorní teplotě (není-li řečeno jinak) na přístroji VNMR S500 nebo VARIAN MERCURY VxBB 300. 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, ddd: dublet dubletů dubletů, td: triplet dubletů, tt: triplet tripletů, m: multiplet, bs: široký singlet), interakční konstanty ( $J$ ) udávané v Hz, integrovaná intenzita (v protonových spektrech) a přiřazení. Optická otáčivost byla stanovena na přístroji Krüss P3000 v cele o délce 50 mm ( $\lambda = 589$  nm). Rentgenová krystalografie, dynamický rozptyl světla a měření ICP-MS byly prováděny na pracovištích Univerzity Pardubice.

Průběh reakce a čistota výsledných produktů byla kontrolována pomocí tenkovrstvé chromatografie na aluminiových TLC deskách Silica gel 60 F<sub>254</sub> (Merck) s následujícími způsoby detekce:

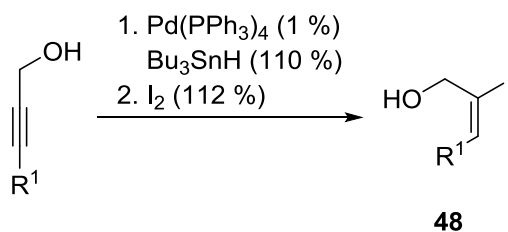
- pomocí UV lampy ( $\lambda = 254/366$  nm)
- pomocí detekčního činidla ve složení:  $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  (2 g),  $\text{H}_3\text{Mo}_{12}\text{O}_{40}\text{P}$  (4 g), konc.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (10 ml),  $\text{H}_2\text{O}$  (200 ml) a následného zahřátí na 300 °C
- pomocí detekčního činidla ve složení:  $\text{KMnO}_4$  (2 g),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (13,33 g), KOH (0,176 g),  $\text{H}_2\text{O}$  (204 ml) a následného zahřátí na 300 °C

Produkty byly čištěny sloupcovou chromatografií na silikagelu Silica gel 60 (0.040-0.063 mm; Merck).

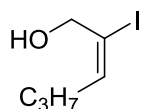
### 5.2. Syntéza

#### 5.2.1. Syntéza 3-substituovaných 4-alkyliden/aryliden- $\alpha,\beta$ -nenasycených- $\delta$ -laktamů

##### *5.2.1.1. Příprava prekurzorů strukturního typu 100 a 104*

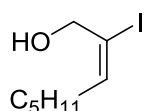


**Obecný postup hydrostannylace/jodace:** Alkyl/arylpropynol (25 mmol) byl spolu s bezvodým THF (80 ml) a Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,25 mmol) vpraven do vyžíhané baňky naplněné argonem. Následně byl v průběhu 10 minut přikapán tributylstannan (27,5 mmol). Po 30 minutách míchání při r.t. byl k reakci najednou přidán I<sub>2</sub> (28 mmol). Po dalších 15 minutách byla směs zředěna EtOAc (100 ml) a promyta nasyc. roztokem Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (100 ml) a 2× 4% roztokem NaF (2 × 100 ml). Precipitát Bu<sub>3</sub>SnF byl filtrován a filtrát byl vysušen pomocí Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a rozpouštědla odpařena. Sloupcová chromatografie pak poskytla produkt v příslušném výtěžku.



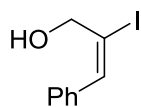
**48a**

Gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (95:5)), výtěžek 68 %, žlutý olej, M = 226,06, R<sub>f</sub> = 0,38 (HX:EtOAc = 8:2, UV); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.32 (t, J = 7.8 Hz, 1H, =CH), 4.21 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 2.12 (q, J = 7.5 Hz, 2H, =CCH<sub>2</sub>), 1.83 (bs, 1H, OH), 1.48 – 1.38 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.90 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 143.61, 102.67, 64.87, 33.00, 22.25, 13.48; IR (ATR) ν<sub>max</sub> 1009, 1042, 1379, 1462, 1630, 2870, 2929, 2958, 3345 cm<sup>-1</sup>; LRMS (TOF-EI): m/z (rel. intenzita) 226.0 [M] (87), 208.0 (78), 126.9 (57), 81.1 (100); HRMS (TOF-EI) m/z pro C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>O vypočteno 225.9855, nalezeno 225.9857.



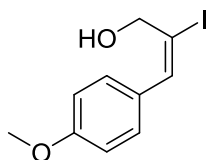
**48b**

Gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (95:5)), výtěžek 74 %, světle žlutý až oranžový olej, M = 254,11, R<sub>f</sub> = 0,48 (HX:EtOAc = 8:2, UV); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.32 (t, J = 7.7 Hz, 1H, =CH), 4.20 (d, J = 0.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 2.13 (q, J = 7.5 Hz, 2H, =CCH<sub>2</sub>), 1.77 (s, 1H, OH), 1.47 – 1.17 (m, 6H, 3× CH<sub>2</sub>), 0.97 – 0.83 (m, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 143.85, 102.44, 64.85, 31.12, 31.03, 28.72, 22.36, 13.94; IR (ATR) ν<sub>max</sub> 1022, 1104, 1378, 1464, 1628, 2856, 2869, 2925, 2955, 3344 cm<sup>-1</sup>; LRMS (TOF-EI): m/z (rel. intenzita) 254.0 [M] (28), 236.0 (25), 183.9 (17), 127.9 (25), 126.9 (23), 109.1 (100), 81.1 (20); HRMS (TOF-EI) m/z pro C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>O vypočteno 254.0168; nalezeno 254.0176.



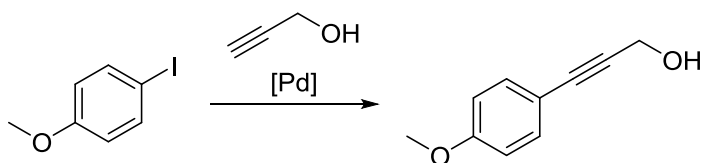
**48c**

Isokratická eluce (HX:EtOAc (95:5)), výtěžek 23 %, hnědý olej, M = 260,07, R<sub>f</sub> = 0,43 (HX:EtOAc = 7:3, UV); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.44 (s, 1H, =CH), 7.40 – 7.29 (m, 3H, Ar), 7.25 – 7.18 (m, 2H, Ar), 4.38 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OH); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 142.86, 136.70, 128.55, 128.23, 128.02, 106.77, 66.09; IR (ATR) ν<sub>max</sub> 699, 753, 1045, 1493, 1610, 2924, 3023, 3056, 3347 cm<sup>-1</sup>; LRMS (APCI): m/z (rel. intenzita) 243.1 [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> (42). Stereochemické uspořádání prořazeno na základě experimentu NOE.



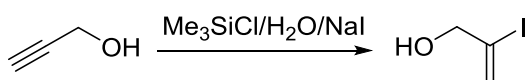
**48d**

Gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (9:1)), výtěžek 23 %, oranžová pevná látka, M = 290,10, R<sub>f</sub> = 0,40 (HX:EtOAc = 7:3, UV); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.37 (s, 1H, CH), 7.19 – 7.13 (m, 2H, ArH), 6.92 – 6.83 (m, 2H, ArH), 4.39 (d, J = 4.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.09 (bs, 1H, OH); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.27, 142.47, 129.61, 129.36, 113.86, 104.69, 66.19, 55.27. Látka nebyla stabilní.



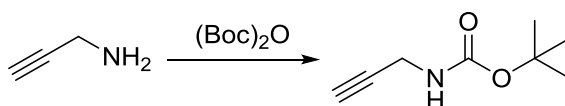
Tento alkynol byl připraven podle procedury uvedené Dayem v literatuře.<sup>112</sup> 4-jodanisol (0,94 g, 4,0 mmol) byl spolu s propargylalkoholem (0,23 ml, 4,0 mmol) ve vyžíhané baňce naplněné argonem rozpuštěn v bezvodém Et<sub>3</sub>N (10 ml). Následně byl přidán Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,028 g, 0,040 mmol) a CuI (0,016 g, 0,080 mmol) a směs byla ponechána míchat při r.t. po dobu 2 hodin. Poté byla vylita do dělicí nálevky obsahující EtOAc (60 ml) a H<sub>2</sub>O (60 ml). Následovala extrakce, po které byla vodná fáze ještě 2× reextrahována EtOAc (2×30 ml). Spojené organické fáze byly vysušeny pomocí Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Sloupcová chromatografie poskytla odpovídající produkt.

Gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (8:2)), výtěžek 98 %, fialovo-bílá pevná látka, M = 162,19, R<sub>f</sub> = 0,50 (HX:EtOAc = 6:4, UV); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.37 (d, J = 8.9 Hz, 2H, ArH), 6.84 (d, J = 8.9 Hz, 2H, ArH), 4.48 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.70 (bs, 1H, OH); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.71, 133.15, 114.55, 113.92, 85.80, 85.64, 55.26, 51.71. Údaje jsou v souladu s daty uvedenými v literatuře.<sup>137</sup>



**48e**

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.43 – 6.35 (m, 1H, =CH), 5.92 – 5.81 (m, 1H, =CH), 4.18 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OH). Údaje jsou v souladu s daty uvedenými v literatuře.<sup>115</sup>

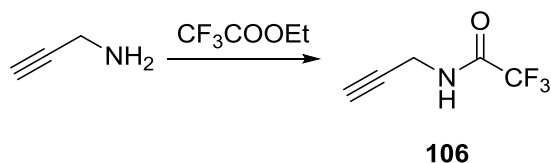


**105**

Propargylamin (0,64 ml, 10 mmol) byl rozpuštěn v bezvodém CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml) ve vyžíhané baňce naplněné argonem a k roztoku byl přikapán DIPEA (2,10 ml, 12 mmol) a přidán Boc<sub>2</sub>O (2,62 g, 12 mmol). Směs byla ponechána míchat po dobu 72 hodin při r.t. Následovala extrakce s 2M roztokem HCl (10 ml), 1M roztokem NaOH (10 ml) a nasyc. roztokem NaHCO<sub>3</sub> (15 ml). Vodná fáze byla po každé extrakci

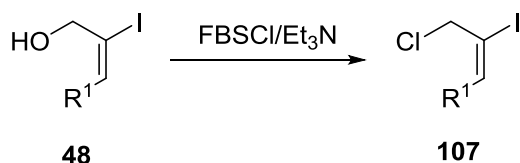
reextrahována CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml). Spojené org. fáze byly vysušeny Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a rozpouštědla odpařena. Odparek byl podroben sloupcové chromatografii.

Gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (9:1)), výtěžek 99 %, bezbarvý olej, M = 155,20, R<sub>f</sub> = 0,40 (HX:EtOAc = 8:2, Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.70 (bs, 1H, NH), 3.92 (d, J = 2.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.21 (t, J = 2.5 Hz, 1H, ≡CH), 1.45 (s, 9H, 3× CH<sub>3</sub>). Údaje jsou v souladu s daty uvedenými v literatuře.<sup>159</sup>

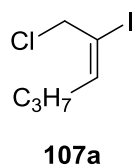


Propargylamin (0,32 ml, 5 mmol) byl rozpuštěn v bezvodém MeOH ve vyžíhané baňce naplněné argonem a ochlazen na 0 °C. Poté byl přikapán ethyl-trifluoroacetát (0,6 ml, 5 mmol), směs byla vyňata z ledové lázně a následně míchána při r.t. po dobu 3 hodin. Posléze byla reakční směs zředěna H<sub>2</sub>O (5 ml) a extrahována CHCl<sub>3</sub> (15 ml). Organický výtřepok byl posléze ještě 2× extrahován nasyc. roztokem NaHCO<sub>3</sub> (2×10 ml), vysušen pomocí Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a rozpouštědla odpařena.

Výtěžek 35 %, světle žlutý olej, M = 151,09; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.71 (s, 1H, CONH), 4.21 – 4.04 (m, 2H), 2.37 – 2.27 (m, 1H, ≡CH); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.87 (q, J = 37,8 Hz), 115.53 (q, J = 287,6 Hz), 76.99, 73.23, 29.68. Údaje jsou v souladu s daty uvedenými v literatuře.<sup>160</sup>



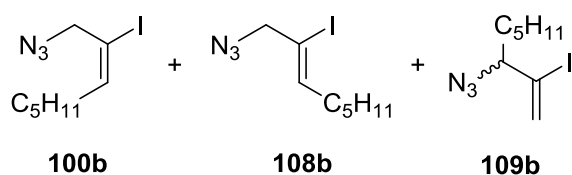
**Obecný postup chlorace:** Odpovídající alkyl/arylpropynol (26 mmol) byl rozpuštěn v bezvodém CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (86 ml) ve vyžíhané baňce naplněné argonem a směs byla ochlazená na 0°C. Poté byl přikapán Et<sub>3</sub>N (31,2 mmol) a přidán 4-fluorbenzonsulfonylchlorid (31,2 mmol). Reakce byla vyňata z ledové lázně a míchána při r.t. po dobu 24 hodin. Poté byla 2× extrahována nasyc. roztokem NH<sub>4</sub>Cl (2×60 ml) a organická fáze vysušena pomocí Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Sloupcová chromatografie poskytla odpovídající produkty.



Isokratická eluce (HX), výtěžek 74 %, světle fialový olej, M = 244,50, R<sub>f</sub> = 0,65 (HX:EtOAc = 95:5, UV); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.37 (t, J = 7.8 Hz, 1H, =CH), 4.32 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Cl), 2.12 (q, J = 7.4 Hz, 2H, =CCH<sub>2</sub>), 1.51 – 1.42 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 147.02, 94.24, 48.87, 32.99, 21.91, 13.56; IR (ATR) ν<sub>max</sub> 1380, 1461, 1622, 2871, 2930, 2959 cm<sup>-1</sup>; LRMS (TOF-EI) m/z (rel. intenzita) 245.9 [M] (32), 244.0 [M] (100), 203.9 (19), 201.9 (60), 126.9 (34), 81.1 (65); HRMS (TOF-EI) m/z calc. pro C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>ClI vypočteno 243.9516, nalezeno 243.9522.



$J_1 = 1.7$  Hz,  $J_2 = 1.1$  Hz, 1H, =CH<sub>2</sub>, **109a**), 5.89 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1H, =CH, **108a**), 4.11 (s, 2H, =CCH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>, **100a**), 4.10 (s, 2H, =CCH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>, **108a**), 3.59 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H, =CCH, **109a**), 2.21 – 2.15 (m, 2H, =CCH<sub>2</sub>, **108a**), 2.12 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H, =CCH<sub>2</sub>, **100a**), 1.63 – 1.33 (m, 2+2+4H, 4×CH<sub>2</sub>, **100a+108a+109a**), 1.00 – 0.90 (m, 3+3+3H, 3×CH<sub>3</sub>, **100a+108a+109a**); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 146.81 (**100a**), 139.96 (**108a**), 128.26 (**109a**), 111.12 (**109a**), 99.40 (**108a**), 92.10 (**100a**), 70.25 (**109a**), 62.58 (**108a**), 55.93 (**100a**), 37.88 (**108a**), 36.23 (**109a**), 33.21 (**100a**), 22.30 (**100a**), 21.44 (**108a**), 18.71 (**109a**), 13.67 (**108a**), 13.60 (**109a**), 13.52 (**100a**); IR (ATR)  $\nu_{\max}$  1239, 1274, 1380, 1461, 1631, 2097, 2872, 2931, 2960 cm<sup>-1</sup>; LRMS (TOF-Cl)  $m/z$  (rel. intenzita) 251.0 [M] (100), 224.0 (17), 209.0 (58), 81.1 (43); HRMS (TOF-Cl)  $m/z$  pro C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>IN<sub>3</sub> vypočteno 250.9919, nalezeno 250.9926. Signály byly přiřazeny pomocí kompletní sady 2D NMR experimentů a NOESY.

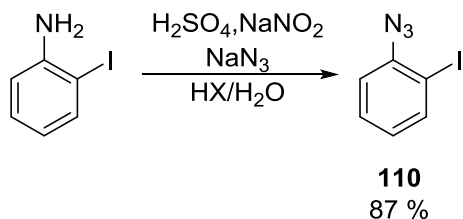


**Metoda A**, 20 hodin, výtěžek 81 %, poměr **100b:108b:109b = 70:25:5** (dle <sup>1</sup>H NMR, bez kalibrace).

**Metoda B**, výtěžek 74 %, poměr **100b:108b:109b = 60:29:11** (dle <sup>1</sup>H NMR, bez kalibrace).

**Metoda C**, výtěžek 94 %, poměr **100b:108b:109b = 90:3:7** (dle <sup>1</sup>H NMR, bez kalibrace).

Isokratická eluce (HX), světle žlutý olej, M = 279,13, R<sub>f</sub> = 0,83 (HX:EtOAc = 9:1, UV); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.49 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H, =CH, **100b**), 6.37 (dd,  $J_1 = 1.8$  Hz,  $J_2 = 0.8$  Hz, 1H, =CH<sub>2</sub>, **109b**), 5.99 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H, =CH<sub>2</sub>, **109b**), 5.87 (tt,  $J_1 = 6.8$  Hz,  $J_2 = 1.2$  Hz, 1H, =CH, **108b**), 4.09 (s, 2+2H, 2×CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>, **100b+108b**), 3.56 (td,  $J_1 = 6.9$  Hz,  $J_2 = 0.7$  Hz, 1H, =CCH, **109b**), 2.25 – 2.05 (m, 2+2H, 2×CH<sub>2</sub>, **100b+108b**), 1.58 – 1.20 (m, 6+6+8H, 10×CH<sub>2</sub>, **100b+108b+109b**), 0.96 – 0.81 (m, 3+3+3H, 3×CH<sub>3</sub>, **100b+108b+109b**); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 147.02 (**100b**), 140.20 (**108b**), 128.26 (**109b**), 111.18 (**109b**), 99.18 (**108b**), 91.85 (**100b**), 70.49 (**109b**), 62.53 (**108b**), 55.88 (**100b**), 35.87 (**108b**), 34.11 (**109b**), 31.24 (**108b**), 31.23 (**100b**), 31.11 (**100b**), 29.68 (**109b**), 28.72 (**100b**), 27.76 (**108b**), 25.05 (**109b**), 22.44 (**108b**), 22.42 (**109b**), 22.35 (**100b**), 13.96 (**108b**), 13.94 (**109b**), 13.91 (**100b**); IR (ATR)  $\nu_{\max}$  1239, 1275, 1457, 1465, 1626, 2095, 2857, 2927, 2956 cm<sup>-1</sup>; LRMS (TOF-EI)  $m/z$  (rel. intenzita) 279.0 [M] (60), 236.0 (22), 222.0 (23), 181.9 (32), 179.9 (22), 166.9 (27), 152.9 (39), 127.9 (34), 126.9 (40), 109.1 (78), 81.1 (37), 68.1 (41), 67.1 (100); HRMS (TOF-EI)  $m/z$  pro C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>IN<sub>3</sub> vypočteno 279.0232; nalezeno 279.0230. Signály byly přiřazeny pomocí kompletní sady 2D NMR experimentů a NOESY.

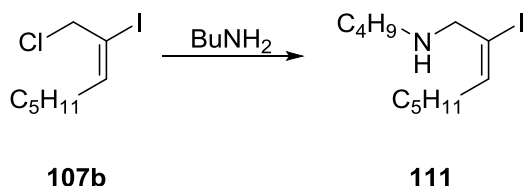


2-jodanilin (2,19 g, 10 mmol) byl dispergován v H<sub>2</sub>O (8 ml) a směs byla ochlazena na 0°C. Posléze byla pomalu přikapána konc. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1,95 ml, 36,4 mmol) a roztok NaNO<sub>2</sub> (0,75 g, 10,9 mmol) v 5 ml H<sub>2</sub>O. Poté byl do směsi za stálého míchání přidán HX (15 ml) a nakonec roztok NaN<sub>3</sub> (0,66 g, 10,1 mmol) v H<sub>2</sub>O (3 ml) a směs byla vyňata z ledové lázně. Po 3 hodinách bylo míchání zastaveno a organická fáze



oddělena, promyta 5% roztokem NaCl (20 ml), filtrována a vysušena pomocí Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Sloupcová chromatografie poskytla odpovídající produkt.

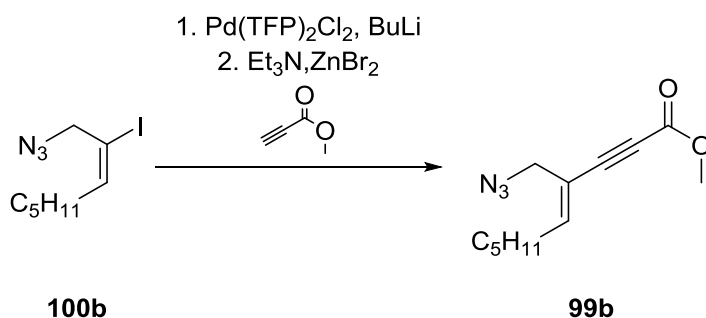
Isokratická eluce (HX), výtěžek 87 %, tmavě hnědý olej, M = 245,02, R<sub>f</sub> = 0,64 (HX:EtOAc = 95:5, UV); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.79 (dd, J<sub>1</sub> = 7.9 Hz, J<sub>2</sub> = 1.4 Hz, 1H, ArH), 7.39 (ddd, J<sub>1</sub> = 8.0 Hz, J<sub>2</sub> = 7.3 Hz, J<sub>3</sub> = 1.4 Hz, 1H, ArH), 7.14 (dd, J = 8.1 Hz, J<sub>2</sub> = 1.4 Hz, 1H, ArH), 6.87 (ddd, J<sub>1</sub> = 7.9 Hz, J<sub>2</sub> = 7.4 Hz, J<sub>3</sub> = 1.4 Hz, 1H, ArH); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 141.65, 139.99, 129.49, 126.24, 118.40, 87.77; IR (ATR) ν<sub>max</sub> 1017, 1147, 1290, 1305, 1433, 1466, 1578, 2091, 2110, 2130, 3075 cm<sup>-1</sup>; LRMS (APCI) m/z (rel. intenzita) 244.8 [M]<sup>+</sup> (1), 217.8 (7), 127.8 (100). Údaje jsou v souladu s daty uvedenými v literatuře.<sup>120,161</sup>



Výchozí chlorid (1,90 g, 7,0 mmol) byl ve vyžehané baňce naplněné argonem ochlazen na 0 °C. Poté byl po kapkách přidán butylamin (4,15 ml, 41,8 mmol) a reakce byla vyňata z ledové lázně. Směs byla míchána při r.t. po dobu 22 hodin. Poté byla zředěna EtOAc (30 ml) a promyta nasyc. roztokem NaCl (30 ml). Organická vrstva byla vysušena pomocí Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a sloupcová chromatografie poskytla odpovídající produkt.

Gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (8:2)), výtěžek 92 %, světle žlutý olej, M = 309,24, R<sub>f</sub> = 0,25 (HX:EtOAc = 9:1, UV); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.36 (t, J = 7.7 Hz, 1H, =CH), 3.40 (s, 2H, =CCH<sub>2</sub>NH), 2.50 (t, J = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>NH), 2.33 (bs, 1H, NH), 2.11 (q, J = 7.5 Hz, 2H, =CCH<sub>2</sub>), 1.55 – 1.46 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.41 – 1.34 (m, 4H, 2×CH<sub>2</sub>), 1.34 – 1.22 (m, 4H, 2×CH<sub>2</sub>), 0.98 – 0.86 (m, 6H, 2×CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 144.10, 104.10, 53.46, 46.86, 31.87, 31.21, 31.07, 28.80, 22.40, 20.46, 13.96, 13.94; IR (ATR) ν<sub>max</sub> 1057, 1120, 1377, 1456, 1463, 2857, 2866, 2926, 2955, 3308 cm<sup>-1</sup>; LRMS (TOF-ESI) m/z (rel. intenzita) 310.2 [M+H]<sup>+</sup> (100), 200.1 (3); HRMS (TOF-ESI) m/z pro C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>IN vypočteno 310.1032, nalezeno 310.1026.

#### 5.2.1.2. Modifikovaný Negishiho coupling



Nejprve byl připraven roztok Δ:

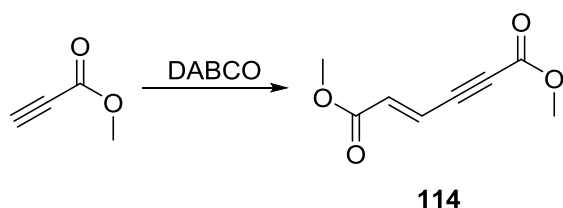
ZnBr<sub>2</sub> (3,35 g, 14,88 mmol) byl předložen do baňky, ve které bylo následně generováno vakuum (5 mbar). Bromid zinečnatý byl poté zahříván žíhací pistolí (500 °C) dokud se postupně v celém objemu neroztavil (zahřívání trvalo asi 15 minut). Poté byla baňka pod vakuem ponechána vychladnout a

naplněna argonem. Následně byl přidán bezvodý THF (34 ml) a Et<sub>3</sub>N (8,49 ml, 60,88 mmol), což po rozpuštění ZnBr<sub>2</sub> vyústilo ve žlutý až narůžovělý roztok či velmi jemnou suspenzi.

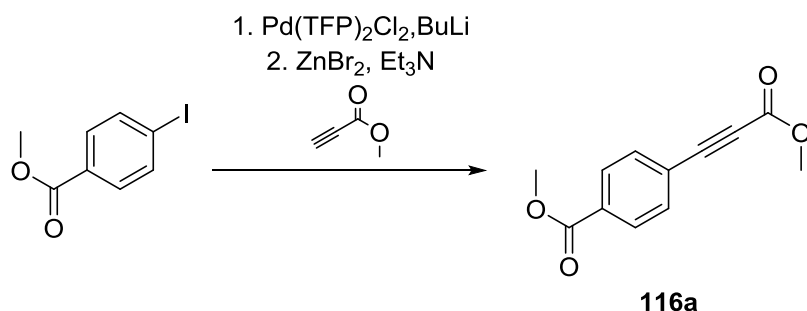
Ve vyžíhané baňce naplněné argonem byl Pd(TFP)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,38 g, 0,60 mmol) suspendován v bezvodém THF (6 ml) a suspenze ochlazena na -78 °C. Poté bylo přikapáno BuLi (2,5M roztok v hexanu, 0,4 ml, 0,99 mmol). Po 5 minutách byl přikapán roztok výchozího jodidu (1,89 g, 6,76 mmol) v bezvodém THF (11 ml) a chlazení bylo vypnuto. Poté co teplota v reakční směsi dosáhla -30 °C, byl kanylován roztok Δ a následně byl přidán methyl-propiolát (1,10 ml, 12,85 mmol). Reakční směs byla ponechána pomalu se ohřívat na r.t. v chladicí lázni po dobu 4 hodin (během té doby se barva reakční směsi změnila ze žluté přes oranžovou a tmavě hnědou až k černé). Poté byla reakční směs zředěna EtOAc (70 ml), 2× promyta nasyc. roztokem NH<sub>4</sub>Cl (2× 70 ml) a organická fáze vysušena pomocí Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Sloupcová chromatografie poskytla odpovídající produkt.

Gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (95:5)), výtěžek 54 %, žlutý olej, M = 235,29, R<sub>f</sub> = 0,50 (HX:EtOAc = 9:1, UV); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.49 (t, J = 7.8 Hz, 1H, =CH), 3.90 (s, 2H, CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>), 3.79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.22 (q, J = 7.5 Hz, 2H, =CCH<sub>2</sub>), 1.51 – 1.36 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.36 – 1.19 (m, 4H, 2×CH<sub>2</sub>), 0.94 – 0.83 (t, J = 6.9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 154.18, 150.25, 115.38, 86.45, 79.27, 52.72, 48.77, 31.26, 28.99, 28.43, 22.35, 13.86; IR (ATR) ν<sub>max</sub> 748, 1116, 1165, 1225, 1264, 1294, 1435, 1457, 1625, 1713, 2097, 2215, 2859, 2930, 2956 cm<sup>-1</sup>; LRMS (TOF-EI) m/z (rel. intenzita) 235.1 [M] (2), 192.1 (41), 164.1 (44), 150.1 (100), 133.1 (40), 118.0 (59), 105.1 (49), 93.1 (43), 91.1 (90), 79.1 (56), 77.0 (64); HRMS (TOF-EI) m/z pro C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> vypočteno 235.1321; nalezeno 235.1328.

### 5.2.1.3. Syntéza 3-(Z)-stannylakrylátů jako stavebních bloků laktamů typu 96



Byla použita Ramachandranova procedura, kdy je výchozí látka (2,67 ml, 30 mmol) rozpuštěna v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml) a ochlazena na 0 °C a poté je přidáno katalytické množství DABCO (0,034 g, 0,30 mmol).<sup>123b</sup> Následovalo promytí reakční směsi nasyc. roztokem NH<sub>4</sub>Cl (20 ml) a vysušení organické fáze pomocí Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (92:8)), výtěžek 98 %, bílá pevná látka, M = 168,15, R<sub>f</sub> = 0,55 (HX:EtOAc = 7:3, UV); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.77 (d, J = 16.0 Hz, 1H, =CH), 6.46 (d, J = 16.0 Hz, 1H, =CH), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165.03, 153.46, 135.00, 121.65, 86.67, 81.70, 53.03, 52.24. Údaje jsou v souladu s daty uvedenými v literatuře.<sup>123b</sup>

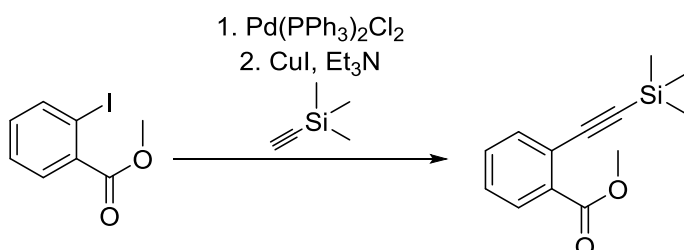


Nejprve byl připraven roztok  $\Delta$ :

ZnBr<sub>2</sub> (7,56 g, 33,58 mmol) byl předložen do baňky, ve které bylo následně generováno vakuum (5 mbar). Bromid zinečnatý byl poté zahříván žíhací pistolí (500 °C) dokud se postupně v celém objemu neroztavil (zahřívání trvalo asi 20 minut). Poté byla baňka pod vakuem ponechána vychladnout a naplněna argonem. Následně byl přidán bezvodý THF (40 ml) a Et<sub>3</sub>N (19,15 ml, 137,79 mmol), což po rozpuštění ZnBr<sub>2</sub> vyústilo ve žlutý až narůžovělý roztok či velmi jemnou suspenzi.

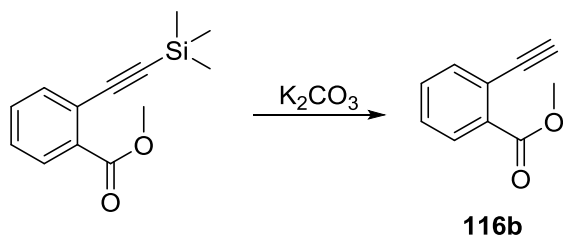
Ve vyžíhané baňce naplněné argonem byl Pd(TFP)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,86 g, 1,34 mmol) suspendován v bezvodém THF (10 ml) a suspenze ochlazena na -78 °C. Poté bylo přikapáno BuLi (1,6M roztok v hexanu, 1,68 ml, 2,67 mmol). Chlazení bylo vypjato a reakční směs byla ponechána ohřát na -30 °C. Po 5 minutách byl přikapán roztok výchozího aryljodidu (4,00 g, 15,27 mmol) v bezvodém THF (15 ml). Po dalších 10 minutách byl kanylován roztok  $\Delta$  a následně byl přidán methyl-propiolát (4,81 ml, 61,06 mmol). Reakční směs byla ponechána pomalu ohřívát na r.t. v chladicí lázni po dobu 24 hodin (během té doby se barva reakční směsi změnila ze žluté přes oranžovou a tmavě hnědou až k černé). Poté byla reakční směs zředěna EtOAc (100 ml), 3× promyta nasyc. roztokem NH<sub>4</sub>Cl (2× 110 ml) a organická fáze vysušena pomocí Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Sloupcová chromatografie poskytla odpovídající produkt.

Gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (98:2)), výtěžek 87 %, bílá vatovitá krystalická látka,  $t_r = 100,0 - 101,0$  °C (kryst.z horkého HX),  $M = 218,21$ ,  $R_f = 0,40$  (HX:EtOAc = 8:2, UV); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.06 – 8.01 (m, 2H, ArH), 7.66 – 7.61 (m, 2H, ArH), 3.93 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  166.00, 154.06, 132.78, 131.70, 129.58, 123.96, 84.91, 82.25, 52.94, 52.42. Údaje jsou v souladu s daty uvedenými v literatuře.<sup>124</sup>



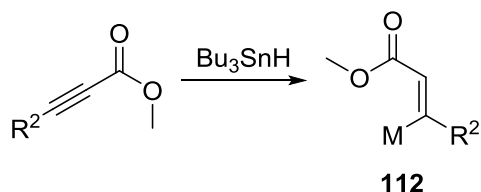
Výchozí methyl-2-jodbenzoát (0,8 ml, 5,45 mmol) byl ve vyžíhané baňce naplněné argonem rozpuštěn v bezvodém THF (9 ml). Posléze byl přidán Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,19 g, 0,27 mmol), CuI (0,026 g, 0,14 mmol), Et<sub>3</sub>N (1,14 ml, 8,17 mmol) a trimethylsilylacetylen (1,16 ml, 8,17 mmol). Reakční směs byla ponechána míchat 12 hodin při r.t. Poté byla směs zředěna EtOAc (50 ml) a 2× promyta nasyc. roztokem NH<sub>4</sub>Cl (2× 50 ml). Organická fáze byla vysušena a sloupcová chromatografie poskytla odpovídající produkt.

Gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (95:5)), výtěžek 100 %, hnědý olej,  $M = 232,35$ ,  $R_f = 0,55$  (HX:EtOAc = 9:1, UV); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.90 (dd,  $J_1 = 7.7$  Hz,  $J_2 = 1.6$  Hz, 1H, ArH), 7.58 (dd,  $J_1 = 7.7$  Hz,  $J_2 = 1.5$  Hz, 1H, ArH), 7.44 (td,  $J_1 = 7.6$  Hz,  $J_2 = 1.6$  Hz, 1H, ArH), 7.36 (td,  $J_1 = 7.6$  Hz,  $J_2 = 1.5$  Hz, 1H, ArH), 3.92 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 0.27 (s, 9H, 3×CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  166.86, 134.48, 132.52, 131.44, 130.22, 128.14, 123.16, 103.24, 99.64, 51.97, -0.12. Údaje jsou v souladu s daty uvedenými v literatuře.<sup>162</sup>

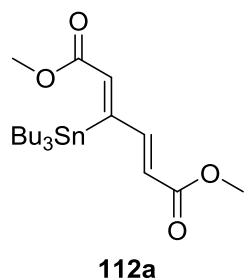


Odchránění bylo provedeno metodou dle Marchala.<sup>126</sup> Výchozí látka (1,31 g, 5,66 mmol) byla rozpuštěna ve směsi MeOH/EtOH (6 ml, obj. poměr 2:1) a byl přidán K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (kat.). Reakční směs byla ponechána míchat při r.t. po dobu 17 hodin. Rozpouštědla byla posléze odpařena a odparek zředěn EtOAc (40 ml). Roztok byl promyt H<sub>2</sub>O (25 ml) a 5% roztokem NaCl (25 ml) a organická fáze vysušena pomocí Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Sloupcová chromatografie poskytla odpovídající produkt.

Gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (95:5)), výtěžek 79 %, oranžový olej, M = 160,17, R<sub>f</sub> = 0,38 (HX:EtOAc = 9:1, UV); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.94 (dd, J<sub>1</sub> = 7.6 Hz, J<sub>2</sub> = 1.6 Hz, 1H, ArH), 7.63 (dd, J<sub>1</sub> = 7.6 Hz, J<sub>2</sub> = 1.2 Hz, 1H, ArH), 7.48 (td, J<sub>1</sub> = 7.5 Hz, J<sub>2</sub> = 1.5 Hz, 1H, ArH), 7.40 (td, J<sub>1</sub> = 7.6 Hz, J<sub>2</sub> = 1.5 Hz, 1H, ArH), 3.93 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.40 (s, 1H, ≡CH); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.40, 134.94, 132.46, 131.69, 130.25, 128.45, 122.61, 82.20, 81.97, 52.17. Údaje jsou v souladu s daty uvedenými v literatuře.<sup>162</sup>

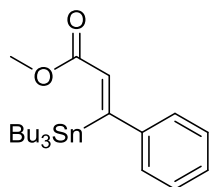


**Obecný postup hydrostannylace:** Výchozí propiolát (1,85 g, 11,0 mmol) byl ve vyžíhané baňce naplněné argonem rozpuštěn v bezvodém toluenu (55 ml). Roztok byl posléze ponořen do olejové lázně přehřáté na 130 °C. Jakmile směs dosáhla bodu varu, byl přikapán Bu<sub>3</sub>SnH (2,96 ml, 11,0 mmol) v průběhu 2 minut. Po 60 minutách byla reakční směs vyňata z lázně a rozpouštědla odpařena. Sloupcová chromatografie odparku poskytla odpovídající produkt.



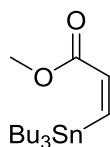
Gradientová eluce (HX → HX:Et<sub>2</sub>O (97:3)), výtěžek 73 %, žlutý olej, M = 459,21, R<sub>f</sub> = 0,58 (HX:EtOAc = 9:1, UV); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.61 (dd, J<sub>1</sub> = 15.5 Hz, J<sub>2</sub> = 1.5 Hz, J<sub>Sn</sub> = 15.5 Hz 1H, =CH), 6.55 (d, J = 1.5 Hz, J<sub>Sn</sub> = 92.2 Hz, 1H, =CH), 5.86 (d, J = 15.5 Hz, J<sub>Sn</sub> = 6.8 Hz, 1H, =CH), 3.76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.57 – 1.37 (m, 6H, 3×CH<sub>2</sub>), 1.33 – 1.24 (m, 6H, 3×CH<sub>2</sub>), 1.10 – 0.95 (m, 6H, 3×CH<sub>2</sub>), 0.87 (t, J = 7.3 Hz, 9H, 3×CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.66 (J<sub>Sn</sub> = 14.6 Hz), 166.78, 166.71, 150.60 (J<sub>Sn</sub> = 23.3 Hz), 130.61, 119.80 (J<sub>Sn</sub> = 22.4 Hz, 1C), 51.85, 51.66, 28.98 (J<sub>Sn</sub> = 20.7 Hz), 27.25 (J<sub>Sn119</sub> = 62.2 Hz, J<sub>Sn117</sub> = 59.8 Hz), 13.65, 11.84 (J<sub>Sn119</sub> = 360.3 Hz, J<sub>Sn117</sub> = 344.3 Hz); IR (ATR)

$\nu_{\max}$  1080, 1167, 1183, 1200, 1268, 1302, 1321, 1434, 1463, 1621, 1710, 1724, 2853, 2871, 2922, 2954  $\text{cm}^{-1}$ ; **LRMS** (APCI)  $m/z$  (rel. intenzita) 403.1 [ $\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9$ ] (100), 182.3 (3), 96.3 (2); **HRMS** (TOF-ESI)  $m/z$  pro  $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{NaO}_4\text{Sn}$  vypočteno 483.1533, nalezeno 483.1528. Prostorová struktura přiřazena pomocí experimentu NOESY.



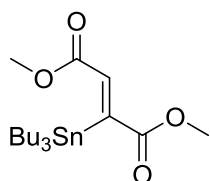
**112b**

Gradientová eluce (HX  $\rightarrow$  HX:Et<sub>2</sub>O (199:1)), výtěžek 3 %, bezbarvý olej, M = 451,24, R<sub>f</sub> = 0,82 (HX:EtOAc = 9:1, UV); **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.36 – 7.19 (m, 3H, ArH), 7.10 – 6.99 (m, 2H, ArH), 6.48 (s,  $J_{\text{Sn}119}$  = 98.2 Hz,  $J_{\text{Sn}117}$  = 93.8 Hz, 1H, =CH), 3.79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.51 – 1.13 (m, 12H, (CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>), 1.13 – 0.70 (m, 15H, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>+(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). Prostorová struktura potvrzena NOESY.



**112d**

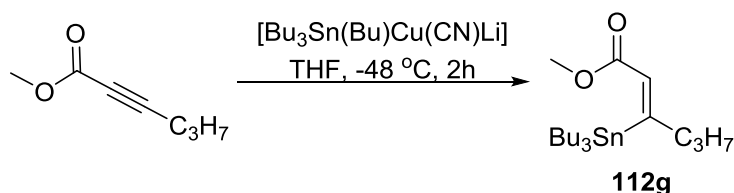
Isokratická eluce (HX), výtěžek 34 %, slabě nažloutlý olej, M = 375,14, R<sub>f</sub> = 0,28 (HX, UV); **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.17 (d,  $J$  = 13.0 Hz,  $J_{\text{Sn}119}$  = 58.1 Hz,  $J_{\text{Sn}117}$  = 55.6 Hz, 1H, =CH), 6.73 (d,  $J$  = 13.0 Hz,  $J_{\text{Sn}119}$  = 113.5 Hz,  $J_{\text{Sn}117}$  = 108.5 Hz, 1H, =CH), 3.75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.58 – 1.40 (m, 6H, 3 $\times$ CH<sub>2</sub>), 1.34 – 1.23 (m, 6H, 3 $\times$ CH<sub>2</sub>), 1.04 – 0.91 (m, 6H, 3 $\times$ CH<sub>2</sub>), 0.88 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 9H, 3 $\times$ CH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  167.98, 157.40 ( $J_{\text{Sn}119}$  = 318.5 Hz,  $J_{\text{Sn}117}$  = 304.3 Hz), 134.95 ( $J_{\text{Sn}}$  = 12.9 Hz), 51.55, 29.11 ( $J_{\text{Sn}}$  = 20.9 Hz), 27.31 ( $J_{\text{Sn}119}$  = 59.1 Hz,  $J_{\text{Sn}117}$  = 56.8 Hz), 13.71, 10.97 ( $J_{\text{Sn}119}$  = 362.3 Hz,  $J_{\text{Sn}117}$  = 346.1 Hz); **IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  1182, 1210, 1340, 1376, 1463, 1717, 2853, 2871, 2921, 2955  $\text{cm}^{-1}$ ; **LRMS** (APCI)  $m/z$  (rel. intenzita) 319.5 [ $\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9$ ] (100), 289.4 (2), 210.3 (1); **HRMS** (TOF-ESI)  $m/z$  pro  $\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{O}_2\text{Sn}$  vypočteno 377.1503, nalezeno 377.1499. Údaje jsou v souladu s daty uvedenými v literatuře.<sup>163</sup>



**112f**

Gradientová eluce (HX  $\rightarrow$  HX:EtOAc (98:2)), výtěžek 87 %, žlutý olej, M = 433,18, R<sub>f</sub> = 0,28 (HX:EtOAc = 98:2, UV); **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.83 (s,  $J_{\text{Sn}119}$  = 82.2 Hz,  $J_{\text{Sn}117}$  = 78.6 Hz, 1H, =CH), 3.77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.55 – 1.38 (m, 6H, 3 $\times$ CH<sub>2</sub>), 1.38 – 1.22 (m, 6H, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 1.15 – 0.93 (m, 6H, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 0.88 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  172.70, 167.50, 161.58, 134.38, 52.09, 51.92, 28.87 ( $J_{\text{Sn}}$  = 20.3 Hz), 27.22 ( $J_{\text{Sn}119}$  = 64.8 Hz,  $J_{\text{Sn}117}$  = 62.2 Hz), 13.67, 11.89 ( $J_{\text{Sn}119}$  = 366.0 Hz,  $J_{\text{Sn}117}$  = 349.8 Hz); **IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  1033, 1207, 1228, 1320, 1434, 1463, 1716, 2854, 2872,

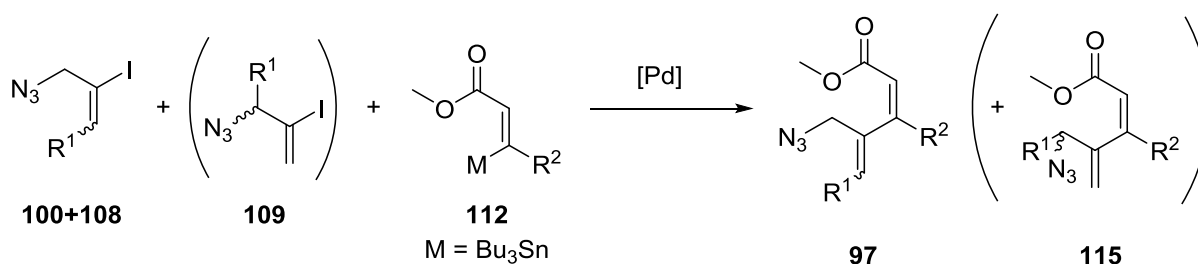
2922, 2955  $\text{cm}^{-1}$ ; **LRMS** (APCI)  $m/z$  (rel. intenzita) 377.3 [ $\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9$ ] (100), 265.3 (2), 139.8 (2); **HRMS** (TOF-ESI)  $m/z$  pro  $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{NaO}_4\text{Sn}$  vypočteno 457.1377, nalezeno 457.1371.



K roztoku LDA (1,5M LDA-THF komplex v cyklohexanu, 2,18 ml, 3,27 mmol) byl ve vyžíhané baňce naplněné argonem přidán bezvodý THF (14 ml) a směs byla ochlazena na 0 °C. Poté byl přikapán  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (0,88 ml, 3,27 mmol) a po 18 minutách míchání byl najednou přidán  $\text{CuCN}$  (0,31 g, 3,40 mmol). Po dalších 10 minutách byl kanylován roztok methyl-2-hexynoátu (0,40 ml, 3 mmol) v bezvodém THF (6 ml). Po 2 hodinách byla reakce ukončena přidavkem alkalického roztoku (12 ml nasyc. roztoku  $\text{NH}_4\text{Cl}$  a 3 ml nasyc. roztoku  $\text{NH}_4\text{OH}$ ). Směs byla vyřata z ledové lázně a dalších 60 minutách míchána. Poté byla organická fáze oddělena a vodná fáze byla 4× extrahována  $\text{Et}_2\text{O}$  (4× 15 ml). Spojené organické fáze byly vysušeny pomocí  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a sloupcová chromatografie poskytla odpovídající produkt.

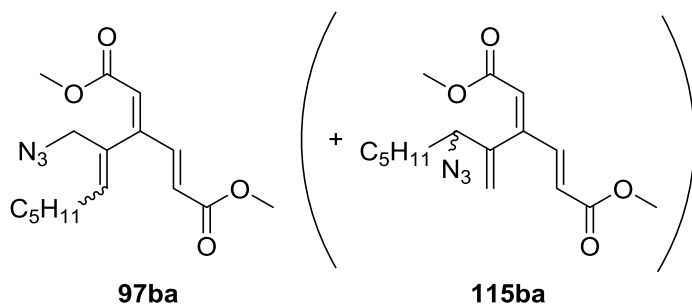
Isokratická eluce (HX), výtěžek 48 %, nažloutlý olej,  $M = 417,22$ ,  $R_f = 0,62$  (HX:EtOAc = 95:5, UV);  **$^1\text{H NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.36 (t,  $J_1 = 1.3$  Hz,  $J_{\text{Sn}} = 108.6$  Hz, 1H, =CH), 3.72 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.36 (ddd,  $J_1 = 9.0$  Hz,  $J_2 = 6.0$  Hz,  $J_3 = 1.3$  Hz, 2H, = $\text{CCH}_2$ ), 1.53 – 1.22 (m, 14H,  $(\text{CH}_2)_7$ ), 0.97 – 0.82 (m, 18H,  $(\text{CH}_2)_3 + (\text{CH}_3)_4$ );  **$^{13}\text{C NMR}$**  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  176.05, 168.22, 128.00, 51.35, 42.57, 29.22 ( $J_{\text{Sn}} = 19.8$  Hz), 27.43 ( $J_{\text{Sn}119} = 61.7$  Hz,  $J_{\text{Sn}117} = 59.4$  Hz), 22.37, 13.75, 13.69, 10.99 ( $J_{\text{Sn}119} = 355.4$  Hz,  $J_{\text{Sn}117} = 339.7$  Hz); **IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  1183, 1199, 1376, 1435, 1597, 1709, 2853, 2871, 2922, 2955  $\text{cm}^{-1}$ ; **LRMS** (TOF-ESI)  $m/z$  (rel. intenzita) 441.3 [ $\text{M} + \text{Na}$ ] (100), 361.2 (85), 289.2 (1); **HRMS** (TOF-ESI)  $m/z$  pro  $\text{C}_{19}\text{H}_{38}\text{NaO}_2\text{Sn}$  vypočteno 441.1791, nalezeno 441.1786. Prostorová struktura potvrzena NOESY.

#### 5.2.1.4. Syntéza laktamů typu 96 – Migita-Stilleho coupling

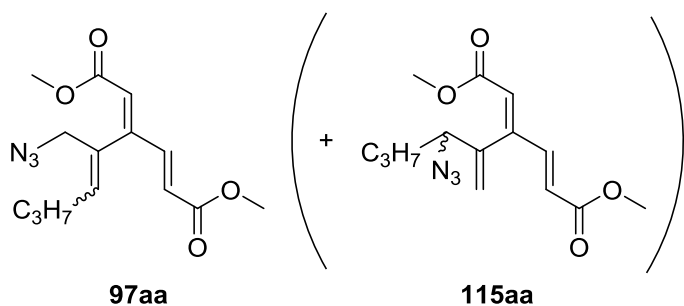


**Obecný postup Migita-Stilleho couplingu:**  $\text{Pd}(\text{TFP})_2\text{Cl}_2$  (16 mg, 0,024 mmol) a  $\text{CuI}$  (137 mg, 0,72 mmol) byly ve vyžíhané baňce naplněné argonem suspendovány v bezvodém THF (5 ml). Suspenze byla ochlazena na -78 °C a bylo přikapáno  $\text{BuLi}$  (1,6M roztok v hexanu, 0,030 ml, 0,048 mmol). Chlazení bylo vypjato a reakční směs ponechána ohřát na -30 °C (v průběhu ohřívání směs změnila barvu ze žluté až na černou). Po 5 minutách při -30 °C byl přikapán roztok vchozího allylazidu **100** (0,28 g, 1,0 mmol) v bezvodém DMF (3 ml). Po dalších 15 minutách byl přikapán roztok stannylakrylátu **112** (0,46 g, 1,0 mmol) v bezvodém DMF (3 ml) a směs byla poté ponechána volně ohřívát na r.t. Po 18 hodinách byla reakční směs zředěna EtOAc (25 ml) a 2× promyta nasyc. roztokem  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2× 25 ml) a poté ještě 2× 4% roztokem  $\text{NaF}$  (2× 35 ml). Precipitát  $\text{Bu}_3\text{SnF}$  z organické fáze byl filtrován a roztok vysušen

pomocí Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Rozpouštědla byla odpařena a sloupcová chromatografie odparku poskytla požadovaný produkt.

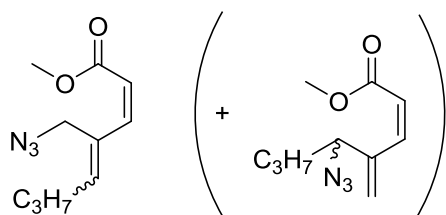


Gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (97:3)), výtěžek 65 %, poměr **(Z)-97ba:(E)-97ba:115ba = 85:10:5** (dle <sup>1</sup>H NMR, bez kalibrace), žlutý olej, M = 321,38, R<sub>f</sub> = 0,39 (HX:EtOAc = 9:1, UV); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36 (d, J = 15.6 Hz, 1H, =CH, **(Z)-97ba**), 7.35 (m, 1H, =CH, **115ba**), 7.31 (m, 1H, =CH, **(E)-97ba**), 6.22 (d, J = 15.6 Hz, 1+1H, (=CH)<sub>2</sub>, **(Z)-97ba+115ba**), 6.17 (s, 1H, =CH, **(E)-97ba**), 6.16 (d, J = 15.5 Hz, 1H, =CH, **(E)-97ba**), 6.08 (s, 1H, CH, =CH, **115ba**), 6.06 (s, 1H, =CH, **(Z)-97ba**), 5.78 (t, J = 7.4 Hz, 1H, =CH, **(E)-97ba**), 5.55 (d, J = 1.4 Hz, 1H, =CH<sub>2</sub>, **115ba**), 5.45 (t, J = 7.5 Hz, 1H, =CH, **(Z)-97ba**), 5.02 (s, 1H, =CH<sub>2</sub>, **115ba**), 4.10 (s, 2+1H, CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>+CHN<sub>3</sub>, **(Z)-97ba+115ba**), 3.91 (s, CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>, 2H, **(E)-97ba**), 3.78 (s, 3+3+3H, (OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, **(Z)-97ba+(E)-97ba+115ba**), 3.71 (s, 3+3+3H, (OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, **(Z)-97ba+(E)-97ba+115ba**), 2.23 (q, J = 7.5 Hz, 2H, =CCH<sub>2</sub>, **(Z)-97ba**), 1.83 (q, J = 7.4 Hz, 2H, =CCH<sub>2</sub>, **(E)-97ba**), 1.50 – 1.40 (m, 2+2+2H, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, **(Z)-97ba+(E)-97ba+115ba**), 1.39 – 1.29 (m, 4+4+6H, (CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>, **(Z)-97ba+(E)-97ba+115ba**), 0.96 – 0.79 (m, 3+3+3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, **(Z)-97ba+(E)-97ba+115ba**); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.61 (**(Z)-97ba**), 166.55 (**(E)-97ba**), 166.50 (**115ba**), 165.38 (**(Z)-97ba**), 165.15 (**115ba**), 166.06 (**(E)-97ba**), 152.72 (**(Z)-97ba**), 151.62 (**115ba**), 150.00 (**(E)-97ba**), 145.66 (**(Z)-97ba**), 145.26 (**115ba**), 143.97 (**(E)-97ba**), 142.70 (**115ba**), 135.69 (**(Z)-97ba**), 132.68 (**(E)-97ba**), 129.41 (**(E)-97ba**), 129.28 (**(Z)-97ba**), 126.50 (**(E)-97ba**), 125.99 (**(Z)-97ba**), 125.88 (**115ba**), 125.57 (**(E)-97ba**), 125.50 (**115ba**), 124.98 (**(Z)-97ba**), 115.39 (**115ba**), 65.35 (**115ba**), 56.52 (**(E)-97ba**), 51.97 (**115ba**), 51.94 (**(E)-97ba**), 51.91 (**(Z)-97ba**), 51.75 (**115ba**), 51.65 (**(E)-97ba**), 51.61 (**(Z)-97ba**), 50.70 (**(Z)-97ba**), 31.44 (**(Z)-97ba**), 31.36 (**115ba**), 31.33 (**(E)-97ba**), 29.68 (**115ba**), 29.20 (**(E)-97ba**), 29.03 (**(Z)-97ba**), 28.55 (**(E)-97ba**), 28.12 (**(Z)-97ba**), 26.14 (**115ba**), 22.51 (**115ba**), 22.43 (**(Z)-97ba**), 22.39 (**(E)-97ba**), 14.18 (**115ba**), 13.97 (**(Z)-97ba**), 13.89 (**(E)-97ba**); IR (ATR) ν<sub>max</sub> 1165, 1194, 1208, 1231, 1271, 1380, 1434, 1595, 1625, 1660, 1719, 2097, 2857, 2928, 2953 cm<sup>-1</sup>; LRMS (TOF-ESI) *m/z* (rel. intenzita) 344.2 [M+Na] (100), 316.2 (9), 234.2 (1); HRMS (TOF-ESI) *m/z* pro C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Na vypočteno 344.1586; nalezeno 344.1580. Prostorová struktura přiřazena pomocí kompletní sady 2D NMR a NOESY.



Gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (97:3)), výtěžek 57 %, poměr **(Z)-97aa:(E)-97aa:115aa = 67:27:6** (dle <sup>1</sup>H NMR, bez kalibrace), žlutý olej, M = 293,32, R<sub>f</sub> = 0,26 (HX:EtOAc = 9:1, UV); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz,

CDCl<sub>3</sub>) δ 7.35 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, =CH, **(Z)**-97aa), 7.35 (m, 1H, =CH, **115aa**), 7.31 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, =CH, **(E)**-97aa), 6.21 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, =CH, **(Z)**-97aa), 6.20 (m, 1H, =CH, **115aa**), 6.17 (s, 1H, =CH, **(E)**-97aa), 6.16 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, =CH, **(E)**-97aa), 6.08 (s, 1H, =CH, **115aa**), 6.06 (s, 1H, =CH, **(Z)**-97aa), 5.78 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, =CH, **(E)**-97aa), 5.54 (m, 1H, =CH<sub>2</sub>, **115aa**), 5.45 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, CH, **(Z)**-97aa), 5.02 (s, 1H, =CH<sub>2</sub>, **115aa**), 4.11 (s, 2+1H, CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>+ CHN<sub>3</sub>, **(Z)**-97aa+**115aa**), 3.92 (s, CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>, 2H, **(E)**-97aa), 3.77 (s, 3+3+3H, (OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, **(Z)**-97aa+**(E)**-97aa+**115aa**), 3.70 (s, 3+3+3H, (OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, **(Z)**-97aa+**(E)**-97aa+**115aa**), 2.21 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H, =CCH<sub>2</sub>, **(Z)**-97aa), 1.80 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H, =CCH<sub>2</sub>, **(E)**-97aa), 1.58 – 1.52 (m, 2H, CH<sub>2</sub>, **115aa**), 1.51 – 1.42 (m, 2H, CH<sub>2</sub>, **(Z)**-97aa), 1.38 – 1.29 (m, 2+2H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, **(E)**-97aa+**115aa**), 0.96 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>, **(Z)**-97aa), 0.91 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>, **115aa**), 0.83 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>, **(E)**-97aa); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.56 (**(Z)**-97aa), 166.52 (**(E)**-97aa), 166.47 (**115aa**), 165.35 (**(Z)**-97aa), 165.11 (**115aa**), 165.03 (**(E)**-97aa), 152.69 (**(Z)**-97aa), 151.59 (**115aa**), 149.87 (**(E)**-97aa), 145.62 (**(Z)**-97aa), 145.23 (**115aa**), 143.93 (**(E)**-97aa), 142.65 (**115aa**), 135.44 (**(Z)**-97aa), 132.40 (**(E)**-97aa), 129.53 (**(E)**-97aa), 129.46 (**(Z)**-97aa), 126.50 (**(E)**-97aa), 125.95 (**(Z)**-97aa), 125.85 (**115aa**), 125.49 (**(E)**-97aa), 125.47 (**115aa**), 124.95 (**(Z)**-97aa), 115.36 (**115aa**), 65.07 (**115aa**), 56.47 (**(E)**-97aa), 51.94 (**115aa**), 51.92 (**(E)**-97aa), 51.88 (**(Z)**-97aa), 51.71 (**115aa**), 51.63 (**(E)**-97aa), 51.59 (**(Z)**-97aa), 50.66 (**(Z)**-97aa), 35.21 (**115aa**), 31.24 (**(E)**-97aa), 30.14 (**(Z)**-97aa), 22.59 (**(Z)**-97aa), 22.10 (**(E)**-97aa), 19.67 (**115aa**), 13.75 (**(Z)**-97aa), 13.68 (**(E)**-97aa), 13.59 (**115aa**); IR (ATR) *v*<sub>max</sub> 1166, 1220, 1381, 1434, 1596, 1625, 1717, 2098, 2887, 2918, 2955 cm<sup>-1</sup>; LRMS (TOF-ESI) *m/z* (rel. intenzita) 316.2 [M+Na] (100), 266.2 (3), 195.1 (6); HRMS (TOF-ESI) *m/z* pro C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>4</sub> vypočteno 316.1273, nalezeno 316.1268. Prostorová struktura přiřazena pomocí kompletní sady 2D NMR a NOESY.



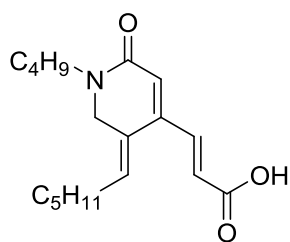
**97ad**

**115ad**

Gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (98:2)), výtěžek 42 %, poměr **(Z)**-97ad:**(E)**-97ad:**115ad** = **35:45:20** (dle <sup>1</sup>H NMR, bez kalibrace), žlutý olej, *M* = 209,25, *R*<sub>f</sub> = 0,40 (HX:EtOAc = 9:1, UV); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.64 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, =CH, **(E)**-97ad), 6.47 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, =CH, **115ad**), 6.43 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, =CH, **(Z)**-97ad), 6.03 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, =CH, **(Z)**-97ad), 5.96 – 5.90 (m, 1+1H, (=CH)<sub>2</sub>, **(E)**-97ad+**115ad**), 5.77 – 5.70 (m, 1+1H, (=CH)<sub>2</sub>, **(Z)**-97ad+**(E)**-97ad), 5.42 (s, 1H, =CH<sub>2</sub>, **115ad**), 5.35 (s, 1H, =CH<sub>2</sub>, **115ad**), 4.20 (s, 2H, CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>, **(Z)**-97ad), 4.10 – 4.06 (m, 1H, CHN<sub>3</sub>, **115ad**), 4.02 (s, 2H, CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>, **(E)**-97ad), 3.72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>, **(Z)**-97ad), 3.71 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>, **(E)**-97ad), 3.71 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>, **115ad**), 2.20 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H, =CCH<sub>2</sub>, **(Z)**-97ad), 2.05 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H, =CCH<sub>2</sub>, **(E)**-97ad), 1.57 – 1.22 (m, 2+2+4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, **(Z)**-97ad+**(E)**-97ad+**115ad**), 0.97 – 0.88 (m, 3+3+3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, **(Z)**-97ad+**(E)**-97ad+**115ad**); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.56 (**(Z)**-97ad), 166.19 (**115ad**), 165.97 (**(E)**-97ad), 143.40 (**(Z)**-97ad), 142.83 (**(Z)**-97ad), 141.86 (**115ad**), 140.33 (**115ad**), 140.15 (**(E)**-97ad), 136.08 (**(E)**-97ad), 130.92 (**(Z)**-97ad), 130.68 (**(E)**-97ad), 122.15 (**115ad**), 121.89 (**(E)**-97ad), 118.56 (**115ad**), 118.41 (**(Z)**-97ad), 66.50 (**115ad**), 56.28 (**(E)**-97ad), 51.49 (**(E)**-97ad), 51.48 (**(Z)**-97ad), 51.42 (**115ad**), 48.31 (**(Z)**-97ad), 35.44 (**115ad**), 30.88 (**(E)**-97ad), 30.58 (**(Z)**-97ad), 22.47 (**(Z)**-97ad), 22.25 (**(E)**-97ad), 19.24 (**115ad**), 13.78 (**(Z)**-97ad), 13.68 (**(E)**-97ad+**115ad**, 2C); IR (ATR) *v*<sub>max</sub> 1173, 1196, 1380, 1439, 1630, 1724, 2097, 2873, 2932, 2959 cm<sup>-1</sup>; LRMS (TOF-ESI) *m/z* (rel. intenzita) 232.2 [M+Na] (100), 182.2 (3); HRMS (TOF-ESI)





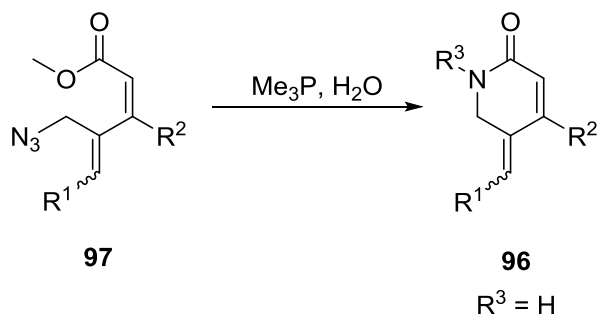


**96c**

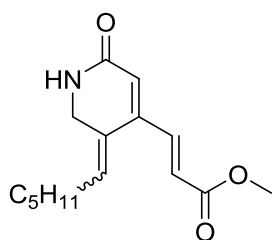
Sloupcová chromatografie poskytla směs 2 produktů **96b** a **119** (gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (7:3); poměr cca 3:1 dle  $^1\text{H NMR}$ , bez kalibrace) ve formě žlutozelené amorfní látky. Tato směs byla posléze suspendována ve směsi MeOH (3 ml) a H<sub>2</sub>O (1 ml). Pak byl přidán NaOH (0,19 g, 4,85 mmol). Po 40 minutách míchání při r.t. (TLC ukazovalo vymizení výchozí směsi) byla směs zředěna EtOAc (25 ml) a následně extrahována s 5% roztokem HCl (10 ml). Po oddělení fází byl k vodné fázi přidán další díl 5% roztoku HCl (2 ml) a tato fáze byla extrahována EtOAc (10 ml). Spojené organické fáze byly posléze promyty nasyc. roztokem NaCl (10 ml) a vysušeny pomocí Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Sloupcová chromatografie poskytla odpovídající produkt.

Gradientová eluce (EtOAc → EtOAc:MeOH (1:1)), celkový výtěžek 43 %, nazelenalá bílá pevná látka, M = 319,45, R<sub>f</sub> = 0,13 (HX:EtOAc = 3:7, UV);  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz, MeOD)  $\delta$  7.29 (d, J = 15.7 Hz, 1H, =CH), 6.34 (d, J = 15.7 Hz, 1H, =CH), 5.98 (t, J = 7.5 Hz, 1H, =CH), 5.89 (s, 1H, =CH), 4.23 (s, 2H, CH<sub>2</sub>N), 3.43 (t, J = 7.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.20 (q, J = 7.3 Hz, 2H, =CCH<sub>2</sub>), 1.64 – 1.42 (m, 2+2H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 1.42 – 1.26 (m, 2+2+2H, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 1.00 – 0.85 (m, 3+3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz, MeOD)  $\delta$  173.16, 165.77, 147.21, 137.30, 134.97, 130.99, 129.21, 119.40, 48.93, 47.28, 32.70, 30.27, 29.73, 29.15, 23.60, 21.06, 14.38, 14.19; IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  1294, 1378, 1397, 1446, 1489, 1573, 1633, 1694, 2857, 2870, 2924, 2955, 3259 cm<sup>-1</sup>; LRMS (TOF-ESI) m/z (rel. intenzita) 328.2 [M+Na] (100), 306.2 [M+H] (17); HRMS (TOF-ESI) m/z pro C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>3</sub> vypočteno 306.2069, nalezeno 306.2064. Prostorová struktura potvrzena NOESY.

#### 5.2.1.5. Syntéza laktamů typu **96** – cyklizace

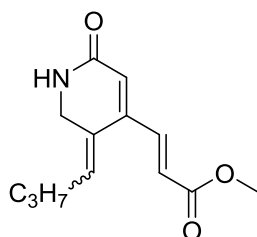


**Obecný postup Staudingerovy redukce:** Výchozí směs azidů (0,33 g, 1,02 mmol) byla rozpuštěna v THF (17 ml). Poté byl přikápan Me<sub>3</sub>P (1M roztok v THF, 1,08 ml, 1,08 mmol) a H<sub>2</sub>O (0,13 ml, 7,17 mmol). Směs byla míchána při r.t. po dobu 46 hodin a poté byla zředěna EtOAc (25 ml) a 2× promyta nasyc. roztokem NaCl (2× 25 ml). Organická vrstva byla vysušena pomocí Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a sloupcová chromatografie poskytla odpovídající produkt.



**96ba**

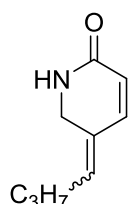
Gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (4:6)), výtěžek 96 %, poměr **(Z)**-96ba:**(E)**-96ba = 91:9 (dle  $^1\text{H}$  NMR, bez kalibrace), nažloutlá krystalická látka,  $t_f = 75\text{--}77\text{ }^\circ\text{C}$  (čistý izomer **(Z)**-96ba kryst. z horkého hexanu),  $M = 263,34$ ,  $R_f = 0,21$  (HX:EtOAc = 3:7, UV);  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO)  $\delta$  7.84 (bs, 1H, NH, **(E)**-96ba), 7.66 (bs, 1H, NH, **(Z)**-96ba), 7.41 (dd,  $J_1 = 15.8$  Hz,  $J_2 = 0.8$  Hz, 1H, =CH, **(Z)**-96ba), 7.40 (dd,  $J_1 = 15.8$  Hz,  $J_2 = 0.9$  Hz, 1H, =CH, **(E)**-96ba), 6.40 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H, =CH, **(Z)**-96ba), 6.22 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H, =CH, **(E)**-96ba), 6.09 (s, 1H, =CH, **(E)**-96ba), 5.93 (s, 1H, =CH, **(Z)**-96ba), 5.82 (t,  $J_1 = 7.4$  Hz, 1H, =CH, **(Z)**-96ba), 5.78 (m, 1H, =CH, **(E)**-96ba), 4.04 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ , **(Z)**-96ba), 3.79 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ , **(E)**-96ba), 3.71 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ , **(Z)**-96ba), 3.70 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ , **(E)**-96ba), 2.09 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H, =CCH<sub>2</sub>, **(Z)**-96ba), 2.02 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H, =CCH<sub>2</sub>, **(E)**-96ba), 1.44 – 1.35 (m, 2+2H,  $(\text{CH}_2)_2$ , **(Z)**-96ba+**(E)**-96ba), 1.34 – 1.17 (m, 4+4H,  $(\text{CH}_2)_4$ , **(Z)**-96ba+**(E)**-96ba), 0.87 – 0.80 (m, 3+3H,  $(\text{CH}_3)_2$ , **(Z)**-96ba+**(E)**-96ba);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO)  $\delta$  166.04 (**(E)**-96ba), 165.97 (**(Z)**-96ba), 164.56 (**(E)**-96ba), 164.05 (**(Z)**-96ba), 144.05 (**(Z)**-96ba), 143.95 (**(E)**-96ba), 142.41 (**(E)**-96ba), 140.17 (**(Z)**-96ba), 134.69 (**(E)**-96ba), 132.47 (**(Z)**-96ba), 127.78 (**(Z)**-96ba), 127.10 (**(E)**-96ba), 125.73 (**(E)**-96ba), 123.88 (**(Z)**-96ba), 122.70 (**(E)**-96ba), 120.79 (**(Z)**-96ba), 51.89 (**(Z)**-96ba+**(E)**-96ba, 2C), 48.28 (**(E)**-96ba), 41.30 (**(Z)**-96ba), 31.13 (**(Z)**-96ba), 30.95 (**(E)**-96ba), 29.45 (**(E)**-96ba), 28.61 (**(E)**-96ba), 28.16 (**(Z)**-96ba), 27.73 (**(Z)**-96ba), 22.09 (**(Z)**-96ba), 21.99 (**(E)**-96ba), 14.02 (**(Z)**-96ba), 13.98 (**(E)**-96ba); IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  1244, 1277, 1381, 1428, 1456, 1501, 1580, 1628, 1681, 1712, 2857, 2923, 2948, 3059, 3190  $\text{cm}^{-1}$ ; LRMS (TOF-ESI)  $m/z$  (rel. intenzita) 286.2 [M+Na] (100), 264.2 (14); HRMS (TOF-ESI)  $m/z$  pro  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{Na}$  vypočteno 286.1419; nalezeno 286.1414. Prostorová struktura přiřazena pomocí kompletní sady 2D NMR a NOESY.



**96aa**

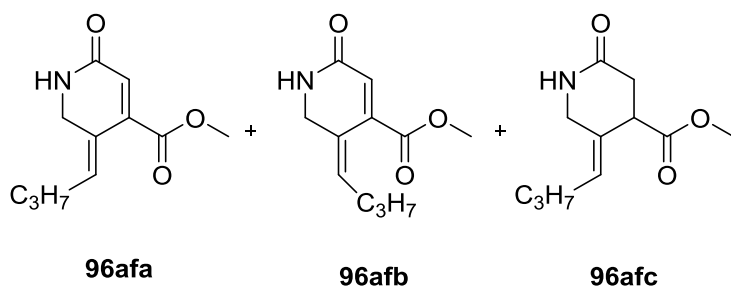
Gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (3:7)), výtěžek 89 %, poměr **(Z)**-96aa:**(E)**-96aa = 77:23 (dle  $^1\text{H}$  NMR, bez kalibrace), zelená pevná látka,  $M = 235,28$ ,  $R_f = 0,22$  (HX:EtOAc = 3:7, UV);  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO)  $\delta$  7.85 (bs, 1H, NH, **(E)**-96aa), 7.67 (bs, 1H, NH, **(Z)**-96aa), 7.41 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H, =CH, **(Z)**-96aa), 7.40 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H, =CH, **(E)**-96aa), 6.41 (d,  $J = 15.8$ , 1H, =CH, **(Z)**-96aa), 6.22 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H, =CH, **(E)**-96aa), 6.10 (s, 1H, =CH, **(E)**-96aa), 5.94 (s, 1H, =CH, **(Z)**-96aa), 5.87 – 5.75 (m, 1+1H, (=CH)<sub>2</sub>, **(Z)**-96aa+**(E)**-96aa), 4.05 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ , **(Z)**-96aa), 3.80 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ , **(E)**-96aa), 3.71 (s, 3+3H,  $(\text{OCH}_3)_2$ , **(Z)**-96aa+**(E)**-96aa), 2.08 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H, =CCH<sub>2</sub>, **(Z)**-96aa), 2.00 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H, =CCH<sub>2</sub>, **(E)**-96aa), 1.46 – 1.31 (m, 2+2H,  $(\text{CH}_2)_2$ , **(Z)**-96aa+**(E)**-96aa), 0.88 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ , **(Z)**-96aa), 0.83 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ , **(E)**-96aa);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO)  $\delta$  166.10 (**(E)**-96aa), 166.00 (**(Z)**-96aa), 164.60

((*E*)-96aa), 164.09 ((*Z*)-96aa), 144.09 ((*Z*)-96aa), 143.97 ((*E*)-96aa), 142.44 ((*E*)-96aa), 140.20 ((*Z*)-96aa), 134.52 ((*E*)-96aa), 132.27 ((*Z*)-96aa), 127.99 ((*Z*)-96aa), 127.30 ((*E*)-96aa), 125.78 ((*E*)-96aa), 123.92 ((*Z*)-96aa), 122.73 ((*E*)-96aa), 120.84 ((*Z*)-96aa), 51.92 (2C, (*Z*)-96aa+(*E*)-96aa), 48.31 ((*E*)-96aa), 41.33 ((*Z*)-96aa), 31.52 ((*E*)-96aa), 29.77 ((*Z*)-96aa), 22.31 ((*E*)-96aa), 21.79 ((*Z*)-96aa), 13.87 ((*Z*)-96aa), 13.69 ((*E*)-96aa); IR (ATR)  $\nu_{\max}$  1173, 1196, 1303, 1379, 1435, 1664, 1720, 2873, 2942, 2958, 3232  $\text{cm}^{-1}$ ; LRMS (TOF-ESI)  $m/z$  (rel. intenzita) 258.1 [M+Na] (100), 236.1 [M+H] (30); HRMS (TOF-ESI)  $m/z$  pro  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_3$  vypočteno 236.1287, nalezeno 236.1281. Prostorová struktura přiřazena pomocí kompletní sady 2D NMR a NOESY.



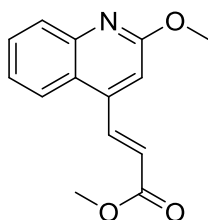
### 96ad

Gradientová eluce (HX  $\rightarrow$  HX:EtOAc (1:1)), výtěžek 83 %, poměr (*Z*)-96ad:(*E*)-96ad = 55:45 – 37:63 (dle  $^1\text{H}$  NMR, bez kalibrace), žlutý viskózní olej,  $M = 151,21$ ,  $R_f = 0,20$  (HX:EtOAc = 3:7, UV);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$  7.44 (s, 1H, NH, (*E*)-96ad), 7.40 (s, 1H, NH, (*Z*)-96ad), 7.18 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H, =CH, (*E*)-96ad), 6.79 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H, =CH, (*Z*)-96ad), 5.76 – 5.60 (m, 1+2H, (=CH) $_3$ , (*Z*)-96ad+(*E*)-96ad), 5.49 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H, =CH, (*Z*)-96ad), 4.08 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ , (*Z*)-96ad), 3.94 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ , (*E*)-96ad), 2.14 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H, (*E*)-96ad), 1.98 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H, (*Z*)-96ad), 1.47 – 1.29 (m, 2+2H,  $(\text{CH}_2)_2$ , (*Z*)-96ad+(*E*)-96ad), 0.94 – 0.80 (m, 3+3H,  $(\text{CH}_3)_2$ , (*Z*)-96ad+(*E*)-96ad);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO)  $\delta$  164.72 ((*E*)-96ad), 164.11 ((*Z*)-96ad), 141.70 ((*Z*)-96ad), 135.46 ((*E*)-96ad), 133.92 ((*Z*)-96ad), 131.95 ((*E*)-96ad), 129.19 ((*Z*)-96ad), 128.03 ((*E*)-96ad), 123.06 ((*E*)-96ad), 120.37 ((*Z*)-96ad), 45.67 ((*E*)-96ad), 41.31 ((*Z*)-96ad), 29.66 ((*Z*)-96ad), 28.85 ((*E*)-96ad), 22.38 ((*E*)-96ad), 21.64 ((*Z*)-96ad), 13.88 ((*Z*)-96ad), 13.70 ((*E*)-96ad); IR (ATR)  $\nu_{\max}$  1379, 1463, 1662, 2871, 2929, 2958, 3206  $\text{cm}^{-1}$ ; LRMS (TOF-ESI)  $m/z$  (rel. intenzita) 174.2 [M+Na] (100), 152.2 [M+H] (7); HRMS (TOF-ESI)  $m/z$  pro  $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NNO}$  vypočteno 174.0895, nalezeno 174.0889. Prostorová struktura přiřazena pomocí kompletní sady 2D NMR a NOESY.



Gradientová eluce (HX  $\rightarrow$  HX:EtOAc (1:1)), výtěžek 54 %, poměr 96afa:96afb:96afc = 17:57:26 (dle  $^1\text{H}$  NMR, bez kalibrace), žlutá pevná látka,  $M = 209,25$  a  $211,26$ ,  $R_f = 0,50$  (EtOAc, UV);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$  7.93 (bs, 1H, NH, 96afb), 7.78 (2 bs, 1+1H,  $(\text{NH})_2$ , 96afa+96afc), 6.05 – 5.99 (m, 1+1H, (=CH) $_2$ , 96afa+96afb), 5.94 (s, 1H, =CH, 96afa), 5.74 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H, =CH, 96afb), 5.25 – 5.20 (m, 1H, =CH, 96afc), 4.01 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ , 96afa), 3.79 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ , 96afb), 3.77 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ , 96afc), 3.70 (m, 3+3H,  $(\text{OCH}_3)_2$ , 96afa+96afb), 3.50 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ , 96afc), 3.07 – 3.02 (m, 1H, CH, 96afc), 2.66 – 2.52

(m, 2H, CH<sub>2</sub>CON, **96afc**), 2.10 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H, =CCH<sub>2</sub>, **96afa**), 1.86 – 1.80 (m, 2H, =CCH<sub>2</sub>, **96afc**), 1.77 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H, =CCH<sub>2</sub>, **96afb**), 1.38 – 1.21 (m, 2+2H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, **96afa+96afb**), 1.20 – 1.08 (m, 2H, CH<sub>2</sub>, **96afc**), 0.84 – 0.74 (m, 3+3+3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, **96afa-c**); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO) δ 175.95 (**96afc**), 171.74 (**96afc**), 166.82 (**96afb**), 165.81 (**96afa**), 163.59 (**96afb**), 163.33 (**96afa**), 140.77 (**96afa**), 139.98 (**96afb**), 135.33 (**96afc**), 135.09 (**96afb**), 134.70 (**96afa**), 127.86 (**96afb**), 124.87 (**96afa**), 124.26 (**96afb**), 124.21 (**96afa**), 122.78 (**96afc**), 52.77 (**96afb**), 52.67 (**96afa**), 51.51 (**96afc**), 47.99 (**96afb**), 44.20 (**96afc**), 41.38 (**96afa+96afc**, 2C), 34.67 (**96afc**), 30.83 (**96afb**), 29.81 (**96afa**), 29.64 (**96afc**), 22.04 (**96afc**), 21.83 (**96afb**), 21.72 (**96afa**), 13.83 (**96afa**), 13.78 (**96afb**), 13.57 (**96afc**); IR (ATR) ν<sub>max</sub> 1179, 1203, 1238, 1260, 1375, 1437, 1647, 1675, 1705, 2870, 2915, 2958, 3195 cm<sup>-1</sup>; LRMS (TOF-ESI) *m/z* (rel. intenzita) 234.1 [M<sub>C</sub>+Na] (100), 232.1 [M<sub>A+B</sub>+Na] (12), 210.1 (3), 180.2 (4); HRMS (TOF-ESI) *m/z* pro C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NNaO<sub>3</sub> (**96afa** a **b**) vypočteno 232.0950, nalezeno 232.0945, *m/z* pro C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>NNaO<sub>3</sub> (**96afc**) vypočteno 234.1106, nalezeno 234.1100. Prostorová struktura přiřazena pomocí kompletní sady 2D NMR a NOESY.

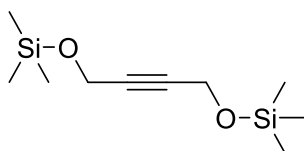


**120**

Gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (98:2)), výtěžek 84 %, bílá krystalická látka, *t*<sub>f</sub> = 65-66 °C (kryst. z horkého HX), *M* = 243,26, *R*<sub>f</sub> = 0,55 (HX:EtOAc = 8:2, UV); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.30 (dd, *J*<sub>1</sub> = 15.8 Hz, *J*<sub>2</sub> = 0.7 Hz, 1H, =CH), 7.99 (dd, *J*<sub>1</sub> = 8.3 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1.1 Hz, 1H, ArH), 7.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, ArH), 7.66 (ddd, *J*<sub>1</sub> = 8.4 Hz, *J*<sub>2</sub> = 7.0 Hz, *J*<sub>3</sub> = 1.4 Hz, 1H, ArH), 7.43 (ddd, *J*<sub>1</sub> = 8.3 Hz, *J*<sub>2</sub> = 7.0 Hz, *J*<sub>3</sub> = 1.3 Hz, 1H, ArH), 7.04 (s, 1H, ArH), 6.58 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, =CH), 4.08 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.43, 162.10, 147.13, 142.69, 139.49, 129.85, 127.94, 124.49, 124.06, 123.26, 123.12, 110.22, 53.48, 52.02; IR (ATR) ν<sub>max</sub> 754, 863, 974, 1171, 1187, 1203, 1303, 1386, 1515, 1570, 1600, 1641, 1728, 2954, 3029, 3069 cm<sup>-1</sup>; LRMS (TOF-ESI) *m/z* (rel. intenzita) 266.1 [M+Na] (32), 244.1 [M+H] (100); HRMS (TOF-ESI) *m/z* pro C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>3</sub> vypočteno 244.0974, nalezeno 244.0968.

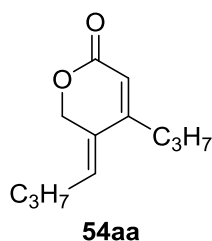
## 5.2.2. Syntéza 3-substituovaných 4-alkyliden- $\alpha,\beta$ -nenasycených- $\delta$ -laktonů

### 5.2.2.1. Migita-Stilleho coupling – one-pot experiment a optimalizace



But-2-yn-1,4-diol (4,81 g, 50,0 mmol) byl ve vyžíhané baňce naplněné argonem rozpuštěn v bezvodém CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 ml) a ochlazen na -25 °C. Poté byl přidán Et<sub>3</sub>N (16,0 ml, 115,0 mmol) a TMSCl (14,0 ml, 110 mmol). Po 10 minutách byla reakční směs vyňata z lázně a ponechána míchat při r.t. po dobu 60 minut. Poté byla rozpouštědla odpařena a odparek zředěn studeným Et<sub>2</sub>O (60 ml). Suspenze byla filtrována a filtrát vysušen. Látka byla takto použita do další reakce.

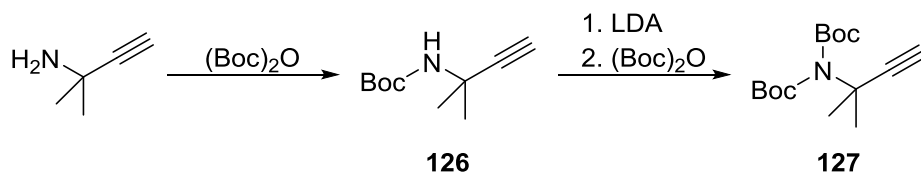
Výtěžek 77 %, nažloutlý olej, M = 230,45;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.32 (s, 4H,  $(\text{CH}_2\text{O})_2$ ), 0.16 (s, 18H,  $(\text{CH}_3\text{Si})_6$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  83.23, 51.07, -0.41. Údaje jsou v souladu s daty uvedenými v literatuře.<sup>164</sup>



Hex-2-yn-1-ol (0,18 ml, 1,65 mmol) a  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,057 g, 0,050 mmol) byly ve vyžíhané baňce naplněné argonem rozpuštěny v bezvodém THF (4 ml). Reakční směs byla ponořena do studené vodní lázně a byl přikapán  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (0,47 ml, 1,73 mmol). Po 30 minutách (TLC analýza indikovala vymizení alkyne) byla směs vyňata z lázně, a do septa byla vpíchnutá dutá jehla, která umožnila vyfoukávání THF proudem argonu. V průběhu tohoto procesu směs pomalu tmavla do černé barvy. Posléze byl do baňky přidán DMF (5 ml), **113a** (0,28 g, 1,10 mmol) a  $\text{CuI}$  (0,23 g, 1,19 mmol) a výsledná směs byla zahřívána na 70 °C po dobu 26 hodin. Následně byla filtrována do dělicí nálevky obsahující  $\text{EtOAc}$  (30 ml) a nasyc. roztok  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 ml). Po extrakci byla organická vrstva 2× promyta 4% roztokem  $\text{NaF}$  (2× 25 ml) a precipitát byl filtrován. Čirý filtrát byl poté vysušen pomocí  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Po zpracování provedená sloupcová chromatografie poskytla odpovídající produkt.

Gradientová eluce ( $\text{HX} \rightarrow \text{HX}:\text{EtOAc}$  (95:5)), celkový výtěžek 54 %, žlutohnědý olej, M = 194,27,  $R_f = 0,38$  ( $\text{HX}:\text{EtOAc} = 8:2$ , UV/ $\text{KMnO}_4$ );  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  6.08 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H, =CH), 5.69 (s, 1H, =CH), 4.99 – 4.94 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 2.37 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.17 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.54 – 1.39 (m, 4H,  $(\text{CH}_2)_2$ ), 0.94 – 0.86 (m, 6H,  $(\text{CH}_3)_2$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz, DMSO)  $\delta$  163.95, 156.39, 133.71, 127.65, 114.15, 65.93, 32.84, 29.45, 21.95, 21.08, 13.79, 13.70; **IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  1044, 1232, 1406, 1459, 1641, 1716, 2873, 2933, 2961  $\text{cm}^{-1}$ ; **LRMS** ( $\text{APCI}^+$ )  $m/z$  (rel. intenzita) 195.3 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  (100), 167.4 (33), 149.4 (50); **HRMS** ( $\text{TOF-Cl}^+$ )  $m/z$  pro  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Na}$  vypočteno 217.1204, nalezeno 217.1199.

#### 5.2.2.2. Syntéza prekurzorů – alkyne

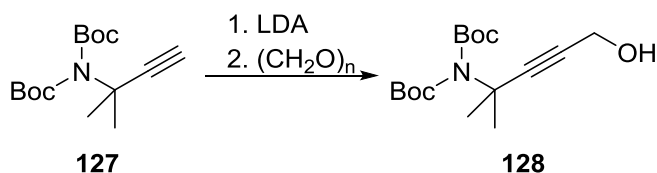


Výchozí aminobutyn (0,67 ml, 6,0 mmol) byl ve vyžíhané baňce naplněné argonem rozpuštěn v bezvodém  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml). Posléze byl najednou přidán di-*tert*-butyldikarbonát (1,57 g, 7,20 mmol) a směs byla ponechána míchat při r.t. po dobu 24 hodin. Poté byla rozpouštědla odpařena a odparek zředěn  $\text{Et}_2\text{O}$  (40 ml). Roztok byl poté extrahován  $\text{H}_2\text{O}$  (40 ml) a organická fáze vysušena pomocí  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Následně byla rozpouštědla odpařena a odparek byl bez další purifikace použit do následující reakce.

Připravený odparek (**126**, 1,09 g, 5,92 mmol) byl ve vyžíhané baňce naplněné argonem rozpuštěn v bezvodém THF (15 ml) a ochlazen na -78 °C. K roztoku byl přikapán LDA (1,5M roztok komplexu LDA-THF v cyklohexanu, 4,15 ml, 6,22 mmol) a po 60 minutách byl do směsi kanylován roztok  $(\text{Boc})_2\text{O}$

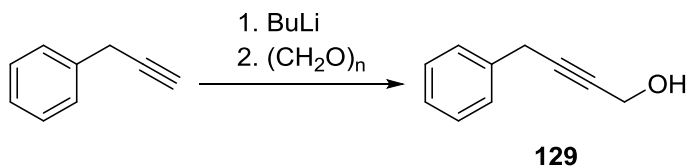
(2,59 g, 11,80 mmol) v bezvodém THF (5 ml). Chlazení bylo poté vypjato a směs ponechána v lázni volně ohřát na r.t. Po 24 hodinách byl do směsi přidán další bezvodý THF (10 ml), aby zředil velmi hutnou suspenzi. Po dalších 2 hodinách byla reakční směs zředěna Et<sub>2</sub>O (50 ml) a extrahována 5% roztokem NaCl (50 ml). Organická fáze byla posléze vysušena pomocí Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a sloupcová chromatografie poskytla odpovídající produkt **127**.

Gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (9:1)), celkový výtěžek 78 %, žlutý olej, M = 283,37, R<sub>f</sub> = 0,35 (HX:EtOAc = 9:1, KMnO<sub>4</sub>); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.38 (s, 1H, ≡CH), 1.72 (s, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.49 (s, 18H, (CH<sub>3</sub>)<sub>6</sub>); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 152.27, 86.46, 82.52, 70.34, 52.40, 28.41, 27.86; IR (ATR) ν<sub>max</sub> 852, 1109, 1140, 1164, 1281, 1332, 1369, 1720, 1751, 2935, 2980, 3279 cm<sup>-1</sup>; HRMS (TOF-ESI<sup>+</sup>) m/z pro C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>Na<sup>+</sup> vypočteno 306.1681, nalezeno 306.1686.



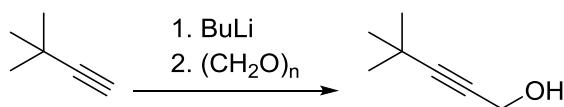
Alkyn **127** (1,14 g, 4,02 mmol) byl ve vyžíhané baňce naplněné argonem rozpuštěn v bezvodém THF (5 ml) a ochlazen na -78 °C. K roztoku byl přikapán LDA (1,5M roztok komplexu LDA-THF v cyklohexanu, 2,95 ml, 4,42 mmol) a chlazení bylo poté vypjato a směs ponechána v lázni volně ohřát na 0 °C. Poté byl najednou přidán sušený paraformaldehyd (0,36 g, 12,10 mmol) a směs byla ponechána ohřát na r.t. Po 90 minutách byl do směsi přikapán nasyc. roztok NH<sub>4</sub>Cl (10 ml) a vzniklá suspenze byla mísená dalších 10 minut, dokud nevznikla čirá dvojfázová soustava. Organická fáze byla poté separována a vodná fáze 2× extrahována Et<sub>2</sub>O (2× 40 ml). Spojené organické fáze byly vysušeny pomocí Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a sloupcová chromatografie poskytla odpovídající produkt.

Gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (7:3)), výtěžek 55 %, žlutý olej, M = 313,39, R<sub>f</sub> = 0,35 (HX:EtOAc = 7:3, KMnO<sub>4</sub>); ze směsi byla dále izolována výchozí látka (výtěžek 38 %), která byla ve stejné reakci reutilizována; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.26 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O), 1.70 (s, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.49 (s, 18H, (CH<sub>3</sub>)<sub>6</sub>); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 152.32, 88.38, 82.48, 80.48, 52.70, 51.14, 28.34, 27.86; IR (ATR) ν<sub>max</sub> 849, 1084, 1110, 1142, 1164, 1288, 1335, 1712, 1748, 2872, 2935, 2981, 3429 cm<sup>-1</sup>; HRMS (TOF-ESI<sup>+</sup>) m/z pro C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>5</sub>Na<sup>+</sup> vypočteno 336.1787, nalezeno 336.1786.



Fenylpropyn (1,24 ml, 10,0 mmol) byl ve vyžíhané baňce naplněné argonem rozpuštěn v bezvodém THF (8 ml). Směs byla ochlazená na -78 °C a bylo přikapáno BuLi (2,5M roztok v hexanu, 4,2 ml, 10,5 mmol). Chlazení bylo vypjato a směs ponechána ohřát na 0°C. Poté byl najednou přisypán sušený paraformaldehyd (0,75 g, 25,0 mmol) a reakční směs byla ponechána ohřát na r.t. Poté byla směs zahřívána na 40 °C, dokud se z bílé suspenze nestal bezbarvý viskózní roztok. Následně byl přidán nasyc. roztok NH<sub>4</sub>Cl (20 ml) a vzniklá hutná suspenze byla mísená dalších 10 minut, dokud nedošlo ke vzniku čiré dvojfázové soustavy. Ta byla extrahována 2× pomocí Et<sub>2</sub>O (2× 40 ml) a spojené organické vrstvy byly vysušeny pomocí Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Sloupcová chromatografie poskytla odpovídající produkt.

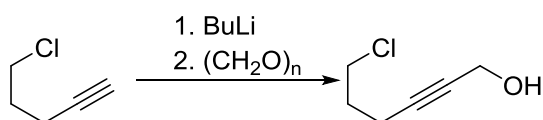
Gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (9:1)), výtěžek 58 %, žlutý olej,  $M = 146,19$ ,  $R_f = 0,35$  (HX:EtOAc = 7:3,  $\text{KMnO}_4$ );  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36 – 7.30 (m, 4H, ArH), 7.27 – 7.22 (m, 1H, ArH), 4.32 (t,  $J = 2.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.64 (t,  $J = 2.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.71 (bs, 1H, OH);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  136.40, 128.52, 127.86, 126.66, 83.93, 80.40, 51.37, 25.08; **IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  696, 730, 1010, 1131, 1454, 1495, 2227, 3031, 3063, 3382  $\text{cm}^{-1}$ ; **LRMS** (TOF-Cl<sup>-</sup>)  $m/z$  (rel. intenzita) 145.1 [M-H]<sup>-</sup> (100), 117.1 (71); **HRMS** (TOF-Cl<sup>-</sup>)  $m/z$  pro  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{O}^-$  vypočteno 145.0659, nalezeno 145.0650.



**130**

Dimethylbutyn (1,23 ml, 10,0 mmol) byl ve vyžíhané baňce naplněné argonem rozpuštěn v bezvodém THF (8 ml). Směs byla ochlazena na  $-78$  °C a bylo přikapáno BuLi (2,5M roztok v hexanu, 4,2 ml, 10,5 mmol). Chlazení bylo vypjato a směs ponechána ohřát na  $0^\circ\text{C}$ . Poté byl najednou přisypán sušený paraformaldehyd (0,75 g, 25,0 mmol) a reakční směs byla ponechána ohřát na r.t. (došlo ke vzniku pevné kaše). Poté byla směs zahřívána na  $45$  °C po dobu 20 minut, ale skupenství se již nezměnilo. Následně byl přidán nasyc. roztok  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 ml) a vzniklá hutná suspenze byla mísená dalších 10 minutách, dokud nedošlo ke vzniku čiré dvoufázové soustavy. Ta byla extrahována 2× pomocí  $\text{Et}_2\text{O}$  (2× 30 ml), spojené organické vrstvy byly vysušeny pomocí  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a rozpouštědla odpařena.

Výtěžek 75 %, bezbarvý olej,  $M = 112,17$ ,  $R_f = 0,43$  (HX:EtOAc = 8:2,  $\text{KMnO}_4$ );  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.23 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 1.83 (s, 1H, OH), 1.21 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  94.68, 76.74, 51.31, 30.88, 27.34. Údaje jsou v souladu s daty uvedenými v literatuře.<sup>165</sup>

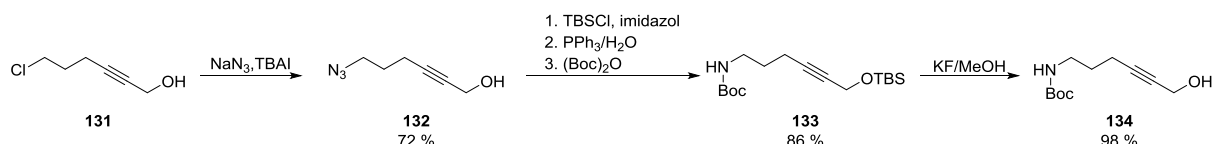


**131**

Tato látka byla připravena procedurou analogickou publikaci Belyka.<sup>133</sup> Chlorhexyn (1,06 ml, 10,0 mmol) byl ve vyžíhané baňce naplněné argonem rozpuštěn v bezvodém THF (8 ml). Směs byla ochlazena na  $-78$  °C a bylo přikapáno BuLi (2,5M roztok v hexanu, 4,2 ml, 10,5 mmol). Chlazení bylo vypjato a směs ponechána ohřát na  $0^\circ\text{C}$ . Poté byl najednou přisypán sušený paraformaldehyd (0,75 g, 25,0 mmol) a reakční směs byla ponechána ohřát na r.t. Poté byla směs zahřívána na  $40$  °C po dobu 10 minut. Následně byl přidán nasyc. roztok  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 ml) a vzniklá suspenze byla mísená dalších 10 minutách, dokud nedošlo ke vzniku čiré dvoufázové soustavy. Ta byla extrahována 2× pomocí  $\text{Et}_2\text{O}$  (2× 30 ml) a spojené organické vrstvy byly vysušeny pomocí  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Sloupcová chromatografie poskytla odpovídající produkt.

Gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (7:3)), výtěžek 92 %, nažloutlý olej,  $M = 132,59$ ,  $R_f = 0,35$  (HX:EtOAc = 7:3,  $\text{KMnO}_4$ );  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.24 (t,  $J = 2.2$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.64 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 2.41 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.95 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.79 (bs, 1H, OH);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  84.52, 79.46, 51.39, 43.74, 31.31, 16.28. Údaje jsou v souladu s daty uvedenými v literatuře.<sup>133</sup>





Tyto látky byly připraveny na základě postupů uvedených v literatuře. Proces zahrnoval výše zmíněnou přípravu chlorhexynolu,<sup>133</sup> substituci azidem sodným<sup>135a</sup> a sekvenci OH protekce, Staudingerova redukce a NH<sub>2</sub> protekce.<sup>135b</sup> Posledním krokem pak bylo selektivní ochránění TBS skupiny.

Výchozí látka **131** (1,19 g, 8,98 mmol) byla ve vyžíhané baňce rozpuštěna v bezvodém DMSO (9 ml). Poté byly přidány NaN<sub>3</sub> (1,75 g, 26,93 mmol) a TBAI (0,33 g, 0,90 mmol) a reakční směs byla míchána při teplotě 30 °C po dobu 48 hodin. Následně byla zředěna EtOAc (50 ml) a promyta 2× H<sub>2</sub>O (2× 25 ml) a 2× 5% roztokem NaCl (2× 25 ml). Organická fáze byla oddělena, vysušena pomocí Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a sloupcová chromatografie poskytla požadovaný produkt.

Gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (75:25)), výtěžek 72 %, bezbarvý olej, M = 139,16, R<sub>f</sub> = 0,48 (HX:EtOAc = 7:3, KMnO<sub>4</sub>); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.28 – 4.22 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.41 (t, J = 6.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>), 2.38 – 2.31 (m, 2H, ≡CCH<sub>2</sub>), 1.81 – 1.74 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.70 (t, J = 6.0 Hz, 1H, OH); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 84.47, 79.43, 51.24, 50.15, 27.69, 16.03. Údaje jsou v souladu s daty uvedenými v literatuře.<sup>135a</sup>

Následovala sekvence TBS protekce, Staudingerovy redukce a Boc protekce. Výchozí azidoalkohol **132** byl ve vyžíhané baňce naplněné argonem rozpuštěn v bezvodém CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12 ml) a byl přidán TBSCl (0,60 g, 4,01 mmol) a imidazol (0,41 g, 6,02 mmol). Reakční směs byla ponechána míchat při r.t. po dobu 20 minut. TLC analýza ukazovala vymizení výchozí látky (produkt: R<sub>f</sub> = 0,88 (HX:EtOAc = 8:2, KMnO<sub>4</sub>) a bílá suspenze byla poté filtrována přes malou vrstvu SiO<sub>2</sub> a promyta CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml). Rozpouštědla byla odpařena a odparek byl rozpuštěn v THF (8 ml). K roztoku byl přidán PPh<sub>3</sub> (1,03 g, 3,94 mmol) a H<sub>2</sub>O (0,14 ml, 7,88 mmol) a celá směs byla poté refluxována po dobu 90 minut. Zahřívání bylo následně vypjato a po ochlazení na r.t. byl odstraněn chladič a do směsi byl přidán (Boc)<sub>2</sub>O (0,86 g, 3,94 mmol). Reakční směs byla ponechána míchat při r.t. po dobu 14 hodin. Poté byla vylita do kádinky se směsí HX:Et<sub>2</sub>O (30 ml, obj. poměr 1:1). Vzniklá bílá sraženina byla odstraněna filtrací přes malou vrstvu SiO<sub>2</sub> a filtrační koláč promyt HX (10 ml). Rozpouštědla byla odpařena a sloupcová chromatografie poskytla požadovaný produkt **133**.

Gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (94:6)), celkový výtěžek 86 %, bezbarvý olej, M = 327,54, R<sub>f</sub> = 0,25 (HX:EtOAc = 9:1, KMnO<sub>4</sub>); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.63 (bs, 1H, NH), 4.28 (t, J = 2.2 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.23 – 3.16 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.25 (tt, J<sub>1</sub> = 7.1 Hz, J<sub>2</sub> = 2.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.72 – 1.64 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.43 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.90 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.10 (s, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 155.90, 84.10, 79.38, 79.16, 51.90, 39.68, 28.72, 28.38, 25.84, 18.31, 16.24, -5.14. Údaje jsou v souladu s daty uvedenými v literatuře.<sup>135b</sup>

Následná deprotektace silylové skupiny byla provedena takto: výchozí ochráněný alkynol (0,76 g, 2,31 mmol) byl rozpuštěn v MeOH (12 ml) a byl přidán KF·2H<sub>2</sub>O (0,65 g, 6,92 mmol). Směs byla po dobu 220 minut zahřívána na 60 °C a poté byla rozpouštědla odpařena. Odparek byl zředěn Et<sub>2</sub>O (25 ml) a promyt H<sub>2</sub>O (25 ml). Vodná fáze byla 3× reextrahována Et<sub>2</sub>O (3× 25 ml) a spojené organické vrstvy byly ještě následně promyty 5% roztokem NaCl (25 ml) a vysušeny pomocí Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Sloupcová chromatografie surové reakční směsi poskytla odpovídající produkt **134**.



První reakce z uvedené sekvence byla publikována Blondem.<sup>136</sup> THP ochráněný propargylalkohol (1,40 ml, 10,0 mmol) byl ve vyžíhané baňce naplněné argonem rozpuštěn v bezvodém THF (13 ml). Směs byla ochlazena na -78 °C a bylo přikapáno BuLi (2,5M roztok v hexanu, 4,2 ml, 10,5 mmol). Chlazení bylo vypjato a směs ponechána ohřát na 0 °C. Poté byl nejdříve přidán sušený paraformaldehyd (0,60 g, 20,0 mmol) a reakční směs byla ponechána ohřát na r.t. Následně byl přidán nasyc. roztok NH<sub>4</sub>Cl (15 ml) a vzniklá hutná suspenze byla mísená dalších 10 minut, dokud nedošlo ke vzniku čiré dvoufázové soustavy. Ta byla extrahována 3× pomocí Et<sub>2</sub>O (3× 40 ml) a spojené organické vrstvy byly vysušeny pomocí Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Sloupcová chromatografie poskytla odpovídající produkt **137**.

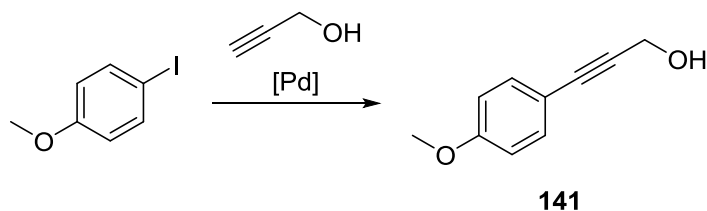
Gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (7:3)), výtěžek 86 %, nažloutlý olej, M = 170,21, R<sub>f</sub> = 0,18 (HX:EtOAc = 7:3, KMnO<sub>4</sub>); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.80 (t, J = 3.5 Hz, 1H, THP), 4.38 – 4.21 (m, 2+2H, (OCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.86 – 3.79 (m, 1H, THP), 3.57 – 3.49 (m, 1H, THP), 1.88 – 1.77 (m, 1H, THP), 1.77 – 1.69 (m, 1H, THP), 1.66 – 1.48 (m, 4H, THP). Údaje jsou v souladu s daty uvedenými v literatuře.<sup>136</sup>

Následně byl NaH (60% disperze v minerálním oleji, 0,37 g, 9,25 mmol) dispergován ve vyžíhané baňce naplněné argonem v bezvodém DMF (12 ml). Suspenze byla ochlazena na 0 °C. Poté byl přikapán roztok částečně ochráněného butyndiolu **137** (1,43 g, 8,41 mmol) v bezvodém DMF (5 ml), přičemž byl pozorován vývoj bublin H<sub>2</sub>. Po 10 minutách byla směs vyňata z chladicí lázně a ponechána ohřát na r.t. Po dalších 50 minutách míchání (kdy již nebyla viditelná žádná evoluce plynu) byla směs znovu ochlazena na 0 °C. Posléze byl pomalu přikapán 2-brom-3-(brommethyl)thiofen a směs byla opět vyňata z chladicí lázně. Po 60 minutách míchání při r.t. byla reakce ukončena opatrným a postupným přidáváním nasyc. roztoku NH<sub>4</sub>Cl (20 ml) a následně extrahována EtOAc (50 ml). Organická fáze byla ještě promyta 5% roztokem NaCl (30 ml) a vysušena pomocí Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Sloupcová chromatografie poskytla odpovídající produkt **139**.

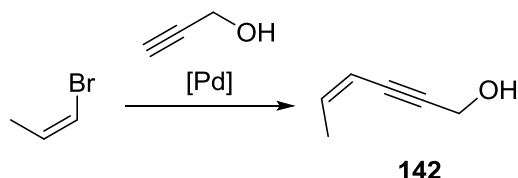
Gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (9:1)), výtěžek 86 %, nažloutlý olej, M = 345,25, R<sub>f</sub> = 0,38 (HX:EtOAc = 9:1, KMnO<sub>4</sub>); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.25 (d, J = 5.6 Hz, 1H, ArH), 6.99 (d, J = 5.6 Hz, 1H, ArH), 4.83 (t, J = 3.5 Hz, 1H, OCHO), 4.54 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O), 4.40 – 4.27 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O), 4.21 (t, J = 1.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>O), 3.87 – 3.81 (m, 1H, CHO), 3.56 – 3.51 (m, 1H, CHO), 1.89 – 1.79 (m, 1H, CH), 1.79 – 1.71 (m, 1H, CH), 1.67 – 1.50 (m, 4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 137.38, 128.27, 126.02, 111.77, 96.81, 82.78, 81.59, 65.44, 61.99, 57.61, 54.24, 30.22, 25.32, 19.03; IR (ATR) ν<sub>max</sub> 692, 736, 903, 1024, 1097, 1118, 1343, 1440, 1540, 2867, 2943, 3105 cm<sup>-1</sup>; HRMS (TOF-ESI<sup>+</sup>) m/z pro C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>BrO<sub>3</sub>SN<sup>+</sup> vypočteno 366.9979, nalezeno 366.9978.

Výsledný ochráněný butyndiol **139** (1,50 g, 4,34 mmol) byl rozpuštěn v MeOH (10 ml) a byl přidán p-TSA.H<sub>2</sub>O (0,083 g, 0,43 mmol). Reakční směs byla míchána při r.t. po dobu 60 minut. Poté byla rozpouštědla odpařena a odparek zředěn EtOAc (30 ml). Následovala extrakce 5% roztokem Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (25 ml) a vodná fáze byla reextrahována EtOAc (35 ml). Spojené organické fáze byly vysušeny pomocí Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a sloupcová chromatografie poskytla odpovídající produkt **140**.

Gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (7:3)), výtěžek 98 %, bíle zakalený olej, M = 261,13, R<sub>f</sub> = 0,35 (HX:EtOAc = 7:3, KMnO<sub>4</sub>); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.25 (d, J = 5.6 Hz, 1H, ArH), 6.99 (d, J = 5.6 Hz, 1H, ArH), 4.55 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O), 4.35 – 4.31 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O), 4.20 (t, J = 1.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>O), 1.65 (bs, 1H, OH); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 137.30, 128.25, 126.08, 111.86, 84.93, 81.55, 65.58, 57.54, 51.14; IR (ATR) ν<sub>max</sub> 691, 735, 827, 997, 1013, 1073, 1125, 1349, 1415, 2863, 2940, 3107, 3379 cm<sup>-1</sup>; HRMS (TOF-ESI<sup>+</sup>) m/z pro C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>BrO<sub>3</sub>SN<sup>+</sup> vypočteno 366.9979, nalezeno 366.9978.

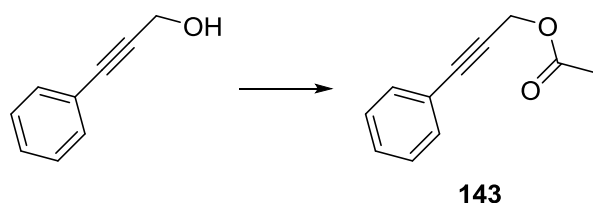


Postup a charakterizace viz strana 141.



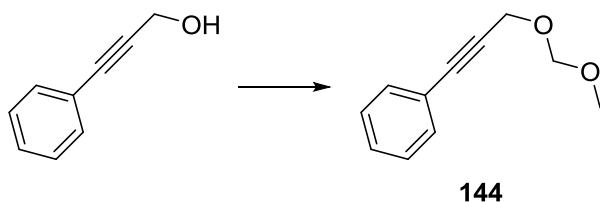
Byla využita reakce publikována Eggerem.<sup>138</sup> Do vyžíhané baňky naplněné argonem byl předložen piperidin (37 ml), *cis*-propenylbromid (0,94 ml, 11,0 mmol), propargylalkohol (0,58 ml, 10,0 mmol) a následně Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,14 g, 0,20 mmol) a CuI (0,076 g, 0,40 mmol). Směs byla posléze míchána při r.t. po dobu 5,5 hodin. Následovalo ukončení přídatkem nasyc. roztoku NH<sub>4</sub>Cl (20 ml) a směs pak byla celkem 3× extrahována Et<sub>2</sub>O (3× 50 ml). Spojené organické fáze byly 2× promyty 5% roztokem NaCl (2× 50 ml), vysušeny pomocí Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a sloupcová chromatografie poskytla odpovídající produkt.

Gradientová eluce (HX:EtOAc (9:1) → HX:EtOAc (7:3)), výtěžek 40 %, nažloutlý olej, M = 96,13, R<sub>f</sub> = 0,50 (HX:EtOAc = 7:3, KMnO<sub>4</sub>); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.03 – 5.96 (m, 1H, =CH), 5.53 – 5.48 (m, 1H, =CH), 4.42 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 1.87 (dd, J<sub>1</sub> = 6.9 Hz, J<sub>2</sub> = 1.7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.79 (s, 1H, OH); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 139.16, 109.33, 91.69, 82.36, 51.64, 15.90. Údaje jsou v souladu s daty uvedenými v literatuře.<sup>138</sup>



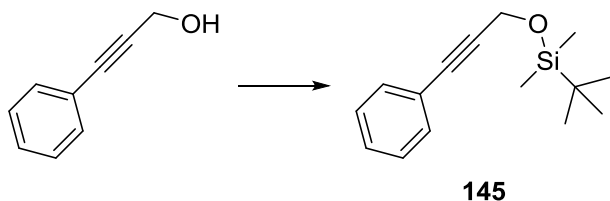
Výchozí fenylpropyn (0,50 ml, 4,0 mmol) byl ve vyžíhané baňce naplněné argonem rozpuštěn v bezvodém CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml). Posléze byly přidány Ac<sub>2</sub>O (0,58 ml, 6,16 mmol), Et<sub>3</sub>N (0,86 ml, 6,16 mmol) a DMAP (0,039 g, 0,32 mmol). Reakční směs byla ponechána míchat při r.t. po dobu 23 hodin. Následně byla rozpouštědla odpařena, odparek zředěn Et<sub>2</sub>O (10 ml) a promyt 1,5M roztokem HCl (15 ml). Zbývá vodná fáze byla 3× reextrahována Et<sub>2</sub>O (3× 10 ml) a spojené organické fáze pak ještě promyty nasyc. roztokem NaHCO<sub>3</sub> (30 ml) a vysušeny pomocí Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Sloupcová chromatografie poskytla odpovídající produkt.

Gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (97:3)), výtěžek 97 %, bezbarvý olej, M = 174,20, R<sub>f</sub> = 0,40 (HX:EtOAc = 9:1, UV/KMnO<sub>4</sub>); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.50 – 7.41 (m, 2H, ArH), 7.37 – 7.25 (m, 3H, ArH), 4.91 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O), 2.13 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.30, 131.86, 128.74, 128.27, 122.07, 86.42, 82.85, 52.82, 20.80. Údaje jsou v souladu s daty uvedenými v literatuře.<sup>139</sup>



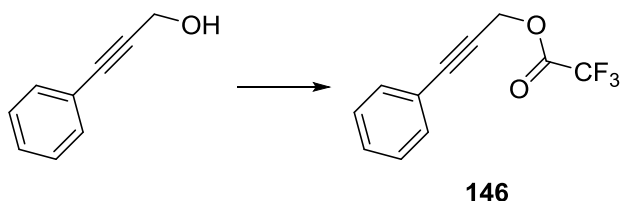
Fenylpropynol (1,25 ml, 10,0 mmol) byl ve vyžíhané baňce naplněné argonem rozpuštěn v bezvodém  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml) a ochlazen na  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . Následně byl pomalu přidán DIPEA (6,3 ml, 36,0 mmol), DMAP (0,12 g, 1,0 mmol) a MOMCl (1,37 ml, 18,0 mmol). Po 30 minutách byla baňka vyňata z ledové lázně a ponechána míchat přes noc při r.t. Posléze byla rozpouštědla odpařena a odparek extrahován směsí EtOAc (50 ml) a  $\text{H}_2\text{O}$  (50 ml). Organická fáze byla promyta ještě jednou  $\text{H}_2\text{O}$  (50 ml) a 5% roztokem NaCl (20 ml) a pak vysušena pomocí  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Sloupcová chromatografie poskytla odpovídající produkt.

Gradientová eluce (HX  $\rightarrow$  HX:EtOAc (98:2)), výtěžek 78 %, nažloutlý olej,  $M = 176,22$ ,  $R_f = 0,38$  (HX:EtOAc = 9:1, UV/Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.47 – 7.43 (m, 2H, ArH), 7.34 – 7.28 (m, 3H, ArH), 4.78 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.45 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 3.43 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  131.74, 128.43, 128.23, 122.54, 94.85, 86.06, 84.59, 55.59, 54.86; IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  691, 757, 1045, 1101, 1150, 1490, 2239, 3013  $\text{cm}^{-1}$ ; LRMS (TOF-Cl)  $m/z$  (rel. intenzita) 177.1 [M+H]<sup>+</sup> (1), 147.1 (14), 115.1 (100); HRMS (TOF-Cl)  $m/z$  pro C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub> vypočteno 177.0916, nalezeno 177.0921.



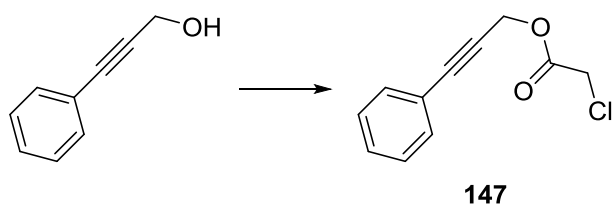
TBSCl (0,98 g, 6,50 mmol) a imidazol (0,68 g, 10,0 mmol) byly ve vyžíhané baňce naplněné argonem rozpuštěny v bezvodém  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml). Následně byl pomalu přikapán fenylpropynol (0,62 ml, 5,0 mmol). Směs byla ponechána míchat při r.t. po dobu 22 hodin. Posléze byla rozpouštědla odpařena a sloupcová chromatografie poskytla odpovídající produkt.

Isokratická eluce (HX), výtěžek 100 %, bezbarvý olej,  $M = 246,43$ ,  $R_f = 0,68$  (HX:EtOAc = 9:1, UV/Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.45 – 7.41 (m, 2H, ArH), 7.32 – 7.29 (m, 3H, ArH), 4.55 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 0.95 (s, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0.18 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi). Údaje jsou v souladu s daty uvedenými v literatuře.<sup>140</sup>



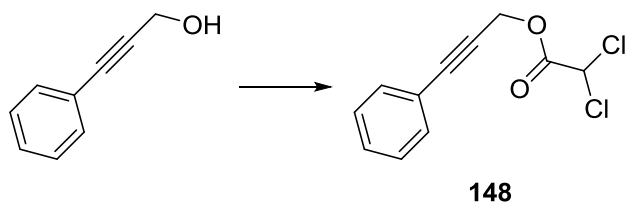
Výchozí fenylpropynol (0,50 ml, 4,0 mmol) byl ve vyžíhané baňce naplněné argonem rozpuštěn v bezvodém  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8 ml), roztok ochlazen na  $0\text{ }^\circ\text{C}$  a byl přikapán (CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O (1,2 ml, 8,54 mmol). Po 10 minutách byla rozpouštědla odpařena a sloupcová chromatografie poskytla odpovídající produkt.

Gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (98:2)), výtěžek 45 %, mírně nažloutlý olej, M = 228,17, R<sub>f</sub> = 0,50 (HX:EtOAc = 9:1, UV/KMnO<sub>4</sub>); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.54 – 7.44 (m, 2H, ArH), 7.43 – 7.29 (m, 3H, ArH), 5.17 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O). Údaje jsou v souladu s daty uvedenými v literatuře.<sup>141</sup>



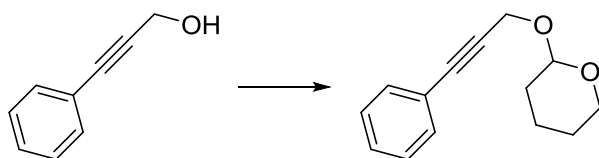
Chloroacetylchlorid (0,48 ml, 6,0 mmol) byl ve vyžíhané baňce naplněné argonem rozpuštěn v bezvodém CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) a ochlazen na 0 °C. Následně byly přikápany fenylpropynol (0,50 ml, 4,0 mmol), Et<sub>3</sub>N (1,12 ml, 8,0 mmol) a byl přidán DMAP (0,049 g, 0,40 mmol). Reakční směs byla poté vyňata z ledové lázně a ponechána při r.t. míchat po dobu 20 hodin. Pak byla zředěna Et<sub>2</sub>O (25 ml) a promyta nasyc. roztokem NH<sub>4</sub>Cl (25 ml) a 5% roztokem NaCl (25 ml). Organická fáze byla vysušena pomocí Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a sloupcová chromatografie poskytla odpovídající produkt.

Gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (97:3)), výtěžek 82 %, nažloutlý olej, M = 208,64, R<sub>f</sub> = 0,48 (HX:EtOAc = 8:2, UV/Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.48 – 7.44 (m, 2H, ArH), 7.37 – 7.30 (m, 3H, ArH), 5.02 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.14 (s, 2H, ClCH<sub>2</sub>CO); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.69, 131.90, 128.96, 128.31, 121.77, 87.34, 81.81, 54.41, 40.63; IR (ATR) ν<sub>max</sub> 691, 758, 959, 992, 1162, 1308, 1491, 1765, 2238, 2949, 3058 cm<sup>-1</sup>; LRMS (TOF-ESI) m/z (rel. intenzita) 233.1 [M+Na]<sup>+</sup> (32), 231.1 [M+Na]<sup>+</sup> (100); HRMS (TOF-Cl) m/z pro C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>ClO<sub>2</sub> vypočteno 208.0291, nalezeno 208.0290.



Dichloroacetylchlorid (0,58 ml, 6,0 mmol) byl ve vyžíhané baňce naplněné argonem rozpuštěn v bezvodém CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) a ochlazen na 0 °C. Následně byly přikápany fenylpropynol (0,50 ml, 4,0 mmol), Et<sub>3</sub>N (1,12 ml, 8,0 mmol) a byl přidán DMAP (0,049 g, 0,40 mmol). Reakční směs byla poté vyňata z ledové lázně a ponechána při r.t. míchat po dobu 19 hodin. Pak byla rozpouštědla odpařena a odpařek zředěn EtOAc (25 ml) a nasyc. roztok NH<sub>4</sub>Cl (25 ml). Organická fáze byla vysušena pomocí Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a sloupcová chromatografie poskytla odpovídající produkt.

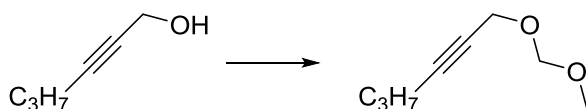
Isokratická eluce (HX), výtěžek 67 %, nažloutlý olej, M = 243,08, R<sub>f</sub> = 0,58 (HX:EtOAc = 8:2, UV/Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49 – 7.45 (m, 2H, ArH), 7.38 – 7.31 (m, 3H, ArH), 6.01 (s, 1H, Cl<sub>2</sub>CHCO), 5.09 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163.92, 131.95, 129.10, 128.35, 121.62, 88.07, 80.98, 63.87, 55.73; IR (ATR) ν<sub>max</sub> 690, 757, 815, 957, 1158, 1295, 1491, 1769, 2236, 3019 cm<sup>-1</sup>; LRMS (TOF-Cl<sup>+</sup>) m/z (rel. intenzita) 244.0 [M]<sup>+</sup> (6), 242.0 [M]<sup>+</sup> (12), 209.0 (15), 207.0 (27), 115.0 (100); HRMS (TOF-Cl<sup>+</sup>) m/z pro C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>2</sub> vypočteno 241.9901, nalezeno 241.9894.



149

Fenylpropynol (0,50 ml, 4,0 mmol) byl ve vyžíhané baňce naplněné argonem rozpuštěn v bezvodém  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml). Následně byl přidán DHP (0,54 ml, 6,0 mmol) a PPTS (0,10 g, 0,40 mmol). Reakční směs byla ponechána při r.t. míchat po dobu 18 hodin. Pak byla rozpouštědla odpařena, odparek zředěn  $\text{Et}_2\text{O}$  (25 ml) a 2× promyt 5% roztokem NaCl (2× 25 ml). Organická fáze byla vysušena pomocí  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a sloupcová chromatografie poskytla odpovídající produkt.

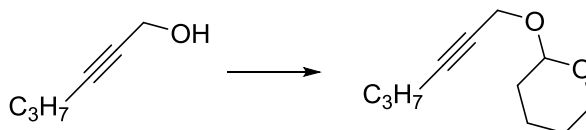
Gradientová eluce (HX  $\rightarrow$  HX:EtOAc (98:2)), výtěžek 100 %, nažloutlý olej,  $M = 216,28$ ,  $R_f = 0,55$  (HX:EtOAc = 8:2, UV/Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.47 – 7.43 (m, 2H, ArH), 7.33 – 7.28 (m, 3H, ArH), 4.91 (t,  $J = 3.5$  Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>O), 4.49 (q,  $J = 15.7$  Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.93 – 3.86 (m, 1H, OCH), 3.61 – 3.53 (m, 1H, OCH), 1.91 – 1.81 (m, 1H, CH), 1.81 – 1.74 (m, 1H, CH), 1.71 – 1.52 (m, 4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  131.79, 128.34, 128.19, 122.71, 96.82, 85.76, 85.09, 62.00, 54.74, 30.27, 25.36, 19.05; **IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  739, 816, 1003, 1308, 1390, 1483, 1529, 1580, 1598, 1665, 3045  $\text{cm}^{-1}$ ; **LRMS** (TOF-ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  (rel. intenzita) 271.2 (100), 239.2 [M+Na]<sup>+</sup> (56); **HRMS** (TOF-ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  pro C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>Na vypočteno 239.1048, nalezeno 239.1043.



150

Hexynol (0,44 ml, 4,0 mmol) byl ve vyžíhané baňce naplněné argonem rozpuštěn v bezvodém  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml) a ochlazen na 0 °C. Následně byl pomalu přidán DIPEA (2,51 ml, 14,4 mmol), DMAP (0,049 g, 0,4 mmol) a MOMCl (0,55 ml, 7,2 mmol). Po 30 minutách byla baňka vyňata z ledové lázně a ponechána míchat přes noc při r.t. Posléze byla rozpouštědla odpařena a odparek extrahován směsí EtOAc (30 ml) a H<sub>2</sub>O (30 ml). Organická fáze byla promyta ještě jednou H<sub>2</sub>O (30 ml) a vysušena pomocí  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Sloupcová chromatografie poskytla odpovídající produkt.

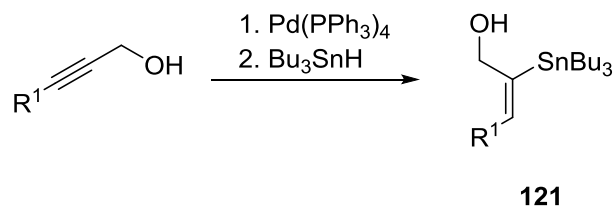
Gradientová eluce (HX  $\rightarrow$  HX:EtOAc (98:2)), výtěžek 20 %, nažloutlý olej,  $M = 142,20$ ,  $R_f = 0,48$  (HX:EtOAc = 9:1, UV/Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.70 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 4.20 (t,  $J = 2.2$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>O), 3.37 (d,  $J = 0.6$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.19 (tt,  $J = 7.1, 2.2$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.58 – 1.48 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.97 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H, CH<sub>2</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  94.57, 86.87, 75.44, 55.47, 54.69, 21.99, 20.72, 13.48; **IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  923, 991, 1047, 1101, 1151, 2842, 2886, 2937, 2964  $\text{cm}^{-1}$ ; **LRMS** (TOF-Cl<sup>+</sup>)  $m/z$  (rel. intenzita) 143.1 [M+H]<sup>+</sup> (8), 125.1 (91), 97.1 (88) 75.0 (100); **HRMS** (TOF-Cl<sup>+</sup>)  $m/z$  pro C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>Na vypočteno 143.1072, nalezeno 143.1069.



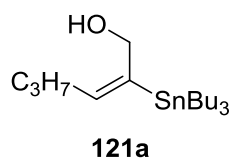
151

Gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (95:5)), výtěžek 100 %, nažloutlý olej, M = 182,26, R<sub>f</sub> = 0,60 (HX:EtOAc = 8:2, UV/Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.81 (t, J = 3.3 Hz, 1H, OCHO), 4.35 – 4.12 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O), 3.90 – 3.77 (m, 1H, CHO), 3.59 – 3.45 (m, 1H, CHO), 2.19 (tt, J = 7.1, 2.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.90 – 1.45 (m, 8H, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 0.97 (t, J = 7.3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 96.59, 86.54, 75.83, 61.96, 54.62, 30.28, 25.37, 22.02, 20.80, 19.11, 13.48. Údaje jsou v souladu s daty uvedenými v literatuře.<sup>166</sup>

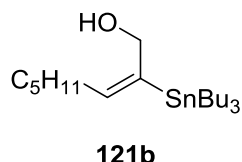
### 5.2.2.3. Syntéza prekurzorů – hydrostannylace



**Obecný protokol pro hydrostannylace:** Příslušný alk-2-yn-1-ol (1,00 mmol) byl ve vyžíhané baňce naplněné argonem spolu s Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,012g, 0,010 mmol) rozpuštěn v bezvodém THF (1 ml). Posléze byl přikapán Bu<sub>3</sub>SnH (0,28 ml, 1,10 mmol). Reakce byla exotermní, a proto byla směs v průběhu přikapávání Bu<sub>3</sub>SnH ponořena ve studené vodní lázni. Poté byla lázeň odstraněna a směs byla míchána 20 minut při r.t. Nakonec byla rozpouštědla odpařena a sloupcová chromatografie odparku poskytla odpovídající produkt.



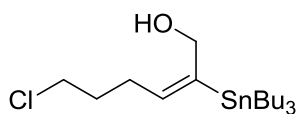
Gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (98:2)), výtěžek 52 %, bezbarvý olej, M = 389,21, R<sub>f</sub> = 0,48 (HX:EtOAc = 9:1, Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.55 (tt, J = 7.0, 2.0 Hz, 1H, =CH), 4.36 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O), 2.05 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.62 – 1.23 (m, 14H, (CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>), 1.01 – 0.77 (m, 18H, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>+(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 145.50, 140.37, 63.65, 31.45, 29.22 (J<sub>Sn</sub> = 19.1 Hz), 27.38, 22.71, 13.72, 13.70, 10.03 (J<sub>119Sn</sub> = 340.5 Hz, J<sub>117Sn</sub> = 329.4 Hz); IR (ATR) ν<sub>max</sub> 1012, 1043, 1376, 1463, 1614, 2854, 2871, 2925, 2956, 3341 cm<sup>-1</sup>; LRMS (TOF-ESI<sup>-</sup>) m/z (rel. intenzita) 389.2 [M - H]<sup>-</sup> (100), 249.0 (25); HRMS (TOF-ESI<sup>-</sup>) m/z pro C<sub>18</sub>H<sub>37</sub>OSn<sup>-</sup> vypočteno 389.1872, nalezeno 389.1876.



Gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (98:2)), výtěžek 81 %, bezbarvý olej, M = 417,27, R<sub>f</sub> = 0,58 (HX:EtOAc = 9:1, Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.55 (tt, J = 7.0, 2.0 Hz, 1H, =CH), 4.42 – 4.28 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O), 2.07 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.57 – 1.42 (m, 6H, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 1.40 – 1.23 (m, 12H, (CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>), 1.00 – 0.81 (m, 18H, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>+(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 145.09, 140.67, 63.64, 31.47, 29.40, 29.24, 29.21 (J = 19.5 Hz), 27.38 (J<sub>119Sn</sub> = 57.8 Hz, J<sub>117Sn</sub> = 55.4 Hz), 22.53, 14.04, 13.72, 10.02

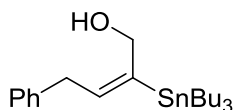


( $J_{119Sn} = 337.1$  Hz,  $J_{117Sn} = 322.3$  Hz); **IR** (ATR)  $\nu_{max}$  1019, 1376, 1463, 1611, 2854, 2871, 2925, 2955, 3391  $cm^{-1}$ ; **LRMS** (TOF-ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  (rel. intenzita) 441.2 [M + Na]<sup>+</sup> (100), 301.1 (96), 179.0 (19); **HRMS** (TOF-ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  pro C<sub>20</sub>H<sub>42</sub>O<sub>2</sub>SnNa<sup>+</sup> vypočteno 441.2155, nalezeno 441.2159.



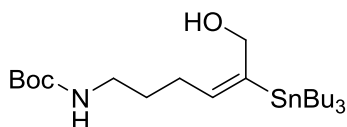
**121c**

Gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (98:2)), výtěžek 47 %, bezbarvý olej, M = 423,65, R<sub>f</sub> = 0,30 (HX:EtOAc = 9:1, Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.49 (tt,  $J = 7.1, 2.0$  Hz, 1H, =CH), 4.44 – 4.33 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O), 3.53 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Cl), 2.25 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.89 – 1.82 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.56 – 1.41 (m, 6H, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 1.38 (t,  $J = 5.3$  Hz, 1H, OH), 1.36 – 1.27 (m, 6H, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 0.98 – 0.82 (m, 15H, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>+(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 147.72, 137.58, 63.54, 44.42, 32.15, 29.20 ( $J_{Sn} = 19.4$  Hz), 27.36 ( $J_{119Sn} = 58.2$  Hz,  $J_{117Sn} = 55.9$  Hz), 26.54, 13.71, 10.07 ( $J_{119Sn} = 339.0$  Hz,  $J_{117Sn} = 323.8$  Hz); **IR** (ATR)  $\nu_{max}$  666, 1004, 1021, 1376, 1463, 1612, 2847, 2870, 2918, 2955  $cm^{-1}$ ; **LRMS** (TOF-ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  (rel. intenzita) 447.1 [M+Na]<sup>+</sup> (100), 235.0 (23), 179.0 (32); **HRMS** (TOF-ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  pro C<sub>18</sub>H<sub>37</sub>ClOSnNa<sup>+</sup> vypočteno 447.1453, nalezeno 447.1459.



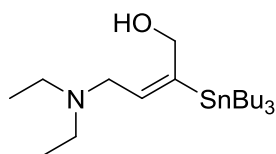
**121d**

Gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (96:4)), výtěžek 33 %, žlutý olej, M = 437,26, R<sub>f</sub> = 0,35 (HX:EtOAc = 9:1, Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.32 – 7.27 (m, 2H, ArH), 7.23 – 7.15 (m, 3H, ArH), 5.75 (tt,  $J = 7.0, 2.0$  Hz, 1H, =CH), 4.48 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O), 3.48 – 3.42 (m, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 1.68 – 1.61 (m, 1H, OH), 1.54 – 1.45 (m, 6H, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 1.35 – 1.26 (m, 6H, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 0.99 – 0.84 (m, 15H, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>+(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). Látka byla nestabilní i při skladování v mrazáku v atmosféře argonu a proto nebyla detailně charakterizována, ale využita přímo do další couplingové reakce.



**121e**

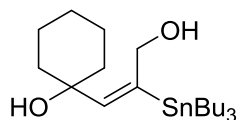
Gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (85:15)), výtěžek 55 %, nažloutlý olej, M = 504,34, R<sub>f</sub> = 0,43 (HX:EtOAc = 8:2, Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.54 – 5.47 (m, 1H, =CH), 4.55 (bs, 1H, NH), 4.31 (d,  $J = 4.9$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>O), 3.16 – 3.08 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.12 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.78 (bs, 1H, OH), 1.59 – 1.41 (m, 17H, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>+(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.36 – 1.27 (m, 6H, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 0.96 – 0.82 (m, 15H, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>+(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.10, 146.73, 138.89, 79.22, 63.21, 39.73, 29.88, 29.19 ( $J_{Sn} = 19.5$  Hz), 28.41, 27.37 ( $J_{Sn119} = 57.8$  Hz,  $J_{Sn117} = 55.8$  Hz), 26.27, 13.71, 9.99 ( $J_{Sn119} = 337.3$  Hz,  $J_{Sn117} = 322.6$  Hz); **IR** (ATR)  $\nu_{max}$  1171, 1251, 1366, 1456, 1509, 1616, 1693, 2853, 2870, 2924, 2955, 3367  $cm^{-1}$ ; **LRMS** (TOF-ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  (rel. intenzita) 528.2 [M+Na]<sup>+</sup> (100), 472.2 (9), 430.4 (9), 289.1 (8); **HRMS** (TOF-ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  pro C<sub>23</sub>H<sub>47</sub>NO<sub>3</sub>SnNa<sup>+</sup> vypočteno 528.2476, nalezeno 528.2472.



**121f**

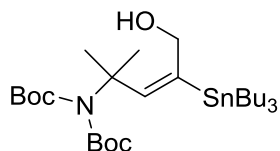
Množství SiO<sub>2</sub> využitě na sloupcovou chromatografii bylo před použitím umístěno na 12 hodin do uzavřené Erlenmayerovy baňky s vialkou obsahující 2 ml nasyc. vodného roztoku NH<sub>4</sub>OH.

Gradientová eluce (HX:EtOAc (75:25) → HX:EtOAc (1:1)), výtěžek 75 %, žlutý olej, M = 432,28, R<sub>f</sub> = 0,20 (HX:EtOAc = 3:7, Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.71 (tt, J<sub>1</sub> = 5.9 Hz, J<sub>2</sub> = 1.9 Hz, 1H, =CH), 4.31 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.14 (d, J = 5.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.61 (q, J = 7.2 Hz, 4H, (CH<sub>2</sub>N)<sub>2</sub>), 1.54 – 1.41 (m, 6H, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 1.30 (m, 7H, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>+OH), 1.08 (t, J = 7.2 Hz, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.95 – 0.81 (m, 15H, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>+(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 151.66, 134.11, 64.71 (J<sub>Sn119</sub> = 49.0 Hz, J<sub>Sn117</sub> = 47.4 Hz), 51.30, 46.33, 29.13 (J<sub>Sn</sub> = 19.7 Hz), 27.33 (J<sub>Sn119</sub> = 56.8 Hz, J<sub>Sn117</sub> = 54.7 Hz), 13.69, 10.88, 9.68 (J<sub>Sn119</sub> = 334.4 Hz, J<sub>Sn117</sub> = 319.6 Hz); IR (ATR) ν<sub>max</sub> 1050, 1068, 1292, 1376, 1463, 1612, 2842, 2871, 2917, 2956, 3150 cm<sup>-1</sup>.



**121g**

Gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (8:2)), výtěžek 87 %, nazelenalý olej, M = 445,28, R<sub>f</sub> = 0,38 (HX:EtOAc = 8:2, Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.61 (t, J = 1.9 Hz, 1H, =CH), 4.60 – 4.46 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O), 2.91 (bs, 1H, OH), 2.26 (bs, 1H, OH), 1.71 – 1.56 (m, 4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 1.56 – 1.40 (m, 10H, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 1.40 – 1.23 (m, 8H, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 0.97 – 0.78 (m, 15H, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>+(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). Látka byla nestabilní i při skladování v mrazáku v atmosféře argonu a proto nebyla detailně charakterizována, ale využita přímo do další couplingové reakce.

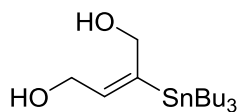


**121h**

V tomto případě bylo nutné použít dvojnásobné množství Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,023 g, 0,020 mmol) a Bu<sub>3</sub>SnH (0,57 ml, 2,10 mmol), aby došlo k úplné konverzi výchozí látky. Sloupcová chromatografie pak poskytla odpovídající produkt.

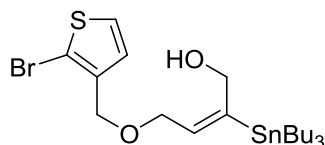
Gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (93:7)), výtěžek 81 %, nažloutlý olej, M = 604,46, R<sub>f</sub> = 0,25 (HX:EtOAc = 9:1, Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.52 (s, 1H, =CH), 4.60 – 4.47 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O), 1.74 (t, J = 5.3 Hz, 1H, OH), 1.57 – 1.42 (m, 30H, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>+(CH<sub>3</sub>)<sub>8</sub>), 1.36 – 1.24 (m, 6H, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 0.96 – 0.81 (m, 15H, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>+(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 152.69, 146.79, 142.79, 82.01, 62.94, 59.06, 29.13 (J<sub>Sn</sub> = 19.1 Hz), 27.90, 27.64, 27.37, 13.70, 10.38 (J<sub>119Sn</sub> = 337.9 Hz, J<sub>117Sn</sub> = 322.7 Hz); IR (ATR) ν<sub>max</sub> 852, 1080, 1144, 1278, 1331, 1368, 1457, 1718, 1748, 2871, 2931, 2955, 2978, 3527 cm<sup>-1</sup>; LRMS (TOF-ESI<sup>+</sup>)

$m/z$  (rel. intenzita) 628.3  $[M+Na]^+$  (100), 528.2 (40), 241.1 (31), 184.1 (19); **HRMS** (TOF-ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  pro  $C_{28}H_{55}NO_5SnNa^+$  vypočteno 628.3000, nalezeno 628.3003.



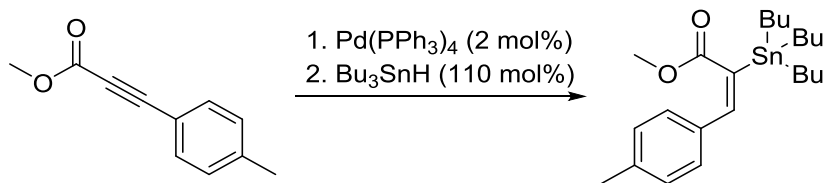
**121ch**

Gradientová eluce (HX→ HX:EtOAc (7:3)), výtěžek 95 %, tmavě zelený olej,  $M = 377,16$ ,  $R_f = 0,60$  (HX:EtOAc = 1:1,  $Ce(SO_4)_2$ ); **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  5.84 – 5.73 (m, 1H, =CH), 4.48 – 4.28 (m, 2H,  $CH_2O$ ), 4.20 (t,  $J = 5.5$  Hz, 2H,  $CH_2O$ ), 1.80 (t,  $J = 5.1$  Hz, 1H, OH), 1.72 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H, OH), 1.61 – 1.41 (m, 6H,  $(CH_2)_3$ ), 1.41 – 1.24 (m, 6H,  $(CH_2)_3$ ), 1.04 – 0.79 (m, 15H,  $(CH_2)_3+(CH_3)_3$ ); **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  149.28, 138.00, 63.53, 59.78, 29.12 ( $J_{Sn} = 19.6$  Hz), 27.37 ( $J_{Sn119} = 59.1$  Hz,  $J_{Sn117} = 56.6$  Hz), 13.68, 10.01 ( $J_{Sn119} = 340.6$  Hz,  $J_{Sn117} = 325.3$  Hz); **IR** (ATR)  $\nu_{max}$  1028, 1376, 1463, 2852, 2871, 2923, 2955, 3288  $cm^{-1}$ ; **LRMS** (APCI)  $m/z$  (rel. intenzita) 376.8  $[M-H]^-$  (100), 288.9 (94), 206.8 (21); **HRMS** (TOF-ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  pro  $C_{16}H_{34}O_2SnNa^+$  vypočteno 401.1478, nalezeno 401.1476.



**121i**

Gradientová eluce (HX→ HX:EtOAc (95:5)), výtěžek 35 %, bezbarvý olej,  $M = 552,20$ ,  $R_f = 0,25$  (HX:EtOAc = 9:1,  $Ce(SO_4)_2$ ); **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.25 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H, ArH), 6.99 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H, ArH), 5.77 – 5.73 (m, 1H, =CH), 4.46 (s, 2H,  $CH_2O$ ), 4.36 – 4.32 (m, 2H,  $CH_2O$ ), 4.07 – 4.02 (m, 2H,  $CH_2O$ ), 1.66 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1H, OH), 1.53 – 1.46 (m, 6H,  $(CH_2)_3$ ), 1.38 – 1.27 (m, 6H,  $(CH_2)_3$ ), 0.96 – 0.85 (m, 15H,  $(CH_2)_3+(CH_3)_3$ ); **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  151.01, 138.02, 134.97, 128.24, 126.04, 111.37, 66.88, 66.04, 63.75, 29.16 ( $J_{Sn} = 19.6$  Hz), 27.39 ( $J_{119Sn} = 59.3$  Hz,  $J_{117Sn} = 56.9$  Hz), 13.71, 10.12 ( $J_{119Sn} = 340.8$  Hz,  $J_{117Sn} = 325.6$  Hz); **IR** (ATR)  $\nu_{max}$  688, 994, 1033, 1072, 1376, 1416, 1463, 1618, 2852, 2869, 2922, 2954, 3107, 3438  $cm^{-1}$ ; **LRMS** (APCI)  $m/z$  (rel. intenzita) 550.8  $[M-H]^-$  (100), 375.9 (64), 242.6 (58); **HRMS** (TOF-ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  pro  $C_{21}H_{37}BrO_2SSnNa^+$  vypočteno 575.0617, nalezeno 575.0618.



**158**

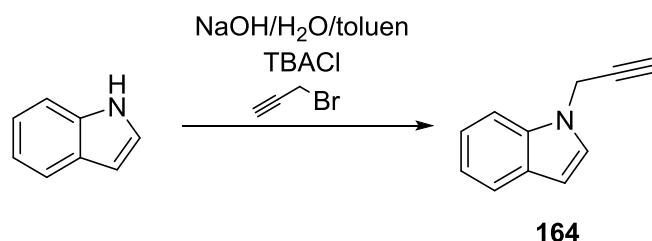
**159**

V tomto případě bylo použito dvojnásobné množství  $Pd(PPh_3)_4$  (0,023 g, 0,020 mmol). Sloupcová chromatografie pak poskytla odpovídající produkt.

Gradientová eluce (HX→ HX:EtOAc (98:2)), výtěžek 97 %, bezbarvý olej,  $M = 465,26$ ,  $R_f = 0,35$  (HX:EtOAc = 95:5, UV/ $Ce(SO_4)_2$ ); **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.23 – 7.15 (m, 2H, ArH), 7.15 – 7.08 (m, 2H, ArH), 6.67 (s, 1H, =CH), 3.70 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 2.33 (s, 3H,  $ArCH_3$ ), 1.65 – 1.45 (m, 6H,  $(CH_2)_3$ ), 1.43 – 1.27 (m, 6H,  $(CH_2)_3$ ), 1.14 – 0.97 (m, 6H,  $(CH_2)_3$ ), 0.91 (t,  $J = 7.3$  Hz, 9H,  $(CH_3)_3$ ); **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz,

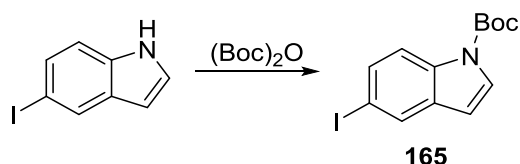
CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  173.81, 142.29 ( $J_{Sn} = 13.1$  Hz), 138.06, 137.99, 134.17, 129.05, 127.86, 51.32, 28.76 ( $J_{Sn} = 20.4$  Hz), 27.22 ( $J_{119Sn} = 59.9$  Hz,  $J_{117Sn} = 57.3$  Hz), 21.23, 13.66, 10.57 ( $J_{119Sn} = 345.0$  Hz,  $J_{117Sn} = 329.8$  Hz); **IR** (ATR)  $\nu_{max}$  807, 1016, 1171, 1193, 1207, 1463, 1510, 1602, 1705, 2853, 2871, 2926, 2956, 3014 cm<sup>-1</sup>.

#### 5.2.2.4. Syntéza prekurzorů – alkyl-propioláty



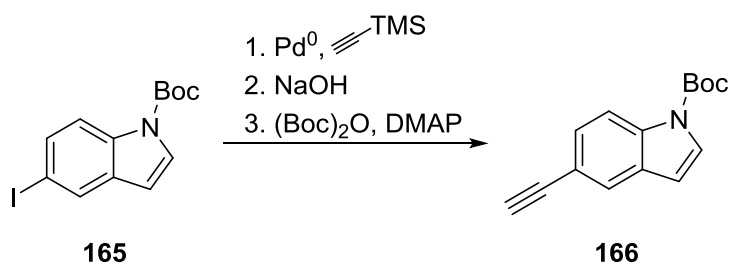
Byla využita metoda Barluengy.<sup>145</sup> Indol (1,17 g, 10,0 mmol) a propargylbromid (1,67 ml, 15,0 mmol) byly rozpuštěny v toluenu (25 ml). Následně byl přilít 50% vodný roztok NaOH (6,5 ml) a TBACl (0,13 g, 0,50 mmol). Reakční směs pak byla intenzivně míchána po dobu 90 minut. Posléze bylo přidáno dalších 10 ml toluenu a směs byla v dělicí nálevce rozdělena. Organická fáze byla poté ještě 2× promyta H<sub>2</sub>O (2× 15 ml) a vysušena pomocí Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Sloupcová chromatografie poskytla odpovídající produkt.

Gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (97:3)), celkový výtěžek 72 %, bílá amorfnní látka, M = 155,20, R<sub>f</sub> = 0,48 (HX:EtOAc = 9:1, UV/KMnO<sub>4</sub>); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H, ArH), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H, ArH), 7.30 – 7.26 (m, 1H, ArH), 7.24 (d, J = 3.2 Hz, 1H, ArH), 7.17 (t, J = 7.9 Hz, 1H, ArH), 6.57 (d, J = 3.0 Hz, 1H, ArH), 4.90 (d, J = 2.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.42 (t, J = 2.6 Hz, 1H,  $\equiv$ CH); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  135.75, 128.85, 127.18, 121.85, 121.09, 119.84, 109.27, 102.07, 77.70, 73.48, 35.76. Údaje jsou v souladu s daty uvedenými v literatuře.<sup>167</sup>



Výchozí 5-jodindol (1,22 g, 5,0 mmol), (Boc)<sub>2</sub>O (1,31 g, 6,0 mmol) a DMAP (0,12 g, 1,0 mmol) byly ve vyžíhané baňce naplněné argonem rozpuštěny v bezvodém CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml). Směs poté byla při r.t. míchána 25 hodin. Rozpouštědla byla odpařena a sloupcová chromatografie poskytla odpovídající produkt.

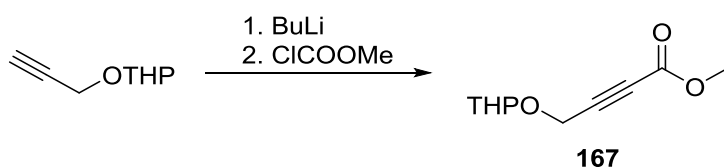
Gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (95:5)), výtěžek 100 %, bezbarvý olej, M = 343,16, R<sub>f</sub> = 0,78 (HX:EtOAc = 8:2, UV); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.95 – 7.88 (m, 2H, ArH), 7.59 – 7.52 (m, 2H, ArH), 6.48 (d, J = 3.7 Hz, 1H, ArH), 1.67 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  149.37, 134.45, 132.83, 132.62, 129.71, 126.63, 116.99, 106.18, 86.60, 84.10, 28.14; **IR** (ATR)  $\nu_{max}$  786, 806, 1023, 1085, 1131, 1158, 1249, 1342, 1368, 1448, 1736, 2937, 2981, 3010 cm<sup>-1</sup>. Údaje jsou v souladu s daty uvedenými v literatuře.<sup>168</sup>



Látka byla připravena analogicky publikaci Rovise.<sup>169</sup> Výchozí indol **165** (1,67 g, 4,88 mmol) byl ve vyžíhané baňce naplněné argonem rozpuštěn v bezvodém Et<sub>3</sub>N (15 ml) a byly přidány trimethylsilylacetylen (0,76 ml, 5,37 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,035 g, 0,050 mmol) a CuI (0,019 g, 0,10 mmol). Po 70 minutách míchání při r.t. ukázala TLC analýza vymizení výchozí látky a reakční směs byla filtrována a rozpouštědla odpařena. Odparek byl rozpuštěn v MeOH (17 ml) a byl přidán K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,38 g, 10,0 mmol). Po 6 hodinách míchání při r.t. ovšem TLC analýza ukazoval přítomnost 2 produktů ve směsi. Proto do ní byl přidán NaOH (0,062 g, 1,55 mmol) a po dalších 3 hodinách byla rozpouštědla odpařena. K odparku byl přilít Et<sub>2</sub>O (30 ml) a vzniklá suspenze byla extrahována směsí H<sub>2</sub>O a 3M roztok HCl (30 ml, obj. poměr 98:2) a poté ještě 5% roztokem NaCl. Organická fáze byla vysušena pomocí Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a sloupcová chromatografie poskytla odpovídající *N*-deprotektovaný produkt. Ten byl důkladně vysušen a bez hlubší charakterizace použit do další reakce.

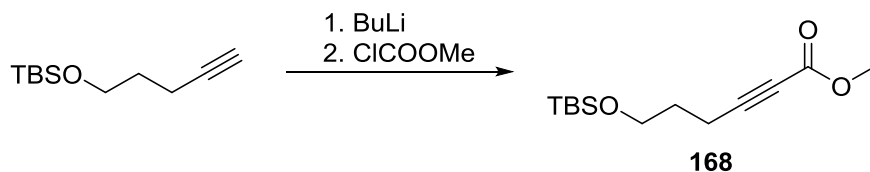
Deprotektovaný ethynylindol (0,43 g, ≈3,05 mmol) byl ve vyžíhané baňce naplněné argonem rozpuštěn v bezvodém MeCN (3 ml) a posléze byl přidán DMAP (0,012 g, 0,092 mmol) a (Boc)<sub>2</sub>O (0,73 g, 3,36 mmol). Reakční směs byla míchána po dobu 24 hodin při r.t. Následně byla rozpouštědla odpařena a odparek rozpuštěn v EtOAc (30 ml). Vzniklý roztok byl extrahován H<sub>2</sub>O (25 ml) a organická fáze vysušena pomocí Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Sloupcová chromatografie poskytla odpovídající produkt **166**.

Isokratická eluce (HX:EtOAc (9:1)), celkový výtěžek 64 %, žlutý olej, M = 241,29, R<sub>f</sub> = 0,63 (HX:EtOAc = 9:1, UV/KMnO<sub>4</sub>); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.09 (d, J = 8.6 Hz, 1H, ArH), 7.72 (s, 1H, ArH), 7.61 (d, J = 3.6 Hz, 1H, ArH), 7.44 (d, J = 8.6 Hz, 1H, ArH), 6.54 (d, J = 3.7 Hz, 1H, ArH), 3.03 (s, 1H, ≡CH), 1.67 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 149.42, 135.02, 130.37, 128.08, 126.85, 125.04, 116.14, 115.11, 106.98, 84.33, 84.08, 75.70, 28.15. Údaje jsou v souladu s daty uvedenými v literatuře.<sup>169</sup>



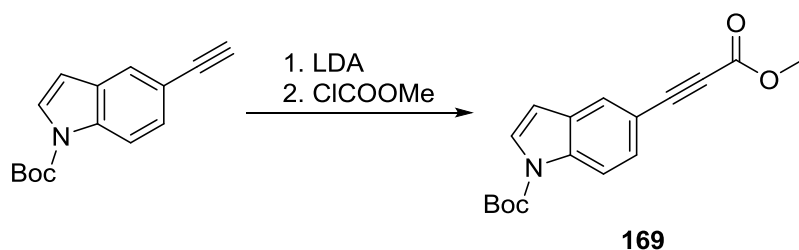
Ochráněný 4-hydroxybutynoát byl připraven podle procedury Leonarda.<sup>146</sup> Výchozí ochráněný propargylalkohol (0,70 ml, 5,0 mmol) byl ve vyžíhané baňce naplněné argonem rozpuštěn v bezvodém THF (8 ml) a výsledný roztok ochlazen na -78 °C. Poté bylo přikapáno BuLi (2,5M roztok v hexanu, 2,20 ml, 5,50 mmol). Po 20 minutách byl přikapán methyl-chloroformiát (0,43 ml, 5,50 mmol) a po 15 minutách bylo chlazení vypjato a reakční směs ponechána volně ohřát na -10 °C. Takto byla míchána dalších 90 minut. Následně byl opatrně přidán nasyc. roztok NH<sub>4</sub>Cl (20 ml) na ukončení reakce. Suspenze pak byla extrahována pomocí EtOAc (30 ml), vodná fáze reextrahována EtOAc (20 ml) a spojené organické fáze promyty 5% roztokem NaCl (20 ml) a vysušeny pomocí Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Sloupcová chromatografie poskytla odpovídající produkt.

Gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (9:1)), výtěžek 93 %, bezbarvý olej, M = 198,22, R<sub>f</sub> = 0,25 (HX:EtOAc = 9:1, KMnO<sub>4</sub>); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.80 (t, J = 3.3 Hz, 1H, OCHO), 4.38 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.84 – 3.79 (m, 1H, CHO), 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.57 – 3.52 (m, 1H, CHO), 1.85 – 1.70 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.66 – 1.49 (m, 4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 153.58, 97.12, 83.95, 77.22, 61.94, 53.58, 52.73, 30.01, 25.21, 18.75. Údaje jsou v souladu s daty uvedenými v literatuře.<sup>146</sup>



Ochráněný pentyn (1,0 ml, 4,20 mmol) byl ve vyžíhané baňce naplněné argonem rozpuštěn v bezvodém THF (7 ml). Směs byla ochlazená na -78 °C a bylo přikapáno BuLi (2,5M roztok v hexanu, 1,87 ml, 4,66 mmol). Po 20 minutách byl přikapán methyl-chloroformiát (0,36 ml, 4,66 mmol), chlazení vypjato a reakční směs ponechána volně ohřát na 0°C. Následně byl opatrně přidán nasyc. roztok NH<sub>4</sub>Cl (20 ml) na ukončení reakce. Suspenze pak byla extrahována pomocí EtOAc (30 ml) a organická fáze promyta 5% roztokem NaCl (20 ml) a vysušena pomocí Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Sloupcová chromatografie poskytla odpovídající produkt.

Gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (97:3)), výtěžek 89 %, žlutý olej, M = 256,42, R<sub>f</sub> = 0,33 (HX:EtOAc = 95:5, KMnO<sub>4</sub>); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.68 (t, J = 5.9 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 2.43 (t, J = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.77 (tt, J<sub>1</sub> = 7.1 Hz, J<sub>2</sub> = 5.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.88 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.05 (s, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 154.19, 89.54, 72.87, 61.13, 52.50, 30.57, 25.86, 18.25, 15.15, -5.43; IR (ATR) ν<sub>max</sub> 777, 836, 1074, 1107, 1255, 1389, 1435, 1719, 2238, 2858, 2885, 2938, 2954 cm<sup>-1</sup>.



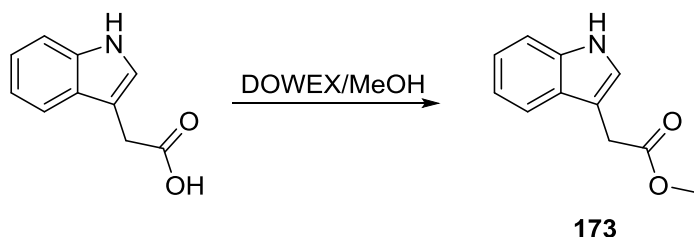
Výchozí ochráněný ethynylindol (0,66g, 2,74 mmol) byl ve vyžíhané baňce naplněné argonem rozpuštěn v bezvodém THF (3 ml) a roztok ochlazen na -78 °C. Poté byl přikapán LDA (1,5M roztok komplexu LDA-THF v cyklohexanu, 2,0 ml, 3,01 mmol) a po 2 hodinách míchání pak methyl-chloroformiát (0,25 ml, 3,28 mmol). Chlazení bylo vypjato a reakční směs byla míchána, dokud volně nedosáhla r.t. Následně byl opatrně přidán nasyc. roztok NH<sub>4</sub>Cl (20 ml) na ukončení reakce. Suspenze pak byla extrahována pomocí EtOAc (30 ml) a organická fáze promyta 5% roztokem NaCl (20 ml) a vysušena pomocí Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Sloupcová chromatografie poskytla odpovídající produkt znečištěný diisopropylaminem (cca 31 % dle <sup>1</sup>H NMR).

Gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (94:6)), výtěžek 38 % (znečištěno), žlutá pevná látka, M = 299,33, R<sub>f</sub> = 0,23 (HX:EtOAc = 95:5, UV/KMnO<sub>4</sub>); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.15 (d, J = 8.5 Hz, 1H, ArH), 7.83 (d, J = 1.6 Hz, 1H, ArH), 7.64 (d, J = 3.7 Hz, 1H, ArH), 7.52 (dd, J = 8.7, 1.6 Hz, 1H, ArH), 6.57 (d, J = 3.8 Hz, 1H, ArH), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.67 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 154.68, 149.23, 136.13,



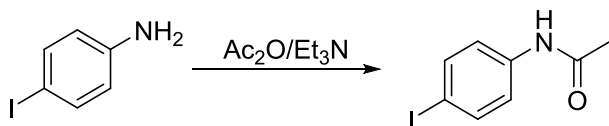
Výchozí ester **168** (0,92 g, 3,58 mmol) byl rozpuštěn v MeOH (8 ml) a byl přidán aktivovaný DOWEX (0,092 g). Po 140 minutách míchání při r.t. byla směs filtrována a rozpouštědla z filtrátu odpařena. Sloupcová chromatografie poskytla odpovídající produkt.

Gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (75:25)), výtěžek 89 %, bezbarvý olej, M = 142,15, R<sub>f</sub> = 0,28 (HX:EtOAc = 1:1, KMnO<sub>4</sub>); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.78 – 3.71 (m, 5H, OCH<sub>2</sub>+OCH<sub>3</sub>), 2.47 (t, J = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.83 (tt, J<sub>1</sub> = 7.0 Hz, J<sub>2</sub> = 6.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 154.13, 88.99, 73.09, 61.04, 52.57, 30.15, 15.15. Údaje jsou v souladu s daty uvedenými v literatuře.<sup>170</sup>



Indol-2-ylacetová kyselina (1,05 g, 6,0 mmol) byla rozpuštěna v MeOH (12 ml) a byl přisypán aktivovaný DOWEX (0,53 g). Po 22 hodinách míchání při r.t. byla reakční směs filtrována, rozpouštědla odpařena a sloupcová chromatografie odparku poskytla odpovídající produkt.

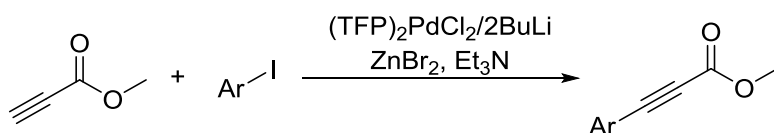
Isokratická eluce (HX:EtOAc (8:2)), výtěžek 97 %, žlutý olej, M = 189,21, R<sub>f</sub> = 0,55 (HX:EtOAc = 6:4, KMnO<sub>4</sub>); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.11 (bs, 1H, NH), 7.63 (d, J = 7.9 Hz, 1H, ArH), 7.38 – 7.32 (m, 1H, ArH), 7.24 – 7.19 (m, 1H, ArH), 7.17 – 7.13 (m, 2H, ArH), 3.80 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172.51, 136.06, 127.17, 123.03, 122.18, 119.66, 118.79, 111.16, 108.39, 51.93, 31.12. Údaje jsou v souladu s daty uvedenými v literatuře.<sup>171</sup>



Acetanhydrid (1,51 ml, 16,0 mmol) a Et<sub>3</sub>N (2,23 ml, 16,0 mmol) byly ve vyžíhané baňce naplněné argonem rozpuštěny v bezvodém CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml). Poté byl najednou přidán 4-jodanilin (2,19 g, 10,0 mmol) a směs byla ponechána míchat při r.t. přes noc. Poté byla rozpouštědla odpařena a odparek zředěn Et<sub>2</sub>O (30 ml). Organické vrstvy byly extrahovány 1,5M roztokem HCl (30 ml) a tato vodná vrstva posléze 3× reextrahována Et<sub>2</sub>O (3× 30 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty nasyc. roztokem NaHCO<sub>3</sub> (90 ml), nasyc. roztokem Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (50 ml) a vysušeny pomocí Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Sloupcová chromatografie poskytla odpovídající produkt.

Gradientová eluce (HX:EtOAc (8:2) → HX:EtOAc (1:1)), výtěžek 83 %, fialovobílá pevná látka, M = 261,06, R<sub>f</sub> = 0,25 (HX:EtOAc = 1:1, UV); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.63 – 7.58 (m, 2H, ArH), 7.31 – 7.20 (m, 3H, ArH+NH), 2.16 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.25, 137.89, 137.60, 121.60, 87.42, 24.64; IR (ATR) ν<sub>max</sub> 739, 816, 1003, 1308, 1390, 1483, 1529, 1580, 1598, 1665, 3045, 3288 cm<sup>-1</sup>; LRMS (TOF-Cl<sup>+</sup>) m/z (rel. intenzita) 262.0 [M+H]<sup>+</sup> (100), 136.1 (61); HRMS (TOF-Cl<sup>+</sup>) m/z pro C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>INO<sup>+</sup> vypočteno 261.9729, nalezeno 261.9728. Údaje jsou v souladu s daty uvedenými v literatuře.<sup>172</sup>



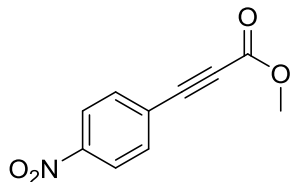


### Obecný postup Sonogashirova couplingu:

Nejprve byl připraven roztok  $\Delta$ :

ZnBr<sub>2</sub> (0,45 g, 2,00 mmol) byl předložen do baňky ve které bylo následně generováno vakuum (5 mbar). Bromid zinečnatý byl poté zahříván žíhací pistolí (500 °C) dokud se postupně v celém objemu neroztavil (zahřívání trvalo asi 15 minut). Poté byla baňka pod vakuem ponechána vychladnout a naplněna argonem. Následně byl přidán bezvodý THF (3 ml) a Et<sub>3</sub>N (1,25 ml, 9,00 mmol), což po rozpuštění ZnBr<sub>2</sub> vyústilo ve žlutý až narůžovělý roztok či velmi jemnou suspenzi.

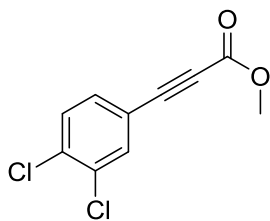
Pd(TFP)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,032 g, 0,050 mmol) byl ve vyžíhané baňce naplněné argonem dispergován v bezvodém THF (1 ml) a suspenze ochlazena na -78 °C. Poté bylo přikapáno BuLi (2,5M roztok v hexanu, 0,040 ml, 0,1 mmol) a chlazení vypjato. Jakmile se směs ohřála na -30 °C (směs zpravidla změnila barvu na tmavě hnědou až černou), byl najednou přidán předsušený aryljodid (1 mmol). Po 10 minutách byl kanylován roztok  $\Delta$  a posléze byl přikapán methyl-propiolát (0,32 ml, 4,0 mmol). Reakční směs byla ponechána ohřát na r.t. a míchána takto přes noc. Následně byla vylita do dělicí nálevky obsahující EtOAc (30 ml) a nasyc. roztok NH<sub>4</sub>Cl (25 ml) a extrahována. Organická fáze byla znovu promyta směsí nasyc. roztoku NH<sub>4</sub>Cl a H<sub>2</sub>O (v poměru 1:1, 30 ml) a poté vysušena pomocí Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Sloupcová chromatografie poskytla odpovídající produkt.



**176**

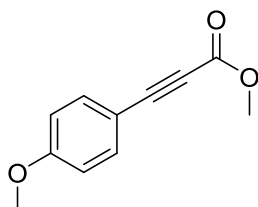
Gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (9:1)), výtěžek 87 %, slabě nažloutlá krystalická látka,  $t_f = 112,6 - 113,9$  °C (kryst. z horkého hexanu),  $M = 205,17$ ,  $R_f = 0,25$  (HX:EtOAc = 9:1, UV/KMnO<sub>4</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.28 – 8.24 (m, 2H, ArH), 7.77 – 7.73 (m, 2H, ArH), 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  153.65, 148.52, 133.66, 126.15, 123.72, 83.81, 83.09, 53.11; **IR** (ATR)  $\nu_{max}$  749, 859, 1174, 1206, 1284, 1293, 1373, 1518, 1706, 2206, 3110 cm<sup>-1</sup>; **LRMS** (TOF-ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  (rel. intenzita) 206.0 [M+H]<sup>+</sup> (100), 176.1 (12); **HRMS** (TOF-ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  pro C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>4</sub><sup>+</sup> vypočteno 206.0453, nalezeno 206.0449.

Pro přípravu látky **116a** viz část 5.2.1.3.



177

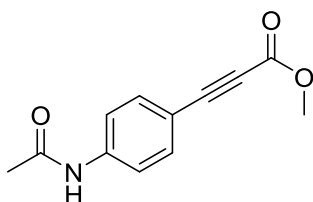
Gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (98:2)), výtěžek 92 %, bílá krystalická látka,  $t_f = 74,8 - 76,0$  °C (kryst. z horkého hexanu),  $M = 229,06$ ,  $R_f = 0,40$  (HX:EtOAc = 9:1, UV/KMnO<sub>4</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.66 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H, ArH), 7.46 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, ArH), 7.40 (dd,  $J = 8.3, 1.9$  Hz, 1H, ArH), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  153.91, 135.53, 134.39, 133.09, 131.84, 130.75, 119.42, 83.47, 81.69, 52.96; **IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  696, 743, 816, 883, 904, 1175, 1199, 1300, 1716, 2227, 2968 cm<sup>-1</sup>; **LRMS** (TOF-Cl<sup>+</sup>)  $m/z$  (rel. intenzita) 231.0 [M+H]<sup>+</sup> (75), 229.0 [M+H]<sup>+</sup> (100); **HRMS** (TOF-Cl<sup>+</sup>)  $m/z$  pro C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> vypočteno 228.9823, nalezeno 228.9825.



178

Bylo použito 8 % Pd(TFP)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 16 % BuLi. Po první extrakci byla organická fáze ještě 2× promyta nasyc. roztokem NH<sub>4</sub>Cl (2× 25 ml).

Gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (95:5)), výtěžek 93 %, nažloutlá krystalická látka,  $t_f = 42,5 - 43,5$  °C (kryst. z horkého hexanu),  $M = 190,20$ ,  $R_f = 0,28$  (HX:EtOAc = 9:1, UV/KMnO<sub>4</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.57 – 7.48 (m, 2H, ArH), 6.92 – 6.84 (m, 2H, ArH), 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  161.51, 154.69, 134.92, 114.26, 111.24, 87.34, 79.77, 55.37, 52.66; **IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  746, 832, 1160, 1199, 1251, 1288, 1509, 1602, 1703, 2216, 2846, 2956, 3038 cm<sup>-1</sup>; **LRMS** (TOF-ESI)  $m/z$  (rel. intenzita) 213.0 [M+Na]<sup>+</sup> (100), 191.1 [M+H]<sup>+</sup> (4); **HRMS** (TOF-ESI)  $m/z$  pro C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>Na vypočteno 213.0528, nalezeno 213.0524. Údaje jsou v souladu s daty uvedenými v literatuře.<sup>110</sup>

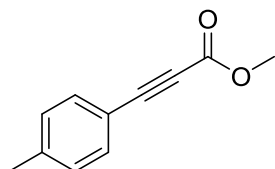


179

Bylo použito 8 % Pd(TFP)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 16 % BuLi. Po první extrakci byla organická fáze ještě 2× promyta nasyc. roztokem NH<sub>4</sub>Cl (2×25 ml).

Gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (1:1)), výtěžek 72 %, oranžovobílá krystalická látka,  $t_f = 151,8 - 152,7$  °C (kryst. rozpuštěním v horkém EtOAc s následným převrstvením HX dokud se

neobjeví trvalý zákal, pak uloženo do mrazáku přes noc),  $M = 217,22$ ,  $R_f = 0,50$  (HX:EtOAc = 3:7, UV/KMnO<sub>4</sub>); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.58 – 7.50 (m, 4H, ArH), 7.44 (bs, 1H, CONH), 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.20 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.39, 154.59, 140.11, 134.11, 119.20, 114.61, 86.62, 80.17, 52.78, 24.74; IR (ATR)  $\nu_{\max}$  744, 834, 1167, 1202, 1292, 1512, 1530, 1589, 1668, 1705, 2218, 2957, 3043, 3092, 3241 cm<sup>-1</sup>; LRMS (TOF-Cl)  $m/z$  (rel. intenzita) 218.1 [M+H]<sup>+</sup> (100); HRMS (TOF-Cl)  $m/z$  pro C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>3</sub> vypočteno 218.0817, nalezeno 218.0822.

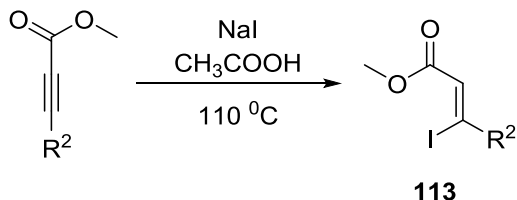


158

Bylo použito 8 % Pd(TFP)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 16 % BuLi. Po první extrakci byla organická fáze ještě 2× promyta nasyc. roztokem NH<sub>4</sub>Cl (2×25 ml).

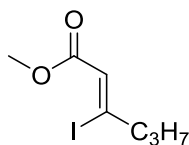
Gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (95:5)), výtěžek 96 %, bílá pevná látka,  $M = 174,20$ ,  $R_f = 0,45$  (HX:EtOAc = 9:1, UV/KMnO<sub>4</sub>); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.48 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H, ArH), 7.18 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H, ArH), 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.38 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 154.57, 141.33, 132.96, 129.34, 116.37, 87.03, 79.99, 52.70, 21.68; IR (ATR)  $\nu_{\max}$  822, 1171, 1198, 1296, 1700, 2220, 2950, 2993, 3038 cm<sup>-1</sup>; HRMS (TOF-ESI)  $m/z$  pro C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub> vypočteno 175.0759, nalezeno 175.0762.

#### 5.2.2.5. Syntéza prekurzorů – (Z)-3-jodakryláty



113

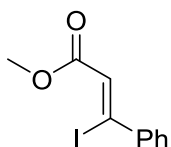
**Obecná procedura pro hydrojodaci substituovaných methyl-propiolátů:** Tento protokol byl ve značné míře inspirován metodou Piersovou.<sup>129</sup> Příslušný derivát methyl-propiolátu (1,0 mmol) byl ve vyžíhané baňce naplněné argonem rozpuštěn v ledové kyselině octové a byl přidán NaI (množství obou chemikálií bylo specifické pro různé substráty, viz níže). Suspenze byla ponořena do lázně předehřáté na 110 °C dokud TLC analýza neukázala vymizení výchozí látky (viz níže). Poté byla reakční směs (zpravidla tmavě fialové barvy) vyňata z olejové lázně a ponechána volně chladnout na r.t. Následně byla vylita do dělicí nálevky obsahující Et<sub>2</sub>O (30 ml) a H<sub>2</sub>O (25 ml). Po extrakci byla vodná fáze reextrahována Et<sub>2</sub>O (20 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty 5% roztokem Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (25 ml), nasyc. roztokem Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (10 ml) a posléze vysušeny pomocí Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Sloupcová chromatografie poskytla odpovídající produkt.



113a

Bylo použito 6,4 ekv. led. octové kyseliny a 1,6 ekv. NaI. Reakce byla zahřívána po dobu 4 hodin.

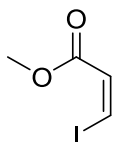
Gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (98:2)), výtěžek 85 %, slabě nažloutlý olej,  $M = 254,07$ ,  $R_f = 0,50$  (HX:EtOAc = 9:1, UV);  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.35 – 6.32 (m, 1H, =CH), 3.74 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.67 (td,  $J = 7.3, 1.1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.69 – 1.55 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 0.92 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164.88, 124.49, 121.93, 51.53, 49.76, 22.47, 12.66; **IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  1170, 1191, 1381, 1433, 1621, 1731, 2873, 2946, 2961  $\text{cm}^{-1}$ ; **LRMS** (TOF-ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  (rel. intenzita) 277.0  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (100), 255.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (15); **HRMS** (TOF-ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  pro  $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{IO}_2^+$  vypočteno 254.9882, nalezeno 254.9877.



**113b**

Bylo použito 12,8 ekv. led. octové kyseliny a 3,2 ekv. NaI. Reakce byla zahřívána po dobu 4 hodin.

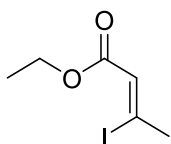
Gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (98:2)), výtěžek 78 %, žlutý opaleskující olej,  $M = 288,08$ ,  $R_f = 0,35$  (HX:EtOAc = 9:1, UV);  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.56 – 7.50 (m, 2H, ArH), 7.39 – 7.33 (m, 3H, ArH), 6.65 (s, 1H, =CH), 3.82 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.03, 143.22, 130.01, 128.71, 128.39, 126.40, 116.65, 51.80; **IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  692, 765, 1164, 1191, 1307, 1603, 1728, 2948, 3028  $\text{cm}^{-1}$ ; **LRMS** (APCI)  $m/z$  (rel. intenzita) 289.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100), 257.3 (24). Údaje jsou v souladu s daty uvedenými v literatuře.<sup>129</sup>



**113c**

Tato látka byla připravena protokolem publikovaným Piersem.<sup>129</sup> Reakční směs (1 mmol výchozí látky) byla po reakci a zchladnutí zředěna  $\text{Et}_2\text{O}$  (30 ml) a extrahována  $\text{H}_2\text{O}$  (30 ml). Vodná fáze byla poté ještě 2× reextrahována  $\text{Et}_2\text{O}$  (2× 30 ml) a spojené organické vrstvy byly promyty 5% roztokem  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (30 ml) a nasyc. roztokem  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (15 ml). Roztok byl vysušen pomocí  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a rozpouštědla odpařena (bez zahřívání!). Tímto vhodným způsobem zpracování bylo možné se vyhnout sloupcové chromatografii a požaovaný produkt byl získán v dostatečné čistotě.

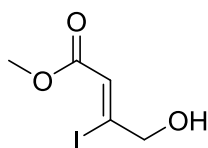
Výtěžek 83 %, slabě nažloutlý olej,  $M = 211,99$ ,  $R_f = 0,45$  (HX:EtOAc = 9:1, UV/ $\text{KMnO}_4$ );  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.47 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H, =CH), 6.91 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H, =CH), 3.78 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164.95, 129.47, 95.14, 51.64. Údaje jsou v souladu s daty uvedenými v literatuře.<sup>129</sup>



**113d**

Tato látka byla připravena protokolem publikovaným Piersem.<sup>129</sup> Reakční směs (1 mmol výchozí látky) byla po reakci a zchladnutí zředěna Et<sub>2</sub>O (30 ml) a extrahována H<sub>2</sub>O (30 ml). Vodná fáze byla poté ještě 2× reextrahována Et<sub>2</sub>O (2× 30 ml) a spojené organické vrstvy byly promyty 5% roztokem Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (30 ml) a nasyc. roztokem Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (15 ml). Roztok byl vysušen pomocí Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a rozpouštědla odpařena (bez zahřívání!). Tímto vhodným způsobem zpracování bylo možné se vyhnout sloupcové chromatografii a požadovaný produkt byl získán v dostatečné čistotě.

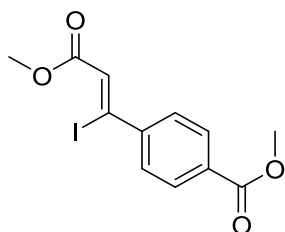
Výtěžek 73 %, slabě nažloutlý olej, M = 240,04, R<sub>f</sub> = 0,43 (HX:EtOAc = 9:1, UV/KMnO<sub>4</sub>); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.28 (q, J = 1.4 Hz, 1H, =CH), 4.21 (q, J = 7.1 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 2.72 (d, J = 1.5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.26, 125.56, 113.09, 60.47, 36.47, 14.17. Údaje jsou v souladu s daty uvedenými v literatuře.<sup>129</sup>



**113e**

Bylo použito 6,4 ekv. led. octové kyseliny a 2,4 ekv. Nal. Reakce byla zahřívána po dobu 80 minut.

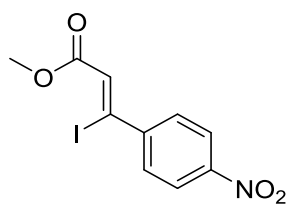
Gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (85:15)), výtěžek 76 %, bílá amorfni látka, M = 242,01, R<sub>f</sub> = 0,38 (HX:EtOAc = 7:3, UV); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.82 (t, J = 1.8 Hz, 1H, =CH), 4.37 (d, J = 4.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>O), 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.35 (t, J = 6.2 Hz, 1H, OH); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.95, 122.60, 119.85, 72.63, 51.78; IR (ATR) ν<sub>max</sub> 849, 1086, 1178, 1203, 1293, 1627, 1687, 2887, 2916, 2958, 3022, 3039, 3450 cm<sup>-1</sup>; LRMS (APCI<sup>+</sup>) m/z (rel. intenzita) 242.9 [M+H]<sup>+</sup> (100), 224.8 (6), 89.0 (8); HRMS (TOF-ESI<sup>+</sup>) m/z pro C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>IO<sub>3</sub><sup>+</sup> vypočteno 242.9518, nalezeno 242.9523.



**113f**

Bylo použito 12,8 ekv. led. octové kyseliny a 3,2 ekv. Nal. Reakce byla zahřívána po dobu 4,5 hodin.

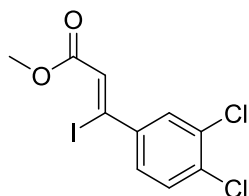
Gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (9:1)), výtěžek 84 %, žlutá krystalická látka, t<sub>f</sub> = 64,0 – 66,0 °C (kryst. ze směsi Hx:EtOAc (98:2)), M = 346,12, R<sub>f</sub> = 0,30 (HX:EtOAc = 9:1, UV); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05 – 8.00 (m, 2H, ArH), 7.60 – 7.55 (m, 2H, ArH), 6.69 (s, 1H, =CH), 3.93 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.13, 164.73, 147.29, 131.30, 129.60, 128.66, 127.84, 114.52, 52.32, 51.93; IR (ATR) ν<sub>max</sub> 696, 730, 768, 845, 948, 1105, 1191, 1274, 1434, 1608, 1716, 1731, 3013, 3028, 3046 cm<sup>-1</sup>; LRMS (TOF-ESI<sup>+</sup>) m/z (rel. intenzita) 369.0 [M+Na]<sup>+</sup> (100), 347.0 [M+H]<sup>+</sup> (7); HRMS (TOF-ESI<sup>+</sup>) m/z pro C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>IO<sub>4</sub><sup>+</sup> vypočteno 346.9775, nalezeno 346.9775.



**113g**

Bylo použito 12,8 ekv. led. octové kyseliny a 3,2 ekv. NaI. Reakce byla zahřívána po dobu 4 hodin.

Gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (9:1)), výtěžek 90 %, žlutá krystalická látka,  $t_r = 118,8 - 120,3$  °C (kryst. z horkého hexanu),  $M = 333,08$ ,  $R_f = 0,40$  (HX:EtOAc = 8:2, UV);  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.26 – 8.21 (m, 2H, ArH), 7.70 – 7.65 (m, 2H, ArH), 6.72 (s, 1H, =CH), 3.85 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164.39, 149.14, 148.36, 129.51, 129.14, 123.59, 112.14, 52.10; **IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  850, 1162, 1305, 1347, 1507, 1589, 1597, 1610, 1726, 3041, 3099  $\text{cm}^{-1}$ ; **LRMS** (TOF-ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  (rel. intenzita) 334.0 [M+H]<sup>+</sup> (100), 206.0 (56), 176.1 (17), 142.9 (11); **HRMS** (TOF-ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  pro  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{INO}_4^+$  vypočteno 333.9576, nalezeno 333.9570.

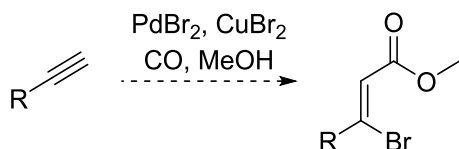


**113h**

Bylo použito 12,8 ekv. led. octové kyseliny a 3,2 ekv. NaI. Reakce byla zahřívána po dobu 4 hodin.

Gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (95:5)), výtěžek 79 %, slabě žlutá krystalická látka,  $t_r = 62,8 - 64,5$  °C (kryst. z horkého hexanu),  $M = 356,97$ ,  $R_f = 0,33$  (HX:EtOAc = 9:1, UV);  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.61 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H, ArH), 7.45 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H, ArH), 7.36 (dd,  $J = 8.4, 2.3$  Hz, 1H, ArH), 6.64 (s, 1H, =CH), 3.83 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164.63, 143.04, 134.28, 132.62, 130.37, 130.30, 127.90, 127.68, 112.56, 51.99; **IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  823, 861, 1169, 1199, 1305, 1431, 1468, 1604, 1714, 2938, 3030  $\text{cm}^{-1}$ ; **LRMS** (TOF-Cl<sup>+</sup>)  $m/z$  (rel. intenzita) 358.9 [M+H]<sup>+</sup> (65), 356.9 [M+H]<sup>+</sup> (100), 326.9 (17), 324.9 (25), 231.0 (44), 229.0 (54); **HRMS** (TOF-Cl<sup>+</sup>)  $m/z$  pro  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{IO}_2^+$  vypočteno 356.8946, nalezeno 356.8947.

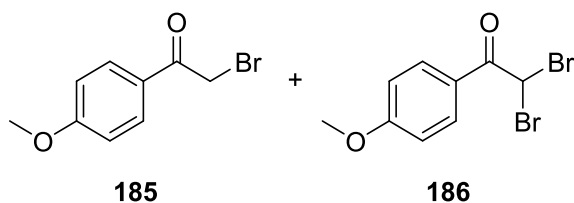
Látky **113ch-I** a **182-3** byly charakterizovány pouze na základě NMR a stereochemie určena pomocí NOESY experimentu. V syntéze nebyly dále využity.



### Obecný postup pro bromkarbonylaci terminální trojné vazby:

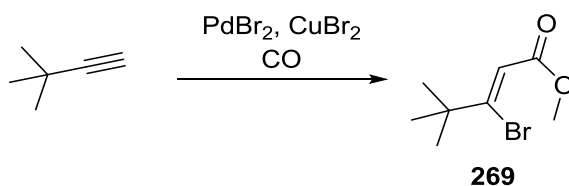
Výchozí alkyň (1 mmol) byl spolu s  $\text{PdBr}_2$  (0,013 g, 0,050 mmol) a  $\text{CuBr}_2$  (1,12 g, 5,0 mmol) ve vyžíhané baňce naplněné argonem suspendován v DCE (10 ml) a byl přidán MeOH (0,2 ml). Poté byla atmosféra

argonu vyměněna za CO (balónek) a reakce ponechána míchat při r.t. po dobu 5 hodin. Poté byla směs filtrována, rozpouštědla odpařena a odparek podorben sloupcové chromatografií, která poskytla produkt(y).



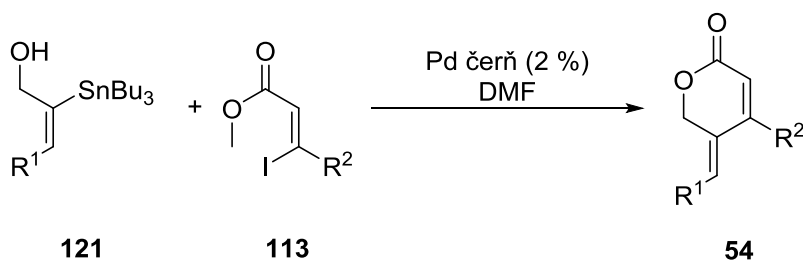
**185:** Gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (9:1)), výtěžek 80 %, bezbarvý olej, M = 229,07, R<sub>f</sub> = 0,33 (HX:EtOAc = 8:2, UV); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05 – 7.93 (m, 2H, ArH), 7.03 – 6.91 (m, 2H, ArH), 4.41 (d, J = 1.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Br), 3.90 (d, J = 0.8 Hz, 3H, OCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 189.92, 164.11, 131.33, 126.90, 114.05, 55.55, 30.65. Údaje jsou v souladu s daty uvedenými v literatuře.<sup>173</sup>

**186:** Gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (9:1)), výtěžek 24 %, bezbarvý olej, M = 307,97, R<sub>f</sub> = 0,43 (HX:EtOAc = 8:2, UV); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.08 (dd, J = 9.1, 0.6 Hz, 2H, ArH), 6.97 (dd, J = 9.1, 0.6 Hz, 2H, ArH), 6.66 (s, 1H, CHBr<sub>2</sub>), 3.90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.49, 132.22, 123.34, 114.18, 55.62, 39.82. Údaje jsou v souladu s daty uvedenými v literatuře.<sup>174</sup>



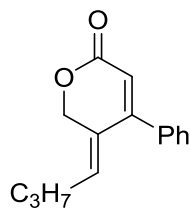
Gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (95:5)), výtěžek 27 %, žlutý olej, M = 221,09, R<sub>f</sub> = 0,35 (HX:EtOAc = 95:5, KMnO<sub>4</sub>); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.35 (s, 1H, =CH), 3.75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.25 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165.43, 152.91, 116.78, 51.58, 41.11, 29.28. Údaje jsou v souladu s daty uvedenými v literatuře.<sup>149</sup>

#### 5.2.2.6. Aplikace vyvinuté metodologie – laktony



**Obecný protokol Migita-Stilleho cross-couplingu:** K roztoku příslušného organohalogenidu (1,0 mmol) a organocínitě molekuly (1,2 mmol pokud není uvedeno jinak) v DMF (3 ml) byla přidána palladiová čerň (0,00213 g, 0,0200 mmol). Suspenze byla za stálého míchání ponořena do lázně předehřáté na 70 °C (pokud není uvedeno jinak) a monitorována, dokud nedošlo dle TLC analýzy k vymizení výchozího organohalogenidu. Poté byla suspenze vyňata z lázně a filtrována do dělicí nálevky, která obsahovala EtOAc (25 ml) a nasyc. roztok NH<sub>4</sub>Cl (15 ml). Po extrakci byla organická vrstva 2× promyta 4% roztokem

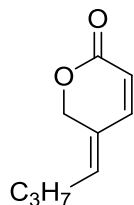
NaF (2× 20 ml) a precipitát (pokud vznikl) byl filtrován. Zpravidla čirý filtrát byl poté vysušen pomocí Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.



**54ab**

Reakční směs byla zahřívána po dobu 90 minut. Po zpracování provedená sloupcová chromatografie poskytla odpovídající produkt.

Gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (9:1)), výtěžek 92 %, bílá amorfnní látka, M = 242,01, R<sub>f</sub> = 0,35 (HX:EtOAc = 9:1, UV/Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.47 – 7.39 (m, 3H, ArH), 7.38 – 7.31 (m, 2H, ArH), 5.91 (s, 1H, =CH), 5.88 (t, J = 7.8 Hz, 1H, =CH), 5.10 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O), 2.21 (q, J = 7.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.48 – 1.40 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.87, 156.14, 139.02, 135.98, 129.76, 128.92, 128.60, 128.09, 114.63, 66.36, 30.33, 22.24, 13.72; **IR** (ATR) ν<sub>max</sub> 703, 713, 770, 890, 1036, 1224, 1398, 1448, 1643, 1704, 2870, 2930, 2956, 3066 cm<sup>-1</sup>; **LRMS** (APCI<sup>+</sup>) m/z (rel. intenzita) 229.1 [M+H]<sup>+</sup> (100), 183.1 (35); **HRMS** (TOF-ESI<sup>+</sup>) m/z pro C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> vypočteno 229.1229, nalezeno 229.1231.

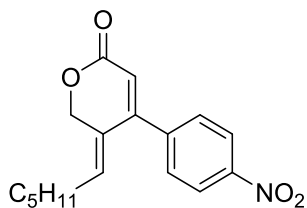


**54ac**

Bylo použito 1,50 mmol organocínicité sloučeniny. Reakční směs byla zahřívána po dobu 24 minut. Po zpracování provedená sloupcová chromatografie poskytla odpovídající produkt.

Gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (87:13)), výtěžek 87 %, bezbarvý olej, M = 152,19, R<sub>f</sub> = 0,40 (HX:EtOAc = 7:3, UV/Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.94 (d, J = 9.7 Hz, 1H, =CH), 5.87 – 5.76 (m, 2H, (=CH)<sub>2</sub>), 5.06 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O), 2.10 (q, J = 7.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.52 – 1.43 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163.81, 145.19, 137.36, 127.34, 116.32, 66.52, 30.18, 22.03, 13.69; **IR** (ATR) ν<sub>max</sub> 1044, 1222, 1409, 1458, 1638, 1718, 2875, 2932, 2961 cm<sup>-1</sup>; **LRMS** (APCI<sup>+</sup>) m/z (rel. intenzita) 153.1 [M+H]<sup>+</sup> (100), 108.1 (36); **HRMS** (TOF-ESI<sup>+</sup>) m/z pro C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> vypočteno 153.0916, nalezeno 153.0921.

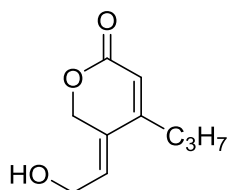




**54bg**

Bylo použito 1,30 mmol organocínicí sloučeniny. Reakční směs byla zahřívána po dobu 140 minut. Po zpracování provedená sloupcová chromatografie poskytla odpovídající produkt.

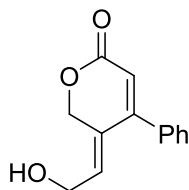
Gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (7:3)), výtěžek 85 %, žlutá krystalická látka,  $t_f = 75,0 - 75,5$  °C (kryst. ze směsi Hx:EtOAc (95:5)),  $M = 301,34$ ,  $R_f = 0,38$  (HX:EtOAc = 7:3, UV/Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.31 – 8.28 (m, 2H, ArH), 7.55 – 7.51 (m, 2H, ArH), 5.95 (s, 1H, =CH), 5.76 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H, =CH), 5.13 (d,  $J = 1.5$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>O), 2.23 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.44 – 1.37 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.33 – 1.24 (m, 4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 0.88 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  163.84, 153.64, 148.55, 142.35, 139.79, 129.89, 127.40, 123.89, 116.36, 66.38, 31.40, 28.58, 28.50, 22.33, 13.89; **IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  861, 1015, 1223, 1345, 1467, 1522, 1651, 1708, 2858, 2929, 3082, 3111 cm<sup>-1</sup>; **LRMS** (APCI<sup>+</sup>)  $m/z$  (rel. intenzita) 302.1 [M+H]<sup>+</sup> (100), 256.1 (7), 202.1 (4); **HRMS** (TOF-ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  pro C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>4</sub><sup>+</sup> vypočteno 302.1392, nalezeno 302.1398.



**54cha**

Bylo použito 1,50 mmol organocínicí sloučeniny. Reakční směs byla zahřívána po dobu 180 minut. Po zpracování provedená sloupcová chromatografie poskytla odpovídající produkt.

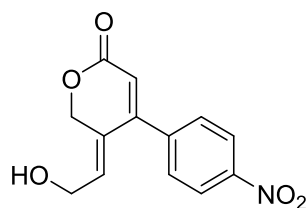
Gradientová eluce (HX:EtOAc (7:3) → HX:EtOAc (1:1)), výtěžek 66 %, žlutý olej,  $M = 182,22$ ,  $R_f = 0,40$  (HX:EtOAc = 3:7, UV/Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.16 – 6.08 (m, 1H, =CH), 5.79 (s, 1H, =CH), 4.97 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O), 4.34 (d,  $J = 6.2$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>O), 2.44 – 2.30 (m, 3H, CH<sub>2</sub>+OH), 1.65 – 1.49 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.96 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  164.48, 155.81, 131.07, 128.63, 115.68, 66.07, 58.49, 33.49, 20.94, 13.83; **IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  854, 1057, 1255, 1415, 1461, 1678, 2875, 2930, 2962, 3449 cm<sup>-1</sup>; **LRMS** (APCI<sup>+</sup>)  $m/z$  (rel. intenzita) 183.1 [M+H]<sup>+</sup> (100), 165.1 (31), 147.0 (14), 109.1 (22); **HRMS** (TOF-ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  pro C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> vypočteno 183.1021, nalezeno 183.1020.



**54chb**

Reakce byla provedena dle obecného předpisu. Pro násadu ve větším měřítku bylo použito 2,58 g organohalogenidu (8,94 mmol), 3,71 g organocíníčitě sloučeniny (9,83 mmol), 27 ml DMF a 0,019 g palladiové černi (0,18 mmol). Reakční směs byla zahřívána po dobu 110 minut. Po zpracování (100 ml NH<sub>4</sub>Cl, 2× 150 ml NaF) provedená sloupcová chromatografie, po které následovala krystalizace, jenž poskytla odpovídající produkt.

Gradientová eluce (HX:EtOAc (8:2) → HX:EtOAc (6:4)), výsledný produkt rozpuštěn v nejmenším množství horkého EtOAc, roztok převrstven cca čtyřnásobným objemem HX a ponechán v mrazáku přes noc – výsledná krystalická látka filtrována a vysušena, výtěžek 83 %, bílá krystalická látka,  $t_r = 104,1 - 105,5$  °C (kryst. viz výše),  $M = 216,24$ ,  $R_f = 0,35$  (HX:EtOAc = 3:7, UV/Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.49 – 7.38 (m, 3H, ArH), 7.38 – 7.30 (m, 2H, ArH), 6.02 (t,  $J = 6.2$  Hz, 1H, =CH), 5.94 (s, 1H, =CH), 5.14 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O), 4.38 (d,  $J = 6.2$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>O), 2.40 (bs, 1H, OH); **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  164.66, 155.89, 136.58, 135.41, 129.98, 129.04, 128.87, 128.70, 115.79, 66.30, 58.70; **IR** (ATR)  $\nu_{max}$  716, 768, 860, 1050, 1073, 1245, 1413, 1448, 1678, 2929, 3411 cm<sup>-1</sup>; **LRMS** (APCI<sup>+</sup>)  $m/z$  (rel. intenzita) 217.1 [M+H]<sup>+</sup> (100), 199.1 (68), 171.1 (28); **HRMS** (TOF-ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  pro C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> vypočteno 217.0865, nalezeno 217.0875.

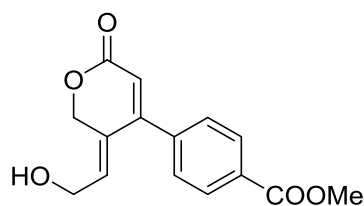


**54chg**

Reakční směs byla zahřívána po dobu 210 minut. Po zpracování provedená sloupcová chromatografie poskytla odpovídající produkt.

Gradientová eluce (HX:EtOAc (6:4) → EtOAc), výtěžek 72 %, žlutá krystalická látka,  $t_r = 171,6 - 173,2$  °C (kryst. ze směsi Hx:EtOAc (7:3)),  $M = 261,23$ ,  $R_f = 0,30$  (HX:EtOAc = 3:7, UV/Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.35 – 8.26 (m, 2H, ArH), 7.60 – 7.51 (m, 2H, ArH), 6.03 (s, 1H, =CH), 5.88 (t,  $J = 6.1$  Hz, 1H, =CH), 5.20 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O), 4.42 (d,  $J = 6.1$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>O), 1.69 (bs, 1H, OH); **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  163.33, 153.12, 148.65, 141.80, 136.48, 129.91, 128.83, 124.01, 117.87, 66.32, 58.83; **IR** (ATR)  $\nu_{max}$  856, 1013, 1054, 1228, 1255, 1348, 1516, 1600, 1693, 3068, 3107, 3474 cm<sup>-1</sup>; **LRMS** (APCI<sup>+</sup>)  $m/z$  (rel. intenzita) 262.1 [M+H]<sup>+</sup> (100), 244.0 (21), 216.1 (17); **HRMS** (TOF-ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  pro C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>5</sub><sup>+</sup> vypočteno 262.0715, nalezeno 262.0718.

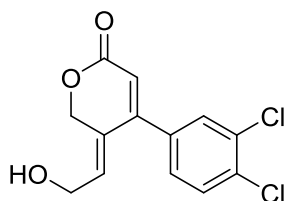
Při využití stejného protokolu, kde bylo do směsi navíc přidáno 300 % LiCl, se reakční doba snížila na 110 minut při srovnatelném výtěžku 75 %.



**54chf**

Reakční směs byla zahřívána po dobu 200 minut. Po zpracování provedená sloupcová chromatografie poskytla odpovídající produkt. Získané krystaly byly opatrně promyty chlazeným hexanem (4 °C, 3× 2 ml).

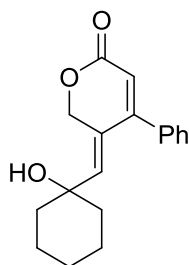
Gradientová eluce (HX:EtOAc (6:4) → HX:EtOAc (3:7)), výtěžek 79 %, bílá krystalická látka,  $t_t = 158,3 - 160,3$  °C (kryst. ze směsi Hx:EtOAc (7:3)),  $M = 274,27$ ,  $R_f = 0,35$  (HX:EtOAc = 3:7, UV/Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.14 – 8.04 (m, 2H, ArH), 7.48 – 7.39 (m, 2H, ArH), 6.00 (s, 1H, =CH), 5.98 – 5.91 (m, 1H, =CH), 5.16 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O), 4.40 (d,  $J = 6.5$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>O), 3.94 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.91 (bs, 1H, OH); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.31, 163.91, 154.51, 139.85, 136.36, 131.43, 129.94, 128.97, 128.94, 116.95, 66.30, 58.81, 52.40; IR (ATR)  $\nu_{max}$  771, 856, 1032, 1047, 1111, 1236, 1256, 1287, 1638, 1674, 1720, 2929, 3049, 3432 cm<sup>-1</sup>; LRMS (APCI<sup>+</sup>)  $m/z$  (rel. intenzita) 275.1 [M+H]<sup>+</sup> (100), 257.0 (16), 229.1 (11); HRMS (TOF-ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  pro C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup> vypočteno 275.0919, nalezeno 275.0923.



**54chh**

Bylo použito 1,50 mmol organocínitité sloučeniny. Reakční směs byla zahřívána po dobu 100 minut. Po zpracování provedená sloupcová chromatografie poskytla odpovídající produkt. Získané krystaly byly opatrně promyty chlazeným hexanem (4 °C, 3× 2 ml).

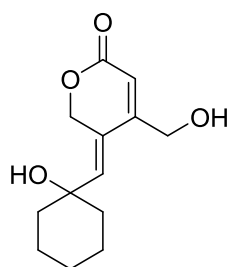
Gradientová eluce (HX:EtOAc (65:35) → HX:EtOAc (4:6)), výtěžek 80 %, bílá krystalická látka,  $t_t = 101,3 - 102,9$  °C (kryst. ze směsi Hx:EtOAc (95:5)),  $M = 285,12$ ,  $R_f = 0,40$  (HX:EtOAc = 3:7, UV/Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.52 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, ArH), 7.46 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H, ArH), 7.21 (dd,  $J = 8.3, 2.0$  Hz, 1H, ArH), 5.96 (m, 2H, (=CH)<sub>2</sub>), 5.14 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O), 4.41 (d,  $J = 6.1$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>O), 1.86 (br, 1H, OH); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163.73, 153.08, 136.38, 135.31, 134.45, 133.23, 130.90, 130.64, 128.92, 128.07, 116.96, 66.25, 58.84; IR (ATR)  $\nu_{max}$  848, 1032, 1048, 1243, 1253, 1644, 1697, 2927, 3092, 3434 cm<sup>-1</sup>; LRMS (APCI<sup>+</sup>)  $m/z$  (rel. intenzita) 288.9 [M+H]<sup>+</sup> (14), 286.9 [M+H]<sup>+</sup> (66), 285.0 [M+H]<sup>+</sup> (100), 267.0 (14); HRMS (TOF-ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  pro C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> vypočteno 285.0085, nalezeno 285.0086.



**54gb**

Reakční směs byla zahřívána po dobu 120 minut. Po zpracování provedená sloupcová chromatografie poskytla odpovídající produkt.

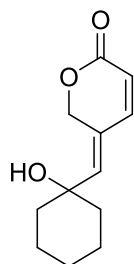
Gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (75:25)), výtěžek 88 %, bílá krystalická látka,  $t_f = 148,3 - 149,6$  °C (kryst. rozpuštěním v nejmenším množství EtOAc, poté převrstveno cca trojnásobným objemem HX a ponecháno v mrazáku přes noc – vzniklé krystaly filtrovány a sušeny),  $M = 284,36$ ,  $R_f = 0,18$  (HX:EtOAc = 7:3, UV/Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.47 – 7.39 (m, 3H, ArH), 7.38 – 7.33 (m, 2H, ArH), 5.95 (s, 1H, =CH), 5.88 (s, 1H, =CH), 5.53 (d,  $J = 1.1$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>O), 1.74 (bs, 1H, OH), 1.70 – 1.48 (m, 7H, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>+CH), 1.48 – 1.39 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.33 – 1.22 (m, 1H, CH); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165.03, 156.82, 144.26, 136.33, 129.79, 129.36, 128.96, 128.66, 116.05, 72.72, 66.71, 38.74, 24.92, 21.81; IR (ATR)  $\nu_{max}$  711, 769, 987, 1036, 1234, 1254, 1343, 1447, 1643, 1673, 2848, 2886, 2945, 3058, 3479 cm<sup>-1</sup>; LRMS (APCI<sup>-</sup>)  $m/z$  (rel. intenzita) 283.0 [M-H]<sup>-</sup> (100), 200.9 (13); HRMS (TOF-ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  pro C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>Na<sup>+</sup> vypočteno 307.1310, nalezeno 307.1311.



**54ge**

Reakční směs byla zahřívána po dobu 120 minut. Po zpracování provedená sloupcová chromatografie poskytla odpovídající produkt.

Gradientová eluce (HX:EtOAc (6:4) → HX:EtOAc (3:7)), výtěžek 66 %, bílá amorfnní látka,  $M = 238,28$ ,  $R_f = 0,28$  (HX:EtOAc = 3:7, UV/Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 5.97 (s, 1H, =CH), 5.90 (s, 1H, =CH), 5.32 (d,  $J = 1.7$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>O), 5.30 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H, OH), 4.83 (s, 1H, OH), 4.29 (dd,  $J = 5.7, 1.7$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>O), 1.63 – 1.46 (m, 6H, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 1.46 – 1.34 (m, 3H, CH<sub>2</sub>+CH), 1.29-1.21 (m, 1H, CH); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO) δ 164.11, 156.77, 139.89, 126.00, 112.76, 71.04, 66.20, 59.19, 38.12, 25.08, 21.58; IR (ATR)  $\nu_{max}$  867, 1048, 1056, 1108, 1144, 1165, 1263, 1322, 1368, 1458, 1676, 2851, 2870, 2927, 2956, 3335 cm<sup>-1</sup>; LRMS (APCI<sup>+</sup>)  $m/z$  (rel. intenzita) 239.1 [M+H]<sup>+</sup> (11), 221.1 (100), 203.1 (68); HRMS (TOF-ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  pro C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>Na<sup>+</sup> vypočteno 261.1103, nalezeno 261.1110.

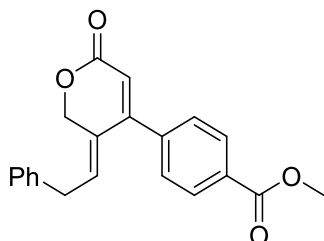


**54gc**

Reakční směs byla zahřívána po dobu 120 minut. Po zpracování provedená sloupcová chromatografie poskytla odpovídající produkt.

Gradientová eluce (HX:EtOAc (85:15) → HX:EtOAc (65:35)), výtěžek 95 %, bílá krystalická látka,  $t_f = 88,5 - 90,4$  °C (kryst. ze směsi HX:EtOAc (9:1)),  $M = 208,26$ ,  $R_f = 0,30$  (HX:EtOAc = 6:4, UV/Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>);

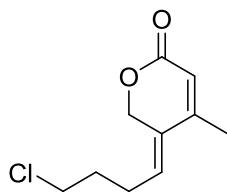
**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.89 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, =CH), 5.86 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, =CH), 5.81 (s, 1H, =CH), 5.47 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>O), 1.75 (bs, 1H, OH), 1.68 – 1.59 (m, 6H, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 1.57 – 1.48 (m, 3H, CH<sub>2</sub>+CH), 1.40 – 1.30 (m, 1H, CH); **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163.81, 146.23, 142.46, 128.09, 117.62, 72.55, 67.09, 38.19, 24.98, 21.78; **IR** (ATR) *v*<sub>max</sub> 822, 1049, 1237, 1251, 1370, 1409, 1452, 1646, 1682, 2855, 2929, 3043, 3365 cm<sup>-1</sup>; **LRMS** (APCI<sup>+</sup>) *m/z* (rel. intenzita) 206.9 [M-H]<sup>-</sup> (100); **HRMS** (TOF-ESI<sup>+</sup>) *m/z* pro C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> vypočteno 209.1178, nalezeno 209.1184.



**54df**

Reakční směs byla zahřívána po dobu 270 minut. Po zpracování provedená sloupcová chromatografie poskytla odpovídající produkt.

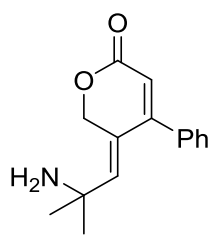
Gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (8:2)), výtěžek 85 %, bílá krystalická látka, *t*<sub>f</sub> = 124,6 – 125,9 °C (kryst. ze směsi HX:EtOAc (8:2)), *M* = 334,37, *R*<sub>f</sub> = 0,53 (HX:EtOAc = 6:4, UV/Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.06 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, ArH), 7.42 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, ArH), 7.32 – 7.20 (m, 3H, ArH), 7.11 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, ArH), 6.02 – 5.96 (m, 2H, (=CH)<sub>2</sub>), 5.23 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O), 3.93 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.58 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, PhCH<sub>2</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.28, 164.11, 154.78, 140.12, 137.87, 136.90, 131.37, 129.90, 128.94, 128.91, 128.251, 128.247, 126.84, 116.17, 66.36, 52.34, 34.49; **IR** (ATR) *v*<sub>max</sub> 733, 862, 1021, 1037, 1251, 1278, 1651, 1702, 1723, 3003, 3054 cm<sup>-1</sup>; **LRMS** (APCI<sup>+</sup>) *m/z* (rel. intenzita) 335.4 [M+H]<sup>+</sup> (100), 317.1 (16), 282.2 (14); **HRMS** (TOF-ESI<sup>+</sup>) *m/z* pro C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup> vypočteno 335.1283, nalezeno 335.1302.



**54cd**

Reakční směs byla zahřívána po dobu 160 minut. Po zpracování provedená sloupcová chromatografie poskytla odpovídající produkt.

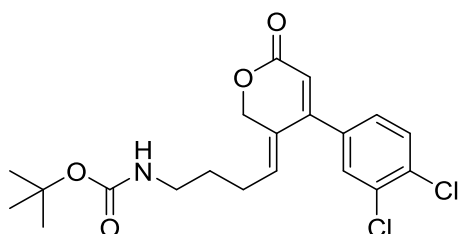
Gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (75:25)), výtěžek 83 %, žlutý olej, *M* = 200,66, *R*<sub>f</sub> = 0,25 (HX:EtOAc = 7:3, UV/Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.92 – 5.87 (m, 1H, =CH), 5.79 (s, 1H, =CH), 5.03 – 5.01 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O), 3.56 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Cl), 2.36 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.08 – 2.02 (m, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.99 – 1.89 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.14, 151.60, 130.92, 129.97, 116.11, 66.18, 43.96, 31.53, 25.11, 18.56; **IR** (ATR) *v*<sub>max</sub> 721, 878, 1033, 1273, 1417, 1458, 1642, 1702, 2855, 2927, 2968 cm<sup>-1</sup>; **LRMS** (APCI<sup>+</sup>) *m/z* (rel. intenzita) 203.0 [M+H]<sup>+</sup> (29), 201.0 [M+H]<sup>+</sup> (100), 165.1 (33), 121.1 (43); **HRMS** (TOF-ESI<sup>+</sup>) *m/z* pro C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>ClO<sub>2</sub><sup>+</sup> vypočteno 201.0682, nalezeno 201.0677.



**54hb**

Reakční směs byla zahřívána po dobu 360 minut. Po zpracování provedená sloupcová chromatografie (gradientová eluce – HX → HX:EtOAc (75:25)) poskytla viskózní žlutý olej ( $R_f = 0,30$  – HX:EtOAc = 8:2, UV/Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>). Tento olej byl ve vyhřáté baňce naplněné argonem rozpuštěn v bezvodém CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml). Poté byla přikapána TFA (0,5 ml). Po 30 minutách míchání při r.t. byla rozpouštědla odpařena, odparek zředěn EtOAc (5 ml) a extrahován fází sestávající z 5% roztoku Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a nasyc. roztoku NaCl (obj. poměr 2:1, 5 ml). Organická fáze byla separována, vysušena pomocí Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a rozpouštědla odpařena. Výsledná bílá amorfnní látka byla rozpuštěna v nejmenším množství horkého EtOAc, roztok převrstven cca čtyřnásobným objemem HX a ponechán v mrazáku přes noc – výsledná krystalická látka byla filtrována a vysušena.

Celkový výtěžek 46 %, bílá krystalická látka,  $t_f$  = nestanovena (při teplotě nad 105 °C pozorováno tmavnutí a rozklad),  $M = 243,31$ ,  $R_f = 0,13$  (EtOAc:MeOH = 96:4, UV/Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, DMSO)  $\delta$  7.49 – 7.45 (m, 3H, ArH), 7.45 – 7.40 (m, 2H, ArH), 5.86 (s, 1H, =CH), 5.80 (s, 1H, =CH), 5.59 (d,  $J = 1.2$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>O), 1.94 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>), 1.20 (s, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, DMSO)  $\delta$  164.27, 156.98, 148.01, 136.20, 129.97, 129.19, 128.83, 127.64, 114.96, 65.98, 51.58, 32.48; **IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  712, 770, 896, 1041, 1230, 1254, 1284, 1643, 1686, 2206, 2930, 2961, 3056, 3349 cm<sup>-1</sup>; **LRMS** (APCI<sup>+</sup>)  $m/z$  (rel. intenzita) 266.1 [M+Na]<sup>+</sup> (42); 244.1 [M+H]<sup>+</sup> (100); 181.1 (6); **HRMS** (TOF-ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  pro C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup> vypočteno 244.1338, nalezeno 244.1337.

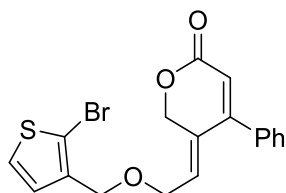


**54eh**

Reakční směs byla zahřívána po dobu 160 minut. Po zpracování provedená sloupcová chromatografie poskytla odpovídající produkt.

Gradientová eluce (HX:EtOAc (85:15) → HX:EtOAc (65:35)), výtěžek 86 %, viskózní žlutý olej,  $M = 412,31$ ,  $R_f = 0,28$  (HX:EtOAc = 7:3, UV/Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.51 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, ArH), 7.46 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H, ArH), 7.20 (dd,  $J = 8.3, 2.1$  Hz, 1H, ArH), 5.90 (s, 1H, =CH), 5.80 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H, =CH), 5.11 – 5.05 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O), 4.55 (bs, 1H, NH), 3.18 – 3.08 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.28 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.64 – 1.57 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.43 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  164.06, 155.91, 153.37, 138.17, 135.70, 134.26, 133.15, 130.81, 130.70, 128.14, 128.13, 115.74, 79.48, 66.23, 39.89, 29.53, 28.36, 25.73; **IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  756, 868, 1031, 1168, 1250, 1708, 2929, 2975, 3025, 3351 cm<sup>-1</sup>; **LRMS**

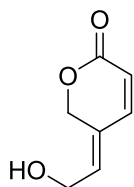
(APCI)  $m/z$  (rel. intenzita) 411.9 [M-H]<sup>-</sup> (77), 409.9 [M-H]<sup>-</sup> (100), 307.8 (42), 254.7 (30), 226.7 (24);  
**HRMS** (TOF-ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  pro C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>4</sub>Na<sup>+</sup> vypočteno 434.0902, nalezeno 434.0909.



**54ib**

V tomto případě bylo použito 1,2 ekv. organohalogenidu v porovnání s organocíníčitou molekulou. Reakční směs byla zahřívána po dobu 180 minut. Po zpracování provedená sloupcová chromatografie poskytla odpovídající produkt.

Gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (92:8)), výtěžek 72 %, viskózní žlutý olej, M = 391,28, R<sub>f</sub> = 0,43 (HX:EtOAc = 8:2, UV/Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49 – 7.41 (m, 3H, ArH), 7.39 – 7.34 (m, 2H, ArH), 7.26 (d, J = 5.6 Hz, 1H, ArH), 6.95 (d, J = 5.6 Hz, 1H, ArH), 6.02 – 5.96 (m, 2H, (=CH)<sub>2</sub>), 5.11 (d, J = 1.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>O), 4.47 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O), 4.19 (d, J = 5.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>O); **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.16, 155.32, 137.15, 135.48, 133.46, 130.62, 129.91, 128.88, 128.72, 128.08, 126.39, 116.26, 112.10, 66.58, 66.35, 65.72; **IR** (ATR) ν<sub>max</sub> 698, 766, 1054, 1224, 1446, 1590, 1649, 1716, 2864, 2918, 3060, 3106 cm<sup>-1</sup>; **LRMS** (APCI<sup>+</sup>)  $m/z$  (rel. intenzita) 393.0 [M+H]<sup>+</sup> (97), 391.0 [M+H]<sup>+</sup> (100), 215.0 (26), 197.1 (43); **HRMS** (TOF-ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  pro C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>BrO<sub>3</sub>S<sup>+</sup> vypočteno 391.0004, nalezeno 391.0008.

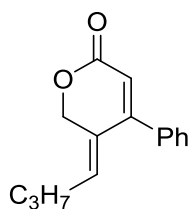


**54chc**

Reakční směs byla zahřívána po dobu 13 minut. Po zpracování provedená sloupcová chromatografie poskytla odpovídající produkt.

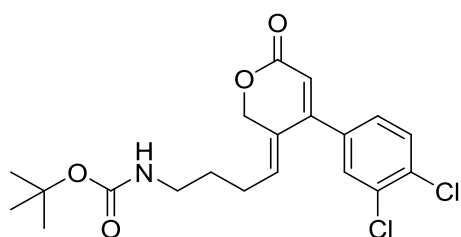
Gradientová eluce (HX → EtOAc), výtěžek 19 %, bezbarvý opaleskující viskózní olej, M = 140,14, R<sub>f</sub> = 0,25 (HX:EtOAc = 3:7, UV/Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.98 (d, J = 9.7 Hz, 1H, =CH), 5.96 (t, J = 6.2 Hz, 1H, =CH), 5.90 (d, J = 9.7 Hz, 1H, =CH), 5.13 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O), 4.30 (d, J = 6.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>O); **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163.39, 144.62, 134.40, 128.40, 118.16, 66.40, 58.63.

#### 5.2.2.7. Aplikace vyvinuté metodologie – one-pot procedura



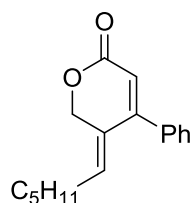
**54ab**

Hex-2-yn-1-ol (0,88 ml, 8,0 mmol) a Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,093 g, 0,080 mmol) byly ve vyžíhané baňce naplněné argonem rozpuštěny v bezvodém THF (8 ml). Reakční směs byla ponořena do studené vodní lázně a byl přikapán Bu<sub>3</sub>SnH (2,26 ml, 8,40 mmol). Po 30 minutách (TLC analýza indikovala vymizení alkynolu) byla směs vyňata z lázně, baňka otevřena a roztok probubláván čistým O<sub>2</sub> (směs pomalu tmavla do černé barvy). Rozpouštědla pak byla odpařena a odparek vysušen. Posléze byl do baňky přidán DMF (10 ml) a **113b** (1,44 g, 5,00 mmol) a výsledná směs byla zahřívána na 70 °C po dobu 70 minut. Následně byla filtrována do dělicí nálevky obsahující EtOAc (100 ml) a nasyc. roztok NH<sub>4</sub>Cl (50 ml). Po extrakci byla organická vrstva 2× promyta 4% roztokem NaF (2× 80 ml) a precipitát byl filtrován. Čirý filtrát byl poté vysušen pomocí Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Po zpracování provedená sloupcová chromatografie poskytla odpovídající produkt ve výtěžku 64 %.



**54eh**

Boc-ochráněný aminosyngynol (0,21 g, 1,0 mmol) a Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,012 g, 0,010 mmol) byly ve vyžíhané baňce naplněné argonem rozpuštěny v bezvodém THF (1 ml). Reakční směs byla ponořena do studené vodní lázně a byl přikapán Bu<sub>3</sub>SnH (0,28 ml, 1,05 mmol). Po 10 minutách (TLC analýza indikovala vymizení alkynolu) byla směs vyňata z lázně, baňka otevřena a roztok probubláván čistým O<sub>2</sub> (směs pomalu tmavla do černé barvy). Rozpouštědla pak byla odpařena a odparek vysušen. Posléze byl do baňky přidán DMF (1,2 ml) a **113h** (0,21 g, 0,60 mmol) a výsledná směs byla zahřívána na 70 °C po dobu 180 minut. Následně byla filtrována do dělicí nálevky obsahující EtOAc (20 ml) a nasyc. roztok NH<sub>4</sub>Cl (10 ml). Po extrakci byla organická vrstva 2× promyta 4% roztokem NaF (2× 15 ml) a precipitát byl filtrován. Čirý filtrát byl poté vysušen pomocí Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Po zpracování provedená sloupcová chromatografie poskytla odpovídající produkt ve výtěžku 40 %.



**54bb**

Okt-2-yn-1-ol (1,15 ml, 8,0 mmol) a Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,093 g, 0,080 mmol) byly ve vyžíhané baňce naplněné argonem rozpuštěny v bezvodém THF (8 ml). Reakční směs byla ponořena do studené vodní lázně a byl přikapán Bu<sub>3</sub>SnH (2,26 ml, 8,40 mmol). Po 30 minutách (TLC analýza indikovala vymizení alkynolu) byla směs vyňata z lázně, baňka otevřena a roztok probubláván čistým O<sub>2</sub> (směs pomalu tmavla do černé barvy). Rozpouštědla pak byla odpařena a odparek vysušen. Posléze byl do baňky přidán DMF (10 ml) a **113b** (1,44 g, 5,00 mmol) a výsledná směs byla zahřívána na 70 °C po dobu 60 minut. Následně byla filtrována do dělicí nálevky obsahující EtOAc (100 ml) a nasyc. roztok NH<sub>4</sub>Cl (50 ml). Po extrakci byla organická vrstva 2× promyta 4% roztokem NaF (2× 80 ml) a precipitát byl filtrován. Čirý filtrát byl poté

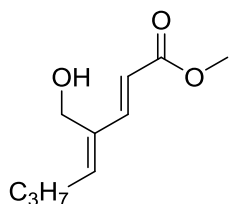


vysušen pomocí Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Po zpracování provedená sloupcová chromatografie poskytla odpovídající produkt.

Gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (92:8)), výtěžek 64 %, bílá amorfnní látka, M = 256,35, R<sub>f</sub> = 0,35 (HX:EtOAc = 8:2, UV/Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.47 – 7.39 (m, 3H, ArH), 7.38 – 7.32 (m, 2H, ArH), 5.91 (s, 1H, =CH), 5.88 (t, J = 7.8 Hz, 1H, =CH), 5.10 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O), 2.22 (q, J = 7.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.44 – 1.36 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.36 – 1.23 (m, 4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.91, 156.17, 139.32, 135.99, 129.77, 128.93, 128.61, 127.85, 114.60, 66.37, 31.41, 28.67, 28.41, 22.35, 13.91; IR (ATR) ν<sub>max</sub> 712, 771, 887, 1080, 1222, 1352, 1449, 1639, 1704, 2858, 2930, 3002, 3055 cm<sup>-1</sup>; LRMS (APCI<sup>+</sup>) m/z (rel. intenzita) 257.1 [M-H]<sup>+</sup> (100), 239.1 (7), 211.1 (11); HRMS (TOF-ESI<sup>+</sup>) m/z pro C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>Na<sup>+</sup> vypočteno 279.1361, nalezeno 279.1354.

#### 5.2.2.8. Aplikace vyvinuté metodologie – obecná

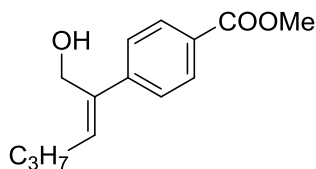
K přípravě ostatních derivátů byl použit stejný protokol Migita-Stilleho couplingu katalyzovaného Pd černí, který je uveden v části 5.2.2.6.



**191a**

Bylo použito 1,5 ekv. organocínčitě sloučeniny. Reakční směs byla zahřívána po dobu 24 minut. Po zpracování provedená sloupcová chromatografie poskytla odpovídající produkt.

Gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (8:2)), výtěžek 92 %, nažloutlý olej, M = 184,24, R<sub>f</sub> = 0,30 (HX:EtOAc = 7:3, UV/Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.26 (d, J = 15.9 Hz, 1H, =CH), 6.09 – 6.01 (m, 2H, (=CH)<sub>2</sub>), 4.36 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O), 3.74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.26 (q, J = 7.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.55 (bs, 1H, OH), 1.51 – 1.42 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.86, 146.94, 144.86, 135.91, 116.34, 56.90, 51.50, 30.53, 22.44, 13.73; IR (ATR) ν<sub>max</sub> 1013, 1169, 1269, 1313, 1345, 1629, 1717, 2871, 2958, 3101 cm<sup>-1</sup>; LRMS (APCI<sup>+</sup>) m/z (rel. intenzita) 185.1 [M+H]<sup>+</sup> (100), 108.1 (55); HRMS (TOF-ESI<sup>+</sup>) m/z pro C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>Na<sup>+</sup> vypočteno 207.0997, nalezeno 207.0989.

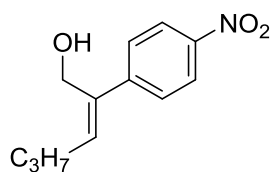


**191b**

Reakční směs byla zahřívána po dobu 16 hodin. Po zpracování provedená sloupcová chromatografie poskytla odpovídající produkt.

Gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (8:2)), výtěžek 88 %, bílá amorfnní látka, M = 234,30, R<sub>f</sub> = 0,35 (HX:EtOAc = 7:3, UV/Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.04 – 7.94 (m, 2H, ArH), 7.55 – 7.48 (m, 2H, ArH), 6.01 (t, J = 7.6 Hz, 1H, =CH), 4.59 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O), 3.91 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.29 (q, J = 7.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>),

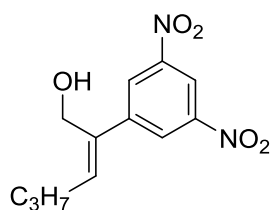
1.59 – 1.45 (m, 3H, CH<sub>2</sub>+OH), 0.97 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.95, 145.67, 138.12, 134.59, 129.74, 128.53, 126.09, 59.46, 52.01, 30.47, 22.86, 13.87; IR (ATR) *v*<sub>max</sub> 729, 777, 1012, 1109, 1278, 1441, 1608, 1716, 2872, 2958, 3267 cm<sup>-1</sup>; LRMS (APCI<sup>+</sup>) *m/z* (rel. intenzita) 235.1 [M+H]<sup>+</sup> (100), 217.0 (55), 185.1 (13); HRMS (TOF-ESI<sup>+</sup>) *m/z* pro C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> vypočteno 235.1334, nalezeno 235.1340.



**191c**

Bylo použito 1,03 ekv. organocíníčitě sloučeniny. Reakční směs byla zahřívána po dobu 180 minut. Po zpracování provedená sloupcová chromatografie poskytla odpovídající produkt.

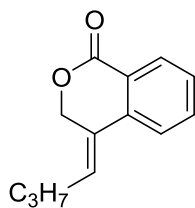
Gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (8:2)), výtěžek 85 %, oranžový viskózní olej, M = 221,26, R<sub>f</sub> = 0,35 (HX:EtOAc = 7:3, UV/Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.19 – 8.15 (m, 2H, ArH), 7.63 – 7.59 (m, 2H, ArH), 6.08 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, =CH), 4.60 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O), 2.31 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.58 – 1.49 (m, 3H, CH<sub>2</sub>+OH), 0.98 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 147.82, 146.62, 137.31, 136.36, 126.85, 123.66, 59.30, 30.55, 22.75, 13.81; IR (ATR) *v*<sub>max</sub> 855, 1005, 1342, 1514, 1594, 2871, 2932, 2958, 3335 cm<sup>-1</sup>; LRMS (APCI<sup>-</sup>) *m/z* (rel. intenzita) 219.9 [M-H]<sup>-</sup> (100), 201.9 (26), 178.8 (26); HRMS (TOF-ESI<sup>+</sup>) *m/z* pro C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>Na<sup>+</sup> vypočteno 244.0950, nalezeno 244.0949.



**191d**

Reakční směs byla zahřívána po dobu 210 minut. Po zpracování provedená sloupcová chromatografie poskytla odpovídající produkt.

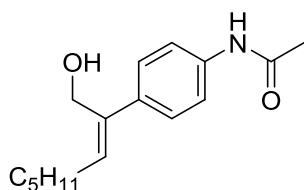
Gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (8:2)), výtěžek 92 %, oranžový viskózní olej, M = 266,25, R<sub>f</sub> = 0,40 (HX:EtOAc = 7:3, UV/Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.90 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H, ArH), 8.65 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H, ArH), 6.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, =CH), 4.67 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O), 2.35 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.65 – 1.61 (bs, 1H, OH), 1.60 – 1.52 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.00 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 148.51, 144.91, 137.61, 135.37, 126.28, 116.69, 58.93, 30.59, 22.62, 13.82; IR (ATR) *v*<sub>max</sub> 730, 1004, 1343, 1540, 2873, 2961, 3101, 3368 cm<sup>-1</sup>; LRMS (APCI<sup>+</sup>) *m/z* (rel. intenzita) 265.8 [M]<sup>+</sup> (100), 265.0 (63), 234.9 (14); HRMS (TOF-ESI<sup>-</sup>) *m/z* pro C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>-</sup> vypočteno 265.0824, nalezeno 265.0827.



**191e**

Reakční směs byla zahřívána po dobu 42 hodin. Po zpracování provedená sloupcová chromatografie poskytla odpovídající produkt.

Gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (9:1)), výtěžek 59 %, bílá amorfnní látka,  $M = 202,25$ ,  $R_f = 0,18$  (HX:EtOAc = 9:1, UV/Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.12 – 8.08 (m, 1H, ArH), 7.61 – 7.51 (m, 2H, ArH), 7.43 – 7.37 (m, 1H, ArH), 6.22 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H, =CH), 5.06 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O), 2.26 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.61 – 1.52 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.98 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  164.87, 138.63, 133.78, 131.11, 130.30, 128.18, 126.53, 123.13, 122.64, 66.26, 30.02, 22.60, 13.73; **IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  695, 757, 1091, 1265, 1392, 1461, 1602, 1727, 2849, 2872, 2917, 2959, 3063 cm<sup>-1</sup>; **LRMS** (APCI)  $m/z$  (rel. intenzita) 200.9 [M-H]<sup>-</sup> (100), 188.8 (5), 159.9 (10); **HRMS** (TOF-ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  pro C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>Na<sup>+</sup> vypočteno 225.0891, nalezeno 225.0887.

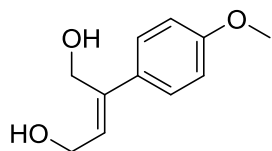


**188**

Bylo použito 1,6 ekv. organocíníčitě sloučeniny. Reakční směs byla zahřívána na 90 °C po dobu 48 hodin. Po zpracování provedená sloupcová chromatografie poskytla odpovídající produkt.

Gradientová eluce (HX:EtOAc (7:3) → HX:EtOAc (3:7)), výtěžek 68 %, bílá krystalická látka,  $t_t = 107,0 - 107,9$  °C (produkt rozpuštěn v nejmenším množství horkého EtOAc, roztok převrstven cca stejným objemem HX a ponechán v mrazáku přes noc – výsledná krystalická látka filtrována a vysušena),  $M = 261,37$ ,  $R_f = 0,35$  (HX:EtOAc = 3:7, UV/Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, DMSO)  $\delta$  9.87 (s, 1H, NH), 7.53 – 7.44 (m, 2H, ArH), 7.39 – 7.30 (m, 2H, ArH), 5.76 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H, =CH), 4.61 (t,  $J = 5.2$  Hz, 1H, OH), 4.30 (d,  $J = 5.2$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>O), 2.21 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.02 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.46 – 1.34 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.34 – 1.24 (m, 4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 0.91 – 0.81 (m, 3H, CH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, DMSO)  $\delta$  168.20, 138.58, 137.94, 136.41, 129.79, 126.32, 118.80, 57.69, 31.17, 29.28, 27.87, 24.11, 22.18, 14.09; **IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  812, 1026, 1331, 1369, 1406, 1512, 1544, 1603, 1662, 2848, 2873, 2919, 2956, 3063, 3111, 3217 cm<sup>-1</sup>; **LRMS** (APCI<sup>+</sup>)  $m/z$  (rel. intenzita) 262.1 [M+H]<sup>+</sup> (100), 244.2 (99); **HRMS** (TOF-ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  pro C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>Na<sup>+</sup> vypočteno 284.1626, nalezeno 284.1633.

Při využití stejného protokolu, kde bylo do směsi navíc přidáno 300 % LiCl, se reakční doba snížila na 24 hodin při vyšším výtěžku 82 %.

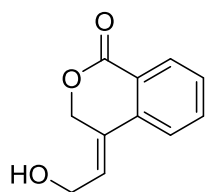


**191f**

Bylo použito 1,25 ekv. aryljodidu vzhledem k obsahu organocínicité sloučeniny. Reakční směs byla zahřívána na 110 °C po dobu 210 minut. Po zpracování provedená sloupcová chromatografie poskytla odpovídající produkt.

Gradientová eluce (HX:EtOAc (1:1) → EtOAc), výtěžek 49 %, bílá amorfnní látka,  $M = 194,23$ ,  $R_f = 0,45$  (EtOAc, UV/Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, DMSO)  $\delta$  7.42 – 7.35 (m, 2H, ArH), 6.92 – 6.84 (m, 2H, ArH), 5.81 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1H, =CH), 4.73 – 4.64 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O), 4.29 (d,  $J = 5.3$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>O), 4.23 – 4.16 (m, 2H, (OH)<sub>2</sub>), 3.74 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, DMSO)  $\delta$  158.48, 138.71, 133.51, 129.56, 127.38, 113.71, 58.11, 57.83, 55.21; **IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  834, 999, 1029, 1050, 1187, 1247, 1292, 1513, 1631, 2957, 3034, 3284 cm<sup>-1</sup>; **LRMS** (APCI)  $m/z$  (rel. intenzita) 177.1 [M-17]<sup>+</sup> (100), 159.0 (93), 144.0 (39); **HRMS** (TOF-ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  pro C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>Na<sup>+</sup> vypočteno 217.0841, nalezeno 217.0840.

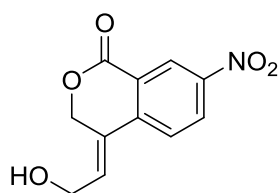
Při využití stejného protokolu, kde bylo do směsi navíc přidáno 300 % LiCl, se reakční doba snížila na 120 minut při výrazně vyšším výtěžku 79 %.



**191g**

Bylo použito 1,4 ekv. organocínicité sloučeniny. Reakční směs byla zahřívána po celkovou dobu 29 hodin (z toho 21 hodin při 70 °C a 8 hodin při 90 °C). Po extrakci dle předpisu byly navíc spojené vodné fáze reextrahovány EtOAc (25 ml). Po zpracování provedená sloupcová chromatografie poskytla odpovídající pevný produkt, který byl ještě 3× promyt chlazeným hexanem (4 °C, 3 × 2 ml).

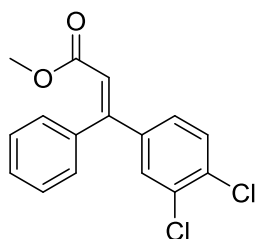
Gradientová eluce (HX:EtOAc (8:2) → HX:EtOAc (3:7)), výtěžek 53 %, bílá amorfnní látka,  $M = 190,20$ ,  $R_f = 0,15$  (HX:EtOAc = 1:1, UV/Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.12 (dd,  $J = 7.8, 1.2$  Hz, 1H, ArH), 7.64 – 7.56 (m, 2H, ArH), 7.49 – 7.44 (m, 1H, ArH), 6.39 (t,  $J = 6.6$  Hz, 1H, =CH), 5.11 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O), 4.46 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>O), 1.79 (bs, 1H, OH); **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  164.50, 137.65, 134.05, 130.41, 129.04, 128.62, 128.54, 123.48, 123.00, 66.07, 58.69; **IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  690, 751, 1018, 1047, 1129, 1242, 1271, 1293, 1427, 1463, 1604, 1662, 1686, 2875, 2930, 3071, 3478 cm<sup>-1</sup>; **LRMS** (APCI<sup>+</sup>)  $m/z$  (rel. intenzita) 191.0 [M+H]<sup>+</sup> (100), 173.0 (60), 145.1 (37), 115.1 (16); **HRMS** (TOF-ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  pro C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> vypočteno 191.0708, nalezeno 191.0709.



**191h**

Reakční směs byla zahřívána na 90 °C po dobu 270 minut. Po extrakci dle předpisu byly navíc spojené vodné fáze reextrahovány EtOAc (25 ml). Po zpracování provedená sloupcová chromatografie poskytla odpovídající pevný produkt, který byl ještě 3× promyt chlazeným hexanem (4 °C, 3× 2 ml).

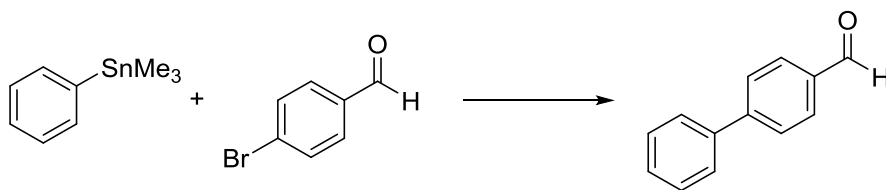
Gradientová eluce (HX:EtOAc (7:3) → HX:EtOAc (4:6)), výtěžek 50 %, nažloutlá amorfnní látka,  $M = 235,20$ ,  $R_f = 0,33$  (HX:EtOAc = 3:7, UV/Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.61 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H, ArH), 8.45 (dd,  $J = 8.7, 2.5$  Hz, 1H, ArH), 8.06 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H, ArH), 6.74 – 6.63 (m, 1H, =CH), 5.25 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O), 5.22 – 5.14 (m, 1H, OH), 4.36 – 4.24 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO) δ 162.76, 147.27, 143.53, 136.19, 128.36, 125.75, 125.01, 124.66, 124.18, 66.15, 57.79; IR (ATR)  $\nu_{max}$  753, 1026, 1053, 1126, 1261, 1346, 1519, 1607, 1705, 2822, 2890, 2942, 3079, 3504 cm<sup>-1</sup>; LRMS (APCI<sup>+</sup>)  $m/z$  (rel. intenzita) 236.0 [M+H]<sup>+</sup> (100), 218.0 (61), 190.1 (35); HRMS (TOF-ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  pro C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>5</sub><sup>+</sup> vypočteno 236.0559, nalezeno 236.0565.



**191ch**

Bylo použito 1,5 ekv. organocíníčitě sloučeniny. Reakční směs byla zahřívána po dobu 4 hodin. Po zpracování provedená sloupcová chromatografie poskytla odpovídající produkt.

Gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (95:5)), výtěžek 96 %, bezbarvý olej,  $M = 307,17$ ,  $R_f = 0,30$  (HX:EtOAc = 9:1, UV/Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.43 – 7.36 (m, 5H, ArH), 7.20 – 7.16 (m, 2H, ArH), 7.12 (dd,  $J = 8.4, 2.1$  Hz, 1H, ArH), 6.34 (s, 1H, =CH), 3.62 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165.89, 154.36, 140.81, 137.64, 133.63, 132.77, 130.33, 129.98, 128.99, 128.67, 128.13, 127.42, 118.09, 51.41; IR (ATR)  $\nu_{max}$  700, 1028, 1168, 1190, 1387, 1433, 1468, 1621, 1727, 2948, 3025 cm<sup>-1</sup>; LRMS (APCI<sup>+</sup>)  $m/z$  (rel. intenzita) 311.0 [M+H]<sup>+</sup> (10), 309.0 [M+H]<sup>+</sup> (69), 307.1 [M+H]<sup>+</sup> (100), 275.0 (13); HRMS (TOF-ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  pro C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> vypočteno 307.0293, nalezeno 307.0297.

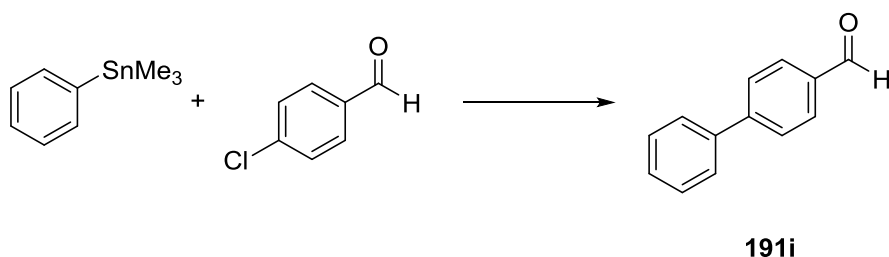


**191i**

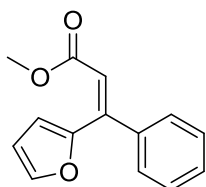
Bylo použito 1,4 ekv. organocíníčitě sloučeniny. Reakční směs byla zahřívána na 100 °C po dobu 7,33 hodin. Po zpracování provedená sloupcová chromatografie poskytla odpovídající produkt.

Gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (97:3)), výtěžek 80 %, bílá amorfnní látka, M = 182,22, R<sub>f</sub> = 0,35 (HX:EtOAc = 9:1, UV/Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.06 (s, 1H, COH), 7.99 – 7.93 (m, 2H, ArH), 7.78 – 7.73 (m, 2H, ArH), 7.67 – 7.62 (m, 2H, ArH), 7.52 – 7.46 (m, 2H, ArH), 7.45 – 7.40 (m, 1H, ArH); **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 191.87, 147.15, 139.67, 135.16, 130.23, 128.98, 128.43, 127.65, 127.33; **IR** (ATR) ν<sub>max</sub> 698, 764, 838, 1169, 1215, 1604, 1701, 2743, 3032, 3062 cm<sup>-1</sup>; **LRMS** (APCI<sup>+</sup>) m/z (rel. intenzita) 183.1 [M+H]<sup>+</sup> (100), 155.1 (38); **HRMS** (TOF-ESI<sup>+</sup>) m/z pro C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>O<sup>+</sup> vypočteno 183.0810, nalezeno 183.0803. Údaje jsou v souladu s daty uvedenými v literatuře.<sup>175</sup>

Při využití stejného protokolu, kde bylo do směsi navíc přidáno 300 % LiCl, se reakční doba snížila na 5 hodin při vyšším výtěžku 91 %.



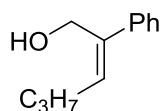
Bylo použito 1,4 ekv. organocíníčitě sloučeniny a 300 % LiCl. Reakční směs byla zahřívána na 140 °C po dobu 6,5 hodin. Po zpracování provedená sloupcová chromatografie poskytla odpovídající produkt (viz výše) ve výtěžku 60 %. Pokud byla reakce provedena s vyšším množstvím Pd černi (4 %), výtěžek se zvýšil na 74 %.



**191j**

Reakční směs byla zahřívána po dobu 12 minut. Po zpracování provedená sloupcová chromatografie poskytla odpovídající produkt.

Gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (96:4)), výtěžek 96 %, nažloutlý olej, M = 228,25, R<sub>f</sub> = 0,35 (HX:EtOAc = 9:1, UV/Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.50 (dd, J = 1.8, 0.6 Hz, 1H, ArH), 7.43 – 7.35 (m, 5H, ArH), 6.72 (dd, J = 3.4, 0.7 Hz, 1H, ArH), 6.50 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H, ArH), 6.01 (s, 1H, =CH), 3.77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.53, 150.65, 143.66, 142.77, 139.41, 129.27, 128.75, 128.27, 116.86, 115.02, 111.48, 51.51; **IR** (ATR) ν<sub>max</sub> 699, 748, 772, 1017, 1166, 1270, 1479, 1610, 1723, 3027, 3060 cm<sup>-1</sup>; **LRMS** (APCI<sup>+</sup>) m/z (rel. intenzita) 229.1 [M+H]<sup>+</sup> (100), 197.1 (92); **HRMS** (TOF-ESI<sup>+</sup>) m/z pro C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> vypočteno 229.0865, nalezeno 229.0861.

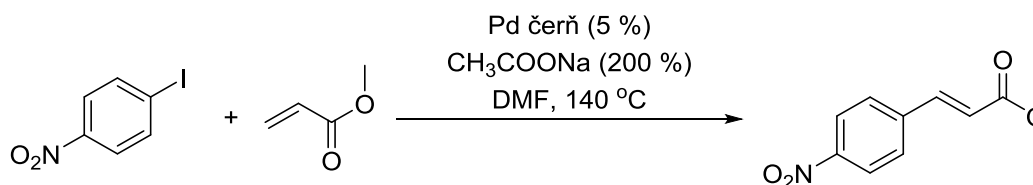


**191k**

Bylo použito 1,1 ekv. organocíníčitě sloučeniny. Reakční směs byla zahřívána po dobu 4,5 hodin. Po zpracování provedená sloupcová chromatografie poskytla odpovídající produkt.

Gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (9:1)), výtěžek 12 %, bezbarvý olej,  $M = 176,26$ ,  $R_f = 0,33$  (HX:EtOAc = 8:2, UV/Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.47 – 7.43 (m, 2H, ArH), 7.37 – 7.32 (m, 2H, ArH), 7.28 – 7.24 (m, 1H, ArH), 5.90 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H, =CH), 4.59 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 2.28 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.56 – 1.44 (m, 3H, CH<sub>2</sub>+OH), 0.98 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 140.95, 138.83, 132.54, 128.48, 127.06, 126.30, 59.76, 30.40, 23.02, 13.83; IR (ATR)  $\nu_{\max}$  697, 765, 998, 1457, 1600, 2871, 2929, 2958, 3022, 3059, 3326 cm<sup>-1</sup>; LRMS (APCI)  $m/z$  (rel. intenzita) 159.1 [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> (76), 117.1 (100).

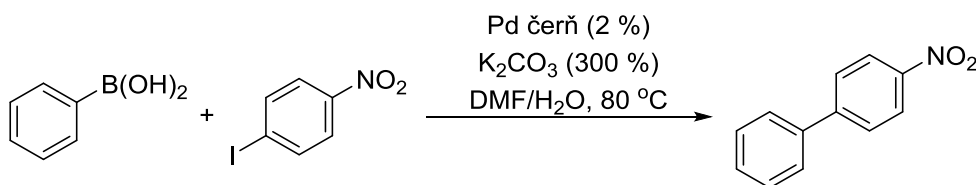
#### 5.2.2.9. Aplikace vyvinuté metodologie – ostatní couplingy



**194**

Jodovaný nitrobenzen (0,25 g, 1,0 mmol) a methyl-akrylát (0,14 ml, 1,5 mmol) byly rozpuštěny v DMF (2,5 ml). K roztoku byla přidána Pd čerň (0,005 g, 0,05 mmol) a CH<sub>3</sub>COONa (0,16 g, 2,0 mmol). Směs byla zahřívána na teplotu 140 °C po dobu 60 minut. Následně byla vyňata z lázně a po ochlazení vlita do dělicí nálevky obsahující HX (25 ml) a H<sub>2</sub>O (25 ml). Po extrakci byla vodná fáze reextrahována HX (25 ml) a spojené organické fáze vysušeny pomocí Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Sloupcová chromatografie poskytla odpovídající produkt.

Gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (9:1)), výtěžek 49 %, bílá pevná látka,  $M = 207,19$ ,  $R_f = 0,38$  (HX:EtOAc = 7:3, UV/Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.27 – 8.21 (m, 2H, ArH), 7.71 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H, =CH), 7.69 – 7.65 (m, 2H, ArH), 6.56 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H, =CH), 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.41, 148.49, 141.85, 140.44, 128.60, 124.14, 122.06, 52.04. Údaje jsou v souladu s daty uvedenými v literatuře.<sup>176</sup>



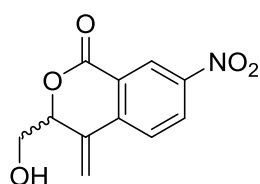
**195b**

Jodovaný nitrobenzen (0,13 g, 0,5 mmol) a fenyloboronová kyselina (0,092 g, 0,75 mmol) byly rozpuštěny ve směsi DMF (2,25 ml) a H<sub>2</sub>O (0,25 ml). K roztoku byla přidána Pd čerň (0,001 g, 0,01 mmol)

a  $K_2CO_3$  (0,21 g, 1,5 mmol). Směs byla zahřívána na teplotu 80 °C po dobu 5 hodin. Následně byla vyňata z lázně a po ochlazení vlita do dělicí nálevky obsahující  $Et_2O$  (25 ml) a  $H_2O$  (25 ml). Po extrakci byla vodná fáze reextrahována  $Et_2O$  (25 ml) a spojené organické fáze vysušeny pomocí  $Na_2SO_4$ . Sloupcová chromatografie poskytla odpovídající produkt.

Gradientová eluce ( $HX \rightarrow HX:EtOAc$  (9:1)), výtěžek 98 %, mírně nažloutlá pevná látka,  $M = 199,21$ ,  $R_f = 0,48$  ( $HX:EtOAc = 9:1$ ,  $UV/Ce(SO_4)_2$ );  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.32 – 8.28 (m, 2H, ArH), 7.77 – 7.72 (m, 2H, ArH), 7.66 – 7.60 (m, 2H, ArH), 7.53 – 7.48 (m, 2H, ArH), 7.48 – 7.43 (m, 1H, ArH);  $^{13}C$  NMR (126 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  147.60, 147.07, 138.75, 129.12, 128.88, 127.77, 127.35, 124.07; IR (ATR)  $\nu_{max}$  752, 854, 1345, 1514, 2855, 2928, 3080  $cm^{-1}$ . Údaje jsou v souladu s daty uvedenými v literatuře.<sup>177</sup>

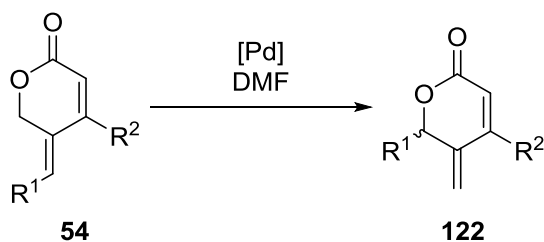
### 5.2.3. Intramolekulární allylová transpozice



198

Tato látka byla izolována jako vedlejší produkt v couplingu katalyzovaném Pd černí (viz část 5.2.2.6.).

Gradientová eluce ( $HX:EtOAc$  (3:7)  $\rightarrow$   $HX:EtOAc$  (4:6)), výtěžek 10 %, nažloutlá pevná látka,  $M = 235,19$ ,  $R_f = 0,38$  ( $HX:EtOAc = 8:2$ ,  $UV/Ce(SO_4)_2$ );  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.97 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H, ArH), 8.44 (dd,  $J_1 = 8.6$  Hz,  $J_2 = 2.4$  Hz, 1H, ArH), 7.82 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H, ArH), 6.06 (s, 1H, =CH), 5.68 (s, 1H, =CH), 5.22 (t,  $J = 4.8$  Hz, 1H, OCH), 4.03 – 3.92 (m, 2H,  $OCH_2$ ), 2.07 (bs, 1H, OH);  $^{13}C$  NMR (126 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  161.85, 148.19, 141.46, 134.34, 128.29, 125.68, 124.98, 124.61, 118.61, 81.55, 65.01; IR (ATR)  $\nu_{max}$  713, 853, 1044, 1120, 1135, 1252, 1345, 1532, 1608, 198, 2930, 3107, 3432  $cm^{-1}$ .

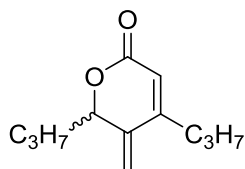


54

122

**Obecná metoda pro provádění allylové transpozice:** Výchozí lakton (1,0 mmol) byl spolu s katalyzátorem (0,030 mmol) ve vyžíhané baňce naplněné argonem rozpuštěn v bezvodém DMF (1 ml). Reakční směs pak byla ponořena do lázně předehřáté na definovanou teplotu. Po příslušné době byla baňka z lázně vyňata a reakce ukončena přidávkem nasyc. roztoku  $NH_4Cl$  (5 ml). Po vychladnutí na r.t. byla extrahována  $EtOAc$  (20 ml), organická vrstva byla filtrována a vysušena pomocí  $Na_2SO_4$ . Provedená sloupcová chromatografie pak poskytla pořadovaný produkt.

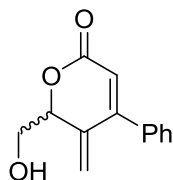




**122aa**

Jako katalyzátor byl využit Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> a reakce byla zahřívána na 120 °C po dobu 240 minut.

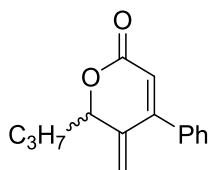
Gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (95:5)), výtěžek 47 %, žlutý olej, M = 194,27, R<sub>f</sub> = 0,43 (HX:EtOAc = 8:2, UV/Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.80 (s, 1H, CH, =CH), 5.47 (s, 1H, CH, =CH), 5.29 (t, J = 1.4 Hz, 1H, =CH), 4.96 – 4.86 (m, 1H, CH), 2.45 – 2.25 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.93 – 1.30 (m, 6H, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 1.01 – 0.89 (m, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163.96, 153.63, 139.61, 116.29, 115.15, 80.97, 37.86, 33.61, 20.78, 18.38, 13.78, 13.62; IR (ATR) ν<sub>max</sub> 1034, 1227, 1394, 1466, 1598, 1639, 1713, 2874, 2935, 2961 cm<sup>-1</sup>; LRMS (APCI) m/z (rel. intenzita) 195.6 [M+H]<sup>+</sup> (97), 167.6 [M+H-CO]<sup>+</sup> (55), 149.6 [M+H-(CO+H<sub>2</sub>O)]<sup>+</sup> (100). Ze směsi bylo také izolováno nezanedbatelné množství výchozí látky (výtěžek 23 %).



**122chb**

Jako katalyzátor byl využit Pd(TFP)<sub>4</sub> a reakce byla zahřívána na 90 °C po dobu 90 minut.

Isokratická eluce (HX:Et<sub>2</sub>O (25:75)), výtěžek 86 %, zelená amorfnní látka, M = 216,24, R<sub>f</sub> = 0,50 (HX:EtOAc = 3:7, UV/Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.52 – 7.41 (m, 5H, ArH), 5.96 (d, J = 1.6 Hz, 1H, =CH), 5.68 (t, J = 1.6 Hz, 1H, =CH), 5.33 (s, 1H, =CH), 5.23 (t, J = 5.8 Hz, 1H, CH), 5.13 (t, J = 5.1 Hz, 1H, OH), 3.74 (t, J = 5.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OH); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO) δ 169.75, 159.81, 143.58, 142.13, 136.64, 135.47, 135.43, 128.30, 122.65, 88.21, 70.67; IR (ATR) ν<sub>max</sub> 1051, 1234, 1262, 1446, 1631, 1692, 2855, 2926, 3026, 3431 cm<sup>-1</sup>; LRMS (APCI) m/z (rel. intenzita) 217.1 [M+H]<sup>+</sup> (100), 171.1 (62).

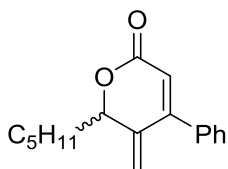


**122ab**

Jako katalyzátor byl využit Pd(TFP)<sub>4</sub> a reakce byla zahřívána na 90 °C po dobu 210 minut.

Gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (9:1)), výtěžek 63 %, naoranžovělý olej, M = 228,29, R<sub>f</sub> = 0,50 (HX:EtOAc = 8:2, UV/Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>), [α]<sup>25</sup><sub>D</sub> = 4.69 (c 0.05, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.48 – 7.41 (m, 3H, ArH), 7.40 – 7.37 (m, 2H, ArH), 6.03 – 5.99 (m, 1H, =CH), 5.51 (t, J = 1.4 Hz, 1H, =CH), 5.38 (s, 1H, =CH), 5.07 – 5.02 (m, 1H, CHO), 2.05 – 1.96 (m, 1H, CH), 1.86 – 1.78 (m, 1H, CH), 1.62 – 1.46 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.00 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.10, 153.35, 139.59, 135.83, 129.98,

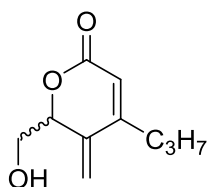
128.721, 128.716, 120.37, 116.25, 81.38, 36.86, 18.60, 13.75; **IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  699, 761, 1031, 1223, 1382, 1447, 1589, 1712, 2872, 2927, 2959, 3067  $\text{cm}^{-1}$ ; **LRMS** (APCI<sup>+</sup>)  $m/z$  (rel. intenzita) 229.1 [M+H]<sup>+</sup> (100), 211.1 (23), 201.1 (15), 183.1 (38); **HRMS** (TOF-ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  pro C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>Na<sup>+</sup> vypočteno 251.1048, nalezeno 251.1044. Ze směsi bylo také izolováno nezanedbatelné množství výchozí látky (výtěžek 30 %).



**122bb**

Jako katalyzátor byl využit Pd(TFP)<sub>4</sub> a reakce byla zahřívána na 90 °C po dobu 210 minut nebo Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> a reakce byla zahřívána na 120 °C po dobu 60 minut.

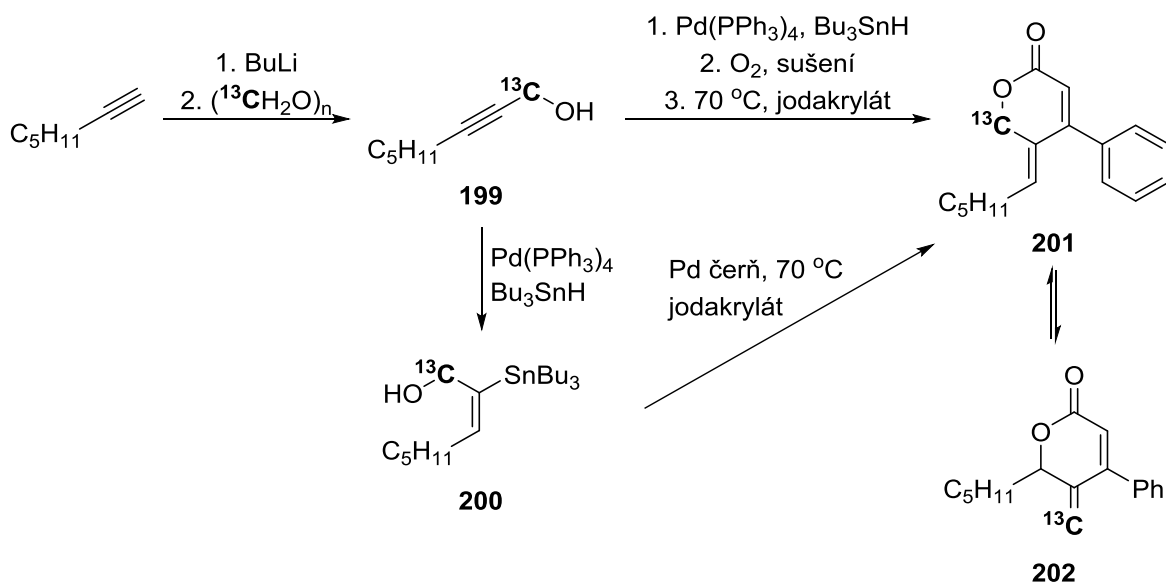
Gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (9:1)), výtěžek 65 % (pro Pd(TFP)<sub>4</sub>) a 64 % (pro Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>), nazelenalý olej, M = 256,34, R<sub>f</sub> = 0,55 (HX:EtOAc = 8:2), UV/Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>,  $[\alpha]_D^{25} = 2.82$  (c 0.05, CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.48 – 7.41 (m, 3H, ArH), 7.40 – 7.36 (m, 2H, ArH), 6.03 – 6.01 (m, 1H, =CH), 5.54 – 5.50 (m, 1H, =CH), 5.38 (s, 1H, =CH), 5.03 (t,  $J = 6.9$  Hz, 1H, CHO), 2.05 – 1.96 (m, 1H, CH), 1.89 – 1.80 (m, 1H, CH), 1.59 – 1.51 (m, 1H, CH), 1.51 – 1.41 (m, 1H, CH), 1.39 – 1.32 (m, 4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 0.99 – 0.82 (m, 3H, CH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  164.13, 153.35, 139.56, 135.82, 129.98, 128.722, 128.716, 120.43, 116.22, 81.66, 34.71, 31.38, 24.98, 22.47, 13.95; **IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  698, 872, 924, 1032, 1224, 1383, 1447, 1635, 1712, 2859, 2930, 3075  $\text{cm}^{-1}$ ; **LRMS** (TOF-Cl<sup>+</sup>)  $m/z$  (rel. intenzita) 257.2 [M+H]<sup>+</sup> (100), 211.2 (9); **HRMS** (TOF-ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  pro C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> vypočteno 257.1542, nalezeno 257.1546. Ze směsi bylo také izolováno nezanedbatelné množství výchozí látky (výtěžek 31 % pro Pd(TFP)<sub>4</sub> a 30 % pro Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>).



**122cha**

Gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (6:4)), M = 182,22, R<sub>f</sub> = 0,20 (HX:EtOAc = 1:1, UV/Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.80 (s, 1H, =CH), 5.58 (s, 1H, =CH), 5.39 (s, 1H, =CH), 5.02 (s, 1H, CHO), 3.91– 3.69 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O), 2.35 (q,  $J = 8.1$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.60 – 1.52 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.95 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  163.58, 154.25, 136.21, 116.58, 115.97, 81.48, 65.55, 33.38, 20.72, 13.72.

#### **Experiment s <sup>13</sup>C značenou molekulou 201:**



### 199

Hept-1-yn (1,31 ml, 10,0 mmol) byl ve vyžíhané baňce naplněné argonem rozpuštěn v bezvodém THF (13 ml) a ochlazen na  $-78\text{ }^\circ C$ . Poté byla přikapáno BuLi (2,5M roztok v hexanu, 4,2 ml, 10,5 mmol) a chlazení bylo vypjato. Poté co směs dosáhla teploty  $-25\text{ }^\circ C$ , byl najednou přisypán sušený  $^{13}C$  obohacený paraformaldehyd (0,62 g, 20,0 mmol) a směs byla ponechána ohřát na r.t. Po 2 hodinách míchání byla reakce ukončena opatrným přidavkem nasyc. roztoku  $NH_4Cl$  (10 ml). Po 10 minutách byla směs extrahována  $Et_2O$  (40 ml) a vodná fáze reextrahována  $Et_2O$  (30 ml). Spojené organické fáze byly vysušeny pomocí  $Na_2SO_4$  a sloupcová chromatografie poskytla odpovídající produkt.

Gradientová eluce (HX  $\rightarrow$  HX:EtOAc (9:1)), výtěžek 72 %, bezbarvý olej,  $M = 127,19$ ,  $R_f = 0,35$  (HX:EtOAc = 8:2, UV/ $Ce(SO_4)_2$ );  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  4.43 – 4.05 (m,  $J_{13C} = 147.7$  Hz, 2H,  $CH_2O$ ), 2.25 – 2.16 (m, 2H,  $CH_2$ ), 1.73 – 1.65 (m, 1H, OH), 1.54 – 1.46 (m, 2H,  $CH_2$ ), 1.40 – 1.26 (m, 4H,  $(CH_2)_2$ ), 0.89 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H,  $CH_3$ );  $^{13}C$  NMR (126 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  86.59 (d,  $J = 12.7$  Hz), 78.22 (d,  $J = 74.3$  Hz), 51.36 ( $^{13}C$ , cca 1 % tohoto signálu je štěpeno: d,  $J = 74.3$  Hz), 31.00, 28.26, 22.16, 18.66 (d,  $J = 1.8$  Hz), 13.91; IR (ATR)  $\nu_{max}$  992, 1132, 1379, 1459, 2220, 2860, 2933, 2956, 3302  $cm^{-1}$ ; HRMS (TOF-ESI $^+$ )  $m/z$  pro  $C_7^{13}CH_{14}ONa^+$  vypočteno 150.0976, nalezeno 150.0974.

### 200

Byl využit obecný postup hydrostannylace (viz část 5.2.2.3.).

Gradientová eluce (HX  $\rightarrow$  HX:EtOAc (98:2)), výtěžek 14 %, lehce nažloutlý olej,  $M = 418,26$ ,  $R_f = 0,70$  (HX:EtOAc = 9:1,  $Ce(SO_4)_2$ );  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  5.65 – 5.46 (m, 1H, =CH), 4.55 – 4.14 (m,  $J_{13C} = 141.3$  Hz, 2H,  $O^{13}CH_2$ ), 2.07 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H, = $CHCH_2$ ), 1.56 – 1.41 (m, 6H,  $(CH_2)_3$ ), 1.41 – 1.22 (m, 12H,  $(CH_2)_6$ ), 0.97 – 0.81 (m, 18H,  $(CH_3)_4 + (CH_2)_3$ );  $^{13}C$  NMR (126 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  145.09 (d,  $J = 39.8$  Hz), 140.67 ( $J_{Sn} = 19.7$  Hz), 63.64 ( $^{13}C$ , cca 1 % tohoto signálu je štěpeno: d,  $J = 23.9$  Hz), 31.47, 29.40 (d,  $J = 6.2$  Hz), 29.24, 29.21 ( $J_{Sn} = 19.5$  Hz), 27.38 ( $J_{119Sn} = 57.7$  Hz,  $J_{117Sn} = 55.3$  Hz), 22.53, 14.04, 13.71, 10.02 ( $J_{119Sn} = 337.0$  Hz,  $J_{117Sn} = 322.0$  Hz); IR (ATR)  $\nu_{max}$  689, 961, 1001, 1376, 1464, 1611, 2854, 2871, 2924, 2956, 3414  $cm^{-1}$ .

### 201

Byla využita totožná procedura jako pro neznačenou molekulu (viz část 5.2.2.7.), ale v tomto případě byl použit přebytek jodakrylátu (1,2 ekv.). Po zpracování provedená sloupcová chromatografie poskytla odpovídající produkt.

Gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (92:8)), výtěžek 55 %, bílá amorfnní látka, M = 257,34, R<sub>f</sub> = 0,43 (HX:EtOAc = 8:2, UV/Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.46 – 7.40 (m, 3H, ArH), 7.37 – 7.33 (m, 2H, ArH), 5.92 – 5.84 (m, 2H, (=CH)<sub>2</sub>), 5.09 (d, J = 149.1 Hz, 2H, <sup>13</sup>CH<sub>2</sub>O), 2.22 (q, J = 7.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.45 – 1.35 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.34 – 1.23 (m, 4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 0.88 (t, J = 7.0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.89 (d, J = 1.9 Hz), 156.16 (d, J = 2.1 Hz), 139.31 (d, J = 3.6 Hz), 135.99 (d, J = 1.9 Hz), 129.76, 128.92, 128.60, 127.83 (d, J = 45.1 Hz), 114.59 (d, J = 2.4 Hz), 66.36 (<sup>13</sup>C, cca 1 % tohoto signálu je štěpeno: d, J = 44.5 Hz), 31.40, 28.66, 28.40 (d, J = 3.9 Hz), 22.34, 13.90; IR (ATR) ν<sub>max</sub> 707, 770, 1026, 1222, 1352, 1449, 1639, 1703, 2857, 2922, 3050 cm<sup>-1</sup>; LRMS (APCI<sup>+</sup>) m/z (rel. intenzita) 258.1 [M+H]<sup>+</sup> (100), 212.1 (10); HRMS (TOF-ESI<sup>+</sup>) m/z pro C<sub>16</sub><sup>13</sup>CH<sub>21</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> vypočteno 258.1575, nalezeno 258.1585.

## 202

Byla využita obecná metoda pro intramolekulární allylovou transpozici (*vide supra*). Jako katalyzátor byl použit Pd(TFP)<sub>4</sub> a reakce byla zahřívána na 90 °C po dobu 210 minut. Po zpracování provedená sloupcová chromatografie poskytla odpovídající produkt.

Gradientová eluce (HX → HX:EtOAc (9:1)), výtěžek 65 %, žlutý olej, M = 257,34, R<sub>f</sub> = 0,58 (HX:EtOAc = 8:2, UV/Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>), [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = 0<sup>o</sup> (14.0 mg / 1 mL; CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.48 – 7.41 (m, 3H, ArH), 7.40 – 7.36 (m, 2H, ArH), 6.01 (d, J = 1.5 Hz, 1H, =CH), 5.60 (d, J = 64.6 Hz, 1H, =<sup>13</sup>CH), 5.28 (d, J = 67.3 Hz, 1H, =<sup>13</sup>CH), 5.03 (q, J = 6.6 Hz, 1H, CH), 2.06 – 1.95 (m, 1H, CH), 1.89 – 1.79 (m, 1H, CH), 1.60 – 1.51 (m, 1H, CH), 1.51 – 1.40 (m, 1H, CH), 1.40 – 1.30 (m, 4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 0.96 – 0.86 (m, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.14, 153.36, 139.53 (d, J = 73.2 Hz), 135.82, 129.98, 128.714, 128.710, 120.43 (<sup>13</sup>C, cca 1 % tohoto singálu je štěpeno: d, J = 73.0 Hz), 116.21 (d, J = 5.2 Hz), 81.66 (d, J = 3.9 Hz), 34.71 (d, J = 2.1 Hz), 31.38, 24.98, 22.47, 13.95; IR (ATR) ν<sub>max</sub> 699, 776, 1032, 1223, 1382, 1447, 1617, 1711, 2859, 2930, 2954, 3065 cm<sup>-1</sup>; LRMS (APCI<sup>+</sup>) m/z (rel. intenzita) 258.1 [M+H]<sup>+</sup> (100), 212.1 (13); HRMS (TOF-ESI<sup>+</sup>) m/z pro C<sub>16</sub><sup>13</sup>CH<sub>21</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> vypočteno 258.1575, nalezeno 258.1588.

### 5.2.4. Příprava katalyzátorů

Katalyzátory, které nebyly komerčně dostupné nebo byly cíleně syntetizovány byly připraveny dle procedur uvedených v literatuře.<sup>178</sup>

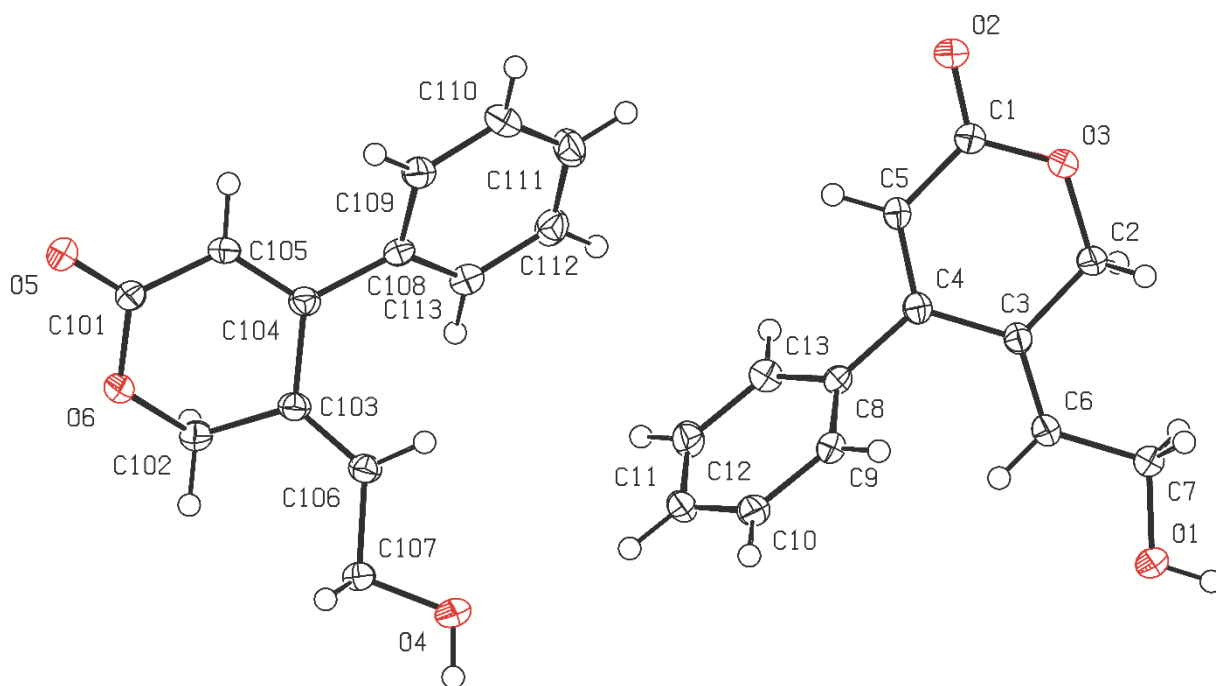
### 5.3. Detaily krystalografického měření látky 54chb

XRC data pro bezbarvé krystaly látky **54chb** byly získány při 150 K za použití chladícího zařízení Oxford Cryostream na Nonius KappaCCD difraktometru s MoKα radiací (λ = 0,71073 Å), grafitovým monochromátorem a φ a χ skenovacím módem. Redukce dat byla provedena s využitím DENZO-SMN.<sup>179</sup> Absorpce byla upravena pomocí metody integrace.<sup>180</sup> Struktury byly určeny přímou metodou (Sir92)<sup>181</sup> a korigovány maticovou metodou nejmenších čtverců založenou na F2 (SHELXL97).<sup>182</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 Hiso(H) = 1,2 Ueq (pivovní atom) nebo 1,5 Ueq pro methylovou skupinu s C-H = 0,96, 0,98 a 0,93 Å pro methyl, methin, allyl resp. atom vodíku na aromatickém jádře. Krystalografická data byla uložena v CCDC pod číslem CCDC 1027841 a je možné je získat bez poplatku na následující adrese:

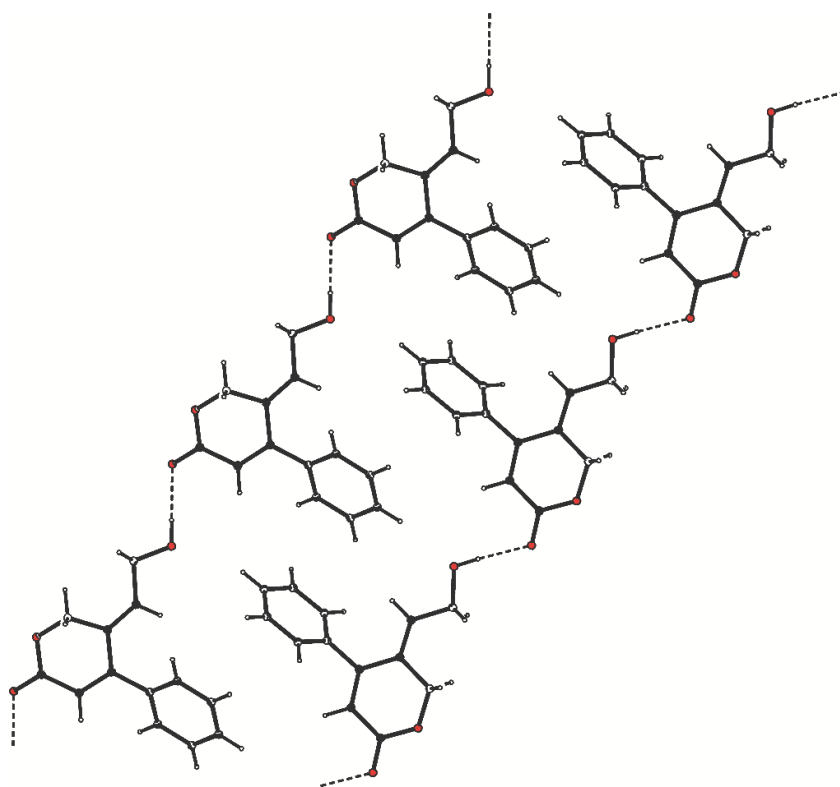
the Director, CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EY, UK (fax: +44-1223-336033; e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk or <http://www.ccdc.cam.ac.uk>).

Krystalografická data pro **54chb**: C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>, M = 216.23, triklinická, *P*-1, *a* = 9.5620(5), *b* = 10.2591(6), *c* = 10.6180(3) Å, α = 87.713(4), β = 85.512(4), γ = 88.206(5)°, Z = 4, V = 1037.15(9) Å<sup>3</sup>, D<sub>c</sub> = 1.385 g.cm<sup>-3</sup>, μ = 0.098 mm<sup>-1</sup>, T<sub>min</sub>/T<sub>max</sub> = 0.976/ 0.987; -12 ≤ *h* ≤ 12, -13 ≤ *k* ≤ 13, -13 ≤ *l* ≤ 13; 18403 reflexí měřeno (θ<sub>max</sub> = 27.5 °), 4730 nezávislých (R<sub>int</sub> = 0.0314), 3719 s *I* > 2σ(*I*), 289 parametrů, *S* = 1.067, *R*1(pozor. data) = 0.0465, *wR*2(všechna data) = 0.1018; max., min. residuální elektronová hustota = 0.259, -0.257 eÅ<sup>-3</sup>.

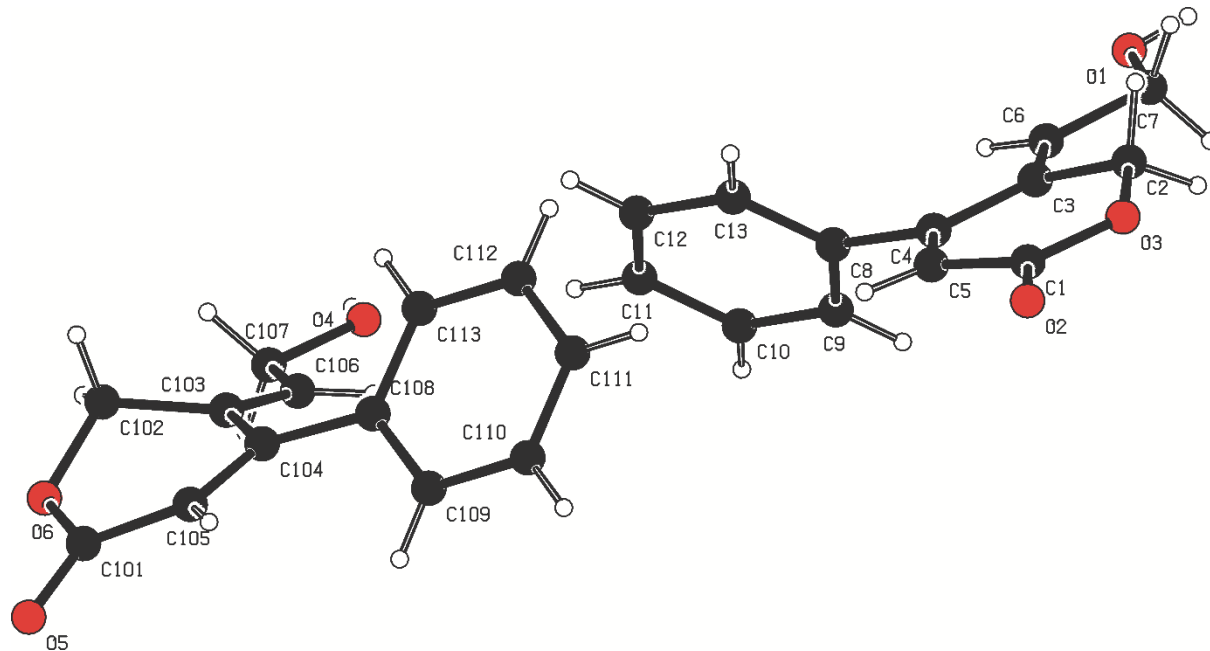
Molekulární struktura **54chb**, ORTEP, 50% pravděpodobnostní úroveň, vybrané meziatomární vzdálenosti (Å): O5 C101 1.217(2), O3 C1 1.336(2), O3 C2 1.434(2), O6 C101 1.3406(19), O6 C102 1.4571(19), C8 C13 1.388(2), C8 C9 1.394(2), C8 C4 1.486(2), O2 C1 1.2212(19), O1 C7 1.415(2), C103 C106 1.333(2), C103 C104 1.473(2), C103 C102 1.498(2), C101 C105 1.460(2), C106 C107 1.499(2), C5 C4 1.347(2), C5 C1 1.453(2), C3 C6 1.338(2), C3 C4 1.458(2), C3 C2 1.498(2), C111 C112 1.383(3), C113 C112 1.388(2), C104 C105 1.344(2), C110 C111 1.383(2), C110 C109 1.385(2).



Vodíkové vazby ve **54chb**; O1...O2 2.7753(17)Å, 176.6°, O4...O5 2.8160(17)Å, 173.2°.



Porovnání dvou typů struktury **54chb** v mřížce

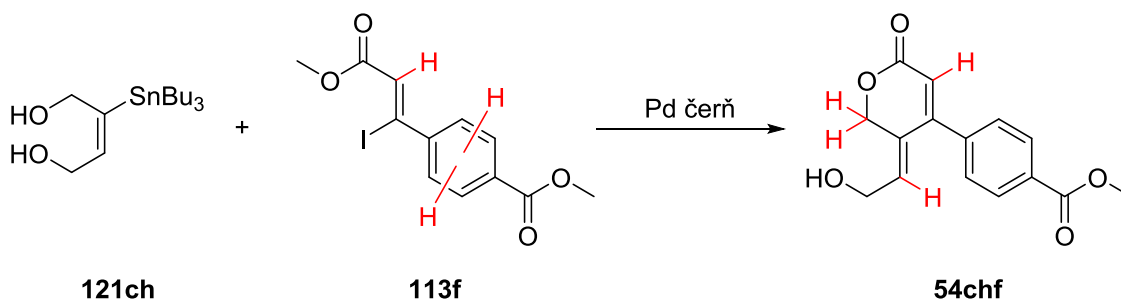


Pomocí XRC byly identifikovány 2 typy prostorové struktury **54chb**, které tvoří triklinickou krystalovou mřížku. Každá z obou typů tvoří svůj vlastní 1D lineární řetězec spojený vodíkovými můstky volných OH skupin a karbonylových funkcí. Hlavní rozdíl mezi nimi nacházíme na úrovni supramolekulární struktury.

Z molekulární struktury je patrné, že v konformeru vlevo atom C102 výrazně vystupuje z roviny heterocyklu definované atomy C101, C104 a C105 (17.7(3)°) a podobně je patrná i torze allylového exocyklického uskupení z téže roviny (27.5(2)°). Konformer vpravo pak vykazuje mnohem vyšší míru planarity a konjugace. Ačkoliv literatura obsahuje XRC struktury řady obdobných látek,<sup>17,20,42,183</sup> toto je první náhled na sloučeniny obsahující nenasycený laktonový kruh s přímo připojeným exocyklickým allylovým fragmentem.

## 5.4. Postupy použité při mechanistických studiích

### 5.4.1. Relativní kinetická křivka – NMR experiment



Vybrané diagnostické signály:

- jodakrylát **113f** – 7.8 ppm (dublet), 6.95 ppm (singlet).
- produkt **54chf** – 5.9-6.0 ppm (singlet a triplet) a 5.25 ppm (singlet).
- referenční signály – 2.95 a 2.80 ppm (singlety) – odpovídají zbytkovému DMF

Vlastní experiment probíhal následovně:

Oba reagenty byly přesně naváženy do NMR kyvety spolu s palladiovou čerň (**113f**: 0,2000 mmol, 0,06922 g; **121ch**: 0,2400 mmol, 0,09052 g; **Pd čerň**: 0,001 – 0,020 mmol, 0,00011 – 0,00213 g). Posléze bylo přidáno 600  $\mu$ l DMF-*d*<sub>7</sub> a směs byla v kyvetě důkladně promísena. Posléze bylo provedeno první měření <sup>1</sup>H NMR před započítáním reakce. Následně byl vzorek v sondě zahřát na 70 °C při frekvenci rotace 0 nebo 20 Hz a každých 10 minut bylo měřeno <sup>1</sup>H NMR spektrum. V jednom případě bylo zahřívání reakční směsi v sondě v průběhu měření vypjato (po 100 minutách).

Úbytek výchozí látky vzhledem k nárůstu koncentrace produktu:

$$c(\mathbf{113f}) = \frac{n(\text{jodakrylát})}{n(\text{jodakrylát}) + n(\text{produkt})}$$

Každý typ experimentu byl proveden dvakrát nezávisle na sobě. Výsledné průměrné hodnoty byly posléze vynášeny do grafu v závislosti na čase.

### 5.4.2. Absolutní kinetická křivka – HPLC experiment

- Všechny reagenty byly naváženy do baňky opatřené magnetickým míchadlem (**113g**: 4,00 mmol, 1,33 g; **121ch**: 4,80 mmol, 1,81 g; **Pd čerň**: 0,080 mmol, 0,0085 g; DMF: 12 ml) a směs byla za stálého míchání (350 ot./min.) zahřáta na 70 °C.
- Po 90 minutách byla směs rozdělena na 4 části. Experiment **A** byl filtrován přes PTFE filtr (100 nm). Experiment **B** byl pouze přenesen do samostatné baňky a byla k němu přidána elementární rtuť (300 ekv.). Experiment **C** byl filtrován obdobně jako **A** (100 nm) a posléze

k němu byla přidána elementární rtuť (300 ekv.) a experiment **D** byl ponechán beze změny jako kontrolní. Všechny experimenty byly nadále zahřívány na 70 °C při stejné hodnotě otáček magnetického míchadla.

- 3) Tato série experimentů byla provedena dvakrát a výsledné křivky jsou sestrojeny z průměrů takto naměřených hodnot.
- 4) Vzorek na HPLC byl odebrán vždy po 15 minutách (s výjimkou 150. minuty v jednom z runů, kde byl tento odebrán se zpožděním ve 158. minutě).
- 5) Pro HPLC analýzu bylo vždy odebráno 10 µl, které byly zředěny 1 ml MeOH a výsledný roztok dále zředěn 10× pomocí MeCN.
- 6) Takto připravené roztoky byly nastříkovány na kolonu.

UHPLC soustava se skládala z následujících součástí: ACQ-binary solvent manager, ACQ-sample manager, ACQ PDA detector, ACQ column manager, který na koloně udržoval teplotu 30 °C. Všechny nastříkované roztoky byly skladovány v autosampleru při teplotě 4 °C.

Pro dávkování byl použit mód částečného nástřiku přepřínované smyčky. Dávkovány byly 2 µl s použitím 5 µl smyčky. Jako silná oplachová kapalina byl použit ACN (200 µl) a jako slabá oplachová kapalina byl použit 20% ACN v H<sub>2</sub>O (600 µl).

Separace probíhala na koloně Acquity BEH C18 (50 × 2.1 mm, 1.7 µm) s gradientovou elucí pomocí směsi voda:acetonitril s rychlostí průtoku 0,6 ml/min. Gradient se měnil ze směsi s obsahem 5 % MeCN na směs s obsahem 95 % MeCN v průběhu 5 minut. Detekce probíhala spektrofotometricky při vlnové délce 225 nm.

Hodnoty vynesené do kinetických křivek v závislosti na čase byly vypočteny jako absolutní množství produktu ve směsi v daném okamžiku vztažené k maximálnímu množství produktu v reakční směsi na konci reakce a tyto hodnoty byly z obou experimentů průměrovány podle následujícího vztahu:

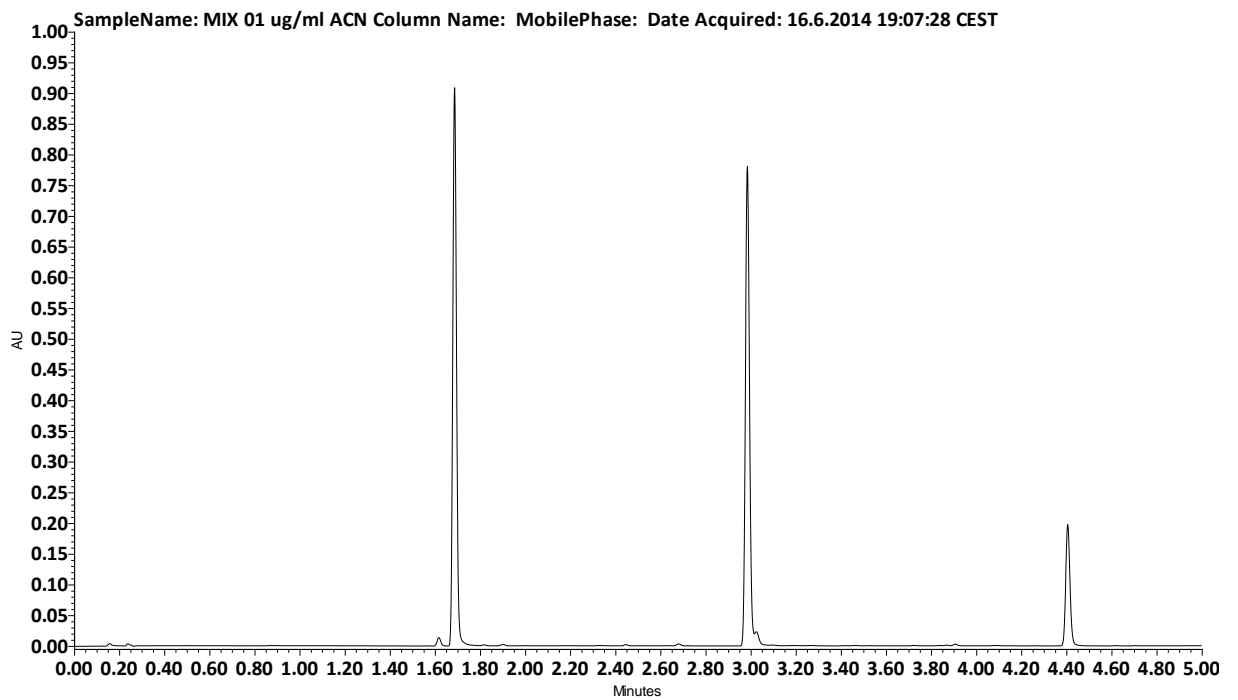
$$\text{hodnota} = \frac{\frac{n(1.\text{run})}{n(\text{max.1})} + \frac{n(2.\text{run})}{n(\text{max.2})}}{2}$$

Maximální množství produktu (vyjádřené v procentech teoretického výtěžku) na konci reakce bylo: 80,61 % pro 1. run a 82,81 % pro 2. run.

Obrázek 28 ukazuje reprezentativní chromatogram výchozích látek a produktu. Z něj je patrné, že docházelo k velmi dobré separaci všech sledovaných látek (látky eluovaly v pořadí **54chg**, **113g**, **121ch**).

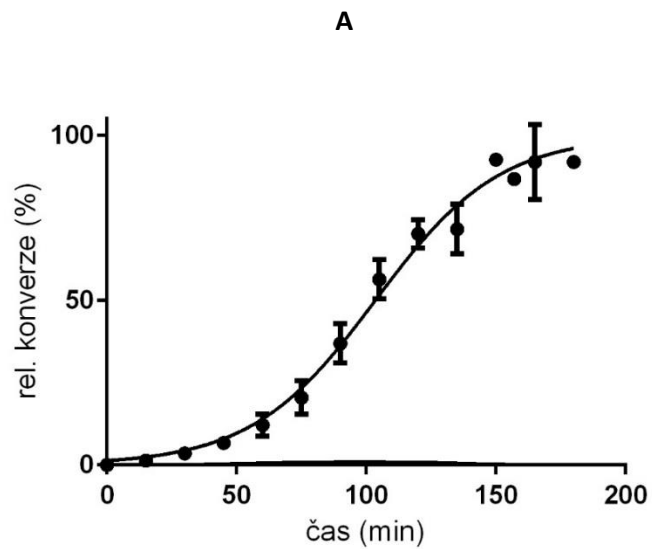


Obrázek 28 Chromatogram látek detekovaných při HPLC monitorovaném experimentu

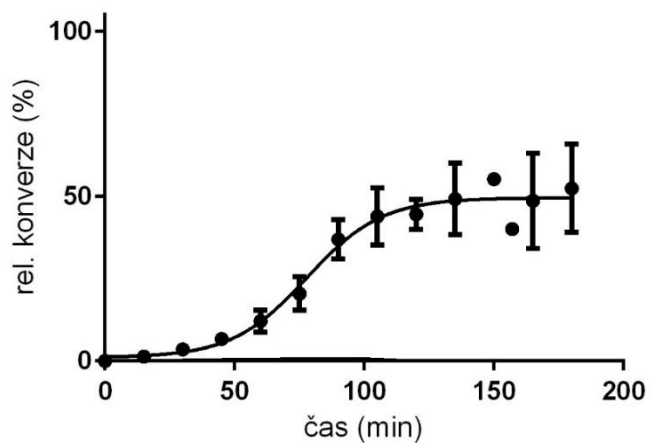


Jednotlivé kinetické křivky shrnuje Obrázek 29 na následující stránce.

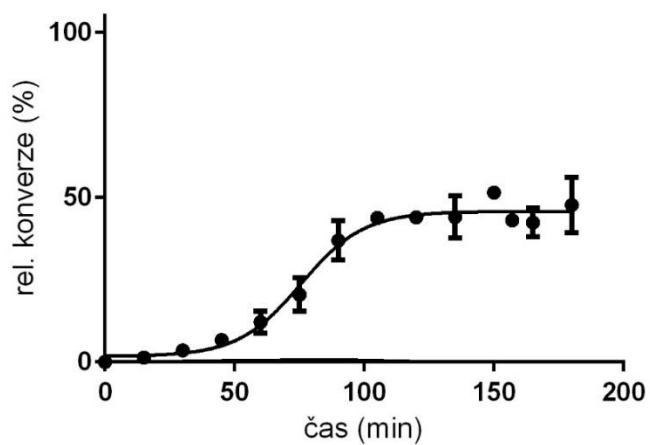
Obrázek 29 Výsledné kinetické křivky jednotlivých experimentů



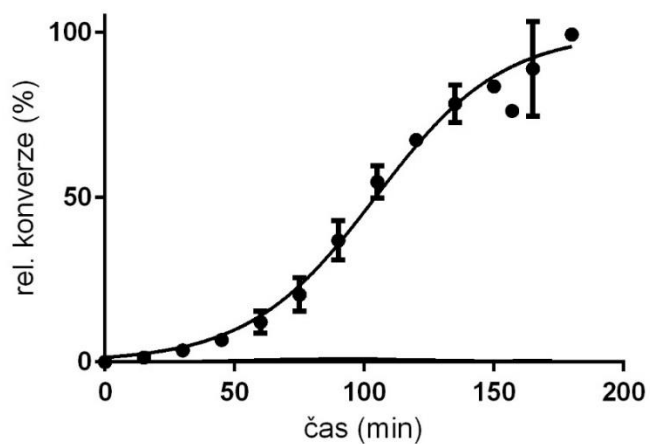
B



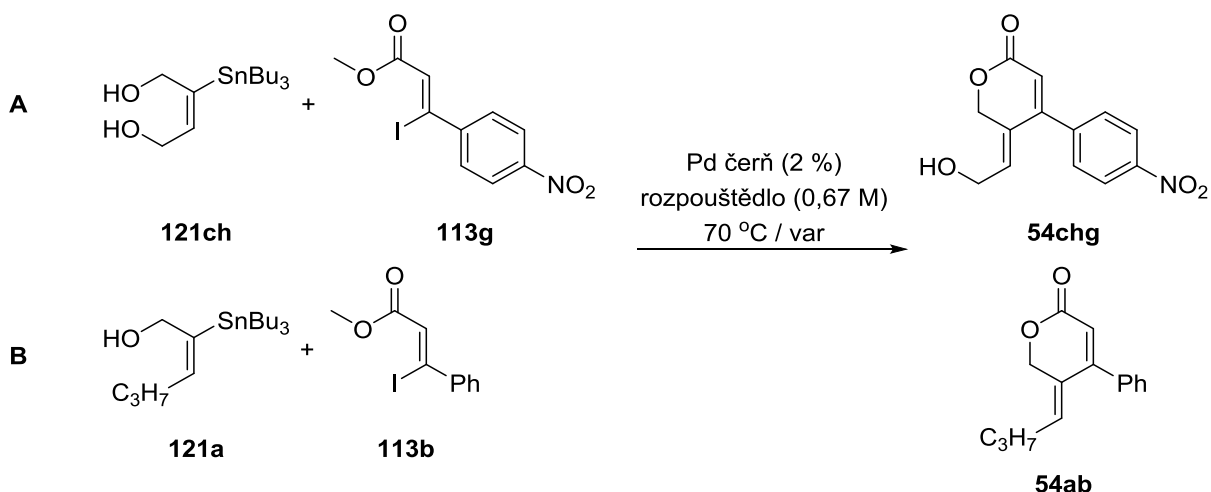
C



D

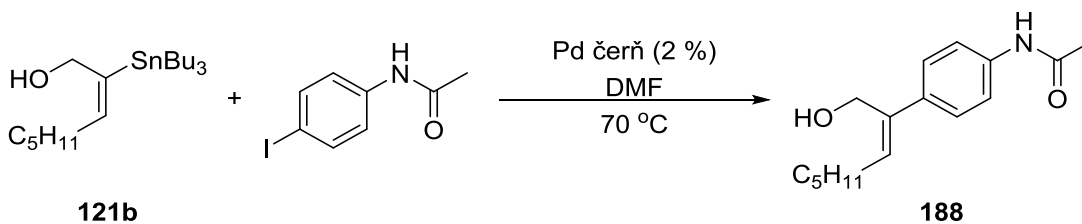


### 5.4.3. Vliv rozpouštědla



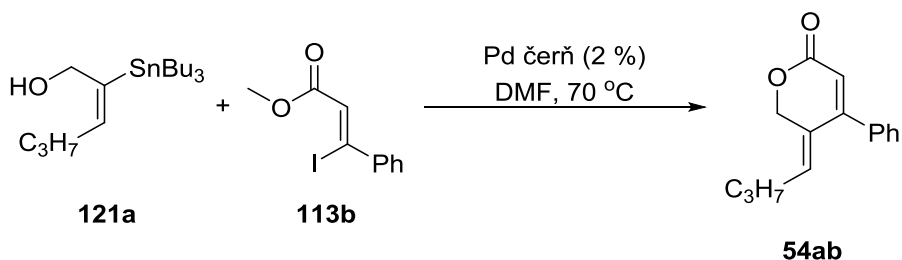
Tyto reakce byla využity jako modelové pro zkoumání vlivu rozpouštědla na reakční rychlost a výtěžek. Reakční podmínky byly ve všech testovaných případech totožné (viz syntéza odpovídajících produktů v části 5.2.2.6.), zaměněn byl pouze typ rozpouštědla. Výsledky jsou shrnuty v textu (viz část 3.1.2.10.5.).

### 5.4.4. Testování vlivu aditiv



Tato reakce byla využita jako sonda pro testování vlivu aditiv (viz Tabulka 30, část 3.1.2.10.6.). Výsledky jsou shrnuty v textu, reakční podmínky byly vždy totožné (viz syntéza anilidu **188** v části 5.2.2.8.), pouze s rozdílem přídatku odpovídajícího množství aditiva a ev. kratšího reakčního času.

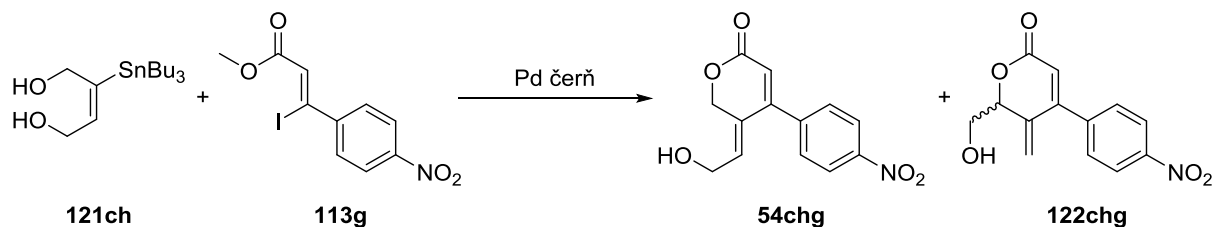
### 5.4.5. Recyklovatelnost katalyzátoru



Tato reakce byla využita jako modelová pro testování míry recyklovatelnosti palladiové čerňi v Migita-Stilleho cross-couplingu. K roztoku **121a** (1,2 mmol) a **113b** (1,0 mmol) v DMF (3 ml) byla přidána Pd čerň (0,0021 g, 0,020 mmol). Směs byla za stálého míchání zahřívána na 70 °C, dokud TLC analýza neindikovala vymizení skvrny **113b**. Poté byla směs vyňata z lázně, ponechána vychladnout na r.t. a dekantována v chladničce (4 °C) po dobu 2 hodin. Supernatant byl odsát pipetkou a prášek Pd čerňi (usazený na dně) byl dvakrát promyt EtOAc (2×2 ml) a supernatant vždy znovu odsát. Baňka obsahující

usazenou Pd čerň byla ponořena do lázně předehřáté na 70 °C a ponechána v ní po dobu 10 minut. Organické supernatanty byly spojeny a zpracovány obvyklým způsobem a jejich sloupcová chromatografie poskytla odpovídající produkt. Výsledky shrnuje Tabulka 32 (viz část 3.1.2.10.7.). Baňka obsahující Pd čerň byla vyňata z lázně a po ochlazení na r.t. do ní byla předložena stejná množství **121a**, **113b** a DMF jako je uvedeno výše a takto byla směs připravena na další cyklus.

#### 5.4.6. Role atmosféry v navrženém procesu



Při využití stejného protokolu (viz syntéza laktonu **54chg** v části 5.2.2.6.) byla jedna reakční směs zahřívána za přístupu vzduchu, zatímco druhá ve vyžíhané baňce naplněné argonem. Výsledky jsou shrnuty v části 3.1.2.10.8.

## 5.5. Postupy použité při biologickém hodnocení

### 5.5.1. Hodnocení antibakteriální aktivity – Faf UK

U vybraných látek byla hodnocena *in vitro* antibakteriální aktivita vůči humánně patogenním bakteriím mikrodiluční bujónovou metodou.<sup>184</sup> 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) získanými 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 Müller-Hintonově agaru. DMSO (100 %) byl použit pro rozpouštění všech testovaných látek; jeho výsledná koncentrace nepřekročila 2 %. Jako testovací medium sloužil Müller-Hintonův bujón (MH, HiMedia, Čadersky-Envitek, Česká Republika) pufovaný na pH 7.4 (±0.2). Jamky mikrodilučních testovacích destiček obsahovaly 200  $\mu$ l Müller-Hintonova 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 ve sterilní vodě dosáhla hodnoty 0.5 McFarlandovy stupnice (1.5  $\times$  10<sup>8</sup> cfu.ml<sup>-1</sup>). Destičky byly inkubovány při 37°C a MIC byly vizuálně odečteny po 24 a 48 hodinách. Minimální inhibiční koncentrace byly definovány jako 80 % či 95 % inhibice růstu kontroly a byly stanoveny dvakrát a duplicitně. Odchylky od tabelovaných hodnot MIC nebyly vyšší než jedno ředění použité při testování.

### 5.5.2. Hodnocení antifungální aktivity – FaF UK

U připravených látek byla hodnocena *in vitro* antifungální aktivita vůči humánně patogenním houbám mikrodiluční bujónovou metodou.<sup>185,186</sup> Testovací soubor kmenů zahrnoval zástupce běžných původců infekčních onemocnění a byl tvořen čtyřmi kmeny kvasinek z American Type Culture Collection (*Candida albicans* ATCC 44859, *Candida albicans* ATCC 90028, *Candida parapsilosis* ATCC 22019, *Candida krusei* ATCC 6258) a osmi klinickými izoláty kvasinek (*Candida krusei* E28, *Candida tropicalis* 156, *Candida glabrata* 20/l, *Candida lusitane* 2446/l, *Trichosporon asahii* 1188) a vláknitých hub

(*Aspergillus fumigatus* 231, *Absidia corymbifera* 272, *Trichophyton mentagrophytes* 445) získanými 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 morfolinpropansulfonové 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.

#### 5.5.3. Hodnocení antimikrobiální aktivity – ÚPOL

Antimikrobiální účinnost byla testována pomocí standardní diluční mikrometody určením minimální inhibiční koncentrace (MIC) látky potřebné k inhibici růstu mikroba. Testování bylo provedeno v mikrotitrační destičce, vzorky byly ředěny geometrickou řadou v kultivačním mediu (200 - 0,098  $\mu$ g/ml). Jako kultivační medium bylo použito Brain Heart Infusion broth (Himedia). Do destiček bylo očkováno standardní množství testovaného mikroba – hustota inokula v jamce odpovídala 10<sup>5-6</sup> cfu/ml. Po 24 hodinách inkubace při 35 °C pro bakterie a 48 hodinách pro kvasinky byla odečtena MIC jako nejnižší koncentrace testované látky, která inhibovala viditelný růst mikroorganismu (absence zákalu v jamce mikrotitrační destičky). Typ účinku – baktericidní či bakteriostatický byl určen vyočkováním příslušných jamek na krevní agar (bakterie) nebo Sabouraudův agar (kvasinky).

Vzorky byly dodány v práškové formě a uskladněny ve tmě při pokojové teplotě. K rozpuštění látek bylo použito 100% DMSO a koncentrace zásobních roztoků byla 10 mg/ml (navážka v mg x 100 = objem DMSO v ml). Následně byly připraveny pracovní roztoky o koncentraci 200  $\mu$ g/ml. 100  $\mu$ l tohoto roztoku bylo umístěno do první jamky mikrotitrační destičky a ředěno do dalších jamek dvojkovou řadou. Konečný objem v jamkách mikrotitrační destičky byl 50  $\mu$ l.

Testovanými bakteriálními kmeny byly: *Staphylococcus aureus* CCM 3953, *Staphylococcus aureus* CCM 4223, *Enterococcus faecalis* CCM 4224, *Escherichia coli* CCM 4225, *Escherichia coli* CCM 3954, *Pseudomonas aeruginosa* CCM 3955, *Staphylococcus aureus* MRSA 4591, *Staphylococcus haemolyticus* A/16568, *Enterococcus faecium* VanA 419/ana.

Testovanými kmeny kvasinek byly: *Candida albicans* IDE 978, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* (posledně dva jmenované jsou izoláty z klinického materiálu pacientů FN v Olomouci).

#### 5.5.4. Hodnocení cytostatické aktivity

Cytostatická aktivita látky **96ba** byla stanovena Dr. I. Votrubou (Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, Praha). Testování bylo provedeno na buňkách lidské promyeloidní leukémie HL-60 (ATCC CCL 240), lidské rakoviny děložního čípku HeLa S3 (ATCC CCL 2.2), lidské akutní lymfoblastické leukémie

CCRF-CEM (T-lymfoblastické buňky, ATCC CCL 219) a na HepG2 buňkách lidského hepatocelulárního karcinomu (ATCC HB-8065).

Buněčné linie HL-60 a CCRF-CEM 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>187</sup>

Cytostatická aktivita látky **96ba** byla dále stanovena RNDr. Bartůňkem na Ústavu molekulární genetiky AV ČR, Praha (metody CytoTox-ONE™ Homogeneous Membrane Integrity Assay (Promega), Caspase-Glo® 3/7 Assay (Promega) a CellTiter-Blue® Cell Viability Assay (Promega)).

Cytostatická aktivita látek **122chb** a **122bb** byla stanovena doc. Ing. Vackem, Ph.D. na Univerzitě Palackého v Olomouci.

## 5.6. Výsledky hodnocení biologické aktivity

### 5.6.1. 3-substituované 4-alkyliden- $\alpha,\beta$ -nenasyčené- $\delta$ -laktamy

#### 5.6.1.1. Patogenní kmeny bakterií

Naše produkty byly testovány na spektru základních patogenních bakterií na pracovišti mikrobiologie na FaF (Tabulka 43). Z výsledků je patrné, že žádná z testovaných látek nevykazovala významnou biologickou aktivitu proti těmto kmenům.

Tabulka 43 Antibakteriální aktivita připravených laktamů I

Kmen	čas (h)	Testovaná látka – IC <sub>80</sub> (μmol/l)					
		96ba	96c	96aa	96ad	96af	120
SA	24	250	n/t	>125	>125	>2000	n/t
	48	500	n/t	>125	>125	>2000	n/t
MRSA	24	2000	n/t	>125	>125	>2000	n/t
	48	>2000	n/t	>125	>125	>2000	n/t
SE	24	1000	n/t	>125	>125	>2000	n/t
	48	>2000	n/t	>125	>125	>2000	n/t
EF	24	500	n/t	>125	>125	>2000	n/t
	48	>2000	n/t	>125	>125	>2000	n/t
EC	24	>2000	n/t	>125	>125	>2000	n/t
	48	>2000	n/t	>125	>125	>2000	n/t
KP	24	>2000	n/t	>125	>125	>2000	n/t
	48	>2000	n/t	>125	>125	>2000	n/t
KP-E	24	>2000	n/t	>125	>125	>2000	n/t
	48	>2000	n/t	>125	>125	>2000	n/t
PA	24	>2000	n/t	>125	>125	>2000	n/t
	48	>2000	n/t	>125	>125	>2000	n/t

SA – *Staphylococcus aureus*, MRSA – *Staphylococcus aureus* (methicilin rezistentní), SE – *Staphylococcus epidermidis*, EF – *Enterococcus sp.*, EC – *Escherichia coli*, KP – *Klebsiella pneumoniae*, KP-E – *Klebsiella pneumoniae* (ESBL pozitivní), PA – *Pseudomonas aeruginosa*, n/t – netestováno

Tyto látky byly také testovány na pracovišti ÚPOL v Olomouci na spektrum odlišných kmenů bakterií (Tabulka 44). Vzorky byly vždy naředěny na koncentraci 200 µg/ml v DMSO a poté dále ředěny dvojkovou řadou. Z výsledků je opět jasné, že žádná zajímavá aktivita nebyla zaznamenána.

Tabulka 44 Antibakteriální aktivita připravených laktamů II

Kmen	Testovaná látka – MIC (µg/ml)					
	96ba	96c	96aa	96ad	96af	120
SA 3953	>200	>200	>200	>200	>200	>200
SA 4223	>200	>200	>200	>200	>200	>200
MRSA	>200	>200	>200	>200	>200	>200
SH	>200	>200	>200	>200	>200	>200
EC 3954	>200	>200	>200	>200	>200	>200
EC 4225	>200	>200	>200	>200	>200	>200
EF 4224	>200	>200	>200	>200	>200	>200
EF 419	>200	>200	>200	>200	>200	>200
PA	>200	>200	>200	>200	>200	>200

**SA 3953** – *Staphylococcus aureus* CCM 3953, **SA 4223** – *Staphylococcus aureus* CCM 4223, **MRSA** – *Staphylococcus aureus* MRSA 4591, **SH** – *Staphylococcus haemolyticus* A/16568, **EC 3954** – *Escherichia coli* CCM 3954, **EC 4225** – *Escherichia coli* CCM 4225, **EF 4224** – *Enterococcus faecalis* CCM 4224, **EF 419** – *Enterococcus faecium* VanA 419/ana, **PA** – *Pseudomonas aeruginosa* CCM 3955

#### 5.6.1.2. Patogenní kmeny hub

Obdobně byly námi připravené látky testovány na spektru základních patogenních hub na pracovišti mikrobiologie na FaF (Tabulka 45). Z výsledků je opět patrné, že žádná z testovaných látek nevykazovala významnou biologickou aktivitu proti těmto kmenům. Obecně byla u hub stanovována hodnota IC<sub>80</sub>, ale u vláknitých hub se jednalo o IC<sub>50</sub>.

Tabulka 45 Antifungální aktivita připravených laktamů I

Kmen	čas (h)	Testovaná látka – IC <sub>80</sub> /IC <sub>50</sub> (µmol/l)					
		96ba	96c	96aa	96ad	96af	120
CA1	24	>2000	n/t	>125	>125	>2000	n/t
	48	>2000	n/t	>125	>125	>2000	n/t
CA2	24	>2000	n/t	>125	>125	>2000	n/t
	48	>2000	n/t	>125	>125	>2000	n/t
CP	24	>2000	n/t	>125	>125	>2000	n/t
	48	>2000	n/t	>125	>125	>2000	n/t
CK1	24	>2000	n/t	>125	>125	>2000	n/t
	48	>2000	n/t	>125	>125	>2000	n/t
CK2	24	>2000	n/t	>125	>125	>2000	n/t
	48	>2000	n/t	>125	>125	>2000	n/t
CT	24	>2000	n/t	>125	>125	>2000	n/t
	48	>2000	n/t	>125	>125	>2000	n/t
CG	24	>2000	n/t	>125	>125	>2000	n/t
	48	>2000	n/t	>125	>125	>2000	n/t
TA	24	>2000	n/t	>125	>125	>2000	n/t
	48	>2000	n/t	>125	>125	>2000	n/t
CL	24	>2000	n/t	>125	>125	>2000	n/t

<b>CL</b>	48	>2000	n/t	>125	>125	>2000	n/t
<b>AF</b>	24	>2000	n/t	>125	>125	>2000	n/t
	48	>2000	n/t	>125	>125	>2000	n/t
<b>AC</b>	24	>2000	n/t	>125	>125	>2000	n/t
	48	>2000	n/t	>125	>125	>2000	n/t
<b>TM</b>	24	500	n/t	>125	>125	1000	n/t
	48	>2000	n/t	>125	>125	1000	n/t

**CA1** – *Candida albicans* (ATCC 44859), **CA2** – *Candida albicans* (ATCC 90028), **CP** – *Candida parapsilosis*, **CK1** – *Candida krusei* (ATCC 6258), **CK2** – *Candida krusei* (E28), **CT** – *Candida tropicalis*, **CG** – *Candida glabrata*, **TA** – *Trichosporon asahii*, **AF** – *Aspergillus fumigatus*, **AC** – *Absidia corymbifera*, **TM** – *Trichophyton mentagrophytes*, n/t – netestováno

Tyto látky byly obdobně testovány na pracovišti ÚPOL v Olomouci na spektrum odlišných kmenů patogenních hub (Tabulka 46). Vzorky byly vždy naředěny na koncentraci 200 µg/ml v DMSO a poté dále ředěny dvojkovou řadou. Z výsledků je opět jasné, že žádná zajímavá aktivita nebyla zaznamenána.

Tabulka 46 Antifungální aktivita připravených laktamů II

Kmen	Testovaná látka – MIC (µg/ml)					
	96ba	96c	96aa	96ad	96af	120
<b>CA</b>	>200	>200	>200	>200	>200	>200
<b>CP</b>	>200	>200	>200	>200	>200	>200
<b>CT</b>	>200	>200	>200	>200	>200	>200

**CA** – *Candida albicans* IDE 978, **CP** – *Candida parapsilosis* (FN Olomouc), **CT** – *Candida tropicalis* (FN Olomouc)

#### 5.6.1.3. Linie nádorových buněk a zdravých lidských buněk

I přesto, že látky se nejevily v testování aktivity proti kmenům bakterií a hub nijak perspektivní, byla látka **96ba** ještě později testována proti vybraným liniím nádorových buněk RNDr. Votrubou. Jak je patrné z Tabulky 47, nevykazovala však aktivitu ani proti nádorovým liniím.

Tabulka 47 Antineoplastická aktivita látky **96ba**

Látka	% kontroly			
	HL-60	HeLa S3	CCRF-CEM	HepG2
<b>96ba</b>	104	77	99	81

**HL-60** – lidská promyeloidní leukémie, **HeLa S3** – lidský karcinom děložního čípku, **CCRF-CEM** – akutní lymfoblastická leukémie, **HepG2** – lidský hepatocelulární karcinom

Stejně tak testování látky **96ba** jako jedné z knihovny strukturně odlišných látek v high-throughput screeningu na pracovišti UMG ve skupině Dr. Bartůňka neprokázalo cytotoxický potenciál. Zajímavostí bylo, že tato látka nepůsobila jakkoliv toxicky ani na prekurzory zdravých lidských erytrocytů.



## 5.6.2. 3-substituované 4-alkyliden- $\alpha,\beta$ -nenasycené- $\delta$ -laktony a jejich izomerní sloučeniny

### 5.6.2.1. Patogenní kmeny bakterií

I produkty Migita-Stille couplingu katalyzovaného palladiovou černí byly podrobeny testování schopnosti inhibovat růst základních patogenních bakterií na pracovišti mikrobiologie na FaF. Testovali jsme jak výsledné laktony (Tabulka 48), tak jejich strukturální analogy s *ortho*-kondenzovaným benzenovým kruhem, tj. deriváty isochromanu (Tabulka 49).

Tabulka 48 Antibakteriální aktivita připravených laktonů

Kmen	Čas (h)	Testovaná látka – IC <sub>95</sub> (μmol/l)							
		54ab	54ac	54bg	54cha	54chb	54chg	54chf	54chh
SA	24	125	<b>31,25</b>	<b>3,9</b>	>1000	<b>62,5</b>	250	250	<b>15,62</b>
	48	125	<b>31,25</b>	<b>3,9</b>	>1000	<b>62,5</b>	1000	1000	<b>15,62</b>
MRSA	24	250	250	<b>7,81</b>	>1000	250	1000	500	<b>62,5</b>
	48	250	250	<b>7,81</b>	>1000	250	1000	>1000	<b>62,5</b>
SE	24	<b>62,5</b>	1000	<b>62,5</b>	>1000	500	500	250	250
	48	125	1000	<b>62,5</b>	>1000	500	>1000	250	250
EF	24	500	1000	1000	>1000	1000	1000	>1000	1000
	48	>1000	1000	1000	>1000	1000	1000	>1000	1000
EC	24	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	1000
	48	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	1000
KP	24	500	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	1000
	48	500	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	1000
KP-E	24	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	1000
	48	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	1000
PA	24	>1000	>1000	1000	>1000	1000	>1000	>1000	1000
	48	>1000	>1000	1000	>1000	1000	>1000	>1000	1000
Kmen	Čas (h)	Testovaná látka – IC <sub>95</sub> (μmol/l)							
		54gb	54ge	54gc	54df	54cd	54hb	54ib	54bb
SA	24	<b>62,5</b>	250	500	>1000	500	>1000	>1000	<b>62,5</b>
	48	<b>62,5</b>	250	1000	>1000	>1000	>1000	>1000	<b>62,5</b>
MRSA	24	500	250	500	>1000	>1000	>1000	>1000	250
	48	500	250	1000	>1000	>1000	>1000	>1000	250
SE	24	<b>62,5</b>	250	500	>1000	125	>1000	>1000	<b>62,5</b>
	48	<b>62,5</b>	250	500	>1000	500	>1000	>1000	250
EF	24	>1000	500	250	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
	48	>1000	500	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
EC	24	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
	48	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
KP	24	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
	48	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
KP-E	24	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
	48	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
PA	24	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
	48	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000

SA – *Staphylococcus aureus*, MRSA – *Staphylococcus aureus* (methicilin rezistentní), SE – *Staphylococcus epidermidis*, EF – *Enterococcus sp.*, EC – *Escherichia coli*, KP – *Klebsiella pneumoniae*, KP-E – *Klebsiella pneumoniae* (ESBL pozitivní), PA – *Pseudomonas aeruginosa*

Tabulka 49 Antibakteriální aktivita připravených derivátů isochromanu

Kmen	Čas (h)	Testovaná látka – IC <sub>95</sub> (μmol/l)		
		191e	191g	191h
SA	24	125	250	>1000
	48	125	500	>1000
MRSA	24	500	500	>1000
	48	500	500	>1000
SE	24	125	<b>62,5</b>	>1000
	48	250	125	>1000
EF	24	>1000	>1000	>1000
	48	>1000	>1000	>1000
EC	24	>1000	>1000	>1000
	48	>1000	>1000	>1000
KP	24	>1000	>1000	>1000
	48	>1000	>1000	>1000
KP-E	24	>1000	>1000	>1000
	48	>1000	>1000	>1000
PA	24	>1000	>1000	>1000
	48	>1000	>1000	>1000

SA – *Staphylococcus aureus*, MRSA – *Staphylococcus aureus* (methicilin rezistentní), SE – *Staphylococcus epidermidis*, EF – *Enterococcus sp.*, EC – *Escherichia coli*, KP – *Klebsiella pneumoniae*, KP-E – *Klebsiella pneumoniae* (ESBL pozitivní), PA – *Pseudomonas aeruginosa*

Testována byla také sloučenina **202**, která vznikla jako produkt allylové transpozice látky **201** značené izotopem uhlíku <sup>13</sup>C (Tabulka 50).

Tabulka 50 Antibakteriální aktivita <sup>13</sup>C značeného produktu allylové transpozice **202**

Kmen	Čas (h)	Testovaná látka – IC <sub>95</sub> (μmol/l)
		<b>202</b>
SA	24	<b>31,25</b>
	48	<b>31,25</b>
MRSA	24	<b>31,25</b>
	48	<b>31,25</b>
SE	24	<b>31,25</b>
	48	<b>31,25</b>
EF	24	>1000
	48	>1000
EC	24	>1000
	48	>1000
KP	24	>1000
	48	>1000
KP-E	24	>1000
	48	>1000
PA	24	>1000
	48	>1000

SA – *Staphylococcus aureus*, MRSA – *Staphylococcus aureus* (methicilin rezistentní), SE – *Staphylococcus epidermidis*, EF – *Enterococcus sp.*, EC – *Escherichia coli*, KP – *Klebsiella pneumoniae*, KP-E – *Klebsiella pneumoniae* (ESBL pozitivní), PA – *Pseudomonas aeruginosa*

### 5.6.2.2. Patogenní kmeny hub

Obdobně byly námi připravené látky testovány na spektru základních patogenních hub na pracovišti mikrobiologie na FaF (Tabulka 51 a 52). Z výsledků je patrné, že žádná z testovaných látek nevykazovala významnější biologickou aktivitu proti těmto kmenům. Obecně byla u hub stanovována hodnota IC<sub>80</sub>, ale u vláknitých hub se jednalo o IC<sub>50</sub>.

Tabulka 51 Antifungální aktivita připravených laktonů

Kmen	Čas (h)	Testovaná látka – IC <sub>80</sub> /IC <sub>50</sub> (μmol/l)							
		54ab	54ac	54bg	54cha	54chb	54chg	54chf	54chh
CA1	24	1000	1000	>1000	>1000	>1000	500	>1000	500
	48	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	1000	>1000	500
CA2	24	1000	1000	>1000	>1000	>1000	500	>1000	500
	48	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	1000	>1000	500
CP	24	1000	250	500	1000	500	>1000	>1000	500
	48	>1000	500	1000	>1000	500	>1000	>1000	500
CK1	24	1000	1000	500	1000	500	500	>1000	500
	48	>1000	1000	1000	>1000	500	500	>1000	500
CK2	24	>1000	>1000	500	>1000	1000	500	>1000	500
	48	>1000	>1000	1000	>1000	1000	500	>1000	500
CT	24	>1000	>1000	1000	>1000	>1000	1000	>1000	>1000
	48	>1000	>1000	1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
CG	24	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	1000	>1000	500
	48	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	500
TA	24	>1000	1000	>1000	>1000	>1000	1000	>1000	500
	48	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	500
CL	24	>1000	1000	>1000	>1000	1000	500	>1000	1000
	48	>1000	>1000	>1000	>1000	1000	1000	>1000	1000
AF	24	1000	>1000	>1000	>1000	>1000	1000	>1000	100
	48	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	100
AC	24	500	1000	>1000	1000	>1000	500	>1000	>1000
	48	500	1000	>1000	1000	>1000	1000	>1000	>1000
TM	24	<b>62,5</b>	500	250	>1000	250	500	500	125
	48	<b>62,5</b>	500	250	>1000	250	500	500	125

Kmen	Čas (h)	Testovaná látka – IC <sub>80</sub> /IC <sub>50</sub> (μmol/l)							
		54gb	54ge	54gc	54df	54cd	54hb	54ib	54bb
CA1	24	>1000	250	<b>62,5</b>	>1000	1000	>1000	>1000	>1000
	48	>1000	250	250	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
CA2	24	>1000	250	<b>62,5</b>	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
	48	>1000	250	250	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
CP	24	>1000	>1000	500	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
	48	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
CK1	24	>1000	125	<b>62,5</b>	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
	48	>1000	125	500	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
CK2	24	1000	125	<b>62,5</b>	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
	48	1000	125	500	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
CT	24	1000	500	250	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
	48	1000	500	1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
CG	24	>1000	500	250	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
	48	>1000	500	500	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
TA	24	500	500	250	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
	48	500	500	500	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
CL	24	>1000	250	250	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
	48	>1000	250	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
AF	24	>1000	250	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
	48	>1000	250	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
AC	24	250	125	500	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
	48	250	125	500	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
TM	24	1000	125	125	>1000	500	>1000	250	<b>62,5</b>
	48	1000	125	125	>1000	500	>1000	250	<b>62,5</b>

CA1 – *Candida albicans* (ATCC 44859), CA2 – *Candida albicans* (ATCC 90028), CP – *Candida parapsilosis*, CK1 – *Candida krusei* (ATCC 6258), CK2 – *Candida krusei* (E28), CT – *Candida tropicalis*, CG – *Candida glabrata*, TA – *Trichosporon asahii*, AF – *Aspergillus fumigatus*, AC – *Absidia corymbifera*, TM – *Trichophyton mentagrophytes*

Tabulka 52 Antifungální aktivita připravených derivátů isochromanu

Kmen	Čas (h)	Testovaná látka – IC <sub>80</sub> /IC <sub>50</sub> (μmol/l)		
		191e	191g	191h
CA1	24	1000	>1000	>1000
	48	1000	>1000	>1000
CA2	24	1000	>1000	>1000
	48	1000	>1000	>1000
CP	24	1000	>1000	>1000
	48	1000	>1000	>1000
CK1	24	500	125	>1000
	48	500	1000	>1000
CK2	24	1000	125	>1000
	48	1000	1000	>1000
CT	24	1000	1000	>1000
	48	1000	>1000	>1000
CG	24	1000	250	>1000
	48	>1000	1000	>1000
TA	24	>1000	250	>1000

<b>TA</b>	48	>1000	1000	>1000
<b>CL</b>	24	>1000	250	>1000
	48	>1000	>1000	>1000
<b>AF</b>	24	1000	>1000	1000
	48	1000	>1000	1000
<b>AC</b>	24	1000	500	1000
	48	1000	500	1000
<b>TM</b>	24	250	250	1000
	48	250	250	1000

**CA1** – *Candida albicans* (ATCC 44859), **CA2** – *Candida albicans* (ATCC 90028), **CP** – *Candida parapsilosis*, **CK1** – *Candida krusei* (ATCC 6258), **CK2** – *Candida krusei* (E28), **CT** – *Candida tropicalis*, **CG** – *Candida glabrata*, **TA** – *Trichosporon asahii*, **AF** – *Aspergillus fumigatus*, **AC** – *Absidia corymbifera*, **TM** – *Trichophyton mentagrophytes*

Testována byla také sloučenina **202**, která vznikla jako produkt allylové transpozice látky **201** značené izotopem uhlíku <sup>13</sup>C (Tabulka 53).

Tabulka 53 Antifungální aktivita <sup>13</sup>C značeného produktu allylové transpozice **202**

Kmen	Čas (h)	Testovaná látka – IC <sub>80</sub> /IC <sub>50</sub> (μmol/l)
		<b>202</b>
<b>CA1</b>	24	>1000
	48	>1000
<b>CA2</b>	24	>1000
	48	>1000
<b>CP</b>	24	>1000
	48	>1000
<b>CK1</b>	24	>1000
	48	>1000
<b>CK2</b>	24	>1000
	48	>1000
<b>CT</b>	24	>1000
	48	>1000
<b>CG</b>	24	>1000
	48	>1000
<b>TA</b>	24	>1000
	48	>1000
<b>CL</b>	24	>1000
	48	>1000
<b>AF</b>	24	>1000
	48	>1000
<b>AC</b>	24	>1000
	48	>1000
<b>TM</b>	24	<b>31,25</b>
	48	<b>31,25</b>

**CA1** – *Candida albicans* (ATCC 44859), **CA2** – *Candida albicans* (ATCC 90028), **CP** – *Candida parapsilosis*, **CK1** – *Candida krusei* (ATCC 6258), **CK2** – *Candida krusei* (E28), **CT** – *Candida tropicalis*, **CG** – *Candida glabrata*, **TA** – *Trichosporon asahii*, **AF** – *Aspergillus fumigatus*, **AC** – *Absidia corymbifera*, **TM** – *Trichophyton mentagrophytes*

Výsledky testování antifungální aktivity lze shrnout jako neúspěšné.

### 5.6.2.3. Linie nádorových buněk a zdravých lidských buněk

I přesto, že látky se nejevily v testování aktivity proti kmenům bakterií a hub nijak perspektivní, jejich izomery po allylové transpozici byly později testovány proti vybraným liniím nádorových buněk na pracovišti ÚPOL v Olomouci. Výsledky shrnuje Tabulka 54.

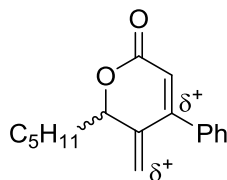
Tabulka 54 Antineoplastická aktivita vybraných produktů

Kmen	IC <sub>50</sub> (μmol.l <sup>-1</sup> )	
	122chb	122bb
A549	>50	20,62
BJ	>50	>50
CEM	14,41	5,59
CEM-DNR	>50	27,89
HCT116	46,80	14,23
HCT116p5	37,96	9,38
K562	>50	12,77
K562-TAX	>50	18,88
MRC5	>50	18,29
U2OS	>50	23,29

**A549** – lidský alveolární adenokarcinom, **BJ** – normální lidské fibroblasty, **CEM** – akutní lymfoblastická leukémie, **CCRF-CEM** – akutní lymfoblastická leukémie (drug rezistentní), **HCT116** – lidský kolorektální karcinom, **HCT116p5** – lidský kolorektální karcinom, **K562** – lidská myeloidní leukémie, **K562-TAX** – lidská myeloidní leukémie (drug rezistentní), **MRC5** – normální lidské fetální plicní fibroblasty, **U2OS** – lidský osteosarkom

Z prezentovaných dat plyne, že deriváty s terminálně nesubstituovanou exocyklickou dvojnou vazbou vykazují určitou míru toxicity vůči nádorovým liniím, která je markantně vyšší u lipofilnější z látek. Lakton **122bb** je ale také ve srovnatelných koncentracích toxický pro zdravé plicní fibroblasty a proto se pro další využití v terapii nehodí. Tento efekt může způsobovat aktivovaná elektrofilní síť na volně dostupném uhlíku exocyklické dvojně vazby (Obrázek 30).

Obrázek 30 Struktura cytotoxického laktonu **122bb**



**122bb**

### 5.6.3. Ostatní syntetizované látky

#### 5.6.3.1. Patogenní kmeny bakterií

V rámci screeningu byly na pracovišti mikrobiologie FaF z hlediska biologické aktivity testovány i látky, jejichž syntéza nebyla původním cílem práce (Tabulka 55). Nebyly však u nich v tomto směru nalezeny žádné zajímavé vlastnosti.

Tabulka 55 Antibakteriální aktivita ostatních připravených látek

Kmen	Čas (h)	Testovaná látka – IC <sub>95</sub> (μmol/l)					
		191a	191b	191c	191d	188	191f
SA	24	1000	1000	1000	500	>1000	250
	48	1000	1000	1000	500	>1000	250
MRSA	24	>1000	1000	1000	500	>1000	250
	48	>1000	1000	1000	500	>1000	500
SE	24	>1000	1000	>1000	250	>1000	250
	48	>1000	1000	>1000	500	>1000	500
EF	24	>1000	>1000	>1000	1000	>1000	500
	48	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	1000
EC	24	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
	48	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
KP	24	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
	48	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
KP-E	24	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
	48	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
PA	24	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
	48	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000

**SA** – *Staphylococcus aureus*, **MRSA** – *Staphylococcus aureus* (methicilin rezistentní), **SE** – *Staphylococcus epidermidis*, **EF** – *Enterococcus sp.*, **EC** – *Escherichia coli*, **KP** – *Klebsiella pneumoniae*, **KP-E** – *Klebsiella pneumoniae* (ESBL pozitivní), **PA** – *Pseudomonas aeruginosa*

#### 5.6.3.2. Patogenní kmeny hub

Obdobně byla u těchto látek testována aktivita vůči patogenní kmenům hub (Tabulka 56). Ani v tomto směru nebyly na pracovišti mikrobiologie FaF nalezeny žádné zajímavé vlastnosti. Obecně byla u hub stanovována hodnota IC<sub>80</sub>, ale u vláknitých hub se jednalo o IC<sub>50</sub>.

Tabulka 56 Antifungální aktivita ostatních připravených látek

Kmen	Čas (h)	Testovaná látka – IC <sub>80</sub> /IC <sub>50</sub> (μmol/l)					
		191a	191b	191c	191d	188	191f
CA1	24	1000	1000	1000	1000	>1000	250
	48	1000	>1000	1000	>1000	>1000	250
CA2	24	1000	1000	1000	1000	>1000	250
	48	1000	>1000	1000	>1000	>1000	250
CP	24	>1000	>1000	1000	>1000	>1000	1000
	48	>1000	>1000	1000	>1000	>1000	1000
CK1	24	>1000	1000	1000	1000	>1000	125
	48	>1000	>1000	1000	>1000	>1000	125
CK2	24	>1000	1000	1000	1000	>1000	125
	48	>1000	>1000	1000	>1000	>1000	125
CT	24	>1000	1000	1000	1000	>1000	500
	48	>1000	>1000	1000	>1000	>1000	500
CG	24	>1000	1000	1000	1000	>1000	500
	48	>1000	>1000	1000	>1000	>1000	500
TA	24	>1000	>1000	1000	1000	>1000	500
	48	>1000	>1000	1000	>1000	>1000	500
CL	24	>1000	500	1000	500	>1000	250

<b>CL</b>	48	>1000	1000	1000	1000	>1000	250
<b>AF</b>	24	>1000	1000	1000	>1000	>1000	500
	48	>1000	>1000	1000	>1000	>1000	500
<b>AC</b>	24	>1000	>1000	1000	1000	>1000	250
	48	>1000	>1000	1000	1000	>1000	250
<b>TM</b>	24	>1000	>1000	1000	250	>1000	500
	48	>1000	>1000	1000	250	>1000	500

**CA1** – *Candida albicans* (ATCC 44859), **CA2** – *Candida albicans* (ATCC 90028), **CP** – *Candida parapsilosis*, **CK1** – *Candida krusei* (ATCC 6258), **CK2** – *Candida krusei* (E28), **CT** – *Candida tropicalis*, **CG** – *Candida glabrata*, **TA** – *Trichosporon asahii*, **AF** – *Aspergillus fumigatus*, **AC** – *Absidia corymbifera*, **TM** – *Trichophyton mentagrophytes*, n/t - netestováno



## **6. LITERATURA**

1. Avonto, C.; Tagliatalata-Scafati, O.; Pollastro, F.; Minassi, A.; Di Marzo, V.; De Petrocellis, L.; Appendino, G. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50* (2), 467.
2. Israilli, Z. H.; Smisman, E. E. *J. Org. Chem.*, **1976**, *41* (26), 4070.
3. Kobayashi, S.; Tsuchiya, K.; Harada, T.; Nishide, M.; Kurokawa, T.; Nakagawa, T.; Shimada, N.; Kobayashi, K. *J. Antibiot.*, **1994**, *47* (6), 697.
4. O'Connor, B.; Just, G. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27* (43), 5201.
5. Nieminen, S.; Payne, T. G.; Senn, P.; Tamm, C. *Helv. Chim. Acta*, **1981**, *64* (7), 2162.
6. Nahrstedt, A.; Kant, J.-D.; Wray, V. *Phytochemistry*, **1982**, *21* (1), 101.
7. a) Lee, H.-J.; Chung, M.-C.; Lee, C.-H.; Yun, B.-S.; Chun, H.-K.; Kho, Y.-H. *J. Antibiot.*, **1997**, *50* (4), 357. b) Lee, H.-Y.; Tae, H. S.; Kim, B. G.; Choi, H.-M. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44* (31), 5803.
8. Lee, H.-J.; Lee, C.-H.; Chung, M.-C.; Chun, H.-Y.; Rhee, J.-S.; Kho, Y.-H. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40* (38), 6949.
9. a) Lee H.-J.; Chung, M.-C.; Lee, C.-H.; Chun, H.-K.; Rhee, J.-S.; Kho, Y.-H. *Ann. NY Acad. Sci.*, **1999**, *878*, 635. b) Rasmussen, H. S.; McCann, P. P. *Pharmacol. Ther.*, **1997**, *75* (1), 69. c) Sparano, J. A.; Bernardo, P.; Stephenson, P.; Gradishar, W. J.; Ingle, J. N.; Zucker, S.; Davidson, N. E. *J. Clin. Oncol.*, **2004**, *22* (23), 4683.
10. Brady, S. F.; Clardy, J. *J. Nat. Prod.*, **2000**, *63* (10), 1447.
11. Teruya, T.; Suenaga, K.; Maruyama, S.; Kurotaki, M.; Kigoshi, H. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 6561.
12. a) John, M.; Krohn, K.; Flörke, U.; Aust, H.-J.; Draeger, S.; Schulz, B. *J. Nat. Prod.*, **1999**, *62* (9), 1218. b) Hosoe, T.; Nozawa, K.; Lumley, T. C.; Currah, R. S.; Fukushima, K.; Takizawa, K.; Miyaji, M.; Kawai, K.-I. *Chem. Pharm. Bull.*, **1999**, *47* (11), 1591.
13. Sato, K.; Sugawara, K.; Takeuchi, H.; Park, H.-S.; Akiyama, T.; Koyama, T.; Fukaya, H.; Aoyagi, Y.; Takeya, K. *Heterocycles*, **2009**, *78* (6), 1453.
14. Ying, B.-P.; Kubo, I.; Chairul; Matsumoto, T.; Hayashi, Y. *Phytochemistry*, **1990**, *29* (12), 3953.
15. a) Kubo, I.; Himejima, M.; Ying, B.-P. *Phytochemistry*, **1991**, *30* (5), 1467. b) Hayashi, H.; Matsumoto, T.; Sakan, T. *Heterocycles*, **1978**, *10* (1), 123.
16. Ichikawa, K.; Hirai, H.; Ishiguro, M.; Kambara, T.; Kato, Y.; Kim, Y. J.; Kojima, Y.; Matsunaga, Y.; Nishida, H.; Shiomi, Y.; Yoshikawa, N.; Huang, L. H.; Kojima, N. *J. Antibiot.*, **2001**, *54* (9), 697.
17. Sun, H.-F.; Li, X.-M.; Meng, L.; Cui, C.-M.; Gao, S.-S.; Li, C.-S.; Huang, C.-G.; Wang, B.-G. *J. Nat. Prod.*, **2012**, *75* (2), 148.
18. Galbraith, M. N.; Horn, D. H. S.; Sasse, J. M. *Experientia*, **1972**, *28* (3), 253.
19. Silva, M.; Bittner, M. *Phytochemistry*, **1973**, *12* (4), 883.
20. Dorner, J. W.; Cole, R. J.; Springer, J. P.; Cox, R. H.; Cutler, H.; Wicklow, D. T. *Phytochemistry*, **1980**, *19* (6), 1157.
21. a) Crawley, G. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1: Org. Bioorg. Chem. (1972-1999)*, **1981**, 221. b) Boulet, A. C.; Poulton, A. G. *Can. J. Chem.*, **1983**, *61*, 2285.
22. Bradburn, N.; Coker, R. D.; Blunden, G.; Turner, C. H.; Crabb, T. A. *Phytochemistry*, **1994**, *35* (3), 665.
23. Gao, X.-M.; Pu, J.-X.; Xiao, W.-L.; Huang, S.-X.; Lou, L.-G.; Sun, H.-D. *Tetrahedron*, **2008**, *64* (51), 11673.
24. a) Lida, M.; Ooi, T.; Kito, K.; Yoshida, S.; Kanoh, K.; Shizuri, Y.; Kusumi, T. *Org. Lett.*, **2008**, *10* (5), 845. b) Zhang, Y.; Li, X.-M.; Shang, Z.; Li, C.-S.; Ji, N.-Y.; Wang, B.-G. *J. Nat. Prod.*, **2012**, *75* (11), 1888.
25. Sun, J.; Lou, H.; Dai, S.; Xu, H.; Zhao, F.; Liu, K. *Phytochemistry*, **2008**, *69* (6), 1405.
26. Stierle, D. B.; Stierle, A. A.; Patacini, B. *J. Nat. Prod.*, **2007**, *70* (11), 1820.
27. Geng, C.-A.; Wang, L.-J.; Zhang, X.-M.; Ma, Y.-B.; Huang, X.-Y.; Luo, J.; Guo, R.-H.; Zhou, J.; Shen, Y.; Zuo, A.-X.; Jiang, Z.-Y.; Chen, J.-J. *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17* (14), 3893.

28. a) Wang, X.-J.; Zhang, J.; Liu, C.-X.; Gong, D.-L.; Zhang, H.; Wang, J.-D.; Yan, Y.-J.; Xiang, W.-S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2011**, *21* (18), 5145. b) Xiang, W.-S.; Wang, J.-D.; Wang, M.; Wang, X.-J. *J. Antibiot.*, **2010**, *63* (4), 171.
29. Kitajima, M.; Murakami, Y.; Takahashi, N.; Wu, Y.; Kogure, N.; Zhang, R.-P.; Takayama, H. *Org. Lett.*, **2014**, *16* (19), 5000.
30. a) Robeson, C. D.; Cawley, J. D.; Weisler, L.; Stern, M. H.; Eddinger, C. C.; Chechak, A. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, *77* (15), 4111. b) Lewin, A. H.; Whaley, M. G.; Parker, S. R.; Carroll, F. I.; Moreland, C. G. *J. Org. Chem.*, **1982**, *47* (10), 1799. c) Lewin, A. H.; Rector, D. H.; Parker, S. R.; Wani, M. C.; Carroll, F. I. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48* (2), 222. d) Lewin, A. H.; Rector, D. H.; Parker, S. R.; Wani, M. C.; Carroll, F. I. *J. Org. Chem.*, **1984**, *49* (4), 649.
31. a) Spom, M. B.; Newton, D. L.; Smith, J. M.; Acton, M.; Jacobson, A. E.; Brossi, A. *Carcinogens: Identification and Mechanism of Action* (ed. Griffii, A. C.; Shaw, C. R.); Raven Press: New York, USA, **1979**. b) Lotan, R. *Biochim. Biophys. Acta*, **1980**, *605*, 33. c) Hill, D. L.; Grubbs, C. J. *Anticancer Res.*, **1982**, *2*, 111. d) Spom, M. B.; Newton, D. L. *Inhibition of Tumor Induction and Development* (ed. Zedeck, M. S.; Lipkin, M.); Plenum Press: New York, USA, **1981**. e) Bollag, W. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **1979**, *3*, 207.
32. Isobe, K.; Mohri, K.; Tokoro, K.; Fukushima, C.; Higuchi, F.; Taga, J.-I.; Tsuda, Y. *Chem. Pharm. Bull.*, **1988**, *36* (4), 1275.
33. Alonso, D. A.; Nájera, C.; Sansano, J. M. *Tetrahedron*, **1994**, *50* (22), 6603.
34. Larock, R. C.; He, Y.; Leong, W. W.; Han, X.; Refvik, M. D.; Zenner, J. M. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 2154.
35. Kim E. J.; Ko, S. Y. *Bioorg. Med. Chem.*, **2005**, *13* (12), 4103.
36. Brummond, K. M.; Chen, D. *Org. Lett.*, **2005**, *7* (16), 3473.
37. Jiang, X.; Ma, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 11600.
38. Watanabe, H.; Mori, N.; Itoh, D.; Kitahara, T.; Mori, K. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 1512.
39. Peng, W.; Ashida, K.; Hirabaru, T.; Ma, L.-J.; Inokuchi, T. *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 9714.
40. Satoh, Y.; Kawamura, D.; Yamaura, M.; Ikeda, Y.; Ochiai, Y.; Hayakawa, I.; Kigoshi, H. *Tetrahedron Lett.*, **2012**, *53*, 1390.
41. Hayashi, Y.; Matsumoto, T.; Nishizawa, M.; Togami, M.; Hyono, T.; Nishikawa, N.; Uemura, M.; Sakan, T. *J. Org. Chem.*, **1982**, *47* (18), 3428.
42. Hanessian, S.; Boyer, N.; Reddy, G. J.; Deschênes-Simard, B. *Org. Lett.*, **2009**, *11* (20), 4640.
43. Pavlík, J. *Syntéza a cytostatická aktivita 3,5-disubstituovaných pentenolidů analogických gelastatinu*. Disertační práce, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové Univerzity Karlovy v Praze, Hradec Králové, ČR, **2008**.
44. Pavlík, J.; Šnajdr, I.; Kuneš, J.; Špulák, M.; Pour, M. *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 703.
45. Šnajdr, I. *Využití Pd-katalyzovaných reakcí v syntéze laktonů*. Disertační práce, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové Univerzity Karlovy v Praze, Hradec Králové, ČR, **2009**.
46. Isogai, Y.; Okamoto, T.; Torii, Y. (Shionogi and Co.) Plant growth regulating substances lycoricidins. French Patent Office. FR1557490 (A), 14. února **1969**.
47. a) Piozzi, F.; Fuganti, C.; Mondelli, R.; Ceriotti, G. *Tetrahedron*, **1968**, *24* (3), 1119. b) Okamoto, T.; Torii, Y.; Isogai, Y. *Chem. Pharm. Bull.*, **1968**, *16* (9), 1860.
48. Espinet, P.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 4704.
49. Stille, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1986**, *25*, 508.
50. Nicolaou, K. C.; Chakraborty, T. K.; Piscopio, A. D.; Minowa, N.; Bertinato, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115* (10), 4419.
51. Fuwa, H.; Kainuma, N.; Tachibana, K.; Sasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 14983.
52. Azarian, D.; Dua, S. J.; Eaborn, C.; Walton, D. R. M. *J. Organomet. Chem.*, **1976**, *117*, C55.
53. a) Kosugi, M.; Shimizu, Y.; Migita, T. *J. Organomet. Chem.*, **1977**, *129*, C36. b) Kosugi, M.; Sasazawa, K.; Shimizu, Y.; Migita, T. *Chem. Lett.*, **1977**, *6* (3), 301. c) Kosugi, M.; Shimizu, Y.; Migita, T. *Chem. Lett.*, **1977**, *6* (12), 1423. d) Kosugi, M.; Fugami, K. *J. Organomet. Chem.*, **2002**, *653*, 50.
54. Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100* (11), 3636.

55. Milstein, D.; Stille, J.K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101* (17), 4992.
56. *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis* (ed. Negishi, E.-i.; de Meijere, A.); John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, **2002**.
57. Jutand, A.; Amatore, C. *Acc. Chem. Res.*, **2000**, *33*, 314.
58. Rocaboy, C.; Gladysz, J. A. *New. J. Chem.*, **2003**, *27*, 39.
59. a) Rosner, T.; Le Bars, J.; Pfaltz, A.; Blackmond, D. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 1848. b) Rosner, T.; Pfaltz, A.; Blackmond, D. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 4621.
60. a) McGuinness, D. S.; Green, M. J.; Cavell, K. J.; Skelton, B. W.; White, A. H. *J. Organomet. Chem.*, **1998**, *565* (1-2), 165. b) McGuinness, D. S.; Cavell, K. J. *Organometallics*, **1999**, *18* (9), 1596. c) Caddick, S.; Cloke, F. G. N.; Hitchcock, P. B.; Leonard, J.; de K. Lewis, A. K.; McKerrecher, D.; Titcomb, L. R. *Organometallics*, **2002**, *21*, 4318.
61. a) Stille, J. K.; Lau, K. S. Y. *Acc. Chem. Res.*, **1977**, *10* (12), 434. b) Labadie, J. W.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 6129.
62. a) Kurosawa, H.; Ogoshi, S.; Kawasaki, Y.; Murai, S.; Miyoshi, M.; Ikeda, I. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 2813. b) Kurosawa, H.; Kajimura, H.; Ogoshi, S.; Yoneda, H.; Miki, K.; Kasai, N.; Murai, S.; Ikeda, I. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 8417. c) Vitagliano, A.; Åkermark, B.; Hansson, S. *Organometallics*, **1991**, *10*, 2592.
63. Urata, H.; Tanaka, M.; Fuchikami, T. *Chem. Lett.*, **1987**, 751.
64. a) Farina V.; Krishnan, B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 9585. b) Farina, V.; Roth, G. P. *Adv. Met.-Org. Chem.*, **1996**, *5*, 1. c) Farina, V. *Pure Appl. Chem.*, **1996**, *68*, 73.
65. a) Ye, J.; Bhatt, R. K.; Falck, J. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 1. b) Ye, J.; Bhatt, R. K.; Falck, J. R. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 8007.
66. a) Casado, A. L.; Espinet, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 8978. b) Casado, A. L.; Espinet, P.; Gallego, A. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 11771.
67. Casado, A. L.; Espinet, P.; Gallego, A. M.; Martínez-Illarduya, J. M. *Chem. Commun.*, **2001**, 339.
68. Amatore, C.; Bahsoun, A. A.; Jutand, A.; Meyer, G.; Ntepe, A. N.; Ricard, L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 4212.
69. Elschenbroich, C. *Organometallics*; Wiley-VCH: Weinheim, Německo, **2006**.
70. Brown, J. M.; Cooley, N. A. *Chem. Rev.*, **1988**, *88* (7), 1031.
71. a) Roschin, A. I.; Bumagin, N. A.; Beletskaya, I. P. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 125. b) Rai, R.; Aubrecht, K. B.; Collum, D. B. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 3111.
72. a) Littke, A. F.; Schwarz, L.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 6343. b) García-Martínez, A.; Barcina, J. O.; de Fresno Cerezo, Á.; Subramanian, L. R. *Synlett*, **1994**, 1047. c) García-Martínez, A.; Barcina, J. O.; Colorado Heras, M. R.; de Fresno Cerezo, Á. *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 1377. d) Fouquet, E.; Pereyre, M.; Rodríguez, A. L. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 5242. e) Fouquet, E.; Rodríguez, A. L. *Synlett*, **1998**, 1323. f) Åbele, E.; Rubina, K.; Fleisher, M.; Popelis, J.; Arsenyan, P.; Lukevics, E. *App. Organomet. Chem.*, **2002**, *16*, 141.
73. Mee, S. P. H.; Lee, V.; Baldwin, J. E. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 1132.
74. Villemin, D.; Caillot, F. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 639.
75. a) Roy, A. H.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 8704. b) Roy, A. H.; Hartwig, J. F. *Organometallics*, **2004**, *23*, 194.
76. Farina, V.; Kapadia, S.; Krishnan, B.; Wang, C.; Liebeskind, L. S. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 5905.
77. a) Liebeskind, L. S.; Fengl, R. W. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 5359. b) Liebeskind, L. S.; Riesinger, S. W. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 408. c) Goméz-Bengoa, E.; Echavarren, A. M. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 3497. d) Saá, J. M.; Martorell, G. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 1963. e) Mazzola, R. D.; Giese, S.; Benson, C. L.; West, F. G. *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 220.
78. a) Piers, E.; Wong, T. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 3609. b) Takeda, T.; Matsunaga, K. I.; Kabasawa, Y.; Fukiwarra, T. *Chem. Lett.*, **1995**, *24* (9), 771. c) Allred, G. D.; Liebeskind, L. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 2748. d) Savall, B. M.; Blanchard, N.; Roush, W. R. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 377.
79. Beletskaya, I. P. *J. Organomet. Chem.*, **1983**, *250* (1), 551.

80. de Vries, A. H. M.; Parlevliet, F. J.; Schmieder-van de Vondervoort, L.; Mommers, J. H. M.; Henderickx, H. J. W.; Walet, M. A. M.; de Vries, J. G. *Adv. Synth. Catal.*, **2002**, *344* (9), 996.
81. Alimardanov, A.; Schmieder-van de Vondervoort, L.; de Vries, A. H. M.; de Vries, J. G. *Adv. Synth. Catal.*, **2004**, *346*, 1812.
82. Li, J.-H.; Liang, Y.; Wang, D.-P.; Liu, W.-J.; Xie, Y.-X.; Yin, D.-L. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 2832.
83. Badone, D.; Baroni, M.; Cardamone, R.; Ielmini, A.; Guzzi, U. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 7170.
84. Bumagin, N. I.; Bykov, V. V. *Tetrahedron*, **1997**, *53* (42), 14437.
85. Mori, Y.; Seki, M. *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 1571.
86. a) Sekiya, A.; Ishikawa, N. *J. Organomet. Chem.*, **1977**, *125* (2), 281. b) Heck, R. F.; Nolley, J. P. *J. Org. Chem.*, **1972**, *37* (14), 2320.
87. Davies, I. W.; Matty, L.; Hughes, D. L.; Reider, P. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123* (41), 10139.
88. Conlon, D. A.; Pipik, B.; Ferdinand, S.; LeBlond, C. R.; Sowa, J. R.; Izzo, B.; Collins, P.; Ho, G.-J.; Williams, J. M.; Shi, Y.-J.; Sun, Y. *Adv. Synth. Catal.*, **2003**, *345*, 931.
89. Wallow, T. I.; Novak, B. M. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 5034.
90. a) Rocaboy, C.; Gladysz, J. A. *Org. Lett.*, **2002**, *4* (12), 1993. b) de Vries, A. H. M.; Mulders, J. M. C. A.; Mommers, J. H. M.; Henderickx, H. J. W.; de Vries, J. G. *Org. Lett.*, **2003**, *5* (18), 3285.
91. a) Mukhopadhyay, S.; Rothenberg, G.; Gitis, D.; Sasson, Y. *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 3107. b) Reetz, M. T.; Westermann, E. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39* (1), 165. c) Zhao, F.; Shirai, M.; Arai, M. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2000**, *154* (1-2), 39.
92. Widegren, J. A.; Finke, R. J. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2003**, *198*, 317.
93. Farina, V. *Adv. Synth. Catal.*, **2004**, *346*, 1553.
94. Maitlis, P. M.; Espinet, P.; Russell, M. J. H. *Comprehensive Organometallic Chemistry*, 1<sup>st</sup> ed (ed. Wilkinson, G.; Stone, F. G. A.; Abel, E. W.); Pergamon: Oxford, Velká Británie, **1982**.
95. Klabunde, K. J.; Low, J. Y. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 7674.
96. Biffis, A.; Zecca, M.; Basato, M. *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2001**, 1131.
97. Andrews, S. P.; Stepan, A. F.; Tanaka, H.; Ley, S. V.; Smith, M. D. *Adv. Synth. Catal.*, **2005**, *347*, 647.
98. a) Heidenreich, R. G.; Krauter, J. G. E.; Pietsch, J.; Köhler, K. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2002**, *182-183*, 499. b) Köhler, K.; Heidenreich, R. G.; Krauter, J. G. E.; Pietsch, J. *Chem. Eur. J.*, **2002**, *8* (3), 622. c) Prockl, S. S.; Kleist, W.; Gruber, M. A.; Köhler, K. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 1881.
99. Ji, Y.; Jain, S.; Davis, R. J. *J. Phys. Chem. B*, **2005**, *109*, 17232.
100. a) Yu, K.; Sommer, W.; Richardson, J. M.; Weck, M.; Jones, C. W. *Adv. Synth. Catal.*, **2005**, *347*, 161. b) Weck, M.; Jones, C. W. *Inorg. Chem.*, **2007**, *46*, 1865.
101. Cassol, C. C.; Umpierre, A. P.; Machado, G.; Wolke, S. I.; Dupont, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127* (10), 3298.
102. De La Rosa, M. A.; Velarde, E.; Guzmán, A. *Synth. Commun.*, **1990**, *20* (13), 2059.
103. a) Coelho, A. V.; de Souza, A. L. F.; de Lima, P. G.; Wardell, J. L.; Antunes, O. A. C. *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 7671. b) Oliveira, B. L.; Antunes, O. A. C. *Lett. Org. Chem.*, **2007**, *4*, 13.
104. a) Wu, L.; Li, Z.-W.; He, Y.-M.; Fan, Q.-H. *Adv. Synth. Catal.*, **2008**, *350*, 846. b) Bernechea, M.; de Jesús, E.; López-Mardomingo, C.; Terreros, P. *Inorg. Chem.*, **2009**, *48*, 4491. c) Choudary, B. M.; Madhi, S.; Chowdari, N. S.; Kantam, M. L.; Sreedhar, B. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 14127. d) Kashin, A. N.; Beletskaya, I. P. *Russ. J. Org. Chem.*, **2011**, *47* (4), 475. e) Narayanan, R.; El-Sayed, M. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 8340. f) Fenger, I.; Le Drian, C. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 4287.
105. a) Roth, G. P.; Farina, V. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36* (13), 2191. b) Liebeskind, L. S.; Peña-Cabrera, E. *Org. Synth.*, **2000**, *77*, 135.
106. Yabe, Y.; Maegawa, T.; Monguchi, Y.; Sajiki, H. *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 8654.
107. Calo, V.; Nacci, A.; Monopoli, A.; Montingelli, F. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 6040.
108. a) Ensley, H. E.; Buescher, R. R.; Lee, K. *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 404. b) Miyake, H.; Yamamura, K. *Chem. Lett.*, **1989**, 981. c) Aoyagi, S.; Wang, T.-C.; Kibayashi, C. *J. Am. Chem.*

- Soc., **1993**, *115*, 11393. d) Marshall, J. A.; Bourbeau, M. P. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 1087. e) Hamze, A.; Provot, O.; Brion, J.-D.; Alami, M. *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 3868. f) Kikukawa, K.; Umekawa, H.; Wada, F.; Matsuda, T. *Chem. Lett.*, **1988**, 881. g) Cochran, J. C.; Bronk, B. S.; Terrence, K. M.; Phillips, H. K. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 6621. h) Zhang, H. X.; Guibé, F.; Balavoine, G. J. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 1857.
109. a) Lai, M.-T.; Li, D.; Oh, E.; Liu, H. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115* (5), 1619. b) Rossi, R.; Bellina, F.; Catanese, A.; Mannina, L.; Valensin, D. *Tetrahedron*, **2000**, *3* (14), 479. c) Nicolau, K. C.; Namoto, K.; Ritzén, A.; Ulven, T.; Shoji, M.; Li, J.; D'Amico, G.; Liotta, D.; French, C. T.; Wartmann, M.; Altmann, K.-H.; Giannakakou, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 9313.
110. Anastasia, L.; Negishi, E.-I. *Org. Lett.*, **2001**, *3* (20), 3111.
111. a) Oderinde, M. S.; Organ, M. G. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 9834. b) Oderinde, M. S.; Froese, R. D. J.; Organ, M. G. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, 11334.
112. Hurley, A. L.; Welker, M. E.; Day, C. S. *J. Organomet. Chem.*, **2000**, *598* (1), 150.
113. Liron, F.; Le Garrec, P.; Alami, M. *Synlett*, **1999**, *2*, 246.
114. Mathias, R.; Weyerstahl, P. *Chem. Ber.*, **1979**, *112* (9), 3041.
115. Kamiya, N.; Chikami, Y.; Ishii, Y. *Synlett*, **1990**, 675.
116. a) Denton, T. T.; Zhang, X.; Cashman, J. R. *J. Med. Chem.*, **2005**, *48*, 224. b) Paul, A.; Einsiedel, J.; Waibel, R.; Heinemann, F. W.; Meyer, K.; Gmeiner P. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 6156.
117. Wang, B.; Zhong, Z.; Lin, G.-Q. *Org. Lett.*, **2009**, *11* (9), 2011.
118. Gaul, C.; Njardarson, J. T.; Shan, D.; Dorn, D. C.; Wu, K.-D.; Tong, W. P.; Huang, X.-Y.; Moore, M. A. S.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 11326.
119. Viaud, M. C.; Rollin, P. *Synthesis*, **1990**, *2*, 130.
120. Cwiklicki, A.; Rehse, K. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, **2004**, *337*, 156.
121. a) Piers, E.; Wong, T.; Ellis, K. A. *Can. J. Chem.*, **1992**, *70*, 2058. b) Lipshutz, B. H.; Ellsworth, E. L.; Dimock, S. H.; Reuter, D. C. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30* (16), 2065.
122. Beletskaya, I. P.; Cheprakov A. V. *Coord. Chem. Rev.*, **2004**, *248*, 2337.
123. a) McCulloch, A. W.; McInnes, A. G. *Can. J. Chem.*, **1974**, *52*, 3569. b) Ramachandran, P. V.; Rudd, M. T.; Reddy, M. V. R. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 2547.
124. Janková, Š.; Dračinský, M.; Císařová, I.; Kotora M. *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, *2008* (1), 47.
125. a) Samb, I.; Pellegrini-Moïse, N.; Lamandé-Langle, S.; Chapleur, Y. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 896. b) Lai, M.-T.; Li, D.; Oh, E.; Liu, H.-W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115* (5), 1619.
126. Marchal, E.; Uriac, P.; Legouin, B.; Toupet, L.; van de Weghe, P. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 9979.
127. Still, W.C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100* (5), 1481.
128. Bräse, S.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmermann, V. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 5188.
129. Piers, E.; Wong, T.; Coish, P. D.; Rogers, C. *Can. J. Chem.*, **1994**, *72*, 1816.
130. a) Wilke, G.; Schott, H.; Heimbach, P. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1967**, *6*, 92. b) Nyman, C. J.; Wymore, C. E.; Wilkinson, G. *J. Chem. Soc. (A)*, **1968**, 561.
131. Munir, Z. A.; Coombs, P. G. *Metall. Trans. B*, **1983**, *14B*, 95.
132. Rybin, L. V.; Petrovskaya, E. A.; Rubinskaya, M. I.; Kuz'mina, L. G.; Struchkov, Yu. T.; Kaverin, V. V.; Koneva, N.Yu. *J. Organomet. Chem.*, **1985**, *288*, 119.
133. Belyk, K.; Rozema, M. J.; Knochel, P. *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 4070.
134. a) 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* (14), 3847. b) Matoušová, E.; Růžička, A.; Kuneš, J.; Králová, J.; Pour, M. *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 9390.
135. a) Pearson, W. H.; Bergmeier S. C.; Chytra J. A. *Synthesis*, **1990**, *1990* (2), 156. b) Seki, T.; Tanaka, S.; Kitamura, M. *Org. Lett.*, **2012**, *14* (2), 608.
136. Blond, G; Bour, C.; Salem, B.; Suffert, J. *Org. Lett.*, **2008**, *10* (6), 1075.
137. Wadsworth, D. H.; Geer, S. M.; Detty, M. R. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 3662.
138. Egger, M.; Pellett, P.; Nickl, K.; Geiger, S.; Graetz, S.; Seifert, R.; Heilmann, J.; König, B. *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 10978.
139. Nishimoto, Y.; Okita, A.; Yasuda, M.; Baba, A. *Org. Lett.*, **2012**, *14* (7), 1846.
140. Wang, C.; Rakshit, S.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132* (40), 14006.

141. Rooke, D. A.; Ferreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 3225.
142. Liu, Y.-Y.; Yang, X.-H.; Huang, X.-C.; Wei, W.-T.; Song, R.-J.; Li, J.-H. *J. Org. Chem.*, **2013**, *78*, 10421.
143. Pour, M.; Špulák, M.; Buchta, V.; Kubanová, P.; Vopršálová, M.; Wsól, V.; Fáková, H.; Koudelka, P.; Pourová, H.; Schiller, R. *J. Med. Chem.*, **2001**, *44*, 2701.
144. Krenk, O.; Kratochvíl, J.; Špulák, M.; Buchta, V.; Kuneš, J.; Nováková, L.; Ghavre, M.; Pour, M. *Eur. J. Org. Chem.*, **2015**, DOI: 10.1002/ejoc.201500620 – článek v době odevzdání práce publikován pouze v online podobě (IF (2014) = 3,065).
145. Barluenga, J.; Piedrafita, M.; Ballesteros, A.; Suárez-Sobrino, Á. L.; Gonzáles, J. M. *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16* (39), 11827.
146. Leonard, M. S.; Carroll, P. J.; Joullié, M. M. *J. Org. Chem.*, **2004**, *69* (7), 2526.
147. Brown, L. E.; Dai, P.; Porco, J. A., Jr.; Schaus, S. E. *Org. Lett.*, **2011**, *13* (16), 4228.
148. Hénaff, N.; Stewart, S. K.; Whiting, A. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38* (25), 4525.
149. Li, J.-H.; Tang, S.; Xie, Y.-X. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 477.
150. Krasovskiy, A.; Malakhov, V.; Gavryushin, A.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 6040.
151. Kalkhambkar, R. G.; Bunge, S. D.; Laali, K. K. *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52* (40), 5184.
152. Hayashi, H.; Ohno, A.; Oka, S. *Bull. Inst. Chem. Res., Kyoto Univ.*, **1975**, *53* (6), 489.
153. Kuznetsov, A. G.; Korolev, D. N.; Bumagin, N. A. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, **2003**, *52* (8), 1882.
154. a) Goliaszewski, A.; Schwartz, J. *Organometallics*, **1985**, *4*, 417. b) Goliaszewski, A.; Schwartz, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 1310. c) Goliaszewski, A.; Schwartz, J. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 5779. d) Bertani, R.; Berton, A.; Carturan, G.; Campostrini, R. *J. Organomet. Chem.*, **1988**, *349*, 263.
155. a) Trost, B. M.; Crawley, M. L. *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 2921. b) Lu, Z.; Ma, S. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 258. c) Trost, B. M.; Van Vranken, D. L. *Chem. Rev.*, **1996**, *96*, 395. d) Lamblin, M.; Nassar-Hardy, L.; Hierso, J.-C.; Fouquet, E.; Felpin, F.-X. *Adv. Synth. Catal.*, **2010**, *352*, 33.
156. Farthing, C. N.; Kočovský, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 6661.
157. Kratochvíl, J.; Novák, Z.; Ghavre, M.; Nováková, L.; Růžička, A.; Kuneš, J.; Pour, M. *Org. Lett.*, **2015**, *17* (3), 520 (IF (2014) = 6,364).
158. a) Trost, B. M.; Dogra, K.; Franzini, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 1944. b) Krska, S. W.; Hughes, D. L.; Reamer, R. A.; Mathre, D. J.; Sun, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 12656. c) Darensbourg, M. Y.; Pala, M.; Houliston, S. A.; Kidwell, K. P.; Spencer, D.; Chojnacki, S. S.; Reibenspies, J. H. *Inorg. Chem.*, **1992**, *31*, 1487.
159. Molander, G. A.; Cadoret, F. *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52* (17), 2199.
160. a) Khan, S. I.; Grinstaff, M. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 4704. b) Arcadi, A.; Cacchi, S.; Cascia, L.; Fabrizi, G.; Marinelli, F. *Org. Lett.*, **2001**, *3* (16), 2501.
161. Liu, C.-Y.; Knochel, P. *J. Org. Chem.*, **2007**, *72* (19), 7106.
162. Jones, I. M.; Hamilton A. D. *Org. Lett.*, **2010**, *12* (16), 3651.
163. Kobayashi, S.; Kuroda, H.; Ohtsuka, Y.; Kashiwara, T.; Masuyama, A.; Watanabe, K. *Tetrahedron*, **2013**, *69* (10), 2251.
164. Gold, B.; Batsomboon, P.; Dudley, G. B.; Alabugin, I. V. *J. Org. Chem.*, **2014**, *79* (13), 6221.
165. Le, C. M.; Menzies, P. J. C.; Petrone, D. A.; Lautens, M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54* (1), 254.
166. Deagostino, A.; Prandi, C.; Toppino, A.; Venturello, P. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 10344.
167. Shen, Q.; Zhang, L.; Zhou, Y.-R.; Li, J.-X. *Tetrahedron Lett.*, **2013**, *54* (49), 6725.
168. Emmett, E. J.; Richards-Taylor, C. S.; Nguyen, B.; Garcia-Rubia, A.; Hayter, B. R.; Willis, M. C. *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, *10*, 4007.
169. Yu, R. T.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128* (38), 12370.
170. Muranaka, K.; Sano, A.; Ichikawa, S.; Matsuda, A. *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, *16* (11), 5862.
171. Owston, N. A.; Parker, A. J.; Williams, J. M. *J. Chem. Commun.*, **2008**, *5*, 624.
172. Cant, A. A.; Bhalla, R.; Pimlott, S. L.; Sutherland, A. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 3993.

173. Xie, L.; Wu, Y.; Yi, W.; Zhu, L.; Xiang, J.; He, W. *J. Org. Chem.*, **2013**, *78* (18), 9190.
174. Maji, T.; Karmakar, A.; Reiser, O. *J. Org. Chem.*, **2011**, *76* (2), 736.
175. Ackermann, L.; Potukuchi, H. K.; Althammer, A.; Born, R.; Mayer, P. *Org. Lett.*, **2010**, *12* (5), 1004.
176. Le Callonnec, F.; Fouquet, E.; Felpin, F.-X. *Org. Lett.*, **2011**, *13* (10), 2646.
177. Monguchi, Y.; Hattori, T.; Miyamoto, Y.; Yanase, T.; Sawama, Y.; Sajiki, H. *Adv. Synth. Cat.*, **2012**, *354* (13), 2561.
178. a) Coulson, D. R.; Satek, L. C.; Grim, S. O. *Inorganic Syntheses*, Vol. 13 (ed. Cotton, F. A.); John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, **1972**. b) Elliott, E. L.; Ray, C. R.; Kraft, S.; Atkins, J. R.; Moore, J. S. *J. Org. Chem.*, **2006**, *71* (14), 5282. c) Zeng, X.; Hu, Q.; Qian, M.; Negishi, E.-i. *J. Am Chem. Soc.*, **2003**, *125* (45), 13636.
179. Otwinowski, Z.; Minor, W. *Methods in Enzymology*, **1997**, *276*, 307.
180. Coppens, P. *Crystallographic Computing* (ed. Ahmed, F. R.; Hall, S. R.; Huber, C. P.); Munksgaard: Copenhagen, Dánsko, **1970**.
181. Altomare, A.; Cascarano, G.; Giacovazzo, C.; Guagliardi, A. *J. Appl. Crystallogr.*, **1993**, *26*, 343.
182. Sheldrick, G. M. SHELXL-97, University of Göttingen: Göttingen, Německo, **1997**.
183. a) Herath, H. M. T. B.; Herath, W. H. M. W.; Carvalho, P.; Khan, S. I.; Tekwani, B. L.; Duke, S. O.; Tomaso-Peterson, M.; Nanayakkara, N. P. D. *J. Nat. Prod.*, **2009**, *72* (12), 2091. b) Pettit, G. R.; Tan, R.; Herald, D. L.; Hamblin, J.; Pettit, R. K. *J. Nat. Prod.*, **2003**, *66* (2), 276. c) Lepicard, G.; Delettre, J.; Mornon, J.-P. *Acta Crystallogr., Sect. B*, **1982**, *38* (11), 2968. d) Delletre, J.; Lepicard, C.; Mornon, J.-P. *Acta Crystallogr., Sect. B*, **1982**, *38* (11), 2965.
184. 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**.
185. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts. Approved standard. Document M27-A3. Clinical Laboratory Standard Institute, Wayne, PA, **2008**.
186. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Filamentous Fungi. Approved standard. Document M38-A2. Clinical Laboratory Standard Institute, Wayne, PA, **2008**.
187. Carmichael, J.; DeGraff, W. G.; Gazdar, A. F.; Minna, J. D.; Mitchell, J. B. *Cancer Res.* **1987**, *47*, 936.