

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

Katedra organické a bioorganické chemie

**SYNTETICKÉ STUDIE NA 5,6-DIHYDRO-2H-PYRAN-2-ONECH**

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Vedúci diplomovej práce: PharmDr. Marcel Špulák, Ph.D.

**Hradec Králové 2018**

**GABRIELA MATEJOVÁ**

## **Pod'akovanie**

Vo svojej diplomovej práci by som chcela v prvom rade poďakovať svojmu školiteľovi PharmDr. Marcelovi Špulákovi, Ph.D. za odborné vedenie. Za poskytnutie niektorých reaktantov a trpezlivosť pri reakciách, či nových myšlienkach patrí moje poďakovanie Mgr. Zbyňkovi Brůžovi. Ďakujem patrí aj doc. PharmDr. Jiřimu Kunešovi, CSc a Mgr. Janke Maříkovej za analýzu NMR spektier mojich látok. Ďalej moje poďakovanie patrí prof. RNDr Milanovi Pourovi, Ph.D., Mgr. Zuzane Ranii Brožovej, Mgr. Petrovi Matoušovi a Mgr. Pavlovi Horkému za cenné rady nielen do laboratória, ale i do života. Za spríjemnenie pracovnej atmosféry v dobrých dňoch, ale aj v dňoch keď sa nedarilo, patrí poďakovanie spolužiakovi Mgr. Rastislavovi Antalovi.

V neposlednom rade by som chcela poďakovať mojím rodičom, sestre Kataríne a jej rodine a môjmu priateľovi Jánovi Bendovi za bezpodmienečnú materiálnu, duševnú a psychickú podporu.

## **Prehlásenie**

Prehlasujem, že táto práca je mojím pôvodným autorským dielom. Všetka literatúra a ďalšie zdroje, z ktorých som čerpala, sú uvedené v zozname použitej literatúry a v práci sú riadne citované . Práca nebola využitá k získaniu iného alebo rovnakého titulu.

V Hradci Králové

Dňa 30.04.2018

## **Abstrakt**

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra organické a bioorganické chemie

Kandidát: Gabriela Matejová

Školitel: PharmDr. Marcel Špulák, Ph.D.

Názov diplomovej práce: Syntetické studie na 5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-óneh

Cieľom mojej diplomovej práce bolo obohatiť knižnicu o nové deriváty obsahujúce základný skelet, ktorým by mali byť 5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-óny, šesťčlenné laktónové kruhy, predtým pripravené ako hlavná štruktúra pre nové zlúčeniny, ktoré majú vplyv a hrajú významnú úlohu v protirakovinových prípravkoch. Predpokladaný základný spôsob syntézy bol navrhnutý k zrealizovaniu reakcií, ktoré už boli spomenuté v literatúre, a zlepšiť ich podmienky. Mojim ďalším prínosom bolo vytvoriť postup, ktorý by viedol k obohateniu knižnice o nové substituované 5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-óny. Avšak, všetky moje pokusy navrhovaných reakcií zlyhali.

Kľúčové slová: 5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-ón, Pd katalyzátor, Migita-Stilleho coupling

## **Abstract**

Charles University

Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of Organic and Bioorganic Chemistry

Candidate: Gabriela Matejová

Supervisor: PharmDr. Marcel Špulák, Ph.D.

Title of diploma thesis: Synthetic studies on 5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-ones

My aim of the thesis was to enrich library of new derivatives containing the basic skeleton which supposed to be 5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-ones, six-membered lactone rings, prepared previously as the leading group of the novel compounds, possessing the influence to play a significant role in anticancerous products. The basic way of synthesis intended was proposed to carry out the reactions, already mentioned in the literature and improve the conditions of them. My further afford was to establish protocol yielding to enrich library of novel substituted 5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-ones. However, all my attempts did not to suit out any suggested model of the reactions.

Key words: 5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-ones, Pd catalyst, Migita-Stille coupling

# Obsah

|            |  |           |
|------------|--|-----------|
| <b>1</b>   | <b>Úvod</b> .....  | <b>8</b>  |
| <b>1.1</b> | <b>5,6-dihydro-2H-pyran-2-óny</b> .....                                    | <b>8</b>  |
| <b>1.2</b> | <b>Vybrané prírodné látky obsahujúce šesťčlenný laktónový skelet</b> ..... | <b>10</b> |
| 1.2.1      | Kumaríny .....   | 10        |
| <b>1.3</b> | <b>Šesťčlenné laktónové skelety pripravené synteticky</b> .....            | <b>12</b> |
| 1.3.1      | Reakcie katalyzované prechodnými kovmi .....                               | 12        |
| 1.3.1.1    | Ru-katalyzovaná metatéza .....   | 12        |
| 1.3.1.2    | Ru-katalyzované adície .....   | 12        |
| 1.3.1.3    | Pd-katalyzované reakcie .....  | 13        |
| 1.3.1.4    | Co-katalyzované reakcie .....  | 14        |
| 1.3.1.5    | V-katalyzované Achmatowiczové reakcie .....                                | 14        |
| 1.3.1.6    | Au-katalyzované reakcie .....  | 15        |
| 1.3.1.7    | Cu-katalyzované reakcie .....  | 15        |
| 1.3.1.8    | Ti-katalyzované reakcie .....  | 16        |
| 1.3.1.9    | Rh-katalyzované reakcie .....  | 16        |
| 1.3.2      | Substituované 5,6-dihydro-2H-pyran-2-óny.....                              | 17        |
| 1.3.2.1    | Monosubstituované 5,6-dihydro-2H-pyran-2-óny .....                         | 17        |
| 1.3.2.1.1  | Substitúcia v polohe 3 .....   | 17        |
| 1.3.2.1.2  | Substitúcia v polohe 4 .....   | 18        |
| 1.3.2.1.3  | Substitúcia v polohe 5 .....   | 19        |
| 1.3.2.1.4  | Substitúcia v polohe 6 .....   | 19        |
| 1.3.2.2    | Disubstituované 5,6-dihydro-2H-pyran-2-óny .....                           | 21        |
| 1.3.2.2.1  | Substitúcia v polohe 3,4 .....   | 21        |
| 1.3.2.2.2  | Substitúcia v polohe 3,5 .....   | 21        |
| 1.3.2.2.3  | Substitúcia v polohe 3,6 .....   | 22        |
| 1.3.2.2.4  | Substitúcia v polohe 4,5 .....   | 23        |
| 1.3.2.2.5  | Substitúcia v polohe 4,6 .....   | 23        |
| 1.3.2.2.6  | Substitúcia v polohe 5,6 .....   | 24        |
| 1.3.2.3    | Trisubstituované 5,6-dihydro-2H-pyran-2-óny .....                          | 25        |
| 1.3.2.3.1  | Substitúcia v polohe 3,4,5.....  | 25        |
| 1.3.2.3.2  | Substitúcia v polohe 3,4,6.....  | 25        |
| 1.3.2.3.3  | Substitúcia v polohe 3,5,6.....  | 26        |
| 1.3.2.3.4  | Substitúcia v polohe 4,5,6.....  | 27        |
| 1.3.2.4    | Tetrasubstituované 5,6-dihydro-2H-pyran-2-óny .....                        | 29        |
| 1.3.2.4.1  | Substitúcia v polohe 3,4,5,6.....  | 29        |
| <b>2</b>   | <b>Cieľ práce</b> .....  | <b>32</b> |
| <b>3</b>   | <b>Výsledky s diskusiou</b> .....  | <b>33</b> |
| 3.1        | Migita-Stilleho coupling .....   | 33        |
| 3.2        | Hydrojódácia .....   | 35        |
| 3.3        | Hydrostanylácia .....  | 35        |
| 3.4        | Dijódácia.....   | 36        |
| 3.5        | Halogenácia .....  | 36        |
| <b>4</b>   | <b>Záver</b> .....   | <b>38</b> |
| <b>5</b>   | <b>Experimentálna časť</b> .....   | <b>39</b> |

|     |   |    |
|-----|---|----|
| 5.1 | Obecné experimentálne postupy .....   | 39 |
| 5.2 | Príprava metylesteru kyseliny ( <i>Z</i> )-3-jódakrylátovej .....                                   | 40 |
| 5.3 | Príprava ( <i>E</i> )-1-(3-hydroxy-2-tributylcínprop-1-én-1-yl)-cyklohexán-1-olu .....              | 41 |
| 5.4 | Príprava ( <i>Z</i> )-5-[1-(1-hydroxycyklohexyl)metylidén]-5,6-dihydro-2 <i>H</i> -pyrán-2-ónu..... | 42 |
| 5.5 | Príprava metylesteru kyseliny ( <i>E</i> )-2,3-dijódakrylátovej .....                               | 43 |
| 5.6 | Príprava ( <i>E</i> )-2-tributylcínhex-2-én-1-olu .....   | 44 |
| 5.7 | Príprava metylesteru kyseliny ( <i>E</i> )-2,3-dijódhex-2-énovej.....                               | 45 |
| 6   | <i>Zoznam použitých skratiek</i> .....  | 46 |
| 7   | <i>Literatúra</i> .....   | 48 |

# 1 Úvod

## 1.1 5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-óny

Štruktúra pyranónov, tzn. šesťčlenných laktónových skeletov, sa nachádza v rôznych prírodných biologicky aktívnych látkach, ktoré vykazujú určitú biologickú aktivitu, majú potenciálne využitie vo farmácii<sup>1,2</sup>. Jedná sa o čiastočne nenasýtené heterocyklické organické zlúčeniny, i keď ich syntéza je dobre popísaná, stále je priestor pre vylepšenie výťažnosti syntéz vedúce k uvedenému pyranónovému kruhu.

Reaktanty (**2**, **3**, **4**, **5**, **6**, **7**, **8**), ktoré je možné potenciálne využiť v príprave molekúl obsahujúcich štruktúru 5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-ónu (**1**), sú uvedené na Sch. 1.

Jedným z príkladov východiskových látok je použitie rôzne substituovaných homoalyllových akrylátov (Sch. 1, reaktant **2**), ktoré sa za predpísaných podmienok (Grubbsov katalyzátor, DCM, reflux) uzavrujú do predpokladaného produktu, a to do substituovaného 5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-ónu<sup>3</sup>.

Produkty, ktoré vo svojej štruktúre majú zabudovaný vyššie uvedený šesťčlenný laktónový skelet, sa dajú taktiež pripraviť z 4-fenylsulfanyl-3,4-dihydro-2*H*-pyránu (Sch. 1, reaktant **3**) prostredníctvom jednokrokovej oxidatívnej eliminácie fragmentu síry<sup>4</sup>.

Z trimetylsilyloxycyklopropanotetrahydrofuránu (Sch. 1, reaktant **4**) možno pomocou oxidácie rozšíriť laktónový kruh o jeden atóm uhlíku, pričom výsledná syntéza vedie k 5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-ónu<sup>5</sup>.

Z  $\gamma$ -hydroxylaktónu (Sch. 1, reaktant **5**) sa štruktúra cez enolácie pomocou TIPSOTf konvertuje na cieľovú štruktúru nenasýteného laktónu<sup>6</sup>.

Použitie PCC, ako oxidačného činidla, v reakcii so substituovanými 5,6-dihydro-pyránmi (Sch. 1, reaktant **6**), vedie k tvorbe substituovaných 5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-ónov<sup>7</sup>.

Reakcie ketón silyl acetalu (Sch. 1, reaktant **7**), ktoré prebiehajú za prítomnosti paládia bez fosfínového ligandu v acetonitrilových rozpúšťadlách poskytujú 5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-óny<sup>8</sup>.

Pomocou pyrolýzy a za zníženého tlaku môžeme zo sulfoxidu (Sch. 1, reaktant **8**) pripraviť žiadaný produkt<sup>9</sup>.



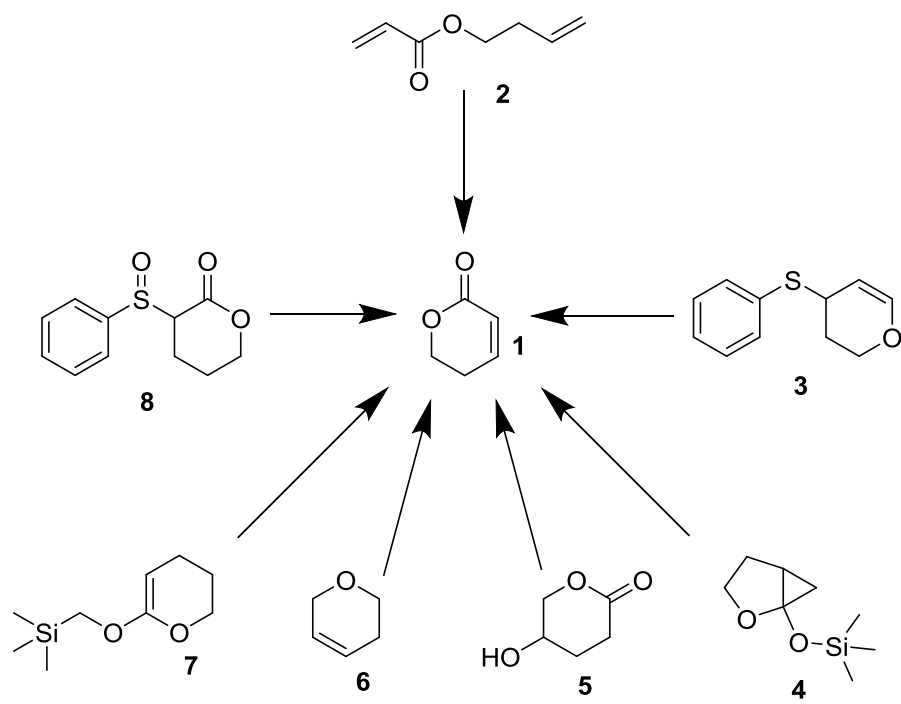
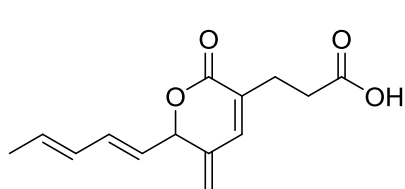


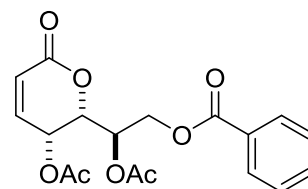
Schéma 1

## 1.2 Vybrané prírodné látky obsahujúce šesťčlenný laktónový skelet

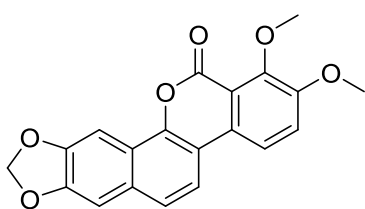
Táto diplomová práca sa zaoberá derivátmi odvodených od skeletu 2*H*-pyran-2-ónu. Tá je obsiahnutá v mnohých prírodných štruktúrach, buď ako izolovaný šesťčlenný laktónový kruh alebo s možnou kondenzáciou na rôzne aromatické, poprípade heteroaromatické cykly, s popísanými biologickými aktivitami (napr. inhibícia apoptózy v líniach bunkových kultúr HL-60, antibiotické vlastnosti, inhibícia IKK komplexu, antitumorový agens proti ľudskému sarkómu), ako je kyselina dykellová<sup>10</sup>, cleistenolid<sup>2,11</sup>, wedelolacton<sup>12</sup> či nagilacton<sup>1,13,14</sup> a látky k nim príbuzné. Často sa vyskytuje aj v látkach tzv. kumarínového typu, kde možno uviesť ako príklad arnottin I<sup>15</sup>. (Obr. 1). Ich syntézy a podrobnejšie informácie sú uvedené neskôr pri ich jednotlivých prípravách.



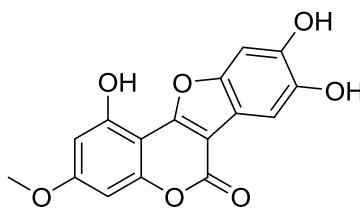
dykellová kyselina



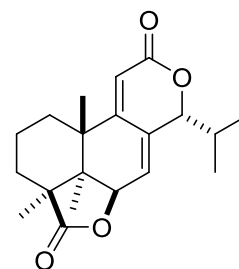
cleistenolid



arnottin I



wedelolacton



nagilacton

Obrázok 1

### 1.2.1 Kumaríny

Kumaríny sú svojou štruktúrou deriváty  $\alpha$ -chromonu, ktorý vzniká v rastlinách z cis-formy kyseliny  $\alpha$ -hydroxyškoricovej (**9**) vytvorením šesťčlenného laktónového kruhu (**10**) (Sch. 2)<sup>16</sup>. Nachádzajú sa v rastlinách v podobe glykozidov. Nositeľom ich účinku je práve nenasýtený laktónový kruh, t.j. 2-oxopyranón alebo 4-oxopyranón. Majú širokú škálu účin-

kov, ako napríklad pôsobia tlmivo na CNS, znižujú teplotu, pôsobia spazmolyticky, majú antimikrobné, či antikoagulačné účinky.<sup>16</sup> (Príklady pomerne známych prírodných kumarínových štruktúr sú uvedené na Obr. 2)<sup>16</sup>.

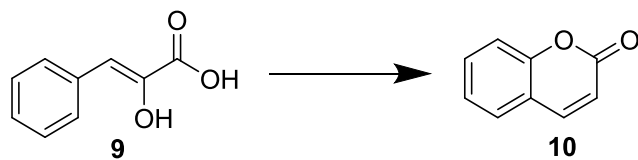
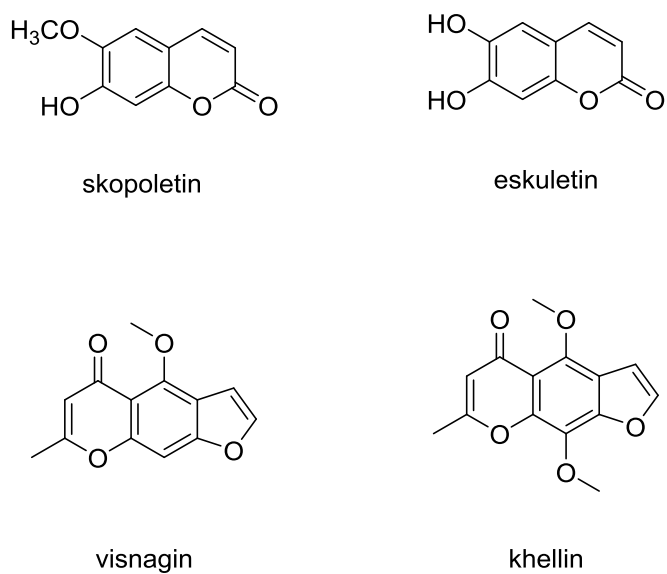


Schéma 2



Obrázok 2

### 1.3 Šesťčlenné laktónové skelety pripravené synteticky

Vzhľadom k popísaným biologickým aktivitám vyššie uvedených látok izolovaných z prírodných zdrojov sa zvýšil záujem o efektívnu syntézu derivátov spomínaných zlúčenín. Syntetickými štúdiami ide najmä o snahu modifikovať štruktúry, vytvoriť dostupnejšie látky, ktoré by dosahovali výraznejšie biologické účinky zároveň s minimalizáciou nežiaducich účinkov. Jednou z možností pri príprave je využívanie metód, ktoré sú katalyzované prechodnými kovmi, ako napríklad paládium, ruténium, titán, kobalt, zlato atď.

#### 1.3.1 Reakcie katalyzované prechodnými kovmi

##### 1.3.1.1 Ru-katalyzovaná metatéza

Touto syntézou sa dá pripraviť mnoho substituovaných 5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-ónov (**12**). Ako prekursor pre prípravu sú využívané estery akrylovej kyseliny (**11**) a Grubbsov katalyzátor prvej generácie (Sch. 3).<sup>17</sup>

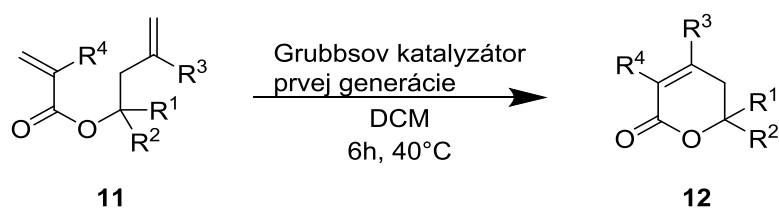


Schéma 3

##### 1.3.1.2 Ru-katalyzované adície

Adície  $\delta$ -hydroxy- $\alpha,\beta$ -alkanoátov (**13**) a terminálnych alkénov (**14**) katalyzovaných zlúčeninou CpRu(cod)Cl predpokladajú, že vzniknú 2 regioizoméry:  $\alpha$ -alkylovaný (**15**) a  $\beta$ -alkylovaný produkt (**16**). Takto  $\alpha$ -alkylovaný produkt by mal za daných reakčných podmienok podliehať spontánnej cyklizácii a poskytovať  $\delta$ -laktón (Sch. 4). Zámenou substituentov môžeme takto pripraviť rôzne substituované 5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-óny.<sup>17</sup>

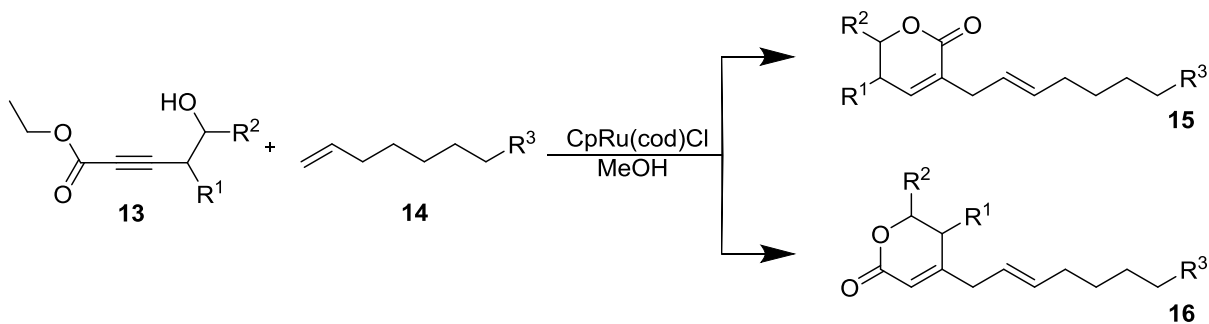


Schéma 4

### 1.3.1.3 Pd-katalyzované reakcie

Pomocou paládiového katalyzátoru a cyklokarbonyláciou možno pripraviť 3,6-disubstituované 5,6-dihydro-2H-pyran-2-óny (**20**). Prekurzorom pre túto danú reakciu je hydroxyvinylový jodid (**19**), ktorý je získaný redukciami homopropargylového alkoholu (**18**) pridaním redukčného činidla Red-Al/jód (Sch. 5). Táto metóda je však obmedzená substitúciou arylou skupinou na uhlíku C3.<sup>17</sup>

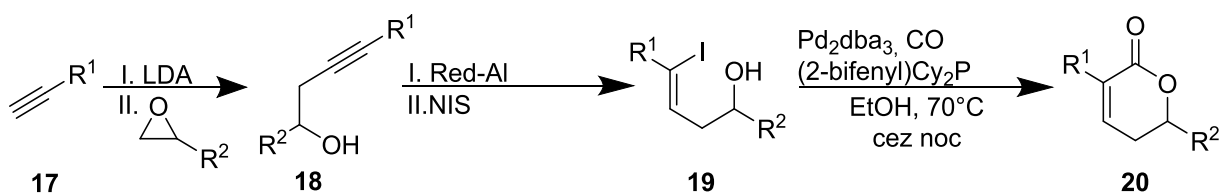


Schéma 5

Paládiový katalyzátor je možné využiť i pri príprave 4,5-disubstituovaných 5,6-dihydro-2H-pyran-2-ónov (**23**). Organocínový prekurzor (**21**), ktorý bol pripravený regioselektívnou hydrostanyláciou alkoholu, bol následne cross-couplovaný s  $\beta$ -jódakrylátom (**22**) v prítomnosti paládiového katalyzátoru. Konkrétne sa jedná o paládiovú čerň (Sch. 6). Zmenou katalyzátora za Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> v prítomnosti 4,5-disubstituovaného 5,6-dihydro-2H-pyran-2-ónu, môže dôjsť k intramolekulárnej Tsuji-Trost reakcii, a tým pádom k vzniku 4,5,6-trisubstituovaných 5,6-dihydro-2H-pyran-2-ónov.<sup>17</sup>

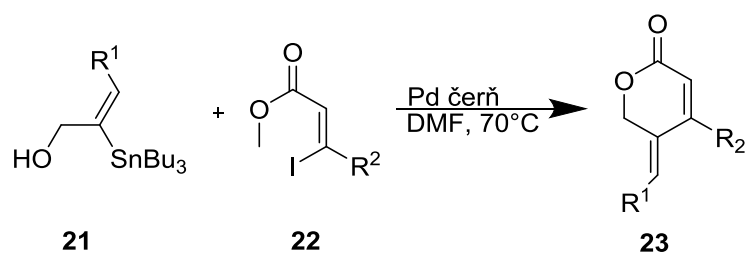


Schéma 6

#### 1.3.1.4 Co-katalyzované reakcie

Dôležitým krokom v tejto reakcii je vytvorenie oxocyklobuténového-Co komplexu (25), ktorý sa po následnej premene intermediátu (25) s oxidom uhoľnatým uzatvorí a dôjde k vzniku žiadaného multisubstituovaného pyran-2-ónu (26) (Sch. 7).<sup>17</sup>

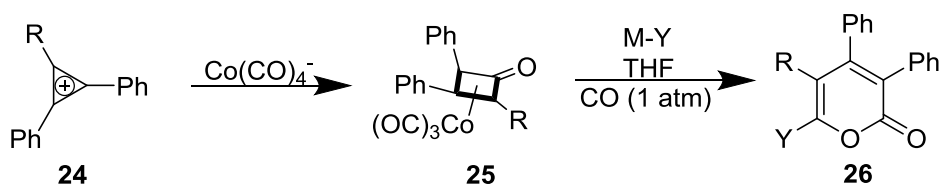


Schéma 7

#### 1.3.1.5 V-katalyzované Achmatowiczové reakcie

Na prípravu rôzne substituovaných 2-alkyl-6-hydroxy-2,6-dihydropyran-3-ónov (28) možno využiť Achmatowiczovú reakciu. Princípom tejto reakcie je bromácia alebo epoxidácia a následne preskupenie väzieb v 2-hydroxymetyl-substituovanom furáne (27) za vzniku požadovaných derivátov (Sch. 8).<sup>17</sup> Laktolové deriváty sa dajú z oxidovať za vytvorenia laktónu, ktorý má oxo skupinu v polohe 2 a substitúciu v polohe 5.

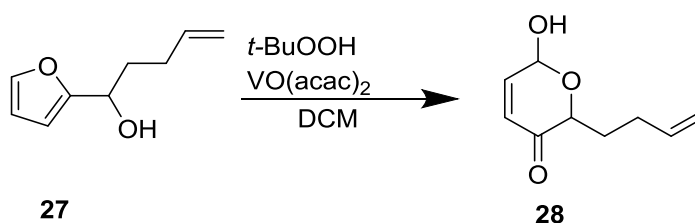


Schéma 8

### 1.3.1.6 Au-katalyzované reakcie

Zlatom katalyzované reakcie sú na pôde organickej chémie populárne pre svoje využitie v syntézach heterocyklických zlúčenín. Zlato bolo použité v oxidatívnom couplingu disubstituovaných 4-oxahepta-1,6-diínov (**29**). Výslednými produktmi boli 5,6-disubstituovaný 2,6-dihydro-pyran-3-óny (**30**) (Sch. 9).<sup>17</sup>

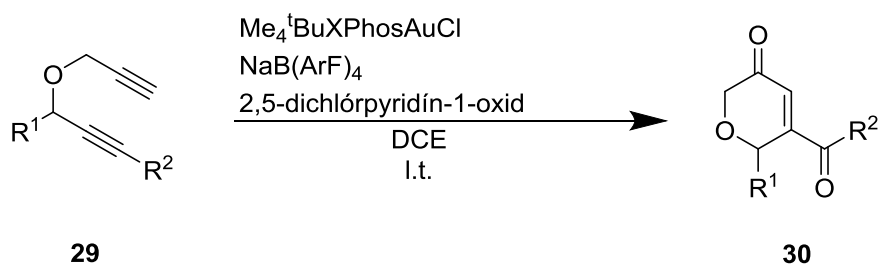


Schéma 9

### 1.3.1.7 Cu-katalyzované reakcie

Jednou z možností, ako pripraviť rôzne substituované pentenolidy je hydroarylácia a použitie meďnatých zlúčenín ako katalyzátorov. Takýmto spôsobom môžeme pripraviť monosubstituované pentenolidy – 4-aryl-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-óny (**34**) (Sch. 10).<sup>17</sup>

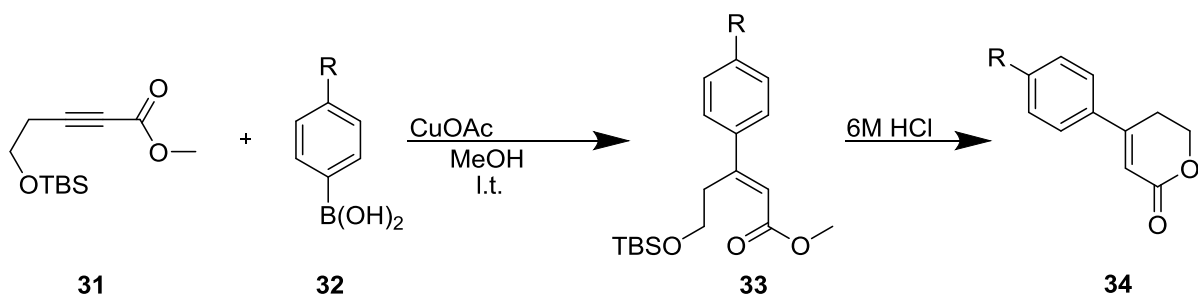


Schéma 10

Enantioselektívna syntéza 6-monosubstituovaného 5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-ónu (**37**) prebieha pomocou hetero Diels-Alderovej reakcie za použitia Danishefského diénu a príslušné substituované dikarbonylové zlúčeniny (**35**). Reakcia je katalyzovaná meďným triflát/prolínom (**36**) (Sch. 11).<sup>17</sup>

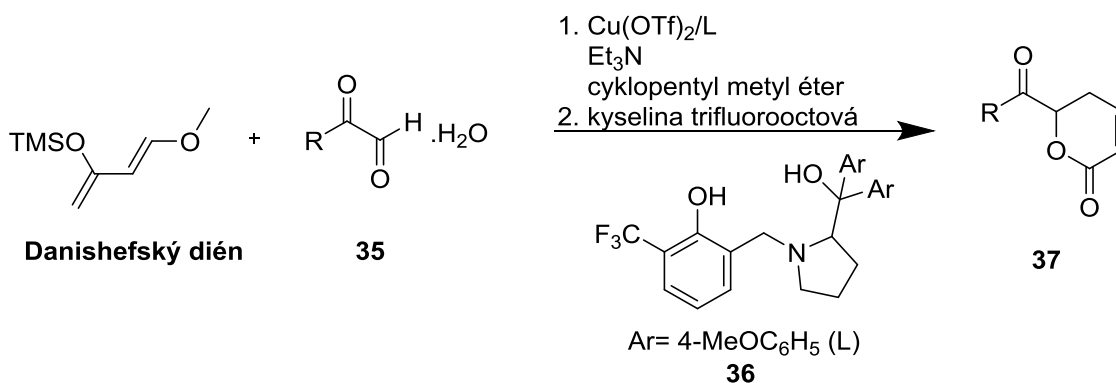


Schéma 11

### 1.3.1.8 Ti-katalyzované reakcie

Titániové komplexy sú využívané v príprave 4,6-disubstituovaných 5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-ónoch (**40**) pomocou hetero Diels-Alderovej reakcie. Ako reaktanty sú využívané zlúčeniny typu Brassardových diénov (**38**) a aldehydy (**39**) (Sch. 12).<sup>17</sup>

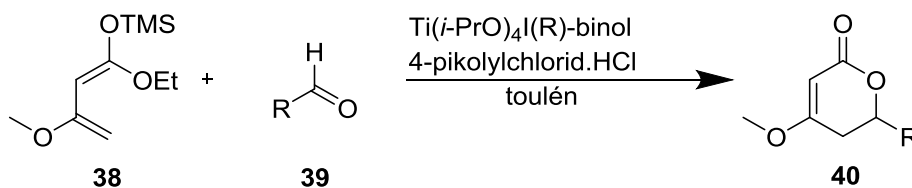


Schéma 12

### 1.3.1.9 Rh-katalyzované reakcie

Nakoniec je treba uviesť ródium katalyzované reakcie, ktoré sa dajú využiť pri príprave 4,6-diarylovaných 5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-ónoch (**44**). Táto stratégia je založená na pôvodnej Hopkinsovej syntéze 4,6-diarylovaného 5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-ónu, ktorá však bola katalyzovaná Pd(II) komplexom (Sch. 13). K syntéze sú využívané substituované benzaldehydy (**43**), metyl-2,3-allenoáty (**41**), aryly borónovej kyseliny (**42**) v prítomnosti ródiových zlúčenín ako katalyzátoru.<sup>17</sup>



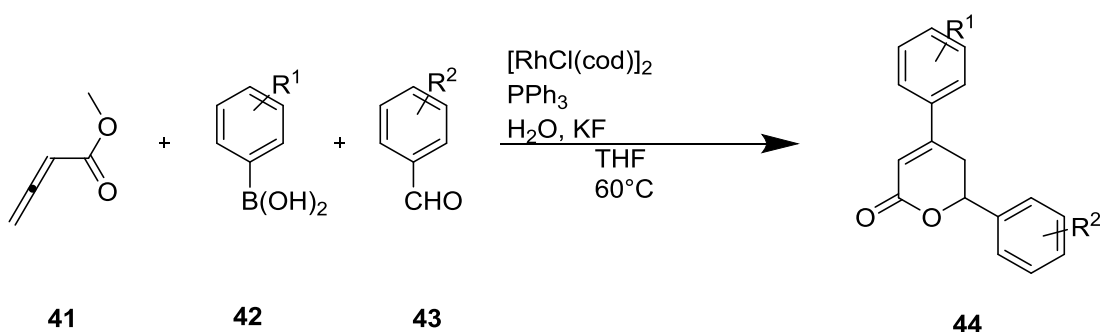


Schéma 13

### 1.3.2 Substituované 5,6-dihydro-2H-pyran-2-óny

V tejto časti úvodu som sa pokúsila uviesť rôzne príklady možných substitúcií na štruktúre 5,6-dihydro-2H-pyran-2-ónu. Pri príkladoch sú uvedené a v skratke popísané možnosti syntézy derivátov, a taktiež dané schémy reakcií.

#### 1.3.2.1 Monosubstituované 5,6-dihydro-2H-pyran-2-óny

##### 1.3.2.1.1 Substitúcia v polohe 3

Nenasýtený alkohol ako napríklad 5-hydroxypenta-1,2-dién (45) môže poskytovať cyklokarbonyláciu v prítomnosti ruténiového katalyzátora 6 členný laktón substituovaný v polohe 3 (46) (Sch. 14). Za predpokladu rôzne substituovaných reaktantov, možno pripraviť aj látky, ktoré sú substituované v ďalších polohách 3,5 a 3,6.<sup>18</sup>

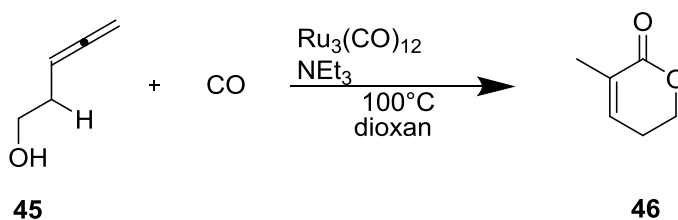


Schéma 14

Na prípravu 6-členných laktónov, možno použiť vinylhalid, ktorý bol pripravený alkyláciou dietylmalonátu s 2,3-dibromopropénom. Následná dealkylácia dáva monoester, ktorý kondenzuje s etylchlóroformiátom a produkuje 4-bromo-4-pentén-1-ol (47). Paládiom katalyzovaná karbonylácia poskytuje požadovaný produkt so substitúciou v 3 polohe (48) (Sch. 15).<sup>19</sup>

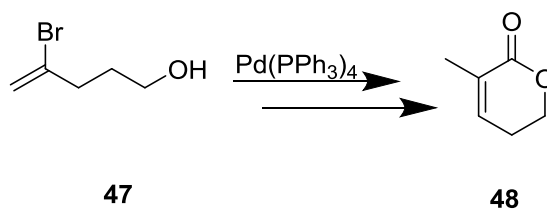


Schéma 15

### 1.3.2.1.2 Substitúcia v polohe 4

Jedným z krokov prípravy dactylolidu je príprava fragmentu, ktorý obsahuje laktónovú štruktúru, syntetizovanú z akrylátového esteru (**49**) s Grubbsovým katalyzátorom druhej generácie, ktorý sa následne rozloží na primárny alkohol (Sch. 16).<sup>20</sup>

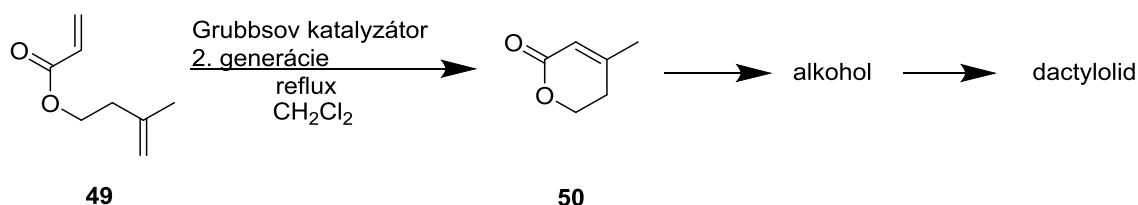


Schéma 16

V polohe 4 substituované 5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-óny (**52**) možno pripraviť aj z  $\beta$ -substituovaného akrylátu (**51**), ktorý po couplingovej reakcii katalyzovanej ruténiovou zlúčeninou s vinyl silanom a následnou oxidáciou C-Si väzby, vedie k vytvoreniu laktónu (**52**) (Sch. 17).<sup>21</sup>

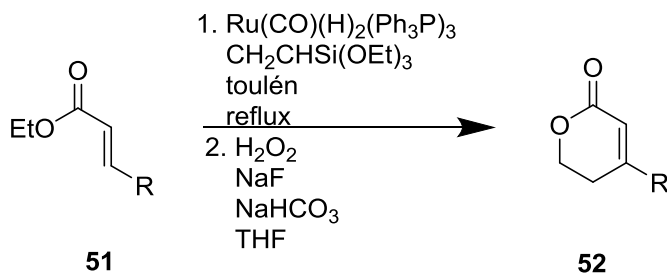


Schéma 17

Ďalšou možnosťou príprav pentenolidov je reakcia katalyzovaná meďnatými zlúčeninami a hydroarylácia. Takto môžeme pripraviť monosubstituované deriváty pentenolidov – 4-aryl 5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-óny (**34**) (Sch. 10).<sup>17</sup>

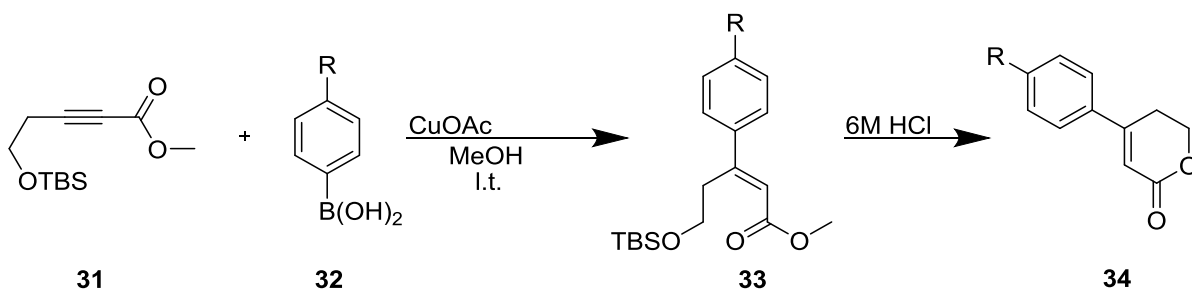


Schéma 10

### 1.3.2.1.3 Substitúcia v polohe 5

Pomocou Achmatowiczovej prestavby s využitím Ir katalyzátoru možno pripraviť deriváty 5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-ónu substituovaného v polohe 5 (**55**). Ako východzie látky sú použité substituované furány (**53**) (Sch. 18).<sup>22</sup>

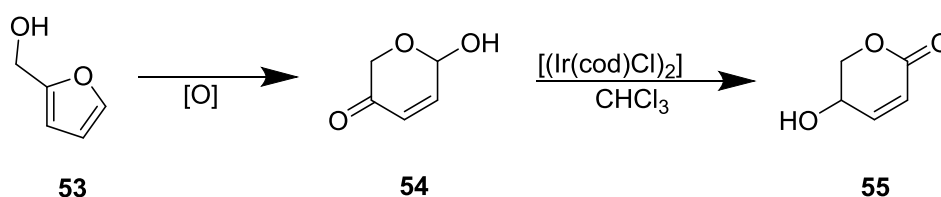


Schéma 18

### 1.3.2.1.4 Substitúcia v polohe 6

Prvá asymetrická syntéza desacetylumuravumbolidu a umuravumbolidu (**58**) vychádza z komerčne dostupného 1-heptín-3-ónu (**56**). Medzi jej hlavné kroky patria asymetrická redukcia, allyborácia a uzatvorenie kruhu (**58**) (Sch. 19).<sup>23</sup>

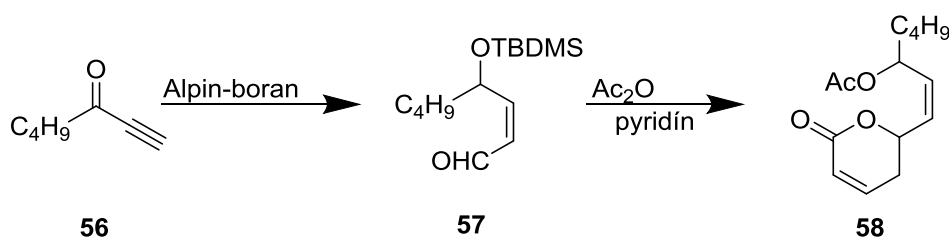


Schéma 19

Jedna z ďalších možných syntéz vychádza z esterov allylborónovej kyseliny (**59**). Jedná sa o enantioselektívnu syntézu (Sch. 20). Niektoré tieto štruktúry možno nájsť aj v prírodných látkach.<sup>24</sup>

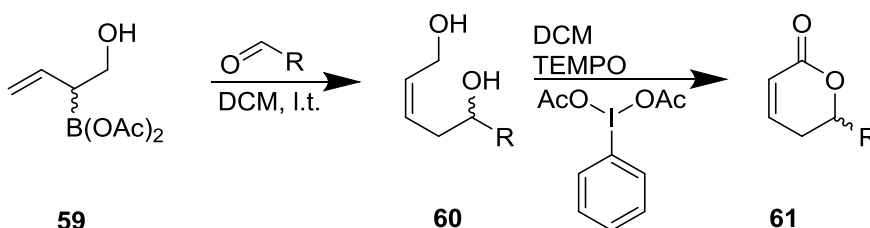


Schéma 20

6-substituované 5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-óny (**65**) je možné získať aj z vinyl telluridov (Sch. 21).<sup>25</sup>

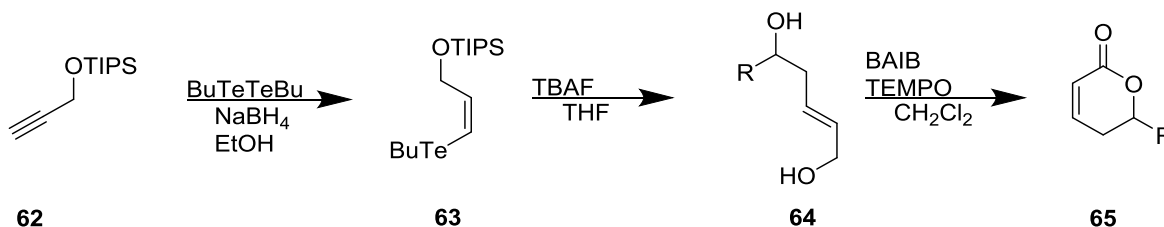


Schéma 21

Enantioselektívna syntéza derivátov 6-monosubstituovaných 5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-ónov (**37**) prebieha pomocou hetero Diels-Alderovej reakcie. Na reakciu sa používa Danishefský dién a deriváty dikarbonylových zlúčenín (**35**), ktorá je katalyzovaná meďným triflát/prolínom (**36**) (Sch. 11).<sup>17</sup>

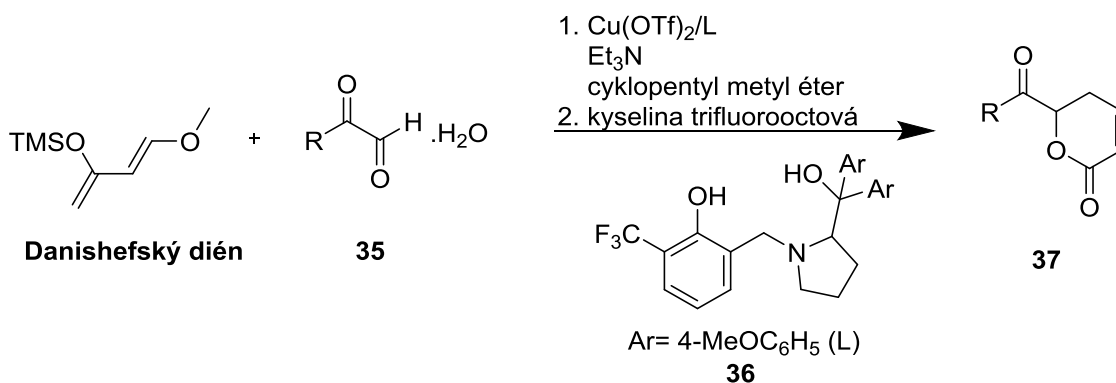


Schéma 11

### 1.3.2.2 Disubstituované 5,6-dihydro-2H-pyran-2-óny

#### 1.3.2.2.1 Substitúcia v polohe 3,4

Cyklopropylidenoctová kyselina (**66**) a jej estery možno pomocou  $\text{CuX}_2$  katalyzovanou reakciou je možno cyklizovať a vytvoriť požadovaný produkt (**67**). Následne je možné syntetizovať rôznorodejšie produkty s využitím Pd katalyzovanej cross-couplingovej reakcii s terminálnym alkínom (Sch. 22).<sup>26</sup>

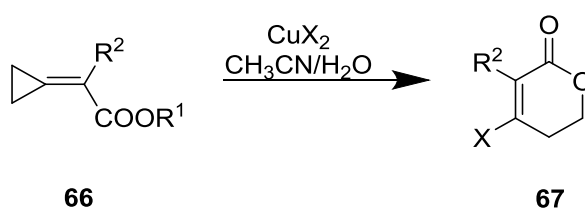


Schéma 22

#### 1.3.2.2.2 Substitúcia v polohe 3,5

Nenasýtené alkoholy ako napríklad 4-hydroxybuta-1,2-diény (**45**) alebo 5-hydroxypenta-1,2-diény (**45**) s rôznymi ďalšími substituentmi môžu poskytovať pomocou cyklokarbonylácie v prítomnosti Ru-katalyzátoru 5 až 6 členné laktóny (Sch. 14).<sup>18</sup>

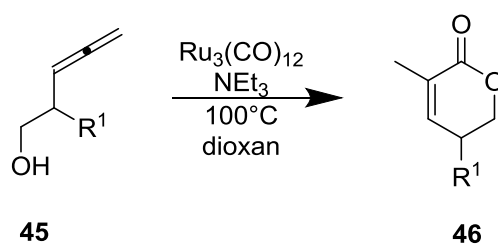


Schéma 14

Niektoré deriváty substituované v polohe 3,5 môžu agonisticky ovplyvňovať subtypy NMDA receptorov. Ich syntéza vychádza z Garnerového aldehydu (**68**) a  $\alpha$ -substituovaného bis(trifluoroetyl)-fosfonoesteru (**69**). Nesubstituovaný laktón v polohe  $\alpha$  je možné ľahko pripraviť selektívnou  $\alpha$ -jodáciou (Sch. 23). Takto syntetizovaný halogenovaný laktón potom slúži ako substrát pre Negishi-Stille cross-couplingové reakcie vedúce k ďalším derivátom.<sup>27</sup>

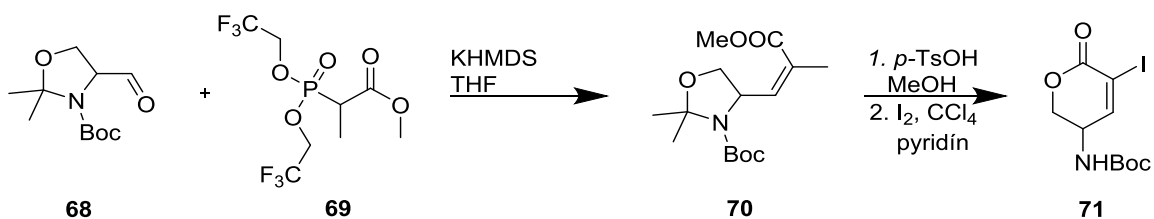
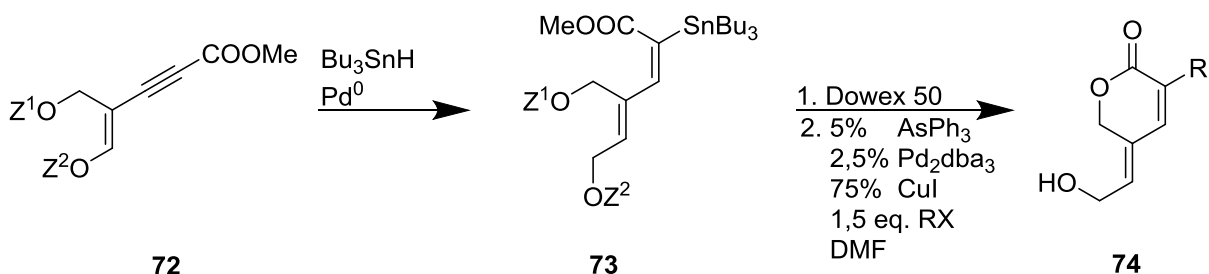


Schéma 23

Biologicky zaujímavé disubstituované pentenolidy (**74**) boli syntetizované z 2-jód-alylových alkoholov Pd-katalyzovaných cross-couplingem s metyl propiolátom vedúci k zlúčeninám typu **72** a následná adícia tributylcín hydridu a katalytická konverzia viedla k požadovaným laktónom (Sch. 24).<sup>28</sup>



Z – chrániaca skupina

Schéma 24

### 1.3.2.2.3 Substitúcia v polohe 3,6

Monoalid vo svojej štruktúre obsahuje 3,6 substituovaný 5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-ón. Jeho syntéza vychádza z prípravy lítiového dihydrofuránu. Následnou 1,2-prešmykom a reakciou katalyzovanou pomocou Pd dostávame požadovaný laktón (Sch. 25).<sup>29</sup>

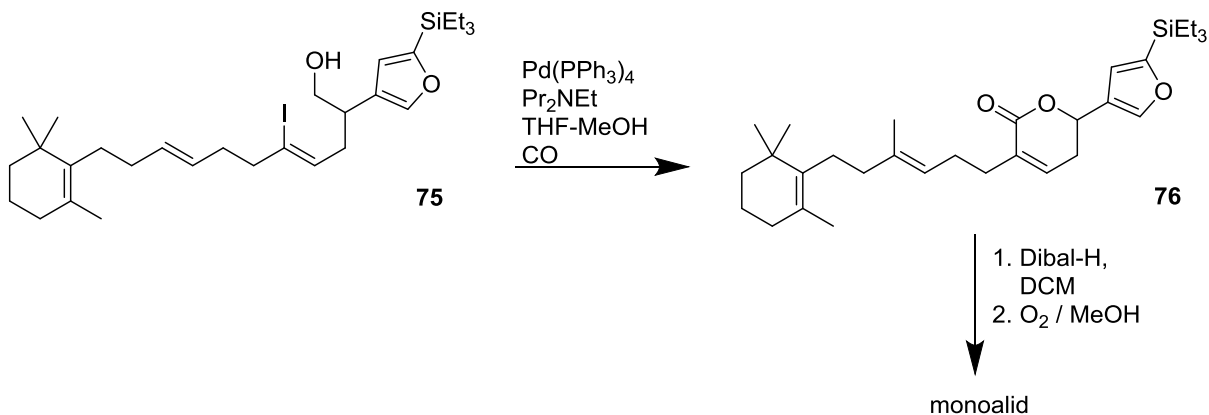


Schéma 25

### 1.3.2.2.4 Substitúcia v polohe 4,5

Z  $\beta$ -hydroxyketónov (**77**) možno pripraviť dihydro- $\delta$ -pyranóny (**78**), ktoré následnou 1,3-karbonylovou transpozíciou cez intermediát (**79**) vedú k požadovaným 4,5 substituovaným 5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-ónom (**80**) (Sch. 26).<sup>30</sup>

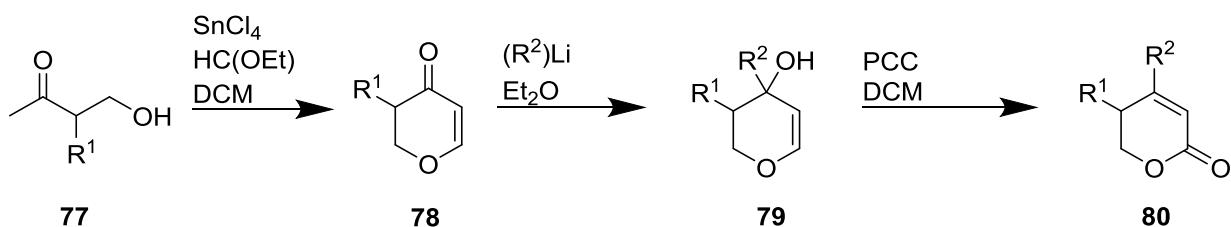


Schéma 26

### 1.3.2.2.5 Substitúcia v polohe 4,6

Izomerácia 5-hydroxyl-2,3-dienoátu (**81**) katalyzovaná bázou - 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktánom, poskytuje rôznorodé 4,6 disubstituované 5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-óny (**82**), vďaka rôznym substitúciám na východiskových látkach (Sch. 27).<sup>31</sup>

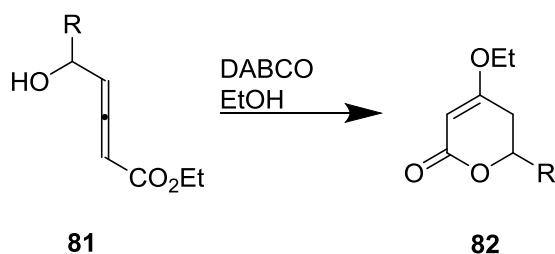


Schéma 27

Dvojitou Reformatskou reakciou, možno z aldehydu (**83**) nasyntetizovať 6- substituovaný 5,6-dihydro-4-hydroxy-2*H*-pyran-2-ón (**84**) (Sch. 28).<sup>32</sup>

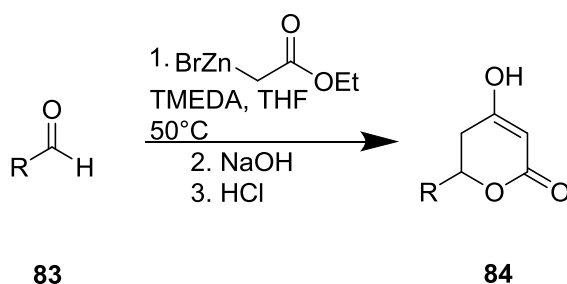


Schéma 28

### 1.3.2.2.6 Substitúcia v polohe 5,6

Phomopsolid B je svojou štruktúrou 5,6 disubstituovaný 5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-ón. Retrosyntetická analýza viedla k faktu, že ako východiskovú látku je možno použiť kyselinu *L*-askorbovú (**85**) a celá reakčná sekvencia vedúca cez 2 možné intermediáty (**86**), (**87**) poskytuje vyššie uvedený phomopsolid B (**88**) (Sch. 29).<sup>33</sup>

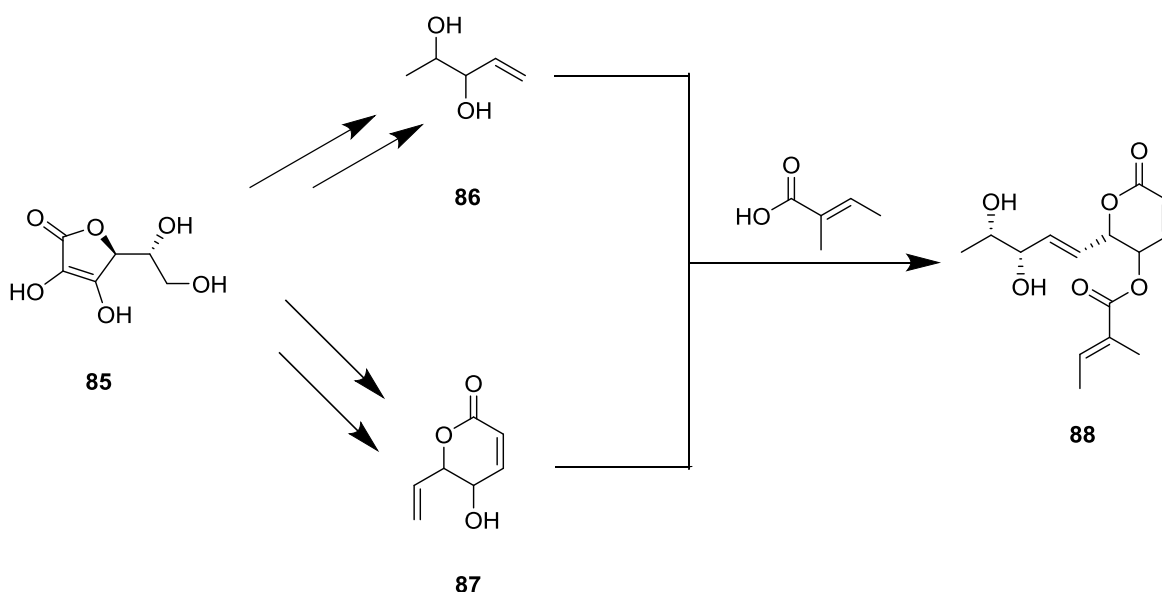


Schéma 29

### *Cleistenolid*

Pochádza z rastliny *Cleistochlamys kirkii* čeľade *Annonaceae*. Nachádza sa v Tanzánii a Mozambiku. Extrakt z rastliny je používaný v tradičnej medicíne ako účinná látka na infekcie rán, reumatizmus či tuberkulózu. Takisto vykazuje *in vitro* antibakteriálnu aktivitu proti *Staphylococcus aureus* a *Bacillus anthracis*, antifungálnu aktivitu proti *Candida albicans*. K syntéze tejto látky vedú 2 absolútne syntézy, pričom východiskové látky sú rôzneho pôvodu. Jedná sa o 6-krokovú a 8-krokovú syntézu.<sup>2,11</sup>

6-kroková syntéza využíva reaktant 1,5-hexadién-3,4-diol (**89**). Stratégiou tejto syntézy je výhodné využitie symetrického uhlíku C<sub>2</sub>, Sharplesovej epoxidácie, selektívne otvárajúcej epoxidácie s kyselinou benzoovou a reakcie vedúce k uzatvoreniu kruhu (Sch. 30).<sup>2</sup>



8-kroková syntéza využíva ako prekursor látku D-arabínózu (**91**). Kľúčovou stratégiou tejto syntézy je kombinácia Wittigovej reakcie, 1,3-trans-acetálovej tvorby a Yamaguchi esterifikácií (Sch. 30).<sup>11</sup>

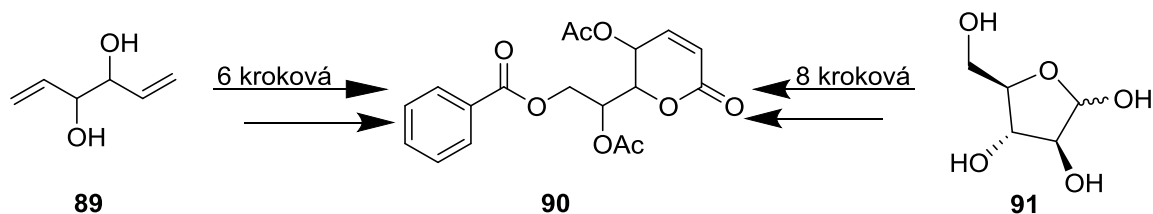


Schéma 30

### 1.3.2.3 Trisubstituované 5,6-dihydro-2H-pyran-2-óny

#### 1.3.2.3.1 Substitúcia v polohe 3,4,5

Príkladom jednoduchšej jednokrokovej syntézy je príprava 3-karboethoxy-4,5-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-ónu (**94**). Jedná sa o kondenzáciu 2-acetylpropanololu (**92**) s esterom kyseliny malónovej (**93**) v prostredí uhličitanu draselného (Sch. 31).<sup>34</sup>

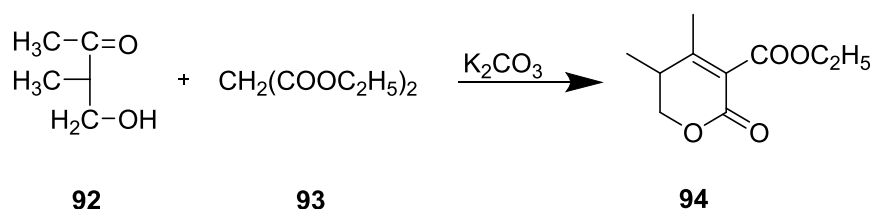


Schéma 31

#### 1.3.2.3.2 Substitúcia v polohe 3,4,6

Jedna zo syntéz popísaná ako príprava 3,4,6, trisubstituovaného šesťčlenného laktónového skeletu vychádza z konverzie 1,2-allelového ketónu (**95**) reakciou s  $\alpha$ -substituovaným kyanoacetátom (**96**), ktorý po vytvorení ntermediátu (**97**) ďalej vytvorí žiadaný cyklický produkt - 5,6-dihydro-2H-pyran-2-ón (**98**) (Sch. 32).<sup>35</sup>

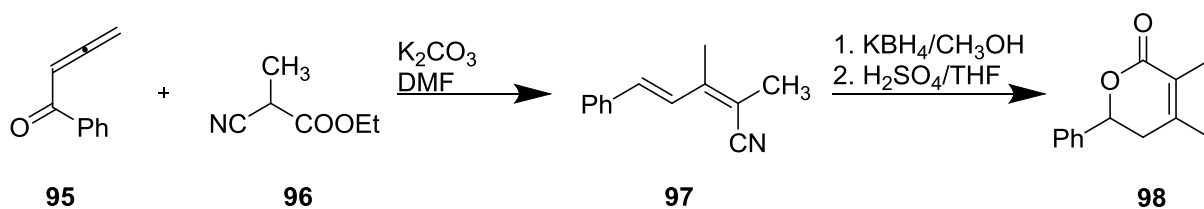


Schéma 32

Totálna asymetrická 5 kroková syntéza podoblastinu vychádza z prípravy 1,3-bis(trimetylsiloxy)dienu, Chanov dién, ktorý možno získať z etyl acetacetátu (**99**) 2-krokovou syntézou. Dién následne vstupuje do Mukaiyamovej aldolovej reakcie, z ktorej získame požadovaný kľúčový medziprodukt, ktorého hydrolyzou a cyklizáciou dostávame produkt (**100**) (Sch. 33). Obdobným spôsobom možno pripraviť i lachnelluloikovú kyselinu. Princíp reakcie je ten istý, avšak rozdiel je v dĺžke reťazca aldehydu.<sup>36</sup>

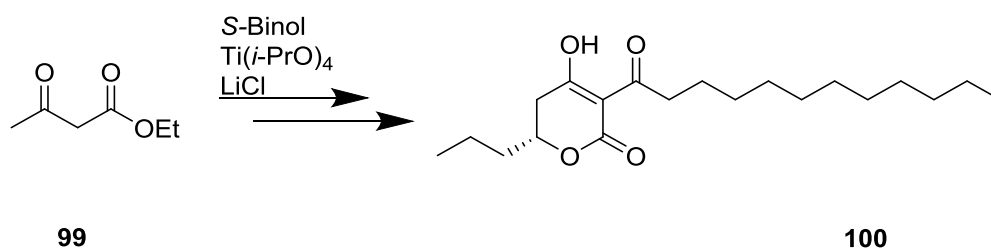


Schéma 33

### 1.3.2.3.3 Substitúcia v polohe 3,5,6

Reakciou alyl-benzoátu (**102**) s príslušným substituovaným benzaldehydom (**101**) vedie po zakomponovaní podmienok reduktívneho couplingu k intermediátu (**103**), ktorý bude po následnej sekvencii reakcii poskytovať skelet 3,5,6 trisubstituovaného 5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-ónu (**104**) (Sch. 34).<sup>37</sup>

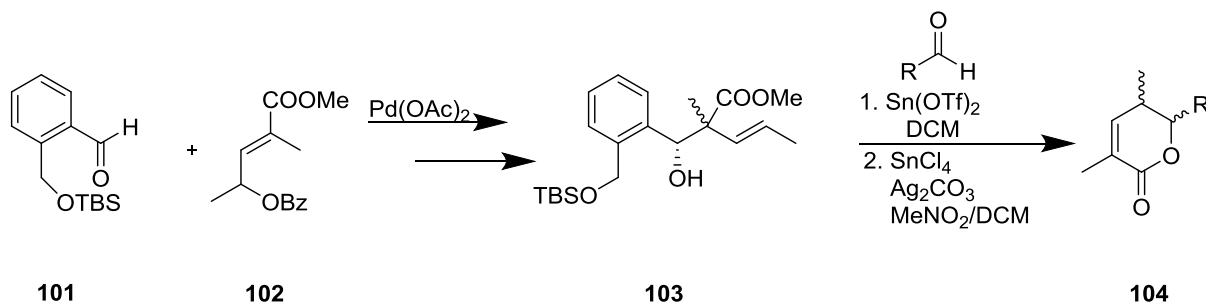


Schéma 34

## Dykellová kyselina

Tento produkt je výsledkom fermentácie pôdnej huby *Westerdykella multispora*. Inhibuje apoptózu v HL-60 (ľudských leukemických) bunkách, inhibuje migráciu buniek, znižuje kaspázovú aktivitu v bunkách liečené kamptotecínom. Prvým krok k syntéze dykellovej kyseliny je využitie Morita-Baylis-Hillmanovej reakcie, kde reagujúcimi látkami sú 2,4-hexadienal (**105**) a metyl akrylát (**106**). Súčasť prípravy, ktorá vedie cez konjugovaný dién (**107**) je reakcia používajúc 1-bromo-3-propanol a pomocou Horner-Wadsworth-Emmonsovej (HWE) reakcie a následnými ďalšími postupmi sa dostávame k výslednému produktu, a to ku kyseline dykellovej (**108**) (Sch. 35).<sup>10</sup>

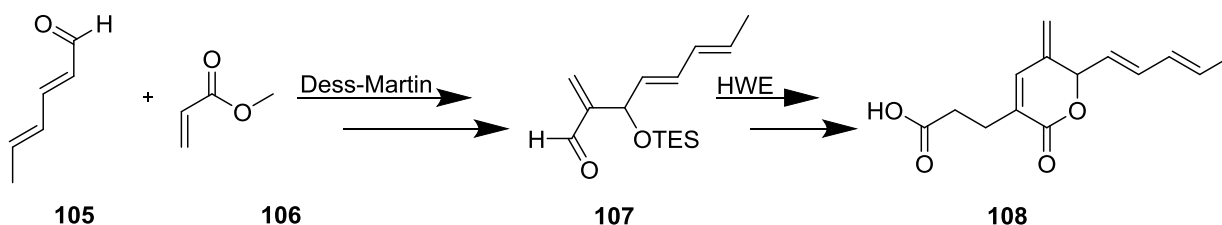


Schéma 35

### 1.3.2.3.4 Substitúcia v polohe 4,5,6

Meďné komplexy Shiffových báz možno výhodne využiť v diastereoselektívnej hetero Diels-Alderovej reakcii. Brassardov typ diénu (**109**) a patričný aldehyd (**110**) sú základnými reaktantami tejto syntézy (Sch. 36).<sup>38</sup>

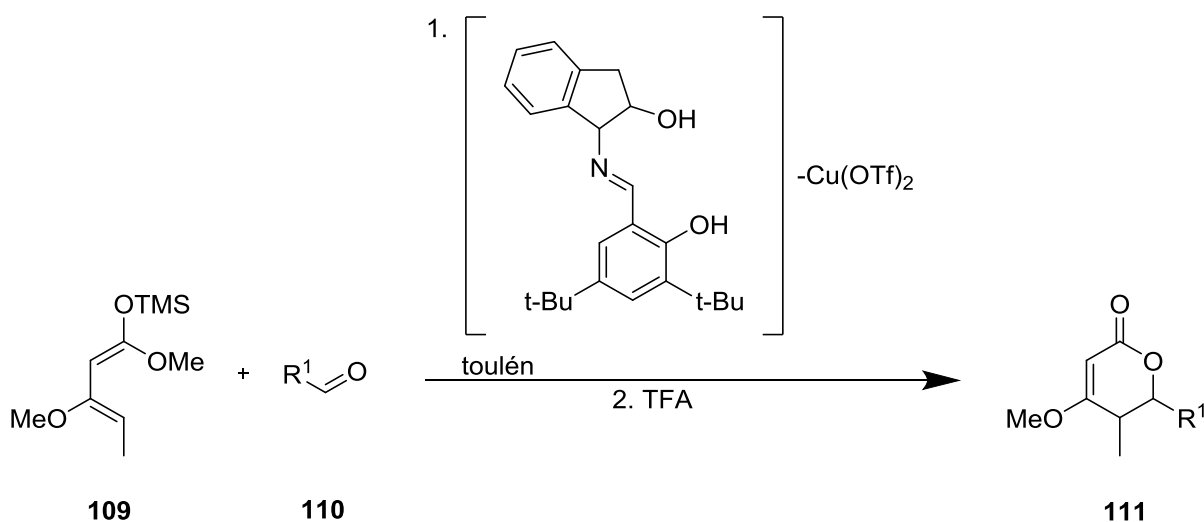


Schéma 36

## Nagilacton

Prírodná látka, ktorá je izolovaná zo semien a koreňov rastliny *Podocarpus nagi* z čeľade *Podocarpaceae*. Nielen táto rastlina, ale aj ďalšie rastliny z čeľade *Podocarpaceae* vykazujú široké spektrum biologickej aktivity pôsobiace ako antitumorový agens proti ľudskému sarkómu, taktiež sa pridáva do chemikálií pre rastovú reguláciu rastlín s toxickou aktivitou na larvy a termity.<sup>1,13,14</sup>

Na prípravu nagilactonu sú publikované niektoré syntézy.

Prvá totálna syntéza nagilactonu (**113**) vychádza z podocarpikovej kyseliny (**112**), ktorá je komerčne dostupná. Prechádza niekoľkými reakciami, ako napríklad Birchovou redukciou, hydrogenáciou s fenylselenenyl chloridom, oxidatívnou redukciou, ozonolýzou, nasledovaná oxidáciou, ktorá dáva ketokarboxylovú kyselinu a tá následne cyklizuje do laktónu (Sch. 37).<sup>1</sup>

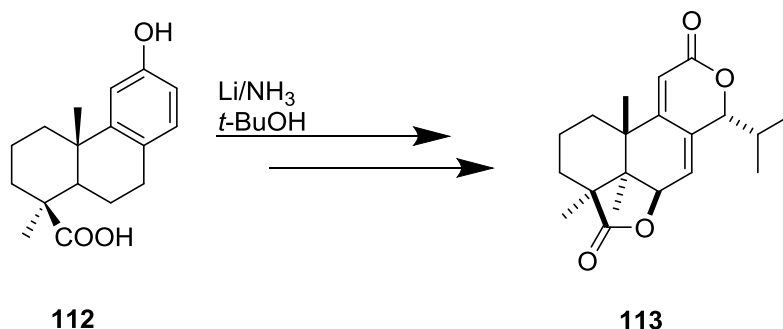


Schéma 37

Ďalšia uverejnená syntéza nagilactonu (**113**) vychádza z reakcie s vinylsilánom. Na začiatku sériovej kationickej bicyklizácie stojí ortuťový derivát (**114**) a (5*R*,6*R*)-5-(1,3-dioxan-2-ylmetyl)-5,6-dihydro-6-izopropyl-2*H*-pyran-2-ón (**115**), ktoré postupne tvoria kruhy nagilactonu (Sch. 38).<sup>13</sup>

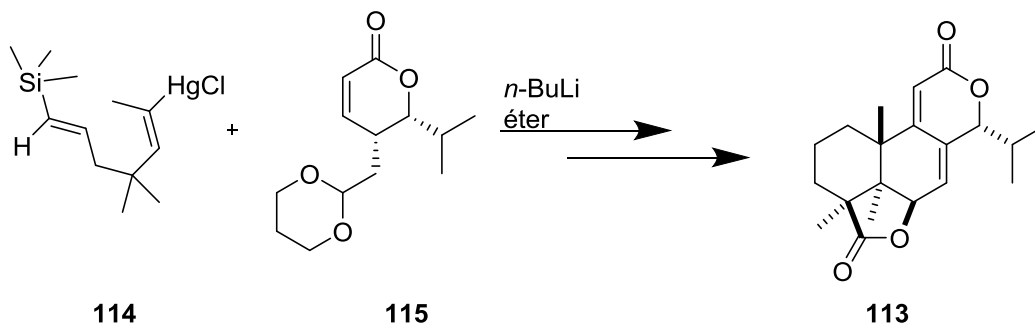


Schéma 38

V neposlednom rade je možno spomenúť reakciu, ktorá sa využíva najmä na prípravu oidiodendrolidov a príbuzných norditerpenových dilaktónov. Prvým krokom je príprava kruhov A a B, ktorá vychádza z komerčne dostupného (+)-Wielnad-Miescher ketónu (3,4,8,8a-tetrahydro-8a-metyl-1,6(2*H*,7*H*)-naftaléndionu) (**116**). S takto pripraveným skeletom podolaktónu, je možné pripraviť D kruh laktónu. Na začiatku tejto syntézy stojí Morita-Baylis-Hillmanová reakcia s formaldehydom a dimetylfenyfosfínom. Ďalšou sériou reakcií sa dostávame k výslednému kľúčovému medziproduktu, ktorý má vytvorené spojenie kruhov A,B,D. K výslednému nagilactonu vedie syntetická cesta Dess-Martin perijodinovanou oxidáciou (DMP), cyklizáciou kruhu C a adíciou izopropylu na kruh C (Sch. 39).<sup>14</sup>

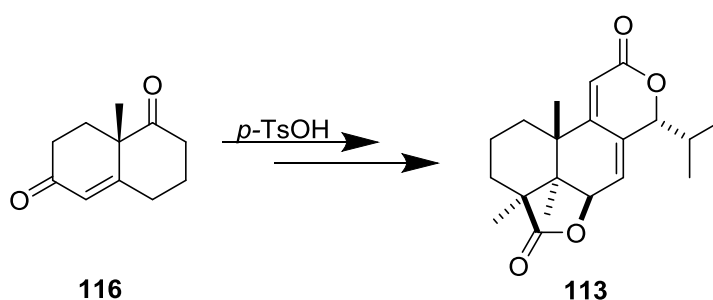


Schéma 39

### 1.3.2.4 Tetrasubstituované 5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-óny

#### 1.3.2.4.1 Substitúcia v polohe 3,4,5,6

Reakcia uvedená v príprave 3,4,6 trisubstituovaných 5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-ónoch môže byť využitá aj v tomto prípade. To, či pripravíme 3,4,6, alebo 3,4,5,6 derivát závisí od substitúcie daných reaktantov (Sch. 32,40).<sup>35</sup>

Príprava nenasýteného 2,4-dienonitrilu (**118**) začína z 1,2-allelového ketónu s  $\alpha$ -substituovaného kyanoacetátu. Následnou reakciou kyseliny sírovej v dichlormetáne vytvorí novú C-C väzbu a tá vytvorí cyklický produkt 5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-ón (**119**) (Sch. 40).<sup>35</sup>

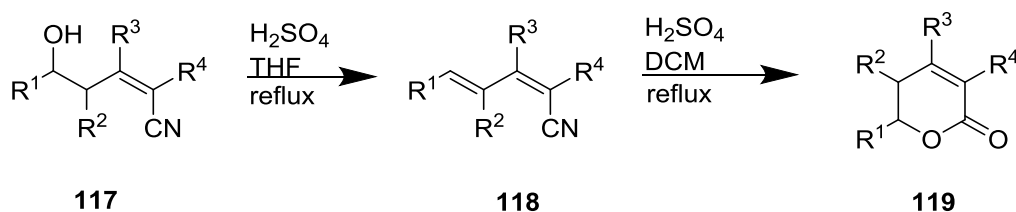


Schéma 40

## *Arnottin I*

Bol izolovaný z rastliny *Xanthoxylum arnottianum* z čeľade *Rutaceae* a prejavuje sa antibiotickými vlastnosťami. Arnottin I možno nasyntetizovať krátkou 5 až 6 krokovou totálnou syntézou, ktorá využíva cykloadíciu, hydrolýzu a oxidatívnu spirocyclizáciu na vytvorenie arnottinu II.

Príprava arnottinu I (**122**) spočíva v reakcii 6-bromosesamolom s furylovým couplin- govým partnerom (**121**), ktorý bol pripravený z dostupnej dimetoxybenzoovej kyseliny. Po- tom nasleduje cykloadícia, pri ktorej je potrebné aby medziprodukt sesamol silyltriflát (**120**) bol v nadbytku (1,4 ekvivalentu) pri použití CsF v acetonitrile. Vzniknutý nenasýtený éter, môže byť konvertovaný na naftol za rôznych podmienok, ktoré môžu zahrňovať Brönstedové kyseliny, ruténiové, ródiové a hliníkové komplexy. Najefektívnejšie podmienky boli Brönste- dové kyseliny odvodené od HCl a *p*-TsOH vedúce k výslednému produktu (Sch. 41).<sup>15</sup>

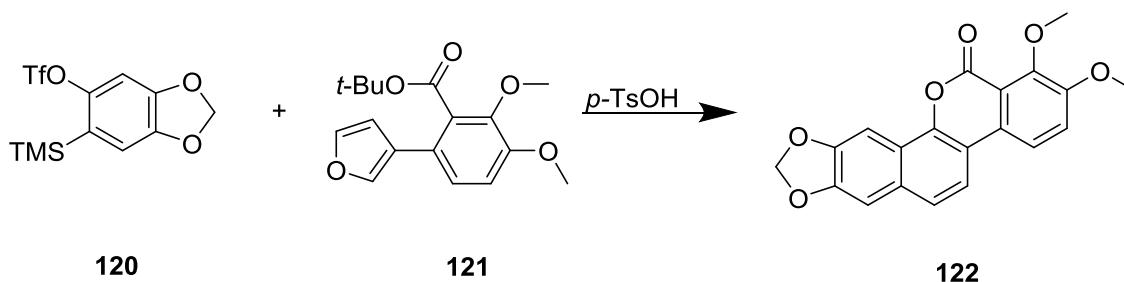


Schéma 41

## *Wedelolacton*

Prvýkrát bol izolovaný z extraktu rastliny *Wedelia calandulaceae* a neskôr z rastliny *Eclipta prostrate*. Wedelolacton vykazuje širokú biologickú aktivitu, priamo inhibuje IKK komplex, má prospešný účinok v liečbe chorôb pečene, stimuluje rast a regeneráciu pečeno- vých buniek. V neposlednom rade sa využíva ako antidotum proti hadiemu jedu.

Dôležitými kľúčovými krokmi v totálnej syntéze bolo nasyntetizovať 2 medziprodukty, ktoré spája Sonogashirov coupling. Tento postup môže byť aplikovaný aj na ďalšie látky kumestanového typu. Základnou látkou pre syntézu prvého medziproduktu je 2,4,6-trihydroxybenzaldehyd, ku ktorému bol pridaný dimetylsulfoxid a reakčná zmes bola miešaná

za uvedených podmienok. Po prečistení chromatografiou a po ďalšej reakcii v THF s  $\text{Br}_2\text{CH}_2\text{PPh}_3$  a  $t\text{-BuOK}$  (Wittigová reakcia), sa získa prvý medziprodukt (**123**). Druhý intermediát bol nasyntetizovaný z 3,4-dihydroxybenzaldehydu, ktorý Baeyer-Villigerovou oxidačnou reakciou premieňa aldehyd na fenol, ktorý následne ďalšími reakciami poskytuje druhý medziprodukt (**124**). Ďalším postupom v syntéze je Sonogashirov coupling, ktorý spojí terminálnu stranu trojitej väzby s arylom, kde odstupujúcou skupinou bude jodid. Cyklizáciu poskytuje paládiom katalyzovaná reakcia v prostredí THF v metanole. V zmesi kyseliny octovej a kyseliny sírovej dosahujeme konečný produkt wedelolacton (**125**) (Sch. 42).<sup>12</sup>

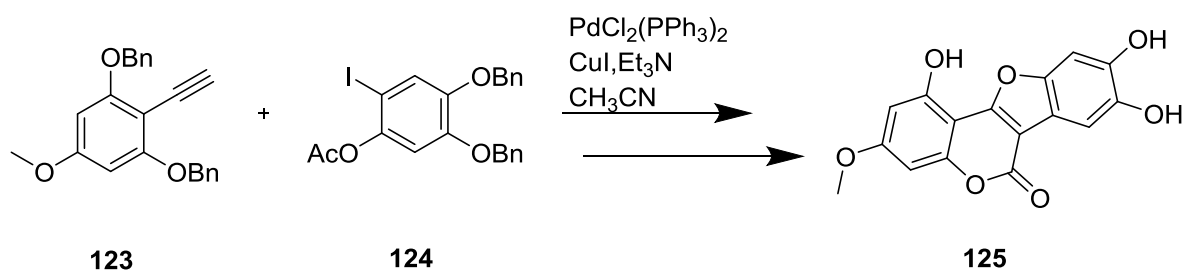
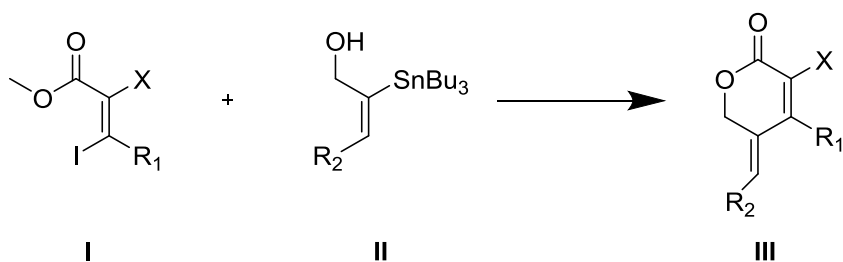


Schéma 42

## 2 Cieľ práce

Cieľom mojej diplomovej práce boli pokusy o obohatenie knižnice o nové deriváty 5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-ónu (**III**). Najčastejšie sa jednalo o paládiom katalyzované cross-couplingové reakcie mono- respektíve di- jódalkénov (**I**) s derivátmi tributylcínú (**II**) a halogenácie už pripravených látok.

V ďalšej časti práce som sa zaoberala štúdiom reakčných podmienok, za ktorých by sa mohli dané látky syntetizovať vo vyššom výt'azku.



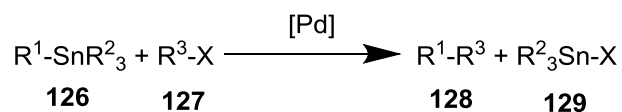
X – H, I



### 3 Výsledky s diskusiou

#### 3.1 Migita-Stilleho coupling

Pri pokusoch o vytvorenie 5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-ónov (**128**) som využívala najmä Migita-Stilleho coupling. Jedná sa o jednu z najvyužívanejších cross-couplingových reakcií v organickej syntéze. Vo všeobecnosti ide o reakciu medzi organickým halogenidom (**127**) a organickou cíničitou zlúčeninou (**126**), ktorá je katalyzovaná predovšetkým prechodným prvkom (najčastejšie sa jedná o paládium a jeho komplexy) (Sch. 43).<sup>39</sup>



R<sup>1</sup> – aryl, alkenyl, alkynyl

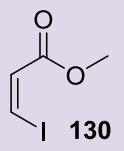
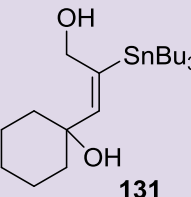
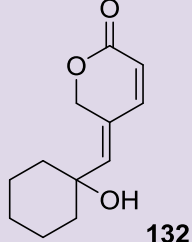
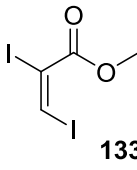
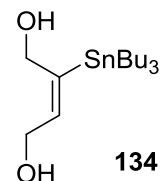
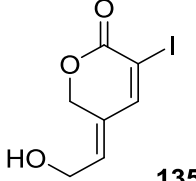
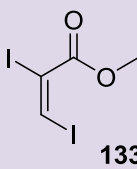
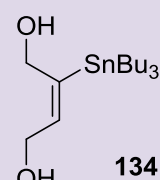
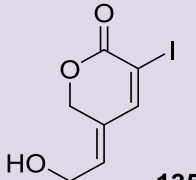
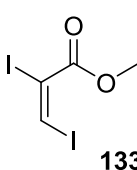
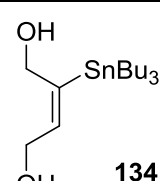
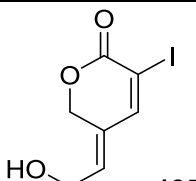
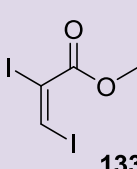
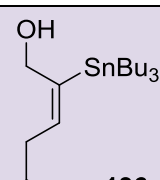
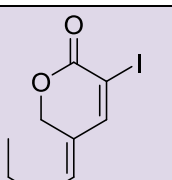
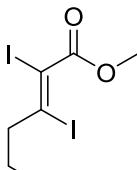
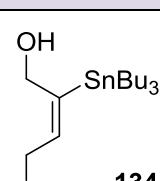
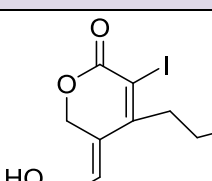
R<sup>2</sup> – aryl, alkyl

R<sup>3</sup> - aryl, alkenyl, alkynyl, acyl

X – Cl, Br, I

Schéma 43

V mojom prípade som sa o tieto couplings pokúšala najmä v prostredí DMF a pri teplotách 70°C, ktoré reagovali po dobu 24 hodín. Tieto reakčné podmienky, osvedčené pri podobných reakciách, však nevyhoveli, a žiadna cross-couplingová syntéza neprebehla úspešne.<sup>39</sup> Následne prebehli pokusy pozmeniť reakčné podmienky, ktoré takisto neboli úspešné (Tab. 1). Je tu však možnosť modifikovať reakčné prostredie takým spôsobom, aby sa dala uvedená reakcia študovať na príslušných substrátoch, tzn. napríklad zmeny katalyzátora alebo jeho komplexu, teploty, rozpúšťadla, či prídanie aditív ako napríklad fluoridy, halogenidové ionty, meďné soli.

| A  | B  | C   | D                                  | E   | F    | G  | H  | I   |
|--|--|-----|------------------------------------|-----|------|----|--|-----|
| <br>130   | <br>131   | DMF | Pd čern                            | -   | 70°C | 2  | <br>132   | 74% |
| <br>133   | <br>134   | DMF | Pd čern                            | -   | 70°C | 4  | <br>135   | X   |
| <br>133  | <br>134  | DMF | Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> | CuI | 70°C | 24 | <br>135  | X   |
| <br>133 | <br>134 | DMF | Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> | CsF | 70°C | 48 | <br>135 | X   |
| <br>133 | <br>136 | DMF | Pd čern                            | -   | 70°C | 24 | <br>137 | X   |
| <br>138 | <br>134 | DMF | Pd čern                            | -   | 50°C | 24 | <br>139 | X   |

Tabuľka 1 – Výsledky couplingov

Vysvetlivky: **A** – Organický halogenid    **B** – Organocínčitá zlúčenina    **C** – Rozpúšťadlo  
**D** – Katalyzátor    **E** – Aditíva    **F** – Teplota prípravy reakcie    **G** – Čas prípravy reakcie v hodinách  
**H** – Predpokladaný produkt    **I** – Výsledný výťažok reakcie

### 3.2 Hydrojódácia

Jedná sa o klasickú elektrofilnú trans-adíciu na trojitú väzbu. Prvým krokom je adícia protónu, ktorý je uvoľnený z ľadovej kyseliny octovej, ktorá je zároveň i rozpúšťadlom. Následne sa pridával jodid sodný poskytujúci jodidový anión, ktorý sa naviazal na intermediát (Sch. 44).

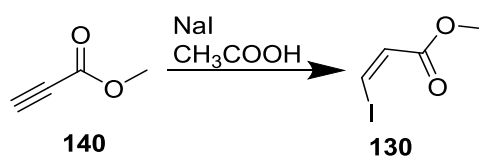


Schéma 44

### 3.3 Hydrostanylácia

Mechanizmus reakcie nie je ešte dokonale vysvetlený, ale s určitou pravdepodobnosťou sa jedná o adíciu na trojitú väzbu, katalyzovanú paládiom. Predpokladá sa, že sa paládium vtesná do väzby medzi vodík a cín. Takto vytvorený komplex sa koordinuje k trojitej väzbe a ďalej dochádza k spomínanej adícii (Sch. 45).<sup>40</sup>

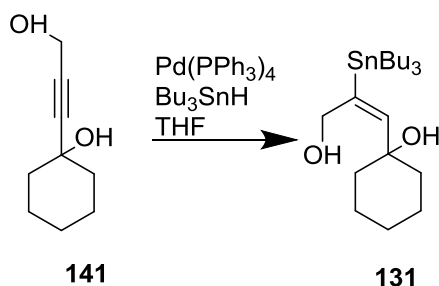


Schéma 45

### 3.4 Dijódácia

Pravdepodobný mechanizmus je založený na adícii na trojitú väzbu, kde prvým krokom by mohol byť elektrónový atak trojitej väzby protónom  $I^+$  z činidla ICl. Po vytvorení predpokladaného intermediátu a následnom pridaní jodidu sodného sa vytvorí dijódovaný derivát (Sch. 46).

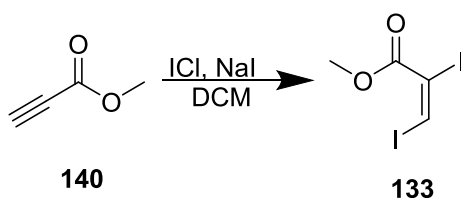
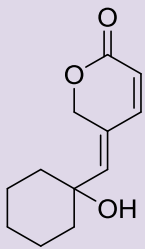
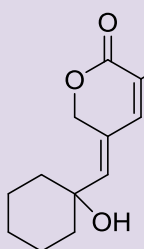
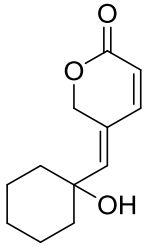
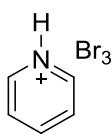
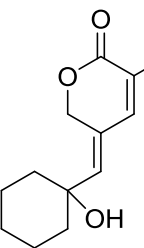
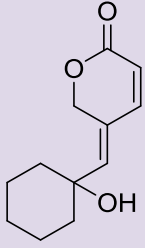
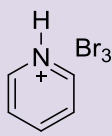
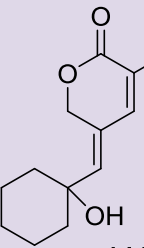
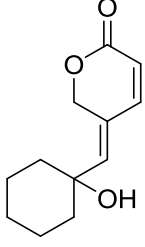
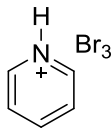
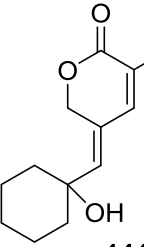
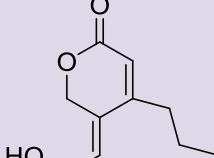
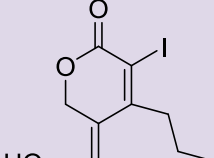


Schéma 46

### 3.5 Halogenácia

V rámci syntetických štúdií na 5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-ónoch som sa pokúšala vytvoriť ďalší organický halogenid, ktorý mal slúžiť pre možné cross-couplingové reakcie. Ale však pokusy, ktoré sme uskutočňovali predovšetkým na molekule (*Z*)-5-[1-(1-hydroxycyklohexyl)metylidén]-5,6-dihydro-2*H*-pyrán-2-ónu, zlyhali (Tab. 2).

| A  | B                | C   | D  | E    | F  | G  | H |
|--|------------------|-----|--|------|----|--|---|
| <br>132   | CCl <sub>4</sub> | Pyr | I <sub>2</sub>   | 50°C | 26 | <br>142   | X |
| <br>132   | DCM              | -   | <br>143   | 25°C | 8  | <br>144   | X |
| <br>132  | DCM              | -   | <br>143  | 25°C | 48 | <br>144  | X |
| <br>132 | DCM              | -   | <br>143 | 70°C | 24 | <br>144 | X |
| <br>145 | CCl <sub>4</sub> | Pyr | I <sub>2</sub>   | 50°C | 24 | <br>146 | X |

Tabuľka č.2 – Výsledky halogénácie

Vysvetlivky: **A** – Východisková látka    **B** – Rozpúšťadlo    **C** – Báza    **D** – Činidlo  
**E** – Teplota v priebehu reakcie    **F** – Čas priebehu reakcie v hodinách    **G** - Predpokladaný produkt  
**H** – Výťažok reakcie

## 4 Záver

Ako je možno vidieť z tabuliek (Tabuľka 1 – Výsledky couplingov a Tabuľka 2 – Výsledky halogénacie), sa nepodarilo splniť cieľ mojej práce, ktorým bolo obohatenie knižnice o nové deriváty základnej štruktúry 5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-ónu, ktoré aj napriek mnohočetným pokusom o zmenenie reakčného prostredia, spočívajúc vo variáciách podmienok ako je pridanie aditív k Migitta-Stilleho couplingu, či zmene teplôt a časového intervalu pri halogénaciach sú výsledky neuspokojivé. Napriek tomu je vytvorený predpoklad, že ďalším štúdiom modifikácií týchto typov syntéz, je možno dosiahnuť pozitívnych výsledkov.

## 5 Experimentálna časť

### 5.1 Obecné experimentálne postupy

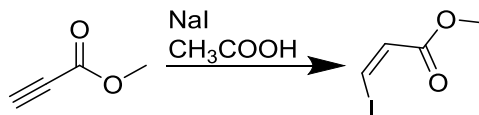
Všetky východiskové látky boli zakúpené od firmy Sigma-Aldrich spol. s.r.o. a používané bez ďalšieho čistenia. Rozpúšťadlá ako napríklad DCM, DMF, hexán, etylacetát a ďalšie boli zakúpené od firmy Penta. Všetky bezvodé reakcie boli pripravované vo vyžíhaných bankách, ktoré boli následne napustené inertnou atmosférou – pod argónom

NMR spektrá medziproduktov a produktov boli merané v roztoku  $\text{CDCl}_3$  pri laboratórnej teplote na prístrojoch VARIAN MERCURY – Vx BB 300 pracujúcim pri frekvenciách 300 MHz pre  $^1\text{H}$  a pri 75 MHz pre  $^{13}\text{C}$  alebo VARIAN VNMR S500 pracujúcim pri frekvencii 500 MHz pre  $^1\text{H}$  a pri 125 MHz pre  $^{13}\text{C}$ . Chemické posuny boli zmerané ako hodnoty  $\delta$  v ppm, ktoré boli nepriamo vzťahnuté k tetrametylsilánu ako štandardu pomocou zvyškového signálu rozpúšťadla. Pre  $\text{CDCl}_3$  je hodnota pre  $^1\text{H}$  7.26 a pre  $^{13}\text{C}$  77.0. Jednotlivé údaje sú prezentované v poradí: chemický posun ( $\delta$ ), integrovaná intenzita (v protónových spektrách) multiplicita (s: singlet, d: dublet, m: multiplet), interakčné konštanty (Hz).

Priebeh všetkých reakcií bol kontrolovaný pomocou tenkovrstvej chromatografie na hliníkových TLC doskách Silica gel 60 F<sub>254</sub> (Merck) s detekciou pod UV lampou a s pomocou detekčného činidla  $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  (2 g),  $\text{H}_3[\text{P}(\text{Mo}_3\text{O}_{10})_4]$  (4 g), koncentrovaná  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (10 ml),  $\text{H}_2\text{O}$  (200 ml), ktoré bolo následne zahriate horko vzdušnou pištoľou. Silikagel 60 (0.040 – 0.063 mm) pre stĺpcovú chromatografiu bol zakúpený od firmy E. Merck.

## 5.2 Príprava metylesteru kyseliny (*Z*)-3-jódakrylátovej

Schéma prípravy



Postup prípravy:

Do predom vyžihanej, vychladenej a argónom napustenej banky (25 ml), bol pridaný metylpropiolát (25 mmol; 2,22 ml). Za súčasného chladenia na 0°C bol postupne pridaný jodid sodný (1,5 ekv., 37,5 mmol; 5,62 g) a nakoniec postupne pridávaných 6,5 ekvivalentu ľadovej kyseliny octovej (162,5 mmol; 9,29 ml). Reakčná zmes bola zahrievaná na olejovom kúpeli na 110°C po dobu 1,5 hodiny.

Po ochladení reakčnej zmesi sa pridal dietyléter (25 ml), 5 % vodný roztok uhličitanu vápenatého. Odobraná organická vrstva sa pretrepela trikrát s nasýteným vodným roztokom tiosíranu sodného. Následne bola organická vrstva znovu izolovaná, vysušená (bezvodý Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), po prefiltrovaní a odparení na vákuovej odparke bola látka predaná na finálnu charakterizáciu.

Výťažok: 91 %, nažltla olejovitá látka

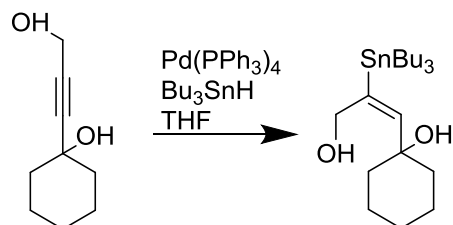
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.48 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.9, 129.5, 95.1, 51.6



### 5.3 Príprava (*E*)-1-(3-hydroxy-2-tributylcínprop-1-én-1-yl)-cyklohexán-1-olu

Schéma prípravy



Postup prípravy:

Do predom vyžíhanej, vychladenej a argónom napustenej banky (50 ml) bol pridaný roztok THF (7,5 ml), v ktorom bol rozpustený 1-(3-hydroxyprop-1-ín-1-yl)cyklohexán-1-ol (7,35 mmol; 1,133 g). Za súčasného chladenia na 0°C bol pridaný katalyzátor tetrakis(trifenylfosfín)paládium (0) (0,01 mmol; 0,0849 g). Potom bol postupne pridávaný 1,1 ekvivalent tributylcín hydridu (8,085 mmol; 2,16 ml).

Reakčná zmes sa nechala reagovať pri laboratórnej teplote po dobu 20 minút. Po uplynutí uvedenej doby sa zmes rovno preniesla na silikagelový stĺpec, kde bol produkt separovaný pomocou gradientovej elúcie (hexán : etylacetát = 8:2 → 1:1).

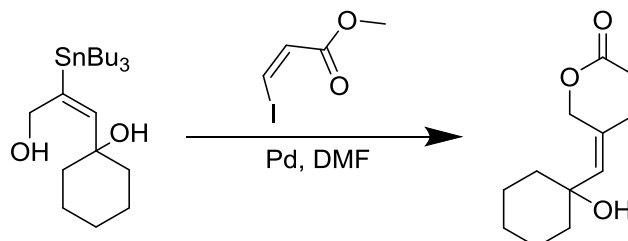
Výtťažok: 84 %, číra olejovitá kvapalina.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.62 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 1.68 – 1.58 (m, 9H), 1.55 – 1.42 (m, 9H), 1.37 – 1.24 (m, 9H), 0.94 – 0.85 (m, 10H).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 145.0, 73.7, 64.1, 38.9, 31.5, 29.2, 29.1, 29.0, 27.3, 27.1, 25.3, 22.3, 13.7.

## 5.4 Príprava (Z)-5-[1-(1-hydroxycyklohexyl)metylidén]-5,6-dihydro-2H-pyrán-2-ónu

Schéma prípravy



Postup prípravy:

Do predom vyžihanej, vychladenej a argónom napustenej banky (50 ml), do ktorej bol premiestený (*E*)-1-(3-hydroxy-2-tributylcínprop-1-én-1-yl)-cyklohexán-1-ol (6,16 mmol; 2,7429 g) bol pridaný v 1 molárnom ekvivalente metylester kyseliny (*Z*)-3-jódakrylátovej (6,16 mmol; 1,6796 g). Látky sa nechali rozpustiť v 18,5 ml DMF, kde bol následne pridaný paládiový katalyzátor (2 %, 0,02 mmol; 0,0131 g). Reakčná zmes sa nechala zahrievať na olejovom kúpeli na 70°C po dobu 2 hodín.

Po ochladiení reakčnej zmesi na laboratórnu teplotu bola pridaná zmes nasýteného vodného roztoku chloridu amonného s etylacetátom (1:1, 25 ml). Do extrahovanej organickej fáze bol následne pridaný 4 % vodný roztok fluoridu sodného (10 ml). Prípadná zrazenina sa prefiltruje a výsledná zmes bola podrobená stĺpcovej chromatografii s gradientovou elúciou (hexán : etylacetát = 85:15 → 65:35).

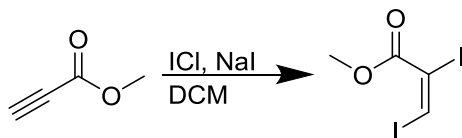
Výtťažok: 74 %, biela amorfná pevná látka

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.89 (d,  $J = 0.9$  Hz, 1H), 5.87 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 1.80 – 1.43 (m, 10H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.8, 146.3, 142.6, 128.0, 117.5, 72.5, 67.1, 38.2, 25.0, 21.8.

## 5.5 Príprava metylesteru kyseliny (*E*)-2,3-dijódkrylátovej

Schéma prípravy



Postup prípravy:

Do predom vyžihanej, vychladenej a argónom napustenej banky (500 ml) bol pridaný metylpropiolát (33,8 mmol; 3 ml), ktorý bol rozpustený v 270 ml DCM. Za súčasného chladenia na 0°C bol pridávaný roztok chloridu jodného (1M roztok v kyseline octovej) (33,8 mmol; 1,7 ml) a 5 ekvivalentu jodidu sodného (169 mmol; 25,3331 g). Po 20 minútach bola reakčná zmes ohriata na laboratórnu teplotu a ďalej reagovala po dobu 20 hodín.

Následne bola reakčná zmes prefiltrovaná cez Celite a vatu. Do prefiltrovaného roztoku bol pridávaný 10% vodný roztok disiričitanu sodného (6 g látky a 54 ml destilovanej vody) až do vyjasnenia. Následne bola zmes pretrepávaná s destilovanou vodou (50 ml) a nakoniec 5 % morským roztokom (50 ml). Organická vrstva bola izolovaná, vysušená (bezvodý Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), po prefiltrovaní a odparení na vákuovej odparke bola látka predaná na finálnu charakterizáciu.

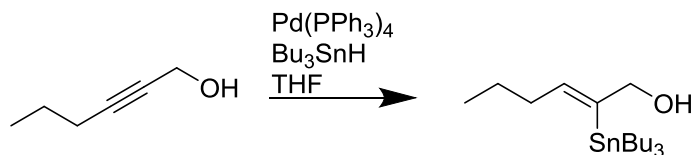
Výtťažok: 62 %, žltá olejovitá kvapalina

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.77 (s, 1H), 3.87 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.1, 87.5, 85.4, 53.3.

## 5.6 Príprava (*E*)-2-tributylcínhex-2-én-1-olu

Schéma prípravy



Postup prípravy:

Do predom vyžihanej, vychladenej a argónom napustenej banky (25 ml) bol pridaný roztok THF (10 ml), v ktorom bol následne rozpustený 2-hexín-1-ol (10 mmol; 1,09 ml). Za súčasného chladenia na 0°C bol pridaný katalyzátor tetrakis(trifenylfosfín)paládium (0) (0,01 mmol; 0,1156 g). Potom bol postupne pridávaný 1,1 ekvivalent tributylcín hydridu (8,085 mmol; 2,16 ml). (11 mmol; 2,96 ml).

Reakčná zmes sa ponechala reagovať pri laboratórnej teplote po dobu 20 minút. Po uplynutí uvedenej doby sa zmes rovno preniesla na silikagelový stĺpec, kde bol produkt separovaný pomocou gradientovej elúcie (hexán : etylacetát = 100:0 → 98:2)

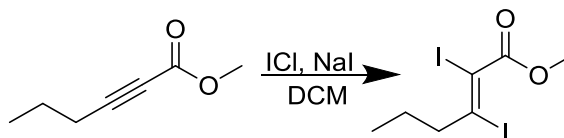
Výt'ažok: 11 %, béžová olejovitá kvapalina.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.60 – 5.52 (m, 1H), 4.37 (d, *J* = 5.2, 2H), 2.09 – 2.03 (m, 2H), 1.60 – 1.26 (m, 27H), 0.99 – 0.80 (m, 7H).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 145.4, 140.3, 63.6, 31.4, 29.3, 29.2, 29.1, 27.8, 27.5, 27.3, 27.1, 22.7, 17.5, 13.7, 13.5, 11.3, 10.0, 8.7

## 5.7 Príprava metylesteru kyseliny (*E*)-2,3-dijódhex-2-énovej

Schéma prípravy



Postup prípravy:

Do predom vyžihanej, vychladenej a argónom napustenej banky (50 ml) bol pridaný metyl-2-hexanolát (3 mmol; 0,4 ml) rozpustený v 24 ml DCM. Za súčasného chladenia na 0°C bol pridávaný roztok chloridu jodného (1M roztok v kyseline octovej) (3 mmol; 0,15 ml) a 5 ekvivalentu jodidu sodného (15 mmol; 2,2485 g). Po 20 minútach bola reakčná zmes vytiahnutá z ľadového kúpeľa a ďalej reagovala pri laboratórnej teplote 20 hodín.

Následne bola reakčná zmes prefiltrovaná cez Celite a vatu. Do prefiltrovaného roztoku bol pridávaný 10% vodný roztok disiričitanu sodného (1 g látky a 9 ml destilovanej vody) až do vyjasnenia. Následne bola zmes pretrepávaná s destilovanou vodou (50 ml) a nakoniec 5% morským roztokom (50 ml). Organická vrstva bola izolovaná, vysušená (bezvodý Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), po prefiltrovaní a odparení na vákuovej odparke bola látka predaná na finálnu charakterizáciu.

Výtťažok: 62 %, žltá olejovitá kvapalina.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.86 (s, 3H), 2.73 – 2.66 (m, 2H), 1.68 – 1.58 (m, 2H), 1.05 – 0.97 (m, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.6, 105.6, 89.7, 53.2, 50.1, 21.6, 12.8

## 6 Zoznam použitých skratiek

- (2-biphenyl)Cy<sub>2</sub>P – (2-bifenylyl)dicyklohexylfosfín  
[Ir(cod)Cl]<sub>2</sub> – dimerický (1,5-cyklooktadienylyl)irídium (I) chlorid  
[Rh(cod)Cl]<sub>2</sub> – dimerický (1,5-cyklooktadienylyl)ródium (I) chlorid  
Ac<sub>2</sub>O – anhydrid kyseliny octovej  
Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> – uhličitan strieborný  
AsPh<sub>3</sub> – trifenylylarzín  
BAIB – diacetoxyjodbenzén  
BINOL – 1,1'-bi-2-naftol  
Br<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>PPh<sub>3</sub> – metyltrifenylylfosfónium dibromid  
BuTeTeBu – dibutylditelurid  
CNS – centrálny nervový systém  
CpRu(cod)Cl – cyklopropyl-(1,5-cyklooktadienylyl)ruténium (I) chlorid  
Cu(OTf)<sub>2</sub> – trifluorometánsulfonát meďnatý (II)  
DABCO - 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktán  
DCE – 1,2-dichlóretán  
DCM - dichlórometán  
DIBAL – diizobutylalumínium hydrid  
DMF – *N,N*-dimetylformamid  
DMP – Dess-Martin-perijodinan  
HL - 60 – ľudská leukemická bunka  
HWE – Horner – Wadsworth - Emmonsová reakcia  
IKK komplex – I kapa B kinázový komplex  
KHMDS – bis(trimetylsilyl)amid sodný  
l.t. – laboratórna teplota  
LDA – diizopropylamid lítny  
NIS – *N*-jódsukcinimid  
NMDA receptory – *N*-metyl-*D*-asparagový receptor  
NMR – nukleárna magnetická rezonancia  
PCC – pyridínium chlorochromát  
Pd black – paládiová čerň  
Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> - tetrakis(trifenylylfosfín)paládium (0)  
Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> – tris(benzylidenacetón) dipaládium (0)

$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  – bis(trifenylfosfín)paládium (II) dichlorid  
ppm – per partes milion  
*p*-TsOH – kyselina *p*-toulenslfonová  
Pyr - pyridín  
Red-Al – dihydridobis(2-metoxyetoxy)hlinitan sodný  
 $\text{Ru}(\text{CO})(\text{H})_2(\text{Ph}_3\text{P})_3$  – karbonyltris(trifenylfosfín)ruténium (II) dihydrid  
 $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$  – dodekakarbonyl triruténium  
 $\text{Sn}(\text{OTf})_2$  – triflourometánsulfonát cínatý (II)  
TBAF – tetrabutylamónium fluorid  
*t*-BuOK – *tert*-butoxid sodný  
*t*-BuOOH – *tert*-butylperoxid  
TEMPO – (2,2,6,6 – tetrametylpiperidín-1-yl)oxid  
TFA – kyselina triflouroctová  
THF - tetrahydrofurán  
 $\text{Ti}(i\text{-PrO})_4$  – izopropoxid titaničitý  
TIPSOTf – triizopropylsilyl trifluórometánsulfonát  
TLC – tenkovrstvá chromatografia  
TMEDA – *N,N,N',N'*-tetrametyletán-1,2-diamín  
TMS - trimetylsilyl  
 $\text{VO}(\text{acac})_2$  – vanadyl acetylacetonát

## 7 Literatúra

1. Hayashi Y, Matsumoto T, Nishizawa M, et al. Total synthesis of nagilactone F, a biologically active norditerpenoid dilactone isolated from *Podocarpus nagi*. *J Org Chem*. 1982;47(18):3428-3433.
2. Schmidt B, Kunz O, Biernat A. Total synthesis of (-)-cleistenolide. *J Org Chem*. 2010;75(7):2389-2394.
3. D'Annibale A, Ciaralli L, Bassetti M, Pasquini C. Synthesis of alkyl-substituted six-membered lactones through ring-closing metathesis of homoallyl acrylates. An easy route to pyran-2-ones, constituents of tobacco flavor. *J Org Chem*. 2007;72(16):6067-6074. doi:10.1021/jo070600h.
4. Brichacek MP, Carlson RM. Dihydropyran as a template for lactone synthesis. *Synth Commun*. 2007;37(20):3541-3549. doi:10.1080/00397910701557358.
5. Vaid;, Moriarty;, Prakash, Hopkins; Conversion of lactones to the higher homologous  $\alpha,\beta$ -unsaturated lactones via hypervalent iodine oxidation of 1-trimethylsilyloxy-2-oxa[n.1.0] cycloalkines. *Tetrahedron Lett*. 1990;31(2):197-200.
6. Archibald SC, Barden DJ, Bazin JFY, et al. Stereocontrol in organic synthesis using silicon-containing compounds. Studies directed towards the synthesis of ebelactone A. *Org Biomol Chem*. 2004;2(7):1051-1064. doi:10.1039/b316899a.
7. Bonadies F, Fabio R Di, Bonini C. Use of pyridinium chlorochromate as methylene oxidant in 5,6-dihydropyrans: A practical, one-step preparation of the anhydromevalonolactone. *J Org Chem*. 1984;49:1647-1649. doi:10.1021/jo00183a030.
8. Tsuji J, Takahashi K, Minami I, Shimizu I. Palladium-Catalyzed preparation of  $\alpha$ -allyl esters and  $\alpha,\beta$ -unsaturated esters from saturated esters via their ketene silyl acetals. *Tetrahedron Lett*. 1984;25(42):4783-4786.
9. Pohmakotr M, Jarupan P. A new synthesis of  $\alpha,\beta$ -unsaturated  $\gamma$ - and  $\delta$ -lactons via intramolecular acylation of  $\alpha$ -sulfinyl carbanion. *Tetrahedron Lett*. 1985;26(No. 18):2253-2256.
10. Thompson CM, Quinn CA, Hergenrother PJ. Total synthesis and cytoprotective properties of dykellic acid. *J Med Chem*. 2009;52(1):117-125. doi:10.1021/jm801169s.
11. Cai C, Liu J, Du Y, Linhardt RJ. Stereoselective total synthesis of (-)-cleistenolide. *J Org Chem*. 2010;75(16):5754-5756. doi:10.1021/jo101059e.
12. Li CC, Xie ZX, Zhang YD, Chen JH, Yang Z. Total synthesis of wedelolactone. *J Org Chem*. 2003;68(22):8500-8504. doi:10.1021/jo030228f.



13. Burke SD, Kort ME, Strickland SMS, Organ HM, Silks LA. Enantioselective synthesis of nagilactone F via vinylsilane-terminated cationic cyclization. *Tetrahedron Lett.* 1994;35(10):1503-1506. doi:10.1016/S0040-4039(00)76743-8.
14. Hanessian S, Boyer N, Reddy GJ, Deschênes-Simard B. Total synthesis of oidiodendrolides and related norditerpene dilactones from a common precursor: Metabolites CJ-14,445, LL-Z1271 $\gamma$ , oidiolactones A, B, C, and D, and nagilactone F. *Org Lett.* 2009;11(20):4640-4643. doi:10.1021/ol901896c.
15. Moschitto MJ, Anthony DR, Lewis CA. Syntheses of arnottin I and arnottin II. *J Org Chem.* 2015;80(6):3339-3342. doi:10.1021/acs.joc.5b00107.
16. Spilková, Jiřina; Martin, Jan; Siatka, Tomáš; Tůmová, Lenka; Kašparová M. *Farmakognózie.* Karolinum; 2016.
17. Špulák M, Ghavre M, Pour M. Recent advances in the transition-metal catalyzed synthesis of multisubstituted pentenolides and related pyranones. *Tetrahedron Lett.* 2017;58(4):263-270. doi:10.1016/j.tetlet.2016.11.103.
18. Yoneda E, Zhang SW, Zhou DY, Onitsuka K, Takahashi S. Ruthenium-catalyzed cyclocarbonylation of allenyl alcohols and amines: aselective aynthesis of lactones and lactams. *J Org Chem.* 2003;68(22):8571-8576. doi:10.1021/jo0350615.
19. Mori M, Washioka Y, Urayama T, Yoshiura K, Chiba K, Ban Y. Palladium-catalyzed carbonylation. A new synthesis of  $\alpha$ -methylene  $\gamma$ -,  $\delta$ -, and  $\epsilon$ -lactams and -lactones including bicyclic lactams of pyrrolizidine and indolizidine skeletons. *J Org Chem.* 1983;48(22):4058-4067. doi:10.1021/jo00170a037.
20. Louis I, Hungerford NL, Humphries EJ, McLeod MD. Enantioselective total synthesis of (-)-dactylolide. *Org Lett.* 2006;8(6):1117-1120. doi:10.1021/ol053092b.
21. Hughes G, Kimura M, Buchwald SL. Catalytic enantioselective conjugate reduction of lactones and lactams. *J Am Chem Soc.* 2003;125(37):11253-11258. doi:10.1021/ja0351692.
22. Wang HY, Yang K, Bennett SR, Guo SR, Tang W. Iridium-catalyzed dynamic kinetic isomerization: expedient synthesis of carbohydrates from Achmatowicz rearrangement products. *Angew Chemie - Int Ed.* 2015;54(30):8756-8759. doi:10.1002/anie.201503151.
23. Venkat M, Reddy R, Rearick JP, Hoch N, Ramachandran PV. Asymmetric synthesis of umuravumbolide 1. *Org Lett.* 2001;3(1):19-20. doi:10.1021/ol006583z.

24. Bartlett S, Böse D, Ghori D, Mechsner B, Pietruszka J. Enantiomerically pure allylboronic esters as versatile reagents in the enantioselective synthesis of dihydro- $\alpha$ -pyrone-containing natural products. *Synth.* 2013;45(8):1106-1114. doi:10.1055/s-0032-1318440.
25. Oliveira JM, Juliano JC, Comasseto JV, Menezes PH. Synthesis of substituted  $\alpha,\beta$ -unsaturated  $\delta$ -lactones from vinyl tellurides. *Tetrahedron.* 2011;67(16):3003-3009. doi:10.1016/j.tet.2011.02.029.
26. Huang X, Zhou H, Chen W. Facile and effective copper-mediated cyclization reaction of cyclopropylideneacetic acids (or esters) and cyclopropylideneacetonitriles. *J Org Chem.* 2004;69(3):839-842. doi:10.1021/jo035225h.
27. Risgaard R, Nielsen SD., Hansen KB., et al. Development of 2'-Substituted (2S,1'R,2'S)-2- (carboxycyclopropyl)glycine analogues as potent N-methyl-D-aspartic acid receptor agonists. *J Med Chem.* 2013;56:4071-4081.
28. Pavlík J, Šnajdr I, Kuneš J, Špulák M, Pour M. A short entry to  $\alpha$ -substituted  $\gamma$ -alkylidene pentenolides. Synthesis and preliminary biological evaluation of novel gelastatin analogues. *J Org Chem.* 2009;74(2):703-709. doi:10.1021/jo802082t.
29. Pommier A-, Kociński PJ. Synthesis of manoalide using a 1,2-metallate rearrangement. *Chem Commun.* 1997:1139-1140. doi:10.1039/a701936j.
30. Nangia A, Rao PB. Alkylative carbonyl transposition of dihydro- $\gamma$ -pyrones to dihydro- $\alpha$ -pyrones. *Tetrahedron Lett.* 1993;34(16):2681-2684.
31. Dong W, Hu P, Hu J, Tong X. Lewis base-catalyzed divergent isomerizations of 5-hydroxyl-2,3-dienoate. *Tetrahedron Lett.* 2013. doi:10.1016/j.tetlet.2013.10.059.
32. Mineno M, Sawai Y, Kanno K, Sawada N, Mizufune H. A rapid and diverse construction of 6-substituted-5,6-dihydro-4-hydroxy-2- pyrones through double Reformatsky reaction. *Tetrahedron.* 2013;69:10921-10926. doi:10.1016/j.tet.2013.10.079.
33. Vasudeva Reddy D, Sabitha G, Yadav JS. A cross-metathesis approach to the synthesis of (+)-phomopsolide B. *Tetrahedron Lett.* 2015. doi:10.1016/j.tetlet.2015.05.032.
34. Avetisyan AA., Dzhandzhapanyan AN., Galstyan AV., et al. Antiviral activity of some lactones. *plenum publishing Corp.* 1983;16(8):580-582.
35. Zhang X, Jia X, Liu N, Guo X, Song Y, Fan X. 5-Hydroxypent-2-enenitriles as precursors toward dihydropyranones, dienenitriles and functionalized naphthalenes. *Tetrahedron.* 2013;69(26):5374-5382. doi:10.1016/j.tet.2013.04.118.

36. Fujiwara T, Tsutsumi T, Nakata K, Nakatsuji H, Tanabe Y. Asymmetric total syntheses of two 3-acyl-5,6-dihydro-2H-pyrones: (R)-podoblastin-S and (R)-lachnelluloic acid with verification of the absolute configuration of (-)-lachnelluloic acid. *Molecules*. 2017;22(69). doi:10.3390/molecules22010069.
37. Chen YH, McDonald FE. New chiral synthons for efficient introduction of bispropionates via stereospecific oxonia-cope rearrangements. *J Am Chem Soc*. 2006;128(14):4568-4569. doi:10.1021/ja061082f.
38. Lin L, Fan Q, Qin B, Feng X. Highly enantio- and diastereoselective Brassard type hetero-Diels-Alder approach to 5-methyl-containing  $\alpha,\beta$ -unsaturated  $\delta$ -lactones. *J Org Chem*. 2006;71(11):4141-4146. doi:10.1021/jo060046w.
39. Kratochvíl J., Disertační práce: Syntéza specificky substituovaných heterocyklů katalytickými reakcemi. 2015.
40. Brůža Z., Diplomová práce: Syntéza nových derivátů kombretastatinu. 2012. doi:10.3406/comm.1982.1545.