

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLMOUCI

Přírodovědecká fakulta

Katedra organické chemie



Studium Knoevenagelovy kondenzace aryl
substituovaných cyklopentendionů

Diplomová práce

Autor:	Bc. Jan Bachořík
Studijní program:	N1407 Chemie
Studijní obor:	Organická chemie
Typ studia:	Prezenční
Vedoucí práce:	doc. RNDr. Jakub Stýskala, Ph.D.

Olomouc 2019

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

Souhlasím také s tím, aby má práce byla zpřístupněna v knihovně Katedry organické chemie, Přírodovědecké fakulty, Univerzity Palackého v Olomouci

V Olomouci dne 13.5.2019

.....

Podpis

Chtěl bych vyjádřit své poděkování panu doc. RNDr. Jakubu Stýskalovi, Ph.D. za jeho odborné vedení, všechny cenné rady a připomínky, které mi poskytl při vykonávání mé diplomové práce.

Poděkování patří také celé mé rodině a všem přátelům za podporu a celé Katedře organické chemie za ochotu a vstřícnost.

Tato závěrečná práce vznikla za podpory projektu studentské grantové soutěže na UP s registračním číslem IGA_PrF_2019_027 (Vývoj nových syntetických postupů a metod pro přípravu organických sloučenin) a IGA_LF_2019_019 (Syntetické postupy a evaluace vlastností biologicky aktivních látek).

Bibliografická identifikace:

Jméno a příjmení autora:	Jan Bachořík
Název práce:	Studium Knoevenagelovy kondenzace aryl substituovaných cyklopentendionů
Typ práce:	Diplomová práce
Pracoviště:	Katedra organické chemie, Přírodovědecká fakulta Univerzity Palackého v Olomouci
Školitel:	doc. RNDr. Jakub Stýskala, Ph.D.
Rok obhajoby práce:	2019
Abstrakt:	Cílem této diplomové práce bylo připravit 4-arylsubstituovaných cyklopenten-1,3-diony a dále prozkoumat možnost modifikace skeletu těchto látek na principu Knoevenagelovy kondenzace. Práce je rozdělena na několik kapitol. V teoretické části je podán přehled biologicky aktivních látek obsahující cyklopentanový cyklus ve své struktuře, problematika Suzuki-Miyaura cross-coupling reakce a Knoevenagelovy kondenzace. V kapitole Výsledky a diskuze jsou popsány jednotlivé kroky přípravy 4-arylsubstituovaných cyklopenten-1,3-dionů dle navrženého postupu a prvotní studie Knoevenagelovy kondenzace u těchto látek. V sekci Experimentální část jsou uvedeny syntetické postupy a charakterizace připravených látek.
Klíčová slova:	cyklopenten-1,3-diony, Knoevenagelovy kondenzace, Suzuki-Miyaura cross-coupling reakce
Počet stran:	98
Počet příloh:	25
Jazyk:	Český

Bibliographical identification:

Author's first name and surname: Jan Bachořík

Title: Study of Knoevenagel condensation of aryl substituted cyclopentendiones

Type of thesis: Diploma

Department: Department of Organic Chemistry, Faculty of Science, Palacký University Olomouc

Advisor: doc. RNDr. Jakub Stýskala, Ph.D.

The year of presentation: 2019

Abstract: The main goal of this diploma thesis was to prepare 4-aryl substituted cyclopentene-1,3-diones and further investigate the possibility of modification these compounds on the principle of Knoevenagel condensation. The thesis is divided into several chapters. In the theoretical part there is an overview of biologically active compounds containing cyclopentane cycle in its structure and an overview of Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction and Knoevenagel condensation. Results and discussion chapter contains description of every step of preparing 4-aryl substituted cyclopentene-1,3-dions according to the proposed procedure and the initial study of Knoevenagel condensation. In the Experimental section there are described synthetic procedures and characterization of prepared substances.

Keywords: cyclopentene-1,3-diones, Knoevenagel condensation, Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction

Number of pages: 98

Number of appendixes: 25

Language: Czech

Obsah

Seznam zkratk	8
1. Úvod	10
2. Teoretická část	13
2.1. Biologicky aktivní sloučeniny obsahující pětičlenný uhlíkový cyklus	13
2.1.1. Prostaglandiny	13
2.1.1.1. Primární prostaglandiny	16
2.1.1.2. Sekundární prostaglandiny	19
2.1.3. 4-Hydroxycyklopentenony	21
2.1.4. Cyklopeten-1,3-diony	22
2.2. Suzuki-Miyaura cross-coupling reakce	25
2.2.1. Mechanismus Suzuki-Miyaura cross-coupling reakce	25
2.2.2. Komponenty používané při Suzuki-Miyaura cross-coupling reakci	26
2.2.3. Katalytické systémy	27
2.2.4. Využití Suzuki-Miyaura cross-coupling reakce	28
2.3. Knoevenagelova kondenzace	34
2.3.1. Výchozí komponenty pro Knoevenagelovu kondenzaci	34
2.3.2. Využití Knoevenagelovy reakce při funkcionalizaci struktury cyklopeten-1,3-dionů	35
3. Výsledky a diskuze	39
3.1. Příprava výchozích látek	39
3.1.1. Příprava 4-hydroxycyklopent-2-en-1-onu (II)	40
3.1.1. Příprava 2-fenyl-4-hydroxycyklopent-2-en-1-onu (Ib)	41
3.1.4. Příprava 4-[(terc-butyldimethylsilyl)oxy]cyklopent-2-en-1-onu (III)	42
3.1.4. Řešení struktury látky XIV	45
3.1.5. Příprava 4-[(terc-butyldimethylsilyl)oxy]-2-jodcyklopent-2-en-1-onu (IVa)	48
3.1.5. Příprava 4-[(terc-butyldimethylsilyl)oxy]-2-bromcyklopent-2-en-1-onu (IVb)	49
3.2. Suzuki-Miyaura cross-coupling reakce	50

3.2.1. Optimalizace Suzuki-Miyaura cross-coupling reakce	50
3.2.2. Příprava cílových derivátů za použití Suzuki coupling.....	54
3.2.3. Řešení struktury cílových derivátů po Suzuki coupling	58
3.3. Optimalizace deprotekčního kroku navržené syntézy cílových látek	59
3.3.1. Řešení struktury cílových derivátů po deprotekčním kroku	62
3.4. Optimalizace oxidačního kroku navržené syntézy cílových látek.....	63
3.4.1. Řešení struktury cílových derivátů po oxidačním kroku	66
3.7. Optimalizace Knoevenagelovy kondenzace	68
4. Experimentální část.....	74
4.1. Obecné postupy přípravy výchozích látek.....	74
4.2. Obecné postupy přípravy cílových derivátů za použití Suzuki coupling.....	80
4.3. Obecný postup odchránění cílových derivátů po Suzuki coupling	86
4.4. Obecný postup oxidace cílových derivátů	88
5. Závěr.....	92
6. Použitá literatura	94
7. Přílohy.....	101

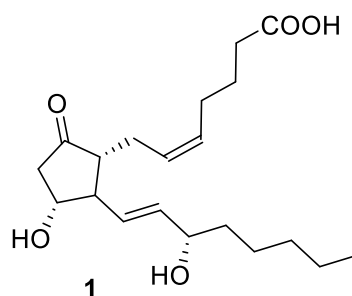
Seznam zkratek

CPD	cyklopenten-1,3-dion
DCM	dichlormethan
DMAP	4-(dimethylamino)pyridin
DMF	dimethylforamid
DMP	Dess-Martinovo činidlo
DMSO	dimethylsulfoxid
EDDA	ethylendiamin diacetát
HPLC	vysokoučinná kapalinová chromatografie
HRMS	hmotnostní spektrometrie s vysokým rozlišením
LC/MS	kapalinová chromatografie s hmotnostním spektrometrem
LDA	diisopropylamid lithný
MeCN	acetonitril
MF	mobilní fáze
MIC	minimální inhibiční koncentrace
NMR	nukleární magnetická rezonance
PCC	pyridiniumchlorchromát
PG	prostaglandin
Py	pyridin
rt	laboratorní teplota (z anglického room temperature)
RVO	rotační vakuová odparka
SMR	Suzuki cross-coupling reakce
TBAF	tetra-n-butylamonium fluorid
TBDMS	terc-butyl dimethylsilyl

T3P	anhydrid kyseliny propylfosforité
TEA	triethylamin
Tf	triflát
TFA	trifluoroctová kyselina
THF	tetrahydrofuran

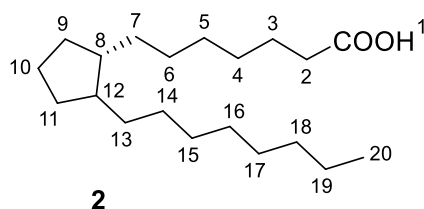
1. Úvod

Mikrobiální infekce jsou jednou z hlavních příčin morbidity a mortality po celém světě, zejména pak v méně rozvinutých částech světa. Šíření patogenů bylo omezováno objevem antimikrobiálních látek a jejich rozšířeným využíváním. Díky tomu ale v posledních letech dochází ke vzniku rezistence u bakteriálních patogenů vůči těmto látkám. Zkoumány jsou proto možnosti, jak tento problém překonat. Například pochopení mechanismu rezistence může přinést účinnější terapeutické strategie. V této souvislosti se zdá být jako velice zajímavý výzkum publikovaný v minulém roce, ve které byla naznačena role prostaglandinu PGE_2 (**1**), jehož struktura je uveden na **Obrázku 1**, při snižování účinku antibiotik¹.



Obr. 1: Struktura PGE_2 (**1**)²

Látka PGE_2 patří mezi prostaglandiny (dále jen PG), což jsou biologicky aktivní eikosanoidní látky běžně se vyskytující u savců. Společným strukturním základem PG je kyselina prostanová (**2**), jejíž struktura je uvedena na **Obrázku 2**².

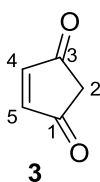


Obr. 2: Struktura kyseliny prostanové (**2**)²

Bylo prokázáno, že PGE_2 způsobuje zvýšení aktivity efluxní pumpy u bakterií a tím snižuje účinek antibiotik (např. ampicilinu a kanamycinu). Řešení představuje použití inhibitorů COX společně s antibiotickými látkami. Příkladem takových látek jsou

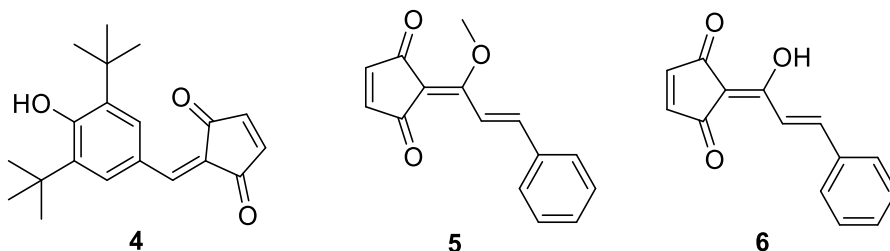
celecoxib, aspirin a naproxen. Použitím těchto látek dochází ke snížení aktivity efluxní pumpy u bakterií a dochází ke zlepšení účinku antibiotik¹.

Dalším řešením antibiotické krize je hledání nových látek vykazující antibakteriální vlastnosti³ jakými jsou např. cyklopentendiony (dále jen CPD). CPD jsou sekundární metabolity vyšších rostlin, sinic, řas, hub a bakterií. Představují významnou skupinu biologicky aktivních látek, které se strukturou vzdáleně podobají PG. Základem jejich struktury je také uhlíkatý 5členný cyklus, konkrétně cyklopent-1,3-dionová jednotka (**3**) uvedena na **Obrázku 3**⁴.



Obr. 3: Struktura Cyklopent-4-en-1,3-dionu (**3**)⁴

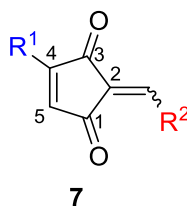
U zástupců CPD konkrétně G2201-C (**4**), coruscanon A (**5**) i B (**6**), jejichž struktury jsou uvedeny na **Obrázku 4**, byly pozorovány antibakteriální účinky^{4,5}.



Obr. 4: Struktura G2201-C (**4**), coruscanonu A (**5**) a coruscanonu B (**6**)^{4,5}

Kromě antibakteriální účinků^{4,5} byly u zástupců CPD také prokázány účinky fungicidní⁶, protizánětlivé⁷. U velkého počtu CPD byly pozorovány také silné cytostatické účinky⁸. Jejich obrovský farmakologický potenciál představuje jeden z hlavních důvodů, proč se těmito látkám věnujeme v naší výzkumné skupině.

Z výše uvedených důvodů se jeví jako zajímavé rozšířit chemii sloučenin obsahující cyklopentendionový skelet a modifikovat strukturu biologicky aktivních CPD. Cílem této diplomové práce je snaha připravit disubstituované deriváty CPD (**7**), jejichž struktura je uvedena na **Obrázku 5**.



R^1 = aryl; heteroaryl
 R^2 = aryl; alkyl

Obr. 5: Struktura cílových derivátů CPD (**7**)

K získání cílové struktury **7** chceme využít Suzuki-Miyaura cross-coupling reakci a Knoevenagelovu kondenzaci. Tyto reakce představují stěžejní kroky námi navrženého syntetického postupu. Na principu Suzuki coupling chceme zavést požadovanou substituci do polohy C-2. Knoevenagelova kondenzace bude klíčová pro zavedení substituce do polohy C-4. Připravené cílové látky budou předány k biologickému testování. Primárně budou hodnoceny antibakteriální účinky, dále pak cytostatické. Kromě toho budou připravené látky testovány při úpravě povrchu elektrod. Takto modifikované elektrody by pak mohly nalézt uplatnění při selektivních analýzách nejrůznějších analytů. Podobné sloučeniny byly k těmto účelům již úspěšně testovány.

Diplomová práce je rozdělena na **Teoretickou část**. Po ní následují části **Výsledky a diskuze**, ve které je probrána problematika prováděných reakcí a **Experimentální část**, která popisuje provedené experimenty. V části **Závěr** je shrnuto, jakých výsledků se podařilo dosáhnout.

2. Teoretická část

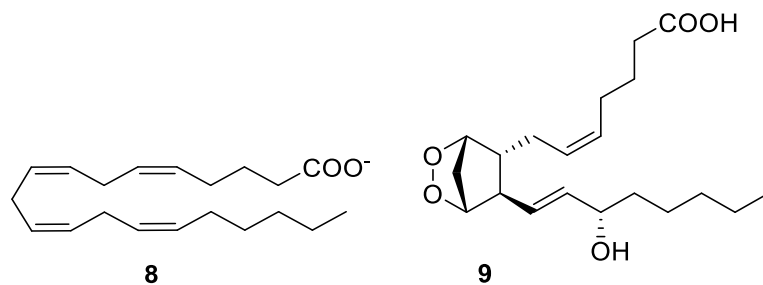
Tato část se skládá ze tří oddílů. První podává přehled biologicky významných látek obsahujících ve své struktuře pětičlenný uhlíkový cyklus a popisuje jejich biologické účinky a využití. Druhá část je věnována Suzuki-Miyaura reakci a poslední část je věnována Knoevenagelově reakci.

2.1. Biologicky aktivní sloučeniny obsahující pětičlenný uhlíkový cyklus

Vzhledem k tomu že strukturální motiv cílových sloučenin 7 diplomové práce vychází ze struktury biologicky aktivních sloučenin, je v tomto oddíle teoretické části podán jejich stručný přehled. Pozornost bude věnována zejména látkám obsahujících ve své struktuře pětičlenný uhlíkový cyklus. Nejprve budou zmíněny PG. Popsány budou biologické účinky primárních PG, dále pak sekundárních PG a u nich zejména prostaglandinových cyklopentenonů. Krátce budou rozebrány biologické účinky 4-hydroxycyklopentenonů a na závěr budou probrány CPD.

2.1.1. Prostaglandiny

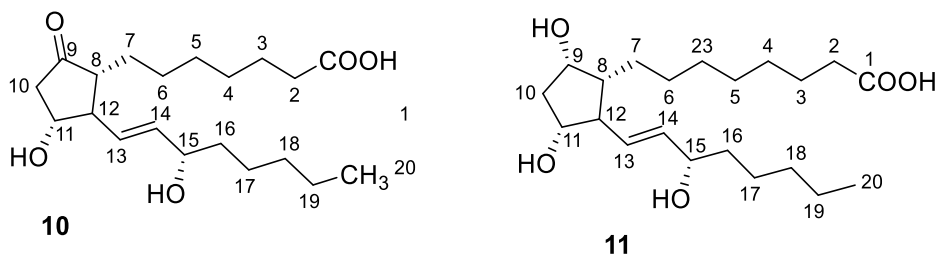
Jak už bylo zmíněno v úvodní části PG představují významnou skupinu biologicky aktivních látek vyskytující se převážně v savcích. Společným základem všech prostaglandinů je kyselina prostánová (**2**)², jejíž struktura je uvedena v **Úvodu** diplomové práce. V organismu PG zastávají stejně jako další eikosanoidy roli mediátorů. Působí autokrinně i parakrinně, a proto mají vliv na celou řadu fyziologických dějů. Z tohoto důvodu je na ně také cílena celá řada léčiv. K vzniku PG dochází téměř ve všech somatických buňkách z membránových fosfolipidů, kyseliny arachidonové nebo jiných nenasycených mastných kyselin. Působením PLA₂, který je hormonálně řízen, se uvolňuje arachidonát (**8**). Ten už může zastávat roli signální látky, nicméně jeho metabolity jsou mnohem účinnější. Z arachidonátu pak vznikají dalšími přeměnami PGH₂ (**9**) a z něj pak další PG, prostacykliny a tromboxany. Klíčovými enzymy těchto přeměn jsou prostaglandin-H₂-syntáza a cyklooxygenáza (COX). Z arachidonátu pak mohou ještě vznikat za katalýzy 5-lipoxygenázami leukotrieny⁹.



Obr. 6: Struktury arachidonátu (**8**) a PGH₂ (**9**)⁹

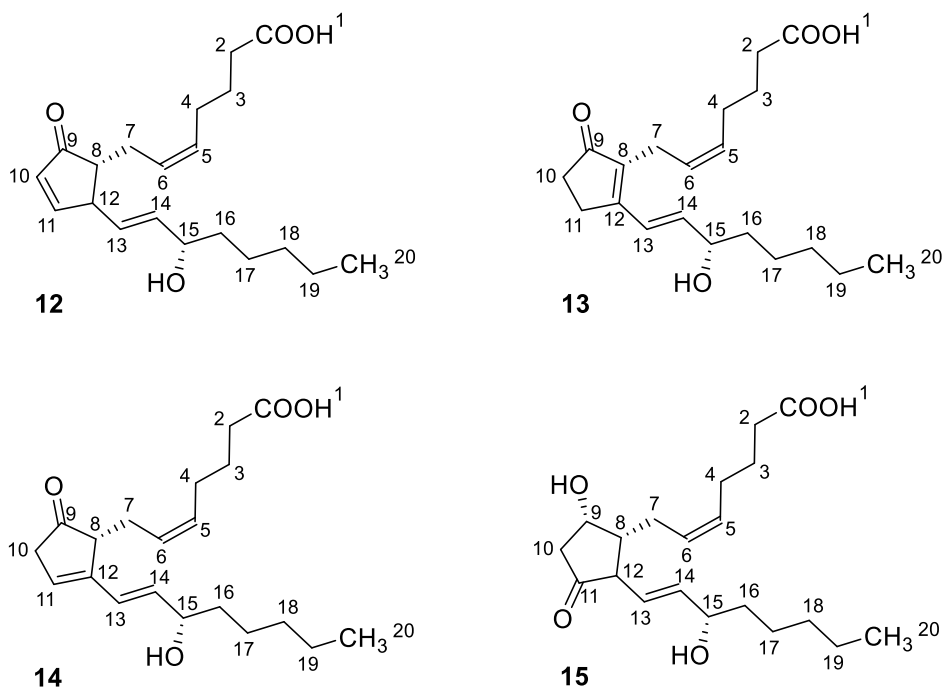
PG působí na membránové receptory buňky, která je tvoří, případně na receptory sousedních buněk. Jejich vliv na organismus je pak závislý na struktuře. Mohou vyvolávat jednak tlumivé, případně stimulační kontrakce hladkého svalstva. Dále ovlivňují krevní tlak, dýchání, funkce střeva, dělohy a žaludku⁹. Protože PG vykazují široké spektrum biologických účinků, ukázalo jako se problematické dosáhnout selektivního působení. Nicméně i přes tuto komplikaci byly na trh uvedeny léčiva na bázi PG, které se staly komerčně úspěšné¹⁰.

Přírodní PG se dělí do dvou skupin, a to na primární PG a sekundární PG. Primární PG v sobě zahrnují zástupce typu E a F. Pro strukturu PGE je charakteristické, že mají v centrálním cyklu v poloze C-9 kyslík ve formě ketonické oxoskupiny. Dále pak obsahují α -OH skupiny v poloze C-11 s konfigurací (*R*) a v poloze C-15 s konfigurací (*S*). Ještě navíc obsahují *cis* dvojnou vazbu na C-5 a *trans* dvojnou vazbu mezi C-13 a C-14. PGF se od PGE liší tím, že své struktuře neobsahují v poloze C-9 karbonylový kyslík. Namísto toho je zde kyslík ve formě hydroxyly s konfigurací (*S*). Dalšími strukturálními rysy se shodují s PGE. Tyto rozdíly ve struktuře jsou demonstrovány na příkladech PGE₁ (**10**) a PGF_{1 α} (**11**) uvedených na **Obrázku 7**².



Obr. 7: Struktury PGE₁ (**10**) a PGF_{1 α} (**11**)²

Jako sekundární PG se označují prostaglandinové metabolity. Řadí se mezi ně zástupci PG typu A, B, C, D, G, a H další. PG typu A, B a C se od sebe vzájemně liší polohou dvojných vazby uvnitř kruhu (viz. **Obr. 8**)².



Obr. 8: Struktura PGA_2 (**12**), PGB_2 (**13**), PGC_2 (**14**) a PGD_2 (**15**)²

Ve **Schématu 1** je obecně popsán vznik PG typu J z příslušných $\text{PGD}^{10,11}$.

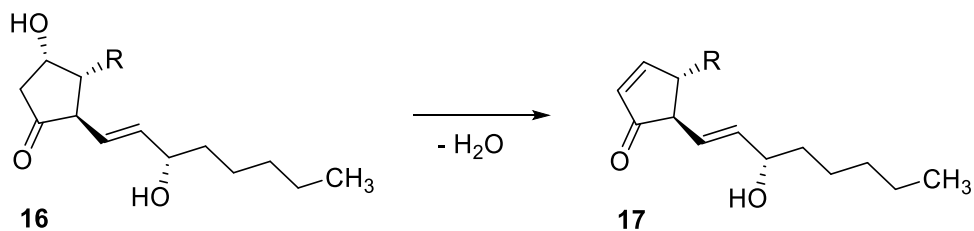
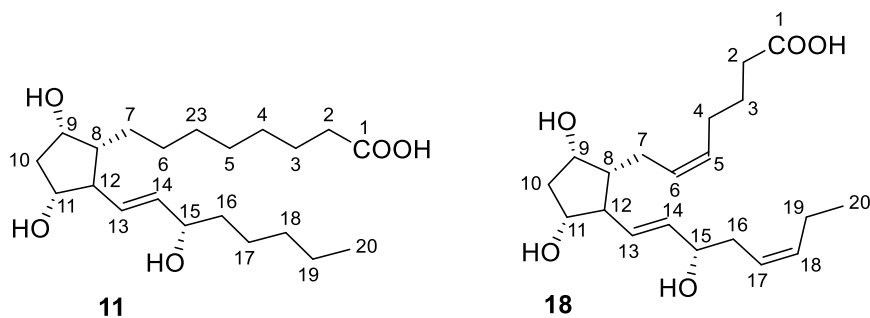


Schéma 1: Vznik PGJ (**17**) dehydratací PGD (**16**)^{10,11}

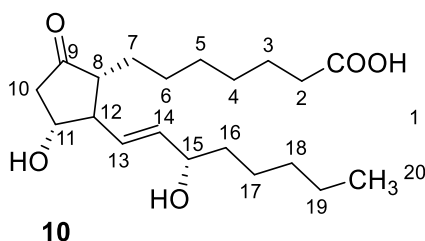
Na základě počtu dvojných vazeb se mohou PG dále třídit do dalších tří podskupin v rámci jednotlivých typů. Do první se řadí ty, které mají dvojnou vazbu pouze v pozici C-13 a C-14. Ve druhé podskupině jsou PG obsahující navíc dvojnou vazbou mezi C-5 a C-6. Třetí podskupina obsahuje PG kromě zmíněných dvojných vazeb ještě jednu lokalizovanou mezi C-17 a C-18. Příslušnost k dané podskupině se vyjadřuje nejčastěji číselným dolním indexem. Příklad tohoto dělení je uveden na **Obrázku 9** u $\text{PGF}_{1\alpha}$ (**11**), $\text{PGF}_{3\alpha}$ (**18**)².



Obr. 9: Struktury $\text{PGF}_{1\alpha}$ (**11**), $\text{PGF}_{3\alpha}$ (**18**)²

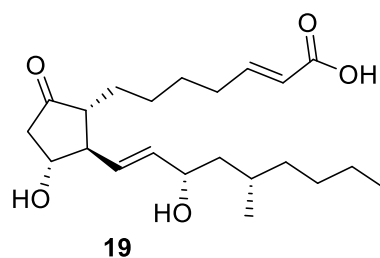
2.1.1.1. Primární prostaglandiny

Nyní bude následovat výčet vybraných primárních PG. Nejprve budou uvedeni zástupci PG typu E, případně jejich analogy s popsányými biologickými účinky. Po izolaci PGE_1 (**10**), triviálně označovaného jako Alprostadil, v roce 1957² trvalo dalších 24 let než se začal využívat v medicíně. Jeho struktura je uvedena na **Obrázku 10**. Platí pro něj a stejně tak pro jeho další analogy, že indukuje vazodilataci a inhibují agregaci krevních destiček. Běžně je používán zejména k léčbě kojenců s vrozenými srdečními chorobami¹⁰. Také našel uplatnění při léčbě erektilní dysfunkce¹².



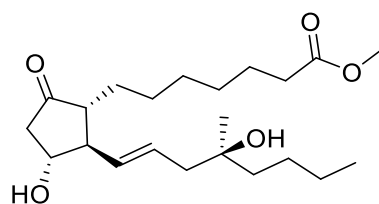
Obr. 10: Struktura PGE_1 (**10**)²

Dalším příkladem léčiva odvozeného od PGE_1 (**10**) je preparát Limaprost (**19**), jehož struktura je uvedena na **Obrázku 11**. Jedná se o vazodilatační látku, která zvyšuje průtok krve a také inhibuje agregaci krevních destiček¹³. Našla proto uplatnění při léčbě kardiovaskulárních onemocnění a gastrointestinálních problémů. Komerčně je vyráběna firmou Searle Monsanto¹⁰.



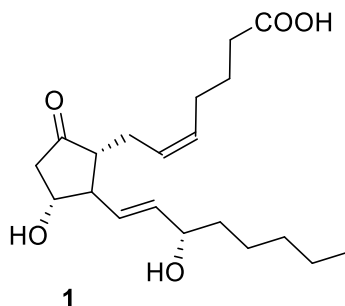
Obr. 11: Struktura Limaprostu (**19**)¹⁰

Dalším komerčně úspěšným preparátem je Misoprostol (**20**), prodáváný pod značkou Cytotec. Struktura látky **20** je uvedena na **Obrázku 12**. Jedná se o lék používaný k prevenci a léčbě žaludečních vředů, zahájení porodu, vyvolání potratu a k léčbě poporodního krvácení v důsledku špatné kontrakce dělohy¹⁴. Jedná se také o analog PGE₁. Misoprostol (**20**) se váže na receptory EP₂, stimuluje receptory EP₃ a EP₄, ale nepůsobí na EP₁ receptor. Z toho důvodu má omezenější rozsah fyziologických a potenciálně toxických účinků než např. PGE₂ nebo jiné analogy, které aktivují všechny čtyři prostaglandinové receptory¹⁵.



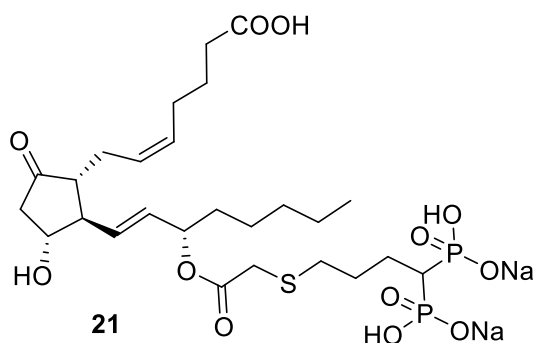
Obr. 12: Struktura Misoprostolu (**20**)¹⁰

Vliv PGE₂ (**1**), jehož struktura je znovu uvedena na **Obrázku 13**, při léčbě nemocí způsobených bakteriálními patogeny¹ byl rozebrán v **Úvodní části**. Bylo také zjištěno, že PGE₂ dále vykazují vysokou aktivitu v kostech (stejně tak PGE₁). Po objevení jejich silné schopnosti stimulovat kostní resorpci *in vitro* byly zahájeny klinické studie *in vivo*. Tyto *in vivo* studie prokázaly, že tvorba kostí může být systémově stimulována injekčním podáváním PGE₂ (**1**)¹⁶.



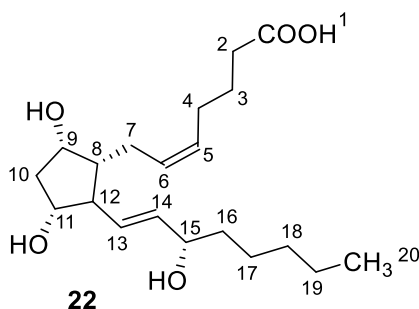
Obr. 13: Struktura PGE₂ (**1**)²

Na tyto studie navázala práce publikována v roce 1993, ve které bylo testováno využití polymerních implantátů obsahujících PGE₂ (**1**). Při použití těchto implantátů docházelo k podpoře nové tvorby kostí kontrolovaným uvolňováním PGE₂ (**1**)¹⁷. Nicméně použití takových implantátů je nepraktické v běžné terapii. Navíc se systémové využití PGE₂ (**1**) ukázalo jako nevhodné v důsledku jeho mnoha vedlejších účinků a nestability v metabolismu. Z toho důvodu byly hledány analogy PGE₂ (**1**), který by dokázaly překonat tyto obtíže a mohly by nalézt uplatnění při léčbě osteoporózy¹⁸. Během 4tydenního testování na myších modelech byla sledována účinnost připravených konjugátů PGE₂ proti osteoporóze. Látka **21** uvedená na **Obrázku 14** byla lépe snášena při vysokých dávkách než samotný PGE₂ (až do 100 mg/kg, což je ekvivalentní 50 mg/kg PGE₂). Tvorbu kostí stimulovala srovnatelně nebo účinněji než samotný PEG₂ podávaný při maximální tolerované dávce 6 mg/kg/denně (5 dní v týdnu)¹⁸.



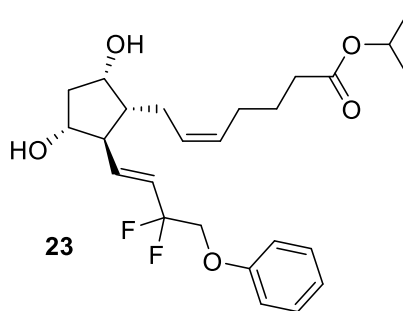
Obr. 14: Struktura konjugátu PGE₂ (**21**)¹⁸

V této části textu budou rozebrány biologické účinky zmíněny primární PG typu F na vybraných příkladech. PGF_{2α}, (**22**) jehož struktura je uvedena **Obrázku 15**, je farmaceuticky pojmenovaný názvem carboprost. Jedná se o přirozeně se vyskytující prostaglandin používaný v medicíně k vyvolání porodu a jako abortivní látka¹⁹.



Obr. 15: Struktura PGF_{2α} (**22**)¹⁹

Tafluprost (**23**), uvedený na **Obrázku 16**, je analog PGF. Používá se lokálně při léčbě glaukomu²⁰ a jako oční hypotenzní lék²¹.

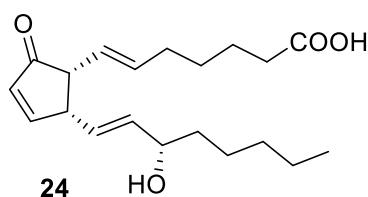


Obr. 16: Struktura Taluprostu (**23**)²⁰

2.1.1.2. Sekundární prostaglandiny

Hlavní pozornost v následujícím textu bude věnována cyklopentenovým zástupcům sekundárních prostaglandinů PGA a PGJ. Zpočátku byla těmto látkám věnována jen malá pozornost, ale v posledních letech bylo objeveno, že tyto látky mají poměrně zajímavé vlastnosti¹⁰.

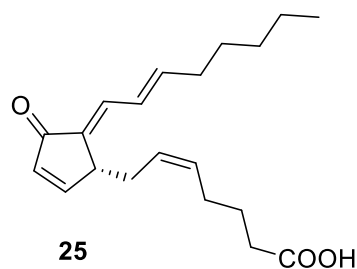
PGA se podílí na kontrole funkce ledvin, ovlivňují hormonální regulaci, vazodilataci a bronchodilataci¹⁰. Dále se začaly hromadit experimentální důkazy o protinádorové aktivitě PGA (platí i pro PGJ). Při testování *in vivo* na myších modelech vykazoval např. 12-epi- Δ^7 -PGA₁, (**24**) jehož struktura je na uvedena na **Obrázku 17**, po podání jedné dávky (100mg/kg) podobnou protinádorovou aktivitu jako cyklofosfamid²².



Obr. 17: Struktura 12-epi- Δ^7 -PGA₁ (**24**)²²

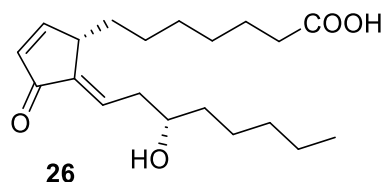
Protinádorová aktivita je přisuzována potenciaci TNF α , inhibici topoizomerázy II a indukci glutathion-S-transferázy¹⁰.

Další studie se zaměřily na apoptózu zprostředkovanou PG. Bylo zjištěno, že sloučenina **25** uvedena na **Obrázku 18** inhibuje růst rakovinných buněk pankreatu²³. V další práci byla u stejné látky **25** popsána inhibice růstu buněčných linií rakoviny plic způsobena indukci apoptózy²⁴.



Obr. 18: Struktura Δ^{12} -14,15-deoxy-PGJ₂ (**25**)²³

U některých prostanoidů řady J bylo prokázáno, že se chovají jako účinné inhibitory ubikvitin isopeptidázy, enzymu v dráze proteazomu (příklad viz **Obr.19**). Narušení této dráhy pomocí inhibitorů proteazomu může vyvolat apoptózu. Tato nedávná práce identifikovala isopeptidázy jako nové cíle pro rozvoj antineoplastických činidel²⁵.



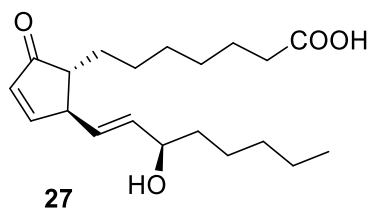
Obr. 19: Struktura Δ^{12} -PGJ₂ (**26**)²⁵

Dále bylo zjištěno, že cyklopentenonové prostaglandiny inhibují virovou replikaci indukci HSP vyvolanou aktivací HSF^{26,27} a inhibicí NFκB-dependentní transkripce²⁸. Celá řada virů včetně chřipkového viru²⁹, viru dětské obrny³⁰, HIV³¹ byly inhibovány v důsledku působení prostaglandinů PGA a PGJ³². Tato aktivita byla prokázána u látky **26** uvedené na **Obrázku 19** *in vivo* při aplikaci proti chřipkovému viru³³.

V další studii bylo prokázáno, že PGJ₂ a jeho deriváty např. látka **26** (viz **Obr. 19**) se chovají jako aktivátory PPAR_γ, což je proteinový receptor klíčový pro metabolismus sacharidů, lipidů a proteinů. Na základě toho byla vyslovena hypotéza, že sloučeniny této skupiny mohou působit jako adipogenní látky a mohly by tak nalézt uplatnění při léčbě obesity³⁴.

Některá data dále naznačují, že PGJ mohou být zapojeny do regulace zánětlivých procesů. Předpokládá se, že cyklopentenonové prostaglandiny kontrolují produkci prozánětlivých primárních prostaglandinů nepřímým působením na COX-2. To by mohlo vést k možnému využití těchto látek a jejich analogů při léčbě aterosklerózy a revmatoidní artritidy¹⁰. Možnost, že by cyklopentenonové prostanoidy mohly být dobré kandidáty pro novou třídu protizánětlivých léčiv, byl silně posílen nedávným objevem schopnosti těchto molekul inhibovat I_κB kinázu IKK. Cyklopentenony PGA₁ (viz **Obr. 20**)

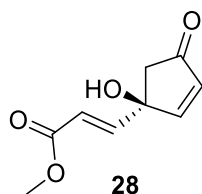
a Δ^{12} -14,15-deoxy-PGJ₂ (viz. **Obr. 18**) jsou přímými inhibitory IKK. Tento enzym je klíčový při aktivaci prozánětlivého transkripčního faktoru NF κ B, který je kritický při regulaci zánětu a imunitní reakce³⁵.



Obr. 20: Struktura PGA₁ (**27**)³⁵

2.1.3. 4-Hydroxycyklopentenony

4-Hydroxycyklopentenonové deriváty se běžně používají při syntéze složitějších biologicky aktivních sloučenin, jako jsou prostaglandiny, alkaloidy, terpeny a dalších. Nicméně i tyto na první pohled jednodušší látky mohou vykazovat zajímavou biologickou aktivitu³⁶. Jako příklad je zde uvedena sloučenina **28** na **Obrázku 21**, která vykazuje pozoruhodnou antibakteriální aktivitu v nízkých koncentracích. Její účinnost byla testována na nejrůznějších patogenních mikroorganismech a např. v případě testování na *Escherichia coli* ATCC 25922 tato látka vykazovala vyšší aktivitu než chloramfenikol. Inhibice 1 μ g této sloučeniny byla ekvivalentní inhibici za použití 30 μ g chloramfenikolu³⁷.

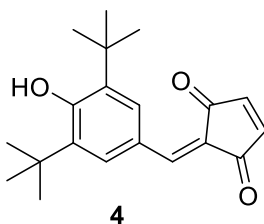


Obr. 21: Struktura látky **28**³⁷

2.1.4. Cyklopeten-1,3-diony

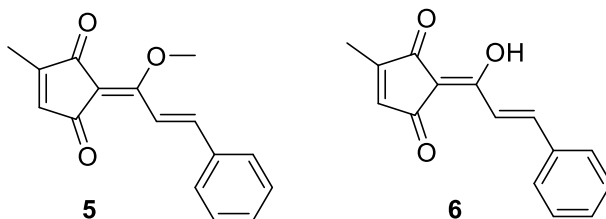
V této sekci budou podrobněji rozebrány biologické účinky na vybraných zástupcích CPD. Pozornost bude soustředěna na popsání antibakteriálních, cytotoxických, dále fungicidních a protizánětlivých účinků a na působení CPD na specifické enzymy.

Nejprve bude detailněji popsána účinnost CPD antibiotika G2201-C (**4**), jehož struktura je uvedena na **Obrázku 22**. To bylo izolováno z kultur *Streptomyces cattleya*. Antibakteriální efekt byl sledován na vybraných grampozitivních a gramnegativních bakteriích. Inhibice růstu byla pozorována při použití proti liniím *Staphylococcus aureus* 663 (MIC = 31 µg/ml), *Micrococcus* sp. 1810E (MIC = 31 µg/ml), *Streptococcus pneumoniae* 1910E (MIC = 8 µg/ml) a *Bacillus cereus* NCIB 8849 (MIC = 16 µg/ml). Vůči gramnegativním bakteriím liniím nebyl pozorován žádný inhibiční efekt⁵.



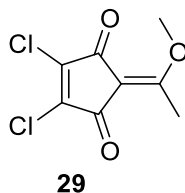
Obr. 22: Struktura G2201-C (**4**)⁵

Coruscanon A (**5**) i coruscanon B (**6**), jejichž struktury jsou znova uvedeny na **Obrázku 23**, vykazují také antibakteriální účinky, jak bylo zmíněno v Úvodní části. Testování bylo provedeno pomocí agarových difúzních testů na gram-pozitivních a gram-negativních bakteriích. Coruscanon B a nitrofungin vykazovaly obdobné inhibiční účinky při použití na *S. aureus* (IZ 5 mm vs. 5 mm), zatímco coruscanon A byl méně efektivní (IZ 3 mm vs. 5 mm). V případě testování u *E. Coli*, jakožto zástupce gram-negativních bakterií, byl coruscanon A účinnější než standard nitrofungin (IZ 6 mm vs. 4 mm)³⁸.



Obr. 23: Struktury coruscanonu A (**5**) a coruscanonu B (**6**)³⁸

Antibakteriální účinky byly dále testovány u 2-acetylcyklopent-4-en-1,3-dioných derivátů coruscanonu. Analogu coruscanonu A 2-(1-methoxyethyliden)-4,5-dichlorcyklopent-4-en-1,3-dion (**29**), uvedený na **Obrázku 24** vykazoval podobné účinky jako standard nitrofungin³⁸.

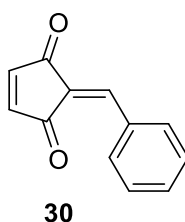


Obr. 24: Struktura 2-(1-methoxyethyliden)-4,5-dichlorcyklopent-4-en-1,3-dionu (**29**)³⁸

Fungicidní účinky CPD byly také intenzivně studovány na těchto látkách a např. coruscanon A se ukázal jako účinnější než standard flukonazol vůči linii *Candida albicans*. Hodnota MIC se pohybovala v rozmezí 1,25 až 2,08 µg/ml. Lepší fungicidní účinky vykazuje coruscanon A v porovnání s coruscanonem B a na základě toho byl vysloven předpoklad, že klíčovou skupinou mající vliv na fungicidní účinky je pravděpodobně enolická O-methylová skupina³⁸.

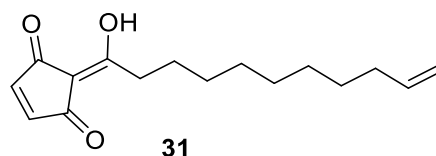
Kromě studie byla publikována práce, ve které byly popsány poměrně zajímavé cytostatické účinky 2-acetylcyklopent-4-en-1,3-dioných derivátů coruscanonu. V budoucnu by mohly najít tyto látky uplatnění při protinádorové léčbě³⁹.

V další studii soustředící se na testování fungicidních účinků desmethoxy derivátů coruscanonu A se ukázal jako aktivní derivát **30**, jehož struktura je uvedena na **Obrázku 26**. Jeho účinnost vůči zvoleným liniím byla srovnatelná se standardním flukonazolem⁶.



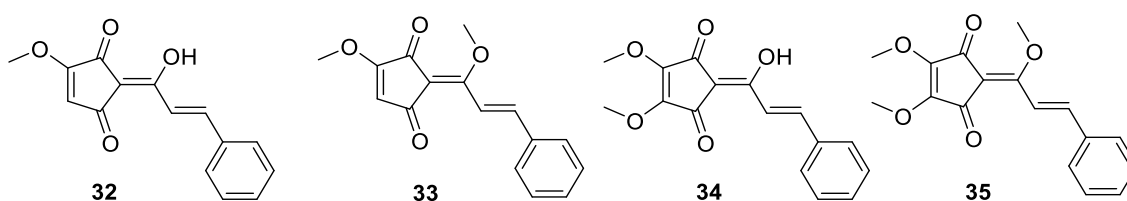
Obr. 25: Struktura 2-benzylidencyklopent-4-en-1,3-dion (**30**)⁶

Jako další účinnou látkou s fungicidními vlastnostmi se ukázaly být chrysotriony. Struktura zástupce této skupiny chrysotrionu A (**31**) je uvedena na **Obrázku 26**⁴⁰.



Obr. 26: Struktura chrysotriponu A (31)⁴⁰

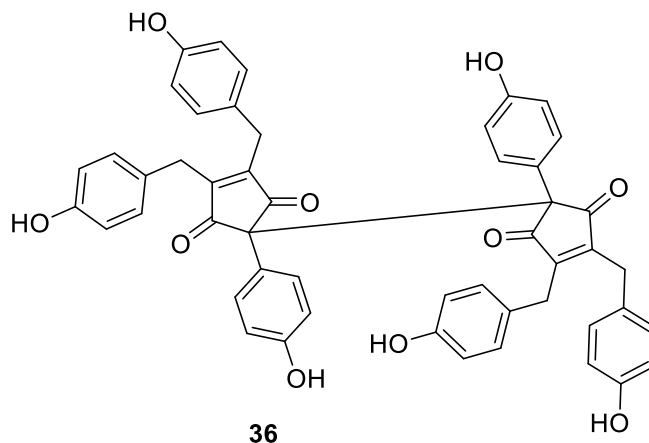
Protizánětlivé účinky CPD byly testovány na izolovaném lucidonu a jeho derivátech, které se připravily synteticky. Supresivní efekt lucidonu na tvorbu NO byl srovnatelný se standardem (kurkumin). Další testované látky linderon, methyllucidon a methyllinderon vykazovaly horší protizánětlivé účinky v porovnání s lucidonem. Struktury všech zmíněných látek jsou uvedeny na **Obrázku 27**⁴¹.



Obr. 27: Struktury lucidonu (32), methyllucidonu (33), linderonu (34) a methyllinderonu (35)⁴¹

Lucidon potlačoval produkci NO také v *in vivo* testech. Kromě toho inhiboval TNF_α produkci, snižoval iNOS a COX-2 mRNA hladiny a vázací kapacitu NF κ B na DNA v myších modelech s akutním systematickým zánětem. Lucidon by mohl na základě těchto výzkumů nalézt uplatnění při léčbě zánětů⁴².

Některé CPD byly použity také k selektivní inhibici specifických enzymů, které nebyly zmíněny výše. Například Nostotrebin 6 (36) je schopen inhibovat acetylcholinesterázu (AChE) a butyrylcholinesterázu (BChE) *in vitro*⁴³.



Obr. 28: Struktura Nostotrebinu 6 (36)⁴³

2.2. Suzuki-Miyaura cross-coupling reakce

Jelikož se jedná o jednu z ústředních reakcí této diplomové práce vedoucí k modifikaci CPD skeletu, jsou na tomto místě uvedena její základní fakta. Termínem cross-coupling se v organické chemii označují reakce, při kterých dochází ke spojení dvou fragmentů za katalýzy přechodným kovem. Cross-coupling reakce je obecně popsána ve **Schématu 2**. Výsledkem takových reakcí je vznik nové C-C vazby. Kromě toho mohou cross-coupling reakcemi vznikat i nové vazby C-heteroatom⁴⁴. Za posledních skoro 40 let se arzenál organické chemie obohatil o celou řadu nových cross-coupling reakcí. Za těmito objevy stojí zejména Kumada, Kochi, Corriu a Murahashi a další⁴⁴.

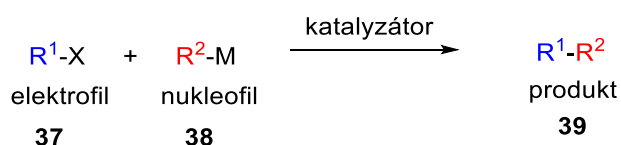


Schéma 2: Obecný zápis cross-coupling reakce⁴⁴

Suzuki-Miyaura cross-coupling (dále jen SMR) byl poprvé popsán v roce 1979⁴⁵. Coupling probíhá se sloučeninami boru s vhodnými partnery. Tato reakce se ukázala být vysoce všestrannou a díky tomu patří dnes mezi široce využívané reakce. Uplatňuje se při syntézách přírodních produktů, v medicíně, dále pak v průmyslu při přípravě farmaceutických produktů. Dopad SMR na organickou chemii podtrhuje ocenění jejich původních autorů spolu s dalšími Nobelovou cenou za chemii v roce 2010. V současné době se výzkum zaměřuje především na přípravu nových účinných katalytických systémů, případně na zvýšení účinnosti používaných katalyzátorů. Značné úsilí je věnováno snižování množství dávkovaných katalyzátorů, aby se omezilo používání fosfinových ligandů. Dalším důležitým směrem výzkumu, na který je kladen značný důraz, je aplikace heterogenní katalýzy. Takové katalyzátory se snadněji oddělují z reakční směsi a mohou se znova využít pro další reakce^{46,47}.

2.2.1. Mechanismus Suzuki-Miyaura cross-coupling reakce

O organoboritých sloučeninách je obecně známo, že jsou vysoce elektrofilní díky vakantnímu orbitalu na atomu boru. Aby se mohly uplatnit jako jedna z komponent při cross-coupling reakci musí se vhodně aktivovat. Tato aktivace se provádí koordinací báze na atom boru. Celý mechanismus SMR (**Schéma 3**) je pak možné popsat

katalytickým cyklem, který je obecně platný i pro další cross-coupling reakce. Ačkoliv u SMR může tento cyklus probíhat přes více reakčních cest, klíčovými kroky procesu jsou oxidativní adice, transmetalace a redukční eliminace. Z popsaného mechanismu vyplývá důležitost báze. Oxidativní adice představuje často rychlost určující krok celé reakce^{48,49}.

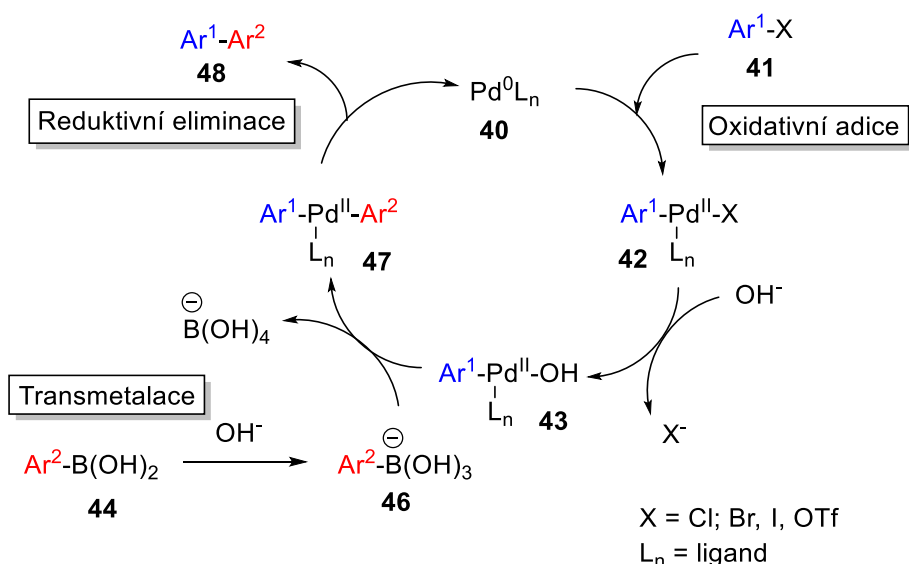


Schéma 3: Katalytický cyklus Suzuki-Miyaura cross-coupling reakce⁴⁸

2.2.2. Komponenty používané při Suzuki-Miyaura cross-coupling reakci

Jako báze se používají např. K_2CO_3 ⁵⁰, KOtBu ⁵¹, Cs_2CO_3 ⁵², K_3PO_4 ⁵³ a NaOH ⁵⁴. Jejich použití umožňuje provedení reakce ve vodném prostředí. Tím se značně zvyšuje rozsah využitelnosti SMR na rozdíl od jiných cross-coupling reakcí. Reakce se provádí buďto ve dvoufázovém systému voda/organický solvent nebo pouze vodném prostředí. Je tak umožněno použití celé řady činidel a katalytických systémů rozpustných ve vodě. Voda jako rozpouštědlo je velmi atraktivní, a to jak z hlediska ekonomického, tak bezpečnostního. Kromě vody jsou dalšími často používanými rozpouštědly toluen, THF, dioxan a DMF^{47,50-55}.

Nejběžněji používanými činidly obsahujícími bor jsou aryl nebo vinyl boronové kyseliny. Jejich značnou výhodou je, že nevykazují tak vysokou toxicitu na rozdíl od jiných organokovových činidel a jsou dnes komerčně dostupné. Příprava se nejčastěji provádí reakcí organokovových činidel s estery boronové kyseliny za nízkých teplot nebo reakcí boranů a jejich derivátů s vhodnými sloučeninami. Příklad takového postupu popisuje **Schéma 4**^{49,56,57}.

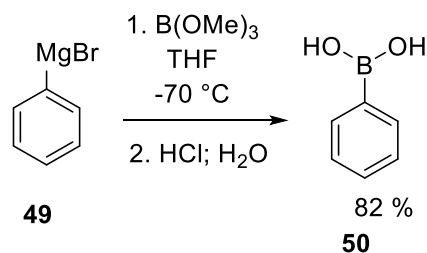


Schéma 4: Příprava fenylboronové kyseliny (**50**) z látky **49**⁵⁷

Estery boronových kyselin a organotrifluorborátové soli představují další činidla, která je možné používat namísto boronových kyselin. Možnou přípravu organotrifluorborátových solí popisuje **Schéma 5**. Výhodou tohoto postupu je tolerance vůči jiným funkčním skupinám a požadované produkty vznikají ve většině případů ve vysokých výtěžcích v závislosti na struktuře výchozí látky^{56,58}.

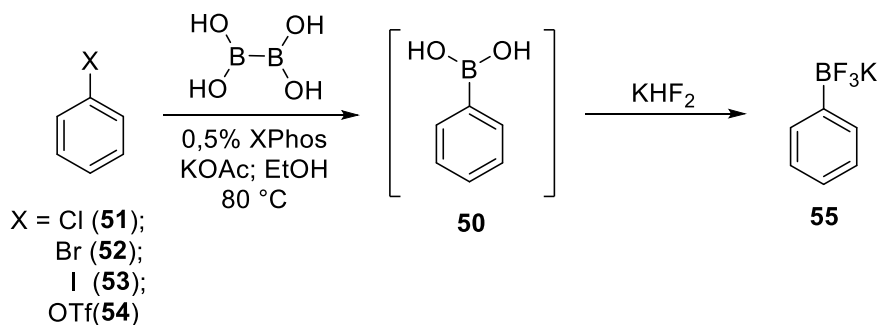


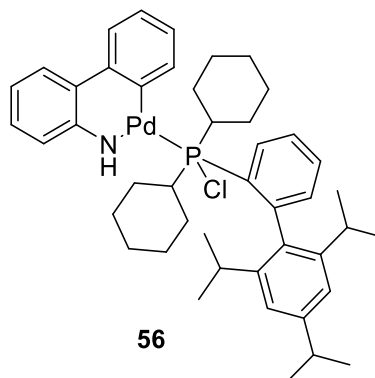
Schéma 5: Příprava organotrifluorborátových solí (**52**)⁵⁸

Jako substráty pro SMR se běžně používají aryl případně vinyl halogenidy. Rozsah reakce byl rozšířen i na alkylbromidy. SMR funguje také pro pseudohalogenidové substráty jako jsou trifláty (OTf) nebo diazoniové soli. Pro substráty platí z hlediska relativní reaktivity toto sestupné pořadí: I > OTf > Br >> Cl. Skupiny odtahující elektrony v blízkosti reakčního centra dále zvyšují reaktivitu na rozdíl od skupin dodávajících elektrony jejichž vliv na reaktivitu je opačný^{49,51,59}.

2.2.3. Katalytické systémy

U SMR se může uplatnit celá řada Pd(0) katalyzátorů nebo prekatalyzátorů. Případně lze použít také katalyzátory na bázi jiných přechodných kovů (např. Ni). Přestože jsou popsány případy, kdy reakce probíhá pouze se samotným Pd/C⁶⁰ bývá kromě přítomnosti přechodného kovu pro zdárný úspěch reakce klíčová i role ligandů. To vedlo k tomu, že byla vyvinuta široká škála katalytických systémů využívajících strukturně

odlišných ligandů nejčastěji fosfinových, dále na bázi arsenu (např. AsPh_3). Nejběžněji používaným homogenním katalyzátorem bývá popisován $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. Další možnosti pak představují $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ a $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ zkombinované s PPh_3 a jiné. Vysoce účinné prekatalyzátory pak představují Buchwaldovy bifenylové katalyzátory XPhos. K provedení SMR mnohdy postačuje malé množství těchto katalyzátorů. Velmi osvědčeným je v tomto ohledu prekatalyzátor nesoucí označení XPhos Pd G2, jehož struktura je uvedena na **Obrázku 29**^{46,59,61,62}.



Obr 29: Struktura katalyzátoru XPhos Pd G2 (**53**)⁶²

2.2.4. Využití Suzuki-Miyaura cross-coupling reakce

V této kapitole bude nejprve rozebrána SMR prováděna na alifatických vinylhalogenidech jako substrátech. Na základě těchto studií pak byly odvozeny podmínky pro přípravu 2-aryl-2-cykloalkenonů na bázi SMR včetně pětičlenných majících chráněnou OH skupinu v poloze C-4. Tyto látky představují jedny z klíčových meziproductů námi navrženého syntetického postupu, které chceme uplatnit při přípravě cílových derivátů CPD (viz. část **Výsledky a diskuze**).

První z těchto studií představuje práce publikovaná 1979. Jedná se také o první práci, kdy byly 1-alkenylhalogenidy použity jako substráty pro SMR. Autoři používali jako katalyzátor $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ a jako báze se jim nejvíce osvědčilo použití vodného roztoku NaOH případně EtONa v EtOH. Celkové podmínky reakce pak popisuje **Schéma 6**, ve kterém je jako demonstrativní příklad uvedena jedna z mnoha prováděných reakcí⁴⁵.

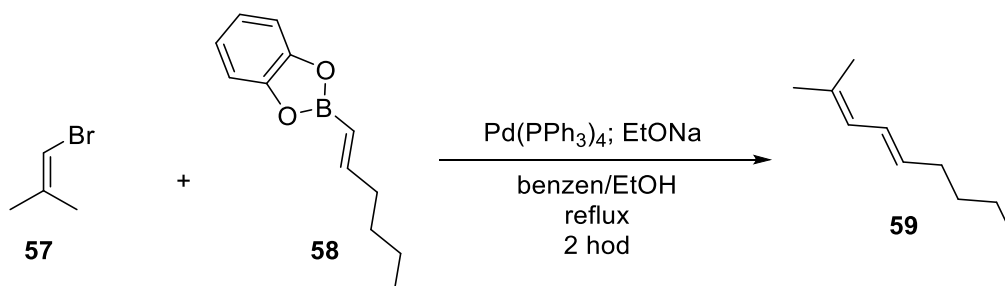


Schéma 6: Reakce vinylbromidu **57** s esterem boronové kyseliny **58** na principu SMR⁴⁵

SMR se pokusili využít autoři Kishi a spol. při syntéze palytoxinu. Po optimalizaci reakčních podmínek na modelových substrátech (např. látka **61**) se ukázalo jako efektivnější použití Ag_2O a TIOH namísto KOH (viz **Schéma 7**). Záměnou za tyto báze došlo v mnoha případech ke zlepšení výtěžků⁶³.

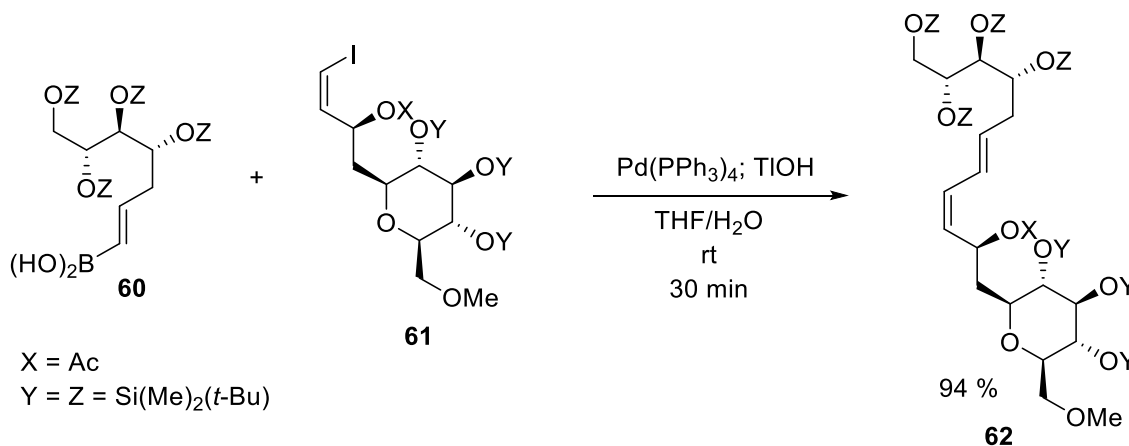


Schéma 7: Reakce vinyljodidu **61** s boronovou kyselinou **60** na principu SMR⁶³

Rush a kolektiv vyžili také TIOH jako bázi při SMR. Příklad jedné z provedených reakcí popisuje **Schéma 8**. Při provedení stejné reakce za původních podmínek, tedy za použití aq. NaOH , C_6H_6 za refluxu dosahovali u stejné reakce výtěžku pouze 36 %⁶⁴.

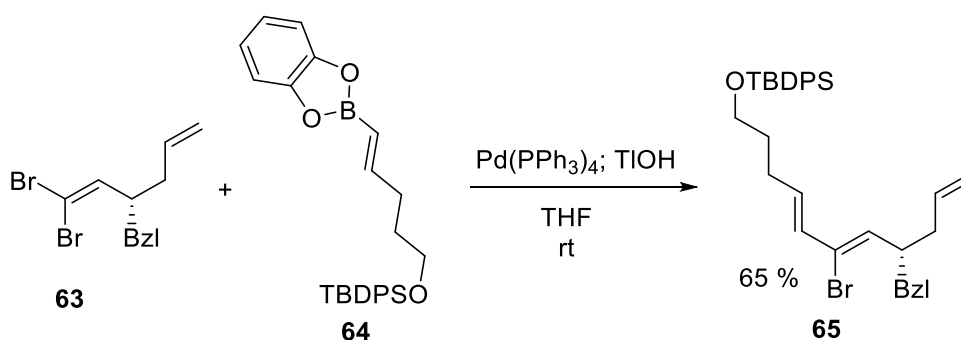


Schéma 8: Reakce vinylbromidu **63** s esterem boronové kyseliny **64** na principu SMR ⁶⁴

K použití Ag_2O jako báze při provedení SMR se uchýlili Gillmann a kolektiv při reakci jejich substrátů (**66-67**) s arylboronovými kyselinami. Výtěžek se jim podařilo dále navýšit výměnou ligandu PPh_3 za AsPh_3 . Při reakci popisované ve **Schématu 9** došlo při použití brom derivátu jako substrátu k doreagování po 1,5 hod a výtěžek reakce byl 52 %. U jod derivátu došlo k doreagování po 15 min a výtěžek reakce byl 98 % ⁶⁵.

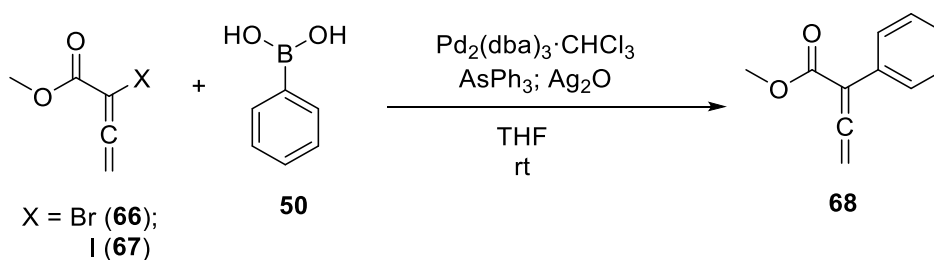


Schéma 9: Reakce vinylhalogenidů **66** a **67** s fenylboronovou kyselinou (**50**) ⁶⁵

Na základě toho byl pak jodderivát autory dále použit pro přípravu dalších derivátů, jak popisuje **Schéma 10**. Reakční časy a výtěžky se různily v závislosti na použitém derivátu boronové kyseliny a jejím elektronovém efektu ⁶⁵.

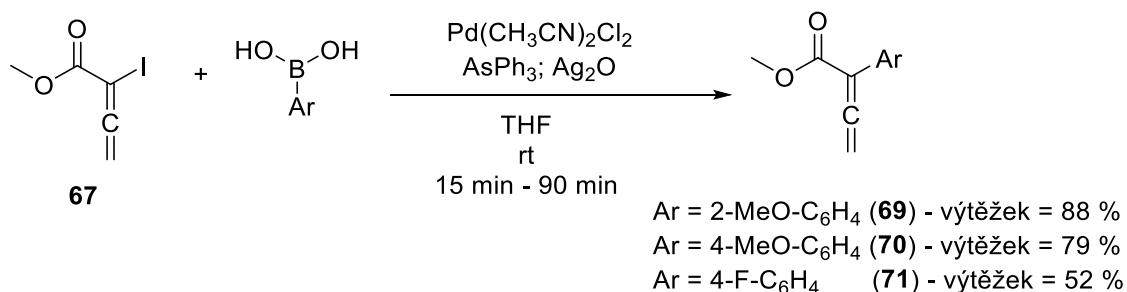


Schéma 10: Reakce vinyljodidu **67** s dalšími aromatickými boronovými kyselinami ⁶⁵

Na tyto práce navázal Gibbs a spol. V jejich publikaci využili SMR jako jeden z kroků při přípravě trans-geranylgeraniolu (**Schéma 11**). Jako báze se jim nejvíce osvědčilo

použití kombinace K_3PO_4/Ag_2O . Při použití odlišné báze rostlo zastoupení produktu eliminace, což vedlo ke snižování výtěžku. Dále se jim osvědčilo vyměnění THF za více polárnější dioxan⁶⁶.

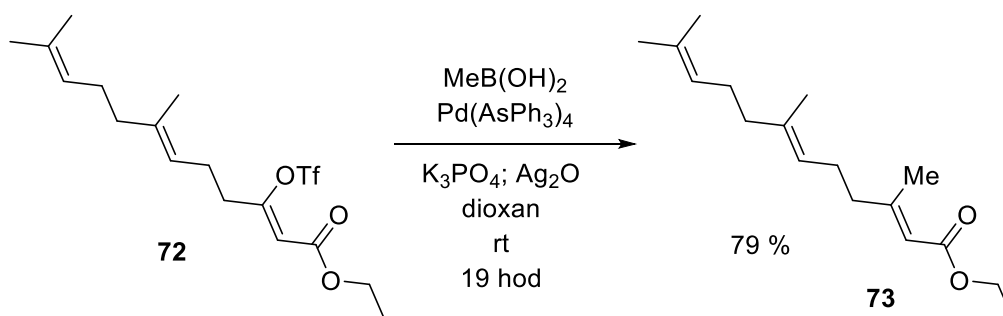


Schéma 11: Příprava látky **73** z látky **72**⁶⁶

Z těchto popsanych studií pak vycházeli autoři při hledání vhodné možnosti, jak syntetizovat vybrané pětičlenné, šestičlenné a sedmi členné deriváty 2-aryl-2-cykloalkenonů. Vycházelo se přitom pouze z příslušných jodderivátů (např. **74**). Reakce probíhaly téměř s kvantitativním výtěžkem, jak popisuje **Schéma 12** na demonstrativním příkladu⁶⁷.

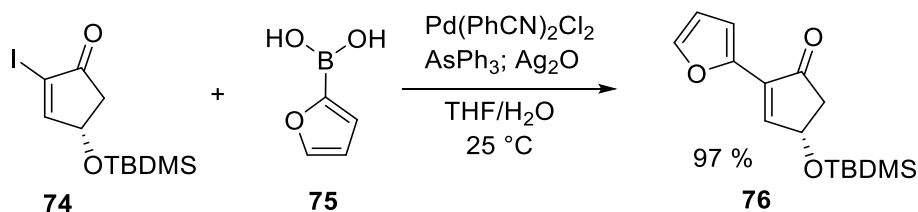


Schéma 12: Reakce jodderivátu **74** s heterocyklickou boronovou kyselinou **75**⁶⁷

V roce 2006 připravil Sholtz se spolupracovníky na základě těchto podmínek další dva deriváty 2-aryl-2-cyklopentanonů s chráněnou OH skupinou v poloze C-4 (**Schéma 13** a **Schéma 14**). Pro fenylový derivát **77** nebyl uveden výtěžek reakce⁶⁸.

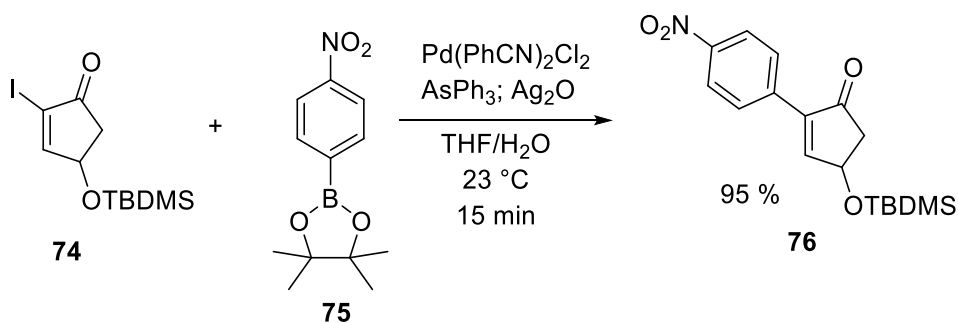


Schéma 13: Reakce jodderivátu **74** s pinakolesterem boronové kyseliny **75**⁶⁸

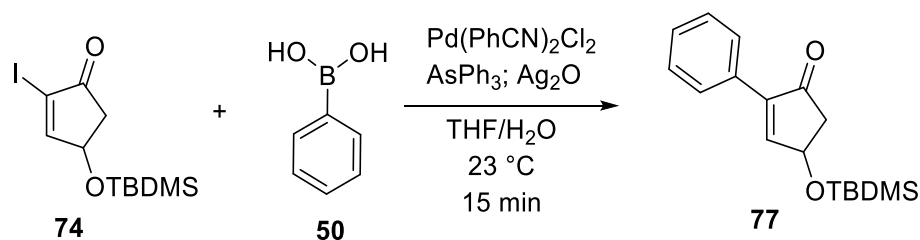


Schéma 14: Reakce jodderivátu **74** s fenyloboronovou kyselinou **50**⁶⁸

Další články popisující přípravu našich cílových cyklických enonů na principu SMR se nepodařilo dohledat. Je to patrně z toho důvodu, že výzkum SMR se povětšinou věnuje hlavně problematice tvorby vazeb aryl-aryl⁴⁷. Zbývající část kapitoly je proto věnována novějším publikacím, ve kterých je popsáno provedení SMR na strukturně podobných halogenidech cyklických enonů, včetně těch šestičlenných, za uplatnění odlišných podmínek.

Felpin publikoval práci, ve které optimalizoval podmínky, za kterých bylo možné provést SMR na 2-jodcykloenonech za použití pouze Pd/C jako katalyzátoru. Provedení takové reakce popisuje **Schéma 15**. Vzhledem k popsáným výtěžkům nabízí toto provedení zajímavou alternativu k dříve popsáným reakcím⁶⁰.

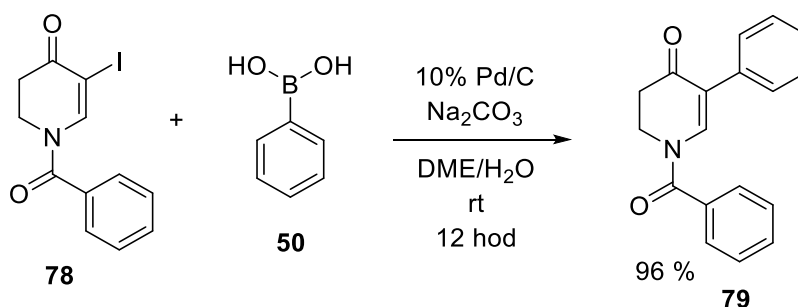


Schéma 15: Reakce jodderivátu **78** s fenyloboronovou kyselinou **50**⁶⁰

Ve stejném roce byla publikována totální syntéza látek Altenuenu a Isoaltenuenu, kde jedním z klíčových kroků měla být SMR mezi vhodným cyklickým enonem a esterem boronové kyseliny. Jako výhodnější se ale ukázalo vycházet z alkoholu **80**, protože za uvedených podmínek docházelo současně ke vzniku požadované C-C vazby a následně i k cyklizaci. Provedenou reakci popisuje **Schéma 16**⁶⁹.

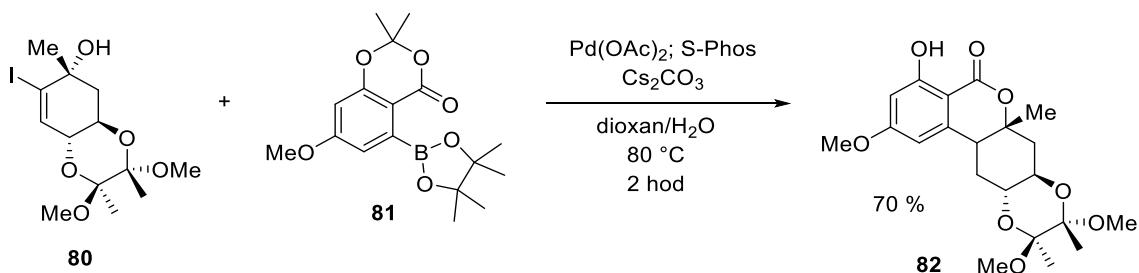


Schéma 16: Reakce alkoholu **80** s pinakolesterem boronové kyseliny **81**⁶⁹

Dva roky na to vyšla práce která popisuje *trans*- $\text{PdBr}(\text{N-Succ})(\text{PPh}_3)_2$ jako vhodný prekatalyzátor pro SMR halogenovaných cyklických enonů s arylboronovými kyselinami.

Schéma 17 popisuje podmínky reakce. Stejně reakce probíhá i pro šestičetný substrát s výtěžkem 87 %⁷⁰.

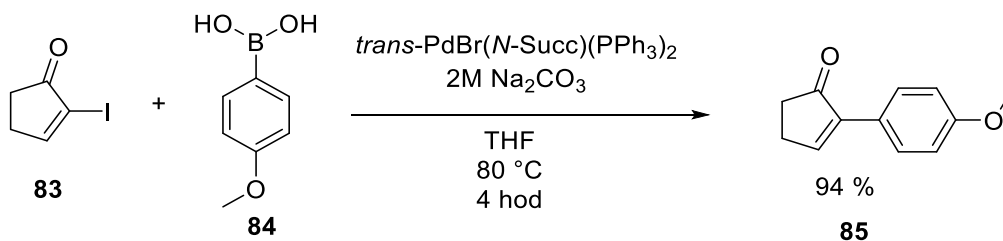
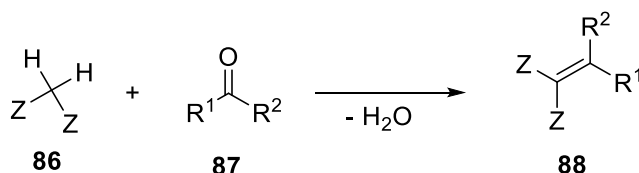


Schéma 17: Příprava látky **85**⁷⁰

2.3. Knoevenagelova kondenzace

Jelikož se jedná o druhou z klíčových reakcí této diplomové práce vedoucí k modifikaci CPD skeletu, jsou na tomto místě uvedena její základní fakta. Knoevenagelova kondenzace představuje jednu ze základních reakcí. Při jejím provedení dochází ke vzniku nové C=C vazby. Obecně Knoevenagelovu reakci vystihuje **Schéma 18**⁷¹.



Z = skupiny odtahující elektrony
R¹; R² = H; alkyl, aryl

Schéma 18: Obecný zápis Knoevenagelovy kondenzace

Celý mechanismus piperidinem (**90**) katalyzované Knoevenagelovy kondenzace popisuje **Schéma 19**^{71,72}.

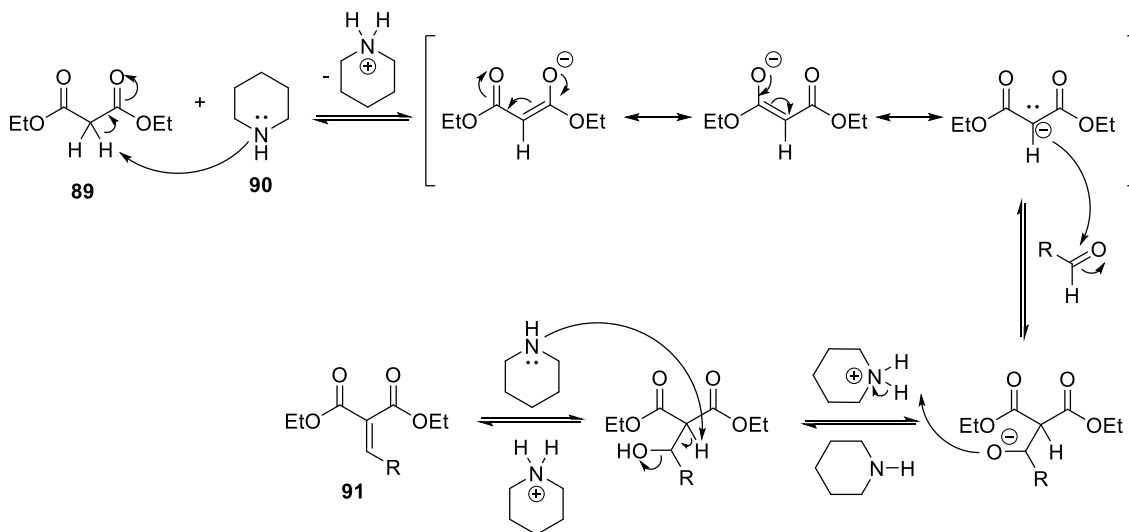


Schéma 19: Bazický mechanismus Knoevenagelovy kondenzace⁷²

2.3.1. Výchozí komponenty pro Knoevenagelovu kondenzaci

Jednou z komponent při této reakci jsou C-kyselé sloučeniny. Tyto tzv. C-kyseliny mají k methylenové skupině připojeny dvě skupiny odtahující elektrony. Hodnoty pK_a C-kyselin se obecně pohybují v rozmezí 4-12. Příklady běžně používaných C-kyselin

při Knoevenagelově kondenzaci s hodnotami pKa uvádí **Tabulka 1**. Tyto kyselé sloučeniny se nechávají reagovat za vhodné katalýzy s karbonylovými sloučeninami (aldehydy, ketony), které zaujímají roli elektrofilních činidel⁷¹.

Tab. 1: Příklady C-kyselin s hodnotami pKa⁷¹

C-kyselina	pKa (H ₂ O)
CH ₂ (NO ₂) ₂	3,6
CH ₃ COCH ₂ COCH ₃	9,0
NCCH ₂ COOEt	9,0

Jak už bylo zmíněno Knoevenagelova reakce může probíhat za bazické katalýzy. Účelem báze je deprotonovat příslušnou C-kyselinu. K tomuto účelu se používají většinou slabé báze nejběžněji sekundární aminy např. dříve uvedený piperidin. Kromě bazické katalýzy je možné použít také kyselou katalýzu (např. TsOH⁷³). Kromě homogenních katalyzátorů se mohou uplatňovat i heterogenní katalyzátory (např. SiO₂⁷⁴). Dále je pak možná katalýza nejrůznějšími Lewisovými kyselinami jako je např. Ti(O*i*Pr)₄⁶. Existují také popsání případy, kdy Knoevenagelova reakce probíhá i bez jakékoliv katalýzy^{71,73-76}.

Knoevenagelovy reakce mohou probíhat v protických (H₂O, MeOH, ...) případně i v organických aprotických rozpouštědlech (MeCN, ...). V literatuře bylo nově popsáno použití iontových kapalin jako vhodného prostředí pro Knoevenagelovy kondenzace. Známé je také provedení reakce bez použití jakýchkoliv rozpouštědel⁷⁷⁻⁸⁰.

2.3.2. Využití Knoevenagelovy reakce při funkcionalizaci struktury cyklopenten-1,3-dionů

Struktura CPD nabízí možnost další funkcionalizace v poloze C-2 na principu Knoevenagelovy reakce díky aktivujícímu vlivu přítomných ketonických skupin. Nicméně možnost provedení enolizace v bazickém prostředí je limitována. V roce 1960 popsali DePuy a Wells, že u nesubstituovaného cyklopenten-1,3-dionu v bazickém prostředí dochází k rychlé polymerizaci pravděpodobně v důsledku konjugované adice. Použití piperidinu v práci publikované autory Acton a spol. poskytovalo také velmi nízké výtěžky. Ovlivnit rychlost této nežádoucí reakce je možné zavedením vhodné substituce na dvojnou vazbu v pozici C4-C5. K tomuto účelu byly použity stericky náročné

substituenty např. zavedení difenylfosfinových skupin (látka **91**) vedlo k hladkému průběhu Knoevenagelovy reakce v přítomnosti báze, jak popisuje **Schéma 20**⁸¹⁻⁸³.

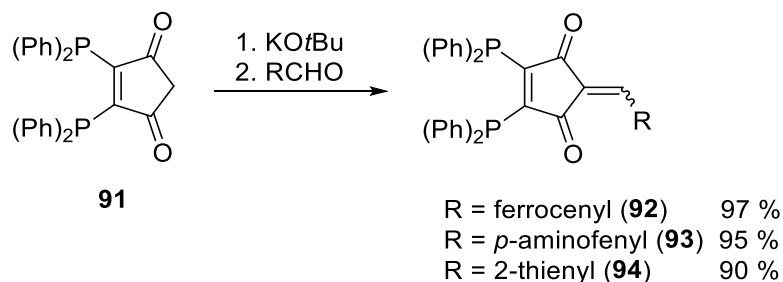


Schéma 20: Bazicky katalyzovaná Knoevenagelova kondenzace probíhající na látce **91**⁸²

Byly popsány případy, kdy reakce na tomto substrátu (**91**) nevyžaduje použití bazického katalyzátoru. Přítomnost molekulárních sít je dostačující k posunutí rovnováhy směrem k produktům. Tyto případy popisuje **Schéma 21**⁸⁴.

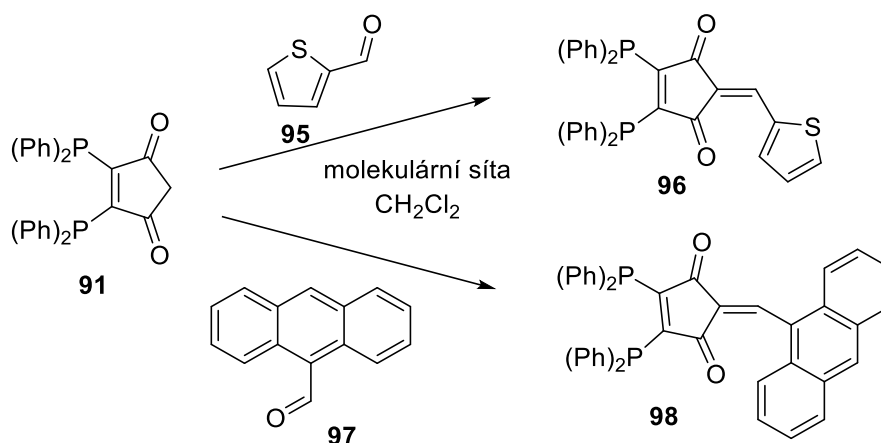


Schéma 21: Nekatalyzovaná Knoevenagelova kondenzace probíhající na látce **91**⁸⁴

Reakce byla také úspěšně provedena za bazických podmínek pomocí LDA u, pokud se nejprve jedna ketonická skupina CPD převedla na ketal pomocí ethylenglykolu (viz. **Schéma 22**). Tyto chráněné sloučeniny je pak možné deprotonovat pomocí LDA a přidáním vhodného elektrofilu dochází k hladké kondenzaci na požadovaný produkt ve vysokém výtěžku⁸⁵.

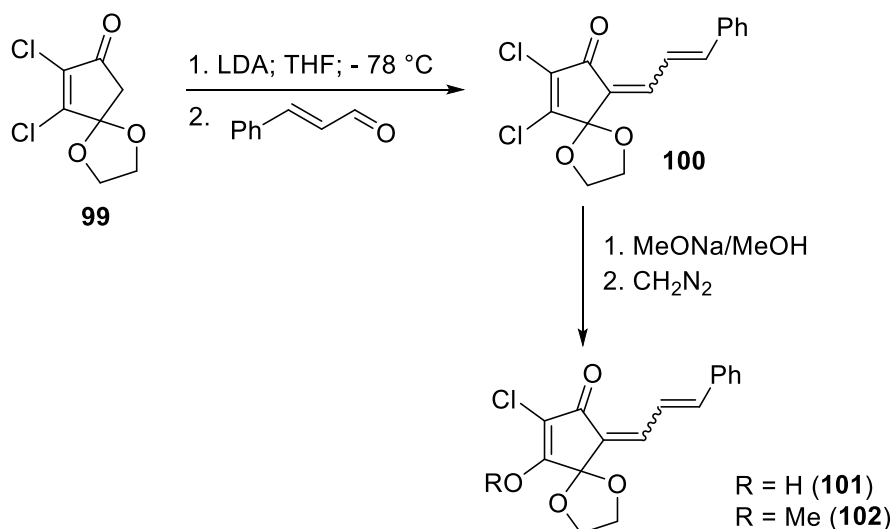


Schéma 22: Provedení Knoevenagelovy kondenzace na ketalu **99** za použití LDA ⁸⁵

Je také možné úplně se vyhnout bazickým podmínkám a využít ke katalýze Knoevenagelovy reakce Lewisových kyselin. Pour a jeho spolupracovníci popsali takové provedení Knoevenagelovy kondenzace na nesubstituovaném cyklopenten-1,3-dionu (**3**). Obecně reakci popisuje **Schéma 23**. Jako Lewisovu kyselinu použili autoři $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$. Reakce běží s nenasycenými, aromatickými a heteroaromatickými aldehydy⁶.

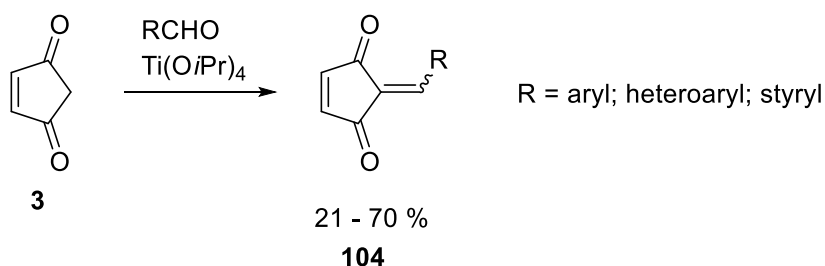


Schéma 23: Knoevenagelova kondenzace katalyzovaná pomocí $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ ⁶

Další Lewisovu kyselinu, jejíž použití bylo popsáno k těmto účelům je BF_3 . Použití tohoto činidla demonstruje **Schéma 24** ⁸⁶.

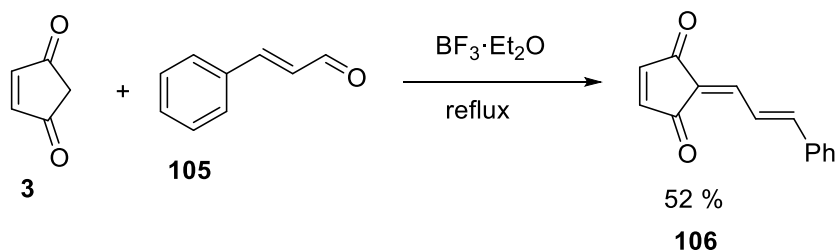


Schéma 24: Knoevenagelova kondenzace katalyzovaná pomocí BF_3 ⁸⁶

Kromě použití Lewisových kyselin je možné v literatuře dohledat i použití kyselých katalyzátorů. **Schéma 25** popisuje na vybraném příkladu použití kyseliny TsOH jako katalyzátoru. Reakční doba se pohybovala v rozmezí 2 – 4 dnů⁷³.

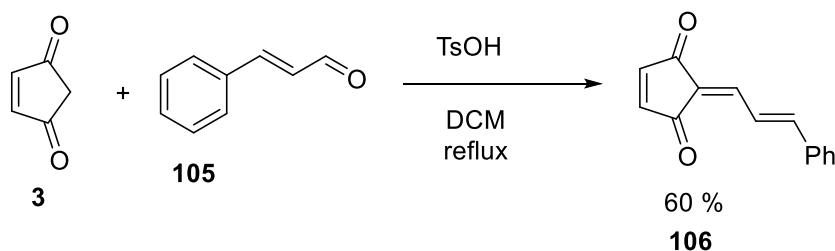


Schéma 25: Knoevenagelova kondenzace katalyzovaná pomocí TsOH⁷³

Jako nevhodná se ukázalo provedení reakce za podmínek popsanych ve **Schématu 26**. Provedením za zvýšené teploty v anhydridu kyseliny octové vznikl požadovaný produkt jen v malém výtěžku^{87,88}.

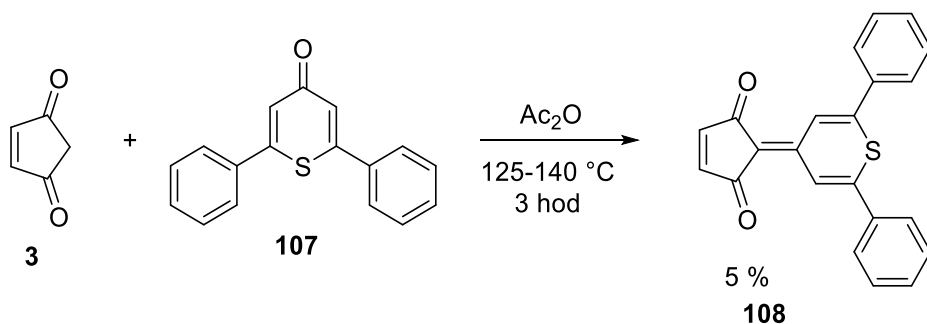


Schéma 26: Provedením Knoevenagelovy kondenzace v anhydridu kyseliny octové

Dalším vhodným činidlem, které našlo uplatnění při katalýze Knoevenagelovy reakce nesubstituovaného CPD s aromatickými aldehydy a ukázalo se jako výhodnější než některá dříve popisovaná činidla, je EDDA. **Schéma 27** obecně popisuje podmínky reakce. Výtěžky se většině popisovaných případů pohybují nad 50 %⁸⁹.

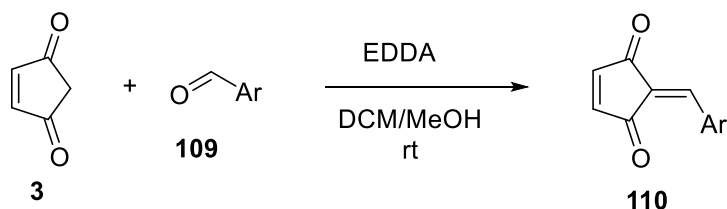


Schéma 27: Knoevenagelova kondenzace katalyzovaná pomocí EDDA⁸⁹

3. Výsledky a diskuze

V této části diplomové práce bude diskutována problematika prováděných reakcí. **Schéma I** popisuje námi navrženou sedmi krokovou syntézu cílových derivátů CPD (vyznačena modrou barvou). Červeně je ve **Schématu I** vyznačena zkrácená syntetická cesta, která se uplatnila při přípravě modelové látky **Vla**, na které byly testovány podmínky oxidace a Knoevenagelovy kondenzace.

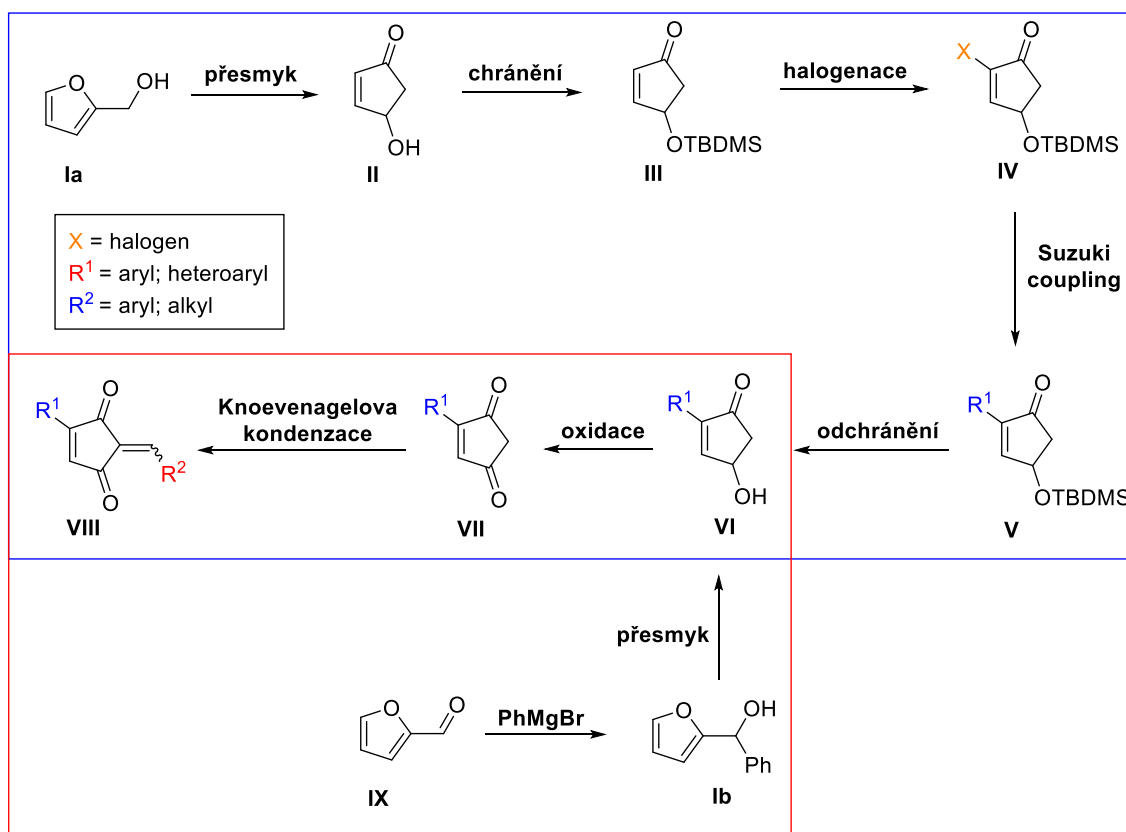


Schéma I: Navržená syntéza cílových derivátů CPD

3.1. Příprava výchozích látek

V této části textu bude popsána problematika přípravy výchozích látek na základě dříve popsaných reakcí.

3.1.1. Příprava 4-hydroxycyklopent-2-en-1-onu (II)

Při přípravě látky **II** se vycházelo z komerčně dostupného furfurylalkoholu (**Ia**). Tato reakce, jejíž původním autorem je Piancatelli⁹⁰, se běžně provádí za mírně kyselých podmínek⁹¹. Reakce se provedla dle literatury⁹¹, jak popisuje **Schéma II**.

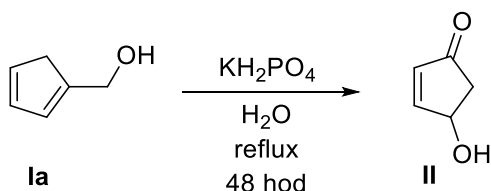


Schéma II: Příprava látky **II** za kyselé katalýzy

Reakce se po ukončení zpracovala dle popsaného postupu. Jako důležité se ukázalo dostatečné odpaření vodné fáze během zpracování reakční směsi. Při zahuštění vodné fáze pouze na ¼ původního objemu se získával produkt ve výtěžku 5 %. Při zahuštění na popsanou 1/20 původního objemu se získával produkt ve vyšších výtěžcích 14–25 %. Tyto výtěžky se ale pořád neblížily popsanému výtěžku 49 %, kterého dosáhli autoři. Z toho důvodu se kromě podmínek znázorněných ve **Schématu II** alternativně pokusilo ve snaze zvýšit výtěžek látky **II** uplatnit podmínky, které se standardně využívají při přípravě aryl substituovaných 4-hydroxycyklopentenonů (**Schéma III**)⁹². Za těchto podmínek docházelo pouze ke vzniku komplikované směsi látek dle TLC (MF – 50% hexan/EtOAc, vizualizace pomocí kys. fosfomolybdenové) a na základě, této analýzy nebylo možné průkazně určit zda vznikl či nevznikl požadovaný produkt. Z tohoto důvodu se přistoupilo ke zpracování reakční směsi. Po destilaci surového produktu se nepodařilo získat požadovaný produkt **II** a z tohoto důvodu bylo od tohoto postupu upuštěno.

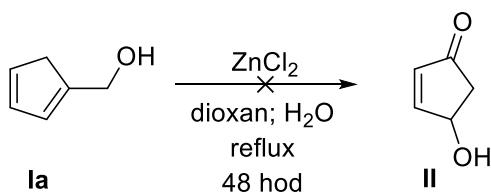


Schéma III: Příprava látky **II** za katalýzy ZnCl₂

3.1.1. Příprava 2-fenyl-4-hydroxycyklopent-2-en-1-onu (**Ib**)

Aby bylo možné hledat vhodné podmínky pro oxidační krok navrženého syntetického postupu (viz. **Schéma I**), bylo potřeba nejprve připravit modelovou výchozí látku **Vla**. Ta se syntetizovala ve dvou krocích na základě dříve popsaných reakcí^{92,93}. Nejprve bylo potřeba připravit látku **Ib**. Ta se připravila z komerčně dostupného furfuralu, jak popisuje **Schéma IV**, dle literatury⁷⁹.

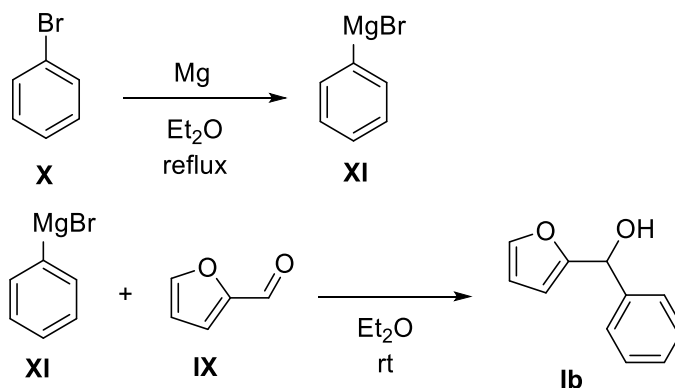


Schéma IV: Příprava látky **Ib** Grinardovou reakcí z furfuralu (**IX**)

Nejprve se generoval *in situ* fenylmagnesiumbromid (**XI**) reakcí brombenzenu (**X**) s hořčíkem v diethyletheru za refluxu. Následně se za chlazení přidal po kapkách furfural. Reakční směs byla po provedení reakce analyzována pomocí TLC (MF – chloroform, vizualizace pomocí UV). Na základě této analýzy bylo patrné, že nedochází k úplné konverzi výchozího aldehydu na požadovaný produkt, a navíc jako vedlejší produkt vzniká nepolární látka, patrně příslušný bifenylyl. Surový produkt se přečišťoval po zpracování kolonovou chromatografií, jak bylo popsáno autory v jejich publikaci⁷⁹. Tento pokus vedl pravděpodobně k rozložení požadovaného produktu. Dle naměřených ¹H a ¹³C NMR spekter se vyzolovaný produkt neshodoval s dříve publikovanými NMR spektry této látky (srovnáno s lit.⁹⁴). Ve změřených spektrech chyběly signály patřící furanovému jádru. Proto bylo přistoupeno při zpracování reakční směsi k čištění pomocí destilace za sníženého tlaku. Tímto způsobem se povedlo ze směsi odstranit zbytky nezreagované výchozí látky **IX**. Bylo usouzeno, že přítomnost bifenylylu by neměla interferovat při provádění dalších zamýšlených reakcí.

V případě přípravy aromaticky substituovaného 4-hydroxycyklopentenonu **Vla** z výchozí látky **Ib** se ke katalýze přesmyku využila Lewisova kyselina konkrétně ZnCl₂⁹². Původní popsanou reakční dobu (24 hod) bylo nicméně potřeba prodloužit. K úplné konverzi výchozí látky došlo na základě TLC monitoringu až po 48 hodinách.

Po zpracování reakční směsi se získaný surový produkt dále nepurifikoval, ale použil se hned jako modelová látka pro hledání vhodných podmínek, za kterých by bylo možné provést oxidační krok navrženého syntetického postupu. Hledání optimálních podmínek, za kterých by bylo možné provést oxidaci, je věnována jedna z následujících kapitol.

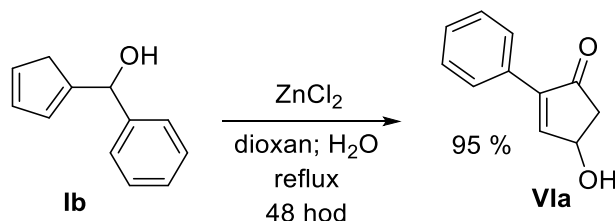


Schéma IV: Přesmyk látky **Ib** na látku **VIa** za katalýzy ZnCl_2

3.1.4. Příprava 4-[(terc-butyldimethylsilyl)oxy]cyklopent-2-en-1-onu (**III**)

Před provedením dalších modifikací skeletu na látce **II** bylo potřeba chránit OH skupinu v poloze C-4. K těmto účelům byla na základě reakcí v literatuře vybrána TBDMS chránicí skupina. Obecné provedení reakce vystihuje **Schéma IV**. Výhodou této skupiny je poměrně vysoká stabilita a možnost selektivní deprotektce. Ta se běžně provádí fluoridovými činidly (např. TBAF) případně lze odchránit v kyselém prostředí⁹⁵ nebo za použití BF_3 ⁹⁶ či celé řady dalších méně obvyklých činidel. Reakční podmínky, za kterých se zavádí tato skupina do struktury látky **II** byla již dříve publikována mnoha autory. Popsané vysoké výtěžky představují další důvod, proč bylo přistoupeno k jejímu použití (např. v publikovaném protokolu⁹¹ byl popsán výtěžek 86 %).

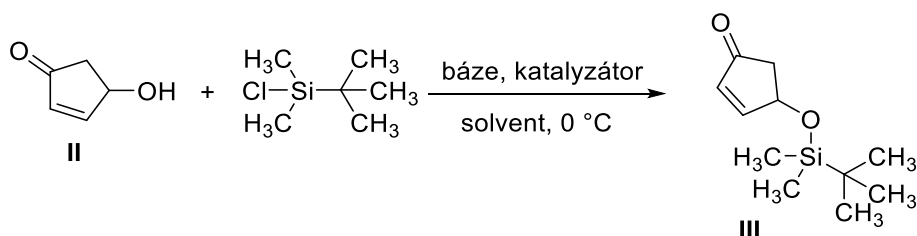


Schéma IV: Obecné provedení chránění látky **II** za použití TBDMSCl

V **Tabulce I** jsou popsány podmínky a výtěžky zkušenských silylačních reakcí. Všechny popsané reakce byly dvakrát reprodukovány a reakce popsaná ve **Vstupu 4** byla provedena 3x. Ve všech opakovaných případech se dosáhvalo obdobných výtěžků, které popisuje **Tabulka I**.

Tab. I: Testované reakční podmínky silylace pomocí TBDMSCI

vstup	silyl. čin.	báze		kat.	solvent	reakční doba (hod)	výtěžek (%)
	TBDMSCI (ekv.)	TEA (ekv.)	imidazol (ekv.)	DMAP (ekv.)			
I ⁹¹	1,1	1,5	-	0,1	DCM	24	19
II	1,1	1,5	-	0,1	THF	24	22
III	1,1	1,5	-	0,1	DMF	3	-
IV ⁹⁷	1,05	-	2,98	0,1	DCM	2	105?
V ⁹⁸	1,46	-	0,1	-	DCM	24	-
VI ⁹⁹	1,22	-	-	0,1	DCM	3	-
VII ¹⁰⁰	0,95	3,0	-	0,2	THF	24	46
VIII	1,26	2,05	-	0,1	DCM	5	85

Jak je uvedeno v **Tabulce I**, nejprve se provedlo chránění za podmínek dle literatury, jak popisuje **Vstup I⁹¹**. Popsaný výtěžek reakce byl 86 %, jak už bylo dříve zmíněno. Reakce se provedla tak, že se do roztoku látky **II** v DCM se přidal TEA a DMAP a následně se reakční směs ochladila na 0 °C a po kapkách se přidal roztok TBDMSCI. Po přidání se reakční směs vytemperovala na pokojovou teplotu a nechala se reagovat přes noc. Po následném zpracování se získal surový produkt (výtěžek 70 %), který se predestiloval za sníženého tlaku. Byl tak získán čistý produkt v nízkém výtěžku pouze 19 %.

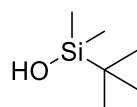
V dalších pokusech popsaných ve **Vstupech II–III** se přistoupilo ke změně rozpouštědla oproti provedení popsanému ve **Vstupu I**. Volba rozpouštědla bývá klíčová pro průběh silylačních reakcí¹⁰¹. Nejprve se DCM zkoušel nahradit tetrahydrofuranem. Po této změně se po provedení reakce a následném zpracování a destilaci získal opět produkt v nízkém výtěžku tentokrát 22 %. Jako další rozpouštědlo se zkoušelo použití DMF namísto DCM, ale ani tato změna se neosvědčila. Po zpracování reakční směsi se získal už samotný surový produkt ve výtěžku 71 %, který měl stejný charakter čistoty jako v předešlých případech. Z tohoto důvodu se dále nepřistupovalo k další purifikaci.

Po těchto nezdarech se zkusil reprodukovat protokol, popsáný ve **Vstupu IV**, publikovaný v prestižním časopise *Organic Letters*⁹⁷. K roztoku látky **II** v DCM se při 0 °C přidal imidazol, následně TBDMSCI a DMAP. Reakce se monitorovala pomocí TLC (MF – 50% hexan/EtOAc, vizualice pomocí kys. fosfomolybdenové). Popsaný reakční čas dle literatury měl být 20 minut. Na základě provedené TLC analýzy se jevílo, že ještě nedošlo k úplné konverzi výchozí látky, a navíc docházelo ke vzniku vedlejšího produktu. Úplné konverze výchozí látky se dosáhlo až po 2 hodinách. Po extrakčním čištění reakční směsi a odpaření rozpouštědla byl vyizolován produkt ve formě pevné látky v neobvyklém výtěžku 105 %. Vznik této látky nebyl náhodný. Jak už bylo uvedeno výše postup byl 3x reprodukován a reakce za těchto podmínek proběhla vždycky s totožným výsledkem. Tato reakce je rozebírána dále v textu v části označené **3.1.4. Řešení struktury látky XIV**.

Použití pouze katalytického množství imidazolu, jak popisuje **Vstup V**⁹⁸, se také neosvědčilo. Stejně tak použití katalytického množství DMAP (**Vstup VI**⁹⁹). V obou případech se po provedení popsáných protokolů získaly surové produkty ve výtěžcích kolem 50 %, které se dále nezpracovávaly.

Zkoušen byl i popsáný protokol¹⁰⁰ (**Vstup VII**), kde se používalo 0,95 ekvivalentu silalyčného činidla. Namísto používané destilace za sníženého tlaku v tomto protokolu se provedlo čištění produktu kolonovou chromatografií (MF – 95:5/hexan:EtOAc). Byl tak získán čistý produkt pouze v průměrném výtěžku 46 %.

Po těchto pokusech se přistoupilo k vlastní optimalizaci reakčních podmínek. Provedením reakce, jak popisuje **Vstup VIII**, se podařilo získat po extrakčním zpracování a destilaci za sníženého tlaku požadovaný produkt **III** ve vysokém výtěžku 85 %. Během destilace se také podařilo oddělit produkt od silanolu **XII**, který patrně vzniká jako vedlejší produkt z přebytku použitého silalyčného činidla při zpracování reakční směsi. Dělení bylo možné, protože se obě látky dostatečně liší svými body varu. Identita silanolu **XII** se potvrdila na základě porovnání naměřených ¹H a ¹³C NMR spekter s dříve publikovanými spektry této látky¹⁰¹. Nebylo tak potřeba provádět azeotropickou destilaci s toluenem, jejíž použití k odstranění silanolu **XII** se k tomuto účelu běžně používá, je popsáno v literatuře¹⁰².



XII

Obr. I: Struktura vzniklého silanolu **XII**

3.1.4. Řešení struktury látky XIV

Nyní bude detailněji rozebrána problematika reakce popsané v **Tabulce I (Vstup IV)**. Naměřená ^1H a ^{13}C NMR spektra vyizolovaného produktu (viz. **Přílohy**) se neshodovala s dříve publikovanými spektry chráněné látky **III** uvedenými v původní publikaci⁹⁷ a i v dalších publikacích⁹¹. Dle provedené LC/MS analýzy bylo patrné, že namísto požadovaného produktu vznikla směs dvou látek v poměru 1:3,7. Na základě stejného molekulárního ionu ($\text{M}+\text{H}^+ = 281$) bylo předpokládáno, že by se mohlo jednat o produkty **XIII** a **XIV**, které jsou uvedeny ve **Schématu V**.

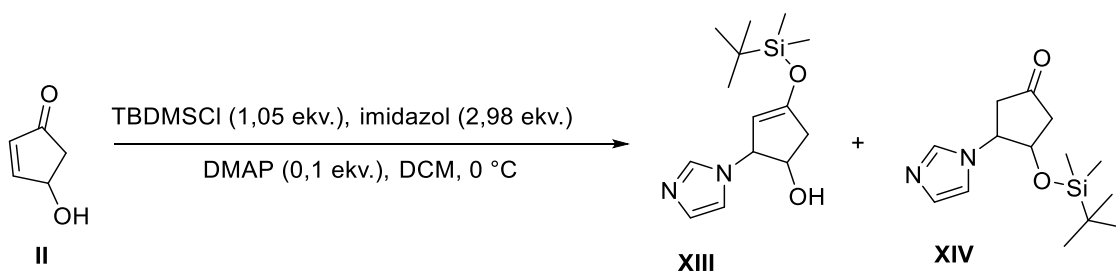


Schéma V: Předpokládána směs vzniklých produktů **XIII** a **XIV**

Připravená směs se nejprve zkoušela rekrystalovat, aby se zbavila nečistot, ze směsi hexan/chloroform pro HRMS analýzu. Produkt se ale nepodařilo vykristalovat. Současně se také přistoupilo k provedení chemické transformace pomocí TBAF, kterou popisuje **Schéma VI**. Ta měla vést dle předpokladu ke vzniku jednotného produktu **XV**.

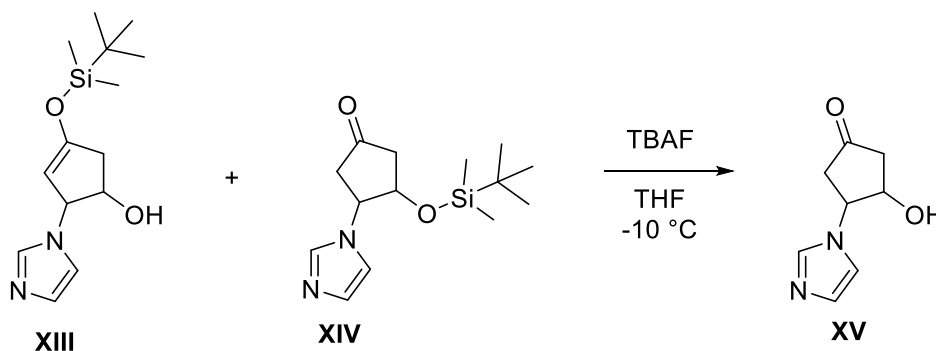
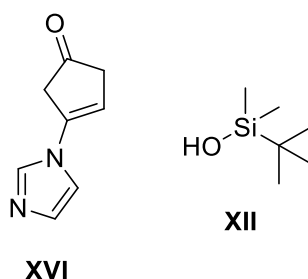


Schéma VI: Navržená chemická transformace směsi látek **XIII** a **XIV** vedoucí k předpokládanému produktu **XV**

Deprotekční reakce se provedla tak, že se roztok TBAF (1,2 ekvivalentu) v THF přikapal do roztoku výchozí směsi za chlazení na -10 °C. Po hodině byla konverze výchozí směsi

na základě TLC úplná (MF – 40:2 chloroform/MeOH, vizualizace pomocí UV). Jako problematické se, ale ukázalo být následné zpracování reakční směsi. Při extrakci reakční směsi v systému EtOAc/H₂O přecházel kromě solí do vodné fáze částečně i produkt a z toho důvodu se změnil extrakční systém na kombinaci MeCN/hexan, aby se zamezilo ztrátám a současně se odstranil i nepolární silylový zbytek původní chránicí skupiny. Po odpaření MeCN se surový produkt čistil kolonovou chromatografií (MF – 40:5 CHCl₃/MeOH). Nicméně ani po této purifikaci se nepovedlo získat zcela čistý produkt. Na základě provedené ¹H NMR analýzy bylo odvozeno, že se patrně jedná o směs látek **XVI** a **XII** a předpokládaný produkt **XV** za těchto podmínek nevzniká (získané spektrum uvedeno v části **Přílohy**). Z toho vyplývá že namísto deprotektce proběhla eliminační reakce.

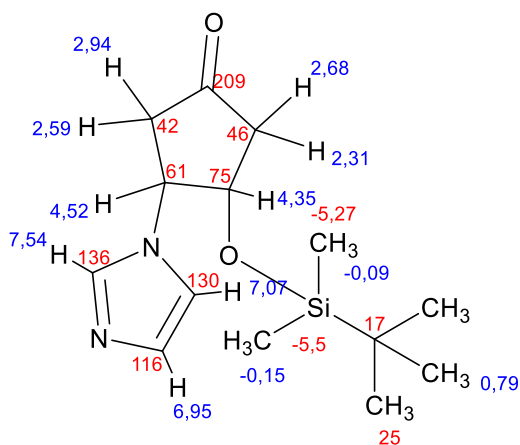


Obr. II: Struktury izolovaných produktů **XVI** a **XII** připravených dle podmínek uvedených ve **Schématu VI** (¹H NMR spektrum viz. **Přílohy**)

Po těchto nezdarech se přešlo k dělení původní připravené směsi látek po silylaci pomocí preparativní kapalinové chromatografie. Po provedení separace se podařilo získat z výchozí surové směsi převládající izomer čistý. Ten se následně podrobil detailní strukturní analýze pomocí NMR (¹H, ¹³C, APT, COSY, HMQC, HMBC). V **Tabulce II** jsou detailně uvedeny pozorované interakce z experimentů COSY, HMQC, HMBC. Na **Obrázku III** je uvedena potvrzená struktura předpokládaného produktu **XIV** dle provedené detailní NMR analýzy.

Tab. II: Interakce mezi H–H a C–H v látce **XIV** pozorované v experimentech COSY, HMQC, HSQC

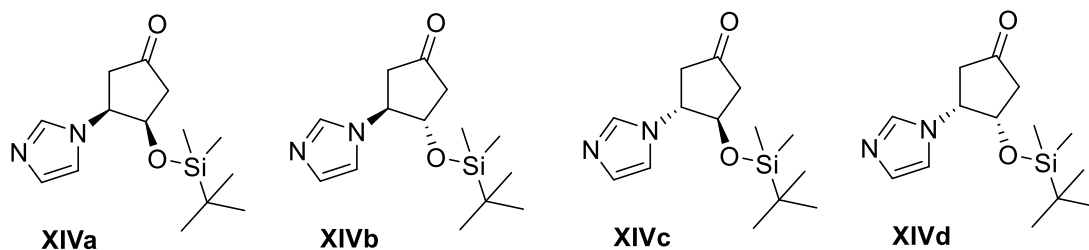
COSY (ppm)	HMQC (ppm)	HMBC (ppm)
H _{4,52} – H _{4,35}	H _{-0,09} – C _{-5,27}	H _{2,31} – C ₇₅
H _{2,68} – H _{2,31}	H _{0,79} – C ₂₅	H _{2,94} – C ₇₅
H _{2,94} – H _{2,59}	H _{2,59} – C ₄₂	H _{2,68} – C ₆₂
H _{4,35} – H _{2,31}	H _{2,94} – C ₄₂	H _{2,59} – C ₆₂
H _{4,35} – H _{2,68}	H _{2,31} – C ₄₆	H _{4,52} – C ₄₃
H _{4,52} – H _{2,59}	H _{2,68} – C ₄₆	H _{4,35} – C ₆₂
H _{4,52} – H _{2,94}	H _{4,52} – C ₆₁	H _{4,52} – C ₇₅
-	H _{4,35} – C ₇₅	H _{7,54} – C ₁₃₀
-	H _{6,95} – C ₁₁₆	H _{6,95} – C ₁₃₀
-	H _{7,07} – C ₁₃₀	-
-	H _{7,54} – C ₁₃₆	-
-	H _{-0,15} – C _{-5,5}	-



červeně - chem. posuny uhlíků
 modře - chem. posuny vodíků

Obr. III: Potvrzená struktura látky **XIV**

Na základě detailního rozboru pozorovaných posunů signálů v oblasti typické pro uhlíky ketonické skupiny ve ¹³C NMR spektru původní silylační směsi se jako nejpravděpodobnější možnost jeví varianta, že se jedná o směs látek **XIVa–d** a ne o dříve navrhovanou směs látek **XIII** a **XIV**. Na **Obrázku IV** jsou uvedeny všechny možné struktury látek **XIVa–d** v souladu s možnou stereochemií.



Obrázek IV: Struktury látek **XIVa–d**

Podobný výsledek, kdy docházelo také k navázání imidazolu do struktury při zavádění TBDMS skupiny do struktury látky, byl popsán v práci z roku 1981¹⁰³. Původním cílem autorů bylo pouze ochránit OH skupinu látky **XVII** pomocí TBDMS chránicí skupiny za použití imidazolu jako báze. Výsledek provedené reakce popisuje **Schéma VII**. Kromě adice imidazolu docházelo navíc k eliminaci chloru.

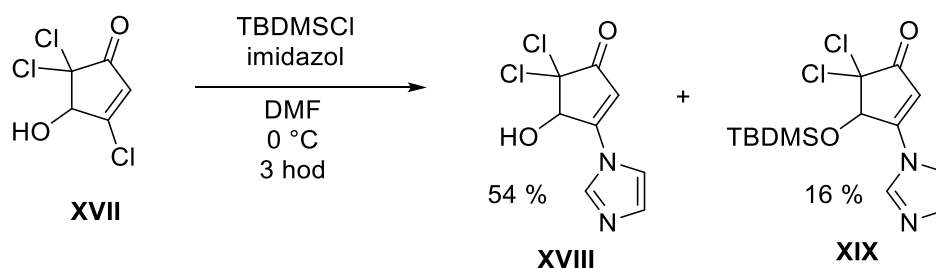


Schéma VII: Silylace látky **XVII** za použití imidazolu jako báze

3.1.5. Příprava 4-[(terc-butylidimethylsilyl)oxy]-2-jodcyklopent-2-en-1-onu (**IVa**)

Aby bylo možné provést zamýšlený Suzuki coupling bylo potřeba zavést halogen do polohy C-2 látky **III**. Z toho důvodu bylo připravení reaktivních vinyl halogenidů klíčové pro další funkcionalizaci skeletu. Za účelem sledování reaktivity byly připraveny jak jod- (**IVa**), tak i bromderivát (**IVb**). Reakci lze provést použitím halogenu jako vhodného halogenačního činidla v přítomnosti báze. Reakce probíhá adičně-eliminacním mechanismem^{67,104}. V této části se popisuje příprava jodderivátu **IVa**. Obecné provedení jodace popisuje **Schéma VIII**.

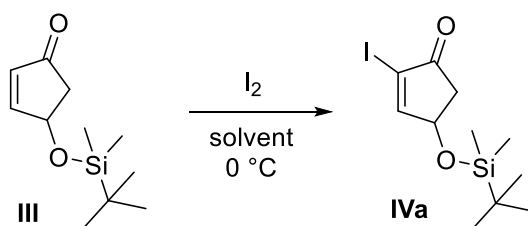


Schéma VIII: Jodace látky **III**

K tomuto účelu byly zkoušeny dříve popsané protokoly^{97,105}. Podmínky provedených jodačních reakcí jsou popsány v **Tabulce III**.

Tab. III: Zkoušené podmínky jodačních reakcí

vstup	I ₂ (ekv.)	solvent (poměr)	reakční doba (min)	výtěžek (%)
IX ⁹⁷	1,74	DCM/Py (1:1)	20	78
X ¹⁰⁵	1,81	CCl ₄ /Py (2:3)	60	99

Nejprve se zkoušely reakční podmínky uvedené u **Vstupu IX⁹⁷**. Reprodukováním celého protokolu byl získán produkt ve výtěžku 78 % po chromatografii.

Současně byl jako další postup zkoušen popsaný protokol¹⁰⁵ (**Vstup X**), kde se namísto kombinace DCM/Py používal CCl₄/Py. Po 30 minutách se provedla kontrola reakční směsi pomocí TLC (MF – 5 % hexan/EtOac, vizualizace pomocí UV). Bylo patrné, že konverze výchozí látky nebyla úplná. Proto se přistoupilo k prodloužení reakční doby. Jako optimální reakční doba se ukázala být 1 hodina. Úplnou konverzi výchozí látky po 1 hodině potvrdila také LC/MS analýza. Provedením reakce za těchto modifikovaných podmínek se po extrakčním přečištění získal téměř kvantitativně surový produkt (výtěžek 99 %). Podle ¹H a ¹³C NMR se produkt připravil v takové čistotě, že nebylo nutné přistupovat k popsané purifikaci kolonovou chromatografií, čímž se povedlo značně zjednodušit navržený postup.

3.1.5. Příprava 4-[(terc-butyldimethylsilyl)oxy]-2-bromcyklopent-2-en-1-onu (**IVb**)

Kromě jodace byla provedena bromace chráněné látky **III** dle literatury¹⁰⁴ (**Schéma IX**), aby bylo možné porovnat reaktivitu bromderivátu **IVb** s jodderivátem **IVa** v následujícím kroku. Konverze výchozí látky na produkt byla podle monitoringu pomocí TLC (MF – 95:5 hexan/EtOac, vizualizace pomocí UV) úplná už po 5 minutách (v literatuře popsaný reakční čas 30 min). I v tomto případě se získal po extrakčním čištění surový produkt ve vysokém výtěžku 96 % ve vysoké čistotě dle ¹H a ¹³C NMR, bez nutnosti

provedení další purifikace kolonovou chromatografií, jejíž použití bylo popsáno v původním protokolu.

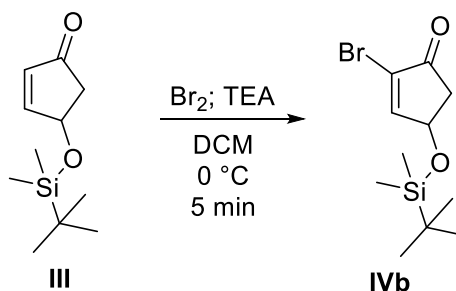


Schéma IX: Bromace látky III

3.2. Suzuki-Miyaura cross-coupling reakce

Jak už bylo dříve uvedeno v **Teoretické části**, bylo provedení této reakce už dříve popsáno na substrátu **IVa**^{67,104}. Naším cílem, při navržení syntetického postupu, bylo nalézt nové univerzálnější podmínky, díky kterým by bylo možné vyhnout se použití $\text{As}(\text{Ph})_3$, dále rozšířit možnosti reakce i o spektrum stericky bráněných boronových kyselin a srovnat vzájemně reaktivitu výchozích halogenderivátů **IVa** a **IVb**. V textu je nejprve popsáno nalezení požadovaných podmínek a jejich optimalizace. Následně jsou popsány reakce s vybranými modelovými boronovými kyselinami případně estery boronových kyselin.

3.2.1. Optimalizace Suzuki-Miyaura cross-coupling reakce

Při prvotních pokusech bylo nejprve testováno generování katalyzátoru *in situ* z PdCl_2 v přítomnosti vhodného ligandu (srovnány PCy_3 a AsPh_3) za použití K_3PO_4 jako báze v systému dioxan/ H_2O , jak popisuje **Schéma X**.

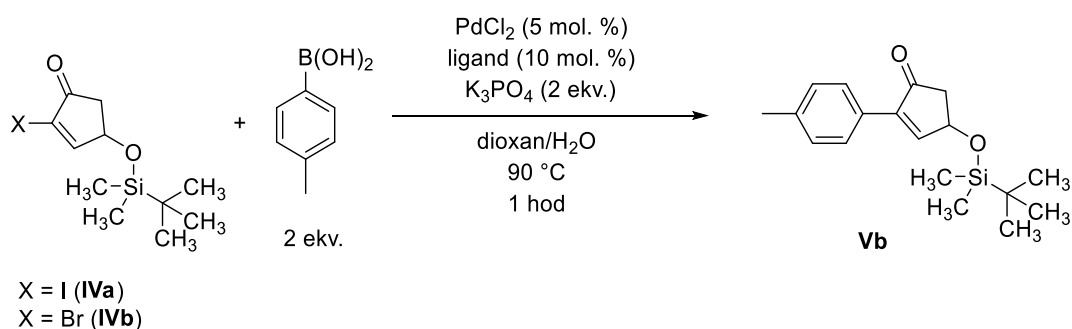


Schéma X: Provedení SMR za generování katalyzátoru *in situ* z PdCl_2 v přítomnosti ligandu

Reakční směsi byly vždy po úplné konverzi výchozí látky analyzovány pomocí LC/MS. V **Tabulce IV** jsou uvedeny stanovené HPLC čistoty.

Tab. IV: Použité ligandy při reakcích popsáných ve **Schématu X** s uvedenými hodnotami stanovených HPLC čistot produktu

	výchozí jodderivát IVa	výchozí bromderivát IVb
ligand	HPLC čistota produktu (%)	HPLC čistota produktu (%)
PCy ₃	60	52
AsPh ₃	54	65

Kromě *in situ* generování katalyzátoru bylo zkoušeno použití Buchwaldova prekatalyzátoru XPhos Pd G2, který je velmi účinný, jak bylo popsáno v **Teoretické části**. Reakce se nejprve prováděly s K₃PO₄ jako bází ve směsi rozpouštědel dioxan/H₂O. Kombinace dioxan/H₂O se dále zkoušela nahradit systémem EtOH/H₂O a místo K₃PO₄ se zkoušelo ještě použití Cs₂CO₃.

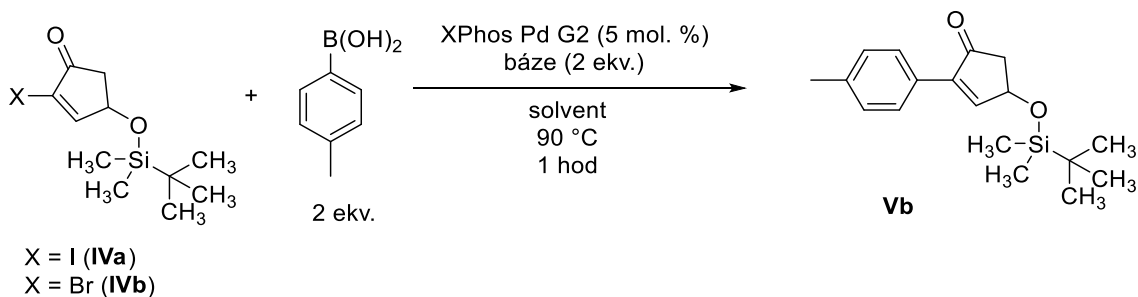


Schéma XI: Prvotní provedení SMR za použití XPhos Pd G2 jako katalyzátoru

Reakční směsi byly taktéž po úplné konverzi výchozí látky analyzovány pomocí LC/MS. V **Tabulce V** jsou uvedeny stanovené HPLC čistoty.

Tab. V: Prvotní zkoušené podmínky reakce popsané **Schématem XI** s uvedenými hodnotami stanovených HPLC čistot

			výchozí jodderivát IVa	výchozí bromderivát IVb
katalyzátor	solvent	báze	HPLC čistota produktu (%)	HPLC čistota produktu (%)
XPhos Pd G2	dioxan/H ₂ O	K ₃ PO ₄	64	82
XPhos Pd G2	EtOH/H ₂ O	K ₃ PO ₄	20	4
XPhos Pd G2	dioxan/H ₂ O	Cs ₂ CO ₃	60	73

Systém EtOH/H₂O se ukázal jako nevhodný, požadovaný produkt dle LC/MS v těchto případech téměř nevznikal. Mezi použitím Cs₂CO₃ a K₃PO₄ nebyl patrný téměř žádný rozdíl. Z hlediska dostupnosti se upřednostnilo použití K₃PO₄ do dalších reakcí. Ze všech zkoušených reakcí se zvolily nejlepší podmínky, při kterých bylo dosaženo největších HPLC čistot a ty byly podrobeny další optimalizaci. Nejprve byla provedena optimalizace pro výchozí látku **IVa**. V rámci této optimalizace se zkoušelo snížit dávkování použité boronové kyseliny a následně i katalyzátoru, jak popisuje **Tabulka VI**.

Tab. VI: Optimalizace podmínek pro jodderivát **IVa**

boronová kys. (ekv.)	XPhos Pd G2 (mol. %)	HPLC čistota (%)	výtěžek (%)
2	5	64	-
1,1	5	73	-
1,1	1	89	69

Dodatečnými experimenty bylo dále zjištěno dle LC/MS, že reakce probíhá i za použití 0,5 a 0,25 molárních procent katalyzátoru. I v těchto případech se HPLC čistota produktu pohybovala kolem 80 %. Nižší dávkování katalyzátoru už dále nebylo testováno.

Stejná optimalizace byla provedena i pro výchozí bromderivát **IVb**. Nejprve bylo zkoušeno snížení dávkování použité boronové kyseliny a následně i katalyzátoru, jak popisuje **Tabulka VII**.

Tab. VII: Optimalizace podmínek pro bromderivát **IVb**

boronová kys. (ekv.)	XPhos Pd G2 (mol. %)	HPLC čistota (%)	výtěžek (%)
2	5	82	-
1,1	5	81	-
1,1	1	89	90

I v tomto případě bylo u bromderivát **IVb** dalšími experimenty zjištěno dle LC/MS, že reakce probíhá i za použití 0,5 a 0,25 molárních procent katalyzátoru. HPLC čistota produktu se opět pohybovala kolem 80 %. Nižší dávkování katalyzátoru už nebylo dále testováno.

Kromě zkoušených katalytických systémů se dále pokusilo otestovat, zda by reakce neprobíhala pro oba halogenderiváty **IVa** a **IVb** pouze za použití 10% Pd/C jako katalyzátoru bez přítomnosti dalších ligandů. Provedení reakce popisuje **Schéma XII**.

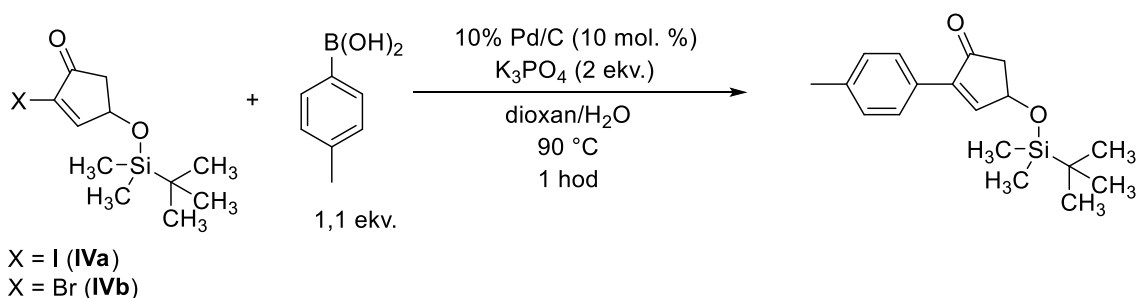


Schéma XII: Provedení SMR za použití Pd/C jako katalyzátoru bez přítomnosti ligandu

Provedením reakce za těchto podmínek bylo zjištěno, že reakce probíhá, pokud se vychází z jodderivátu **IVa**. U bromderivátu **IVb** dle LC/MS nedocházelo za daných podmínek ke vzniku požadovaného produktu. Dále se prokázalo, že reakce probíhá u jodderivátu **IVa** i za použití 5 molárních procent katalyzátoru 10% Pd/C. Výtěžek reakce za těchto podmínek byl 59 %.

3.2.2. Příprava cílových derivátů za použití Suzuki coupling

Dále byla věnována pozornost reakcím halogenderivátů **IVa** a **IVb** s příslušnými aromatickými deriváty boronových kyselin za optimalizovaných podmínek, jak popisuje **Schéma XIII**. Pro reakce byly voleny takové modelové boronové kyseliny, které vykazující +M efekt, -M efekt a dále také byly vybrány stericky bráněné deriváty boronových kyselin. Kromě těchto byly zkoušeny heterocyklické a vinylové boronové kyseliny a estery boronových kyselin. Reakcemi halogenderivátů **IVa** a **IVb** s těmito vybranými boronovými kyselinami případně estery byla připravena série látek, jejichž struktury jsou uvedeny na **Obrázku V**. Produkty **Va–Vh** byly připraveny z příslušných boronových kyselin a produkt **Vi** z příslušného pinakolesteru boronové kyseliny.

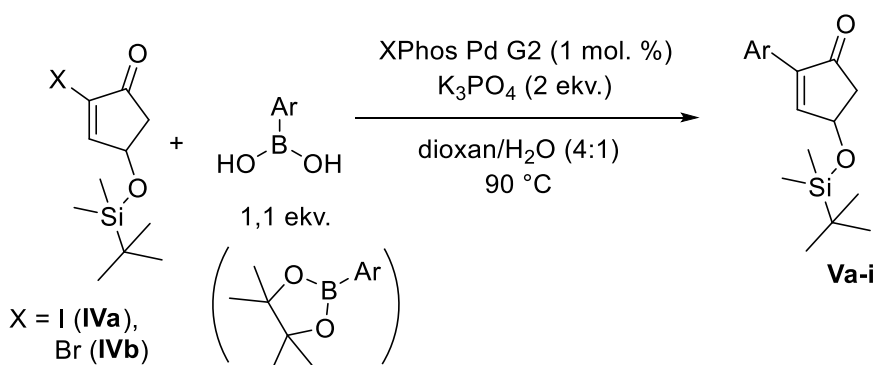
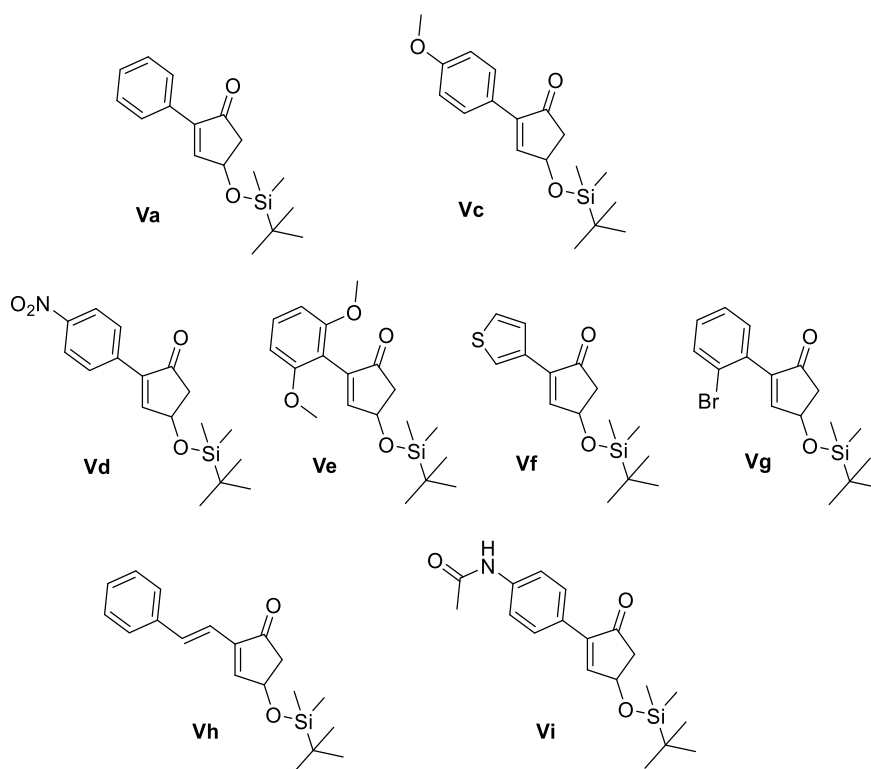


Schéma XIII: Příprava cílových derivátů na principu Suzuki coupling za použití XPhos Pd G2



Obr. V: Struktury všech připravených derivátů na principu Suzuki coupling

V **Tabulce VII** jsou pak uvedeny reakční časy a výtěžky produktů po zpracování a čištění kolonovou chromatografií. Detailní syntetické provedení jednotlivých reakcí je pak popsáno v **Experimentální části** práce. Největší rozdíl v reaktivitě halogenderivátů **IVa** a **IVb** byl pozorován při přípravě látky **Vg**. V obou případech bylo potřeba přistoupit k prodloužení reakčního času. Analýzou reakčních směsí byl v případě, kdy se vycházelo z látky **IVb** pozorován vznik komplikované směsi produktů, která se dále nezpracovávala. Při použití výchozí látky **IVa** vznikal požadovaný produkt ve větší míře než vedlejší produkty (patrně vliv lépe odstupující skupiny) a díky tomu se jej podařilo vyizolovat v nízkém výtěžku 22 % po komplikované chromatografii. Z časových důvodů se nestihl připravit produkt **Va** a vyizolovat produkt **Vi**. Vznik produktu **Vi** byl potvrzen pouze pomocí LC/MS analýzy na základě pozorovaného molekulárního iontu ($[M+H]^+ = 346$).

Tab. VII: Přehled připravených derivátů dle reakce popsané **Schématem XIII** se stanovenými výtěžky

označení produktu	výchozí látka IVa		výchozí látka IVb	
	reakční čas (hod)	výtěžek (%)	reakční čas (hod)	výtěžek (%)
Va	nepřipraven		nepřipraven	
Vc	1	61	1	66
Vd	1	70	1	67
Ve	1	84	1	77
Vf	1	84	1	82
Vg	24	22	24	směs produktů
Vh	1	61	1	63
Vi	1	neizolován	1	neizolován

Zkoušeny byly za těchto podmínek reakce i s modelovými zástupci alifatických boronových kyselin, jak popisuje **Schéma XIV**. Při reakcích s cyklopentylboronovou kyselinou vznikly komplikované směsi, které se dále nezpracovávaly a při reakci s 2-fenylethylboronovou kyselinou se nepodařilo identifikovat produkt pomocí LC/MS a reakční směsi také nebyly dále zpracovávány.

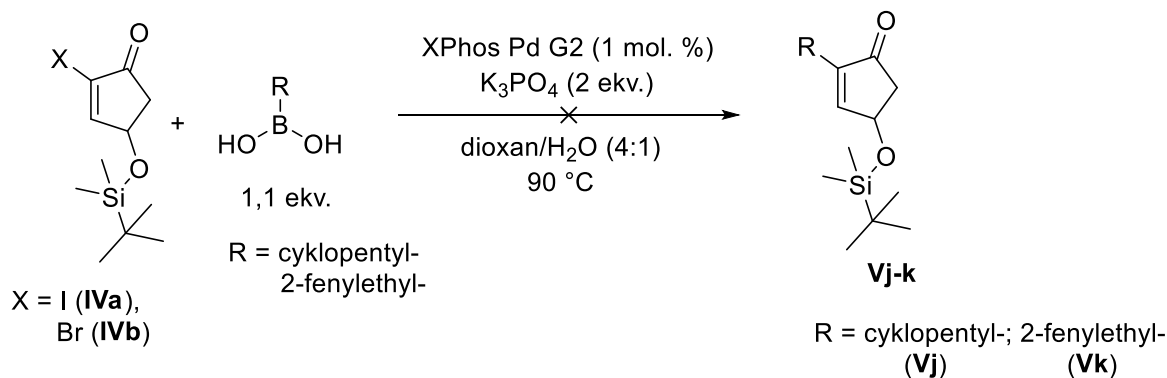


Schéma XIV: Reakce halogenderivátu **IVa** a **IVb** s alifatickými boronovými kyselinami na principu Suzuki coupling za použití XPhos PdG2

U modifikovaných podmínek SMR, kdy se jako katalyzátor uplatňovalo 10% Pd/C a jodderivát **IVa** jako výchozí látka se také zkušel rozsah reakcemi se stejnými typy modelových boronových kyselin, případně jejich esterů, jak popisuje **Schéma XV**.

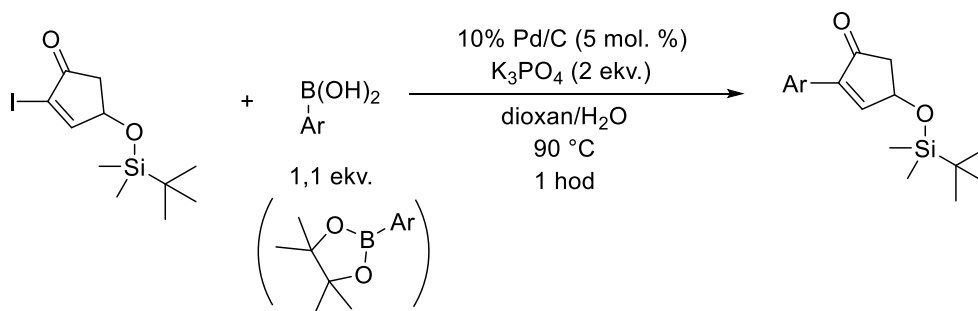


Schéma XV: Příprava derivátu na principu Suzuki coupling za použití Pd/C jako katalyzátoru

V **Tabulce VIII** jsou uvedeny struktury připravených produktů s výtěžky po zpracování a čištění kolonovou chromatografií. Další deriváty se nestihly připravit z časových důvodů.

Tab. VIII: Přehled připravených derivátů dle reakce popsané Schématem XV

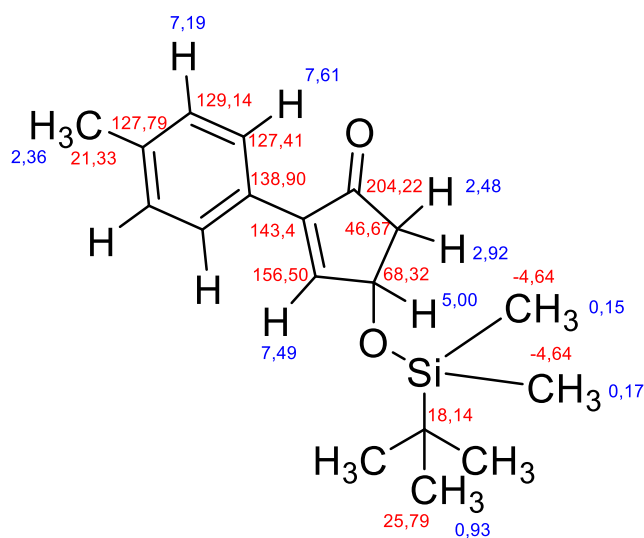
struktura produktu	výtěžek (%)
<p>Vb</p>	59
<p>Vc</p>	67

3.2.3. Řešení struktury cílových derivátů po Suzuki coupling

Jako modelová látka k řešení struktury cílových derivátů po Suzuki coupling byla vybrána látka **Vb**. Ta se podrobila detailní strukturní analýze pomocí NMR (^1H , ^{13}C , APT, COSY, HMQC, HMBC).

Tab. IX: Interakce mezi H–H a C–H v látce **Vb** pozorované v experimentech COSY, HMQC, HSQC

COSY (ppm)	HMQC (ppm)	HMBC (ppm)
H _{2,92} – H _{2,48}	H _{0,17} – C _{-4,64}	H _{0,15} – C _{18,14}
H _{5,00} – H _{2,48}	H _{0,15} – C _{-4,64}	H _{0,93} – C _{18,14}
H _{5,00} – H _{2,92}	H _{0,93} – C _{25,79}	H _{2,48} – C _{68,32}
H _{5,00} – H _{7,49}	H _{2,36} – C _{21,33}	H _{2,48} – C _{204,22}
H _{7,19} – H _{7,61}	H _{2,48} – C _{46,67}	H _{2,92} – C _{156,50}
-	H _{2,92} – C _{46,67}	H _{2,92} – C _{204,22}
-	H _{5,00} – C _{68,32}	H _{2,36} – C _{127,79}
-	H _{7,61} – C _{127,41}	H _{7,19} – C _{21,33}
-	H _{7,19} – C _{129,14}	H _{7,19} – C _{127,79}
-	H _{7,49} – C _{156,50}	H _{7,49} – C _{204,22}
-	-	H _{7,61} – C _{138,90}
-	-	H _{7,61} – C _{143,40}



modře - chem. posuny vodíků
červeně - chem. posuny uhlíků

Obr. VI: Potvrzená struktura látky **Vb**

3.3. Optimalizace deprotekčního kroku navržené syntézy cílových látek

Při deprotekcí TBDMS skupiny se dá použít celá řada činidel, jak už bylo dříve uvedeno. Nejběžnější postup využívá fluoridových činidel (např. TBAF) případně lze TBDMS skupina odchránit v kyselém prostředí⁹⁵ nebo za použití méně běžných činidel jako je např. BF_3 ⁹⁶. Naším cílem bylo vyhnout se použití dříve popsaného postupu využívajícího k deprotekcí AcCl/MeOH ⁶⁸. V daném postupu se používá poměrně velký nadbytek AcCl (5 ekvivalentů), což by mohlo vést k následným reakcím. Jako modelová látka na hledání optimálních podmínek pro odchránění TBDMS skupiny byla zvolena látka **Vb**. Nejprve se zkoušela provést deprotekcí pomocí TBAF (**Schéma XVI**).

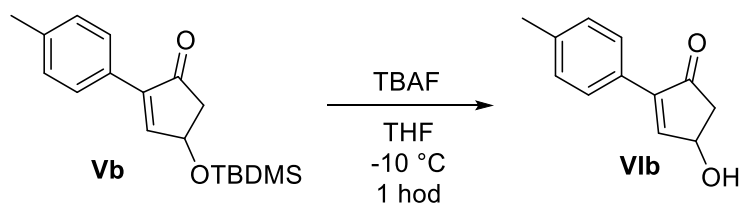


Schéma XVI: Provedení deprotekcí látky **Vb** za použití TBAF

Reakce se provedla tak, že se roztok 1,2 ekvivalentu TBAF v THF přikapával do rozpuštěné výchozí látky **Vb** za chlazení na 0 °C. Po hodině byla konverze výchozí látky na základě TLC úplná (50 % hexan/EtOac, vizualizace pod UV). Po extrakčním zpracování reakční směsi v systému EtOAc/H₂O se surový produkt čistil kolonovou chromatografií. Byl tak získán produkt ve vysokém výtěžku 95 %. Po změření ¹H a ¹³C NMR spekter se ukázalo, že se nezdařilo oddělit produkt od zbytku ochráněné silylové skupiny. Z tohoto důvodu se zařadilo před čištění kolonovou chromatografií extrakce v systému MeCN/hexan. Silylový zbytek v tomto systému přecházel do hexanové fáze a produkt zůstával v polárnější acetonitrilové fázi což bylo potvrzeno pomocí TLC (50% hexan/EtOac, vizualizace pomocí kys. fosfomolebdenové). Následně se provedla purifikace produktu kolonovou chromatografií. Ačkoliv se produkt podle TLC i LC/MS jevil jako čistý, tak na základě ¹H a ¹³C NMR zůstával pořád znečištěn. Produkt jsme se pokusili rekrystalovat ze směsi EtOH/H₂O, ale ani tento pokus se nezdařil. Látku se nepodařilo vykrystalizovat.

Po nezdaru s TBAF se jako další činidlo k deprotekcí pokusila uplatnit trifluoroctová kyselina (**Schéma XVII**).

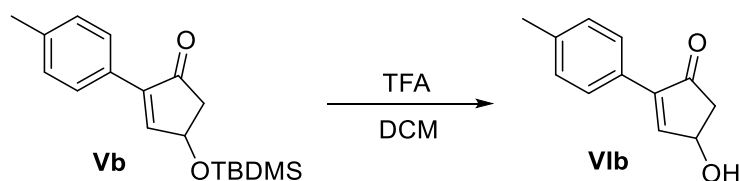
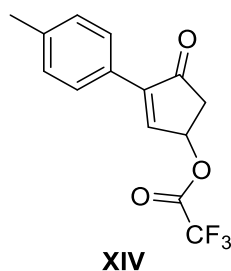


Schéma XVII: Provedení deprotekcce látky **Vb** za použití TFA

Nejprve se použily 2 ekvivalenty TFA. Analyzováním reakční směsi pomocí TLC (50% hexan/EtOac, vizualizace pomocí kys. fosfomolebdenové) bylo zjištěno, že konverze výchozí látky za těchto podmínek nebyla úplná ani po 24 hodinách. Z tohoto důvodu se přistoupilo k použití 4 ekvivalentů TFA a následně i 10 ekvivalentů TFA, ale ani v těchto případech nebyla reakce hotová. Navíc bylo zjištěno na základě LC/MS analýzy a pozorované hmoty, že při použití 10 ekvivalentů TFA vzniká jako vedlejší produkt pravděpodobně ester **XIV**, vzniklý esterifikací ochráněného produktu TFA (**Obrázek VII**). K doreagování výchozí látky došlo až při 24 hodinovém refluxování reakční směsi za použití 10 ekvivalentů TFA. Zvýšení teploty vedlo současně dle LC/MS k nárůstu množství vzniklého esteru **XIV** v reakční směsi.



Obr. VII: Struktura vzniklého esteru **XIV** během desilylace pomocí TFA

Při uplatnění BF_3 (5 ekvivalentů) jako desilylačního činidla nedocházelo k čisté reakci na požadovaný produkt (viz. Schéma **XVIII**). Na základě LC/MS analýzy byl pozorován vznik méně polárního vedlejšího produktu **XV**, který měl stejnou hmotu jako produkt. Je zajímavé, že ke vzniku tohoto izomerního produktu **XV** docházelo i při reakci samotné deprotektované látky **Vb** s BF_3 . Z tohoto důvodu se ukázalo BF_3 jako nevhodné k odchránění TBDMS skupiny.

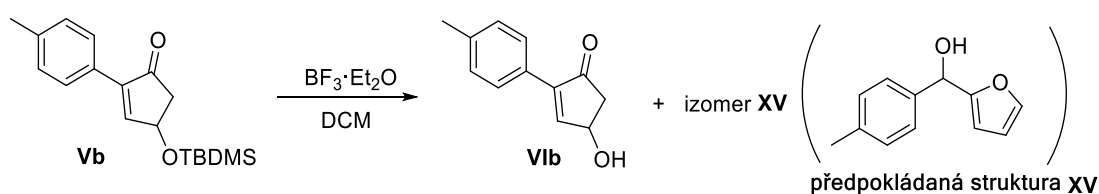


Schéma XVIII: Provedení deprotekce látky **Vb** za použití BF_3

Jako vhodné činidlo k deprotekcí TBDMS skupiny se ukázal být chlorovodík. Použitím nasyceného roztoku $\text{HCl}(\text{g})$ v MeOH docházelo k rychlé reakci na požadovaný produkt bez vzniku dalších vedlejších produktů. Po zpracování reakční směsi byl získán produkt ve výtěžku 92 %.

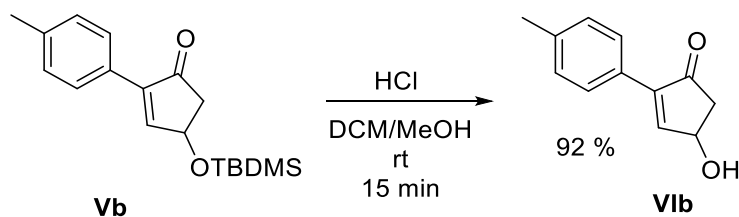


Schéma XIX: Provedení deprotekce látky **Vb** za použití HCl

Stejné podmínky se následně úspěšně uplatnily při deprotekcí látek **Vc** a **Vd** (viz. **Schéma XX**).

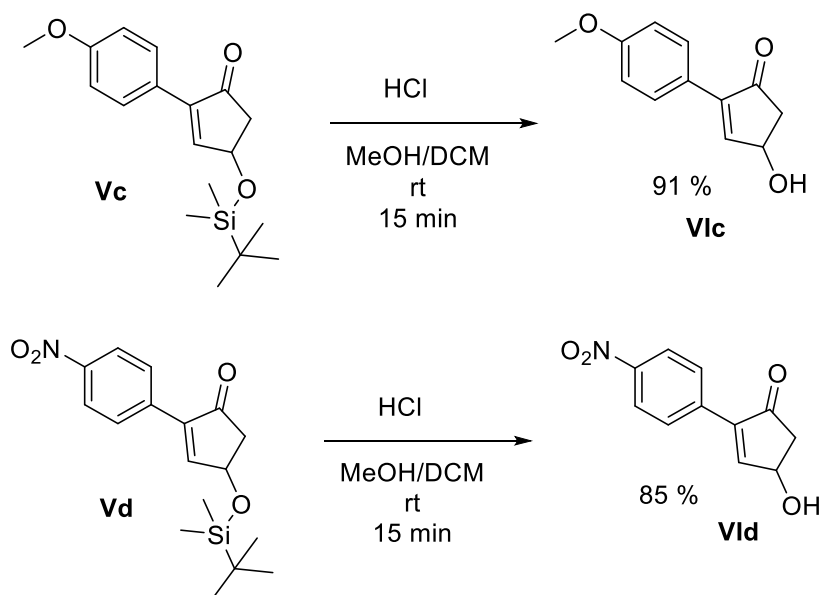


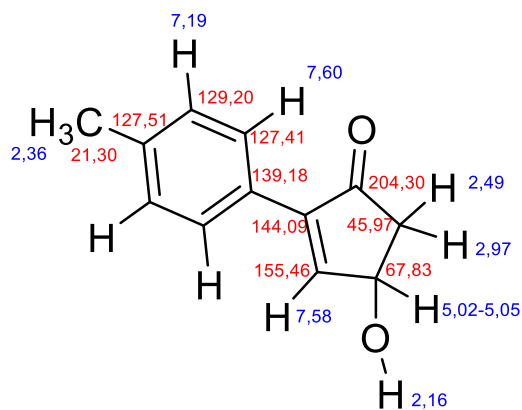
Schéma XX: Provedení deprotekcce látek **Vc-d** za použití HCl

3.3.1. Řešení struktury cílových derivátů po deprotekcčním kroku

Jako modelová látka k řešení struktury cílových derivátů po deprotekcčním kroku byla vybrána látka **Vlb**. Ta se podrobila detailní strukturní analýze pomocí NMR (^1H , ^{13}C , APT, COSY, HMQC, HMBC). Výsledky z COSY, HMQC, HMBC jsou uvedeny v **Tabulce X**.

Tab. X: Interakce mezi H–H a C–H v látce **Vlb** pozorované v experimentech COSY, HMQC, HSQC

COSY (ppm)	HMQC (ppm)	HMBC (ppm)
H _{2,97} – H _{2,49}	H _{2,49} – C _{45,97}	H _{2,49} – C _{67,83}
H _{5,02-5,05} – H _{2,49}	H _{2,97} – C _{45,97}	H _{2,49} – C _{204,30}
H _{5,02-5,05} – H _{2,97}	H _{2,36} – C _{21,30}	H _{2,96} – C _{155,46}
H _{5,02-5,05} – H _{7,58}	H _{5,02-5,05} – C _{67,83}	H _{2,96} – C _{204,30}
H _{7,19} – H _{7,60}	H _{7,60} – C _{127,41}	H _{2,36} – C _{127,51}
-	H _{7,19} – C _{129,20}	H _{5,02-5,05} – C _{144,09}
-	H _{7,58} – C _{155,46}	H _{5,02-5,05} – C _{155,46}
-	-	H _{7,19} – C _{21,30}
-	-	H _{7,19} – C _{127,51}
-	-	H _{7,58} – C _{204,30}
-	-	H _{7,58} – C _{67,83}
-	-	H _{7,58} – C _{45,97}
-	-	H _{7,60} – C _{144,09}
-	-	H _{7,60} – C _{139,18}



modře - chem. posuny vodíků
červeně - chem. posuny uhlíků

Obr. VIII: Potvrzená struktura látky VIb

3.4. Optimalizace oxidačního kroku navržené syntézy cílových látek

Po nalezení vhodných podmínek u deprotečního kroku byla věnována pozornost optimalizaci oxidace. Známe je provedení oxidace cyklopent-4-en-1,3-diol na cyklopent-4-en-1,3-dion za použití oxidu chromového¹⁰⁶. Naším cílem bylo pokusit se vyhnout použití oxidačních činidel na bázi chromu. Jako modelová výchozí látka k testování oxidace byla vybrána sloučenina VIa (Schéma XXI).

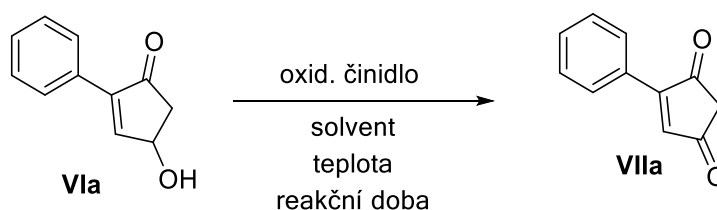


Schéma XXI: Obecné provedení oxidace modelové látky VIa

Testované oxidační činidla a další podmínky reakce s dosaženými výtěžky popisuje Tabulka XI.

Tab. XI: Podmínky provedených oxidačních reakcí látky **Vla** s dosaženými výtěžky

Vstup	oxid. činidlo	solvent	teplota	reakční čas (hod)	výtěžek (%)
XI	DMP (2,5 ekv.)	DCM	rt	1	37
XII	MnO ₂ (20 ekv.)	DCM	reflux	1	41
XIII	γ-MnO₂ (10 ekv.)	DCM	rt	1	45
XIV	T3P (2,55 ekv.) DMSO (2 ekv.)	EtOAc	0 °C poté 60 °C	2	19
XV	PCC (2 ekv.)	DCM	rt	3	39

Nejprve bylo jako vhodné oxidační činidlo testováno DMP (zkráceně Dess-Martinovo činidlo). Toto činidlo se běžně používá při oxidacích sekundárních alkoholů¹⁰⁷. Reakce se provedla tak že se nejprve rozpustila výchozí látka v DCM a následně se přidalo 1,5 ekvivalentu DMP a katalytické množství H₂O a reakční směs se nechala míchat při laboratorní teplotě. Konverze výchozí látky se monitorovala pomocí TLC (MF – 50% hexan/EtOAc, vizualizace pomocí UV). Protože ani po 24 hodinách nedošlo k doreagování zvýšilo se množství používaného DMP o 1 ekvivalent. Za použití 2,5 ekvivalentu DMP byla konverze výchozí látky úplná po 1 hodině. Po zpracování reakční směsi se získaný surový produkt purifikoval pomocí kolonové chromatografie (MF – 80:20/hexan:EtOAc). Po jejím provedení byl získán čistý produkt v nízkém výtěžku 37 %. Reakce byla za těchto podmínek několikrát opakována. Výtěžky byly nicméně obdobné jako při prvním pokusu. Kromě toho se navíc ukázalo jako problematické reprodukovatelnost metody. Při posledním provedení nedošlo k doreagování za použití

2,5 ekvivalentů ani po 24 hodinách a bylo potřeba přidat další 1 ekvivalent DMP, aby byla konverze výchozí látky úplná.

Jako další vhodné oxidační činidlo k oxidaci allylových alkoholů byl zkoušen MnO_2 ¹⁰⁸. Výchozí látka se rozpustila v DCM a přidalo se 2,5 ekvivalentu MnO_2 . Reakční směs se nechala míchat za laboratorní teploty a průběh reakce se monitoroval pomocí TLC. Bylo zjištěno, že za těchto podmínek reakce nedobíhá ani po 4 dnech. Použití 5 ekvivalentů a následně i 10 ekvivalentů MnO_2 se také neosvědčilo. Úplné konverze výchozí látky se dosáhlo až za použití 20 ekvivalentů a refluxování reakční směsi. Po zpracování reakční směsi a následné chromatografii byl získán čistý produkt v nízkém výtěžku 41 %.

Namísto používaného MnO_2 se poté zkusil připravit aktivnější $\gamma\text{-MnO}_2$ dle popsaného protokolu v literatuře¹⁰⁹. Tento modifikovaný $\gamma\text{-MnO}_2$ se ukázal být mnohem účinnější při oxidaci výchozí látky než původně používaný. Jak bylo experimentálně zjištěno, tak k reakci stačovalo pouze 10 ekvivalentů $\gamma\text{-MnO}_2$ a reakce probíhala bez nutnosti refluxování reakční směsi. Konverze výchozí látky byla úplná po 1 hodině. Po zpracování a chromatografii byl i v tomto případě získán produkt ve výtěžku 45 %.

Dále byla testována modifikovaná Swernova oxidace využívající namísto oxalylchloridu T3P¹¹⁰. Výchozí látka se rozpustila v bezvodém EtOAc a ochladila na 0 °C, poté se přidal 50% T3P v EtOAc a DMSO. Reakční směs se následně zahřála na 60 °C a za stálého míchání se nechala probíhat 2 hodiny. Dle TLC byla po této době konverze výchozí látky úplná. Po extrakčním zpracování se reakční směs čistila chromatograficky. Po provedení byl získán produkt v nízkém výtěžku 19 %.

Jako poslední oxidační činidlo bylo zkoušeno PCC, které se běžně používá při oxidacích alkoholů¹¹¹. Reakce probíhala při laboratorní teplotě za stálého míchání a za použití 2 ekvivalentů činidla, které se přidaly do roztoku výchozí látky v DCM. Kontrola reakční směsi byla opět provedena pomocí TLC. Reakční směs se zpracovala tak, že se nejprve přidal celit a provedla se filtrace a následovalo extrakční čištění a kolonová chromatografie. Byl získán produkt ve výtěžku 39 %.

Ze všech testovaných oxidačních protokolů se jako nejlepší jevílo použití $\gamma\text{-MnO}_2$ pro další reakce, a to jak z hlediska výtěžku, tak z hlediska jednoduchého zpracování reakční směsi. Tento postup se nejprve uplatnil při oxidaci látky **Vib (Schéma XXII)**. Konverze výchozí látky byla po hodině úplná. Nicméně bylo po zpracování reakční směsi potřeba přistoupit k dalšímu čištění pomocí semipreparativní kapalinové chromatografie. Dle LC/MS došlo ke vzniku nečistot během reakce, které se nepodařilo identifikovat. Po chromatografii byl získán produkt ve výtěžku 40 %.

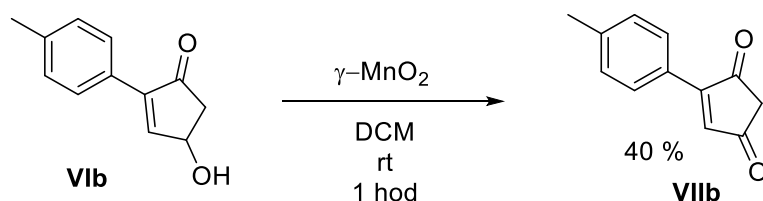


Schéma XXII: Oxidace látky **VIb**

Oxidací látky **VIc**, jak popisuje **Schéma XXIII**, byl získán po zpracování reakční směsi surový produkt (výtěžek 96 %) v dostačující čistotě dle ^1H a ^{13}C NMR. Nebylo tak nutné přistupovat k další purifikaci.

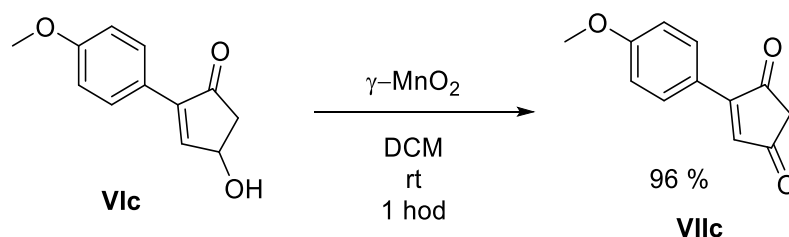


Schéma XXIII: Oxidace látky **VIc**

V případě oxidace látky **VIId** došlo během reakce ke vzniku směsi produktů dle LC/MS. Kromě nezreagované výchozí látky a produktu vznikly i další vedlejší produkty, které se nepodařilo identifikovat na základě LC/MS. Reakční směs se dále nezpracovávala.

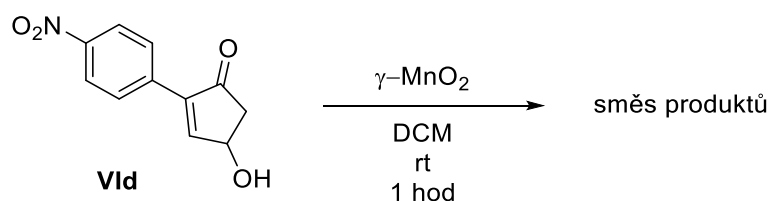


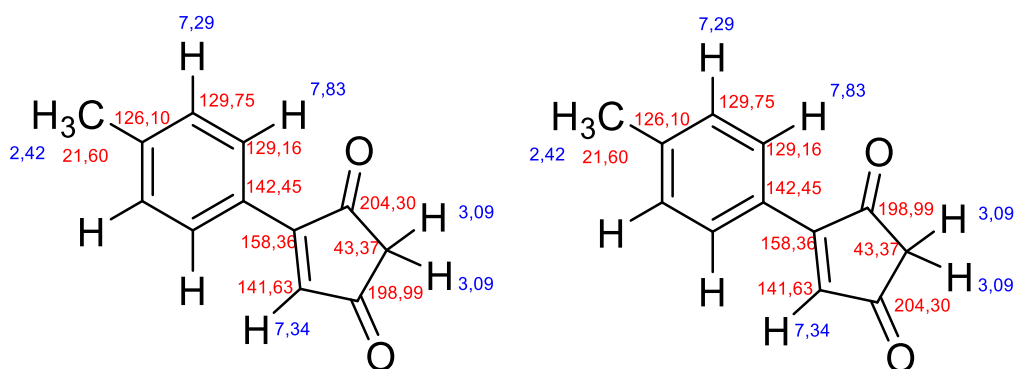
Schéma XXIV: Oxidace látky **VIId**

3.4.1. Řešení struktury cílových derivátů po oxidačním kroku

Jako modelová látka k řešení struktury cílových derivátů po oxidačním kroku byla vybrána látka **VIIb**. Ta se podrobila detailní strukturní analýze pomocí NMR (^1H , ^{13}C , APT, COSY, HMQC, HMBC). Výsledky z COSY, HMQC, HMBC jsou uvedeny v **Tabulce XII**.

Tab. XII: Interakce mezi H–H a C–H v látce **VIIb** pozorované v experimentech COSY, HMQC, HSQC

COSY (ppm)	HMQC (ppm)	HMBC (ppm)
H _{7,29} – H _{7,83}	H _{2,42} – C _{21,60}	H _{2,42} – C _{129,75}
-	H _{3,09} – C _{45,37}	H _{3,09} – C _{141,63}
-	H _{7,29} – C _{129,75}	H _{3,09} – C _{158,36}
-	H _{7,83} – C _{129,16}	H _{3,09} – C _{204,30}
-	H _{7,34} – C _{141,63}	H _{3,09} – C _{198,99}
-	-	H _{7,29} – C _{126,10}
-	-	H _{7,29} – C _{129,16}
-	-	H _{7,34} – C _{204,30}
-	-	H _{7,34} – C _{198,99}
-	-	H _{7,34} – C _{158,36}
-	-	H _{7,34} – C _{43,37}
-	-	H _{7,83} – C _{129,75}
-	-	H _{7,83} – C _{142,45}
-	-	H _{7,83} – C _{158,36}



modře - chem. posuny vodíků

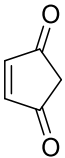
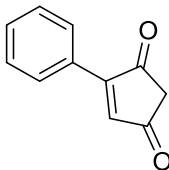
červeně - chem. posuny uhlíků

Obr. IX: Potvrzená struktura látky **VIIb** (ze získaných experimentálních dat nebylo možné přesně přiřadit posuny karbonylovým uhlíkům)

3.7. Optimalizace Knoevenagelovy kondenzace

Po provedení oxidace byla věnována pozornost druhé stěžejní reakci navrženého syntetického postupu. Jako modelová látka byla zvolena C-kyselina **VIIa**. V **Tabulce XIII** jsou porovnány chemické posuny aktivované methylenové skupiny látek **XVI** a **VIIa**. Z uvedených hodnot je patrné, že přítomnost aromatického kruhu má vliv na elektronový systém látky **VIIa** a tím i na kyselost methylenové skupiny, nicméně ta by měla být dostačující pro provedení Knoevenagelovy kondenzace.

Tab. XIII: Chemické posuny methylenové skupiny u cyklopent-4-en-1,3-dion (**XVI**) a látky **VIIa**

struktura	chemický posun CH ₂ (ppm)
 XVI	2,90 (literatura ³⁹)
 VIIa	3,10 (experiment)

Jako problematické se ukázalo být nedostatečné množství tohoto substrátu pro provedení všech zamýšlených reakcí. Z tohoto důvodu se vybrané reakce prováděly v analytických množstvích za zvolených podmínek s 4-nitrobenzaldehydem (**XVII**), jako modelovým aromatickým aldehydem podle **Schématu XXV**.

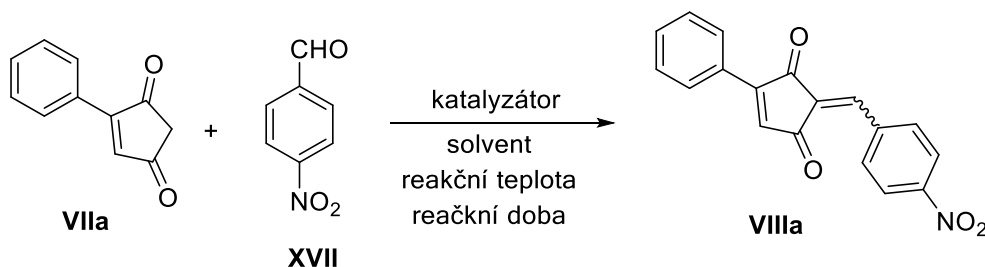


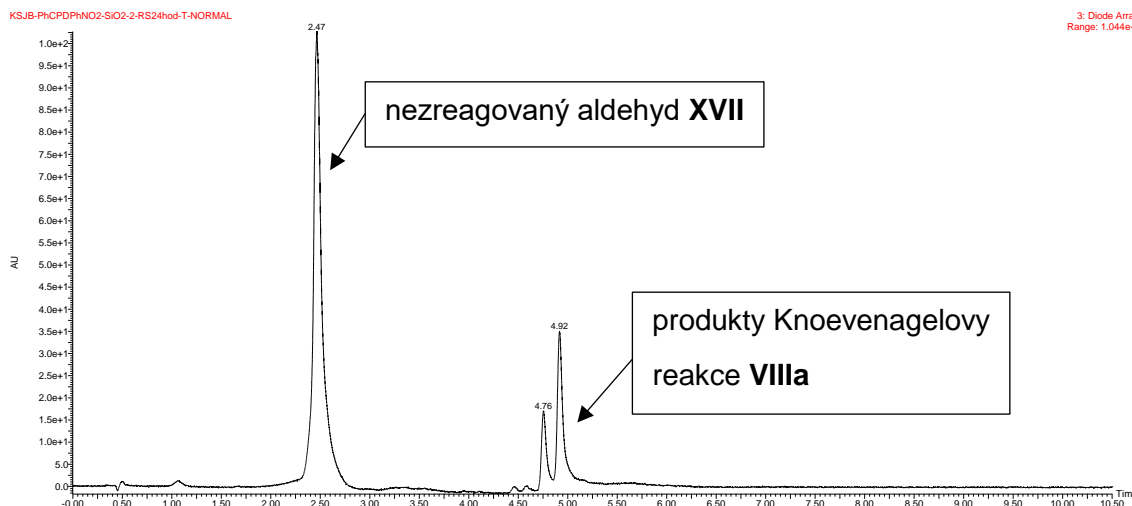
Schéma XXV: Obecné schéma modelové Knoevenagelovy reakce s aldehydem **XVII**

Všechny zkoušená činidla a podmínky jsou více specifikovány v **Tabulce XIV**.

Tab. XIV: Testované podmínky Knoevenagelovy kondenzace s aromatickým aldehydem **XVII**

aldehyd XVII (ekv.)	katalyzátor	solvent	reakční teplota (°C)	reakční doba	konverze látky VIIa	poměr produktů
3	SiO ₂	MeCN	80	24	úplná	1:2,4
3	Ti(Oi-Pr) ₄	THF	60	24	úplná	1:2
5	BF ₃ ·Et ₂ O	DCM	reflux	24	úplná	1:2,6
3	TsOH	DCM	reflux	96	neúplná	1:2
3	CeCl ₃ , NaI	MeCN	80	24	úplná	1:1
0,95	EDDA	MeOH/DCM	50	24	úplná	1:3
1	piperidin	EtOAc	rt	1/4	úplná	-

Nejprve byl zkoušen ke katalýze silikagel. Při použití 1 ekvivalentu aldehydu **XVII** a provedení reakce za laboratorní teploty v reakční směsi převládaly výchozí látky po 24 hodinách dle LC/MS. Konverze výchozí látky **VIIa** se docílilo až použitím 3 ekvivalentů aldehydu **XVII** a zvednutím teploty na 80 °C. Za těchto podmínek byla konverze výchozí látky **VIIa** úplná po 24 hodinách a dle LC/MS vznikly cílové geometrické izomery v poměru 1:2,4. Na **Obrázku X** je uveden výsledný chromatografický záznam reakční směsi.



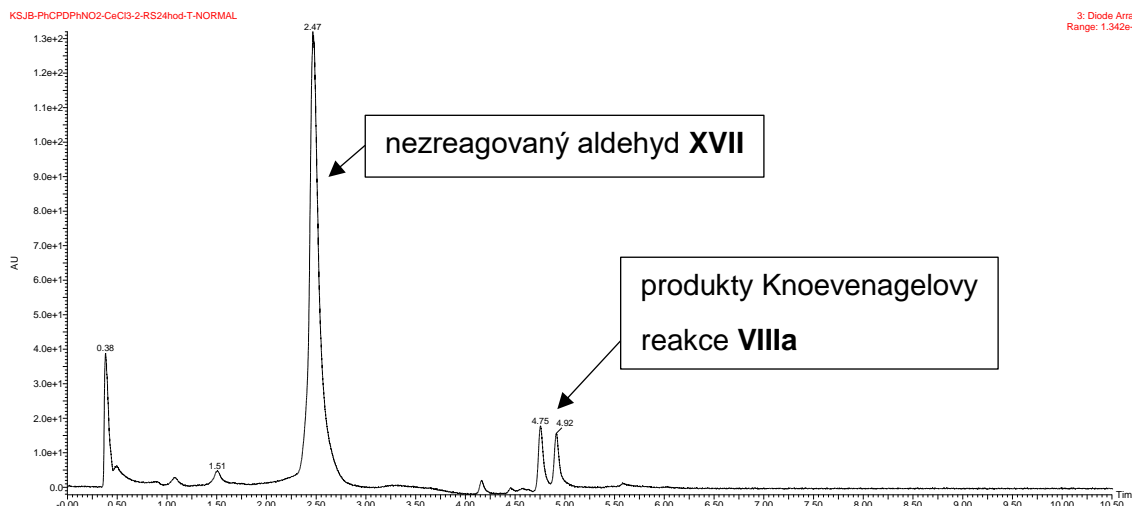
Obr. X: Chromatografický záznam reakční směsi katalyzované silikagelem

Reakce katalyzovaná $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (inspirace postupem dle literatury⁶) probíhala i za laboratorní teploty. Provedením reakce za zvýšené teploty ($60\text{ }^\circ\text{C}$) se zkoušel změnit poměr vznikajících geometrických izomerů ve prospěch jednoho. Tento pokus se nezdařil a pozorované poměry byly na základě HPLC téměř identické.

Při použití BF_3 (inspirace postupem dle literatury⁸⁶) docházelo ke konverzi výchozí C-kyseliny **VIIa** po 24 hodinách a na základě LC/MS vznikaly geometrické izomery v poměru 1:2,6.

Provedením reakce za katalýzy TsOH (inspirace postupem dle literatury⁷³) docházelo pouze k částečné konverzi výchozí C-kyseliny **VIIa** a to i po 4 dnech za použití nadbytku aldehydu **XVII** a refluxování reakční směsi. Pozorovaný poměr vzniklých geometrických izomerů v nedoreagované reakční směsi byl 1:2.

Jako další činidlo ke katalýze Knoevenagelovy kondenzace se zkoušel uplatnit CeCl_3 (inspirace postupem dle literatury⁷⁵). Při provedení reakce při laboratorní teplotě převládaly v reakční směsi výchozí látky. Konverze výchozí C-kyseliny **VIIa** se dosáhlo za použití 3 ekvivalentů výchozího aldehydu **XVII** a provedením reakce za zvýšené teploty (reakční čas 24 hodin). Chromatografický záznam reakční směsi je uveden na **Obrázku XI**. Je z něj patrné, že oba geometrické izomery vznikají v téměř identickém poměru.



Obř. XI: Chromatografický záznam reakční směsi katalyzované CeCl_3

Jako následující katalyzátor se pokusilo uplatnit činidlo EDDA (inspirace postupem dle literatury⁸⁹). Provedením reakce na našem substrátu **VIIa** se podařilo dosáhnout úplné konverze výchozí C-kyseliny **VIIa** po 24 hodinách. V reakční směsi převládal jeden z geometrických izomer nad druhým v poměru 1:3, což byl nejlepší výsledek do té doby. Tyto podmínky se proto znova reprodukovaly ve větším měřítku. Kontrolou průběhu reakce po 24 hodinách bylo zjištěno, že nedošlo k úplné konverzi výchozí C-kyseliny **VIIa**. Přidání dalších 2 ekvivalentů výchozího aldehydu **XVII** a prodloužení reakčního času o dalších 24 hodin vedlo ke vzniku komplikované směsi produktů. Ani po dalším reprodukování tohoto postupu nedošlo k úplné konverzi výchozí látky **VIIa**. Nenapomohlo ani prodloužení reakčního času bez přidání dalších ekvivalentů aldehydu. Vzniklé produkty se po zpracování reakční směsi nepodařilo oddělit pomocí semipreparativní kapalinové chromatografie.

Jako poslední bylo testováno použití báze jako vhodného katalyzátoru Knoevenagelovy kondenzace. Konkrétně se zkoušel uplatnit piperidin, který jak bylo zmíněno v **Teoretické části** práce se k těmto účelům běžně používá. Přidáním katalytického množství piperidinu do reakční směsi docházelo k okamžité reakci výchozí C-kyseliny **VIIa** na produkt s hmotou 429, což neodpovídalo požadovaným geometrickým izomerům. Vzniklý produkt nebyl dále identifikován z časových důvodů.

Jako modelový alifatický aldehyd byl pro studium Knoevenagelovy kondenzace vybrán aldehyd **XVIII**.

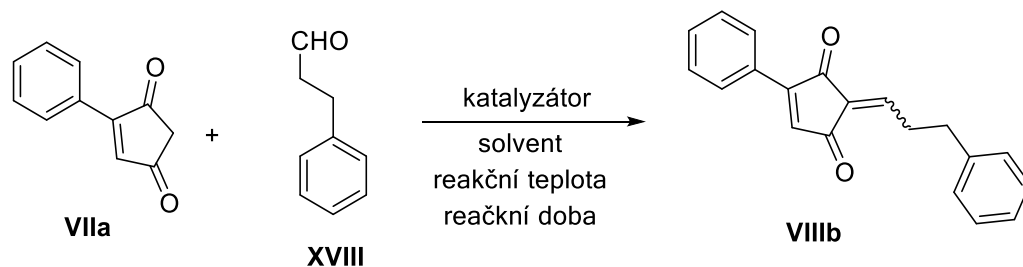


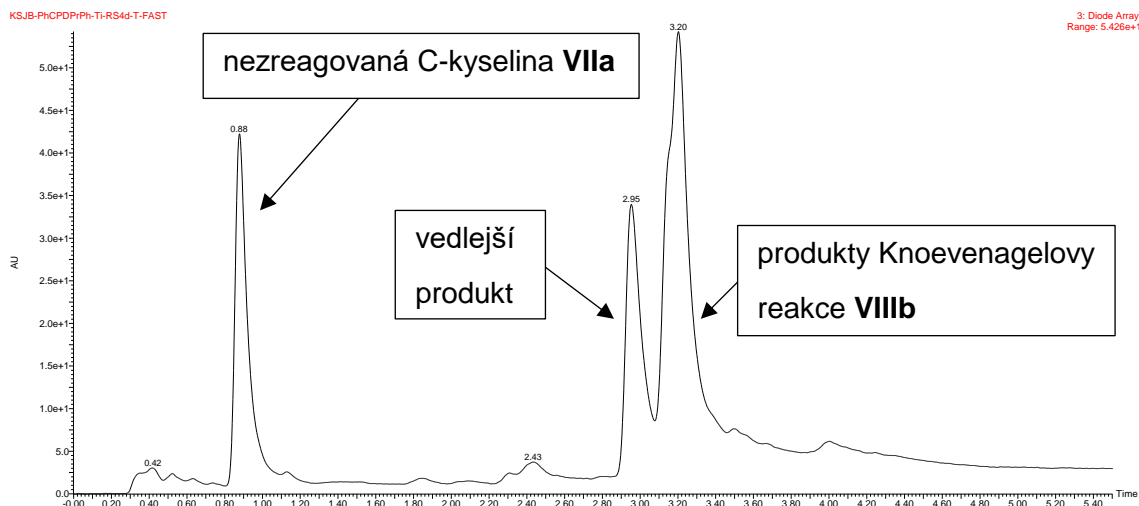
Schéma XXV: Obecné schéma modelové Knoevenagelovy reakce s aldehydem XVIII

Reakce byla zkoušena za použití všech dříve zkoušených katalyzátorů až na piperidin. Podmínky provedení jsou více specifikovány v **Tabulce XV**.

Tab. XV: Testované podmínky Knoevenagelovy kondenzace s alifatickým aldehydem XVIII

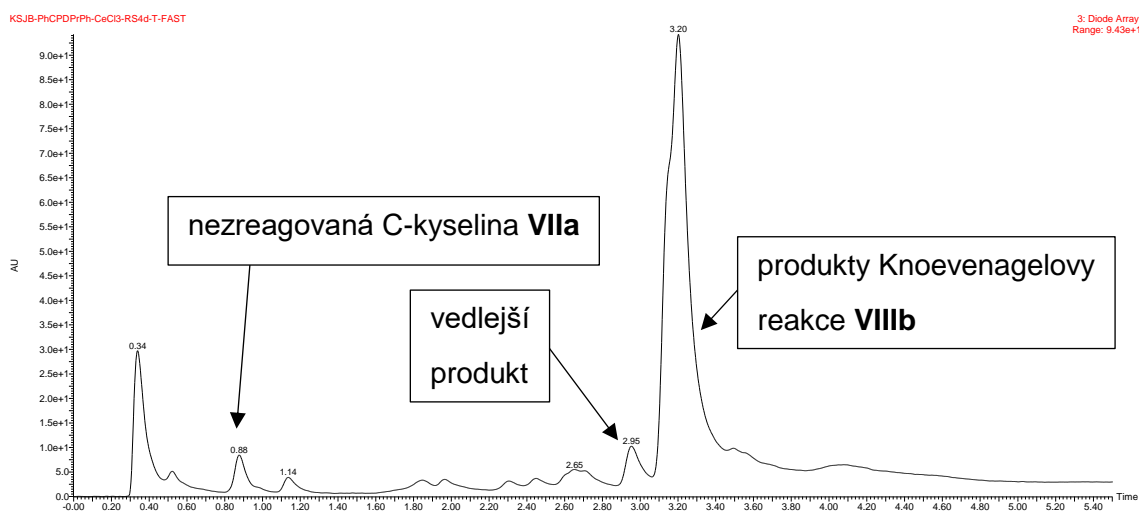
aldehyd XVIII (ekv.)	katalyzátor	solvent	reakční teplota (°C)	reakční doba	konverze látky VIIa	poměr produktů
3	SiO ₂	MeCN	80	96	neúplná	-
3	Ti(O <i>i</i> -Pr) ₄	THF	60	96	neúplná	-
5	BF ₃ ·Et ₂ O	DCM	reflux	96	neúplná	-
3	TsOH	DCM	reflux	96	neúplná	-
3	CeCl ₃ , NaI	MeCN	80	96	neúplná	-
0,95	EDDA	MeOH/DCM	50	24	neúplná	-

Jak je z **Tabulky XI** patrné ve většině případů se nepodařilo docílit úplné konverze výchozí C-kyseliny VIIa ani dlouhodobým zahříváním reakční směsi. Jako příklad je zde uveden chromatografický záznam reakce katalyzované pomocí Ti(O*i*-Pr)₄. Kromě případu, kdy se ke katalýze reakce využil CeCl₃, vypadaly ostatní chromatogramy obdobně. Uvedený chromatogram dále demonstruje, proč nebylo možné určit poměr vzniklých geometrických izomerů (jejich retenční časy se lišily minimálně).



Obr. XII: Chromatografický záznam reakční směsi katalyzované $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$

Na **Obrázku XIII** je uveden chromatografický záznam reakční směsi po 96 hodinách, kdy byla reakce katalyzována pomocí CeCl_3 , kde se podařilo docílit nejlepší konverze výchozí C-kyseliny **VIIa** oproti ostatním metodám. Reakční směs se z časových důvodů nestihla dále zpracovat.



Obr. XIII: Chromatografický záznam reakční směsi katalyzované CeCl_3

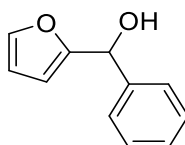
4. Experimentální část

Všechny používané výchozí látky a další chemikálie jsou komerčně dostupné a byly použity bez dalšího čištění v kvalitě deklarované výrobcem. Kontrola průběhu prováděných reakcí se sledovala pomocí TLC na hliníkových destičkách DC-Kieselgel 60 F₂₅₄ od firmy Merck. Mobilní fáze jsou uvedeny v objemových poměrech použitých rozpouštědel. Vizualizace TLC byla realizována pomocí UV záření ($\lambda = 254 \text{ nm}$) u UV aktivních látek. U UV neaktivních látek byl k vizualizaci TLC použit etanolický roztok kyseliny fosfomolybdenové. LC/MS analýzy byly měřeny pomocí UHPLC-MS systému složeného z UHPLC chromatografu Accela s PDA detektorem a trojitým kvadrupolovým hmotnostním spektrometrem TSQ Quantum Access (Thermo Scientific, CA, USA). HRMS analýzy byly změřeny pomocí LC/MS, skládajícího se z UHPLC chromatografu s ESI iontovým zdrojem a orbitrap hmotnostního analyzátoru (Thermo Scientific, MA, USA). ¹H a ¹³C NMR spektra byly měřeny v CDCl₃-d při pokojové teplotě pomocí NMR spektrometru JEOL ECA 400II. ¹H NMR spektra se měřily při frekvenci 400 MHz a ¹³C NMR spektra při frekvenci 100 MHz. Chemické posuny jsou kalibrovány na signál reziduálního rozpouštědla (CDCl₃: 7,27 ppm, 77,00 ppm) a dále jsou uvedeny v ppm měřítku. Teploty tání byly měřeny na Boetiově bloku bez korigování. Purifikace vzorků pomocí semipreparativní chromatografie byla prováděna na preparativním HPLC firmy Agilent za použití C18 reverzní fáze, konkrétně sloupec 19x150 mm; 5 μm částic. Použité mobilní fáze jsou uvedeny u látek, u kterých se toto čištění uplatnilo. Průtok mobilní fáze v systému byl vždy 15 ml/min.

4.1. Obecné postupy přípravy výchozích látek

V této části textu jsou detailně popsány protokoly, které se uplatnily při přípravě výchozích látek.

Furan-2-yl(fenyl)methanol (Ib)



Modifikovaný postup dle literatury⁷⁹. K hořčíku (24 mmol; 0,58 g) se za inertních podmínek (Ar) přidalo 100 ml bezvodého Et₂O spolu s jedním krystalkem I₂. Reakční

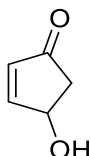
směs se nechala 15 min míchat při laboratorní teplotě a následně se přidal po kapkách brombenzen (24 mmol; 2,51 ml). Reakční směs se nechala dalších 60 min míchat při laboratorní teplotě. Poté se přidal po kapkách furfural (20 mmol; 1,66 ml). Reakce se monitorovala pomocí TLC – MF: 85:15/hexan/EtOAc, vizualizace pomocí UV. Po ukončení reakce se přidala H₂O (100 ml) a HCl (2 M). Vzniklé fáze se oddělily a následně se vodná fáze extrahovala 3x 50 ml Et₂O. Spojené organické extrakty se promyly 1x 100 ml solanky a dusušily se pomocí bezvodého MgSO₄. Organické rozpouštědlo se odstranilo pomocí RVO. Získaný odparek se destiloval za sníženého tlaku (tlak 2,8 torr; teplota lázně 140 °C). Výtěžek 1,68 g; 48 %; žlutý olej. Získaná NMR data porovnána s literaturou⁹⁴.

C₁₁H₁₀O₂ (M = 174,20 g/mol)

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 7.31-7.46 (m, 6H), 6.33 (dd, J = 3.2, 1.8 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 2.61 (s, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, CHLOROFORM-D) δ 155.91, 142.48, 140.77, 128.40, 128.00, 126.55, 110.17, 107.38, 70.05.

4-Hydroxycyklopent-2-en-1-on (II)



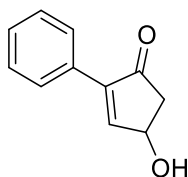
Dle literatury⁹¹ se výchozí furfurylalkohol **1a** (338,1 mmol; 29,4 ml) rozpustil ve 2 l vody, která se před použitím odplynila a poté se přidal KH₂PO₄ (62 mmol; 8,44 g) a následně se reakční směs pod zpětným chladičem a inertní N₂ atmosférou přivedla k varu a refluxovala se 48 hodin. Po ukončení reakce se reakční směs promyla 2x 200 ml EtOAc a vodná fáze se zahustila zhruba na 1/20 původního objemu. Zahuštěná vodná fáze se extrahovala 5x 100 ml EtOAc. Spojené organické extrakty se promyly 1x 200 ml solanky, dosušily pomocí bezvodého MgSO₄ a zahustily do sucha pomocí RVO. Odparek se destiloval za sníženého tlaku (tlak 2,3 torr; teplota lázně 120 °C). Výtěžek 8,29 g; 25 %; žlutooranžový olej. Získaná NMR data porovnána s literaturou⁹¹.

C₅H₆O₂ (M = 98,10 g/mol)

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 7.57 (dd, J = 5.5, 2.3 Hz, 1H), 6.19 (dd, J = 5.7, 1.1 Hz, 1H), 5.00-5.03 (m, 1H), 3.12 (s, 1H), 2.74 (dd, J = 18.8, 6.0 Hz, 1H), 2.25 (dd, J = 18.5, 2.1 Hz, 1H).

^{13}C NMR (101 MHz, CHLOROFORM-D) δ 207.19, 163.77, 134.88, 70.23, 44.19.

4-Hydroxy-2-fenylcyklopent-2-en-1-on (VIa)



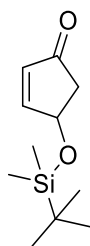
Modifikovaný postup dle literatury⁹². Výchozí látka **1b** (28,7 mmol; 5 g) a ZnCl_2 (114,8 mmol; 15,65 g) v 95 ml dioxanu a 63 ml H_2O se pod zpětným chladičem a za stálého míchání refluxovala po dobu 48 hodin pod inertní N_2 atmosférou (kontrola pomocí TLC – MF: 85:15/hexan:EtOAc). Po úplné konverzi výchozí látky se reakční směs při laboratorní teplotě okyselila 1M HCl na pH = 1. Vodná fáze se extrahovala 3x 50 ml EtOAc. Spojené organické extrakty se promyly 1x 100 ml H_2O x 1x 100 ml solankou. K dosušení se použil bezvodý MgSO_4 a následně se provedlo odstranění rozpouštědla pomocí RVO. Získán produkt ve výtěžku 99 % (4,97 g), černý olej. Získaná NMR data porovnána s literaturou⁶⁸.

$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_2$ (M = 174,20 g/mol)

^1H -NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 7.69 (td, J = 3.9, 2.1 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.33-7.42 (m, 3H), 5.04-5.07 (m, 1H), 2.99 (dd, J = 18.5, 6.2 Hz, 1H), 2.50 (dd, J = 18.8, 2.3 Hz, 1H), 2.20 (s, 1H).

^{13}C -NMR (101 MHz, CHLOROFORM-D) δ 204.10, 156.31, 144.27, 130.37, 129.14, 128.52, 127.54, 67.83, 45.92.

4-[(Terc-butyldimethylsilyl)oxy]cyklopent-2-en-1-on (III)



Výchozí látka **II** (0,051 mol; 5 g) se za inertních podmínek (Ar) rozpustila v bezvodém DCM (115 ml). Vzniklý roztok se ochladil na 0 °C a poté se přidal za stálého míchání v uvedeném pořadí DMAP (0,005 mol; 621mg), TEA (0,104 mol; 14,47 ml), TBDMSCl (0,063 mol; 9,47 g). Reakční směs se chladila ještě dalších 10 min, než se nechala vytemperovat na laboratorní teplotu. Po 3 hodinách míchání při laboratorní teplotě se reakce ukončila (kontrola konverze výchozí látky pomocí TLC – MF: 50% hexan/EtOAc, vizualizace kyselinou fosfomolybdenovou). Reakční směs se promyla 1x 130 ml H_2O a

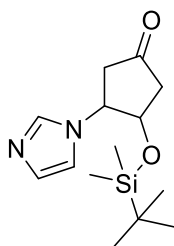
vodná fáze se extrahovala 1x 50ml DCM. Spojené organické extrakty se promyly nasyceným roztokem NaHCO₃ (1x 50 ml a 1x 25 ml) a poté 1x 15 ml 1M roztokem kyseliny citronové a na závěr 1x 50 ml H₂O a 1x 80 ml solankou. Organická fáze se dosušila pomocí bezvodého MgSO₄ a provedlo se odpaření rozpouštědla pomocí RVO. Získaný odparek se destiloval za sníženého tlaku (tlak 2,3 torr; teplota lázně 120 °C). Výtěžek 9,2 g; 85 %; bezbarvý olej. Porovnáno s literaturou. Za tlaku 2,3 torr a teplotou lázně 80–100 °C destiloval silanol. Získaná NMR data porovnána s literaturou⁹¹.

C₁₁H₂₀O₂Si (M = 212,36 g/mol)

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 7.44 (dd, J = 5.5, 2.3 Hz, 1H), 6.17 (dd, J = 5.7, 1.1 Hz, 1H), 4.96-4.99 (m, 1H), 2.70 (dd, J = 18.3, 6.0 Hz, 1H), 2.24 (dd, J = 17.9, 2.3 Hz, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.13 (s, 3H), 0.12 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CHLOROFORM-D) δ 206.47, 163.82, 134.43, 70.84, 44.94, 25.71, 18.07, -4.73.

3-[(Terc-butyl dimethylsilyl)oxy]-4-(1H-imidazol-1-yl)cyklopentan-1-on (XIV)



Reakce provedena dle modifikovaného postupu⁹⁷. Výchozí látka **II** (6,3 mmol; 0,62 g) se rozpustila v bezvodém DCM (6,3 ml). Vzniklý roztok se ochladí na 0 °C a poté se přidal za stálého míchání v uvedeném pořadí imidazol (18,8 mmol; 1,3 g), TBDMSCI (6,59 mmol; 1 g) a nakonec DMAP (0,63 mmol; 0,08 g). Reakce se nechala běžet za stálého chlazení 2 hodiny, než se ukončila (kontrola konverze výchozí látky pomocí TLC – MF: 50% hexan/EtOAc, vizualizace kyselinou fosfomolybdenovou). Ukončení se provedlo přidáním 10 ml nasyceného roztoku NH₄Cl do reakční směsi a vzniklé fáze se oddělily. Vodná fáze se extrahovala 3x 10 ml DCM. Spojené organické extrakty se promyly 1x 20 ml solanky a dosušily se pomocí bezvodého MgSO₄. Rozpouštědlo se odstranilo pomocí RVO. Výtěžek surové směsi 1,52 g; 86 %; oranžovohnědá pevná látka. Predominující racemická směs jednoho z diastereoizomerů se získala izolací pomocí semipreparativní HPLC s acetonitrilem jako mobilní fází a 0,1% octanem amonným v H₂O jako puřrem. Přesné složení mobilní fáze popisuje **Tabulka XVI**.

Tab. XVI: Složení mobilní fáze v závislosti na čase při čištění produktu **XIV**

čas (min)	MeCN (%)	H ₂ O (%)
0	45	55
9	70	30
9,2	80	20

Retenční čas jimaného produktu byl 7,652 min. Výtěžek po chromatografii 20 %; bílá pevná látka.

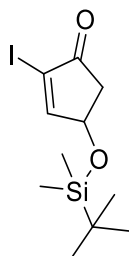
C₁₄H₂₄N₂O₂Si (M = 280,44 g/mol)

HRMS (ESI, *m/z*), vypočtené pro [M+H]⁺ 281,1680; naměřené 281,1679

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 7.54 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.52 (q, J = 8.1 Hz, 1H), 4.35 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 2.94 (dd, J = 18.5, 8.0 Hz, 1H), 2.68 (dd, J = 18.8, 6.9 Hz, 1H), 2.59 (dd, J = 18.5, 9.4 Hz, 1H), 2.31 (dd, J = 18.5, 8.0 Hz, 1H), 0.79 (s, 9H), -0.09 (s, 3H), -0.15 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CHLOROFORM-D) δ 209.07, 136.25, 130.16, 116.32, 75.00, 61.73, 46.65, 42.82, 25.42, 17.70, -5.27, -5.5.

4-[(Terc-butyldimethylsilyl)oxy]-2-jodyklopent-2-en-1-on (IVa)



Reakce provedena dle modifikovaného postupu¹⁰⁵. Výchozí látka **III** (4,7 mmol; 1 g) se za inertních podmínek (Ar) rozpustila ve 3 ml Py/CCl₄ (3:2) a vzniklý roztok se ochladil na 0 °C. Za stálého míchání se přidal po kapkách roztok I₂ během 10 min, který se připravil rozpuštěním I₂ (8,5 mmol; 2,15 g) v 7,5 ml Py/CCl₄ (3:2). Po přidání činidla se reakční směs chladila ještě dalších 10 min, než se nechala vytemperovat na laboratorní teplotu. Reakční směs se zpracovala po 1 hodině (kontrola konverze výchozí látky pomocí TLC – MF: 90:10/hexan:EtOAc, vizualizace pomocí UV). Zpracování se provedlo přidáním 55 ml Et₂O do reakční směsi a následným promytím 1x 30 ml H₂O, 2x 45 ml 1M HCl, 1x 30 ml H₂O, 2x 30 ml 20% roztoku Na₂S₂O₃ a na závěr 1x15 ml solanky. Etherová fáze se dosušila pomocí bezvodého MgSO₄ a rozpouštědlo

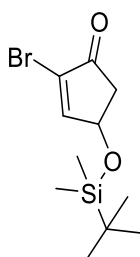
se odpařilo pomocí RVO. Výtěžek 1,57 g; 99 %; žlutá pevná látka. Získaná NMR data porovnána s literaturou¹⁰⁵.

C₁₁H₁₉O₂Si (M = 338,26 g/mol)

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 7.79 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.95 (td, J = 4.1, 2.0 Hz, 1H), 2.86 (dd, J = 18.1, 6.2 Hz, 1H), 2.34 (dd, J = 18.3, 2.3 Hz, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.13 (s, 3H), 0.12 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CHLOROFORM-D) δ 200.19, 169.11, 104.89, 72.10, 42.35, 25.67, 18.04, -4.75, -4.78.

4-[(Terc-butyldimethylsilyl)oxy]-2-bromcyklopent-2-en-1-on (IVb)



Dle modifikovaného postupu¹⁰⁴. Výchozí látka **III** (2,94 mmol; 625 mg) se za inertních podmínek (Ar) rozpustila v 30 ml bezvodého DCM a za stálého míchání se do reakční směsi přidal po kapkách brom (3,2 mmol; 165 μl). Kontrola konverze výchozí látky se provedla po 5 min pomocí TLC – MF: 90:10/hexan:EtOAc, vizualizace pomocí UV. Po zreagování veškeré výchozí látky se přidal TEA (4,41 mmol; 614 μl) a reakční směs se následně promyla 1x 12 ml H₂O, 1x 12 ml solanky. Dосуšení organické fáze se provedlo pomocí MgSO₄. Rozpouštědlo se odstranilo pomocí RVO. Výtěžek 0,82 g; 96 %; červenohnědý olej. Získaná NMR data porovnána s literaturou¹⁰⁴.

C₁₁H₁₉BrO₂Si (M = 291,26 g/mol)

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 7.54 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.91-4.93 (m, 1H), 2.86 (dd, J = 18.3, 6.0 Hz, 1H), 2.36 (dd, J = 18.3, 2.3 Hz, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.11 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CHLOROFORM-D) δ 198.15, 161.13, 127.62, 69.47, 43.66, 25.63, 17.99, -4.79, -4.82.

4.2. Obecné postupy přípravy cílových derivátů za použití Suzuki coupling

V této část budou nejprve popsány obecné postupy, které se uplatnily při přípravě cílových derivátů za použití Suzuki coupling. Následně je uvedený přehled konkrétních sloučenin, které byly těmito postupy připraveny a dosažené výtěžky. **Obecné postupy A a B** se liší pouze použitým výchozím halogenderivátem. V **Obecném postupu C** je popsáno použití Pd/C jako katalyzátoru.

Obecný postup A pro Suzuki coupling

Výchozí látka **IVa** (0,739 mmol; 250 mg) se rozpustila ve 4 ml směsi rozpouštědel (dioxan:H₂O/4:1). Následně se přidal 1,1 ekvivalent (0,813 mmol) příslušné boronové kyseliny, případně esteru boronové kyseliny. Poté se přidal 1 mol.% katalyzátoru XPhos Pd G2 (5,81 mg) a jako poslední 2 ekvivalenty K₃PO₄ (1,478 mmol; 313,74 mg). Reakční směs se probublala argonem a poté se zahřívala na 90 °C za stálého míchání do úplné konverze výchozího halogenidu (kontrola pomocí TLC – MF: 90:10/hexan:EtOAc, vizualizace pomocí UV). Po zreagování veškeré výchozí látky se reakční směs zakoncentrovala na RVO a přečistil pomocí kolonové chromatografie. Chromatografie byla provedena zvyšováním gradientu. Nejprve byl jako MF použit hexan a polarita se postupně zvyšovala přidáváním EtOAc. Výsledná mobilní fáze pak byla hexan:EtOAc (90:10).

Obecný postup B pro Suzuki coupling

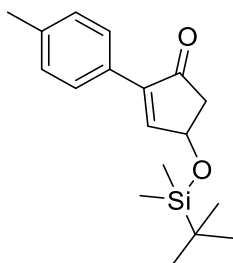
Výchozí látka **IVb** (0,858 mmol; 250 mg) se rozpustila ve 4 ml směsi rozpouštědel (dioxan:H₂O/4:1). Následně se přidal 1,1 ekvivalent (0,944 mmol) příslušné boronové kyseliny, případně esteru boronové kyseliny. Poté se přidal 1 mol.% katalyzátoru XPhos Pd G2 (6,75 mg) a jako poslední 2 ekvivalenty K₃PO₄ (1,716 mmol; 364,26 mg). Reakční směs se probublala argonem a poté se zahřívala na 90 °C za stálého míchání do úplné konverze výchozího halogenidu (kontrola pomocí TLC – MF: 90:10/hexan:EtOAc, vizualizace pomocí UV). Po zreagování veškeré výchozí látky se reakční směs zakoncentrovala na RVO a přečistil pomocí kolonové chromatografie. Chromatografie byla provedena zvyšováním gradientu. Nejprve byl jako

MF použit hexan a polarita se postupně zvyšovala přidáváním EtOAc. Výsledná mobilní fáze pak byla hexan:EtOAc (90:10).

Obecný postup C pro Suzuki coupling

K příslušnému množství 10% Pd/C (5 mol. %; 19,69 mg) se přidaly 2 ml směsi rozpouštědel (dioxan:H₂O/4:1). Následně se přidala výchozí látka **IVa** (0,37 mmol; 125 mg); 1,1 ekvivalent (0,406 mmol) příslušné boronové kyseliny, případně esteru boronové kyseliny. Jako poslední se přidaly 2 ekvivalenty K₃PO₄ (0,74 mmol; 157,08 mg). Reakční směs se probublala argonem a poté se zahřívala na 90 °C za stálého míchání do úplné konverze výchozího halogenidu (kontrola pomocí TLC – MF: 90:10/hexan:EtOAc, vizualizace pomocí UV). Po zreagování veškeré výchozí látky se reakční směs zfiltravala přes mikrofiltr a filtrát se zakoncentroval na RVO a přečistil pomocí kolonové chromatografie. Chromatografie byla provedena zvyšováním gradientu. Nejprve byl jako MF použit hexan a polarita se postupně zvyšovala přidáváním EtOAc. Výsledná mobilní fáze pak byla hexan:EtOAc (90:10).

4-[(Terc-butyldimethylsilyl)oxy]-2-(p-tolyl)cyklopent-2-en-1-on (Vb)



Při použití **Obecného postupu A** byla použita 97% p-tolylboronová kyselina (113,95 mg). Výtěžek reakce po chromatografii 154 mg; 69 %; bíložlutá pevná látka.

Při použití **Obecného postupu B** byla použita 97% p-tolylboronová kyselina (132,32 mg). Výtěžek reakce po chromatografii 234 mg; 90 %; bíložlutá pevná látka.

Při použití **Obecného postupu C** byla použita 97% p-tolylboronová kyselina (56, 91 mg). Výtěžek reakce po chromatografii 66 mg; 59 % bíložlutá pevná látka.

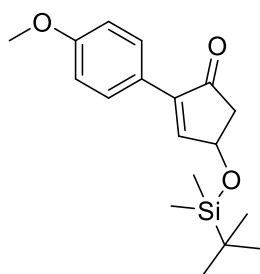
C₁₈H₂₆O₂Si (M = 302,49 g/mol)

HRMS (ESI, *m/z*), vypočtené pro [M+H]⁺ 303,1775; naměřené 303,1776;

^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 7.61 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 5.00 (td, J = 4.4, 1.8 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 18.3, 6.0 Hz, 1H), 2.48 (dd, J = 18.3, 2.3 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.17 (s, 3H), 0.15 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CHLOROFORM-D) δ 204.22, 156.50, 143.40, 138.90, 129.14, 127.79, 127.41, 68.32, 46.67, 25.79, 21.33, 18.14, -4.64.

4-[(Terc-butyldimethylsilyl)oxy]-2-(4-methoxyfenyl)cyklopent-2-en-1-on (Vc)



Při použití **Obecného postupu A** byla použita 95% p-methoxyfenylboronová kyselina (130,1 mg). Výtěžek reakce po chromatografii 144 mg; 61 %; bíložlutá pevná látka.

Při použití **Obecného postupu B** byla použita 95% p-methoxyfenylboronová (151 mg). Výtěžek reakce po chromatografii 180 mg; 66 %; bíložlutá pevná látka.

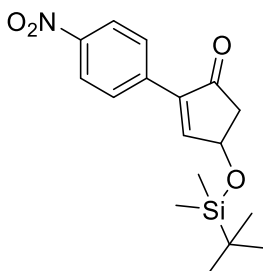
$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Si}$ (M = 318,49 g/mol)

HRMS (ESI, m/z), vypočtené pro $[\text{M}+\text{H}]^+$ 319,1724; naměřené 319,1727;

^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 7.69 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.97-5.00 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.91 (dd, J = 18.3, 6.0 Hz, 1H), 2.47 (dd, J = 18.3, 2.3 Hz, 1H), 0.93 (s, 9H), 0.16 (s, 3H), 0.15 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CHLOROFORM-D) δ 204.37, 160.10, 155.42, 142.80, 128.85, 123.20, 113.83, 68.26, 55.23, 46.67, 25.78, 18.12, -4.64.

4-[(Terc-butyldimethylsilyl)oxy]-2-(4-nitrofenyl)cyklopent-2-en-1-on (Vd)



Při použití **Obecného postupu A** byla použita 95% p-nitrofenylboronová kyselina (143 mg). Výtěžek reakce po chromatografii 173 mg; 70 %; bíložlutá pevná látka.

Při použití **Obecného postupu B** byla použita 95% p-nitrofenylboronová kyselina (166 mg). Výtěžek reakce po chromatografii 192 mg; 67 %; bíložlutá pevná látka.

Při použití **Obecného postupu C** byla použita 95% p-nitrofenylboronová kyselina (71 mg). Výtěžek reakce po chromatografii 83 mg; 67 % bíložlutá pevná látka.

Látka byla už dříve připravena podle postupu publikovaného v literatuře⁶⁸, ale nejsou uvedeny charakterizační data a nebylo proto možné provést srovnání.

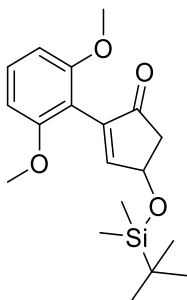
C₁₇H₂₃NO₄Si (M = 333,46 g/mol)

HRMS (ESI, *m/z*), vypočtené pro [M-H]⁻ 332,1313; naměřené 332,1313;

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 8.24 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.04-5.07 (m, 1H), 2.98 (dd, J = 18.3, 6.0 Hz, 1H), 2.53 (dd, J = 18.3, 2.3 Hz, 1H), 0.94 (s, 9H), 0.18 (s, 3H), 0.17 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CHLOROFORM-D) δ 203.06, 160.10, 147.83, 141.50, 136.93, 128.39, 123.66, 68.25, 46.50, 25.74, 18.12, -4.67.

4-[(Terc-butyl dimethylsilyl)oxy]-2-(2,6-dimethoxyfenyl)cyklopent-2-en-1-on (Ve)



Při použití **Obecného postupu A** byla použita 97% 2,6-dimethoxyfenylboronová kyselina (153 mg). Výtěžek reakce po chromatografii 216 mg; 84 %; bíložlutá pevná látka.

Při použití **Obecného postupu B** byla použita 97% 2,6-dimethoxyfenylboronová kyselina (177 mg). Výtěžek reakce po chromatografii 230 mg; 77 %; bíložlutá pevná látka.

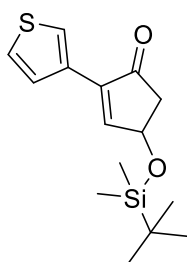
C₁₉H₂₈O₄Si (M = 348,51 g/mol)

HRMS (ESI, m/z), vypočtené pro $[M+H]^+$ 349,1830; naměřené 349,1827;

^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 7.40 (d, 1H), 7.28-7.30 (m, 1H), 6.61 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.10-5.13 (m, 1H), 3.78 (s, 6H), 2.89 (dd, $J = 17.9, 6.0$ Hz, 1H), 2.48 (dd, $J = 17.6, 2.5$ Hz, 1H), 0.96 (s, 9H), 0.19 (s, 3H), 0.18 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CHLOROFORM-D) δ 203.83, 161.37, 158.15, 139.78, 129.91, 109.24, 104.05, 69.52, 55.87, 45.49, 25.81, 18.15, -4.54, -4.56.

4-[(Terc-butyldimethylsilyl)oxy]-2-(thiofen-3-yl)cyklopent-2-en-1-on (Vf)



Při použití **Obecného postupu A** byla použita 95% 3-thienylboronová kyselina (110 mg). Výtěžek reakce po chromatografii 183 mg; 84 %; bíložlutá pevná látka.

Při použití **Obecného postupu B** byla použita 95% 3-thienylboronová kyselina (127 mg). Výtěžek reakce po chromatografii 207 mg; 82 %; bíložlutá pevná látka.

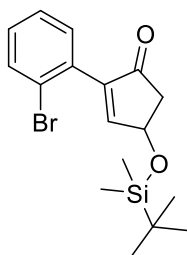
C₁₅H₂₂O₂SSi (M = 294,48 g/mol)

HRMS (ESI, m/z), vypočtené pro $[M+H]^+$ 295,1183; naměřené 295,1184;

^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 8.11 (dd, $J = 2.7, 0.9$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 5.0, 1.4$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 5.3, 3.0$ Hz, 1H), 5.01-5.03 (m, 1H), 2.90 (dd, $J = 18.3, 6.0$ Hz, 1H), 2.44 (dd, $J = 18.3, 2.3$ Hz, 1H), 0.93 (s, 9H), 0.16 (s, 3H), 0.15 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CHLOROFORM-D) δ 204.07, 154.89, 138.49, 131.10, 126.11, 125.49, 125.26, 68.58, 46.31, 25.78, 18.12, -4.64.

2-(2-Bromfenyl)-4-[(terc-butyldimethylsilyl)oxy]cyklopent-2-en-1-on (Vg)



Při použití **Obecného postupu A** byla použita 95% 2-bromfenylboronová kyselina (172 mg). Výtěžek reakce po chromatografii 60 mg; 22 %; bíložlutá pevná látka.

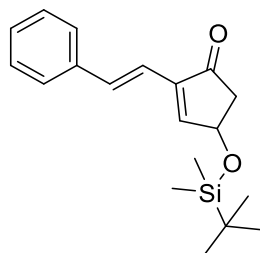
C₁₇H₂₃BrO₂Si (M = 367,36 g/mol)

HRMS (ESI, *m/z*), vypočtené pro [M+H]⁺ 367,0723; naměřené 367,0725;

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 7.61-7.63 (m, 1H), 7.55 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.25-7.35 (m, 2H), 7.17-7.22 (m, 1H), 5.09 (td, J = 4.2, 2.1 Hz, 1H), 2.93 (dd, J = 18.1, 6.2 Hz, 1H), 2.48 (dd, J = 18.3, 2.3 Hz, 1H), 0.94 (s, 9H), 0.17 (s, 3H), 0.14 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CHLOROFORM-D) δ 203.08, 161.29, 144.76, 133.08, 132.08, 130.89, 129.86, 127.15, 122.78, 68.75, 45.50, 25.75, 18.12, -4.65.

(E)-4-[(terc-butyldimethylsilyl)oxy]-2-styrylcyklopent-2-en-1-on (Vh)



Při použití **Obecného postupu A** byla použita 97% trans-2-fenylvinylboronová kyselina (124 mg). Výtěžek reakce po chromatografii 142 mg; 61 %; bíložlutá pevná látka.

Při použití **Obecného postupu B** byla použita 97% trans-2-fenylvinylboronová kyselina (144 mg). Výtěžek reakce po chromatografii 170 mg; 63 %; bíložlutá pevná látka.

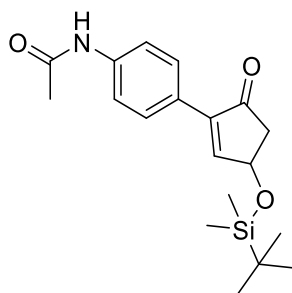
C₁₉H₂₆O₂Si (M = 314,50 g/mol)

HRMS (ESI, *m/z*), vypočtené pro [M+H]⁺ 315,1775; naměřené 315,1774;

^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 7.58 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.27-7.36 (m, 4H), 6.78 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.96-4.99 (m, 1H), 2.86 (dd, J = 18.2, 6.1 Hz, 1H), 2.41 (dd, J = 18.3, 2.3 Hz, 1H), 0.93 (s, 9H), 0.16 (s, 3H), 0.14 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CHLOROFORM-D) δ 204.53, 156.45, 141.03, 136.87, 134.79, 128.64, 128.35, 126.82, 117.36, 68.67, 46.59, 25.79, 18.13, -4.64.

2-(4-Acetamidofenyl)-4-[(terc-butyldimethylsilyl)oxy]cyklopent-2-en-1-on (Vi)



Při použití **Obecného postupu A** byl použit 97% pinakolester 4-acetamidofenylboronové kyseliny (219 mg). Z časových důvodů se požadovaný produkt nestihl izolovat.

Při použití **Obecného postupu B** byl použit 97% pinakolester 4-acetamidofenylboronové kyseliny (254 mg). Z časových důvodů se požadovaný produkt nestihl izolovat.

$\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{Si}$ ($M = 345,51$ g/mol)

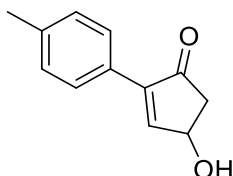
4.3. Obecný postup odchránění cílových derivátů po Suzuki coupling

V této části textu je nejprve popsán Obecný postup deprotektce podle, kterého byly deprotektovány látky **Vb-d**. Následně je uveden přehled připravených produktů s dosaženými výtěžky.

Obecný postup deprotekce

Příslušná výchozí látka **Vb-d** (100 mg) se rozpustila ve 3 ml směsi DCM/MeOH (2:1). Poté se přidal 1 ml nasyceného roztoku HCl(g) v MeOH o koncentraci 120 g/l. Po zreagování veškeré výchozí látky po 15 minutách (kontrola pomocí TLC – MF: 90:10/hexan:EtOAc, vizualizace pomocí UV) se reakční směs naředila 17 ml DCM a promyla 1x 10 ml nasyceného roztoku NaHCO₃ a 2x 10 ml H₂O. Poté se organická fáze zakoncentrovala pomocí RVO a po úplném odpaření rozpouštědla se rozpustila v 20 ml MeCN. Vzniklý roztok se promyl 3x 10 ml hexanu a znovu se provedlo zakoncentrování pomocí RVO.

4-Hydroxy-2-(p-tolyl)cyclopent-2-en-1-on (VIb)



Provedením **Obecného postupu deprotekce** se získal požadovaný produkt ve výtěžku 57 mg; 92 %; bíložlutá pevná látka.

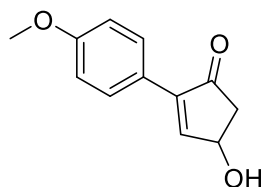
C₁₂H₁₂O₂ (M = 188,23 g/mol)

HRMS (ESI, *m/z*), vypočtené pro [M+H]⁺ 189,0910; naměřené 189,0912;

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.02-5.05 (m, 1H), 2.97 (dd, J = 18.5, 6.2 Hz, 1H), 2.49 (dd, J = 18.5, 2.3 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.16 (s, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, CHLOROFORM-D) δ 204.30, 155.46, 144.09, 139.18, 129.20, 127.51, 127.41, 67.83, 45.97, 21.30.

4-Hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)cyclopent-2-en-1-one (VIc)



Provedením **Obecného postupu deprotekce** se získal požadovaný produkt ve výtěžku 58 mg; 91 %; bíložlutá pevná látka.

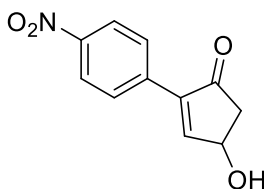
C₁₂H₁₂O₃ (M = 204,23 g/mol)

HRMS (ESI, *m/z*), vypočtené pro [M+H]⁺ 205,0859; naměřené 205,0860;

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 7.67 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.01-5.03 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.96 (dd, J = 18.5, 6.2 Hz, 1H), 2.48 (dd, J = 18.5, 2.1 Hz, 1H), 2.35 (s, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, CHLOROFORM-D) δ 204.56, 160.24, 154.46, 143.40, 128.87, 122.90, 113.91, 67.74, 55.26, 45.98.

4-Hydroxy-2-(4-nitrofenyl)cyklopent-2-en-1-on (VIId)



Provedením **Obecného postupu deprotekcce** se získal požadovaný produkt ve výtěžku 56 mg; 85 %; bíložlutá pevná látka. Získaná NMR data porovnána s literaturou⁶⁸.

C₁₁H₉NO₄ (M = 219,20 g/mol)

HRMS (ESI, *m/z*), vypočtené pro [M-H]⁻ 218,0448; naměřené 218,0455;

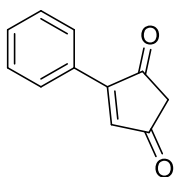
¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 8.24 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.13-5.16 (m, 1H), 3.05 (dd, J = 18.5, 6.2 Hz, 1H), 2.57 (dd, J = 18.8, 2.3 Hz, 1H), 2.15 (s, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, CHLOROFORM-D) δ 203.00, 159.02, 147.93, 142.25, 136.69, 128.43, 123.71, 67.76, 45.75.

4.4. Obecný postup oxidace cílových derivátů

V této části textu je uveden přehled připravených produktů s dosaženými výtěžky po provedení oxidace látek **Vla-d**. Pro každý produkt je popsán specifický postup podle, kterého byla provedena oxidace a i následné zpracování reakční směsi.

4-Fenylcyklopent-4-en-1,3-dion (VIIa)



Výchozí látka **Vla** (3,44 mmol; 0,6 g) se rozpustila v 30 ml DCM a následně se přidalo 10 ekvivalentů γ -MnO₂ (34,4 mmol; 2,99 g). Reakční směs se po přidání oxidačního činidla nechala míchat 1 hodinu při laboratorní teplotě (kontrola reakční směsi pomocí TLC – 50% hexan/EtOAc, vizualizace pomocí UV záření). Po zreagování veškeré výchozí látky se reakční směs naředila DCM na trojnásobek původního objemu a provedla se filtrace. Oddělený MnO₂ se ještě 3x 20 ml promyl DCM. Dichlormethanový filtrát se zahustil na RVO. Surový produkt se následně čistil pomocí kolonové chromatografie (MF – 80:20/hexan:EtOAc) nebo rekrystalizací z EtOH. Výtěžek po chromatografii 267 mg; 45 %; žlutá pevná látka. Výtěžek po rekrystalizaci 142 mg; 24 %; oranžové krystalky. Teplota tání 121–123 °C (porovnáno s literaturou 104–106 °C¹¹²). Získaná NMR data byla také porovnána s literaturou¹¹².

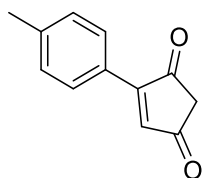
C₁₁H₈O₂ (M = 172,18 g/mol)

HRMS (ESI, *m/z*), vypočtené pro [M+H]⁺ 171,0441; naměřené 171,0436;

¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 7.88-7.91 (m, 2H), 7.45-7.53 (m, 3H), 7.37 (s, 1H), 3.10 (s, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, CHLOROFORM-D) δ 199.98, 198.98, 158.46, 142.56, 131.62, 129.14, 128.96, 128.83, 43.27.

4-(p-Tolyl)cyklopent-4-en-1,3-dion (VIIb)



Výchozí látka **Vlb** (0,244 mmol; 46 mg) se rozpustila v 2 ml DCM a následně se přidalo 10 ekvivalentů γ -MnO₂ (2,44 mmol; 212 mg). Reakční směs se po přidání oxidačního činidla nechala míchat 1 hodinu při laboratorní teplotě (kontrola reakční směsi pomocí TLC – 50% hexan/EtOAc, vizualizace pomocí UV záření). Po zreagování veškeré výchozí látky se reakční směs naředila 15 ml DCM a provedla se filtrace. Oddělený

γ -MnO₂ se ještě 3x 10 ml promyl DCM. Dichlormethanový filtrát se zahustil na RVO. Surový produkt se následně čistil pomocí semipreparativní HPLC s acetonitrilem jako mobilní fází a 0,1% octanem amonným v H₂O jako puffrem. Použitý gradient popisuje **Tabulka XVII**.

Tab. XVII: Složení mobilní fáze v závislosti na čase při čištění produktu **VIIb**

čas (min)	MeCN (%)	H ₂ O (%)
0	55	45
6	70	30
6,2	80	20

Retenční čas jímaného produktu byl 5,359 min. Výtěžek po chromatografii 10 mg; 22 %; žlutá pevná látka.

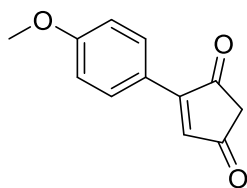
C₁₂H₁₀O₂ (M = 186,21 g/mol)

HRMS (ESI, *m/z*), vypočtené pro [M+H]⁺ 187,0754; naměřené 187,0756;

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 7.83 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.09 (s, 2H), 2.42 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CHLOROFORM-D) δ 200.25, 198.99, 158.36, 142.45, 141.63, 129.75, 129.16, 126.10, 43.37, 21.60.

4-(4-Methoxyfenyl)cyklopent-4-en-1,3-dion (VIIc)



Výchozí látka **VIIb** (0,191 mmol; 39 mg) se rozpustila v 2 ml DCM a následně se přidalo 10 ekvivalentů γ -MnO₂ (1,91 mmol; 166 mg). Reakční směs se po přidání oxidačního činidla nechala míchat 1 hodinu při laboratorní teplotě (kontrola reakční směsi pomocí TLC – 50% hexan/EtOAc, vizualizace pomocí UV záření). Po zreagování veškeré výchozí látky se reakční směs naředila 15 ml DCM a provedla se filtrace. Oddělený γ -MnO₂ se ještě 3x 10 ml promyl DCM. Dichlormethanový filtrát se zahustil na RVO. Výtěžek 36 mg; 93 %; žlutá pevná látka.

C₁₂H₁₀O₃ (M = 202,21 g/mol)

HRMS (ESI, *m/z*), vypočtené pro [M+H]⁺ 203,0703; naměřené 203,0703;

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 7.93 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.96 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.05 (s, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, CHLOROFORM-D) δ 200.63, 198.83, 162.43, 157.52, 140.14, 131.12, 121.40, 114.49, 55.41, 43.38.

5. Závěr

Hlavním cílem této diplomové práce bylo prozkoumat možnosti Knoevenagelovy kondenzace 4-arylsubstituovaných cyklopenten-1,3-dionu ve snaze připravit disubstituované deriváty CPD **VIII** a otestovat, zda tyto deriváty nevykazují antibakteriální či cytostatické účinky, případně zda se nedají využít při modifikaci povrchu elektrod.

Pro přípravu cílových látek byl navržen syntetický postup vycházející z furfurylakoholu (**Ia**). Jako problematický krok se ukázalo být zavedení TBDMS chránicí skupiny do struktury 4-hydroxycyklopentenonu **II** přestože existuje celá řada protokolů popisující provedení této reakce v literatuře. Reprodukováním těchto postupů se ve většině případů dosahovalo nízkých výtěžků. Při provedení jedné z popsanych reakcí, kde se využívalo nadbytku imidazolu bylo zjištěno, že dochází namísto vzniku požadovaného produktu **III** k tvorbě diastereizomerních racemických směsí látky **XIV** obsahující překvapivě naadovaný imidazol. Přestože se provedení reakce za těchto podmínek ukázalo jako nevhodné při přípravě chráněné látky **III**, tato reakce by mohla nalézt v budoucnu uplatnění při přípravě celé řady nových, potencionálně biologicky zajímavých, doposud nepopsaných dusíkatých derivátů obsahující cyklopentenový skelet a dále je chemicky využít. Chráněnou látku **III** se podařilo připravit až po vlastní optimalizaci podmínek ve vysokém výtěžku 85 %.

Při přípravě halogenderivátů **IVa** a **IVb** se podařilo optimalizovat popsané reakční postupy. Po této optimalizaci není nutné přistupovat k čištění produktů kolonovou chromatografií, čímž se do značné míry zjednodušil celý navržený postup.

Oba připravené halogenderiváty byly použity jako modelové substráty, na kterých se prováděla SMR **IVa** a **IVb**. Cílem bylo nahradit do té doby používaná činidla a nalézt univerzálnější podmínky, než byly dříve popsány v literatuře, což se také povedlo za použití Buchwaldova prekatalyzátoru XPhos Pd G2. Bylo zjištěno, že SMR probíhá na obou substrátech za použití tohoto katalyzátoru i při nízkém dávkování. Kromě toho bylo zjištěno, že u jodderivátu **IVa** lze reakci provádět i za katalýzy Pd/C bez nutnosti přítomnosti dalších ligandů v reakční směsi. Optimalizované podmínky se poté využily při reakcích s vybranými strukturně odlišnými deriváty boronových kyselin, aby se zjistil rozsah reakce. Tímto způsobem byla připravena celá řada nových derivátů.

Dále se podařilo nalézt vhodné podmínky, za kterých je možné jednoduše z těchto nově připravených derivátů odstranit TBDMS chránicí skupinu a jejich zpracování zahrnuje pouze extrakční čištění.

Byla testována celá řada oxidačních protokolů na modelové látce **Vla**. Z těch pak byla vybrána oxidace pomocí γ -MnO₂, která se jevila jako nejlepší z hlediska jednoduchého zpracování a také poskytovala dobré výtěžky. Ta se pak testovala na dalších derivátech obsahující odlišnou substituci. Nicméně podle prvotních výsledků se ukazuje, že tento krok nebude zdaleka tak triviální, jak se prvotně očekávalo a průběh reakce bude do značné míry ovlivněn přítomnými funkčními skupinami. V budoucnu bude možná potřeba další optimalizace tohoto kroku.

Na modelové C-kyselině **VIIa** se otestovaly prvotní pokusy provedení Knoevenagelovy kondenzace reakcemi s aldehydy **XVII** a **XVIII**. Testováním různých podmínek se snažilo dosáhnout vzniku požadovaných geometrických izomerů v takovém poměru, kde by jeden z nich vždycky převažoval, čímž by se usnadnila jejich následná separace. Nejlepšího výsledku se dosáhlo provedením reakce s aromatickým aldehydem **XVII** za katalýzy s EDDA za zvýšené teploty (1:3). Následnou separaci se nepodařilo provést. Jako problematické se zatím ukazuje provedení reakce s alifatickým aldehydem **XVIII**. Nejlepšího výsledku se dosáhlo v tomto případě provedením reakce za katalýzy CeCl₃.

Do budoucna bude potřeba navázat na tuto prvotní studii Knoevenagelovy kondenzace dalším výzkumem. V dohledné době bude také provedena příprava dalších cílových látek. Ty pak budou podrobeny detailnímu biologickému testování, které se už nestihlo v rámci této diplomové práce provést.

6. Použitá literatura

- (1) Cai, J. Y.; Hou, Y. N.; Jian, L.; Kai, M.; Yao, G. D.; Liu, W. W.; Toshihiko, H.; Itoh, K.; Tashiro, S.; Onodera, S.; Takashi, I. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* **2018**, *133*, 16.
- (2) Crabbe, P. *Prostaglandin Research*; Elsevier Science, 2012.
- (3) Ventola, C. L. *Pharmacy and Therapeutics* **2015**, *40*, 344.
- (4) Sevcikova, Z.; Pour, M.; Novak, D.; Ulrichova, J.; Vacek, J. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2014**, *14*, 322.
- (5) Noble, M.; Noble, D.; A Fletton, R. *The Journal of antibiotics* **1978**, *31*, 15.
- (6) Tichotová, L.; Matoušová, E.; Špulák, M.; Kuneš, J.; Votruba, I.; Buchta, V.; Pour, M. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2011**, *21*, 6062.
- (7) Senthil Kumar, K. J.; Hsieh, H. W.; Wang, S. Y. *International immunopharmacology* **2010**, *10*, 385.
- (8) Inayama, S.; Mamoto, K.; Shibata, T.; Hirose, T. *Journal of Medicinal Chemistry* **1976**, *19*, 433.
- (9) Koolman, J.; Röhm, K.-H.; Wirth, J.; Benda, V.; Vejražka, M. *Barevný atlas biochemie*; Grada: Praha 2012.
- (10) Roberts, S. M.; Santoro, M. G.; Sickle, E. S. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **2002**, 1735.
- (11) Fitzpatrick, F. A.; Wynalda, M. A. *The Journal of biological chemistry* **1983**, *258*, 11713.
- (12) Zámečník, M. L.; Novák, M. J. *Urology for Practice* **2016**, *17*, 217.
- (13) Swainston Harrison, T.; Plosker, G. L. *Drugs* **2007**, *67*, 109.
- (14) Rostom, A.; Dube, C.; Wells, G. A.; Tugwell, P.; Welch, V.; Jolicoeur, E.; McGowan, J.; Lanus, A. *Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers*; John Wiley & Sons, Ltd, 2002.
- (15) Moreno, J. J. *European Journal of Pharmacology* **2017**, *796*, 7.
- (16) Norrdin, R. W.; Jee, W. S.; High, W. B. *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids* **1990**, *41*, 139.
- (17) Appel, L. E.; Balena, R.; Cortese, M.; Opas, E.; Rodan, G.; Seedor, G.; Zentner, G. M. *Journal of Controlled Release* **1993**, *26*, 77.
- (18) Gil, L.; Han, Y.; Opas, E. E.; Rodan, G. A.; Ruel, R.; Seedor, J. G.; Tyler, P. C.; Young, R. N. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **1999**, *7*, 901.

- (19) O'Neil, M. J.; Royal Society of, C. *The Merck index : an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals*; Royal Society of Chemistry: Cambridge, UK, 2013.
- (20) Pantcheva, M. B.; Seibold, L. K.; Awadallah, N. S.; Kahook, M. Y. *Advances in therapy* **2011**, *28*, 707.
- (21) Takagi, Y.; Nakajima, T.; Shimazaki, A.; Kageyama, M.; Matsugi, T.; Matsumura, Y.; Gabelt, B. T.; Kaufman, P. L.; Hara, H. *Experimental eye research* **2004**, *78*, 767.
- (22) Kato, T.; Fukushima, M.; Kurozumi, S.; Noyori, R. *Cancer research* **1986**, *46*, 3538.
- (23) Eibl, G.; Wenthe, M. N.; Reber, H. A.; Hines, O. J. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **2001**, *287*, 522.
- (24) Tsubouchi, Y.; Sano, H.; Kawahito, Y.; Mukai, S.; Yamada, R.; Kohno, M.; Inoue, K.-i.; Hla, T.; Kondo, M. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **2000**, *270*, 400.
- (25) Mullally, J. E.; Moos, P. J.; Edes, K.; Fitzpatrick, F. A. *Journal of Biological Chemistry* **2001**, *276*, 30366.
- (26) Amici, C.; Palamara, A. T.; Garaci, E.; Santoro, M. G. *Antiviral Research* **1992**, *19*, 129.
- (27) Pica, F.; De Marco, A.; De Cesare, F.; Santoro, M. G. *Antiviral Research* **1993**, *20*, 193.
- (28) Rossi, A.; Elia, G.; Santoro, M. G. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **1997**, *94*, 746.
- (29) Conti, G.; Portincasa, P.; Visalli, S.; Chezzi, C. *Virus Research* **2001**, *75*, 43.
- (30) Conti, C.; Mastromarino, P.; Tomao, P.; De Marco, A.; Pica, F.; Santoro, M. *Antimicrobial agents and chemotherapy* **1996**, *40*, 367.
- (31) Rozera, C.; Carattoli, A.; De Marco, A.; Amici, C.; Giorgi, C.; Santoro, M. G. *The Journal of clinical investigation* **1996**, *97*, 1795.
- (32) Elia, G.; Polla, B.; Rossi, A.; Santoro, M. G. *European journal of biochemistry* **1999**, *264*, 736.
- (33) Pica, F.; Palamara, A. T.; Rossi, A.; De Marco, A.; Amici, C.; Santoro, M. G. *Antimicrobial agents and chemotherapy* **2000**, *44*, 200.
- (34) Fujimori, K. *PPAR research* **2012**, *2012*, 527607.
- (35) Straus, D. S.; Pascual, G.; Li, M.; Welch, J. S.; Ricote, M.; Hsiang, C.-H.; Sengchanthalangsy, L. L.; Ghosh, G.; Glass, C. K. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2000**, *97*, 4844.

- (36) Le Goff, G.; Adelin, E.; Arcile, G.; Ouazzani, J. *Tetrahedron Letters* **2017**, *58*, 2337.
- (37) Ouazzani, J.; Adelin, E.; Le Goff, G. 4-vinyl-2-cyclopenten-1-one derivatives, the production thereof, and the use of same as an antibiotic agent. U.S. Patent 9,751,826, September 5, **2017**
- (38) P. Shestak, O.; L. Novikov, V.; A. Martyyas, E.; M. Anisimov, M. *Pharmaceutical Chemistry Journal* **2009**, *43*, 498.
- (39) Shestak, O. P.; Novikov, V. L.; Prokof'eva, N. G.; Chaikina, E. L. *Pharmaceutical Chemistry Journal* **1999**, *33*, 631.
- (40) Gilardoni, G.; Clericuzio, M.; Tosi, S.; Zanoni, G.; Vidari, G. *Journal of Natural Products* **2007**, *70*, 137.
- (41) Wang, S. Y.; Lan, X. Y.; Xiao, J. H.; Yang, J. C.; Kao, Y. T.; Chang, S. T. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives* **2008**, *22*, 213.
- (42) Kumar, K. J.; Yang, H. L.; Tsai, Y. C.; Hung, P. C.; Chang, S. H.; Lo, H. W.; Shen, P. C.; Chen, S. C.; Wang, H. M.; Wang, S. Y.; Chou, C. W.; Hseu, Y. C. *Food and Chemical Toxicology* **2013**, *59*, 55.
- (43) Zelik, P.; Lukesova, A.; Cejka, J.; Budesinsky, M.; Havlicek, V.; Cegan, A.; Kopecky, J. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry* **2010**, *25*, 414.
- (44) Nolan, S. P.; Navarro, O. In *Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering*; Elsevier: 2013.
- (45) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Letters* **1979**, *20*, 3437.
- (46) Beletskaya, I. P.; Alonso, F.; Tyurin, V. *Coordination Chemistry Reviews* **2019**, *385*, 137.
- (47) Hooshmand, S. E.; Heidari, B.; Sedghi, R.; Varma, R. S. *Green Chemistry* **2019**, *21*, 381.
- (48) Martin, R.; Buchwald, S. L. *Accounts of Chemical Research* **2008**, *41*, 1461.
- (49) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.
- (50) Dolliver, D. D.; Bhattarai, B. T.; Pandey, A.; Lanier, M. L.; Bordelon, A. S.; Adhikari, S.; Dinser, J. A.; Flowers, P. F.; Wills, V. S.; Schneider, C. L.; Shaughnessy, K. H.; Moore, J. N.; Raders, S. M.; Snowden, T. S.; McKim, A. S.; Fronczek, F. R. *The Journal of Organic Chemistry* **2013**, *78*, 3676.
- (51) Saito, B.; Fu, G. C. *Journal of the American Chemical Society* **2007**, *129*, 9602.

- (52) Kingston, J. V.; Verkade, J. G. *The Journal of Organic Chemistry* **2007**, 72, 2816.
- (53) Baillie, C.; Zhang, L.; Xiao, J. *The Journal of Organic Chemistry* **2004**, 69, 7779.
- (54) Han, J.; Liu, Y.; Guo, R. *Journal of the American Chemical Society* **2009**, 131, 2060.
- (55) Hu, M. G.; An, Z.-W.; Du, W. S.; Li, J.; Gao, A. A. *Chinese Journal of Chemistry* **2007**, 25, 1183.
- (56) Lennox, A. J. J.; Lloyd-Jones, G. C. *Chemical Society Reviews* **2014**, 43, 412.
- (57) Zhu, T.; He, G.; Chang, J.; Zhao, D.; Zhu, X.; Zhu, H. *Dyes and Pigments* **2012**, 95, 679.
- (58) Molander, G. A.; Trice, S. L. J.; Kennedy, S. M.; Dreher, S. D.; Tudge, M. T. *Journal of the American Chemical Society* **2012**, 134, 11667.
- (59) Devendar, P.; Qu, R.-Y.; Kang, W.-M.; He, B.; Yang, G.-F. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **2018**, 66, 8914.
- (60) Felpin, F.-X. *The Journal of Organic Chemistry* **2005**, 70, 8575.
- (61) Wolfe, J. P.; Singer, R. A.; Yang, B. H.; Buchwald, S. L. *Journal of the American Chemical Society* **1999**, 121, 9550.
- (62) Savitha, B.; Eeda, K.; Parthasarathi, D.; Pakkath, R.; K, R.; S. Ananda Kumar, C.; Haridas, K.; Padusha, S. A.; Meleveetil, S. *Molecular Diversity* **2019**, 1.
- (63) Uenishi, J.; Beau, J. M.; Armstrong, R. W.; Kishi, Y. *Journal of the American Chemical Society* **1987**, 109, 4756.
- (64) Roush, W. R.; Moriarty, K. J.; Brown, B. B. *Tetrahedron Letters* **1990**, 31, 6509.
- (65) Gillmann, T.; Weeber, T. *Synlett* **1994**, 649.
- (66) Mu, Y. Q.; Gibbs, R. A. *Tetrahedron Letters* **1995**, 36, 5669.
- (67) S. Ruel, F.; P. Braun, M.; R. Johnson, C. *Organic Syntheses, Vol 75* **1998**, 75, 69.
- (68) Meyer, M. E.; Ferreira, E. M.; Stoltz, B. M. *Chemical Communications* **2006**, 1316.
- (69) Altemöller, M.; Podlech, J.; Fenske, D. *European Journal of Organic Chemistry* **2006**, 2006, 1678.
- (70) Burns, M. J.; Fairlamb, I. J. S.; Kapdi, A. R.; Sehnal, P.; Taylor, R. J. K. *Organic Letters* **2007**, 9, 5397.

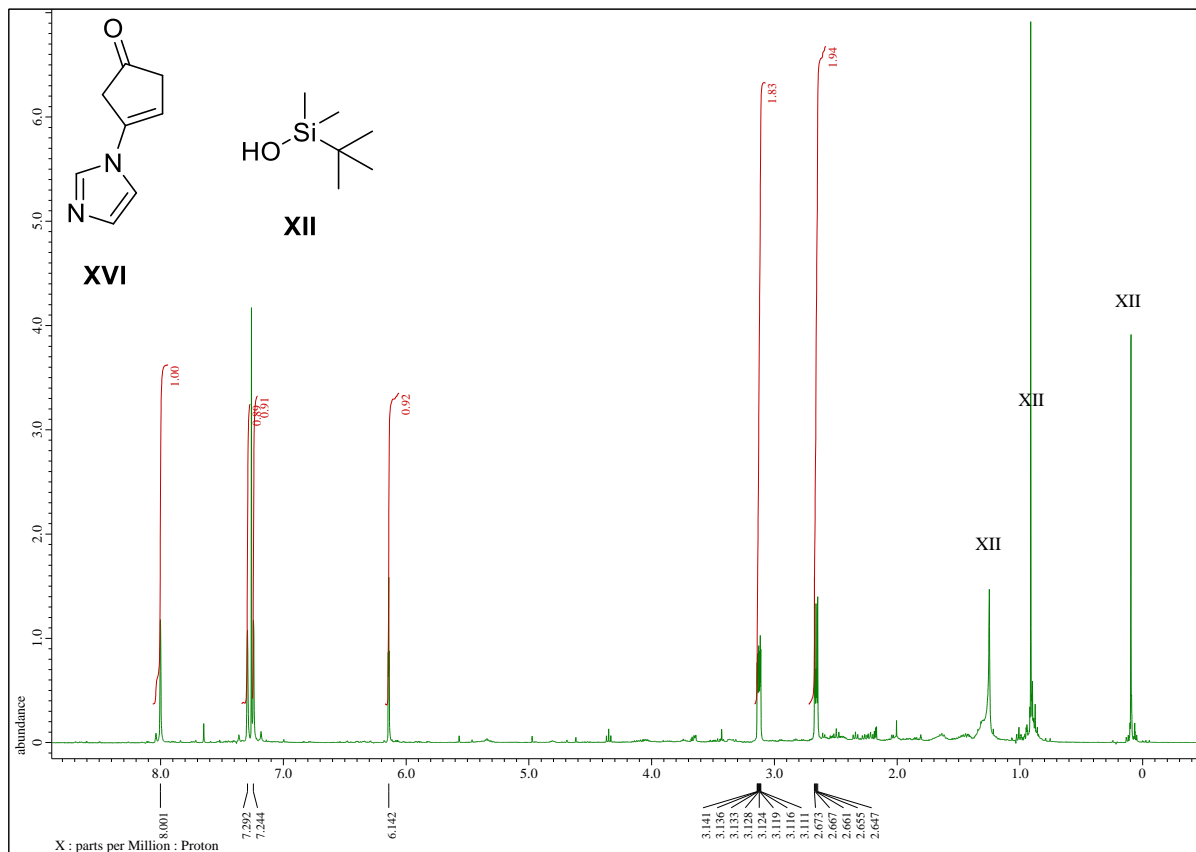
- (71) Svoboda, J.; Liška, F.; Stibor, I.; Kvíčala, J.; Lhoták, P.; Dvořák, D. *Organická syntéza I*; 1 ed.; VŠCHT: Praha, 2005.
- (72) Cope, A. C. *Journal of the American Chemical Society* **1937**, *59*, 2327.
- (73) Inayama, S.; Mamoto, K.; Shibata, T.; Hirose, T. *Journal of Medicinal Chemistry* **1976**, *19*, 433.
- (74) Brillon, D.; Sauvé, G. *Journal of Organic Chemistry - J ORG CHEM* **1992**, *57*, 1838.
- (75) Bartoli, G.; Beleggia, R.; Giuli, S.; Giuliani, A.; Marcantoni, E.; Massaccesi, M.; Paoletti, M. *Tetrahedron Letters* **2006**, *47*, 6501.
- (76) Deb, M. L.; Bhuyan, P. J. *Tetrahedron Letters* **2005**, *46*, 6453.
- (77) Forbes, D. C.; Law, A. M.; Morrison, D. W. *Tetrahedron Letters* **2006**, *47*, 1699.
- (78) Ranu, B.; Jana, R. *European Journal of Organic Chemistry* **2006**, *2006*, 3767.
- (79) Costa, M.; Areias, F.; Abrunhosa, L.; Venâncio, A.; Proença, F. *The Journal of Organic Chemistry* **2008**, *73*, 1954.
- (80) Dubey, A.; Sachdev, D.; Mani Srivasatava, N. *Advanced Materials Letters* **2013**, *4*, 39.
- (81) Depuy, C. H.; Wells, P. R. *Journal of the American Chemical Society* **1960**, *82*, 2909.
- (82) Atim, S.; Wang, X. P.; Richmond, M. G. *Inorg. Chim. Acta* **2010**, *363*, 418.
- (83) Acton, N.; Brossi, A.; Newton, D. L.; Sporn, M. B. *Journal of Medicinal Chemistry* **1980**, *23*, 805.
- (84) H. Watson, W.; Poola, B.; Richmond, M. *Polyhedron* **2007**, *26*, 3585.
- (85) Gimalova, F. A.; Egorov, V. A.; Ivanova, N. A.; Fatykhov, A. A.; Miftakhov, M. S. *Russ. Chem. Bull.* **2009**, *58*, 838.
- (86) Aoyama, Y.; Konoike, T.; Kanda, A.; Naya, N.; Nakajima, M. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2001**, *11*, 1695.
- (87) Chen, C. H.; Reynolds, G. A.; Luss, H. R.; Perlstein, J. H. *The Journal of Organic Chemistry* **1986**, *51*, 3282.
- (88) Chyan, M.-K.; Norton, S. J. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **1995**, *43*, 2286.
- (89) Papouskova, B.; Bernard, M.; Ottenschlager, J.; Karban, J.; Velisek, P.; Hrbac, J.; Sykora, J.; Storch, J.; Vacek, J. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* **2016**, *128*, 342.
- (90) Piancatelli, G.; Scettri, A. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 69.
- (91) Song, L.; Yao, H.; Zhu, L.; Tong, R. *Organic Letters* **2013**, *15*, 6.

- (92) Gurjar, M. K.; Wakharkar, R. D.; Singh, A. T.; Jaggi, M.; Borate, H. B.; Shinde, P. D.; Verma, R.; Rajendran, P.; Dutt, S.; Singh, G.; Sanna, V. K.; Singh, M. K.; Srivastava, S. K.; Mahajan, V. A.; Jadhav, V. H.; Dutta, K.; Krishnan, K.; Chaudhary, A.; Agarwal, S. K.; Mukherjee, R.; Burman, A. C. *Journal of Medicinal Chemistry* **2007**, *50*, 1744.
- (93) Šolić, I.; Seankongsuk, P.; Loh, J. K.; Vilaivan, T.; Bates, R. W. *Organic & biomolecular chemistry* **2018**, *16*, 119.
- (94) Plutschack, M. B.; Seeberger, P. H.; Gilmore, K. *Organic Letters* **2017**, *19*, 30.
- (95) Corey, E. J.; Venkateswarlu, A. *Journal of the American Chemical Society* **1972**, *94*, 6190.
- (96) Corey, E. J.; Kang, M. C.; Desai, M. C.; Ghosh, A. K.; Houpis, I. N. *Journal of the American Chemical Society* **1988**, *110*, 649.
- (97) Saitman, A.; Theodorakis, E. A. *Organic Letters* **2013**, *15*, 2410.
- (98) Horn, E. J.; Silverston, J. S.; Vanderwal, C. D. *The Journal of Organic Chemistry* **2016**, *81*, 1819.
- (99) Kumar, R. J.; Chebib, M.; Hibbs, D. E.; Kim, H.-L.; Johnston, G. A. R.; Salam, N. K.; Hanrahan, J. R. *Journal of Medicinal Chemistry* **2008**, *51*, 3825.
- (100) Hamon, N.; Kaci, M.; Uttaro, J.-P.; Périgaud, C.; Mathé, C. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2018**, *150*, 642.
- (101) Patschinski, P.; Zhang, C.; Zipse, H. *The Journal of organic chemistry* **2014**, *79*, 8348.
- (102) Curran, T. T.; Hay, D. A.; Koegel, C. P.; Evans, J. C. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 1983.
- (103) Christie, R. M.; Gill, M.; Rickards, R. W. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1981**, 593.
- (104) Ren, K.; Zhao, M.; Hu, B.; Lu, B.; Xie, X.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Zhang, Z. *The Journal of Organic Chemistry* **2015**, *80*, 12572.
- (105) Johnson, C. R.; Braun, M. P. *Journal of the American Chemical Society* **1993**, *115*, 11014.
- (106) DePuy, C. H.; Zaweski, E. F. *Journal of the American Chemical Society* **1959**, *81*, 4920.
- (107) Meyer, S. D.; Schreiber, S. L. *The Journal of Organic Chemistry* **1994**, *59*, 7549.
- (108) Aoyama, T.; Sonoda, N.; Yamauchi, M.; Toriyama, K.; Anzai, M.; Ando, A.; Shioiri, T. *Synlett* **1998**, 1998, 35.

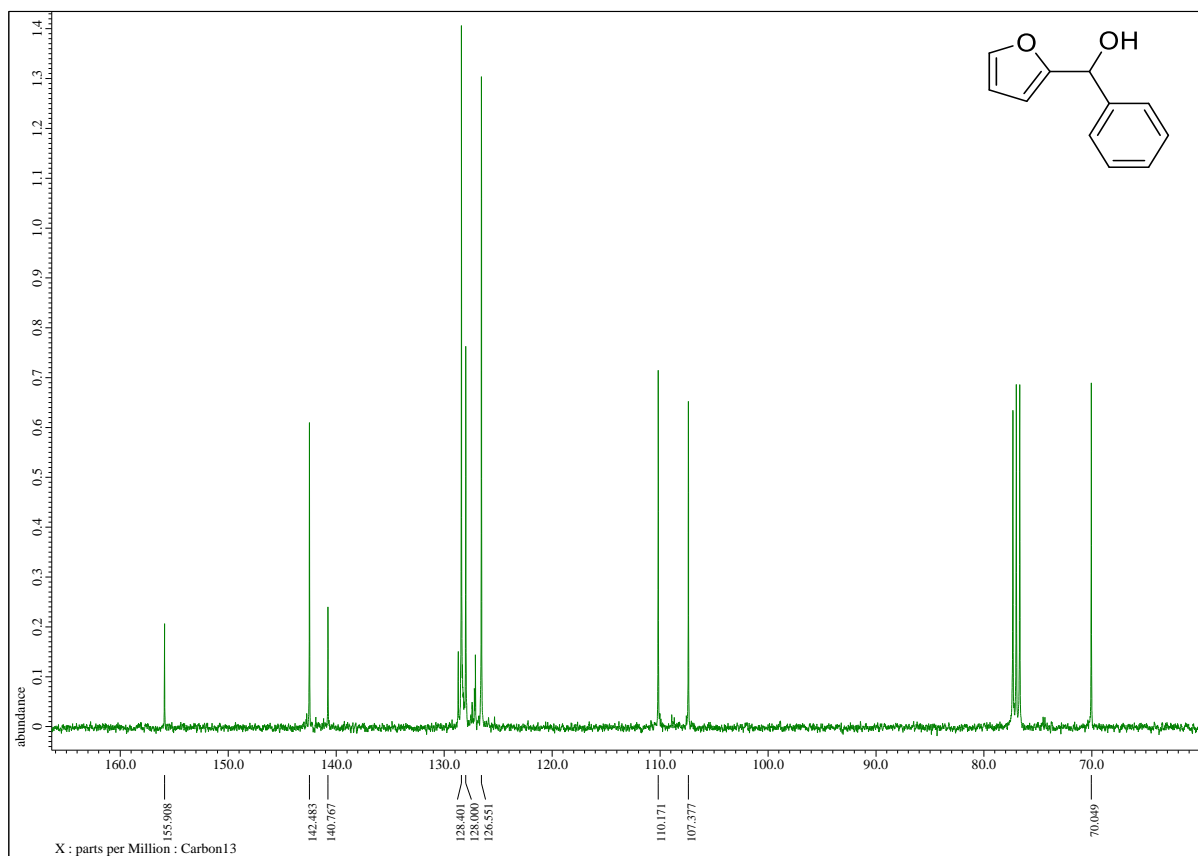
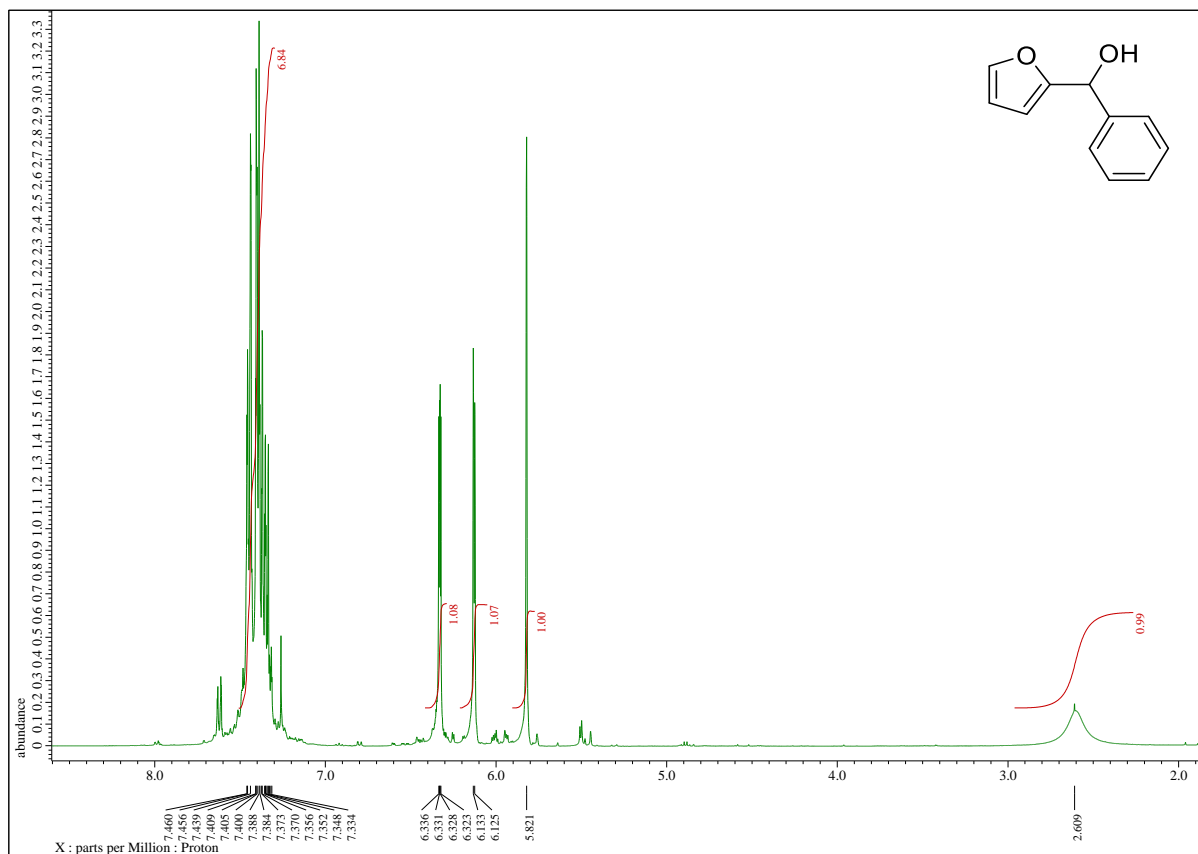
- (109) Fatiadi, A. J. *Synthesis* **1976**, 1976, 133.
- (110) Kumar, K. S. S.; Swaroop, T. R.; Harsha, K. B.; Narasimhamurthy, K. H.; Rangappa, K. S. *Tetrahedron Letters* **2012**, 53, 5619.
- (111) Corey, E. J.; Suggs, J. W. *Tetrahedron Letters* **1975**, 16, 2647.
- (112) Van Brussel, W.; Vandewalle, M. *Synthesis* **1976**, 1976, 39.

7. Přílohy

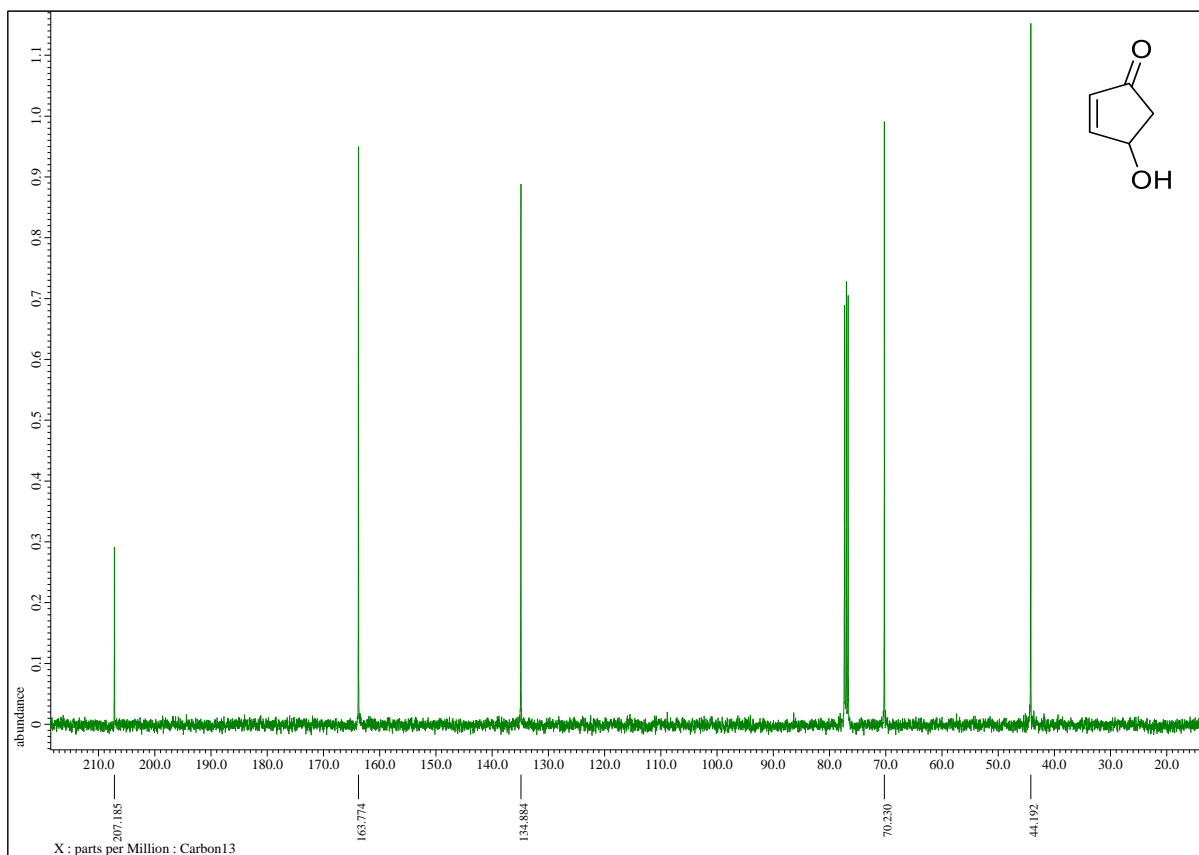
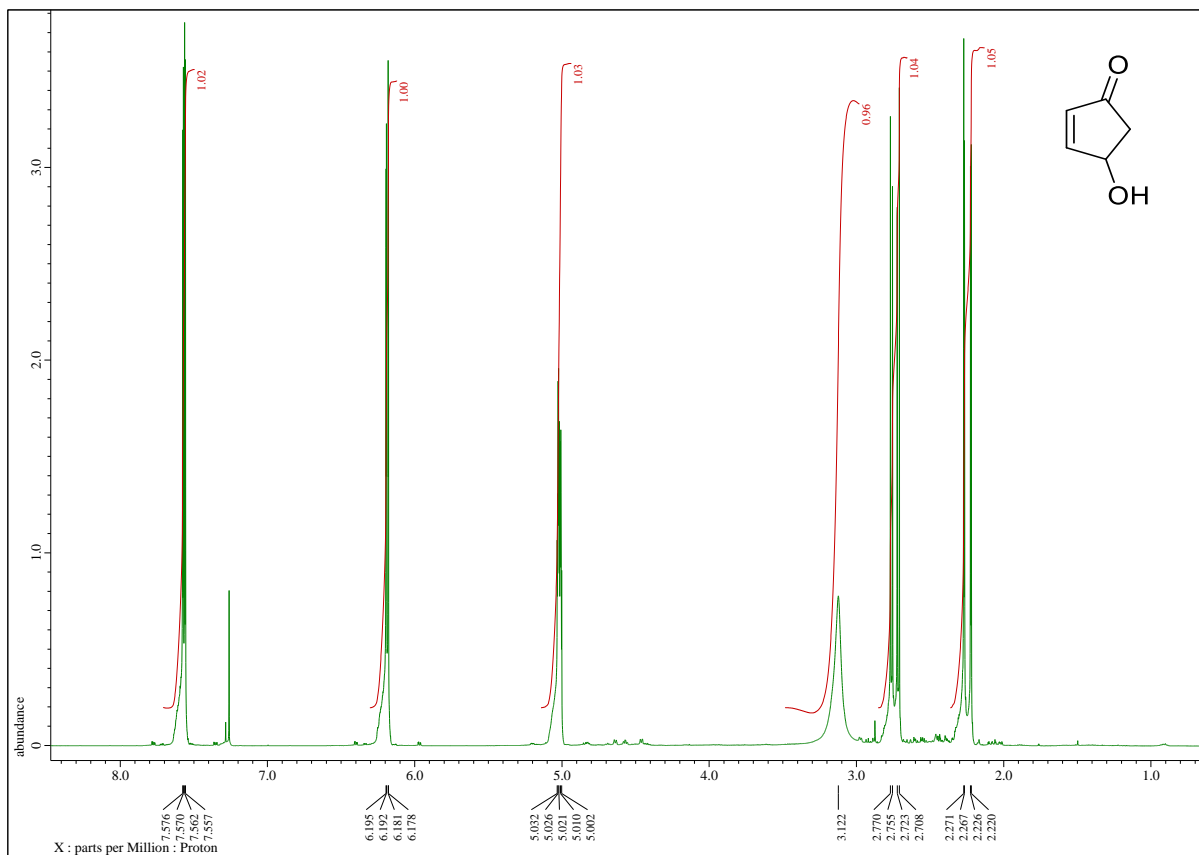
^1H a NMR spektrum směsi látek **XVI** a **XII**



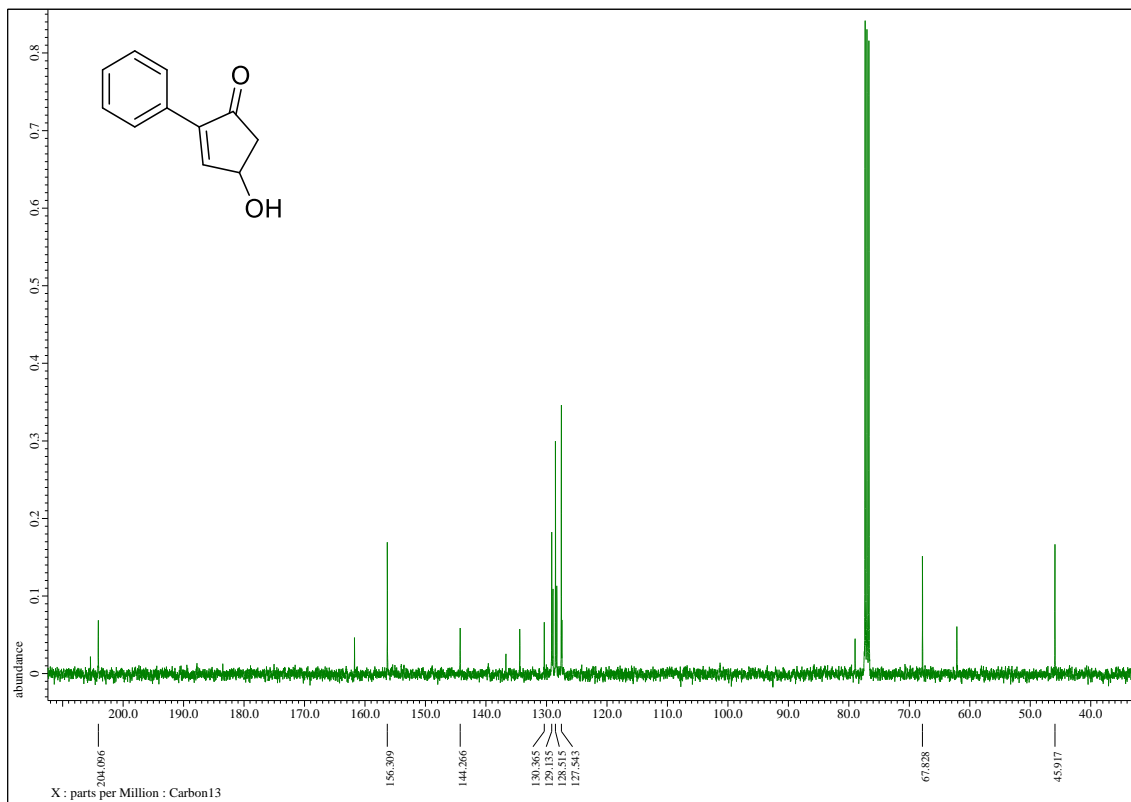
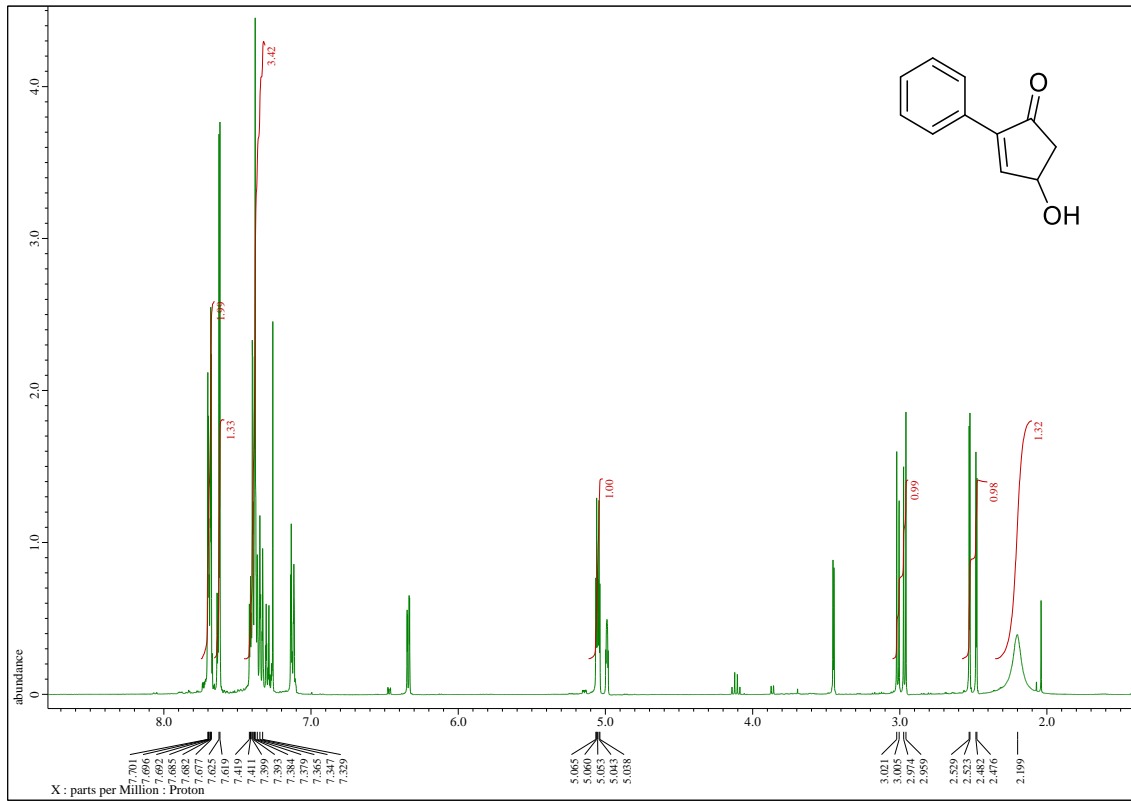
^1H a ^{13}C NMR spektrum látky **Ib**



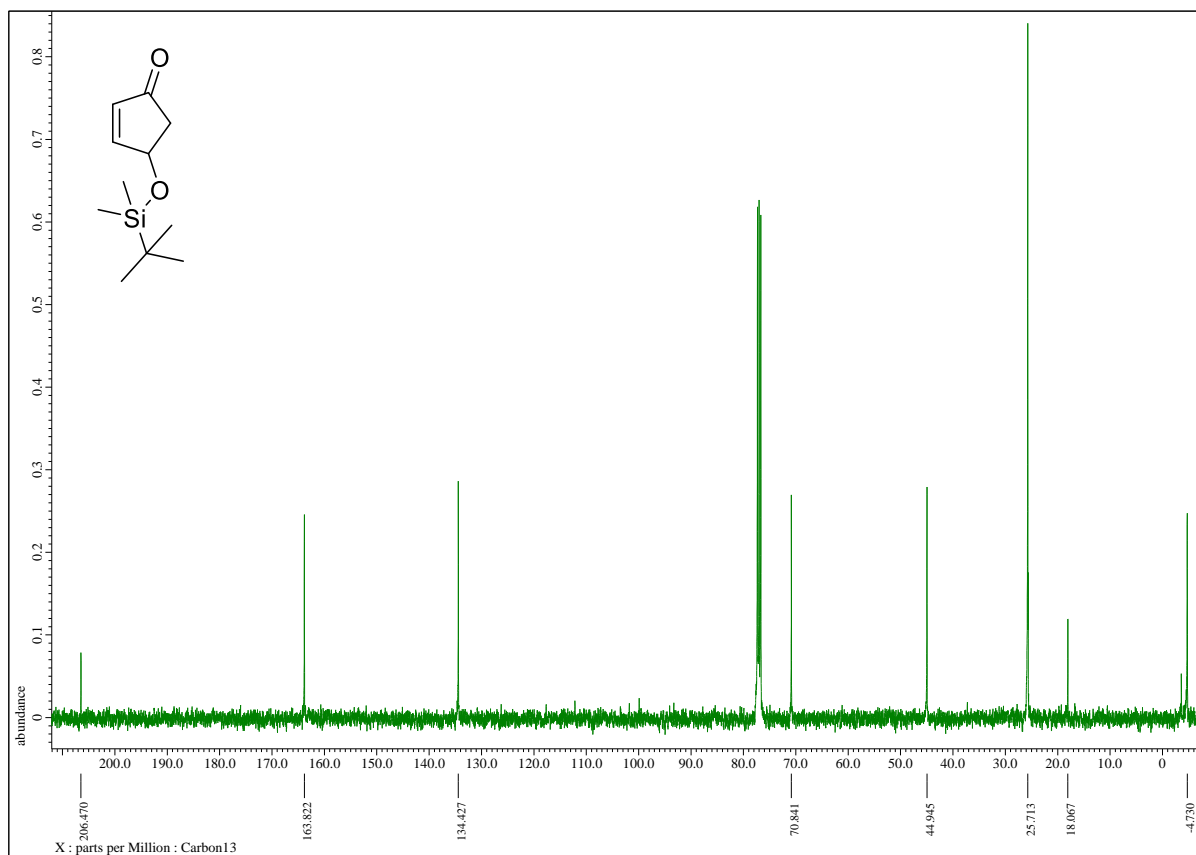
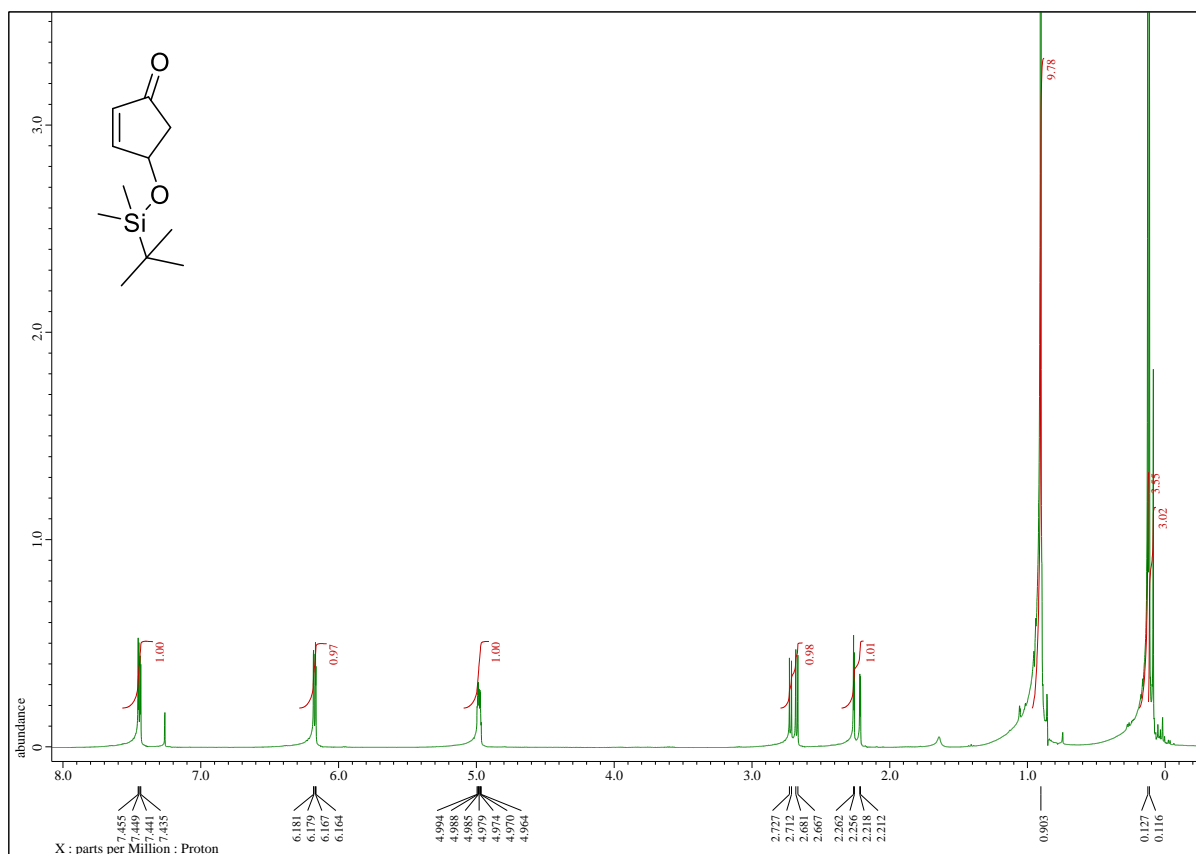
^1H a ^{13}C NMR spektrum látky II



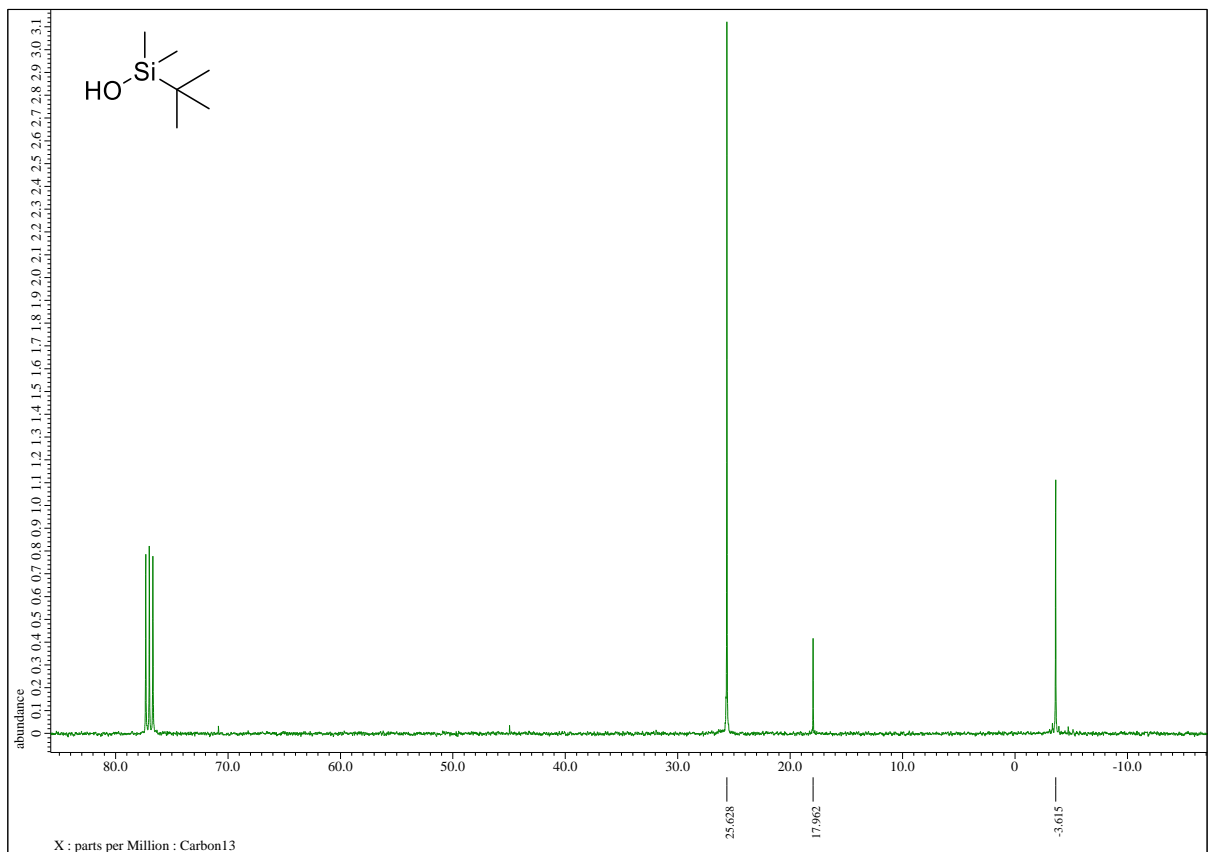
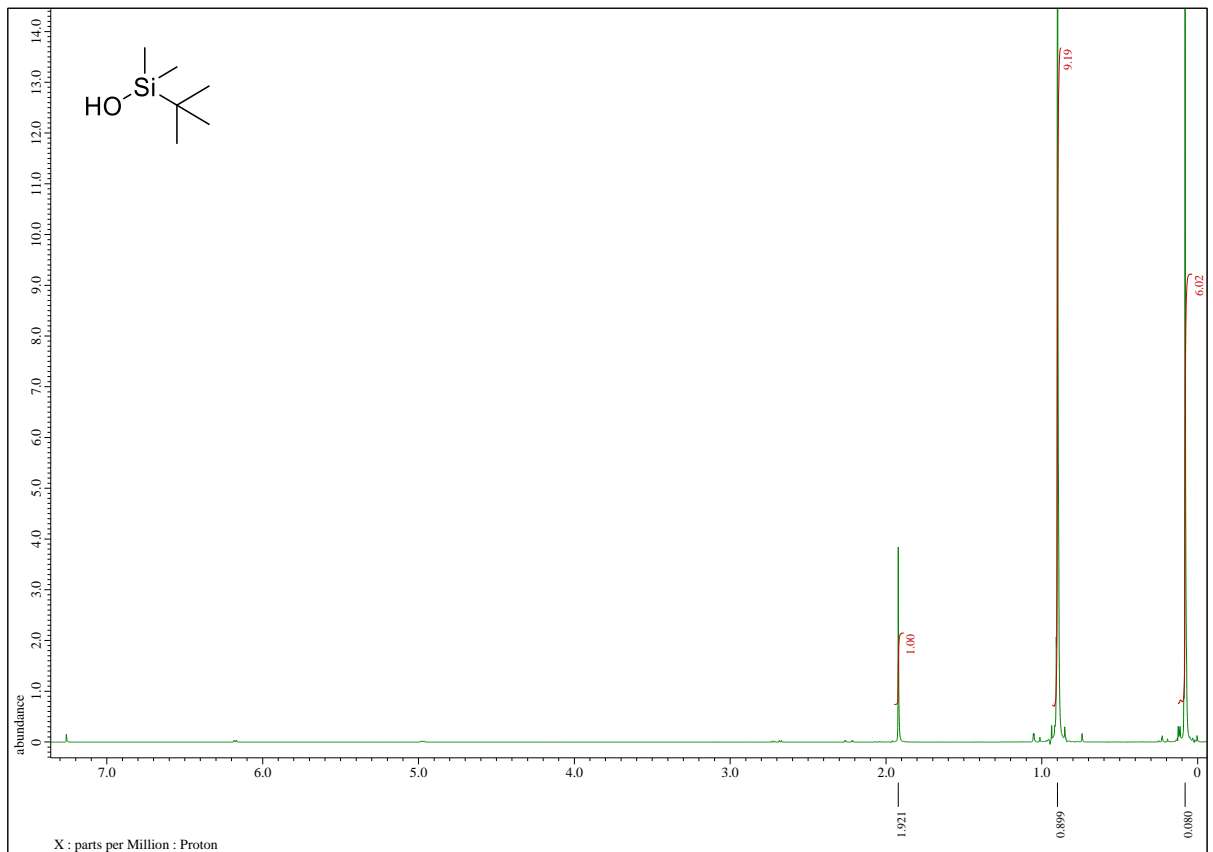
¹H a ¹³C NMR spektrum látky VIa



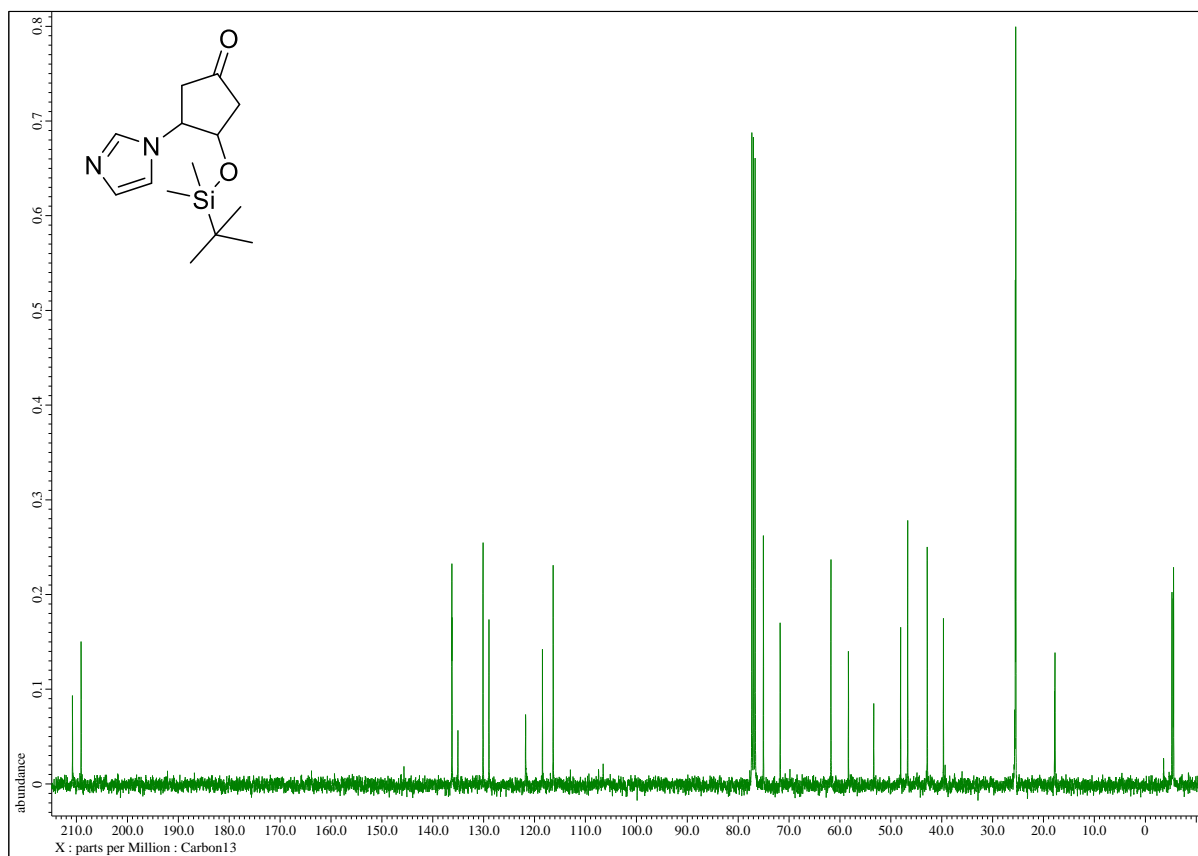
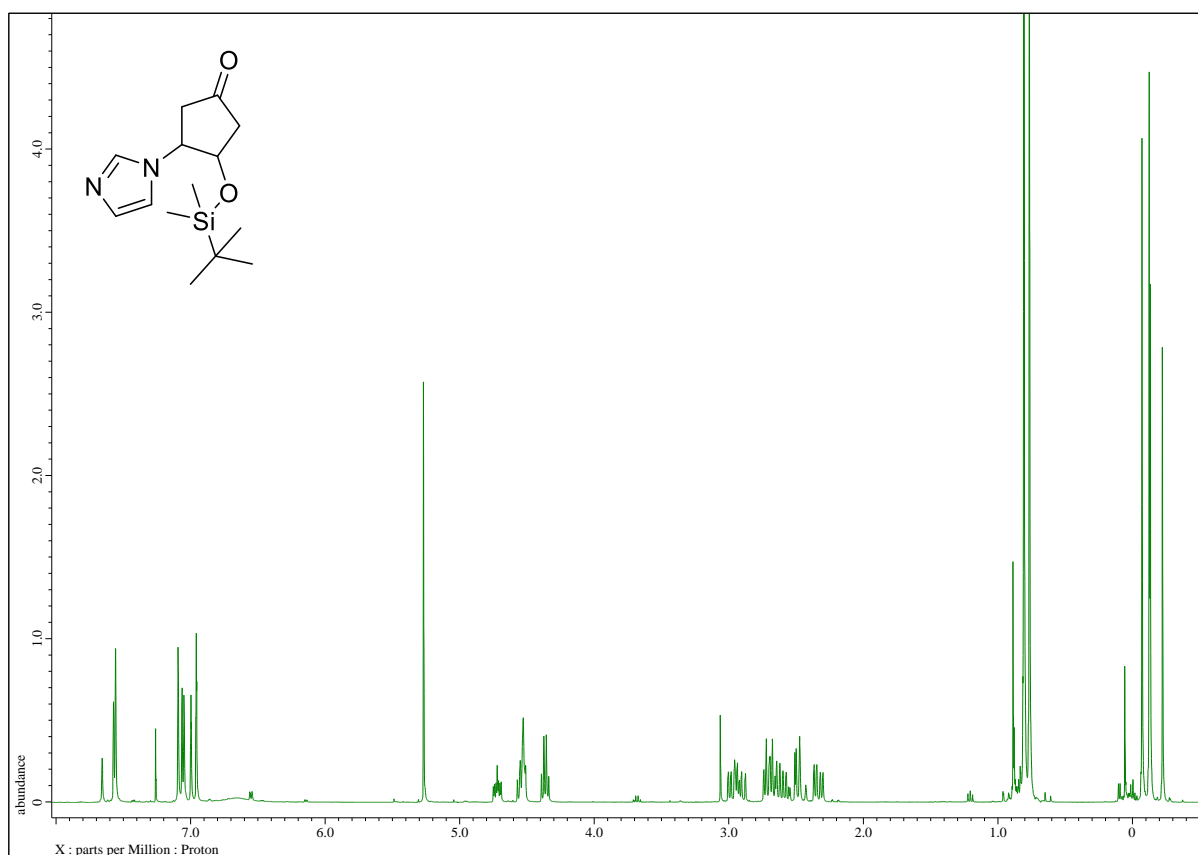
¹H a ¹³C NMR spektrum látky III



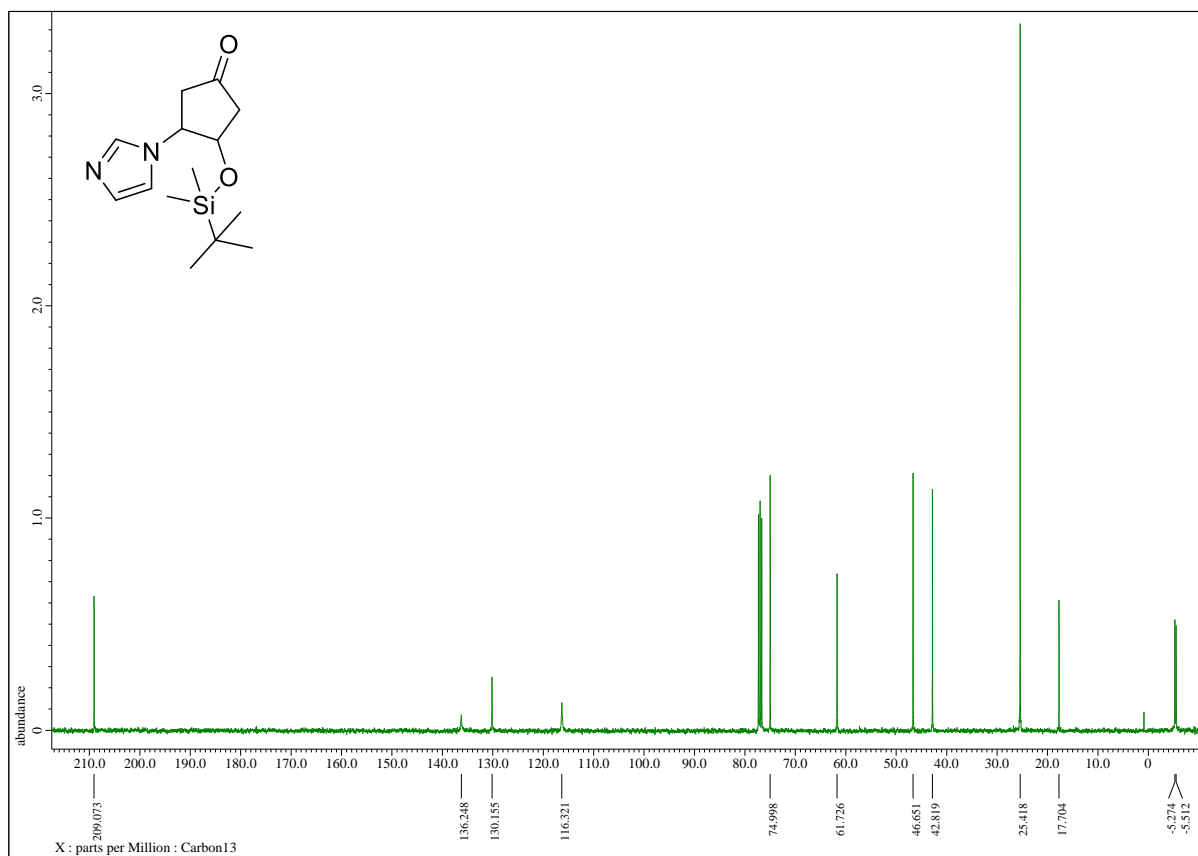
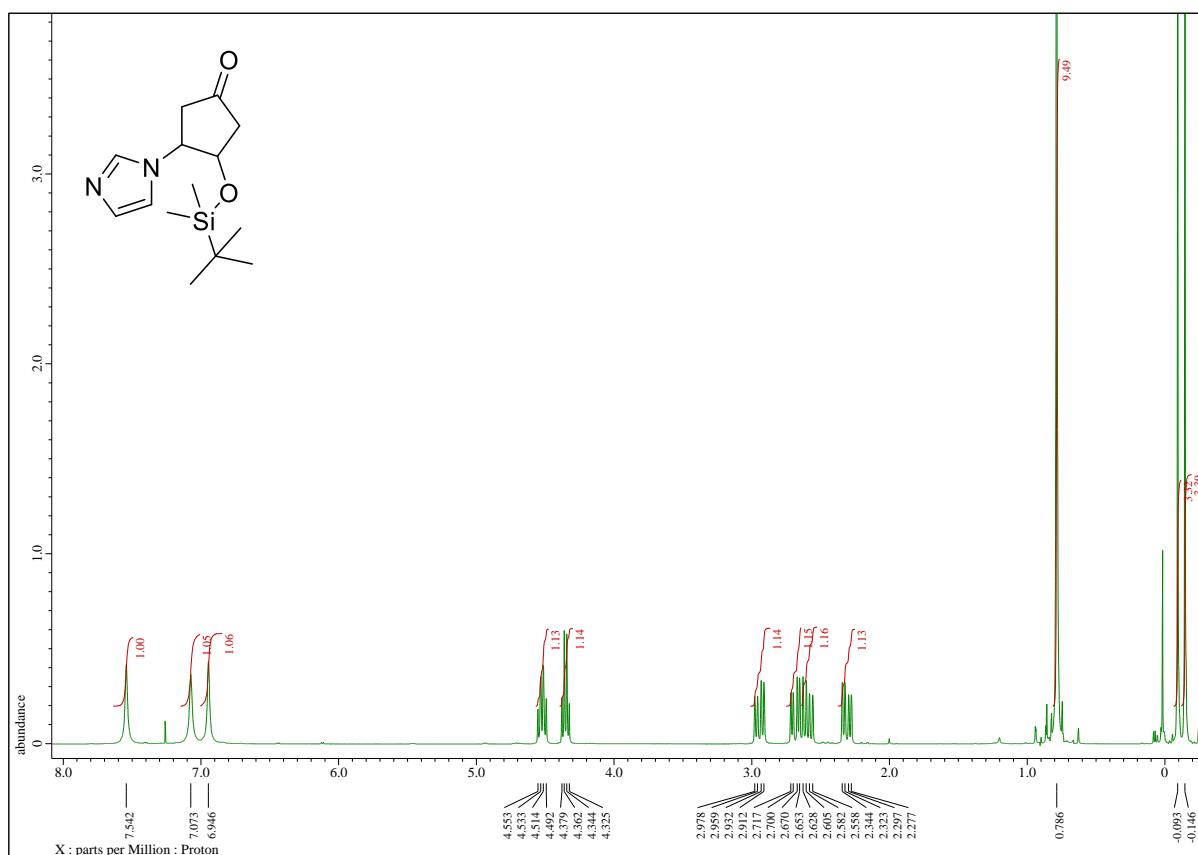
^1H a ^{13}C NMR spektrum látky XII



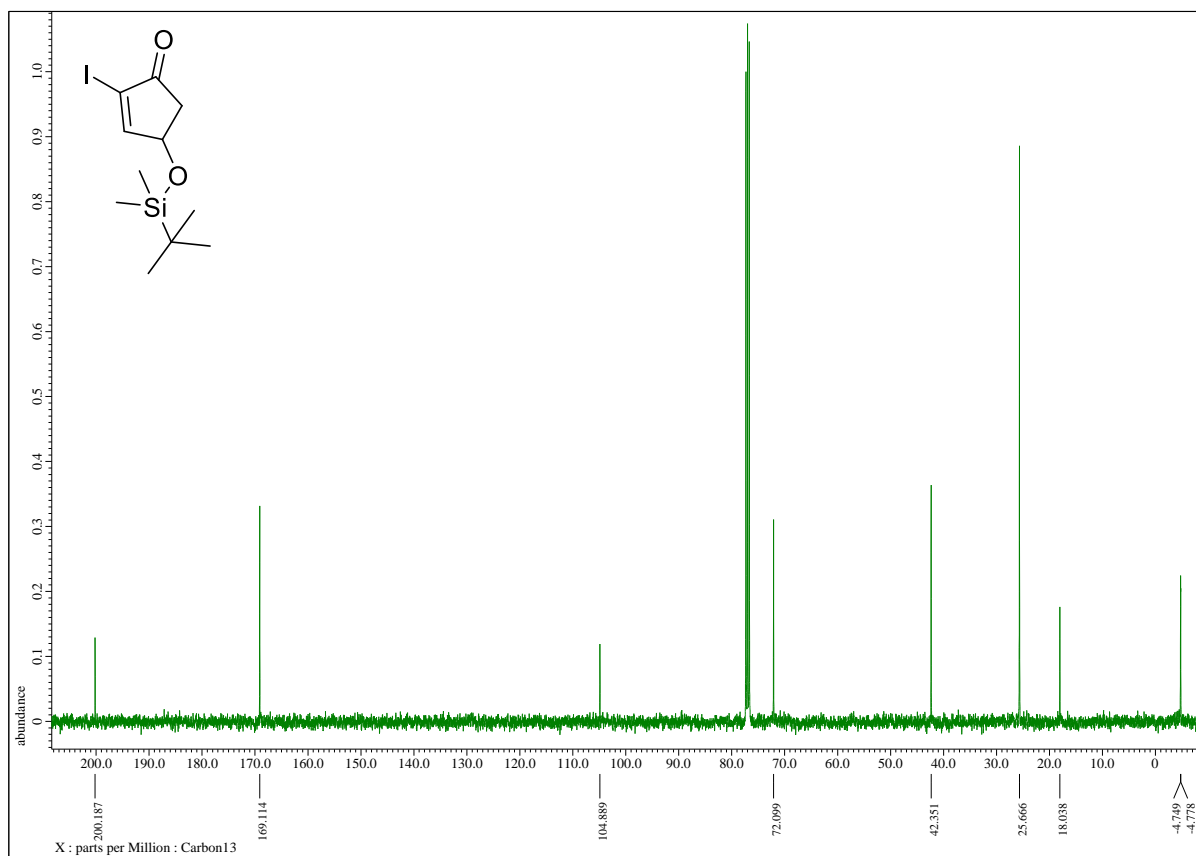
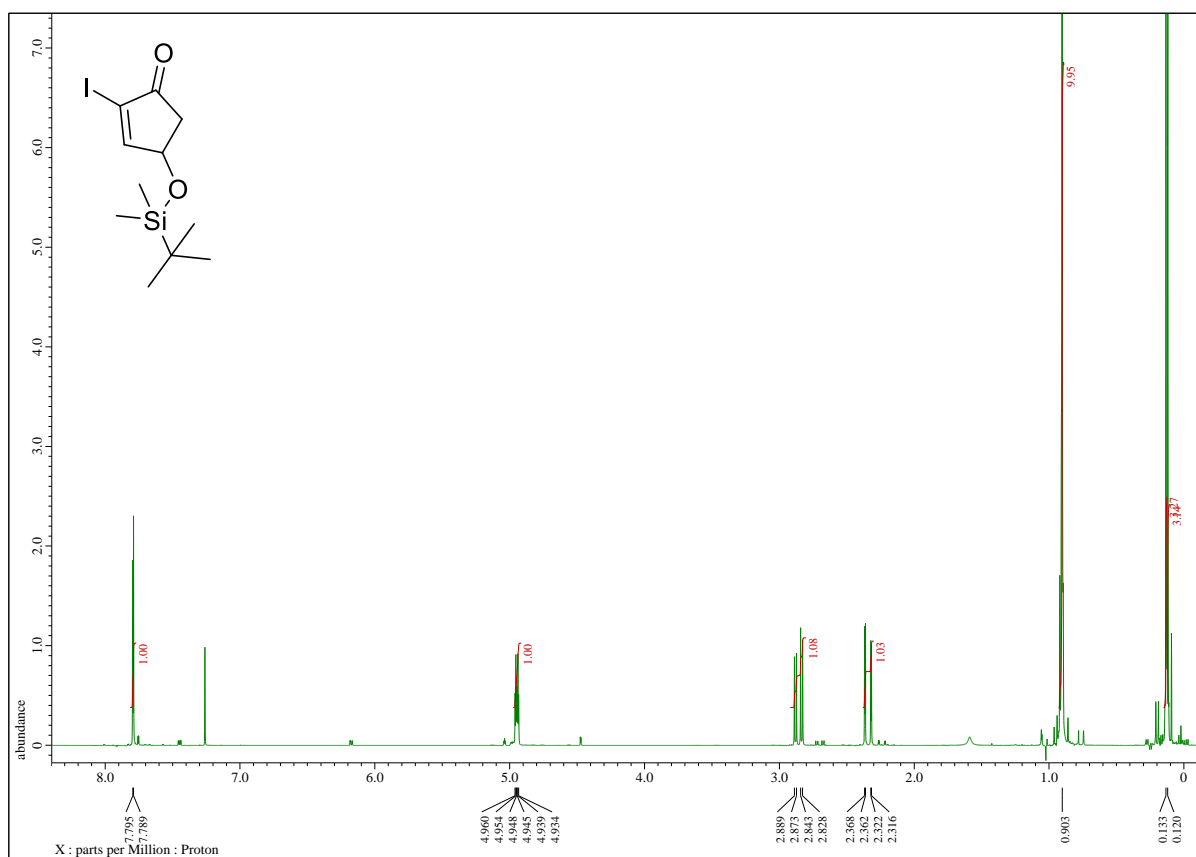
^1H a ^{13}C NMR spektrum surové směsi XIV



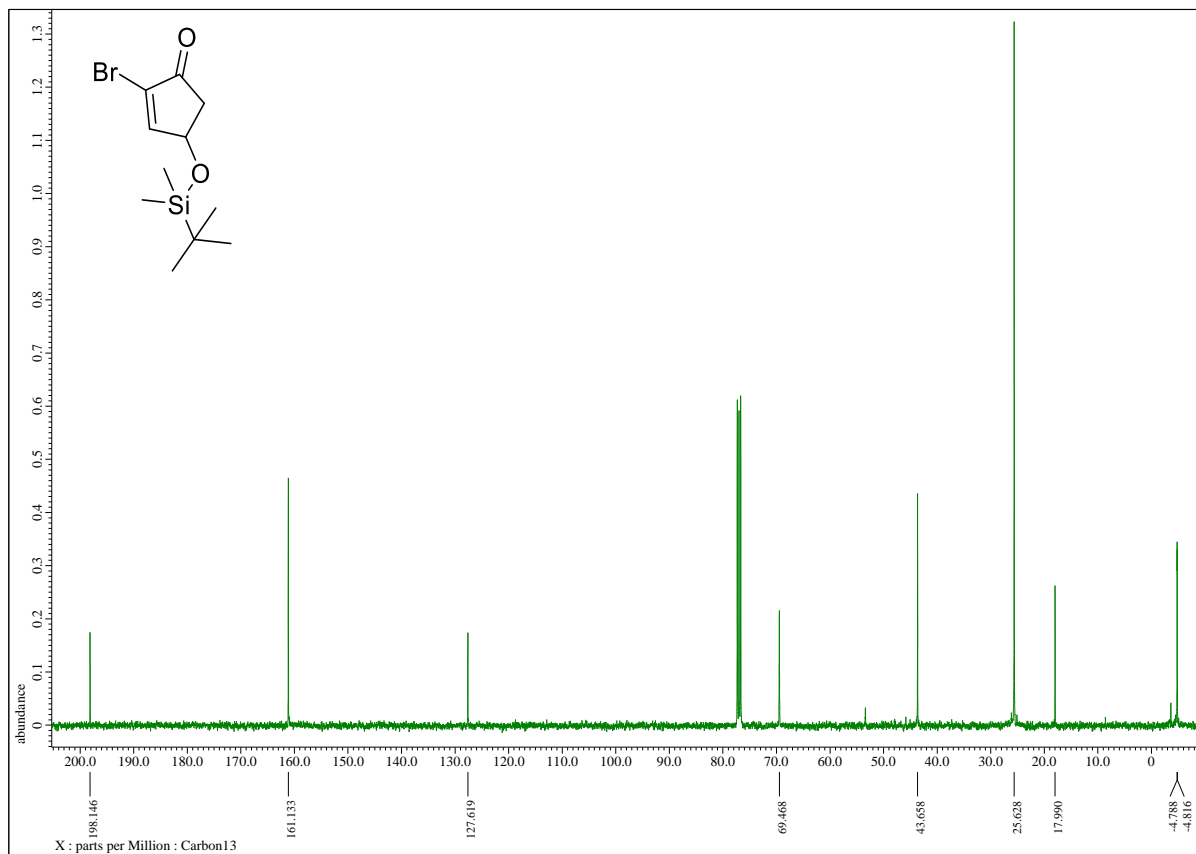
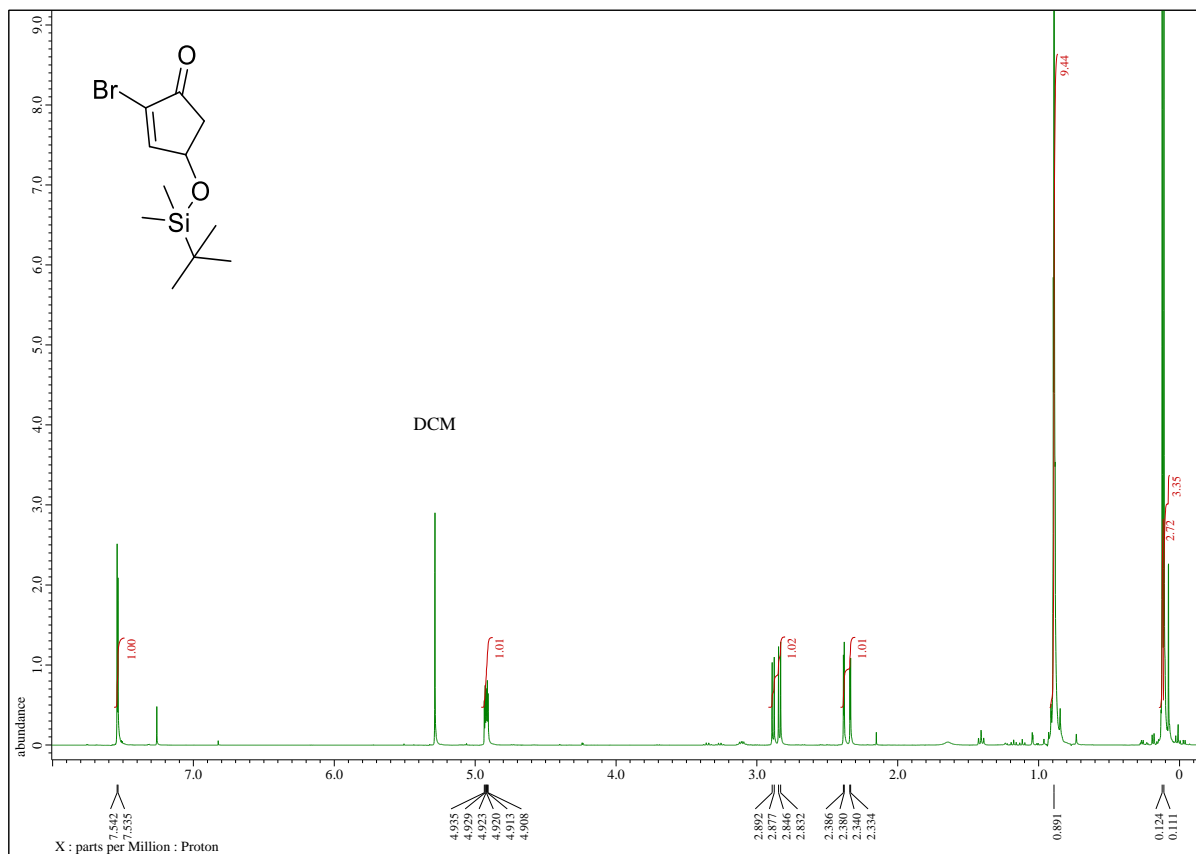
^1H a ^{13}C NMR spektrum distereoizomerní racemické směsi látky **XIV**



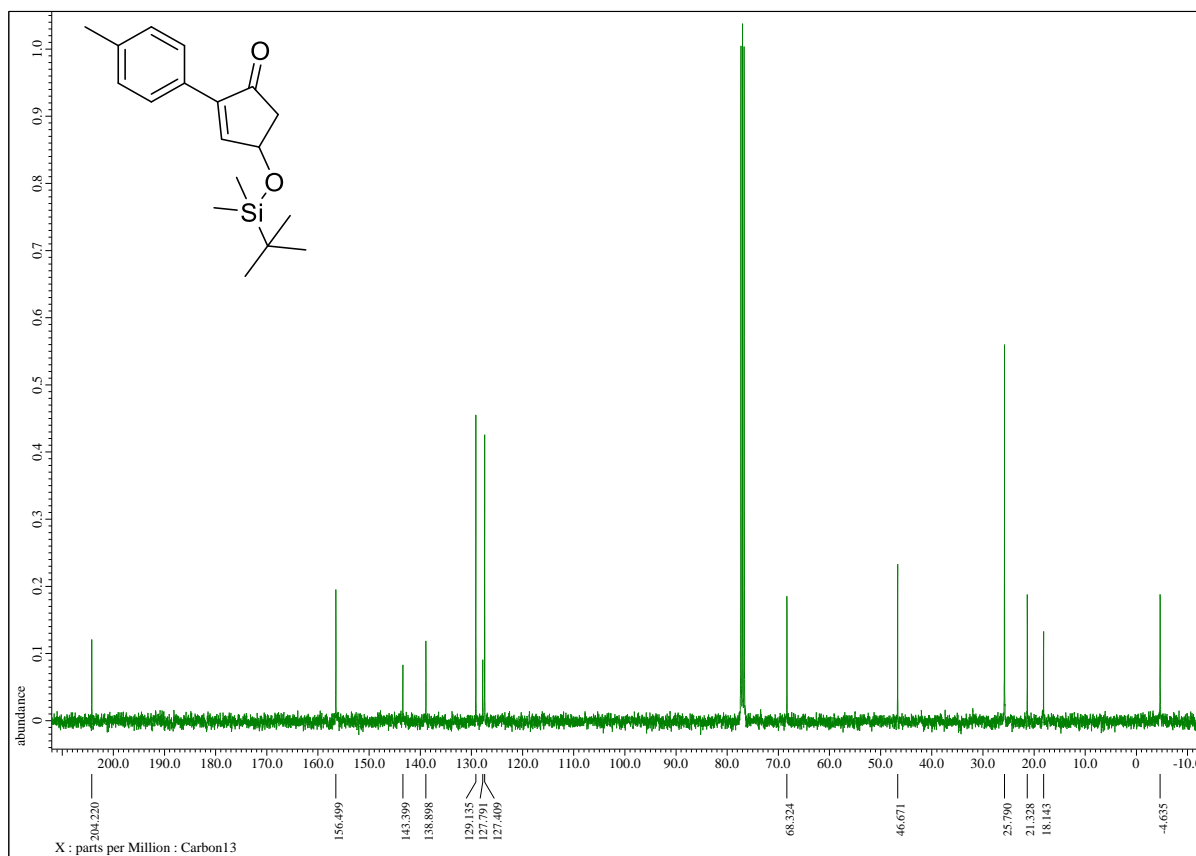
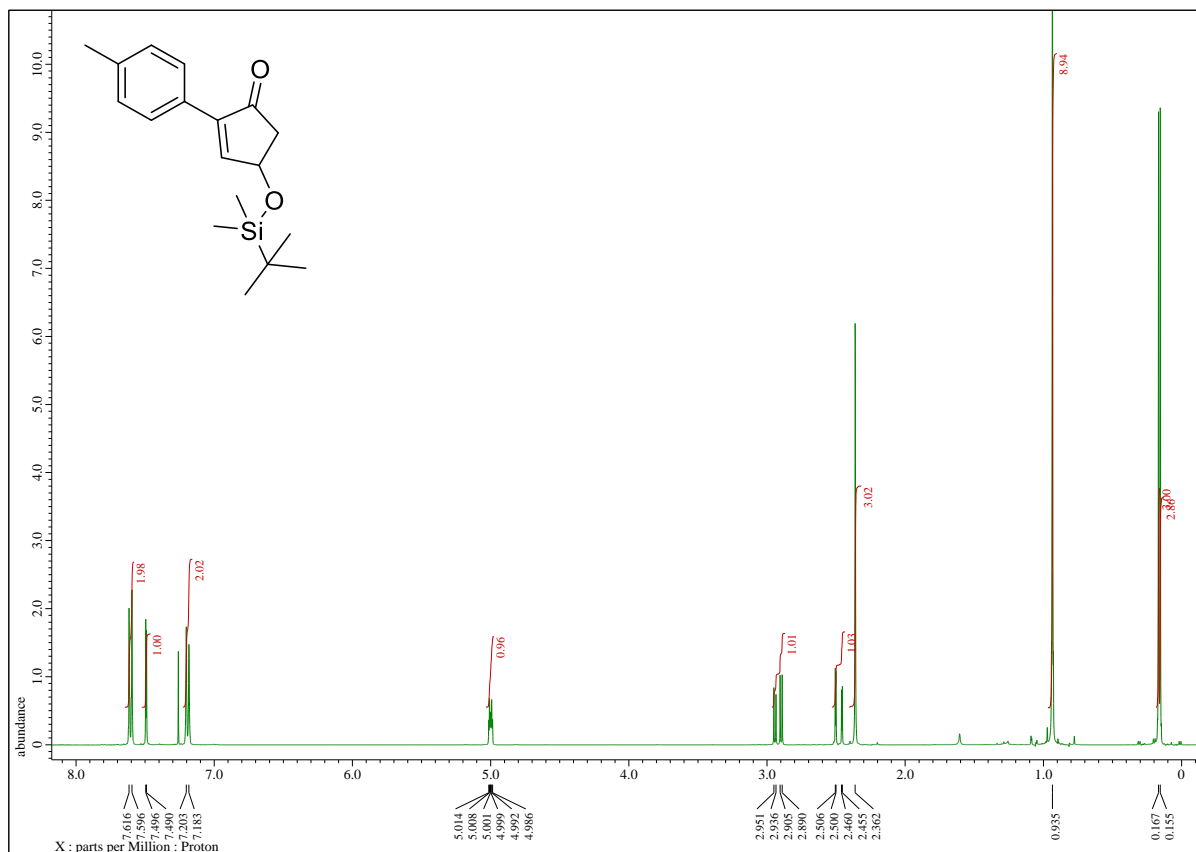
^1H a ^{13}C NMR spektrum látky IVa



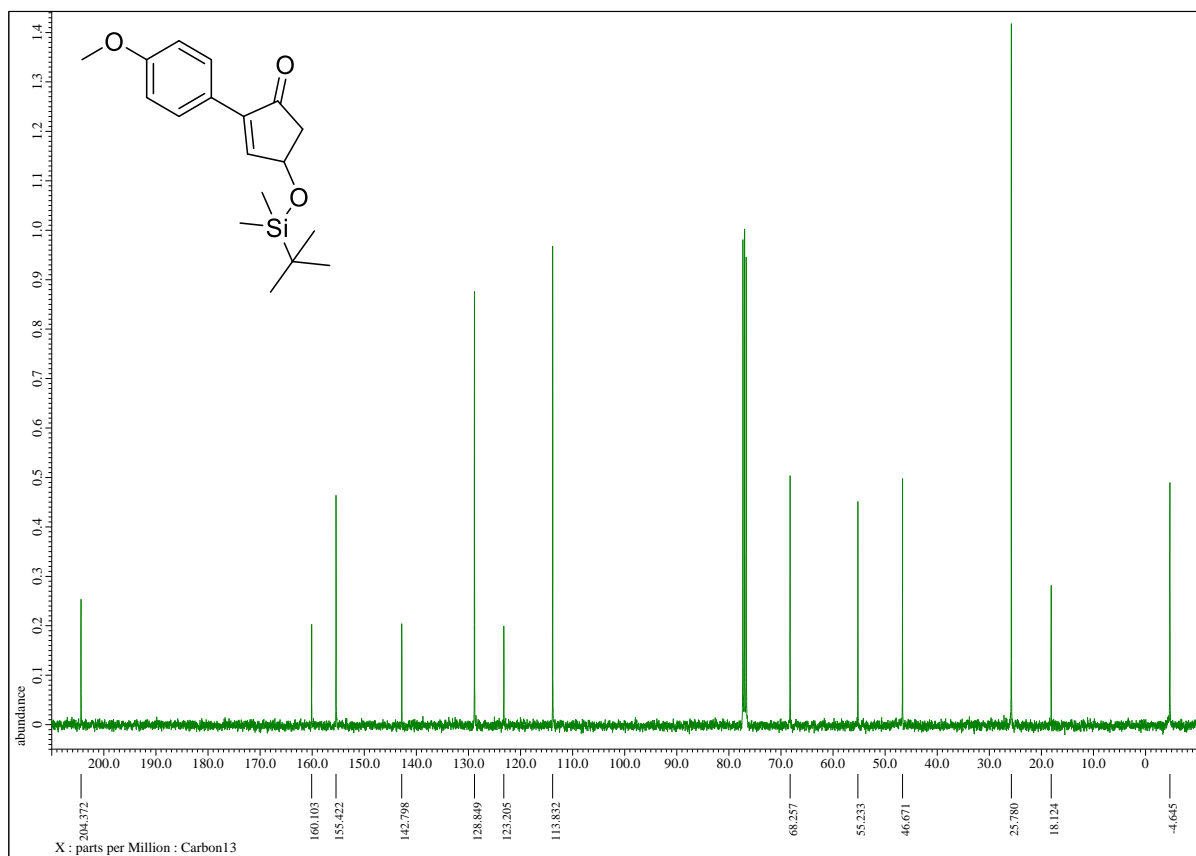
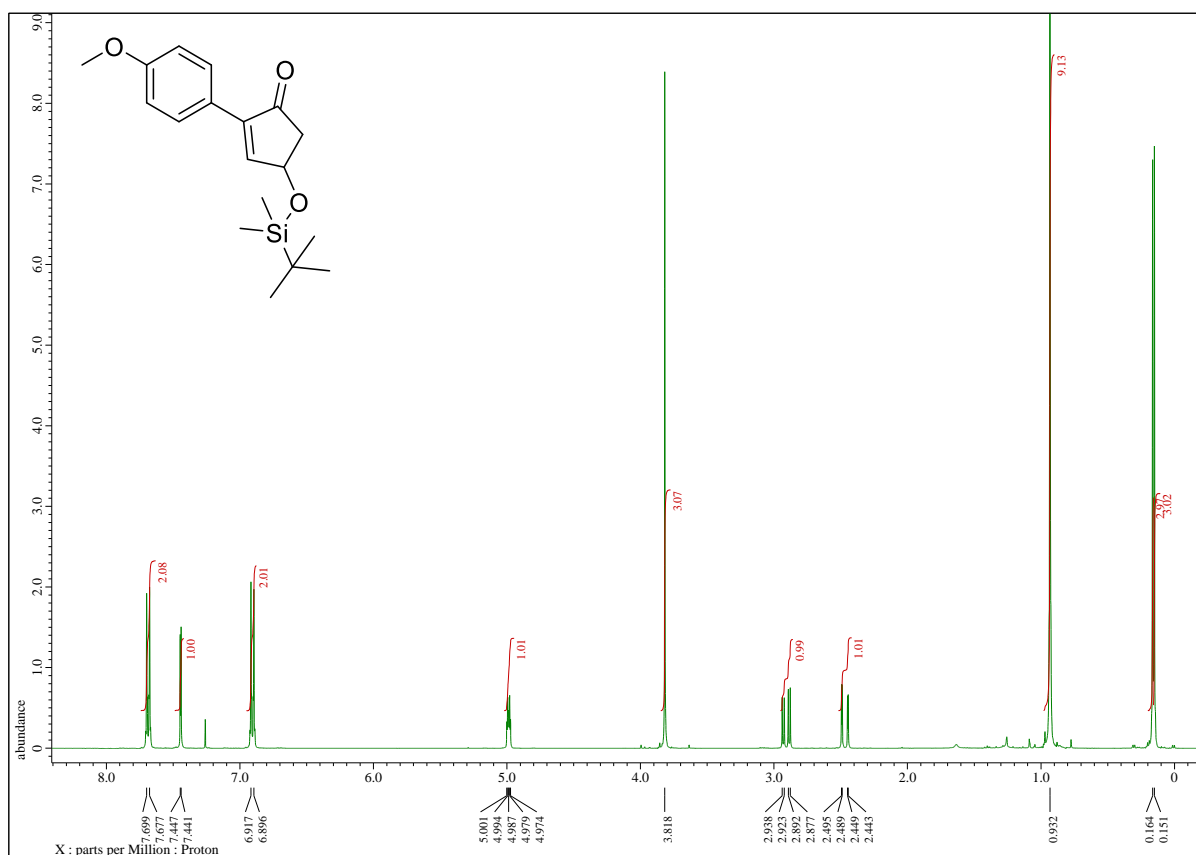
¹H a ¹³C NMR spektrum látky IVb



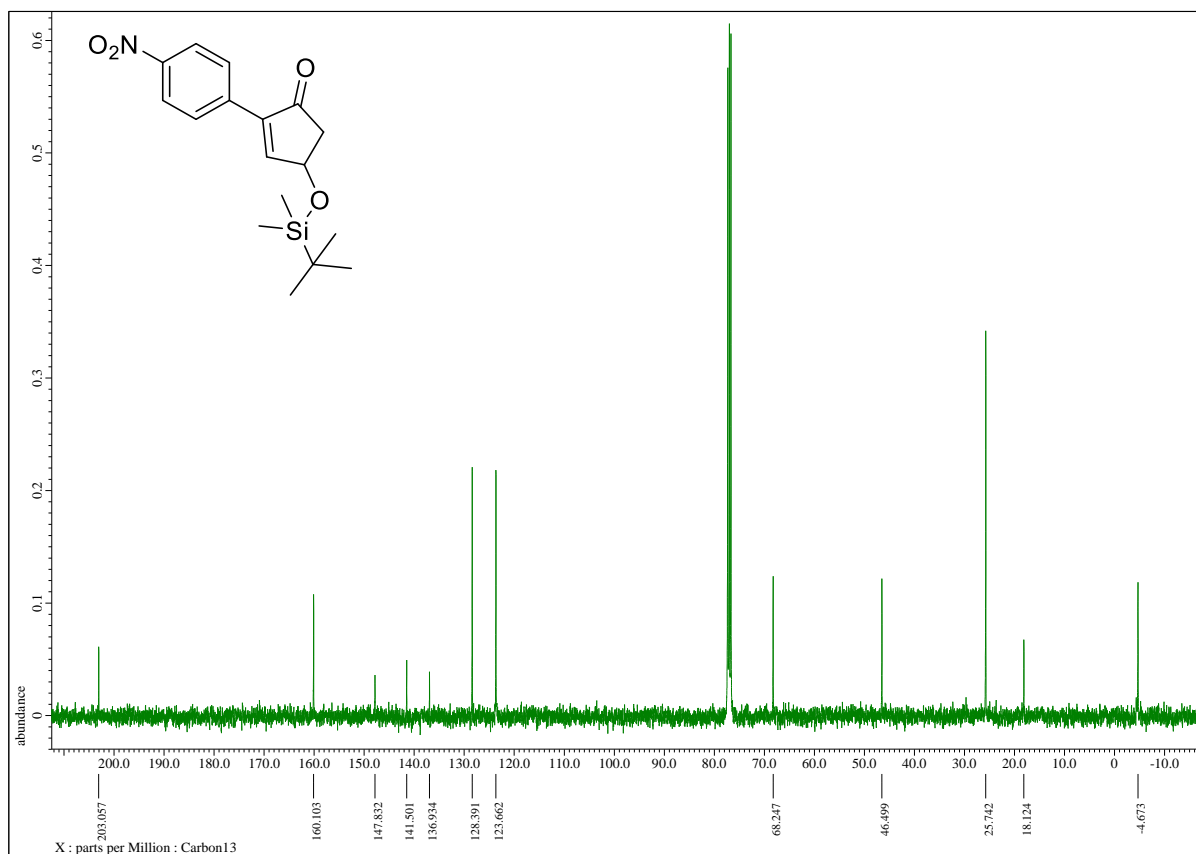
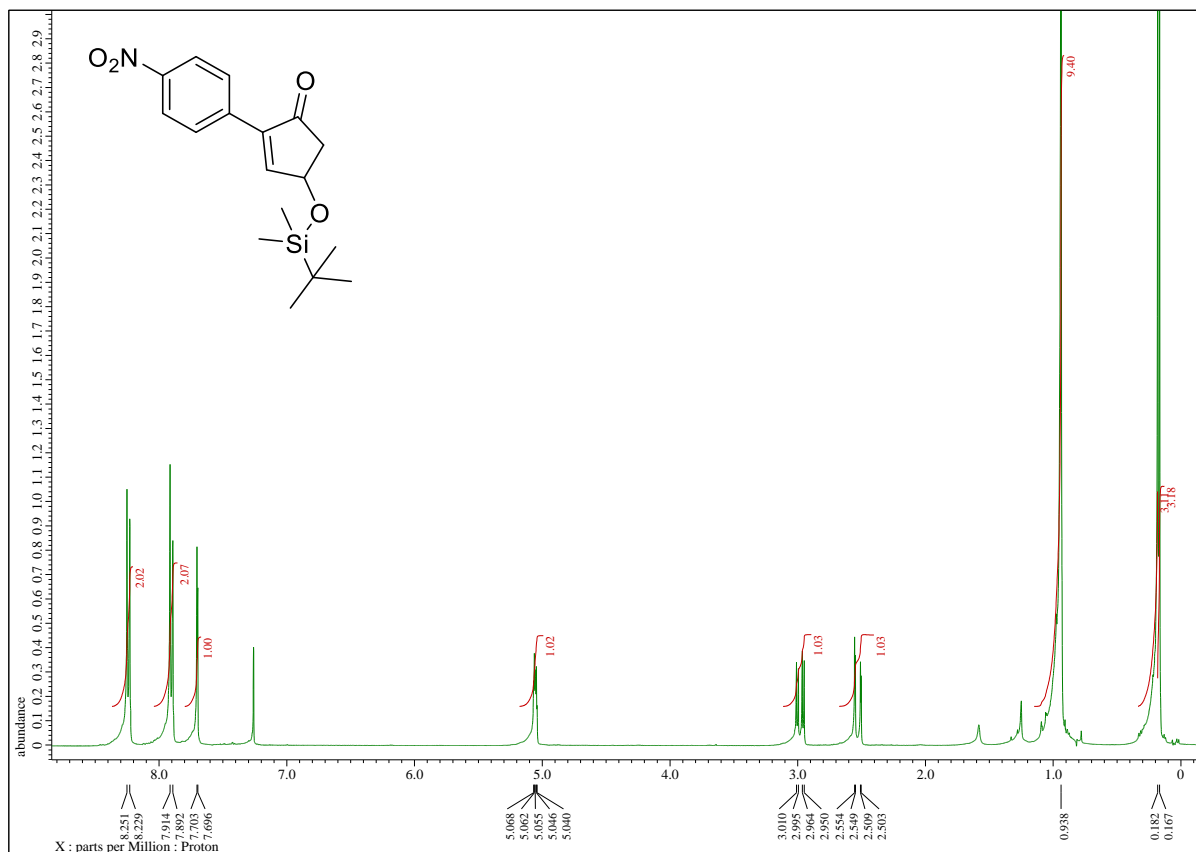
¹H a ¹³C NMR spektrum látky Vb



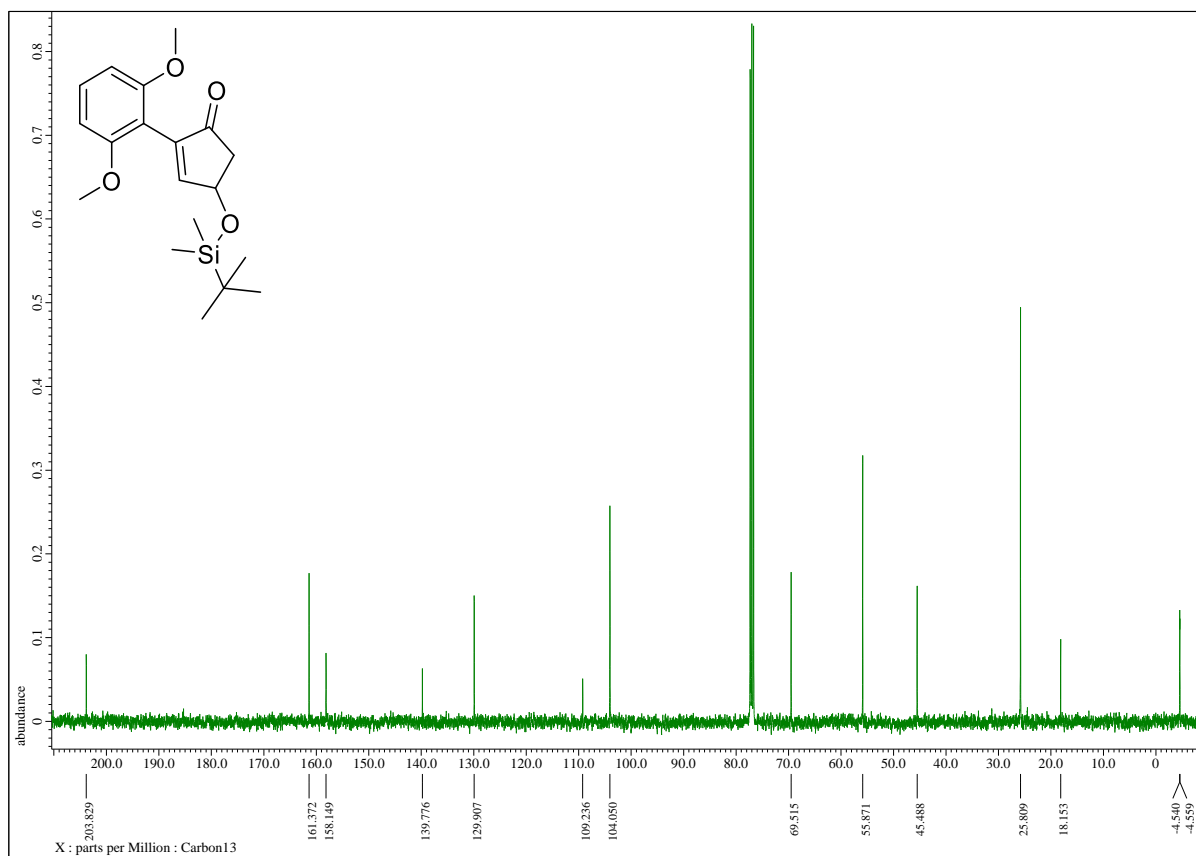
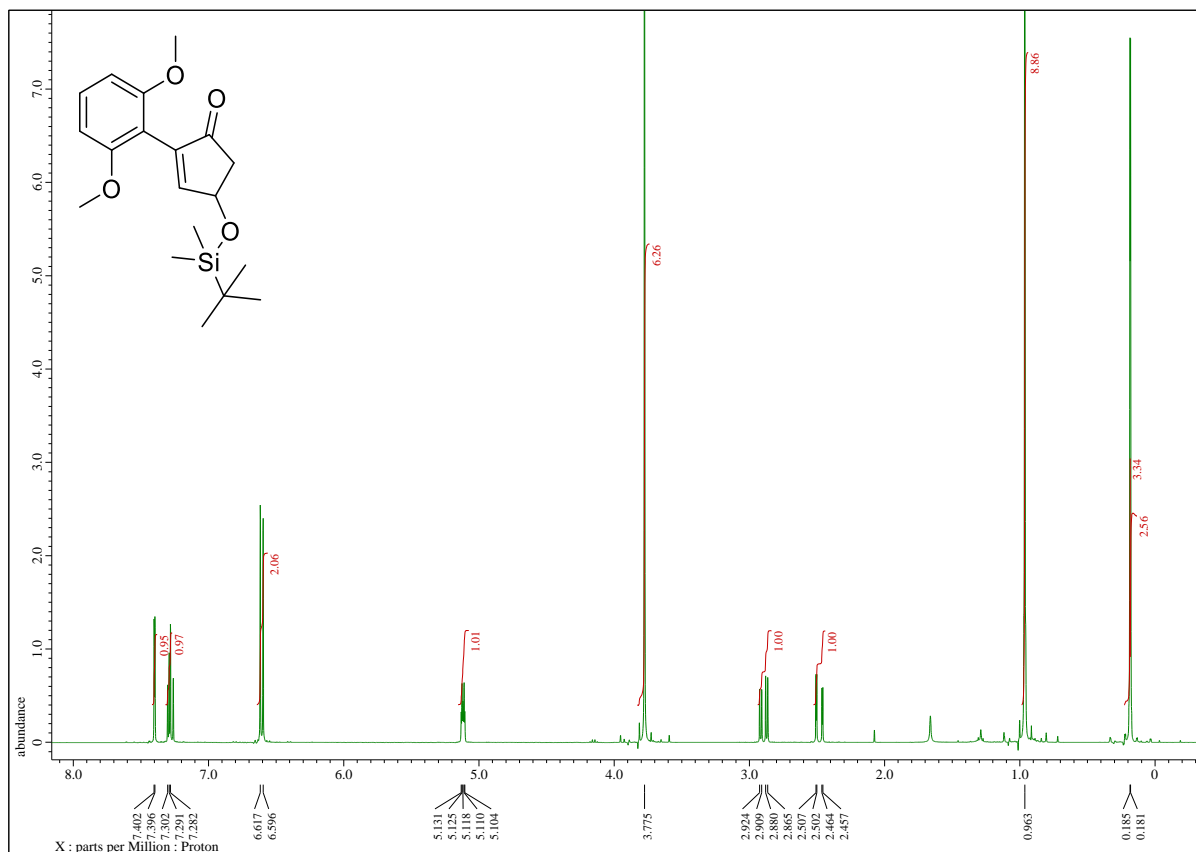
^1H a ^{13}C NMR spektrum látky Vc



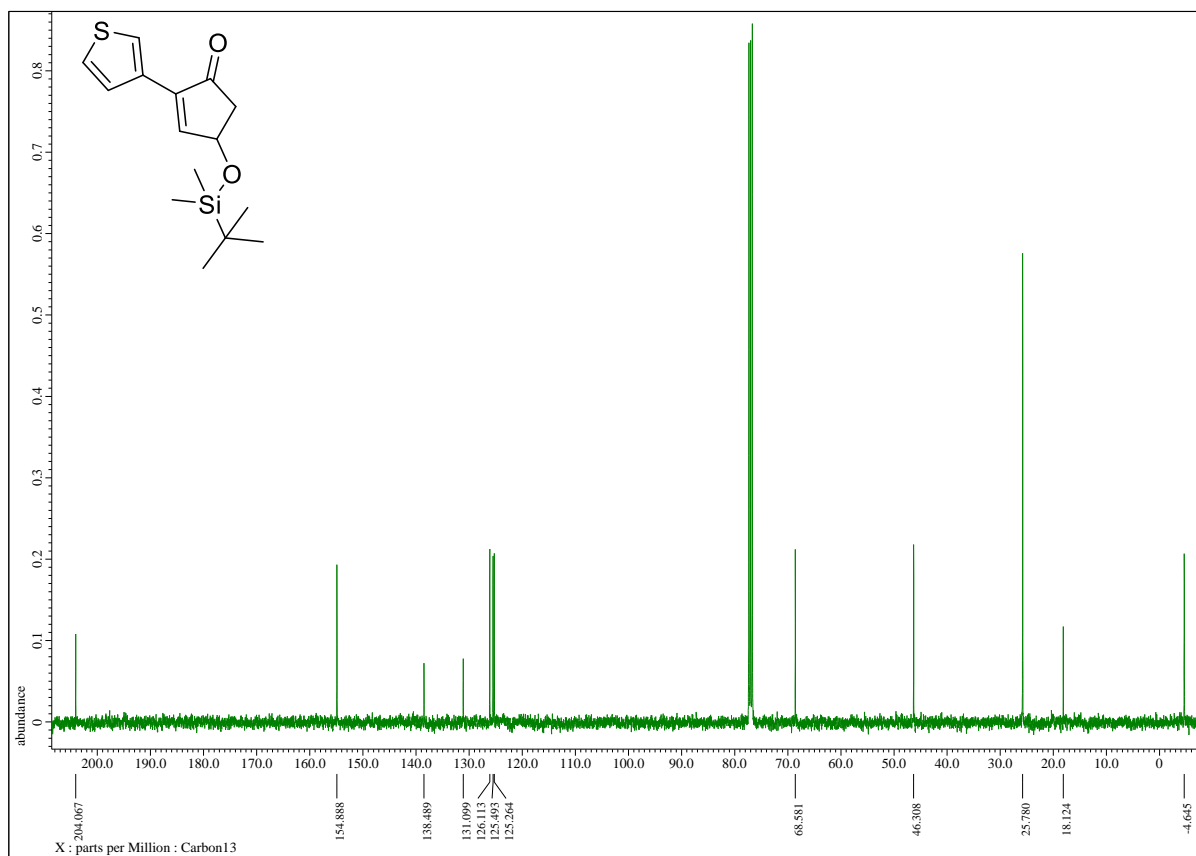
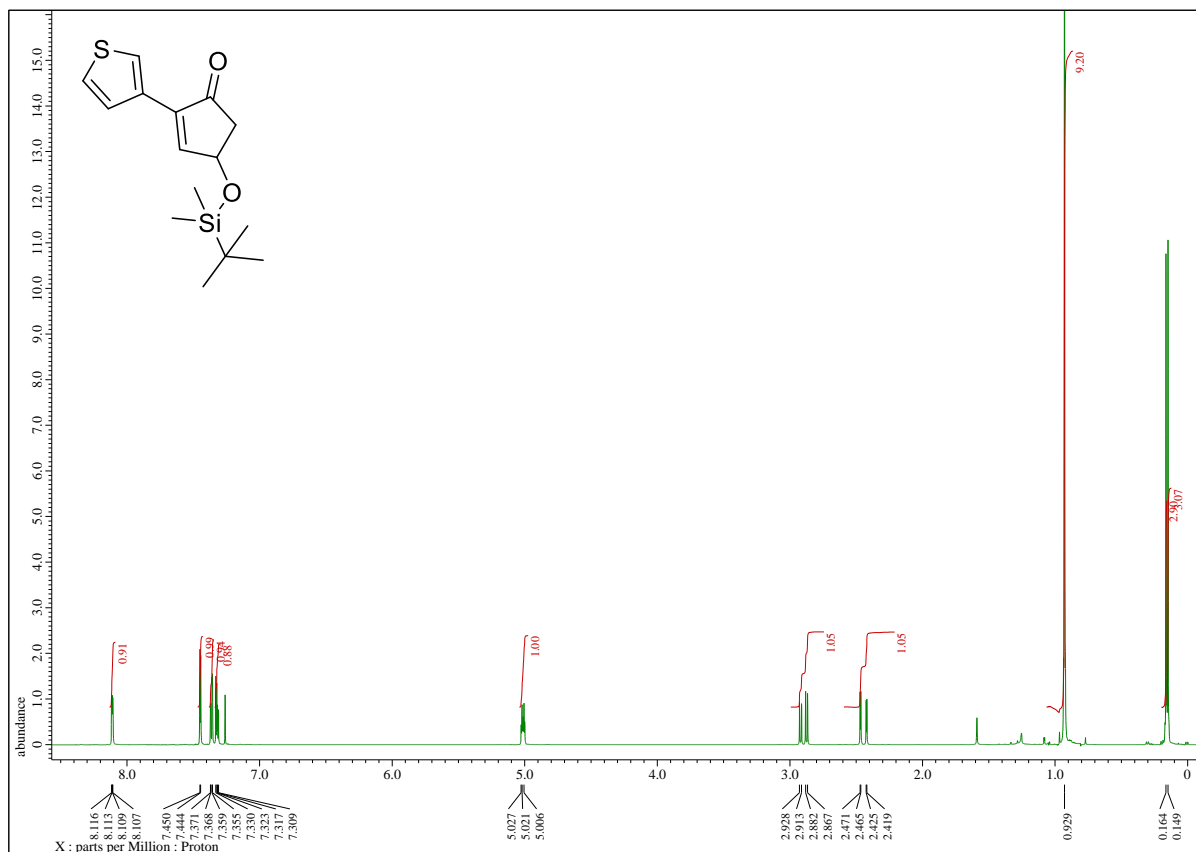
^1H a ^{13}C NMR spektrum látky Vd



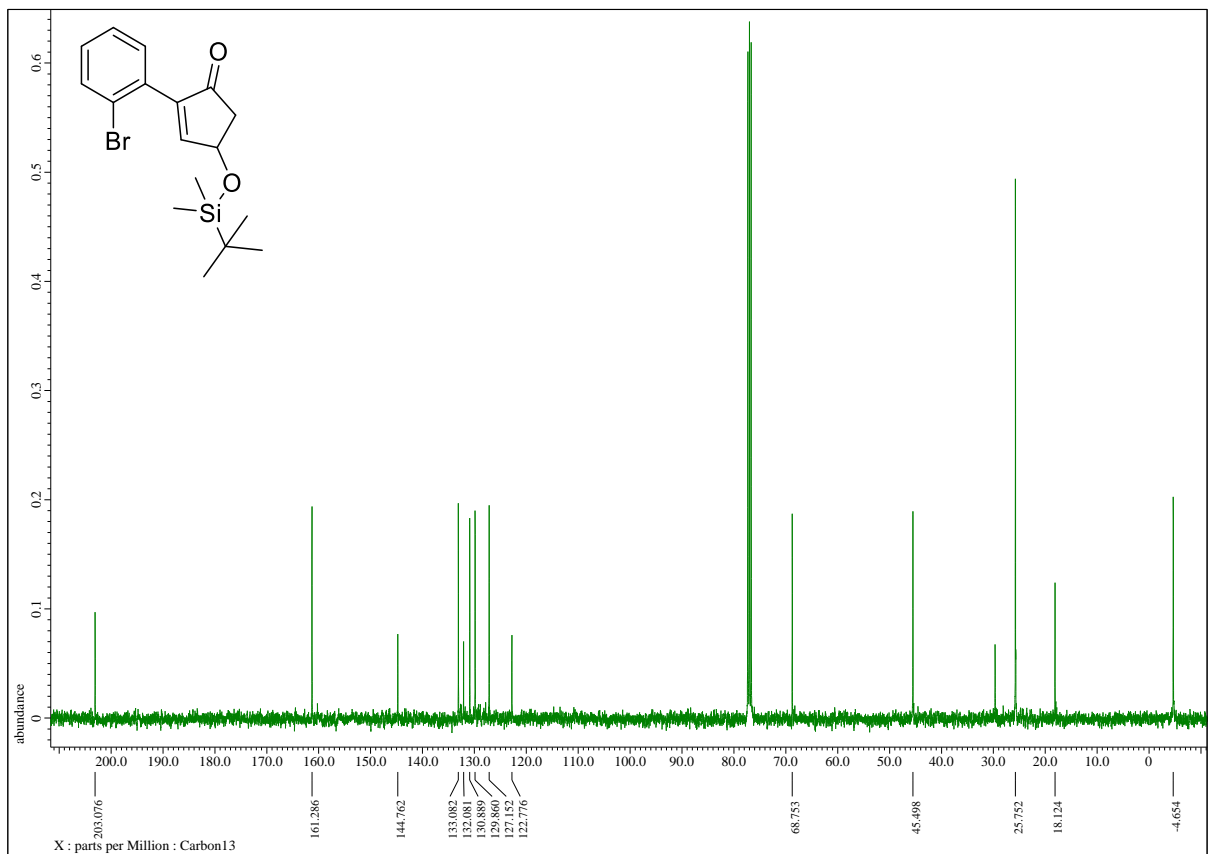
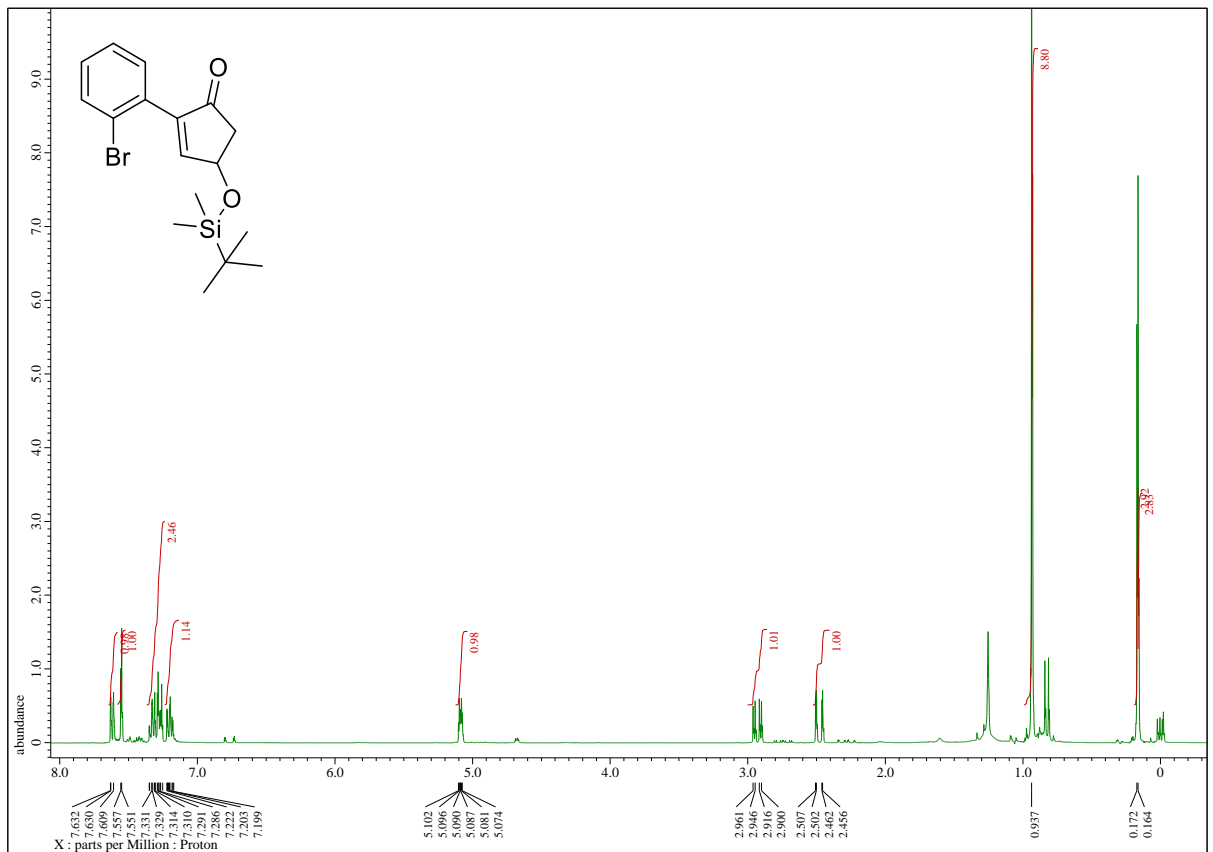
^1H a ^{13}C NMR spektrum látky Ve



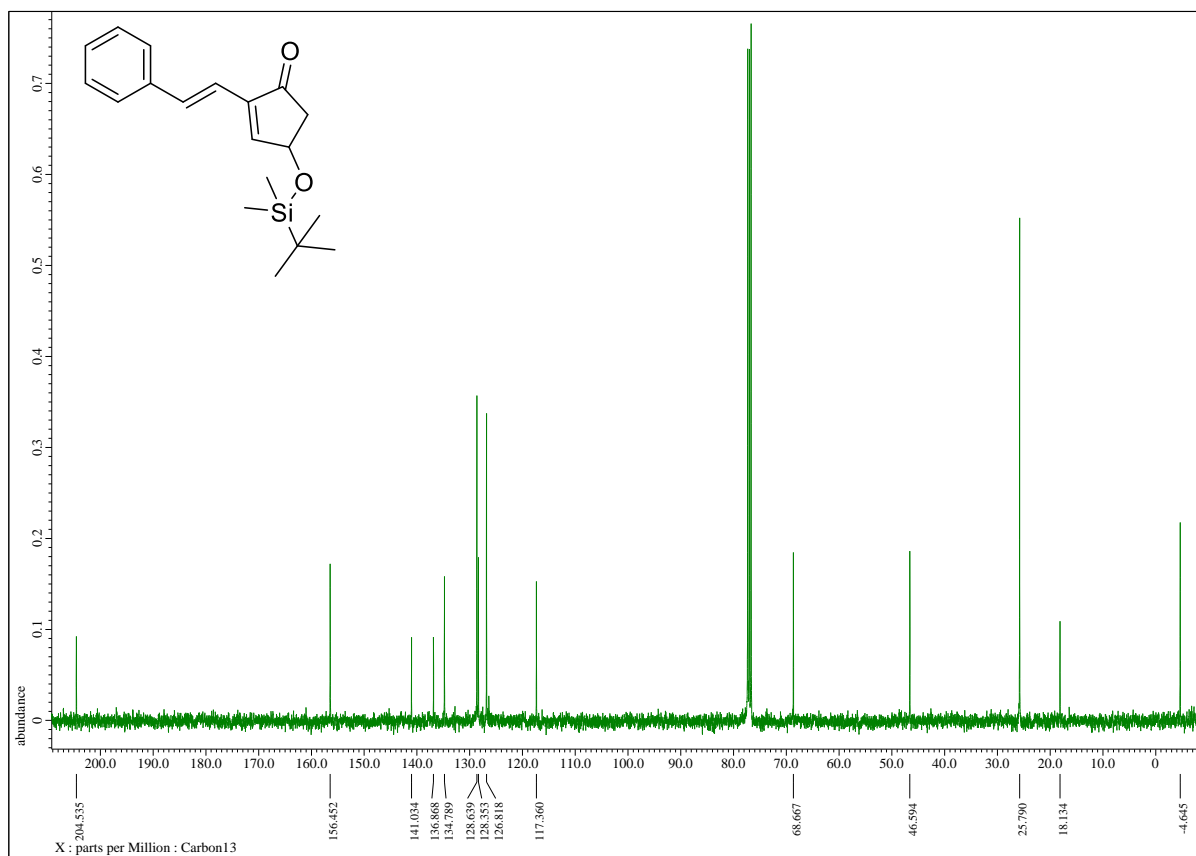
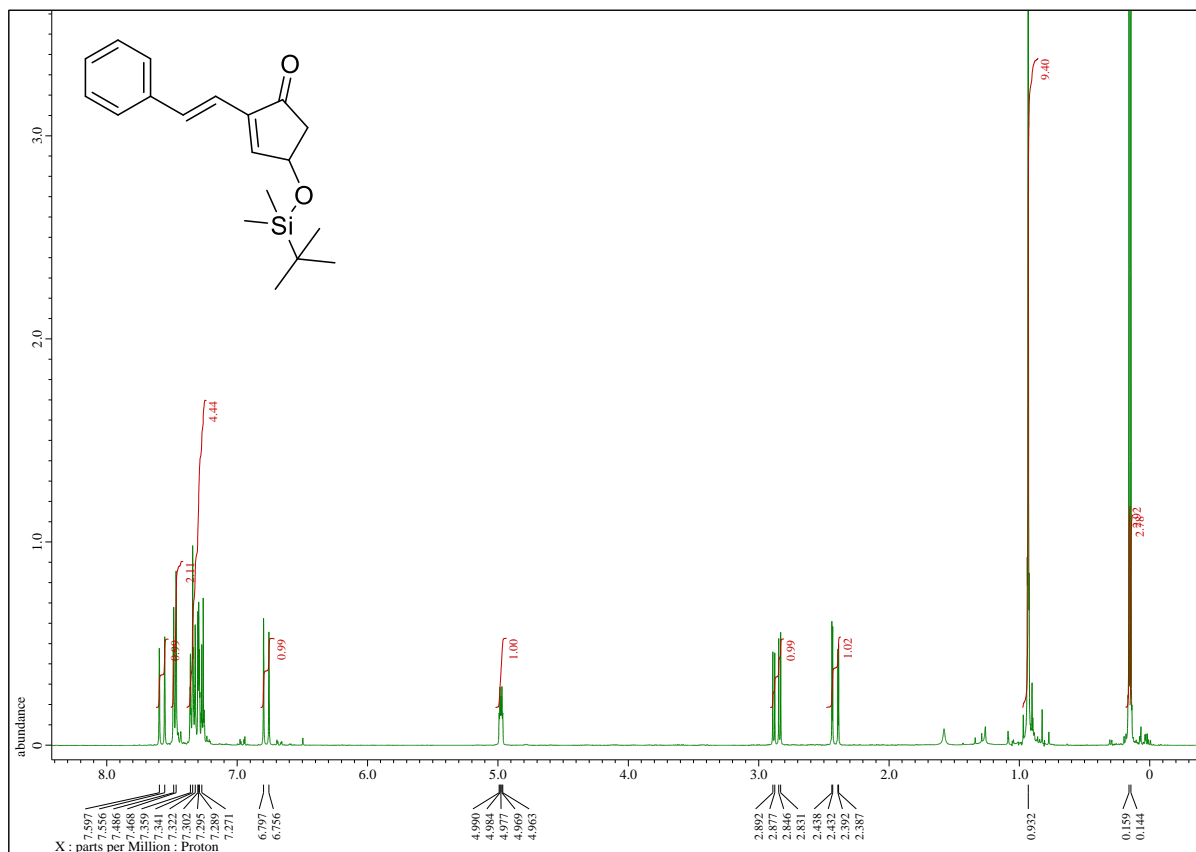
^1H a ^{13}C NMR spektrum látky Vf



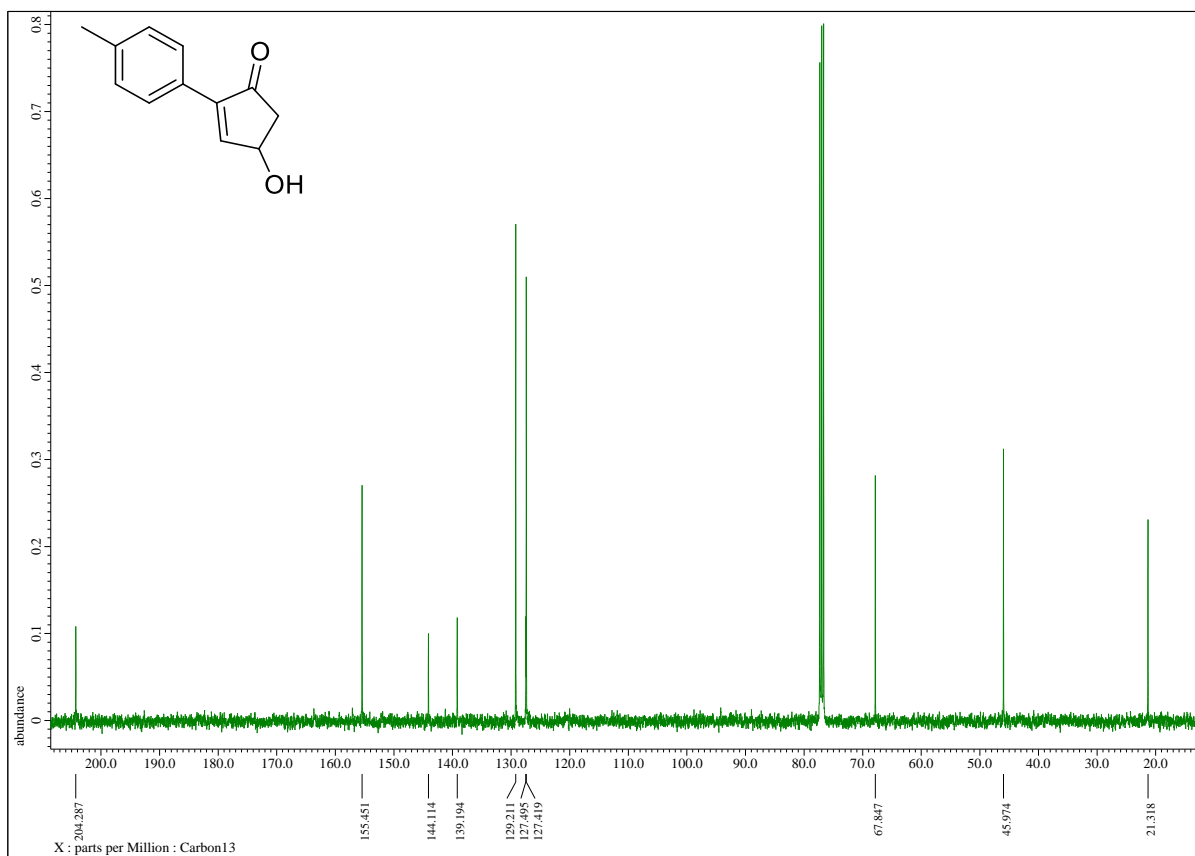
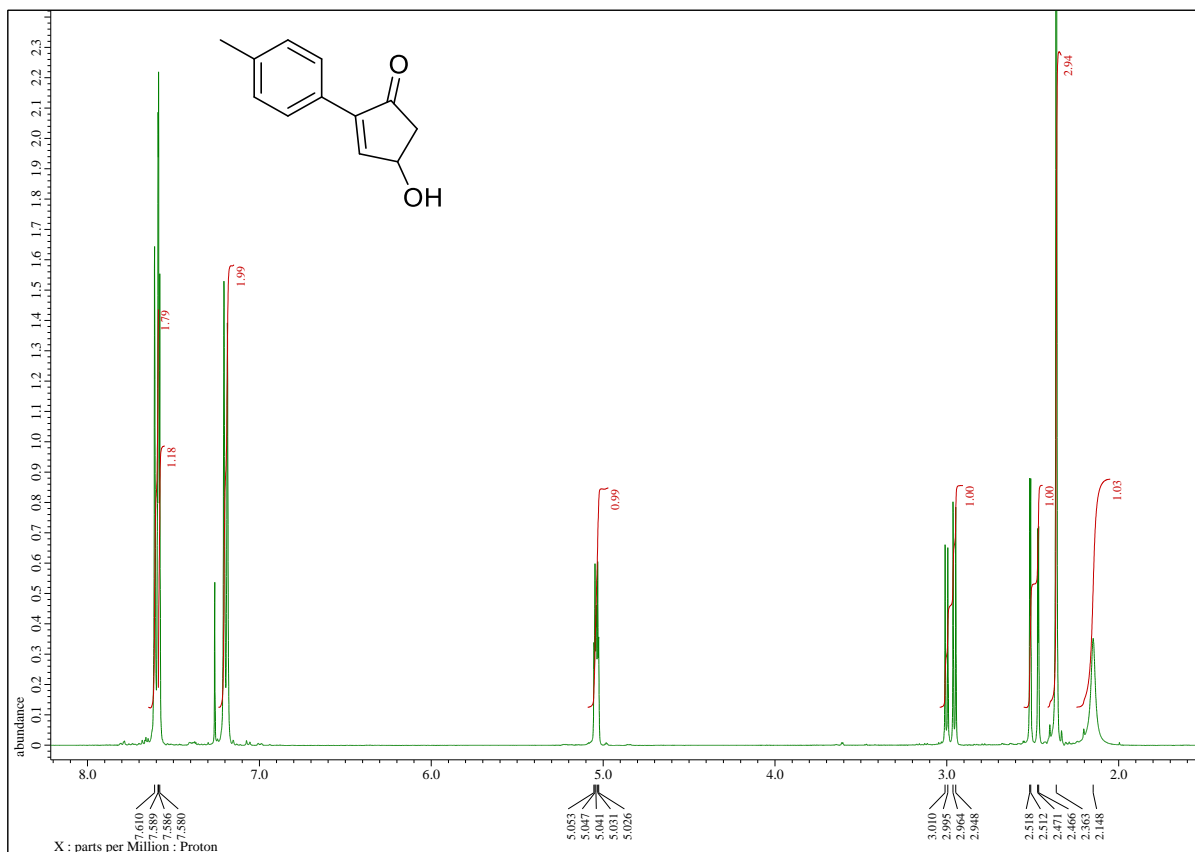
^1H a ^{13}C NMR spektrum látky Vg



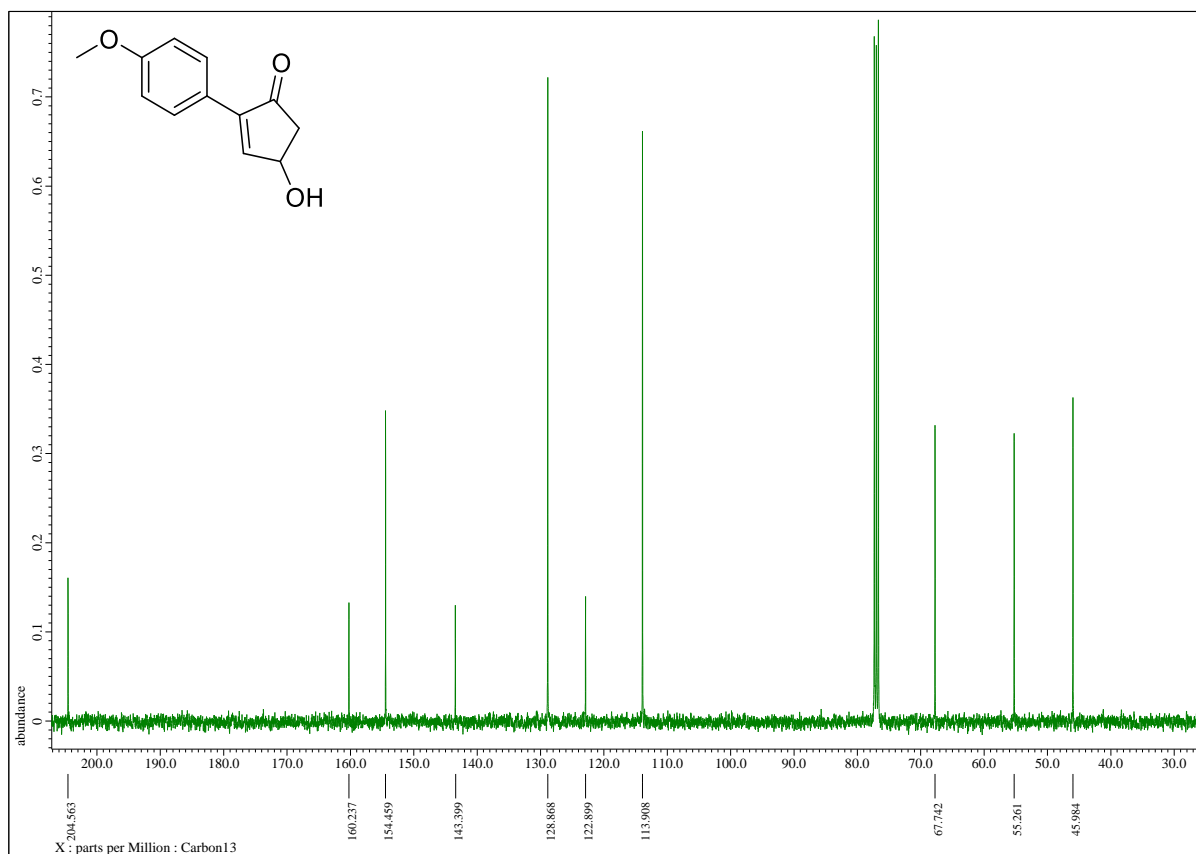
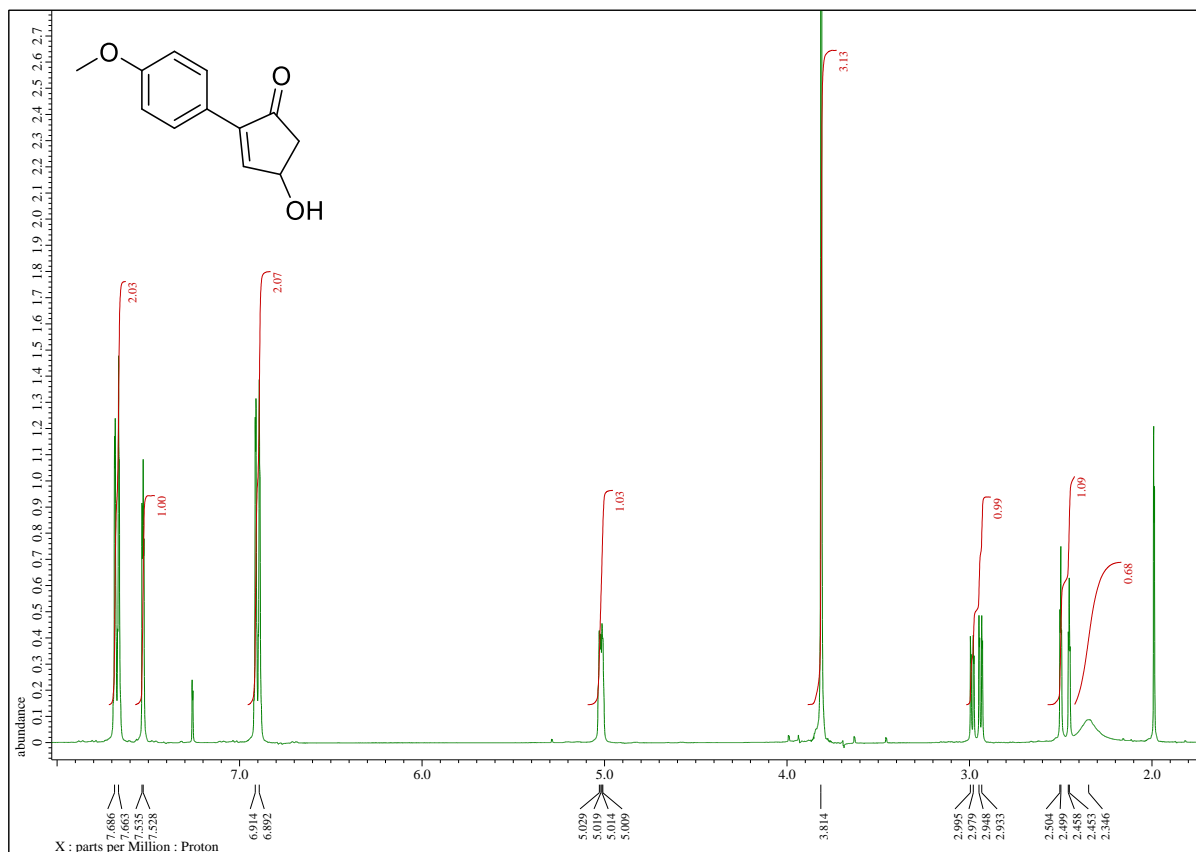
¹H a ¹³C NMR spektrum látky Vh



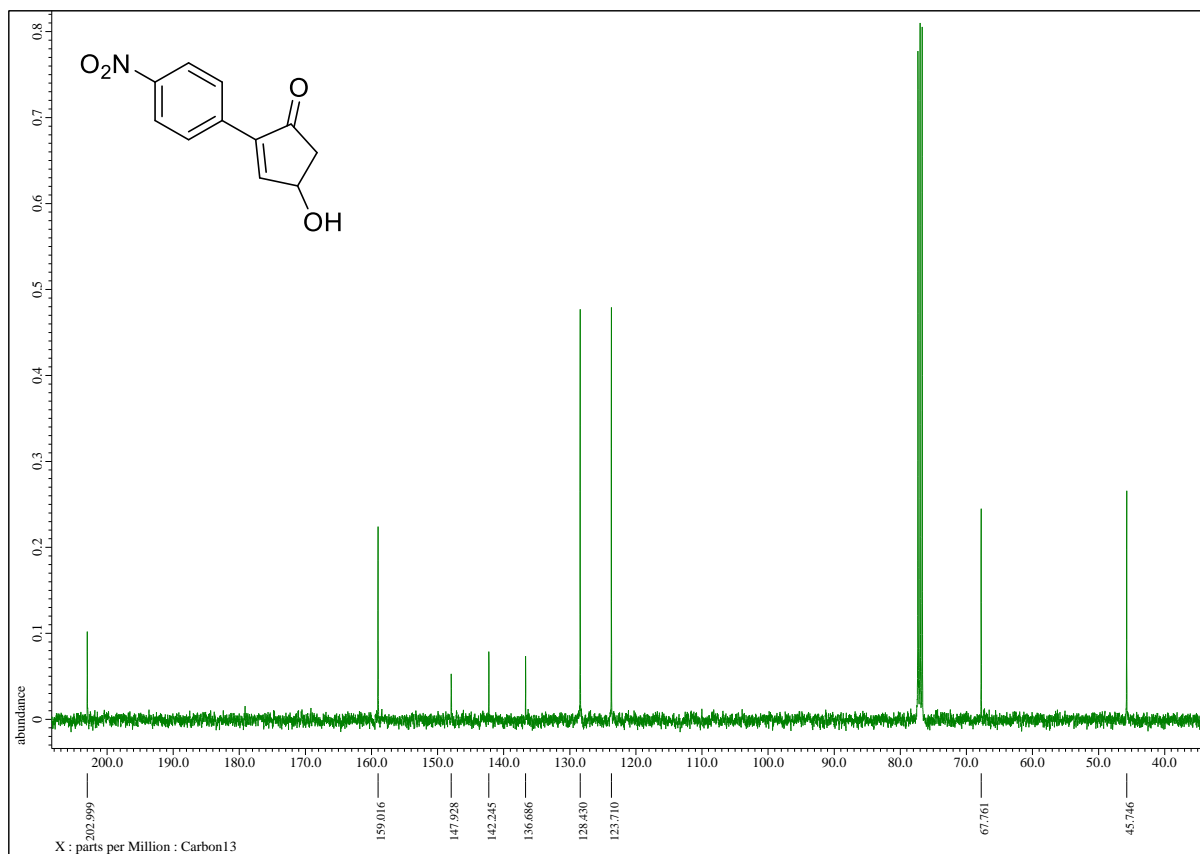
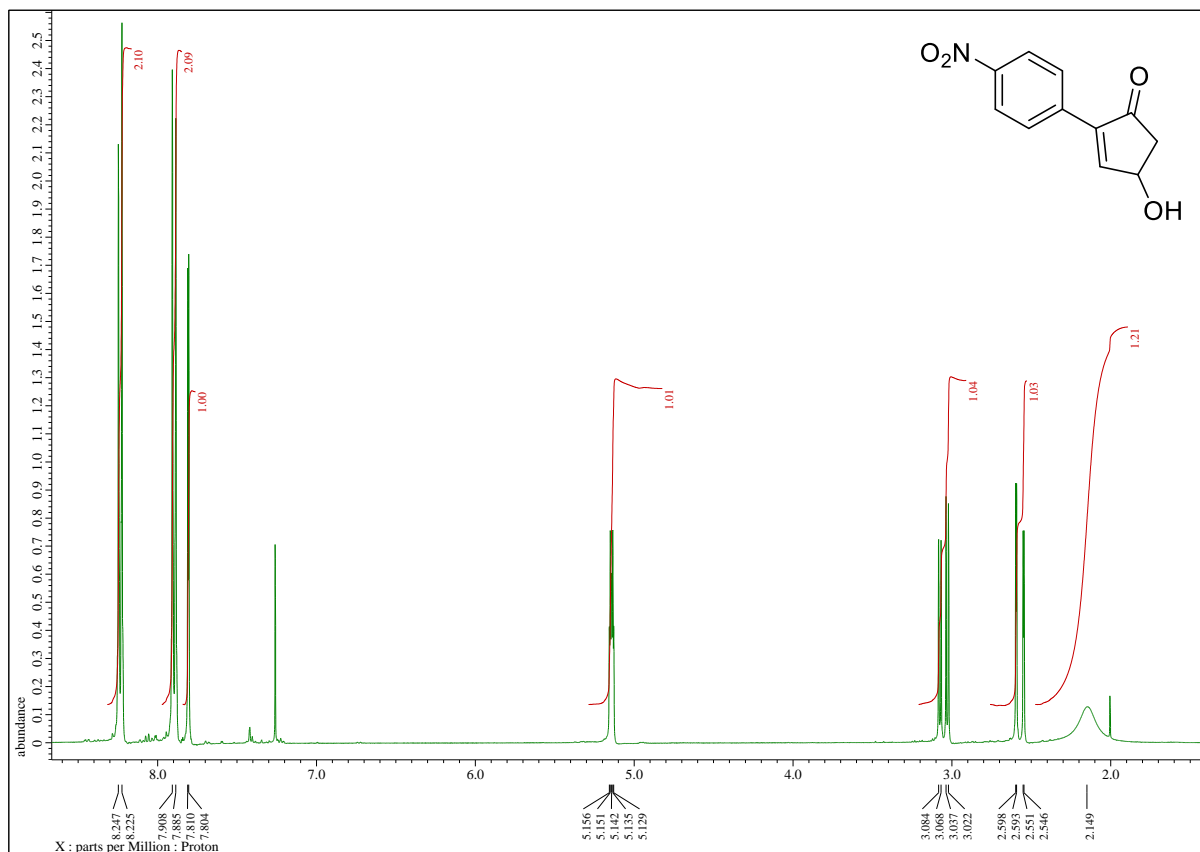
¹H a ¹³C NMR spektrum látky VIb



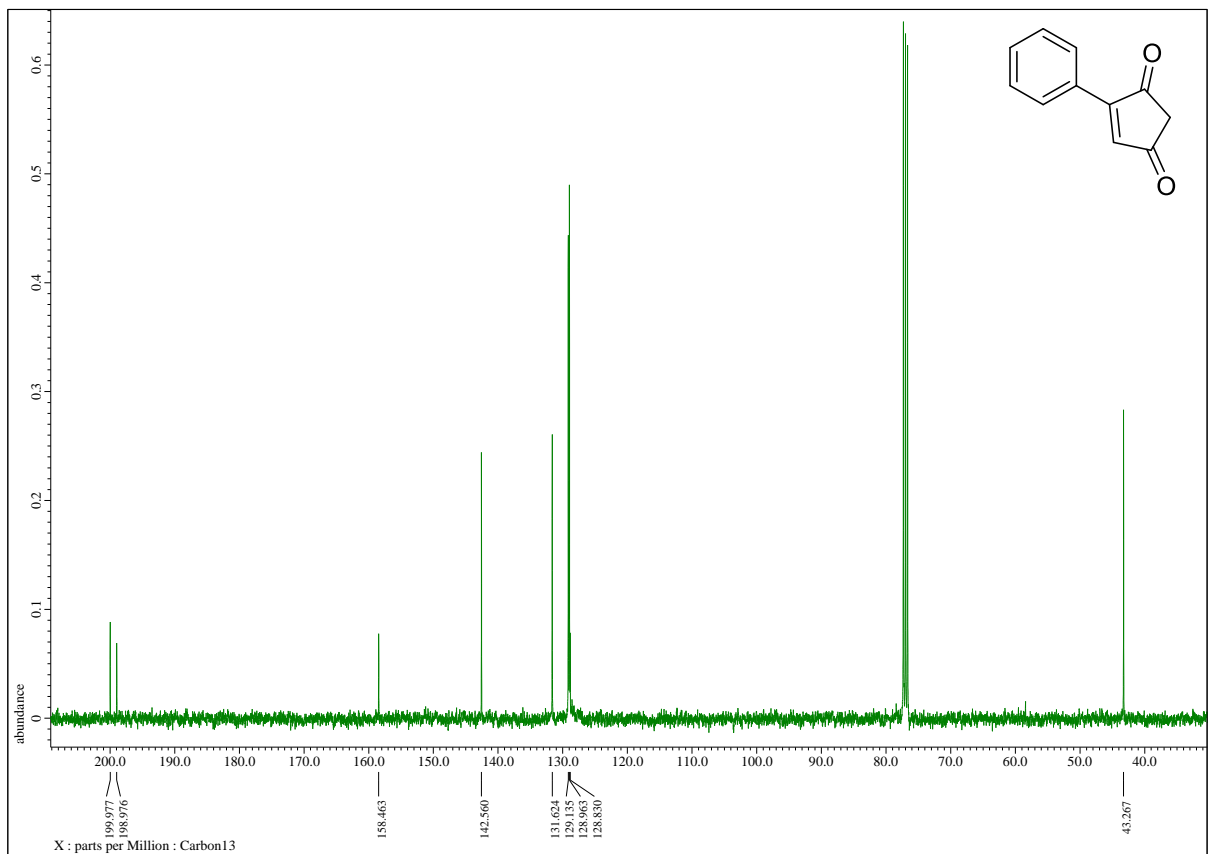
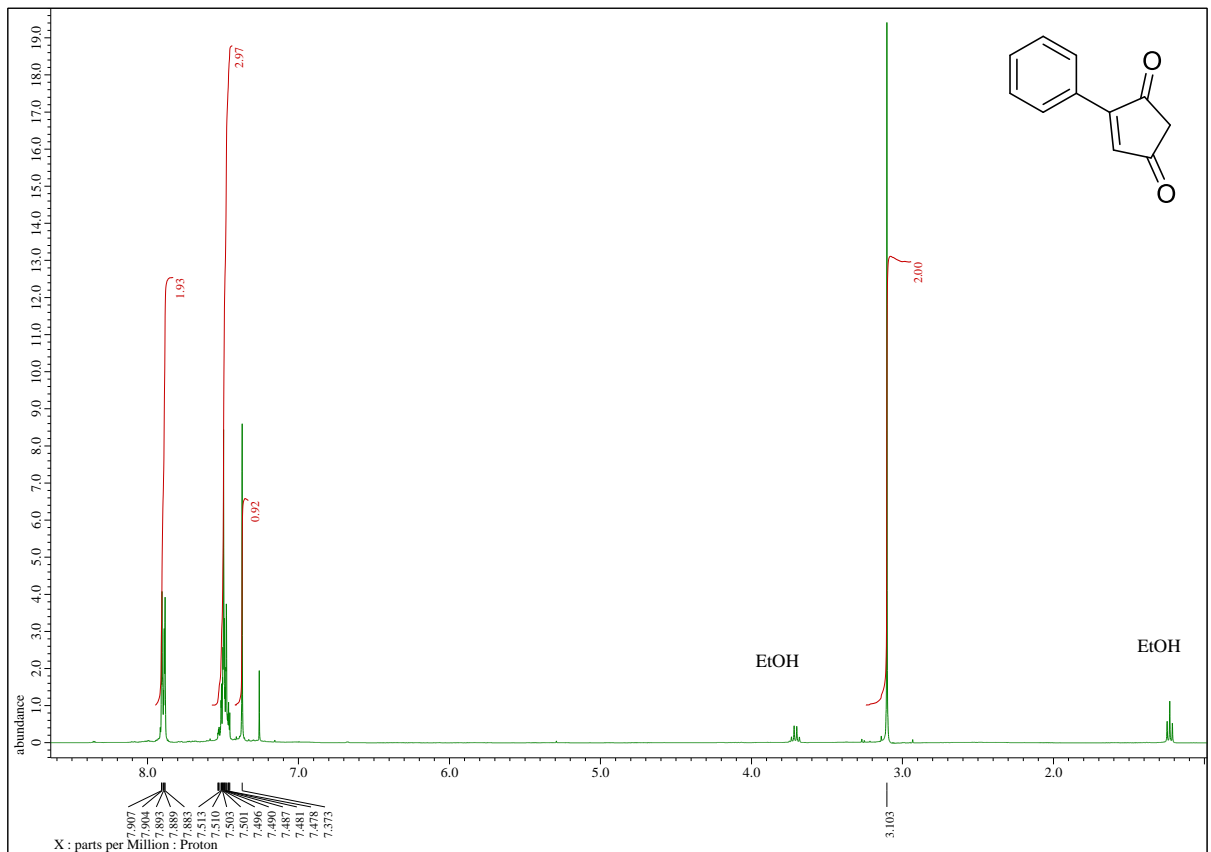
^1H a ^{13}C NMR spektrum látky VIc



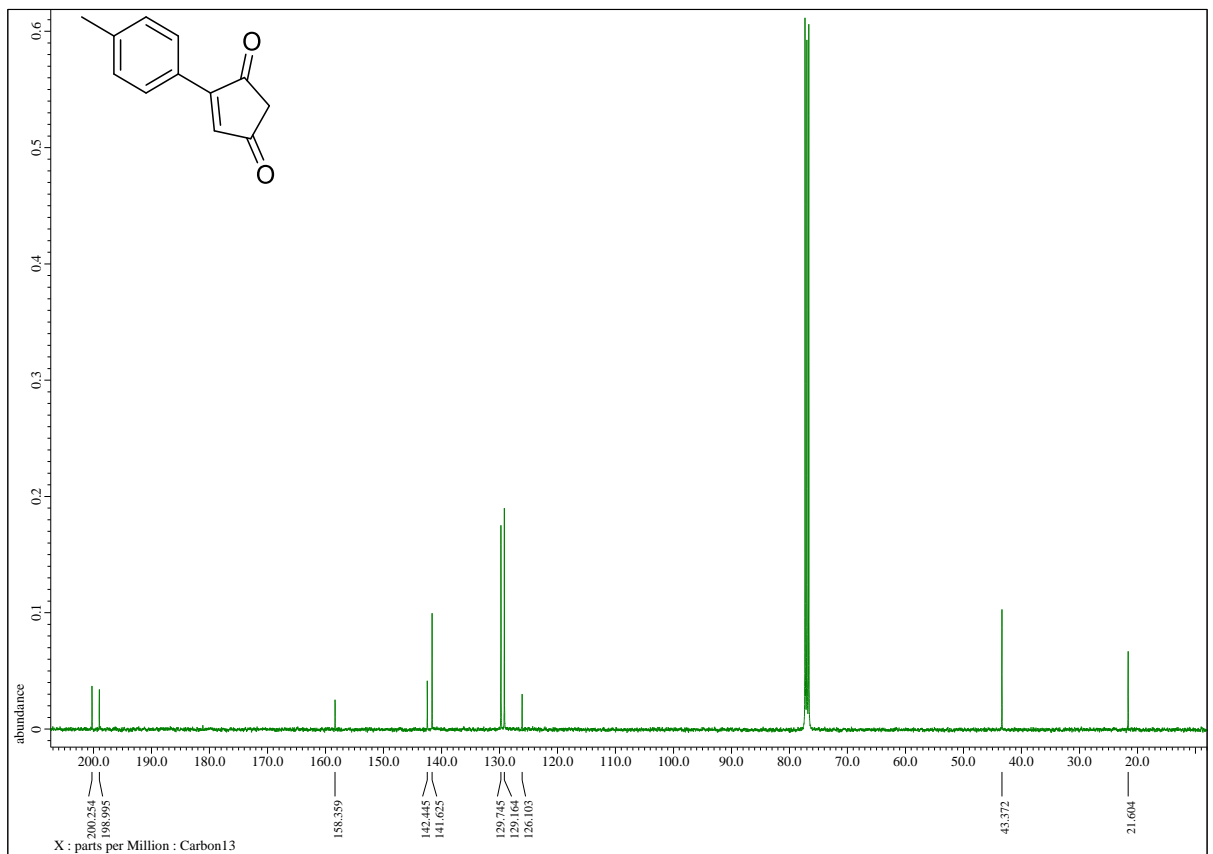
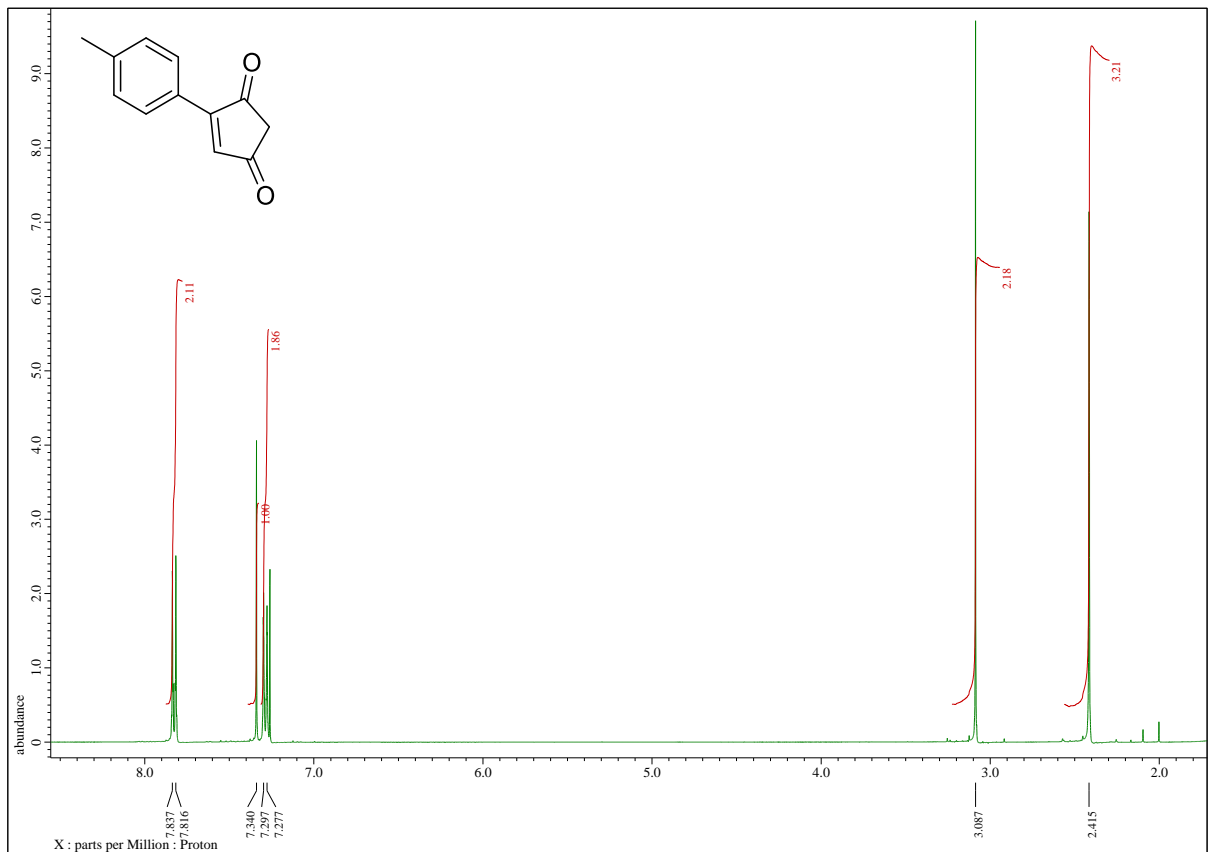
^1H a ^{13}C NMR spektrum látky VIa



^1H a ^{13}C NMR spektrum látky VIIa



^1H a ^{13}C NMR spektrum látky VIIb



^1H a ^{13}C NMR spektrum látky **VIIc**

