

UNIVERZITA PARDUBICE  
FAKULTA CHEMICKO–TECHNOLOGICKÁ  
ÚSTAV ORGANICKÉ CHEMIE A TECHNOLOGIE

**Syntéza vybraných dusíkatých heterocyklů z enaminů s využitím  
intramolekulárního C–N cross-couplingu**  
DISERTAČNÍ PRÁCE

Autor práce: Ing. Hana Doušová

Vedoucí práce: Doc. Ing. Petr Šimůnek, Ph.D.

2018

UNIVERSITY OF PARDUBICE  
FACULTY OF CHEMICAL TECHNOLOGY  
INSTITUTE OF ORGANIC CHEMISTRY AND TECHNOLOGY

**Synthesis of selected nitrogen-containing heterocycles from  
enamines *via* an intramolecular C–N cross-coupling**  
DOCTORAL THESIS

Author: Ing. Hana Doušová  
Supervisor: Doc. Ing. Petr Šimůnek, Ph.D.

2018

Prohlašuji:

Tuto práci jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Pardubicích dne 23. 2. 2018

Ing. Hana Doušová

## Poděkování:

Na tomto místě bych ráda poděkovala mému školiteli, doc. Ing. Petru Šimůnkovi, Ph.D., za odborné vedení mé disertační práce, poučné rady, komentáře a především za přátelský přístup, vstřícnost, čas a podporu. Děkuji také vedoucímu Ústavu organické chemie a technologie, prof. Ing. Miloši Sedlákovvi, DrSc. a celému kolektivu na katedře za vytvoření příjemného prostředí pro práci a studium. Dále bych chtěla poděkovat všem kolegům a přátelům za provedení nezbytných analýz: doc. Ing. Petru Šimůnkovi, Ph.D. za NMR experimenty, Ing. Zdeňce Růžičkové, Ph.D. a prof. Ing. Aleši Růžičkovi, Ph.D. za RTG strukturní analýzu, Sylvě Hladíkové za elementární analýzu, Ing. Břetislavovi Broži, Ph.D. a Ing. Honzovi Svobodovi, Ph.D. za HRMS MALDI a Mgr. Radkovi Jordovi, Ph.D. za testování biologických aktivit. V neposlední řadě děkuji své mamince Haně Doušové za poskytnutí vynikajícího zázemí, obrovskou podporu a lásku a svému tatínkovi Zdeňkovi Doušovi, který již bohužel není mezi námi smrtelníky, ale úspěšné absolvování doktorského studia bylo právě jedním z jeho přání. Velké děkuji patří také mému bratrovi Zdeňkovi Doušovi a celé jeho rodině.

## ANOTACE

Tato práce využívá intramolekulární Buchwald-Hartwigovu C–N cross-couplingovou reakci acyklických enaminonů jako účinný nástroj při syntéze jiným způsobem těžko dostupných derivátů tetrahydropyridinu. Na základě rozsáhlých optimalizačních studií byly nalezeny vhodné podmínky pro *N*-arylace 43 různých enaminonů jak s primární, tak i se sekundární aminoskupinou a s bromidem, chloridem nebo jodidem jako odstupující skupinou. Halogen byl navázán buď na benzenovém jádře nebo na thiofenu. Studie je zaměřena především na palladiem katalyzovaný cross-coupling, avšak v některých případech byla s výhodou použita i měď. Bylo aplikováno mnoho různých katalytických systémů, od tradičních (používaných již téměř 20 let), až po novodobé trendy (např. prekatalyzátory 2.–4. generace; Pd-komplexy).

## KLÍČOVÁ SLOVA

Intramolekulární C–N cross-coupling, enaminony, Buchwald-Hartwigova reakce, tetrahydrochinoliny, tetrahydrothienopyridiny

## NÁZEV

Syntéza vybraných dusíkatých heterocyklů z enaminů s využitím intramolekulárního C–N cross-couplingu

## ANNOTATION

An intramolecular Buchwald-Hartwig C–N cross-coupling reaction of acyclic enaminones was applied as a powerful tool for the synthesis of tetrahydropyridine-based enaminones in this work. Based on wide optimization studies, the optimal reaction conditions for *N*-arylation of 43 enaminones with both primary and secondary aminogroup and bromide, chloride or iodide as a leaving group were found. Halogen was present either on benzene ring or thiophene. This study is mainly focused on palladium-catalyzed cross-coupling, although copper-mediated variant was advantageously used in some cases as well. Screening of many catalytic systems, from the traditional ones (used almost 20 years) to the new trends (e.g. 2nd–4th generation precatalysts, Pd-complexes) in current chemistry, was performed.

## KEYWORDS

Intramolecular C–N cross-coupling, enaminones, Buchwald-Hartwig reaction, tetrahydroquinolines, tetrahydrothienopyridines

## TITLE

Synthesis of selected nitrogen-containing heterocycles from enamines *via* an intramolecular C–N cross-coupling

# Obsah

<b>1</b>	<b>ÚVOD</b>	<b>14</b>
<b>2</b>	<b>TEORETICKÁ ČÁST</b>	<b>15</b>
<b>2.1</b>	<b>Reakce typu Buchwald-Hartwig</b>	<b>15</b>
2.1.1	Příprava derivátů indolu	18
2.1.2	Příprava derivátů kofeinu	24
2.1.3	Příprava derivátů chinolinu a dihydrochinolinu	25
2.1.4	Příprava dalších sloučenin	32
<b>2.2</b>	<b>Reakce typu Suzuki</b>	<b>33</b>
2.2.1	Příprava $\alpha$ -trifluormethyl enaminů a chinolonů	34
2.2.2	Příprava derivátů indolu a dihydropyridinonu	35
<b>2.3</b>	<b>Reakce typu Heck</b>	<b>37</b>
2.3.1	Příprava derivátů indolu	38
2.3.2	Příprava derivátů chinolinu a isochinolinu	41
2.3.3	Příprava derivátů karbazolu	42
2.3.4	Příprava dalších sloučenin	43
<b>2.4</b>	<b>Reakce typu Sonogashira</b>	<b>45</b>
2.4.1	Příprava <i>N</i> -propargylovaných $\beta$ -enaminů	46
<b>2.5</b>	<b>Reakce typu Hiyama</b>	<b>46</b>
2.5.1	Příprava dihydropyridinonů	47
<b>2.6</b>	<b>Oxidativní coupling</b>	<b>47</b>
2.6.1	Příprava derivátu karbazolu	48
2.6.2	Příprava dihydropyridinonů	48
2.6.3	Příprava indolů, pyrrolů a pyrrolinů	49
2.6.4	Příprava chinolinů	52
2.6.5	Příprava 2 <i>H</i> -azirinů	53
<b>2.7</b>	<b>Tandemové reakce</b>	<b>53</b>
2.7.1	Příprava indolů a isochinolinů	53
	<b>CÍLE PRÁCE</b>	<b>58</b>
<b>3</b>	<b>EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST</b>	<b>60</b>
<b>3.1</b>	<b>Přístrojové vybavení</b>	<b>60</b>
<b>3.2</b>	<b>Rozpouštědla a činidla</b>	<b>61</b>
<b>3.3</b>	<b>Příprava obecných látek a karbonylových sloučenin</b>	<b>62</b>
3.3.1	1-Brom-3-chlorbenzen ( <b>3</b> )	62
3.3.2	2-Brom-6-chlorbenzaldehyd ( <b>4</b> )	63
3.3.3	1-Brom-2-methylnaftalen ( <b>6</b> )	63
3.3.4	1-Brom-2-(dibrommethyl)naftalen ( <b>7</b> )	64
3.3.5	1-Bromnaftalen-2-karbaldehyd ( <b>8</b> )	64
3.3.6	2-Brom-4-chlorbenzaldehyd ( <b>11</b> )	65
3.3.7	4-Ethoxy-3-methoxybenzaldehyd ( <b>13</b> )	65

3.3.8	2-Brom-4-ethoxy-3-methoxybenzaldehyd ( <b>14</b> )	66
3.3.9	Obecná metoda přípravy pyrazol-karbaldehydů <b>16a,b</b>	66
3.3.10	3-Jodthiofen ( <b>18</b> )	67
3.3.11	Obecná metoda přípravy 3-halothiofen-2-karbaldehydů <b>20a–c</b> (Riecheho formylace)	67
3.3.12	3-Hydroxy-4-methoxyacetofenon ( <b>22</b> )	68
3.3.13	3-Benzyloxy-4-methoxyacetofenon ( <b>23</b> )	69
3.3.14	Triethylamonium-formiát ( <b>24</b> ) (TEAF)	69
<b>3.4</b>	<b>Obecná metoda přípravy propanových kyselin 27a–k</b>	<b>70</b>
3.4.1	3-(2-Bromfenyl)propanová kyselina ( <b>27a</b> )	70
3.4.2	3-(2-Chlorfenyl)propanová kyselina ( <b>27b</b> )	71
3.4.3	3-(2-Brom-6-chlorofenyl)propanová kyselina ( <b>27c</b> )	71
3.4.4	3-(2-Brom-4-chlorfenyl)propanová kyselina ( <b>27d</b> )	71
3.4.5	3-(2-Brom-4-ethoxy-5-methoxyfenyl)propanová kyselina ( <b>27e</b> )	72
3.4.6	3-(1-Bromnaftalen-2-yl)propanová kyselina ( <b>27f</b> )	72
3.4.7	3-(5-Brom-1-fenyl-3-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)propanová kyselina ( <b>27g</b> )	73
3.4.8	3-(5-Chlor-1-fenyl-3-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)propanová kyselina ( <b>27h</b> )	73
3.4.9	3-(3-Bromthiofen-2-yl)propanová kyselina ( <b>27i</b> )	73
3.4.10	3-(3-Chlorthiofen-2-yl)propanová kyselina ( <b>27j</b> )	74
3.4.11	3-(3-Jodthiofen-2-yl)propanová kyselina ( <b>27k</b> )	74
<b>3.5</b>	<b>Obecná metoda přípravy methylesterů (28a–l)</b>	<b>75</b>
3.5.1	Methyl-3-(2-bromfenyl)propanoát ( <b>28a</b> )	75
3.5.2	Methyl-3-(2-chlorfenyl)propanoát ( <b>28b</b> )	76
3.5.3	Methyl-3-(2-brom-6-chlorfenyl)propanoát ( <b>28c</b> )	76
3.5.4	Methyl-3-(2-brom-4-chlorfenyl)propanoát ( <b>28d</b> )	76
3.5.5	Methyl-3-(2-brom-4-ethoxy-5-methoxyfenyl)propanoát ( <b>28e</b> )	76
3.5.6	Methyl-3-(1-bromnaftalen-2-yl)propanoát ( <b>28f</b> )	77
3.5.7	Methyl-3-(5-brom-1-fenyl-3-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)propanoát ( <b>28g</b> )	77
3.5.8	Methyl-3-(5-chlor-1-fenyl-3-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)propanoát ( <b>28h</b> )	77
3.5.9	Methyl-3-(3-bromthiofen-2-yl)propanoát ( <b>28i</b> )	78
3.5.10	Methyl-3-(3-chlorthiofen-2-yl)propanoát ( <b>28j</b> )	78
3.5.11	Methyl-3-(3-jodthiofen-2-yl)propanoát ( <b>28k</b> )	78
3.5.12	Methyl-3-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)propanoát ( <b>28l</b> )	79
<b>3.6</b>	<b>Syntéza derivátů indolu 29–30a,b</b>	<b>79</b>
3.6.1	Obecná metoda přípravy 2-haloindolpropanoátů <b>29a,b</b>	79
3.6.2	Obecná metoda přípravy 2-halo-1-methyl-1 <i>H</i> -indolpropanoátů <b>30a,b</b>	80
<b>3.7</b>	<b>Obecný postup přípravy 1,3-diketonů 32a–t (Claisenova kondenzace)</b>	<b>81</b>
3.7.1	5-(2-Bromfenyl)-1-fenylpentan-1,3-dion ( <b>32a</b> )	83
3.7.2	5-(2-Bromfenyl)-1-(3,4-dimethoxyfenyl)pentan-1,3-dion ( <b>32b</b> )	84
3.7.3	1-(3-Benzyloxy-4-methoxyfenyl)-5-(2-bromfenyl)pentan-1,3-dion ( <b>32c</b> )	84
3.7.4	1-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-5-(2-bromfenyl)pentan-1,3-dion ( <b>32d</b> )	85
3.7.5	5-(2-Chlorfenyl)-1-fenylpentan-1,3-dion ( <b>32e</b> )	85
3.7.6	5-(2-Chlorfenyl)-1-(3,4-dimethoxyfenyl)pentan-1,3-dion ( <b>32f</b> )	86

3.7.7	1-(3-Benzoyloxy-4-methoxyfenyl)-5-(2-chlorfenyl)pentan-1,3-dion ( <b>32g</b> )	87
3.7.8	1-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-5-(2-chlorfenyl)pentan-1,3-dion ( <b>32h</b> )	87
3.7.9	5-(2-Brom-6-chlorfenyl)-1-fenylpentan-1,3-dion ( <b>32i</b> )	88
3.7.10	5-(2-Brom-4-chlorfenyl)-1-fenylpentan-1,3-dion ( <b>32j</b> )	88
3.7.11	5-(2-Brom-4-ethoxy-5-methoxyfenyl)-1-fenylpentan-1,3-dion ( <b>32k</b> )	89
3.7.12	5-(1-Bromnaftalen-2-yl)-1-fenylpentan-1,3-dion ( <b>32l</b> )	89
3.7.13	1-(4-Bromfenyl)-5-(1-bromnaftalen-2-yl)pentan-1,3-dion ( <b>32m</b> )	90
3.7.14	5-(2-Bromfenyl)-1-(thiofen-2-yl)pentan-1,3-dion ( <b>32n</b> )	90
3.7.15	5-(3-Bromthiofen-2-yl)-1-fenylpentan-1,3-dion ( <b>32o</b> )	91
3.7.16	5-(3-Bromothiofen-2-yl)-1-cyklopropylpentan-1,3-dion ( <b>32p</b> )	92
3.7.17	5-(3-Chlorthiofen-2-yl)-1-fenylpentan-1,3-dion ( <b>32q</b> )	92
3.7.18	1-Fenyl-5-(3-jodthiofen-2-yl)pentan-1,3-dion ( <b>32r</b> )	93
3.7.19	5-(2-Brom-1-methyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)-1-fenylpentan-1,3-dion ( <b>32s</b> )	93
3.7.20	5-(2-Chlor-1-methyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)-1-fenylpentan-1,3-dion ( <b>32t</b> )	94
<b>3.8</b>	<b>Obecná metoda přípravy enaminů 33a–r</b>	<b>94</b>
3.8.1	(2 <i>Z</i> )-3-Amino-5-(2-bromfenyl)-1-fenylpent-2-en-1-on ( <b>33a</b> )	95
3.8.2	(2 <i>Z</i> )-3-Amino-5-(2-bromfenyl)-1-(3,4-dimethoxyfenyl)pent-2-en-1-on ( <b>33b</b> )	96
3.8.3	(2 <i>Z</i> )-3-Amino-1-(3-benzyloxy-4-methoxyfenyl)-5-(2-bromfenyl)pent-2-en-1-on ( <b>33c</b> )	96
3.8.4	(2 <i>Z</i> )-3-Amino-5-(2-bromfenyl)-1-(thiofen-2-yl)pent-2-en-1-on ( <b>33d</b> )	96
3.8.5	(2 <i>Z</i> )-3-Amino-5-(2-chlorfenyl)-1-fenylpent-2-en-1-on ( <b>33e</b> )	97
3.8.6	(2 <i>Z</i> )-3-Amino-5-(2-chlorfenyl)-1-(3,4-dimethoxyfenyl)pent-2-en-1-on ( <b>33f</b> )	97
3.8.7	(2 <i>Z</i> )-3-Amino-1-(3-benzyloxy-4-methoxyfenyl)-5-(2-chlorfenyl)pent-2-en-1-on ( <b>33g</b> )	98
3.8.8	(2 <i>Z</i> )-3-Amino-1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-5-(2-chlorfenyl)pent-2-en-1-on ( <b>33h</b> )	98
3.8.9	(2 <i>Z</i> )-3-Amino-5-(2-brom-6-chlorfenyl)-1-fenylpent-2-en-1-on ( <b>33i</b> )	99
3.8.10	(1 <i>Z</i> )-1-Amino-5-(2-brom-6-chlorfenyl)-1-fenylpent-1-en-3-on ( <b>33i'</b> )	99
3.8.11	(2 <i>Z</i> )-3-Amino-5-(2-brom-4-chlorfenyl)-1-fenylpent-2-en-1-on ( <b>33j</b> )	99
3.8.12	(2 <i>Z</i> )-3-Amino-5-(2-brom-4-ethoxy-5-methoxyfenyl)-1-fenylpent-2-en-1-on ( <b>33k</b> )	100
3.8.13	(2 <i>Z</i> )-3-Amino-5-(1-bromnaftalen-2-yl)-1-fenylpent-2-en-1-on ( <b>33l</b> )	100
3.8.14	(1 <i>Z</i> )-1-Amino-5-(1-bromnaftalen-2-yl)-1-fenylpent-1-en-3-on ( <b>33l'</b> )	101
3.8.15	(2 <i>Z</i> )-3-Amino-1-(4-bromfenyl)-5-(1-bromnaftalen-2-yl)pent-2-en-1-on ( <b>33m</b> )	101
3.8.16	(2 <i>Z</i> )-3-Amino-5-(3-bromthiofen-2-yl)-1-fenylpent-2-en-1-on ( <b>33n</b> )	101
3.8.17	(1 <i>Z</i> )-1-Amino-5-(3-bromthiofen-2-yl)-1-fenylpent-1-en-3-on ( <b>33n'</b> )	102
3.8.18	(2 <i>Z</i> )-3-Amino-5-(3-bromthiofen-2-yl)-1-cyklopropylpent-2-en-1-on ( <b>33o</b> )	102
3.8.19	(1 <i>Z</i> )-1-Amino-5-(3-bromthiofen-2-yl)-1-cyklopropylpent-1-en-3-on ( <b>33o'</b> )	102
3.8.20	(2 <i>Z</i> )-3-Amino-5-(3-chlorthiofen-2-yl)-1-fenylpent-2-en-1-on ( <b>33p</b> )	103
3.8.21	(1 <i>Z</i> )-1-Amino-5-(3-chlorthiofen-2-yl)-1-fenylpent-1-en-3-on ( <b>33p'</b> )	103
3.8.22	(2 <i>Z</i> )-3-Amino-1-fenyl-5-(3-jodthiofen-2-yl)pent-2-en-1-on ( <b>33q</b> )	103
3.8.23	(1 <i>Z</i> )-1-Amino-1-fenyl-5-(3-jodthiofen-2-yl)pent-1-en-3-on ( <b>33q'</b> )	104
3.8.24	(2 <i>Z</i> )-3-Amino-5-(2-chlor-1-methyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)-1-fenylpent-2-en-1-on ( <b>33r</b> )	104
<b>3.9</b>	<b>Obecný postup přípravy enaminů 35a–ab</b>	<b>104</b>
3.9.1	(2 <i>Z</i> )-5-(2-Bromfenyl)-1-fenyl-3-methylaminopent-2-en-1-on ( <b>35a</b> )	106
3.9.2	(2 <i>Z</i> )-5-(2-Bromfenyl)-1-(3,4-dimethoxyfenyl)-3-methylaminopent-2-en-1-on ( <b>35b</b> )	106



3.9.3	(2Z)-1-(3-Benzoyloxy-4-methoxyfenyl)-5-(2-bromfenyl)-3-methylaminopent-2-en-1-on ( <b>35c</b> )	107
3.9.4	(2Z)-1-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-5-(2-bromfenyl)-3-methylaminopent-2-en-1-on ( <b>35d</b> )	107
3.9.5	(2Z)-5-(2-Bromfenyl)-3-cyklopropylamino-1-fenylpent-2-en-1-on ( <b>35e</b> )	108
3.9.6	(2Z)-5-(2-Bromfenyl)-3-cyklopropylamino-1-(3,4-dimethoxyfenyl)pent-2-en-1-on ( <b>35f</b> )	108
3.9.7	(2Z)-3-(Benzylamino)-5-(2-bromfenyl)-1-fenylpent-2-en-1-on ( <b>35g</b> )	109
3.9.8	(2Z)-3-(Benzylamino)-5-(2-bromfenyl)-1-(3,4-dimethoxyfenyl)pent-2-en-1-on ( <b>35h</b> )	109
3.9.9	(2Z)-5-(2-Bromfenyl)-1-fenyl-3-fenylaminopent-2-en-1-on ( <b>35i</b> )	110
3.9.10	(2Z)-5-(2-Bromfenyl)-1-fenyl-3-(3,4-dimethoxyfenylamino)pent-2-en-1-on ( <b>35j</b> )	110
3.9.11	(2Z)-5-(2-Bromfenyl)-3-[(4-methoxyfenyl)amino]-1-(thiofen-2-yl)pent-2-en-1-on ( <b>35k</b> )	110
3.9.12	(2Z)-5-(2-Chlorfenyl)-1-fenyl-3-methylaminopent-2-en-1-on ( <b>35l</b> )	111
3.9.13	(2Z)-5-(2-Chlorfenyl)-1-(3,4-dimethoxyfenyl)-3-methylaminopent-2-en-1-on ( <b>35m</b> )	111
3.9.14	(2Z)-1-(3-Benzoyloxy-4-methoxyfenyl)-5-(2-chlorfenyl)-3-methylaminopent-2-en-1-on ( <b>35n</b> )	112
3.9.15	(2Z)-1-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-5-(2-chlorfenyl)-3-methylaminopent-2-en-1-on ( <b>35o</b> )	112
3.9.16	(2Z)-5-(2-Chlorfenyl)-3-cyklopropylamino-1-fenylpent-2-en-1-on ( <b>35p</b> )	113
3.9.17	(2Z)-5-(2-Chlorfenyl)-3-cyklopropylamino-1-(3,4-dimethoxyfenyl)pent-2-en-1-on ( <b>35q</b> )	113
3.9.18	(2Z)-3-Benzylamino-5-(2-chlorfenyl)-1-fenylpent-2-en-1-on ( <b>35r</b> )	114
3.9.19	(2Z)-3-Benzylamino-5-(2-chlorfenyl)-1-(3,4-dimethoxyfenyl)pent-2-en-1-on ( <b>35s</b> )	114
3.9.20	(2Z)-5-(2-Chlorfenyl)-1-fenyl-3-fenylaminopent-2-en-1-on ( <b>35t</b> )	114
3.9.21	(2Z)-5-(2-Chlorfenyl)-1-(3,4-dimethoxyfenyl)-3-fenylaminopent-2-en-1-on ( <b>35u</b> )	115
3.9.22	(2Z)-5-(2-Brom-6-chlorfenyl)-1-fenyl-3-methylaminopent-2-en-1-on ( <b>35v</b> )	115
3.9.23	(1Z)-5-(2-Brom-6-chlorfenyl)-1-fenyl-1-methylaminopent-1-en-3-on ( <b>35v'</b> )	116
3.9.24	(2Z)-5-(2-Brom-4-ethoxy-5-methoxyfenyl)-1-fenyl-3-methylaminopent-2-en-1-on ( <b>35w</b> )	116
3.9.25	(2Z)-5-(1-Bromnaftalen-2-yl)-3-cyklopropylamino-1-fenylpent-2-en-1-on ( <b>35x</b> )	116
3.9.26	(1Z)-5-(1-Bromnaftalen-2-yl)-1-cyklopropylamino-1-fenylpent-1-en-3-on ( <b>35x'</b> )	117
3.9.27	(2Z)-5-(3-Bromthiofen-2-yl)-1-fenyl-3-methylaminopent-2-en-1-on ( <b>35y</b> )	117
3.9.28	(2Z)-5-(3-Bromthiofen-2-yl)-1-cyklopropyl-3-methylaminopent-2-en-1-on ( <b>35z</b> )	118
3.9.29	(2Z)-5-(3-Chlorthiofen-2-yl)-1-fenyl-3-methylaminopent-2-en-1-on ( <b>35aa</b> )	118
3.9.30	(1Z)-5-(3-Chlorthiofen-2-yl)-1-fenyl-1-methylaminopent-1-en-3-on ( <b>35aa'</b> )	119
3.9.31	(2Z)-1-Fenyl-5-(3-jodthiofen-2-yl)-3-methylaminopent-2-en-1-on ( <b>35ab</b> )	119
3.9.32	Příprava enaminonu <b>35ac</b> s isopropylskupinou na dusíku	119
<b>3.10</b>	<b>Obecné metody přípravy cyklizačních produktů</b>	<b>121</b>
3.10.1	Deriváty tetrahydrochinolinu <b>37a–h</b>	124
3.10.2	Deriváty tetrahydrothieno[3,2- <i>b</i> ]pyridinu <b>38a,b</b>	129
3.10.3	Deriváty tetrahydrochinolinu <b>39a–n</b> a tetrahydrothieno[3,2- <i>b</i> ]pyridinu <b>39o,p</b>	130
3.10.4	Derivát dihydrobenzothiofenu <b>40</b> (produkt Heckovy reakce)	140
<b>3.11</b>	<b>Obecný postup přípravy prekurzorů galipeinu 41a,b (odstranění chránící skupiny)</b>	<b>140</b>
3.11.1	(2Z)-2-(1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-yliden)-1-(3-hydroxy-4-methoxyfenyl)ethanon ( <b>41a</b> )	141
3.11.2	(2E)-1-(3-Hydroxy-4-methoxyfenyl)-2-(1-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-yliden)ethanon ( <b>41b</b> )	141
	141	
<b>3.12</b>	<b>Krystalografická data</b>	<b>142</b>
<b>4</b>	<b>VÝSLEDKY A DISKUZE</b>	<b>145</b>

<b>4.1</b>	<b>Syntéza výchozích karbonylových sloučenin</b>	<b>145</b>
<b>4.2</b>	<b>Syntéza 3-arylpropanových a 3-heteroarylpropanových kyselin a esterů</b>	<b>148</b>
<b>4.3</b>	<b>Syntéza <math>\beta</math>-dikarbonylových sloučenin</b>	<b>150</b>
<b>4.4</b>	<b>Příprava acyklických enaminů</b>	<b>156</b>
4.4.1	Regioselektivita reakce	157
4.4.2	Tautomerie a konfigurace na dvojně vazbě	159
4.4.3	Syntéza enaminů s primární aminoskupinou	160
4.4.4	Syntéza enaminů se sekundární aminoskupinou	163
<b>4.5</b>	<b>Cyklizační reakce</b>	<b>166</b>
4.5.1	Optimalizační studie	167
4.5.2	Přehled substrátů připravených CC reakcemi	178
<b>4.6</b>	<b>Odstranění chránicí skupiny (příprava prekurzorů galipeinu)</b>	<b>188</b>
<b>4.7</b>	<b>Rentgenostrukturní analýza</b>	<b>188</b>
<b>4.8</b>	<b>Předběžné testy biologické aktivity</b>	<b>192</b>
<b>5</b>	<b>ZÁVĚR A PERSPEKTIVY</b>	<b>194</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURA</b>	<b>195</b>
<b>7</b>	<b>PŘÍLOHA</b>	<b>I</b>
	<b>SEZNAM SLOUČENIN</b>	<b>I–VI</b>

## SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

9-AA	9-aminoakridin
Ac	acetyl
Ar	aryl
Boc	<i>tert</i> -butyloxykarbonyl
Bn	benzyl
Bu	butyl
Bz	benzoyl
Cbz	benzyloxykarbonyl
CC	cross-coupling
COSY	Correlation Spectroscopy
Cp	cyklopentadienyl
COD	cyklookta-1,5-dienyl
Cy	cyklohexyl
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]oktan
dba	dibenzylidenaceton
DCE	1,2-dichlorethan
DCM	dichlormethan
DESA	<i>N,N</i> -diethylsalicylamid
DHB	2,5-dihydroxybenzoová kyselina
DMAC	dimethylacetamid
DMEDA	<i>N,N</i> -dimethylethylendiamin
DMF	dimethylformamid
DMSO	dimethylsulfoxid
dppf	difenylfosfinoferrocen
DPPP	1,3-bis(difenylfosfino)propan
EA	elektronakceptorní skupina
ee	enantiomerní přebytek
ekv.	ekvivalent
Et	ethyl
FGA	functional group addition
FGI	functional group interconversion
Het	heteroaryl
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HMPA	hexamethylfosfotriamid
HRMS	High-Resolution Mass Spectrometry
<i>i</i> -Pr	isopropyl
KTFA	trifluoroctan draselný
L	ligand
LDA	diisopropylamid lithný
M	kov
MALDI	Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization
Me	methyl
Ms	methansulfonyl

NBS	<i>N</i> -bromsukcinimid
NCS	<i>N</i> -chlorsukcinimid
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -butyl
Nf	nonafluorbutansulfonyl
NMP	<i>N</i> -methylpyrrolidon
NMR	Nukleární Magnetická Rezonance
NOE	Nukleární Overhauserův efekt
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
Ns	4-nitrobenzensulfonyl
ORTEP	Oak Ridge Thermal-Ellipsoid Plot Program
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	tris(dibenzylidenaceton)dipalladium
Pd(dba) <sub>2</sub>	bi(dibenzylidenaceton)palladium
PEPPSI	Pyridine-Enhanced Precatalyst Preparation Stabilization and Initiation
Ph	fenyl
PMB	4-methoxybenzyl
PMP	4-methoxyfenyl
Pr	propyl
PTSA	kyselina <i>p</i> -toluensulfonová
Py	pyridin
( <i>R</i> )-MOP	( <i>R</i> )-(+)-2-(difenylfosfino)-2'-methoxy-1,1'-binaftyl
( <i>rac</i> )-MeO-BiPhep	( <i>rac</i> )-2,2'-Bis(difenylfosfino)-6,6'-dimethoxy-1,1'-bifenyl
RTG	rentgenová
S <sub>N</sub>	nukleofilní substituce
T	teplota
TASF	tris(dimethylamino)sulfonium difluorotrimethylsilikát
TBAB	tetrabutylamonium-bromid
TBAF	tetrabutylamonium-fluorid
TBAOH	tetrabutylamonium-hydroxid
TBDS	<i>t</i> -butyldimethylsilyl
TBHP	<i>t</i> -butyl hydroperoxid
<i>t</i> -Bu	<i>terc</i> -butyl
TEA	triethylamin
TEAF	triethylamonium-formiát
TFA	trifluoroctová kyselina
THF	tetrahydrofuran
TLC	tenkovrstvá chromatografie
TMS	tetramethylsilan
Tol	tolyl
Tos	4-toluensulfonyl
TTBP	tri- <i>t</i> -butylfosfonium-tetrafluoroborát
v/v	objemový poměr

## SOUHRN

Tato práce využívá intramolekulární Buchwald-Hartwigovu C–N CC reakci acyklických enamionů k přípravě nových derivátů tetrahydrochinolinu a tetrahydrothienopyridinu. Vhodné reakční podmínky vyplývající z rozsáhlých optimalizačních studií byly úspěšně použity pro *N*-arylace 43 různých enamionů jak s primární, tak i se sekundární aminoskupinou a s bromidem, chloridem nebo jodidem jako odstupující skupinou. Halogen byl navázán buď na benzenovém jádře nebo na thiofenu. Práce je zaměřena především na palladiem katalyzovaný CC, avšak v některých případech je možná i Cu-katalyzovaná varianta. Bylo vyzkoušeno mnoho různých katalytických systémů, od těch tradičních až po současné trendy.

Celá tato nová, jednoduchá a účinná metodologie vychází z 2- nebo 3- halosubstituovaných aromatických, resp. heteroaromatických aldehydů, které byly reduktivní alkylací Meldrumovy kyseliny v TEAF převedeny na příslušné propanové kyseliny. Esterifikací byly získány estery, které byly podrobeny Claisenově kondenzaci s vybranými ketony. Posledním krokem byla reakce 1,3-diketonů s vhodným zdrojem amoniaku nebo s primárním aminem. Touto čtyřkrokovou syntézou bylo připraveno 47 acyklických enamionů, které byly podrobeny cyklizaci.

Nejúčinnějším katalyzátorem byl univerzálně použitelný Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>. Jako báze se nejvíce osvědčil Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Výběr vhodného ligandu a rozpouštědla pak závisel na konkrétním typu substrátu. Pro enamiony s primární aminoskupinou nesoucí brom na benzenovém jádře byl použit XPhos/toluen, popř. *t*-BuBrettPhos/*t*-AmylOH, eventuelně i katalýza mědi (systém CuI/DESA/Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/toluen). Enamiony s primární aminoskupinou, které nesly brom nebo chlor na heteroaromatickém skeletu podléhaly cyklizaci rovněž pomocí *t*-BuBrettPhos/*t*-AmylOH. *N*-Arylace chlorfenylderivátů probíhala s *t*-BuXPhos/*t*-AmylOH. Byl připraven také jeden jodderivát thiofenu s primární aminoskupinou, u něhož docházelo k C–N CC pouze za použití CuI/DESA/Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Ligand RuPhos fungoval v případě všech připravených enamionů se sekundární aminoskupinou. U bromderivátů byla reakce provedena v DMF nebo *t*-AmylOH. Prekatalyzátor allylPd(RuPhos)Cl v kombinaci s RuPhos lze rovněž využít. U chlorfenyl derivátů lze použít všechny ze zmíněných metod pro enamiony se sekundární aminoskupinou, zatímco chlorthiofen cyklizuje výhradně pomocí Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/RuPhos/Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/*t*-AmylOH. Moderní typ RuPhos prekatalyzátoru byl s výhodou aplikován na derivát jodthiofenu. U derivátu chlorthiofenu substituovaném na dusíku isopropylskupinou bylo pozorováno anomální chování a docházelo k *C*-arylace (Heckově reakci) za vzniku derivátu dihydrobenzothiofenu. Některé připravené tetrahydrochinoliny jsou přímými prekurzory biologicky aktivních alkaloidů *Angostury trojlisté*.

Všechny produkty a intermediáty byly charakterizovány pomocí <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C NMR spektroskopie, popř. 2D NMR experimentů, HRMS MALDI, elementární analýzy, bodů tání a osm sloučenin i pomocí RTG strukturní analýzy. Navíc byly také předběžně provedeny testy biologické aktivity vybraných látek, které však nepřinesly relevantní výsledky.

## SUMMARY

An intramolecular Buchwald-Hartwig C–N CC reaction of acyclic enaminones was used for the preparation of new derivatives of tetrahydroquinolines and tetrahydrothienopyridines. The most suitable reaction conditions resulting from extensive optimization studies were successfully applied for *N*-arylation of 43 enaminones with both primary and secondary amino group and bromide, chloride or iodide as the leaving group. The halogen was present either on the benzene ring or thiophene. This study is mainly focused on the palladium-catalyzed CC, although the copper-mediated variant was advantageously used in some cases as well. Screening of many catalytic systems, from the traditional ones to the new trends in current chemistry, was performed.

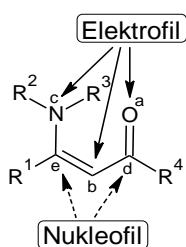
The novel, simple and efficient methodology leading to the tetrahydropyridine-based moieties starts from 2- or 3- halosubstituted aromatic or heteroaromatic aldehydes that were transformed to the corresponding propionic acids *via* reductive alkylation of Meldrum's acid in TEAF. Esterification lead to the esters which were subjected to Claisen condensation with selected ketones. In the last step formed 1,3-diketones were treated with appropriate ammonium surrogate or primary amine. Forty-seven acyclic enaminones were synthesized following this four-step procedure and were introduced into cyclization reaction.

Universally applicable Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> has been found to be the most effective. Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> appeared to be the most convenient base. The choice of an appropriate ligand and solvent depended on the particular type of the substrate. The catalytic systems consisting of either XPhos/toluen, or *t*-BuBrettPhos/*t*-AmylOH, or copper-catalysis (system CuI/DESA/Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/toluen) were successfully applied for enaminones with primary amino group bearing bromide on the benzene ring. Enaminones with primary amino group containing bromine or chlorine bonded on the heteroaromatic part were also cyclized under the catalysis by *t*-BuBrettPhos/*t*-AmylOH system. *N*-Arylation of chlorophenyl derivatives was accomplished using *t*-BuXPhos/*t*-AmylOH. One prepared iodothiophene derivative with primary amino group cyclized exclusively under the conditions CuI/DESA/Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Ligand RuPhos worked well for all prepared enaminones with secondary amino group. The reaction proceeded in DMF or *t*-AmylOH in the case of bromo derivatives. Precatalyst allylPd(RuPhos)Cl in combination with RuPhos was used in advantage as well. Each above-mentioned method could be applied on cyclization of chlorophenyl derivatives with secondary amino group, whereas chlorothiophenes undergo CC only using Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/RuPhos/Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/*t*-AmylOH. The modern type of RuPhos precatalyst was also successfully applied on iodothiophene derivative. Anomalous behavior was observed in the case of chlorothiophene with isopropyl group on nitrogen. Dihydrobenzothiophene, the product of Heck reaction (*C*-arylation) was formed preferentially. Some of the prepared tetrahydroquinolines are the direct precursors of some biological active alkaloids from *Angostura* (*Galipea Officinalis*). All products and intermediates were characterized by means of <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C NMR, HRMS MALDI, elemental analysis, melting points and 8 compounds were characterized also by X-ray diffraction. Moreover, preliminary tests of biological activity of selected compounds were performed, however the results were not satisfying.

# 1 Úvod

Objev a aplikace CC reakcí v posledních čtyřiceti letech znamenal doslova revoluci v organické syntéze. Tvorba kovalentních vazeb uhlík-uhlík nebo uhlík-heteroatom, kde může být uhlík v hybridizaci  $sp$ ,  $sp^2$  i  $sp^3$  probíhá při CC často za mírných reakčních podmínek s tolerancí mnoha funkčních skupin a s řízenou selektivitou. Koordinace substrátu na přechodný kov znamenala umožnění reakcí, které na samotných ligandech nejsou prakticky myslitelné (např. nukleofilní adice na alkeny/alkyny).<sup>1</sup> Nejčastěji jsou tyto reakce katalyzovány komplexy Pd a Cu, ale poslední dobou rychle nabývají na významu i další přechodné kovy (Ni, Pt, Fe aj.). Rozdělení CC reakcí bývá zpravidla dle použitého kovu, resp. objevitele reakce.

Tato práce se zabývá CC reakcemi enaminonů. Enaminony (Obr. 1) ( $N_c-C_e=C_b-C_d=O_a$ ) se chovají jako tridentátní systém vůči elektrofilům (a, b, c) a vůči nukleofilům jako systém bidentátní (d, e). Proto jsou velice variabilní při chemických reakcích.<sup>2</sup> Z hlediska *N*-arylace jsou však díky snížené nukleofilitě aminoskupiny (lze na ně nahlížet jako na vinylogované amidy) problematickými substráty. Prací, které se touto problematikou zabývají, bylo dosud publikováno relativně málo<sup>3-16</sup> (na rozdíl od prací zabývajících se *N*-arylací aminů nebo dusíkatých heterocyklů).



**Obr. 1** Reaktivita enaminonů vůči elektrofilním a nukleofilním činidlům

*N*-Arylace je ovlivněna mnoha faktory, zejména strukturou substrátu, volbou zdroje přechodného kovu, ligandu, báze a rozpouštědla. Univerzální postup pro úspěšnou transformaci neexistuje a pro nalezení vhodných reakčních podmínek jsou nutné optimalizační studie.

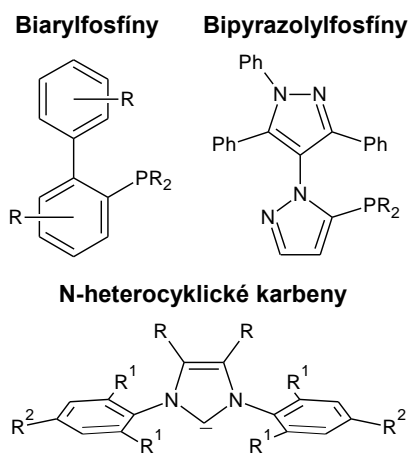
V této rešerši jsou rozděleny CC reakce enaminů a jim příbuzných sloučenin podle typu CC. Na začátku každé kapitoly je každá CC reakce obecně představena (popsána).

## 2 Teoretická část

### 2.1 Reakce typu Buchwald-Hartwig

Buchwald-Hartwigova aminace je jedna z „nejmladších“ Pd-katalyzovaných CC reakcí, kdy reaguje arylhalogenid (popř. pseudohalogenid) s dusíkatým nukleofilem za vzniku vazby uhlík-dusík. Až experimenty publikované nezávisle Hartwigem a Buchwaldem (1995) znamenaly popularizaci této reakce, která se dnes hojně využívá. Reakce je nejčastěji katalyzována prekurzory „Pd“ ( $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  aj.). Octan palladnatý a řada dalších katalyzátorů vyžaduje redukci  $\text{Pd}^{2+}$  na  $\text{Pd}^0$ , což je nejčastěji prováděno reagujícím aminem (vyžaduje přítomnost  $\beta$ -vodíků). U aminů bez  $\beta$ -vodíků (anilidy, amidy) je do reakční směsi přidáván alifatický amin (TEA,  $i\text{-Pr}_2\text{NH}$ ). Buchwald vyvinul i aktivaci vodou, kde je redukujícím činidlem fosfinový ligand.<sup>17</sup> Nejběžnějšími chelatujícími ligandy (Obr. 2) jsou objemné elektronově bohaté fosfiny (BINAP, dppf, XanthPhos,  $\text{P}(o\text{-Tol})_3$ , aj.) nebo N-heterocyklické karbeny (NHC; př. PEPPSI<sup>18</sup>).

Sterické vlastnosti použitého ligandu, výběr vhodné báze a rozpouštědla má významný vliv na rychlost a konverzi reakce.<sup>19–23</sup>



**Obr. 2** Obecné struktury běžných ligandů

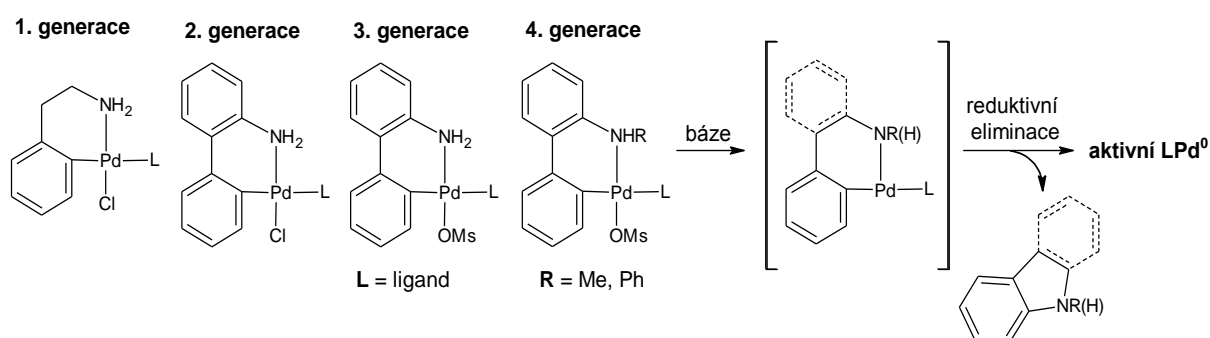
Jelikož je experimentální část této práce zaměřena především na Buchwald-Hartwigovu CC reakci, budou zde nyní stručně naznačeny novodobé trendy.

Na počátku éry CC reakcí bylo aktivní  $\text{Pd}^0$  nejčastěji generováno *in situ* z vhodného prekurzoru palladia (př.  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{Pd}(\text{dba})_2$ ) a ligandu (konkrétní příklady jsou uvedeny v kapitole Výsledky a diskuze). Některé komerčně dostupné prekurzory palladia jsou nestabilní vůči kyslíku a navíc se jejich čistota značně liší v závislosti na dodavateli (př.  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ). Další nevýhodou je, že ligandy jako  $\text{PPh}_3$  a dba mohou také ovlivňovat snadnost vzniku

aktivního katalyzátoru (dekomplexace/komplexace) a vyžadují tedy před vlastní reakcí tzv. preheating.<sup>24</sup> Připravené katalyzátory rovněž nebyly obvykle schopny umožnit reakce méně reaktivních substrátů jako jsou např. neaktivované arylchloridy (málo usnadňovaly oxidativní adici).<sup>25,26</sup> Dalším nedostatkem metody byla např. i nízká stabilita vysoce aktivních elektronově bohatých monofosfinových ligandů na vzduchu a vůči vlhkosti nebo dokonce pyroforičnost (př.  $\text{P}(t\text{-Bu})_3$ ). U  $\text{PPh}_3$  byl zase problém s jeho sterickými vlastnostmi, které příliš neusnadňovaly oxidativní adici či reduktivní eliminaci.<sup>27,28</sup>

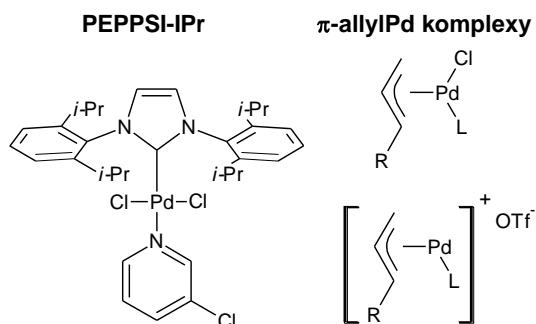


V posledních 5–10 letech bylo vyvinuto značné množství přesně definovaných komplexů palladia s cílem odstranit výše zmíněné nedostatky a vytvořit vhodné katalytické systémy pro širokou škálu substrátů (zajištění vysoké chemoselektivity za mírných reakčních podmínek).<sup>29</sup> Komplexy palladia v oxidačním stavu +II (Pd(II) prekatalyzátory) jsou na rozdíl od Pd<sup>0</sup> stabilní na vzduchu i vůči vlhkosti. Ke generování aktivního katalyzátoru LPd(0) se používá Brønstedova báze. Výhodou je i jednodušší provedení reakce; není vyžadován preheating katalyzátoru s ligandem (vytvoření aktivního Pd<sup>0</sup>), k substrátu se jednoduše přidá prekatalyzátor, báze a rozpouštědlo. Buchwald a spol. vyvinuli čtyři generace palladacyklů,<sup>25,30</sup> které jsou znázorněny na Obr. 3.



**Obr. 3** Vývoj Buchwaldových prekatalyzátorů (palladacyklů) a jejich aktivace

Aktivace prekatalyzátorů 1. generace vyžadovala relativně drsné podmínky.<sup>31</sup> Proto byla vyvinuta 2. generace biarylaminových prekatalyzátorů,<sup>32</sup> která však nebyla kompatibilní se stericky objemnými ligandy<sup>25</sup> a vykazovala nestabilitu v roztoku.<sup>30</sup> Aby bylo možné zabudovat do palladacyklu stericky náročnější ligandy, byl chloridový ligand v palladacyklu 2. generace nahrazen slabším, méně koordinujícím a stericky náročným donorem, mesylátem (3. generace).<sup>33</sup> Později se však ukázalo, že při reakci vzniká jako vedlejší produkt karcinogenní<sup>34</sup> karbazol, který navíc znesnadňuje CC reakci a snižuje tak výtěžnost (Obr. 4).<sup>Lit. 35</sup> Tento nedostatek byl vyřešen nahrazením aminoskupiny za -NHR, kde R = Me, Ph (4. generace).<sup>35</sup>

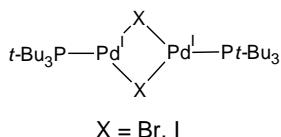


**Obr. 4** Příklady prekatalyzátorů

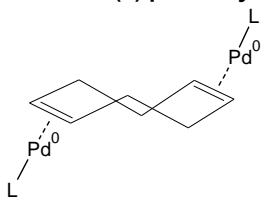
Prekatalyzátory 2., 3. a 4. generace se používají v kombinaci s fosfinovými ligandy.<sup>25,36</sup> Další skupinou jsou stabilní, vysoce aktivní prekatalyzátory PEPPSI,<sup>37,38</sup> které patří do kategorie karbenových NCN ligandů (Obr. 4, vlevo). Inkorporace stericky objemných ligandů (IPr, IPent aj.) umožňuje realizaci i nesnadných CC reakcí.<sup>39</sup>

Nejnovějším trendem je  $\eta^3$ -allylový typ prekatalyzátorů (Obr. 4, vpravo). Jejich největší předností je kromě vysoké účinnosti a stability i jejich kompatibilita jak s fosfinovými,<sup>40</sup> tak i s karbenovými ligandy, přičemž, na rozdíl od jiných prekatalyzátorů, při aktivaci poskytují pouze plynné zplodiny, což má příznivý vliv na zpracování reakce.<sup>41</sup>

#### Přemostěné Pd (I) prekatalyzátory



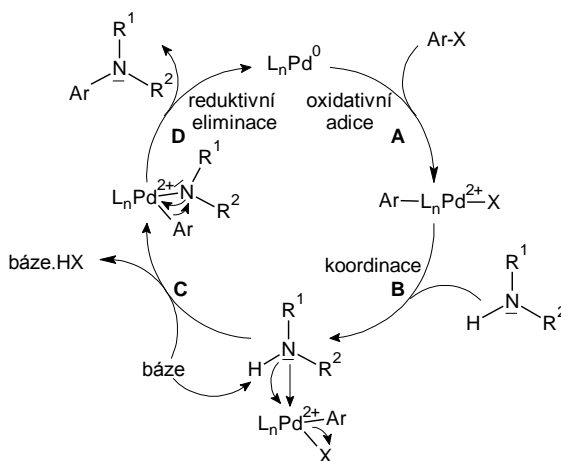
#### Přemostěné Pd (0) prekatalyzátory



**Obr. 5** Struktura přemostěných prekatalyzátorů

Posledním typem prekatalyzátorů jsou přemostěné Pd(I) nebo Pd(0) palladacykly (Obr. 5). U těchto typů prekatalyzátorů funguje jako  $\mu$  můstek atom halogenu (Pd(I))<sup>42</sup> nebo cyklooktadien (Pd(0)).<sup>43,44</sup> Ačkoli tyto katalytické systémy vykazují jedinečnou reaktivitu, jsou využívány méně než předchozí zmíněné (nízká stabilita v roztoku, problematická charakterizace prekatalyzátoru) a to především pro specifické substráty.<sup>25</sup>

Katalytický cyklus (Schéma 1) začíná oxidativní adicí (**A**) arylhalogenidu na Pd s následnou koordinací (**B**) aminu k Pd. Báze abstrahuje proton z aminu za vzniku amidu (**C**), který poté atakuje Pd a eliminuje halogenid jako odstupující skupinu. V posledním kroku dochází k reaktivní eliminaci (**D**) arylaminu a regeneraci katalyzátoru.<sup>45,46</sup> Významnou roli při oxidativní adici a reaktivní eliminaci (dva nejdůležitější kroky v cyklu) hraje elektronická a sterická povaha ligandu a koordinační číslo palladia.<sup>26</sup>



**Schéma 2** Mechanismus Buchwald-Hartwigovy aminace – katalytický cyklus

V posledním desetiletí bylo navrženo mnoho Buchwald-Hartwigových CC reakcí katalyzovaných měďnatými komplexy a solemi vedoucí k tvorbě vazby uhlík-heteroatom. Tyto metody se zaměřují na nedostatky konvenční Ullmannovy reakce. Drsné reakční podmínky (vysoké teploty, polární rozpouštědla, silné báze, stechiometrické nebo vyšší množství mědi) byly nahrazeny mírnějšími.<sup>47</sup> Navíc reakci podléhají i neaktivované substráty,

jsou zavedeny nové typy nukleofilů a zvýšila se i tolerance vůči značnému množství funkčních skupin. Buchwald publikoval v roce 2001 CC reakci arylhalogenidů s amidy za mírných reakčních podmínek (Goldbergova reakce),<sup>48</sup> která byla katalyzována mědí a jako ligandy byly použity jednoduché a snadno dostupné diaminy. Tím se značně rozšířilo využití této reakce, která byla do té doby spíše doplňková k analogickému Pd-katalyzovanému CC.<sup>49,50</sup>

Aktivním katalyzátorem při CC Ullmannova typu je Cu(I). K reakci lze použít Cu(0) i Cu(II), stejně jako v případě Pd-katalyzované verze, avšak je nutná oxidace, resp. redukce na Cu(I) většinou prováděná *in situ*.<sup>51–53</sup>

Do katalytického cyklu (Schéma 2) vstupuje komplex měďné soli s vhodným ligandem (A). Nejpravděpodobnější navržený katalytický cyklus poté zahrnuje: 1) koordinaci dusíkatého nukleofilu (aminu, amidu aj.) k centrálnímu atomu Cu(I) (B), 2) odtržení kyselého vodíku báží (C) (v důsledku koordinace došlo k výraznému zvýšení kyselosti vodíku vázaného na aminoskupině, proto často není potřeba silná báze), 3) oxidativní adice arylhalogenidu za vzniku Cu(III) komplexu, 4) reduktivní eliminace Cu(I) za vzniku vazby aryl–nukleofil (aryl–amin). Jedná se o tzv. dvouelektronový Cu(I)/Cu(III) katalytický cyklus.<sup>54</sup>

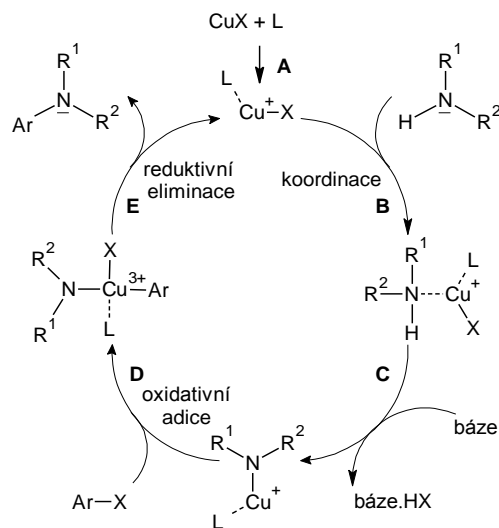
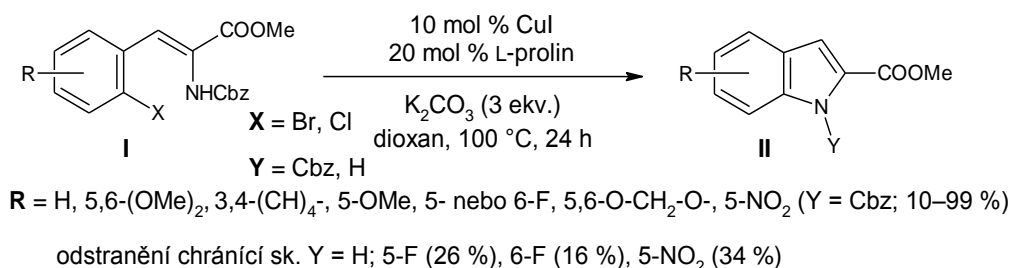


Schéma 2 Dvouelektronový mechanismus CC reakce katalyzované mědí

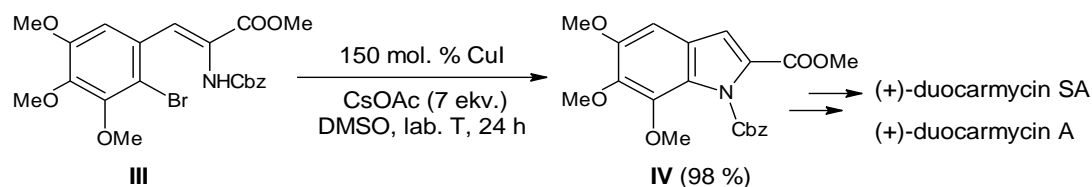
### 2.1.1 Příprava derivátů indolu

Deriváty indol-2-karboxylátů II byly připraveny intramolekulární N-arylací enkarbamátů I. Jako katalytický systém byl použit Cu(I)-L-prolin (Schéma 3).<sup>Lit. 55</sup> U sloučenin nesoucích elektron-deficitní substituenty R na benzenovém jádře byla cyklizace doprovázena částečným odstraněním chránicí skupiny Cbz.



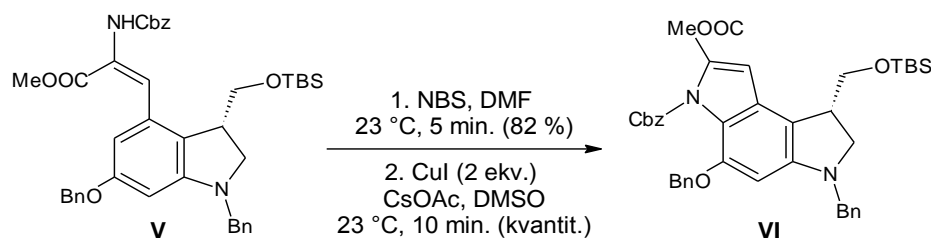
**Schéma 3** Cyclizace enkarbamátů **I**

Fukuyama využil podobné reakční podmínky při totální syntéze antibiotik s potencionálními protinádorovými účinky, (+)-duocarmycinu<sup>56</sup> a (+)-yatakemycinu.<sup>57</sup> Ester indolkarboxylové kyseliny **IV**, který je meziproduktem při totální syntéze (+)-duocarmycinů, byl připraven aryl aminací **III** s využitím mědi (Schéma 4).<sup>Lit. 56</sup>



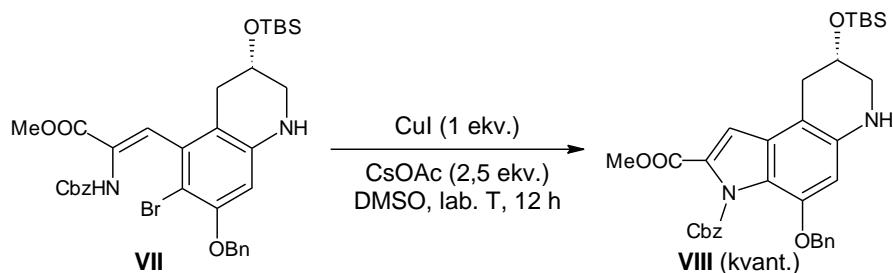
**Schéma 4** Příprava meziprojektu **IV** při syntéze (+)-duocarmycinů

V totální syntéze (+)-duocarmycinu SA byl připraven derivát indolinu **V**, který lze selektivně bromovat a následně podrobit cyklizaci za obdobných podmínek jako v předchozím případě, tzn. pomocí mědi, za vzniku tricyklického systému **VI** (Schéma 5).<sup>Lit. 56</sup>



**Schéma 5** Syntéza derivátu indolu **VI**

V totální syntéze (+)-yatakemycinu byla provedena aminace stericky náročného derivátu **VII**, která poskytla derivát indolu **VIII** (Schéma 6). Použitím stechiometrického množství Cu-katalyzátoru bylo dosaženo vysoké výtěžnosti reakce.<sup>57</sup>



**Schéma 6** Příprava meziprojektu **VIII** při syntéze antibiotika

Analogickým způsobem byly cyklizací připraveny i další intermediáty **X** a **XII** potřebné při totální syntéze (+)-yatakemycinu (Schéma 7).<sup>Lit. 57</sup>

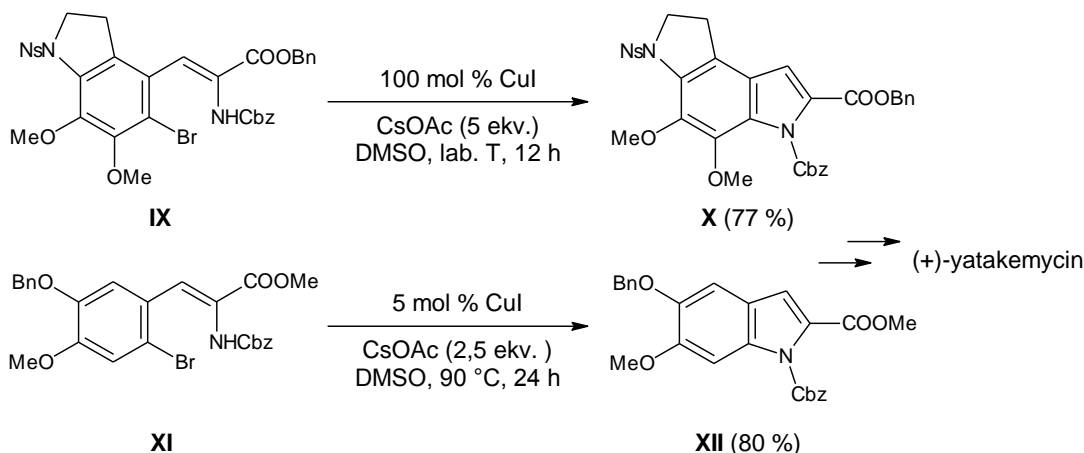


Schéma 7 Syntéza dalších intermediátů **X** a **XII** při syntéze (+)-yatakemycinu

Intramolekulární arylaminace Ullmannova typu (Metoda A) byla také využita při syntéze *N*-substituovaných derivátů methyl-*1H*-indol-3-karboxylátu **XIV** (Schéma 8). Reakce byla citlivá na sterickou zábranu. U stericky nebráněných enaminů **XIII** nesoucích na dusíku primární alkyl nebo arylskupinu R byla konverze téměř kvantitativní a produkty tak byly izolovány s vysokými výtěžky (74–94 %). Pokud byla alkylaminoskupina větvena na  $\alpha$  uhlíku nebo byla arylaminoskupina substituována v *o*-poloze, výtěžky byly pouze 20–77 %. Pro *N*-arylderiváty nesoucí elektronakceptorní substituenty v *o*- a *p*-poloze *N*-arylskupiny byla tato metoda nevhodná, jelikož se nepodařilo připravit výchozí enamin **XIII**. Výhodou této metody je možnost pracovat bez nutnosti inertního prostředí.<sup>6</sup>

Kromě jodidu měďného autoři také využili jako katalyzátor chlorid železitý (Metoda B). Metoda však není univerzální a je omezena na menší množství substrátů (Schéma 8).<sup>Lit. 8</sup>

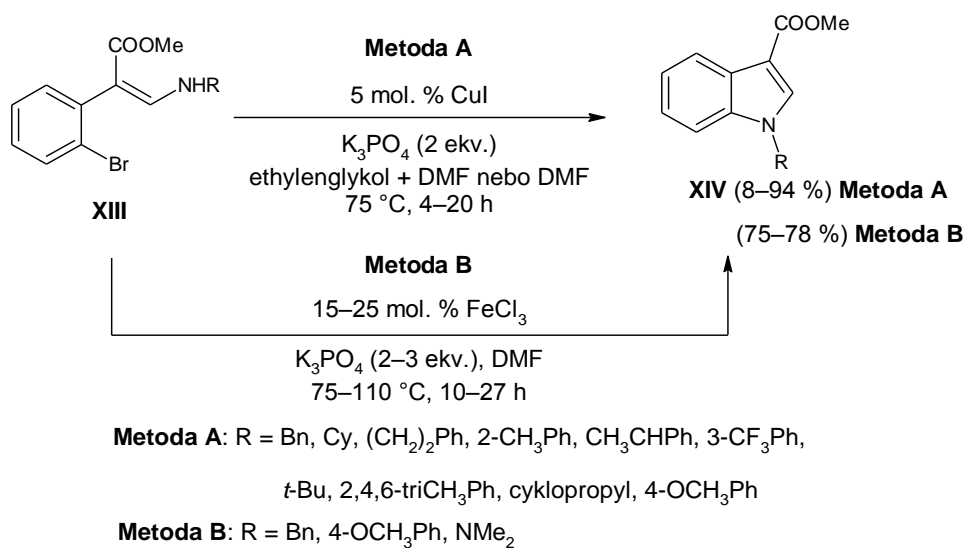
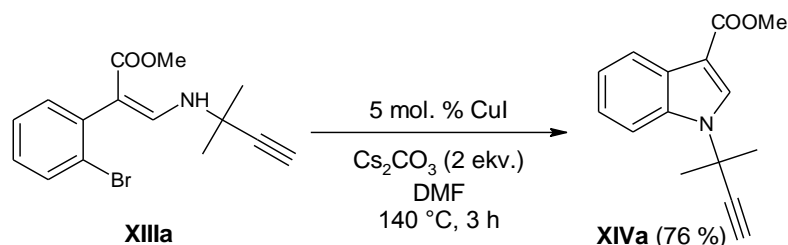


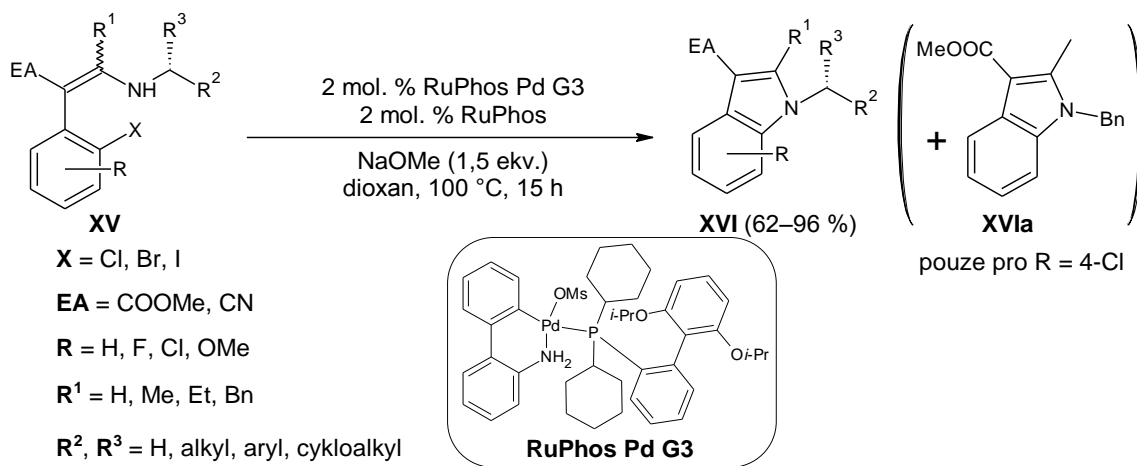
Schéma 8 Metody přípravy derivátů indolu **XIV**

U enaminů **XIII**, které obsahovaly na dusíku alkyl větvený na  $\alpha$  uhlíku, konkrétně *t*-Bu skupinu, vedla cyklizace za podmínek uvedených v předešlém případě (Schéma 8, Metoda A)<sup>6</sup> pouze k 46% konverzi a to až po 20 h. V případě enaminu **XIIIa** se osvědčilo použití Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> jako báze a zvýšení reakční teploty na 140 °C (Schéma 9). Produkt **XIVa** byl izolován s kvantitativní konverzí výchozí látky na produkt po 3 h s výtěžkem 76 %.<sup>Lit. 58</sup>



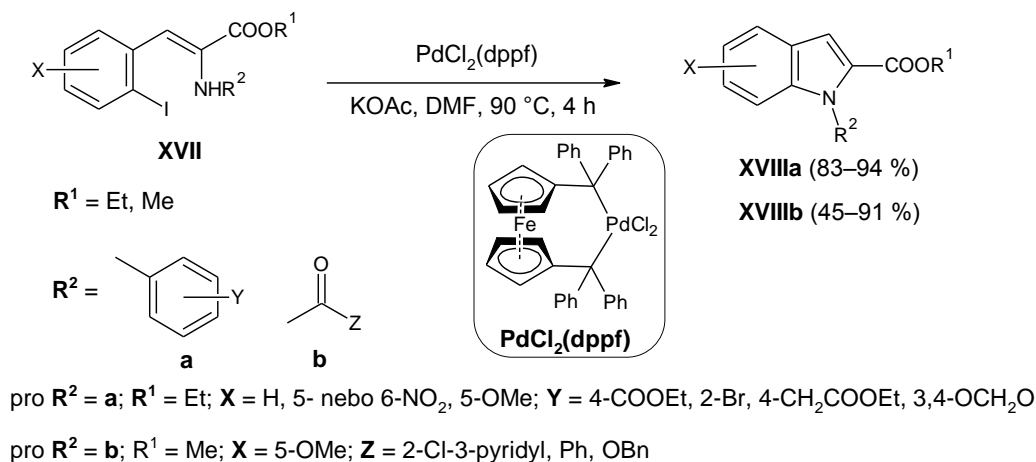
**Schéma 9** Příprava indolu **XIVa** nesoucího na dusíku  $\alpha$ -větvený alkyl

C–N CC reakcí haloarylenaminů **XV** za katalýzy Pd byly připraveny *N*-funkcionalizované deriváty indolu **XVI** substituované na C-2/C-3. Cyklizace byla katalyzována prekatalyzátorem RuPhos 3. generace (RuPhos Pd G3) za přítomnosti vnějšího zdroje ligandu a báze (Schéma 10). Substituce R na benzenovém jádře měla pouze malý vliv na průběh cyklizace. U enaminů **XV**, které obsahovaly na benzenovém jádře dva halogeny (R = halogen), tzv. ortogonálně (= nezávisle) reaktivní halo-aryl, např. 2-brom-4-chlorfenylový derivát **XV**, byl izolován jak halo-indol **XVI**, tak i produkt dehalogenace, tzn. dechlorovaný indol **XVIa** (směs cca 9:1). Obecně byla tato reakce využita nejen u stericky bráněných a elektronicky deaktivovaných aminů, resp. enaminů **XV**, ale také u chirálních substrátů **XV** (rozvětvený chirální amin). Například (*S*)-(-)- $\alpha$ -methylbenzylamin byl převeden na příslušný indol **XVI** s retencí konfigurace. Výtěžnost reakce byla i v tomto případě vysoká (85 %; 99 % ee). Autoři optimalizovali reakční podmínky i pro syntézu indolů **XVI** ve větším měřítku (> 100 g). Podmínky byly totožné až na množství použitého ligandu (3 mol. % RuPhos *versus* 2 mol. %).<sup>11</sup>



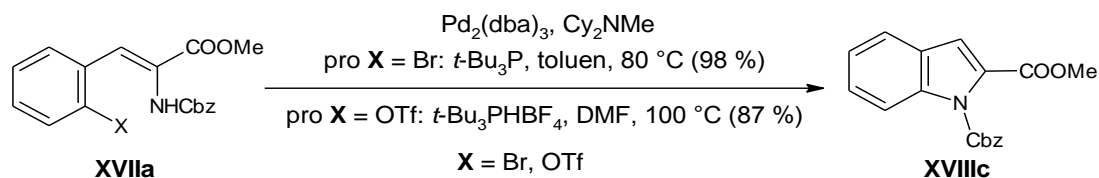
**Schéma 10** Příklad využití prekatalyzátoru 3. generace při syntéze derivátů **XVI**

Brown<sup>59</sup> popsal obecnou metodu přípravy *N*-substituovaných indol-2-karboxylátů **XVIIIa,b**. Elektronická povaha substituentů X na benzenovém jádře (*Z*)-izomerů **XVII** měla na cyklizaci pouze malý vliv a výtěžky reakcí byly vysoké (83–91 %). *N*-Substituované indoly **XVIIIa,b** byly znečištěny produkty dehalogenace jen velice zřídka. *N*-Acyl deriváty didehydroaminokyselin **XVII** podléhaly reakci za stejných reakčních podmínek (Schéma 11).



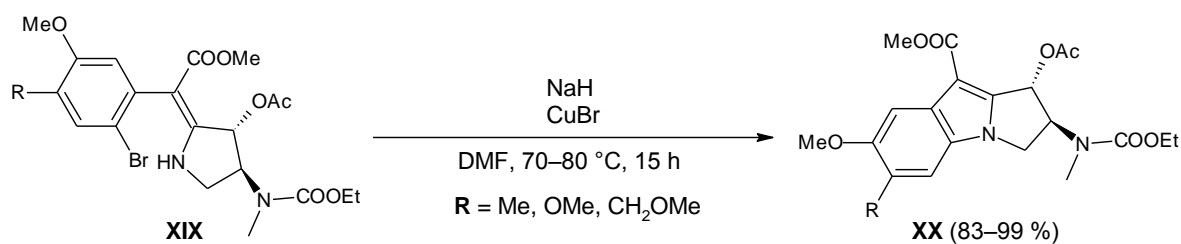
**Schéma 11** Syntéza *N*-substituovaných indol-2-karboxylátů **XVIIIa,b**

Yamazaki<sup>60</sup> a spolupracovníci studovali *N*-arylace dehydrohalofenyl alaninátů **XVIIa** jak v roztoku, tak v pevné fázi (Schéma 12). V roztoku byla podobná reakce již studována Brownem<sup>59</sup> (Schéma 11), nicméně podmínky, které fungovaly v jeho případě, byly zde neúspěšné.<sup>60</sup> Po optimalizaci byl jako nejvýhodnější ligand vyhodnocen *t*-Bu<sub>3</sub>P a *t*-Bu<sub>3</sub>PHBF<sub>4</sub>.



**Schéma 12** Optimalizované reakční podmínky pro cyklizaci dehydrohalofenyl alaninátů **XVIIa**

V syntéze derivátů apomitomycinu se objevuje intramolekulární cyklizace enaminů **XIX** pomocí hydridu sodného a Cu<sup>+</sup> soli, která vede na deriváty pyrrolindolů (Schéma 13). Pokud byla do reakce použita směs izomerů (*E*) a (*Z*), docházelo k epimerizaci (*Z*)-izomeru na termodynamicky stabilnější (*E*)-izomer (99% výtěžek).<sup>61</sup>



**Schéma 13** Příprava meziproduktů **XX** při syntéze derivátů apomitomycinu

Syntéza indolů **XXIIIa** a *N*-kondenzovaných indolů **XXIIIb** provedená one-pot byla popsána Kimem a Leem (Schéma 14). Snadno dostupné nitrily ( $R-CN$ ) reagují s Reformatskiho činidlem **XXI** za vzniku Blaisova reakčního intermediátu – organozinečnatého nukleofilního enaminonu **XXII**. Ten je zachycen Pd-katalyzovanou *N*-arylací nebo, v případě nitrilu nesoucího chloralkylový substituent ( $R = -(CH_2)_{n+2}-Cl$ ), chemoselektivní *N*-alkylací a poté ještě sekvence pokračuje *N*-arylací. Tolerováno je značné množství substituentů  $R$ , jak elektronakceptorních, tak elektrondonorních.<sup>62</sup>

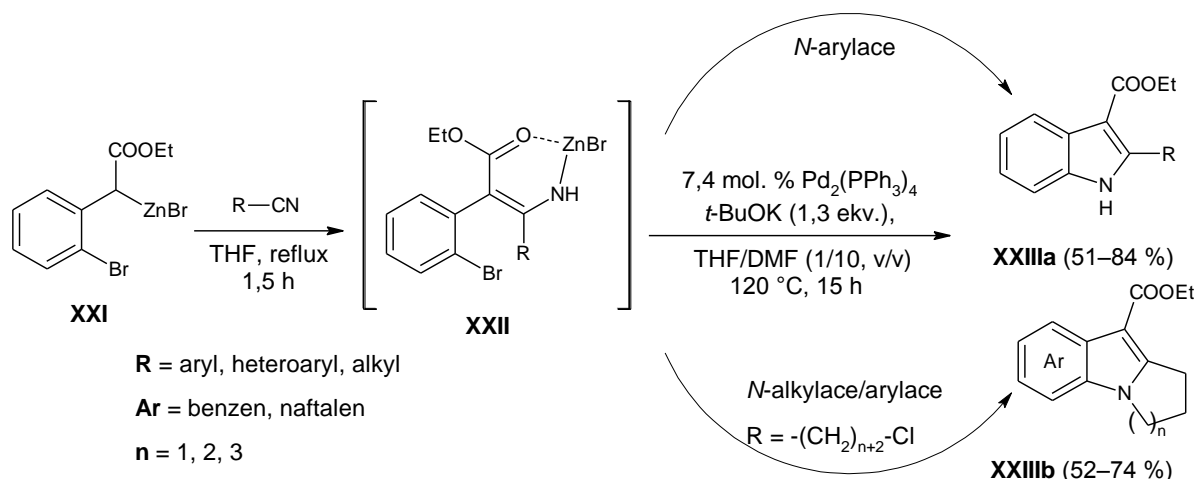


Schéma 14 Využití Blaisova reakčního intermediátu **XXII** v CC

*N*-Substituované indoly **XXVI** byly připraveny one-pot reakcí zahrnující kondenzaci primárního aminu s  $\alpha$ -(*o*-haloaryl)ketonem nebo aldehydem **XXIV** s následnou intramolekulární aminací katalyzovanou mědí (Schéma 15). Tolerovány byly jednoduché, ale i stericky náročné substráty **XXIV**.<sup>63</sup>

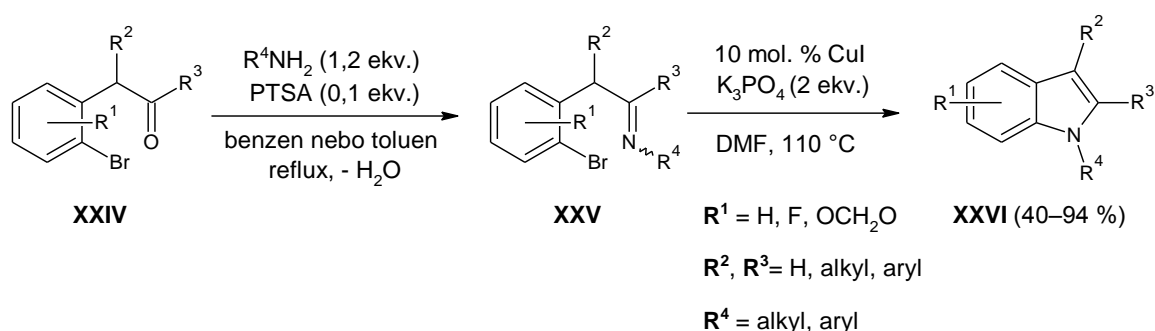


Schéma 15 One-pot syntéza derivátů **XXVI**

One-pot reakcí snadno dostupných *o*-brombenzylketonů **XXVII** s amoniakem, alkylaminy s primární nebo sekundární aminoskupinou ((di)alkylaminy) a aniliny, vyjma 2,6-disubstituovaných anilinů, byly připraveny substituované indoly **XXIX**. V prvním kroku reakční sekvence docházelo k Ti-katalyzovanému vzniku iminu **XXVIIIa**, resp.



enaminu **XXVIIIb**. Následná cyklizace byla katalyzována CuI a poskytla *N*-alkyl, *N*-aryl a *N*-nesubstituované indoly s průměrnými až vysokými výtěžky (46–93 %). Reakce se provádí bez nutnosti izolace intermediárního enaminu **XXVIIIa,b** (Schéma 16).<sup>Lit. 64</sup>

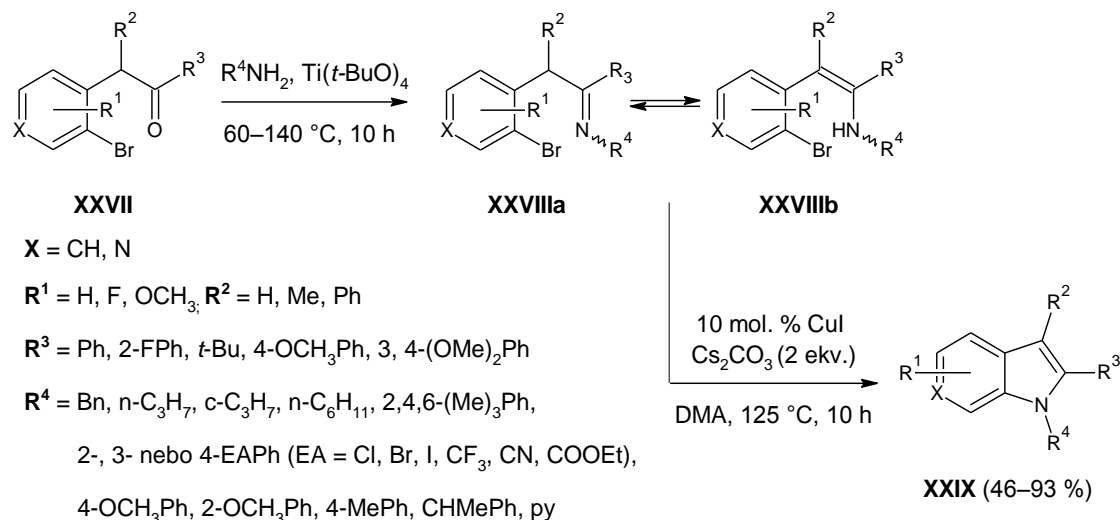


Schéma 16 One-pot syntéza *N*-substituovaných indolů **XXIX**

Další one-pot syntéza indolů vycházela z *o*-chlor-substituovaných 1-fenyl-2-alkyl alkynů **XXX** a primárních aminů nebo fenyl-(aminoalkyl)alkynů **XXX** (Schéma 17). V prvním kroku docházelo za přítomnosti Ti-katalyzátoru k regioselektivní hydroaminaci za vzniku iminu **XXXIa**, který byl v rovnováze s enaminem **XXXIb**. Následnou Buchwald-Hartwigovou cyklizační reakcí vznikaly příslušné deriváty indolu **XXXII**.<sup>65</sup>

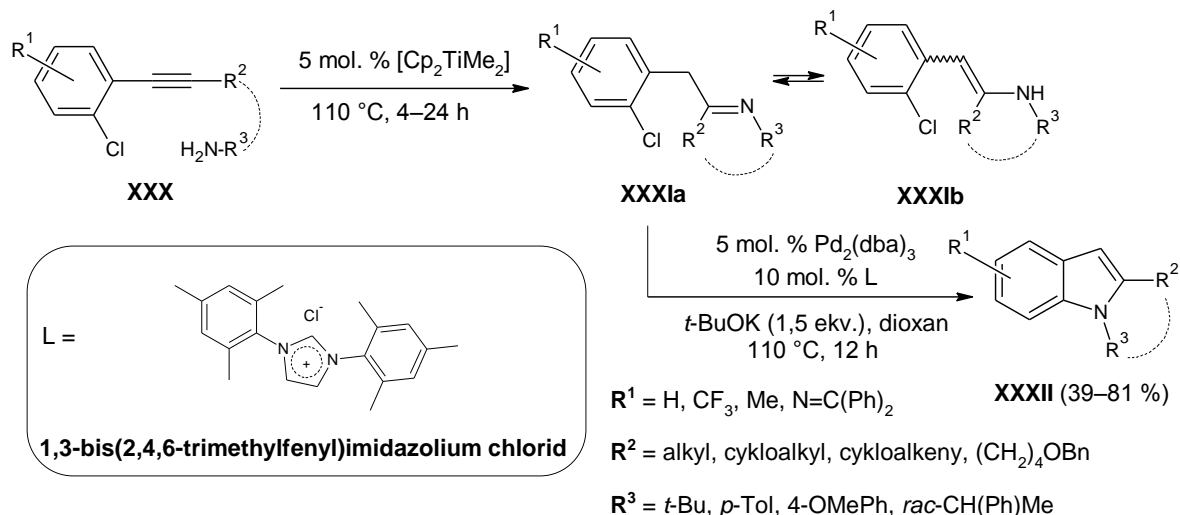


Schéma 17 One-pot syntéza derivátů **XXXII**

### 2.1.2 Příprava derivátů kofeinu

V rámci studování afinity a selektivity hybridních derivátů kofeinu a eudistominu D na adenosinové receptory byl připraven derivát **XXXV**. Kobayashi a spolupracovníci využili

CC reakce 3-chlorpyridinu **XXXIV** a 5-amino-1,3-dimethyluracilu **XXXIII**. Vhodným ligandem byl zde XPhos (Schéma 18).<sup>Lit. 66</sup>

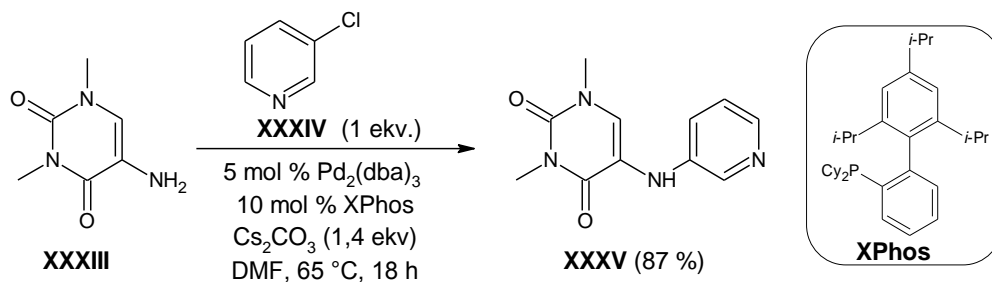


Schéma 18 Syntéza hybridního derivátu **XXXV** kofeinu a eudistominu D

Analogicky byl intramolekulární cyklizací sloučeniny **XXXVI** připraven i další hybridní derivát **XXXVII** kofeinu a eudistominu D (Schéma 19).<sup>Lit. 66</sup>

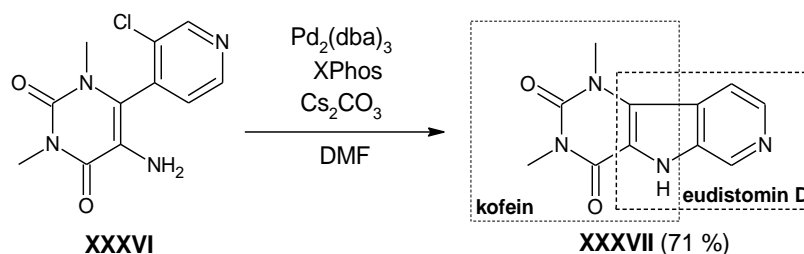


Schéma 19 Syntéza hybridního derivátu **XXXVII** kofeinu a eudistominu D

### 2.1.3 Příprava derivátů chinolinu a dihydrochinolinu

1,4-Dihydrochinoliny **XXXIXa** a **XXXIXb** byly připraveny Pd-katalyzovanou CC intramolekulární reakcí enamínu **XXXVIII** obsahujícího sekundární aminoskupinu a brombenzenový fragment (Schéma 20).<sup>Lit. 5</sup> Zajímavé je, že pokud výchozí enamin obsahoval sedmičlenný cyklus ( $n = 3$ ), reakce neprobíhala a byla izolována pouze směs rozkladných produktů. Během cyklizace totiž docházelo k izomerizaci dvojné vazby enaminoesteru. Nižší konverze **XXXVIII** na produkty **XXXIXa,b** byla pravděpodobně způsobena slabší nukleofilitou dusíkového atomu u sekundárních aminů **XXXVIII** (konjugovaný enaminoesterový systém).

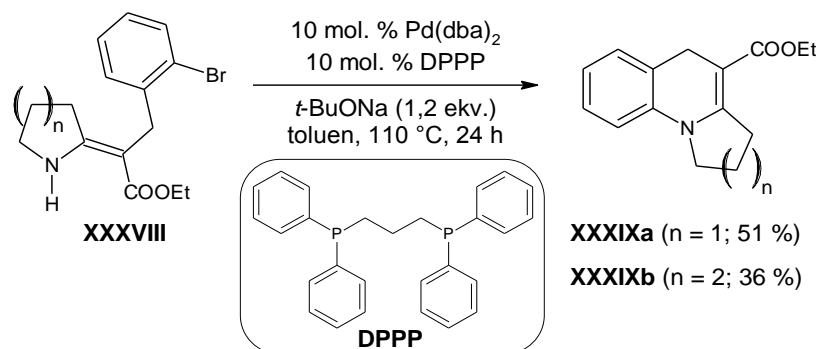


Schéma 20 Příprava 1,4-dihydrochinolinů **XXXIXa,b**

Výše zmíněná metoda<sup>5</sup> (Schéma 20) byla významně vylepšena a rozšířena Brožem<sup>14</sup> a spol. v roce 2016. Tricyklické 1,4-dihydrochinoliny **XXXIX'a,b,c** byly připraveny intramolekulární aminací jak brom, tak i chlorderivátů **XXXVIII'**. Výchozími substráty **XXXVIII'** byly nejen enaminoestery, ale i enaminy a enamionitrily. V závislosti na typu halogenu (X = Br, Cl) a velikosti kruhu (n = 1, 2, 3) výchozího enaminy **XXXVIII'** byly nalezeny optimální reakční podmínky (Schéma 21). Pomocí Buchwaldova prekatalyzátoru 2. generace (XPhos Pd G2) byly překonány problémy s cyklizací enaminy obsahujících sedmičlenný cyklus (n = 3) a brombenzenový fragment. Chlorderiváty **XXXVIII'** podléhaly reakci za použití katalytického systému Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/RuPhos. Produkty **XXXIX'a,b,c** byly ve většině případů izolovány s excelentními výtěžky.

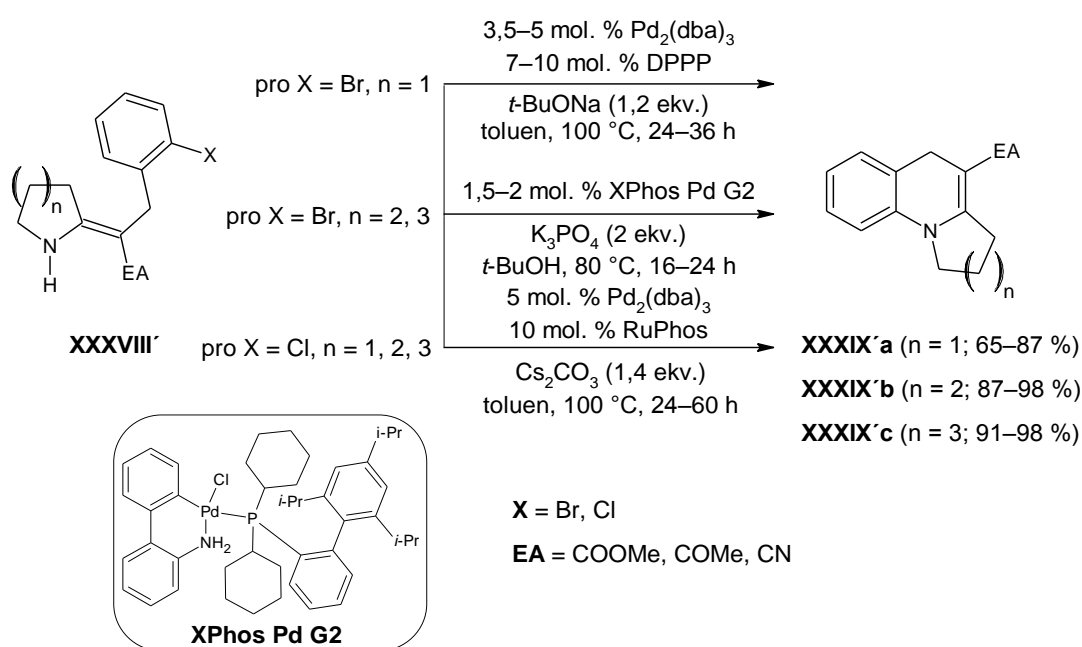
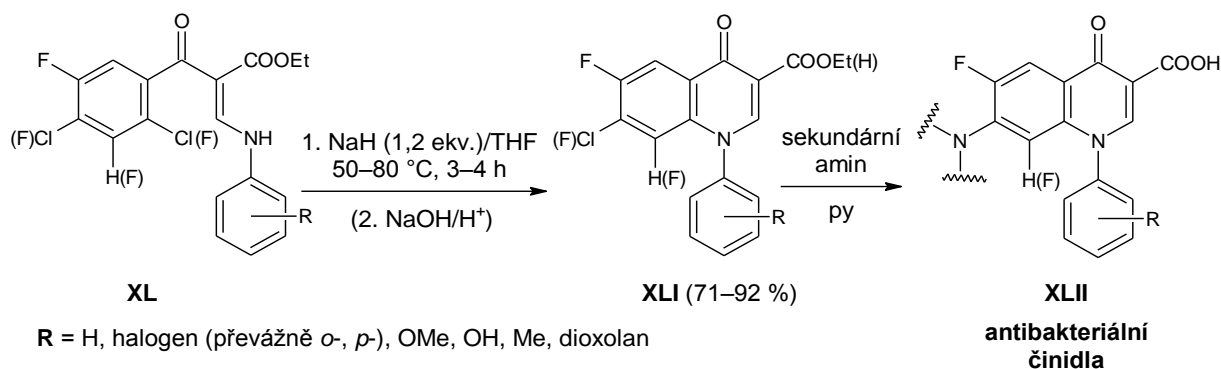


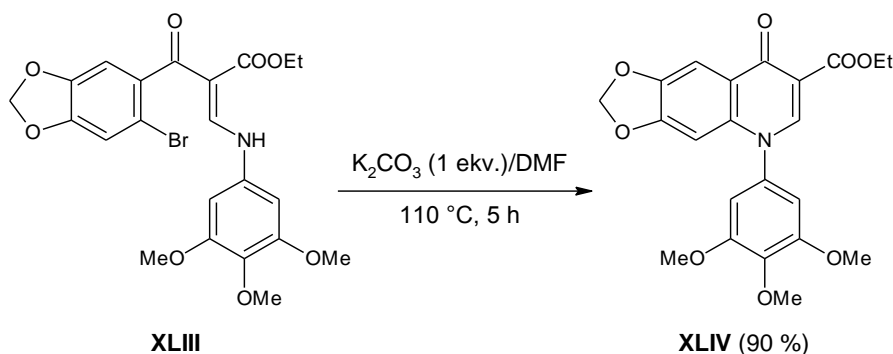
Schéma 21 Rozšíření metodologie vedoucí k 1,4-dihydrochinolinům **XXXIX'a,b,c**

Chu se zabýval syntézou arylfluorochinolinů **XLI**. Tyto látky byly studovány pro své antibakteriální účinky. Všechny struktury **XLII** mající antibakteriální vlastnosti se vyznačují tím, že nesou v poloze 6- (popř. i 8-) atom fluoru, v poloze 7- aminoskupinu a substituované benzenové jádro v poloze 1- (Schéma 22). V jednom kroku reakční sekvence dochází k regioselektivní intramolekulární cyklizaci enamionů **XL**. Reakce byla provedena klasickým způsobem – deprotonací aminoskupiny enamionu **XL** pomocí silné báze a nukleofilní substitucí vzniklého aniontu za chlorid.<sup>67</sup> Atom chloru, resp. fluoru v derivátu **XLI** byl v dalším kroku nukleofilně substituován aminem za vzniku skeletu **XLII** typického pro antibakteriální činidla.<sup>68</sup>



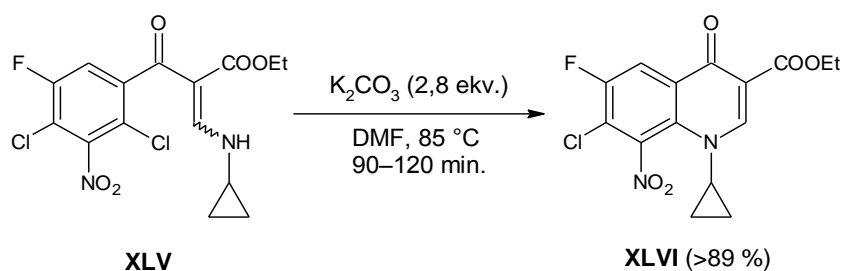
**Schéma 22** Syntéza prekurzorů **XLI** antibakteriálních činidel **XLII**

V laboratoři ve Francii<sup>69</sup> byla při syntéze dalších látek s antibakteriálními účinky provedena analogická reakce enamínu **XLIII** vedoucí na prekurzor **XLIV**, kdy byl místo hydridu použit uhličitan draselný (Schéma 23).



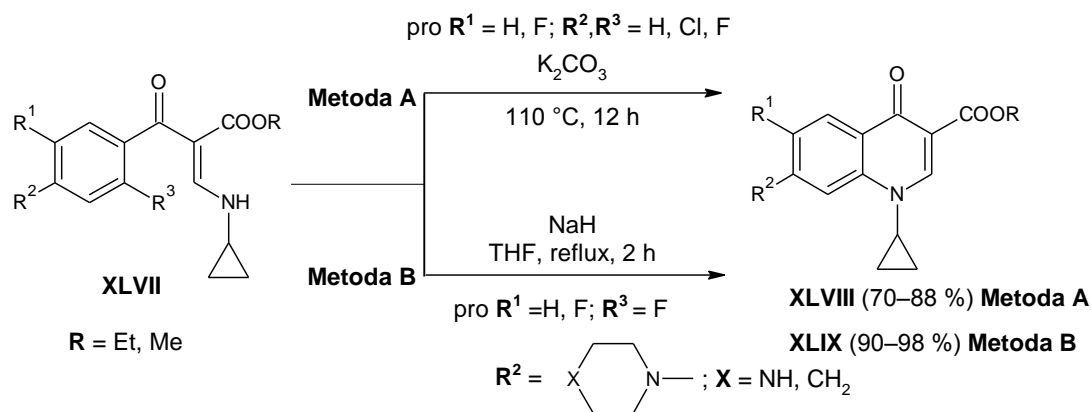
**Schéma 23** Příprava prekurzorů **XLIV** antibakteriálních činidel

Deriváty 8-nitrofluorchinolonu **XLVI** vykazující antibakteriální vlastnosti byly připraveny reakční sekvencí, která zahrnuje cyklizaci cyklopropylaminového derivátu **XLV** za mírných reakčních podmínek (Schéma 24). Produkt byl po reakci izolován dostatečně čistý a stejně tak jako v průběhu celé reakční sekvence nebyla tedy nutná sloupcová chromatografie.<sup>70</sup>



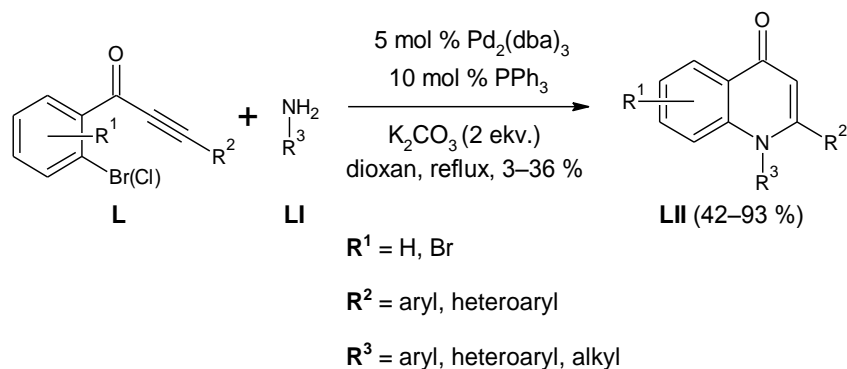
**Schéma 24** Příprava derivátů 8-nitrofluorchinolonu **XLVI**

V syntéze anti-ischemických analog chinolonů odvozených od struktur **XLVIII** a **XLIX** byla využita intramolekulární cyklizace (*Z*)-enaminonů **XLVII** za použití různě silných bází (Schéma 25). Autoři předběžně studovali vztah struktury produktů *versus* aktivity proti kardiovaskulárním obtížím.<sup>71</sup>



**Schéma 25** Syntéza prekurzorů **XLVIII** a **XLIX** anti-ischemických analog

Zhao a Xu<sup>72</sup> připravili řadu derivátů chinolin-4-onů **LII** z *o*-brom nebo *o*-chlorfenylacetylenického ketonu (ynonu) **L** a primárního aminu **LI** (Schéma 26). Bromderiváty **L** obecně poskytly s aromatickými nebo heteroaromatickými aminy **LI** lepší výtěžky (>52 %) než chlorderivát **L** (45 %). Pouze 42% výtěžek **LXII** byl získán při reakci bromderivátu **L** s alifatickým aminem **LI** ( $R^3 = \text{alkyl}$ ).



**Schéma 26** Příprava chinolin-4-onů **LII**

Při zkoumání mechanismu výše zmíněné reakce (Schéma 26) byl bez použití katalyzátoru připraven intermediární enaminon **LIII** (Schéma 27). Následná cyklizace **LIIIa** za vzniku **LIIa** proběhla s 39% konverzí. Pokud byl použit katalytický systém  $Pd_2(dba)_3/PPh_3/K_2CO_3/dioxan$ , reakce poskytla 84% výtěžek. Nejprve docházelo dle navrženého mechanismu k oxidativní adici palladia do vazby C–Br v **La**, přičemž byla koordinací k palladiu aktivována trojná vazba a mohlo tedy dojít k nukleofilní adici anilinu **LIIa** na trojnou vazbu za vzniku intermediátu **LIIIb**. Po koordinaci palladia na atom dusíku v **LIIIb** a redukční eliminaci vznikl produkt **LIIa**.<sup>72</sup>

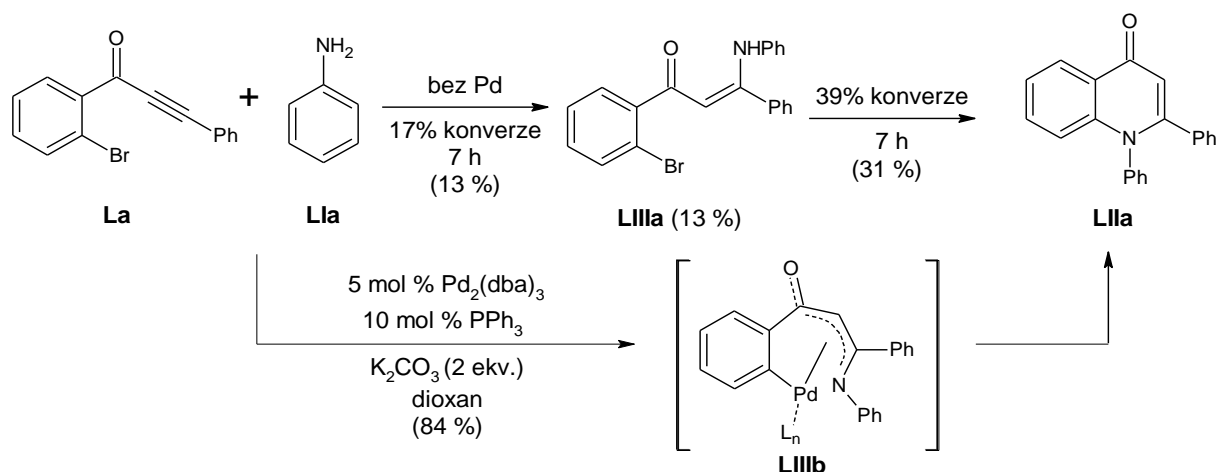


Schéma 27 Studování mechanismu reakce vedoucí k derivátu chinolin-4-onu **LIIa**

1,2-Disubstituované 4-chinolony **LV** byly připraveny heterocyklizační reakcí za katalýzy mědi z enaminonů **LIV**, které jsou dostupné konjugovanou adicí primárního aminu **LI'** na  $\alpha,\beta$ -ynon **LIII** (Schéma 28). Bernini<sup>3</sup> a spolupracovníci provedli i one-pot syntézu, tzn. bez izolace intermediárního enamínu **LIV**. Byly tolerovány řady funkčních skupin jako např. ester, keton, kyanoskupina, chlor atd. Cyklizace probíhala obecně s vysokými výtěžky jak u bromderivátů **LIII**, tak i u chlorderivátů **LIII**, avšak u Cl-derivátů **LIII** byla, z důvodů nižší rychlosti cyklizace, nutná delší reakční doba (3–7 h *versus* 1–4 h). Enaminon **LIV** byl vždy izolován jako (*Z*)-izomer. Reakční podmínky bylo nutné upravit v případě primárních alkylaminů **LI'**, kdy bylo dosaženo konverze až po použití silnější báze (*t*-BuONa).

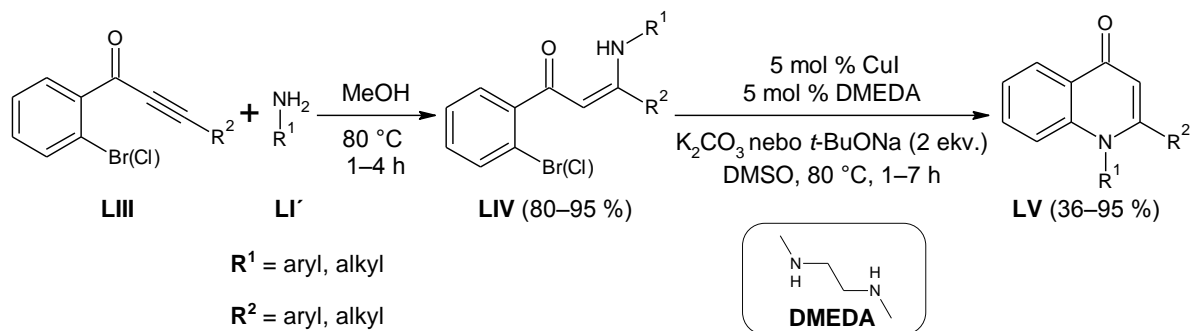


Schéma 28 Syntéza 1,2-disubstituovaných 4-chinolonů **LV**

Tandemovou aminací *ortho-terc*-butyl nebo *ortho*-isopropylanilinu **LVI** s 2-bromfenyl arylethynyl ketony **LIII'** byly enantioselektivně (>72 % ee) připraveny deriváty *N*-(2-*t*-butylfenyl)-2-aryl-4-chinolinonů **LIX** s osovou chiralitou (Schéma 29). Reakce byla katalyzována  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  a chirálním ligandem (*R*)-MOP. Po 1,4-adici anilinu **LVI** na  $\alpha,\beta$ -ynon **LIII'** docházelo k intramolekulární Buchwald-Hartwigově cyklizaci **LVII**. Deriváty **LIII'** nesoucí elektronakceptorní skupinu v *p*- poloze arylu ( $\text{R}^1 = 4\text{-ClPh}$ ,  $4\text{-NO}_2\text{Ph}$ ) poskytly nižší výtěžky (31 %, 34 % *versus* 51 % pro  $\text{R}^1 = \text{Ph}$ ), ale vyšší enantioselektivitu

(66 %, 72 % *versus* 53 %). Osová chiralita vzniká při reaktivní eliminaci intermediátu **LVIII**. Tento krok probíhá s vysokou enantioselektivitou, jelikož vznikající C–N vazba je v blízkosti chirálního ligandu. Autoři také vyzkoušeli reakci alkylketonů ( $R^1$  = hexyl nebo cyklohexyl) za obdobných reakčních podmínek, avšak neúspěšně.<sup>73</sup>

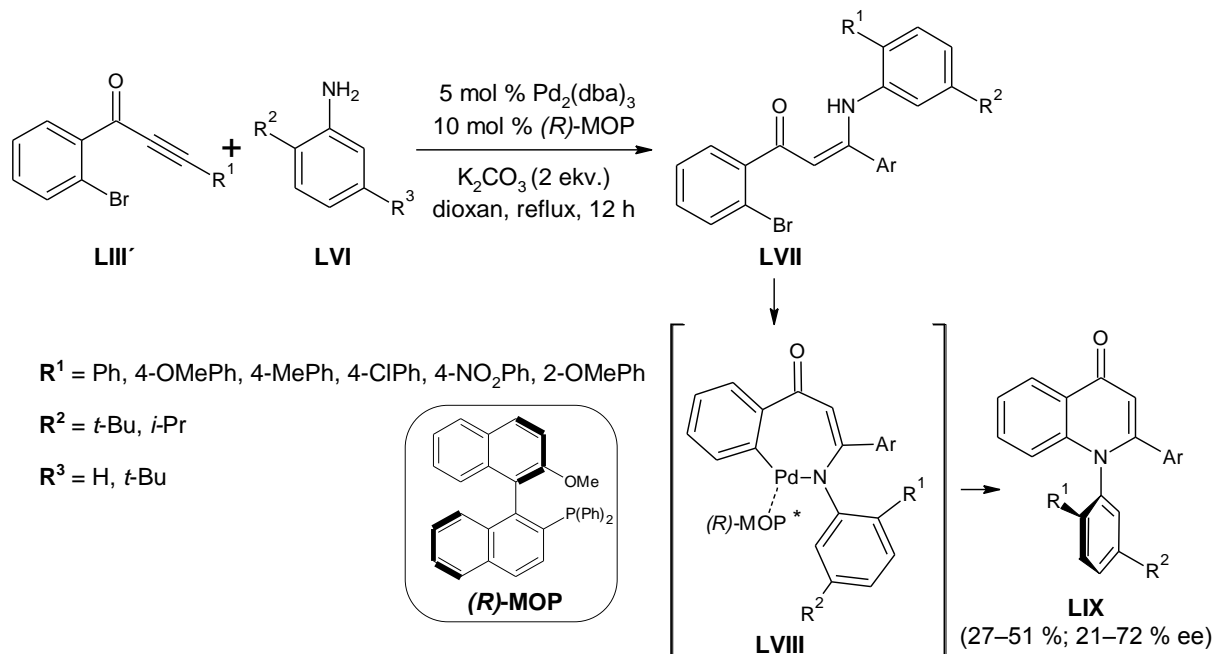


Schéma 29 Stereoselektivní syntéza chinolonů **LIX**

Deriváty chinolin-4(*1H*)-onu **LXII** byly připraveny reakcí (*Z*)- $\beta$ -chlorvinylaryl ketonů **LX** s primárními aminy  $R^3NH_2$  (Schéma 30). Nukleofilní substituce pravděpodobně probíhá adičně-eliminačním mechanismem (adice aminu  $R^3NH_2$  na aktivovaný keton **LX** (Michaelův akceptor) následovaná eliminací chloridového aniontu za přítomnosti báze). Reakce probíhala s retencí konfigurace a vznikl tak intermediární (*Z*)-enaminon **LXI**. Palladiem katalyzovaná intramolekulární *N*-arylace poskytla v druhém kroku žádané produkty **LXII**. Autoři nevyvrátili ani mechanismus, při němž vzniká enaminon **LXI** anti-E2/adičním mechanismem a poté následuje *N*-arylace. Reakci lze provést i jako tandemovou one-pot syntézu. Lepší výtěžky (cca 80 %) byly dosaženy při použití slabší báze ( $K_2CO_3$ ) v prvním kroku, tzn.  $S_N$  adičně-eliminačním mechanismem, zatímco ve druhém kroku (C–N CC) se více osvědčilo použití báze silnější (*t*-BuOK). Úspěšně byla připravena řada různě substituovaných derivátů **LXII** jak na dusíku, tak na benzenovém jádře. U aromatických aminů  $R^3NH_2$  neměla *ortho*-substituce na benzenovém jádře žádný vliv na průběh reakce, stejně tak jako alkyl nebo alicyklický substituent na dusíku. Pokud bylo  $R^2$  = aryl, byly získány lepší výtěžky.<sup>74</sup>

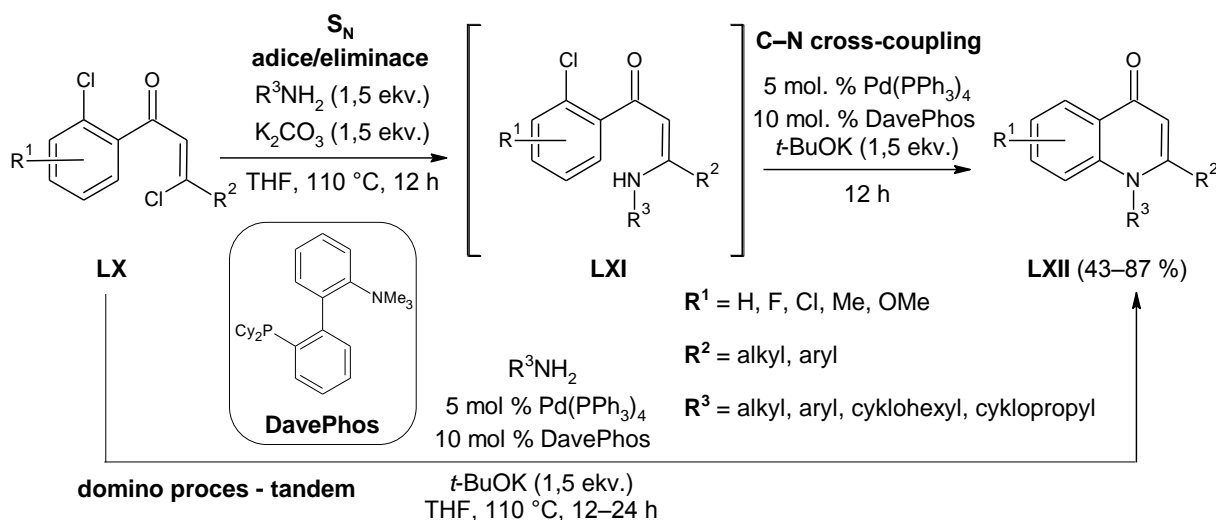


Schéma 30 Syntéza derivátů chinolin-4(1H)-onu **LXII**

V literatuře byla také popsána příprava derivátů 1,4-dihydrochinolinu **LXVI** reakcí *o*-halobenzaldehydu **LXIV** s  $\beta$ -enaminony **LXIII** pomocí dvou metod<sup>12,13</sup> (Schéma 31). Nejprve dochází k reakci typu Baylis-Hillman,<sup>75</sup> tzn. k adici enaminu **LXIII** (C2-donor) na karbonylovou funkční skupinu aldehydu **LXIV** za vzniku alkoholu a následně k nukleofilní substituci hydroxyly za další molekulu enaminu **LXIII**. Vzniklý intermediát **LXV** poté podléhá intramolekulární Buchwald-Hartwigově reakci. Metoda A využívá katalytický systém  $Pd(OAc)_2/DABCO$ , jež poskytl uspokojivé až vynikající výtěžky (60–98 %).<sup>Lit. 13</sup>

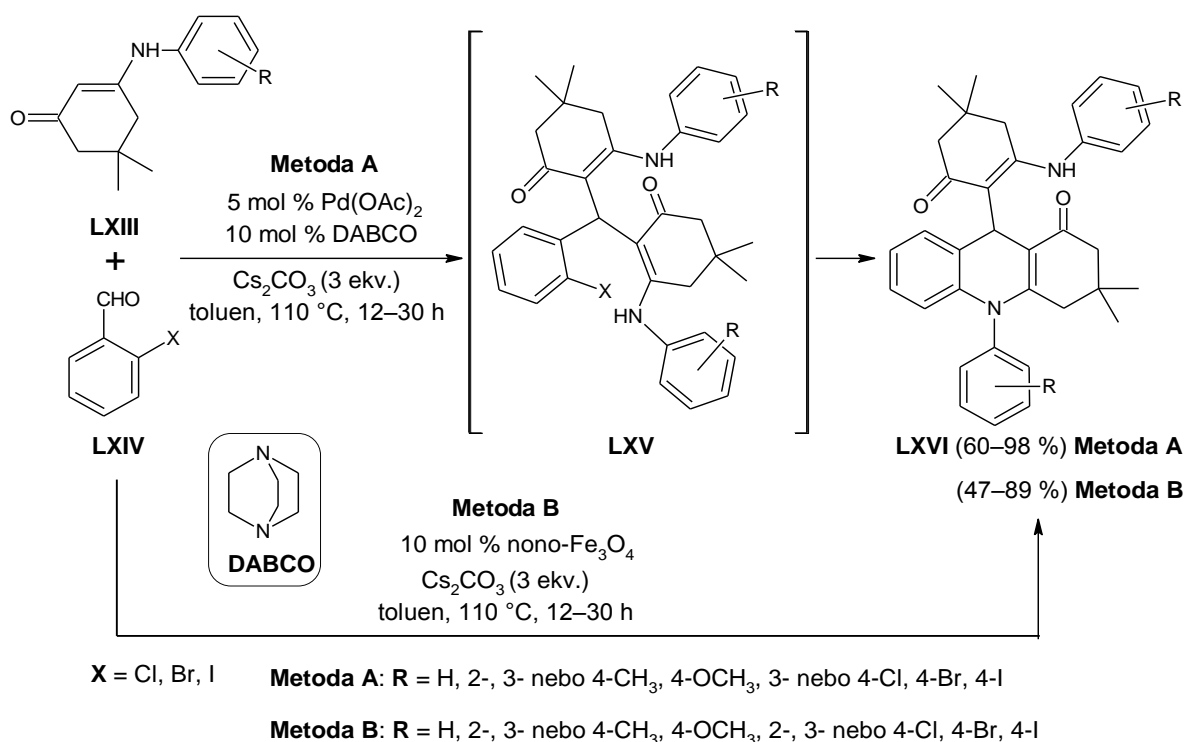


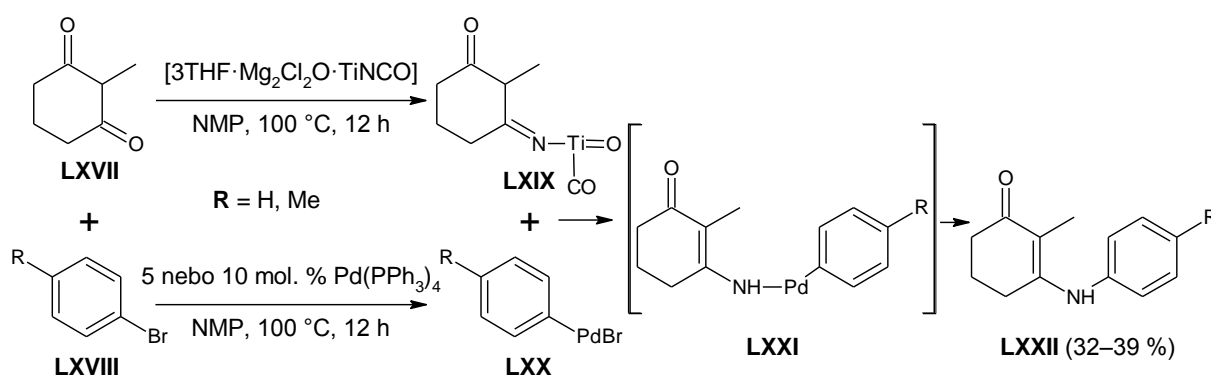
Schéma 31 Různé metody přípravy derivátů 1,4-dihydrochinolinu **LXVI**



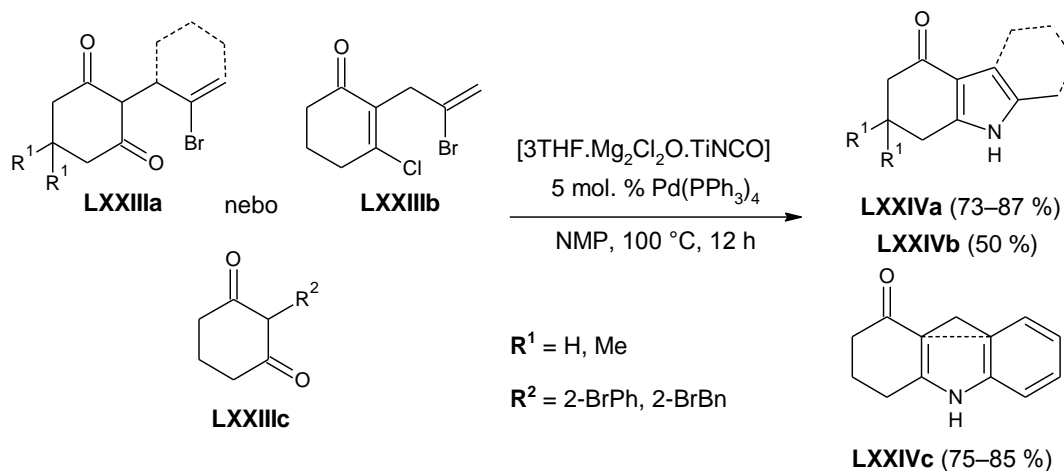
One-pot syntéza derivátů 1,4-dihydrochinolinu **LXVI** (Schéma 31) byla také realizována pomocí nanočástic  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  a bez použití ligandu (Metoda B). Ačkoli reakce probíhala hladce u značného množství substrátů, nepodařilo se pomocí nanočástic připravit deriváty **LXVI** nesoucí elektronakceptorní skupinu na benzenovém jádře ( $\text{R} = 4\text{-NO}_2, 4\text{-CN}, 4\text{-COMe}, 4\text{-COOEt}$ ).<sup>12</sup>

### 2.1.4 Příprava dalších sloučenin

Arylvinylaminy **LXXII** byly připraveny CC reakcí ketonů **LXVII** s arylhalogenidy **LXVIII** (Schéma 32). Katalyzátory byly komplexy titanu  $[\text{3THF}\cdot\text{Mg}_2\text{Cl}_2\text{O}\cdot\text{TiNCO}]$  a palladia  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ . Autoři prostudovali mechanismus reakce. Diketon **LXVII** vytvářel s komplexem Ti komplex iminu **LXIX**, který byl transmetalován arylpalladium bromidem **LXX** za vzniku **LXXI**.<sup>9,10</sup>



Výše zmíněná metoda zavedení dusíku transmetalací (Schéma 32) byla s výhodou aplikována na diketovinyl- nebo diketoarylbromidy **LXXIIIa,c** (popř. 3-chlorenon **LXXIIIb**) za vzniku bi- nebo tricyklických heterocyklických sloučenin **LXXIVa–c** (Schéma 33). Reakce probíhala intramolekulárně v souladu s výše uvedeným mechanismem (Schéma 32).<sup>Lit. 10</sup>



Edmondson<sup>4</sup> a spol. studovali vliv substituentů  $\text{R}$  na aromatické komponentě **LXXV**

při Pd-katalyzované CC reakci vinylogických amidů **LXXVI** s arylbromidy nebo chloridy **LXXV**. Tato reakce je zároveň prvním popsáním případem Pd-katalyzovaného C–N CC vinylogických amidů (Schéma 34). Reakce probíhá snadno u většiny substrátů, avšak v případě reakce *p*- a *m*-substituovaných bromidů **LXXV** s enaminony **LXXVI** (kde X = H) byl, kromě produktu **LXXVII** *N*-arylace, izolován i vedlejší produkt Heckovy reakce **LXXVIII** (až 15 %). Žádný vedlejší produkt nebyl detekován u chlorderivátů **LXXV** ani u 2-substituovaných enaminonů **LXXVI**. Obecně byly vyšší výtěžky získány u chlorderivátů **LXXV** a enaminonů **LXXVI**, kde X = H. Stericky stíněné enaminony **LXXVI** poskytly s arylbromidy **LXXV** vyšší výtěžky **LXXVII** (82–98 %) za cenu delší reakční doby. K již zmíněné Heckově reakci nedocházelo.

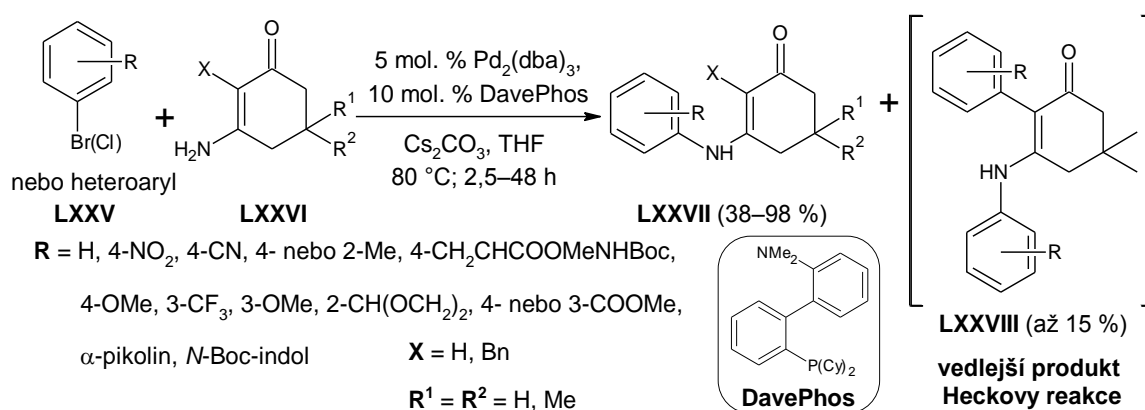


Schéma 34 CC vinylogických amidů **LXXVI** s arylbromidy nebo chloridy **LXXV**

## 2.2 Reakce typu Suzuki

Reakce organických sloučenin bóru s vhodnými elektrofilny za vzniku C–C, C–N nebo C–O vazby byla objevena Suzukim a Miyaurou v roce 1979.<sup>Lit. 76</sup> Oxidativní adice (**A**) 1-alkenyl, 1-alkynyl, allyl, benzyl a arylhalogenidů na komplex Pd<sup>0</sup> poskytuje stabilní trans-σ-Pd<sup>2+</sup> komplex (Schéma 35). Reakce probíhá u alkenylhalogenidů s retencí konfigurace, zatímco u benzyl- a allylhalogenidů s totální inverzí konfigurace.<sup>77,78</sup> Alkylhalogenidy, které mají β-vodík se používají pouze zřídka, jelikož oxidativní adice probíhá velice pomalu a může být kompetitivní s β-hydridovou eliminací v organopalladnatém komplexu. Nicméně, u jodalkanů CC probíhá i v tomto případě.<sup>79</sup> Oxidativní adice (**A**) bývá velice často rychlost určující stupeň v katalytickém cyklu. Reaktivita halogenů klesá v pořadí: I > OTf > Br >> Cl. Aryl- a alkenylhalogenidy aktivované elektronakceptorní skupinou jsou reaktivnější než ty, jež mají v blízkosti elektrondonorní substituent. Následuje transmetalací stupeň (**B**), do kterého vstupuje báze a organická sloučenina bóru (vzniká tak aktivovaný atomový komplex bóru) za

vzniku organopalladnatého komplexu. Reduktivní eliminací (C) vzniká produkt a dochází k regeneraci katalyzátoru.<sup>80</sup>

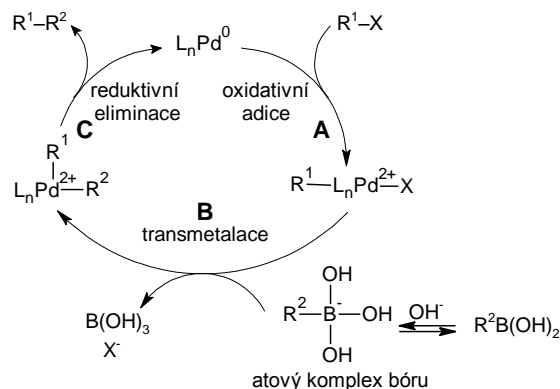


Schéma 35 Katalytický cyklus – Suzuki-Miyaura CC

Stejně tak jako u ostatních CC, existují různé varianty Suzukiho reakce (např. katalýza niklem,<sup>81–83</sup> železem,<sup>84,85</sup> nanočásticemi<sup>86</sup> nebo využití aryltrifluorborátů<sup>87</sup> místo boronových kyselin, resp. esterů). Varianta, při které vzniká především vazba C–N, C–O nebo C–S (výjimečně C–C) se nazývá Chan-Lamova reakce.<sup>88</sup> Jedná se o oxidativní coupling mezi arylboronovými kyselinami a aminy, alkoholy nebo thioley. Do reakce je navíc zavedeno stechiometrické množství Cu(II) nebo katalytické množství měďnatého katalyzátoru s reoxidantem. Značnou výhodou jsou mírné reakční podmínky; reakce často probíhá za laboratorní teploty, na vzduchu, není citlivá k vlhkosti (naopak lze ji provádět i ve vodných roztocích). Jsou tolerovány různé funkční skupiny, vysoká je i stereo- a regiosektivita.<sup>88</sup> V poslední době je tato reakce intenzivně studována a v této kapitole si uvedeme konkrétní příklady aplikace Chan-Lamova couplingu na enaminy (jelikož v reakci vystupují sloučeniny bóru, je tato zařazena mezi Suzuki CC a nikoli v kapitole oxidativních reakcí).

### 2.2.1 Příprava $\alpha$ -trifluormethyl enaminů a chinolonů

$\beta$ -Amino- $\beta$ -trifluormethylvinylbromidy **LXXIX** poskytly Suzukiho reakcí s boronovými kyselinami **LXXX** za katalýzy Pd stabilní  $\beta,\beta$ -disubstituované  $\alpha$ -trifluormethyl enaminy **LXXXI** (Schéma 36). Poměr *E/Z* izomerů v produktu byl stejný jako ve výchozí látce. Tyto sloučeniny **LXXXI** mohou vystupovat jako maskované ketony (po kyselé hydrolyze).<sup>89</sup>

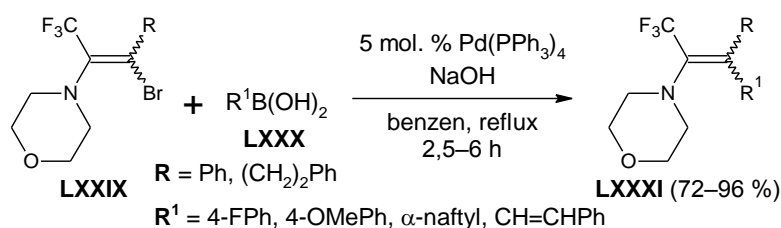


Schéma 36 Syntéza  $\beta,\beta$ -disubstituovaných  $\alpha$ -trifluormethyl enaminů **LXXXI**

Mnohonásobně substituované deriváty 4-chinolonu je možné připravit Suzukiho reakcí 3-bromsubstituovaných chinolonů s arylboronovými kyselinami. Konkrétní příklad, kdy byl fenylem substituovaný derivát chinolin-4-onu **LXXXII** izolován s téměř kvantitativním výtěžkem,<sup>72</sup> je uveden ve Schématu 37.

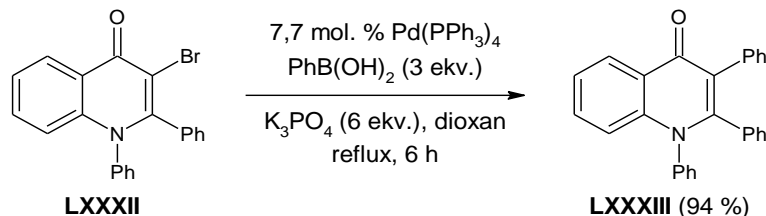


Schéma 37 Příprava derivátu chinolin-4-onu **LXXXIII**

## 2.2.2 Příprava derivátů indolu a dihydropyridinonu

Cross-couplingová oxidativní reakce pinakol-esterů *o*-aminofenylboronových kyselin **LXXXIV** s  $\beta$ -ketoestery **LXXXV** poskytla za mírných podmínek (bez použití báze) 2,3-disubstituované indoly **LXXXVIII** (Schéma 38).<sup>Lit. 90</sup> Reakce tohoto typu je známa jako Chan-Lamova (viz. úvod této kapitoly), avšak pro tvorbu vazby C–C je využívána jen zřídka oproti Pd-katalyzované Suzuki-Miyauraově reakci. Snížení rychlosti protodeboronace bylo dosaženo použitím dvou ekvivalentů  $\beta$ -ketoesteru **LXXXV**. Jeden ekvivalent byl využit na chelataci mědi, což mělo za následek zvýšení výtěžků reakce. Sterická náročnost substituentů měla také značný vliv na výtěžnost (stericky stíněné deriváty poskytly výtěžky cca 40 %). Byl prostudován i reakční mechanismus, který je v tomto případě označován jako heteroanulační. Kondenzací anilinu **LXXXIV** s  $\beta$ -ketoesterem **LXXXV** byl vytvořen intermediární enaminon **LXXXVI**, následně dochází k výměně ligandu za měďnatou sůl a oxidací vzniká intermediát **LXXXVII**, který poskytuje reductivní eliminací konečný produkt **LXXXVIII**. Stejně reakční podmínky nefungují u derivátů **LXXXIV**, které nesou místo primární aminoskupiny, aminoskupinu sekundární (NHAc) nebo terciární (NMe<sub>2</sub>).<sup>Lit. 90</sup>

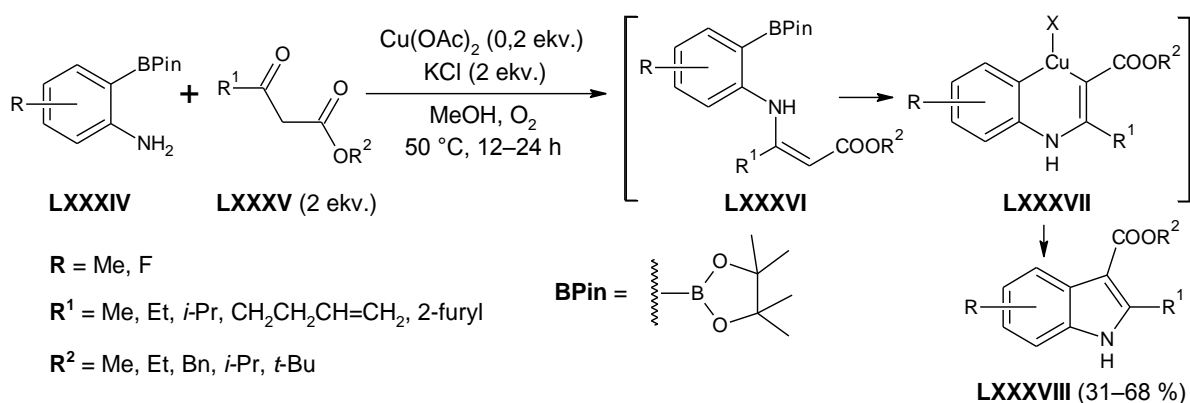
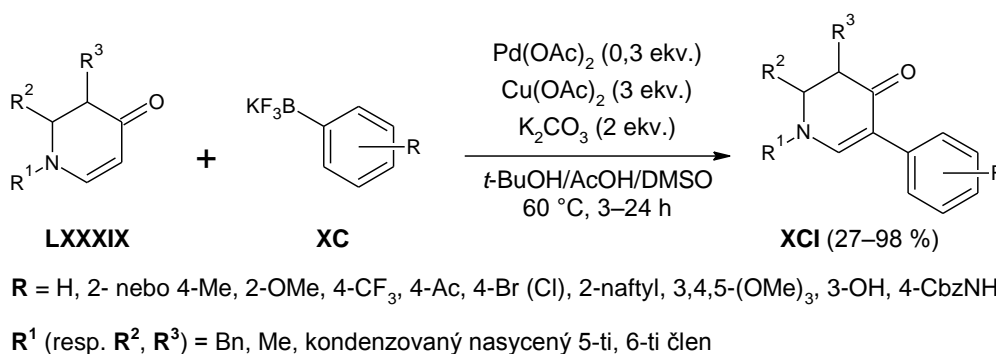


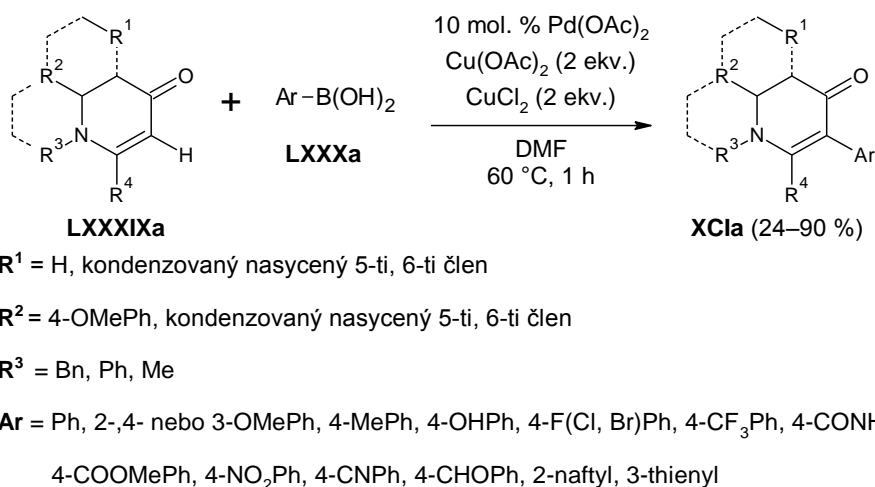
Schéma 38 Chan-Lamova reakce – příprava derivátů indolu **LXXXVIII**

Přímá arylace enaminonů **LXXXIX** organotrifluorboráty **XC** vedoucí k 3-arylpiperidinové strukturní jednotce **XCI** byla provedena za katalýzy Pd(II) s přidavkem reoxidačního činidla Cu(OAc)<sub>2</sub> (Schéma 39). Jedná s opět o speciální typ Chan-Lamovy reakce. Elektronově bohaté trifluorboráty **XC** poskytly vynikající výtěžky (>70 %) v krátké reakční době (max. 6 h). Reakce, oproti klasickému Suzuki-Miyaura cross-couplingu, toleruje i halogen vázaný na organotrifluorborátu **XC** (R = Br, Cl). Pouze stericky náročné substráty **XC** (R = 2-OMe, 2-Me) a substráty nesoucí elektron-deficitní skupinu (R = 4-CF<sub>3</sub>, 4-Ac) poskytly nízké výtěžky (27–40 %; 42–44 % respektive).<sup>91</sup>



**Schéma 39** Přímá arylace enaminonů **LXXXIX** organotrifluorboráty **XC**

Georg<sup>92</sup> a spolupracovníci se dále zabývali přímou aryací cyklických enaminonů **LXXXIXa** s arylboronovými kyselinami **LXXXa** jako aryl donory (Schéma 40). Byly tolerovány elektronově bohaté i elektron-deficitní boronové kyseliny **LXXXa**. Reakce byla katalyzována Pd a směsí dvou aditiv, octanu a chloridu měďnatého, které hrají významnou roli v transmetalacním stupni (nejen katalýza, ale i reoxidace katalyzátoru). Reakce pravděpodobně probíhá přes aryl-Cu intermediát. Díky přítomnosti dvou měďnatých solí bylo možné provést reakci i s elektronově deficitními substráty **LXXXa**.



**Schéma 40** Arylace cyklických enaminonů **LXXXIXa** s arylboronovými kyselinami **LXXXa**

V práci<sup>91</sup> z roku 2008 (Schéma 39) byl použit pouze octan měďnatý a proto arylace u elektron-deficitních substrátů **XC** neprobíhala. Nejnižší výtěžek (24 %) poskytla thienylboronová kyselina **LXXXa** (Schéma 40) a furanylboronová kyselina s výchozím enamínem **LXXXIXa** vůbec nereagovala. Stericky náročný substrát **LXXXa** (Ar = 2-OMePh) poskytl 50% výtěžek, ve většině případů však byly produkty **XCla** izolovány s výtěžky vyššími než 75 %.<sup>Lit. 92</sup>

### 2.3 Reakce typu Heck

Nejstarší CC reakce byla nezávisle objevena Mizorokim (v r. 1971) a Heckem (r. 1972). Od ostatních CC se odlišuje absencí transmetalacího stupně. Reakce představuje jednu z nejjednodušších metod přípravy různě substituovaných olefinů, dienů a dalších nenasycených sloučenin, které se využívají v barvářství, ve farmacii a především v polymerním průmyslu. Reakce mezi aryl-, alkenyl-, alkynyl-, allyl- aj. halogenidem a alkenem může být katalyzována komplexy Pd s nebo bez přítomnosti ligandu (fosfinu). Hlavní role ligandu je *in situ* redukce palladia na nulový oxidační stav. Tato redukce však může být realizována i rozpouštědlem nebo bází (aminem).<sup>93,94</sup>

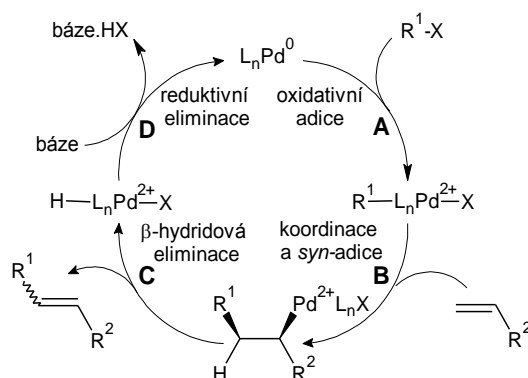


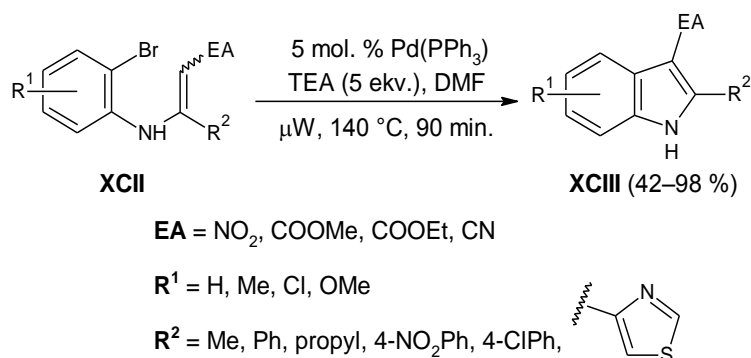
Schéma 41 Katalytický cyklus Heckovy reakce

V „klasické“ Heckově reakci je aktivním species 14-ti elektronový nenasycený komplex palladia (popř. s ligandem), který vstupuje do katalytického cyklu (Schéma 41). V prvním kroku dochází k oxidativní adici (**A**) arylhalogenidu na Pd za vzniku planárního Pd(II) komplexu. Tím je umožněna koordinace alkenu. Pokud je alken a  $\sigma$ -aryl ligand v *cis* pozici, může dojít k inserci alkenu na Pd-C<sub>Ar</sub> vazbu (*syn*-adice) (**B**). Přes čtyřstředový tranzitní stav vzniká  $\sigma$ -alkyl Pd komplex. Tento intermediát je po  $\beta$ -hydridové eliminaci (**C**) převeden na produkt a pomocí báze (po odštěpení HX) dochází reductivní eliminací (**D**) k regeneraci katalyzátoru. Heckova reakce se většinou provádí v přítomnosti polárních rozpouštědel (např. DMF, NMP, DMAC aj.).  $\beta$ -Hydridová eliminace probíhá *syn*-mechanismem a je reverzibilní.

V případě, že je Heckova reakce prováděna u terminálních alkenů, výsledkem reakce je obvykle termodynamicky stabilnější (*E*)-alken.<sup>95,96</sup>

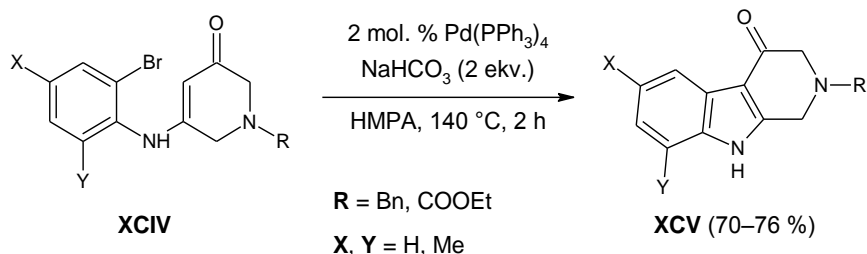
### 2.3.1 Příprava derivátů indolu

Indoly **XCIII** substituované v poloze 3- elektronakceptorní skupinou (NO<sub>2</sub>, COOR, CN) byly připraveny intramolekulární CC reakcí enaminu **XCII** iniciovanou mikrovlnami (Schéma 42). Enaminy **XCII** nesoucí na benzenovém jádře elektrondonorní nebo neutrální skupinu R<sup>1</sup> byly až na výjimky (5-OMe deriváty **XCII**; výtěžnost 50–60 %) přeměněny na příslušné deriváty indolu **XCIII** s vyšší konverzí než enaminy **XCII** nesoucí elektronakceptorní skupinu R<sup>1</sup>. Aryl enaminy **XCII** (R<sup>2</sup> = aryl) poskytly nejlepší výtěžky (>80 %). U heterocyklických enaminů **XCII** (R<sup>2</sup> = thiazol) docházelo k otrávení katalyzátoru sírou a výtěžnost reakcí tak o něco klesla (75–77 %).<sup>Lit. 97</sup>



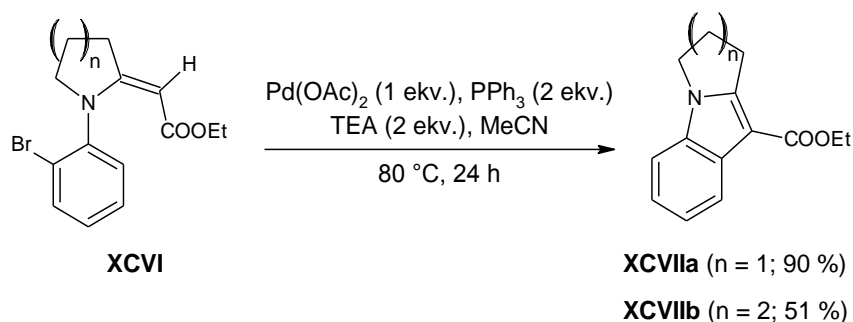
**Schéma 42** Heckova reakce enaminů **XCII** iniciovaná mikrovlnami

Intramolekulární cyklizace bromenaminonů **XCIV** odvozených od 1-substituovaného piperidin-3,5-dionu byla využita při syntéze 1,2,3,4-tetrahydro-4-oxo-β-karbolinů **XCIV** (kondenzované deriváty indolu). Reakce byla katalyzována relativně levným Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, který poskytl dokonce lepší výtěžky než dražší octan palladnatý (Schéma 43).<sup>Lit. 2</sup>



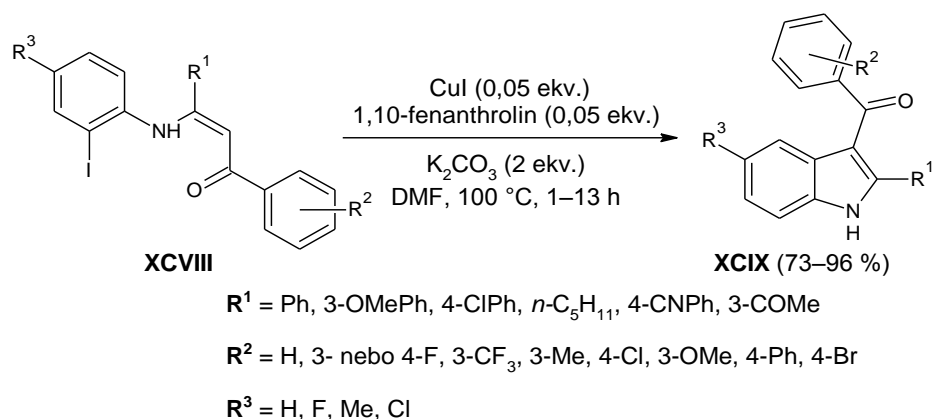
**Schéma 43** Intramolekulární cyklizace bromenaminonů **XCIV** vedoucí na karboliny **XCIV**

Liu<sup>5</sup> a spolupracovníci připravili Pd-katalyzovanou Heckovou reakcí derivát pyrrolo (n = 1) **XCVIIa** a piperidino[1,2-b]indolu (n = 2) **XCVIIb** (Schéma 44). Autoři tímto rozšířili metodologii syntézy<sup>98,99</sup> vedoucí ke kondenzovaným derivátům indolu.



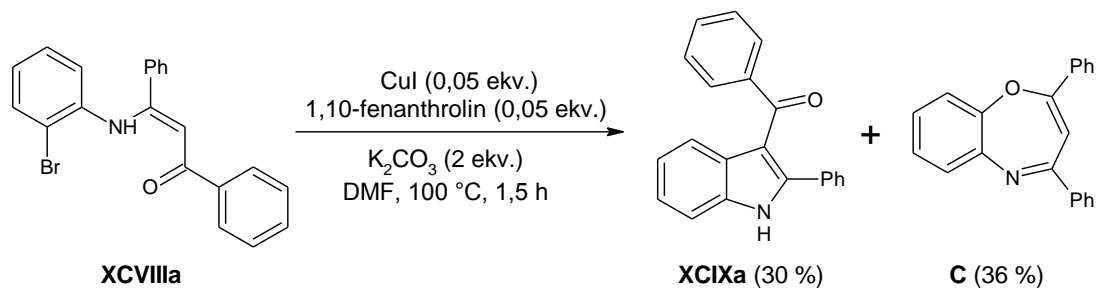
**Schéma 44** Syntéza derivátů pyrrolo a piperidino[1,2-b]indolu **XCVIIa,b**

Cyklizací (*Z*)-izomerů *N*-(2-jodoaryl)enaminonů **XCVIII** v přítomnosti katalytického množství  $\text{CuI}$  byly získány příslušné 3-aroylindoly **XCIX** (Schéma 45), které byly dosud dostupné převážně acylací<sup>100</sup> již připravených derivátů indolu. Byla tolerována řada funkčních skupin  $\text{R}^1$  a  $\text{R}^2$  jako ether, keto, kyano, brom a chlor.<sup>101,102</sup>



**Schéma 45** Cu-katalyzovaná příprava 3-aroylindolů **XCIX**

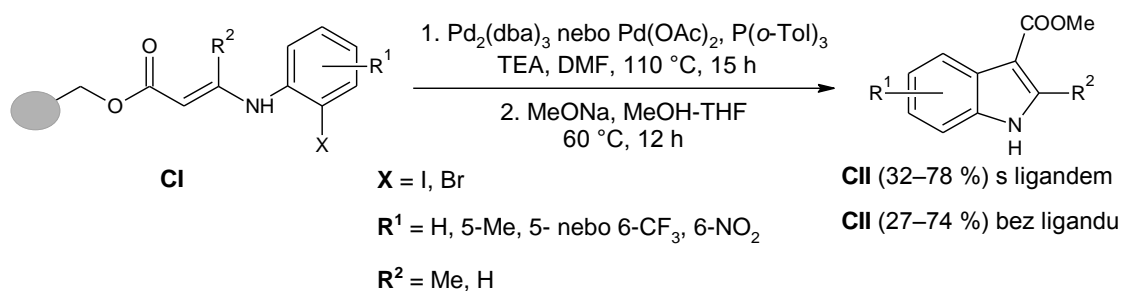
Autoři<sup>101</sup> také vyzkoušeli cyklizaci enaminonu **XCVIIIa** obsahujícího místo jodu brom (Schéma 46). Byly aplikovány stejné reakční podmínky jako v minulém případě (Schéma 45). Kromě očekávaného indolu **XCIXa** byl však izolován i derivát benzoxazepinu **C**. Za katalýzy mědi došlo k intramolekulární substituci vazby C–O vazbou C–Br. U jodderivátů **XCVIII** nebyla tato *O*-cyklizace pozorována vůbec.



**Schéma 46** Cyklizace brom derivátů **XCVIIIa**

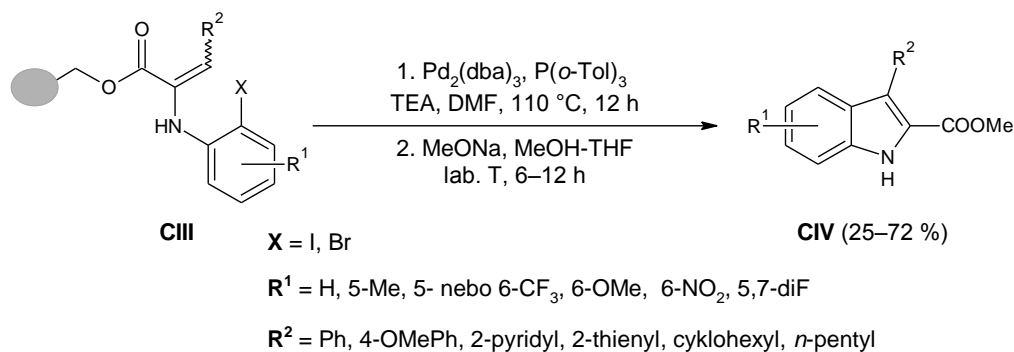


Syntéza indol-3-karboxylátů **CII** pomocí Pd-katalyzované intramolekulární cyklizace enaminoesterů **CI** v pevné fázi byla popsána Yamazakim a spol. (Schéma 47). Enaminoester **CI** vázaný na pevném nosiči byl zahříván v přítomnosti báze, Pd(OAc)<sub>2</sub> nebo Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> bez ligandu nebo s ligandem P(*o*-Tol)<sub>3</sub>. V druhém kroku následovala transesterifikace imobilizovaného indolkarboxylátu. Výtěžek reakce s použitím ligandu vzrostl z cca 27 % na 63 %. Obecně byly lepší výtěžky získány u substrátů **CI**, kde R<sup>2</sup> = H (39–78 %). Naproti tomu, menší stabilita imobilizovaného esteru v případě 2-methyl-3-indolkarboxylátů **CII** (R<sup>2</sup> = Me) způsobila snížení výtěžnosti reakce (32–63 %).<sup>Lit. 103</sup>



**Schéma 47** Cyklizace enaminoesterů **CI** v pevné fázi vedoucí k indol-3-karboxylátům **CII**

Analogicky byly připraveny deriváty indol-2-karboxylátů **CIV** z enaminoesterů **CIII** vázaných na pevném nosiči (Schéma 48).<sup>Lit. 103</sup>



**Schéma 48** Intramolekulární cyklizace enaminoesterů **CIII** v pevné fázi

Heckovou reakcí *N*-(2-bromoaryl) enamionů **CV** za katalýzy octanem palladnatým, triarylfosfinem a TEA ve vřoucí acetonitrilu byly připraveny deriváty pyrrolo[1,2-*a*]indolů **CVI** (Schéma 49). Cyklizace byla ovlivněna především povahou použitého fosfinu a množstvím katalyzátoru. Pokud byly na aromatickém jádře substrátu **CV** navázány elektrondonorní substituenty R<sup>1</sup>–R<sup>4</sup>, docházelo k inhibici Heckovy reakce a výtěžky reakce byly nižší (0–36 %). Toho se však dalo vyvarovat použitím stechiometrického množství katalyzátoru (výtěžnost vzrostla na 50–84 %). Stericky bráněný fosfin, P(*o*-Tol)<sub>3</sub>, také zvyšoval výtěžnost reakcí, jelikož byl potlačen vznik tetraarylfosfoniové soli. Hydroxysubstituovaný

produkt **CVI** ( $R^1 = \text{OH}$ ) může být následně oxidován pomocí Frémyho soli,  $\text{NO}(\text{KSO}_3)_2$ , na chinon. Tricyklické systémy tohoto typu (obsahující chinon) jsou základními strukturními jednotkami mitosinu – sekundárního metabolitu, který vykazuje antibakteriální a protinádorové účinky (Schéma 49).<sup>Lit. 104</sup>

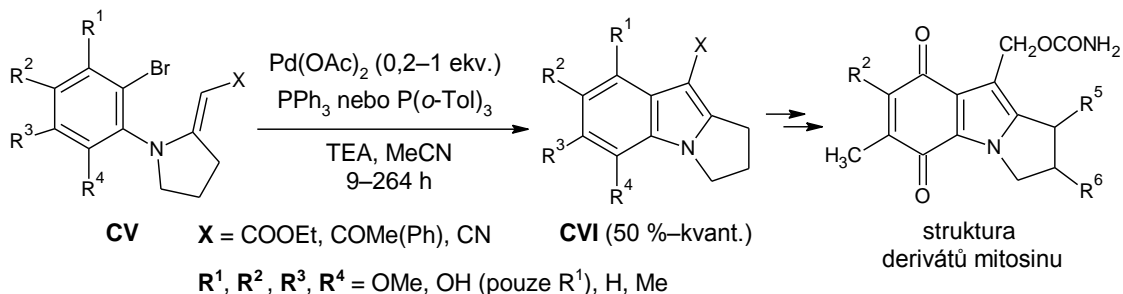


Schéma 49 Příprava derivátů pyrrolo[1,2-*a*]indolů **CVI**

V totální syntéze (+)-duocarmycinu **SA** se objevuje Heckova reakce dehydroalaninu **CVIII** s jodderivátem **CVII** vedoucí na indolin **V** (Schéma 50).<sup>56</sup> Reakce probíhala za obdobných podmínek jako v předchozím případě.

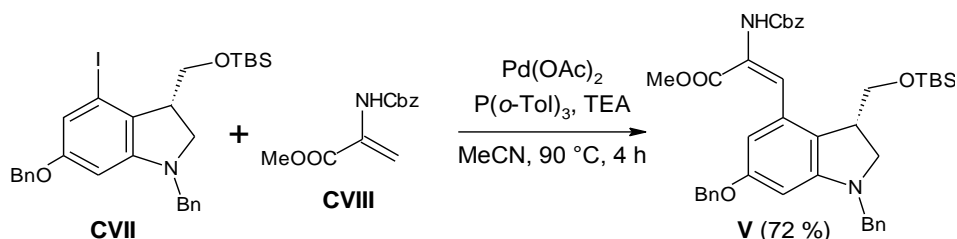


Schéma 50 Syntéza derivátu indolinu **V**

### 2.3.2 Příprava derivátů chinolinu a isochinolinu

Arcadi a spolupracovníci připravili kromě dalších substituovaných chinolinů i derivát 4-jodchinolinu **CX**, který byl Heckovou reakcí s  $\alpha$ -amidoakrylátem **CXI** převeden na derivát **CXII** (Schéma 51). CC reakce byla katalyzována  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ . Celkový výtěžek této dvoukrokové syntézy, která byla provedena one-pot, byl 50%.<sup>Lit. 105</sup>

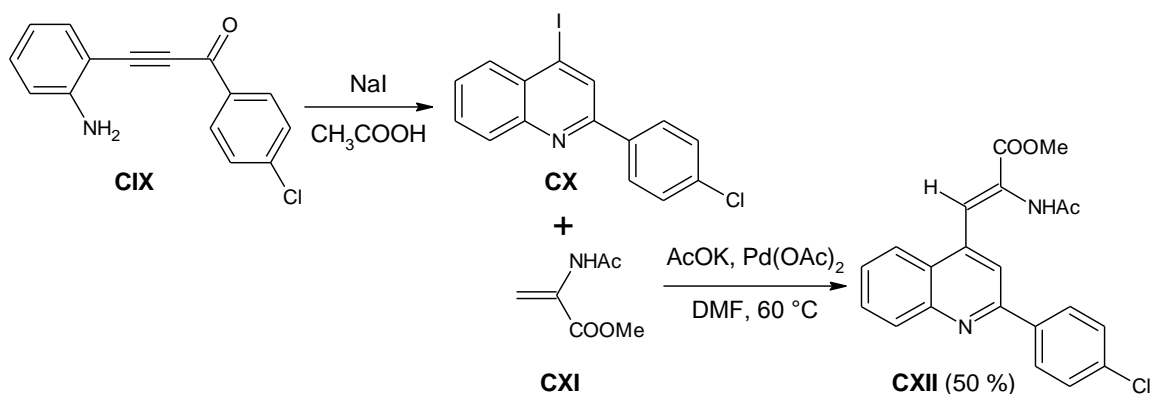


Schéma 51 One-pot příprava derivátu chinolinu **CXII**

Heckovou reakcí akrylátu **CXI'** s esterem jodbenzoové kyseliny **CXIII** byly připraveny deriváty isochinolinu **CXIV–CXVIa,b** (Schéma 52).<sup>Lit. 106</sup> Reakce poskytla různé směsi produktů **CXIV–CXVIa,b** v závislosti na struktuře výchozích substrátů **CXI'** a **CXIII**. Reakční podmínky využívající tetrabutylammonium-bromid byly již publikovány Jefferym.<sup>107</sup>

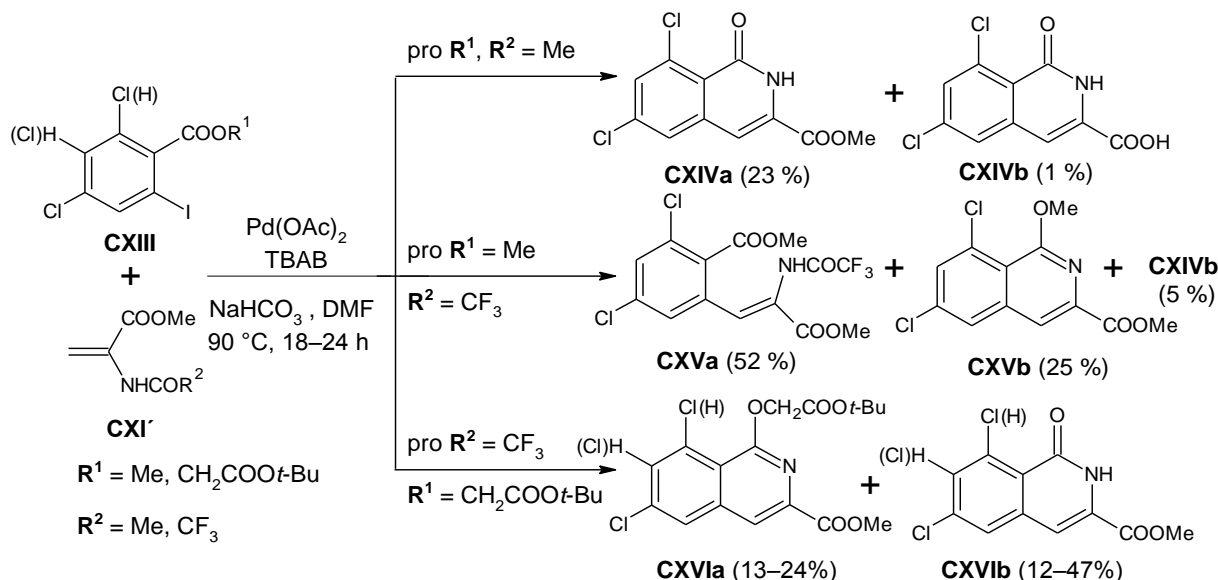


Schéma 52 Syntéza isochinolinů **CXIV–CXVIa,b**

Stejné reakční podmínky jako aplikoval Edmondson<sup>4</sup> a spol. při Buchwald-Harwigově CC reakci vinylogických amidů **LXXVI** s arylbromidy nebo chloridy **LXXV** (Schéma 34, str. 33) byly použity při tandemové reakci 2-brombenzaldehydu **CXVII** s enaminonem **LXXVIa** (Schéma 53). Po vzniku iminu následovala intramolekulární Heckova reakce. Derivát chinolinu **CXVIII** byl izolován s excelentním výtěžkem (>98 %).<sup>Lit. 4</sup>

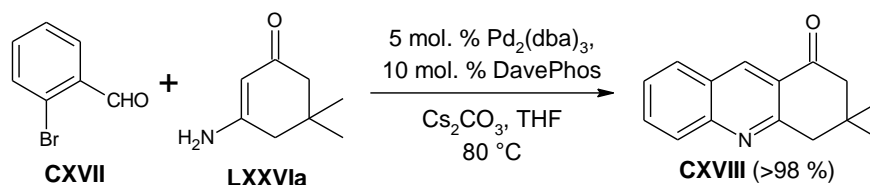


Schéma 53 Tandemová reakce enaminonu **LXXVIa** s 2-brombenzaldehydem **CXVII**

### 2.3.3 Příprava derivátů karbazolu

Karbazoly **CXX–CXXI**, resp. benzo[c]karbazoly **CXX** a cyklopenta[b]indoly **CXX–CXXI** byly připraveny intramolekulární Heckovou reakcí bromenaminonů nebo *N*-β-naftylenaminonů **CXIX** za katalýzy komplexem  $\text{Pd(OAc)}_2(\text{PPh}_3)_2$  (Schéma 54). Substráty **CXIX** obsahující sekundární aminoskupinu ( $\text{R}^1 = \text{H}$ ) poskytly nižší výtěžky než enaminony **CXIX** s terciární aminoskupinou ( $\text{R}^1 = \text{Et}$ ). Důvodem je podle autorů tautomerie na méně reaktivní imino-keto formu. Karbazoly, resp. cyklopenta[b]indoly **CXX–CXXII** byly

připraveny i za stechiometrické katalýzy Pd(OAc)<sub>2</sub>. Pokud byla jako rozpouštědlo použita kyselina octová, byly izolované výtěžky nižší kvůli acetolýze výchozího enaminonu **CXIX**. Vylepšení této metody bylo dosaženo aplikací katalytického množství Pd katalyzátoru s přidavkem reoxidačního činidla (Cu(OAc)<sub>2</sub>).<sup>108</sup>

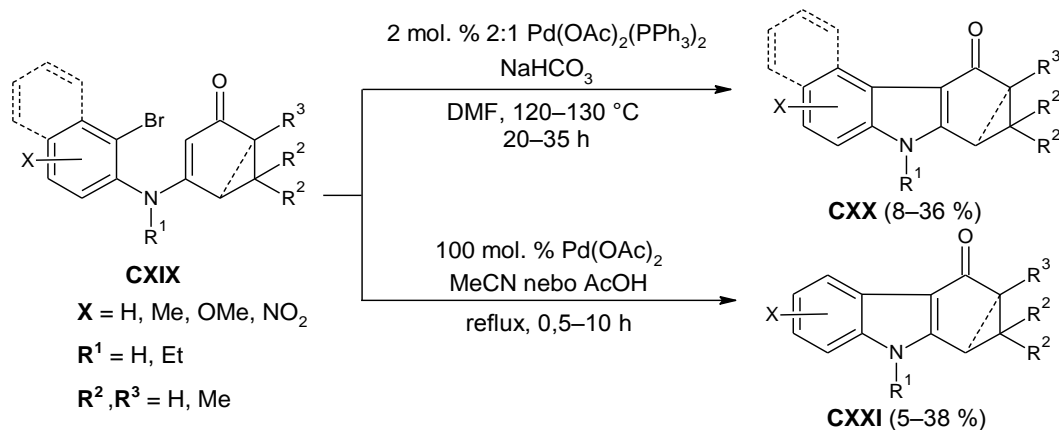


Schéma 54 Příprava karbazolů **CXX** a **CXXI**

### 2.3.4 Příprava dalších sloučenin

Buchwald v jedné ze svých prací uvedl mimo jiné i syntézu enamidu **CXXIII** (Schéma 55), jedné z výchozích látek pro další C–N cyklizace, pomocí stereoselektivní Heckovy arylace.<sup>109</sup>

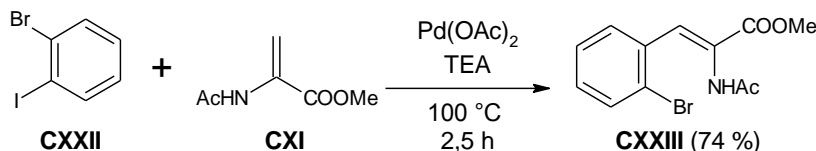


Schéma 55 Heckova reakce vedoucí k enamidu **CXXIII**

Vysoce substituované deriváty **CXXVII** pyrrolokumarinu, chinolonu a pyrrolopyridinu byly připraveny one-pot syntézou vycházející z příslušného aminu **CXXIV** a cyklického nebo acyklického ketonu **CXXV** (Schéma 56). Enamin **CXXVIa** vznikající při reakci v přítomnosti báze následně podléhal intramolekulární Heckově reakci.<sup>110</sup>

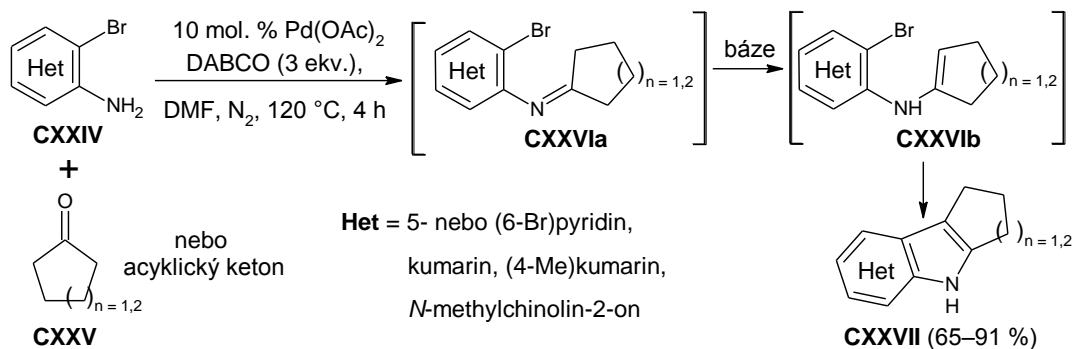


Schéma 56 One-pot syntéza vysoce substituovaných derivátů **CXXVII**

V totální syntéze (+)-yatakemycinu autoři<sup>57</sup> využili Heckovu reakci stíněného bromidu **CXXVIII** s derivátem dehydroalaninu **CVIII** (Schéma 57). Reakce byla katalyzována  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  a jako ligand byl použit JohnPhos. Po odstranění chránicí skupiny (Ns = nosyl) u derivátu **CXXIX** a regioselektivní bromaci byla provedena aminace, která byla uvedena v kapitole Reakce typu Buchwald-Hartwig (Schéma 6, str. 19).

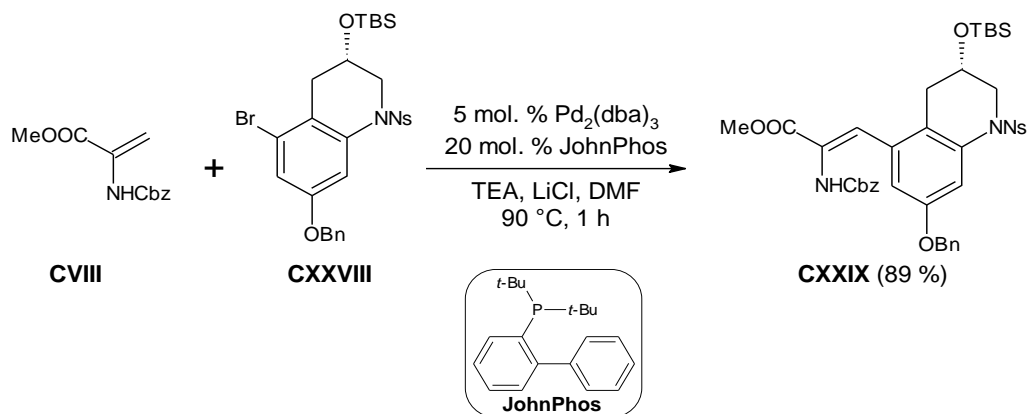


Schéma 57 Heckova reakce použitá v totální syntéze antibiotika (+)-yatakemycinu

Reakce iminu acetofenonu **CXXXI** s *m*-bromanisolem **CXXX** katalyzovaná  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  poskytla za použití objemného a elektronově bohatého monofosfinu XPhos nebo DavePhos výhradně produkty *C*-arylace **CXXXIIa,b** (Schéma 58). Ani vysoký přebytek arylhalogenidu **CXXX** a báze nevedl k *N*-arylaci. Byla získána směs monoarylovaného **CXXXIIa** a diarylovaného iminu **CXXXIIb** (poměr závisel na povaze báze a ligandu). K selektivní diarylaci docházelo za použití dvou ekvivalentů arylbromidu **CXXX**, XPhos a *t*-BuONa nebo  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ . Mírné selektivity při monoarylaci bylo dosaženo použitím DavePhos a  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ . Tato reakce je prvním příkladem Pd-katalyzované  $\alpha$ -arylace iminů.<sup>111</sup>

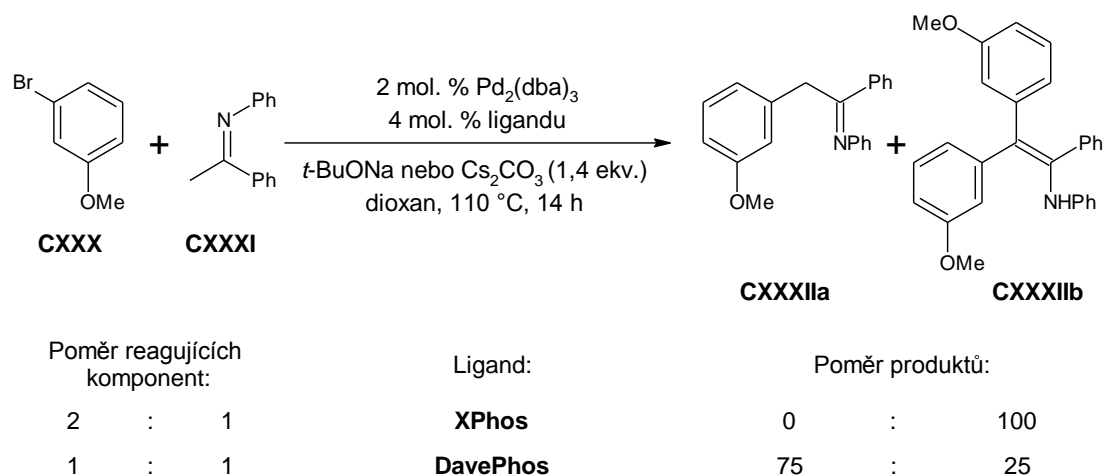


Schéma 58 Pd-katalyzovaná  $\alpha$ -arylace iminu **CXXXI**

## 2.4 Reakce typu Sonogashira

Nejpoužívanější CC reakce pro tvorbu vazeb C(sp)–C(sp<sup>2</sup>) byla objevena Sonogashirou roku 1975.<sup>Lit. 112</sup> Reakce mezi terminálním alkynem a C-sp<sup>2</sup> (aryl, alkenyl) halogenidem probíhá za katalýzy komplexy palladia (Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> aj.) v přítomnosti ko-katalyzátoru, kterým je CuI, a aminů jako báze, popř. rozpouštědla. Výhodou prvně zmíněného katalyzátoru je přímá přítomnost Pd<sup>0</sup> vstupující do katalytického cyklu, nevýhodou ale nestálost na vzduchu (oxidace) a při teplotách vyšších než 0 °C. Druhý katalyzátor je sice inertní vůči oxidaci, ale zato je nutná jeho redukce z Pd(II) na Pd(0). Podle původního Sonogashirova protokolu sloužily použité aminy (TEA, *i*-Pr<sub>2</sub>NH, aj.) jako báze i reakční prostředí, nicméně dnes se reakce provádí v jiných rozpouštědlech, jako např. THF. Jako aktivující aditiva se v některých případech využívá TBAF nebo TBAOH.<sup>113</sup>

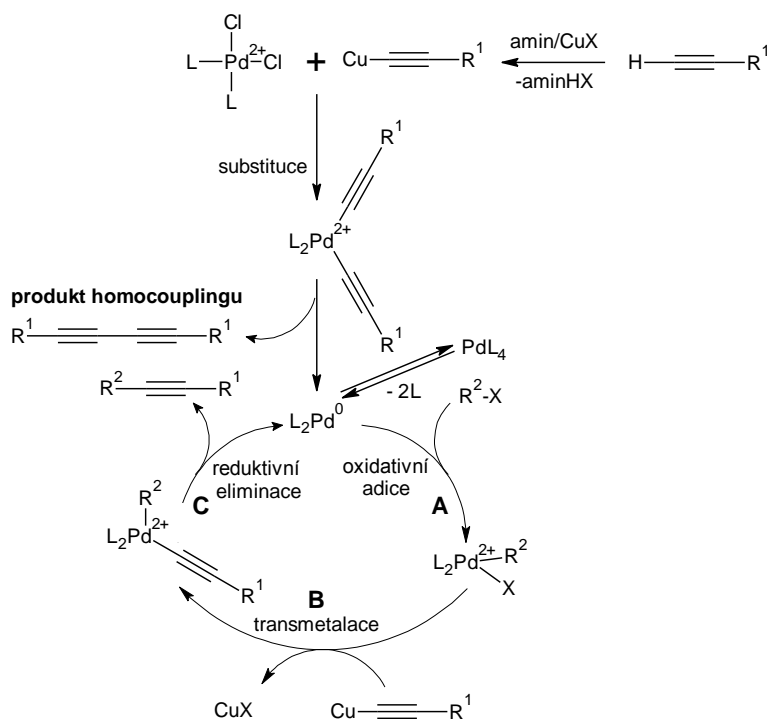


Schéma 59 Katalytický cyklus - Sonogashira CC

Katalytický cyklus (Schéma 59) začíná oxidativní adicí (A) halogenidu na Pd(0) za vzniku Pd(II) komplexu. Transmetalací (B) palladnatého komplexu s organoměďnou sloučeninou (připravenou z terminálního alkynu a měďného katalyzátoru) dochází k výměně halogenidu za anion alkynu a regeneraci CuX. Reduktivní eliminací (C) vzniká produkt CC a dochází k regeneraci Pd. Přídavek měďného ko-katalyzátoru do reakce však může způsobit dimerizaci alkynu, tzv. homocoupling (D) (Glaserova oxidativní reakce), čehož se dá vyvarovat použitím inertního prostředí.<sup>113</sup>

### 2.4.1 Příprava *N*-propargylovaných $\beta$ -enaminonů

*N*-Propargylované  $\beta$ -enaminony **CXXXIV** byly využity jako intermediáty v syntéze polysubstituovaných pyrrolů **CXXXVI** a pyridinů **CXXXV** (Schéma 60). Syntéza výchozího enaminonu **CXXXIV** byla provedena Sonogashirovou CC reakcí propargylového derivátu **CXXXIII** s arylhalogenidy  $R^3X$ . Deriváty **CXXXIV** byly izolovány jako (*Z*)-izomery s intramolekulární vodíkovou vazbou (N–H $\cdots$ O). Intramolekulární cyklizace enaminonů **CXXXIV** poté vedla za přítomnosti báze selektivně k pyrrolům **CXXXVI**, zatímco bez báze s použitím  $Cu^+$  soli k derivátům pyridinu **CXXXV**.<sup>114</sup>

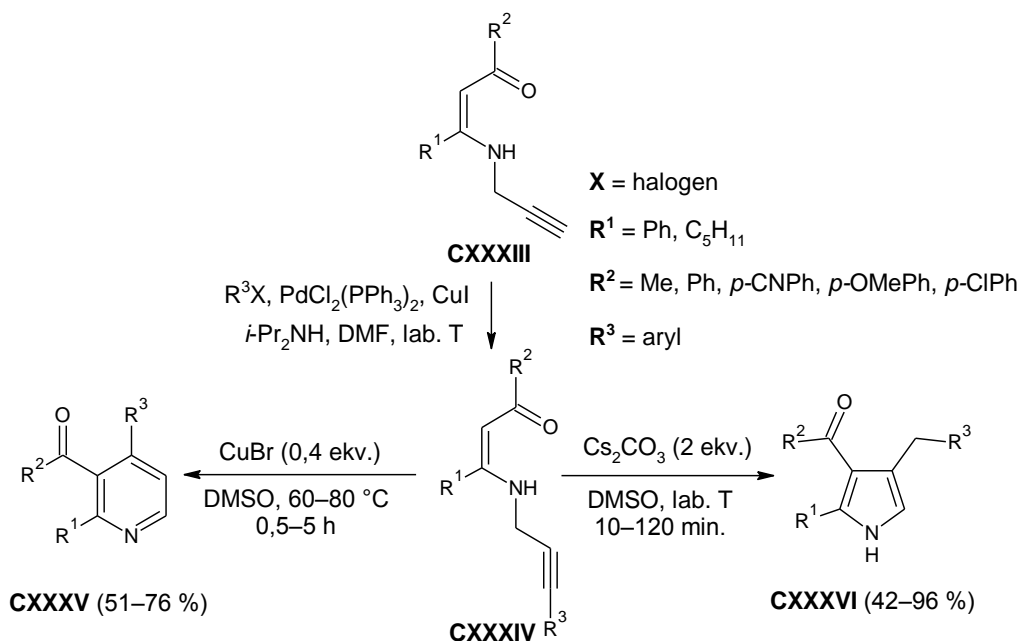


Schéma 60 Příprava a využití *N*-propargylovaných  $\beta$ -enaminonů **CXXXIV**

### 2.5 Reakce typu Hiyama

Palladiem katalyzovaná CC reakce organokřemičitých sloučenin s arylhalogenidy, trifláty apod. za přítomnosti fluoridových nebo hydroxidových iontů jako aktivátoru se označuje Hiyama CC. Reakce byla objevena roku 1988. Díky nízké toxicitě a molekulové hmotnosti je křemík ideálním partnerem pro CC reakce. Přenos organického ligandu z tetrakoordinovaného křemíku na Pd však není možný a je nutné generovat *in situ* pentakoordinovaný křemík pomocí vhodného silikofilního nukleofilu (nejčastěji fluoridový anion z TBAF, TASF aj.).<sup>115</sup>

Katalytický cyklus (Schéma 61) začíná oxidativní adicí (**A**) arylhalogenidu na  $Pd(0)$  za vzniku komplexu  $Pd(II)$ . V transmetalacním stupni (**B**) dochází k rozštěpení vazby C–Si a navázání

druhého uhlíkatého fragmentu na palladium. V posledním kroku, reaktivní eliminaci (C), dochází ke vzniku vazby C–C a regeneraci Pd.<sup>116</sup>

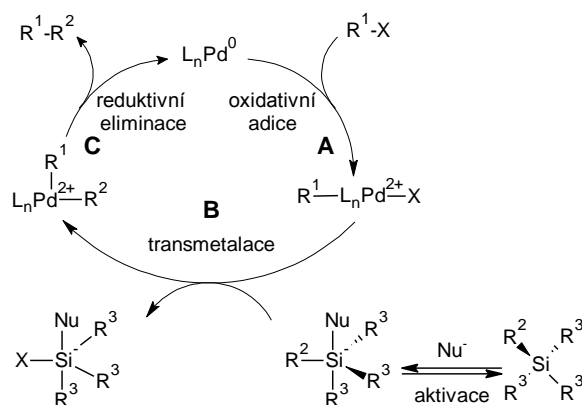
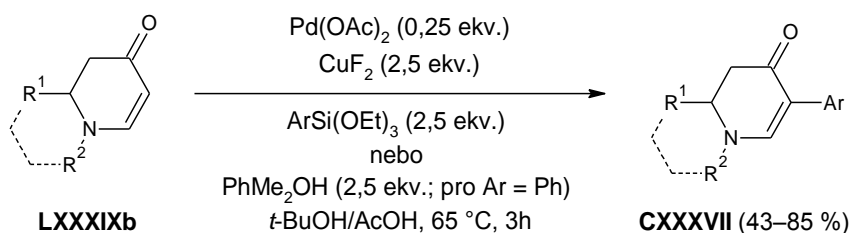


Schéma 61 Katalytický cyklus - Hiyama CC

### 2.5.1 Příprava dihydropyridinonů

Hiyama CC reakcí byly připraveny deriváty 2,3-dihydropyridin-4(1H)-onu **CXXXVII** (Schéma 62). K arylaci na olefinickém uhlíku vedle karbonylu **LXXXIXb** dochází za pomoci triethoxy(aryl)silanu, popř. dimethylfenylsilanolu (pokud Ar = Ph). Fluorid měďnatý slouží jako zdroj fluoridových iontů pro aktivaci silanu a také jako reoxidovadlo Pd(0) na Pd(II). Autoři vyzkoušeli místo CuF<sub>2</sub> i AgF<sub>2</sub>, avšak v tomto případě bylo nutné použít značně velký přebytek organosilanu. Všechny reakce probíhaly na vzduchu. Reakční podmínky jsou navíc kompatibilní např. s chránicí skupinou TBDS, proto může být tato reakce bez problému využita ve vícekrokové syntéze.<sup>117</sup>



Ar = Ph, 1-naftyl, 4-Br (Cl)Ph, 4-OMePh, 4-MePh, 4-CF<sub>3</sub>Ph

R<sup>1</sup> = H, Ph, Me, kondenzovaný nasycený 6-ti člen

R<sup>2</sup> = Bn, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OTBDS, 2-BrBn, kondenzovaný nasycený 6-ti člen

Schéma 62 Příprava monocyklických a bicyklických enaminonů **CXXXVII**

### 2.6 Oxidativní coupling

Oxidativní CC reakce se v poslední době hojně využívají především pro tvorbu C–C vazeb. Obecně vyžadují použití reoxidovadla (např. Cu(OAc)<sub>2</sub>). Několik příkladů oxidativních reakcí enaminů je uvedeno v této kapitole.



## 2.6.1 Příprava derivátů karbazolu

Karbazol **CXXXVIII** byl připraven intramolekulární oxidativní Heckovou reakcí bromenaminonu **CXIXa** za katalýzy Pd(OAc)<sub>2</sub> s přidavkem reoxidačního činidla Cu(OAc)<sub>2</sub> (Schéma 63).<sup>Lit. 108</sup> Bez reoxidantu vznikalo pouze 2,5 % produktu **CXXXVIII**.

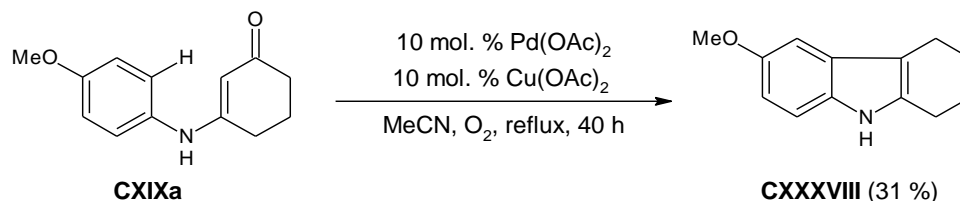
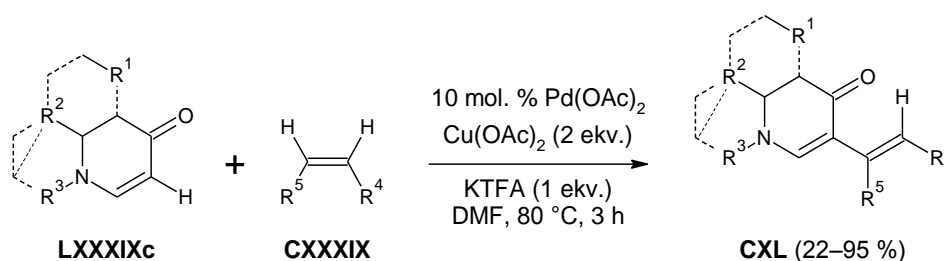


Schéma 63 Příprava karbazolu **CXXXVIII**

## 2.6.2 Příprava dihydropyridinonů

Přímá alkenylace spojená s dehydrogenací byla využita ve Fujiwara-Moritaniho reakci (Schéma 64).<sup>118</sup> Nearomatické cyklické enaminony **LXXXIXc** poskytují reakci s jednoduchými mono- nebo disubstituovanými alkeny **CXXXIX** funkcionalizované enaminony **CXL**, resp. 1,3-dieny **CXL**. Reakce je katalyzována Pd(II) a jako levné reoxidační činidlo byl využit Cu(OAc)<sub>2</sub>. Přídavek aditiva, trifluoroctanu draselného (KTFA) zvyšoval výtěžek reakce. Substituce R<sup>3</sup> na dusíkovém atomu měla podstatný vliv na průběh reakce. Pokud R<sup>3</sup> = H, Cbz, izolovaný výtěžek byl menší než 6 %. Mechanismus reakce byl prostudován v DMSO-*d*<sub>6</sub> pomocí <sup>1</sup>H NMR experimentu. Bylo zjištěno, že dochází k elektrofilnímu ataku Pd(II) na enaminon **LXXXIXc**, deprotonaci a inserci alkeny **CXXXIX**. Následnou β-hydridovou eliminací vzniká produkt **CXL**. Reduktivní eliminace a reoxidace pomocí Cu<sup>2+</sup> regeneruje Pd(II).



R<sup>1</sup> = H, kondenzovaný nasycený 6-ti člen

R<sup>2</sup> = 4-OMePh, kondenzovaný nasycený 5-ti, 6-ti člen

R<sup>3</sup> = Bn, Ph, Me, kondenzovaný nasycený 5-ti, 6-ti člen

R<sup>4</sup> = COX (ester, keton, amid), aryl, heteroaryl, sulfonát, fosfonát, cykloalkenyl, lakton

R<sup>5</sup> = H, Me

Schéma 64 Fujiwara-Moritaniho reakce

Georg<sup>91</sup> a spolupracovníci také publikovali oxidativní Heckovu reakci enamionu **LXXXIXd** s akrylátem **CXLI** (Schéma 65) za podobných reakčních podmínek jako při arylaci enamionů organotrifluorboráty (Schéma 39, str. 36).

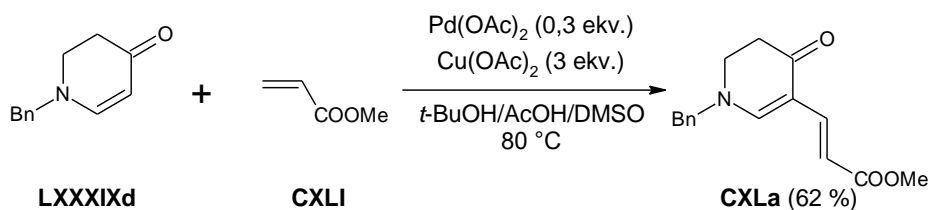
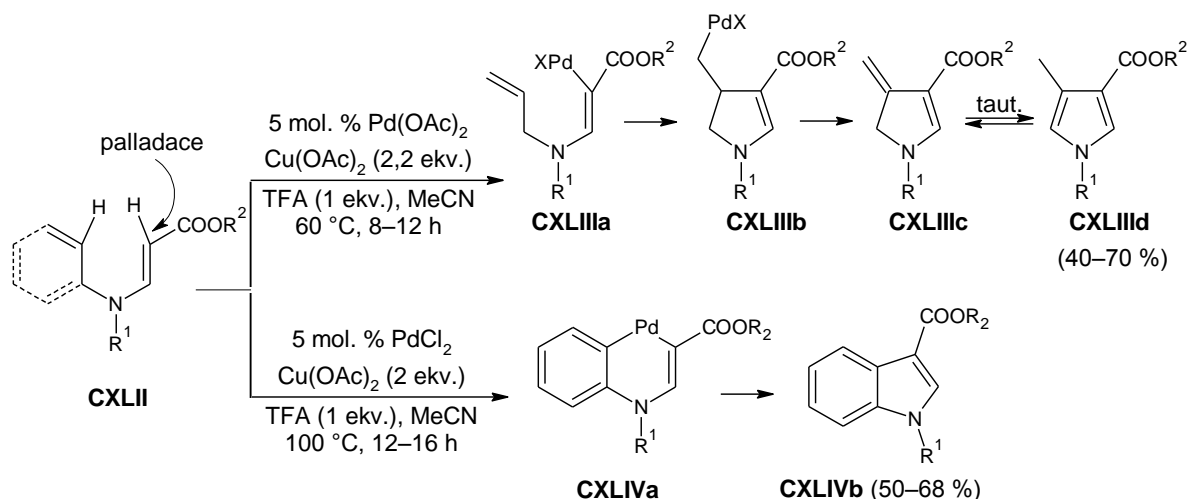


Schéma 65 Oxidativní Heckova reakce vinylogického amidu **LXXXIXd** s akrylátem **CXLa**

### 2.6.3 Příprava indolů, pyrrolů a pyrrolinů

1,3,4-Trisubstituované pyrroly **CXLIIIc,d** a 1,3-disubstituované indoly **CXLIVb** byly připraveny za mírných reakčních podmínek intramolekulární oxidativní cyklizací terciárních enamionů **CXLII** (Schéma 66). Aktivace vinylické skupiny terciárního aminu **CXLII** je zprostředkována trifluoroctovou kyselinou (TFA). Toto aditivum hraje při reakci klíčovou roli, protože právě v kyselém prostředí dochází k elektrofilní palladaci enamionu **CXLII** za vzniku intermediárního vinylpalladnatého komplexu **CXLIIIa**. Intramolekulární *5-exo-trig* cyklizace **CXLIIIa** vede k **CXLIIIb**, který následnou  $\beta$ -eliminací hydridu poskytuje tautomer 1,3,4-trisubstituovaných pyrrolů **CXLIIIc,d**. Alternativně vznikají reduktivní eliminací vinylpalladnatého komplexu **CXLIVa** v posledním kroku katalytického cyklu 1,3-disubstituované indoly **CXLIVb**. Octan měďnatý plní funkci reoxidantu.<sup>119</sup>

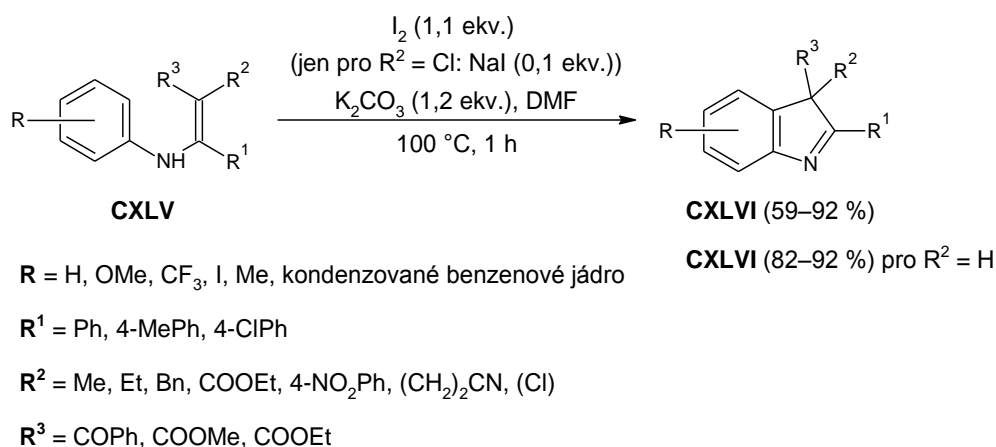


R<sup>1</sup> = pro pyrrol: Ph, substituovaný aryl; pro indol: Me, Et, alkyl

R<sup>2</sup> = Me, Et, *t*-Bu, *n*-Bu

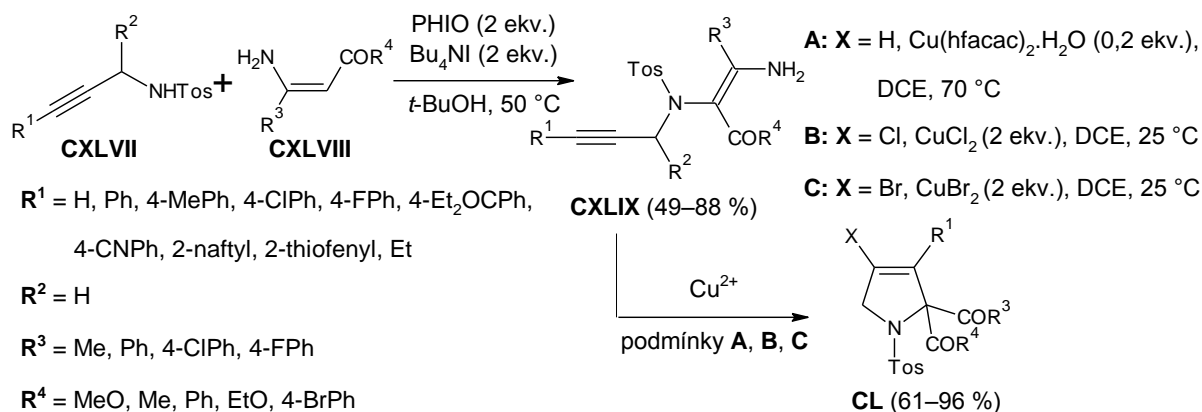
Schéma 66 Oxidativní cyklizace terciárních enamionů **CXLII**

Intramolekulární oxidativní cyklizace enaminů **CXLV** bez přítomnosti přechodných kovů byla publikována Heem a spolupracovníky (Schéma 67).<sup>Lit. 120</sup> Jak elektrondonorní, tak i elektronakceptorní skupiny v *o*- a *p*-poloze na benzenovém jádře výchozího enaminu **CXLV**, poskytly uspokojivé výtěžky. Mechanismus reakce byl vysvětlen tím, že nejprve dochází k jodaci olefinického uhlíku nesoucího R<sup>2</sup> a R<sup>3</sup> substituenty a poté následuje Friedel-Craftsova alkylace, čímž se uzavírá kruh za vzniku vysoce substituovaných 3*H*-indolů **CXLVI**. U chlorovaného enaminu **CXLV** (R<sup>2</sup> = Cl) byl izolován dehalogenovaný indol **CXLVI** (R<sup>2</sup> = H). Při reakci byl pravděpodobně chloridový anion nukleofilně substituován za jodid. Tato reakce byla provedena i za použití katalytického množství NaI a produkt **CXLVI** (R<sup>2</sup> = H) byl izolován ještě s vyšším výtěžkem (92 % *versus* 82 % při použití I<sub>2</sub>).



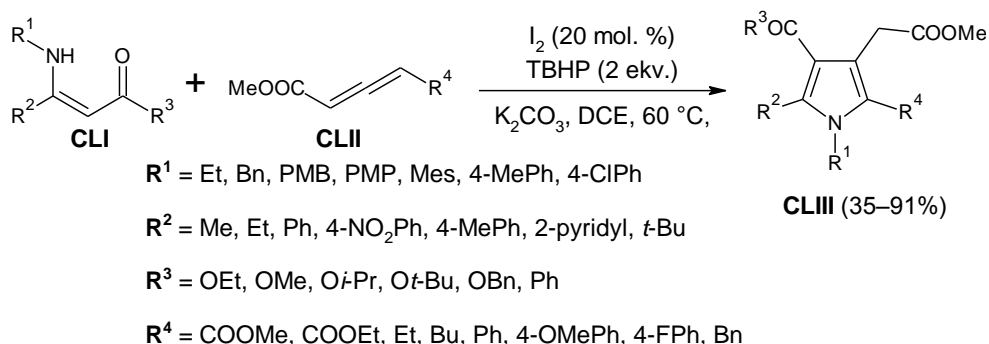
**Schéma 67** Oxidativní cyklizace **CXLV** bez přítomnosti přechodných kovů

Oxidativní CC reakce enaminů **CXLVIII** s propargylaminy **CXLVII** za katalýzy jódem (III) vede k derivátům **CXLIX**, které následně za katalýzy Cu<sup>2+</sup> cyklizují za vzniku vysoce substituovaných 3-pyrrolinů **CL** (Schéma 68). V prvním kroku syntézy se jako oxidační činidlo nejlépe osvědčil PhIO aktivovaný Bu<sub>4</sub>NI. Výchozí propargylové deriváty **CXLVII** mohou být značně substituované na C-3 (R<sup>1</sup>), ale pokud je na C-1 (R<sup>2</sup>) methylová nebo fenylová skupina, reakce ze sterických důvodů neprobíhá. Dále byl studován i vliv chránící skupiny na dusíku u propargylaminu **CXLVII**. Pokud byla tosylová skupina (Tos) nahrazena Bn, Bz, COCF<sub>3</sub> nebo Ac, reakce opět neprobíhala. Kromě tosylové skupiny, která poskytla nejlepší výtěžky, reagovaly i *N*-mesylované deriváty, avšak s výtěžky nižšími (55 % *versus* 87 %). V druhém kroku reakční sekvence docházelo za podmínek A k cyklizaci za vzniku 3-pyrrolinů **CL**. Pokud byly využity podmínky B nebo C (2 ekv. CuX<sub>2</sub>), elektrofilní cyklizace byla následována reduktivní eliminací, což vedlo k 3-chlor nebo 3-bromsubstituovaným 3-pyrrolinům **CL**.<sup>121</sup>



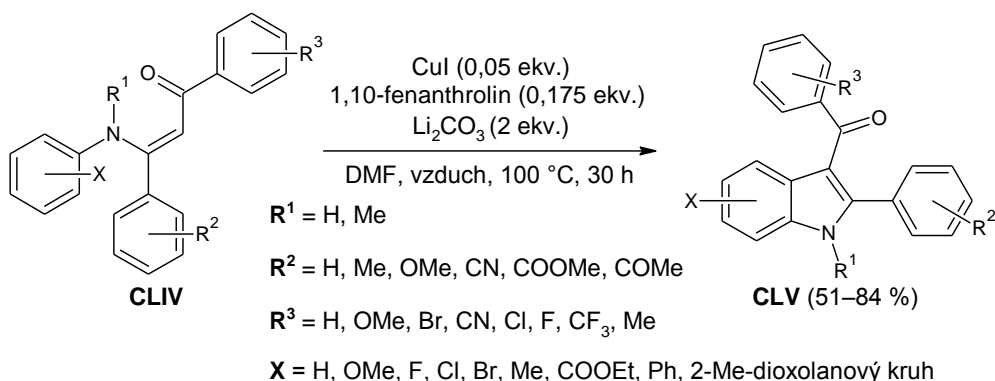
**Schéma 68** Syntéza vysoce substituovaných 3-pyrrolinů **CL**

Polysubstituované pyrroly **CLIII** byly připraveny z allenu **CLII** a enaminu **CLI** tandemovou reakcí zahrnující Michaelovu adici a jódem katalyzovanou oxidativní anulací (Schéma 69). Reakce je vysoce regioselektivní i pro nesymetrické alleny **CLII** a je tak možné připravit pestrou škálu pyrrolů **CLIII** v průměrných až vysokých výtěžcích.<sup>122</sup>



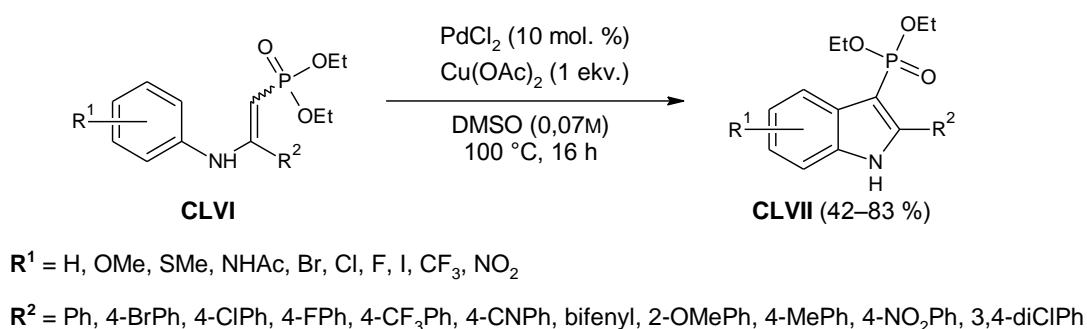
**Schéma 69** Tandemová syntéza polysubstituovaných pyrrolů **CLIII**

Vícesubstituované indoly **CLV** byly syntetizovány Cu-katalyzovanou intramolekulární reakcí *N*-arylovaného enaminonu **CLIV** (Schéma 70). Při reakci vzniká CuH, který reaguje s konjugovanou kyselinou použité báze a dochází k uvolnění vodíku a regeneraci měďného katalyzátoru.<sup>102,123</sup>



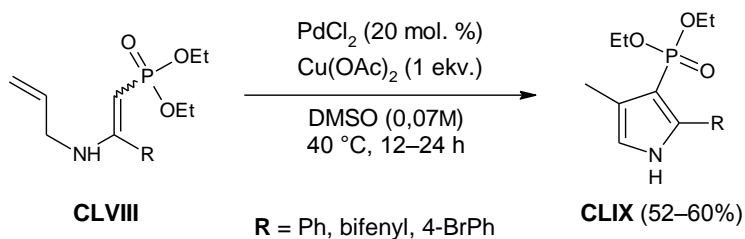
**Schéma 70** Syntéza více substituovaných indolů **CLV**

Různě substituované indolyl-3-fosfonáty **CLVII** byly připraveny oxidativní cyklizací enaminů/iminů odvozených od  $\beta$ -ketofosfonátů **CLVI** (Schéma 71). Nejúčinnějším katalytickým systémem byla kombinace  $\text{PdCl}_2$  s oxidantem  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ . Substituce na druhém benzenovém jádře fosfonátů ( $\text{R}^2 \neq \text{Ph}$ ) neměla na reakci prakticky žádný vliv. Metoda je univerzální a může být provedena one-pot ze surového enaminu/iminu (připraveného reakcí ketonu a aminu).<sup>124</sup>



**Schéma 71** Příprava indolyl-3-fosfonátů **CLVII**

Stejný katalytický systém jako v předchozím příkladu byl použit při syntéze pyrrolyl-3-fosfonátů **CLIX**. Bylo však nutné dvojnásobně zvýšit množství  $\text{PdCl}_2$ . Enaminy **CLVIII** odvozené od  $\beta$ -ketofosfonátu a allylaminu poskytly dehydrogenativní cyklizací produkty **CLIX** v průměrných výtěžcích (Schéma 72).<sup>Lit. 124</sup>



**Schéma 72** Dehydrogenativní cyklizace fosfonátů **CLVIII**

## 2.6.4 Příprava chinolinů

2-Trifluormethylsubstituované deriváty chinolinu **CLXIa,b** jsou dostupné mědi katalyzovanou domino-intramolekulární oxidativní cyklizací *N*-(2-alkenylaryl)enaminů **CLX** (Schéma 73). Katalytický systém  $\text{CuCl}_2/\text{TEA}/\text{DMAC}$  toleruje různé funkční skupiny ( $\text{R}^1$ ), jak elektronodorní, tak elektronakceptorní. V závislosti na struktuře výchozího enaminu **CLX** vznikají chinoliny **CLXIa** ( $\text{R}^3 = \text{H}$ ,  $\text{R}^2 \neq \text{Ph}$ ) nebo **CLXIb** ( $\text{R}^3 \neq \text{H}$  nebo  $\text{R}^2 = \text{Ph}$ ). Pokud však bylo  $\text{R}^1 = \text{OMe}$ , vznikala pouze složitá směs produktů. Trisubstituované butyl-akryláty **CLX** ( $\text{R}^2 = \text{COOBu}$ ,  $\text{R}^3 = \text{Me}$ ) poskytly aplikací katalytického systému  $\text{CuI}/\text{TEA}/\text{DCE}$  výhradně chinoliny **CLXIb**. Byl prokázán radikálový průběh reakce.<sup>125</sup>

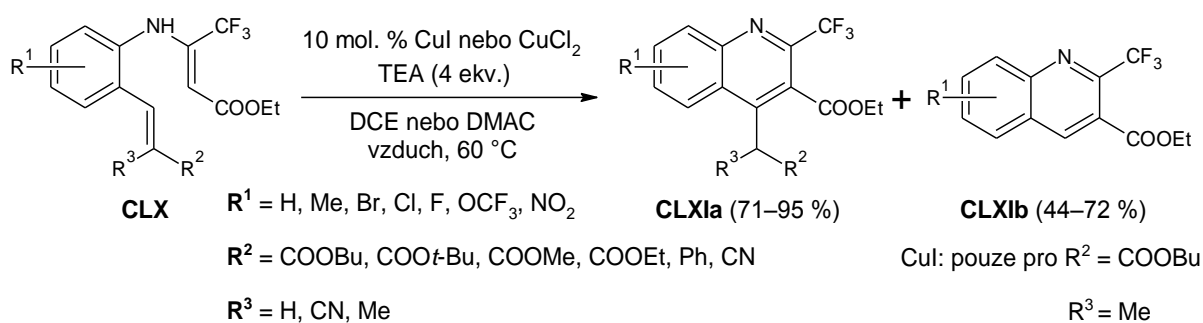


Schéma 73 Syntéza 2-trifluormethylsubstituovaných derivátů chinolinu **CLXIa,b**

## 2.6.5 Příprava 2H-azirinů

První příklad intermolekulární oxidativní CC reakce enaminů **CLXII** a karboxylových kyselin **CLXIII** za katalýzy KI/TBHP vedoucí k 2H-azirinům **CLXIV** byl publikován v roce 2016 (Schéma 74). Tato reakce umožňuje one-pot vznik C–O a C–N vazby a není katalyzována žádnými přechodnými kovy. Ačkoli bylo tolerováno relativně velké množství substituentů, tak pokud substrát **CLXII** obsahoval heteroaryl ( $R^2 = \text{py}$ ), reakce neprobíhala. Alifatické karboxylové kyseliny **CLXIII** byly reaktivnější než aromatické. Reakce probíhá radikálovým mechanismem. Bylo také potvrzeno, že nejprve dochází k oxidativnímu CC enaminu **CLXII** a kyseliny **CLXIII**, který je následován vznikem 2H-azirinového kruhu.<sup>126</sup>

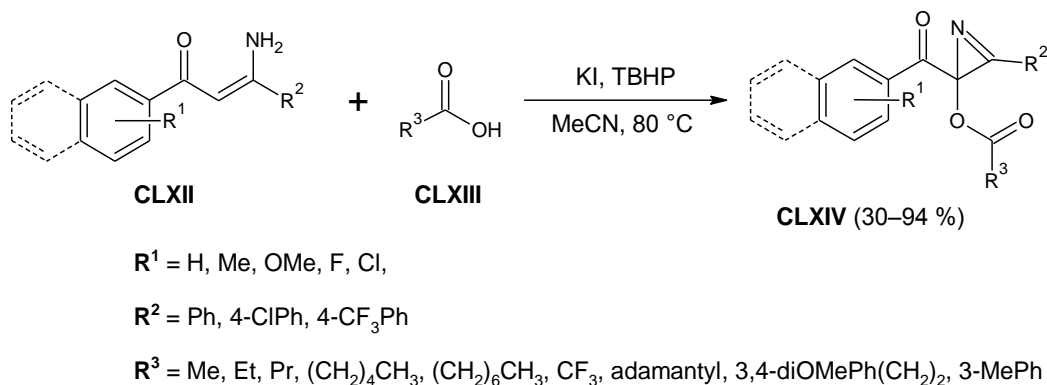


Schéma 74 Oxidativní CC vedoucí k 2H-azirinům **CLXIV**

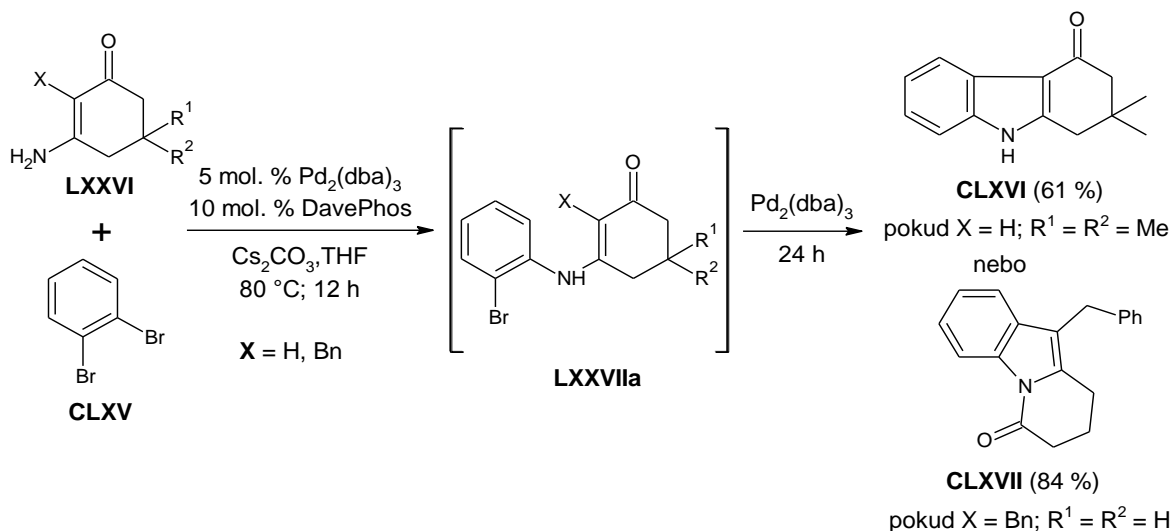
## 2.7 Tandemové reakce

Tato kapitola je věnována kaskádovým reakcím, ve kterých probíhají dvě CC reakce po sobě a dochází tak především k uzavírání kruhů, tedy vzniku heterocyklických sloučenin.

### 2.7.1 Příprava indolů a isochinolinů

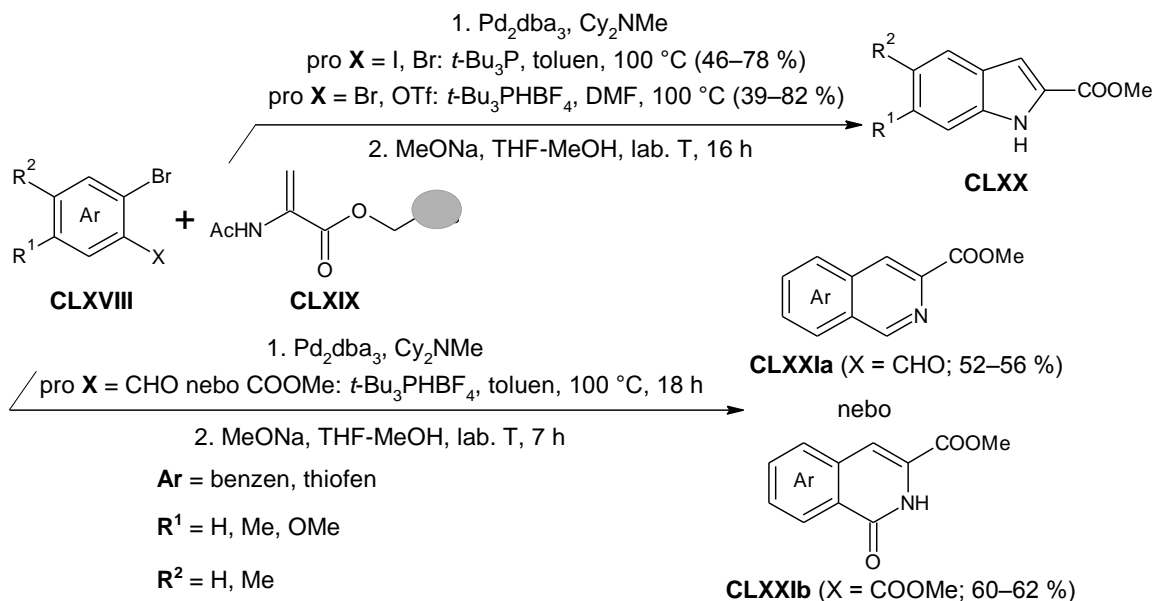
Pd-katalyzovaná CC reakce vinylogovaných amidů **LXXVI** s 1,2-dibrombenzenem **CLXV** publikovaná Edmonsonem byla využita při one-pot syntéze 2,3-disubstituovaných

indolů **CLXVI** a **CLXVII** (Schéma 75).<sup>Lit. 4</sup> Buchwald-Hartwigova C–N CC reakce je následována intramolekulární Heckovou reakcí. V případě substrátu **LXXVI**, kde X = Bn, dochází k migraci acylu za vzniku produktu **CLXVII**.



**Schéma 75** One-pot reakce vinylogických amidů **LXXVI** s 1,2-dibrombenzenem **CLXV**

Tandemová C–N arylace v pevné fázi na polymerním nosiči poskytla dle struktury výchozí látky **CLXVIII** substituované indoly **CLXX** (X = I, Br, OTf) nebo isochinoliny **CLXXIa,b** (X = CHO, COOMe) (Schéma 76). V případě indolů **CLXX** proběhla nejprve Heckova reakce, která byla následována *N*-arylací. Isochinolin-3-karboxyláty **CLXXIa,b** byly připraveny sekvencí Heckova reakce/iminace, resp. amidace/ transesterifikace.<sup>60,103</sup>



**Schéma 76** Syntéza substituovaných indolů **CLXX** a isochinolinů **CLXXIa,b**

Metoda vycházející ze snadno dostupných *o*-chlorbenzensulfonátů **CLXXII** a iminu **CLXXIII** poskytuje Heckovou reakcí a následnou aminací vícesubstituované indoly **CLXXIVa,b**

(Schéma 77). Díky vyšší reaktivitě OTf skupiny oproti chloru při oxidativní adici probíhá první  $\alpha$ -arylace iminu regioselektivně (na uhlíku nesoucím OTf). Nevýhodou je rozklad výchozího triflátu **CLXXII** v přítomnosti alkoxidů, což v důsledku omezuje použití této reakce. Proto byla zavedena skupina ONf (nonaflát =  $\text{OSO}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ ), která vykazuje vyšší stabilitu vůči bázím. To umožnilo rozšíření knihovny syntetizovaných derivátů indolu a obecně byly dosaženy vyšší výtěžky než v případě triflátů (Schéma 77).<sup>Lit. 127</sup>

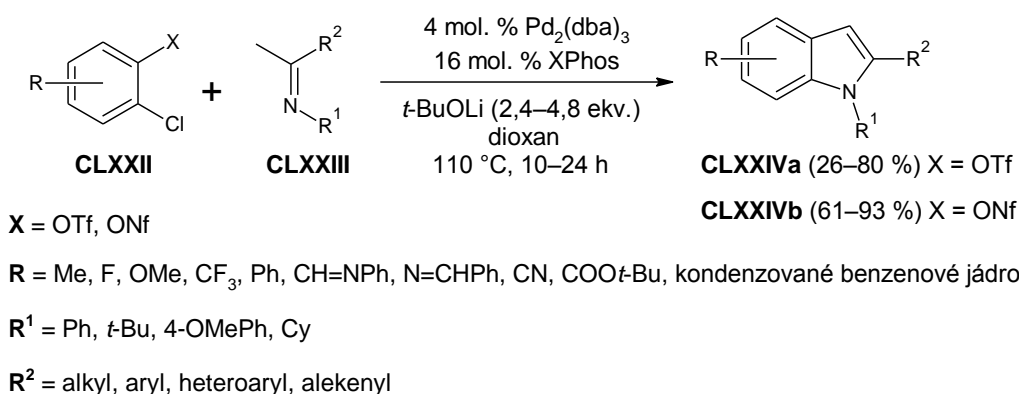


Schéma 77 Využití *o*-chlorbenzensulfonátů **CLXXII** v CC

Barluenga a spol. v jedné ze svých dalších prací publikovali tříkomponentní Pd-katalyzovanou kaskádovou reakcí primárního aminu **LI''** s bromalkenem **CLXXV** a *o*-dihaloarenem **CLXXVI** vedoucí k indolům **CLXXVIII** (Schéma 78). Sekvence se skládá se ze tří nezávislých kroků, ke kterým dochází činností stejného katalytického systému: 1) vznik iminu aminací alkenů, 2)  $\alpha$ -arylace iminu, 3) intramolekulární *N*-arylace. Vynikající chemoselektivita každého CC je zajištěna vyšší reaktivitou bromalkenu **CLXXV** oproti haloarenu **CLXXVI** při oxidativní adici do Pd-komplexu, což umožňuje přednostní vznik iminu **CLXXIIIa** před arylaminací. Dihaloaren **CLXXVI** vstoupí do druhého kroku reakce až když je všechn alkenylbromid **CLXXV** spotřebován.<sup>111</sup>

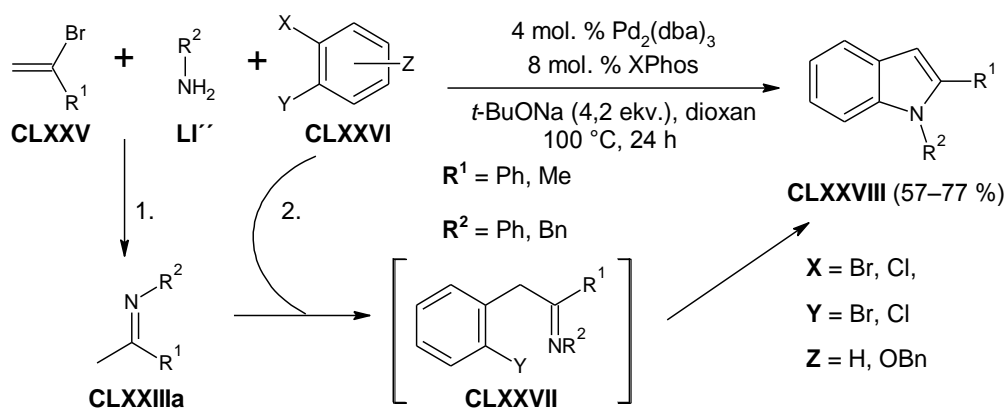


Schéma 78 Tříkomponentní Pd-katalyzovaná kaskádová reakce



Užitečné je i zavedení atomu chloru na benzenový kruh indolu, jelikož může být tento atom pomocí další CC reakce transformován novým substituentem. Reakcí dichlorjodsubstituovaných arenů **CLXXIXa,b** s iminem **CLXXIIIb** byly připraveny 4- a 7-chlorindoly **CLXXXa,b** (Schéma 79). Pokud byl atom jodu ve výchozím arenu **CLXXIXa(b)** zaměněn bromem, ke konverzi nedocházelo a byly izolovány výchozí látky.<sup>127</sup>

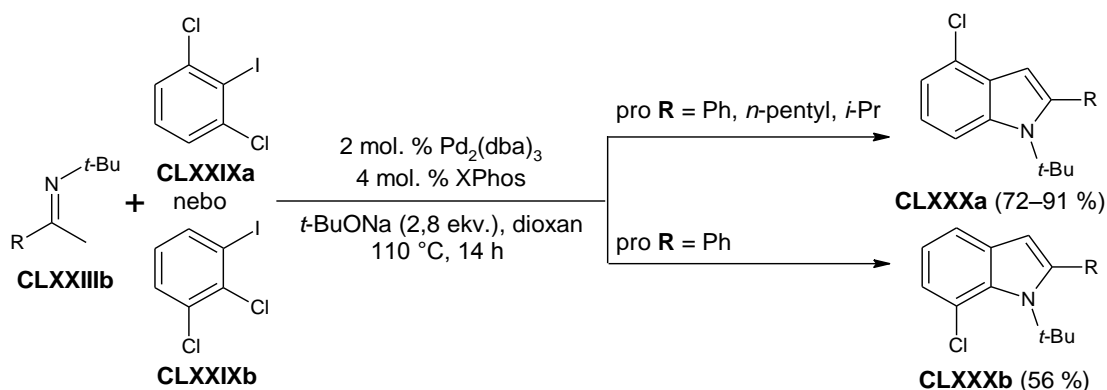


Schéma 79 Příprava chlorindolů **CLXXXa,b**

Kaskádová sekvence zahrnující C-arylací následovanou intramolekulární N-arylací vycházela z *o*-dihalobenzenu **CLXXVI'** a příslušného iminu **CLXXIIIc** (Schéma 80). Reakce byla vhodná pro přípravu 2- a 2,3-disubstituovaných indolů **CLXXXI** nesoucích v poloze 1-, 2-, nebo 3- jak alifatické, tak i aromatické substituenty. Regiosektivita reakce 1-benzyloxy-4-brom-3-chlorbenzenu **CLXXVI'** (X = Br; Y = Cl; Z = OBn; Z' = H) prokázala rozdílnou reaktivitu bromidů a chloridů při oxidativní adici do Pd-komplexu. V prvním kroku dochází k reakci iminu **CLXXIIIc** (R<sup>1</sup> = Me; R<sup>2</sup> = 4-OMePh; R<sup>3</sup> = Ph) s uhlíkovým atomem arenu **CLXXVI'** (X = Br; Y = Cl; Z = OBn; Z' = H) nesoucím brom za vzniku meziprojektu **CLXXVIIa(b)** (Y = Cl; Z = OBn; Z' = H) a tím je určena regiosektivita ve finálním produktu **CLXXXI** (R<sup>1</sup> = Me; R<sup>2</sup> = 4-OMePh; R<sup>3</sup> = Ph; Z = OBn; Z' = H).<sup>111</sup>

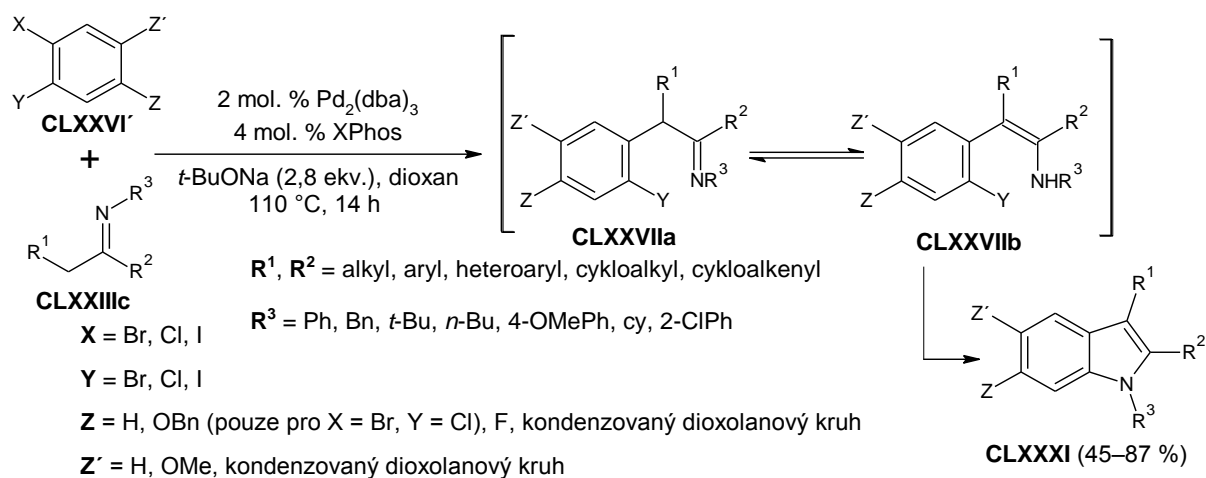
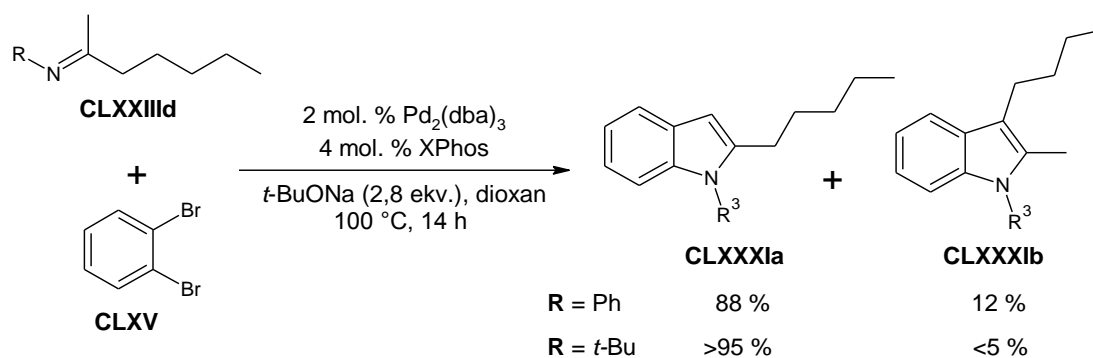


Schéma 80 Kaskádová sekvence vedoucí k derivátům indolu **CLXXXI**

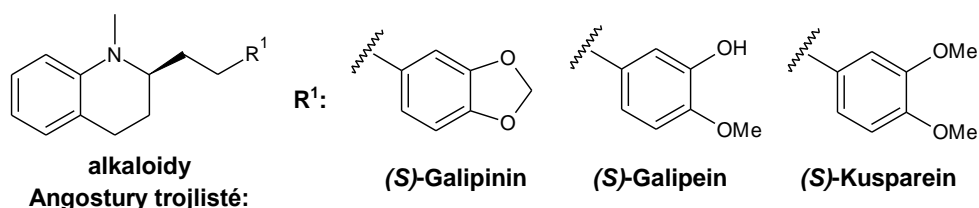
Další výhodou cyklizace za těchto reakčních podmínek je možnost selektivní přípravy 2-alkylindolů **CLXXXIa**. Např. v případě *N*-fenyliminu **CLXXIIIId** odvozeného od heptan-2-onu vzniká reakcí s 1,2-dibrombenzenem **CLXV** směs dvou rozdílných regioizomerů v poměru 7:1 (2-pentylindol **CLXXXIa** : 3-butyl-2-methylindol **CLXXXIb**), zatímco objemný *N*-*t*-Bu imin **CLXXIIIId** poskytuje výhradně 2-pentylindol **CLXXXIa** (Schéma 81). Sterické nároky *t*-Bu skupiny řídí  $\alpha$ -arylace iminu **CLXXIIIId** do méně substituované polohy. Standardní Fischerovou syntézou indolů z ketonů vznikají opačné regioizomery než pomocí výše zmíněné metody. Pomocí TFA je možné *t*-Bu skupinu z atomu dusíku následně odstranit.<sup>127</sup>



**Schéma 81** Regioselektivita reakce při syntéze 2-alkylindolů **CLXXXIa**

## Cíle práce

Znázorněné alkaloidy (*S*)-galipinin, (*S*)-galipein a (*S*)-kusperein (Obr. 6) byly izolovány z kůry (*Cortex Angosturae*) venezuelského keře Angostury trojlisté (*Galipea officinalis* Hancock).<sup>128,129</sup> Jedná se o biologicky aktivní deriváty tetrahydrochinolinu, které byly díky svým tonickým účinkům používány již v lidovém léčitelství<sup>130</sup> (léčba paralytických křečí,<sup>128</sup> ale i např. horečky<sup>131</sup>). Navíc byly prokázány jejich antituberkulostatické,<sup>132</sup> antiplazmodiální (= účinné proti malárii) a cytotoxické vlastnosti.<sup>131</sup> Alkaloidy Angostury trojlisté také patří mezi tradiční potravinářské přísady hořké chuti.<sup>133</sup>



Obr. 6 Vybrané alkaloidy Angostury trojlisté

V minulosti bylo navrženo mnoho syntetických cest vedoucích k těmto cenným alkaloidům.<sup>130,134–149</sup> Jelikož se se v naší laboratoři zabýváme zkoumáním syntetického potenciálu polarizovaných ethylenů, nechali jsme se inspirovat prací, kterou publikoval Zhou.<sup>149</sup> K přípravě (*S*)-kuspereinu (Schéma 82) využil Ir-katalyzovanou asymetrickou hydrogenaci dvojně vazby heterocyklického enaminonu **37b**. Redukce byla vysoce enantioselektivní (94 % ee) a poskytla excelentní výtěžek (97 %). Následnou *N*-methylací byl získán (*S*)-kusperein.

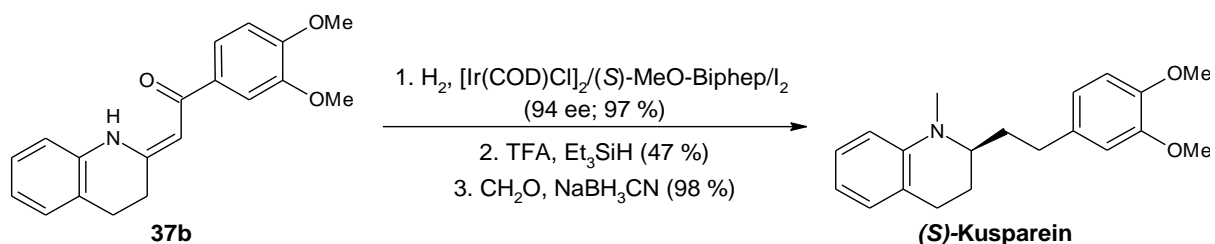


Schéma 82 Publikovaná syntéza (*S*)-kuspereinu vycházející z enaminonu **37b**

Největším nedostatkem této metody však byla nízká výtěžnost při syntéze výchozího enaminonu **37b** (28 %).<sup>149</sup> V literatuře byly dosud popsány pouze dvě metody<sup>149–151</sup> vedoucí k cyklickým enaminonům **37** s exocyklickou dvojnou vazbou (Schéma 83). Obě metody využívají katalytickou parciální hydrogenaci derivátů chinolinu **42** a výtěžky dosahují maximálně 43 %. Navrhli jsme principiálně nový syntetický přístup ke strukturám **37** založený na intramolekulární Buchwald-Hartwigově C–N CC reakci snadno připravitelných acyklických enaminonů **33**. Prvotní výsledky potvrzující jeho realizovatelnost byly získány v lit.<sup>152</sup>

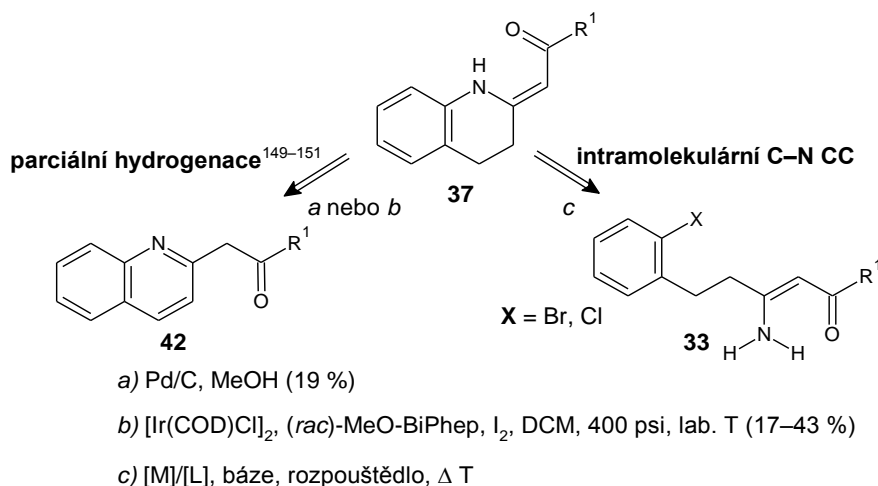


Schéma 83 Syntetické přístupy k cyklickým enamionům 37

Cílem této disertační práce bylo výše uvedené prvotní výsledky významně rozšířit, aby byla daná metodologie použitelná na co nejširší škálu substrátů 33, 35 (Schéma 84).

Cíle byly rozděleny na:

1) syntézu vybraných acyklických enamionů 33, 35:

- nesoucích atom bromu nebo chloru na aromatickém skeletu a obsahující primární nebo sekundární aminoskupinu;
- nesoucích atom bromu, chloru nebo jódu na heteroaromatickém jádře a obsahující primární nebo sekundární aminoskupinu;

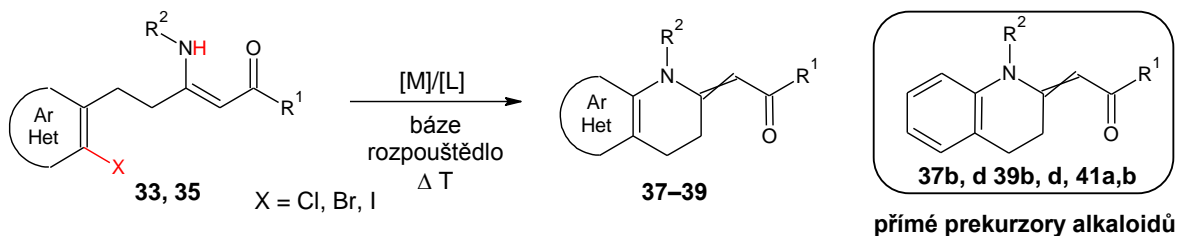


Schéma 84 Podstata disertační práce

- nalezení vhodných reakčních podmínek pro intramolekulární Buchwald-Hartwigovu C–N CC reakci připravených acyklických enamionů 33, 35 (optimalizace);
- rozšíření metodologie na vícesubstituované substráty 33, 35 a vytvoření univerzálního protokolu pro přípravu struktur 37–39 pomocí C–N CC;
- přípravu přímých prekurzorů 37b,d, 39b,d, 41a,b vybraných alkaloidů Angostury trojlisté;
- aplikaci různých typů novodobých katalyzátorů pro CC reakci připravených enamionů 33, 35;
- charakterizace všech produktů a intermediátů, popř. identifikace vedlejších produktů;
- předběžné otestování biologické aktivity vybraných látek.

### 3 Experimentální část

Jelikož je v Experimentální části a posléze i v kapitole Výsledky a diskuze označeno více než 180 různých sloučenin (někdy velice strukturně podobných) arabskými číslicemi, popř. písmeny, pro lepší orientaci čtenáře v textu je v příloze k nahlédnutí seznam všech látek s příslušnými vzorci.

#### 3.1 Přístrojové vybavení

Reakce vyžadující inertní podmínky byly provedeny v argonové atmosféře v předem vysušených vialkách. Zahřívání bylo realizováno ohřívacích blocích *DrySyn*®. Odpařování bylo prováděno rotační vakuovou odparkou *Vacuumbrand PC 510*. Elementární analýza byla provedena na automatickém analyzátoru *Flash 2000 CHNS (Thermo Fisher Scientific)*. Body tání byly měřeny na Koflerově bloku *Boetius PHMK 80/2644* a nebyly korigovány. Tenkovrstvá chromatografie byla prováděna na aluminiových destičkách potažených silikagelem *SiO<sub>2</sub> 60 F254 (Merck)* s vizualizací pomocí UV lampy *Krüess* (254 nebo 360 nm). Pro sloupcovou chromatografii byl využit silikagel 60 (230–400 mesh) nebo bazický silikagel obsahující ~ 0,1 % Ca.

NMR spektra byla měřena na spektrometrech *Bruker Avance III* vybavený *CryoProbe™* *Prodigy* při 400 MHz (<sup>1</sup>H), 376 MHz (<sup>19</sup>F), 128 MHz (<sup>11</sup>B) a 101 MHz (<sup>13</sup>C) nebo *Bruker Ascend™* při 500 MHz (<sup>1</sup>H) a 126 MHz (<sup>13</sup>C). <sup>1</sup>H NMR spektra v CDCl<sub>3</sub> byla kalibrována na signál interního standardu TMS ( $\delta = 0,00$  ppm). Pro standardní měření <sup>13</sup>C NMR spekter, i pro APT pulzní sekvenci, byl využit širokopásmový dekapling protonů, spektra byla kalibrována na střed multipletu signálu příslušného rozpouštědla:  $\delta(\text{CDCl}_3) = 77,23$  ppm. Pokud není uvedeno jinak, všechna měření probíhala při teplotě 25 °C. Multiplicity signálů jsou značeny: *s* (singlet), *brs* (široký singlet), *d* (dublet), *brd* (široký dublet), *dd* (dublet dubletů), *ddd* (dublet dubletů dubletů), *dt* (dublet tripletů), *t* (triplet), *brt* (široký triplet), *td* (triplet dubletů), *tt* (triplet tripletů), *tq* (triplet kvartetů), *q* (kvartet), *brq* (široký kvartet), *oct* (oktet), *m* (multiplet).

Hmotnostní spektra s vysokým rozlišením byla měřena pomocí MALDI hmotnostního spektrometru *LTQ Orbitrap XL* (Thermo Fisher Scientific, Bremen, Germany) vybaveného dusíkovým UV laserem (337 nm, 60 Hz) metodou „dried droplet“. Spektra byla měřena v normálním hmotnostním rozsahu (*m/z* 50–2 000) s rozlišením 100 000 při *m/z* = 400. V režimu pozitivních iontů byl využit jako matrice 0,2M roztok 2,5-dihydroxybenzoové kyseliny (DHB) ve směsi MeCN:H<sub>2</sub>O (95:5) nebo 0,2M roztok *trans*-2-[3-(4-*terc*-butylfenyl)-2-methylprop-2-enyliden]malonnitrilu (DCTB) v MeCN, v režimu negativních iontů 0,1M roztok 9-aminoakridinu (9-AA) v acetonu. Molární poměr matrice:vzorek byl vždy

přibližně 40:1. Pokud není uvedeno jinak, pro měření v pozitivním módu byla použita DHB a rozpouštědlo MeCN, v negativním módu 9-AA a rozpouštědlo MeOH.

Krystalografická data od monokrystalů sloučenin **32i**, **37a** a **39e** byla naměřena na difraktometru Nonius KappaCCD s plošným detektorem, MoK $\alpha$  zdrojem a grafitovým monochromátorem, a to na skleněném vlákně v inertním oleji, při vlnové délce 0,71073 Å a 150 K. Redukce dat byla provedena pomocí DENZO-SMN.<sup>153</sup> Korekce na absorpci byly provedeny za použití Gaussovské integrace z tvaru krystalu.<sup>154</sup> Struktury byly vyřešeny přímými metodami (SIR92)<sup>155</sup> a při upřesňování pomocí metody SHELXL97<sup>156</sup> ( $F^2$  metodu nejmenších čtverců) byly použity všechny reflexe.

Pro monokrystaly **35x**, **35ac**, **38a**, **39m** a **39p** byla kompletní difrakční data získána při 150(2) K na difraktometru typu Bruker D8-Venture s Cu (Cu/K $\alpha$  zdroj;  $\lambda = 1,54178$  Å) nebo Mo (Mo/K $\alpha$  zdroj;  $\lambda = 0,71073$  Å) microfokusovaným RTG (I $\mu$ S) zdrojem, data byla zaznamenána pomocí Photon CMOS detektoru. Vzorek byl chlazen přístrojem Cryostream 800, firmy Oxford Cryosystems.

Difrakční záznamy byly integrovány a škálovány pomocí programového balíku Bruker SAINT. Korekce na absorpci byly provedeny použitím metod Multi-Scan (SADABS). Získaná data byla dořešena pomocí programů XT-version 2014/5 a SHELXL-2014/7 implementovaných v systému APEX3 v2016.5-0 (Bruker AXS).<sup>156</sup>

Těžké atomy byly upřesněny anizotropicky. Vodíkové atomy byly většinou lokalizovány na diferenční Fourierově mapě, avšak pro konečné vyřešení krystalové struktury byly všechny vodíkové atomy přepočítány do ideálních pozic (riding model) podle přiřazených teplotních faktorů  $H_{iso}(H) = 1,2 U_{eq}$  pro arylové skupiny a  $H_{iso}(H) = 1,5 U_{eq}$  pro alifatické skupiny s délkami vazeb C–H = 0,96; 0,97; 0,98 a 0,93 Å pro methyl, methylen, methin a vodíkové atomy aromatických kruhů, respektive 0,86 nebo 0,82 Å pro N–H nebo O–H vazby.

### 3.2 Rozpouštědla a činidla

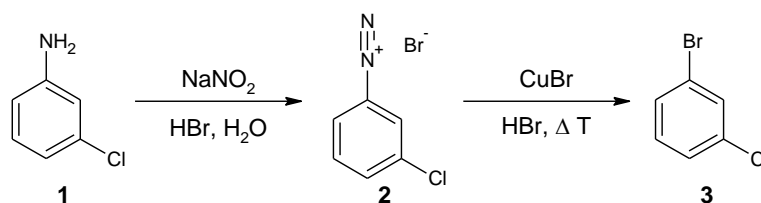
Všechny komerčně dostupné chemikálie a rozpouštědla byly zakoupeny od dodavatelů *Sigma-Aldrich*, *Fluorochem Ltd.*, *Acros Organics*, *Fluka* nebo *Strem* a pokud není uvedeno jinak, byly použity bez dalších úprav. Bezvodá rozpouštědla byla uchovávána pod inertem s využitím systému Sure/Seal<sup>TM</sup> nebo AcroSeal<sup>TM</sup>. Suchý DCM, *t*-AmylOH, toluen a DMF byly použity komerční od firmy *Sigma-Aldrich* nebo *Acros*. THF byl sušen sodíkem a před použitím čerstvě předestilován (obsah vody byl indikován malým přídatkem benzofenonu). Uhlíčitán cesný byl sušen 5 h ve vakuové sušárně při teplotě 80 °C. *o*-Chloranilin byl destilován při 100–110 °C, 15 mbar. Ligandy, báze a zdroje přechodných kovů byly

uchovávány pod argonem a lahvička byla umístěna v exsikátoru. Prekatalyzátory allylPd(RuPhos)Cl, allylPd(*t*-BuBrettPhos)OTf a allylPd(*t*-BuXPhos)OTf byly připraveny dle postupu v lit.<sup>40</sup> Prekatalyzátory PdG4 RuPhos a Pd G4 XPhos byly připraveny dle lit.<sup>35</sup> PEPPSI-IPr byl připraven dle lit.<sup>18</sup> PEPPSI-IPent byl použit komerční od firmy *Sigma-Aldrich*. Prekatalyzátory PdG2 XPhos, PdG3 XPhos a PdG3 BrettPhos byly použity komerční od firmy *Strem Chemicals*.

### 3.3 Příprava obecných látek a karbonylových sloučenin

#### 3.3.1 1-Brom-3-chlorbenzen (3)

Postup pro přípravu sloučeniny **3** byl převzat z lit.<sup>157</sup>



Směs *o*-chloranilinu (**1**) (25 g; 0,196 mol; destilovaný při 100–110 °C, 15 mbar) a 48% HBr (58,8 ml) byla ochlazená v ledové lázni na 0 °C. Za míchání a udržování teploty pod 10 °C byl rychle přikapán roztok NaNO<sub>2</sub> (13,52 g; 0,196 mol) ve vodě (24,5 ml). Ke konci přidávání byl pomocí jodidoškrobového papírku kontrolován přebytek HNO<sub>2</sub>.

Mezitím byla sestavena aparatura na destilaci s vodní parou (tříhrdlá baňka, přikapávací nálevka, chladič, vyvíječ páry s pojistnou trubicí, nástavec pro destilaci s vodní parou, alonž, jímadlo). V tříhrdlé baňce byla zahřívána k varu směs CuBr (15,46 g; 0,1078 mol) a 48% HBr (15,7 ml). Přibližně ¼ diazoniové soli **2** byla převedena do přikapávací nálevky (bez filtrace) a okamžitě přikapána do vroucího roztoku CuBr v HBr (zahříváno volným plamenem). Vždy, když zbývalo již jen malé množství diazoniové soli **2** v přikapávací nálevce, byla přidána další vychlazená část tak, aby nedocházelo k přerušení při přikapávání (20 min.). Během té doby byla s vodní parou předestilována většina produktu **3**. Po skončení přidávání byl uzavřen kohout přikapávací nálevky a silný proud vodní páry byl přeháněn reakční směsí, dokud nebyl nadestilován všechen produkt **3**. Organická vrstva byla oddělena a několikrát promyta konc. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (8 × 2 ml) (dokud se kyselina již nezbarvovala). Olej byl následně promyt vodou (40 ml), 5% vodným roztokem NaOH (2 × 10 ml) a opět vodou (40 ml). Organická fáze byla vysušena Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a opatrně odpařena za sníženého tlaku. Bylo získáno 29,07 g (77 %) bezbarvé kapaliny **3**. Produkt **3** byl takto izolován v dostatečné čistotě pro použití do dalšího kroku.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,08–7,13 (m, 1H); 7,22–7,24 (m, 1H); 7,32–7,35 (m, 1H); 7,47–7,48 (m, 1H) ppm. <sup>1</sup>H NMR spektrum je v souladu s lit.<sup>158</sup>

### 3.3.2 2-Brom-6-chlorbenzaldehyd (**4**)

Postup pro přípravu sloučeniny **4** byl převzat z lit.<sup>159</sup>

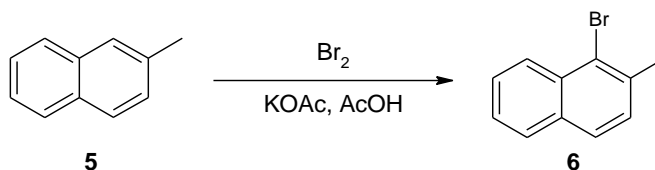


Do baňky byl předložen 1-brom-3-chlorbenzen (**3**) (24,58 g; 0,128 mol; 1 ekv.) a bezvodý MgCl<sub>2</sub> (13,9 g; 0,146 mol; 1,1 ekv.) v bezvodém THF (185 ml). Suspenze byla ochlazena na -78 °C. Poté byl při -75 °C přikapán roztok 2M LDA v THF/*n*-hexan (83,5 ml; 0,167 mol; 1,3 ekv.). Reakční směs byla ponechána za míchání další 1 h. Následně byl při teplotě do -75 °C přikapán DMF (13,9 ml; 0,18 mol; 1,4 ekv.). Směs byla ponechána za míchání další 1 h při -75 °C. Poté byla teplota postupně zvyšována až na 0 °C (během 1 h). Následně byl (při 0 °C) přidán 0,5M vodný roztok kyseliny citrónové (150 ml). Organická fáze byla oddělena a vodná vrstva byla extrahována EtOAc (4 × 40 ml). Organické fáze byly spojeny a promyty střídavě vodou a solankou (5 × 80 ml; odstranění přebytku DMF). Sloupcovou chromatografií (silikagel: DCM) bylo izolováno 8,11 g (31 %) světle béžové pevné látky **4** s b. t. 73,5 – 76,5 °C (lit.<sup>160</sup> 74–76 °C).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,31 (t, *J* = 7,6 Hz; 1H); 7,44 (d, *J* = 7,9 Hz; 1H); 7,60 (d, *J* = 7,9 Hz; 1H); 10,37 (brs, 1H) ppm. <sup>1</sup>H NMR spektrum je v souladu s lit.<sup>160</sup>

### 3.3.3 1-Brom-2-methylnaftalen (**6**)

Postup pro přípravu sloučeniny **6** byl převzat z lit.<sup>161</sup> a byl mírně modifikován.



Roztok bromu (6 ml) v kyselině octové (30 ml) byl postupně přikapán do roztoku 2-methylnaftalenu (**5**) (15 g; 105,5 mmol) a bezvodého KOAc (11,5 g; 117,2 mmol) v kyselině octové (30 ml). Směs byla ponechána za míchání 1,5 h při laboratorní teplotě. Poté byl přidán DCM (300 ml) a směs byla extrahována nasyceným vodným roztokem Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (190 ml) a vodou (300 ml). Organická fáze byla vysušena Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a odpařena za sníženého tlaku. Bylo získáno 23,08 g (99 %) světle žluté olejovité kapaliny **6**. Produkt **6** byl použit do dalšího kroku bez čištění.

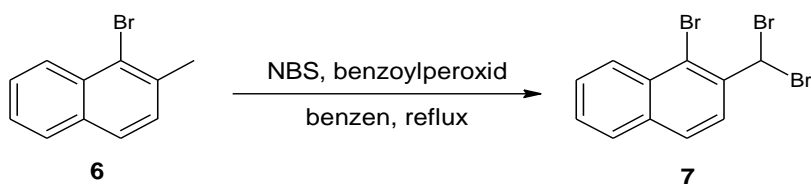
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,59 (s, 3H); 7,29 (d, *J* = 8,3 Hz; 1H); 7,43 (ddd, *J* = 8,3 Hz; 6,8 Hz; 1,3 Hz; 1H); 7,53 (ddd, *J* = 8,4 Hz; 6,9 Hz; 1,3 Hz; 1H); 7,65 (d, *J* = 8,3 Hz; 1H); 7,73–



7,76 (m, 1H); 8,27 (dd,  $J = 8,5$  Hz; 0,8 Hz; 1H) ppm.  $^1\text{H}$  NMR spektrum je v souladu s lit.<sup>162</sup>

### 3.3.4 1-Brom-2-(dibrommethyl)naftalen (7)

Postup pro přípravu sloučeniny **7** byl převzat z lit.<sup>163</sup> a byl optimalizován.

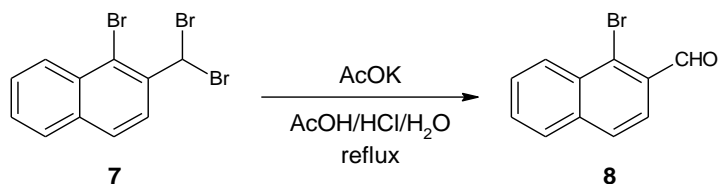


Kulatá baňka (500 ml) opatřená magnetickým míchadlem a chladičem byla 3× evakuována a zpětně naplněna argonem. Do baňky byl předložen 1-brom-2-methylnaftalen (**6**) (23,32 g; 105,5 mmol; 1 ekv.), NBS (46,94 g; 263,7 mmol; 2,5 ekv.) a benzoylperoxid (5,11 g; 21 mmol; 0,2 ekv.) v bezvodém benzenu (370 ml) a směs byla refluxována 24 h. Po ochlazení na laboratorní teplotu byla směs převedena do dělicí nálevky a několikrát promyta nasyceným vodným roztokem  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  (celkem 270 ml). Vodná fáze byla pokaždé vymyta malým množstvím DCM (10 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a odpařeny na vakuové odparce. Produkt **7** byl použit bez čištění do dalšího kroku. Reakce poskytla 39,56 g (99 %) světle oranžové pevné látky **7** s b. t. 67–73 °C (lit.<sup>164</sup> 82,5–83,5 °C).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,47 (s, 1H); 7,48–7,52 (m, 1H); 7,55–7,59 (m, 1H); 7,74–7,76 (m, 1H); 7,82 (d,  $J = 8,8$  Hz; 1H); 8,02 (d,  $J = 8,8$  Hz; 1H); 8,22–8,25 (m, 1H) ppm.  $^1\text{H}$  NMR spektrum je v souladu s lit.<sup>165</sup>

### 3.3.5 1-Bromnaftalen-2-karbaldehyd (8)

Postup pro přípravu sloučeniny **8** byl převzat z lit.<sup>163</sup> a byl mírně modifikován.

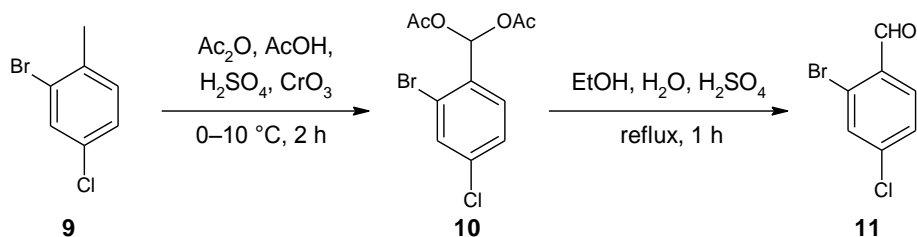


1-Brom-2-(dibrommethyl)naftalen (**7**) (47,99 g; 126,7 mmol) byl přidán do roztoku AcOK (47,82 g; 487,2 mmol) v AcOH (620 ml). Směs byla 24 h refluxována a poté byla přidána 2M HCl (195 ml) a v refluxu se pokračovalo další 4 h. Po ochlazení byla směs extrahována EtOAc (1400 ml). Organické fáze byly spojeny a promyty vodou (500 ml), nasyceným vodným roztokem  $\text{NaHCO}_3$  (950 ml) a solankou (300 ml). Organická fáze byla vysušena  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a odpařena za sníženého tlaku. Produkt **8** byl použit bez čištění do dalšího kroku. Bylo získáno 29,48 g (99 %) béžových krystalů **8** s b. t. 96–103 °C (lit.<sup>166</sup> 106–108 °C).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,67–7,71 (m, 2H); 7,85–7,90 (m, 2H); 7,94 (d,  $J = 8,5$  Hz; 1H); 8,49–8,53 (m, 1H); 10,67 (s, 1H) ppm.  $^1\text{H}$  NMR spektrum je v souladu s lit.<sup>163</sup>

### 3.3.6 2-Brom-4-chlorbenzaldehyd (11)

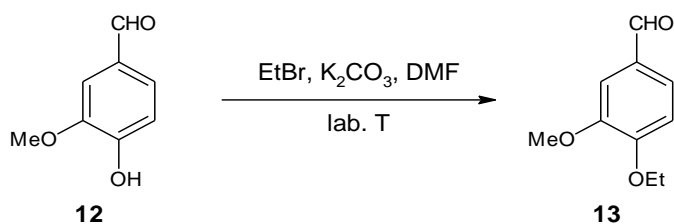
Postup pro přípravu sloučeniny **11** byl převzat z lit.<sup>167</sup>



Směs 2-brom-4-chlortoluenu (**9**) (5 g; 24,3 mmol), anhydridu kyseliny octové (32,4 ml; 342,2 mol), AcOH (25,1 ml; 438,4 mmol) a konc.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (7,8 ml; 144,8 mmol) byla ochlazena na teplotu  $0\text{ }^\circ\text{C}$  v ledové lázni. Poté byl k reakční směsi postupně přidáván  $\text{CrO}_3$  (9,1 g; 91,1 mmol) tak, aby teplota nepřekročila  $0-10\text{ }^\circ\text{C}$ . Po přidání veškerého  $\text{CrO}_3$  byla směs míchána při teplotě  $0\text{ }^\circ\text{C}$  další 2 h. Následně byla směs vylita do studené vody (300 ml) a extrahována EtOAc ( $3 \times 200$  ml). Spojené organické fáze byly vysušeny  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a odpařeny. Meziprodukt **10** byla černo-zelená kapalina, která po chvíli ztuhla. V dalším kroku byl k diacetátu **10** (7,58 g) přidán ethanol (30 ml), voda (30 ml) a koncentrovaná kyselina sírová (1,8 ml). Za míchání byla reakční směs refluxována po dobu 1 h. Po ochlazení na laboratorní teplotu byla přidána voda (90 ml) a směs byla extrahována EtOAc ( $3 \times 70$  ml). Spojené organické extrakty byly vysušeny  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a odpařeny. Výtěžek nahnědlé pevné látky **11** s b. t.  $52-55\text{ }^\circ\text{C}$  činil po dvou krocích 4,18 g (78 %).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,43 (ddd,  $J = 8,4\text{ Hz}$ ;  $1,9\text{ Hz}$ ;  $0,8\text{ Hz}$ ; 1H); 7,68 (d,  $J = 1,9\text{ Hz}$ ; 1H); 7,86 (d,  $J = 8,3\text{ Hz}$ ; 1H); 10,30 (d,  $J = 0,8\text{ Hz}$ ; 1H) ppm.

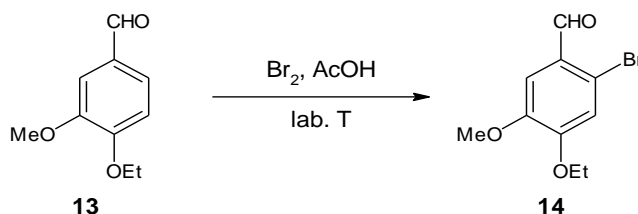
### 3.3.7 4-Ethoxy-3-methoxybenzaldehyd (13)



V 250 ml baňce byl rozpuštěn vanilin (**12**) (15 g; 99 mmol) a  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (20,7 g; 150 mmol; 1,5 ekv.) v DMF (100 ml). Poté byl přidán ethylbromid (8,9 ml; 119 mmol; 1,2 ekv.) a reakční směs byla míchána 18 h při laboratorní teplotě. Po uplynutí reakční doby byla směs vylita do vody (400 ml) a extrahována EtOAc ( $3 \times 150$  ml). Spojené organické fáze byly střídavě promyty vodou ( $3 \times 100$  ml) a solankou ( $3 \times 100$  ml). Po vysušení spojených organických extraktů  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a odpaření bylo získáno 17,42 g (97 %) nažloutlého produktu **13** s b. t.  $61-62\text{ }^\circ\text{C}$  (lit.<sup>168</sup>  $61-63\text{ }^\circ\text{C}$ ). Produkt **13** byl izolován v dostatečné čistotě pro použití do dalšího kroku.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,52 (t,  $J = 6,9$  Hz; 3H); 3,94 (s, 3H); 4,20 (q,  $J = 6,9$  Hz; 2H); 6,97 (d,  $J = 8,2$  Hz; 1H); 7,41 (d,  $J = 1,8$  Hz; 1H); 7,44 (dd,  $J = 8,1$  Hz; 1,9 Hz; 1H); 9,85 (s, 1H) ppm.  $^1\text{H}$  NMR spektrum je v souladu s lit.<sup>169</sup>

### 3.3.8 2-Brom-4-ethoxy-3-methoxybenzaldehyd (14)

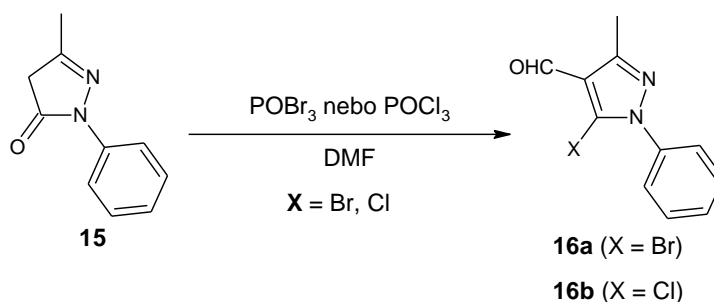


Do 500 ml tříhrdlé baňky opatřené míchadlem a přikapávací nálevkou byl předložen 4-ethoxy-3-methoxybenzaldehyd (**13**) (11,17 g; 62 mmol), který byl rozpuštěn v kyselině octové (200 ml). Následně byl po kapkách přidán veškerý brom (3,5 ml, 68 mmol; 1,1 ekv.) a reakční směs byla míchána za laboratorní teploty přes noc, přičemž došlo k vyloučení pevné látky. Poté byla směs vylita do studené vody (500 ml), pevný podíl byl odfiltrován a promyt vodou. Krystalizací z EtOH bylo získáno 7,54 g (47 %) produktu **14** s b. t. 100–104 °C (lit. 110–111 °C<sup>170</sup>).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,52 (t,  $J = 7,0$  Hz; 3H); 3,91 (s, 3H); 4,17 (q,  $J = 7,0$  Hz; 2H); 7,04 (s, 1H); 7,41 (s, 1H); 10,18 (s, 1H) ppm.

### 3.3.9 Obecná metoda přípravy pyrazol-karbaldehydů 16a,b

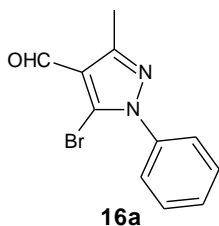
Postup pro přípravu sloučenin **16a,b** byl převzat z lit.<sup>171</sup>



Do pečlivě vysušené aparatury (čtyřhrdlá baňka opatřená magnetickým míchadlem, přikapávací nálevkou, teploměrem a chladičem), která byla 3× evakuována a zpětně naplněna argonem, byl předložen DMF (21 ml; 0,27 mol; 3 ekv.). Roztok byl ochlazen a za míchání byl pomalu (během 1,5 h) přikapán  $\text{POCl}_3$  nebo  $\text{POBr}_3$  (0,63 mol; 7 ekv.). Pod nátokem argonu byl přidán pevný pyrazolon **15** (15,68 g; 0,09 mol; 1 ekv.) a směs byla 1,5 h refluxována. Ochlazená reakční směs byla nalita do vody (390 ml) a následně byla kontinuálně extrahována etherem. Organická fáze byla vysušena pomocí  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a odpařena za sníženého tlaku.

### 5-Brom-1-fenyl-3-methyl-1H-pyrazol-4-karbaldehyd (16a)

Výtěžek: 3,2 g (98 %); béžová krystalická látka s b. t. 151–155 °C.



Pro účely elementární analýzy promyto *n*-hexanem.

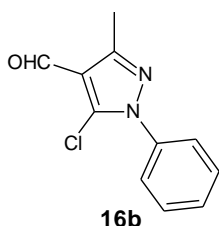
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,55 (s, 3H); 7,48–7,53 (m, 5H); 9,92 (s, 1H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13,9; 119,6; 121,0; 125,9; 129,3; 129,4; 137,8; 152,6; 184,9 ppm.

Elementární analýza pro  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}$  [265,106] vypočteno: C 49,84 %; H 3,42 %; N 10,57 %; nalezeno: C 49,71 %; H 3,35 %; N 10,50 %.

HRMS (MALDI) pro  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}$  vypočteno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  264,99709;  $[(\text{M} - \text{Br} + \text{H}) + \text{H}]^+$  187,08671 nalezeno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  264,99734;  $[(\text{M} - \text{Br} + \text{H}) + \text{H}]^+$  187,08700.

### 5-Chlor-1-phenyl-3-methyl-1H-pyrazol-4-karbaldehyd (16b)

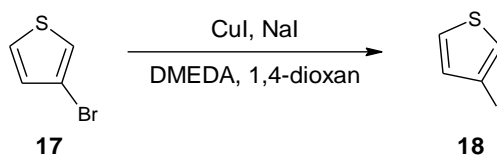


Výtěžek: 18,57 g (93 %); nahnědlá pevná látka s b. t. 141–143 °C (lit.<sup>172</sup> 145–146 °C).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,55 (s, 3H); 7,46–7,57 (m, 5H); 9,99 (s, 1H) ppm.  $^1\text{H}$  NMR spektrum je v souladu s lit.<sup>172</sup>

### 3.3.10 3-Jodthiofen (18)

Postup pro přípravu sloučeniny **18** byl převzat z lit.<sup>173</sup>



Do baňky opatřené chladičem byl předložen  $\text{CuI}$  (0,55 g; 2,9 mmol; 0,05 ekv.) a  $\text{NaI}$  (17,43 g; 116,3 mmol; 2,0 ekv.). Aparatura byla naplněna argonem a byla přidán 3-bromthiofen (**17**) (5,5 ml; 9,48 g; 58,15 mmol; 1,0 ekv.), DMEDA (0,63 ml; 0,51 g; 5,81 mmol; 0,1 ekv.) a 1,4-dioxan (62 ml). Suspenze byla zahřívána na 110 °C v atmosféře argonu 24 h. Po ochlazení byl přidán *n*-hexan a suspenze byla zfiltrována přes vrstvu silikagelu (cca 4 cm). Odpařením filtrátu bylo izolováno 10,25 g (84 %) světle růžové olejovité kapaliny **18**, která byla použita do dalšího reakčního kroku bez čištění.

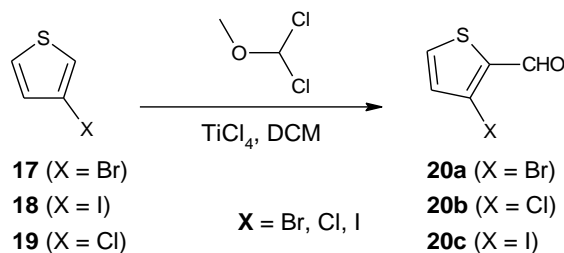
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,08 (dd,  $J = 5,0$  Hz; 1,0 Hz; 1H); 7,17 (dd,  $J = 5,0$  Hz; 3,0 Hz; 1H); 7,38 (dd,  $J = 3,1$  Hz; 1,1 Hz; 1H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  77,4; 127,5; 128,8; 134,8. NMR spektra jsou v souladu s lit.<sup>174</sup>

### 3.3.11 Obecná metoda přípravy 3-halothiopen-2-karbaldehydů 20a–c

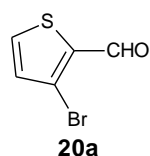
#### (Riecheho formylace)

Postup pro přípravu sloučenin **20a–c** byl převzat z lit.<sup>175</sup>



Do roztoku 3-halothiofenu **17–19** (67 mmol) a dichloromethylmethyl etheru (6,55 g; 5,0 ml) v bezvodém DCM (35 ml) byl během 30–40 min. přikapán  $\text{TiCl}_4$  (16,6 g; 9,6 ml) při  $-12\text{ }^\circ\text{C}$ . Směs byla při této teplotě ponechána za míchání další 2 h. Poté byla během 15 min. opatrně přikapána voda (65 ml) a směs byla další 1 h míchána (při  $-12\text{ }^\circ\text{C}$ ). Chladicí lázeň byla odstraněna. Až dosáhla teplota v baňce laboratorní teploty, byla směs extrahována DCM ( $4 \times 60\text{ ml}$ ). Organické fáze byly spojeny, vysušeny  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a odpařeny. Produkty **20a–c** byly bez čištění použity do dalšího kroku.

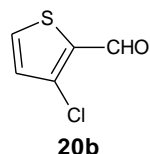
### 3-Bromthiofen-2-karbaldehyd (**20a**)



Výtěžek: 17,40 g (99 %); tmavě červená olejovitá kapalina.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,16 (d,  $J = 5,2\text{ Hz}$ ; 1H); 7,72 (dd,  $J = 5,2\text{ Hz}$ ; 1,2 Hz; 1H); 9,98 (d,  $J = 1,2\text{ Hz}$ ; 1H) ppm.  $^1\text{H NMR}$  spektrum je v souladu s lit.<sup>176</sup>

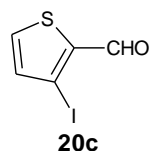
### 3-Chlorthiofen-2-karbaldehyd (**20b**)



Výtěžek: 17,22 g (99 %); tmavě červená olejovitá kapalina.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,08 (d,  $J = 5,2\text{ Hz}$ ; 1H); 7,73 (d,  $J = 5,2\text{ Hz}$ ; 1H); 10,06 (s, 1H) ppm.  $^1\text{H NMR}$  spektrum je v souladu s lit.<sup>177</sup>

### 3-Jodthiofen-2-karbaldehyd (**20c**)



Výtěžek: 11,02 g (96 %); tmavě hnědá pevná látka s b. t.  $75\text{--}79\text{ }^\circ\text{C}$  (lit.<sup>178</sup>  $79\text{--}80\text{ }^\circ\text{C}$ ).

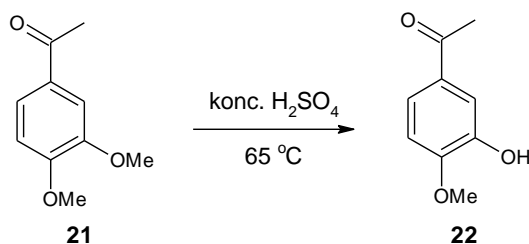
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,28 (d,  $J = 5,0\text{ Hz}$ ; 1H); 7,72 (dd,  $J = 5,0\text{ Hz}$ ; 1,5 Hz; 1H); 9,81 (d,  $J = 1,3\text{ Hz}$ ; 1H) ppm.  $^1\text{H NMR}$  spektrum je v souladu s lit.<sup>177</sup>

$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  90,3; 135,9; 137,3; 139,2; 185,4 ppm.

HRMS (MALDI) pro  $\text{C}_5\text{H}_3\text{IOS}$  vypočteno:  $[\text{M} + \text{H}]^+ 238,90275$  nalezeno:  $[\text{M} + \text{H}]^+ 238,90250$ .

### 3.3.12 3-Hydroxy-4-methoxyacetofenon (**22**)

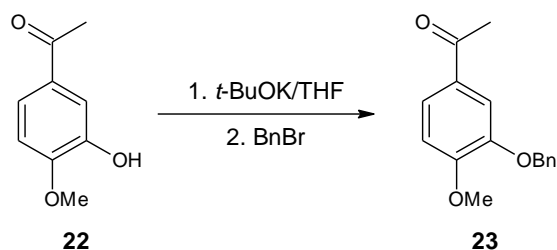
Postup pro přípravu sloučeniny **22** byl převzat z lit.<sup>179</sup>



Roztok ketonu **21** (12,5 g; 69,5 mmol) v konc. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (62,5 ml) byl ponechán 46 h za míchání při 65 °C. Po ochlazení na laboratorní teplotu byla směs vylita do ledové vody (250 g) a míchána 1 h. Sraženina byla zfiltrována, promyta vodou a rozpuštěna v 1M NaOH (0,16 mol; 16 ml). Směs byla extrahována DCM (65 ml). Vodná fáze byla okyselena konc. HCl (25 ml) a 1,5 h míchána. Sraženina byla zfiltrována za vzniku 5,39 g (47 %) hnědé krystalické látky **22** s b. t. 80–81 °C (lit.<sup>179</sup> 88–90 °C).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,55 (s, 3H); 3,97 (s, 3H); 5,73 (brs, 1H); 6,88–6,91 (m, 1H); 7,54–7,57 (m, 2H) ppm. <sup>1</sup>H NMR spektrum je v souladu s lit.<sup>180</sup>

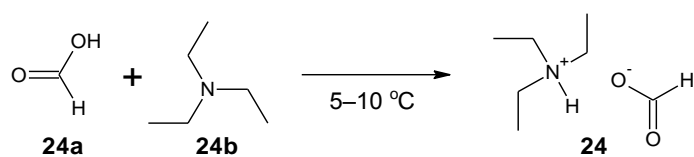
### 3.3.13 3-Benzyloxy-4-methoxyacetofenon (**23**)



Do 250 ml trojhrdlé baňky opatřené magnetickým míchadlem, příkápavací nálevkou a chladičem byl předložen *t*-BuOK (1,69 g; 15 mmol). Aparatura byla třikrát evakuována a zpětně naplněna argonem. Báze byla následně suspendována v bezvodém THF (80 ml). Po homogenizaci směsi intenzivním mícháním byl během 10 min. příkápán roztok 3-hydroxy-4-methoxyacetofenonu (**22**) (2,5 g; 15 mmol) v bezvodém THF (20 ml). Směs byla 30 min. míchána za laboratorní teploty. Poté byl během dalších 15 min. příkápán roztok BnBr (2,57 g; 15 mmol) v bezvodém THF (30 ml). Směs byla 5 h refluxována a poté ponechána za míchání do druhého dne v atmosféře argonu. K reakční směsi byla přidána voda (100 ml). Organická fáze byla oddělena a vodná byla extrahována diethyletherem (3 × 50 ml). Organické fáze byly spojeny, vysušeny Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a zahuštěny na vakuové odparce. Produkt **23** byl izolován pomocí sloupcové chromatografie (silikagel; DCM). Výtěžek: 2,72 g (71 %) mírně nažloutlé pevné látky **23** s b. t. 68–70 °C (lit.<sup>181</sup> 75–76 °C).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,53 (s, 3H); 3,94 (s, 3H); 5,19 (s, 2H); 6,91 (d, *J* = 8,5 Hz; 1H); 7,29–7,33 (m, 1H); 7,36–7,40 (m, 2H); 7,46–7,48 (m, 2H); 7,58–7,60 (m, 2H) ppm. <sup>1</sup>H NMR spektrum je v souladu s lit.<sup>181</sup>

### 3.3.14 Triethylamonium-formiát (**24**) (TEAF)

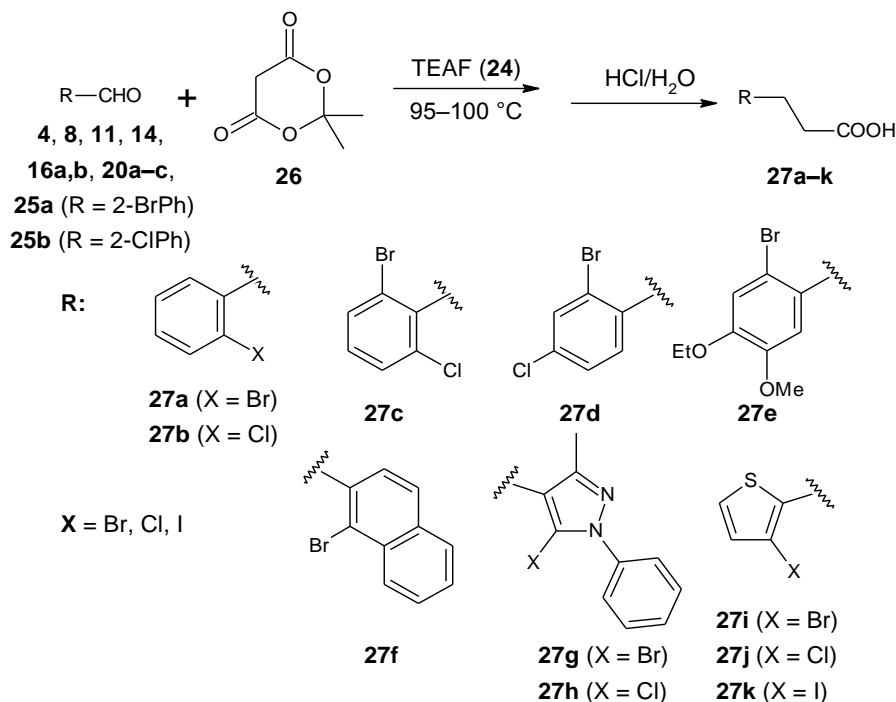


Do trojhrdlé baňky opatřené příkápavací nálevkou, vzdušným chladičem a teploměrem byla

předložena 85% kyselina mravenčí (55,2 g; 45,3 ml; 1,2 mol). Po ochlazení roztoku na 5 °C byl přikapán triethylamin (48,6 g; 67,2 ml; 0,48 mol) tak rychle, aby byla teplota udržována pod 10 °C. Viskózní bezbarvá kapalina TEAF (**24**) byla připravena kvantitativně.

### 3.4 Obecná metoda přípravy propanových kyselin **27a–k**

Postup pro přípravu sloučenin **30a–l** byl převzat z lit.<sup>182</sup> a byl optimalizován.



Směs aldehydu **4, 8, 11, 14, 16a,b, 20a–c** nebo **25a,b** (15,3 mmol) v TEAF (**24**) (16 ml) byla zahřáta na 95–100 °C. Meldrumova kyselina (**26**) (15,3 mmol; 2,21 g) byla přidána buď najednou nebo postupně (po lžičkách) během 30 min. až 2,5 h (viz detaily u jednotlivých sloučenin). Reakční směs byla pod zpětným chladičem zahřívána na 95–100 °C další 3–4 h. Poté byla ochlazená na laboratorní teplotu a vylita do ledové vody (25 ml). Vzniklá suspenze byla okyselena 5,5M HCl do pH ≈ 1 a umístěna do lednice, kde byla ponechána přes noc při teplotě cca 5 °C. Surový produkt **27a–k** se buď vyloučil, nebo byl izolován extrakcí. Zpracování je uvedeno u jednotlivých sloučenin.

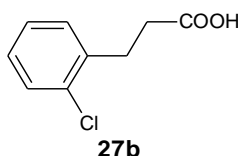
#### 3.4.1 3-(2-Bromfenyl)propanová kyselina (**27a**)

Meldrumova kyselina (**26**) byla přidána najednou. Vyloučené krystaly **27a** byly odsáty, promyty vodou (3 × 20 ml), vysušeny v exsikatoru a rozpuštěny v chloroformu (100 ml). Nerozpuštěná nečistota (která byla nerozpustná jak ve většině organických rozpouštědel, tak i ve vodě) byla odfiltrována přes skládaný filtr. Filtrát byl zahuštěn na objem cca 10 ml

při atmosférickém tlaku. Za míchání a zahřívání (na teplotu varu chloroformu) pod zpětným chladičem byl k roztoku nalit petrolether (15 ml). Volným chladnutím se při míchání magnetickým míchadlem vyloučilo 9,49 g (77 %) bílých krystalů kyseliny **27a** s b. t. 93–95 °C (lit.<sup>183</sup> 99–100 °C).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,70–2,74 (m, 2H); 3,06–3,10 (m, 2H); 7,07–7,12 (m, 1H); 7,22–7,28 (m, 2H); 7,53–7,55 (m, 1H); 11,14 (brs, 1H) ppm. <sup>1</sup>H NMR spektrum je shodné s lit.<sup>183</sup>

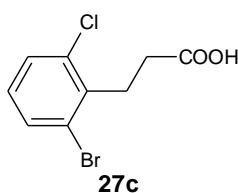
### 3.4.2 3-(2-Chlorfenyl)propanová kyselina (**27b**)



Meldrumova kyselina (**26**) byla přidána najednou. Vyloučený surový produkt **27b** byl dále zpracován stejným způsobem jako v případě sloučeniny **27a**. Bylo izolováno 23,73 g (61 %) bílých krystalů kyseliny **27b** s b. t. 90–91 °C. (lit.<sup>184</sup> 94–96 °C).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,69–2,73 (m, 2H); 3,05–3,09 (m, 2H); 7,15–7,22 (m, 2H); 7,25–7,27 (m, 1H); 7,34–7,37 (m, 1H) ppm. <sup>1</sup>H NMR spektrum je shodné s lit.<sup>184</sup>

### 3.4.3 3-(2-Brom-6-chlorofenyl)propanová kyselina (**27c**)



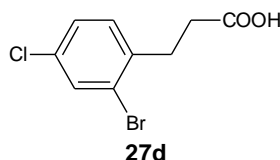
Meldrumova kyselina (**26**) byla postupně přidávána 1 h. Vyloučený produkt **27c** byl odfiltrován a promyt vodou (6 g). Z filtrátu byl po extrakci EtOAc, promytí solankou, vysušení Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a odpaření získán další podíl produktu **27c** (0,8 g). Sloupcovou chromatografií (silikagel: DCM) bylo izolováno 5,23 g (86 %) bělavé (mírně nažloutlé) pevné látky **27c** s b. t. 121–123,5 °C. Pro účely elementární analýzy byl produkt **27c** krystalizován z cyklohexanu.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,63 – 2,67 (m, 2H); 3,29–3,34 (m, 2H); 7,03 (t, *J* = 8,0 Hz; 1H); 7,33 (dd, *J* = 8,0 Hz; 1,3 Hz; 1H); 7,47 (dd, *J* = 8,0 Hz; 1,3 Hz; 1H); 11,33 (brs, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 29,4; 32,2; 125,7; 128,9; 129,2; 131,9; 135,3; 137,5; 178,8 ppm.

Elementární analýza pro C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>BrClO<sub>2</sub> [263,516] vypočteno: C 41,02 %; H 3,06 % nalezeno: C 41,00 %; H 2,97 %.

### 3.4.4 3-(2-Brom-4-chlorfenyl)propanová kyselina (**27d**)



Meldrumova kyselina (**26**) byla postupně přidávána 2 h. Po okyselení reakční směsi se začala vyloučovat hnědá viskózní kapalina, proto byla směs extrahována EtOAc (4 × 50 ml) a spojené organické extrakty byly poté střídavě promyty vodou (3 × 70 ml) a solankou (3 × 70 ml).

Organická fáze byla vysušena Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a odpařena. Sloupcovou chromatografií (silikagel; CHCl<sub>3</sub>:EtOAc, 3:2) bylo izolováno 7,05 g (60 %) hnědé pevné látky **27d** s b. t. 58–61 °C.

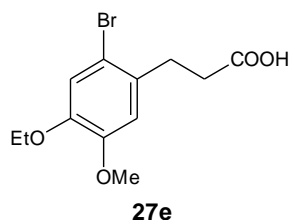
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,70 (t, *J* = 7,7 Hz; 2H); 3,04 (t, *J* = 7,7 Hz; 2H); 7,25–7,18 (m,



2H); 7,56 (d,  $J = 1,8$  Hz; 1H); 10,41 (s, 1H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  30,7; 33,8; 124,7; 128,0; 131,4; 132,7; 133,2; 138,1; 178,8 ppm.

### 3.4.5 3-(2-Brom-4-ethoxy-5-methoxyfenyl)propanová kyselina (27e)



Meldrumova kyselina (**26**) byla postupně přidávána 2,5 h. Po okyselení reakční směsi se začala vyloučovat žlutá viskózní látka, proto byla směs extrahována EtOAc ( $4 \times 40$  ml). Spojené organické fáze byly promyty nasyceným vodným roztokem  $\text{NaHCO}_3$  ( $2 \times 100$  ml). Vodná fáze byla okyselena zř.  $\text{HCl}$  (1:1) a extrahována EtOAc ( $3 \times 40$  ml). Organická fáze byla vysušena  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a odpařena. Krystalizací ze směsi EtOAc/*n*-hexan bylo získáno 11,76 g (89 %) béžové krystalické látky **27e** s b. t.  $126\text{--}128$  °C (lit.<sup>185</sup>  $127\text{--}128$  °C).

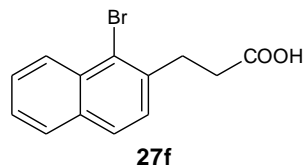
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,45 (t,  $J = 6,8$  Hz; 3H); 2,66–2,70 (m, 2H); 2,97–3,01 (m, 2H); 3,84 (s, 3H); 4,05 (q,  $J = 6,9$  Hz; 2H); 6,78 (s, 1H); 7,00 (s, 1H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14,9; 31,1; 34,2; 56,3; 64,9; 113,6; 114,2; 117,1; 131,4; 147,8; 148,8; 177,9 ppm.

Elementární analýza pro  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrO}_4$  [303,149] vypočteno: C 47,54 %; H 4,99 % nalezeno: C 47,46 %; H 4,94 %.

HRMS (MALDI) pro  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrO}_4$  vypočteno:  $[\text{M}]^+$  302,01482;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  325,00458;  $[\text{M} - \text{H}]^-$  301,00809 nalezeno:  $[\text{M}]^+$  302,01507;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  325,00491;  $[\text{M} - \text{H}]^-$  301,00726.

### 3.4.6 3-(1-Bromnaftalen-2-yl)propanová kyselina (27f)



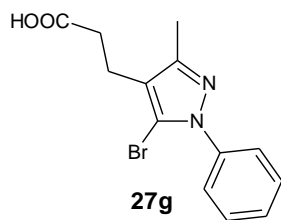
Meldrumova kyselina (**26**) byla postupně přidávána 2 h. Vyloučený produkt byl odfiltrován a promyt vodou. Filtrát byl extrahován EtOAc ( $4 \times 100$  ml), spojené organické fáze byly promyty nasyceným vodným roztokem  $\text{NaHCO}_3$  ( $4 \times 100$  ml). Vodná fáze byla okyselena zř.  $\text{HCl}$  (1:1) a extrahována EtOAc ( $4 \times 100$  ml). Po vysušení  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a odpaření byl získán další podíl produktu **27f**. Produkt **27f** byl bez purifikace použit do dalšího kroku. Bylo získáno 32,16 g (97 %) béžové krystalické látky **27f** s b. t.  $110\text{--}115$  °C (lit.<sup>186</sup>  $123\text{--}124$  °C).

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,78–2,81 (m, 2H); 3,29–3,32 (m, 2H); 7,37 (d,  $J = 8,2$  Hz; 1H); 7,48 (t,  $J = 7,6$  Hz; 1H); 7,57 (t,  $J = 7,3$  Hz; 1H); 7,73 (d,  $J = 8,2$  Hz; 1H); 7,79 (d,  $J = 8,2$  Hz; 1H); 8,30 (d,  $J = 8,5$  Hz; 1H); 10,89 (brs, 1H) ppm.  $^1\text{H}$  NMR spektrum je shodné s lit.<sup>186</sup>

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  32,5, 34,3, 124,1, 126,4, 127,4, 127,7, 128,0, 128,1, 128,2, 132,7, 133,5, 137,7, 179,3 ppm.

HRMS (MALDI) pro  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{BrO}_2$  vypočteno:  $[\text{M} - \text{H}]^-$  276,98696 nalezeno:  $[\text{M} - \text{H}]^-$  276,98750.

### 3.4.7 3-(5-Brom-1-fenyl-3-methyl-1H-pyrazol-4-yl)propanová kyselina (27g)



krystalické látky **27g** s b. t. 124,5–126 °C. Pro účely elementární analýzy promyto za varu směsí *n*-hexan/EtOAc (cca 10:1).

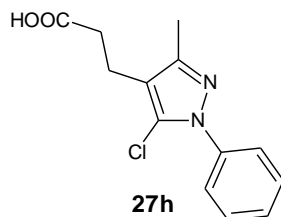
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,33 (s, 3H); 2,59–2,63 (m, 2H); 2,78–2,82 (m, 2H); 7,37–7,41 (m, 1H); 7,43–7,48 (m, 2H); 7,49–7,52 (m, 2H); 11,03 (brs, 1H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12,6; 19,6; 33,9; 113,2; 118,9; 125,7; 128,3; 129,1; 139,1, 149,3; 178,6 ppm.

Elementární analýza pro  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_2$  [309,159] vypočteno: C 50,50 %; H 4,24 %; N 9,06 %; nalezeno: C 50,49 %; H 4,18 %; N 8,98 %.

HRMS (MALDI) pro  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_2$  vypočteno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  309,02331;  $[(\text{M} - \text{Br} + \text{H}) + \text{H}]^+$  231,11280 nalezeno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  309,02360;  $[(\text{M} - \text{Br} + \text{H}) + \text{H}]^+$  231,11298.

### 3.4.8 3-(5-Chlor-1-fenyl-3-methyl-1H-pyrazol-4-yl)propanová kyselina (27h)



krystalické látky **27h** s b. t. 101–102 °C.

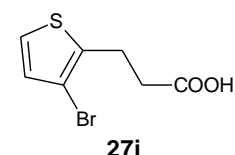
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,30 (s, 3H); 2,59–2,63 (m, 2H); 2,78–2,81 (m, 2H); 7,37 (tt,  $J = 6,5$  Hz; 1,3 Hz; 1H); 7,43–7,48 (m, 2H); 7,50–7,54 (m, 2H); 11,12 (brs, 1H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12,6, 18,7, 33,7, 11,6, 125,0, 125,8, 128,1, 129,1, 138,3, 148,7; 178,4 ppm.

Elementární analýza pro  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2$  [264,708] vypočteno: C 58,99 %; H 4,95 %; N 10,58 %; nalezeno: C 58,99 %; H 4,94 %; N 10,58 %.

HRMS (MALDI) pro  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2$  vypočteno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  264,07383 nalezeno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  264,07403.

### 3.4.9 3-(3-Bromthiofen-2-yl)propanová kyselina (27i)



Meldrumova kyselina (**26**) byla postupně přidávána 2,5 h. Po okyselení reakční směsi nedošlo k vyloučení produktu **27i**, proto byla směs extrahována EtOAc (4 × 90 ml), organické fáze byly spojeny a promyty

nasyceným vodným roztokem NaHCO<sub>3</sub> (4 × 100 ml). Vodná fáze byla okyselena HCl (1:1) na pH ≈ 1 a extrahována EtOAc (4 × 90 ml). Organické fáze byly spojeny, promyty solankou (1 × 80 ml), vysušeny Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a odpařeny. Produkt **27i** byl použit do dalšího kroku bez čištění. Bylo získáno 17,89 g (82 %) oranžové krystalické látky **27i** s b. t. 72–74 °C. Pro účely elementární analýzy je možné **27i** přečistit flash chromatografií (silikagel; DCM:EtOAc, 10:1) nebo krystalizací z *n*-hexanu.

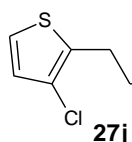
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,71–2,75 (m, 2H); 3,10–3,14 (m, 2H); 6,92 (d, *J* = 5,3 Hz; 1H); 7,14 (d, *J* = 5,3 Hz; 1H); 11,42 (brs, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 24,3; 34,7; 109,6; 124,0; 130,3; 136,7; 178,9 ppm.

Elementární analýza pro C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>BrO<sub>2</sub>S [235,098] vypočteno: C 35,76 %; H 3,00 %; S 13,64 % nalezeno: C 36,04 %; H 2,94 %; S 13,46 %.

HRMS (MALDI) pro C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>BrO<sub>2</sub>S vypočteno: [M – H]<sup>–</sup> 232,92773 nalezeno: [M – H]<sup>–</sup> 232,92788.

### 3.4.10 3-(3-Chlorthiofen-2-yl)propanová kyselina (**27j**)



Meldrumova kyselina (**26**) byla postupně přidávána 2,5 h. Po okyselení reakční směsi nedošlo k vyloučení produktu **27j** (mazlavé), proto byla směs extrahována EtOAc (4 × 90 ml), organické fáze byly spojeny a promyty

nasyceným vodným roztokem NaHCO<sub>3</sub> (4 × 100 ml). Vodná fáze byla okyselena HCl (1:1) na pH ≈ 1 a extrahována EtOAc (4 × 90 ml). Organické fáze byly spojeny, promyty solankou (4 × 80 ml), vysušeny Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a odpařeny. Sloupcovou chromatografií (silikagel; CHCl<sub>3</sub>:EtOAc (3:2)) a poté flash chromatografií (silikagel; DCM) bylo získáno 11,83 g (60 %) jemně nažloutlé krystalické látky **27j** s b. t. 59,5–62 °C.

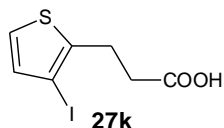
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,70–2,74 (m, 2H); 3,10–3,14 (m, 2H); 6,86 (d, *J* = 5,5 Hz; 1H); 7,11 (d, *J* = 5,3 Hz; 1H); 11,63 (brs, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 22,8; 34,6; 122,9; 123,1; 127,9; 134,7; 179,0 ppm.

Elementární analýza pro C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>ClO<sub>2</sub>S [190,647] vypočteno: C 44,10 %; H 3,70 %; S 16,82 % nalezeno: C 44,21 %; H 3,69 %; S 16,71 %.

HRMS (MALDI) pro C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>ClO<sub>2</sub>S vypočteno: [M + Na]<sup>+</sup> 212,97475 nalezeno: [M + Na]<sup>+</sup> 212,97496 (pozitivní mód); vypočteno: [M – H]<sup>–</sup> 188,97825 nalezeno: [M – H]<sup>–</sup> 188,97829. (negativní mód)

### 3.4.11 3-(3-Jodthiofen-2-yl)propanová kyselina (**27k**)



Meldrumova kyselina (**26**) byla postupně přidávána 45 min. Po okyselení reakční směsi došlo k vyloučení šedých krystalů, které byly následně odsáty (1. podíl produktu **27k**; 11,78 g). Filtrát byl extrahován DCM (3 × 50 ml),

spojené organické fáze byly poté promyty solankou (1 × 60 ml). Organická fáze byla vysušena Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a odpařena (2. podíl produktu **27k**; 1,26 g). Sloupcovou chromatografií (silikagel; DCM) bylo získáno 10,40 g (81 %) jemně narůžovělé krystalické látky **27k** s b. t. 98–99,5 °C. Pro účely elementární analýzy je možné produkt rekrystalizovat z cyklohexanu.

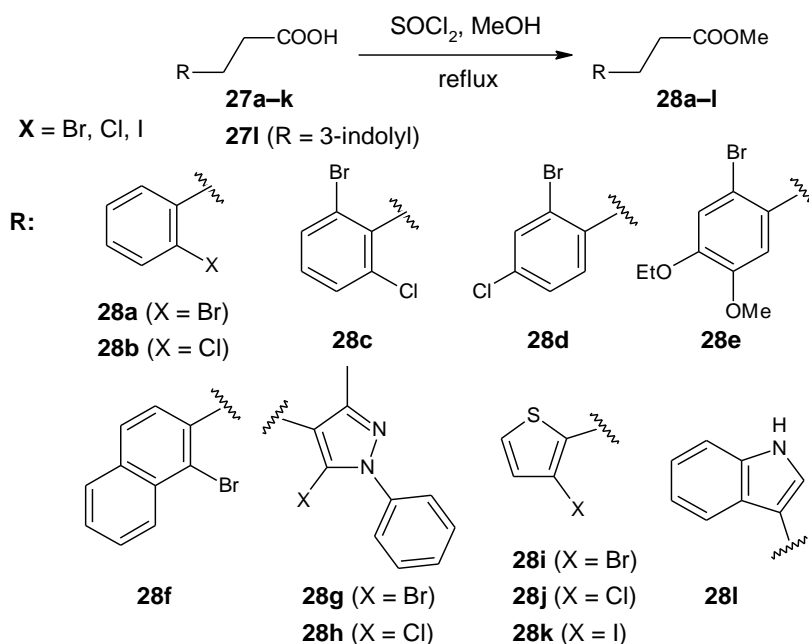
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,71–2,75 (m, 2H); 3,10–3,14 (m, 2H); 6,99 (d, *J* = 5,5 Hz; 1H); 7,14 (d, *J* = 5,3 Hz; 1H); 11,33 (brs, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 27,1; 34,9; 80,5; 125,5; 135,1; 140,9; 178,7 ppm.

Elementární analýza pro C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>IO<sub>2</sub>S [282,099] vypočteno: C 29,80 %; H 2,50 %; S 11,37 % nalezeno: C 30,10 %; H 2,42 %; S 11,34 %.

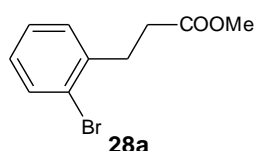
HRMS (MALDI) pro C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>IO<sub>2</sub>S vypočteno: [M – H]<sup>–</sup> 280,91386 nalezeno: [M – H]<sup>–</sup> 280,91448.

### 3.5 Obecná metoda přípravy methylesterů (28a–l)



V baňce opatřené míchadlem, zpětným chladičem a příkapávací nálevkou byla rozpuštěna kyselina **27a–l** (33,6 mmol) v methanolu (60 ml) Do roztoku byl opatrně přikapán thionylchlorid (2,7 ml; 37 mmol; 1,1 ekv.). Směs byla 3 h refluxována. Poté byly za sníženého tlaku oddestilovány těkavé složky reakční směsi (70 °C; 0,8 kPa). Odparek byl rozpuštěn v DCM (60 ml) a byl promyt nasyceným vodným roztokem NaHCO<sub>3</sub> (60 ml). Organická vrstva byla vysušena Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a odpařena. V některých případech byl produkt **28a–l** dále přečištěn.

#### 3.5.1 Methyl-3-(2-bromofenyl)propanoát (28a)

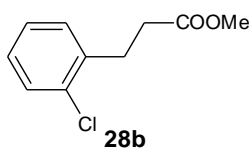


Výtěžek: 7,8 g (96 %); nažloutlý olej.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,62–2,66 (m, 2H); 3,04–3,07 (m, 2H); 3,66 (s, 3H); 7,05–7,07 (m, 1H); 7,19–7,25 (m, 2H); 7,51 (dd, *J* = 7,8 Hz;

1H) ppm.  $^1\text{H}$  NMR spektrum je v souladu s lit.<sup>187</sup>

### 3.5.2 Methyl-3-(2-chlorfenyl)propanoát (28b)

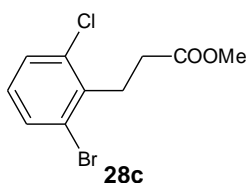


Výtěžek: 25,0 g (98 %); nažloutlý olej.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,64–2,67 (m, 2H); 3,05–3,08 (m, 2H); 3,67 (s, 3H); 7,14–7,20 (m, 2H); 7,24–7,25 (m, 1H); 7,34 (dd,  $J = 7,6$  Hz;

1,5 Hz; 1H) ppm.  $^1\text{H}$  NMR spektrum je v souladu s lit.<sup>184</sup>

### 3.5.3 Methyl-3-(2-brom-6-chlorfenyl)propanoát (28c)



Produkt **28c** byl přečištěn sloupcovou chromatografií (silikagel; DCM).

Výtěžek: 3,3 g (91 %); světle žlutá kapalina.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,56–2,59 (m, 2H); 3,27–3,30 (m, 2H); 3,72 (s, 3H); 7,01 (t,  $J = 8,1$  Hz; 1H); 7,31 (d,  $J = 7,9$  Hz; 1H) 7,45 (d,

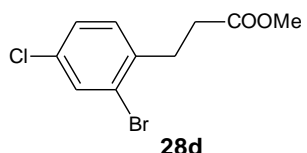
$J = 7,9$  Hz; 1H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  29,6; 32,1; 51,9; 125,5; 128,7; 129,0; 131,7; 135,2; 137,7; 172,8 ppm.

Elementární analýza pro  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{BrClO}_2$  [277,542] vypočteno: C 43,28 %; H 3,63 % nalezeno: C 43,50 %; H 3,59 %.

HRMS (MALDI) pro  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{BrClO}_2$  vypočteno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  276,96254;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  298,94448 nalezeno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  276,96269;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  298,94474.

### 3.5.4 Methyl-3-(2-brom-4-chlorfenyl)propanoát (28d)

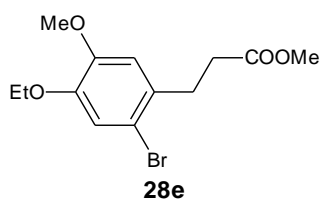


Produkt **28d** byl přečištěn sloupcovou chromatografií (silikagel; *n*-hexan:EtOAc, 3:1). Výtěžek 3,15 g (85 %); světle žlutá kapalina.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,63 (t,  $J = 7,7$  Hz; 2H); 3,03 (t,  $J = 7,7$  Hz; 2H); 3,68 (s, 3H); 7,25–7,16 (m, 2H); 7,54 (d,  $J = 1,9$  Hz; 1H) ppm.  $^1\text{H}$  NMR spektrum je v souladu s lit.<sup>188</sup>

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  178,8; 138,1; 133,2; 132,7; 132,3; 131,4; 128,0; 124,7; 33,8; 30,7 ppm.

### 3.5.5 Methyl-3-(2-brom-4-ethoxy-5-methoxyfenyl)propanoát (28e)



Výtěžek: 3,34 g (92 %); světle béžová krystalická látka s b. t. 51–53 °C.

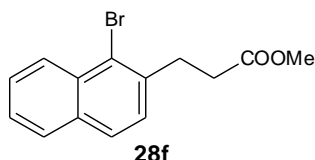
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,45 (t,  $J = 7,0$  Hz; 3H); 2,62 (t,  $J = 7,8$  Hz, 2H); 2,99 (t,  $J = 7,8$  Hz, 2H); 3,68 (s, 3H); 3,84 (s, 3H); 4,05 (q,  $J = 7,0$  Hz; 2H); 6,77 (s, 1H); 7,00 (s, 1H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173,4; 148,8; 147,7; 131,8; 117,0; 114,1; 113,5; 64,8; 56,3; 51,9; 34,5; 31,4; 14,9 ppm.

Elementární analýza pro C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>BrO<sub>4</sub> [317,176] vypočteno: C 49,23 %; H 5,40 % nalezeno: C 49,22 %; H 5,36 %.

HRMS (MALDI) pro C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>BrO<sub>4</sub> vypočteno: [M]<sup>+</sup> 316,03047; [M + Na]<sup>+</sup> 339,02023 nalezeno: [M]<sup>+</sup> 316,03078; [M + Na]<sup>+</sup> 339,02060.

### 3.5.6 Methyl-3-(1-bromnaftalen-2-yl)propanoát (28f)



Produkt **28f** byl přečištěn sloupcovou chromatografií (silikagel; DCM). Výtěžek: 23,0 g (84 %); oranžová olejovitá kapalina.

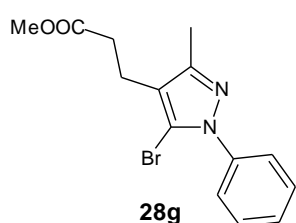
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,68–2,72 (m, 2H); 3,25–3,29 (m, 2H); 3,66 (s, 3H); 7,31 (d, *J* = 8,5 Hz; 1H); 7,43 (ddd, *J* = 8,0 Hz; 6,9 Hz; 1,1 Hz; 1H); 7,52 (ddd, *J* = 8,4 Hz; 6,9 Hz; 1,3 Hz; 1H); 7,67 (d, *J* = 8,3 Hz; 1H); 7,73 (d, *J* = 8,3 Hz; 1H); 8,26 (dd, *J* = 8,5 Hz; 1,0 Hz; 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 32,8; 34,1; 51,8; 124,0; 126,2; 127,3; 127,5; 127,9; 128,0; 128,1; 132,6; 133,4; 138,0; 173,1 ppm.

Elementární analýza pro C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>BrO<sub>2</sub> [293,156] vypočteno: C 57,36 %; H 4,47 % nalezeno: C 57,29 %; H 4,38 %.

HRMS (MALDI) pro C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>BrO<sub>2</sub> vypočteno: [M + Na]<sup>+</sup> 314,99911 nalezeno: [M + Na]<sup>+</sup> 314,99942.

### 3.5.7 Methyl-3-(5-brom-1-fenyl-3-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)propanoát (28g)



Produkt **28g** byl přečištěn sloupcovou chromatografií (silikagel; DCM:EtOAc, 10:1). Výtěžek: 2,1 g (85 %); žlutá olejovitá kapalina.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,32 (s, 3H); 2,55–2,58 (m, 2H); 2,78–2,82 (m, 2H); 3,69 (s, 3H); 7,34–7,38 (m, 1H); 7,42–7,46 (m, 2H); 7,49–7,52 (m, 2H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12,6; 19,7; 33,8; 51,8; 112,8; 119,0; 125,4; 128,1; 128,9; 139,2; 149,1; 173,1 ppm.

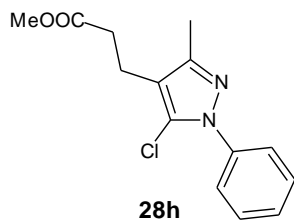
Elementární analýza pro C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [323,185] vypočteno: C 52,03 %; H 4,68 %; N 8,67 %; nalezeno: C 52,28 %; H 4,71 %; N 8,59 %.

HRMS (MALDI) pro C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> vypočteno: [M + H]<sup>+</sup> 323,03896; [M + Na]<sup>+</sup> 345,02090; [M – Br + H] + H<sup>+</sup> 245,12845 nalezeno: [M + H]<sup>+</sup> 323,03925; [M + Na]<sup>+</sup> 345,02125; [M – Br + H] + H<sup>+</sup> 245,12863.

### 3.5.8 Methyl-3-(5-chlor-1-fenyl-3-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)propanoát (28h)

Výtěžek: 11,52 g (91 %); hnědá olejovitá kapalina.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,30 (s, 3H); 2,55–2,59 (m, 2H); 2,78–2,82 (m, 2H); 3,70 (s, 3H); 7,36 (tt, *J* = 6,7 Hz; 1,2 Hz; 1H); 7,44–7,47 (m, 2H); 7,52–7,54 (m, 2H) ppm.

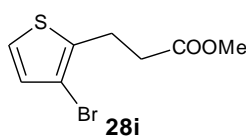


$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12,7; 19,0; 33,7; 51,9; 116,0; 124,8; 125,4; 127,9; 129,1; 138,5; 148,6; 173,2 ppm.

Elementární analýza pro  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2$  [278,734] vypočteno.: C 60,33 %; H 5,42 %; N 10,05 % nalezeno: C 60,42 %; H 5,44 %; N 10,04 %.

HRMS (MALDI) pro  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2$  vypočteno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  279,08948 nalezeno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  279,08917.

### 3.5.9 Methyl-3-(3-bromthiofen-2-yl)propanoát (28i)



Produkt **28i** byl přečištěn sloupcovou chromatografií (silikagel; DCM:EtOAc, 10:1). Výtěžek: 1,37 g (91 %); světle hnědá kapalina.

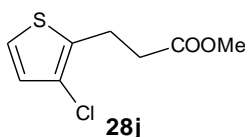
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,64–2,68 (m, 2H); 3,10–3,13 (m, 2H); 3,69 (s, 3H); 6,90 (d,  $J = 5,3$  Hz; 1H); 7,11–7,13 (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  24,6; 34,6; 51,9; 109,4; 123,8; 130,1; 137,1; 172,6 ppm.

Elementární analýza pro  $\text{C}_8\text{H}_9\text{BrO}_2\text{S}$  [249,125] vypočteno: C 38,57 %; H 3,64 %; S 12,87 % nalezeno: C 38,62 %; H 3,62 %; S 12,79 %.

HRMS (MALDI) pro  $\text{C}_8\text{H}_9\text{BrO}_2\text{S}$  vypočteno:  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  270,93988 nalezeno:  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  270,94016.

### 3.5.10 Methyl-3-(3-chlorthiofen-2-yl)propanoát (28j)



Produkt **28j** byl přečištěn sloupcovou chromatografií (silikagel; DCM).

Výtěžek: 10,3 g (81 %); světle hnědá kapalina.

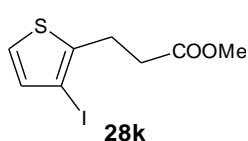
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,63–2,66 (m, 2H); 3,09–3,12 (m, 2H); 3,68 (s, 3H); 6,84 (d,  $J = 5,2$  Hz; 1H); 7,10 (d,  $J = 5,5$  Hz; 1H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  23,0; 25,4; 34,5; 51,8; 122,8; 127,7; 135,0; 172,5 ppm.

Elementární analýza pro  $\text{C}_8\text{H}_9\text{ClO}_2\text{S}$  [204,674] vypočteno: C 46,95 %; H 4,43 %; S 15,67 % nalezeno: C 47,09 %; H 4,38 %; S 15,59 %.

HRMS (MALDI) pro  $\text{C}_8\text{H}_9\text{ClO}_2\text{S}$  vypočteno:  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  226,99040 nalezeno:  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  226,99061.

### 3.5.11 Methyl-3-(3-jodthiofen-2-yl)propanoát (28k)



Produkt **28k** byl přečištěn sloupcovou chromatografií (silikagel; DCM:EtOAc, 10:1). Výtěžek: 9,83 g (91 %); nahnědlá kapalina.

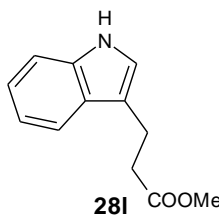
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,64–2,68 (m, 2H); 3,09–3,13 (m, 2H); 3,69 (s, 3H); 6,97 (d,  $J = 5,3$  Hz; 1H); 7,13 (d,  $J = 5,3$  Hz; 1H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  27,4; 34,9; 51,9; 80,3; 125,3; 134,9; 141,2; 172,4 ppm.

Elementární analýza pro C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>IO<sub>2</sub>S [296,125] vypočteno: C 32,45 %; H 3,06 %; S 10,83 %  
nalezeno: C 32,53 %; H 3,06 %; S 10,93 %.

HRMS (MALDI) pro C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>IO<sub>2</sub>S vypočteno: [M + Na]<sup>+</sup> 318,92601 nalezeno: [M + Na]<sup>+</sup>  
318,92657.

### 3.5.12 Methyl-3-(1*H*-indol-3-yl)propanoát (28I)



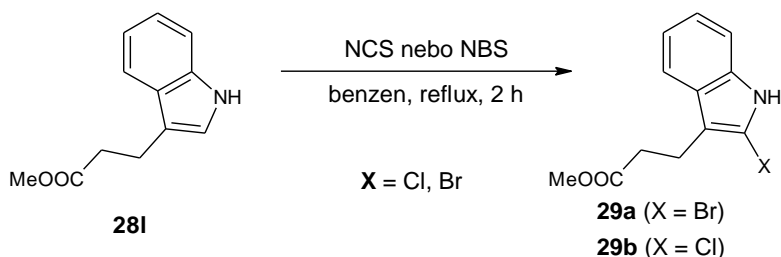
Výtěžek: 19,44 g (91 %); bezbarvý (mírně nažloutlý) olej.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,69–2,73 (m, 2H); 3,07–3,11 (m, 2H); 3,65 (s, 3H); 6,91–6,92 (m, 1H); 7,08–7,12 (m, 1H); 7,15–7,19 (m, 1H); 7,28 (dt, *J* = 8,0 Hz; 0,9 Hz; 1H); 7,58 (dd, *J* = 7,8 Hz; 0,8 Hz; 1H); 8,04 (brs, 1H) ppm. <sup>1</sup>H NMR spektrum je v souladu s lit.<sup>189</sup>

## 3.6 Syntéza derivátů indolu 29–30a,b

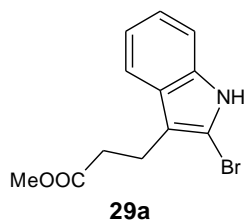
### 3.6.1 Obecná metoda přípravy 2-haloindolpropanoátů 29a,b

Postup pro přípravu sloučenin 29a,b byl převzat z lit.<sup>190</sup>



Do roztoku esteru **28I** (4,92 mmol) v benzenu (30 ml) byl pod argonem přidán benzoylperoxid (6,6 mg) a NBS nebo NCS (4,96 mmol). Směs byla refluxována 2 h v atmosféře argonu. Po odpaření rozpouštědla za vakua byl destilační zbytek rozpuštěn v EtOAc (20 ml). Po přidání *n*-hexanu (45 ml) došlo k vyloučení sukcinimidu, který byl odfiltrován a filtrát byl následně zahuštěn na vakuové odparce. Sloupcovou chromatografií byly izolovány čisté produkty **29a,b**.

### Methyl-3-(2-brom-1*H*-indol-3-yl)propanoát (29a)



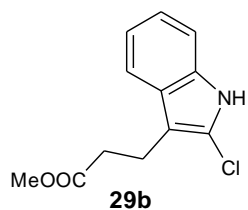
Výtěžek: 12,02 g (96 %), mírně nažloutlá kapalina; pozor! Na vzduchu tmavne (rozklad) – skladováno v lednici pod argonem.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,63–2,68 (m, 2H); 3,04–3,08 (m, 2H); 3,66 (s, 3H); 7,06–7,11 (m, 1H); 7,11–7,15 (m, 1H); 7,20–7,22 (m, 1H); 7,49–7,51 (m, 1H); 8,53 (brs, 1H) ppm. <sup>1</sup>H NMR spektrum je v souladu s lit.<sup>190</sup>

### Methyl-3-(2-chlor-1*H*-indol-3-yl)propanoát (29b)

Výtěžek: 8,68 g (85 %), mírně nažloutlá kapalina; pozor! Na vzduchu se kazí – skladováno



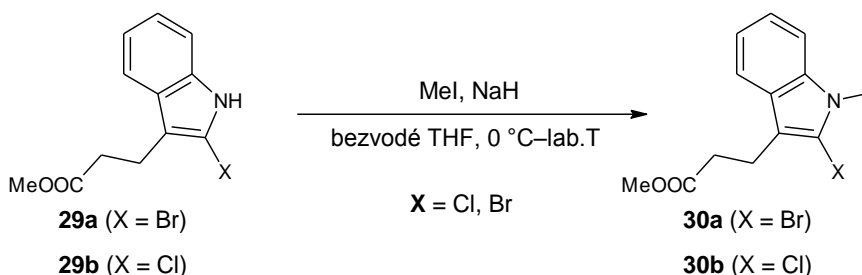


v lednici pod argonem.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,65–2,68 (m, 2H); 3,05–3,09 (m, 2H); 3,67 (s, 3H); 7,10–7,13 (m, 1H); 7,17 (t,  $J = 7,5$  Hz; 1H); 7,23 (d,  $J = 7,9$  Hz; 1H); 7,50 (d,  $J = 7,9$  Hz; 1H); 8,14 (brs, 1H) ppm.

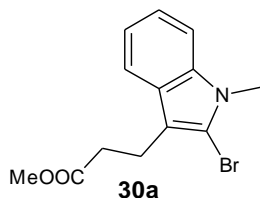
### 3.6.2 Obecná metoda přípravy 2-halo-1-methyl-1H-indolpropanoátů 30a,b

Postup pro přípravu sloučenin **30a,b** byl převzat z lit.<sup>191</sup> a byl mírně modifikován.



Do 250 ml trojhrdlé baňky opatřené magnetickým míchadlem, přikapávací nálevkou a chladičem byl předložen NaH (1,31 g; 54,75 mmol; 1,5 ekv.). Aparatura byla třikrát evakuována a zpětně naplněna argonem. Báze byla následně suspendována v bezvodém THF (80 ml). Po ochlazení suspenze na 0 °C byl přikapán roztok indolu **29a,b** (36,5 mmol; 1 ekv.) v bezvodém THF (30 ml) a směs byla míchána 15 min. při 0 °C a poté ještě přes noc za nižší laboratorní teploty (cca 16 °C). Směs byla následně opět ochlazena na 0 °C a byl přikapán roztok MeI (3,07 ml; 2,26 g; 48,91 mmol; 1,34 ekv.). Ledová lázeň byla odstavena a směs byla ponechána za míchání 30 min. (teplota směsi se pomalu zvyšovala až na laboratorní hodnotu). Poté byla reakční směs opět ochlazena na 0 °C, byl přidán nasycený vodný roztok  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (150 ml) a směs byla extrahována etherem (3 × 40 ml). Organické fáze byly spojeny, promyty solankou (80 ml), vysušeny  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a zahuštěny na vakuové odparce. Produkty **30a,b** byly izolovány pomocí sloupcové chromatografie (silikagel; DCM).

#### Methyl-3-(2-brom-1-methyl-1H-indol-3-yl)propanoát (30a)



Výchozí ester **29a** byl velice nestabilní (při převádění z jedné baňky do druhé a po odpaření na vakuové odparce při 35 °C zhnědl).

Výtěžek: 3,23 g (50 %), průhledná olejovitá kapalina; pozor! Na vzduchu při lab. T tmavne (fialovo-černá barva).

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,62–2,65 (m, 2H); 3,07–3,11 (m, 2H); 3,67 (s, 3H); 3,73 (s, 3H); 7,09–7,12 (m, 1H); 7,18–7,21 (m, 1H); 7,25–7,27 (m, 1H); 7,54 (dt,  $J = 7,9$  Hz; 0,9 Hz; 1H) ppm.

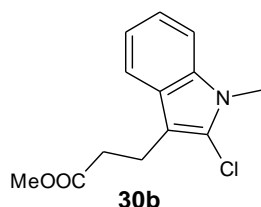
$^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21,1; 31,6; 34,5; 51,9; 109,5; 113,0; 113,5; 118,3; 119,8; 122,0;

126,9; 136,9; 173,7 ppm.

Elementární analýza pro  $C_{13}H_{14}BrNO_2$  [296,160] vypočteno: C 52,72 %; H 4,76 %; N 4,73 %  
nalezeno: C 52,72 %; H 4,69 %; N 4,64 %.

HRMS (MALDI) pro  $C_{13}H_{14}BrNO_2$  vypočteno:  $[M]^+$  295,02024;  $[M + H]^+$  296,02806;  
 $[M + Na]^+$  318,01001 nalezeno:  $[M]^+$  295,02061;  $[M + H]^+$  296,02837;  $[M + Na]^+$  318,01039.

### Methyl 3-(2-chlor-1-methyl-1H-indol-3-yl)propanoát (30b)



Výchozí ester **29b** byl opět nestabilní stejně jako **29a**.

Výtěžek: 6,4 g (70 %), mírně nažloutlý olej; pozor! Na vzduchu při lab. T tmavne.

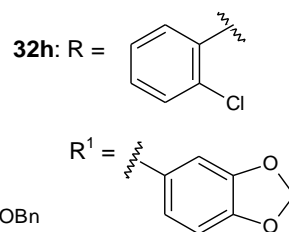
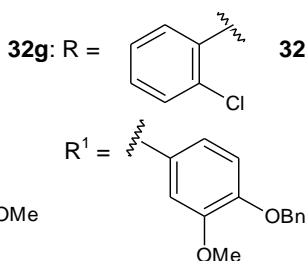
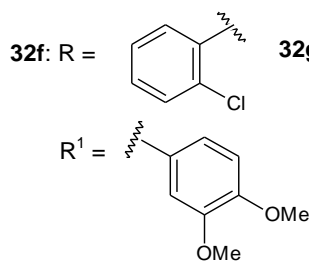
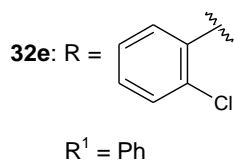
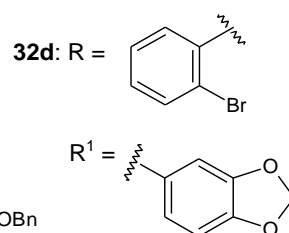
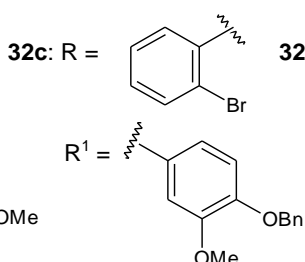
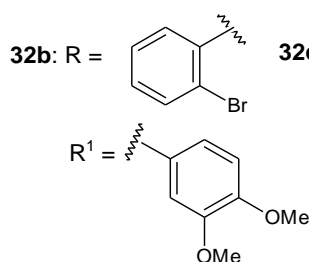
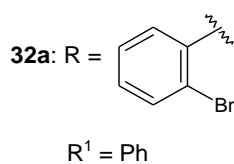
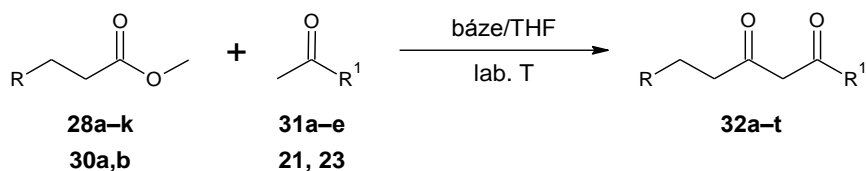
$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2,62–2,66 (m, 2H); 3,07–3,11 (m, 2H); 3,65 (s, 3H); 3,68 (s, 3H); 7,09–7,13 (m, 1H); 7,18–7,24 (m, 2H); 7,51–7,54 (m, 1H) ppm.

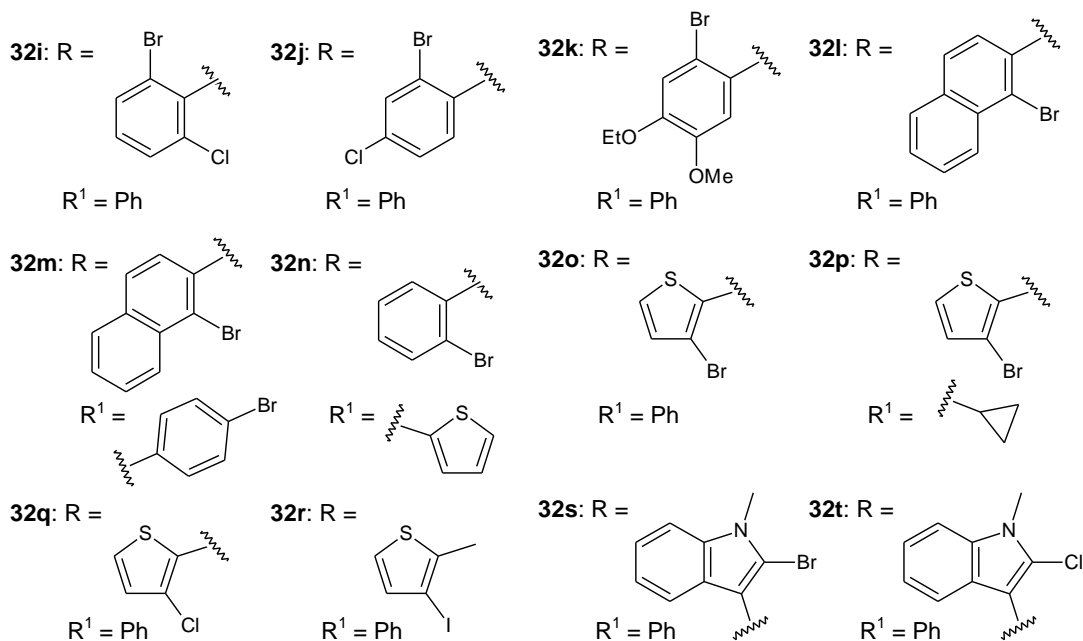
$^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  20,0; 30,0; 34,4; 51,8; 109,3; 109,6; 118,3; 119,9; 122,0; 124,0; 126,4; 135,8; 173,7 ppm.

Elementární analýza pro  $C_{13}H_{14}ClNO_2$  [251,709] vypočteno: C 62,03 %; H 5,61 %; N 5,56 %  
nalezeno: C 62,30 %; H 5,69 %; N 5,47 %.

HRMS (MALDI) pro  $C_{13}H_{14}ClNO_2$  vypočteno:  $[M]^+$  251,07076;  $[M + H]^+$  252,07858;  
 $[M + Na]^+$  274,06053 nalezeno:  $[M]^+$  251,07101;  $[M + H]^+$  252,07873;  $[M + Na]^+$  274,06073.

### 3.7 Obecný postup přípravy 1,3-diketonů 32a–t (Claisenova kondenzace)

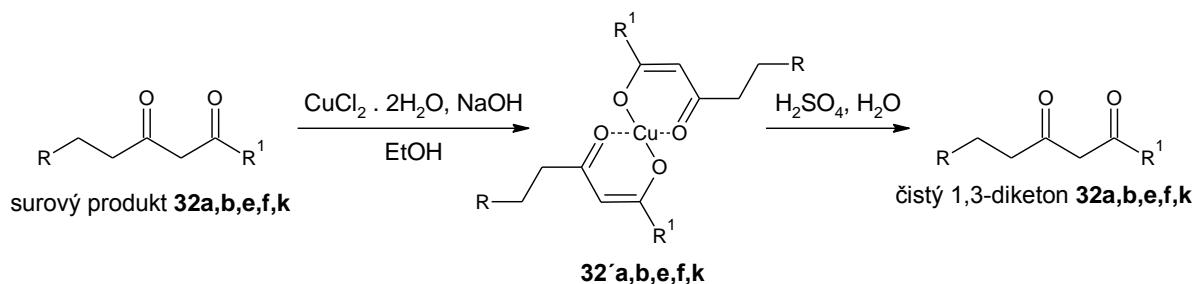




Do 250 ml trojhrdlé baňky opatřené magnetickým míchadlem, přikapávací nálevkou a chladičem byla předložena báze (*t*-BuOK/*t*-BuONa nebo *t*-AmylOK; 1,1–2 ekv.). Aparatura byla třikrát evakuována a zpětně naplněna argonem. Báze byla následně suspendována v bezvodém THF (50 ml). Při použití roztoku *t*-AmylOK v toluenu byla třikrát evakuována a zpětně naplněna argonem prázdná aparatura a roztok báze byl poté přidán injekční stříkačkou. Po homogenizaci směsi intenzivním mícháním (v případě použití pevného *t*-BuOK/ *t*-BuONa) byl během 10 min. přikapán roztok ketonu **21**, **23**, **31a–e** (21,5 mmol) v bezvodém THF (20 ml). Suspenze byla 30 min. míchána za laboratorní teploty. Poté byl během dalších 15 min, přikapán roztok příslušného esteru **28a–k**, **30a,b** (21,5 mmol) v bezvodém THF (20 ml). Reakční směs byla ponechána 1–4 noci za míchání v atmosféře argonu, postupně ztmavla. K reakční směsi byl přidán nasycený vodný roztok NH<sub>4</sub>Cl (50–90 ml; množství záleželo na množství použité báze). Organická fáze byla oddělena a vodná byla extrahována EtOAc (3 × 50 ml). Organické fáze byly spojeny a promyty nasyceným roztokem NaHCO<sub>3</sub> (2 × 50 ml) a solankou (1 × 50 ml). Organická fáze byla vysušena Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a zahuštěna na vakuové odparce. Čisté 1,3-diketony **32a–t** byly izolovány chromatograficky (silikagel; DCM) nebo přes komplex diketonátu měďnatého **32'**.

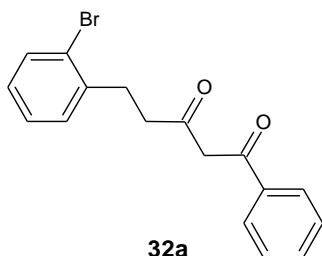
#### **Purifikace 1,3-diketonů 32a,b,e,f,k přes Cu<sup>2+</sup> komplexy 32'a,b,e,f,k**

Postup byl převzat z lit.<sup>192</sup>



Odparek po extrakci byl rozpuštěn v EtOH (3,6 ml/9 mmol výchozího methylesteru **28a,b,e**). K roztoku byl přidán roztok  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (0,77 g; 4,5 mmol) v EtOH (7,7 ml) a nakonec roztok NaOH (0,36 g; 9 mmol) ve vodě (2 ml). Ze zeleného roztoku se vyloučila zelenošedá sraženina diketonátu měďnatého **32'a,b,e,f,k** a suspenze byla ponechána za míchání dalších 30 min. Na konci reakce bylo pH cca 6–7. Sraženina byla zfiltrována, třikrát důkladně promyta EtOH a vysušena na vzduchu. Takto připravený zelenošedý prášek **32'a,b,e,f,k** byl převeden do Erlenmeyerovy baňky s magnetickým míchadlem a byla přidána zřed.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (1:9) (7 ml). Pro zlepšení homogenity směsi byl přidán DCM (5 ml). Dvoufázová reakční směs byla míchána 1,5 h při teplotě 60 °C bez zpětného chladiče. Po vychladnutí na laboratorní teplotu byla směs extrahována DCM (3 × 20 ml). Organická vrstva byla vysušena  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a odpařena za vzniku příslušných 1,3-diketonů **32a,b,e,f,k**.

### 3.7.1 5-(2-Bromfenyl)-1-fenylpentan-1,3-dion (**32a**)



1,2 ekv. *t*-BuONa, 1 noc lab. T (směs zčervenala).

Čištění přes  $\text{Cu}^{2+}$  komplex **32'a**.

Výtěžek: 1,76 g (52 %); červený olej.

Směs enol a ketoformy přibližně 9:1.

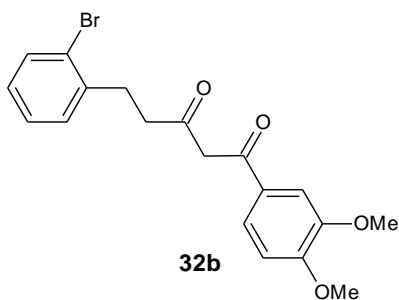
Enolforma:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,75–2,78 (m, 2H); 3,11–3,15 (m, 2H); 6,15 (s, 1H); 7,06–7,10 (m, 1H); 7,21–7,28 (m, 2H); 7,42–7,47 (m, 2H); 7,50–7,52 (m, 1H); 7,53–7,56 (m, 1H); 7,84–7,87 (m, 2H); 16,10 (s, 1H) ppm.

Ketoforma:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,92–2,96 (m, 2H); 3,01–3,06 (m, 2H); 4,10 (s, 2H); 7,57–7,61 (m, 1H); 7,90–7,92 (m, 2H) ppm. Ostatní signály jsou překryty signály majoritní enolformy.

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 32,3; 39,4; 96,5; 124,5; 127,2; 127,8; 128,3; 128,8; 130,7; 132,5; 133,1; 134,9; 140,1; 183,0; 195,9 ppm. Pouze signály majoritní enolformy.

Elementární analýza pro  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{BrO}_2$  [331,204] vypočteno: C 61,65 %; H 4,56 % nalezeno: C 61,77 %; H 4,51 %.

### 3.7.2 5-(2-Bromfenyl)-1-(3,4-dimethoxyfenyl)pentan-1,3-dion (32b)



1,2 ekv. *t*-BuONa, 1 noc lab. T (směs zčervenala).

Výtěžek: 2,75 g (57 %); žlutá pevná látka s b. t. 81–85 °C.

Čištění přes Cu<sup>2+</sup> komplex **32'b**.

Směs enol a ketoformy přibližně 12:1.

Enolforma: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,72–2,75 (m, 2H); 3,11–3,15 (m, 2H); 3,94 (s, 3H); 3,95 (s, 3H); 6,09 (s, 1H);

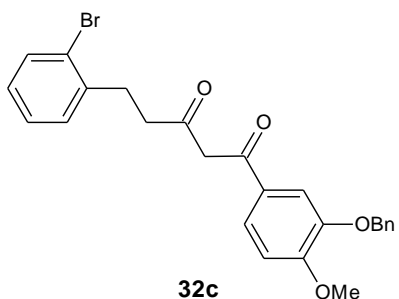
6,89 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 7,06–7,10 (m, 1H); 7,17–7,29 (m, 2H); 7,44 (d, *J* = 2,0 Hz; 1H); 7,47 (dd, *J* = 8,4 Hz; 2,0 Hz, 1H); 7,55 (dd, *J* = 8,0 Hz; 1,1 Hz; 2H); 16,28 (brs, 1H) ppm.

Ketoforma: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,91–2,95 (m, 2H); 3,00–3,05 (m, 2H); 3,93 (s, 3H); 3,95 (s, 3H); 4,06 (s, 2H); 6,88 (d, *J* = 8,4 Hz; 1H), 7,50 – 7,53 (m, 2 H) ppm. Ostatní signály jsou překryty signály majoritní enolformy.

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 32,5; 38,7; 56,19; 56,24; 95,7; 109,7; 110,6; 121,4; 124,5; 127,8; 128,0; 128,3; 130,7; 133,1; 140,1; 149,2; 153,0; 184,7; 192,7 ppm. Pouze signály majoritní enolformy.

Elementární analýza pro C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>BrO<sub>4</sub> [391,256] vypočteno: C 58,33 %; H 4,89 % nalezeno: C 58,45 %; H 4,90 %.

### 3.7.3 1-(3-Benzoyloxy-4-methoxyfenyl)-5-(2-bromfenyl)pentan-1,3-dion (32c)



1,5 ekv. *t*-BuOK, 2 noci lab. T (z původně hnědého roztoku vznikla oranžová suspenze). Po přidavku EtOH k odparku po extrakci došlo v ultrazvukové lázni k vyloučení většiny produktu **32c** (2,85 g), který byl odfiltrován. Filtrát byl po odpaření podroben sloupcové chromatografii (silikagel; DCM), čímž byl získán další podíl produktu **32c** (0,43 g).

Výtěžek: 3,28 g (83 %); světle béžová pevná látka s b. t. 95–96,5 °C.

Směs enol a ketoformy přibližně 5:1.

Enolforma: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,69–2,73 (m, 2H); 3,09–3,13 (m, 2H); 3,94 (s, 3H); 5,19 (s, 2H); 6,02 (s, 1H); 6,88–6,92 (m, 1H); 7,06–7,10 (m, 1H); 7,23–7,25 (m, 1H); 7,31–7,41 (m, 4H); 7,45–7,50 (m, 4H); 7,54–7,56 (m, 1H); 16,23 (brs, 1H) ppm.

Ketoforma: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,89–2,92 (m, 2H); 3,00–3,03 (m, 2H); 3,95 (s, 3H); 4,01 (s, 2H); 5,17 (s, 2H); 7,03–7,05 (m, 1H); 7,17–7,22 (m, 2H); 7,27–7,28 (m, 1H); 7,51–7,54 (m, 2H) ppm. Ostatní signály jsou překryty signály majoritní enolformy.

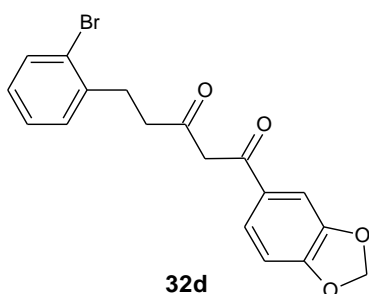
<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 29,9; 30,2; 32,6; 38,7; 56,3; 71,3; 95,7; 111,1; 112,4; 121,8; 124,5; 127,7; 127,8; 128,3; 128,8; 130,8; 133,1; 136,8; 140,2; 148,3; 153,6; 184,5; 192,8 ppm.

Pouze signály majoritní enolformy.

Elementární analýza pro C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>BrO<sub>4</sub> [467,352] vypočteno: C 64,25 %; H 4,96 %; Br 17,10 %  
nalezeno: C 64,50 %; H 4,98 %; Br 17,08 %.

HRMS (MALDI) pro C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>BrO<sub>4</sub> vypočteno: [M + H]<sup>+</sup> 467,08525; [M + Na]<sup>+</sup> 489,06719;  
[M + K]<sup>+</sup> 505,04113; [M – Bn + 2H]<sup>+</sup> 377,03830; [M – Bn + H + Na]<sup>+</sup> 399,02024 nalezeno:  
[M + H]<sup>+</sup> 467,08540; [M + Na]<sup>+</sup> 489,06732; [M + K]<sup>+</sup> 505,04124; [M – Bn + 2H]<sup>+</sup> 377,03840;  
[M – Bn + H + Na]<sup>+</sup> 399,02040.

### 3.7.4 1-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-5-(2-bromfenyl)pentan-1,3-dion (32d)



**Metoda A:** 1,2 ekv. *t*-BuONa, 1 noc lab. T.

Sloupcová chromatografie (silikagel; DCM). Produkt **32d**  
vysrážen cyklohexanem.

Výtěžek: 1,7 g (50 %); růžová pevná látka s b. t. 68–71 °C.

**Metoda B:** 2 ekv. *t*-BuOK, 1 noc lab. T (směs zčervenala).

Sloupcová chromatografie (silikagel; DCM). Produkt **32d**

vysrážen cyklohexanem.

Výtěžek: 0,82 g (53 %); růžová pevná látka s b. t. 68–71 °C.

Směs enol a ketoformy přibližně 7:1.

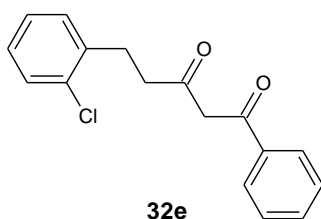
Enolforma: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,70–2,74 (m, 2H); 3,09–3,13 (m, 2H); 6,03 (s, 1H);  
6,04 (s, 2H); 6,84 (d, *J* = 8,2 Hz; 1H); 7,21–7,28 (m, 2H); 7,34 (d, *J* = 1,8 Hz; 1H); 7,44–7,47  
(m, 1H); 7,53–7,56 (m, 2H); 16,21 (brs, 1H) ppm.

Ketoforma: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,90–2,95 (m, 2H); 3,00–3,04 (m, 2H); 4,01 (s, 2H);  
6,05 (s, 2H); 6,84 (d, *J* = 8,2 Hz; 1H); 7,39 (d, *J* = 1,8 Hz; 1H); 7,48–7,51 (m, 2H) ppm. Ostatní  
signály jsou překryty signály majoritní enolformy.

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 32,5; 38,8; 95,8; 102,0; 107,3; 108,4; 123,0; 124,5; 127,8;  
128,3; 129,5; 130,7; 133,1; 140,1; 148,3; 151,5; 184,0; 193,3. Pouze signály majoritní  
enolformy.

Elementární analýza pro C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>BrO<sub>4</sub> [375,213] vypočteno: C 57,62 %; H 4,03 %; nalezeno:  
C 57,43 %; H 3,95 %.

### 3.7.5 5-(2-Chlorfenyl)-1-fenylpentan-1,3-dion (32e)



**Metoda A:** 2 ekv. *t*-BuOK, 2 noci lab. T (původně béžová  
suspenze se změnila na tmavě oranžovou).

Sloupcová chromatografie (silikagel; DCM).

Výtěžek: 2,72 g (44 %); oranžovo-červená olejovitá kapalina.

**Metoda B:** 1,1 ekv. *t*-AmylOK, 4 noci lab. T; místo NH<sub>4</sub>Cl použita

zřed. HCl (1:1). Čištění přes Cu<sup>2+</sup> komplex **32'e**.

Výtěžek: 5,37 g (75 %); oranžovo-červená olejovitá kapalina.

Směs enol a ketoformy přibližně 10:1.

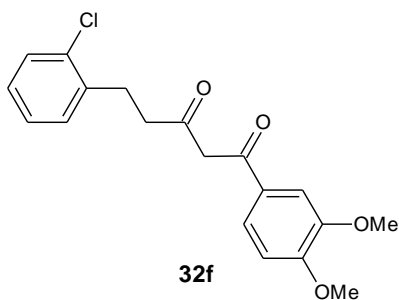
Enolforma: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,75–2,78 (m, 2H); 3,11–3,14 (m, 2H); 6,15 (s, 1H); 7,15–7,20 (m, 2H); 7,26–7,28 (m, 1H); 7,35–7,37 (m, 1H); 7,43–7,46 (m, 2H); 7,50–7,53 (m, 1H); 7,85–7,86 (m, 2H); 16,10 (brs, 1H) ppm.

Ketoforma: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,93–2,96 (m, 2H); 3,02–3,05 (m, 2H); 4,10 (s, 2H); 7,12–7,14 (m, 1H); 7,22–7,24 (m, 1H); 7,30–7,34 (m, 2H); 7,55–7,61 (m, 2H); 7,90–7,92 (m, 2H); 7,99–8,00 (m, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 29,8; 39,2; 96,5; 127,16; 127,17; 128,0; 128,8; 129,8; 130,7; 132,5; 134,1; 134,9; 138,4; 183,1; 196,0 ppm. Pouze signály enolformy.

Elementární analýza pro C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>ClO<sub>2</sub> [286,753] vypočteno: C 71,20 % H 5,27 % nalezeno: C 71,40 %; H 5,32 %.

### 3.7.6 5-(2-Chlorfenyl)-1-(3,4-dimethoxyfenyl)pentan-1,3-dion (**32f**)



**Metoda A:** 2 ekv. *t*-BuOK, 4 noci lab. T (směs získala tmavě oranžovou barvu). Čištění přes Cu<sup>2+</sup> komplex **32'f**.

Výtěžek: 1,76 g (40 %); světle hnědý olej.

**Metoda B:** 1,1 ekv. *t*-AmylOK, 2 noci lab. T (směs získala tmavě oranžovou barvu). Čištění přes Cu<sup>2+</sup> komplex **32'f**.

Výtěžek: 0,87 g (36 %); světle hnědý olej.

Směs enol a ketoformy přibližně 5:1.

Enolforma: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,72–2,75 (m, 2H); 3,11–3,14 (m, 2H); 3,94 (s, 3H); 3,95 (s, 3H); 6,09 (s, 1H); 6,89 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 7,16–7,21 (m, 2H); 7,26–7,28 (m, 1H); 7,35–7,37 (m, 1H); 7,45 (d, *J* = 2,0 Hz; 1H); 7,46–7,48 (m, 1H); 16,29 (brs, 1H) ppm.

Ketoforma: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,92–2,95 (m, 2H); 3,01–3,04 (m, 2H); 3,93 (s, 3H); 3,95 (s, 3H); 4,06 (s, 2H); 7,11–7,15 (m, 3H); 7,21–7,23 (m, 1H); 7,30–7,33 (m, 1H); 7,50–7,53 (m, 2H) ppm.

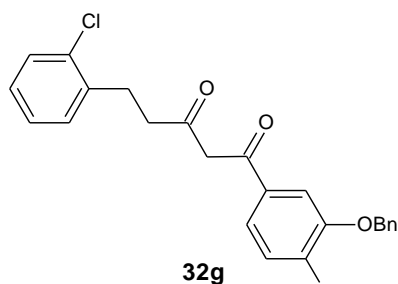
<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 30,0; 38,5; 56,2; 56,3; 95,7; 109,7; 110,5; 121,4; 127,1; 127,97; 128,00; 129,7; 130,7; 134,1; 138,4; 149,1; 152,9; 184,7; 192,7 ppm. Pouze signály majoritní enolformy.

Elementární analýza pro C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>ClO<sub>4</sub> [346,805] vypočteno: C 65,80 %; H 5,52 %; nalezeno: C 65,95 %; H 5,54 %.

HRMS (MALDI) pro C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>ClO<sub>4</sub> vypočteno: [M + H]<sup>+</sup> 347,10446; [M + Na]<sup>+</sup> 369,08641; [M + K]<sup>+</sup> 385,06035; nalezeno: [M + H]<sup>+</sup> 347,10481; [M + Na]<sup>+</sup> 369,08681; [M + K]<sup>+</sup>

385,06078.

### 3.7.7 1-(3-Benzoyloxy-4-methoxyfenyl)-5-(2-chlorfenyl)pentan-1,3-dion (32g)



2 ekv. *t*-BuOK, 2 noci lab. T (původně hnědá suspenze zčervenala). Sloupcová chromatografie (silikagel; DCM).

Výtěžek: 0,94 g (38 %); bílá pevná látka s b. t. 102–103 °C.

Směs enol a ketoformy přibližně 5:1.

Enolforma: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,69–2,73 (m, 2H); 3,09–3,13 (m, 2H); 3,93 (s, 3H); 5,19 (s, 2H); 6,01 (s, 1H);

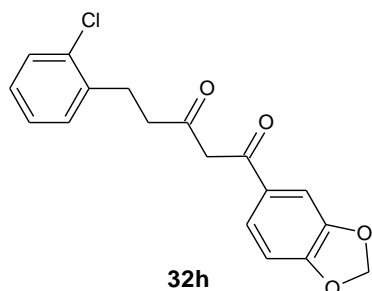
6,89–6,92 (m, 1H); 7,14–7,19 (m, 2H); 7,25–7,27 (m, 1H); 7,31–7,38 (m, 4H); 7,45–7,50 (m, 4H); 16,23 (brs, 1H) ppm.

Ketoforma: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,88–2,92 (m, 2H); 2,99–3,03 (m, 2H); 3,94 (s, 3H); 4,00 (s, 2H); 5,17 (s, 2H); 7,12–7,14 (m, 1H); 7,20–7,31 (m, 2H); 7,30 (m, 1H); 7,40 (m, 3H); 7,51–7,54 (m, 3H) ppm. Ostatní signály jsou překryty signály majoritní enolformy.

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 29,8; 38,3; 56,1; 71,1; 95,4; 110,9; 112,2; 121,6; 126,9; 127,5; 127,8; 128,1; 128,6; 129,5; 130,5; 133,9; 136,6; 138,2; 148,1; 153,4; 184,3. 192,6 ppm. Pouze signály majoritní enolformy.

Elementární analýza pro C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>ClO<sub>4</sub> [422,901] vypočteno: C 71,00 %; H 5,48 %; Cl 8,38 % nalezeno: C 71,24 %; H 5,52 %; Cl 8,32 %.

### 3.7.8 1-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-5-(2-chlorfenyl)pentan-1,3-dion (32h)



1,1 ekv. *t*-AmylOK, 2 noci lab. T (z původně hnědého roztoku se vyloučila červeno-hnědá sraženina). Sloupcová chromatografie (silikagel; DCM).

Výtěžek: 1,5 g (65 %); červená pevná látka s b. t. 77–78 °C.

Směs enol a ketoformy přibližně 6:1

Enolforma: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,69–2,73 (m, 2H);

3,08–3,12 (m, 2H); 6,03 (s, 1H); 6,02 (s, 2H); 6,83 (d, *J* = 8,3 Hz; 1H); 7,12–7,20 (m, 2H); 7,22–7,26 (m, 1H); 7,30–7,38 (m, 2H); 7,43–7,45 (m, 1H); 16,22 (brs, 1H) ppm.

Ketoforma: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,89–2,93 (m, 2H); 3,00–3,03 (m, 2H); 4,00 (s, 2H); 6,04 (s, 2H); 7,47–7,49 (m, 1H) ppm. Ostatní signály jsou překryty signály majoritní enolformy.

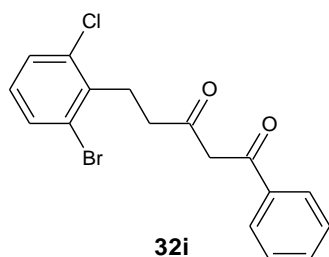
<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 29,9; 38,6; 95,7; 102,0; 107,3; 108,4; 122,9; 127,1; 128,0; 129,5; 129,7; 130,7; 134,1; 138,4; 148,3; 151,5; 184,0; 193,4. Pouze signály majoritní enolformy.

Elementární analýza pro C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>ClO<sub>4</sub> [330,762] vypočteno: C 65,36 %; H 4,57 %; Cl 10,72 % nalezeno: C 65,28 %; H 4,55 %; Cl 10,61 %.



HRMS (MALDI) pro  $C_{18}H_{15}ClO_4$  vypočteno:  $[M + H]^+$  331,07316;  $[M + Na]^+$  353,05511;  $[M + K]^+$  369,02905 nalezeno:  $[M + H]^+$  331,07348;  $[M + Na]^+$  353,05549;  $[M + K]^+$  369,02950.

### 3.7.9 5-(2-Brom-6-chlorfenyl)-1-fenylpentan-1,3-dion (32i)



1,5 ekv. *t*-BuOK, 3 noci lab. T. Sloupcová chromatografie (silikagel; DCM).

Výtěžek: 1,39 g (53 %); bílá (mírně narůžovělá) pevná látka s b. t. 47–48 °C.

Směs enol a ketoformy přibližně 20:1.

Enolforma:  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2,69–2,72 (m, 2H); 3,33–3,37 (m, 2H); 6,21 (s, 1H); 7,03 (t,  $J = 8,1$  Hz; 1H); 7,34 (dd,  $J = 7,9$  Hz; 0,9 Hz; 1H); 7,44–7,50 (m, 3H); 7,51–7,55 (m, 1H); 7,87–7,89 (m, 2H); 16,06 (brs, 1H) ppm.

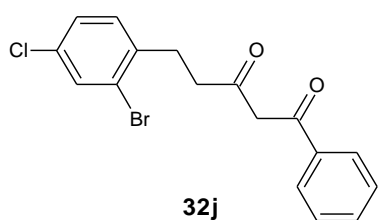
Ketoforma:  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2,85–2,88 (m, 2H); 3,24–3,27 (m, 2H); 4,15 (s, 2H); 6,99 (d,  $J = 7,9$  Hz; 1H); 7,30 (dd,  $J = 7,9$  Hz; 1,2 Hz; 2H); 7,59–7,62 (m, 2H); 7,94–7,96 (m, 2H); 7,99–8,01 (m, 1H) ppm.

$^{13}C$  NMR (126 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  30,5; 37,6; 53,9; 96,3; 125,7; 127,2; 128,76; 128,84; 129,2; 131,8; 132,5; 134,9; 135,3; 138,1; 182,9; 195,9 ppm. Pouze signály majoritní enolformy.

Elementární analýza pro  $C_{17}H_{14}BrClO_2$  [365,649] vypočteno: C 55,84 %; H 3,86 % nalezeno: C 55,66 %; H 3,96 %.

HRMS (MALDI) pro  $C_{17}H_{14}BrClO_2$  vypočteno:  $[M + H]^+$  364,99384;  $[M + Na]^+$  386,97578;  $[M + K]^+$  402,94972 nalezeno:  $[M + H]^+$  364,99431;  $[M + Na]^+$  386,97630;  $[M + K]^+$  402,95027.

### 3.7.10 5-(2-Brom-4-chlorfenyl)-1-fenylpentan-1,3-dion (32j)



1,2 ekv. *t*-BuOK, 1 noc lab. T.

Sloupcová chromatografie (silikagel; DCM).

Výtěžek: 1,32 g (21 %); oranžová olejovitá látka.

Směs enol a ketoformy přibližně 13:1.

Enolforma:  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2,73–2,76 (m, 2H); 3,08–3,11 (m, 2H); 6,14 (s, 1H); 7,19–7,23 (m, 2H); 7,44–7,47 (m, 2H); 7,51–7,55 (m, 1H); 7,56 (d,  $J = 1,8$  Hz; 1H); 7,85–7,87 (m, 2H); 16,07 (brs, 1H) ppm.

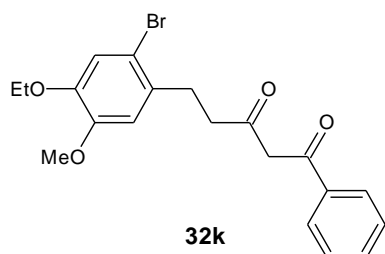
Ketoforma:  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2,91–2,94 (m, 2H); 2,99–3,02 (m, 2H); 4,10 (s, 2H); 7,17 (d,  $J = 1,2$  Hz; 2H); 7,59–7,60 (m, 2H); 7,68 (d,  $J = 1,8$  Hz; 1H); 7,90 (d,  $J = 8,5$  Hz; 1,2 Hz; 2H); 7,99–8,00 (m, 1H) ppm.

$^{13}C$  NMR (126 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  31,6; 39,2; 96,6; 124,7; 127,2; 128,0; 128,9; 129,0; 131,5; 132,6; 133,0; 134,7; 138,7; 183,0; 195,6 ppm. Pouze signály majoritní enolformy.

Elementární analýza pro C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>BrClO<sub>2</sub> [365,649] vypočteno: C 55,84 %; H 3,86 % nalezeno: C 55,78 %; H 3,82 %.

HRMS (MALDI) pro C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>BrClO<sub>2</sub> vypočteno: [M + H]<sup>+</sup> 364,99384; [M + Na]<sup>+</sup> 386,97578; [M + K]<sup>+</sup> 402,94972 nalezeno: [M + H]<sup>+</sup> 364,99353; [M + Na]<sup>+</sup> 386,97551; [M + K]<sup>+</sup> 402,94946.

### 3.7.11 5-(2-Brom-4-ethoxy-5-methoxyfenyl)-1-fenylpentan-1,3-dion (32k)



32k

1,5 ekv. *t*-BuOK, 2 noci lab. T. Čištění přes Cu<sup>2+</sup> komplex 32k, poté sloupcová chromatografie (silikagel; DCM:EtOAc, 10:1).

Výtěžek: 1,47 g (24 %); narůžovělá krystalická látka s b. t. 82–85 °C.

Směs enol a ketoformy přibližně 9:1.

Enolforma: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,45 (t, *J* = 7,0 Hz; 3H); 2,72–2,75 (m, 2H); 3,03–3,07 (m, 2H); 3,82 (s, 3H); 4,04 (q, *J* = 7 Hz; 2H); 6,15 (s, 1H); 6,77 (s, 1H); 7,01 (s, 1H); 7,43–7,46 (m, 2H); 7,51–7,54 (m, 1H); 7,85–7,86 (m, 2H); 16,16 (brs, 1H) ppm.

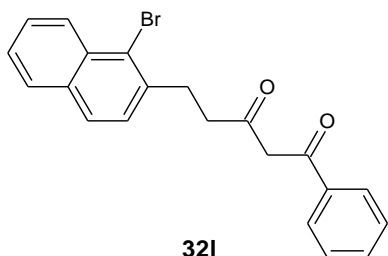
Ketoforma: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,26 (t, *J* = 7,3 Hz; 3H); 2,92–2,96 (m, 4H); 3,81 (s, 3H); 4,12 (q, *J* = 7,1 Hz; 2H); 6,74 (s, 1H); 6,97 (s, 1H); 7,58–7,61 (m, 1H); 7,89–7,91 (m, 2H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14,9; 32,1; 39,7; 56,2; 64,8; 96,6; 113,4; 114,0; 116,9; 127,2; 128,8; 131,9; 132,5; 134,8; 147,6; 148,7; 183,2; 196,0 ppm. Pouze signály majoritní enolformy.

Elementární analýza pro C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>BrO<sub>4</sub> [405,282] vypočteno: C 59,27 %; H 5,22 % nalezeno: C 59,36 %; H 5,22 %.

HRMS (MALDI) pro C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>BrO<sub>4</sub> vypočteno: [M + H]<sup>+</sup> 405,06959; [M + Na]<sup>+</sup> 427,05154; [M + K]<sup>+</sup> 443,02547 nalezeno: [M + H]<sup>+</sup> 405,06827; [M + Na]<sup>+</sup> 427,05237; [M + K]<sup>+</sup> 443,02632.

### 3.7.12 5-(1-Bromnaftalen-2-yl)-1-fenylpentan-1,3-dion (32l)



32l

**Metoda A:** 1,5 ekv. *t*-BuOK, 3 noci lab. T.

Sloupcová chromatografie (silikagel; DCM).

Výtěžek: 1,57 g (48 %); červená olejovitá kapalina.

**Metoda B:** 1,5 ekv. *t*-AmyLOK, 4 noci lab. T.

Sloupcová chromatografie (silikagel; DCM).

Výtěžek: 12,20 g (78 %); červená olejovitá kapalina.

Směs enol a ketoformy přibližně 10:1.

Enolforma: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,84 (brt, *J* = 7,9 Hz; 2H); 3,37 (brt, *J* = 7,9 Hz; 2H);

6,15 (s, 1H); 7,38–7,44 (m, 3H); 7,47–7,53 (m, 2H); 7,57–7,61 (m, 1H); 7,74 (d,  $J = 8,5$  Hz; 1H); 7,79 (d,  $J = 8,0$  Hz; 1H); 7,83–7,85 (m, 2 H); 8,32 (d,  $J = 8,5$  Hz; 1H); 16,13 (brs, 1H) ppm.

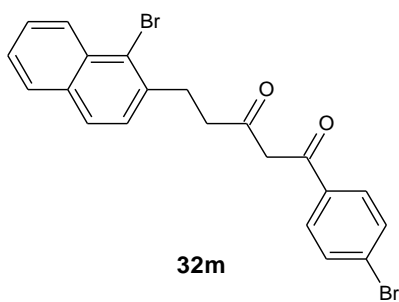
Ketoforma:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,02 (brt,  $J = 8,0$  Hz; 2H); 3,28 (brt,  $J = 8,0$  Hz; 2H); 4,10 (s, 2H) ppm. Zbylé signály nebylo možné jednoznačně určit.

$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  27,1; 33,5; 39,6; 96,5; 112,2; 124,0; 126,3; 127,2; 127,4; 127,6; 128,0; 128,2; 128,8; 132,5; 132,7; 133,5; 134,9; 138,3; 183,1; 195,8 ppm.

Elementární analýza pro  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{BrO}_2$  [381,262] vypočteno: C 66,16 %; H 4,49 % nalezeno: C 66,28 %; H 4,58 %.

HRMS (MALDI) pro  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{BrO}_2$  vypočteno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  381,04846;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  403,03041;  $[\text{M} + \text{K}]^+$  419,00434 nalezeno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  381,04917;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  403,03119;  $[\text{M} + \text{K}]^+$  419,00516.

### 3.7.13 1-(4-Bromfenyl)-5-(1-bromnaftalen-2-yl)pentan-1,3-dion (32m)



1,5 ekv. *t*-BuOK, 3 noci lab. T.

Sloupcová chromatografie (silikagel; DCM).

Výtěžek: 1,02 g (43 %); červeno-růžová pevná látka s b. t. 94–98 °C.

Směs enol a ketoformy přibližně 22:1.

Enolforma:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,79–2,82 (m, 2H); 3,31–3,55 (m, 2H); 6,06 (s, 1H); 7,33 (d,  $J = 7,8$  Hz; 1H); 7,45–7,50 (m, 3H); 7,53–7,57 (m, 1H); 7,63 (d,  $J = 7,5$  Hz; 2H); 7,69 (d,  $J = 8,0$  Hz; 1H); 7,75 (d,  $J = 7,8$  Hz; 1H); 8,28 (d,  $J = 8,0$  Hz; 1H); 16,07 (brs, 1H) ppm.

Ketoforma:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,96–2,99 (m, 2H); 5,25 (s, 2H) ppm. Ostatní signály jsou překryty signály majoritní enolformy.

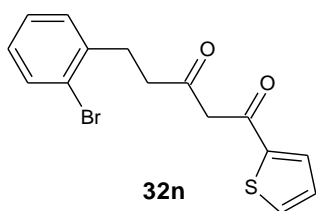
$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  33,4; 39,5; 96,4; 124,0; 126,3; 127,2; 127,3; 127,6; 128,0; 128,1; 128,2; 128,6; 132,0; 132,6; 133,5; 133,7; 138,2; 181,8; 195,9. Pouze signály majoritní enolformy.

Elementární analýza pro  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{Br}_2\text{O}_2$  [460,159] vypočteno: C 54,81 %; H 3,50 % nalezeno: C 54,52 %; H 3,45 %.

HRMS (MALDI) pro  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{Br}_2\text{O}_2$  vypočteno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  458,95952;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  480,94146;  $[\text{M} + \text{K}]^+$  496,91540 nalezeno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  458,96001;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  480,94201;  $[\text{M} + \text{K}]^+$  496,91590.

### 3.7.14 5-(2-Bromfenyl)-1-(thiofen-2-yl)pentan-1,3-dion (32n)

1,5 ekv. *t*-BuOK, 3 noci lab. T. Sloupcová chromatografie (silikagel; DCM).



Výtěžek: 2,38 g (50 %); béžová pevná látka s b. t. 38–41 °C.

Směs enol a ketoformy přibližně 9:1.

Enolforma:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,67–2,71 (m, 2H); 3,09–3,13 (m, 2H); 5,99 (s, 1H); 7,07–7,13 (m, 2H); 7,23–7,25 (m,

2H); 7,55 (dd,  $J = 7,9$  Hz; 0,9 Hz; 1H); 7,59 (dd,  $J = 4,9$  Hz; 1,1 Hz; 1H); 7,66 (dd,  $J = 3,8$  Hz; 1,0 Hz; 1H); 15,68 (brs, 1H) ppm.

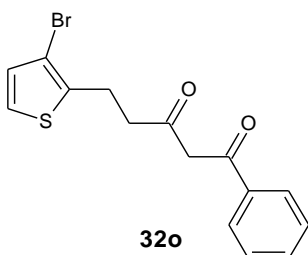
Ketoforma:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,94–2,97 (m, 2H); 3,01–3,05 (m, 2H); 4,02 (s, 2H); 7,06 (d,  $J = 2,5$  Hz; 1H); 7,20–7,22 (m, 3H); 7,27 (d,  $J = 2,3$  Hz; 1H); 7,49–7,51 (m, 1H); 7,69 (d,  $J = 4,5$  Hz; 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  30,2; 32,7; 37,6; 96,3; 124,5; 127,8; 128,3; 128,4; 130,5; 130,7; 132,7; 133,1; 139,9; 141,7; 189,3 ppm. Pouze signály majoritní enolformy.

Elementární analýza pro  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{BrO}_2\text{S}$  [337,232] vypočteno: C 53,42 %; H 3,89 % nalezeno: C 53,64 %; H 3,91 %.

HRMS (MALDI) pro  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{BrO}_2\text{S}$  vypočteno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  336,98923;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  358,97118;  $[\text{M} + \text{K}]^+$  374,94511 nalezeno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  336,98977;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  358,97173;  $[\text{M} + \text{K}]^+$  374,94570.

### 3.7.15 5-(3-Bromthiofen-2-yl)-1-fenylpentan-1,3-dion (32o)



1,5 ekv. *t*-BuOK, 3 noci lab. T.

Sloupcová chromatografie (silikagel; DCM).

Výtěžek: 1,0 g (67 %); tmavě červená olejovitá kapalina.

Směs enol a ketoformy přibližně 13:1.

Enolforma:  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,76–2,79 (m, 2H); 3,15–3,18 (m, 2H); 6,15 (s, 1H); 6,90 (d,  $J = 4,6$  Hz; 1H); 7,10 (d,  $J = 4,6$  Hz; 1H); 7,41–7,43 (m, 2H); 7,48–7,51 (m, 1H); 7,85 (d,  $J = 7,3$  Hz; 2H); 16,07 (brs, 1H) ppm.

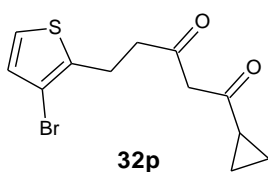
Ketoforma:  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,93–2,95 (m, 2H); 3,06–3,09 (m, 2H); 4,08 (s, 2H); 6,86–6,87 (m, 1H); 7,05–7,08 (m, 1H); 7,55–7,58 (t,  $J = 6,9$  Hz; 2H); 7,90 (d,  $J = 7,3$  Hz; 2H); 7,98 (d,  $J = 7,0$  Hz; 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  24,9; 39,8; 96,5; 109,4; 123,8; 127,1; 128,7; 130,1; 132,5; 134,6; 137,4; 182,6; 195,2 ppm. Pouze signály majoritní enolformy.

Elementární analýza pro  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{BrO}_2\text{S}$  [337,232] vypočteno: C 53,42 %; H 3,89 %; S 9,51 % nalezeno: C 53,32 %; H 3,76 %; S 9,46 %.

HRMS (MALDI) pro  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{BrO}_2\text{S}$  vypočteno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  336,98923;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  358,97118;  $[\text{M} + \text{K}]^+$  374,94511 nalezeno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  336,98966;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  358,97164;  $[\text{M} + \text{K}]^+$  374,94565.

### 3.7.16 5-(3-Bromothiopen-2-yl)-1-cyklopropylpentan-1,3-dion (32p)



1,5 ekv. *t*-BuOK, 3 noci lab. T.

Sloupcová chromatografie (silikagel; DCM).

Výtěžek: 2,70 g (48 %); červená olejovitá kapalina.

Směs enol a ketofomy přibližně 3:1.

Enolforma:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,90–0,96 (m, 2H); 1,08–1,13 (m, 2H); 1,60–1,66 (m, 1H); 2,58–2,62 (m, 2H); 3,09–3,12 (m, 2H); 5,61 (s, 1H); 6,92 (d,  $J = 5,5$  Hz; 1H); 7,13 (d,  $J = 5,3$  Hz; 1H); 15,63 (brs, 1H) ppm.

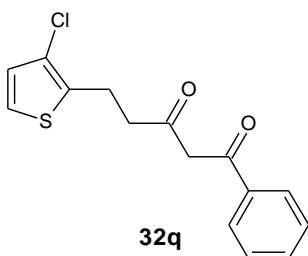
Ketoforma:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,95–0,98 (m, 2H); 1,08–1,11 (m, 2H); 1,97–2,01 (m, 1H); 2,88–2,91 (m, 2H); 3,06–3,10 (m, 2H); 3,70 (s, 2H); 6,90 (d,  $J = 5,5$  Hz; 1H); 7,11 (d,  $J = 5,3$  Hz; 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,5; 12,0; 18,7; 25,6; 37,6; 99,3; 123,8; 130,2; 137,5; 186,3; 198,7 ppm. Pouze signály majoritní enolformy.

Elementární analýza pro  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrO}_2\text{S}$  [301,199] vypočteno: C 47,85 %; H 4,35 %; S 10,65 % nalezeno: C 48,12 %; H 4,26 %; S 10,52 %.

HRMS (MALDI) pro  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrO}_2\text{S}$  vypočteno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  300,98923;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  322,97118;  $[\text{M} + \text{K}]^+$  338,94511 nalezeno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  300,98957;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  322,97155;  $[\text{M} + \text{K}]^+$  338,94552.

### 3.7.17 5-(3-Chlorthiopen-2-yl)-1-fenylpentan-1,3-dion (32q)



1,5 ekv. *t*-BuOK, 4 noci lab. T (původně zelená suspenze získala tmavě červené zbarvení).

Sloupcová chromatografie (silikagel; DCM).

Výtěžek: 4 g (70 %); bílá (narůžovělá) pevná látka s b. t. 34–36 °C.

Směs enol a ketofomy přibližně 11:1.

Enolforma:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,76–2,80 (m, 2H); 3,16–3,20 (m, 2H); 6,15 (s, 1H); 6,86 (d,  $J = 5,3$  Hz; 1H); 7,09 (d,  $J = 5,3$  Hz; 1H); 7,41–7,45 (m, 2H); 7,48–7,53 (m, 1H); 7,86 (d,  $J = 7,5$  Hz; 2H); 16,03 (brs, 1H) ppm.

Ketoforma:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,93–2,96 (m, 2H); 3,07–3,11 (m, 2H); 4,09 (s, 2H); 6,83 (d,  $J = 5,3$  Hz; 1H); 7,07 (d,  $J = 5,5$  Hz; 1H); 7,55–7,60 (m, 2H); 7,91 (d,  $J = 7,5$  Hz; 2H); 7,98 (d,  $J = 7,3$  Hz; 1H) ppm.

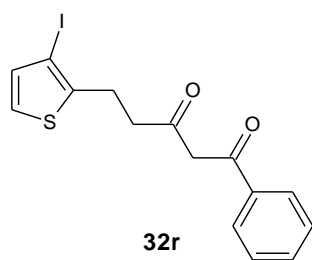
$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  23,6; 39,8; 96,5; 122,8; 122,9; 127,2; 127,8; 128,8; 132,5; 134,8; 135,5; 182,9; 195,2 ppm. Pouze signály majoritní enolformy.

Elementární analýza pro  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClO}_2\text{S}$  [292,781] vypočteno: C 61,53 %; H 4,48 %; S 10,95 % nalezeno: C 61,79 %; H 4,45 %; S 10,90 %.

HRMS (MALDI) pro  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClO}_2\text{S}$  vypočteno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  293,03975;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  315,02170;

$[M + K]^+$  330,99564 nalezeno:  $[M + H]^+$  293,04003;  $[M + Na]^+$  315,02202;  $[M + K]^+$  330,99602.

### 3.7.18 1-Fenyl-5-(3-jodthiofen-2-yl)pentan-1,3-dion (32r)



1,5 ekv. *t*-BuOK, 3 noci lab. T.

Sloupcová chromatografie (silikagel; DCM).

Výtěžek: 3,23 g (62 %); bílá (mírně do oranžova) pevná látka s b. t. 40–42 °C.

Směs enol a ketoformy přibližně 13:1.

Enolforma:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,76–2,79 (m, 2H); 3,15–3,19 (m, 2H); 6,16 (s, 1H); 6,97 (d,  $J = 5,3$  Hz; 1H); 7,12 (d,  $J = 5,3$  Hz; 1H); 7,41–7,45 (m, 2H); 7,47–7,52 (m, 1H); 7,84–7,86 (m, 2H); 16,05 (brs, 1H) ppm.

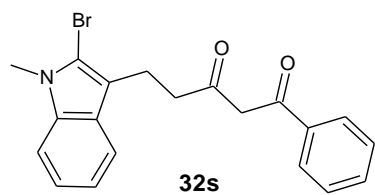
Ketoforma:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,93–2,96 (m, 2H); 3,06–3,10 (m, 2H); 4,09 (s, 2H); 6,94 (d,  $J = 5,3$  Hz; 1H); 7,08–7,10 (m, 1H); 7,54–7,59 (m, 2H); 7,89–7,91 (m, 2H); 7,97–7,99 (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  27,8; 40,1; 80,3; 96,5; 125,4; 127,2; 128,8; 132,5; 134,7; 134,9; 141,6; 182,7; 195,1 ppm. Pouze signály majoritní enolformy.

Elementární analýza pro  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{IO}_2\text{S}$  [384,232] vypočteno: C 46,89 %; H 3,41 %; S 8,35 % nalezeno: C 46,99 %; H 3,44 %; S 8,29 %.

HRMS (MALDI) pro  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{IO}_2\text{S}$  vypočteno:  $[M + H]^+$  384,97536;  $[M + Na]^+$  406,95731;  $[M + K]^+$  422,93124 nalezeno:  $[M + H]^+$  384,97617;  $[M + Na]^+$  406,95818;  $[M + K]^+$  422,93216.

### 3.7.19 5-(2-Brom-1-methyl-1*H*-indol-3-yl)-1-fenylpentan-1,3-dion (32s)



1,5 ekv. *t*-BuOK, 1 noc při 17 °C (výjimka).

Sloupcová chromatografie (silikagel; DCM).

Výtěžek: 1,26 g (46 %); červená olejovitá kapalina.

Pro účely elementární analýzy promyto pentanem (dekantace).

Směs enol a ketoformy přibližně 10:1.

Enolforma:  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,72 (brs, 2H); 3,12 (brs, 2H); 3,61 (s, 3H); 6,09 (s, 1H); 7,09 (brs, 1H); 7,17 (brs, 2H); 7,36–7,43 (m, 3H); 7,54 (brs, 1H); 7,78 (brs, 2H); 16,22 (brs, 1H) ppm.

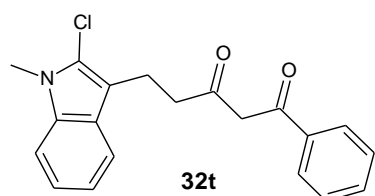
Ketoforma:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,87 (m, 2H); 3,03 (m, 2H); 3,53 (s, 3H); 3,97 (s, 2H); 7,48 (m, 3H); 7,94 (m, 4H) ppm. Ostatní signály jsou překryty signály majoritní enolformy.

$^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21,6; 31,4; 39,4; 96,4; 109,4; 113,1; 113,4; 118,1; 119,7; 121,9; 126,8; 127,0; 128,6; 132,3; 134,9; 136,8; 183,2; 195,9 ppm. Pouze signály majoritní enolformy.

Elementární analýza pro C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>BrNO<sub>2</sub> [384,266] vypočteno: C 62,51 %; H 4,72 %; N 3,65 %  
nalezeno: C 62,79 %; H 4,76 %; N 3,49 %.

HRMS (MALDI) pro C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>BrNO<sub>2</sub> vypočteno: [M – Br]<sup>+</sup> 304,13321; [M + Na]<sup>+</sup> 406,04131;  
[M + K]<sup>+</sup> 422,01524 nalezeno: [M – Br]<sup>+</sup> 304,13364; [M + Na]<sup>+</sup> 406,04208; [M + K]<sup>+</sup>  
422,01603.

### 3.7.20 5-(2-Chlor-1-methyl-1H-indol-3-yl)-1-fenylpentan-1,3-dion (32t)



2 ekv. *t*-BuOK, 2 noci při 17 °C (výjimka).

Sloupcová chromatografie (silikagel; DCM).

Výtěžek: 1,24 g (37 %); oranžovo-červená olejovitá kapalina.

Pro účely elementární analýzy promyto pentanem (dekantace).

Směs enol a ketoformy přibližně 10:1.

Enolforma: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,74–2,78 (m, 2H); 3,13–3,17 (m, 2H); 3,69 (s, 3H);  
6,13 (s, 1H); 7,11–7,15 (m, 1H); 7,20–7,26 (m, 2H); 7,40–7,44 (m, 2H); 7,48–7,52 (m, 1H);  
7,56 (d, *J* = 7,8 Hz; 1H); 7,82 (d, *J* = 7,5 Hz; 2H); 16,16 (brs, 1H) ppm.

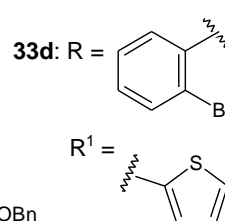
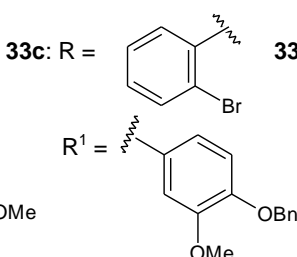
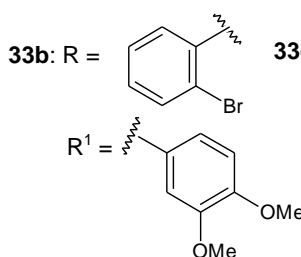
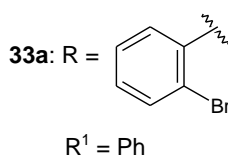
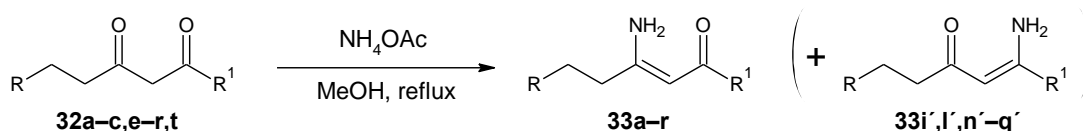
Ketoforma: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,91–2,95 (m, 2H); 3,05–3,08 (m, 2H); 3,66 (s, 3H);  
4,05 (s, 2H); 7,99 (d, *J* = 7,0 Hz; 2H) ppm. Ostatní signály jsou překryty signály majoritní  
enolformy.

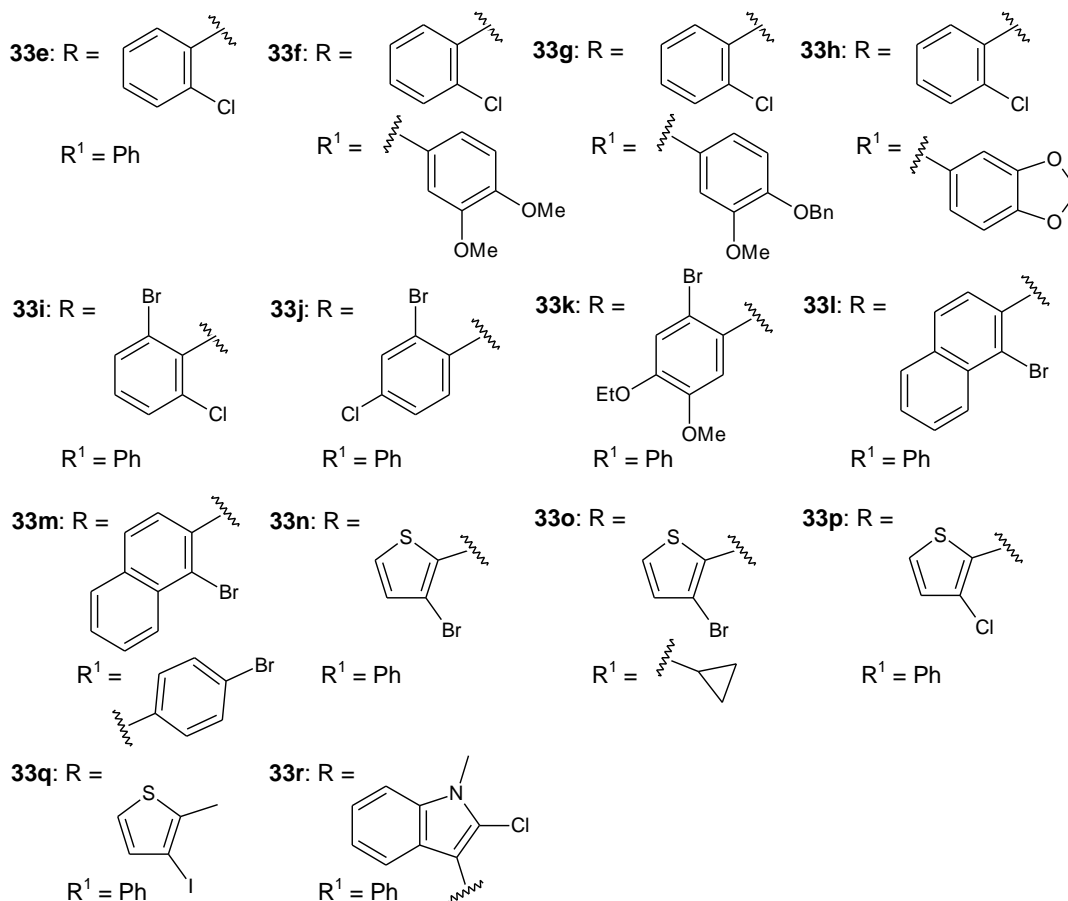
<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 20,7; 30,0; 39,5; 96,5; 109,3; 109,9; 113,4; 118,3; 120,0; 122,0;  
124,1; 127,2; 128,8; 132,4; 135,1; 135,9; 183,5; 196,0 ppm. Pouze signály majoritní enolformy.

Elementární analýza pro C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>2</sub> [339,815] vypočteno: C 70,69 %; H 5,34 %; N 4,12 %  
nalezeno: C 70,81 %; H 5,39 %; N 4,09 %.

HRMS (MALDI) pro C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>2</sub> vypočteno: [M]<sup>+</sup> 339,10206; [M + Na]<sup>+</sup> 362,09183;  
[M + K]<sup>+</sup> 378,06577; [M – Cl]<sup>+</sup> 304,13321 nalezeno: [M]<sup>+</sup> 339,10241; [M + Na]<sup>+</sup> 362,09222;  
[M + K]<sup>+</sup> 378,06618; [M – Cl]<sup>+</sup> 304,13317.

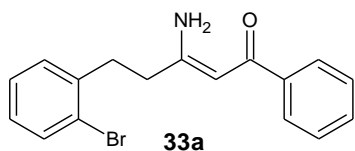
### 3.8 Obecná metoda přípravy enaminů 33a–r





Směs výchozího  $\beta$ -diketonu **32a–c,e–r,t** (3,8 mmol; 1 ekv.) a octanu amonného (1,46 g, 19 mmol; 5 ekv.) byla refluxována 4–17 h v methanolu (45 ml). Roztok byl zakoncentrován za sníženého tlaku a odparek byl rozpuštěn v DCM (15 ml) a promyt nasyceným vodným roztokem NaHCO<sub>3</sub> (30 ml). Vodná vrstva byla extrahována DCM (2 × 15 ml). Organické extrakty byly spojeny, promyty solankou (1 × 15 ml), vysušeny Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a odpařeny na vakuové odparce. Čisté produkty **33a–r** byly získány chromatograficky, vysrážením ze surové směsi nebo krystalizací. V některých případech byl ze surové směsi izolován i opačný regioizomer **33i',l',n'–q'**

### 3.8.1 (2Z)-3-Amino-5-(2-bromfenyl)-1-fenylpent-2-en-1-on (33a)



Sloučenina **33a** byla připravena dle postupu uvedeném v lit.<sup>152</sup>

Reflux 5 h. Krystalizace ze směsi petrolether:EtOAc, cca 10:1.

Výtěžek: 0,32 g (54 %); bílá krystalická látka s b. t. 84,5–

86,5 °C (lit.<sup>152</sup> 84–86 °C).

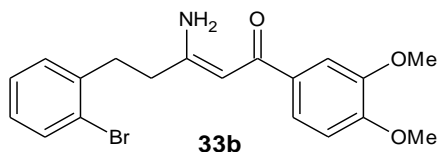
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2,52–2,56 (m, 2H); 3,04–3,08 (m, 2H); 5,27 (brs, 1H); 5,78 (s, 1H); 7,08–7,12 (m, 1H); 7,22–7,27 (m, 2H); 7,38–7,47 (m, 3H); 7,56 (d,  $J = 7,9$  Hz; 1H); 7,85–7,88 (m, 2H); 10,21 (brs, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  35,4; 37,3; 92,0; 124,4; 127,3; 128,0; 128,4; 128,6; 130,8;



131,1; 133,2; 139,5; 140,4; 165,6; 190,1 ppm. NMR spektra jsou v souladu s lit.<sup>152</sup>

### 3.8.2 (2Z)-3-Amino-5-(2-bromfenyl)-1-(3,4-dimethoxyfenyl)pent-2-en-1-on (33b)



Sloučenina **33b** byla připravena dle postupu uvedeném v lit.<sup>152</sup> Reflux 5 h.

Krystalizace z EtOH, promyto vychlazeným etherem.

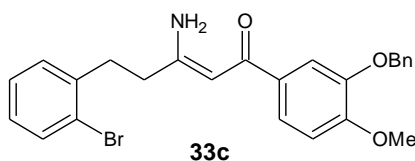
Výtěžek: 0,78 g (67 %); béžová krystalická látka s b. t. 73–74 (lit.<sup>152</sup> 78–81 °C).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,52–2,56 (m, 2H); 3,05–3,09 (m, 2H); 3,92 (s, 3H); 3,94 (s, 3H); 5,21 (brs, 1H); 5,75 (s, 1H); 6,86 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 7,08–7,12 (m, 1H); 7,23–7,25 (m, 2H); 7,46 (dd, *J* = 8,4 Hz; 2 Hz; 1H); 7,51 (d, *J* = 2 Hz; 1H); 7,56 (d, *J* = 8 Hz; 2H); 10,13 (brs, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 35,4; 37,3; 56,08; 56,13; 91,5; 110,1; 110,2; 120,8; 124,4; 127,9; 128,5; 130,7; 133,2; 133,3; 139,6; 148,9; 151,6; 165,0; 189,0 ppm.

NMR spektra jsou v souladu s lit.<sup>152</sup>

### 3.8.3 (2Z)-3-Amino-1-(3-benzyloxy-4-methoxyfenyl)-5-(2-bromfenyl)pent-2-en-1-on (33c)



Reflux 5 h.

Sloupcová chromatografie (silikagel; DCM:EtOAc, 10:1).

Produkt je možné rekrystalizovat z EtOH.

Výtěžek: 1,34 g (75 %); žlutá pevná látka s b. t. 105–106 °C.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,50–2,54 (m, 2H); 3,03–3,07 (m, 2H); 3,92 (s, 3H); 5,10 (brs, 1H); 5,20 (s, 2H); 5,68 (s, 1H); 6,89 (d, *J* = 8,3 Hz; 1H); 7,08–7,13 (m, 1H); 7,22–7,32 (m, 3H); 7,35–7,39 (m, 2H); 7,47–7,49 (m, 3H); 7,54 (d, *J* = 2,0 Hz; 1H); 7,56–7,58 (m, 1H); 10,09 (brs, 1H) ppm.

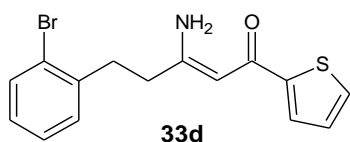
<sup>13</sup>C NMR (101 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 35,4; 37,3; 56,2; 71,1; 91,5; 110,8; 112,8; 121,3; 124,4; 127,7; 128,0; 128,1; 128,5; 128,8; 130,8; 133,20; 133,22; 137,2; 139,6; 148,1; 152,4; 164,9; 189,0 ppm.

Elementární analýza pro C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>BrNO<sub>3</sub> [466,367] vypočteno: C 64,38 %; H 5,19 %; N 3,00 % nalezeno: C 64,62 %; H 5,18 %; N 3,07 %.

HRMS (MALDI) pro C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>BrNO<sub>3</sub> vypočteno: [M + H]<sup>+</sup> 466,10123; [M + Na]<sup>+</sup> 488,08318; [M + K]<sup>+</sup> 504,05711; [M – Bn + 2H]<sup>+</sup> 376,05428; [M – Bn + H + Na]<sup>+</sup> 398,03623 nalezeno: [M + H]<sup>+</sup> 466,10130; [M + Na]<sup>+</sup> 488,08315; [M + K]<sup>+</sup> 504,05705; [M – Bn + 2H]<sup>+</sup> 376,05441; [M – Bn + H + Na]<sup>+</sup> 398,03626.

### 3.8.4 (2Z)-3-Amino-5-(2-bromfenyl)-1-(thiofen-2-yl)pent-2-en-1-on (33d)

Reflux 5 h. Sloupcová chromatografie (silikagel; DCM:EtOAc, 10:1).



Výtěžek: 1,06 g (97 %); bílá (mírně nažloutlá) pevná látka s b. t. 95,5–97 °C.

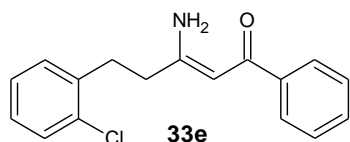
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,51–2,55 (m, 2H); 3,04–3,08 (m, 2H); 5,18 (brs, 1 H); 5,65 (s, 1H); 7,07 (dd,  $J = 4,9$  Hz; 3,6 Hz; 1H); 7,10–7,14 (m, 1H); 7,23–7,25 (m, 2H); 7,47 (d,  $J = 4,9$  Hz; 1H); 7,55–7,57 (m, 2H); 9,91 (brs, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  35,4; 37,1; 91,7; 124,4; 127,93; 127,96; 128,2; 128,6; 130,6; 130,8; 133,2; 139,5; 147,2; 165,3; 182,8 ppm.

Elementární analýza pro  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{BrNOS}$  [336,247] vypočteno: C 53,58 %; H 4,20 %; N 4,17 %; S 9,54 % nalezeno: C 53,85 %; H 4,23 %; N 4,01 %; S 9,44 %.

HRMS (MALDI) pro  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{BrNOS}$  vypočteno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  336,00522;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  357,98716;  $[\text{M} + \text{K}]^+$  373,96110 nalezeno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  336,00541;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  357,98739;  $[\text{M} + \text{K}]^+$  373,96137.

### 3.8.5 (Z)-3-Amino-5-(2-chlorfenyl)-1-fenylpent-2-en-1-on (33e)



Reflux 5 h.

Sloupcová chromatografie (silikagel; DCM:EtOAc, 10:1).

Výtěžek: 2,47 g (93 %); bílá pevná látka s b. t. 73,5–75 °C.

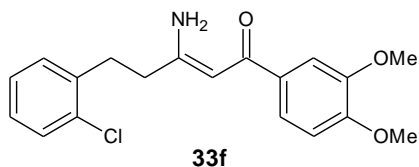
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,52–2,56 (m, 2H); 3,03–3,07 (m, 2H); 5,33 (br;s, 1H); 5,76 (s, 1H); 7,15–7,23 (m, 3H); 7,34–7,46 (m, 4H); 7,84–7,87 (m, 2H); 10,20 (brs, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  32,8; 37,1; 91,9; 127,26; 127,28; 128,3; 128,4; 129,8; 130,7; 131,1; 137,9; 140,4; 165,8; 190,0 ppm.

Elementární analýza pro  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClNO}$  [285,768] vypočteno: C 71,45 %; H 5,64 %; N 4,90 % nalezeno: C 71,60 %; H 5,58 %; N 4,83 %.

HRMS (MALDI) pro  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClNO}$  vypočteno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  286,09932;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  308,08126 nalezeno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  286,09929;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  308,08154.

### 3.8.6 (Z)-3-Amino-5-(2-chlorfenyl)-1-(3,4-dimethoxyfenyl)pent-2-en-1-on (33f)



Reflux 5 h.

Sloupcová chromatografie (silikagel; DCM:EtOAc, 10:1).

Výtěžek: 1,29 g (96 %); žlutý olej.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,51–2,55 (m, 2H); 3,03–3,07 (m, 2H); 3,91 (s, 3H); 3,93 (s, 3H); 5,41 (brs, 1H); 5,73 (s, 1H); 6,85 (d,  $J = 8,3$  Hz; 1H); 7,15–7,21 (m, 3H); 7,34–7,36 (m, 1H); 7,45 (dd,  $J = 8,3$  Hz; 1,8 Hz; 1H); 7,50 (s, 1H); 10,13 (brs, 1H) ppm.

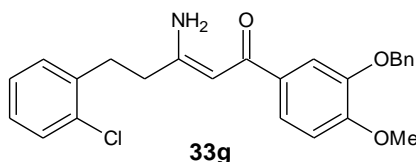
$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  32,7; 36,9; 55,9; 56,0; 91,2; 110,0; 110,1; 120,6; 127,1; 128,1; 129,6; 130,6; 133,2; 133,8; 137,8; 148,7; 151,5; 165,1; 188,8 ppm.

Elementární analýza pro  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClNO}_3$  [345,820] vypočteno: C 65,99 %; H 5,83 %; N 4,05 % nalezeno: C 65,70 %; H 5,87 %; N 3,92 %.

HRMS (MALDI) pro  $C_{19}H_{20}ClNO_3$  vypočteno:  $[M + H]^+$  346,12045;  $[M + Na]^+$  368,10239;  $[M + K]^+$  384,07633 nalezeno:  $[M + H]^+$  346,12076;  $[M + Na]^+$  368,10282;  $[M + K]^+$  384,07680.

### 3.8.7 (2Z)-3-Amino-1-(3-benzyloxy-4-methoxyfenyl)-5-(2-chlorfenyl)pent-2-en-1-on

(33g)



Reflux 5 h.

Sloupcová chromatografie (silikagel; DCM:EtOAc, 10:1).

Výtěžek: 0,89 g (99 %); žlutá pevná látka s b. t. 118–119 °C.

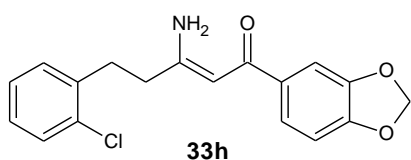
$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2,50–2,54 (m, 2H); 3,02–3,06 (m, 2H); 3,92 (s, 3H); 5,16 (brs, 1H); 5,19 (s, 2H); 5,67 (s, 1H); 6,88 (d,  $J = 8,5$  Hz; 1H); 7,16–7,23 (m, 3H); 7,27–7,32 (m, 1H); 7,34–7,39 (m, 3H); 7,46–7,48 (m, 3H); 7,54 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H); 10,09 (brs, 1H) ppm.

$^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  32,9; 37,1; 56,2; 71,1; 91,5; 110,8; 112,7; 121,3; 127,3; 127,7; 128,1; 128,3; 128,7; 129,9; 130,8; 133,2; 137,1; 137,9; 148,0; 152,3; 165,0; 188,9 ppm.

Elementární analýza pro  $C_{25}H_{24}ClNO_3$  [421,916] vypočteno: C 71,17 %; H 5,73 %; N 3,32 % nalezeno: C 71,26 %; H 5,84 %; N 3,31 %.

HRMS (MALDI) pro  $C_{25}H_{24}ClNO_3$  vypočteno:  $[M + H]^+$  422,15175;  $[M + Na]^+$  444,13369;  $[M + K]^+$  460,10763 nalezeno:  $[M + H]^+$  422,15232;  $[M + Na]^+$  444,13431;  $[M + K]^+$  460,10828.

### 3.8.8 (2Z)-3-Amino-1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-5-(2-chlorfenyl)pent-2-en-1-one (33h)



Reflux 5 h.

Sloupcová chromatografie (silikagel; DCM:EtOAc, 10:1).

Výtěžek: 1,37 g (98 %); žlutá pevná látka s b. t. 67–69 °C.

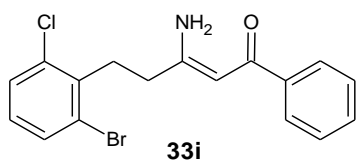
$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2,51–2,55 (m, 2H); 3,03–3,07 (m, 2H); 5,21 (brs, 1H); 5,67 (s, 1H); 6,00 (s, 2H); 6,81 (d,  $J = 8,3$  Hz; 1H); 7,16–7,24 (m, 3H); 7,35–7,39 (m, 2H); 7,43 (dd,  $J = 8,2$  Hz; 1,6 Hz; 1H); 10,10 (brs, 1H) ppm.

$^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  32,9; 37,1; 91,5; 101,6; 107,7; 107,9; 122,4; 127,3; 128,3; 129,9; 130,7; 133,9; 135,0; 137,9; 147,9; 150,1; 165,2; 188,6 ppm.

Elementární analýza pro  $C_{18}H_{16}ClNO_3$  [329,778] vypočteno: C 65,56 %; H 4,89 %; N 4,25 % nalezeno: C 65,54 %; H 4,84 %; N 4,20 %.

HRMS (MALDI) pro  $C_{18}H_{16}ClNO_3$  vypočteno:  $[M + H]^+$  330,08915;  $[M + Na]^+$  352,07109;  $[M + K]^+$  368,04503 nalezeno:  $[M + H]^+$  330,08926;  $[M + Na]^+$  352,07142;  $[M + K]^+$  368,04544.

### 3.8.9 (Z)-3-Amino-5-(2-brom-6-chlorfenyl)-1-fenylpent-2-en-1-on (33i)



Reflux 5 h.

Sloupcová chromatografie (silikagel; DCM:EtOAc, 10:1).

Izolováno také 20 mg (2 %) regioizomeru **33i'**.

Výtěžek: 0,7 g (94 %); bílá (mírně nažloutlá) pevná látka s b. t. 108,5–110 °C.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,45–2,50 (m, 2H); 3,26–3,30 (m, 2H); 5,40 (brs, 1H); 5,84 (s, 1H); 7,03 (t,  $J = 8,0$  Hz; 1H); 7,34 (dd,  $J = 8,0$  Hz; 1,3 Hz; 1H); 7,39–7,45 (m, 3H); 7,48 (dd,  $J = 8,0$  Hz; 1,0 Hz; 1H); 7,87–7,89 (m, 2H); 10,22 (brs, 1H) ppm.

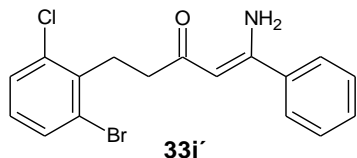
$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  33,5; 35,4; 91,9; 125,7; 127,3; 128,4; 128,9; 129,2; 131,1; 131,9; 135,2; 137,6; 140,4; 165,3; 190,2 ppm.

Elementární analýza pro  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{BrClNO}$  [364,664] vypočteno: C 55,99 %; H 4,15 %; N 3,84 % nalezeno: C 56,11 %; H 4,10 %; N 3,80 %.

HRMS (MALDI) pro  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{BrClNO}$  vypočteno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  364,00982;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  385,99177;  $[\text{M} + \text{K}]^+$  401,96570 nalezeno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  364,00999;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  385,99187;  $[\text{M} + \text{K}]^+$  401,96581.

### 3.8.10 (1Z)-1-Amino-5-(2-brom-6-chlorfenyl)-1-fenylpent-1-en-3-on (33i')

Výtěžek: 20 mg (2 %); bílá (mírně nažloutlá) krystalická látka s b. t. 92–94 °C.

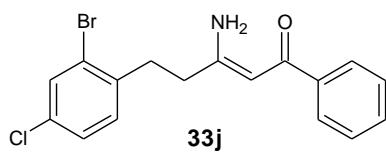


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,64–2,69 (m, 2H); 3,29–3,34 (m, 2H); 5,29 (brs, 1H); 5,49 (s, 1H); 6,99 (t,  $J = 8,3$  Hz; 1H); 7,31 (dd,  $J = 8,3$  Hz; 1,3 Hz; 1H); 7,41–7,49 (m, 4H); 7,57 (dd,

$J = 7,3$  Hz; 1,3 Hz; 2H); 9,97 (brs; 1H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  30,5; 40,6; 94,6; 125,7; 126,5; 128,3; 129,0; 129,2; 130,8; 131,7; 135,3; 137,5; 139,3; 161,5; 198,4 ppm.

### 3.8.11 (Z)-3-Amino-5-(2-brom-4-chlorfenyl)-1-fenylpent-2-en-1-on (33j)



Reflux 5 h.

Sloupcová chromatografie (silikagel; DCM:EtOAc, 10:1).

Výtěžek: 0,78 g (59 %); bílá pevná látka s b. t. 100–102 °C.

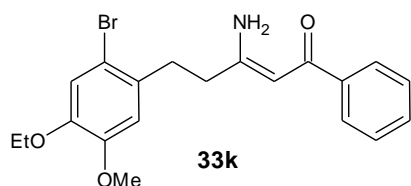
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,50–2,54 (m, 2H); 3,02–3,06 (m, 2H); 5,22 (brs, 1H); 5,75 (s, 1H); 7,15–7,17 (m, 1H); 7,21–7,24 (m, 1H); 7,39–7,47 (m, 3H); 7,58 (d,  $J = 2,0$  Hz; 1H); 7,85 (dd,  $J = 8,0$  Hz; 1,5 Hz; 2H); 10,19 (brs, 1H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  34,8; 37,1; 92,1; 124,6; 127,3; 128,1; 128,5; 131,2; 131,4; 132,7; 133,4; 138,1; 140,3; 165,1; 190,1 ppm.

Elementární analýza pro  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{BrClNO}$  [364,664] vypočteno: C 55,99 %; H 4,15 %; N 3,84 % nalezeno: C 55,97 %; H 4,13 %; N 3,83 %.

HRMS (MALDI) pro  $C_{17}H_{15}BrClNO$  vypočteno:  $[M + H]^+$  364,00982;  $[M + Na]^+$  385,99177;  $[M + K]^+$  401,96570 nalezeno:  $[M + H]^+$  364,00974;  $[M + Na]^+$  385,99172;  $[M + K]^+$  401,96566.

### 3.8.12 (2Z)-3-Amino-5-(2-brom-4-ethoxy-5-methoxyfenyl)-1-fenylpent-2-en-1-on (33k)



EtOH použít místo MeOH; Reflux 5 h.

Sloupcová chromatografie (silikagel; DCM:EtOAc, 10:1).

Výtěžek: 0,83 g (56 %); světle žlutá pevná látka s b. t. 115–117 °C.

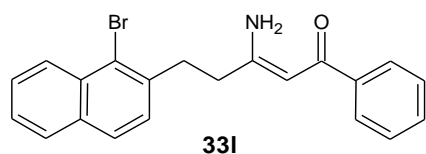
$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,46 (t,  $J = 7,0$  Hz; 3H); 2,51–2,54 (m, 2H); 2,98–3,01 (m, 2H); 3,81 (s, 3H); 4,06 (q,  $J = 7,0$  Hz; 2H); 5,21 (brs, 1H); 5,79 (s, 1H); 6,73 (s, 1H); 7,02 (s, 1H); 7,40–7,47 (m, 3H); 7,86–7,88 (m, 2H); 10,22 (brs, 1H) ppm.

$^{13}C$  NMR (126 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  14,9; 35,2; 37,7; 56,3; 64,9; 92,0; 113,4; 114,0; 116,9; 127,3; 128,4; 131,1; 131,3; 140,3; 147,8; 148,8; 165,8; 190,0 ppm.

Elementární analýza pro  $C_{20}H_{22}BrNO_3$  [404,298] vypočteno: C 59,42 %; H 5,48 %; N 3,46 % nalezeno: C 59,48 %; H 5,54 %; N 3,44 %.

HRMS (MALDI) pro  $C_{20}H_{22}BrNO_3$  vypočteno:  $[M + H]^+$  404,08558;  $[M + Na]^+$  426,06752;  $[M + K]^+$  442,04146 nalezeno:  $[M + H]^+$  404,08593;  $[M + Na]^+$  426,06790;  $[M + K]^+$  442,04189.

### 3.8.13 (2Z)-3-Amino-5-(1-bromnaftalen-2-yl)-1-fenylpent-2-en-1-on (33l)



Reflux 4 h.

Sloupcová chromatografie (silikagel; DCM:EtOAc, 10:1).

Izolováno také 15 mg (2 %) regioizomeru **33l'**.

Výtěžek: 0,63 g (90 %); bílá pevná látka s b. t. 88,5–90 °C. Pro účely elementární analýzy krystalizace z *n*-hexanu (s pár kapkami EtOAc kvůli rozpuštění oleje).

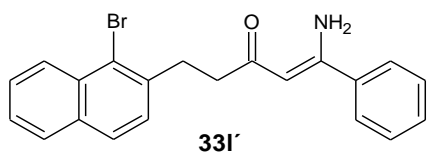
$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2,55–2,59 (m, 2H); 3,24–3,28 (m, 2H); 5,43 (brs, 1H); 5,78 (s, 1H); 7,28 (d,  $J = 8,3$  Hz; 1H); 7,35–7,41 (m, 3H); 7,45–7,49 (m, 1H); 7,57 (ddd,  $J = 8,4$  Hz; 6,9 Hz; 1,3 Hz; 1H); 7,70 (d,  $J = 8,5$  Hz; 1H); 7,77 (d,  $J = 8,0$  Hz; 1H); 7,83–7,85 (m, 2H); 8,30 (d,  $J = 8,5$  Hz; 1H); 10,20 (brs, 1H) ppm.

$^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  36,5; 37,2; 91,9; 124,0; 126,4; 127,26; 127,29; 127,7; 128,0; 128,1; 128,2; 128,4; 131,0; 132,6; 133,6; 137,7; 140,4; 165,8; 190,0 ppm.

Elementární analýza pro  $C_{21}H_{18}BrNO$  [380,278] vypočteno: C 66,33 %; H 4,77 %; N 3,68 % nalezeno: C 66,34 %; H 4,69 %; N 3,64 %.

HRMS (MALDI) pro  $C_{21}H_{18}BrNO$  vypočteno:  $[M + H]^+$  380,06445;  $[M + Na]^+$  402,04639;  $[M + K]^+$  418,02033;  $[(M - Br + H) + H]^+$  302,15394 nalezeno  $[M + H]^+$  380,06492;  $[M + Na]^+$  402,04684;  $[M + K]^+$  418,02081;  $[(M - Br + H) + H]^+$  302,15423.

### 3.8.14 (1Z)-1-Amino-5-(1-bromnaftalen-2-yl)-1-fenylpent-1-en-3-on (33l')

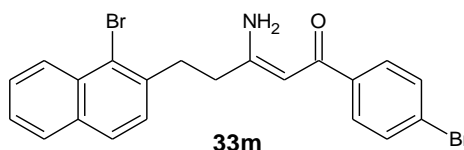


Výtěžek: 15 mg (2 %); světle žlutý medovitý olej.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,79–2,82 (m, 2H); 3,33–3,36 (m, 2H); 5,29 (brs, 1H); 5,46 (s, 1H); 7,39–7,42 (m, 3H); 7,44–7,47 (m, 2H); 7,50–7,52 (m, 2H); 7,55–7,58 (m, 1H); 7,73 (d,  $J = 8,5$  Hz; 1H); 7,79 (d,  $J = 8,2$  Hz; 1H); 8,31 (d,  $J = 8,5$  Hz; 1H); 9,99 (brs, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  33,7; 42,8; 94,8; 123,9; 126,0; 126,4; 127,4; 127,5; 127,8; 128,2; 128,4; 129,1; 130,8; 132,8; 133,4; 137,4; 139,5; 161,4; 198,8 ppm.

### 3.8.15 (2Z)-3-Amino-1-(4-bromfenyl)-5-(1-bromnaftalen-2-yl)pent-2-en-1-on (33m)



Reflux 5 h. Sloupcová chromatografie (silikagel; DCM:EtOAc, 10:1).

Výtěžek: 0,7 g (96 %); bílá pevná látka s b. t. 159–162 °C. Pro účely elementární analýzy krystalizace z EtOAc, promytí pentanem nebo opatrné promytí ledovým DCM (částečně rozpustné).

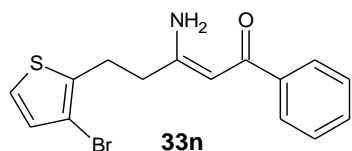
$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,62–2,65 (m, 2H); 3,30–3,33 (m, 2H); 5,27 (brs, 1H); 5,73 (s, 1H); 7,34 (d,  $J = 8,2$  Hz; 1H); 7,51–7,54 (m, 3H); 7,60–7,63 (m, 1H); 7,69–7,71 (m, 2H); 7,76 (d,  $J = 8,2$  Hz; 1H); 7,82 (d,  $J = 8,2$  Hz; 1H); 8,32 (d,  $J = 8,5$  Hz; 1H); 10,22 (brs, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  36,7; 37,4; 91,7; 124,1; 125,7; 126,5; 127,4; 127,9; 128,1; 128,2; 128,3; 129,0; 131,6; 132,7; 133,6; 137,6; 139,1; 166,1; 188,7 ppm.

Elementární analýza pro  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{Br}_2\text{NO}$  [459,174] vypočteno: C 54,93 %; H 3,73 %; N 3,05 % nalezeno: C 55,14 %; H 3,64 %; N 2,93 %.

HRMS (MALDI) pro  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{Br}_2\text{NO}$  vypočteno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  457,97495;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  479,95690;  $[\text{M} + \text{K}]^+$  495,93083 nalezeno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  457,97580;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  479,95768;  $[\text{M} + \text{K}]^+$  495,93159.

### 3.8.16 (2Z)-3-Amino-5-(3-bromthiofen-2-yl)-1-fenylpent-2-en-1-one (33n)



Reflux 17 h.

Sloupcová chromatografie (silikagel; DCM:EtOAc, 10:1).

Izolováno také 70 mg (7 %) regioizomeru **33n'**.

Výtěžek: 0,78 g (81 %); světle béžová pevná látka s b. t. 64,5–66 °C.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,54–2,58 (m, 2H); 3,08–3,12 (m, 2H); 5,44 (brs, 1H); 5,76 (s, 1H); 6,92 (d,  $J = 5,5$  Hz; 1H); 7,13 (d,  $J = 5,3$  Hz; 1H); 7,37–7,46 (m, 3H); 7,85–7,88 (m, 2H); 10,18 (brs, 1H) ppm.

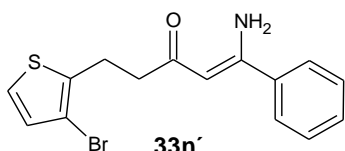
$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  28,1; 37,6; 92,0; 109,6; 124,0; 127,3; 128,4; 130,2; 131,1;

136,8; 140,3; 164,9; 190,0 ppm.

Elementární analýza pro C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>BrNOS [336,247] vypočteno: C 53,58 %; H 4,20 %; N 4,17 %; S 9,54 % nalezeno: C 53,71 %; H 4,16 %; N 4,16 %; S 9,47 %.

HRMS (MALDI) pro C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>BrNOS vypočteno: [M + H]<sup>+</sup> 336,00522; [(M - Br + H) + H]<sup>+</sup> 258,09471; [M + Na]<sup>+</sup> 357,98716; [M + K]<sup>+</sup> 373,96110 nalezeno: [M + H]<sup>+</sup> 336,00560; [(M - Br + H) + H]<sup>+</sup> 258,09491; [M + Na]<sup>+</sup> 357,98754; [M + K]<sup>+</sup> 373,96142.

### 3.8.17 (1Z)-1-Amino-5-(3-bromthiofen-2-yl)-1-fenylpent-1-en-3-on (33n')

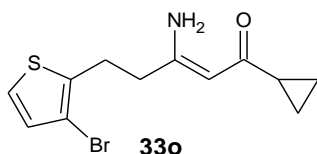


Výtěžek: 70 mg (7 %); světle žluto-hnědý medovitý olej.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,72–2,76 (m, 2H); 3,12–3,16 (m, 2 H); 5,40 (brs, 1H); 5,43 (s, 1H); 6,89 (d, *J* = 5,4 Hz; 1H); 7,09 (d, *J* = 5,4 Hz; 1H); 7,39–7,48 (m, 3H); 7,52–7,55 (m, 2H); 9,94 (brs, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 25,1; 42,8; 94,6; 109,0; 123,4; 128,4; 129,1; 130,0; 130,8; 137,2; 138,8; 161,6; 197,7 ppm.

### 3.8.18 (2Z)-3-Amino-5-(3-bromthiofen-2-yl)-1-cyklopropylpent-2-en-1-on (33o)



Reflux 5 h.

Sloupcová chromatografie (silikagel; DCM:EtOAc, 10:1).

Izolováno jako směs regioizomerů v poměru 14:5 (33o:33o').

Po krystalizaci ze směsi EtOAc:petrolether, cca 1:10 (nejprve přidáno malé množství EtOAc, aby došlo k rozpuštění látky, poté vysráženo petroletherem) byl získán čistý produkt 33o.

Výtěžek: 0,74 g (87 %); světle béžová pevná látka s b. t. 65–67,5 °C.

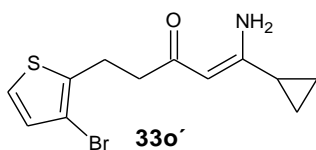
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,73–0,78 (m, 2H); 0,95–0,99 (m, 2H); 1,71 (tt, *J* = 7,9 Hz; *J* = 4,6 Hz; 1H); 2,44–2,47 (m, 2H); 3,04–3,08 (m, 2H); 4,92 (brs, 1H); 5,25 (s, 1H); 6,93 (d, *J* = 5,5 Hz; 1H); 7,15 (d, *J* = 5,3 Hz; 1H); 9,63 (brs, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 9,4; 20,6; 28,1; 37,2; 95,2; 109,5; 123,9; 130,2; 137,0; 161,7; 199,3 ppm.

Elementární analýza pro C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>BrNOS [300,215] vypočteno: C 48,01 %; H 4,70 %; N 4,67 %; S 10,68 % nalezeno: C 48,16 %; H 4,62 %; N 4,59 %; S 10,59 %.

HRMS (MALDI) pro C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>BrNOS vypočteno: [M + H]<sup>+</sup> 300,00522; [M + Na]<sup>+</sup> 321,98716; [M + K]<sup>+</sup> 337,96110 nalezeno: [M + H]<sup>+</sup> 300,00554; [M + Na]<sup>+</sup> 321,98745; [M + K]<sup>+</sup> 338,94548.

### 3.8.19 (1Z)-1-Amino-5-(3-bromthiofen-2-yl)-1-cyklopropylpent-1-en-3-on (33o')



Izolován po krystalizaci odpařením matečného louhu.

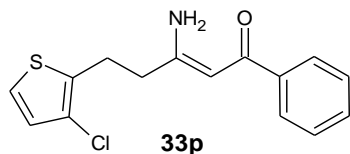
Výtěžek: 35 mg (4 %); nažloutlá pevná látka s b. t. 55–58 °C.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,77–0,80 (m, 2H); 0,91–0,95 (m, 2H); 1,39 (tt, *J* = 8,4 Hz; 5,0 Hz; 1H); 2,60–2,63 (m, 2H); 3,07–3,10 (m, 2H); 4,93 (s, 1H); 5,08

(brs, 1H); 6,89 (d,  $J = 5,2$  Hz; 1H); 7,09 (d,  $J = 5,2$  Hz; 1H); 9,91 (brs, 1H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,3; 15,9; 25,2; 42,4; 91,6; 108,8; 123,3; 129,9; 138,9; 167,7; 196,3 ppm.

### 3.8.20 (2Z)-3-Amino-5-(3-chlorthiofen-2-yl)-1-fenylpent-2-en-1-on (33p)



Reflux 17 h.

Sloupcová chromatografie (silikagel;  $\text{DCM}:\text{EtOAc}$ , 10:1).

Izolováno také 120 mg (4 %) regioizomeru **33p'**.

Výtěžek: 2,8 g (81 %); bílá (mírně béžová) pevná látka (jehlice) s b. t. 70–71 °C.

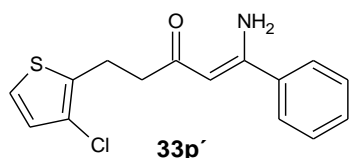
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,56–2,60 (m, 2H); 3,11–3,15 (m, 2H); 5,24 (brs, 1H); 5,78 (s, 1H); 6,88 (d,  $J = 5,5$  Hz; 1H); 7,13 (d,  $J = 5,3$  Hz; 1H); 7,39–7,47 (m, 3H); 7,85–7,88 (m, 2H); 10,19 (brs, 1H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  26,7; 37,6; 92,1; 123,0; 123,1; 127,3; 127,9; 128,4; 131,1; 134,8; 140,3; 164,7; 190,2 ppm.

Elementární analýza pro  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClNOS}$  [291,796] vypočteno: C 61,74 %; H 4,84 %; N 4,80 %; S 10,99 % nalezeno: C 61,89 %; H 4,92 %; N 4,79 %; S 10,89 %.

HRMS (MALDI) pro  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClNOS}$  vypočteno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  292,05574;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  314,03768;  $[\text{M} + \text{K}]^+$  330,01162 nalezeno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  292,05573;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  314,03773;  $[\text{M} + \text{K}]^+$  330,01187.

### 3.8.21 (1Z)-1-Amino-5-(3-chlorthiofen-2-yl)-1-fenylpent-1-en-3-on (33p')

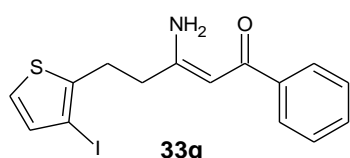


Výtěžek: 120 mg (4 %); nažloutlý olej.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,68–2,72 (m, 2H); 3,09–3,12 (m, 2H); 5,40 (brs, 1H); 5,61 (s, 1H); 6,81 (d,  $J = 5,3$  Hz; 1H); 7,03 (d,  $J = 5,5$  Hz; 1H); 7,36–7,44 (m, 3H); 7,50–7,53 (m, 2H); 9,93 (brs, 1H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  23,4; 42,6; 94,3; 122,17; 122,23; 126,3; 127,5; 128,9; 130,6; 136,6; 137,0; 161,5; 197,4 ppm.

### 3.8.22 (2Z)-3-Amino-1-fenyl-5-(3-jodthiofen-2-yl)pent-2-en-1-on (33q)



Reflux 17 h.

Sloupcová chromatografie (silikagel;  $\text{DCM}:\text{EtOAc}$ , 10:1).

Izolováno také 60 mg (5 %) regioizomeru **33q'**.

Výtěžek: 1,06 g (89 %); bílá (mírně béžová) pevná látka s b. t. 76–77,5 °C.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,56–2,60 (m, 2H); 3,11–3,15 (m, 2H); 5,22 (brs, 1H); 5,80 (s, 1H); 7,01 (d,  $J = 5,3$  Hz; 1H); 7,16 (d,  $J = 5,3$  Hz; 1H); 7,39–7,48 (m, 3H); 7,86–7,89 (m, 2H); 10,19 (brs, 1H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  31,0; 38,0; 80,6; 92,1; 125,6; 127,3; 128,4; 131,2; 135,0; 140,3;

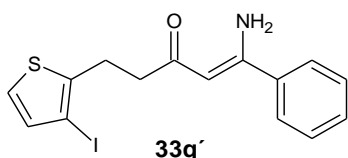


140,8; 164,6; 190,1 ppm.

Elementární analýza pro C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>INOS [383,247] vypočteno: C 47,01 %; H 3,68 %; N 3,65 %; S 8,37 % nalezeno: C 47,29 %; H 3,71 %; N 3,60 % S 8,29 %.

HRMS (MALDI) pro C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>INOS vypočteno: [M + H]<sup>+</sup> 383,99135; [M + Na]<sup>+</sup> 405,97329; [M + K]<sup>+</sup> 421,94723 nalezeno: [M + H]<sup>+</sup> 383,99208; [M + Na]<sup>+</sup> 405,97412; [M + K]<sup>+</sup> 421,94815.

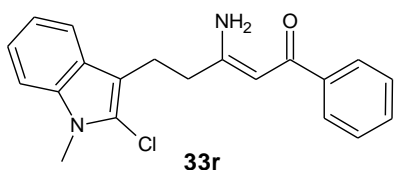
### 3.8.23 (1Z)-1-Amino-1-fenyl-5-(3-jodthiofen-2-yl)pent-1-en-3-on (33q')



Výtěžek: 60 mg (5 %); nažloutlý olej.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,74–2,77 (m, 2H); 3,13–3,16 (m, 2H); 5,35 (brs, 1H); 5,45 (s, 1H); 6,97 (d, *J* = 5,2 Hz; 1H); 7,11 (d, *J* = 5,2 Hz; 1H); 7,41–7,48 (m, 3H); 7,54 (dd, *J* = 8,1 Hz; 1,4 Hz; 2H); 9,96 (brs, 1H) ppm.  
<sup>13</sup>C NMR (126 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 27,9; 43,1; 79,9; 94,7; 125,0; 126,4; 129,1; 130,8; 134,8; 137,2; 142,9; 161,5; 197,6 ppm.

### 3.8.24 (2Z)-3-Amino-5-(2-chlor-1-methyl-1H-indol-3-yl)-1-fenylpent-2-en-1-on (33r)



Reflux 17 h.

Sloupcová chromatografie (silikagel; DCM:EtOAc; 10:1).

Výtěžek: 0,44 g (74 %); žlutý olej; Pozor! Látka **33r** je nestabilní a rychle tmavne.

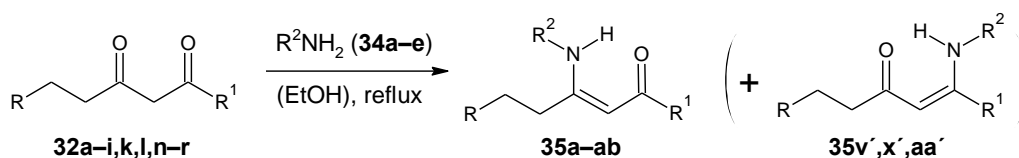
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,54–2,58 (m, 2H); 3,06–3,10 (m, 2H); 3,67 (s, 3H); 5,28 (brs, 1H); 5,76 (s, 1H); 7,10–7,14 (m, 1H); 7,20–7,26 (m, 2H); 7,36–7,44 (m, 3H); 7,51 (dt, *J* = 7,8 Hz; 0,9 Hz; 1H); 7,82–7,85 (m, 2H); 10,18 (brs, 1H) ppm.

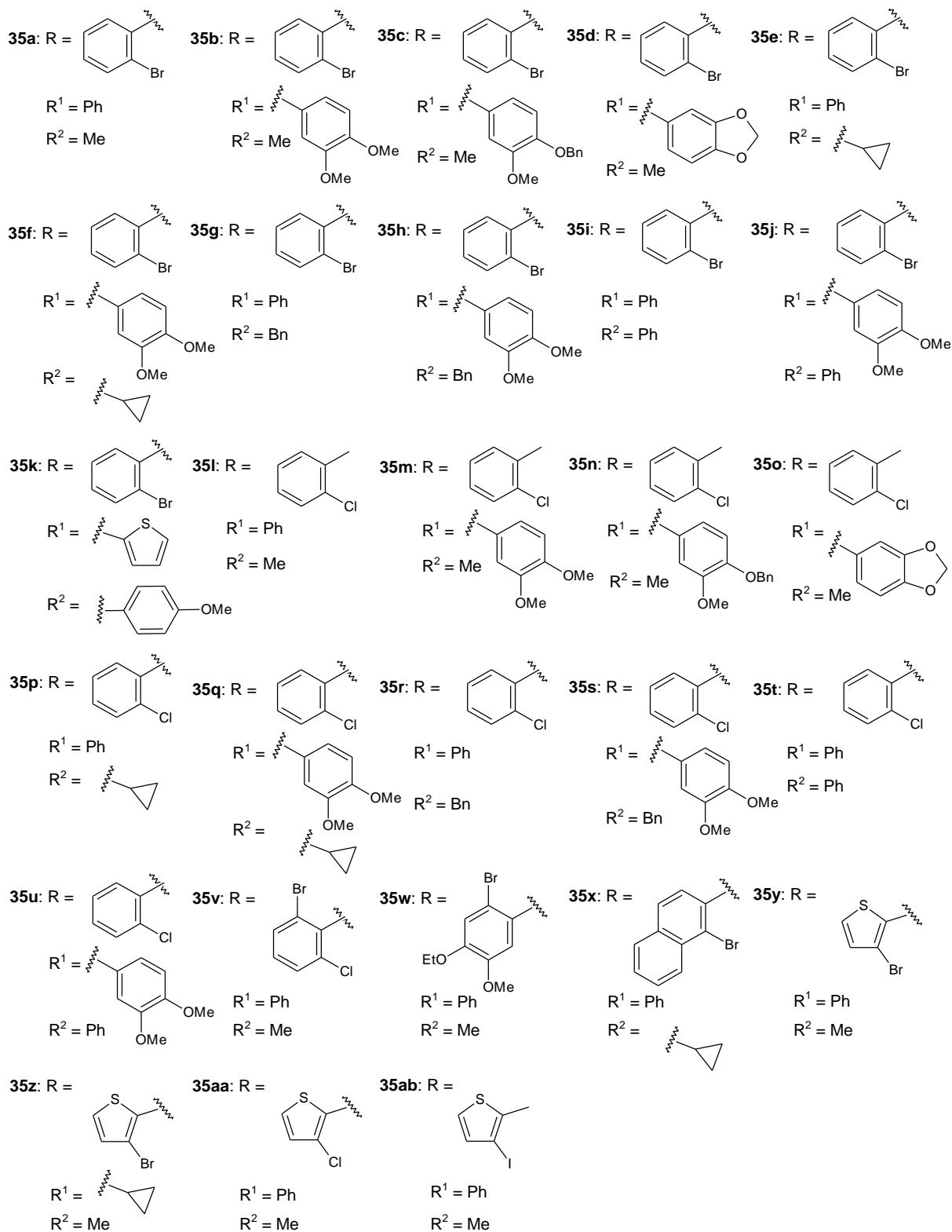
<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 23,5; 30,0; 37,2; 91,9; 109,38; 109,41; 118,1; 120,1; 122,1; 124,2; 126,2; 127,3; 128,3; 130,9; 135,8; 140,5; 166,4; 189,8 ppm.

Elementární analýza pro C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>O [338,831] vypočteno: C 70,90 %; H 5,65 %; N 8,27 % nalezeno: C 71,09 %; H 5,79 %; N 8,19 %.

HRMS (MALDI) pro C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>O vypočteno: [M – Cl]<sup>+</sup> 303,14919; [M + H]<sup>+</sup> 339,12587; [M + Na]<sup>+</sup> 361,10781; [M + K]<sup>+</sup> 377,08175 nalezeno: [M – Cl]<sup>+</sup> 303,14963; [M + H]<sup>+</sup> 339,12648; [M + Na]<sup>+</sup> 361,10850; [M + K]<sup>+</sup> 377,08251.

## 3.9 Obecný postup přípravy enaminonů 35a–ab





### Metoda A: Příprava *N*-Me enaminonů 35a–d,l–o,v,w,y–ab

Postup byl převzat z lit.<sup>193</sup>

1,3-Diketon **32a–i,k,n,o–r** (1,9 mmol; 1 ekv.) v 33% ethanolicím roztoku methylaminu (**34a**) (3,6–4,3 ml; 15–18 ekv.) byl refluxován po dobu 4–23 h. Po ukončení reakce byl za vakua oddestilován ethanol a destilační zbytek byl následně podroben sloupcové chromatografii.

### Metoda B: Příprava *N-R*<sup>2</sup> enaminonů **35e–h,k,p–s,x**

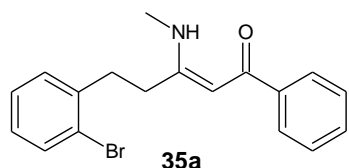
Do baňky byl předložen 1,3-diketon **32a,b,e,f,i,l,n** (2,8 mmol; 1 ekv.) v EtOH (3 ml) (v případě reakce s anisidinem (**34e**) byl místo EtOH použit toluen a bylo přidáno katalytické množství PTSA (0,01 ekv.)) a následně byl přidán příslušný amin (cyklopropylamin (**34b**), benzylamin (**34c**), anisidin (**34e**)) (2,8 mmol; 1 ekv.). Směs byla refluxována po dobu 5 h. Po ukončení reakce bylo za vakua oddestilováno rozpouštědlo a destilační zbytek byl následně podroben sloupcové chromatografii.

### Metoda C: Příprava *N-Ph* enaminonů **35i,j,t,u**

Postup byl převzat z lit.<sup>194</sup> a byl mírně modifikován.

Směs anilinu **34d** (2,8 mmol; 1 ekv.) a 1,3-diketonu **32a,b,e,f** (3,07 mmol, 1,1 ekv.) s přídavkem katalytického množství PTSA (0,028 mmol; 0,01 ekv.) byla 3,5 h zahřívána na 120 °C. Po ochlazení na laboratorní teplotu byla směs extrahována vodou (80 ml) a toluenem (80 ml). Organická vrstva byla promyta vodou a solankou (3 × 50 ml), vysušena Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a odpařena za sníženého tlaku. Surové produkty **35i,j,t,u** byly přečištěny sloupcovou chromatografií.

#### 3.9.1 (2*Z*)-5-(2-Bromfenyl)-1-fenyl-3-methylaminopent-2-en-1-on (**35a**)



**Metoda A:** 17 ekv. methylaminu **34a**; Reflux 5 h.

Sloupcová chromatografie: silikagel; DCM:EtOAc, 10:1.

Výtěžek: 0,22 g (92 %); světle žlutý olej.

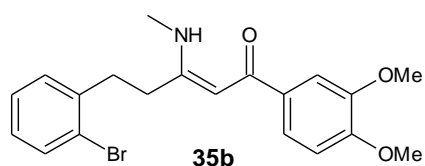
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,60–2,64 (m, 2H); 3,01 (d, *J* = 5,5 Hz; 3H); 3,02–3,06 (m, 2H); 5,73 (s, 1H); 7,08–7,13 (m, 1H); 7,24–7,27 (m, 2H); 7,38–7,44 (m, 3H); 7,56 (d, *J* = 7,6 Hz; 1H); 7,83–7,86 (m, 2H); 11,42 (brs, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 29,7; 32,4; 35,0; 91,3; 124,3; 127,0; 128,0; 128,3; 128,5; 130,6; 130,8; 133,1; 139,6; 140,6; 168,4; 188,1 ppm.

Elementární analýza pro C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>BrNO [344,246] vypočteno: C 62,80 %; H 5,27 %; N 4,07 % nalezeno: C 62,89 %; H 5,38 %; N 4,02 %.

HRMS (MALDI) pro C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>BrNO vypočteno: [M + H]<sup>+</sup> 344,06445; [M + Na]<sup>+</sup> 366,04639; [M + K]<sup>+</sup> 382,02033 nalezeno: [M + H]<sup>+</sup> 344,06445; [M + Na]<sup>+</sup> 366,04640; [M + K]<sup>+</sup> 382,02038.

#### 3.9.2 (2*Z*)-5-(2-Bromfenyl)-1-(3,4-dimethoxyfenyl)-3-methylaminopent-2-en-1-on (**35b**)



**Metoda A:** 16 ekv. methylaminu **34a**; Reflux 4 h.

Sloupcová chromatografie: silikagel; DCM:EtOAc, 4:1.

Výtěžek: 0,73 g (94 %); bílá (mírně nažloutlá) krystalická

látka s b. t. 70–71 °C.

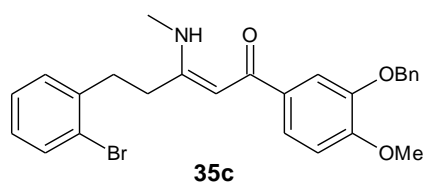
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,61–2,65 (m, 2H); 3,02 (d,  $J = 5,2$  Hz; 3H); 3,04–3,07 (m, 2H); 3,93 (s, 3H); 3,95 (s, 3H); 5,69 (s, 1H); 6,86 (d,  $J = 8,2$  Hz; 1H); 7,09–7,14 (m, 4H); 7,26–7,27 (m, 2 H); 7,43 (dd,  $J = 8,4$  Hz; 2,0 Hz; 1H); 7,49 (d,  $J = 2,1$  Hz; 1H); 7,57 (d,  $J = 7,9$  Hz; 1H); 11,34 (d,  $J = 4,6$  Hz; 1H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  29,7; 32,4; 35,0; 56,0; 56,1; 90,8; 109,9; 110,2; 120,2; 124,4; 128,0; 128,5; 130,8; 133,1; 133,6; 139,7; 148,8; 151,2; 167,9; 187,2 ppm.

Elementární analýza pro  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{BrNO}_3$  [404,298] vypočteno: C 59,42 %; H 5,48 %; N 3,46 % nalezeno: C 59,44 %; H 5,49 %; N 3,46 %.

HRMS (MALDI) pro  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{BrNO}_3$  vypočteno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  404,08558;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  426,06752;  $[\text{M} + \text{K}]^+$  442,04146 nalezeno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  404,08619;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  426,06812;  $[\text{M} + \text{K}]^+$  442,04217.

### 3.9.3 (2Z)-1-(3-Benzoyloxy-4-methoxyfenyl)-5-(2-bromfenyl)-3-methylaminopent-2-en-1-on (35c)



**Metoda A:** 17 ekv. methylaminu **34a**; Reflux 5 h.

Sloupcová chromatografie: silikagel; DCM:EtOAc, 10:1.

Výtěžek: 0,40 g (91 %); bílá (mírně nažloutlá) pevná látka s b. t. 88–89 °C.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,56–2,60 (m, 2H); 2,97 (d,  $J = 5,3$  Hz; 3H); 2,99–3,03 (m, 2H); 3,90 (s, 3H); 5,19 (s, 2H); 5,62 (s, 1H); 6,87 (d,  $J = 8,3$  Hz; 1H); 7,09 (ddd,  $J = 8,0$  Hz; 5,8 Hz; 3,3 Hz; 1H); 7,22–7,24 (m, 2H); 7,26–7,30 (m, 1H); 7,34–7,38 (m, 2H); 7,43–7,48 (m, 3H); 7,52–7,56 (m, 2H); 11,28 (d,  $J = 5,0$  Hz; 1H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  29,6; 32,3; 34,9; 56,1; 71,0; 90,7; 110,7; 112,5; 120,7; 124,3; 127,6; 127,9; 128,0; 128,5; 128,6; 130,7; 133,0; 133,4; 137,1; 139,6; 147,9; 151,8; 167,7; 187,1 ppm.

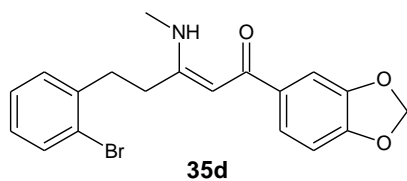
Elementární analýza pro  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{BrNO}_3$  [480,394] vypočteno: C 65,00 %; H 5,46 %; N 2,92 % nalezeno: C 65,25 %; H 5,51 %; N 2,89 %.

HRMS (MALDI) pro  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{BrNO}_3$  vypočteno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  480,11688;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  502,09882;  $[\text{M} + \text{K}]^+$  518,07276 nalezeno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  480,11740;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  502,09928;  $[\text{M} + \text{K}]^+$  518,07329.

### 3.9.4 (2Z)-1-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-5-(2-bromfenyl)-3-methylaminopent-2-en-1-on (35d)

**Metoda A:** 16 ekv. methylaminu **34a**; Reflux 5 h.

Sloupcová chromatografie: silikagel; DCM:EtOAc, 10:1.



Výtěžek: 0,44 g (91 %); bílá (mírně nažloutlá) pevná látka s b. t. 65,5–66,5 °C.

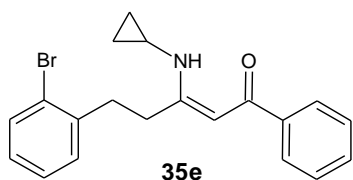
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,58–2,62 (m, 2H); 3,00 (d,  $J = 5,3$  Hz; 3H); 3,01–3,05 (m, 2H); 5,62 (s, 1H); 5,99 (s, 2H); 6,81 (d,  $J = 8,0$  Hz; 1H); 7,07–7,14 (m, 1H); 7,23–7,28 (m, 2H); 7,35 (d,  $J = 1,8$  Hz; 1H); 7,41 (dd,  $J = 8,0$  Hz; 1,8 Hz; 1H); 7,55–7,57 (m, 1H); 11,29 (brs, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  29,7; 32,5; 35,0; 90,9; 101,5; 107,5; 107,9; 121,9; 124,4; 128,0; 128,5; 130,8; 133,1; 135,3; 139,7; 147,8; 149,7; 167,9; 186,9 ppm.

Elementární analýza pro  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{BrNO}_3$  [388,255] vypočteno: C 58,78 %; H 4,67 %; N 3,61 % nalezeno: C 58,88 %; H 4,73 %; N 3,59 %.

HRMS (MALDI) pro  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{BrNO}_3$  vypočteno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  388,05428;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  410,03622 nalezeno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  388,05469;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  410,03680.

### 3.9.5 (2Z)-5-(2-Bromfenyl)-3-cyklopropylamino-1-fenylpent-2-en-1-on (35e)



**Metoda B:** Sloupcová chromatografie: silikagel DCM:EtOAC, 10:1. Výtěžek: 148 mg (70 %); žlutý olej.

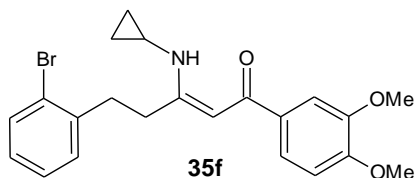
$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,68–0,72 (m, 2H); 0,82–0,86 (m, 2H); 2,64–2,69 (m, 1H); 2,81–2,84 (m, 2H); 3,09–3,12 (m, 2H); 5,75 (s, 1H); 7,08–7,12 (m, 1H); 7,25–7,26 (m, 2H); 7,37–7,42 (m, 3H); 7,56 (d,  $J = 7,9$  Hz; 1H); 7,83 (d,  $J = 6,7$  Hz; 2H); 11,36 (brs, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (116 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,1; 24,9; 32,9; 35,0; 91,4; 124,4; 127,0; 127,9; 128,3; 128,4; 130,70; 130,74; 130,1; 139,9; 140,5; 169,3; 188,4 ppm.

Elementární analýza pro  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{BrNO}$  [370,283] vypočteno: C 64,87 %; H 5,44 %; N 3,78 % nalezeno: C 64,93 %; H 5,37 %; N 3,75 %.

HRMS (MALDI) pro  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{BrNO}$  vypočteno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  370,08010;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  392,06204;  $[\text{M} + \text{K}]^+$  408,03598 nalezeno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  370,08038;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  392,06232  $[\text{M} + \text{K}]^+$  408,03633.

### 3.9.6 (2Z)-5-(2-Bromfenyl)-3-cyklopropylamino-1-(3,4-dimethoxyfenyl)pent-2-en-1-on (35f)



**Metoda B:** Sloupcová chromatografie: silikagel; DCM:EtOAC, 10:1. Výtěžek: 195 mg (74 %); žlutý olej.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,67–0,70 (m, 2H); 0,82–0,86 (m, 2H); 2,65–2,71 (m, 1H); 2,80–2,84 (m, 2H); 3,09–3,13 (m, 2H); 3,91 (s, 3H); 3,93 (s, 3H); 5,72 (s, 1H); 6,85 (d,  $J = 8,5$  Hz; 1H); 7,10 (ddd,  $J = 7,9$  Hz; 6,3 Hz; 2,9 Hz; 1H); 7,23–7,28 (m, 2H); 7,42 (dd,  $J = 8,3$  Hz; 2,0 Hz; 1H); 7,48 (d,  $J = 2,0$  Hz; 1H); 7,55–7,57 (m, 1H); 11,28

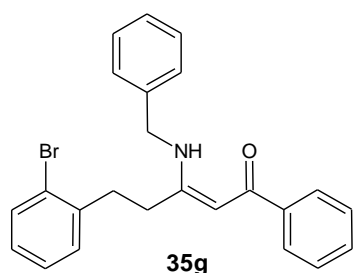
(brd,  $J = 2,5$  Hz; 1H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,0; 24,8; 32,9; 34,9; 55,9; 55,98; 56,01; 90,9; 109,8; 110,1; 120,3; 124,4; 127,8; 128,4; 130,7; 133,0; 133,4; 139,8; 148,8; 151,3; 168,6; 187,4 ppm.

Elementární analýza pro  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{BrNO}_3$  [430,335] vypočteno: C 61,40 %; H 5,62 %; N 3,25 %  
nalezeno: C 61,41 %; H 5,64 %; N 3,25 %.

HRMS (MALDI) pro  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{BrNO}_3$  vypočteno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  430,10123;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  452,08317  
nalezeno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  430,10012;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  452,08200.

### 3.9.7 (2Z)-3-(Benzylamino)-5-(2-bromfenyl)-1-fenylpent-2-en-1-on (35g)



**Metoda B:** Sloupcová chromatografie: silikagel; DCM.

Výtěžek: 247 mg (89 %); žlutá pevná látka s b. t. 77–78 °C.

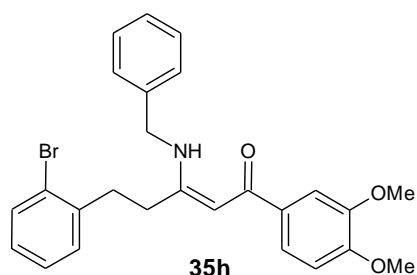
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,59–2,62 (m, 2H); 2,98–3,01 (m, 2H); 4,50 (d,  $J = 6,1$  Hz; 2H); 5,80 (s, 1H); 7,04–7,07 (m, 1H); 7,13–7,21 (m, 2H); 7,24–7,34 (m, 5H); 7,37–7,42 (m, 3H); 7,52 (d,  $J = 7,9$  Hz; 1H); 7,86–7,88 (m, 2H); 11,84 (brt,  $J = 5,6$  Hz; 1H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (116 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  32,5; 35,4; 46,8; 91,8; 124,2; 127,00; 127,02; 127,7; 127,9; 128,3; 128,4; 128,9; 130,69; 130,70; 133,0; 137,8; 139,4; 140,4; 167,4; 188,4 ppm.

Elementární analýza pro  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{BrNO}$  [420,342] vypočteno: C 68,58 %; H 5,28 %; N 3,33 %  
nalezeno: C 68,81 %; H 5,19 %; N 3,27 %.

HRMS (MALDI) pro  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{BrNO}$  vypočteno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  420,09575;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  442,07769;  
 $[\text{M} + \text{K}]^+$  458,05163 nalezeno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  420,09637;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  442,07838  $[\text{M} + \text{K}]^+$  458,05247.

### 3.9.8 (2Z)-3-(Benzylamino)-5-(2-bromfenyl)-1-(3,4-dimethoxyfenyl)pent-2-en-1-on (35h)



**Metoda B:** Sloupcová chromatografie: silikagel; DCM:EtOAc, 10:1. Výtěžek: 0,55 g (72 %); světle žlutá pevná látka s b. t. 66–69 °C.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,62–2,66 (m, 2H); 3,01–3,05 (m, 2H); 3,92 (s, 3H); 3,94 (s, 3H); 4,53 (d,  $J = 6,3$  Hz; 2H); 5,77 (s, 1H); 6,86 (d,  $J = 8,5$  Hz; 1H); 7,08–7,12 (m, 1H); 7,17–7,19 (m, 1H); 7,23 (dd,  $J = 7,4$  Hz; 1,1 Hz; 1H); 7,28–7,37 (m, 5H); 7,45 (dd,  $J = 8,3$  Hz; 2,0 Hz; 1H); 7,51 (d,  $J = 2,0$  Hz; 1H); 7,55 (dd,  $J = 7,9$  Hz; 1,1 Hz; 1H); 11,71 (brt,  $J = 6,0$  Hz; 1H) ppm.

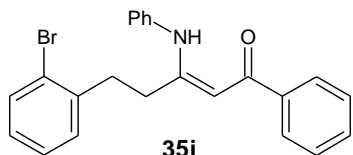
$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  32,7; 35,6; 47,0; 56,1; 56,2; 91,48; 91,51; 110,1; 110,3; 120,5; 124,4; 127,2; 127,8; 128,0; 128,6; 129,1; 130,8; 133,1; 133,5; 138,1; 139,7; 148,9; 166,9; 187,7 ppm.

Elementární analýza pro  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{BrNO}_3$  [480,394] vypočteno: C 65,00 %; H 5,46 %; N 2,92 %

nalezeno: C 65,18 %; H 5,39 %; N 2,91 %.

HRMS (MALDI) pro  $C_{26}H_{26}BrNO_3$  vypočteno:  $[M + H]^+$  480,11688;  $[M + Na]^+$  502,09882;  $[M + K]^+$  518,07276 nalezeno:  $[M + H]^+$  480,11784;  $[M + Na]^+$  502,09980;  $[M + K]^+$  518,07378.

### 3.9.9 (2Z)-5-(2-Bromfenyl)-1-fenyl-3-fenylaminopent-2-en-1-on (35i)



**Metoda C:** Sloupcová chromatografie: silikagel; DCM.

Výtěžek: 0,69 g (91 %); žlutá krystalická látka s b. t. 46–49 °C.

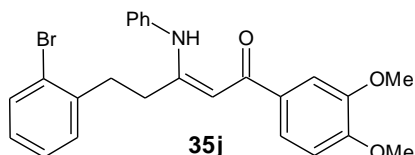
$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2,69–2,72 (m, 2H); 2,90–2,93 (m, 2H); 5,96 (s, 1H); 6,99–7,03 (m, 2H); 7,13–7,16 (m, 3H); 7,23 (t,  $J = 7,3$  Hz; 1H); 7,33–7,36 (m, 2H); 7,41–7,45 (m, 4H); 7,91 (d,  $J = 6,7$  Hz; 2H); 13,05 (brs, 1H) ppm.

$^{13}C$  NMR (116 MHz;  $CDCl_3$ )  $\delta$  32,5; 35,2; 93,3; 124,3; 125,9; 126,4; 127,2; 127,7; 128,3; 128,4; 129,4; 130,5; 131,1; 132,9; 138,3; 139,5; 140,1; 165,4; 189,2 ppm.

Elementární analýza pro  $C_{23}H_{20}BrNO$  [406,315] vypočteno: C 67,99 %; H 4,96 %; N 3,45 % nalezeno: C 67,93 %; H 4,89 %; N 3,43 %.

HRMS (MALDI) pro  $C_{23}H_{20}BrNO$  vypočteno:  $[M + H]^+$  406,08010;  $[M + Na]^+$  428,06204;  $[M + K]^+$  444,03598 nalezeno:  $[M + H]^+$  406,08080;  $[M + Na]^+$  428,06281  $[M + K]^+$  444,03679.

### 3.9.10 (2Z)-5-(2-Bromfenyl)-1-fenyl-3-(3,4-dimethoxyfenylamino)pent-2-en-1-on (35j)



**Metoda C:** Sloupcová chromatografie: silikagel;

DCM:EtOAc, 10:1. Výtěžek: 0,51 g (71 %); žlutý olej.

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2,71–2,75 (m, 2H); 2,91–2,95 (m, 2H); 3,92 (s, 3H); 3,95 (s, 3H); 5,93 (s, 1H); 6,88 (d,  $J = 8,3$  Hz; 1H); 7,00–7,05 (m, 2H); 7,14–7,18 (m, 3H); 7,22–7,27 (m, 1H); 7,34–7,38 (m, 2H); 7,45–7,56 (m, 3H); 12,97 (brs, 1H) ppm.

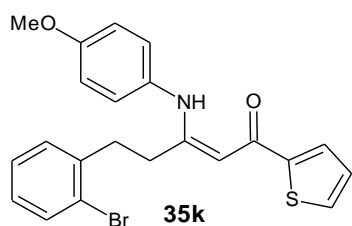
$^{13}C$  NMR (101 MHz;  $CDCl_3$ )  $\delta$  32,5; 35,2; 56,01; 56,03; 92,9; 110,0; 110,2; 120,6; 124,3; 125,7; 126,3; 127,7; 128,2; 129,4; 130,5; 132,9; 133,0; 138,5; 139,6; 148,9; 151,6; 164,6; 188,1 ppm.

Elementární analýza pro  $C_{25}H_{24}BrNO_3$  [466,367] vypočteno: C 64,38 %; H 5,19 %; N 3,00 % nalezeno: C 64,58 %; H 5,28 %; N 2,99 %.

HRMS (MALDI) pro  $C_{25}H_{24}BrNO_3$  vypočteno:  $[M + H]^+$  466,10123;  $[M + Na]^+$  488,08317;  $[M + K]^+$  504,05711 nalezeno:  $[M + H]^+$  466,10134;  $[M + Na]^+$  488,08321;  $[M + K]^+$  504,05721.

### 3.9.11 (2Z)-5-(2-Bromfenyl)-3-[(4-methoxyfenyl)amino]-1-(thiofen-2-yl)pent-2-en-1-on (35k)

**Metoda B:** Sloupcová chromatografie: silikagel; DCM:EtOAc, 10:1. Výtěžek: 1,38 g (97 %);



bílá pevná látka (jehličky) s b. t. 85,5–87 °C.

Pro účely elementární analýzy krystalizace ze směsi EtOAc:petrolether, cca 1:10.

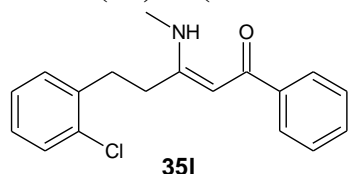
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,61–2,66 (m, 2H); 2,90–2,94 (m, 2H); 3,82 (s, 3H); 5,80 (s, 1H); 6,86–6,90 (m, 2H); 7,02–7,07 (m, 4H); 7,10 (dd,  $J = 5,0$  Hz; 3,5 Hz; 1H); 7,18 (td,  $J = 7,5$  Hz; 1,3 Hz; 1H); 7,47–7,50 (m, 2H); 7,59 (dd,  $J = 3,8$  Hz; 1,3 Hz; 1H); 12,50 (brs, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  32,4; 35,3; 55,8; 92,5; 114,7; 124,5; 127,6; 127,8; 127,97; 127,99; 128,4; 130,5; 130,7; 131,1; 133,1; 139,7; 147,2; 158,4; 166,0; 182,0 ppm.

Elementární analýza pro  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{BrNO}_2\text{S}$  [442,369] vypočteno: C 59,73 %; H 4,56 %; N 3,17 %; S 7,25 % nalezeno: C 59,81 %; H 4,52 %; N 3,04 %; S 7,07 %.

HRMS (MALDI) pro  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{BrNO}_2\text{S}$  vypočteno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  442,04708;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  464,02903;  $[\text{M} + \text{K}]^+$  480,00296 nalezeno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  442,04952;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  464,03155;  $[\text{M} + \text{K}]^+$  480,00560.

### 3.9.12 (Z)-5-(2-Chlorfenyl)-1-fenyl-3-methylaminopent-2-en-1-on (35l)



**Metoda A:** 16 ekv. methylaminu **34a**; Reflux 5 h.

Sloupcová chromatografie: silikagel; DCM:EtOAc, 10:1.

Výtěžek: 0,75 g (90 %); žlutý olej.

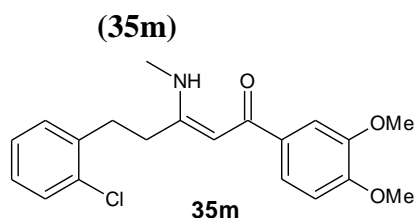
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,58–2,62 (m, 2H); 2,98 (d,  $J = 5,3$  Hz; 3H); 3,00–3,04 (m, 2H); 5,71 (s, 1H); 7,15–7,24 (m, 3H); 7,35–7,43 (m, 4H); 7,83–7,86 (m, 2H); 11,42 (brs, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  29,5; 32,2; 32,4; 91,27; 91,28; 126,9; 127,3; 128,2; 129,7; 130,5; 130,7; 133,9; 137,8; 140,6; 168,3; 188,0 ppm.

Elementární analýza pro  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClNO}$  [299,795] vypočteno: C 72,11 %; H 6,05 %; N 4,67 % nalezeno: C 72,01 %; H 6,06 %; N 4,61 %.

HRMS (MALDI) pro  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClNO}$  vypočteno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  300,11497;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  322,09691 nalezeno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  300,11499;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  322,09697.

### 3.9.13 (Z)-5-(2-Chlorfenyl)-1-(3,4-dimethoxyfenyl)-3-methylaminopent-2-en-1-on (35m)



**Metoda A:** 17 ekv. methylaminu **34a**; Reflux 5 h.

Sloupcová chromatografie: silikagel; DCM:EtOAc, 10:1.

Výtěžek: 0,27 g (82 %); nažloutlý medovitý olej.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,61–2,65 (m, 2H); 3,01 (d,  $J = 5,3$  Hz; 3H); 3,02–3,06 (m, 2H); 3,92 (s, 3H); 3,94 (s, 3H); 5,68 (s, 1H); 6,86 (d,  $J = 8,5$  Hz; 1H); 7,18–7,27 (m, 3H); 7,37–7,39 (m, 1H); 7,42 (dd,  $J = 8,3$  Hz; 2,0 Hz; 1H); 7,48 (d,  $J = 1,8$  Hz; 1H); 11,42 (brd,  $J = 4,3$  Hz; 1H) ppm.

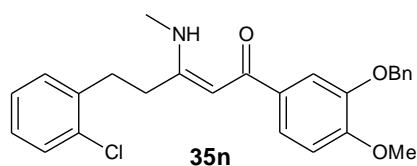


$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  29,6; 32,3; 32,5; 56,0; 56,1; 90,8; 110,0; 110,2; 120,2; 127,3; 128,3; 129,8; 130,8; 133,6; 134,0; 138,0; 148,8; 151,2; 167,9; 187,3 ppm.

Elementární analýza pro  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClNO}_3$  [359,847] vypočteno: C 66,75 %; H 6,16 %; N 3,89 % nalezeno: C 66,61 %; H 6,09 %; N 3,74 %.

HRMS (MALDI) pro  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClNO}_3$  vypočteno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  360,13610;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  382,11804;  $[\text{M} + \text{K}]^+$  398,09198 nalezeno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  360,13642;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  382,11843;  $[\text{M} + \text{K}]^+$  398,09240.

### 3.9.14 (2Z)-1-(3-Benzoyloxy-4-methoxyfenyl)-5-(2-chlorfenyl)-3-methylaminopent-2-en-1-on (35n)



**Metoda A:** 17 ekv. methylaminu **34a**; Reflux 5 h.

Sloupcová chromatografie: silikagel; DCM:EtOAc, 10:1.

Výtěžek: 0,30 g (73 %); bílá (mírně nažloutlá) pevná látka s b. t. 72–74 °C.

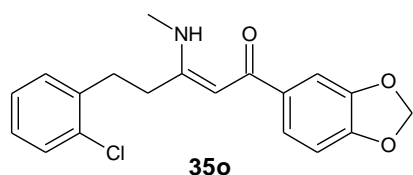
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,54–2,57 (m, 2H); 2,93 (d,  $J = 5,5$  Hz; 3H); 2,96–2,99 (m, 2H); 3,86 (s, 3H); 5,18 (s, 2H); 5,61 (s, 1H); 6,85 (d,  $J = 8,5$  Hz; 1H); 7,13–7,21 (m, 3H); 7,24–7,28 (m, 1H); 7,32–7,36 (m, 3H); 7,44–7,47 (m, 3H); 7,53 (d,  $J = 2,1$  Hz; 1H); 11,28 (brq,  $J = 4,8$  Hz; 1H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  29,3; 32,1; 32,2; 55,9; 70,8; 90,5; 110,5; 112,2; 120,6; 127,1; 127,4; 127,8; 128,1; 128,5; 129,5; 130,6; 133,2; 133,7; 137,0; 137,8; 147,7; 151,6; 167,6; 186,9 ppm.

Elementární analýza pro  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{ClNO}_3$  [435,942] vypočteno: C 71,63 %; H 6,01 %; N 3,21 % nalezeno: C 71,70 %; H 5,98 %; N 3,20 %.

HRMS (MALDI) pro  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{ClNO}_3$  vypočteno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  436,16740;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  458,14934 nalezeno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  436,16744;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  458,14973.

### 3.9.15 (2Z)-1-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-5-(2-chlorfenyl)-3-methylaminopent-2-en-1-on (35o)



**Metoda A:** 17 ekv. methylaminu **34a**; Reflux 5 h.

Sloupcová chromatografie: silikagel; DCM:EtOAc, 10:1.

Výtěžek: 0,49 g (83 %); bílá krystalická látka s b. t. 105–106,5 °C.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,57–2,60 (m, 2H); 2,98 (d,  $J = 5,2$  Hz; 3H); 2,99–3,02 (m, 2H); 5,61 (s, 1H); 5,96 (s, 2H); 6,79 (d,  $J = 8,2$  Hz; 1H); 7,15–7,24 (m, 3H); 7,35–7,37 (m, 2H); 7,41 (d,  $J = 8,1$  Hz; 1,7 Hz; 1H); 11,28 (brd,  $J = 4,6$  Hz; 1H) ppm.

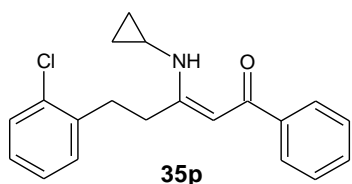
$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  29,5; 32,2; 32,4; 90,7; 101,4; 107,3; 107,7; 121,7; 127,2; 128,2;

129,6; 130,6; 133,8; 135,1; 137,8; 147,7; 149,5; 167,8; 186,7 ppm.

Elementární analýza pro C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>3</sub> [343,804] vypočteno: C 66,38 %; H 5,28 %; N 4,07 %  
nalezeno: C 66,30 %; H 5,20 %; N 4,06 %.

HRMS (MALDI) pro C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>3</sub> vypočteno: [M + H]<sup>+</sup> 344,10480; [M + Na]<sup>+</sup> 366,08674;  
[M + K]<sup>+</sup> 382,06068 nalezeno: [M + H]<sup>+</sup> 344,10493; [M + Na]<sup>+</sup> 366,08723; [M + K]<sup>+</sup> 382,06131.

### 3.9.16 (2Z)-5-(2-Chlorfenyl)-3-cyklopropylamino-1-fenylpent-2-en-1-on (35p)



**Metoda B:** Sloupcová chromatografie: silikagel; DCM:EtOAc, 10:1. Výtěžek: 0,84 g (92 %); světle žlutý olej.

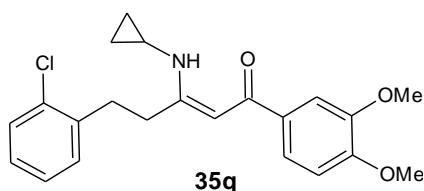
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,69–0,73 (m, 2H); 0,82–0,87 (m, 2H); 2,68 (tq, *J* = 7,1 Hz; 3,7 Hz; 1H); 2,81–2,85 (m, 2H); 3,09–3,13 (m, 2H); 5,74 (s, 1H); 7,16–7,23 (m, 2H); 7,25–7,28 (m, 1H); 7,37–7,42 (m, 4H); 7,81–7,85 (m, 2H); 11,36 (brs, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 8,1; 24,9; 32,6; 32,9; 91,5; 127,1; 127,3; 128,2; 128,3; 129,8; 130,7; 130,8; 134,0; 138,2; 140,6; 169,3; 188,5 ppm.

Elementární analýza pro C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>ClNO vypočteno: C 73,72 %; H 6,19 %; N 4,30 %  
nalezeno: C 73,83 %; H 6,27 %; N 4,29 %.

HRMS (MALDI) pro C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>ClNO vypočteno: [M + H]<sup>+</sup> 326,13062; [M + Na]<sup>+</sup> 348,11256;  
[M + K]<sup>+</sup> 364,08650 nalezeno: [M + H]<sup>+</sup> 326,13111; [M + Na]<sup>+</sup> 348,11303; [M + K]<sup>+</sup> 364,08697.

### 3.9.17 (2Z)-5-(2-Chlorfenyl)-3-cyklopropylamino-1-(3,4-dimethoxyfenyl)pent-2-en-1-on (35q)



**Metoda B:** Sloupcová chromatografie: silikagel; DCM:EtOAc, 10:1.

Výtěžek: 0,69 g (90 %); žlutá olejovitá kapalina.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,65–0,70 (m, 2H); 0,80–0,84 (m, 2H); 2,64–2,69 (m, 1H); 2,78–2,83 (m, 2H); 3,06–3,12 (m, 2H); 3,87–3,89 (m, 3H); 3,90–3,92 (m, 3H); 5,70 (d, *J* = 4,8 Hz; 1H); 6,81–6,85 (m, 1H); 7,12–7,27 (m, 3H); 7,33–7,43 (m, 2H); 7,47–7,49 (m, 1H); 11,28 (brs, 1H) ppm.

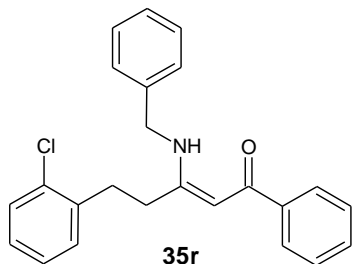
<sup>13</sup>C NMR (101 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 7,9; 24,6; 32,3; 32,7; 55,8; 90,7; 90,8; 109,7; 110,0; 120,2; 127,1; 128,0; 129,6; 130,5; 133,3; 133,8; 138,0; 148,7; 151,2; 168,5; 187,2 ppm.

Elementární analýza pro C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>ClNO<sub>3</sub> [385,884] vypočteno: C 68,48 %; H 6,27 %; N 3,63 %  
nalezeno: C 68,60 %; H 6,32 %; N 3,70 %.

HRMS (MALDI) pro C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>ClNO<sub>3</sub> vypočteno: [M + H]<sup>+</sup> 386,15175; [M + Na]<sup>+</sup> 408,13369;  
[M + K]<sup>+</sup> 424,10763 nalezeno: [M + H]<sup>+</sup> 386,15214; [M + Na]<sup>+</sup> 408,13431; [M + K]<sup>+</sup>

424,10842.

### 3.9.18 (2Z)-3-Benzylamino-5-(2-chlorfenyl)-1-fenylpent-2-en-1-on (35r)



**Metoda B:** Sloupcová chromatografie: silikagel; DCM:EtOAc, 10:1.

Výtěžek: 0,60 g (92 %); žlutá pevná látka s b. t. 60,5–63 °C.

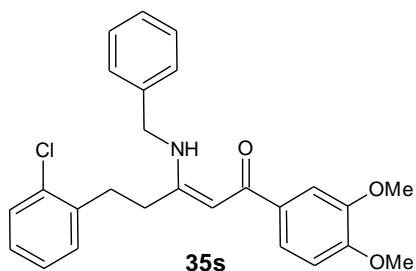
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,60–2,64 (m, 2H); 2,99–3,03 (m, 2H); 4,52 (d,  $J = 6,3$  Hz; 2H); 5,79 (d,  $J = 1,0$  Hz; 1H); 7,14–7,19 (m, 3H); 7,24–7,42 (m, 9H); 7,85–7,87 (m, 2H); 11,82 (brt,  $J = 5,4$  Hz; 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  32,5; 33,0; 46,9; 92,0; 127,08; 127,11; 127,3; 127,7; 128,30; 128,34; 129,0; 129,8; 130,8; 133,9; 137,8; 137,9; 140,5; 167,6; 188,6 ppm.

Elementární analýza pro  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{ClNO}$  [375,891] vypočteno: C 76,69 %; H 5,90 %; N 3,73 % nalezeno: C 76,58 %; H 5,81 %; N 3,70 %.

HRMS (MALDI) pro  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{ClNO}$  vypočteno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  376,14627;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  398,12821;  $[\text{M} + \text{K}]^+$  414,10215 nalezeno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  376,14632;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  398,12835;  $[\text{M} + \text{K}]^+$  414,10225.

### 3.9.19 (2Z)-3-Benzylamino-5-(2-chlorfenyl)-1-(3,4-dimethoxyfenyl)pent-2-en-1-on (35s)



**Metoda B:** Sloupcová chromatografie: silikagel; DCM:EtOAc, 10:1. Výtěžek: 0,58 g (88 %); žlutý olej.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,61–2,65 (m, 2H); 3,00–3,04 (m, 2H); 3,91 (s, 3H); 3,93 (s, 3H); 4,52 (d,  $J = 6,3$  Hz; 2H); 5,76 (s, 1H); 6,85 (d,  $J = 8,5$  Hz; 1H); 7,15–7,18 (m, 3H);

7,25–7,37 (m, 6H); 7,45 (dd,  $J = 8,5$  Hz; 2,0 Hz; 1H); 11,72 (brt,  $J = 6,0$  Hz; 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14,3; 32,5; 33,0; 46,8; 56,0; 91,4; 109,9; 110,2; 120,4; 127,1; 127,2; 127,7; 128,2; 129,0; 129,7; 130,7; 133,4; 133,9; 137,9; 138,0; 148,8; 151,3; 166,9; 187,6 ppm.

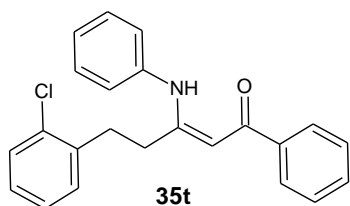
Elementární analýza pro  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{ClNO}_3$  [435,943] vypočteno: C 71,63 %; H 6,01 %; N 3,21 % nalezeno: C 71,40 %; H 6,00 %; N 3,42 %.

HRMS (MALDI) pro  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{ClNO}_3$  vypočteno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  436,16740;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  458,14934;  $[\text{M} + \text{K}]^+$  474,12328 nalezeno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  436,16754;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  458,14977;  $[\text{M} + \text{K}]^+$  474,12386.

### 3.9.20 (2Z)-5-(2-Chlorfenyl)-1-fenyl-3-fenylaminopent-2-en-1-on (35t)

**Metoda C:** Sloupcová chromatografie: silikagel; DCM.

Výtěžek: 0,9 g (90 %); žlutá krystalická látka s b. t. 77–78 °C.



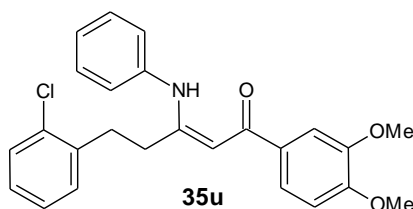
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,70–2,74 (m, 2H); 2,91–2,95 (m, 2H); 5,94 (s, 1H); 7,01–7,04 (m, 1H); 7,11–7,18 (m, 4H); 7,24–7,29 (m, 2H); 7,36–7,39 (m, 2H); 7,41–7,49 (m, 3H); 7,89–7,92 (m, 2H); 13,02 (brs, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  32,5; 32,8; 93,4; 126,0; 126,5; 127,2; 127,3; 128,1; 128,5; 129,5; 129,8; 130,7; 131,1; 134,0; 138,0; 138,5; 140,3; 165,5; 189,3 ppm.

Elementární analýza pro  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{ClNO}$  [361,864] vypočteno: C 76,34 %; H 5,57 %; N 3,87 % nalezeno: C 76,40 %; H 5,61 %; N 3,87 %.

HRMS (MALDI) pro  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{ClNO}$  vypočteno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  362,13062;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  384,11256;  $[\text{M} + \text{K}]^+$  400,08650 nalezeno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  362,13076;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  384,11280;  $[\text{M} + \text{K}]^+$  400,08679.

### 3.9.21 (Z)-5-(2-Chlorfenyl)-1-(3,4-dimethoxyfenyl)-3-fenylaminopent-2-en-1-on (35u)



**Metoda C:** Sloupcová chromatografie: silikagel; DCM:EtOAc, 10:1. Výtěžek: 0,30 g (71 %); žlutý olej.

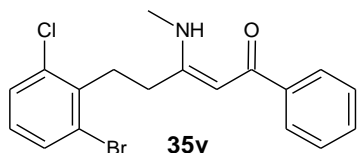
$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,71–2,75 (m, 2H); 2,90–2,94 (m, 2H); 3,92 (s, 3H); 3,95 (s, 3H); 5,91 (s, 1H); 6,88 (d,  $J = 8,3$  Hz; 1H); 7,00–7,03 (m, 1H); 7,10–7,13 (m, 2H); 7,14–7,16 (m, 2H); 7,22–7,28 (m, 2H); 7,34–7,38 (m, 2H); 7,50 (dd,  $J = 8,5$  Hz; 2,0 Hz; 1H); 7,55 (d,  $J = 1,8$  Hz; 1H); 12,97 (brs, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (116 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  32,4; 32,7; 56,0; 56,1; 92,9; 110,0; 110,2; 120,7; 125,7; 126,2; 127,0; 128,0; 129,4; 129,6; 130,5; 133,1; 133,9; 137,9; 138,5; 148,9; 151,7; 164,7; 188,2 ppm.

Elementární analýza pro  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{ClNO}_3$  [421,916] vypočteno: C 71,17 %; H 5,73 %; N 3,32 % nalezeno: C 70,91 %; H 5,72 %; N 3,30 %.

HRMS (MALDI) pro  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{ClNO}_3$  vypočteno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  422,15175;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  444,13369;  $[\text{M} + \text{K}]^+$  460,10763 nalezeno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  422,15219;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  444,13416;  $[\text{M} + \text{K}]^+$  460,10808.

### 3.9.22 (Z)-5-(2-Brom-6-chlorfenyl)-1-fenyl-3-methylaminopent-2-en-1-on (35v)



**Metoda A:** 18 ekv. methylaminu **34a**; Reflux 5 h.

Sloupcová chromatografie: silikagel; DCM:EtOAc, 10:1.

Izolováno také 20 mg (3 %) regioizomeru **35v'**.

Výtěžek: 0,52 g (90 %); žlutá krystalická látka s b. t. 97,5–100 °C.

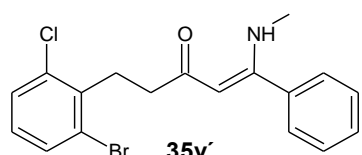
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,51–2,55 (m, 2H); 3,09 (d,  $J = 5,5$  Hz; 3H); 3,19–3,23 (m, 2H); 5,77 (s, 1H); 6,99 (t,  $J = 8,0$  Hz; 1H); 7,31 (dd,  $J = 8,0$  Hz; 1,0 Hz; 1H); 7,36–7,40 (m, 3H); 7,45 (dd,  $J = 7,9$  Hz; 1,0 Hz; 1H); 7,84–7,86 (m, 2H); 11,37 (brd, 1H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  29,6; 30,4; 32,7; 91,1; 125,4; 126,8; 128,1; 128,8; 129,0; 130,4; 131,7; 135,0; 137,4; 140,5; 167,7; 188,0 ppm.

Elementární analýza pro  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{BrClNO}$  [378,691] vypočteno: C 57,09 %; H 4,52 %; N 3,70 %  
nalezeno: C 57,22 %; H 4,45 %; N 3,89 %.

HRMS (MALDI) pro  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{BrClNO}$  vypočteno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  378,02547;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  400,00742;  
 $[\text{M} + \text{K}]^+$  415,98136 nalezeno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  378,02491;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  400,00669;  $[\text{M} + \text{K}]^+$  415,98058.

### 3.9.23 (1Z)-5-(2-Brom-6-chlorfenyl)-1-fenyl-1-methylaminopent-1-en-3-on (35v)

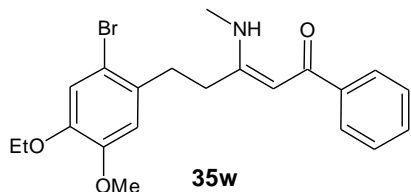


Výtěžek: 20 mg (3 %); žlutá pevná látka s b. t. 122–124 °C.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,55–2,59 (m, 2H); 2,85 (d,  $J = 5,5$  Hz; 3H); 3,27–3,31 (m, 2H); 5,12 (s, 1H); 6,98 (t,  $J = 8,0$  Hz; 1H); 7,30 (dd,  $J = 7,9$  Hz; 1,1 Hz; 1H); 7,34–7,37 (m, 2H); 7,41–7,46 (m, 4H); 10,82 (brs, 1H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  30,9; 31,6; 39,9; 95,8; 125,7; 127,9; 128,3; 128,7; 129,0; 129,6; 131,7; 135,2; 135,3; 139,3; 166,7; 196,7 ppm.

### 3.9.24 (2Z)-5-(2-Brom-4-ethoxy-5-methoxyfenyl)-1-fenyl-3-methylaminopent-2-en-1-on (35w)



**Metoda A:** 15 ekv. methylaminu **34a**; Reflux 23 h.

Sloupcová chromatografie: silikagel; DCM:EtOAc, 10:1.  
Výtěžek: 0,62 g (56 %); béžová pevná látka s b. t. 115–120 °C.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,47 (t,  $J = 7,1$  Hz; 3H); 2,59–2,62 (m, 2H); 2,95–2,99 (m, 2H); 3,01 (d,  $J = 5,7$  Hz; 3H); 3,82 (s, 3H); 4,06 (q,  $J = 7,1$  Hz; 2H); 5,73 (s, 1H); 6,73 (s, 1H); 7,03 (s, 1H); 7,39–7,43 (m, 3H); 7,84–7,85 (m, 2H); 11,44 (brs, 1H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14,9; 29,8; 32,7; 34,8; 56,4; 64,9; 91,4; 113,5; 114,0; 116,9; 127,0; 128,4; 130,6; 131,4; 140,8; 147,9; 148,9; 168,6; 188,2 ppm.

Elementární analýza pro  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{BrNO}_3$  [418,324] vypočteno: C 60,29 %; H 5,78 %; N 3,35 %  
nalezeno: C 60,29 %; H 5,83 %; N 3,30 %.

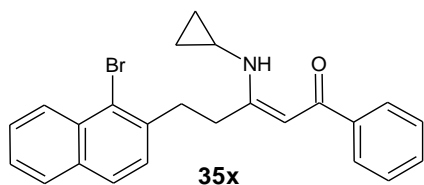
HRMS (MALDI) pro  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{BrNO}_3$  vypočteno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  418,10123;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  440,08317;  
 $[\text{M} + \text{K}]^+$  456,05711 nalezeno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  418,10224;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  440,08425;  $[\text{M} + \text{K}]^+$  456,05832.

### 3.9.25 (2Z)-5-(1-Bromnaftalen-2-yl)-3-cyklopropylamino-1-fenylpent-2-en-1-on (35x)

**Metoda B:** Sloupcová chromatografie: silikagel; DCM:EtOAc, 10:1.

Izolováno také 20 mg (3 %) regioizomeru **35x'**.

Výtěžek: 0,54 g (70 %); bílá krystalická látka s b. t. 97–100 °C.



Pro účely elementární analýzy krystalizace z *n*-hexanu nebo ze směsi petrolether:EtOAc, cca 10:1 (nejprve látka rozpuštěna v malém množství EtOAc, poté byl produkt **35x** vysrážen petroletherem).

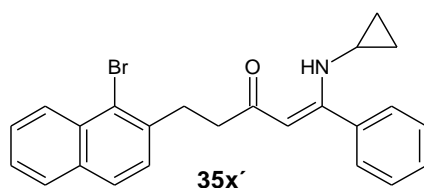
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,70–0,74 (m, 2H); 0,82–0,87 (m, 2H); 2,73 (tt,  $J = 7,1$  Hz; 3,7 Hz; 1H); 2,89–2,93 (m, 2H); 3,34–3,38 (m, 2H); 5,78 (s, 1H); 7,35–7,44 (m, 4H); 7,51 (ddd,  $J = 8,0$  Hz; 6,9 Hz; 1,1 Hz; 1H); 7,60 (ddd,  $J = 8,5$  Hz; 7,1 Hz; 1,3 Hz; 1H); 7,77 (d,  $J = 8,3$  Hz; 1H); 7,80–7,82 (m, 3H); 8,33 (d,  $J = 8,5$  Hz; 1H); 11,37 (brs, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,2; 25,0; 33,1; 36,2; 91,5; 124,0; 126,5; 127,1; 127,4; 127,8; 128,1; 128,2; 128,3; 128,4; 130,8; 132,7; 133,6; 138,1; 140,6; 169,3; 171,3; 188,6 ppm.

Elementární analýza pro  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{BrNO}$  [420,342] vypočteno: C 68,58 %; H 5,28 %; N 3,33 % nalezeno: C 68,69 %; H 5,33 %; N 3,29 %.

HRMS (MALDI) pro  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{BrNO}$  vypočteno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  420,09575;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  442,07769;  $[\text{M} + \text{K}]^+$  458,05163 nalezeno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  420,09634;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  442,07820;  $[\text{M} + \text{K}]^+$  458,05215.

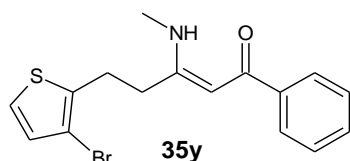
### 3.9.26 (1Z)-5-(1-Bromnaftalen-2-yl)-1-cyklopropylamino-1-fenylpent-1-en-3-on (**35x**)



Výtěžek: 20 mg (3 %); žlutý olej.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,61–0,63 (m, 2H); 1,21–1,32 (m, 2H); 2,56–2,61 (m, 1H); 2,69–2,73 (m, 2H); 3,29–3,32 (m, 2H); 5,12 (s, 1H); 7,39–7,42 (m, 4H); 7,44–7,46 (m, 2H); 7,47–7,49 (m, 1H); 7,55–7,58 (m, 1H); 7,73 (d,  $J = 8,2$  Hz; 1 H); 7,79 (d,  $J = 7,9$  Hz; 1H); 8,31 (d,  $J = 8,5$  Hz; 1H); 10,86 (brs, 1H) ppm.

### 3.9.27 (2Z)-5-(3-Bromthiofen-2-yl)-1-fenyl-3-methylaminopent-2-en-1-on (**35y**)



**Metoda A:** 16 ekv. methylaminu **34a**; Reflux 17 h.

Sloupcová chromatografie: silikagel; DCM:EtOAc, 10:1.

Výtěžek: 2,21 g (77 %); bílá (mírně béžová) látka s b. t. 59–60,5 °C. Pro účely elementární analýzy krystalizace ze směsi *n*-hexan:petrolether (po varu v *n*-hexanu byl produkt **35y** vysrážen přidávkem petroletheru).

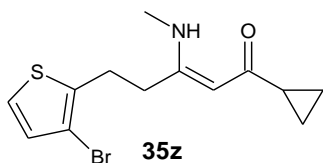
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,63–2,67 (m, 2H); 3,04 (d,  $J = 5,5$  Hz; 3H); 3,08–3,12 (m, 2H); 5,72 (s, 1H); 6,94 (d,  $J = 5,3$  Hz; 1H); 7,16 (d,  $J = 5,3$  Hz; 1H); 7,37–7,44 (m, 3H); 7,83–7,87 (m, 2H); 11,38 (brs, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  27,7; 29,7; 32,9; 91,4; 109,7; 124,0; 127,1; 128,3; 130,3; 130,7; 136,8; 140,6; 167,3; 188,3 ppm.

Elementární analýza pro  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{BrNOS}$  [350,273] vypočteno: C 54,86 %; H 4,60 %; N 4,00 %; S 9,15 % nalezeno: C 54,85 %; H 4,57 %; N 3,92 %; S 9,02 %.

HRMS (MALDI) pro  $C_{16}H_{16}BrNOS$  vypočteno:  $[M + H]^+$  350,02087;  $[M + Na]^+$  372,00281;  $[M + K]^+$  387,97675 nalezeno:  $[M + H]^+$  350,02019;  $[M + Na]^+$  372,00217;  $[M + K]^+$  387,97595.

### 3.9.28 (2Z)-5-(3-Bromthiofen-2-yl)-1-cyklopropyl-3-methylaminopent-2-en-1-on (35z)



**Metoda A:** 18 ekv. methylaminu; Reflux 17 h.

Sloupcová chromatografie: silikagel; DCM:EtOAc, 10:1.

Výtěžek: 0,38 g (70 %); bílá látka s b. t. 58–59 °C. Pro účely elementární analýzy krystalizace z EtOH nebo ze směsi petrolether:EtOAc, cca 10:1 (nejprve látka rozpuštěna v malém množství EtOAc, poté byl produkt **35z** vysrážen petroletherem).

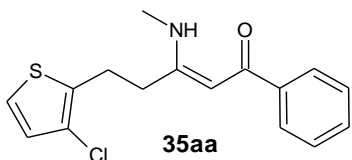
$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  0,71–0,75 (m, 2H); 0,93–0,96 (m, 2H); 1,67 (tt,  $J = 7,9$  Hz; 4,6 Hz; 1H); 2,51–2,56 (m, 2H); 2,95 (d,  $J = 5,3$  Hz; 3H); 3,01–3,05 (m, 2H); 5,21 (s, 1H); 6,94 (d,  $J = 5,3$  Hz; 1H); 7,16 (d,  $J = 5,3$  Hz; 1H); 10,70 (brs, 1H) ppm.

$^{13}C$  NMR (101 MHz;  $CDCl_3$ )  $\delta$  9,1; 20,2; 27,8; 29,5; 32,6; 94,0; 109,5; 123,9; 130,3; 137,1; 164,8; 197,4 ppm.

Elementární analýza pro  $C_{13}H_{16}BrNOS$  [314,241] vypočteno: C 49,69 %; H 5,13 %; N 4,46 %; S 10,20 % nalezeno: C 49,79 %; H 5,02 %; N 4,40 %; S 10,15 %.

HRMS (MALDI) pro  $C_{13}H_{16}BrNOS$  vypočteno:  $[M + H]^+$  314,02087;  $[M + Na]^+$  336,00281;  $[M + H + (DHB)]^+$  468,04693 nalezeno:  $[M + H]^+$  314,02127;  $[M + Na]^+$  336,00316;  $[M + H + (DHB)]^+$  468,04795.

### 3.9.29 (2Z)-5-(3-Chlorthiofen-2-yl)-1-fenyl-3-methylaminopent-2-en-1-on (35aa)



**Metoda A:** 18 ekv. methylaminu **34a**; Reflux 5 h.

Sloupcová chromatografie: silikagel; DCM:EtOAc, 10:1.

Izolováno také 80 mg (5 %) regioizomeru **35aa'**.  
Výtěžek: 1,46 g (83 %); světle béžová látka s b. t. 63,5–65 °C. Pro účely elementární analýzy krystalizace z EtOH nebo ze směsi EtOAc:petrolether, cca 1:10 (nejprve látka rozpuštěna v malém množství EtOAc, poté byl produkt **35aa** vysrážen petroletherem).

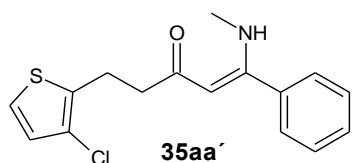
$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2,62–2,66 (m, 2H); 3,02 (d,  $J = 5,3$  Hz; 3H); 3,07–3,11 (m, 2H); 5,71 (s, 1H); 6,88 (d,  $J = 5,5$  Hz; 1H); 7,12 (d,  $J = 5,3$  Hz; 1H); 7,36–7,43 (m, 3H); 7,83–7,86 (m, 2H); 11,37 (brs, 1H) ppm.

$^{13}C$  NMR (101 MHz;  $CDCl_3$ )  $\delta$  26,2; 29,6; 32,8; 91,3; 122,96; 123,04; 127,0; 127,9; 128,3; 130,6; 134,8; 140,6; 167,3; 188,3 ppm.

Elementární analýza pro  $C_{16}H_{16}ClNOS$  [305,822] vypočteno: C 62,84 %; H 5,27 %; N 4,58 %; S 10,48 % nalezeno: C 62,89 %; H 5,21 %; N 4,57 % S 10,70 %.

HRMS (MALDI) pro  $C_{16}H_{16}ClNOS$  vypočteno:  $[M + H]^+$  306,07139;  $[M + Na]^+$  328,05333;  $[M + K]^+$  344,02727 nalezeno:  $[M + H]^+$  306,07169;  $[M + Na]^+$  328,05362;  $[M + K]^+$  344,02762.

### 3.9.30 (1Z)-5-(3-Chlorthiofen-2-yl)-1-fenyl-1-methylaminopent-1-en-3-on (35aa')

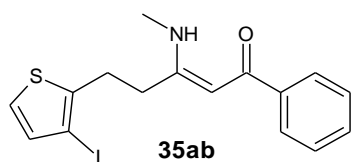


Výtěžek: 80 mg (5 %); světle žlutý olej.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,64–2,68 (m, 2H); 2,83 (d,  $J = 5,3$  Hz; 3H); 3,11–3,12 (m, 2H); 5,07 (s, 1H); 6,84 (d,  $J = 5,3$  Hz; 1H); 7,06–7,08 (m, 1H); 7,31–7,35 (m, 2H); 7,40–7,43 (m, 3H); 10,76 (brs, 1H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  24,0; 31,5; 42,3; 96,0; 122,3; 122,4; 127,6; 127,9; 128,6; 129,6; 135,2; 137,0; 166,6; 196,0 ppm.

### 3.9.31 (2Z)-1-Fenyl-5-(3-jodthiofen-2-yl)-3-methylaminopent-2-en-1-on (35ab)



**Metoda A:** 18 ekv. methylaminu **34a**; Reflux 17 h.

Sloupcová chromatografie: silikagel; DCM:EtOAc, 10:1.

Výtěžek: 1,19 g (81 %); bílá (mírně béžová) látka s b. t. 68–69 °C. Pro účely elementární analýzy krystalizace ze směsi *n*-hexan:EtOAc (nejprve látka rozpuštěna v malém množství EtOAc, poté byl produkt **35ab** vysrážen *n*-hexanem)

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,58–2,62 (m, 2H); 2,99 (d,  $J = 5,5$  Hz; 3H); 3,04–3,08 (m, 2H); 5,71 (s, 1H); 6,97 (d,  $J = 5,3$  Hz; 1H); 7,13 (d,  $J = 5,3$  Hz; 1H); 7,35–7,40 (m, 3H); 7,83–7,87 (m, 2H); 11,38 (brs, 1H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  29,6; 30,2; 33,0; 80,4; 91,2; 125,5; 126,9; 128,2; 130,5; 134,8; 140,4; 140,8; 167,0; 188,0 ppm.

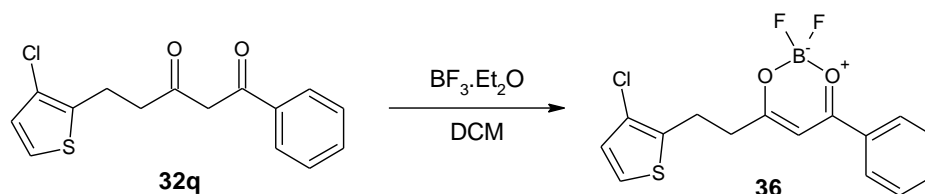
Elementární analýza pro  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{INOS}$  [397,274] vypočteno: C 48,37 %; H 4,06 %; N 3,53 %; S 8,07 % nalezeno: C 48,60 %; H 4,08 %; N 3,38 %; S 8,06 %.

HRMS (MALDI) pro  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{INOS}$  vypočteno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  398,00754;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  419,98948;  $[\text{M} + \text{K}]^+$  435,96342 nalezeno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  398,00780;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  419,98982;  $[\text{M} + \text{K}]^+$  435,96379.

### 3.9.32 Příprava enaminonu 35ac s isopropylskupinou na dusíku

**Metoda D:** Sloučenina **35ac** byla připravena dvoukrokovou syntézou (viz níže) přes bórový komplex **36**. Postup byl převzat z lit.<sup>195</sup>

### 4-[2-(3-Chlorthiofen-2-yl)ethyl]-6-fenyl-2,2-difluor-2H-1,3,2-dioxaborin (36)



Do roztoku příslušného 1,3-diketonu **32q** (1 g; 3,4 mmol; 1 ekv.) v bezvodém DCM (5 ml) byl pod nátokem argonu za laboratorní teploty přidán etherát fluoridu boritého (1,3 ml; 10,2 mmol;



3 ekv.). Aparatura byla opatřena chlorkalciovou zátkou a směs byla ponechána za míchání přes noc. Po odpaření za sníženého tlaku byl odparek suspendován ve vodě (10 ml). Hnědá pevná látka byla odsáta a promyta vodou. Krystalizací z toluenu a následným promytím petroletherem bylo získáno 0,97 g (84 %) bílé pevné látky **36** (modrá fluorescence) s b. t. 123,5–125 °C.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,96–3,00 (m, 2H); 3,26–3,30 (m, 2H); 6,54 (s, 1H); 6,88 (d,  $J = 5,3$  Hz; 1H); 7,14 (d,  $J = 5,5$  Hz; 1H); 7,52–7,56 (m, 2H); 7,70 (tt,  $J = 7,5$  Hz; 1,3 Hz; 1H); 8,04–8,06 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  23,8; 38,5; 97,3; 123,4; 123,5; 128,0; 129,38; 129,43; 131,4; 133,9; 135,9; 183,8; 193,0 ppm.

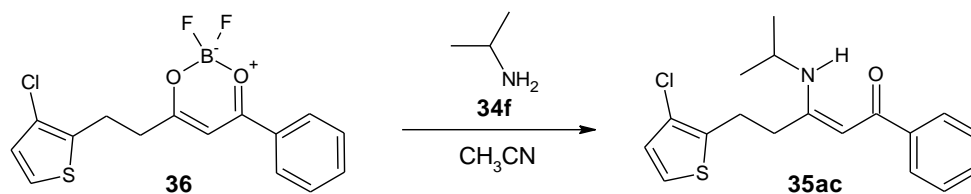
$^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -139,78; -139,72 ppm.

$^{11}\text{B}$  (128 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,75 ppm.

Elementární analýza pro  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{BClF}_2\text{O}_2\text{S}$  [340,580] vypočteno: C 52,90 %; H 3,55 %; S 9,41 % nalezeno: C 52,87 %; H 3,65 %; S 9,29 %.

HRMS (MALDI) pro  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{BClF}_2\text{O}_2\text{S}$  vypočteno:  $[\text{M} - \text{F}]^+$  321,03181;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  363,02054;  $[\text{M} + \text{K}]^+$  378,99447 nalezeno:  $[\text{M} - \text{F}]^+$  321,03220;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  363,02036;  $[\text{M} + \text{K}]^+$  378,99432.

#### (2Z)-5-(3-Chlorthiofen-2-yl)-1-fenyl-3-(propan-2-ylamino)pent-2-en-1-on (**35ac**)



Do roztoku komplexu **36** (0,9 g; 2,64 mmol; 1 ekv.) v acetonitrilu (8 ml) byl přidán isopropylamin **34f** (0,47 g; 8 mmol; 3 ekv.). Směs byla míchána přes noc za laboratorní teploty, poté bylo za sníženého tlaku odpařeno rozpouštědlo. Odparek byl rozpuštěn v DCM (30 ml), promyt vodou ( $2 \times 10$  ml) a solankou ( $1 \times 10$  ml), vysušen  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a odpařen. Chromatograficky (bazický silikagel; DCM:EtOAc, 10:1) bylo izolováno 1,05 g (88 %) enaminonu **35ac**. Pro účely elementární analýzy byl produkt za horka rozpuštěn v cyklohexanu a následným přidávkem *n*-hexanu došlo k vyloučení světle béžové krystalické látky **35ac** s b. t. 71–72 °C.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,28 (d,  $J = 6,4$  Hz; 6H); 2,64–2,67 (m, 2H); 3,09–3,12 (m, 2H); 3,83 (dt,  $J = 9,5$  Hz; 6,4 Hz; 1H); 5,67 (s, 1H); 6,88 (d,  $J = 5,5$  Hz; 1H); 7,12 (d,  $J = 5,5$  Hz; 1H); 7,37–7,43 (m, 3H); 7,85–7,87 (m, 2H); 11,51 (d,  $J = 8,8$  Hz; 1H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  24,3; 27,0; 32,8; 45,0; 90,8; 123,0; 127,0; 127,8; 128,3; 130,6; 134,7; 140,5; 165,3; 187,9 ppm.

Elementární analýza pro  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ClNOS}$  [333,876] vypočteno: C 64,75 %; H 6,04 %; N 4,20 %;

S 9,60 % nalezeno: C 64,51 %; H 5,92 %; N 4,16 %; S 9,34 %.

HRMS (MALDI) pro  $C_{18}H_{20}ClNOS$  vypočteno:  $[M + H]^+$  334,10269;  $[M + Na]^+$  356,08463;  $[M + K]^+$  372,05857 nalezeno:  $[M + H]^+$  334,10306;  $[M + Na]^+$  356,08504;  $[M + K]^+$  372,05903.

### 3.10 Obecné metody přípravy cyklizačních produktů

**Metoda A:** Do pečlivě vysušené vialky opatřené magnetickým míchadlem a teflonovým septem byl předložen  $Pd_2(dba)_3$  a ligand XPhos (množství uvedeno u jednotlivých sloučenin). Aparatura byla třikrát evakuována a zpětně naplněna argonem. Poté byl pomocí injekční stříkačky přidán toluen (3 ml) a směs byla 30 min. zahřívána na 100 °C (preheating). Do druhé vialky byl předložen substrát (0,5 mmol) a báze  $Cs_2CO_3$  (228 mg; 0,7 mmol; 140 mol. %). Aparatura byla opět třikrát evakuována a zpětně naplněna argonem. Roztok aktivního katalyzátoru z první vialky byl pomocí injekční stříkačky a přetlaku argonu převeden do druhé vialky. Směs byla zahřívána na 100 °C po dobu 2–70 h (uvedeno u jednotlivých sloučenin). Průběh reakce byl monitorován pomocí TLC. Po skončení reakce byla směs ochlazená na laboratorní teplotu, naředěna EtOAc a zfiltrována přes fritu s tenkou vrstvou Celitu S. Po důkladném promytí celitové vrstvy EtOAc byl filtrát odpařen. Produkty byly ze surové směsi izolovány chromatograficky.

**Metoda B:** Do pečlivě vysušené vialky opatřené magnetickým míchadlem a teflonovým septem byl předložen  $Pd_2(dba)_3$  (22,9 mg; 0,025 mmol; 5 mol. %) a ligand *t*-BuBrettPhos (24,2 mg; 0,05 mmol; 10 mol. %). Aparatura byla třikrát evakuována a zpětně naplněna argonem. Poté byl pomocí injekční stříkačky přidán *t*-AmylOH (3 ml) a směs byla 30 min. zahřívána na 100 °C (preheating). Do druhé vialky byl předložen substrát (0,5 mmol) a báze  $Cs_2CO_3$  (228 mg; 0,7 mmol; 140 mol. %). Aparatura byla opět třikrát evakuována a zpětně naplněna argonem. Roztok aktivního katalyzátoru z první vialky byl pomocí injekční stříkačky a přetlaku argonu převeden do druhé vialky. Směs byla zahřívána na 100 °C po dobu 16–71 h (uvedeno u jednotlivých sloučenin). Průběh reakce byl monitorován pomocí TLC. Po skončení reakce byla směs ochlazená na laboratorní teplotu, naředěna EtOAc a zfiltrována přes fritu s tenkou vrstvou Celitu S. Po důkladném promytí celitové vrstvy EtOAc byl filtrát odpařen. Produkty byly ze surové směsi izolovány chromatograficky.

**Metoda C:** Do pečlivě vysušené vialky opatřené magnetickým míchadlem a teflonovým septem byl předložen CuI (9,5 mg; 0,05 mmol; 10 mol. %), DESA (19,3 mg; 0,1 mmol; 20 mol. %),

Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (228 mg; 0,7 mmol; 140 mol. %) a substrát (0,5 mmol). Aparatura byla třikrát evakuována a zpětně naplněna argonem. Poté byl pomocí injekční stříkačky přidán toluen (3 ml) a směs byla zahřívána na 100 °C po dobu 18–72 h (uvedeno u jednotlivých sloučenin). Průběh reakce byl monitorován pomocí TLC. Po skončení reakce byla směs ochlazena na laboratorní teplotu a převedena do dělicí nálevky. Byl přidán koncentrovaný vodný roztok amoniaku (1 ml), EtOAc (5 ml) a voda (10 ml). Vodná vrstva byla extrahována EtOAc (3 × 5 ml). Spojené organické extrakty byly promyty solankou, vysušeny pomocí Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a odpařeny za vakua.

**Metoda D:** Do pečlivě vysušené vialky opatřené magnetickým míchadlem a teflonovým septem byl předložen Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (22,9 mg; 0,025 mmol; 5 mol. %) a ligand *t*-BuXPhos (21,2 mg; 0,05 mmol; 10 mol. %). Aparatura byla třikrát evakuována a zpětně naplněna argonem. Poté byl pomocí injekční stříkačky přidán *t*-AmylOH (3 ml) a směs byla 30 min. zahřívána na 100 °C (preheating). Do druhé vialky byl předložen substrát (0,5 mmol) a báze Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (228 mg; 0,7 mmol; 140 mol. %). Aparatura byla opět třikrát evakuována a zpětně naplněna argonem. Roztok aktivního katalyzátoru z první vialky byl pomocí injekční stříkačky a přetlaku argonu převeden do druhé vialky. Směs byla zahřívána na 100 °C po dobu 17–71 h (uvedeno u jednotlivých sloučenin). Průběh reakce byl monitorován pomocí TLC. Po skončení reakce byla směs ochlazena na laboratorní teplotu, naředěna EtOAc a zfiltrována přes fritu s tenkou vrstvou Celitu S. Po důkladném promytí celitové vrstvy EtOAc byl filtrát odpařen. Produkty byly ze surové směsi izolovány chromatograficky.

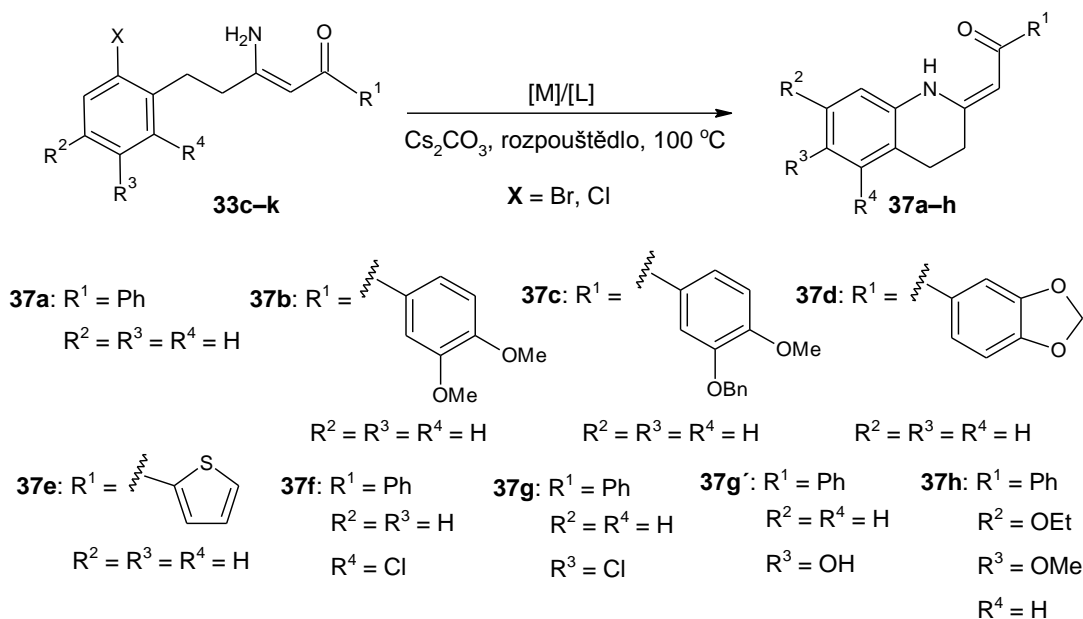
**Metoda E:** Do pečlivě vysušené vialky opatřené magnetickým míchadlem a teflonovým septem byl předložen Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (22,9 mg; 0,025 mmol; 5 mol. %) a ligand RuPhos (23,3 mg; 0,05 mmol; 10 mol. %). Aparatura byla třikrát evakuována a zpětně naplněna argonem. Poté byl pomocí injekční stříkačky přidán DMF (3 ml) a směs byla 30 min. zahřívána na 100 °C (preheating). Do druhé vialky byl předložen substrát (0,5 mmol) a báze Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (228 mg; 0,7 mmol; 140 mol. %). Aparatura byla opět třikrát evakuována a zpětně naplněna argonem. Roztok aktivního katalyzátoru z první vialky byl pomocí injekční stříkačky a přetlaku argonu převeden do druhé vialky. Směs byla zahřívána na 100 °C po dobu 19–72 h (uvedeno u jednotlivých sloučenin). Průběh reakce byl monitorován pomocí TLC. Po skončení reakce byla směs ochlazena na laboratorní teplotu, naředěna EtOAc a zfiltrována přes fritu s tenkou vrstvou Celitu S. Po důkladném promytí celitové vrstvy EtOAc byl filtrát extrahován vodou (4 × 20 ml) a solankou (20 ml) (odstranění DMF). Produkty byly ze surové směsi izolovány chromatograficky.

**Metoda F:** Do pečlivě vysušené vialky opatřené magnetickým míchadlem a teflonovým septem byl předložen  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (22,9 mg; 0,025 mmol; 5 mol. %) a ligand RuPhos (23,3 mg; 0,05 mmol; 10 mol. %). Aparatura byla třikrát evakuována a zpětně naplněna argonem. Poté byl pomocí injekční stříkačky přidán *t*-AmylOH (3 ml) a směs byla 30 min. zahřívána na 100 °C (preheating). Do druhé vialky byl předložen substrát (0,5 mmol) a báze  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (228 mg; 0,7 mmol; 140 mol. %). Aparatura byla opět třikrát evakuována a zpětně naplněna argonem. Roztok aktivního katalyzátoru z první vialky byl pomocí injekční stříkačky a přetlaku argonu převeden do druhé vialky. Směs byla zahřívána na 100 °C po dobu 20–70 h (uvedeno u jednotlivých sloučenin). Průběh reakce byl monitorován pomocí TLC. Po skončení reakce byla směs ochlazena na laboratorní teplotu, naředěna EtOAc a zfiltrována přes fritu s tenkou vrstvou Celitu S. Po důkladném promytí celitové vrstvy EtOAc byl filtrát odpařen. Produkty byly ze surové směsi izolovány chromatograficky.

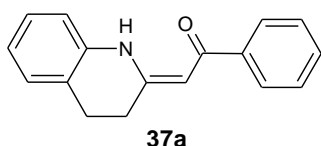
**Metoda G:** Do pečlivě vysušené vialky opatřené magnetickým míchadlem a teflonovým septem byl předložen prekatalyzátor allylPd(RuPhos)Cl (13 mg; 0,02 mmol; 4 mol. %), RuPhos (9,3 mg; 0,02 mmol; 4 mol. %),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (228 mg; 0,7 mmol; 140 mol. %) a substrát (0,5 mmol). Aparatura byla třikrát evakuována a zpětně naplněna argonem. Poté byl pomocí injekční stříkačky přidán *t*-AmylOH (3 ml) a směs byla zahřívána na 100 °C po dobu 20–69 h, dokud nedošlo k úplné konverzi výchozí látky na produkt (kontrolováno dle TLC). Po skončení reakce byla směs ochlazena na laboratorní teplotu, naředěna EtOAc a zfiltrována přes fritu s tenkou vrstvou Celitu S. Po důkladném promytí celitové vrstvy EtOAc byl filtrát odpařen a podroben sloupcové chromatografii.

**Metoda H:** (neúspěšné pokusy) Do pečlivě vysušené vialky opatřené magnetickým míchadlem a teflonovým septem byl předložen  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (5,6 mg; 5 mol. %) a ligand (*t*-BuXPhos nebo *t*-BuBrettPhos) (15 mmol). Aparatura byla třikrát evakuována a zpětně naplněna argonem. Poté byl pomocí injekční stříkačky přidán *t*-AmylOH (3 ml) a voda (1,8  $\mu\text{l}$ ; 20 mol. %). Reakční směs byla 1,5 min. zahřívána na 100 °C (preheating). Do druhé vialky byl předložen substrát **33p** (0,5 mmol) a báze  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (228 mg; 0,7 mmol; 140 mol. %). Aparatura byla opět třikrát evakuována a zpětně naplněna argonem. Roztok aktivního katalyzátoru z první vialky byl pomocí injekční stříkačky převeden do druhé vialky. Směs byla zahřívána na 100 °C po dobu 48–72 h (viz kapitola Optimalizační studie). Po ukončení reakce byla směs ochlazena na laboratorní teplotu, naředěna EtOAc a zfiltrována přes fritu s tenkou vrstvou Celitu S. Po důkladném promytí celitové vrstvy EtOAc byl filtrát odpařen.

### 3.10.1 Deriváty tetrahydrochinolinu 37a–h



#### (2Z)-1-Fenyl-2-(1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-yliden)ethanon (37a)



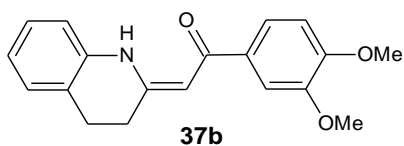
**Metoda D:** z 0,5 mmol Cl derivátu **33e**: 5 mol. % Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 10 mol. % *t*-BuXPhos, 1,4 ekv. Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, *t*-AmylOH, 17 h; Sloupcová chromatografie (silikagel; DCM);

Výtěžek: 89 mg (72 %); žlutá pevná látka s b. t. 103–105 °C (lit.<sup>150</sup> 105–106 °C).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,71–2,75 (m, 2H); 2,86–2,89 (m, 2H); 5,88 (s, 1H); 6,94–6,99 (m, 2H); 7,10–7,12 (m, 1H); 7,17–7,21 (m, 1H); 7,42–7,50 (m, 3H); 7,91–7,94 (m, 2H); 12,85 (brs, 1H) ppm. <sup>1</sup>H NMR spektrum je v souladu s lit.<sup>151</sup>

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 24,4; 28,8; 92,6; 116,8; 123,3; 125,3; 127,3; 127,9; 128,4; 128,5; 131,3; 136,7; 139,9; 159,0; 189,7 ppm.

#### (2Z)-2-(1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-yliden)-1-(3,4-dimethoxyfenyl)ethanon (37b)



**Metoda D:** z 0,5 mmol Cl derivátu **33f**: 5 mol. % Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 10 mol. % *t*-BuXPhos, 1,4 ekv. Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, *t*-AmylOH, 20 h; Sloupcová chromatografie (silikagel; DCM:EtOAc, 10:1);

Výtěžek: 112 mg (72 %); žlutá pevná látka s b. t. 156–159 °C.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,70–2,74 (m, 2H); 2,84–2,88 (m, 2H); 3,93 (s, 3H); 3,97 (s, 3H); 5,85 (s, 1H); 6,87–6,98 (m, 3H); 7,10 (d, *J* = 7,4 Hz; 1H); 7,18 (t, *J* = 7,7 Hz; 1H); 7,52 (dd, *J* = 8,3 Hz; 1,8 Hz; 1H); 7,56 (d, *J* = 2,0 Hz; 1H); 12,79 (brs, 1H) ppm.

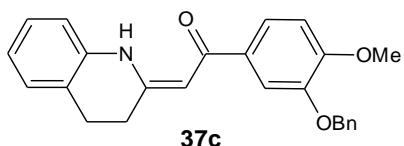
<sup>13</sup>C NMR (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 24,5; 28,9; 56,10; 56,14; 92,1; 110,0; 110,3; 116,7; 120,9; 123,1; 125,2; 127,9; 128,3; 132,9; 136,9; 149,0; 151,9; 158,5; 188,6 ppm. NMR spektra jsou v souladu s lit.<sup>149</sup>

Elementární analýza pro C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub> [309,359] vypočteno: C 73,77 %; H 6,19 %; N 4,53 %  
nalezeno: C 73,59 %; H 6,30 %; N 4,31 %.

HRMS (MALDI) pro C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub> vypočteno: [M + H]<sup>+</sup> 310,14377; [M + Na]<sup>+</sup> 332,12572  
nalezeno: [M + H]<sup>+</sup> 310,14393; [M + Na]<sup>+</sup> 332,12614.

**(2Z)-1-(3-Benzyloxy-4-methoxyfenyl)-2-(1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-yliden)ethanon**

(37c)



**Metoda A:** 1) z 0,5 mmol Br derivátu **33c**: 5 mol. % Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 10 mol. % XPhos, 1,4 ekv. Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, toluen, 2 h; Sloupcová chromatografie (silikagel; DCM:EtOAc, 10:1);

Výtěžek: 163 mg (85 %); 3,5 mol. % Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 7 mol. % XPhos, 1,4 ekv. Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, toluen, 24 h; Sloupcová chromatografie (silikagel; DCM:EtOAc, 10:1); Výtěžek: 83 mg (43 %).

**Metoda D:** 2) z 0,5 mmol Cl derivátu **33g**: 5 mol. % Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 10 mol. % *t*-BuXPhos, 1,4 ekv. Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, *t*-AmylOH, 19 h; Sloupcová chromatografie (silikagel; DCM:EtOAc, 10:1); Výtěžek: 158 mg (82 %).

Žlutá pevná látka s b. t. 93,5 – 94,5 °C.

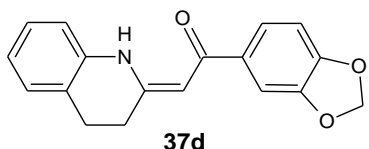
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,70–2,73 (m, 2H); 2,85–2,88 (m, 2H); 3,94 (s, 3H); 5,22 (s, 2H); 5,80 (s, 1H); 6,91–6,93 (m, 2H); 6,96 (t, *J* = 7,6 Hz; 1H); 7,11 (d, *J* = 7,2 Hz; 1H); 7,18 (t, *J* = 7,6 Hz; 1H); 7,30–7,33 (m, 1H); 7,37–7,40 (m, 2H); 7,48–7,50 (m, 2H); 7,55 (dd, *J* = 8,4 Hz; 2 Hz; 1H); 7,61 (d, *J* = 2,1 Hz; 1H); 12,75 (brs, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 24,6; 28,9; 56,3; 71,1; 92,2; 110,8; 112,5; 116,8; 121,4; 123,1; 125,2; 127,8; 128,0; 128,2; 128,4; 128,8; 132,8; 136,9; 137,1; 148,2; 152,6; 158,4; 188,7 ppm.

Elementární analýza pro C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub> [385,455] vypočteno: C 77,90 %; H 6,01 %; N 3,63 %  
nalezeno: C 77,81 %; H 6,20 %; N 3,54 %.

HRMS (MALDI) pro C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub> vypočteno: [M + H]<sup>+</sup> 386,17507; [M + Na]<sup>+</sup> 408,15732; [M – Bn – OCH<sub>3</sub> + 2H]<sup>+</sup> 266,11756 nalezeno: [M + H]<sup>+</sup> 386,17526; [M + Na]<sup>+</sup> 408,15701; [M – Bn – OCH<sub>3</sub> + 2H]<sup>+</sup> 266,11826.

**(2Z)-1-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-yliden)ethanon (37d)**



**Metoda D:** z 0,5 mmol Cl derivátu **33h**: 5 mol. % Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 10 mol. % *t*-BuXPhos, 1,4 ekv. Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, *t*-AmylOH, 20 h; Sloupcová chromatografie (silikagel; DCM:EtOAc, 10:1);

Výtěžek: 90 mg (61 %); žlutá pevná látka s b. t. 139–142 °C (lit.<sup>152</sup> 147–149 °C).

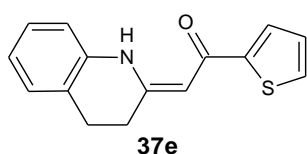
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,68–2,72 (m, 2H); 2,83–2,87 (m, 2H); 5,77 (s, 1H); 6,01 (s, 2H); 6,84 (d, *J* = 8,1 Hz; 1H); 6,91–6,97 (m, 2H); 7,09 (d, *J* = 7,3 Hz; 1H); 7,17 (t, *J* = 7,7 Hz; 1H); 7,43 (d, *J* = 1,7 Hz; 1H); 7,50 (dd, *J* = 8,2 Hz; 1,8 Hz; 1H); 12,74 (brs, 1H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  24,5; 28,9; 92,2; 101,7; 107,6; 108,0; 116,8; 122,5; 123,1; 125,2; 127,9; 128,3; 134,6; 136,8; 148,1; 150,4; 158,6; 188,3 ppm.

NMR spektra jsou v souladu s lit.<sup>152</sup>

Elementární analýza pro  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_3$  [293,317] vypočteno: C 73,71 %; H 5,15 %; N 4,78 % nalezeno: C 73,90 %; H 5,24 %; N 4,60 %.

### (2Z)-2-(1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-yliden)-1-(thiofen-2-yl)ethanon (37e)



**Metoda A:** z 0,5 mmol Br derivátu **33d**: 5 mol. %  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , 10 mol. % XPhos, toluen, 1,4 ekv.  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , 18 h; Sloupcová chromatografie (silikagel:  $\text{DCM}:\text{EtOAc}$ ; 10:1); Výtěžek:

70 mg (55 %).

**Metoda B:** z 0,5 mmol Br derivátu **33d**: 5 mol. %  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , 10 mol. % *t*-BuBrettPhos, *t*-AmylOH, 1,4 ekv.  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , 18 h; Sloupcová chromatografie (silikagel;  $\text{DCM}:\text{EtOAc}$ , 10:1); Výtěžek: 115 mg (90 %); Pro účely elementární analýzy je možné produkt **37e** krystalizovat z cyklohexanu.

**Metoda C:** z 0,5 mmol Br derivátu **33d**: 18 h; Sloupcová chromatografie (silikagel;  $\text{DCM}:\text{EtOAc}$ , 10:1); Výtěžek: 120 mg (94 %); Pro účely elementární analýzy je možné produkt **37e** krystalizovat z EtOH.

Žlutá pevná látka s b. t. 84–86 °C.

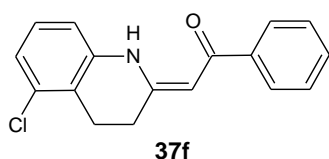
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,70–2,73 (m, 2H); 2,85–2,88 (m, 2H); 5,75 (s, 1H); 6,90 (d,  $J = 7,8$  Hz; 1H); 6,97 (td,  $J = 7,3$  Hz; 1,3 Hz; 1H); 7,09–7,11 (m, 2H); 7,18 (td,  $J = 7,7$  Hz; 1,5 Hz; 1H); 7,51 (dd,  $J = 5,0$  Hz; 1,3 Hz; 1H); 7,62 (dd,  $J = 3,8$  Hz; 1,3 Hz; 1H); 12,54 (brs, 1H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  24,4; 28,7; 92,4; 116,8; 123,3; 125,1; 128,0; 128,1; 128,4; 131,0; 136,7; 146,9; 158,8; 182,5 ppm.

Elementární analýza pro  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NOS}$  [255,335] vypočteno: C 70,56 %; H 5,13 %; N 5,49 %; S 12,56 % nalezeno: C 70,83 %; H 5,16 %; N 5,26 %; S 12,45 %.

HRMS (MALDI) pro  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NOS}$  vypočteno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  256,07906;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  278,06101;  $[\text{M} + \text{K}]^+$  294,03494 nalezeno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  256,07917;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  278,06116;  $[\text{M} + \text{K}]^+$  294,03515.

### (2Z)-2-(5-Chlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-yliden)-1-fenylethanon (37f)



**Metoda A:** z 0,5 mmol derivátu **33i**: 5 mol. %  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , 10 mol. % XPhos, 1,4 ekv.  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , toluen, 70 h; Sloupcová chromatografie (silikagel;  $\text{DCM}:\text{EtOAc}$ , 10:1 a silikagel;  $\text{DCM}$ )

(produkt **37f** obsahoval stopy dba, který je možné odstranit druhou sloupcovou chromatografií)

nebo krystalizací z EtOH – dba je rozpustnější než produkt **37f**); Výtěžek: 110 mg (78 %).

**Metoda D:** z 0,5 mmol derivátu **33i**: 5 mol. % Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 10 mol. % *t*-BuXPhos, 1,4 ekv. Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, *t*-AmylOH, 71 h; Sloupcová chromatografie (silikagel; DCM:EtOAc, 10:1); Pro účely elementární analýzy je možné produkt **37f** krystalizovat z EtOH; Výtěžek: 110 mg (78 %).

Nažloutlá pevná látka s b. t. 131,5–132 °C.

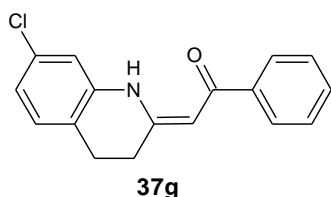
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,71–2,74 (m, 2H); 2,95–2,99 (m, 2H); 5,91 (s, 1H); 6,84 (dd, *J* = 7,9 Hz; 0,9 Hz; 1H); 7,02 (dd, *J* = 7,8 Hz; 1,3 Hz; 1H); 7,11 (t, *J* = 8,0 Hz; 1H); 7,42–7,50 (m, 3H); 7,91–7,93 (m, 2H); 12,84 (brs, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 21,6; 28,1; 93,1; 115,3; 123,1; 123,8; 127,4; 128,4; 128,6; 131,6; 133,7; 138,2; 139,7; 158,0; 190,2 ppm.

Elementární analýza pro C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>ClNO [283,752] vypočteno: C 71,96 %; H 4,97 %; N 4,94 % nalezeno: C 72,01 %; H 4,83 %; N 4,91 %.

HRMS (MALDI) pro C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>ClNO vypočteno: [M + H]<sup>+</sup> 284,08367; [M + Na]<sup>+</sup> 306,06561; [M + K]<sup>+</sup> 322,03955 nalezeno: [M + H]<sup>+</sup> 284,08382; [M + Na]<sup>+</sup> 306,06582; [M + K]<sup>+</sup> 322,03978.

#### (2Z)-2-(6-Chlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-yliden)-1-fenylethanon (**37g**)



**Metoda B:** z 0,5 mmol derivátu **33j**: 5 mol. % Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 10 mol. % *t*-BuBrettPhos, *t*-AmylOH, 1,4 ekv. Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 16 h (došlo i ke vzniku vedlejšího produktu **37g'**, který byl izolován a charakterizace je uvedena na str. 128); Sloupcová

chromatografie (silikagel; DCM:EtOAc, 10:1); Výtěžek: 103 mg (73 %); Pro účely elementární analýzy je možné produkt **37g** krystalizovat ze směsi MeOH/cyklohexan.

**Metoda C:** z 0,5 mmol derivátu **33j**: 72 h; Sloupcová chromatografie (silikagel; DCM:EtOAc; 10:1); Výtěžek: 114 mg (80 %); Pro účely elementární analýzy je možné produkt **37g** krystalizovat z EtOH.

Žluto-oranžová pevná látka s b. t. 147,5–149 °C.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,74–2,77 (m, 2H); 2,86–2,88 (m, 2H); 5,90 (s, 1H); 6,56 (d, *J* = 1,8 Hz; 1H); 6,68 (dd, *J* = 8,1 Hz; 2,0 Hz; 1H); 7,08 (d, *J* = 8,2 Hz; 1H); 7,41–7,48 (m, 3H); 7,90 (d, *J* = 7,3 Hz; 2H); 12,77 (brs, 1H) ppm.

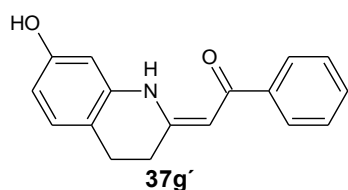
<sup>13</sup>C NMR (126 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 23,9; 29,0; 93,0; 107,3; 113,8; 120,3; 127,3; 128,5; 129,4; 131,4; 137,8; 139,8; 157,0; 158,8; 189,9 ppm.

Elementární analýza pro C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>ClNO [283,752] vypočteno: C 71,96 %; H 4,97 %; N 4,94 % nalezeno: C 72,22 %; H 5,03 %; N 4,69 %.



HRMS (MALDI) pro  $C_{17}H_{14}ClNO$  vypočteno:  $[M + H]^+$  284,08367;  $[M + Na]^+$  306,06561;  $[M + K]^+$  322,03955 nalezeno:  $[M + H]^+$  284,08381;  $[M + Na]^+$  306,06599;  $[M + K]^+$  322,03999.

**(2Z)-1-Fenyl-2-(6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-yliden)ethanon (37g')**



**Metoda B:** z 0,5 mmol derivátu **33j**: 5 mol. %  $Pd_2(dba)_3$ , 10 mol. % *t*-BuBrettPhos, *t*-AmylOH, 1,4 ekv.  $CS_2CO_3$ , 16 h (izolováno jako vedlejší produkt); Sloupcová chromatografie (silikagel; DCM:EtOAc, 10:1); Výtěžek: 30 mg (21 %); Pro účely

elementární analýzy promyto ledovým DCM.

Žlutá pevná látka s b. t. 191–194 °C.

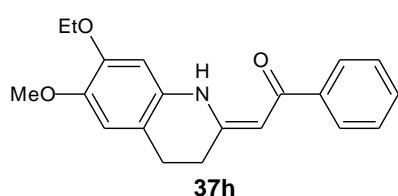
$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2,71–2,74 (m, 2H); 2,79–2,82 (m, 2H); 5,86 (s, 1H); 6,52 (dd,  $J = 8,2$  Hz; 2,1 Hz; 1H); 6,68 (d,  $J = 1,8$  Hz; 1H); 6,97 (d,  $J = 8,2$  Hz; 1H); 7,44–7,49 (m, 3H); 7,59 (brs, 1H); 7,89 (d,  $J = 7,0$  Hz; 2H); 12,75 (brs, 1H) ppm.

$^{13}C$  NMR (126 MHz;  $CDCl_3$ )  $\delta$  23,6; 29,5; 93,5; 104,2; 111,3; 116,8; 127,5; 128,7; 129,4; 131,6; 136,9; 139,9; 156,6; 160,5; 190,8 ppm.

Elementární analýza pro  $C_{17}H_{15}NO_2$  [265,307] vypočteno: C 76,96 %; H 5,70 %; N 5,28 % nalezeno: C 76,61 %; H 5,82 %; N 4,91 %.

HRMS (MALDI) pro  $C_{17}H_{15}NO_2$  vypočteno:  $[M + H]^+$  266,11756;  $[M + Na]^+$  288,09950;  $[M + K]^+$  304,07344 nalezeno:  $[M + H]^+$  266,11784;  $[M + Na]^+$  288,09989;  $[M + K]^+$  304,07387.

**(2Z)-2-(7-Ethoxy-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-yliden)-1-fenylethanon (37h)**



**Metoda B:** z 0,5 mmol Br derivátu **33k**: 5 mol. %  $Pd_2(dba)_3$ , 10 mol. % *t*-BuBrettPhos, *t*-AmylOH, 1,4 ekv.  $CS_2CO_3$ , 18 h; Sloupcová chromatografie (silikagel; DCM:EtOAc, 10:1); Výtěžek: 115 mg (71 %). Pro účely elementární analýzy je

možné produkt krystalizovat z EtOH nebo ze směsi EtOAc:petrolether, cca 1:10 (nejprve látka rozpuštěna v malém množství EtOAc a poté produkt **37h** vysrážen přidávkem petroletheru).

Žlutá pevná látka s b. t. 46–49 °C.

$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,47 (t,  $J = 7,0$  Hz; 3H); 2,69–2,73 (m, 2H); 2,78–2,81 (m, 2H); 3,85 (s, 3H); 4,07 (q,  $J = 7,0$  Hz; 2H); 5,85 (s, 1H); 6,55 (s, 1H); 6,64 (s, 1H); 7,41–7,49 (m, 3H); 7,91–7,93 (m, 2H); 12,94 (brs, 1H) ppm.

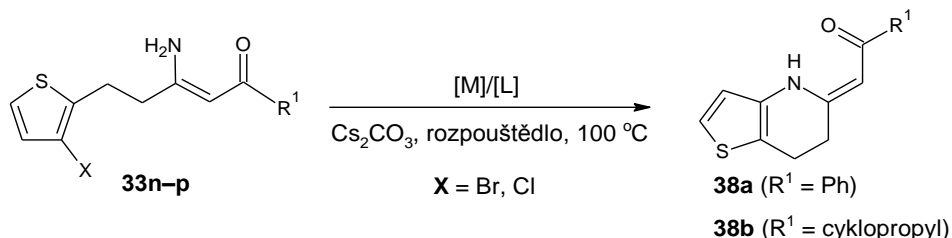
$^{13}C$  NMR (126 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  15,0; 24,0; 29,0; 56,6; 64,7; 92,1; 102,7; 112,3; 116,6; 127,2; 128,5; 130,0; 131,2; 140,1; 145,5; 147,9; 151,6; 159,1; 189,2 ppm.

Elementární analýza pro  $C_{20}H_{21}NO_3$  [323,386] vypočteno: C 74,28 %; H 6,55 %; N 4,33 %

nalezeno: C 74,38 %; H 6,72 %; N 4,27 %.

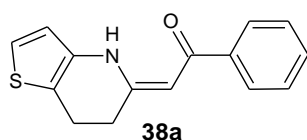
HRMS (MALDI) pro  $C_{20}H_{21}NO_3$  vypočteno:  $[M + H]^+$  324,15942;  $[M + Na]^+$  346,14137;  $[M + K]^+$  362,11530 nalezeno:  $[M + H]^+$  324,15978;  $[M + Na]^+$  346,14190;  $[M + K]^+$  362,11590.

### 3.10.2 Deriváty tetrahydrothieno[3,2-*b*]pyridinu 38a,b



Aplikovaná *Metoda B* je uvedena na str. 121.

#### (2*Z*)-1-Fenyl-2-(4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-*b*]pyridin-5-yliden)ethanon (38a)



**Metoda B:** 1) z 0,5 mmol Br derivátu **33n**: 5 mol. %  $Pd_2(dba)_3$ , 10 mol. % *t*-BuBrettPhos, *t*-AmylOH, 1,4 ekv.  $CS_2CO_3$ , 45 h; Sloupcová chromatografie (silikagel; DCM:EtOAc, 10:1);

Výtěžek: 92 mg (72 %).

2) z 0,5 mmol Cl derivátu **33p**: 5 mol. %  $Pd_2dba_3$ , 10 mol. % *t*-BuBrettPhos, *t*-AmylOH, 1,4 ekv.  $CS_2CO_3$ , 71 h; Sloupcová chromatografie (silikagel; DCM:EtOAc, 10:1); Výtěžek: 95 mg (74 %).

Tmavě žlutá pevná látka s b. t. 91,5–94 °C.

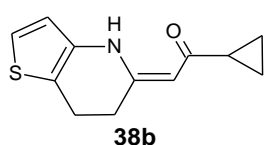
$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2,81–2,85 (m, 2H); 2,90–2,94 (m, 2H); 5,88 (s, 1H); 6,85 (d,  $J = 5,3$  Hz; 1H); 7,06 (d,  $J = 5,3$  Hz; 1H); 7,40–7,48 (m, 3H); 7,89–7,92 (m, 2H); 12,86 (brs, 1H) ppm.

$^{13}C$  NMR (101 MHz;  $CDCl_3$ )  $\delta$  20,4; 29,8; 35,4; 92,8; 117,6; 118,6; 122,9; 127,3; 128,5; 131,3; 135,4; 140,0; 157,8; 189,6 ppm.

Elementární analýza pro  $C_{15}H_{13}NOS$  [255,335] vypočteno: C 70,56 %; H 5,13 %; N 5,49 %; S 12,56 % nalezeno: C 70,39 %; H 4,98 %; N 5,38 %; S 12,49 %.

HRMS (MALDI) pro  $C_{15}H_{13}NOS$  vypočteno:  $[M + H]^+$  256,07906;  $[M + Na]^+$  278,06101 nalezeno:  $[M + H]^+$  256,07938;  $[M + Na]^+$  278,06141.

#### (2*Z*)-1-Cyklopropyl-2-(4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-*b*]pyridin-5-yliden)ethanon (38b)



**Metoda B:** z 0,5 mmol Br derivátu **33o**: 5 mol. %  $Pd_2(dba)_3$ , 10 mol. % *t*-BuBrettPhos, *t*-AmylOH, 1,4 ekv.  $CS_2CO_3$ , 42 h; Sloupcová chromatografie (silikagel; DCM:EtOAc, 10:1); Produkt **38b** byl

vysrážen z olejovitého odparku přidávkem petroletheru; Výtěžek: 86 mg (78 %); Pro účely

elementární analýzy krystalizace z EtOH. Světle béžová pevná látka s b. t. 65–67,5 °C.

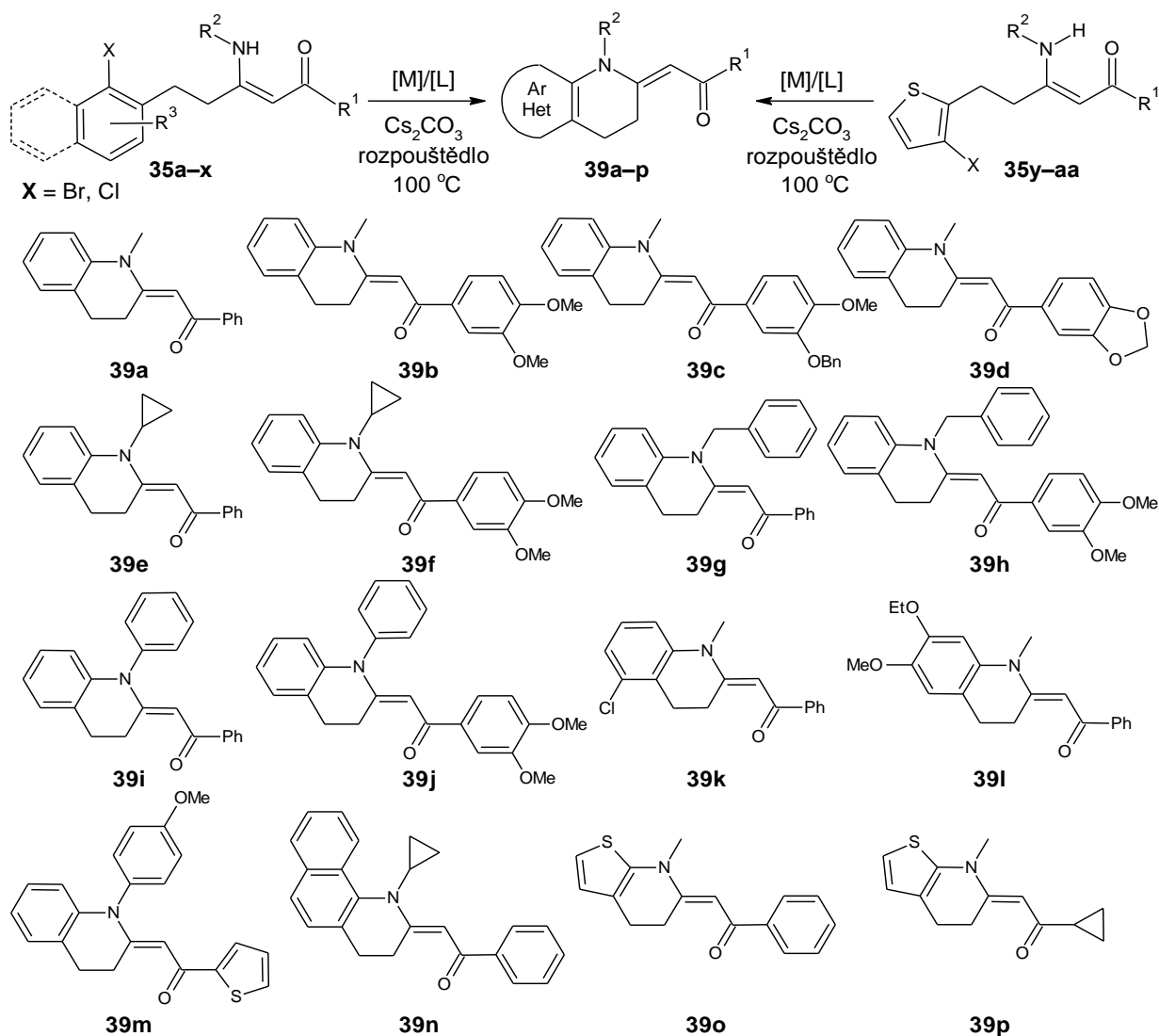
$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,78–0,82 (m, 2H); 0,99–1,02 (m, 2H); 1,73–1,78 (m, 1H); 2,70–2,73 (m, 2H); 2,85–2,87 (m, 2H); 5,33 (s, 1H); 6,65 (d,  $J = 5,5$  Hz; 1H); 7,02 (d,  $J = 5,2$  Hz; 1H); 12,23 (brs, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,7; 20,5; 20,6; 29,3; 96,0; 116,6; 118,4; 122,6; 135,6; 155,1; 199,2 ppm.

Elementární analýza pro  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NOS}$  [219,303] vypočteno: C 65,72 %; H 5,97 %; N 6,39 %; S 14,62 % nalezeno: C 65,64 %; H 6,04 %; N 6,02 % S 14,22 %.

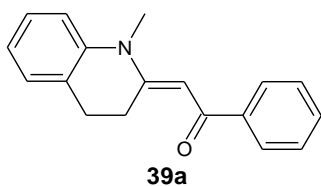
HRMS (MALDI) pro  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NOS}$  vypočteno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  220,07906;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  242,06101;  $[\text{M} + \text{K}]^+$  258,03494;  $[\text{M} + \text{H} + (\text{DHB})]^+$  374,10512 nalezeno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  220,07913;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  242,06114;  $[\text{M} + \text{K}]^+$  258,03512;  $[\text{M} + \text{H} + (\text{DHB})]^+$  374,10623.

### 3.10.3 Deriváty tetrahydrochinolinu 39a–n a tetrahydrothieno[3,2-*b*]pyridinu 39o,p



Aplikované *Metody E–F* jsou uvedeny na str. 122–123.

**(2E)-1-Fenyl-2-(1-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-yliden)ethanon (39a)**



**Metoda E:** z 0,5 mmol Br derivátu **35a** nebo Cl derivátu **35l**: 5 mol. % Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 10 mol. % RuPhos, 1,4 ekv. Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF; 1) z Br derivátu **35a**: 20 h; Sloupcová chromatografie (silikagel; DCM:EtOAc, 10:1); Výtěžek: 153 mg (89 %).

2) z Cl derivátu **35l**: 24 h; Sloupcová chromatografie (silikagel; DCM:EtOAc, 10:1); Výtěžek: 105 mg (80 %). Žlutá pevná látka s b. t. 89,5–90,5 °C.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,71–2,74 (m, 2H); 3,45 (s, 3H); 3,57–3,60 (m, 2H); 6,06 (s, 1H); 6,99–7,02 (m, 2H); 7,13–7,15 (m, 1H); 7,22–7,26 (m, 1H); 7,41–7,48 (m, 3H); 7,91–7,93 (m, 2H) ppm.

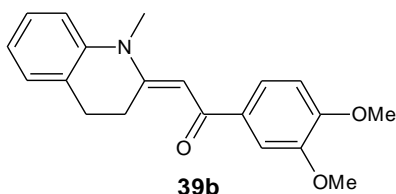
<sup>13</sup>C NMR (126 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 24,7; 26,4; 35,7; 94,3; 115,9; 122,9; 127,5; 127,57; 127,64; 128,4; 129,5; 131,1; 141,3; 142,4; 161,4; 189,7 ppm.

Elementární analýza pro C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NO [263,334] vypočteno: C 82,10 %; H 6,51 %; N 5,32 % nalezeno: C 82,13 %; H 6,52 %; N 5,32 %.

HRMS (MALDI) pro C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NO vypočteno: [M + H]<sup>+</sup> 264,13829; [M + Na]<sup>+</sup> 286,12024 nalezeno: [M + H]<sup>+</sup> 264,13841; [M + Na]<sup>+</sup> 286,12040.

**(2E)-1-(3,4-Dimethoxyfenyl)-2-(1-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-yliden)ethanon**

**(39b)**



**Metoda E:** z 0,5 mmol Br derivátu **35b** nebo Cl derivátu **35m**: 5 mol. % Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 10 mol. % RuPhos, 1,4 ekv. Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF;

1) z Br derivátu **35b**: 24 h; Sloupcová chromatografie (silikagel; CHCl<sub>3</sub>:EtOAc, 3:2); Výtěžek: 140 mg (87 %).

2) z Cl derivátu **35m**: 72 h; Sloupcová chromatografie (silikagel; DCM:EtOAc, 10:1); Výtěžek: 115 mg (71 %). Žlutá pevná látka s b. t. 162–163 °C.

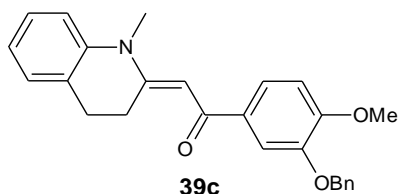
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,72–2,74 (m, 2H); 3,47 (s, 3H); 3,56–3,59 (m, 2H); 3,94 (s, 3H); 3,96 (s, 3H); 6,08 (s, 1H); 6,89 (d, *J* = 8,6 Hz; 1H); 6,99–7,02 (m, 2H); 7,15 (dd, *J* = 7,3 Hz; 1,2 Hz; 1H); 7,23–7,26 (m, 1H); 7,56 (dd, *J* = 8,4 Hz; 2,0 Hz; 1H); 7,58 (d, *J* = 1,8 Hz; 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 24,8; 26,4; 35,7; 56,1; 56,2; 94,0; 109,9; 110,7; 115,8; 121,1; 122,8; 127,5; 127,6; 129,5; 135,3; 141,5; 148,9; 151,7; 160,9; 188,4 ppm.

Elementární analýza pro C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub> [323,386] vypočteno: C 74,28 %; H 6,55 %; N 4,33 % nalezeno: C 74,21 %; H 6,59 %; N 4,51 %.

HRMS (MALDI) pro  $C_{20}H_{21}NO_3$  vypočteno:  $[M + H]^+$  324,15942;  $[M + Na]^+$  346,14137;  $[M + K]^+$  362,11530 nalezeno:  $[M + H]^+$  324,16000;  $[M + Na]^+$  346,14218;  $[M + K]^+$  362,11588.

**(2E)-1-(3-Benzoyloxy-4-methoxyfenyl)-2-(1-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-yliden)ethanon (39c)**



**Metoda E:** z 0,5 mmol Br derivátu **35c** nebo Cl derivátu **35n**: 5 mol. %  $Pd_2(dba)_3$ , 10 mol. % RuPhos, 1,4 ekv.  $Cs_2CO_3$ , DMF;

1) z Br derivátu **35c**: 22 h; Sloupcová chromatografie (silikagel; DCM:EtOAc, 10:1); Výtěžek: 162 mg (81 %).

2) z Cl derivátu **35n**: 72 h; Sloupcová chromatografie (silikagel; DCM:EtOAc, 10:1); Výtěžek: 124 mg (62 %). Žlutá pevná látka s b. t. 103,5–104,5 °C.

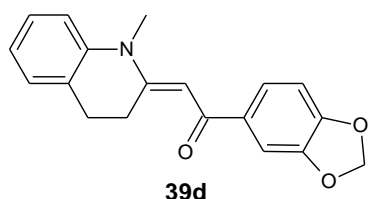
$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2,66–2,70 (m, 2H); 3,35 (s, 3H); 3,52–3,55 (m, 2H); 3,90 (s, 3H); 5,21 (s, 2H); 5,95 (s, 1H); 6,88 (d,  $J = 8,3$  Hz; 1H); 6,97 (t,  $J = 7,9$  Hz; 2H); 7,11 (d,  $J = 7,3$  Hz; 1H); 7,19–7,24 (m, 1H); 7,26–7,30 (m, 1H); 7,34–7,37 (m, 2H); 7,46–7,48 (m, 2H); 7,54–7,58 (m, 2H) ppm.

$^{13}C$  NMR (101 MHz;  $CDCl_3$ )  $\delta$  24,7; 26,3; 35,5; 56,1; 71,0; 93,8; 110,5; 113,2; 115,7; 121,5; 122,6; 127,3; 127,4; 127,5; 127,9; 128,6; 129,3; 135,0; 137,1; 141,3; 147,8; 152,2; 160,6; 188,1 ppm.

Elementární analýza pro  $C_{26}H_{25}NO_3$  [399,482] vypočteno: C 78,17 %; H 6,31 %; N 3,51 % nalezeno: C 77,93 %; H 6,28 %; N 3,50 %.

HRMS (MALDI) pro  $C_{26}H_{25}NO_3$  vypočteno:  $[M + H]^+$  400,19072;  $[M + Na]^+$  422,17267;  $[M + K]^+$  438,14660 nalezeno:  $[M + H]^+$  400,19067;  $[M + Na]^+$  422,17293;  $[M + K]^+$  438,14688.

**(2E)-1-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(1-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-yliden)ethanon (39d)**



**Metoda E:** z 0,5 mmol Br derivátu **35d** nebo Cl derivátu **35o**: 5 mol. %  $Pd_2(dba)_3$ , 10 mol. % RuPhos, 1,4 ekv.  $Cs_2CO_3$ , DMF; 1) z Br derivátu **35d**: 19 h; Sloupcová chromatografie (silikagel;  $CHCl_3$ :EtOAc, 3:2); Výtěžek: 125 mg (81 %).

2) z Cl derivátu **35o**: 42 h; Sloupcová chromatografie (silikagel; DCM:EtOAc, 10:1); Výtěžek: 126 mg (82 %). Hnědá pevná látka s b. t. 99–101 °C.

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2,69–2,72 (m, 2H); 3,43 (s, 3H); 3,53–3,56 (m, 2H); 5,98 (s, 1H); 6,00 (s, 2H); 6,83 (d,  $J = 8,3$  Hz; 1H); 6,97–7,01 (m, 2H); 7,12–7,14 (m, 1H); 7,23 (dt,

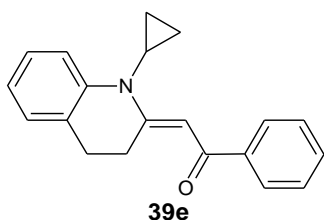
$J = 8,0$  Hz;  $1,5$  Hz;  $1\text{H}$ );  $7,44$  (d,  $J = 1,8$  Hz;  $1\text{H}$ );  $7,52$  (dd,  $J = 8,3$  Hz;  $1,8$  Hz;  $1\text{H}$ ) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$   $24,7$ ;  $26,4$ ;  $35,6$ ;  $94,0$ ;  $101,6$ ;  $107,7$ ;  $108,1$ ;  $115,8$ ;  $122,77$ ;  $122,81$ ;  $127,4$ ;  $127,5$ ;  $129,5$ ;  $137,0$ ;  $141,4$ ;  $147,9$ ;  $150,1$ ;  $161,0$ ;  $188,0$  ppm.

Elementární analýza pro  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_3$  [307,343] vypočteno: C 74,25 %; H 5,58 %; N 4,56 % nalezeno: C 74,31 %; H 5,63 %; N 4,55 %.

HRMS (MALDI) pro  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_3$  vypočteno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  308,12812;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  330,11007;  $[\text{M} + \text{K}]^+$  346,08400 nalezeno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  308,12821;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  330,11031;  $[\text{M} + \text{K}]^+$  346,08429.

### (2E)-2-(1-Cyklopropyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-yliden)-1-fenylethanon (39e)



**Metoda E:** z 0,5 mmol Br derivátu **35e** nebo Cl derivátu **35p**: 5 mol. %  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , 10 mol. % RuPhos, 1,4 ekv.  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , DMF; 1) z Br derivátu **35e**: 20 h; Sloupcová chromatografie (silikagel; DCM:EtOAc, 10:1); Výtěžek: 129 mg (89 %).

2) z Cl derivátu **35p**: 24 h; Sloupcová chromatografie (silikagel; DCM:EtOAc, 10:1); Výtěžek: 120 mg (83 %). Žlutá pevná látka s b. t. 99–101 °C.

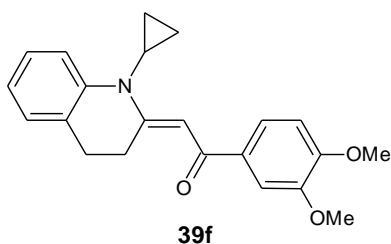
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$   $0,81$ – $0,82$  (m, 2H);  $1,27$ – $1,29$  (m, 2H);  $2,60$ – $2,64$  (m, 2H);  $2,81$ – $2,86$  (m, 1H);  $3,52$  (brs, 2H);  $6,71$  (s, 1H);  $6,96$ – $7,00$  (m, 1H);  $7,11$  (dd,  $J = 7,3$  Hz;  $1,0$  Hz;  $1\text{H}$ );  $7,21$ – $7,25$  (m, 1H);  $7,29$ – $7,32$  (m, 1H);  $7,42$ – $7,50$  (m, 3H);  $7,93$ – $7,95$  (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$   $12,0$ ;  $24,7$ ;  $27,7$ ;  $28,5$ ;  $96,4$ ;  $117,3$ ;  $122,7$ ;  $127,0$ ;  $127,2$ ;  $127,7$ ;  $128,4$ ;  $129,4$ ;  $131,2$ ;  $141,1$ ;  $142,2$ ;  $162,3$ ;  $189,7$  ppm.

Elementární analýza pro  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}$  [289,371] vypočteno: C 83,01 %; H 6,62 %; N 4,84 % nalezeno: C 82,72 %; H 6,58 %; N 4,67 %.

HRMS (MALDI) pro  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}$  vypočteno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  290,15394;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  312,13589 nalezeno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  290,15441;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  312,13560.

### (2E)-2-(1-Cyklopropyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-yliden)-1-(3,4-dimethoxyfenyl)ethanon (39f)



**Metoda E:** z 0,5 mmol Br derivátu **35f** nebo Cl derivátu **35q**: 5 mol. %  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , 10 mol. % RuPhos, 1,4 ekv.  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , DMF; 1) z Br derivátu **35f**: 23 h; Sloupcová chromatografie (silikagel; DCM:EtOAc; 10:1); Výtěžek: 114 mg (65 %).

2) z Cl derivátu **35q**: 46 h; Sloupcová chromatografie (silikagel; DCM:EtOAc, 10:1); Výtěžek: 122 mg (70 %). Pro účely elementární analýzy krystalizace z EtOH a následné promytí heptanem. Světle žlutá pevná látka s b. t. 136–138 °C.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$   $0,81$ – $0,85$  (m, 2H);  $1,28$ – $1,30$  (m, 2H);  $2,62$  (t,  $J = 6,8$  Hz; 2H);

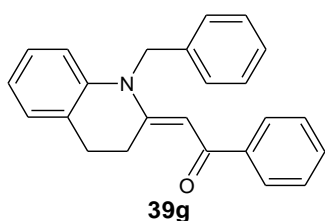
2,82–2,88 (m, 1H); 3,50 (brs, 2H); 3,95 (s, 3H); 3,96 (s, 3H); 6,73 (s, 1H); 6,90 (d,  $J = 8,3$  Hz; 1H); 6,96–7,00 (m, 1H); 7,11 (d,  $J = 7,3$  Hz; 1H); 7,22–7,26 (m, 1H); 7,30–7,31 (m, 1H); 7,56–7,60 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (116 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12,1; 24,8; 27,7; 28,4; 56,1; 56,2; 96,1; 110,0; 110,7; 117,2; 121,1; 122,6; 127,0; 127,2; 129,4; 135,1; 141,2; 148,9; 151,7; 161,7; 188,5 ppm.

Elementární analýza pro  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_3$  [349,423] vypočteno: C 75,62 %; H 6,63 %; N 4,01 % nalezeno: C 75,63 %; H 6,69 %; N 3,98 %.

HRMS (MALDI) pro  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_3$  vypočteno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  350,17507;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  372,15702;  $[\text{M} + \text{K}]^+$  388,13095 nalezeno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  350,17535;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  372,15758;  $[\text{M} + \text{K}]^+$  388,13165.

### (2E)-2-(1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-yliden)-1-fenylethanon (39g)



**Metoda E:** z 0,5 mmol Br derivátu **35g** nebo Cl derivátu **35r**: 5 mol. %  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , 10 mol. % RuPhos, 1,4 ekv.  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , DMF; 1) z Br derivátu **35g**: 44 h; Sloupcová chromatografie (silikagel; DCM:EtOAc, 10:1); Výtěžek: 146 mg (86 %).

2) z Cl derivátu **35r**: 44 h; Sloupcová chromatografie (silikagel; DCM:EtOAc, 10:1); Výtěžek: 163 mg (96 %). Pro účely elementární analýzy krystalizace z EtOH.

Žlutá pevná látka s b. t. 135–136 °C.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,81–2,84 (m, 2H); 3,69–3,72 (m, 2H); 5,14 (s, 2H); 5,98 (s, 1H); 6,90 (d,  $J = 8,0$  Hz; 1H); 6,98–7,02 (m, 1H); 7,12–7,18 (m, 2H); 7,23–7,25 (m, 2H); 7,28–7,31 (m, 3H); 7,36–7,40 (m, 3H); 7,61–7,63 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  24,9; 25,8; 52,6; 95,9; 116,0; 123,1; 126,0; 127,6; 127,70; 127,72; 128,3; 129,19; 129,24; 131,1; 135,7; 141,3; 142,1; 159,7; 189,8 ppm.

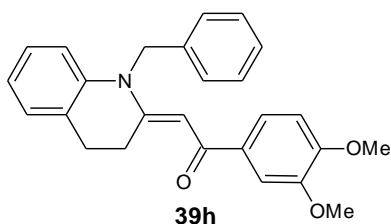
Elementární analýza pro  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NO}$  [339,430] vypočteno: C 84,92 %; H 6,24 %; N 4,13 % nalezeno: C 84,90 %; H 6,29 %; N 4,13 %.

HRMS (MALDI) pro  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NO}$  vypočteno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  340,16959;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  362,15154;  $[\text{M} + \text{K}]^+$  378,12547 nalezeno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  340,16991;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  362,15209;  $[\text{M} + \text{K}]^+$  378,12614.

### (2E)-2-(1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-yliden)-1-(3,4-dimethoxyfenyl)ethanon (39h)

**Metoda E:** z 0,5 mmol Br derivátu **35h** nebo Cl derivátu **35s**: 5 mol. %  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , 10 mol. % RuPhos, 1,4 ekv.  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , DMF; 1) z Br derivátu **35h**: 42 h; Sloupcová chromatografie (silikagel; DCM:EtOAc, 10:1); Výtěžek: 128 mg (64 %).

2) z Cl derivátu **35s** 67 h; Sloupcová chromatografie (silikagel; DCM:EtOAc, 10:1);



Výtěžek: 164 mg (82 %). Pro účely elementární analýzy krystalizace z EtOH.

Světle žlutá pevná látka s b. t. 143–145 °C.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,84 (t,  $J = 6,9$  Hz; 2H); 3,71 (brs, 2H); 3,77 (s, 3H); 3,88 (s, 3H); 5,15 (s, 2H); 5,95 (s, 1H);

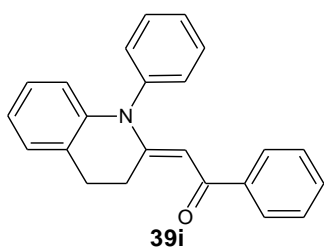
6,75 (d,  $J = 8,2$  Hz; 1H); 6,90 (d,  $J = 7,9$  Hz; 1H); 6,99–7,02 (m, 1H); 7,14–7,20 (m, 3H); 7,25–7,32 (m, 4H); 7,37–7,40 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  24,8; 25,6; 52,5; 55,8; 56,0; 95,5; 109,9; 110,2; 115,8; 121,0; 122,9; 125,9; 127,4; 127,59; 127,60; 129,0; 129,1; 134,8; 135,7; 141,3; 148,4; 151,5; 159,0; 188,4 ppm.

Elementární analýza pro  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}_3$  [399,482] vypočteno: C 78,17 %; H 6,31 %; N 3,51 % nalezeno: C 78,10 %; H 6,28 %; N 3,41 %.

HRMS (MALDI) pro  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}_3$  vypočteno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  400,19072;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  422,17267;  $[\text{M} + \text{K}]^+$  438,14660 nalezeno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  400,19123;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  422,17353;  $[\text{M} + \text{K}]^+$  438,14761.

#### (2E)-1-Fenyl-2-(1-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-yliden)ethanon (39i)



**Metoda E:** z 0,5 mmol Br derivátu **35i** nebo Cl derivátu **35t**: 5 mol. %  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , 10 mol. % RuPhos, 1,4 ekv.  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , DMF;

1) z Br derivátu **35i**: 42 h; Sloupcová chromatografie (silikagel; DCM:EtOAc, 10:1); Výtěžek: 139 mg (85 %).

2) z Cl derivátu **35t**: 72 h; Sloupcová chromatografie (silikagel;

DCM:EtOAc, 10:1); Výtěžek: 97 mg (60 %). Pro účely elementární analýzy krystalizace z EtOH. Žlutá pevná látka s b. t. 150–152 °C.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,91–2,94 (m, 2H); 3,72–3,75 (m, 2H); 5,62 (s, 1H); 6,26 (dd,  $J = 8,0$  Hz; 1,0 Hz; 1H); 6,91–7,01 (m, 2H); 7,15–7,17 (m, 1H); 7,26–7,31 (m, 4H); 7,34–7,39 (m, 1H); 7,47–7,52 (m, 1H); 7,57–7,62 (m, 4H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  24,6; 25,0; 97,9; 117,2; 122,5; 127,2; 127,4; 127,6; 127,9; 128,3; 128,9; 129,6; 130,9; 131,1; 140,9; 141,3; 141,7; 161,1; 189,4 ppm.

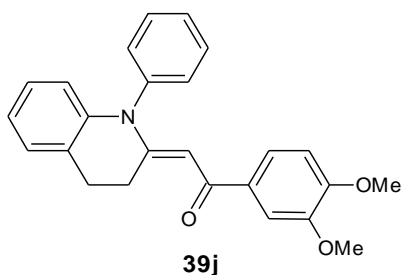
Elementární analýza pro  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NO}$  [325,403] vypočteno: C 84,89 %; H 5,89 %; N 4,30 % nalezeno: C 84,63 %; H 5,87 %; N 4,27 %.

HRMS (MALDI) pro  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NO}$  vypočteno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  326,15394;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  348,13589;  $[\text{M} + \text{K}]^+$  364,10982 nalezeno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  326,15399;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  348,13612;  $[\text{M} + \text{K}]^+$  364,11008.



**(2E)-2-(1-Fenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-yliden)-1-(3,4-dimethoxyfenyl)ethanon**

**(39j)**



**Metoda E:** z 0,5 mmol Br derivátu **35j** nebo Cl derivátu **35u**: 5 mol. % Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 10 mol. % RuPhos, 1,4 ekv. Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF; 1) z Br derivátu **35j**: 20 h; Sloupcová chromatografie (silikagel; DCM:EtOAc, 10:1); Výtěžek: 158 mg (82 %). 2) z Cl derivátu **35u**: 72 h; Sloupcová chromatografie

(silikagel; DCM:EtOAc, 10:1); Výtěžek: 154 mg (80 %).

Světle žlutá pevná látka s b. t. 61–64 °C.

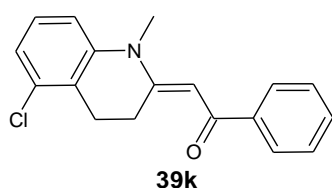
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,91–2,94 (m, 2H); 3,71–3,75 (m, 2H); 3,85 (s, 3H); 3,86 (s, 3H); 5,62 (s, 1H); 6,27 (dd, *J* = 8,0 Hz; 1,0 Hz; 1H); 6,74 (d, *J* = 8,3 Hz; 1H); 6,91–6,95 (m, 1H); 6,97–7,02 (m, 1H); 7,10 (dd, *J* = 8,5 Hz; 2,0 Hz; 1H); 7,17 (dd, *J* = 7,4 Hz; 1,4 Hz; 1H); 7,28–7,31 (m, 2H); 7,34 (d, *J* = 2,0 Hz; 1H); 7,48–7,53 (m, 1H); 7,58–7,63 (m, 2H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 24,5; 25,1; 56,1; 97,6; 110,0; 110,5; 117,2; 121,1; 122,4; 127,2; 127,3; 128,0; 128,8; 129,7; 130,8; 134,6; 141,1; 148,7; 151,7; 160,5; 188,1 ppm.

Elementární analýza pro C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub> [385,455] vypočteno: C 77,90 %; H 6,01 %; N 3,63 % nalezeno: C 77,69 %; H 6,10 %; N 3,58 %.

HRMS (MALDI) pro C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub> vypočteno: [M + H]<sup>+</sup> 386,17507; [M + Na]<sup>+</sup> 408,15702; [M + K]<sup>+</sup> 424,13095 nalezeno: [M + H]<sup>+</sup> 386,17557; [M + Na]<sup>+</sup> 408,15758; [M + K]<sup>+</sup> 424,13159.

**(2E)-2-(5-Chlor-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-yliden)-1-fenylethanon (39k)**



**Metoda E:** z 0,5 mmol derivátu **35v**: 5 mol. % Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 10 mol. % RuPhos, DMF, 1,4 ekv. Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 72 h; Sloupcová chromatografie (silikagel; DCM:EtOAc, 10:1); Výtěžek: 51 mg (34 %). Pro účely elementární analýzy

krystalizace z cyklohexanu, promyto petroletherem.

Pastelově žlutá pevná látka s b. t. 111,5–114,5 °C.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,85–2,88 (m, 2H); 3,45 (s, 3H); 3,55–3,58 (m, 2H); 6,09 (s, 1H); 6,92 (d, *J* = 7,9 Hz; 1H); 7,08 (dd, *J* = 7,9 Hz; 1,2 Hz; 1H); 7,17 (t, *J* = 7,9 Hz; 1H); 7,42–7,50 (m, 3H); 7,91–7,93 (m, 2H) ppm.

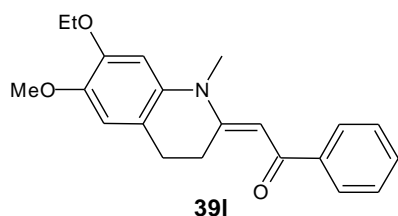
<sup>13</sup>C NMR (126 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 21,5; 25,6; 36,1; 95,0; 114,5; 123,6; 127,6; 127,67; 127,70; 128,5; 131,3; 132,7; 142,1; 142,8; 160,5; 189,9 ppm.

Elementární analýza pro C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>ClNO [297,779] vypočteno: C 72,60 %; H 5,42 %; N 4,70 %

nalezeno: C 72,53 %; H 5,39 %; N 4,64 %.

HRMS (MALDI) pro  $C_{18}H_{16}ClNO$  vypočteno:  $[M + H]^+$  298,09932;  $[M + Na]^+$  320,08126;  $[M + K]^+$  336,05520 nalezeno:  $[M + H]^+$  298,09959;  $[M + Na]^+$  320,08159;  $[M + K]^+$  336,05557.

**(2E)-2-(7-Ethoxy-6-methoxy-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-yliden)-1-fenylethanon (39l)**



**Metoda F:** z 0,5 mmol Br derivátu **35w**: 5 mol. %  $Pd_2(dba)_3$ , 10 mol. % RuPhos, *t*-AmylOH, 1,4 ekv.  $CS_2CO_3$ , 70 h; Sloupcová chromatografie (silikagel: DCM:EtOAc; 10:1); Olejovitý odparek vysrážen pentanem; Výtěžek:

139 mg (82 %). Žlutá pevná látka s b. t. 127–131 °C.

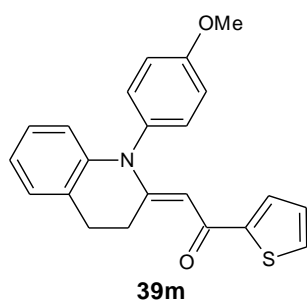
$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,47 (t,  $J = 7,0$  Hz; 3H); 2,64–2,67 (m, 2H); 3,43 (s, 3H); 3,57–3,60 (m, 2H); 3,86 (s, 3H); 4,10 (q,  $J = 7$  Hz; 2H); 6,01 (s, 1H); 6,61 (s, 1H); 6,70 (s, 1H); 7,40–7,48 (m, 3H); 7,91 (dd,  $J = 8,0$  Hz; 1,5 Hz; 2H) ppm.

$^{13}C$  NMR (126 MHz;  $CDCl_3$ )  $\delta$  15,1; 24,3; 26,0; 58,5; 65,5; 93,8; 103,8; 111,6; 121,9; 127,6; 128,4; 131,0; 134,6; 142,6; 145,5; 147,3; 161,4; 189,4 ppm.

Elementární analýza pro  $C_{21}H_{23}NO_3$  [337,412] vypočteno: C 74,75 %; H 6,87 %; N 4,15 % nalezeno: C 74,65 %; H 6,96 %; N 3,89 %.

HRMS (MALDI) pro  $C_{21}H_{23}NO_3$  vypočteno:  $[M + H]^+$  338,17507;  $[M + Na]^+$  360,15702;  $[M - H]^-$  336,16052 nalezeno:  $[M + H]^+$  338,17528;  $[M + Na]^+$  360,15762;  $[M - H]^-$  336,15990.

**(2E)-2-(1-(4-Methoxyfenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-yliden)-1-(thiolen-2-yl)ethanon (39m)**



**Metoda F:** z 0,5 mmol Br derivátu **35k**: 5 mol. %  $Pd_2(dba)_3$ , 10 mol. % RuPhos, *t*-AmylOH, 1,4 ekv.  $CS_2CO_3$ , 68 h; Sloupcová chromatografie (silikagel; DCM:EtOAc, 10:1); Výtěžek: 147 mg (81 %).

**Metoda G:** z 0,5 mmol Br derivátu **35k**: 47 h; Sloupcová chromatografie (silikagel; DCM:EtOAc, 10:1); Výtěžek: 156 mg

(86 %). Pro účely elementární analýzy krystalizace z EtOH.

Žlutá (fluoreskující) pevná látka s b. t. 156–156,5 °C.

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2,88–2,91 (m, 2H); 3,70–3,73 (m, 2H); 3,92 (s, 3H); 5,59 (s, 1H); 6,31 (dd,  $J = 8,2$  Hz; 1,1 Hz; 1H); 6,91–6,97 (m, 2H); 6,98–7,02 (m, 1H); 7,09–7,13 (m, 2H); 7,14–7,21 (m, 4H); 7,40 (dd,  $J = 4,9$  Hz; 1,1 Hz; 1H) ppm.

$^{13}C$  NMR (101 MHz;  $CDCl_3$ )  $\delta$  24,6; 25,0; 27,1; 97,0; 116,0; 117,3; 122,5; 127,2; 127,4; 127,8;

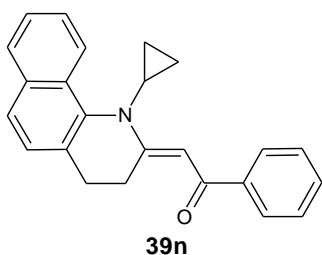
128,0; 128,5; 130,6; 131,0; 133,3; 141,5; 149,4; 159,6; 161,2; 181,7 ppm.

Elementární analýza pro C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>S [361,457] vypočteno: C 73,10 %; H 5,30 %; N 3,88 %; S 8,87 % nalezeno: C 73,09 %; H 5,39 %; N 3,67 %; S 8,75 %.

HRMS (MALDI) pro C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>S vypočteno: [M + H]<sup>+</sup> 362,12093; [M + Na]<sup>+</sup> 384,10287; [M + K]<sup>+</sup> 400,07681; [M – H]<sup>-</sup> 360,10637 nalezeno: [M + H]<sup>+</sup> 362,12160; [M + Na]<sup>+</sup> 384,10374; [M + K]<sup>+</sup> 400,07775; [M – H]<sup>-</sup> 360,10617.

### (2E)-2-(1-Cyklopropyl-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h]chinolin-2-yliden)-1-fenylethanon

(39n)



**Metoda F:** z 0,5 mmol Br derivátu **35x**: 5 mol. % Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 10 mol. % RuPhos, *t*-AmylOH, 1,4 ekv. Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 20 h; Sloupcová chromatografie (silikagel; DCM:EtOAc, 10:1); Výtěžek: 123 mg (72 %).

**Metoda G:** z 0,5 mmol Br derivátu **35x**: 20 h; Sloupcová chromatografie (silikagel: DCM:EtOAc; 10:1); Výtěžek: 128 mg (75 %). Pro účely elementární analýzy krystalizace z EtOH.

Světle žlutá pevná látka s b. t. 157–158,5 °C.

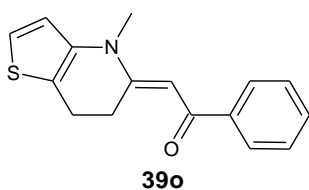
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,83–0,90 (m, 2H); 1,24–1,32 (m, 2H); 2,35 (brs, 1H); 2,63–2,70 (m, 2H); 3,54–3,58 (m, 1H); 4,75 (brs, 1H); 6,73 (s, 1H); 7,23 (d, *J* = 8,2 Hz; 1H); 7,42 – 7,53 (m, 5H); 7,56 (d, *J* = 8,2 Hz; 1H); 7,82–7,84 (m, 1H); 8,01 (d, *J* = 6,7 Hz; 2H); 8,23 (d, *J* = 8,2 Hz; 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 0,2; 26,2; 27,9; 34,9; 97,1; 124,3; 124,5; 125,1; 125,3; 125,4; 126,5; 127,9; 128,5; 128,9; 130,6; 131,3; 134,3; 135,9; 142,3; 164,8; 189,8 ppm.

Elementární analýza pro C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>NO [339,430] vypočteno: C 84,92 %; H 6,24 %; N 4,13 % nalezeno: C 84,94 %; H 6,30 %; N 3,91 %.

HRMS (MALDI) pro C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>NO vypočteno: [M + H]<sup>+</sup> 340,16959; [M + Na]<sup>+</sup> 362,15154; [M + K]<sup>+</sup> 378,12547 nalezeno: [M + H]<sup>+</sup> 340,16995; [M + Na]<sup>+</sup> 362,15234; [M + K]<sup>+</sup> 378,12640.

### (2E)-1-Fenyl-2-(4-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-*b*]pyridin-5-yliden)ethanon (39o)



**Metoda F:** z 0,5 mmol Br derivátu **35y** nebo Cl derivátu **35aa**: 5 mol. % Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 10 mol. % RuPhos, 1,4 ekv. Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, *t*-AmylOH; 1) z Br derivátu **35y**: 68 h; Sloupcová chromatografie (silikagel; DCM:EtOAc, 10:1 a silikagel; EtOAc:*n*-hexan, 1:1);

Výtěžek: 85 mg (63 %). Pro účely elementární analýzy krystalizace ze směsi EtOAc:petrolether (cca 1:10), promyto ledovým pentanem.

2) z Cl derivátu **35aa**: 42 h; Sloupcová chromatografie (silikagel; DCM:EtOAc, 10:1 a silikagel; EtOAc:*n*-hexan, 1:1); Výtěžek: 70 mg (52 %). Žlutá pevná látka s b. t. 79–81 °C.

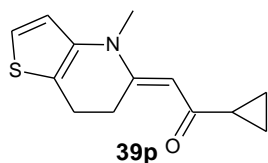
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,79–2,82 (m, 2H); 3,40 (s, 3H); 3,72–3,75 (m, 2H); 6,01 (s, 1H); 6,85 (d, *J* = 5,5 Hz; 1H); 7,08 (d, *J* = 5,2 Hz; 1H); 7,41–7,48 (m, 3H); 7,90–7,92 (m, 2H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 20,0; 25,7; 36,3; 94,2; 117,9; 119,6; 121,6; 127,7; 128,4; 131,1; 138,9; 142,4; 158,7; 189,4 ppm.

Elementární analýza pro C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NOS [269,361] vypočteno: C 71,34 %; H 5,61 %; N 5,20 %; S 11,90 % nalezeno: C 71,22 %; H 5,74 %; N 4,99 %; S 11,63 %.

HRMS (MALDI) pro C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NOS vypočteno: [(M – 2H) + H]<sup>+</sup> 268,07906 [M + H]<sup>+</sup> 270,09526; [M + Na]<sup>+</sup> 292,07720; [M + K]<sup>+</sup> 308,05114 nalezeno: [(M – 2H) + H]<sup>+</sup> 268,07952; [M + H]<sup>+</sup> 270,09505; [M + Na]<sup>+</sup> 292,07719; [M + K]<sup>+</sup> 308,05121.

**(2E)-1-Cyklopropyl-2-(4-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-*b*]pyridin-5-yliden)ethanon (39p)**



**Metoda F:** z 0,5 mmol Br derivátu **35z**: 5 mol. % Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 10 mol. % RuPhos, *t*-AmylOH, 1,4 ekv. Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 48 h; Sloupcová chromatografie (silikagel; DCM:EtOAc, 10:1 a silikagel; EtOAc:*n*-hexan, 1:1); Výtěžek: 98 mg (84 %). Pro účely elementární analýzy krystalizace

ze směsi EtOAc:petrolether, cca 1:10.

**Metoda G:** z 0,5 mmol Br derivátu **35z**: 69 h; Sloupcová chromatografie (silikagel; EtOAc:*n*-hexan, 1:1); Výtěžek: 100 mg (86 %). Pro účely elementární analýzy krystalizace z EtOH, promyto *n*-hexanem.

Světle žlutá pevná látka s b. t. 137–138 °C.

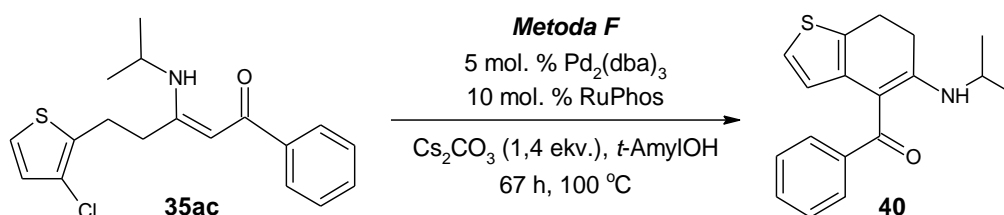
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,75–0,78 (m, 2H); 0,99–1,02 (m, 2H); 1,87 (tt, *J* = 7,9 Hz; 4,7 Hz; 1H); 2,72–2,75 (m, 2H); 3,33 (s, 3H); 3,60–3,63 (m, 2H); 5,55 (s, 1H); 6,82 (d, *J* = 5,5 Hz; 1H); 7,05 (d, *J* = 5,5 Hz; 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 9,9; 20,0; 22,8; 25,3; 36,1; 97,1; 118,0; 119,1; 121,5; 139,0; 156,1; 197,7 ppm.

Elementární analýza pro C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NOS [233,329] vypočteno: C 66,92 %; H 6,48%; N 6,00 %; S 13,74 % nalezeno: C 66,95 %; H 6,56 %; N 5,75 %; S 13,50 %.

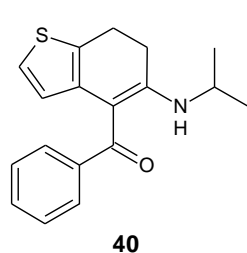
HRMS (MALDI) pro C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NOS vypočteno: [M – H]<sup>–</sup> 232,08071; [M + H]<sup>+</sup> 234,09526; [M + H + (DHB)]<sup>+</sup> 388,12132 nalezeno: [M – H]<sup>–</sup> 232,07938; [M + H]<sup>+</sup> 234,09502; [M + H + (DHB)]<sup>+</sup> 388,12218.

### 3.10.4 Derivát dihydrobenzothiofenu **40** (produkt Heckovy reakce)



V případě stericky bráněného substrátu **35ac** docházelo za podmínek Buchwald-Hartwigovy CC reakce (*Metoda F*, viz str. 123) k Heckově reakci.

#### 4-Benzoyl-6,7-dihydro-5-isopropylaminobenzo[*b*]thiofen (**40**)



**40**

Sloupcová chromatografie (silikagel; DCM:EtOAc, 10:1); Výtěžek: 118 mg (79 %). Pro účely elementární analýzy krystalizace z diethyletheru, opatrně promyto ledovým diethyletherem (produkt **40** byl částečně rozpustný). Žlutá pevná látka s b. t. 94–96 °C.

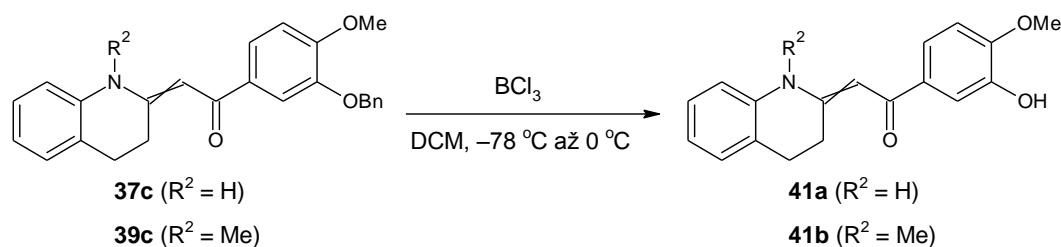
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,35 (d, *J* = 6,3 Hz; 6 H); 2,72–2,76 (m, 2H); 2,89–2,92 (m, 2H); 3,88 (oct, *J* = 7,4 Hz; 1H); 5,92 (d, *J* = 5,3 Hz; 1H); 6,66 (d, *J* = 5,3 Hz; 1H); 7,26–7,30 (m, 2H); 7,33–7,37 (m, 1H); 7,42–7,44 (m, 2H); 12,44 (brd, *J* = 5,9 Hz; 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 22,2; 23,9; 27,3; 45,8; 102,0; 119,8; 125,3; 127,0; 128,1; 128,5; 129,7; 136,6; 142,8; 165,5; 190,7 ppm.

Elementární analýza pro C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NOS [297,415] vypočteno: C 72,69 %; H 6,44 %; N 4,71 %; S 10,78 % nalezeno: C 72,90 %; H 6,63 %; N 4,52 %; S 10,47 %.

HRMS (MALDI) pro C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NOS vypočteno: [M + H]<sup>+</sup> 298,12601; [M + Na]<sup>+</sup> 320,10796; [M + K]<sup>+</sup> 336,08189 nalezeno: [M + H]<sup>+</sup> 298,12619; [M + Na]<sup>+</sup> 320,10844; [M + K]<sup>+</sup> 336,08242.

### 3.11 Obecný postup přípravy prekurzorů galipeinu **41a,b** (odstranění chránící skupiny)



**37c** (R<sup>2</sup> = H)

**39c** (R<sup>2</sup> = Me)

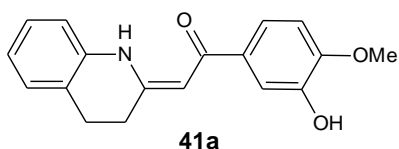
**41a** (R<sup>2</sup> = H)

**41b** (R<sup>2</sup> = Me)

Do roztoku benzylovaného tetrahydrochinolinu **37c** nebo **39c** (0,2 mmol) v bezvodém DCM (10 ml) byl za míchání při -78 °C postupně přikapán 1M roztok BCl<sub>3</sub> in DCM (0,6 ml;

0,6 mmol). Směs byla ponechána za míchání 30 min. při  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  a poté ještě 3 h při  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Směs byla naředěna nasyceným vodným roztokem  $\text{NaHCO}_3$  (20 ml) a extrahována DCM ( $2 \times 60$  ml). Spojené organické extrakty byly promyty solankou (100 ml), vysušeny  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , zfiltrvány a odpařeny za vakua. Produkty **41a,b** byly izolovány sloupcovou chromatografií.

### 3.11.1 (2Z)-2-(1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-yliden)-1-(3-hydroxy-4-methoxyfenyl)ethanon (41a)



Sloupcová chromatografie (silikagel; DCM:EtOAc, 20:1);

Výtěžek: 39 mg (66 %).

Žlutá pevná látka s b. t.  $166\text{--}167,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

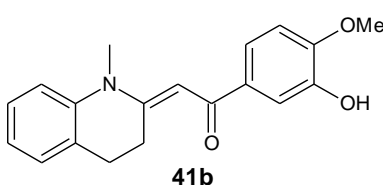
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,70–2,73 (m, 2H); 2,85–2,88 (m, 2H); 3,95 (s, 3H); 5,81 (brs, 1H); 6,89–6,91 (m, 1H); 6,93–6,98 (m, 2H); 7,10 (d,  $J = 7,3$  Hz; 1H); 7,18 (t,  $J = 7,7$  Hz; 1H); 7,51–7,54 (m, 2H); 12,80 (brs, 1H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  24,5; 28,9; 56,2; 110,2; 113,7; 116,9; 120,3; 123,2; 123,2; 125,3; 127,9; 128,4; 133,5; 136,9; 145,5; 149,4; 188,8 ppm.

Elementární analýza pro  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_3$  [295,332] vypočteno: C 73,20 %; H 5,80 %; N 4,74 % nalezeno: C 72,93 %; H 6,00 %; N 4,59 %.

HRMS (MALDI) pro  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_3$  vypočteno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  296,12812;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  318,11007 nalezeno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  296,12801;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  318,11038.

### 3.11.2 (2E)-1-(3-Hydroxy-4-methoxyfenyl)-2-(1-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-yliden)ethanon (41b)



Sloupcová chromatografie (silikagel;  $\text{CHCl}_3$ :EtOAc, 3:2);

Výtěžek: 65 mg (78 %).

Žlutá pevná látka s b. t.  $167\text{--}169\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,68–2,71 (m, 2H); 3,41 (s, 3H); 3,54–3,57 (m, 2H); 3,90 (s, 3H); 6,03 (s, 1H); 6,25 (brs, 1H); 6,86 (d,  $J = 8,3$  Hz; 1H); 6,96–7,00 (m, 2H); 7,11–7,13 (m, 1H); 7,22 (td,  $J = 7,8$  Hz; 1,8 Hz; 1H); 7,52 (dd,  $J = 8,4$  Hz; 2,1 Hz; 1H); 7,59 (d,  $J = 2,3$  Hz; 1H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  24,7; 26,4; 35,6; 56,1; 94,1; 110,1; 114,3; 115,8; 120,6; 122,7; 127,4; 127,5; 129,5; 135,7; 141,4; 145,3; 149,4; 161,0; 188,6 ppm.

Elementární analýza pro  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_3$  [309,359] vypočteno: C 73,77 %; H 6,19 %; N 4,53 % nalezeno: C 73,68 %; H 6,24 %; N 4,48 %.

HRMS (MALDI) pro  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_3$  vypočteno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  310,14377;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  332,12572 nalezeno:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  310,14404;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  332,12607.

### **3.12 Krystalografická data**

Vybrané sloučeniny, u nichž byl získán vhodný monokrystal, byly charakterizovány rentgenostrukturní analýzou. Detaily krystalografických měření jednotlivých sloučenin jsou uvedeny v kapitole Výsledky a diskuze, parametry jsou uvedeny v této části disertační práce (Tab. 1a,b).

**Tab. 1a:** Vybraná krystalografická data studovaných sloučenin **32i**, **35x,ac**, **37a** získaných měřením monokrystalického materiálu pomocí rentgenové difrakční analýzy

Sloučenina	32i	35x	35ac	37a
Sumární vzorec	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> BrClO <sub>2</sub>	C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> BrNO	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> ClNOS	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> NO
Krystalografická soustava	jednoklonná	trojklonná	kosočtverečná	monoklinická
Grupa symetrie	<i>P2<sub>1</sub>/c</i>	<i>P-1</i>	<i>Pna2<sub>1</sub></i>	<i>P2<sub>1</sub>/c</i>
a (Å)	18,8840(15)	12,1962(5)	9,175(9)	6,0830(9)
b (Å)	5,5190(3)	12,4879(4)	11,212(8)	19,8091(9)
c (Å)	15,0901(12)	13,8443(6)	17,101(14)	10,7900(6)
α (°)	90	102,3680(10)	90	90
β (°)	104,672(6)	92,359(2)	90	100,172(6)
γ (°)	90	106,9890(10)	90	90
Z	4	4	4	4
V (Å <sup>3</sup> )	1521,42(19)	1957,56(13)	1749,4(2)	1279,75(13)
D <sub>c</sub> (g cm <sup>-3</sup> )	1,596	1,426	1,268	1,294
Velikost krystalu (mm)	0,59x0,38x0,35	0,25x0,21x0,11	0,23x0,27x0,46	0,26x0,19x0,16
μ (mm <sup>-1</sup> )	2,878	2,113	0,339	0,080
F(000)	736	864	704	528
Min/max h; k; l	-24/21; -7/6; -16/19	-15/15; -15/14; -17/17	-14/13; -11/11; -21/20	-6/7; -25/24; -11/13
Rozsah úhlu θ (°)	2,23-27,0	2,19-26,14	2,39-27,14	2,81-27,5
Počet - měřených reflexí	9379	103471	14077	10576
- nezávislých reflexí (R <sub>int</sub> ) <sup>a)</sup>	9379 (0,0255)	7769 (0,0395)	3820 (0,0448)	10530 (0,0438)
- pozorovaných reflexí [I>2σ(I)]	2492	6716	3231	2181
- upřesňovaných parametrů	197	495	205	172
Max/min τ (eÅ <sup>-3</sup> )	0,452/-0,375	0,7453/-0,6712	0,827/ -0,334	0,281/-0,260
GOF <sup>b)</sup>	1,207	1,055	1,145	1,098
R <sup>c)</sup> /wR <sup>c)</sup>	0,0432/0,0888	0,0261/0,0691	0,0529/0,1124	0,0504/0,1078
CCDC no.	1553296	1553297	-	1042186

<sup>a</sup>  $R_{\text{int}} = \Sigma |F_o^2 - F_{o,\text{mean}}^2| / \Sigma F_o^2$ , <sup>b</sup>  $GOF = [\Sigma(w(F_o^2 - F_c^2)^2) / (N_{\text{diffrs}} - N_{\text{params}})]^{1/2}$  pro všechna data, <sup>c</sup> Váhové schéma:  $w = [\sigma^2(F_o^2) + (w_1P)^2 + w_2P]^{-1}$ , kde  $P = [\max(F_o^2) + 2F_c^2]$ ,  $R(F) = \Sigma | |F_o| - |F_c| | / \Sigma |F_o|$  pro pozorovaná data,  $wR(F^2) = [\Sigma(w(F_o^2 - F_c^2)^2) / (\Sigma w(F_o^2)^2)]^{1/2}$  pro všechna data.



**Tab. 1b:** Vybraná krystalografická data studovaných sloučenin **38a**, **39a,m,p** získaných měřením monokrystalického materiálu pomocí rentgenové difrakční analýzy

Sloučenina	38a	39e	39m	39p
Sumární vzorec	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> NOS	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> NO	C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>2</sub> S	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> NOS
Krystalografická soustava	kosočtverečná	jednoklonná	trojklonná	kosočtverečná
Grupa symetrie	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>c</i>	<i>P</i> -1	<i>Pca</i> 2 <sub>1</sub>
a (Å)	6,6004(10)	9,4620(6)	8,8554(4)	8,6296(15)
b (Å)	7,7887(13)	14,4950(10)	10,7479(4)	7,3705(13)
c (Å)	24,784(5)	13,6499(7)	10,8917(4)	18,278(3)
α (°)	90	90	66,6730(10)	90
β (°)	90	126,023(5)	70,0860(10)	90
γ (°)	90	90	78,4850(10)	90
Z	4	4	2	4
V (Å <sup>3</sup> )	1274,1(4)	1514,13(19)	892,46(6)	1162,6(4)
D <sub>c</sub> (g cm <sup>-3</sup> )	1,331	1,269	1,345	1,333
Velikost krystalu (mm)	0,24x0,20x0,09	0,45x0,31x0,20	0,34x0,21x0,17	0,44x0,15x0,14
μ (mm <sup>-1</sup> )	0,240	0,078	0,198	0,256
F(000)	536	616	380	496
Min/max h; k; l	-8/7; -9/8; -26/29	-12/11; -18/18; -17/17	-11/11; -13/13; -14/14	-11/11; -9/9; -23/23
Rozsah úhlu θ (°)	2,74-25,86	2,32-27,5	2,38-27,55	2,23-27,47
Počet - měřených reflexí	5522	13565	52673	11507
- nezávislých reflexí (R <sub>int</sub> ) <sup>a)</sup>	2292 (0,0485)	3437 (0,0771)	4112 (0,0248)	2649 (0,0869)
- pozorovaných reflexí [I>2σ(I)]	1762	2463	3860	2122
- upřesňovaných parametrů	168	199	236	146
Max/min τ (eÅ <sup>-3</sup> )	0,7453/-0,5954	0,991/-0,976	0,7456/-0,6975	0,966/-0,895
GOF <sup>b)</sup>	1,168	1,162	1,050	1,155
R <sup>c)</sup> /wR <sup>c)</sup>	0,0578/0,1120	0,0580/0,1235	0,0354/0,0940	0,0521/0,1152
CCDC no.	1553300	1553298	1553299	1553301

<sup>a</sup>  $R_{int} = \Sigma |F_o^2 - F_{o,mean}^2| / \Sigma F_o^2$ , <sup>b</sup>  $GOF = [\Sigma(w(F_o^2 - F_c^2)^2) / (N_{diffrs} - N_{params})]^{1/2}$  pro všechna data, <sup>c</sup> Váhové schema:  $w = [\sigma^2(F_o^2) + (w_1P)^2 + w_2P]^{-1}$ , kde  $P = [\max(F_o^2) + 2F_c^2]$ ,  $R(F) = \Sigma | |F_o| - |F_c| | / \Sigma |F_o|$  pro pozorovaná data,  $wR(F^2) = [\Sigma(w(F_o^2 - F_c^2)^2) / (\Sigma w(F_o^2)^2)]^{1/2}$  pro všechna data.

## 4 Výsledky a diskuze

Retrosyntetickou analýzou výchozích acyklických enaminonů **33a–r**, **35a–ac** dospějeme až k aldehydům **4**, **8**, **11**, **14**, **16a,b**, **20a–c**, **25a,b** (Schéma 85). Tyto aldehydy byly použity u základních sloučenin komerční (2-brom nebo 2-chlorbenzaldehyd **25a,b**), avšak ve většině případů byly připraveny postupy publikovanými v literatuře (viz kapitola Experimentální část).

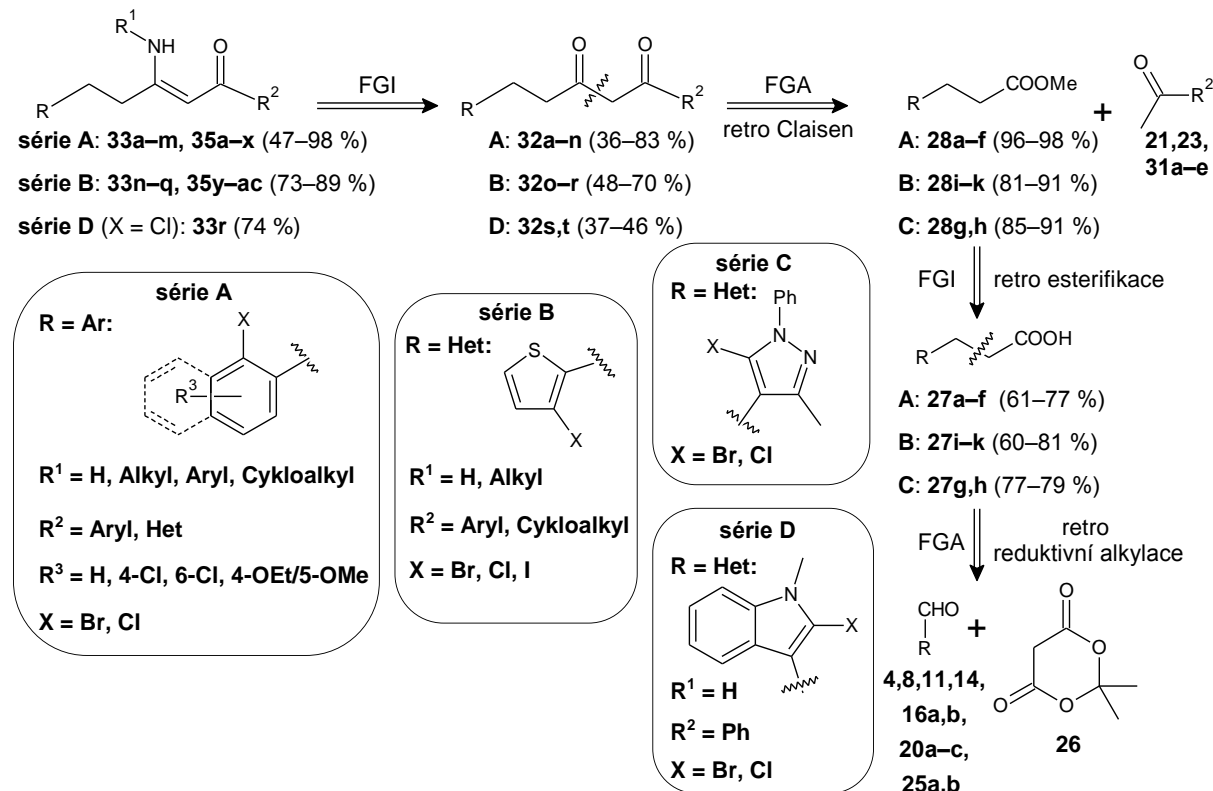


Schéma 85 Retrosyntetická analýza připravených enaminonů

(pozn. Výjimkou byla syntéza esterů indolu **30a,b** (série D), která je uvedena ve Schématu 96)

### 4.1 Syntéza výchozích karbonylových sloučenin

Syntéza 2-brom-6-chlorbenzaldehydu **4** vycházela z *o*-chloranilinu **1**, který byl podroben diazotaci za vzniku diazoniové soli **2** a následnou Sandmeyerovou reakcí byl pomocí CuBr zaveden brom na benzenové jádro za vzniku sloučeniny **3**.<sup>Lit. 157</sup> Formylací **3** pomocí LDA a DMF byl získán žádaný aldehyd **4** (Schéma 86).<sup>Lit. 159</sup>

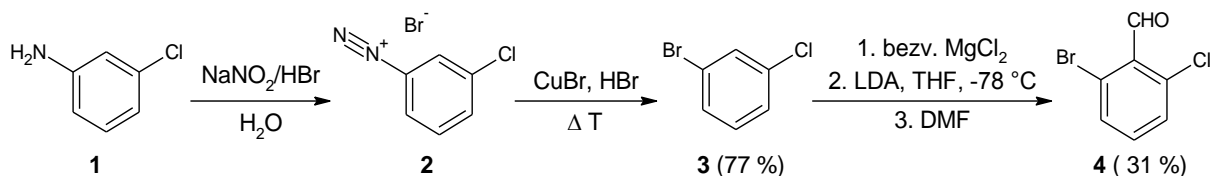


Schéma 86 Třístupňová syntéza 2-brom-6-chlorbenzaldehydu **4**

Vhodným prekurzorem dalšího aldehydu **11** byl příslušný toluen **9** (Schéma 87).<sup>Lit. 196</sup> Aby

nedošlo k přeoxidování methylskupiny až na karboxylovou kyselinu, byl zvolen postup, při kterém je geminální diol, vznikající oxidací, zachytáván ve formě diacetátu **10** a ten je následně podroben hydrolýze za vzniku aldehydu **11**. Oxidace **9** oxidem chromovým v kyselém prostředí probíhala za nízké teploty v přítomnosti acethydridu.<sup>167</sup> Celkový výtěžek aldehydu **11** byl po dvou krocích 78 %.

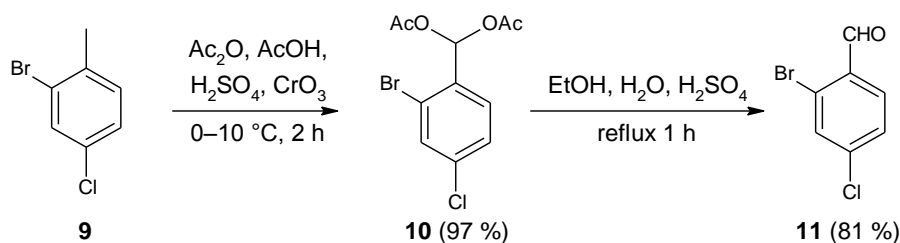


Schéma 87 Dvoustupňová syntéza 2-brom-4-chlorbenzaldehydu **11**

Příprava 2-brom-4-ethoxy-3-methoxybenzaldehydu (**14**) vycházela z vanilinu (**12**), který Williamsonovou syntézou etherů poskytl sloučeninu **13** téměř s kvantitativním výtěžkem (Schéma 88). Bromace poté probíhala do polohy *p*- vůči aktivující methoxy skupině, což bylo potvrzeno pomocí 1D NOESY.<sup>196</sup>

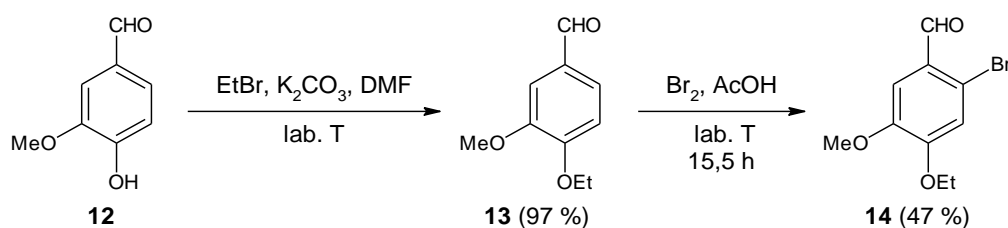


Schéma 88 Příprava 2-brom-4-ethoxy-3-methoxybenzaldehydu **14**

1-Bromnaftalen-2-karbaldehyd (**8**) byl připraven tříkrokovou syntézou s celkovým výtěžkem 97 % (Schéma 89). Reakční sekvence vycházela z 2-methylnaftalenu (**5**), který byl nejprve bromován<sup>162</sup> do polohy 1- a následně byl podroben radikálové dibromaci<sup>163</sup> do polohy  $\alpha$ - za vzniku **7**. Pokud byla při dibromaci směs refluxována pouze 5 h, byl přítomen i monobromovaný produkt, proto bylo nutné prodloužit reakční dobu až na 24 h. Následnou hydrolýzou byl získán žádaný aldehyd **8**. Produkty **6–8** byly po reakci v každém kroku izolovány v dostatečné čistotě a nebylo nutné použít další separační a čistící techniky.

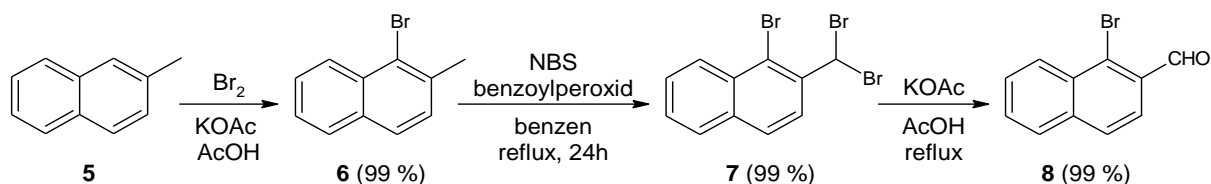
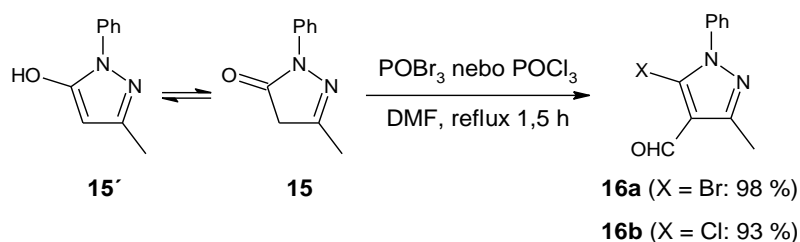


Schéma 89 Příprava naftalenového derivátu **8**

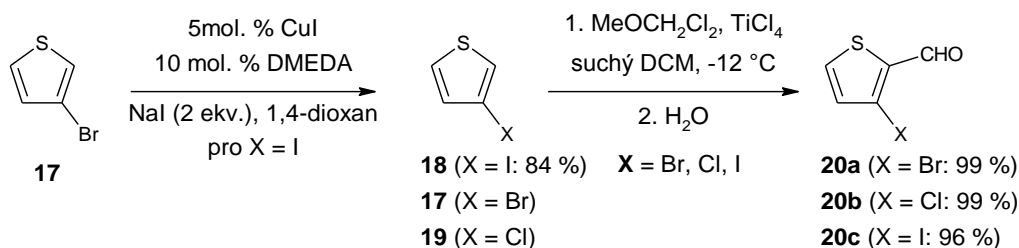
V případě pyrazolového derivátu **15/15'** byl k formylaci a současnému zavedení halogenu

použit fosforyl tribromid nebo trichlorid a DMF (Schéma 90).<sup>Lit. 171</sup> Molární poměr fosforylu a DMF byl při této reakci 7:3. Opět nebylo nutné produkty **16a,b** po reakci dále čistit a bylo tak dosaženo výtěžku 93–98 %.



**Schéma 90** Příprava pyrazolových derivátů **16a,b**

3-Halothiofen-2-karbaldehydy **20a–c** byly připraveny z 3-halothiofenů **17–19** Riecheho formylací (Schéma 91).<sup>Lit. 175</sup> Formylová skupina byla zavedena pomocí dichlormethylmethyletheru a  $\text{TiCl}_4$ . Příslušné aldehydy **20a–c** byly připraveny ve vysokých výtěžcích (96–99 %), jelikož byly po reakci izolovány v dostatečné čistotě pro použití do dalšího kroku. 3-Jodthiofen (**18**) byl připraven z 3-bromthiofenu (**17**) výměnou halogenu (tzn. aromatická Finkelsteinova reakce).<sup>173</sup> Tato metoda popsaná Buchwaldem a spol.<sup>197</sup> využívá katalytický systém  $\text{CuI/DMEDA}$  a  $\text{NaI}$ . Jedná se o rovnovážnou reakci, kdy je posunu rovnováhy směrem k produktu **18** docíleno nízkou rozpustností vznikajícího  $\text{NaBr}$  v 1,4-dioxanu a naopak vysokou rozpustností výchozího  $\text{NaI}$  v 1,4-dioxanu.



**Schéma 91** Syntéza 3-halothiofen-2-karbaldehydů **20a–c**

Při syntéze indolového derivátu **44** byl nejprve použit stejný postup chlorformylace<sup>171</sup> jako v případě pyrazolu **15**. Reakce ale poskytla pouze 28% výtěžek (Metoda A, Schéma 92). Při využití dalšího postupu publikovaného v literatuře,<sup>198,199</sup> kdy byl navíc do reakční směsi přidán pyridin a byl použit jiný molární poměr chloridu fosforylu a DMF (4:1), bylo izolováno pouze 17 % surového 2-chlorindol-3-karbaldehydu (**44**), přestože literatura<sup>199</sup> uvádí až 76% výtěžnost. Pravděpodobně docházelo i ke zvětšení kruhu a jako vedlejší produkt tak vznikal chinolin **45** (Metoda B, Schéma 92).<sup>200</sup> Uspokojivého výtěžku (66 %) bylo dosaženo až modifikovaným postupem, který popsal Lu a spol.<sup>201</sup> Molární poměr chloridu fosforylu a DMF byl 4:5 a reakční směs byla refluxována po dobu 18 h (Metoda C, Schéma 92).

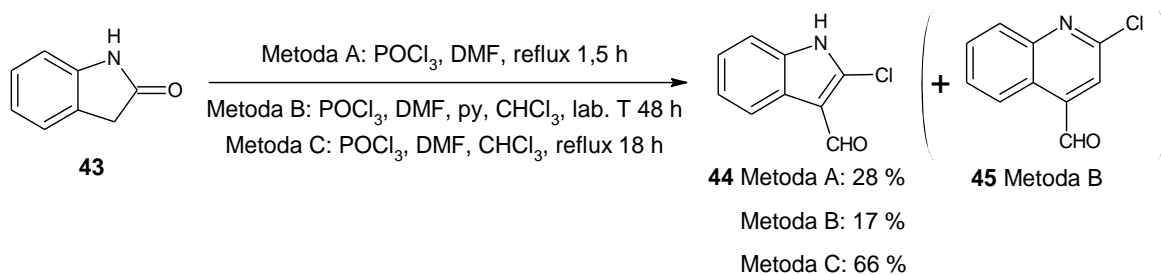


Schéma 92 Optimalizace syntézy 2-chlorindol-3-karbaldehydu (**44**)

Kvůli syntéze přímých prekurzorů (*S*)-galipeinu **41a,b** byl připraven keton **23**. Zahříváním veratrolenu (**21**) v konc. kyselině sírové byla regioselektivně demetylována methoxyskupina v poloze 3- a byl tak získán fenol **22**.<sup>179</sup> Poté byla hydroxyskupina ochráněna benzylací. Celkový výtěžek této dvoukrokové syntézy byl 33 % (Schéma 93).

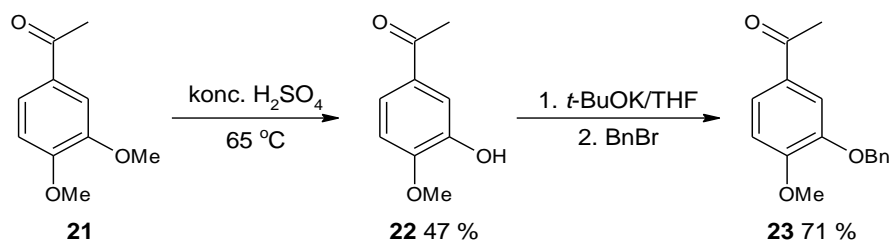


Schéma 93 Příprava intermediátu **23** pro syntézu přímých prekurzorů (*S*)-galipeinu **41a,b**

## 4.2 Syntéza 3-arylpropanových a 3-heteroarylpropanových kyselin a esterů

K přípravě 3-arylpropanových a 3-heteroarylpropanových kyselin **27a–k** byl použit značně univerzální syntetický přístup<sup>152,182</sup> spočívající v reduktivní alkylationi Meldrumovy kyseliny (**26**) příslušnými aldehydy **4, 8, 11, 14, 16a,b, 20a–c, 25a,c**. Kyseliny odvozené od benzaldehydu (**27a–f**; série A), thiofen-2-karbaldehydu (**27i–k**; série B) a pyrazol-4-karbaldehydu (**27g,h**; série C) byly izolovány v průměrných až vysokých výtěžcích (60–97 %). Methylestery **28a–k** byly v dalším kroku připraveny z odpovídajících kyselin **27a–k** ve vysokých výtěžcích 81–98 % (Schéma 94).

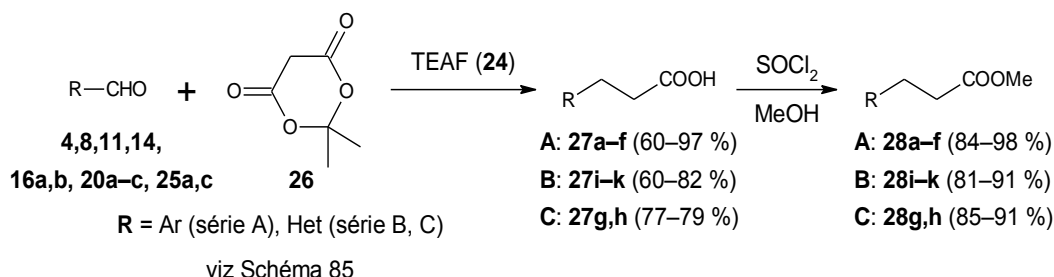


Schéma 94 Syntéza kyselin **27a–k** a esterů **28a–k**

Zpočátku byl pro přípravu kyselin **27a,b** volen postup, kdy byla ke směsi aldehydu **25a,b** v TEAF **24** (triethylamonium-formiátu) přidána Meldrumova kyselina (**26**) naráz a reakční

směs byla poté zahřívána na 95–100 °C. Avšak později byl při přípravě některých dalších derivátů (**27d,e,i**) pozorován vznik nežádoucích 3-arylpentandiových,<sup>196</sup> resp. heteroarylpentandiových kyselin **49**. To lze vysvětlit tím, že díky lokálnímu nadbytku Meldrumovy kyseliny (**26**) podléhala  $\alpha,\beta$ -nenasycená  $\beta$ -dikarbonylová sloučenina **46** (silný Michaelův akceptor) Michaelově adici s další molekulou C-kyseliny **26** a po následné hydrolýze a dekarboxylaci vznikaly pentandiové kyseliny **49** jako vedlejší produkty (Schéma 95).

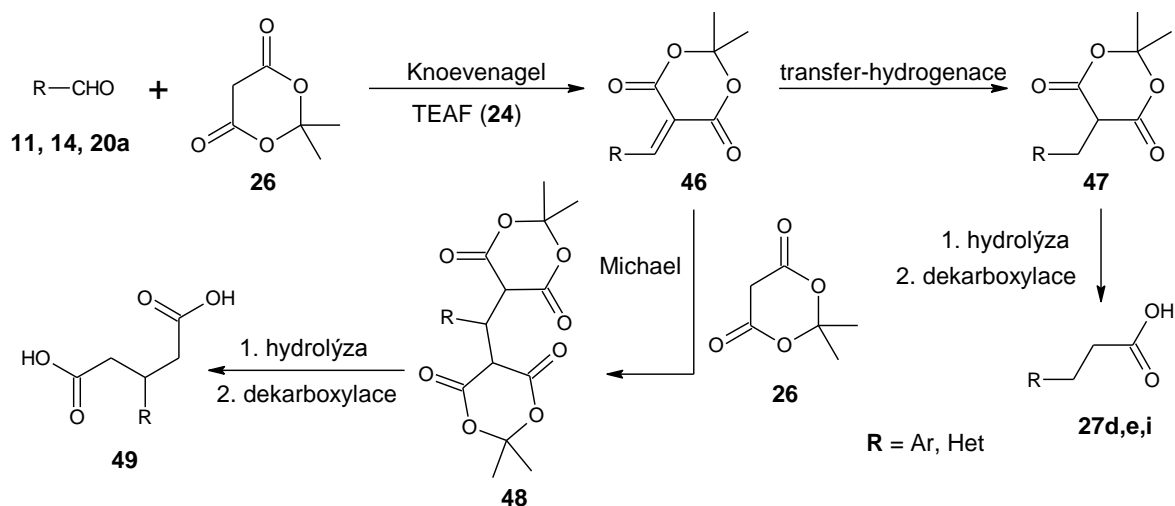


Schéma 95 Vznik propanových kyselin **27d,e,i** a nežádoucích pentandiových kyselin **48**

Potlačení (nikoli úplné vymizení) této nežádoucí reakce bylo docíleno postupným přidáváním Meldrumovy kyseliny (**26**) do reakční směsi. Tento modifikovaný postup byl s výhodou použit při syntéze všech kyselin **27c–k**. TEAF (**24**) bylo možné připravit buď *in situ* přikapáváním TEA (**24b**) do 85% kyseliny mravenčí (**24a**) za chlazení těsně před reakcí nebo si jej připravit do zásoby. Pro zdárný průběh reakce byl důležitý molární poměr TEA:HCOOH = 2:5.

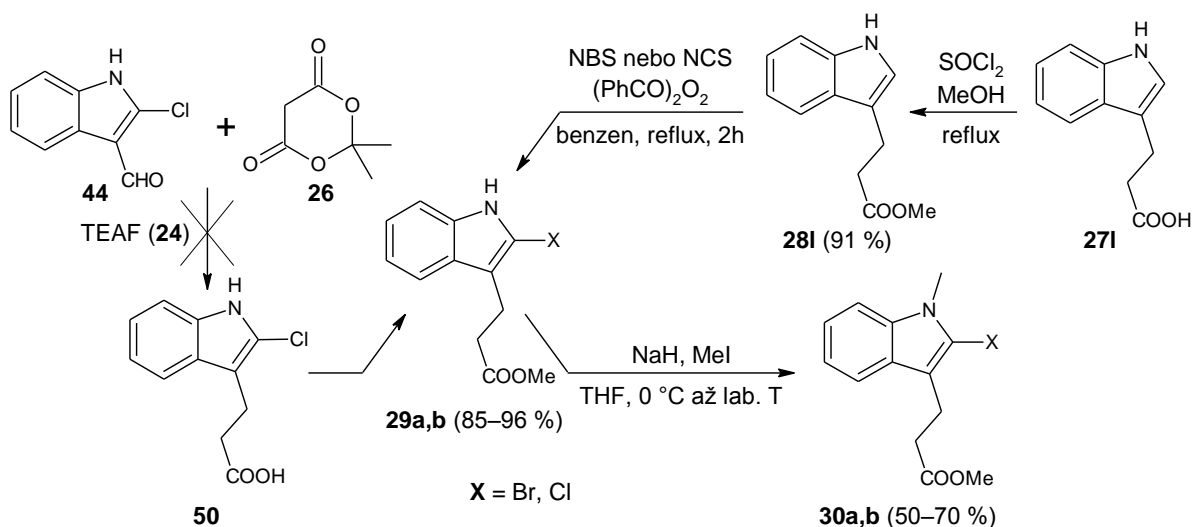


Schéma 96 Aplikované postupy přípravy kyseliny **50** a esterů **29–30a,b** odvozených od indolu

Kamenem úrazu byla syntéza kyseliny **50** odvozené od indolu (Schéma 96). Výše zmíněný modifikovaný postup zde poskytl pouze složitou směs neidentifikovaných produktů. Řešením byla volba jiné výhodnější syntetické cesty (Schéma 96). Komerčně dostupná 3-(1*H*-indol-3-yl)propanová kyselina (**27I**) byla nejprve esterifikována za vzniku methylesteru **28I**. V dalším kroku byl radikálovou reakcí pomocí benzoylperoxidu a NBS nebo NCS zaveden halogen do polohy 2- za vzniku indolových derivátů **29a,b**. Nakonec byl atom dusíku alkylován methyljodidem za vzniku **30a,b** v průměrných výtěžcích.

### 4.3 Syntéza $\beta$ -dikarboonylových sloučenin

Nejběžnější metoda pro přípravu nesymetrických 1,3-diketonů je Claisenova kondenzace (zkřížená varianta) ketonu s esterem (Schéma 97). Z teoreticky dvou možných diskonekcí 1,3-diketonu **32** byla vybrána diskonekce A, tedy ta jednoznačnější. Druhý případ (diskonekce B) je spojen s tvorbou kinetického enolátu a hrozí tak nebezpečí vzniku většího množství vedlejších produktů.

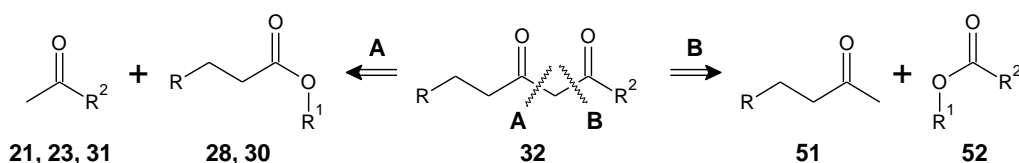


Schéma 97 Retrosyntetická analýza 1,3-diketonu **32**

Mechanismus Claisenovy kondenzace je nastíněn ve Schématu 98. Dostatečně silná báze generuje karbaniont **53a,b** příslušného ketonu **21, 23, 31**, který se nukleofilně aduje na uhlík karbonylové funkční skupiny esteru **28, 30** za vzniku tetrahedrálního intermediátu **54**. Následně dochází k eliminaci alkoholátu.

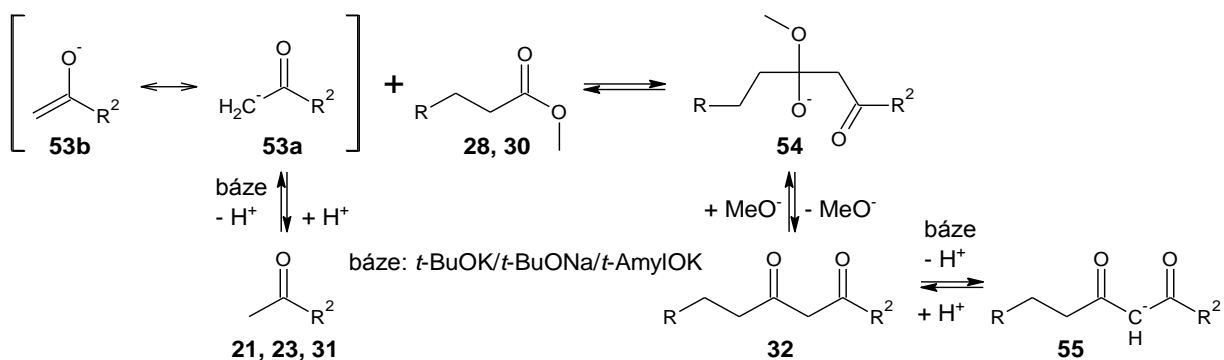


Schéma 98 Mechanismus Claisenovy kondenzace

Aby byla rovnováha posunuta ve prospěch produktu **32**, je nutný ještě jeden ekvivalent báze, která převede 1,3-diketon **32** na jeho konjugovanou bázi **55**. Tu je pak možno po oxyselení reakční směsi zachytit ve formě 1,3-diketonu **32**. Uvolněný alkoholát může teoreticky fungovat

jako potřebný ekvivalent báze, avšak není tomu vždy tak a může být pouze bázi neefektivní.<sup>202</sup> V našem případě nebyl pozorován rozdíl ve výtěžnosti reakcí při použití různého množství báze (1,1–2 ekv.), tudíž byl odštěpený methanolát pravděpodobně dostatečně efektivní bázi.

**Tab. 2** Přehled připravených 1,3-diketonů **32a–t**

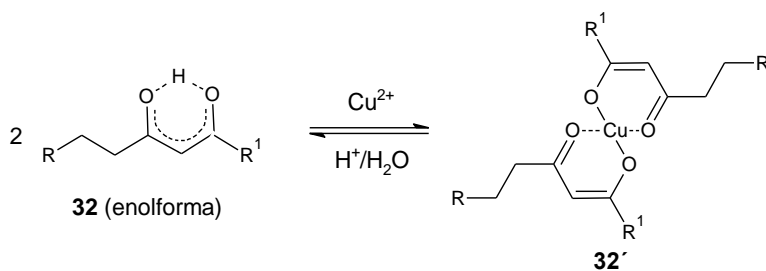
$  \begin{array}{c}  \text{R}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{OCH}_3 + \text{CH}_3-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^1 \\  \text{28a-f,i-k,} \\  \text{30a,b} \qquad \text{21, 23,} \\  \qquad \qquad \text{31a-e}  \end{array}  $		$  \begin{array}{c}  \xrightarrow[\text{THF, lab. T, 1-4 noci}]{t\text{-BuOK}/t\text{-BuONa}/t\text{-AmylOK} \\  \text{R}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^1 \quad \left( + \text{R}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH} \right) \\  \text{32a-t (21-83 \%)} \qquad \qquad \qquad \text{27a-f,i-k} \\  \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \text{56 (N-methyl-2-chlorindol-3-yl)}  \end{array}  $		$  \begin{array}{c}  \rightleftharpoons \\  \text{regenerace} \\  \text{kyseliny}  \end{array}  $

Claisenova kondenzace probíhá bez problémů a s relativně vysokou konverzí v případě reakce fenylacetátu s acetofenonem **31a**.<sup>192,196,202</sup> Avšak u vyšších homologů esteru dochází ke snížení



konverze v některých případech až na polovinu (na tento fakt upozorňuje Hauser a kol. v podrobném textu věnovanému Claisenově kondenzaci).<sup>202</sup> Z předchozích studií Claisenovy kondenzace<sup>152,196</sup> 2-halofenylpropanoátů **28a**, **28d,e** s acetofenonem **31a** vyplynuly nejvhodnější reakční podmínky, které byly posléze aplikovány na přípravu celé řady 1,3-diketonů **32a–t** (Tab. 2).

Reakce ketonů **21**, **23**, **31a–e** s estery **28a–f,i–k**, **30a,b** byla provedena v atmosféře argonu za laboratorní teploty v bezvodém THF a jako báze byl použit *t*-BuOK/*t*-BuONa (1,2–2 ekv.) nebo *t*-AmylOK (1,1 ekv.). Aby nedocházelo k aldolové reakci dvou ketonů **21**, **23**, **31a–e**, resp. Claisenově kondenzaci dvou esterů **28a–f,i–k**, **30a,b**, bylo nutné provádět přikapávání ketonu **21**, **23**, **31a–e** do suspendované báze pomalu (max. 1 kapka/s), resp. poté pomalu přikapávat ester **28a–f,i–k**, **30a,b** k příslušnému enolátu ketonu **21**, **23**, **31a–e** v přebytku báze. Jak již bylo zmíněno, ve většině případů nebyla konverze při reakci úplná a ani zvýšení teploty (reflux) situaci nezlepšilo (ve směsi byly navíc přítomny další neidentifikované vedlejší produkty). V surové reakční směsi bylo kromě produktů **32a–t** identifikováno i značné množství kyselin **27a–f,i–k**, **56**. Extrakcí nasyceným roztokem NaHCO<sub>3</sub> je bylo možné regenerovat ve formě soli. Tudíž přesto, že nebyla konverze reakce vždy vysoká, bylo možné zpětně získat cenné výchozí látky **27**, **56** a tím snížit celkové ztráty. Surovou směs bylo však nutné podrobit po extrakci dalšímu čištění. Pokud byla nalezena vhodná mobilní fáze (dostatečný rozdíl v retenčních faktorech produktu **32a–t**, výchozích látek **21**, **23**, **31a–e**, **28a–f,i–k**, **30a,b** a nečistot), byla směs purifikována pomocí sloupcové chromatografie. Chromatografie byla také upřednostňována u thiofenových a indolových derivátů **32o–t** nebo substrátů **32d,h** obsahujících dioxolanové uspořádání.



**Schéma 99** Princip čištění 1,3-diketonů **32** přes měďnaté komplexy **32'** (chelatace mědi)

V jiných případech byla využita metoda čištění 1,3-diketonů **32a,b,e,f,k** přes měďnatý komplex **32'a,b,e,f,k** (Schéma 99). Principem této metody je převedení 1,3-diketonu **32** v bazickém prostředí na komplex diketonátu měďnatého **32'**, který je nerozpustný v ethanolu. Tento komplex **32'** je po zfiltrování a promytí ethanolem prostý všech výchozích látek, popř. nečistot. Následným rozložením v kyselém prostředí je získán čistý 1,3-diketon **32a,b,e,f,k**

(viz Experimentální část).

Kondenzací nesubstituovaných 2-halofenylpropanoátů **28a,b** s ketony **21, 23, 31a,b**, byly získány cílové 1,3-diketony **32a–h,n** ve výtěžcích 36–83 % (Tab. 2). 2-Chlorfenylderiváty diketonů **32e–h** byly obecně izolovány v nižších výtěžcích než 2-bromfenylderiváty **32a–d,h**; 36–65 % *versus* 50–83 %. Výtěžnost reakcí ještě o něco klesla v případě substituovaných 2-halofenylderivátů diketonů **32i–k** (21–53 %). Nebyl pozorován téměř žádný rozdíl při použití *t*-BuOK/*t*-BuONa nebo *t*-AmylOK, s výjimkou chlor derivátu **32e** (44 % *versus* 75 %, respektive). To však mohlo být způsobeno zvolenou metodou čištění (chromatografie *versus* čištění přes komplex), ale také tím, že v druhém případě byla reakce provedena ve větším množství (cca dvojnásobném).

Naftalenové deriváty **32l,m** (Tab. 2) byly v menším množství připraveny s použitím *t*-BuOK ve výtěžcích 43–48 % (cca 1 g). Ve větším množství a za použití *t*-AmylOK proběhla reakce lépe a 1,3-diketon **32l** byl izolován v 78% výtěžku (cca 12 g).

Reakce thiofenových derivátů **28i–k** s aromatickým ketonem **31a** (acetofenonem) poskytla vyšší výtěžky než v případě alifatického ketonu **31c** (cyklopropylmethylketonu); 50–70 % *versus* 48 % (Tab. 2).

Při přípravě indolových derivátů **32s,t** (Schéma 96) byla v laboratoři při reakci zajištěna nižší laboratorní teplota (17 °C) kvůli nízké stabilitě výchozích esterů **30a,b** a potažmo i produktů **32s,t**. Přesto se izolované výtěžky pohybovaly pouze kolem 40 %. Rozklad nestabilních derivátů indolu **32s,t** byl pozorován především v roztoku, což se projevilo i na kvalitě získaných NMR spekter.

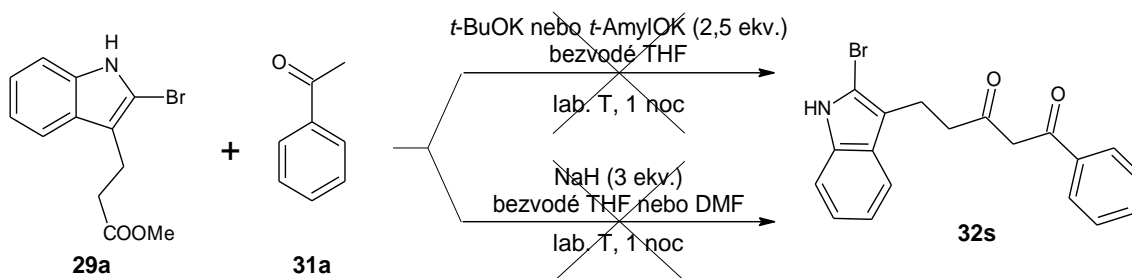


Schéma 100 Pokusy o kondenzaci indolového derivátu **29a** s acetofenonem **31a**

Za zmínku zde stojí, že pokusy o Claisenovu kondenzaci indolu **29a** s nechráněným atomem dusíku vedly k neúspěchu. Vždy byl použit jeden ekvivalent báze navíc (uvažována deprotonace NH skupiny). Po aplikaci dvou různých reakčních podmínek (Schéma 100), byla vždy izolována pouze pestrá neidentifikovaná směs látek se stopami produktu **32s**. Proto byl dusík indolu **29a** nejprve methylován (viz Schéma 96) a až poté byl substrát **30a** úspěšně podroben Claisenově kondenzaci (viz Tab. 2).

Pokusy o přípravu 1,3-diketonu **59a** nesoucího na benzenovém jádře hydroxyskupinu nebyly úspěšné (Schéma 101). Za stejných podmínek jako v předešlých případech kondenzace **22** ( $R^1 = \text{OMe}$ ) s **28a** ( $n = 2, R^2 = \text{Br}$ ) neprobíhala. K úspěchu nevedla ani změna rozpouštědla (z THF na *t*-BuOH). Při modelové reakci **57** s **58** ( $n = 1; R^1, R^2 = \text{H}$ ), kdy byla použita silnější báze NaH,<sup>203</sup> byly ve směsi po reakci opět přítomny pouze výchozí látky **57** a **58**. Problémy s přípravou 1,3-diketonu **59a** byly vyřešeny benzylací hydroxyskupiny **22** (viz Schéma 93).

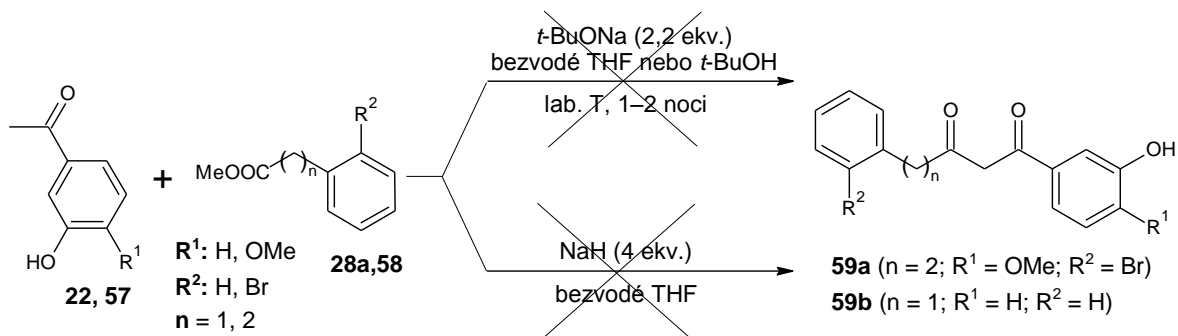


Schéma 101 Pokusy o přípravu 1,3-diketonů **59a,b**

Standardní podmínky selhaly i v případě pyrazolů **28g,h** (Schéma 102). Ve směsi byla po reakci identifikována kyselina **27g(h)**, výchozí ester **28g(h)** a keton **31a** a pouze stopy produktu **32u(v)** (cca 10 %). Po několika neúspěšných pokusech bylo od syntézy těchto 1,3-diketonů **32u(v)** upuštěno.

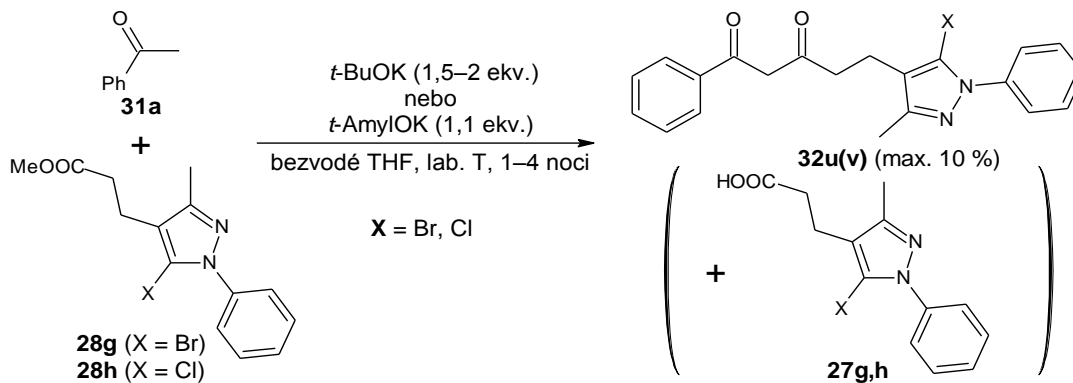
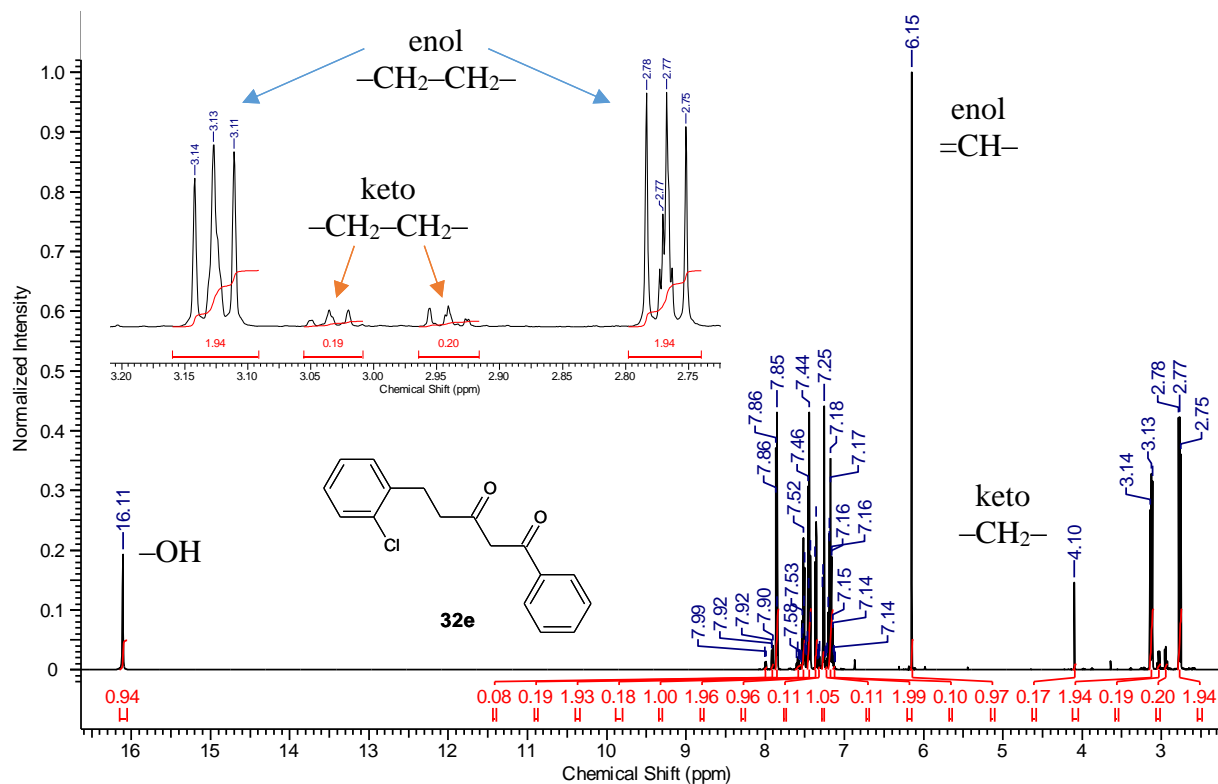


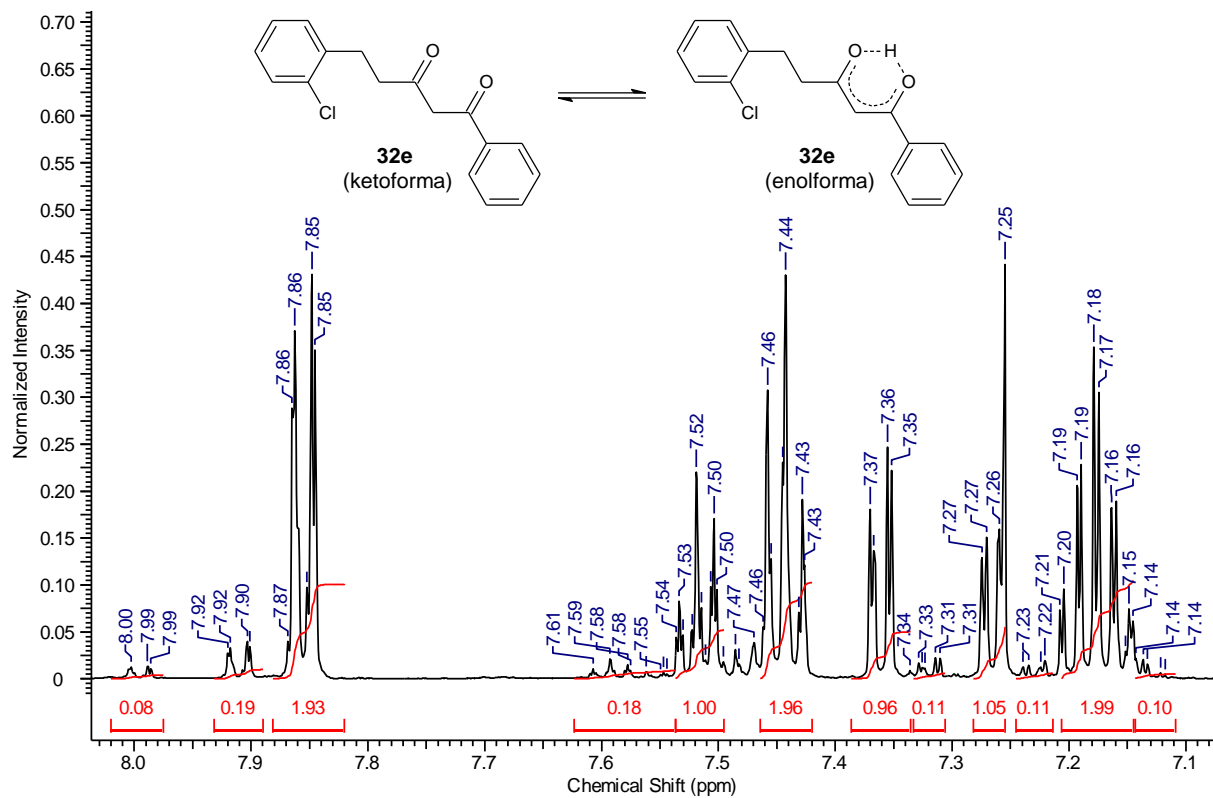
Schéma 102 Neúspěšná kondenzace pyrazolových derivátů **28g,h** s acetofenonem **31a**

Téměř všechny úspěšně připravené 1,3-diketony **32** patřily mezi doposud nepopsané látky (vyjma **32a,b,d**) a byly proto charakterizovány pomocí dostupných metod:  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  NMR, elementární analýzy, b. t., HRMS MALDI a sloučenina **32i** i RTG strukturní analýzou.

1,3-Diketony **32** se vyskytují jako rovnovážná směs tautomerů keto a enol. Z  $^1\text{H}$  NMR spekter všech připravených 1,3-diketonů **32a-t** je patrné, že převažuje enolforma. Ve většině případů bylo možné jednoznačně odlišit signály majoritní enolformy od ketoformy. Jako příklad je na Obr. 7 a 8 uvedeno spektrum nejjednoduššího diketonu **32e** s výřezy alifatické a aromatické oblasti.



**Obr. 7**  $^1\text{H}$  NMR spektrum (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\beta$ -diketonu **32e** s detailním výřezem alifatické části (vlevo nahoře)



**Obr. 8** Výřez aromatické oblasti  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spektra 1,3-diketonu **32e**

Ve spektru sloučeniny **32e** (Obr. 7) je přítomen signál enolového protonu s relativně vysokým chemickým posunem (16,11 ppm) způsobeným intramolekulární vodíkovou vazbou. Dobře patrný je také signál olefinického protonu enolformy, s posunem 6,15 ppm, zatímco signál izolované methylenové skupiny ketoformy má posun nižší (4,10 ppm). Z porovnání integrálních intenzit obou forem (Obr. 8) dospějeme k jejich poměru (v tomto případě 10:1 pro enolformu **32e**). V alifatické části jsou dobře patrné dvě sady signálů methylenových skupin –CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>– obou forem (Obr. 7, vlevo nahoře).

Jelikož se ve všech případech jedná o nesymetrické 1,3-diketony **32**, lze uvažovat možnost tvorby dvou různých enolforem. Jako příklad jsou ve Schématu 103 znázorněny možné struktury 1,3-diketonu **32i**. Skrbková<sup>196</sup> ve své diplomové práci studovala pomocí NMR polohu rovnováhy strukturně podobného 1,3-diketonu v roztoku. Porovnáním posunů uhlíků (keto a enolformy) s modelovými substráty bylo zjištěno, že dvojná vazba není lokalizovaná. Obě enolformy diketonu **32i** (1 a 2) jsou v rovnováze, která je na časové stupnici NMR spektroskopie rychlá (oproti keto-enol tautomerii), takže ve spektru **32i** byla pozorována pouze jedna sada signálů jako vážený průměr obou forem 1 a 2. Ke stejným závěrům se dospělo i u všech dalších 1,3-diketonů **32** připravených v této disertační práci. V pevné fázi byla ale situace odlišná (viz kapitola RTG strukturní analýza). Enolizovaná byla ve sloučenině **32i** karbonylová funkce v sousedství aromatického jádra, což odpovídá struktuře enolformy 1 (Schéma 103).

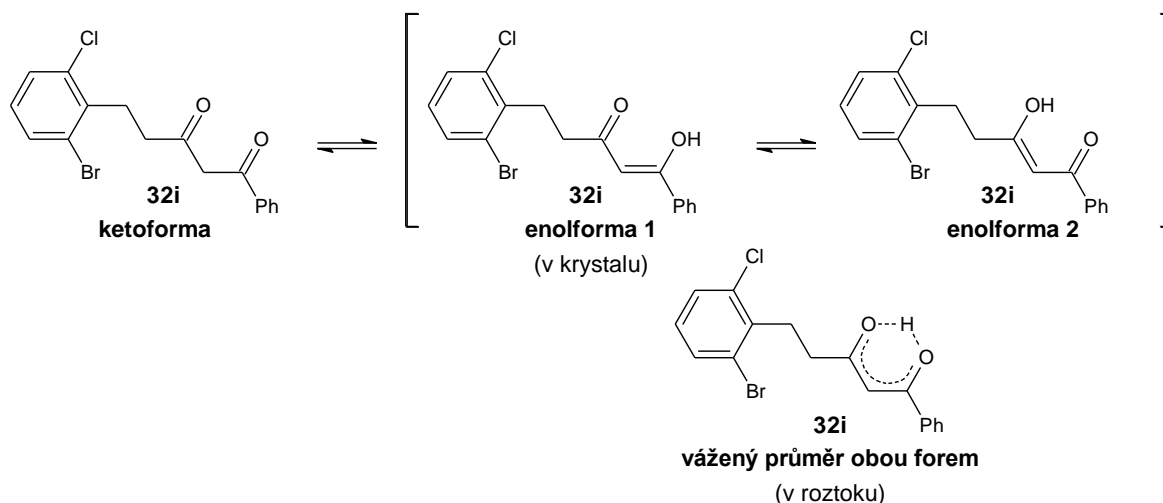
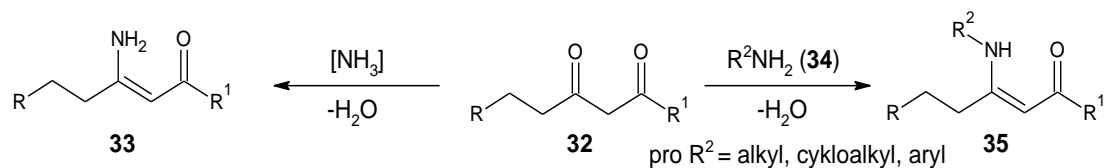


Schéma 103 Možné struktury enolformy 1,3-diketonu **32i** a jejich vážený průměr

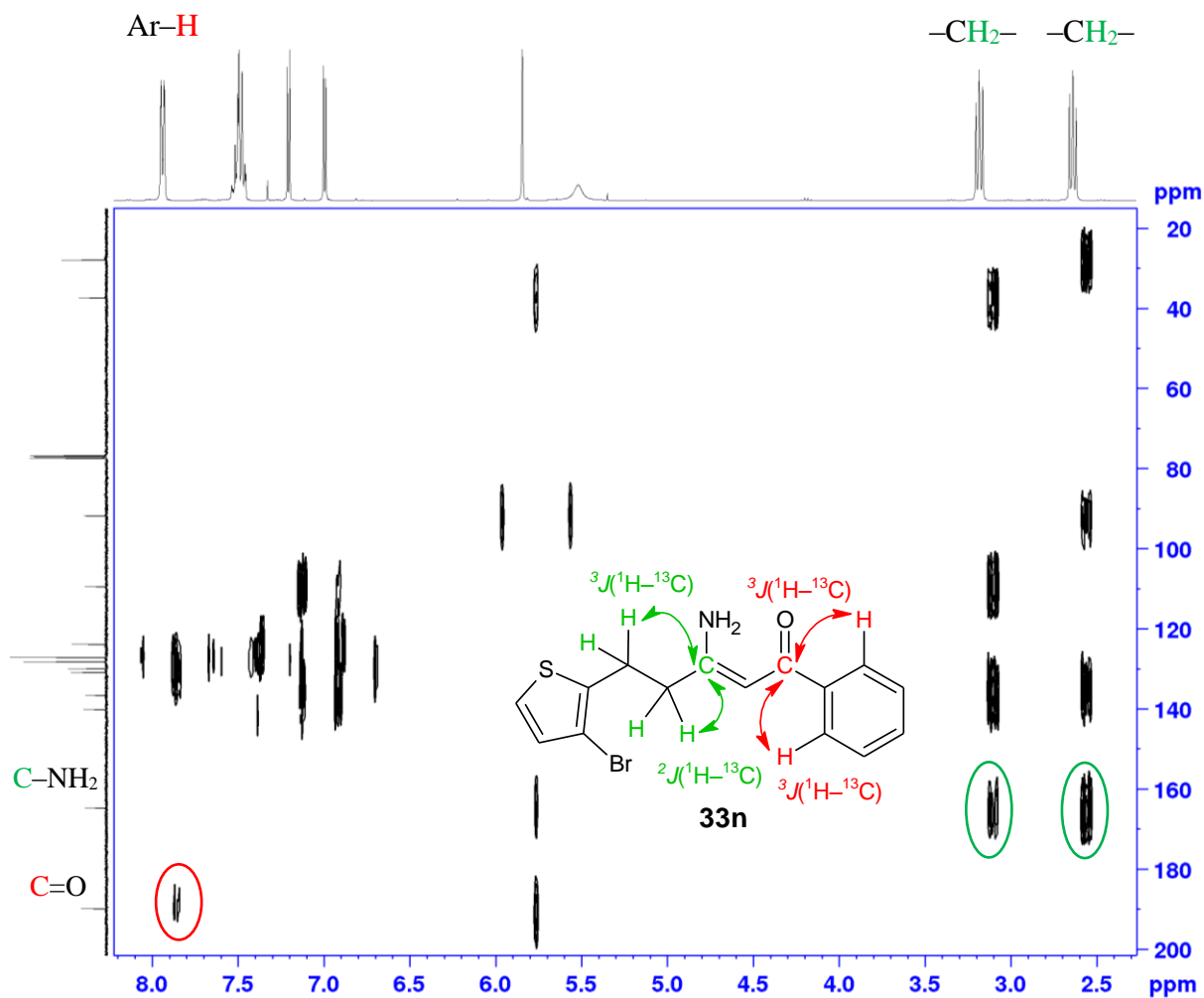
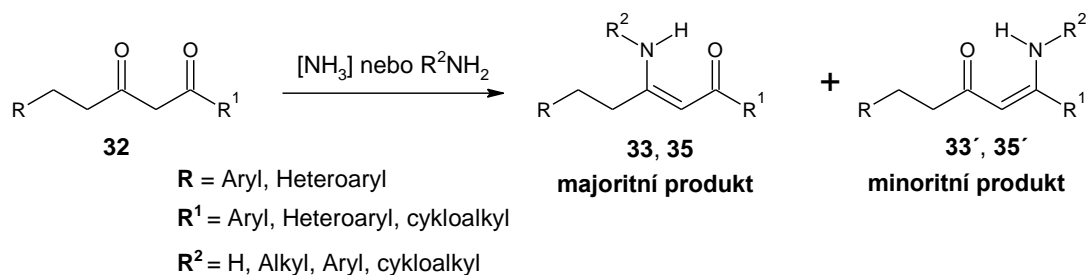
#### 4.4 Příprava acyklických enaminonů

Ze všech úspěšně připravených 1,3-diketonů **32** byly syntetizovány acyklické enaminony **33**, **35** jak s primární, tak i se sekundární aminoskupinou. Snad nejjednodušší

obecná metoda přípravy enaminonů **33**, **35** z 1,3-diketonů **32** spočívá v nukleofilní adici aminu **34** (resp. amoniaku) na karbonylovou funkci s následnou dehydratací (Schéma 104).



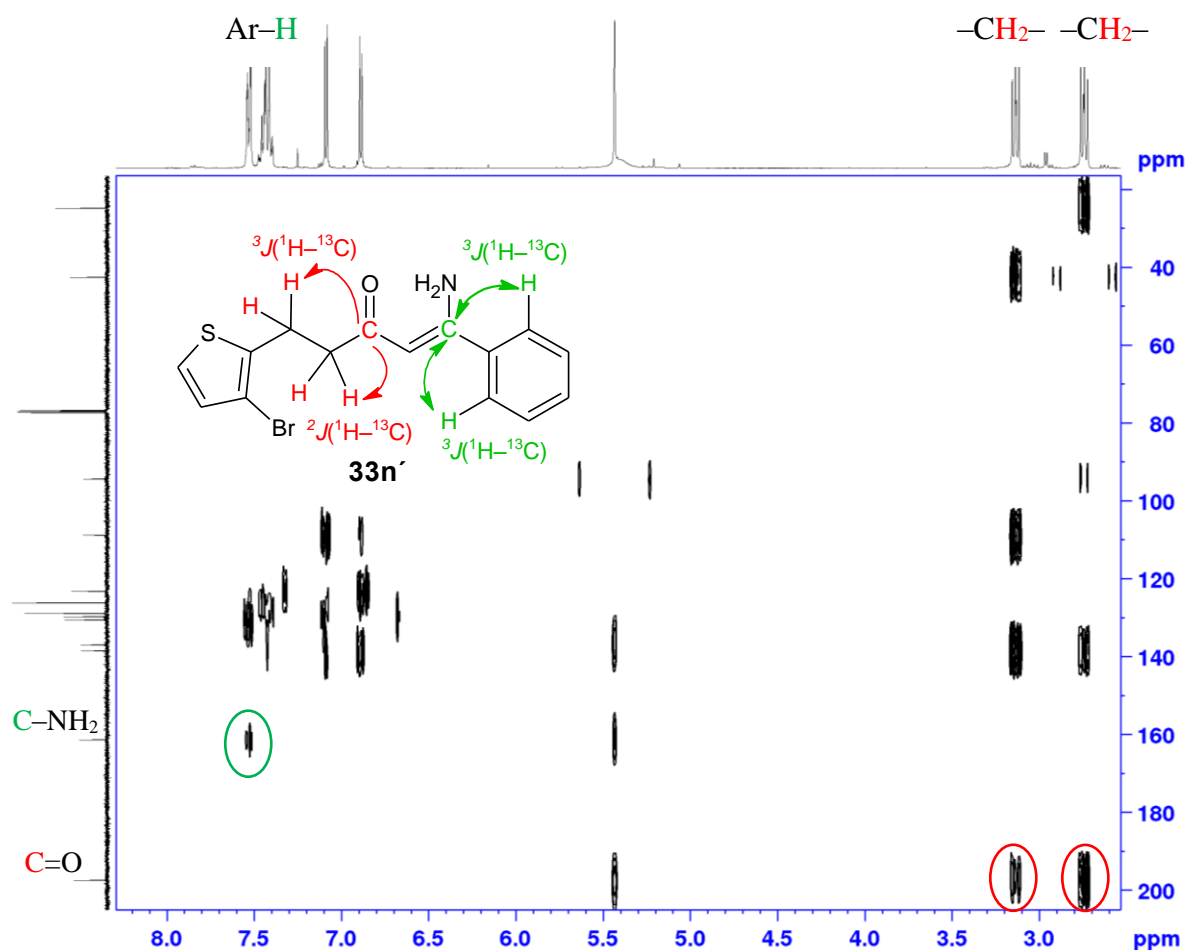
#### 4.4.1 Regioselektivita reakce



Jelikož jsou v molekule výchozího 1,3-diketonu **32** přítomny dva různé elektrofilní karbonylové uhlíky, je nutné uvažovat vznik dvou různých regioizomerů **33**, **35** a **33'**, **35'** (Schéma 105).

Ve všech případech vznikaly majoritně produkty **33**, resp. **35** adice na karbonylovou skupinu, která nebyla v konjugaci s aromatickým, popř. heteroaromatickým jádrem, resp. na které nebyl navázán cykloalkylový kruh. Při přípravě některých enaminonů **33**, **35** byly v malém množství (do 7 %) izolovány (chromatograficky nebo krystalizací) i opačné regioizomery **33'**, **35'**, jejichž charakterizace byla uvedena v Experimentální části.

Regioselektivita reakce a tedy i struktura produktů **33**, **35** byla prokázána pomocí HMBC NMR experimentu, který umožňuje vysledovat spin-spinové interakce mezi protony a uhlíky na větší vzdálenost (typicky 2–3 vazby v závislosti na velikosti interakční konstanty  $J$ ). Pro ilustraci jsou na Obr. 9 a 10 uvedena  $^1\text{H}$ – $^{13}\text{C}$  HMBC spektra enaminonu **33n** a jeho opačného regioizomeru **33n'**.



Obr. 10  $^1\text{H}$ – $^{13}\text{C}$  HMBC (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spektrum regioizomeru **33n'**

V  $^1\text{H}$ – $^{13}\text{C}$  HMBC spektru sloučeniny **33n** (Obr. 9) je dobře patrný krospektrální signál indikující interakci kvartérního karbonylového uhlíku (signál s nejvyšším posunem cca 190 ppm) s protony

aromatického jádra (posun 7,87 ppm). Pozorovatelná je i interakce kvartérního uhlíku, na kterém je navázána aminoskupina (posun kolem 160 ppm) s methylenovými skupinami. V  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC spektru opačného regioizomeru **33n'** (Obr. 10) tyto interakce nejsou pozorovatelné a naopak jsou zřejmé krospektry, které indikují interakci karbonylového uhlíku (posun cca 198 ppm) s oběma methylenovými skupinami (posuny 2,75 a 3,15 ppm) a také interakce kvartérního uhlíku, na kterém je navázána aminoskupina s protony aromatického systému.

#### 4.4.2 Tautomerie a konfigurace na dvojně vazbě

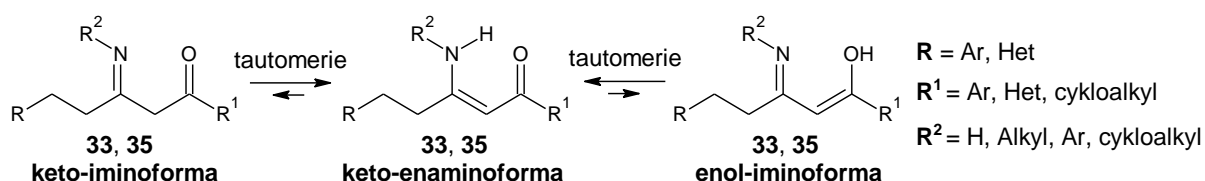
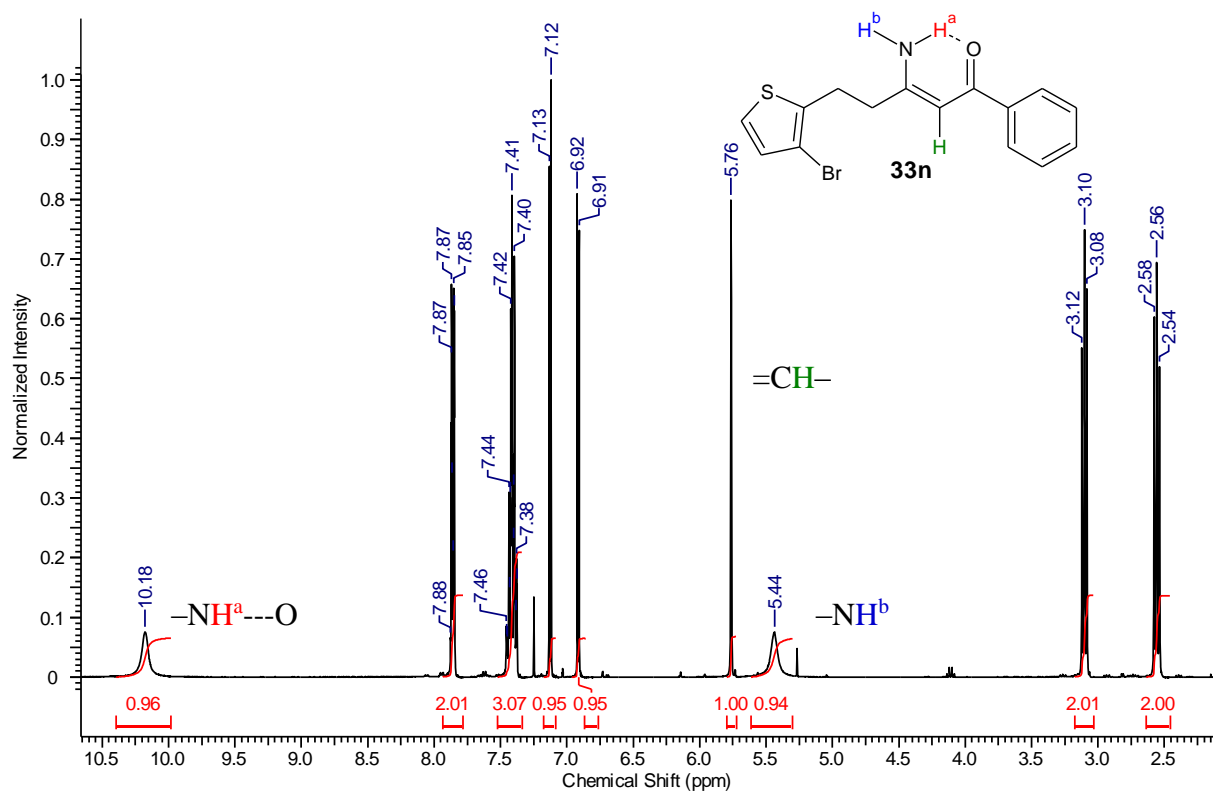


Schéma 106 Tautomerní formy enaminonů **33, 35**

V protonovém NMR spektru enaminonu **33n** (Obr. 11) s primární aminoskupinou je patrná přítomnost dvou kyselých vodíků na atomu dusíku ( $-\text{NH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$ ) a jednoho olefinického vodíku ( $=\text{CH}-$  s posunem 5,76 ppm), čímž je potvrzeno, že se jedná o enaminoformu (Schéma 106). U podobných systémů bylo prokázáno enamínové uskupení pomocí  $^{15}\text{N}$  NMR spektroskopie.<sup>204</sup>



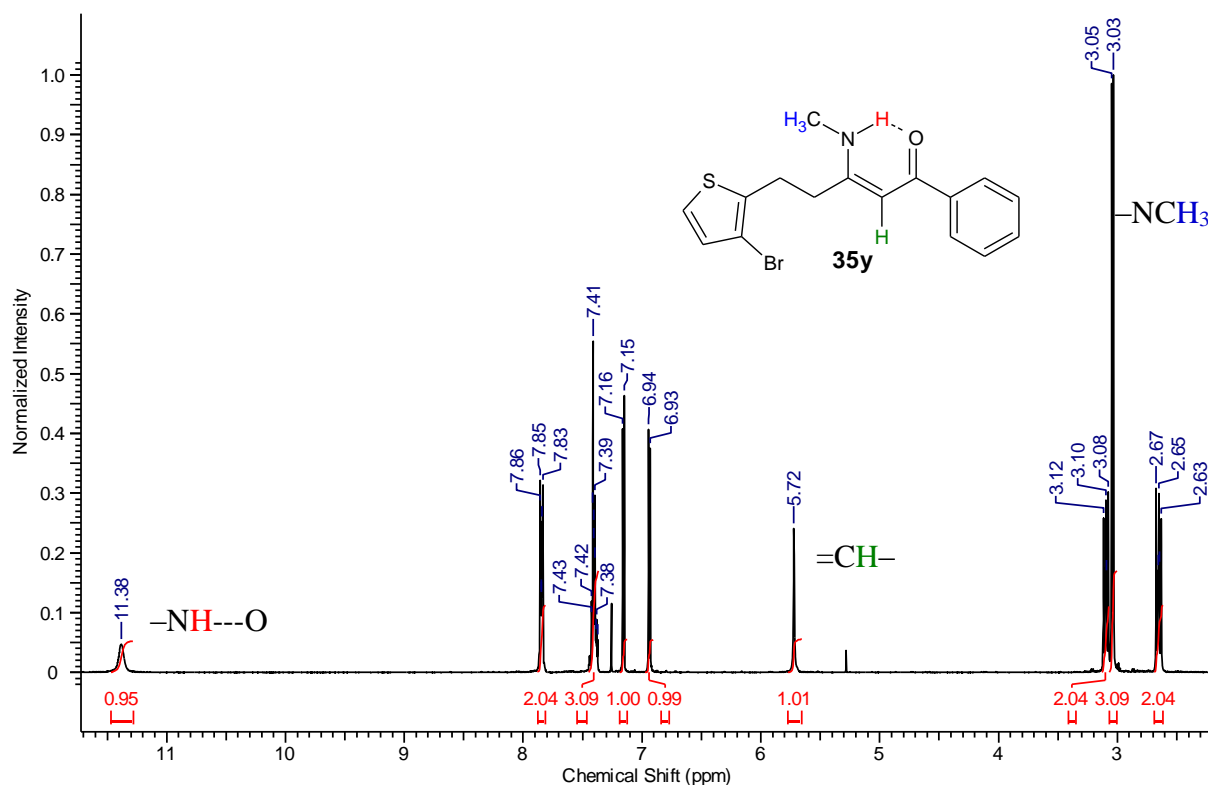
Obr. 11  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spektrum enaminonu **33n**

Dva široké singlety (s posunem 5,44 ppm a 10,18 ppm) indikují neekvivalenci NH protonů, což svědčí o brzděné rotaci kolem částečně dvojně vazby C–N (enaminony jsou vinylogované



amidy). Vysoký chemický posun (cca 10 ppm) jednoho z NH protonů vypovídá o přítomnosti intramolekulární vodíkové vazby s kyslíkem karbonylu. Z toho vyplývá, že jsou struktury **33** (Z)-izomery

Obdobná situace byla pozorována i v případě všech enaminonů **35** substituovaných na dusíku ( $R^2 \neq H$ ). Ve vzorovém  $^1H$  NMR spektru sloučeniny **35y** je opět přítomen olefinický vodík (s posunem 5,72 ppm) a široký singlet (s posunem 11,38 ppm), který vypovídá o přítomnosti intramolekulární vodíkové vazby (Obr. 12). Dublet (s posunem 3,04 ppm) náleží methylu na dusíku. (Z)-Izomerie byla také prokázána i v pevné fázi (viz kapitola RTG strukturní analýza).



Obr. 12  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) spektrum enaminonu **35y**

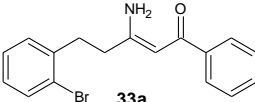
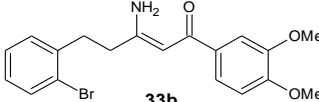
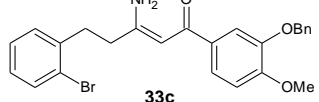
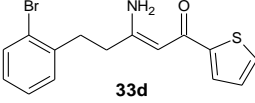
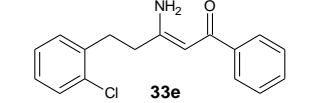
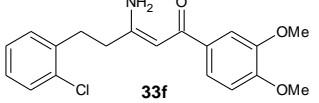
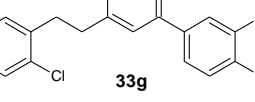
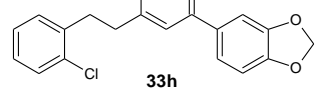
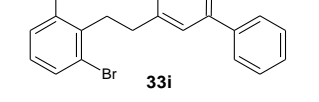
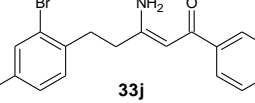
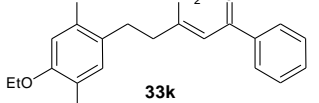
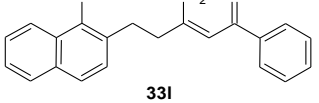
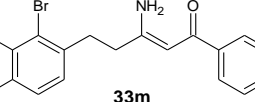
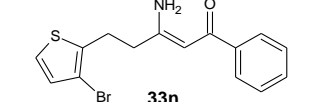
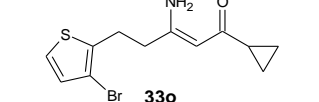
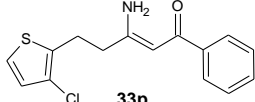
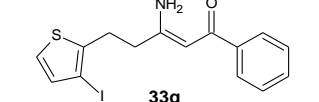
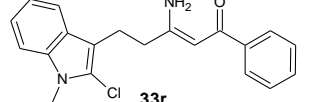
Z celkem 47 připravených enaminonů **33**, **35** (vyjma nežádaných regioizomerů **33'**, **35'**), patřilo 45 z nich k dosud nepopsaným látkám. Jejich charakterizace byla provedena pomocí  $^1H$  a  $^{13}C$  NMR spektroskopie, elementární analýzy, HRMS MALDI a ve dvou případech (**35x,ac**) i pomocí RTG strukturní analýzy. Samozřejmostí bylo změření b. t. v případě pevných látek.

#### 4.4.3 Syntéza enaminonů s primární aminoskupinou

V případě přípravy enaminonů **33a–r** s primární aminoskupinou byl jako vhodný zdroj amoniaku zvolen  $NH_4OAc$ . Reakční směs byla refluxována v methanolu (popř. ethanolu) 4–17 h. Enaminony **33a–r** byly izolovány (chromatograficky nebo krystalizací) v průměrných až vysokých výtěžcích (Tab. 3). Podmínky byly univerzální pro všechny typy

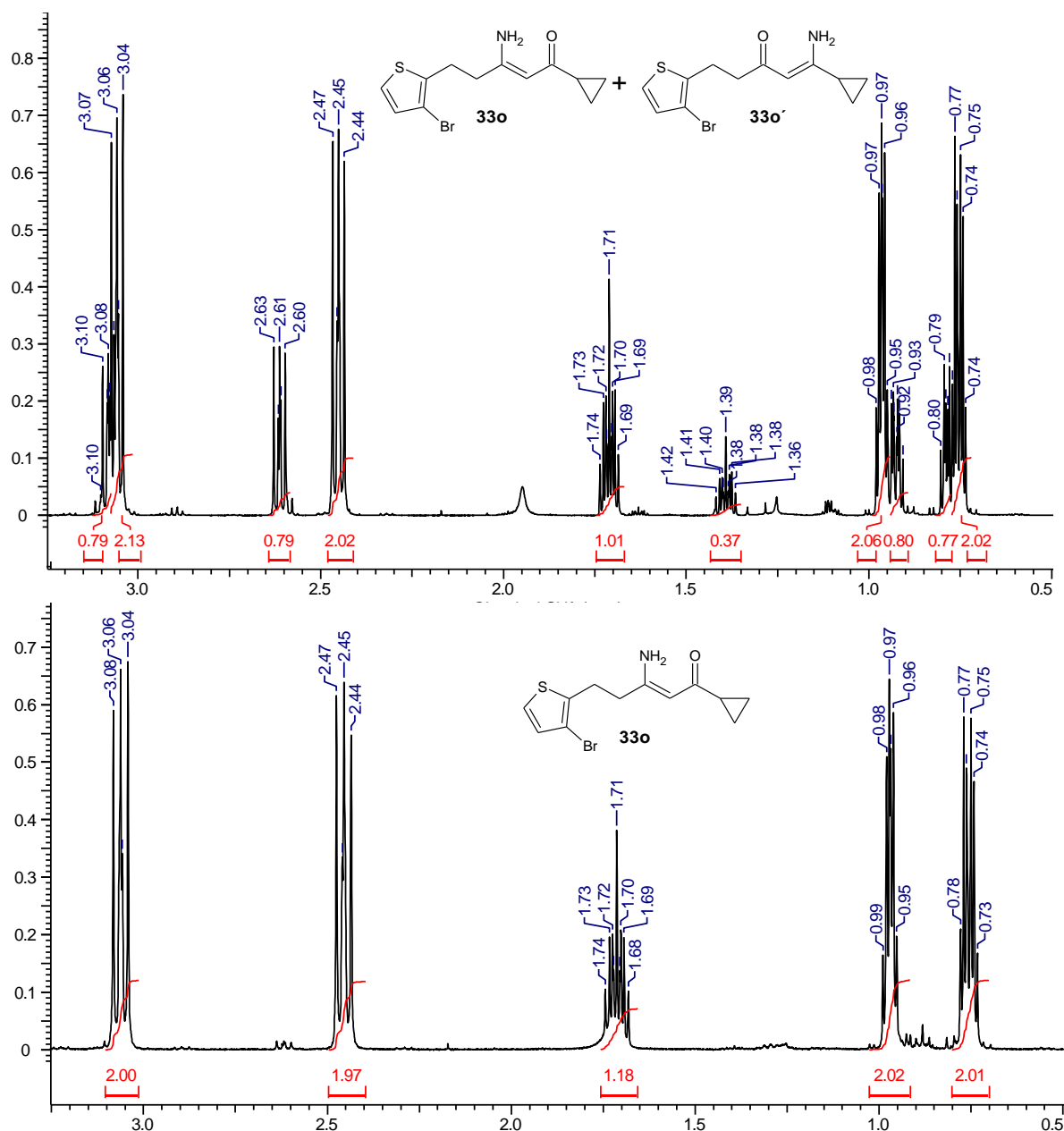
substrátů **32a–c,e–r,t**. Obecně poskytly chlorfenylderiváty **32e–h** ( $R = 2\text{-ClPh}$ ) vyšší výtěžky oproti bromfenylderivátům **32a–c,n,k** ( $R = 2\text{-BrPh}$ ,  $2\text{-Br-4-OEt-5-OMePh}$ ) (93–99 % *versus* 54–97 %). To však bylo v některých případech způsobeno použitou separační technikou (krystalizace *versus* chromatografie). Enaminony **33i,j** obsahující ve své struktuře jak atom bromu, tak i chloru byly získány ve výtěžcích 59–94 %. Deriváty naftalenu **33l,m** ( $R = 1\text{-Bromnaftalen-2-yl}$ ) byly izolovány ve vysokých výtěžcích (90–96 %).

**Tab. 3** Přehled připravených enaminonů **33a–r** s primární aminoskupinou

$  \begin{array}{c}  \text{R}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^1 \\  \mathbf{32a-c,e-r,t}  \end{array}  \xrightarrow[\text{MeOH (EtOH) reflux 4-17 h}]{\text{NH}_4\text{OAc}}  \begin{array}{c}  \text{R}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^1 \\  \mathbf{33a-r} \text{ (54-99 \%)}  \end{array}  \left( + \begin{array}{c}  \text{R}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}=\text{N}-\text{R}^1 \\  \mathbf{33i',l',n'-q'} \text{ (2-7 \%)}  \end{array} \right)  $		
<p>z <b>32a</b>:</p>  <p><b>33a</b> 54 %</p>	<p>z <b>32b</b>:</p>  <p><b>33b</b> 67 %</p>	<p>z <b>32c</b>:</p>  <p><b>33c</b> 75 %</p>
<p>z <b>32n</b>:</p>  <p><b>33d</b> 97 %</p>	<p>z <b>32e</b>:</p>  <p><b>33e</b> 93 %</p>	<p>z <b>32f</b>:</p>  <p><b>33f</b> 96 %</p>
<p>z <b>32g</b>:</p>  <p><b>33g</b> 99 %</p>	<p>z <b>32h</b>:</p>  <p><b>33h</b> 98 %</p>	<p>z <b>32i</b>:</p>  <p><b>33i</b> 94 %</p>
<p>z <b>32j</b>:</p>  <p><b>33j</b> 59 %</p>	<p>z <b>32k</b>:</p>  <p><b>33k</b> 56 %</p>	<p>z <b>32l</b>:</p>  <p><b>33l</b> 90 %</p>
<p>z <b>32m</b>:</p>  <p><b>33m</b> 96 %</p>	<p>z <b>32o</b>:</p>  <p><b>33n</b> 81 %</p>	<p>z <b>32p</b>:</p>  <p><b>33o</b> 87 %</p>
<p>z <b>32q</b>:</p>  <p><b>33p</b> 81 %</p>	<p>z <b>32r</b>:</p>  <p><b>33q</b> 89 %</p>	<p>z <b>32t</b>:</p>  <p><b>33r</b> 74 %</p>

Všechny deriváty thiofenu **33n–q** ( $R = 3\text{-Bromthiofen-2-yl}$ ) poskytly nadprůměrné výtěžky

(81–89 %). Při izolaci bromtiofenového derivátu **33o**, kde  $R^1 =$  cyklopropyl, byla surová směs po reakci podrobena chromatografii, avšak retenční faktory produktu **33o** a jeho opačného regioizomeru **33o'** si byly v různých mobilních fázích značně podobné. Proto byla nejprve chromatograficky separována směs obou regioizomerů **33o** a **33o'** v poměru 14:5, jak je patrné z výřezu spektra na Obr. 13, nahoře. Na základě rozdílné rozpustnosti produktu **33o** a opačného regioizomeru **33o'** ve směsi EtOAc:petrolether byl poté separován žádaný produkt **33o**. Výřez alifatické oblasti spektra čisté látky **33o** je znázorněn na Obr. 13 dole.



Obr. 13 Detaily <sup>1</sup>H NMR spekter směsi regioizomerů **33o**, **33o'** a čistého produktu **33o**

Derivát indolu **32t** ( $R = N$ -methyl-2-chlorindol-3-yl) nakonec poskytl výtěžek 74 %, avšak pokus bylo nutné několikrát opakovat, jelikož docházelo při purifikaci k rozkladu produktu **33r** (pozorováno tmavnutí, získáno složité <sup>1</sup>H NMR spektrum). Navíc bylo u indolového

derivátu **33r** problematické i provedení všech analýz (rychlý rozklad za lab. T, při sušení za vakua opět docházelo k rozkladu). Proto bylo od této sloučeniny **33r** upuštěno (nebyla použita pro *N*-arylace) a nebyl připraven ani její bromderivát.

#### 4.4.4 Syntéza enaminonů se sekundární aminoskupinou

Příprava celé série acyklických enaminonů **35** obsahujících sekundární aminoskupinu vycházející z 1,3-diketonů **32** (Schéma 107) byla realizována pomocí čtyř různých *Metod A–D* (záleželo na typu použitého aminu). K zavedení *N*-Me skupiny byl použit 33% ethanolický roztok methylaminu **34a** (*Metoda A*). Směs byla refluxována 4–23 h a čisté produkty **35** byly následně izolovány chromatograficky. V některých případech (pokud byl výchozí 1,3-diketon **32** olej nebo kapalina) docházelo po smíchání výchozí látky **32** s roztokem methylaminu **34a** k vyloučení sraženiny již za laboratorní teploty, avšak po odsátí (po 2 h míchání) a analýze tohoto vyloučeného podílu bylo zjištěno, že se jedná o směs výchozích látek **32,34a** a produktu **35**. Aby došlo k úplnému zreagování, byla směs vždy zahřívána. Zde je také nutné podotknout, že pokud byla doba zahřívání prodloužena, např. až na 48 h, v surové reakční směsi přibývaly vedlejší produkty.

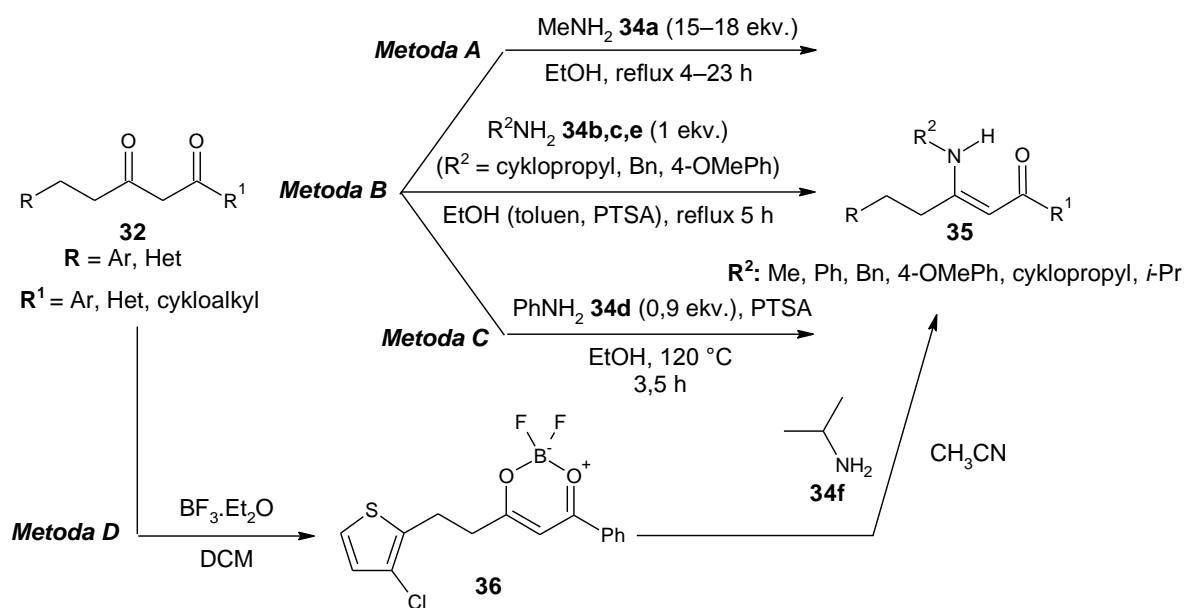
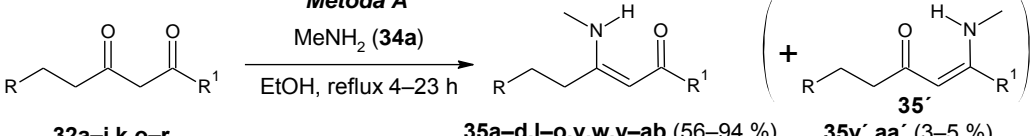
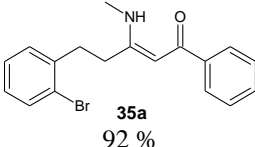
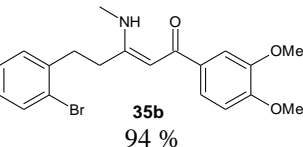
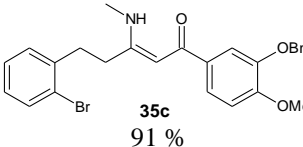
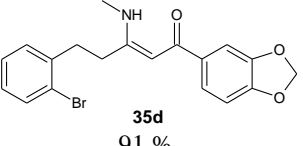
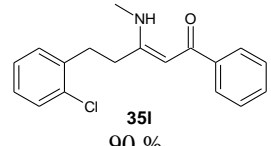
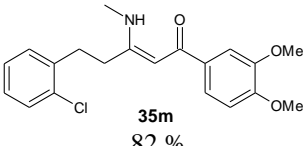
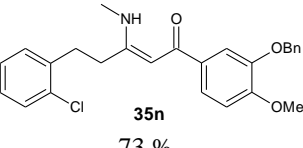
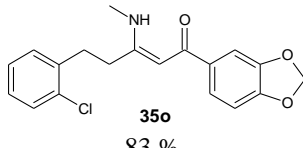
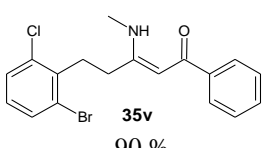
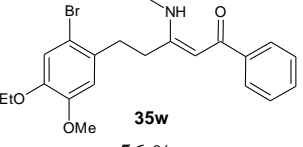
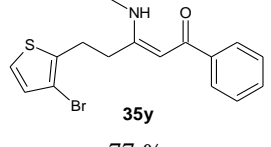
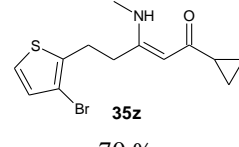
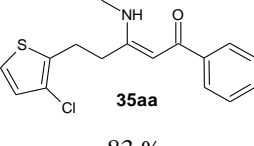
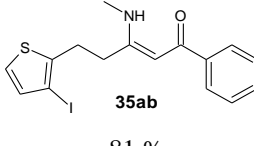


Schéma 107 Metody použité při syntéze enaminonů **35** se sekundární aminoskupinou

Syntéza veškerých *N*-Me derivátů enaminonů **35a–d, l–o, v, w, y–ab** je uvedena v Tab. 4. V některých případech byly opět izolovány i opačné regioizomery **35v'**, **aa'**. Bromfenylderiváty **32a–d** ( $\text{R} = 2\text{-BrPh}$ ) poskytly o něco lepší výtěžky než chlorderiváty **32e–h** ( $\text{R} = 2\text{-ClPh}$ ); 91–94 % *versus* 73–90 %. Vícesubstituované enaminony **35v, w** byly připraveny ve výtěžcích 90 % a 56 %, respektive. Thiofenové deriváty **35y–ab** obsahující atom bromu, chloru nebo jodu byly izolovány ve výtěžcích 70–83 %.

Tab. 4 Přehled syntézy *N*-Me derivátů **35a–d,l–o,v,w,y–ab**

<p style="text-align: center;"><b>Metoda A</b></p> <p style="text-align: center;">MeNH<sub>2</sub> (<b>34a</b>)</p> <p style="text-align: center;">EtOH, reflux 4–23 h</p>		
 <p><b>32a–i,k,o–r</b> → <b>35a–d,l–o,v,w,y–ab</b> (56–94 %) + <b>35v',aa'</b> (3–5 %)</p>		
<p>z <b>32a</b>:</p>  <p><b>35a</b> 92 %</p>	<p>z <b>32b</b>:</p>  <p><b>35b</b> 94 %</p>	<p>z <b>32c</b>:</p>  <p><b>35c</b> 91 %</p>
<p>z <b>32d</b>:</p>  <p><b>35d</b> 91 %</p>	<p>z <b>32e</b>:</p>  <p><b>35e</b> 90 %</p>	<p>z <b>32f</b>:</p>  <p><b>35f</b> 82 %</p>
<p>z <b>32g</b>:</p>  <p><b>35g</b> 73 %</p>	<p>z <b>32h</b>:</p>  <p><b>35h</b> 83 %</p>	<p>z <b>32i</b>:</p>  <p><b>35i</b> 90 %</p>
<p>z <b>32k</b>:</p>  <p><b>35k</b> 56 %</p>	<p>z <b>32o</b>:</p>  <p><b>35o</b> 77 %</p>	<p>z <b>32p</b>:</p>  <p><b>35p</b> 70 %</p>
<p>z <b>32q</b>:</p>  <p><b>35q</b> 83 %</p>	<p>z <b>32r</b>:</p>  <p><b>35r</b> 81 %</p>	

Deriváty enaminonů **35e–k,p–u,x** substituované na dusíku cyklopropylem, benzylem nebo 4-methoxyfenylem byly připraveny zahříváním 1,3-diketonu **32a,b,e,f,l,n** s příslušným aminem **34b,c,e** v poměru 1:1 v ethanolu (cyklopropylamin **34b**, benzylamin **34c**), popř. toluenu (anisidin **34e**) (Schéma 107, *Metoda B*). Pouze v případě aromatického aminu, anisidinu **34e**, byla reakce katalyzována PTSA.

Syntéza enaminonů **35e–k,p–u,x** je znázorněna v Tab. 5. Enaminon **35k** substituovaný na dusíku 4-methoxyfenylem byl získán v nejvyšším výtěžku (97 %).

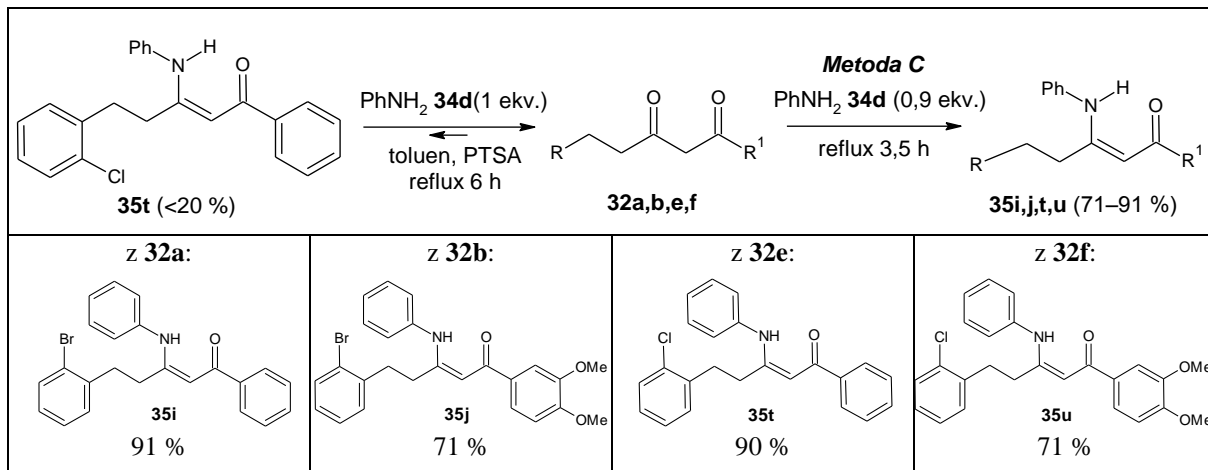
2-Bromfenylderiváty enaminonů **35e–h** (R = 2-BrPh) obsahující cyklopropylový nebo benzylový fragment byly izolovány v nižších výtěžcích než chlorderiváty **35p–s** (R = 2-ClPh); 70–89 % *versus* 88–92 %). Naftalenový derivát **32l** poskytl reakcí s cyklopropylaminem **34b** enaminon **35x** ve výtěžku 70 % a v tomto případě byl izolován i opačný regioizomer **35x'**. Struktura enaminonu **35x** byla také potvrzena RTG strukturní analýzou (viz str. 189).

Tab. 5 Přehled syntézy enaminonů **35e–k,p–u,x**

<p>z <b>32a</b>:</p> <p><b>35e</b> 70 %</p>	<p>z <b>32b</b>:</p> <p><b>35f</b> 74 %</p>	<p>z <b>32a</b>:</p> <p><b>35g</b> 89 %</p>	<p>z <b>32b</b>:</p> <p><b>35h</b> 72 %</p>
<p>z <b>32n</b>:</p> <p><b>35k</b> 97 %</p>	<p>z <b>32e</b>:</p> <p><b>35p</b> 92 %</p>	<p>z <b>32f</b>:</p> <p><b>35q</b> 90 %</p>	<p>z <b>32e</b>:</p> <p><b>35r</b> 92 %</p>
<p>z <b>32f</b>:</p> <p><b>35s</b> 88 %</p>		<p>z <b>32l</b>:</p> <p><b>35x</b> 70 %</p>	

Při reakci 1,3-diketonu **32e** s anilinem **34d** byl nejprve zvolen postup, který spočíval v azeotropické destilaci směsi toluen/voda s přidávkou katalytického množství PTSA,<sup>205</sup> čímž měla být rovnováha reakce posunována směrem k produktu **35t** (Tab. 6). Po 6 h destilace byla však izolována pouze směs výchozích látek **32e**, **34d** a produktu **35t** (max. 20 %). Proto byla reakce provedena bez rozpouštědla a s 10% nadbytkem diketonů **32a,b,e,f**<sup>194</sup> (Schéma 107, *Metoda C*). 2-Bromfenyl **32a,b** a 2-chlorfenylderiváty **32e,f** poskytly srovnatelné výtěžky (91–71 % *versus* 90–71 %; Tab. 6).

Tab. 6 Syntéza *N*-Ph derivátů **35i,j,t,u**



Pokusy o přípravu enaminonu **35ac** se stericky bráněným alkylem na dusíku s využitím výše zmíněné *Metody B* nebyly úspěšné (s ani bez přidavku PTSA; Schéma 110). Až aplikací metody (Schéma 107, resp. 108, *Metoda D*) zavedené Štefanem a Polancem,<sup>195</sup> byl získán žádaný enaminon **35ac**. Nejprve byl 1,3-diketon **32q** aktivován etherátem fluoridu boritého za vzniku komplexu **36**, který byl následně reakcí s isopropylaminem **34f** převeden na cílovou molekulu **35ac**. Úhrnný výtěžek této dvoukrokové syntézy byl 74 %.

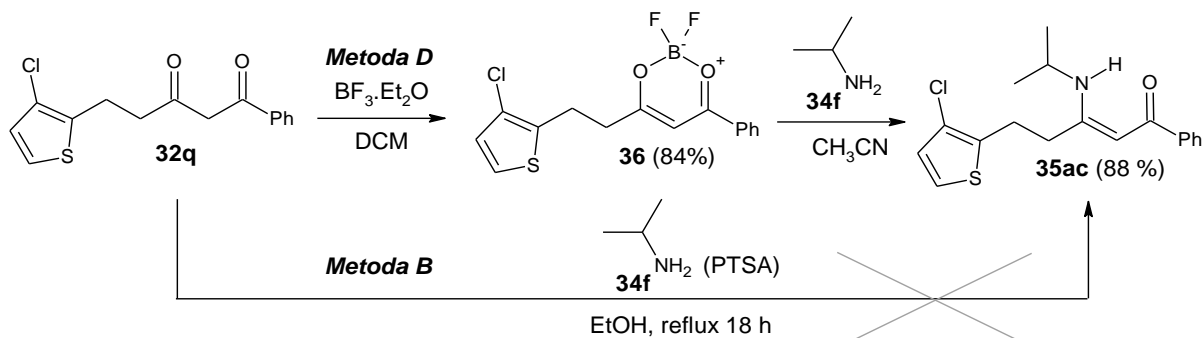


Schéma 108 Příprava enaminonu **35ac** se stericky bráněným alkylem na dusíku

#### 4.5 Cyklizační reakce

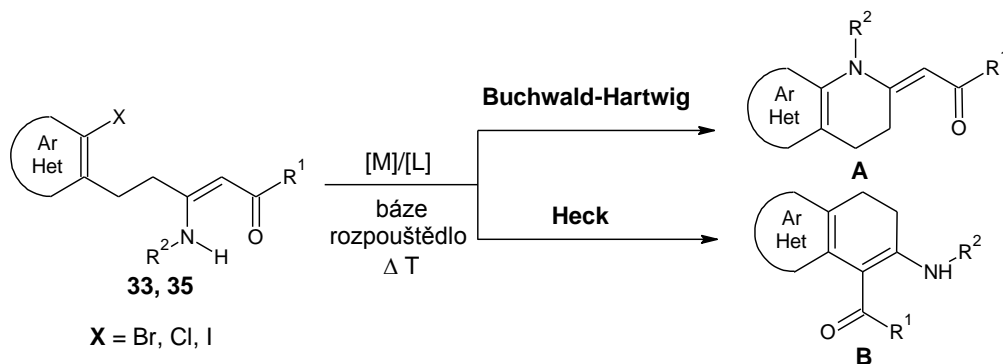


Schéma 109 Teoretické možnosti intramolekulární cyklizace enaminonů **33, 35**

Všechny připravené acyklické enaminony **33, 35** byly podrobeny *N*-arylaci za podmínek

Buchwald-Hartwigovy CC reakce. Struktura výchozích enaminonů **33**, **35** však teoreticky umožňuje jak vznik produktů *N*-arylace (A), tak i *C*-arylace (B) na olefinickém sp<sup>2</sup> uhlíku (Heckova reakce), jak je znázorněno ve Schématu 109.

Prvotním cílem Horáka,<sup>152</sup> na jehož diplomovou práci navazuje tato disertační práce, bylo připravit pomocí kovem katalyzované intramolekulární Buchwald-Hartwigovy C–N CC reakce tetrahydrochinoliny **37a,b,d** cyklizací vybraných bromderivátů **33** s primární aminoskupinou (Schéma 110). V rámci této disertační práce pak byla dokončena syntéza celé série tetrahydrochinolinů **37**, **39** z bromderivátů **33**, **35** jak s primární, tak i se sekundární aminoskupinou a následně byla zavedena nová metodologie umožňující *N*-arylace levnějších, ale méně reaktivních chlorderivátů **33**, **35**. V další fázi byla prostudována série thiofenových derivátů **33**, **35** obsahující atom bromu, chloru nebo jodu vedoucí na tetrahydrothienopyridiny **38a,b**, **39o,p**, čímž došlo k významnému rozšíření aplikovatelnosti celé této metodologie (Schéma 110).

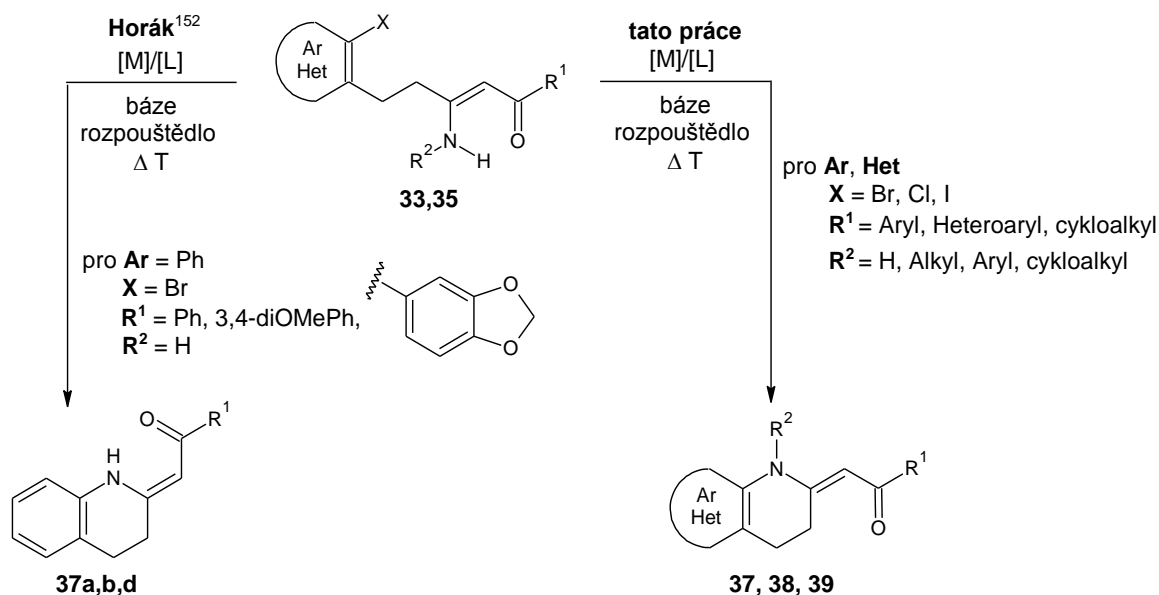


Schéma 110 Rozšíření metodologie vedoucí k tetrahydrochinolinům **37a,b,d**

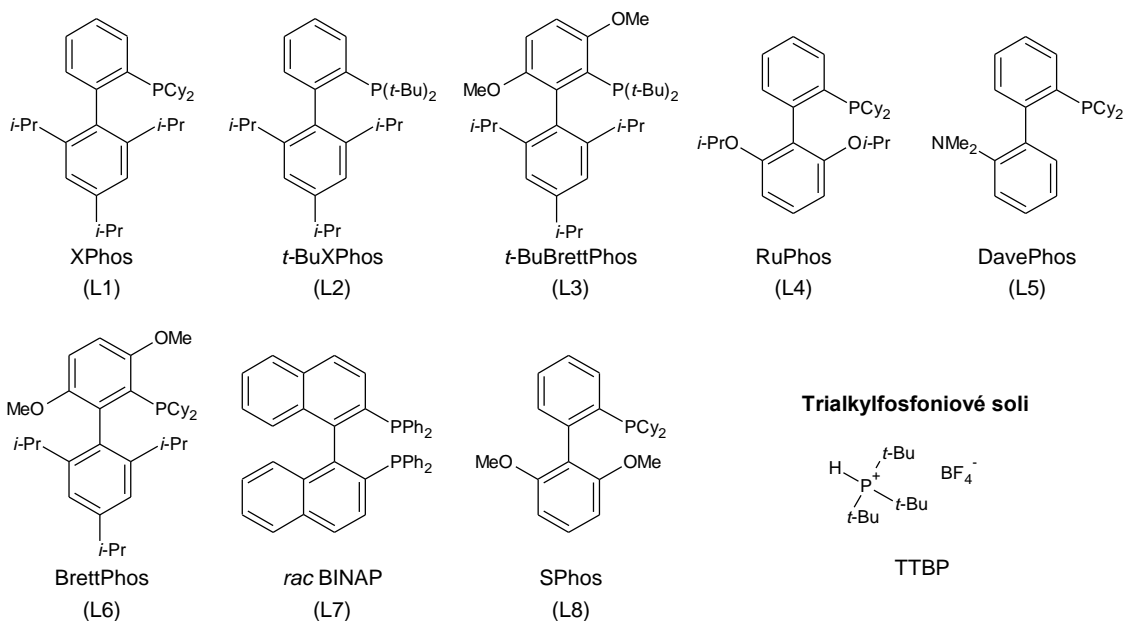
#### 4.5.1 Optimalizační studie

Jak již bylo zmíněno v úvodní kapitole, enaminony jsou vinylogované amidy, což má za následek nižší nukleofilitu dusíkového atomu. Proto jsou tyto molekuly relativně „náročnými“ substráty pro C–N CC. Reakční podmínky byly zkoumány z několika aspektů (katalytické systémy: katalyzátory, ligandy, prekatalyzátory; báze, rozpouštědlo, reakční doba). Na základě rozsáhlých optimalizačních studií pak byly nalezeny nejvhodnější katalytické systémy.

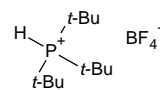
Přehled všech ligandů použitých v této práci je znázorněn na Obr. 14.



### Biarylfosfíny

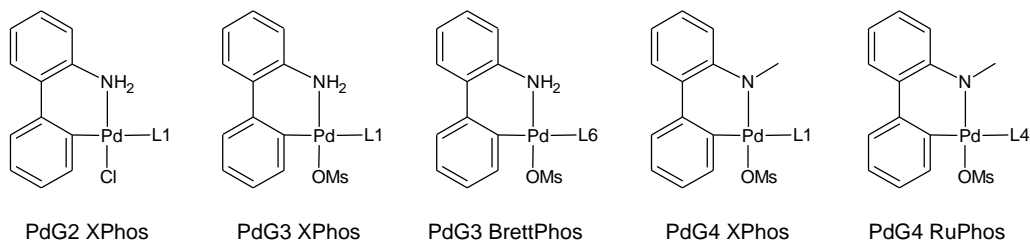


### Trialkylfosfoniové soli

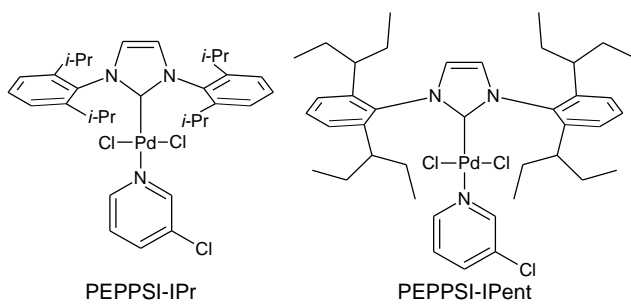


TTBP

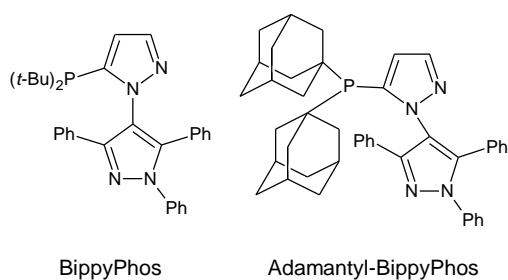
### Buchwaldovy prekatalyzátory 2.–4. generace



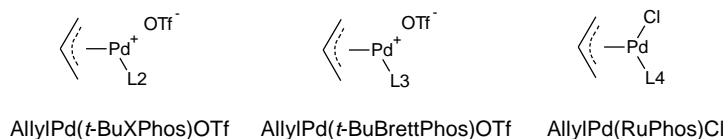
### N-heterocyklické karbony



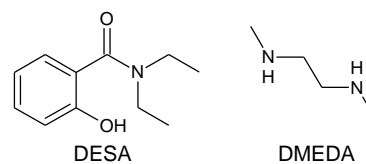
### Bipyrazolylfosfíny



### $\pi$ -allylpd komplexy



### Dusíkaté ligandy

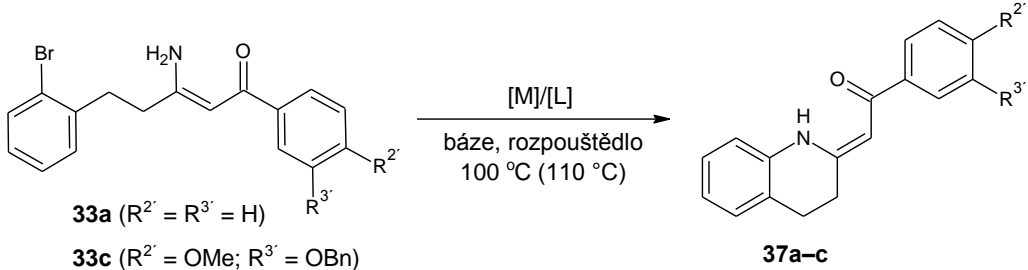


**Obr. 14** Ligandy a katalytické systémy použité pro cyklizaci

## Enaminony s primární aminoskupinou

### Cyklizace bromderivátů enaminonů 33a–d,i–m

Tab. 7 Optimalizace *N*-arylace bromderivátů 33a,c

 <p> <b>33a</b> (<math>R^2 = R^3 = H</math>)  <b>33c</b> (<math>R^2 = OMe</math>; <math>R^3 = OBn</math>)         </p> <p> <b>37a–c</b> </p>						
Pokus (substrát)	[M] (mol. %)	Ligand (mol. %)	Báze (ekv.)	Rozpouštědlo	Reakční doba (h)	Konverze <sup>a</sup> / Izolovaný výtěžek (%)
1 ( <b>33a</b> ) <sup>b</sup>	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (2,5)	XPhos (5)	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1,6)	toluen (5 ml)	18	87/–
2 ( <b>33a</b> ) <sup>b</sup>	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (2,5)	XPhos (5)	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1,6)	toluen (5 ml)	3	87/–
<b>3</b> ( <b>33a</b> ) <sup>b</sup>	<b>Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (3,5)</b>	<b>XPhos (7)</b>	<b>Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,4)</b>	<b>toluen (5 ml)</b>	<b>2</b>	<b>94/92</b>
<b>4</b> ( <b>33a</b> ) <sup>b</sup>	<b>Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (3,5)</b>	<b>rac-BINAP (7)</b>	<b>Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,4)</b>	<b>toluen (5 ml)</b>	<b>17</b>	<b>96/88</b>
5 ( <b>33a</b> ) <sup>b,c</sup>	Pd(OAc) <sub>2</sub> (5)	XPhos (15)	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1,4)	toluen + voda (2 ml + 1,8 μl)	21	0/–
6 ( <b>33a</b> )	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (5)	<i>t</i> -BuXPhos (10)	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1,4)	<i>t</i> -AmylOH (3 ml)	2	4/–
7 ( <b>33a</b> )	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (5)	<i>t</i> -BuXPhos (10)	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1,4)	<i>t</i> -AmylOH (3 ml)	72	15/–
8 ( <b>33a</b> ) <sup>b</sup>	CuI (10)	DMEDA (20)	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1,4)	toluen (5 ml)	18	0/–
<b>9</b> ( <b>33a</b> ) <sup>b</sup>	<b>CuI (10)</b>	<b>DESA (20)</b>	<b>Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,4)</b>	<b>toluen (5 ml)</b>	<b>18</b>	<b>&gt;99/83</b>
10 ( <b>33a</b> ) <sup>b</sup>	CuI (10)	DESA (20)	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (2)	toluen (5 ml)	20	12/–
11 ( <b>33a</b> ) <sup>b</sup>	CuI (10)	DESA (20)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2)	toluen (5 ml)	20	0/–
12 ( <b>33c</b> )	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (3,5)	XPhos (7)	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1,4)	toluen (3 ml)	3,5	30/–
13 ( <b>33c</b> )	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (3,5)	XPhos (7)	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1,4)	toluen (3 ml)	24	52/43
<b>14</b> ( <b>33c</b> )	<b>Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (5)</b>	<b>XPhos (10)</b>	<b>Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,4)</b>	<b>toluen (3 ml)</b>	<b>2</b>	<b>&gt;99/85</b>
15 ( <b>33c</b> )	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (5)	<i>t</i> -BuXPhos (10)	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1,4)	<i>t</i> -AmylOH (3 ml)	24	15/–

a) Určeno z <sup>1</sup>H NMR spektra surové směsi po reakci; b) Pokusy provedené Ing. Horákem: teplota 110 °C;

c) Postup popsán v Experimentální části

Pro cyklizaci bromderivátů enaminonů **33a,c** nesubstituovaných na atomu dusíku byly vyzkoušeny podmínky shrnuté v Tab. 7. V návaznosti na optimalizační studii Horáka<sup>152</sup> (pokusy 1–5 a 8–11) bylo provedeno několik dalších experimentů (pokus 6, 7 a 12–15). Při použití Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> byl nejprve aplikován preheating Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> s příslušným ligandem a až poté byla směs obsahující aktivní Pd<sup>0</sup> přidána k substrátu **33** (potlačení problémů

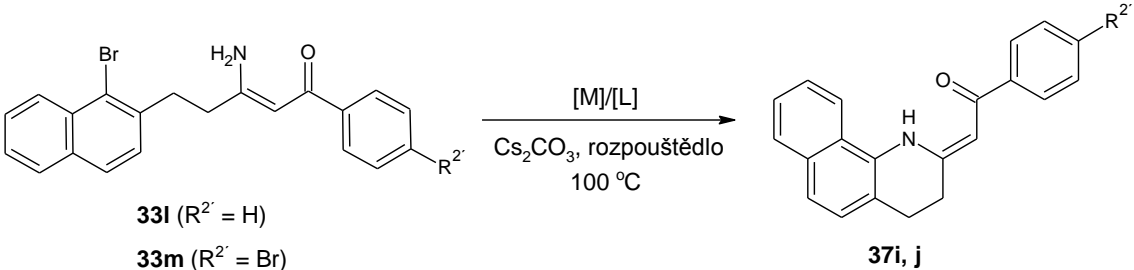
souvisejících se sníženou katalytickou aktivitou komplexu díky koordinaci ligandů dibenzylidenacetonu k palladiu; dekomplexace dba a zakomplexování fosfinového ligandu).<sup>19</sup> Stechiometrický poměr Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> a ligandu (L) byl vždy 1:2 (L<sub>2</sub>Pd(0) je termodynamicky stabilní 14-ti elektronový komplex, který je při zvýšené teplotě aktivnější než 12-ti elektronový LPd(0), který by vznikal při použití poměru 1:1;<sup>Lit. 26</sup> druhý zmíněný však s výhodou použil Hartwig<sup>206</sup> např. při C–N CC za lab. T).

Z uvedené Tab. 7 vyplývá, že nejvhodnějším zdrojem palladia byl Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, podobně jak uvádí např. lit.<sup>14</sup> jako rozpouštědlo se nejvíce osvědčil toluen a jako báze Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Použití slabé báze zvyšuje pravděpodobnost tolerance různých funkčních skupin v substrátu. Z běžně používaných dialkylbiarylfosfinových ligandů<sup>19,207</sup> lze použít XPhos (Tab. 7, pokus 3) nebo levnější a dostupnější *rac*-BINAP (Tab. 7, pokus 4; delší reakční doba). Volba vhodného ligandu hraje při aminaci klíčovou roli. Přítomnost velkých substituentů ve struktuře fosfinu usnadňuje reduktivní eliminaci a přítomnost elektronově bohatých skupin urychluje oxidativní adici.<sup>19</sup> Vždy však záleží na konkrétním substrátu. Jak je patrné z Tab. 7, konverze enaminonu **33a** (R<sup>2'</sup> = R<sup>3'</sup> = H) na produkt **37a** proběhla s použitím 3,5 mol. % Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> a 7 mol. % XPhos za 2 h s 94% konverzí (Tab. 6, pokus 3),<sup>Lit. 152</sup> zatímco u benzyloxy/methoxysubstituovaného enaminonu **33c** byla konverze po 3,5 h pouze 30 %. Situace se příliš nezlepšila ani po prodloužení reakční doby na 24 h (konverze 52 %; Tab. 7, pokus 13). Až zvýšením množství katalyzátoru a ligandu na 5 mol. % a 10 mol. %, respektive, vedlo k úplné konverzi po 2 h (Tab. 7, pokus 14). Strukturně podobný *t*-BuXPhos nebyl u těchto bromderivátů **33a,c** účinný (Tab. 7, pokus 6, 7, 15). Cu-varianta (Tab. 7, pokus 9) pak může být vhodná i k syntéze ve větším měřítku.<sup>152</sup>

Nejproblematictější bromderivátem byl naftalenový derivát **33l**, resp. **33m** (Tab. 8). Konvenční katalytické systémy selhaly (Tab. 8, pokus 1–5). K uspokojivé konverzi nedocházelo ani v případě zvýšení množství katalyzátoru až na 7,5 mol. % (Tab. 8, pokus 2) a to přesto, že reakce byla ponechána za zahřívání a míchání v atmosféře argonu až 72 h. Čistý produkt **37i** se nepodařilo izolovat vzhledem k velkému množství použitého katalytického systému, který znečišťoval surovou reakční směs (komplikace při chromatografii) a relativně malému množství produktu **37i**. Použití katalyzátoru 4. generace (Tab. 8, pokus 6), stejně tak, jako  $\pi$ -allylpalladiových komplexů (Tab. 8, pokusy 7, 8) nebo PEPPSI-IPent (Tab. 8, pokus 9) vedlo k téměř nulové konverzi. Ani katalýza mědi neuspěla. Jelikož nebyly nalezeny vhodné podmínky pro cyklizaci enaminonu **33l**, nebyla provedena ani cyklizace **33m** (proveden pouze jeden pokus; pokus 5; viz Tab. 8). Je možné, že reakci znesnadňuje např.  $\pi$ - $\pi$  stacking (mezimolekulární interakce aromatických jader). V molekule substrátu **33m** jsou

navíc přítomny dva atomy bromu, což znamená, že může být oxidativní adice palladia do vazby C–Br kompetitivní a tedy nejednoznačná. Cyklizace těchto sloučenin **33l,m** stále zůstává výzvou.

**Tab. 8** Optimalizace *N*-arylace naftalenových derivátů **33l,m**

					
Pokus (substrát <b>33l</b> )	[M] (mol. %)	Ligand (mol. %)	Rozpouštědlo (3 ml)	Reakční doba (h)	Konverze <sup>a</sup> / Izolovaný výtěžek (%)
1	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (5)	XPhos (10)	toluen	71	29/–
2	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (7,5)	XPhos (15)	toluen	72	52/–
3	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (5)	<i>rac</i> -BINAP (10)	toluen	70	7/–
4	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (5)	<i>t</i> -BuBrettPhos (10)	toluen	70	5/–
5 <sup>b</sup>	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (5)	<i>t</i> -BuBrettPhos (10)	<i>t</i> -AmylOH	72	9/–
6	PdG4 XPhos (3)		toluen	72	0/–
7	AllylPd( <i>t</i> -BuXPhos)OTf (4) / <i>t</i> -BuXPhos (4)		<i>t</i> -AmylOH	20	0/–
8	AllylPd( <i>t</i> -BuBrettPhos)OTf (4)		<i>t</i> -AmylOH	70	7/–
9	PEPPSI-IPent (5)		<i>t</i> -AmylOH	72	0/–
10	CuI (10)	DESA (20)	toluen	71	0/–
11	CuI (10) / DESA (20) / KI (20)		toluen	70	5/–

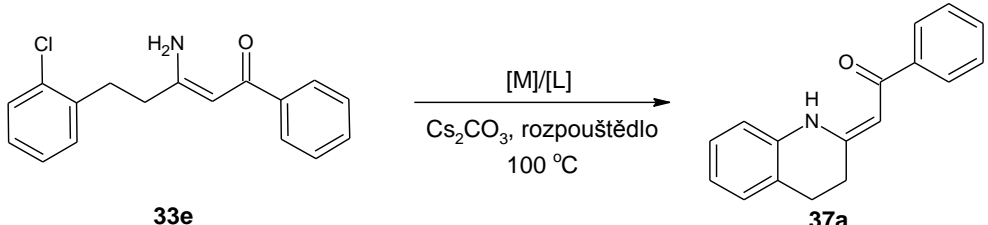
a) Určeno z <sup>1</sup>H NMR spektra surové směsi po reakci; b) Stejné reakční podmínky byly aplikovány i na substrát **33m**, přičemž konverze byla nulová.

### Cyklizace chlorfenylderivátů enaminonů **33e–h,i**

Dalším cílem byla optimalizace CC reakce chlorderivátů **33e–h,i**. Enaminon **33e** byl použit jako modelový substrát (Tab. 9). Jelikož jsou chloridy horší odstupující skupinou než bromidy, byly předpokládány vyšší nároky na výběr katalytického systému. Proto byly jako první vyzkoušeny podmínky úspěšné u bromderivátu **33a**, avšak s větším množstvím palladia a ligandu (Tab. 9, pokus 1, 2). Konverze byla v obou případech nulová. Ani použití fosfinového ligandu DavePhos obsahujícího dimethylaminoskupinu nezlepšilo situaci (Tab. 9, pokus 3). Téměř stejných výsledků bylo dosaženo i aplikací prekatalyzátorů 2. generace zavedených Buchwaldem<sup>32</sup> v různých rozpouštědlech (Tab. 9, pokusy 4–7). Stericky náročnější ligand BrettPhos, který je vysoce účinný pro *N*-arylace primární aminoskupiny<sup>19,208</sup> fungoval sice lépe (Tab. 9, pokus 8), ale konverze byla stále neuspokojivá. Pokroku bylo dosaženo aplikací

ligandu *t*-BuXPhos (Tab. 9, pokus 9), který vedl až k 64% konverzi. Výměnou toluenu za *t*-AmylOH bylo poté dosaženo kvantitativní konverze (Tab. 9, pokus 10). Snaha o snížení množství katalyzátoru na polovinu vedla ke značnému snížení konverze (Tab. 9, pokus 11). Dalším nadějným ligandem byl *t*-BuBrettPhos (Tab. 9, pokus 12). Na základě výsledků úspěšného pokusu byl jako rozpouštědlo zvolen *t*-AmylOH. Konverze byla v tomto případě ale pouze 8%. Nakonec byl bez úspěchu vyzkoušen i novodobý trend<sup>40</sup> spočívající v aplikaci  $\pi$ -allylpalladiového komplexu allylPd(*t*-BuXPhos)OTf v kombinaci s *t*-BuXPhos (Tab. 9, pokus 13).

**Tab. 9** Optimalizace *N*-arylace chlorderivátu **33**

					
Pokus (substrát <b>33e</b> )	[M] (mol. %)	Ligand (mol. %)	Rozpouštědlo (3 ml)	Reakční doba (h)	Konverze <sup>a</sup> / Izolovaný výtěžek (%)
1	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (5)	XPhos (10)	toluen	48	0/–
2	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (5)	<i>rac</i> -BINAP (10)	toluen	24	0/–
3	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (5)	DavePhos (10)	toluen	24	0/–
4	PdG2 XPhos (3)		toluen	24	0/–
5	PdG2 XPhos (3)		<i>n</i> -AmylOH	24	0/–
6	PdG2 XPhos (3)		DMF	24	4/–
7	PdG2 XPhos (3)		<i>t</i> -AmylOH	24	0/–
8	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (5)	BrettPhos (10)	toluen	22	29/–
9	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (5)	<i>t</i> -BuXPhos (10)	toluen	22	64/–
<b>10</b>	<b>Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (5)</b>	<b><i>t</i>-BuXPhos (10)</b>	<b><i>t</i>-AmylOH</b>	<b>17</b>	<b>&gt;99/72</b>
11	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (2,5)	<i>t</i> -BuXPhos (5)	<i>t</i> -AmylOH	24	47/–
12	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (5)	<i>t</i> -BuBrettPhos (10)	<i>t</i> -AmylOH	48	8/–
13	AllylPd( <i>t</i> -BuXPhos)OTf (4) / <i>t</i> -BuXPhos (4)		<i>t</i> -AmylOH	48	6/–
14	CuI (10)	DESA (20)	toluen	24	0/–

a) Určeno z <sup>1</sup>H NMR spektra surové směsi po reakci.

Obecně je katalýza mědi v případě chlorderivátů neúčinná, a to především u neaktivovaných substrátů.<sup>209</sup> Tyto poznatky zde byly také potvrzeny (Tab. 9, pokus 14).

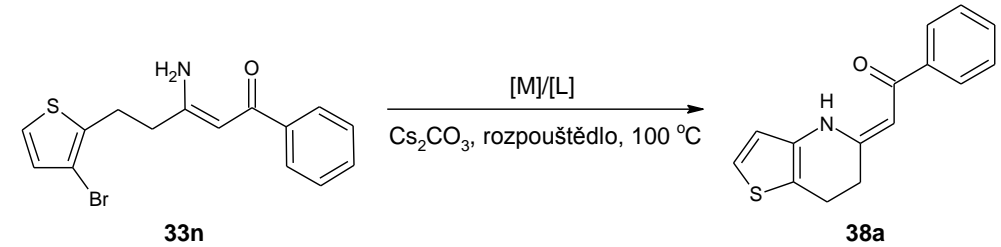
### Cyklizace bromderivátů thiofenu **33n,o**

Naše pozornost byla dále zaměřena na cyklizaci thiofenových derivátů **33**. Buchwald-Hartwigova C–N CC reakce heteroarylhalogenidů bývá často obtížná,<sup>210–212</sup> jelikož mají tyto substráty specifické elektronické vlastnosti (elektronově bohaté

heteroaromatické jádro, které znesnadňuje nukleofilní substituci halogenidu). Navíc, klasické syntetické cesty k heteroarylamínům jsou značně omezené množstvím substrátů nebo probíhají za vysokých teplot.<sup>211</sup>

Jako první byla optimalizována cyklizace 3-bromthiofenu **33n** (Tab. 10).

**Tab. 10** Optimalizace *N*-arylace bromthiofenu **33n**

					
Pokus (substrát <b>33n</b> )	[M] (mol. %)	Ligand (mol. %)	Rozpouštědlo (3 ml)	Reakční doba (h)	Konverze <sup>a</sup> / Izolovaný výtěžek (%)
1	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (5)	XPhos (10)	toluen	48	0/–
2	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (5)	<i>t</i> -BuBrettPhos (10)	toluen	72	41/–
<b>3</b>	<b>Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (5)</b>	<b><i>t</i>-BuBrettPhos (10)</b>	<b><i>t</i>-AmylOH</b>	<b>45</b>	<b>87/72</b>
4	PdG3 XPhos (10) / XPhos (10)		toluen	48	0/–
5	PdG4 XPhos (3)		<i>t</i> -AmylOH	48	0/–
6	AllylPd( <i>t</i> -BuBrettPhos)OTf (4)		<i>t</i> -AmylOH	66	0/–
7	PEPPSI-IPr (10)		<i>t</i> -AmylOH	67	0/–
8	CuI (10)	DESA (20)	toluen	72	8/–
9	CuI (10) / DESA (20) / KI (20)		toluen	46	28/–

a) Určeno z <sup>1</sup>H NMR spektra surové směsi po reakci.

Jak je patrné z Tab. 10, z tradičních katalytických systémů (Tab. 10, pokusy 1–3) se nejvíce osvědčilo použití stericky objemného *t*-BuBrettPhos v *t*-AmylOH (Tab. 10, pokus 3). Použití prekatalyzátorů 3. a 4. generace bylo neefektivní (Tab. 10, pokusy 4, 5). Jelikož byl neúspěšnějším ligandem *t*-BuBrettPhos, byl připraven  $\pi$ -allylpalladiový komplex allylPd(*t*-BuBrettPhos)OTf,<sup>40</sup> jehož použití však nevedlo ke vzniku žádaného produktu (Tab. 10, pokus 6). Ani karbenový NCN ligand PEPPSI obsahující isopropylskupinu neposkytl lepší výsledek (Tab. 10, pokus 7). Podmínky úspěšné u bromfenylderivátů **33**, které využívají katalýzu CuI, vedly v tomto případě pouze k 8% konverzi. Varianta, kdy je výchozí heteroaryl bromid **33n** převeden pomocí KI na jodid (aromatická Finkelsteinova reakce),<sup>197</sup> který by teoreticky mohl být lepší odstupující skupinou při *N*-arylace, vedla sice vyšší konverzi (28%), avšak stále nedostatečné (Tab. 10, pokus 9).

### Cyklizace chlorderivátu thiofenu 33p

V další etapě výzkumu byla prozkoumána reaktivita chlorthiofenu **33p**. Výsledky jsou shrnuty v Tab. 11.

**Tab. 11** Optimalizace *N*-arylace chlorthiofenu **33p**

Pokus (33p)	[M] (mol. %)	Ligand (mol. %)	Báze (1,4 ekv.)	Rozpouštědlo (3 ml)	Reakční doba (h)	Konverze <sup>a</sup> / Izolovaný výtěžek (%)
1	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (5)	<i>t</i> -BuXPhos	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	<i>t</i> -AmylOH	48	34/30
2	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (5)	SPhos (10)	<i>t</i> -BuONa	toluen	48	0/–
3	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (5)	<i>t</i> -BuXPhos (10)	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMF	72	0/–
4	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (5)	<i>t</i> -BuXPhos (10)	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	<i>t</i> -AmylOH	70	20/–
<b>5</b>	<b>Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (5)</b>	<b><i>t</i>-BuBrettPhos (10)</b>	<b>Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub></b>	<b><i>t</i>-AmylOH</b>	<b>71</b>	<b>85/74</b>
6	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (5)	<i>rac</i> -BINAP	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	<i>t</i> -AmylOH	70	0/–
7	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (5)	( <i>t</i> -Bu) <sub>3</sub> P <sup>+</sup> ·HBf <sub>4</sub> <sup>–</sup> (10)	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	<i>t</i> -AmylOH	70	0/–
8	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (5)	BippyPhos ( <i>di</i> - <i>t</i> -Bu) (10)	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	<i>t</i> -AmylOH	72	20/–
9	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (5)	BippyPhos (adamantyl) (10)	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	<i>t</i> -AmylOH	72	23/–
10 <sup>b</sup>	Pd(OAc) <sub>2</sub> (5)	<i>t</i> -BuXPhos (15)	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	<i>t</i> -AmylOH + voda (2 ml + 1,8 μl)	48	0/–
11 <sup>b</sup>	Pd(OAc) <sub>2</sub> (5)	<i>t</i> -BuBrettPhos (15)	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	<i>t</i> -AmylOH + voda (2 ml + 1,8 μl)	72	9/–

a) Určeno z <sup>1</sup>H NMR spektra surové směsi po reakci; b) Postup popsán v Experimentální části.

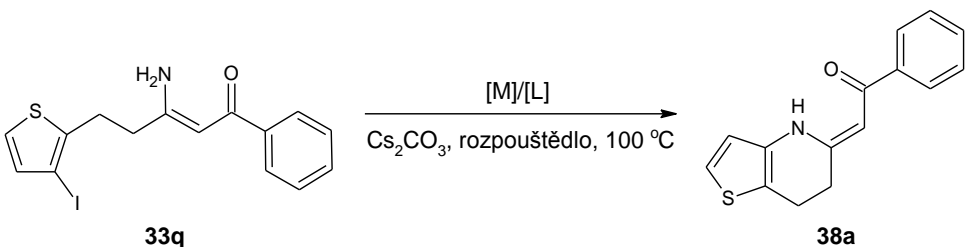
Nejúčinnějším systémem byl, stejně tak jako u bromthiofenu **33n**, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/*t*-BuBrettPhos/Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> v *t*-AmylOH (Tab. 11, pokus 5). Podmínky úspěšné u chlorfenylderivátu **33e** (Tab. 11, pokus 1), zde fungovaly hůře (konverze po 48 h byla jen 34 %). Náhraza *t*-AmylOH za DMF situaci ještě zhošila (Tab. 11, pokus 3), stejně tak jako použití K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> místo Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (Tab. 11, pokus 4). V literatuře byl také k aminaci halogenovaných thiofenů použit ligand SPhos a silnější báze *t*-BuONa.<sup>19,212</sup> Nicméně, u substrátu **33p** byla konverze nulová (Tab. 11, pokus 2). Ani použitím *rac*-BINAP se konverze

nezvýšila (Tab. 11, pokus 6). Dále byla vyzkoušena stabilní trialkylfosfoniová sůl<sup>213</sup> (Tab. 11, pokus 7),  $(t\text{-Bu})_3\text{P}^+\text{HBF}_4^-$ , konverze reakce však byla i v tomto případě nulová. V literatuře<sup>214</sup> bylo popsáno úspěšné použití ligandu BippyPhos pro aminaci heteroarylchloridů. Tento typ ligandu inhibuje  $\beta$ -hydridovou eliminaci, která bývá často problematická u elektronově bohatých hetero/arylhalogenidů.<sup>215</sup> Jeho aplikace v případě substrátu **33p** byla neúspěšná. Za použití různě substituovaného BippyPhos (*t*-Bu nebo adamantyl) dosahovala konverze maximálně 23 % (Tab. 11, pokusy 8, 9). Jako zdroj palladia byl použit i octan palladnatý a to metodou aktivace katalyzátoru vodou (Tab. 11, pokusy 10, 11), popsanou Buchwaldem,<sup>17</sup> kdy bylo použito trojnásobné množství ligandu v poměru ke katalyzátoru. Bohužel, ani v tomto případě nebyla konverze uspokojivá.

### Cyklizace jodderivátu thiofenu **33q**

Nakonec byly aplikovány podmínky úspěšné u předchozích thiofenových derivátů **33n,p** na jodthiofen **33q** (Tab. 12, pokus 1). Překvapivě reakce vůbec neprobíhala. Téměř kvantitativní konverze za 24 h bylo dosaženo použitím mědi (Tab. 12, pokus 2).

**Tab. 12** Optimalizace *N*-arylace jodthiofenu **33q**

					
Pokus (substrát <b>33n</b> )	[M] (mol. %)	Ligand (mol. %)	Rozpouštědlo (3 ml)	Reakční doba (h)	Konverze <sup>a</sup> / Izolovaný výtěžek (%)
1	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (5)	<i>t</i> -BuBrettPhos (10)	<i>t</i> -AmylOH	72	0/–
<b>2</b>	<b>CuI (10)</b>	<b>DESA (20)</b>	<b>toluen</b>	<b>24</b>	<b>&gt;99/–</b>

a) Určeno z <sup>1</sup>H NMR spektra surové směsi po reakci.

### Enaminony se sekundární aminokupinou

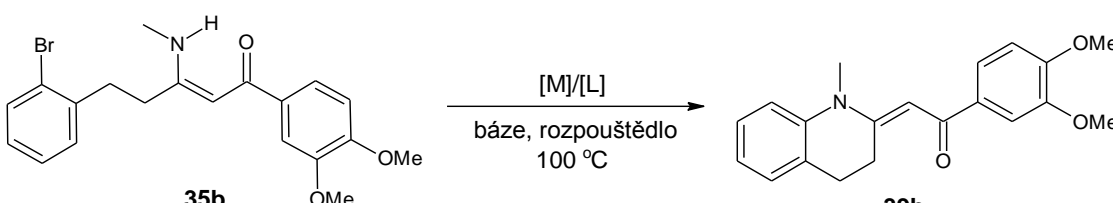
#### Cyklizace derivátů **35b,m**

Cyklizace enaminonů **35a–x** byla optimalizována na sloučenině **35b** (Tab. 13). Pro Pd-katalyzovanou aminaci sekundárních aminoderivátů se nejčastěji používá ligand RuPhos.<sup>19,208</sup> Proto byl naší první volbou (Tab. 13, pokusy 1–4). Zásadním faktorem byla také volba vhodného rozpouštědla a báze. Jak je patrné z Tab. 13, nejlepších výsledků bylo dosaženo aplikací katalytického systému Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/RuPhos/Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> v DMF (Tab. 13, pokus 2). Katalyzátor 3. generace s ligandem BrettPhos, který byl vysoce účinný při *N*-arylaci primárních



a sekundárních aminoderivátů (již při použití 0,01 mol. %),<sup>35</sup> zde nefungoval (Tab. 13, pokus 5). Ani AllylPd(RuPhos)Cl v kombinaci s RuPhos nebyl úspěšný (Tab. 13, pokus 6).

**Tab. 13** Optimalizace *N*-arylace enaminonu **35b**

						
Pokus (substrát <b>35b</b> )	[M] (mol. %)	Ligand (mol. %)	Báze (1,4 ekv.)	Rozpouštědlo (3 ml)	Reakční doba (h)	Konverze <sup>a</sup> / Izolovaný výtěžek (%)
1	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (5)	RuPhos (10)	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	<i>t</i> -AmylOH	24	44/15
<b>2</b>	<b>Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (5)</b>	<b>RuPhos (10)</b>	<b>Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub></b>	<b>DMF</b>	<b>24</b>	<b>&gt;99/87</b>
3	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (5)	RuPhos (10)	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	DMF	24	0/–
4	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (5)	RuPhos (10)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMF	24	0/–
5 <sup>b</sup>	PdG3 BrettPhos (3)		Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	<i>t</i> -BuOH	24	0/–
6	AllylPd(RuPhos)Cl (2) / RuPhos (2)		Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMF	24	4/–

a) Určeno z <sup>1</sup>H NMR spektra surové směsi po reakci; b) Reakce byla provedena při 80 °C.

Nejvhodnější katalytický systém pro bromderivát **35b** (Tab. 13, pokus 2) fungoval i v případě chlorderivátu **35m** (konverze po 72 h byla 83 % a izolovaný výtěžek činil 71 %), tudíž nebyla nutná další optimalizace.

### Cyklizace thiofenových derivátů **35y–ab**

Poslední skupinou látek podrobených cyklizaci byly thiofenové deriváty **35y,aa,ab** halogenované v poloze 3- (Br, Cl nebo I). Výsledky optimalizační studie jsou shrnuty v Tab. 14.

Systém účinný v případě halofenyl enaminonů **35b,m** poskytl po relativně dlouhé reakční době (65–70 h) pouze 33% konverzi u bromderivátu **35y** (Tab. 14, pokus 1) a 9% konverzi u chlorderivátu **35aa** (Tab. 14, pokus 12). Významného zlepšení bylo dosaženo výměnou DMF za *t*-AmylOH (Tab. 14, pokusy 2, 13). Pokus o nahrazení ligandu za *t*-BuBrettPhos selhal (Tab. 14, pokus 3).

Kromě tradičních katalytických systémů využívajících Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> byla vyzkoušena i celá řada moderních Pd-prekatalyzátorů, které skýtají značné výhody (např. jednodušší provedení reakce, mírnější podmínky a lepší reprodukovatelnost) oproti svým předchůdcům.<sup>26,27,29,216–218</sup> Přes všechny zmíněné výhody je rozsah substrátů, u nichž byly tyto prekatalyzátory aplikovány zatím relativně omezený.<sup>218</sup> V této práci jsem se pokusila rozšířit oblast aplikovatelnosti těchto prekatalyzátorů na enaminony.

Tab. 14 Optimalizace *N*-arylace enaminonů **35y,aa,ab**

Pokus (substrát)	[M] (mol. %)	Ligand (mol. %)	Rozpouštědlo (3 ml)	Reakční doba (h)	Konverze <sup>a</sup> / Izolovaný výtěžek (%)
1 ( <b>35y</b> )	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (5)	RuPhos (10)	DMF	65	33/–
2 ( <b>35y</b> )	<b>Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (5)</b>	<b>RuPhos (10)</b>	<b><i>t</i>-AmylOH</b>	<b>68</b>	<b>&gt;99/63</b>
3 ( <b>35y</b> )	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (5)	<i>t</i> -BuBrettPhos (10)	<i>t</i> -AmylOH	72	0/–
4 ( <b>35y</b> )	PdG4 RuPhos (3)		<i>t</i> -AmylOH	72	0/–
5 ( <b>35y</b> )	AllylPd(RuPhos)Cl (2)		<i>t</i> -AmylOH	72	18/–
6 ( <b>35y</b> )	AllylPd(RuPhos)Cl (4)		<i>t</i> -AmylOH	72	63/–
7 ( <b>35y</b> )	AllylPd(RuPhos)Cl (2) / RuPhos (2)		<i>t</i> -AmylOH	72	30/–
8 ( <b>35y</b> )	<b>AllylPd(RuPhos)Cl (4) / RuPhos (4)</b>		<b><i>t</i>-AmylOH</b>	<b>72</b>	<b>&gt;99/–</b>
9 ( <b>35y</b> )	AllylPd(RuPhos)Cl (4) / RuPhos (4)		<i>t</i> -AmylOH	2	18/–
10 ( <b>35y</b> )	AllylPd( <i>t</i> -BuXPhos)OTf (4)		<i>t</i> -AmylOH	70	0/–
11 ( <b>35y</b> )	PEPPSI-IPr (10)		<i>t</i> -AmylOH	70	0/–
12 ( <b>35aa</b> )	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (5)	RuPhos (10)	DMF	70	9/–
13 ( <b>35aa</b> )	<b>Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (5)</b>	<b>RuPhos (10)</b>	<b><i>t</i>-AmylOH</b>	<b>42</b>	<b>74/52</b>
14 ( <b>35aa</b> )	AllylPd(RuPhos)Cl (4) / RuPhos (4)		<i>t</i> -AmylOH	71	0/–
15 ( <b>35ab</b> )	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (5)	RuPhos (10)	<i>t</i> -AmylOH	70	0/–
16 ( <b>35ab</b> )	<b>AllylPd(RuPhos)Cl (4) / RuPhos (4)</b>		<b><i>t</i>-AmylOH</b>	<b>48</b>	<b>&gt;99/–</b>
17 ( <b>35ab</b> )	CuI (10)	DESA (20)	toluen	66	0/–
18 ( <b>35ab</b> )	CuI (10)	DMEDA (20)	toluen	65	0/–

a) Určeno z <sup>1</sup>H NMR spektra surové směsi po reakci.

Nejprve byl na substrátu **35y** vyzkoušen  $\pi$ -allylpalladiový komplex RuPhos (Tab. 14, pokusy 5, 6), který zavedl Colacot a spol.<sup>40</sup> Ani zdaleka nebylo dosaženo výsledků jako při použití tradičního systému. Přídavkem dalšího ekvivalentu RuPhos bylo pozorováno zlepšení (Tab. 14, pokus 7), ale až zvýšením množství komplexu a ligandu na 4 mol. % (Tab. 14, pokusy 8, 9) bylo dosaženo srovnatelných výsledků jako u konvenčního systému. Katalýza systémem allylPd(RuPhos)Cl/RuPhos nefungovala v případě chlorderivátu **35aa** (Tab. 14, pokus 14), ale byla úspěšná u jodderivátu **35ab** (Tab. 14, pokus 16), u kterého selhalo použití tradičního katalytického systému (Tab. 14, pokus 15). Téměř kvantitativní konverze bylo dokonce dosaženo za kratší reakční dobu než v případě bromderivátu **35y** (Tab. 14, pokus 8). Použití allylPd(*t*-BuXPhos)OTf nebylo efektivní (Tab. 14, pokus 10).

Dalším studovaným prekatalyzátorem byl PdG4 RuPhos (Tab. 14, pokus 4), který patří do třídy 2-aminobifenylových prekatalyzátorů 4. generace.<sup>29,35</sup> Tento katalytický systém byl však neúspěšný, stejně tak jako aplikace PEPSI-IPr, který zavedl Organ a spol.<sup>217</sup> (Tab. 14, pokus 11).

Jodderivát **35ab** byl také podroben cyklizaci za katalýzy mědi (Tab. 14, pokusy 17, 18). Nulové konverze bylo dosaženo jak při použití DESA (Tab. 14, pokus 17), tak i aplikací diaminového ligandu (DMEDA; Tab. 14, pokus 18).

#### 4.5.2 Přehled substrátů připravených CC reakcemi

Na základě provedených optimalizačních studií byly vyhodnoceny nejvhodnější katalytické systémy pro jednotlivé typy substrátů. Nalezené úspěšné podmínky byly aplikovány na další připravené enaminony, což je předmětem této kapitoly.

#### Tetrahydrochinoliny **37a–h** nesubstituované na dusíku

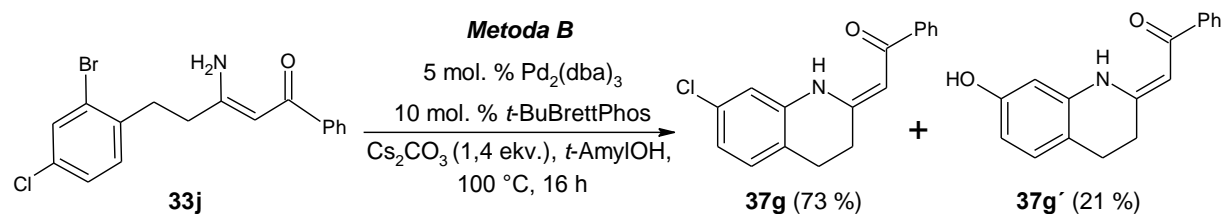
Tab. 15 Přehled připravených tetrahydrochinolinů **37a–h**

<p><b>Metoda A:</b> Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (5 mol. %) / XPhos (10 mol. %) / Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,4 ekv.) / toluen / 100 °C</p> <p><b>Metoda B:</b> Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (5 mol. %) / <i>t</i>-BuBrettPhos (10 mol. %) / Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,4 ekv.) / <i>t</i>-AmylOH / 100 °C</p> <p><b>Metoda C:</b> CuI (10 mol. %) / DESA (20 mol. %) / Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,4 ekv.) / toluen / 100 °C</p> <p><b>Metoda D:</b> Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (5 mol. %) / <i>t</i>-BuXPhos (10 mol. %) / Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,4 ekv.) / <i>t</i>-AmylOH / 100 °C</p>			
<p><b>37a</b></p> <p>X = Cl; <b>Metoda D</b>; 17 h, &gt;99/72</p>	<p><b>37b</b></p> <p>X = Cl; <b>Metoda D</b>; 20 h, &gt;99/72</p>	<p><b>37c</b></p> <p>X = Br; <b>Metoda A</b>; 2 h, &gt;99/85 <sup>a</sup><b>Metoda A</b>; 24 h, 52/43 X = Cl; <b>Metoda D</b>; 19 h, &gt;99/82</p>	<p><b>37d</b></p> <p>X = Cl; <b>Metoda D</b>; 20 h, 68/61</p>
<p><b>37e</b></p> <p>X = Br; <b>Metoda A</b>; 18 h, 85/55 <b>Metoda B</b>; 18 h, &gt;99/90 <b>Metoda C</b>; 18 h, &gt;99/94</p>	<p><b>37f</b></p> <p>X = Br; <b>Metoda A</b>; 70 h, &gt;99/78 <b>Metoda D</b>; 71 h, &gt;99/85 <b>Metoda C</b>; 46 h, 25/-</p>	<p><b>37g</b></p> <p>X = Br; <b>Metoda A</b>; 72 h, 38/- <b>Metoda B</b>; 16 h, &gt;99/73 <b>Metoda C</b>; 72 h, &gt;99/80</p>	<p><b>37h</b></p> <p>X = Br; <b>Metoda B</b>; 18 h, &gt;99/71</p>

a) *Metoda* modifikována: Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (3,5 mol. %) / XPhos (7 mol. %) / Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,4 ekv.) / toluen / 100 °C.

Pozn. Pod jednotlivými sloučeninami je vždy uvedena použitá metoda, reakční doba, konverze (%)/izolovaný výtěžek (%).

Různě substituované tetrahydrochinoliny **37a–h** byly připraveny z brom nebo chlorderivátů enaminonů **33a–k**. Horák<sup>152</sup> našel podmínky pro cyklizaci vybraných bromderivátů enaminonů ( $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (3,5 mol. %)/XPhos (7 mol. %)/ $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,4 ekv.)/toluen/110 °C, 2 h). V této práci pak byly stejné reakční podmínky aplikovány na benzylovaný substrát **33c**. Po 2 h bylo dosaženo konverze pouze 52 % (výtěžek 43 %). Důvodem byla pravděpodobně sterická náročnost benzylskupiny. Proto bylo pro přípravu **37c** (Tab. 15) použito větší množství katalyzátoru a ligandu (5 mol. % a 10 mol. %; *Metoda A*). Po 2 h došlo k úplnému vymizení výchozí látky **33c** a následně bylo izolováno 85 % tetrahydrochinolinu **37c**. Podobně tomu bylo při cyklizaci 1-brom-6-chlorsubstituovaného enaminonu **33i**, kde pro přijatelnou konverzi bylo nutné prodloužit reakční dobu až na 70 h. U 1-brom-4-chlorsubstituovaného enaminonu **33j** byla po 72 h konverze dokonce jen 38 %. Použití ligandu XPhos nebylo příliš úspěšné ani v případě heteroaryl enaminonu **33d** ( $\text{R}^1 = \text{thiofen-2-yl}$ ). Po 18 h byla konverze 85 %. Proto byl na přípravu sloučenin **37e,g,h** aplikován i další postup využívající ligand *t*-BuBrettPhos (*Metoda B*), který fungoval u náročnějších thiofenových derivátů **33n,p** (viz kapitola Optimalizační studie, Tab. 10, 11). Tímto způsobem bylo ve všech případech dosaženo kvantitativní konverze za relativně krátkou dobu (16–18 h) a produkty **37e,g,h** tak byly izolovány ve vysokých výtěžcích (71–90 %). Zajímavé bylo, že při cyklizaci **33j** docházelo částečně i k nukleofilní substituci chloridu za hydroxyskupinu za vzniku **37g'** (Schéma 111).

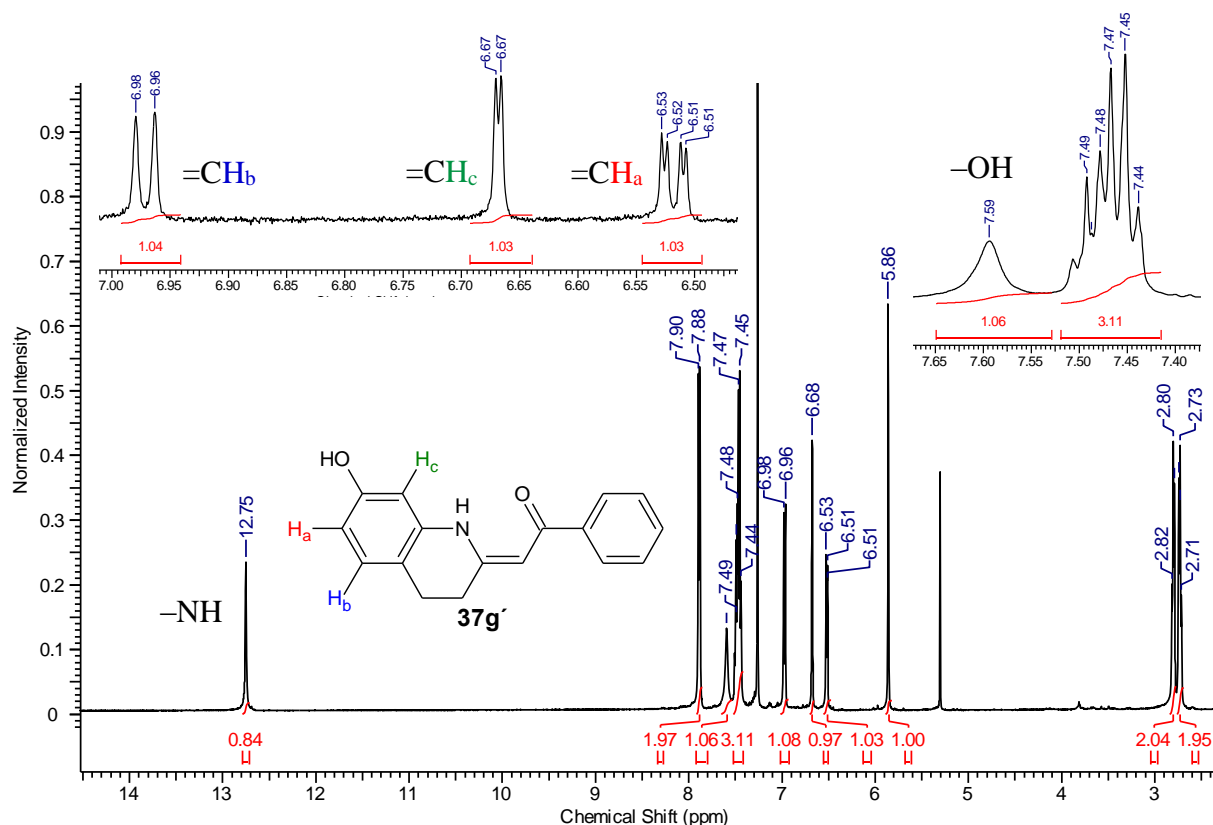


**Schéma 111** Reakce enaminonu **33j**

Pokus byl několikrát opakován se stejným výsledkem (vyloučení přítomnosti stopového množství vody, popř. nečistot). Tento vedlejší produkt **37g'** byl izolován a charakterizován (viz Experimentální část). Z výřezu aromatické části protonového spektra **37g'** (Obr. 15, vlevo) je patrná 1,2,4-trisubstituce a také přítomnost kyselého –OH protonu s posunem 7,59 ppm (Obr. 15, vpravo). Zřejmá je i přítomnost –NH protonu (12,75 ppm). Pomocí HMBC, elementární analýzy a HRMS MALDI bylo poté jednoznačně potvrzeno, že se jedná o sloučeninu **37g'**. Proč vznikal tento vedlejší produkt **37g'** se nepodařilo objasnit.

Aplikací *Metody B* vyvstala otázka, zda by bylo stejně účinné i použití prekatalyzátoru allylPd(*t*-BuBrettPhos)OTf (jednodušší provedení). Substrát **33k** ( $\text{R}^2 = \text{OEt}$ ;  $\text{R}^3 = \text{OMe}$ ;  $\text{R}^4 = \text{H}$ ) za podmínek *Metody B* však nereagoval (po 44 h byla přítomna pouze výchozí

látka **33k**). Cu-varianta (*Metoda C*) byla vhodná k přípravě sloučenin **37e,g** a poskytla excelentní výtěžky (80–94 %). Předností této metody byla jednodušší izolace produktu pomocí sloupcové chromatografie. Při použití Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> byla surová směs po reakci vždy znečištěna dba. Problém nastával, pokud byly retenční faktory cyklizátů a dba v různých mobilních směsích podobné, separace pak byla obtížná. Řešením byla v některých případech krystalizace produktů z EtOH (dba rozpustné v EtOH), bohužel ne vždy to bylo možné. Toto samozřejmě platí obecně u všech zmíněných cyklizací.

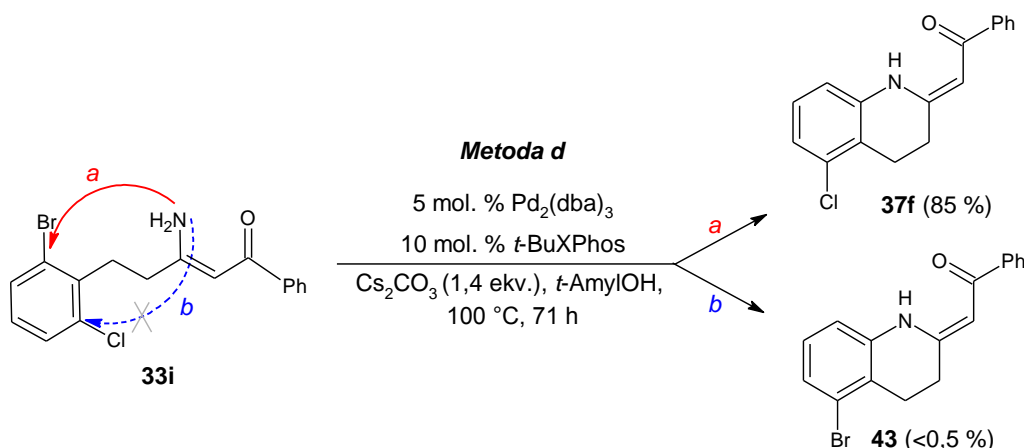


Obr. 15 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrum sloučeniny **37g'**

Výhodou bromderivátů enaminonů obecně je možná katalýza mědí. Oproti tomu syntéza chlorderivátů bývá ekonomicky příznivější (levnější).

Podmínky úspěšné u bromderivátů **33a–d,j,k** (*Metoda A, B, C*), byly u chlorderivátů **33e–h** neúspěšné (konverze nebyla vyšší než 8 %). Bylo tomu i naopak (modelový substrát **33a** poskytl *Metodou D* za 72 h pouze 15% konverzi; viz kapitola Optimalizační studie, Tab. 7, 8). Z toho by vyplývalo, že volbou podmínek by bylo možné selektivně nahrazovat různé halogeny v molekule. Aby byla prokázána tato chemoselektivita, byl 1-brom-6-chlorsubstituovaný enaminon **33i** podroben cyklizaci za podmínek pro chlorderiváty (*Metoda D*). Selektivita se bohužel v tomto případě nepotvrdila a produkt **37f** byl izolován s 85% výtěžkem (Schéma 112). Pomocí HRMS MALDI bylo v surové směsi detekováno méně než 0,5 % bromsubstituovaného cyklizátu **43**. Oproti monohalogenovaným derivátům

zde ale může být chemoselektivita ovlivněna sterickými a elektronickými vlivy druhého halogenu.



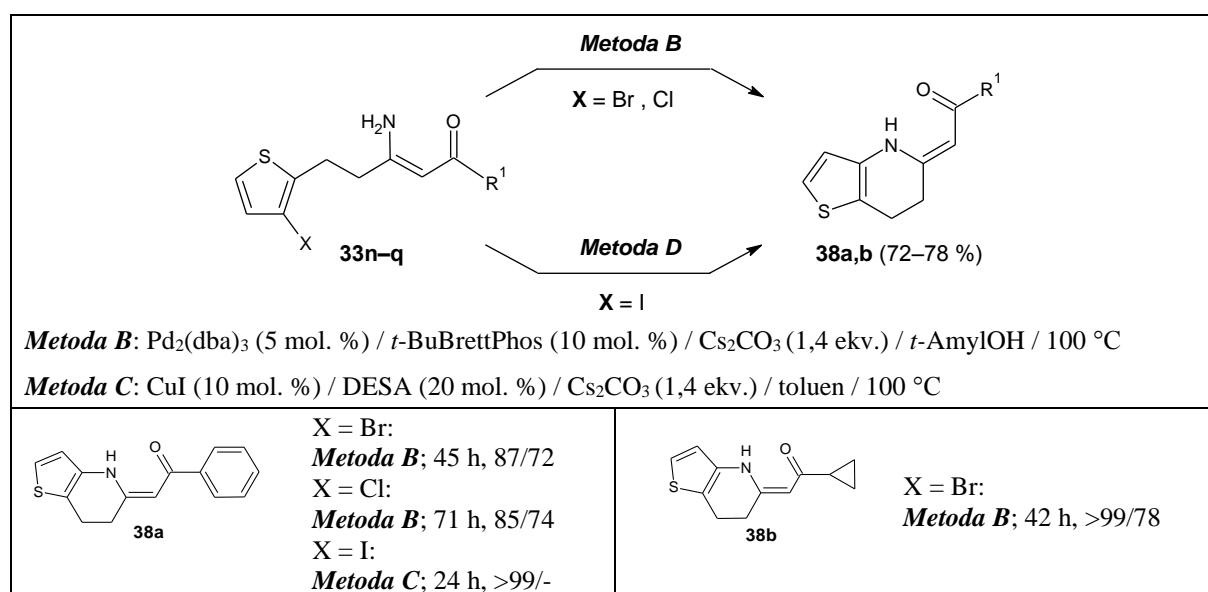
**Schéma 112** Cyklizace derivátu **33i**

Výhodou halosubstituovaných cyklizátů je možnost jejich zavedení do další CC reakce, čímž mohou být připraveny složité struktury s nadějnými vlastnostmi, které jsou jinak jen obtížně dostupné.

Ostatní chlorderiváty **33e–h** poskytly kvantitativní konverzi (až na výjimku **33h**) za rozumnou reakční dobu (17–20 h) a produkty **37a–d** tak byly získány ve vysokých výtěžcích (61–82 %). Obecně byly aplikací výše zmíněných metod získány podobné výsledky u brom i chlorderivátů **33c–k**. Vícesubstituované substráty **33i–k** ( $R^2, R^3, R^4 \neq H$ ) pak vykazovaly specifitější nároky na výběr vhodného katalytického systému (Tab. 15).

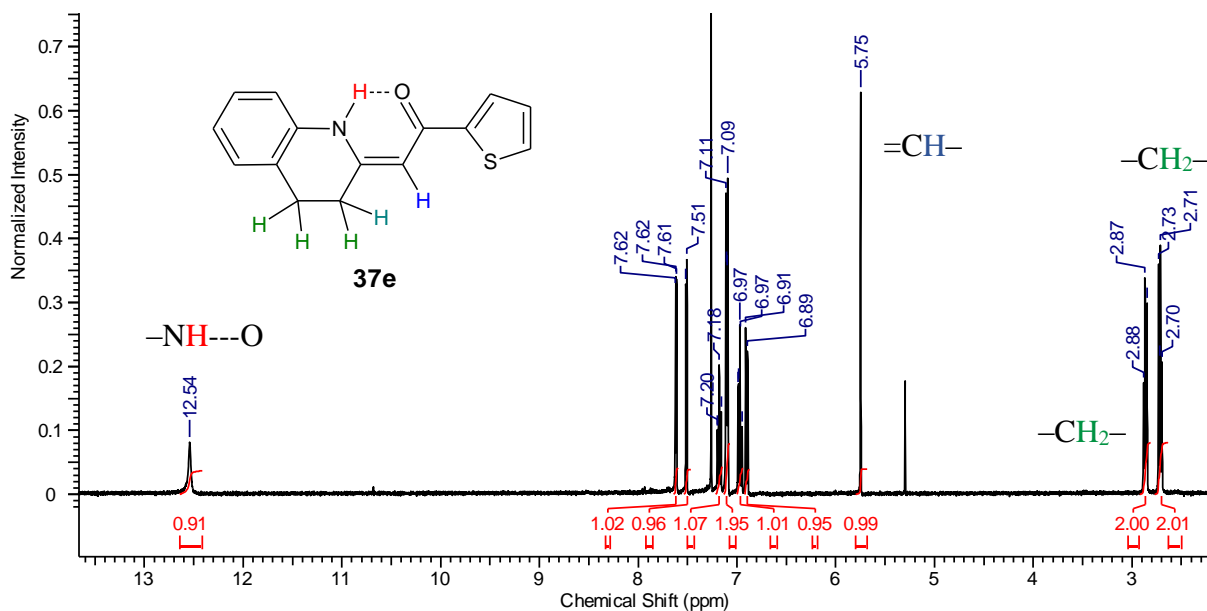
### Tetrahydrothienopyridiny **38a,b** nesubstituované na dusíku

**Tab. 16** Přehled připravených tetrahydrothienopyridinů **38a,b**



*Pozn. Pod jednotlivými sloučeninami je vždy uvedena použitá metoda, reakční doba, konverze (%) / izolovaný výtěžek (%).*

Thiofenové deriváty **33n–p** nesoucí atom bromu nebo chloru v poloze 3- poskytly aplikací *Metody B* příslušné cyklické produkty **38a,b** ve výtěžcích 72–78 %. Aby bylo u chlorderivátu **33p** ( $R^1 = \text{Ph}$ ) dosaženo přibližně stejné konverze jako u bromderivátu **33n** ( $R^1 = \text{Ph}$ ), bylo nutné prodloužit reakční dobu (45 h *versus* 71 h; viz Tab. 16). V případě bromsubstituovaného enaminonu **33o**, kde  $R^1 = \text{cyklopropyl}$ , bylo docíleno kvantitativní konverze již za 42 h. Jodderivát **33q** ( $R^1 = \text{Ph}$ ) podléhal reakci pouze za katalýzy mědi (*Metoda C*), a to za kratší reakční dobu (24 h).



Obr. 16  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spektrum sloučeniny **37e**

Všechny izolované tetrahydrochinoliny **37a–h**, **37g'** a tetrahydrothienopyridiny **38a,b** nesubsituované na dusíku byly izolovány jako (*Z*)-izomery. To bylo prokázáno jak v roztoku, tak i v krystalu (viz kapitola RTG strukturní analýza). Izolované sloučeniny obsahovaly exocyklickou dvojnou vazbu. Na ukázkou je na Obr. 16 znázorněno  $^1\text{H}$  NMR spektrum sloučeniny **37e**. Široký singlet s relativně vysokým posunem (12,54 ppm) vypovídá o přítomnosti intramolekulární vodíkové vazby.

### Tetrahydrochinoliny **39a–n** a tetrahydrothienopyridiny **39o,p** substituované na dusíku

Syntéza knihovny tetrahydrochinolinů **39a–n** a tetrahydrothienopyridinů **39o,p** byla realizována pomocí *Metod E–G* (Tab. 17). Ve všech případech se jednalo o Pd-katalyzovanou CC reakci a vždy byl použit ligand RuPhos, resp. prekatalyzátor RuPhos.

Univerzálně použitelný katalytický systém  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (5 mol. %)/RuPhos (10 mol. %)/ $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,4 ekv.) (*Metody E, F*) byl účinný u všech enaminonů **35a–aa** se sekundární aminoskupinou kromě jodderivátu **35ab**. V tomto případě bylo dosaženo kvantitativní konverze pouze použitím prekatalyzátoru allylPd(RuPhos)Cl (*Metoda G*). Prekatalyzátor zase nebylo možné použít k *N*-arylaci chlorthiofenového derivátu **35aa**.

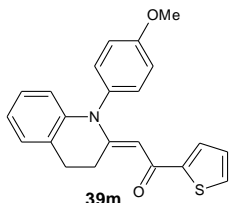
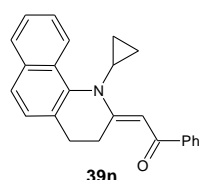
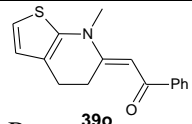
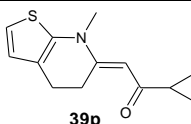
Pokud byl u výchozího 2-halofenylderivátu **35a–u** (vyjma **35k**) substituent  $R^3 = \text{H}$  (Tab. 17), probíhala cyklizace s vysokou konverzí v DMF (*Metoda E*). *N*-Arylace bromderivátu **35x**

(s kondenzovaným benzenovým jádrem) nebo **35w** (alkoxy disubstituce) probíhala v DMF pouze s nízkou konverzí (72 h, 47 %) nebo vůbec neprobíhala. Výměnou DMF za *t*-AmylOH (*Metoda F*) pak došlo ke značnému zlepšení. Je zde nutné podotknout, že u modelového substrátu **35b** tomu bylo naopak a konverze v *t*-AmylOH (*Metoda F*) byla po 24 h pouze 44 %.

**Tab. 17** Přehled připravených tetrahydrochinolinů **39a–n** a tetrahydrothienopyridinů **39o,p**

<p><b>35a-x</b> (X = Br, Cl) → <b>39a-p</b> (Ar, Het)</p> <p><b>35aa</b> → <b>39a-p</b> (Ar, Het)</p> <p><b>35ab</b> → <b>39a-p</b> (Ar, Het)</p> <p><b>35y,z</b> → <b>39o,p</b> (Ar, Het)</p>			
<p><b>Metoda E:</b> Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (5 mol. %) / RuPhos (10 mol. %) / Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,4 ekv.) / DMF / 100 °C</p> <p><b>Metoda F:</b> Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (5 mol. %) / RuPhos (10 mol. %) / Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,4 ekv.) / <i>t</i>-AmylOH / 100 °C</p> <p><b>Metoda G:</b> AllylPd(RuPhos)Cl (4 mol. %) RuPhos (4 mol. %) / Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,4 ekv.) / <i>t</i>-AmylOH / 100 °C</p>			
<p><b>39a</b></p> <p>X = Br: <b>Metoda E;</b> 20 h, &gt;99/89 <b>Metoda F;</b> 24 h, 44/15 X = Cl: <b>Metoda E;</b> 24 h, &gt;99/80</p>	<p><b>39b</b></p> <p>X = Br: <b>Metoda E;</b> 24 h, &gt;99/87 X = Cl: <b>Metoda E;</b> 72 h, 83/71</p>	<p><b>39c</b></p> <p>X = Br: <b>Metoda E;</b> 22 h, &gt;99/81 X = Cl: <b>Metoda E;</b> 72 h, 85/62</p>	<p><b>39d</b></p> <p>X = Br: <b>Metoda E;</b> 19 h, &gt;99/81 X = Cl: <b>Metoda E;</b> 42 h, 99/82</p>
<p><b>39e</b></p> <p>X = Br: <b>Metoda E;</b> 20 h, &gt;99/89 X = Cl: <b>Metoda E;</b> 24 h, &gt;99/83</p>	<p><b>39f</b></p> <p>X = Br: <b>Metoda E;</b> 23 h, &gt;99/65 X = Cl: <b>Metoda E;</b> 46 h, 83/70</p>	<p><b>39g</b></p> <p>X = Br: <b>Metoda E;</b> 44 h, &gt;99/86 X = Cl: <b>Metoda E;</b> 44 h, &gt;99/96</p>	<p><b>39h</b></p> <p>X = Br: <b>Metoda E;</b> 42 h, &gt;99/64 X = Cl: <b>Metoda E;</b> 67 h, &gt;99/82</p>
<p><b>39i</b></p> <p>X = Br: <b>Metoda E;</b> 42 h, &gt;99/85 X = Cl: <b>Metoda E;</b> 72 h, 84/60</p>	<p><b>39j</b></p> <p>X = Br: <b>Metoda E;</b> 20 h, &gt;99/82 X = Cl: <b>Metoda E;</b> 72 h, &gt;99/80</p>	<p><b>39k</b></p> <p>X = Br: <b>Metoda E;</b> 72 h, 46/34</p>	<p><b>39l</b></p> <p>X = Br: <b>Metoda F;</b> 70 h, &gt;99/82</p>



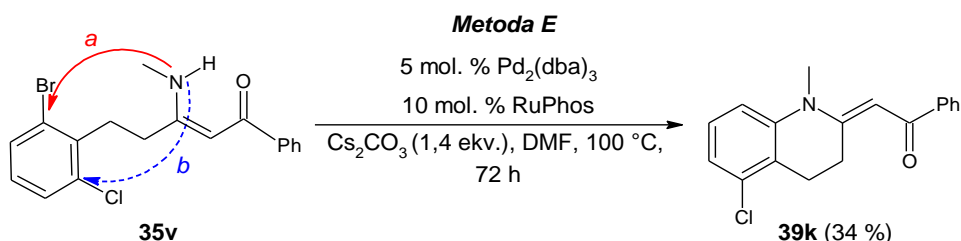
 <p><b>39m</b></p> <p>X = Br:  <b>Metoda F</b>; 68 h, &gt;99/81  <b>Metoda G</b>; 47 h, &gt;99/86</p>	 <p><b>39n</b></p> <p>X = Br:  <b>Metoda E</b>; 72 h, 47/-  <b>Metoda F</b>; 20 h, &gt;99/72  <b>Metoda G</b>; 20 h, &gt;99/75</p>	 <p><b>39o</b></p> <p>X = Br:  <b>Metoda F</b>; 68 h, &gt;99/63  <b>Metoda G</b>; 72 h, &gt;99/-  X = Cl:  <b>Metoda F</b>; 42 h, 74/52  X = I:  <b>Metoda G</b>; 48 h, &gt;99/-</p>	 <p><b>39p</b></p> <p>X = Br:  <b>Metoda F</b>; 48 h, &gt;99/84  <b>Metoda G</b>; 69 h, &gt;99/86</p>
--	---	--	--

Pozn. Pod jednotlivými sloučeninami je vždy uvedena použitá metoda, reakční doba, konverze (%)/izolovaný výtěžek (%).

U sloučeniny **35b** nefungovalo ani použití allylPd(RuPhos)Cl (viz kapitola Optimalizační studie, Tab. 7). Záleží tedy především na substituci ( $R^3$ ) jádra, na kterém je odstupující skupina. Obecně lze konstatovat, že za cenu delší reakční doby poskytly chlorderiváty **35l–u** srovnatelnou konverzi (posléze i výtěžky) jako bromderiváty **35a–j** (výtěžky **39a–j** z bromderivátů: 65–89 %; z chlorderivátů 60–96 %; *Metoda E*). Substituce na dusíku neměla téměř žádný vliv (pouze v případě některých bromderivátů: objemnější substituent = delší reakční doba).

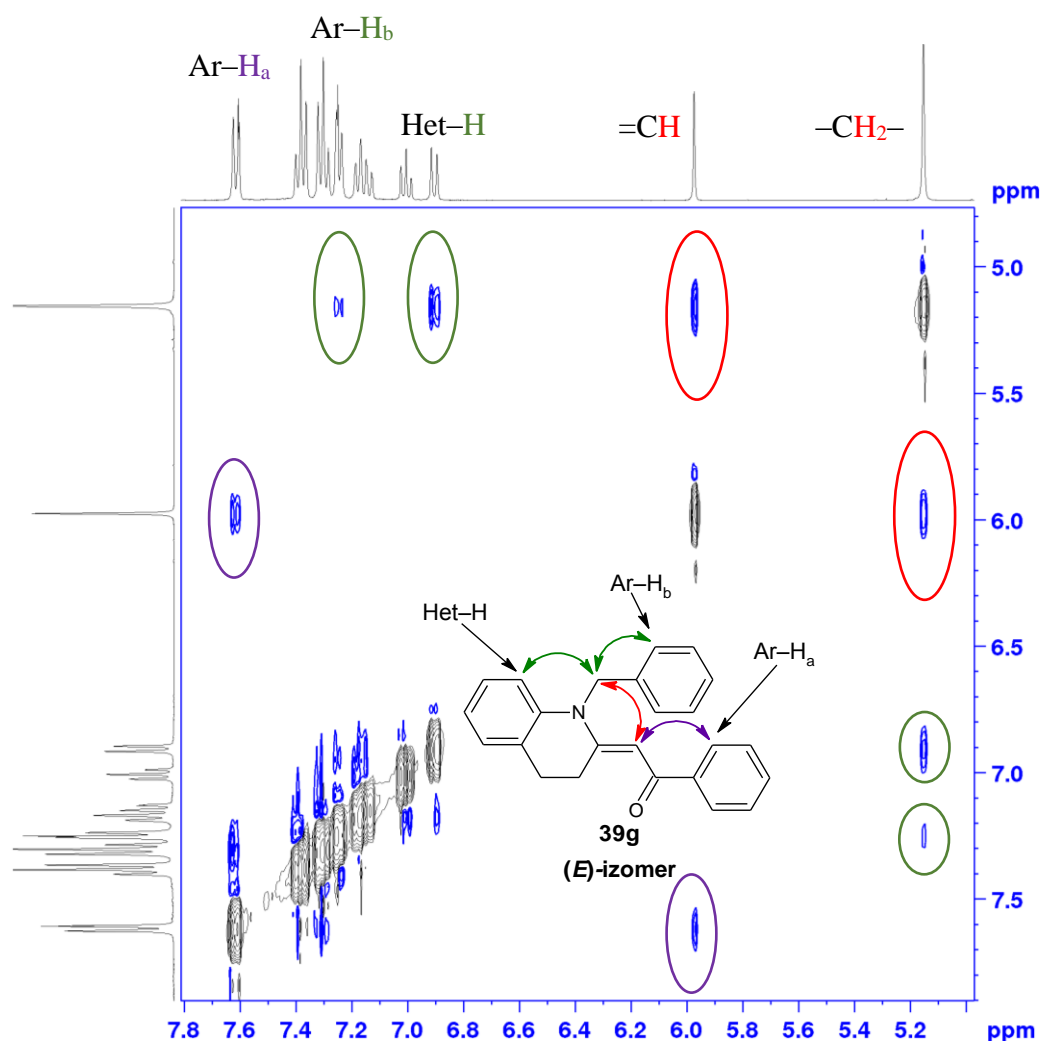
*Metody F, G* byly aplikovány při syntéze tetrahydrochinolinů **39m–n** a tetrahydrothienopyridinů **39o,p** z bromderivátů **35k,w,x–z** a poskytly srovnatelné výsledky (reakční doba, konverze, výtěžky). Aplikace *Metody G* přináší značné výhody (odpadá nutnost preheatingu, směs není po reakci kontaminována dba), proto je z použitých ta vhodnější.

Za podmínek *Metody E* byla prostudována *N*-arylace 1-brom-6-chlorsubstituovaného derivátu **35v** (Schéma 113). Z NMR spektra surové směsi po reakci (72 h) byla zjištěna přítomnost produktu **39k** (cca 46 %), nezreagované výchozí látky **35v** (cca 38 %), ale i dalšího vedlejšího produktu, který však nebyl identifikován (cca 16 %). K *N*-arylaci tedy docházelo především na uhlíku nesoucím brom. Ze surové směsi byl poté chromatograficky separován produkt **39k** ve výtěžku 34 %.



**Schéma 113** Cyklizace derivátu **35v**

Struktura všech připravených cyklizátů **39a–p** byla potvrzena pomocí  $^1\text{H}$  a  $^{13}\text{C}$  NMR, HRMS MALDI, elementární analýzou a v některých případech i pomocí RTG strukturní analýzy.



Obr. 17 2D NOESY spektrum **39g** v  $\text{CDCl}_3$  při 400 MHz (směšovací čas 800 ms)

2D NOESY spektroskopii byla zjištěna konfigurace na exocyklické dvojné vazbě. Na Obr. 17 je znázorněno NOESY spektrum sloučeniny **39g**. Fáze krosníků a diagonálních píků jsou odlišné a tudíž krosníky zde indikují prostorovou blízkost a nikoli chemickou výměnu. Modře je znázorněno negativní NOE a černě pozitivní. Krosníky indikují interakce mezi methylenovou skupinou benzylu s protony obou jáder ( $\text{Ar-H}_b$  a  $\text{Het-H}$ ), ale především s olefinickým vodíkem ( $=\text{CH}$ ). Z toho plyne, že se jedná o (*E*)-izomer. Interakce methylenu na dusíku s olefinickým vodíkem by nebyla v případě (*Z*)-izomeru pozorovatelná. Ve spektru sloučeniny **39g** je také znázorněna interakce olefinického vodíku s protonem fenylu ( $\text{Ar-H}_a$ ).

(*E*)-Konfigurace cyklizátů **39a–p** substituovaných na dusíku byla potvrzena i pomocí RTG difrakce na krystalu (viz kapitola RTG strukturní analýza).

### Dihydrobenzothiofen **40**

Jediným substrátem, který vykazoval za použití *Metody F* anomální chování byl enaminon **35ac** s isopropylskupinou na dusíku (Schéma 114). Jelikož cyklizace

chlorthiofenového derivátu **35aa** pomocí allylPd(RuPhos)Cl (*Metoda G*) neprobíhala, nebyla tato metoda aplikována ani na substrát **35ac**.

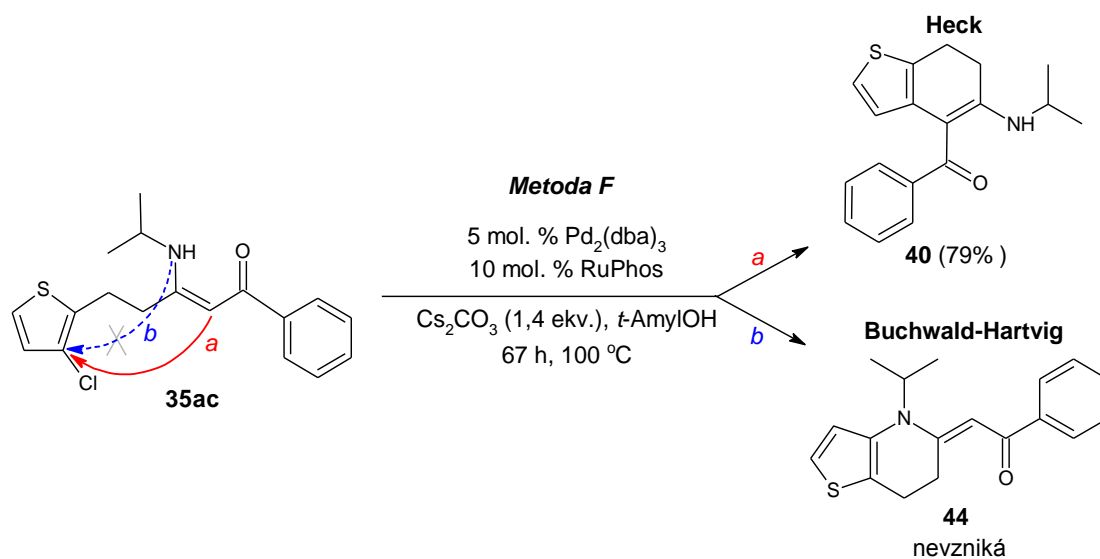
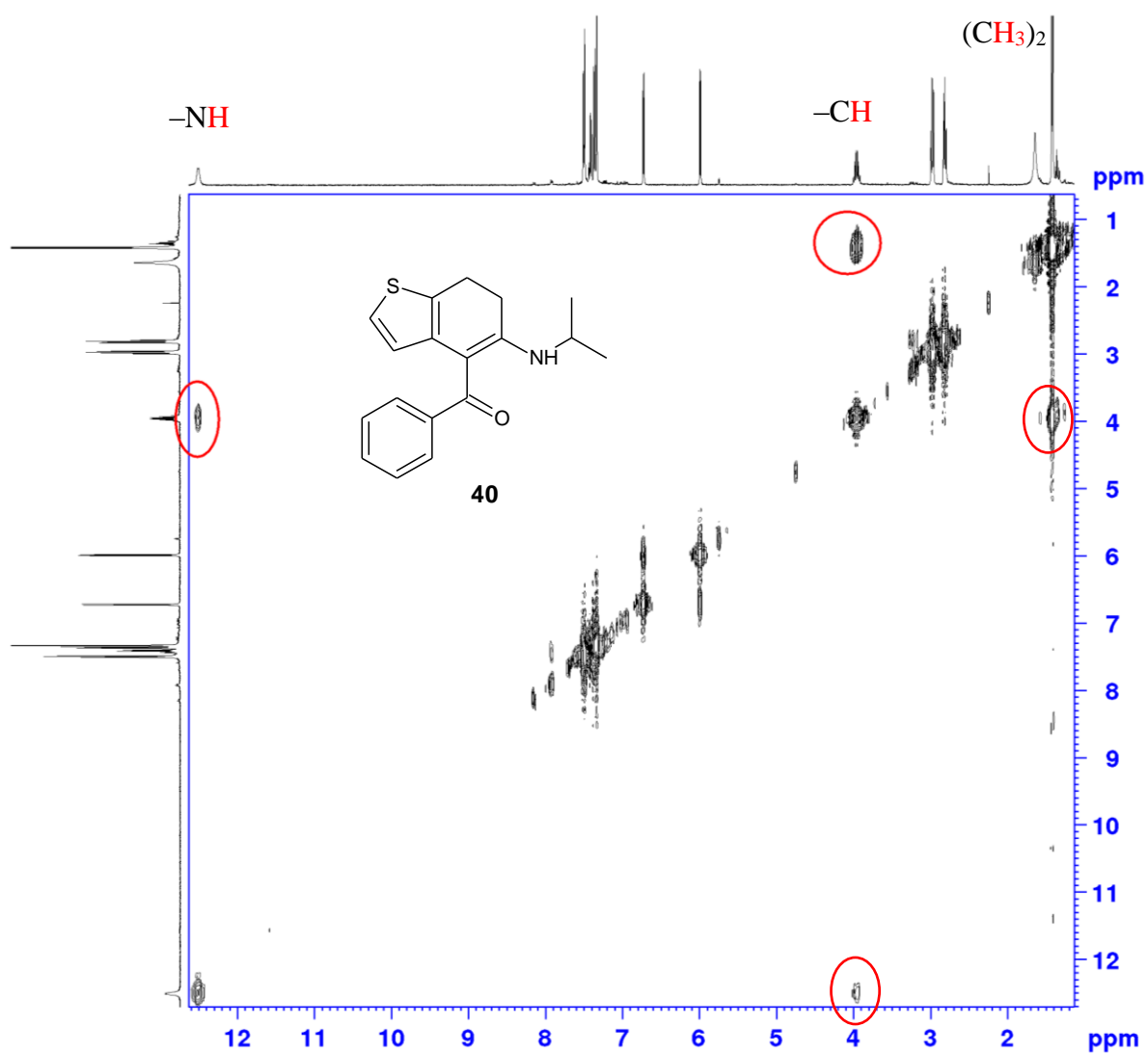


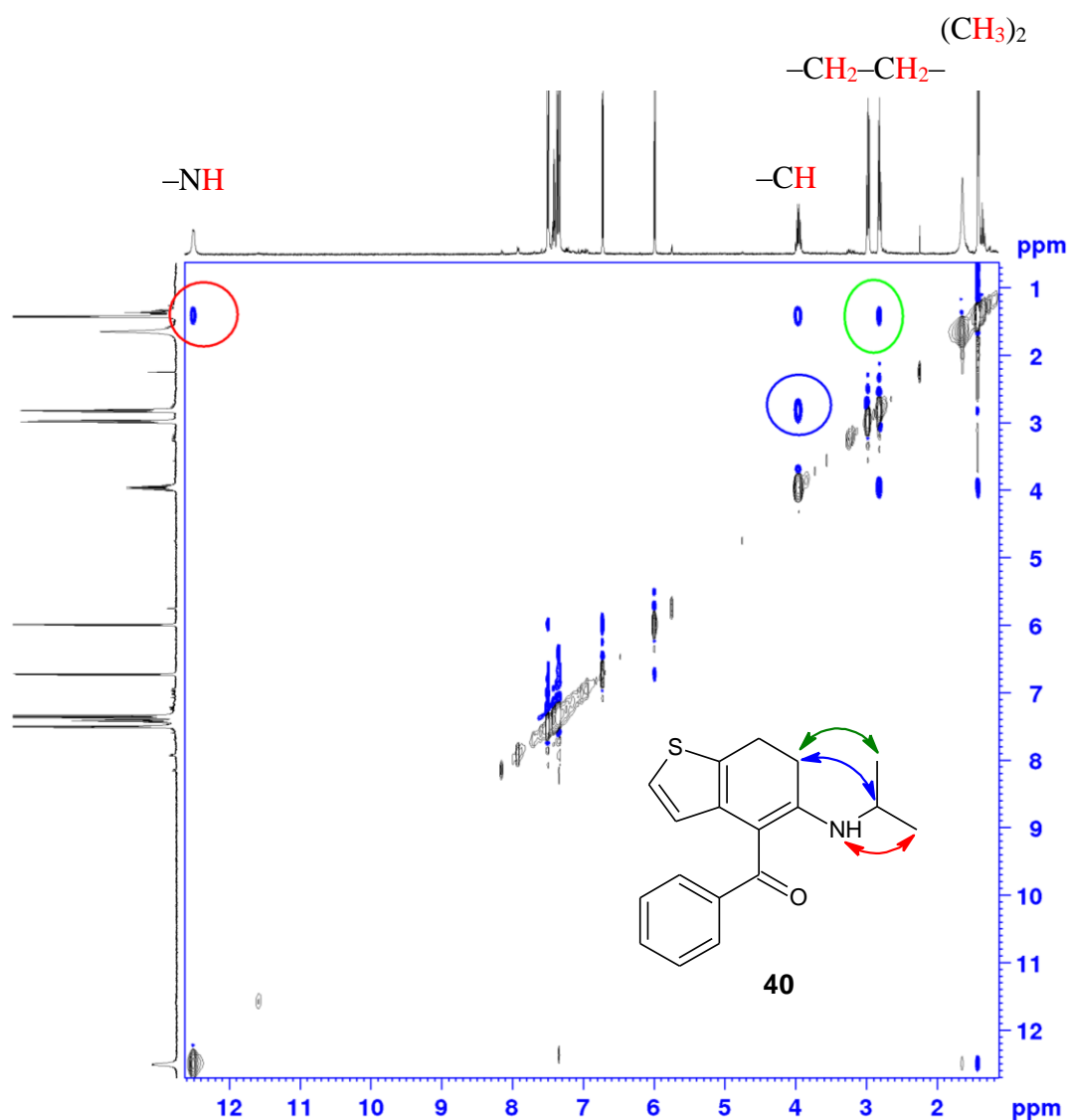
Schéma 114 Cyklizace enaminonu **35ac**



Obr. 18 COSY spektrum sloučeniny **40** v CDCl<sub>3</sub> při 400 MHz

Jak již bylo zmíněno na začátku této kapitoly, teoreticky mohou vždy vznikat jak produkty *N*-arylace (Buchwald-Hartwig), tak i *C*-arylace (Heck). V drtivé většině však byly izolovány pouze produkty *N*-arylace. Jediným příkladem, kdy majoritně vznikl produkt *C*-arylace je sloučenina **40** (Schéma 114). Důvodem rozdílné chemoselektivity byla pravděpodobně sterická zábrana isopropylskupiny na dusíku. Tím byla favorizována *syn* adice (resp. vznik  $\pi$ -komplexu) na dvojnou vazbu před koordinací aminu k palladiu a to vedlo ke vzniku izomerního produktu **40**.

Struktura výchozí látky **35ac** byla prověřena jak v roztoku (pomocí NMR), tak i v pevné fázi (viz kapitola RTG strukturní analýza) a nebyl nalezen žádný významný rozdíl v uspořádání atomů v molekule oproti ostatním připraveným enaminonům. K uspořádání molekuly do konformace, která vedla k *C*-arylaci, muselo tedy dojít až při CC.



Obr. 19 2D NOESY spektrum **40** v CDCl<sub>3</sub> při 400 MHz (směšovací čas 800 ms)

Struktura produktu **40** byla potvrzena pomocí 2D NMR spektroskopie. Přítomnost uskupení  $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$  byla zřejmá z COSY spektra (Obr. 18). Vyznačené krospektry indikují interakci  $-\text{CH}$  vodíku isopropylskupiny s kyselým protonem  $-\text{NH}$  (posun  $>12$  ppm vypovídá navíc o intramolekulární vodíkové vazbě) a s methylskupinami  $(\text{CH}_3)_2$ .

Kvůli jednoznačnému určení struktury **40** bylo změřeno také NOESY spektrum (Obr. 19). Interakce vodíků isopropylskupiny ( $-\text{CH}$  a  $(\text{CH}_3)_2$ ) s methylenovou skupinou bicyklu ( $-\text{CH}_2-$ ) a s  $-\text{NH}$  protonem potvrzuje vyznačené uspořádání v dané molekule **40**.

#### 4.6 Odstranění chránicí skupiny (příprava prekurzorů galipeinu)

Snaha o debenzylaci **37c** pomocí trimethylsilyljodidu<sup>219</sup> vedla pouze k izolaci výchozí látky **37c**. Deprotekce hydroxyskupiny byla nakonec provedena pomocí  $\text{BCl}_3$  v DCM (Schéma 117). Obě takto připravené sloučeniny **41a,b** byly přímými prekurzory alkaloidu (*S*)-galipeinu.

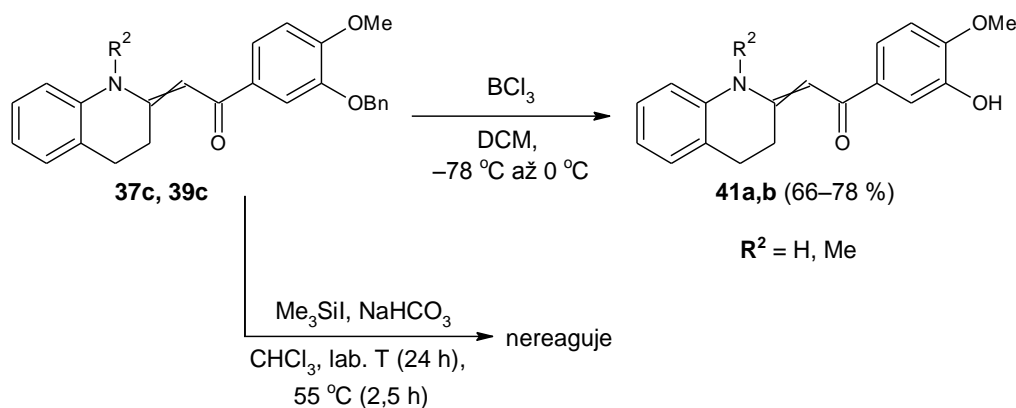


Schéma 117 Debenzylace enaminonů **37c, 39c**

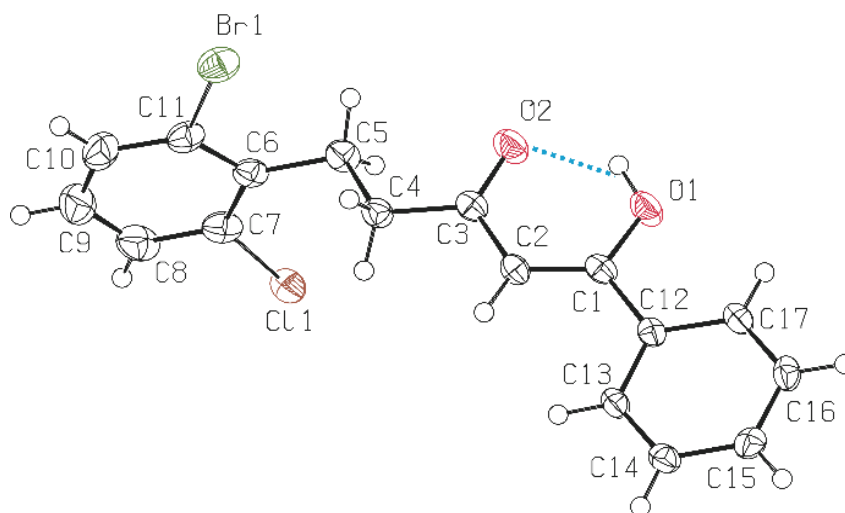
NMR spektra všech připravených sloučenin jsou k nahlédnutí v Supporting info k příslušným publikacím.

Doi: 10.3762/bjoc.11.99; Doi: 10.1002/jhet.3085.

#### 4.7 Rentgenostrukturní analýza

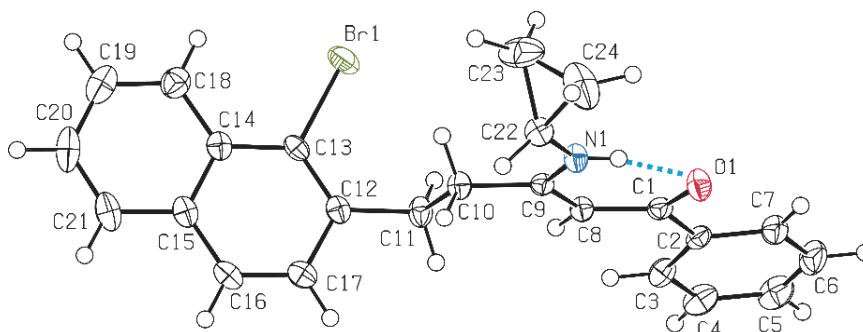
Vybrané sloučeniny **32i, 35x,ac, 37a, 38a, 39e,m,p**, u nichž byl získán vhodný monokrystal, byly charakterizovány rentgenostrukturní analýzou. Detaily krystalografického měření jednotlivých sloučenin jsou uvedeny v této kapitole disertační práce, parametry byly uvedeny v Experimentální části.

Struktura sloučeniny **32i** (Obr. 20) je srovnatelná s jinými 1-hydroxy-1-fenylpent-1-en-3-ony<sup>220–223</sup> a dokazuje přítomnost dvou lokalizovaných dvojných vazeb mezi atomy C3–O2 a C2–C1. Vodíkový atom přítomný v intramolekulární vodíkové vazbě je vázán k atomu O1.



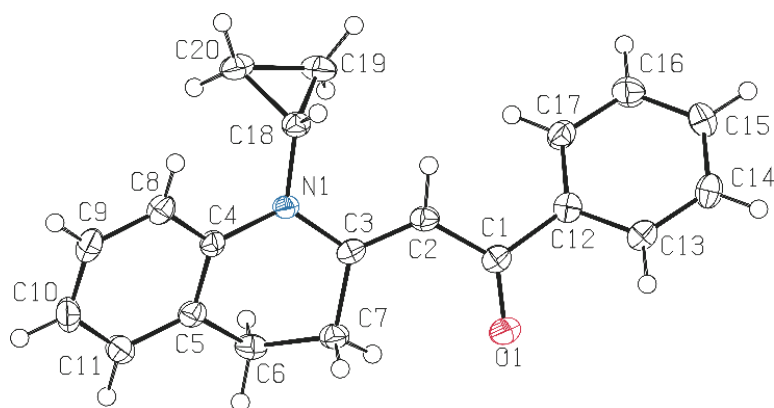
**Obr. 20** Molekulová struktura sloučeniny **32i** s intramolekulární vodíkovou vazbou (O–H1···O2 2,491(4) Å) (ORTEP 50% pravděpodobnost). Nejasné pozice atomů Br1 a Cl1 jsou vynechány. Vybrané meziatomové vzdálenosti [Å] a úhly [°]: O1–C1 1,332(4); C3–O2 1,251(4); C2–C1 1,361(4); C2–C3 1,430(4); C4–C3 1,505(5); C2–C1–C12 125,1(3); C1–C2–C3 120,8(3); C2–C3–C4 118,8(3).

Struktura sloučeniny **35x** se podobá dosud publikovaným strukturám obdobně substituovaných 3-(amino)-1-fenylpent-2-en-1-onům<sup>15,224–226</sup> Ve shodě jsou všechny strukturálně relevantní meziatomové vzdálenosti a úhly (Obr. 21), včetně tvaru intramolekulární N–H···O=C vazby. Srovnáme-li strukturu **35x** se strukturou sloučeniny **32i**, ze struktury enaminového fragmentu je zřejmé, že došlo k transformaci dvojných vazeb (oproti předchozí tautomerní formě), které jsou ve sloučenině **35x** lokalizovány mezi atomy C1–O1 a C8–C9.



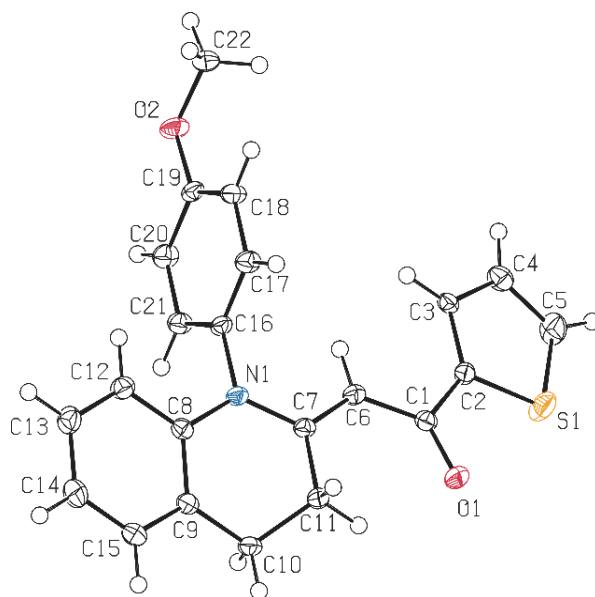
**Obr. 21** Molekulová struktura sloučeniny **35x** s intramolekulární vodíkovou vazbou (N1–H1···O12,631(2) (2,658(2)) Å) (ORTEP 50% pravděpodobnost). Pro přehlednost byla druhá nezávislá molekula vynechána. Vybrané meziatomové vzdálenosti [Å] a úhly [°] (pro druhou molekulu uvedeno v závorkách): O1–C1 1,254(2)(1,251(2)); C1–C8 1,424(2) (1,430(3)); C8–C9 1,380(2) (1,374(3)); N1–C9 1,338(2) (1,347(2)); C9–C10 1,508(2) (1,509(2)); C8–C1–C2 119,41(15) (119,26(17)); C9–C8–C1 123,09(16) (123,56(17)); C8–C9–C10 122,81(15) (121,83(16)).

Sloučeniny **39e** a **39m** (Obr. 22, 23) obsahující karbonylovou skupinu substituovanou 2-yliden-1,2,3,4-tetrahydrochinolinolínovým fragmentem, jsou strukturálně podobné již publikovaným sloučeninám s téměř planárním uspořádáním.<sup>15,227–229</sup>



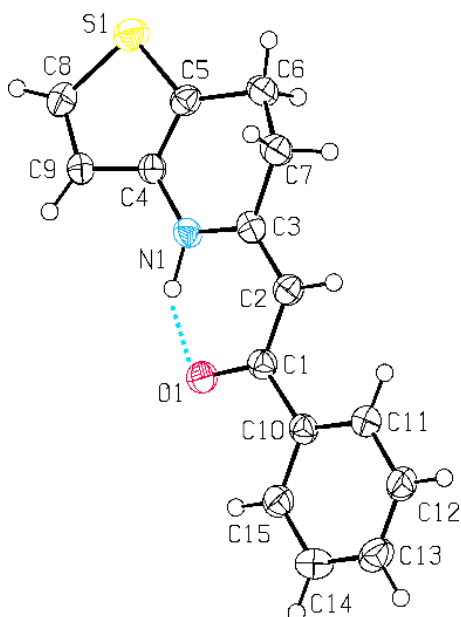
**Obr. 22** Molekulová struktura sloučeniny **39e** (ORTEP 50% pravděpodobnost). Vybrané meziatomové vzdálenosti [Å] a úhly [°]: O1–C1 1,231(3); C1–C2 1,442(3); C3–C2 1,362(3); C3–C7 1,506(3); C2–C1–C12 116,38(18); C3–C2–C1 125,90(19); C2–C3–C7 123,50(18).

Struktura sloučeniny **39m** (Obr. 23) se blíží strukturám příbuzných sloučenin.<sup>230–234</sup> Ve sloučenině **39m** je uspořádání centrálního motivu téměř planární s lokalizovanými násobnými vazbami C1=O1 a C6=C7, síra thienylu je v *syn* pozici ke kyslíku karbonylové skupiny. 4-Methoxyfenyllová skupina je téměř kolmá k hlavnímu enamínovému motivu.

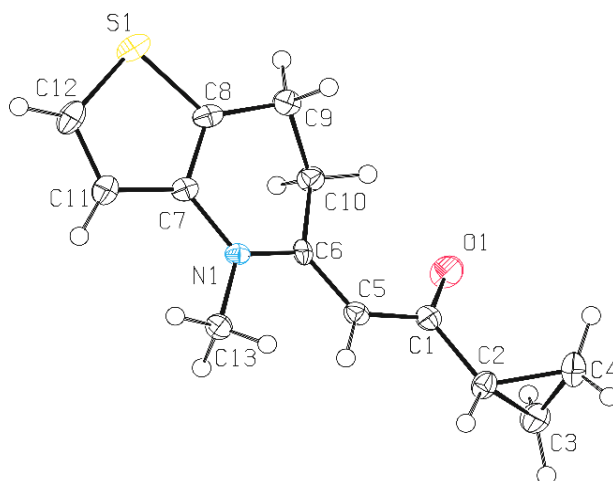


**Obr. 23** Molekulová struktura sloučeniny **39m** (ORTEP 50% pravděpodobnost). Vybrané meziatomové vzdálenosti [Å] a úhly [°]: O1–C1 1,2400(15); C1–C6 1,4441(16); C6–C7 1,3667(16); C7–C11 1,5021(15); C6–C1–C2 114,22(10); C7–C6–C1 127,84(11); C6–C7–C11 124,19(10).

Struktury **38a** a **39p** (Obr. 24, 25) obsahující 5-yliden-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-*b*]pyridinový skelet si jsou velice podobné, malé rozdíly jsou pouze v blízkém okolí karbonylu, což je způsobeno rozdílnou substitucí – alifatická *versus* aromatická skupina. Jediné podobné publikované molekuly<sup>235</sup> mají také téměř planární strukturu, přičemž pouze **38a** obsahuje intramolekulární vodíkovou vazbu (Obr. 24).



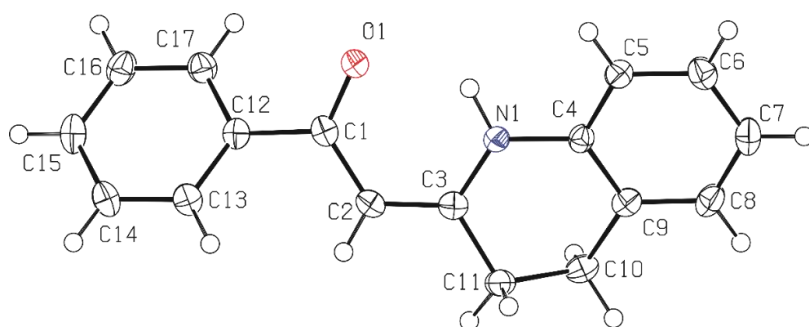
**Obr. 24** Molekulová struktura sloučeniny **38a** s intramolekulární vodíkovou vazbou (N1–H1···O1 2.616(6) Å) (ORTEP 50% pravděpodobnost). Vybrané meziatomové vzdálenosti [Å] a úhly [°]: C1–O1 1,272(6); C1–C2 1,417(8); C3–C2 1,377(8); C3–C7 1,502(8); C2–C1–C10 120,9(5); C3–C2–C1 123,2(5); C2–C3–C7 120,7(5).



**Obr. 25** Molekulová struktura sloučeniny **39p** (ORTEP 50% pravděpodobnost). Vybrané meziatomové vzdálenosti [Å] a úhly [°]: C1–O1 1,233(6); C1–C5 1,453(6); C6–C5 1,369(6); C6–C10 1,512(6); C5–C1–C2 114,8(4); C6–C5–C1 126,7(4); C5–C6–C10 122,8(4).

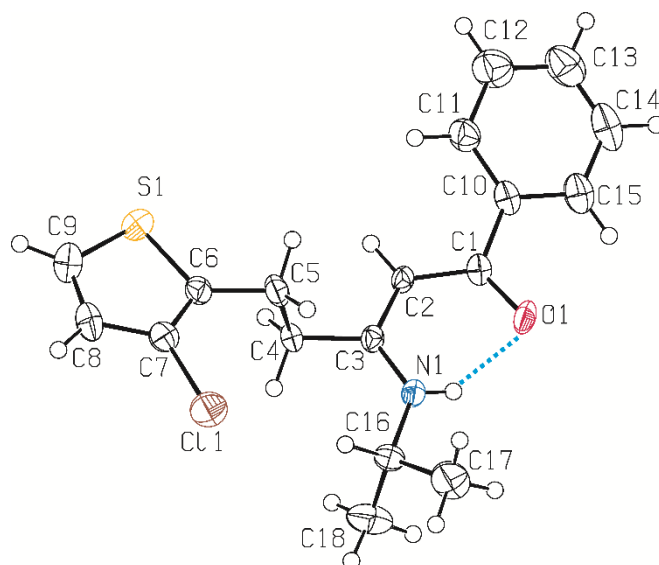
Množství sloučenin strukturně podobných sloučenině **37a** s intramolekulární N–H···O=C vazbou (Obr. 26), je uvedeno jak v literatuře,<sup>236</sup> tak i v Cambridžské Strukturní Databázi. Existuje však pouze sedm příkladů strukturně příbuzných 1,2-dihydrochinolinů<sup>237</sup> a ethanonů.<sup>238,239</sup> Ve struktuře **37a** dochází vlivem delokalizace  $\pi$ -elektronů k mírnému zkrácení formálně jednoduché vazby mezi atomy C1 a C2, a naopak k mírnému prodloužení vzdáleností mezi C2–C3 a C1–O1 – formálně dvojně vazby (Obr. 26, titulek), podobně jako v peptidické vazbě.<sup>236</sup>





**Obr. 26** Molekulová struktura sloučeniny **37a** (ORTEP 50% pravděpodobnost). Vybrané meziatomové vzdálenosti [Å] a úhly [°]: O1–C1 1,256(2); C1–C2 1,422(2); C2–C3 1,376(2); C3–N1 1,346(2); N1–C4 1,408(2); C4–C9 1,398(2); C9–C10 1,504(2); C10–C11 1,524(2); C11–C3 1,502(2); O1–C1–C2 122,99(15); C1–C2–C3 123,10(15); C3–N1–C4 123,86(14).

Sloučenina **35ac** se velice podobá strukturám **35x** a **38a**. Ve shodě jsou prakticky všechny strukturálně relevantní meziatomové vzdálenosti a úhly (Obr. 27), včetně tvaru intramolekulární N–H···O=C vazby (téměř planární uspořádání enaminového fragmentu).<sup>15,224–226,235</sup> Paradoxně se v této sloučenině nevyskytuje žádný intramolekulární kontakt např. prostřednictvím  $\pi$ - $\pi$  stackingu téměř koplanárních aromatických systémů.



**Obr. 27** Molekulová struktura sloučeniny **35ac** (ORTEP 50% pravděpodobnost). Vybrané meziatomové vzdálenosti [Å] a úhly [°]: O1–C1 1,253(5); C1–C2 1,420(5); C2–C3 1,375(6); C3–N1 1,334(5); N1–C16 1,459(5); C4–C3 1,507(5); O1–C1–C2 123,0(4); C1–C2–C10 119,2(3); C2–C3–C4 118,1(4).

#### 4.8 Předběžné testy biologické aktivity

Ve spolupráci s Laboratoří růstových regulátorů Přírodovědecké fakulty Univerzity Palackého v Olomouci byly některé sloučeniny předběžně otestovány na biologickou aktivitu proti nádorovým liniím karcinomu prsu MCF-7 a leukemickým liniím K-562. Měření byla provedena podle metod popsanych v literatuře.<sup>240</sup> Získané výsledky a porovnání se standardy

Roskovitinem (inhibitor cyklin-dependentních kináz) a Imatinibem (inhibitor kináz BCR-Abl) shrnuje Tab. 17. Testované látky bohužel vykazovaly nízkou rozpustnost v kultivačním médiu a proto nebylo možné dosáhnout vyšší testované koncentrace a přesně tak určit hodnoty  $GI_{50}$ . Aby byla zjevná aktivita vůči nádorovým buněčným liniím, musela by se inhibiční konstanta pohybovat v nanomolárních koncentracích (viz Imatinib;  $GI_{50} = 500$  nM). Z výsledků tedy vyplývá, že byly testované látky neaktivní vůči zvoleným nádorovým liniím.

**Tab. 17** Výsledky předběžných biologických testů

	Sloučenina	$GI_{50}$ ( $\mu$ M)	
		Nádorové buněčné linie	
		K-562	MCF-7
1	32c	>6,25	>6,25
2	32e	>6,25	>6,25
3	32f	>6,25	>6,25
4	32g	>6,25	>6,25
5	32h	>6,25	>6,25
6	33a	>6,25	>6,25
7	33b	>6,25	>6,25
8	33c	>6,25	>6,25
9	33e	>6,25	>6,25
10	33f	>12,5	>12,5
11	33g	>6,25	>6,25
12	33h	>6,25	>6,25
13	35c	>6,25	>6,25
14	35d	>6,25	>6,25
15	35l	>6,25	>6,25
16	35m	>25	>25
17	35p	>6,25	>6,25
18	37a	>12,5	>12,5
19	37b	>12,5	>12,5
20	37c	>12,5	>12,5
21	37d	>6,25	>6,25
22	39a	>6,25	>6,25
23	39b	>25	>25
24	39c	>6,25	>6,25
25	39d	>6,25	>6,25
26	39e	>6,25	>6,25
27	39i	>6,25	>6,25
28	41a	>12,5	>12,5
29	41b	>6,25	>6,25
<b>standard</b>	<b>Roskovitin</b>	42	11
<b>standard</b>	<b>Imatinib</b>	0,5	>10

Pozn.  $GI_{50}$ : koncentrace, která sníží počet rakovinových buněk na 50 % proti kontrole po třech dnech kultivace (cytotoxické testy).

## 5 Závěr a perspektivy

Byla vyvinuta nová, jednoduchá a účinná metodologie pro intramolekulární, především palladiem, ale také mědí, katalyzovanou aminaci chlor, brom a jodsubstituovaných acyklických enaminonů **33, 35** vedoucí k derivátů tetrahydrochinolinu **37, 39** a tetrahydrothienopyridinu **38, 39**. Součástí této práce je i dosud nejvýhodnější publikovaný syntetický přístup k přímým prekurzorům alkaloidů *Angostury trojlisté* (některé z připravených tetrahydrochinolinů **37b,d, 39b,d, 41a,b** se dají snadno zredukovat za vzniku (*S*)-kuspareinu, (*S*)-galipeinu a (*S*)-galipininu). Výsledky podložené množstvím experimentů poskytují komplexní přehled o účinnosti různých typů katalyzátorů při CC náročných substrátů jako jsou enaminony.

V experimentální části bylo popsáno přibližně 120 nových sloučenin, z nichž 27 byly nové enaminonové deriváty na bázi tetrahydrochinolinu **37, 39** a tetrahydrothienopyridinu **38, 39**. Tyto molekuly vystupují jako velice užitečné synthony v organické syntéze, zejména pak v syntéze složitých heterocyklů. Využití nacházejí např. ve farmaceutickém průmyslu, kde se využívají jako meziprodukty při přípravě aktivních substancí.<sup>241–243</sup> Struktury některých produktů (**37f,g, 39k**) také umožňují, díky přítomnosti dalšího halogenu, zavedení do další CC reakce, což významně zvyšuje jejich syntetický potenciál.

Reakce byly realizovány pouze v preparativním měřítku, proto byla při čištění a separaci použita především sloupcová chromatografie. Avšak syntéza je vhodná i pro použití v průmyslu, jelikož je v některých případech možné izolovat meziprodukty a produkty krystalizací ze surové směsi.

V budoucnu by mohla být tato metodologie rozšířena o deriváty pyrazolu a naftalenu, popř. indolu, které se v rámci této práce bohužel nepodařilo připravit nebo se nezdařila jejich cyklizace. U enaminonu **35ac** s isopropylskupinou na dusíku, kdy byla za podmínek Buchwald-Hartwigovy CC reakce pozorována Heckova reakce, by mohly být nalezeny vhodné podmínky pro *N*-arylace. Navíc by také mohly být optimalizovány podmínky pro Heckovu reakci enaminonů, aby bylo možné volbou podmínek ovlivňovat chemoselektivitu CC.

## 6 Literatura

- (1) Diederich, F.; Stang, P. V knize: *Metal-catalyzed cross-coupling reactions*; kapitola: *Introduction*; Wiley-VCH Verlag GmbH **1998**, str. 1–4 (ISBN: 9783527294213).
- (2) Chen, L.-C.; Yang, S.-C.; Wang, H.-M. *Synthesis (Stuttg)*. **1995**, 4, 385–386.
- (3) Bernini, R.; Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Sferrazza, A. *Synthesis (Stuttg)*. **2009**, 7, 1209–1219.
- (4) Edmondson, S. D.; Mastracchio, A.; Parmee, E. R. *Org. Lett.* **2000**, 2 (8), 1109–1112.
- (5) Liu, Y.; Yu, C.-Y.; Wang, M.-X. *Arkivoc* **2003**, 2, 146–154.
- (6) Melkonyan, F. S.; Karchava, A. V.; Yurovskaya, M. A. *J. Org. Chem.* **2008**, 73 (11), 4275–4278.
- (7) Melkonyan, F.; Topolyan, A.; Yurovskaya, M.; Karchava, A. *European J. Org. Chem.* **2008**, 35, 5952–5956.
- (8) Melkonyan, F. S.; Topolyan, A. P.; Karchava, A. V.; Yurovskaya, M. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2010**, 46 (9), 1158–1160.
- (9) Mori, M.; Uozumi, Y.; Shibasaki, M. *Heterocycles* **1992**, 33 (2), 819–830.
- (10) Uozumi, Y.; Mori, M.; Shibasaki, M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 2, 81–83.
- (11) Vaswani, R. G.; Albrecht, B. K.; Audia, J. E.; Côté, A.; Dakin, L. A.; Duplessis, M.; Gehling, V. S.; Harmange, J.-C.; Hewitt, M. C.; Leblanc, Y. *Org. Lett.* **2014**, 16 (16), 4114–4117.
- (12) Wu, X.; Jiang, R.; Wu, B.; Su, X.; Xu, X.; Ji, S. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351 (18), 3150–3156.
- (13) Wu, X.; Xu, X.; Su, X.; Chen, G.; Zhang, Y.; Ji, S. *European J. Org. Chem.* **2009**, 2009 (29), 4963–4970.
- (14) Brož, B.; Šimůnek, P.; Růžičková, Z. *Arkivoc* **2016**, 118, 141.
- (15) Doušová, H.; Horák, R.; Růžičková, Z.; Šimůnek, P. *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, 11, 884.
- (16) Doušová, H.; Růžičková, Z.; Šimůnek, P. *J. Heterocycl. Chem.* **2018**, 55 (3), 670–684.
- (17) Fors, B. P.; Krattiger, P.; Strieter, E.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2008**, 10 (16), 3505–3508.
- (18) O'Brien, C. J.; Kantchev, E. A. B.; Valente, C.; Hadei, N.; Chass, G. A.; Lough, A.; Hopkinson, A. C.; Organ, M. G. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12 (18), 4743–4748.
- (19) Surry, D. S.; Buchwald, S. L. *Chem. Sci.* **2011**, 2 (1), 27–50.
- (20) Hartwig, J. F. *Pure Appl. Chem.* **1999**, 71 (8), 1417–1423.
- (21) Muci, A.; Buchwald, S. *Cross-Coupling React.* **2002**, 131–209.

- (22) Hartwig, J. F. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31* (12), 852–860.
- (23) Hartwig, J. F. *Synlett* **1997**, *4*, 329–340.
- (24) Janusson, E.; Zijlstra, H. S.; Nguyen, P. P. T.; MacGillivray, L.; Martelino, J.; McIndoe, J. S. *Chem. Commun.* **2017**, *53* (5), 854–856.
- (25) Hazari, N.; Melvin, P. R.; Beromi, M. M. *Nat. Rev. Chem.* **2017**, *1*, 25.
- (26) Li, H.; Johansson Seechurn, C. C. C.; Colacot, T. J. *ACS Catal.* **2012**, *2* (6), 1147–1164.
- (27) Gildner, P. G.; Colacot, T. J. *Organometallics* **2015**, *34* (23), 5497–5508.
- (28) Nishiyama, M.; Yamamoto, T.; Koie, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39* (7), 617–620.
- (29) Bruneau, A.; Roche, M.; Alami, M.; Messaoudi, S. *ACS Catal.* **2015**, *5* (2), 1386–1396.
- (30) Bruno, N. C.; Tudge, M. T.; Buchwald, S. L. *Chem. Sci.* **2013**, *4* (3), 916–920.
- (31) Biscoe, M. R.; Fors, B. P.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (21), 6686–6687.
- (32) Kinzel, T.; Zhang, Y.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (40), 14073–14075.
- (33) Bruno, N. C.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2013**, *15* (11), 2876–2879.
- (34) Feng, Z.; Hu, W.; Rom, W. N.; Beland, F. A.; Tang, M. *Carcinogenesis* **2002**, *23* (10), 1721–1727.
- (35) Bruno, N. C.; Niljianskul, N.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (9), 4161–4166.
- (36) Hartwig, J. F. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41* (11), 1534–1544.
- (37) Organ, M. G.; Chass, G. A.; Fang, D.-C.; Hopkinson, A. C.; Valente, C. *Synthesis (Stuttg.)* **2008**, *17*, 2776–2797.
- (38) Organ, M. G.; Avola, S.; Dubovyk, I.; Hadei, N.; Kantchev, E. A. B.; O'Brien, C. J.; Valente, C. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12* (18), 4749–4755.
- (39) Hoi, K. H.; Çalimsiz, S.; Froese, R. D. J.; Hopkinson, A. C.; Organ, M. G. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18* (1), 145–151.
- (40) DeAngelis, A. J.; Gildner, P. G.; Chow, R.; Colacot, T. J. *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (13), 6794–6813.
- (41) Chartoire, A.; Frogneux, X.; Nolan, S. P. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354* (10), 1897–1901.
- (42) Proutiere, F.; Aufiero, M.; Schoenebeck, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *134* (1), 606–612.
- (43) Lee, H. G.; Milner, P. J.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2013**, *15* (21), 5602–5605.
- (44) Lee, H. G.; Milner, P. J.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (10), 3792–3795.
- (45) Guram, A. S.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116* (17), 7901–7902.
- (46) Paul, F.; Patt, J.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116* (13), 5969–5970.
- (47) Surry, D. S.; Buchwald, S. L. *Chem. Sci.* **2010**, *1* (1), 13–31.
- (48) Klapars, A.; Antilla, J. C.; Huang, X.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123* (31),

7727–7729.

- (49) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248* (21), 2337–2364.
- (50) Ribas, X.; Güell, I. *Pure Appl. Chem.* **2014**, *86* (3), 345–360.
- (51) Ullmann, F. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1903**, *36* (2), 2382–2384.
- (52) Couture, C.; Paine, A. J. *Can. J. Chem.* **1985**, *63* (1), 111–120.
- (53) Casitas, A. V knize: *C-H and C-X Bond Functionalization: Transition Metal Mediation*; kapitola: *Mechanistic understanding of copper-catalyzed aryl–heteroatom bond formation: dependence on ancillary ligands*; Ribas X. (Ed.), RSC Publishing, Cambridge, UK **2013**, str. 45–71 (ISBN: 978-1-84973-570-4).
- (54) Maiti, D.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (47), 17423–17429.
- (55) Barberis, C.; Gordon, T. D.; Thomas, C.; Zhang, X.; Cusack, K. P. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46* (51), 8877–8880.
- (56) Yamada, K.; Kurokawa, T.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (22), 6630–6631.
- (57) Okano, K.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (22), 7136–7137.
- (58) Melkonyan, F. S.; Topolyan, A. P.; Karchava, A. V.; Yurovskaya, M. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2008**, *44* (10), 1288–1290.
- (59) Brown, J. A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41* (10), 1623–1626.
- (60) Yamazaki, K.; Nakamura, Y.; Kondo, Y. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2002**, *19*, 2137–2138.
- (61) Kametani, T.; Kigawa, Y.; Nemoto, H.; Ihara, M.; Fukumoto, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1980**, 1607–1613.
- (62) Kim, J. H.; Lee, S. *Org. Lett.* **2011**, *13* (6), 1350–1353.
- (63) Besandre, R.; Jaimes, M.; May, J. A. *Org. Lett.* **2013**, *15* (7), 1666–1669.
- (64) Melkonyan, F. S.; Kuznetsov, D. E.; Yurovskaya, M. A.; Karchava, A. V. *RSC Adv.* **2013**, *3* (22), 8388–8397.
- (65) Siebeneicher, H.; Bytschkov, I.; Doye, S. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2003**, *42* (26), 3042–3044.
- (66) Ohshita, K.; Ishiyama, H.; Oyanagi, K.; Nakata, H.; Kobayashi, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15* (9), 3235–3240.
- (67) Chu, D. T. W.; Fernandes, P. B.; Maleczka Jr, R. E.; Nordeen, C. W.; Pernet, A. G. *J. Med. Chem.* **1987**, *30* (3), 504–509.
- (68) Chu, D. T. W.; Fernandes, P. B.; Claiborne, A. K.; Pihuleac, E.; Nordeen, C. W.; Maleczka Jr, R. E.; Pernet, A. G. *J. Med. Chem.* **1985**, *28* (11), 1558–1564.

- (69) Clémencin-Le Guillou, C.; Rémuzon, P.; Bouzard, D.; Quirion, J.-C.; Giorgi-Renault, S.; Husson, H.-P. *Tetrahedron* **1998**, *54* (1), 83–96.
- (70) Al-Hiari, Y. M.; Al-Mazari, I. S.; Shakya, A. K.; Darwish, R. M.; Abu-Dahab, R. *Molecules* **2007**, *12* (6), 1240–1258.
- (71) Park, C.-H.; Lee, J.; Jung, H. Y.; Kim, M. J.; Lim, S. H.; Yeo, H. T.; Choi, E. C.; Yoon, E. J.; Kim, K. W.; Cha, J. H. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15* (20), 6517–6526.
- (72) Zhao, T.; Xu, B. *Org. Lett.* **2010**, *12* (2), 212–215.
- (73) Takahashi, I.; Morita, F.; Kusagaya, S.; Fukaya, H.; Kitagawa, O. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23* (24), 1657–1662.
- (74) Wang, Y.; Liang, H.; Chen, C.; Wang, D.; Peng, J. *Synthesis (Stuttg.)* **2015**, *47* (13), 1851–1860.
- (75) Hillman, M. E. D.; Baylis, A. B. *Reaction of acrylic type compounds with aldehydes and certain ketones*. U.S. Patent 3743669, **1973**; *Chem. Abstr.* (**1972**), *77*, 34174q.
- (76) Diederich, F.; Stang, P. J. V knize: *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*; kapitola *Cross-coupling reactions of organoboron compounds with organic halides*; Wiley-VCH Verlag GmbH **1998**; str. 49–89 (ISBN: 9783527294213).
- (77) Suzuki, A. *Pure Appl. Chem.* **1991**, *63* (3), 419–422.
- (78) Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576* (1), 147–168.
- (79) Kramer, A. V.; Osborn, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96* (25), 7832–7833.
- (80) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95* (7), 2457–2483.
- (81) Han, F.-S. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42* (12), 5270–5298.
- (82) Inada, K.; Miyaura, N. *Tetrahedron* **2000**, *56* (44), 8657–8660.
- (83) Zhao, Y.; Li, Y.; Li, S.; Zhou, Y.; Sun, F.; Gao, L.; Han, F. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353* (9), 1543–1550.
- (84) Bedford, R. B.; Hall, M. A.; Hodges, G. R.; Huwe, M.; Wilkinson, M. C. *Chem. Commun.* **2009**, *42*, 6430–6432.
- (85) Hatakeyama, T.; Hashimoto, T.; Kathriarachchi, K. K. A. D. S.; Zenmyo, T.; Seike, H.; Nakamura, M. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2012**, *51* (35), 8834–8837.
- (86) Wu, L.; Ling, J.; Wu, Z. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353* (9), 1452–1456.
- (87) Molander, G. A.; Biolatto, B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68* (11), 4302–4314.
- (88) Rao, K. S.; Wu, T.-S. *Tetrahedron* **2012**, *68* (38), 7735–7754.
- (89) Legros, J.; Bouvet, D.; Crousse, B.; Bonnet-Delpon, D.; Bégué, J.-P. *Synthesis (Stuttg.)* **2000**, *6*, 838–842.
- (90) Bunescu, A.; Wang, Q.; Zhu, J. *Synthesis (Stuttg.)* **2012**, *44* (24), 3811–3814.

- (91) Ge, H.; Niphakis, M. J.; Georg, G. I. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (12), 3708–3709.
- (92) Kim, Y. W.; Niphakis, M. J.; Georg, G. I. *J. Org. Chem.* **2012**, *77* (21), 9496–9503.
- (93) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100* (8), 3009–3066.
- (94) Heck, R. F. *Org. React. (New York)* **1982**, *27*, 345–390.
- (95) Cabri, W.; Candiani, I. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28* (1), 2–7.
- (96) De Meijere, A.; Meyer, F. E. *Angew. Chemie* **1994**, *106* (23-24), 2473–2506.
- (97) Nguyen, H. H.; Kurth, M. J. *Org. Lett.* **2013**, *15* (2), 362–365.
- (98) Mueller, L. G.; Lawton, R. G. *J. Org. Chem.* **1979**, *44* (25), 4741–4742.
- (99) Franck, R. W.; Bernady, K. F. *J. Org. Chem.* **1968**, *33* (8), 3050–3055.
- (100) Ketcha, D. M.; Gribble, G. W. *J. Org. Chem.* **1985**, *50* (26), 5451–5457.
- (101) Bernini, R.; Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Filisti, E.; Sferrazza, A. *Synlett* **2009**, *9*, 1480–1484.
- (102) Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Goggiamani, A. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9* (3), 641–652.
- (103) Yamazaki, K.; Nakamura, Y.; Kondo, Y. *J. Org. Chem.* **2003**, *68* (15), 6011–6019.
- (104) Michael, J. P.; Chang, S.-F.; Wilson, C. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34* (51), 8365–8368.
- (105) Arcadi, A.; Marinelli, F.; Rossi, E. *Tetrahedron* **1999**, *55* (46), 13233–13250.
- (106) Ture, A.; Rubina, K.; Rozhkov, E.; Kauss, V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2011**, *47* (7), 838–844.
- (107) Jeffery, T. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, *19*, 1287–1289.
- (108) Iida, H.; Yuasa, Y.; Kibayashi, C. *J. Org. Chem.* **1980**, *45* (15), 2938–2942.
- (109) Wolfe, J. P.; Wagaw, S.; Marcoux, J.-F.; Buchwald, S. L. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31* (12), 805–818.
- (110) Majumdar, K. C.; Ganai, S.; Chattopadhyay, B.; Ray, K. *Synlett* **2011**, *16*, 2369–2373.
- (111) Barluenga, J.; Jiménez-Aquino, A.; Valdes, C.; Aznar, F. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2007**, *46* (9), 1529–1532.
- (112) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16* (50), 4467–4470.
- (113) Sonogashira, K. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653* (1), 46–49.
- (114) Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Filisti, E. *Org. Lett.* **2008**, *10* (13), 2629–2632.
- (115) Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53* (4), 918–920.
- (116) Hiyama, T. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653* (1), 58–61.
- (117) Bi, L.; Georg, G. I. *Org. Lett.* **2011**, *13* (20), 5413–5415.
- (118) Yu, Y.-Y.; Niphakis, M. J.; Georg, G. I. *Org. Lett.* **2011**, *13* (21), 5932–5935.
- (119) Lian, X.-L.; Ren, Z.-H.; Wang, Y.-Y.; Guan, Z.-H. *Org. Lett.* **2014**, *16* (12), 3360–3363.
- (120) He, Z.; Li, H.; Li, Z. *J. Org. Chem.* **2010**, *75* (13), 4636–4639.
- (121) Zheng, C.; Wang, Y.; Fan, R. *Org. Lett.* **2015**, *17* (4), 916–919.



- (122) Wang, Y.; Jiang, C.-M.; Li, H.-L.; He, F.-S.; Luo, X.; Deng, W.-P. *J. Org. Chem* **2016**, *81* (18), 8653–8658.
- (123) Bernini, R.; Fabrizi, G.; Sferrazza, A.; Cacchi, S. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2009**, *48* (43), 8078–8081.
- (124) Mishra, A.; Deb, I. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358* (14), 2267–2272.
- (125) Chen, W.; Ding, Q.; Nie, Z.; Peng, Y. *RSC Adv.* **2016**, *6* (54), 48767–48773.
- (126) Duan, X.; Kong, X.; Zhao, X.; Yang, K.; Zhou, H.; Zhou, D.; Zhang, Y.; Liu, J.; Ma, J.; Liu, N. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57* (13), 1446–1450.
- (127) Barluenga, J.; Jimenez-Aquino, A.; Aznar, F.; Valdes, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (11), 4031–4041.
- (128) Jacquemond-Collet, I.; Hannedouche, S.; Fabre, N.; Fourasté, I.; Moulis, C. *Phytochemistry* **1999**, *51* (8), 1167–1169.
- (129) Rakotoson, J. H.; Fabre, N.; Jacquemond-Collet, I.; Hannedouche, S.; Fourasté, I.; Moulis, C. *Planta Med.* **1998**, *64* (8), 762–763.
- (130) Muñoz, G. D.; Dudley, G. B. *Org. Prep. Proced. Int.* **2015**, *47* (3), 179–206.
- (131) Jacquemond-Collet, I.; Benoit-Vical, F.; Valentin, M.; Stanislas, A.; Mallié, E.; Fourasté, M. *Planta Med.* **2002**, *68* (1), 68–69.
- (132) Houghton, P. J.; Woldemariam, T. Z.; Watanabe, Y.; Yates, M. *Planta Med.* **1999**, *65* (3), 250–254.
- (133) Opletal, L.; Čopíková, J.; Uher, M.; Lapčík, O.; Moravcová, J.; Drašar, P. *Chemické Listy* **2007**, *101*, 895–906.
- (134) Avemaria, F.; Vanderheiden, S.; Bräse, S. *Tetrahedron* **2003**, *59* (35), 6785–6796.
- (135) Chen, B.-L.; Wang, B.; Lin, G.-Q. *J. Org. Chem.* **2009**, *75* (3), 941–944.
- (136) Lu, S.; Wang, Y.; Han, X.; Zhou, Y. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2006**, *45*, 2260–2263.
- (137) Melzig, L.; Dennenwaldt, T.; Gavryushin, A.; Knochel, P. *J. Org. Chem* **2011**, *76* (21), 8891–8906.
- (138) O’Byrne, A.; Evans, P. *Tetrahedron* **2008**, *64* (35), 8067–8072.
- (139) Patil, N. T.; Wu, H.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2007**, *72* (17), 6577–6579.
- (140) Rueping, M.; Antonchick, A. P.; Theissmann, T. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2006**, *45* (22), 3683–3686.
- (141) Satyanarayana, G.; Pflästerer, D.; Helmchen, G. *European J. Org. Chem.* **2011**, *2011* (34), 6877–6886.
- (142) Shahane, S.; Louafi, F.; Moreau, J.; Hurvois, J.; Renaud, J.; van de Weghe, P.; Roisnel, T. *European J. Org. Chem.* **2008**, *2008* (27), 4622–4631.

- (143) Taylor, L. L.; Goldberg, F. W.; Hii, K. K. M. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10* (22), 4424–4432.
- (144) Wang, D.-W.; Zeng, W.; Zhou, Y.-G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18* (9), 1103–1107.
- (145) Wang, T.; Zhuo, L.-G.; Li, Z.; Chen, F.; Ding, Z.; He, Y.; Fan, Q.-H.; Xiang, J.; Yu, Z.-X.; Chan, A. S. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (25), 9878–9891.
- (146) Wang, W.-B.; Lu, S.-M.; Yang, P.-Y.; Han, X.-W.; Zhou, Y.-G. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (35), 10536–10537.
- (147) Wang, Z.-J.; Zhou, H.-F.; Wang, T.-L.; He, Y.-M.; Fan, Q.-H. *Green Chem.* **2009**, *11* (6), 767–769.
- (148) Ye, K.-Y.; He, H.; Liu, W.-B.; Dai, L.-X.; Helmchen, G.; You, S.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (46), 19006–19014.
- (149) Wang, X.-B.; Wang, D.-W.; Lu, S.-M.; Yu, C.-B.; Zhou, Y.-G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20* (9), 1040–1045.
- (150) Greenhill, J. V.; Loghmani-Khouzani, H.; Maitland, D. J. *Tetrahedron* **1988**, *44* (11), 3319–3326.
- (151) Wang, D.-W.; Wang, X.-B.; Wang, D.-S.; Lu, S.-M.; Zhou, Y.-G.; Li, Y.-X. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (7), 2780–2787.
- (152) Horák, R. Diplomová práce: Využití enaminonů pro tvorbu tetrahydrochinolinového skeletu, Univerzita Pardubice, **2013**.
- (153) Otwinowski, Z.; Minor, W. *Methods Enzymol.* **1997**, *276*, 307–326.
- (154) Coppens, P. *Copenhagen: Munksgaard* **1970**, 255–270.
- (155) Altomare, A.; Casciarano, G.; Giacovazzo, C.; Guagliardi, A. *J. Appl. Crystallogr.* **1994**, *27* (6), 1045–1050.
- (156) Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr. Sect. C Struct. Chem.* **2015**, *71* (1), 3–8.
- (157) Hartwell, J. L. *Org. Synth.* **1944**, *24*, 22.
- (158) Li, J.; Liu, L.; Ding, D.; Sun, J. *Lett. Org. Chem.* **2013**, *10* (8), 541–548.
- (159) Ji, Y.; Rawalpally, T. *Methods for stabilizing lithiated halogen-substituted aromatic compounds*. U.S. Patent 7619123, **2009**.
- (160) Dubost, E.; Fossey, C.; Cailly, T.; Rault, S.; Fabis, F. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (15), 6414–6420.
- (161) Adams, R.; Binder, L. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63* (10), 2773–2776.
- (162) Podgoršek, A.; Stavber, S.; Zupan, M.; Iskra, J. *Tetrahedron* **2009**, *65* (22), 4429–4439.
- (163) Bongui, J.-B.; Elomri, A.; Cahard, D.; Tillequin, F.; Pfeiffer, B.; Pierré, A.; Seguin, E. *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, *53* (12), 1540–1546.

- (164) Demir, A. S.; Reis, Ö. *Tetrahedron* **2004**, *60* (17), 3803–3811.
- (165) Vautravers, N. R.; Regent, D. D.; Breit, B. *Chem. Commun.* **2011**, *47* (23), 6635–6637.
- (166) Moleele, S. S.; Michael, J. P.; de Koning, C. B. *Tetrahedron* **2006**, *62* (12), 2831–2844.
- (167) Tu, S.; Xu, L.-H.; Ye, L.-Y.; Wang, X.; Sha, Y.; Xiao, Z.-Y. *J. Agric. Food Chem.* **2008**, *56* (13), 5247–5253.
- (168) Lebedev, A. V.; Lebedeva, A. B.; Sheludyakov, V. D.; Kovaleva, E. A.; Ustinova, O. L.; Kozhevnikov, I. B. *Russ. J. Gen. Chem.* **2005**, *75* (7), 1113–1124.
- (169) Zhao, L.; Zhou, J.-J.; Huang, X.-Y.; Cheng, L.-P.; Pang, W.; Kai, Z.-P.; Wu, F.-H. *Chinese Chem. Lett.* **2015**, *26* (8), 993–999.
- (170) Stermitz, F. R.; Gillespie, J. P.; Amoros, L. G.; Romero, R.; Stermitz, T. A.; Larson, K. A.; Earl, S.; Ogg, J. E. *J. Med. Chem.* **1975**, *18* (7), 708–713.
- (171) Jones, G.; Stanforth, S. P. *V knize: Organic Reactions*; John Wiley & Sons, Inc. **1996**, str. 42 (ISBN: 9780471264187).
- (172) Orrego-Hernández, J.; Cobo, J.; Portilla, J. *European J. Org. Chem.* **2015**, *2015* (23), 5064–5069.
- (173) Thomson, N.; Kanibolotsky, A. L.; Cameron, J.; Tuttle, T.; Findlay, N. J.; Skabara, P. J. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1243–1251.
- (174) Satonaka, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56* (8), 2463–2468.
- (175) Meth-Cohn, O.; Ashton, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41* (15), 2749–2752.
- (176) Zhao, H.; Dankwardt, J. W.; Koenig, S. G.; Singh, S. P. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53* (2), 166–169.
- (177) Fang, Z.; Liao, P.-C.; Yang, Y.-L.; Yang, F.-L.; Chen, Y.-L.; Lam, Y.; Hua, K.-F.; Wu, S.-H. *J. Med. Chem.* **2010**, *53* (22), 7967–7978.
- (178) Antonioletti, R.; D’Auria, M.; D’Onofrio, F.; Piancatelli, G.; Scettri, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1986**, 1755–1758.
- (179) Rosiak, A.; Frey, W.; Christoffers, J. *European J. Org. Chem.* **2006**, *17*, 4044–4054.
- (180) Camelio, A. M.; Liang, Y.; Eliassen, A. M.; Johnson, T. C.; Yuan, C.; Schuppe, A. W.; Houk, K. N.; Siegel, D. *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (16), 8084–8095.
- (181) Bose, P.; Banerji, J. *Phytochemistry* **1991**, *30* (7), 2438–2439.
- (182) Tóth, G.; Kövér, K. E. *Synth. Commun.* **1995**, *25* (19), 3067–3074.
- (183) Greiner, A. C.; Spyckerelle, C.; Albrecht, P. *Tetrahedron* **1976**, *32* (2), 257–260.
- (184) O’Connell, J. L.; Simpson, J. S.; Dumanski, P. G.; Simpson, G. W.; Easton, C. J. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4* (14), 2716–2723.
- (185) Kametani, T.; Ihara, M.; Honda, T. *Chem Soc JC Org* **1970**, 2342–2346.

- (186) Carpino, L. A.; Lin, Y. Z. *J. Org. Chem.* **1990**, *55* (1), 247–250.
- (187) Mennen, S. M.; Miller, S. J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72* (14), 5260–5269.
- (188) Duffey, M. O.; England, D.; Freeze, S.; Hu, Z.; Langston, S.; McIntyre, C.; Mizutani, H.; Ono, K.; Xu, H. *Heteroaryl compounds useful as inhibitors of sumo activating enzyme*. U.S. Patent 9683003, **2017**; Chem. Abstr. (2016) 164:187913.
- (189) Shao, C.; Shi, G.; Zhang, Y.; Pan, S.; Guan, X. *Org. Lett.* **2015**, *17* (11), 2652–2655.
- (190) Phillips, R. S.; Cohen, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108* (8), 2023–2030.
- (191) Kong, A.; Han, X.; Lu, X. *Org. Lett.* **2006**, *8* (7), 1339–1342.
- (192) Šimůnek, P.; Svobodová, M.; Bertolasi, V.; Macháček, V. *Synthesis (Stuttg.)* **2008**, *11*, 1761–1766.
- (193) Šimůnek, P.; Svobodová, M.; Bertolasi, V.; Pretto, L.; Lyčka, A.; Macháček, V. *New J. Chem.* **2007**, *31* (3), 429–438.
- (194) Roberts, E.; Turner, E. E. *J. Chem. Soc.* **1927**, 1832–1857.
- (195) Štefane, B.; Polanc, S. *New J. Chem.* **2002**, *26* (1), 28–32.
- (196) Skrbková, M. Diplomová práce: Studium Claisenovy kondenzace vybraných methyl-arylalkanoátů s methylketony, **2015**.
- (197) Klapars, A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (50), 14844–14845.
- (198) Andreani, A.; Bonazzi, D.; Rambaldi, M.; Guarnieri, A.; Andreani, F.; Strocchi, P.; Montanaro, N. *J. Med. Chem.* **1977**, *20* (10), 1344–1346.
- (199) Deng, H.; Konopelski, J. P. *Org. Lett.* **2001**, *3* (19), 3001–3004.
- (200) De Angelis, F.; Inesi, A.; Feroci, M.; Nicoletti, R. *J. Org. Chem.* **1995**, *60* (2), 445–447.
- (201) Lu, S. C.; Duan, X. Y.; Shi, Z. J.; Li, B.; Ren, Y. W.; Zhang, W.; Zhang, Y. H.; Tu, Z. F. *Org. Lett.* **2009**, *11* (17), 3902–3905.
- (202) Hauser, C. R.; Swamer, F. W.; Adams, J. T. *V knize: Organic Reactions* (Vol. 8); kapitola: *The Acylation of Ketones to Form  $\beta$ -Diketones or  $\beta$ -Keto Aldehydes*; Adams, R. (Ed.), John Wiley & Sons, Inc. **1954** (ISBN: 978-0-471-00693-0).
- (203) Stubbing, L. A.; Li, F. F.; Furkert, D. P.; Caprio, V. E.; Brimble, M. A. *Tetrahedron* **2012**, *68* (34), 6948–6956.
- (204) Macháček, V.; Lyčka, A.; Šimůnek, P.; Weidlich, T. *Magn. Reson. Chem.* **2000**, *38* (4), 293–300.
- (205) Doušová, H.; Šimůnek, P.; Almonasy, N.; Růžičková, Z. *J. Organomet. Chem.* **2016**, *802*, 60–71.
- (206) Hartwig, J. F.; Kawatsura, M.; Hauck, S. I.; Shaughnessy, K. H.; Alcazar-Roman, L. M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64* (15), 5575–5580.

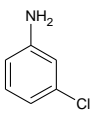
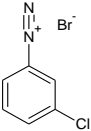
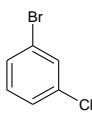
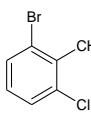
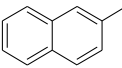
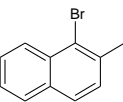
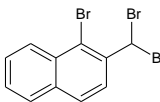
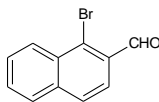
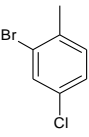
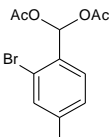
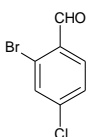
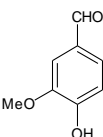
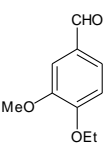
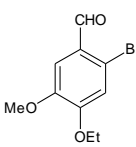
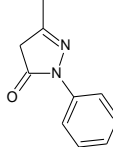
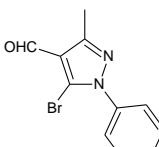
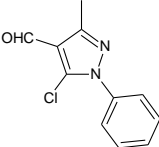



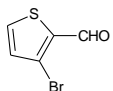
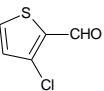
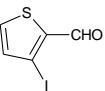
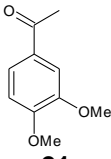
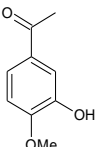
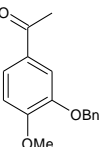
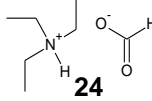

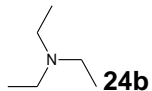
- (207) Surry, D. S.; Buchwald, S. L. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2008**, *47* (34), 6338–6361.
- (208) Maiti, D.; Fors, B. P.; Henderson, J. L.; Nakamura, Y.; Buchwald, S. L. *Chem. Sci.* **2011**, *2* (1), 57–68.
- (209) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Organometallics* **2012**, *31* (22), 7753–7808.
- (210) Su, M.; Buchwald, S. L. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2012**, *51* (19), 4710–4713.
- (211) Hooper, M. W.; Utsunomiya, M.; Hartwig, J. F. *J. Org. Chem.* **2003**, *68* (7), 2861–2873.
- (212) Charles, M. D.; Schultz, P.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2005**, *7* (18), 3965–3968.
- (213) Netherton, M. R.; Fu, G. C. *Org. Lett.* **2001**, *3* (26), 4295–4298.
- (214) Crawford, S. M.; Lavery, C. B.; Stradiotto, M. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19* (49), 16760–16771.
- (215) Withbroe, G. J.; Singer, R. A.; Sieser, J. E. *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12* (3), 480–489.
- (216) Johansson Seechurn, C. C. C.; Kitching, M. O.; Colacot, T. J.; Snieckus, V. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2012**, *51* (21), 5062–5085.
- (217) Valente, C.; Çalimsiz, S.; Hoi, K. H.; Mallik, D.; Sayah, M.; Organ, M. G. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2012**, *51* (14), 3314–3332.
- (218) Ruiz-Castillo, P.; Buchwald, S. L. *Chem. Rev.* **2016**, *116* (19), 12564–12649.
- (219) Mori, K.; Yamamura, S.; Nishiyama, S. *Tetrahedron* **2001**, *57* (26), 5533–5542.
- (220) Clegg, J. K.; Lindoy, L. F.; McMurtrie, J. C.; Schilter, D. *Dalt. Trans.* **2005**, *5*, 857–864.
- (221) Jiménez-Cruz, F.; Mar, L. F.; García-Gutierrez, J. L. *J. Mol. Struct.* **2013**, *1034*, 43–50.
- (222) Yawer, M. A.; Hussain, I.; Gütlein, J.; Schmidt, A.; Jiao, H.; Reinke, H.; Spannenberg, A.; Fischer, C.; Langer, P. *European J. Org. Chem.* **2008**, *24*, 4193–4199.
- (223) Thailambal, V. G.; Pattabhi, V.; Gabe, E. J. *Acta Crystallogr. Sect. C Cryst. Struct. Commun.* **1986**, *42* (8), 1017–1019.
- (224) Deng, C.; Yang, Y.; Gao, M.; Zhu, Y.-P.; Wu, A.-X.; Ma, J.-R.; Yin, G.-D. *Tetrahedron* **2012**, *68* (20), 3828–3834.
- (225) Paradisi, C.; Prato, M.; Quintily, U.; Scorrano, G. *J. Org. Chem.* **1981**, *46* (25), 5156–5159.
- (226) Bartoli, G.; Bosco, M.; Cimarelli, C.; Dalpozzo, R.; De Munno, G.; Palmieri, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4* (7), 1651–1665.
- (227) Anitha, M.; Gangadhararao, G.; Swamy, K. C. K. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14* (14), 3591–3602.
- (228) Back, T. G.; Parvez, M.; Wulff, J. E. *J. Org. Chem.* **2003**, *68* (6), 2223–2233.
- (229) Chowdhury, C.; Das, B.; Mukherjee, S.; Achari, B. *J. Org. Chem.* **2012**, *77* (11), 5108–5119.

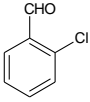
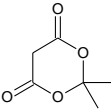
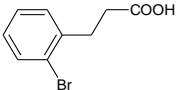
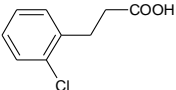
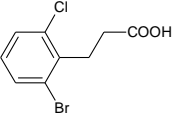
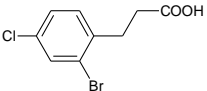
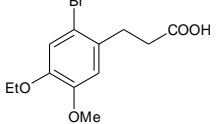
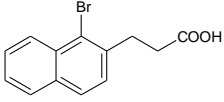
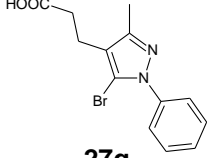
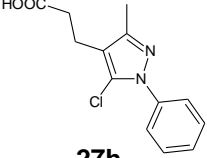
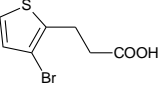
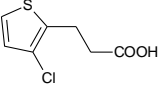
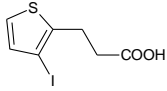
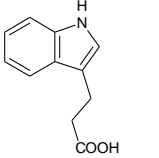
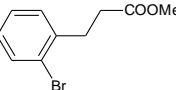
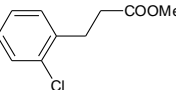
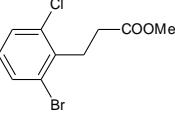
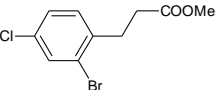
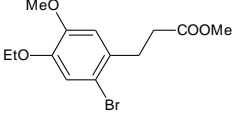
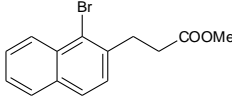
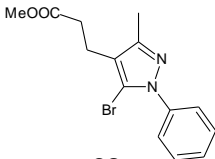
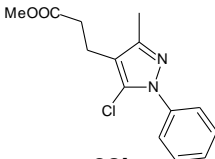
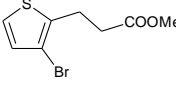
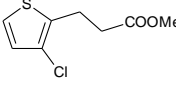
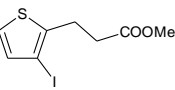
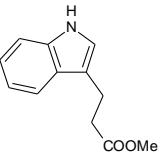
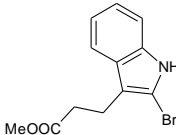
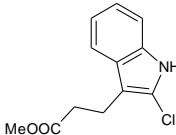
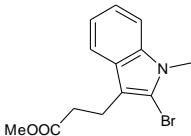
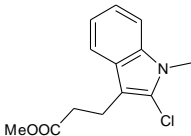
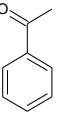
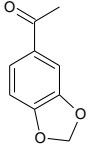
- (230) Narayanan, R. S.; Loganathan, N.; Roodt, A. *Zeitschrift für Krist. Cryst. Struct.* **2015**, *230* (2), 77–78.
- (231) Yang, Y.; Gao, M.; Zhang, D.-X.; Wu, L.-M.; Shu, W.-M.; Wu, A.-X. *Tetrahedron* **2012**, *68* (36), 7338–7344.
- (232) Glotova, T. E.; Dvorko, M. Y.; Ushakov, I. A.; Chipanina, N. N.; Kazheva, O. N.; Chekhlov, A. N.; Dyachenko, O. A.; Gusarova, N. K.; Trofimov, B. A. *Tetrahedron* **2009**, *65* (47), 9814–9818.
- (233) Weiss, R.; Bess, M.; Huber, S. M.; Heinemann, F. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (14), 4610–4617.
- (234) Iaroshenko, V. O.; Ali, S.; Babar, T. M.; Abbasi, M. S. A.; Sosnovskikh, V. Y.; Villinger, A.; Tolmachev, A.; Langer, P. *Tetrahedron* **2013**, *69* (15), 3167–3181.
- (235) Tenora, L.; Man, S.; Van Den Berge, E.; Potáček, M. *Synthesis (Stuttg.)* **2016**, *48* (15), 2429–2437.
- (236) Allen, F. H.; Kennard, O.; Watson, D. G.; Brammer, L.; Orpen, A. G.; Taylor, R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1987**, *12*, S1–S19.
- (237) Kolehmainen, E.; Ośmiałowski, B.; Krygowski, T. M.; Kauppinen, R.; Nissinen, M.; Gawinecki, R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2000**, *6*, 1259–1266.
- (238) Mehrabi, H.; Loghmani-Khouzani, H.; Sadeghi, M. M.; Charmant, J. P. H.; Gunter, C. M. M.; Ghorbani, M. H. *Anal. Sci. X-ray Struct. Anal. Online* **2007**, *23*, x161–x162.
- (239) Balderson, J. L.; Fernandes, M. A.; Michael, J. P.; Perry, C. B. *Acta Crystallogr. Sect. C Cryst. Struct. Commun.* **2007**, *63* (12), o734–o738.
- (240) Kryštof, V.; McNae, I. W.; Walkinshaw, M. D.; Fischer, P. M.; Müller, P.; Vojtěšek, B.; Orsag, M.; Havlíček, L.; Strnad, M. *Cell. Mol. life Sci.* **2005**, *62* (15), 1763–1771.
- (241) Katritzky, A. R.; Rachwal, S.; Rachwal, B. *Tetrahedron* **1996**, *52* (48), 15031–15070.
- (242) Sridharan, V.; Suryavanshi, P. A.; Menéndez, J. C. *Chem. Rev.* **2011**, *111* (11), 7157–7259.
- (243) Goldmann, S.; Schramm, M.; Thomas, G.; Gross, R. *Circulation-active tetrahydrothienopyridines*. US Patent 4642310, **1987**.

## 7 Příloha

### Seznam sloučenin

Tab. 18 Experimentální část – přehled sloučenin

 <b>1</b>	 <b>2</b>	 <b>3</b>	 <b>4</b>
 <b>5</b>	 <b>6</b>	 <b>7</b>	 <b>8</b>
 <b>9</b>	 <b>10</b>	 <b>11</b>	 <b>12</b>
 <b>13</b>	 <b>14</b>	 <b>15</b>	 <b>16a</b>
 <b>16b</b>	 <b>17</b>	 <b>18</b>	 <b>19</b>
 <b>20a</b>	 <b>20b</b>	 <b>20c</b>	 <b>21</b>
 <b>22</b>	 <b>23</b>	 <b>24a</b>	 <b>25a</b>
		 <b>24b</b>	

 <p><b>25b</b></p>	 <p><b>26</b></p>	 <p><b>27a</b></p>	 <p><b>27b</b></p>
 <p><b>27c</b></p>	 <p><b>27d</b></p>	 <p><b>27e</b></p>	 <p><b>27f</b></p>
 <p><b>27g</b></p>	 <p><b>27h</b></p>	 <p><b>27i</b></p>	 <p><b>27j</b></p>
 <p><b>27k</b></p>	 <p><b>27l</b></p>	 <p><b>28a</b></p>	 <p><b>28b</b></p>
 <p><b>28c</b></p>	 <p><b>28d</b></p>	 <p><b>28e</b></p>	 <p><b>28f</b></p>
 <p><b>28g</b></p>	 <p><b>28h</b></p>	 <p><b>28i</b></p>	 <p><b>28j</b></p>
 <p><b>28k</b></p>	 <p><b>28l</b></p>	 <p><b>29a</b></p>	 <p><b>29b</b></p>
 <p><b>30a</b></p>	 <p><b>30b</b></p>	 <p><b>31a</b></p>	 <p><b>31b</b></p>



