

UNIVERZITA PARDUBICE
FAKULTA CHEMICKO–TECHNOLOGICKÁ
ÚSTAV ORGANICKÉ CHEMIE A TECHNOLOGIE



**Využití polarizovaných ethylenů pro syntézu
vybraných dusíkatých heterocyklů**

DISERTAČNÍ PRÁCE

Autor práce: Ing. Břetislav Brož
Vedoucí práce: Doc. Ing. Petr Šimůnek, Ph.D.

2016

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



**Utilization of polarized ethylenes in the sythesis
of selected nitrogen-containing heterocycles**

DISSERTATION

Author: Ing. Břetislav Brož
Supervisor: Doc. Ing. Petr Šimůnek, Ph.D.

2016

PROHLÁŠENÍ

Tuto práci jsem vypracoval samostatně, přičemž veškeré literární zdroje a informace, které jsem v práci využil, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byl jsem seznámen s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., 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. 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 Univerzity Pardubice.

V Pardubicích, dne 19. prosince 2016

Břetislav Brož

MOTTO

„Věda není nic než soubor pokusů, které se povedly.“

Paul Valéry (1871–1945)

PODĚKOVÁNÍ

Na tomto místě bych rád poděkoval mému školiteli, doc. Ing. Petru Šimůnkovi, Ph.D., že jsem pod jeho vedením mohl úspěšně absolvovat doktorské studium. Zvláště si cením jeho odborných rad, důležitých připomínek, nesmírné trpělivosti, pečlivosti a času, který věnoval nejen konzultacím a revizím disertační práce, ale i měření NMR experimentů a pomoci s publikací dosažených výsledků. Vážím si jeho milého a přátelského osobního přístupu, ochoty a entuziasmu.

Dále chci poděkovat všem kolegům, kterým vděčím za rychlé a vstřícné provedení různých analýz, často na hranici možností dané metody, a to zejména Zdeňce Růžičkové a Valeriovi Bertolassimu za RTG, Jiřímu Tydlitátovi a Jiřímu Váňovi za DFT kalkulace, Sylvě Hladíkové za elementární analýzu, Milanu Klikarovi za DSC měření a Radku Jordovi za testování biologických aktivit. Vladimíru Macháčkovi potom děkuji za konzultace dynamických NMR spekter, Robertu Jiráskovi za rady ohledně používání přístroje MALDI/ORBITRAP a Oldovi Pytelovi za pomoc a tipy pro práci s programem OPChem.

Velké poděkování patří současným i bývalým lidem v naší laboratoři, se kterými byla radost spolupracovat – zvláště Radimovi Horákovi, Elišce Kratochvílové, Káje Jastřembské a Pavlíně Hrstkové – a také Markétě Svobodové a Hance Doušové, se kterými jsem sdílel společnou kancelář. Neméně velké poděkování bych rád věnoval i vedoucímu Ústavu organické chemie a technologie, Miloši Sedláčkovi, tak jako všem ostatním kolegům a přátelům, zejména členům BURES group v čele s Filipem Burešem a skupině ÚNOS v čele s Pavlem Drabinou. Výpravy do menzy i odpolední káva by byly o poznání nudnější, kdyby se jich pravidelně neúčastnili Dan Cvejn, Eva Horáková, Gabča Nováková, Honza Podlesný, Šárka Švecová a Patrik Pařík, jemuž vděčím i za účast na báječných populárně-vzdělávacích akcích.

V neposlední řadě pak děkuji mým rodičům a prarodičům za veškerou podporu v celém průběhu vysokoškolského studia, a zvláštní dík pak patří mé ženě Hance, bez jejíž opory, lásky a trpělivosti by tato práce pravděpodobně ani nemohla vzniknout.

ABSTRAKT V ČESKÉM JAZYCE

Tato disertační práce obsahuje řešeršší část zaměřenou na biologicky aktivní molekuly s ověřenou účinností, které ve své struktuře mají „*push-pull*“ polarizovaný ethylenový motiv. Experimentální část zahrnuje dvě samostatné kapitoly, řešící využití takovýchto ethylenů pro syntézu vybraných dusíkatých heterocyklů.

V části A byly připraveny persubstituované methyl-1*H*-pyrazol-3-karboxyláty pomocí reakce enamino-esterů s diazoniovými solemi, v části B potom tricyklické deriváty odvozené od 1,4-dihydrochinolinů pomocí intramolekulární Buchwald-Hartwigovy cross-coupling reakce.

Struktura a vlastnosti připravených derivátů byly ověřovány pomocí jedno- a dvoudimenzionálních NMR, HRMS-MALDI, elementární analýzou, RTG difrakcí i diferenční skenovací kalorimetrií.

KLÍČOVÁ SLOVA

Push-pull efekt, polarizované ethyleny, biologicky aktivní sloučeniny, enamino-estery / ketony / nitrily, diazoniové soli, Buchwald-Hartwigova reakce, intramolekulární cyklizace.

ABSTRACT IN ENGLISH

This dissertation thesis contains a theoretical part describing biologically active compounds with confirmed activity and a „*push-pull*“ polarised ethylene motif in their structure. The experimental part comprises two separate chapters dealing with the application of polarised ethylenes in syntheses of selected nitrogen-containing heterocycles.

The persubstituted methyl 1*H*-pyrazol-3-carboxylates have been prepared *via* reaction of enamino-esters with diazonium salts in part A. The tricyclic compounds derived from 1,4-dihydroquinolines have been prepared *via* intramolecular Buchwald-Hartwig cross-coupling reaction in part B.

The structure and properties of prepared compounds were investigated with one- and two-dimensional NMR, HRMS-MALDI, elemental analysis, RTG diffraction and differential scanning calorimetry.

KEYWORDS

Push-pull effect, polarised ethylenes, biologically active compounds, enamino-esters / ketones / nitriles, diazonium salts, Buchwald-Hartwig reaction, intramolecular cyclization.

OBSAH

1	ÚVOD	11
1.1	<i>Cíle disertační práce</i>	<i>12</i>
2	TEORETICKÁ ČÁST	13
2.1	<i>Přírodní látky: Exocyklická dvojná vazba.....</i>	<i>13</i>
2.1.1	Gentiokruciny	13
2.1.2	Fuligocandin A, B.....	14
2.1.3	Pukeleimid A–G	15
2.1.4	Cladosin A–D, F, G	16
2.1.5	Phomopsin B.....	16
2.1.6	Gelseiridon.....	18
2.1.7	Silvaglenamin	18
2.1.8	Cyklické homopentapeptidy	19
2.2	<i>Přírodní látky: Endocyklická dvojná vazba</i>	<i>20</i>
2.2.1	Indolové alkaloidy	20
2.2.2	Sekundární metabolity bakterií rodu <i>Streptomyces</i>	25
2.2.3	Amfilaktam A–D	28
2.2.4	Scaevodimerin A–D.....	28
2.2.5	Gardenamid A.....	29
2.2.6	Prasiolin	30
2.3	<i>Syntetické bioaktivní látky: Exocyklická dvojná vazba</i>	<i>30</i>
2.3.1	Deriváty acetofenonu	31
2.3.2	Deriváty nafto[<i>b</i>]1,4-oxazinu.....	31
2.3.3	Deriváty thieno[2,3- <i>b</i>]thiofenu	31
2.3.4	Deriváty 2,6-diaminopyridinu.....	32
2.3.5	Fotocitlivé enaminoestery	32
2.3.6	Enamino-sulfony.....	33
2.3.7	Derivát ethyl-indol-2-karboxylátu	34
2.3.8	Deriváty 4-aminoantipyrinu.....	34
2.3.9	Deriváty sulfonylakrylonitrilu	35
2.3.10	Zinečnaté komplexy enamionů	36
2.3.11	Deriváty 1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2,4-dionu	36
2.3.12	Deriváty pyran-2,4-dionu.....	37
2.3.13	Deriváty 1,2λ ⁵ -benzoxafosfinin-2,4-dionu.....	37
2.3.14	Deriváty chroman-4-onu	38
2.3.15	Deriváty benzothiazolu	38
2.3.16	Deriváty 4,5-dihydro-1 <i>H</i> -pyrazolu	39
2.3.17	Deriváty enamino-oxindolu	39
2.3.18	Deriváty β-oxoesterů	41
2.3.19	Semisyntetické deriváty Bulgarialaktonu B.....	41
2.4	<i>Syntetické bioaktivní látky: Endocyklická dvojná vazba</i>	<i>42</i>
2.4.1	Deriváty obsahující cyklohex-2-enový motiv.....	43
2.4.2	Deriváty biarylcyklohexenkarboxylové kyseliny	44
2.4.3	Deriváty 2,5-dihydro-1 <i>H</i> -1,5-benzodiazepinu	45
2.4.4	Deriváty 4,7,8,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -azocinu.....	45
2.4.5	Deriváty 2,3,6,7-tetrahydro-1 <i>H</i> -indolizinu	46
2.4.6	Deriváty 1,4-dihydrochinolinů.....	46
2.4.7	Deriváty obsahující oxa-aza[3.3.3]propellanový skelet.....	48
2.4.8	Deriváty hydroxykumarinu.....	48
2.4.9	Deriváty chromenu	50

2.4.10	Deriváty 4-oxo-1,4-dihydrochinolinu (chinolony).....	50
2.4.11	Deriváty 5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolinu.....	52
2.4.12	Deriváty 1,4-dihydropyridinů	54
2.4.13	Deriváty odvozené od 4-amino-3-merkapt-1,2,4-triazolu.....	55
3	EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	56
3.1	<i>Obecná část</i>	<i>56</i>
	ČÁST A: METHYL-1H-PYRAZOL-3-KARBOXYLÁTY	58
3.2	<i>Syntéza diazonium-tetrafluorborátů II.....</i>	<i>58</i>
3.2.1	4-Methylbenzodiazonium-tetrafluorborát (IIa)	58
3.2.2	4-Methoxybenzodiazonium-tetrafluorborát (IIb).....	58
3.2.3	4-Fluorbenzodiazonium-tetrafluorborát (IIc).....	58
3.2.4	4-Nitrobenzodiazonium-tetrafluorborát (IId)	59
3.3	<i>Syntéza enaminoesterů IV.....</i>	<i>59</i>
3.3.1	Methyl-(2Z)-3-(methylamino)pent-2-enoát (IVa)	60
3.3.2	Methyl-(2Z)-3-(morfolin-4-yl)pent-2-enoát (IVb).....	60
3.3.3	Dimethyl-(2Z)-3-(methylamino)pent-2-endoát (IVc).....	60
3.3.4	Methyl-(2Z)-3-aminopent-2-enoát (IVd).....	60
3.4	<i>Syntéza 1H-pyrazol-3-karboxylátů V</i>	<i>61</i>
3.4.1	Methyl-5-methyl-4-(methylamino)-1-(4-nitrofenyl)-1H-pyrazol-3-karboxylát (Va)	61
3.4.2	Methyl-5-methyl-4-(methylamino)-1-(4-methylfenyl)-1H-pyrazol-3-karboxylát (Vb).....	62
3.4.3	Methyl-5-methyl-4-(methylamino)-1-(4-fluorfenyl)-1H-pyrazol-3-karboxylát (Vc)	62
3.4.4	Methyl-5-methyl-1-(4-methylfenyl)-4-(morfolin-4-yl)-1H-pyrazol-3-karboxylát (Vd).....	63
3.4.5	Methyl-1-(4-methoxyfenyl)-5-methyl-4-(morfolin-4-yl)-1H-pyrazol-3-karboxylát (Ve)	63
3.4.6	Methyl-4-amino-5-methyl-1-(4-methylfenyl)-1H-pyrazol-3-karboxylát (Vf).....	64
3.4.7	Dimethyl-4-(methylamino)-1-(4-methylfenyl)-1H-pyrazol-3,5-dikarboxylát (Vg).....	64
3.5	<i>Vedlejší produkty</i>	<i>65</i>
3.5.1	Methyl-3-methyl-4-(methylamino)-1-(4-nitrofenyl)-1H-pyrazol-5-karboxylát (Va').....	65
3.5.2	(3Z)-1-Methyl-3-[2-(4-nitrofenyl)hydrazin-1-yliden]pyrrolidin-2-on (VI)	65
3.5.3	(3Z)-1-Methyl-3-[2-(4-nitrofenyl)hydrazin-1-yliden]-2,3-dihydro-1H-pyrrol-2-on (VII)	65
	ČÁST B: KONDENZOVANÉ 1,4-DIHYDROCHINOLINY	66
3.6	<i>O-Methylace laktamů: syntéza derivátů IX.....</i>	<i>66</i>
3.6.1	5-Methoxy-3,4-dihydro-2H-pyrrol (IXa)	66
3.6.2	6-Methoxy-2,3,4,5-tetrahydropyridin (IXb)	66
3.6.3	7-Methoxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-azepin (IXc)	67
3.7	<i>Syntéza exocyklicých enaminů X s fragmentem (EWG)₂C=</i>	<i>67</i>
3.7.1	2,2-Dimethyl-5-(pyrrolidin-2-yliden)-1,3-dioxan-4,6-dion (Xa).....	68
3.7.2	2,2-Dimethyl-5-(piperidin-2-yliden)-1,3-dioxan-4,6-dion (Xb)	69
3.7.3	5-(Azepan-2-yliden)-2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dion (Xc).....	69
3.7.4	3-(Pyrrolidin-2-yliden)pentan-2,4-dion (Xd).....	69
3.7.5	3-(Piperidin-2-yliden)pentan-2,4-dion (Xe).....	69
3.7.6	3-(Azepan-2-yliden)pentan-2,4-dion (Xf)	70
3.7.7	Ethyl-2-kyan-2-[(2Z)-pyrrolidin-2-yliden]ethanoát (Xg)	70
3.7.8	Ethyl-2-kyan-2-[(2Z)-pyrrolidin-2-yliden]ethanoát (Xh)	70
3.7.9	Ethyl-2-[(2Z)-azepan-2-yliden]kyanethanoát (Xi).....	71
3.8	<i>Syntéza exocyklicých enaminů XI s fragmentem (EWG)CH=</i>	<i>71</i>
3.8.1	Methyl-(2Z)-pyrrolidin-2-ylidenethanoát (XIa)	72

3.8.2	Methyl-(2Z)-piperidin-2-ylidenethanoát (XIb).....	72
3.8.3	Methyl-(2Z)-azepan-2-ylidenethanoát (XIc)	73
3.8.4	(1Z)-1-(Pyrrolidin-2-yliden)propan-2-on (XId).....	73
3.8.5	(1Z)-1-(Piperidin-2-yliden)propan-2-on (XIe).....	73
3.8.6	(1Z)-1-(Azepan-2-yliden)propan-2-on (XIf)	74
3.8.7	Pyrrolidin-2-ylidenethannitril (XIg).....	74
3.8.8	Piperidin-2-ylidenethannitril (XIh)	74
3.8.9	Azepan-2-ylidenethannitril (XIi).....	75
3.8.10	2-(Nitromethyliden)azepan (XIf).....	75
3.9	<i>Syntéza klíčových derivátů pro cyklizaci XII</i>	76
3.9.1	Methyl-(2Z)-3-(2-bromfenyl)-2-(pyrrolidin-2-yliden)propanoát (XIIa)	77
3.9.2	Methyl-(2Z)-3-(2-bromfenyl)-2-(piperidin-2-yliden)propanoát (XIIb).....	77
3.9.3	Methyl-(2Z)-3-(2-chlorfenyl)-2-(piperidin-2-yliden)propanoát (XIIb').....	78
3.9.4	Methyl-(2Z)-2-(azepan-2-yliden)-3-(2-bromfenyl)propanoát (XIIc)	78
3.9.5	(3Z)-4-(2-Bromfenyl)-3-(pyrrolidin-2-yliden)butan-2-on (XIId).....	79
3.9.6	(3Z)-4-(2-Chlorfenyl)-3-(pyrrolidin-2-yliden)butan-2-on (XIId').....	79
3.9.7	(3Z)-4-(2-Bromfenyl)-3-(piperidin-2-yliden)butan-2-on (XIIe).....	80
3.9.8	(3Z)-3-(Azepan-2-yliden)-4-(2-bromfenyl)butan-2-on (XIIf).....	80
3.9.9	(3Z)-3-(Azepan-2-yliden)-4-(2-chlorfenyl)butan-2-on (XIIf').....	81
3.9.10	3-(2-Bromfenyl)-2-(pyrrolidin-2-yliden)propannitril (XIIg).....	81
3.9.11	3-(2-Chlorfenyl)-2-(pyrrolidin-2-yliden)propannitril (XIIg')	82
3.9.12	3-(2-Bromfenyl)-2-(piperidin-2-yliden)propannitril (XIIh)	82
3.9.13	2-(Azepan-2-yliden)-3-(2-bromfenyl)propannitril (XIIi)	83
3.10	<i>Syntéza kondenzovaných 1,4-dihydrochinolinů XIII</i>	84
3.10.1	Methyl-1,2,3,5-tetrahydropyrrolo[1,2-a]chinolin-4-karboxylát (XIIIa)	85
3.10.2	Methyl-1,2,3,4,6-pentahydropyrido[1,2-a]chinolin-5-karboxylát (XIIIb)	85
3.10.3	Methyl-5,7,8,9,10,11-hexahydroazepino[1,2-a]chinolin-6-karboxylát (XIIIc).....	86
3.10.4	4-Acetyl-1,2,3,5-tetrahydropyrrolo[1,2-a]chinolin (XIIId).....	86
3.10.5	5-Acetyl-1,2,3,4,6-pentahydropyrido[1,2-a]chinolin (XIIIe).....	87
3.10.6	6-Acetyl-5,7,8,9,10,11-hexahydroazepino[1,2-a]chinolin (XIIIf)	87
3.10.7	1,2,3,5-Tetrahydropyrrolo[1,2-a]chinolin-4-karbonitril (XIIIg)	87
3.10.8	1,2,3,4,6-Pentahydropyrido[1,2-a]chinolin-5-karbonitril (XIIIh).....	88
3.10.9	5,7,8,9,10,11-Hexahydroazepino[1,2-a]chinolin-6-karbonitril (XIIIi)	88
3.11	<i>Syntéza chinolinium chloristanů XIV</i>	89
3.11.1	4-(Methoxykarbonyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]chinolinium chloristan (XIVa)	89
3.11.2	6-(Methoxykarbonyl)-8,9,10,11-tetrahydro-7H-azepino[1,2-a]chinolinium chloristan (XIVc)...	90
3.11.3	6-Acetyl-8,9,10,11-tetrahydro-7H-azepino[1,2-a]chinolinium chloristan (XIVf).....	90
3.11.4	4-Kyan-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]chinolinium chloristan (XIVg)	91
3.11.5	6-Kyan-8,9,10,11-tetrahydro-7H-azepino[1,2-a]chinolinium chloristan (XIVi).....	91
3.12	<i>Vedlejší produkty a meziprodukty</i>	92
3.12.1	Kyan(pyrrolidin-2-yliden)ethanová kyselina (XV).....	92
3.12.2	N-[(2-Bromfenyl)methyl]-2-(nitromethyliden)azepan (XVI).....	92
3.12.3	4-(2-Brombenzyl)-1,5-bis(2-bromfenyl)-2-(piperidin-2-yliden)pentan-3-on (XVII).....	93
3.12.4	2-(Azepan-2-yliden)-4-(2-chlorbenzyl)-1,5-bis(2-chlorfenyl)-pentan-3-on (XVIII)	93
4	VÝSLEDKY A DISKUSE	95
	ČÁST A: SYNTÉZA METHYL-1H-PYRAZOL-3-KARBOXYLÁTŮ	95
4.1	<i>Příprava diazoniových solí II</i>	95
4.2	<i>Příprava enamino-esterů IV</i>	96

4.3	<i>Reakce diazoniových solí II s enaminoestery IV</i>	96
4.3.1	Vliv rozpouštědla	96
4.3.2	Vliv báze	97
4.3.3	Reakční mechanismus	100
4.3.4	HRMS analýza derivátu Va	101
4.3.5	Rentgenostrukturní analýzy	103
4.3.6	Biologické testy	104
ČÁST B: SYNTÉZA KONDENZOVANÝCH 1,4-DIHYDROCHINOLINŮ		105
4.4	<i>O-methylace laktamů VIII</i>	105
4.4.1	Volba reakčních podmínek	105
4.4.2	Provedení O-alkylace	106
4.5	<i>Syntéza derivátů X nesoucích (EWG)₂C= motiv</i>	106
4.5.1	Reakce s Meldrumovou kyselinou	106
4.5.2	Reakce s acetylacetonem	107
4.5.3	Reakce s ethyl-kyanacetátem	107
4.6	<i>Syntéza derivátů XI nesoucích (EWG)CH= motiv</i>	108
4.6.1	Provedení a výsledky	108
4.6.2	Vedlejší produkt neutralizace	109
4.6.3	DSC měření derivátů XIg-i	109
4.7	<i>Syntéza klíčových meziproduktů XII</i>	110
4.7.1	Provedení a výsledky	110
4.7.2	Nežádoucí N-alkylace	110
4.7.3	Vedlejší produkty syntézy derivátů XIIe a XII^f	112
4.7.4	Deriváty zachycené jako směsi E/Z izomerů	115
4.7.5	Biologické testy	119
4.8	<i>Intramolekulární cyklizace derivátů XII</i>	120
4.8.1	Volba zdroje palladia a fosfinu	120
4.8.2	Volba báze a rozpouštědla	120
4.8.3	Optimalizační studie	120
4.8.4	Cyklizace bromderivátů obsahujících šesti- a sedmičlenný kruh	122
4.8.5	Cyklizace bromderivátů obsahujících pětičlenný kruh	122
4.8.6	Cyklizace chlorderivátů XIIb , d , f , g	124
4.8.7	Mechanismus cyklizace derivátů série XII	126
4.9	<i>Oxidace derivátů XIII</i>	129
4.9.1	Provedení a výsledky	129
4.9.2	2D NMR derivátu XIVa	130
4.9.3	DSC měření	130
4.9.4	Rentgenostrukturní analýzy	131
5	ZÁVĚR	132
6	LITERATURA	135
7	PŘÍLOHY	I

SEZNAM ZKRATEK

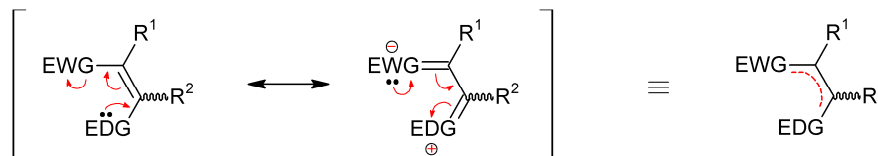
9-AA	9-aminoakridin
17-AAG	Tanespimycin; 17- <i>N</i> -allylamino-17-demethoxygeldanamycin
17-DMAG	Alvespimycin; 17- <i>N</i> -[2-(dimethylamino)ethyl]amino-17-demethoxygeldanamycin
Abl	Abelsonova tyrosinová kináza
Ac	acetyl
acac	acetylacetonátový anion
AChE	acetylcholinesteráza
Alloc	allyloxykarbonyl
Am	amyl, <i>n</i> -pentyl
ANRORC	mechanismus „adice nukleofilu → otevření kruhu → uzavření kruhu“ (<i>addition of the nucleophile → ring opening → ring closure</i>)
Ar	aryl
APT	test připojených protonů (<i>attached proton test</i>)
ATB	antibiotika
ATP	adenosintrifosfát
B3LYP	hybridní funkcionál <i>Becke, 3-parameter, Lee-Yang-Parr</i>
BChE	butyrylcholinesteráza
Bn	benzyl
BINAP	2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftalen
Boc	<i>tert</i> -butyloxykarbonyl
BPO	benzoylperoxid
BrettPhos	2-(dicyklohexylfosfino)-3,6-dimethoxy-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-bifenyl
BrettPhos-Pd-G3	prekatalyzátor BrettPhos III. generace
Bu	butyl
<i>cal.</i>	interní kalibrace hmotnostní osy s tolerancí 2 ppm (pro MALDI-MS spektra)
Cbz	benzyloxykarbonyl
CCB	blokátory vápníkového kanálu (<i>calcium channel blocker</i>)
CDC	cyklin-dependentní kináza
CDS	systém chemického doručení (<i>chemical delivery system</i>)
CLK	isomorf CDC2-like kinázy
COSY	korelační spektroskopie
CNS	centrální nervová soustava
CTC ₅₀	koncentrace způsobující 50% inhibici buněčné proliferace
DABCO	1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan
dba	(1 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)-1,5-difenylopenta-1,4-dien-3-on (dibenzylidenaceton)
DBU	1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en
DCC	<i>N,N'</i> -dicyklohexylkarbodiimid
DCTB	<i>trans</i> -2-[3-(4- <i>tert</i> -butylfenyl)-2-methylprop-2-enyliden]malonnitril
DCM	dichlormethan
DDQ	2,3-dichlor-5,6-dikyan-1,4-benzochinon
DESA	<i>N,N</i> -diethylsalicylamid
DFT	teorie funkcionálu hustoty (<i>density functional theory</i>)
DHB	2,5-dihydroxybenzoová kyselina
DIEA	<i>N,N</i> -diisopropylethylamin
DMAD	dimethyl-acetylendikarboxylát

DMA-DMA	<i>N,N</i> -dimethylacetamid dimethyl acetal
DMAP	4-dimethylaminopyridin
DMEDA	<i>N,N'</i> -dimethylethylendiamin
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamid
DMF-DMA	<i>N,N</i> -dimethylformamid dimethyl acetal
DMS	dimethyl-sufát
DMSO	dimethyl-sulfoxid
DNA	deoxyribonukleová kyselina
DPPP	1,3-bis(difenylfosfino)propan
DSC	diferenční skenovací kalorimetrie
Dyrk1A	tyrosinem regulovaná kináza 1A s dvojí substrátovou specifikou (<i>dual specificity tyrosine-phosphorylation-regulated kinase 1A</i>)
ED ₅₀	dávka způsobující 50% maximálního účinku zkoumaného biologického efektu
EDC	<i>N</i> -[3-(dimethylamino)propyl]- <i>N'</i> -ethylkarbodiimid
EDG	elektron-donorní skupina (<i>electron-donating group</i>)
ee	enantiomerní přebytek (<i>enantiomeric excess</i>)
EWG	elektron-akceptorní skupina (<i>electron-withdrawing group</i>)
ext.	externí kalibrace hmotnostní osy s tolerancí 4 ppm (pro MALDI-MS spektra)
GC/MS	plynová chromatografie s hmotnostním detektorem
GI ₅₀	koncentrace pro 50 % maximální inhibice buněčné proliferace
HBeAg	„e“ antigen viru žloutenky typu B
HBsAg	povrchový antigen viru žloutenky typu B
HDL	lipoproteiny o vysoké hustotě (<i>high density lipoproteins</i>)
HIV	virus lidské imunitní nedostatečnosti (<i>human immunodeficiency virus</i>)
HOSu	<i>N</i> -hydroxysukcinimid
HRMS	hmotnostní spektrometrie s vysokým rozlišením
HMBC	heteronukleární NMR korelační spektroskopie přes více vazeb (<i>heteronuclear multiple bond correlation</i>)
Hsp	protein teplotního šoku (<i>heat-shock protein</i>)
HSQC	heteronukleární NMR korelační spektroskopie přes jednu vazbu (<i>heteronuclear single quantum correlation</i>)
IC ₅₀	koncentrace způsobující 50% inhibici zkoumané aktivity
iNOS	inducibilní syntáza oxidu dusnatého
KHMDS	bis(trimethylsilyl)azid draselný
LD ₅₀	dávka způsobující smrt 50% zkoumaných buněk
LD ₉₉	dávka způsobující smrt 99% zkoumaných buněk
LDL	lipoproteiny o nízké hustotě (<i>low density lipoproteins</i>)
<i>m</i>	<i>meta</i> (poloha 1,3-)
MALDI	desorpce / ionizace laserem za účasti matrice (<i>matrix-assisted laser desorption/ionization</i>)
Me	methyl
MIC	minimální inhibiční koncentrace
MRSA	methicilin-resistentní <i>Staphylococcus aureus</i>
MS	hmotnostní spektroskopie
MW	mikrovlnné záření

NBS	<i>N</i> -bromsukcinimid
NMO	4-methylmorfolin <i>N</i> -oxid
NMP	<i>N</i> -methylpyrrolidin-2-on
NMR	nukleární magnetická rezonance
NOE	nukleární Overhauserův efekt
NOESY	NMR NOE spektroskopie
Ns	2-nitrobenzensulfonyl
<i>o</i>	<i>ortho</i> (poloha 1,2-)
ORTEP	<i>Oak Ridge Thermal-Ellipsoid Plot Program</i>
<i>p</i>	<i>para</i> (poloha 1,4-)
PCM	model polarizovaného kontinua (<i>polarised continuum model</i>)
PEPPSI	příprava, stabilizace a iniciace prekatalyzátorů pomocí pyridinu (<i>pyridine-enhanced precatalyst preparation stabilization and initiation</i>)
Ph	fenyl
PMA	fosfomolybdenová kyselina
PMB	4-methoxybenzyl
PPA	polyfosforečná kyselina
Pr	propyl
Py	pyridin
Pyr	pyrazol
PyBOP	(benzotriazol-1-yl oxy)tripyrrolidinfosonium hexafluorofosfát
r. t.	pokojová teplota (<i>room temperature</i>)
RTG	rentgenové záření
RuPhos	2-dicyklohexylfosfino-2',6'-diisopropoxybifenyl
TAS-F	tris(dimethylamino)sulfonium-difluorotrimethylsilikát
TBACl	tributylammonium-chlorid
TBC	tuberkulóza
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
<i>t</i> BuXPhos	2-di- <i>tert</i> -butylfosfino-2',4',6'-triisopropylbifenyl
TEA	triethylamin
Teoc	2-(triethylsilyl)ethoxykarbonyl
Tf	triflyl, trifluormethansulfonyl
TFA	trifluoroctová kyselina
THF	tetrahydrofuran
TLC	tenkovrstvá chromatografie
TMS	tetramethylsilan
TNF	faktor nádorové nekrózy (<i>tumor necrosis factor</i>)
TRAIL	k TNF se vztahující, apoptózu-indukující ligand
Troc	2,2,2-trichlorethoxykarbonyl
Ts	tosyl, <i>p</i> -toluensulfonyl
UFF	univerzální silové pole (<i>universal force field</i>)
UV	ultrafialové záření
VLDL	lipoproteiny o velmi nízké hustotě (<i>very low density lipoproteins</i>)
XPhos	2-dicyklohexylfosfino-2',4',6'-triisopropylbifenyl
XPhos-Pd-G2	prekatalyzátor XPhos II. generace

1 ÚVOD

Molekuly obsahující elektron-donorní a elektron-akceptorní skupinu (EDG / EWG) na sousedních atomech dvojné vazby, nazývané také „*push-pull*“ polarizované ethyleny (Obr. 1), hrají důležitou roli v organické chemii již bezmála půl století.^[1]



Obr. 1 – Znázornění „*push-pull*“ polarizace ethylenů [vlevo], rezonanční hybrid [vpravo]

Řád dvojné vazby mezi EDG a EWG je snížen, a sloučeniny tohoto typu tak získávají několik unikátních vlastností, jako např. dobrou stabilizaci tranzitního stavu zwitteriontového charakteru, vysoký dipólový moment či silné intramolekulární *charge-transfer* absorpční pásy, často ve viditelné oblasti.^[2] Tyto molekuly jsou schopné reagovat se širokou škálou elektrofilů i nukleofilů a to je dělá zajímavými substráty pro různé organické transformace. Polarizovaná dvojná vazba se navíc jeví jako nositel určité míry biologické aktivity.

Využití polarizovaných enaminonů pro syntézu biologických látek se v posledních letech stalo dobře prostudovaným tématem – svědčí o tom např. několik přehledných článků^[3–5] či námětů disertačních prací^[6,7]. O využití některých enaminonů jako farmakoforů se zmiňuje článek z roku 2000.^[8] V literatuře však doposud chybí ucelený přehled biologicky aktivních sloučenin, které ve své struktuře obsahují polarizované enaminové uskupení.

Teoretická část práce se proto zaměřuje na syntetickou strategii a biologické vlastnosti sloučenin, které ve své struktuře toto uskupení obsahují; pro lepší přehlednost je polarizovaná dvojná vazba v molekulách vždy zvýrazněna. Jedná se o přírodní látky (kap. 2.1 a 2.2), nebo o syntetické či polosyntetické deriváty (kap. 2.3 a 2.4) s *exo-* resp. *endocyklickou* dvojnou vazbou, u nichž je jejich biologická aktivita známa; záměrem bylo vyhnout se označení „potenciální“. V případě rozsáhlejších studií je pro ukázkou zvolen jeden z neaktivnějších derivátů ze zkoumané série.

Experimentální práce se ve své první části zabývá reakcemi enamino-esterů s diazonium-tetrafluorboráty. Metodiku je možno rozvinout na základě předchozích poznatků o reaktivitě enamino-ketonů s diazoniovými solemi,^[9] viz Schéma 1 na následující straně. Cílové deriváty, methylestery 1*H*-pyrazol-3-karboxylových kyselin, doposud nebyly připraveny.

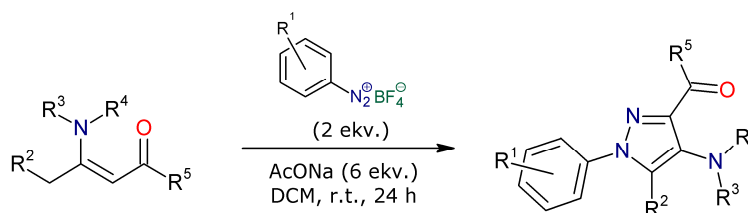


Schéma 1 – Reakce polarizovaného ethylenů s diazonium-tetrafluorborátem

$R^5 = \text{Ph, Et, cyklopropyl}$ [publikovaná práce]; $R^5 = \text{OMe}$ [nová metodika]

Ve své druhé části se experimentální práce zabývá možnostmi intramolekulární C-N cross-coupling reakce, Buchwald-Hartwigovou aminací.^[10] Motivem je reakce z roku 2000,^[11] která však selhává pro větší kondenzované kruhy (viz Schéma 2). Tato část reviduje reakční podmínky pro přípravu tricyklických derivátů obsahujících pětičlenné až sedmičlenné kondenzované kruhy a rozšiřuje portfolio připojených elektron-akceptorů na skupiny COOMe, COMe a CN.

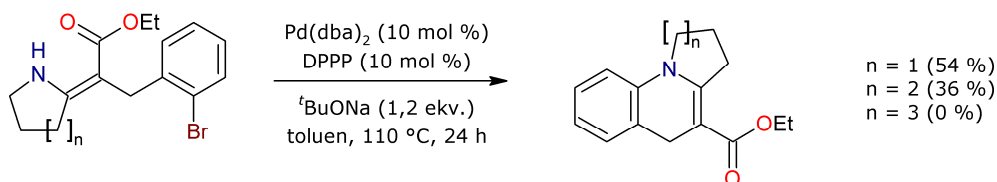


Schéma 2 – Publikovaná intramolekulární C-N cyklizace

1.1 Cíle disertační práce

Cílem disertační práce je syntéza dvou typů dusíkatých heterocyklů, jejichž společným základem jsou reakce polarizovaných ethylenů. Experimentální část je členěna do dvou celků:

- Část A: Příprava persubstituovaných methyl-1*H*-pyrazol-3-karboxylátů (pomocí reakce enamino-esterů s benzendiazonium-tetrafluorboráty).
- Část B: Příprava tricyklických derivátů založených na 1,4-dihydrochinolinu a obsahujících COOMe, COMe nebo CN elektron-akceptorní skupinu (pomocí intramolekulární Buchwald-Hartwigovy cross-coupling reakce).

Dílní cíle jsou u obou částí stejné:

- optimalizace reakčních podmínek
- identifikace případných vedlejších produktů a meziproduktů
- interpretace výsledků v návaznosti na známé reakční mechanismy
- otestování biologické aktivity vybraných derivátů

2 TEORETICKÁ ČÁST

2.1 Přírodní látky: Exocyklická dvojná vazba

V této kapitole je popsáno osm derivátů (nebo jejich skupin), které ve své struktuře obsahují exocyklickou polarizovanou dvojnou vazbu a které byly izolovány převážně z rostlinných materiálů či hub. Tyto sloučeniny vykazují různorodou aktivitu vůči virům žloutenky či chřipky, je známo i jejich cytostatické a antibakteriální působení (včetně TBC). Phomopsin B (kap. 2.1.5) patří mezi obávané mykotoxiny. Pouze u Gelseiridonu (kap. 2.1.6) a Silvaglenaminu (kap. 2.1.7) nebyly prozatím jejich biologické účinky plně prozkoumány.

Pro zavedení polarizované enaminové části do derivátů, u kterých je známa i jejich syntéza, byly využity kromě nukleofilní substituce (kap. 2.1.1) také Eschenmoserova sulfidová kontrakce (kap. 2.1.2), Wittigova reakce (kap. 2.1.3) či poměrně ojedinělá dehydratace v motivu 3-hydroxyasparagové kyseliny (kap. 2.1.5).

2.1.1 Gentiokruciny

V roce 1969 byl z hořce křížatého (*Gentiana cruciata*) izolován nový alkaloid, pojmenovaný Gentiokrucin (**4**),^[12] avšak jeho struktura byla určena chybně. Revize byla provedena v roce 1974,^[13] přičemž byl ten samý alkaloid izolován z trvalky *Enicostemma littorale* Blume z čeledi hořcovitých (*Gentianaceae*), hojně používané v indické lidové medicíně.^[14] Totální syntéza byla úspěšně provedena o rok později, viz Schéma 3.^[15]

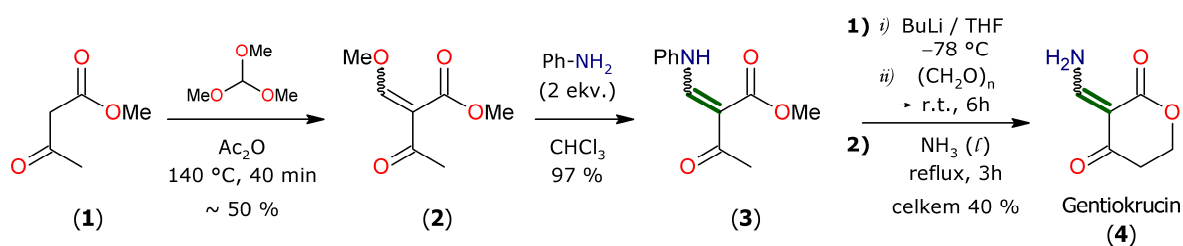
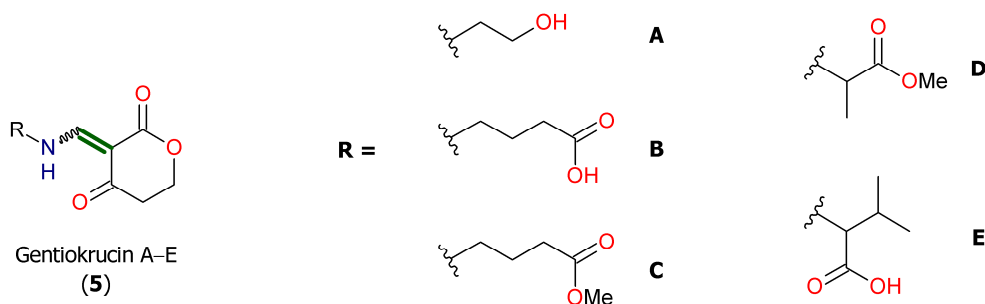


Schéma 3 – Totální syntéza Gentiokrucinu (**4**)

Výchozí methyl-acetoacetát (**1**) byl podle adaptované metody^[16] podroben reakci s trimethyl-orthoformiátem, meziproduct **2** byl následně převeden reakcí s anilinem na derivát **3**, který obsahoval enamino-keto-esterové uskupení. Gentiokrucin (**4**) byl pak izolován po dalších dvou krocích.

V současné době bylo z dalších hořcovitých rostlin, kroupenáčů *Swertia macrosperma* a *S. angustifolia*, izolováno kromě původního Gentiokrucinu také dalších pět alkaloidů s obdobnou strukturou, nazvaných Gentiokrucin A–E (**5A–E**), viz Obr. 2 na následující straně. Všechny sloučeniny se vyskytují jako směs *E/Z* izomerů v přibližném poměru 8:5.^[17]



Obr. 2 – Struktura Gentiokrucinu A–E (5A–E)

U těchto sloučenin byla sledována aktivita proti viru žloutenky typu B. Bylo zjištěno, že v porovnání s referenčním standardem Tenofovirem vykazuje Gentiokrucin A (5A) střední inhibiční aktivitu sekrece povrchového (HBsAg) i tzv. „e“ (HBeAg) antigenu.

2.1.2 Fuligocandin A, B

Oba Fuligocandiny A i B (8A,B) byly poprvé izolovány a strukturně určeny v roce 2004 v Japonsku, kdy byly získány ze slizovek bělostných (*Fuligo candida*)^[18], hub z čeledi vápenkovitých (*Physaraceae*). V roce 2009 pak byla provedena jejich totální syntéza^[19] (Schéma 4):

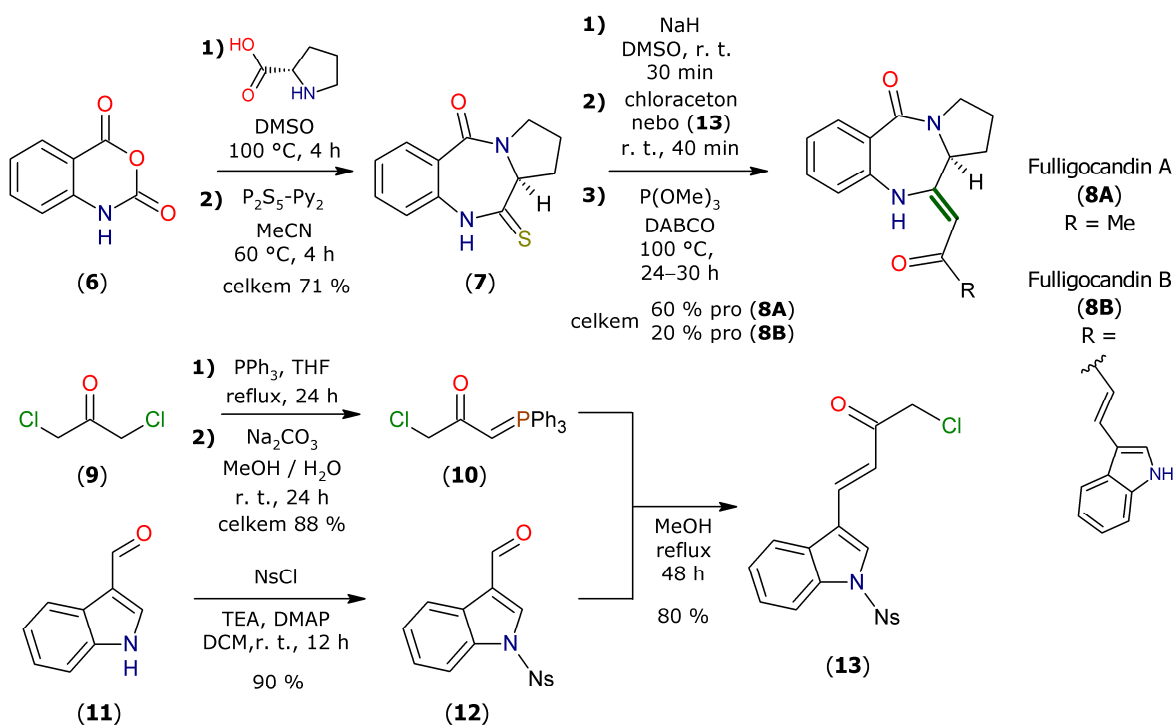


Schéma 4 – Totální syntéza Fulligocandinu A,B (8A,B)

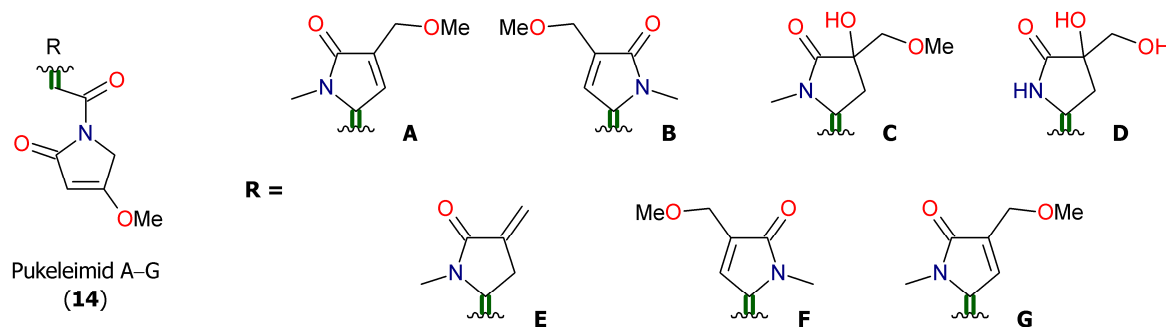
Klíčový meziprodukt 7 byl připraven ve dvou krocích z anhydridu isatoové kyseliny (6) a *L*-prolinu. Enamino-ketonový fragment byl poté do sloučeniny zaveden sledem „one-pot“ alkylace chloracetonelem nebo derivátem 13 a následnou Eschenmoserovou sulfidovou kontrakcí. Cílové Fuligocandiny A a B (8A,B) tak byly získány v dobrém výtěžku a v požadované (*Z*)-konfiguraci.

Derivát **13** lze syntetizovat pomocí Wittigovy reakce, přičemž příslušné meziproducty **10** a **12** byly jednoduše připraveny z 1,3-dichloracetonu (**9**) resp. indol-3-karbaldehydu (**11**).

Bylo zjištěno, že Fuligocandin A (**8A**) vykazuje střední cytotoxicitu vůči myším leukemickým buňkám P388 ($IC_{50} = 13,0 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$).^[18] U Fuligocandinu B (**8B**) bylo později objeveno, že unikátním mechanismem zvyšuje citlivost původně TRAIL-rezistentní leukemické buňky k TRAIL apoptóze.^[20]

2.1.3 Pukeleimid A–G

První zástupce této skupiny alkaloidů, Pukeleimid C (**14C**), byl izolován a strukturně určen v roce 1979.^[21] Byl objeven jako minoritní složka MeOH / CHCl_3 extraktu z druhu toxických mořských vláknitých sinic *Lyngbya majuscula*^[22] vyskytujících se na havajských mělčinách. Ještě téhož roku byly objeveny další deriváty, nazvané A, B a D–G,^[23] (Obr. 3):



Obr. 3 – Struktura Pukeleimidu A–G (14A–G)

Prvním syntetizovaným alkaloidem z této skupiny byl Pukeleimid A (**14A**), který byl úspěšně připraven v roce 1985.^[24] Pro ukázkou však byla zvolena syntéza tohoto alkaloidu v modernější variantě z roku 1993^[25], viz Schéma 5:

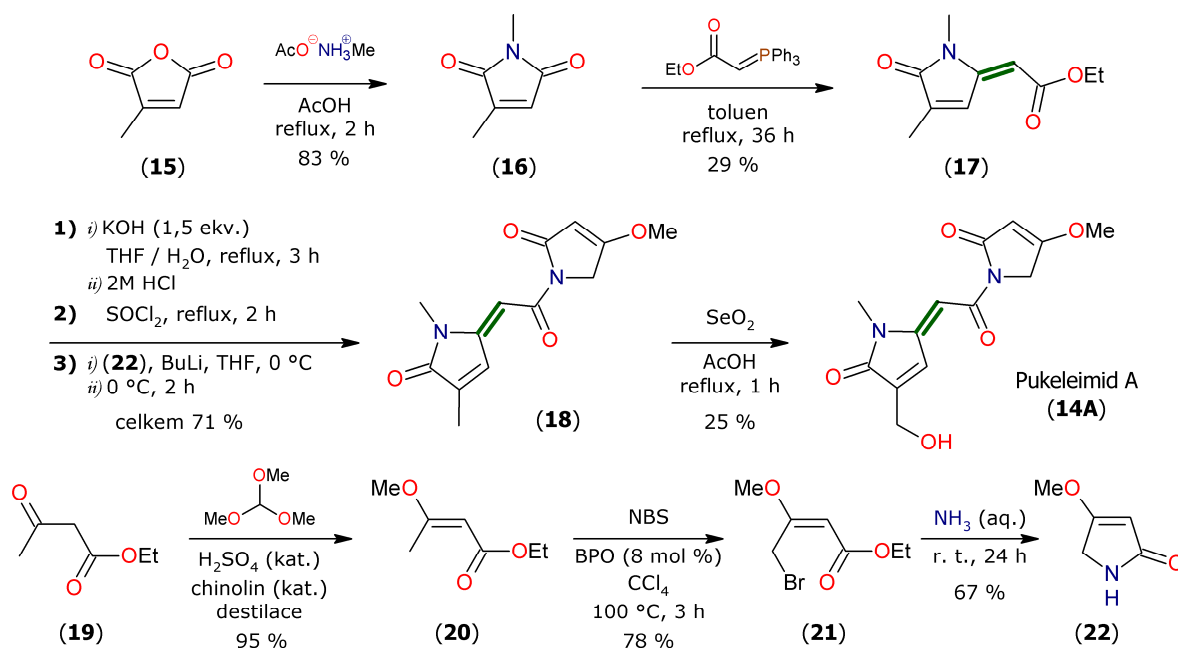


Schéma 5 – Totální syntéza Pukeleimidu A (**14A**)

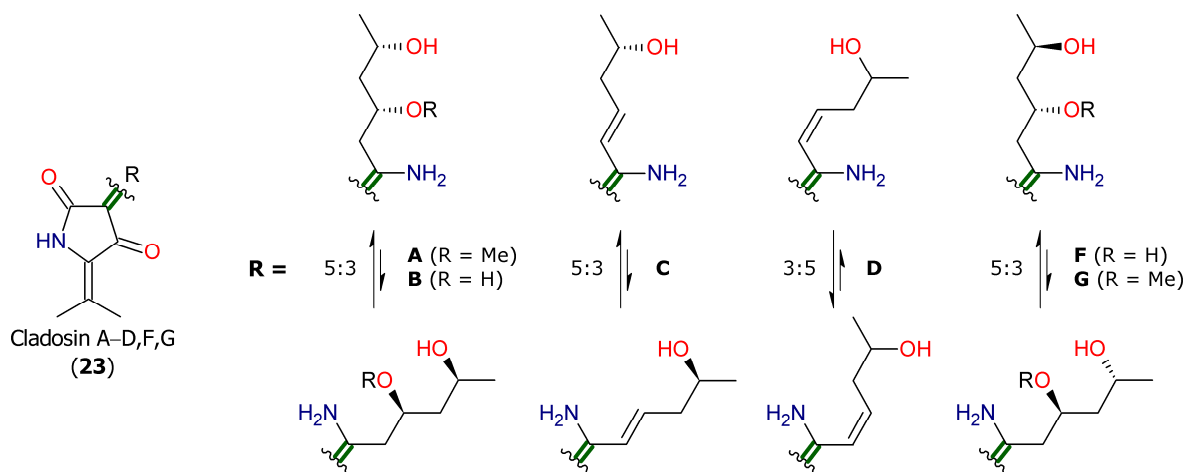
Meziprodukt **17**, ester s polarizovanou exocyklickou vazbou, byl v požadované konfiguraci *E* syntetizován Wittigovou reakcí z derivátu **16**.^[26] Nověji byly publikovány i alternativní přístupy vedoucí k této sloučenině.^[27] Následujícími kroky jsou pak reakce **17** s *in situ* připravenou lithnou solí **22**, a závěrečná oxidace vedoucí k Pukeleimidu A (**14A**).

Derivát 1,5-dihydro-2*H*-pyrrolu **22** byl v souladu s literaturou^[28] připraven cyklizací sloučeniny **21**, kterou lze získat radikálovou bromací^[29] substrátu **20**, snadno vznikajícího reakcí ethyl-acetoacetátu (**19**) s trimethyl-orthoformiátem.^[30]

Biologické vlastnosti 5-alkyliden-2,5-dihydropyrrol-2-onů jsou poměrně dobře známy, viz např. literatura^[31] a tamější reference. Pukeleimidy A–F (**14A–F**) vykazují baktericidní aktivitu proti *Mycobacterium smegmatis* a *Streptococcus pyrogenes*.^[32]

2.1.4 Cladosin A–D, F, G

Z hlubokomořské vřeckovýtrusné houby *Cladosporium sphaerospermum* 2005-01-E3, získané ze sedimentů Tichého oceánu, byly izolovány nové hybridní polyketidy **23** nazvané Cladosiny A–E.^[33] Později byly získány i další deriváty F–G.^[34] Kromě Cladosinu E tyto sloučeniny obsahují enamino-keto-amidické uskupení, viz Obr. 4. Všechny Cladosiny byly podrobeny různým biologickým testům; pouze u Cladosinu C (**23C**) byla nalezena aktivita vůči chřipkovému A H1N1 viru ($IC_{50} = 276 \mu M$, kontrolní Ribavirin $IC_{50} = 131 \mu M$).^[33]



Obr. 4 – Struktura Cladosinu A–D, F, G (**23A–D, F, G**)

2.1.5 Phomopsin B

Phomopsin B (**31**) patří mezi jeden z makrocyclických hexapeptidů izolovaných z houby *Phomopsis leptostromiformis* z řádu čárkotvarých (*Diaporthales*).^[35] Tato houba parazituje na lupině polní, přičemž je schopna svými toxiny infikovat celou rostlinu. Společně s Phomopsinem A byl Phomopsin B prokazatelně určen jako původce lupinózy – závažného mykotoxického onemocnění jater, které často končí úhynem zvířat spásajících napadené rostliny; podrobnosti uvádí literatura^[36] a odkazy v ní citované.

Schéma 6 zjednodušeně uvádí enantioselektivní totální syntézu Phomopsinu B, publikovanou v roce 2007.^[37] Výchozím substrátem je oxazol (24) připravený podle literatury^[38] z derivátu glycinu (23). Po zavedení potřebné chiralidy (meziprodukt 25) a několika dalších transformací (meziprodukt 26) byly do molekuly postupně zabudovávány strategické deriváty 36^[39], 34^[40] a jako poslední 38^[41]. Samotná tvorba enaminu proběhla dehydratací meziproduktu 30 až na závěr reakční sekvence; Phomopsin B (31) byl pak izolován po celkem 26 lineárních krocích.

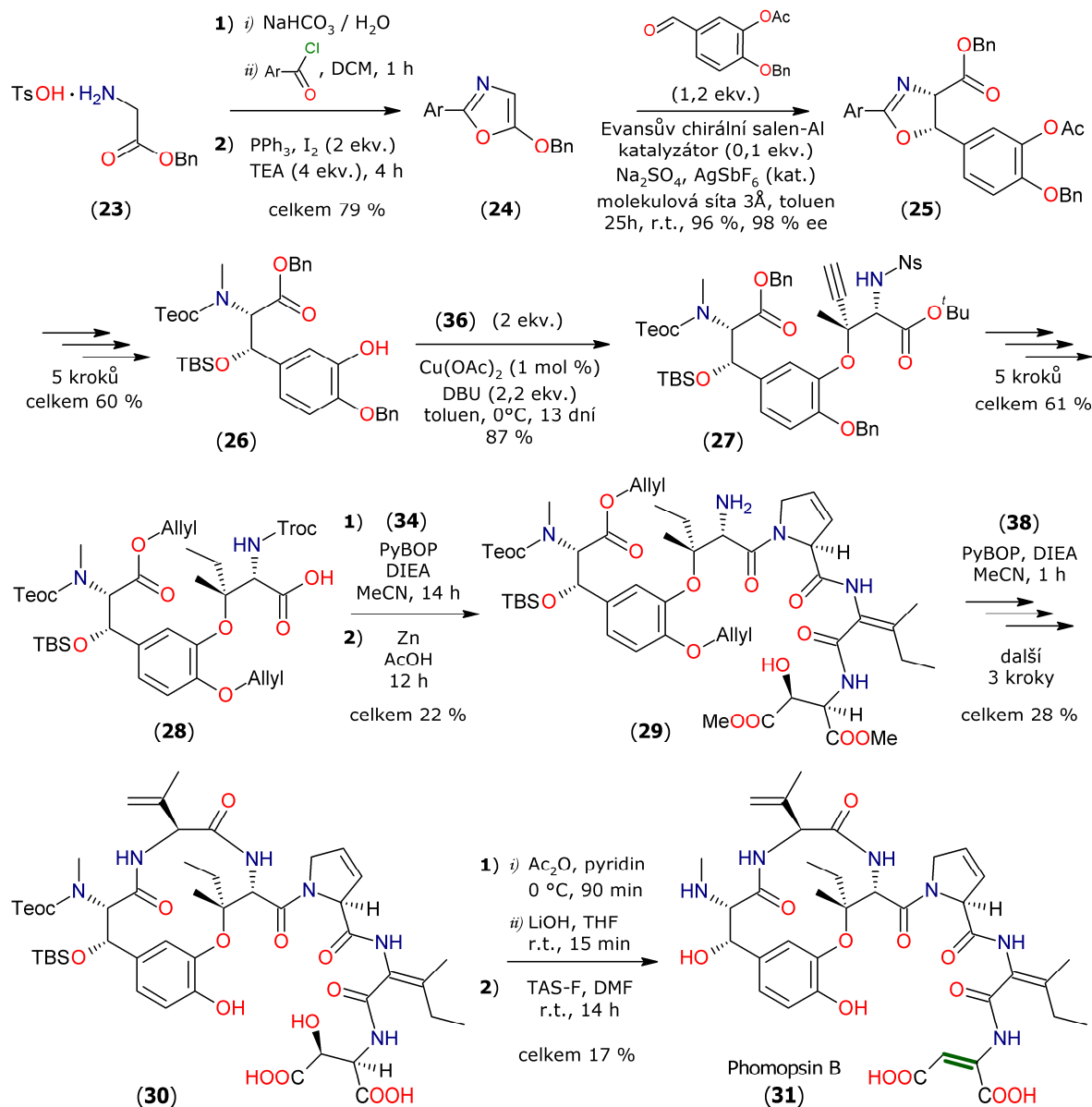


Schéma 6 – Totální syntéza Phomopsinu B (31)

Meziprodukt 34, který nese budoucí enamino-karboxylovou kyselinu, lze připravit v dobrém výtěžku z derivátu 32 přes sloučeninu 33,^[40] jak znázorňuje Schéma 7. Syntézu ostatních strategických molekul 36 a 38 přibližuje Schéma 8, podrobnosti viz příslušející literatura (cit.^[39] resp.^[41]). Obě schémata jsou znázorněna na následující straně.

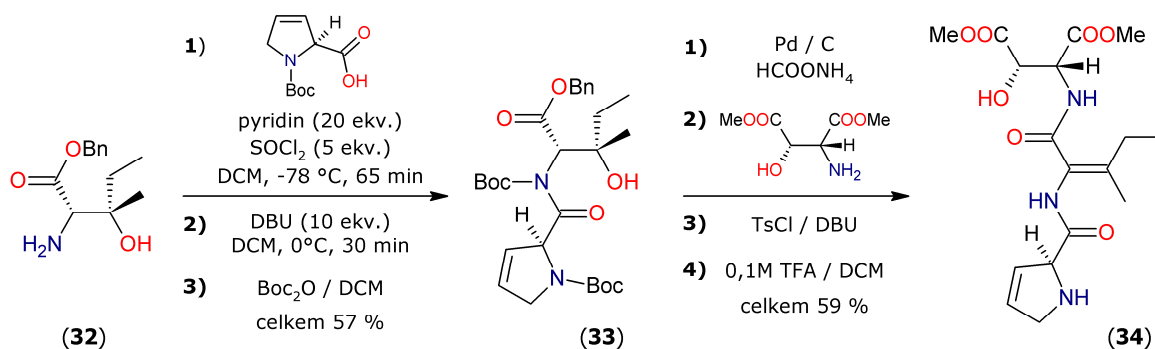


Schéma 7 – Syntéza meziproduktu 34

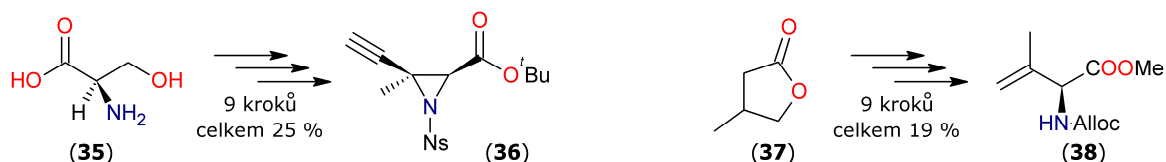
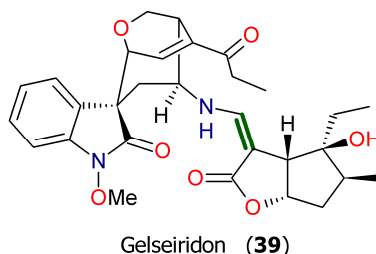


Schéma 8 – Nástin syntézy meziproduktů 36 a 38

2.1.6 Gelseiridon

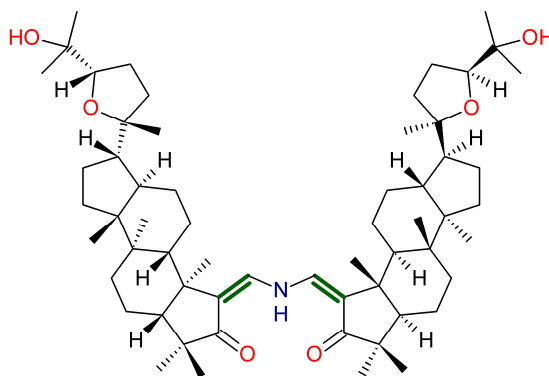
Z jedovatého jasmínovce *Gelsemium elegans*, hojně rostoucího v jihovýchodní Asii, byl v roce 2006 získán nový alkaloid, který obsahoval polarizovaný enamino-esterový motiv.^[42] Byl pojmenován Gelseiridon (39); jeho strukturu zachycuje Obr. 5. V tradiční medicíně byl *G. elegans* používán jako prostředek proti určitým druhům kožních vředů^[42], při migréně, neuralgii, i různých bolestech^[43]. U Gelseiridonu samotného však prozatím jeho biologické vlastnosti prostudovány nebyly.



Obr. 5 – Struktura Gelseiridonu (39)

2.1.7 Silvaglenamin

Silvaglenamin (40), nevšední dimerní triterpen obsahující dvě dammaranové jednotky spojené přes atom dusíku, byl izolován a strukturně charakterizován v roce 2008, viz Obr. 6 na následující straně. Tento alkaloid byl získán z MeOH extraktu kořene *Aglaia silvestris*, tropického stromu z čeledi zederachovitých (*Meliaceae*) rostoucího v Thajsku.^[44] Doposud nebyly publikovány jeho biologické vlastnosti, ani pokus o syntézu; jedna pozdější práce se domnívá, že tato látka mohla vzniknout jako artefakt při izolaci a čištění, ačkoliv autoři původní studie tvrdí, že během procesu nepoužili žádný amoniak.^[45]

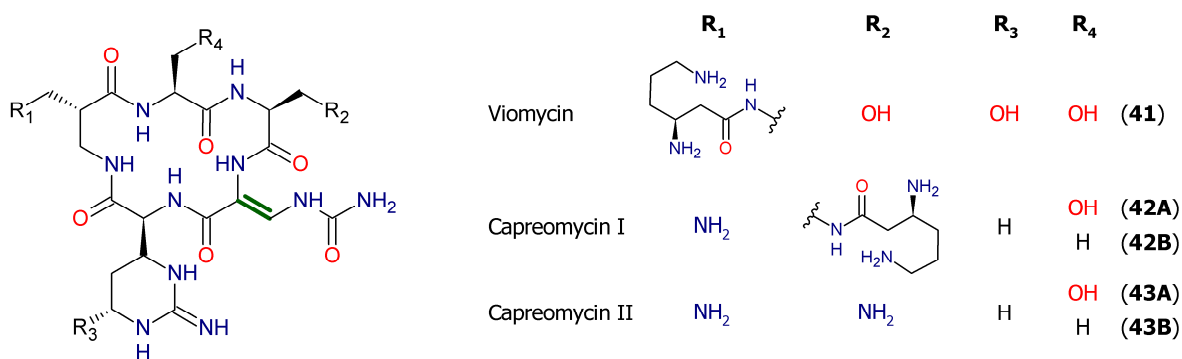


Silvaglenamin (40)

Obr. 6 – Struktura Silvaglenaminu (40)

2.1.8 Cyklické homopentapeptidy

V literatuře byly nalezeny pouze dva příklady antibiotik tohoto typu, obsahující exocyklickou enaminovou vazbu. Oba zástupci působí proti tuberkulóze a jejich strukturu znázorňuje Obr. 7. Prvním z nich je Viomycin (41), známý také jako Tuberaktinomycin B, izolovaný v roce 1951 ze *Streptomyces puniceus* a *S. Florida*;^[46] jeho struktura však byla detailně objasněna až o 21 let později.^[47,48] Strukturně příbuzný Capreomycin (42) byl izolován z *S. capreolus* a patentován roku 1954.^[49] Toto antibiotikum se vyskytuje ve čtyřech formách, a to majoritních IA a IB (42A,B) a minoritních IIB a IIB (43A,B).^[50]



Obr. 7 – Struktura cyklických homopentapeptidů

Ve snaze najít účinnou protilátku proti zvířecímu patogenu *Pasteurella haemolytica* bylo z Viomycinu a Capreomycinu v rozsáhlé studii z roku 1997 syntetizováno přes 700 derivátů. Nejúčinnější analoga pak byla navíc účinná i proti některým multirezistentním gram-negativním bakteriím.^[51]

2.2 Přírodní látky: Endocyklická dvojná vazba

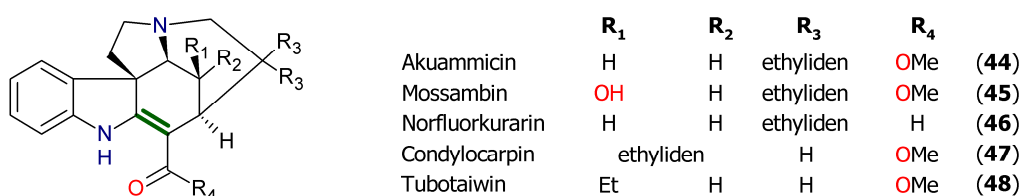
Sloučeniny obsahující endocyklickou polarizovanou dvojnou vazbu, které byly izolovány z biologických vzorků, jsou v této části zahrnuty především ve dvou podkapitolách. První z nich (kap. 2.2.1) pojednává o indolových alkaloidech, které zahrnují různorodé účinky, zejména hypotenzivní či cytotoxické. Neolamarckin A (kap. 2.2.1.4) pak dokáže blokovat syntázu oxidu dusnatého (iNOS). Druhou podkapitolu tvoří sekundární metabolity bakterií rodu *Streptomyces*, které jsou známé svými antibakteriálními účinky (kap. 2.2.2). Výčet doplňují další čtyři typy sloučenin, z nichž nejnovější je Praisiolin (kap. 2.2.6), který tvoří jednu ze složek chránících řasy před škodlivými účinky UV-záření.

Syntézy zmíněných sloučenin však často nejsou, vzhledem k jejich relativní složitosti, dosud v literatuře popsány. Pro příklad je uvedena jedna ukázka přípravy (–)-Akuammicinu a (+)-Vincadifforminu, alkaloidů příbuzných strychninu resp. aspidosperminu (viz str. 22).

2.2.1 Indolové alkaloidy

Terpenové indolové alkaloidy tvoří velmi různorodou skupinu přírodních sloučenin zahrnující přes 2000 členů.^[52] V literatuře bylo nalezeno několik zástupců, obsahujících polarizovanou dvojnou vazbu, a to zejména u alkaloidů z rodu kulčiba (*Strychnos*) a štítosemenka (*Aspidosperma*), u kterých se předpokládá, že mají společný základ v rodu *Corynanthe*.^[53] Mnohé z níže zmíněných alkaloidů byly nalezeny u rostlin rodu *Melodinus*.^[54]

2.2.1.1 Alkaloidy strukturně příbuzné strychninu



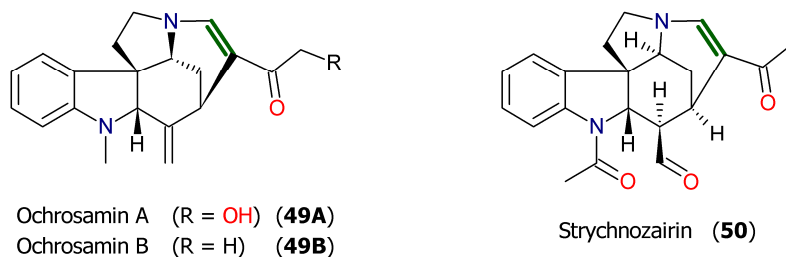
Obr. 8 – Struktura alkaloidů příbuzných strychninu (1. část)

Akuammicin (44) byl získán už v roce 1927 ze směsi alkaloidů obsažených v semenech „akuamma“ ze stromu *Picralima klaineana*, Pierre, rostoucího v oblasti dnešní Ghany.^[55] Semena byla využívána v africké lidové medicíně. Zajímavostí může být, že (–)-Akuammicin vykazuje mimořádně vysokou specifickou otáčivost $-737,7^\circ$.^[56] U tohoto alkaloidu byla studována jeho vysoká afinita ke κ -opioidním vazebným místům.^[57] Dnes je známo mnoho syntetických přístupů k tomuto alkaloidu (výčet např. v literatuře^[58]).

Mossambin (45), Norfluorkurarin (46) a Condylocarpin (47) byly poprvé izolovány roku 1962 z kůry a kořene západoafrického stromu *Diplorrhynchus condylocarpon subsp. mossambicensis* (Benth.).^[59]

Odvar z kůry výše zmíněného rituálního^[60] stromu byl používán proti bolestem hlavy a žaludku a také jako diuretikum a emetikum.^[59] Moderní přístupy totální syntézy těchto tří alkaloidů byly publikovány např. v literatuře^[61,62].

Tubotaiwin (**48**) byl poprvé izolován v roce 1963 z listů rostliny *Pleiocarpa tubicina* Stapf., rostoucí v Nigérii^[63,64]; následně pak i z dalších více jak čtyřiceti rostlin či některých buněčných kultur, jejichž výčet uvádí literatura^[65]. Syntéza Tubotaiwinu byla publikována společně s výše uvedenými alkaloidy.^[61]

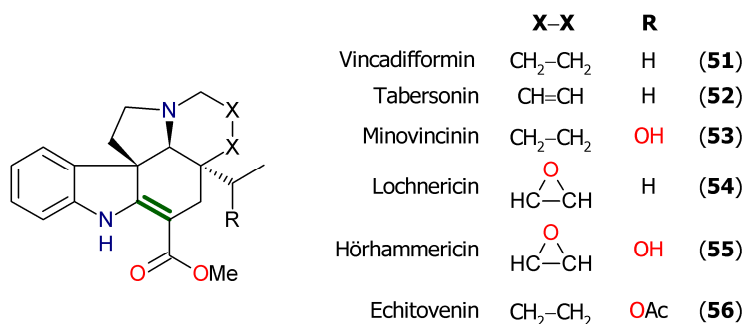


Obr. 9 – Struktura alkaloidů příbuzných strychninu (2. část)

Z tropického stromu *Ochrosia moorei*, patřícího do čeledi toješťovitých (*Apocynaceae*) a vyskytujícího se endemicky ve východní Austrálii, byly izolovány dva nové strychninové alkaloidy Ochrosamin A a B (**49A,B**). U těchto alkaloidů byly testovány možnosti regulace protizánětlivých genů, ale bez účinku.^[66]

Strychnozairin (**50**) byl získán jako minoritní alkaloid z kulčiby *Strychnos varabilis* de Wildeman, vyskytující se hojně, ale endemicky, v provincii Kinshasa v Zairu (dnešní Demokratické republice Kongo).^[67] Pro strychnozairin nebyl v literatuře nalezen záznam o syntéze či biologických studiích.

2.2.1.2 Alkaloidy strukturně příbuzné aspidosperminu



Obr. 10 – Struktura alkaloidů příbuzných aspidosperminu

Vincadifformin (**51**) byl poprvé popsán roku 1962, kdy byl izolován ze směsi alkaloidů získaných z listů brčálu *Vinca difformis*.^[68] V posledních letech byl vincadifformin podroben studiím antimalarických a cytotoxických účinků.^[69] Moderní způsob přípravy společně s výčtem dalších syntetických přístupů je uveden např. v literatuře^[70].

Tabersonin (**52**) byl poprvé izolován z trvalky *Amsonia tabernaemontana* (Walt.) roku 1954^[71], později i z dalších rostlin^[72,73]. Různé způsoby syntézy Tabersoninu (**52**) uvádí např. literatura^[70]. Tento alkaloid je výchozí látkou pro biosyntézu strukturně příbuzných alkaloidů Minovincininu (**53**)^[74], Lochnericinu (**54**)^[75], Hörhammericinu (**55**)^[76] a Echitoveninu (**56**)^[77], objevených mezi lety 1959–1968, které lze např. všechny společně nalézt v madagaskarském barvínkovci růžovém^[78] (*Cataranthus roseus* známý i jako *Lochnera rosea*). Tarbesonin (**52**) má hypotensivní účinky,^[79] Lochnericin (**54**) dokáže ovlivňovat sekundární strukturu hovězího sérového albuminu.^[80]

Pro syntetickou ukázkou byla zvolena práce z roku 2011,^[81] kdy díky organokaskádové katalýze bylo možno z jedné výchozí látky **57** připravit (–)-Akummicin (**44**) i (+)-Vincadifformin (**51**), alkaloidy zastupující obě výše diskutované podkapitoly (viz Schéma 9). Klíčovým krokem byla příprava meziproduktů **60** resp. **62**, využívající „one-pot“ sekvence zahrnující *endo*-selektivní Diels-Alderovu [4+2] cykloadici, β -eliminaci methylselenidu a konjugovanou adici (cyklizaci). Tento sled byl katalyzován jedním z enantiomerů imidazolidinonu **59**; oba meziprodukty **60** a **62** byly získány s 97% ee. Enamino-esterová část pak byla shodně u obou alkaloidů vytvořena v posledním kroku syntézy:

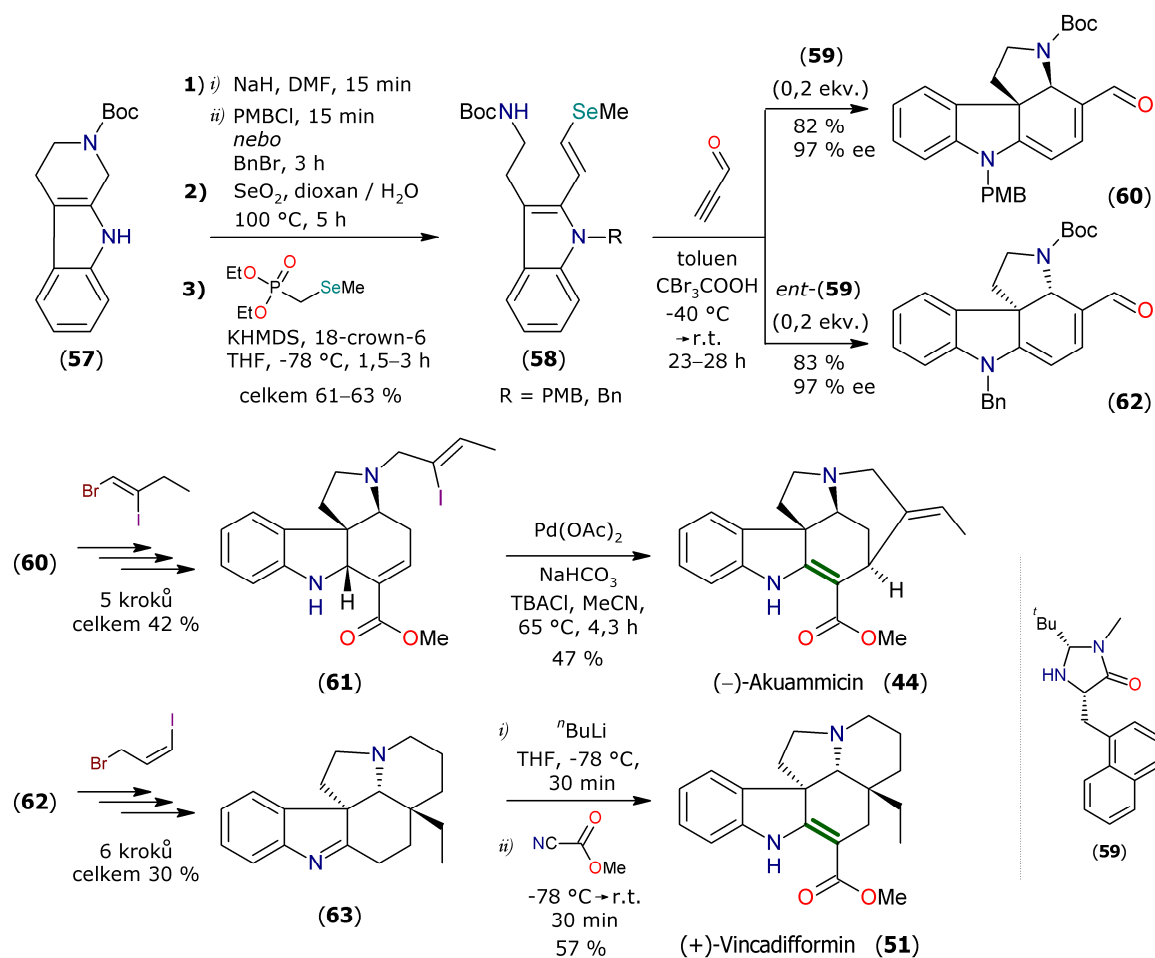


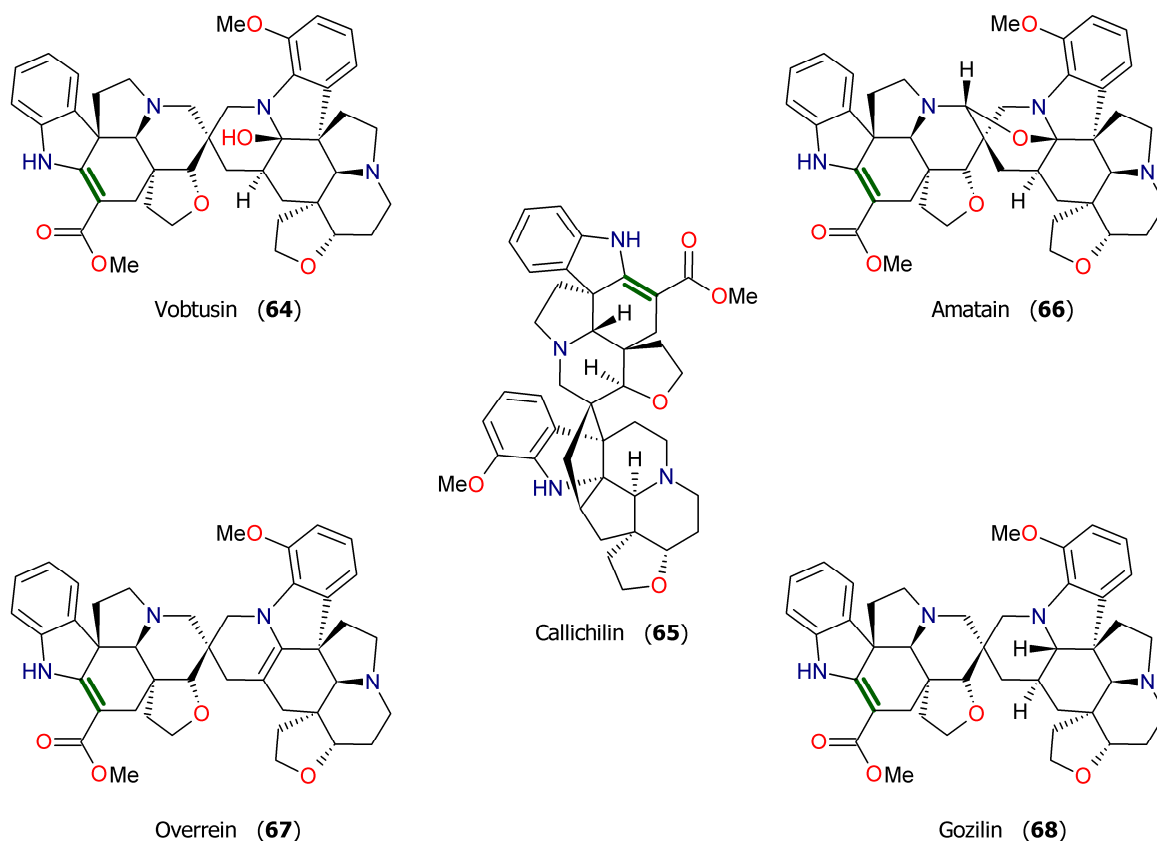
Schéma 9 – Syntéza (–)-Akuammicinu (**44**) a (+)-Vincadifforminu (**51**)

Prekurzor (-)-Akuammicinu **61** byl získán z derivátu **60** v dalších pěti krocích, závěrečnou částí syntézy pak byla modifikovaná Heckova reakce.^[82] (-)-Akuammicin (**44**) byl izolován v celkovém výtěžku 10 % po 10 krocích.

Prekurzor (+)-Vincadifforminu **63** byl získán z derivátu **62** v dalších šesti krocích; v závěru byl deprotonován a podroben reakci s methyl-kyanformiátem. (+)-Vincadifformin (**51**) byl získán v celkovém výtěžku 9 % po 11 krocích.

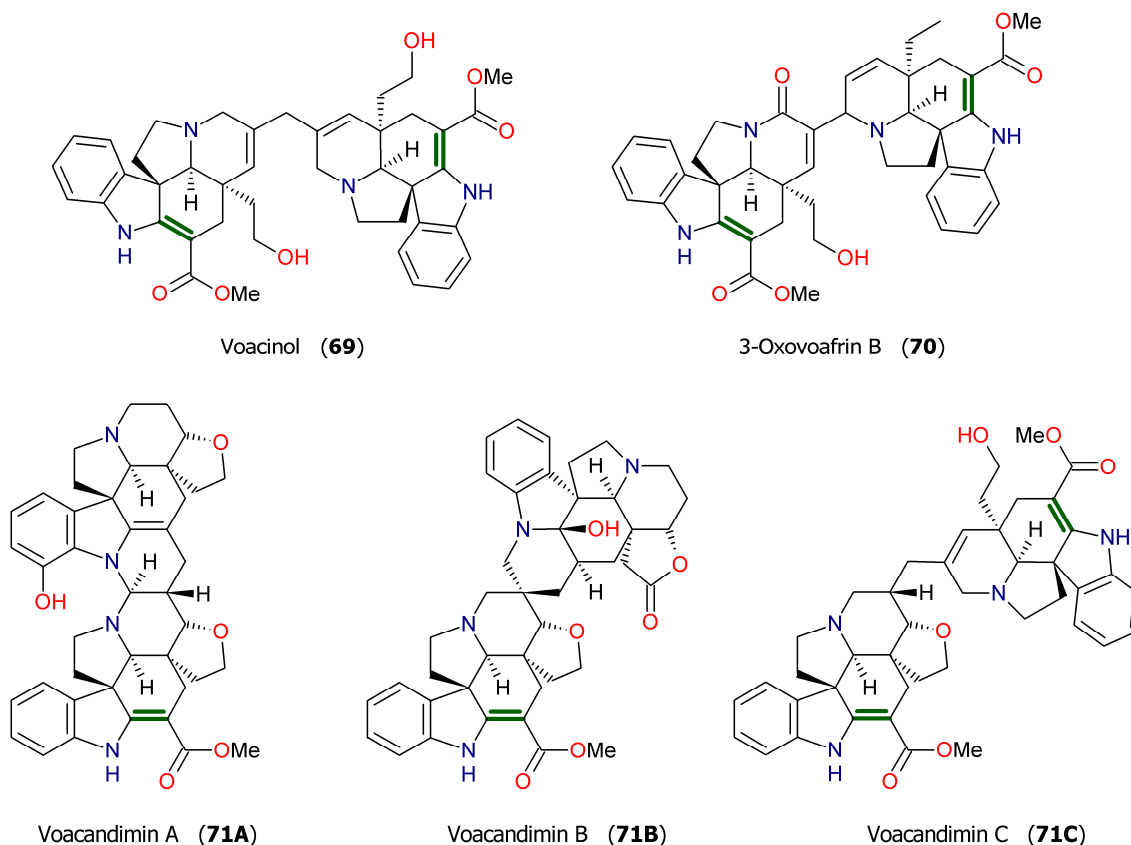
2.2.1.3 Bis-indolové alkaloidy

Dva zástupce složitějších indolových alkaloidů, Vobtusin (**64**) a Callichilin (**65**), které obsahují enamino-esterové uskupení, se podařilo roku 1959 izolovat z východoafrické rostliny *Callichilia subsessilis* Stapf.^[83] Z africké křoviny *Hedranthera barteri* byly tyto alkaloidy roku 1965 izolovány také,^[84] kromě nich se o pět let později podařilo objevit i Vobtusin podobné alkaloidy Amatain (**66**)^[85], zvaný též Grandifolin či Subsessilin^[86], dále Owerrein (**67**) a Gozilin (**68**)^[85]. Struktury těchto alkaloidů znázorňuje Obr. 11. Vobtusin (**64**) ($LD_{50} = 33,75 \text{ mg.kg}^{-1}$) zpomaluje činnost srdce, má hypotenzivní a sedativní účinky.^[79] Dichlormethanový extrakt z *H. barteri* účinkuje proti žaludečním vředům.^[87]



Obr. 11 – Struktura bisindolových alkaloidů (1. část)

Podle dostupných informací pochází prozatím poslední objev takovýchto dimerních alkaloidů s enamino-esterovou polarizovanou vazbou z roku 2013. Tehdy byly z afrického stromku *Voacanga africana* kromě známých bisindolových alkaloidů Vobtusinu (**64**), Amatainu (**66**) či Voacinolu (**69**) izolovány také čtyři nové sloučeniny, které byly nazvané 3-Oxovoafirin B (**70**) a Voacandimin A–C (**71A–C**). Jejich strukturu zachycuje Obr. 12. Podrobnosti viz literatura^[88] a tamější odkazy.



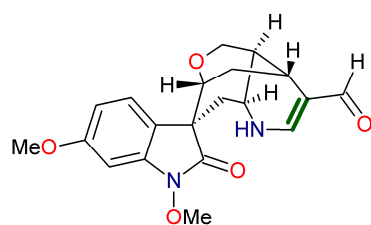
Obr. 12 – Struktura bisindolových alkaloidů (2. část)

2.2.1.4 Ostatní indolové alkaloidy

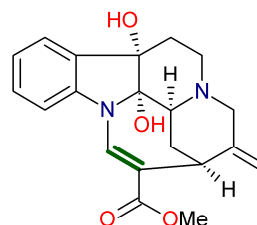
Na následující straně jsou na Obr. 13 a Obr. 14 znázorněny struktury dalších indolových alkaloidů, které obsahují polarizovanou dvojnou vazbu a nespádají do výše uvedených podkapitol.

Norhumatenin A (**72**) byl nedávno izolován z jasmínovce *Gelsemium elegans*. Prozatím nebyla publikována jeho syntéza. Tento alkaloid vykazuje střední cytotoxickou aktivitu vůči pěti různým lidským nádorovým buněčným liniím s IC_{50} v řádu jednotek μM .^[89]

2,7-Dihydroxyapogeissoschizin (**73**), nový alkaloid izolovaný z kůry stromu *Strychnos gossweileri* Exell, byl izolován a strukturně určen roku 1993. V předběžné studii pak bylo zjištěno, že tento alkaloid působí cytotoxicky proti buněčným liniím melanomu B16 v koncentraci $75 \mu g \cdot ml^{-1}$.^[90]



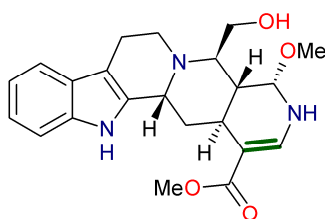
Norhumatenin A (72)



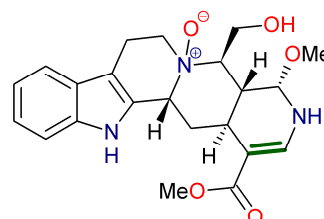
2,7-Dihydroxyapogeissoschizin (73)

Obr. 13 – Struktura ostatních indolových alkaloidů (1. část)

Ze stálezeleného stromu *Neolamarckia cadamba* z čeledi mořenovitých (*Rubiaceae*) rostoucího v Indii, Číně a Malajsii^[91], známého též jako kadam či laran, byla v roce 2011 izolována dvojice alkaloidů obsahujících enamino-esterové uskupení: Neolamarckin A a B (74A,B).^[92] U listů i kůry tohoto stromu byly popsány různé medicínální vlastnosti, extrakt těchto částí také dokáže vysoce účinně inhibovat proces koroze oceli^[93]. U Neolamarckinu A (74A) pak byla popsána schopnost blokovat syntázu oxidu dusnatého (iNOS)^[92].



Neolamarckin A (74A)



Neolamarckin B (74B)

Obr. 14 – Struktura ostatních indolových alkaloidů (2. část)

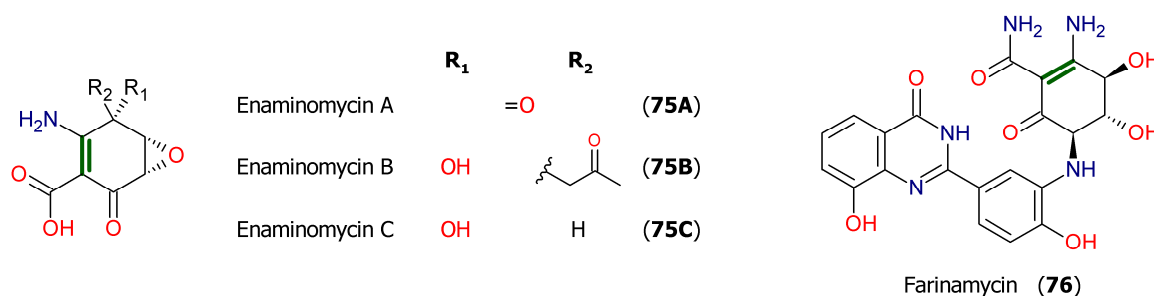
2.2.2 Sekundární metabolity bakterií rodu *Streptomyces*

Streptomyces tvoří největší rod gram-pozitivních aktinobakterií. Jejich sekundární metabolity tvoří asi 1/3 ze všech dodnes známých bioaktivních mikrobiálních metabolitů.^[94] Tyto deriváty mají různé účinky, zejména antibiotické a imunosupresivní,^[95] např. v sedmdesátých letech bylo z tehdy známých antibiotik až 80 % tohoto původu.^[96] Škála produkováných metabolitů je značně různorodá a zahrnuje např. makrolidy, anthracykliny, aminoglykosidy či cyklopolylaktony.^[94] Většina generických antibiotik produkováných bakteriemi *Streptomyces* má ve svém názvu koncovku –mycin.^[97]

U antibiotik tohoto druhu bylo napříč literaturou nalezeno několik zástupců, které obsahují ve své struktuře polarizovanou enamínovou vazbu. Jedná se o skupiny derivátů označovaných jako enaminy, aktinomy, mitomy a ansamyciny. Výčet doplňuje jedno z mimořádně účinných antibiotik, známé jako CC-1065 (nebo také Rachelmycin, viz kap. 2.2.2.5 na str. 28).

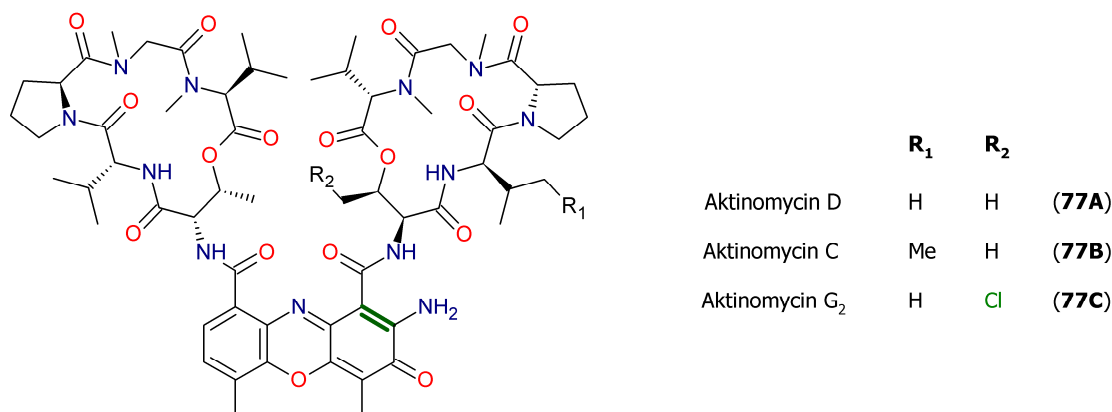
2.2.2.1 Enaminomyciny

Enaminomyciny A–C (**75A–C**), viz Obr. 15, patří ke strukturně nejjednodušším derivátům. Byly objeveny roku 1978, kdy byla zvlášť publikována jejich izolace ze *S. baarnensis*^[98], fyzikální, chemické a biologické vlastnosti^[99] a struktura^[100]. Enaminomycin A (**75A**), jakožto nejaktivnější derivát, účinkuje dobře proti gram-pozitivním i gram-negativním bakteriím, zvláště *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* či *Proteus vulgaris* s MIC = 12,5 µg.ml⁻¹. Enaminomycin C (**75C**) také hraje roli při biosyntéze Farinamycinu (**76**), obsahujícího enamino-keto-amidickou část. Toto antibiotikum bylo izolováno ze *S. griseus* roku 2011.^[101]

Obr. 15 – Struktura Enaminomycinu A–C (**75A–C**) a Farinamycinu (**76**)

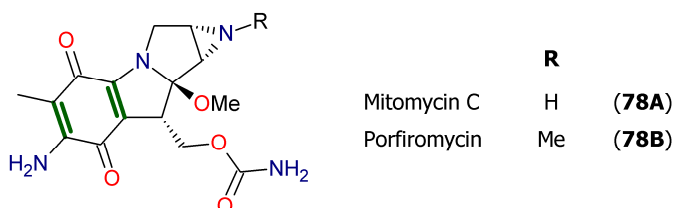
2.2.2.2 Aktinomyciny

Aktinomyciny tvoří dobře známou skupinu antibiotik. Jsou tvořeny dvěma pentapeptidovými makrocykly připojenými na chromofor zvaný aktinocin,^[102] který obsahuje enamino-amidické uskupení. Aktinomycin D (**77A**), zvaný též Daktinomycin nebo Aktinomycin C₁, nesoucí dva identické makrocykly, byl izolovaný už v roce 1940 z bakterií *S. antibioticus*, dříve označovaných jako *Actinomyces antibioticus*^[103]. V roce 1960 pak byla popsána jeho struktura i totální syntéza^[102]. Postupem času byly získány další aktinomyciny, jejich směsi či analoga, s různými biologickými vlastnostmi (přehled např. v literatuře^[104]). Pro strukturní ukázkou (Obr. 16) byly zvoleny i dva deriváty s neidentickými peptidovými cykly: Aktinomycin C (**77B**), zvaný též Cactinomycin či Aktinomycin C₂, který je možné izolovat ze *S. chrysomallus*,^[105,106] nebo Aktinomycin G₂ (**77C**) získaný ze *S. iakyrus*.^[107,108]

Obr. 16 – Struktura Aktinomycinu D,C a G₂ (**77A–C**)

2.2.2.3 Mitomyciny

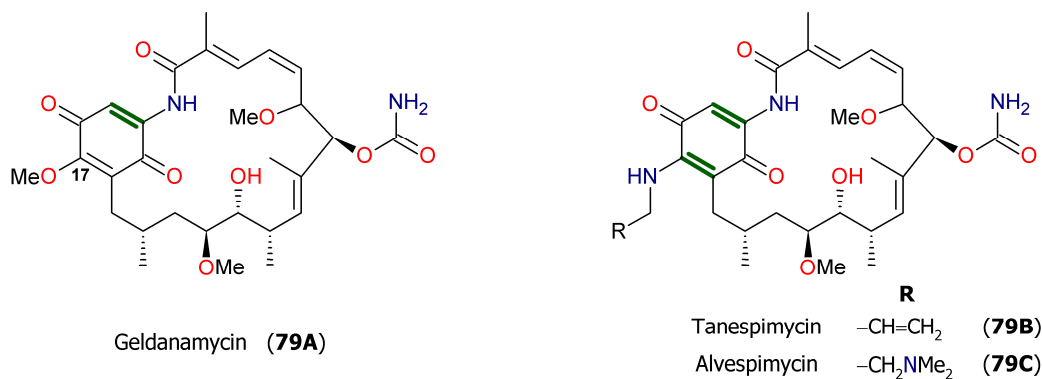
Mitomycin C (**78A**), první ze zástupců početné skupiny mitomycinů, je jedno z mála známých antibiotik, které je schopno kovalentně reagovat s DNA *in vitro* i *in vivo*. V savcích buňkách tak může vyvolat řadu specifických biologických efektů, jako je např. inhibice DNA syntézy, stimulaci genetické rekombinace či poškození chromozomů.^[109,110] Poprvé byl izolován ze *S. caespitosus* roku 1958.^[111] Jeho *N*-methylovaný derivát, Porfiromycin (**78B**), byl popsán o dva roky později.^[112] Ten se např. ukázal jako vysoce účinný při atakování hypoxických nádorových buněk.^[113] Strukturu obou antibiotik znázorňuje Obr. 17.

Obr. 17 – Struktura Mitomycinu (**78A**) a Porfiromycinu (**78B**)

2.2.2.4 Ansamyciny

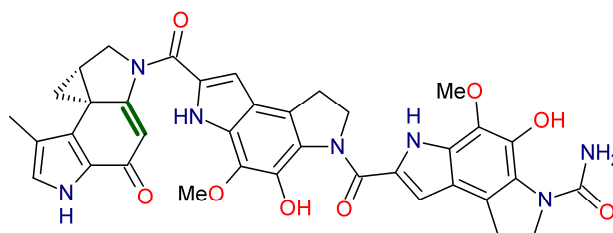
Geldanamycin (**79A**) patří mezi ansamyciny, které byly nazvány podle alifatického *ansa*-můstku obsaženého v jejich struktuře (viz Obr. 18).^[114] Poprvé byl izolován roku 1970 z kultur *S. hygroscopicus* var. *geldanus* var. *nova*, kdy byl shledán účinným proti bakteriím, houbám i prvokům, zejména vůči *Tetrahymena pyriformis* (MIC = 2 µg.ml⁻¹).^[115] Později byly objeveny jeho velice účinné protinádorové vlastnosti; Geldanamycin (**79A**) se váže na molekulární chaperon Hsp 90 a znemožňuje tak jeho správnou funkci.^[116]

Geldanamycin (**79A**) však vykazuje významnou hepatotoxicitu, neboť jeho poloha 17 s připojenou methoxyskupinou je zřejmě vysoce reaktivní pro nukleofily obsažené v biologických molekulách. Analoga substituovaná v této poloze alkylaminoskupinou jsou méně hepatotoxická a mají excelentní bioaktivitu.^[117] Dva nejúspěšnější deriváty, Tanespimycin (**79B**)^[118] a Alvespimycin (**79C**)^[117], označované též jako 17-AAG resp. 17-DMAG, se dostaly do I. / II. fáze klinických testů.^[119,120]

Obr. 18 – Struktura vybraných Ansamycinů (**79A–C**)

2.2.2.5 CC-1065 (Rachelmycin)

Z kultur *S. zelensis* bylo roku 1978 izolováno nové mimořádně účinné antibiotikum, označené CC-1065 (**80**). Jeho MIC pro gram-pozitivní bakterie byla naměřena $1\text{--}10\text{ ng.ml}^{-1}$, inhibice růstu myších leukemických buněčných linií L1210 pak činila 90 % při koncentraci 40 pg.ml^{-1} .^[121] Jeho struktura byla jednoznačně potvrzena pomocí RTG o tři roky později.^[122] Rachelmycin (**80**), izolovaný ze *S. anandii* subsp. *arraffinosus*, byl shledán totožným s CC-1065. Jeho fermentační proces byl patentován roku 1981.^[123]

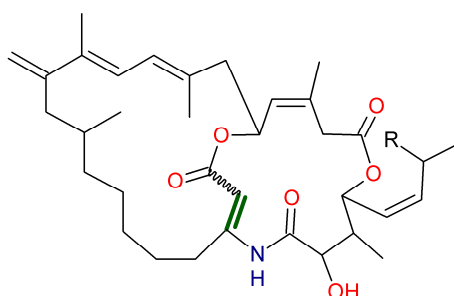


CC-1065 (Rachelmycin) (**80**)

Obr. 19 – Struktura antibiotika CC-1065 (**80**)

2.2.3 Amfilaktam A–D

Amfilaktamy A–D (**81A–D**), bicycklé makrocykly obsahující enamino-esterový skelet, byly poprvé izolovány a charakterizovány roku 1998. Byly získány z EtOH extraktu mořských hub *Amphimedon* spp., vyskytujících se ve Velkém Australském zálivu.^[124] Doposud nebyly synteticky připraveny. Jejich struktura je znázorněna na Obr. 20:



	konfigurace	R	
Amfilaktam A	(<i>Z</i>)	H	(81A)
Amfilaktam B	(<i>Z</i>)	Me	(81B)
Amfilaktam C	(<i>E</i>)	H	(81C)
Amfilaktam D	(<i>E</i>)	Me	(81D)

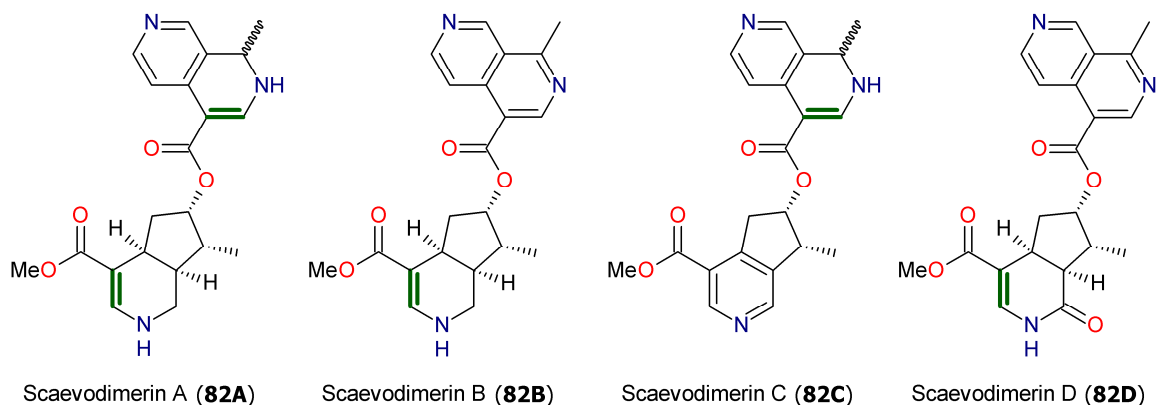
Obr. 20 – Struktura Amfilaktamu A–D (**81A–D**)

Tyto alkaloidy dokáží inhibovat vývoj larev vlasovky slezové (*Haemonchus contortus*), obávaného hlísticového parazita přežvýkavců, především ovčí.^[125] Nejúčinnějším se ukázal Amfilaktam D (*in vitro* aktivita LD₉₉ byla $0,39\text{ }\mu\text{g.ml}^{-1}$, což je srovnatelné s komerčními antihelminthy, jako např. Ergamisol).^[124]

2.2.4 Scaevodimerin A–D

Dimerní monoterpenové alkaloidy Scaevodimeriny (**82A–D**), (Obr. 21 na následující stránce), byly objeveny roku 1987. Byly izolovány z křoviny *Scaevola racemigera* Däniker z čeledi vějířkovitých (*Goodeniaceae*), pocházející z přímořských oblastí Nové Kaledonie.

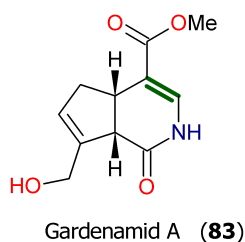
Izolované množství, v přepočtu na sušený rostlinný materiál, se pohybovalo v rozmezí od 0,05 hm. % pro Scaevodimerin B (**82B**) do 0,005 hm. % pro Scaevodimerin D (**82D**). Autoři však připouští, že tyto alkaloidy byly izolovány standardní cestou za použití amoniaku jako báze, a tak pro upřesnění biogenetického původu a chemotaxonomického významu naftyridinových derivátů by bylo zapotřebí využít i extrakci bez dusíkatých činidel.^[126]



Obr. 21 – Struktura Scaevodimerinu A–D (**82A–D**)

2.2.5 Gardenamid A

Tento monoterpenoid (viz Obr. 22) byl poprvé izolován v roce 1998 z plodů gardénie *Gardenia jasminoides* Ellis f. *grandiflora*, kterých se dříve v Japonsku používalo jako léčiva s protizánětlivými a diuretickými účinky a také pro podporu vylučování žluči.^[127] O tři roky později byl ten samý alkaloid izolován i z východoafrického stromku *Rothmannia urcelliformis*, jehož extrakt sloužil jako šípový jed.^[128]

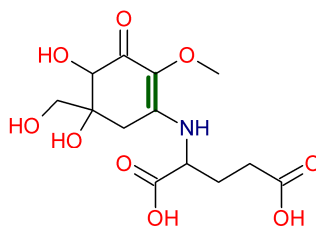


Obr. 22 – Struktura Gardenamidu A (**83**)

Účinky samotného Gardenamidu A (**83**) jsou dnes poměrně dobře prozkoumány, podle studií z roku 2015 tato sloučenina působí neuroprotektivně: dokáže snížit akumulaci nitrobuněčných reaktivních kyslíkových *species* či ztrátu mitochondriálního membránového potenciálu,^[129] a také ochránit krysí retinální gangliové buňky RGC-5 proti buněčné apoptóze indukované peroxidem vodíku.^[130]

2.2.6 Prasiolin

Ultrafialové záření, zejména UV-B, dokáže poškodit životně důležité metabolické funkce rostlin.^[131] Zelené řasy a sinice jsou však známy tím, že dokáží různými mechanismy odolávat fluktuujícím dávkám UV záření. Jedním ze způsobů je vytváření „opalovacího krému“ na bázi aminokyselin mykosporinového typu.^[132] Dosud nebyla chemická struktura těchto látek plně prozkoumána. První objasněná sloučenina tohoto typu byla teprve nedávno izolovaná ze suchozemských řas *Prasiola calophylla* (Carmichael ex Greville) Kützing, patřících do třídy *Trebouxiophyceae*.^[133] Byla pojmenována Prasiolin (**84**), viz Obr. 23.



Prasiolin (**84**)

Obr. 23 – Struktura Prasiolinu (**84**)

2.3 Syntetické bioaktivní látky: Exocyklická dvojná vazba

Tato kapitola se zaměřuje na biologicky aktivní syntetické či polosyntetické deriváty, které obsahují polarizovanou dvojnou vazbu ve vedlejším řetězci (kap. 2.3.1 až 2.3.10), nebo jako exocyklickou k základnímu heterocyklickému skeletu (kap. 2.3.11 až 2.3.17). Deriváty v kap. 2.3.18 a 2.3.19 pak splňují obě výše uvedená kritéria.

U níže uvedených devatenácti derivátů byly nejčastěji zaznamenány antibakteriální, antifungální, antiflogistické či cytostatické účinky. Jedny z nejzajímavějších sloučenin potom zahrnují např. foto-degradabilní enamino-esterovou spojku (kap. 2.3.5), mohou modulovat alternativní splicing (kap. 2.3.7) či ovlivňovat inhibici glukózou stimulované sekrece inzulinu (kap. 2.3.9), a nebo mají vysokou inhibiční aktivitu vůči kináze Dyrk1A (kap. 2.3.15) či rezistentním virovým kmenům včetně HIV (kap. 2.3.17).

Pro přípravu derivátů obsahujících polarizovanou enaminovou vazbu bylo nejčastěji využito činidlo DMF-DMA a / nebo nukleofilní substituce příslušným aminem. Výjimku tvořily případy, kdy byl požadovaný skelet vybudován pomocí reakce fenyliothiokyanátu s aktivovaným methylenem (kap. 2.3.9 a 2.3.16), a nebo reakcí α -diazosteru s thioamidem za katalýzy $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ (kap. 2.3.18). Zajímavý je případ tvorby enamino-fosfonátu formálním ANRORC mechanismem (kap. 2.3.13).

2.3.1 Deriváty acetofenonu

V roce 2015 byla představena syntéza a navazující rozsáhlá biologická studie série enamino-ketonů **87** odvozených od acetofenonu (**85**), které nesou adamantylový fragment.^[134] Ačkoliv se ukázalo, že deriváty **87** nejsou aktivní proti gramnegativním ani grampozitivním bakteriím, z práce byly pro ukázkou vybrány dva deriváty s nejlepšími protizánětlivými účinky (**87A**) resp. slibným cytotoxickým působením proti buněčným liniím CHO-K1 vaječníku křečička čínského (**87B**). Tyto deriváty byly jednoduše připraveny ve dvou krocích,^[134,135] jak zachycuje Schéma 10:

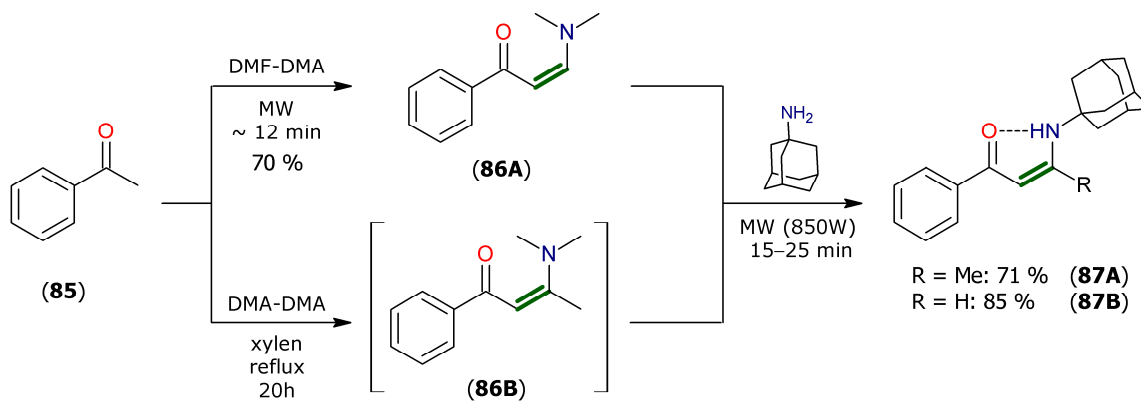


Schéma 10 – Syntéza derivátů **87A,B**

2.3.2 Deriváty nafto[*b*]1,4-oxazinu

Derivát nafto[*b*]1,4-oxazinu **90**, který obsahuje enamino-ketonové uskupení v bočním řetězci, byl využit jako meziprodukt pro přípravu dalších kondenzovaných heterocyklů s antimikrobiální a antifungální aktivitou. Bylo však zjištěno, že derivát **90** vykazuje (na rozdíl od ostatních připravených sloučenin) aktivitu proti všem osmi testovaným plísním a mikroorganismům.^[136] Schéma 11 znázorňuje jeho syntézu z příslušného naftalenu **88**:

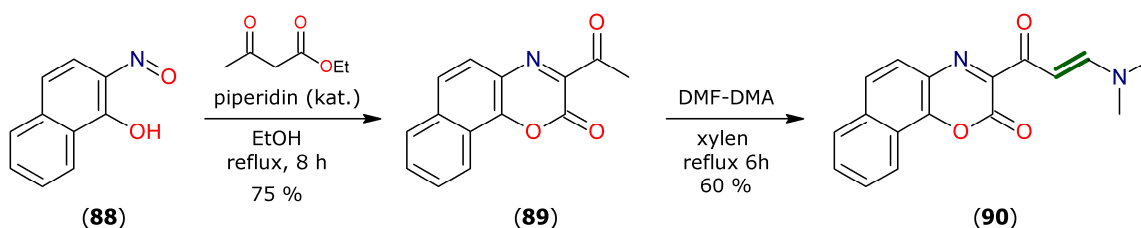


Schéma 11 – Syntéza derivátu **90**

2.3.3 Deriváty thieno[2,3-*b*]thiofenu

Derivát thieno[2,3-*b*]thiofenu **93**, nesoucí dvě enamino-ketonové jednotky, byl publikován v roce 2015. Biologické testy ukázaly, že derivát **93** vykazuje vyšší aktivitu proti plísním než srovnávací Clotrimazol, a také vůči grampozitivním bakteriím než srovnávací Streptomycin – MIC v obou případech činila přibližně 17 μM. Neúčinkuje však proti gramnegativním bakteriím.^[137] Pro syntézu **93** byla využita reakce výchozího diketonu (**91**) se sirouhlíkem,^[138] meziprodukt **92** pak byl na požadovaný produkt převeden reakcí s DMF-DMA (viz Schéma 12 na následující straně).

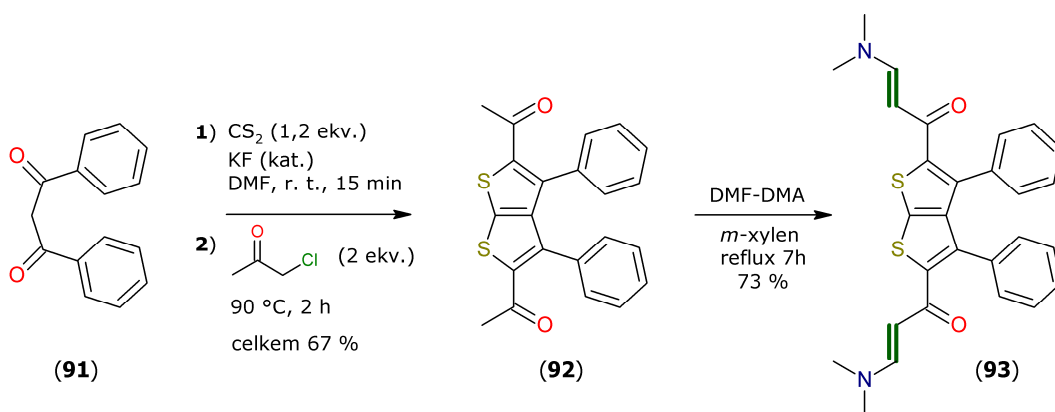


Schéma 12 – Syntéza derivátu 93

2.3.4 Deriváty 2,6-diaminopyridinu

Práce z roku 2014 představuje sloučeniny odvozené od 2,6-diaminopyridinu, které obsahují polarizovanou enamino-keto-esterovou vazbu. Tyto sloučeniny vykazují bakteriostatickou aktivitu vůči *Mycobacterium tuberculosis*. Nejaktivnější derivát **96** dosahoval MIC $1,5 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ (srovnávací Isoniazid $0,15 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$).^[139] Syntézu znázorňuje Schéma 13; intermediát **95** je snadno dostupný z ethyl-acetoacetátu (**94**).^[140]

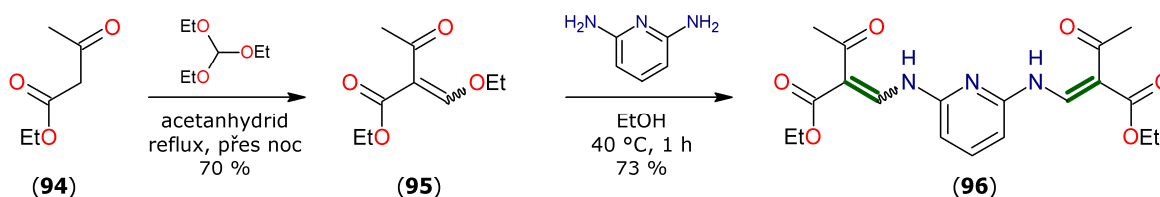


Schéma 13 – Syntéza derivátu 96

2.3.5 Fotocitlivé enaminoestery

V roce 2014 byla publikována sloučenina **101**, která využívá enamino-esterovou spojku citlivou k singletovému kyslíku pro selektivní uvolňování vázaného léčiva, protinádorového Combrestatinu A-4 (**99**). Cytotoxicita derivátu **101** byla ve tmě výrazně nižší než u samotného **99**, po ozáření světlem s vlnovou délkou spadající do vzdálené červené oblasti („far-red“) se významně zvýšila: IC₅₀ pro **99** činila 9 nM, pro **101** ve tmě 173 nM, za ozařování 6 nM.^[141]

Při pokusech *in vivo* byly nádory u testovacích myší efektivně odstraněny bez příznaků akutní systémové toxicity, zřejmě díky kombinaci účinků fotodynamické terapie a lokální chemoterapie. Syntézu vycházející z ftalokyaninového fotosenzibilizátoru **97** a léčiva Combrestatinu A-4 (**99**) přibližuje Schéma 14 na následující straně.

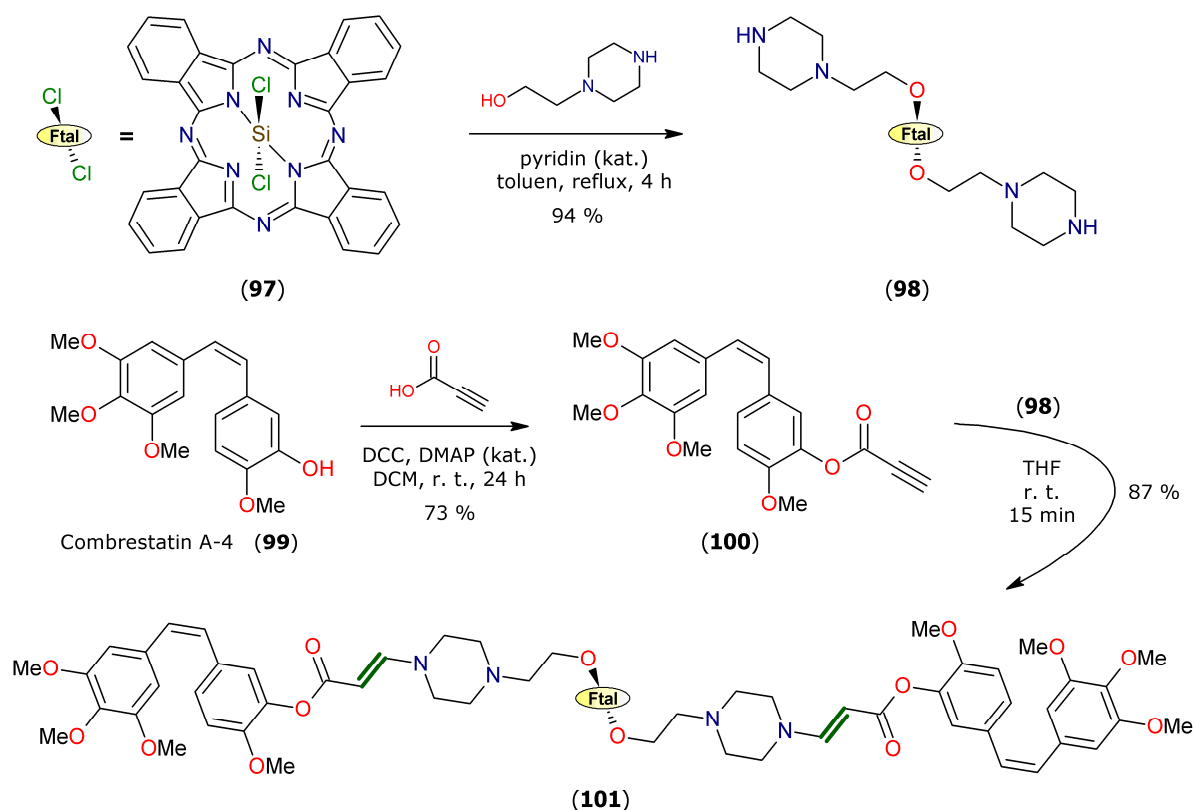


Schéma 14 – Syntéza derivátu 101

2.3.6 Enamino-sulfony

Před nedávnem byla představena série substituovaných sulfony, nesoucích polarizovanou enamínovou vazbu, u nichž byla zkoumána antifungální aktivita. Jeden z nejúspěšnějších derivátů **105** dokázal inhibovat růst všech testovaných invazivních plísní rodu *Candida* účinněji než srovnávací Fluconazol již s MIC = 0,19 μM (Fluconazol 1,0 μM), a ve stejné koncentraci působil i proti fluconazol-rezistentní *Candida albicans*.^[142]

Z výchozího 2-brom-4'-chloracetofenonu (**102**) byl nejprve připraven sulfon **103**,^[143,144] který reakcí s DMF-DMA a následně se 4-fluoranilinem poskytl finální produkt **105** v celkovém výtěžku 57 % (Schéma 15).

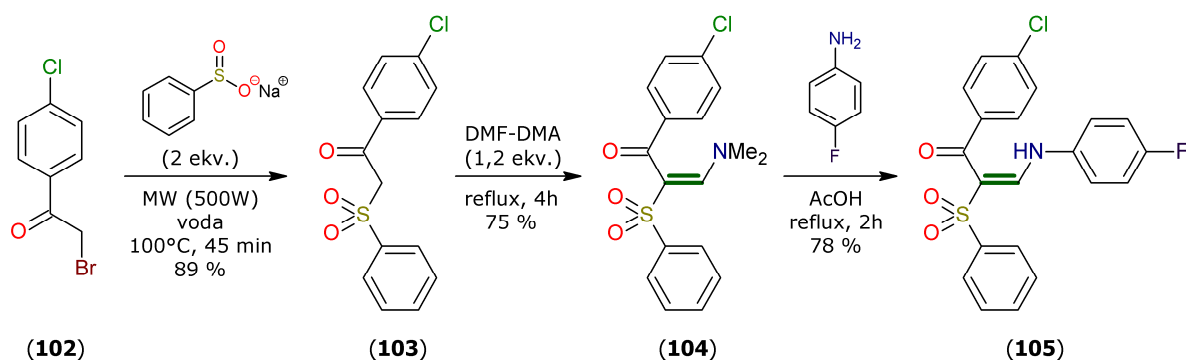


Schéma 15 – Syntéza derivátu 105

2.3.7 Derivát ethyl-indol-2-karboxylátu

V roce 2011 byl publikován derivát indolu **110**, který nese v poloze 3 enaminonitrilový fragment. Tato sloučenina představuje novou třídu inhibitorů CDC2-like kináz, s vysokou specifitou pro CLK1/CLK4 isomorfy. Sloučenina **110**, ať už ve formě směsi izomerů nebo čistého *E*-izomeru, dostupného rekrystalizací z toluenu, je schopna v koncentracích řádově desítek nM modulovat alternativní splicing (též alternativní sestřih, regulovaný proces při genové expresi), a ovlivňovat tak strukturu bílkovinných produktů vytvořených z jednoho genu.^[145]

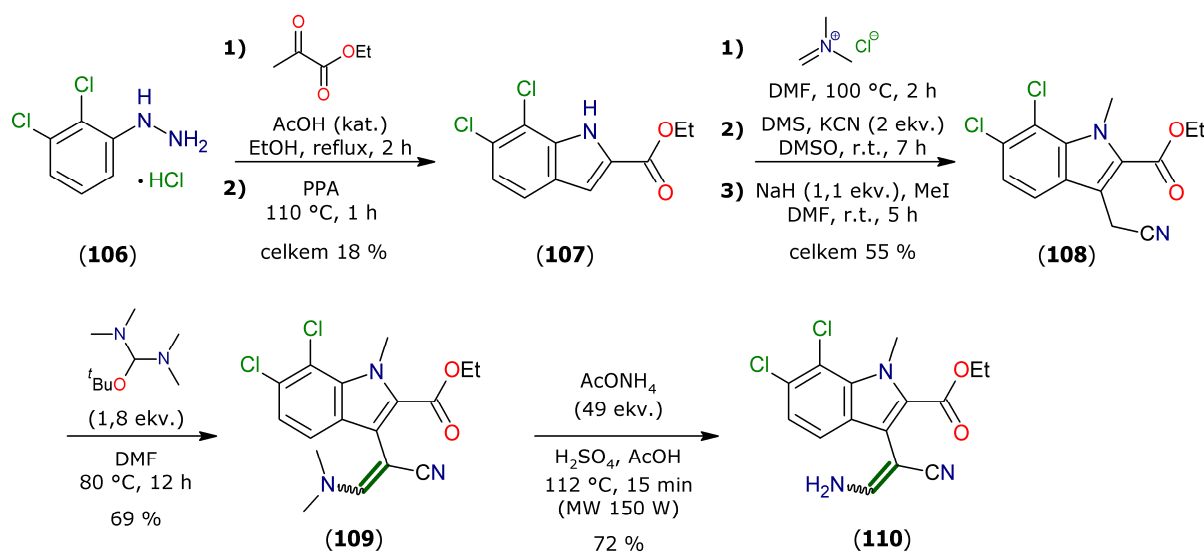


Schéma 16 – Syntéza derivátu **110**

Přípravu popisuje Schéma 16; z výchozího hydrochloridu (2,3-dichlorfenyl)hydrazinu (**106**) byl reakcí s ethyl-pyruvátém za podmínek Fischerovy syntézy připraven indolový meziprodukt **107**.^[146] Po dalších třech krocích^[147] byl na vzniklém meziproduktu **108** vytvořen enamino-nitrilový skelet **109** pomocí Brederockova činidla. Finální derivát **110** pak vznikl reakcí s přebytkem AcONH₄. (Eventuálně, následná krystalizace z toluenu umožnila získat čistý *E*-izomer.)^[145]

2.3.8 Deriváty 4-aminoantipyridinu

Série derivátů odvozených od 4-aminoantipyridinu (**111**), které obsahují polarizovanou enamínovou vazbu, byla představena v roce 2015. U těchto látek byly studovány jejich protizánětlivé a analgetické účinky. Pro syntetickou ukázkou (Schéma 17 na následující straně) byl vybrán jeden z nejaktivnějších zástupců **113**, jehož sledované biologické účinky byly při dávkování 20 mg.kg⁻¹ na úrovni srovnávacích léčiv Antipyridinu resp. sodné soli Diklofenaku.^[148]

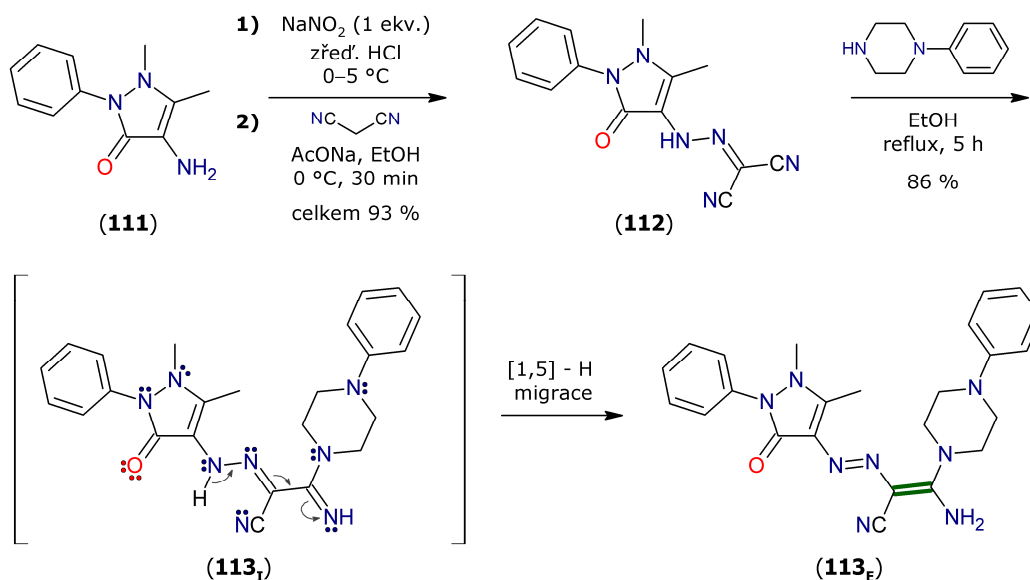


Schéma 17 – Syntéza derivátu 113

Výchozí, komerčně dostupný 4-aminoantipyrin (**111**) byl podroben diazotaci následované reakcí s malondinitrilem.^[149] Vzniklý meziprodukt **112** pak po adici sekundárního aminu na nitrilovou funkci poskytne imino-formu finálního derivátu **113_I**, která podlehe [1,5] H-migraci za vzniku stabilnější enamino-formy **113_E**.

2.3.9 Deriváty sulfonylakrylonitrilu

V práci z roku 2003 bylo u nově syntetizovaných polarizovaných sulfonylakrylonitrilů studováno ovlivňování inhibice glukózou stimulované sekrece inzulinu z krysích beta buněčných linií βTC6 , a také relaxace krysí aorty po kontrakci způsobené fenylefrinem. Z publikované série byl pro ukázkou vybrán jeden z nejúčinnějších derivátů **116**, který je v obou výše uvedených aspektech zhruba o jeden řád účinnější, než srovnávací Diazoxid. Hodnota IC_{50} **116** dosahuje řádu jednotek μM .^[150]

Schéma 18 znázorňuje syntézu derivátu **116** z výchozího derivátu sulfonylacetonitrilu **114**. Polarizovaná vazba byla vytvořena reakcí s isothiokyanátem, získaný meziprodukt **115** byl na cílový derivát **116** převeden přebytkem příslušného alkylaminu.

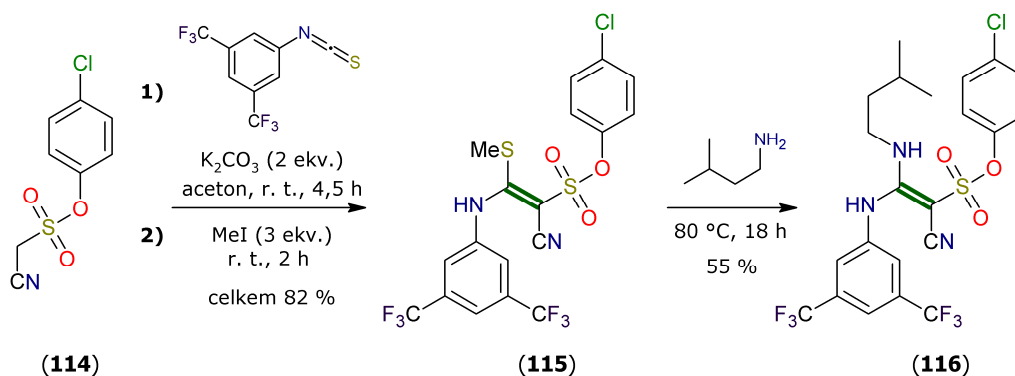


Schéma 18 – Syntéza derivátu 116

2.3.10 Zinečnaté komplexy enaminonů

V roce 2014 byla uveřejněna práce, která dokládá antibakteriální aktivitu komplexů enaminonů s některými kovy. Bylo zjištěno, že výchozí enaminon **118**, snadno dostupný z acetylacetonu (**117**), nevykazuje žádné antibakteriální vlastnosti; naproti tomu zinečnatý komplex **119**, jakožto nejaktivnější derivát, je pak účinný vůči *S. Aureus* i *E. Coli*. Syntézu znázorňuje Schéma 19.^[151]

Vyhodnocení diskové difúzní metody při koncentraci **119** 3 mg.ml⁻¹ však autoři doprovází pouze slovy „aktivní“ a „velmi aktivní“, bez uvedení velikosti inhibičních zón či srovnání se standardem.

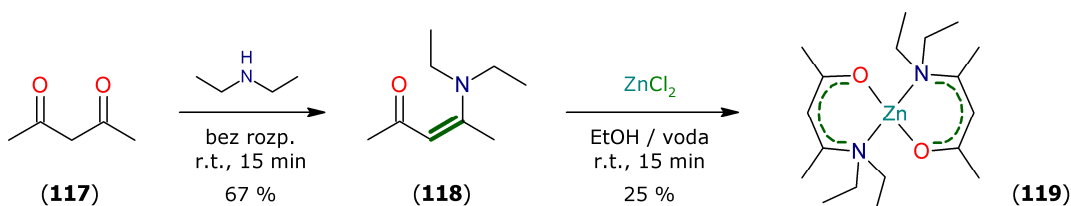


Schéma 19 – Syntéza derivátu 119

2.3.11 Deriváty 1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2,4-dionu

V roce 2013 byla zveřejněna rozsáhlá studie herbicidních vlastností derivátů parciálně nasyceného chinolin-2,4-dionu, které obsahují exocyklické enamino-keto-amidické uskupení.^[152] Pro ukázkou byl zvolen jeden z nejaktivnějších derivátů **123**. Jeho syntéza (Schéma 20) vycházela z methylesteru anthranilové kyseliny (**120**), ze kterého byl reakcí s diketenem vytvořen meziprodukt **121** vhodný pro intramolekulární kondenzaci vedoucí ke vzniku chinolinového skeletu derivátu **122**.^[153] Závěrečným krokem pak bylo zavedení exocyklického enamínového fragmentu reakcí s příslušným aminem.

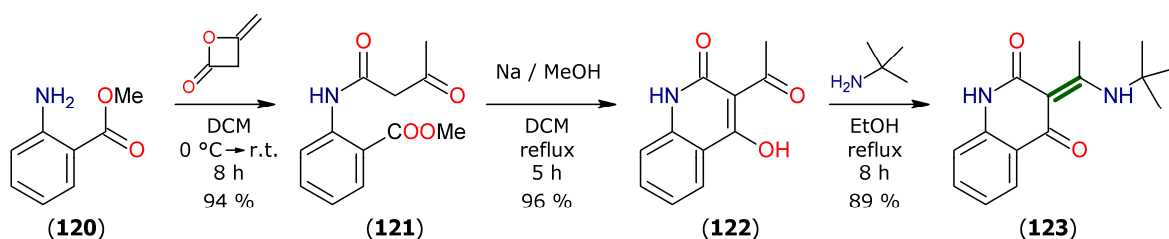


Schéma 20 – Syntéza derivátu 123

Derivát **123** vykazoval herbicidní účinky i v dávkách pod 100 g na hektar a byl tak srovnatelný s komerčním Atrazinem. Navíc dobře působil i proti rosičce *Digitaria adscendens*, tropickému plevelu, který je v těchto koncentracích vůči Atrazinu rezistentní. Dále bylo zjištěno, že v Hillově reakci tento derivát dokáže inhibovat transport elektronů ve fotosystému II při inhibiční koncentraci IC₅₀ = 0,1 μg.ml⁻¹.^[152]

2.3.12 Deriváty pyran-2,4-dionu

V roce 2009 byly publikovány deriváty pyran-2,4-dionu, jednoduše syntetizovatelné z dehydrooctové kyseliny (**124**), které obsahují enamino-keto-esterový fragment.^[154] U těchto sloučenin byla studována jejich fytotoxická aktivita vůči čiroku dvoubarevnému (*Sorghum bicolor*) a okurce seté (*Cucumis sativus*), i vůči plevelům – „signální trávě“ (*Brachiaria decumbens*)^[155] a povijnici *Ipomoea grandifolia*. Práce uvádí rozsáhlou, byť mírně nepřehledně podanou studii účinků všech sloučenin při různých koncentracích.

Pro příklad byl zvolen jeden z neaktivnějších derivátů **125**, jehož přípravu znázorňuje Schéma 21. Bylo zjištěno, že např. v případě *B. decumbens* výchozí sloučenina **124** dokonce podporuje růst tohoto plevelu, derivát **125** však vykazuje poměrně značnou inhibiční schopnost růstu (66% a 71% pro kořeny resp. nadzemní části).^[154]

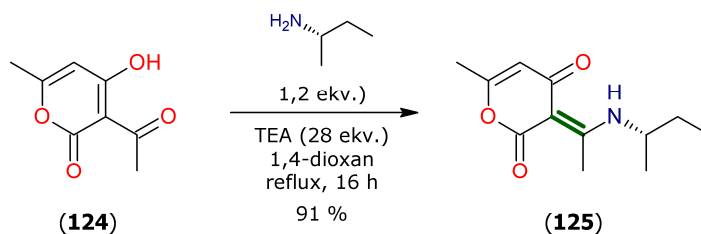


Schéma 21 – Syntéza derivátu **125**

2.3.13 Deriváty 1,2λ⁵-benzoxafosfinin-2,4-dionu

Fosforová analoga kumarinu byla společně s dalšími deriváty publikována ve studii z roku 2003, zabývající se cytotoxickými účinky a alkylačními vlastnostmi. Mezi neaktivnější deriváty patří **129**, obsahující benzylaminoskupinu, který dosahoval v cytotoxických testech vůči leukemickým buňkám (promyelocytickým HL-60 resp. lymfoblastickým NALM-6) vyšší inhibiční účinnosti než komerční Warfarin. IC₅₀ pro **129** činila 67 μM resp. 54 μM, pro Warfarin 486 μM resp. 75 μM.^[156]

Schéma 22 uvedené na další stránce popisuje syntézu derivátu **129** připraveného zajímavou reakcí fosfonátu odvozeného od 4-oxo-1*H*-chromenu (**127**) s benzylaminem; enamínová vazba vzniká v průběhu formální varianty ANRORC mechanismu (struktury **128a–c**).^[157] Fosfonát **127** je pak přístupný dvoustupňovou cestou, kdy je výchozí 2-acetoxyacetofenon (**126**) nejprve nabromován^[158] a následně po reakci s trimethyl-fosfitem dochází k intramolekulární cyklizaci.^[159]

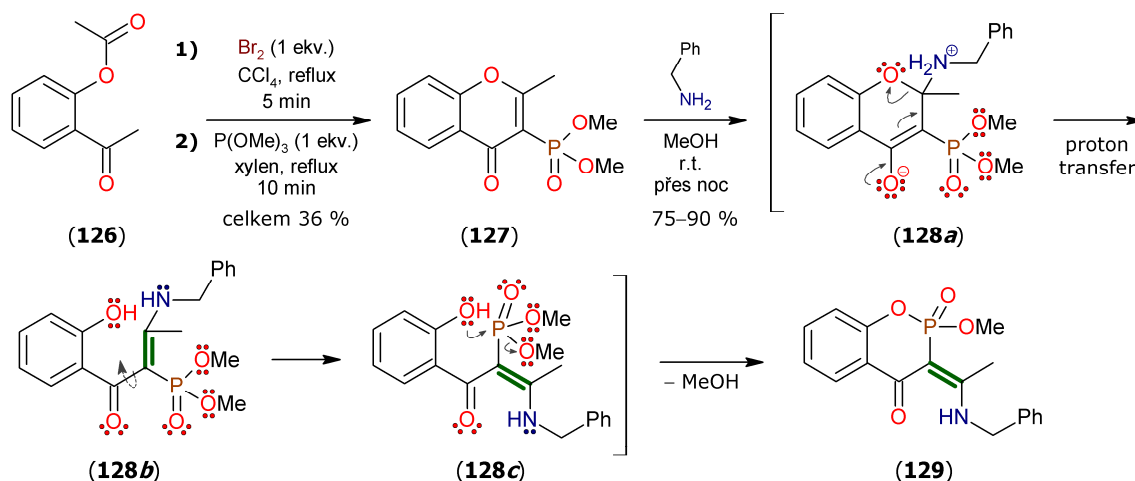


Schéma 22 – Syntéza derivátu 129

2.3.14 Deriváty chroman-4-onu

V roce 2011 byla publikována série derivátů chroman-4-onů, u kterých byly studovány jejich antibiotické vlastnosti. Z práce byl pro ukázkou vybrán derivát **133**, který v testech proti všem čtyřem vybraným gram-negativním i pozitivním bakteriím dosahoval lepších výsledků, než srovnávací Ampicilin. MIC pro sloučeninu **133** činila 25–200 $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$, pro Ampicilin 100–250 $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$.^[160]

Enaminový skelet byl do molekuly zaveden v prvním kroku reakcí **130** s DMF-DMA. Cílový produkt **133** byl pak získán ze **131** po reakci s chráněným piperazinem a příslušným sulfonyl-chloridem, v celkovém výtěžku 33 % (viz Schéma 23).

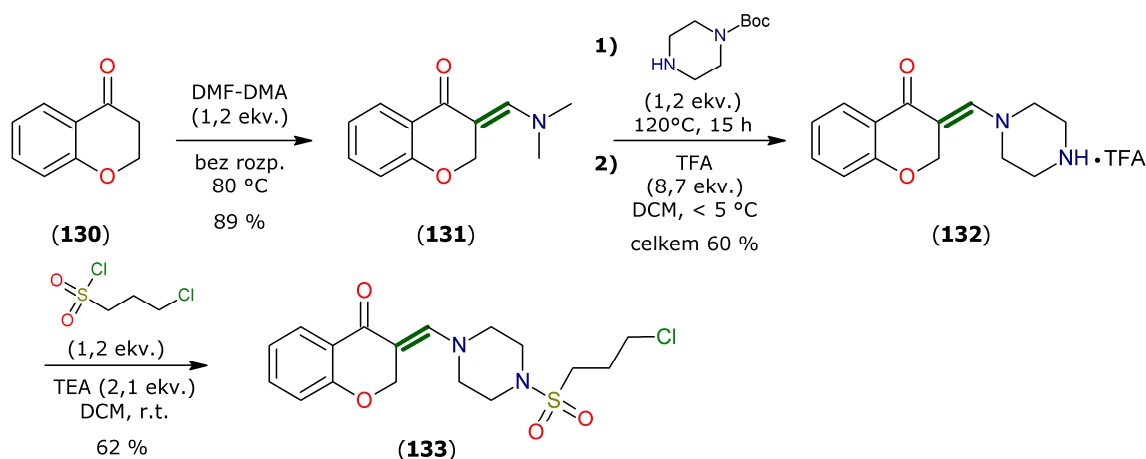
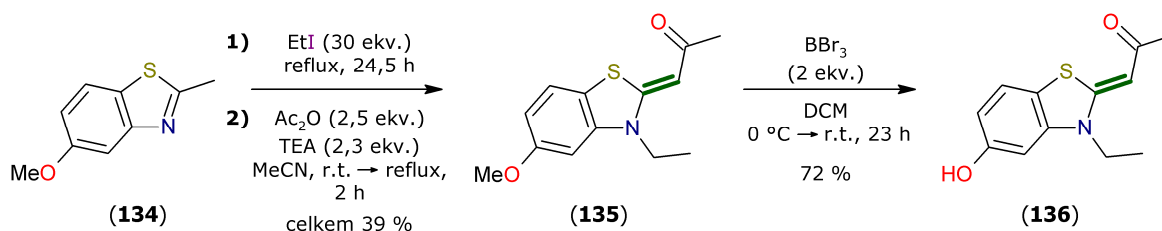


Schéma 23 – Syntéza derivátu 133

2.3.15 Deriváty benzothiazolu

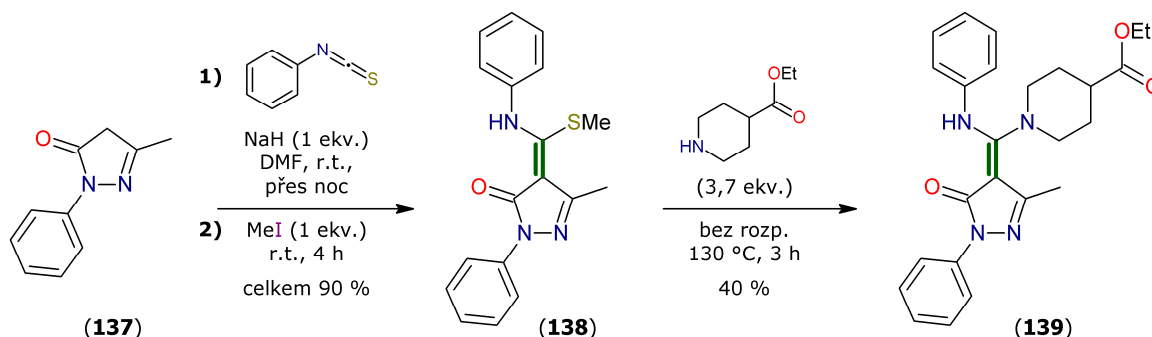
Dyrk1A je serinová / threoninová kináza, která je nezbytná pro vývin a fungování mozku. Její přílišná aktivita je však považována za jeden z patogenních faktorů Downova syndromu. Rozsáhlá biologická studie z roku 2010 se zabývá novým selektivním inhibitorem Dyrk1A na bázi benzothiazolu (**136**) obsahujícího exocyklický enamino-ketonový motiv. Hodnota $\text{IC}_{50} = 0,24 \mu\text{M}$ je porovnatelná s rostlinným alkaloidem harminem, jedním z nejsilnějších dnes známých inhibitorů Dyrk1A ($\text{IC}_{50} = 0,37 \mu\text{M}$).^[161]



Meziprodukt **135**, označovaný také jako TG003, dokáže inhibovat rodinu CDC2-like kináz a ovlivňovat tak alternativní splicing^[162]; viz komentář ke sloučenině **110** na str. 34. Při inhibici Dyrk1A je však méně účinný než **136**.^[161] Syntéza **135** vychází z komerčně dostupného 5-methoxy-2-methylbenzothiazolu (**134**).^[163] Závěrečným odchráněním hydroxylové funkce pak vzniká finální derivát **136**, jak zobrazuje Schéma 24.

2.3.16 Deriváty 4,5-dihydro-1H-pyrazolu

Studie zabývající se protibakteriálními a protinádorovými vlastnostmi některých substituovaných 1H-pyrazolů a dalších odvozených heterocyklů byla zveřejněna v roce 2012. Nejaktivnější derivát **139** vykazoval při koncentraci 100 ppm 2× vyšší inhibiční aktivitu vůči *B. subtilis* i *E. coli* než srovnávací Ampicilin. Při protinádorových studiích autoři u této sloučeniny popisují její degradační vliv na DNA,^[164] avšak toto tvrzení nedokládají žádnými dalšími údaji.



Nepříliš složitá syntéza cílové sloučeniny **139**, viz Schéma 25, vychází z komerčně dostupného léčivého přípravku Edaravonu (**137**). Po jeho reakci s fenyliothioiokyanátem následované S-methylací vzniká meziprodukt **138**, obsahující exocyklickou polarizovanou dvojnou vazbu.^[165]

2.3.17 Deriváty enamino-oxindolu

V roce 2012 byla syntetizována série sloučenin obsahujících enamino-oxindolový motiv, u kterých byly testovány inhibiční aktivity vůči rezistentním HIV mutantním enzymům a virovým kmenům. Derivát **145** se jevil jako nejúčinnější; při antivirových testech měl celkový rezistentní profil lepší než srovnávací Darunavir či Atazanavir.

Vůči HIV-proteázám **145** vykazoval inhibiční účinnost již při sub-nanomolárních koncentracích a proti řadě multirezistentních virových kmenů byl účinný v řádech jednotek nM. Předběžné farmakokinetické studie u potkanů však bohužel ukázaly relativně špatnou orální vstřebatelnost, a proto nebyla tato série sloučenin podrobena dalšímu výzkumu.^[166]

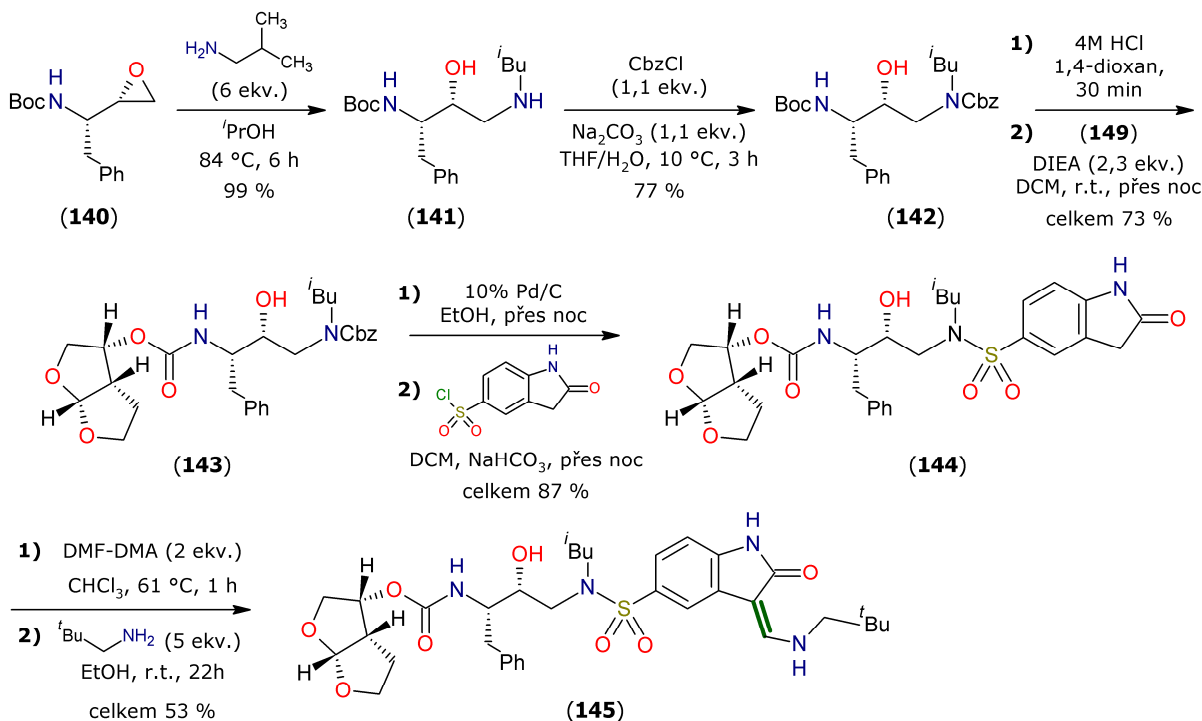


Schéma 26 – Syntéza derivátu **145**

Schéma 26 popisuje přípravu **145** z komerčně dostupného derivátu oxiranu (**140**). Enaminový fragment byl do molekuly zaveden v závěrečné části syntézy, kdy bylo využito reakce **144** s DMF-DMA následované výměnou dimethylamino skupiny za neopentylamin.

Mezi klíčové kroky syntézy strategického meziproduktu **149**, která vychází z komerčního aldehydu (**146**), patří enzymatické rozlišení racemátu pomocí imobilizované lipázy PS-30, *ring-closing* metatéza či fotochemická reakce s 1,3-dioxolanem. Podrobnosti viz literatura^[167], zjednodušenou reakční cestu potom znázorňuje Schéma 27.

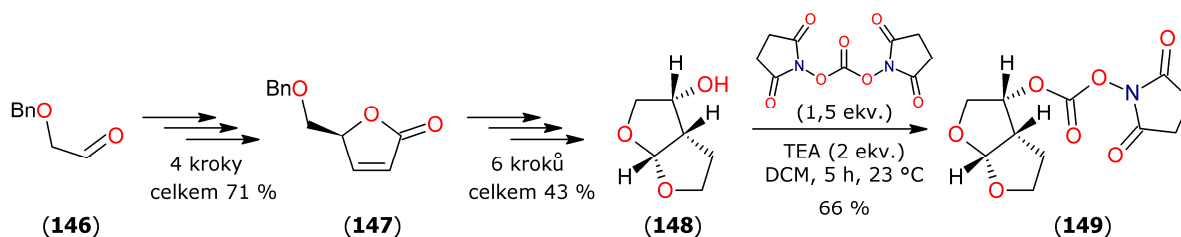
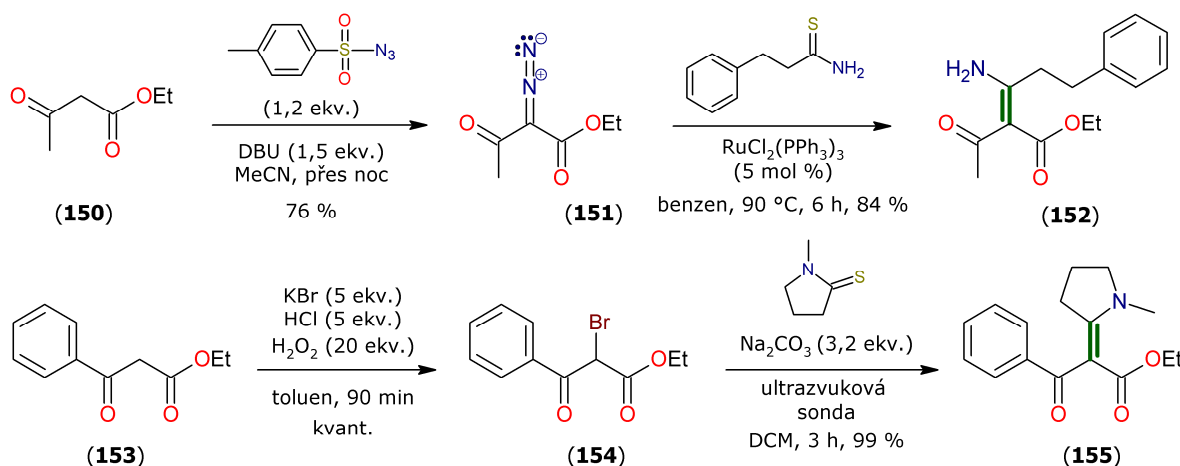


Schéma 27 – Syntéza strategického meziproduktu **149**

2.3.18 Deriváty β -oxoesterů

V rámci rozsáhlé biologické studie z roku 2015 byla u 39 enamino-ketonů a dalších příbuzných sloučenin, které byly syntetizovány Eschenmoserovou reakcí katalyzovanou rutheniem^[168] nebo ultrazvukem^[169], sledována schopnost inhibovat aktivitu proteazomů. Pro ukázkou byly z práce vybrány dva deriváty, z nichž **152** je účinným inhibitorem luciferasy, derivát **155** pak dokáže inhibovat aktivitu několika dalších proteáz.^[170]

Schéma 28 – Syntéza derivátů **152** a **155**

Enamino-keto-estery **152** a **155** byly připraveny ve dvou krocích, viz Schéma 28. Thioamid resp. thiolakton potřebný pro Eschenmoserovu reakci byl získán ve výtěžku přesahujícím 98 % reakcí příslušného amidu resp. laktonu s Lawessonovým činidlem.^[171] Bromace ethyl-benzoylacetátu (**153**) pak byla kvantitativně provedena dle literatury.^[172]

2.3.19 Semisyntetické deriváty Bulgarialaktonu B

Bulgarialakton B (**156**) je jeden ze tří azařilónů, který produkují vřeckovýtrusné houby *Bulgaria inquinans*, rostoucí na čerstvě pokácených dubech.^[173] V roce 2010 byla popsána příprava série derivátů tohoto alkaloidu, obsahujících enamino-ketonový motiv. U těchto sloučenin byly zkoumány jejich antiproliferativní vlastnosti vůči čtyřem různým lidským nádorovým buněčným liniím, a také schopnost inhibovat protein Hsp90.^[174]

Pro ukázkou byl z práce vybrán mono-enaminon (**158**), který vykazoval nejvyšší antiproliferativní aktivitu ze všech testovaných derivátů (v řádu jednotek μM), a zároveň také nejvyšší míru inhibice aktivity Hsp90 ATPázy. Strukturně zajímavý bis-enaminon (**160**) dosahoval dobrých výsledků proti buněčným liniím melanomu JR8, ale celkově byla jeho aktivita nižší, než u derivátu **158**.^[174]

Výchozí bulgarialakton B (**156**) byl ve vysokém výtěžku získán kultivací *B. inquinans* ICRM-184 na „corn-steep“ agaru. Při reakci s aminem dojde nejprve k adici nukleofilu na elektron-deficitní dvojnou vazbu (struktura **157**), následované rozštěpením C–O vazby a vznikem příslušného β -enaminonu. Takovýto průběh reakce byl již dříve pozorován u strukturně blízkého alkaloidu epicoccononu^[175], nebo wortmanninu^[176].

Poslední kapitolu teoretické části tvoří třináct derivátů (nebo jejich skupin) obsahujících polarizovanou dvojnou vazbu jako součást cyklu, přičemž enamínový dusík ve většině případů k tomuto cyklu náleží a tvoří tak parciálně nasycený heterocyklický skelet. Výjimku tvoří sloučeniny uvedené v kap. 2.4.1–2 a 2.4.8–9, u nichž atom dusíku k heterocyklu nenáleží, a deriváty vyskytující se na pomezí obou skupin (kap. 2.4.7 a 2.4.11).

Syntetické přístupy vedoucí k cílovým derivátům s polarizovanou enamínovou vazbou jsou zde mimořádně rozmanité; kromě nukleofilní substituce je využito i [3+3] cykloadice (kap. 2.4.5), Buchwaldovy cross-coupling reakce (kap. 2.4.2), redukce chinolinium-triflátu (kap. 2.4.6), Hantzschovy syntézy (kap. 2.4.12) či tříkomponentních reakcí katalyzovaných acidobazicky, případně podpořených ultrazvukem či MW (kap. 2.4.8–9 a 2.4.11).

2.4.1 Deriváty obsahující cyklohex-2-enový motiv

V roce 2014 byla publikována série derivátů syntetizovaných velmi jednoduchou reakcí di- nebo trimethoxyanilinu s dihydroresorcinolem nebo dimedonem (Schéma 30). Výsledné sloučeniny jsou aktivní vůči buněčným liniím lidského prsního nádoru MCF7. Příkladem budiž nejjednodušší derivát **162**, který vykazuje vyšší aktivitu ($IC_{50} = 55,2 \mu M$) než srovnávací doxorubicin ($IC_{50} = 71,8 \mu M$).^[177]

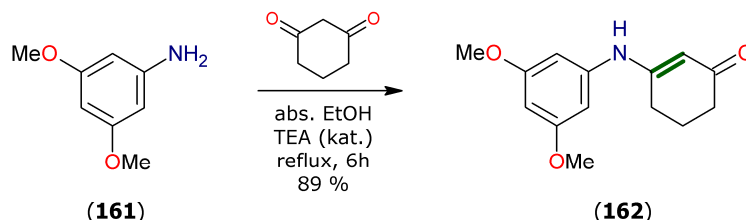


Schéma 30 – Syntéza derivátu 162

Sloučeniny strukturně příbuzné derivátu **162** se objevují i v další studii z roku 1992, kde byly sledovány antikonvulsivní vlastnosti u 36 syntetizovaných enamino-ketonů.^[178] Později byla syntéza ještě rozšířena, se zaměřením na deriváty obsahující jeden nebo více halogenů v anilinovém fragmentu.^[179] Pro ukázkou zvolený derivát **166** pochází z prozatím poslední studie, ve které byla u tohoto derivátu zjištěna *in vivo* antikonvulsivní aktivita srovnatelná s Fenytoinem, klinicky dostupným antiepileptikem.^[180]

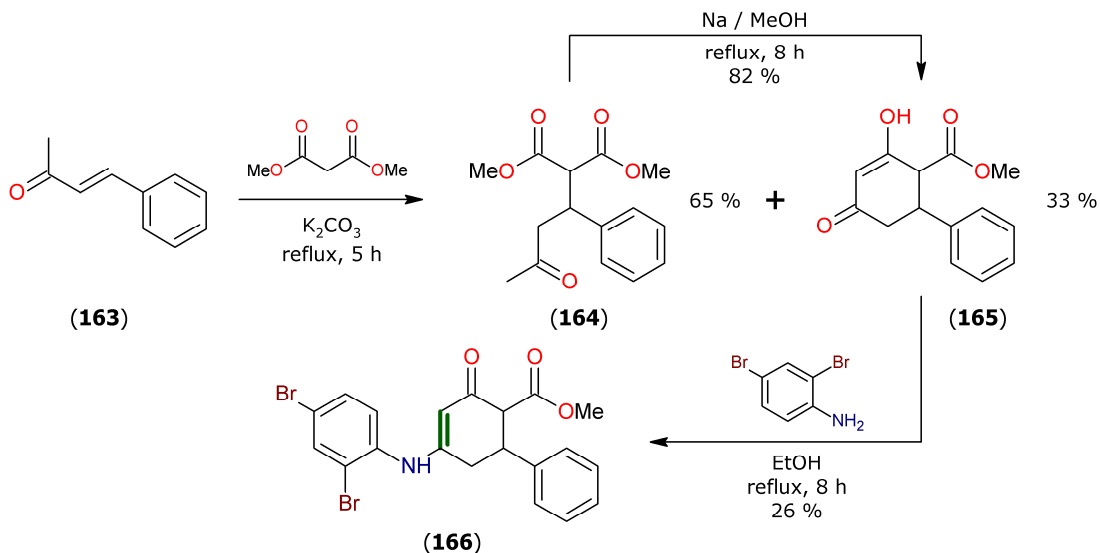


Schéma 31 – Syntéza derivátu 166

Schéma 31 znázorňuje syntézu derivátu **166**. Výchozí benzyldenaceton (**163**) byl podroben reakci s dimethyl-malonátem; acyklický produkt **164** i požadovaný cyklizát **165** bylo možné separovat a derivát **164** pak dodatečně převést na požadovaný produkt **165**.^[181] Enamino-ketonový skelet finálního derivátu **166** pak byl vytvořen v závěrečném kroku syntézy reakcí s příslušným anilinem v uspokojivém výtěžku.

2.4.2 Deriváty biarylcyklohexenkarboxylové kyseliny

Niacin (kyselina nikotinová), je jedním z nejefektivnějších registrovaných léčiv pro regulování hladiny cholesterolu; dokáže zvyšovat hladinu ochranných lipoproteinů (HDL) a zároveň snižovat hladinu lipoproteinů s nízkou hustotou (LDL i VLDL), kterým je přisuzována souvislost s ischemickou srdeční chorobou.^[182]

Deriváty biarylcyklohexenkarboxylové kyseliny byly v rozsáhlé biologické studii z roku 2010 shledány účinnými agonisty niacinového receptoru. Nejlepší z nich, sloučenina **171**, vykazuje excelentní receptorovou aktivitu, má dobrou farmakologii i vynikající terapeutické okno (rozdíl mezi dávkou působící terapeuticky a dávkou, která je již toxická) u krys i u psů.^[183] Syntézu derivátu **171** z komerčně dostupné 2,2-dimethylpent-4-enové kyseliny (**167**) přibližuje Schéma 32:

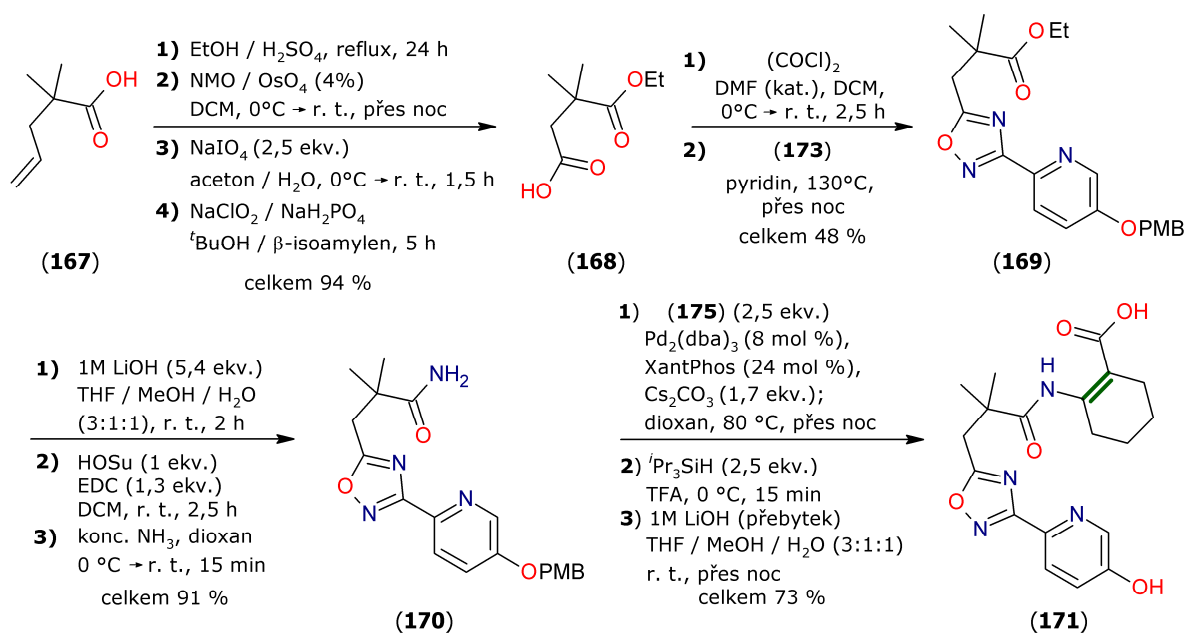


Schéma 32 – Syntéza derivátu **171**

Pro vytvoření enaminového skeletu bylo v závěrečné části reakční cesty využito Buchwaldovy Pd-katalyzované C–N cross-coupling reakce^[184] amidu **170** a triflátu **175**, který byl připraven z ketoesteru **174** pomocí Comminsova činidla. Derivát pyridinu **173** byl získán ve dvou krocích z 5-brompyridin-2-karbonitrilu (**172**); přípravu obou meziproductů pak znázorňuje Schéma 33:

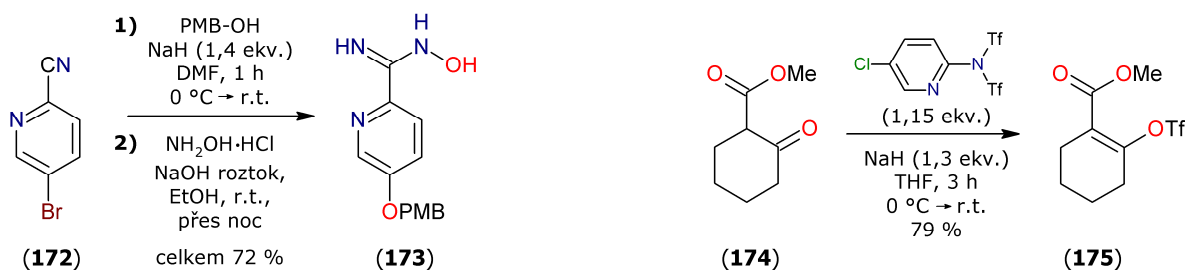


Schéma 33 – Syntéza meziproductů **173** a **175**

2.4.3 Deriváty 2,5-dihydro-1*H*-1,5-benzodiazepinu

V roce 2015 byla publikována syntéza a studie antimikrobiálních vlastností 36 derivátů 1,5-benzodiazepinů. Derivát **178**, zvolený pro ukázkou, vykazoval nejvyšší aktivitu proti všem testovaným mikroorganismům; např. vůči *Cryptococcus neoformans* ($\text{MIC} = 2\text{--}6\ \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$) bylo dosaženo výrazně lepších výsledků než u srovnávacího Fluconazolu ($\text{MIC} > 128\ \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$). Při diskové difúzní metodě bylo zjištěno, že si tento derivát zachovává biologickou aktivitu ještě při koncentraci $1,5625\ \mu\text{g}$ na disk.^[185]

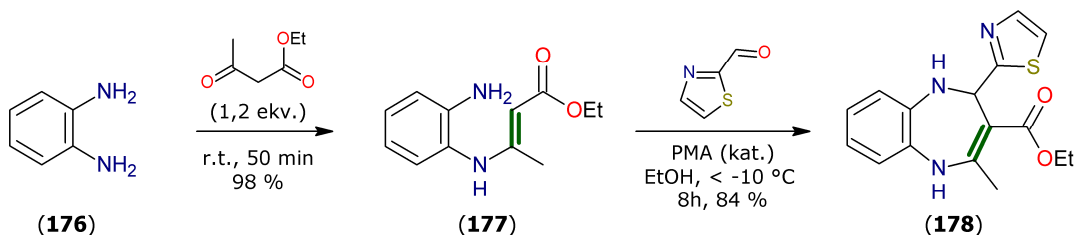
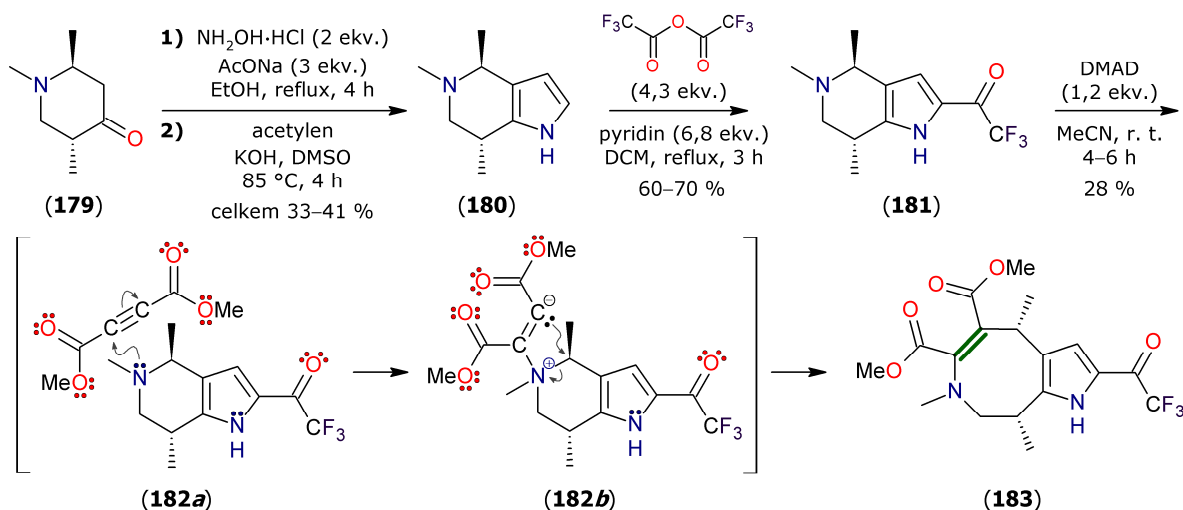


Schéma 34 – Syntéza derivátu **178**

Nukleofilní adice *o*-fenylendiaminu (**176**) na ethyl-3-oxobutanoát za vzniku enamino-esterového derivátu **177** proběhla s vysokým výtěžkem bez rozpouštědla i katalyzátoru. Závěrečný krok pak proběhl hladce v přítomnosti katalytického množství fosfomolybdenové kyseliny (Schéma 34).

2.4.4 Deriváty 4,7,8,9-tetrahydro-1*H*-azocinu

Bicyklické deriváty, které obsahují tetrahydroazocinové jádro nesoucí enamino-esterový skelet, byly v roce 2006 představeny jako nová třída inhibitorů acetylcholinesterázy.^[186] Jeden z neaktivnějších derivátů ze série byl zvolen pro ukázkou; **183** vykazuje *in vitro* inhibiční aktivitu AChE s hodnotami IC_{50} v řádu jednotek μM a je k AChE selektivní (poměr inhibování AChE v porovnání s BChE je více než 20).



Z komerčně dostupného 1,2,5-trimethylpiperidin-4-onu (**179**) byl připraven oxim,^[187] který byl následně transformován na bicyklický derivát **180**^[188] pomocí Trofimovy reakce^[189] s acetylenem. Po trifluoracetylaci^[190] byl vzniklý meziprodukt **181** podroben závěrečné klíčové reakci s dimethyl-acetylendikarboxylátem; mechanismus této reakce zahrnuje adici terciárního atomu dusíku na DMAD následovaný nukleofilním atakem C4-pozice (struktury **182a–b**).^[191] Výsledný derivát tetrahydroazocinu s polarizovanou dvojnou vazbou (**183**) byl izolován v uspokojivém výtěžku, viz Schéma 35.

2.4.5 Deriváty 2,3,6,7-tetrahydro-1H-indolizinů

V roce 2013 byla představena syntéza parciálně nenasycených indolizidinonových derivátů pomocí katalyzované [3+3] cykloadice heterocyklických enaminonů a azalaktonů. Některé cílové sloučeniny byly poté testovány proti buněčným liniím karcinomu lidských jater HepG-2. Pro ukázkou byl zvolen nejaktivnější derivát **185**, který si při koncentraci 50 μM jako jediný z testované série zachovával inhibiční aktivitu i po 48 hodinách.^[192]

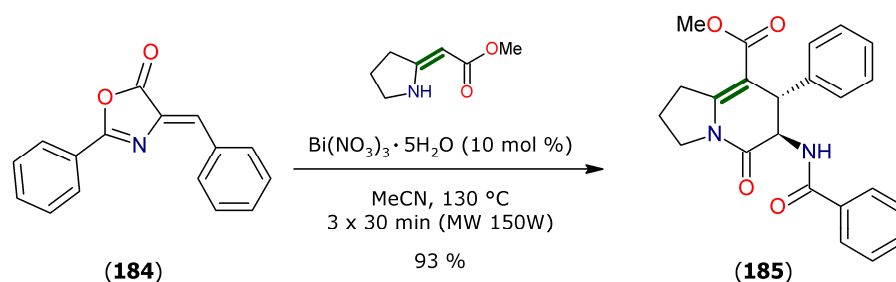


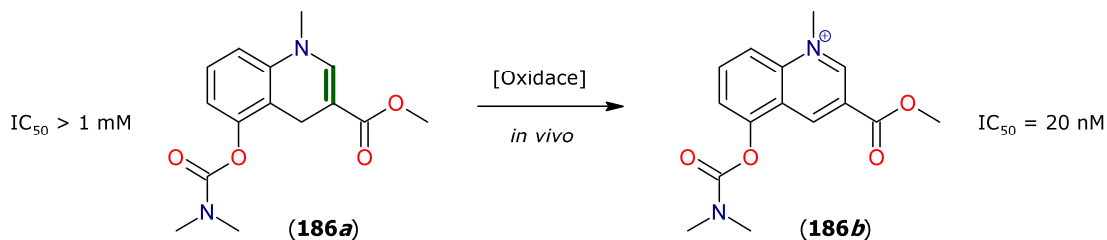
Schéma 36 – Syntéza derivátu **185**

Autoři článku však nijak nespecifikují přípravu výchozích sloučenin. Exocyklický enamino-ester tedy zřejmě mohl být syntetizován z pyrrolidin-2-yliden substituovaných derivátů Meldrumovy kyseliny^[193] nebo 3-oxobutanoátu^[194]; Erlenmayer-Plöchlův azlakton^[195] (**184**) potom bazicky katalyzovanou kondenzací kyseliny hippurové a benzaldehydu (viz např. literatura^[196]). Finální cyklizace (Schéma 36) byla optimalizována a s vysokým výtěžkem provedena za katalýzy $\text{Bi(NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ v mikrovlnném reaktoru. Výsledkem byl opačný diastereoizomer, než je znám z dřívějších studií.^[197]

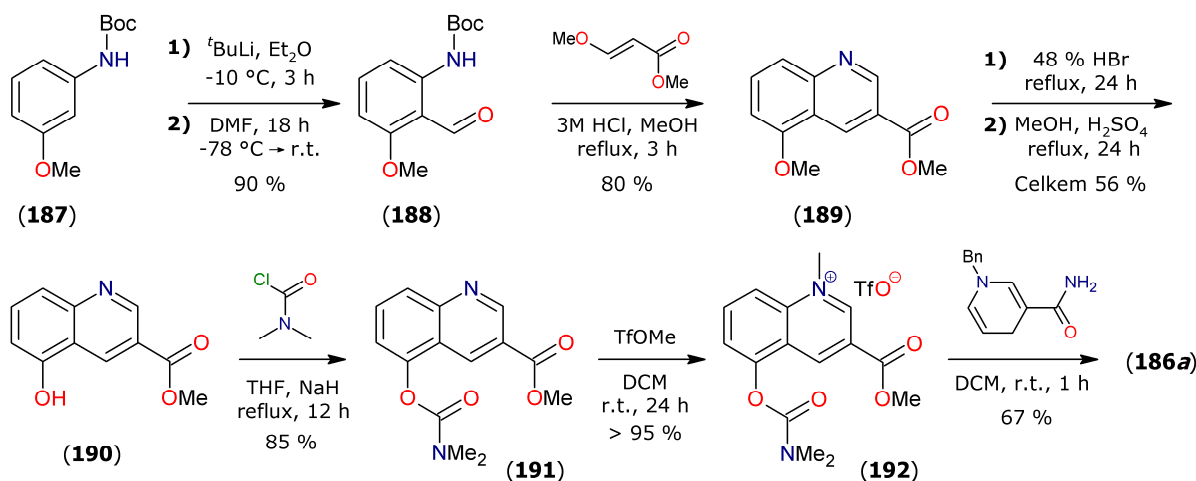
2.4.6 Deriváty 1,4-dihydrochinolinů

Inhibitory AChE jsou v současné době nepoužívanějšími léčivy pro léčbu pacientů trpících Alzheimerovou chorobou.^[198] Některé vedlejší účinky těchto léčiv jsou však přisuzovány periferním aktivitám inhibitorů AChE mimo CNS. Pokud by léčivo bylo dopraveno přes hematoencefalickou bariéru do CSN efektivně, je možné vedlejší účinky zmírnit. Jednou z takovýchto metod je tzv. „chemické doručení“ (CDS, viz literatura^[199,200]).

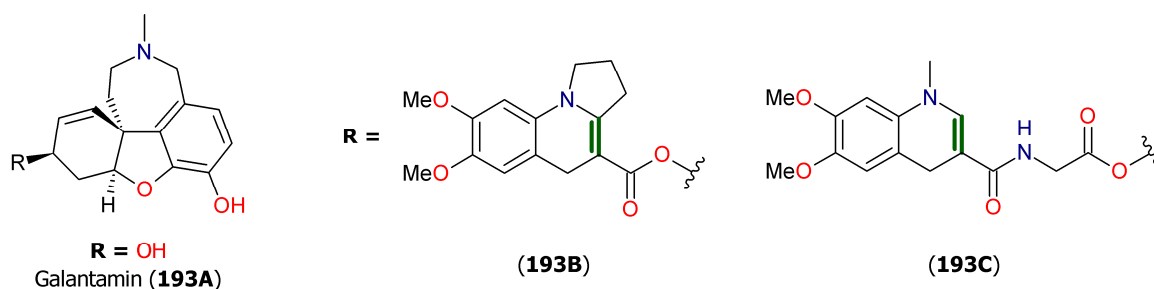
V roce 2015 byly publikovány *in vivo* a *ex vivo* studie derivátu 1,4-dihydrochinolinu (**186a**) sloužícího jako „bio-oxidabilní“ proléčivo, které se po přechodu do CNS stává účinným inhibitorem AChE (**186b**).^[201] Proces nastiňuje Schéma 37:

Schéma 37 – Proléčivo **186a** a jeho aktivní forma **186b**

Syntéza derivátu **186a** vychází z chráněného 3-methoxyanilinu (**187**), viz Schéma 38. Po *ortho*-lithiaci^[202] a reakci s DMF byl vzniklý aldehyd **188** podroben modifikované Friedländerově reakci za vzniku chinolinu **189**. Následně byla selektivně ochráněna methoxyskupina a po zavedení karbamátového skeletu byla provedena kvarternizace vedoucí k derivátu **192**. Finální 1,4-dihydrochinolin nesoucí enamino-esterový motiv **186a** byl pak připraven redukcí **192** pomocí *N*-benzyl-1,4-dihydronikotinamidu.^[203]

Schéma 38 – Syntéza proléčiva **186a**

Byla také studována možnost CDS-transportu léčiva Galantaminu (**193A**) do CNS prostřednictvím pomocí dvou nových derivátů 1,4-dihydrochinolinu **193B,C**, jejichž strukturu zachycuje Obr. 24. Bylo však zjištěno, že tricyklický derivát nesoucí Galantamin **193B** nemá požadovanou rozpustnost, výsledky pro derivát **193C** jsou horší, než pro léčivo samotné; hodnoty IC_{50} pro **193C** > 10 μ M, pro Galantamin 240 nM).^[204]

Obr. 24 – Struktura Galantaminu (**193A**) a 1,4-dihydrochinolinových derivátů **193B,C**

2.4.7 Deriváty obsahující oxa-aza[3.3.3]propellanový skelet

Neonikotinoidy jsou známé svými insekticidními účinky.^[205] V práci z roku 2015 byla navržena a syntetizována jejich analoga – strukturně zajímavé heterocyklické sloučeniny, které obsahují dvě polarizované enamínové vazby na propellanovém skeletu. Nejaktivnější derivát ze série, **197** zvolený pro ukázkou, vykazuje při koncentraci 100 mg.l⁻¹ proti mšici vojtěškové (*Aphis craccivora* Koch) a ostruhovníku *Nilaparvata lugens* srovnatelnou aktivitu jako Imidacloprid, použitý jako standard.^[206]

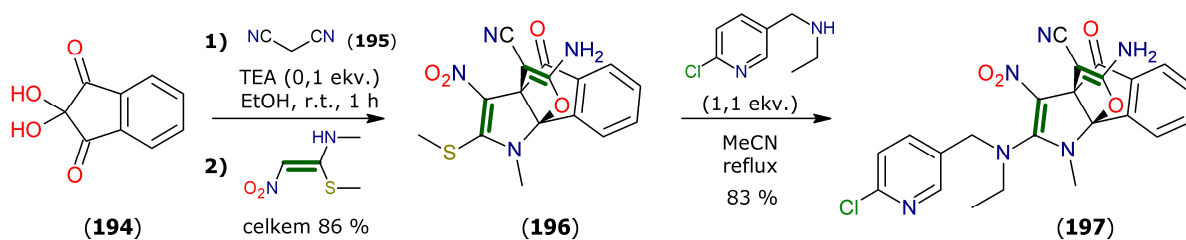


Schéma 39 – Syntéza derivátu **197**

Syntézu derivátu **197** shrnuje Schéma 39. Produkt Knoevenagelovy kondenzace výchozího ninhydrinu (**194**) a malondinitrilu (**195**) je podroben chemoselektivnímu nukleofilnímu ataku nitro-enaminu (který je dostupný buď komerčně, nebo reakcí dimethyl-methyldithioimidokarbonátu s nitromethanem^[207,208]), následně dojde k *O*-cyklizaci a tautomerizaci iminoskupiny na amino;^[209] vzniká tak meziprodukt **196** (srov. se strukturami **206a–c** nebo **210a–c** na str. 49 a 50). Závěrečným krokem syntézy je pak substituce methylsulfanyl skupiny komerčně dostupným derivátem pyridinu.

2.4.8 Deriváty hydroxykumarinu

V rámci studie z roku 2014 byly sledovány účinky derivátů 4-hydroxykumarinu (**198**) proti ascitickému Ehrlichovu tumoru. Jako nejaktivnější byly vyhodnoceny strukturně zajímavé sloučeniny obsahující dvě kumarinové jednotky s enamino-esterovou polarizovanou vazbou (**200A,B**). Obě sloučeniny dosahovaly v biologických testech lepších výsledků, než srovnávací 5-fluoruracil; hodnoty IC₅₀ pro **200A** = 0,12 μM, pro **200B** = 0,10 μM, standard 0,38 μM.^[210,211]

Z výchozího 4-hydroxykumarinu (**198**) byl *in situ* připraven jeho enamin **199**, který byl dále podroben reakci s kyanesterem **201** nebo benzaldehydem (**202**). V obou případech vznikl bis-kumarinový derivát **200A,B**, jak znázorňuje Schéma 40. Autoři však nijak podrobněji nespecifikují detaily reakce **199** s **201**, ani samotnou přípravu **201**. Zřejmě se tak jedná o produkt Knoevenagelovy kondenzace 4-chlorbenzaldehydu a ethyl-kyanacetátu (viz např. literatura^[212]).

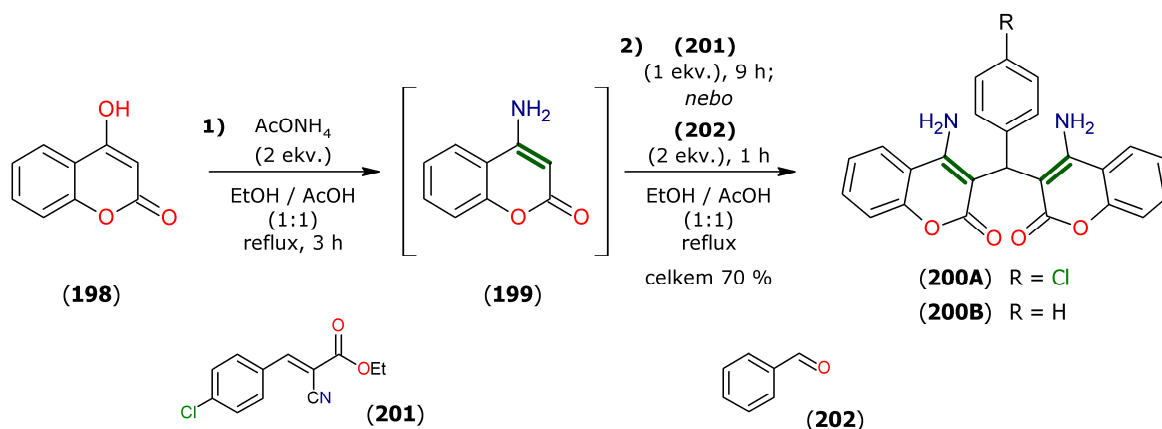


Schéma 40 – Syntéza derivátů 200A,B

Z dalšího komerčně dostupného derivátu, 6-hydroxy-4-methylkumarinu (**204**), byla téhož roku syntetizována série dvanácti sloučenin, u kterých byla sledována jejich antibakteriální aktivita. Pro ukázkou vybraný derivát **205**, obsahující enamino-nitril, byl aktivní vůči všem testovaným bakteriím zhruba na úrovni srovnávacího Ampicilinu, $\text{MIC} = 100\text{--}250\text{ }\mu\text{g.ml}^{-1}$. Tento derivát také vykazoval mírnou aktivitu i vůči plísním; výsledek proti *C. alibicans* byl srovnatelný s griseofulvinem, použitým jako standard ($\text{MIC} = 500\text{ }\mu\text{g.ml}^{-1}$).^[213]

Schéma 41 znázorňuje tříkomponentní reakci vedoucí k produktu **205**, která byla provedena s využitím MW záření. Autoři předpokládají, že v prvním kroku reakce dochází ke Knoevenagelově kondenzaci za kyselé katalýzy, vzniklý meziprodukt pak dále podléhá nukleofilnímu ataku následovaném *O*-cyklizací a tautomerizací (struktury **206a–c**).

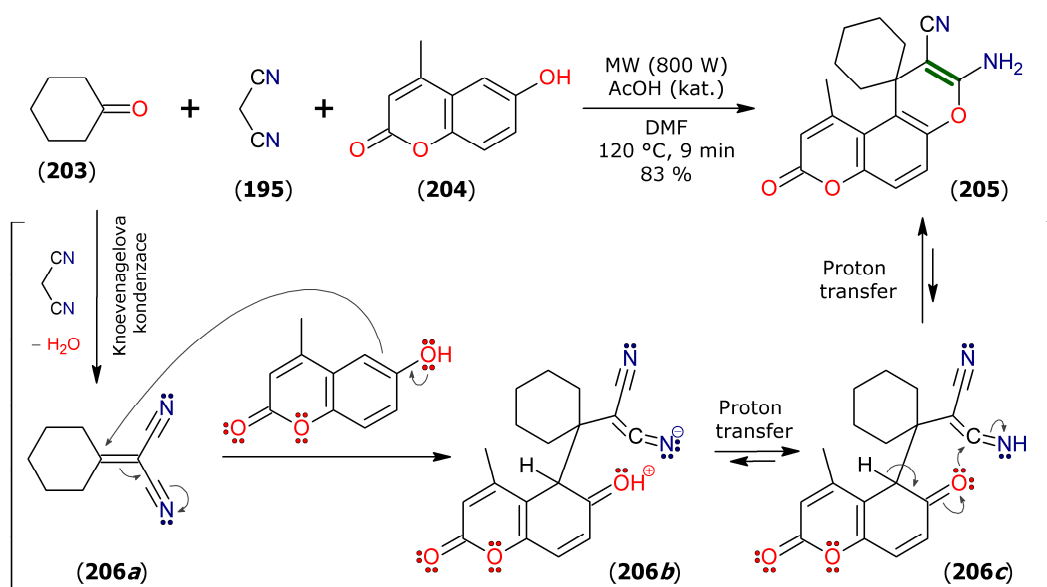


Schéma 41 – Syntéza derivátu 205 a její navržený mechanismus

2.4.9 Deriváty chromenu

V publikaci z roku 2015, zabývající se antioxidačními účinky a působením proti buněčným liniím lidského prsního adenokarcinomu MCF-7, se jako jeden z nejúčinnějších syntetizovaných derivátů ukázal **209**, strukturně blízký sloučenině **205**. Antioxidační schopnosti **209** pro NO ($IC_{50} = 30,0 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$) i pro H_2O_2 ($IC_{50} = 24,2 \mu\text{g}/\text{ml}$) byly na úrovni srovnávací askorbové kyseliny ($IC_{50} = 20,6 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ resp. $24,8 \mu\text{g}/\text{ml}$); tento derivát zároveň účinně působil i proti MCF-7 buněčným liniím ($CTC_{50} < 62,5 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$).^[214]

Syntézu derivátu **209** a autory navrhovaný mechanismus bazicky katalyzované tříkomponentní reakce (strukturní **210a–c**) shrnuje Schéma 42:

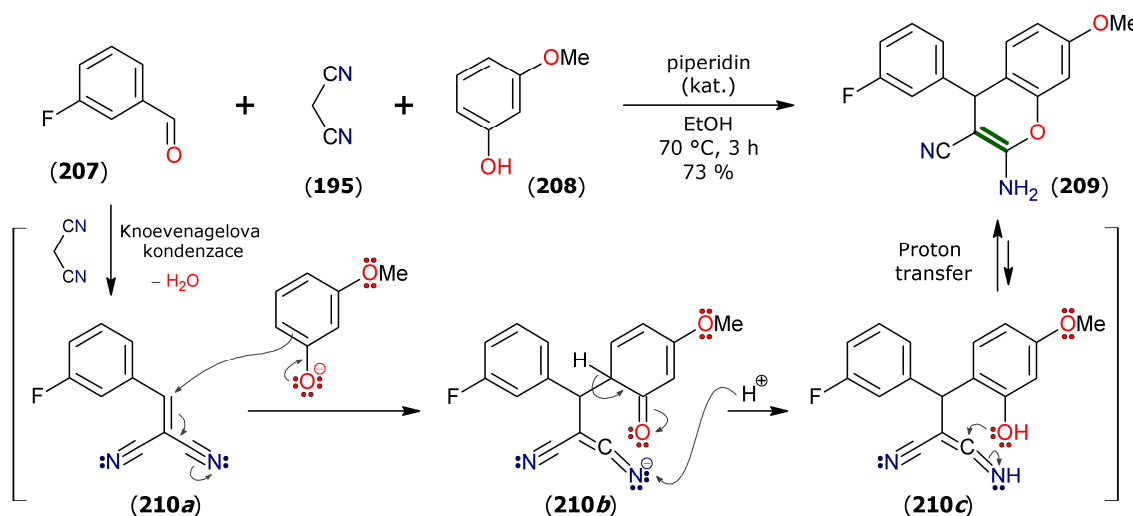


Schéma 42 – Syntéza derivátu **209** a její navržený mechanismus

2.4.10 Deriváty 4-oxo-1,4-dihydrochinolinu (chinolony)

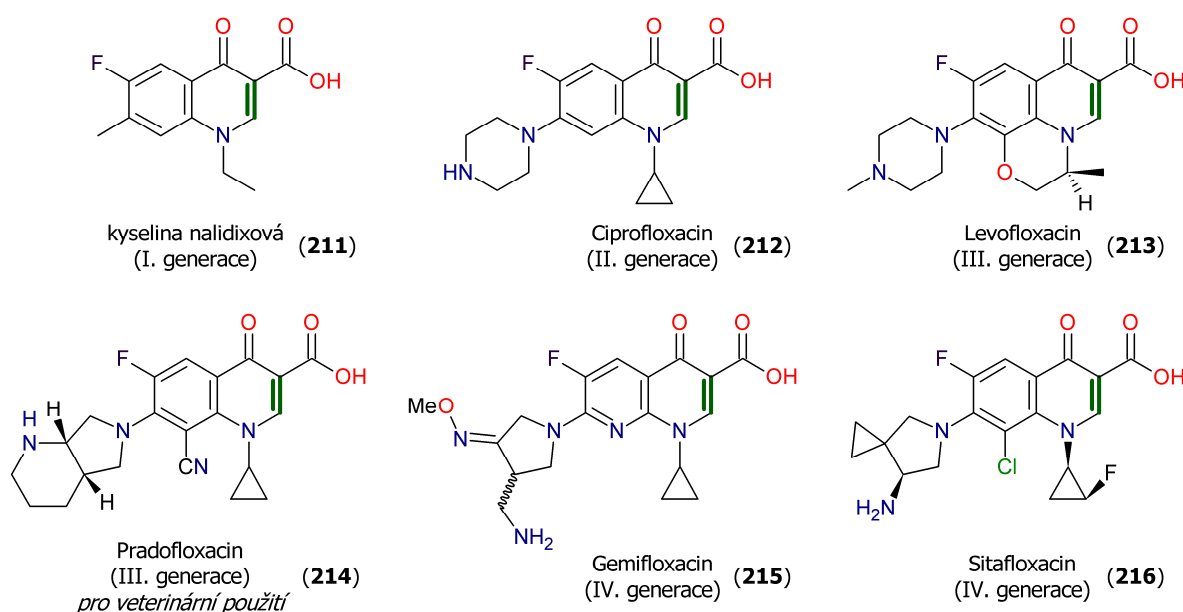
Chinolony, deriváty 4-oxo-1,4-dihydrochinolinu, patří mezi syntetické antibakteriální látky se širokým spektrem účinků, které jsou známé již více jak 50 let. Kyselina nalidixová (**211**), jakožto první zástupce s účinky proti gram-negativním bakteriím, byla objevena v roce 1962 a schválena pro klinické použití v roce 1967.^[215]

Později bylo zjištěno, že zavedení atomu fluoru do polohy 6 základního skeletu rozšiřuje aktivitu i proti gram-pozitivním bakteriím; vznikla tak druhá generace tzv. fluorchinolonů se širším spektrem účinků. Známými zástupci jsou např. Norfloxacin (r. 1986) nebo Ciprofloxacin (**212**) (r. 1987), který je např. doporučován i pro léčbu různých forem anthraxu,^[216] infekčního onemocnění způsobovaného bakteriemi *Bacillus anthracis*.

U třetí generace chinolonů, mající další substituci v poloze 7 a 8, bylo dosaženo ještě lepších účinků proti gram-pozitivním bakteriím. Např. Levofloxacin (**213**) (r. 1996) či Moxifloxacin (r. 1997) jsou účinné i vůči *Streptococcus pneumoniae* či *Staphylococcus aureus*; viz literatura^[215,217] a citace v ní uvedené. Pradofloxacin (**214**) je zatím jediné antibiotikum třetí generace schválené pro veterinární účely.^[218]

Prozatím poslední čtvrtá generace se vyznačuje ještě silnějšími účinky a rozšiřuje spektrum působení i na anaerobní bakterie. Zástupci této generace jsou např. Gemifloxacin (**215**), jedno z nejúčinnějších antibiotik proti zápalu plic a akutní bronchitidě,^[219] či Sitafoxacin (**216**) s účinky i proti jinak ATB-rezistentní *Helicobacter pylori*.^[220]

Výčet těchto i některých dalších fluorchinolonových derivátů lze nalézt např. v literatuře^[221,222] a tamějších odkazech. Modifikace a biologické testy fluorchinolonů z posledních let uvádí literatura^[223,224]. Struktury výše diskutovaných antibiotik jsou pak znázorněny na Obr. 25:



Obr. 25 – Struktura chinolonových antibiotik 211–216

Od devadesátých let se ale také, bohužel, stále zvyšuje rezistence takřka všech gram-pozitivních i gram-negativních bakterií, hlavně z důvodu nadužívání antibiotik. Např. rezistence *Enterobacteriaceae* k Ciprofloxacinu byla v roce 1998 asi 1,2 %, v roce 2009 už více než 20 %.^[225] Rezistence původce infekce, která může vést i k selhání celé léčby, tak zůstává hlavním hybatelem pro výzkum a vývoj nových derivátů.^[226]

Pro syntetickou ukázkou byla zvolena práce z roku 2014, kterou zachycuje Schéma 43 na následující stránce. Derivát **223** vykazuje 2× vyšší účinnost vůči *multi-drug* resistantní *Mycobacterium tuberculosis* (MDR-MTB 6133) než Ciprofloxacin a Levofloxacin (MIC = 62,5 ng.ml⁻¹, standard 125 ng.ml⁻¹). Jeho antibiotický potenciál dokládá také účinnost napříč řadou 32 testovaných gram-pozitivních i negativních bakterií (např. MIC = 2 µg.ml⁻¹ vůči MRSA, Ciprofloxacin 64 µg.ml⁻¹), stejně jako významná aktivita při *in vivo* testech proti pěti různým klinickým izolátům v myších (ED₅₀ = 11,43–26,04 mg.kg⁻¹, IMB-070593 jako standard 8,23–27,57 mg.kg⁻¹).^[227]

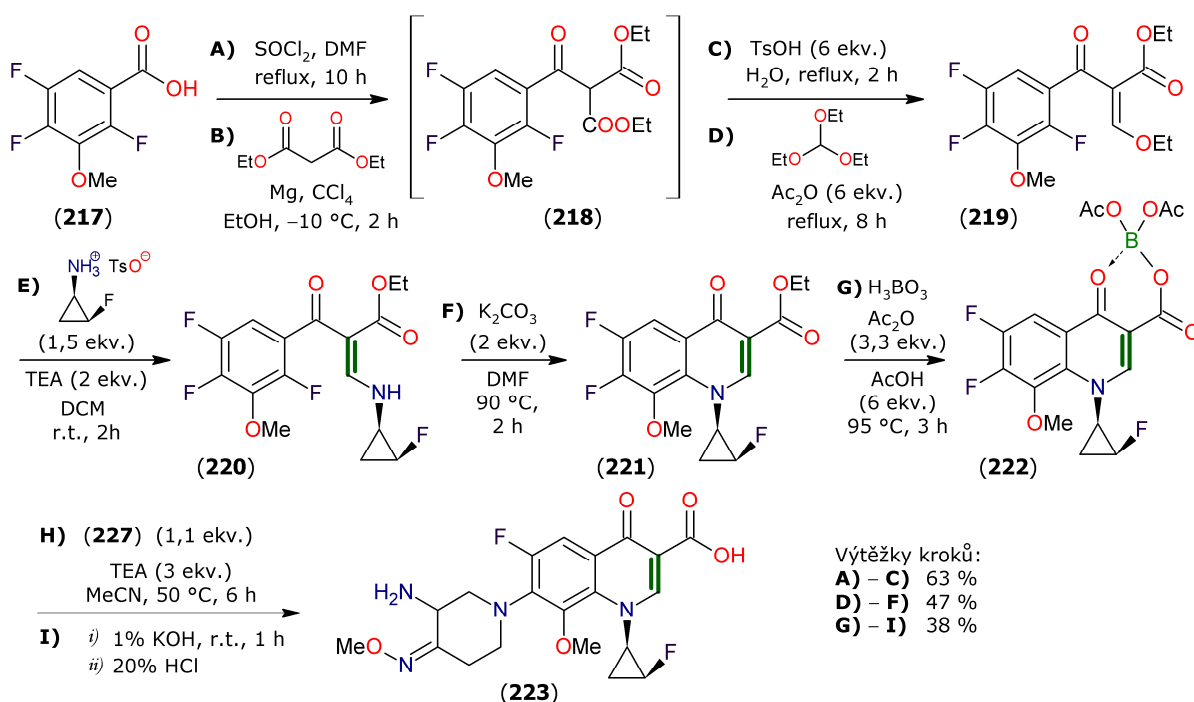


Schéma 43 – Syntéza derivátu 223

Velice silnou stránkou syntézy chinolonu **223**, která vychází z derivátu benzoové kyseliny (**217**), je množství sloučenin, které byly použity do dalšího kroku ve formě surového produktu. Z celé reakční sekvence tak byly izolovány jen dva meziprodukty po kroku **C)** a **F)**, přičemž pouze derivát **221** a finální produkt **223** byly čištěny chromatograficky. Enaminová část byla do molekuly zabudována v kroku **E)** substitucí enoletheru pomocí komerčně dostupného (1*R*,2*S*)-2-fluorcyklopropanamonium tosylátu. Derivát piperidinu **227**, potřebný v kroku **H)** byl připraven z hydrochloridu ethyl-3-aminopropionátu (**224**) dle postupů publikovaných dříve^[224,228] (Schéma 44).

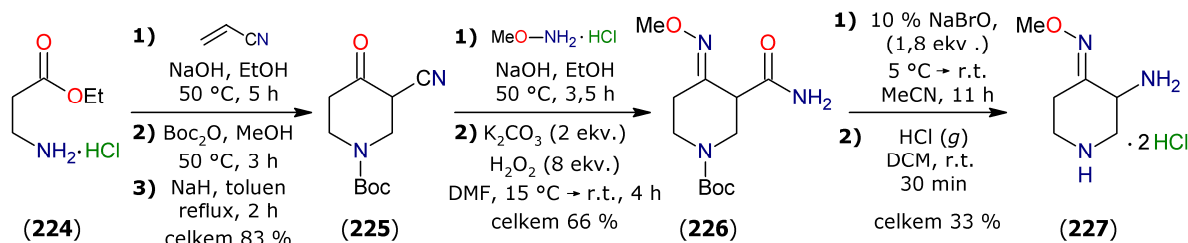
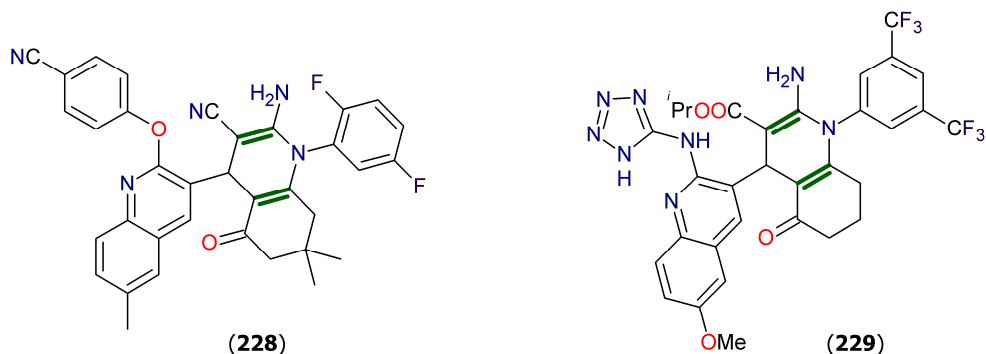


Schéma 44 – Syntéza meziproduktu 227

2.4.11 Deriváty 5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolinu

V roce 2013 byla publikována série derivátů, strukturně příbuzných fluorchinolonovým antibiotikům, které obsahují nenasycený i parciálně nasycený chinolinový skelet nesoucí dvě polarizované enaminové vazby. Pro ukázkou byl zvolen jeden z biologicky nejúčinnějších derivátů **228**, který vykazoval proti gram-pozitivním i negativním bakteriím lepší výsledky než srovnávací Ampicilin, proti *Vibrio cholerae* dokonce stejnou účinnost jako Ciprofloxacin (25 $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$). V antituberkulotických testech dosahoval inhibice 99 % při MIC = 62,5 $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$, srovnávací Rifampicin 98 % při 40 $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$.^[222]

V pozdější práci pak modifikace skeletu vyústila v derivát **229**, jehož biologické účinky se rozšířily i proti houbám; např. pro *Candida albicans* ($\text{MIC} = 250 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$) dosahoval vyššího účinku než srovnávací Griseofulvin ($500 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$). K vylepšení došlo také u inhibice růstu *M. tuberculosis* (97 % při $\text{MIC} = 25 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$).^[229] Strukturu obou výše zmíněných derivátů zachycuje Obr. 26:



Obr. 26 – Struktura derivátů 228 a 229

Klíčovým krokem syntézy derivátu **229** je bazicky katalyzovaná tříkomponentní reakce prováděná v ultrazvukové lázni (Schéma 45). Autoři předpokládají, že mechanismus této reakce zahrnuje v první fázi Knoevenagelovu kondenzaci aromatického aldehydu (**230**) s isopropyl-2-kyanacetátem (**231**), po které následuje Michaelova adice β -enaminonu (**232**). V závěrečném kroku pak dochází k intramolekulární cyklizaci a tautomerizaci. Průběh mechanismu (struktury **233a–c**) rovněž zachycuje Schéma 45.

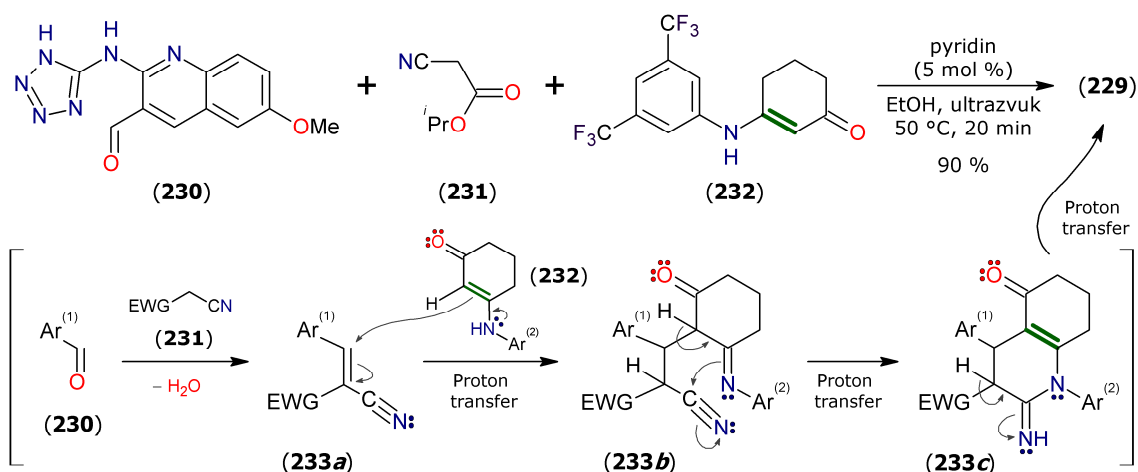


Schéma 45 – Syntéza derivátu 229 a její navržený mechanismus

Enamino-ke-ton (**232**) byl připraven reakcí cyklohexa-1,3-dionu s příslušným anilinem za katalýzy AcOH, autoři však neuvádějí výtěžek reakce. Derivát chinolinu **230** byl pak připraven podle dříve publikovaného postupu^[230] z *p*-acetanisidinu (**234**), viz Schéma 46 na následující straně.

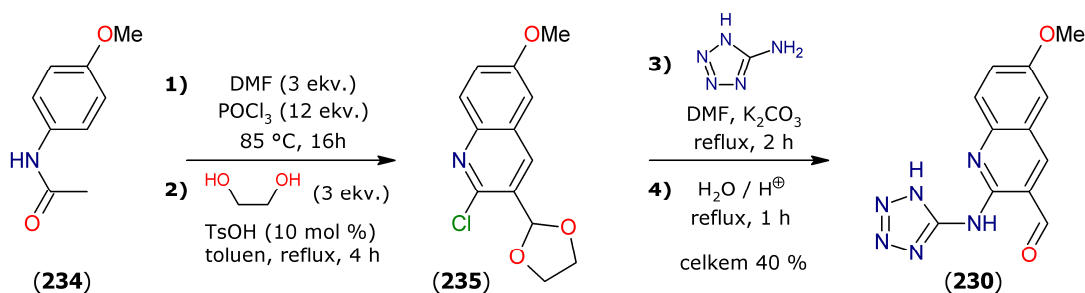
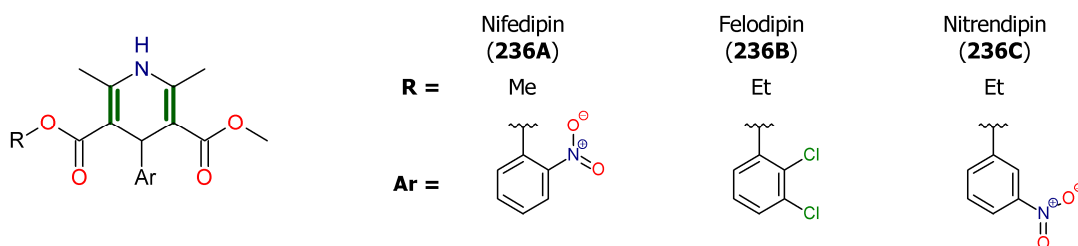


Schéma 46 – Syntéza meziproduktu 230

2.4.12 Deriváty 1,4-dihydropyridinů

Substituované 1,4-dihydropyridiny patří mezi jednu ze tříd blokátorů vápníkového kanálu (calcium channel blocker, CCB), které způsobují rozšíření artérií a efektivně tak snižují krevní tlak, nezávisle na pohlaví a věku. V určitých případech je lze využít i pro léčbu anginy pectoris či srdečních arytmií.^[231] První zástupce této třídy, Nifedipin (**236A**), byl patentován roku 1969^[232] a byl úspěšně používán přes 20 let.^[233] Postupem času byla pro klinické použití schválená řada dalších derivátů, jejichž výčet lze nalézt např. v literatuře^[234]; pro všechny dihydropyridinové blokátory je společné označení koncovkou –dipin a v drtivé většině případů také Hantzschova syntéza.



Obr. 27 – Struktura CCB 1,4-dihydropyridinů 236A–C

Bohužel, u CCB je možné se setkat s vedlejšími účinky, jako jsou bolest hlavy, flush (zrudnutí obličeje či krku v důsledku rozšíření krevních cév v kůži) či periferní edém.^[235] Nezanedbatelný faktor je také předávkování, které může končit i smrtí v důsledku kardiovaskulárního kolapsu; u citlivých jedinců postačuje už dvojnásobná až trojnásobná terapeutická dávka léčiva pro hlubokou intoxikaci.^[236] Je např. známo, že při současném užívání felodipinu (**236B**) a grapefruitového džusu se orální biodostupnost léčiva zvyšuje o 112 %.^[237] Zajímavostí také může být, že nitrendipin (**236C**) při pokusech na myších vykazoval ochranný efekt proti akutním letálním účinkům kokainu.^[238]

Pro syntetickou ukázkou byl zvolen zcela nesymetricky substituovaný derivát **240** z práce z roku 1995, ve které byly zkoumány antihypertenzivní účinky u více jak 80 nově připravených 2-amino-1,4-dihydropyridinů.^[239] Tento derivát byl posléze klinicky schválený (r. 2003) a pod označením Azelnidipin používaný např. v Japonsku nebo Číně.^[240] Klíčová Hantzschova syntéza probíhá mezi β -ketoesterem (**239**) a substituovaným 2-karbamimidoylacetátem (**244**) v dobrém výtěžku, viz Schéma 47 na následující straně.

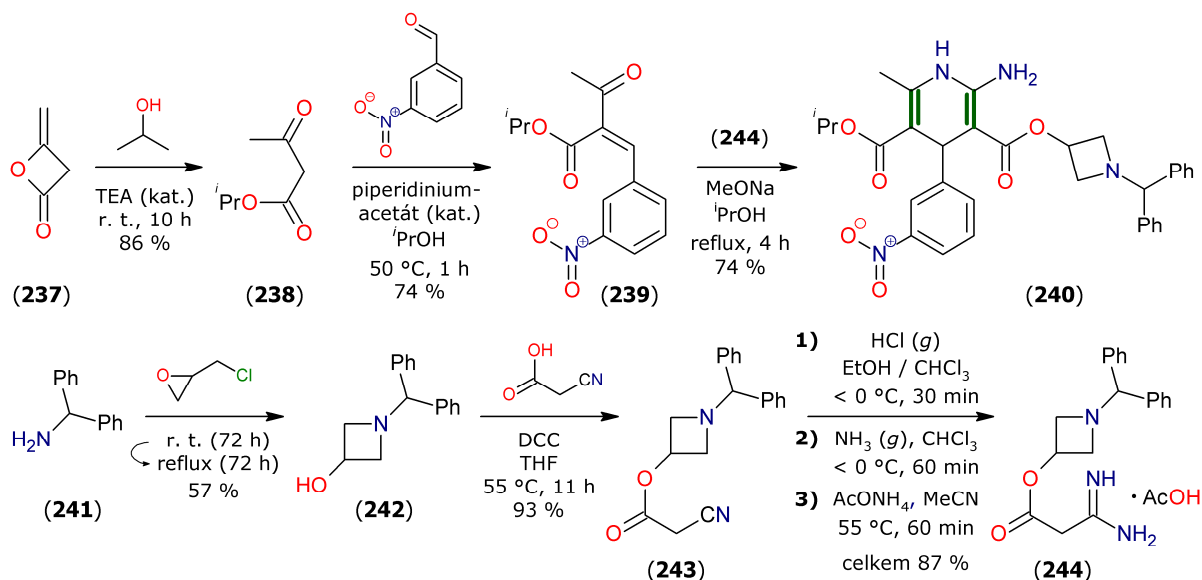


Schéma 47 – Syntéza derivátu 240

2.4.13 Deriváty odvozené od 4-amino-3-merkpto-1,2,4-triazolu

Publikace z roku 2014 se zabývá syntézou a biologickými účinky heterocyklických sloučenin odvozených od 4-amino-3-merkpto-1,2,4-triazolu. Derivát **248**, obsahující netradiční enamino-fosfonátovou vazbu, vykazoval pouze mírné protibakteriální resp. protirakovinné účinky (ve srovnání se standardy Ciprofloxacinem, Chloramfenikolem resp. Adriamycinem bylo ve všech případech dosaženo asi poloviční účinnosti). Příklad hodnot GI_{50} pro testovaný panel 10 lidských nádorových buněčných linií: **248** 35,9–84,2 μM , Adrianamycin 15,0–38,4 μM .^[241]

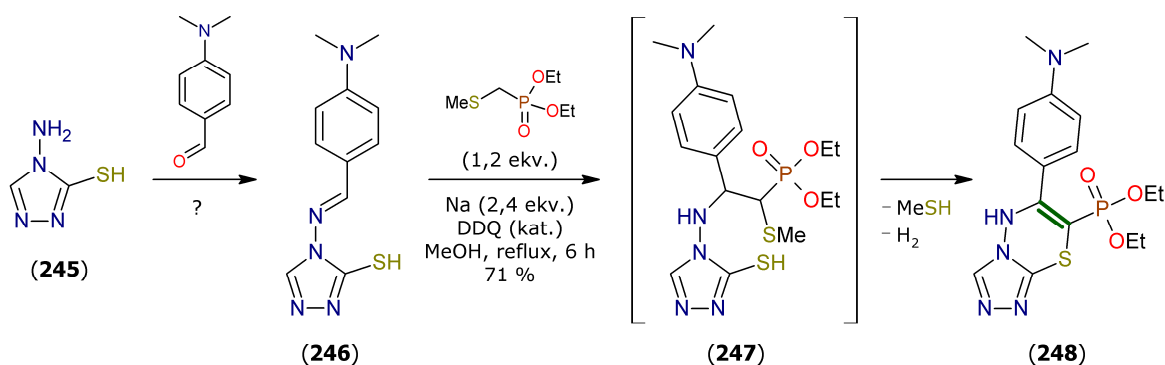


Schéma 48 – Syntéza derivátu 248

Meziprodukt **246** byl připraven reakcí komerčně dostupného 4-amino-3-merkpto-1,2,4-triazolu (**245**) s 4-dimethylaminobenzaldehydem; autoři se však pouze odkazují na analogii s konvenční metodou^[242] nebo MW-asistovanou reakcí^[243] bez dalších podrobností a udaného výtěžku. Při reakci **246** s příslušným fosfonátem autoři předpokládají, že dojde ke zformování intermediátu **247**, eliminaci methylthiolu a následné intramolekulární cyklizaci za vzniku polarizované vazby.

3 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

3.1 Obecná část

Všechny komerčně dostupné chemikálie a rozpouštědla byly zakoupeny od dodavatelů *Sigma-Aldrich Co. LLC.*, *Fluorochem Ltd.* nebo *Acros Organics* a byly použity bez dalších úprav. Reakce vyžadující inertní podmínky byly provedeny v argonové atmosféře v předem vysušených Schlenkových nádobách. Zahřívání bylo realizováno ohřívacích blocích *DrySyn*[®] nebo v lázni silikonového oleje. Syntézy v uzavřené aparatuře byly uskutečněny v silnostěnných borosilikátových zkumavkách *Ace Pressure Tube*[®]. Odpařování bylo prováděno rotační vakuovou odparkou *Büchi Rotavapor R210* s vakuovým systémem *V700*. Body tání byly měřeny na Koflerově bloku *Boetius PHMK 80/2644* a nebyly korigovány. Elementární analýzy byla prováděny na automatickém elementárním analyzátoru *Flash 2000 CHNS Elemental Analyzer*. Tenkovrstvé chromatografie (TLC) byly prováděny na hliníkových destičkách potažených silikagelem 60 F254 a vizualizovány pomocí UV lampy (254 nebo 365 nm). Pro sloupcovou chromatografii byl využit silikagel 60 (230–400 mesh) obsahující ~ 0,1 % Ca.

NMR spektra byla měřena na spektrometrech *Bruker Avance III* při 400,13 MHz (¹H), 376,50 MHz (¹⁹F) a 100,12 MHz (¹³C) nebo *Bruker Ascend*TM při 500,13 MHz (¹H) a 125,12 MHz (¹³C). ¹H NMR spektra v CDCl₃ byla kalibrována na signál interního standardu TMS (δ = 0,00 ppm), v DMSO-*d*₆ a toluenu-*d*₈ na střed signálu multipletu příslušného rozpouštědla: δ (DMSO-*d*₆) = 2,50 ppm; δ (C₅D₅-CD₃) = 2,09 ppm).^[244,245] Pro standardní měření ¹³C NMR spekter, i pro APT pulzní sekvenci, byl využit širokopásmový dekapling protonů, spektra byla kalibrována na střed multipletu signálu příslušného rozpouštědla: δ (CDCl₃) = 77,16 ppm; δ (DMSO-*d*₆) = 39,52.^[244,245] Pokud není uvedeno jinak, všechna měření probíhala při teplotě 25 °C a koncentracích sloučenin cca 20–50 mg / ml, hodnoty pro apodizaci podél *t*₁ jsou pro exponenciální funkci LB = 0,3 Hz (pro ¹H) resp. 1,0 Hz (pro ¹³C), pro Gaussovu funkci GB = 0,0 Hz pro ¹H i ¹³C. Spin-spinové interakční konstanty *J* (*J*_{H,H} pokud není uvedeno jinak) jsou uvedeny v jednotkách hertz (Hz), multiplicity signálů jsou značeny: *s* (singlet), *brs* (široký singlet), *d* (dublet), *t* (triplet), *q* (kvartet), *quint* (kvintet), *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:H₂O (95:5) nebo 0,2M roztok *trans*-2-[3-(4-*tert*-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 (značení ⊕) byla použita DHB a rozpouštědlo MeCN, v negativním módu (značení ⊖) 9-AA a rozpouštědlo MeOH. Hmotnostní spektra v GC/MS uspořádání byla měřena na přístroji *Agilent Technologies 6890N Network GC System* (kolona HP-5MS 30 m × 0,25 mm, film 0,25 μm) s detektorem *5973 Network Mass Selective Detector* (EI 70 eV, 33–550 Da).

Termální vlastnosti vybraných sloučenin byly měřeny pomocí diferenčního skenovacího kalorimetru *Mettler-Toledo STARe System DSC 2/700* vybaveného *FRS 6* keramickým senzorem a chladicím systémem *HUBERT TC100-MT RC 23*. Měření bylo realizováno v otevřených hliníkových kelímkách v inertní dusíkové atmosféře, DSC křivky byly stanovovány skenovací rychlostí 1 °C / min.

RTG-krystalografická data byla získána při 150 K s využitím nízkoteplotního zařízení *Oxford Cryostream* prostřednictvím difraktometru *Nonius KappaCCD* s Mo K_α zářením ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$), grafitovým monochromátorem, a ϕ a χ skenovacím módem. Redukce dat byla provedena pomocí DENZO-SMN^[246], korekce na absorpci byly provedeny integračními metodami^[247]. Struktury byly řešeny přímými metodami (*Sir92*)^[248], při upřesňování pomocí metody *SHELXL97*^[249] (F^2 metodou nejmenších čtverců) byly použity všechny reflexe. Vodíkové atomy byly většinou lokalizovány na diferenční Fourierově mapě, pro zajištění přesného vyřešení krystalové struktury však byly veškeré vodíkové atomy přepočítány do ideálních pozic (riding model) s přiřazenými teplotními faktory $H_{\text{iso}}(\text{H}) = 1,2 U_{\text{eq}}$ (pro pivotní atomy) a $1,5 U_{\text{eq}}$ (pro methyl) a délkami vazeb C-H = 0,96 Å, 0,97 Å resp. 0,93 Å (pro methyl, methylen, resp. vodíkové atomy aromatických kruhů) a N-H = 0,86 Å.

Semiempirické kalkulace byly provedeny molekulárně-mechanickou metodou UFF pomocí programu *ArgusLab*^[250] s následným zpřesněním pomocí metody *PM7*^[251] implementované v programu *MOPAC2016*^[252]. DFT kalkulace s funkciónálem B3LYP na bázi 6-311+G(d,p) nebo 6-311+G** a eventuálně s využitím PCM solvatačního modelu byly provedeny pomocí programu *Gaussian 09*.^[253] Pro vizualizaci vybraných optimalizovaných struktur byl použit program *OPChem*^[254].

Pro lepší odlišení sloučenin z teoretické části jsou dále v textu všechny připravené deriváty značeny římskými číslicemi.

Část A: Methyl-1*H*-pyrazol-3-karboxyláty

3.2 Syntéza diazonium-tetrafluorborátů II

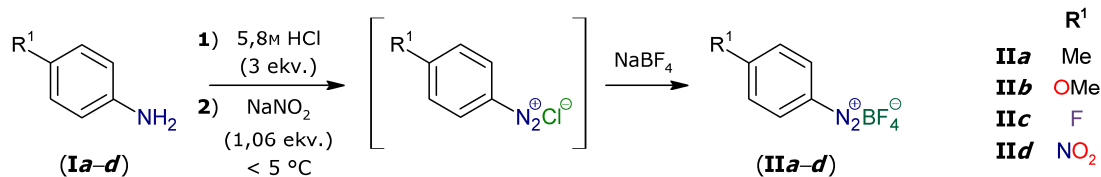
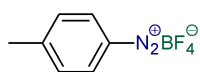
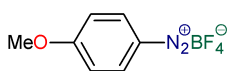


Schéma 49 – Příprava derivátů IIa–d

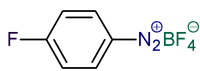
Příprava byla prováděna v souladu s literárním postupem^[255]. Do vysoké 100 ml kádinky opatřené magnetickým křížovým míchadlem bylo předloženo 50 mmol (1 ekv.) 4-substituovaného anilínu **Ia–d** a 25 ml vodného roztoku HCl (cca 5,8M roztok (~ 20% m/m), ~ 150 mmol, ~ 3 ekv.) Směs byla zahřívána do úplného rozpuštění výchozí látky; následně byla dobře vychlazena v ledové lázni a poté byl do směsi přikapán roztok 3,65 g NaNO₂ v 11 ml vody (4,8M roztok (25% m/m), 53 mmol, 1,06 ekv.) takovou rychlostí, aby teplota nepřesáhla 5 °C. Po přikapání veškerého roztoku byla směs ještě asi 5 minut míchána, následně byla provedena zkouška jodidoškrobovým papírkem a nezreagovaný dusitan byl eliminován přidávkem malého množství sulfamové kyseliny (cca 100 mg; ~ 1 mmol, ~ 2 mol %). Po odeznění reakce (pěnění) byla směs zfiltrována přes skládaný filtr do předem vymražené kádinky a k filtrátu byl najednou přidán roztok 8,78 g NaBF₄ ve 30 ml vody (2,7M roztok (23% m/m), 80 mmol, 1,6 ekv.). Došlo k okamžitému vyloučení pevné látky, která byla odfiltrována přes jemnou fritu. Surový produkt byl pak vždy 2× promyt postupně malým množstvím destilované vody, ethanolu a etheru. Po vakuovém dosušení byl izolován lehce zbarvený krystalický produkt **IIa–d**, který byl pro následující pokusy použit bez dalšího čištění. Měření bodu tání, ani další analýzy, nebyly provedeny.

3.2.1 4-Methylbenzendiazonium-tetrafluorborát (**IIa**)

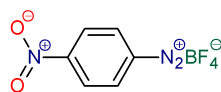
Z 5,36 g *p*-toluidinu **Ia** (50 mmol). Bylo izolováno 6,62 g šedobílé krystalické sloučeniny **IIa** (56 % teoretického výtěžku).

3.2.2 4-Methoxybenzendiazonium-tetrafluorborát (**IIb**)

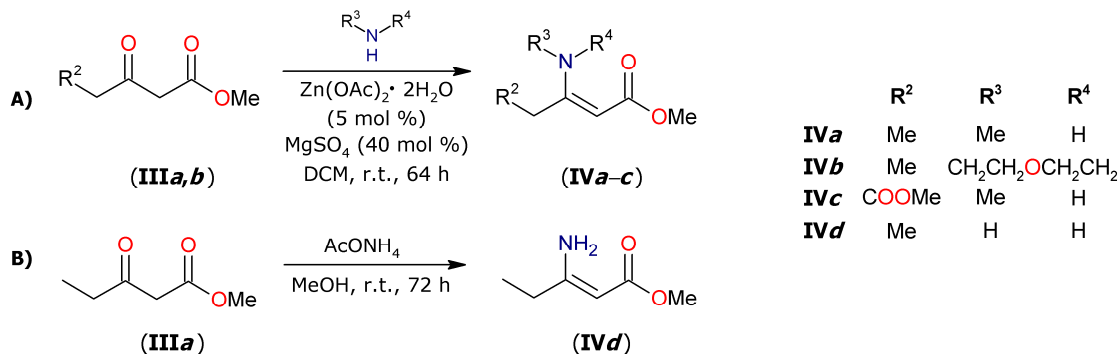
Z 6,16 g *p*-anisidinu **Ib** (50 mmol). Bylo izolováno 7,42 g lehce nahnědlé krystalické sloučeniny **IIb** (67 % teoretického výtěžku).

3.2.3 4-Fluorbenzendiazonium-tetrafluorborát (**IIc**)

Z 5,56 g 4-fluoranilinu **Ic** (50 mmol). Bylo izolováno 6,31 g nažloutlé krystalické sloučeniny **IIc** (60 % teoretického výtěžku).

3.2.4 4-Nitrobenzendiazonium-tetrafluorborát (**II_d**)

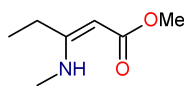
Z 6,91 g 4-nitroanilinu **Id** (50 mmol). Výtěžek 10,00 g lehce žluté krystalické sloučeniny **II_d** (85 % teoretického výtěžku).

3.3 Syntéza enaminoesterů **IV**Schéma 50 – Příprava derivátů **IV_{a-d}**

Varianta A: Postup v souladu s literaturou^[256]. Do baňky opatřené chlorkalciovou zátkou bylo předloženo 30 mmol výchozího oxoesteru **III_a** či oxodiesteru **III_b** (1 ekv.) společně s 0,33 g Zn(OAc)₂ · 2H₂O (1,5 mmol, 5 mol %) a 0,72 g bezvodého MgSO₄ (0,72 g, 6 mmol, 20 mol %). Po suspendování ve 40 ml dichlormethanu byl do baňky přidán najednou odpovídající amin (30 mmol, 1 ekv.) a reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 16 hodin. Následně byl přidán další podíl bezvodého MgSO₄ (0,72 g, 6 mmol, 20 mol %) a suspenze byla míchána dalších 48 hodin. Po této době byl vyloučený podíl odfiltrován a filtrát byl vakuově odpařen k suchu. Výsledné produkty **IV_{a-c}** byly izolovány v kvalitě postačující pro následující syntetické kroky a nebyly dále čištěny, pokud není uvedeno jinak.

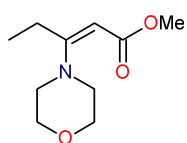
Varianta B: Postup dle literatury^[257]. Reakce byla prováděna v argonové atmosféře. Do čirého roztoku 7,71 g octanu amonného ve 25 ml methanolu (4M roztok (28% m/m), 100 mmol, 5 ekv.) bylo najednou vpraveno 2,5 ml výchozího oxoesteru **III_a** (2,59 g, 20 mmol, 1 ekv.) a reakční směs byla při laboratorní teplotě míchána 72 hodin. Po této době bylo vakuově odpařeno rozpouštědlo a k odparku bylo přidáno 30 ml chloroformu. Vyloučený pevný podíl byl odfiltrován a promyt 2×15 ml chloroformu. Spojené filtráty byly protřepány 15 ml vody a 15 ml solanky a po vysušení Na₂SO₄ a odpaření k suchu byl získán produkt **IV_d** v kvalitě postačující pro další syntetický krok.

3.3.1 Methyl-(2Z)-3-(methylamino)pent-2-enoát (IVa)



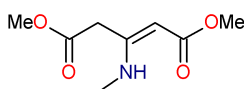
Varianta A. Z 3,8 ml methyl-3-oxopentanoátu **IIIa** (3,90 g; 30 mmol, 1 ekv.) a 3,8 ml 8M roztoku methylaminu v EtOH (30 mmol, 1 ekv.). Bylo izolováno 3,94 g žluté olejovité sloučeniny **IVa** (92 % teoretického výtěžku). Sloučenina je již v literatuře^[258,259] zmíněna, avšak bez podrobnější charakterizace. ¹H NMR (CDCl₃, 400,1 MHz): δ (ppm) = 8,51 (brs, 1H, NH); 4,48 (s, 1H, =CH); 3,62 (s, 3H, OCH₃); 2,91 (d, ³J = 5,3 Hz, 3H, NCH₃); 2,23 (q, ³J = 7,5 Hz, 2H, CH₂CH₃); 1,14 (t, ³J = 7,5 Hz, 3H, CH₂CH₃).

3.3.2 Methyl-(2Z)-3-(morfolin-4-yl)pent-2-enoát (IVb)



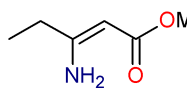
Varianta A. Z 3,8 ml methyl-3-oxopentanoátu **IIIa** (3,90 g; 30 mmol, 1 ekv.) a 2,6 ml morfolinu (2,59 g, 30 mmol, 1 ekv.). Bylo izolováno 5,39 g hnědého olejovitého produktu **IVb** (90 % teoretického výtěžku), který byl pro svou nestabilitu ihned podroben dalšímu syntetickému kroku. ¹H NMR (CDCl₃, 400,1 MHz): δ (ppm) = 4,71 (s, 1H, =CH); 3,75–3,71 (m, 4H, CH₂OCH₂); 3,63 (s, 3H, OCH₃); 3,25–3,20 (m, 4H, CH₂NCH₂); 2,95 (q, ³J = 7,5 Hz, 2H, CH₂CH₃); 1,11 (t, ³J = 7,6 Hz, 3H, CH₂CH₃). ¹³C NMR (100,6 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 168,8; 167,0; 86,7; 66,4; 50,2; 46,4; 21,0; 13,0.

3.3.3 Dimethyl-(2Z)-3-(methylamino)pent-2-endioát (IVc)



Varianta A. Z 5,22 g dimethyl-3-oxoglutarátu **IIIb** (30 mmol, 1 ekv.) a 3,8 ml 8M roztoku methylaminu v EtOH (30 mmol, 1 ekv.). Izolovaný žlutý olej ztuhl v krystalickou látku působením ultrazvuku. Ta byla 3× promyta etherem, po vysušení bylo získáno 3,46 g bílé krystalické sloučeniny **IVc** (62 % teoretického výtěžku) s bodem tání 83–88 °C, literatura^[260] udává 83–90 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 400,1 MHz): δ (ppm) = 5,08 (brs, 1H, NH); 4,68 (s, 1H, =CH); 3,91 (s, 2H, =CCH₂); 3,72 (s, 3H, OCH₃); 3,63 (s, 3H, OCH₃); 2,77 (d, ³J = 5,0 Hz, 3H, NCH₃).

3.3.4 Methyl-(2Z)-3-aminopent-2-enoát (IVd)



Varianta B. Bylo izolováno 2,25 g žlutého olejovitého produktu **IVd** (87 % teoretického výtěžku). Literatura^[261] uvádí bezbarvý olej s bodem varu 101–104 °C při 1,7 kPa, spektrální data jsou v souladu s údaji publikovanými jinde^[262]. ¹H NMR (CDCl₃, 400,1 MHz): δ (ppm) = 7,88 (brs, 1H, NH); 4,74 (brs, 1H, NH); 4,55 (s, 1H, =CH); 3,64 (s, 3H, OCH₃); 2,17 (q, ³J = 7,6 Hz, 2H, CH₂CH₃); 1,15 (t, ³J = 7,6 Hz, 3H, CH₂CH₃). ¹³C NMR (100,6 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 170,9; 165,4; 82,0; 50,1; 29,3; 12,1.

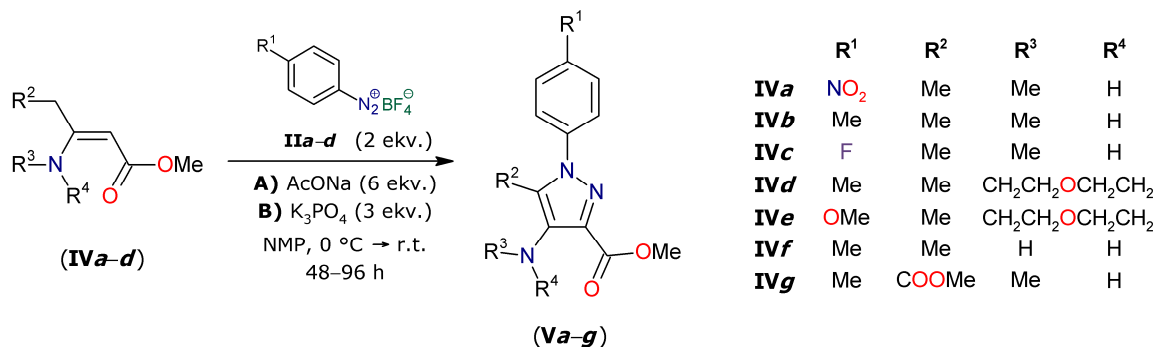
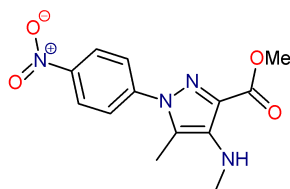
3.4 Syntéza 1*H*-pyrazol-3-karboxylátů V

Schéma 51 – Příprava derivátů Va–g

Do předem vysušené baňky opatřené míchadlem a chlorkalciovou zátkou byly předloženy 2 mmol výchozího enaminoesteru **IVa–d** (1 ekv.), 0,984 g AcONa (varianta **A**, 12 mmol, 6 ekv.) nebo 1,274 g K₃PO₄ (varianta **B**, 6 mmol, 3 ekv.) a 5 ml suchého NMP. Po ochlazení směsi v ledové lázni byly do baňky postupně během 20 minut přidány 4 mmol příslušného arendiazonium-tetrafluorborátu **IIa–d** (2 ekv.). Následně byla baňka vyjmuta z chladičí lázně a reakční směs dále míchána 48–96 hodin. Po uplynutí této doby byla vzniklá výrazně barevná reakční směs zředěna 25 ml AcOEt a zfiltrována přes vrstvu Celite®. Filtrát byl následně extrahován postupně 20 ml 50% solanky, 2×20 ml vody a 2×20 ml koncentrované solanky; organická fáze byla vysušena Na₂SO₄ a odpařena k suchu. Získaný surový produkt byl suspendován v 9 ml HCl zředěné 1:1 (cca 5,8M roztok (~ 20% m/m) ~ 50 mmol, ~ 25 ekv.) Nerozpustné látky byly odfiltrovány a filtrát byl promyt 4×10 ml etheru; oddělená vodná vrstva byla následně neutralizována pevným NaHCO₃ do pH 7–8. Po neutralizaci se v případě **Va,b,d** vyloučil krystalický produkt, který byl izolován odsátím na fritě a vakuově dosušen; v případě **Vc,e–g** byl získán olejovitý produkt, který byl izolován extrakcí 2×20 ml DCM, vysušením organické fáze Na₂SO₄ a odpařením k suchu.

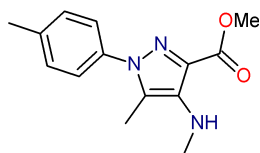
3.4.1 Methyl-5-methyl-4-(methylamino)-1-(4-nitrofenyl)-1*H*-pyrazol-3-karboxylát (Va)

Variantu **A**. Z 286 mg enaminoesteru **IVa** (2 mmol, 1 ekv.) a 948 mg fluorborátu **IIa** (4 mmol, 2 ekv.), reakční doba 72 h. Bylo izolováno 268 mg červené krystalické látky **Va** (46 % teoretického výtěžku) s bodem tání 154–156 °C. $R_F = 0,38$ (DCM / AcOEt 10:1). ¹H NMR

(CDCl₃, 400,1 MHz): δ (ppm) = 8,39–8,33 (m, 2H, 2×ArH); 7,72–7,66 (m, 2H, 2×ArH); 4,69 (brs, 1H, NH); 3,95 (s, 3H, OCH₃); 2,94 (s, 3H, NCH₃); 2,44 (s, 3H, PyrCH₃). ¹³C NMR APT (100,6 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 164,2; 146,9; 144,2; 137,9; 133,5; 126,6; 125,3; 124,8; 52,0; 34,9; 12,2. HRMS-MALDI (\oplus 11,0 μ J, ext.) m/z : Pro C₁₃H₁₄N₄O₄ [**M**] vypočteno C₁₃H₁₄N₄NaO₄⁺ [**M**+Na]⁺ = 313,09073, nalezeno 313,09143 (+2,2 ppm); vypočteno C₁₃H₁₆N₄NaO₃ [(**M**–O+2H)+Na]⁺ = 299,11146, nalezeno 299,11200 (100%, +1,8 ppm);

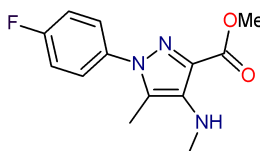
vypočteno $C_{13}H_{16}N_4O_2^+$ $[(M-2O+2H)+Na]^+ = 260,12678$, nalezeno 260,12728 (+1,9 ppm). Elementární analýza: pro $C_{13}H_{14}N_4O_4$ (290,275) vypočteno C 53,79 %, H 4,86 %, N 19,30 %; nalezeno C 53,96 %, H 4,96 %, N 19,18 %. Struktura byla také ověřena RTG-difrakcí; monokrystal vhodný pro analýzu byl vypěstován z ethanolického roztoku volným pomalým odpařováním.

3.4.2 Methyl-5-methyl-4-(methylamino)-1-(4-methylfenyl)-1H-pyrazol-3-karboxylát (Vb)

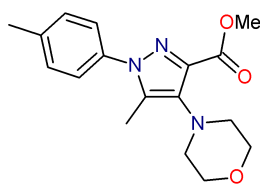


Varianta A. Z 286 mg enaminoesteru **IVa** (2 mmol, 1 ekv.) a 824 mg fluorborátu **IIa** (4 mmol, 2 ekv.), reakční doba 96 h. Bylo izolováno 254 mg lehce žluté krystalické látky **Vb** (49 % teoretického výtěžku) s bodem tání 80–85 °C. 1H NMR ($CDCl_3$, 400,1 MHz): δ (ppm) = 7,32–7,23 (m, 4H, 4×ArH); 4,42 (brs, 1H, NH); 3,92 (s, 3H, OCH_3); 2,90 (s, 3H, NCH_3); 2,40 (s, 3H, $ArCH_3$); 2,31 (s, 3H, $PyrCH_3$). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100,6 MHz): δ (ppm) = 164,6; 138,5; 136,9; 136,6; 131,6; 129,7; 127,2; 125,4; 51,7; 35,0; 21,2; 11,6. HRMS-MALDI (\oplus 11,0 μJ , ext.) m/z : Pro $C_{14}H_{17}N_3O_2$ **[M]** vypočteno $C_{14}H_{17}N_3O_2^+$ **[M]** $^+ = 259,13153$, nalezeno 259,13184 (100%, +1,2 ppm); vypočteno $C_{14}H_{17}N_3NaO_2^+$ **[M+Na]** $^+ = 282,12130$, nalezeno 282,12191 (+2,2 ppm). Elementární analýza: pro $C_{14}H_{17}N_3O_2$ (259,304) vypočteno C 64,85 %, H 6,61 %, N 16,20 %; nalezeno C 64,92 %, H 6,39 %, N 16,13 %.

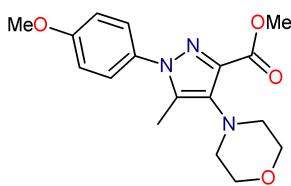
3.4.3 Methyl 5-methyl-4-(methylamino)-1-(4-fluorfenyl)-1H-pyrazol-3-karboxylát (Vc)



Varianta A. Z 286 mg enaminoesteru **IVa** (2 mmol, 1 ekv.) a 840 mg fluorborátu **IIc** (4 mmol, 2 ekv.), reakční doba 96 h. Izolovaný surový olejovitý produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií (AcOEt), z frakce s $R_F = 0,54$ bylo získáno 215 mg žluté krystalické látky **Vc** (41 % teoretického výtěžku) s bodem tání 94–98 °C. 1H NMR ($CDCl_3$, 400,1 MHz): δ (ppm) = 7,44–7,37 (m, 2H, 2×ArH); 7,20–7,13 (m, 2H, 2×ArH); 4,48 (brs, 1H, NH); 3,92 (s, 3H, OCH_3); 2,91 (s, 3H, NCH_3); 2,31 (s, 3H, $PyrCH_3$). ^{13}C NMR APT ($CDCl_3$, 100,6 MHz): δ (ppm) = 164,4; 162,3 (d, $^1J_{C,F} = 249,0$ Hz); 136,8; 135,4 (d, $^4J_{C,F} = 3,3$ Hz); 131,9; 127,4 (d, $^3J_{C,F} = 8,8$ Hz); 127,1; 116,1 (d, $^2J_{C,F} = 22,7$ Hz); 51,7; 34,9; 11,5. ^{19}F NMR ($CDCl_3$, 376,5 MHz): δ (ppm) = –112,4. HRMS-MALDI (\oplus 9,8 μJ , cal.) m/z : Pro $C_{13}H_{14}FN_3O_2$ **[M]** vypočteno $C_{13}H_{15}FN_3O_2^+$ **[M+H]** $^+ = 264,11428$, nalezeno 264,11420 (100%, –0,3 ppm); vypočteno $C_{13}H_{14}FN_3NaO_2^+$ **[M+Na]** $^+ = 286,09623$, nalezeno 286,09623 ($\pm 0,0$ ppm). Elementární analýza: pro $C_{13}H_{14}FN_3O_2$ (263,268) vypočteno C 59,31 %, H 5,36 %, N 15,96 %; nalezeno C 59,97 %, H 5,63 %, N 15,69 %.

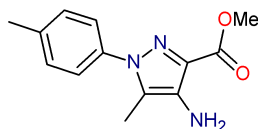
3.4.4 Methyl-5-methyl-1-(4-methylfenyl)-4-(morfolin-4-yl)-1H-pyrazol-3-karboxylát (**Vd**)

Varianta A. Z 399 mg enaminoesteru **IVb** (2 mmol, 1 ekv.) a 824 mg fluorborátu **IIa** (4 mmol, 2 ekv.), reakční doba 72 h. Bylo izolováno 148 mg hnědočervené krystalické látky **Vd** (23 % teoretického výtěžku) s bodem tání 98–104 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 400,1 MHz): δ (ppm) = 7,34–7,25 (m, 4H, 4 \times ArH); 3,94 (s, 3H, OCH_3); 3,84–3,79 (m, 4H, CH_2OCH_2); 3,16–3,10 (m, 4H, CH_2NCH_2); 2,41 (s, 3H, Ar CH_3); 2,26 (s, 3H, Pyr CH_3). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100,6 MHz): δ (ppm) = 163,1; 138,7; 138,6; 137,1; 137,0; 135,0; 129,8; 125,2; 68,1; 52,1; 51,5; 21,3; 10,6. HRMS-MALDI (\oplus 9,5 μJ , ext.) m/z : Pro $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$ [**M**] vypočteno $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3^+$ [**M**+H] $^+$ = 316,16557, nalezeno 316,16605 (100%, +1,5 ppm); vypočteno $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_2^+$ [**M**–OMe] $^+$ = 284,13935, nalezeno 284,13983 (+1,7 ppm). Elementární analýza: pro $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$ (315,367) vypočteno C 64,74 %, H 6,71 %, N 13,32 %; nalezeno C 64,88 %, H 6,61 %, N 13,13 %.

3.4.5 Methyl-1-(4-methoxyfenyl)-5-methyl-4-(morfolin-4-yl)-1H-pyrazol-3-karboxylát (**Ve**)

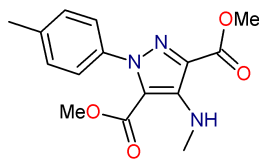
Varianta A. Z 399 mg enaminoesteru **IVb** (2 mmol, 1 ekv.) a 888 mg fluorborátu **IIb** (4 mmol, 2 ekv.), reakční doba 72 h. Izolovaný surový produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií (AcOEt), z frakce s R_F = 0,58 bylo získáno 101 mg hnědočervené krystalické látky **Ve** (15 % teoretického výtěžku) s bodem tání 121–126 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 400,1 MHz): δ (ppm) = 7,37–7,31 (m, 2H, 2 \times ArH); 7,00–6,94 (m, 2H, 2 \times ArH); 3,93 (s, 3H, OCH_3); 3,86 (s, 3H, OCH_3); 3,83–3,79 (m, 4H, CH_2OCH_2); 3,10–3,17 (m, 4H, CH_2NCH_2); 2,24 (s, 3H, Pyr CH_3). ^{13}C NMR APT (CDCl_3 , 100,6 MHz): δ (ppm) = 163,0; 159,7; 138,5; 137,2; 134,8; 132,6; 126,8; 114,3; 68,1; 55,7; 52,1; 51,6; 10,5. HRMS-MALDI (\oplus 13,0 μJ , ext.) m/z : Pro $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$ [**M**] vypočteno $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_4^+$ [**M**+H] $^+$ = 332,16048, nalezeno 332,16086 (100%, +1,1 ppm); vypočteno $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_3^+$ [**M**–OMe] $^+$ = 300,13427, nalezeno 300,13483 (+1,9 ppm). Elementární analýza: pro $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$ (331,366) vypočteno C 61,62 %, H 6,39 %, N 12,68 %; nalezeno C 61,84 %, H 6,40 %, N 12,48 %. Struktura byla také ověřena RTG-difrakcí; monokrystal vhodný pro analýzu byl vypěstován z ethanolického roztoku volným pomalým odpařováním.

3.4.6 Methyl-4-amino-5-methyl-1-(4-methylfenyl)-1H-pyrazol-3-karboxylát (Vf)



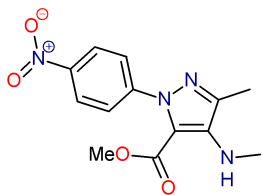
Varianta A. Z 258 mg enaminoesteru **IVd** (2 mmol, 1 ekv.) a 824 mg fluorborátu **IIa** (4 mmol, 2 ekv.), reakční doba 96 h. Izolovaný surový produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií (AcOEt), z frakce s $R_F = 0,52$ bylo získáno 68 mg oranžové krystalické látky **Vf** (14 % teoretického výtěžku) s bodem tání 88–92 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 400,1 MHz): δ (ppm) = 7,33–7,29 (m, 2H, $2 \times \text{ArH}$); 7,28–7,23 (m, 2H, $2 \times \text{ArH}$); 3,94 (s, 3H, OCH_3); 3,88 (brs, 2H, NH_2); 2,41 (s, 3H, ArCH_3); 2,18 (s, 3H, PyrCH_3). ^{13}C NMR APT (CDCl_3 , 100,6 MHz): δ (ppm) = 164,5; 138,5; 137,0; 132,2; 130,8; 129,8; 125,3; 125,1; 51,8; 21,3; 10,0. HRMS-MALDI (\oplus 10,0 μJ , ext.) m/z : Pro $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$ [**M**] vypočteno $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2^+$ [**M**+H] $^+$ = 246,12370, nalezeno 246,12411 (100%, +1,7 ppm); vypočteno $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{NaO}_2^+$ [**M**+Na] $^+$ = 268,10565, nalezeno 268,10618 (+2,0 ppm). Elementární analýza: pro $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$ (245,277) vypočteno C 63,66 %, H 6,16 %, N 17,13 %; nalezeno C 63,87 %, H 6,24 %, N 16,97 %.

3.4.7 Dimethyl-4-(methylamino)-1-(4-methylfenyl)-1H-pyrazol-3,5-dikarboxylát (Vg)

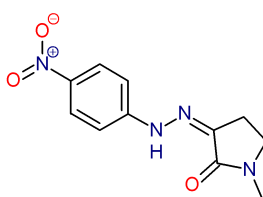


Varianta B. Z 374 mg enaminoesteru **IVc** (2 mmol, 1 ekv.), a 824 mg fluorborátu **IIa** (4 mmol, 2 ekv.), reakční doba 48 hodin. Izolovaný surový produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií (AcOEt), z frakce s $R_F = 0,67$ bylo získáno 159 mg hnědožluté krystalické látky **Vg** (26 % teoretického výtěžku) s bodem tání 114–116 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 400,1 MHz): δ (ppm) = 7,28–7,19 (m, 4H, $4 \times \text{ArH}$); 4,81 (brs, 1H, NH); 3,93 (s, 3H, OCH_3); 3,70 (s, 3H, OCH_3); 3,04 (s, 3H, NCH_3); 2,40 (s, 3H, ArCH_3). ^{13}C NMR APT (CDCl_3 , 100,6 MHz): δ (ppm) = 163,6; 160,4; 143,6; 139,0; 138,6; 130,8; 129,3; 125,6; 119,3; 52,2; 51,8; 34,4; 21,4. HRMS-MALDI (\oplus 10,0 μJ , cal.) m/z : Pro $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$ [**M**] vypočteno $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4^+$ [**M**] $^+$ = 303,12136, nalezeno 303,12148 (+0,4 ppm); vypočteno $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{NaO}_4^+$ [**M**+Na] $^+$ = 326,11113, nalezeno 326,11121 (+0,3 ppm); vypočteno $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3^+$ [(**M**– OCH_3 +H)+H] $^+$ = 274,11862, nalezeno 274,11873 (100%, +0,4 ppm). Elementární analýza: pro $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$ (303,313) vypočteno C 59,40 %, H 5,65 %, N 13,85 %; nalezeno C 59,45 %; H 5,85 %; N 13,99 %.

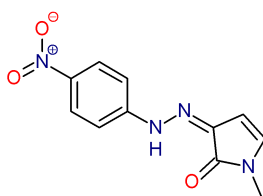
3.5 Vedlejší produkty

3.5.1 Methyl-3-methyl-4-(methyلامino)-1-(4-nitrofenyl)-1*H*-pyrazol-5-karboxylát (**Va'**)

Varianta **B**. Z 286 mg enaminoesteru **IVa** (2 mmol, 1 ekv.) a 948 mg fluorborátu **IIId** (4 mmol, 2 ekv.), reakční doba 72 h. Izolované krystaly po neutralizaci byly tvořeny dle NMR směsí produktů **Va** a **Va'** v poměru přibližně 2:3. Produkt **Va'** byl oddělen sloupcovou chromatografií (DCM / AcOEt 10:1); z frakce s $R_F = 0,64$ bylo získáno 71 mg oranžové krystalické látky (12 % teoretického výtěžku) s bodem tání 179–181 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 500,2 MHz): δ (ppm) = 8,29–8,24 (m, 2H, 2×ArH); 7,53–7,47 (m, 2H, 2×ArH); 5,25 (brs, 1H, NH); 3,77 (s, 3H, OCH_3); 3,05 (s, 3H, NCH_3); 2,49 (s, 3H, PyrCH_3). ^{13}C NMR APT (CDCl_3 , 125,8 MHz): 160,8; 145,8; 142,4; 140,6; 124,9; 124,7; 124,1; 116,5; 51,7; 33,1; 14,3. HRMS-MALDI (DCTB, DCM, \oplus 2,9 μJ , cal.) m/z : Pro $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4$ [**M**] vypočteno $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4^+ \text{ [M]}^+ = 290,10096$, nalezeno 290,10101 (100%, +0,2 ppm).

3.5.2 (3*Z*)-1-Methyl-3-[2-(4-nitrofenyl)hydrazin-1-yliden]pyrrolidin-2-on (**VI**)

Varianta **A** bez použití báze. Z 286 mg enaminoesteru **IVa** (2 mmol, 1 ekv.) a 948 mg fluorborátu **IIId** (4 mmol, 2 ekv.), reakční doba 72 h. Bylo izolováno 595 mg červené krystalické látky **VIa** (60 % teoretického výtěžku) nerozpustné v chloroformu, s bodem tání 260–265 °C, bodem rozkladu >270 °C; literatura^[263] uvádí bod tání 262–264 °C. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500,2 MHz): δ (ppm) = 9,82 (s, 1H, NH); 8,10–8,02 (m, 2H, 2×ArH); 7,10–7,03 (m, 2H, 2×ArH); 2,97 (s, 3H, NCH_3); 2,89–2,80 (m, 2H, NCH_2), 2,64–2,56 (m, 2H, $=\text{CCH}_2$). ^{13}C NMR APT ($\text{DMSO}-d_6$, 100,6 MHz): δ (ppm) = 175,3; 153,4; 152,0; 137,0; 126,1; 110,6; 28,3; 25,8; 21,5. HRMS-MALDI (9-AA, MeCN, \ominus 12,0 μJ , ext.) m/z : Pro $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$ [**M**] vypočteno $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{O}_3^- \text{ [M-H]}^- = 247,08366$, nalezeno 247,08306 (100%, –2,4 ppm).

3.5.3 (3*Z*)-1-Methyl-3-[2-(4-nitrofenyl)hydrazin-1-yliden]-2,3-dihydro-1*H*-pyrrol-2-on (**VII**)

Varianta **A**, nebyla použita báze ani enaminoester. Z 948 mg fluorborátu **IIId** (4 mmol), reakční doba 72 h. Bylo izolováno 299 mg červené krystalické látky **VII** (30 % teoretického výtěžku) nerozpustné v chloroformu, s bodem rozkladu >220 °C. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500,2 MHz): δ (ppm) = 11,11 (s, 1H, NH); 8,17–8,13 (m, 2H, 2×ArH); 7,76 (d, $^3J = 6,2$ Hz, 1H, PyrH); 7,24–7,19 (m, 2H, 2×ArH); 6,62 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H, PyrH), 3,08 (s, 3H, NCH_3). ^{13}C NMR APT ($\text{DMSO}-d_6$, 125,8 MHz): δ (ppm) = 168,4; 150,5; 145,1; 139,1; 129,0; 126,2; 124,7; 111,8; 25,0. HRMS-MALDI (9-AA, MeCN, \ominus 12,0 μJ , ext.) m/z : Pro $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3$ [**M**] vypočteno $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_4\text{O}_3^- \text{ [M-H]}^- = 245,06801$, nalezeno 245,06746 (100%, –2,2 ppm).

Část B: Kondenzované 1,4-dihydrochinoliny

3.6 O-Methylace laktamů: syntéza derivátů IX

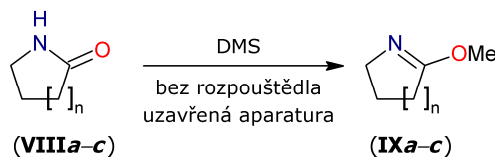
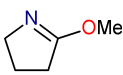


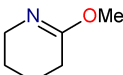
Schéma 52 – Příprava derivátů IXa-c

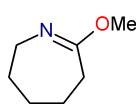
(Pro všechna dále uvedená schémata platí $n = 1$ až 3.) Metoda byla převzata z literatury^[264] a mírně přizpůsobena. Za chlazení v ledové lázni bylo do 100 ml šroubovací silnostěnné zkumavky opatřené míchadlem předloženo 19 ml DMS (25,23 g, 0,2 mol, 1 ekv.) a následně 0,2 mol (1 ekv.) výchozího laktamu **VIIIa-c**. Zkumavka byla opatřena těsněním a uzávěrem, po cca 5 minutách míchání byla ledová lázeň vyměněna za olejovou a směs byla dále zahřívána na teplotu 75 °C po 24 hodin. Po této době byla vzniklá hnědožlutá reakční směs nejprve ochlazena v ledové lázni, následně bylo do zkumavky přidáno 60 ml nasyceného roztoku K_2CO_3 a po rozmíchání byla celá směs extrahována 4×50 ml etheru. Spojené organické frakce byly protřepány 2×50 ml solanky, po vysušení Na_2SO_4 a odpaření při 20 °C a 8–10 kPa byl získán charakteristicky páchnoucí, lehce nažloutlý kapalný produkt **IXa-c**. Zbytkový obsah etheru ve všech případech činil méně než 5 % (m/m, dle NMR), obsah DMS byl pak pod 1 % (dle GC/MS). V případě potřeby je možné produkt přechistit vakuovou destilací.

3.6.1 5-Methoxy-3,4-dihydro-2H-pyrrol (**IXa**)

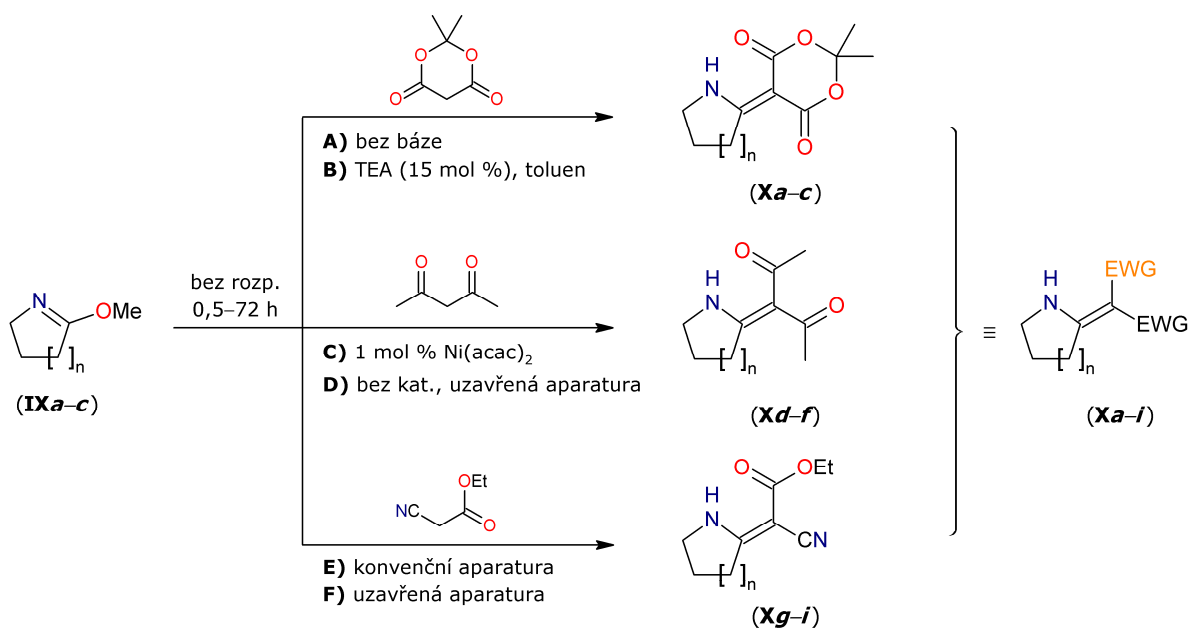
 Z 15,4 ml pyrrolidin-2-onu **VIIIa** (17,02 g, 0,2 mol, 1 ekv.). Izolováno 15,30 g kapaliny **IXa** (77 % teoretického výtěžku). V případě potřeby lze přechistit destilací; frakce s bodem varu 50–58 °C při 10,5–11,0 kPa dobře odpovídá literárním údajům^[265] (59–60 °C při 10,7 kPa). 1H NMR ($CDCl_3$, 400,1 MHz): δ (ppm) = 3,81 (s, 3H, OCH_3); 3,66 (tt, $^3J = 7,0$ Hz, $^4J = 1,3$ Hz, 2H, NCH_2); 2,48–2,43 (m, 2H, $=CCH_2$); 2,07–2,00 (m, 2H, $-CH_2-$).

3.6.2 6-Methoxy-2,3,4,5-tetrahydropyridin (**IXb**)

 Z 19,82 g piperidin-2-onu **VIIIb** (0,2 mol, 1 ekv.). Izolováno 19,44 g kapaliny **IXb** (86 % teoretického výtěžku). Spektrální data jsou v souladu s literárními údaji^[266]. 1H NMR ($CDCl_3$, 400,1 MHz): δ (ppm) = 3,62 (s, 3H, OCH_3); 3,51–3,45 (m, 2H, NCH_2); 2,16 (tt, $^3J = 6,7$ Hz, $^4J = 1,2$ Hz, 2H, $=CCH_2$); 1,78–1,69 (m, 2H, $-CH_2-$); 1,61–1,53 (m, 2H, $-CH_2-$).

3.6.3 7-Methoxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-azepin (**IXc**)

Z 22,63 g azepan-2-onu **VIIIc** (0,2 mol, 1 ekv.). Izolováno 20,15 g kapaliny **IXc** (79 % teoretického výtěžku). Přečištěno destilací, byla jímána frakce s bodem varu 79–85 °C při 7,5–8,0 kPa; bod varu i spektrální data jsou v souladu s publikovanými údaji^[267]. ¹H NMR (CDCl₃, 400,1 MHz): δ (ppm) = 3,59 (s, 3H, OCH₃); 3,43–3,41 (m, 2H, NCH₂); 2,42–2,39 (m, 2H, =CCH₂); 1,80–1,73 (m, 2H, –CH₂–); 1,61–1,49 (m, 4H, 2×–CH₂–).

3.7 Syntéza exocyklických enaminů **X** s fragmentem (EWG)₂C=Schéma 53 – Příprava derivátů **Xa-i**

Varianta **A**. Do 25 ml baňky opatřené míchadlem a zpětným chladičem bylo předloženo 60 mmol laktimetheru **IXa,b** (1,2 ekv.) a následně bylo přidáno 7,21 g Meldrumovy kyseliny (50 mmol, 1 ekv.). Po rozpuštění kyseliny se reakční směs se samovolně ohřála a nejdéle během jedné hodiny se z roztoku vyloučil pevný produkt **Xa,b**.

Varianta **B**. Postup modifikován z literatury^[193]. Do 100 ml baňky opatřené míchadlem a zpětným chladičem bylo předloženo 7,21 g Meldrumovy kyseliny (50 mmol, 1 ekv.) a 50 ml toluenu. Po částečném rozpuštění kyseliny byl do směsi přidán 1 ml TEA (0,76 g, 7,5 mmol, 15 mol %) a poté 60 mmol laktimetheru **IXa,c** (1,2 ekv.). Směs byla zahřívána na 85 °C po dobu 72 hodin. Po ochlazení směsi na laboratorní teplotu byl vyloučený produkt **Xa,c** odfiltrován; vakuovým odpařením toluenu z matečného louhu byl získán další podíl produktu.

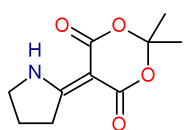
Varianta **C**: Metoda převzata z literatury^[268]. Do 25 ml baňky opatřené míchadlem a zpětným chladičem bylo předloženo 50 mmol laktimetheru **IXa,c** (1,25 ekv.) společně se 4,13 ml čerstvě nadestilovaného acetylacetonu (4,00 g, 40 mmol, 1 ekv.; bod varu 132–134 °C, literatura^[269] uvádí 134–135 °C). Dále bylo přidáno 103 mg Ni(acac)₂ (0,4 mmol, 1 mol %) a baňka byla zahřívána na 100 °C celkem 20 hodin, přičemž se barva směsi postupně změnila ze zelené na hnědočervenou. Po této době byla reakční směs ochlazená a převedena pomocí ca 30 ml AcOEt do děličky, kde byla extrahována 3×15 ml vody a spojené organické frakce ještě 15 ml solanky. Po vysušení Na₂SO₄ a odpaření k suchu byl získán surový produkt **Xd,f**.

Varianta **D**: Do 38 ml šroubovací silnostěnné zkumavky opatřené míchadlem bylo předloženo 62,5 mmol laktimetheru **IXb,c** (1,25 ekv.) společně s 5,16 ml čerstvě destilovaného acetylacetonu (5,01 g, 50 mmol, 1 ekv.). Zkumavka byla opatřena těsněním a uzávěrem a byla zahřívána na teplotu 75 °C po 48 hodin. Odpařením vzniklé hnědočervené směsi k suchu byl následně získán surový produkt **Xe,f**.

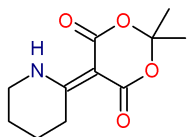
Varianta **E**: Do 25 ml baňky opatřené míchadlem a zpětným chladičem bylo předloženo 2,51 g laktimetheru **IXa** (25,3 mmol, 1,1 ekv.) společně se 2,46 ml čerstvě vakuově rektifikovaného ethyl-kyanacetátu (2,60 g, 23 mmol, 1 ekv.; bod varu 105–107 °C při 2,6 kPa, literatura^[270] uvádí 106–107 °C při 2,9 kPa). Baňka byla zahřívána na 85 °C po dobu 30 minut, načež obsah baňky ztuhl v krystalickou hmotu surového produktu **Xg**.

Varianta **F**: Stejně provedení jako varianta **D**, bylo použito 54 mmol laktimetheru **IXb,c** (1,2 ekv.) a 4,82 ml ethyl-kyanacetátu (5,09 g, 45 mmol, 1 ekv.) při 80 °C po dobu 20 hodin. Ochlazením reakční směsi v ledové lázni byl získán surový produkt **Xh,i**.

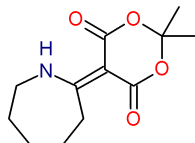
3.7.1 2,2-Dimethyl-5-(pyrrolidin-2-yliden)-1,3-dioxan-4,6-dion (**Xa**)



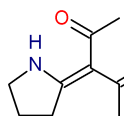
Varianta **A i B**. Z 5,95 g laktimetheru **IXa** (60 mmol, 1,2 ekv.). Veškerý získaný pevný podíl byl krystalován z toluenu s malým přídavkem karborafínu. Byla izolována bílá krystalická sloučenina **Xa** s bodem tání 171–174 °C, literatura^[193] uvádí 171 °C. Výtěžek varianty **A**: 5,65 g, varianty **B**: 6,81 g (54 % resp. 64 % teoretického výtěžku). ¹H NMR (CDCl₃, 400,1 MHz): δ (ppm) = 10,13 (brs, 1H, NH); 3,76 (td, ³J_{H,CH} = 7,5 Hz, ³J_{H,NH} = 0,8 Hz, 2H, NCH₂); 3,40 (t, ³J = 8,0 Hz, 2H, =CCH₂); 2,18 (quint, ³J = 7,7 Hz, 2H, –CH₂–); 1,69 (s, 6H, 2×CH₃).

3.7.2 2,2-Dimethyl-5-(piperidin-2-yliden)-1,3-dioxan-4,6-dion (**Xb**)

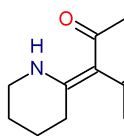
Varianta **A**. Z 6,79 g laktimetheru **IXb** (60 mmol, 1,2 ekv.). Vyloučená pevná látka byla na fritě promyta 2×20 ml etheru, po odsátí a vysušení bylo izolováno 8,53 g krystalické sloučeniny okrové barvy **Xb** (76 % teoretického výtěžku) s bodem tání 118–123 °C; literatura^[193] uvádí 116 °C. V případě potřeby lze produkt krystalovat z *n*-heptanu. ¹H NMR (CDCl₃, 400,1 MHz): δ (ppm) = 11,63 (brs, 1H, NH); 3,54–3,49 (m, 2H, NCH₂); 3,21 (t, ³*J* = 6,2 Hz, 2H, =CCH₂); 1,90–1,78 (m, 4H, 2×–CH₂–); 1,68 (s, 6H, 2×CH₃).

3.7.3 5-(Azepan-2-yliden)-2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dion (**Xc**)

Varianta **B**. Z 7,63 g laktimetheru **IXc** (60 mmol, 1,2 ekv.). Odparek byl krystalován ze směsi EtOH:voda (1:1) s malým přídavkem karborafínu. Bylo izolováno 4,58 g lehce nažloutlé krystalické sloučeniny **Xc** (38 % teoretického výtěžku) s bodem tání 146–151 °C, což je ve shodě s údajem v literatuře^[193] (147 °C). ¹H NMR (CDCl₃, 400,1 MHz): δ (ppm) = 11,47 (brs, 1H, NH); 3,61–3,56 (m, 2H, NCH₂); 3,35–3,31 (m, 2H, =CCH₂); 1,89–1,82 (m, 2H, –CH₂–); 1,77–1,66 (m, 10H, 2×CH₃ + 2×–CH₂–).

3.7.4 3-(Pyrrolidin-2-yliden)pentan-2,4-dion (**Xd**)

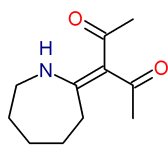
Varianta **C** i **D**. Z 4,96 g derivátu **IXa** (50 mmol, 1,25 ekv.). Surový produkt byl podroben sloupcové chromatografii (AcOEt), frakce s *R_F* = 0,28 byla následně krystalizována z *n*-hexanu s malým přídavkem karborafínu. Byla získána bílá, velmi jemná krystalická sloučenina **Xd** s bodem tání 86–89 °C, což je v souladu s literaturou^[268] (87–88 °C). Výtěžek varianty **C**: 1,16 g, varianty **D**: 1,74 g (17 % resp. 21 %). ¹H NMR (CDCl₃, 400,1 MHz): δ (ppm) = 11,51 (brs, 1H, NH); 3,64 (t, ³*J* = 7,3 Hz, 2H, NCH₂); 3,07 (t, ³*J* = 7,8 Hz, 2H, =CCH₂); 2,38 (s, 3H, COCH₃); 2,36 (s, 3H, COCH₃); 2,04 (quint, ³*J* = 7,6 Hz, 2H, –CH₂–). HRMS-MALDI (⊕ 10,0 μJ, cal.) *m/z*: Pro C₉H₁₃NO₂ [**M**] vypočteno C₉H₁₄NO₂⁺ [**M**+H]⁺ = 168,10191, nalezeno 168,10186 (100%, –0,3 ppm); vypočteno C₉H₁₃NNaO₂⁺ [**M**+Na]⁺ = 190,08385, nalezeno 190,08383 (–0,1 ppm).

3.7.5 3-(Piperidin-2-yliden)pentan-2,4-dion (**Xe**)

Varianta **D**. Z 5,66 g derivátu **IXb** (50 mmol, 1,25 ekv.). Surový produkt byl podroben sloupcové chromatografii (AcOEt), významnou frakci s *R_F* = 0,35 však tvořilo pouze 2,68 g dále nedělitelné směsi požadovaného produktu **Xe** a deacetylovaného derivátu **XIe** ve vzájemném molárním poměru 5:4. Dále nečištěno, celá směs použita do následujícího kroku (viz kap. 3.8.5). ¹H NMR (CDCl₃, 500,2 MHz, požadovaný produkt): δ (ppm) = 12,71 (brs, 1H, NH); 3,41 (td, ³*J_{H,CH}* = 6,1 Hz,

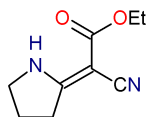
$^3J_{H,NH} = 2,6$ Hz, 2H, NCH_2); 2,60 (t, $^3J = 6,4$ Hz, 2H, $=CCH_2$); 2,28 (s, 6H, $2 \times COCH_3$); 1,83–1,77 (m, 2H, $-CH_2-$); 1,75–1,68 (m, 2H, $-CH_2-$).

3.7.6 3-(Azepan-2-yliden)pentan-2,4-dion (Xf)



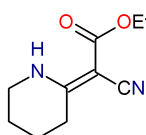
Varianta **C** i **D**. Z 6,36 g derivátu **IXc** (50 mmol, 1,25 ekv.). Získaný surový produkt byl krystalován z petroletheru s malým přídavkem karborafínu; byla izolována okrová krystalická sloučenina **Xf** s bodem tání 66–69 °C, což dobře odpovídá údajům v literatuře^[271] (66,5–67,8 °C). Výtěžek varianty **A**: 1,82 g, varianty **B**: 5,52 g (23 % resp. 71 % teoretického výtěžku). 1H NMR ($CDCl_3$, 400,1 MHz): δ (ppm) = 12,26 (brs, 1H, NH); 3,44–3,40 (m_{AB} , 2H, NCH_2); 2,48–2,45 (m, 2H, $=CCH_2$); 2,27 (brs, 6H, $2 \times COCH_3$); 1,82–1,74 (m, 6H, $3 \times -CH_2-$). HRMS-MALDI (\oplus 9,0 μJ , cal.) m/z : Pro $C_{11}H_{17}NO_2$ [**M**] vypočteno $C_{11}H_{18}NO_2^+$ [**M**+H] $^+$ = 196,13321, nalezeno 196,13318 (100%, -0,2 ppm); vypočteno $C_{11}H_{17}NNaO_2^+$ [**M**+Na] $^+$ = 218,11515, nalezeno 218,11521 (+0,3 ppm).

3.7.7 Ethyl-2-kyan-2-[(2Z)-pyrrolidin-2-yliden]ethanoát (Xg)



Varianta **E**. Surový produkt **IXa** byl krystalován z ethanolu s malým přídavkem karborafínu. Bylo získáno 2,90 g bílých jehlicovitých krystalů **Xg** (70 % teoretického výtěžku) s bodem tání 152–157 °C, literatura^[272] uvádí 153–154 °C. 1H NMR ($CDCl_3$, 400,1 MHz): δ (ppm) = 8,98 (s, 1H, NH); 4,21 (q, $^3J = 7,1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3); 3,76–3,70 (m, 2H, NCH_2); 2,95 (t, $^3J = 7,9$ Hz, 2H, $=CCH_2$); 2,14 (quint, $^3J = 7,6$ Hz, 2H, $-CH_2-$); 1,31 (t, $^3J = 7,1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100,6 MHz): δ (ppm) = 174,1; 168,2; 119,0; 67,6; 60,4; 49,2; 33,4; 21,1; 14,5. HRMS-MALDI (\oplus 6,6 μJ , cal.) m/z : Pro $C_9H_{12}N_2O_2$ [**M**] vypočteno $C_9H_{13}N_2O_2^+$ [**M**+H] $^+$ = 181,09715, nalezeno 181,09726 (100%, +0,6 ppm); vypočteno $C_9H_{12}N_2NaO_2^+$ [**M**+Na] $^+$ = 203,07910, nalezeno 203,07923 (+0,6 ppm); vypočteno $C_{16}H_{17}N_2O_5^+$ [(**M**+DHB-H $_2$ O)+H] $^+$ = 317,11320, nalezeno 317,11366 (+1,5 ppm).

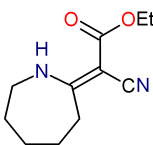
3.7.8 Ethyl-2-kyan-2-[(2Z)-pyrrolidin-2-yliden]ethanoát (Xh)



Varianta **F**. Z 6,11 g derivátu **IXb** (54 mmol, 1,2 ekv.). Ochlazená reakční směs ztuhla v krystalickou hmotu, která byla krystalována z cyklohexanu s malým přídavkem karborafínu. Bylo získáno 7,72 g bílé, velmi jemné krystalické sloučeniny **Xh** o konzistenci „nadýchané vaty“ (88 % teoretického výtěžku) s bodem tání 94,5–97,0 °C. Literatura^[273] uvádí 99–100 °C. Produkt obsahuje asi 10 % methylesteru. 1H NMR ($CDCl_3$, 500,2 MHz): δ (ppm) = 10,15 (s, 1H, NH); 4,19 (q, $^3J = 7,1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3); 3,44–3,40 (m, 2H, NCH_2); 2,72 (t, $^3J = 6,2$ Hz, 2H, $=CCH_2$); 1,87–1,78 (m, 4H, $2 \times -CH_2-$); 1,30 (t, $^3J = 7,1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3). HRMS-MALDI (\oplus 6,6 μJ , cal.) m/z :

Pro $C_{10}H_{14}N_2O_2$ [**M**, *požadovaný produkt*] vypočteno $C_{10}H_{15}N_2O_2^+$ [**M**+H] $^+$ = 195,11280, nalezeno 195,11293 (100%, +0,7 ppm); vypočteno $C_{10}H_{14}N_2NaO_2^+$ [**M**+Na] $^+$ = 217,09475, nalezeno 217,09492 (+0,8 ppm). Pro $C_9H_{12}N_2O_2$ [**M'**, *methylester*] vypočteno $C_9H_{13}N_2O_2^+$ [**M'**+H] $^+$ = 181,09715, nalezeno 181,09727 (12%, +0,7 ppm); vypočteno $C_9H_{12}N_2NaO_2^+$ [**M'**+Na] $^+$ = 203,07910, nalezeno 203,07923 (+0,6 ppm).

3.7.9 Ethyl-2-[(2Z)-azepan-2-yliden]kyanethanoát (**Xi**)


 Varianta F. Z 6,87 g derivátu **IXc** (54 mmol, 1,2 ekv.). Ochlazená reakční směs byla podrobena sloupcové chromatografii (AcOEt/ *n*-hexan, 2:3). Po odpaření jediné významné frakce s $R_F = 0,45$ bylo získáno 8,45 g bílé krystalické sloučeniny **Xi** (90 % teoretického výtěžku) s bodem tání 57–70 °C. Literatura^[274] uvádí 63 °C. Produkt obsahuje asi 33 % methylesteru. 1H NMR ($CDCl_3$, 500,2 MHz): δ (ppm) = 10,17 (bs, 1H, NH); 4,20 (q, $^3J = 7,1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3); 3,50–3,43 (m, 2H, NCH_2); 2,82–2,77 (m, 2H, $=CCH_2$); 1,84–1,76 (m, 2H, $-CH_2-$), 1,76–1,68 (m, 2H, $-CH_2-$); 1,68–1,61 (m, 2H, $-CH_2-$); 1,31 (t, $^3J = 7,1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3). HRMS-MALDI (\oplus 6,6 μ J, cal.) m/z : Pro $C_{11}H_{16}N_2O_2$ [**M**, *požadovaný produkt*] vypočteno $C_{11}H_{17}N_2O_2^+$ [**M**+H] $^+$ = 209,12845, nalezeno 209,12863 (100%, +0,9 ppm); vypočteno $C_{11}H_{16}N_2NaO_2^+$ [**M**+Na] $^+$ = 231,11040, nalezeno 231,11055 (+0,7 ppm). Pro $C_{10}H_{14}N_2O_2$ [**M'**, *methylester*] vypočteno $C_{10}H_{15}N_2O_2^+$ [**M'**+H] $^+$ = 195,11280, nalezeno 195,11297 (24%, +0,9 ppm); vypočteno $C_{10}H_{14}N_2NaO_2^+$ [**M'**+Na] $^+$ = 217,09475, nalezeno 217,09490 (+0,7 ppm).

3.8 Syntéza exocyklických enaminů **XI** s fragmentem (EWG)CH=

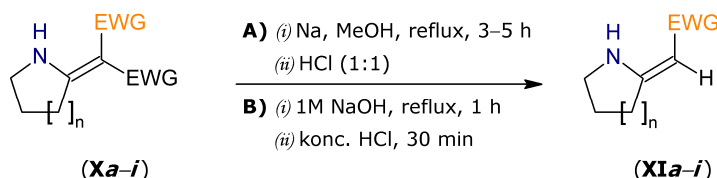


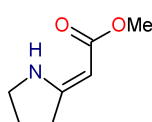
Schéma 54 – Příprava derivátů **XIa–i**

Varianta A: Metoda adaptována z literatury^[193,268]. Do suché 50 ml baňky opatřené míchadlem a zpětným chladičem s chlorkalciovou zátkou bylo předloženo 0,34 g nožem očištěného a *n*-pentanem omytého sodíku (15 mmol, 1 ekv.), který byl poté rozpuštěn ve 30 ml methanolu. Do takto připraveného cca 0,5M roztoku MeONa/MeOH bylo najednou přidáno 15 mmol derivátu **Xa–f** (1 ekv.) a směs byla zvolna refluxována po dobu 3–5 hodin, přičemž se původní suspenze za horka rozpustila na čirý roztok a následně se začala zakalovat vylučovanou látkou. Poté bylo ze směsi vakuově odpařeno rozpouštědlo, odparek byl suspendován do 30 ml vody a pH směsi bylo upraveno na cca 6–7 pomocí malého množství zředěné vodné HCl (1:1).

Celá směs byla převedena do dělicí nálevky a extrahována 3×20 ml AcOEt; spojené organické frakce byly protřepány 20 ml solanky, vysušeny Na₂SO₄ a odpařeny k suchu. Izolované krystalické produkty **XIa–f** nebylo potřeba dále čistit.

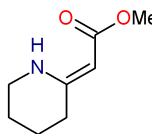
Varianta **B**: Postup v souladu s literaturou^[275]. Do baňky opatřené magnetickým míchadlem a zpětným chladičem byl předložen kyanester **Xg–i** (1 ekv.) a 1M roztok NaOH (3 ekv.). Směs byla refluxována do té doby, než se veškerá pevná látka rozpustila (asi 1 hodinu). Poté byl vzniklý roztok ochlazen v ledové lázni a následně byla do baňky pomalu přidána koncentrovaná HCl (1 ml / mmol výchozí látky), přičemž reakční směs intenzivně pěnila. Reakční směs byla dále míchána 30 minut, následně bylo pH upraveno přidávkou pevného K₂CO₃ na hodnotu 7. Poté byla směs převedena do děličky, kde byla 3× extrahována přiměřeným množstvím DCM, spojené organické frakce byly vysušeny Na₂SO₄ a po odpaření k suchu byl získán surový produkt **XIg–i**.

3.8.1 Methyl-(2Z)-pyrrolidin-2-ylidenethanoát (**XIa**)



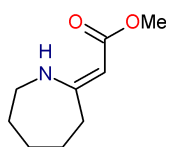
Varianta **A**. Z 3,17 g derivátu **Xa** (15 mmol, 1 ekv.). Bylo získáno 2,11 g bílé krystalické sloučeniny **XIa** (99 % teoretického výtěžku) s bodem tání 100–102 °C (při 85 °C byla pozorována změna krystalové modifikace, zformování ostře hranatých krystalů). Literatura^[276] uvádí 100–101 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 400,1 MHz): δ (ppm) = 7,90 (brs, 1H, NH); 4,54 (s, 1H, =CH); 3,64 (s, 3H, OCH₃); 3,52 (t, ³J = 6,9 Hz, 2H, NCH₂); 2,59 (t, ³J = 7,8 Hz, 2H, =CCH₂); 1,98 (quint, ³J = 7,3 Hz, 2H, –CH₂–). HRMS-MALDI (⊕ 11,0 μJ, cal.) *m/z*: Pro C₇H₁₁NO₂ [**M**] vypočteno C₇H₁₂NO₂⁺ [**M**+H]⁺ = 142,08626, nalezeno 142,08625 (100%, –0,1 ppm); vypočteno C₇H₁₁NNaO₂⁺ [**M**+Na]⁺ = 164,06820, nalezeno 164,06826 (+0,4 ppm).

3.8.2 Methyl-(2Z)-piperidin-2-ylidenethanoát (**XIb**)



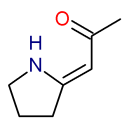
Varianta **A**. Z 3,38 g derivátu **Xb** (15 mmol, 1 ekv.). Bylo izolováno 2,25 g nažloutlé krystalické sloučeniny **XIb** (97 % teoretického výtěžku) s nízkým bodem tání 29,6–34,7 °C. Literatura^[277] neuvádí bod tání, pouze bod varu při sníženém tlaku; spektrální data jsou však ve shodě. ¹H NMR (CDCl₃, 400,1 MHz): δ (ppm) = 8,72 (brs, 1H, NH); 4,36 (s, 1H, =CH); 3,61 (s, 3H, COCH₃); 3,29 (td, ³J_{H,CH} = 6,1 Hz, ³J_{H,NH} = 2,3 Hz, 2H, NCH₂); 2,35 (t, ³J = 6,4 Hz, 2H, =CCH₂); 1,82–1,74 (m, 2H, –CH₂–); 1,72–1,65 (m, 2H, –CH₂–). HRMS-MALDI (⊕ 10,0 μJ, cal.) *m/z*: Pro C₈H₁₃NO₂ [**M**] vypočteno C₈H₁₃NNaO₂⁺ [**M**+Na]⁺ = 178,08385, nalezeno 178,08385 (100%, ±0,0 ppm); vypočteno C₁₆H₂₆N₂NaO₄⁺ [2**M**+Na]⁺ = 333,17848, nalezeno 333,17878 (+0,9 ppm).

3.8.3 Methyl-(2Z)-azepan-2-ylidenethanoát (XIc)



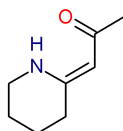
Varianta A. Z 3,59 g derivátu **Xc** (15 mmol, 1 ekv.). Bylo získáno 2,33 g bílé krystalické látky **XIc** (92 % teoretického výtěžku) s bodem tání 61,1–62,5 °C. Sloučenina je již v literatuře zmiňována, ale srovnání s dostupnými údaji^[278,279,280] není relevantní, chybí jakákoliv charakterizace. ¹H NMR (CDCl₃, 400,1 MHz): δ (ppm) = 8,84 (brs, 1H, NH); 4,45 (s, 1H, =CCH); 3,62 (s, 3H, OCH₃); 3,33–3,29 (m, 2H, NCH₂); 2,33–2,29 (m, 2H, =CCH₂); 1,72–1,63 (m, 4H, 2× –CH₂–); 1,63–1,56 (m, 2H, –CH₂–). ¹³C NMR APT (CDCl₃, 100,6 MHz): δ (ppm) = 171,2; 168,7; 80,4; 50,0; 44,3; 35,1; 30,5; 30,2; 26,5. HRMS-MALDI (⊕ 9,0 μJ, cal.) *m/z*: Pro C₉H₁₅NO₂ [**M**] vypočteno C₉H₁₆NO₂⁺ [**M**+H]⁺ = 170,11756, nalezeno 170,11761 (100%, +0,3 ppm); vypočteno C₉H₁₈NO₃⁺ [(**M**+H₂O)+H]⁺ = 188,12812, nalezeno 188,12822 (+0,5 ppm); vypočteno C₁₈H₃₃N₂O₅⁺ [(2**M**+H₂O)+H]⁺ = 357,23840, nalezeno 357,23884 (+1,2 ppm). Elementární analýza: Pro C₉H₁₅NO₂ (169,221) vypočteno C 63,88 %, H 8,93 %, N 8,28 %; nalezeno C 63,95 %, H 9,00 %, N 8,25 %.

3.8.4 (1Z)-1-(Pyrrolidin-2-yliden)propan-2-on (XIId)

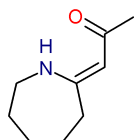


Varianta A. Z 1,003 g derivátu **Xd** (6 mmol, 1 ekv.) a 0,138 g Na (6 mmol, 1 ekv.) ve 12 ml MeOH. Bylo izolováno 590 mg nažloutlé krystalické sloučeniny **XIId** (79 % teoretického výtěžku) s bodem tání 50–55 °C, což je v souladu s literaturou^[268] (49–53 °C). ¹H NMR (CDCl₃, 400,1 MHz): δ (ppm) = 9,82 (brs, 1H, NH); 5,11 (s, 1H, =CH); 3,57 (t, ³*J* = 7,0 Hz, 2H, NCH₂); 2,60 (t, ³*J* = 7,8 Hz, 2H, =CCH₂); 2,03 (s, 3H, COCH₃); 1,98 (quint, ³*J* = 7,5 Hz, 2H, –CH₂–). HRMS-MALDI (⊕ 15,0 μJ, ext.) *m/z*: Pro C₇H₁₁NO [**M**] vypočteno C₇H₁₂NO⁺ [**M**+H]⁺ = 126,09134, nalezeno 126,09131 (–0,2 ppm); vypočteno C₁₄H₂₁N₂O⁺ [(2**M**–H₂O)+H]⁺ = 233,16484, nalezeno 233,16488 (+0,2 ppm).

3.8.5 (1Z)-1-(Piperidin-2-yliden)propan-2-on (XIe)

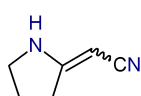


Varianta A. Z veškeré směsi **Xe** + **XIe** izolované v předešlém kroku (viz kap. 3.7.5) a 230 mg Na (10 mmol) ve 20 ml MeOH. Bylo izolováno 2,03 g nažloutlé krystalické látky **XIe** s bodem tání pod 15 °C (34 % teoretického výtěžku po dvou krocích). Spektrální data jsou v souladu s literaturou^[268]. ¹H NMR (CDCl₃, 400,1 MHz): δ (ppm) = 11,08 (brs, 1H, NH); 4,87 (s, 1H, =CH); 3,33 (td, ³*J*_{H,CH} = 6,1 Hz, ³*J*_{H,NH} = 2,4 Hz, 2H, NCH₂); 2,35 (t, ³*J* = 6,4 Hz, 2H, =CCH₂); 1,99 (s, 3H, COCH₃); 1,83–1,76 (m, 2H, –CH₂–); 1,74–1,67 (m, 2H, –CH₂–). HRMS-MALDI (⊕ 16,0 μJ, cal.) *m/z*: Pro C₈H₁₃NO [**M**] vypočteno C₈H₁₄NO⁺ [**M**+H]⁺ = 140,10699, nalezeno 140,10692 (–0,5 ppm); vypočteno C₁₆H₂₅N₂O⁺ [(2**M**–H₂O)+H]⁺ = 261,19614, nalezeno 261,19601 (100%, –0,5 ppm); vypočteno C₁₆H₂₃N₂⁺ [(2**M**–2H₂O)+H]⁺ = 243,18558, nalezeno 243,18546 (–0,5 ppm).

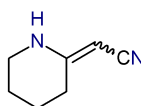
3.8.6 (1Z)-1-(Azepan-2-yliden)propan-2-on (XI*f*)

Varianta A. Z 5,858 g derivátu **Xf** (30 mmol, 1 ekv.) a 0,690 g Na (30 mmol, 1 ekv.) v 60 ml MeOH. Bylo izolováno 4,428 g žluté olejovité sloučeniny **XI*f*** (96 % teoretického výtěžku). Spektrální data jsou v souladu s literaturou^[268].

¹H NMR (CDCl₃, 400,1 MHz): δ (ppm) = 10,94 (brs, 1H, NH); 4,96 (s, 1H, =CH); 3,35–3,31 (m_{AB}, 2H, NCH₂); 2,30–2,27 (m, 2H, CH₂); 2,01 (s, 3H, COCH₃); 1,75–1,70 (m, 2H, CH₂); 1,67–1,58 (m, 4H, 2×CH₂). HRMS-MALDI (⊕ 9,5 μJ, cal.) *m/z*: Pro C₉H₁₅NO [**M**] vypočteno C₉H₁₆NO⁺ [**M**+H]⁺ = 154,12264, nalezeno 154,12260 (100%, –0,3 ppm); vypočteno C₉H₁₅NNaO⁺ [**M**+Na]⁺ = 176,10458, nalezeno 176,10459 (+0,1 ppm).

3.8.7 Pyrrolidin-2-ylidenethannitril (XI*g*)

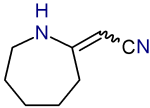
Varianta B. Z 5,41 g derivátu **Xg** (30 mmol, 1 ekv.) a roztoku 3,6 g NaOH v 90 ml vody (1M roztok (4% m/m), 90 mmol, 3 ekv.). Při neutralizaci se při pH 7 z roztoku vyloučil meziprodukt **XV**, který byl odfiltrován (viz kap. 3.12.1) a bylo pokračováno v přidávání kyseliny. Bylo izolováno 1,520 g běžových krystalů produktu **XI*g*** (47 % teoretického výtěžku) v kvalitě postačující pro další krok; produkt je tvořen směsí *E/Z* izomerů v poměru 2:3 s bodem tání 65–71 °C. Literatura^[275] uvádí pro směs izomerů 1:3 bod tání 73 °C. Dekarboxylací vyloučeného meziproduktu **XV** za stejných podmínek bylo izolováno dalších 391 mg **XI*g***, celkem 1,911 g (59 % teoretického výtěžku) ¹H NMR (CDCl₃, 500,2 MHz, majoritní forma): δ (ppm) = 5,48 (s, 1H, NH); 3,71 (s, 1H, =CCH); 3,51–3,48 (m, 2H, =CCH₂); 2,57 (td, ³*J*_{H,CH} = 7,8 Hz, ³*J*_{H,NH} = 1,0 Hz, 2H, NCH₂); 2,08–2,01 (m, 2H, –CH₂–). Minoritní forma: δ (ppm) = 5,33 (s, 1H, NH); 3,99 (s, 1H, =CCH); 3,47–3,44 (m, 2H, =CCH₂); 2,77 (td, ³*J*_{H,CH} = 7,8 Hz, ³*J*_{H,NH} = 1,4 Hz, 2H, NCH₂); 2,08–2,01 (m, 2H, –CH₂–). HRMS-MALDI (⊕ 10,0 μJ, cal.) *m/z*: Pro C₆H₈N₂ [**M**] vypočteno C₁₂H₁₇N₄⁺ [2**M**+H]⁺ = 217,14477, nalezeno 217,14481 (100%, +0,2 ppm); vypočteno C₁₂H₁₆N₄Na⁺ [2**M**+Na]⁺ = 239,12671, nalezeno 239,12687 (+0,7 ppm); vypočteno C₁₈H₂₅N₆⁺ [3**M**+H]⁺ = 325,21352, nalezeno 325,21386 (+1,1 ppm).

3.8.8 Piperidin-2-ylidenethannitril (XI*h*)

Ze 6,80 g derivátu **Xh** (35 mmol, 1 ekv.) a roztoku 4,2 g NaOH ve 105 ml vody (1M roztok (4% m/m), 105 mmol, 3 ekv.). Získaný narůžovělý krystalický surový produkt byl krystalován z *n*-hexanu s malým přídavkem karborafínu. Bylo izolováno 1,49 g bílé krystalické sloučeniny **XI*h***, (35 % teoretického výtěžku). Produkt tvoří směs *E/Z* izomerů v přibližném poměru 3:1, s bodem tání 47–62 °C. Literatura^[273] udává bod tání 61–63 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 500,2 MHz, majoritní forma): δ (ppm) = 5,32 (s, 1H, NH); 3,61 (s, 1H, =CCH); 3,27 (td, ³*J*_{H,CH} = 6,0 Hz, ³*J*_{H,NH} = 2,2 Hz, 2H, NCH₂); 2,34

(t, $^3J = 6,3$ Hz, 2H, =CCH₂); 1,82–1,64 (m, 4H, 2×–CH₂–). Minoritní forma: δ (ppm) = 5,02 (s, 1H, NH); 3,90 (s, 1H, =CCH); 3,20 (td, $^3J_{H,CH} = 6,0$ Hz, $^3J_{H,NH} = 2,1$ Hz, 2H, NCH₂); 2,61 (t, $^3J = 6,2$ Hz, 2H, =CCH₂); 1,82–1,64 (m, 4H, 2×–CH₂–). HRMS-MALDI (\oplus 10,0 μ J, cal.) *m/z*: Pro C₇H₁₀N₂ [M] vypočteno C₁₄H₂₁N₄⁺ [(2M+H)]⁺ = 245,17607, nalezeno 245,17605 (100%, –0,1 ppm); vypočteno C₁₄H₂₃N₄O⁺ [(2M+H₂O)+H]⁺ = 263,18664, nalezeno 263,18688 (+0,9 ppm); vypočteno C₇H₁₃N₂O⁺ [(M+H₂O)+H]⁺ = 141,10224, nalezeno 141,10228 (+0,3 ppm). Elementární analýza: Pro C₇H₁₀N₂ (122,168) vypočteno C 68,82 %, H 8,25 %, N 22,93 %; nalezeno C 68,75 %, H 8,33 %, N 22,89 %.

3.8.9 Azepan-2-ylidenethannitril (XIi)

 Ze 7,19 g derivátu **Xi** (35 mmol, 1 ekv.) roztoku 4,2 g NaOH ve 105 ml vody (1M roztok (4% m/m), 105 mmol, 3 ekv.). Bylo získáno 1,22 g nažloutlého krystalického produktu **XIi** (26 % teoretického výtěžku) s bodem tání 66–75 °C. Surový produkt byl izolován v kvalitě postačující pro další krok; je tvořen směsí *E/Z* izomerů v poměru 4:1. Literatura^[281] neuvádí bod tání, spektrální data i poměr izomerů jsou v dobré shodě. ¹H NMR (CDCl₃, 500,2 MHz, majoritní forma): δ (ppm) = 5,60 (s, 1H, NH); 3,66 (s, 1H=CCH); 3,30–3,25 (m_{AB}, 2H, NCH₂); 2,34–2,26 (m, 2H, =CCH₂); 1,71–1,55 (m, 6H, 3×–CH₂–). Minoritní forma: δ (ppm) = 5,29 (s, 1H, NH); 3,84 (s, 1H, =CCH); 3,23–3,19 (m_{AB}, 2H, NCH₂); 2,67–2,59 (m, 2H, =CCH₂); 1,71–1,55 (m, 6H). HRMS-MALDI (\oplus 10,0 μ J, cal.) *m/z*: Pro C₈H₁₂N₂ [M] vypočteno C₁₆H₂₇N₄O⁺ [(2M+H₂O)+H]⁺ = 291,21794, nalezeno 291,21823 (100%, +1,0 ppm); vypočteno C₁₆H₂₆N₄NaO⁺ [(2M+H₂O)+Na]⁺ = 313,19988, nalezeno 313,20028 (+1,3 ppm); vypočteno C₈H₁₅N₂O⁺ [(M+H₂O)+H]⁺ = 155,11789, nalezeno 155,11789 (\pm 0,0 ppm). Elementární analýza: Pro C₈H₁₂N₂ (136,194) vypočteno C 70,55 %, H 8,88 %, N 20,57 %; nalezeno C 70,70 %, H 8,91 %, N 20,52 %.

3.8.10 2-(Nitromethyliden)azepan (XIj)

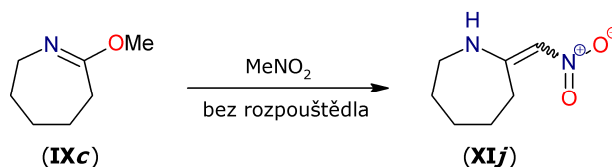


Schéma 55 – Příprava derivátů XIj

Do 25 ml baňky opatřené mag. míchadlem a zpětným chladičem s přípojkou na linku vakuum-inert bylo předloženo 3,82 g laktimetheru **IXc** (30 mmol, 1,07 ekv.) a 1,51 ml MeNO₂ (1,71 g, 28 mmol, 1 ekv.). Směs byla probublána argonem a zahřívána na teplotu 65 °C po dobu 72 h. Po této době byla směs ochlazena a vyloučená hnědá krystalická hmota byla promyta *n*-pentanem a odfiltrována. Získané krystaly byly rozpuštěny v toluenu, nerozpustný zbytek byl po přidavku karborafínu odfiltrován.

Výsledný žlutý roztok byl odpařen k suchu a odparek byl na závěr krystalován z cyklohexanu. Bylo izolováno 2,80 g bílého krystalického produktu **XIj** (64 % teoretického výtěžku) s bodem tání 91,0–91,7 °C; literatura^[282] udává 89–91 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 500,2 MHz): δ (ppm) = 10,42 (brs, 1H, NH); 6,58 (s, 1H, =CCH); 3,54–3,49 (m, 2H, NCH₂), 2,38–2,33 (m, 2H, =CCH₂); 1,84–1,78 (m, 2H, –CH₂–); 1,74–1,66 (m, 4H, 2× –CH₂–). ¹³C NMR APT (CDCl₃, 125,8 MHz): 164,9; 109,7; 45,2; 32,7; 30,3; 28,6; 25,3. HRMS-MALDI (DCTB, \oplus 3,1 μ J, cal.) m/z : Pro C₇H₁₂N₂O₂ [**M**] vypočteno C₇H₁₃N₂O₂⁺ [**M**+H]⁺ = 157,09715, nalezeno 157,09710 (100%, –0,3 ppm); vypočteno C₇H₁₂N₂NaO₂⁺ [**M**+Na]⁺ = 179,07910, nalezeno 179,07907 (–0,2 ppm). Elementární analýza: Pro C₇H₁₂N₂O₂ (156,182) vypočteno C 53,83 %, H 7,74 %, N 17,94 %; nalezeno C 53,95 %, H 7,79 %, N 17,95 %.

3.9 Syntéza klíčových derivátů pro cyklizaci **XII**

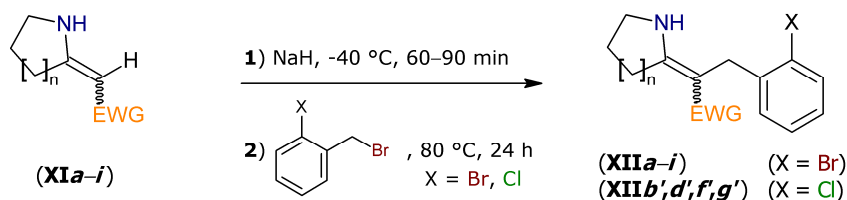
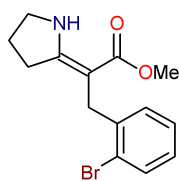


Schéma 56 – Příprava derivátů **XIIa-i** a **XIIb',d',f',g'**

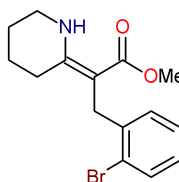
Mírně upravené podmínky dle literatury^[11]. Do předem vysušené Schlenkovy baňky opatřené míchadlem, septem a přívodem k lince vakuum-inert byla předložena výchozí látka **XIa-i** (1 ekv.). Aparatura byla evakuována a zpětně naplněna inertem, dále byl přes septum stříkačkou přidán suchý DMF (2 ml / mmol výchozí látky). Následně byla směs vychlazená na teplotu –40 °C (postupným dávkováním suchého ledu do acetonové lázně), a do baňky byl pod nátokem inertu najednou přidán NaH (1,2 ekv.). Teplota byla udržována na –40 °C, dokud směs nepřestala pění (cca 1,5 hodiny). Poté byl do směsi opět pod nátokem inertu najednou přidán 2-halobenzylobromid (1,2 ekv.), baňka byla přendána z chladicí lázně do ohřívacího bloku, kde byla zahřívána na teplotu 80 °C po dobu 24 hodin. Po uplynutí této doby byla směs ochlazená v ledové lázni a převedena do větší děličky, kde byla krátce protřepána nasyceným roztokem NH₄Cl (5 ml / mmol výchozí látky), následně byla naředěna AcOEt (alespoň 10 ml / mmol výchozí látky) a extrahována přiměřeným množstvím vody (3×) a poté ještě solanky (2×). Po vysušení organické fáze Na₂SO₄ a odpaření k suchu byl získán surový produkt obsahující atom Br **XIIa-i** nebo atom Cl **XIIb',d',f',g'**.

3.9.1 Methyl-(2Z)-3-(2-bromfenyl)-2-(pyrrolidin-2-yliden)propanoát (XIIa)



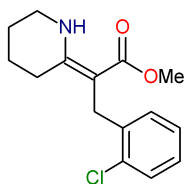
Z 2,12 g derivátu **XIa** (15 mmol, 1 ekv.), 4,50 g 2-brombenzylbromidu (18 mmol, 1,2 ekv.) a 0,43 g NaH (18 mmol, 1,2 ekv.). Surový produkt byl suspendován ve cca 100 ml etheru v ultrazvukové lázni po dobu půl hodiny. Po filtraci vyloučených tuhých nečistot byl filtrát odpařen k suchu a okrový krystalický odparek krystalován z *n*-hexanu s malým přídavkem karborafínu. Bylo izolováno 1,91 g bílé, značně elektrostatické krystalické sloučeniny **XIIa** (41 % teoretického výtěžku) s bodem tání 106–112 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 400,1 MHz): δ (ppm) = 8,36 (brs, 1H, NH); 7,52 (dd, $^3J = 7,9$ Hz, $^4J = 1,2$ Hz, 1H, ArH); 7,19 (td, $^3J = 7,7$ Hz, $^4J = 1,2$ Hz, 1H, ArH); 7,13–7,06 (m, 1H, ArH), 7,05–6,99 (m, 1H, ArH); 3,61 (s, 3H, OCH_3); 3,59 (s, 2H, $=\text{CCH}_2\text{Ar}$); 3,56 (t, $^3J = 7,0$ Hz, 2H, NCH_2); 2,49 (t, $^3J = 7,8$ Hz, 2H, $=\text{CCH}_2$), 1,95 (quint, $^3J = 7,4$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-$). ^{13}C NMR APT (CDCl_3 , 100,6 MHz): δ (ppm) = 171,2; 166,5; 141,5; 132,4; 128,7; 127,4; 127,2; 124,8; 85,4; 50,7; 47,5; 33,9; 31,1; 22,0. HRMS-MALDI (\oplus 9,0 μJ , cal.) m/z : Pro $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{BrNO}_2$ [**M**] vypočteno $\text{C}_{14}\text{H}_{17}^{79}\text{BrNO}_2^+$ [**M**+H] $^+$ = 310,04372, nalezeno 310,04403 (100%, +1,0 ppm); vypočteno $\text{C}_{14}\text{H}_{16}^{79}\text{BrNNaO}_2^+$ [**M**+Na] $^+$ = 332,02566, nalezeno 332,02600 (+1,0 ppm); vypočteno $\text{C}_{13}\text{H}_{13}^{79}\text{BrNO}^+$ [**M**– OCH_3] $^+$ = 278,01750, nalezeno 278,01773 (+0,8 ppm). Elementární analýza: Pro $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{BrNO}_2$ (310,186) vypočteno C 54,21 %, H 5,20 %, N 4,52 %; nalezeno C 54,40 %, H 5,15 %, N 4,51 %.

3.9.2 Methyl-(2Z)-3-(2-bromfenyl)-2-(piperidin-2-yliden)propanoát (XIIb)



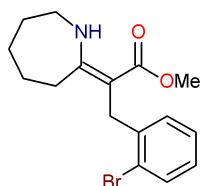
Z 2,33 g derivátu **XIb** (15 mmol, 1 ekv.), 4,50 g 2-brombenzylbromidu (18 mmol, 1,2 ekv.) a 0,43 g NaH (18 mmol, 1,2 ekv.). Surový produkt byl krystalován z ethanolu, bylo získáno 2,26 g krystalické sloučeniny **XIIb** barvy světlého písku (43 % teoretického výtěžku), s bodem tání 132–136 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 400,1 MHz): δ (ppm) = 9,84 (brs, 1H, NH); 7,51 (dd, $^3J = 7,9$ Hz, $^4J = 1,2$ Hz, 1H, ArH), 7,20 (td, $^3J = 7,7$ Hz, $^4J = 1,2$ Hz, 1H, ArH); 7,10–7,07 (m, 1H, ArH); 7,04–7,00 (m, 1H, ArH); 3,60 (s, 2H, $=\text{CCH}_2\text{Ar}$); 3,59 (s, 3H, OCH_3); 3,35 (td, $^3J_{\text{H,CH}} = 6,0$ Hz, $^3J_{\text{H,NH}} = 2,5$ Hz, 2H, NCH_2); 2,24 (t, $^3J = 6,5$ Hz, 2H, $=\text{CCH}_2$); 1,75–1,67 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$); 1,66–1,59 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$). ^{13}C NMR APT (CDCl_3 , 100,6 MHz): δ (ppm) = 171,5; 162,3; 141,5; 132,4; 128,5; 127,4; 127,2; 124,9; 86,5; 50,5; 41,6; 32,4; 26,0; 22,3; 20,0. HRMS-MALDI (\oplus 10,0 μJ , cal.) m/z : Pro $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{BrNO}_2$ [**M**] vypočteno $\text{C}_{15}\text{H}_{19}^{79}\text{BrNO}_2^+$ [**M**+H] $^+$ = 324,05937, nalezeno 324,05955 (100%, +0,6 ppm); vypočteno $\text{C}_{15}\text{H}_{18}^{79}\text{BrNNaO}_2^+$ [**M**+Na] $^+$ = 346,04131, nalezeno 346,04163 (+0,9 ppm). Elementární analýza: Pro $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{BrNO}_2$ (324,213) vypočteno C 55,57 %, H 5,60 %, N 4,32 %; nalezeno C 55,65 %, H 5,58 %, N 4,31 %.

3.9.3 Methyl-(2Z)-3-(2-chlorfenyl)-2-(piperidin-2-yliden)propanoát (XIIb')



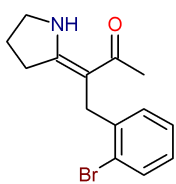
Z 621 mg derivátu **XIb** (4 mmol, 1 ekv.), 0,62 ml 2-chlorbenzylchloridu (986 mg, 4,8 mmol, 1,2 ekv.) a 115 mg NaH (4,8 mmol, 1,2 ekv.). Bylo izolováno 1,072 g surového produktu, který byl podroben sloupcové chromatografii (AcOEt/DCM, 1:4). Odparek jediné významné frakce ($R_F = 0,75$) byl poté krystalován z petroletheru; bylo izolováno 372 mg bílé krystalické sloučeniny **XIIb'** (33 % teoretického výtěžku) s bodem tání 120–123 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 500,2 MHz): δ (ppm) = 9,84 (s, 1H, NH); 7,34–7,30 (m, 1H, ArH); 7,18–7,13 (m, 1H, ArH); 7,13–7,08 (m, 2H, 2×ArH); 3,63 (s, 2H, =CCH₂Ar); 3,59 (s, 3H, OCH₃); 3,35 (td, $^3J_{H,CH} = 6,0$ Hz, $^3J_{H,NH} = 2,5$ Hz, 2H, NCH₂); 2,25 (t, $^3J = 6,5$ Hz, 2H, =CCH₂); 1,75–1,68 (m, 2H, –CH₂–); 1,66–1,60 (m, 2H, –CH₂–). ^{13}C NMR APT (CDCl_3 , 125,8 MHz): δ (ppm) = 171,5; 162,3; 139,9; 134,0; 129,0; 128,3; 126,8; 126,7; 86,1; 50,5; 41,6; 29,4; 26,0; 22,3; 20,1. HRMS-MALDI ($\oplus 10,0$ μJ , cal.) m/z : Pro $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2$ [**M**] vypočteno $\text{C}_{15}\text{H}_{19}^{35}\text{ClNO}_2^+$ [**M**+H]⁺ = 280,10988, nalezeno 280,10992 (100%, +0,1 ppm); vypočteno $\text{C}_{15}\text{H}_{18}^{35}\text{ClNNaO}_2^+$ [**M**+Na]⁺ = 302,09183, nalezeno 302,09195 (+0,4 ppm). Elementární analýza: Pro $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2$ (279,762) vypočteno C 64,40 %, H 6,49 %, N 5,01 %; nalezeno C 64,49 %, H 6,55 %, N 4,99 %.

3.9.4 Methyl-(2Z)-2-(azepan-2-yliden)-3-(2-bromfenyl)propanoát (XIIc)



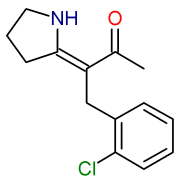
Z 1,37 g derivátu **XIc** (7 mmol, 1 ekv.), 2,10 g 2-brombenzylbromidu (8,4 mmol, 1,2 ekv.) a 0,20 g NaH (8,4 mmol, 1,2 ekv.). Surový odparek byl podroben sloupcové chromatografii (AcOEt/DCM, 1:10); byla izolována jediná významná frakce s $R_F = 0,74$, která byla následně čištěna krystalizací z *n*-hexanu s malým přídavkem karborafínu. Bylo získáno 619 mg čistě bílé krystalické sloučeniny **XIIc** (26 % teoretického výtěžku) s bodem tání 80,0–81,5 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 400,1 MHz): δ (ppm) = 9,86 (brs, 1H, NH); 7,51 (dd, $^3J = 7,9$ Hz, $^4J = 1,2$ Hz, 1H, ArH), 7,19 (td, $^3J = 7,6$ Hz, $^4J = 1,2$ Hz, 1H, ArH); 7,11–7,08 (m, 1H, ArH); 7,04–6,99 (m, 1H, ArH); 3,70 (s, 2H, =CCH₂Ar); 3,60 (s, 3H, OCH₃); 3,38–3,34 (m, 2H, NCH₂); 2,32–2,27 (m, 2H, –CH₂–); 1,70–1,56 (m, 4H, 2×–CH₂–); 1,50–1,43 (m, 2H, –CH₂–). ^{13}C NMR APT (CDCl_3 , 100,6 MHz) δ (ppm) = 171,8; 168,6; 142,1; 132,3; 129,2; 127,2; 127,2; 124,6; 87,0; 50,6; 44,2; 33,3; 30,4; 30,1; 29,2; 25,3. HRMS-MALDI ($\oplus 10,0$ μJ , cal.) m/z : Pro $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{BrNO}_2$ [**M**] vypočteno $\text{C}_{16}\text{H}_{21}^{79}\text{BrNO}_2^+$ [**M**+H]⁺ = 338,07502, nalezeno 338,07528 (100%, +0,8 ppm); vypočteno $\text{C}_{16}\text{H}_{23}^{79}\text{BrNO}_3^+$ [(**M**+H₂O)+H]⁺ = 356,08558, nalezeno 356,08598 (+1,1 ppm); vypočteno $\text{C}_{16}\text{H}_{22}^{79}\text{BrNNaO}_3^+$ [(**M**+H₂O)+Na]⁺ = 378,06753, nalezeno 378,06795 (+1,1 ppm). Elementární analýza: Pro $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{BrNO}_2$ (338,240) vypočteno C 56,82 %, H 5,96 %, N 4,14 %; nalezeno C 56,91 %, H 5,95 %, N 4,15 %.

3.9.5 (3Z)-4-(2-Bromfenyl)-3-(pyrrolidin-2-yliden)butan-2-on (XIIId)



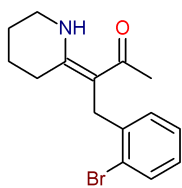
Z 313 mg derivátu **XId** (2,5 mmol), 750 mg 2-brombenzylbromidu (3 mmol, 1,2 ekv.) a 72 mg NaH (3 mmol, 1,2 ekv.). Surový produkt byl podroben sloupcové chromatografii (AcOEt/DCM, 10:1). Byla izolována jediná frakce s $R_F = 0,44$; po odpaření k suchu bylo získáno 313 mg krystalické sloučeniny **XIIId** pískové barvy (42 % teoretického výtěžku), s bodem tání 109–114 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 400,1 MHz): δ (ppm) = 10,51 (brs, 1H, NH); 7,48 (dd, $^3J = 7,8$ Hz, $^4J = 1,2$ Hz, 1H, ArH); 7,17–7,12 (m, 1H, ArH); 7,03–6,97 (m, 2H, 2×ArH); 3,60–3,54 (m, 4H, =CCH₂Ar + NCH₂); 2,45 (t, $^3J = 7,8$ Hz, 2H, =CCH₂); 1,95–1,84 (m, 2H, –CH₂–); 1,91 (s, 3H, COCH₃). ^{13}C NMR APT (CDCl_3 , 100,6 MHz) δ (ppm) = 195,9; 168,1; 140,6; 132,6; 128,5; 127,63; 127,62; 125,0; 97,4; 48,1; 35,8; 31,6; 26,9; 21,3. HRMS-MALDI (\oplus 10,0 μJ , cal.) m/z : Pro $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{BrNO}$ [**M**] vypočteno $\text{C}_{14}\text{H}_{17}^{79}\text{BrNO}^+$ [**M**+H]⁺ = 294,04880, nalezeno 294,04904 (100%, +0,8 ppm); vypočteno $\text{C}_{14}\text{H}_{16}^{79}\text{BrNNaO}^+$ [**M**+Na]⁺ = 316,03075, nalezeno 316,03103 (+0,9 ppm). Elementární analýza: Pro $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{BrNO}$ (294,187) vypočteno C 57,16 %, H 5,48 %, N 4,76 %; nalezeno C 57,29 %, H 5,32 %, N 4,61 %. Struktura byla ověřena také RTG-difrakcí; monokrystal vhodný pro analýzu byl vypěstován pomalým volným odpařováním roztoku sloučeniny v acetonitrilu.

3.9.6 (3Z)-4-(2-Chlorfenyl)-3-(pyrrolidin-2-yliden)butan-2-on (XIIId')



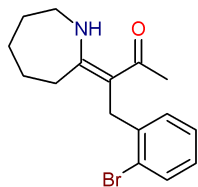
Z 1,001 g derivátu **XId** (8 mmol, 1 ekv.), 1,25 ml 2-chlorbenzylchloridu (1,973 g, 9,6 mmol, 1,2 ekv.) a 230 mg NaH (9,6 mmol, 1,2 ekv.). Surový produkt byl podroben sloupcové chromatografii (DCM/AcOEt, 1:1). Požadovaný produkt tvořila jedna ze dvou významných frakcí s $R_F = 0,54$. Po vakuovém vysušení bylo izolováno 1,101 g lehce nažloutlé krystalické látky **XIIId'** (55 % teoretického výtěžku). Derivát lze krystalovat z *n*-hexanu, výsledkem je lehce nažloutlá, značně elektrostatická, krystalická sloučenina s bodem tání 102–104 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 400,1 MHz): δ (ppm) = 10,58 (brs, 1H, NH); 7,36 (dd, $^3J = 7,5$ Hz, $^4J = 1,5$ Hz, 1H, ArH); 7,20–7,09 (m, 3H, 3×ArH); 3,67 (s, 2H, =CCH₂Ar); 3,64 (t, $^3J = 7,2$ Hz, 2H, NCH₂); 2,52 (t, $^3J = 7,8$ Hz, 2H, =CCH₂); 2,01–1,92 (m, 2H, –CH₂–); 1,98 (s, 3H, COCH₃). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100,6 MHz) δ (ppm) = 195,9; 167,9; 139,0; 134,1; 129,3; 128,3; 127,2; 126,9; 97,0; 48,0; 32,8; 31,5; 26,9; 21,3. HRMS-MALDI (\oplus 7,0 μJ , cal.) m/z : Pro $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{ClNO}$ [**M**] vypočteno $\text{C}_{14}\text{H}_{17}^{35}\text{ClNO}^+$ [**M**+H]⁺ = 250,09932, nalezeno 250,09931 (100%, $\pm 0,0$ ppm); vypočteno $\text{C}_{14}\text{H}_{16}^{35}\text{ClNNaO}^+$ [**M**+Na]⁺ = 272,08126, nalezeno 272,08127 ($\pm 0,0$ ppm). Elementární analýza: Pro $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{ClNO}$ (249,736) vypočteno C 67,33 %, H 6,46 %, N 5,61 %, nalezeno C 67,29 %, H 6,42 %, N 5,59 %.

3.9.7 (3Z)-4-(2-Bromfenyl)-3-(piperidin-2-yliden)butan-2-on (XIIe)

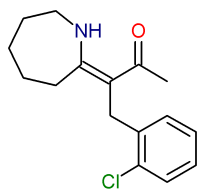


Z 835 mg derivátu **XIe** (6 mmol, 1 ekv.), 1,80 g 2-brombenzylbromidu (7,2 mmol, 1,2 ekv.) a 173 mg NaH (7,2 mmol, 1,2 ekv.). Surový produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií (DCM / AcOEt, 10:1); požadovaný produkt tvořila jedna ze dvou významných izolovaných frakcí s $R_F = 0,44$; bylo získáno 939 mg nažloutlé krystalické sloučeniny **XIIe** (51 % teoretického výtěžku) s bodem tání 64–68 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 400,1 MHz): δ (ppm) = 12,63 (s, 1H, NH); 7,55 (dd, $^3J = 7,9$ Hz, $^4J = 1,2$ Hz, 1H, ArH); 7,23 (td, $^3J = 7,7$ Hz, $^4J = 1,2$ Hz, 1H, ArH); 7,14–7,11 (m, 1H, ArH); 7,09–7,04 (m, 1H, ArH); 3,59 (s, 2H, $=\text{CH}_2\text{Ar}$); 3,39 (td, $^3J_{\text{H,CH}} = 5,9$ Hz, $^3J_{\text{H,NH}} = 2,5$ Hz, 2H, NCH_2); 2,24 (t, $^3J = 6,4$ Hz, 2H, $=\text{CCH}_2$); 1,99 (s, 3H, COCH_3), 1,77–1,70 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$); 1,69–1,62 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$). ^{13}C NMR APT (CDCl_3 , 100,6 MHz) δ (ppm) = 194,5; 164,4; 140,5; 132,6; 128,3; 127,6; 127,6; 125,0; 98,7; 41,4; 34,4; 27,4; 25,9; 21,7; 19,6. HRMS-MALDI (\oplus 10,0 μJ , cal.) m/z : Pro $\text{C}_{15}\text{H}_{18}^{79}\text{BrNO}$ [**M**] vypočteno $\text{C}_{15}\text{H}_{19}^{79}\text{BrNO}^+$ [**M**+H] $^+$ = 308,06445, nalezeno 308,06433 (100%, –0,4 ppm); vypočteno $\text{C}_{15}\text{H}_{18}^{79}\text{BrNNaO}^+$ [**M**+Na] $^+$ = 330,04639, nalezeno 330,04648 (+0,3 ppm); vypočteno $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}^+$ [**M**–Br] $^+$ = 228,13829, nalezeno 228,13831 (+0,1 ppm). Elementární analýza: Pro $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{BrNO}$ (308,214) vypočteno C 58,45 %, H 5,89 %, N 4,54 %; nalezeno C 58,52 %, H 5,96 %, N 4,50 %.

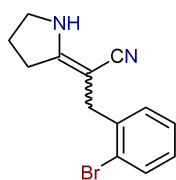
3.9.8 (3Z)-3-(Azepan-2-yliden)-4-(2-bromfenyl)butan-2-on (XIIIf)



Ze 460 mg derivátu **XIf** (3 mmol, 1 ekv.), 900 mg 2-brombenzylbromidu (3,6 mmol, 1,2 ekv.) a 87 mg NaH (3,6 mmol, 1,2 ekv.). Surový produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií (AcOEt / DCM, 1:6). Požadovaný produkt tvořila jedna ze dvou významných izolovaných frakcí s $R_F = 0,55$; bylo izolováno 350 mg žlutého olejovitého produktu **XIIIf** (36 % teoretického výtěžku). ^1H NMR (CDCl_3 , 400,1 MHz): δ (ppm) = 12,39 (brs, 1H, NH); 7,54 (dd, $^3J = 7,9$ Hz, $^4J = 1,2$ Hz, 1H, ArH); 7,25–7,21 (m, 1H, ArH); 7,14–7,11 (m, 1H, ArH); 7,08–7,03 (m, 1H, ArH); 3,68 (s, 2H, $=\text{CCH}_2\text{Ar}$); 3,42–3,38 (m_{AB} , 2H, NCH_2); 2,29–2,27 (m, 2H, $=\text{CCH}_2$); 2,03 (s, 3H, COCH_3); 1,73–1,67 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$); 1,65–1,60 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$); 1,51–1,45 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$). ^{13}C NMR APT (CDCl_3 , 100,6 MHz) δ (ppm) = 195,8; 170,4; 140,9; 132,4; 129,1; 127,6; 127,4; 124,7; 98,7; 44,0; 35,4; 30,5; 29,3; 29,2; 28,0; 24,7. HRMS-MALDI (\oplus 10,0 μJ , cal.) m/z : Pro $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{BrNO}$ [**M**] vypočteno $\text{C}_{16}\text{H}_{21}^{79}\text{BrNO}^+$ [**M**+H] $^+$ = 322,08010, nalezeno 322,07990 (100%, –0,6 ppm); vypočteno $\text{C}_{16}\text{H}_{20}^{79}\text{BrNNaO}^+$ [**M**+Na] $^+$ = 344,06205, nalezeno 344,06218 (+0,4 ppm). Elementární analýza: Pro $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{BrNO}$ (322,240) vypočteno C 59,64 %, H 6,26 %, N 4,35 %; nalezeno C 59,60 %, H 6,35 %, N 4,32 %.

3.9.9 (3Z)-3-(Azepan-2-yliden)-4-(2-chlorfenyl)butan-2-on (XII^f)

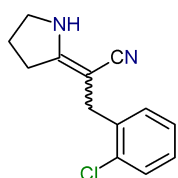
Z 3,062 g derivátu **XI^f** (20 mmol, 1 ekv.), 3,12 ml 2-chlorbenzylchloridu (4,932 g, 24 mmol, 1,2 ekv.) a 0,576 g NaH (24 mmol, 1,2 ekv.). Surový produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií (DCM/AcOEt, 10:1); požadovaný produkt tvořila jedna ze dvou významných izolovaných frakcí s $R_F = 0,44$; bylo získáno 1,717 g žluté olejovité sloučeniny **XII^f** (31 % teoretického výtěžku). ^1H NMR (CDCl_3 , 400,1 MHz): δ (ppm) = 12,39 (brs, 1H, NH); 7,37–7,34 (m, 1H, ArH); 7,21–7,11 (m, 3H, 3×ArH); 3,71 (s, 2H, =CCH₂Ar); 3,43–3,37 (m_{AB}, 2H, NCH₂); 2,31–2,26 (m, 2H, =CCH₂); 2,03 (s, 3H, COCH₃); 1,73–1,66 (m, 2H, –CH₂–); 1,65–1,59 (m, 2H, –CH₂–), 1,51–1,44 (m, 2H, –CH₂–). ^{13}C NMR APT (CDCl_3 , 100,6 MHz): δ (ppm) = 195,9; 170,4; 139,4; 133,9; 129,1; 128,9; 127,2; 126,8; 98,4; 44,0; 32,4; 30,5; 29,4; 29,2; 28,0; 24,7. HRMS-MALDI (\oplus 7,5 μJ , cal.) m/z : Pro $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{ClNO}$ [**M**] vypočteno $\text{C}_{16}\text{H}_{21}^{35}\text{ClNO}^+ = [\text{M}+\text{H}]^+ = 278,13062$, nalezeno 278,13072 (100%, +0,4 ppm); vypočteno $\text{C}_{16}\text{H}_{20}^{35}\text{ClNaO}^+ = [\text{M}+\text{Na}]^+ = 300,11256$, nalezeno 300,11272 (+0,5 ppm); vypočteno $\text{C}_{14}\text{H}_{19}^{35}\text{ClN}^+ = [(\text{M}-\text{COMe})+\text{H}]^+ = 236,12005$, nalezeno 236,12014 (+0,3 ppm). Elementární analýza: Pro $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{ClNO}$ (277,789) vypočteno C 69,18 %, H 7,26 %, N 5,04 %; nalezeno C 69,17 %, H 7,29 %, N 5,01 %.

3.9.10 3-(2-Bromfenyl)-2-(pyrrolidin-2-yliden)propanitril (XII^g)

Z 541 mg derivátu **XI^g** (5 mmol, 1 ekv.), 1,50 g 2-brombenzylbromidu (6 mmol, 1,2 ekv.) a 144 mg NaH (6 mmol, 1,2 ekv.). Surový olejovitý produkt byl suspendován v etheru v ultrazvukové lázni asi po 10 minut. Vyloučený bílý podíl byl odfiltrován, přičemž bylo získáno 271 mg krystalického produktu **XII^g**; z matečného louhu bylo stejným způsobem získáno dalších 265 mg, celkem 536 mg **XII^g** tvořené směsí *E/Z* izomerů v poměru cca 3:1. (39 % teoretického výtěžku) Produkt lze krystalovat z cyklohexanu a získat tak jehlicovitou nadýchanou bílou krystalickou látku, kterou tvoří směs izomerů s body tání 113–117 °C a 133–136 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 500,2 MHz, majoritní forma): δ (ppm) = 7,53 (dd, $^3J = 8,0$ Hz, $^4J = 1,0$ Hz, 1H, ArH); 7,35 (dd, $^3J = 7,70$ Hz, $^4J = 1,6$ Hz, 1H, ArH); 7,27 (td, $^3J = 7,5$ Hz, $^4J = 1,2$ Hz, 1H, ArH); 7,11–7,06 (m, 1H, ArH); 4,94 (s, 1H, NH); 3,49–3,42 (m, 4H, =CCH₂Ar + NCH₂); 2,81 (t, $^3J = 7,8$ Hz, 2H, =CCH₂); 2,07–2,00 (m, 2H, –CH₂–). Minoritní forma: δ (ppm) = 7,53 (dd, $^3J = 8,0$ Hz, $^4J = 1,0$ Hz, 1H, ArH); 7,31 (dd, $^3J = 7,70$ Hz, $^4J = 1,7$ Hz, 1H, ArH); 7,29–7,25 (m, 1H, ArH); 7,11–7,06 (m, 1H, ArH); 5,14 (s, 1H, NH); 3,49–3,42 (m, 4H, =CCH₂Ar + NCH₂); 2,59 (t, $^3J = 7,7$ Hz, 2H, =CCH₂); 2,07–2,00 (m, 2H, –CH₂–). ^{13}C NMR APT (CDCl_3 , 125,8 MHz, majoritní forma): δ (ppm) = 163,2; 137,9; 132,7; 129,8; 128,3; 127,9; 124,2; 124,0; 67,8; 47,8; 34,1; 31,7; 22,9.

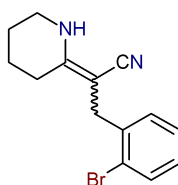
Minoritní forma: δ (ppm) = 165,2; 139,0; 132,8; 129,9; 128,1; 127,7; 124,3; 122,4; 65,8; 46,7; 34,7; 29,6; 23,1. HRMS-MALDI (\oplus 7,0 μ J, cal.) m/z : Pro $C_{13}H_{13}BrN_2$ [M] vypočteno $C_{13}H_{14}^{79}BrN_2^+$ [M+H] $^+$ = 277,03349, nalezeno 277,03380 (+1,1 ppm); vypočteno $C_{13}H_{13}^{79}BrN_2Na^+$ [M+Na] $^+$ = 299,01543, nalezeno 299,01575 (+1,1 ppm); vypočteno $C_{13}H_{15}N_2Na^+$ [(M-Br+H)+H] $^+$ = 199,12298, nalezeno 199,12380 (+1,1 ppm). Elementární analýza: Pro $C_{13}H_{13}BrN_2$ (277,160) vypočteno C 56,34 %, H 4,73 %, N 10,11 %, Br 28,83 %; nalezeno C 56,42 %, H 4,69 %, N 10,09 %, Br 28,99 %.

3.9.11 3-(2-Chlorfenyl)-2-(pyrrolidin-2-yliden)propannitril (XIIg $'$)



Z 1,298 g derivátu **XIIg** (12 mmol, 1 ekv.), 1,87 ml 2-chlorbenzylchloridu (2,959 g, 14,4 mmol, 1,2 ekv.) a 0,346 g NaH (14,4 mmol, 1,2 ekv.). Surový produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií (DCM/AcOEt, 4:1); požadovaný produkt tvořila jediná významná izolovaná frakce s R_F = 0,72; bylo získáno 2,05 g produktu **XIIg $'$** . Ten byl krystalován nejprve z *n*-heptanu (izolováno 1,30 g) a následně z cyklohexanu (v obou případech s malým množstvím karborafínu). Bylo izolováno 937 mg čistě bílé krystalické sloučeniny **XIIg $'$** (34 % teoretického výtěžku) tvořených směsí *E/Z* izomerů cca 2:1 s bodem tání 91–107 °C. 1H NMR ($CDCl_3$, 400,1 MHz, majoritní forma): δ (ppm) = 7,38–7,30 (m, 2H, 2 \times ArH); 7,25–7,13 (m, 2H, 2 \times ArH); 4,89 (s, 1H, NH); 3,49–3,42 (m, 4H, =CCH₂Ar + NCH₂); 2,81 (t, 3J = 7,8 Hz, 2H, =CCH₂); 2,09–1,99 (m, 2H, –CH₂–). Minoritní forma: δ (ppm) = 7,38–7,30 (m, 2H, 2 \times ArH); 7,25–7,13 (m, 2H, 2 \times ArH); 5,10 (s, 1H, NH); 3,49–3,42 (m, 4H, =CCH₂Ar + NCH₂); 2,59 (t, 3J = 7,7 Hz, 2H, =CCH₂); 2,09–1,99 (m, 2H, –CH₂–). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100,6 MHz, majoritní forma): δ (ppm) = 163,0; 136,4; 133,6; 130,0; 129,50; 128,1; 127,3; 123,9; 68,1; 47,8; 31,7; 31,4; 23,0. Minoritní forma: δ (ppm) = 165,0; 137,4; 133,7; 129,9; 129,52; 127,9; 127,1; 122,3; 66,0; 46,7; 32,1; 29,5; 23,2. HRMS-MALDI (\oplus 11,0 μ J, cal.) m/z : Pro $C_{13}H_{13}ClN_2$ [M] vypočteno $C_{13}H_{16}^{35}ClN_2^+$ [(M+2H)+H] $^+$ = 235,09965, nalezeno 235,09971 (100%, +0,3 ppm); vypočteno $C_{13}H_{14}^{35}ClN_2^+$ [M+H] $^+$ = 233,08400, nalezeno 233,08429 (+1,2 ppm); vypočteno $C_{13}H_{13}^{35}ClN_2Na^+$ [M+Na] $^+$ = 255,06595, nalezeno 255,06618 (+0,9 ppm). Elementární analýza: Pro $C_{13}H_{13}ClN_2$ (232,709) vypočteno C 67,10 %, H 5,63 %, N 12,04 %, nalezeno C 67,17 %, H 5,59 %, N 12,00 %.

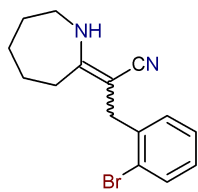
3.9.12 3-(2-Bromfenyl)-2-(piperidin-2-yliden)propannitril (XIIh)



Z 977 mg derivátu **XIIh** (8 mmol, 1 ekv.), 2,40 g 2-brombenzylbromidu (9,6 mmol, 1,2 ekv.) a 230 mg NaH (9,6 mmol, 1,2 ekv.). K surovému olejovitému produktu byl přidán *n*-heptan a baňka se suspenzí byla na 20 minut umístěna do ultrazvukové lázně. Vyloučený podíl byl odfiltrován

a vakuově vysušen, bylo získáno 995 mg nažloutlé krystalické látky **XIIIh** tvořenou směsí *E/Z* izomerů v poměru přibližně 10:3 (43 % teoretického výtěžku). Další krystalizací z cyklohexanu bylo získáno 402 mg čistě bílého krystalického produktu **XIIIh** (17 % teoretického výtěžku) s bodem tání 112–117 °C, tvořeného téměř výhradně jedním z izomerů (poměr izomerů cca 15:1). ^1H NMR (CDCl_3 , 500,2 MHz, majoritní forma): δ (ppm) = 7,54 (dd, $^3J = 8,0$ Hz, $^4J = 1,1$ Hz, 1H, ArH); 7,33–7,26 (m, 2H, ArH); 7,10 (td, $^3J = 7,9$ Hz, $^4J = 1,9$ Hz, 1H, ArH); 4,74 (s, 1H, NH); 3,45 (s, 2H, $=\text{CCH}_2\text{Ar}$); 3,18 (td, $^3J_{\text{H,CH}} = 6,1$ Hz, $^3J_{\text{H,NH}} = 2,1$ Hz, 2H, NCH_2); 2,69 (t, $^3J = 6,0$ Hz, 2H, $=\text{CCH}_2$); 1,77–1,70 (m, 4H, $2\times-\text{CH}_2-$). Minoritní forma: δ (ppm) = 5,31 (s, 1H, NH); 3,47 (s, 2H, $=\text{CCH}_2\text{Ar}$); 3,27 (td, $^3J_{\text{H,CH}} = 6,0$ Hz, $^3J_{\text{H,NH}} = 2,2$ Hz, 2H, NCH_2); 2,35 (t, $^3J = 6,5$ Hz, 2H, $=\text{CCH}_2$); 1,77–1,70 (m, 4H, $2\times-\text{CH}_2-$). Některé signály této formy chybí, nebylo je možné rozlišit od šumu. ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125,8 MHz, majoritní forma): δ (ppm) = 157,9; 137,4; 132,8; 129,61; 128,4; 127,9; 124,4; 123,6; 72,0; 42,6; 32,9; 27,9; 22,9; 20,40. Minoritní forma: δ (ppm) = 159,9; 138,9; 129,59; 128,1; 127,7; 122,3; 69,8; 42,7; 33,1; 27,0; 25,3; 20,38. Některé signály této formy chybí, nebylo je možné rozlišit od šumu. HRMS-MALDI (\oplus 7,0 μJ , cal.) m/z : Pro $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{BrN}_2$ [**M**] vypočteno $\text{C}_{14}\text{H}_{16}^{79}\text{BrN}_2^+ [\text{M}+\text{H}]^+ = 291,04914$, nalezeno 291,04943 (100%, +1,0 ppm); vypočteno $\text{C}_{14}\text{H}_{15}^{79}\text{BrN}_2\text{Na}^+ [\text{M}+\text{Na}]^+ = 313,03108$, nalezeno 313,03146 (+1,2 ppm); vypočteno $\text{C}_{14}\text{H}_{18}^{79}\text{BrN}_2\text{O}^+ [(\text{M}+\text{H}_2\text{O})+\text{H}]^+ = 309,05970$, nalezeno 309,06006 (+1,2 ppm). Elementární analýza: Pro $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{BrN}_2$ (291,186) vypočteno C 57,75 %, H 5,19 %, N 9,62 %; nalezeno C 57,96 %, H 5,14 %, N 9,60 %.

3.9.13 2-(Azepan-2-yliden)-3-(2-bromfenyl)propannitril (**XIIIi**)



Z 545 mg derivátu **XIIi** (4 mmol, 1 ekv.), 1,20 g 2-brombenzylbromidu (4,8 mmol, 1,2 ekv.) a 115 mg NaH (9,6 mmol, 1,2 ekv.). Surový žlutý olejovitý produkt byl podroben sloupcové chromatografii (DCM/AcOEt , 20:1), byla izolována jediná frakce s $R_F = 0,67$ v množství 986 mg. Získaný produkt byl podroben druhé sloupcové chromatografii (*n*-hexan / AcOEt , 6:1). Byla izolována opět jediná hlavní frakce, která byla následně krystalizována z *n*-heptanu s malým přídavkem karborafínu. Bylo získáno 305 mg bílého krystalického produktu se širokým bodem tání 76–97 °C; dle NMR však stále obsahuje nežádoucí podíl *N*-alkylovaného produktu. Bylo proto přistoupeno k poslední sloupcové chromatografii (DCM), kdy došlo k oddělení požadovaného produktu; z frakce s $R_F = 0,28$ bylo izolováno 90 mg lehce nažloutlých krystalů **XIIIi** (7 % teoretického výtěžku), tvořených směsí *E/Z* izomerů v poměru cca 8:1, s bodem tání 101–105 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 400,1 MHz, majoritní forma): δ (ppm) = 7,54 (dd, $^3J = 8,0$ Hz, $^4J = 1,3$ Hz, 1H, ArH); 7,34–7,25 (m, 2H, $2\times\text{ArH}$); 7,13–7,07 (m, 1H, ArH); 4,95 (s, 1H, NH); 3,44 (s, 2H, $=\text{CCH}_2\text{Ar}$); 3,25–3,18 (m, 2H, NCH_2); 2,75–2,69 (m, 2H, $=\text{CCH}_2$),

1,75–1,64 (m, 4H, 2×–CH₂–), 1,55–1,48 (m, 2H, –CH₂–). Minoritní forma: δ (ppm) = 5,55 (s, 1H, NH); 3,54 (s, 2H, =CCH₂Ar); 3,32–3,27 (m, 2H, NCH₂); 2,41–2,34 (m, 2H, =CCH₂). Některé signály této formy chybí, nebylo je možné rozlišit od šumu. ¹³C NMR (CDCl₃, 101,6 MHz, majoritní forma): δ (ppm) = 163,7; 137,1; 132,8; 129,4; 128,4; 127,9; 124,5; 124,1; 71,8; 44,9; 33,5; 32,0; 30,6; 30,1; 26,7. Minoritní forma: δ (ppm) = 165,8; 139,4; 132,7; 129,7; 128,1; 127,6; 124,2; 44,7; 34,1; 30,49; 30,2; 28,0; 25,9. Některé signály této formy chybí, nebylo je možné rozlišit od šumu. HRMS-MALDI (\oplus 7,0 μ J, cal.) *m/z*: Pro C₁₅H₁₇BrN₂ [M] vypočteno C₁₅H₂₀⁷⁹BrN₂⁺ [(M+2H)+H]⁺ = 307,08044, nalezeno 307,08092 (100%, +1,6 ppm); vypočteno C₁₅H₁₈⁷⁹BrN₂⁺ [M+H]⁺ = 305,06479, nalezeno 305,06536 (+1,9 ppm), vypočteno C₁₅H₂₀⁷⁹BrN₂O⁺ [(M+H₂O)+H]⁺ = 323,07535, nalezeno 323,07597 (+1,9 ppm). Elementární analýza: Pro C₁₅H₁₇BrN₂ (305,213) vypočteno C 59,03 %, H 5,61 %, N 9,18 %; nalezeno C 59,20 %, H 5,60 %, N 9,14 %.

3.10 Syntéza kondenzovaných 1,4-dihydrochinolinů XIII

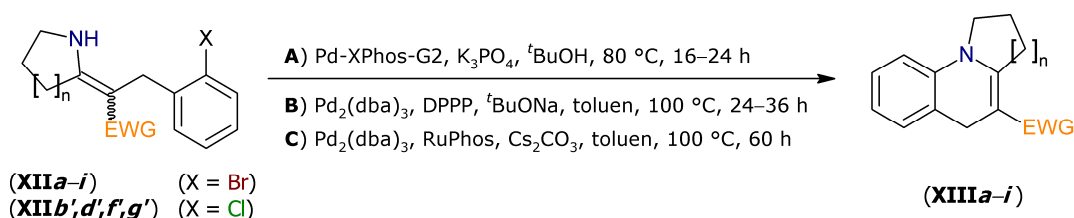


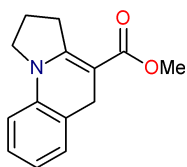
Schéma 57 – Příprava derivátů XIIIa–i

Varianta **A** (pro *n* = 2, 3 a X = Br). Do suché 8 ml lahvičky opatřené šroubovacím septem a míchadlem bylo předloženo 0,5 mmol výchozí látky XIIb,c,e,f,h,i (1 ekv.) společně s prekatalyzátorem Pd-XPhos-G2^[283] (1,5–2 mol %) a 212 mg K₃PO₄ (1,0 mmol, 2 ekv.). Po trojnásobném evakuování a zpětném naplnění inertem bylo přes septum stříkačkou přidáno 2 ml suchého *t*BuOH, lahvička byla následně umístěna do vyhřívaného bloku, kde byla při 80 °C míchána po dobu 16–24 hodin. Následně byla reakční směs ochlazena na laboratorní teplotu, naředěna AcOEt a zfiltrována přes vrstvu Celite® (na ředění a promytí celkem asi 25 ml). Po odpaření k suchu a vakuovém vysušení byl izolován čistý produkt XIIIb,c,e,f,h,i.

Varianta **B** (pro *n* = 1 a X = Br, Cl). Mírně upravený postup dle literatury^[11], analogické provedení jako varianta **A**. Pro 0,5 mmol výchozí látky XIIa,d,g a XIIg' (1 ekv.) bylo namísto Pd-prekatalyzátoru použito Pd₂(dba)₃ (3,5–5 mol %) společně s DPPP ligandem (7–10 mol %), jako báze bylo použito 58 mg *t*BuONa (0,6 mmol, 1,2 ekv.). Reakce byla prováděna v suchém toluenu při 100 °C po dobu 24–36 hodin. Odparek byl suspendován ve cca 30 ml etheru v ultrazvukové lázni a vyloučený pevný podíl nečistot znovu zfiltrován přes vrstvu Celite®. Po odpaření filtrátu k suchu byl izolován čistý produkt XIIIa,d,g.

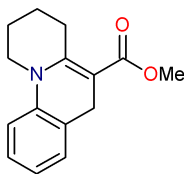
Varianta **C** (pro $n = 1-3$ a $X = \text{Cl}$). Podmínky v souladu s literaturou^[284]. Do suché 8 ml lahvičky opatřené šroubovacím septem a míchadlem bylo předloženo 0,5 mmol (1 ekv.) výchozí látky **XIIb**, **f**, **g** společně s 228 mg Cs_2CO_3 (0,7 mmol, 1,4 ekv.) a lahvička byla následně $3\times$ evakuována a zpětně naplněna inertem. Do druhé suché lahvičky bylo předloženo 22,9 mg $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (25 μmol , 5 mol %) a 23,3 mg RuPhos (50 μmol , 10 mol %). Po trojnásobném evakuování a zpětném naplnění lahvičky inertem byly přes septum přidány 3 ml suchého toluenu a směs byla zahřívána při teplotě 100 °C po dobu 30 minut. Následně byl takto aktivovaný katalyzátor převeden injekční stříkačkou do první lahvičky a reakční směs byla ponechána reagovat při 100 °C celkem 60 hodin. Po této době byla reakční směs ochlazená na laboratorní teplotu, naředěna AcOEt a zfiltrována přes vrstvu Celite® (na ředění a promytí celkem asi 25 ml). Po odpaření k suchu a vakuovém vysušení byl izolován čistý produkt **XIIIb**, **f**, **g**.

3.10.1 Methyl-1,2,3,5-tetrahydropyrrolo[1,2-*a*]chinolin-4-karboxylát (**XIIIa**)



Varianta **B**, z 155 mg derivátu **XIIa** (0,5 mmol, 1 ekv.); použito 22,9 mg $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (25 μmol , 5 mol %), 20,6 mg DPPP (50 μmol , 10 mol %), reakční doba 24 hodin. Bylo izolováno 75 mg hnědočerveného oleje **XIIIa** (65 % teoretického výtěžku). ^1H NMR (CDCl_3 , 400,1 MHz): δ (ppm) = 7,12–7,07 (m, 2H, $2\times\text{ArH}$); 6,94 (td, $^3J = 7,4$ Hz, $^4J = 1,1$ Hz, 1H, ArH); 6,65 (d, $^3J = 7,5$ Hz, 1H, ArH); 3,79 (s, 2H, $=\text{CCH}_2\text{Ar}$); 3,72 (s, 3H, OCH_3); 3,60 (t, $^3J = 7,1$ Hz, 2H, NCH_2); 3,14 (t, $^3J = 7,8$ Hz, 2H, $=\text{CCH}_2$); 2,12 (quint, $^3J = 7,3$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-$). ^{13}C NMR APT (CDCl_3 , 100,6 MHz): δ (ppm) = 168,8; 156,1; 138,7; 129,2; 127,2; 124,1; 123,2; 112,8; 90,5; 51,0; 48,5; 32,3; 28,0; 21,9. HRMS-MALDI (\oplus 12,0 μJ , ext.) m/z : Pro $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ [**M**] vypočteno $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{NO}_2^+$ [**M-H**] $^+$ = 228,10191, nalezeno 228,10216 (100%, +1,1 ppm); vypočteno $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}^+$ [**M-COOCH}_3**] $^+$ = 170,09643, nalezeno 170,09664 (+1,2 ppm).

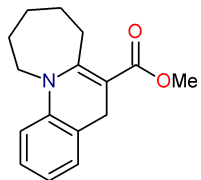
3.10.2 Methyl-1,2,3,4,6-pentahydropyrido[1,2-*a*]chinolin-5-karboxylát (**XIIIb**)



Varianta **A**, z 162 mg derivátu **XIIb** (0,5 mmol, 1 ekv.); použito 5,9 mg XPhos-Pd-G2 (7,5 μmol , 1,5 mol %), reakční doba 16 hodin. Bylo izolováno 116 mg žluté olejovité sloučeniny **XIIIb** (95 % teoretického výtěžku). Varianta **C**, z 140 mg derivátu **XIIb** (0,5 mmol, 1 ekv.); bylo izolováno 106 mg žluté olejovité sloučeniny **XIIIb** (87 % teoretického výtěžku). ^1H NMR (CDCl_3 , 400,1 MHz): δ (ppm) = 7,18–7,12 (m, 1H, ArH); 7,08 (dd, $^3J = 7,4$ Hz, $^4J = 1,2$ Hz, 1H, ArH); 6,98 (td, $^3J = 7,4$ Hz, $^4J = 1,0$ Hz, 1H, ArH); 6,87 (d, $^3J = 8,2$ Hz, 1H, ArH); 3,71 (s, 3H, OCH_3); 3,65 (s, 2H, $=\text{CCH}_2\text{Ar}$); 3,62 (t, $^3J = 6,0$ Hz, 2H, NCH_2); 3,21 (tt, $^3J = 7,0$ Hz, $^4J = 0,9$ Hz, 2H, $=\text{CCH}_2$); 1,95–1,88 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$); 1,74 (quint, $^3J = 6,9$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-$).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100,6 MHz): δ (ppm) = 168,4; 154,0; 141,4; 128,2; 126,7; 125,0; 123,0; 112,5; 94,2; 50,9; 45,2; 28,1; 26,71; 22,7; 19,3. HRMS-MALDI (\oplus 8,0 μJ , ext.) m/z : Pro $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ [M] vypočteno $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NO}_2^+$ [$\text{M}-\text{H}$] $^+$ = 242,11756, nalezeno 242,11782 (100%, +1,1 ppm). Elementární analýza: Pro $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (243,301) vypočteno C 74,05 %, H 7,04 %, N 5,76 %; nalezeno C 74,02 %, H 7,00 %, N 5,70 %.

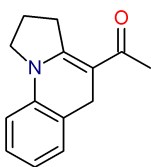
3.10.3 Methyl-5,7,8,9,10,11-hexahydroazepino[1,2-*a*]chinolin-6-karboxylát (**XIIIc**)



Varianta **A**, z 169 mg derivátu **XIIc** (0,5 mmol, 1 ekv.); použito 5,9 mg XPhos-Pd-G2 (7,5 μmol , 1,5 mol %), reakční doba 16 hodin. Bylo izolováno 123 mg červené olejovité sloučeniny **XIIIc** (97 % teoretického výtěžku).

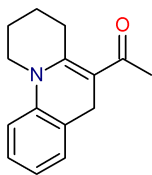
^1H NMR (CDCl_3 , 400,1 MHz): δ (ppm) = 7,18–7,12 (m, 1H, ArH); 7,08 (dd, $^3J = 7,4$ Hz, $^4J = 1,1$ Hz, 1H, ArH); 6,96 (td, $^3J = 7,4$ Hz, $^4J = 1,0$ Hz, 1H, ArH); 6,88 (d, $^3J = 8,2$ Hz, 1H, ArH); 3,90–3,86 (m, 2H, NCH_2); 3,72 (s, 3H, OCH_3); 3,57 (s, 2H, $=\text{CCH}_2\text{Ar}$); 3,33–3,26 (m, 2H, $=\text{CCH}_2$); 1,85–1,77 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$); 1,73–1,66 (m, 4H, $2 \times -\text{CH}_2-$). ^{13}C NMR APT (CDCl_3 , 100,6 MHz): δ (ppm) = 168,6; 158,1; 141,8; 128,0; 126,7; 125,4; 122,6; 112,7; 95,6; 51,1; 47,3; 29,0; 28,6; 28,5; 27,8; 26,5. HRMS-MALDI (\oplus 12,0 μJ , ext.) m/z : Pro $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ [M] vypočteno $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO}_2^+$ [$\text{M}-\text{H}$] $^+$ = 256,13321, nalezeno 256,13364 (100%, +1,7 ppm). Elementární analýza: Pro $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (257,328) vypočteno C 74,68 %, H 7,44 %, N 5,44 %; nalezeno C 74,71 %, H 7,46 %, N 5,43 %.

3.10.4 4-Acetyl-1,2,3,5-tetrahydropyrrolo[1,2-*a*]chinolin (**XIIIId**)



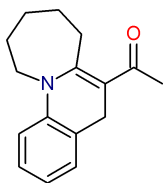
Varianta **B**, z 147 mg derivátu **XIIId** (0,5 mmol, 1 ekv.); použito 16,0 mg $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (17,5 μmol , 3,5 mol %), 14,4 mg DPPP (35 μmol , 7 mol %), reakční doba 36 hodin. Bylo izolováno 93 mg žlutohnědého oleje **XIIIId** (87 % teoretického výtěžku).

^1H NMR (CDCl_3 , 400,1 MHz): δ (ppm) = 7,14–7,10 (m, 1H, ArH); 6,96 (t, $^3J = 7,4$ Hz, 1H, ArH); 6,68 (d, $^3J = 7,9$ Hz, 1H, ArH); 3,86 (s, 2H, $=\text{CCH}_2\text{Ar}$); 3,62 (t, $^3J = 7,1$ Hz, 2H, $=\text{CCH}_2$); 3,16 (t, $^3J = 7,7$ Hz, 2H, NCH_2); 2,23 (s, 3H, COCH_3); 2,14 (quint, $^3J = 7,4$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-$). ^{13}C NMR APT (CDCl_3 , 100,6 MHz): δ (ppm) = 195,5; 156,1; 138,2; 129,0; 127,3; 124,5; 123,4; 112,9; 101,4; 48,2; 33,1; 29,4; 29,1; 21,9. HRMS-MALDI (\oplus 13,0 μJ , ext) m/z : Pro $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}$ [M] vypočteno $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{NO}^+$ [$\text{M}-\text{H}$] $^+$ = 212,10699, nalezeno 212,10725 (100%, +1,2 ppm); vypočteno $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}^+$ [$\text{M}-\text{CH}_3\text{CO}$] $^+$ = 170,09643, nalezeno 170,09660 (+1,0 ppm).

3.10.5 5-Acetyl-1,2,3,4,6-pentahydropyrido[1,2-*a*]chinolin (**XIIIe**)

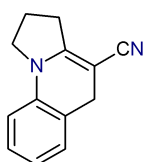
Varianta **A**, z 154 mg derivátu **XIIe** (0,5 mmol, 1 ekv.); použito 7,9 mg XPhos-Pd-G2 (10 μ mol, 2,0 mol %), reakční doba 24 hodin. Bylo izolováno 111 mg hnědožluté olejovité sloučeniny **XIIIe** (98 % teoretického výtěžku).

^1H NMR (CDCl_3 , 400,1 MHz): δ (ppm) = 7,19–7,14 (m, 1H, ArH); 7,11–7,08 (m, 1H, ArH); 7,00 (td, $^3J = 7,4$ Hz, $^4J = 1,0$ Hz, 1H, ArH); 6,89 (d, $^3J = 8,0$ Hz, 1H, ArH); 3,67 (s, 2H, $=\text{CCH}_2\text{Ar}$); 3,64 (t, $^3J = 6,0$ Hz, 2H, NCH_2); 3,19 (tt, $^3J = 7,0$ Hz, $^4J = 1,0$ Hz, 2H, $=\text{CCH}_2$); 2,26 (s, 3H, COCH_3); 1,95–1,88 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$); 1,73 (quint, $^3J = 6,8$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-$). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100,6 MHz): δ (ppm) = 196,4; 153,9; 141,1; 128,0; 126,8; 125,1; 123,2; 112,7; 103,9; 45,2; 30,5; 29,6; 27,4; 22,4; 19,1. HRMS-MALDI (\oplus 8,0 μJ , ext.) m/z : Pro $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}$ [**M**] vypočteno $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NO}^+$ [**M**–H] $^+$ = 226,12264, nalezeno 226,12213 (100%, +2,3 ppm); vypočteno $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}^+$ [**M**+H] $^+$ = 228,13829, nalezeno 228,13772 (+2,5 ppm). Elementární analýza: Pro $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}$ (227,302) vypočteno C 79,26 %, H 7,54 %, N 6,16 %; nalezeno C 79,26 %, H 7,55 %, N 6,16 %.

3.10.6 6-Acetyl-5,7,8,9,10,11-hexahydroazepino[1,2-*a*]chinolin (**XIII_f**)

Varianta **A**, z 161 mg derivátu **XII_f** (0,5 mmol, 1 ekv.); použito 7,9 mg XPhos-Pd-G2 (10 μ mol, 2,0 mol %), reakční doba 24 hodin. Bylo izolováno 116 mg žluté olejovité sloučeniny **XIII_f** (96 % teoretického výtěžku). Varianta

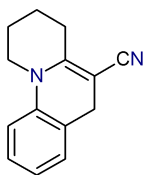
C, z 139 mg derivátu **XII_f'** (0,5 mmol, 1 ekv.); bylo izolováno 109 mg žluté olejovité sloučeniny **XIII_f** (91 % teoretického výtěžku). ^1H NMR (CDCl_3 , 400,1 MHz): δ (ppm) = 7,19–7,14 (m, 1H, ArH); 7,12–7,09 (m, 1H, ArH); 6,99 (td, $^3J = 7,4$ Hz, $^4J = 0,9$ Hz, 1H, ArH); 6,91 (d, $^3J = 8,2$ Hz, 1H, ArH); 3,92–3,88 (m, 2H, NCH_2); 3,54 (s, 2H, $=\text{CCH}_2\text{Ar}$); 3,18–3,14 (m, 2H, $=\text{CCH}_2$); 2,30 (s, 3H, COCH_3); 1,85–1,79 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$); 1,73–1,66 (m, 4H, $2 \times -\text{CH}_2-$). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100,6 MHz): δ (ppm) = 197,2; 157,2; 141,5; 127,9; 126,7; 125,5; 122,8; 112,8; 106,2; 47,2; 30,4; 29,6; 29,0; 28,8; 27,6; 26,2. HRMS-MALDI (\oplus 12,0 μJ , ext.) m/z : Pro $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}$ [**M**] vypočteno $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO}^+$ [**M**–H] $^+$ = 240,13829, nalezeno 240,13849 (100%, +0,8 ppm). Elementární analýza: Pro $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}$ (241,328) vypočteno C 79,63 %, H 7,94 %, N 5,80 %; nalezeno C 79,55 %, H 7,97 %, N 5,77 %.

3.10.7 1,2,3,5-Tetrahydropyrrolo[1,2-*a*]chinolin-4-karbonitril (**XIII_g**)

Varianta **B**, z 139 mg derivátu **XII_g** resp. 116 mg derivátu **XII_g'** (0,5 mmol, 1 ekv.); použito 22,9 mg $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (25 μ mol, 5 mol %), 20,6 mg DPPP (50 μ mol, 10 mol %), reakční doba 36 hodin. Bylo izolováno 66 mg resp. 75 mg hnědožlutého oleje **XIII_g** (67 % resp. 76 % teoretického výtěžku).

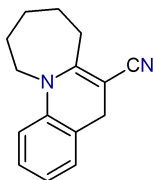
Varianta **C**, z 116 mg derivátu **XIIg'** (0,5 mmol, 1 ekv.); produkt byl přečištěn suspendováním do cca 25 ml etheru a filtrací přes vrstvu Celite®. Po vysušení bylo izolováno 70 mg hnědožlutého oleje **XIIIg** (71 % teoretického výtěžku). ¹H NMR (CDCl₃, 400,1 MHz): δ (ppm) = 7,17–7,11 (m, 1H, ArH); 7,02–6,99 (m, 1H, ArH); 6,94 (td, ³J = 7,4 Hz, ⁴J = 1,1 Hz, 1H, ArH); 6,63 (dd, ³J = 8,0 Hz, ⁴J = 0,9 Hz, 1H, ArH); 3,72 (s, 2H, =CCH₂Ar); 3,63 (t, ³J = 6,9 Hz, 2H, =CCH₂); 2,86–2,79 (m, 2H, NCH₂); 2,19–2,11 (m, 2H, –CH₂–). ¹³C NMR APT (CDCl₃, 101,6 MHz): δ (ppm) = 156,5; 137,7; 129,0; 127,7; 123,4; 121,8; 120,9; 113,1; 69,3; 49,0; 30,6; 28,0; 21,4. HRMS-MALDI (⊕ 9,0 μJ, ext.) *m/z*: Pro C₁₃H₁₂N₂ [M] vypočteno C₁₃H₁₁N₂⁺ [M–H]⁺ = 195,09167, nalezeno 195,09107 (100%, +3,1 ppm); vypočteno C₂₆H₂₃N₄⁺ [2M–H]⁺ = 391,19172, nalezeno 391,19065 (–2,7 ppm). Elementární analýza: Pro C₁₃H₁₂N₂ (196,248) vypočteno C 79,56 %, H 6,16 %, N 14,27 %; nalezeno C 79,49 %, H 6,21 %, N 14,17 %.

3.10.8 1,2,3,4,6-Pentahydropyrido[1,2-*a*]chinolin-5-karbonitril (**XIIIh**)



Varianta **A**, z 146 mg derivátu **XIIh** (0,5 mmol, 1 ekv.); použito 7,9 mg XPhos-Pd-G2 (10 μmol, 2,0 mol %), reakční doba 24 hodin. Bylo izolováno 102 mg žluté olejovité sloučeniny **XIIIh** (97 % teoretického výtěžku). ¹H NMR (CDCl₃, 400,1 MHz): δ (ppm) = 7,23–7,16 (m, 1H, ArH); 7,05–7,00 (m, 2H, 2×ArH); 6,90 (d, ³J = 8,3 Hz, 1H, ArH); 3,65 (s, 2H, =CCH₂Ar); 3,55 (t, ³J = 6,1 Hz, 2H, NCH₂); 2,80 (t, ³J = 6,8 Hz, 2H, =CCH₂); 1,98 (quint, ³J = 6,3 Hz, 2H, –CH₂–); 1,79–1,72 (m, 2H, –CH₂–). ¹³C NMR (CDCl₃, 101,6 MHz): δ (ppm) = 152,3; 139,9; 128,7; 127,4; 123,5; 121,8; 121,5; 112,9; 74,2; 45,0; 28,2; 27,9; 23,2; 19,1. HRMS-MALDI (⊕ 7,0 μJ, ext.) *m/z*: Pro C₁₄H₁₄N₂ [M] vypočteno C₁₄H₁₃N₂⁺ [M–H]⁺ = 209,10732, nalezeno 209,10774 (100%, +2,0 ppm); vypočteno C₁₄H₁₅N₂O⁺ [M–H+H₂O]⁺ = 227,11789, nalezeno 227,11841 (+2,3 ppm). Elementární analýza: Pro C₁₄H₁₄N₂ (210,274) vypočteno C 79,97 %, H 6,71 %, N 13,32 %; nalezeno C 79,92 %, H 6,84 %, N 13,31 %.

3.10.9 5,7,8,9,10,11-Hexahydroazepino[1,2-*a*]chinolin-6-karbonitril (**XIIIi**)



Varianta **A**, z 84 mg derivátu **XIIi** (0,25 mmol, 1 ekv.); použito 4,0 mg XPhos-Pd-G2 (5 μmol, 2,0 mol %), reakční doba 24 hodin. Bylo izolováno 59 mg žlutohnědé olejovité sloučeniny **XIIIi** (98 % teoretického výtěžku). ¹H NMR (CDCl₃, 400,1 MHz): δ (ppm) = 7,22–7,16 (m, 1H, ArH); 7,05–7,02 (m, 1H, ArH); 6,99 (td, ³J = 7,3 Hz, ⁴J = 0,9 Hz, 1H, ArH); 6,90–6,86 (m, 1H, ArH); 3,83–3,77 (m, 2H, =CCH₂); 3,51 (s, 2H, =CCH₂Ar); 2,86–2,81 (m, 2H, NCH₂); 1,78–1,66 (m, 6H, 3×–CH₂–). ¹³C NMR (CDCl₃, 101,6 MHz): δ (ppm) = 158,3; 140,7; 128,6; 127,5; 123,2; 122,2; 122,0; 113,1; 76,0; 47,8; 32,9; 29,3; 28,9; 27,7; 27,0.

HRMS-MALDI (\oplus 7,0 μ J, ext.) m/z : Pro $C_{15}H_{16}N_2$ [M] vypočteno $C_{15}H_{15}N_2^+$ [M-H] $^+$ = 223,12298, nalezeno 223,12315 (100%, +0,8 ppm). Elementární analýza: Pro $C_{15}H_{16}N_2$ (224,301) vypočteno C 80,32 %, H 7,19 %, N 12,49 %; nalezeno C 80,06 %, H 7,39 %, N 12,33 %.

3.11 Syntéza chinolinium chloristanů XIV

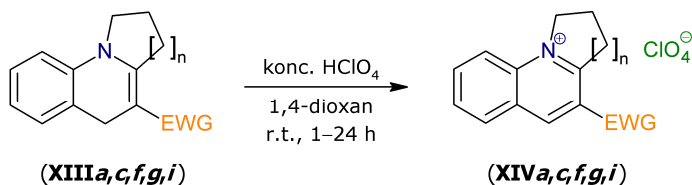
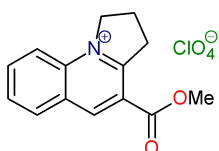


Schéma 58 – Příprava derivátů XIVa,c,f,g,i

Do baňky opatřené magnetickým míchadlem byl předložen výchozí derivát **XIIIa,c,f,g,i** (1 ekv.) a 1,4-dioxan (přibližně 1,5 ml na 0,1 mmol výchozí látky). Po rozpuštění byla do směsi přidána koncentrovaná kyselina chloristá (cca 11,6M roztok, 1 až 3 kapky* na 0,1 mmol výchozí látky, ~ 2 až 5 ekv.) a vzniklá tmavě hnědá směs byla míchána, dokud se z ní nevytloučila krystalická látka (1–24 hodin), v míchání pak bylo pokračováno ještě jednu hodinu. Poté byly krystaly odfiltrovány na malé fritě, promyty 6×2 ml etheru a vakuově vysušeny při 90 °C. Izolované produkty **XIVa,c,f,i** nebylo třeba dále čistit, produkt **XIVg** byl podroben krystalizaci (viz kap. 3.11.4).

3.11.1 4-(Methoxykarbonyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]chinolinium chloristan (XIVa)

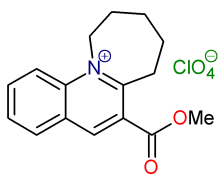


Z 66 mg derivátu **XIIIa** (0,29 mmol, 1 ekv.), 4 kapek HClO_4 (cca 0,7 mmol, ~ 2,4 ekv.) a 4,5 ml 1,4-dioxanu, reakční doba celkem 25 hodin. Bylo izolováno 23 mg hnědé krystalické látky **XIVa** (25 % teoretického výtěžku) s bodem tání 197–204 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6 ,

400,1 MHz): δ (ppm) = 9,74 (s, 1H, $\text{Ar}_{\text{Het}}\text{H}$); 8,63 (d, $^3J = 8,1$ Hz, 1H, ArH); 8,41–8,34 (m, 2H, $2\times\text{ArH}$); 8,08 (td, $^3J = 7,5$ Hz, $^4J = 1,1$ Hz, 1H, ArH); 5,14 (t, $^3J = 7,9$ Hz, 2H, N^+CH_2); 4,02 (s, 3H, OCH_3); 3,98 (t, $^3J = 7,9$ Hz, 2H, $\text{Ar}_{\text{Het}}\text{CH}_2$); 2,55 (quint, $^3J = 7,9$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-$). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 101,6 MHz): δ (ppm) = 163,9; 163,1; 148,1; 137,5; 131,5; 130,1; 127,4; 122,1; 119,5; 56,8; 53,4; 35,6; 19,8. Elementární analýza: Pro $C_{14}H_{14}ClNO_6$ (327,717) vypočteno C 51,31 %, H 4,31 %, Cl 10,82 %, N 4,27 %; nalezeno C 50,94 %, H 4,67 %, Cl 10,92 %, N 4,20 %.

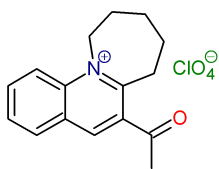
* 20 kapek konc. HClO_4 z obyčejné skleněné Pasteurovy pipety odpovídá 0,3 ml

3.11.2 6-(Methoxykarbonyl)-8,9,10,11-tetrahydro-7H-azepino[1,2-a]chinolinium chloristan (XIVc)

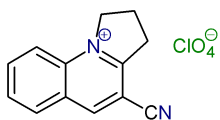


Ze 104 mg derivátu **XIIIc** (0,41 mmol, 1 ekv.) a 5 kapek HClO_4 (cca 0,9 mmol, ~ 2,2 ekv.) v 6 ml 1,4-dioxanu, reakční doba celkem 2 hodiny. Bylo izolováno 72 mg šedobílé krystalické látky **XIVc** (50 % teoretického výtěžku) s bodem tání 213–216 °C. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400,1 MHz): δ (ppm) = 9,61 (s, 1H, $\text{Ar}_{\text{Het}}\text{H}$); 8,74 (d, $^3J = 9,0$ Hz, 1H, ArH); 8,57 (dd, $^3J = 8,1$ Hz, $^4J = 1,4$ Hz, 1H, ArH); 8,35 (ddd, $^3J_A = 8,8$ Hz, $^3J_B = 7,0$ Hz, $^4J = 1,5$ Hz, 1H, ArH); 8,08 (t, $^3J = 7,5$ Hz, 1H, ArH); 5,28–5,25 (m, 2H, N^+CH_2); 4,02 (s, 3H, OCH_3); 3,86–3,79 (m, 2H, $\text{Ar}_{\text{Het}}\text{CH}_2$); 2,03–1,96 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$); 1,90–1,82 (m, 4H, $2\times-\text{CH}_2-$). ^{13}C NMR APT ($\text{DMSO}-d_6$, 101,6 MHz): δ (ppm) = 164,7; 164,4; 147,6; 139,8; 137,5; 131,7; 129,9; 127,4; 126,4; 119,0; 53,8; 52,4; 30,7; 26,6; 23,7; 22,6. HRMS-MALDI (MeOH, \oplus 7,5 μJ , ext.; \ominus 10 μJ , cal.) m/z : Pro $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClNO}_6$ [**M**] vypočteno $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO}_2^+$ [**M**-(ClO_4^-)] $^+ = 256,13266$, nalezeno 256,13277 (100%, +0,4 ppm); vypočteno $^{35}\text{ClO}_4^- = 98,94906$, nalezeno 98,94904 (100%, -0,2 ppm); vypočteno $^{35}\text{Cl}_2\text{NaO}_8^-$ [($2\times\text{ClO}_4^-$)+ Na^+] $^- = 220,88734$, nalezeno 220,88756 (+1,0 ppm). Elementární analýza: Pro $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClNO}_6$ (355,770) vypočteno C 54,02 %, H 5,10 %, N 3,94 %; nalezeno C 53,79 %; H 5,09 %, N 3,85 %. Struktura byla ověřena také RTG-difrakcí; monokrystal vhodný pro analýzu byl vypěstován pomalým chladnutím a následným volným odpařováním roztoku sloučeniny ve směsi MeOH:H₂O (4:1).

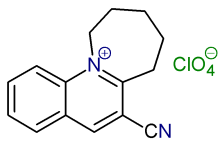
3.11.3 6-Acetyl-8,9,10,11-tetrahydro-7H-azepino[1,2-a]chinolinium chloristan (XIVf)



Z 81 mg derivátu **XIII f** (0,33 mmol, 1 ekv.), 4 kapek HClO_4 (cca 0,7 mmol, ~ 2,1 ekv.) a 5 ml 1,4-dioxanu, reakční doba celkem 2 hodiny. Bylo izolováno 29 mg šedobílé krystalické látky **XIVf** (26 % teoretického výtěžku) s bodem tání 225–229 °C (rozklad). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500,2 MHz): δ (ppm) = 9,60 (s, 1H, $\text{Ar}_{\text{Het}}\text{H}$); 8,72 (d, $^3J = 9,0$ Hz, 1H, ArH); 8,47 (d, $^3J = 8,2$ Hz, 1H, ArH); 8,33 (t, $^3J = 7,9$ Hz, 1H, ArH); 8,08 (t, $^3J = 7,5$ Hz, 1H, ArH); 5,27–5,23 (m, 2H, N^+CH_2); 3,63 (br, 2H, $\text{Ar}_{\text{Het}}\text{CH}_2$); 2,81 (s, 3H, COCH_3); 1,98 (br, 2H, $-\text{CH}_2-$); 1,84 (br, 4H, $2\times-\text{CH}_2-$). ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 125,8 MHz): δ (ppm) = 199,5; 163,7; 145,5; 139,3; 137,0; 134,2; 131,4; 130,0; 127,4; 119,1; 52,2; 30,7; 30,5; 26,6; 23,8; 22,7. HRMS-MALDI (MeOH, \oplus 7,5 μJ , ext.; \ominus 10,0 μJ , cal.) m/z : Pro $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClNO}_5$ [**M**] vypočteno $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO}^+$ [**M**-(ClO_4^-)] $^+ = 240,13829$, nalezeno 240,13798 (100%, -1,3 ppm); vypočteno $^{35}\text{ClO}_4^-$ [**M**-($\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO}^+$)] $^- = 98,94906$, nalezeno 98,94904 (100%, -0,2 ppm). Struktura byla ověřena také RTG-difrakcí; monokrystal vhodný pro analýzu byl vypěstován pomalým chladnutím / odpařováním roztoku sloučeniny ve směsi MeOH:H₂O (4:1).

3.11.4 4-Kyan-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]chinolinium chloristan (**XIVg**)

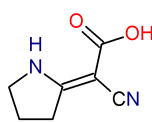
Ze 125 mg derivátu **XIIIg** (0,64 mmol, 1 ekv.) a 19 kapek HClO_4 (cca 3,3 mmol, ~ 5,2 ekv.) v 9 ml 1,4-dioxanu, reakční doba celkem 6 hodin. Bylo izolováno 106 mg lehce nažloutlé krystalické látky. Ta byla krystalována z ethanolu, po vakuovém vysušení bylo získáno 60 mg našedlé krystalické sloučeniny **XIVg** (31 % teoretického výtěžku) s bodem tání 268–273 °C (rozklad). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500,2 MHz): δ (ppm) = 9,82 (s, 1H, $\text{Ar}_{\text{Het}}\text{H}$); 8,49 (d, $^3J = 8,1$ Hz, 1H, ArH); 8,43 (s, 2H, $2 \times \text{ArH}$); 8,18–8,09 (m, 1H, ArH); 5,20 (t, $^3J = 7,4$ Hz, 2H, N^+CH_2); 3,88 (t, $^3J = 7,4$ Hz, 2H, $\text{Ar}_{\text{Het}}\text{CH}_2$); 2,61 (quint, t, $^3J = 8,0$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-$). ^{13}C NMR APT ($\text{DMSO}-d_6$, 125,8 MHz): δ (ppm) = 164,9; 151,4; 138,3; 137,1; 131,1; 130,7; 127,0; 119,7; 114,2; 105,0; 57,9; 34,6; 19,7. HRMS-MALDI (MeOH; \oplus 6,5 μJ , cal.; \ominus 15 μJ , cal.) m/z : Pro $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_4$ [**M**] vypočteno $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_2^+ [\text{M}-(\text{ClO}_4^-)]^+ = 195,09167$, nalezeno 195,09170 (100%, +0,2 ppm); vypočteno $^{35}\text{ClO}_4^- [\text{M}-(\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_2^+)]^- = 98,94906$, nalezeno 98,94906 (100%, $\pm 0,0$ ppm). Elementární analýza: Pro $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_4$ (294,690) vypočteno C 52,98 %, H 3,76 %, N 9,51 %; nalezeno C 53,03 %; H 3,77 %, N 9,49 %.

3.11.5 6-Kyan-8,9,10,11-tetrahydro-7*H*-azepino[1,2-*a*]chinolinium chloristan (**XIVi**)

Z 99 mg derivátu **XIIIi** (0,44 mmol, 1 ekv.) a 5 kapek HClO_4 (cca 0,9 mmol, ~ 2,0 ekv.) v 6 ml 1,4-dioxanu, reakční doba celkem 2 hodiny. Bylo izolováno 51 mg šedobílé krystalické látky **XIVi** (36 % teoretického výtěžku) s bodem tání 254–258 °C (rozklad). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400,1 MHz): δ (ppm) = 9,88 (s, 1H, $\text{Ar}_{\text{Het}}\text{H}$); 8,79 (d, $^3J = 8,9$ Hz, 1H, ArH); 8,49 (d, $^3J = 8,3$ Hz, 1H, ArH); 8,43 (t, $^3J = 8,3$ Hz, 1H, ArH); 8,14 (t, $^3J = 7,6$ Hz, 1H, ArH); 5,29–5,23 (m, 2H, N^+CH_2); 3,80 (br, 2H, $-\text{CH}_2-$); 2,04–1,85 (m, 6H, $3 \times -\text{CH}_2-$). ^{13}C NMR APT ($\text{DMSO}-d_6$, 101,6 MHz): δ (ppm) = 165,9; 152,0; 139,9; 138,8; 131,5; 130,5; 127,4; 119,2; 114,9; 108,9; 53,3; 33,7; 26,8; 23,5; 22,1. HRMS-MALDI (MeOH; \oplus 7,5 μJ , ext.; \ominus 10 μJ , cal.) m/z : Pro $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_4$ [**M**] vypočteno $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2^+ [\text{M}-(\text{ClO}_4^-)]^+ = 223,12298$, nalezeno 223,12262 (100%, -1,6 ppm); vypočteno $^{35}\text{ClO}_4^- [\text{M}-(\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2^+)]^- = 98,94906$, nalezeno 98,94905 (100%, -0,1 ppm).

3.12 Vedlejší produkty a meziproducty

3.12.1 Kyan(pyrrolidin-2-yliden)ethanová kyselina (XV)



Tento meziproduct byl izolován při syntéze derivátu **XIg** (viz kap. 3.8.7). Vyloučený pevný podíl po neutralizaci do pH 7 byl odfiltrován na fritě, po promytí malým množstvím vody a vakuovém vysušení bylo izolováno 992 mg čistě bílé krystalické sloučeniny **XV** (22 % teoretického výtěžku) s bodem tání 132–133 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400,1 MHz): δ (ppm) = 11,83 (bs, 1H, COOH); 9,35 (s, 1H, NH); 3,62 (t, $^3J = 7,2$ Hz, 2H, NCH $_2$); 2,86 (t, $^3J = 7,9$ Hz, 2H, =CCH $_2$); 2,01 (quint, $^3J = 7,6$ Hz, 2H, –CH $_2$ –). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100,6 MHz): δ (ppm) = 173,1; 168,3; 119,8; 65,3; 49,6; 33,8; 20,4. HRMS-MALDI (\ominus 15,0 μJ , cal.) m/z : Pro $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$ [**M**] vypočteno $\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_2\text{O}_2^-$ [**M**–H] $^-$ = 175,05130, nalezeno 175,05130 (100%, $\pm 0,0$ ppm). Elementární analýza: Pro $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$ (152,151) vypočteno C 55,26 %, H 5,30 %, N 18,41 %; nalezeno C 55,24 %, H 5,31 %, N 18,39 %.

3.12.2 N-[(2-Bromfenyl)methyl]-2-(nitromethylen)azepan (XVI)

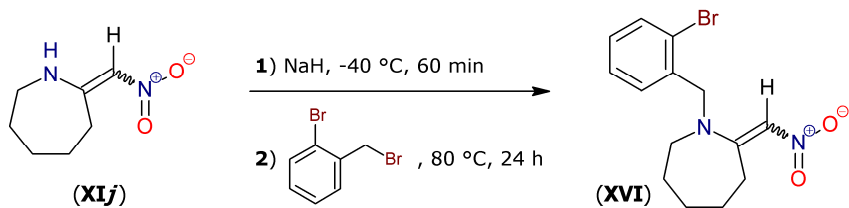
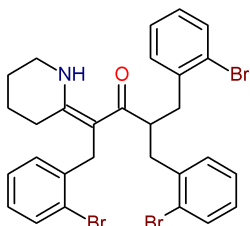


Schéma 59 – Příprava derivátu XVI

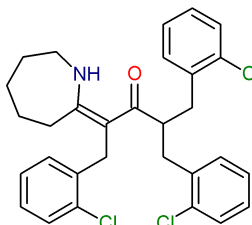
Stejný postup jako v kap. 3.9. Z 703 mg derivátu **XIj** (4,5 mmol, 1 ekv.), 1,350 g 2-brombenzylbromidu (5,4 mmol, 1,2 ekv.) a 130 mg NaH (5,4 mmol, 1,2 ekv.). Surový produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií (DCM/AcOEt, 4:1); produkt tvořila frakce s $R_F = 0,72$. Bylo získáno 142 mg žluté krystalické sloučeniny **XVIj** (10 % teoretického výtěžku) s bodem tání 152–158 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 500,2 MHz): δ (ppm) = 7,63–7,59 (m, 1H, ArH); 7,35–7,29 (m, 1H, ArH); 7,23–7,18 (m, 1H, ArH); 6,98–6,94 (m, 1H, ArH); 6,55 (s, 1H, =CCH); 4,50 (s, 2H, NCH $_2$ Ar); 3,60–3,55 (m, 2H, NCH $_2$); 3,53–3,47 (m, 2H, =CCH $_2$); 1,90–1,79 (m, 4H, 2 \times –CH $_2$ –); 1,77–1,69 (m, 2H, –CH $_2$ –). ^{13}C NMR APT (DMSO- d_6 , 125,8 MHz): δ (ppm) = 166,3; 133,5; 132,9; 129,6; 128,1; 126,9; 122,9; 113,7; 58,3; 53,9; 29,4; 27,6; 27,4; 24,9. HRMS-MALDI (\oplus 13,0 μJ , cal.) m/z : Pro $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_2$ [**M**] vypočteno $\text{C}_{14}\text{H}_{18}^{79}\text{BrN}_2\text{O}_2^+$ [**M**+H] $^+$ = 325,05462, nalezeno 325,05468 (+0,2 ppm); vypočteno $\text{C}_{14}\text{H}_{18}^{79}\text{BrN}_2\text{O}^+$ [(**M**–O)+H] $^+$ = 309,05970, nalezeno 309,05964 (100%, –0,2 ppm). Elementární analýza: Pro $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_2$ (325,201) vypočteno C 51,71 %, H 5,27 %, N 8,61 %; nalezeno C 51,92 %, H 5,33 %, N 8,41 %. Struktura byla ověřena také RTG-difrakcí; monokrystal vhodný pro analýzu byl vypěstován volným odpařováním ethanického roztoku sloučeniny.

3.12.3 4-(2-Brombenzyl)-1,5-bis(2-bromfenyl)-2-(piperidin-2-yliden)pentan-3-on (XVII)



Tento vedlejší produkt byl izolován při syntéze derivátu **XIIe** z frakce s $R_F = 0,78$ v množství 290 mg žlutých krystalů. Po rekrystalizaci z *n*-hexanu s malým přídavkem karborafínu a vakuovém dosušení bylo izolováno 163 mg bílé sloučeniny **XVII** (11 % teoretického výtěžku) s bodem tání 127–129 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 400,1 MHz, apodizace s hodnotami LB = –1,1 Hz, GB = 0,9 Hz): δ (ppm) = 13,14 (brs, 1H, NH); 7,47 (dd, $^3J = 7,9$ Hz, $^4J = 1,2$ Hz, 1H, ArH); 7,36 (d, $^3J = 7,8$ Hz, 2H, 2×ArH); 7,17–7,09 (m, 4H, 4×ArH); 7,03–6,97 (m, 2H, 2×ArH); 6,94 (td, $^3J = 7,7$ Hz, $^4J = 1,7$ Hz, 1H, ArH); 6,80 (td, $^3J = 7,5$ Hz, $^4J = 1,2$ Hz, 1H, ArH); 6,28 (dd, $^3J = 7,6$ Hz, $^4J = 1,5$ Hz, 1H, ArH); 3,40 (td, $^3J_{\text{H,CH}} = 6,1$ Hz, $^3J_{\text{H,NH}} = 2,5$ Hz, 2H, NCH_2); 3,32 (tt, $^3J_A = 8,3$ Hz, $^3J_B = 6,3$ Hz, 1H, COCH); 3,25 (s, 2H, $=\text{CCH}_2\text{Ar}$); 3,03 (dd, $^3J_1 = 13,1$ Hz, $^3J_2 = 8,4$ Hz, 2H, 2× $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{Ar}$), 2,79 (dd, $^3J_1 = 13,0$ Hz, $^3J_2 = 6,3$ Hz, 2H, 2× $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{Ar}$); 2,07 (t, $^3J = 6,5$ Hz, 2H, $=\text{CCH}_2$); 1,75–1,66 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$); 1,62–1,54 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$). ^{13}C NMR APT (CDCl_3 , 125,8 MHz): δ (ppm) = 196,4; 165,6; 140,5; 139,7; 132,8; 132,2; 132,1; 128,1; 127,7; 127,6; 127,1; 126,9; 125,3; 124,8; 99,3; 44,8; 41,4; 39,0; 32,8; 26,1; 21,7; 19,6. HRMS-MALDI (\oplus 10,0 μJ , cal.) m/z : Pro $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{Br}_3\text{NO}$ [**M**] vypočteno $\text{C}_{29}\text{H}_{29}^{79}\text{Br}_3\text{NO}^+$ [**M**+H] $^+$ = 643,97938, nalezeno 643,98068 (100%, +2,0 ppm); vypočteno $\text{C}_{29}\text{H}_{28}^{79}\text{Br}_2\text{NO}^+$ [**M**–Br] $^+$ = 564,05322, nalezeno 564,05412 (+1,6 ppm); vypočteno $\text{C}_{22}\text{H}_{24}^{79}\text{Br}_2\text{NO}^+$ [(**M**– CH_2PhBr +H)+H] $^+$ = 476,02192, nalezeno 476,02252 (+1,3 ppm). Elementární analýza: Pro $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{Br}_3\text{NO}$ (646,251) vypočteno C 53,90 %, H 4,37 %, N 2,17 %, Br 37,09 %; nalezeno C 53,93 %, H 4,38 %, N 2,17 %, Br 37,01 %. Monokrystal vhodný pro rentgenovou analýzu byl vypěstován z horkého ethanolického roztoku (přibližně 15 mg / 5 ml) pomalým chladnutím a následným volným odpařováním.

3.12.4 2-(Azepan-2-yliden)-4-(2-chlorbenzyl)-1,5-bis(2-chlorfenyl)-pentan-3-on (XVIII)



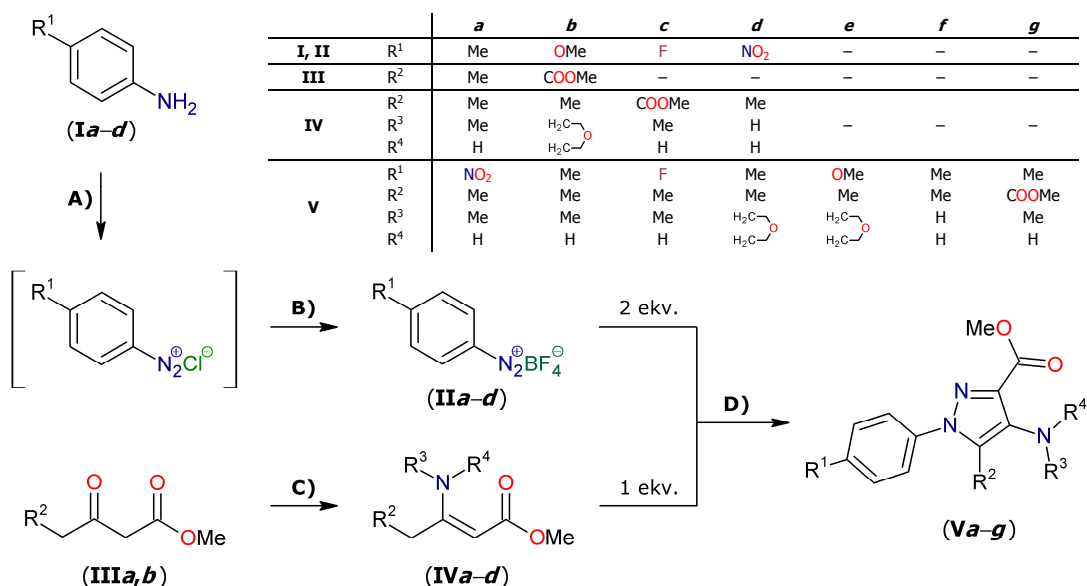
Tento vedlejší produkt, izolovaný při syntéze derivátu **XIIIf**, tvořila druhá ze dvou významných izolovaných frakcí s $R_F = 0,78$; bylo získáno 989 mg nažloutlé krystalické sloučeniny. Po krystalizaci z *n*-heptanu s malým přídavkem karborfínu bylo izolováno 458 mg čistě bílé krystalické látky **XVIII** (11 % teoretického výtěžku) s bodem tání 124–126 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 500,2 MHz, apodizace s hodnotami LB = –0,5 Hz, GB = 0,5 Hz): δ (ppm) = 12,83 (brs, 1H, NH); 7,27 (d, $^3J = 8,1$ Hz, 1H, ArH); 7,18–7,15 (m, 2H, 2×ArH); 7,13–7,05 (m, 6H, 6×ArH); 7,01 (t, $^3J = 7,6$ Hz, 1H, ArH); 6,76 (t, $^3J = 7,5$ Hz, 1H, ArH); 6,25 (d, $^3J = 7,6$ Hz, 1H, ArH); 3,42–3,34 (m, 3H, COCH + NCH_2); 3,32 (s, 2H, $=\text{CCH}_2\text{Ar}$); 3,02 (dd, $^3J_A = 13,1$ Hz, $^3J_B = 8,4$ Hz, 2H, 2× $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{Ar}$), 2,82 (dd, $^3J_A = 13,1$ Hz,

$^3J_B = 6,1$ Hz, 2H, $2\times\text{CH}_A\text{H}_B\text{Ar}$); 2,12–2,07 (m, 2H, $=\text{CCH}_2$); 1,70–1,56 (m, 4H, $2\times-\text{CH}_2-$); 1,37–1,28 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$). ^{13}C NMR APT (CDCl_3 , 125,8 MHz): δ (ppm) = 198,1; 171,4; 139,3; 137,9; 134,5; 133,6; 131,8; 129,4; 128,8; 128,7; 127,4; 126,8; 126,7; 126,3; 99,1; 45,1; 44,1; 36,8; 30,6; 30,5; 29,33; 29,28; 24,5. HRMS-MALDI ($\oplus 8,5$ μJ , ext.) m/z : Pro $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{Cl}_3\text{NO}$ [M] vypočteno $\text{C}_{30}\text{H}_{31}^{35}\text{Cl}_3\text{NO}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 526,14657$, nalezeno 526,14551 (100%, $-2,1$ ppm); vypočteno $\text{C}_{30}\text{H}_{30}^{35}\text{Cl}_3\text{NNaO}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 548,12852$, nalezeno 548,12729 ($-2,2$ ppm); vypočteno $\text{C}_{30}\text{H}_{30}^{35}\text{Cl}_2\text{NO}^+$ $[\text{M}-\text{Cl}]^+ = 490,16990$, nalezeno 490,16875 ($-2,4$ ppm). Pro $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{Cl}_3\text{NO}$ (526,924) vypočteno C 68,38 %, H 5,74 %, N 2,66 %; nalezeno C 68,41 %, H 5,75 %, N 2,66 %.

4 VÝSLEDKY A DISKUSE

Část A: Syntéza methyl-1*H*-pyrazol-3-karboxylátů

Schéma 60 uvádí syntetickou strategii a reakční podmínky využitě při přípravě methylesterů 1*H*-pyrazol-3-karboxylových kyselin **V**, která vychází z *p*-substituovaných anilinů **I** a β-ketoesterů **III**. Jednotlivé kroky A–D jsou potom diskutovány níže.



A) 5,8M HCl, 1,06 ekv. NaNO₂ / H₂O, < 5 °C; **B)** 1,6 ekv. NaBF₄ / H₂O, < 5 °C, 56–85 % (2 kroky);
C) R³NHR⁴, 5 % Zn(OAc)₂·2H₂O, 40 % MgSO₄, DCM, 64 h, r.t., 39–92 % *nebo* 5 ekv. AcONH₄, MeOH, 72 h, r.t., 87 %;
D) 6 ekv. AcONa, NMP, 72–96 h, r.t., 14–49 % *nebo* 3 ekv. K₃PO₄, NMP, 48 h, 26 %.

Schéma 60 – Přehled syntézy methyl-1*H*-pyrazol-3-karboxylátů **V**4.1 Příprava diazoniových solí **II**

Bezproblémová příprava diazonium-tetrafluorborátů **IIa–d** byla vedena dvojstupňově z příslušných komerčně velmi snadno dostupných substituovaných anilinů **Ia–d** podle postupu uvedeném v literatuře^[255]. Prvním krokem byla diazotace v prostředí 5,8M HCl pomocí mírného přebytku vodného roztoku NaNO₂ (Schéma 60, **A**). Vzniklý meziprodukt, arendiazonium-chlorid, nebyl izolován, ale ihned podroben výměně protiontů (Schéma 60, **B**) použitím přebytku vodného roztoku NaBF₄. Reakce proběhly s průměrnými až dobrými výtěžky 59–81 %. U připravených derivátů **II** nebyly vzhledem k jejich nestabilní povaze prováděny žádné strukturní analýzy ani měření bodu tání, nicméně, připravené soli lze po důkladném vysušení skladovat při –30 °C po dobu několika měsíců.

4.2 Příprava enamino-esterů IV

Při přípravě enamino-esterů **IVa–d** z příslušných oxoesterů **IIIa,b** (Schéma 60, C) byly využity dvě odlišné metody v závislosti na typu vznikajícího enaminu. Pro syntézu derivátů obsahujících sekundární a terciární aminoskupinu **IVa–c** byla zvolena varianta v souladu s literaturou^[256], kdy bylo jako katalyzátoru použito 5 mol % dihydrátu octanu zinečnatého. Příznivý vliv na průběh reakce mělo dávkování sušidla ve dvou podílech, oproti původní literatuře bylo množství sušidla navýšeno z 10 mol % na 40 mol %. Analogický postup se 6 mol % hexahydrátu chloridu ceričitého jako katalyzátoru nepřinesl signifikantní zlepšení. Delší reakční čas je kompenzován faktem, že $\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ je snadno dostupný. Kromě derivátu **IVc** byly enaminoestery izolovány v kvalitě, která nevyžadovala další čištění; výtěžky se pohybovaly od 37 % do 92 %.

Pro přípravu derivátu **IVd**, obsahujícího primární aminoskupinu, byl jako zdroj amoniaku využit přebytek AcONH_4 . Adaptovaný literární postup^[285], azeotropická destilace reakční směsi v toluenu za katalýzy 10 mol % CH_3COOH , proběhl s 71% konverzí a proto i nižším izolovaným výtěžkem (55 % teoretického množství). Naproti tomu při nekatalyzované reakci za laboratorní teploty v MeOH podle literatury^[257] proběhla téměř totální konverze a izolovaný produkt (87 % teoretického výtěžku) obsahoval pouze nepatrné množství výchozí látky.

Derivát **IVb** byl izolován jako hnědý olejovitý produkt, který se ukázal jako poměrně nestabilní, i přes uchovávání v argonové atmosféře při $-30\text{ }^\circ\text{C}$. Byl proto ihned podroben dalšímu reakčnímu kroku.

4.3 Reakce diazoniových solí II s enaminoestery IV

Reakce **D** (viz Schéma 60) byla založena na předchozích poznatcích o reakcích enamino-ketonů s diazoniovými solemi.^[9] Po předběžných pokusech za analogických podmínek (2 ekv. diazoniové soli, 1 ekv. enamino-esteru, 6 ekv. báze AcONa , rozpouštědlo DCM) však byla izolována pouze černočervená, dále nedělitelná reakční směs. Bylo proto provedeno několik optimalizačních experimentů, kdy byl sledován především vliv rozpouštědla a báze.

4.3.1 Vliv rozpouštědla

Prvním faktorem ovlivňujícím reakci se ukázalo být rozpouštědlo. Při snaze o syntézu modelového derivátu **Vb** reakcí enamino-esteru **IVa** a diazoniové soli **IIa** za katalýzy AcONa v nepolárních rozpouštědlech, jako DCM či toluen, požadovaný produkt dle NMR buď nevznikal vůbec, nebo jen v minimálním množství.

Proto byla pozornost obrácena k polárním aprotickým rozpouštědlům. Při reakci v NMP za jinak stejných podmínek tvořil požadovaný 1*H*-pyrazol **Vb** v surové reakční směsi převažující množství. Odstranění vysokovroucího NMP z reakční směsi bylo namísto vakuové destilace prováděno vícenásobnou extrakcí; směs byla naředěna přibližně pětinasobným objemem AcOEt a následně z ní bylo NMP extrahováno vodou a solankou (viz kap. 3.4 na str. 61). Tato metoda se ukázala jako vysoce účinná a navíc šetrnější než prosté vakuové odpařování. I po odstranění veškerého NMP z reakční směsi se však nepodařilo izolovat požadovaný 1*H*-pyrazol **Vb** pomocí sloupcové chromatografie.

Pokus o separaci finálního produktu ve formě jeho hydrochloridu **Vb**·HCl se ukázal jako klíčový. Reakční směs prostá NMP byla po reakci s přebytkem zředěné vodné HCl (25 ekv.) extrahována etherem, následně byl hydrochlorid **Vb**·HCl z vodné fáze převeden zpět na volnou bázi **Vb** pomocí přídavek pevného NaHCO₃ do pH 7–8. Tento postup bylo možné použít pro všechny ostatní připravené deriváty. V případě **Va,b,d** se z roztoku vyloučily krystaly, které mohly být jednoduše odsáty. V ostatních případech **Vc,e–g** se jednalo o olejovité produkty, které byly izolovány extrakcí DCM s následným odpařením k suchu; tyto produkty již bylo možné přechistit chromatograficky.

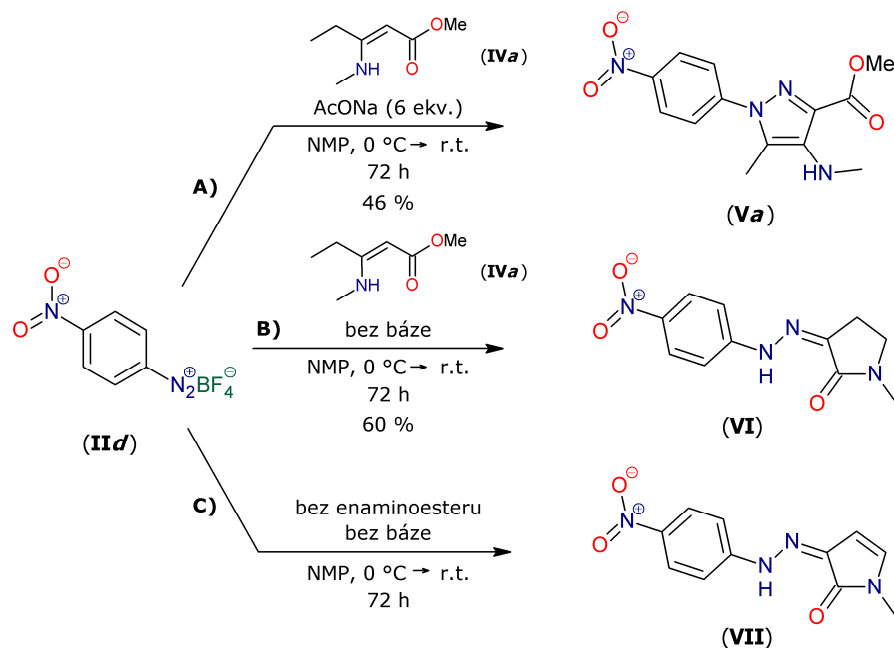
4.3.2 Vliv báze

4.3.2.1 Volba báze

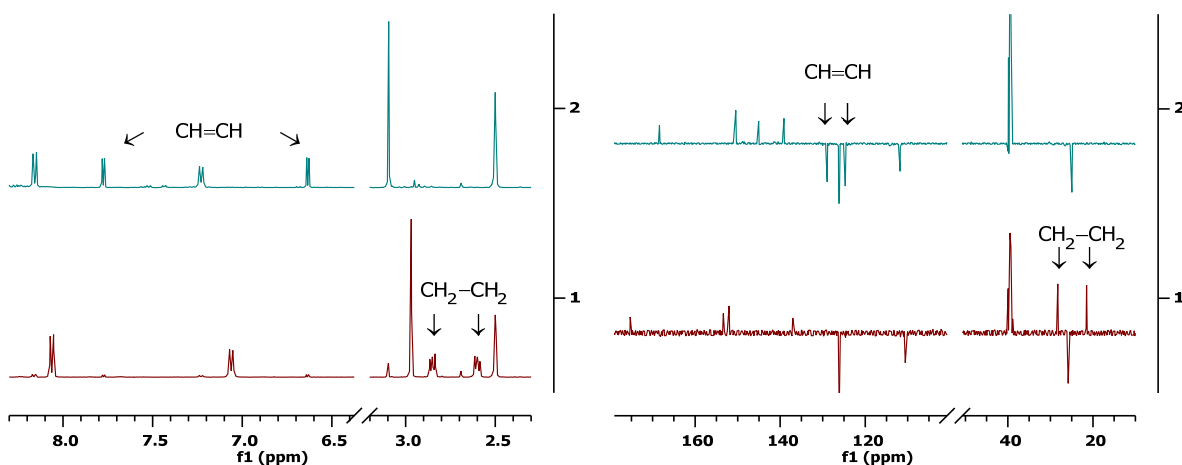
Dalším krokem bylo sledování vlivu báze na průběh reakce. Pro tento účel byla zvolena příprava derivátu **Va** z diazoniové soli **IId** a enamino-esteru **IVa**. Při použití báze, která dokázala vytvořit homogenní systém – ať už TEA či ^tBuONa – vždy docházelo k dekompozici reakční směsi a požadovaný produkt nevzniknul; např. v případě TEA docházelo v průběhu přidávání diazoniové soli k bouřlivé reakci provázené vznikem bílého dýmu (pravděpodobně triethylamonium-tetrafluorborátu), a to i za chlazení. Výsledkem byla reakční směs s převažujícím výchozím enaminoesterem. Pro reakci bylo tedy zřejmě nutné zachovat bázi, která se v reakční směsi rozpouštěla omezeně, jako AcONa nebo Cs₂CO₃. Po vyzkoušení těchto dvou bází byl pro další pokusy zvolen AcONa, důvodem byl nižší obsah vedlejších látek v surové směsi.

4.3.2.2 Slepý pokus bez báze

K postupu za optimalizovaných podmínek (Schéma 61, **A**) byl proveden kontrolní experiment bez báze (Schéma 61, **B**). Ten sice vedl ke vzniku červené krystalické látky, ovšem dle NMR bylo zjištěno, že se v tomto případě nejedná o požadovaný pyrazol **Va**, ale o vedlejší produkt **VI** reakce diazoniové soli **IId** s rozpouštědlem (NMP), která proběhla se 60% výtěžkem. Tato reakce dokládá nezbytnou přítomnost báze v reakční směsi.

Schéma 61 – Optimalizace reakce **IIId** + **IVa**; vliv báze

Poněkud překvapivě, při stejném pokusu provedeném pouze mezi NMP a diazoniovou solí **IIId** (Schéma 61, C) nebyl z reakční směsi izolován derivát pyrrolidinu **VI**, ale derivát obsahující nenasycené 2*H*-pyrrolové jádro **VII**. Obr. 28 porovnává ^1H a ^{13}C NMR spektra těchto dvou sloučenin a zřetelně tak zachycuje přítomnost či nepřítomnost dvojné vazby v pětičlenném heterocyklu:

Obr. 28 – Porovnání NMR spekter derivátů **VI** [1] a **VII** [2]

Vlevo: Výřez diskutované aromatické a alifatické části ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500,20 MHz pro [1] i [2])

Vpravo: ^{13}C APT NMR (DMSO- d_6 , 100,62 MHz pro [1], 125,79 MHz pro [2])

Derivát **VI** je v literatuře již popsán; všechny záznamy pocházejí z roku 1963, kdy byl **VI** připraven dvěma způsoby. Oba využívají reakce 4-nitrobenzodiazonijských solí, jak zachycuje Schéma 62 na následující straně. Prvním způsobem je reakce 2-chlor-1-methyl-4,5-dihydro-3*H*-pyrrol-1-ium chloridu (**250**)^[286] následovaná hydrolyzou meziprojektu **251**,^[263] druhým pak tzv. Japp-Klingemanova reakce^[287] 3-substituovaného NMP **252**, kdy dojde k odtržení acylového zbytku ze vzniklého meziprojektu **253**.^[288] Derivát **VII** dosud v literatuře zmíněn nebyl.

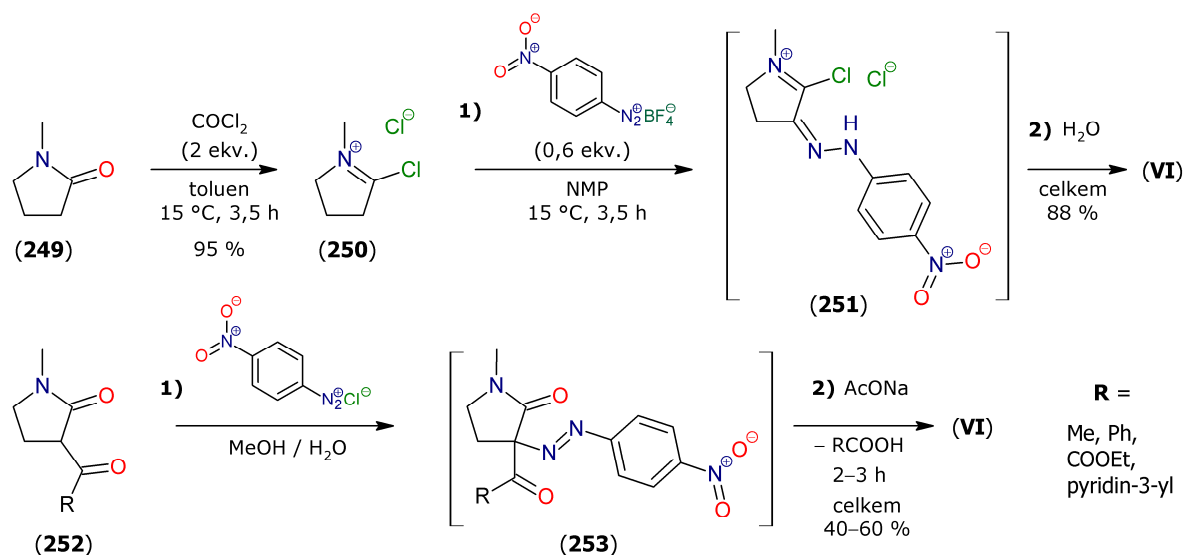
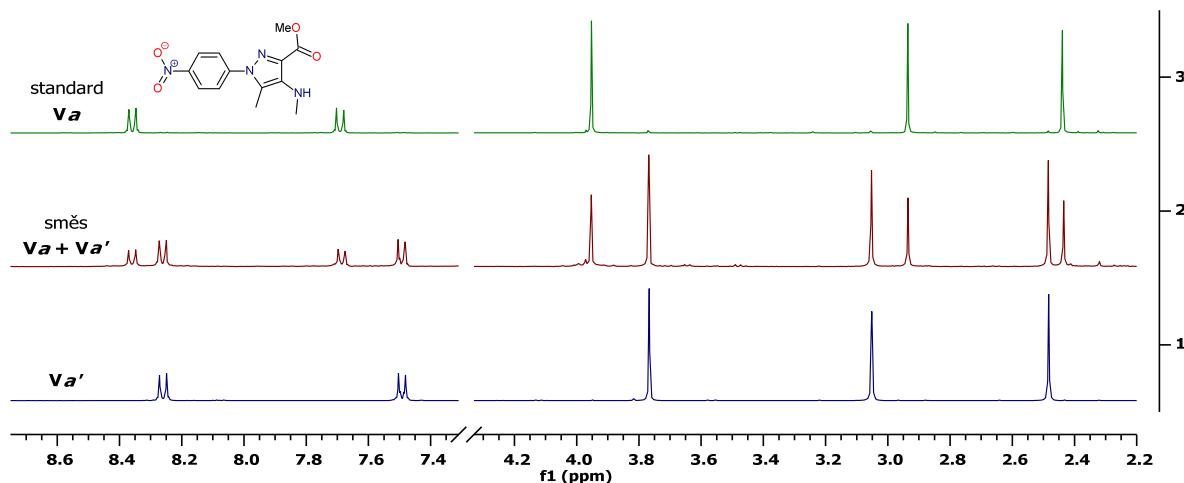


Schéma 62 – Publikované reakce vedoucí k derivátu VI

4.3.2.3 Použití fosforečnanu draselného

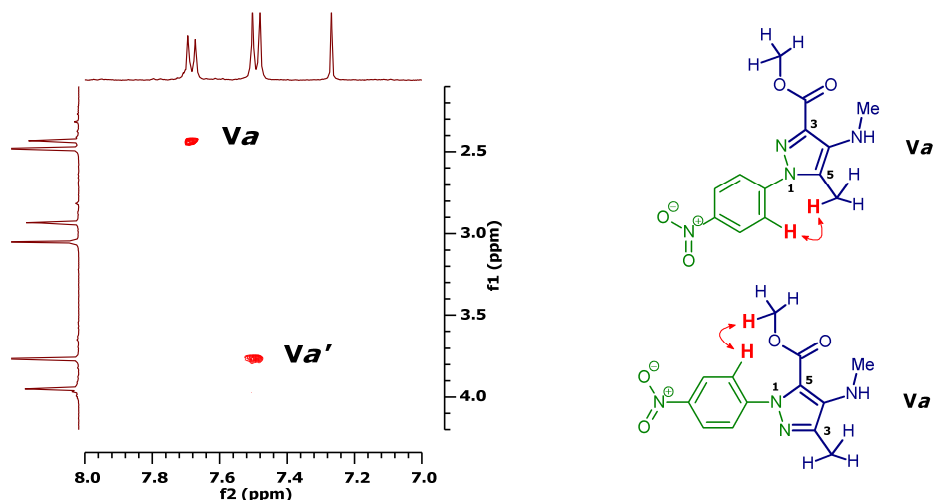
Výjimku z použití AcONa jako báze si vyžádala příprava derivátu s dvěma esterovými funkcemi **Vg**, neboť při reakci enamino-diesteru **IVd** s diazoniovou solí **IIb** bylo za katalýzy AcONa dosaženo pouze velmi nízké konverze. Změna báze za podobně omezeně rozpustný Cs_2CO_3 či K_3PO_4 přinesla její zlepšení; nakonec bylo jako optimální vyhodnoceno použití 3 ekv. K_3PO_4 a derivát **Vg** byl za těchto podmínek izolován s uspokojivým výtěžkem 26 % po sloupcové chromatografii.

Při kontrolním použití K_3PO_4 pro reakci mezi diazoniovou solí **IIa** a enamino-esterem **IVa** vedoucí k produktu **Va** byla také zaznamenána vysoká konverze, v ^1H NMR spektru izolované sloučeniny se však objevily dvě sady signálů v poměru přibližně 2:3, přičemž očekávanému **Va** odpovídala minoritní sada. Druhý derivát, označený **Va'**, se podařilo ze směsi chromatograficky oddělit, Obr. 29 přináší jednoduché porovnání ^1H NMR spekter původně získané směsi derivátů [2] a jednotlivých čistých složek **Va** [3] a **Va'** [1]:



Obr. 29 – Porovnání ^1H NMR spekter derivátu **Va'** [1], směsi po reakci [2] a derivátu **Va** [3].
Výřez aromatické a alifatické části; vše 400,13 MHz, CDCl_3

Domněnku, že by převažující sada signálů mohla patřit „opačnému“ derivátu 1*H*-pyrazol-5-karboxylátu **Va'**, který u předchozích pokusů s AcONa nebyl nikdy izolován, potvrdil 2D NMR experiment ¹H-¹H NOESY, měřený pro směs obou izomerů. U minoritně zastoupeného předpokládaného izomeru **Va** vzájemně korelují aromatické vodíky nitrofenylskupiny ($\delta = 7,68$ ppm) s vodíky methylskupiny na pyrazolovém jádře ($\delta = 2,43$ ppm), viz Obr. 30 vpravo nahoře. U majoritně zastoupeného izomeru **Va'** pak dochází ke korelaci aromatických vodíků ($\delta = 7,49$ ppm) s vodíky methoxyskupiny ($\delta = 3,77$ ppm), což tomuto produktu přisuzuje strukturu zachycenou na Obr. 30 vpravo dole.



Obr. 30 – 2D NMR: ¹H-¹H NOESY spektrum (CDCl₃, 400,13 MHz, směšovací čas $d_8 = 800$ ms)
Výřez diskutované části spektra [vlevo], odpovídající strukturní korelace [vpravo]

4.3.3 Reakční mechanismus

Mechanismus vzniku obou izomerních sloučenin **Va** a **Va'** byl navržen na základě získaných výsledků a analogie s dříve publikovanými příbuznými deriváty. V prvním kroku **A** reaguje výchozí enamino-ester **IVa** s jedním ekvivalentem diazoniové soli **IIId** za vzniku meziprojektu, existujícího v tautomerních formách **IM1–3**.^[289] Ten v následujícím kroku **B** reaguje s dalším ekvivalentem **IIId**, přičemž vzniklý bishydrazon a jeho tautomery **IM4–6** jsou klíčovými meziprojekty pro další transformaci. Sloučeniny s podobnou strukturou byly v případě reakce diazoniových solí s β -enaminony izolovány a charakterizovány.^[290]

Bylo zjištěno, že se v závislosti na typu báze může uplatnit reakční cesta **C**, v níž intramolekulární cyklizaci podléhá tautomer **IM6** (atak uhlíku C4) a vzniká produkt **Va**, nebo reakční cesta **D** vedoucí ke vzniku **Va'** z tautomeru **IM4** intramolekulárním atakem uhlíku C2. Tento mechanismus je podpořen i identifikací dediazovaného zbytku ArH v reakční směsi.^[291] Na průběh reakce má zřejmě vliv i síla použité báze, pH profil omezeně rozpustných sloučenin v nevodném prostředí však není jednoduché postulovat. Jistý vliv pak může mít i velikost částic při heterogenní reakci, srov. s kap. 4.8.3 na str. 120. Znázornění popisovaného reakčního mechanismu pak uvádí Schéma 63 na následující straně.

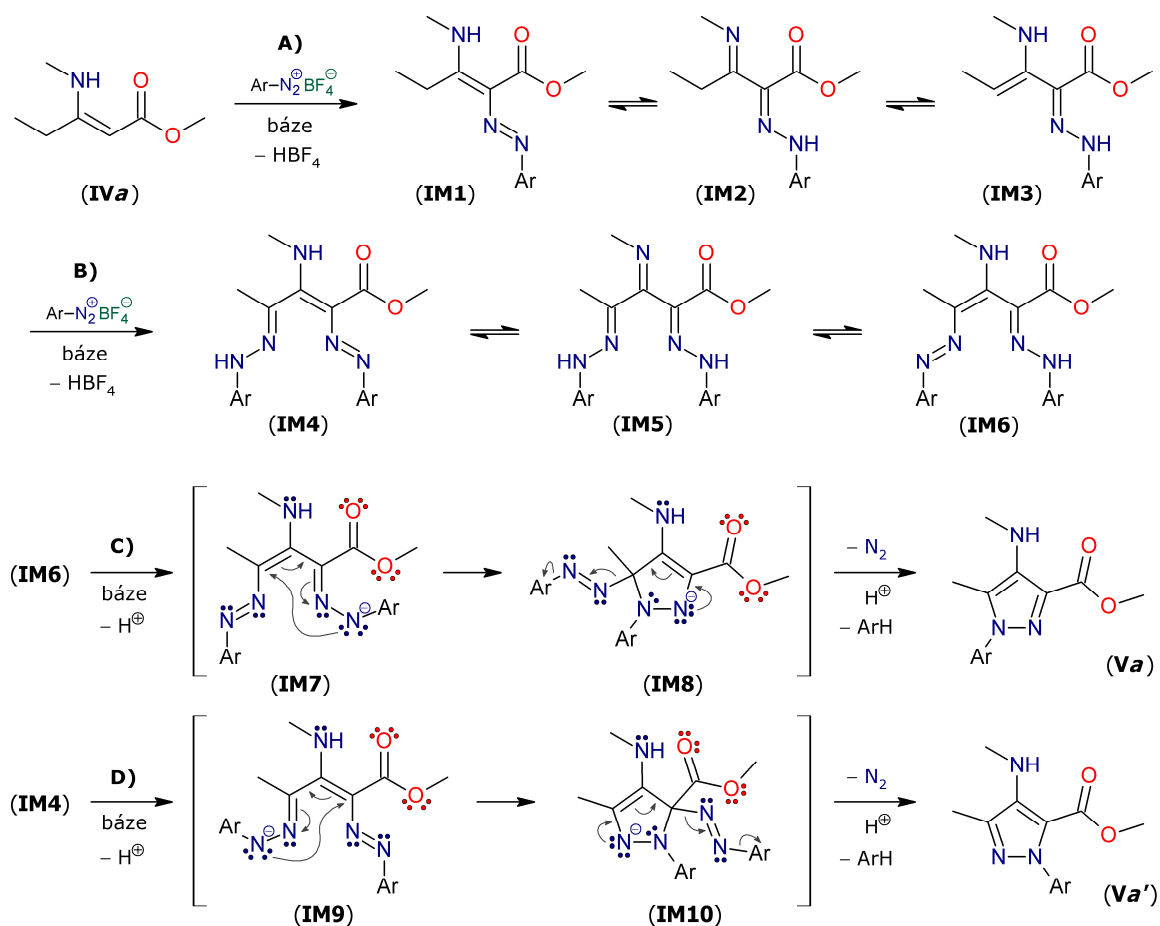


Schéma 63 – Návrh mechanismu vzniku derivátů Va a Va'. Ar = 4-nitrofenyl

Z literatury je známa i alternativní reakční cesta E (Schéma 64), ve které je reaktivním *species* také **IM4**, avšak při intramolekulární cyklizaci dochází k ataku karbonylového uhlíku.^[289,292,293] Produkt reakce tohoto typu, derivát pyridazin-3(2*H*)-onu **254**, se však za podmínek optimalizovaných pro syntézu esterů 1*H*-pyrazolu nepodařilo zachytit.

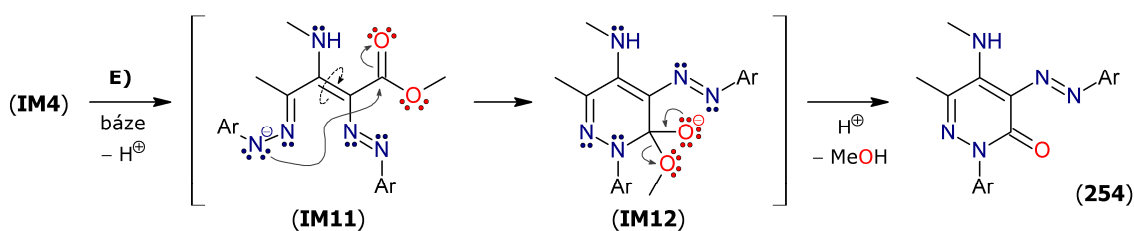
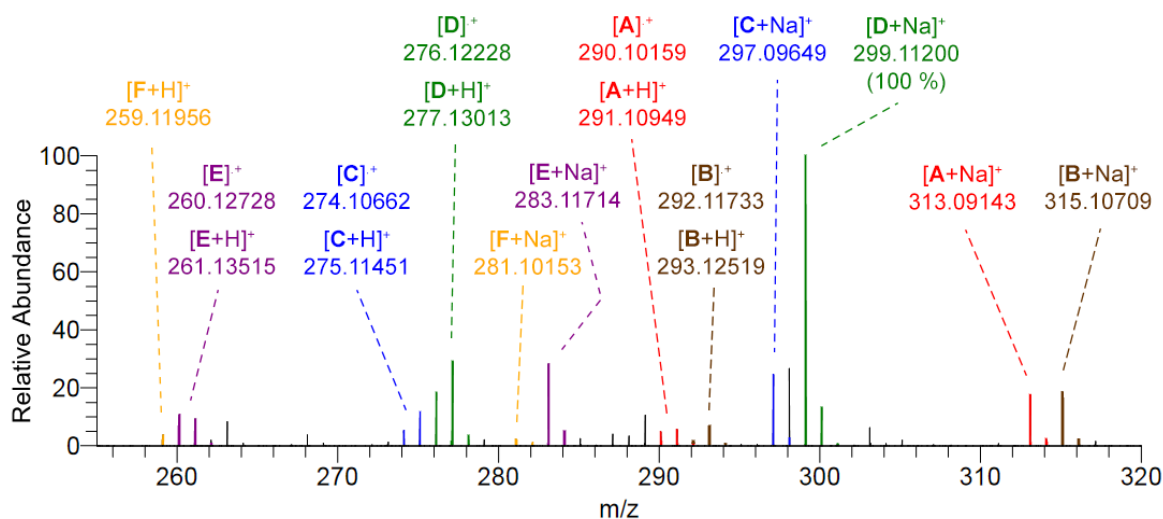


Schéma 64 – Návrh mechanismu vzniku alternativního vedlejšího produktu 254. Ar = 4-nitrofenyl

4.3.4 HRMS analýza derivátu Va

Při analýze derivátu pyrazolu nesoucího nitroskupinu pomocí HRMS byla při použití DHB matrice pozorována série produktů fotochemických reakcí, které nebyly zaznamenány u žádných jiných pyrazolů substituovaných ostatními funkčními skupinami. Fotochemická redukce nitroskupiny je dobře popsána např. v literatuře^[294]; získaná data jsou v souladu s dřívějším pozorováním tohoto jevu u nitroderivátů tyrosinu.^[295] Obr. 31 na další straně zachycuje detail naměřeného spektra v oblasti 255–320 m/z.



Obr. 31 – HRMS spektrum derivátu Va, výřez oblasti 255–320 m/z

Na základě výše uvedených poznatků byla navržena série foto-degradačních reakcí derivátu **Va** (Schéma 65), jejichž sled zahrnuje ztrátu jednoho nebo obou kyslíků a vede tak k produktům obsahujícím nitroso [**C**] i aminoskupinu [**E**]. Všechny signály odpovídající produktům [**A**]–[**F**] se ve spektru objevují 2× až 3×, neboť jednotlivé produkty byly zachyceny jako radikalkationt $[M]^+$, adukt s protonem $[M+H]^+$ či se sodíkem $[M+Na]^+$. Nejintenzivnější signál pak odpovídá derivátu hydroxylaminu [**D**]. V malé míře byla zachycena i jedna z variant fenylnitrenu [**F**₁], který je charakteristický spíše pro chemii azidů, nicméně navržené reakční schéma existenci této částice nevylučuje. Fenylnitren se může stabilizovat přesmykem na relativně méně nestabilní intermediáty benzazirin [**F**₂] či azacykloheptatetraen [**F**₃],^[296] které jsou zřejmě dostatečně stabilní na to, aby přežily čas potřebný pro MALDI experiment.

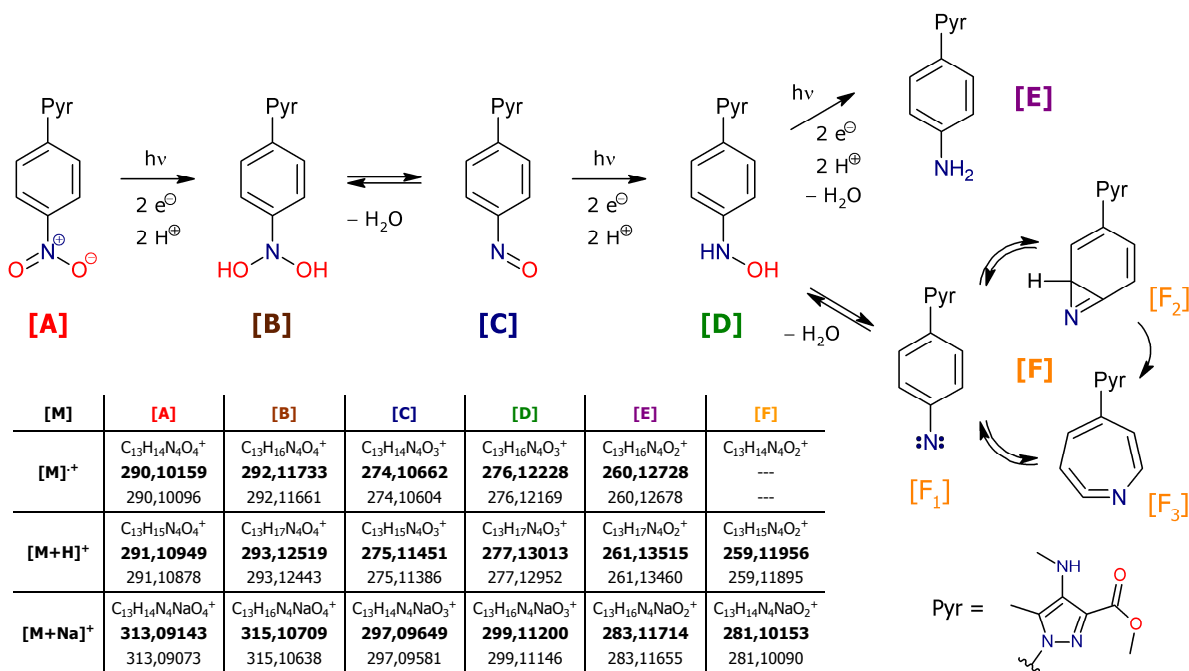
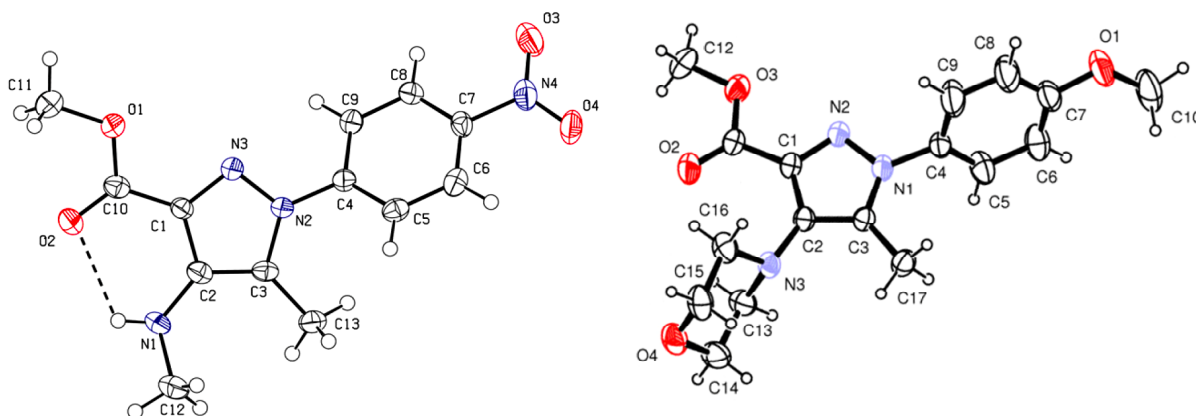


Schéma 65 – Fotochemická dekompozice nitroskupiny derivátu Va

V tabulce uvedeny hodnoty m/z pro příslušný kationt: naměřená hodnota (tučně), teoretická hodnota (dole)

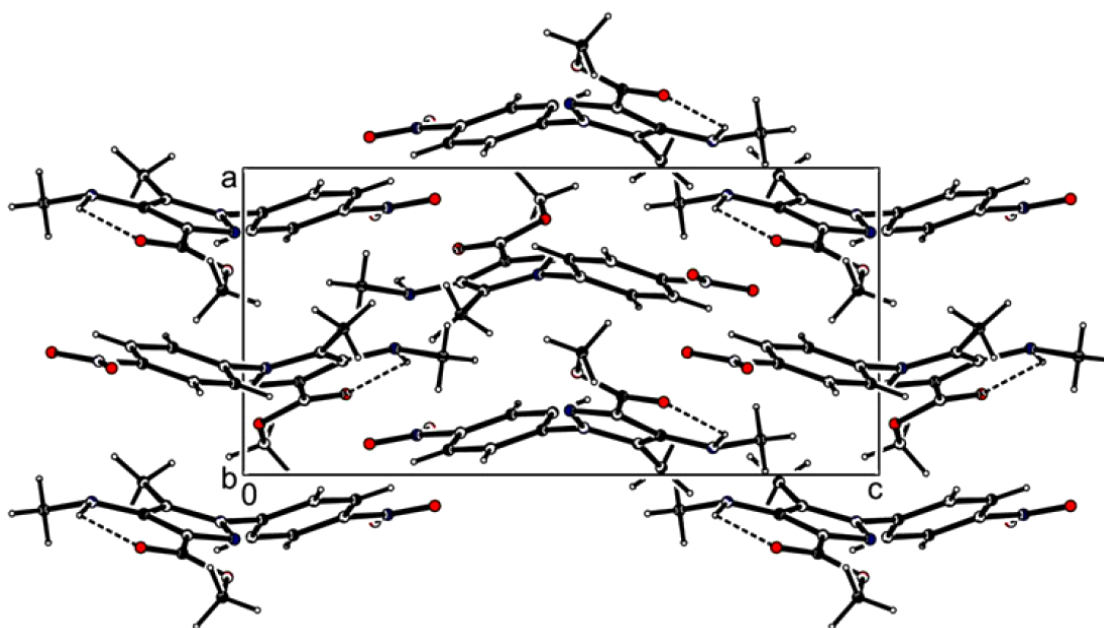
4.3.5 Rentgenostrukturní analýzy

Struktury derivátů **Va** a **Ve** se také podařilo ověřit pomocí RTG difrakce, v obou případech byl monokrystal vhodný pro analýzu vypěstován volným odpařováním příslušného ethanolického roztoku. Obr. 32 znázorňuje ORTEP diagram obou derivátů, u sloučeniny **Va** obsahující sekundární aminoskupinu je také vyznačena příslušná intramolekulární vodíková vazba N(1)H \cdots O(2).



Obr. 32 – ORTEP diagramy derivátů **Va** [vlevo] a **Ve** [vpravo]
Termální elipsoidy zobrazeny s pravděpodobností 50% pro **Va** resp. 30% pro **Ve**

U posledně zmíněného derivátu bylo dále zjištěno, že díky vhodnému uspořádání substituentů 1*H*-pyrazolového jádra došlo v pevné fázi ke spontánnímu vytvoření helikální supramolekulární struktury, která vykazuje chirální vlastnosti, jako je tomu například v helicenech. Na Obr. 33 je tato struktura zachycena z pohledu osy *b*:



Obr. 33 – Supramolekulární architektura derivátu **Va** (pohled z osy *b*)

4.3.6 Biologické testy

Tři vybrané deriváty methyl-1*H*-pyrazol-3-karboxylátů, **Va–c**, byly ve spolupráci s Laboratoří růstových regulátorů Přírodovědecké fakulty Univerzity Palackého v Olomouci orientačně podrobeny sérii testů biologické účinnosti proti kinásám CDK2-cyklin E a Abelsonově tyrosinové kináze, a také proti nádorovým liniím karcinomu prsu MCF-7 (*wild type*) a leukemickým liniím K-562 (*mutant*). Měření byla provedena podle metod popsanych v publikaci^[297]. Ve všech případech však nebylo dosaženo signifikantní účinnosti ve srovnání se standardy Roskovitinem a Imatinibem; výsledky shrnuje Tabulka 1.

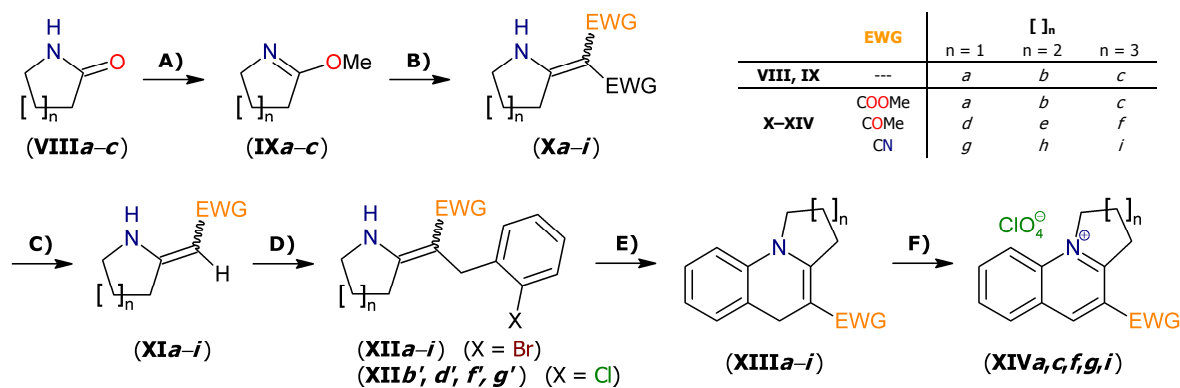
Tabulka 1 – souhrn biologických testů derivátů Va–Vc

Derivát	CDK2 / E ¹⁾	Abl ¹⁾	K-562 ²⁾	MCF-7 ²⁾
Va	>20	>20	>20	>20
Vb	>20	>20	>20	>20
Vc	>20	>20	>20	>20
Roskovitin	0,1	>100	42	11
Imatinib	>100	0,2	0,5	>10

¹⁾ hodnoty IC₅₀ [μM]; ²⁾ hodnoty GI₅₀ [μM]

Část B: Syntéza kondenzovaných 1,4-dihydrochinolinů

Schéma 66 uvádí syntetickou strategii a reakční podmínky využitě při přípravě tricyklických derivátů obsahujících 1,4-dihydrochinolinové jádro **XIII** (a jejich oxidovaných forem, kondenzovaných chinolinium-chloristanů **XIV**), která vychází z laktamů **VIII**. Jednotlivé kroky A–F jsou potom diskutovány níže.



A) DMS, 24 h, 75 °C, 77–86 %; **B)** EWG-CH₂-EWG (Meldrumova kyselina, pentan-2,4-dion nebo ethyl-kyanacetát), bez rozpouštědla, 0,5–20 h, 80–100 °C, 20–90 %, **C)** Na / MeOH, 3 h, reflux, 79–99 % *nebo* 1M NaOH, 1h, reflux, 22–59 %; **D)** (i) 1,2 ekv. NaH, DMF, 1 h, –40 °C, (ii) 1,2 ekv. 2-halobenzylbromid, 24 h, 80 °C, 7–55 %; **E)** 1,5–2 mol % Pd-XPhos-G2, 2 ekv. K₃PO₄, ^tBuOH, 16–24 h, 80 °C, 95–98 % *nebo* 3,5–5 mol % Pd₂(dba)₃, 7–10 mol % DPPP, 1,6 ekv. ^tBuONa, toluen, 24–36 h, 100 °C, 65–87 % *nebo* 5 mol % Pd₂(dba)₃, 10 mol % RuPhos, 1,4 ekv. Cs₂CO₃, toluen, 60 h, 100 °C 76–81 %; **F)** 2–5 ekv. HClO₄, dioxan, 1–24 h, r.t., 25–50 %.

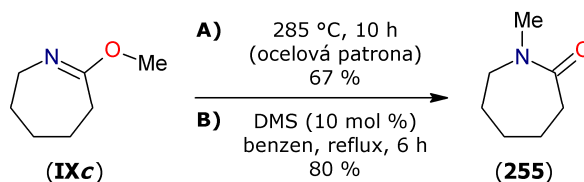
Schéma 66 – Přehled syntézy derivátů **XIII** a **XIV**

4.4 O-methylace laktamů **VIII**

4.4.1 Volba reakčních podmínek

Laktamy **VIIIa–c** jsou principiálně ambidentní nukleofily, které mohou být methylovány na atomu kyslíku i dusíku, bylo proto nutné zvolit podmínky vedoucí k požadovanému *O*-alkylovanému produktu. Podle HSAB teorie je kyslík „tvrdé“ reakční centrum,^[298] pro reakci byl tedy použit DMS jako jedno z „tvrdých“ alkylačních činidel.

Dusík je ovšem také „tvrdé“ reakční centrum. Podle alternativního přístupu k ambidentním nukleofilům založeného na Marcusově teorii je *O*-methylace neutrálních amidů kineticky upřednostňována před *N*-methylací. Za podmínek termodynamického řízení však bude převažovat produkt *N*-methylace.^[299] Tento předpoklad se shoduje s publikovaným experimentálním zjištěním, že *O*-methylovaný derivát ϵ -kaprolaktamu **IXc** podléhá termálnímu přesmyku za vzniku *N*-methylovaného derivátu **255**. Navíc autoři uvádějí, že i mírný přebytek DMS způsobí konverzi **IXc** na derivát **255**,^[300] který v našem případě není žádoucí. Oba případy, označené jako A a B, zachycuje Schéma 67 na následující straně.

Schéma 67 – Konverze *O*-methyl derivátu ϵ -kaprolaktamu na *N*-methyl derivát

S přihlédnutím k výše uvedeným faktům byl pro alkylaci zvolen poměr substrátu a alkylačního činidla přesně 1:1 a zahřívání pouze na teplotu nepřesahující 75 °C.

4.4.2 Provedení *O*-alkylace

Při bezrozpouštědlové reakci, kdy byl laktam **VIIIa** v konvenční aparatuře pomalu pod inertem přikapáván do DMS a směs následně zahřívána pod zpětným chladičem, bylo dosaženo izolovaného výtěžku **IXa** 70 %. Paradoxně, při „obráceném“ přikapávání DMS do laktamu **VIIIa** byl izolovaný výtěžek ještě nižší. Reakce pak byla pro porovnání provedena i v silnostěnné šroubovací zkumavce; za chlazení byl najednou smíchán veškerý **VIIIa** i DMS, zkumavka byla ihned uzavřena a následně zahřívána. Tato metoda přinesla nejen nepatrně lepší výtěžek 77 %, ale navíc i usnadnění praktického provedení syntézy. Ostatní deriváty **IXb,c** byly připraveny právě tímto postupem (Schéma 66, A).

Vzhledem k charakteru všech připravených *O*-methylovaných derivátů **IXa–c** (nizkovroucí, charakteristicky páchnoucí kapaliny) bylo nutné vakuové odpařování etheru z reakční směsi provádět při teplotě lázně 20 °C a tlaku kolem 9 kPa, neboť jinak docházelo i k částečnému oddestilování kapalného produktu.

4.5 Syntéza derivátů **X** nesoucích (EWG)₂C= motiv

Pro syntézu derivátů **XIa–i**, které obsahují exocyklickou enaminovou vazbu a motiv (EWG)CH=, byla zvolena dvoustupňová strategie spočívající nejprve v přípravě meziproduktů **Xa–i** s motivem (EWG)₂C= a následným odstraněním jedné elektron-akceptorní skupiny. Postup tak byl rozdělen do tří částí, kdy byla provedena reakce *O*-methylovaných derivátů **IXa–c** s 2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dionem (Meldrumovou kyselinou), acetylacetonem resp. ethyl-kyanacetátem pro získání meziproduktů **Xa–c**, **Xd–f** resp. **Xg–i** (Schéma 66, B).

4.5.1 Reakce s Meldrumovou kyselinou

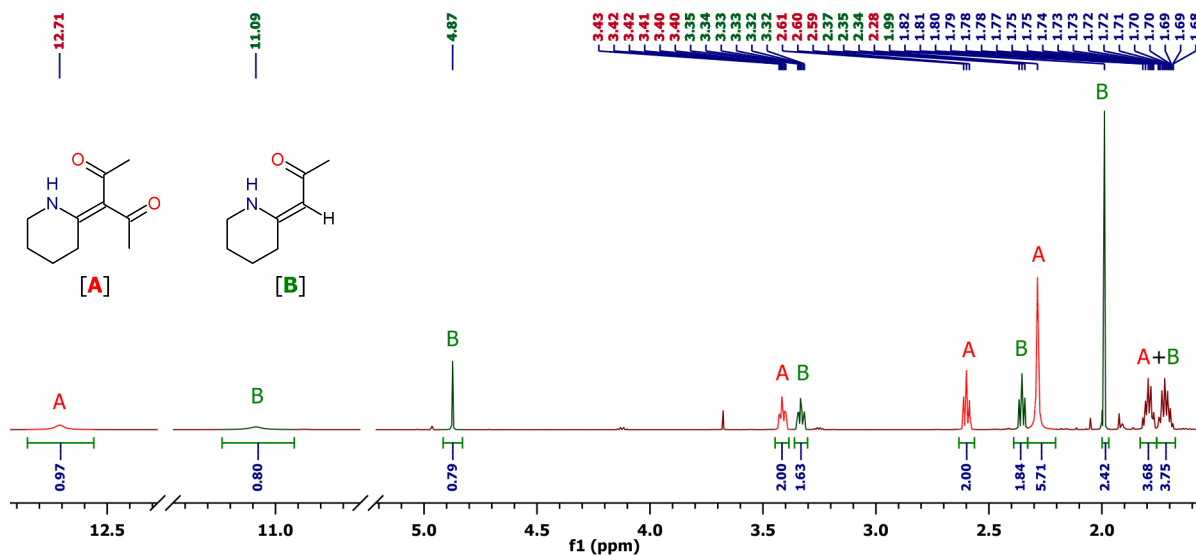
Prostým rozpuštěním Meldrumovy kyseliny v *O*-alkylovaných laktamech **IXa,b** došlo ke spontánní exotermické reakci a následnému vyloučení produktu; izolovaný výtěžek **Xa** činil 54 %, **Xb** 76 %. Derivát **Xc** se touto cestou podařit nepřipravilo, pro jeho syntézu byl využit adaptovaný postup^[193] za katalýzy TEA.

Ačkoliv výše citovaní autoři tvrdí, že při refluxu v benzenu (80 °C) přes noc k žádné reakci vedoucí k produktu **Xc** nedochází, při zahřívání na 85 °C v toluenu a prodloužení reakčního času na 72 h byl **Xc** izolován ve 38% výtěžku po krystalizaci. Tento postup byl pro porovnání proveden i pro derivát **Xa** s výtěžkem 64 %, zvýšení výtěžku o 10 % oproti bezrozpouštědlové variantě však zřejmě nevyvažuje jeho časovou náročnost.

4.5.2 Reakce s acetylacetonem

Pro přípravu diketonů **Xd** resp. **Xf** byl nejprve zvolen literární postup^[268] využívající katalýzy Ni(acac)₂. Izolované výtěžky však byly velmi nízké, pouze 17 % resp. 23 %. Byl proto učiněn pokus o syntézu bez rozpouštědla i katalyzátoru, při nižší teplotě a delším reakčním časem v uzavřené aparatuře. Tento postup přinesl zvýšení izolovaného výtěžku, zvláště signifikantní zlepšení nastalo v případě derivátu **Xf** (71 % oproti 23 %), což je také zhruba dvojnásobný výtěžek oproti původně publikované proceduře.

V případě reakce šestičlenného *O*-methylovaného laktamu **IXb** byla variantou bez rozpouštědla po sloupcové chromatografii získána pouze směs požadovaného diketonu **Xe** a deacetylovaného derivátu **XIe** v přibližném poměru 5:4 (dle NMR), viz Obr. 34. Vzhledem k tomu, že produkt **XIe** je cílovou sloučeninou této reakční cesty, nebyl učiněn pokus o další separaci, ale celá směs byla použita do následujícího deacetylačního kroku.

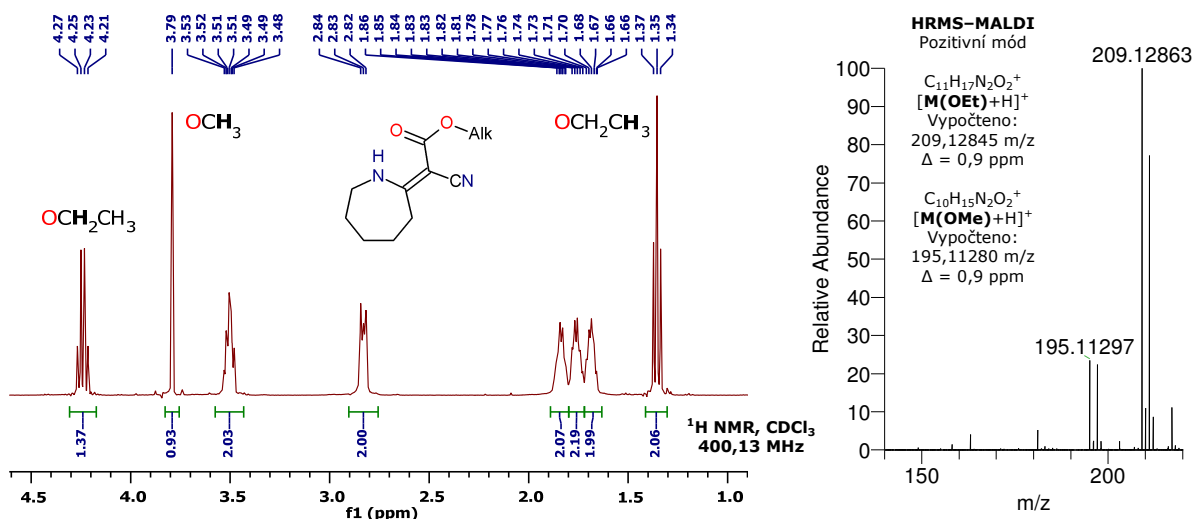


Obr. 34 – Výřez diskutovaných částí ¹H NMR spektra směsi derivátů **Xe** [A] a **XIe** [B] (500,20 MHz, CDCl₃)

4.5.3 Reakce s ethyl-kyanacetátem

Syntéza derivátů **Xg–i** proběhla opět v bezrozpouštědlové variantě prostým smícháním obou reakčních komponent s následným zahříváním reakční směsi. Při reakci pětičlenného *O*-methylovaného laktamu **IXa** došlo k vyloučení produktu **Xg** během půl hodiny, deriváty **IXb,c** si vyžádaly delší reakční čas.

Pro tyto dva deriváty bylo dosaženo velmi dobrých výtěžků (88 % resp. 90 %) při reakci v uzavřené aparatuře, analýzou ^1H NMR a HRMS spekter však bylo zjištěno, že získané ethyl-estery **Xh** a **Xi** jsou znečištěny částečnou příměsí jejich methyl-esterů (dle NMR obsah činil cca 10 % resp. 33 %). Ty mohly vzniknout částečnou trans-esterifikací methanolem, který se při reakci uvolňuje. Obr. 35 zobrazuje výřezy ^1H NMR a HRMS spekter, které ilustrují situaci u derivátu **Xi**:



Obr. 35 – Derivát **Xi**: Výřez alifatické části ^1H NMR spektra [vlevo] a HRMS spektra [vpravo]

Nicméně, následujícím reakčním krokem pro přípravu derivátů **XI_{g-i}** je odstranění esterové funkce a získaná směs esterů tomuto kroku nebrání. Byla tedy použita do následující reakce bez další separace.

4.6 Syntéza derivátů **XI** nesoucích (EWG)CH= motiv

4.6.1 Provedení a výsledky

Druhým krokem při syntéze derivátů **XI_{a-i}** bylo odstranění jedné EWG z meziproduktů **Xa-i** (Schéma 66, C). Derivát **XI_j** obsahující nitroskupinu ve zmíněném schématu není uveden, byl připraven přímou reakcí *O*-methylovaného laktamu **IXc** s nitromethanem ve výtěžku 64 %.

Reakce v čerstvě připraveném cca 0,7M roztoku MeONa v MeOH proběhla u derivátů obsahující esterovou resp. acetylovou funkci (**Xa-c** resp. **Xd-f**) naprosto hladce s výtěžkem minimálně 79 %. Při pokusu aplikovat tyto podmínky na deriváty s nitrilovou funkcí **Xg-i** však očekávaný produkt nebyl izolován. Uspokojivých výtěžků bylo dosaženo až pomocí publikované procedury^[275], kdy byl jako báze použitý vodný roztok NaOH.

4.6.2 Vedlejší produkt neutralizace

Při přípravě derivátu **XI_g** byl při opatrné neutralizaci bazické surové směsi pomocí cca 6M HCl zachycen meziprodukt **XV**, který se při pH 7 vyloučil v bílé krystalické formě. Dle dostupných analýz bylo zjištěno, že se jedná o volnou kyselinu vzniklou hydrolyzou esteru. Následná reakce této kyseliny **XV** v silně kyselém prostředí očekávaně vedla k tvorbě produktu **XI_g** (Schéma 68).

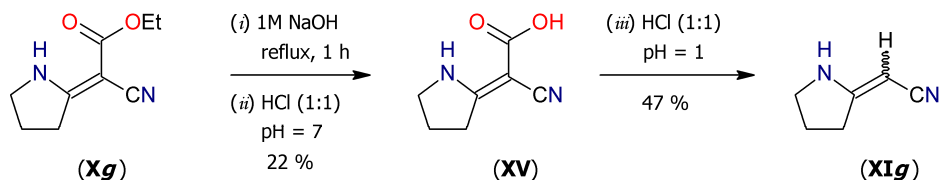
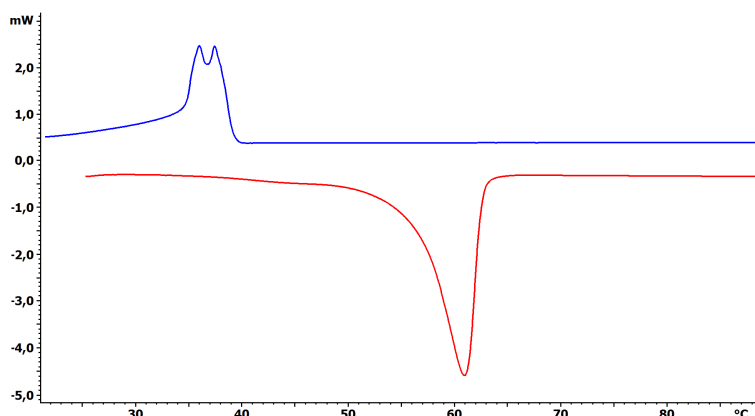


Schéma 68 – Zachycení meziproduktu XV

4.6.3 DSC měření derivátů XI_{g-i}




Z důvodu absence vodíkové vazby byly všechny tři deriváty **XI_{g-i}** izolovány jako směs *E/Z* izomerů v poměru od 4:1 do 3:5 (dle NMR). Stanovení bodu tání u takovéto směsi standardním způsobem na Koflerově bloku provázají jisté obtíže, neboť jeden z izomerů může tát a zároveň opět začít krystalovat v přítomnosti krystalizačních zárodků druhého izomeru, což vede k rozšíření rozmezí bodu tání.

Pomocí DSC metody byl u derivátů **XI_{g-i}** učiněn pokus o zpřesnění jejich teploty tání, nepodařilo se však rozlišit teploty pro jednotlivé izomery. Výsledky shrnuje Tabulka 2. Sloučeniny **XI_g** a **XI_h** vykazovaly kromě píků tání rovněž píky krystalizační; u jediného vzorku ze série, **XI_h**, byl tento pík zdvojený z důvodu zachycení procesu krystalizace u obou přítomných izomerů (Obr. 36 nahoře). Přílišná blízkost obou maxim však znemožňuje přesné vyhodnocení jednotlivých teplot. Sloučenina **XI_i** krystalizuje obtížně, proto odpovídající pík nebyl zaznamenán.



Obr. 36 – DSC spektrum derivátu **XI_h**.
Křivka tání dole [červeně], křivka krystalizace nahoře [modře].

Tabulka 2 – Souhrn DSC měření derivátů XI_{g-i}

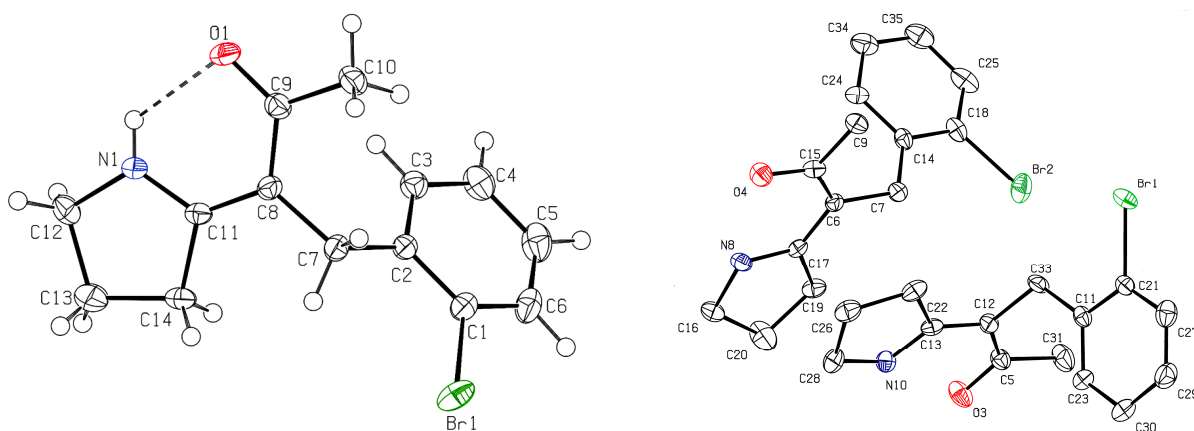
Derivát	T _{tání} [°C] T _{krystalizace} [°C]
 XI_g	64,0 28,5
 XI_h	56,0 39,0
 XI_i	66,5 ---

4.7 Syntéza klíčových meziproduktů XII

4.7.1 Provedení a výsledky

Příprava série derivátů **XII** (Schéma 66, **D**) probíhala na základě literatury^[11], s rozdílem chlazení v první fázi experimentu. Při teplotě $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ bylo dosaženo vyššího izolovaného výtěžku než při $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Další snižování teploty nebylo žádoucí, neboť při teplotách nižších než $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ docházelo tuhnutí rozpouštědla (DMF). Prodlužování reakční doby ve druhé fázi experimentu nemělo vliv na finální výtěžek. Na druhou stranu, samotná reakce nebyla optimalizována ve smyslu změny báze, rozpouštědla, či alkylačního činidla. Úhrnně tak bylo v závislosti na počtu čistících operací dosaženo uspokojivých výtěžků od 26 % do 55 %, přičemž v rámci série bylo nejvyšších výtěžků pro šestičlenné deriváty **Xb,e,h**. Naopak derivát **XIi** byl izolován pouze se 7 % výtěžkem (viz kap. 4.7.2, str. 111).

Strukturu jednoho z připravených derivátů, **XIId**, se také podařilo jednoznačně identifikovat pomocí rentgenostrukturní analýzy. Prostorové uspořádání této molekuly je ovlivněno poměrně silnou vodíkovou vazbou $\text{N}(1)\text{H}\cdots\text{O}(1)$, jak ukazuje Obr. 37 vlevo. Dále bylo zjištěno, že v krystalické mřížce má **XIId** svůj centrosymetrický protějšek a vyskytuje se tak ve formě dimeru (Obr. 37 vpravo):



Obr. 37 – ORTEP diagram derivátu XIId.

[Vlevo] Struktura molekuly s vyznačenou vodíkovou vazbou.

[Vpravo] Dimerní uspořádání v pevné fázi, vodíkové atomy pro přehlednost vynechány.

Termální elipsoidy zobrazeny s 50% pravděpodobností v obou případech.

4.7.2 Nežádoucí N-alkylace

Vzhledem k tomu, že výchozí substráty pro alkylaci **XI** obsahují dvě nukleofilní centra – dle teorie HSAB „tvrdé“ i „měkké“ – bylo i při použití „měkkého“ C-alkylačního činidla možné očekávat vznik menšího podílu nežádoucího produktu N-alkylace, jak uvádí literatura^[301] na příkladu methylace příbuzného derivátu, exocyklického enaminonu pyrrolidinu **256** (Schéma 69 na následující straně).

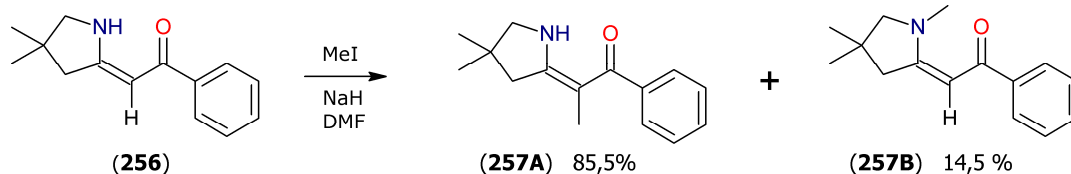
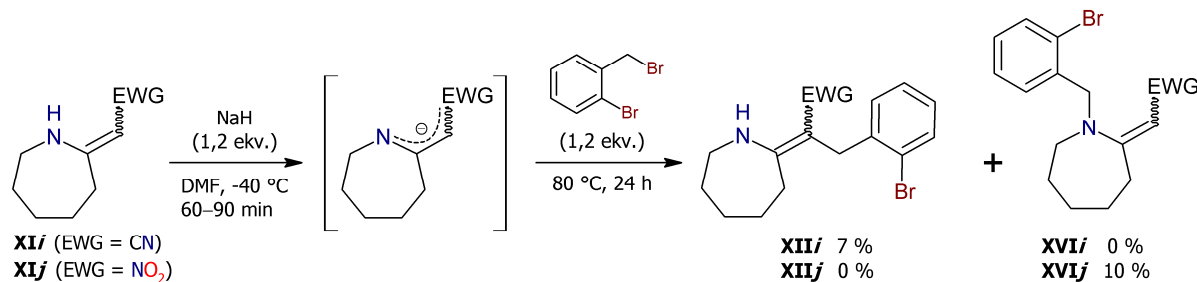


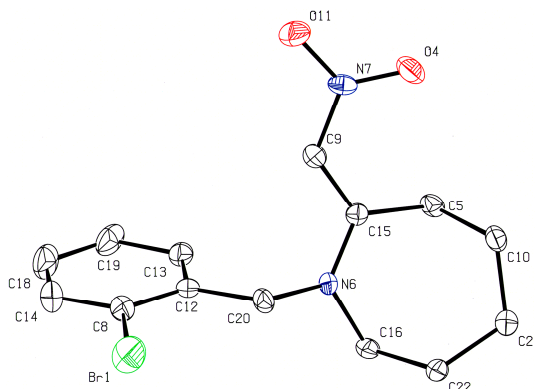
Schéma 69 – Publikované ovlivňování regioselektivity C/N-alkylace

Vlastní reakce derivátů **XIa–h** s 2-brombenzylbromidem při použití NaH jako báze a rozpouštědla DMF pak byla ve shodě s výše uvedeným experimentem a žádný produkt *N*-alkylace zachycen nebyl. Výjimku tvořily pouze dva případy sedmičlenných derivátů nesoucích nitrilovou resp. nitro skupinu (**XIi** resp. **XIj**), jak ukazuje Schéma 70:

Schéma 70 – Reakce vedoucí k produktům *N*-alkylace; uvedeny finální izolované výtěžky

Při reakci nitrilu **XIi** byla izolována, i přes dvojnásobnou sloupcovou chromatografii a následnou krystalizaci, směs požadovaného produktu **XIIIi** a vedlejšího produktu **XVIIi** v poměru cca 1:2 (dle NMR). Požadovaný produkt **XIIIi** se nakonec podařilo oddělit další sloupcovou chromatografií, přičemž výtěžek po všech čistících operacích činil jen 7 %; vedlejší produkt **XVIIi** se přitom izolovat nepodařilo.

Opačná situace nastala při reakci derivátu nesoucího nitroskupinu **XIj**, kdy byl z reakční směsi izolován pouze produkt *N*-alkylace **XVIj** ve výtěžku 10 %. Dle NMR se v tomto případě nepodařilo prokázat přítomnost požadovaného produktu *C*-alkylace **XIIj**. Reakční podmínky už tak dále nebyly optimalizovány a od série molekul obsahujících nitroskupinu bylo upuštěno. Na druhou stranu, z derivátu **XVIj** se podařilo vypěstovat monokrystal vhodný pro rentgenostrukturní analýzu, čímž byla *N*-alkylace jednoznačně potvrzena, viz Obr. 38.



Obr. 38 – ORTEP diagram derivátu XVI.

Vodíkové atomy pro přehlednost vynechány. Termální elipsoidy zobrazeny s 50% pravděpodobností.

4.7.3 Vedlejší produkty syntézy derivátů XIIe a XII^f

Dva strukturně zajímavé vedlejší produkty **XVII** a **XVIII** byly zachyceny při přípravě šesti- a sedmičlenných derivátů obsahujících acetylskupinu (**XIIe** resp. **XII^f**). Kromě požadovaných derivátů byly pomocí sloupcové chromatografie izolovány další krystalické sloučeniny, které však dle ^1H a ^{13}C NMR spekter neobsahovaly acetylovou methylskupinu, zato oproti očekávanému produktu nesly navíc 8 aromatických vodíků, dále motiv, kterému odpovídaly dvě sady alifatických dubletů a alifatický terciární uhlík. Obě dvojice NMR spekter a HRMS spektrum jsou součástí přílohy (7.11 a 7.12).

Podrobnosti o struktuře derivátu **XVII** byly získány pomocí dvoudimenzionálních NMR experimentů, HRMS i rentgenostrukturní analýzou. Na základě zjištěných výsledků, podrobněji diskutovaných níže, byla navržena struktura obou produktů **XVII** a **XVIII**, a reakce k nim vedoucí (Schéma 71). Oba deriváty byly izolovány shodně v 11 % teoretického výtěžku.

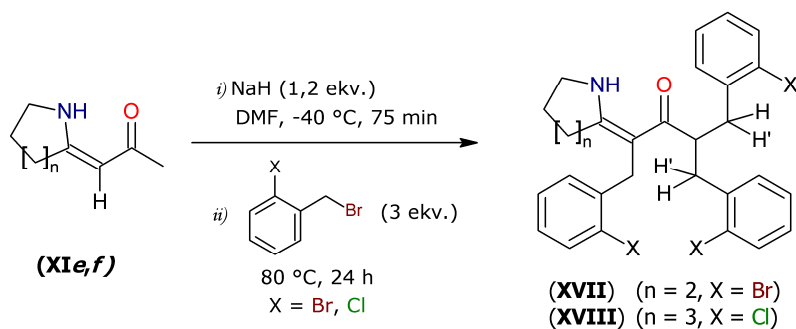


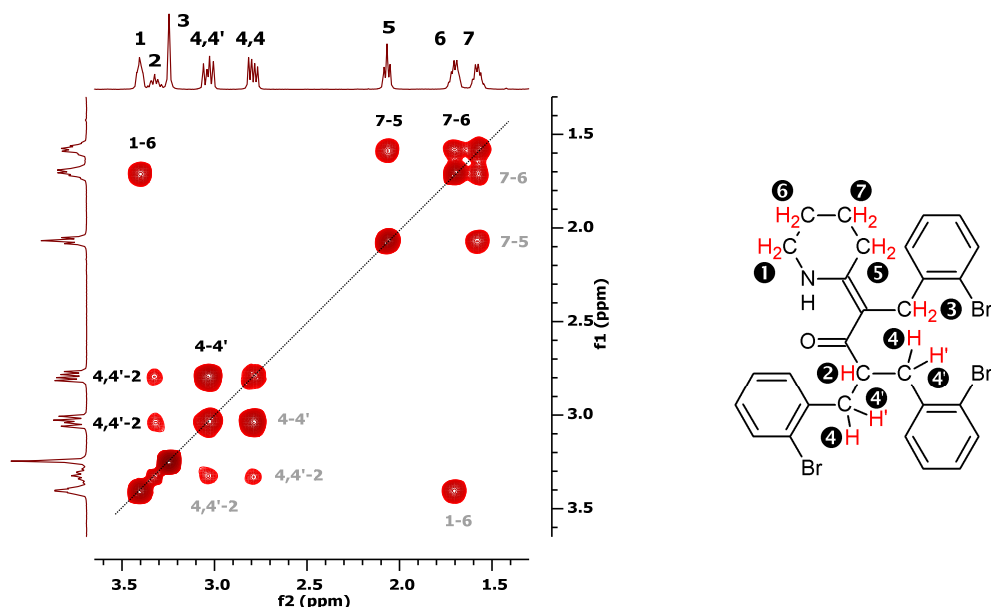
Schéma 71 – Reakce vedoucí k vedlejším produktům **XVII** a **XVIII**

Ani v případě této vedlejší následné reakce izolovaný produkt neobsahoval alkylovaný dusík; získané deriváty **XVII** a **XVIII** tak byly produktem čisté trojnásobné C-alkylace. Zajímavý je fakt, že k vícenásobné alkylaci došlo i přesto, že nadbytek činidla byl velmi mírný (1,2 ekvivalentu).

4.7.3.1 2D NMR: ^1H - ^1H COSY spektrum derivátu **XVII**

Analýza ^1H - ^1H COSY spektra derivátu **XVII** přinesla zejména informace o vzájemném uspořádání všech nearomatických vodíků v molekule. Obr. 39 na následující straně uvádí výřez alifatické části spektra (signály byly pro lepší orientaci v dalším textu označeny **1** až **7**) a odpovídající přiřazení ke struktuře **XVII**. Kromě oddělené skupiny interakcí signálů **1-6-7-5**, náležící methylenům piperidinového skeletu, je ze spektra patrný zejména singlet **3**, nemající žádný krosipík. Ten lze jednoznačně přisoudit CH_2 skupině brombenzylové jednotky připojené na dvojnou vazbu. Zbývající významné interakce (**4-4'** a **4,4'-2-4,4'**) patří alifatickým protonům dvou brombenzylových jednotek, připojených v místě původní acetylové CH_3 skupiny.

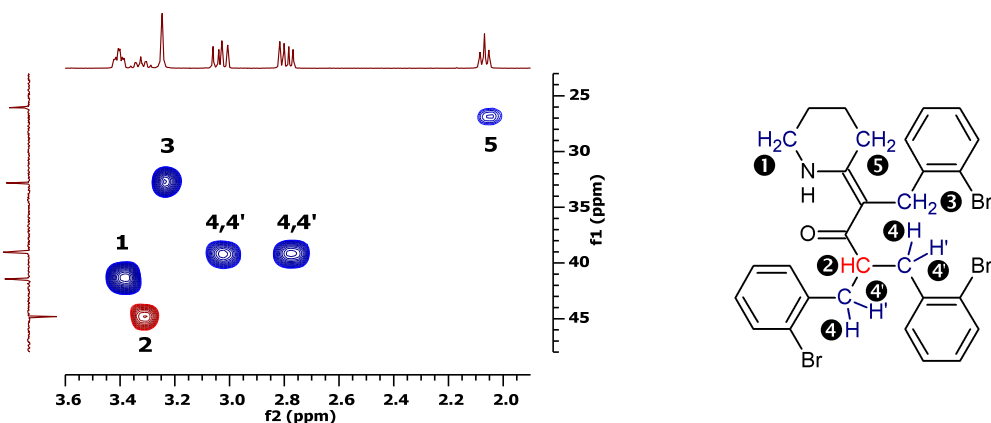
Tvar signálů methylenových skupin **4,4'** (dd) a jejich vzájemné interakce nasvědčují, že se jedná o diastereotopické CH₂ skupiny a celá molekula **XVII** je tudíž chirální. Vzhledem k poměrně vysoké sterické náročnosti molekuly, dané přítomností tří brombenzylových jednotek, lze pozorovanou chiralitu vysvětlit atropoisomerií. Energetická bariéra vzájemné přeměny atropoisomerů je vysoká, neboť ani při 100 °C se nepodařilo dosáhnout bodu koalescence; srov. s podobnými výsledky pro derivát **XIIg'** (Kap. 4.8.7.1, str. 128).



Obr. 39 – 2D NMR: ¹H-¹H COSY spektrum derivátu XVII (CDCl₃, 400,13 MHz)
Výřez alifatické části spektra [vlevo], odpovídající ¹H signály v molekule [vpravo]

4.7.3.2 2D NMR: ¹H-¹³C HSQC spektrum derivátu XVII

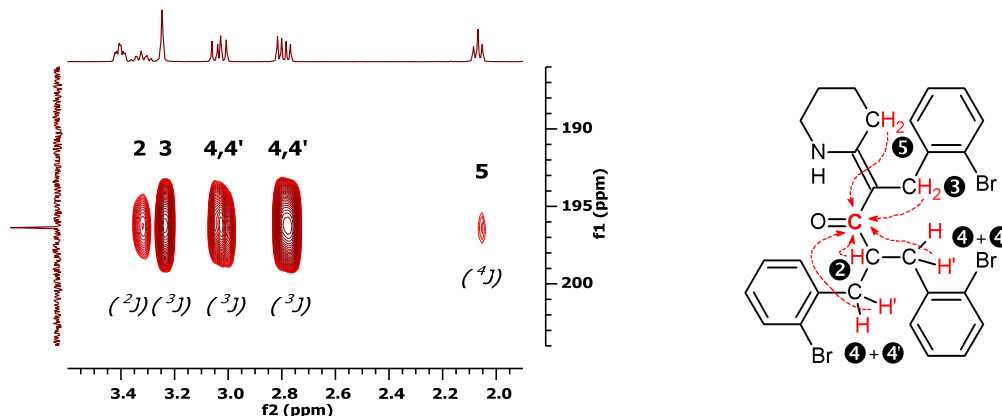
Editované ¹H-¹³C HSQC spektrum (Obr. 40) potvrzuje výše uvedené závěry o diastereotopických methylenových skupinách **4,4'**. Oba dublety dubletů náleží jedinému uhlíku s chemickým posunem 39,0 ppm; negativní fáze krosníku určuje tento uhlík jako CH₂. Diskutovanou oblast spektra doplňují signály alifatického heterocyklu **1** a **5**, a methylen **3**, patřící zbývajícím brombenzylovým částem. Pozitivní signál **2** s posunem 3,32 / 44,8 ppm pak přísluší jedinému terciárnímu uhlíku v molekule.



Obr. 40 – 2D NMR: ¹H-¹³C HSQC spektrum derivátu XVII (CDCl₃, 400,13 MHz / 100,62 MHz)
Výřez diskutované části spektra [vlevo], odpovídající strukturní korelace [vpravo]
Editované spektrum – Pozitivní signály červeně, negativní modře

4.7.3.3 2D NMR: ^1H - ^{13}C HMBC spektrum derivátu XVII

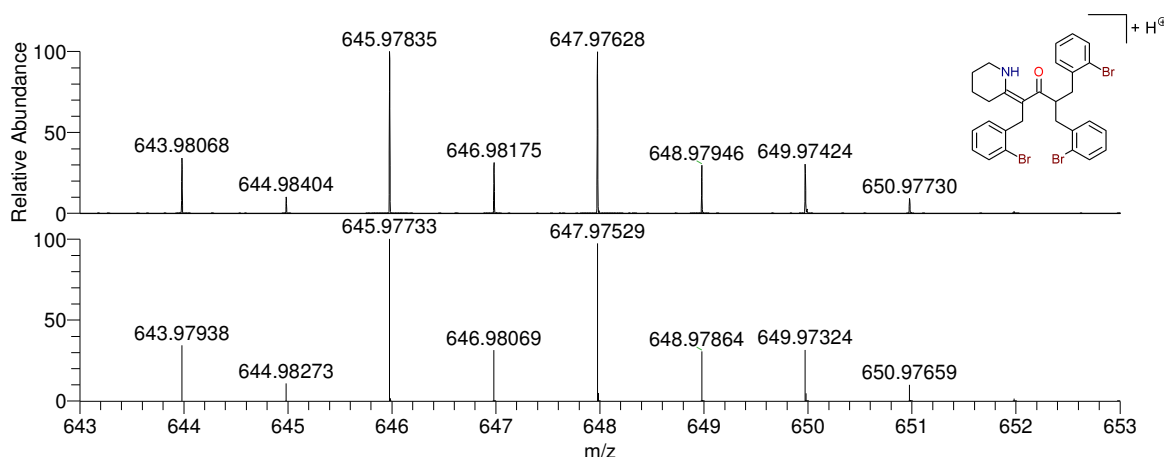
^1H - ^{13}C HMBC spektrum přineslo především informace, které potvrzují polohu všech tří brombenzylových CH_2 skupin **3** a **4,4'** v blízkosti karbonylové funkce. Společně s CH skupinou **2** se od ní nacházejí v dosahu HMBC experimentu, tedy interagují přes dvě až tři vazby; ve spektru byla zachycena i slabá interakce přes čtyři vazby s CH_2 skupinou alifatického kruhu **5**. Spektrum a odpovídající korelace znázorňuje Obr. 41:



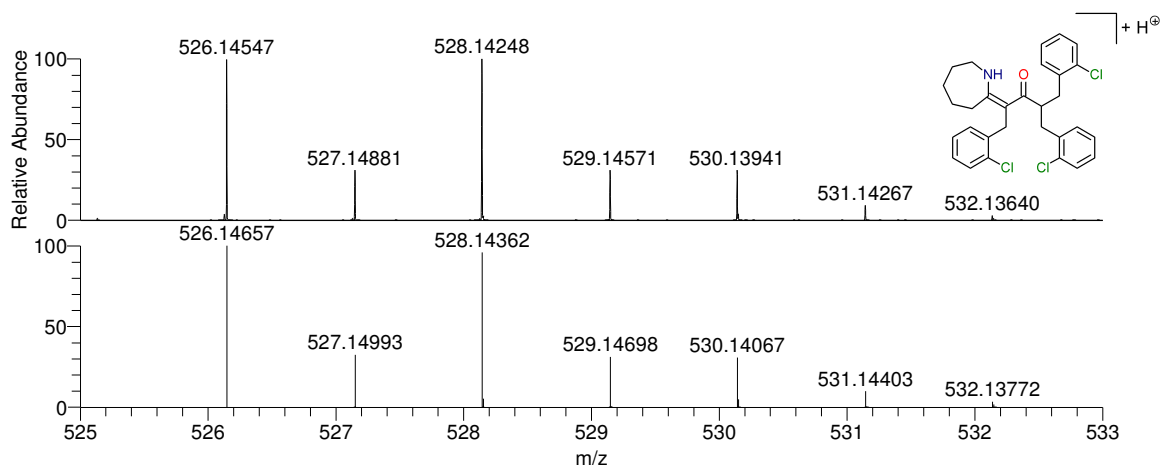
Obr. 41 – 2D NMR: ^1H - ^{13}C HMBC spektrum derivátu XVII (CDCl_3 , 400,13 MHz / 100,62 MHz)
Výřez diskutované části spektra [vlevo], odpovídající strukturní korelace [vpravo]

4.7.3.4 HRMS spektra derivátů XVII a XVIII

Struktury obou derivátů byly konfrontovány s výsledky HRMS. Jejich spektra obsahovala charakteristická izotopová zastoupení, která poukazovala na přítomnost tří atomů Br v molekule XVII, resp. tří atomů Cl v molekule XVIII. Na základě předchozích poznatků byl pro každou molekulu navržen sumární vzorec, který při srovnání naměřených hodnot hmotnosti molekulárního iontu (resp. jeho aduktu s protonem) a simulovaných teoretických hodnot jednoznačně potvrdil shodu, jak ukazují Obr. 42 pro derivát XVII a Obr. 43 pro derivát XVIII (na další straně).



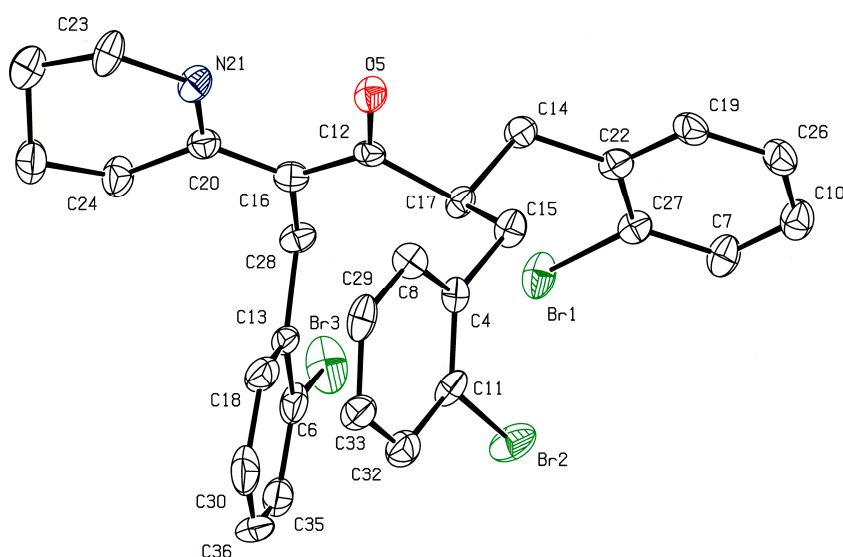
Obr. 42 – Výřez HRMS-MALDI spektra derivátu XVII v oblasti molpíku $[\text{M}+\text{H}]^+$.
Naměřené spektrum [nahore]; izotopová simulace pro $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{Br}_3\text{NO}^+$ [dole]



Obr. 43 – Výřez HRMS-MALDI spektra derivátu XVIII v oblasti molpíku $[M+H]^+$.
Naměřené spektrum [nahore]; izotopová simulace pro $C_{30}H_{31}Cl_3NO^+$ [dole]

4.7.3.5 RTG analýza derivátu XVII

Jednoznačné potvrzení struktury derivátu XVII, a tím i správnosti interpretace získaných NMR a HRMS dat, potom přinesla RTG difrakce, přičemž krystal vhodný pro analýzu byl vypěstován během dvanácti hodin samovolným chladnutím horkého ethanolického roztoku sloučeniny (Obr. 44).



Obr. 44 – ORTEP diagram derivátu XVII [vlevo], vyloučené krystaly ve zkumavce [vpravo].
Vodíkové atomy pro přehlednost vynechány. Termální elipsoidy zobrazeny s 50% pravděpodobností.

4.7.4 Deriváty zachycené jako směsi *E/Z* izomerů

Deriváty XIIg-*i* a XIIg' byly, podobně jako jejich nealkylovaná analoga XIg-*i*, izolovány jako směsi *E/Z* izomerů, přičemž vzájemný poměr se pohyboval dle 1H NMR od 3:1 do 12:1 (po krystalizaci). Vzhledem k předpokladu, že vzájemná poloha substituentů na dvojné vazbě dokáže ovlivnit průběh závěrečné cyklizace (kap. 4.8.7 na str. 126), byl učiněn pokus o rozlišení jednotlivých izomerů pomocí DFT kalkulací a dvoudimenzionální NMR spektroskopie. Zpřesnění bodu tání pak bylo opět provedeno DSC měřením.

4.7.4.1 DFT kalkulace

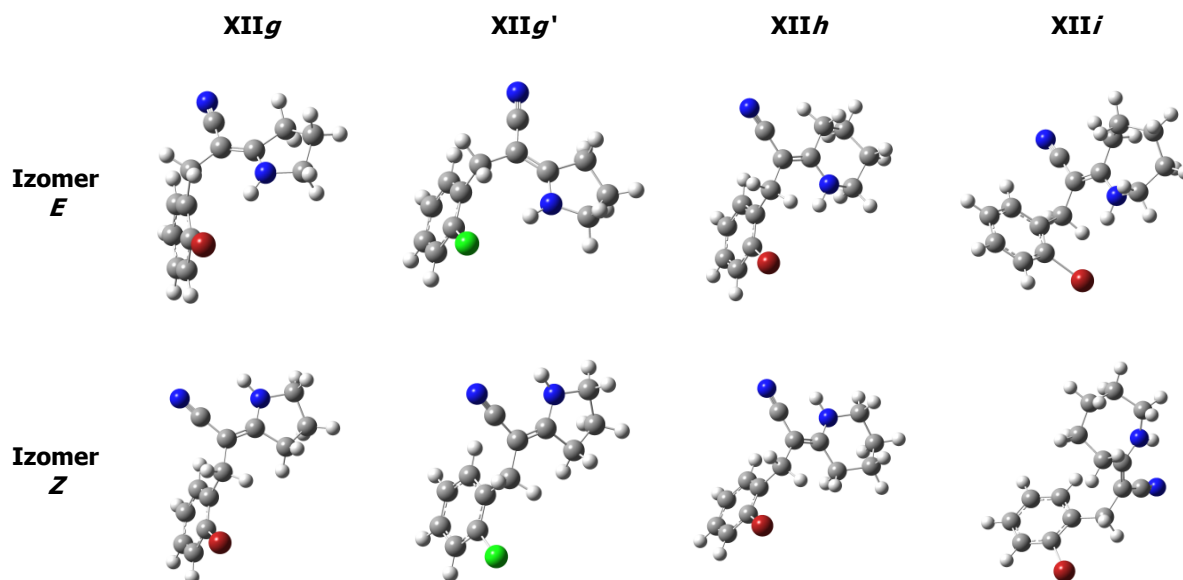
První pokus o identifikaci preferovanějšího z dvojice *E/Z* izomerů vycházel z předpokladu, že izomer, jehož geometrické uspořádání je výhodnější, bude mít nižší celkovou energii a tudíž vyšší zastoupení ve směsi. U derivátů **XIIg–i** a **XIIg'** byly pro každou dvojici příslušných *E* a *Z* izomerů nalezeny geometricky optimalizované struktury, přičemž byly vzájemně porovnávány hodnoty jejich energií. DFT kalkulace byly provedeny s funkciónálem B3LYP na bázi 6-311+G(d,p), bez použití solvatačního modelu. Získané výsledky (v kJ.mol⁻¹) shrnuje Tabulka 3; pro zvýšení přehlednosti byly energie izomerů *Z* vztaženy k izomerům *E* s relativní energií rovnou nule.

Tabulka 3 – Výsledky DFT kalkulací B3LYP/6-311+G(d,p)
relativní hodnoty v kJ.mol⁻¹

Derivát	XIIg	XIIg'	XIIh	XIIi
Izomer <i>E</i>	0	0	0	0
Izomer <i>Z</i>	+2,11	+1,46	-0,28	-16,39

Výsledky výpočtů v plynné fázi ukazují, že pro deriváty **XIIg** a **XIIg'**, obsahující pětičlenný heterocyklus, je uspořádání izomerů *Z* energeticky méně výhodné, přičemž nezáleží na typu vázaného halogenu. Pro ostatní dva izomery je potom uspořádání na dvojné vazbě *Z* naopak výhodnější, zejména v případě derivátu **XIIi** nesoucího azepanový skelet.

Vizualizace geometricky optimalizovaných struktur všech derivátů uvádí Obr. 45:

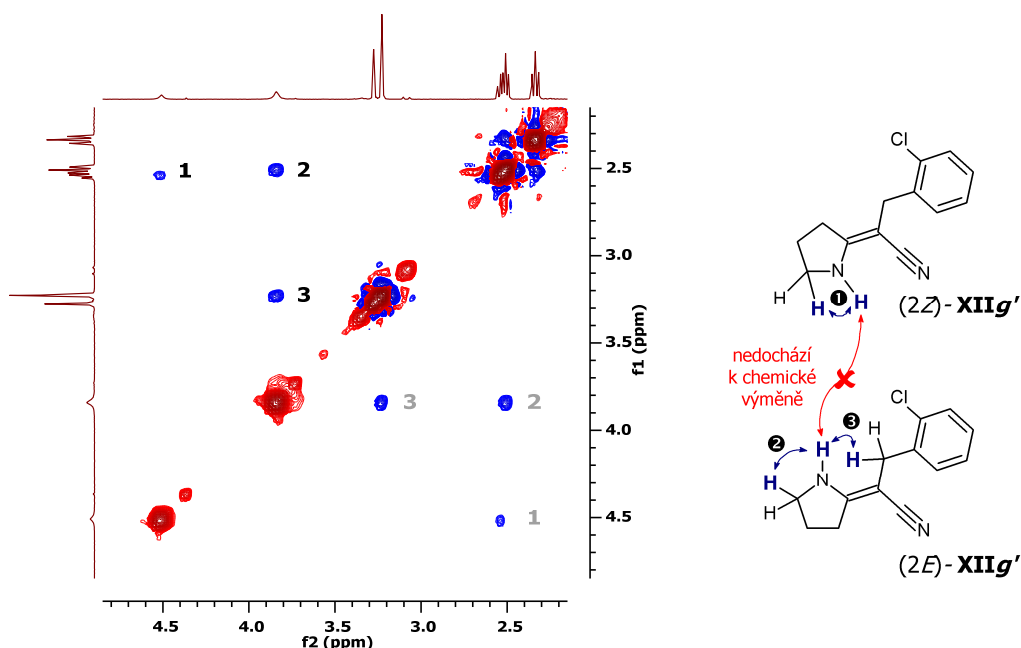


Obr. 45 – Struktury izomerů optimalizované DFT kalkulacemi (B3LYP/6-311+G(d,p))

4.7.4.2 2D NOESY NMR experimenty

Pro ověření výsledků získaných pomocí DFT kalkulací byly dva vybrané deriváty **XIIg'** a **XIIh**, které byly dostupné v dostatečném množství, podrobeny dvoudimenzionálnímu ^1H - ^1H NOESY NMR experimentu. Konkrétní izomer ve směsi lze touto metodou jednoznačně identifikovat pomocí rozlišení dipolárních interakcí protonu vázaného na dusíku s protony v jeho blízkém okolí.

Obr. 46 zobrazuje výřez podstatné části 2D spektra a příslušné interakce v molekule derivátu **XIIg'**. Z negativních krosníků 1–3 lze vyvodit jednoznačný závěr, že převažujícím izomerem je v tomto případě *E*, neboť krosník 3 příslušející interakci s methylenem chlorbenzylové jednotky (3,23 ppm) se objevuje pouze u NH protonu s posunem 3,83 ppm; oba tyto signály patří majoritní formě. Toto zjištění tedy potvrzuje předpoklad zastoupení *E/Z* izomerů, které vyplývá z DFT výpočtů.



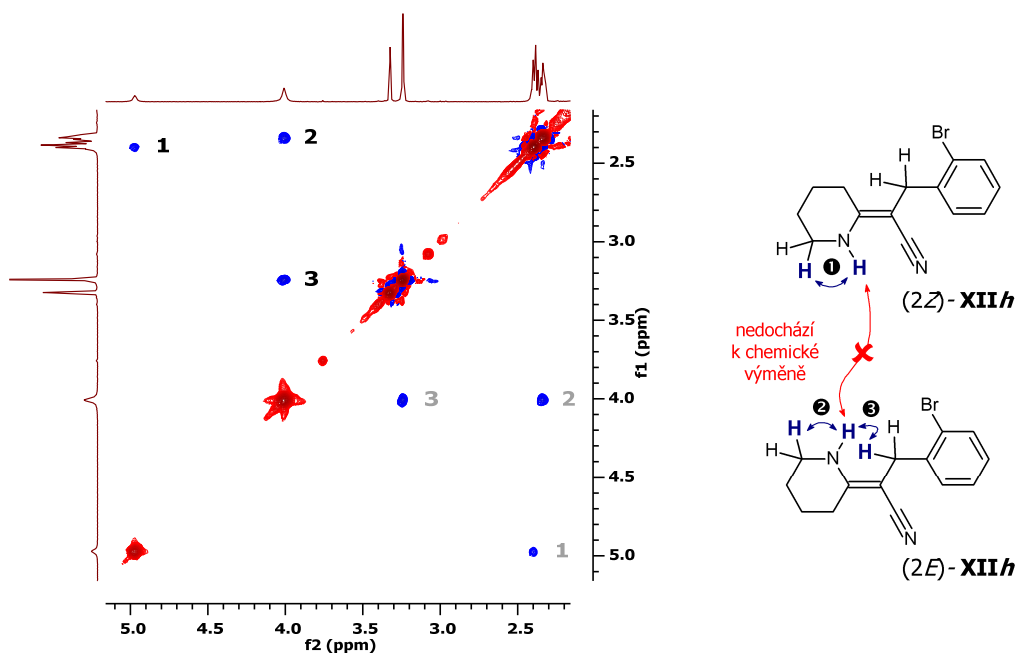
Obr. 46 – 2D NMR: ^1H - ^1H NOESY spektrum derivátu **XIIg'**

(toluen- d_8 , 400,13 MHz, směřovací čas $d_8 = 800$ ms)

Výřez diskutované části spektra [vlevo], odpovídající strukturní korelace [vpravo]

Pozitivní signály červeně, negativní modře.

Zcela analogická situace panuje u derivátu **XIIh** nesoucího piperidinový skelet a brombenzylovou část, jak zachycuje Obr. 47 na následující straně. Krosník 3 (4,00 ppm / 3,24 ppm) opět přísluší majoritně zastoupené formě izomeru *E*. Výsledek analýzy spektra se v tomto případě rozchází s předpovědí DFT metody; rozdíl vypočtených energií obou izomerů v plynné fázi byl však u tohoto derivátu nejnižší z celé série a kalkulace navíc nezohledňuje rozpouštědlo, které může mít na rovnováhu jistý vliv (srov. s kap. 4.8.7.1 na str. 127).

Obr. 47 – 2D NMR: ^1H - ^1H NOESY spektrum derivátu **XIIh**(toluen- d_8 , 400,13 MHz, směřovací čas $d_8 = 800$ ms)

Výřez diskutované části spektra [vlevo], odpovídající strukturní korelace [vpravo]

Pozitivní signály červeně, negativní modře.

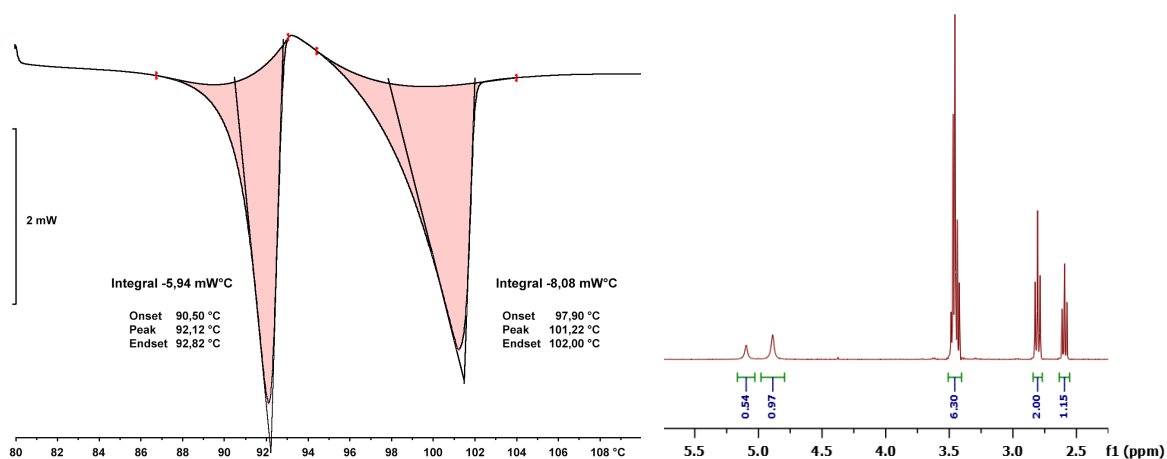
V případě obou derivátů **XIIg'** i **XIIh** bylo shodně zjištěno, že v roztoku při laboratorní teplotě nedochází ke vzájemné chemické výměně mezi NH protony. Ani při vysokém směšovací čas $d_8 = 800$ ms nebyla ve spektrech zaznamenána přítomnost příslušných pozitivních krospektrů indikujících chemickou výměnu mezi signály jednotlivých forem. Za těchto podmínek tedy nedochází ke spontánní inverzi konfigurace na dvojné vazbě.

4.7.4.3 DSC měření

Ze stejných důvodů jako u nealkylovaných analog **XIg-i** bylo u derivátů **XIIg-i** a **XIIg'** provedeno měření metodou DSC. Souhrn získaných dat uvádí Tabulka 4. U pětičlenných derivátů **XIIg** a **XIIg'**, lišících se pouze typem vázaného halogenu, se touto metodou podařilo zachytit body tání jednotlivých *E/Z* izomerů. Plochy DSC píků jednotlivých izomerů také relativně odpovídají zastoupení izomerů, naměřeného pomocí ^1H NMR. Pro ukázkou byl zvolen derivát s atomem Cl **XIIg'**, u nějž činí rozdíl v bodech tání izomerů pouhých 7,5 °C (90,5 °C vs. 98 °C), viz Obr. 48 na následující straně.

Tabulka 4 – DSC měření derivátů **XIIg-XIii** a **XIIg'**

Derivát	XIIg	XIIg'	XIIh	XIIi
$T_{\text{tání}} [^{\circ}\text{C}]$	113,0 131,5	90,5 98,0	114,5	101,5
$T_{\text{krystalizace}} [^{\circ}\text{C}]$	70,5 114,0	92 102	71	–



Obr. 48 – Porovnání integrálních intenzit DSC a NMR experimentů pro derivát XIIg
DSC křivka, poměr integrálů 8:6 [vlevo]; výřez alifatické části ^1H NMR spektra, poměr integrálů 8:5 [vpravo]

Rozdíl v teplotách tání izomerů sloučeniny nesoucí atom Br **XIIg** je 18,5 °C. Jeden z nich taje při 113 °C (a ihned opět krystaluje v přítomnosti krystalizačních zárodků druhého izomeru), druhý při 131,5 °C. Při ochlazovacích experimentech bylo zjištěno, že sloučenina **XIIi**, stejně jako její nealkylovaný analog **XII**, krystalizačnímu procesu nepodléhá.

4.7.5 Biologické testy

Série derivátů obsahující atom Br **XIIa–XIIi** byla také orientačně podrobena testům biologické účinnosti proti nádorovým liniím karcinomu prsu MCF-7 (*wild type*) a leukemickým liniím K-562 (*mutant*), podrobnosti viz kap. 4.3.6 na str. 104. Získané výsledky a porovnání se standardy Roskovitinem a Imatinibem shrnuje Tabulka 5. Připravené deriváty se proti zvoleným nádorovým liniím jeví jako neaktivní, pouze u sloučeniny **XIIId** byla zaznamenána asi poloviční aktivita, ve srovnání s Roskovitinem, vůči liniím K-562.

Tabulka 5 – Souhrn biologických testů derivátů XIIa–XIIi
(hodnoty GI_{50} v μM)

Derivát	K-562	MCF-7
XIIa	>12,5	>12,5
XIIb	>12,5	>12,5
XIIc	>12,5	>12,5
XIIId	83,05	>100
XIIe	>50	>50
XIIIf	>12,5	>12,5
XIIg	>50	>50
XIIh	>25	>25
XIIi	>12,5	>12,5
Roskovitin	42	11
Imatinib	0,5	>10

4.8 Intramolekulární cyklizace derivátů XII

Klíčovým krokem syntézy kondenzovaných 1,4-dihydrochinolinů XIII byla intramolekulární Pd-katalyzovaná Buchwald-Hartwigova aminace^[10] derivátů XII (Schéma 66, E). Její průběh ovlivňuje kromě elektronických a sterických vlastností substrátu i řada dalších faktorů, jako je použitý zdroj palladia, typ ligandu a báze, a v neposlední řadě také teplota a rozpouštědlo.^[284]

4.8.1 Volba zdroje palladia a fosfinu

Pro cyklizační reakci byl vybrán Pd-prekatalyzátor^[283], komerčně dostupný pod názvem XPhos-Pd-G2 (259), který v sobě kombinuje zdroj Pd a fosfinový ligand XPhos (258), a je stálý vůči působení vzduchu i vlhkosti. Aktivní Pd⁽⁰⁾ species 261 se pak z prekatalyzátoru generuje v bazickém prostředí (Schéma 72).^[302] Ačkoliv byl původně XPhos-Pd-G2 (259) navržen pro Suzuki-Miyaura cross-couplingové reakce, zahrnuje tento prekatalyzátor ligand vhodný pro aminace arylhalogenidů^[302] a umožňuje také snadnější tvorbu aktivního Pd⁽⁰⁾ komplexu,^[283] což jej dělá ideálním kandidátem pro výše zmíněnou intramolekulární cyklizaci.

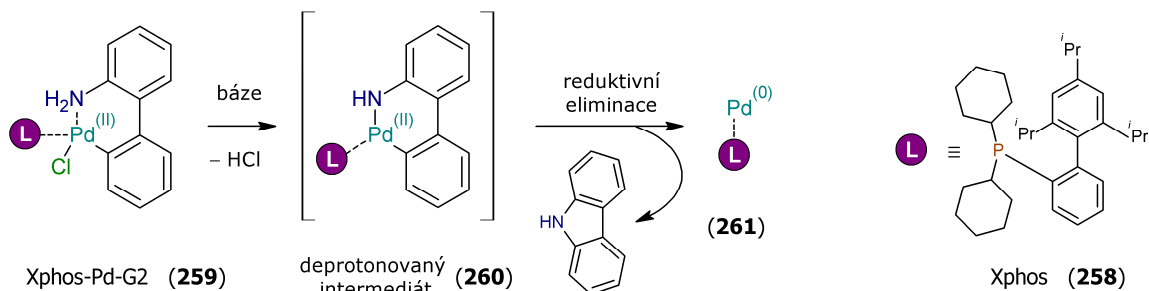


Schéma 72 – Struktura prekatalyzátoru XPhos-Pd-G2 a vznik aktivního katalyzátoru

4.8.2 Volba báze a rozpouštědla

Slabé anorganické báze, např. Cs₂CO₃, K₂CO₃ nebo K₃PO₄, poskytují v porovnání s alkoxidy lepší toleranci elektrofilních funkčních skupin, jako jsou estery či ketony.^[303] Tyto báze však bývají pouze omezeně rozpustné v toluenu, 1,4-dioxanu či THF, jakožto nejčastěji používaných rozpouštědlech. Proto se jako nejvhodnější jeví použití *tert*-butylalkoholu nebo *tert*-amylalkoholu, které mají relativně vysoké body varu a mohou příznivě napomáhat rozpustnosti zmíněných bází.^[304]

4.8.3 Optimalizační studie

Jako modelová reakce pro hledání optimálních reakčních podmínek byla zvolena cyklizace esteru XIIb → XIIIb, jejíž výsledky studie shrnuje Tabulka 6 na následující straně. Předpoklad vhodnosti zvoleného katalytického systému potvrdil již první experiment (Exp. 1), kdy bylo v krátkém čase dosaženo téměř kvantitativní konverze. Bylo však zjištěno, že sloučeniny tohoto typu nejsou vhodné pro sloupcovou chromatografii (výtěžek 24 %).

Vynikajícího izolovaného výtěžku **XIIIb** pak bylo dosaženo použitím filtrace přes Celite® namísto chromatografie, a to i při nižší teplotě (Exp. 2), nebo s následným snížením množství prekatalyzátoru na polovinu při relativně stejném reakčním času (Exp. 3). Jako optimální byly nakonec vyhodnoceny podmínky zahrnující levnější bázi K₃PO₄ (Exp. 5).

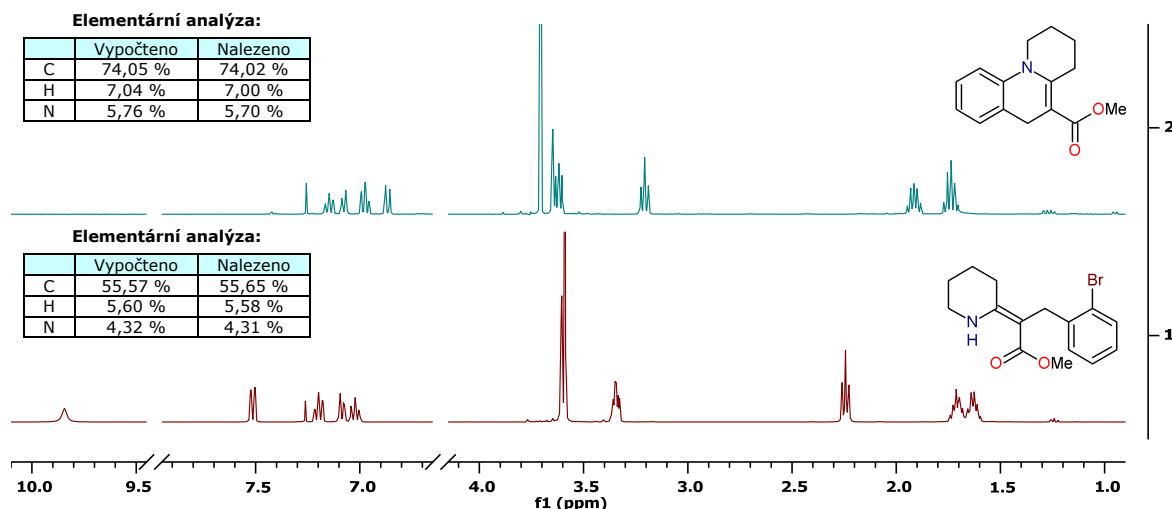
Bez přítomnosti prekatalyzátoru reakce neproběhla vůbec (slepý pokus, Exp. 6). Snížená konverze byla zaznamenána při použití báze K₂CO₃ (Exp. 4), na jeho reaktivitu má dle literatury^[305] zřejmě vliv kromě omezené rozpustnosti v ^tBuOH i samotné chování částic při heterogenní reakci.

Tabulka 6 – Souhrn optimalizačních experimentů cyklizace **XIIa** → **XIIIb**

Exp.	Kat. [mol %]	Báze	Rozp.	T [°C]	t [h]	Konv. [%] ¹⁾	Výtěžek [%] ²⁾
1	3,0	Cs ₂ CO ₃	^t AmOH	100	8	> 99	24
2	3,0	Cs ₂ CO ₃	^t BuOH	80	8	> 99	97
3	1,5	Cs ₂ CO ₃	^t BuOH	80	10	> 99	94
4	1,5	K ₂ CO ₃	^t BuOH	80	16	51	–
5	1,5	K ₃ PO ₄	^t BuOH	80	13	> 99	95
6	0,0 ³⁾	Cs ₂ CO ₃	^t BuOH	80	24	0	–

¹⁾ konverze dle ¹H NMR; ²⁾ izolovaný výtěžek; ³⁾ slepý pokus

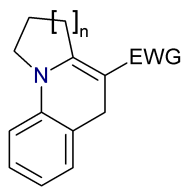
Efektivitu použití optimálních podmínek (Exp. 5) přibližuje Obr. 49. Ten porovnává ¹H NMR spektra rekrystalizované výchozí látky **XIIb** a surovou reakční směs **XIIIb** izolovanou po cyklizaci, která byla pouze zfiltrována přes vrstvu Celite® a odpařena k suchu. Obě spektra jsou také součástí přílohy (7.3 a 7.6). Pro srovnání jsou uvedeny i hodnoty elementární analýzy výchozí látky a diskutované směsi.



Obr. 49 – Porovnání ¹H NMR výchozí látky **XIIb** [1] a surové reakční směsi po cyklizaci [2]

4.8.4 Cyklizace bromderivátů obsahujících šesti- a sedmičlenný kruh

Výše uvedené optimalizované reakční podmínky byly s úspěchem použity pro cyklizaci všech derivátů série **XII** obsahujících šesti- a sedmičlenný alifatický kruh a atom bromu, konkrétně **XIIb,c,e,f,h,i**. Výťažky odpovídajících produktů **XIII** pak shrnuje Tabulka 7. Ve srovnání s jedinými dosud publikovanými analogy **262** a **263** připravenými intramolekulární cyklizací^[11] tato metoda exceluje i při syntéze sloučenin se sedmičlenným alifatickým kruhem, kde citovaná literární metoda selhává. Připravené deriváty **XIIIb,c,e,f,h,i** by mohly vykazovat lepší lipofilitu než **193B** (Obr. 24 na str. 47) a vhodně substituované pak přispět do stávajícího portfolia 1,4-dihydrochinolinů schopných účastnit se CDS.^[204]

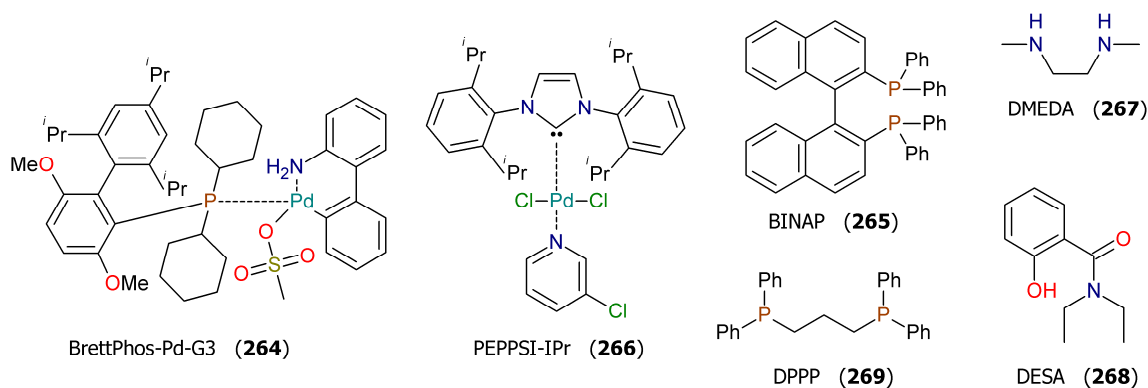
Tabulka 7 – Souhrn produktů cyklizace **XIIIb,c,e,f,h,i**: Izolované výtěžky a porovnání s literaturou


Produkt	XIIIb	XIIIc	IIIe	IIIf	IIIh	IIIi	(262)	(263)
n	2	3	2	3	2	3	2	3
EWG	COOMe	COOMe	COMe	COMe	CN	CN	COOEt	COOEt
Podmínky	Exp 5	Exp 5	Exp 5	Exp 5	Exp 5	Exp 5	Ref ^[11]	Ref ^[11]
Výtěžek	95 %	97 %	98 %	96 %	97 %	98 %	36 %	0 %

4.8.5 Cyklizace bromderivátů obsahujících pětičlenný kruh

Při cyklizaci sloučeniny **XIIa**, obsahující pyrrolidinový skelet, se však katalýza pomocí XPhos-Pd-G2 (**259**) nesetkala s úspěchem, a to ani při použití vyššího množství prekatalyzátoru. Nepomohla ani změna báze nebo použití prekatalyzátoru 3. generace BrettPhos-Pd-G3 (**264**)^[306] (Exp. 1–4); strukturu katalyzátoru zachycuje Obr. 50, reakční podmínky Tabulka 8 na následující straně.

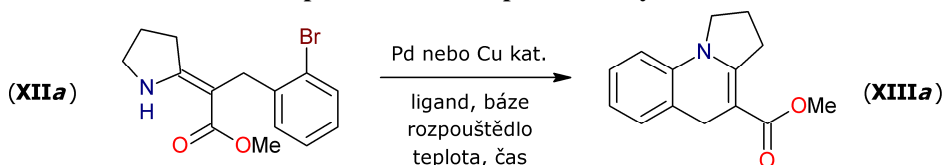
Lepší výsledky poskytl systém Pd₂(dba)₃ / XPhos (**258**) nebo BINAP (**265**)^[304] (Exp. 5–7). Tento přístup ovšem trpí, kromě delšího potřebného reakčního času, poměrně velkým množstvím fosfinu, který je z reakční směsi těžko odstranitelný. Ukázalo se, že produkty **XIII** nelze čistit sloupcovou chromatografií z důvodu náchylnosti k samovolné oxidaci. Postup s využitím PEPPSI-IPr (**266**)^[307] (Exp. 8–9), který patří mezi karbenové komplexy, přinesl časovou náročnost i konverzi na úrovni výše uvedených experimentů.

Obr. 50 – Katalytické komplexy a ligandy použité při optimalizaci cyklizace esteru **XIIa**

Byly vyzkoušeny i katalytické systémy zahrnující měď; bohužel, konverze za použití ligandů jako DMEDA (**267**)^[308] či DESA (**268**)^[309] nebo kombinací Cu a Pd katalýzy^[310] činila řádově jednotky procent, na hraně rozlišovací schopnosti NMR (Exp. 10–13).

Zdaleka nejrychlejší vznik produktu poskytla metoda založená na preaktivaci katalytického komplexu Pd(OAc)₂ / XPhos definovaným množstvím vody^[311] (Exp. 13–15), postup však opět vyžaduje použití relativně vysokého množství fosfinu. Pro cyklizaci derivátu **XIIa** se tak z praktického hlediska jako nejvhodnější jeví původně publikovaný katalytický systém^[11] Pd₂(dba)₃ / DPPP (**269**) (Exp. 16), který se podařilo optimalizovat snížením potřebného množství katalyzátoru z 5 % na 3,5 %, čímž se také snížilo množství následně odstraňovaného fosfinu (Exp. 17). Použití menšího množství katalyzátoru než 3,5 % však už mělo nepříznivý dopad na konverzi, a to i při prodloužení reakční doby (Exp. 18).

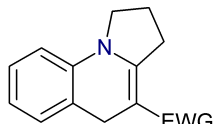
Tabulka 8 – Souhrn optimalizačních experimentů cyklizace **XIIa** → **XIIIa**



Exp.	Katalyzátor druh mol %		Ligand druh mol %		Báze druh mol %		Rozp.	T [°C]	t [h]	Konv. [%]
1	XPhos-Pd-G2	1,5	–	–	K ₃ PO ₄	200	^t BuOH	80	15	17
2	XPhos-Pd-G2	3	–	–	K ₃ PO ₄	200	^t BuOH	80	15	19
3	XPhos-Pd-G2	3	–	–	Cs ₂ CO ₃	200	^t AmOH	100	18	13
4	BrettPhos-Pd-G3	3	–	–	Cs ₂ CO ₃	200	^t AmOH	100	24	21
5	Pd ₂ (dba) ₃	5	XPhos	10	^t BuONa	120	toluen	80	48	87
6	Pd ₂ (dba) ₃	5	XPhos	10	Cs ₂ CO ₃	120	toluen	80	48	87
7	Pd ₂ (dba) ₃	5	BINAP	10	^t BuONa	120	toluen	80	48	95
8	PEPPSI-IPr	2	–	–	^t BuONa	150	toluen	80	48	65
9	PEPPSI-IPr	10	–	–	^t BuONa	150	toluen	80	48	80
10	CuI	5	DMEDA	10	K ₂ CO ₃	200	MeCN	80	24	< 3
11	CuI	10	DESA	20	Cs ₂ CO ₃	140	toluen	80	48	< 3
12	Pd(OAc) ₂	5	Cu(OAc) ₂	50	K ₂ CO ₃	500	toluen	100	24	< 3
13	Pd(OAc) ₂	3	XPhos H ₂ O	9 12	^t BuONa	160	^t BuOH	80	3	54
14	Pd(OAc) ₂	3	XPhos H ₂ O	9 12	^t BuONa	160	^t BuOH	80	16	83
15	Pd(OAc) ₂	5	XPhos H ₂ O	15 20	^t BuONa	160	^t AmOH	100	3	> 99
16	Pd ₂ (dba) ₃	5	DPPP	10	^t BuONa	120	toluen	100	24	> 99
17	Pd ₂ (dba) ₃	3,5	DPPP	7	^t BuONa	120	toluen	100	24	> 99
18	Pd ₂ (dba) ₃	1,5	DPPP	3	^t BuONa	120	toluen	100	36	72

Optimalizované podmínky (Exp. 17) byly následně s úspěchem použity pro cyklizaci všech tří bromderivátů obsahujících pětičlenný heterocyklus, tedy **XIIa,d,g**. Výtěžky odpovídajících tricyklických derivátů **XIII** shrnuje Tabulka 9; v porovnání s jedinou publikovanou sloučeninou **270**, připravenou obdobnou intramolekulární cyklizací, bylo touto metodou dosaženo o něco lepších výsledků.

Tabulka 9 – Souhrn produktů cyklizace **XIIa,d,g**; Izolované výtěžky a porovnání s literaturou



Produkt	XIIa	XIIId	XIIIg	(270)
EWG	COOMe	COMe	CN	COOEt
Podmínky	Exp 17	Exp 17	Exp 17	Ref ^[1]
Výtěžek	65 %	87 %	67 %	51 %

4.8.6 Cyklizace chlorderivátů **XIIb',d',f',g'**

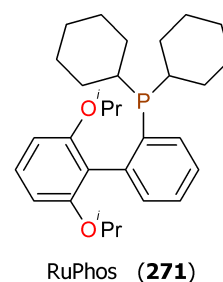
V návaznosti na úspěšnou cyklizaci série derivátů **XIIa–i** byla studována možnost rozšíření intramolekulární reakce i na deriváty obsahující atom Cl. Pro tyto účely byla připravena čtyři vybraná analoga derivátů **XIIb,d,f,g**, lišící se pouze atomem halogenu a označená jako **XIIb',d',f',g'**.

Reakce těchto sloučenin probíhaly podle očekávání výrazně méně ochotně. Prvními pokusy bylo např. zjištěno, že zatímco u derivátu obsahujícího piperidinový skelet a brombenzylovou část **XIIb** proběhla při použití Pd-XPhos-G2 cyklizace téměř kvantitativně, aplikací stejných podmínek na molekulu obsahující chlorbenzylovou část **XIIb'** konverze neproběhla vůbec (Tabulka 10 na následující straně, Exp. 1).

Fosfinový ligand RuPhos (**271**)^[312], Obr. 51) se v kombinaci s Pd₂(dba)₃ ukázal jako vhodnější volba; podobně jako pro Exp. 1 bylo nejprve pro reakci zvoleno polární rozpouštědlo (DMF, Exp. 2), ve kterém však reakce probíhala hůře než v toluenu (Exp. 3). Tyto podmínky pak byly s úspěchem aplikovány i pro cyklizaci derivátů **XIIf'** a **XIIg'** (Exp. 4–5).

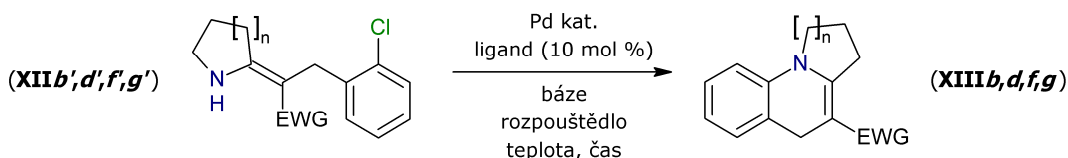
Výjimku tvořil derivát nesoucí acetylskupinu **XIIId'**; za použití stejných podmínek pro výše uvedené sloučeniny bylo dosaženo pouze dvoutřetinové konverze (srov. Exp. 7 s Exp. 3–5). Při pokusu o změnu fosfinu na DPPP (**269**) došlo ještě ke zhoršení konverze (Exp. 8), přitom kontrolní pokus učiněný s tímto ligandem pro derivát **XIIg'** běžel hladce (srov. Exp. 6 s Exp 8).

Tabulka 11 dále v textu uvádí pro porovnání izolované výtěžky cyklizací sloučenin s atomem Cl (**XIIb',d',f',g'**) a analogických sloučenin s atomem Br (**XIIb,d,f,g**).



Obr. 51 – Struktura fosfinového ligandu RuPhos

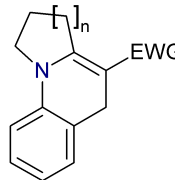
Tabulka 10 –Souhrn experimentů cyklizace Cl-derivátů



Derivát (EWG, n)	Exp.	Katalyzátor druh mol %		Ligand	Báze druh mol %		Rozp.	T [°C]	t [h]	Konv. [%]
XIIb' COOMe, 2	1	XPhos-Pd-G2	3	---	K ₃ PO ₄	200	^t BuOH	80	24	0
	2	Pd ₂ (dba) ₃	5	RuPhos	Cs ₂ CO ₃	140	DMF	100	24	23
	3	Pd ₂ (dba) ₃	5	RuPhos	Cs ₂ CO ₃	140	toluen	100	66	> 99
XII f' COMe, 3	4	Pd ₂ (dba) ₃	5	RuPhos	Cs ₂ CO ₃	140	toluen	100	60	> 99
XIIg' CN, 1	5	Pd ₂ (dba) ₃	5	RuPhos	Cs ₂ CO ₃	140	toluen	100	60	> 99
	6	Pd ₂ (dba) ₃	5	DPPP	^t BuONa	120	toluen	100	36	> 99
XII d' COMe, 1	7	Pd ₂ (dba) ₃	5	RuPhos	Cs ₂ CO ₃	140	toluen	100	72	67
	8	Pd ₂ (dba) ₃	5	DPPP	^t BuONa	120	toluen	100	48	23

Tabulka 11 –Přehled výtěžků cyklizace derivátů XIIb', d', f', g' („Cl“)

Uvedeny izolované výtěžky; v závorce výtěžek cyklizace derivátů XIIb, d, f, g předchozí metodou („Br“)



Produkt	XIIIb	XIIId	XIII f	XIII g	
n	2	1	3	1	
EWG	COOMe	COMe	COMe	CN	
Podmínky	Exp 3	Exp 7	Exp 4	Exp 5	Exp 6
Výtěžek „Cl“	87 %	---	91 %	71 %	75 %
Výtěžek „Br“	(95 %)	(87 %)	(96 %)	(67 %)	

Pro zajímavost byl proveden i orientační pokus o intramolekulární cyklizaci sloučeniny **XVIII**, obsahující tři chlorbenzylové jednotky. V principu bylo možné očekávat kromě derivátu **273A** odvozeného od 1,4-dihydrochinolinu („směr A“) i alternativní produkt **273B**, odvozený od 1,4,5,6-tetrahydro-1-benzazocinu („směr B“). Přesto, že pro cyklizaci byly použity nejslibnější podmínky z předchozích experimentů (Exp. 3), však byla z reakční směsi izolována pouze čistá výchozí látka.

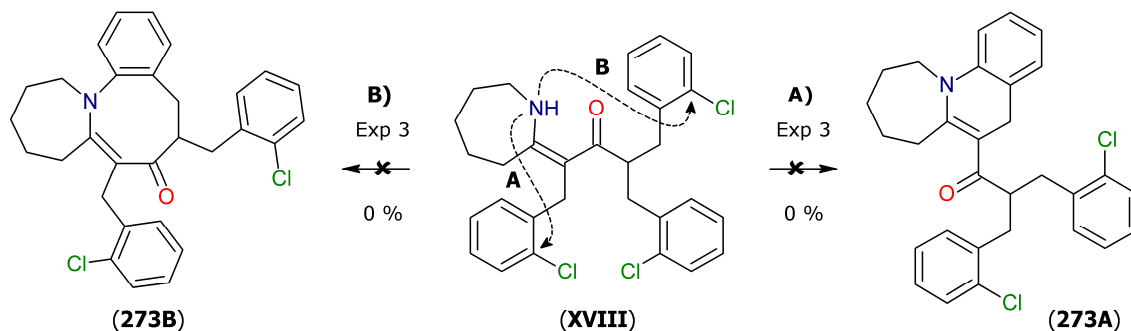


Schéma 73 – Pokus o intramolekulární cyklizaci vedlejšího produktu XVIII

4.8.7 Mechanismus cyklizace derivátů série XII

Mechanismus Buchwald-Hartwigovy cross-coupling reakce je dobře znám, viz např. literatura^[10] a odkazy v ní citované. Návrh průběhu této reakce v intramolekulární variantě zobrazuje pro derivát **XIIg'** Schéma 74.

Tento derivát byl pro ukázkou zvolen z důvodu jeho výskytu v obou geometrických izomerech, neboť reakci mohou principiálně podléhat obě formy. Dalším faktorem byla malá velikost molekuly a z ní vyplývající přehlednější zobrazení jednotlivých tranzitních stavů či nižší výpočetní náročnost (všechny struktury byly optimalizovány pomocí parametrické metody PM7; komplex **XIIg'**-Pd-DPPP obsahuje 85 atomů, zatímco např. komplex **XIIg**-Pd-XPhos obsahuje 113 atomů).

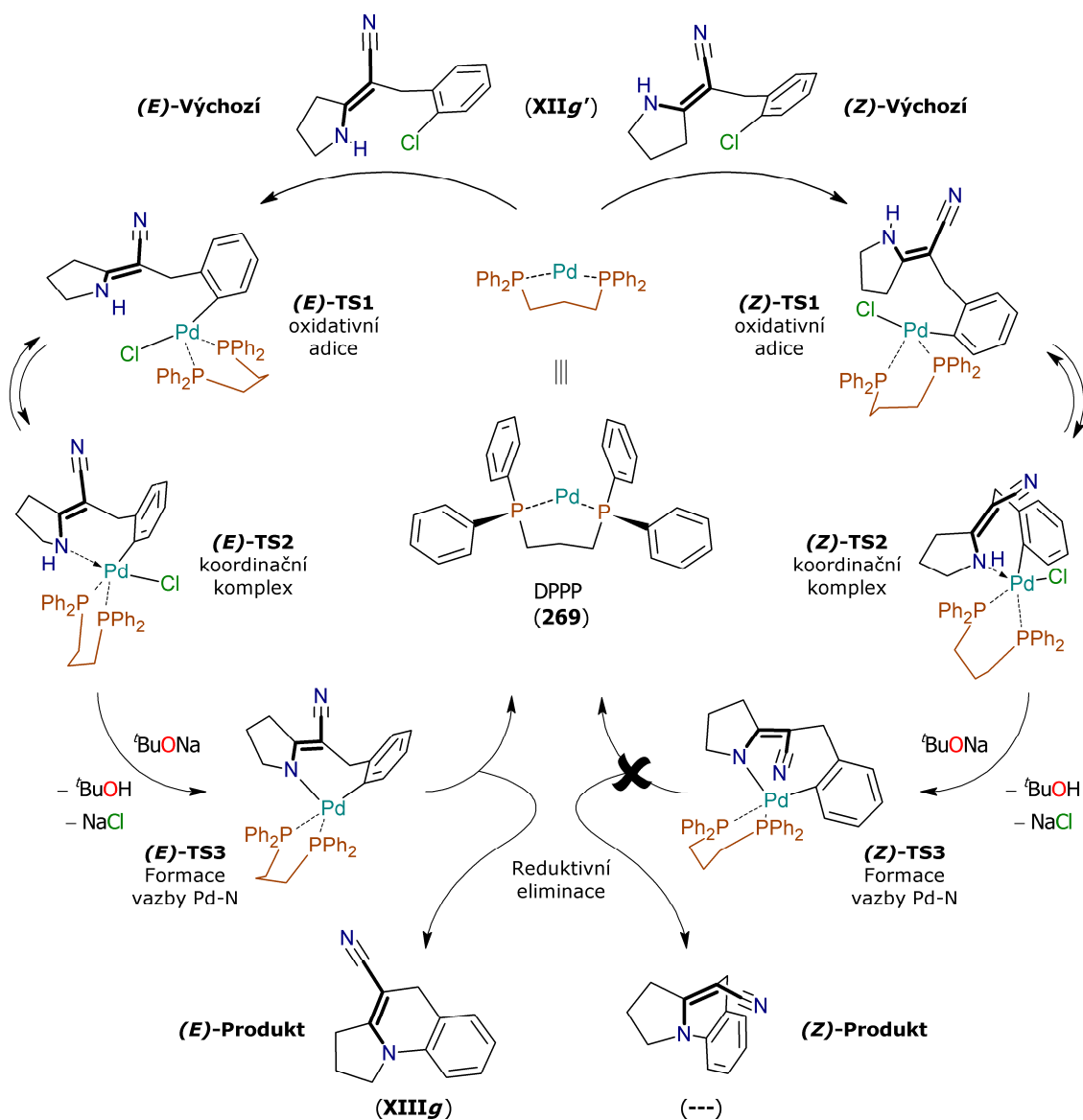


Schéma 74 – Návrh katalytického cyklu Buchwald-Hartwigovy aminace pro *E* a *Z* izomer **XIIg'**

Struktury optimalizovány pomocí parametrické metody PM7.

Pro zvýšení přehlednosti nezobrazeny fenylы DPPP ligandu ani vodíkové atomy (kromě vazby N–H), konfigurace na dvojně vazbě vyznačena tučně

Produkt s konfigurací *Z* nikdy nebyl zachycen, toto prostorové uspořádání je v porovnání s izomerem *E* extrémně nevýhodné. Sterická zábrana se objevuje již při formování vazby Pd–N, jak zachycuje struktura (**Z**)-**TS3**. Porovnáním vypočtených hodnot energií jednotlivých dvojic izomerních tranzitních stavů lze dospět k závěru, že vznik vazby Pd–N a zejména následná reduktivní eliminace za vzniku produktu jsou zřejmě umožněny pouze v uspořádání *E*. Tabulka 12 uvádí diskutované hodnoty energií, pro lepší přehled byly energie izomerů *Z* vztaženy k příslušným izomerům *E* s relativní energií rovnou nule.

Tabulka 12 – Výsledky kalkulačí s využitím parametrického modelu PM7
relativní hodnoty v kJ.mol⁻¹

Derivát	TS1	TS2	TS3	Produkt
Izomer <i>E</i>	0	0	0	0
Izomer <i>Z</i>	-69,3	+7,2	+57,4	+159,5

U derivátů **XIIa-f** i **XIIb',d',f'**, obsahujících enamino-esterový resp. enamino-ketonový motiv, se však z důvodu existence vodíkové vazby NH...O izomer *E* nevyskytuje vůbec, nebo pouze v množství, které je pod rozlišovací schopností NMR. Vodíková vazba byla u derivátu **XIIId** potvrzena i pomocí RTG (viz Obr. 37 na str. 110). S ohledem na velikost izolovaných výtěžků reakcí, které se zejména u větších kruhů blížily kvantitativním, lze předpokládat, že v průběhu reakce dojde ke zvratu konfigurace *Z* na *E*.

4.8.7.1 Bariéra rotace kolem dvojné vazby

K umožnění inverze E/Z konfigurace nejvíce přispívá „*push-pull*“ polarizovaný charakter dvojné vazby (Schéma 75). V nepolarizovaných alkenech dosahuje aktivační energie izomerizace až 270 kJ.mol^{-1} ,^[313] delokalizací π -elektronů však tato bariéra klesá na úroveň 110 kJ.mol^{-1} a méně, v závislosti typu molekuly, rozpouštědla a dalších faktorech.^[314]

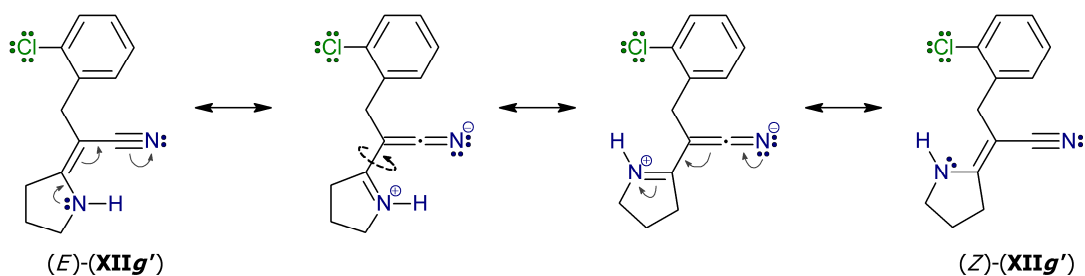
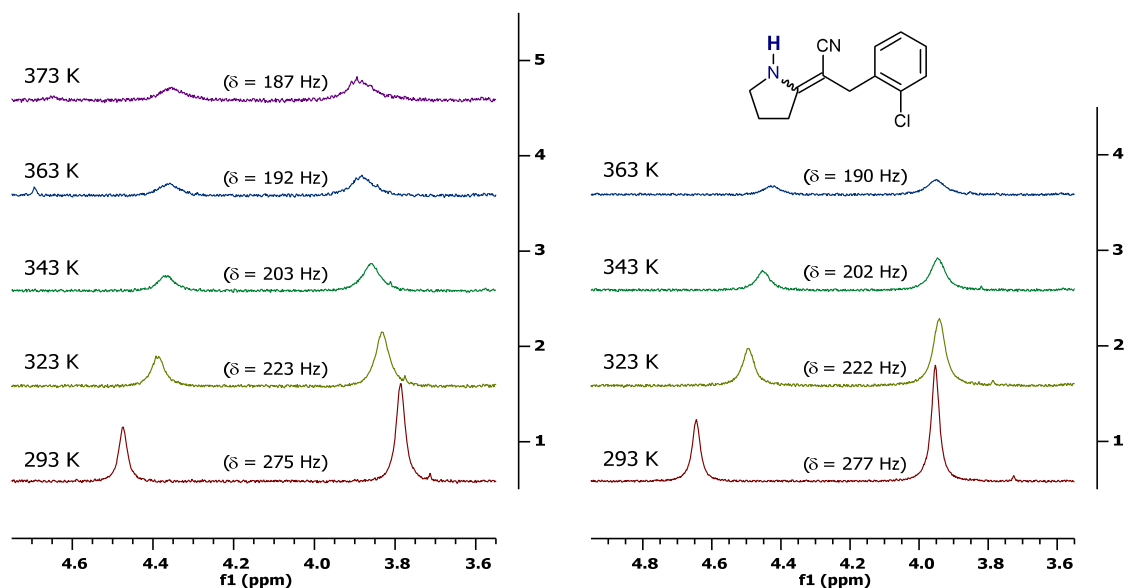


Schéma 75 – Inverze *E* / *Z* konfigurace XIIg' zprostředkovaná pomocí polarizace dvojné vazby

Jak již bylo uvedeno v kap. 4.7.4.2, inverze konfigurace v roztoku za laboratorní teploty buď neprobíhá vůbec, nebo pouze velmi pomalu. Pro ověření možnosti, že lze tento děj iniciovat termálně, byl u derivátu **XIIg'** učiněn ¹H NMR experiment, při němž byly sledovány chemické posuny NH protonů obou *E/Z* izomerů v závislosti na teplotě (viz Obr. 52 na další stránce).



Obr. 52 – ^1H NMR spektrum teplotní závislosti derivátu **XIIg'** (toluen- d_8 , 400,13 MHz)
Výřez diskutované oblasti; čistý **XIIg'** [vlevo], směs **XIIg'** + 5 mol % $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ [vpravo]

Z obrázku vlevo jednoznačně vyplývá, že ani při 100 °C nebylo dosaženo bodu koalescence a jedná se tedy o pomalou výměnu (v rámci časové škály dané ^1H chemickým posunem při rezonanční frekvenci 400 MHz), jejíž rotační bariéra činí, v souladu s literaturou^[315], více jak cca 150 kJ.mol⁻¹. Předpoklad, že rovnováhu *E/Z* izomerů dokáže ovlivnit přítomnost palladia, uvádí obrázek vpravo. Jak je zřejmé, přídavek 5 mol % $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ způsobil pouze malý absolutní posun pozice píků, jejich rozestoupení však zůstalo nezměněné[†].

Velikost rotační bariéry byla u derivátu **XIIg'** pro porovnání vypočtena také pomocí DFT kalkulací s využitím funkcionálu B3LYP na bázi 6-311+G** a PCM solvatačního modelu. Její hodnota byla stanovena ve dvou vybraných rozpouštědlech (CHCl_3 a MeOH) a plynné fázi. Pro přehlednost byl jako výchozí stav zvolen izomer *E* s relativní energií rovnou nule; energii tranzitních stavů a výsledných izomerů *Z* v závislosti na prostředí shrnuje společně s grafickým znázorněním Tabulka 13 na následující straně.

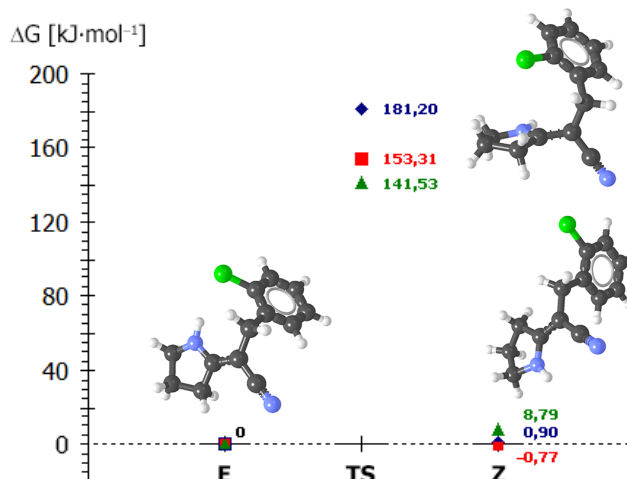
Ze získaných údajů lze usoudit, že velikost bariéry klesá se zvyšující se polaritou rozpouštědla, navíc je s jeho změnou patrný posun v energetické výhodnosti izomeru *Z*; rozpouštědlo tedy může být považováno za jeden z faktorů ovlivňující zastoupení jednotlivých izomerů. Vypočtené hodnoty velikosti rotační bariéry 140–180 kJ/mol korelují s experimentálním zjištěním >150 kJ/mol, stanovenou v toluenu u derivátu **XIIg'** pomocí teplotního experimentu.

[†] Po provedení teplotního experimentu byl původně fialový roztok v kyvetě rozložen za vzniku žlutého roztoku a Pd-usazeniny u dna. Pd-komplex zřejmě není dlouhodobě slučitelný s vyššími teplotami.

Tabulka 13 – Velikost rotační bariéry
 ΔG [kJ.mol⁻¹]
 B3LYP/6-311+G**, PCM

	<i>E</i>	TS	<i>Z</i>
♦ Plynná fáze	0	181,20	0,90
■ Chloroform	0	153,31	-0,77
▲ Methanol	0	141,53	8,79

Vizualizace optimalizovaných geometrických izomerů a tranzitního stavu vpravo



Kromě sníženého řádu dvojné vazby tak k úplné konverzi výchozích látek **XII** na deriváty **XIII** zřejmě přispívá i hypotéza vzájemného ovlivňování poměru *E/Z* izomerů postupným zreagováním jednoho z nich. Vzhledem k tomu, že reakce vždy běží ve směru nižších hodnot Gibbsovy energie G ,^[316] i velmi malý úbytek izomeru *E* (pro reakci preferovanějšího), vyvolá porušení chemické rovnováhy. Tu se pak systém snaží obnovit ustavením nového poměru *E/Z* izomerů, což by mohlo být další hnací silou inverze konfigurace na dvojné vazbě.

4.9 Oxidace derivátů **XIII**

4.9.1 Provedení a výsledky

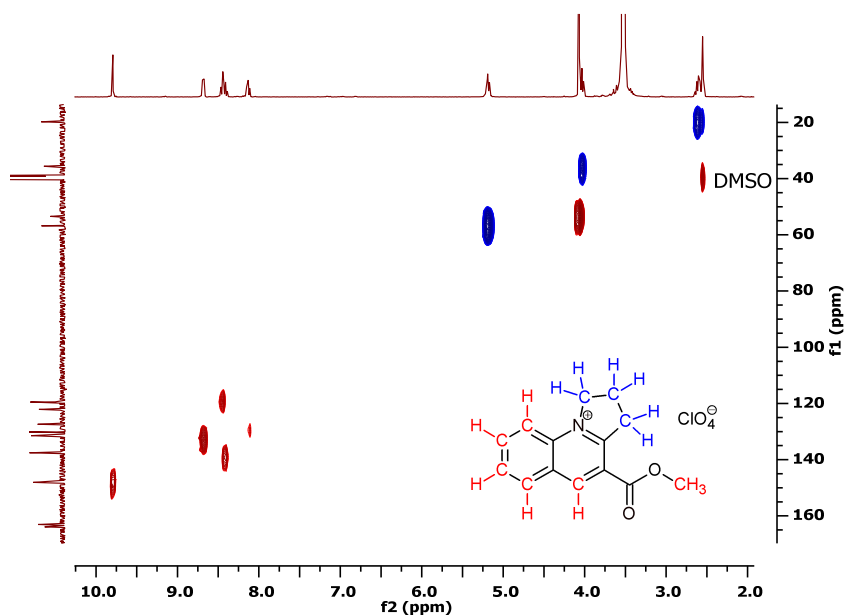
Veškeré připravené deriváty **XIII** se, bohužel, ukázaly jako nestabilní olejovité sloučeniny, které zřejmě podléhají (i při uchovávání za chladu v argonové atmosféře) autooxidačním procesům, vyústujícím v transformaci 1,4-dihydrochinolinového jádra na stabilnější aromatickou chinoliniovou sůl. Pro důkaz tohoto děje byly deriváty **XIII** záměrně podrobeny oxidaci přebytkem koncentrované HClO_4 , v krystalické podobě byly získány chinolinuim-chloristany **XIVa,c,f,g,i** s izolovaným výtěžkem 25–50 % (Schéma 66, F).

Navzdory některým unikátním vlastnostem chloristanů (vysoký iontový charakter, značná rozpustnost či neochota podléhat komplexačním či redoxním pochodům) jsou však tyto sloučeniny spojovány především s explozivními vlastnostmi, které jsou přítomny často skrytě.^[317] Na druhou stranu tvoří HClO_4 se slabými bázemi dobře definované krystalické soli, což usnadňuje jejich izolaci a identifikaci.^[318]

Nakládání s izolovaným malým množstvím chloristanů **XIV** (řádově 25–70 mg) vyžadovalo jistou dávku opatrnosti, v průběhu práce však nebyla zaznamenána žádná deflagrace ani detonace, a to ani při manipulaci kovovou špachtlí nebo vakuovém sušení při 90 °C.

4.9.2 2D NMR derivátu **XIVa**

Ověření struktury oxidovaného produktu **XIVa** bylo kromě dalších analýz učiněno také pomocí ^1H - ^{13}C HSQC NMR experimentu (Obr. 53). Ze spektra vyplývá, že výrazně odstíněný signál s pozitivní fází náleží protonu na uhlíku chinoliniového skeletu, dále jsou zřetelné pouze tři negativní signály odpovídající alifatickým CH_2 skupinám. Celkem pět pozitivních CH signálů v aromatické oblasti doplňuje signál esterové CH_3 skupiny a reziduum rozpouštědla.



Obr. 53 – 2D NMR: ^1H - ^{13}C HSQC spektrum derivátu **XIVa** (DMSO- d_6 , 400,13 MHz / 100,62 MHz)
Editované spektrum - Pozitivní signály červeně, negativní modře.

4.9.3 DSC měření

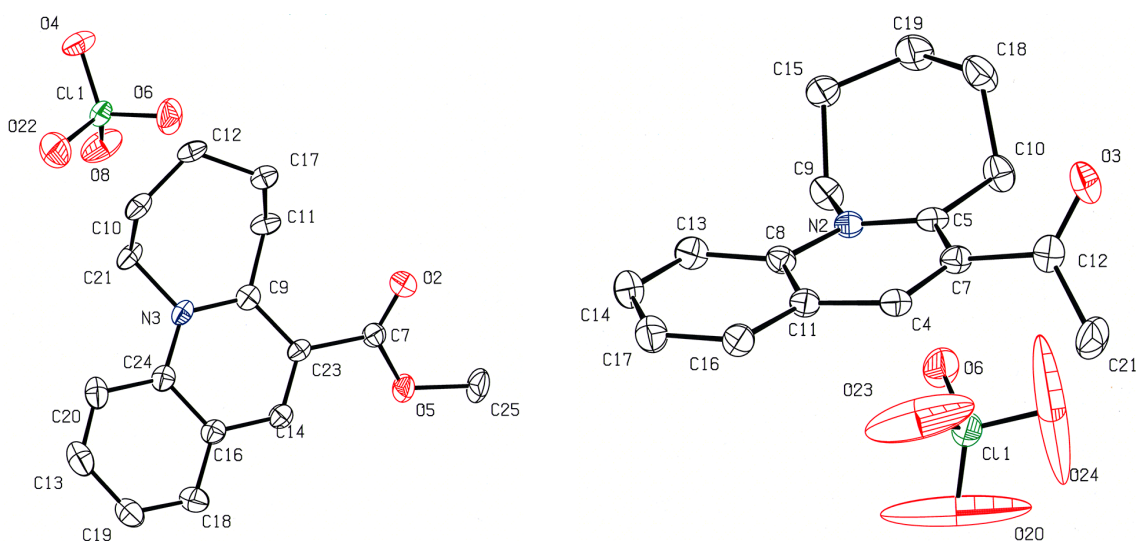
U chloristanů **XIV**, jejichž teplota tání byla standardním způsobem naměřena vyšší než 200 °C, byl pomocí DSC metody zpřesněn jejich bod tání. Z obav o termální stabilitu připravených solí byl touto metodou stanoven i bod rozkladu; ten se ve všech případech pohyboval nad hranicí 225 °C (v rozmezí 40 °C, jak ukazuje Tabulka 14), což by potvrzovalo relativní teplotní stálost **XIV** za běžných podmínek. Dále bylo zjištěno, že sloučeniny **XIVg** a **XIVi** nesoucí nitrilovou funkci podléhají pouze rozkladu, nikoliv tání. Sloučenina s acetylovým zbytkem **XIVf** má pak oba body velmi blízko sebe.

Tabulka 14 – DSC měření derivátů **XIVc,f,g,i**

Derivát	XIVc	XIVf	XIVg	XIVi
$T_{\text{tání}} [^{\circ}\text{C}]$	213,5	222,5	–	–
$T_{\text{rozkladu}} [^{\circ}\text{C}]$	262,0	226,0	230,5	266,0

4.9.4 Rentgenostrukturní analýzy

Dva z připravených chinolinium-chloristanů obsahujících azepanový skelet, derivát s esterovým resp. acetylovým fragmentem **XIVc** resp. **XIVf**, byly izolovány ve formě vhodné pro RTG-analýzu. Monokrystaly byly shodně u obou vzorků vypěstovány chladnutím roztoku sloučeniny ve směsi MeOH:H₂O (4:1). Oba ORTEP diagramy (Obr. 54) jednoznačně potvrzují strukturu molekul navrženou dle předchozích experimentů. V literatuře doposud nebyly zmíněny krystalické struktury podobného typu; sedmičlenný cyklus je zde odkloněn z roviny aromatického systému a slabě interaguje přes CH \cdots O vazbu s chloristanovým aniontem.



Obr. 54 – ORTEP diagramy derivátů XIVc [vlevo] a XIVf [vpravo]
Termální elipsoidy zobrazeny s pravděpodobností 50% pro obě molekuly

5 ZÁVĚR

Rešeršní část disertační práce se zabývá biologicky aktivními molekulami, jejichž účinnost byla ověřována, a které obsahují ve své struktuře motiv „push-pull“ polarizovaného ethylenů. Tato část je rozdělena na čtyři podkapitoly, které zahrnují 14 přírodních (kap. 2.1 a 2.2) a 32 syntetických / polosyntetických (kap. 2.3 a 2.4) derivátů nebo jejich skupin, obsahujících exo- resp. endocyklickou dvojnou vazbu.

U velkého podílu uvedených derivátů byly sledovány jejich antibakteriální nebo antifungální vlastnosti s různou MIC i variabilním spektrem účinků, od sporně aktivního Zn^{2+} komplexu enaminonu **119** (kap. 2.3.10) až po extrémně účinný derivát fluorchinolonu poslední generace **223** (kap. 2.4.10). U některých typů sloučenin byly nalezeny slibné cytotoxické, fytotoxické nebo antivirové účinky; příkladem poslední skupiny může být derivát enamino-oxindolu **145** (kap. 2.3.17) s velmi vysokou inhibiční aktivitou vůči rezistentním virovým kmenům, včetně HIV. Pouze u několika sloučenin byly popsány různé speciální funkce, jako je např. ochrana před UV-zářením u Praisiolinu (**84**, kap. 2.2.6), foto-degradabilní enamino-esterová spojka derivátu **101** sloužící pro uvolňování protinádorového léčiva (kap. 2.3.5), ovlivňování inhibice glukózou stimulované sekrece inzulinu derivátem **116** (kap. 2.3.9), systém „chemického doručování“ přes hematoencefalickou bariéru u derivátu 1,4-dihydrochinolinu **186a** (kap. 2.4.6), či blokace vápníkového kanálu sloučeninou **240** založenou na 1,4-dihydropyridinovém cyklu (kap. 2.4.12).

Experimentální práce je založena na reakcích polarizovaných ethylenů. Je rozdělena do dvou kapitol věnovaných přípravě těchto sloučenin a jejich následným využitím pro syntézu heterocyklů obsahujících 1*H*-pyrazolový resp. 1,4-dihydrochinolinový motiv (část A resp. část B)

V části A byly, v návaznosti na předchozí poznatky o reaktivitě enamino-ketonů, studovány reakce enamino-esterů **IV** s diazonium-tetrafluorboráty **II**. Výchozí, dříve publikované podmínky však pro přípravu nových derivátů methyl-1*H*-pyrazol-3-karboxylátů **V** nebyly vhodné. Bylo zjištěno, že pro požadovaný průběh reakce je klíčovou součástí kromě přítomnosti přebytku heterogenní báze (AcONa) také použití aprotického polárního rozpouštědla, pro izolaci vzniklého methylesteru 1*H*-pyrazolu z reakční směsi se poté ukázalo jako nezbytné jeho převedení na hydrochlorid.

Slepým pokusem bez účasti AcONa bylo dokázáno, že požadovaný produkt nevzniká vůbec a dochází pouze k reakci diazoniové soli s rozpouštědlem NMP. Pro přípravu diesteru **Vg** však bylo nutné použít K_3PO_4 namísto AcONa; při kontrolní syntéze derivátu **Va** za přítomnosti K_3PO_4 docházelo přednostně ke tvorbě izomerního methyl-1*H*-pyrazol-5-karboxylátu **Va'**. Derivát tohoto typu byl zachycen vůbec poprvé.

V první části bylo připraveno a charakterizováno celkem sedm nových finálních derivátů 1*H*-pyrazol-3-karboxylátů **Va–g**, jejichž struktury byly v případě **Va** a **Ve** ověřeny také pomocí RTG difrakce. Dále byl izolován izomerní produkt **Va'** a dva vedlejší produkty **VI** a **VII** reakce diazoniové soli **IId** s NMP. Testování účinnosti tří vybraných sloučenin **Va–c** proti čtyřem zvoleným kinázám / nádorovým liniím však nepřineslo signifikantní biologické efekty. Ze syntetického hlediska znamenají získané výsledky rozšíření aplikovatelnosti stávající metodiky o další třídu substrátů.

V části B byla pomocí čtyřkrokové metodiky, vycházející ze snadno dostupných laktamů **VIIIa–c**, syntetizována série derivátů **XII**, obsahujících atom Br (nebo Cl) a tři typy elektron-akceptorních skupin (COOMe, COMe, CN). Tyto deriváty byly poté podrobeny intramolekulární Buchwald-Hartwigově reakci za vzniku tricyklických sloučenin odvozených od 1,4-dihydrochinolinu **XIII**.

Reakce derivátů obsahujících piperidinový resp. azepanový skelet a atom Br (**XIIb,e,h** resp. **XIIc,f,i**) probíhala, na rozdíl od původně publikované procedury, velmi snadno s exceletním izolovaným výtěžkem v přítomnosti 1,5 mol % prekatalyzátoru XPhos-Pd-G2, nezávisle na typu připojené EWG. Konverze derivátů s pyrrolidinovým skeletem **XIIa,d,g** však s tímto katalyzátorem téměř neproběhla a reakce musela být dále optimalizována, úspěch přineslo až použití 3,5 mol % $Pd_2(dba)_3$ v kombinaci se 7 mol % ligandu DPPP.

Pro ověření možnosti využití intramolekulární cyklizace i pro deriváty obsahující atom Cl byly připraveny čtyři vybrané analogické sloučeniny **XIIb',d',f',g'**. Dle očekávání probíhala tato cyklizace výrazně méně ochotně; použitím optimálních podmínek (5 mol % $Pd_2(dba)_3$ a 10 mol % ligandu RuPhos) však bylo v případě **XIIg'** dosaženo lepšího izolovaného výtěžku než pro derivát s atomem Br **XIIg**.

V průběhu přípravy **XIIe** a **XIIf'** byly také zachyceny velmi neobvyklé produkty následné reakce – trojnásobně *C*-alkylované deriváty **XVII** a **XVIII**, které byly podrobně analyzovány pomocí dvoudimenzionálních NMR experimentů a HRMS-MALDI. Finální potvrzení struktury derivátu **XVII** přinesla rentgenostrukturní analýza.

Dále byl sledován vliv geometrického uspořádání výchozích látek **XIIg'** na průběh cyklizace. Reakci s největší pravděpodobností podléhá izomer *E*, který je však v reakční směsi zastoupen málo (nebo u derivátů schopných tvořit vodíkovou vazbu takřka vůbec); navíc bylo NMR experimenty dokázáno, že izomer (Z)-**XIIg'** je termicky stabilní. Ke zvratu konfigurace z uspořádání *Z* a tvorbě produktů **XIII** v uspořádání *E* musí tedy docházet v průběhu katalytického cyklu. Této hypotéze napovídá polarizovaný charakter dvojné vazby, jejíž bariéra rotace je ve srovnání s nepolarizovanými alkany významně snížena, a také možnost ovlivňování poměru *E/Z* izomerů porušováním chemické rovnováhy (odstraňováním izomeru *E* ze směsi). Nepodařilo se ověřit usnadnění inverze působením palladia.

V této druhé části bylo připraveno a charakterizováno celkem devět nových finálních tricyklických derivátů **XIIIa–i** obsahujících 1,4-dihydrochinolinový skelet. Bohužel bylo zjištěno, že tyto připravené olejovité produkty nejsou dlouhodobě stálé na vzduchu ani pod inertní atmosférou, a proto byly oxidovány pomocí HClO₄ za vzniku příslušných, na vzduchu stabilních chinolinium-chloristanů **XIV**. Podařilo se tak získat a charakterizovat dalších pět dosud nepopsaných krystalických sloučenin, z nichž **XIVc** **XIVf** byly také ověřeny pomocí RTG difrakce. Testování biologické účinnosti série klíčových meziproduktů **XIIa–i** proti dvěma zvoleným nádorovým liniím nepřineslo signifikantní výsledky; výjimku tvořil pouze derivát **XIIId**, u kterého byla zaznamenána asi poloviční aktivita vůči liniím K-562 (ve srovnání se standardem Roskovitinem). Deriváty série **XIII** by mohly po vhodné substituci nalézt uplatnění v systému „chemického doručování“, tzv. CDS; jedná se zejména o sloučeniny obsahující azepanový skelet, vzhledem k jejich předpokládané dobré lipofilitě.

S ohledem na získané výsledky a jejich interpretaci by tato práce mohla přispět k rozšíření stávajících možností aplikace polarizovaných ethylenů v organické syntéze.

Vědecké výsledky obsažené v disertační práci byly publikovány v následujících dvou impaktovaných článcích, jejichž přetisk je součástí přílohy.

- B. Brož, Z. Padělková, V. Bertolassi, P. Šimůnek; *Monatsh. Chem.*, **2013**, 7, 1013–1019.
- B. Brož, Z. Růžicková, P. Šimůnek; *ARKIVOC*, **2016**, 5, 118–141.

6 LITERATURA

1. I. Yavari, A. Zonouzi, R. Hekmat-Shoar; *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 3841–3842.
2. R. Benassi, C. Bertarini, E. Kleinpeter, F. Taddei, S. Thomas; *J. Mol. Struct. THEOCHEM*, **2000**, 498, 201–215.
3. J. P. Michael, C. B. de Koning, D. Gravestock, G. D. Hosken, A. S. Howard, C. M. Jungmann, R. W. M. Krause, A. S. Parsons, S. C. Pelly, T. V. Stanbury; *Pure Appl. Chem.*, **1999**, 71, 979–988.
4. G. Negri, C. Kascheres, A. J. Kascheres; *J. Heterocyclic Chem.*, **2004**, 41, 461–491.
5. A. K. Chattopadhyay, S. Hanessian; *Chem. Commun.*, **2015**, 51, 16450–16467.
6. B. C. Gay: *Cyclic Enaminones: Synthons for Piperidine Containing Natural Products and Natural Product Analogs*. Minneapolis, **2012**. Disertační práce, University of Minnesota.
7. D. L. Riley: *Synthesis of amphibian indolizidine alkaloids and related compounds from enaminone precursors*. Johannesburg, **2007**. Disertační práce, University of the Witwatersrand.
8. N. D. Eddington, D. S. Cox, R. R. Roberts, J. P. Stables, C. B. Powell, K. R. Scott; *Curr. Med. Chem.*, **2000**, 7, 417–436.
9. P. Šimůnek, M. Svobodová, V. Bertolasi, V. Macháček; *Synthesis*, **2008**, 11, 1761–1766.
10. L. Kürti, B. Czakó: *Buchwald-Hartwig cross-coupling*. V knize *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, J. Hayhurst (Ed.); Elsevier Academic Press, Burlington, **2005**; i–lii, 1–758 s. ISBN 0-12-429785-4. Kapitola 7, str. 70–71.
11. Y. Liu, C.-Y. Yu, M.-X. Wang; *ARKIVOC*, **2003**, 2, 146–154.
12. S. Popov, N. Marekov; *Chem. Ind. (London)*; **1969**, 2, 49–50.
13. S. Ghosal, R. K. Chaudhuri, M. P. Tiwari, A. K. Singh; *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 5, 403–406.
14. R. Saranya, T. Thirumalai, M. Hemalatha, R. Balaji, E. David; *Asian Pac. J. Trop. Biomed.*, **2013**, 3, 79–84.
15. B. Ganem; *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 7, 224–226.
16. H. Yasuda; *Yakugu Zasshi*, **1959**, 79, 836–838.
17. H.-L. Wang, K. He, C.-A. Geng, X.-M. Zhang, Y.-B. Ma, J. Luo, J.-J. Chen; *Planta Med.*, **2012**, 78, 1867–1872.
18. S. Nakatani, Y. Yamamoto, M. Hayashi, K. Komiyama, M. Ishibashi; *Chem. Pharm. Bull.*, **2004**, 52, 368–370.
19. B. Pettersson, V. Hasimbegovic, J. Bergman; *Tetrahedron Lett.*, **2010**, 51, 238–239.
20. H. Hasegawa, Y. Yamada, K. Komiyama, M. Hayashi, M. Ishibashi, T. Sunazuka, T. Izuhara, K. Sugahara, K. Tsuruda, M. Masuda, N. Takasu, K. Tsukasaki, M. Tomonaga, S. Kamihira; *Blood*, **2007**, 110, 1664–1674.
21. C. J. Simmons, F.-J. Marner, J. H. Cardellina II., R. E. Moore, K. Seff; *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 22, 2003–2006.
22. N. J. T. Osborne, P. M. Webb, G. R. Shaw; *Environ. Int.*, **2001**, 27, 381–392.
23. J. H. Cardellina II., R. E. Moore; *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 22, 2007–2010.
24. G. D. James, G. Pattenden; *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 3617–3620.
25. G. D. James, S. D. Mills, G. Pattenden; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1993**, 21, 2581–2584.
26. G. B. Gill, G. D. James, K. V. Oates, G. Pattenden; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1993**, 21, 2581–2584.
27. C. Haase, P. Langer; *Tetrahedron*, **2009**, 65, 4530–4539.

28. K. S. Kochhar, H. J. Carson, K. A. Clouser, J. W. Elling, L. A. Gramens, J. L. Parry, H. L. Sherman, K. Braat, H. W. Pinnick; *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 1871–1874.
29. C. Piantadosi, V. G. Skulason; *J. Pharm. Sci.*; **1964**, 53, 902–905.
30. E. E. Smissman, A. N. Voldeng; *J. Org. Chem.*, **1964**, 29, 3161–3165.
31. J. T. Anders, H. Görls, P. Langer; *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 9, 1897–1910.
32. D. S. Bhakuni, D. S. Rawat: *Bioactive Metabolites of Marine Algae, Fungi and Bacteria*. V knize *Bioactive Marine Natural Products*, Anamaya Publishers, New Delhi, **2005**; i–xv, 1–382 s. ISBN 1-4020-3484-9. Kapitola 1.4, str 13–17.
33. G. Wu, X. Sun, G. Yu, W. Wang, T. Zhu, Q. Gu, D. Li; *J. Nat. Prod.*, **2014**, 77, 270–275.
34. G.-H. Yu, G.-W. Wu, T.-J. Zhu, Q.-Q. Gu, D.-H. Li; *J. Asian Nat. Prod. Res.*, **2015**, 17, 120–124.
35. C. C. J. Culvenor, A. B. Beck, M. Clarke, P. A. Cockrum, J. A. Edgar, J. L. Frahn, M. V. Jago, G. W. Lanigan, A. L. Payne, J. E. Peterson, D. S. Petterson, L. W. Smith, R. R. White; *Aust. J. Biol. Sci.*, **1977**, 30, 269–277.
36. I. Herzig, P. Suchý, E. Straková: *Vliv mykotoxinů sterigmatocystinu, moniliforminu, diacetoxyscirpenolu, phomopsinu A a toxinů mikromycet rodu Alternaria na zdraví zvířat a bezpečnost potravin*; Výzkumný ústav živočišné výroby v.v.i, Praha, **2008**. 1–38 s. [cit. 5.4.2016], dostupné z <http://www.vuzv.cz/sites/File/vybor/Vliv%20mykotoxin%C5%AF%20sterigmatocystinu%20%20moniliforminu%20%20diacetoxyscirpenolu%20%20phomopsinu%20A%20a%20toxin%C5%AF%20mikromycet.pdf>
37. J. S. Grimley, A. M. Sawayama, H. Tanaka, M. M. Stohlmeyer, T. F. Woiwode, T. J. Wandless; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 8157–8159.
38. P. Wipf, C. P. Miller; *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 3604–3606.
39. P. Li, C. D. Evans, M. M. Joullie; *Org. Lett.*, **2005**, 7, 5325–5327.
40. M. M. Stohlmeyer, H. Tanaka, T. J. Wandless; *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 6100–6101.
41. T. F. Woiwode, T. J. Wandless; *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 7670–7674.
42. N. Kogure, N. Ishii, M. Kitajima, S. Wongseripipatana, H. Takayama; *Org. Lett.*, **2006**, 8, 3085–3088.
43. G.-L. Jin, Y. P. Su, M. Liu, Y. Xu, J. Yang, K.-J. Liao, C.-X. Yu, *J. Ethnopharmacol.* **2014**, 152, 33–52.
44. O. Hofer, S. Pointinger, L. Brecker, K. Peter, H. Greger; *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 467–468.
45. R. A. Hill, J. D. Connolly; *Nat. Prod. Rep.*, **2011**, 28, 1087–1117.
46. T. H. Haskell, S. A. Fusari, R. P. Frohardt, Q. R. Bartz; *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, 74, 599–602.
47. T. Kitagawa, T. Miura, K. Fujiwara, H. Taniyama; *Chem. Pharm. Bull.*, **1972**, 20, 2215–2225.
48. B. W. Bycroft; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1972**, 660–661.
49. Eli Lilly & Co.: *Capreomycin and its preparation*. E. B. Herr Jr., R. L. Hamill, J. M. McGuire (Inventors); US Patent 3,143,468 (A), 4. 6. **1964**.
50. Array Biopharma, Inc.: *Capreomycin derivatives and their use as antibacterials*. J. P. Lyssikatos, S. M. Wenglowksy (Inventors); US Patent 2006/0094644 (A1), 4. 5. **2006**.
51. J. P. Dirlam, A. M. Belton, N. C. Birsner, R. R. Brooks, S.-P. Chang, R. Y. Chandrasekaran, J. Clancy, B. J. Cronin, B. P. Dirlam, S. M. Finegan, S. A. Froshauer, A. E. Girard, S. F. Hayashi, R. J. Howe, J. C. Kane, B. J. Kamicker, S. A. Kaufman, N. L. Kolosko, M. A. LeMay, R. G. Linde II, J. P. Lyssikatos, C. P. MacLelland, T. V. Magee, M. A. Massa, S. A. Miller, M. L. Minich, D. A. Perry, J. W. Petitpas, C. P. Reese, S. B. Seibel, W.-G. Su, K. T. Sweeney, D. A. Whipple, B. V. Yang; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1997**, 7, 1139–1144.
52. S. E. O'Connor, J. J. Maresh; *Nat. Prod. Rep.*, **2006**, 23, 532–547.

53. A. A. Qureshi, A. I. Scott; *Chem. Commun. (London)*, **1968**, 948–950.
54. J.-H. Jiang, W.-D. Zhang, Y.-G. Chen; *Trop. J. Pharm. Res.*, **2015**, *14*, 2325–2344.
55. T. A. Henry, T. M. Sharp; *J. Chem. Soc.*, **1927**, 1950–1959.
56. K. Aghoramurthy, R. Robinson; *Tetrahedron*, **1957**, *1*, 172–175.
57. J. R. W. Menzies, S. J. Paterson, M. Duwiejua, A. D. Corbett; *Eur. J. Pharmacol.*, **1998**, *350*, 101–108.
58. G. Sirasani, T. Paul, W. Dougherty, S. Kassel, R. B. Andrade; *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 3529–3532.
59. D. Stauffacher; *Helv. Chim. Acta*, **1961**, *44*, 2006–2015.
60. V. W. Turner; *Science*, **1973**, *179*, 1100–1105.
61. C. L. Martin, S. Nakamura, R. Otte, L. E. Overman; *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 138–141.
62. D. B. C. Martin, C. D. Vanderwal; *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 3472–3473.
63. D. Schumann, H. Schmid; *Helv. Chim. Acta*, **1963**, *46*, 1996–2003.
64. W. G. Kump, M. B. Patel, J. M. Rowson, H. Schmidt; *Helv. Chim. Acta*, **1964**, *47*, 1497–1503.
65. J. Schripsema, T. A. van Beek, R. Verpoorte; *J. Nat. Prod.*, **1987**, *50*, 89–101.
66. A. R. Carroll, R. Addepalli, G. Fechner, J. Smith, G. P. Guymer, P. I. Foerster, R. J. Quinn; *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1063–1065.
67. M. Tits, D. Tavernier, L. Angenot; *Phytochemistry*, **1985**, *24*, 205–207.
68. J. Gosset, J. Le Men, M.-M. Janot; *Ann. Pharm. Fr.*, **1962**, *20*, 448–454.
69. Mustofa, M. Mallié, A. Valentin, G. Lewin; *Indones. J. Biotech.*, **2006**, *11*, 878–883.
70. S. Zhao, R. B. Andrade; *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 13334–13337.
71. M.-M. Janot, H. Pourrat, J. Le Men, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1954**, 705.
72. B. Pyuskyulev, I. Kompiš, I. Ognyanov, G. Spiteller; *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **1967**, *32*, 1289–1294.
73. M. Magnotta, J. Murata, J. Chen, V. De Luca; *Phytochemistry*, **2006**, *67*, 1758–1764.
74. M. Plat, E. Fellion, J. Le Men, M.-M. Janot; *Ann. Pharm. Fr.*, **1962**, 899–906.
75. C. P. N. Nair, P. P. Pillay; *Tetrahedron*, **1959**, *6*, 89–91.
76. R. N. Blomster, N. R. Farnsworth, D. J. Abraham; *Naturwissenschaften*, **1968**, *55*, 298–299.
77. B. Das, K. Biemann, A. Chatterjee, A. B. Ray, P. L. Majumder; *Tetrahedron Lett.*, **1965**, *27*, 2239–2244.
78. P. Laflamme, B. St-Pierre, V. De Luca; *Plant Physiol.*, **2001**, *125*, 189–198.
79. B. Oliver-Bever: *Plants in tropical West Africa with an action on the cardiovascular system*. V knize *Medicinal Plants in Tropical West Africa*, Cambridge university press, **1986**; i–xii, 1–375 s. ISBN 978-0-511-75311-4. Kapitola 2.I(a), str. 10–31.
80. Q. Wang, J. He, J. Yan, D. Wu, H. Li; *Luminescence*, **2015**, *30*, 240–246.
81. S. B. Jones, B. Simmons, A. Mastracchio, D. W. C. MacMillan; *Nature*, **2011**, *475*, 183–188.
82. T. Jeffery; *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 10113–10130.
83. R. Goutarel, A. Rassat, M. Plat, J. Poisson; *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1959**, 893.
84. M. B. Patel, J. M. Rowson; *Planta Med.*, **1965**, *13*, 206–210.
85. V. Agwada, M. B. Patel, M. Hesse, H. Schmid; *Helv. Chim. Acta*, **1970**, *53*, 1567–1577.

86. V. C. Agwada, J. Naranjo, M. Hesse, H. Schmid, Y. Rolland, N. Kunech, J. Poisson, A. Chatterjee; *Helv. Chim. Acta*, **1977**, *60*, 2830–2853.
87. S. A. Onasanwo, N. Singh, S. B. Olaleye, V. Mistra, G. Palit; *Indian J. Med. Res.*, **2010**, *132*, 442–449.
88. M. Kitajima, M. Iwai, N. Kogure, R. Kikura-Hanajiri, Y. Goda, H. Takayama; *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 796–801.
89. Y.-K. Xu, L. Yang, S.-G. Liao, P. Cao, B. Wu, H.-B. Hu, J. Guo, P. Zhang; *J. Nat. Prod.*, **2015**, *87*, 1511–1517.
90. J. Quentin-Leclercq, G. Dive, C. Delaude, R. Warin, R. Bassleer, L. Angenot; *Phytochemistry*, **1994**, *35*, 533–536.
91. H. Zhou, H.-P. He, N.-C. Kong, T.-J. Wang, X.-J. Hao; *Helv. Chim. Acta*, **2008**, *91*, 2148–2152.
92. A. K. Qureshi, M. R. Mukhtar, Y. Hirasawa, T. Hosoya, A. E. Nugroho, H. Morita, O. Shiota, K. Mohamad A. H. A. Hadi, M. Litaudon, K. Awang; *Chem. Pharm. Bull.*, **2011**, *59*, 291–293.
93. P. B. Raja, A. K. Qureshi, A. A. Rahim, H. Osman, K. Awang; *Corros. Sci.*, **2013**, *69*, 292–301.
94. J. Bérdy; *J. Antibiot.*, **2012**, *65*, 385–395.
95. R. E. de Lima Procópio, I. R. da Silva, M. K. Martins, J. L. de Azevedo, J. M. de Araújo; *Braz. J. Infect. Dis.*, **2012**, *16*, 466–471.
96. M. G. Watve, R. Tickoo, M. M. Jog, B. D. Bhole; *Arch. Microbiol.*, **2001**, *176*, 386–390.
97. *Generic name stems*. Drug Information Portal: U.S. National Library of Medicine [online]. [cit. 23. 8. 2016]. Dostupné z: <https://druginfo.nlm.nih.gov/drugportal/jsp/drugportal/DrugNameGenericStems.jsp>.
98. M. Arai, Y. Itoh, R. Enokita, Y. Takamatsu, T. Manome; *J. Antibiot.*, **1978**, *31*, 829–833.
99. Y. Itoh, T. Miura, T. Katayama, T. Haneishi, M. Arai; *J. Antibiot.*, **1978**, *31*, 834–837.
100. Y. Itoh, T. Haneishi, M. Arai; *J. Antibiot.*, **1978**, *31*, 838–846.
101. M. Nett, C. Hertweck; *J. Nat. Prod.*, **2011**, *74*, 2265–2268.
102. H. Brockmann; *Angew. Chem.*, **1960**, *72*, 939–947.
103. S. A. Waksman, H. B. Woodruff; *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **1940**, *45*, 906–914.
104. U. Hollstein; *Chem. Rev.*, **1974**, *74*, 625–652.
105. A. Haese, U. Keller; *J. Bacteriol.*, **1988**, *170*, 1360–1368.
106. U. Keller, M. Lang, I. Crnovcic, F. Pfennig, F. Schauwecker; *J. Bacteriol.*, **2010**, *192*, 2583–2595.
107. J. Bitzer, V. Gesheva, A. Zeeck; *J. Nat. Prod.*, **2006**, *69*, 1153–1157.
108. X. Wang, J. Tabudravu, M. E. Rateb, K. J. Annand, Z. Qin, M. Jaspars, Z. Deng, Y. Yu, H. Deng; *Mol. Biosyst.*, **2013**, *9*, 1286–1289.
109. M. Tomasz, R. Lipman, D. Chowdary, J. Pawlak, G. L. Verdine, K. Nakanishi; *Science*, **1987**, *235*, 1204–1208.
110. M. Tomasz; *Chem. Biol.*, **1995**, *2*, 575–579.
111. S. Wakaki, H. Marumo, K. Tomioka, G. Shimizu, E. Kato, H. Kamada, S. Kudo, Y. Fujimoto; *Antibiot. Chemother.*, **1958**, *8*, 228–240.
112. M. Kasai, M. Kono; *Synlett*, **1992**, *10*, 778–790.
113. S. R. Keyes, S. Rockwell, A. C. Salterelli; *Cancer Res.*, **1985**, *45*, 3642–3645.
114. V. Prelog, W. Oppolzer; *Helv. Chim. Acta*, **1973**, *56*, 2279–2287.
115. C. DeBoer, P. A. Meulman, R. J. Wnuk, D. H. Peterson; *J. Antibiot.*, **1970**, *23*, 442–447.

116. C. E. Stebbins, A. A. Russo, C. Schneider, N. Rosen, F.-U. Hartl, N. P. Pavletich; *Cell*, **1997**, 89, 239–250.
117. Z.-Q. Tian, Y. Liu, D. Zhang, Z. Wang, S. D. Dong, C. W. Carreras, Y. Zhou, G. Rastelli, D. V. Santia, D. C. Myles; *Bioorg. Med. Chem.*, **2004**, 12, 5317–5329.
118. R. C. Schnur, M. L. Corman, R. J. Gallaschun, B. A. Cooper, M. F. Dee, J. L. Doty, M. L. Muzzi, J. D. Moyer, C. I. DiOrio, E. G. Barbacci, P. E. Miller, A. T. O'Brien, M. J. Morin, B. A. Foster, V. A. Pollack, D. M. Savage, D. E. Sloan, L. R. Pustilnik, M. P. Moyer; *J. Med. Chem.*, **1995**, 38, 3806–3812.
119. D. B. Solit, I. Osman, D. Polsky, K. S. Panageas, A. Daud, J. S. Goydos, J. Teitcher, J. D. Wolchok, J. F. Germino, S. E. Krown, D. Coit, N. Rosen, P. B. Chapman; *Clin. Cancer. Res.*, **2008**, 14, 8302–8307.
120. S. Pacey, R. H. Wilson, M. Walton, M. M. Eatock, A. Hardcastle, A. Zetterlund, H.-T. Arkenau, J. Moreno-Farre, U. Banerji, B. Roels, H. Peachey, W. Aherne, J. S. de Bono, F. Raynaud, P. Workman, I. Judson; *Clin. Cancer. Res.*, **2011**, 17, 1561–1570.
121. L. J. Haňka, A. Dietz, S. A. Gerpheide, S. L. Kuentzel, D. G. Martin; *J. Antibiot.*, **1978**, 31, 1211–1217.
122. C. C. Chidester, W. C. Krueger, S. A. Mizesak, D. J. Duchamp, D. C. Martin; *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 7629–7635.
123. Bristol-Meyers Company: *Fermentation process for making rachelmycin*. D. E. Nettleton, Jr., J. A. Bush, W. T. Bradner (Inventors), US Patent 4,301,248 (A), 17. 11. **1981**.
124. S. P. B. Ovenden, R. J. Capon; *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 1140–1144.
125. J. E. Miller, M. Bahirathan, S. L. Lemarie, F. G. Hembry, M. T. Kearney, S. R. Barras; *Vet. Parasitol.*, **1998**, 74, 55–74.
126. A.-L. Skaltsounis, F. Tillequin, M. Koch, J. Pusset, G. Chauvière; *Heterocycles*, **1987**, 26, 599–605.
127. K. Machida, R. Onodera, K. Furuta, M. Kikuchi; *Chem. Pharm. Bull.*, **1998**, 46, 1295–1300.
128. G. Bringmann, A. Hamm, J. Kraus, M. Ochse, A. Noureldeen, D. N. Jumbam; *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, 10, 1983–1987.
129. R. Wang, Y. Jang, L. Peng., J. Zhao, N. Mu, J. Huang, P. Lazarovici, H. Chen, W. Zheng; *Neuroscience*, **2015**, 286, 242–250.
130. R. Wang, L. Peng, J. Zhao, L. Zhang, C. Guo, W. Zheng, H. Chen; *Int. J. Mol. Sci.*, **2015**, 16, 22350–22367.
131. A. G. J. Buma, A. H. Engelen, W. W. C. Gieskes; *Mar. Ecol. Prog. Ser.*, **1997**, 153, 91–97.
132. U. Karsten: *Defense Strategies of Algae and Cyanobacteria Against Solar Ultraviolet Radiation*. V knize *Algal Chemical Ecology*, C. D. Amsler (Ed.); Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, **2008**; i–xviii, 1–313 s. ISBN 978-3-540-74181-7. Kapitola 13, str. 273–296.
133. A. Hartmann, A. Holzinger, M. Ganzera, U. Karsten; *Planta*, **2016**, 243, 161–169.
134. U. Kalita, S. Kaping, R. Nongkynrih, M. Sunn, I. Boss, L. I. Singha, J. N. Vishwakarma; *Med. Chem. Res.*, **2015**, 24, 32–50.
135. K. Chanda, M. C. Dutta, E. Karim, J. N. Vishwakarma; *J. Indian Chem. Soc.*, **2004**, 81, 791–793.
136. I. H. El Azab, K. M. Khaled; *Russ. J. Bioorg. Chem.*, **2015**, 41, 421–436.
137. Y. N. Mabkhot, F. D. Aldawsari, S. S. Al-Showiman, A. Barakat, S. M. Soliman, M. I. Choudhary, S. Yousuf, M. S. Mubarak, T. Ben Hadda; *Chem. Cent. J.*, **2015**, 9:24.
138. S. H. Mashraqui, H. Hariharasubrahmanian, S. Kumar; *Synthesis*, **1999**, 12, 2030–2032.
139. Y. S. Kudyakova, Y. V. Burgart, V. I. Saloutin; *Rus. J. Org. Chem.*, **2014**, 50, 836–869.

140. C. C. Blad, J. P. D. van Veldhoven, C. Klopman, D. R. Wolfram, J. Brussee, J. R. Lane, A. P. IJzerman; *J. Med. Chem.*, **2012**, 55, 3563–3567.
141. M. Bio, P. Rajaputra, G. Nkepan, Y. You; *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 3401–3409.
142. M. Fares, M. A. Said, M. A. Alsherbiny, R. A. Eladwy, H. Almahli, M. M. Abdel-Aziz, H. A. Ghabbour, W. M. Eldehna, and H. A. Abdel-Aziz; *Molecules*, **2016**, 21:114.
143. A. Bouhlef, C. Curti, C. Tabelé, P. Vanelle; *Molecules*, **2013**, 18, 4293–4307.
144. J. S. Meek, J. S. Fowler; *J. Org. Chem.*, **1968**, 33, 3422–3424.
145. O. Fedorov, K. Huber, A. Eisenreich, P. Filippakopoulos, O. King, A. N. Bullock, D. Szklarczyk, L. J. Jensen, D. Fabbro, J. Trappe, U. Rauch, F. Brache, S. Knapp; *Chem. Biol.*, **2011**, 18, 67–76.
146. Zeneca Limited: *Monocyte chemoattractant protein-1 inhibitor compounds*. A. W. Faull, A. J. Barker, J. G. Kettle (Inventors), US Patent 2003/0119830 (A1), 26. 6. **2003**.
147. K. Huber, O. Kast, F. Bracher; *Synthesis*, **2010**, 22, 3849–3854.
148. A. A. Fadda, K. M. Elattar; *J. Biosci. Med.*, **2015**, 3, 114–123.
149. V. Kryštof, P. Cankař, I. Fryšová, J. Slouka, G. Kontopidis, P. Džubák, M. Hajdúch, J. Srovnal, W. F. de Azevedo, Jr., M. Orság, M. Paprskářová, J. Rolčík, A. Látr, P. M. Fischer, M. Strnad; *J. Med. Chem.*, **2006**, 49, 6500–6509.
150. T. M. Tagmose, F. Zaragoza, H. C. M. Boonen, A. Worsaae, J. P. Mogensen, F. E. Nielsen, A. F. Jensen, J. B. Hansen; *Bioorg. Med. Chem.*, **2003**, 11, 931–940.
151. V. Gupta, S. Singh, Y. K. Gupta; *Res. J. Eng. Technol.*, **2014**, 5, 178–183.
152. Y.-X. Liu, H.-P. Zhao, Z.-W. Wang, Y.-H. Li, H.-B. Song, H. Riches, D. Beattie, Y.-C. Gu, Q.-M. Wang; *Mol. Divers.*, **2013**, 17, 701–710.
153. R. N. Lacey; *J. Chem. Soc.*, **1954**, 850–854.
154. L. C. Dias, A. J. Demuner, V. M. M. Valente, L. C. A. Barbosa, F. T. Martins, A. C. Doriguetto, J. Ellena; *J. Agric. Food Chem.*, **2009**, 57, 1399–1405.
155. D. S. Loch; *Trop. Grasslands*, **1977**, 11, 141–157.
156. E. Budzisz, E. Brzezinska, U. Krajewska, M. Rozalski; *Eur. J. Med. Chem.*, **2003**, 38, 597–603.
157. E. Budzisz, S. Pastuszko; *Tetrahedron*, **1999**, 55, 4815–4824.
158. A. Hercouet, M. Le Corre, Y. Le Floch; *Synthesis*, **1982**, 7, 597–598.
159. K. Kostka, S. Pastuszko, M. Porada; *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **1992**, 71, 67–74.
160. ¹ M. C. Patel, N. G. Nilesh, D. P. Rajani; *Der Pharm. Chem.*, **2011**, 3, 422–432.
161. Y. Ogawa, Y. Nonaka, T. Goto, E. Ohnishi, T. Hiramatsu, I. Kii, M. Yoshida, T. Ikura, H. Onogi, H. Shibuya, T. Hosoya, N. Ito, M. Hagiwara; *Nat. Commun.*, **2010**, 1:86.
162. M. Muraki, B. Ohkawara, T. Hosoya, H. Onogi, J. Koizumi, T. Koizumi, K. Sumi, J. Yomoda, M. V. Murray, H. Kimura, K. Furuichi, H. Shibuya, A. R. Krainer, M. Suzuki, M. Hagiwara; *J. Biol. Chem.*, **2004**, 279, 24246–24254.
163. A. K. Gupta, A. Ben-Mahmud, L. J. Kamphuis, J. L. Mueller, S. S. Rigby, M. S. Gibson, M. F. Richardson, L. Humeniuk, S. Walker; *Can. J. Chem.*, **1995**, 73, 1278–1286.
164. W. S. Hamama, H. G. El-Gohary, M. Soliman, H. H. Zoorob; *J. Heterocyclic Chem.*, **2012**, 49, 543–554.
165. S. I. El-Desoky, H. A. Etman, S. B. Bondock, A. A. Fadda, M. A. Metwally; *Sulfur Lett.*, **2002**, 25, 199–205.
166. M. Eissenstat, T. Guerassina, S. Gulnik, E. Afonina, A. M. Silva, D. Ludtke, H. Yokoe, B. Yu, J. Erickson; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2012**, 22, 5078–5083.

167. A. K. Ghosh, S. Leshchenko, M. Noetzel; *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 7822–7829.
168. N. D. Koduri, Z. Wang, G. Cannell, K. Cooley, T. M. Lemma, K. Miao, M. Nguyen, B. Frohock, M. Castaneda, H. Scott, D. Albinescu, S. R. Hussaini; *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 7405–7414.
169. N. D. Koduri, B. Hileman, J. D. Cox, H. Scott, P. Hoang, A. Robbins, K. Bowers, L. Tsebaot, K. Miao, M. Castaneda, M. Coffin, G. Wei, T. D. W. Claridge, K. P. Roberts, S. R. Hussaini; *RSC Adv.*, **2013**, *3*, 181–188.
170. M. L. Elliott, K. Thomas, S. Kennedy, N. D. Koduri, R. S. Hussaini, R. J. Sheaff; *Chem. Biol. Drug. Des.*, **2015**, *86*, 322–332.
171. N. D. Koduri, H. Scott, B. Hileman, J. D. Cox, M. Coffin, L. Glicksberg, S. R. Hussaini; *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 440–443.
172. M. Kirihaara, S. Ogawa, T. Noguchi, K. Okubo, Y. Monma, I. Shimizu, R. Shimosaki, A. Hatano, Y. Hirai; *Synlett*, **2006**, *14*, 2287–2289.
173. M. Stadler, H. Anke, K. Dekermendjian, R. Reiss, O. Sterner, R. Witt; *Nat. Prod. Lett.*, **1995**, *7*, 7–14.
174. L. Musso, S. Dallavalle, L. Merlini, A. Bava, G. Nasini, S. Penco, G. Giannini, C. Giommarelli, A. De Cesare, V. Zuco, L. Vesci, C. Pisano, F. Dal Piaz, N. De Tommasi, F. Zunino; *Bioorg. Med. Chem.*, **2010**, *18*, 6031–6043.
175. D. R. Coghlan, J. A. Mackintosh, P. Karuso; *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 2401–2404.
176. H. Yuan, K. R. Barnes, R. Weissleder, L. Cantley, L. Josephson; *Chem. Biol.*, **2007**, *14*, 321–328.
177. M. M. Ghorab, M. S. Alsaïd, H. A. Ghabour, H.-K. Fun; *Asian J. Chem.*, **2014**, *26*, 7424–7430.
178. I. O. Edafiogho, C. N. Hinko, H. Chang; J. A. Moore, D. Mulzac, J. M. Nicholson, K. R. Scott; *J. Med. Chem.*, **1992**, *35*, 2798–2805.
179. I. O. Edafiogho, M. G. Qaddoumi, K. V. V. Ananthalakshmi, O. A. Phillips, S. B. Kombian; *Eur. J. Med. Chem.*, **2014**, *76*, 20–30.
180. M. G. Qaddoumi, K. V. V. Ananthalakshmi, O. A. Phillips, I. O. Edafiogho, S. B. Kombian; *PLoS One*, **2014**, *9*:e99770.
181. J. M. Nicholson, I. O. Edafiogho, J. A. Moore, V. A. Farrar, K. R. Scott; *J. Pharm. Sci.*, **1994**, *83*, 76–78.
182. L. A. Carlson; *J. Intern. Med.*, **2005**, *258*, 94–114.
183. H. C. Shen, F.-X. Ding, S. Raghavan, Q. Deng, S. Luell, M. J. Forrest, E. Carballo-Jane, L. C. Wilsie, M. L. Krsmanovic, A. K. Taggart, K. K. Wu, T.-J. Wu, K. Cheng, N. Ren, T.-Q. Cai, Q. Chen, J. Wang, M. S. Wolff, X. Tong, T. G. Holt, M. G. Waters, M. L. Hammond, J. R. Tata, S. L. Colletti; *J. Med. Chem.*, **2010**, *53*, 2666–2670.
184. J. Yin, S. L. Buchwald; *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 6043–6048.
185. L.-Z. Wang, X.-Q. Li, Y.-S. An; *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, *13*, 5497–5509.
186. A. Carotti, M. de Candia, M. Catto, T. N. Borisova, A. V. Varlamov, E. Méndez-Álvarez, R. Soto-Otero, L. G. Voskressensky, C. Altomare; *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, *14*, 7205–7212.
187. T. N. Borisova, A. V. Varlamov, N. D. Sergeeva, A. T. Soldatenkov, O. V. Zvolinskii, A. A. Astakhov, N. S. Prostakov; *Chem. Heterocycl. Compd.*, **1987**, *23*, 799–803.
188. C. Altomare, L. Summo, S. Cellamare, A. V. Varlamov, L. G. Voskressensky, T. N. Borisova, A. Carotti; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2000**, *10*, 581–584.
189. B. A. Trofimov; *Russ. Chem. Rev.*, **1989**, *58*, 967–976.
190. T. N. Borisova, L. G. Voskressensky, T. A. Soklakova, B. Nsabimana, A. V. Varlamov; *Mendeleev Commun.*, **2002**, *12*, 162–163.

191. A. V. Varlamov, T. N. Borisova, L. G. Voskressensky, T. A. Soklakova, L. N. Kulikova, A. I. Chernysheva, G. G. Alexandrov; *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 6767–6769.
192. S. Cunha, R. F. dos Santos Filho, K. H. Saraiva, A. V. Azevedo-Santos, D. Menezes; *Tetrahedron Lett.*, **2013**, 54, 3366–3370.
193. J. P. Célérier, E. Deloisy, G. Lhommet; *J. Org. Chem.*, **1979**, 44, 3089–3089.
194. G. Dannhardt, W. Meindl, S. Gussmann, S. Ajili, T. Kappe; *Eur. J. Med. Chem.*, **1987**, 22, 505–510.
195. T. Cleary, T. Rawalpally, N. Kennedy, F. Chavez; *Tetrahedron Lett.*, **2010**, 51, 1533–1536.
196. *Erlenmeyer-Plöchl Azlactone Synthesis*. V knize *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*, Z. Wang (Ed.); John Wiley & Sons, **2010**; 3824 s. ISBN 978-0-471-70450-8. Kapitola 217, str. 997–1000.
197. J. J. Vanden Eynde, N. Labuche, Y. Van Haverbeke; *Synth. Commun.*, **1997**, 27, 3683–3690.
198. R. León, A. G. Garcia, J. Marco-Contelles; *Med. Res. Rev.*, **2013**, 33, 139–189.
199. N. Bodor, P. Buchwald; *Adv. Drug Delivery Rev.*, **1999**, 36, 229–254.
200. L. Prokai, K. Prokai-Tatrai, N. Bodor; *Med. Res. Rev.*, **2000**, 20, 367–416.
201. P. Bohn, F. Gourand, C. Papamicaël, M. Ibazizène, M. Dhilly, V. Gembus, F. Alix, M.-L. Țîntăș, F. Marsais, L. Barré, V. Levacher; *ACS Chem. Neurosci.*, **2015**, 6, 737–744.
202. M. Lochner, L. Mu, W.-D. Woggon; *Adv. Synth. Catal.*, **2003**, 345, 743–765.
203. P. Bohn, N. Le Fur, G. Hagues, J. Costentin, N. Torquet, C. Papamicaël, F. Marsais, V. Levacher; *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, 7, 2612–2618.
204. M.-L. Țîntăș, L. Foucoute, S. Petit, S. Oudeyer, F. Gourand, L. Barré, C. Papamicaël, V. Levacher; *Eur. J. Med. Chem.*, **2014**, 81, 218–226.
205. P. Jeschke, R. Nauen, M. Schindler, A. Elbert; *J. Agric. Food Chem.*, **2011**, 59, 2897–2908.
206. N. Chen, S. Xia, M. Zou, X. Sbal; *Res. Chem. Intermed.*, **2015**, 41, 5293–5300.
207. A. D. Ainley, W. H. Davies, H. Gudgeon, J. C. Harland, W. A. Sexton; *J. Chem. Soc.*, **1944**, 147–152.
208. Council of Scientific & Industrial Research: *Improved process for the preparation of 1-substituted amino-1-substituted thio-2-nitro alkenes*. R. A. S. Deshmukh, B. M. Bhawal, V. P. Shiralkar, S. Rajappa (Inventors); US Patent 4,967,007 (A), 30. 10. **1990**.
209. A. Alizadeh, A. Rezvanian, L.-G. Zhu; *J. Org. Chem.*, **2012**, 77, 4385–4390.
210. W. S. Hamama, M. E. Ibrahim, A. E. Metwalli, H. H. Zoorob; *Med. Chem. Res.*, **2014**, 23, 2615–2621.
211. M. E. Ibrahim, W. S. Hamama, A. E. Metwalli, H. H. Zoorob; *J. Heterocycl. Chem.*, **2016**, 53, 1318–1323.
212. D. M. Wall, J. K. Baker; *J. Med. Chem.*, **1989**, 32, 1340–1348.
213. I. H. El Azab, M. M. Youssef, M. A. Amin; *Molecules*, **2014**, 19, 19648–19664.
214. N. Thomas, S. M. Zachariah, P. Ramani; *J. Heterocycl. Chem.*, **2016**, 53, 1778–1782.
215. A. M. Emmerson, A. M. Jones; *J. Antimicrob. Chemother.*, **2003**, 51 (suppl. 1), 13–20.
216. T. V. Inglesby, T. O'Toole, D. A. Henderson, J. G. Bartlett, M. S. Ascher, E. Eitzen, A. M. Friedlander, J. Gerberding, J. Hauer, J. Hughes, J. McDade, M. T. Osterholm, G. Parker, T. M. Perl, P. K. Russell, K. Tonat; *JAMA*, **2002**, 287, 2236–2252.
217. G. Cheng, H. Hao, M. Dai, Z. Liu, Z. Yuan; *Eur. J. Med. Chem.*, **2013**, 66, 555–562.

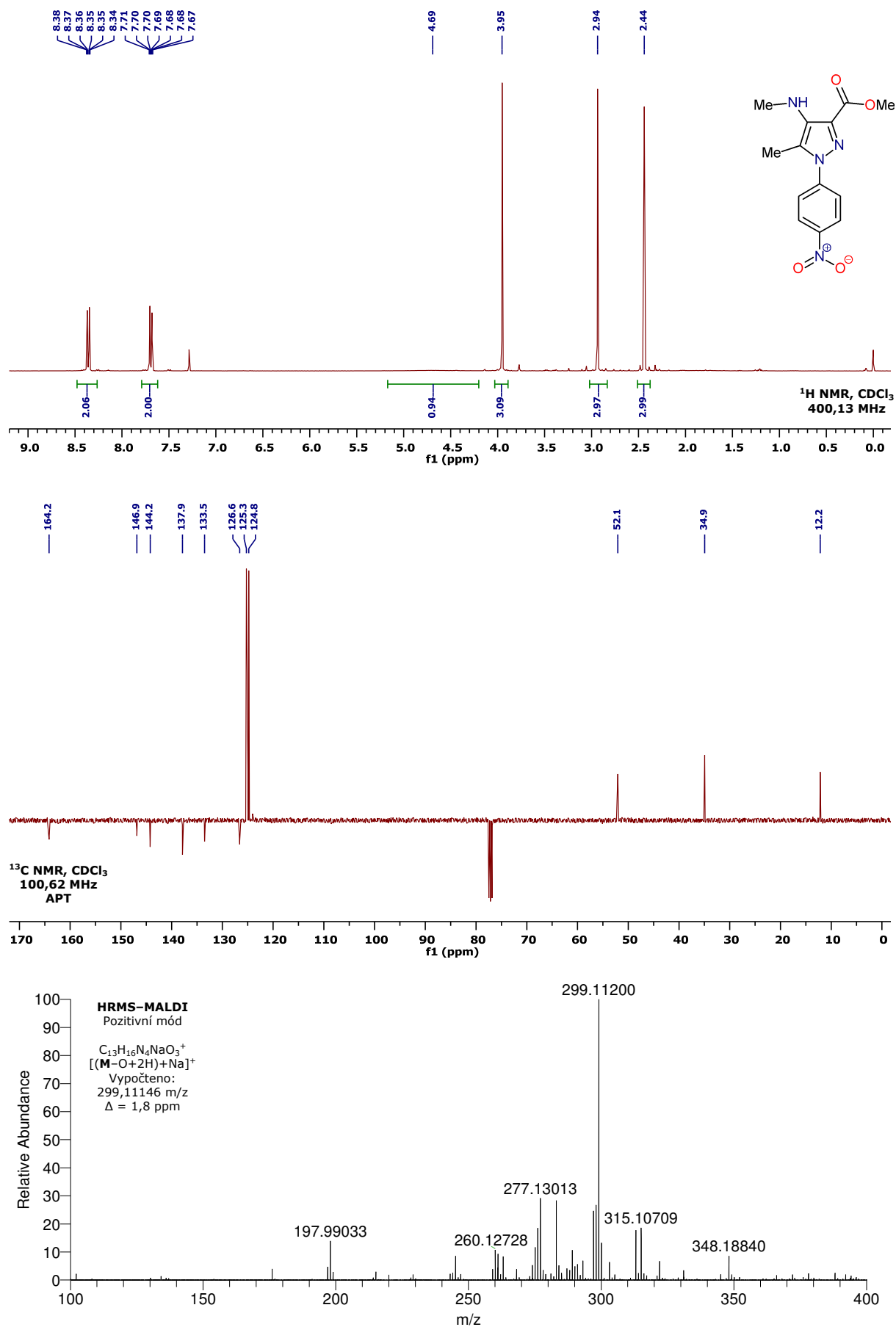
218. S. Giguère, P. M. Dowling; *Fluoroquinolones*. V knize *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*, 5th ed., S. Giguère, J. F. Prescott, P. M. Dowling (Eds.); John Wiley & Sons, **2013**; i–xvii, 1–683 s. ISBN 978-1-118-67510-6. Kapitola 18, str. 295–314.
219. T. M. File Jr., G. S. Tillotson; *Expert Rev. Anti Infect. Ther.*, **2004**, 2, 831–843.
220. H. Suzuki, T. Nishizawa, H. Muraoka, T. Hibi; *J. Antimicrob. Chemother.*, **2009**, 53, 720–721.
221. K. Gould; *J. Antimicrob. Chemother.*, **2016**, 71, 572–575.
222. H. G. Kathrotiya, M. P. Patel; *Eur. J. Med. Chem.*, **2013**, 63, 675–684.
223. K. Lv, J. Wu, J. Wang, M. Liu, Z. Wei, J. Cao, Y. Sun, H. Guo; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2013**, 23, 1754–1759.
224. Z. Wei, J. Wang, M. Liu, S. Li, L. Sun, H. Guo, B. Wang, Y. Lu; *Molecules*, **2013**, 18, 3872–3893.
225. A. Dalhoff; *Infection*, **2012**, 40, 239–262.
226. U. Theuretzbacher; *Curr. Opin. Pharmacol.*, **2011**, 11, 433–438.
227. H. Liu, J. Huang, J. Wang, M. Wang, M. Liu; *Eur. J. Med. Chem.*, **2014**, 86, 628–638.
228. Y. Chai, M. Liu, B. Wang, X. You, L. Feng, Y. Zhang, J. Cao, H. Guo; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, 20, 5195–5198.
229. J. D. Gohil, H. B. Patel, M. P. Patel; *Indian J. Adv. Chem. Sci.*, **2016**, 4, 102–113.
230. A. Srivastava, R. M. Singh; *Indian J. Chem., Sect. B*, **2005**, 44, 1868–1875.
231. W. J. Elliott; C. V. S. Ram; *J. Clin. Hypertens.*, **2011**, 13, 687–689.
232. Farbenfabriker Bayer A.G.: *4-Aryl-1,4-dihydropyridines*. F. Bossert, V. Vater (Inventors); US Patent 3,485,847 (A), 23. 12. **1969**.
233. P. Jain, G. Narang, D. P. Jindal, R. Bansal, C. Calle, R. Carron, K. Pemberton, A. L. Harvey; *Pharmazie*, **2006**, 61, 400–405.
234. R. Čížmáriková, J. Valentová, A. Némethy, I. Pechová; *Int. J. Med. Biol. Front.*, **2015**, 21, 219–272.
235. D. A. Sicca; *J. Clin. Hypertens.*, **2006**, 8, 53–56.
236. N. Buckley, A. Dawson, A. Whyte; *Medicine*, **2007**, 35, 599–602.
237. J. Lundahl, C. G. Regårdh, B. Edgar, G. Johnsson; *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **1997**, 52, 139–145.
238. R. Trouve, G. Nahas; *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **1986**, 183, 392–397.
239. T. Kobayashi, T. Inoue, S. Nishino, Y. Fujihara, K. Oizumi, T. Kimura; *Chem. Pharm. Bull.*, **1995**, 43, 797–817.
240. B.-L. Chen, Y.-Z. Zhang, J. Q. Luo, W. Zhang; *Ther. Clin. Risk Manage.*, **2015**, 11, 309–318.
241. W. M. Abdou, N. A. Ganoub, E. Sabry; *Acta Pharm.*, **2014**, 64, 267–284.
242. N. Al-Awadi, Y. Ibrahim, K. Kaul, H. Dib; *J. Phys. Org. Chem.*, **2001**, 14, 521–525.
243. Y. Bai, G. Zhao, C. Li, S. Zhao, Z. Shi; *Synth. Commun.*, **2008**, 38, 3311–3319.
244. H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman; *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 7512–7515.
245. G. R. Fulmer, A. J. M. Miller, N. H. Sherden, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, B. M. Stoltz, J. E. Bercaw, K. I. Goldberg; *Organometallics*, **2010**, 29, 2176–2179.
246. Z. Otwinowski, W. Minor; *Macromol. Crystallogr. Pt a*, **1997**, 276, 307–326.
247. P. Coppens; *The Evaluation of Absorption and Extinction in Single-Crystal Structure Analysis*. V knize *Crystallographic Computing*, F. R. Ahmed, S. R. Hall, C. P. Huber (Eds.); Munksgaard, Copenhagen **1970**, 383 s. ISBN 87-16-00179-6, str. 255–270.

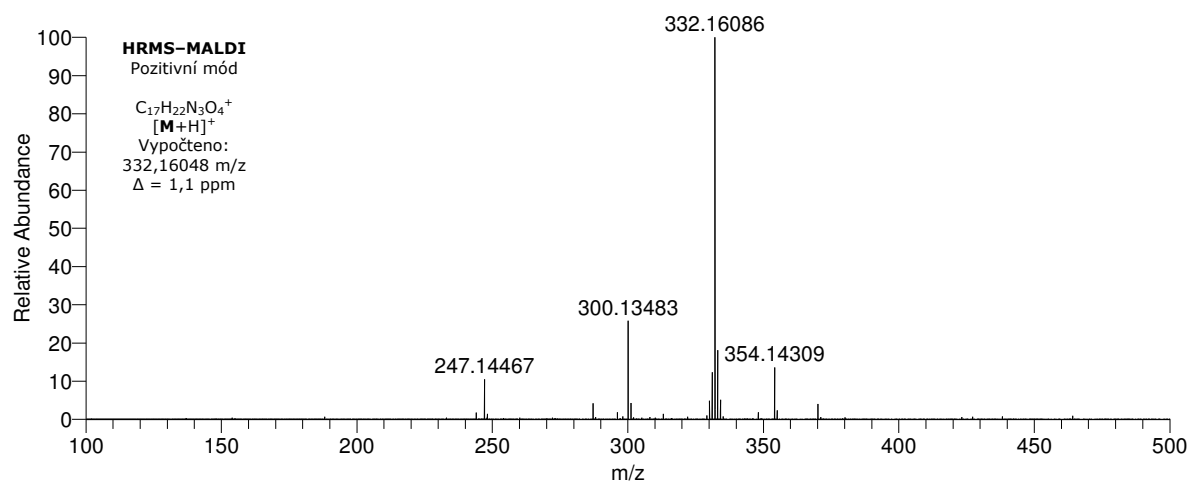
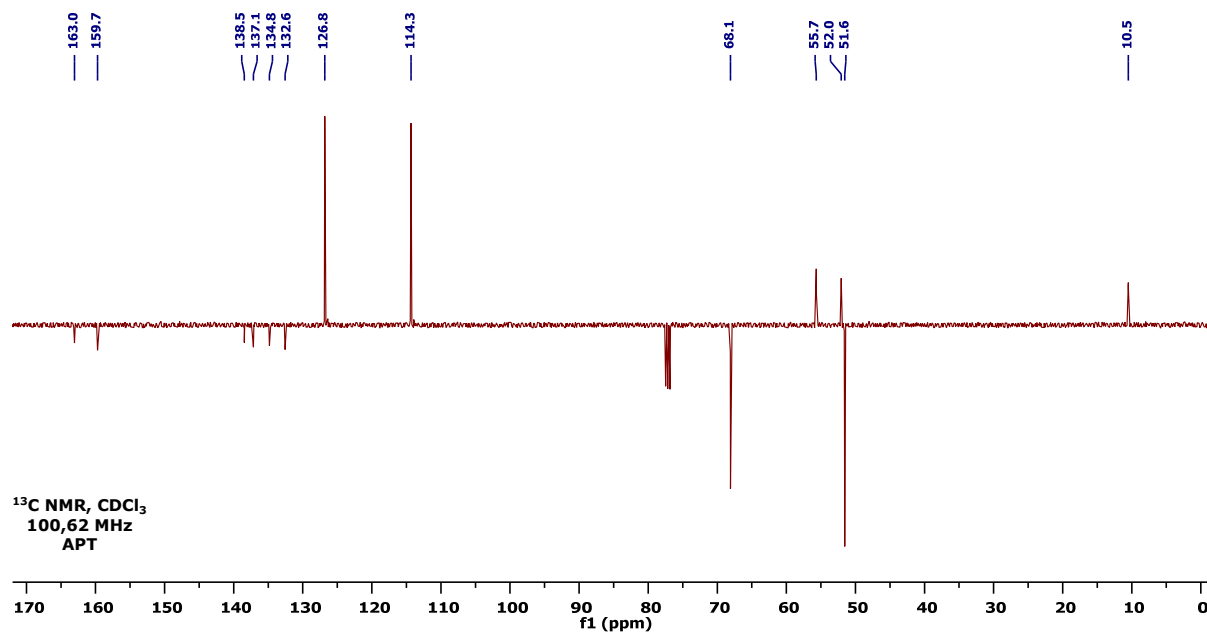
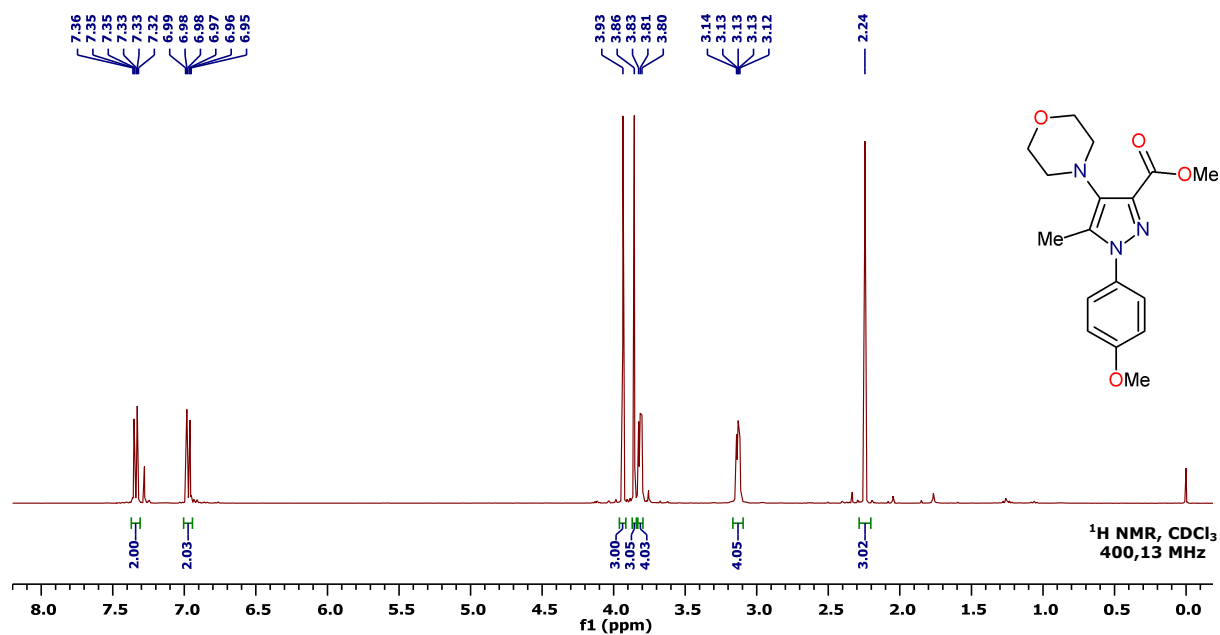
248. A. Altomare, G. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi; *J. Appl. Crystallogr.*, **1994**, 27, 1045–1050.
249. G. M. Sheldrick: *SHELXL-97 (A Program for Crystal Structure Refinement)*. University of Göttingen, Göttingen **1997**.
250. ArgusLab 4.0, M. A. Thompson, Planaria Software LLC, Seattle, WA. Dostupné online na <http://www.arguslab.com> [cit. 4. 8. 2016]
251. J. J. P. Stewart; *J. Mol. Model.*, **2013**, 19, 1–32.
252. MOPAC2016, Version: 16.093W, J. J. P. Stewart, Stewart Computational Chemistry. Dostupné online na <http://OpenMOPAC.net> [cit. 4. 8. 2016]
253. Gaussian 09, Revision D.01; M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox; Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2013**.
254. OPChem 8.1, O. Pytela. Dostupné online na <http://bures.upce.cz/OPgm/> [cit. 16. 11. 2016]
255. G. Sanford: *Fluoroarenes*. V knize *Science of Synthesis: Houben-Weyl methods of molecular transformation. Compounds with two carbon heteroatom bonds, Vol. 31a: Arene-X*, C. A. Ramsden (Ed.); Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart **2007**. XLIX, 1181 s., cxxx. ISBN 978-3-13-118831-1. Kapitola 31.1.1.5.2.3, str. 62.
256. R. K. Vohra, J.-L. Renaud, C. Bruneau; *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **2005**, 70, 1943–1952.
257. S. Rakshit, F. W. Patureau, F. Glorius; *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 9585–9587.
258. L. F. Tietze, A. Bergmann, G. Brill, K. Brüggemann, U. Harttiel, E. Voß; *Chem. Ber.* **1989**, 122, 83–94.
259. R. Clark, B. A. Stearns, J. M. Scott, H. R. Coate, L. Zhao, T. J. Seiders, D. Volkots, J. M. Arruda, N. S. Stock, Y. P. Truong, D. N. Zalatan; WO Patent 2011/041461 A3, **2011**.
260. R. L. Augustine, R. F. Bellina, A. J. Gustavsen, *J. Org. Chem.*, **1968**, 33, 1287–1288.
261. R. B. Woodward, R. H. Eastman; *J. Am. Chem. Soc.*, **1946**, 68, 2229–2235.
262. R. J. Altenbach, M. E. Brune, S. A. Buckner, M. J. Coghlan, A. V. Daza, A. Fabiyi, M. Gopalakrishnan, R. F. Henry, A. Khilevich, M. E. Kort, I. Milicic, V. E. Scott, J. C. Smith, K. L. Whiteaker, W. A. Carroll; *J. Med. Chem.*, **2006**, 49, 6869–6887.
263. H. Eilingsfeld, M. Seefelder, H. Weidinger; *Chem. Ber.*, **1963**, 96, 2899–2908.
264. A. E. Wick, P. A. Bartlett, D. Dolphin; *Helv. Chim. Acta*, **1971**, 54, 513–522.
265. S. Schann, V. Bruban, K. Pompermayer, J. Feldman, B. Pfeiffer, P. Renard, E. Scalbert, P. Bousquet, J.-D. Ehrhardt; *J. Med. Chem.*, **2001**, 44, 1588–1593.
266. P. Beak, J. Bonham, J. T. Lee; *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, 1569–1582.
267. S. Tomasi, J. Renault, B. Martin, S. Duhieu, V. Cerec, M. Le Roch, P. Uriac, J.-G. Delcros; *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 7647–7663.
268. F. Josefík, M. Svobodová, V. Bertolasi, P. Šimůnek, V. Macháček, N. Almonasy, E. Černošková; *J. Organomet. Chem.*, **2012**, 699, 75–81.
269. M. M. McGrady, R. S. Tobias; *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, 87, 1909–1916.

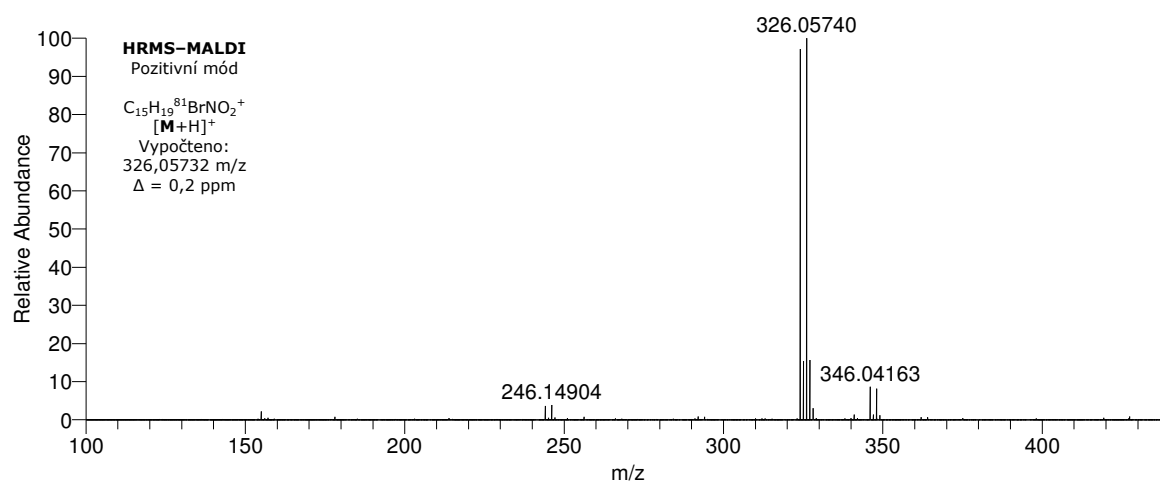
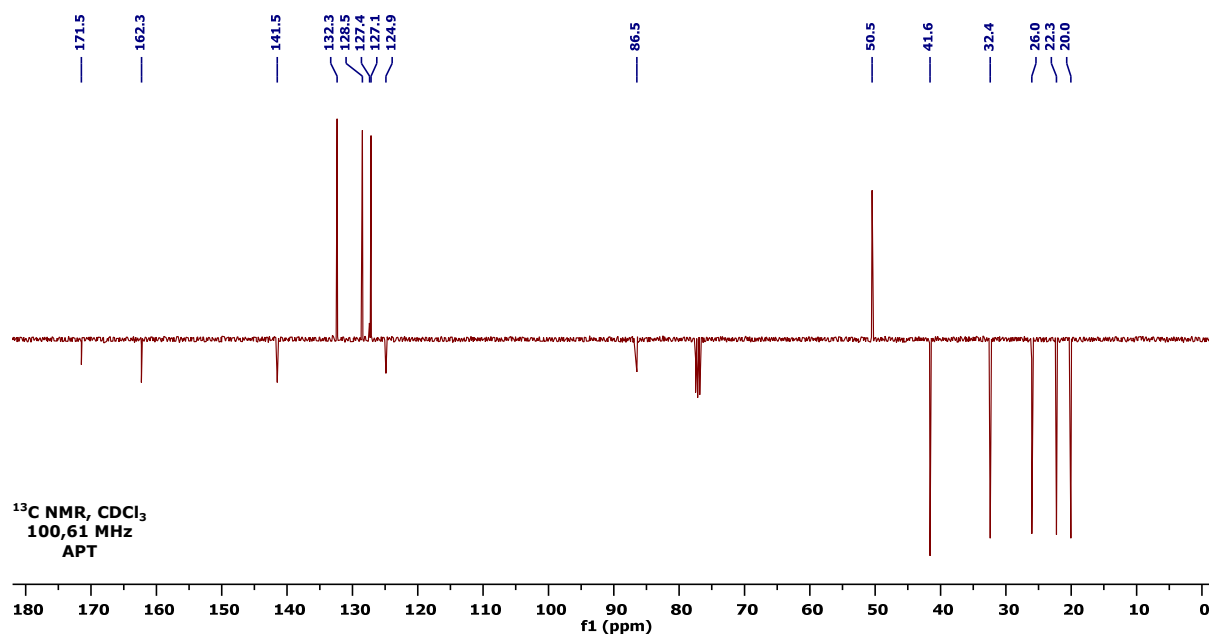
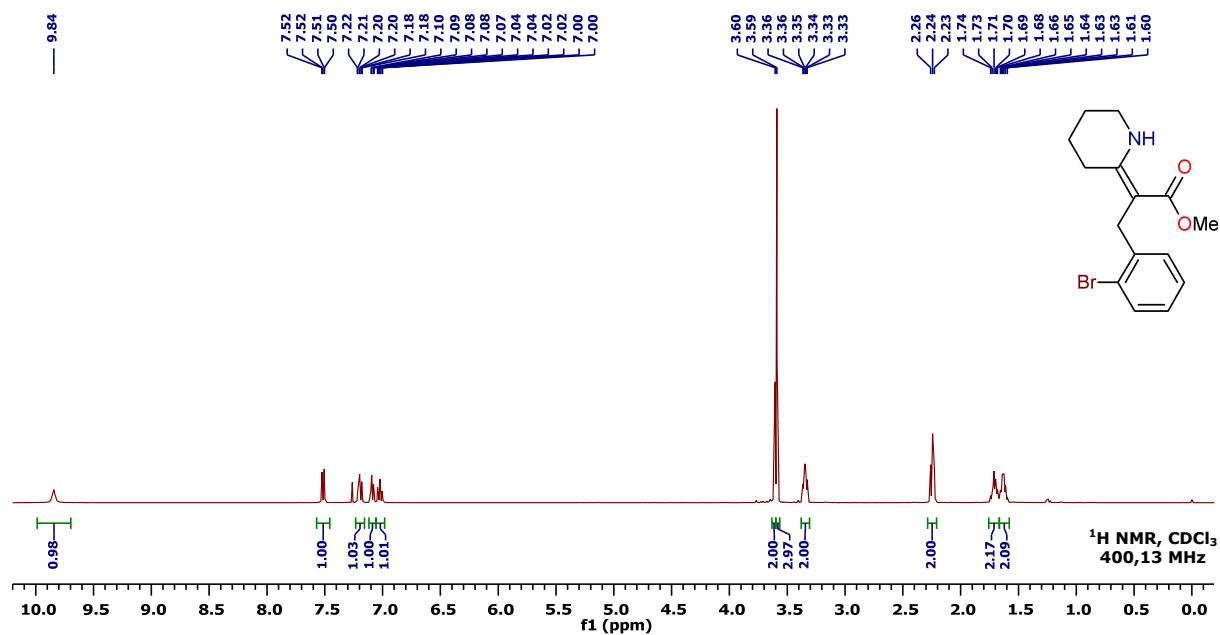
270. V. H. Wallingford, D. M. Jones, A. H. Homeyer; *J. Am. Chem. Soc.*, **1942**, 64, 576–578.
271. Y. Cheng, M. Zhao, M.-X. Wang, L.-B. Wang, Z.T. Huang; *Synth. Commun.*, **1995**, 9, 1339–1351.
272. R. W. Saalfrank, O. Struck, K. Peters, H. G. von Schnering; *Chem. Ber.*, **1993**, 126, 837–840.
273. T. Oishi, M. Nagai, T. Onuma, H. Moriyama, K. Tsutae, M. Ochiai, Y. Ban; *Chem. Pharm. Bull.*, **1969**, 17, 2306–2313.
274. F. Bohlmann, N. Ottawa; *Abh. Braunschweig Wiss. Ges.*, **1957**, 9, 177–179.
275. M. Misun, A. Pfaltz; *Helv. Chim. Acta*, **1996**, 79, 961–972.
276. H. Taguchi, H. Yazawa, J. F. Arnett, Y. Kishi; *Tetrahedron. Lett.*, **1977**, 18, 627–630.
277. N. Khoukhi, M. Vaultier, R. Carrié; *Tetrahedron*, **1987**, 43, 1811–1822.
278. Bayer A.G.: *Tetrahydroimidazolo[1,2-a]pyridine derivatives*. H. Meyer, F. Bossert, W. Vater, K. Stoepel (Inventors); US Patent 3,935,220; 27. 1. **1976**.
279. H. Meyer, F. Bossert, H. Horstmann; *Liebigs Ann. Chem.*, **1977**, 1888–1894.
280. Daicel Chemical Industries Ltd.: *Condensed heterocyclic compounds, a process for preparing the same and a herbicidal composition of thereof*. Y. Goto, H. Yagihara, K. Masamoto, Y. Morishima, Y. Sagawa, H. Osabe (Inventors); US Patent 4,936,121; 26.6. **1990**.
281. U. Beckmann, E. Eichberger, M. Lindner, M. Bongartz, P. C. Kunz; *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 4139–4147.
282. V. G. Granik, R. G. Glushkov; *Zh. Org. Khim.*, **1971**, 7, 1146–1148.
283. T. Kinzel, Y. Zhang, S. L. Buchwald; *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 14073–14075.
284. D. S. Surry, S. L. Buchwald; *Chem. Sci.*, **2011**, 2, 27–50.
285. Takeda Pharmaceutical Company Ltd.: *Pyridyl acetin acid compounds*. H. Maezaki, N. Suzuki (Inventors); WO Patent 2006/090915 (A1), 31. 8. **2006**.
286. H. Eilingsfeld, M. Seefelder, H. Weidinger; *Chem. Ber.*, **1963**, 96, 2671–2690.
287. L. Kürti, B. Czákó: *Japp-Klingemann reaction*. V knize *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, J. Hayhurst (Ed.); Elsevier Academic Press, Burlington, **2005**; i–lii, 1–758 s. ISBN 0-12-429785-4. Kapitola 7, str. 224–225.
288. F. Korte, F. Wüsten; *Chem. Ber.*, **1963**, 96, 2841–2850.
289. P. Šimůnek, M. Pešková, V. Bertolasi, A. Lyčka, V. Macháček; *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 24, 5055–5063.
290. P. Šimůnek, V. Macháček, M. Svobodová, A. Růžička; *J. Heterocycl. Chem.*, **2011**, 48, 780–786.
291. P. Šimůnek; *dosud nepublikované výsledky*.
292. P. Šimůnek, M. Pešková, V. Bertolasi, V. Macháček, A. Lyčka; *Tetrahedron*, **2005**, 61, 8130–8137.
293. F. Josefík, M. Svobodová, V. Bertolasi, P. Šimůnek; *Beilstein J. Org. Chem.*, **2013**, 9, 1463–1471.
294. T.-I. Ho, Y. L. Chow: *Photochemistry of nitro and nitroso compounds*. V knize *The chemistry of amino, nitroso, nitro and related groups (Supplement F2)*, S. Patai (Ed.); John Wiley & Sons, Chichester, **1996**; i–xv, 1–1422 s. ISBN 0-471-95171-4. Kapitola 16, str. 747–822.
295. A. Sarver, N. K. Scheffler, M. D. Shetlar, B. W. Gibson; *J. Am. Soc. Mass. Spectrom.*, **2001**, 12, 439–448.
296. X. Chen, W. F. Siems, G. R. Asbury, R. G. Yount; *J. Am. Soc. Mass. Spectrom.*, **1999**, 10, 1337–1340.

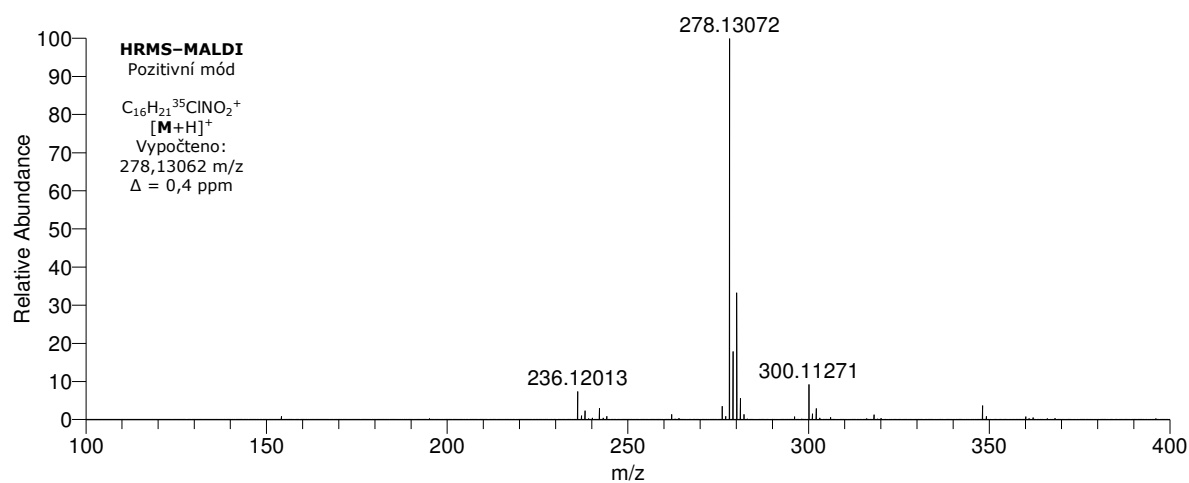
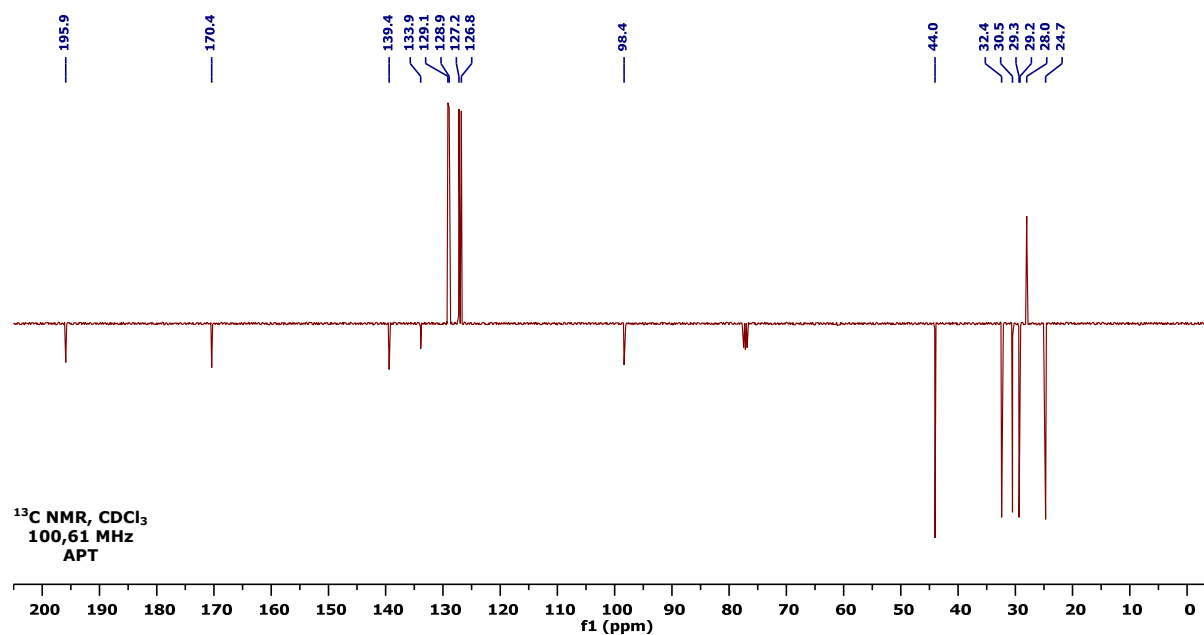
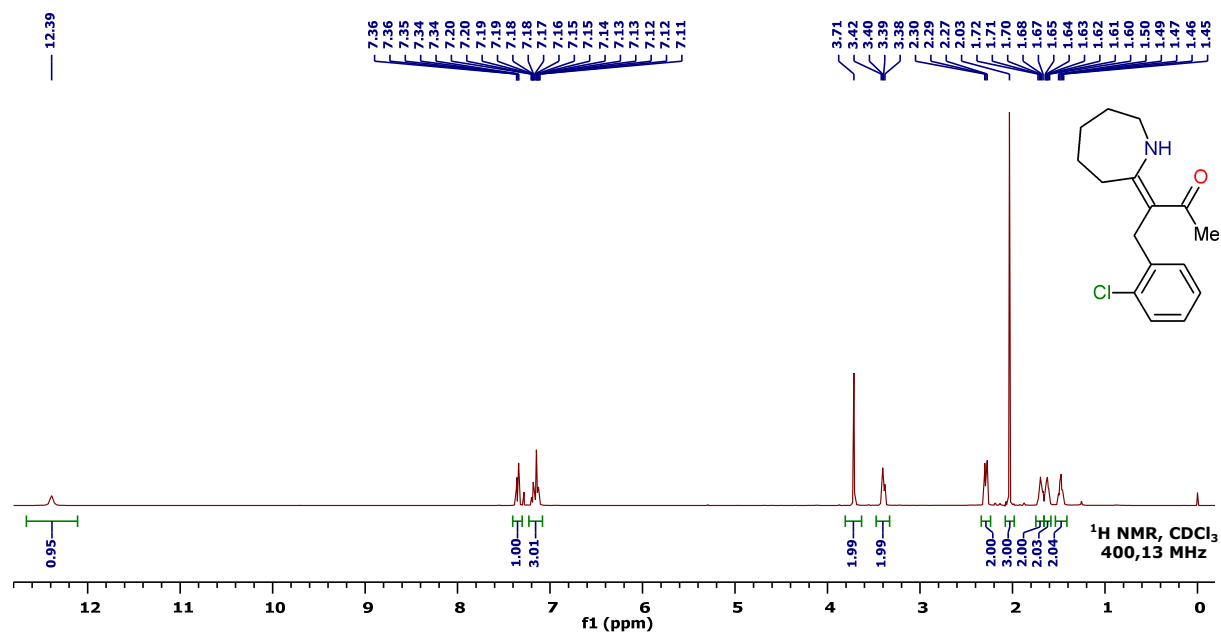
297. V. Kryštof, I. W. McNae, M. D. Walkinshaw, P. M. Fischer, P. Müller, B. Vojtěšek, M. Orság, L. Havlíček, M. Strnad; *Cell. Mol. Life Sci.*, **2005**, 62, 1763–1771.
298. *Classification of hard and soft acids and bases. V knize Hard and soft acids and bases principle in organic chemistry*, T.-L. Ho; Academic Press Inc., New York, **1977**; i-xii, 1-209 s. ISBN 0-12-350050-8. Kapitola 2, str. 4–12.
299. H. Mayr, M. Breugst, A. R. Ofial; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, 50, 6470–6505.
300. R. E. Benson, T. L. Cairns; *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, 70, 2115–2118.
301. T. Burgemeister, G. Dannhardt, E. Eibler, B. Paulus, K. Ziereis; *Arch. Pharm.*, **1988**, 321, 345–348.
302. M. R. Biscoe, B. P. Fors, and S. L. Buchwald; *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 6686–6687.
303. J. P. Wolfe, S. L. Buchwald; *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 6359–6362.
304. X. Huang, K. W. Anderson, D. Zim, L. Jiang, A. Klapars, S. L. Buchwald; *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 6653–6655.
305. A. Klapars, X. Huang, S. L. Buchwald; *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 7421–7428.
306. N. C. Bruno, M. T. Tudge, S. L. Buchwald; *Chem. Sci.*, **2013**, 4, 916–920.
307. C. Valente, S. Çalimsiz, K. H. Hoi, D. Mallik, M. Satan, M. G. Organ; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, 51, 3314–3332.
308. D. P. Phillips, A. R. Hudson, B. Nguyen, T. L. Lau, M. H. McNeill, J. E. Dalgard, J.-H. Chen, R. J. Penuliar, T. A. Miller, L. Zhi; *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 7137–7138.
309. F. Y. Kwong, S. L. Buchwald; *Org. Lett.*, **2003**, 5, 793–796.
310. R. Harada, N. Nishida, S. Uchiito, Y. Onozaki, N. Kurono, H. Senboku, T. Masao, T. Ohkuma, K. Orito; *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, 366–379.
311. B. P. Fors, P. Krattiger, E. Strieter, S. L. Buchwald; *Org. Lett.*, **2008**, 10, 3505–3508.
312. M. D. Charles, P. Schultz, S. L. Buchwald; *Org. Lett.*, **2005**, 7, 3965–3968.
313. O. Červinka: *Configuration, conformation and chiroptical properties of enamines. V knize The Chemistry of enamines*, Z. Rappoport (Ed.); John Wiley & Sons, Chichester, **1994**; i-xvii, 1–1683 s. ISBN 0-471-93339-2. Kapitola V, str. 230–236.
314. *ibid.*, Kapitola VI A, str. 237–241.
315. *Calculation of Bandshapes of First-order NMR Spectra. V knize Dynamic NMR Spectroscopy*, J. Sandström; Academic Press Inc., London, **1982**; i-xi, 1–226 s. ISBN 0-12-618620-0. Kapitola 2, str. 6–29.
316. *Chemical equilibrium. V knize Atkin's Physical Chemistry*, 8th ed., P. Atkins, J. de Paula (Eds.); Oxford University Press, **2006**; i-xxxii, 1–1064 s. ISBN 978-0-19-870072-2. Kap. 7, str. 200–209.
317. W. C. Wolsey; *J. Chem. Educ.*, **1973**, 50, A335–A337.
318. H. Buton, P. F. G. Praill, *Analyst*, **1955**, 80, 4–15.

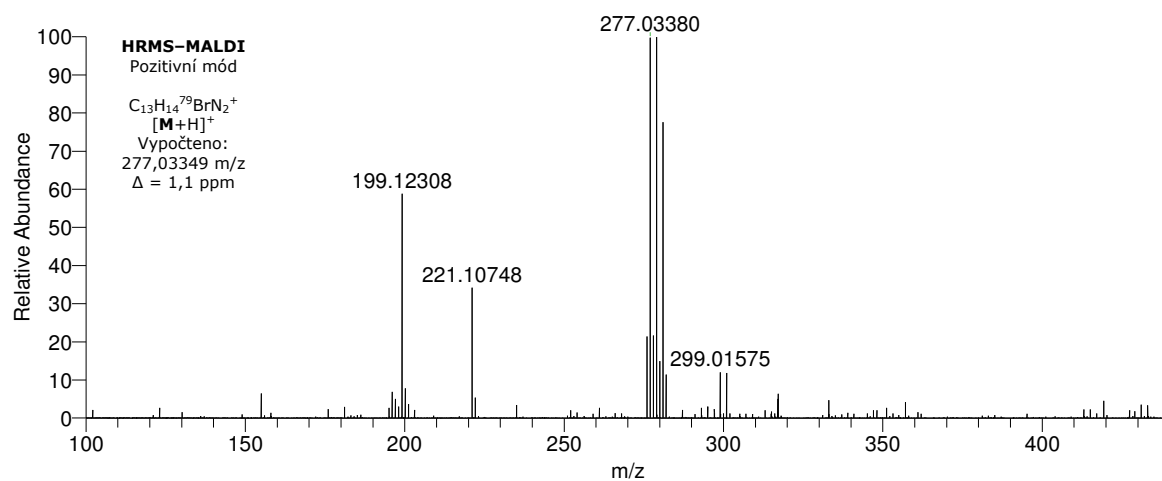
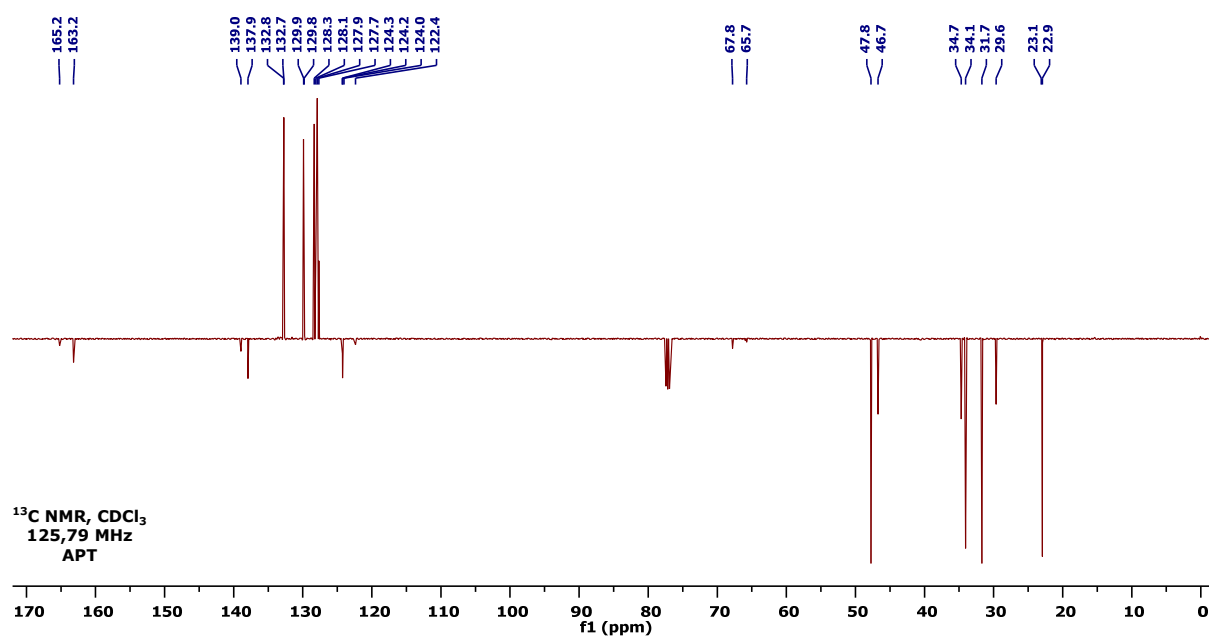
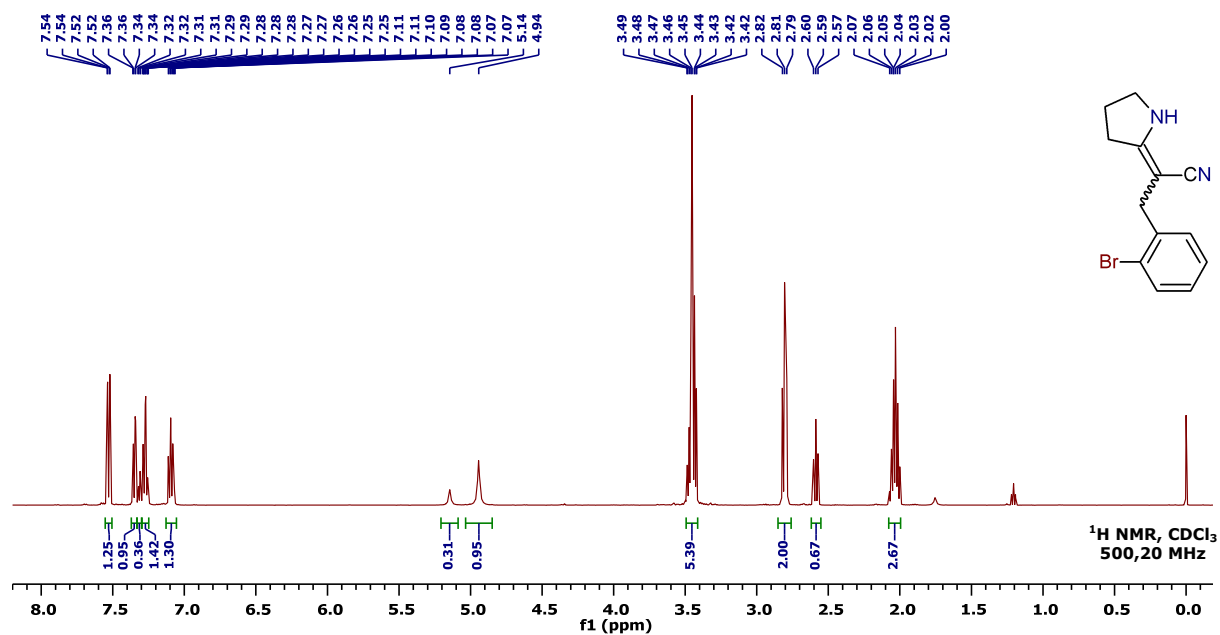
7 PŘÍLOHY

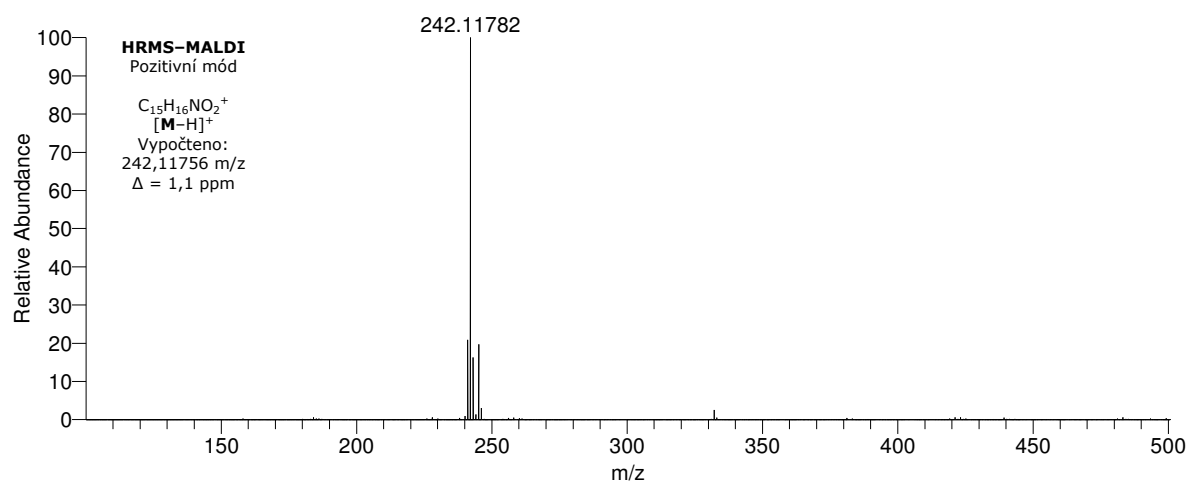
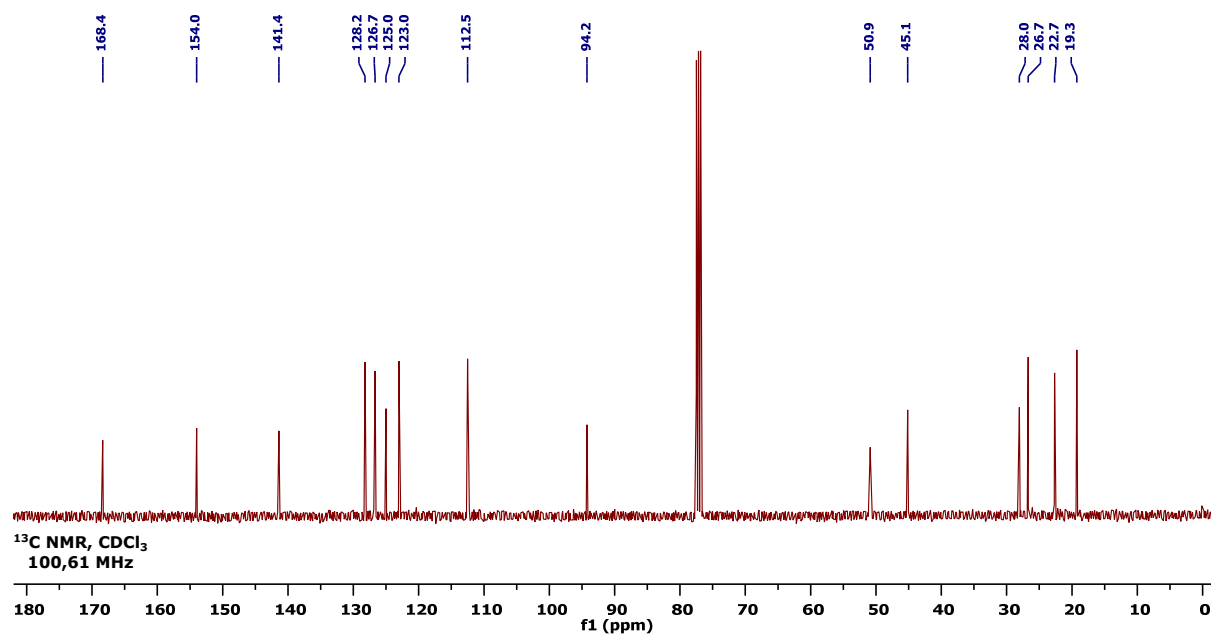
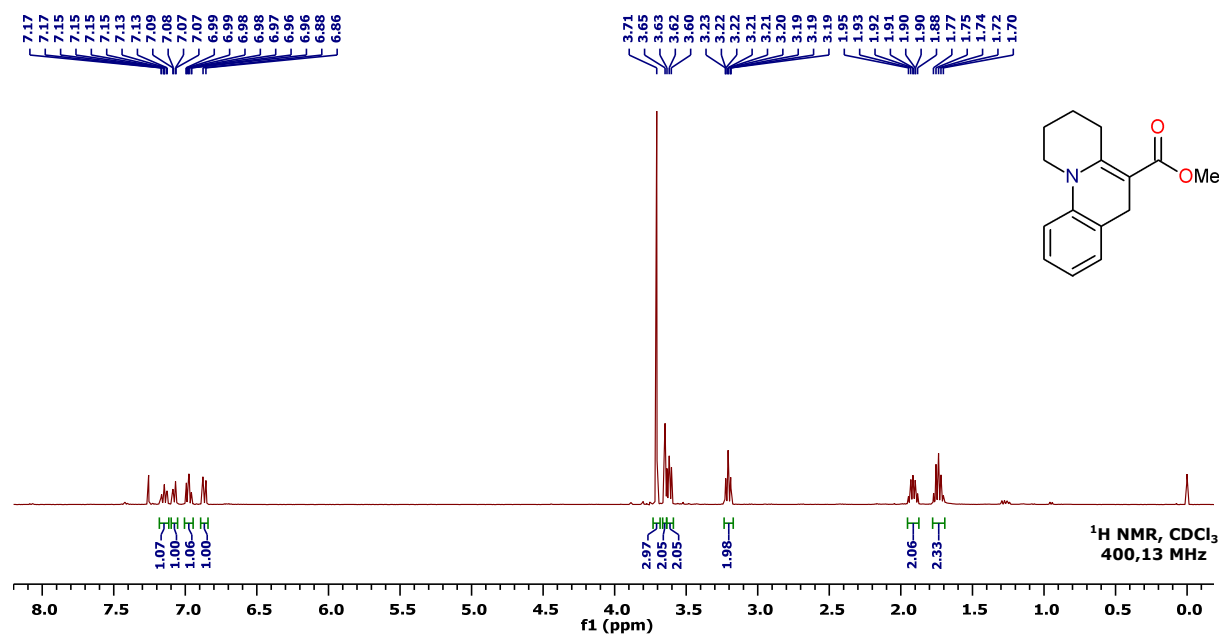
7.1 ^1H NMR, ^{13}C APT NMR a HRMS spektra derivátu Va

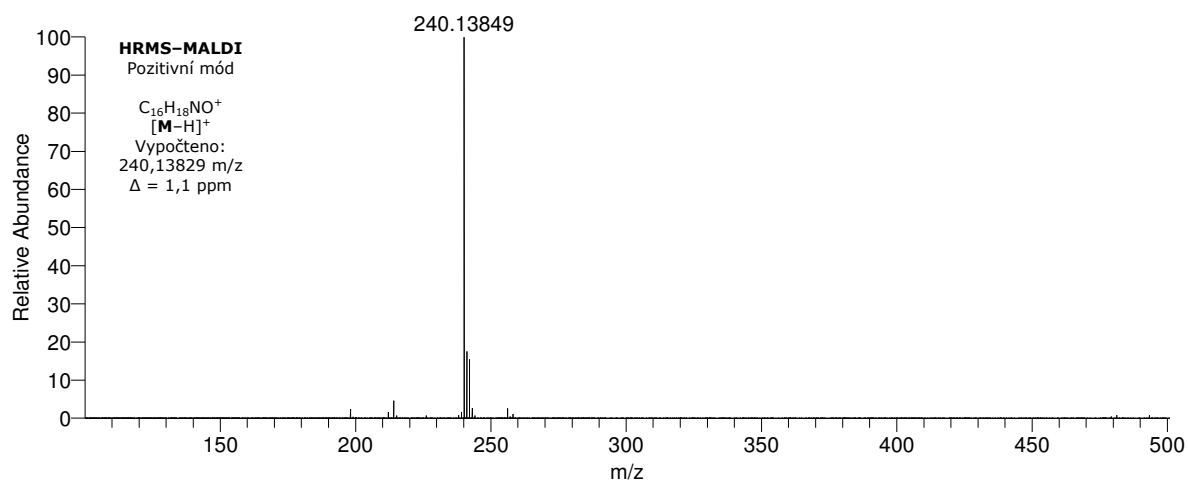
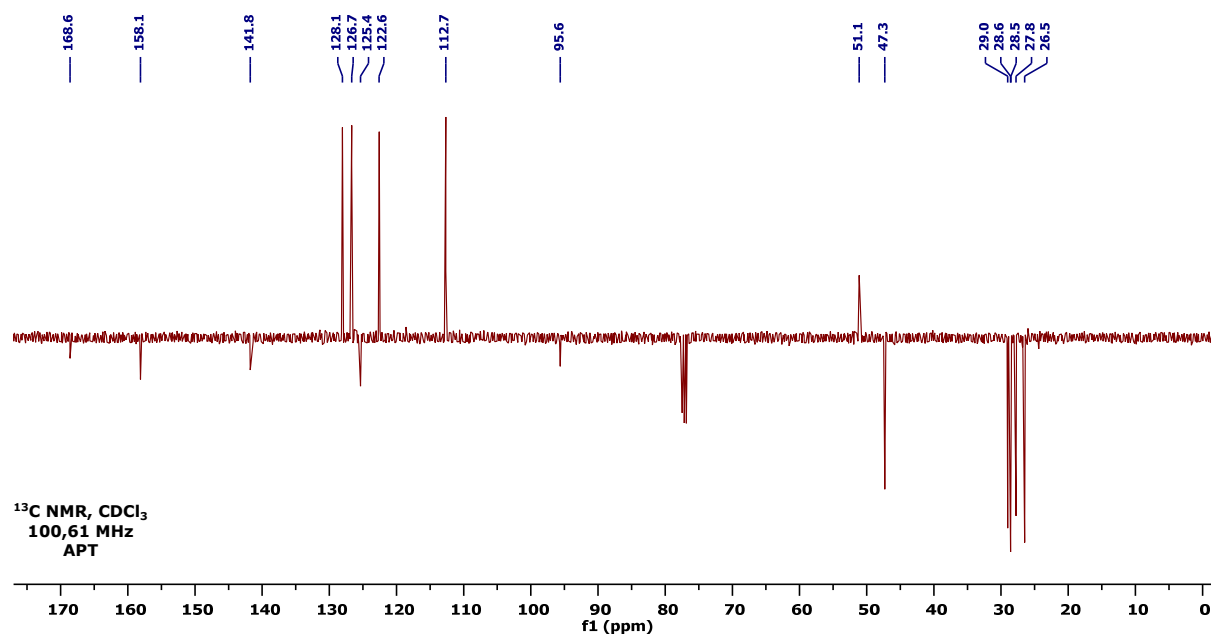
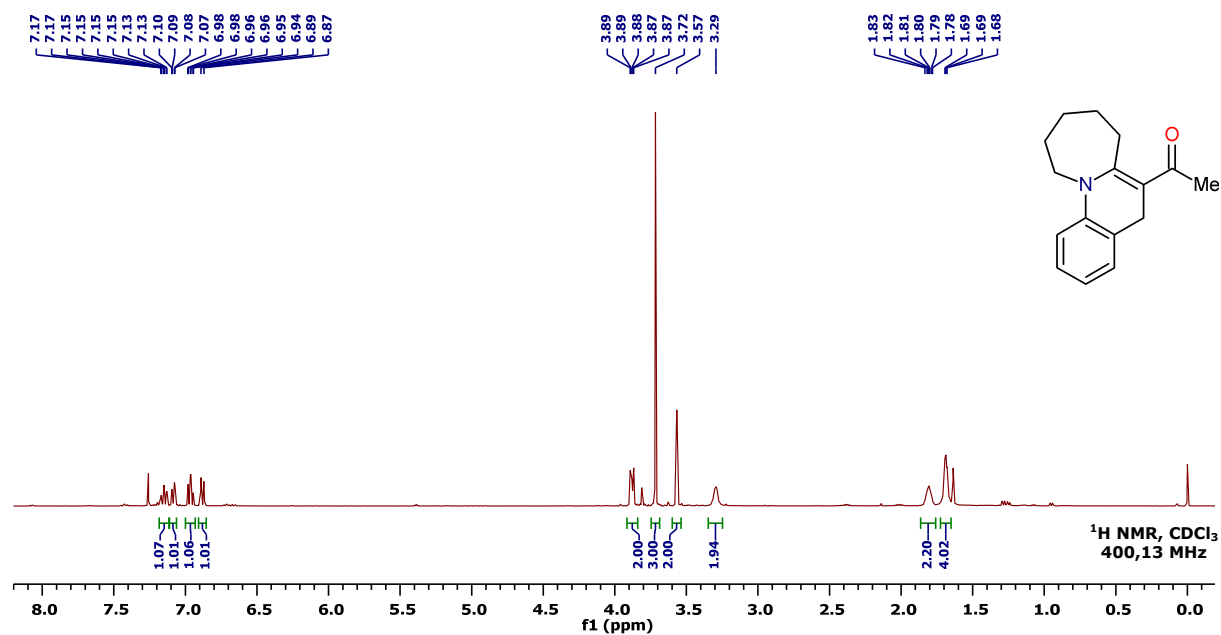
7.2 ^1H NMR, ^{13}C APT NMR a HRMS spektra derivátu Ve

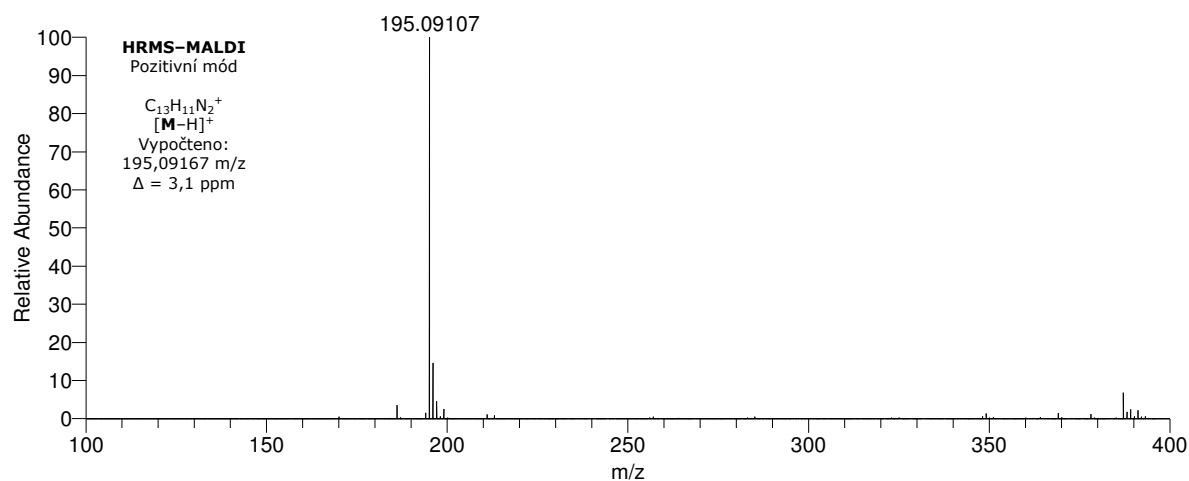
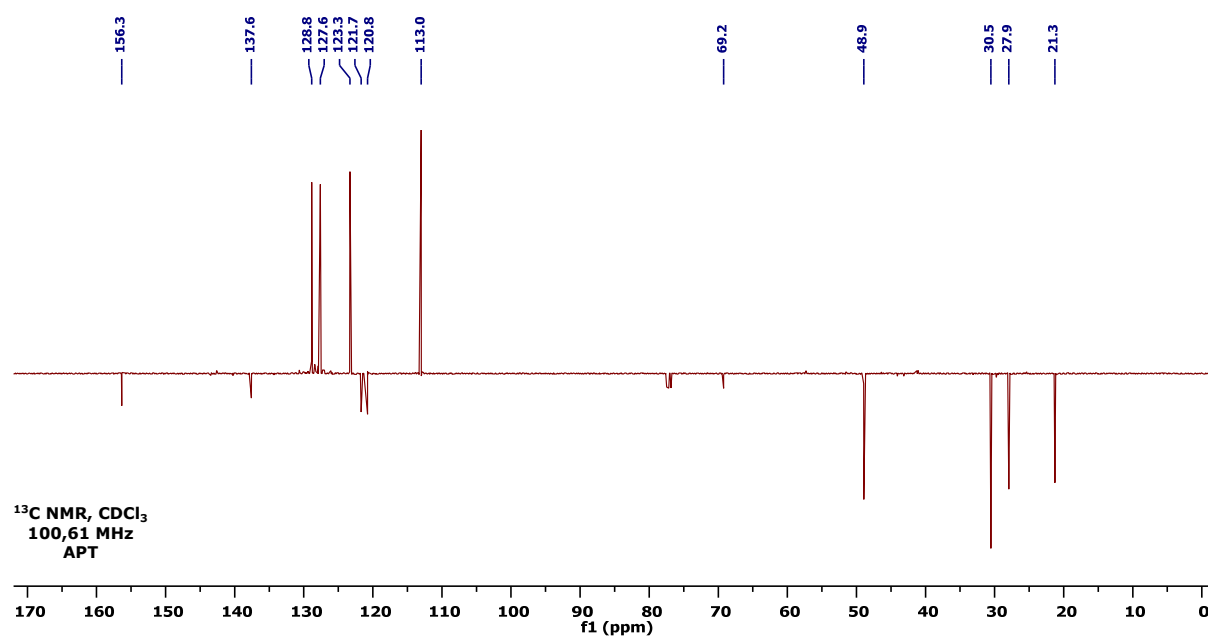
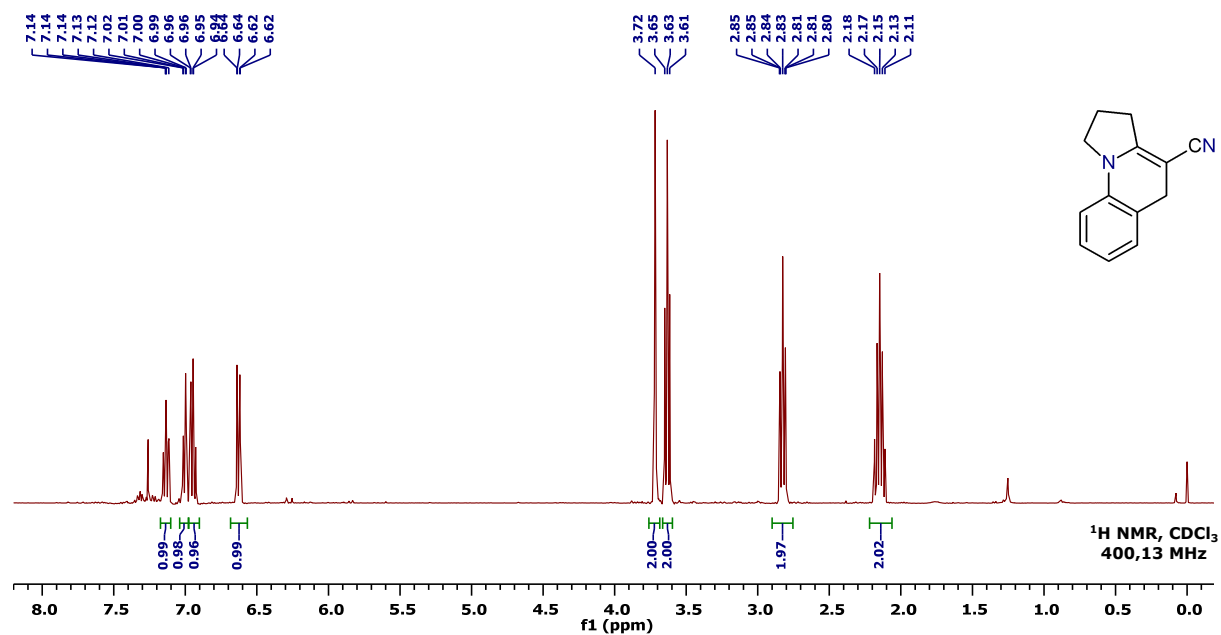
7.3 ^1H NMR, ^{13}C APT NMR a HRMS spektra derivátu XIIb

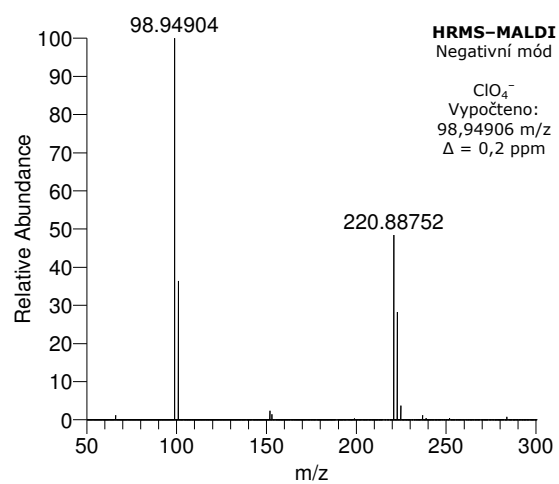
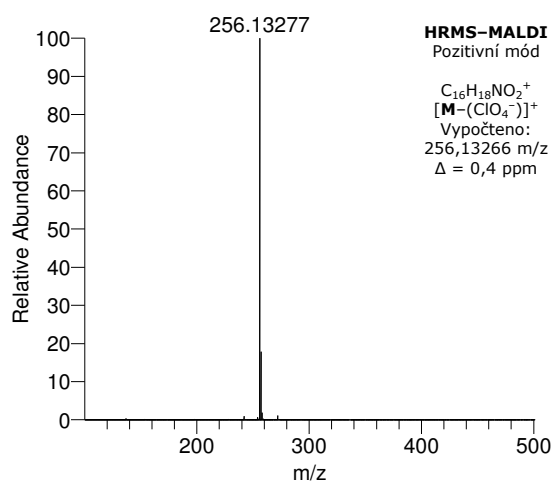
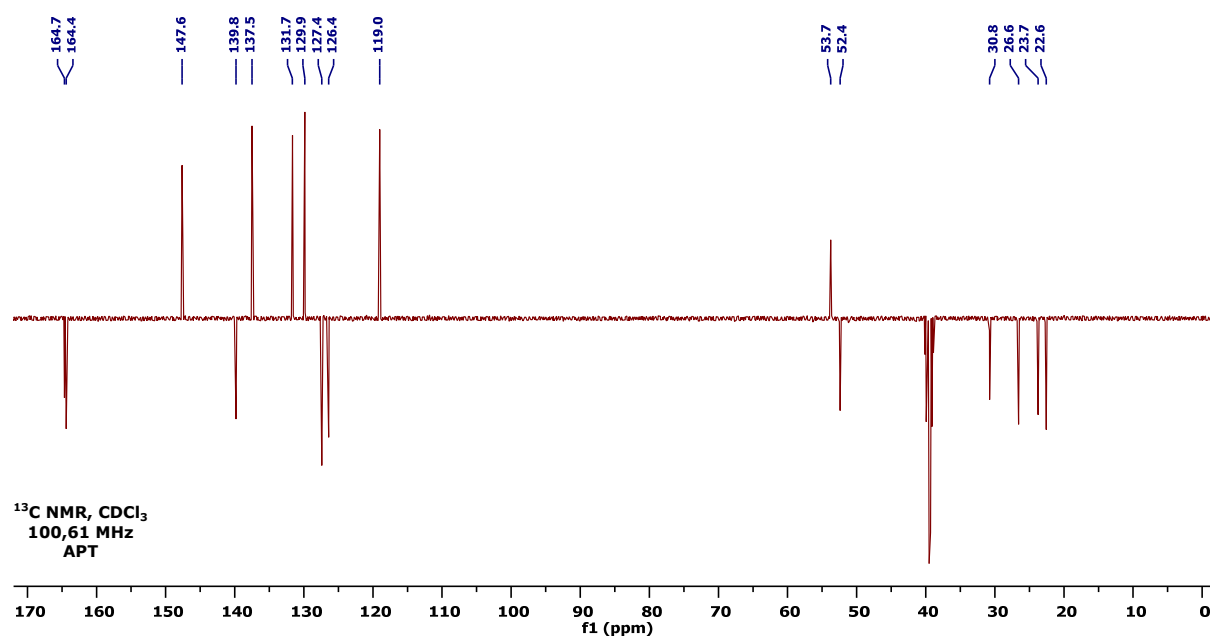
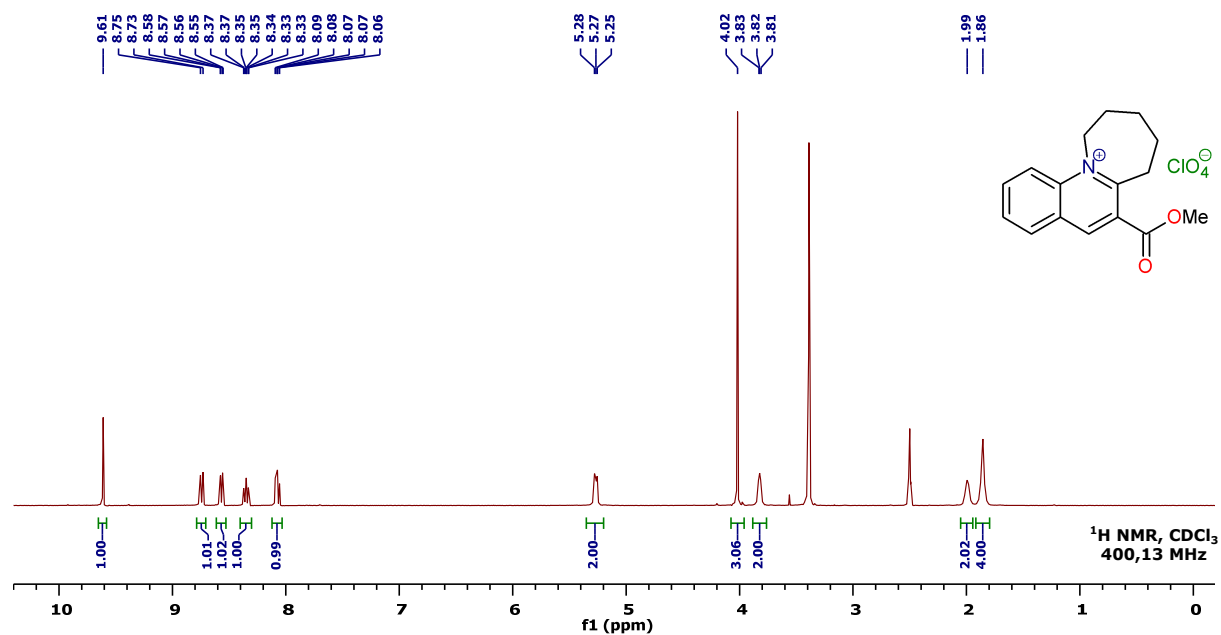
7.4 ^1H NMR, ^{13}C APT NMR a HRMS spektra derivátu XII f' 

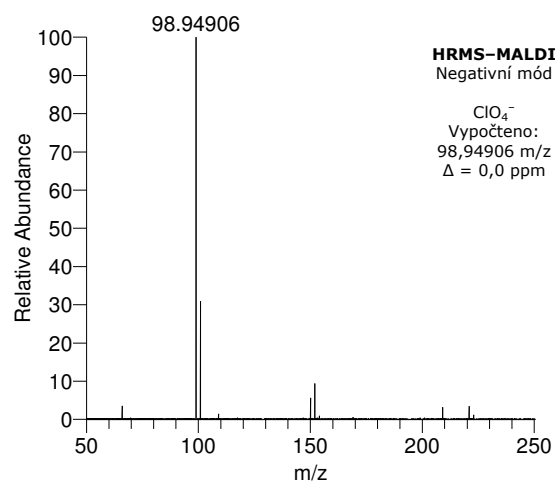
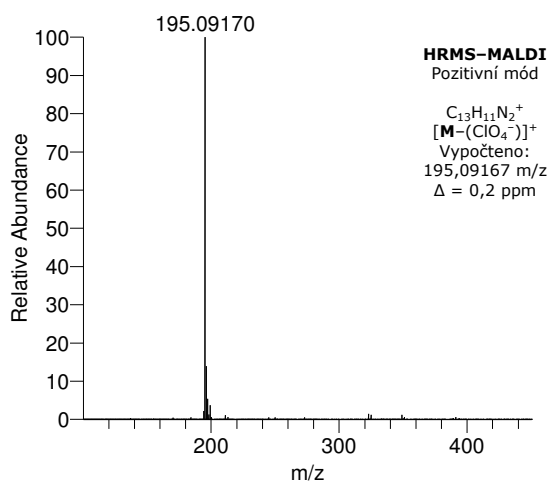
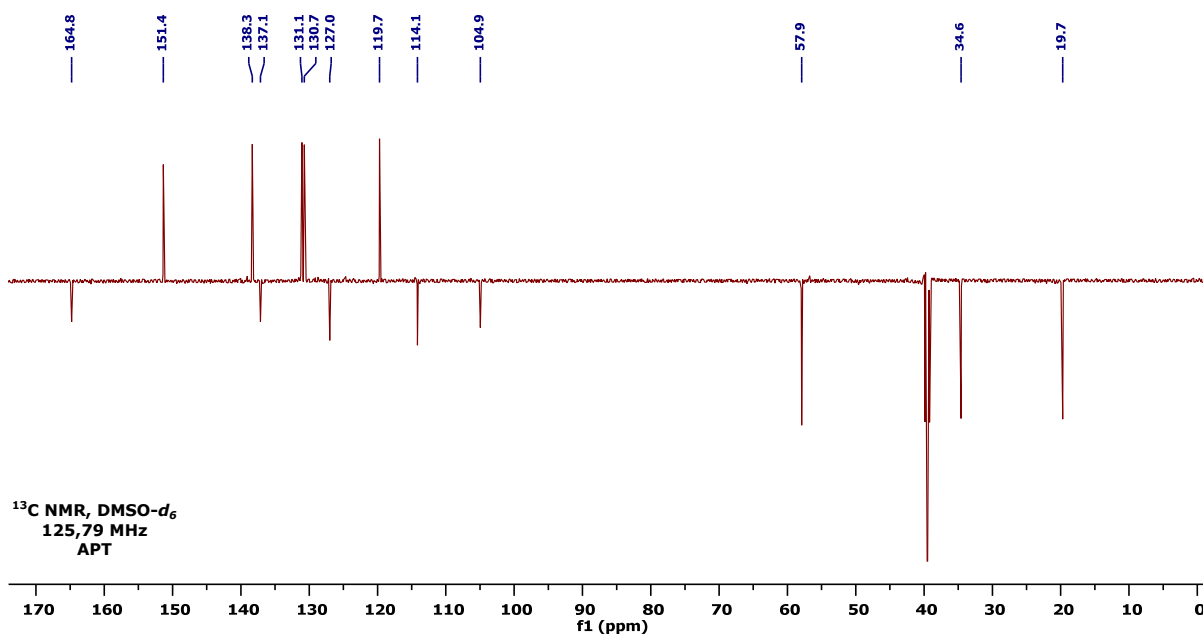
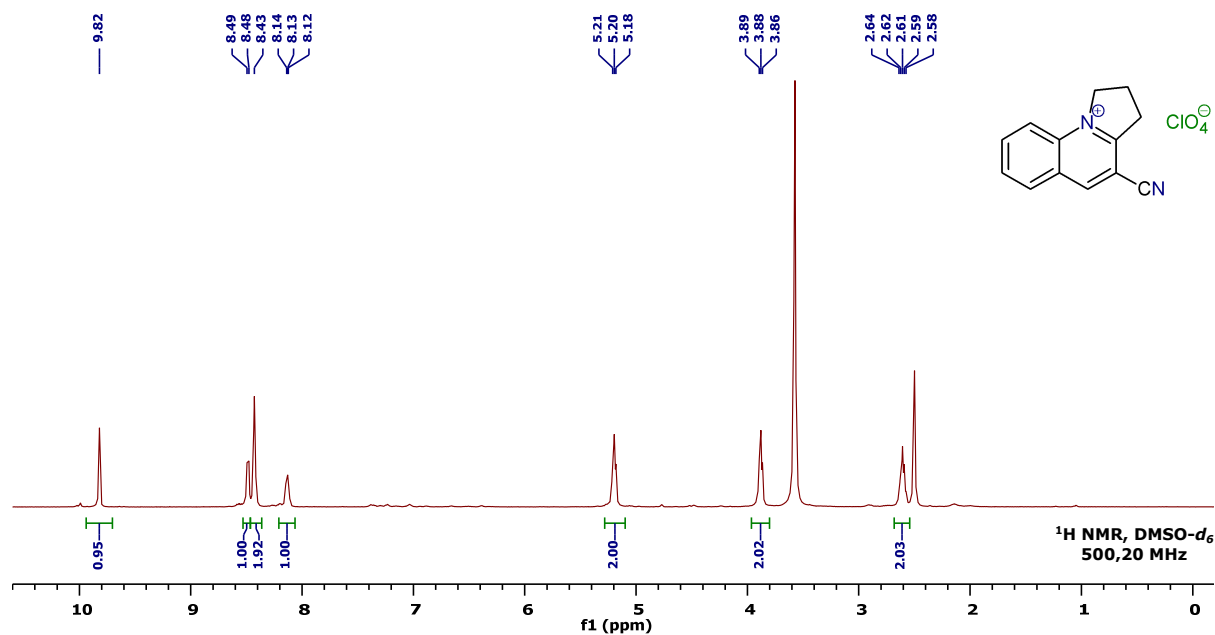
7.5 ^1H NMR, ^{13}C APT NMR a HRMS spektra derivátu XIIg

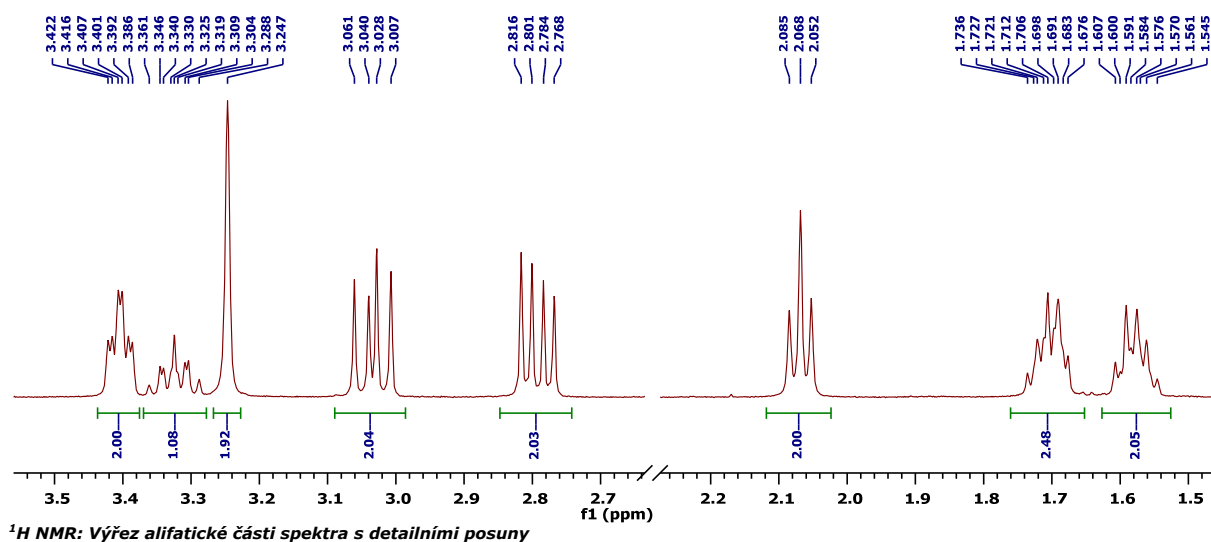
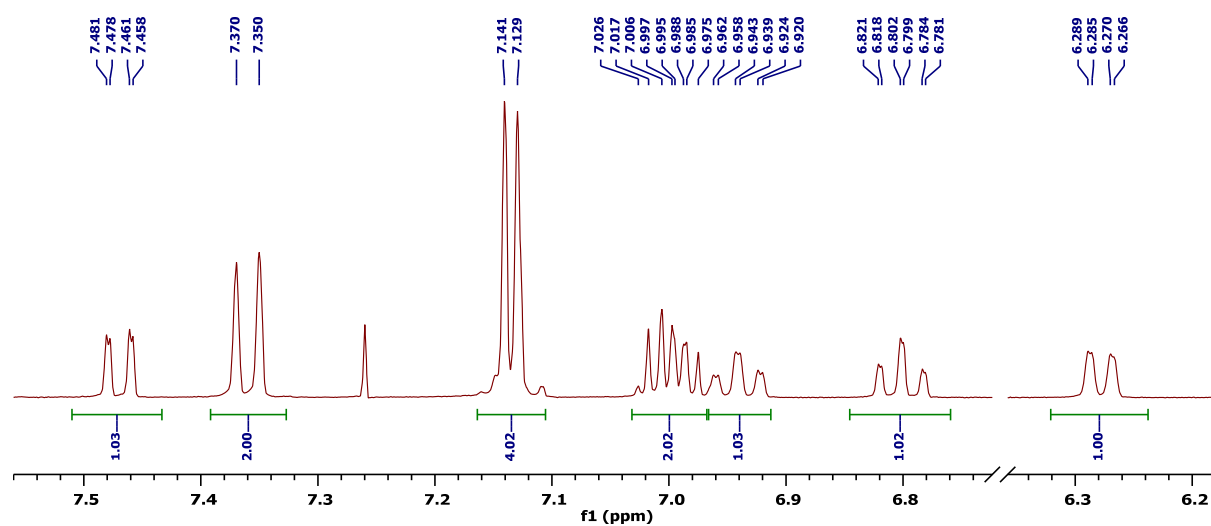
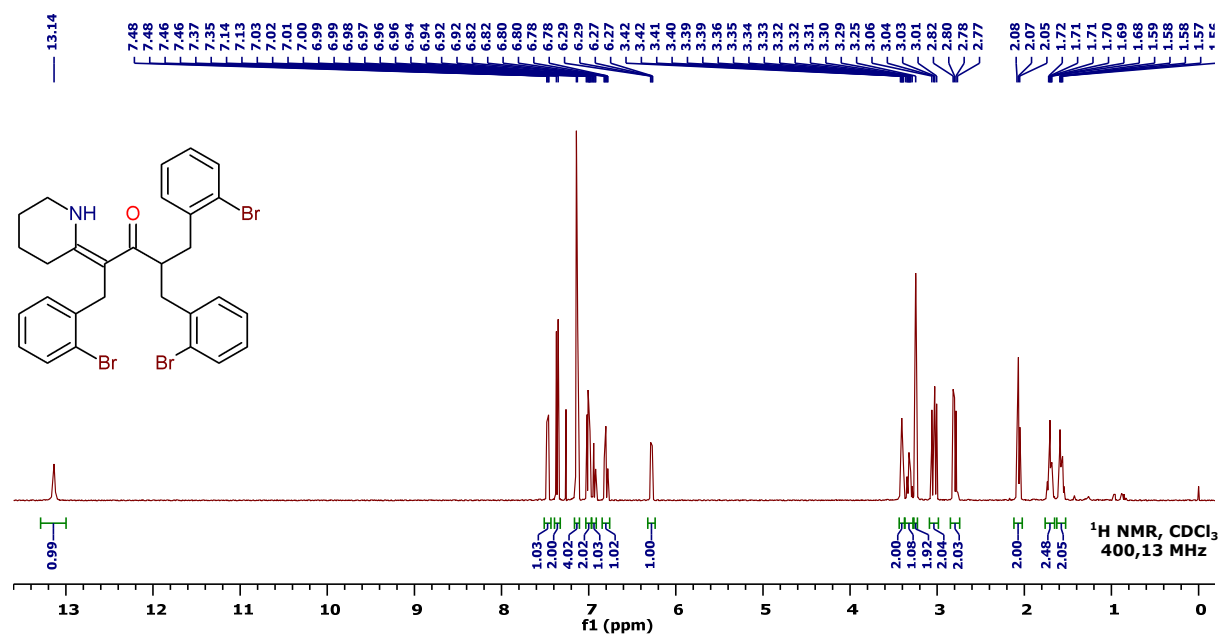
7.6 ^1H NMR, ^{13}C NMR a HRMS spektra derivátu XIIIb

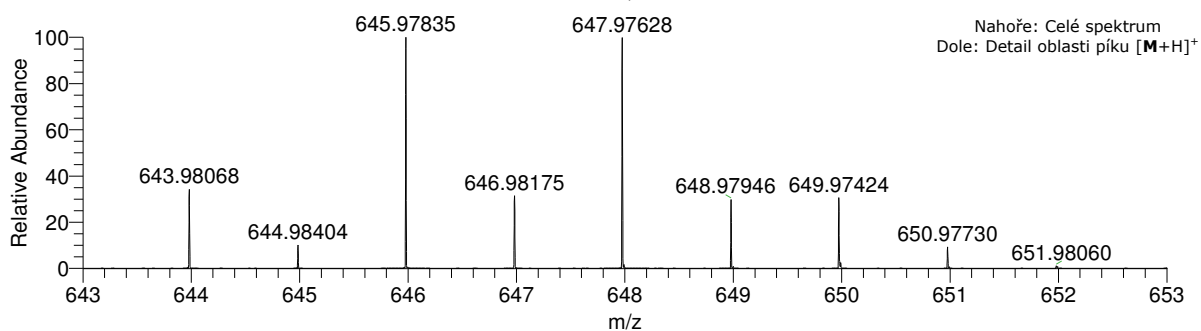
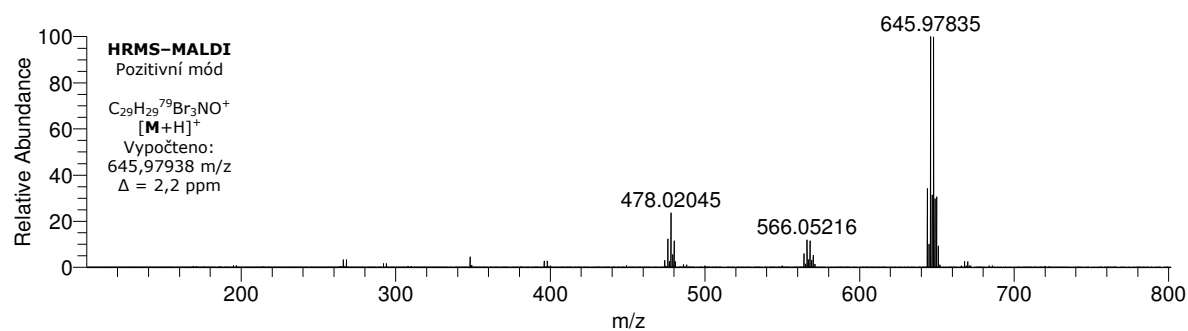
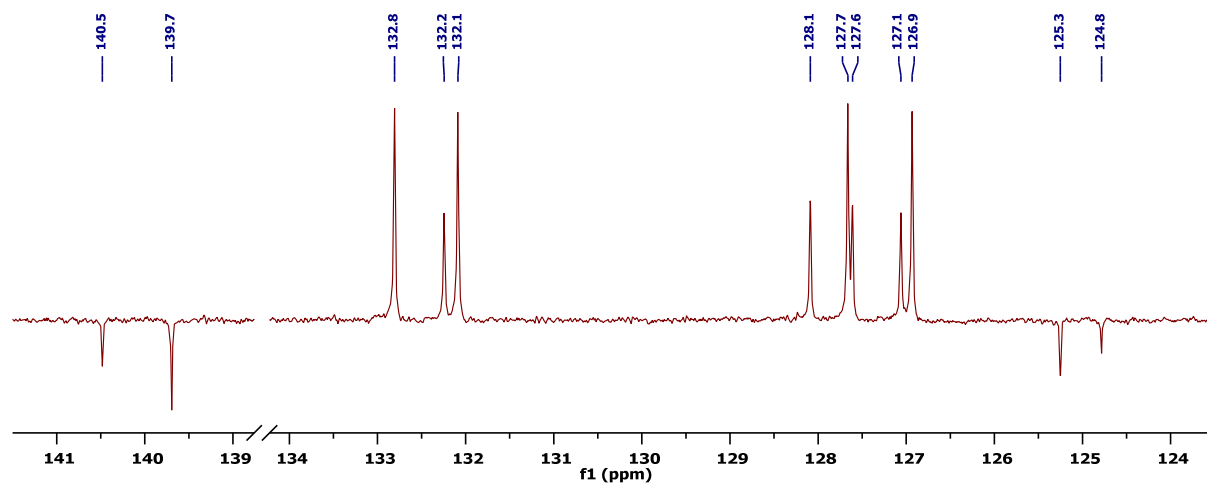
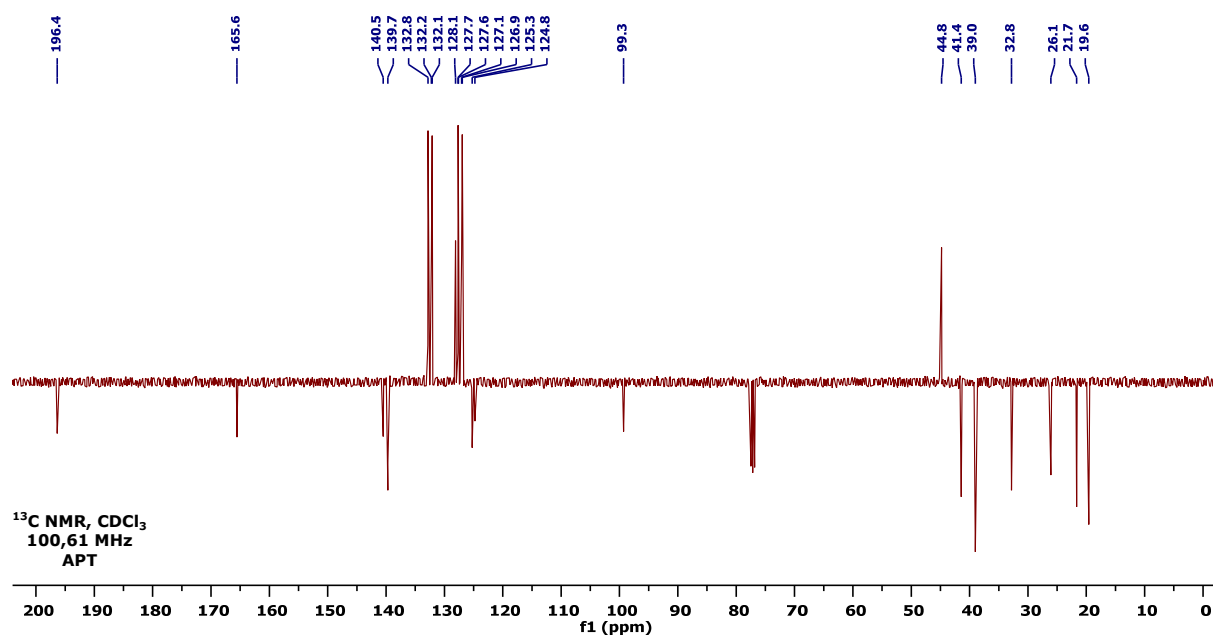
7.7 ^1H NMR, ^{13}C APT NMR a HRMS spektra derivátu XIII_f

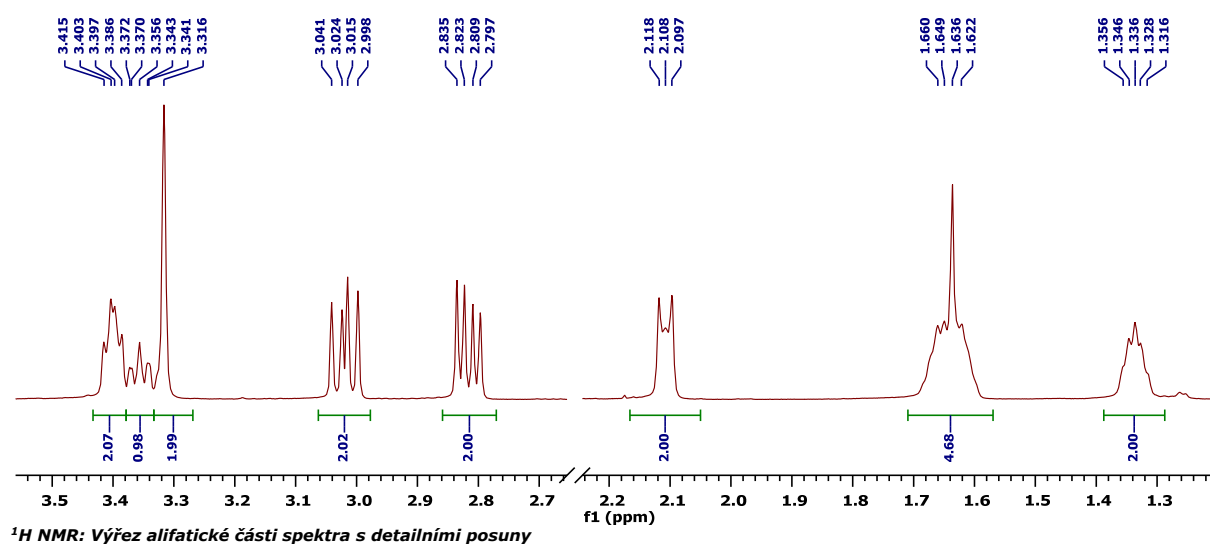
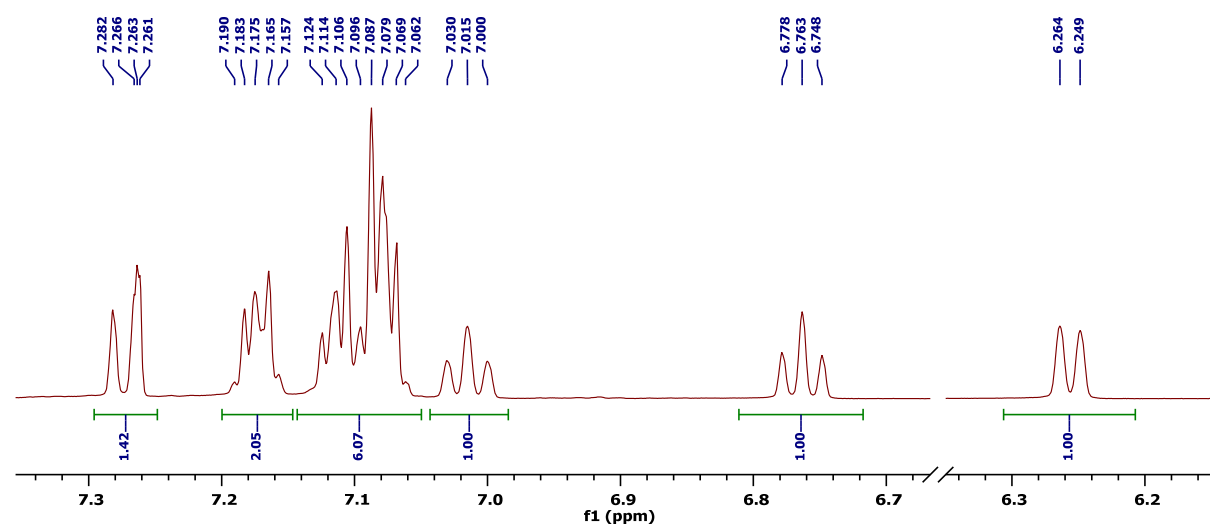
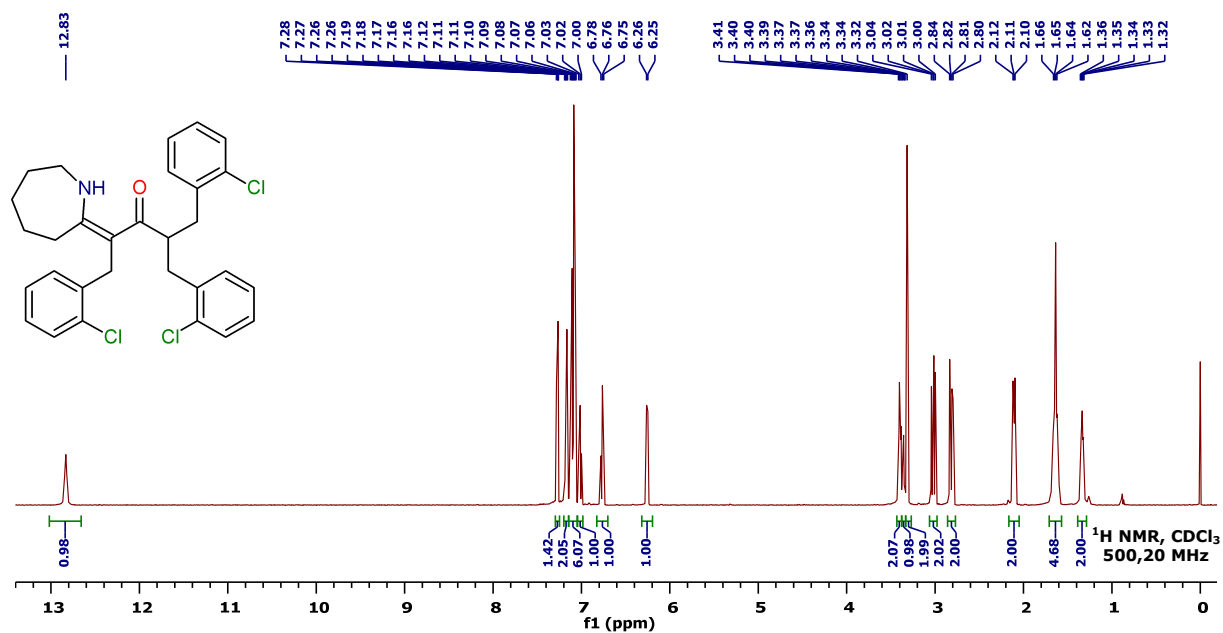
7.8 ^1H NMR, ^{13}C APT NMR a HRMS spektra derivátu XIIIg

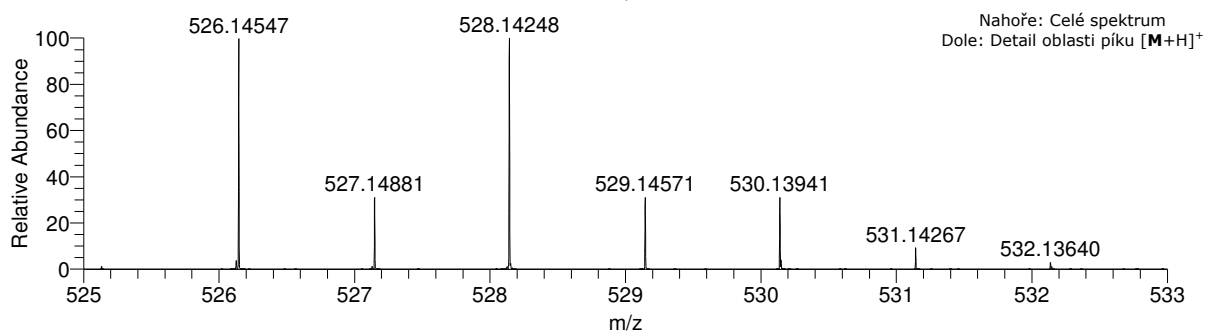
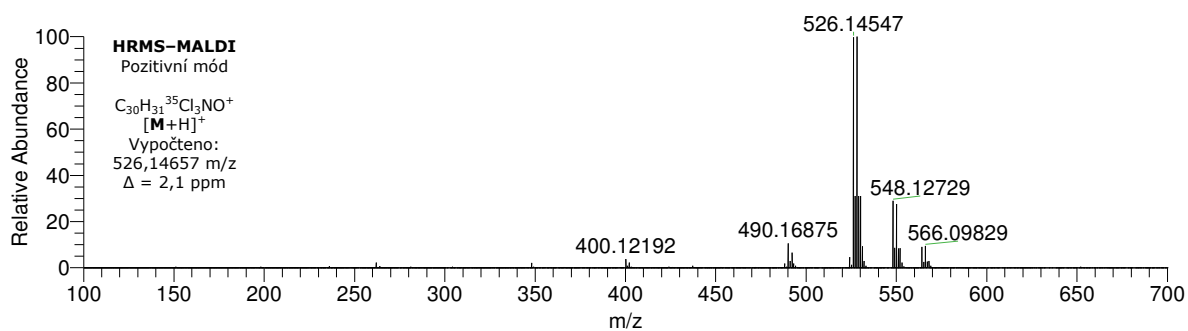
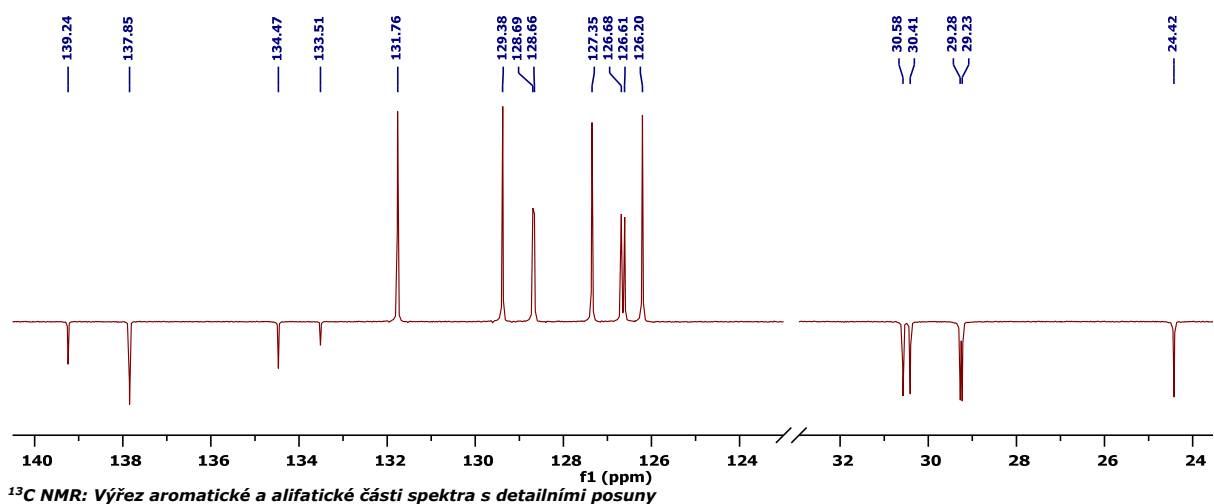
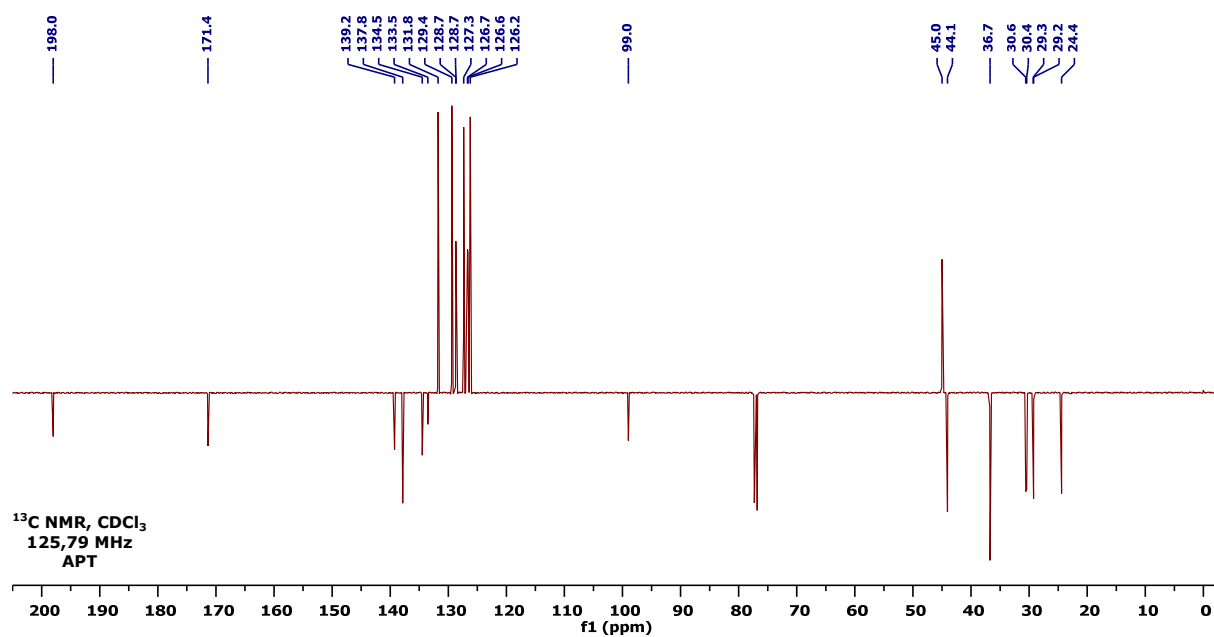
7.9 ^1H NMR, ^{13}C APT NMR a HRMS spektra derivátu XIVc

7.10 ^1H NMR, ^{13}C APT NMR a HRMS spektra derivátu XIVg

7.11 ^1H NMR, ^{13}C APT NMR a HRMS spektra derivátu XVII



7.12 ^1H NMR, ^{13}C APT NMR a HRMS spektra derivátu XVIII



A simple new hydrazine-free synthesis of methyl 1,4,5-trisubstituted 1*H*-pyrazole-3-carboxylates

Břetislav Brož · Zdeňka Padělková ·
Valerio Bertolasi · Petr Šimůnek

Received: 4 December 2012 / Accepted: 5 March 2013 / Published online: 15 May 2013
© Springer-Verlag Wien 2013

Abstract Conditions for successful syntheses of polysubstituted pyrazole-3-carboxylates have been found. The methodology consists in mixing equimolar amounts of diazonium tetrafluoroborates and enaminoesters in presence of sodium acetate. 1-Methylpyrrolidone has appeared to be the solvent of choice. The compounds prepared have been characterized by means of nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy, elemental analysis, and in two cases, also by X-ray diffraction. The advantage of the methodology is a simple implementation without necessity of working under inert atmosphere. The presence of other functional groups enables further synthetic transformations of the products.

Keywords NMR spectroscopy · Diazonium salts · X-ray structure determination · Enaminoesters · Heterocycles

Introduction

Compounds containing pyrazole motif are relatively rare in nature. Among some exceptions rank withasomnine, isolated from the Indian plant *Withania somnifera* [1], or pyrazomycines that are very efficient antiviral and antineoplastic, isolated from *Streptomyces candidus* [2]. Pyrazole derivatives have found broad applications as either pharmaceuticals [3] [e.g., nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), antiviral, antineoplastic, etc.] or pesticides [4]. Synthesis of pyrazoles attracts great attention and is the subject of many reviews; for some of them see [5–12]. Probably the most widespread method for construction of the pyrazole skeleton is the reaction of 1,3-difunctional compounds with hydrazine derivatives. The drawbacks of this methodology are, on the one hand, the substantial toxicity of some hydrazines and, on the other hand, the possibility of the formation of regioisomers in case of using unsymmetrical starting compounds.

A few years ago we published a simple new method for synthesis of polysubstituted pyrazoles from β -enaminones [13] using diazonium salts as nitrogen source. This method is generally safer, as the risk upon working with stabilized diazonium salts is sometimes lower in comparison with hydrazines. Another advantage of the methodology is its regioselectivity. Only 3-acyl derivatives have been hitherto isolated (Scheme 1). As arylhydrazines are usually prepared from the corresponding diazonium salts, the methodology also shortens the synthesis. Later we successfully used the methodology for synthesis of some fluorinated pyrazoles [14].

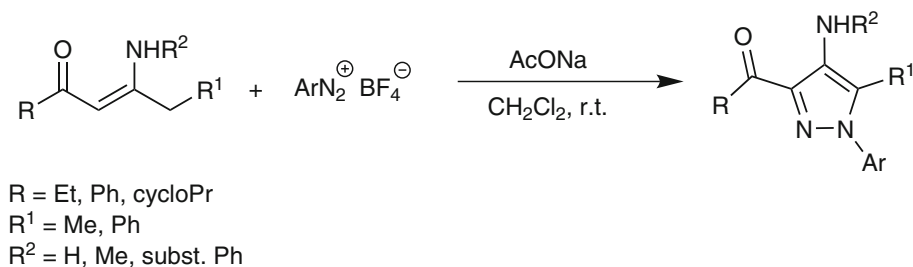
The products of the reaction represent, due to the presence of both carbonyl and amino group, useful precursors for further synthetic transformations. In addition to that, the above-mentioned protocol has considerable potential for

B. Brož · P. Šimůnek (✉)
Faculty of Chemical Technology, Institute of Organic Chemistry
and Technology, University of Pardubice, Studentská 573,
532 10 Pardubice, Czech Republic
e-mail: petr.simunek@upce.cz

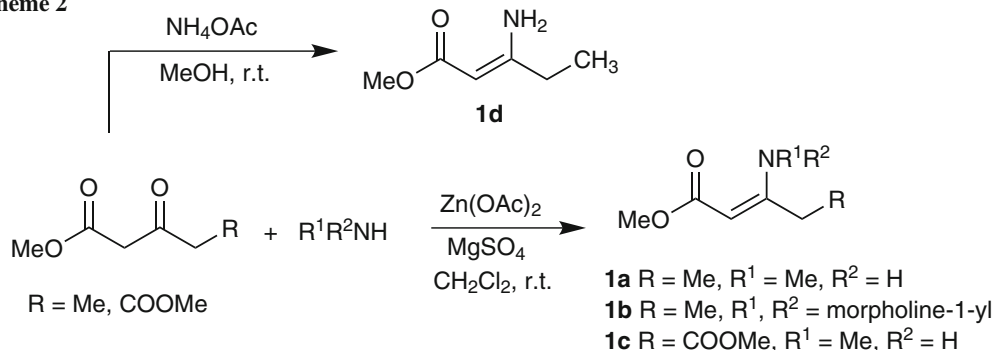
Z. Padělková
Department of General and Inorganic Chemistry, Faculty
of Chemical Technology, University of Pardubice,
Studentská 573, 532 10 Pardubice, Czech Republic

V. Bertolasi
Dipartimento di Scienze Chimiche e Farmaceutiche,
Centro di Strutturistica Diffraattometrica, Università di Ferrara,
Via L. Borsari 46, 441 00 Ferrara, Italy

Scheme 1



Scheme 2



extension to other polarized ethylenes (enaminoesters, enaminoamides, enamino nitriles, etc.), which would enable access to other pyrazole derivatives. The goal of the present work is to find conditions for transformation of enaminoesters to the corresponding pyrazoles.

Results and discussion

The starting enaminoesters **1a–1c** were prepared by adoption of the method published by Vohra et al. [15]; the derivative **1d** with primary amino group was prepared using ammonium acetate as ammonia source (Scheme 2). Enaminoester **1b** is very unstable and undergoes decomposition even under cooling; hence, the crude reaction mixture was, after structure elucidation by NMR, used for the next step without further purification.

As the starting point we used the conditions successfully applied for synthesis of 1-aryl-4-(substituted amino)-5-acyl-1H-pyrazoles [13] (CH₂Cl₂, 2 eq. of diazonium salt, 6 eq. of AcONa). Only low yield (25 %) of pyrazole **2a** was isolated after time-consuming work-up of the reaction mixture.

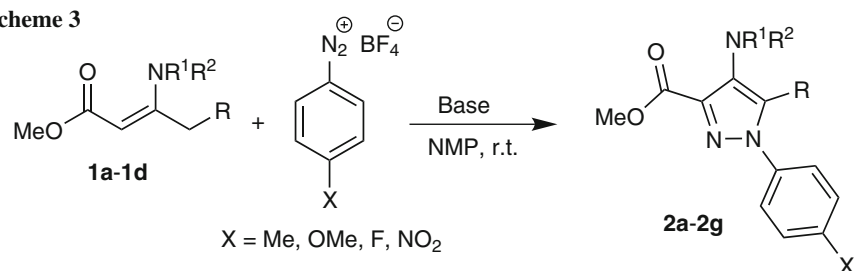
Upon gradual change of the reaction parameters (base, solvent, and ratio of starting components), it was found that the key factor was solvent selection. 1-Methylpyrrolidone (NMP) turned out to be the most convenient one. Application of this solvent led to successful synthesis of derivatives **2a–2d** in moderate to low yields (Scheme 3,

“Experimental”). Upon an attempt to prepare diester **2g**, application of sodium acetate failed, but success was achieved using tripotassium phosphate as the base.

The structure of the prepared compounds was confirmed using ¹H and ¹³C NMR spectroscopy, elemental analysis, and in case of derivatives **2b** and **2e** also by means of X-ray diffraction (Figs. 1–3).

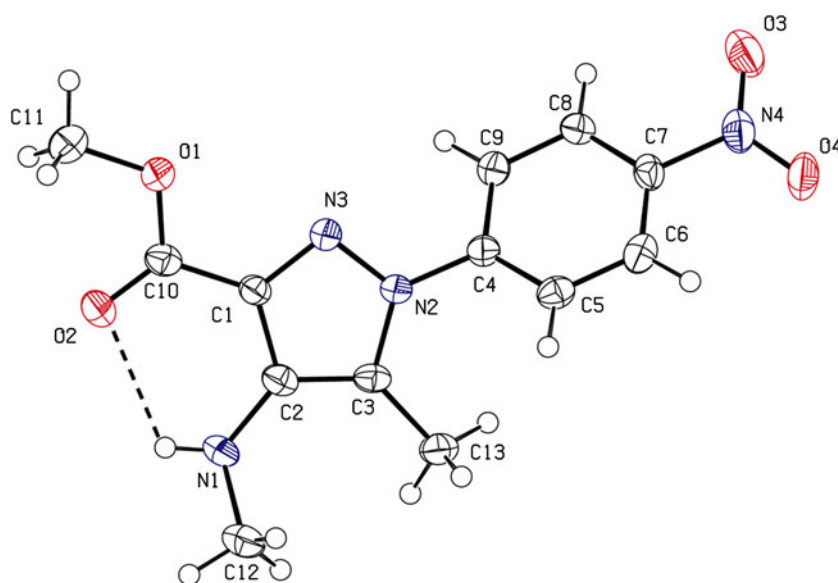
ORTEP [16] views of compounds **2b** and **2e** are shown in Figs. 1 and 3. Compound **2b** crystallizes in the orthorhombic space group *P*2₁2₁2₁ with four molecules within the unit cell without intermolecular hydrogen bonding. Only the intramolecular N(1)–H(1)···O(2) contact is present, along with other short contacts forming a three-dimensional (3D) structure (Fig. 2). In the molecule of **2b**, the interatomic angles within the central heterocyclic ring confirm that this ring is planar. The arrangement of the substituents of this ring led to self-assembly of the molecules, producing a helical superstructure in the solid state with chiral properties similar to, for example, in helicenes. Although a high degree of conjugation is observed through the molecule, C2–C3 and C1–N3 bonds are attributed as the multiple ones [17]. Direct comparison of the structure of **2b** with recently obtained structures of compounds with the same central ring (1-(4-methoxyphenyl)-4-(methyamino)-5-phenyl-1H-pyrazol-3-yl(phenyl)methanones [13]) could be made, with the exception that these structures do not reveal atropoisomerism. Similar structures of different heterocycles also exist [18–22].

Scheme 3



- 2a** R = Me, R¹ = Me, R² = H, X = Me
2b R = Me, R¹ = Me, R² = H, X = NO₂
2c R = Me, R¹ = Me, R² = H, X = F
2d R = Me, R¹, R² = morpholine-1-yl, X = Me
2e R = Me, R¹, R² = morpholine-1-yl, X = OMe
2f R = Me, R¹, R² = H, X = Me
2g R = COOMe, R¹ = Me, R² = H, X = Me

Fig. 1 Molecular structure of **2b** (ORTEP 50 % probability level) with H-bonding interaction [N(1)–H(1)···O(2), 2.875(3) Å]



Conclusions

Enaminoesters turned out to be much more challenging substrates for synthesis of pyrazoles by reaction with diazonium salts than corresponding enaminoketones. Upon gradual optimization, conditions for successful synthesis of polysubstituted pyrazole carboxylates were found. The advantage of the protocol is a simple implementation without the demand to work under inert atmosphere or to use hydrazine derivatives. Only pyrazole-3-carboxylates were isolated. Enaminoesters having primary as well as secondary or tertiary amino groups were successfully used. The method is applicable for diazonium salts bearing both electron-donating and electron-withdrawing groups. A certain drawback of the method is the moderate to low yield.

The method described here extends the synthetic arsenal for construction of the pyrazole moiety. Its extension to other polarized ethylenes is currently under research.

Experimental

Diazonium tetrafluoroborates were freshly prepared before use by standard procedures (dissolving the appropriate aniline in dilute hydrochloric acid, adding sodium nitrite solution, and subsequent treatment of the formed diazonium chloride by aqueous sodium tetrafluoroborate) and dried in vacuo. NMR spectra were measured in CDCl₃ at laboratory temperature using a Bruker AVANCE 400 spectrometer operating at 400.13 MHz (¹H), 376.46 MHz (¹⁹F), and 100.62 MHz (¹³C). The ¹H NMR spectra were calibrated on

Fig. 2 Supramolecular architecture of **2b**, view along the *b*-axis

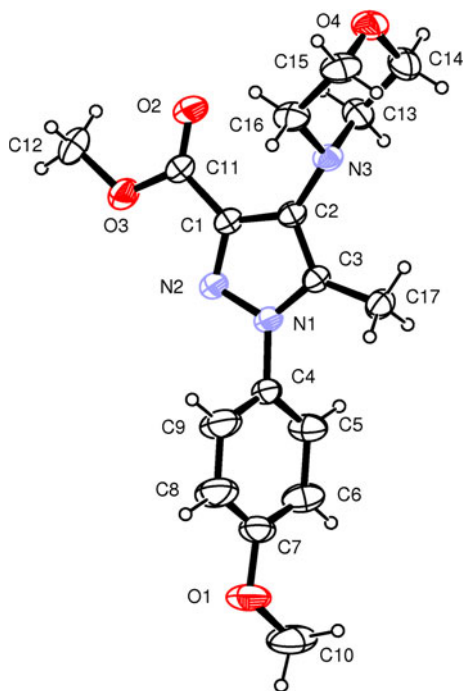
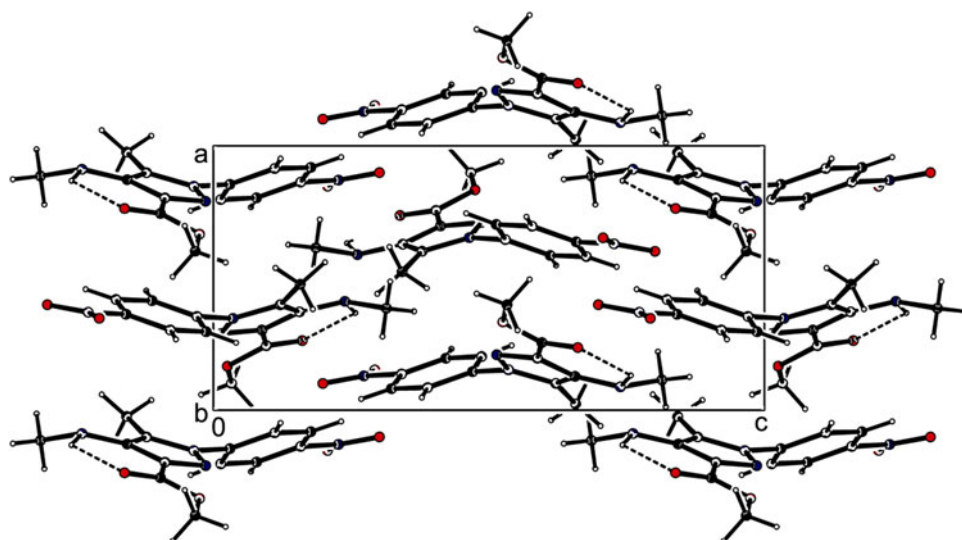


Fig. 3 ORTEP view of **2e** showing the thermal ellipsoids at 30 % level of probability

tetramethylsilane (TMS, $\delta = 0.0$ ppm). The ^{13}C NMR spectra were measured in the standard way and by attached proton test (APT) pulse sequence, and calibrated on the central signal of the solvent multiplet ($\delta = 77.16$ ppm). ^{19}F NMR spectra were measured using Waltz-16 proton decoupling and were standardized against fluorobenzene as the secondary external standard ($\delta = -113.1$ against CFCl_3 as primary standard [23]). Elemental analyses were performed on a Flash 2000 CHNS elemental analyzer. Melting points were measured on a Kofler hot-stage microscope (Boetius PHMK 80/2644).

Crystallography

X-ray data were collected on a Nonius Kappa charge-coupled device (CCD) diffractometer with Mo K_α radiation ($\lambda = 0.71073$ Å), a graphite monochromator, and the ϕ and χ scan mode. Data for orange single crystal of **2b** were obtained at 150 K using an Oxford Cryostream low-temperature device and for compound **2e** at laboratory temperature (295 K). Data reductions were performed with DENZO-SMN [24]. The absorption was corrected by integration methods [25]. The structures were solved by direct methods (SIR92 [26] for **2b** or SIR97 [28] for **2e**) and refined by full matrix least-squares based on F^2 (SHELXL97) [27]. Hydrogen atoms were mostly localized on a difference Fourier map; however, to ensure uniformity of treatment of crystal, all hydrogens were recalculated into idealized positions (riding model) and assigned temperature factors $H_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{eq}}$ (pivot atom) or $1.5U_{\text{eq}}$ for the methyl moiety with $\text{C-H} = 0.96$ and 0.93 Å for methyl and hydrogen atoms in aromatic ring, respectively. The hydrogen atom of N-H group was placed according to appropriate maxima on Fourier difference map.

Crystallographic data for structural analysis have been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Centre, CCDC 913069 for **2b** and CCDC 900893 for **2e**. Copies of this information may be obtained, free of charge, from The Director, CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EY, UK (fax: + 44(0)-1223-336033; e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk or via <http://www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html>).

General procedure for preparation of enaminoesters **1a-1c**

An appropriate β -ketoester (30 mmol), 0.33 g zinc acetate dihydrate (1.5 mmol, 5 mol %), and 0.72 g anhydrous

MgSO₄ (6 mmol, 20 mol %) were added into a flask equipped with a calcium chloride drying tube and suspended in 40 cm³ dichloromethane. A corresponding amine (30 mmol) was then added in one portion, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 16 h. Subsequently, another portion of 0.72 g MgSO₄ was added into the mixture and the suspension was stirred for 2 days. Solid compounds were then filtered off, and the filtrate was evaporated in vacuo to give products **1a–1c**. All products were used in next steps without further purification unless otherwise stated.

Methyl 3-(methylamino)pent-2-enoate (**1a**)

Prepared from methyl 3-oxopentanoate and 8 M ethanolic solution of methylamine. Yellow oily compound, 92 % yield. ¹H NMR (400.13 MHz): δ = 8.51 (br s, 1H), 4.48 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.91 (d, J = 5.3 Hz, 3H), 2.23 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.14 (t, J = 7.5 Hz, 3H) ppm.

Methyl 3-(morpholin-4-yl)pent-2-enoate (**1b**)

Prepared from methyl 3-oxopentanoate and morpholine. An unstable brown oily compound was obtained, which was used immediately for the next reaction step.

Dimethyl 3-(methylamino)pent-2-enedioate (**1c**)

Prepared from dimethyl 3-oxopentanedioate and 8 M ethanolic solution of methylamine. The isolated yellow oil crystallized using an ultrasonic bath. The crude product was washed thoroughly with diethyl ether, and the resulting white solid **1c** was isolated in 62 % yield. M.p.: 83–88 °C (Ref. [29] 83–90 °C).

Methyl 3-aminopent-2-enoate (**1d**)

Methyl 3-oxopentanoate (2.5 cm³, 20 mmol) was introduced under argon atmosphere to the clear solution of 7.71 g ammonium acetate (100 mmol) in 25 cm³ methanol and stirred at room temperature for 3 days. The solvent was then evaporated in vacuo, and 30 cm³ chloroform was added. The resulting solid was then filtered off and washed with chloroform (2 × 15 cm³). The combined filtrate was washed with 15 cm³ water and 15 cm³ brine, dried over Na₂SO₄, and evaporated in vacuo to give **1d** (2.25 g) as yellow oil in 87 % yield. The ¹H NMR spectrum was found to agree with the one described in Ref. [30].

General procedure for preparation of pyrazoles **2a–2g**

The corresponding enaminoester **1a–1d** (2 mmol), 0.98 g sodium acetate (12 mmol), and 5 cm³ dry NMP were

added to a dried flask equipped with a calcium chloride drying tube. The mixture was then ice-cooled, and an appropriate benzenediazonium tetrafluoroborate (4 mmol) was added stepwise (during 20 min). The reaction temperature was then spontaneously raised to laboratory value, and the mixture was stirred for 4 days. Subsequently, the reaction mixture was diluted with 25 cm³ ethyl acetate and filtered through Celite®. The clear filtrate was extracted with 20 cm³ 50 % brine, 20 cm³ water, and concd. brine (2 × 20 cm³). The organic layer was dried over Na₂SO₄ and evaporated in vacuo. The crude product was suspended in 10 cm³ diluted (1:1) aqueous HCl and was well shaken. Undissolved solids were filtered off, and the filtrate was extracted with diethyl ether (4 × 10 cm³). The aqueous phase was then neutralized with solid NaHCO₃. Precipitated products **2a**, **2b**, and **2d** were collected by filtration; compounds **2c** and **2e–2g** were isolated by extraction with dichloromethane (2 × 20 cm³), drying of the organic layer over Na₂SO₄, and evaporating in vacuo. The resulting oils solidified on standing.

Methyl 5-methyl-4-(methylamino)-1-(4-methylphenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylate (**2a**, C₁₄H₁₇N₃O₂)

Light-yellow solid; yield 49 %; m.p.: 80–85 °C; ¹H NMR (400.13 MHz): δ = 7.28–7.32 (m, 2H), 7.23–7.28 (m, 2H), 4.42 (br s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.31 (s, 3H) ppm; ¹³C NMR (100.62 MHz): δ = 164.6, 138.5, 136.9, 136.6, 131.6, 129.7, 127.2, 125.4, 51.7, 35.0, 21.2, 11.6 ppm.

Methyl 5-methyl-4-(methylamino)-1-(4-nitrophenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylate (**2b**, C₁₃H₁₄N₄O₄)

Red solid; yield 46 %; m.p.: 154–156 °C; ¹H NMR (400.13 MHz): δ = 8.33–8.39 (m, 2H), 7.60–7.72 (m, 2H), 4.69 (br s, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.44 (s, 3H) ppm; ¹³C NMR (100.62 MHz): δ = 164.2, 146.9, 144.2, 137.9, 133.5, 126.6, 125.3, 124.8, 52.0, 34.9, 12.2 ppm.

Crystallographic data for **2b**: C₁₃H₁₄N₄O₄, M = 290.28, orthorhombic, space group $P2_12_12_1$, a = 7.4490(4) Å, b = 11.6130(7) Å, c = 15.5131(10) Å, β = 90°, Z = 4, V = 1341.96(14) Å³, D_c = 1.437 g cm^{−3}; θ_{\max} = 27.49°; 3,035 independent reflections measured, 2,294 reflections observed with $I > 2\sigma(I)$, 190 parameters, S = 1.184, R (obs. data) = 0.0536, $wR2$ (all data) = 0.0956.

Selected interatomic distances (Å) and angles (°): C1–C2 1.418(3), C2–C3 1.376(4), C3–N2 1.390(3), N2–N3 1.344(3), C1–N3 1.340(3), O1–C10 1.333(3), O2–C10 1.211(3), C2–N1 1.387(3), N1–C12 1.451(3), C7–N4 1.468(3), N4–O3 1.228(3), N4–O4 1.224(3); C1–C2–C3 105.2(2), C2–C3–N2 105.1(2), C3–N2–N3 113.7(2), N2–N3–C1 103.68(19), N3–C1–C2 112.3(2), C1–C2–N1 125.5(2), C2–N1–C12 121.4(2), C1–C10–O2 123.0(2), N3–C1–C10 122.6(2), O1–C10–O2 123.0(3), C7–N4–O3 118.6(2), O3–N4–O4 123.4(2).

Methyl 1-(4-fluorophenyl)-5-methyl-4-(methylamino)-1H-pyrazole-3-carboxylate (2c, C₁₃H₁₄FN₃O₂)

The isolated compound was purified by column chromatography (silica gel/AcOEt) and obtained as yellow solid in 41 % yield. M.p.: 94–98 °C; ¹H NMR (400.13 MHz): δ = 7.42–7.49 (m, 2H), 7.14–7.18 (m, 2H), 4.72 (br s, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.31 (s, 3H) ppm; ¹³C NMR (100.62 MHz): δ = 164.4, 162.3 (d, ¹J_{CF} = 249.0 Hz), 136.8, 135.4 (d, ⁴J_{CF} = 3.3 Hz), 131.9, 127.4 (d, ³J_{CF} = 8.8 Hz), 127.1, 116.1 (d, ²J_{CF} = 22.7 Hz), 51.7, 34.9, 11.5 ppm; ¹⁹F NMR (376.46 MHz): δ = −112.4 ppm.

Methyl 5-methyl-1-(4-methylphenyl)-4-(morpholin-4-yl)-1H-pyrazole-3-carboxylate (2d, C₁₇H₂₁N₃O₃)

Brown-red solid; yield 23 %; m.p.: 98–104 °C; ¹H NMR (400.13 MHz): δ = 7.29–7.34 (m, 2H), 7.24–7.29 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.86–3.77 (m, 4H), 3.17–3.08 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.26 (s, 3H) ppm; ¹³C NMR (100.62 MHz): δ = 163.1, 138.7, 138.6, 137.1, 137.0, 135.0, 129.8, 125.2, 68.1, 52.1, 51.5, 21.3, 10.6 ppm.

Methyl 1-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-4-(morpholin-4-yl)-1H-pyrazole-3-carboxylate (2e, C₁₇H₂₁N₃O₄)

The isolated compound was purified by column chromatography (silica gel/AcOEt) and obtained as brown-red solid in 15 % yield. M.p.: 121–126 °C; ¹H NMR (400.13 MHz): δ = 7.31–7.37 (m, 1H), 6.94–7.00 (m, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.79–3.83 (m, 2H), 3.10–3.17 (m, 2H), 2.24 (s, 1H) ppm; ¹³C NMR (100.62 MHz): δ = 163.0, 159.7, 138.5, 137.2, 134.8, 132.6, 126.8, 114.3, 68.1, 55.7, 52.1, 51.6, 10.5 ppm.

Crystallographic data for **2e**: C₁₇H₂₁N₃O₄; *M* = 331.37, triclinic, space group *P*-1, *a* = 5.9674(2) Å, *b* = 10.3939(3) Å, *c* = 14.7099(5) Å, α = 102.623(1)°, β = 92.262(1)°, γ = 103.969(2)°, *V* = 859.88(5) Å³, *Z* = 2, *D*_c = 1.280 g cm^{−3}; θ_{max} = 28.0°; 4,093 independent reflections measured, 3,153 reflections observed with *I* > 2σ(*I*), 220 parameters, *S* = 1.044, *R* (*obs.* data) = 0.0645, *wR*2 (all data) = 0.1858.

Selected interatomic distances (Å): C1–C2 = 1.420(2), C1–N2 = 1.339(2), C2–C3 = 1.383(2), N1–C3 = 1.362(2), N1–N2 = 1.349(2).

Methyl 4-amino-5-methyl-1-(4-methylphenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylate (2f, C₁₃H₁₅N₃O₂)

The isolated compound was purified by column chromatography (silica gel/AcOEt) and obtained as orange solid in 14 % yield. M.p.: 88–92 °C; ¹H NMR (400.13 MHz): δ = 7.28–7.33 (m, 2H), 7.22–7.28 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.18 (s, 3H) ppm; ¹³C NMR (100.62 MHz): δ = 164.5, 138.5, 137.0, 132.2, 130.8, 129.8, 125.3, 125.1, 51.8, 21.3, 10.0 ppm.

Dimethyl 4-(methylamino)-1-(4-methylphenyl)-1H-pyrazole-3,5-dicarboxylate (2g, C₁₅H₁₇N₃O₄)

Enaminoester **1c** (373 mg, 2 mmol), 1.27 g tripotassium phosphate (6 mmol), and 5 cm³ dry NMP were added to a dried flask equipped with a calcium chloride drying tube. The mixture was then ice-cooled and 826 mg 4-methylbenzenediazonium tetrafluoroborate (4 mmol) was added stepwise (during 15 min). The reaction temperature was then spontaneously raised to r.t. and the mixture was stirred for 2 days. Subsequently, the reaction mixture was diluted with 25 cm³ ethyl acetate and filtered through Celite®. The clear filtrate was extracted with 20 cm³ 50 % brine, 20 cm³ water, and concd. brine (2 × 20 cm³). The organic layer was dried over Na₂SO₄ and evaporated in vacuo. The crude product was purified by column chromatography (silica gel/AcOEt) and obtained as brown-yellow solid in 26 % yield. M.p.: 114–116 °C; ¹H NMR (400.13 MHz): δ = 7.23–7.27 (m, 2H), 7.19–7.23 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.40 (s, 3H) ppm; ¹³C NMR (100.62 MHz): δ = 163.6, 160.4, 143.6, 139.0, 138.6, 130.8, 129.3, 125.6, 119.3, 52.2, 51.8, 34.4, 21.4 ppm.

References

- Schröter HB, Neumann D, Katritzky AR, Swinbourne FJ (1966) *Tetrahedron* 22:2895
- Doyle Daves G, Cheng CC (1976) In: Ellis GP, West GB (eds) *Progress in Medicinal Chemistry*, vol 13. North-Holland, Amsterdam, p 327
- Orth RE (1968) *J Pharm Sci* 57:537
- Lamberth C (2007) *Heterocycles* 71:1467
- Stanovnik B, Svete J (2002) In: Neier R (ed) *Science of Synthesis*, vol 12. Thieme, Stuttgart, p 15
- Schmidt A, Dreger A (2011) *Curr Org Chem* 15:1423
- Schmidt A, Dreger A (2011) *Curr Org Chem* 15:2897
- Fustero S, Simón-Fuentes A, Sanz-Cervera JF (2009) *Org Prep Proced Int* 41:253
- Elguero J (1996) In: Katritzky AR, Scriven EFV (eds) *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, vol 3. Elsevier, Oxford
- Makino K, Kim HS, Kurasawa Y (1999) *J Heterocycl Chem* 36:321
- Fustero S, Sanchez-Rosello M, Barrio P, Simon-Fuentes A (2011) *Chem Rev* 111:6984
- Bekhit AA, Hymete A, Bekhit AEA, Damtew A, Aboul-Enein HY (2010) *Mini-Rev Med Chem* 10:1014
- Šimůnek P, Svobodová M, Bertolasi V, Macháček V (2008) *Synthesis* 2008(11):1761–1766
- Šimůnek P, Svobodová M, Macháček V (2009) *J Heterocycl Chem* 46:650
- Vohra RK, Renaud JL, Bruneau C (2005) *Collect Czech Chem Commun* 70:1943
- Burnett MN, Johnson CK (1996) ORTEP III, Report ORNL-6895. Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge
- Allen FH, Kennard O, Watson DG, Brammer L, Orpen AG, Taylor R (1987) *J Chem Soc Perkin Trans 2*:S1
- Gieren A, Lamm V (1982) *Acta Crystallogr Sect B* 38:844
- El-Abadelah MM, Sabri SS, Khanfar MA, Voelter W, Maichle-Moessmer C (1999) *Z Naturforsch B* 54:1323

20. Boyd M, Atwell GJ, Denny WA (1993) *Acta Crystallogr Sect C* 49:1429
21. Brady T, Khang V, Barber JR, Chung Ng S, Zhou Y (2009) *Tetrahedron Lett* 50:6223
22. Ibrahim HM, Behbehani H, Makhseed S, Elnagdi MH (2011) *Molecules* 16:3723
23. Berger S, Braun S, Kalinowski HO (1997) *NMR Spectroscopy of the Non-metallic Elements*. Wiley, Chichester
24. Otwinowski Z, Minor W (1997) Processing of X-ray diffraction data collected in oscillation mode. In: Carter CW, Sweet RM (eds) *Methods in Enzymology*, vol 276, part A. London pp 307–326
25. Coppens P (1970) In: Ahmed FR, Hall SR, Huber CP (eds) *Crystallographic Computing*. Munksgaard, Copenhagen, p 255
26. Altomare A, Cascarano G, Giacovazzo C, Guagliardi A (1994) *J Appl Crystal* 27:1045
27. Sheldrick GM (2008) *SHELXL-97*. University of Göttingen, Göttingen
28. Altomare A, Burla MC, Camalli M, Cascarano GL, Giacovazzo C, Guagliardi A, Moliterni AGG, Polidori G, Spagna R (1999) *J Appl Crystallogr* 32:115
29. Augustine RL, Bellina RF, Gustavsen AJ (1968) *J Org Chem* 33:1287
30. Ohashi T, Oguro Y, Tanaka T, Shiokawa Z, Tanaka Y, Shibata S, Sato Y, Yamakawa H, Hattori H, Yamamoto Y, Kondo S, Miyamoto M, Nishihara M, Ishimura Y, Tojo H, Baba A, Sasaki S (2012) *Bioorg Med Chem* 20:5507

Synthesis of [1,2-*a*]-fused tricyclic dihydroquinolines by palladium-catalyzed intramolecular C–N cross-coupling of polarized heterocyclic enamines

Břetislav Brož,^a Zdeňka Růžicková,^b and Petr Šimůnek^{*a}

^a*University of Pardubice, Faculty of Chemical Technology, Institute of Organic Chemistry and Technology, Studentská 573, CZ 532 10 Pardubice, Czech Republic*

^b*University of Pardubice, Faculty of Chemical Technology, Department of General and Inorganic Chemistry, Studentská 573, CZ 532 10 Pardubice, Czech Republic.*

E-mail: petr.simunek@upce.cz

DOI: <http://dx.doi.org/10.3998/ark.5550190.p009.723>

Abstract

A simple methodology for [1,2-*a*]-fused tricyclic dihydroquinolines is established. The key step of the methodology is an intramolecular Buchwald-Hartwig amination reaction of suitable halogenated (both bromo and chloro) cyclic enaminoketones, enaminoesters and enamionitriles with various ring size (from five- to seven-membered). Optimal reaction conditions (palladium source, base, ligand) depend on the ring size of the starting enamine, giving 65–98% yield of the tricyclic product. A treatment of the products with perchloric acid gives respective quinolinium perchlorates.

Keywords: Buchwald-Hartwig reaction, enamionones, palladium, amination, cross-coupling

Introduction

The term enamionone was first introduced by Greenhill¹ in 1977. Ever since, enamionones and related compounds (enaminoesters, enamionitriles,...) have become very useful synthons in organic synthesis.^{2–8} A privileged status among them have cyclic enamionones and their derivatives.^{9,10} They can, in principle, be divided into three structural types **I–III** (Fig. 1).

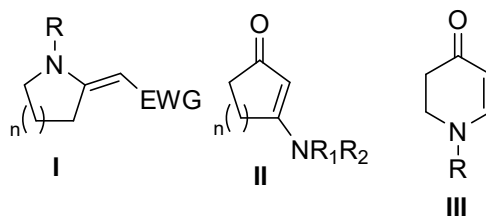
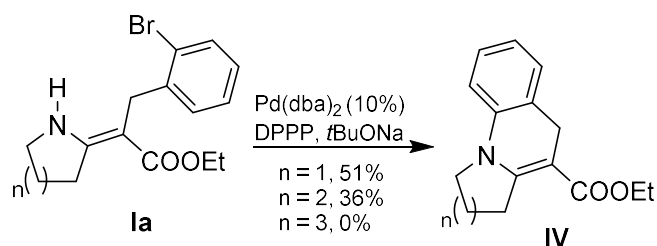


Figure 1. Structural classes of cyclic enaminones.

The synthons in Fig. 1 give access, by means of suitable synthetic transformations, to a number of structures that are the core of both natural and synthetic biologically active compounds (e.g. alkaloids and amino acids).^{5,11–13} For example, intramolecular C–N cross-coupling reactions of cyclic enaminones and related compounds are an efficient method for the synthesis of polycyclic nitrogen-containing heterocycles. However, compared with the plethora of works dealing with C–N cross-coupling reactions, papers involving as substrates cyclic enaminones and related compounds are relatively rare.^{14–26} Some papers dealing with the synthesis of fused indole derivatives using intramolecular C–N bond formation in cyclic enaminones appeared in the literature.^{14,15,22–26} However, the situation is quite different in the case of their dihydroquinoline homologs and, to the best of our knowledge, there is only one paper²¹ describing the mentioned transformation. Thus in 2003 Wang and coworkers²¹ reported the Buchwald-Hartwig cross-coupling reaction of enaminoesters **Ia** providing tricyclic compounds **IV** with bridgehead nitrogen atom (Scheme 1). The yields were, however, only moderate-to-zero.



Scheme 1. Previously reported results on intramolecular C–N cross-coupling reactions of C-benzylated cyclic enaminoesters.²¹

Similar structural motif can be found e.g. at Ochrosamines A,B (alkaloids from the Australian rainforest tree *Ochrosia Moorei*),^{27,28} Strychnozairine (an alkaloid from the African tree *Strychnos variabilis*),²⁹ 2,7-dihydroxyapogeissoschizine (the alkaloid isolated from the root bark of *Strychnos gossweileri*),³⁰ or valesiochotamine alkaloids³¹ (Figure 2). Fused cyclic enaminones with bridgehead nitrogen served as intermediates in the synthesis of 10-methoxydihydrocorynantheol, 10-methoxycorynantheidol,³² or 6-oxo-16-episilicine.³³

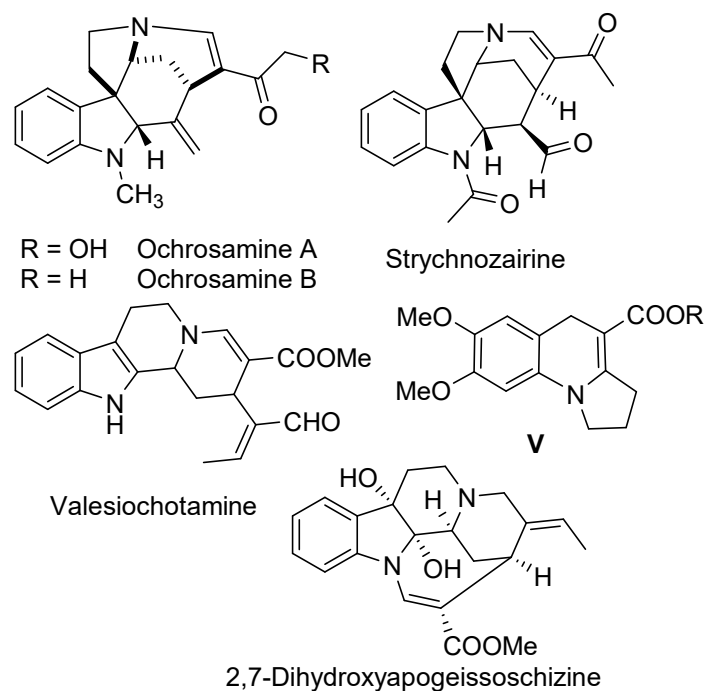
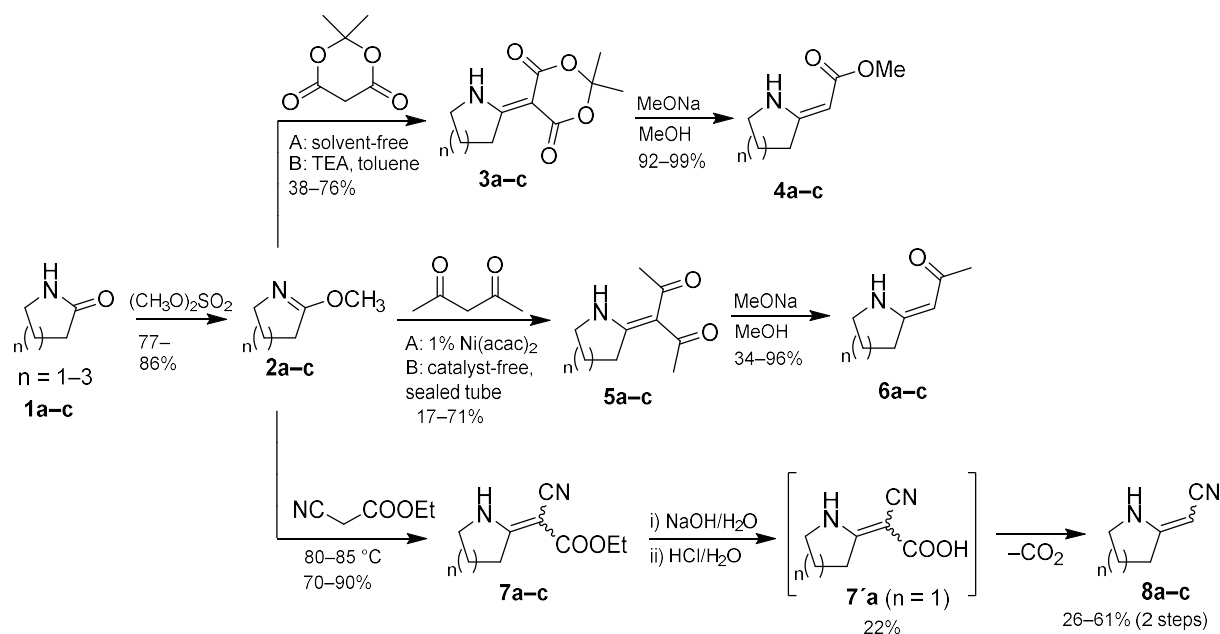


Figure 2. Some natural and synthetic fused enaminones.

Thus, tricyclic compounds like **IV** can be suitable scaffolds for further synthetic transformations leading to both natural and synthetic compounds with favourable biological activity. Recently Levacher et al.³⁴ suggested tricyclic fused 1,4-dihydroquinolines **V** (Fig. 2) as new chemical delivery agents for the transfer of AChE inhibitor galantamine to the brain. In this work we present a simple and superior protocol enabling to synthesize fused tricyclic dihydroquinolines by means of an intramolecular, palladium catalysed, C–N cross-coupling reaction of exocyclic enaminones, enaminoesters and enamionitriles.

Results and Discussion

Synthesis of the starting enamines. The starting enamines **9** were prepared according to Scheme 2 and Scheme 3. All the procedures started from lactim ethers **2a–c**, prepared in an ordinary way from the corresponding lactams **1a–c** (Scheme 2). Enaminoesters **4a–c** were prepared by means of modified literature³⁵ procedure through intermediates **3a–c** using Meldrum's acid as C2 synthon. The decomposition of **3a–c** by sodium methoxide gives **4a–c** in high yields.

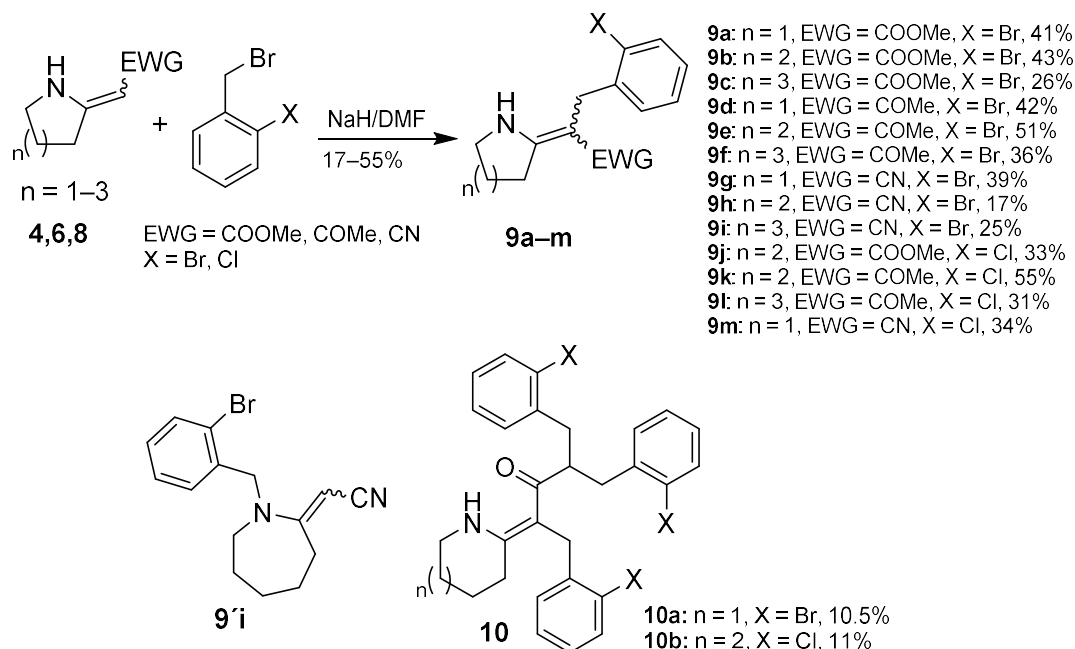


Scheme 2. Synthesis of exocyclic enamines.

Similarly, the reaction of **2a-c** with acetylacetone furnished enaminoketones **6a-c** in two steps. Two methodologies for the synthesis of intermediates **5a-c** were used. The published³⁶ procedure using catalytic amount of nickel(II) acetylacetonate (Method A) provided only low yields of **5** (17% for **5a**, 23% for **5c**). Catalyst- and solvent-free modification performed in a sealed tube (Method B) led to a substantially higher yield of **5c** (71%). The synthesis of **5b** proved to be the most problematic. Partial deacetylation took place during the condensation step to give 5:4 mixture of **5b** and **6b**. As **6b** was the aim of the whole synthetic sequence the mixture was not separated and was used in the next reaction step. Deacetylation of **5a-c** was performed in a similar way as in the case of **3a-c** giving enaminoketones **6a-c**.

The synthesis of exocyclic enaminonitriles **8a-c** was carried out in the analogous way as in the previous cases (Scheme 2). However, intermediates **7b,c**, synthesized from **2b,c** upon heating with ethyl cyanoacetate in a pressure tube, contained 10–30% of methylester, probably generated via transesterification of **7b,c** by methanol formed from **2**. No such a by-product was observed in the case of **7a** prepared by heating in a conventional apparatus. As the mixture of esters does not hinder the next step, they were used in the following step without purification. Saponification of **7a-c** with aqueous sodium hydroxide followed with acidification/decarboxylation led to the formation of enaminonitriles **8a-c** in moderate-to-low yields. (Upon careful neutralization of the mixture, intermediate cyanoacid **7'a** was isolated in 22% yield at pH 7). No product **8** was formed using MeONa/MeOH system. The enaminonitriles, unlike **4** and **6**, exist in $CDCl_3$ as *E/Z* mixtures (for details see Experimental). The last step for the synthesis of **9** is *C*-benzylation of enamines **4**, **6** and **8** (Scheme 3). In principle, enamines are ambident nucleophiles and can be alkylated both at the nitrogen and C2 carbon atom. Dannhardt et al.^{37,38} systematically studied the alkylation of some exocyclic enaminones and specified principal factors affecting the regioselectivity of this reaction.

Lhommet et al.³⁹⁻⁴² described regioselective *C*-alkylation of a number of exocyclic enaminooesters. We adopted the methodology published in ref.²¹ (Scheme 3) where no *N*-benzylated product was described.



Scheme 3. *C*-Benzylation of the exocyclic enamines.

In most cases the reaction proceeded chemoselectively at C2 carbon atom. Only in the case of seven-membered exocyclic enaminonitrile **8c** the procedure afforded predominantly *N*-benzylated product **9'i** (Scheme 3) with *N*-benzyl/*C*-benzyl ratio ca 2:1 (according to ¹H NMR). The desired product **9i** was then separated by means of column chromatography. Interestingly, the reaction of 2-bromobenzylbromide with enaminoketone **6b** gave a by-product (11%), which was identified as tris-*C*-benzylated compound **10a** (Scheme 3). The structure was confirmed by means of 1D and 2D NMR, HRMS and also X-ray crystallography (see Figure 3 and Supporting Info). Analogous product **10b** was isolated in 11% yield from enaminoketone **6c** and 2-chlorobenzylbromide.

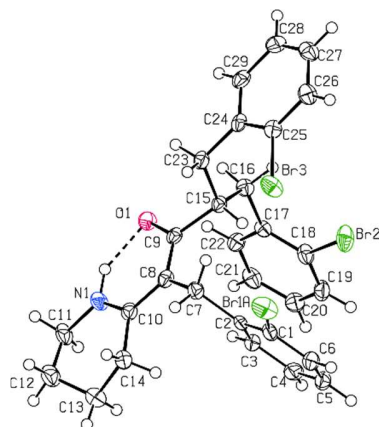


Figure 3. ORTEP view (50% probability level) of **10a**, disordered part of phenyl ring is omitted for clarity.

The intramolecular C–N cross-coupling. Wang et al.²¹ described the intramolecular cyclization of exocyclic enamino esters **Ia** to the corresponding tricyclic compounds **IV** (Scheme 1) using Pd(dba)₂/DPPP/*t*BuONa system in toluene. The reactions were strongly affected by the ring size of the starting substrate and the yields for five, six and seven-membered tricyclic compounds were 51%, 36% and 0% respectively.

Optimization study. Starting from these results and with the aim to improve the efficiency of the catalytic system, we chose to reinvestigate the intramolecular C–N bond forming reaction using enamino ester **9b** as the model substrate. Firstly, we turned our attention to 2nd generation XPhos palladacycle precatalyst (**L1**, Fig. 4), introduced by Buchwald's group.⁴³ Three molar per cents of this precatalyst in the presence of common base (Cs₂CO₃) in *t*BuOH at 80 °C provided quantitative conversion of **9b** to **11b** in 7 h (Table 1, Entry 1). Half amount of the precatalyst was still capable to complete the reaction in a reasonable time of 13 h (Table 1, Entry 2). Changing the base to the cheaper potassium carbonate, however, substantially worsen the results (Table 1, Entry 3). The best results were obtained using cheap tribasic potassium phosphate as the base (Table 1, Entry 4) providing quantitative conversion of **9b** in 10 h. Moreover, no reaction was observed in the absence of **L1** (Table 1, Entry 5).

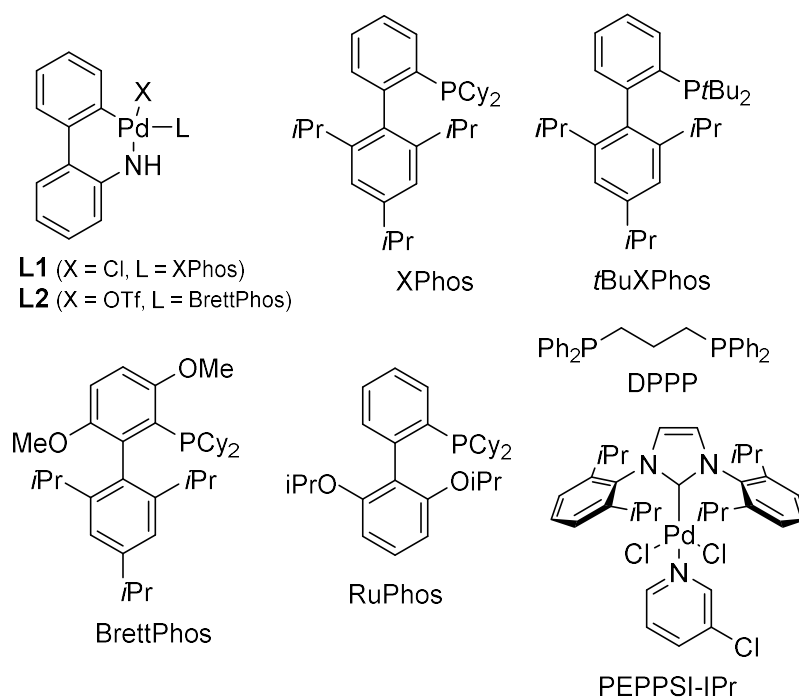
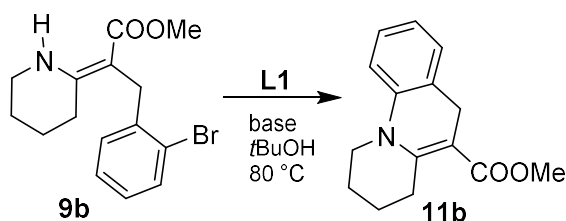


Figure 4. Ligands and precatalysts used in this work.

Table 1. Optimization study for palladacycle-catalysed cyclization of six-membered exocyclic enamino ester^a



Entry	[%] L1	Base	Time [h]	Conv. ^b /Yield ^c
1	3	Cs ₂ CO ₃	7	>99/97
2	1.5	Cs ₂ CO ₃	10	>99/94
3	1.5	K ₂ CO ₃	16	51
4	1.5	K ₃ PO ₄	13	>99/95
5	0	Cs ₂ CO ₃	24	0

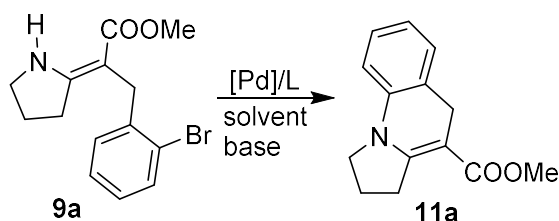
^aConditions: substrate 0.5 mmol, *t*BuOH (2 mL), base (2 eq.). ^bDetermined from ¹H NMR.

^cIsolated yield.

An attempt to apply the best conditions from Table 1 to achieve the transformation of five-membered analogue **9a** to **11a** failed (Table 2, Entry 1). Neither increasing the amount of the palladacycle **L1** nor changing the base improved the situation (Table 2, Entries 2, 3). The change

for 3rd generation BrettPhos palladacycle (**L2**, X = OTf, Fig. 4) did not improve the situation at all (Table 2, Entry 4). An improvement took place on using well-known Pd₂(dba)₃ as the metal source although relative high amounts (5%) were required (Table 2, Entries 5–10). The best results were obtained with 1,3-bis(diphenylphosphino)propane (DPPP, Fig. 4) as the ligand. It allowed to lower the amount of the catalyst to 3.5% with the same conversion (Table 2, Entry 9). The conditions and results are very similar to those obtained in ref.²¹ with lower amount of palladium in our protocol (10% Pd(dba)₂, DPPP, *t*BuONa, toluene vs. 3.5% Pd₂(dba)₃, DPPP, *t*BuONa, toluene). Decline in the amount of the metal source to 1.5% led to decrease in the conversion (Table 2, Entry 10). Palladium diacetate, pre-activated by the methodology developed by Buchwald's group⁴⁴ also showed to be promising (Table 2, Entries 11, 12). Increase in the catalyst loading and temperature led to the quantitative conversion in a short time (Table 2, Entry 13). The protocol, however, suffered from difficulties during the purification of the reaction mixture (large amount of the ligand). We therefore preferred the conditions shown in Table 2, Entry 9. PEPPSI family of ligands is another important class of ligands widely used for cross-coupling reactions.^{45,46} We tested PEPPSI-IPr (Fig. 4) for the transformation of **9a** to **11a**. The performance under the conditions studied was worse than in the case of Pd₂(dba)₃ (Table 2, Entries 14, 15). The optimization study thus furnished two protocols for the cyclization of **9**: Pd₂(dba)₃/DPPP/*t*BuONa/toluene/100 °C (Table 2, Entry 9) for five-membered representatives and **L1**/K₃PO₄/*t*BuOH/80 °C for six-membered ones (Table 1, Entry 4).

Table 2. Optimization study for palladium-catalysed cyclization of bromo-substituted five-membered exocyclic enamino ester^a



Entry	[Pd]/%	[L]/%	Base/eq.	Solvent	T/°C	Time/h	Conv./%
1	L1 /1.5		K ₃ PO ₄ /2	<i>t</i> BuOH	80	15	17
2	L1 /3		K ₃ PO ₄ /2	<i>t</i> BuOH	80	15	19
3	L1 /3		Cs ₂ CO ₃ /2	<i>t</i> AmOH	100	18	13
4	L2 /3		Cs ₂ CO ₃ /2	<i>t</i> AmOH	100	24	21
5	Pd ₂ (dba) ₃ /5	XPhos/10	Cs ₂ CO ₃ /2	toluene	80	48	87
6	Pd ₂ (dba) ₃ /5	XPhos/10	<i>t</i> BuONa/1.2	toluene	80	48	87
7	Pd ₂ (dba) ₃ /5	BINAP/10	<i>t</i> BuONa/1.2	toluene	80	48	95
8	Pd ₂ (dba) ₃ /5	DPPP/10	<i>t</i> BuONa/1.2	toluene	100	24	>99
9	Pd ₂ (dba) ₃ /3.5	DPPP/7	<i>t</i> BuONa/1.2	toluene	100	24	>99
10	Pd ₂ (dba) ₃ /1.5	DPPP/3	<i>t</i> BuONa/1.2	toluene	100	36	72

Table 2 (continued)

Entry	[Pd]/%	[L]/%	Base/eq.	Solvent	T/°C	Time/h	Conv./%
11 ^b	Pd(OAc) ₂ /3	XPhos/9	<i>t</i> BuONa/1.6	<i>t</i> BuOH	80	3	54
12 ^b	Pd(OAc) ₂ /3	XPhos/9	<i>t</i> BuONa/1.6	<i>t</i> BuOH	80	16	83
13 ^b	Pd(OAc) ₂ /5	XPhos/15	<i>t</i> BuONa/1.6	<i>t</i> AmOH	100	3	>99
14	PEPPSI-IPr/2		<i>t</i> BuONa/1.5	toluene	80	48	65
15	PEPPSI-IPr/10		<i>t</i> BuONa/1.5	toluene	80	48	80

^aConditions: substrate 0.5 mmol, solvent 2 mL. ^bWater-mediated preactivation.

Conditions for **9b** (Table 1, Entry 4) worked well also for seven-membered homolog **9c** (Table 3).

The optimized reaction conditions, mentioned above, represent not only a substantial improvement of the methodology published by Wang,²¹ (95% yield vs. 36%, **9a**) but it worked also in the case of seven-membered ester **9c** (yield 97%) where Wang's protocol failed. The protocols were further used for the cyclization of other enamines (enaminoesters, enamino ketones, enamino nitriles) (Table 3).

Table 3. Intramolecular Buchwald-Hartwig amination of bromo-substituted exocyclic enamines^{a,b}

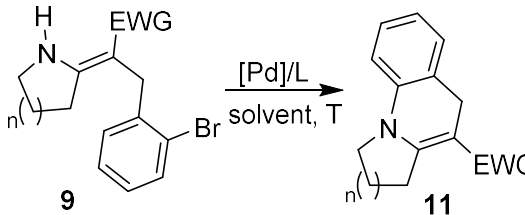
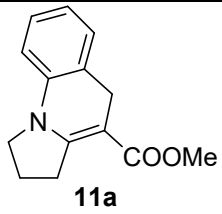
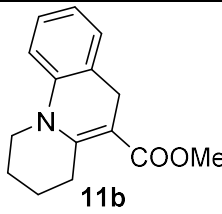
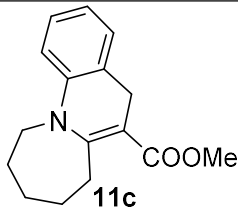
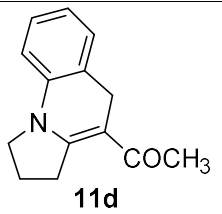
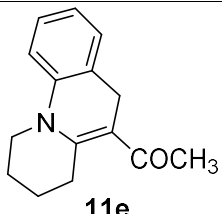
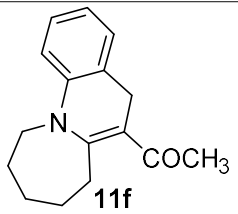
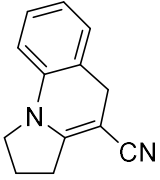
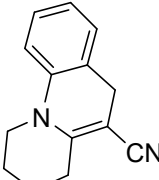
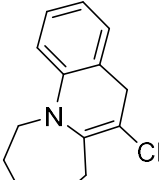
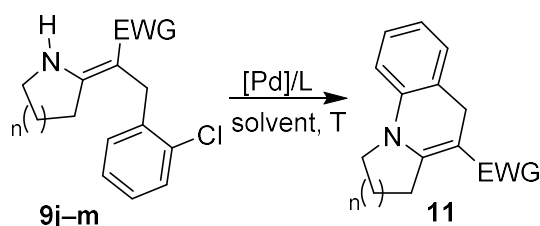
		
 <p>11a</p> <p>Method A, 24 h, 65%</p>	 <p>11b</p> <p>Method B, 16 h, 95%</p>	 <p>11c</p> <p>Method B, 16 h, 97%</p>
 <p>11d</p> <p>Method A, 36 h, 87%</p>	 <p>11e</p> <p>Method B, 24 h, 98%</p>	 <p>11f</p> <p>Method B, 24 h, 96%</p>

Table 3 (continued)

 <p>11g Method A, 36 h, 67%</p>	 <p>11h Method B, 24 h, 97%</p>	 <p>11i Method B, 24 h, 98%</p>
---	---	---

^a**Method A:** substrate **9** (0.5 mmol), Pd₂(dba)₃ (3.5–5 mol.%), DPPP (7–10 mol.%), *t*BuONa (0.6 mmol, 1.2 eq.), toluene (2 mL), 100 °C 24–36 h. **Method B:** substrate **9** (0.5 mmol), **L1** (1.5–2 mol.%), K₃PO₄ (1 mmol, 2 eq.), *t*BuOH (2 mL), 80 °C, 16–24 h. ^bIsolated yields given

Having an efficient protocol for the cyclization of bromo derivatives in hand, we turned our attention to the chloro derivatives. The optimization study (Table 4) provided available protocol to bring about the cyclization of chloro substituted exocyclic enamines: Pd₂(dba)₃/RuPhos/Cs₂CO₃ in toluene.

Table 4. Cyclization of chloro derivatives^a

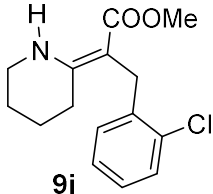
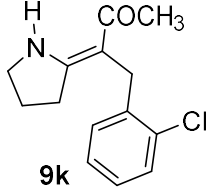
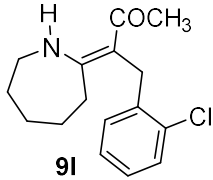
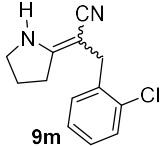
Entry	Substrate	Product	[Pd]/%	[L]/%	Base/eq.	Cond. ^a	Conv./Yield ^b
1	 <p>9j</p>	11b	L1 /3		K ₃ PO ₄ /2	<i>t</i> BuOH, 80 °C, 24 h	0
2			Pd ₂ (dba) ₃ /5	RuPhos /10	Cs ₂ CO ₃ /1.4	DMF, 100 °C, 24 h	23
3			Pd ₂ (dba) ₃ /5	RuPhos /10	Cs ₂ CO ₃ /1.4	Toluene, 100 °C, 24 h	>99/87
4	 <p>9k</p>	11d	Pd ₂ (dba) ₃ /5	RuPhos /10	Cs ₂ CO ₃ /1.4	Toluene, 100 °C, 72 h	67
5			Pd ₂ (dba) ₃ /5	DPPP /10	<i>t</i> BuONa/1.2	Toluene, 100 °C, 48 h	23

Table 4 (continued)

Entry	Substrate	Product	[Pd]/%	[L]/%	Base/eq.	Cond. ^a	Conv./Yield ^b
6	 9l	11f	Pd ₂ (dba) ₃ /5	RuPhos /10	Cs ₂ CO ₃ / 1.4	Toluene, 100 °C, 60 h	>99/91
7			Pd ₂ (dba) ₃ /5	<i>t</i> BuXPhos/10	Cs ₂ CO ₃ / 1.4	<i>t</i> AmOH, 100 °C, 60 h	19
8	 9m	11g	Pd ₂ (dba) ₃ /5	RuPhos /10	Cs ₂ CO ₃ / 1.4	Toluene, 100 °C, 48 h	>99/71
9			Pd ₂ (dba) ₃ /5	DPPP /10	<i>t</i> BuONa/ 1.2	Toluene, 100 °C, 48 h	>99/75

^aConditions: 0.5 mmol of the substrate, 2 mL of the solvent. ^bConversion estimated from ¹H NMR, isolated yield.

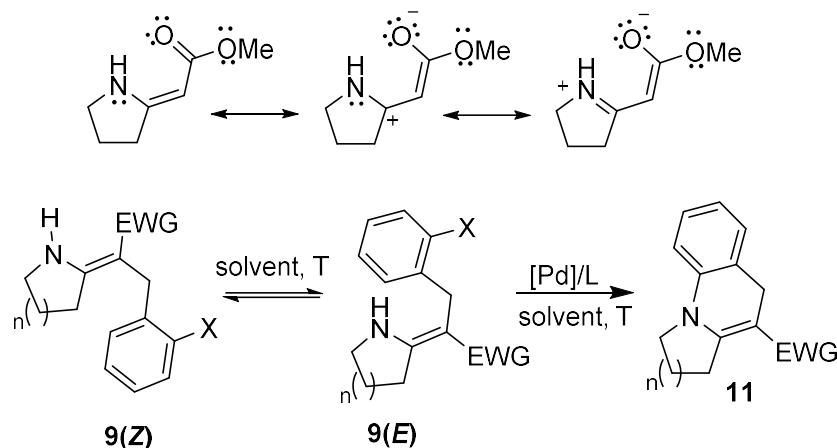
The conditions worked well for all kinds of substrates with the exception of five-membered ketone **9k** where only moderate conversion was achieved (Table 4, Entry 4). The conditions successful for the bromo derivatives failed (Table 4, Entry 1) as well as the application of *t*BuXPhos as the ligand (Table 4, Entry 7). For RuPhos and *t*BuXPhos see Figure 4.

DPPP Ligand, successful in the cyclization of five-membered bromo derivatives, brought about the cyclization in the case of nitrile **9m** (Table 4, Entry 9). On the other hand, its application for enamino ketone **9k** led to only low conversion (Table 4, Entry 5).

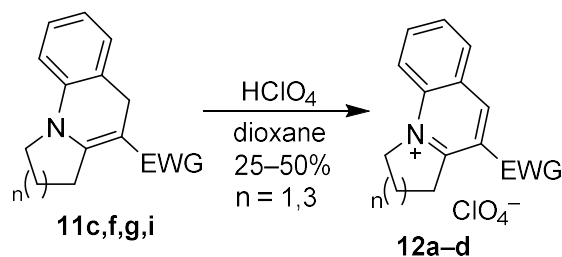
It is clear that substrates **9** must adopt *E*-configuration prior to the cyclization to **11**. However, due to the possibility of formation of an intramolecular N–H···O hydrogen bond (for enaminoes and enaminoesters) one would suppose the prevalence of *Z*-configuration which is not prone to cyclize to **11**. The *Z*-configuration was in the case of **9d** proved by means of X-ray (Figure S1). Enaminonitriles **9g–i,m** are *E/Z*-mixtures in solution. An explanation of successful transformation of **9** to **11** lies in decreased C–C bond order of the double bond due to the push-pull effect (see mesomeric structures in Scheme 4). Energy of rotation is then also decreased⁴⁷ which facilitates mutual interconversion of *E/Z* isomers.

Compounds **11** are rather unstable oils. Especially unstable are five-membered derivatives **11a,d** that rapidly decompose on air to give dark tarry substances during few days even in a refrigerator. Recently Levacher et al.³⁴ have described interesting fused dihydroquinoline-quinolinium redox system potentially applicable as chemical delivery system (CDS) for brain-targeting drugs. Inspired by this work we performed preliminary study on the oxidative quaternization of selected compounds **11**. On treatment by perchloric acid compounds **11** oxidize to the corresponding quinolinium perchlorates **12** (Scheme 5) that were confirmed and characterized by means of multinuclear magnetic resonance, X-ray diffraction and HRMS (see

Supporting Info and Experimental). To the best of our knowledge, compounds **12** with $n > 1$ have not been prepared hitherto. The larger ring could improve the lipophilicity of the molecules which can be important, with respect to the applicability of this kind of molecules as CDS.



Scheme 4. Mesomeric structures of **4a** used for the explanation of mutual interconversion of *E/Z* isomers accounting for high conversions of the cross coupling even in *Z*-predominant mixtures.



Scheme 5. Oxidation of selected dihydroquinolines to the corresponding quinolinium perchlorates.

Conclusions

In this work we have prepared and characterized thirteen 2-halobenzyl-substituted polarized ethylenes (enaminoesters, enaminoketones and enaminonitriles) with exocyclic double bond. The enamines were subjected to the intramolecular Buchwald-Hartwig amination reaction to give corresponding fused tricyclic dihydroquinolines **11** in good yields. The optimal reaction conditions depend both on the ring size of the starting enamines and on the type of the halogen. The five-membered substrates appeared to be more challenging than their six and seven membered analogues. The results presented here are a substantial improvement of the methodology published hitherto and extend both the possibilities for syntheses of interesting fused nitrogen heterocycles and the scope of cross-coupling reactions. Compounds **11** can be considered as β -EWG substituted

heterocyclic enamines. Due to the importance of such enamines in organic synthesis, compounds **11** could serve as useful intermediates for further synthetic transformations. For example, they can be easily oxidized to their quinolinium salts **12**. In addition to that, similar 3-EWG substituted dihydroquinolines were studied as carriers for brain-specific drug delivery^{48,49} (just in the combination with their quinolinium salts), or as a novel class of ABCB1 inhibitors.⁵⁰

Experimental Section

General. All the solvents and reagents were used commercial without further purification. PEPPSI-IPr was prepared according to the published procedure.⁵¹ All the palladium sources, ligands and bases used in the cross-couplings were commercial (Aldrich, Acros, Strem) and stored under argon in a desiccator. Dry solvents were used commercial (Aldrich, Acros) and stored under argon using Sure/Seal™ or AcroSeal™ technology. TLC Analyses were performed on silica gel coated aluminium plates 60 F254 under UV visualization (254 or 365 nm). Column chromatography was performed using silica gel 60 (230–400 mesh) (Sigma Aldrich) containing ~ 0.1% Ca. Melting points were measured using Kofler hot plate microscope Boetius PHMK 80/2644. NMR Spectra were measured using either Bruker AVANCE III spectrometer operating at 400.13 (¹H) and 100.12 MHz (¹³C) or Bruker Ascend™ spectrometer operating at 500.13 (¹H) and 125.15 MHz (¹³C). Multiplicity of the signals is depicted as s (singlet), d (doublet), t (triplet), quint (quintet), m (multiplet), dd (doublet of doublets), td (triplet of doublets), br (broad signal). Proton NMR spectra in CDCl₃ were calibrated using internal TMS (δ = 0.00) and in DMSO-d₆ on the middle signal of the solvent multiplet (δ = 2.50). Carbon NMR spectra were referenced against the middle signal of the solvent multiplet (δ = 77.23 for CDCl₃ and 39.51 for DMSO-d₆). Measurement of ¹³C NMR was done in an ordinary way using broadband proton decoupling or by means of APT pulse sequence. Elemental analyses were performed on a Flash EA 2000 CHNS automatic analyser (Thermo Fisher Scientific). HRMS were measured using dried droplet method on a MALDI LTQ Orbitrap XL (Thermo Fisher Scientific) with 2,5-dihydroxybenzoic acid (DHB) or 9-aminoacridine (9-AA) as the matrices for positive or negative mode respectively. Experimental procedures for compounds **2–8** as well as details for X-ray data are in Supporting Information.

General procedure for the synthesis of C-benzylated enamines **9.** A modified procedure from ref.²¹ was used. A dried Schlenk flask equipped with a magnetic stirring bar was charged with the starting substrate **4**, **6** or **8** (10 mmol). The flask was 3 × evacuated and backfilled with argon. Dry DMF (20 mL) was added via syringe. The apparatus was then cooled to –40 °C (acetone-dry ice bath) and sodium hydride (12 mmol, 1.2 eq.) was added in one portion. The mixture was stirred at –40 °C until foaming ceased (ca 1.5 h). 2-Bromobenzylbromide (12 mmol, 1.2 eq.) was then added in one portion under cooling. The flask was removed from cooling bath and heated under inert to 80 °C for 24 h. After cooling in an ice bath, the reaction was quenched with saturated aq. NH₄Cl

(50 mL). Organic layer was diluted with ethyl acetate (125 mL), washed with water (3 × 50 mL) and brine (2 × 50 mL) and dried over anhydrous sodium sulphate. Evaporation to dryness gave crude **9**. For purification see details at individual compounds.

Methyl 3-(2-bromophenyl)-2-(pyrrolidin-2-ylidene)propanoate (9a). Prepared from **4a**, crude product was suspended in ether (110 mL). The suspension was inserted into an ultrasound bath for half an hour. Solid impurities were filtered off and the filtrate was evaporated to dryness, the residue was recrystallized from *n*-hexane to give 41% of white solid with mp 106–112 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (br s, 1H); 7.52 (dd, *J* 7.9, 1.2 Hz, 1H); 7.19 (td, *J* 7.7, 1.2 Hz, 1H); 7.10–7.09 (m, 1H); 7.04–7.00 (m, 1H); 3.61 (s, 3H); 3.59 (s, 2H); 3.56 (t, *J* 7.0 Hz, 2H); 2.49 (t, *J* 7.8 Hz, 2H); 1.95 (quint, *J* 7.4 Hz, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.3, 166.6, 141.6, 132.5, 128.8, 127.4, 127.3, 124.9, 85.5, 50.7, 47.6, 34.0, 31.2, 22.2. HRMS-MALDI (*m/z*): Calcd. for C₁₄H₁₇⁷⁹BrNO₂ 310.04372 [M+H]⁺, found 310.04403. Calcd. for C₁₄H₁₆⁷⁹BrNNaO₂ [M+Na]⁺ 332.02566, found 332.02600. *Anal.* Calcd. for C₁₄H₁₆BrNO₂ (310.19) C, 54.21; H, 5.20; N, 4.52%. Found: C, 54.40; H, 5.15; N, 4.51%.

Methyl 3-(2-bromophenyl)-2-(piperidin-2-ylidene)propanoate (9b). Prepared from **4b**, the residue was recrystallized from ethanol to give 43% of light beige solid with mp 132–136 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.84 (br s, 1H); 7.51 (dd, *J* 7.9, 1.2 Hz, 1H); 7.20 (td, *J* 7.7, 1.2 Hz, 1H); 7.10–7.07 (m, 1H); 7.04–7.00 (m, 1H); 3.60 (br s, 2H); 3.59 (s, 3H); 3.35 (td, *J* 6.0, 2.5 Hz, 2H); 2.24 (t, *J* 6.5 Hz, 2H); 1.74–1.68 (m, 2H); 1.66–1.59 (m, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.6, 162.4, 141.6, 132.4, 128.6, 127.5, 127.2, 125.0, 86.6, 50.6, 41.7, 32.5, 26.1, 22.4, 20.1. HRMS-MALDI (*m/z*): Calcd. for C₁₅H₁₉⁷⁹BrNO₂ 324.05937 [M+H]⁺, found 324.05955. Calcd. for C₁₅H₁₈⁷⁹BrNNaO₂ [M+Na]⁺ 346.04131, found 346.04163. *Anal.* Calcd. for C₁₅H₁₈BrNO₂ (324.21) C, 55.57; H, 5.60; N, 4.32%. Found: C, 55.65; H, 5.58; N, 4.31%.

Methyl 2-(azepan-2-ylidene)-3-(2-bromophenyl)propanoate (9c). Prepared from **4c**, the residue was subjected to column chromatography (DCM:AcOEt 10:1, R_f 0.74) followed by recrystallization from *n*-hexane. Yield 26% of white crystalline solid, mp 80–81.5 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.86 (br s, 1H); 7.51 (dd, *J* 7.9, 1.2 Hz, 1H); 7.19 (td, *J* 7.6, 1.2 Hz, 1H); 7.11–7.08 (m, 1H); 7.04–6.99 (m, 1H); 3.70 (s, 2H); 3.60 (s, 3H); 3.38–3.34 (m, 2H); 2.32–2.27 (m, 2H); 1.70–1.56 (m, 4H); 1.50–1.43 (m, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.9, 168.7, 142.2, 132.4, 129.3, 127.3, 127.2, 124.7, 87.1, 50.7, 44.3, 33.4, 30.5, 30.2, 29.3, 25.4. HRMS-MALDI (*m/z*): Calcd. for C₁₆H₂₁⁷⁹BrNO₂ 338.07502 [M+H]⁺, found 338.07528. Calcd. for C₁₆H₂₃⁷⁹BrNO₃ [M+H₂O+H]⁺ 356.08558, found 356.08598. Calcd. for C₁₆H₂₂⁷⁹BrNNaO₃ [M+H₂O+Na]⁺ 378.06753, found 378.06795. *Anal.* Calcd. for C₁₆H₂₀BrNO₂ (338.24) C, 56.82; H, 5.96; N, 4.14%. Found C, 56.91; H, 5.95; N, 4.15%.

4-(2-Bromophenyl)-3-(pyrrolidin-2-ylidene)butan-2-one (9d). Prepared from **6a**, the residue was subjected to column chromatography (DCM:AcOEt 10:1, R_f 0.44). Yield 42% of sandy solid, mp 109–114 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.51 (br s, 1H); 7.48 (dd, *J* 7.8, 1.2 Hz, 1H); 7.17–7.12 (m, 1H); 7.03–6.97 (m, 2H); 3.60–3.54 (m, 4H); 2.45 (t, *J* 7.8 Hz, 2H); 1.93–1.87 (m, 5H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 196.0, 168.2, 140.7, 132.7, 128.6, 127.73, 127.72, 125.1, 97.5,

48.2, 35.9, 31.7, 27.0, 21.4. HRMS-MALDI (m/z): Calcd. for $C_{14}H_{17}^{79}BrNO$ 294.04880 $[M+H]^+$, found 294.04904. Calcd. for $C_{14}H_{16}^{79}BrNNaO$ $[M+Na]^+$ 316.03075, found 316.03103. *Anal.* Calcd. for $C_{14}H_{16}BrNO$ (294.19) C, 57.16; H, 5.48; N, 4.76%. Found C, 57.29; H, 5.32; N, 4.61%.

4-(2-Bromophenyl)-3-(piperidin-2-ylidene)butan-2-one (9e). Prepared from **6b**, the residue was subjected to column chromatography (DCM:AcOEt 10:1, R_f 0.44). Yield 51% of yellowish solid, mp 64–68 °C. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.63 (s, 1H); 7.55 (dd, J 7.9, 1.2 Hz, 1H); 7.23 (td, J 7.7, 1.2 Hz, 1H); 7.14–7.11 (m, 1H); 7.09–7.04 (m, 1H); 3.59 (s, 2H); 3.39 (td, J 5.9, 2.5 Hz, 2H); 2.24 (t, J 6.4 Hz, 2H); 1.99 (s, 3H); 1.77–1.70 (m, 2H); 1.69–1.62 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 194.6, 164.5, 140.6, 132.7, 128.4, 127.74, 127.70, 125.1, 98.8, 41.5, 34.5, 27.5, 26.0, 21.8, 19.8. HRMS-MALDI (m/z) Calcd. for $C_{15}H_{19}^{79}BrNO$ $[M+H]^+$ 308.06445, found 308.06433. Calcd. for $C_{15}H_{18}^{79}BrNNaO$ 330.04640 $[M+Na]^+$, found 330.04648. Calcd. for $C_{15}H_{18}NO$ 228.13829 $[M-Br]^+$, found 228.13831. *Anal.* Calcd. for $C_{15}H_{18}BrNO$ (308.21) C, 58.45; H, 5.89; N, 4.54%. Found C, 58.52; H, 5.96; N, 4.50%.

2-Bromobenzyl-1,5-bis(2-bromophenyl)-4-(piperidine-2-ylidene)pentan-3-one (10a).

Obtained from **6b** as a by-product from the above-mentioned chromatography (R_f 0.78), mp 127–129 °C. Yield 10.5% of yellow crystals. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 13.14 (br s, 1H); 7.47 (d, J 7.7 Hz, 1H); 7.36 (d, J 7.7 Hz, 2H); 7.14–7.11 (m, 4H); 7.03–6.97 (m, 2H); 6.94 (t, J 7.5 Hz, 1H); 6.80 (t, J 7.4 Hz, 1H); 6.28 (d, J 7.4 Hz, 1H); 3.42–3.39 (m, 2H); 3.36–3.29 (m, 1H); 3.25 (s, 2H); 3.03 (dd, J 13.1, 8.5 Hz, 2H); 2.79 (dd, J 12.9, 6.2 Hz, 2H); 2.07 (t, J 6.5 Hz, 2H); 1.73–1.68 (m, 2H); 1.61–1.55 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 196.5, 165.7, 140.6, 139.8, 132.9, 132.3, 132.2, 128.2, 127.8, 127.7, 127.2, 127.0, 125.4, 124.9, 99.4, 44.9, 41.5, 39.1, 32.9, 26.2, 21.8, 19.7 ppm. HRMS-MALDI (m/z): Calcd. for $C_{29}H_{29}^{79}Br_3NO$ $[M+H]^+$ 643.97938, found 643.98068. Calcd. for $C_{29}H_{28}^{79}Br_2NO$ $[M-Br]^+$ 564.05322, found 564.05412. *Anal.* Calcd. for $C_{29}H_{28}Br_3NO$ (646.25) C, 53.90; H, 4.37; N, 2.17; Br, 37.09%. Found C, 53.93; H, 4.38; N, 2.17; Br, 37.01%.

3-(Azepan-2-ylidene)-4-(2-bromophenyl)butan-2-one (9f). Prepared from **6c**, the residue was subjected to column chromatography (DCM:AcOEt 6:1, R_f 0.55). Yield 36% of yellow oil. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.39 (br s, 1H); 7.54 (dd, J 7.9, 1.2 Hz, 1H); 7.23 (t, J 7.5 Hz, 1H); 7.13 (d, J 7.8 Hz, 1H); 7.06 (t, J 7.7 Hz, 1H); 3.68 (s, 2H); 3.42–3.38 (m, 2H); 2.29–2.27 (m, 2H); 2.03 (s, 3H); 1.73–1.67 (m, 2H); 1.65–1.60 (m, 2H); 1.51–1.45 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 195.9, 170.5, 141.0, 132.5, 129.2, 127.6, 127.5, 124.7, 98.8, 44.1, 35.5, 30.5, 29.4, 29.3, 28.1, 24.8. HRMS-MALDI (m/z): Calcd. for $C_{16}H_{21}^{79}BrNO$ 322.08010 $[M+H]^+$, found 322.07990. Calcd. for $C_{16}H_{20}^{79}BrNNaO$ 344.06205 $[M+Na]^+$, found 344.06218. *Anal.* Calcd. for $C_{16}H_{20}BrNO$ (322.24) C, 59.64; H, 6.26; N, 4.35%. Found: C, 59.60; H, 6.35; N, 4.32%.

3-(2-Bromophenyl)-2-(pyrrolidin-2-ylidene)propionitrile (9g). Prepared from **8a**, the crude oil was suspended in ether and immersed in an ultrasound bath for ca 10 min. Precipitated white solid was isolated by suction. Another portion of the product was obtained on concentrating the ether solution. Product can be recrystallized from cyclohexane to obtain white solid, mp 113–117 °C and 133–136 °C. Total yield 39%. Product is 3:1 mixture of *E/Z* isomers. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) *major isomer* δ 7.54–7.52 (m, 1H); 7.35 (dd, J 7.7, 1.6 Hz, 1H); 7.29–7.25 (m, 1H); 7.11–

7.06 (m, 1H); 4.94 (br s, 1H); 3.49–3.42 (m, 4H); 2.81 (t, J 7.8 Hz, 2H); 2.07–2.00 (m, 2H). **Minor isomer** δ 7.54–7.52 (m, 1H); 7.33–7.31 (m, 1H); 7.29–7.25 (m, 1H); 7.11–7.06 (m, 1H); 5.15 (br s, 1H); 3.49–3.42 (m, 4H); 2.59 (t, J 7.7 Hz, 2H); 2.07–2.00 (m, 2H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) **major isomer** δ 163.3, 138.0, 132.8, 130.0, 128.5, 128.0, 124.3, 124.1, 67.9, 47.9, 34.2, 31.8, 23.0. **Minor isomer** δ 165.3, 139.1, 132.9, 129.9, 128.2, 127.8, 124.4, 122.5, 65.9, 46.8, 34.8, 29.7, 23.2. HRMS-MALDI (m/z): Calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}^{79}\text{BrN}_2$ 279.04914 $[\text{M}+2\text{H}+\text{H}]^+$, found 279.04887. Calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}^{79}\text{BrN}_2$ 277.03349 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 277.03367. Calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}^{79}\text{BrN}_2\text{Na}$ 299.01543 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 299.01564. *Anal.* Calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{BrN}_2$ (277.16) C, 56.34; H, 4.73; N, 10.11; Br, 28.83%. Found: C, 56.42; H, 4.69; N, 10.09; Br, 28.99%.

3-(2-Bromophenyl)-2-(piperidin-2-ylidene)propionitrile (9h). Prepared from **8b**, the crude oil was suspended in *n*-heptane and immersed in an ultrasound bath for ca 20 min. Precipitated compound was isolated by suction to give 43% of yellowish solid. The product is ca 10:3 mixture of *E/Z* isomers. On recrystallization from cyclohexane, 17% of white crystals were obtained as 15:1 *E/Z* mixture with mp 112–117 °C. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) **major isomer** δ 7.54–7.52 (m, 1H); 7.33–7.26 (m, 2H); 7.10 (td, J 7.9, 1.9 Hz, 1H); 4.74 (br s, 1H); 3.45 (s, 2H); 3.20–3.17 (m, 2H); 2.70–2.68 (m, 2H); 1.77–1.70 (m, 4H). **Minor isomer** δ 7.54–7.52 (m, 1H); 7.32–7.26 (m, 3H); 5.31 (br s, 1H); 3.47 (s, 2H); 3.27 (td, J 6.0, 2.2 Hz, 2H); 2.35 (t, J 6.5 Hz, 2H); 1.77–1.70 (m, 4H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) **major isomer** δ 158.0, 137.5, 132.9, 129.7, 128.5, 128.0, 124.5, 123.7, 72.1, 42.7, 33.0, 28.0, 23.0, 20.5. **Minor isomer** δ 160.0, 139.0, 128.2, 127.8, 123.4, 69.9, 42.8, 33.2, 25.4 (only some signals on the minor form were detected). HRMS-MALDI (m/z): Calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}^{79}\text{BrN}_2$ 291.04914 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 291.04943. *Anal.* Calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{BrN}_2$ (291.19) C, 57.75; H, 5.19; N, 9.62%. Found: C, 57.96; H, 5.14; N, 9.60%.

2-(Azepan-2-ylidene)-3-(2-bromophenyl)propionitrile (9i). Prepared from **8c**. The crude yellow oil was subjected to repeated column chromatography (DCM:AcOEt 20:1, R_f 0.67 and AcOEt:*n*-hexane 6:1, R_f 0.92) and subsequently purified by recrystallization from *n*-heptane to give 25% of white crystals with mp 76–97 °C. Product is then ca 7:1 mixture of *E/Z* isomers and still contains ca 20 mol.% of *N*-benzyl isomer. This almost inseparable by-product was finally removed by another column chromatography (silica gel, DCM, R_f 0.28) and the product was isolated in 7% yield. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) **major isomer** δ 7.47–7.45 (m, 1H); 7.26–7.24 (m, 1H); 7.22–7.18 (m, 1H); 7.05–7.00 (m, 1H); 4.88 (br s, 1H); 3.36 (s, 2H); 3.16–3.12 (m, 2H); 2.66–2.64 (m, 2H); 1.64–1.57 (m, 4H); 1.46–1.41 (m, 2H). **Minor isomer** δ 7.47–7.44 (m, 1H); 7.22–7.18 (m, 3H); 5.48 (br t, 1H); 3.46 (s, 2H); 3.24–3.20 (m, 2H); 2.31–2.28 (m, 2H); 1.64–1.57 (m, 4H); 1.46–1.41 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) **major isomer** δ 163.8, 137.2, 132.9, 129.5, 128.5, 128.0, 124.6, 124.2, 71.9, 45.0, 33.6, 32.1, 30.7, 30.2, 26.8. **Minor isomer** δ 165.9, 139.5, 129.9, 128.2, 44.8, 34.2, 30.6, 30.3, 28.1, 26.0. HRMS-MALDI (m/z) Calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}^{79}\text{BrN}_2$ 305.06479 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 305.06536. *Anal.* Calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{BrN}_2$ (305.21) C, 59.03; H, 5.61; N, 9.18%. Found: C, 59.20; H, 5.60; N, 9.14%.

Methyl 3-(2-chlorophenyl)-2-(piperidin-2-ylidene)propanoate (9j). Prepared from **4b**, the residue was subjected to a column chromatography (DCM:AcOEt 4:1, R_f 0.76) to give 33% of white solid with mp 120–123 °C. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.84 (br s, 1H); 7.33–7.31 (m,

1H); 7.17–7.14 (m, 1H); 7.11–7.08 (m, 2H); 3.63 (s, 2H); 3.59 (s, 3H); 3.35 (td, J 6.0, 2.5 Hz, 2H); 2.25 (t, J 6.5 Hz, 2H); 1.74–1.69 (m, 2H); 1.66–1.61 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 171.6, 162.4, 140.0, 134.1, 129.1, 128.4, 126.9, 126.8, 86.2, 50.6, 41.7, 29.5, 26.1, 22.4, 20.2. HRMS-MALDI (m/z): Calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}^{35}\text{ClNO}_2$ 280.10988 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 280.10992. Calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}^{35}\text{ClNNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 302.09183, found 302.09195. *Anal.* Calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2$ (279.76) C, 64.40; H, 6.49; N, 5.01%. Found: C, 64.49; H, 6.55; N, 4.99%.

4-(2-Chlorophenyl)-3-(pyrrolidin-2-ylidene)butan-2-one (9k). Prepared from **6a**, the residue was subjected to column chromatography (DCM:AcOEt 1:1, R_f 0.54). The product can be recrystallized from *n*-hexane. Yield 55% of yellowish solid, mp 102–104 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.58 (br s, 1H); 7.36 (dd, J 7.3, 1.7 Hz, 1H); 7.19–7.10 (m, 3H); 3.67 (s, 3H); 3.64 (t, J 7.3 Hz, 2H); 2.52 (t, J 7.8 Hz, 2H); 2.00–1.92 (m, 5H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 196.0, 168.0, 139.1, 134.2, 129.4, 128.4, 127.3, 127.0, 97.1, 48.1, 32.8, 31.6, 27.0, 21.4. HRMS-MALDI (m/z): Calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}^{35}\text{ClNO}$ 250.09932 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 250.09931. Calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}^{35}\text{ClNNaO}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 272.08126, found 272.08127. *Anal.* Calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{ClNO}$ (249.74) C, 67.33; H, 6.46; N, 5.61; found C, 67.29; H, 6.42; N, 5.59.

3-(Azepan-2-ylidene)-4-(2-chlorophenyl)butan-2-one (9l). Prepared from **6c**, the residue was subjected to a column chromatography (DCM:AcOEt 10:1, R_f 0.44). Yield 31% of yellow oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 12.39 (br s, 1H); 7.36–7.34 (m, 1H); 7.20–7.11 (m, 3H); 3.71 (s, 2H); 3.42–3.38 (m, 2H); 2.30–2.27 (m, 2H); 2.03 (s, 3H); 1.71–1.67 (m, 2H); 1.65–1.60 (m, 2H); 1.50–1.45 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 196.0, 170.5, 139.5, 133.9, 129.2, 129.0, 127.3, 126.9, 98.4, 44.1, 32.5, 30.6, 29.4, 29.2, 28.1, 24.8. HRMS-MALDI (m/z): Calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}^{35}\text{ClNO}$ 278.13062 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 278.13074. Calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}^{35}\text{ClNNaO}$ 300.11256 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 300.11272. *Anal.* Calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{ClNO}$ (277.79) C, 69.18; H, 7.26; N, 5.04%. Found C, 69.17; H, 7.29; N, 5.01%.

2-(Azepan-2-ylidene)-4-(2-chlorobenzyl)-1,5-bis(2-chlorophenyl)-pentan-3-one (10b).

Obtained from **6c** as a by-product from the above-mentioned chromatography (R_f = 0.78), m.p. 124–126 °C. Yield 11% of yellowish crystals. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 12.83 (br s, 1H); 7.27 (d, J = 9.1 Hz, 1H); 7.18–7.16 (m, 2H); 7.13–7.07 (m, 6H); 7.01 (t, J = 7.5 Hz, 1H); 6.76 (t, J = 7.5 Hz, 1H); 6.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H); 3.41–3.39 (m, 2H); 3.37–3.34 (m, 1H); 3.32 (s, 2H); 3.02 (dd, J = 13.1, 8.6 Hz, 2H); 2.81 (dd, J = 13.1, 6.1 Hz, 2H); 2.12–2.10 (m, 2H); 1.66–1.62 (m, 4H); 1.36–1.32 (m, 2H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 198.2, 171.6, 139.4, 138.0, 134.6, 133.7, 131.9, 129.6, 128.9, 128.8, 127.5, 126.9, 126.8, 126.4, 99.2, 45.2, 44.2, 36.9, 30.7, 30.6, 29.45, 29.40, 24.6 ppm. HRMS-MALDI (m/z): Calcd. for $\text{C}_{30}\text{H}_{31}^{35}\text{Cl}_3\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 526.14657, found 526.14551. Calcd. for $\text{C}_{30}\text{H}_{30}^{35}\text{Cl}_3\text{NNaO}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 548.12852, found 548.12729. *Anal.* Calcd. for $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{Cl}_3\text{NO}$ (526.92) C, 68.38; H, 5.74; N, 2.66%. Found C, 68.41; H, 5.75; N, 2.66%.

3-(2-Chlorophenyl)-2-(pyrrolidin-2-ylidene)propanitrile (9m). Prepared from **8a**, the crude product was subjected to a column chromatography (DCM:EtOAc 4:1, R_f 0.72). The product was then recrystallized from *n*-heptane and subsequently from cyclohexane to give white solid, mp 91–107 °C. Total yield 34%. Product is 1.8:1 mixture of *E/Z* isomers. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) *major isomer* δ 7.37–7.31 (m, 2H); 7.26–7.15 (m, 2H); 4.89 (br s, 1H); 3.49–3.41 (m, 4H); 2.81

(t, J 7.8 Hz, 2H); 2.08–1.99 (m, 2H). **Minor isomer** δ 7.37–7.31 (m, 2H); 7.26–7.15 (m, 2H); 5.10 (br s, 1H); 3.49–3.42 (m, 4H); 2.59 (t, J 7.7 Hz, 2H); 2.08–1.99 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) **major isomer** δ 163.1, 136.5, 133.6, 130.0, 129.6, 128.2, 127.4, 124.0, 68.1, 47.8, 31.8, 31.4, 23.1. **Minor isomer** δ 165.1, 137.5, 133.8, 129.9, 129.6, 127.9, 127.1, 122.4, 66.1, 46.8, 32.1, 29.6, 23.2. HRMS-MALDI (m/z): Calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}^{35}\text{ClN}_2$ 235.09965 $[\text{M}+2\text{H}+\text{H}]^+$, found 235.09971. Calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}^{35}\text{ClN}_2$ 233.08400 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 233.08429. Calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}^{35}\text{ClN}_2\text{Na}$ 255.06595 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 255.06618. Anal. Calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClN}_2$ (232.71) C, 67.10; H, 5.63; N, 12.04%. Found: C, 67.17; H, 5.59; N, 12.00%.

General procedure for intramolecular amination of enamines 9. Method A. A dried screw-cup vial, equipped with a magnetic stirring bar and septum was charged with substrate **9** (0.5 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (3.5–5 mol.%), DPPP (7–10 mol.%) and $t\text{BuONa}$ (0.6 mmol, 1.2 eq.). The vial was sealed and three-times evacuated and backfilled with argon. Dry toluene (2 mL) was then added via syringe and the mixture was heated to 100 °C for 24–36 h (for exact conditions see Table 3). The mixture was then cooled, diluted with AcOEt and filtered through a plug of Celite®. The filtrate was evaporated to dryness, the residue was suspended in ether (25 mL) and subjected to an ultrasound irradiation. The precipitated impurities were removed by a filtration through Celite®. Product **11** was obtained upon evaporation of the filtrate.

Method B. A dried screw-cup vial, equipped with a magnetic stirring bar and septum was charged with substrate **9** (0.5 mmol), precatalyst **L1** (1.5–2 mol.%) and K_3PO_4 (1 mmol, 2 eq.). The vial was sealed and three-times evacuated and backfilled with argon. Dry $t\text{BuOH}$ (2 mL) was added via syringe and the mixture was heated to 80 °C for 16–24 h (for exact conditions see Table 3). The mixture was then cooled, diluted with AcOEt and filtered through a plug of Celite®. Product **11** was obtained upon evaporation of the filtrate.

Method C. A dried screw-cup vial (A) equipped with a magnetic stirring bar and septum was charged with substrate **9** (0.5 mmol) and Cs_2CO_3 (0.7 mmol, 1.4 eq.). Another vial (B) equipped with a magnetic stirring bar and septum was charged with $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (22.9 mg, 5 mol.%) and RuPhos (23.3 mg, 10 mol.%). Both the vials were sealed and three-times evacuated and backfilled with argon. Toluene (3 mL) was added via syringe into the vial B. The mixture was then heated to 100 °C for 30 minutes and subsequently transferred into the vial A via syringe. The mixture was then heated to 100 °C for 60 h. The mixture was then cooled, diluted with AcOEt and filtered through a plug of Celite®. The filtrate was evaporated to dryness to give product **11**.

Methyl 1,2,3,5-tetrahydropyrrolo[1,2-*a*]quinoline-4-carboxylate (11a). Prepared by method A, reaction time 24 h, 5% $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 10% DPPP, yield 65% of red-brown oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.12–7.07 (m, 2H); 6.94 (td, J 7.4, 1.1 Hz, 1H); 6.65 (d, J 7.5 Hz, 1H); 3.79 (s, 2H); 3.72 (s, 3H); 3.60 (t, J 7.1 Hz, 2H); 3.14 (t, J 7.8 Hz, 2H); 2.12 (quint, J 7.3 Hz, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 168.8, 156.1, 138.7, 129.2, 127.2, 124.1, 123.2, 112.8, 90.5, 51.0, 48.5, 32.3, 28.0, 21.9. HRMS-MALDI (m/z): Calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{NO}_2$ 228.10191 $[\text{M}-\text{H}]^+$, found 228.10216. Calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}$ 170.09643 $[\text{M}-\text{COOCH}_3]^+$, found 170.09664.

Methyl 1,2,3,4,6-pentahydropyrido[1,2-*a*]quinoline-5-carboxylate (11b). Prepared by method B, reaction time 16 h, 1.5% **L1**, yield 95% of yellow oil and method C, reaction time 66 h, yield 87%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.18–7.12 (m, 1H); 7.08 (dd, *J* 7.4, 1.2 Hz, 1H); 6.98 (td, *J* 7.4, 1.0 Hz, 1H); 6.87 (d, *J* 8.2 Hz, 1H); 3.71 (s, 3H); 3.65 (s, 2H); 3.63–3.60 (m, 2H); 3.21 (tt, *J* 7.0, 0.9 Hz, 2H); 1.95–1.88 (m, 2H); 1.74 (quint, *J* 6.9 Hz, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 168.5, 154.1, 141.5, 128.3, 126.8, 125.1, 123.1, 112.6, 94.3, 51.0, 45.2, 28.1, 26.8, 22.8, 19.4. HRMS-MALDI (*m/z*): Calcd. for C₁₅H₁₆NO₂ 242.11756 [M–H]⁺, found 242.11782. *Anal.* Calcd. for C₁₅H₁₇NO₂ (243.30) C, 74.05; H, 7.04; N, 5.76%. Found: C, 74.02; H, 7.00; N, 5.70%.

Methyl 5,7,8,9,10,11-hexahydroazepino[1,2-*a*]quinoline-6-carboxylate (11c). Prepared by method B, reaction time 16 h, 1.5% **L1**, yield 97% of red oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.18–7.12 (m, 1H); 7.08 (dd, *J* 7.4, 1.1 Hz, 1H); 6.96 (td, 1H, *J* 7.4, 1.0 Hz); 6.88 (d, 1H, *J* 8.2 Hz); 3.90–3.86 (m, 2H); 3.72 (s, 3H); 3.57 (s, 2H); 3.29 (br m, 2H); 1.85–1.77 (m, 2H); 1.73–1.66 (m, 4H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 168.7, 158.2, 141.9, 128.1, 126.8, 125.5, 122.7, 112.8, 95.7, 51.2, 47.4, 29.1, 28.7, 28.6, 27.9, 26.6. HRMS-MALDI (*m/z*): Calcd. for C₁₆H₁₈NO₂ 256.13321 [M–H]⁺, found 256.13364. *Anal.* Calcd. for C₁₆H₁₉NO₂ (257.33) C, 74.68; H, 7.44; N, 5.44%. Found: C, 74.71; H, 7.46; N, 5.43%.

4-Acetyl-1,2,3,5-tetrahydropyrrolo[1,2-*a*]quinoline (11d). Prepared by method A, reaction time 36 h, 3.5% Pd₂(dba)₃, 7% DPPP, yield 87% of yellow-brown oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.14–7.10 (m, 1H); 6.96 (t, *J* 7.4 Hz, 1H); 6.68 (d, *J* 7.9 Hz, 1H); 3.86 (s, 2H); 3.62 (t, *J* 7.1 Hz, 2H); 3.16 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H); 2.23 (s, 3H); 2.14 (quint, *J* 7.4 Hz, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 195.5, 156.0, 138.2, 129.0, 127.3, 124.5, 123.4, 112.9, 101.4, 48.2, 33.1, 29.4, 29.1, 21.9. HRMS-MALDI (*m/z*): Calcd. for C₁₄H₁₄NO 212.10699 [M–H]⁺, found 212.10725. Calcd. for C₁₂H₁₂N 170.09643 [M–CH₃CO]⁺, found 170.09660.

5-Acetyl-1,2,3,4,6-pentahydropyrido[1,2-*a*]quinoline (11e). Prepared by method B, reaction time 24 h, 2% **L1**, yield 98% of yellow-brown oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.17 (t, *J* 7.7 Hz, 1H); 7.10 (d, *J* 7.4 Hz, 1H); 7.00 (td, *J* 7.4, 1.0 Hz, 1H); 6.89 (d, *J* 8.0 Hz, 1H); 3.67 (s, 2H); 3.64 (t, *J* 6.0 Hz, 2H); 3.19 (t, *J* 7.0 Hz, 2H); 2.26 (s, 3H); 1.95–1.88 (m, 2H); 1.73 (quint, *J* 6.8 Hz, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 196.5, 154.1, 141.3, 128.2, 126.9, 125.3, 123.4, 112.9, 104.1, 45.4, 30.6, 29.8, 27.6, 22.6, 19.3. HRMS-MALDI (*m/z*): Calcd. for C₁₅H₁₆NO 226.12264 [M–H]⁺, found 226.12213. Calcd. for C₁₅H₁₈NO 228.13829 [M+H]⁺, found 228.13772. *Anal.* Calcd. for C₁₅H₁₇NO (227.30) C, 79.26; H, 7.54; N, 6.16%. Found C, 79.26; H, 7.55; N, 6.16%.

6-Acetyl-5,7,8,9,10,11-hexahydroazepino[1,2-*a*]quinoline (11f). Prepared by method B, reaction time 24 h, 2% **L1**, yield 96% of yellow oil and method C, reaction time 60 h, yield 91%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.19–7.14 (m, 1H); 7.10 (d, *J* 7.3 Hz, 1H); 6.99 (td, *J* 7.4, 0.9 Hz, 1H); 6.91 (d, *J* 8.2 Hz, 1H); 3.92–3.88 (m, 2H); 3.54 (s, 2H); 3.18–3.14 (br m, 2H); 2.30 (s, 3H); 1.85–1.79 (m, 2H); 1.73–1.66 (m, 4H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 197.3, 157.3, 141.6, 128.0, 126.8, 125.6, 122.9, 112.9, 106.3, 47.3, 30.5, 29.7, 29.1, 28.9, 27.7, 26.6. HRMS-MALDI (*m/z*): Calcd. for C₁₆H₁₈NO [M–H]⁺ 240.13829, found 240.13849. *Anal.* Calcd. for C₁₆H₁₉NO (241.33) C, 79.63; H, 7.94; N, 5.80%. Found: C, 79.55; H, 7.97; N, 5.77%.

1,2,3,5-Tetrahydropyrrolo[1,2-*a*]quinoline-4-carbonitrile (11g). Prepared by method A, reaction time 36 h, 5% Pd₂(dba)₃, 10% DPPP, yield 67% of red-brown oil and method C, reaction time 60 h, yield 71%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.17–7.11 (m, 1H); 7.02–6.99 (m, 1H); 6.94 (td, *J* 7.4, 1.1 Hz, 1H); 6.63 (dd, *J* 8.0, 0.9 Hz, 1H); 3.72 (s, 2H); 3.63 (t, *J* 6.9 Hz, 2H); 2.83 (t, *J* 7.8 Hz, 2H); 2.15 (quint, *J* 7.2 Hz, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 156.4, 137.7, 128.9, 127.7, 123.4, 121.8, 120.9, 113.1, 69.3, 49.0, 30.6, 28.0, 21.4. HRMS-MALDI (*m/z*): Calcd. for C₁₃H₁₁N₂ 195.09167 [M–H]⁺, found 195.09248. Calcd. for C₂₆H₂₃N₄ 391.19172 [2M–H]⁺, found 391.19065. *Anal.* Calcd. for C₁₃H₁₂N₂ (196.25) C, 79.56; H, 6.16; N, 14.27%. Found: C, 79.49; H, 6.21; N, 14.17%.

1,2,3,4,6-Pentahydropyrido[1,2-*a*]quinoline-5-carbonitrile (11h). Prepared by method B, reaction time 24 h, 2% L1, yield 97% of yellow oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.19–7.16 (m, 1H); 7.01–6.97 (m, 2H); 6.90 (d, *J* 8.3 Hz, 1H); 3.63 (s, 2H); 3.53 (t, *J* 6.1 Hz, 2H); 2.78 (t, *J* 6.8 Hz, 2H); 1.95 (quint, *J* 6.3 Hz, 2H); 1.76–1.70 (m, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 152.4, 140.1, 128.9, 127.5, 123.7, 121.9, 121.7, 113.0, 74.3, 45.1, 28.4, 28.1, 23.4, 19.3. HRMS-MALDI (*m/z*): Calcd. for C₁₄H₁₃N₂ 209.10732 [M–H]⁺, found 209.10774. Calcd. for C₁₄H₁₅N₂O 227.11789 [M–H+H₂O]⁺, found 227.11841. *Anal.* Calcd. for C₁₄H₁₄N₂ (210.27) C, 79.97; H, 6.71; N, 13.32%. Found: C, 79.92; H, 6.84; N, 13.31%.

5,7,8,9,10,11-Hexahydroazepino[1,2-*a*]quinoline-6-carbonitrile (11i). Prepared by method B, reaction time 24 h, 2% L1, yield 98% of yellow-brown oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.21–7.16 (m, 1 H); 7.05–7.03 (m, 1H); 7.01–6.97 (m, 1H); 6.88 (d, *J* 8.3 Hz, 1H); 3.82–3.79 (m, 2H); 3.52 (s, 2H); 2.85–2.83 (m, 2H); 1.77–1.70 (m, 6H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 158.3, 140.8, 128.6, 127.5, 123.2, 122.3, 122.0, 113.1, 76.0, 47.8, 32.9, 29.3, 28.9, 27.8, 27.0. HRMS-MALDI (*m/z*): Calcd. for C₁₅H₁₅N₂ 223.12298 [M–H]⁺, found 223.12315. *Anal.* Calcd. for C₁₅H₁₆N₂ (224.30) C, 80.32; H, 7.19; N, 12.49%. Found: C, 80.06; H, 7.39; N, 12.33%.

General procedure for the synthesis of fused quinolinium perchlorates 12. CAUTION: Although we have not observed any problems, mixtures of perchloric acid with organic compounds are potentially explosive and must be handled with care. To the solution of **11** in dry dioxane (ca 1.5 mL per 0.1 mmol of **11**) was added ca 11.6 M perchloric acid (ca 2–5 eq.). The mixture was left to stand at laboratory temperature until the product precipitated (1–24 h). The product was isolated by suction, washed with ether (6 × 2 mL) and left to dry under vacuum in a desiccator.

4-Cyano-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-*a*]quinolinium perchlorate (12a). Prepared from **11g**, reaction time 2 h, recrystallization from ethanol, mp 273–278 °C (dec.). Yield 31% of greyish solid. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.71 (s, 1H); 8.38 (d, *J* 8.1 Hz, 1H); 8.32 (s, 2H); 8.07–7.98 (m, 1H); 5.09 (t, *J* 7.4 Hz, 2H); 3.77 (t, *J* 7.4 Hz, 2H); 2.39 (br s, 2H). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO) δ 164.9, 151.4, 138.3, 137.1, 131.1, 130.7, 127.0, 119.7, 114.2, 105.0, 57.9, 34.6, 19.7. HRMS-MALDI (*m/z*): Calcd. for C₁₃H₁₁N₂ 195.09167 [M]⁺, found 195.09170. Calcd. for ClO₄ 98.94906 [ClO₄][–], found 98.94906. *Anal.* Calcd. for C₁₃H₁₁ClN₂O₄ (294.69) C, 52.98; H, 3.76; N, 9.51%. Found: C, 53.04; H, 3.77; N, 9.49%.

6-Acetyl-8,9,10,11-tetrahydro-7H-azepino[1,2-a]quinolinium perchlorate (12b). Prepared from **11f**, reaction time 1 h, mp 225–229 °C, yield 25.5% of off-white solid. ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.60 (s, 1H); 8.72 (d, *J* 9.0 Hz, 1H); 8.47 (d, *J* 8.2 Hz, 1H); 8.33 (t, *J* 7.9 Hz, 1H); 8.08 (t, *J* 7.5 Hz, 1H); 5.24–5.26 (m, 2H); 3.63 (br, 2H); 2.81 (s, 3H); 1.98 (br, 2H); 1.84 (br, 4H). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO) δ 199.5, 163.7, 145.5, 139.3, 137.0, 134.2, 131.4, 130.0, 127.4, 119.1, 52.2, 30.7, 30.5, 26.6, 23.8, 22.7. HRMS-MALDI (*m/z*): Calcd. for C₁₆H₁₈NO 240.13829 [M]⁺, found 240.13799. Calcd. for ClO₄ 98.94906 [ClO₄][−], found 98.94904.

6-Cyano-8,9,10,11-tetrahydro-7H-azepino[1,2-a]quinolinium perchlorate (12c). Prepared from **11i**, reaction time 1 h, mp 254–258 °C (dec.). Yield 36% of off-white solid. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.88 (s, 1H); 8.79 (d, *J* 8.9 Hz, 1H); 8.49 (d, *J* 8.3 Hz, 1H); 8.43 (t, *J* 8.3 Hz, 1H); 8.14 (t, *J* 7.6 Hz, 1H); 5.26–5.24 (m, 2H); 3.80 (br, 2H); 1.97–1.92 (br, 6H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ 165.9, 152.0, 139.9, 138.8, 131.5, 130.5, 127.4, 119.2, 114.9, 108.9, 53.3, 33.7, 26.8, 23.5, 22.1. HRMS-MALDI (*m/z*): Calcd. for C₁₅H₁₅N₂ 223.12298 [M]⁺, found 223.12262. Calcd. for ClO₄ 98.94906 [ClO₄][−], found 98.94905.

6-Methoxycarbonyl-8,9,10,11-tetrahydro-7H-azepino[1,2-a]quinolinium perchlorate (12d). Prepared from **4c**, reaction time 1 h, mp 213–216 °C. Yield 50% of off-white solid. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.61 (s, 1H); 8.74 (d, *J* 9.0 Hz, 1H); 8.57 (dd, *J* 8.1, 1.4 Hz, 1H); 8.35 (ddd, *J* 8.8, 7.0, 1.5 Hz, 1H); 8.08 (t, *J* 7.5 Hz, 1H); 5.28–5.25 (m, 2H); 4.02 (s, 3H); 3.82 (br, 2H); 1.99 (br, 2H); 1.86 (br, 4H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ 164.7, 164.4, 147.6, 139.8, 137.5, 131.7, 129.9, 127.4, 126.4, 119.0, 53.8, 52.4, 30.7, 26.6, 23.7, 22.6. HRMS-MALDI (*m/z*): Calcd. for C₁₆H₁₈NO₂ 256.13321 [M]⁺, found 256.13277. Calcd. for ClO₄ 98.94906 [ClO₄][−], found 98.94904. *Anal.* Calcd. for C₁₆H₁₈ClNO₆ (355.77) C, 54.02; H, 5.10; N, 3.94%. Found: C, 53.79; H, 5.09; N, 3.85%.

Acknowledgements

B.B. and P.Š. thank to Faculty of Chemical Technology for Institutional Support.

References <http://dx.doi.org/>

1. Greenhill, J. V. *Chem. Soc. Rev.* **1977**, 6(3), 277–294.
<http://dx.doi.org/10.1039/cs9770600277>
2. Lue, P.; Greenhill, J. V. in *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Katritzky A. R. Ed.; Academic Press: San Diego, 1996; Vol. 67, pp 207–343.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0065-2725\(08\)60072-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0065-2725(08)60072-0)
3. Stanovnik, B.; Grošelj, U. in *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Katritzky A. R. Ed.; Elsevier: Amsterdam, 2010; Vol. 100, pp 145–174.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0065-2725\(10\)10005-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0065-2725(10)10005-1)

4. Stanovnik, B.; Svete, J. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2433–2480.
<http://dx.doi.org/10.1021/cr020093y>
5. Rudenko, D. A.; Shurov, S. N.; Stepanyan, Y. G. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2011**, *47*, 661–683.
<http://dx.doi.org/10.1007/s10593-011-0818-9>
6. Dar'in, D. V.; Lobanov, P. S. *Russ. Chem. Rev.* **2015**, *84*, 601–633.
<http://dx.doi.org/10.1070/RCR4528>
7. Kostyuk, A. N.; Volochnyuk, D. M.; Sibgatulin, D. A. *Synthesis* **2008**, 161–184.
<http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-1000848>
8. Hussaini, S. R.; Chamala, R. R.; Wang, Z. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 6017–6086.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2015.06.026>
9. Chattopadhyay, A. K.; Hanessian, S. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 16437–16449.
<http://dx.doi.org/10.1039/c5cc05891k>
10. Chattopadhyay, A. K.; Hanessian, S. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 16450–16467.
<http://dx.doi.org/10.1039/c5cc05892a>
11. Michael, J. P.; de Koning, C. B.; Gravestock, D.; Hosken, G. D.; Howard, A. S.; Jungmann, C. M.; Krause, R. W. M.; Parsons, A. S.; Pelly, S. C.; Stanbury, T. V. *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 979–988.
<http://dx.doi.org/10.1351/pac199971060979>
12. Palmieri, G.; Cimarrelli, C. *Arkivoc* **2006**, *6*, 104–126.
13. Niphakis, M. J.; Turunen, B. J.; Georg, G. I. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6793–6805.
<http://dx.doi.org/10.1021/jo100907u>
14. Kametani, T.; Takahashi, K.; Ihara, M.; Fukumoto, K. *Heterocycles* **1975**, *3*, 691–695.
<http://dx.doi.org/10.3987/R-1975-09-0691>
15. Kametani, T.; Kigawa, Y.; Nemoto, H.; Ihara, M.; Fukumoto, K. *Heterocycles* **1980**, *14*, 799–807.
<http://dx.doi.org/10.3987/R-1980-06-0799>
16. Edmondson, S. D.; Mastracchio, A.; Parmee, E. R. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1109–1112.
<http://dx.doi.org/10.1021/ol000031z>
17. Uozumi, Y.; Mori, M.; Shibasaki, M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 81–83.
<http://dx.doi.org/10.1039/c39910000081>
18. Mori, M.; Uozumi, Y.; Shibasaki, M. *Heterocycles* **1992**, *33*, 819–830. Doi: 10.3987/COM-91-S88
19. Wu, X.-J.; Xu, X.-P.; Su, X.-M.; Chen, G.; Zhang, Y.; Ji, S.-J. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4963–4970.
<http://dx.doi.org/10.1002/ejoc.200900451>
20. Wu, X.-J.; Jiang, R.; Wu, B.; Su, X.-M.; Xu, X.-P.; Ji, S.-J. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 3150–3156.
<http://dx.doi.org/10.1002/adsc.200900481>
21. Liu, Y.; Yu, C. Y.; Wang, M. X. *Arkivoc* **2003**, 146–154.
22. Kim, J. H.; Chun, Y. S.; Shin, H.; Lee, S. *Synthesis* **2012**, *44*, 1809–1817.
<http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1290814>
23. Kim, J. H.; Lee, S. *Synthesis* **2012**, *44*, 1464–1476.
<http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1289753>
24. Kim, J. H.; Lee, S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1350–1353.
<http://dx.doi.org/10.1021/ol200045q>

25. Piou, T.; Neuville, L.; Zhu, J. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 4415–4420.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2013.01.003>
26. Kametani, T.; Kigawa, Y.; Nemoto, H.; Ihara, M.; Fukumoto, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1980**, 1607–1613.
<http://dx.doi.org/10.1039/p19800001607>
27. Carroll, A. R.; Addepalli, R.; Fechner, G.; Smith, J.; Guymer, G. P.; Forster, P. I.; Quinn, R. J. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1063–1065.
<http://dx.doi.org/10.1021/np070655e>
28. Ishikura, M.; Yamada, K.; Abe, T. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1630–1680. Doi: 10.1039/c005345g
29. Tits, M.; Tavernier, D.; Angenot, L. *Phytochemistry* **1985**, *24*, 205–207.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)80847-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0031-9422(00)80847-X)
30. Saxton, J. E. *Nat. Prod. Rep.* **1995**, *12*, 385–411.
<http://dx.doi.org/10.1039/np9951200385>
31. Lounasmaa, M.; Jokela, R. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 3609–3612.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)95008-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0040-4039(01)95008-7)
32. Miettinen, J.; Jokela, R.; Lounasmaa, M. *Planta Med.* **1996**, *62*, 42–45.
<http://dx.doi.org/10.1055/s-2006-957794>
33. Bennasar, M.-L.; Vidal, B.; Lázaro, A.; Kumar, R.; Bosch, J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3541–3544.
[http://dx.doi.org/10.1016/0040-4039\(96\)00607-7](http://dx.doi.org/10.1016/0040-4039(96)00607-7)
34. Țîntaş, M.-L.; Foucout, L.; Petit, S.; Oudeyer, S.; Gourand, F.; Barré, L.; Papamicaël, C.; Levacher, V. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *81*, 218–226.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.05.022>
35. Celerier, J. P.; Deloisy, E.; Lhomme, G.; Maitte, P. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3089.
<http://dx.doi.org/10.1021/jo01331a030>
36. Josefik, F.; Svobodova, M.; Bertolasi, V.; Simunek, P.; Machacek, V.; Almonasy, N.; Cernoskova, E. *J. Organomet. Chem.* **2012**, *699*, 75–81.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jorganchem.2011.11.004>
37. Burgemeister, T.; Dannhardt, G.; Eibler, E.; Paulus, B.; Ziereis, K. *Arch. Pharm.* **1988**, *321*, 345–348.
<http://dx.doi.org/10.1002/ardp.19883210609>
38. Dannhardt, G.; Paulus, B.; Ziereis, K. *Arch. Pharm.* **1988**, *321*, 561–562.
<http://dx.doi.org/10.1002/ardp.19883210915>
39. Delbecq, P.; Bacos, D.; Celerier, J. P.; Lhomme, G. *Can. J. Chem.* **1991**, *69*, 1201–1206.
<http://dx.doi.org/10.1139/v91-179>
40. Célérier, J.-P.; Deloisy-Marchalant, E.; Lhomme, G. *J. Heterocycl. Chem.* **1984**, *21*, 1633–1635.
<http://dx.doi.org/10.1002/jhet.5570210611>
41. Bacos, D.; Célérier, J. P.; Marx, E.; Rosset, S.; Lhomme, G. *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, *27*, 1387–1392.
<http://dx.doi.org/10.1002/jhet.5570270538>
42. Rosset, S.; Célérier, J. P.; Lhomme, G. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7521–7524.
[http://dx.doi.org/10.1016/0040-4039\(91\)80523-9](http://dx.doi.org/10.1016/0040-4039(91)80523-9)

43. Kinzel, T.; Zhang, Y.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14073–14075.
<http://dx.doi.org/10.1021/ja1073799>
44. Fors, B. P.; Krattiger, P.; Strieter, E. Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3505–3508.
<http://dx.doi.org/10.1021/ol801285g>
45. Kantchev, E. A. B.; O'Brien, C. J.; Organ, M. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2768–2813.
<http://dx.doi.org/10.1002/anie.200601663>
46. Valente, C.; Çalimsiz, S.; Hoi, K. H.; Mallik, D.; Sayah, M.; Organ, M. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3314–3332.
<http://dx.doi.org/10.1002/anie.201106131>
47. Červinka, O. in *The Chemistry of Enamines*; Patai's Chemistry of Functional Groups (Book 105) Rappoport Z. Ed.; Wiley, 1994, Chapter 3, p. 230.
48. Foucout, L.; Gourand, F.; Dhilly, M.; Bohn, P.; Dupas, G.; Costentin, J.; Abbas, A.; Marsais, F.; Barre, L.; Levacher, V. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3666–3673.
<http://dx.doi.org/10.1039/b909650g>
49. Bodor, N.; Farag, H. H.; Barros, M. D. C.; Wu, W.-M.; Buchwald, P. *J. Drug Target.* **2002**, *10*, 63–71.
<http://dx.doi.org/10.1080/1061186029000754>
50. Hemmer, M.; Krawczyk, S.; Simon, I.; Lage, H.; Hilgeroth, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 5015–5021.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2015.05.016>
51. 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*, 4743–4748.
<http://dx.doi.org/10.1002/chem.200600251>