

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI
PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA
Katedra organické chemie



**Nová kondenzační reakce odvozená z Julia-Kocienski
reakce: stereoselektivní syntéza (*E*) a (*Z*)-olefinů a
ketonů**

Bakalářská práce

Autor:	Vendula Ferugová
Studijní program:	Chemie
Studijní obor:	Bioorganická chemie a chemická biologie
Typ studia:	Prezenční
Vedoucí práce:	RNDr. Jiří Pospíšil, PhD.

Prohlášení:

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

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

V Olomouci, 21. 5. 2017

.....

Vendula Ferugová

Poděkování

Především bych chtěla poděkovat vedoucímu mé bakalářské práce RNDr. Jiřímu Pospíšilovi, Ph.D. za jeho odborné vedení, pomoc při vypracování této práce, cenné rady a čas, který mi věnoval. Ráda bych také poděkovala Interní Grantové Agentuře Univerzity Palackého v Olomouci (granty IGA_PrF_2017_009 a IGA_LF_2017_028) za finanční podporu mého výzkumu.

Bibliografická identifikace:

Jméno a příjmení autora:	Vendula Ferugová
Název práce:	Nová kondenzační reakce odvozená z Julia-Kocienski reakce: stereoselektivní syntéza (E) a (Z)-olefinů a ketonů
Typ práce:	Bakalářská práce
Pracoviště:	Katedra organické chemie
Školitel:	RNDr. Jiří Pospíšil, PhD.
Rok obhajoby práce:	2017

Abstrakt:

Hlavním cílem této bakalářské práce bylo rozšíření znalostí o novém typu kondenzační reakce nedávno vyvinuté v naší skupině. Tato reakce byla odvozena z 2. generace Julia olefinační reakce a byla původně navržena a optimalizována pro benzothiazol sulfony. V této práci jsem se zabývala využitím fenyltetrazol sulfonů a sledovala jsem jejich vliv na kondenzační reakci s acyl chloridy. Zejména jsem se zaměřila na chemo-, regio- a stereoselektivitu při následných *one-pot* reakcích generovaných aduktů s redukčními činidly.

Klíčová slova:	Julia olefinační reakce, kondenzační reakce, divergentně-orientovaná syntéza, stereoselektivita organických reakcí
Počet stran:	50
Počet příloh:	1
Jazyk:	Český

Bibliographical identification:

Author's first name and surname: Vendula Ferugová

Title: New condensation reaction based on Julia-Kocienski reaction: stereoselective synthesis of (E)- and (Z)-olefins, and ketones

Type of thesis: Bachelor thesis

Department: Department of Organic Chemistry

Advisor: RNDr. Jiří Pospíšil, PhD.

The year of presentation: 2017

Abstract:

The aim of this bachelor thesis was to extend the knowledge we have about the new type of condensation reaction developed recently in our group. The reaction is derived from the 2nd generation Julia reaction and was originally designed and optimized for benzothiazole sulfones. In this contribution, I focused on the use of phenyltetrazol sulfones. I studied their influence on the condensation reaction with acyl chlorides, especially their chemo-, regio- and stereoselectivity in subsequent single reactions with reducing agents.

Keywords: Julia olefination, condensation reactions, divergent-oriented organic synthesis, stereoselective organic reactions

Number of pages: 50

Number of appendixes: 1

Language: Czech

Seznam použitých zkratek

Ac	<i>acetyl</i>	PMP	<i>1,2,2,6,6-pentamethylpiperidine</i>
Bn	<i>benzyl</i>	Pr ⁱ , <i>i</i> -Pr	<i>2-propyl</i>
BT	<i>benzthiazol</i>	PT	<i>fenyltetrazol</i>
<i>n</i> -butyl, Bu ⁿ	<i>normal-butyl</i>	RVO	<i>Rotační vakuová odparka</i>
<i>tert</i> -butyl, Bu ^t	<i>tertiary-butyl</i>	TBDPS	<i>tert-butyldiphenylsilyl</i>
DBU	<i>diazabicycloundecane</i>	TfO	<i>triflate</i>
de	<i>diastereomeric excess</i>	THF	<i>tetrahydrofuran</i>
DMF	<i>dimethylformamide</i>	TMS	<i>trimethylsilyl</i>
DMSO	<i>dimethylsulfoxide</i>	TMSOTf	<i>trimethylsilyl triflate</i>
d.r.	<i>diastereomeric ratio</i>	Triflate	<i>trifluoromethanesulfonate</i>
ee	<i>enantiomeric excess</i>	Ts	<i>tosyl</i>
Et	<i>ethyl</i>		
HOMO	<i>highest occupied molecular orbital</i>		
LDA	<i>lithium diisopropylamide</i>		
LiHMDS	LiN(SiMe ₃) ₂		
LHMDS	LiN(SiMe ₃) ₂		
l.t.	<i>laboratorní teplota</i>		
LUMO	<i>lowest unoccupied molecular orbital</i>		
Me	<i>methyl</i>		
Ms	<i>mesyl</i>		
MW	<i>mikrovlnné záření</i>		
One-pot	<i>reakce prováděná v rámci jedné baňky/nádoby</i>		
Ph	<i>phenyl</i>		

Obsah

Seznam použitých zkratk.....	6
1 Úvod.....	8
2 Teoretická část.....	10
2.1 Úvod do Julia olefinační reakce.....	10
2.2 Modifikovaná Julia reakce – Julia-Lythgoe v one-pot provedení.....	15
2.3 Aplikace Julia reakce a reagentů – příspěvek naší skupiny.....	18
3 Experimentální část.....	21
3.1 Obecné informace.....	21
3.1.1 Vizualizační roztoky pro TLC.....	22
3.2 Příprava sulfonů.....	22
3.3 Syntéza ketonů 6.....	23
3.4 Příprava olefinů 7.....	27
3.4.1 <i>Z</i> -selektivní olefinační protokol.....	27
3.4.2 <i>E</i> -selektivní olefinační protokol.....	27
3.4.3 Izolované olefiny 7a-h.....	28
3.4.4 Vedlejší produkty izolované při olefinačních reakcích.....	36
4 Výsledky a diskuze.....	37
4.1 Příprava výchozích látek.....	37
4.2 Příprava ketonů 6.....	38
4.3 Stereoselektivní příprava olefinů 7.....	42
5 Závěr.....	49
6 Seznam použité literatury.....	50
7 Přílohy.....	51

1 Úvod

Dvojná vazba, nedílná součást každého alkenu, ať už je to uhlovodík nebo ne, je jednou z nejuniverzálnějších funkčních skupin v organických molekulách.¹ Navíc, když si uvědomíme, že téměř všechny ostatní existující funkční skupiny organických molekul a biomolekul jsou kompatibilní s mnoha, ale vždy alespoň minimálně s jednou metodou přípravy olefinů, význam syntézy alkenů v organické syntéze je tím pouze potvrzen. Z historického hlediska alkeny byly a jsou připravovány pomocí různých, často velmi sofistikovaných eliminačních reakcí. Ale vývoj se za posledních přibližně 130 let nezastavil pouze u reakcí typu Zajcevova či Hofmannova eliminace. Moderní syntetická chemie přidala do pomyslné „zbrojnice“ mnoho nových a originálních „zbraní“ umožňujících stereoselektivní přípravu komplikovaných polysubstituovaných olefinů. Nové metody syntézy jsou založeny na nepřímé syntéze olefinů (zejména reakce založené na využití tranzitních kovů – Mizoroki-Heck a podobné) nebo na metathesi již existujících jednoduchých olefinů. Důležitost dvou posledně zmíněných postupů je jen zvýrazněna udělením dvou Nobelových cen za přínos těchto dvou metod pro vývoj nových biologicky aktivních substancí (Nobelova cena za Chemii 2005² – vývoj metathese pro organickou syntézu; a v roce 2010³ – Pd-katalyzované cross-couplingy v organické chemii).

Moje práce obsažená v této bakalářské práci navazuje na dvou krokovou Julia-Lythgoe olefinační reakci⁴, poprvé popsanou roku 1973 Markem Juliem a Jean-Michael Parisovou, a zejména pak na její modifikaci popsanou Silvesterem Julia (bratr M. Julia) o téměř 20 let později⁵. Tato tzv. 2. generace Julia olefinační reakce je one-pot modifikací klasické dvou krokové Julia-Lythgoe olefinační reakce a standardně se vyskytuje ve dvou hlavních modifikacích – Julia-Silvestre olefinace⁵ (založena na využití benzylthiazolsulfonů) a Julia-Kocienski olefinace⁶ (založena na využití fenyltetrazolsulfonů). V nepřímé návaznosti na tyto práce jsme od roku 2012 (ještě před stěhováním do ČR) začali vyvíjet⁷ v rámci naší skupiny nový typ kondenzační reakce, který by umožnil *one-pot* transformaci heterocyklických sulfonů po reakci s acyl chloridy na synteticky užitečné a strukturně komplexní intermediáty jako jsou alkeny, alkyny, ketony atp. Všechny protokoly byly primárně vyvíjeny pro benzylthiazolsulfony. Fenyl tetrazolsulfony ovšem zůstávaly mimo hlavní proud našeho zájmu. Tato bakalářská práce se snaží zaplnit „bílé místo“ na mapě našeho výzkumu a nahradit ho experimentálními daty, izolovanými produkty, výtěžky a pozorovanými selektivitami. A toto je také hlavním cílem této práce.

V první části mé bakalářské práce naleznete obecné informace o Julia olefinačních reakcích (obě generace) včetně základních mechanismů a principů. V experimentální části a samozřejmě v části zaměřené na výsledky a jejich diskuzi se zaměřím na reakce fenyltetrarozylsulfonů s acyl chloridy a *one-pot* transformace aduktů těchto kondenzací. Tyto protokoly byly optimalizovány a vliv jednotlivých substituentů na průběh reakce je diskutován v kontextu mechanismu reakce. Tato práce je ale zaměřena pouze na vývoj a mechanistický popis vlastních reakcí. Jakákoliv aplikace těchto postupů v kontextu diverzitivně orientované syntézy, jakkoliv se přímo nabízí, nebyla ani cílem ani účelem této práce.

2 Teoretická část

2.1 Úvod do Julia olefinační reakce

Tvorba násobných vazeb C=C patří již od nepaměti k nejdůležitějším syntetickým transformacím v organické chemii, protože alkeny, olefiny, jsou téměř všudypřítomné ve většině biologicky aktivních látek. Navíc olefiny jsou velice vhodnými výchozími funkčními skupinami pro následné syntetické transformace. V mé teoretické části se budu zejména zabývat olefinacemi založenými na tzv. Julia olefinační reakci.⁸

Julia olefinační reakce, také známa jako Julia-Lythgoe olefinační reakce⁹, je formálně kondenzační reakcí, která umožňuje připravit novou násobnou vazbu ze dvou výchozích látek, fenylalkylsulfonu **2-1** a karbonylové sloučeniny **2-2** (Schéma 1). Celá sekvence se skládá ze dvou oddělených kroků: (a) adici aniontu **2-3** generovaného z fenylsulfonu **2-1** pomocí silné báze (např. *n*BuLi) a (b) následné reaktivní eliminaci (např. pomocí Na(Hg)) vzniklého β -hydroxysulfonu **2-4** na požadovaný olefin **2-5**. Elimináčního kroku lze mnohem efektivněji dosáhnout, jestliže je β -hydroxysulfon **2-4** převeden na odpovídající β -acyloxy respektive β -mesyloxy derivát **2-6**.⁴

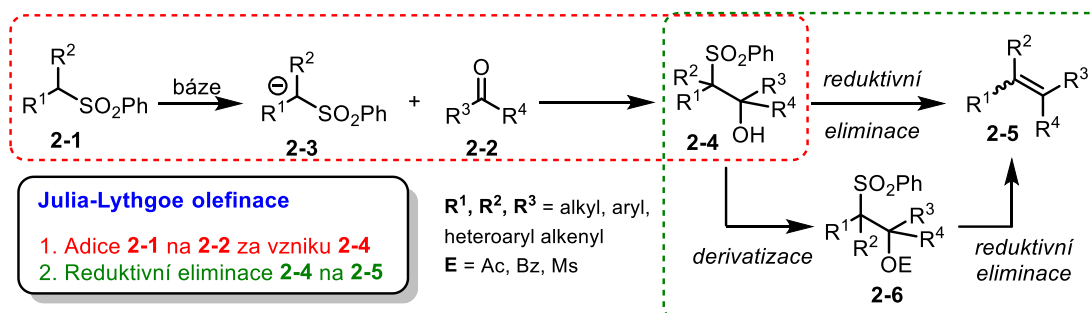


Schéma 1: Julia-Lythgoe olefinační reakce

Hlavní výhoda Julia-Lythgoe olefinace spočívá v možnosti retrosyntetické diskonekce tvořeného olefinu (Schéma 2). Požadovaný olefin je vždy rozpojen na dva základní fragmenty, kde jeden z fragmentů je olefin a druhý karbonyl. Teoreticky lze tedy říci, že je pouze na našem rozhodnutí a na našich preferencích jakou roli kterému fragmentu přisoudíme. Ve skutečnosti lze však říci, že pouze jedna z obou možností je vždy značně výhodnější z důvodů možných komplikací, které mohou nastat v průběhu vlastní syntézy. V případě Julia olefinace bychom při volbě reakčních partnerů měli mít především na zřeteli následující skutečnosti: (a) počet a povaha substituentů na fragmentu nesoucím fenylsulfonovou skupinu, (b) povaha proti-iontu (výběr báze) a (c) povaha a reaktivita karbonylového fragmentu (aldehydu nebo ketonu).

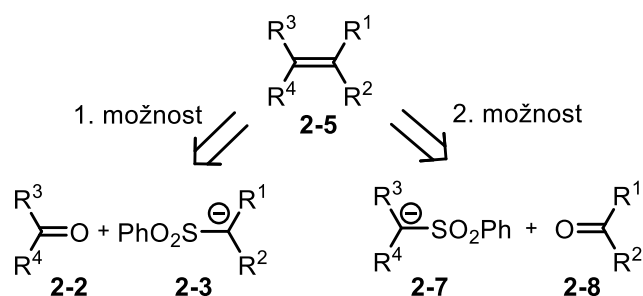


Schéma 2: Retrosyntéza olefinu založená na Julia olefinační reakci

Tato opatrnost je na místě a je zejména spojena s prvním krokem olefinační reakce, tvorbou C-C vazby, adicí sulfonem stabilizovaného karbaniontu **2-3** (resp. **2-7**) na karbonyl **2-2** (resp. **2-8**). Tvorba aduktů totiž závisí na rovnováze mezi reagenty (sulfonem stabilizovanými anionty a karbonyly) a adukty (β -alkoxy sulfony). Typickým příkladem, kde se tato skutečnost musí brát v potaz, je například syntéza trisubstituovaných olefinů* **2-9** (Schéma 3).

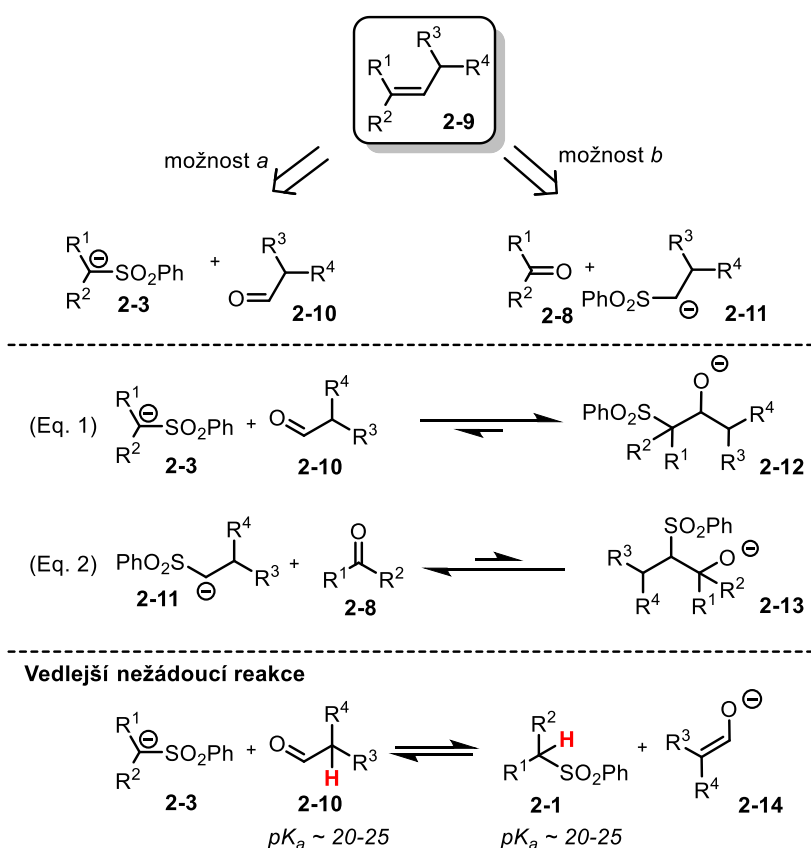


Schéma 3: Syntéza trisubstituovaných olefinů: možnosti a limitace Julia olefinační reakce

* Z následujících důvodů (viz dále v textu) je zřejmé, že syntéza tetrasubstituovaných olefinů je nad pomyslné síly Julia olefinační reakce. K dnešnímu dni také neexistuje žádný mně známý příklad takovéto reakce. Tuto skutečnost ale lze obejít pomocí tzv. Sulfoxidové modifikace Julia reakce. Více detailů naleznete v Pospíšil, J.; Pospíšil, T.; Markó, I. E. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2373.

Olefin **2-9** může být připraven buďto ze stericky více bráněného sulfonu **2-3** a aldehydu **2-10** (možnost *a*) nebo ze sulfonu **2-11** a ketonu **2-8** (možnost *b*). Abychom mohli rozhodnout, která z těchto dvou možností je ta nejlepší, tak bychom se měli řídit pomocí následujících kritérií a na jejich základě se poté rozhodnout. Z termodynamického hlediska je možnost *a* preferována před možností *b*, protože při druhé variantě se tvoří terciální alkoholát **2-13** (méně stabilní adukt ze sterických důvodů). Rovnováha mezi výchozími látkami a adukty samozřejmě také závisí na stabilitě generovaného aniontu. Pokud je tedy aniont **2-3** respektive **2-11** příliš stabilní (nereaktivní), a to ať ze sterických nebo elektronových důvodů, adice na aldehyd/keton je znevýhodněna a může docházet k nežádoucím vedlejším reakcím jako je například enolizace reagujícího ketonu/aldehydu a následně např. aldolizačním reakcím atp.

Rovnováha mezi reagenty a adukty může být samozřejmě posunuta směrem k žadoucím produktům, jestliže zvolíme vhodné reakční podmínky (rozpuštědlo, vhodná báze – vliv proti iontů) anebo pokud využijeme možnosti „chytnout“ cílový adukt pomocí z vnějšku přidaného elektrofilu (Schéma 4).

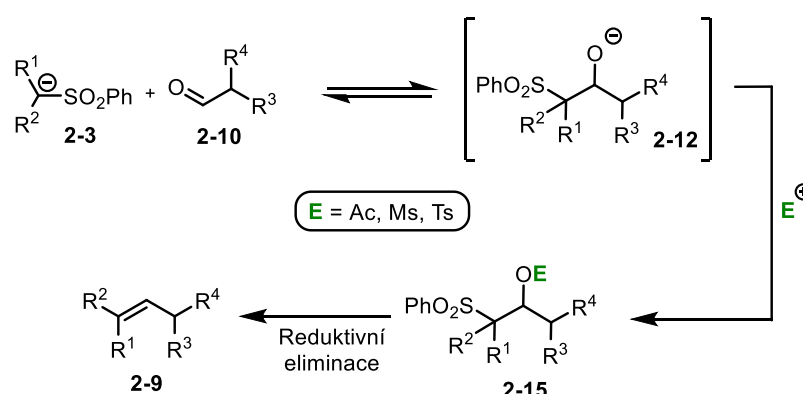


Schéma 4: Aplikace vnějšího elektrofilu při Julia-Lythgoe olefinační reakci

V tomto okamžiku je důležité poznamenat, že redukční eliminace β -hydroxy sulfonů probíhá vždy s nižšími výtěžky než redukční eliminace odpovídajících β -acyloxy nebo β -mesyloxy sulfonů. Hlavní příčinou je, že redukční eliminace probíhá velice často ve slabě bazickém prostředí, které způsobuje, že kromě redukční eliminace dochází také k retroadiční reakci (Schéma 5).¹⁰

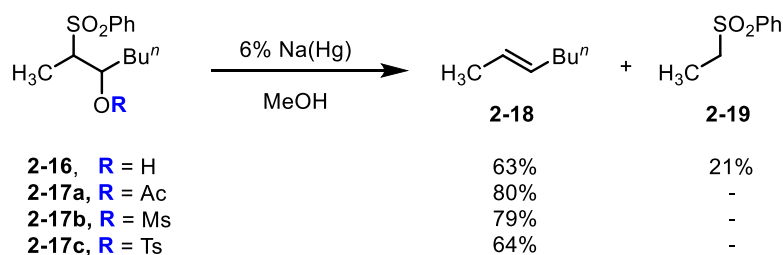


Schéma 5: Reduktivní eliminace aduktů **2-16** a **2-17**.

Teď se zaměříme na reductivní eliminaci Julia-Lythgoe reakce poněkud podrobněji. K tomuto kroku lze použít mnoho různých redukčních činidel, která disponují dostatečně velkým redukčním potenciálem, aby byla schopna darovat elektron fenylsulfonové skupině. Nejčastěji se využívá Na(Hg) amalgám, kde sodík hraje roli jednoelektronového donoru, s využitím methanolu jako rozpouštědla. Využitím této směsi dochází k *in situ* tvorbě methanolátu sodného ($\text{CH}_3\text{O}^-\text{Na}^+$), proto se také často přidávají fosfátové pufrы, aby moderovaly bazicitu reakční směsi. Mechanismus reductivní eliminace β -hydroxysulfonů závisí na substituentu přítomném na β -hydroxy skupině. Pokud β -hydroxy sulfon **2-20** je podroben reductivní eliminaci v přítomnosti Na(Hg), dojde nejprve k tvorbě alkoholátu **2-21**, který může podlehnout retroadiční reakci na aniont **2-22** a aldehyd **2-23**, anebo může přijmout jeden elektron do svého LUMO orbitalu. Vzniklý intermediát je značně nestabilní a rozpadá se na radikál **2-24** a fenylsulfenyl sodný. Vinyl radikál **2-24** je následně znovu redukován a poskytuje aniont **2-25**. Tento intermediát je samozřejmě značně nestabilní a okamžitě podléhá vicinální antiperiplanární eliminaci Na_2O nebo spíše NaOH ((a) Na_2O je velice špatně odstupující skupina a (b) *in situ* protonace alkoholátu pomocí MeOH (rozpouštědlo) je pravděpodobnější) za vzniku olefinu **2-26**. Oba typy eliminace jsou v rámci mechanismu reakce v současné době tolerovány, protože žádná z mechanistických studií nepotvrdila či nevyvrátila ani jednu z těchto možností.^{4,10} Naopak nezbytnost *anti* uspořádání eliminujících skupin u intermediátu **2-25** byla prokázána několika na sobě nezávislými experimenty.¹¹

Reduktivní eliminace β -acyloxysulfonu **2-27** probíhá ovšem jiným mechanismem.[†] Nejprve dojde k β -eliminaci a vytvoří se vinylsulfon **2-29**.^{8,11} Teprve v tomto okamžiku dochází k přenosu elektronu a vzniklý radikál **2-30** se následně rozkládá na vinyl radikál **2-31**. Generovaný vinyl radikál *Z*-**2-31** je konfiguračně nestabilní a je v neustálé rovnováze se svým termodynamicky stabilnějším izomerem *E*-**2-32**. Termodynamicky stabilnější *E*-izomer následně podléhá redukci za vzniku vinyl aniontu **2-33**, který je

[†] Tento mechanismus je platný také pro veškeré ostatní dobře odstupující skupiny v β -pozici vůči sulfonu.

protonován všudy přítomným rozpouštědlem – methanolem. Aniont **2-33** je samozřejmě konfiguračně stabilní, takže tvorba nově vzniklého olefinu **2-26** je vysoce *E* stereoselektivní.¹¹

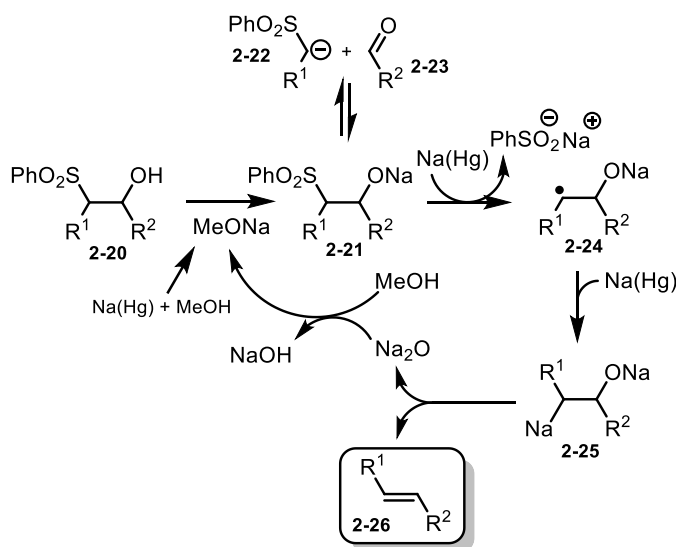


Schéma 6: Mechanismus reductivní eliminace β-hydroxy sulfonu **2-20**

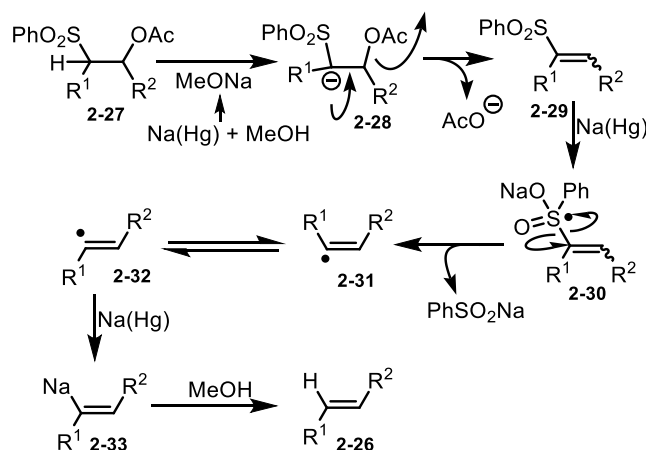


Schéma 7: Mechanismus reductivní eliminace β-acyloxysulfonu **2-27**.

Závěrem lze tedy shrnout, že Julia-Lythgoe olefinační reakce je vlastně čtyř krokový proces, kde každý z kroků má vliv na reaktivitu, tvorbu produktů, resp. vedlejších produktů, stejně jako stereoselektivitu reakce. Výše zmíněnými kroky mám na mysli tyto operace: (A) α deprotonaci sulfonu, (B) adici generovaného aniontu na karbonylového partnera, (C) zachycení generovaného aduktu pomocí externího elektrofilu a (D) reductivní eliminaci tohoto aduktu. Čtyři kroky s různými požadavky na „ideální“ reakční podmínky generují mnoho různých proměnných, které mohou zasahovat, a také zasahují, do tohoto jedinečného procesu. Je tedy zřejmé, že tato situace přímo vyzývala k nějaké modifikaci tohoto procesu tak, aby byl snížen počet

Jak je ze Schéma 9 patrné, aby reakce proběhla, je nezbytné použít heteroarylovou skupinu se silným elektrofilním centrem přímo substituovaným sulfonovou skupinou. Toto reaktivní centrum bude následně sloužit jako místo, které bude atakováno generovaným alkoholátem a iniciuje tak Smilesův přesmyk.⁷ Na druhou stranu, dané elektrofilní centrum nesmí být příliš reaktivní, protože jinak může dojít k selfkondenzační reakci mezi dvěma anionty **2-35**. Toto je také důvod, proč pouze nenukleofilní báze mohou být použity při generaci α sulfonového aniontu **2-35**. Pokud by např. *n*BuLi bylo použito jako báze, po reakci by byl izolován pouze produkt adice *n*BuLi na dané elektrofilní centrum.

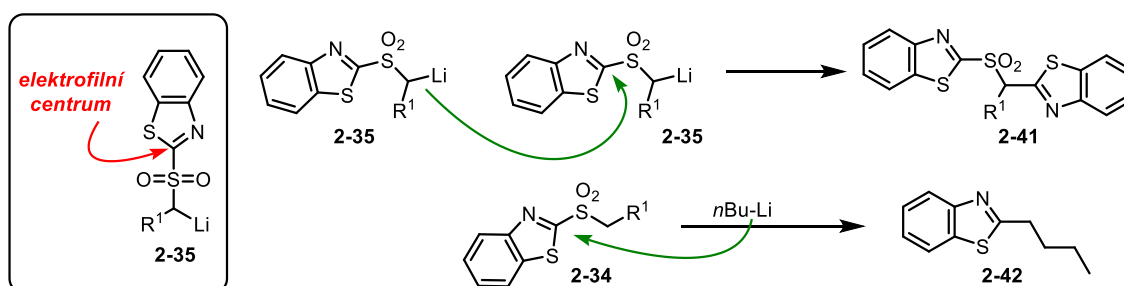


Schéma 10: Vedlejší reakce při Julia-Silvestre olefinační reakci

Velkou výhodou této transformace je její relativně vysoká selektivita¹² zejména pak možnost ovlivnění stereochemického výstupu reakce modifikací některých reakčních mechanismů. Bylo totiž prokázáno, že β -eliminační krok je stereospecifický,¹³ a že stereochemické uspořádání tohoto intermediátu vyplývá z relativní konfigurace na primárním aduktu **2-43** (Schéma 11). Tedy *E/Z* selektivita vyplývá z tranzitního stavu, kterým probíhá adice aniontu **2-35** na aldehyd **2-23**. V tomto případě může reakce probíhat mezi dvěma hraničními tranzitními stavy, uzavřeným tranzitním stavem (TS) nebo otevřeným TS (Schéma 12). Na to, který z těchto dvou bude preferovaný, pak bude mít vliv charakter použitého rozpouštědla,¹⁴ přidaných aditiv a samozřejmě kationtů použitých bází.¹⁵

Další možností jak ovlivnit stereochemický výstup reakce a zároveň omezit intermolekulární self-kondenzaci generovaných anionických BT-sulfonů, bylo zavést a používat nové typy heteroaromatických sulfonů. A takovouto skupinou se stala v roce 1998 fenylnitrazolová (PT) skupina (tzv. Julia-Kocienski olefinační reakce), která předčila BT skupinu v obou hlavních parametrech, reakčním výtěžku (méně nežádoucích vedlejších reakcí) a stereoselektivitě tvořeného olefinu. Na Schéma 13. jsou uvedeny čtyři v dnešní době nejčastěji využívané heteroaryl sulfony sloužící při olefinačních reakcích.^{6,8}

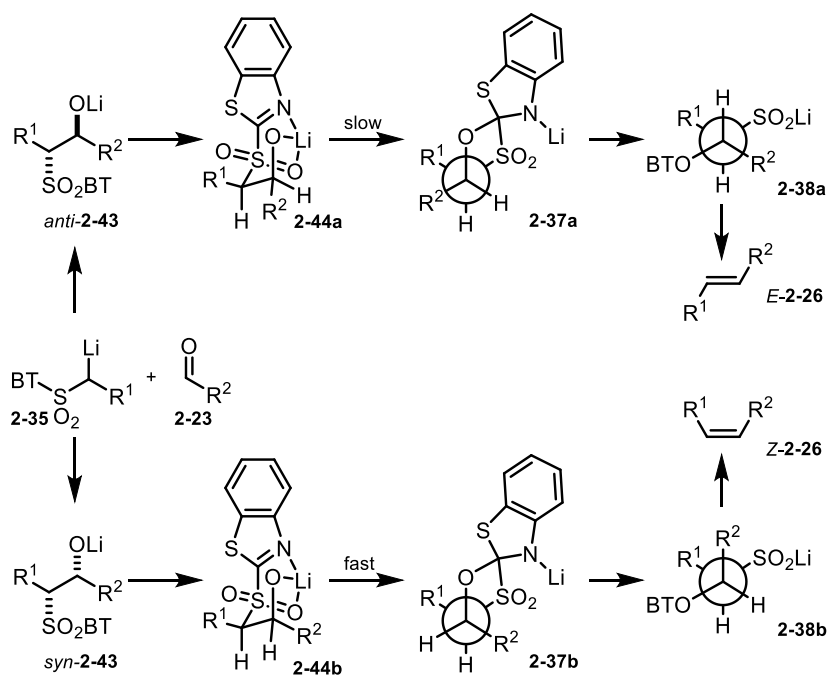
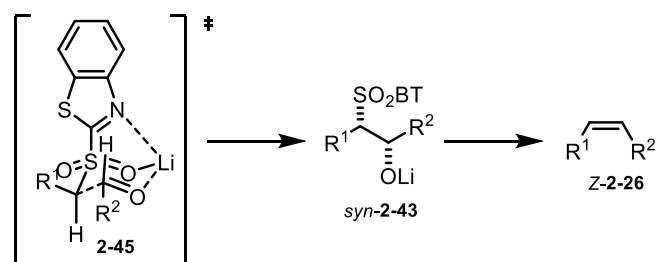
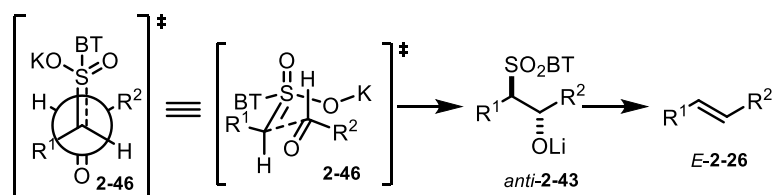


Schéma 11: Podrobný návrh Julia-Silvestre olefinační reakce.



Z-izomer preferován při uzavřeném TS: nepolární rozpouštědla, malé kationty (Li)



E-izomer preferován při otevřeném TS: polární rozpouštědla, velký kationt (K)

Schéma 12: Tranzitní stavy při adičním kroku u Julia-Silvestre olefinační reakci

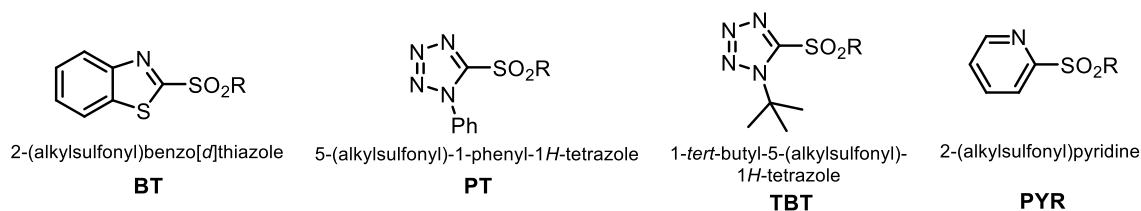
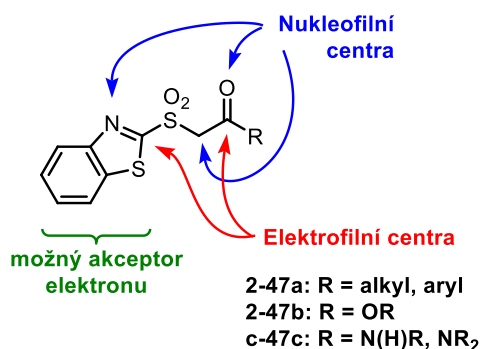


Schéma 13: Čtyři hlavní heteroarylsulfony vyzužívané pro Julia-Kocienski olefinační reakci.

2.3 Aplikace Julia reakce a reagentů – příspěvek naší skupiny

V rámci projektu zaměřeného na vývoj nových modifikací Julia-Silvestre a Julia-Kocienski olefinační reakce¹⁶ se naše skupina zaměřila také na přípravu nových polyfunkčních molekul **2-47** (Obr. 1).¹⁷ Tento typ molekuly, **2-47**, byl již dříve využíván jako C-nukleofil (adice na α,β -nenasycené karbonylové sloučeniny) při organokatalytických reakcích¹⁸ ve skupině K. A. Jørgensena (Schéma 14), ale další využití těchto nukleofilů bylo značně ztíženo dostupností a s tím spojenou strukturní jednoduchostí derivátů **2-47**.[‡]



Obr. 1: Polyfunkční molekuly (reagenty) **2-47**.

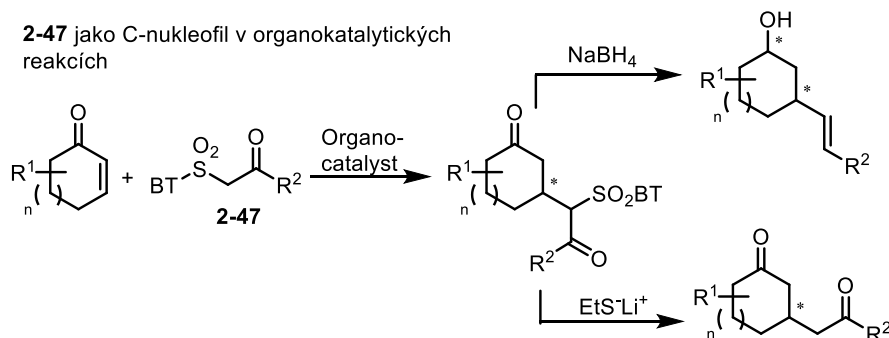


Schéma 14: Látka **2-47** jako C-nukleofil při organokatalytických reakcích

V naší skupině se nám povedlo vyvinout snadný *one-pot* protokol, který umožňuje snadnou přípravu β -karbonyl heteroaryl sulfonů **2-47** z heteroarylsulfonu **2-34** a acyl chloridů, respektive carbono chloridů či karbamoyl chloridů **2-48** (Schéma 15). Tento praktický protokol je založen na využití nenukleofilní báze, LiN(SiMe₃)₂, která zároveň α -deprotonuje sulfon **2-34** a umožňuje tak nukleofilní atak generovaného aniontu na aktivovaný karbonyl, a ihned poté zamezuje degradaci nově generovaného aduktu, protože jej okamžitě (2. ekvivalent LiHMDS) převede do formy stabilizovaného enolátu

[‡] Obecný postup přípravy **2-47** byl založen na reakci α -halogen karbonylových sloučenin s BT-SH respektive PT-SH, která byla následována oxidací nově vzniklého sulfidu na sulfon. Viz: Zweifel, T.; Nielsen, M.; Overgaard, J.; Jacobsen, C. B.; Jørgensen, K. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2011, 47.

2-49. Následný work-up eliminuje jak přebytky báze, tak nezreagovaných výchozích látek a regeneruje cílovou látku **2-47**.

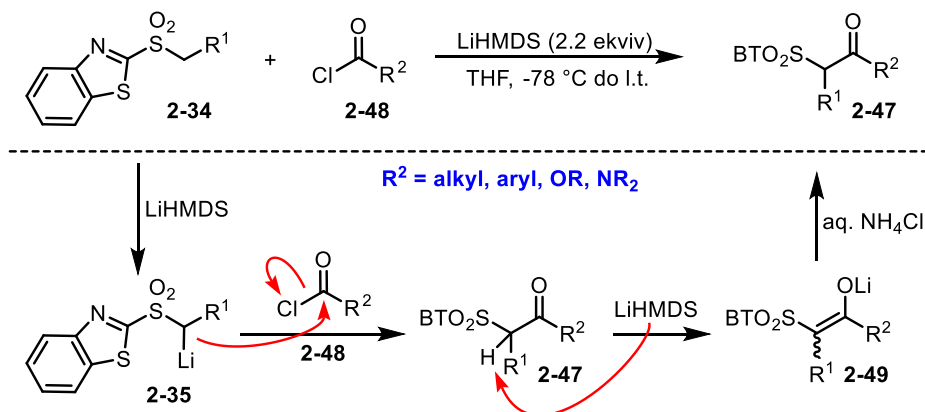


Schéma 15: Kondenzační reakce sulfonu **2-34** s acyl chloridem **2-48**.

Následně jsme se zaměřili[§] na využití elektrofilů než vodného NH_4Cl k terminaci této adiční reakce. Zejména jsme se zaměřili na využití systému Zn/AcOH , který vedl k reduktivní eliminaci heteroarylsulfonové skupiny za vzniku odpovídajícího ketonu **2-50**. Obdobně jsme testovali vliv $\text{NaBH}_4/\text{MeOH}$ systému na průběh reakce. V tomto případě jsme chtěli vědět, jestli redukce *in situ* generovaného ketonu bude rychlejší než kompetitivní redukce iminu v benzothiazolovém (BT) kruhu. Obdobně jsme zkoumali vliv aditiv, Lewisových kyselina jako ZnCl_2 , na selektivitu těchto redukcí. V obou případech došlo ke tvorbě olefinů **2-51**, ale s opačnou konfigurací na nově vzniklé dvojné vazbě.**

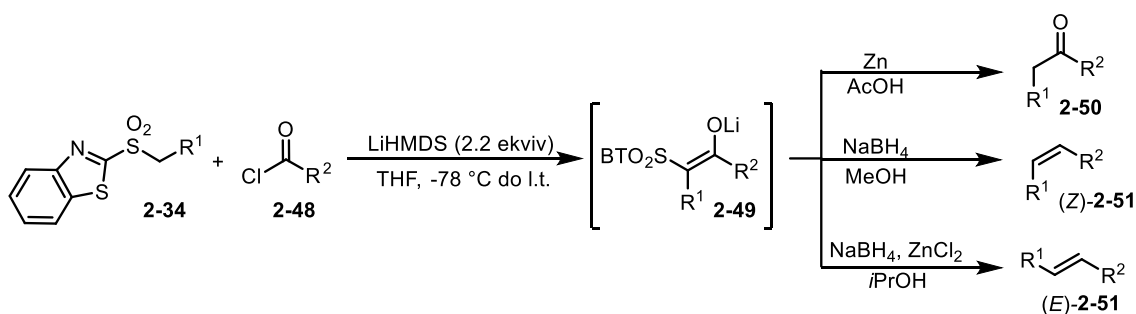


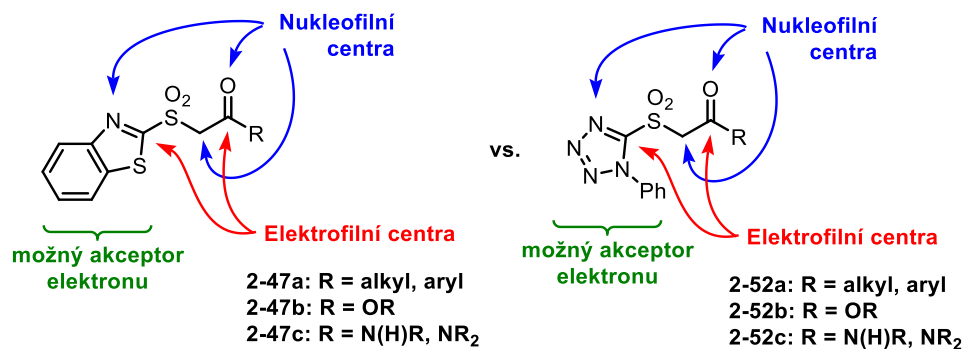
Schéma 16: Post kondenzační modifikace enolátu **2-49**.

Zde popsané výsledky získané s benzothiazolovu skupinou nejsou předmětem této bakalářské práce, ale slouží jako nezbytný úvod k navození cíle této práce. Tím cílem bylo prozkoumat vliv PT (fenyltetrazolové) skupiny na průběh a stereoselektivitu těchto reakcí (Obr. 2). V rámci Julia-Kocienski olefinační reakce bylo totiž prokázáno, že

[§] Tento odstavec pokrývá doposud nepublikované výsledky.

** Původ *E/Z* selektivity v tomto kroku bude popsána v kapitole 4: výsledky a diskuze.

odpovídající PT sulfony jsou mnohem méně náchylné k intermolekulárnímu ataku na heterocyklické elektrofilní centrum. Z tohoto důvodu jsme očekávali, že při reakci, kdy dochází ke kompetitivní redukci mezi PT-heterocyklem a ketonovou funkční skupinou, bude za daných reakčních podmínek ještě více preferována karbonylová funkční skupina. Získané výsledky a jejich diskuze jsou obsahem následujících dvou kapitol.



Obr. 2: Který substrát je lepší? Porovnání vlivů BT a PT skupiny na reaktivitu β -ketosulfonů 2-47 a 2-52

3 Experimentální část

3.1 Obecné informace

Veškeré reakce byly prováděny, pokud není uvedeno jinak, v bezvodém prostředí. Aparatury byly žháný plamenem pod neustálým pozitivním tlakem inertního plynu (argon). Veškerá rozpouštědla použitá pro reakce byla, pokud není uvedeno jinak, zbavena přítomné vlhkosti pomocí standardních sušících kolon dle protokolu vyvinutého H. C. Grubsem a jeho spolupracovníky.¹⁹

Pro sloupcovou chromatografii (CC) bylo využito silikagelu jako stacionární fáze a směsi petrolether (P.E.) : EtOAc (V/V) nebo P.E.:Et₂O (V/V), pokud není uvedeno jinak, jako mobilní fáze. Při dělení sloupcovou chromatografií bylo použito postupného gradientu, kdy polárnější frakce mobilní fáze byla skokově přidávána do mobilní fáze (například dle následujícího postupu: P.E.:EtOAc=20:1->10:1->4:1->2:1). Eluované frakce byly jímány po 5 - 30 ml frakcích a jejich obsah byl monitorován pomocí TLC. Frakce obsahující stejný produkt byly spojeny a následně odpařeny na rotační vakuové odparce (RVO).

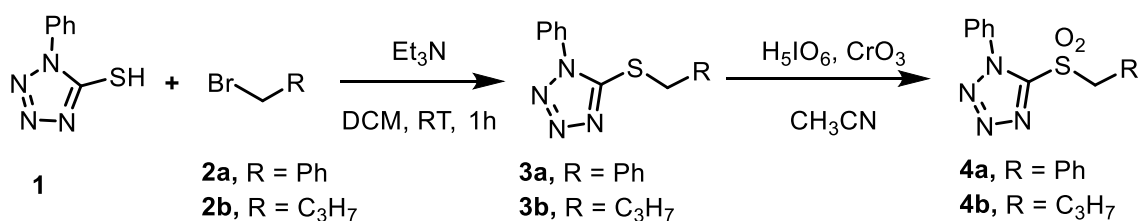
K měření NMR spekter byl použit spektrometr JEOL ECA400II pracující při frekvenci 399,78 MHz (¹H) a 100,53 MHz (¹³C). Měření byla prováděna za laboratorní teploty, přičemž vzorky byly rozpuštěny a následně měřeny v jednom z následujících rozpouštědel: aceton-d₆, CDCl₃ anebo DMSO-d₆. Chemické posuny zbytkového signálu nedeuterovaného, resp. ne zcela deuterovaného, rozpouštědla sloužily ke kalibraci měřených ¹H NMR spekter. Chemické posuny zbytkových nedeuterovaných, resp. částečně nedeuterovaných, rozpouštědel v daném rozpouštědle jsou následující: aceton-d₆ (2,17 ppm); CDCl₃ (7,27 ppm), DMSO-d₆ (2,52 ppm)²⁰. Ve spektrech ¹³C bylo využito ke kalibraci charakteristického signálu atomu ¹³C substituovaného atomy vodíku ²H. Chemické posuny jsou následující: aceton-d₆ (29,84 ppm, prostřední signál); CDCl₃ (77,23 ppm, prostřední signál), DMSO-d₆ (39,52 ppm, prostřední signál). Finální produkty byly purifikovány pomocí kolonové chromatografie na silikagelu (viz výše). Měření hmotnostních spekter bylo realizováno na přístroji značky Waters (Q-TOF MICRO). Elementární analýzy byly provedeny na přístroji EA1112 Flash analyser (Thermo-Finnigan). Teploty tání byly měřeny na přístroji SMP 30 (Stuart®) a nejsou korigovány. Průběh reakcí byl monitorován pomocí tenkovrstvé chromatografie (TLC) na silikagelu. Pro tento typ operace byly použity aluminiové desky pokryté silikagelem 60 SIL G/UV²⁵⁴ s fluorescentním indikátorem (Machery-Nagel nebo Sigma-Aldrich). Jednotlivé sloučeniny přítomné v reakční směsi byly dále vizualizovány pomocí vizualizačních roztoků.

3.1.1 Vizualizační roztoky pro TLC

Metody přípravy:

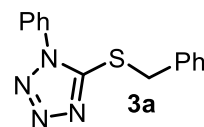
- (a) *Zásaditý roztok* $KMnO_4$ byl připraven rozpuštěním 9 g $KMnO_4$ a 20 g K_2CO_3 ve 150 ml 10% NaOH.
- (b) *Vanilinový roztok* byl připraven rozpuštěním 2 g vanilinu ve 100 ml ethanolu obsahující 1ml koncentrované H_2SO_4 .
- (c) *Hannesianův vizualizační roztok* byl připraven rozpuštěním 12 g kyseliny fosfomolybdenové v 250 ml ethanolu.

3.2 Příprava sulfonů

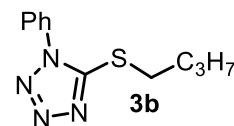


Sulfony **4** byly připraveny podle publikovaného modifikovaného protokolu²¹. 1-fenyl-1H-tetrazole-5-thiol **1** (1 mmol; 1 equiv) a alkyl halogenid **2** (1,1 mmol; 1 equiv) byly rozpuštěny v dichlormethanu (0,2M vůči **1**) a do vzniklé suspenze byl přidán triethylamin (1,1 mmol; 1,1 equiv). Směs byla míchána 12 hodin při l.t. a vodný roztok 2M HCl (20 ml) byl přidán do reakční směsi. Výsledné vrstvy byly separovány a organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem Na_2CO_3 (20 ml), solankou (25 ml), sušena nad bezvodým Na_2SO_4 , zfiltrována a zahuštěna na RVO. Výsledný odparek, surový sulfid **3**, byl použit v dalším kroku bez dalšího čištění.

5-(benzylthio)-1-fenyl-1H-tetrazol (3a): 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.54 (d, $J = 4.7$ Hz, 5H), 7.43 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 2H), 7.37 – 7.29 (m, 3H), 4.64 (s, 2H).



5-(butylthio)-1-fenyl-1H-tetrazol (3b): 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.62 – 7.43 (m, 5H), 3.49 – 3.25 (m, 2H), 1.86 – 1.70 (m, 2H), 1.50 – 1.38 (m, 2H), 0.93 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101

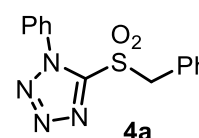


MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 154.71, 133.94, 130.26, 129.95, 124.04, 33.24, 31.27, 21.98, 13.69.

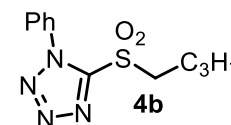
Jemně rozetřená kyselina jodistá (3 mmol; 3 equiv) byla rozpuštěna v acetonitrilu (0,2M vůči **3**) a míchána po dobu 30 minut při l.t. Katalytické množství oxidu chromového (0,1

mmol; 0,1 equiv) bylo přidáno do reakční směsi. Ta okamžitě změnila barvu na oranžovou. Výsledná směs byla ochlazena na 0 °C a sulfid **3** rozpuštěný v acetonitrilu (2 ml) byl přidán do reakční směsi. Reakční směs byla ohřáta na l.t. a průběh reakce byl monitorován pomocí TLC, po zreagování veškerého sulfidu **3** Na₂SO₃ (20 ml) bylo přidáno, barva reakční směsi se změnila na světle hnědou. Výsledná směs byla přefiltrována přes Celite®, filtrační koláč byl promyt EtOAc (3x 20 ml). Filtrát byl dodatečně rozředěn pomocí EtOAc (10 ml) a vzniklá organická vrstva byla promyta pomocí Na₂SO₃ (20 ml), vody (20 ml) a solanky (25 ml), sušena nad bezvodým Na₂SO₄ a zahuštěna na RVO. Výsledný sulfon **4** byl dostatečně čistý, aby mohl být použit v dalším kroku bez dodatečné purifikace.

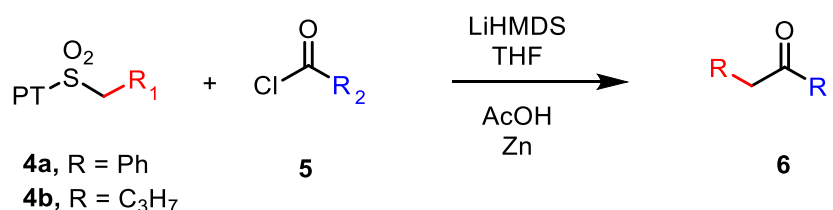
5-(benzylsulfonyl)-1-fenyl-1H-tetrazol (4a): Reakce vycházela z 10g, 56 mmol PT-SH (**1**) a poskytla 12,1 g sulfonu **4a** (72 % přes dva kroky). B.t. 162 – 165 °C; lit.²² 164 – 165 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.60 – 7.54 (m, 1H), 7.49 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.43 – 7.29 (m, 7H), 4.94 (s, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 153.09, 138.52, 131.84, 131.60, 130.05, 129.59, 129.36, 125.47, 124.92, 62.56; MS (APCI, *m/z*): 301 [M+H]⁺.



5-(butylsulfonyl)-1-fenyl-1H-tetrazol^{7b} (4b): Reakce vycházela z 10 g, 56 mmol PT-SH (**1**) a poskytla 9,7 g sulfonu **4b** (65 % přes dva kroky). B.t. = 51 – 52 °C, lit.^{7b} 52 – 53 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.71 – 7.56 (m, 5H), 3.74 (dd, *J* = 9.1, 7.0 Hz, 2H), 1.94 (ddd, *J* = 10.4, 7.8, 5.4 Hz, 2H), 1.60 – 1.38 (m, 2H), 0.99 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 153.68, 133.23, 131.65, 129.92, 125.26, 55.95, 24.06, 21.66, 13.63; MS (APCI, *m/z*): 267 [M+H]⁺.



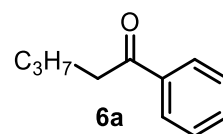
3.3 Syntéza ketonů **6**



Roztok sulfidu **4** (1 mmol; 1,0 equiv) v suchém THF (0,1M vůči **4**) byl ochlazen na -78 °C (aceton/suchý led). Po 5 minutách byl přidán LiHMDS (2,2 mmol; 2,2 equiv; 1,0M roztok v THF) a reakční směs okamžitě změnila barvu na světle oranžovou. Po dalších 30 vteřinách byl přidán acyl chlorid **5** (1,1 mmol; 1,1 equiv) a reakční směs okamžitě změnila barvu na světle žlutou. Výsledná směs byla míchána při -78 °C po dobu 30 minut. Ledová AcOH (5 ml; 0,2M vůči **4**) byla přidána a reakční směs byla

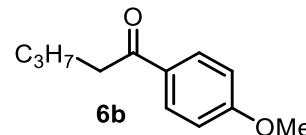
ponechána míchat při $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu dalších 5 minut. Do této směsi byl přidán práškový zinek (5 mmol; 5,0 equiv) a chladicí lázeň byla odstraněna. Výsledná reakční směs byla ponechána samovolně ohřát na l.t., následně byla ponechána míchat při l.t. po dobu 9 hodin. EtOAc (20 ml) byl přidán a celý roztok byl filtrován přes Celite®. Filtrační koláč byl promyt pomocí EtOAc (3x15 ml) a spojené filtráty byly promyty nasyceným vodným roztokem Na_2CO_3 (20 ml), solankou (25 ml), sušeny nad bezvodým Na_2SO_4 a zahuštěny na RVO. Výsledný surový produkt byl následně přečištěn pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu.

1-fenylpentan-1-on (6a): Surová reakční směs byla čištěna pomocí sloupcové chromatografie (SiO_2 ; P.E.: $\text{Et}_2\text{O} = 20:1$) a poskytla produkt **6a** (119 mg, 74 %) ve formě čiré kapaliny. $R_f = 0,85$ (SiO_2 , P.E.:EtOAc = 4:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm):



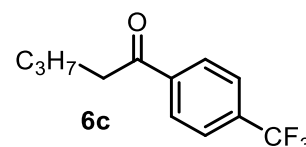
7.97 (dd, $J = 4.9, 3.4$ Hz, 2H), 7.61 – 7.51 (m, 1H), 7.46 (dd, $J = 10.4, 4.7$ Hz, 2H), 2.98 (dd, $J = 9.3, 5.7$ Hz, 2H), 1.80 – 1.66 (m, 2H), 1.42 (dq, $J = 14.5, 7.3$ Hz, 2H), 0.96 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 200.81, 137.28, 133.06, 128.73, 128.26, 38.54, 26.67, 22.69, 14.15; HRMS (APCI, m/z) calc pro $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 163.1117, nalezeno 163.1118.

1-(4-methoxyfenyl)pentan-1-on (6b): Surová reakční směs byla čištěna pomocí sloupcové chromatografie (SiO_2 ; P.E.: $\text{Et}_2\text{O} = 20:1$) a poskytla produkt **6b** (154 mg, 80 %) ve formě bezbarvého oleje. $R_f = 0,75$ (SiO_2 , P.E.:EtOAc = 4:1); $^1\text{H NMR}$



(400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.96 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.88 (s, $J = 6.7$ Hz, 3H), 2.92 (dd, $J = 11.3, 3.7$ Hz, 2H), 1.72 (dt, $J = 20.8, 7.5$ Hz, 2H), 1.41 (dq, $J = 14.5, 7.3$ Hz, 2H), 0.96 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 199.50, 163.50, 130.55, 113.86, 55.66, 38.25, 26.96, 22.77, 14.19; HRMS (APCI, m/z) calc pro $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 193.1223, nalezeno 193.1223.

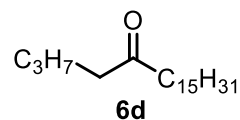
1-(4-(trifluoromethyl)fenyl)pentan-1-on (6c): Surová reakční směs byla čištěna pomocí sloupcové chromatografie (SiO_2 ; P.E.: $\text{Et}_2\text{O} = 50:1$) a poskytla produkt **6c** (150 mg, 65 %) ve formě bílé krystalické látky. $R_f = 0,68$ (SiO_2 , P.E.:EtOAc =



10:1); b.t. = $34 - 35\text{ }^{\circ}\text{C}$, litt.²³ $34 - 35\text{ }^{\circ}\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.06 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 3.00 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.74 (dt, $J = 20.2, 7.3$ Hz, 2H), 1.55 – 1.31 (m, 2H), 0.97 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 199.69, 139.93, 134.43 (q, $J = 37.3$ Hz, $\underline{\text{C}}_{\text{sp}^2}\text{-CF}_3$), 128.58, 125.86 (d, $J = 3.8$

Hz), 124.55 (dd, $J = 255.7, 78.1$ Hz, $\underline{\text{CF}}_3$), 38.83, 26.43, 22.62, 14.11; HRMS (APCI, m/z) calc pro $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 231.0991, nalezeno 231.0992.

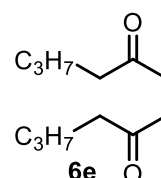
Ikosan-5-on (6d): Surová reakční směs byla čištěna pomocí sloupcové chromatografie (SiO_2 ; P.E.: $\text{Et}_2\text{O} = 20:1$) a poskytla produkt **6d** (122 mg, 41 %) ve formě bílé krystalické látky. $R_f = 0,94$



(SiO_2 , P.E.:EtOAc = 4:1); b.t. = 49 – 50 °C, litt.²⁴ 51 – 52 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.39 (td, $J = 7.8, 2.6$ Hz, 4H), 1.62 – 1.46 (m, 4H), 1.38 – 1.17 (m, 28H), 0.90 (dt, $J = 9.3, 7.3$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 212.01, 43.06, 42.73, 32.15, 29.90, 29.71, 29.65, 29.58, 29.50, 26.20, 24.12, 22.92, 22.60, 14.34, 14.09; HRMS (APCI, m/z) calc pro $\text{C}_{20}\text{H}_{41}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 297.3152, nalezeno 297.3151.

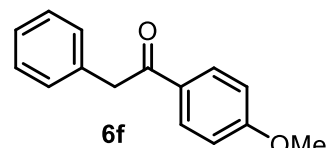
Dodekan-5,8-dion (6e): Reakce vycházela z 2.0 mmol sulfonu **4b** (532

mg, 2.0 ekvivalentu) a 1.0 mmol bis acyl chloridu **5e** (123 μL , 1.0 ekvivalentu). Surová reakční směs byla čištěna pomocí sloupcové chromatografie (SiO_2 ; P.E.: $\text{Et}_2\text{O} = 20:1$) a poskytla produkt **6e** (36 mg,



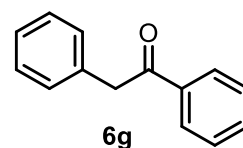
18 %) ve formě bílé krystalické látky. $R_f = 0,66$ (SiO_2 , P.E.:EtOAc = 5:1); b.t. = 46 – 50 °C, litt.²⁵ 46 – 47 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.77 (s, 4H), 2.53 – 2.44 (m, 4H), 1.61 – 1.49 (m, 4H), 1.34 (dd, $J = 14.3, 7.3$ Hz, 4H), 0.97 (t, $J = 6.6$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 210.11, 42.83, 36.26, 26.19, 22.56, 14.10; HRMS (APCI, m/z) calc pro $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 199.1693, nalezeno 199.1692.

1-(4-methoxyfenyl)-2-fenylethan-1-on (6f): Surová reakční směs byla čištěna pomocí sloupcové chromatografie (SiO_2 ; P.E.: $\text{Et}_2\text{O} = 20:1$) a poskytla produkt **6f** (50 mg, 22 %), spolu s produktem **8f** (108 mg, 52 %, méně polární produkt, $R_f =$



0,85 (SiO_2 , P.E.:EtOAc = 4:1)), ve formě bílé krystalické látky. $R_f = 0,55$ (SiO_2 , P.E.:EtOAc = 4:1); b.t. = 69 – 72 °C, litt.²⁶ 68 – 71 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.01 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.35 – 7.24 (m, 6H), 6.94 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.87 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 196.47, 163.73, 135.18, 131.17, 129.84, 129.59, 128.85, 127.00, 113.99, 55.70, 45.50; HRMS (APCI, m/z) calc pro $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 227.1067, nalezeno 227.1068.

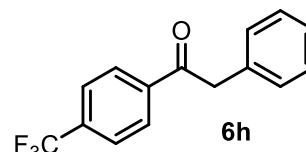
1,2-difenylethan-1-on (6g): Surová reakční směs byla čištěna pomocí sloupcové chromatografie (SiO_2 ; P.E.: EtOAc = 50:1) a poskytla produkt **6g** (89 mg, 45 %) ve formě bílé krystalické látky.



$R_f = 0,81$ (SiO_2 , P.E.:EtOAc = 4:1); b.t. = 55 – 56 °C, litt.²⁷ 54 – 55 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.02 (dt, $J = 8.8, 1.8$ Hz, 2H), 7.58 – 7.52 (m, 1H), 7.48 – 7.42 (m, 2H), 7.33 (ddd, $J = 6.7, 4.4, 1.8$ Hz, 2H), 7.28 – 7.22 (m, 3H), 4.28

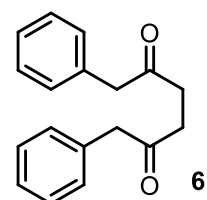
(s, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 197.80, 136.80, 134.74, 133.35, 129.67, 128.87, 128.83, 127.08, 45.69; HRMS (APCI, m/z) calc pro $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 197.0961, nalezeno 197.0962.

2-fenyl-1-(4-(trifluoromethyl)fenyl)ethan-1-on (6h): Surová reakční směs byla čištěna pomocí sloupcové chromatografie (SiO_2 ; P.E.: EtOAc = 50:1) a poskytla produkt **6h** (85 mg, 32 %)



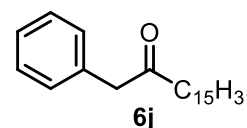
ve formě bílé krystalické látky. R_f = 0,92 (SiO_2 , P.E.:EtOAc = 4:1); b.t. = 127 – 129 °C, litt.²⁸ 127 – 129 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.10 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.37 – 7.31 (m, 2H), 7.27 (ddd, J = 6.7, 5.4, 1.3 Hz, 3H), 4.31 (s, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 196.83, 139.38, 134.62 (d, J = 32.8 Hz), 133.96, 129.60, 129.16, 129.06, 127.40, 125.94 (q, J = 3.4 Hz, $\underline{\text{C}}_q\text{-CF}_3$), 123.75 (dd, J = 546.0, 272.5 Hz, $\underline{\text{C}}\text{F}_3$), 46.04; HRMS (APCI, m/z) calc pro $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 265.0835, nalezeno 265.0835.

1,6-difenylhexan-2,5-dion (6i): Při reakci byl použit sulfon **4a** (2.0 mmol), LiHMDS (4.4 mmol) oproti standardnímu protokolu. Ostatní hodnoty zůstaly nezměněné. Surová reakční směs byla čištěna pomocí sloupcové chromatografie (SiO_2 ; P.E.: Et_2O = 50:1->20:1->10:1) a poskytla produkt **6i** (27 mg, 10 %) ve formě žlutobílé krystalické látky.



R_f = 0,47 (SiO_2 , P.E.:EtOAc = 10:1); b.t. = 63 – 65 °C, litt.²⁹ 63 – 64 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.58 – 7.48 (m, 4H), 7.37 (ddd, J = 19.9, 12.4, 6.9 Hz, 5H), 3.62 (s, 4H), 3.19 (dt, J = 2.3, 1.4 Hz, 4H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 207.13, 135.05, 130.07, 129.46, 127.79, 48.19, 37.92; HRMS (APCI, m/z) calc pro $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 267.1380, nalezeno 267.1379.

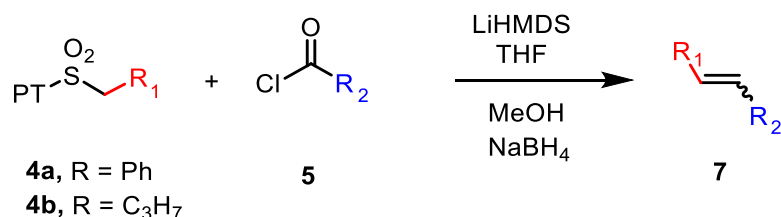
1-fenylheptadekan-2-on (6j): Surová reakční směs byla čištěna pomocí sloupcové chromatografie (SiO_2 ; P.E.: Et_2O = 50:1->20:1->10:1->4:1) a poskytla produkt **6j** (36 mg, 11 %) ve formě bílé



krystalické látky. R_f = 0,45 (SiO_2 , P.E.:EtOAc = 4:1); b.t. = 45 – 47 °C, litt.³⁰ 45 – 46 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.37 – 7.31 (m, 2H), 7.30 – 7.25 (m, 1H), 7.23 – 7.19 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.44 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.61 – 1.49 (m, 2H), 1.39 – 1.15 (m, 24H), 0.89 (t, J = 6.6 Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 208.90, 134.62, 129.62, 128.90, 127.16, 50.37, 42.23, 32.15, 29.89, 29.80, 29.66, 29.57, 29.32, 23.98, 22.91, 14.34; HRMS (APCI, m/z) calc pro $\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 331.2995, nalezeno 331.2996.

3.4 Příprava olefinů 7

3.4.1 Z-selektivní olefinační protokol



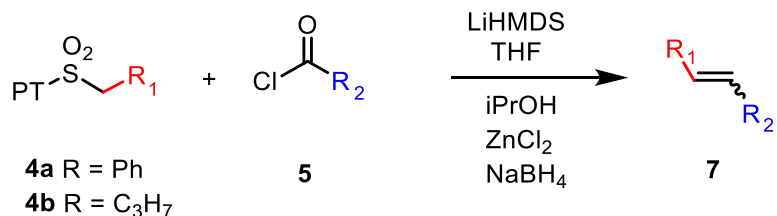
Směs sulfidu **4** (1 mmol; 1,0 equiv) v suchém THF (0,1M vůči **4**) byla ochlazena na -78 °C (aceton/suchý led). Po 5 minutách byl přidán LiHMDS (2,2 mmol; 2,2 equiv; 1,0M roztok v THF) a reakční směs okamžitě změnila barvu na světle oranžovou. Po 30 vteřinách byl přidán acyl chlorid **5** (1,1 mmol; 1,1 equiv) a reakční směs okamžitě změnila barvu na světle žlutou. Výsledná reakční směs byla ponechána míchat při -78 °C po dobu 30 minut. Chladicí lázeň byla následně odstraněna a reakční směs byla míchána po dobu 20 minut při l.t. MeOH (10 ml; 0,1M vůči **4**) byl přidán a reakční směs byla ponechána míchat po dobu dalších 5 minut při l.t. NaBH₄ (10 mmol; 10 equiv) byl přidán a reakční směs byla míchána po dobu dalších 15 h při l.t. Reakční směs byla ochlazena na 0°C (voda/led) a

Z-selektivní metoda A: vodný roztok NH₄Cl (20 ml) byl opatrně přidán.

Z-selektivní metoda B: nasycený vodný roztok 2M HCl (20 ml) byl opatrně přidán.

Výsledná reakční směs byla míchána za l.t. po dobu 1 h. Vzniklé fáze byly odděleny a vodná fáze byla extrahována pomocí EtOAc (3x20 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty vodou (10 ml), solankou (15 ml), sušeny nad Na₂SO₄ a těkavá organická rozpouštědla byla odpařena na RVO. Surová reakční směs byla následně čištěna pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu.

3.4.2 E-selektivní olefinační protokol



Směs sulfidu **4** (1 mmol; 1,0 equiv) v suchém THF (0,1M vůči **4**) byla ochlazena na -78 °C (aceton/suchý led). Po 5 minutách byl přidán LiHMDS (2,2 mmol; 2,2 equiv; 1,0M roztok v THF) a reakční směs okamžitě změnila barvu na světle oranžovou. Po

30 vteřinách byl přidán acyl chlorid **5** (1,1 mmol; 1,1 equiv) a reakční směs okamžitě změnila barvu na světle žlutou. Výsledná reakční směs byla ponechána míchat při $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 30 minut. Chladicí lázeň byla následně odstraněna a reakční směs byla míchána po dobu 20 minut při l.t. 2-Propanol (1,0M vůči **4**) byl přidán a reakční směs byla míchána při l.t. po dobu dalších 5 minut. Bezvodý ZnCl_2 (5 mmol; 5.0 equiv) byl přidán a výsledná suspenze byla míchána po dobu dalších 5 minut (do úplného rozpuštění ZnCl_2). Následně NaBH_4 (10 mmol; 10 equiv) byl přidán a výsledná reakční směs byla míchána při l.t. po dobu dalších 15 hodin. Reakční směs byla ochlazena na $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ (voda/led) a

E-selektivní metoda A: vodný roztok NH_4Cl (20 ml) byl opatrně přidán.

E-selektivní metoda B: nasycený vodný roztok 2M HCl (20 ml) byl opatrně přidán.

Výsledná reakční směs byla míchána za l.t. po dobu 1 h. Vzniklé fáze byly odděleny a vodná fáze byla extrahována pomocí EtOAc (3x20 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty vodou (10 ml), solankou (15 ml), sušeny nad Na_2SO_4 a těkavá organická rozpouštědla byla odpařena na RVO. Surová reakční směs byla následně čištěna pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu.

3.4.3 Izolované olefiny **7a-h**

3.4.3.1 (*E*)- a (*Z*)-pent-1-en-1-ylbenzen ((*E*)-**7a** a (*Z*)-**7a**)

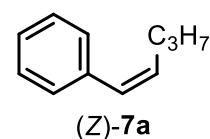
Z-selektivní metoda A: Surová reakční směs byla čištěna pomocí sloupcové chromatografie (SiO_2 ; P.E.: $\text{Et}_2\text{O} = 20:1$) a poskytla produkt **7a** (137 mg, 94 %, *E/Z* = 20:80) ve formě bezbarvé kapaliny.

E-selektivní metoda A: Surová reakční směs byla čištěna pomocí sloupcové chromatografie (SiO_2 ; P.E.: $\text{Et}_2\text{O} = 20:1$) a poskytla produkt **7a** (14 mg, 10 %, *E/Z* = 95:5) ve formě bezbarvé kapaliny.

E-selektivní metoda B: Surová reakční směs byla čištěna pomocí sloupcové chromatografie (SiO_2 ; P.E.: $\text{Et}_2\text{O} = 20:1$) a poskytla produkt **7a** (92 mg, 63 %, *E/Z* = 95:5) ve formě bezbarvé kapaliny.

(Z)-pent-1-en-1-ylbenzen ((Z)-7a**):** $R_f = 0,89$ (SiO_2 , P.E.: $\text{EtOAc} = 4:1$);

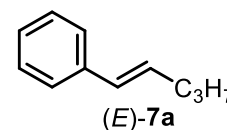
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.40 – 7.18 (m, 5H), 6.44 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 5.69 (dt, $J =$



11.4, 7.3 Hz, 1H), 2.33 (ddd, $J = 9.3, 7.3, 1.6$ Hz, 2H), 1.50 (td, $J = 14.8, 7.3$ Hz, 3H), 0.96 (t, $J = 7.3$ Hz, 4H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 138.03, 133.28, 128.97,

128.31, 126.61, 126.11, 30.90, 23.37, 14.08; HRMS (APCI, m/z) calc pro $C_{11}H_{15}$ $[M+H]^+$: 147.1168, nalezeno 147.1168.

(E)-pent-1-en-1-ylbenzen ((E)-7a): $R_f = 0,89$ (SiO_2 , P.E.:EtOAc = 4:1); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.46 – 7.31 (m, 5H), 6.45 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 6.29



(dt, $J = 15.6, 6.7$ Hz, 1H), 2.26 (dd, $J = 13.8, 7.5$ Hz, 2H), 1.56 (tt, $J = 13.5, 6.7$ Hz, 2H), 1.03 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 138.13, 131.15, 130.08, 128.65, 126.96, 126.12, 35.35, 22.76, 13.95; HRMS (APCI, m/z) calc pro $C_{11}H_{15}$ $[M+H]^+$: 147.1168, nalezeno 147.1167.

3.4.3.2 (E)- a (Z)- 1-methoxy-4-(pent-1-en-1-yl)benzen ((E)-7b a (Z)-7b)

Z-selektivní metoda A: Surová reakční směs byla čištěna pomocí sloupcové chromatografie (SiO_2 ; P.E.: $Et_2O = 20:1 \rightarrow 10:1 \rightarrow 4:1$) a poskytla produkt **7b** (115 mg, 65 %, $E/Z = 35:65$) jako nažloutlou kapalinu.

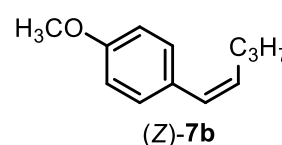
Z-selektivní metoda B: Surová reakční směs byla čištěna pomocí sloupcové chromatografie (SiO_2 ; P.E.: $Et_2O = 20:1 \rightarrow 10:1 \rightarrow 4:1$) a poskytla produkt **7b** (143 mg, 81 %, $E/Z = 38:62$) jako nažloutlou kapalinu.

E-selektivní metoda A: Surová reakční směs byla čištěna pomocí sloupcové chromatografie (SiO_2 ; P.E.: $Et_2O = 20:1 \rightarrow 10:1 \rightarrow 4:1$) a poskytla produkt **7b** (9 mg, 5 %, $E/Z = 92:8$) jako nažloutlou kapalinu.

E-selektivní metoda B: Surová reakční směs byla čištěna pomocí sloupcové chromatografie (SiO_2 ; P.E.: $Et_2O = 20:1 \rightarrow 10:1 \rightarrow 4:1$) a poskytla produkt **7b** (102 mg, 58 %, $E/Z = 95:5$) jako nažloutlou kapalinu.

(Z)-1-methoxy-4-(pent-1-en-1-yl)benzen: ((Z)-7b). $R_f = 0,87$

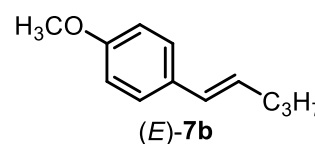
(SiO_2 , P.E.:EtOAc = 4:1); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.24 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.37 (d, $J =$



11.9 Hz, 1H), 5.59 (dt, $J = 11.9, 7.3$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.32 (qd, $J = 7.3, 1.6$ Hz, 2H), 1.58 – 1.41 (m, 2H), 0.96 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 158.33, 131.69, 130.13, 128.41, 127.17, 113.73, 55.43, 30.93, 23.42, 14.09; HRMS (APCI, m/z) calc pro $C_{12}H_{17}O$ $[M+H]^+$: 177.1274, nalezeno 177.1274.

(E)-1-methoxy-4-(pent-1-en-1-yl)benzen: ((E)-7b). $R_f = 0,87$

(SiO_2 , P.E.:EtOAc = 4:1); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.29 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.33 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 6.09 (dt, $J = 14.0, 6.7$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.17



(qd, $J = 7.3, 1.3$ Hz, 2H), 1.53 – 1.42 (m, 2H), 0.96 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 158.83, 131.04, 129.42, 129.10, 127.21, 114.15, 55.55, 35.37, 22.94, 14.00; HRMS (APCI, m/z) calc pro $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 177.1274, nalezeno 177.1274.

3.4.3.3 (E)- a (Z)-1-(pent-1-en-1-yl)-4-(trifluoromethyl)benzen ((E)-7c a (Z)-7c)

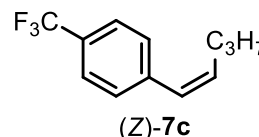
Z-selektivní metoda A: Surová reakční směs byla čištěna pomocí sloupcové chromatografie (SiO_2 ; P.E.: $\text{Et}_2\text{O} = 20:1 \rightarrow 10:1$) a poskytla produkt **7c** (105 mg, 49 %, $E/Z = 10:90$) jako nažloutlou kapalinu.

Z-selektivní metoda B: Surová reakční směs byla čištěna pomocí sloupcové chromatografie (SiO_2 ; P.E.: $\text{Et}_2\text{O} = 20:1 \rightarrow 10:1$) a poskytla produkt **7c** (124 mg, 58 %, $E/Z = 12:88$) jako nažloutlou kapalinu.

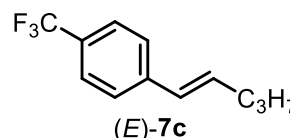
E-selektivní metoda A: Surová reakční směs byla čištěna pomocí sloupcové chromatografie (SiO_2 ; P.E.: $\text{Et}_2\text{O} = 20:1 \rightarrow 10:1$) a poskytla produkt **7b** (24 mg, 11 %, $E/Z = 95:5$) jako nažloutlou kapalinu.

E-selektivní metoda B: Surová reakční směs byla čištěna pomocí sloupcové chromatografie (SiO_2 ; P.E.: $\text{Et}_2\text{O} = 20:1 \rightarrow 10:1 \rightarrow 4:1$) a poskytla produkt **7b** (90 mg, 42 %, $E/Z = 98:2$) jako nažloutlou kapalinu.

(Z)-1-(pent-1-en-1-yl)-4-(trifluoromethyl)benzen ((Z)-7c): $R_f = 0,92$ (SiO_2 , P.E.: $\text{EtOAc} = 5:1$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.59 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.45 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 5.80 (dt, $J = 11.4, 7.3$ Hz, 1H), 2.31 (qd, $J = 7.3, 1.8$ Hz, 2H), 1.50 (dd, $J = 14.9, 7.6$ Hz, 2H), 0.95 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 141.61, 135.43, 129.13, 128.69 (dd, $J = 35.7, 17.3$ Hz, $\underline{\text{C}}_{\text{F}_3}$), 127.91, 126.24, 125.24 (d, $J = 3.8$ Hz, $\underline{\text{C}}_{\text{q}}\text{-CF}_3$), 30.89, 23.22, 13.99; HRMS (APCI, m/z) calc pro $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{F}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 215.1042, nalezeno 215.1043.



((E)-1-(pent-1-en-1-yl)-4-(trifluoromethyl)benzen ((E)-7c): $R_f = 0,92$ (SiO_2 , P.E.: $\text{EtOAc} = 5:1$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.53 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.41 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 6.33 (dt, $J = 15.6, 6.2$ Hz, 1H), 2.22 (dd, $J = 14.0, 7.3$ Hz, 2H), 1.57 – 1.48 (m, 2H), 0.96 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 141.64, 135.43, 134.06, 129.1 (q, $J = 53.7$ Hz, $-\text{CF}_3$), 128.98, 126.24, 125.63 (dd, $J = 4.2, 3.8$ Hz, $\underline{\text{C}}_{\text{q}}\text{CF}_3$), 35.35, 22.56, 13.92; HRMS (APCI, m/z) calc pro $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{F}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 215.1042, nalezeno 215.1041.



3.4.3.4 (E)- a (Z)-1-(pent-1-en-1-yl)-4-(trifluoromethyl)benzen ((E)-7c a (Z)-7c)

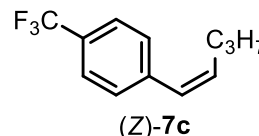
Z-selektivní metoda A: Surová reakční směs byla čištěna pomocí sloupcové chromatografie (SiO₂; P.E.: Et₂O = 20:1->10:1) a poskytla produkt **7c** (105 mg, 49 %, *E/Z* = 10:90) jako nažloutlou kapalinu.

Z-selektivní metoda B: Surová reakční směs byla čištěna pomocí sloupcové chromatografie (SiO₂; P.E.: Et₂O = 20:1->10:1) a poskytla produkt **7c** (124 mg, 58 %, *E/Z* = 12:88) jako nažloutlou kapalinu.

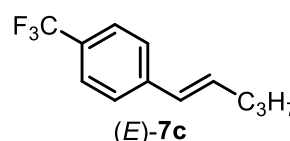
E-selektivní metoda A: Surová reakční směs byla čištěna pomocí sloupcové chromatografie (SiO₂; P.E.: Et₂O = 20:1->10:1) a poskytla produkt **7b** (24 mg, 11 %, *E/Z* = 95:5) jako nažloutlou kapalinu.

E-selektivní metoda B: Surová reakční směs byla čištěna pomocí sloupcové chromatografie (SiO₂; P.E.: Et₂O = 20:1->10:1->4:1) a poskytla produkt **7b** (90 mg, 42 %, *E/Z* = 98:2) jako nažloutlou kapalinu.

(Z)-1-(pent-1-en-1-yl)-4-(trifluoromethyl)benzen ((Z)-7c): $R_f = 0,92$ (SiO₂, P.E.:EtOAc = 5:1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.59 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.45 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 5.80 (dt, *J* = 11.4, 7.3 Hz, 1H), 2.31 (qd, *J* = 7.3, 1.8 Hz, 2H), 1.50 (dd, *J* = 14.9, 7.6 Hz, 2H), 0.95 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 141.61, 135.43, 129.13, 128.69 (dd, *J* = 35.7, 17.3 Hz, CF₃), 127.91, 126.24, 125.24 (d, *J* = 3.8 Hz, C_q-CF₃), 30.89, 23.22, 13.99; HRMS (APCI, *m/z*) calc pro C₁₂H₁₄F₃ [M+H]⁺: 215.1042, nalezeno 215.1043.



((E)-1-(pent-1-en-1-yl)-4-(trifluoromethyl)benzen ((E)-7c): $R_f = 0,92$ (SiO₂, P.E.:EtOAc = 5:1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.53 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.41 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 6.33 (dt, *J* = 15.6, 6.2 Hz, 1H), 2.22 (dd, *J* = 14.0, 7.3 Hz, 2H), 1.57 – 1.48 (m, 2H), 0.96 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 141.64, 135.43, 134.06, 129.1 (q, *J* = 53.7 Hz, -CF₃), 128.98, 126.24, 125.63 (dd, *J* = 4.2, 3.8 Hz, C_qCF₃), 35.35, 22.56, 13.92; HRMS (APCI, *m/z*) calc pro C₁₂H₁₄F₃ [M+H]⁺: 215.1042, nalezeno 215.1041.



3.4.3.5 (E)- a (Z)-ikos-4-en ((E)-7d a (Z)-7d)

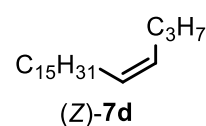
Z-selektivní metoda A: Surová reakční směs byla čištěna pomocí sloupcové chromatografie (SiO₂; P.E.: Et₂O = 50:1->20:1) a poskytla produkt **7d** (59 mg, 21 %, *E/Z* = 5:95) jako bezbarvou kapalinu.

Z-selektivní metoda B: Surová reakční směs byla čištěna pomocí sloupcové chromatografie (SiO₂; P.E.: Et₂O = 50:1->20:1) a poskytla produkt **7d** (202 mg, 72 %, *E/Z* = 2:98) jako bezbarvou kapalinu.

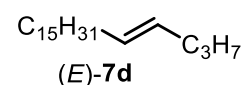
E-selektivní metoda A: Surová reakční směs byla čištěna pomocí sloupcové chromatografie (SiO₂; P.E.: Et₂O = 50:1->20:1) a poskytla produkt **7d** (45 mg, 16 %, *E/Z* = 95:5) jako bezbarvou kapalinu.

E-selektivní metoda B: Surová reakční směs byla čištěna pomocí sloupcové chromatografie (SiO₂; P.E.: Et₂O = 50:1->20:1) a poskytla produkt **7d** (157 mg, 56 %, *E/Z* = 98:2) jako bezbarvou kapalinu.

(Z)-ikos-4-en ((Z)-7d): R_f = 0,98 (SiO₂, P.E.:EtOAc = 5:1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.42 – 5.31 (m, 2H), 2.06 – 1.97 (m, 4H), 1.62 – 1.46 (m, 4H), 1.38 – 1.17 (m, 28H), 0.90 (dt, *J* = 9.3, 7.3 Hz, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 130.11, 129.62, 43.06, 42.73, 32.15, 29.90, 29.71, 29.65, 29.58, 29.50, 26.20, 24.12, 22.92, 22.60, 14.34, 14.09; HRMS (APCI, *m/z*) calc pro C₂₀H₄₁ [M+H]⁺: 281.3203, nalezeno 281.3203.



(E)-ikos-4-en ((E)-7d). R_f = 0,98 (SiO₂, P.E.:EtOAc = 5:1); 5.49 – 5.43 (m, 2H), 2.05 – 1.95 (m, 4H), 1.65 – 1.41 (m, 4H), 1.37 – 1.16 (m, 28H), 0.91 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.89 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 129.08, 128.32, 43.01, 42.74, 32.18, 29.87, 29.70, 29.65, 29.58, 29.49, 26.21, 24.11, 22.92, 22.60, 14.34, 14.09; HRMS (APCI, *m/z*) calc pro C₂₀H₄₁ [M+H]⁺: 281.3203, nalezeno 281.3203.



3.4.3.6 (E)- a (Z)-1,2-difenylolethen ((E)-7e a (Z)-7e)

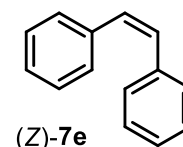
Z-selektivní metoda A: Surová reakční směs byla čištěna pomocí sloupcové chromatografie (SiO₂; P.E.: Et₂O = 20:1->10:1) a poskytla produkt **7e** (65 mg, 36 %, *E/Z* = 76:24) jako viskózní sirup.

Z-selektivní metoda B: Surová reakční směs byla čištěna pomocí sloupcové chromatografie (SiO₂; P.E.: Et₂O = 20:1->10:1) a poskytla produkt **7e** (70 mg, 39 %, *E/Z* = 52:48) jako viskózní sirup.

E-selektivní metoda A: Surová reakční směs byla čištěna pomocí sloupcové chromatografie (SiO₂; P.E.: Et₂O = 20:1->10:1) a poskytla produkt **7e** (13 mg, 7 %, *E/Z* = 83:17) jako viskózní sirup.

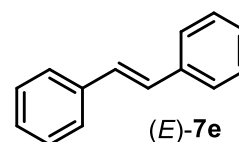
E-selektivní metoda B: Surová reakční směs byla čištěna pomocí sloupcové chromatografie (SiO₂; P.E.: Et₂O = 20:1->10:1) a poskytla produkt **7e** (31 mg, 17 %, *E/Z* = 93:7) jako viskózní sirup.

(Z)-1,2-difenylethen ((Z)-7e): nebyl nikdy izolován jako čistá látka ani jako hlavní složka směsi. Z tohoto důvodu jsou pouze indikovány jeho specifické signály ve spektrech NMR olefinu (*E*)-**7e** (viz níže).



(E)-1,2-difenylethen ((E)-7e): *R_f* = 0,98 (SiO₂, P.E.:EtOAc = 5:1);

b.t. = 118 – 120 °C, litt.³¹ 118.5 – 121.5 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.54 (d, *J* = 7.8 Hz, 4H), 7.37 (t, *J* = 7.5 Hz, 4H),



7.32 – 7.29 (m, 2H), 7.13 (s, 2H, 2x =CH-Ph), *charakteristický pík pro (Z)-7e*: 6.61 (s, 2H, 2 x =CH-Ph); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 137.53 (=CH-Ph, *E*-izomer), 130.45 (=CH-Ph, *Z*-izomer), 129.08 (C_{ar}H, *Z*-izomer), 128.89, 128.41, 127.84, 127.29 (C_{ar}H, *Z*-izomer), 126.72; HRMS (APCI, *m/z*) calc pro C₁₄H₁₃ [M+H]⁺: 181.1012, nalezeno 181.1011.

3.4.3.7 (*E*)- a (*Z*)-1-methoxy-4-styrylbenzen ((*E*)-7f a (*Z*)-7f)

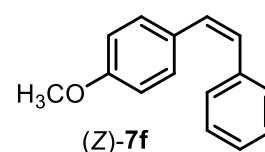
Z-selektivní metoda A: Surová reakční směs byla čištěna pomocí sloupcové chromatografie (SiO₂; P.E.: Et₂O = 20:1->10:1->4:1) a poskytla produkt **7f** (25 mg, 12 %, *E/Z* = 93:7) jako bílou krystalickou látku.

Z-selektivní metoda B: Surová reakční směs byla čištěna pomocí sloupcové chromatografie (SiO₂; P.E.: Et₂O = 20:1->10:1->4:1) a poskytla produkt **7f** (116 mg, 55 %, *E/Z* = 92:8) jako bílou krystalickou látku.

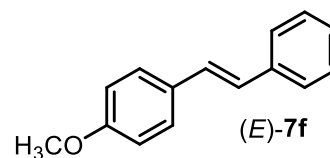
E-selektivní metoda A: Surová reakční směs byla čištěna pomocí sloupcové chromatografie (SiO₂; P.E.: Et₂O = 20:1->10:1->4:1) a poskytla produkt **7f** (8 mg, 4 %, *E/Z* = 95:5) jako bílou krystalickou látku.

E-selektivní metoda B: Surová reakční směs byla čištěna pomocí sloupcové chromatografie (SiO₂; P.E.: Et₂O = 20:1->10:1->4:1) a poskytla produkt **7f** (82 mg, 39 %, *E/Z* = 98:2) jako bílou krystalickou látku.

(Z)-1-methoxy-4-styrylbenzen ((Z)-7f): nebyl nikdy izolován jako čistá látka ani jako hlavní složka směsi. Z tohoto důvodu jsou pouze indikovány jeho specifické signály ve spektrech NMR olefinu (*E*)-**7f** (viz níže).



(E)-1,2-difenylolefin ((E)-7f): $R_f = 0,75$ (SiO_2 , P.E.:EtOAc = 5:1); b.t. = 135 – 136 °C, litt.³² 136 – 137 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.51 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.36 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.26 – 7.17 (m, 1H),



7.09 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H, = $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}$ -Ph), 6.99 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, = $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}$ -Ph), 6.92 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.77 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, C_{ar} -H Z-izomer), 6.54 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, (= $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}$ -Ph, Z-izomer), 6.51 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, (= $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}$ -Ph, Z-izomer), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 3H, (O- $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$, Z-izomer); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 159.51, 137.87, 130.35, 129.02, 128.85, 128.43, 127.93, 127.44, 126.83, 126.46, 114.35, 113.78 (= $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}$ -Ph, Z-izomer), 55.55; HRMS (APCI, m/z) calc pro $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 211.1117, nalezeno 211.118.

3.4.3.8 (E)- a (Z)-1-styryl-4-(trifluoromethyl)benzen ((E)-7g a (Z)-7g)

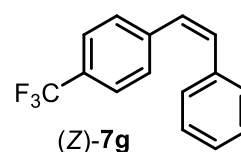
Z-selektivní metoda A: Surová reakční směs byla čištěna pomocí sloupcové chromatografie (SiO_2 ; P.E.: $\text{Et}_2\text{O} = 20:1 \rightarrow 10:1 \rightarrow 4:1$) a poskytla produkt **7g** (52 mg, 21 %, $E/Z = 92:8$) jako bílou krystalickou látku.

Z-selektivní metoda B: Surová reakční směs byla čištěna pomocí sloupcové chromatografie (SiO_2 ; P.E.: $\text{Et}_2\text{O} = 20:1 \rightarrow 10:1 \rightarrow 4:1$) a poskytla produkt **7g** (119 mg, 48 %, $E/Z = 93:7$) jako bílou krystalickou látku.

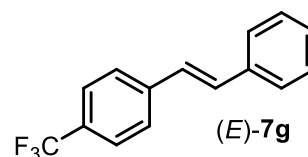
E-selektivní metoda A: Surová reakční směs byla čištěna pomocí sloupcové chromatografie (SiO_2 ; P.E.: $\text{Et}_2\text{O} = 20:1 \rightarrow 10:1 \rightarrow 4:1$) a poskytla produkt **7g** (32 mg, 13 %, $E/Z = 98:2$) jako bílou krystalickou látku.

E-selektivní metoda B: Surová reakční směs byla čištěna pomocí sloupcové chromatografie (SiO_2 ; P.E.: $\text{Et}_2\text{O} = 20:1 \rightarrow 10:1 \rightarrow 4:1$) a poskytla produkt **7g** (137 mg, 55 %, $E/Z = 97:3$) jako bílou krystalickou látku.

(Z)-1-styryl-4-(trifluoromethyl)benzen ((Z)-7g): nebyl nikdy izolován jako čistá látka ani jako hlavní složka směsi. Z tohoto důvodu jsou pouze indikovány jeho specifické signály ve spektrech NMR olefinu (*(E)-7f*) (viz níže).



(E)-1-styryl-4-(trifluoromethyl)benzen ((E)-7f): $R_f = 0,79$ (SiO_2 , P.E.:EtOAc = 5:1); b.t. = 133 – 135 °C, litt.³³ 134 – 136 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.62 (s, 4H), 7.55 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, $\underline{\text{C}}_{\text{arom}}$ -H Z-



olefin), 7.40 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.37 – 7.30 (m, 2H, $\underline{\text{C}}_{\text{arom}}$ -H Z-olefin), 7.26 – 7.22 (m, 1H, $\underline{\text{C}}_{\text{arom}}$ -H Z-olefin), 7.20 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H, = $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}$ -Ph Z-olefin), 6.61 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, = $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}$ -Ph Z-olefin); $^{13}\text{C NMR}$

(101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 140.86, 132.38, 131.27, 129.19, 128.87, 128.47, 128.35, 127.63, 127.19, 126.83, 126.64, 125.66, 125.19; HRMS (APCI, *m/z*) calc pro C₁₅H₁₂F₃ [M+H]⁺: 249.0886, nalezeno 249.0886.

3.4.3.9 (E)- a (Z)-heptadek-1-en-1-ylbenzen ((E)-7h a (Z)-7h)

Z-selektivní metoda A: Surová reakční směs byla čištěna pomocí sloupcové chromatografie (SiO₂; P.E.: Et₂O = 20:1->10:1->4:1) a poskytla produkt **7h** (166 mg, 53 %, *E/Z* = 34:66) jako bezbarvý viskózní olej.

Z-selektivní metoda B: Surová reakční směs byla čištěna pomocí sloupcové chromatografie (SiO₂; P.E.: Et₂O = 20:1->10:1->4:1) a poskytla produkt **7h** (198 mg, 53 %, *E/Z* = 32:68) jako bezbarvý viskózní olej.

E-selektivní metoda A: Surová reakční směs byla čištěna pomocí sloupcové chromatografie (SiO₂; P.E.: Et₂O = 20:1->10:1->4:1) a poskytla produkt **7h** (79 mg, 25 %, *E/Z* = 65:35) jako bezbarvý viskózní olej.

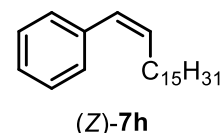
E-selektivní metoda B: Surová reakční směs byla čištěna pomocí sloupcové chromatografie (SiO₂; P.E.: Et₂O = 20:1->10:1->4:1) a poskytla produkt **7h** (245 mg, 78 %, *E/Z* = 69:31) jako bezbarvý viskózní olej.

Protože ani jeden z olefinů nebyl izolován v čisté formě, respektive výlučně obohacené čistotě, bylo změřeno ¹³C NMR a HRMS od celkové směsi látek.

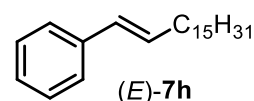
¹³C NMR: ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 138.18, 138.04, 133.52, 131.48, 129.86, 128.97, 128.89, 128.85, 128.66, 128.30, 127.84, 126.94, 126.71, 126.60, 126.10, 33.30, 32.17, 30.22, 29.92, 29.75, 29.60, 29.48, 28.87, 22.92, 14.36.

HRMS (APCI, *m/z*) calc pro C₂₃H₃₉ [M+H]⁺: 315.3046, nalezeno 315,3045.

(Z)-1-styryl-4-(trifluoromethyl)benzen ((Z)-7g): R_f = 0,79 (SiO₂, P.E.:EtOAc = 5:1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.41 – 7.17 (m, 5H), 6.43 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 5.69 (dt, *J* = 11.4, 7.3 Hz, 1H), 2.35 (qd, *J* = 7.5, 1.8 Hz, 2H), 1.52 – 1.42 (m, 2H), 1.40 – 1.18 (m, 24H), 0.91 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H).



(E)-1-styryl-4-(trifluoromethyl)benzen ((E)-7f): R_f = 0,79 (SiO₂, P.E.:EtOAc = 5:1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.41 – 7.17 (m, 5H), 6.40 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 6.25 (dt, *J* = 15.6, 6.7 Hz, 1H), 2.24 (dt, *J* = 13.5, 3.8 Hz, 2H), 1.52 – 1.42 (m, 2H), 1.40 – 1.18 (m, 24H), 0.91 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H).

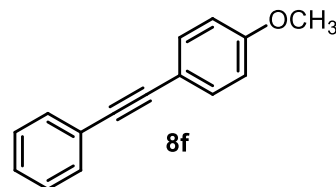


3.4.4 Vedlejší produkty izolované při olefinačních reakcích

Při reakcích zmíněných v kapitole 3.3 a 3.4 byly izolovány i další produkty lišící se od cílových ketonů, respektive olefinů. Charakteristiky identifikovaných vedlejších produktů naleznete v této podkapitole.

3.4.4.1 Alkyny 8

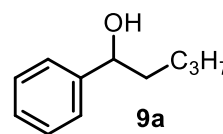
1-methoxy-4-(fenylethynyl)benzen (8f): Izolován při přípravě ketonu **6f** jako vedlejší frakce. (108 mg, 52 %, méně polární produkt) ve formě bílé krystalické látky. $R_f = 0,85$ (SiO_2 , P.E.:EtOAc = 4:1); b.t. = 61 – 62 °C, litt.³⁴ 60 –



61 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.53 (dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.38 – 7.31 (m, 3H), 6.89 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.84 (s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 159.82, 133.26, 131.65, 128.51, 128.14, 123.80, 115.58, 114.21, 89.57, 88.27, 55.51; HRMS (APCI, m/z): calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 209.0961, nalezeno 209.0961.

3.4.4.2 Alkoholy 9

1-fenylpentan-1-ol (9a): Izolován při přípravě olefinů **7a** jako vedlejší produkt při využití **METODY A** pro ukončení reakce jako nechtěný produkt **9a** (85 mg, 52 %, bezbarvá kapalina). $R_f = 0,35$



(SiO_2 , P.E.:EtOAc = 4:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.38 – 7.27 (m, 5H), 4.67 (dd, $J = 7.3, 5.7$ Hz, 1H), 1.85 – 1.64 (m, 2H), 1.45 – 1.19 (m, 4H), 0.90 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 145.12, 128.63, 127.69, 126.11, 74.93, 39.02, 28.19, 22.81, 14.21; HRMS (APCI, m/z): calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 165.1274, nalezeno 165.1275.

4 Výsledky a diskuze

Cílem mé bakalářské práce bylo ohodnotit vliv fenyltetrazolové (PT) skupiny na kondenzační reakci mezi heteroarylsulfony **4** a acyl chloridy **5** (Schéma 17). Zejména jsem se měla zaměřit na ohodnocení vlivu této skupiny na následné *one-pot* reakce, jejichž cílem byla *in situ one-pot* modifikace aduktů této reakce, látek **10**. Tyto adukty měly být následně podrobeny dvěma typům *one-pot* protokolů: (a) *in situ* transformace aduktu **10** na odpovídající keton **6** a selektivní transformace aduktu **10** na (b) *Z*-olefin (*Z*)-**7** nebo (c) (*E*)-olefin (*E*)-**7**. K provedení těchto transformací jsem měla za úkol využít reakční protokoly vyvinuté pro reakci mezi sulfony typ **4**, kde ovšem PT skupina byla nahrazena benzothiazolovou (BT) skupinou a acyl chloridy **5** a případně tyto reakční protokoly adaptovat tak, aby co nejvíce vyhovovaly tvorbě očekávaných produktů.

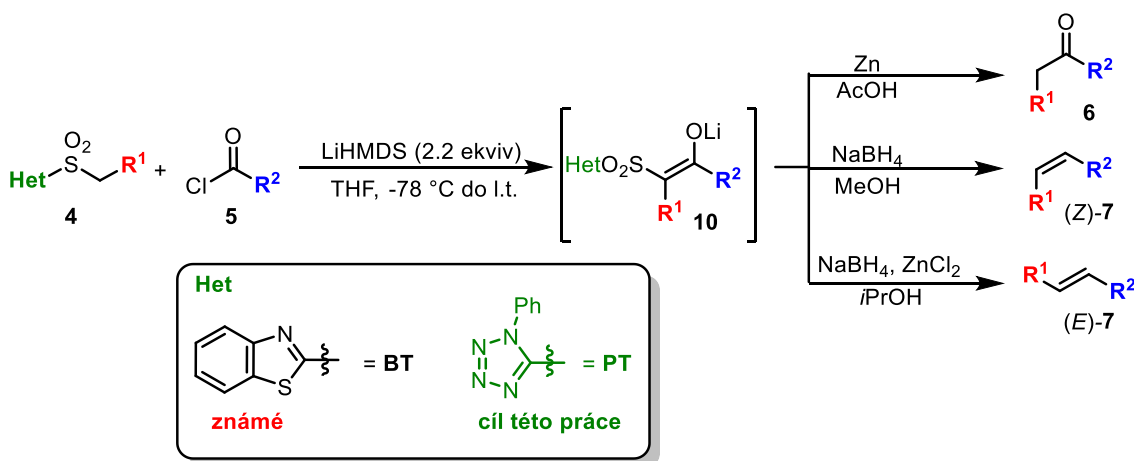


Schéma 17: Obecné schéma syntézy

4.1 Příprava výchozích látek

Před začátkem vlastního projektu jsem si musela nejprve připravit výchozí látky – sulfony **4a** a **4b** (Schéma 18). Dané sulfony byly připraveny podle, v naší skupině teď již standardního, dvou krokového protokolu založeném na reakci merkaptu fenyltetrazolu **1** s odpovídajícími alkyl halogenidy **2** v přítomnosti báze. Výsledné sulfidy jsou poté oxidovány pomocí CrO_3 .^{21,35}

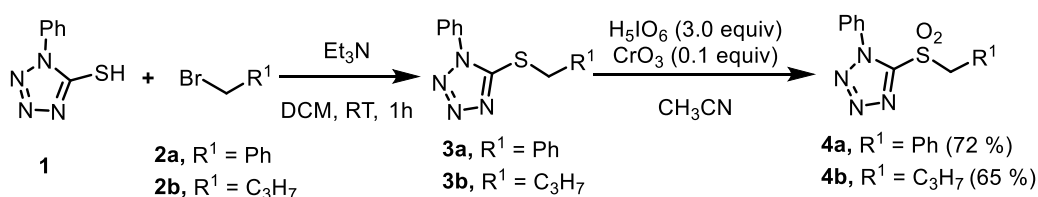


Schéma 18: Syntéza sulfonů **4**.

Abych pokryla co největší prostor z pohledu vlivu substituentů R^1 na reaktivitu generovaných aduktů, rozhodla jsme se zaměřit na dva specifické substráty, sulfon **4a** nesoucí fenylovou skupinu (potenciální stabilizace aniontu α vůči sulfonu) a sulfon **4b** substituovaný alkylovým lineárním řetězcem. V případě těchto sulfonů se pKa jejich α -vodíků pohybuje řádově okolo 20^{++} (pro sulfon **4a** – aniont stabilizovaný pomocí fenylové skupiny) respektive ~ 29 (pro sulfon **4b**), což bude mít za následek rozdílnou reaktivitu připravených aniontů od těchto sulfonů vůči acyl chloridům.

Příprava sulfonů **4** tedy započala nukleofilní substituční reakcí mezi sulfonem **1** a alkyl halogenidem **2** v přítomnosti Et_3N jako báze. Výsledné sulfidy **3** byly bez dalšího čištění oxidovány pomocí CrO_3 (užit v katalytickém množství – 10 mol %). H_5IO_6 byla v této reakci použita jako oxidant umožňující reoxidaci Cr^{III} na Cr^{VI} v průběhu reakce. Výsledné sulfony byly po reakci izolovány ve velice čisté formě (LC-MS čistota 95+%) a mohly tak být použity bez dalšího čištění v dalších krocích syntézy. Sulfon **4a** byl takto izolován v 72% výtěžku (přes dva kroky) a sulfon **4b** v 65% výtěžku.

Druhým reakčním partnerem jsou acyl chloridy **5**, které byly vždy komerčního původu a nebyly tedy připraveny, ale koupeny, respektive vyzvednuty ve skladu.

4.2 Příprava ketonů **6**

S připravenými výchozími látkami **4** a **5** jsem se mohla vrhnout na přípravu ketonů **6**. Princip a zjednodušený mechanismus zamýšleného protokolu je přiblížen níže (Schéma 19).

Nejprve dojde ke kondenzaci mezi acyl chloridem **5** a aniontem generovaným ze sulfonu **4** podle námi již dříve publikovaného protokolu. Výsledný adukt ve formě enolátu **10** (druhý ekvivalent báze) bude následně protonován přidávkem nadbytku kyseliny octové. Protonace aduktu **10** způsobí vznik keto/enol rovnováhy mezi dvěma formami β -keto PT-sulfonu **11**. Tato rovnováha se bude v závislosti na vlivu substituentů R^1 a R^2 přiklánět spíše na stranu keto-formy (keto-**11**) nebo enol-formy (enol-**11**) aduktu **11**. Přítomná směs aduktů keto/enol-**11** bude následně reagovat s kovovým zinkem. Zinek, jakožto redukční činidlo, bude mít za následek reduktivní eliminaci SO_2PT skupiny a tvorbu ketonu **6**. Navržený mechanismus této redukce vychází z toho, že keto forma aduktu **11** (zejména jeho heteroarylsulfonová skupina) akceptuje $1 e^-$ ze zinku a vytvoří intermediát **12**. Následná fragmentace intermediátu **12**

⁺⁺ Hodnoty pKa jsou uvedeny pro DMSO a jsou určeny na základě kvalifikovaného odhadu po porovnání s literaturou: <http://www.chem.wisc.edu/areas/reich/pkatable/> (stránka přístupná dne 19.05.2017).

poskytne α -keto radikál **13**, který po další 1 e⁻ redukcí pomocí Zn na aniont **14**, poskytne, po okamžité protonaci, keton **6**.

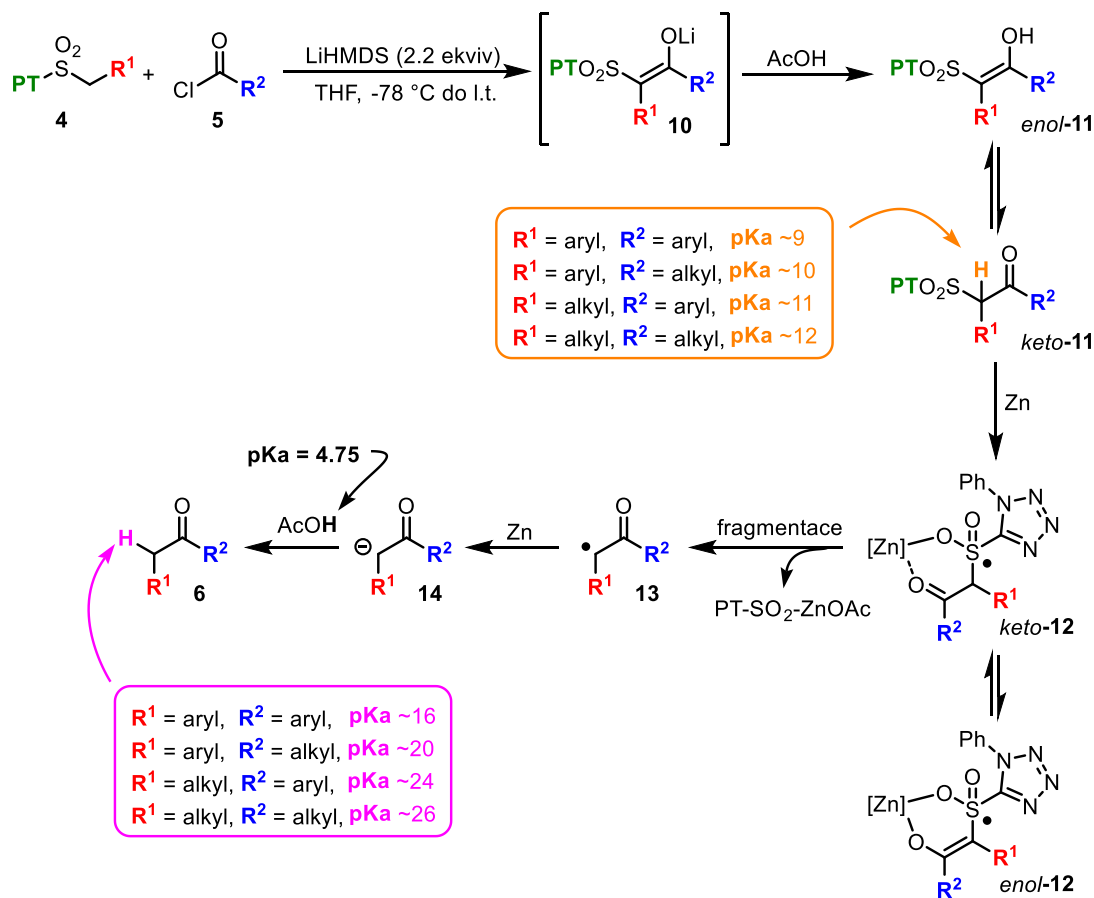


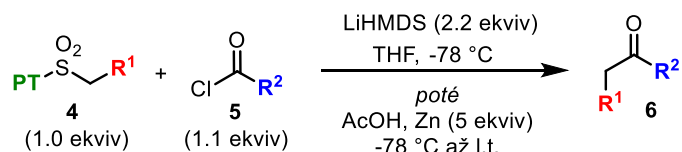
Schéma 19: Navržený mechanismus pro *one-pot* syntézu ketonů **6**. Hodnoty pKa jsou platné pro DMSO a jsou odvozeny od tabelovaných hodnot.³⁶

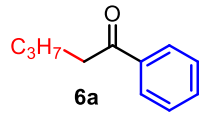
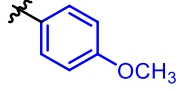
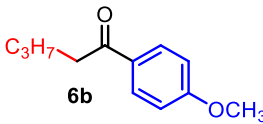
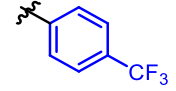
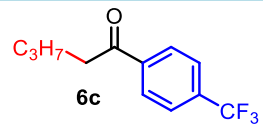
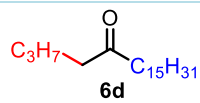
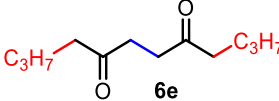
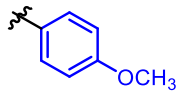
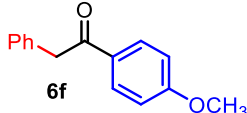
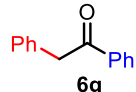
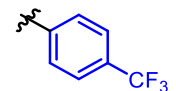
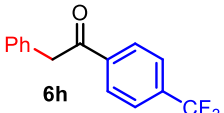
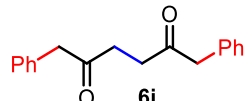
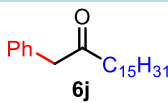
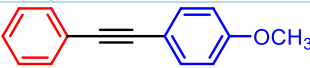
Na základě tohoto postulovaného mechanismu jsem tedy nechala reagovat sulfony **4a** a **4b** s acyl chloridy **5** (Tabulka 1). Ukázalo se, že užití sulfonu **4b** s postranním alkylovým řetězcem poskytuje cílové ketony v dobrých výtěžcích, pokud jsou reagovány s aromatickými acyl chloridy (Tabulka 1, Vstupy 1-3) a to bez ohledu na substituci na aromatickém jádře. Výtěžek se poněkud snížil v případě užití alifatického acyl chloridu (Tabulka 1, Vstup 4). Snížení výtěžku bylo v tomto případě s velkou pravděpodobností způsobeno kompetitivní intramolekulární abstrakcí vodíku (Schéma 20). V případě generovaného radikálového intermediátu **13d** by tak docházelo k vytvoření nestabilizovaného radikálu **15d** (jedna z možností), který by následně podléhal degradaci.

I přes tuto skutečnost jsem se rozhodla vyzkoušet dvojnásobný protokol, kde by sekvence adice/reduktivní desulfonylaci byla provedena dvakrát v průběhu cyklu. I

v tomto případě byl izolován požadovaný produkt **6e**, i když pouze v 18% výtěžku (Tabulka 1, Vstup 5).

Tabulka 1: Reakce sulfonů **4a** a **4b** s acyl chloridy **5**. One-pot příprava ketonů **6**.



Vstup	R ¹	R ²	Produkt	Výtěžek	Poznámka
1	-C ₃ H ₇	-Ph		74 %	-
2	-C ₃ H ₇			80 %	-
3	-C ₃ H ₇			65 %	-
4	-C ₃ H ₇	-C ₁₅ H ₃₁		41 %	-
5 ^{a)}	-C ₃ H ₇	-CH ₂ -CH ₂ -		18 %	-
6	-Ph			22 %	52 % látky 8f
7	-Ph	-Ph		45 %	-
8	-Ph			32 %	-
9 ^{a)}	-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -		10 %	-
10	-Ph	-C ₁₅ H ₃₁		11 %	-
 8f (52 %)					

a) Dva ekvivalenty sulfonu **4** a 4,4 ekvivalentu LiHMDS bylo použito vůči 1 ekvivalentu dichloridu kyseliny jantarové.

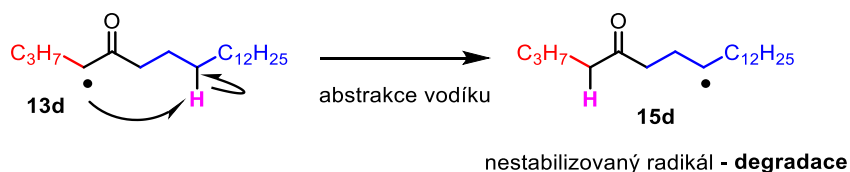


Schéma 20: Kompetitivní intramolekulární abstrakce vodíku.

Následně jsem vyzkoušela reakci sulfonu **4a** (Tabulka 1, vstupy 6-10). Poněkud překvapivě byly výsledné produkty **6f-6j** izolovány ve velmi malých výtěžcích, které se pohybovaly mezi 10 – 45 %.^{‡‡} Zejména zářející byly výtěžky obdržené při použití aromatických acyl chloridů (Tabulka 1, vstupy 6 – 8). Jedním z možných vysvětlení tohoto pozorování může být tvorba enolátů aduktu **11**, které mohou následně odolávat reduktivní eliminaci z důvodu *in situ* chelatace s již vytvořenými ionty Zn^{2+} (Schéma 21).

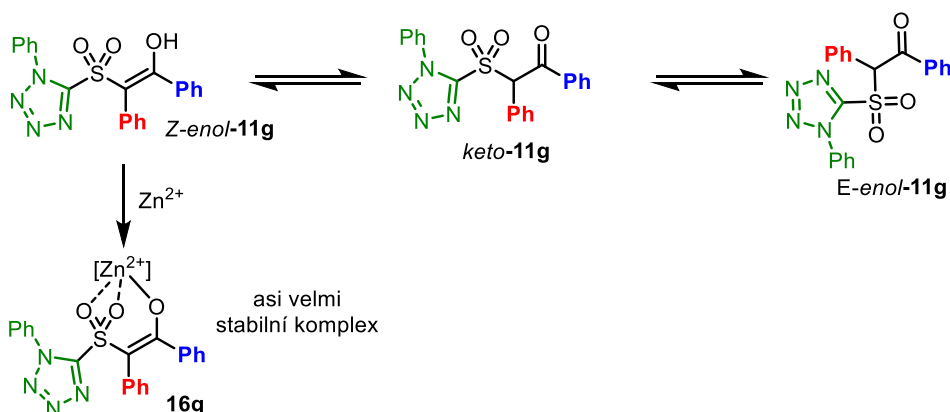


Schéma 21: Možná stabilizace aduktu **11** ve formě komplexu.

Toto tvrzení by mohl nepřímo podpořit fakt, že v případě reakce sulfonu **4a** s *p*-methoxybenzoyl chloridem byl spolu s 22 % ketonu **6f** vytvořen alkyln **8f** a to v úctyhodném 52% výtěžku. Naše nejlepší hypotéza vysvětlující tvorbu alkylnu **8f** je shrnuta ve Schéma 22. Předpokládáme, že z důvodu silného dipólového efektu došlo k preferenční tvorbě *Z*-enolátu **16f**, který následně podlehl intramolekulárnímu Smilesovu přesmyku za tvorby intermediátu **18f**. *In situ* protonace vzniklého intermediátu pomocí AcOH a následná *syn*-eliminace pak vytvořila alkyln **8f**. Přítomnost *p*-methoxy skupiny, která v analogii s Weinrebovými amidy zvýšila dipól v molekule, s velkou pravděpodobností hraje velmi důležitou roli při tvorbě (*Z*)-enolátu **11** a tedy

^{‡‡} Překvapivě, pokud stejné reakce byly prováděny s využitím BT-sulfonů místo PT-sulfonů (původní protokol), výtěžky reakcí byly zhruba 2x větší (nepublikované výsledky).

alkynu **8f**. Je totiž s podivem, že v žádné jiné reakční směsi nebyl analogický alkyln izolován.

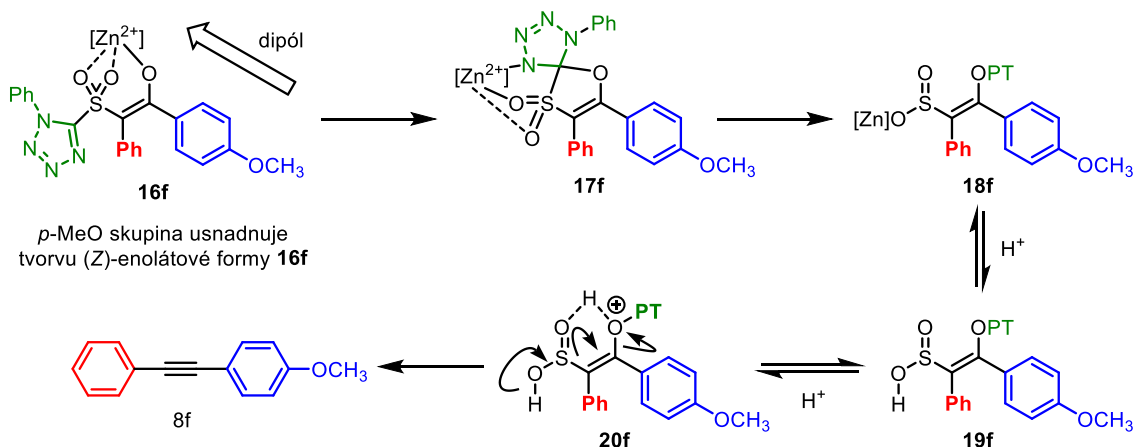


Schéma 22: Možný způsob tvorby alkynu **8f**.

4.3 Stereoselektivní příprava olefinů **7**

Poté jsem se zaměřila na přípravu olefinů **7** podle dvou různých protokolů (Schéma 23).

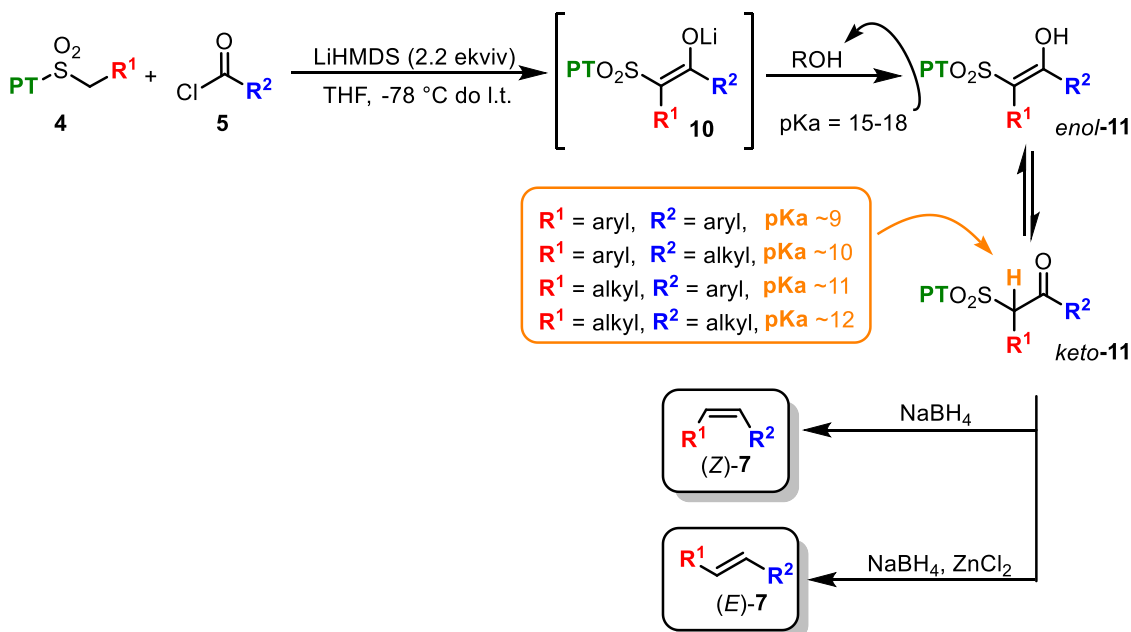


Schéma 23: Syntéza olefinů **7** – dva různé protokoly selektivní pro *E* a *Z* olefiny.

Z mechanistického hlediska je klíčovým krokem u prvního z nich, (*Z*)-selektivního protokolu, redukce β-keto sulfonu s pomocí hydridu prostřednictvím Felkin-Ahnova tranzitního stavu (**T.S.-1**) (Schéma 24). Tato redukce nám poskytne produkt *anti-21*, který podle Smilesovy přesmyčky a přes spiro intermedát *anti-22* nám poskytne

produkt *anti*-23. Po protonaci a rotaci kolem C-C jednoduché vazby podlehne intermediát *anti*-25 β -eliminaci a poskytne produkt (*Z*)-7.

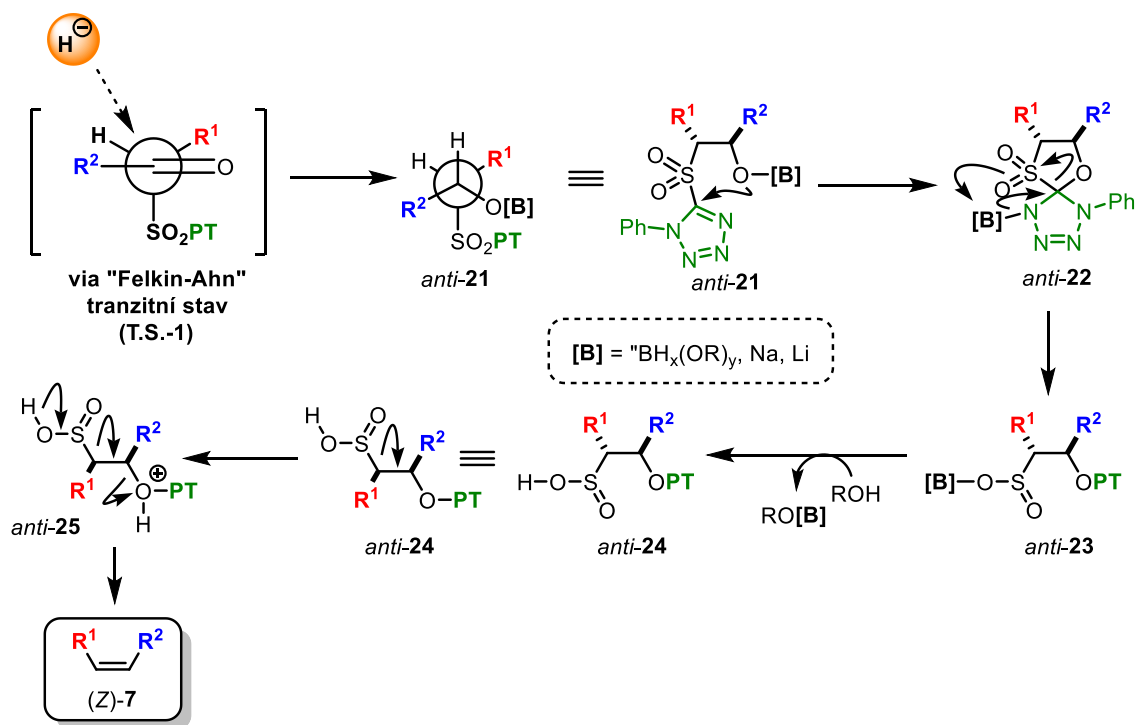


Schéma 24: Navržený mechanismus pro (*Z*)-selektivní formaci olefinu 7.

Obdobně, *E*-selektivní olefinační reakce je založena na stereoselektivní redukcí β -keto sulfonu 11 prostřednictvím Cram-chelatačního tranzitního stavu T.S.-2 (Schéma 25). Jako komplexační činidlo bude využito dvoumocné Lewisovy kyseliny – $ZnCl_2$, která komplexuje intermediát 11 v rigidním tranzitním stavu. Obdobně jako v předchozím případě, po redukcí dojde u substrátu k Smilesovu přesmyku a následná β -eliminace nám poskytne olefin *E*-7.

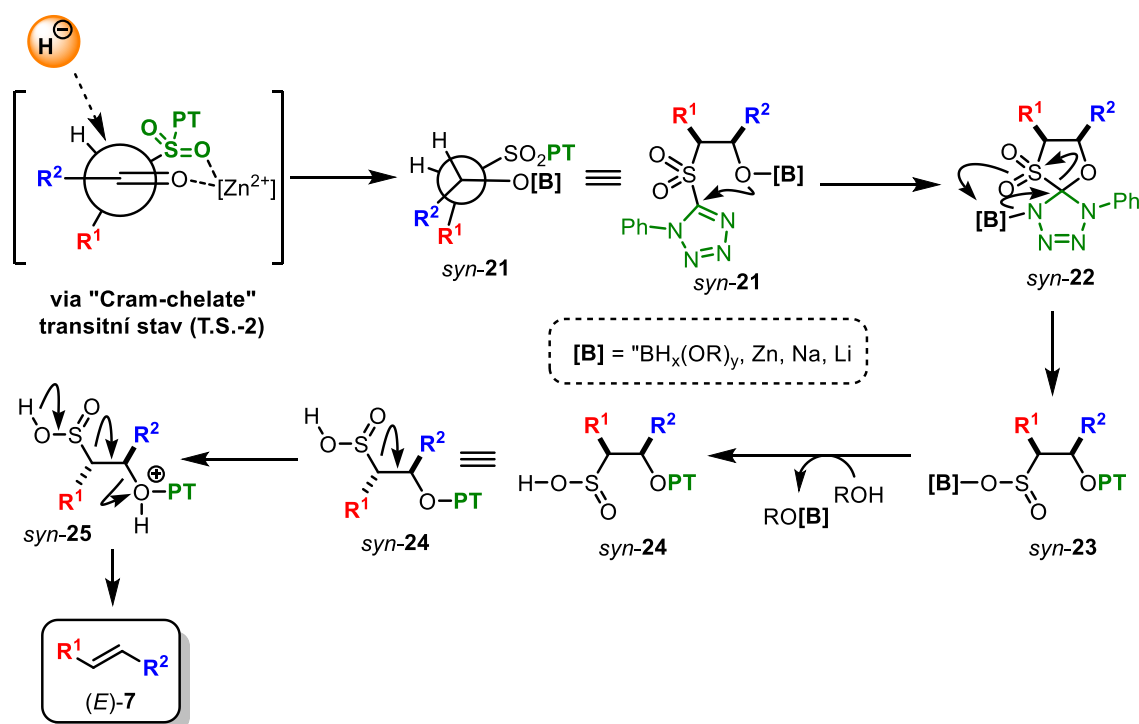


Schéma 25: Navržený mechanismus pro (*E*)-selektivní formaci olefinu **7**.

Abych otestovala, že jsou tyto podmínky, původně vyvinuté pro β -keto sulfony, relevantní také pro mé PT sulfony, otestovala jsem dané reakční podmínky na reakci sulfonu **4b** s benzoyl chloridem. Redukce *in situ* generovaného intermediátu **10** byla provedena s využitím NaBH₄/MeOH *Z*-selektivních reakčních podmínek. Ukončení reakce bylo provedeno s použitím nasyceného vodného roztoku NH₄Cl (metoda **A**) - **ZmA**^{§§} (Tabulka 2, vstup 1). Za těchto podmínek byl získán produkt **7a** v 94% výtěžku a v *E/Z* = 20:80 selektivitě.

Po tomto úspěšném pokusu jsem se rozhodla otestovat také *E*-selektivní olefinační protokol (**EmA**) a ukončit jej přidavkem nasyceného vodného roztoku NH₄Cl (Tabulka 2, vstup 2). Požadovaný produkt byl ale v tomto případě izolován pouze v 10% výtěžku, zato se selektivitou *E/Z* = 95:5. Jako hlavní produkt reakce byl izolován alkohol **9a** (52 %). Tento výsledek nás velice překvapil a zarazil, ale v reakci na toto pozorování jsme navrhli hypotézu, jak k jeho tvorbě došlo. Spekulovali jsme, že pomalá β -eliminace intermediátu **23** by mohla vést k tvorbě alkoholu **9a** (Schéma 26). pH vodného roztoku NH₄Cl ve vodě se pohybuje v závislosti na jeho koncentraci mezi 4.6 – 6.0.³⁷ Mohlo se tedy stát, že pH způsobilo pomalou hydrolýzu sulfeniové soli **23** na odpovídající kyselinu. Nechtěné vedlejší reakce vedoucí k alkoholu **9a** mohou tedy nastat. V reakci na toto zjištění jsem se tedy rozhodla ukončit reakci přidavkem

^{§§} Celkově tedy protokol *Z*-selektivní redukce metody **A** ukončení reakce (**ZmA**).

2.0M aq. HCl a ověřit tak tuto hypotézu (protokol **EmB**, Tabulka 2, vstup 3). K mému potěšení se naše hypotéza pravděpodobně zakládala na reálném základě, protože jsem izolovala cílený produkt **7a** v 63% výtěžku a nezměněné *E/Z* = 95:5 selektivitě.

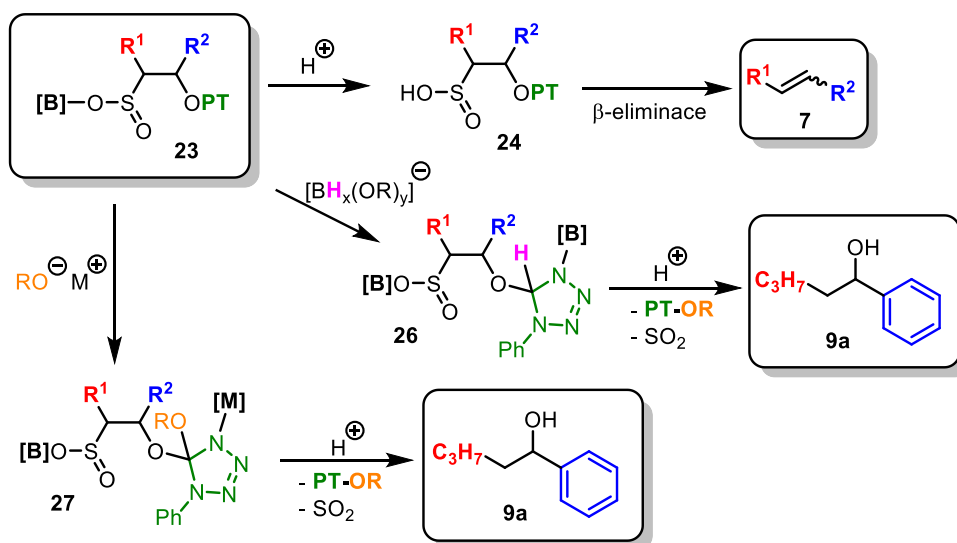
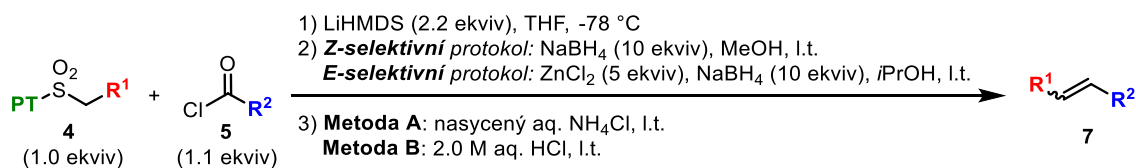
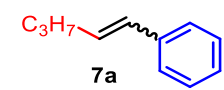
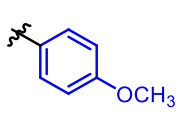
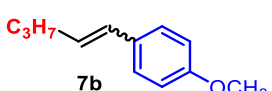
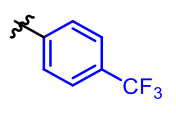
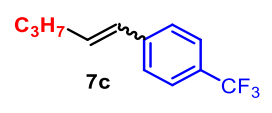
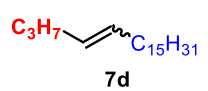
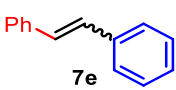
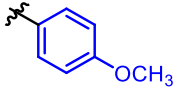
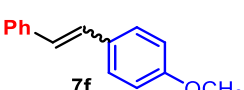
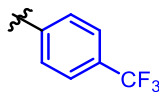
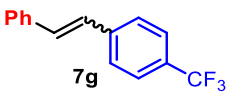
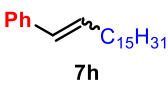
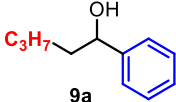


Schéma 26: Možné vedlejší reakce, které mohou nastat, pokud β -eliminace není dostatečně rychlá.

Tabulka 2: Reakce sulfonů **4a** a **4b** s acyl chloridy **5**. One-pot příprava olefinů **7**.



	R ¹	R ²	Met ^{a)}	Produkt	Výtěžek (E/Z)	Pozn.
1			ZmA		94 % (20:80)	-
2	-C ₃ H ₇	-Ph	EmA		10 % (95:5)	9a (52 %)
3			EmB		63 % (95:5)	-
4			ZmA		65 % (35:65)	-
5	-C ₃ H ₇		ZmB		81 % (38:62)	-
6			EmA		5 % (92:8)	6b (30 %)
7			EmB		58 % (95:5)	-
8			ZmA		49 % (10:90)	-
9	-C ₃ H ₇		ZmB		58 % (12:88)	-
10			EmA		11 % (95:5)	6c (49 %)
11			EmB		42 % (98:2)	-
12			ZmA		21 % (5:95)	-
13	-C ₃ H ₇	-C ₁₅ H ₃₁	ZmB		72 % (2:98)	-
14			EmA		16 % (95:5)	6d (19 %)
15			EmB		56 % (98:2)	-
16			ZmA		36 % (76:14)	6e (21 %)
17	-Ph	-Ph	ZmB		39 % (52:48)	6e (32 %)
18			EmA		7 % (83:17)	6e (48 %)
19			EmB		17 % (93:7)	6e (27 %)

	R ¹	R ²	Met ^{a)}	Produkt	Výtěžek (E/Z)	Pozn.
20	-Ph		ZmA		12 % (93:7)	6f (22 %)
21			ZmB		55 % (92:8)	6f (37 %)
22			EmA		4 % (95:5)	6f (54 %)
23			EmB		39 % (98:2)	6f (24 %)
24	-Ph		ZmA		21 % (92:8)	6g (18 %)
25			ZmB		48 % (93:7)	6g (7 %)
26			EmA		13 % (98:2)	6g (24 %)
27			EmB		55 % (97:3)	6g (13 %)
28	-Ph	-C ₁₅ H ₃₁	ZmA		53 % (34:66)	-
29			ZmB		63 % (32:68)	-
30			EmA		25 % (65:35)	6h (18 %)
31			EmB		78 % (69:81)	-
						

a) **ZmA** – Z-selektivní protokol metoda zpracování **A**; **ZmB** – Z-selektivní protokol metoda zpracování **B**; **EmA** – E-selektivní protokol metoda zpracování **A**; **EmB** – E-selektivní protokol metoda zpracování **B**.

Sulfon **4b** jsem ponechala reagovat s dalšími acyl chloridy **5** (Vstupy 4 – 15). Ve všech testovaných případech se ukázalo, že záměna 2.0M aq. HCl (metoda B) za nasycený roztok NH₄Cl (metoda A) má požadovaný efekt na výtěžky reakce, aniž by jakkoliv ovlivnil selektivitu reakcí.^{***} Např. v případě vstupů 4 a 5, nebo 8 a 9 nevidíme signifikantní rozdíl v selektivitě. Na druhou stranu se ale ukázalo, že substituce na aromatickém jádře acyl chloridu **5** má vliv na stereoselektivitu reakce. Zejména v případě elektrondonorní skupiny (OCH₃) došlo k erozi Z selektivity u Z-selektivního protokolu (vstupy 4 a 5). V případě olefinu **7d** (vstup 14) jsem izolovala jako vedlejší produkt keton **6d** v 19% výtěžku. Posléze se ukázalo, že podobné ketony **6** jsou také vedlejšími produkty u některých dalších olefináčích reakcí zejména pak v případě, že

^{***} Poměr E/Z byl určen na základě analýzy ¹H NMR spekter surové reakční směsi. Určení izomerů bylo uděláno na základě štěpících konstant *J*, kde platí, že u E-izomerů se tato pohybuje v rozmezí 12-16 Hz a u Z-izomerů mezi 9-12 Hz.

fenyl substituovaný sulfon **4a** byl použit jako výchozí látka. V závislosti na tomto pozorování jsme navrhli hypotézu, že tato situace může být způsobena redukcí enol formy aduktu **11** (Schéma 27). Tato situace nastane zejména v případě, kdy R¹ je fenylovou skupinou, protože v tomto případě je enol-forma **11** více přítomna v reakční směsi. Její redukce je tedy pravděpodobnější.

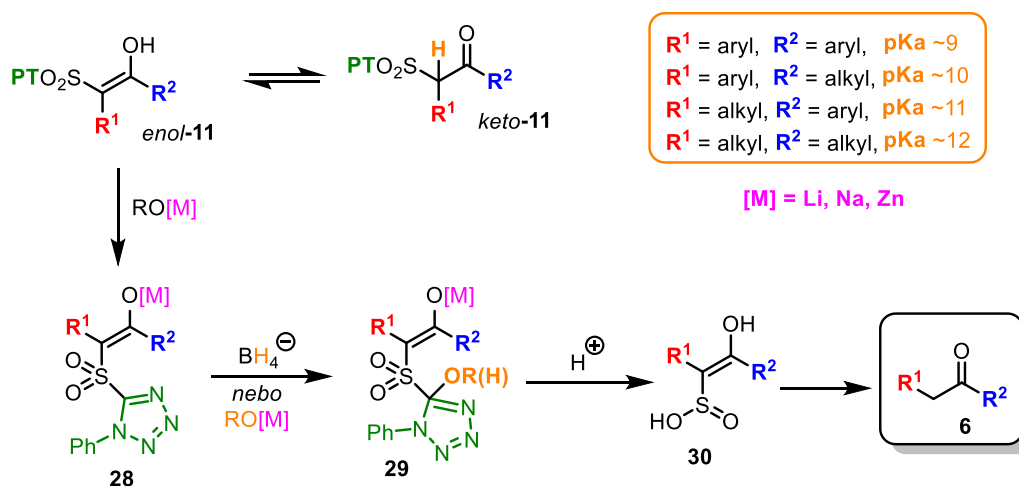


Schéma 27: Navržený mechanismus pro tvorbu ketonů **6**.

Tato situace se opravdu naplno projevila v případě reakcí sulfonů **4a** s acyl chloridy (vstupy 16 – 31) a odpovídající ketony **6e-h** byly přítomny virtuálně ve všech prováděných reakcích. Ovšem i tyto reakce ukončené pomocí 2.0 M HCl (metoda B) poskytovaly produkty **7** v lepších výtěžcích než starší metoda A. Bohužel i tak se reakční výtěžky pohybovaly pouze v rozmezí od 10 do 50 %. Překvapivě se ukázalo, že v případě aromatických acyl chloridů probíhá reakce exkluzivně za vzniku *E*-olefinů. Je možné, že tato situace je důsledkem změny reakčního mechanismu eliminace, jak bylo nedávno navrženo v rámci společné experimentálně-teoretické studii zabývající se Julia-Kocienski reakcí.³⁸ Takovéto situaci by také nasvědčoval fakt, že jakmile sulfon **4a** byl ponechán reagovat s alifatickým acyl chloridem, selektivita olefinačních reakcí se vrátila zpět do „normálu“ (vstupy 28-31). Tedy *Z*-selektivní metoda generovala produkt **7h** v poměru *E/Z* = 34:66 respektive 32:68, zatímco *E*-selektivní metoda poskytla olefin **7h** v poměru *E/Z* = 65:35 a 69:31. I v tomto případě (vstup 30) jsme ale jednou izolovali keton **6h** jako vedlejší produkt.

5 Závěr

V této práci jsem se zaměřila na využití fenylní tetrazolové skupiny (PT) jako pomocných řídicích skupin pro nový typ kondenzace využitelné v rámci organické syntézy. Tato metoda, která byla nedávno vyvinuta v naší laboratoři pro benzothiazolovou (BT) skupinu, mi umožnila připravit ze stejných výchozích látek, sulfonu **4** a acyl chloridu **5**, ketony **6** anebo olefiny **7**. V závislosti na zvolených reakčních podmínkách jsem selektivně připravila olefiny *E* nebo *Z*. Určení *E/Z* poměrů a konfigurace na nově vzniklém olefinu bylo provedeno na základě ¹H NMR spekter, respektive štěpících konstantách jednotlivých olefinických vodíků.

U obou těchto transformací byl v analogii k reakcím vyvinutých pro BT-skupinu navržen reakční mechanismus, který se zdá být v souladu s experimentálními daty. Ukázalo se, že reakce probíhá mnohem komplexnějším reakčním mechanismem, nežli se zdálo, a že do budoucna nám tyto transformace připraví ještě nejméně jedno překvapení. Zejména pak stojí za zmínku překvapivá formace vedlejšího produktu, alkylnu **8**. Tato transformace si jistě zaslouží dalšího zkoumání.

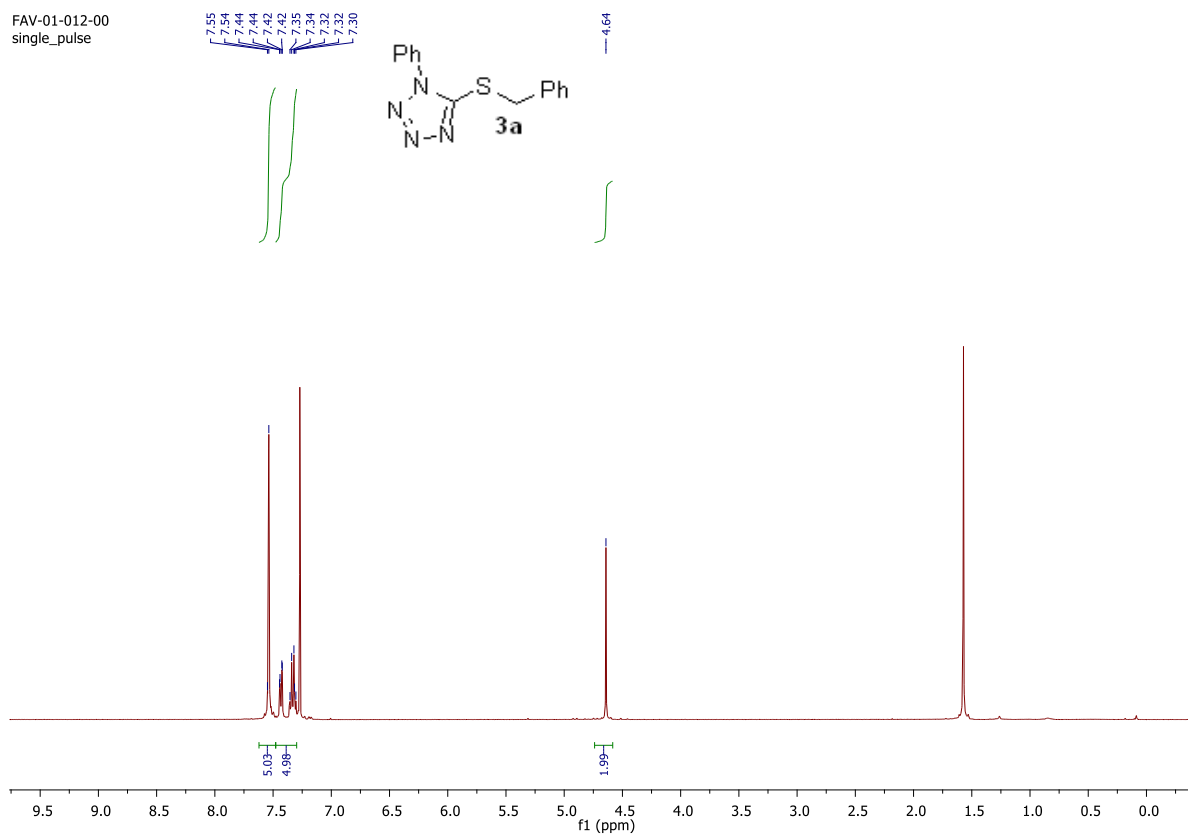
6 Seznam použité literatury

- ¹ De Meijere, A. volume editor *Science of Synthesis* **2010**, 47a, Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart.
- ² http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2005/ ; dne 11.05.2017.
- ³ http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2010/ ; dne 11.05.2017.
- ⁴ Julia, M.; Paris, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 14, 4833.
- ⁵ Baudin, J. B.; Hareau, G.; Julia, S. A.; Ruel, O. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1175.
- ⁶ Blakemore, P. R.; Cole, W.; Kocienski, P. J.; Morley, A. *Synlett* **1998**, 26.
- ⁷ (a) Pospíšil, J.; Sato, H. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 2269. (b) Pospíšil, J.; Robiette, R.; Sato, H.; Debrus, K. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 1225.
- ⁸ Markó, I. E.; Pospíšil, J. in *Julia, Julia-Kocienski, and related sulfur-based alkenation*, de Meijere, A. Vol. Eds.; *Science of Synthesis* **2010**, Vol. 47a, Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, str. 105.
- ⁹ Simpkins, N. S. in *Sulfones in Organic Synthesis*, Trost, B. M.; Fleming, I. Eds. **1991**, 6, 987.
- ¹⁰ (a) Rothstein, E. *J. Chem. Soc.* **1934**, 684. (b) Guthrie, A.E.; Semple, J.E.; Joullie, M.M. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 2369. (c) Nemoto, H.; Suzuki, K.; Tsubuki, M.; Minemura, K.; Fukumoto, K.; Kametani, T.; Furuyama, H. *Tetrahedron* **1983**, 39, 1123.
- ¹¹ (a) Kociensky, P. J. in *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B. M.; Fleming, I. Eds., **1991**, 6, 987. (b) Lee, G.H.; Choi, E.B.; Lee, E.; Pak, C.S. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1248. (c) Butt, A.H.; Kariuki, B.M.; Percy, J.M.; Spencer, N.S. *Chem. Comm.* **2002**, 7, 682. (d) Arjona, O.; Menchaca, R.; Plumet, J. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 2400. (e) Bailey, J.M.; Craig, D.; Gallagher, P.T. *Synlett* **1999**, 1, 132.
- ¹² Baudin, J.B.; Hareau, G.; Julia, S.A.; Ruel, O. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, 130, 336.
- ¹³ Baudin, J.B.; Hareau, G.; Julia, S.A.; Lorne, R.; Ruel, O. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, 130, 856.
- ¹⁴ Blakemore, P.R. ; Cole, W.J. ; Kocienski, P.J. ; Morley, A. *Synlett* **1998**, 26.
- ¹⁵ Charette, A.B.; Lebel, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10327.
- ¹⁶ (a) Pospíšil, J.; Markó, I. E. *Org. Lett.* **2006**, 8, 5983. (b) Pospíšil, J. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 2348. (c) Billard, F.; Robiette, R.; Pospíšil, J. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 6358.
- ¹⁷ (a) Pospíšil, J.; Sato, H. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 2269. (b) Pospíšil, J.; Robiette, R.; Sato, H.; Debrus, K. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 1225.
- ¹⁸ (a) Nielsen, M.; Jacobsen, C. B.; Paixão, M. W.; Holub, N.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 10581. (b) Jacobsen, C. B.; Nielsen, M.; Worgull, D.; Zweifel, T.; Fisker, E.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 7398. (c) Jacobsen, C. B.; Lykke, L.; Monge, D.; Nielsen, M.; Ransborg, L. K.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2009**, 6554.
- ¹⁹ Pangborn, A. B.; Giardello, M. A.; Grubbs, R. H.; Rosen, R. K.; Timmers, F. *J. Organometallics* **1996**, 15, 1518.
- ²⁰ Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7512.
- ²¹ Zweifel, T.; Nielsen, M.; Overgaard, J.; Jacobsen, C. B.; Jørgensen, K. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2011, 47.
- ²² de Fátima, Â.; Kohn, L. K.; Antônio, M. A.; de Carvalho, J. E.; Pilli, R. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 2927.
- ²³ Wagner, P. J.; Kempainen, A. E.; Schott, H. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 5604.
- ²⁴ Wynberg, H.; Logothetis, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 1958.
- ²⁵ Wedler, C.; Schick, H. *Synthesis* **1992**, 1992, 543.
- ²⁶ Ganapathy, D.; Sekar, G. *Org. Lett.* **2014**, 16, 3856.
- ²⁷ Mao, S.; Gao, Y.-R.; Zhu, X.-Q.; Guo, D.-D.; Wang, Y.-Q. *Org. Lett.* **2015**, 17, 1692.
- ²⁸ Blanco, F. E.; Harris, F. L. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 868.
- ²⁹ Sudweeks, W. B.; Broadbent, H. S. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 1131.
- ³⁰ Shankaran, K.; Talekar, D. G.; Rao, A. S. *Synth. Commun.* **1982**, 12, 141.
- ³¹ Górski, B.; Talko, A.; Basak, T.; Barbasiewicz, M. *Org. Lett.* **2017**, 19, 1756.
- ³² Türkmen, G.; Atik, A.; Şahin, Z. S.; Türkmen, H. *Tetrahedron* **2015**, 71, 4770.
- ³³ Peña-López, M.; Sarandeses, L. A.; Pérez Sestelo, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2013, 2545.
- ³⁴ Gotzinger, A. C.; Muller, T. J. *J. Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 3498.
- ³⁵ Xu, L.; Cheng, J.; Trudell, M. L. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5388.
- ³⁶ Internetový zdroj <http://www.chem.wisc.edu/areas/reich/pkatable/> ze dne 19.05.2017.
- ³⁷ Bothara, K. G. In *Inorganic Pharmaceutical Chemistry*, **2008**, Pragati Books Ltd. strana 13.
- ³⁸ Robiette, R.; Pospíšil, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2013, 836.

7 Přílohy

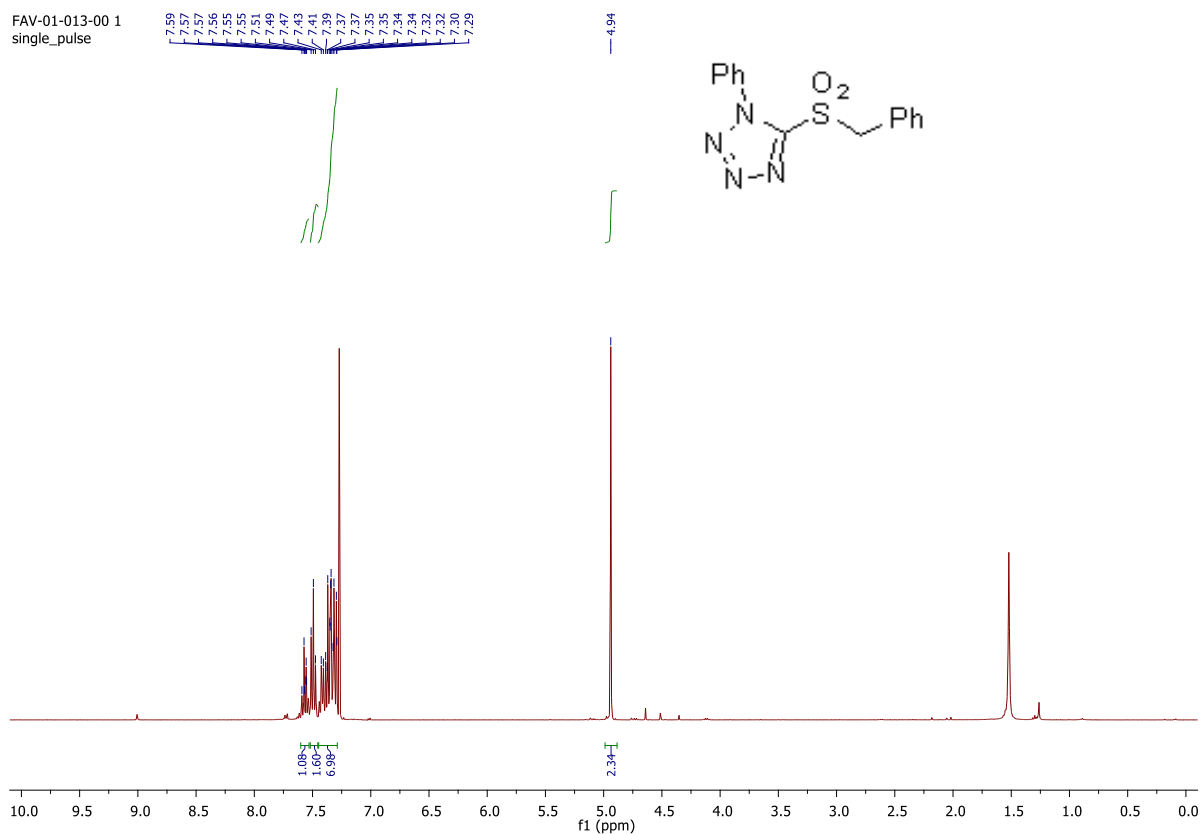
Příloha I - ^1H a ^{13}C NMR spektra připravených látek

5-(benzylthio)-1-fenyl-1H-tetrazol (3a)

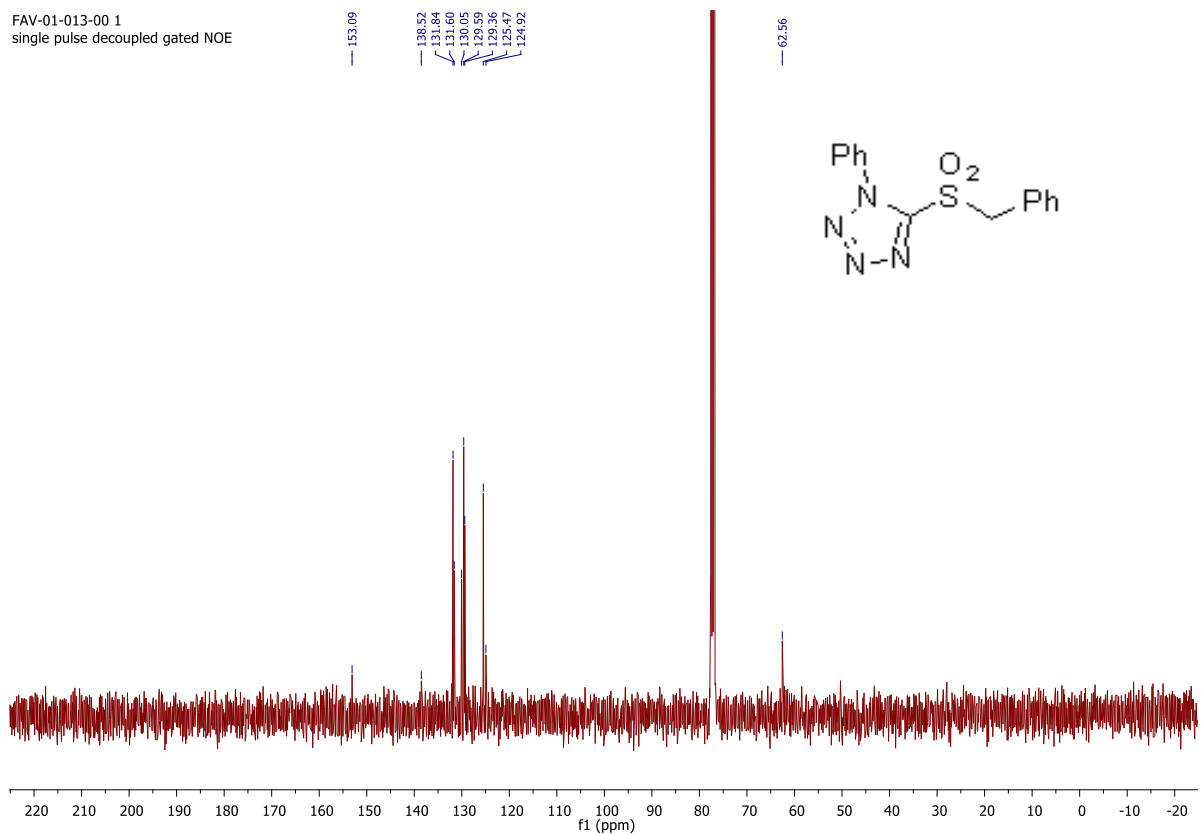


5-(benzylsulfonyl)-1-phenyl-1H-tetrazol (4a)

FAV-01-013-00 1
single_pulse

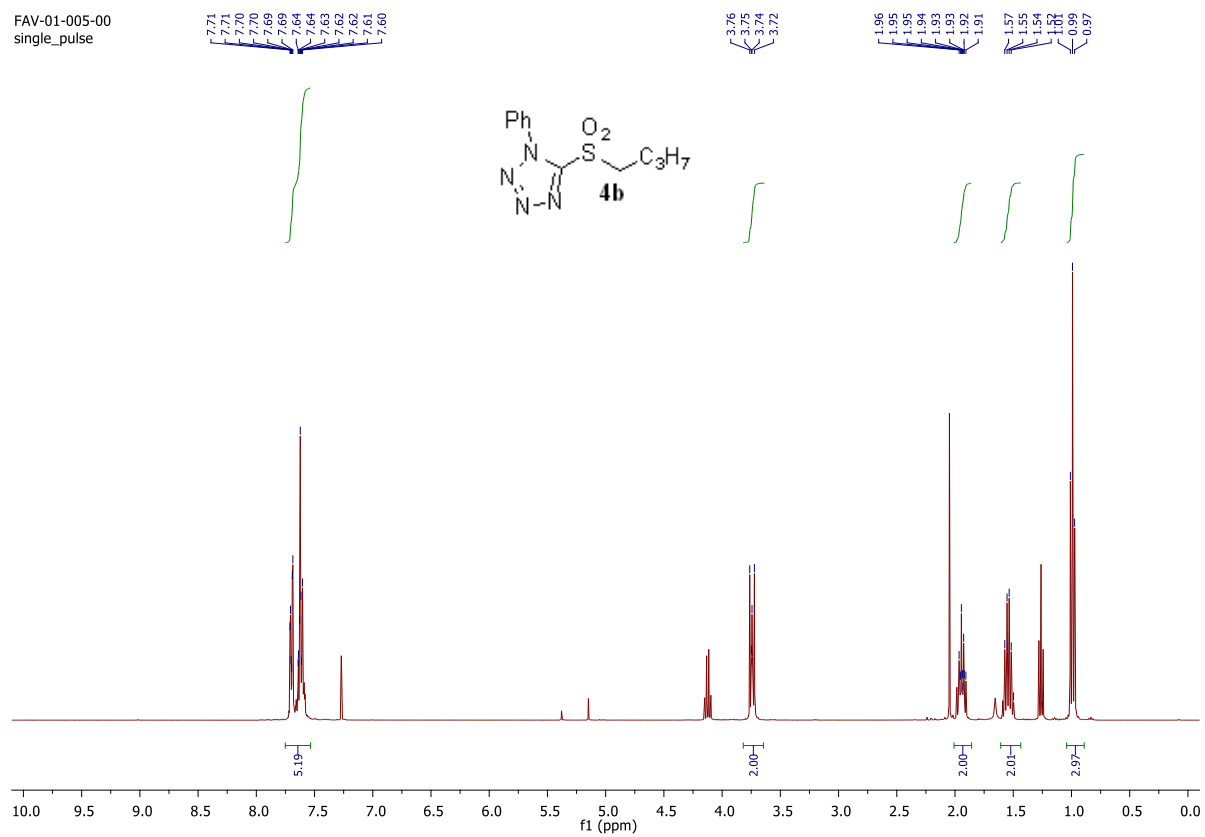


FAV-01-013-00 1
single_pulse decoupled gated NOE



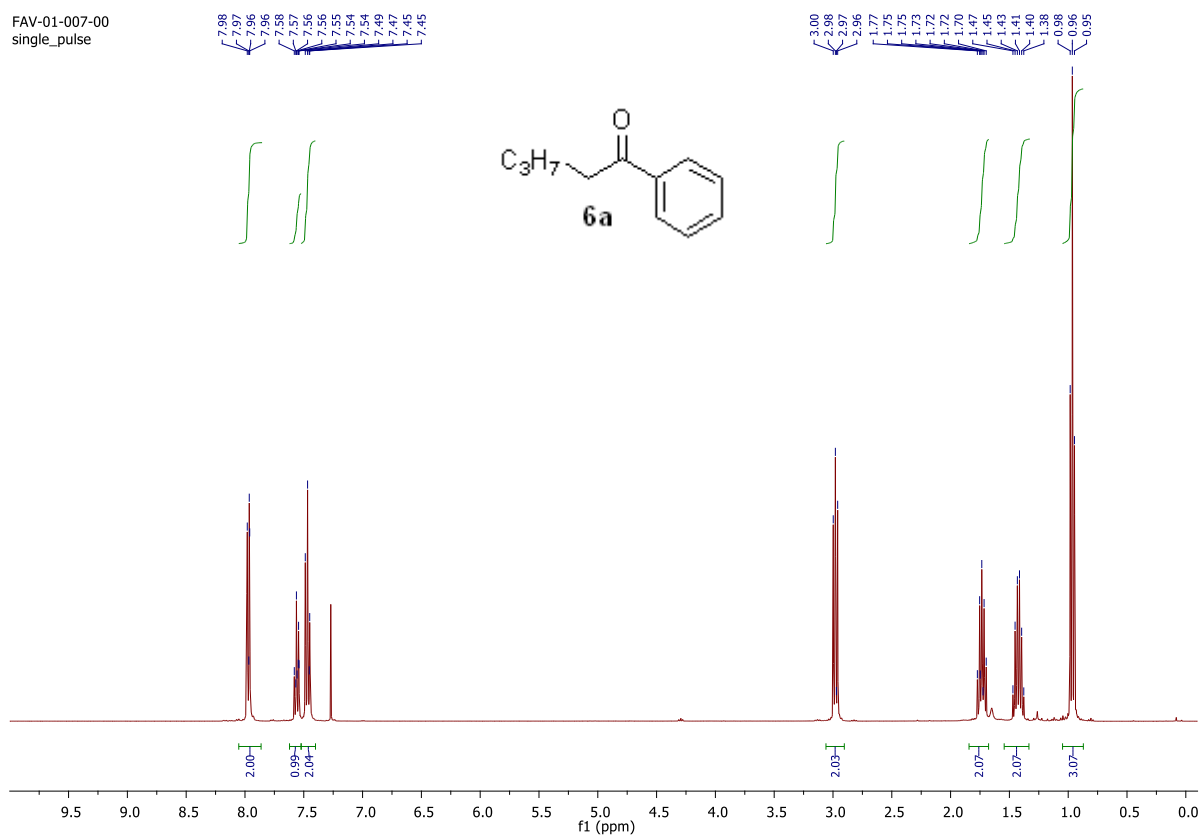
5-(butylsulfonyl)-1-phenyl-1H-tetrazol (4b)

FAV-01-005-00
single_pulse

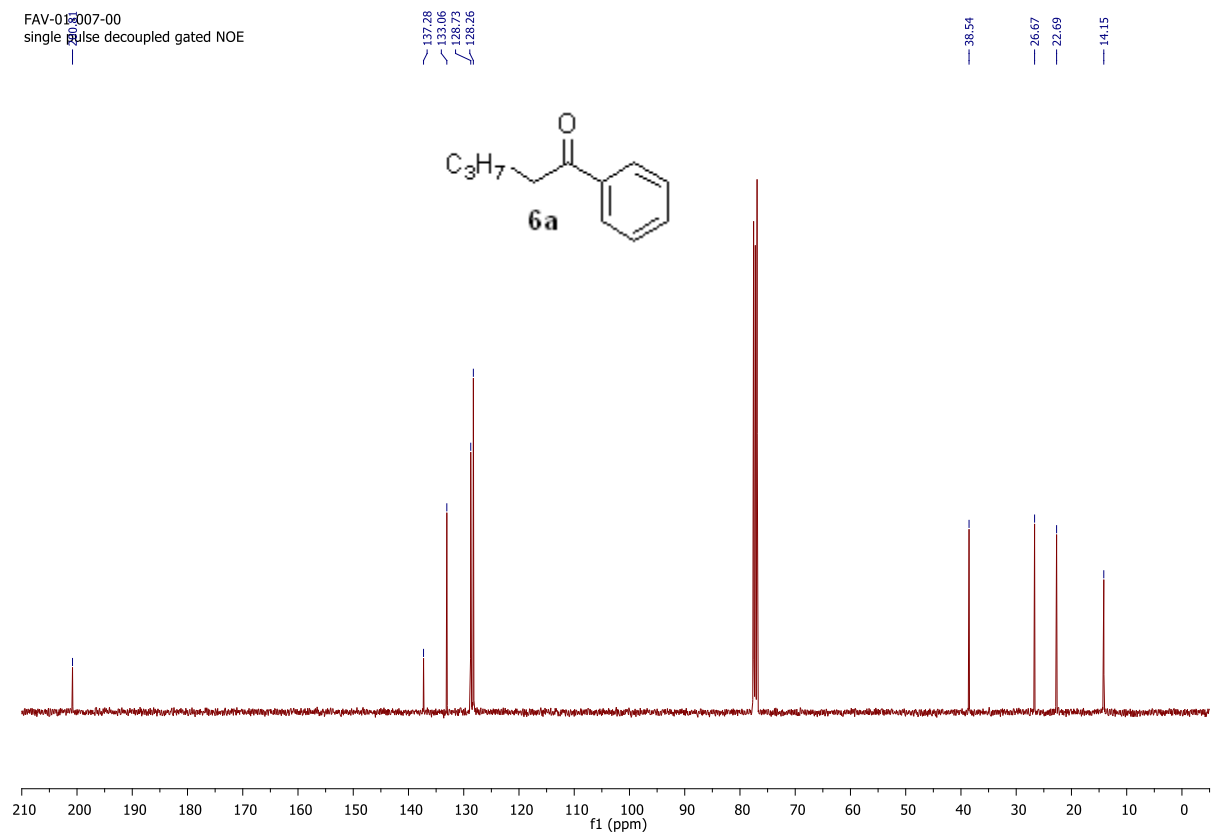


1-fenylpentan-1-on (6a)

FAV-01-007-00
single_pulse

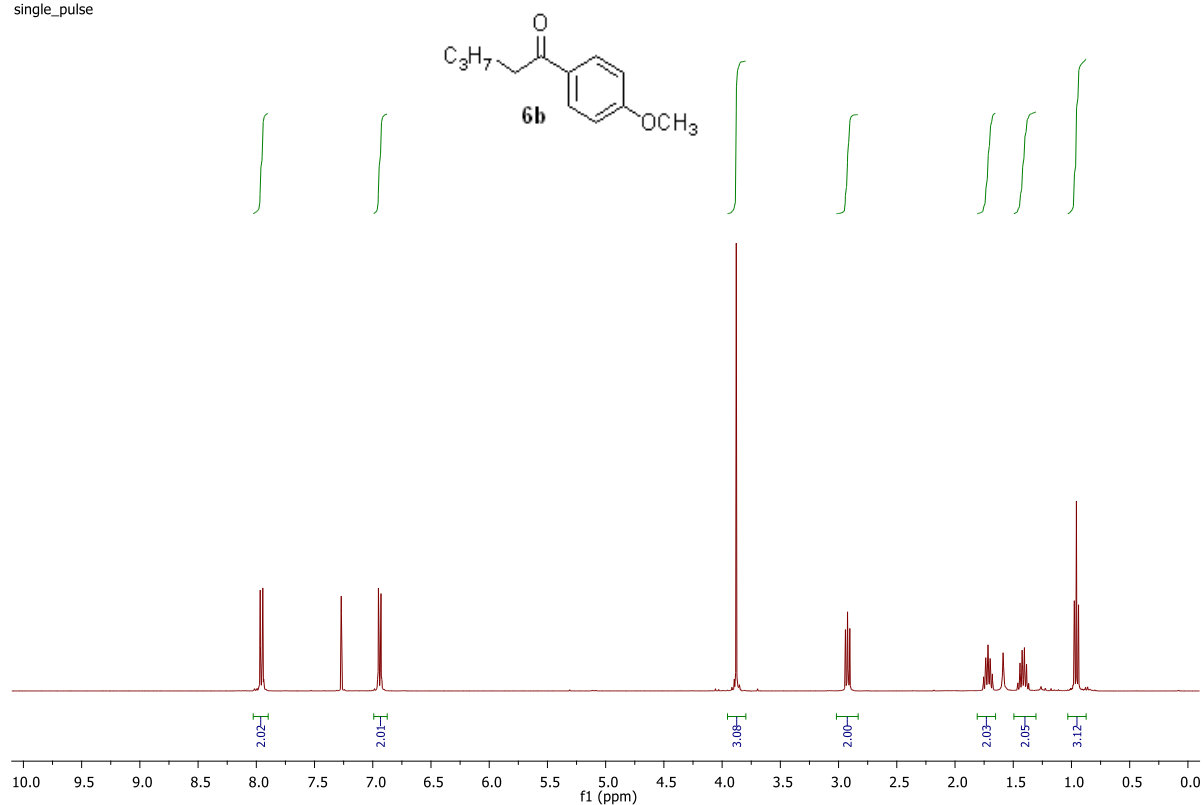


FAV-01-007-00
single_pulse decoupled gated NOE

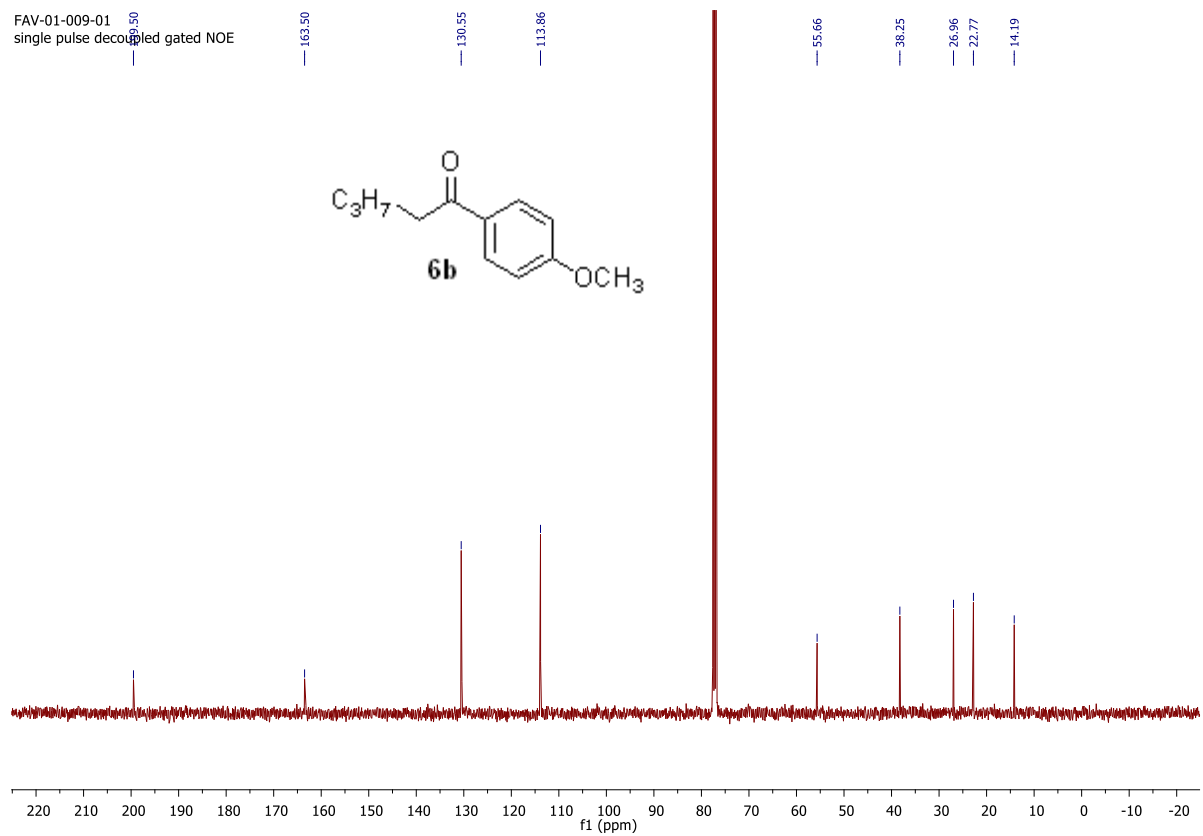


1-(4-methoxyphenyl)pentan-1-on (6b)

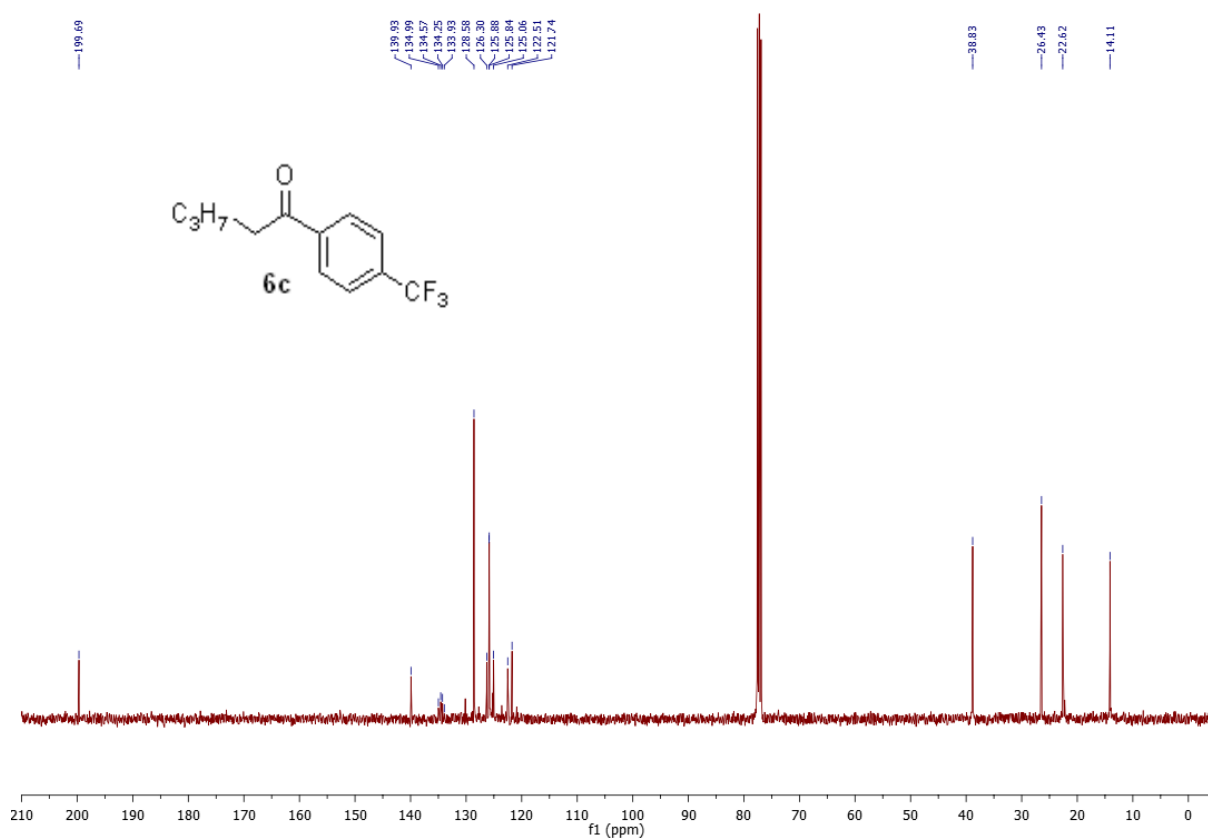
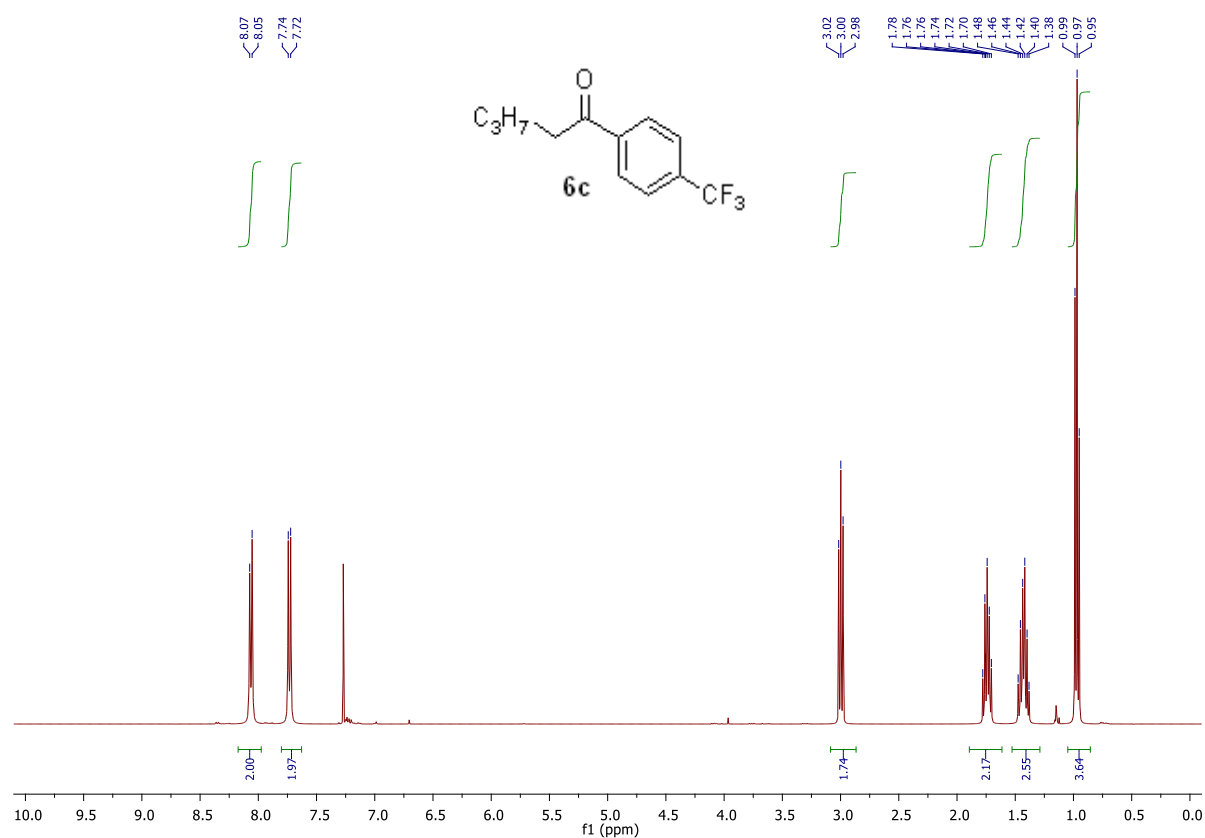
FAV-01-009-01
single_pulse



FAV-01-009-01
single_pulse decoupled gated NOE

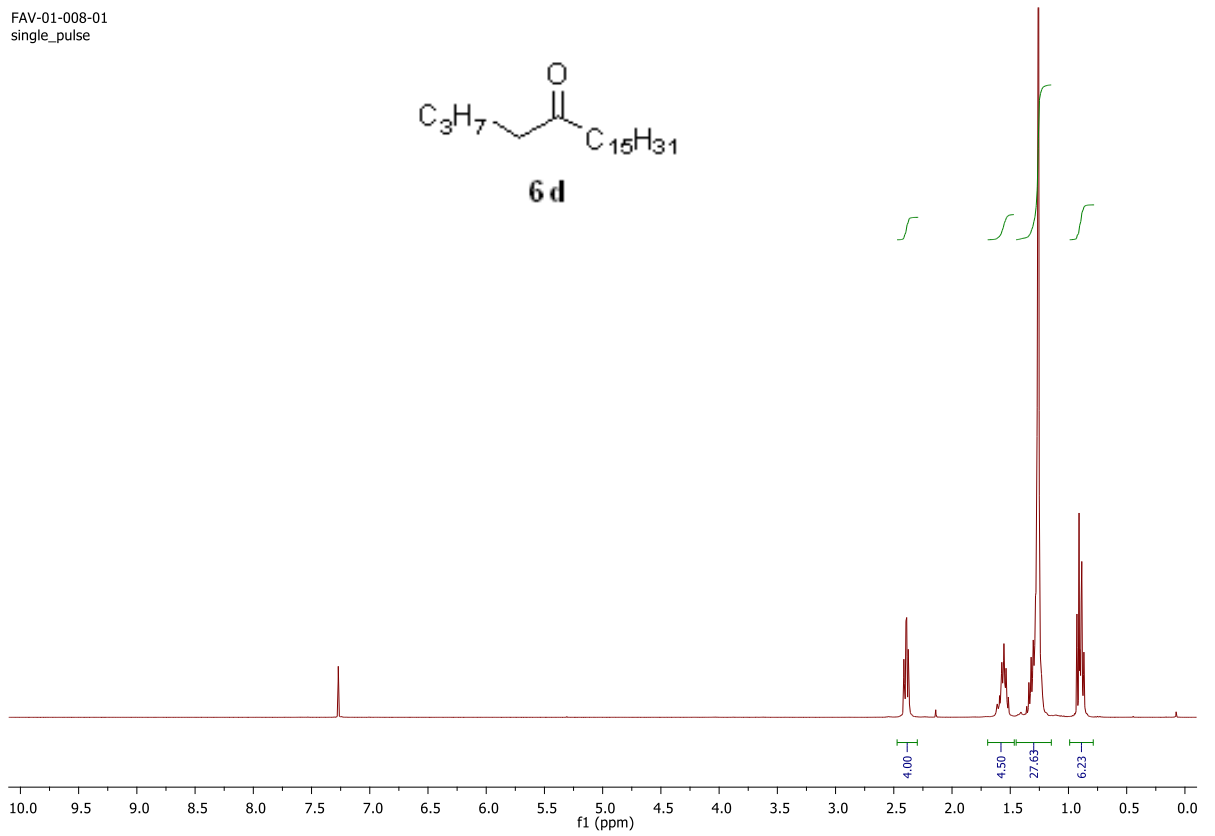
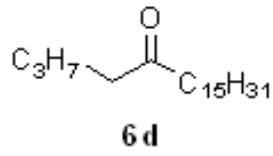


1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)pentan-1-on (6c)

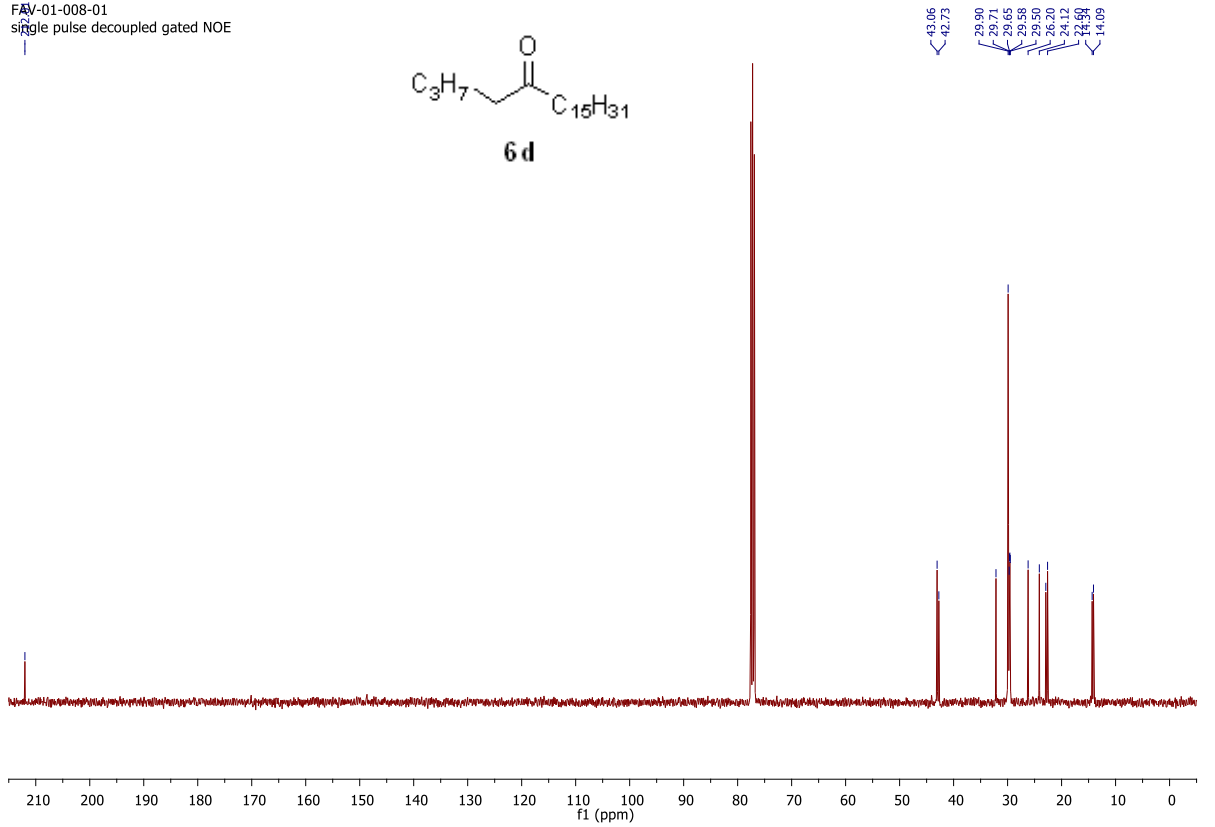
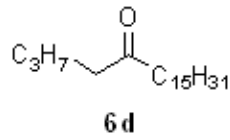


Ikosa-5-on (6d)

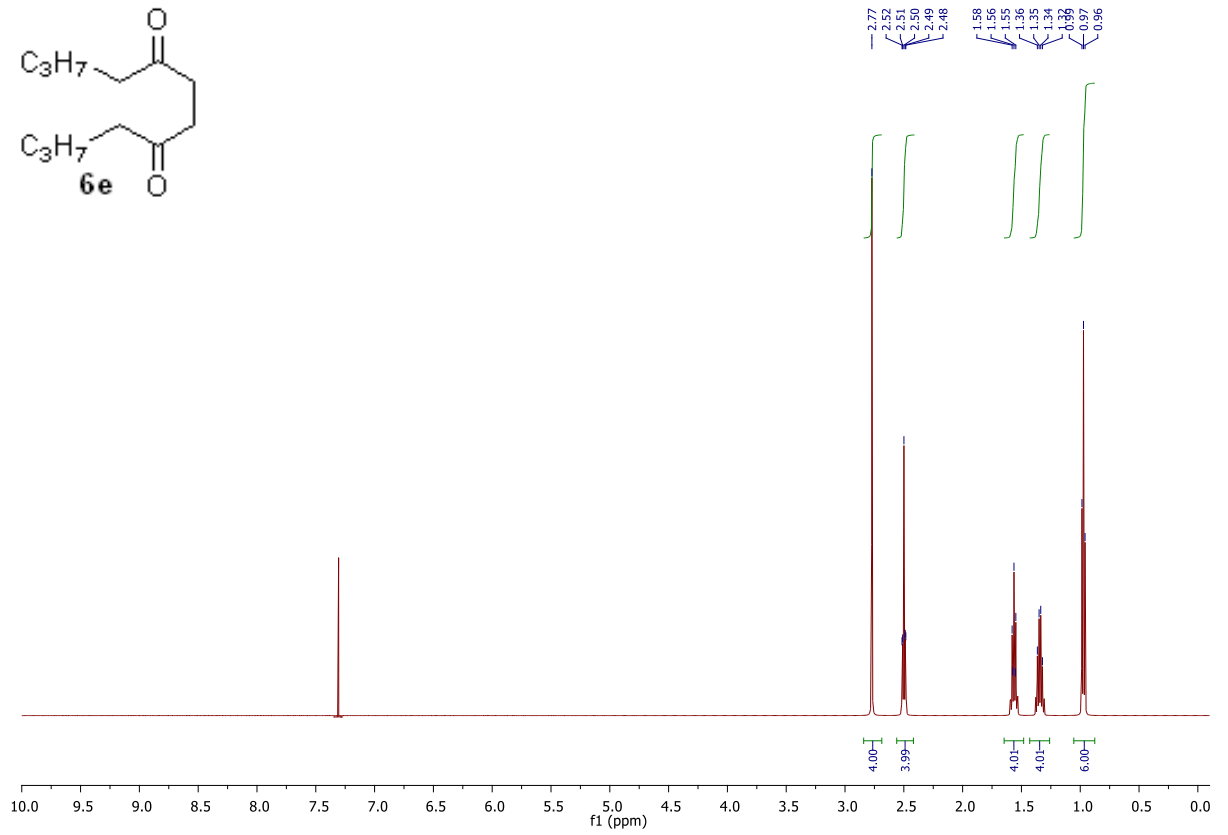
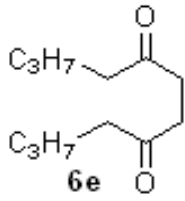
FAV-01-008-01
single_pulse



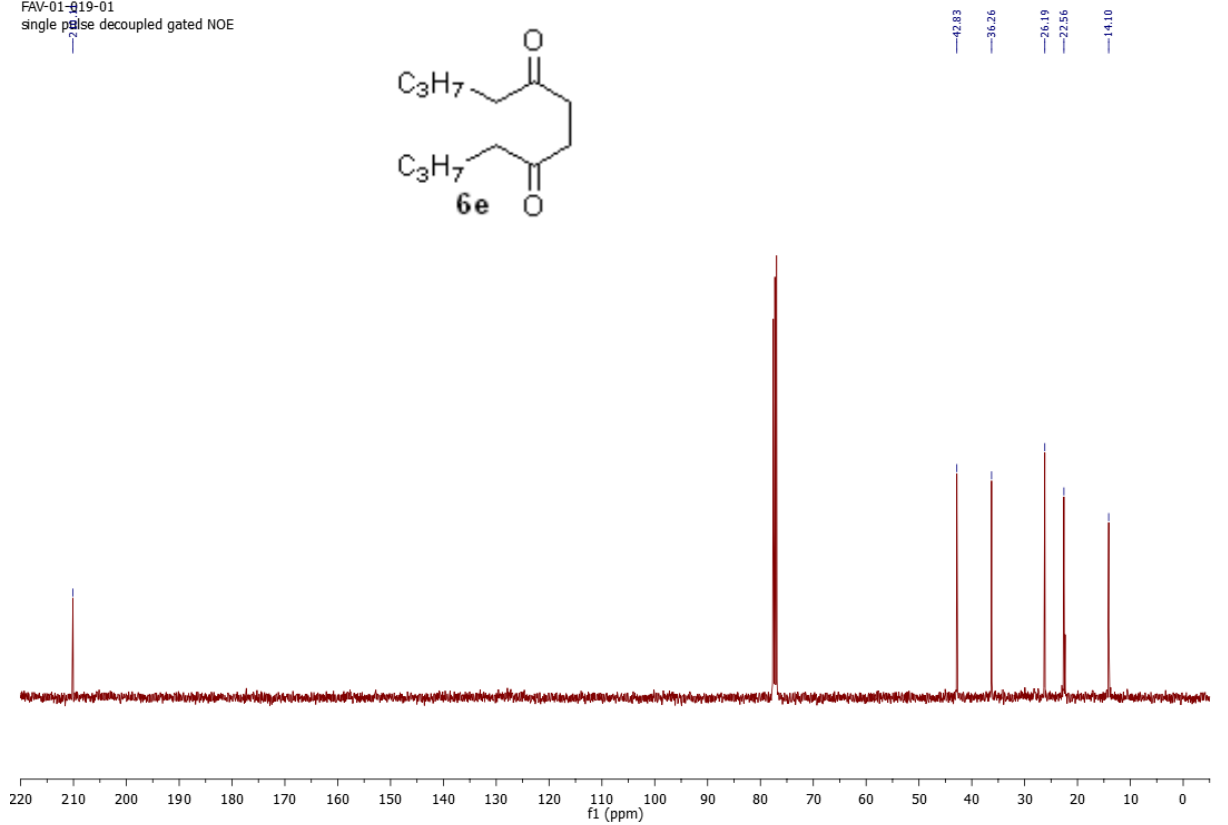
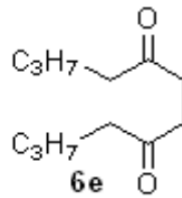
FAV-01-008-01
single_pulse decoupled gated NOE



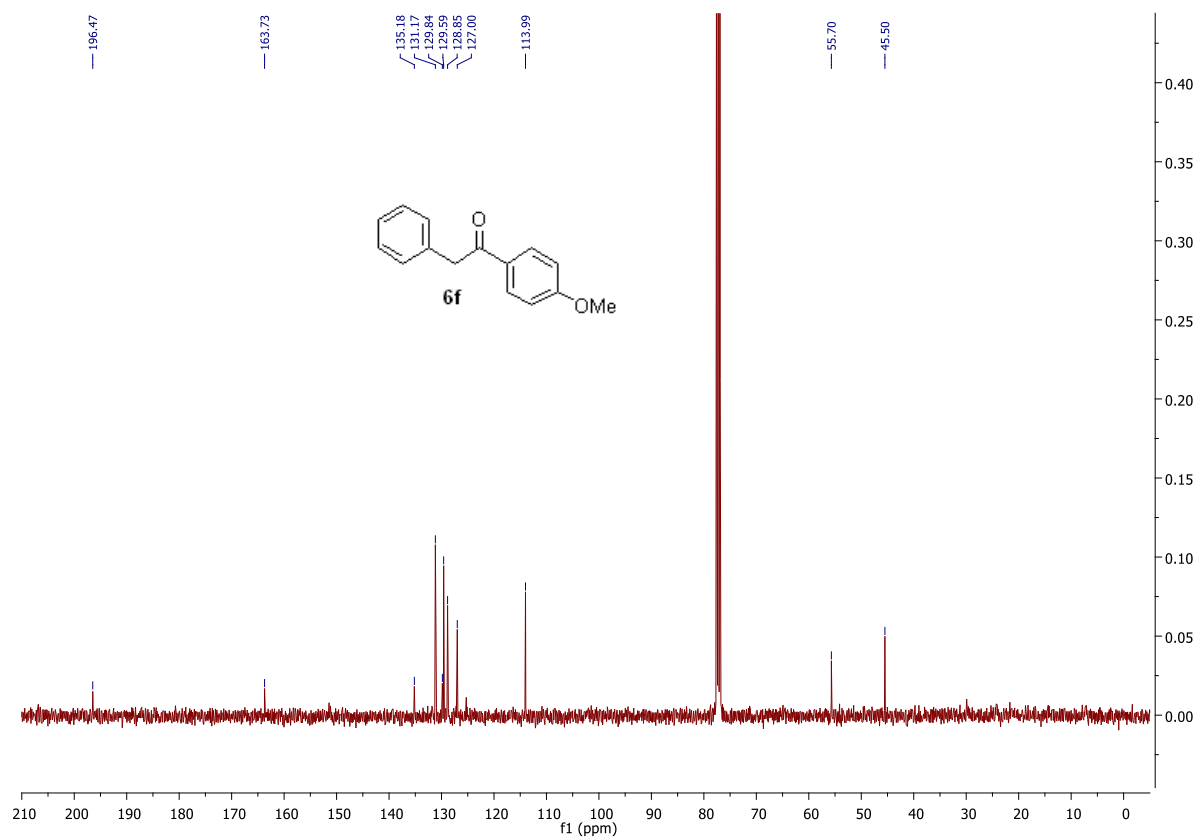
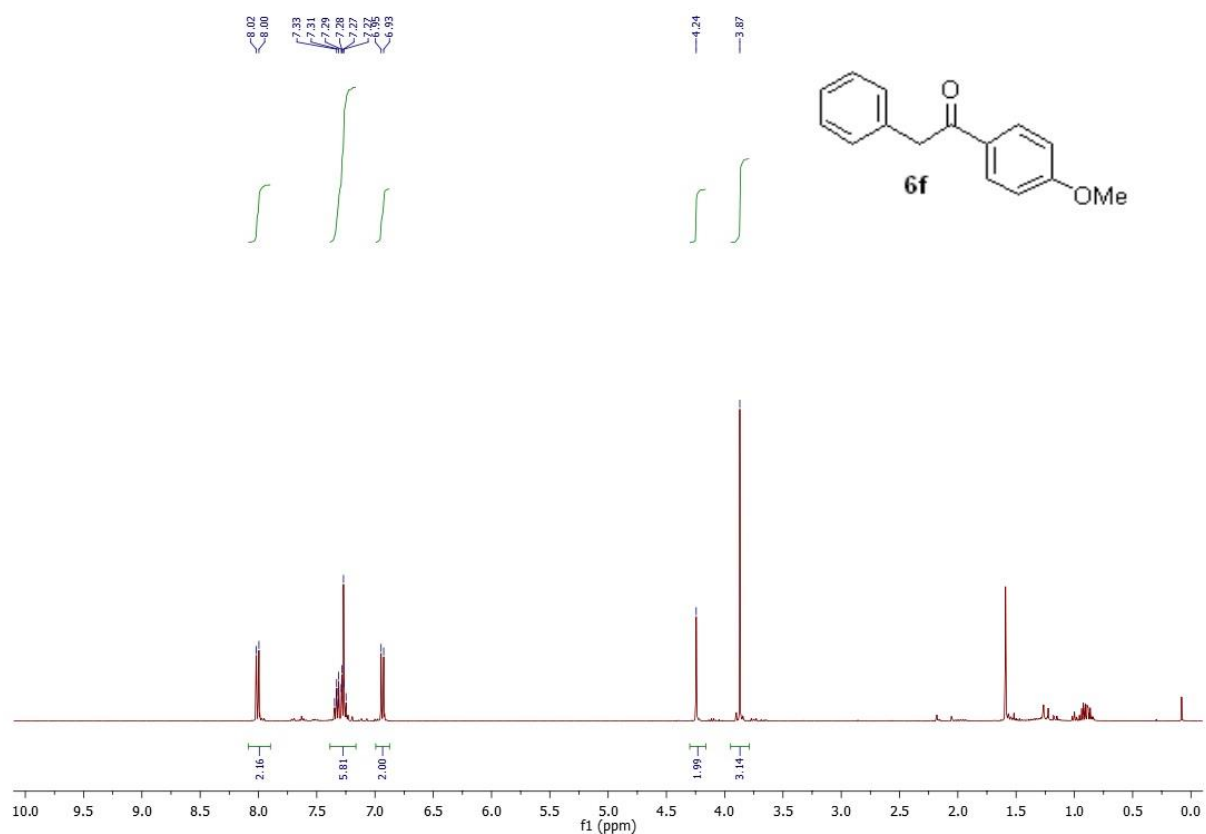
Dodekan-5,8-dion (6e)



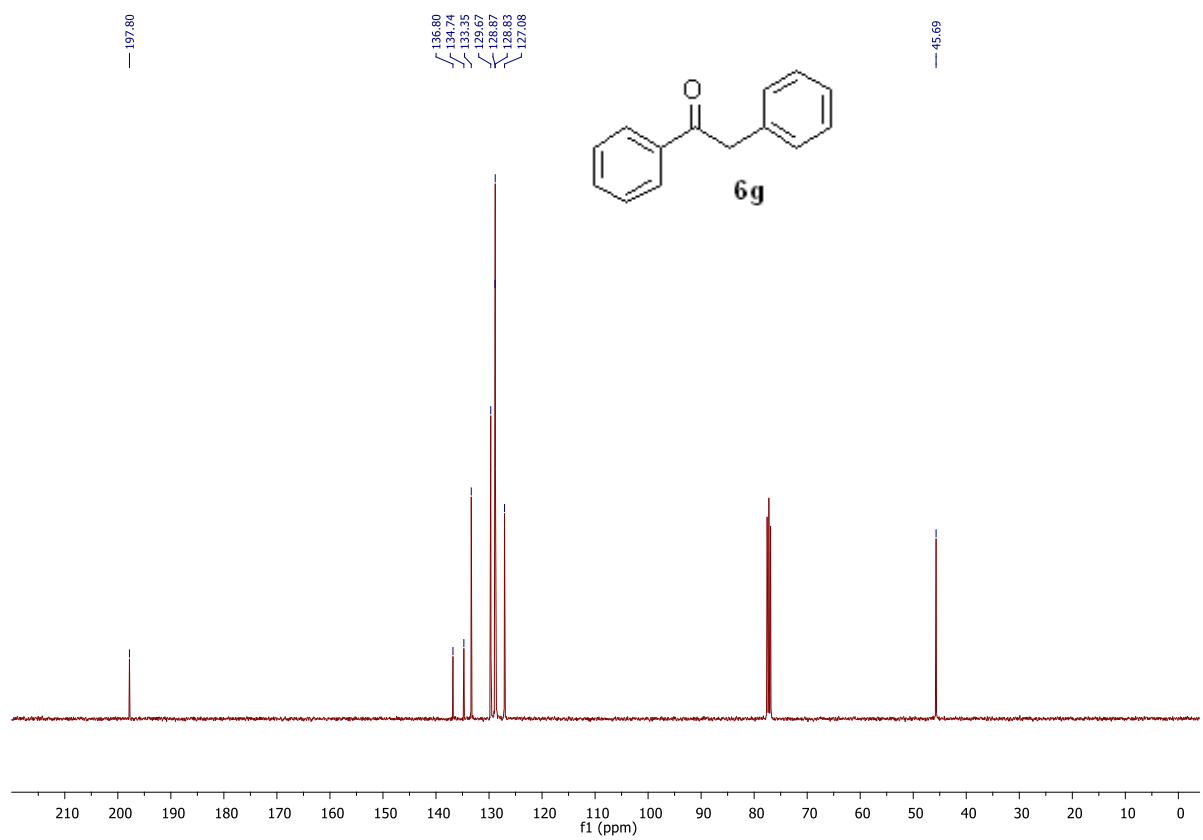
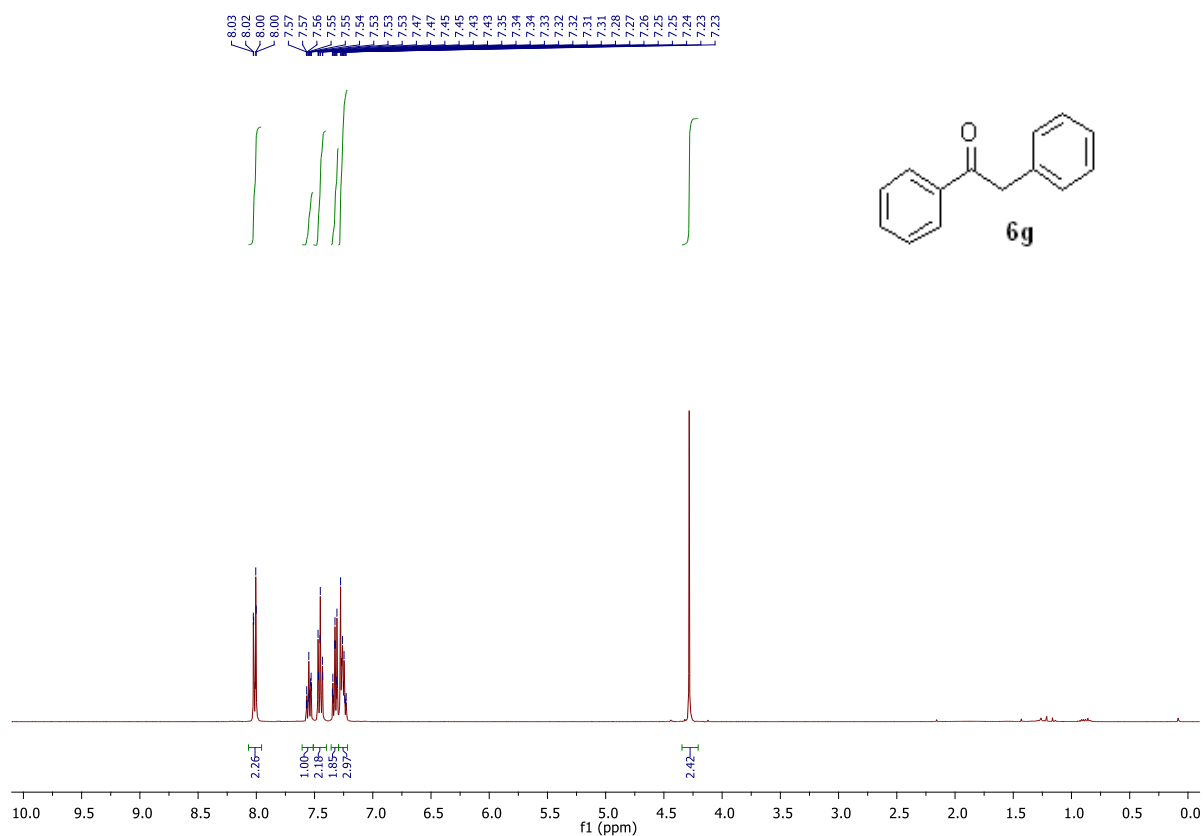
FAV-01-019-01
single pulse decoupled gated NOE



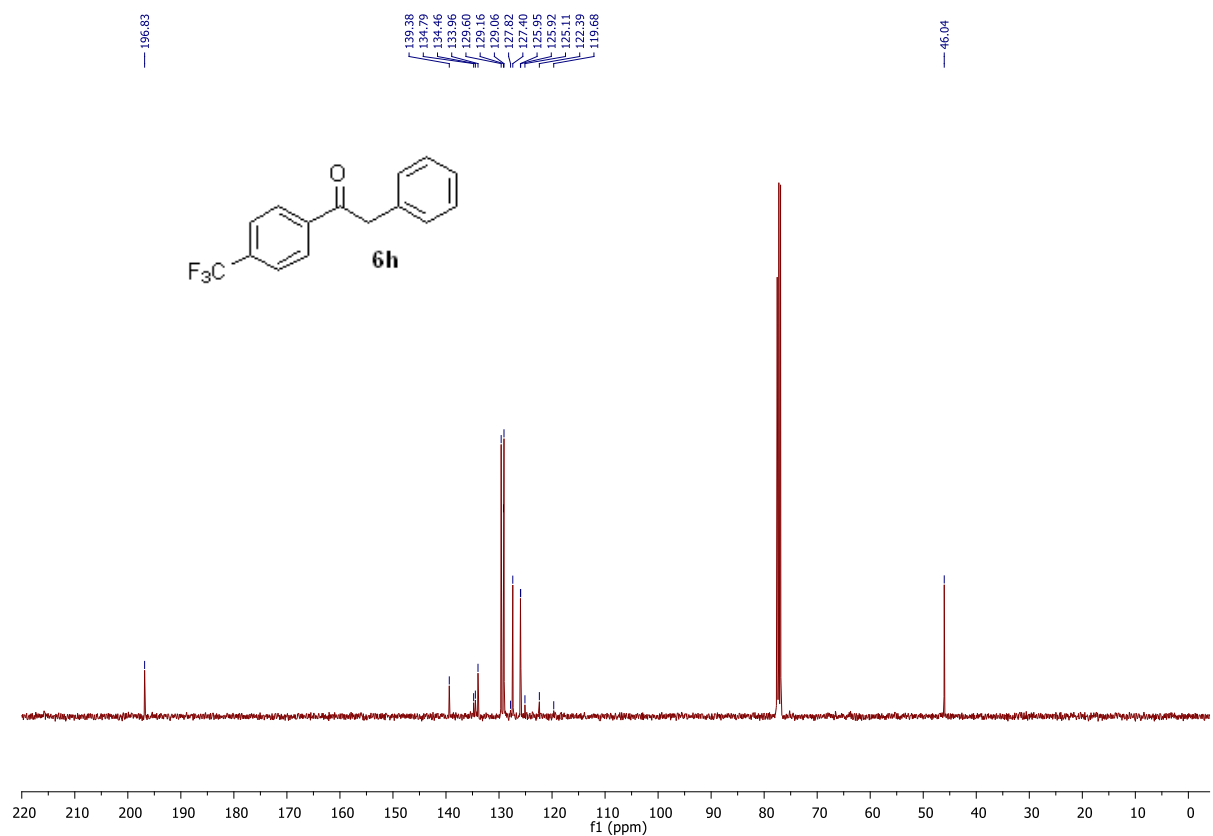
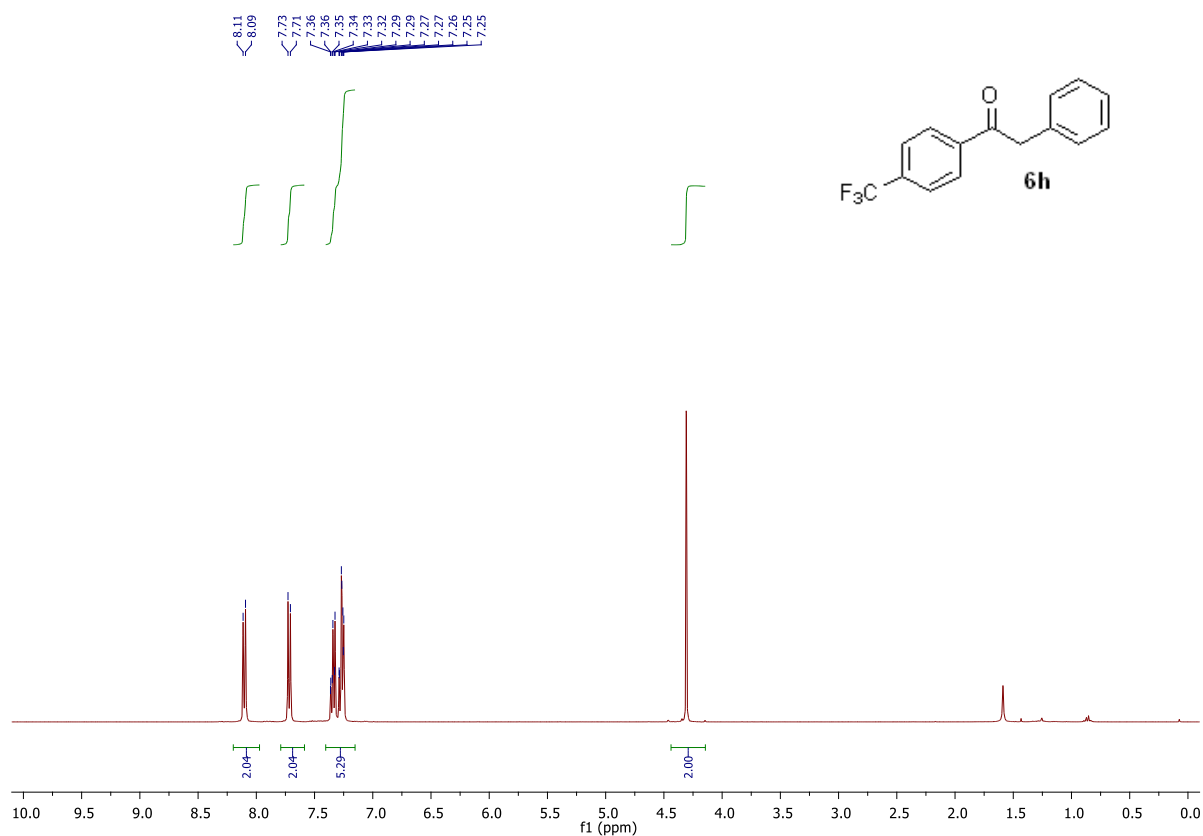
1-(4-methoxyphenyl)-2-phenylethan-1-on (6f).



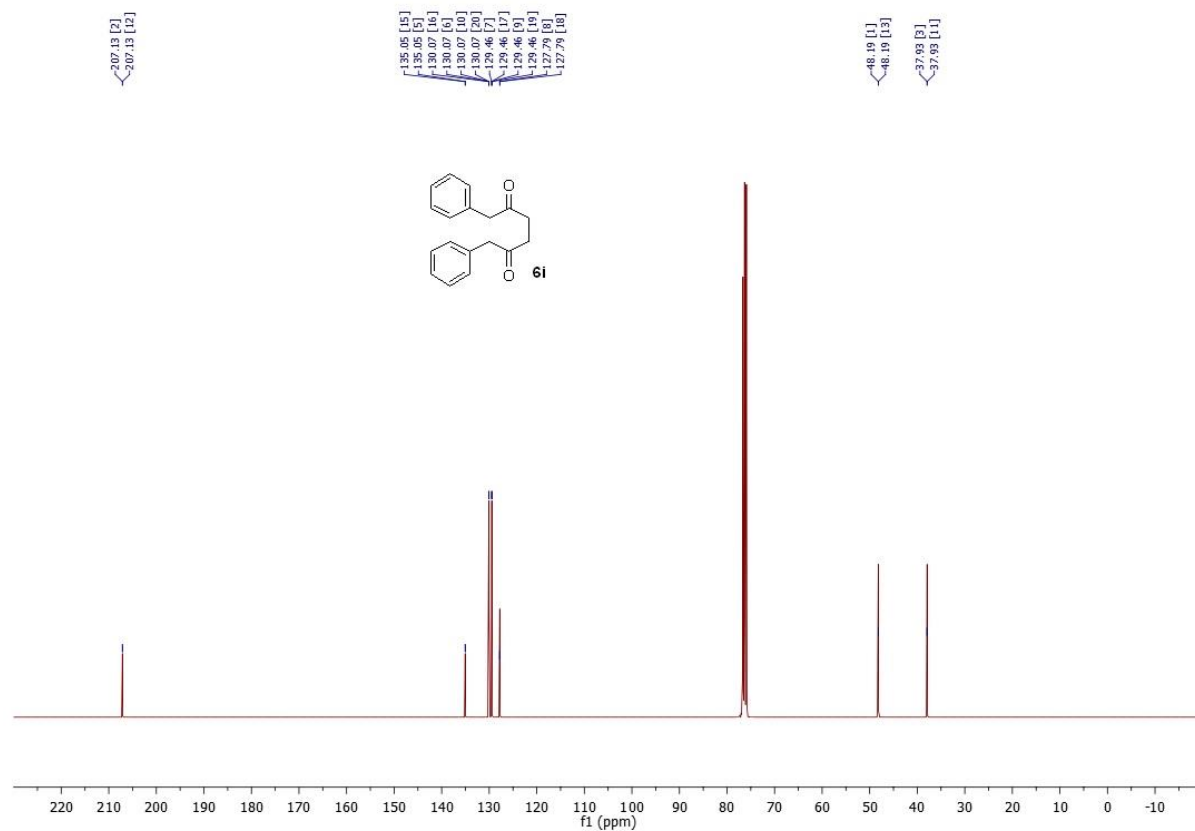
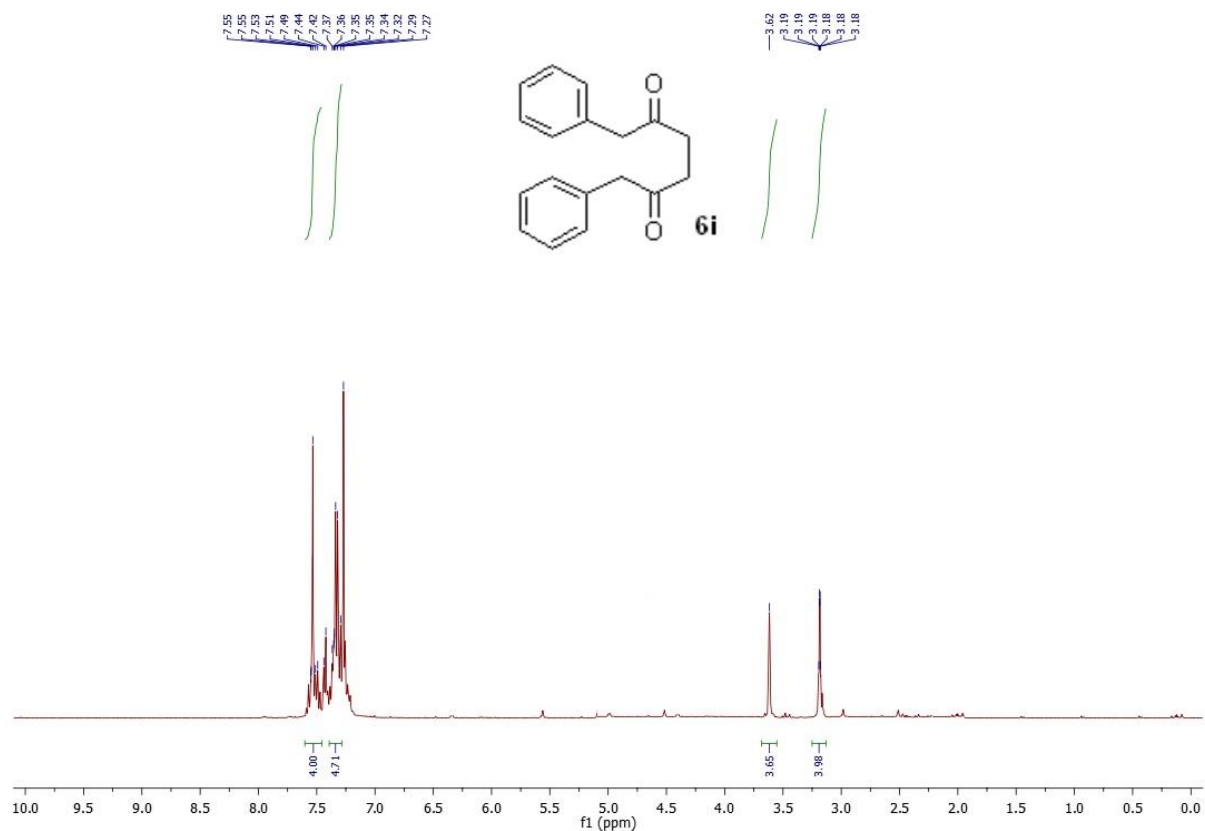
1,2-difenylethan-1-on (6g).



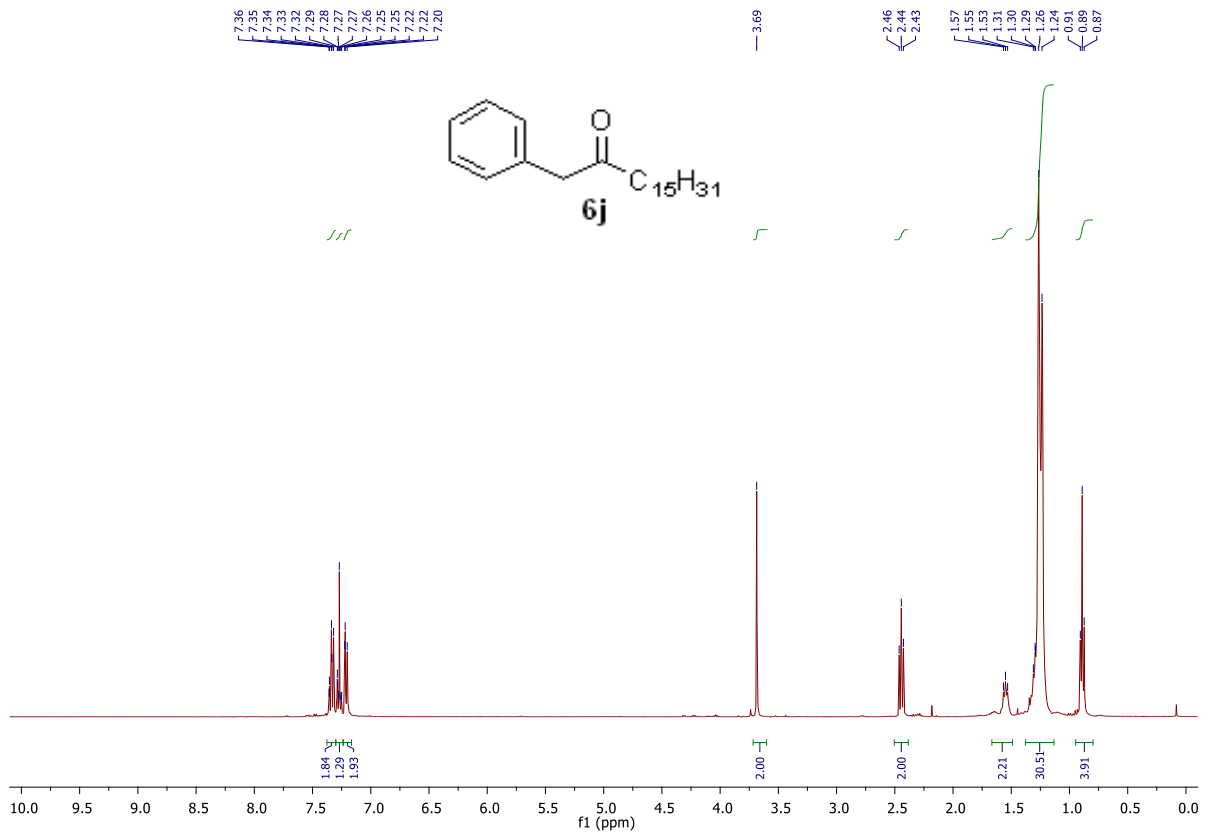
2-fenyl-1-(4-(trifluoromethyl)fenyl)etan-1-on (6h)



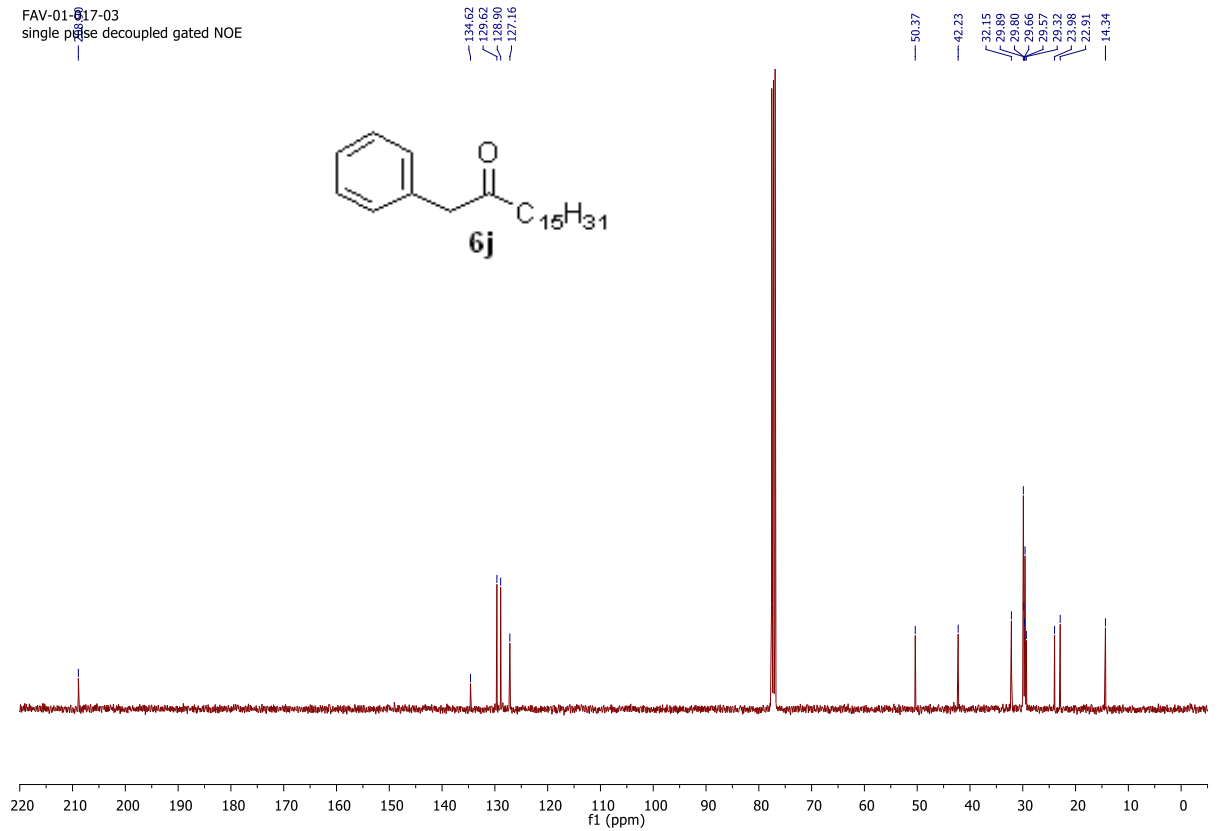
1,6-difenylohexan-2,5-dion (6i)



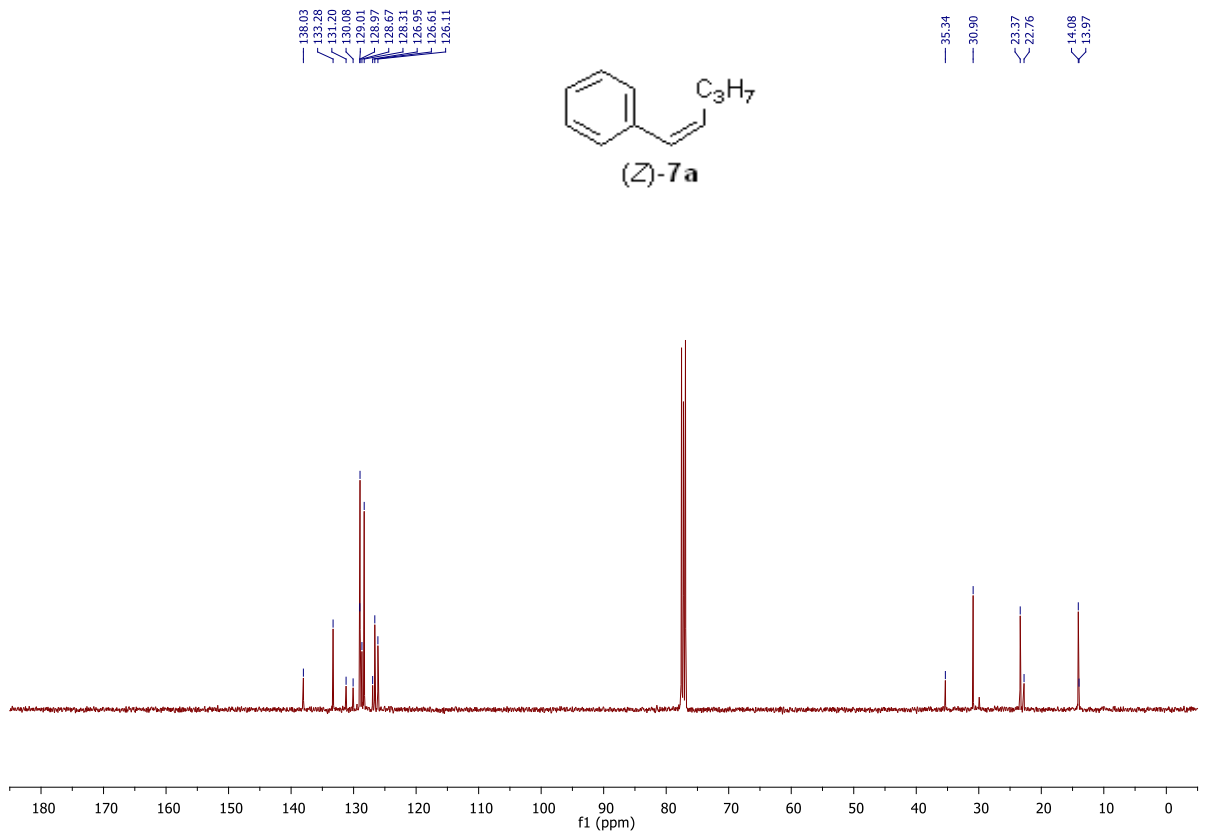
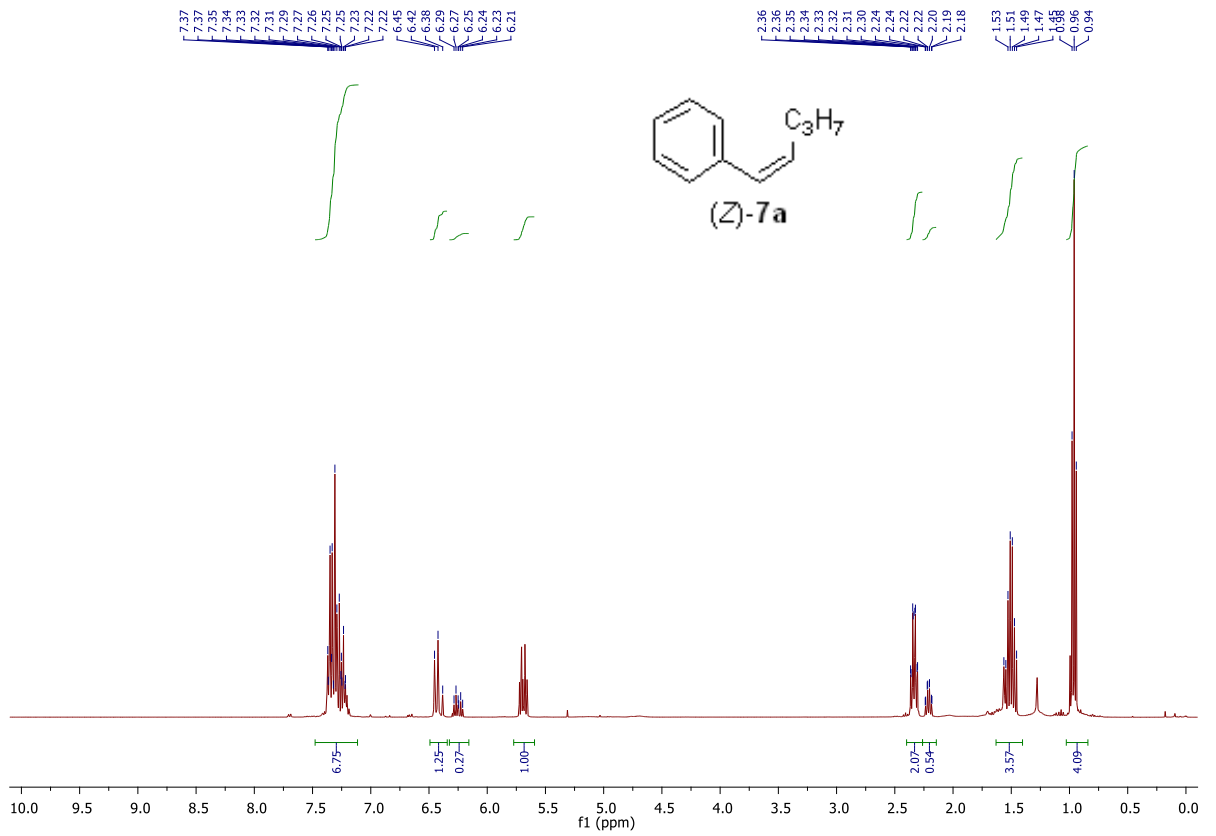
1-fenylheptadekan-2-on (6j).



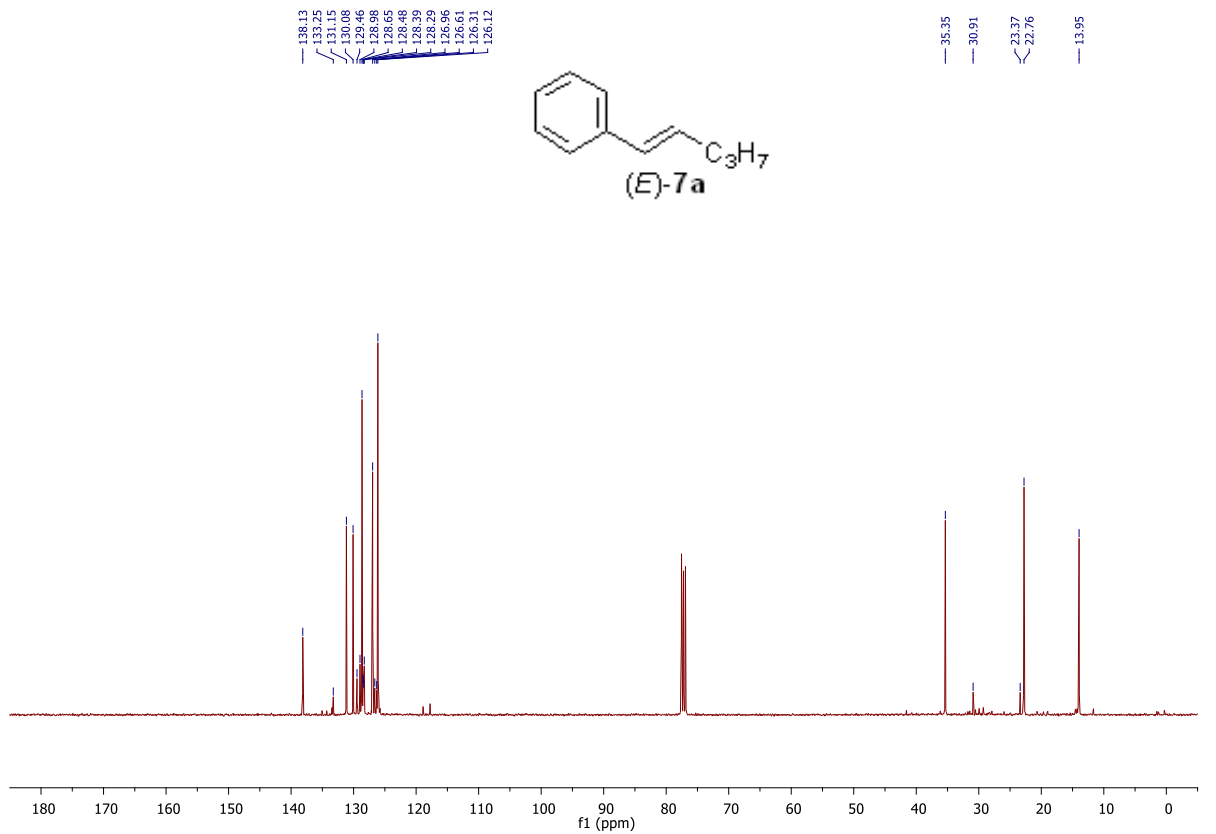
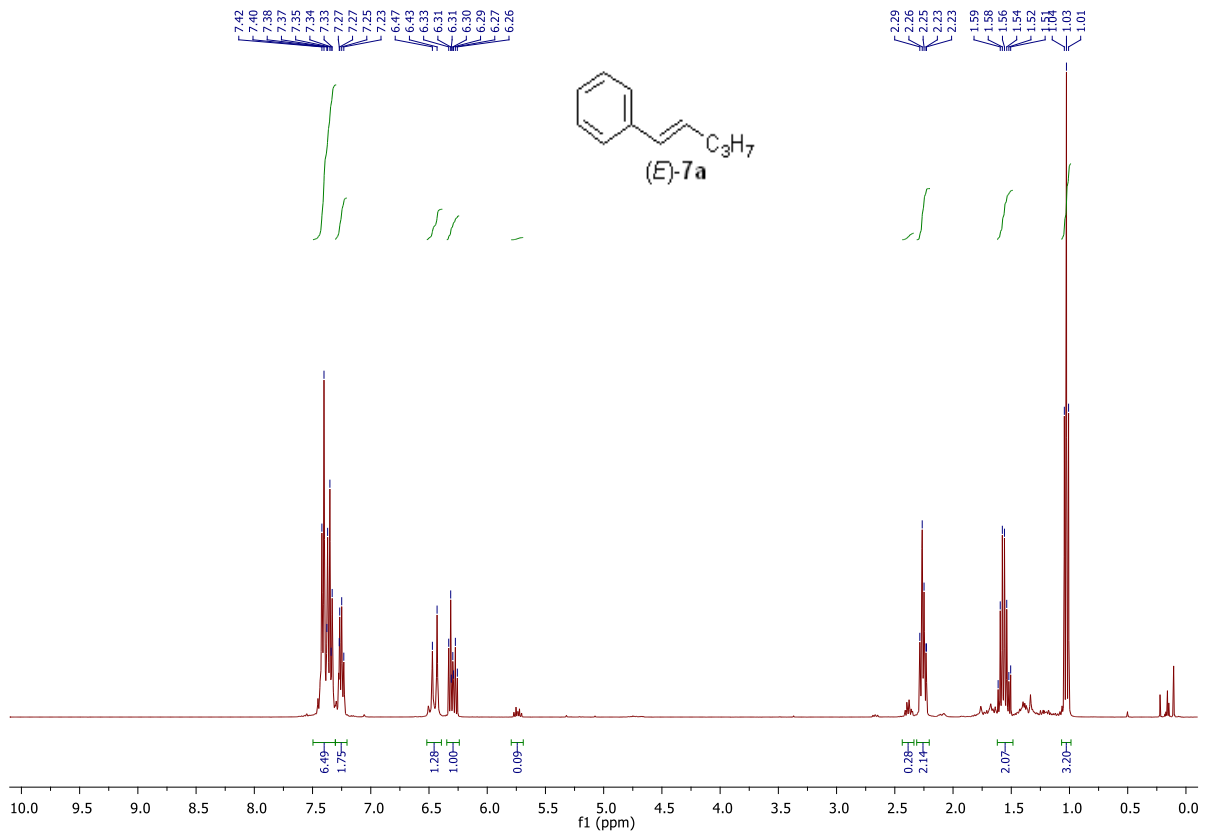
FAV-01-817-03
single pulse decoupled gated NOE



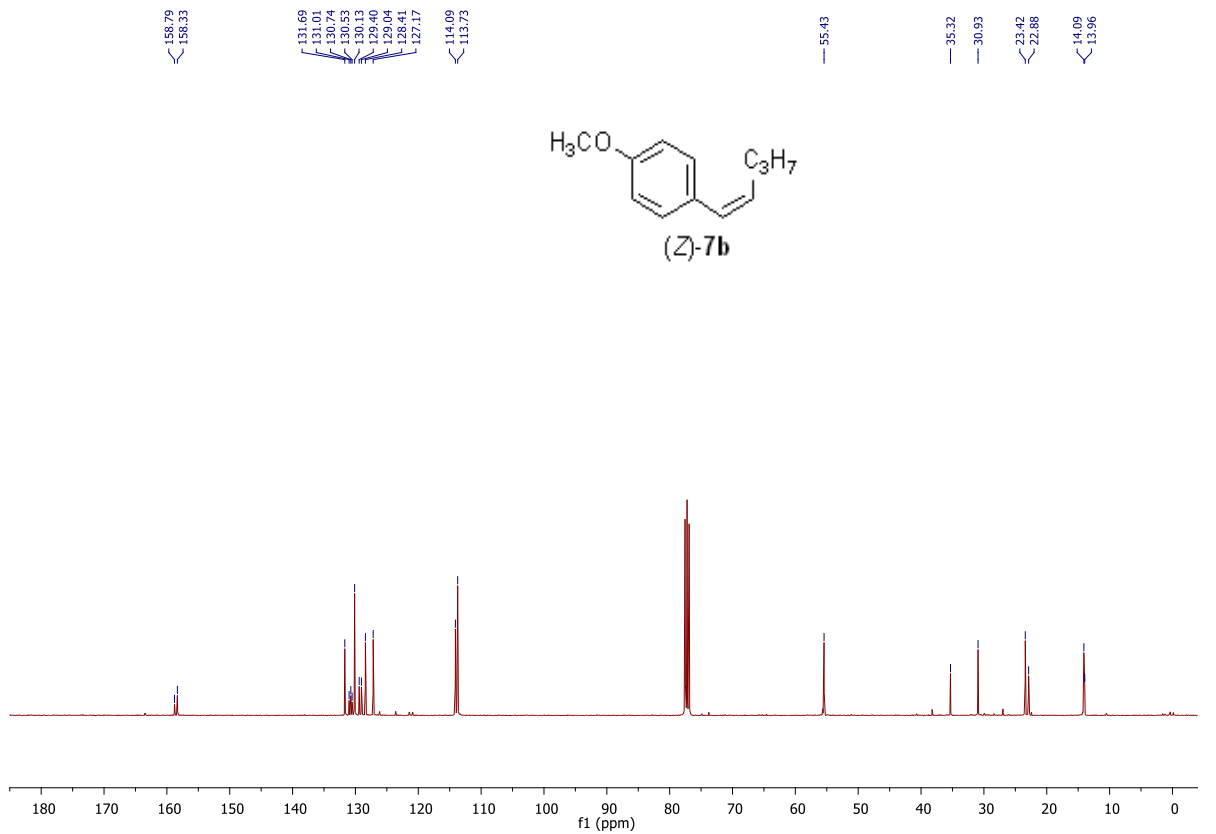
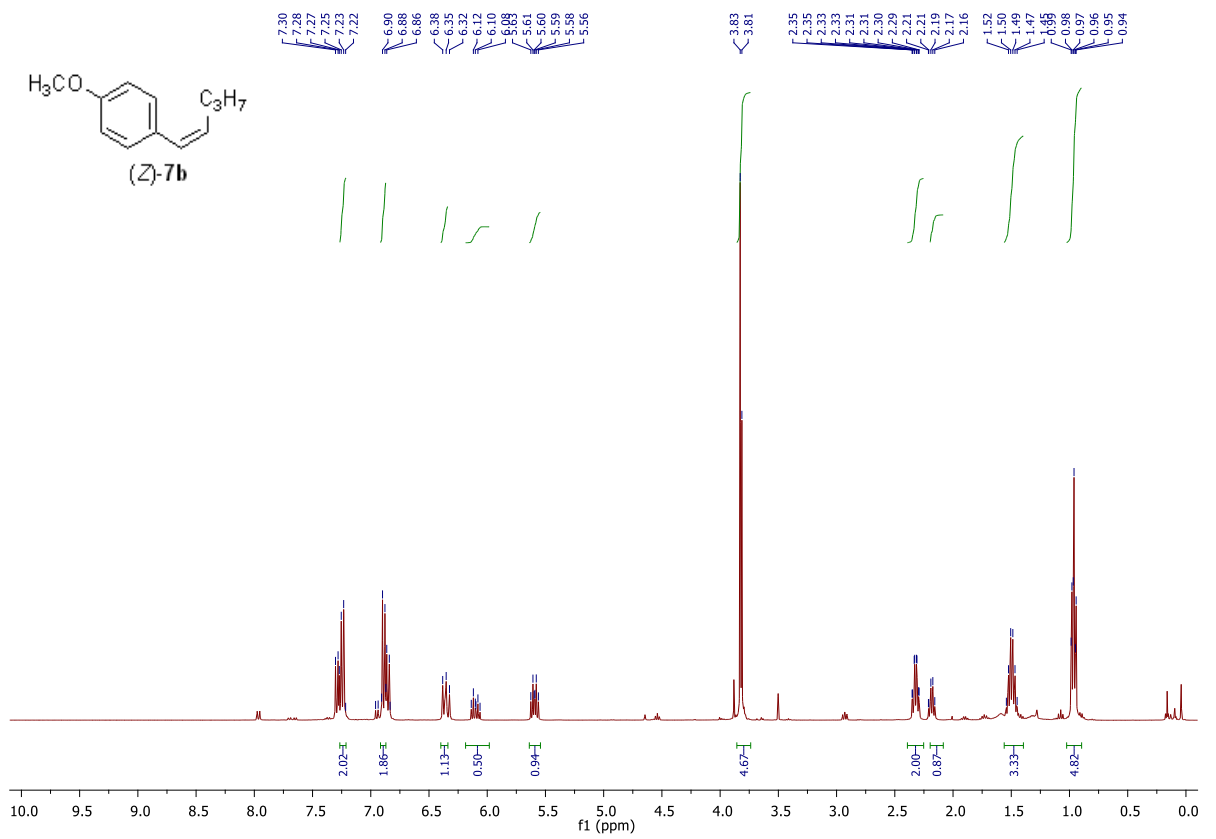
(Z)-pent-1-en-1-ylbenzen ((Z)-7a)



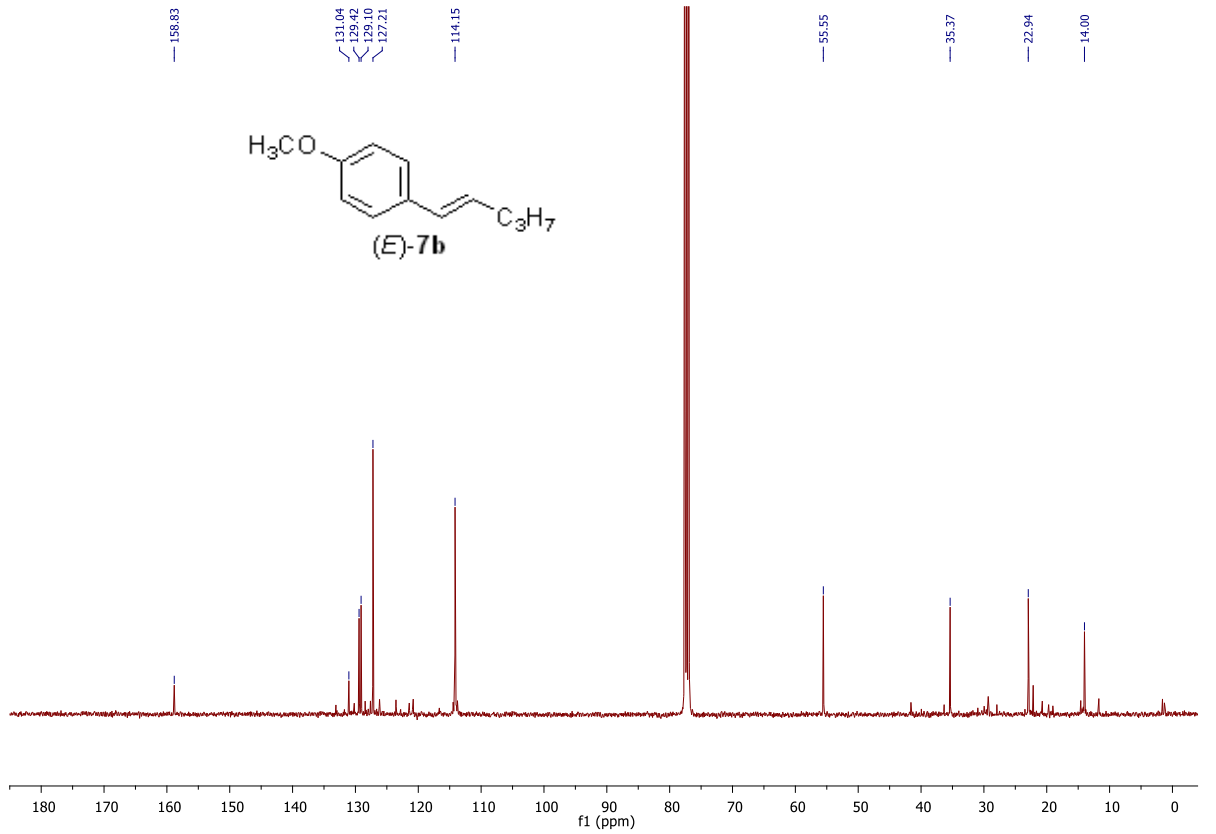
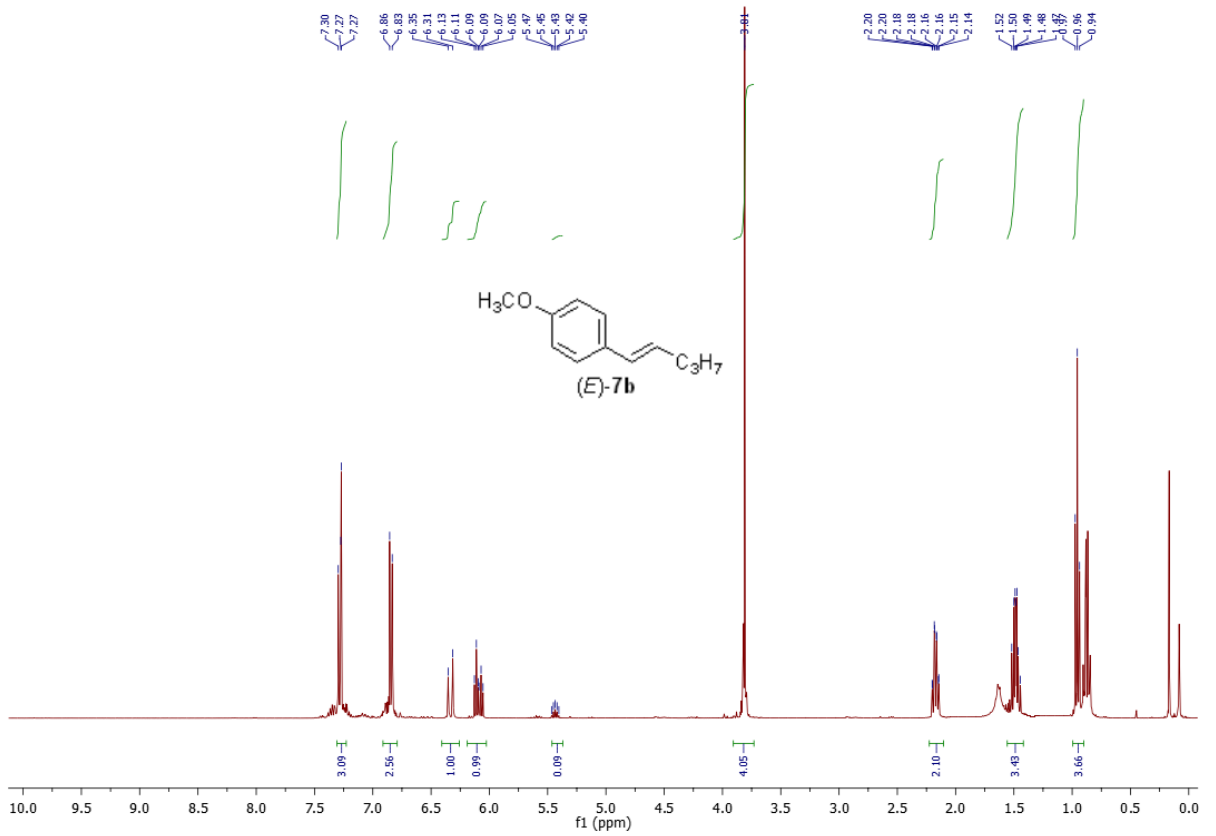
(E)-pent-1-en-1-ylbenzen ((E)-7a)



(Z)-1-methoxy-4-(pent-1-en-1-yl)benzene ((Z)-7b)

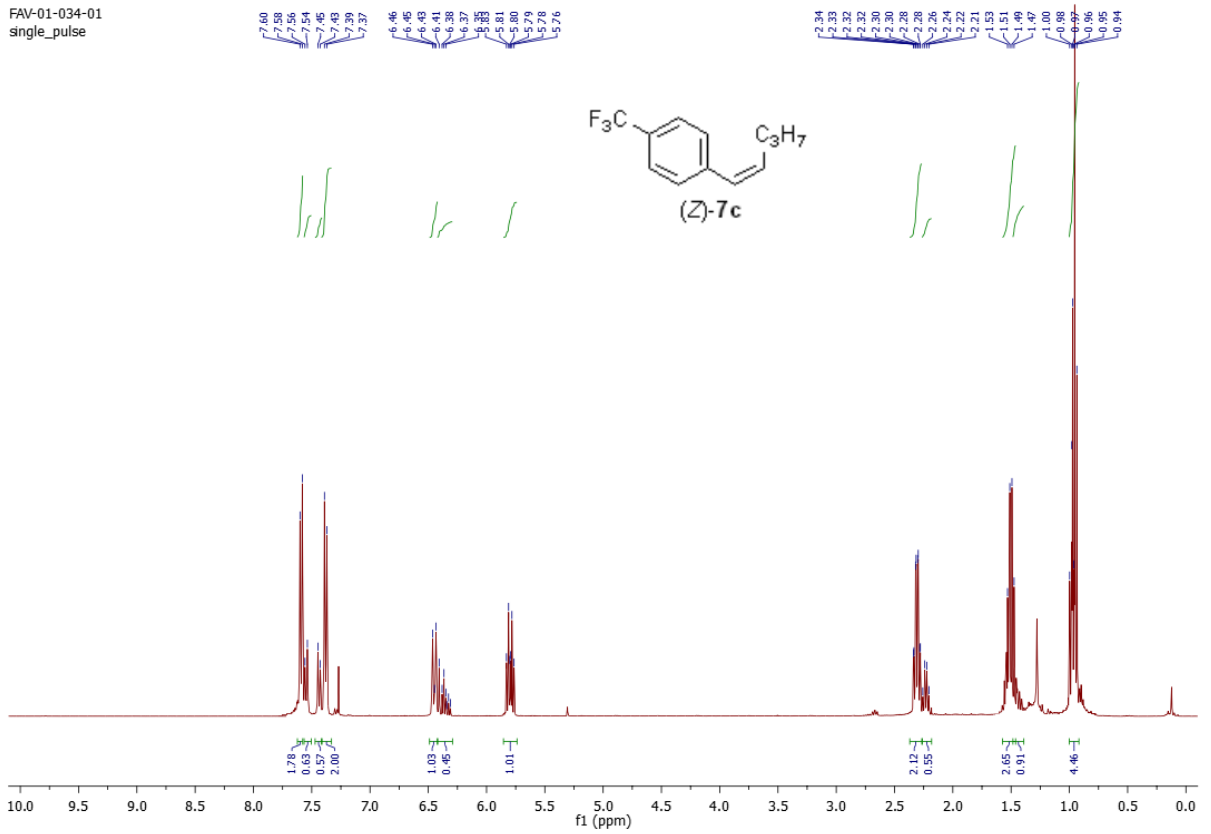


(E)-1-methoxy-4-(pent-1-en-1-yl)benzen ((E)-7b)

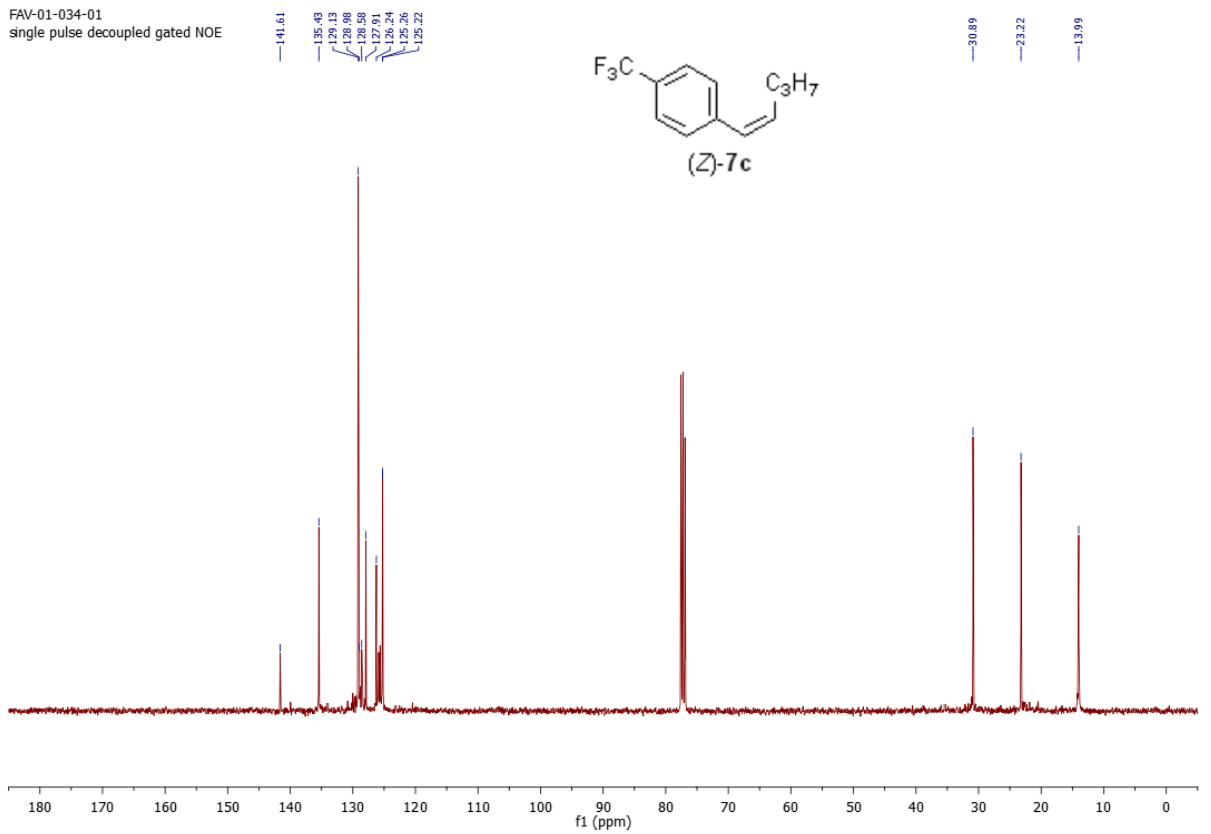


(Z)-1-(pent-1-en-1-yl)-4-(trifluoromethyl)benzen ((Z)-7c)

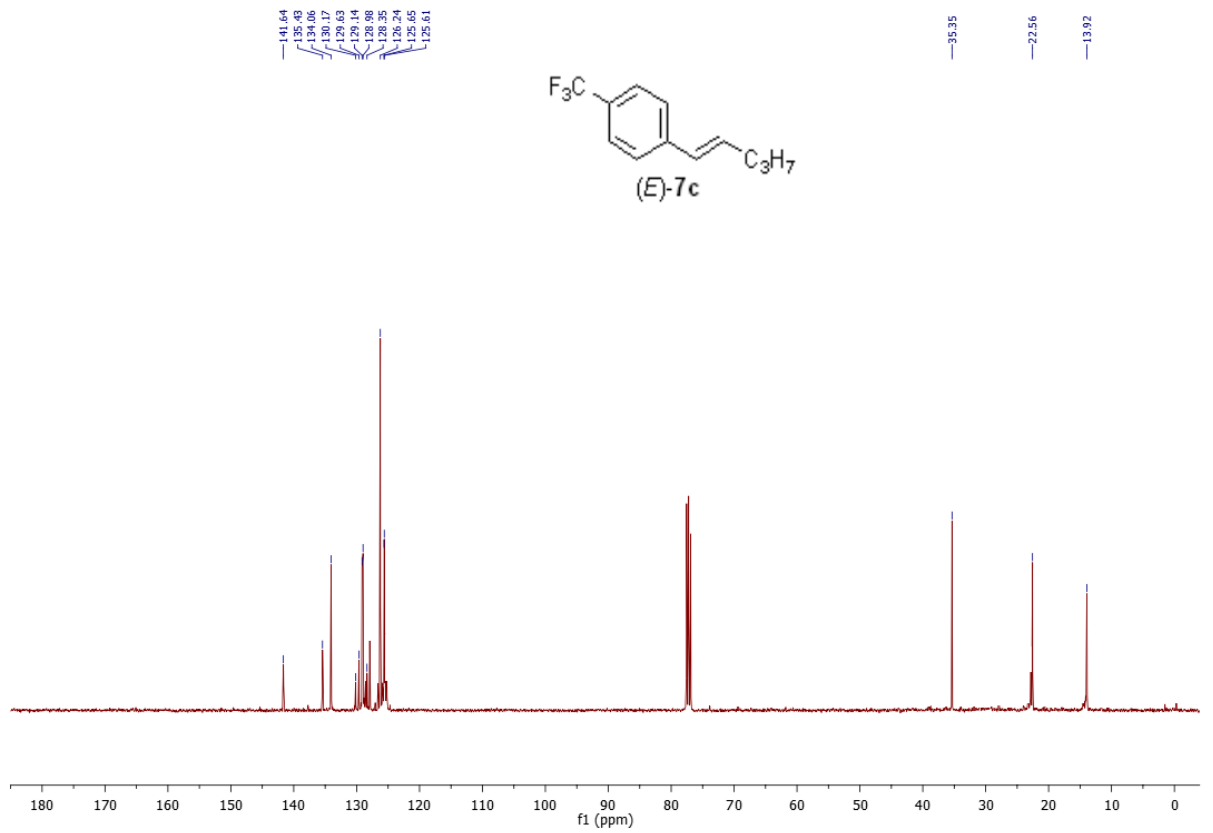
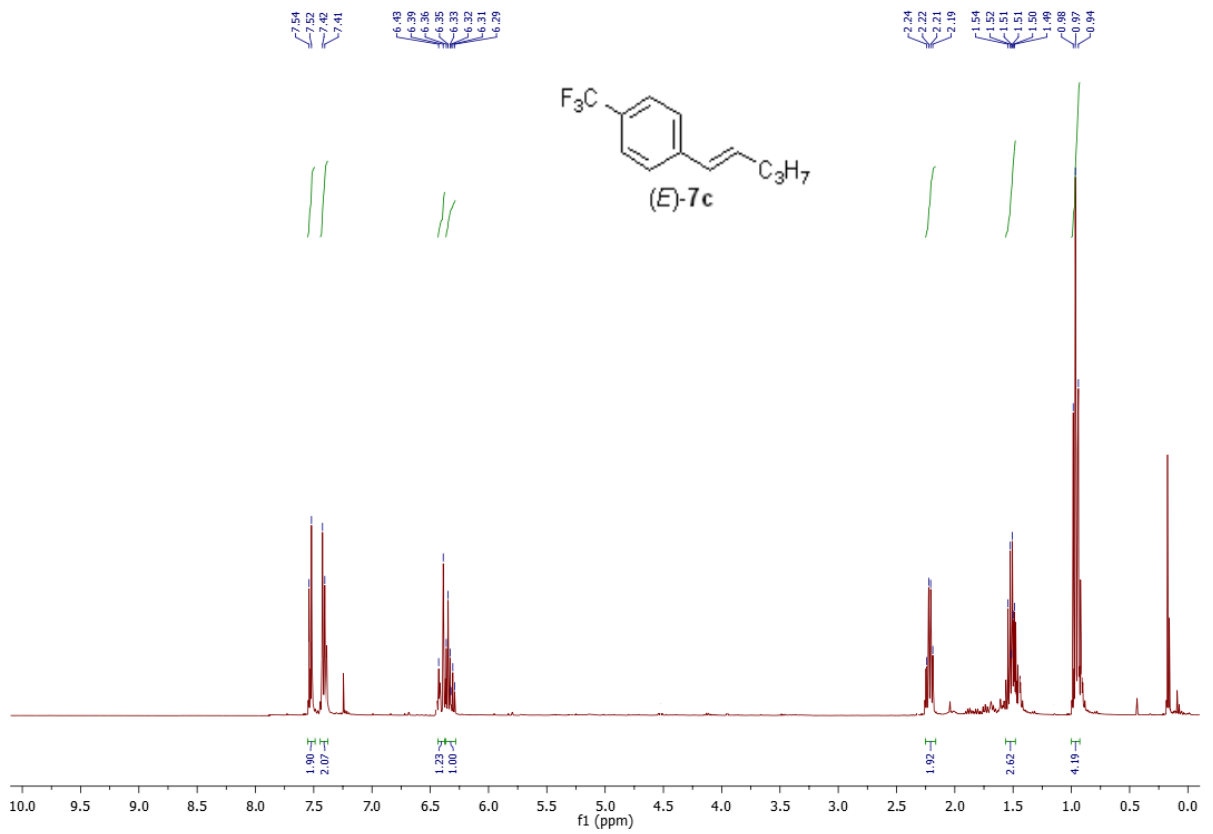
FAV-01-034-01
single_pulse



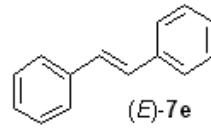
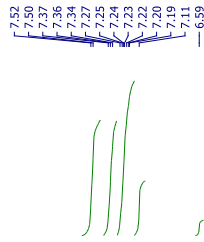
FAV-01-034-01
single_pulse decoupled gated NOE



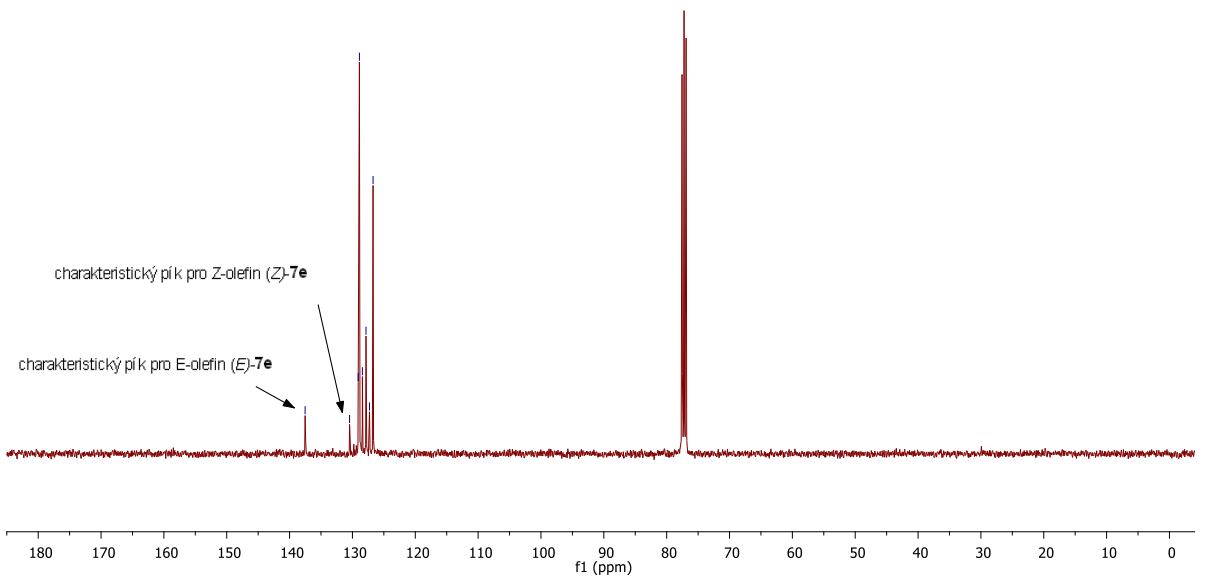
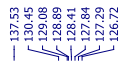
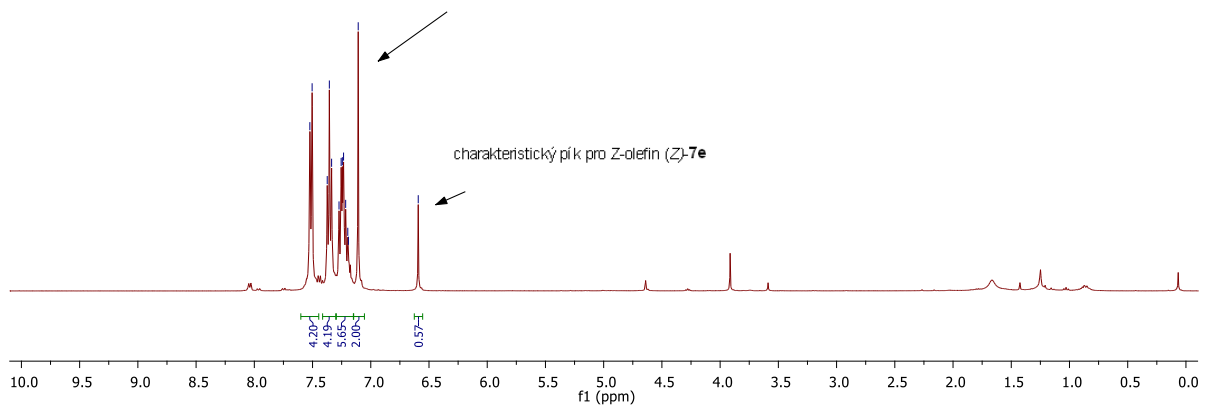
(E)-1-(pent-1-en-1-yl)-4-(trifluoromethyl)benzen ((E)-7c)



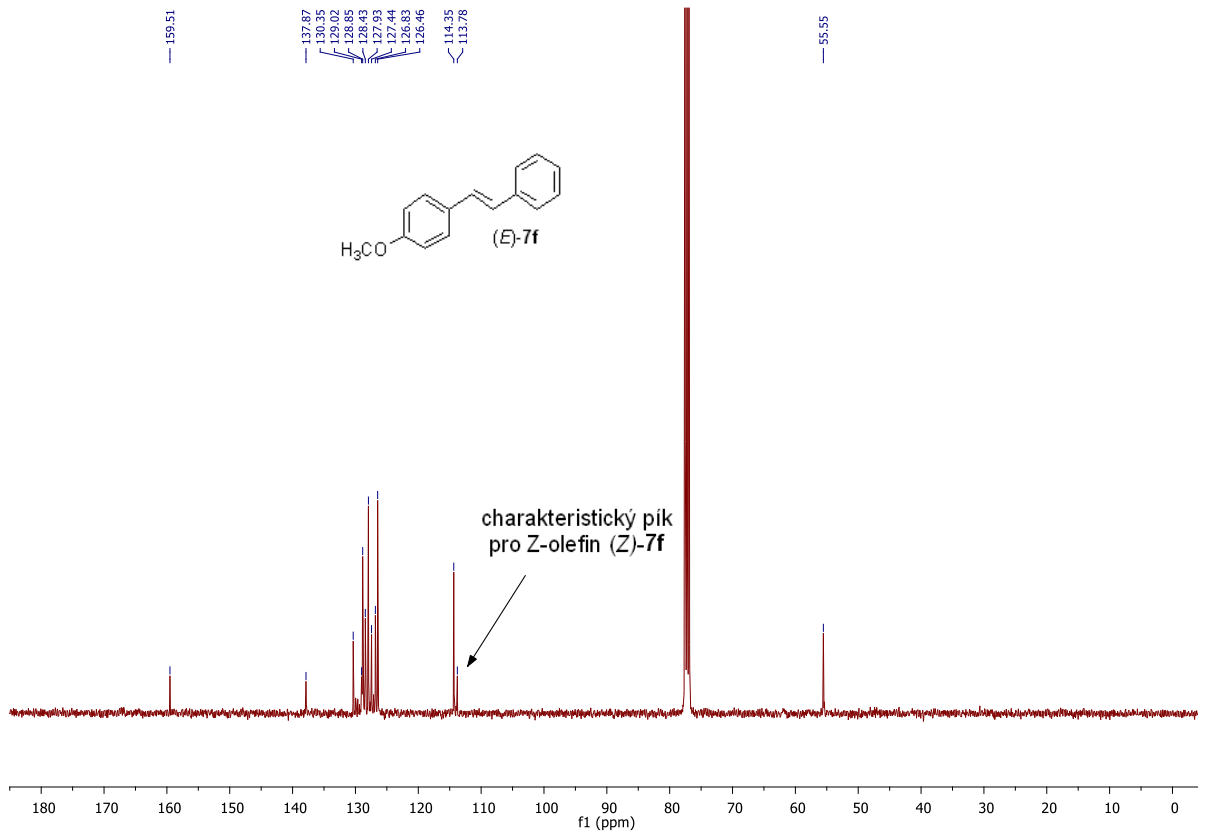
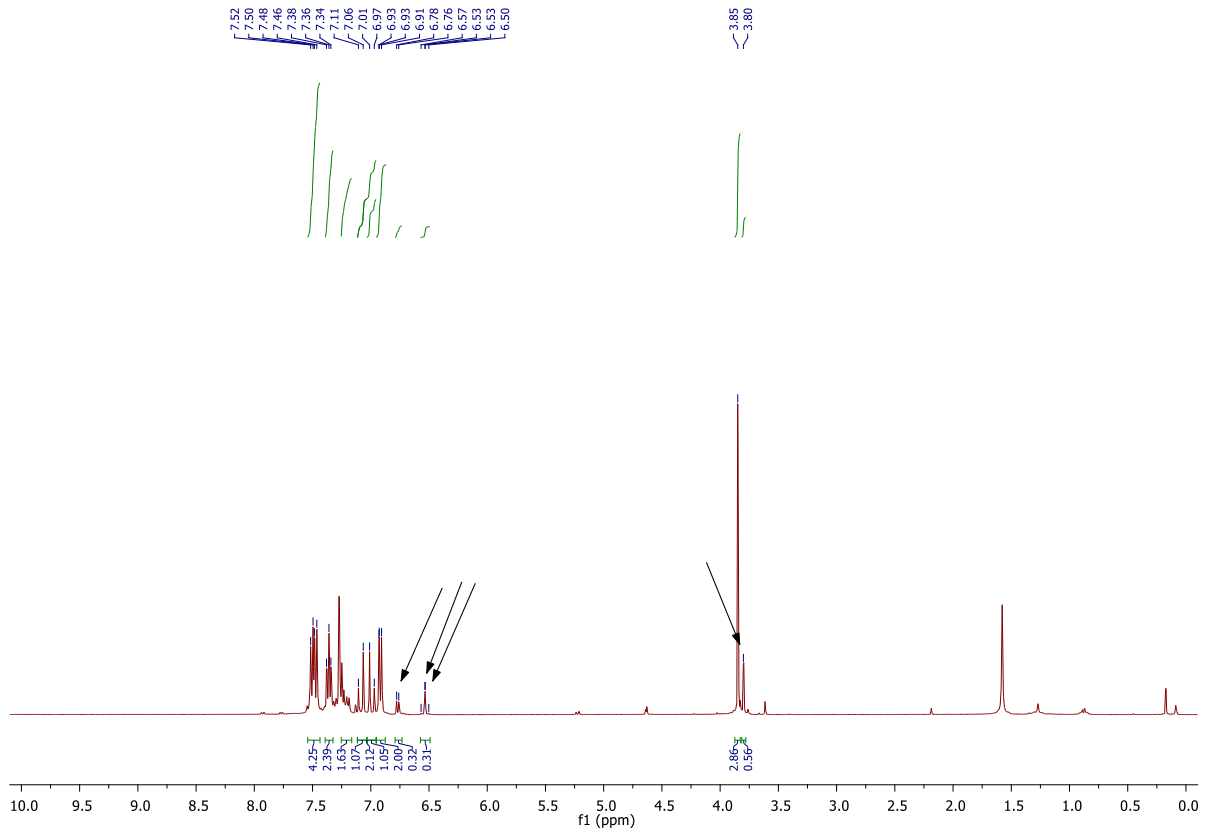
(E)-1,2-difenylethen ((E)-7e)



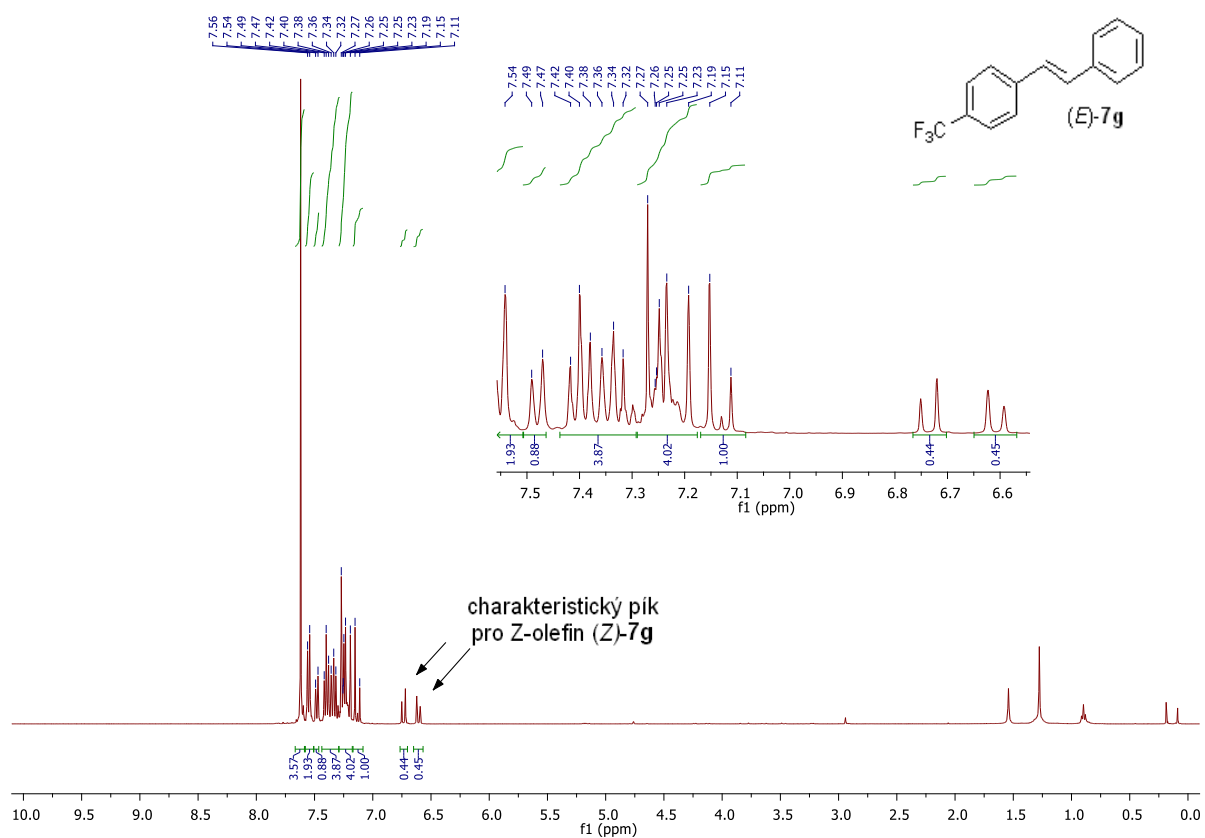
charakteristický pík pro E-olefin (E)-7e



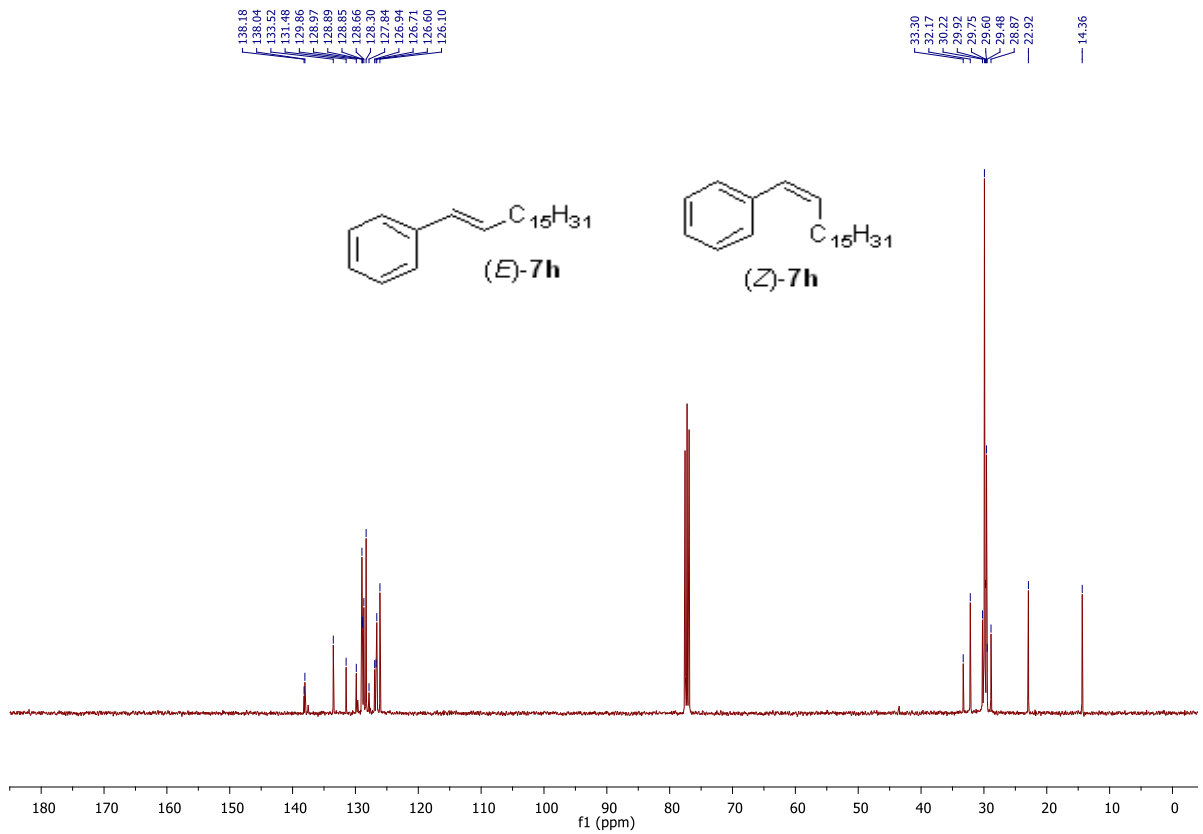
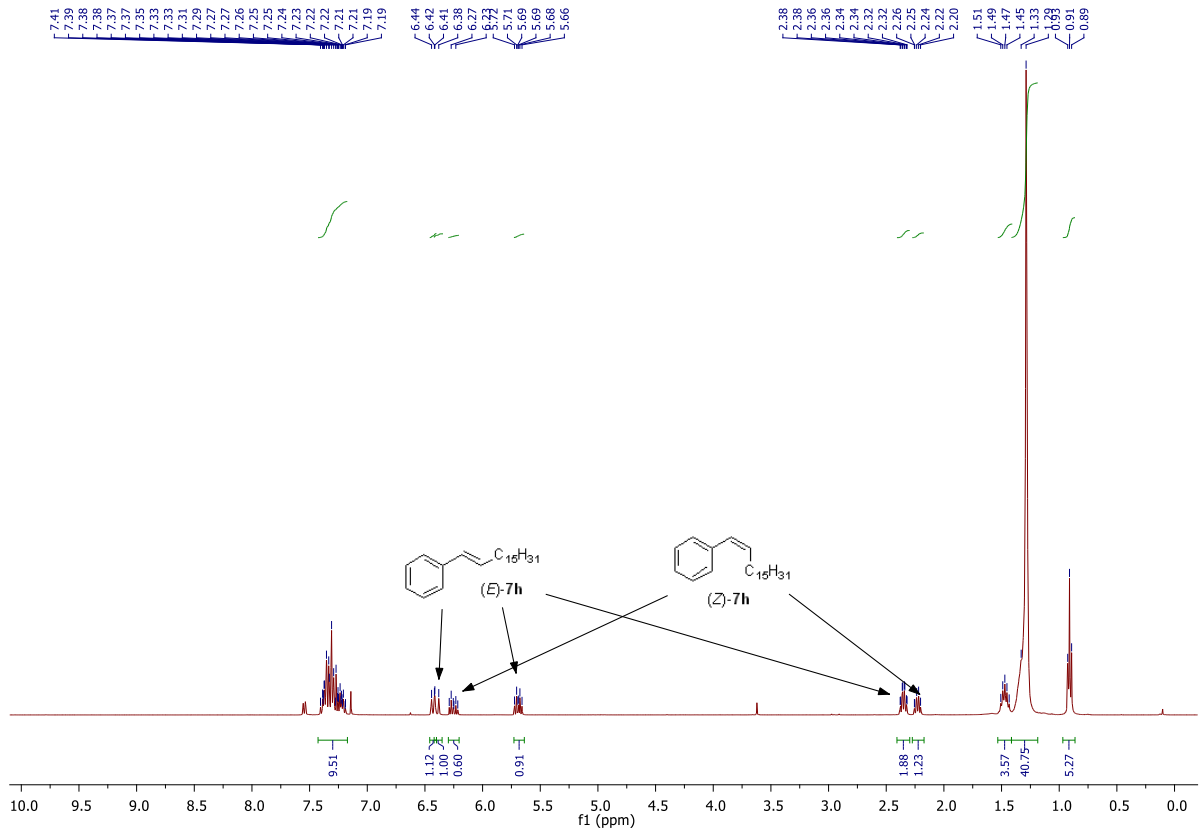
(E)-1,2-difenylethen ((E)-7f)



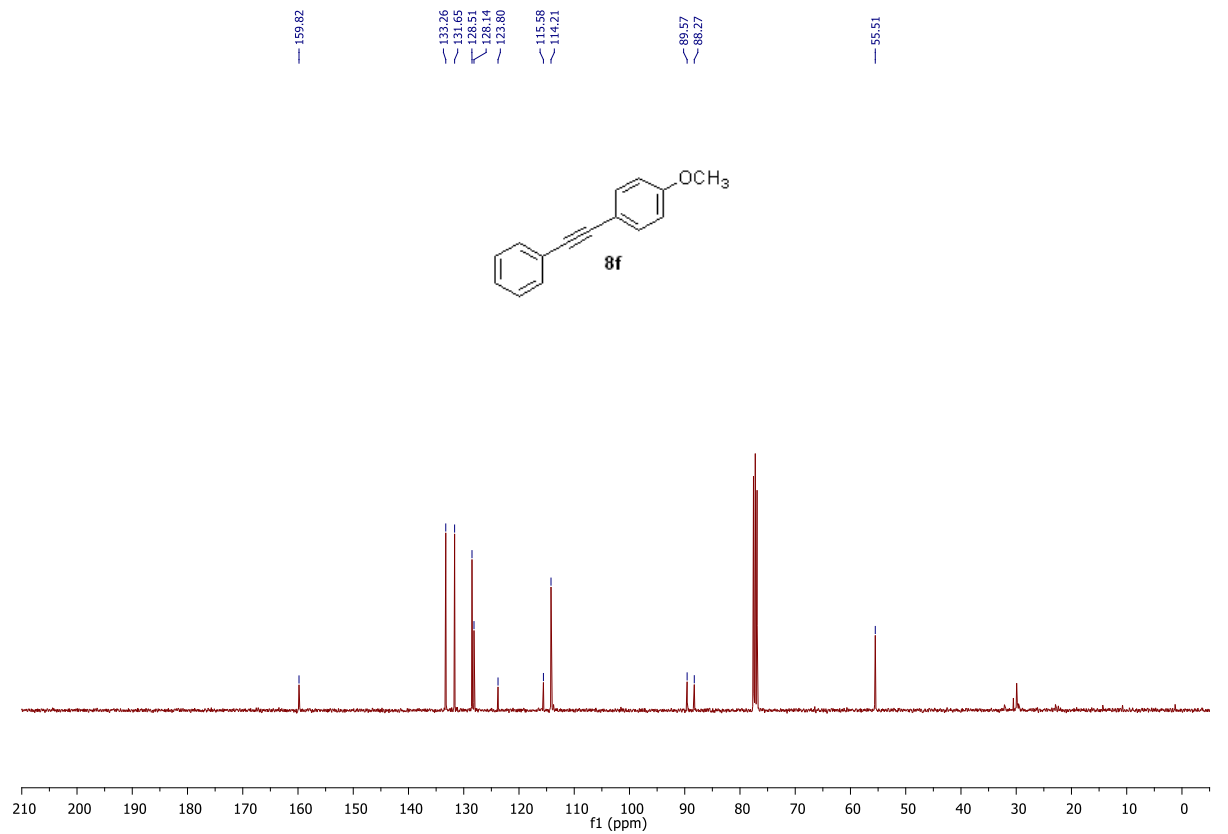
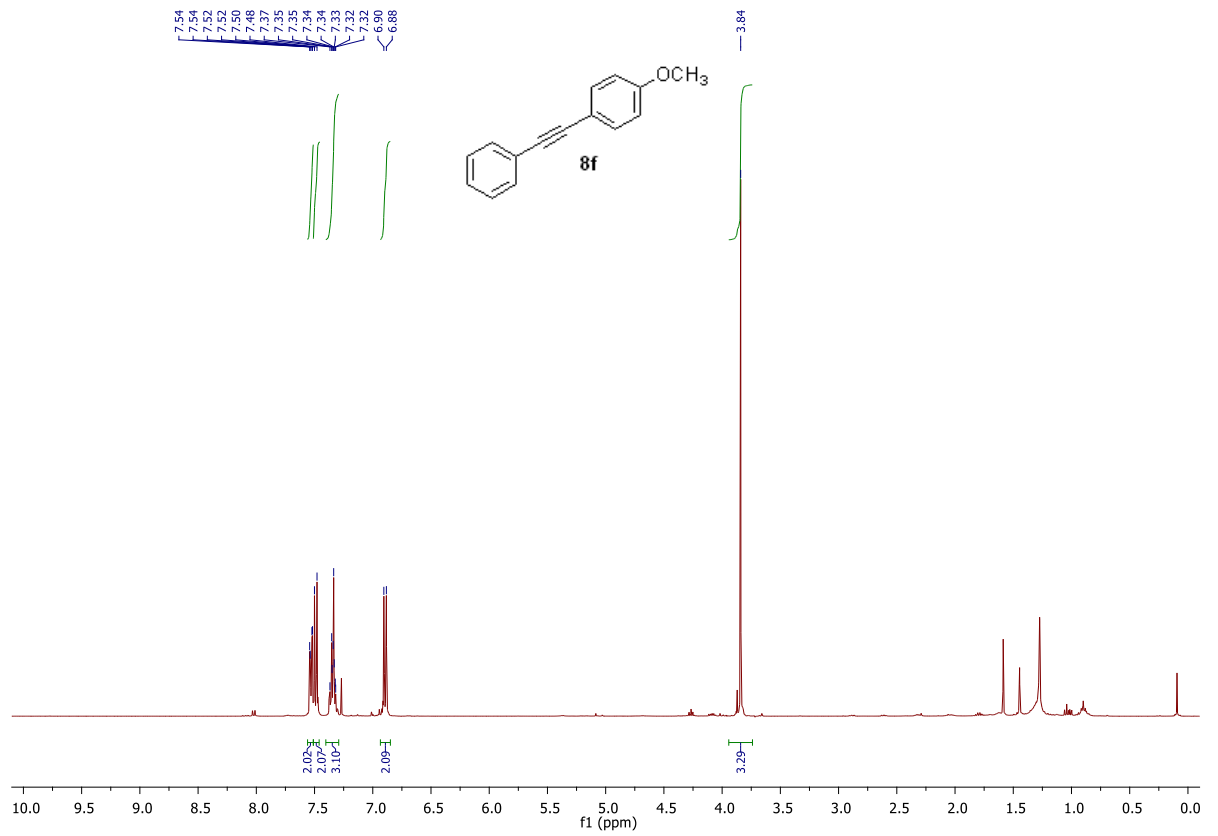
(E)-1-styryl-4-(trifluoromethyl)benzen ((E)-7f)



(E)-a (Z)-heptadec-1-en-1-ylbenzene ((E)-7h a (Z)-7h)

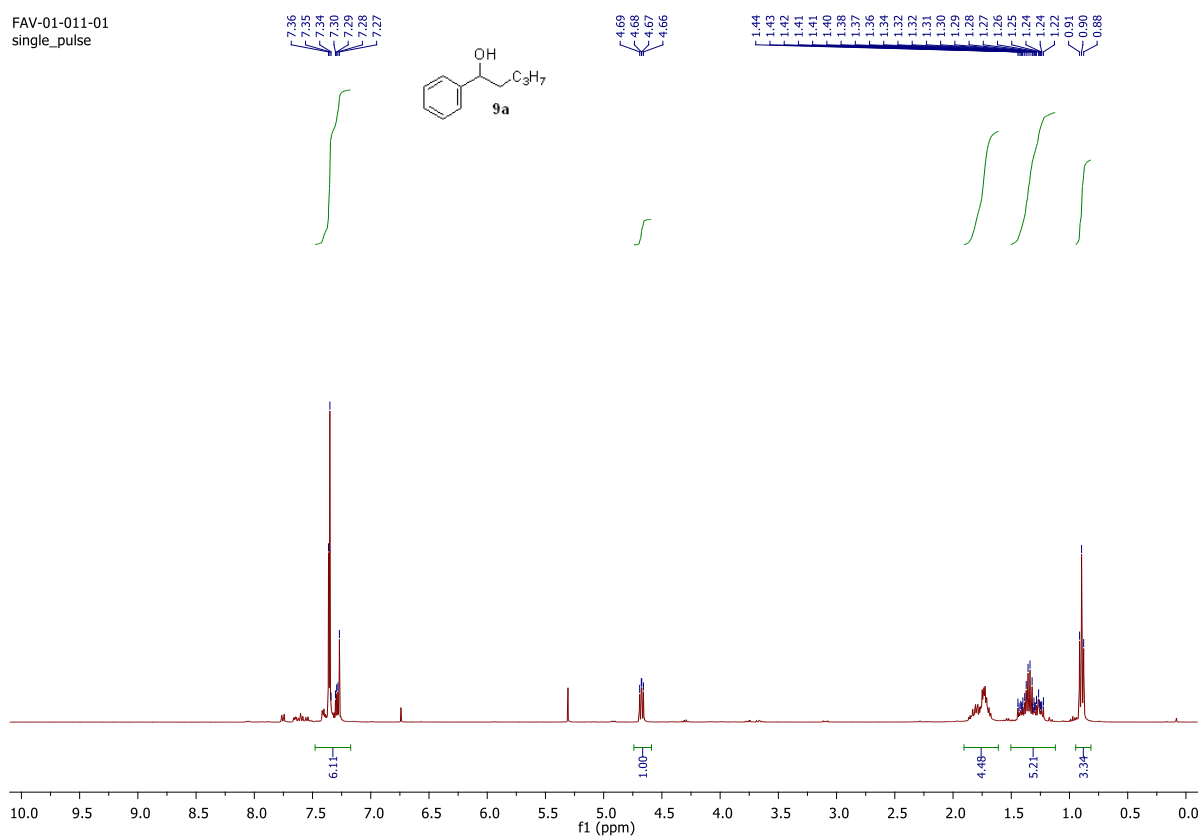


1-methoxy-4-(fenylethynyl)benzen (8f)



1-fenylpentan-1-ol (9a)

FAV-01-011-01
single_pulse



FAV-01-011-01
single_pulse decoupled gated NOE

