

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Chemie
Studijní obor: Medicinální chemie



Tereza Koberová

Organokatalytická příprava spirocyklických sloučenin odvozených od heterocyklů
Organocatalytic Preparation of Spirocycles Derived from Heterocycles

Bakalářská práce

Vedoucí závěrečné práce:
doc. RNDr. Jan Veselý, Ph.D.

Praha, 2019

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.

V Praze, 17. 5. 2019

Tereza Koberová

Poděkování

Nejprve bych ráda poděkovala svému školiteli doc. RNDr. Janu Veselému, Ph.D. za ochotu a trpělivost při vedení mé bakalářské práce. Děkuji mu za užitečné rady a konzultace, které mi byly poskytnuty. Hlavně však děkuji za přijetí do výzkumné skupiny a za možnost prohloubení svých dovedností a znalostí v oblasti organické chemie.

Dále bych chtěla poděkovat Mgr. et Mgr. Martinovi Kamlarovi, Ph.D. za pomoc a rady v počátcích mé práce v organické laboratoři. Děkuji Mgr. Bedřichu Formánkovi, který byl mým průvodcem po celý čas práce na mé bakalářské práci a děkuji za vytrvalou ochotu řešit všemožné záludnosti. Mgr. Michalovi Urbanovi děkuji za poskytnuté rady týkající se syntézy, odpovědi na mé otázky a opravu bakalářské práce. Ráda bych poděkovala i Ladislavu Lóškovi, který je mým skvělým kamarádem nejen v digestoři a se kterým jsem řešila záležitosti bakalářského studia. Za přátelskou atmosféru děkuji všem členům laboratoře č. 141 a 143.

Poděkování patří i RNDr. Simoně Hybelbauerové, Ph.D. za zaučení na NMR spektrometru, RNDr. Martinu Štíchovi, Ph.D. za měření hmotnostních spekter, Mgr. Bohunce Šperlichové za měření specifické optické otáčivosti a Ing. Adamovi Málkovi za měření IČ spekter.

Největší poděkování patří mé rodině a blízkým kamarádům, kteří mě po celou dobu studia podporovali ve všech oblastech a bez kterých bych nyní nebyla tam, kde jsem.

Abstrakt

Tato bakalářská práce se zaměřuje na enantioselektivní syntézu heterocyklických spirosloučenin za využití organokatalytického přístupu.

První část práce se zabývá enantioselektivní přípravou spirosloučenin reakcí α,β -nenasycených aldehydů s heterocyklickými sloučeninami, při které je použit chirální sekundární amin jako katalyzátor. Jedná se o tandemovou Michael/Michael/aldolizační reakci, při které je využito enaminové a iminiové aktivace substrátu.

Druhá část mé práce se věnuje následné oxidaci připravených spirocyklických aldehydů na příslušné karboxylové kyseliny.

Klíčová slova

Aldolová kondenzace, asymetrická syntéza, enantiomer, Michaelova adice, organokatalýza, Pinnickova oxidace, spirocyklické sloučeniny, heterocykly, Wittigova reakce.

Abstract

This bachelor work is focused on enantioselective preparation of heterocyclic spirocompounds using organocatalytic approach.

First part deals with enantioselective synthesis of spirocycles by reaction of α,β -unsaturated aldehydes with heterocyclic nucleophiles under chiral secondary amin catalysis. This tandem Michael/Michael/aldol reaction is based on iminium and enamine activation of substrate.

Second part of the work is focused on the following oxidation of prepared spirocyclic aldehydes to the corresponding carboxylic acid.

Key words

Aldol condensation, asymmetric synthesis, enantiomer, Michael addition, organocatalysis, Pinnick oxidation, spirocompounds, heterocycles, Wittig reaction.

Obsah

Poděkování.....	3
Abstrakt.....	4
Klíčová slova	4
Abstract.....	5
Key words	5
Použité zkratky	7
1. Úvod.....	8
1.1 Stereochemie organických molekul	8
1.1.1 Chirální látky.....	8
1.1.2 Biologická aktivita	10
1.2 Asymetrická syntéza	11
1.2.1 Určování stereoselektivity	14
1.3 Organokatalýza	14
1.4 Spirocyclické sloučeniny	18
1.4.1 Syntéza spirosloučenin za použití organokatalýzy.....	20
2. Cíle práce	22
3. Výsledky a diskuze	23
3.1 Příprava výchozích látek.....	24
3.1.1 Příprava heterocyclických sloučenin.....	24
3.1.2 Příprava nenasycených aldehydů	24
3.2 Příprava spirocyclických aldehydů	25
3.3 Oxidace spirosloučenin	29
4. Experimentální část.....	31
4.1 Obecné poznámky a chemikálie.....	31
4.2 Syntéza sloučenin.....	32
4.2.1 Příprava výchozích heterocyclických sloučenin	32
4.2.2 α,β -Nenasycené aldehydy.....	33
4.2.3 Spirocyclické aldehydy	35
4.2.4 Spirocyclické kyseliny	39
5. Závěr	43
6. Literatura.....	44

Použité zkratky

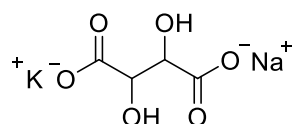
Ac	acetyl
Bn	benzyl
<i>de</i>	diastereomerní přebytek (<i>diastereomeric excess</i>)
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamid
DMSO	dimethylsulfoxid
2,4-DNBA	2,4-dinitrobenzoová kyselina (<i>2,4-dinitrobenzoic acid</i>)
<i>dr</i>	diastereomerní poměr (<i>diastereomeric ratio</i>)
E	elektrofil
<i>ee</i>	enantiomerní přebytek (<i>enantiomeric excess</i>)
ekv.	ekvivalent
<i>er</i>	enantiomerní poměr (<i>enantiomeric ratio</i>)
ESI	elektrosprejová ionizace
Et	ethyl
GC	plynová chromatografie (<i>gas chromatography</i>)
HOMO	nejvyšší obsazený molekulový orbital (<i>highest occupied molecular orbital</i>)
HRMS	hmotnostní spektrometrie s vysokým rozlišením (<i>high resolution mass spectrometry</i>)
<i>i</i> -Pr	isopropyl
IČ	infračervená spektrometrie
LiHMDS	lithium bis(trimethylsilyl)amid
LUMO	nejnižší neobsazený molekulový orbital (<i>lowest unoccupied molecular orbital</i>)
Me	methyl
mol.	molární
MS	hmotnostní spektrometrie (<i>mass spectrometry</i>)
MTBE	2-methoxy-2-methyl-propan
NHC	<i>N</i> -heterocyklický karben
NMR	nukleární magnetická rezonance
Nu	nukleofil
Ph	fenyl
Piv	pivaloyl, 2,2-dimethylpropanoyl
R_F	retardační faktor
(<i>S</i>)-DPP-TMS	(<i>S</i>)- α,α -difenyl-2-pyrrolidinmethanol trimethylsilyl ether
SOMO	jednotlivě obsazený molekulární orbitál (<i>singly occupied molecular orbital</i>)
<i>t</i> -Bu	terc-butyl
TCA	trichloroctová kyselina
THF	tetrahydrofuran
TLC	chromatografie na tenké vrstvě (<i>thin layer chromatography</i>)
t_R	retardační čas

1. Úvod

1.1 Stereochemie organických molekul

K základům stereochemie přispěl v první polovině 19. století Jean-Baptiste Biot, který se zabýval schopností některých molekul stáčet rovinu polarizovaného světla. Zjistil, že tuto vlastnost lze pozorovat v roztocích většiny přirozeně se vyskytujících organických látek.¹

Dalším dílem přispěl Louis Pasteur, který se zabýval krystalografií kyseliny vinné a její soli. V roce 1848 přišel s poznatkem, že po ochlazení roztoku vinanu sodno-draselného (Obrázek 1) vznikají dva rozdílné typy krystalů této soli, které si jsou navzájem zrcadlovým obrazem. Jednotlivé typy krystalů od sebe pomocí pinzety odseparoval a změřil jejich optickou rotaci. Velikost úhlu stočení roviny polarizovaného světla byla totožná, lišil se však směr otáčení.^{2,3}



Obrázek 1: Struktura vinanu sodno-draselného

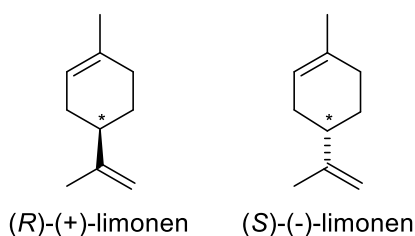
V roce 1874 nezávisle na sobě došli Joseph Achille Le Bel a Jacobus Henricus van't Hoff k tvrzení, že čtyři atomy navázané na uhlík tvoří tetraedr s atomem uhlíku v jeho středu. Později byly objeveny souvislosti mezi optickou aktivitou a čtyřvazným uhlíkem.⁴

1.1.1 Chirální látky

Chirální objekty jsou takové objekty, jejichž zrcadlové obrazy nelze sjednotit. Slovo chirální pochází s řeckého slova *cheir*, které vyjadřuje ruku, pravá ruka s levou totiž nejdou žádným způsobem ztotožnit.⁵

Chirální molekuly neobsahují rotačně reflexní osu (S_n). Naproti tomu obsahují některý z prvků chiralita jako je stereogenní centrum (centrální chiralita), chirální osu (axiální chiralita) nebo chirální rovinu (planární chiralita). V organických sloučeninách lze nejčastěji sledovat centrální chiralitu, nejběžnějším stereogenním centrem bývá atom uhlíku se čtyřmi různými substituenty. Dalšími takovými atomy mohou být dusík, síra, fosfor nebo křemík. Pro chirální látky je typické, že jsou opticky aktivní.^{5,6}

Molekuly, které si jsou vzájemně zrcadlovým obrazem a nedají se jedna s druhou ztotožnit, se nazývají enantiomery. Mají stejné fyzikální a chemické vlastnosti do té doby, než se dostanou do chirálního prostředí. Příkladem může být limonen (Obrázek 2), který se nachází v citrusových plodech a uděluje jim jejich specifickou vůni. (*S*)-(-)-Limonen má vůni charakteristickou pro citrony, naproti tomu (*R*)-(+)-limonen nese vůni po pomerančích. Enantiomery stáčí rovinu polarizovaného světla o stejný úhel, ale opačným směrem. Objev enantiomerů lze tedy přisoudit Pasteurovi.^{7,8}

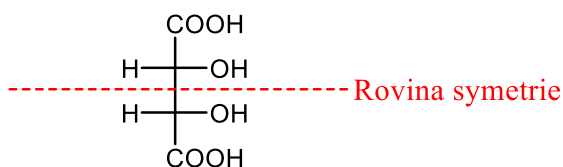


Obrázek 2: Enantiomery limonenu

Ekvimolární směs obou enantiomerů, tedy směs, která obsahuje enantiomery v poměru 1:1, se nazývá racemát. Racemát vykazuje nulovou hodnotu optické otáčivosti, jelikož se jednotlivé příspěvky enantiomerů vzájemně odečtou.⁹

Prostorově rozdílným molekulám s více stereogenními centry, které nejsou svými zrcadlovými obrazy, se říká diastereomery. Mají opačnou konfiguraci na jednom či více stereogenních centrech, ale ne na všech, jak je tomu u enantiomerů. Diastereomery se liší svými fyzikálními a chemickými vlastnostmi.¹⁰

Molekula s více stereogenními centry nemusí být chirální. Například (*R,S*)-2,3-dihydroxybutandiová kyselina (*meso*-vinná kyselina) chirální není, protože má rovinu symetrie, která prochází vazbou mezi druhým a třetím uhlíkem (Obrázek 3). Takové sloučeniny se nazývají *meso*-sloučeniny a nejsou opticky aktivní.⁶



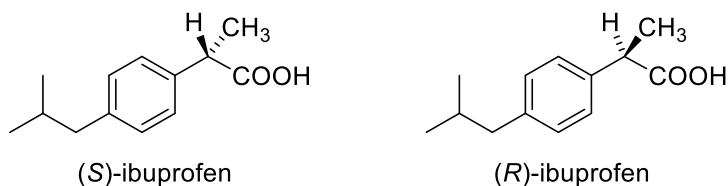
Obrázek 3: *Meso*-vinná kyselina

1.1.2 Biologická aktivita

V přírodě se nachází mnoho chirálních molekul, které dokážou interagovat s naším tělem. I naše tělo je složeno z molekul, které jsou chirální. Asymetrickými stavebními jednotkami jsou například monosacharidy, které se vyskytují výhradně v D-konfiguraci, nebo aminokyseliny, které se v lidském těle nachází pouze v L-konfiguraci. Také díky tomu jsou receptory vysoce specifické, což způsobuje, že se na ně může navázat pouze ligand dostatečně prostorově a chemicky charakteristický. Tento proces se dá připodobnit ke klíči, který zapadne a dokáže otevřít pouze určitý zámek.¹¹

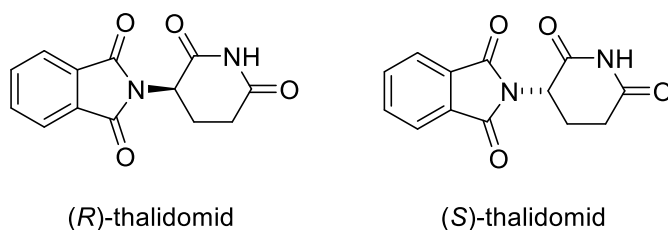
Mnoho léčiv je chirálních a často jenom jeden z enantiomerů dokáže interagovat s receptorem a vykazovat očekávaný účinek. Takovýto enantiomer se ve farmakologii nazývá eutomer. Druhý enantiomer, který vykazuje nižší biologickou aktivitu, je biologicky inertní nebo je dokonce toxický, je označován jako distomer.¹²

Jedním z příkladů léčiva může být ibuprofen, který se na trhu prodává v racemické formě. (*S*)-Ibuprofen (Obrázek 4) je izomer, kterému vděčíme za protizánětlivé a analgetické účinky. (*R*)-Ibuprofen snižuje nástup účinku aktivního enantiomeru, ale v těle se postupně přeměňuje na (*S*)-ibuprofen.^{13,14}



Obrázek 4: Struktura ibuprofenu

Na přelomu padesátých a šedesátých let dvacátého století byl více jak ve čtyřiceti zemích těhotným ženám předepisován nový lék obsahující thalidomid (Obrázek 5), který vykazuje pozitivní vliv proti ranní nevolnosti u těchto žen. Jednalo se o racemát a v té době ještě nebylo známo, že jeden z enantiomerů je teratogenní. Následkem toho se narodilo víc jak 10 000 postižených dětí.^{15,16} Tento smutný příklad však znamenal revoluci v procesu schvalování léčiv a rostoucí snahu o přípravu enantiomerně čistých látek.



Obrázek 5: Struktura thalidomidu

V dnešní době je již prioritou vyvíjet léčiva obsahující pouze jeden enantiomer, který má požadované vlastnosti. Tím se předchází nechtěným vedlejším účinkům, které může vykazovat opačný enantiomer.

1.2 Asymetrická syntéza

Možností, jak získávat čistý enantiomer, je hned několik. Jedna z nich spočívá v dělení racemátů. Racemáty je možné dělit pomocí chirální chromatografie, převedením na diastereomery, enzymatickou metodou, krystalizací a dalšími technikami. Nevýhodou těchto postupů je, že z racemátů lze vždy získat maximálně 50 % čistého enantiomeru.¹⁷

Dalším způsobem přípravy opticky čistých látek, který může dosahovat vyšších výtěžků než dělení racemátu, je syntéza cílových molekul z chirálně čistých výchozích látek. Tyto látky jsou získávány z přírody a jedná se zejména o sacharidy, aminokyseliny, terpeny, alkaloidy a některé hydroxykyseliny.¹⁸

Jednou z velmi studovaných metod přípravy enantiomerně čistých látek je asymetrická syntéza. Jedná se o reakci (sled reakcí), při níž vzniká jedno či více stereogenních center v molekule a výsledné stereoizomery (enantiomery nebo diastereomery) nevznikají ve stejných poměrech.¹⁹

Asymetrická syntéza řízená substrátem

Při substrátem řízené reakci hraje hlavní roli prostorové uspořádání molekuly kolem reakčního centra. Činidlo do reakčního centra přistupuje preferenčně z jedné strany díky sterickému bránění okolních substituentů substrátu. Jinou možností může být vznik vodíkových vazeb mezi přistupujícím činidlem a substrátem, které usměrňují reakci k získání preferovaného chirálního produktu. Jako příklad asymetrické syntézy řízené substrátem lze uvést Michaelovu adici fenyllithia na nitroalken, kterou v roce 1996 ve své práci publikovala M. Ayerbe a kolektiv. Výslednou stereoselektivitu

alkylace řídí benzyloxy skupina na uhlíku vedle dvojné vazby, která brání přístupu nukleofilu z jedné strany. Pro nukleofil je tedy snazší přistoupit z opačné strany. Avšak sterické bránění není absolutní, v této reakci vzniká směs diastereomerů v poměru 91:9 (Schéma 1).²⁰

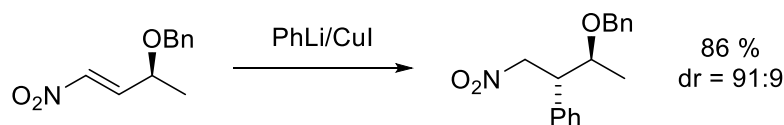


Schéma 1: Substrátem řízená Michaelova adice

Asymetrická syntéza řízená pomocnou skupinou

Asymetrická syntéza řízená pomocnou chirální skupinou patří mezi méně výhodné metody vzniku chirální molekuly, protože zahrnuje tři kroky. V prvním kroku je na výchozí látku zavedena chirální pomocná skupina, která řídí stereochemický průběh druhého kroku, kdy je výchozí látka transformována na produkt za vzniku stereogenního centra. Ve třetím kroku dochází k odstranění pomocné chirální skupiny. Příkladem může být asymetrická alkylace s použitím Evansova chirálního oxazolidinonu (Schéma 2).²¹

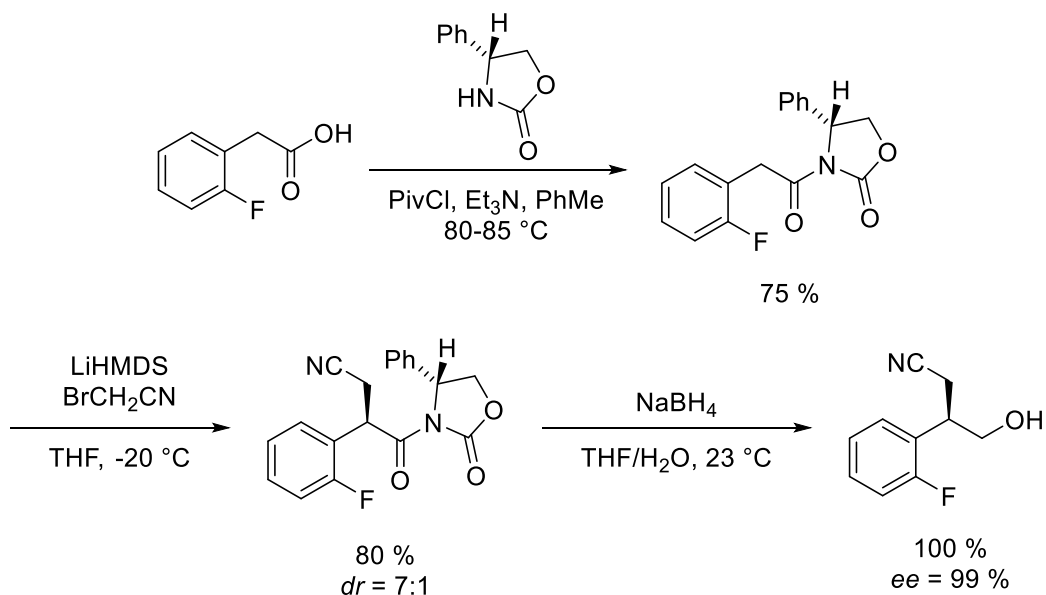


Schéma 2: Asymetrická alkylace s použitím pomocné skupiny

Asymetrická syntéza řízená činidlem

K chirálnímu produktu lze také dospět tím, že s achirální molekulou substrátu reaguje opticky aktivní činidlo, které řídí stereoselektivitu v místě reakce. Příkladem

pro tento typ asymetrické syntézy byla zvolena reakce z práce C. Bisterfeldové a kolektivu. Adice allylu na aldehyd probíhá za použití Leightonova činidla, které je chirální a stericky ovlivňuje přístup aldehydu. Produktem reakce je chirální alkohol (Schéma 3).²²

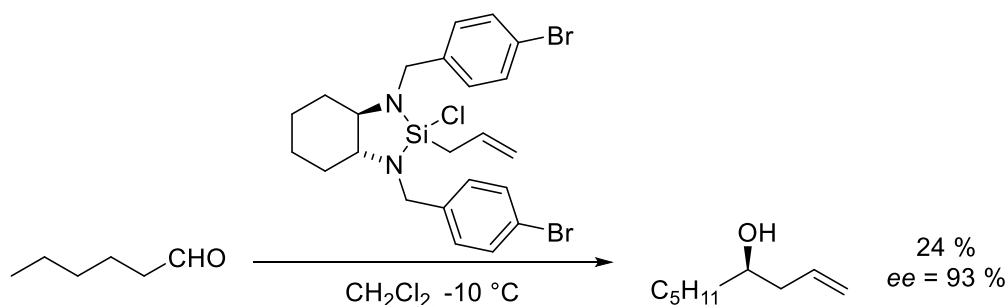


Schéma 3: Asymetrická allylace aldehydu

Asymetrická syntéza řízená katalyzátorem

Výhodnou metodou přípravy chirálních molekul z opticky neaktivních látek je syntéza, při které stereoselektivitu řídí chirální katalyzátor. Výhodou asymetrické syntézy řízené katalyzátorem je především malé množství použité chirální složky (chirálního katalyzátoru) oproti potřebě stechiometrických množství chirální látky v ostatních metodách. Používané katalyzátory jsou jak enzymy, tak komplexy kovů nebo organické katalyzátory. Organokatalyzátor je malá organická molekula, která nemá vliv na rovnováhu reakce, ale přispívá k jejímu rychlejšímu dosažení. Přeměna výchozích látek na produkty je vedena jiným, energeticky méně náročným mechanismem než u původní nekatalyzované reakce. Jako příklad organokatalytické reakce je možno uvést enantioselektivní Michaelovu adici uveřejněnou R. G. Carterem a kolektivem, při které je používána chirální bifunkční thiomocovina jako organokatalyzátor (Schéma 4).²³

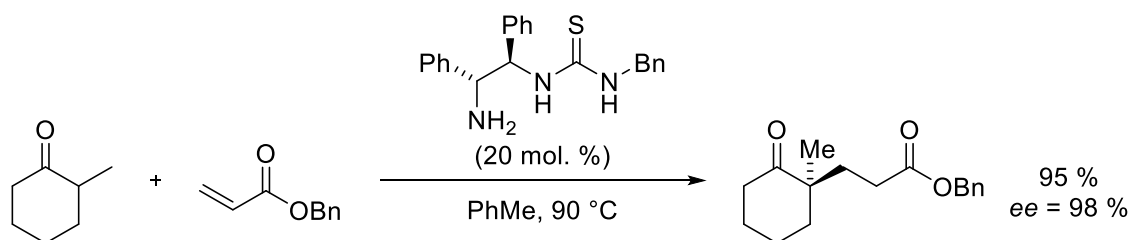


Schéma 4: Allylace za použití chirálního katalyzátoru

1.2.1 Určování stereoselektivity

Ani v asymetrické syntéze nevzniká pouze jeden enantiomer, zastoupeny jsou oba enantiomery v různém poměru. Pro vyjádření složení směsi enantiomerů se může používat enantiomerní přebytek (Enantiomeric Excess, *ee*). Jeho hodnota (Rovnice 1) se získá poměrem rozdílu a součtu množství enantiomerů ve směsi (pro výsledek vyjádřený v procentech je hodnota vynásobená 100).⁵

$$ee (\%) = \left| \frac{R - S}{R + S} \right| \cdot 100$$

Rovnice 1: Výpočet enantiomerního přebytku

Složení směsi enantiomerů vyjadřuje také enantiomerní poměr (Enantiomeric Ratio, *er*). Enantiomerní poměr udává poměr množství vzniklých enantiomerů ve směsi.

U reakce, kde vzniká více diastereomerů, se pro vyjádření diastereoselektivity analogicky používá diastereomerní přebytek (Diastereomeric Excess, *de*) nebo diastereomerní poměr (Diastereomeric Ratio, *dr*).¹⁹

1.3 Organokatalýza

V organokatalýze se při reakcích jako katalyzátory používají nízkomolekulární organické molekuly, které neobsahují atomy kovu. Jedná se o celkem mladý obor, spadající pod asymetrickou syntézu, který se začal plně rozvíjet až po roce 2000. I předtím se objevovaly vědecké články, které zmiňovaly enantioselektivní reakce katalyzované organickými molekulami, ale oproti ostatním katalytickým metodám (enzymová katalýza, organokovová katalýza) jich bylo velmi málo.²⁴ Mezi první průlomové práce zabývající se organokatalýzou patří zejména enantioselektivní aldolizační reakce katalyzovaná aminokyselinou (*S*)-prolinem. K tomuto objevu došly nezávisle na sobě dvě vědecké skupiny, roku 1971 skupina U. Eder, G. Sauer a R. Wiechert²⁵ a roku 1974 skupina Z. Hajos a D. Parrish²⁶ (Schéma 5).

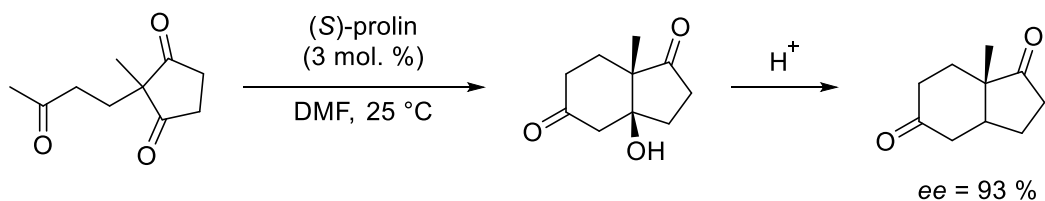


Schéma 5: Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechertova reakce

Velký zájem o organokatalýzu nastal začátkem 21. století objevem enaminové katalýzy, o kterou se přičinili C. Barbas, R. Lerner a B. List²⁷ a rovněž objevem iminiové katalýzy popsané skupinou D. W. MacMillana²⁸. Bylo prokázáno, že katalyzátory nejsou specifické pro konkrétní reakce, ale že existují obecné mechanismy, které se dají uplatnit na mnoho reakcí.

Organokatalýza je populární hned z několika důvodů. Katalyzátory jsou většinou stále vůči přítomnosti kyslíku nebo vlhkosti, takže se nemusí pracovat v inertních podmínkách. Na rozdíl od organokovových katalyzátorů nejsou toxické, tudíž v produktech pro farmaceutický průmysl mohou být přístupné stopové zbytky katalyzátoru, což u organokovových katalyzátorů často není možné. Jsou též snadno dostupné, protože se většinou dají připravit z přírodních enantiomerně čistých látek jako jsou například aminokyseliny, sacharidy nebo alkaloidy.^{29,30}

Organokatalyzátory lze dělit podle charakteru na Lewisovy (Brønstedovy) kyseliny a báze. Také je možné je dělit podle mechanismu reakce a to konkrétně podle toho, jak aktivují substrátovou molekulu.

První skupinou jsou katalyzátory vytvářející se substrátem kovalentní vazbu. Do této skupiny patří například iminiová katalýza, enaminová katalýza, SOMO katalýza, katalýza fosfiny, katalýza *N*-heterocyklickými karbeny (NHC) nebo katalýza využívající amoniové ionty.³¹ Jako příklad je uvedena enantioselektivní Stetterova reakce, která využívá NHC katalyzátor (Schéma 6). Tato reakce byla uvedena roku 2011 F. Gloriusem a kolektivem.³²

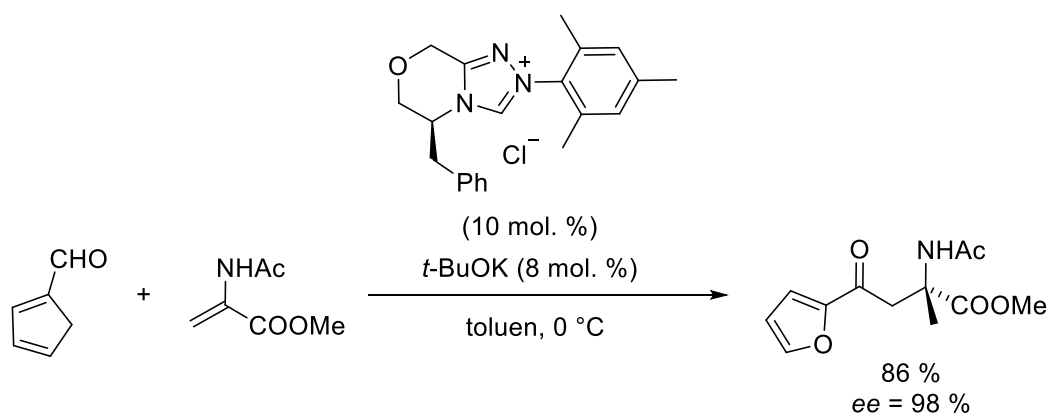


Schéma 6: Reakce katalyzovaná *N*-heterocyklickým karbenem

Druhou skupinou jsou katalyzátory, které se substrátem interagují nekovalentně. Do této skupiny patří katalýza fázového přenosu (PTC), která využívá iontové páry. Katalyzátorem většinou bývají kvartérní amoniové soli.³³ Dále sem patří aktivace vodíkovou vazbou, kterou jsou schopny vytvářet thiomocoviny nebo amidy. Mezi další nekovalentní aktivaci patří protonace substrátu, kterou jsou schopny vytvářet deriváty fosforečných kyselin nebo deriváty guanidinu. Příkladem aktivace pomocí protonace je asymetrická Streckerova reakce katalyzovaná molekulou odvozenou od guanidinu (Schéma 7).³⁴

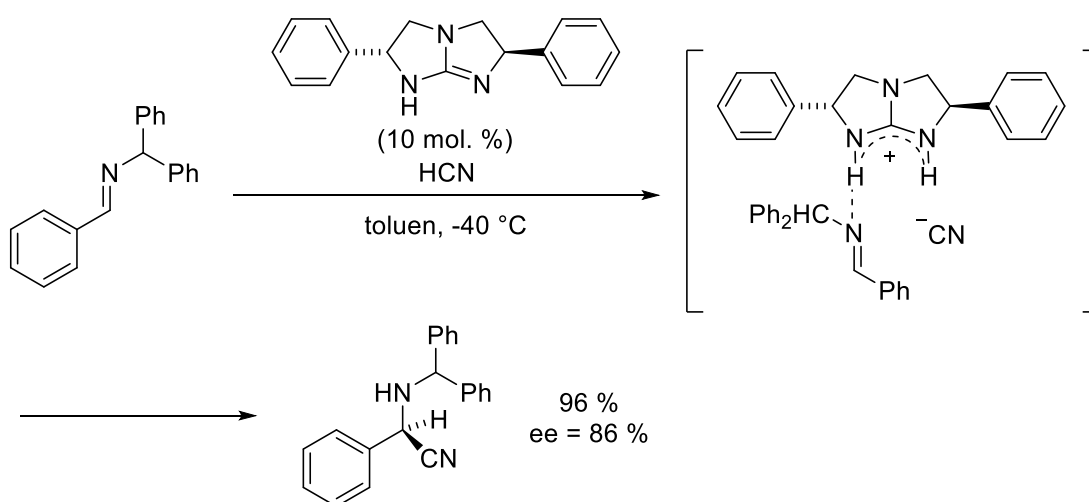


Schéma 7: Asymetrická Streckerova reakce

S ohledem na zaměření této bakalářské práce je v následující části věnována pozornost aminokatalýze. Aminokatalýza je katalýza, která využívá chirální primární nebo sekundární aminy k aktivaci substrátu. Mezi klíčové aktivační módy aminokatalýzy patří iminiová aktivace a enamínová aktivace.

Iminiová aktivace

Při iminiové aktivaci reverzibilně reaguje chirální amin s α,β -nenasyceným aldehydem v kyselém prostředí za vzniku iminiového iontu. Při této reakci dochází ke snížení energie LUMO orbitalu. Iminiový ion je více elektrofilní na karbonylovém uhlíku a v β -poloze, kam se váže nukleofil za vzniku enamínu. Vzniklý enamín je protonován a vzniká iminiový ion. Katalytický cyklus je ukončen hydrolyzou iminiového iontu za vzniku produktu a regenerací katalyzátoru (Schéma 8).^{28,35}

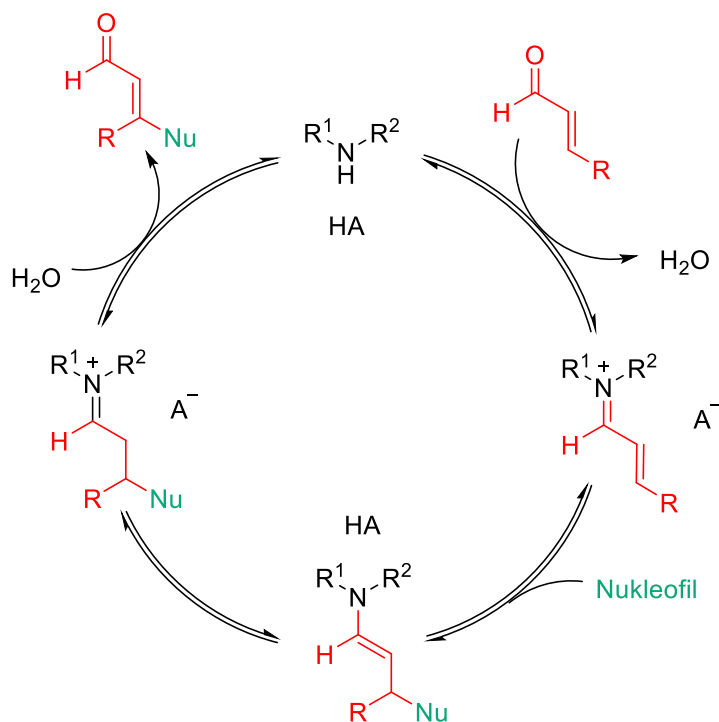


Schéma 8: Iminiový katalytický cyklus

Pro názorné využití iminiové aktivace lze uvést enantioselektivní Michaelovu adici malonátu na acyklický α,β -nenasycený keton, kterou v roce 2003 publikovala skupina vedená K. A. Jørgensenem (Schéma 9).³⁶

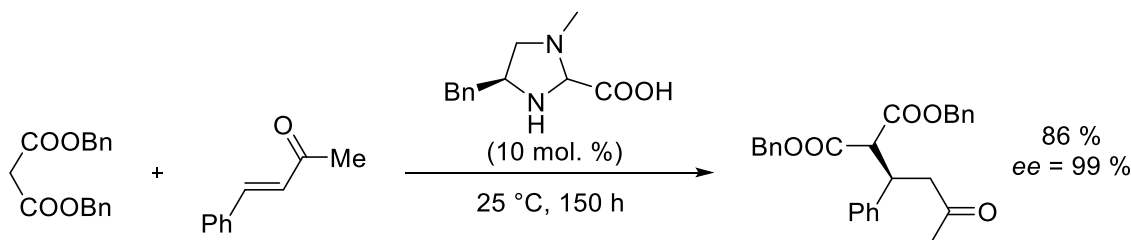


Schéma 9: Enantioselektivní Michaelova adice

Enaminová aktivace

Při enaminové aktivaci reaguje chirální amin s karbonylovou sloučeninou za tvorby iminiového iontu, u kterého dojde k odštěpení kyselého vodíku v α -poloze. Takto vzniklý enamin má zvýšenou energii HOMO orbitalu, což znamená, že je nukleofilnější. Elektrofil se pak váže do α -polohy enamínu za tvorby iminiového iontu. Následnou hydrolýzou vzniká produkt a katalyzátor je uvolněn zpět do katalytického cyklu (Schéma 10).³⁷

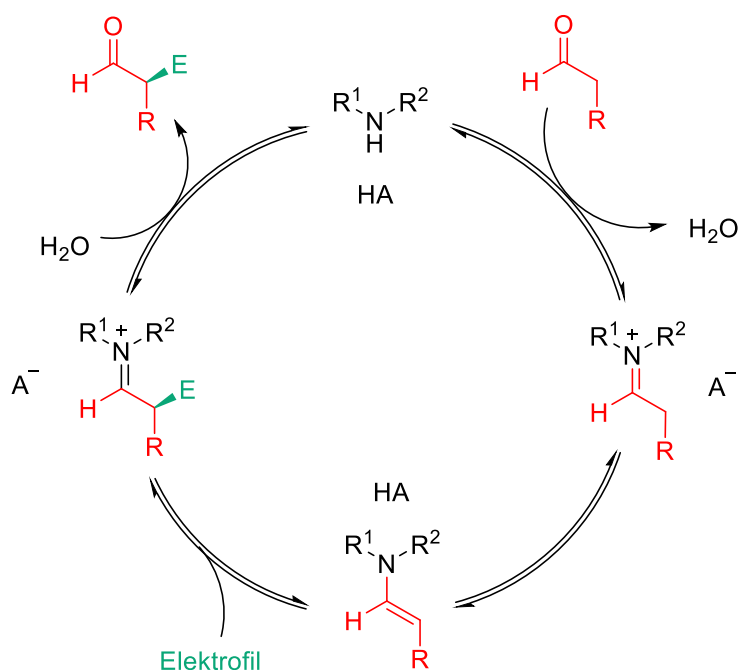


Schéma 10: Enaminový katalytický cyklus

Příkladem enantioselektivní reakce, ve které se uplatňuje enaminová aktivace, může být aldolizační reakce katalyzovaná chirálním sekundárním aminem v mírně kyselých podmínkách (Schéma 11).³⁸

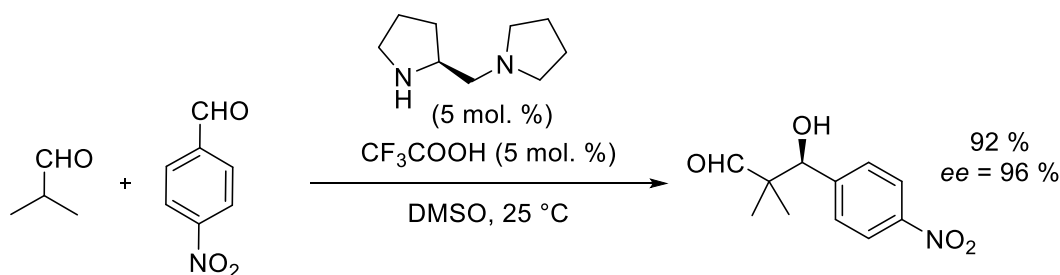


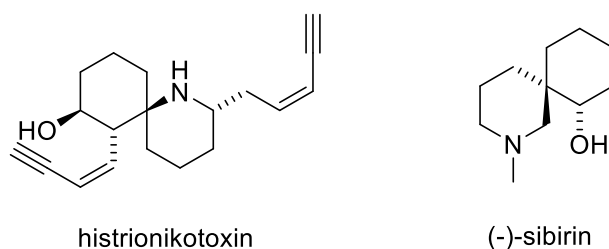
Schéma 11: Aldolizační reakce katalyzovaná chirálním aminem

1.4 Spirocyklické sloučeniny

Organokatalýza se uplatňuje i při syntéze spirocyklických molekul. Mezi spirocyklické sloučeniny se řadí molekuly obsahující dva nebo více kruhů, které jsou spojeny přes jeden atom. Tento atom bývá označován jako spiroatom, často jím bývá kvartérní uhlík.³⁹ Spirosloučeniny mohou vykazovat centrální i axiální chiralitu, tudíž mohou být chirální, i když kvartérní uhlík nenese čtyři různé substituenty.⁴⁰

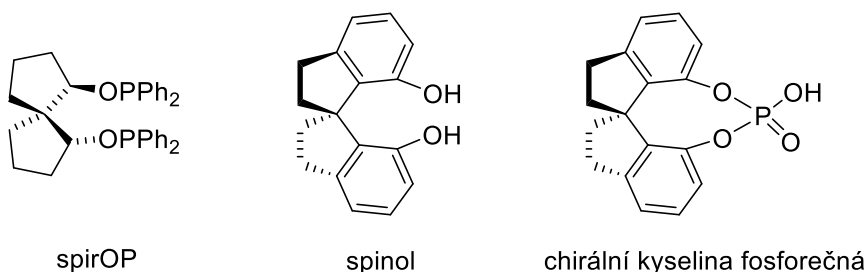
Spirocyklické sloučeniny se hojně vyskytují i v přírodě. Například alkaloid (–)-sibirin (Obrázek 6) je produkován rostlinou šamanickou sibiřskou (*Nitraria sibirica*).

Alkaloid histrionikotoxin (Obrázek 10) působící jako antagonistista k nikotinovým receptorům, byl izolován z kůže neotropické žáby pralesničky ohnivé (*Dendrobates histrionicus*).⁴¹



Obrázek 6: Příklady přírodních spirocyklických sloučenin

Spirocyklické sloučeniny se používají také jako chirální katalyzátory. Příkladem může být například spirOP, spinol a fosforečné kyseliny odvozené od spinolu (Obrázek 7). Reakce katalyzované těmito katalyzátory mohou být vysoce enantioselektivní.⁴²



Obrázek 7: Katalyzátory se spirocyklickým uspořádáním

K přípravě spirocyklických sloučenin vede mnoho různých metod jako je intramolekulární alkylace, molekulový přesmyk, kovem katalyzovaná cyklizace, radikálová reakce nebo intramolekulární substituce.⁴⁰ Příkladem syntézy spirocyklické sloučeniny může být intramolekulární alkylace cyklického ketonu, kterou uveřejnil M. Asaoka a kolektiv roku 1988 (Schéma 12).⁴³

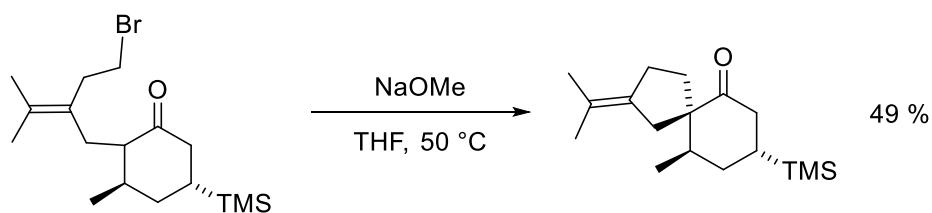
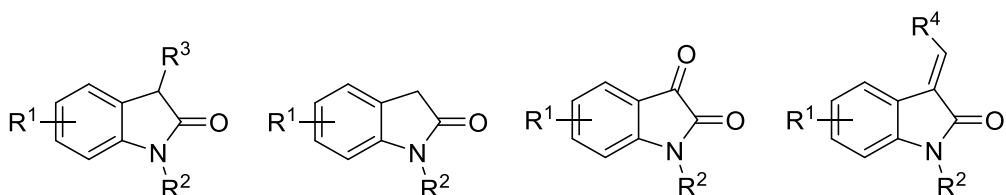


Schéma 12: Intramolekulární alkylace cyklického ketonu

1.4.1 Syntéza spirosloučenin za použití organokatalýzy

Výskyt spirosloučenin v přírodě a jejich biologická aktivita podnítila vědecké skupiny k přípravě a studiu strukturně podobných látek, které se mohou uplatnit ve farmaceutickém průmyslu.⁴²

Velká pozornost je věnována syntetickým postupům, které vedou ke vzniku spirooxindolů, jejichž motiv se často vyskytuje v přírodních látkách. Jako výchozí látky bývají používány zejména 3-substituované oxindoly, oxindoly, isatiny nebo 3-alkyliden-oxindoly (Obrázek 8).⁴⁴



Obrázek 8: Výchozí látky pro přípravu spirooxindolů

Pro transformace poskytující enantiomerně čisté spirosloučeniny se vedle katalýzy kovy též využívá organokatalýza. Roku 2009 publikoval P. Melchiorre a jeho kolektiv práci, která se zabývala organokatalytickou kaskádovou reakcí používanou k přípravě spirocyklických oxindolů. Zde je uvedena Michael/Michael/aldolová reakce katalyzovaná Hayashiho-Jørgensenovým katalyzátorem (Schéma 13).⁴⁵

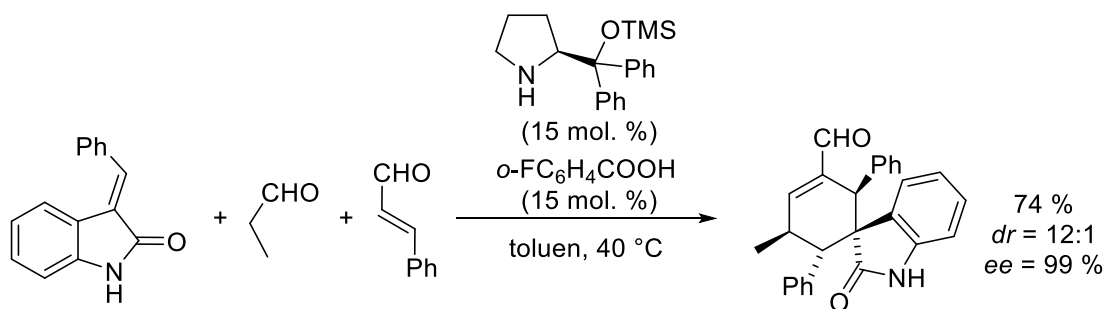
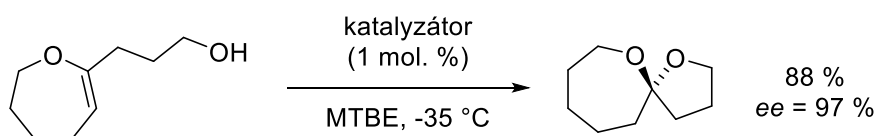


Schéma 13: Michael/Michael/aldolová reakce

S další zajímavou přípravou spirocyklů přišli B. List a I. Čorić roku 2012. Jedná se o intermolekulární asymetrickou cyklizaci katalyzovanou Brønstedovou kyselinou odvozenou od BINOLU (1,1'-bi-2-naftol) za vzniku spirocyklického acetalu (Schéma 14).⁴⁶



katalyzátor:

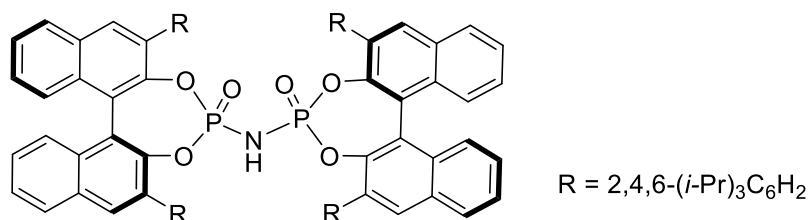
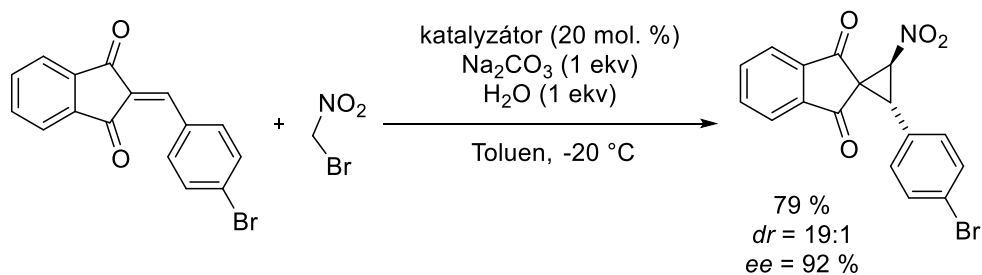


Schéma 14: Cyklizace za vzniku spiroacetalu

Poslední zmíněnou organokatalytickou enantioselektivní spirocyklizační reakcí je nitrocyklopropanace. Za účasti bifunkčního katalyzátoru odvozeného od chininu reaguje arylidenindan-1,3-dion s bromnitrometanem za vzniku spirosloučeniny obsahující nitrocyklopropanový kruh (Schéma 15).⁴⁷



katalyzátor:

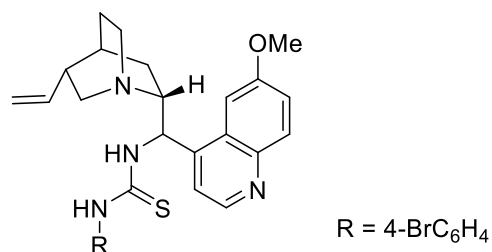


Schéma 15: Enantioselektivní nitrocyklopropanace

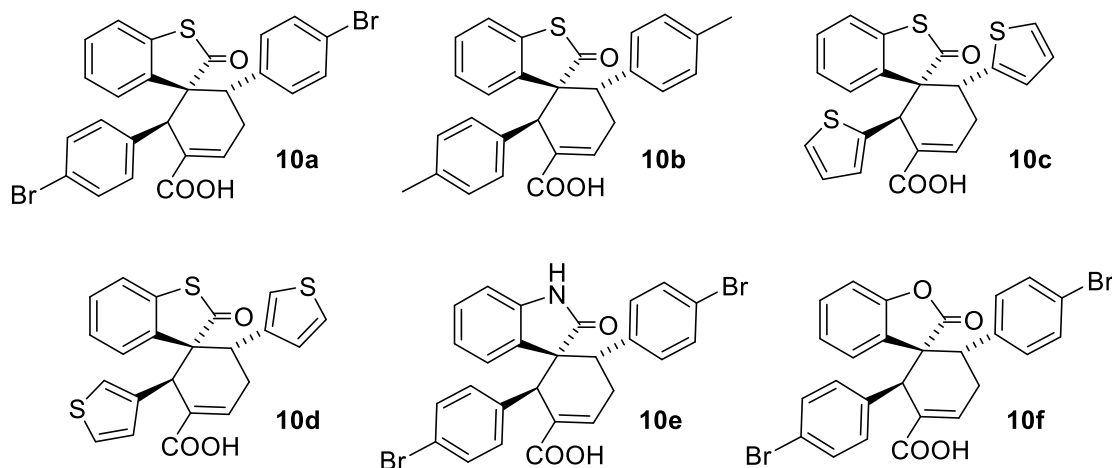
2. Cíle práce

Cílem této bakalářské práce byla enantioselektivní organokatalytická příprava heterocyklických spirosloučenin a jejich následná oxidace na karboxylové kyseliny. Tento obecný cíl zahrnoval několik dílčích úkolů:

1. Syntéza komerčně nedostupných α,β -nenasycených aldehydů a heterocyklických sloučenin.
2. Využití enantioselektivní tandemové Michael/Michael/aldolové reakce pro přípravu vybraných spirocyklických sloučenin připravených z α,β -nenasycených aldehydů a heterocyklických sloučenin.
3. Oxidace připravených spirocyklických sloučenin na karboxylové kyseliny.

3. Výsledky a diskuze

Hlavním cílem této bakalářské práce byla enantioselektivní syntéza spirocyklických kyselin **10a-e** odvozených od benzo[*b*]thiofen-2(3*H*)-onu **2**, 1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu **4** a benzofuran-2(3*H*)-onu **8** (Obrázek 9).



Obrázek 9: Navržené spirocyklické kyseliny

Jako první byla vypracována retrosyntetická analýza spirokyselin (Schéma 16). Spirocyklické kyseliny **10a-f** lze připravit oxidací spirocyklických aldehydů **9a-f**. Tyto aldehydy je možné získat stereoselektivní tandemovou Michael/Michael/aldolovou reakcí příslušného heterocyklu **2**, **4**, **8** s α,β -nenasyčenými aldehydy **7a-d**.

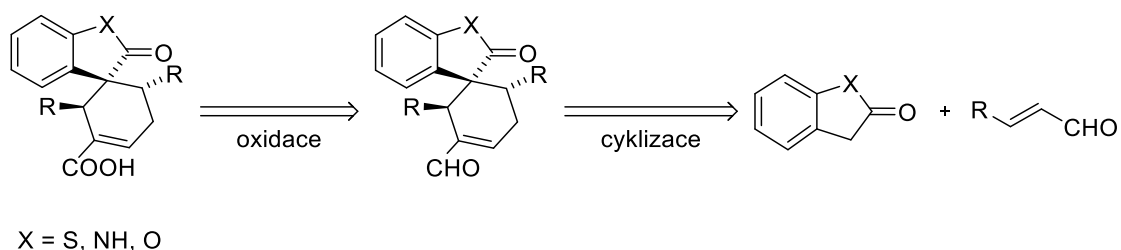


Schéma 16: Návrh retrosyntézy spirocyklických sloučenin

α,β -Nenasycené aldehydy **7a-d** mohou být připraveny Wittigovou reakcí z komerčně dostupných aldehydů **5**. Heterocyklus benzofuran-2(3*H*)-on **8** je komerčně dostupný, avšak benzo[*b*]thiofen-2(3*H*)-on **2** a 1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on **4** je třeba připravit z vhodných prekurzorů.

3.1 Příprava výchozích látek

3.1.1 Příprava heterocyklických sloučenin

Pro organokatalytickou spirocyklizační reakci byly jako vhodné heterocyklické sloučeniny zvoleny benzofuran-2(3*H*)-on **8**, benzo[*b*]thiofen-2(3*H*)-on **2** a 1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on **4**. Benzofuran-2(3*H*)-on **8** je komerčně dostupná sloučenina, zbylé dva heterocykly **2**, **4** bylo potřeba připravit.

Benzo[*b*]thiofen-2(3*H*)-on **2** byl připraven z benzo[*b*]thiofen-2-yl-2-boronové kyseliny **1** v přítomnosti 30% peroxidu vodíku. Reakce probíhala přes noc v ethanolu za laboratorní teploty. Výtěžek reakce po přečištění pomocí kapalinové sloupcové chromatografie byl 90 % (Schéma 17).⁴⁸

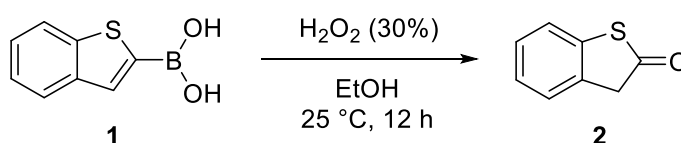


Schéma 17: Příprava benzo[*b*]thiofen-2(3*H*)-onu

Dalším připravovaným heterocyklem byl 1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on **4**, který byl připraven Wolffovou–Kižněrovou redukcí izatinu **3**. Reakce byla provedena při 100 °C v DMF za použití octanu sodného jako báze. Výtěžek reakce byl 42 % (Schéma 18).⁴⁹

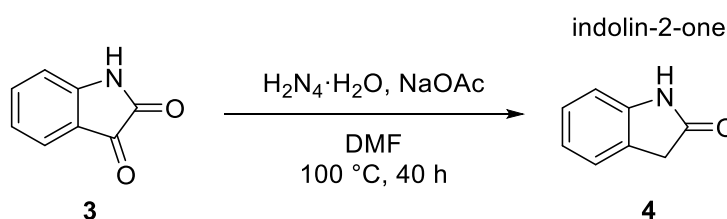


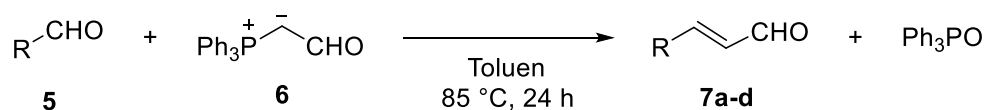
Schéma 18: Příprava 1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu

3.1.2 Příprava nenasycených aldehydů

Pro spirocyklizační reakci byly dále potřeba *E*- α,β -nenasycené aldehydy **7a-d**, které byly připraveny pomocí Wittigovy reakce.⁵⁰ Jako Wittigovo činidlo byl použit (trifenylfosforanyliden)acetaldehyd **6** (1,0 ekv.), který byl ponechán reagovat s komerčně dostupnými nasycenými aldehydy **5** (1,5 ekv.) v toluenu za zvýšené teploty (75-85 °C). Konverze výchozích aldehydů **5** na produkty **7a-d** byla sledována pomocí ¹H NMR a TLC (hexan/EtOAc = 7:1). Po 24 hodinách se konverze výchozí látky **5**

neměnila, proto byla reakce ukončena. Ve všech případech byla produktem Wittigovy reakce směs *E/Z*-izomerů α,β -nenasycených aldehydů s výraznou preferencí *E*-izomeru **7**. Poměr vzniklých izomerů a konverze výchozí látky **5** byla určena pomocí ^1H NMR reakční směsi. Izomery byly od sebe separovány sloupcovou kapalinovou chromatografií. Nejvyššího výtěžku (57 %) bylo dosaženo u produktu **7a**, jelikož konverze výchozího aldehydu **5a** byla vysoká a směs izomerů byla dobře dělitelná pomocí sloupcové chromatografie. Nejnižší výtěžek (31 %) poskytovala sloučenina **7b** hlavně díky nízkému stupni konverze výchozího aldehydu **5b**. U sloučenin **7c** a **7d** byla separace čistého izomeru obtížná a výsledný výtěžek je ochuzen o frakce, které obsahovaly směs izomerů. Souhrn připravených *E*- α,β -nenasycených aldehydů **7a-d** je uveden v tabulce 1 společně s jejich výtěžky.

Tabulka 1: Rozsah Wittigovy reakce



Aldehyd (5)	Produkt	Konverze ^a [%]	<i>E/Z</i> ^b	Výtěžek ^c (7) [%]
4-brombenzaldehyd	7a	86	11:1	57 %
4-methylbenzaldehyd	7b	39	13:1	31 %
thiofen-2-karbaldehyd	7c	51	7,5:1	43 %
thiofen-3-karbaldehyd	7d	51	7:1	38 %

a – konverze výchozího aldehydu

b – poměr *E/Z*-izomerů dle ^1H NMR reakční směsi

c – výtěžek *E*-izomeru po chromatografické separaci

3.2 Příprava spirocyklických aldehydů

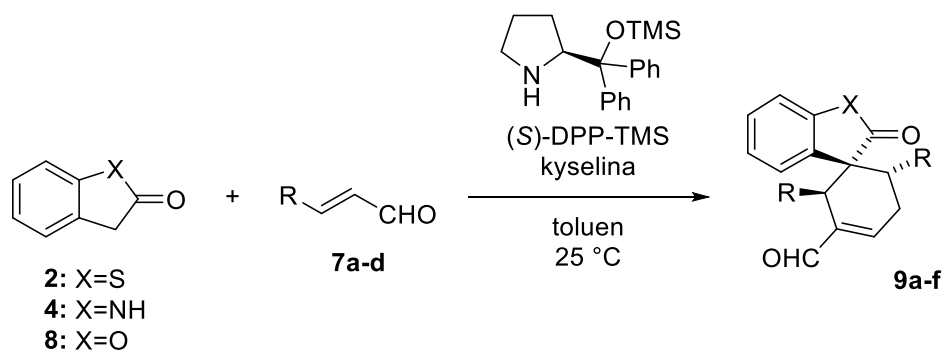
Spirocyklické sloučeniny **9a-f** byly připraveny organokatalytickou tandemovou Michael/Michael/aldolovou reakcí. α,β -Nenasycený aldehyd **7** aktivovaný pomocí Hayashiho-Jørgensenova katalyzátoru (*S*-DPP-TMS) byl ponechán reagovat s heterocyklem **2**, **4**, **8** ve slabě kyselých podmínkách (2,4-dinitrobenzoová kyselina, benzoová kyselina) při laboratorní teplotě v toluenu za vzniku spirocyklického aldehydu **9**.

Při použití benzo[*b*]thiofen-2(3*H*)-onu **2** a 1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu **4** bylo použito 0,2 ekvivalentu katalyzátoru a jako kyselina byla použita 2,4-dinitrobenzoová

kyselina ve stejném množství.^{51,52} Podmínky cyklizační reakce s benzofuran-2(3*H*)-onem **8** byly upraveny dle literatury, přidáno bylo pouze 0,05 ekvivalentu katalyzátoru a stejné množství kyseliny benzoové.⁵³ Pro obě reakce platí obecné schéma v tabulce 2.

Největšího výtěžku (66 %) bylo dosaženo u sloučeniny **9f** připravované z benzofuran-2(3*H*)-onu **8**. Též spirosloučenina **9e** připravená z 1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu **4** dosahovala dobrého výtěžku (56 %). V případě spirosloučenin **9c** a **9d** připravených reakcí benzo[*b*]thiofen-2(3*H*)-onu **2** s thiofen obsahujícími α,β -nenasycenými aldehydy **7c,7d** bylo dosaženo nižších výtěžků (27-32 %). U všech reakcí byl pozorován vznik diastereomerně čistých produktů (*dr* > 20:1). Enantiomerní přebytek byl vysoký u všech připravených spirocyklických sloučenin **9a-f**, *ee* > 98 %. V tabulce 2 jsou shrnuty výsledky všech připravených spirosloučenin.

Tabulka 2: Rozsah spirocyklizační reakce



Heterocyklus	R	Kyselina (ekv.)	Produkt	Čas [h]	Výtěžek [%]	<i>ee</i> [%]
2	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	2,4-DNBA (0,2)	9a	48	48	99
2	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	2,4-DNBA (0,2)	9b	48	38	98
2	thiofen-2-yl	2,4-DNBA (0,2)	9c	48	27	99
2	thiofen-3-yl	2,4-DNBA (0,2)	9d	48	32	99
4	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	2,4-DNBA (0,2)	9e	32	56	99
8	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	PhCOOH (0,05)	9f	38	66	99

Reakční mechanismus je možno navrhnout na základě ¹H NMR spekter naměřených z reakčních směsí, kde byly pozorovány adukty Michaelovy adice. Z toho lze usuzovat, že se jedná o tandemovou Michael/Michael/aldolovou reakci katalyzovanou chirálním sekundárním aminem. Kyselina (2,4-dinitrobenzoová nebo

benzoová kyselina) sloužila jako kokatalyzátor. Jejím úkolem bylo stabilizovat vzniklé intermediáty (iminiové ionty) a urychlovat aldolovou kondenzaci.

Nejprve katalyzátor **I** reaguje s enalem **7** za vzniku iminiového iontu **II**. Tento ion je napaden nukleofilem **2**, **4** nebo **8** a vzniká enamin **III**, který je protonován na α -uhlíku za vzniku intermediátu **IV**. Poté dochází k hydrataci a uvolnění katalyzátoru za současného vzniku meziprojektu **V**. Meziprojekt **V** vystupující jako nukleofil atakuje iminiový iont **II** v druhém katalytickém cyklu za vzniku enamínu **VI**. Enamin se protonuje na iminiový ion **VII**, který po hydrolyze uvolní katalyzátor a poskytuje produkt dvojnásobné Michaelovi adice, dienal **VIII**. Celý proces je ukončen kysele katalyzovanou aldolovou kondenzací za vzniku meziprojektu **IX**, jenž je ireversibilně dehydratován na konečný spirocyklický aldehyd **9** (Schéma 19).

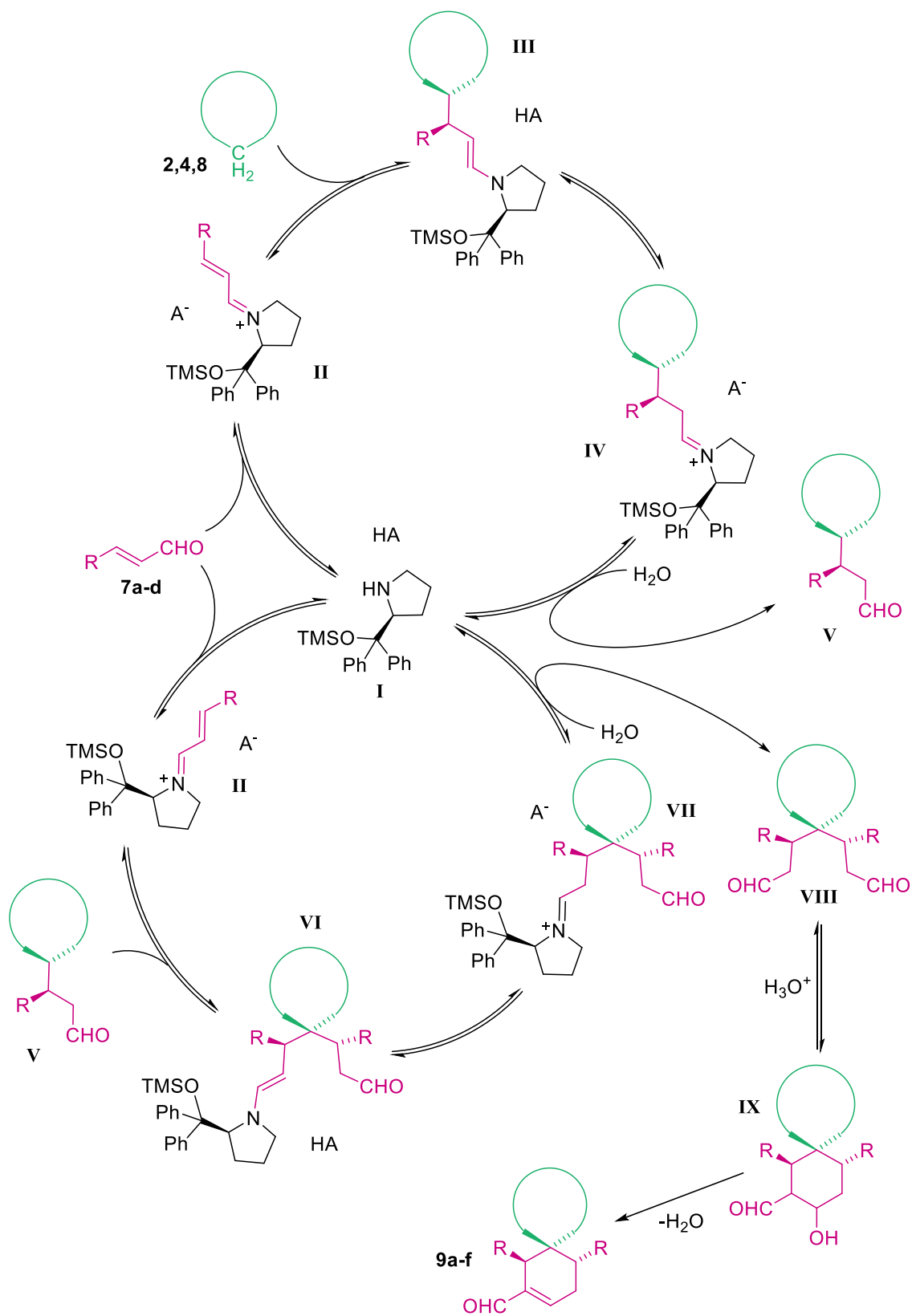


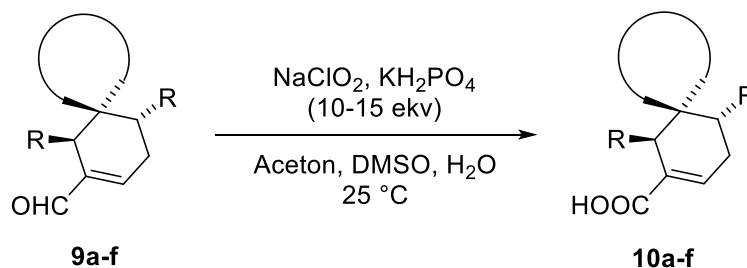
Schéma 19: Mechanismus spirocyclizační reakce

3.3 Oxidace spirosloučenin

Následně byly připravené spirocyklické aldehydy **9a-f** oxidovány na karboxylové kyseliny **10a-f**. Pro oxidaci byla vybrána Pinnickova oxidace, která se využívá k oxidaci α,β -nenasycených aldehydů.⁵⁴ Oxidačním činidlem je zde kyselina chloritá, která je generována v reakční směsi pomocí KH_2PO_4 a NaClO_2 . Reakce byla provedena v roztoku acetonu a vody za laboratorní teploty. Dimethylsulfoxid sloužil k vychytávání kyseliny chlorné, neboť s ní reaguje za vzniku dimethylsulfonu a tím zabraňuje adici kyseliny chlorné na dvojnou vazbu v cyklohexenovém skeletu. Na počátku byl použit pětinasobný přebytek oxidační směsi vůči výchozímu aldehydu **9a-f**, po 24 hodinách byla reakční směs kontrolována pomocí TLC. Pokud směs nedosáhla plné konverze, bylo přidáno dalších 5 ekvivalentů oxidační směsi.

Při oxidaci karboxylové kyseliny **10a** bylo potřeba přidat 15 ekvivalentů oxidačního činidla pro dosažení plné konverze výchozího aldehydu **9a**. U všech ostatních karboxylových kyselin **10b-f** bylo použito 10 ekvivalentů oxidačního činidla. Největšího výtěžku (87 %) bylo dosaženo u karboxylové kyseliny **10a**. Karboxylové kyseliny **10c** a **10f** byly připraveny s nižšími výtěžky (61-65 %). Přehled výsledků přípravy spirocyklických karboxylových kyselin **10a-f** je uveden v tabulce 3.

Tabulka 3: Rozsah Pinnickovy oxidace



Spiroaldehyd	Produkt	Množství činidla [ekv.]	Čas [h]	Výtěžek [%]
9a	10a	15	72	87
9b	10b	10	48	86
9c	10c	10	48	63
9d	10d	10	48	71
9e	10e	10	48	73
9f	10f	10	48	65

Mechanismus Pinnickovi oxidace je znázorněn ve schématu 20. Jako oxidační činidlo se využívá kyselina chloritá **I**, která je generována přímo v reakční směsi reakcí dihydrogenfosforečnanu draselného s chloritanem sodným. Chloritanové ionty jsou protonovány dihydrogenfosforečnanem za vzniku hydrogenfosforečnanu a kyseliny chloritě **I**. Kyselina chloritá protonuje aldehydovou skupinu spirosloučeniny **9** za vzniku kladně nabitého meziprojektu **II**. Záporně nabitý chloritanový ion jako nukleofil atakuje elektronově deficitní uhlík bývalé aldehydové skupiny za vzniku esteru kyseliny chloritě **III**. Po odštěpení kyseliny chlorné dochází ke vzniku karboxylové kyseliny **10**.

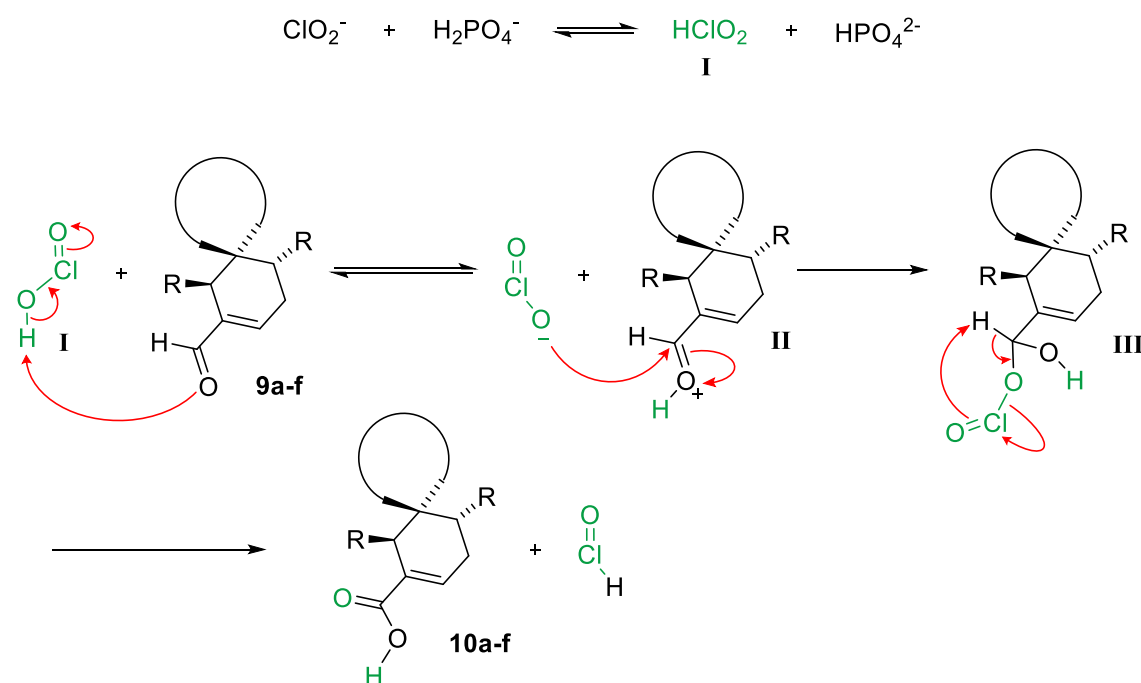


Schéma 20: Mechanismus Pinnickovy oxidace

Připravené látky **10a-f** byly získány v dostatečném množství a budou podrobeny testování na antibakteriální aktivitu. V minulosti totiž některé z těchto sloučenin vykazovaly zajímavou a selektivní antibakteriální aktivitu proti gram-pozitivním bakteriím.

4. Experimentální část

4.1 Obecné poznámky a chemikálie

Ke sledování čistoty látek a průběhu reakce byla použita chromatografie na tenké vrstvě, ke které byly použity silikagelové TLC desky Kieselgel 60 F 254 (Merck). K následné detekci byla použita UV lampa, model NU – 6 KL o vlnové délce 254 nm. Poté byly TLC destičky vyvolány ponořením do roztoku AMC, který byl připraven rozpouštěním 25 g kyseliny fosfomolybdenové a 10 g dihydrátu síranu ceričitého v 1 litru 1,2M vodného roztoku kyseliny sírové, nakonec byly zahřáty horkovzdušnou pistolí.

K separaci produktů byla použita sloupcová kapalinová chromatografie, kde jako stacionární fáze byl použit silikagel Fluka 60A (40-63 μm) a Fluorochem 60A (40-63 μm). Jako mobilní fáze byla použita predestilovaná rozpouštědla. Složení mobilních fází je uvedeno u jednotlivých experimentů.

Odpařování rozpouštědel od produktů bylo prováděno na rotační vakuové odparce Hei-VAP Value Digital (9 mbar). Produkty byly dosušeny při sníženém tlaku (0,41 mbar).

Spektra nukleární magnetické rezonance (NMR) byla měřena na přístroji Bruker AVANCE III HD 400. ^1H spektra byla měřena při 400,13 MHz, ^{13}C spektra při 100,61 MHz. Připravené látky byly pro měření rozpuštěny v deuterovaném chloroformu, u kterého je chemický posun (δ) pro ^1H spektra $\delta_{\text{H}} = 7,26$ ppm a pro ^{13}C spektra $\delta_{\text{C}} = 77,00$ ppm, nebo v deuterovaném methanolu, který má chemický posun (δ) pro ^1H spektra $\delta_{\text{H}} = 3,31$ ppm a pro ^{13}C spektra $\delta_{\text{C}} = 49,15$ ppm. Interakční konstanty J jsou uváděny v Hz.

Pro měření hmotnostních spekter s nízkým rozlišením byl použit přístroj amaZon SL a GCMS-QP2010 (Shimadzu). Pro stanovení molekulové hmotnosti s vysokým rozlišením byl použit přístroj Q-TOF COMPACT BRUKER. U obou metod měření hmotnostních spekter byly vzorky rozpuštěny v methanolu. Metoda použitá pro ionizaci vzorku je uvedena u každého produktu.

Pro měření specifické otáčivosti byl použit přístroj AUTOMATIC POLARIMETR, Autopol III (Rudolph research, Flandres, New Jersey). Hodnoty u jednotlivých experimentů jsou uváděny v jednotkách [$10^{-1} \text{ deg} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{g}^{-1}$]. Vzorky

pro měření byly rozpouštěny v chloroformu a jejich koncentrace c [g/100 ml] je uvedena u každé látky.

Chirální HPLC analýza byla prováděna na přístroji SHIMADZU se spektrofotometrickým detektorem SPD-M20A. Pro separaci enantiomerů byly využity kolony s chirální stacionární fází: Daicel Chiralpak® IB, Daicel Chiralpak® IC. Použitá kolona je vždy uvedena u analyzované látky.

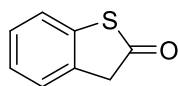
Přístroj Nicolet Avatar 370 FTIR byl použit k měření spekter infračervené spektroskopie (IČ). Měření probíhalo pomocí metody difuzní reflektance (DRIFT) v bromidu draselném. U každé látky jsou vlnočty (ν) uvedené v cm^{-1} .

Benzoová kyselina, 2,4-dinitrobenzoová kyselina, 4-brombenzaldehyd, (*S*)- α,α -difenyl-2-pyrrolidinmethanol trimethylsilyl ether, dihydrogenfosforečnan draselný, hydrazin hydrát (50-60%), izatin, 4-methylbenzaldehyd, thiofen-3-karbaldehyd byly zakoupeny u firmy Sigma-Aldrich, s.r.o. Thiofen-2-karbaldehyd byl zakoupen u firmy Fluorochem. Octan sodný, síran hořečnatý, síran sodný, chlorid sodný byly zakoupeny u firmy Penta. Peroxid vodíku (30%) byl zakoupen u firmy Lach Ner, s.r.o. (Trifenyfosforanyliden)acetaldehydu a benzo[*b*]thiofen-2-yl-2-boronová kyselina byly zakoupeny u firmy Alfa Aesar. Rozpouštědla aceton, isopropanol, heptan, dimethylsulfoxid, *N,N*-dimethylformamid, acetonitril, chloroform, diethylether, dichlormethan, methanol, tetrahydrofuran, toluen byla zakoupena u firmy Lab-Scan analytical sciences, s.r.o. Ethanol, hexan, ethyl-acetát byly zakoupeny u firmy Lach-Ner, s.r.o.

4.2 Syntéza sloučenin

4.2.1 Příprava výchozích heterocyklických sloučenin

Benzo[*b*]thiofen-2(3*H*)-on (2)



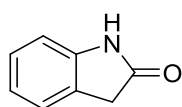
Benzo[*b*]thiofen-2(3*H*)-on **2** byl připraven modifikovaným postupem uvedeným v literatuře.⁴⁸

K benzo[*b*]thiofen-2-yl-2-boronové kyselině **1** (1,000 g; 5,6 mmol; 1 ekv.) byl přidán ethanol (10 ml). Dále byl postupně přikapán roztok peroxidu vodíku (30%, 1,9 ml; 5,6 mmol; 1 ekv.). Směs byla ponechána míchat 24 h za laboratorní teploty do plné konverze boronové kyseliny. Průběh reakce byl kontrolován pomocí TLC (hexan/EtOAc = 10:1). K ukončení reakce byla do reakční směsi přidána destilovaná

voda (20 ml). Reakční směs byla zahuštěna na rotační vakuové odparce na přibližně 10 ml. Vodná fáze byla extrahována chloroformem (4 × 50 ml). Spojené organické fáze byly vysušeny bezvodým síranem hořečnatým. Sušidlo bylo odfiltrováno a chloroform oddestilován na rotační vakuové odparce. Produkt byl dosušen za nízkého tlaku. Benzo[*b*]thiofen-2(3*H*)-on **2** byl získán jako hnědá pevná látka (753 mg, 90%). ¹H NMR spektrum látky **2** odpovídá literatuře.⁵⁵

$R_F = 0,56$ (hexan/EtOAc, 10:1, vizualizace pomocí AMC). ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) $\delta_H = 7,36 - 7,26$ (m, 3H); 7,24 – 7,18 (m, 1H); 3,96 (s, 2H, CH₂) ppm. GC-MS (EI, 70 eV): pro C₈H₆OS *m/z*: vypočteno 150; nalezeno 150.

1,3-Dihydro-2*H*-indol-2-on (**4**)



Sloučenina **4** byla připravená podle modifikovaného postupu uvedeného v literatuře.⁴⁹

K izatinu **3** (830 mg; 5,64 mmol; 11 ekv.) rozpuštěném v DMF (5 ml) byl po kapkách přidáván roztok hydrazinu (0,35 ml; 5,64 mmol; 11 ekv.) v DMF (1 ml). Poté byl přidán octan sodný (41,5 mg; 0,51 mmol; 1 ekv.). Směs byla zahřívána na teplotu 100 °C. Průběh reakce byl sledován pomocí TLC (Hexan/EtOAc = 1:1). Po dosažení plné konverze výchozí látky **3** na produkt **4** (28 h) byl DMF oddestilován na rotační vakuové odparce. K odpařené směsi byla přidána destilovaná voda (10 ml). Vodná fáze byla extrahována toluenem (3 × 10 ml). Spojené organické fáze byly vysušeny bezvodým síranem sodným. Produkt **4** byl přečištěn pomocí sloupcové kapalinové chromatografie na silikagelu (Hexan/EtOAc = 2:1). Frakce obsahující produkt byly spojeny a odpařeny na rotační vakuové odparce a produkt byl dosušen za sníženého tlaku. Produkt **4** byl získán jako pevná bílá látka (312 mg, 42 %). ¹H NMR spektrum odpovídá literatuře.⁵⁶

$R_F = 0,30$ (hexan/EtOAc, 1:1, vizualizace pomocí AMC). ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) $\delta_H = 9,11$ (br s, 1H); 7,22 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 7,01 (td, $J = 7,6$ Hz, $J' = 1,0$ Hz, 1H); 6,90 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H); 3,55 (s, 2H, CH₂) ppm. MS (ESI+) pro C₈H₇NaNO [M+Na]⁺ *m/z*: nalezeno 156; vypočteno 156.

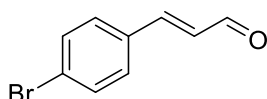
4.2.2 α,β -Nenasycené aldehydy

Obecný postup přípravy α,β -nenasycených aldehydů

K Wittigovu činidlu **6** – (trifenylfosforanyliden)acetaldehydu (1 ekv.) v toluenu (100 ml na 1 g Wittigova činidla) byl přidán nasycený aldehyd **5** (1,5 ekv.). Směs byla míchána

při zvýšené teplotě (75-85 °C) pod zpětným chladičem po dobu 24 hodin. Průběh reakce byl sledován pomocí ^1H NMR a TLC (mobilní fáze hexan/EtOAc = 10:1). Reakční směs byla zahuštěna na rotační vakuové odparce a následně dělena pomocí sloupcové kapalinové chromatografie. Mobilní fáze je uvedena u každé látky. Frakce obsahující produkt byly odpařeny na rotační vakuové odparce, produkt **7** byl dosušen při nízkém tlaku. Hlavním produktem byl *E*-izomer příslušného α,β -nenasyceného aldehydu **7**.

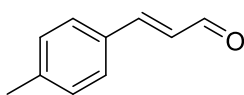
(*E*)-3-(4-Bromfenyl)prop-2-enal (7a)



Nenasycený aldehyd **7a** byl připraven jako žlutá pevná látka s výtěžkem 57 %. Mobilní fáze hexan/EtOAc = 10:1. ^1H NMR spektrum odpovídá literatuře.⁵⁷

R_F = 0,36 (hexan/EtOAc, 7:1, vizualizace pomocí AMC). ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ_H = 9,70 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,60 – 7,54 (m, 2H); 7,47 – 7,38 (m, 3H); 6,70 (dd, J = 16,0 Hz, J' = 7,6 Hz, 1H) ppm. GC-MS (EI, 70 eV): pro $\text{C}_9\text{H}_7\text{BrO}$ m/z : vypočteno 210; nalezeno 210.

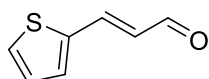
(*E*)-3-(4-Methylfenyl)prop-2-enal (7b)



Nenasycený aldehyd **7b** byl připraven jako žlutá pevná látka s výtěžkem 32 %. Mobilní fáze hexan/EtOAc = 15:1. ^1H NMR spektrum odpovídá literatuře.⁵⁸

R_F = 0,43 (hexan/EtOAc, 7:1, vizualizace pomocí AMC). ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ_H = 9,68 (d, J = 7,7 Hz, 1H); 7,49 – 7,42 (m, 3H); 7,24 (d, J = 7,9 Hz, 2H); 6,68 (dd, J = 15,9 Hz, J' = 7,7 Hz, 1H); 2,40 (s, 3H, CH_3) ppm. GC-MS (EI, 70 eV): pro $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}$ m/z : vypočteno 146; nalezeno 146.

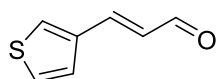
(*E*)-3-(Thiofen-2-yl)prop-2-enal (7c)



Nenasycený aldehyd **7c** byl připraven jako hnědý olej s výtěžkem 43 %. Mobilní fáze toluen/hexan = 2:1. ^1H NMR spektrum odpovídá literatuře.⁵⁹

R_F = 0,31 (hexan/EtOAc 7:1, vizualizace pomocí AMC). ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ_H = 9,62 (d, J = 7,7 Hz, 1H); 7,58 (d, J = 15,6 Hz, 1H); 7,49 (d, J = 5,1 Hz, 1H); 7,38 – 7,33 (m, 1H); 7,10 (dd, J = 5,1 Hz, J' = 3,7 Hz, 1H); 6,50 (dd, J = 15,6 Hz, J' = 7,7 Hz, 1H) ppm. GC-MS (EI, 70 eV): pro $\text{C}_7\text{H}_9\text{OS}$ m/z : vypočteno: 138; nalezeno 138.

(E)-3-(Thiopen-3-yl)prop-2-enal (7d)



Nenasycený aldehyd **7d** byl připraven jako hnědý olej s výtěžkem 38 %. Mobilní fáze hexan/EtOAc = 15:1. $^1\text{H NMR}$ spektrum odpovídá literatuře.⁶⁰

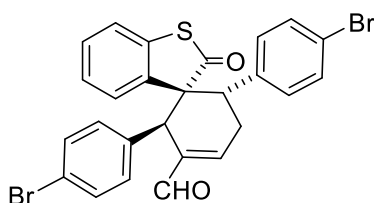
$R_F = 0,31$ (hexan/EtOAc, 7:1, vizualizace pomocí AMC). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) $\delta_H = 9,65$ (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,66 – 7,59 (m, 1H); 7,51 – 7,44 (m, 1H); 7,39 (ddd, $J = 5,1$ Hz, $J' = 2,9$ Hz, $J'' = 0,6$ Hz, 1H); 7,33 (dd, $J = 5,1$ Hz, $J' = 1,3$ Hz, 1H); 6,54 (dd, $J = 15,8$ Hz, $J' = 7,8$ Hz, 1H) ppm. GC-MS (EI, 70 eV): pro $\text{C}_7\text{H}_9\text{OS}$ m/z : vypočteno: 138; nalezeno 138.

4.2.3 Spirocyclické aldehydy

Obecný postup přípravy spirosloučenin s benzo[*b*]thiopen-2(3*H*)-onem a 1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onem⁵¹

Do vialky byl navážen α,β -nenasycený aldehyd **7** (0,5 mmol, 2 ekv.) a (*S*)- α,α -difenyl-2-pyrrolidinmethanol trimethylsilyl ether (0,05 mmol; 0,2 ekv.). Jako rozpouštědlo byl použit toluen (0,5 ml). Směs byla míchána za laboratorní teploty po dobu 5 minut a poté byla přidána 2,4-DNBA (0,05 mmol; 0,2 ekv.) a benzo[*b*]thiopen-2(3*H*)-on **2**, nebo 1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on **8** (0,25 mmol; 1 ekv.). Reakční směs byla míchána za laboratorní teploty do plné konverze heterocyklu. Průběh reakce byl sledován pomocí $^1\text{H NMR}$. Reakční směs byla zahuštěná na rotační vakuové odparce, a poté přečištěna pomocí sloupcové kapalinové chromatografie. Frakce obsahující produkt **9** byly odpařeny na rotační vakuové odparce. Výsledné spirocyclické sloučeniny **9a-e** byly dosušeny za sníženého tlaku.

(1*R*,2*R*,6*S*)-2,6-Bis(4-bromfenyl)-1',2'-dihydro-2'-oxo-spiro[benzo[*b*]thiopen-3'(2*H*),1-cyclohex-3-en]-3-karboxaldehyd (9a)

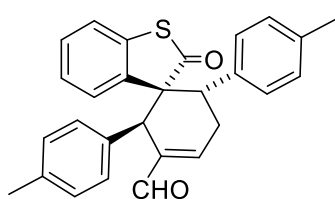


Sloučenina **9a** byla připravena jako béžová pevná látka s výtěžkem 48 %. Doba reakce byla 48 h. $^1\text{H NMR}$ spektrum odpovídá literatuře.⁵¹

$R_F = 0,24$ (hexan/EtOAc, 7:1, vizualizace pomocí AMC). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) $\delta_H = 9,50$ (s, 1H); 7,48 (s, 1H); 7,35 (dd, $J = 4,6$ Hz, $J' = 2,8$ Hz, 1H); 7,16 (ddd, $J = 11,6$ Hz, $J' = 7,3$ Hz, $J'' = 1,4$ Hz, 4H); 7,05 (td, $J = 7,6$ Hz, $J' = 1,2$ Hz,

1H); 6,90 – 6,84 (m, 2H); 6,68 (td, $J = 7,7$ Hz, $J' = 1,2$ Hz, 1H); 6,32 (s, 1H); 5,61 (dd, $J = 8,0$ Hz, $J' = 1,2$ Hz, 1H); 4,10 (s, 1H); 3,53 (dd, $J = 11,1$ Hz, $J' = 6,1$ Hz, 1H); 3,36 (dddd, $J = 20,7$ Hz, $J' = 11,1$ Hz, $J'' = 2,9$ Hz, $J''' = 1,6$ Hz, 1H); 2,97 (ddd, $J = 20,7$ Hz, $J' = 6,1$ Hz, $J'' = 4,6$ Hz, 1H) ppm. **GC-MS** (EI, 70 eV): pro $C_{26}H_{18}Br_2O_2S$ m/z : vypočteno 552; nalezeno 552. $[\alpha]_D^{25} = -285,6$ ($c = 0,49$; $CHCl_3$). **Enantiomerní přebytek:** $ee = 99\%$ (kolona IC, n -heptan/ i -PrOH 80:20, 1 mL/min, $\lambda = 220$ nm, $t_R = 8,15$ min (major), $t_R = 14,41$ min (minor).

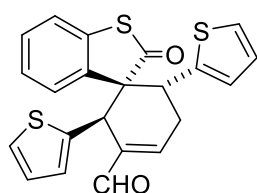
(1R,2R,6S)-2,6-Bis(4-methylfenyl)-1',2'-dihydro-2'-oxo-spiro[benzo[b]thiofene-3'(2H),1-cyclohex-3-en]-3-karboxaldehyd (9b)



Sloučenina **9b** byla připravena jako béžová pevná látka s výtěžkem 38 %. Doba reakce byla 48 h. 1H NMR spektrum odpovídá literatuře.⁶¹

$R_F = 0,33$ (hexan/EtOAc, 7:1, vizualizace pomocí AMC). 1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) $\delta_H = 9,50$ (s, 1H); 7,32 (dd, $J = 4,6$ Hz, $J' = 2,9$ Hz, 1H); 7,10 (dd, $J = 7,8$ Hz, $J' = 1,2$ Hz, 2H); 6,99 (td, $J = 7,6$ Hz, $J' = 1,2$ Hz, 2H); 6,86 (q, $J = 8,2$ Hz, 6H); 6,60 (td, $J = 7,6$ Hz, $J' = 1,3$ Hz, 1H); 5,60 (dd, $J = 7,9$ Hz, $J' = 1,2$ Hz, 1H); 4,12 – 4,10 (m, 1H); 3,60 (dd, $J = 11,1$ Hz, $J' = 6,2$ Hz, 1H); 3,38 (dddd, $J = 20,8$ Hz, $J' = 11,1$ Hz, $J'' = 2,9$ Hz, $J''' = 1,6$ Hz, 1H); 2,96 (ddd, $J = 20,8$ Hz, $J' = 6,2$ Hz, $J'' = 4,6$ Hz, 1H); 2,32 (s, 3H); 2,14 (s, 3H) ppm. **GC-MS** (EI, 70 eV): pro $C_{28}H_{24}O_2S$, m/z : vypočteno 424; nalezeno 424. $[\alpha]_D^{25} = -240,4$ ($c = 0,55$; $CHCl_3$). **Enantiomerní přebytek:** $ee = 98\%$ (kolona IC, n -heptan/ i -PrOH 80:20, 1 mL/min, $\lambda = 220$ nm, $t_R = 9,59$ min (major), $t_R = 23,38$ min (minor).

(1R,2R,6S)-2,6-Bis(2-thiofenyl)-1',2'-dihydro-2'-oxo-spiro[benzo[b]thiofene-3'(2H),1-cyclohex-3-en]-3-karboxaldehyd (9c)

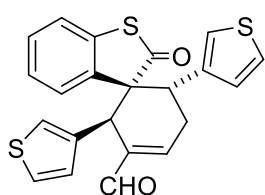


Sloučenina **9c** byla připravena jako béžová pevná látka s výtěžkem 27 %. Doba reakce byla 48 h. 1H NMR spektrum odpovídá literatuře.⁶²

$R_F = 0,25$ (hexan/EtOAc, 7:1, vizualizace pomocí AMC). 1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) $\delta_H = 9,51$ (s, 1H); 7,21 – 7,17 (m, 3H); 7,11 (td, $J = 7,6$ Hz, $J' = 1,2$ Hz, 1H); 6,95 (dd, $J = 5,1$ Hz, $J' = 1,2$ Hz, 1H); 6,87 (dd, $J = 5,2$ Hz, $J' = 3,5$ Hz, 1H); 6,80

(td, $J = 7,7$ Hz, $J' = 1,3$ Hz, 1H); 6,70 (dd, $J = 5,1$ Hz, $J' = 3,6$ Hz, 1H); 6,67 (dd, $J = 3,6$ Hz, $J' = 1,2$ Hz, 1H); 6,44 (s, 1H); 5,94 (dd, $J = 7,8$ Hz, $J' = 1,2$ Hz, 1H); 4,42 (s, 1H); 4,15 (dd, $J = 10,8$ Hz, $J' = 6,4$ Hz, 1H); 3,44 (dddd, $J = 20,7$ Hz, $J' = 10,8$ Hz, $J'' = 3,0$ Hz, $J''' = 1,6$ Hz, 1H); 3,12 (ddd, $J = 20,8$ Hz, $J' = 6,4$ Hz, $J'' = 4,6$ Hz, 1H) ppm. **GC-MS** (EI, 70 eV): pro $C_{22}H_{16}O_2S_3$ m/z : vypočteno 408; nalezeno 408. $[\alpha]_D^{25} = -214,9$ ($c = 0,51$; $CHCl_3$). **Enantiomerní přebytek:** $ee = 99\%$ (kolona IC, *n*-heptan/*i*-PrOH 80:20, 1 mL/min, $\lambda = 220$ nm, $t_R = 10,37$ min (major), $t_R = 21,98$ min (minor)).

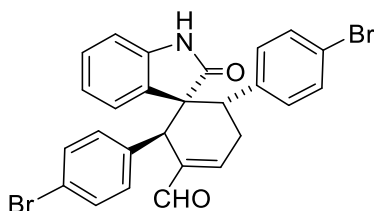
(1*R*,2*R*,6*S*)-2,6-Bis(3-thiofenyl)-1',2'-dihydro-2'-oxo-spiro[benzo[*b*]thiofene-3'(2*H*),1-cyclohex-3-en]-3-karboxaldehyd (9d)



Sloučenina **9d** byla připravena jako béžová pevná látka s výtěžkem 32 %. Doba reakce byla 48 h. 1H NMR spektrum odpovídá literatuře.⁶²

$R_f = 0,22$ (hexan/EtOAc, 7:1, vizualizace pomocí AMC). 1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) $\delta_H = 9,51$ (s, 1H); 7,23 (dd, $J = 4,5$ Hz, $J' = 2,9$ Hz, 1H); 7,18 – 7,13 (m, 2H); 7,07 (td, $J = 7,6$ Hz, $J' = 1,2$ Hz, 1H); 7,01 (dd, $J = 5,0$ Hz, $J' = 3,0$ Hz, 1H); 6,81 – 6,70 (m, 4H); 6,48 (s, 1H); 5,77 (dd, $J = 7,8$ Hz, $J' = 1,2$ Hz, 1H); 4,26 (s, 1H); 3,83 (dd, $J = 10,9$ Hz, $J' = 6,4$ Hz, 1H); 3,38 (dddd, $J = 20,8$ Hz, $J' = 10,9$ Hz, $J'' = 2,9$ Hz, $J''' = 1,6$ Hz, 1H); 3,00 (ddd, $J = 20,8$ Hz, $J' = 6,4$ Hz, $J'' = 4,6$ Hz, 1H) ppm. **GC-MS** (EI, 70 eV): pro $C_{22}H_{16}O_2S_3$ m/z : vypočteno 408; nalezeno 408. $[\alpha]_D^{25} = -217,3$ ($c = 0,52$; $CHCl_3$). **Enantiomerní přebytek:** $ee = 99\%$ (kolona IC, *n*-heptan/*i*-PrOH 80:20, 1 mL/min, $\lambda = 220$ nm, $t_R = 10,76$ min (major), $t_R = 23,94$ min (minor)).

(1*R*,2*R*,6*S*)-1',2'-Bis(4-bromfenyl)-1',2'-dihydro-2'-oxo-spiro[cyklohex-3-en-1,3'-[3*H*]indol]-3-karbaldehyd (9e)



Sloučenina **9e** byla připravena jako žlutá pevná látka s výtěžkem 56 %. Doba reakce byla 24 h.

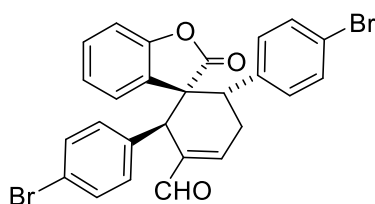
$R_F = 0,49$ (hexan/EtOAc, 1:1, vizualizace pomocí AMC). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) $\delta_{\text{H}} = 9,54$ (s, 1H); 7,53 (s, 1H); 7,39 (dd, $J = 4,6$ Hz, $J' = 1,9$ Hz, 1H); 7,14 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 6,97 (td, $J = 7,7$ Hz, $J' = 1,2$ Hz, 1H); 6,88 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 6,61 – 6,47 (m, 3H); 5,55 (dd, $J = 7,6$ Hz, $J' = 1,1$ Hz, 1H); 3,97 (s, 1H); 3,55 – 3,42 (m, 2H); 3,00 – 2,87 (m, 1H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, Chloroform-*d*) $\delta_{\text{C}} = 192,3$; 179,0; 150,9; 139,6; 139,4; 138,4; 137,8; 131,1; 131,1; 130,1; 128,4; 128,1; 126,6; 121,7; 121,1; 120,9; 109,2; 53,6; 44,7; 41,4; 31,3 ppm. HRMS (ESI): pro $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{Br}_2\text{NO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z : vypočteno: 557,9675; nalezeno: 557,9667. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -168,3$ ($c = 0,51$; CHCl_3). **Enantiomerní přebytek:** $ee = 99\%$ (kolona IB, *n*-heptan/*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, $\lambda = 220$ nm, $t_{\text{R}} = 18,56$ min (major), $t_{\text{R}} = 27,34$ min (minor)).

Obecný postup přípravy spirosloučenin s benzofuran-2(3H)-onem

Sloučeniny byly připravovány modifikovaným způsobem uvedeným v literatuře.⁶³

(*S*)-(-)-2-[Difenyl(trimethylsilyloxy)methyl]pyrrolidin (0,01 mmol; 0,05 ekv.) a benzoová kyselina (0,01 mmol; 0,05 ekv.) byly rozpuštěny v toluenu (0,5 ml). Směs byla míchána podobu 5 minut za laboratorní teploty, a poté byl přidán α,β -nenasycený aldehyd **7** (0,6 mmol; 3 ekv.). Směs byla míchána dalších 5 minut za laboratorní teploty, poté byl přidán benzofuran-2(3H)-on **8** (0,2 mmol; 1 ekv.). Směs byla míchána za laboratorní teploty do plné konverze benzofuran-2(3H)-onu **8** (kontrola pomocí $^1\text{H NMR}$). Reakční směs byla zahuštěna na rotační vakuové odparce a následně byla dělena pomocí sloupcové kapalinové chromatografie s mobilní fází hexan/EtOAc = 7:1. Frakce obsahující produkt **9f** byly spojeny a odpařeny na rotační vakuové odparce. Produkt **9f** byl vysušen při sníženém tlaku.

(1*R*,2*R*,6*S*)-2,6-Bis(4-bromfenyl)-1',2'-dihydro-2'-oxo-spiro[benzofuran-2'(3H), 1-cyklohex-3-en]-3-karbaldehyd (9f)



Sloučenina **9f** byla připravena jako bílá pevná látka s výtěžkem 66 %. Doba reakce byla 24 h. $^1\text{H NMR}$ spektrum dopovídá literatuře.⁶³

$R_F = 0,19$ (hexan/EtOAc, 7:1, vizualizace pomocí AMC). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) $\delta_{\text{H}} = 9,53$ (s, 1H); 7,53 (br s, 1H); 7,38 (dd, $J = 4,5$ Hz, $J' = 2,7$ Hz, 1H); 7,30 (br s, 1H); 7,15 (d, $J' = 18,5$ Hz, 2H); 7,11 (br s, 1H); 7,05 (td, $J = 7,9$ Hz, $J' = 1,2$ Hz, 1H); 6,83 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 6,80 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 6,68 (td, $J = 7,6$ Hz,

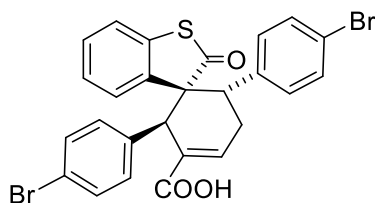
$J' = 0,8$ Hz, 1H); 6,55 (s, 1H); 5,55 (dd, $J = 7,6$ Hz, $J' = 1,3$ Hz, 1H); 4,03 (s, 1H); 3,51 (dd, $J = 11,2$ Hz, $J' = 5,7$ Hz, 1H); 3,38 (dddd, $J = 20,5$ Hz, $J' = 11,3$ Hz, $J'' = 2,8$ Hz, $J''' = 1,6$ Hz, 1H); 2,98 (dt, $J = 20,5$ Hz, $J' = 5,2$ Hz, 1H) ppm. **HRMS** (ESI): pro $C_{26}H_{18}Br_2O_3Na$ $[M+Na]^+$ m/z : vypočteno: 558,9515; nalezeno: 558,9509. $[\alpha]_D^{25} = -271,0$ ($c = 0,62$; $CHCl_3$). **Enantiomerní přebytek:** $ee = 99\%$ (kolona IC, *n*-heptan/*i*-PrOH 80:20, 1 mL/min, $\lambda = 220$ nm, $t_R = 8,76$ min (major), $t_R = 14,25$ min (minor).

4.2.4 Spirocyclické kyseliny

Obecný postup Pinnickovy oxidace

Spirocyclický aldehyd **9** (1 ekv.) byl rozpuštěn v acetonu (4 ml na 0,1 mmol spirocyclického aldehydu) a k roztoku byl přidán DMSO (1,6 mol na 4 ml acetonu). Ke směsi byl přikapáván roztok vzniklý rozpuštěním chloritanu sodného a dihydrogenfosforečnanu draselného v destilované vodě (3 ml na 4 ml acetonu). Směs byla míchána za laboratorní teploty. Pokud do 24 hodin neproběhla plná konverze výchozí látky (spirocyclického aldehydu) **7**, bylo do reakční směsi přidáno dalších 5 ekv. oxidačního činidla ($NaClO_2$, $KHPO_4$). Po zreagování spirocyclického aldehydu **7** (kontrola pomocí TLC) byla reakční směs zahuštěna na rotační vakuové odparce. Reakční směs byla extrahována diethyletherem (4×10 ml Et_2O na 10 ml reakční směsi). Spojené organické fáze byly sušeny pomocí bezvodého síranu hořečnatého. Sušidlo bylo odfiltrováno a diethylether byl odpařen na rotační vakuové odparce. Směs byla dělena pomocí sloupcové kapalinové chromatografie, mobilní fáze je uvedena u jednotlivých látek. Frakce obsahující produkt **10** byly spojeny a odpařeny na rotační vakuové odparce. Produkt **10** byl vysušen při sníženém tlaku.

(1*R*,2*R*,6*S*)-2,6-Bis(4-bromfenyl)-1',2'-dihydro-2'-oxo-spiro[benzo[*b*]thiofene-3'(2*H*),1-cyclohex-3-en]-3-karboxylová kyselina (**10a**)

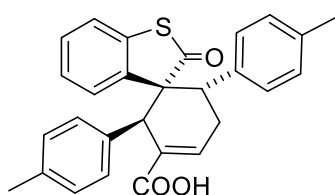


Sloučenina **10a** byla připravena jako bílá pevná látka s výtěžkem 56 %. Doba reakce byla 48 h. Gradient mobilní fáze hexan/ $EtOAc = 5:1-1:1$.

$R_F = 0,78$ (hexan/ $EtOAc$, 1:1, vizualizace pomocí AMC). 1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) $\delta_H = 11,54$ (s, 1H); 7,63 (dd, $J = 4,7$ Hz, $J' = 2,8$ Hz, 1H); 7,51 (s, 1H),

7,16 (dd, $J = 10,4$ Hz, $J' = 7,6$ Hz, 4H); 7,05 (td, $J = 7,6$ Hz, $J' = 1,2$ Hz, 1H); 6,86 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 6,68 (td, $J = 7,6$ Hz, $J' = 1,2$ Hz, 1H); 6,24 (s, 1H), 5,61 (dd, $J = 7,9$ Hz, $J' = 1,2$ Hz, 1H); 4,08 (s, 1H); 3,44 (dd, $J = 11,1$ Hz, $J' = 6,1$ Hz, 1H); 3,34 – 3,16 (m, 1H); 2,85 (dt, $J = 20,4$ Hz, $J' = 5,3$ Hz, 1H) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) $\delta_{\text{C}} = 206,3; 170,7; 143,6; 138,6; 137,4; 136,0; 134,3; 131,5; 131,2; 130,3; 128,3; 127,7; 127,2; 124,6; 122,6; 122,0; 121,2; 63,4; 47,6; 41,7; 32,3$ ppm. HRMS (ESI⁻) pro $\text{C}_{26}\text{H}_{17}\text{Br}_2\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ m/z : vypočteno: 566,926902; nalezeno: 566,927063. IČ (KBr): $\nu = 3070, 1685, 1652, 1589, 1491, 1419, 1275, 1225, 1036, 1075, 1012$ cm^{-1} . $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -218,6$ ($c = 0,57$; CHCl_3).

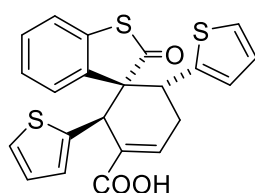
(1*R*,2*R*,6*S*)-2,6-Bis(4-bromfenyl)-1',2'-dihydro-2'-oxo-spiro[benzo[*b*]thiofene-3'(2*H*),1-cyclohex-3-en]-3-karboxylová kyselina (10b)



Sloučenina **10b** byla připravena jako nažloutlá pevná látka s výtěžkem 86 %. Doba reakce byla 48 h. Gradient mobilní fáze hexan/EtOAc = 5:1–1:1. ^1H NMR spektrum odpovídá literatuře.⁶¹

$R_{\text{F}} = 0,73$ (hexan/EtOAc, 1:1, vizualizace pomocí AMC). ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) $\delta_{\text{H}} = 11,45$ (s, 1H); 7,63 – 7,54 (m, 1H); 7,08 (dd, $J = 7,7$ Hz, $J' = 1,2$ Hz, 1H); 6,96 (td, $J = 7,6$ Hz, $J' = 1,2$ Hz, 1H); 6,83 (q, $J = 8,3$ Hz, 5H); 6,58 (td, $J = 7,6$ Hz, $J' = 1,2$ Hz, 1H); 6,22 (s, 1H); 5,58 (dd, $J = 7,9$ Hz, $J' = 1,2$ Hz, 1H); 4,06 (s, 1H); 3,49 (dd, $J = 11,1$ Hz, $J' = 6,2$ Hz, 1H); 3,24 (dddd, $J = 20,6$ Hz, $J' = 11,2$ Hz, $J'' = 3,0$ Hz, $J''' = 1,7$ Hz, 1H); 2,81 (ddd, $J = 20,5$ Hz, $J' = 6,3$ Hz, $J'' = 4,8$ Hz, 1H); 2,32 (s, 3H); 2,13 (s, 3H) ppm. MS (ESI⁻) pro $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ m/z : vypočteno: 439,1; nalezeno: 439,1. IČ (KBr): $\nu = 3067, 1688, 1655, 1518, 1416, 1272, 1254, 1231, 1117, 1096$ cm^{-1} . $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -191,1$ ($c = 0,51$; CHCl_3).

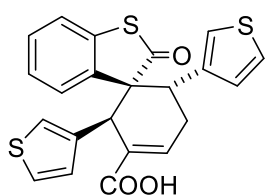
(1*R*,2*R*,6*S*)-2,6-Bis(2-thiofenyl)-1',2'-dihydro-2'-oxo-spiro[benzo[*b*]thiofene-3'(2*H*),1-cyclohex-3-en]-3-karboxylová kyselina (10c)



Sloučenina **10c** byla připravena jako bílá pevná látka s výtěžkem 63 %. Doba reakce byla 48 h. Gradient mobilní fáze hexan/EtOAc = 5:1–1:1. ^1H NMR spektrum odpovídá literatuře.⁶²

$R_F = 0,61$ (hexan/EtOAc, 1:1, vizualizace pomocí AMC). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) $\delta_{\text{H}} = 11,70$ (s, 1H); 7,47 (dd, $J = 4,7$ Hz, $J' = 2,9$ Hz, 1H); 7,21 – 7,14 (m, 2H); 7,10 (td, $J = 7,6$ Hz, $J' = 1,2$ Hz, 1H); 6,93 (dd, $J = 5,1$ Hz, $J' = 1,2$ Hz, 1H); 6,88 (dd, $J = 5,1$ Hz, $J' = 3,5$ Hz, 1H); 6,79 (td, $J = 7,6$ Hz, $J' = 1,3$ Hz, 1H); 6,68 (dd, $J = 5,1$ Hz, $J' = 3,6$ Hz, 1H); 6,64 (dd, $J = 3,6$ Hz, $J' = 1,2$ Hz, 1H); 6,43 (s, 1H); 5,94 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H); 4,38 (s, 1H); 4,05 (dd, $J = 10,7$ Hz, $J' = 6,4$ Hz, 1H); 3,32 (dddd, $J = 20,5$ Hz, $J' = 10,9$ Hz, $J'' = 3,0$ Hz, $J''' = 1,7$ Hz, 1H); 2,98 (ddd, $J = 20,4$ Hz, $J' = 6,4$ Hz, $J'' = 4,7$ Hz, 1H) ppm. MS (ESI⁻) pro $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{S}_3$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ m/z : vypočteno: 423,0; nalezeno: 423,0. IČ (KBr): $\nu = 3085, 1688, 1658, 1431, 1269, 1219, 1165, 1096, 1042$ cm^{-1} . $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -118,3$ ($c = 0,52$; CHCl_3).

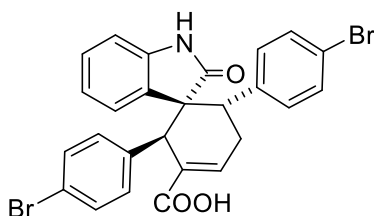
(1*R*,2*R*,6*S*)-2,6-Bis(3-thiofenyl)-1',2'-dihydro-2'-oxo-spiro[benzo[*b*]thiofene-3'(2*H*),1-cyclohex-3-en]-3-karboxylová kyselina (10d)



Sloučenina **10d** byla připravena jako bílá pevná látka s výtěžkem 71 %. Doba reakce byla 24 h. Doba reakce byla 48 h. Gradient mobilní fáze hexan/EtOAc = 5:1–1:1. $^1\text{H NMR}$ spektrum odpovídá literatuře.⁶²

$R_F = 0,66$ (hexan/EtOAc, 1:1, vizualizace pomocí AMC). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) $\delta_{\text{H}} = 11,64$ (s, 1H); 7,52 (dd, $J = 4,7$ Hz, $J' = 3,0$ Hz, 1H); 7,15 (dd, $J = 7,8$ Hz, $J' = 1,3$ Hz, 2H); 7,08 (td, $J = 7,6$ Hz, $J' = 1,2$ Hz, 1H); 7,00 (dd, $J = 5,0$ Hz, $J' = 3,0$ Hz, 1H); 6,80 – 6,73 (m, 2H); 6,71 (dd, $J = 5,1$ Hz, $J' = 1,4$ Hz, 1H); 5,78 (dd, $J = 7,9$ Hz, $J' = 1,2$ Hz, 1H); 4,25 (s, 1H); 3,74 (dd, $J = 10,9$ Hz, $J' = 6,4$ Hz, 1H); 3,27 (dddd, $J = 20,6$ Hz, $J' = 11,0$ Hz, $J'' = 3,0$ Hz, $J''' = 1,7$ Hz, 1H); 2,88 (ddd, $J = 20,5$ Hz, $J' = 6,4$ Hz, $J'' = 4,7$ Hz, 1H) ppm. MS (ESI⁻) pro $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{S}_3$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ m/z : vypočteno: 423,0; nalezeno: 423,0. IČ (KBr): $\nu = 3168, 1685, 1655, 1586, 1416, 1278, 1263, 1240, 1219$ cm^{-1} . $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -191,7$ ($c = 0,53$; CHCl_3).

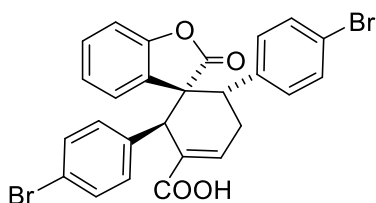
(1*R*,2*R*,6*S*)-2,6-Bis(4-bromfenyl)-1',2'-dihydro-2'-oxo-spiro[cyklohex-3-en-1,3'-[3*H*]indol]-3-karboxylová kyselina (10e)



Sloučenina **10e** byla připravena jako bílá pevná látka s výtěžkem 73 %. Doba reakce byla 24 h. Mobilní fáze hexan/EtOAc/MeOH = 10:10:1.

$R_F = 0,26$ (hexan/EtOAc/MeOH, 10:10:1, vizualizace pomocí UV). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Methanol- d_4) $\delta_H = 7,43$ (dd, $J = 4,8$ Hz, $J' = 2,8$ Hz, 1H); 7,12 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 6,95 – 6,88 (m, 3H); 6,60 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H); 6,50 (td, $J = 7,6$ Hz, $J'' = 1,1$ Hz, 1H); 5,57 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H); 3,96 (s, 1H); 3,50 (dd, $J = 11,1$ Hz, $J''' = 5,9$ Hz, 1H); 3,22 (ddt, $J = 19,9$ Hz, $J'' = 11,6$ Hz, $J''' = 2,2$ Hz, 1H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, Methanol- d_4) $\delta_C = 182,0$; 142,3; 140,9; 140,8; 131,9; 131,6; 130,8; 128,9; 127,7; 122,1; 121,6; 121,4; 110,3; 55,7; 48,4; 41,9; 31,7 ppm. **HRMS** (ESI $^-$): pro $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{Br}_2\text{NO}_3$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ m/z : vypočteno: 549,965943; nalezeno: 549,965891. **IČ** (KBr): $\nu = 3294, 3064, 2932, 1721, 1661, 1610, 1488, 1359, 1228, 1075, 1012$ cm^{-1} . $[\alpha]_D^{25} = -163,9$ ($c = 0,40$; MeOH).

(1R,2R,6S)-2,6-Bis(4-bromfenyl)-1',2'-dihydro-2'-oxo-spiro[benzofuran-3'(2H),1-cyklohex-3-en]-3-karboxylová kyselina (10f)



Sloučenina **10f** byla připravena jako bílá pevná látka s výtěžkem 65 %. Doba reakce byla 24 h. Gradient mobilní fáze hexan/EtOAc = 5:1–1:1.

$R_F = 0,71$ (hexan/EtOAc, 1:1, vizualizace pomocí bromkresolové modři). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d) $\delta_H = 7,64$ (dd, $J = 4,9$ Hz, $J' = 2,7$ Hz, 1H); 7,56 (br s, 1H); 7,18 (br s, 1H); 7,13 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,03 (td, $J = 7,8$ Hz, $J' = 1,3$ Hz, 1H); 6,81 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 6,77 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 6,66 (td, $J = 7,6$ Hz, $J' = 1,1$ Hz, 1H); 6,46 (br s, 1H); 5,52 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H); 4,00 (s, 1H); 3,40 (dd, $J = 11,2$ Hz, $J' = 5,7$ Hz, 1H); 3,24 (ddt, $J = 22,4$ Hz, $J' = 11,5$ Hz, $J'' = 2,1$ Hz, 1H); 2,84 (dt, $J = 20,3$ Hz, $J' = 5,3$ Hz, 1H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, Chloroform- d) $\delta_C = 176,4$; 171,0; 152,4; 143,2; 137,8; 137,0; 131,6; 129,9; 129,2; 127,7; 126,8; 126,5; 122,9; 122,3; 121,4; 110,3; 53,2; 47,1; 40,9; 30,7 ppm. **HRMS** (ESI $^-$): pro $\text{C}_{26}\text{H}_{17}\text{Br}_2\text{O}_4$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ m/z : vypočteno: 550,9499; nalezeno: 550,9493. **IČ** (KBr): $\nu = 3079, 1799, 1688, 1652, 1619, 1598, 1419, 1275, 1234, 1129, 1075, 1009$ cm^{-1} . $[\alpha]_D^{25} = -201,0$ ($c = 0,52$; CHCl_3).

5. Závěr

Tato bakalářská práce byla zaměřena na enantioselektivní organokatalytickou přípravu heterocyklických spirocyklických karboxylových kyselin.

V první části práce byly nejprve připraveny vhodné heterocyklické sloučeniny a α,β -nenasycené aldehydy nezbytné pro následnou spirocyklizační reakci. Heterocyklus benzo[*b*]thiofen-2(3*H*)-on **2** byl připraven ve výtěžku 90 %, 1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on **4** s výtěžkem 42 %. α,β -Nenasycené aldehydy **7** byly připraveny Wittigovou reakcí s výtěžky v rozmezí 41–57 %.

Enantioselektivní spirocyklizační reakce α,β -nenasycených aldehydů **7a-d** s heterocyklickými sloučeninami **2, 4, 8** byla prováděna za katalýzy 2,4-dinitrobenzoové kyseliny nebo benzoové kyseliny a chirálního sekundárního aminu, (S)- α,α -difenyl-2-pyrrolidinmethanol trimethylsilyl etheru. Spirocyklické aldehydy **9a-f** byly získány ve výtěžcích 27–66 %, s výbornou stereoselektivitou (*dr* > 20:1; *ee* > 98 %).

V druhé části bakalářské práce byla provedena oxidace připravených spirocyklických aldehydů **9a-f** na karboxylové kyseliny **10a-f** pomocí Pinnickovy reakce. Bylo připraveno šest spirocyklických karboxylových kyselin **10a-f** ve výtěžcích 63–87 %.

6. Literatura

1. Kahr, B. *Chirality* **2018**, *30*, 351.
2. Gal, J. *Bull. Hist. Chem.* **2013**, *38*, 7.
3. Gal, J. *Chirality* **2008**, *20*, 5.
4. Grossman, R. B. *J. Chem. Educ.* **1989**, *66*, 30.
5. Červinka, O. *Chem. List.* **1999**, *93*, 294.
6. McMurry, J. E. *Organic chemistry*, 9th ed.; *Cengage Learning*: Boston, **2016**.
7. Smith, S. W. *Toxicol. Sci.* **2009**, *110*, 4.
8. Finefield, J. M.; Sherman, D. H.; Kreitman, M.; Williams, R. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4802.
9. Baregama, C. *Asian J. Pharm. Clin. Res.* **2018**, *11*, 3.
10. Patočka, J.; Dvořák, A. *J. Appl. Biomed.* **2004**, *2*, 95.
11. Crossley, R. *Chirality and the biological activity of drugs*; *CRC Press*: Boca Roca, United States, **1995**.
12. Nguyen, L. A.; He, H.; Pham-Huy, C. *Int. J. Biomed. Sci.* **2006**, *2*, 85.
13. Hao, H.; Wang, G.; Sun, J. *Drug Metab. Rev.* **2005**, *37*, 215.
14. Carvalho, P. O.; Cass, Q. B.; Calafatti, S. A.; Contesini, F. J.; Bizaco, R. *Braz. J. Chem. Eng.* **2006**, *23*, 291.
15. Ito, T.; Ando, H.; Suzuki, T.; Ogura, T.; Hotta, K.; Imamura, Y.; Yamaguchi, Y.; Handa, H. *Science* **2010**, *327*, 1345.
16. Melchert, M.; List, A. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **2007**, *39*, 1489.
17. Fogassy, E.; Nógrádi, M.; Kozma, D.; Egri, G.; Pálovics, E.; Kiss, V. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3011.
18. Paek, S.-M.; Jeong, M.; Jo, J.; Heo, Y.; Han, Y.; Yun, H.; Paek, S.-M.; Jeong, M.; Jo, J.; Heo, Y. M.; Han, Y. T.; Yun, H. *Molecules* **2016**, *21*, 951.
19. Moss, G. P. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 2193.
20. Ayerbe, M.; Morao, I.; Arrieta, A.; Linden, A.; Cossio, F. P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3055.
21. Prashad, M.; Har, D.; Chen, L.; Hong-Yong, K.; Repič, O.; Blacklock, T. J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6612.
22. Bisterfeld, C.; Holec, C.; Böse, D.; Marx, P.; Pietruszka, J. *J. Nat. Prod.* **2017**, *80*, 1563.

23. Kang, J. Y.; Johnston, R. C.; Snyder, K. M.; Cheong, P. H.-Y.; Carter, R. G. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 3629.
24. MacMillan, D. W. C. *Nature* **2008**, *455*, 304.
25. Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chemie* **1971**, *83*, 492.
26. Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615.
27. List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395.
28. Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243.
29. Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726.
30. Kucherenko, A. S.; Siyutkin, D. E.; Maltsev, O. V.; Kochetkov, S. V.; Zlotin, S. G. *Russ. Chem. Bull.* **2012**, *61*, 1313.
31. Abbasov, M. E.; Romo, D. *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 1318.
32. Jousseume, T.; Wurz, N. E.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1410.
33. Ooi, T.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4222.
34. Corey, E. J.; Grogan, M. J. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 157.
35. Duan, J.; Li, P. *Catal. Sci. Technol.* **2014**, *4*, 311.
36. Halland, N.; Aburel, P. S.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 661.
37. List, B. *Chem. Commun.* **2006**, *0*, 819.
38. Mase, N.; Tanaka, F.; Barbas, C. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2420.
39. Zheng, Y.; Tice, C. M.; Singh, S. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 3673.
40. Rios, R. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1060.
41. Pandey, G.; Prasanna Kumara, C.; Kumar Burugu, S.; Puranik, V. G. *European J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 7372.
42. Ding, A.; Meazza, M.; Guo, H.; Yang, J. W.; Rios, R. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 5946.
43. Asaoka, M.; Takenouchi, K.; Takei, H. *Chem. Lett.* **1988**, *17*, 1225.
44. Hong, L.; Wang, R. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1023.
45. Bencivenni, G.; Wu, L.-Y.; Mazzanti, A.; Giannichi, B.; Pesciaioli, F.; Song, M.-P.; Bartoli, G.; Melchiorre, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7200.
46. Čorić, I.; List, B. *Nature* **2012**, *483*, 315.
47. Das, U.; Tsai, Y.-L.; Lin, W. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 44.
48. Banerjee, P. S.; Zuniga, E. S.; Ojima, I.; Carrico, I. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 4985.

49. Zhao, P.; Li, Y.; Gao, G.; Wang, S.; Yan, Y.; Zhan, X.; Liu, Z.; Mao, Z.; Chen, S.; Wang, L. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *86*, 165.
50. Wittig, G.; Haag, W. *Chem. Ber.* **1955**, *88*, 1654.
51. Géant, P.-Y.; Urban, M.; Remeš, M.; Císařová, I.; Veselý, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 7979.
52. Companyó, X.; Zea, A.; Alba, A.-N. R.; Mazzanti, A.; Moyano, A.; Rios, R. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6953.
53. Cassani, C.; Tian, X.; Escudero-Adán, E. C.; Melchiorre, P. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 233.
54. Lindgren, B. O.; Nilsson, T.; Husebye, S.; Mikalsen, Ø.; Leander, K.; Swahn, C.-G. *Acta Chem. Scand.* **1973**, *27*, 888.
55. Zhu, C.; Wang, R.; Falck, J. R. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3494.
56. Motoyama, Y.; Kamo, K.; Nagashima, H. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1345.
57. Avery, T. D.; Caiazza, D.; Culbert, J. A.; Taylor, D. K.; Tiekink, E. R. T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8344.
58. Chen, H.; Jiang, H.; Cai, C.; Dong, J.; Fu, W. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 992.
59. Kim, E.; Koh, M.; Ryu, J.; Park, S. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12206.
60. Šagud, I.; Faraguna, F.; Marinić, Z.; Šindler-Kulyk, M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2904.
61. Urban, M. Enantioselektivní syntéza spirocyklických sloučenin; *Univerzita Karlova, Přírodovědecká fakulta*: Praha, **2014**.
62. Vojtěch, D. Stereoselektivní syntéza spirosloučenin obsahujících cyklohexenkarboxylovou kyselinu; *Univerzita Karlova, Přírodovědecká fakulta*: Praha, **2016**.
63. Xu, J.; Pang, J.; Feng, D.; Ma, X. *Mol. Catal.* **2017**, *443*, 139.