

**Univerzita Karlova**  
**Přírodovědecká fakulta**

Studijní program: Chemie  
Studijní obor: Medicinální chemie



**Kateřina Krejčířová**

**Příprava prekurzorů chirálních NHC karbenů**

The preparation of chiral NHC carbene precatalysts

Bakalářská práce

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

Praha, 2021

**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, 20. 8. 2021

Podpis

## Poděkování

V první řadě bych ráda poděkovala svému školiteli doc. RNDr. Janu Veselému, Ph.D. nejen za přijetí do jeho skupiny asymetrické syntézy, ale především za jeho neutuchající trpělivost, nespočet cenných rad a za povzbudivá slova vždy, když se syntéza nedařila.

Velký dík také patří Mgr. Michaelu Francovi za sdílení místa v digestoři, za všechny rady a připomínky, které vedly k prohloubení mých znalostí a praktických dovedností v oblasti organické chemie a v neposlední řadě za pomoc v mých začátcích a za dohled nad touto bakalářskou prací. Mgr. Michaelu Francovi, Mgr. et Mgr. Martinu Kamlarovi, Ph.D. a Mgr. Martinu Nigrínimu děkuji za jejich nikdy nekončící smysl pro humor a za to, že mi nikdy nedovolili pocítit zoufalství nad nezdařenou reakcí. Díky také patří všem členům laboratoří číslo 141 a 143 za vytvoření vždy příjemné a pohodové atmosféry.

Děkuji též RNDr. Simoně Hybelbauerové, Ph.D. za zaučení na NMR spektrometru, RNDr. Martinu Štíchovi, Ph.D. a Mgr. Petru Cíglrovi, Ph.D. za změření hmotnostních spekter, Mgr. Bohunce Šperlichové za změření teplot tání a specifické optické otáčivosti a Mgr. Michalu Urbanovi, Ph.D. za změření IČ spekter.

Na závěr bych chtěla poděkovat všem svým blízkým za jejich podporu během celého mého studia.

## **Abstrakt**

Tato bakalářská práce se zabývá přípravou prekurzorů chirálních NHC karbenů, které mají využití jako organokatalyzátory v celé řadě organických přeměn vedoucích k tvorbě opticky aktivních sloučenin.

V rámci práce bylo připraveno několik triazoliových solí z vhodných výchozích látek pomocí šesti reakčních kroků. Triazoliové soli odvozené od oxazolidinonu byly získány z dobře dostupných výchozích látek, arylhydrazinů a fenylalaninu.

## **Klíčová slova**

Organokatalýza, NHC karben, triazoliová sůl, stereoselektivní syntéza

## **Abstract**

This bachelor thesis is focused on the preparation of chiral NHC carbene precatalysts, which are used as organocatalysts in a variety of organic transformations leading to the formation of optically active compounds.

In the course of this work, several triazolium salts were prepared from suitable starting materials using six reaction steps. Triazolium salts derived from oxazolidinone were obtained from well available starting materials, arylhydrazines and phenylalanine.

## **Key words**

Organocatalysis, NHC carbene, triazolium salt, stereoselective synthesis

## Obsah

1. Úvod.....	8
1.1. Asymetrická syntéza.....	8
1.2. Chiralita .....	8
1.3. Heterocyklické sloučeniny .....	9
1.4. Organokatalýza.....	10
1.5. Karbeny .....	13
1.5.1. <i>N</i> -heterocyklické karbeny .....	14
2. Cíle práce.....	18
3. Výsledky a diskuse.....	19
3.1. Příprava prekursoru <i>N</i> -heterocyklického karbenu odvozeného od aminoindanu.....	19
3.1.1. Příprava (2,4,6-tricyklohexylfenyl) hydrazin hydrochloridu .....	19
3.1.2. Příprava triazoliové soli I .....	21
3.2. Příprava prekursorů <i>N</i> -heterocyklických karbenů odvozených od oxazolidinu.....	22
3.2.1. Příprava triazoliové soli II.....	24
3.2.2. Příprava triazoliové soli III .....	24
3.3. Příprava nově navrženého prekursoru <i>N</i> -heterocyklického karbenu odvozeného od oxazolidinu .....	25
4. Experimentální část .....	27
4.1. Obecné poznámky .....	27
4.2. Připravené látky .....	28
5. Závěr.....	38
6. Použitá literatura .....	39

## Použité zkratky

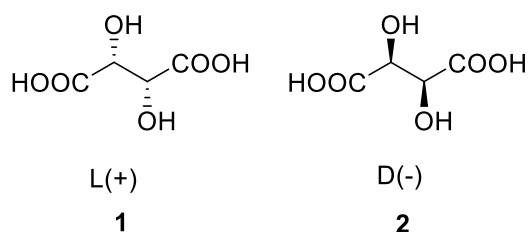
Ac	acetyl
Bn	benzyl
Boc	<i>tert</i> -butyloxykarbonyl
Cy	cyklohexyl
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyl
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamid
DMSO	dimethylsulfoxid
<i>ee</i>	enantiomerní přebytek
ekv.	ekvivalent
ESI	elektrosprejová ionizace
Et	ethyl
HRMS	hmotnostní spektrometrie s vysokým rozlišením
IČ	infračervená spektrometrie
Me	methyl
Mes	mesityl
MS	hmotnostní spektrometrie
NHC	<i>N</i> -heterocyklický karben
NMR	nukleární magnetická rezonance
Ph	fenyl
<i>R<sub>F</sub></i>	retardační faktor
rt	laboratorní teplota
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
THF	tetrahydrofuran
TLC	chromatografie na tenké vrstvě
t.t.	teplota tání
UV	ultrafialové záření

# 1. Úvod

## 1.1. Asymetrická syntéza

Jako asymetrická syntéza se označuje syntéza chirálních látek.<sup>1</sup> Rozvoj stereochemie a samotné asymetrické syntézy se uskutečnil již v 19. století, kdy Jean-Baptiste Biot objevil, že rozřezaný křemenný plát s jednou krystalovou osou stáčí polarizované světlo v závislosti na tloušťce plátu. Důležitým objevem bylo také to, že levá a pravá forma křemenných krystalů stáčí rovinu polarizovaného světla v opačných směrech.<sup>2</sup>

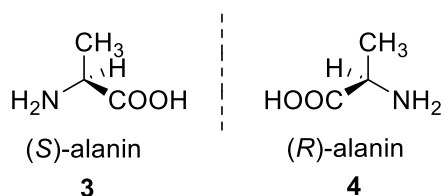
K dalšímu velkému posunu v oblasti asymetrické syntézy přispěl Louis Pasteur, jenž separoval enantiomerní krystaly vínanu sodno-draselného z roztoku za pomoci pinzet a čoček. Tyto dva druhy krystalů v roztoku změřil a zjistil, že jeden stáčí rovinu polarizovaného světla doleva **1**, druhý doprava **2** (Obrázek 1).<sup>1,3</sup>



**Obrázek 1:** Enantiomery kyseliny vinné

## 1.2. Chiralita

Fenomén chirality je uplatňován na trojrozměrné molekuly, které mají na centrálním atomu uhlíku (jsou známy ale i chirální látky s centrálním atomem dusíku, fosforu a síry) čtyři rozdílné substituenty. Pokud má molekula jedno stereogenní centrum, může se vyskytovat ve dvou chirálních formách. Takovéto molekuly jsou svými zrcadlovými obrazy a jsou označovány jako enantiomery **3**, **4** (Obrázek 2).<sup>4</sup>

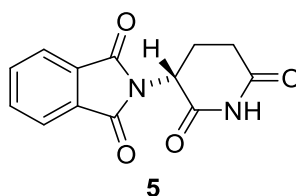


**Obrázek 2:** Enantiomery alaninu

Molekuly, které jsou navzájem enantiomerní a nachází se v prostředí bez vnějšího chirálního vlivu, se neliší ve svých fyzikálních a chemických vlastnostech, mají tedy stejný bod tání, rozpustnost, chromatografický retenční čas aj. Pokud se jedná o směs enantiomerních

molekul, fyzikální vlastnosti směsi budou odlišné, chemické zůstanou nezměněné.<sup>5</sup> Jedna z vlastností, která od sebe dva enantiomery odlišuje, je směr stáčení roviny polarizovaného světla. Tato vlastnost je označována jako optická aktivita.<sup>6</sup>

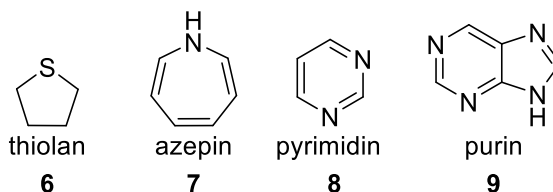
Většina stavebních jednotek pro výstavbu biologické makromolekuly využívá obvykle jen jednu svoji enantiomerní formu. Příkladem jsou aminokyseliny a sacharidy. Podobnou vlastnost, jako u zmíněných biomolekul, lze nalézt u některých léčiv. Ty se jako biologicky aktivní chirální látky vážou k receptorovému místu, které je také chirální. Dva enantiomery léčiva budou interagovat odlišně a budou mít také rozdílný efekt.<sup>7</sup> Oba enantiomery léčiva thalidomid mají sedativní účinky, ale jen (*R*)-thalidomid **5** poškozuje plod v těle matky (Obrázek 3).<sup>1</sup>



**Obrázek 3:** Struktura (*R*)-thalidomidu

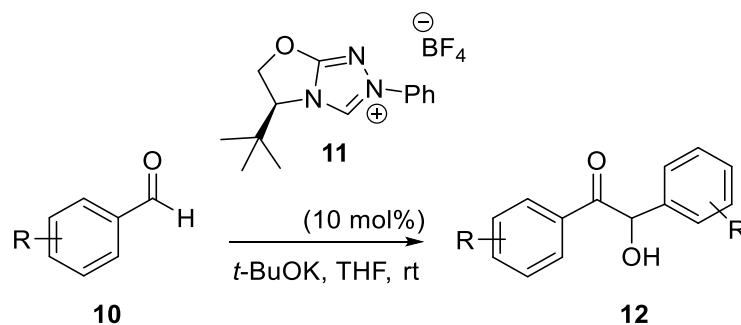
### 1.3. Heterocyklické sloučeniny

Heterocyklické sloučeniny jsou sloučeniny, které ve svém kruhu mají alespoň dva různé druhy atomů. Tato struktura musí obsahovat přinejmenším jeden uhlík, ostatní neuhlíkové atomy jsou označovány jako heteroatomy.<sup>8</sup> Heterocyklický kruh obsahuje jeden, ale i více heteroatomů, kterými jsou např. síra, dusík, kyslík aj. Nejčastěji se setkáme s pěti- a šestičlennými heterocyklickými sloučeninami **6**, **8**, výjimkou ale nejsou ani tříčlenné, čtyřčlenné či více členné heterocykly **7**.<sup>9</sup> Dále se heterocyklické sloučeniny dají dělit na jednoduché, tvořené jedním cyklem, a heterocykly s kondenzovanými kruhy **9**. Heterocyklické sloučeniny, stejně jako sloučeniny tvořené jen uhlíkem, mohou být nasycené, nenasycené nebo aromatické (Obrázek 4).<sup>10</sup>



**Obrázek 4:** Příklady heterocyklických sloučenin

Heterocyklické sloučeniny jsou velmi významné sloučeniny, neboť tvoří víc než polovinu známých organických sloučenin. Heterocykly představují léčiva, vitamíny, biomolekuly, jako jsou např. sacharidy, proteiny, hormony, báze pro RNA a DNA, některé aminokyseliny, a mimo jiné pesticidy a barviva.<sup>8</sup> V organické syntéze se používají jako syntetické meziprodukty, chránící skupiny nebo se dají využít v organokatalýze (Schéma 1).<sup>11,12</sup>



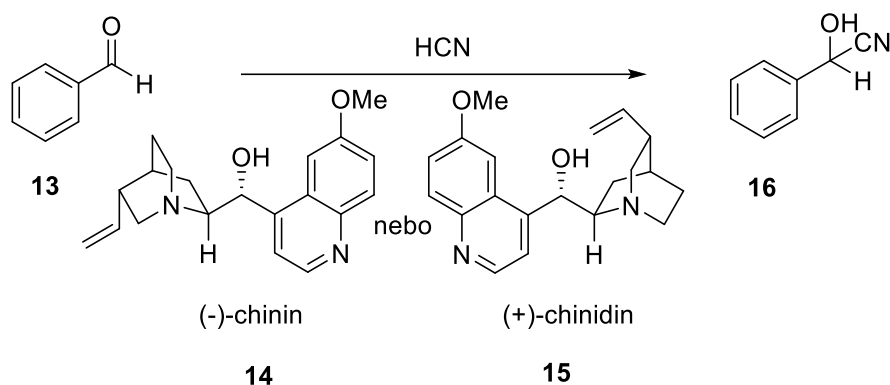
**Schéma 1:** Reakce katalyzovaná NHC karbenem generovaným z triazoliové soli **11**

#### 1.4. Organokatalýza

Katalyzátor je látka, která vstupuje do reakce, usnadňuje její průběh a ovlivní rovnováhu reakce tak, že přispěje k jejímu rychlejšímu dosažení. Mírnější průběh je uskutečněn snížením aktivační energie celé reakce. Jako katalyzátory se používají enzymy, komplexy kovů a též organické molekuly.<sup>13,14</sup>

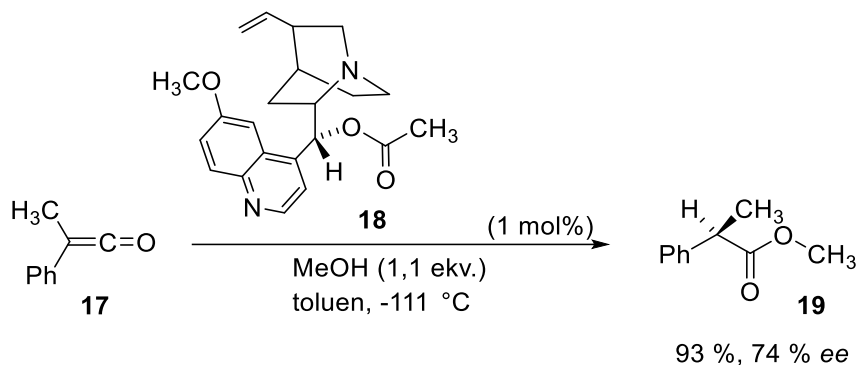
Pojem organokatalýza zavedl David W. C. MacMillan ve 21. století. Organokatalýza využívá malé organické molekuly, jako jsou např. aminy, fosfíny, sulfoxidy a heterocykly, ke katalýze organických transformací.<sup>15</sup> Cílem bylo napodobit katalytickou aktivitu a selektivitu enzymů.<sup>16</sup>

Důležitým milníkem v rozvoji organokatalýzy byla práce Brediga a Fiskeho z roku 1912. Zjistili, že adice HCN na benzaldehyd **13** v přítomnosti chirálních alkaloidů (chininu **14** a chinidinu **15**) dává vzniknout opticky aktivním kyanohydrinům **16** o opačné chiralitě. Jejich práce se stala historicky velmi podstatnou, přestože enantioselektivita reakce byla menší než 10 % (Schéma 2).<sup>17</sup>



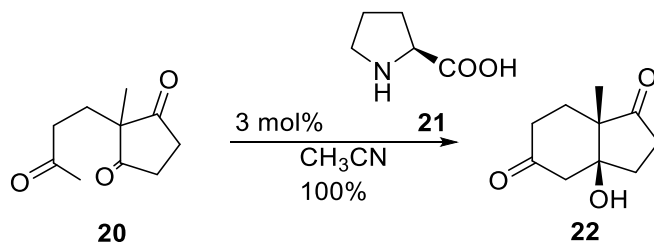
**Schéma 2:** Adice kyanovodíku na benzaldehyd

První reakce poskytující vyšší hodnotu enantioselektivity byla vyvinuta Pracejusem, který použil *O*-acetylovaný chinin **18** jako katalyzátor adiční reakce methanolu na methylfenyl keten **17** (Schéma 3).<sup>18</sup>



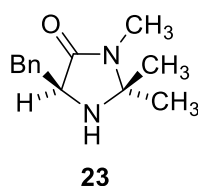
**Schéma 3:** Reakce methylfenyl ketenu katalyzovaného *O*-acetyl chininem **18**

Další důležitý příspěvek v oblasti organokatalýzy přinesl Stork, který se zabýval chemií enaminů.<sup>19</sup> Jeho studie a výzkum pravděpodobně v roce 1971 vedly k vývoji jedné z nejdůležitějších reakcí v organokatalýze: Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechertově reakci. Jedná se o asymetrickou intramolekulární aldolovou reakci katalyzovanou *S*-prolinem **21** (Schéma 4).<sup>20,21</sup>



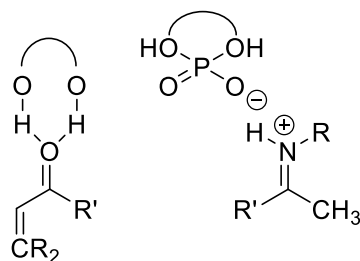
**Schéma 4:** Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechertova reakce

Oproti katalýze komplexy kovů nebo enzymy nabízí organokatalýza některé výhody. Organokatalyzátor je tvořen převážně uhlíkem, vodíkem, dusíkem, sírou nebo fosforem. Není zde přítomen přechodný kov, který je často zodpovědný za toxicitu katalyzátoru. To je výhodné např. pro syntézu farmaceutických látek, nebo v zelené chemii, kde je přítomnost přechodného kovu nežádoucí (Obrázek 5). Enzymové katalyzátory oproti organokatalyzátorům mohou působit pouze na omezený počet substrátů.<sup>16</sup> Chirální organické molekuly jsou velmi často odvozeny od přírodních látek, proto jsou relativně dobře dostupné a nenáročné na přípravu, ta je často šetrná k životnímu prostředí. Většina organokatalyzátorů není citlivá na vzduch a vlhkost. Reakce tedy lze provádět i při vyšších teplotách a bez přítomnosti inertní atmosféry.<sup>14</sup>



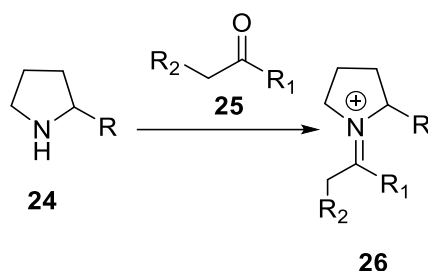
**Obrázek 5:** Struktura vybraného imidazolidinonu jako příklad organokatalyzátoru

Z pohledu interakce substrátu a katalyzátoru můžeme organokatalýzu rozdělit na kovalentní (mezi substrátem a katalyzátorem vznikají kovalentní vazby) a nekovalentní, kdy dochází mezi substrátem a katalyzátorem ke vzniku nekovalentních interakcí, jako jsou např. vodíkové vazby nebo se tvoří iontové páry (Obrázek 6).<sup>16</sup>



**Obrázek 6:** Nekovalentní aktivace karbonylové a iminové sloučeniny, vznik vodíkových vazeb a iontového páru

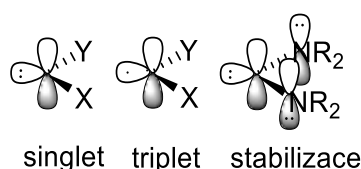
Při kovalentní organokatalýze je vytvořen kovalentní aktivovaný meziprodukt katalyzátor-substrát, který je klíčový pro vlastní katalytický cyklus (Schéma 5). Po vytvoření nové vazby se katalyzátor obnoví hydrolýzou nebo je vytěsněn navázanou skupinou na nově vzniklém produktu.<sup>22</sup>



**Schéma 5:** Tvorba iminiového kationtu jako příklad kovalentní aktivace substrátu **25**

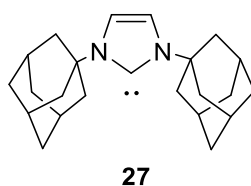
## 1.5. Karbeny

Karbeny jsou neutrální chemické látky, které obsahují dvojmocný atom uhlíku a šest elektronů ve své valenční vrstvě, tvoří buď singlet, nebo triplet (Obrázek 7). Na základě sterického a elektronového prostředí mohou být karbeny elektrofilní či nukleofilní.<sup>23</sup> Jejich největší pole působnosti se nyní nachází v oblasti organické a organokovové chemie.<sup>24</sup>



**Obrázek 7:** Rozložení orbitalů ve valenční vrstvě karbenů a jejich následná stabilizace

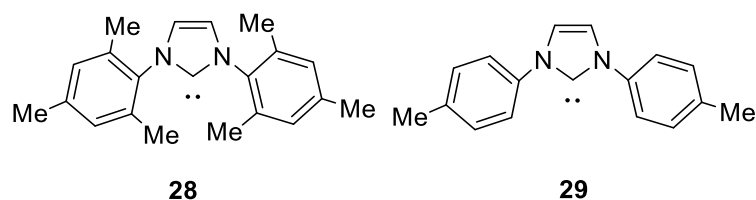
U *N*-heterocyklických karbenů je karbenové centrum obvykle obklopeno atomy dusíku z obou stran.<sup>23</sup> Dusíkové atomy dodávají elektronovou hustotu do prázdného *p*-orbitalu a dochází k  $6\pi$  aromatické stabilizaci, čímž se karbeny stávají termodynamicky stabilní (Obrázek 8). Současně atomy dusíku odebírají  $\sigma$  elektronovou hustotu, což také stabilizuje karbenový uhlík. Ke kinetické stabilitě přispívá především sterické bránění sloučeniny.<sup>25</sup>



**Obrázek 8:** První karben izolovaný A. J. Arduengem

Již na počátku 19. století přispěla práce H. Staudingera o rozkladu diazo sloučenin a ketenů k uznání karbenu jako nového druhu reaktivních sloučenin.<sup>24</sup> Ty byly zprvu považovány za vysoce reaktivní intermediáty a jejich izolace nebyla jednoduchá. V roce 1962 byla publikována práce Öfela, Wanzlicka a kol., která se zabývala stabilitou karbenů.<sup>26</sup> Tato práce později inspirovala k syntéze prvního volného stabilního karbenu na bázi imidazolu **27**

provedenou skupinou A. J. Arduenga v roce 1991 (Obrázek 8).<sup>26,27</sup> Arduengo také vyvrátil obavy, že by substituované aryly narušovaly stabilitu a rovinu karbenů, ve skutečnosti substituované aryly k jejich stabilitě přispívají (Obrázek 9).<sup>28</sup> Nyní jsou běžně syntetizovány a generovány *in situ* stabilní karbeny na bázi imidazolů, thiazolů či triazolů.<sup>29</sup>



**Obrázek 9:** Stabilní karbeny se substituovanými aryly

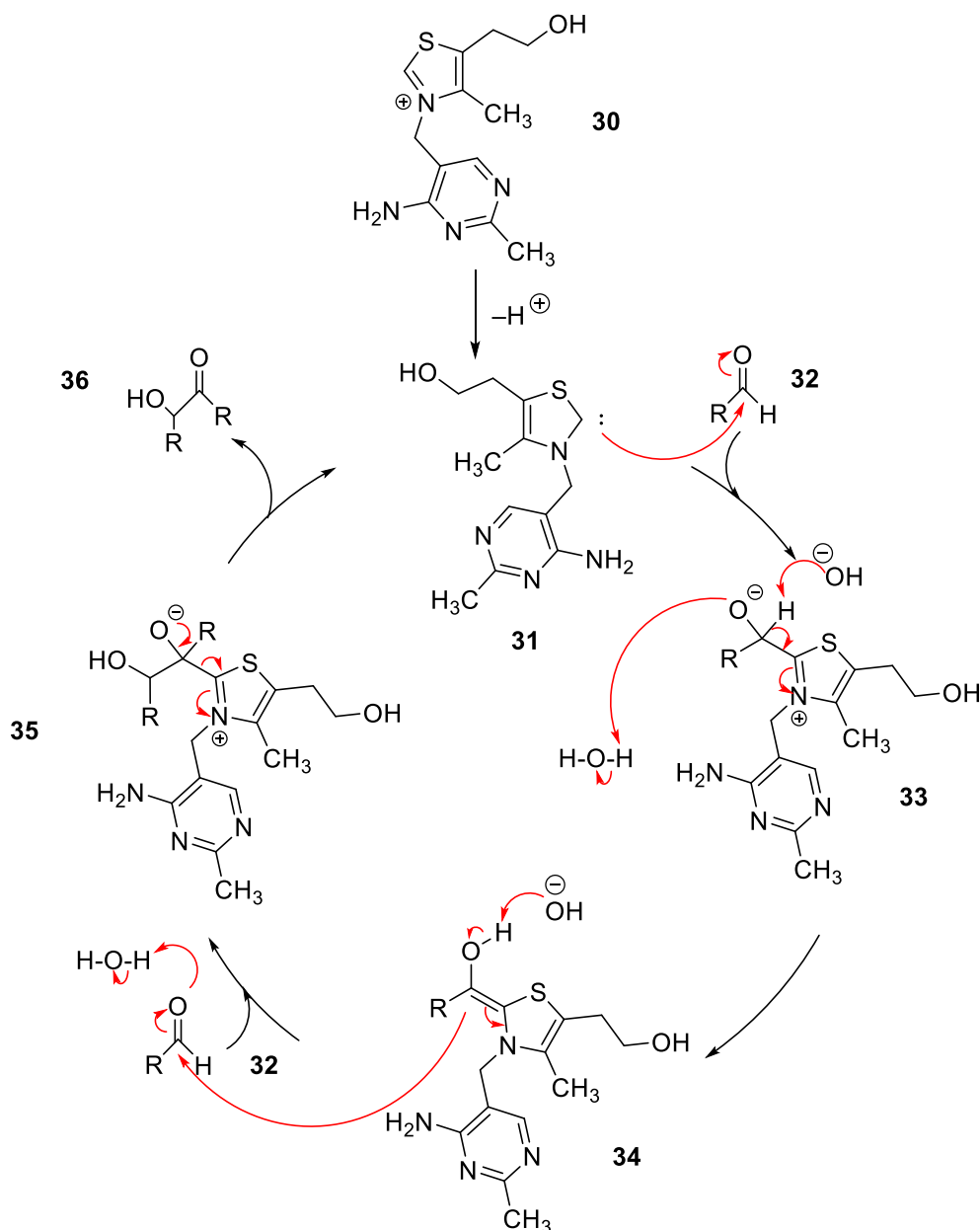
### 1.5.1. *N*-heterocyklické karbeny

Chirální *N*-heterocyklické karbeny jsou speciální třídou Lewisových bází.<sup>30</sup> Dvojmocné karbenové centrum s nulovým nábojem je přímo navázané alespoň na jeden heterocyklický dusík. Obvykle je však karbenové centrum obklopeno atomy dusíku z obou stran. Právě takto navázané heteroatomy způsobují jejich celkovou stabilitu.<sup>23</sup>

Jedná se o elektronově bohaté nukleofilní sloučeniny, které se dříve využívaly především jako ligandy pro katalyzátory na bázi přechodných kovů.<sup>31,32</sup> Toto použití ve své práci uvedli Öfele, Wanzlick a kol., kteří dále popsali stabilní komplexy kov-karben. Teorie využití *N*-heterocyklických karbenů jako ligandů byla nadále studována a bylo zjištěno, že NHC karbeny vykazují podobné ligandové vlastnosti jako na elektrony bohaté fosfany. Při použití v organokovové chemii jsou karbeny dokonce pro některé organokovové transformace výhodnější.<sup>33</sup>

Nyní hrají NHC karbeny důležitou roli při objevech nových organokatalytických procesů v asymetrické syntéze. V roce 1958 byla Breslowem poprvé popsána NHC katalýza. Ten k popisu využil návrh mechanismu benzoinové kondenzace, která je katalyzována thiazoliovou solí (Schéma 6).<sup>34</sup> Při katalýze *N*-heterocyklickým karbenem dochází k ataku karbenového katalyzátoru **31** na elektrofilní karbonylový uhlík (často aldehydový). Vytvoří se počáteční adukt **33**, který vede k nukleofilnímu enamínolu **34**. Ten je známý jako Breslowův intermediát a je tvořen prostřednictvím deprotonace karben-aldehydového aduktu. Při benzoinové reakci interaguje Breslowův intermediát s dalším karbonylovým uhlíkem. Nakonec vzniká produkt kondenzace **36** a obnovuje se NHC katalyzátor.<sup>22,35</sup>

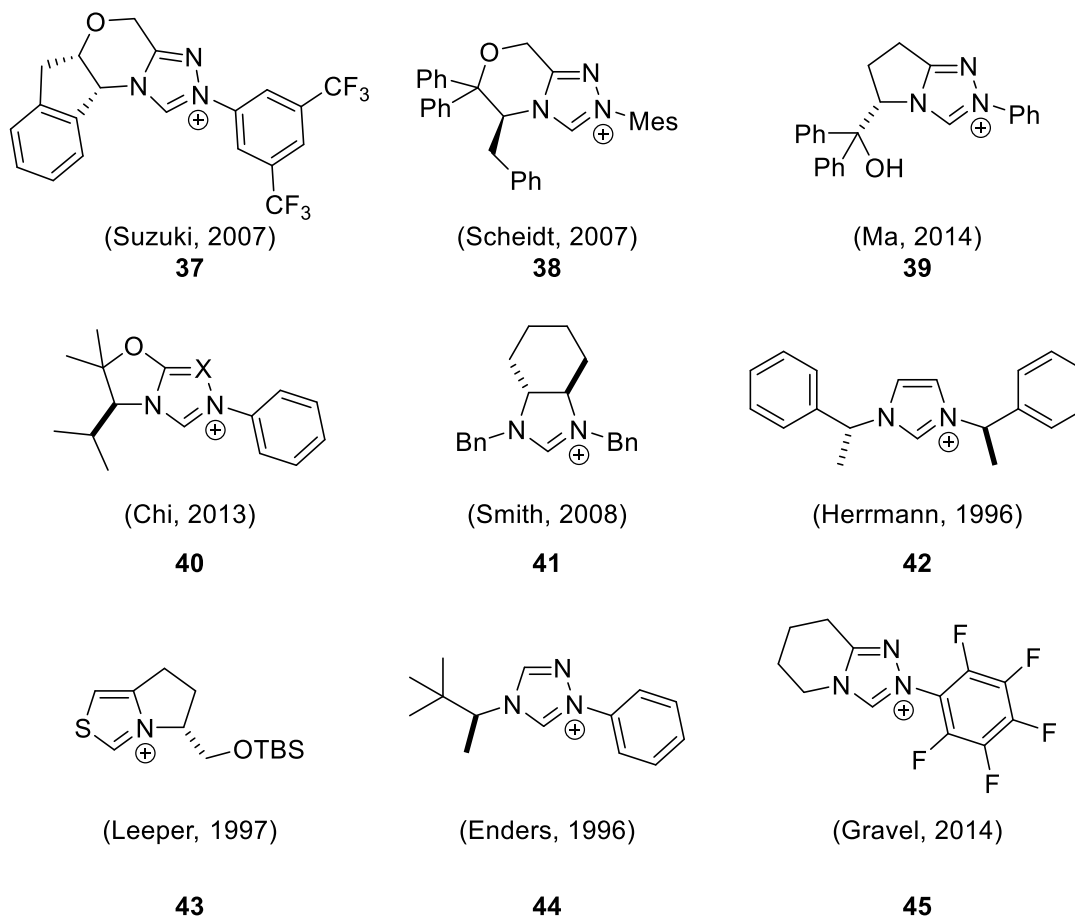
Existují dva základní typy reakcí katalyzovaných těmito sloučeninami: ipso-funkcionalizace nasycených nebo aromatických aldehydů a  $\beta$ -funkcionalizace  $\alpha$ ,  $\beta$ -nenasycených aldehydů.<sup>34,36</sup>



**Schéma 6:** Benzoinová kondenzace katalyzovaná vitamínem B1

Vývoj účinných chirálních NHC katalyzátorů nebyl jednoduchý. Poprvé se o to pokusil Sheehan a kol. vývojem asymetrické benzoinové reakce s použitím *N*-heterocyklů odvozených od triazoliové soli v roce 1966.<sup>37,38</sup> V roce 2002 Enders a Kallfass dosáhli pomocí NHC katalyzátoru na bázi triazoliové soli až 90% enantiomerního přebytku. Příslušné katalyzátory se generují *in situ* z chirální triazoliové soli vhodnou bází.<sup>39</sup>

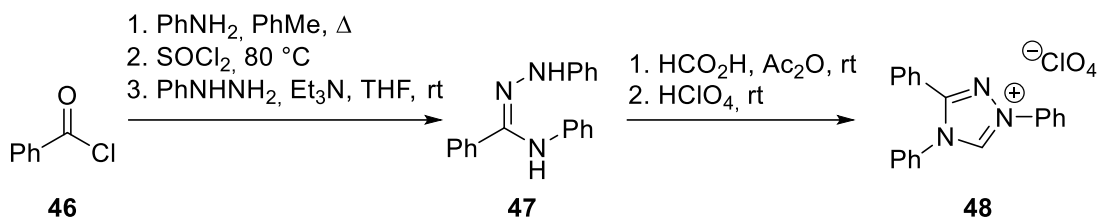
*N*-Heterocyklické karbeny se dají rozdělit do několika skupin dle cyklu, který se v jejich struktuře nachází. Jsou známy karbeny na bázi aminoindanového cyklu **37**, morfolinového cyklu **38**, pyrrolidinového cyklu **39**, oxazolidinového cyklu **40**, imidazolinového cyklu **41**, imidazolového cyklu **42**, thiazolového cyklu **43** a dále acyklické triazolové karbeny **44** a achirální heteroazoliové karbeny **45**.<sup>40</sup>



**Obrázek 10:** Příklady vybraných chirálních azoliových prekatalyzátorů

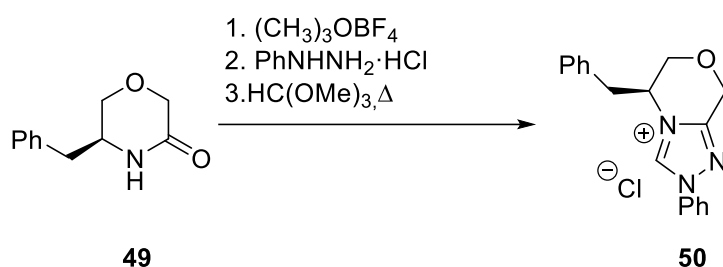
### 1.5.2. Syntéza prekurzorů triazoliových *N*-heterocyklických karbenů

Průkopnickou prací v syntéze chirálních triazoliových *N*-heterocyklických karbenů představili v roce 1995 Enders a Teles, kteří využili pětikrokovou reakci a jako výchozí látku benzoyl chlorid **46** (Schéma 7).<sup>41,42</sup>



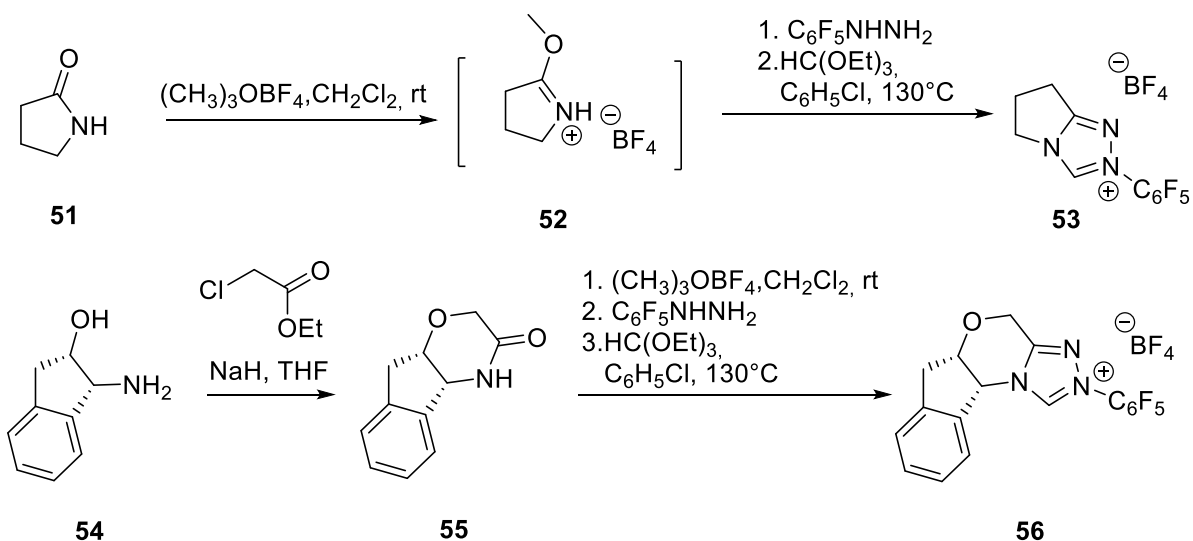
**Schéma 7:** Příprava trisaryltriazoliové soli **48**

V roce 1998 Knight a Leeper popsali syntézu chirálních bicyklických triazoliových *N*-heterocyklických karbenů. Vycházeli ze známé syntézy thiazoliových solí, ale jako výchozí látku využili morfolinon či laktam **49** (Schéma 8).<sup>43</sup> Na tuto práci dále navázali Enders a Kallfass, kterým se podařilo popsat *N*-heterocyklické karbeny na bázi oxazolidinonu.<sup>40</sup>



**Schéma 8:** Příprava bicyklické triazoliové soli **50**

Rovis a kol. dále připravili řadu chirálních a achirálních karbenů na bázi aminoindanu tříkrokovou reakcí z chirálních laktamů (Schéma 9). Laktamy **51** a **55** byly nejprve převedeny na příslušné *O*-methylované deriváty použitím Meerweinova činidla. Následnou nukleofilní adicí aryl hydrazinu a cyklizací s použitím triethyl orthoformátu byly připraveny příslušné triazoliové soli **53** a **56**.<sup>44</sup>

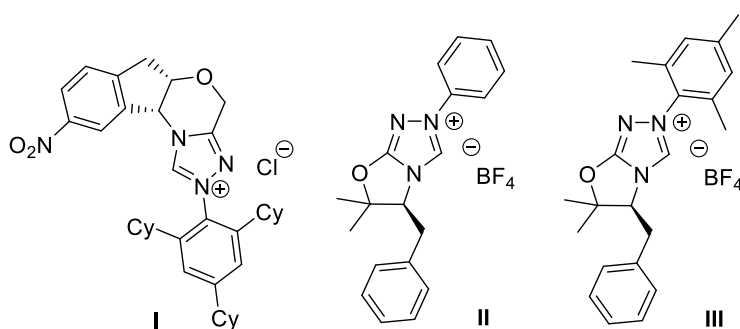


**Schéma 9:** Syntéza vybraných prekurzorů triazoliových *N*-heterocyklických karbenů

## 2. Cíle práce

S ohledem na vývoj nových enantioselektivních transformací pomocí *N*-heterocyklických karbenů byla cílem této bakalářské práce příprava vybraných komerčně nedostupných prekurzorů *N*-heterocyklických karbenů. Tento obecný cíl zahrnoval několik dílčích úkolů:

1. Příprava prekurzoru *N*-heterocyklického karbenu odvozeného od aminoindanu (**I**)
2. Příprava prekurzorů *N*-heterocyklických karbenů odvozených od oxazolidinu (**II,III**)



**Obrázek 11:** Navržené struktury vybraných prekurzorů NHC karbenů

### 3. Výsledky a diskuse

#### 3.1. Příprava prekursoru *N*-heterocyklického karbenu odvozeného od aminoindanu

Nejprve jsem se zaměřila na přípravu navržené triazoliové soli odvozené od aminoindanu **I** za použití komerčních výchozích sloučenin. Navržená sůl **I** ve své struktuře obsahuje stericky objemný 2,4,6-tricyklohexylfenylový substituent, proto lze předpokládat zvýšení stereoindukce v průběhu katalyzovaných reakcí od soli **I** odvozeným karbenem. Na uvedeném schéma (Schéma 10) je zobrazena retrosyntetická analýza. Pro přípravu navržené triazoliové soli **I** byla navržena syntéza vycházející z laktamu **64** a hydrazin hydrochloridu **61** za použití Rovisem publikované metody, viz (Schéma 9, str. 17), použité na přípravu podobných solí. První část této bakalářské práce uvádí syntézu navržené triazoliové soli **I**.

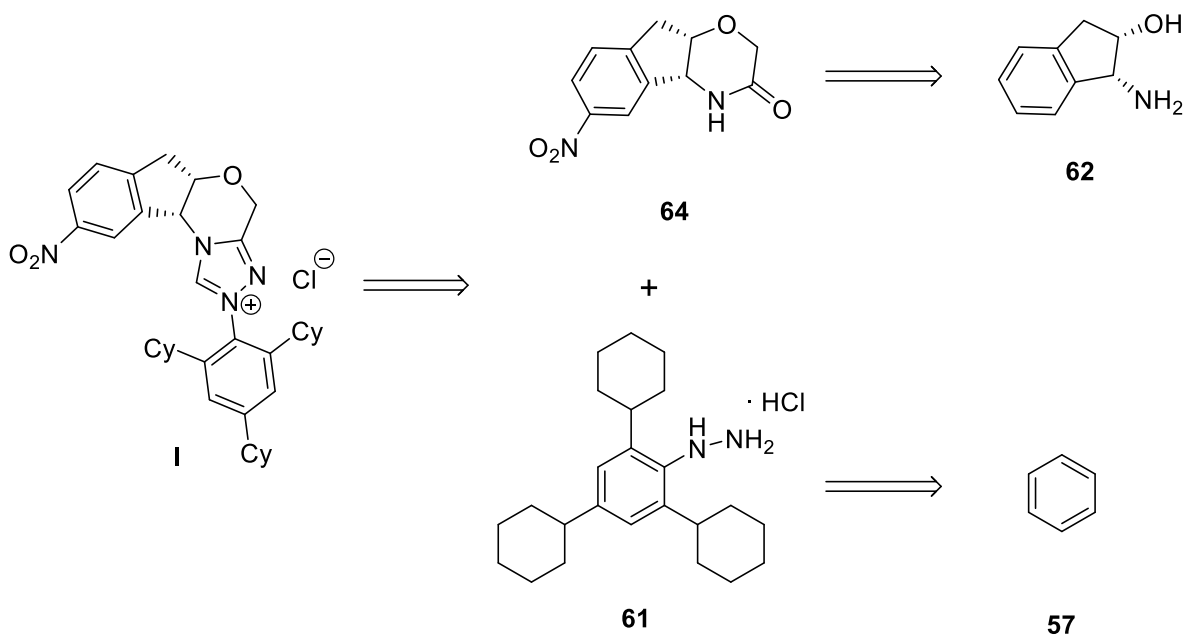
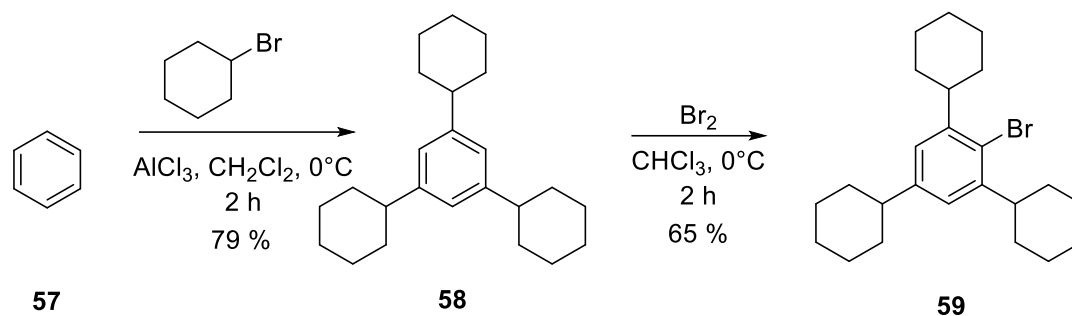


Schéma 10: Retrosyntetická analýza navržené triazoliové soli **I**

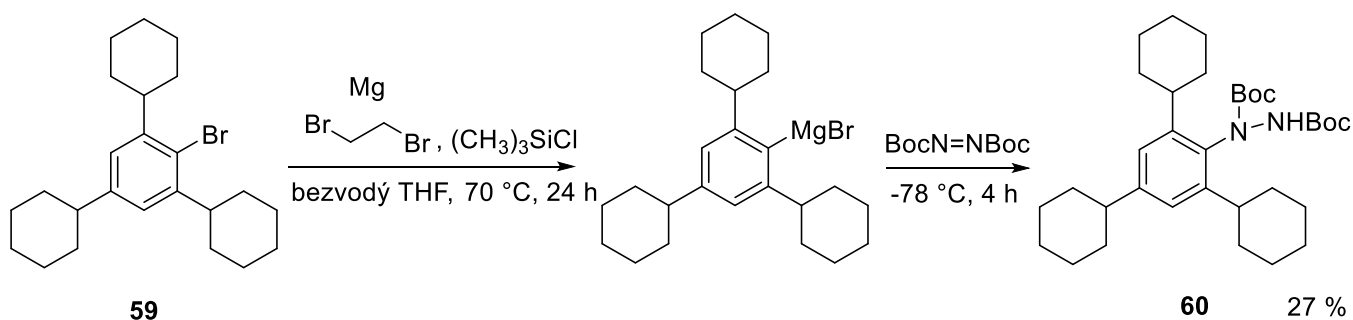
##### 3.1.1. Příprava (2,4,6-tricyklohexylfenyl) hydrazin hydrochloridu

Pro přípravu navržené soli **I** bylo nejprve nutné syntetizovat příslušný komerčně nedostupný hydrazin hydrochlorid. Prvním krokem přípravy byla Friedel-Craftsova alkylace cyklohexyl bromidu na benzen v prostředí chloridu hlinitého za vzniku 1,3,5-tricyklohexylbenzenu **58** ve výtěžku 79 %. Následná bromace poskytla 2,4,6-tricyklohexylbrombenzen **59** ve výtěžku 65 % (Schéma 11).<sup>45</sup>



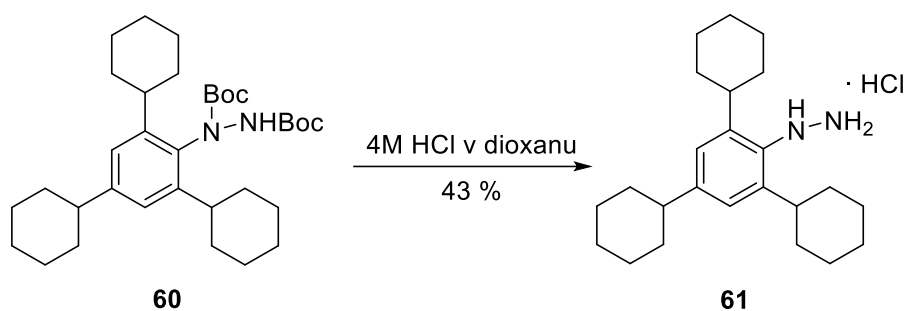
**Schéma 11:** Příprava 2,4,6-tricyklohexylbrombenzenu

Příprava *N*-chráněného hydrazinu **60** probíhala dvoukrokovou reakcí. V prvním kroku došlo k syntéze Grignardova činidla z bromidu **59** za použití aktivovaného hořčíku pomocí 1,2-dibromethanu. Reakce probíhala v prostředí suchého THF za refluxu.<sup>46</sup> Následná reakce s *tert*-butyl-azodikarboxylátem při ochlazení na  $-78^\circ\text{C}$  poskytla produkt **60** ve výtěžku 27 % (Schéma 12).<sup>47</sup> Odchyłka výtěžku od uváděných 70 % byla pravděpodobně způsobena nedostatečnou aktivací hořčíku, neboť vedle produktu **60** byla též z reakční směsi izolována výchozí látka **59**.



**Schéma 12:** Příprava látky **60**

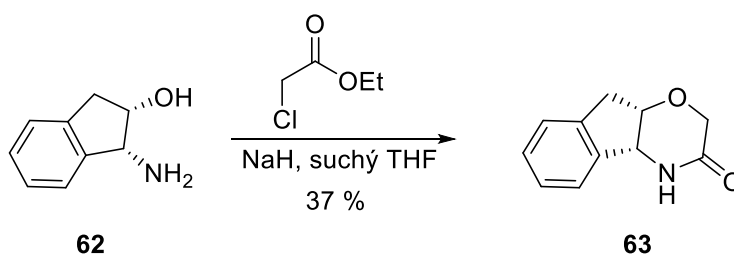
Odstranění chránicí *tert*-butyloxykarbonylové skupiny proběhlo reakcí s 4M kyselinou chlorovodíkovou v dioxanu za vzniku hydrochloridu příslušného hydrazinu **61** ve výtěžku 43 % (Schéma 13). V literatuře uvádějí vznik bílo-šedé pevné látky, avšak jak je uvedeno v experimentální části, produkt byl získán jako oranžovo-červený olej.  $^1\text{H}$  NMR a MS (ESI+) produktu **61** odpovídají údajům uvedeným literatuře.<sup>47</sup>



**Schéma 13:** Syntéza látky **61**

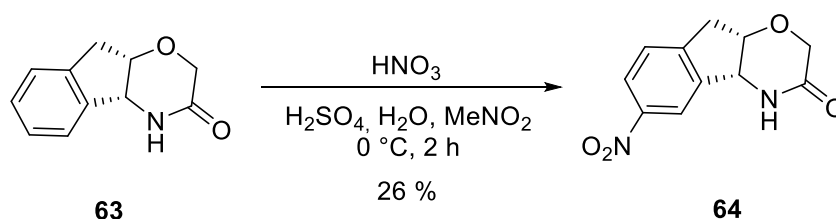
### 3.1.2. Příprava triazoliové soli I

Pro přípravu druhé části triazoliové soli na bázi aminoindanu byl použit komerční (1*R*,2*S*)-(-)-*cis*-1-amino-2-indanol **62** v reakci s ethyl-chloracetátem v prostředí bezvodého THF a zásady NaH.<sup>48</sup> Vzniklá látka **63** byla izolována ve výtěžku 37 % (Schéma 14).



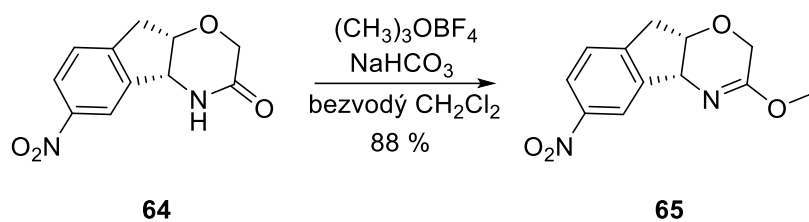
**Schéma 14:** Příprava látky **63**

Poté byla provedena nitrace látky **63**. Pro nitraci byla nejprve vytvořena nitrační směs z 65% kyseliny dusičné a koncentrované kyseliny sírové, která byla následně přidána k výchozí látce **63** v nitromethanu.<sup>49</sup> Reakce poskytla produkt **64** s výtěžkem 26 % (Schéma 15).



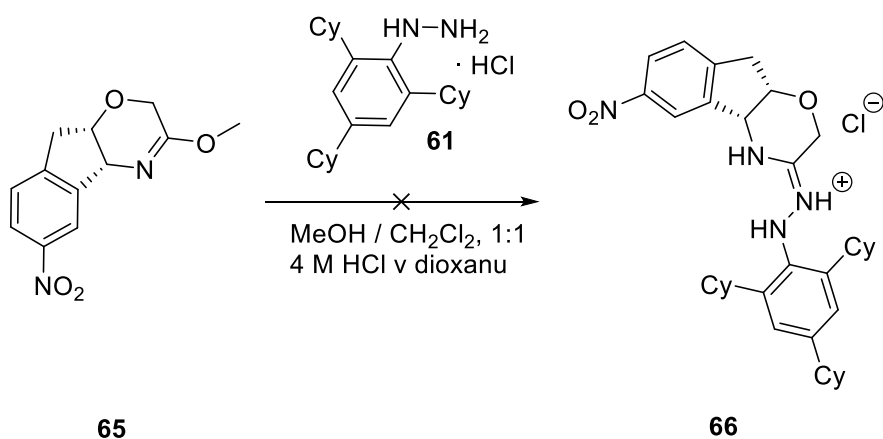
**Schéma 15:** Syntéze látky **64**

Podobně jako bylo diskutováno v kapitole 1.5.2., v posledním kroku reakce bylo k látce **64** přidáno Meerweinovo činidlo. Reakce probíhala v prostředí bezvodého CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a následně byl přidán nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného.<sup>50</sup> Látka **65** byla izolována ve výtěžku 88 % (Schéma 16).



**Schéma 16:** Příprava látky **65**

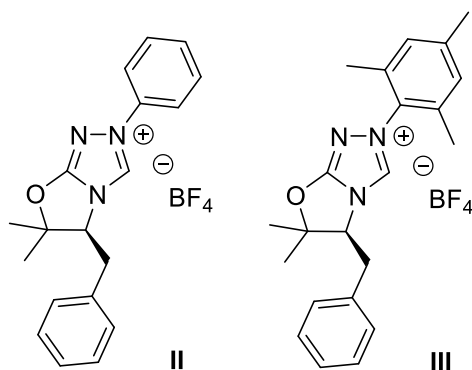
Pro vznik iminiové soli **66**, která je klíčová pro vznik triazoliové soli **I**, byl připraven roztok látky **65** a **61** v prostředí MeOH a  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  v poměru 1:1. Následně byla přidána 4M kyselina chlorovodíková v dioxanu.<sup>50</sup> Reakce za těchto podmínek a s těmito výchozími látky neposkytovala požadovaný produkt **66** (Schéma 17), ačkoliv byla tato reakce prováděna několikrát za různě modifikovaných podmínek. Důvodem jsou pravděpodobně vysoké sterické nároky připraveného hydrochlorid hydrazinu **61**. Proto nebylo v syntéze navrženého NHC prekurzoru **I** pokračováno.



**Schéma 17:** Syntéza iminiové soli **66**

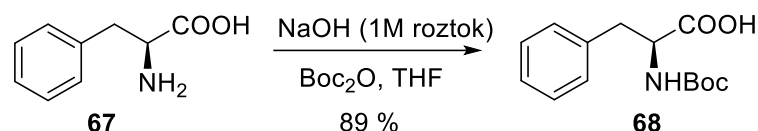
### 3.2. Příprava prekurzorů *N*-heterocyklických karbenů odvozených od oxazolidinu

Po neúspěšné přípravě triazoliové soli **I** jsem se zaměřila na přípravu méně stericky náročných solí **II** a **III**, které již byly v minulosti použity jako vhodné prekurzory NHC karbenů použitých jako katalyzátory v enantioselektivních transformacích. Druhá část bakalářské práce se proto zabývá syntézou solí **II** a **III** obsahující oxazolidinový skelet.



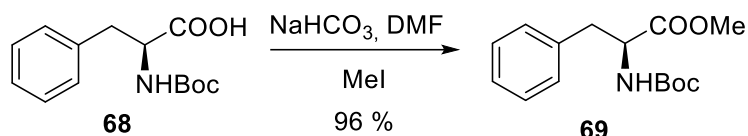
**Obrázek 12:** Struktury navržených triazoliiových solí **II** a **III**

Syntéza prekursorů *N*-heterocyklických karbenů odvozených od oxazolidinu vycházela z L-fenylalaninu **67**, který v reakci s nadbytkem di-*tert*-butyl dikarbonátu v THF a v 1M roztoku NaOH poskytoval *N*-chráněný L-fenylalanin **68** ve výtěžku 89 % (Schéma 18).<sup>51</sup>



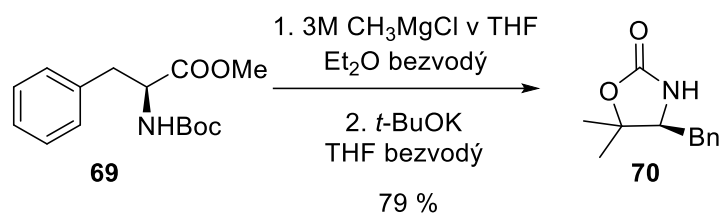
**Schéma 18:** Příprava sloučeniny **68**

V dalším kroku byla provedena bazicky katalyzovaná esterifikace látky **68** v polárním prostředí DMF za vzniku methyl esteru **69** s výtěžkem 96 % (Schéma 19Schéma 18).<sup>52</sup>



**Schéma 19:** Příprava sloučeniny **69**

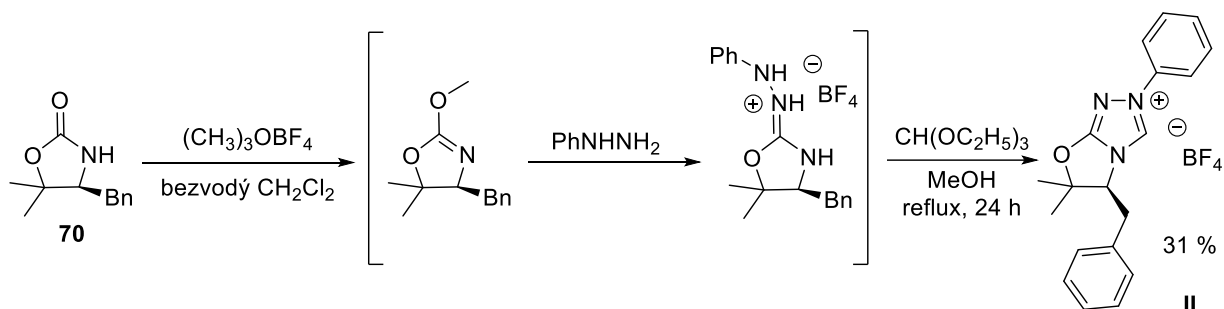
Příslušný oxazolidinon byl připraven dvoukrokovou reakcí, která zahrnovala nejprve syntézu alkoholu a následné vytvoření oxazolidinonového cyklu **70**. K látce **69** byl nejdříve přidán 3M roztok methylmagnesium chloridu v THF. Reakce probíhala v prostředí Et<sub>2</sub>O a poskytla surový alkohol jako meziprodukt. Ten byl ihned bez předchozího čištění použit do reakce s *tert*-butoxidem draselným, který díky své zásaditosti poskytl výsledný oxazolidinon **70** ve výtěžku 79 % (Schéma 20).<sup>53</sup>



**Schéma 20:** Syntéza výchozího oxazolidinonu **70**

### 3.2.1. Příprava triazoliové soli **II**

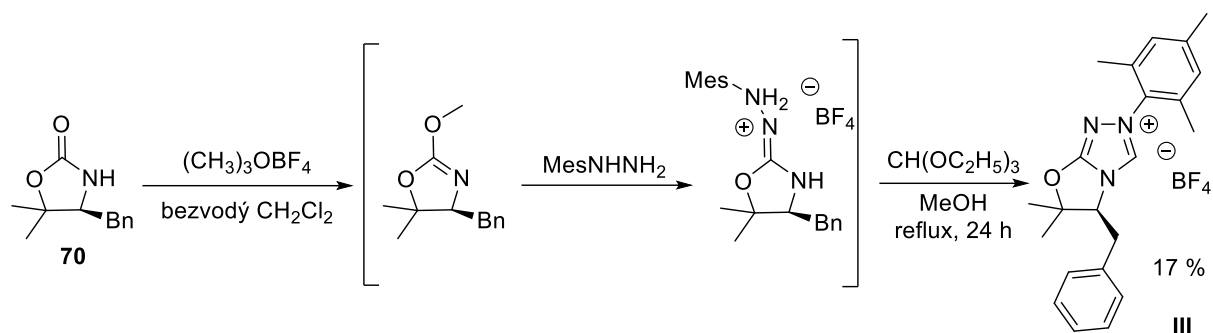
Příprava navržené triazoliové soli **II** vycházela z oxazolidinonu **70** a sůl byla připravena ve třech krocích. Nejprve bylo k látce **70** přidáno Meerweinovo činidlo za vzniku methoxy derivátu. Po přidavku fenyl hydrazinu reakční směs poskytla iminiový meziprodukt, který po zahřívání pod zpětným chladičem společně s methanolem a přebytkem triethyl orthoformátu poskytl triazoliovou sůl **II** ve výtěžku 31 % (Schéma 21).<sup>53</sup>



**Schéma 21:** Syntéza triazoliové soli **II**

### 3.2.2. Příprava triazoliové soli **III**

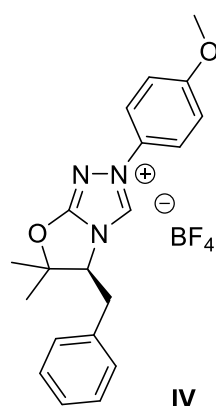
Pro přípravu navržené triazoliové soli **III** bylo použito podobné reakční schéma jako pro přípravu triazoliové soli **II**. Ve druhém kroku byl ale přidán mesityl hydrazin, který byl nejprve syntetizován z příslušného hydrochloridu. Mesityl hydrazin byl vysoce nestabilní a rozpadal se již po hodině uzavřený pod argonovou atmosférou.<sup>53</sup> Výsledná triazoliová sůl **III** byla izolována s výtěžkem 17 % (Schéma 22). Odchytku od předpokládaného výtěžku 48 % lze vysvětlit jednak nestabilitou mesityl hydrazinu a také částečným rozpadem produktu při sloupcové chromatografii.<sup>54</sup>



**Schéma 22:** Syntéza triazoliové soli **III**

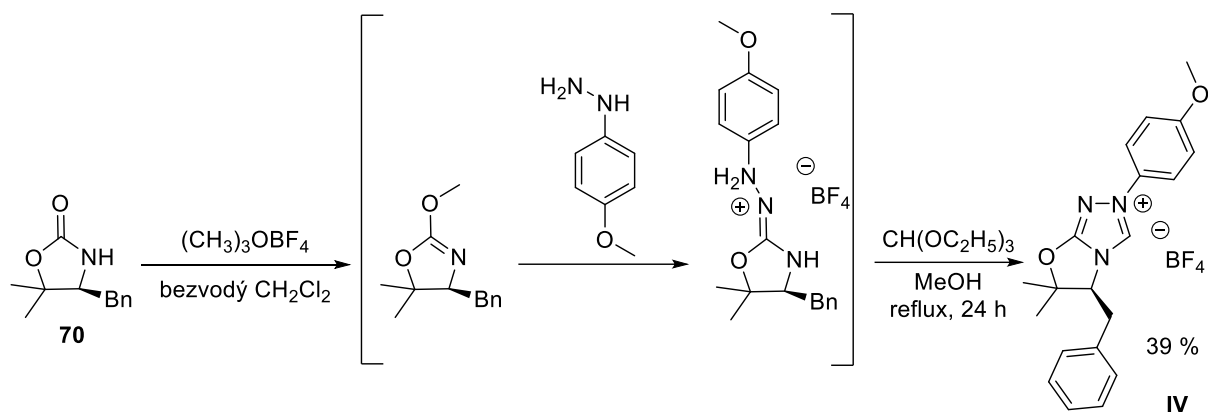
### 3.3. Příprava nově navrženého prekursoru *N*-heterocyklického karbenu odvozeného od oxazolidinu

V poslední části své bakalářské práce jsem se po předchozí úspěšné syntéze již popsaných triazoliových solí **II** a **III** zaměřila na přípravu dosud nepopsané triazoliové soli **IV**, z důvodu studia vlivu reaktivity NHC karbenů nesoucí elektrondonující substituent v *para* poloze hydrazinové části (Obrázek 13). Předchozí získané znalosti byly aplikovány pro přípravu tohoto nového prekursoru NHC karbenu.



**Obrázek 13:** Struktura navržené triazoliové soli **IV**

Pro přípravu navržené triazoliové soli **IV** bylo použito obdobné reakční schéma jako pro přípravu triazoliové soli **III**. Syntéza opět vycházela z připraveného oxazolidinonu **70**. Ve druhém kroku byl přidán *para*-methoxyfenyl hydrazin, který byl stejně jako při syntéze triazoliové soli **III** nejprve připraven z příslušného hydrochloridu. 4-Methoxyfenyl hydrazin byl též vysoce nestabilní. Výsledná triazoliová sůl **IV** byla izolována s výtěžkem 39 % (Schéma 23). Nižší výtěžek byl pravděpodobně dán nestabilitou 4-methoxyfenyl hydrazinu.



**Schéma 23:** Syntéza triazoliové soli **IV**

Úspěšně tak byla dokončena syntéza tří triazoliových solí **II-IV**, které budou v budoucnu použity jako prekurzory NHC karbenů ke katalýze vybraných organických transformací. Všechny připravené látky byly charakterizovány pomocí  $^1\text{H}$  NMR a ESI, v případě nově popsáných derivátů byla provedena kompletní charakterizace zahrnující  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, HRMS, IČ a  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ .

## 4. Experimentální část

### 4.1. Obecné poznámky

Průběh reakcí a čistota látek byly sledovány s využitím TLC desek Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (Merck). K detekci TLC desek byla využita UV lampa, model NU – 6KL ( $\lambda = 254$  nm). Pro vyvolání TLC desek byly následně použity roztoky: vanilinu (byl připravený z 12 g vanilinu, 200 ml ethanolu a 2,5 ml koncentrované kyseliny sírové), ninhydrinu (byl připraven z 20 g ninhydrinu a 600 ml ethanolu), AMC (byl připravený z 25 g kyseliny fosfomolybdenové, 10 g dihydrátu síranu ceričitého a 1 litru 1,2M vodného roztoku kyseliny sírové) a nakonec zahřáty horkovzdušnou pistolí.

Pro odpaření rozpouštědel byla využita rotační vakuová odparka (RVO) Büchi Rotavapor R-200.

K separaci látek byla využita sloupcová kapalinová chromatografie, ke které byl využit jako stacionární fáze silikagel Fluka 60 (40-63  $\mu\text{m}$ ), jako mobilní fáze byla vždy využívána predestilovaná rozpouštědla.

Pro charakterizaci látek byla měřena spektra nukleární magnetické rezonance (NMR) na přístroji Bruker AVANCE III HD 400. Pro měření <sup>1</sup>H spekter byla využita frekvence 400 MHz a pro <sup>13</sup>C 101 MHz.

Chemické posuny ( $\delta$ ) byly referencovány vůči residuálním protonům použitého deuterovaného rozpouštědla: chloroform-*d* (<sup>1</sup>H:  $\delta_{\text{H}} = 7,26$  ppm; <sup>13</sup>C:  $\delta_{\text{C}} = 77,0$  ppm), DMSO-*d*<sub>6</sub> (<sup>1</sup>H:  $\delta_{\text{H}} = 2,5$  ppm; <sup>13</sup>C:  $\delta_{\text{C}} = 39,5$  ppm), aceton-*d*<sub>6</sub> (<sup>1</sup>H:  $\delta_{\text{H}} = 2,05$  ppm; <sup>13</sup>C:  $\delta_{\text{C}} = 29,8$  ppm (CD<sub>3</sub>) a 206,3 ppm (C=O)).

Specifická otáčivost byla měřena na přístroji AUTOMATIC POLARIMETR, Autopol III (Rudolph research, Flandres, New Jersey). Výsledné hodnoty jsou uváděny v jednotkách [ $10^{-1} \text{ deg} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ ]. Rozpouštědla použitá pro rozpouštění jednotlivých vzorků jsou uvedena u jednotlivých experimentů, jsou zde uvedeny též koncentrace *c* uváděné v jednotkách g/100 ml.

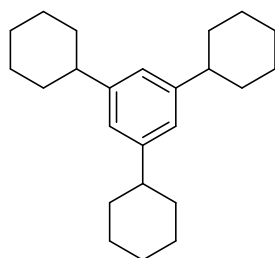
Teplota tání (t.t.) byla měřena pomocí bodotávku Büchi Melting Point B-545.

Hmotnostní spektra s nízkým rozlišením byla měřena přístrojem amaZon SL, dané vzorky byly rozpuštěny v methanolu. Pro stanovení molekulové hmotnosti s vysokým rozlišením byl použit přístroj Agilent 6530 Q-TOF LC/MS a vzorky rozpuštěny v acetonitrilu. Ionizační metoda použita pro daný vzorek je uvedena u každého experimentu.

Pro měření spekter infračervené spektroskopie byl použit přístroj Nicolet Avatar 370 FTIR. Měření proběhlo metodou difuzní reflektance (DRIFT) v KBr.

## 4.2. Připravené látky

### 1,3,5-Tricyklohexylbenzen (58)



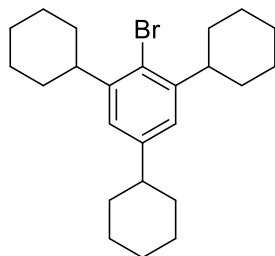
58

Látka **58** byla připravena dle modifikovaného postupu uvedeného v literatuře.<sup>45</sup>

K suspenzi chloridu hlinitého (9,5 g; 71,3 mmol; 3,2 ekv.) a  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 ml) v tříhrdlé baňce byl přidán benzen (2,0 ml; 22,5 mmol; 1,0 ekv.). Baňka byla vložena do ledové lázně a po ochlazení na 0 °C byl přikapán cyklohexylbromid (7,7 ml; 61,9 mmol; 3,2 ekv.). Směs byla ponechána míchat 1,5 hodiny při 0 °C a následně 30 minut při laboratorní teplotě. Konverze byla kontrolována pomocí TLC (mobilní fáze: hexan). Pro ukončení reakce byl do reakční směsi přidán led (25 g) a následně  $\text{Et}_2\text{O}$  (100 ml). Fáze byly odděleny a organická fáze byla promyta vodou (2×25 ml) a nasyceným roztokem chloridu sodného (25 ml). Spojené organické fáze byly vysušeny bezvodým síranem hořečnatým. Sušidlo bylo odfiltrováno a roztok zahuštěn na rotační vakuové odparce. Výsledný produkt **58** byl následně získán chromatografií na sloupci silikagelu (mobilní fáze: hexan) jako bezbarvý olej (5,8 g; 79 %).  $^1\text{H}$  NMR spektrum odpovídá údajům uvedeným v literatuře.<sup>45</sup>

$R_F = 0,75$  (hexan, vizualizace v AMC);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}} = 6.91$  (s, 3H), 2.49 (tt,  $J = 11.6, 3.6$  Hz, 3H), 1.98 – 1.80 (m, 15H), 1.73 (d,  $J = 12.3$  Hz, 4H), 1.53 – 1.34 (m, 14H), 1.31 – 1.23 (m, 4H) ppm; MS (ESI+)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  pro  $\text{C}_{24}\text{H}_{37}$  vypočteno: 325,3; nalezeno: 325,3.

### 2,4,6-Tricyklohexylbrombenzen (59)



59

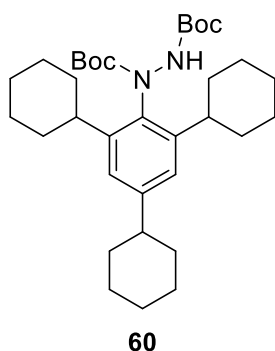
Látka **59** byla připravena dle modifikovaného postupu uvedeného v literatuře.<sup>45</sup>

Do baňky opatřené míchadlem byla přidána látka **58** (5,8 g; 17,8 mmol; 1,0 ekv.) a  $\text{CHCl}_3$  (14 ml) pod argonovou atmosférou a ponořena do ledové lázně. Po vytemperování na teplotu 0 °C byl za stálého míchání k reakční směsi postupně přikapán brom (1,0 ml; 17,8 mmol; 1,0 ekv.). Roztok byl míchán 2 hodiny při laboratorní teplotě. Konverze byla kontrolována pomocí TLC (mobilní fáze: hexan). Po vymizení výchozí látky **58** byla reakční směs zředěna  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (35 ml) a vzniklý roztok promyt vodou. Fáze byly odděleny a vodná vrstva byla

extrahována CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×35 ml). Spojené organické fáze byly promyty hydroxidem sodným (10%; 35 ml) a nasyceným roztokem chloridu sodného (35 ml). Následně byl přidán bezvodý síran hořečnatý pro vysušení organické fáze. Sušidlo bylo odfiltrováno a organická rozpouštědla odpařena na rotační vakuové odparce. Sloupcovou chromatografií odparku (mobilní fáze: hexan) byla získána žlutá pevná látka, která byla následně rekrystalizována z ethanolu (25 ml). Takto připravený produkt byl **59** byl získán jako bílá krystalická látka (4,7 g; 65 %). <sup>1</sup>H NMR spektrum odpovídá údajům uvedeným v literatuře.<sup>45</sup>

*R<sub>F</sub>* = 0,75 (hexan, vizualizace v AMC); *t.t.* = 164,5 °C (dle literatury<sup>45</sup> *t.t.* = 160-165 °C); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 6.93 (s, 2H), 3.07 (tt, *J* = 11.5, 3.1 Hz, 2H), 2.49 – 2.37 (s, 1H), 2.01 – 1.64 (m, 15H), 1.55 – 1.27 (m, 15H) ppm; MS (ESI+) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> pro C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>Br vypočteno: 403,2; nalezeno: 403,2.

### Di-*tert*-butyl 1-(2,4,6-tricyklohexylfenyl)hydrazin-1,2-dikarboxylát (**60**)

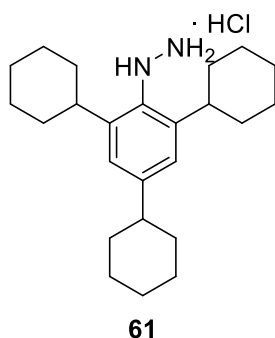


Látka **60** byla připravena podle modifikovaného postupu uvedeného v literatuře.<sup>46,47</sup>

K roztoku bezvodého THF (3 ml) a aktivovaného hořčíku (181 mg; 7,5 mmol; 7,5 ekv.) byla pod argonovou atmosférou přidána látka **59** (2,0 g; 5,0 mmol; 5,0 ekv.) v bezvodém THF (13 ml). Takto vzniklá reakční směs byla zahřata pod zpětným chladičem (teplota olejové lázně 70 °C). Následně byl přidán 1,2-dibromethan (20 μl) a (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>SiCl (20 μl) a reakční směs byla zahřívána k refluxu po dobu 24 hodin. Baňka s roztokem byla ochlazena na -78 °C v lázni aceton/suchý led a za stálého míchání byl pod argonovou atmosférou po kapkách přidán di-*tert*-butyl-azodikarboxylát (0,9 g; 3,7 mmol; 3,8 ekv.) v suchém THF (3,5 ml). Reakční směs byla míchána při teplotě -78 °C. Po 4 hodinách byla přidána kyselina octová (0,4 ml) a baňka ponechána vytemperovat na laboratorní teplotu. K roztoku byla přilita voda (15 ml) a vodná fáze extrahována Et<sub>2</sub>O (3×15 ml). Spojené organické fáze byly promyty nasyceným roztokem chloridu sodného (10 ml) a přidán bezvodý síran sodný pro vysušení. Sušidlo bylo odfiltrováno a organická rozpouštědla odpařena na rotační vakuové odparce. Sloupcovou chromatografií odparku (mobilní fáze: Hexan/EtOAc = 20:1) byl získán výsledný produkt **60** jako žlutá pevná látka (0,7 g; 27 %). <sup>1</sup>H NMR spektrum odpovídá údajům uvedeným v literatuře.<sup>47</sup>

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}} = 6.87$  (d, 2H), 4.61 (s, 1H), 2.78 – 2.67 (m, 2H), 2.46 – 2.36 (m, 1H), 1.92 – 1.69 (m, 15H), 1.53 (d,  $J = 77.6$  Hz, 33H) ppm; **HRMS** (ESI+)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  pro  $\text{C}_{34}\text{H}_{54}\text{N}_2\text{NaO}_4$  vypočteno: 577,3981; nalezeno 577,2345.

### (2,4,6-Tricyklohexylfenyl)hydrazin hydrochlorid (61)

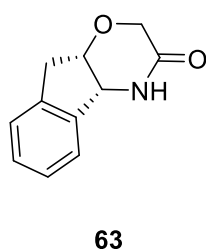


Látka **61** byla připravena podle modifikovaného postupu uvedeného v literatuře.<sup>47</sup>

V baňce pod argonovou atmosférou byl vytvořen roztok **60** (0,3 g; 0,5 mmol; 1,0 ekv.) a isopropylalkoholu (0,7 ml). Následně byla po kapkách přidána kyselina chlorovodíková (0,7 ml; 4M v dioxanu) a směs míchána 24 hodin při laboratorní teplotě. Směs byla ochlazena na 0 °C a přidán  $\text{Et}_2\text{O}$  (0,6 ml). Tímto způsobem byl připraven oranžovo-červený olej **61** (90,5 mg; 43 %).  $^1\text{H NMR}$  spektrum odpovídá údajům uvedeným v literatuře.<sup>47</sup>

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta_{\text{H}} = 9.51$  (s, 3H), 6.90 (s, 2H), 5.92 (s, 1H), 2.67 (t,  $J = 10.9$  Hz, 2H), 2.32 (t,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 1.70 – 1.50 (m, 15H), 1.47 – 1.02 (m, 15H) ppm; **HRMS** (ESI+)  $m/z$   $[\text{M}-\text{Cl}]^+$  pro  $\text{C}_{34}\text{H}_{54}\text{N}_2\text{NaO}_4$  vypočteno: 355,3113; nalezeno 355,1840.

### 4,4a*R*,9,9a*S*-Tetrahydro-1-oxa-4-aza-fluoren-3-on (63)



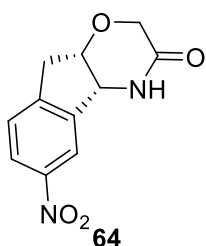
Látka **63** byla připravena modifikovaným postupem, který je uvedený v literatuře.<sup>48</sup>

Suspenze bezvodého THF (230 ml) a NaH (1,2 g; 31,0 mmol; 1,3 ekv.) byla ponořena do lázně led/sůl a ponechána míchat 35 minut pod argonovou atmosférou. Následně byl postupně po dobu 30 minut přidán (1*R*,2*S*)-(–)-*cis*-1-amino-2-indanol (3,5 g; 23,0 mmol; 1,0 ekv.) v bezvodém THF (70 ml). Reakční směs byla zahřáta pod zpětným chladičem (teplota olejové lázně 70 °C) po dobu 40 minut. Dále byla baňka za stálého míchání ponořena do lázně ledu/sůl na 60 minut. Poté byl přidán ethylchloracetát (2,6 ml; 24,0 mmol; 1,02 ekv.) a suspenze ponechána míchat při laboratorní teplotě 30 minut. Reakční směs byla následně zahřáta k refluxu pod zpětným chladičem po dobu 60 minut. Po ochlazení na laboratorní teplotu (30 minut) byl přidán nasycený roztok chloridu sodného (30 ml). Suspenze byla zahuštěna na rotační vakuové odparce. K odparku byl přidán nasycený roztok chloridu sodného (100 ml). Vzniklá vodná fáze byla postupně extrahována  $\text{EtOAc}$

(4×150 ml). Spojené organické fáze byly vysušeny bezvodým síranem hořečnatým. Sušidlo bylo odfiltrováno a organická rozpouštědla odpařena na rotační vakuové odparce. Odparek byl rozpuštěn v hexanu (250 ml) a roztok zahřát pod zpětným chladičem (teplota olejové lázně 90 °C) po dobu 3,5 hodiny. Po vychladnutí na laboratorní teplotu byla suspenze zfiltrována (frita S4) a výsledný produkt **63** dosušen za sníženého tlaku (0,41 mbar). Tímto způsobem byla připravena světle šedá pevná látka (1,7 g; 37 %). <sup>1</sup>H NMR spektrum odpovídá údajům uvedeným v literatuře.<sup>48</sup>

$R_F = 0,26$  (Hexan/EtOAc = 1:3, vizualizace v ninhydrinu);  $[\alpha]_D^{20} = -43,1$  ( $c = 0,65$ ; Aceton); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta_H = 8.87$  (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H), 7.48 – 7.40 (m, 1H), 7.24 (dq,  $J = 5.8, 3.1, 2.3$  Hz, 3H), 4.68 (t,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 4.48 (t,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 4.02 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 3.85 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 3.17 (dd,  $J = 16.8, 4.9$  Hz, 1H), 2.88 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H) ppm; MS (ESI+) m/z:  $[M+H]^+$  pro C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>2</sub> vypočteno: 190,1; nalezeno: 190,1.

#### 6-Nitro-4,4aR,9,9aS-tetrahydro-1-oxa-4-aza-fluoren-3-on (**64**)

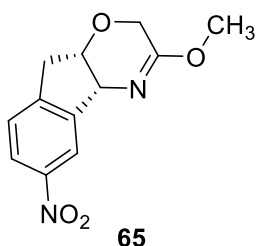


Látka **64** byla připravena podle modifikovaného postupu uvedeného v literatuře.<sup>49</sup>

Baňka s roztokem vzniklého smísením vody (0,9 ml) a kyseliny dusičné (65%; 0,3 ml; 7,4 mmol; 1,1 ekv.) byla míchána v ledové lázni. Následně byla postupně přikapána kyselina sírová (96%; 5,5 ml). Takto vzniklá směs byla přidána k míchané a v ledové lázni chlazené látce **63** (830 mg; 4,4 mmol; 1,0 ekv.) v nitromethanu (7,7 ml). Reakční směs byla míchána 2 hodiny a následně nalita na ledovou vodu (100 ml) a míchána další 2 hodiny. Pevná fáze byla nakonec zfiltrována přes fritu (S3), promyta EtOAc a následně vysušena za sníženého tlaku (0,41 mbar). Byla připravena bílá pevná látka **64** (270 mg, 26 %). <sup>1</sup>H NMR spektrum odpovídá údajům uvedeným v literatuře.<sup>49</sup>

$[\alpha]_D^{20} = +8,7$  ( $c = 0,52$ ; Aceton); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>)  $\delta_H = 8.37$  (s,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 8.17 (ddd,  $J = 8.2, 2.2, 0.8$  Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.57 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 4.98 (t,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 4.70 (t,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 4.11 (d,  $J = 16.3, 0.6$  Hz, 1H), 3.94 (d,  $J = 16.3$  Hz, 1H), 3.39 (ddd,  $J = 17.5, 4.9, 1.3$  Hz, 1H), 3.12 (d,  $J = 17.6$  Hz, 1H) ppm; MS (ESI+) m/z:  $[M+H]^+$  pro C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> vypočteno: 235,1; nalezeno: 235,1.

### 6-Nitro-(4a*R*,9a*R*)-3-methoxy-2,4a,9,9a-tetrahydroindeno [2,1-b][1,4] oxazin (65)

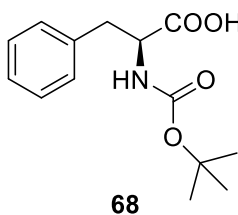


Látka **65** byla připravena modifikovaným postupem, který je uvedený v literatuře.<sup>50</sup>

Pod argonovou atmosférou byl v baňce opatřené míchadlem vytvořen roztok látky **64** (270 mg; 1,2 mmol; 1,0 ekv.) a trimethyloxonium tetrafluorborátu (210 mg; 1,4 mmol; 1,2 ekv.) v bezvodém CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7,2 ml). Směs byla míchána 22 hodin při laboratorní teplotě. Následně byl k roztoku během 1,5 hodiny za chlazení v ledové lázni přidán nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného (6,0 ml). Reakční směs byla míchána 2 hodiny. Organická a vodná fáze byly odděleny, vodná fáze postupně vytřepána CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4×25 ml). Spojené organické fáze byly vysušeny bezvodým síranem hořečnatým. Sušidlo bylo odfiltrováno a organická rozpouštědla odpařena na rotační vakuové odparce. Výsledný produkt **65** byl dosušen za sníženého tlaku (0,41 mbar) a izolován jako světle hnědá pevná látka (250 mg; 88 %). <sup>1</sup>H NMR spektrum odpovídá údajům uvedeným v literatuře.<sup>50</sup>

$R_F = 0,12$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, vizualizace v ninhydrinu);  $[\alpha]_D^{20} = + 38,7$  ( $c = 0,56$ ; CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_H = 8.32$  (t,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 8.11 (ddd,  $J = 8.3, 2.3, 0.9$  Hz, 1H), 7.37 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 4.92 – 4.89 (m, 1H), 4.36 (t,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 4.00 (dd,  $J = 15.9, 1.7$  Hz, 1H), 3.97 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.30 – 3.22 (m, 1H), 3.09 (d,  $J = 17.6$  Hz, 1H) ppm; MS (ESI+)  $m/z$ :  $[M+H]^+$  pro C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> vypočteno: 249,1; nalezeno: 249,1.

### *N-terc*-Butoxykarbonyl-*L*-fenylalanin (68)



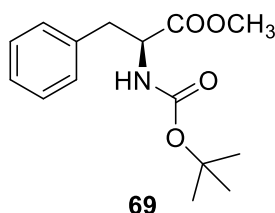
Látka **68** byla připravena modifikovaným postupem, který je uvedený v literatuře.<sup>51</sup>

V baňce opatřené míchadlem byl vytvořen roztok *L*-fenylalaninu (5,0 g; 30 mmol; 1,0 ekv.) a 1M roztoku hydroxidu sodného (63 ml) pod argonovou atmosférou. Baňka byla vložena do ledové lázně na 15 minut. Následně byl během 10 minut přikapán di-*terc*-butyl dikarbonát (7,9 g; 36 mmol; 1,2 ekv.) v THF (84 ml). Reakční směs byla ponechána míchat přes noc při laboratorní teplotě a následně odpařena na rotační vakuové odparce. Odparek byl promyt Et<sub>2</sub>O (2×200 ml). Vodná fáze byla ochlazená v ledové lázni a okyselena kyselinou chlorovodíkovou (20 ml; 1M) na pH 2-3 (kontrolováno pomocí pH papírků). Takto vzniklý roztok byl extrahován EtOAc (3×150 ml), spojené

organické fáze byly promyty nasyceným roztokem chloridu sodného (2×150 ml) a vysušeny bezvodým síranem sodným. Sušidlo bylo odfiltrováno a organická rozpouštědla odpařena na rotační vakuové odparce. Produkt **68** byl izolován jako bílá pevná látka (7,1 g, 89 %).  $^1\text{H}$  NMR spektrum odpovídá údajům uvedeným v literatuře.<sup>55</sup>

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -9,2$  ( $c = 0,55$ ; DMSO);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta_{\text{H}} = 12.60$  (s, 1H), 7.31 – 7.24 (m, 3H), 7.23 – 7.15 (m, 2H), 7.08 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.08 (ddd,  $J = 10.3, 8.3, 4.5$  Hz, 1H), 3.05 – 2.75 (m, 2H), 1.31 (s, 9H) ppm; MS (ESI+) m/z:  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  pro  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NNaO}_4$  vypočteno: 288,1; nalezeno: 288,1.

### (S)-methyl 2-((*tert*-butoxykarbonyl)amino)-3-fenylpropionát (69)

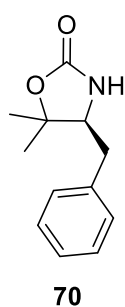


Látka **69** byla připravena modifikovaným postupem, který je uvedený v literatuře.<sup>52</sup>

V baňce opatřené míchadlem byla vytvořena suspenze látky **68** (5,0 g; 18,8 mmol; 1,0 ekv.),  $\text{NaHCO}_3$  (3,2 g; 37,7 mmol; 2,0 ekv.) a DMF (40 ml). Následně byl za stálého míchání po kapkách přidán MeI (5,9 ml; 94,2 mmol; 5,0 ekv.). Vzniklá suspenze byla ponechána míchat 24 hodin při laboratorní teplotě. Konverze byla kontrolována pomocí TLC (mobilní fáze: Hexan/EtOAc = 3:1). Reakce byla ukončena přidáním vody (120 ml) a roztok extrahován EtOAc (3×80 ml). Spojené organické fáze byly následně promyty nasyceným roztokem chloridu sodného (80 ml) a vysušeny bezvodým síranem sodným. Sušidlo bylo odfiltrováno a organická rozpouštědla odpařena na rotační vakuové odparce. Surový produkt byl čištěn pomocí sloupcové chromatografie (mobilní fáze: Hexan/EtOAc = 4:1) a následně kodedistilován s  $\text{CHCl}_3$ . Tímto postupem byl získán bezbarvý olej **69** (5,1 g; 96 %).  $^1\text{H}$  NMR spektrum odpovídá údajům uvedeným v literatuře.<sup>52</sup>

$R_{\text{F}} = 0,53$  (Hexan/EtOAc = 4:1);  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +50,8$  ( $c = 0,96$ ;  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}} = 7.26$  (dd,  $J = 8.0, 6.2$  Hz, 2H), 7.23 – 7.18 (m, 1H), 7.13 – 7.07 (m, 2H), 5.08 – 4.99 (m, 1H), 4.56 (q,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 3.68 (d,  $J = 1.3$  Hz, 3H), 3.09 (dd,  $J = 13.8, 5.8$  Hz, 1H), 3.01 (dd,  $J = 13.8, 6.4$  Hz, 1H), 1.36 (d,  $J = 7.3$  Hz, 9H) ppm; MS (ESI+) m/z:  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  pro  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NNaO}_4$  vypočteno: 302,14; nalezeno: 302,14.

### (S)-4-Benzyl-5,5-dimethyloxazolidin-2-on (70)

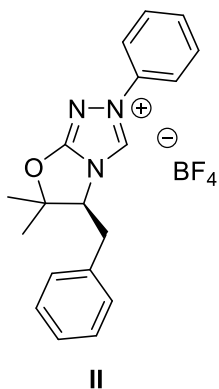


Látka **70** byla připravena modifikovaným postupem, který je uvedený v literatuře.<sup>53</sup>

K roztoku látky **69** (5,1 g; 18,1 mmol; 1,0 ekv.) v bezvodém Et<sub>2</sub>O (55 ml) byl přidán roztok 3M CH<sub>3</sub>MgCl v THF (18,7 ml; 56,0 mmol; 3,1 ekv.) při 0°C. Reakční směs byla ponechána míchat 24 hodin při laboratorní teplotě. Konverze byla kontrolována pomocí TLC (mobilní fáze: Hexan/EtOAc = 4:1). Reakce byla ukončena přidáním ledové vody (15 ml) a reakční směs přefiltrována přes křemelinu. Filtrát byl následně extrahován CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×125 ml). Spojené organické fáze byly promyty nasyceným roztokem chloridu sodného (100 ml). Pro vysušení organické fáze byl přidán bezvodý síran hořečnatý. Sušidlo bylo odfiltrováno a organická rozpouštědla odpařena na rotační vakuové odparce. Takto vzniklý surový alkohol (4,7 g) byl rozpuštěn v bezvodém THF (47 ml). Baňka s roztokem byla ponořena do ledové lázně a následně byl přidán *tert*-butoxid draselný (2,1 g). Reakční směs byla ponechána míchat 24 hodin při laboratorní teplotě. Konverze byla kontrolována pomocí TLC (mobilní fáze: Hexan/EtOAc = 4:1). Roztok byl odpařen na rotační vakuové odparce a vzniklý olej rozpuštěn v EtOAc (150 ml). Organická fáze byla promyta nasyceným roztokem chloridu sodného (150 ml). Vodná fáze byla následně extrahována EtOAc (2×20 ml). Spojené organické fáze byly vysušeny bezvodým síranem hořečnatým. Sušidlo bylo odfiltrováno a organická rozpouštědla odpařena na rotační vakuové odparce. Surový produkt byl čištěn pomocí sloupcové chromatografie (mobilní fáze: Hexan/EtOAc = 1:1, následně čistý EtOAc). Byla připravena žlutá olejovitá látka **63** (2,7 g; 79 %). <sup>1</sup>H NMR spektrum odpovídá údajům uvedeným v literatuře.<sup>53</sup>

$R_F = 0,05$  (Hexan/EtOAc = 4:1);  $[\alpha]_D^{20} = -91,3$  ( $c = 0,86$ ; CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_H = 7.36 - 7.15$  (m, 5H), 5.21 (s,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 3.69 (dd,  $J = 10.4, 4.1$  Hz, 1H), 2.82 (dd,  $J = 13.4, 4.1$  Hz, 1H), 2.69 (dd,  $J = 13.4, 10.4$  Hz, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.44 (s, 3H) ppm; MS (ESI+)  $m/z$ :  $[M+H]^+$  pro C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub> vypočteno: 206,1; nalezeno: 206,1.

**(S)-5-Benzyl-2-fenyl-6,6-dimethyl-5,6-dihydrooxazolo[2,3-c][1,2,4]triazol-2-ium tetrafluoroborát (II)**

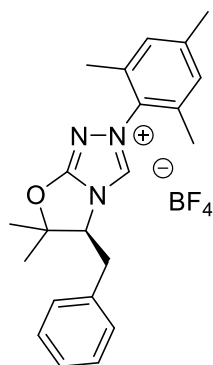


Látka **II** byla připravena modifikovaným postupem, který je uvedený v literatuře.<sup>53</sup>

Pod argonovou atmosférou byl vytvořen roztok látky **70** (1,0 g; 4,9 mmol; 1,0 ekv.) a bezvodého CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (16 ml). Následně byl za stálého míchání přidán (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>OBF<sub>4</sub> (0,8 g; 5,4 mmol; 1,1 ekv.) a reakční směs byla ponechána míchat 22 hodin při laboratorní teplotě. Konverze byla kontrolována pomocí TLC (mobilní fáze: Hexan/EtOAc = 1:1, vizualizace pomocí vanilinu) a <sup>1</sup>H NMR. Po uplynutí reakční doby byl roztok odpařen na rotační vakuové odparce. K odparku byl pod argonovou atmosférou přidán bezvodý CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (16 ml) a fenylhydrazin (0,5 ml; 4,9 mmol; 1,0 ekv.) a roztok byl ponechán míchat 24 hodin při laboratorní teplotě. Konverze byla kontrolována pomocí TLC (mobilní fáze: Hexan/EtOAc = 1:1, vizualizace pomocí vanilinu) a <sup>1</sup>H NMR. Po 24 hodinách se konverze neměnila, proto byla reakce ukončena. Organická rozpouštědla byla odpařena na rotační vakuové odparce. Vzniklý odparek byl rozpuštěn v triethyl orthoformátu (11 ml) a methanolu (2,2 ml). Reakční směs byla zahřáta pod zpětným chladičem k refluxu (teplota olejové lázně 100 °C) po dobu 24 hodin. Konverze byla kontrolována pomocí TLC (mobilní fáze: Hexan/EtOAc = 1:1, vizualizace pomocí vanilinu). Vychladlá suspenze byla zfiltrována přes fritu (S4), sraženina promyta EtOAc a následně dosušena za sníženého tlaku (0,41 mbar). Tímto způsobem byla připravena světle hnědá pevná látka **II** (0,6 g; 31 %). <sup>1</sup>H NMR spektrum odpovídá údajům uvedeným v literatuře.<sup>53</sup>

$R_F = 0$  (Hexan/EtOAc = 1:1, vizualizace ve vanilinu);  $[\alpha]_D^{20} = -67,9$  ( $c = 0,53$ ; CH<sub>3</sub>CN); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_H = 9.11$  (s, 1H), 7.73 – 7.30 (m, 10H), 5.35 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 3.48 (dd,  $J = 14.0, 7.7$  Hz, 1H), 3.27 (dd,  $J = 14.0, 8.3$  Hz, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.58 (s, 3H) ppm; MS (ESI+)  $m/z$ : [M-BF<sub>4</sub>]<sup>+</sup> pro C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O vypočteno: 306,2; nalezeno: 306,2.

### (S)-5-Benzyl-2-mesityl-6,6-dimethyl-5,6-dihydrooxazolo[2,3-c][1,2,4]triazol-2-ium tetrafluoroborát (III)



III

Látka **III** byla připravena modifikovaným postupem, který je uvedený v literatuře.<sup>53</sup>

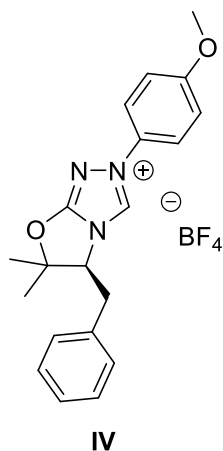
V baňce opatřené míchadlem byl vytvořen roztok látky **70** (1,0 g; 4,9 mmol; 1,0 ekv.) a bezvodého CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (16 ml) pod argonovou atmosférou. Následně byl za stálého míchání přidán (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>OBF<sub>4</sub> (0,8 g; 5,4 mmol; 1,1 ekv.) a reakční směs byla ponechána míchat 48 hodin při laboratorní teplotě.

Konverze byla kontrolována pomocí TLC (mobilní fáze:

Hexan/EtOAc = 1:1, vizualizace pomocí vanilinu) a <sup>1</sup>H NMR. Po uplynutí reakční doby byl roztok odpařen na rotační vakuové odparce. K odparku byl pod argonovou atmosférou přidán bezvodý CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (16 ml) a připravený mesityl hydrazin (0,7 g; 4,9 mmol; 1,0 ekv.) a roztok byl ponechán míchat 72 hodin při laboratorní teplotě. Konverze byla kontrolována pomocí TLC (mobilní fáze: Hexan/EtOAc = 1:1, vizualizace pomocí vanilinu) a <sup>1</sup>H NMR. Po uplynutí reakční doby byla organická rozpouštědla odpařena na rotační vakuové odparce. Vzniklý odparek byl rozpuštěn v triethyl orthoformátu (11 ml) a methanolu (2,2 ml). Reakční směs byla zahřáta pod zpětným chladičem k refluxu (teplota olejové lázně 100 °C) po dobu 24 hodin. Konverze byla kontrolována pomocí TLC (mobilní fáze: Hexan/EtOAc = 1:1, vizualizace pomocí vanilinu). Po vytemperování na laboratorní teplotu byla organická rozpouštědla odpařena. Byla provedena sloupcová chromatografie odparku (mobilní fáze: Hexan/EtOAc = gradient polaroty 10:1 až 1:1, následně čistý EtOAc). Tímto způsobem byl připraven produkt, který byl následně dosušen za sníženého tlaku (0,41 mbar). Byla připravena světle žlutá pevná látka **III** (0,4 g; 17 %). <sup>1</sup>H NMR spektrum odpovídá údajům uvedeným v literatuře.<sup>54</sup>

$R_F = 0$  (Hexan/EtOAc = 1:1, vizualizace ve vanilinu);  $[\alpha]_D^{20} = -86,3$  ( $c = 0,77$ ; CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_H = 8.12$  (s, 1H), 7.37 – 7.30 (m, 5H), 6.94 (s, 2H), 5.52 (dd,  $J = 10.1, 6.4$  Hz, 1H), 3.38 (dd,  $J = 13.9, 6.4$  Hz, 1H), 3.12 (dd,  $J = 13.9, 10.1$  Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.04 (s, 6H), 1.85 (s, 3H), 1.80 (s, 3H) ppm; MS (ESI+)  $m/z$ : [M-BF<sub>4</sub>]<sup>+</sup> pro C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O vypočteno: 348,2; nalezeno: 348,2.

**(S)-5-Benzyl-2-(4-methoxyfenyl)-6,6-dimethyl-5,6-dihydrooxazolo[2,3-c][1,2,4]triazol-2-ium tetrafluoroborát (IV)**



Látka **IV** byla připravena modifikovaným postupem, který je uvedený v literatuře.<sup>53</sup>

V baňce opatřené míchadlem byl vytvořen roztok látky **70** (1,0 g; 4,9 mmol; 1,0 ekv.) a bezvodého CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (16 ml) pod argonovou atmosférou. Následně byl za stálého míchání přidán (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>OBF<sub>4</sub> (0,8 g; 5,4 mmol; 1,1 ekv.) a reakční směs byla ponechána míchat 24 hodin při laboratorní teplotě. Konverze byla kontrolována pomocí TLC (mobilní fáze: Hexan/EtOAc = 1:1, vizualizace pomocí vanilinu) a <sup>1</sup>H NMR. Po uplynutí

reakční doby byl roztok odpařen na rotační vakuové odparce. K odparku byl pod argonovou atmosférou přidán bezvodý CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (16 ml) a připravený 4-methoxyfenyl hydrazin (0,7 g; 4,9 mmol; 1,0 ekv.) a roztok byl ponechán míchat 24 hodin při laboratorní teplotě. Konverze byla kontrolována pomocí TLC (mobilní fáze: Hexan/EtOAc = 1:1, vizualizace pomocí vanilinu) a <sup>1</sup>H NMR. Následně byla na rotační vakuové odparce odpařena organická rozpouštědla. Odparek byl rozpuštěn v triethyl orthoformátu (11 ml) a methanolu (2,2 ml). Reakční směs byla zahřata pod zpětným chladičem k refluxu (teplota olejové lázně 100 °C) po dobu 24 hodin. Konverze byla kontrolována pomocí TLC (mobilní fáze: Hexan/EtOAc = 1:1, vizualizace pomocí vanilinu). Po vychladnutí byla suspenze zfiltrována přes fritu (S4), sraženina promyta EtOAc a následně dosušena za sníženého tlaku (0,41 mbar). Tímto způsobem byla připravena šedá pevná látka **IV** (0,8 g; 39 %).

$R_F = 0$  (Hexan/EtOAc = 1:1, vizualizace ve vanilinu);  $[\alpha]_D^{20} = -76,5$  ( $c = 0,75$ ; CH<sub>3</sub>CN); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta_H = 9.8$  (s, 1H), 7.7 – 7.6 (m, 2H), 7.5 – 7.3 (m, 5H), 7.2 – 7.1 (m, 2H), 5.1 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.3 (s, 1H), 3.3 (s, 1H), 1.7 (s, 3H), 1.7 (s, 3H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO)  $\delta_C = 161.5, 160.5, 135.7, 135.0, 129.2$  (2C), 129.1 (2C), 128.7, 127.6, 122.8 (2C), 115.0 (2C), 104.7, 66.7, 55.8, 33.5, 27.0, 22.0 ppm; IČ (KBr)  $\nu = 3140, 1639, 1516, 1442, 1257, 1055$  cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI+)  $m/z$ : [M-BF<sub>4</sub>]<sup>+</sup> pro C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> vypočteno: 336,17065; nalezeno: 336,17059.

## 5. Závěr

Tato bakalářská práce se zabývá přípravou vybraných prekurzorů chirálních NHC karbenů **I-IV**.

V první části si práce kladla za cíl připravit navrženou triazoliovou sůl **I** obsahující aminoindanový cyklus. Nejprve byly připraveny vhodné výchozí komerčně nedostupné sloučeniny **61** a **65**. Syntézu samotného navrženého prekurzoru **I** se nepodařilo uskutečnit, přestože reakce byla provedena několikrát s různě modifikovanými reakčními podmínkami. Důvodem byly pravděpodobně vysoké sterické nároky připraveného hydrochlorid hydrazinu **61**.

Druhá část bakalářské práce byla věnována syntéze prekurzorů chirálních NHC karbenů odvozených od oxazolidinonu. Byly navrženy struktury triazoliových solí **II** a **III**. Nejprve byla připravena výchozí sloučenina **70** z komerčně dostupného L-fenylalaninu. Prekurzor NHC karbenu **II** se podařilo získat ve výtěžku 31 %. Následně byla syntetizována triazoliová sůl **III**, ta byla izolována ve výtěžku 17 %. Triazoliová sůl **II** obsahuje ve své struktuře fenyl, zatímco sůl **III** obsahuje mesityl, tedy stericky náročnější 2,4,6-trimethylfenyl, proto byl pravděpodobně výtěžek triazoliové soli **III** menší než soli **II**. Navíc se ukázal mesityl hydrazin méně stabilní v porovnání s fenylhydrazinem.

V poslední části bakalářské práce byla nad rámec jejího rozsahu nově připravena navržená triazoliová sůl **IV**. Byly zde využity znalosti získané přípravou triazoliových solí **II** a **III**. Nově navrženou sůl se podařilo získat ve výtěžku 39 %. Vyšší výtěžek látky **IV** v porovnání s výtěžky triazoliových solí **II** a **III** lze vysvětlit snížením sterických nároků a též zvýšením reaktivity příslušného hydrazinu z důvodu dodávání elektronové hustoty do benzenového jádra.

V rámci této bakalářské práce se podařilo úspěšně připravit sérii prekurzorů NHC karbenů odvozených od oxazolidinonu, jejich využití v oblasti asymetrické katalýzy je předmětem dalšího studia.

## 6. Použitá literatura

- 1 Aitken, R. A.; Kilenyi, S. N. *Asymmetric Synthesis*, **1994**, Chapman & Hall, United Kingdom.
- 2 Lin, G.-Q.; Li, Y.-M.; Chan, A. S. C. *Principles and Applications of Asymmetric Synthesis*, **2001**, John Wiley & Sons, Inc., New York.
- 3 Gal, J. *Chirality* **2008**, *20*, 5.
- 4 Smith, M. B. *Organic Synthesis*, *4<sup>th</sup> ed.*, **2017**, Academic Press, Boston.
- 5 Smith, S. W. *Toxicol. Sci.* **2009**, *110*, 4.
- 6 Červinka, O. *Chem. Listy* **1999**, *93*, 294.
- 7 Šinko, G. *Arh. Hig. Rada Toksikol.*, **2005**, *56*, 351.
- 8 Katritzky, A. R.; Ramsden, C. A.; Scriven, E. F. V.; Taylor, R. J. K. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, 1<sup>st</sup> ed.*, **2008**, Elsevier Science, Oxford.
- 9 Eftekhari-Sis, B.; Zirak, M.; Akbari, A. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 2958.
- 10 McMurry, J. E. *Organic Chemistry*, *9<sup>th</sup> ed.*, **2016**, Cengage Learning, Boston.
- 11 Balaban, A. T.; Oniciu, D. C.; Katritzky, A. R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2777.
- 12 Enders, D.; Breuer, K.; Teles, J. H. *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 1217.
- 13 Oliveira, V.d.G.; Cardoso, M.F.d.C.; Forezi, L.d.S.M. *Catalysts* **2018**, *8*, 605.
- 14 Shaikh, I. R. *J. Catal.* **2014**, *2014*, 35.
- 15 Torres, R. R. *Stereoselective Organocatalysis*, **2013**, JohnWiley & Sons, Inc., Hoboken.
- 16 Berkessel, A.; Gröger, H. *Asymmetric Organocatalysis*, **2005**, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.
- 17 Bredig, G.; Fiske W. S. *Biochem. Z.* **1912**, *7*.
- 18 Pracejus, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1960**, *634*, 9.
- 19 Stork, G.; Terrell, R.; Szmuszkovicz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 2029.
- 20 Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 496.
- 21 Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1612.
- 22 Abbasov, M. E.; Romo, D. *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 1318.
- 23 Bourissou, D.; Guerret, O.; Gabbai, F. P.; Bertrand, G. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 39.
- 24 Tomioka, H. *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 315.
- 25 Nemirowski, A.; Schreiner, P. R. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9533.
- 26 Wanzlick, H.-W. *Angew. Chem.* **1962**, *74*, 129.
- 27 Arduengo, A. J. III.; Harlow, R. L.; Kline, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 361.
- 28 Arduengo, A. J.; Dias, H. V. R.; Harlow, R. L.; Kline, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5530.

- 29 Enders, D.; Breuer, K.; Runsink, J.; Teles, J. H. *Liebigs Ann. Chem.* **1996**, *1996*, 2019.
- 30 John, A.; Ghosh, P. *Dalton Trans.*, **2010**, *39*, 7183.
- 31 Peris, E.; Loch, J. A.; Mata, J.; Crabtree, R. H. *Chem. Commun.* **2001**, *2001*, 201.
- 32 Briot, A.; Bujard, M.; Gouverneur, V.; Nolan, S. P.; Mioskowski, C. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1517.
- 33 Herrmann, W. A.; Köcher, C. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1997**, *36*, 2162.
- 34 Rehbein, J.; Ruser, S. M.; Phan, J. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 6013.
- 35 Paul, M.; Sudkaow, P.; Wessels, A.; Schlörer, N. E.; Neudörfl, J.; Berkessel, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 8310.
- 36 Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3719.
- 37 Sheehan, J. C.; Hunneman, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3666.
- 38 Sheehan, J. C.; Haral, T. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1196.
- 39 Enders, D.; Kallfass, U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1743.
- 40 Flanigan, D. M.; Romanov-Michailidis, F.; White, N. A.; Rovis, T. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9307.
- 41 Enders, D.; Breuer, K.; Raabe, G.; Runsink, J.; Teles, J. H.; Melder, J.-P.; Ebel, K.; Brode, S. Preparation, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1021.
- 42 Enders, D.; Balensiefer, T. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 534.
- 43 Knight, R. L.; Leeper, F. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**.
- 44 Kerr, M. S.; Read De Alaniz, J.; Rovis, T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5725.
- 45 Salvi, L.; Davis, N. R.; Ali, S. Z.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 170.
- 46 Romanov-Michailidis, F.; Guénée, L.; Alexakis, A. *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 9436.
- 47 Dong, S.; Frings, M.; Cheng, H.; Wen, J.; Zhang, D.; Raabe, G.; Bolm, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 2166.
- 48 Vora, H. U.; Lathrop, S. P.; Reynolds, N. T.; Kerr, M. S.; de Alaniz, J. R.; Rovis, T. *Org. Synth.* **2010**, *87*, 350.
- 49 Kuwano, S.; Harada, S.; Kang, B.; Oriez, R.; Yamaoka, Y.; Takasu, K.; Yamada, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 11485.
- 50 Struble, J. R.; Bode J. W. *Org. Synth.* **2010**, *87*, 362.
- 51 Bai, D.; Yu, S.; Zhong, S.; Zhao, B.; Qiu, S.; Chen, J.; Lunagariya, J.; Liao, X.; Xu, S. *Int. J. Mol. Sci.* **2017**, *18*, 544.
- 52 Meyer, F.-M.; Liras, S.; Guzman-Perez, A.; Perreault, C.; Bian, J.; James, K. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3870.
- 53 Campbell, C. D.; Concellón, C.; Smith, A. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 797.

- 54 Liu, L.; Guo, D.; Wang, J. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 7025.
- 55 Thiel, N. O.; Kaewmee, B.; Ngoc, T.; Teichert, J. F. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 1597.