

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Chemie
Studijní obor: Medicinální chemie



Palina Kudrejka

Příprava enantiomerně čistých fosforečných kyselin odvozených od BINOLu
Preparation of enantiomerically enriched BINOL-derived phosphoric acids

Bakalářská práce

Vedoucí závěrečné práce/Školitel: Mgr. et Mgr. Martin Kamlar, Ph.D.

Praha, 2024

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, 23.08.24

Palina Kudrejka

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala svému školiteli Mgr. Martinovi Kamlarovi, Ph.D. za jeho profesionální přístup, ochotu odpovídat na mé dotazy a neskutečnou trpělivost. Ráda bych poděkovala prof. RNDr. Janovi Veselému, Ph.D. za to, že mě přijal do skupiny asymetrické syntézy, a umožnil mi tak vypracování této bakalářské práce.

Dále bych chtěla poděkovat RNDr. Michaelovi Francovi, Ph.D., s kterým jsem konzultovala všechny možné náležitosti týkající se jak bakalářské práce, tak i efektivní práce v laboratoři. Velké poděkování dlužím všem kolegům za jejich profesionální rady a zajištění příjemného a motivujícího pracovního prostoru.

Chtěla bych taky poděkovat RNDr. Zdenkovi Tošnerovi, Ph.D. za naučení ovládnání NMR přístroje, Mgr. Bohunce Šperlichové za měření optických otáčivosti, RNDr. Martinovi Štíchovi, Ph.D. za měření hmotnostních spekter.

Na závěr bych ráda poděkovala mojí rodině a blízkým kamarádům za jejich podporu.

Abstrakt

Táto bakalárská práca sa zaoberá prípravou enantiomerně čistých fosforečných kyselín odvozených od BINOLu, ktoré nachádzajú široké uplatnenie jako katalyzátory v rade asymetrických transformácií. Príprava týchto katalyzátorů byla provedena podle publikované literatury.

Klíčová slova

Asymetrická syntéza, chirální fosforečné kyseliny, BINOL, organokatalýza, bifunkční katalýza.

Abstract

This bachelor work deals with preparation of enantiomerically enriched BINOL-derived phosphoric acids, which are used as catalysts in various asymmetric transformations. The main synthetical approach was carried out according to published literature procedure.

Key words

Asymmetric synthesis, chiral phosphoric acids, BINOL, organocatalysis, bifunctional catalysis.

Obsah

Poděkování	3
Abstrakt	4
Klíčová slova	4
Abstract	5
Key words	5
Použité zkratky	7
1. Úvod	9
1.1 Enantioselektivní syntéza	9
1.2 Asymetrická organokatalýza	10
1.3 Chirální fosforečné kyseliny.....	13
1.3.1 Monoaktivace.....	15
1.3.2 Duální aktivace	16
1.3.3 Bifunkční aktivace.....	17
1.3.4 Kovalentní aktivace	19
2. Cíle práce	21
3. Výsledky a diskuse.....	22
3.1 Příprava chirálních fosforečných kyselin odvozených od BINOLu.....	22
4. Experimentální část	27
4.1 Obecné postupy a chemikálie	27
4.2 Připravené látky.....	28
6. Závěr	42
7. Literatura	43

Použité zkratky

Ac – acetyl

APPI – protoionizace za atmosférického tlaku (Atmospheric Pressure Photoionization)

Ar – aryl

BINOL – 1,1'-bi-2-naftol

Boc – *tert*-butyloxykarbonyl

Bu – butyl

Cbz – benzyloxykarbonyl

DCE – 1,2-dichlorethan

DCM – dichlormethan

ee – enantiomerný přebytek (enantiomeric excess)

ekv. – ekvivalent

ESI – ionizace typu elektrosprej

Et – ethyl

HPLC – vysokoúčinná kapalinová chromatografie (High Performance Liquid Chromatography)

HRMS – hmotnostní spektrometrie s vysokým rozlišením (High Resolution Mass Spectrometry)

i-Pr – izo-propyl

kvant. – kvantitativní výtěžek

Me – methyl

mol. – molární

MOM – methoxymethyl ether

MS – hmotnostní spektrometrie

NMR – nukleární magnetická rezonance

PG – chránicí skupina (protecting group)

Ph – fenyl

Pr – propyl

R_f – retardační faktor

r. t. – teplota místnosti

RVO – rotační vakuová odparka

SOMO – „single occupied molecule orbital“

SPINOL – 1,1'-spirobiindan-7,7'-diol

TADDOL – $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetraaryl-2,2-disubstituovaný 1,3-dioxolán-4,5-dimethanol

t-Bu – *tert*-buthyl

THF – tetrahydrofuran

TLC – chromatografie na tenké vrstvě (Thin Layer Chromatography)

TMS – trimethylsilyl

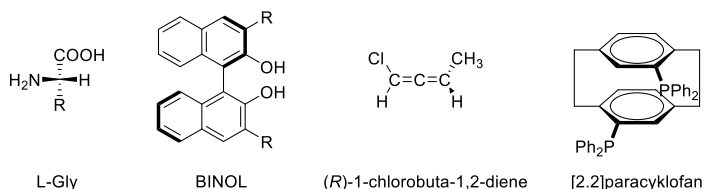
VANOL – 3,3'-diphenyl-2,2'-bi-1-naftol

VAPOL – 2,2'-diphenyl-3,3'-(4-bifenanthrol)

1. Úvod

1.1 Enantioselektivní syntéza

Enantioselektivní syntéza je oblast chemie zahrnující chemické reakce, při kterých se v molekule vytváří jedno nebo více nových center chiralit vedoucí ke vzniku specifického enantiomeru nebo diastereoisomeru.¹ Molekula je chirální, pokud není ztotožnitelná se svým zrcadlovým obrazem. Novým centrem chiralit může být chirální atom, chirální osa nebo rovina symetrie a mluvíme tak o bodové, axiální nebo planární chiralitě. Bodová chiralita se vyskytuje u molekul obsahujících atom uhlíku s konfigurací sp^3 , na který jsou vázány čtyři různé atomy nebo čtyři různé skupiny atomů. Lze ji též nalézt i u dalších atomů, jako například dusíku v případě terciárních aminů Trögerových bází nebo různě substituovaných kvarterních aminů, dále u atomu síry v případě různě substituovaných sulfoxidů nebo atomu fosforu u různě substituovaných fosfinoxidů. Axiální typ chiralit je typ stereoisomerie, kdy jsou neplanárně uspořádány čtyři různé substituenty organizované v párech vůči sobě kolmých kolem osy chiralit.² K danému typu řadíme například isomerii allenů, spirosloučenin nebo diarylů. Planární chiralita se vyskytuje u molekul mající rovinu chiralit obsahující největší počet atomů a dalším substituentem ležícím mimo danou rovinu. Typickými zástupci látek s tímto typem chiralit jsou monosubstituované paracyklofany.³



Obrázek 1. Jednotlivé typy chiralit.

Rozdílné prostorové uspořádání jednotlivých enantiomerů stejné látky může vést k rozdílné interakci s jinými opticky aktivními objekty, jako jsou enzymy nebo receptory v organismech. Toto selektivní „rozpoznávání“ jednotlivých enantiomerů enzymy nebo receptory může vést k odlišné odezvě organismu. Tato odlišná odezva se může projevit rozdílnými biologickými vlastnostmi jednotlivých enantiomerů, a to relativně neškodně jako v případě rozdílného vnímání vůně či chutě enantiomerů stejné látky. V případě léčiv však rozdílná interakce enzymu nebo receptoru s enantiomerem dané látky může mít zásadní vliv na jeho terapeutický účinek. Proto je příprava enantiomerně čistých látek klíčovým procesem v moderní organické chemii a metodám příprav takovýchto látek je věnována zvýšená

pozornost. Oborem zbývajícím se přípravou enantiomerně obohacených látek je asymetrická syntéza a k jejich přípravě využívá několik obecných přístupů:

a) Substrátem řízená metoda („chiral pool strategy“) - spočívá ve využití přirozeně se vyskytující, enantiomerně čisté sloučeniny jako výchozí látky, kdy přítomná chirální centra vedou ke vzniku žádaného enantiomeru produktu.

b) Metoda za využití chirální pomocné molekuly („chiral auxiliary strategy“) – využívá chirální pomocnou molekulu ve stechiometrickém množství, která se kovalentně váže na achirální substrát a tím vzniká jeden enantiomer meziprojektu. Odstraněním pomocné látky po reakci získáme opticky aktivní produkt.

c) Reagentem řízená metoda („reagent control strategy“) - se využívají vlastnosti chirálních činidel ovlivňujících stereochemii reakce.

d) Katalyzátorem řízená metoda („catalyst control strategy“) – využívá opticky čistého činidla v katalytickém množství k řízení tvorby enantiomerně obohaceného produktu. Tato metoda je v dnešní době dominantní a v rámci ní rozlišujeme tři způsoby aktivace substrátů, a to pomocí komplexů přechodných kovů, enzymových katalyzátorů a malých organických molekul – organokatalyzátorů.

1.2 Asymetrická organokatalýza

Organokatalýza je oblast organické syntézy zabývající se katalýzou pomocí substechiometrického množství organických sloučenin, která neobsahují atom kovu.⁴ Výhodou organokatalyzátorů je jejich relativně snadná příprava a také stabilita vůči kyslíku a vzdušné vlhkosti, jež usnadňuje provedení organokatalytických reakcí, i samotné skladování organokatalyzátorů. Dále lze zmínit i jejich obecně nižší toxicitu zejména v porovnání s katalyzátory obsahující přechodné kovy, jež mohou být problematickým polutantem při syntéze léčiv.

Organokatalýza je relativně nová metoda pro přípravu opticky aktivních látek, jejíž rozvoj je i přes některé izolované a spíše náhodné případy datován na začátek 21. století.⁵ Jako první enantioselektivní reakcí katalyzovanou pomocí chirálních organokatalyzátorů lze považovat práci Emila Knøevenagela, jenž se zabýval aldolovými kondenzacemi β -ketoesterů a malonátů s aldehydy a ketony za využití primárních, sekundárních aminů jako katalyzátorů.⁶ Následovaly další spíše izolované případy jako např. práce Kuhna a Hoffera, jenž studovali Knøevenagelovy i aldolové reakce aldehydů za katalýzy pomocí sekundárních aminů. Mezi nejstarší publikace také patří práce G. Brediga a WS. Friske publikována v roce 1912, která

popisuje adici HCN na aldehydy za využití cinchonových alkaloidů jako katalyzátorů (schéma 1).⁷

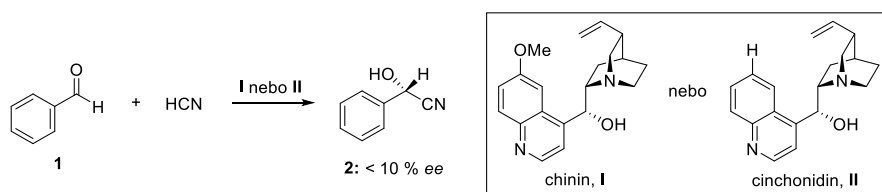


Schéma 1. Adice HCN na aldehydy.

V roce 1960 byla publikována práce Pracejuse, který provedl adici methanolu na methylfenylketen **3** za vzniku příslušného esteru v 74% enantiomerním přebytku ve výtěžku 90 % (schéma 2).⁸

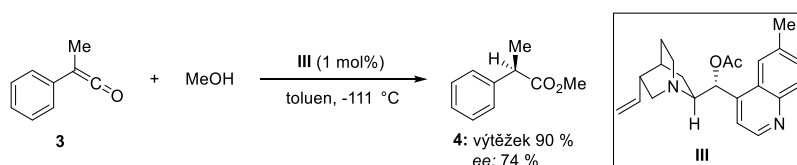


Schéma 2. Enantioselektivní syntéza esteru **4** z fenylmethylketenu **3**.

Významným přínosem v oblasti enantioselektivní organokatalýzy byly práce G. Storka, který se zabýval chemií enaminů, a která vedla k rozvoji v oblasti organokatalýzy známé jako enaminová katalýza.⁹ Na chemii enaminů zkoumané Storkem navázala Hajosova-Parrishova-Ederova-Sauerova-Wiechertova aldolová kondenzace katalyzována *L*-prolinem publikována nezávisle na sobě dvěma skupinami, která hrála významnou roli ve vývoji asymetrické organokatalýzy.¹⁰ Výsledný ketol **6** v dané reakci byl získán v 97 % enantiomerním přebytku ovšem bez hlubšího pochopení vzniku reakčního intermediátu (schéma 3).

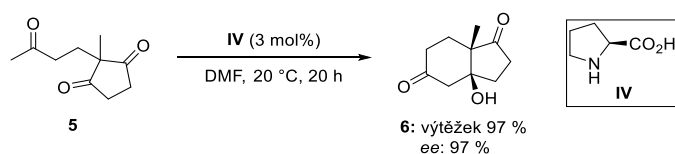
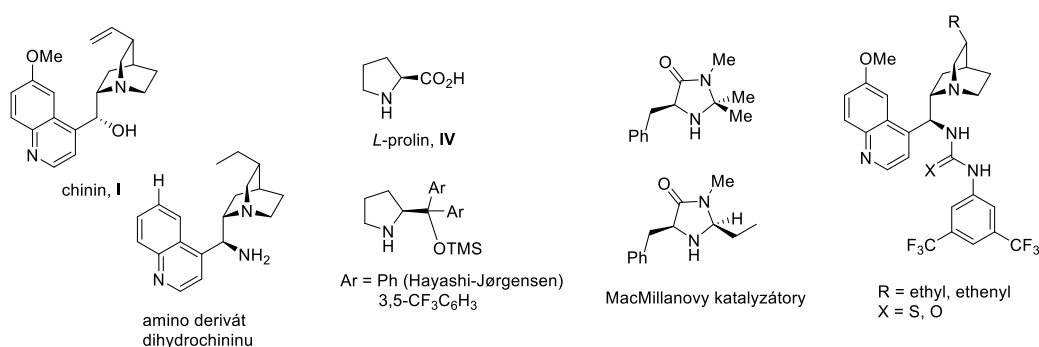


Schéma 3. Hajosova-Parrishova-Ederova-Sauerova-Wiechertova aldolová kondenzace

Prudký rozvoj enantioselektivní organokatalýzy započal rokem 2000, kdy byly publikovány práce B. Lista, M. M. Lerner a C. F. Barbase III. zabývající se enaminovou katalýzou¹¹ a dále práce Davida W. C. MacMillana, který uveřejnil enantioselektivní organokatalytickou transformaci využívající iminiové aktivace substrátu. V této práci byl také poprvé uveden termín „organokatalýza“.¹²

Organické katalyzátory lze klasifikovat na základě různých aspektů. Jedním z nich je povaha jejich interakce se substrátem, které mohou být kovalentní nebo nekovalentní. V

případě kovalentní interakce vzniká nová kovalentní vazba mezi katalyzátorem a substrátem za vzniku aktivovaného komplexu. Typickými příklady jsou chirální primární a sekundární aminy. Z primárních aminů se v enantioselektivní katalýze využívají zejména aminy odvozené od cinchonových alkaloidů, a to především pro aktivaci a funkcionalizaci ketonů. Jako chirální sekundární aminy se v enantioselektivní katalýze uplatňují např. prolin, deriváty prolinolu případně také chirální deriváty imidazolidinonu (MacMillanové katalyzátory) (obrázek 2).



Obrázek 2. Příklady katalyzátorů aminové organické katalýzy.

Tyto látky našly uplatnění v rámci aktivace a funkcionalizace aldehydů v α -poloze pomocí tzv. enaminové aktivace¹³ případně v β -poloze v případě použití α,β - nenasycených aldehydů a ketonů pomocí tzv. iminiové aktivace.¹² Chirální sekundární aminy našly využití i v rámci SOMO („single occupied molecule orbital“),¹⁴ či dienaminové¹⁵ případně trienaminové¹⁶ aktivace. Tyto způsoby aktivace jsou svým zaměřením nad rámec této bakalářské práce, a nejsou tudíž v následujícím textu dále rozpracovány.

Katalyzátory aktivující substrát prostřednictvím slabých nekovalentních interakcí využívají zejména tvorbu vodíkových vazeb se substrátem. Do této skupiny patří chirální terciární aminy, jako jsou deriváty chinolinových alkaloidů a jejich deriváty, které mají ve své struktuře (thio)močovinou jednotku (obrázek 2). Ke katalyzátorům využívající podobný typ aktivace řadíme i chirální fosforečné kyseliny.

1.3 Chirální fosforečné kyseliny

Katalýza využívající chirálních fosforečných kyselin je v současné době prudce se rozvíjícím směrem v oblasti asymetrické syntézy. Mezi výhody použití chirálních fosforečných kyselin lze uvést jejich relativně snadnou dostupnost, modulární syntézu (schopnost sestavovat katalyzátory z vyměnitelných stavebních bloků), stabilitu vůči oxidaci a hydrolýze, možnost využití obou jejich enantiomerů, a vysokou selektivitu katalyzovaných reakcí.¹⁷

Přestože jsou chirální fosforečné kyseliny známé již přes 50 let, během nichž našly využití například při separaci chirálních aminů pomocí binaftylových fosforečných kyselin, zkoumání jejich katalytických vlastností započalo rokem 2004, kdy Akiyama a Terada nezávisle na sobě publikovali asymetrickou Mannichovu reakci katalyzovanou chirální fosforečnou kyselinou odvozenou od BINOLu.^{18,19} Práce Akiyamy se zabývala reakcí silyl enolatů **8** s aldiminy **7** za vzniku produktu **9** v kvantitativním výtěžku s enantiomerní čistotou 96 % *ee* (Schéma 4).

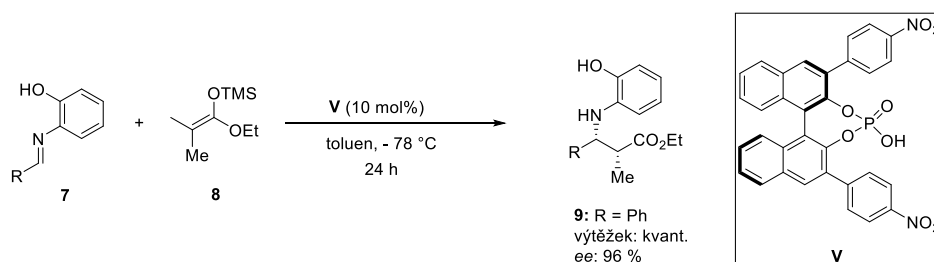


Schéma 4. Mannichová reakce katalyzována chirální fosforečnou kyselinou odvozenou od BINOLu.

Autoři dále prokázali, že pro účinnou enantioselektivní indukci jsou vhodné katalyzátory substituované 3,3'-diarylovými substituenty nekoplanárními s naftylovými skupinami. Tyto katalyzátory poskytovaly příslušné produkty s vyšší enantiomerní čistotou v porovnání s nesubstituovanými chirálními fosforečnými kyselinami v polohách 3,3'.

K podobným závěrům jako Akiyama došli také Uruguchi a Terada ve své práci zabývající se přímou Mannichovou reakcí *N*-Boc-chráněných aldiminů **10** s acetylacetonem **11** (schéma 5).¹⁹

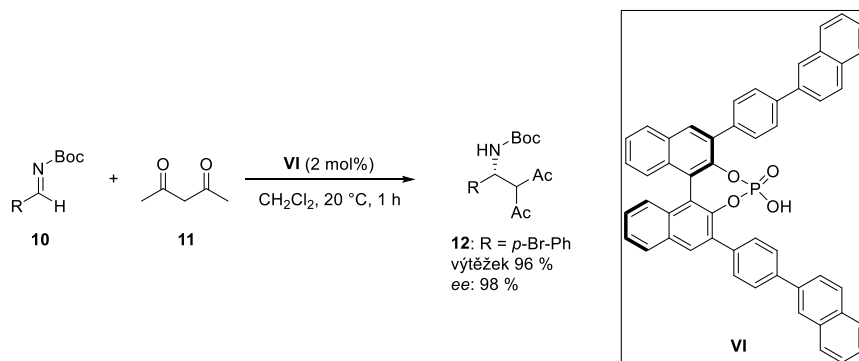
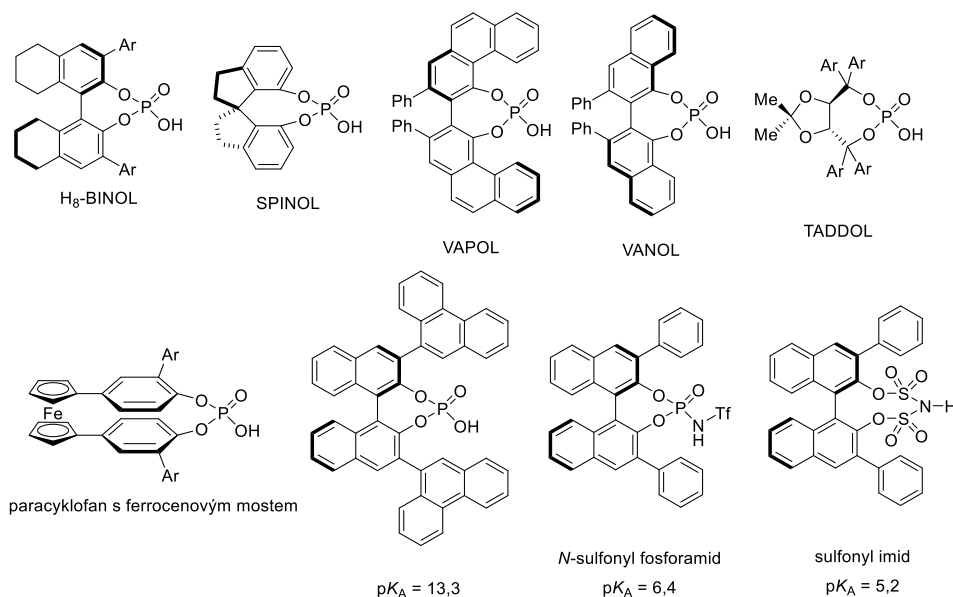


Schéma 5. Mannichova reakce *N*-Boc-chráněných aldiminů **10** s acetylacetonem **11**.

Vedle již výše zmíněných chirálních fosforečných kyselin odvozených od BINOLu se v enantiosektivní organokatalýze uplatnily i další chirální fosforečné kyseliny odvozené např. od H₈-BINOLu, SPINOLu, VAPOLu, VANOLu a TADDOLu (obrázek 3). Kromě toho byly publikovány práce, kde byly jako katalyzátory využity planární fosforečné kyseliny: paracyklofany s ferrocenovým mostem,²⁰ paracyklofany syntetizované z 1,8-dibromobifenilenu.²¹



Obrázek 3. Chirální fosforečné kyseliny odvozené od různých struktur a katalyzátory prokazující nižší pK_A .

Důležitým faktorem ovlivňujícím katalytickou aktivitu chirálních fosforečných kyselin je jejich schopnost aktivace substrátu protonací vyjádřenou hodnotou pK_A . V práci publikovanou Ruepingem a Leitem byly hodnoty pK_A chirálních fosforečných kyselin určovány z měření v acetonitrilu.²² Bylo zjištěno, že v případě chirálních fosforečných kyselin odvozených od BINOLu se hodnota pK_A pohybuje kolem 13. Vyšší kyselost vykazují deriváty

fosforečných kyselin: *N*-sulfonyl fosforamidy ($pK_A = 6$) a sulfonyl imidy ($pK_A = 5$) (obrázek 3).

Dalším důležitým aspektem těchto látek je jejich schopnost enantiomerní indukce v nově vzniklých molekulách, kterou lze vysvětlit přítomností „chirální kapsy“ katalyzátoru. Tato kapsa vzniká jako důsledek zablokované rotace dvou naftolů spojených nesymetricky v poloze 1,1' a také přítomností substituentů v poloze 3,3'. Zavedením těchto substituentů do molekuly fosforečné kyseliny dochází k rozšíření C_2 -symetrie BINOLové struktury v prostoru tvorbou dobře definované chirální dutiny vedoucí ke stereospecifické interakci mezi katalyzátorem a substrátem, jež má za následek tvorbu jednoho specifického enantiomeru.

Určení přesných mechanismů aktivace substrátu chirální fosforečnou kyselinou je složité a může se lišit v závislosti na použitém substrátu v jednotlivých reakcích. Jedním z možných způsobů dělení aktivace substrátu pomocí chirálních fosforečných kyselin je prostřednictvím monoaktivace, duální aktivace a bifunkční aktivace, jak ve své práci klasifikoval Rueping.¹⁷

1.3.1 Monoaktivace

V případě monoaktivace dochází k aktivaci jednoho reakčního partnera pomocí katalyzátoru např. jeho protonací za vzniku aktivovaného reakčního intermediátu. Tento typ aktivace byl popsán např. u alkylatione α -diazoesterů *N*-acyliminy provedenou skupinou Terady v roce 2005, kdy chirální fosforečná kyselina aktivuje *N*-acylimin **13** jeho protonací za vzniku chirálního aktivovaného iontového páru (schéma 6).²³

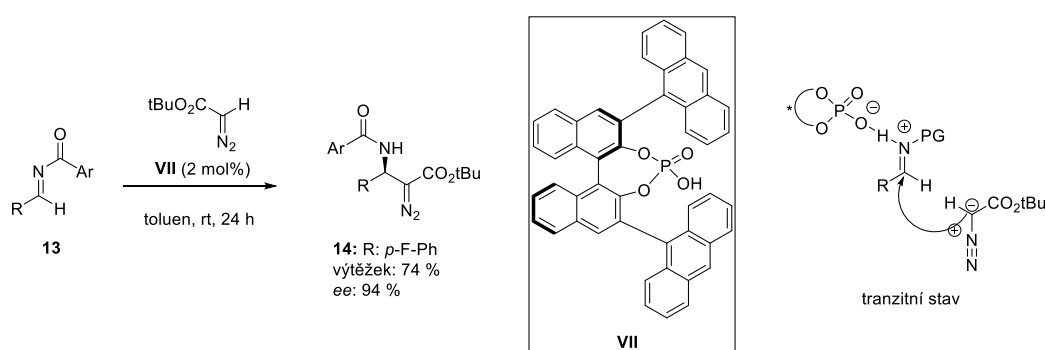


Schéma 6. Alkylatione diazoesterů *N*-acyliminy zprostředkována monoaktivací.

Monoaktivace se uplatňuje i v syntéze chirálních hydrazonů, které nacházejí široké uplatnění v enantioselektivních reakcích např. alkylatione,²⁴ aldolové reakce.²⁵ V roce 2007 Rueping publikoval práci zabývající adicí hydrazonu **16** na *N*-Boc substituované iminy **15**. Byly získány produkty v enantiomerních přebytcích blízkých 90 % *ee* (schéma 7).

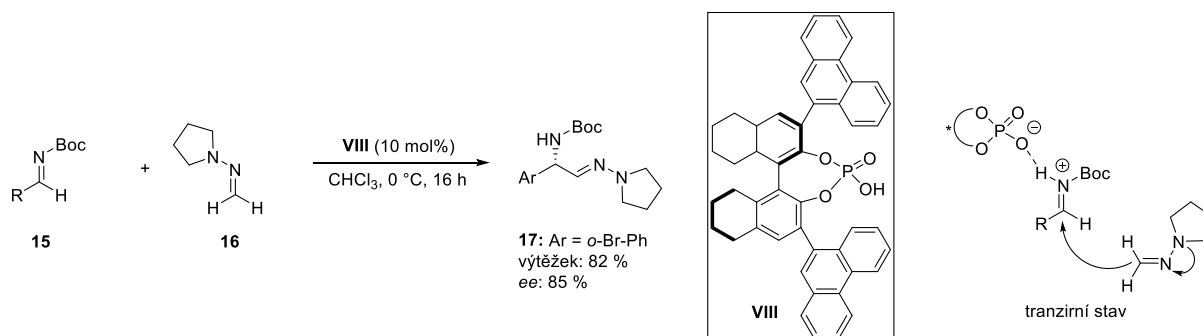
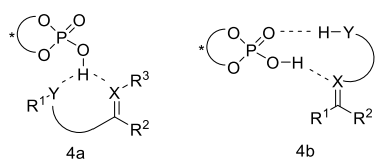


Schéma 7. Adice hydrazonu **16** na *N*-Boc substituovaný imin **15**.

1.3.2 Duální aktivace

Dalším typem aktivace je duální aktivace, při které dochází k interakci katalyzátoru se dvěma různými funkčními skupinami přítomnými na jedné reakční komponentě (obrázek 4). Při této aktivaci se funkční skupiny substrátu aktivují buď pouze prostřednictvím hydroxylové funkční skupiny fosforečné kyseliny (obrázek 4a), případně se zapojuje také P=O funkční skupina katalyzátoru (obrázek 4b).



Obrázek 4. Dva možné způsoby duální aktivace substrátu pomocí chirálních fosforečných kyselin.

Duální typ aktivace se například předpokládá ve výše popsané Mannichově reakci publikovanou Akiyamou (schéma 4).¹⁸ Stejný aktivační mód se uplatňuje i v reakci 2-hydroxyfenyl iminů **18** s derivátem furanu **19** publikovanou stejnou laboratoří roku 2008 (schéma 8).²⁶

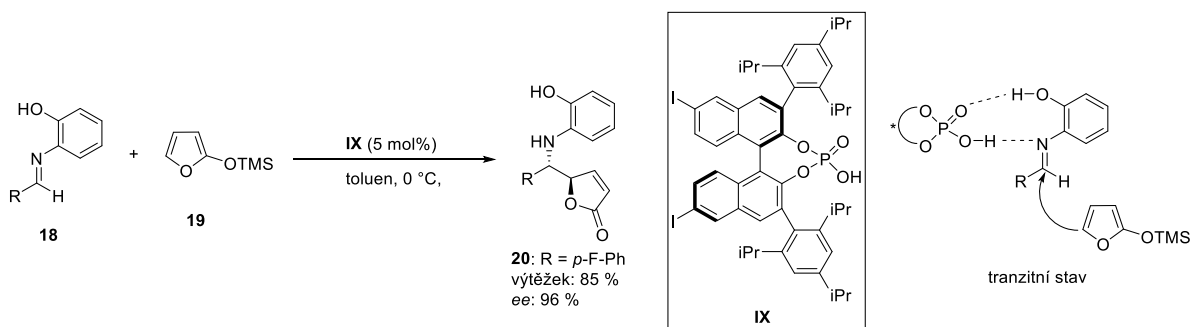


Schéma 8. Enantioselektivní Mannichova reakce mezi deriváty 2-hydroxyfenyl iminů **18** a derivátem furanu **19** využívající duální aktivační mechanismus.

K dalším reakcím využívající duální aktivaci lze zařadit i přímou aldolovou reakci azalaktonů **22** s vinyl ethery **21** publikovanou Teradou v roce 2009 (schéma 9).²⁷ Výslednými produkty reakce byly deriváty β -hydroxy- α -aminokyselin s chirálním kvarterním uhlíkovým centrem získaných v enantiomerním přebytku v rozmezí 37 – 97 % *ee*.

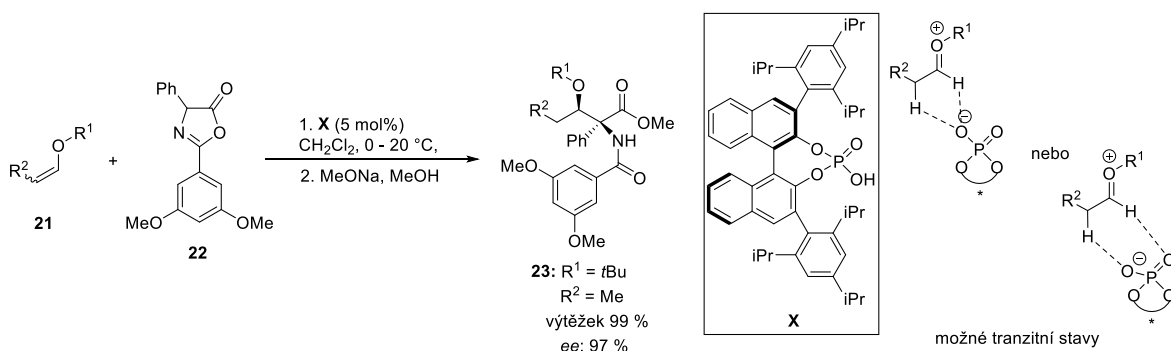
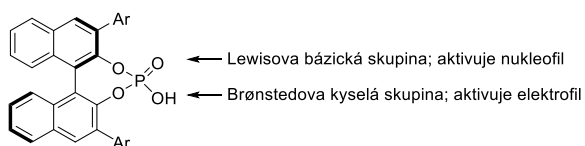


Schéma 9. Přímá aldolová reakce azalaktonů **22** se substituovanými vinyl ethery **21**.

1.3.3 Bifunkční aktivace

Vedle duální aktivace se v některých enantioselektivních reakcích uplatňuje tzv. bifunkční charakter chirálních fosforečných kyselin. Ten je umožněn díky výše zmíněné přítomnosti kyselé OH funkční skupiny a bazické P=O funkční skupiny v rámci jedné molekuly katalyzátoru (obrázek 5). V tranzitním stavu dochází k aktivaci elektrofilu jeho protonací pomocí OH skupiny za současné aktivaci nukleofilu tvorbou vodíkových vazeb pomocí P=O skupiny.²⁸



Obrázek 5. Funkční skupiny substrátu chirální fosforečné kyseliny.

Bifunkční charakter chirálních fosforečných kyselin byl popsán v případě intramolekulární aza-Michaelovy reakce nenasycených indolů **24** katalyzovanou chirálními fosforečnými kyselinami, jež byla publikována Youem v roce 2010 (schéma 10).²⁹ Příslušné deriváty cyklických indolů **25** byly získány ve vysokém výtěžku až 95 % a s enantiomerní čistotou dosahující 92 % *ee*.

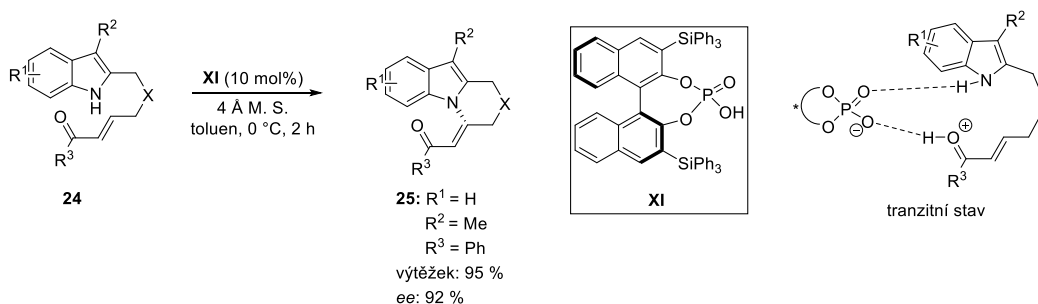


Schéma 10. Intramolekulární aza-Michaelová reakce vzniku cyklických indolů **25**.

Obdobný charakter katalyzátoru se předpokládá i v případě enantioselektivní aza-Diels-Alderovy reakce vedoucí k derivátům tetrahydrochinolu **29** získaných v enantiomerních přebytcích pohybujících mezi hodnotami 45 až 99 % *ee* publikovanou Massonem roku 2012 (schéma 11).³⁰

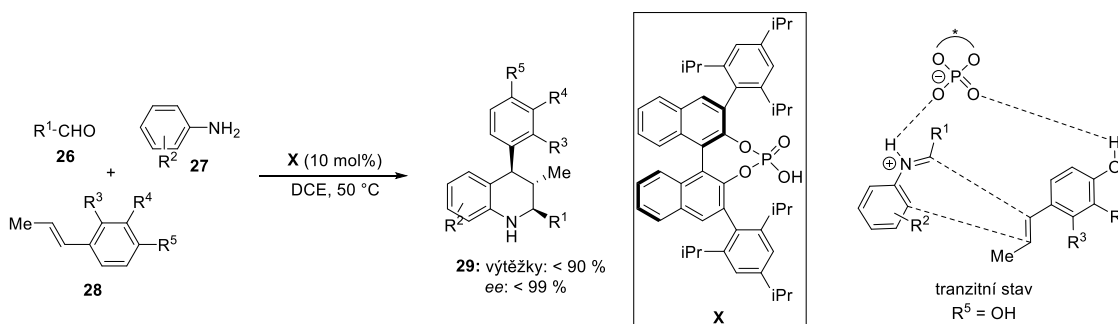


Schéma 11. Enantioselektivní aza-Diels-Alderova reakce vedoucí k derivátům tetrahydrochinolu **29**.

V práci publikované B. Listem v roce 2006 byl bifunkční charakter chirálních fosforečných kyselin využit pro přípravu opticky čistých tetrahydro- β -carbolinů **31**, látek se zajímavou biologickou aktivitou,³¹ pomocí Pictet-Spenglerovy reakce (schéma 12).³²

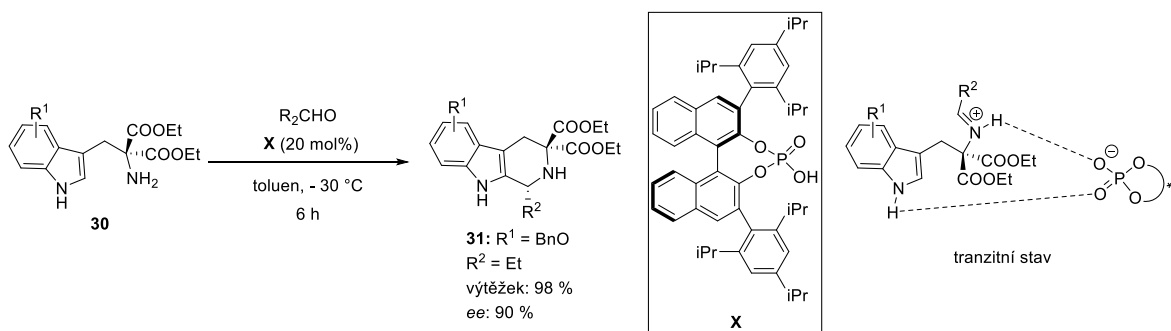


Schéma 12. Pictet-Spenglerova reakce přípravy derivátů tetrahydro- β -carbolinů **31**.

Další oblastí, kde lze využít bifunkční charakter chirálních fosforečných kyselin jsou desymetrizační reakce. Například v roce 2021 byla naší vědeckou skupinou publikována enantioselektivní příprava chirálních 3,4-dihydro-2*H*-1,4-beznoxyzinů **33** metodou desymetrizace oxetanů **32** substituovaných v poloze 3 (schéma 13).³³ V průběhu výzkumu byly testovány chirální fosforečné kyseliny odvozené od BINOLu, které vykazovaly vysoké hodnoty enantioselektivit pohybujícího se kolem 80 % *ee*. K nejlepším hodnotám enantioselektivní indukce docházelo v případě použití chirální fosforečné kyseliny odvozené od SPINOLu **XII**, kdy byly příslušné produkty získány v enantiomerní čistotě dosahující hodnot 99 % *ee*.

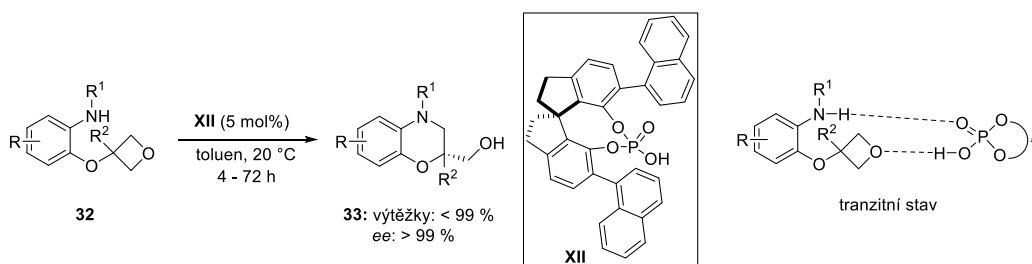


Schéma 13. Enantioselektivní desymetrizace oxetanů **32** katalyzovaná chirální fosforečnou kyselinou odvozenou od SPINOLu **XII**.

1.3.4 Kovalentní aktivace

Jak bylo zmíněno výše, dominantním mechanismem působení chirálních fosforečných kyselin je aktivace substrátu pomocí nekovalentní interakce. Bylo však prokázáno, že existují podmínky, při kterých dané katalyzátory aktivují substrát pomocí kovalentní aktivace. Tento typ interakce je nestandardní, protože při kovalentní interakci obecně dochází k deaktivaci chirálních fosforečných kyselin.³⁴

Daný typ aktivace byl studován Nagornym v roce 2014 na intramolekulární cyklizaci nenasycených acetalů **34** vedoucí k přípravě opticky aktivních derivátů piperidinů **35** (schéma 14).³⁵ V průběhu výzkumu byl prokázán S_N2' mechanismus jako preferovaný mechanismus reakce.

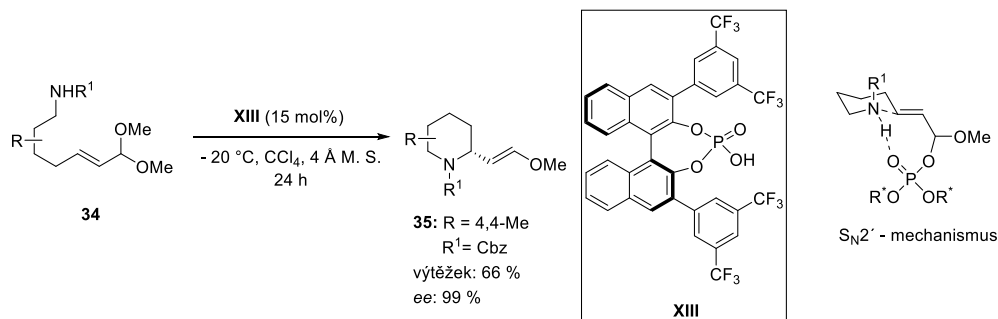


Schéma 14. Cyklizace nenasycených derivátů acetalů **34** probíhající S_N2' mechanismem.

Dalším příkladem kovalentní aktivace substrátu je metoda enantioselectivní přípravy různě substituovaných spiroindolů **38** reakcí α -(3-isoindolinonyl)propargyl alkoholu **36** s indoly **37** vyvinutá v roce 2022 skupinou P. Li (schéma 15).³⁶ Příslušné produkty byly získány ve výtěžcích v rozmezích od 77 do 98 % a v enantiomerních přebytcích až 99 % *ee*.

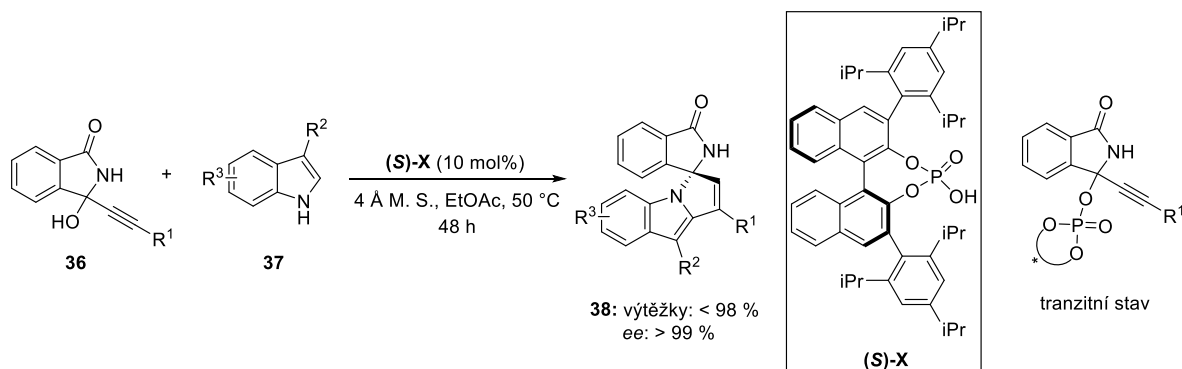


Schéma 15. Enantioselectivní reakce α -(3-isoindolinonyl)propargyl alkoholu **36** se substituovanými indoly **37**.

2. Cíle práce

Jak bylo zmíněno výše, chirální fosforečné kyseliny nacházejí uplatnění v celé řadě enantioselektivních transformací. Cílem předložené bakalářské práce bylo ověření postupů přípravy derivátů chirálních fosforečných kyselin (**R**)-**6a-d** a (**S**)-**6a-d** odvozených od BINOLu. Tento obecný cíl zahrnoval dva dílčí úkoly:

1. Ověření postupu syntézy obou enantiomerů *R* i *S* derivátů **6a-d**.
2. Optimalizace výše zmíněné pěti krokové syntézy derivátů **6a-c** a modifikované čtyřkrokové syntézy derivátu **6d** odvozených od BINOLu.

3. Výsledky a diskuse

3.1 Příprava chirálních fosforečných kyselin odvozených od BINOLu

Nejdříve byla práce zaměřena na přípravu různě substituovaných chirálních fosforečných kyselin odvozených od (*R*)-BINOLu. K syntéze produktů (*R*)-**6a** – **6c** byl využit následující postup dle literatury³⁷ zahrnující methoxymethyl etherové (MOM) chránění hydroxylové skupiny následované jodací v polohách 3,3'. Následnou Suzuki-Miyaurovou reakcí příslušných derivátů (*R*)-**3** s různě substituovanými boronovými kyselinami následovanou odchráněním MOM skupiny byly připraveny příslušné dioly (*R*)-**5**. Poslední krok vedoucí k finálním katalyzátorům (*R*)-**6** zahrnuje fosforylaci pomocí POCl₃ (schéma 16). Analogický postup byl využit pro přípravu katalyzátorů (*S*)-**6a-6c** (schéma 17).

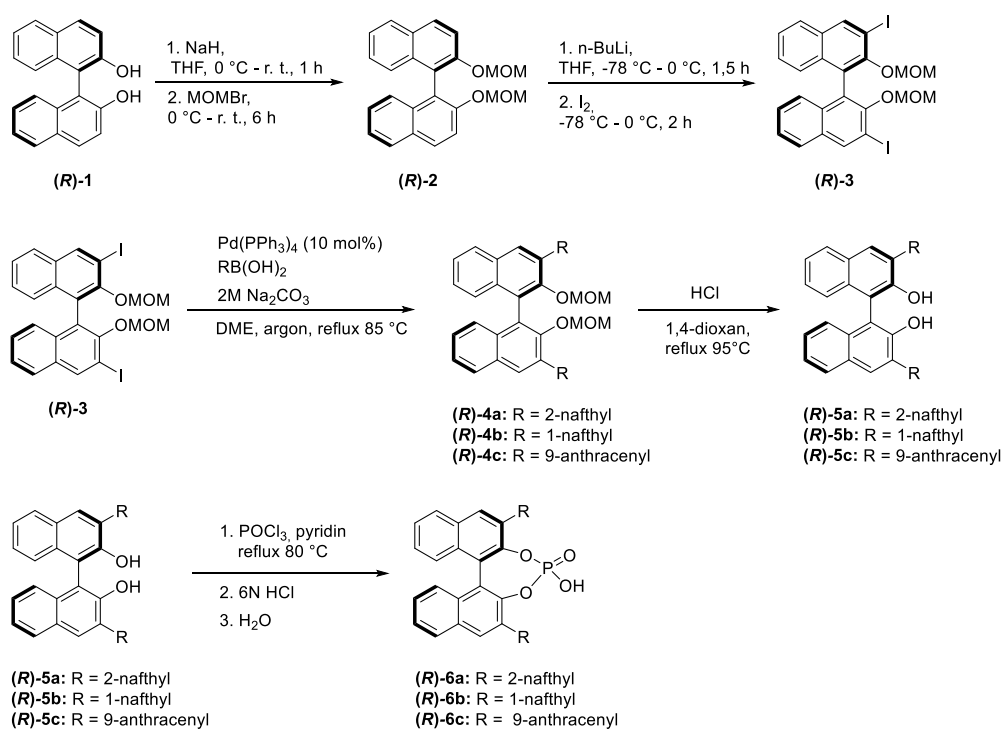


Schéma 16. Celková schéma přípravy *R* enantiomerů katalyzátorů **6a-c**.

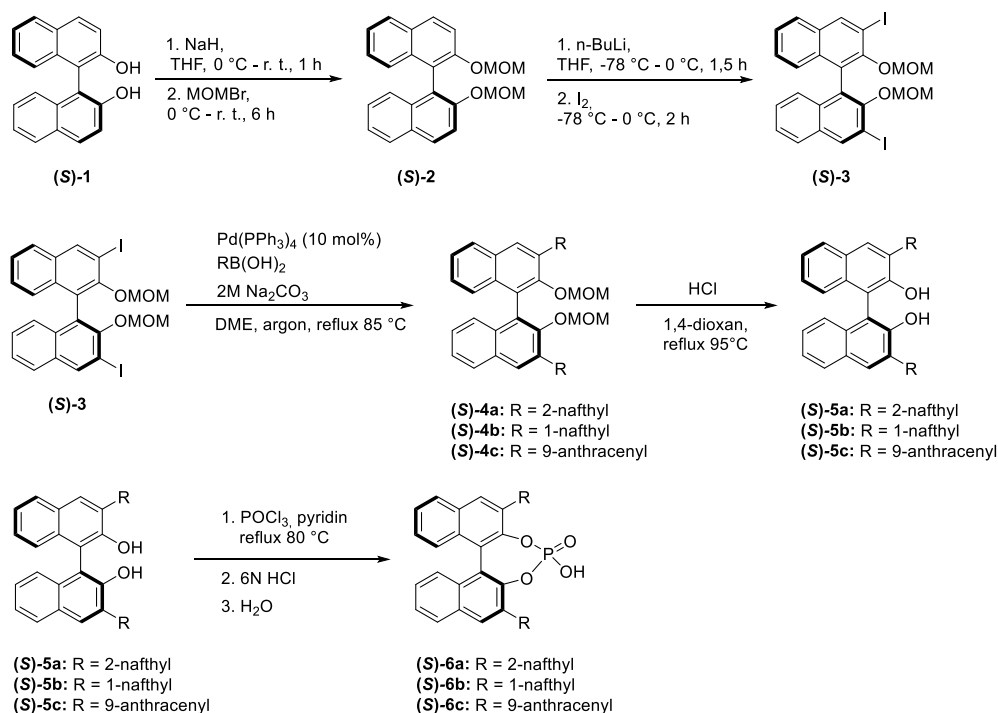


Schéma 17. Celková schéma přípravy katalyzátorů **(S)-6a-c**.

Dle schématu 16 byla nejprve provedena protekce obou enantiomeru BINOLu (**(R)-1**; **(S)-1**) reakcí s methoxymethyl etherem (MOMBr). Hydroxidová funkční skupina BINOLu byla deprotonována pomocí silné báze (NaH, 60% v minerálním oleji), následně byl k reakční směsi přidán MOMBr. Oba produkty chránění (*R* a *S* enantiomery) byly následně přečištěny na chromatografické koloně a získány v kvantitativním výtěžku (99 %).

Poté byly deriváty **(R)-2** a **(S)-2** podrobeny substituční reakci s jodem. Příslušný derivát **(R)-3** byl získán ve výtěžku 87 %, **(S)-3** ve výtěžku 80 %. Získané produkty **(R)-3** a **(S)-3** byly následně použity v Suzukiho-Miyaurově reakci. Reakce byla provedena s různými deriváty boronových kyselin vedoucích ke vzniku surových produktů látek **(R)-4a-c** a **(S)-4a-c**, které byly přečištěny na chromatografické koloně. Výtěžky čistých sloučenin jsou uvedeny v tabulce 1.

Tabulka 1. Připravené deriváty BINOLu chráněných methoxymethyl etherem

Reakce	R	Produkt	Výtěžek [%]	Produkt	Výtěžek [%]
1	2-naftyl	(R)-4a	86	(S)-4a	99
2	1-naftyl	(R)-4b	98	(S)-4b	99
3	9-anthracenyl	(R)-4c	80	(S)-4c	86

V následujícím kroku syntézy byla provedená deprotektce -OMOM skupiny reakcí s 6N HCl. Výsledné dioly příslušných látek (**(R)**-5a-c a (**(S)**-5a-c, byly získány ve výtěžcích sumarizovaných v tabulce 2. V případě 9-anthracenyl substituovaných diolu (tabulka 2, reakce 3) byly získány nízké výtěžky pro oba enantiomery vlivem postupného rozkladu obou enantiomerů produktu delším stáním surové směsi v lednici před samotnou separací na chromatografickém sloupci. U všech připravených látek bylo následně provedeno stanovení enantiomerní čistoty pomocí chirální HPLC analýzy. Retardační časy jednotlivých enantiomerů jsou uvedené v kapitole 1.4.

Tabulka 2. Připravené dioly

Reakce	R	Produkt	Výtěžek [%]	Produkt	Výtěžek [%]
1	2-naftyl	(R) -5a	kvant.	(S) -5a	kvant.
2	1-naftyl	(R) -5b	kvant.	(S) -5b	kvant.
3	9-anthracenyl	(R) -5c	25	(S) -5c	24

Závěrečným krokem přípravy katalyzátorů **6a-c** byla fosforylace příslušných diolů. Reakce probíhala dvoustupňovou syntézou, kdy byla nejdříve provedena fosforylace pomocí POCl₃ vedoucí ke vzniku chlorovaného derivátu příslušných fosforečných kyselin. Následná hydrolyza derivátů pomocí 1N HCl vedla ke vzniku surových produktů, které byly přečištěny na chromatografické koloně. Příslušné chirální fosforečné kyseliny **6a-c** byly získány promytím 1N HCl a výtěžky jednotlivých reakcí jsou shrnuty v tabulce 3.

Tabulka 3. Připravené chirální fosforečné kyseliny

Reakce	R	Produkt	Výtěžek [%]	Produkt	Výtěžek [%]
1	2-naftyl	(R) -6a	69	(S) -6a	77
2	1-naftyl	(R) -6b	49	(S) -6b	99
3	9-anthracenyl	(R) -6c	95	(S) -6c	98

Pro přípravu trifenylsilylových derivátů fosforečných kyselin (**R**)-**6d** a (**S**)-**6d** byla provedena syntéza dle modifikované procedury,³⁸ kdy byla provedena lithiace (**R**)-**2** a (**S**)-**2** v polohách 3,3' následovaná substituční reakcí s ClSiPh₃ (schéma 18 a 19). V práci obsahující originální postup přípravy se autorům podařilo připravit produkt v 68% výtěžku. V našem případě byl produkt (**R**)-**4d** připraven pouze ve výtěžku 19 % a (**S**)-**4d** ve výtěžku 40 %. Ke snížení výtěžků oproti výtěžkům publikovaným v literatuře mohlo dojít v důsledku zavedení vlhkosti do reakční směsi, případně též kvůli nedostatečnému vysušení výchozích látek.

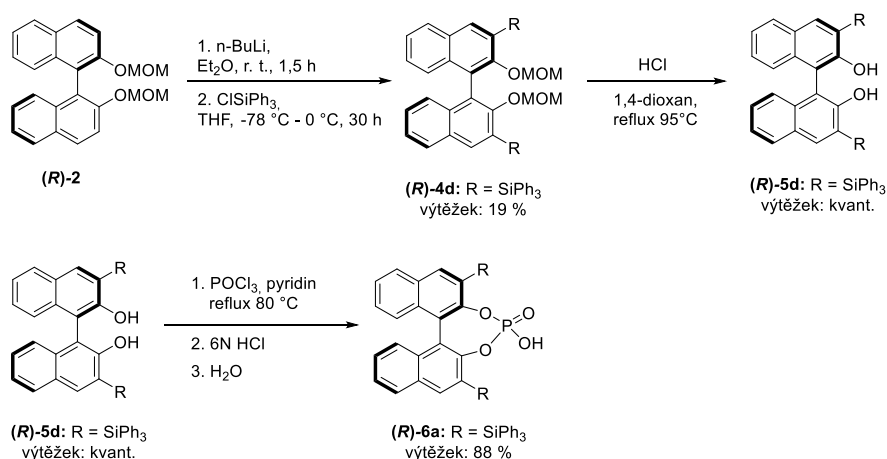


Schéma 18. Schéma přípravy (**R**)-**6d**.

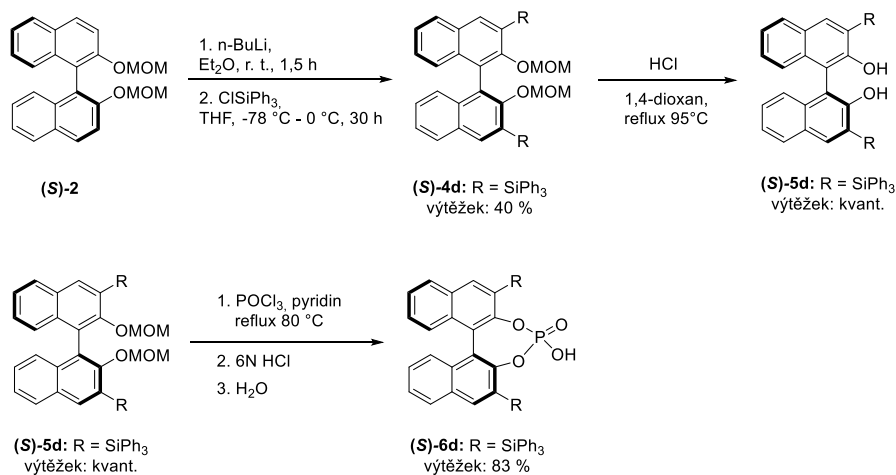


Schéma 19. Schéma přípravy enantiomeru katalyzátoru (**S**)-**6d**.

Následující kroky syntézy byly provedeny podle výše uvedeného postupu zahrnující fosforylaci a hydrolýzu. Výtěžky jednotlivých reakcí jsou shrnuty v tabulce 4.

Tabulka 4. Připravené produkty v rámci modifikovaného postupu syntézy *R* a *S* enantiomerů látky **6d**.

Reakce	R	Produkt	Výtěžek [%]	Produkt	Výtěžek [%]
1	-SiPh ₃	(R)-4d	19	(S)-4d	40
2	-SiPh ₃	(R)-5d	kvant.	(S)-5d	kvant.
3	-SiPh ₃	(R)-6d	88	(S)-6d	83

4. Experimentální část

4.1 Obecné postupy a chemikálie

K sledování konverze reakce a čistoty produktů byly použity TLC desky Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck) (20 × 20 cm). Detekce TLC desek byla provedena pomocí UV záření s použitím UV lampy CAMAG UV Cabinet 2, o vlnové délce $\lambda = 254$ nm a 366 nm.

K separaci produktů pomocí sloupcové chromatografie byl použit silikagel Fluka 60 (40 – 63 μ m) jako stacionární fáze. Všechna rozpouštědla použité k přípravě mobilních fází byla předestilována.

Odpaření rozpouštědel za sníženého tlaku bylo provedeno pomocí rotační vakuové odparky (RVO) Heidolph LABOROTA 4000. Produkty byly dosušeny za sníženého tlaku (0,41 mbar) pomocí vakuové olejové pumpy Vacuumbrand RZ 2.

Specifická optická otáčivost byla stanovena v chloroformu pomocí přístroje AUTOMATIC POLARIMETER Autopol III (Rudolph research, Flanders, New Jersey). Hodnoty specifické optické otáčivosti jsou uvedené v jednotkách $10^{-1} \text{deg} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{g}^{-1}$, koncentrace (g/100 ml) je uvedena u každé látky zvlášť.

K stanovení enantiomerného přebytku (*ee*) byla použita metoda chirální HPLC pomocí přístroje SHIMADZU se spektrofotometrickým detektorem SPD-M20A. Separace byla provedena na analytických kolonách Diacel Chiralpak® AD, Diacel Chiralpak® IB.

Charakterizace produktů byla provedena technikou nukleární magnetické rezonance (NMR) pomocí přístroje Bruker AVANCE III HD 400. ¹H spektra byla měřena při frekvenci 400,13 MHz, ¹³C spektra při frekvenci 100,61 MHz, ³¹P spektra při frekvenci 162 MHz. Měření byla provedena v deuterovaném chloroformu: chloroform-*d* (¹H: $\delta_{\text{H}} = 7,26$ ppm; ¹³C: $\delta_{\text{C}} = 77,00$ ppm). Chemické posuny byly referencovány vůči danému rozpouštědлу.

Přístroj Q-TOP COMPACT BRUKER byl použit k stanovení molekulové hmotnosti s vysokým rozlišením (HRMS) s použitím ESI+, ESI-, APPI+ ionizace. Vzorky byly zavedeny v methanolu.

Rozpouštědla použita v reakcích byla předestilována anebo zakoupena u firem Lab-Scan analytical sciences, s. r. o., Acros Organics a Sigma-Aldrich, s. r. o.

Všechny chemikálie byly zakoupeny u firem: Fluorochem, Sigma-Aldrich, s. r. o., BLDPharm.

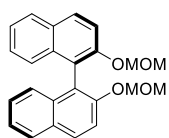
4.2 Připravené látky

Obecný postup pro přípravu 2,2'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-binaftalenu

Sloučenina (**R**)-**2** byla připravena podle postupu uvedeném v literatuře.³⁹

Do baňky s magnetickým míchadlem byl pod argonovou atmosférou navážen NaH (60% v minerálním oleje; 3 ekv.; 10,47 mmol; 0,42 g), který byl suspendován v suchém THF (10 ml). Následně byl k reakční směsi ochlazené na 0 °C pomalu přikapán roztok (**R**)-BINOLu (1 ekv.; 3,49 mmol; 1,00 g) rozpuštěný v suchém THF (10 ml). Poté byla reakční směs míchána 1 hodinu při laboratorní teplotě. Následně byla reakční směs ochlazená na 0 °C a k této směsi byl pomalu přikapán MOMBr (2,2 ekv.; 7,68 mmol; 0,63 ml). Reakční směs byla míchána po dobu 15 minut při teplotě 0 °C do úplné konverze kontrolované pomocí TLC. Následně byl průběh reakce ukončen přidáním nasyceného roztoku NH₄Cl (10 ml). Produkt byl poté extrahován DCM (3 x 20 ml) a spojené organické fáze byly promyty solankou (20 ml), vysušeny MgSO₄, přefiltrovány a rozpouštědlo bylo odpařeno na RVO. Produkt reakce (**R**)-**2** byl získán přečištěním surové směsi na chromatografické koloně (hexan/EtOAc = 8:1) ve formě bílé pevné látky (1,30 g; kvant.).

(**R**)-2,2'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-binafthalen (**R**)-**2**



Byl získán produkt ve formě pevné bílé látky (1,30 g; kvant.).

$R_f = 0,63$ (hexan/EtOAc 3:1).

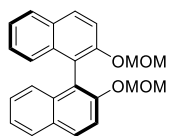
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7,95$ (d, $J = 9,2$ Hz, 2H); 7,87 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,58 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H); 7,39 – 7,31 (m, 2H); 7,25 – 7,20 (m, 2H); 7,18 – 7,12 (m, 2H); 5,08 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H); 4,98 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H); 3,15 (s, 6H) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 152,8$; 134,2; 130,0; 129,5; 128,0; 126,4; 125,7; 124,2; 121,5; 117,5; 95,4; 56,0 ppm.

$[\alpha]_D^{25} = + 81,8^\circ$ ($c = 0,99$; CHCl₃)

HRMS (ESI+): pro C₂₄H₂₂NaO₄ [M + Na]⁺ m/z : vypočítané 397,1410; změřené 397,1411.

(**S**)-2,2'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-binafthalen (**S**)-**2**



Příprava látky (**S**)-**2** byla provedena dle obecného postupu přípravy látky (**R**)-**2**.

Látka (**S**)-**2** byla získána ve formě pevné bílé látky (1,31 g; kvant.).

$R_f = 0,63$ (hexan/EtOAc 3:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,96 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H); 7,88 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 7,58 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H); 7,38 – 7,32 (m, 2H); 7,25 – 7,20 (m, 2H); 7,19 – 7,14 (m, 2H); 5,09 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H); 4,98 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H); 3,15 (s, 6H) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 152,8; 134,2; 130,0; 129,5; 128,0; 126,4; 125,7; 124,2; 121,5; 117,5; 95,4; 56,0 ppm.

[α]_D²⁵ = - 77 ° (*c* = 1,02; CHCl₃)

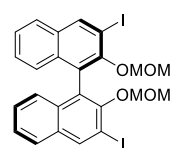
HRMS (ESI+): pro C₂₄H₂₂NaO₄ [M + Na]⁺ *m/z*: vypočítané 397,1410; změřené 397,1410.

Obecný postup pro přípravu 3,3'-dijod-2,2'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-binaftalenu

Sloučenina (**R**)-**3** byla připravena dle postupu uvedeném v literatuře.³⁷

Ke sloučenině (**R**)-**2** (1 ekv.; 2,54 mmol; 0,95 g) rozpuštěné v suchém THF (17 ml) byl po kapkách přidán *n*-BuLi (2,5M roztok; 3 ekv.; 7,62 mmol; 3,1 ml) za teploty -78 °C. Reakční směs byla poté míchána 2 hodiny při teplotě 0 °C. Po následném ochlazení na -78 °C byl k reakční směsi přidán I₂ (3 ekv.; 7,62 mmol; 1,93 g). Reakční směs byla míchána 2 hodiny při laboratorní teplotě a její průběh byl ukončen přidáním Na₂S₂O₃ (17 ml). Produkt reakce byl následně extrahován EtOAc (3 x 20 ml) a spojené organické fáze byly promyty nasyceným roztokem NaCl (20 ml), vysušeny Na₂SO₄, přefiltrovány a rozpouštědlo bylo odpařeno na RVO. Produkt reakce (**R**)-**3** byl získán po přečištění surové směsi na chromatografické koloně (hexan/EtOAc = 15:1) ve formě pevné světle žluté látky (1,39 g; 87 %).

(**R**)-3,3'-dijod-2,2'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-binaftalen (**R**)-**3**



Byl získán produkt ve formě pevné světle žluté látky (1,39 g; 87 %).

R_f = 0,86 (hexan/EtOAc 5:1).

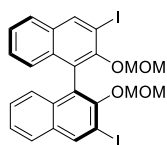
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,54 (s, 2H); 7,78 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 7,46 – 7,39 (m, 2H); 7,33 – 7,27 (m, 2H); 7,18 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 4,81 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H); 4,70 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H); 2,60 (s, 6H) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 152,3; 140,2; 134,0; 132,4; 127,3; 126,9; 126,7; 126,4; 126,0; 99,6; 92,6; 56,7 ppm.

[α]_D²⁵ = - 38,4 ° (*c* = 0,99; CHCl₃).

HRMS (ESI+): pro C₂₄H₂₀I₂NaO₄ [M + Na]⁺ *m/z*: vypočítané 648,9343; změřené 648,9356.

(S)-3,3'-2,2'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-binaphthalen (S)-3



Příprava látky (S)-3 byla provedená dle obecného postupu přípravy látky (R)-3.

Látka (S)-3 byla získána ve formě pevné světle žluté látky (0,67 g; 80 %).

$R_f = 0,86$ (hexan/EtOAc 5:1).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8,54$ (s, 2H); 7,78 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H); 7,46 – 7,39 (m, 2H); 7,33 – 7,27 (m, 2H); 7,17 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 4,81 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H); 4,70 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H); 2,60 (s, 6H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 152,6$; 140,5; 134,3; 132,7; 127,6; 127,2; 127,0; 126,7; 126,3; 99,9; 92,9; 57,0 ppm.

$[\alpha]_D^{25} = +36,5^\circ$ ($c = 1,00$; CHCl_3)

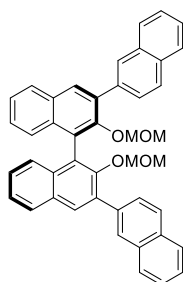
HRMS (ESI+): pro $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{I}_2\text{NaO}_4$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ m/z : vypočítané 648,9343; změřené 648,9349.

Obecný postup provedení Suzuki-Miyaurové reakce, příprava 3,3'-diaryl-2,2'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-binaphthalenu

Sloučeniny (R)-4a-(R)-4c byly připraveny podle postupu uvedeného v literatuře.³⁷

Do baňky s magnetickým míchadlem byla pod argonovou atmosférou navážena sloučenina (R)-3 (1 ekv.; 1,10 mmol; 0,69 g) a $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,1 ekv.; 0,11 mmol; 0,13 g). Směs byla rozpuštěna v DME (8,3 ml). Do reakční směsi byla přidána 2-naftylboronová kyselina (3,5 ekv.; 3,85 mmol; 0,66 g) a 2M roztok Na_2CO_3 (5,2 ekv.). Reakční směs byla míchána při teplotě 85 °C přes noc, následně ochlazená na laboratorní teplotu a přefiltrována přes křemelinu. Těkavá rozpouštědla byla odpařena na RVO a výsledný odparek byl rozpuštěn v DCM (20 ml), promyt NH_4Cl (15 ml), vodou (15 ml) a solankou (15 ml). Organická fáze byla vysušena Na_2SO_4 , přefiltrována a rozpouštědlo bylo odpařeno na RVO. Produkt reakce (R)-4 byl získán po přečištění surové směsi na chromatografické koloně (hexan/EtOAc = 10:1).

(R)-3,3'-bis(2-naftyl)-2,2'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-binaphthalen (R)-4a



Byl získán produkt ve formě světle oranžové pevné látky (0,59 g; 86 %).

$R_f = 0,60$ (hexan/EtOAc 5:1).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8,24$ (s, 2H); 8,08 (s, 2H); 7,98 – 7,88 (m, 10H); 7,56 – 7,50 (m, 4H); 7,47 – 7,41 (m, 2H); 7,36 – 7,29 (m, 4H); 4,47 – 4,41 (m, 4H); 2,33 (s, 6H) ppm.

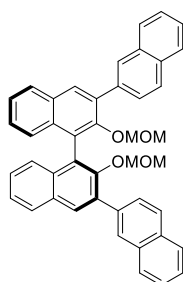
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 151,4$; 136,6; 135,2; 133,6; 133,4; 132,4;

130,8; 130,8; 128,0; 128,0; 127,9; 127,7; 127,6; 127,5; 126,5; 126,3; 126,2; 126,0; 125,9; 125,1; 98,5; 55,7 ppm.

$[\alpha]_D^{25} = -151, 5^\circ$ ($c = 1,00$; CHCl_3).

HRMS (ESI+): pro $\text{C}_{44}\text{H}_{38}\text{NO}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z : vypočítané 644,2795; změřené 644,2783.

(S)-3,3'-bis(2-nafthyl)-2,2'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-binafthalen (S)-4a



Příprava látky **(S)-4a** byla provedená dle obecného postupu přípravy **(R)-4**.

Látka **(S)-4a** byla získána ve formě světle oranžové pevné látky (0,63 g; 99 %).

$R_f = 0,60$ (hexan/EtOAc 5:1).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8,24$ (s, 2H); 8,08 (s, 2H); 7,98 – 7,88 (m, 10H); 7,55 – 7,50 (m, 4H); 7,47 – 7,42 (m, 2H); 7,36 – 7,39 (m, 4H); 4,44 (m,

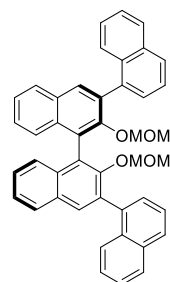
4H); 2,34 (s, 6H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 151,4$; 136,6; 135,2; 133,6; 133,4; 132,4; 130,8; 130,8; 128,0; 128,0; 127,9; 127,7; 127,6; 127,5; 126,5; 126,4; 126,2; 126,0; 125,9; 125,1; 98,5; 55,8 ppm.

$[\alpha]_D^{25} = +139^\circ$ ($c = 1,00$; CHCl_3).

HRMS (ESI+): pro $\text{C}_{44}\text{H}_{34}\text{NaO}_4$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ m/z : vypočítané 649,2349; změřené 649,2337.

(R)-3,3'-bis(1-nafthyl)-2,2'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-binafthalen (R)-4b



Příprava látky **(R)-4b** byla provedená dle obecného postupu přípravy **(R)-4**.

Byl získán produkt ve formě oranžové pevné látky (0,49 g; 98 %).

$R_f = 0,40$ (hexan/EtOAc 5:1).

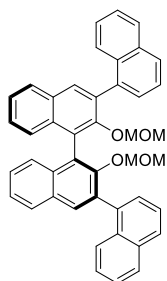
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8,05$ – 7,32 (m, 24H); 4,53– 4,17 (m, 4H); 2,24 – 2,07 (m, 6H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 152,2$; 152,1; 152,0; 137,6; 137,4; 136,8; 136,7; 135,4; 134,8; 134,7; 134,3; 134,2; 134,1; 134,1; 134,0; 133,9; 133,8; 133,6; 132,5; 132,5; 132,1; 132,1; 131,9; 131,8; 131,1; 131,0; 130,7; 128,4; 128,4; 128,3; 128,3; 128,2; 128,1; 128,1; 128,0; 127,9; 127,9; 127,7; 127,5; 126,9; 126,7; 126,7; 126,6; 126,6; 126,5; 126,5; 126,5; 126,4; 126,4; 126,3; 126,2; 126,1; 126,0; 125,9; 125,9; 125,5; 125,4; 125,4; 125,4; 125,3; 125,3; 121,8; 120,6; 108,7; 98,7; 98,5; 98,5; 56,0; 55,8; 55,7; 55,6 ppm.

$[\alpha]_D^{25} = +82,6^\circ$ ($c = 0,95$; CHCl_3).

HRMS (ESI+): pro $\text{C}_{44}\text{H}_{34}\text{NaO}_4$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ m/z : vypočítané 649,2349; změřené 649,2347.

(S)-3,3'-bis(1-naftyl)-2,2'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-binaftalen (S)-4b



Příprava látky **(S)-4b** byla provedená dle obecného postupu přípravy **(R)-4**.

Byl získán produkt ve formě oranžové pevné látky (0,56 g; 99 %).

$R_f = 0,40$ (hexan/EtOAc 5:1).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8,06 - 7,30$ (m, 24H); 4,55 – 4,17 (m, 4H); 2,24 – 2,07 (m, 6H) ppm.

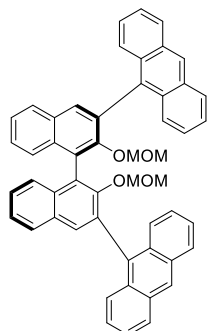
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 152,2; 152,1; 152,0; 137,6; 137,4; 136,8;$

136,7; 134,9; 134,8; 134,7; 134,3; 134,2; 134,1; 134,0; 134,0; 133,9; 133,8; 133,6; 132,5; 132,4; 132,1; 132,1; 131,9; 131,8; 131,1; 131,0; 130,7; 128,4; 128,4; 128,3; 128,3; 128,2; 128,1; 128,1; 128,0; 127,9; 127,8; 127,8; 127,5; 126,9; 126,7; 126,7; 126,6; 126,6; 126,5; 126,5; 126,5; 126,4; 126,4; 126,3; 126,2; 126,1; 126,0; 125,9; 125,9; 125,5; 125,4; 125,4; 125,4; 125,3; 125,3; 121,8; 120,6; 108,6; 98,7; 98,5; 98,5; 56,0; 55,8; 55,7; 55,6 ppm.

$[\alpha]_D^{25} = -61,8^\circ$ ($c = 0,93$; CHCl_3).

HRMS (ESI+): pro $\text{C}_{44}\text{H}_{34}\text{NaO}_4$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ m/z : vypočítané 649,2349; změřené 649,2351.

(R)-3,3'-bis(9-anthracenyl)-2,2'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-binaftalen (R)-4c



Příprava látky **(R)-4c** byla provedená dle obecného postupu přípravy **(R)-4**.

Látka **(R)-4c** byla získána ve formě oranžové vločkovité pevné látky (0,47 g; 80 %).

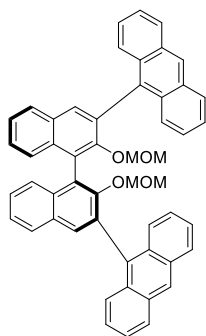
$R_f = 0,72$ (hexan/EtOAc 5:1).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8,54$ (s, 2H); 8,09 – 7,95 (m, 8H); 7,93 – 7,75 (m, 4H); 7,66 – 7,60 (m, 2H); 7,54 – 7,32 (m, 10H); 7,25 – 7,18 (m, 2H); 4,28 – 4,21 (m, 4H), 1,87 (s, 6H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 152,8; 139,9; 134,3; 133,5; 133,2; 132,6; 132,6; 131,5;$
131,5; 131,0; 130,9; 130,9; 128,6; 128,4; 128,2; 127,2; 127,2; 126,9; 126,9; 126,8; 126,5;
126,0; 125,8; 125,5; 125,3; 98,4; 55,4 ppm.

HRMS (ESI+): pro $\text{C}_{52}\text{H}_{38}\text{NaO}_4$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ m/z : vypočítané 749,2662; změřené 749,2661.

(S)-3,3'-bis(9-anthracenyl)-2,2'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-binaftalen (S)-4c



Příprava látky (S)-4c byla provedená dle obecného postupu přípravy (R)-4.

Látka (S)-4c byla získána ve formě oranžové vločkovité pevné látky (0,50 g; 86 %).

$R_f = 0,72$ (hexan/EtOAc 5:1).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8,54$ (s, 2H); 8,10 – 7,95 (m, 8H); 7,93 – 7,75 (m, 4H); 7,66 – 7,61 (m, 2H); 7,53 – 7,33 (m, 10H); 7,24 – 7,17 (m, 2H); 4,29 – 4,21 (m, 4H), 1,87 (s, 6H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 152,8$; 139,9; 134,3; 133,5; 133,2; 132,6; 132,6; 131,5; 131,5; 131,0; 130,9; 130,9; 128,6; 128,4; 128,2; 127,2; 127,2; 126,9; 126,9; 126,8; 126,5; 126,0; 125,8; 125,5; 125,3; 98,4; 55,4 ppm.

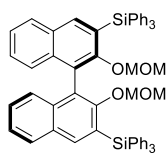
HRMS (ESI+): pro $\text{C}_{52}\text{H}_{38}\text{NaO}_4$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ m/z : vypočítané 749,2662; změřené 749,2667.

Obecný postup pro přípravu 3,3'-bis(trifenylsilyl)-2,2'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-binaftalenu (R)-4d

Sloučenina byla připravena podle literatury.³⁸

Ke sloučenině (R)-2 rozpuštěném v suchém Et_2O (23 ml) byl přikapán $n\text{-BuLi}$ (2,3 ekv.) po dobu 10 minut za laboratorní teploty. Reakční směs byla míchána za laboratorní teploty po dobu 1,5 hodiny. Po následném ochlazení na 0 °C byl k reakční směsi přidán THF (12 ml) a po 15 minutách míchání byl přidán ClSiPh_3 (2,5 ekv.) rozpuštěný v suchém THF (2 ml). Reakční směs byla míchána za laboratorní teploty po dobu 30 hodin a její průběh byl ukončen přidáním nasyceného vodného roztoku NH_4Cl . Produkt byl extrahován do DCM (3 x 20 ml). Spojené organické fáze byly promyty solankou a sušeny nad MgSO_4 . Organická fáze byla přefiltrována a rozpouštědlo bylo odpařeno na RVO. Produkt reakce (R)-4d byl získán po přečištění surové směsi na chromatografické koloně (hexan/EtOAc = 20:1) ve formě žluté pevné látky (0,22 g; 19 %).

(R)-3,3'-bis(trifenylsilyl)-2,2'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-binaftalen (R)-4d



Byl získán produkt ve formě bílé pevné látky (0,23 g; 19 %).

$R_f = 0,47$ (hexan/ Et_2O 10:1).

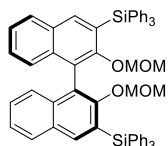
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,88$ (s, 2H); 7,73 – 7,65 (m, 14H); 7,49 – 7,29 (m, 24H); 3,83 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H); 3,77 (d, $J = 5,1$ Hz, 2H); 2,26 (s, 6H)

ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 158,3; 141,4; 136,7; 136,3; 135,3; 135,2; 130,3; 129,5; 129,3; 128,7; 128,1; 127,9; 127,8; 127,5; 126,1; 124,6; 123,1; 97,8; 56,2 ppm.

HRMS (ESI+): pro $\text{C}_{60}\text{H}_{50}\text{NaO}_4\text{Si}_2$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ m/z : vypočítané 913,3140; změřené 913,3137.

(S)-3,3'-bis(trifenylsilyl)-2,2'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-binaftalen (S)-4d



Látka (S)-4d byla připravena dle obecného postupu přípravy látky (R)-4d ve formě bílé pevné látky (0,48 g; 40 %).

R_f = 0,47 (hexan/Et₂O 10:1).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,90 (s, 2H); 7,76 – 7,67 (m, 14H); 7,51–7,30 (m, 24H); 3,85 (d, J = 5,1 Hz, 2H); 3,79 (d, J = 5,0 Hz, 2H); 2,28 (s, 6H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 158,3; 141,4; 136,7; 136,3; 135,3; 135,2; 130,3; 129,5; 129,3; 128,7; 128,1; 127,9; 127,8; 127,5; 126,1; 124,6; 123,1; 97,9; 56,2 ppm.

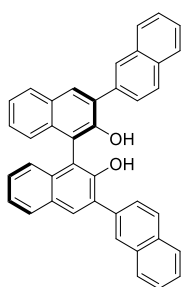
HRMS (ESI+): pro $\text{C}_{60}\text{H}_{50}\text{NaO}_4\text{Si}_2$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ m/z : vypočítané 913,3140; změřené 913,3145.

Obecný přístup přípravy 3,3'-bis(2-nafthyl)-2,2'-dihydroxy-1,1'-dinaftalenu

Sloučenina (R)-5a byla připravena podle postupu uvedeného v literatuře.³⁷

Ke sloučenině (R)-4a (1 ekv.; 0,94 mmol; 0,59 g) rozpuštěné v 1,4-dioxanu (13 ml) byl přidán 6N HCl. Reakční směs byla míchána 12 h při teplotě 60 °C a následně ochlazená na laboratorní teplotu. Průběh reakce byl ukončen přidáním NaHCO_3 . Produkt reakce byl extrahován do DCM (3 x 10 ml) a promyt vodou, solankou a vysušeny Na_2SO_4 . Výsledný produkt byl dosušen za sníženého tlaku a bez přečištění na chromatografickém sloupci použit do dalšího kroku.

(R)-3,3'-bis(2-nafthyl)-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaftalen (R)-5a



Byl získán produkt ve formě světle oranžové pevné látky (0,51 g; kvant.).

R_f = 0,51 (hexan/EtOAc 5:1).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8,22 (s, 2H); 8,14 (s, 2H); 8,00 – 7,85 (m, 10H); 7,56 – 7,49 (m, 4H); 7,46 – 7,24 (m, 6H); 5,49 (s, 2H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 150,2; 134,9; 133,3; 132,9; 132,6; 131,5; 130,5; 129,4; 128,4; 128,1; 127,8; 127,5; 127,5; 127,3; 126,1; 126,1; 124,3;

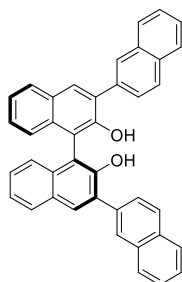
124,2; 112,3 ppm.

$[\alpha]_D^{25} = -27,5^\circ$ ($c = 1,00$; CHCl_3).

HPLC: Diacel Chiralpak® AD, *n*-heptan/propan-2-ol 80:20, $\lambda = 255$ nm, $V = 1,0$ ml/min, $t = 25$ °C: $t_R = 33,45$ min (minoritní enantiomer), $t_R = 17,87$ min (majoritní enantiomer). Enantiomerní přebytek: > 99 % *ee*.

HRMS (ESI+): pro $C_{40}H_{27}O_2$ $[M + H]^+$ m/z : vypočítané 539,2006; změřené 539,2012.

(*S*)-3,3'-bis(2-naftyl)-2,2'-dihydroxy-1,1'-binafthalen (*S*)-5a



Látka (*S*)-5a byla připravena dle obecného postupu přípravy látky (*R*)-5a ve formě světle oranžové pevné látky (0,54 g; kvant.).

$R_f = 0,51$ (hexan/EtOAc 5:1).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 8,22$ (s, 2H); 8,14 (s, 2H); 8,00 – 7,85 (m, 10H); 7,56 – 7,48 (m, 4H); 7,46 – 7,27 (m, :H); 5,48 (s, 2H).

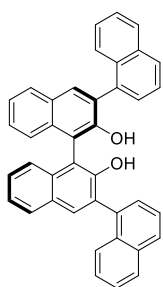
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 150,5$; 135,2; 133,6; 133,2; 132,9; 131,9; 130,8; 129,7; 128,7; 128,4; 128,1; 127,9; 127,8; 127,6; 126,4; 126,4; 124,6; 124,5; 112,7 ppm.

$[\alpha]_D^{25} = + 30$ ° ($c = 1,00$; $CHCl_3$)

HPLC: Diacel Chiralpak® AD, *n*-heptan/propan-2-ol 80:20, $\lambda = 255$ nm, $V = 1,0$ ml/min, $t = 25$ °C: $t_R = 17,73$ min (minoritní enantiomer), $t_R = 33,57$ min (majoritní enantiomer). Enantiomerní přebytek: > 99 % *ee*.

HRMS (ESI+): pro $C_{40}H_{27}O_2$ $[M + H]^+$ m/z : vypočítané 539,2006; změřené 539,2011.

(*R*)-3,3'-bis(1-naftyl)-2,2'-dihydroxy-1,1'-binafthalen (*R*)-5b



Látka (*R*)-5b byla připravena dle obecného postupu přípravy látky (*R*)-5a ve formě hnědého oleje (0,42 g; kvant.).

$R_f = 0,42$ (hexan/EtOAc 5:1).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 8,04$ – 7,99 (m, 2H); 7,98 – 7,89 (m, 6H); 7,86 – 7,80 (m, 1H); 7,76 – 7,57 (m, 5H); 7,56 – 7,33 (m, 10H); 5,33 – 5,08 (m, 2H) ppm.

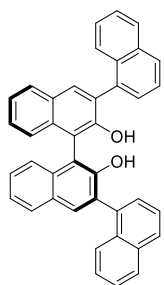
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 150,6$; 135,2; 135,2; 133,7; 133,5; 132,3; 132,2; 132,2; 129,6; 129,5; 129,4; 128,9; 128,9; 128,8; 128,6; 128,6; 128,6; 128,5; 128,5; 128,2; 128,2; 128,1; 127,5; 127,4; 127,4; 126,7; 126,6; 126,5; 126,3; 126,2; 126,2; 126,1; 126,1; 125,8; 125,7; 125,6; 124,9; 124,8; 124,7; 124,4; 124,4; 124,4; 113,2 ppm.

$[\alpha]_D^{25} = + 55,2$ ° ($c = 0,32$; $CHCl_3$)

HPLC: Diacel Chiralpak® AD, *n*-heptan/propan-2-ol 80:20, $\lambda = 222$ nm, $V = 1,0$ ml/min, $t = 25$ °C: $t_R = 21,09$ min (minoritní enantiomer), $t_R = 10,80$ min (majoritní enantiomer). Enantiomerní přebytek: 98 % *ee*.

HRMS (ESI+): pro $C_{40}H_{27}O_2$ $[M + H]^+$ m/z : vypočítané 539,2006; změřené 539,2003.

(*S*)-3,3'-bis(1-naftyl)-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaftalen (*S*)-5b



Látka (*S*)-5b byla připravena dle obecného postupu přípravy látky (*R*)-5a ve formě pevně světle oranžové látky (0,43 g; kvant.).

$R_f = 0,42$ (hexan/EtOAc 5:1).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 8,03 - 7,99$ (m, 2H); 7,98 – 7,89 (m, 6H); 7,85 – 7,79 (m, 1H); 7,75 – 7,56 (m, 5H); 7,55 – 7,32 (m, 10H); 5,30 – 5,09 (m, 2H) ppm.

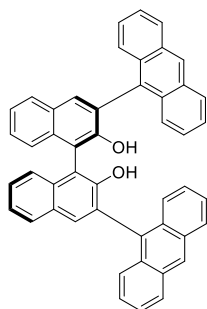
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 150,3$; 134,9; 134,8; 134,8; 133,6; 133,5; 133,4; 132,0; 131,9; 131,9; 129,3; 129,2; 129,1; 129,0; 128,6; 128,6; 128,5; 128,3; 128,3; 128,2; 128,2; 127,9; 127,9; 127,8; 127,2; 127,1; 127,1; 126,3; 126,3; 126,2; 125,9; 125,9; 125,8; 125,8; 125,8; 125,5; 125,4; 125,3; 124,6; 124,5; 124,3; 124,1; 112,8 ppm.

$[\alpha]_D^{25} = -84$ ° ($c = 1,04$; $CHCl_3$).

HPLC: Diacel Chiralpak® AD, *n*-heptan/propan-2-ol 80:20, $\lambda = 222$ nm, $V = 1,0$ ml/min, $t = 25$ °C: $t_R = 10,79$ min (minoritní enantiomer), $t_R = 21,00$ min (majoritní enantiomer). Enantiomerní přebytek: 98 % *ee*.

HRMS (ESI+): pro $C_{40}H_{27}O_2$ $[M + H]^+$ m/z : vypočítané 539,2006; změřené 539,2013.

(*R*)-3,3'-bis(9-anthracenyl)-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaftalen (*R*)-5c



Látka (*R*)-5c byla připravena dle obecného postupu přípravy látky (*R*)-5a ve formě světle oranžové vločkovité pevné látky (0,10 g; 25 %).

$R_f = 0,40$ (hexan/EtOAc 5:1).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 8,58$ (s, 2H); 8,13 – 8,00 (m, 6H); 7,95 – 7,90 (m, 2H); 7,89 – 7,84 (m, 2H); 7,70 – 7,64 (m, 2H); 7,60 – 7,56 (m, 2H); 7,54 – 7,36 (m, 11H); 7,29 – 7,22 (m, 3H) ppm.

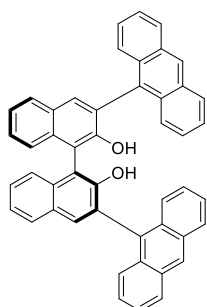
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 151,2$; 134,1; 133,2; 131,7; 131,6; 131,0; 130,9; 130,9; 129,4; 128,8; 128,7; 128,6; 127,9; 127,5; 127,3; 126,4; 126,3; 126,3; 125,5; 125,5; 125,0; 124,4; 113,7 ppm.

$[\alpha]_D^{25} = +235,3$ ° ($c = 1,02$; $CHCl_3$).

HPLC: Diacel Chiralpak® AD, *n*-heptan/propan-2-ol 80:20, $\lambda = 256$ nm, $V = 1,0$ ml/min, $t = 25$ °C: $t_R = 40,06$ min (minoritní enantiomer), $t_R = 8,16$ min (majoritní enantiomer). Enantiomerní přebytek: 96 % *ee*.

HRMS (ESI+): pro $C_{48}H_{31}O_2$ $[M + H]^+$ m/z : vypočítané 639,2319; změřené 639,2319.

(*S*)-3,3'-bis(9-anthracenyl)-2,2'-dihydroxy-1,1'-binafthalen (*S*)-5c



Látka (*S*)-5c byla připravena dle obecného postupu přípravy látky (*R*)-5a ve formě světle oranžové vločkovité pevné látky (0,10 g; 24 %).

$R_f = 0,40$ (hexan/EtOAc 5:1).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 8,58$ (s, 2H); 8,13 – 8,00 (m, 6H); 7,96 – 7,90 (m, 2H); 7,89 – 7,84 (m, 2H); 7,70 – 7,64 (m, 2H); 7,61 – 7,56 (m, 2H); 7,54 – 7,36 (m, 11H); 7,29 – 7,22 (m, 3H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 151,2$; 134,1; 133,2; 131,7; 131,6; 131,0;

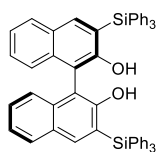
130,9; 130,9; 129,4; 128,8; 128,7; 128,6; 127,9; 127,5; 127,3; 126,4; 126,3; 126,3; 125,5; 125,5; 125,0; 124,4; 113,7 ppm.

$[\alpha]_D^{25} = -123,2$ ° ($c = 1,02$; $CHCl_3$).

HPLC: Diacel Chiralpak® AD, *n*-heptan/propan-2-ol 80:20, $\lambda = 256$ nm, $V = 1,0$ ml/min, $t = 25$ °C: $t_R = 8,03$ min (minoritní enantiomer), $t_R = 40,22$ min (majoritní enantiomer). Enantiomerní přebytek: 97 % *ee*.

HRMS (ESI+): pro $C_{48}H_{31}O_2$ $[M + H]^+$ m/z : vypočítané 639,2319; změřené 639,2324.

(*R*)-3,3'-bis(trifenylsilyl)-2,2'-dihydroxy-1,1'-binafthalen (*R*)-5d



Látka (*R*)-5d byla připravena dle obecného postupu přípravy látky (*R*)-5a ve formě žluté pevné látky (0,20 g; kvant.).

$R_f = 0,44$ (hexan/EtOAc 5:1).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 7,92$ (s, 2H); 7,73 – 7,69 (m, 2H); 7,68 – 7,61 (m, 12H); 7,49 – 7,26 (m, 24H); 5,29 (s, 2H) ppm.

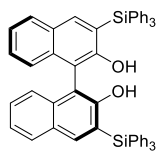
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 156,7$; 142,2; 136,5; 135,3; 135,1; 134,9; 134,4; 130,3; 129,9; 129,7; 129,4; 129,2; 128,3; 128,0; 127,8; 124,1; 124,0; 123,8; 110,8 ppm.

$[\alpha]_D^{25} = +77,8$ ° ($c = 1,02$; $CHCl_3$).

HPLC: Diacel Chiralpak® IB, *n*-heptan/propan-2-ol 99:1, $\lambda = 190$ nm, $V = 1,0$ ml/min, $t = 25$ °C: $t_R = 5,33$ min (minoritní enantiomer), $t_R = 5,78$ min (majoritní enantiomer). Enantiomerní přebytek: > 99 % *ee*.

HRMS (APPI+): pro $C_{56}H_{42}O_2Si_2$ $[M]$ m/z : vypočítané 802,2723; změřené 802,2715.

(S)-3,3'-bis(trifenylsilyl)-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphthalen (S)-5d



Látka **(S)-5d** byla připravena dle obecného postupu přípravy látky **(R)-5a** ve formě žluté pevné látky (0,31 g; kvant.).

$R_f = 0,44$ (hexan/EtOAc 5:1).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,91$ (s, 2H); 7,73 – 7,68 (m, 2H); 7,68 – 7,61 (m, 12H); 7,50 – 7,25 (m, 24H); 5,29 (s, 2H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 156,7$; 142,2; 136,5; 135,3; 135,1; 134,9; 134,4; 130,3; 129,9; 129,7; 129,4; 129,2; 128,3; 128,0; 127,8; 124,1; 124,0; 123,8; 110,8 ppm.

$[\alpha]_D^{25} = -93^\circ$ ($c = 1,00$; CHCl_3).

HPLC: Diacel Chiralpak® IB, *n*-heptan/propan-2-ol 99:1, $\lambda = 190$ nm, $V = 1,0$ ml/min, $t = 25^\circ\text{C}$: $t_R = 5,77$ min (minoritní enantiomer), $t_R = 5,25$ min (majoritní enantiomer). Enantiomerní přebytek: $> 99\%$ *ee*.

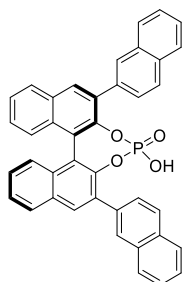
HRMS (APPI+): pro $\text{C}_{56}\text{H}_{42}\text{O}_2\text{Si}_2$ [M] m/z : vypočítané 802,2723; změřené 802,2715.

Obecný postup fosforylace

Sloučenina **(R)-6a** byla připravena podle postupu uvedeného v literatuře.³⁷

Ke sloučenině **(R)-5a** (1 ekv.; 0,186 mmol; 0,1 g) rozpuštěné v pyridinu (1 ml) byl za rychlého míchání přidán POCl_3 (2 ekv.; 0,372 mmol; 0,035 ml) pod argonovou atmosférou. Výsledná suspenze byla zahřátá na 95°C a míchána 12 h. Poté byla k reakční směsi, která byla ochlazená na 0°C , pomalu přidána voda (0,186 ml) a výsledná reakční směs byla míchána po dobu dalších 6 hodin při teplotě 95°C . Reakční směs byla poté ochlazená na laboratorní teplotu a rozpuštěna v DCM (20 ml). Průběh reakce byl ukončen přidáním 1N HCl. Po extrakci DCM a vysušení nad Na_2SO_4 byl surový produkt přefiltrován a rozpouštědlo bylo odpařeno na RVO. Získaný odparek byl přečištěn na chromatografické koloně ($\text{MeOH}/\text{DCM} = 1:6$) a výsledný produkt **(R)-6a** byl získán po opětovném promytí 1N HCl a dosušení za sníženého tlaku.

(R)-3,3'-bis(2-naftyl)-1,1'-binaphthyl fosfát (R)-6a



Byl získán produkt ve formě světle oranžové pevné látky (77,3 mg; 69 %).

$R_f = 0,86$ ($\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ 1:4).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8,02 - 7,95$ (m, 4H); 7,88 (s, 2H); 7,55 – 7,29 (m, 14H); 7,16 – 7,08 (m, 4H) ppm.

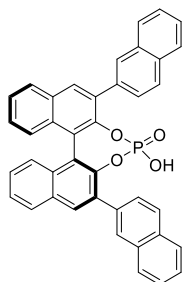
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 145,6; 145,5; 143,3; 140,0; 135,0; 134,3; 133,1; 132,5; 131,4; 129,5; 128,9; 128,6; 128,4; 128,2; 127,4; 127,3; 126,5; 125,7; 125,1; 123,1$ ppm.

^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) $\delta = 1,20$ (s) ppm.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -95^\circ$ ($c = 1,00; \text{CHCl}_3$).

HRMS (ESI⁻): pro $\text{C}_{40}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{P}$ $[\text{M} - \text{H}]^-$ m/z : vypočítané 599,1418; změřené 599,1417.

(S)-3,3'-bis(2-naftyl)-1,1'-binaftyl fosfát (S)-6a



Látka (S)-6a byla připravena dle obecného postupu přípravy látky (R)-6a ve formě světle oranžové pevné látky (86,4 mg; 77 %).

$R_f = 0,86$ (MeOH/ CHCl_3 1:4).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8,07 - 7,87$ (m, 6H); $7,66 - 7,32$ (m, 14H); $7,15 - 6,99$ (m, 4H) ppm.

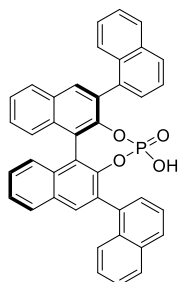
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 144,9; 144,9; 139,7; 138,6; 134,5; 133,2; 132,7; 132,2; 131,7; 129,3; 128,6; 128,3; 127,8; 127,7; 127,4; 127,3; 126,7; 126,1; 125,8; 123,6$ ppm.

^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) $\delta = 2,74$ (s) ppm.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +261^\circ$ ($c = 1,00; \text{CHCl}_3$).

HRMS (ESI⁻): pro $\text{C}_{40}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{P}$ $[\text{M} - \text{H}]^-$ m/z : vypočítané 599,1418; změřené 599,1420.

(R)-3,3'-bis(1-naftyl)-1,1'-binaftyl fosfát (R)-6b



Látka (R)-6b byla připravena dle obecného postupu přípravy látky (R)-6a ve formě bílé pevné látky (54,8 mg; 49 %).

$R_f = 0,72$ (MeOH/ CHCl_3 1:4).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8,09 - 7,80$ (m, 4H); $7,78 - 7,07$ (m, 18H); $7,06 - 6,74$ (m, 2H) ppm.

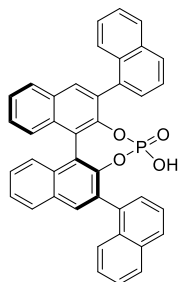
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 145,8; 145,5; 138,6; 134,5; 133,8; 133,1; 133,0; 132,6; 132,5; 132,2; 132,1; 131,6; 131,5; 131,0; 128,7; 128,6; 128,6; 128,5; 128,3; 128,2; 128,0; 128,0; 127,4; 126,9; 126,7; 126,4; 126,2; 126,1; 125,9; 125,7; 125,5; 125,5; 125,3; 124,9; 123,0; 122,2$ ppm.

^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) $\delta = 1,62$ (s) ppm.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -57,3^\circ$ ($c = 0,75; \text{CHCl}_3$).

HRMS (ESI⁻): pro $\text{C}_{40}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{P}$ $[\text{M} - \text{H}]^-$ m/z : vypočítané 599,1418; změřené 599,1411.

(S)-3,3'-bis(1-naftyl)-1,1'-binaftyl fosfát (S)-6b



Látka (S)-6b byla připravena dle obecného postupu přípravy látky (R)-6a ve formě bílé pevné látky (111 mg; 99 %).

$R_f = 0,72$ (MeOH/CHCl₃ 1:4).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 8,04 - 7,83$ (m, 4H); 7,79 – 7,15 (m, 18H); 7,08 – 6,81 (m, 2H) ppm.

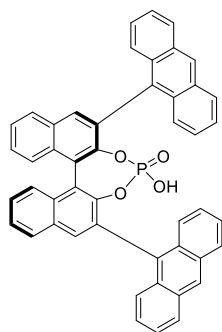
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 145,8; 145,6; 134,6; 134,5; 133,8; 133,1; 133,1; 132,6; 132,5; 132,3; 132,2; 131,6; 131,5; 131,0; 128,8; 128,7; 128,6; 128,5; 128,2; 128,0; 128,0; 128,0; 127,4; 126,8; 126,7; 126,5; 126,1; 126,0; 126,0; 125,7; 125,5; 125,9; 125,3; 124,9; 123,0; 122,2$ ppm.

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) $\delta = 1,65$ (s) ppm.

$[\alpha]_D^{25} = + 69^\circ$ ($c = 1,00$; CHCl₃).

HRMS (ESI⁻): pro C₄₀H₂₄O₄P [M – H]⁻ m/z : vypočítané 599,1418; změřené 599,1398.

(R)-3,3'-bis(9-anthracenyl)-1,1'-binaftyl fosfát (R)-6c



Látka (R)-6c byla připravena dle obecného postupu přípravy látky (R)-6a ve formě tmavě zelené pevné látky (96,2 mg; 95 %).

$R_f = 0,88$ (MeOH/CH₂Cl₂ 1:4).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 8,16$ (s, 2H); 8,00 – 7,84 (m, 6H); 7,71 – 7,32 (m, 14H); 7,29 – 7,21 (m, 2H); 7,12 – 7,00 (m, 4H) ppm.

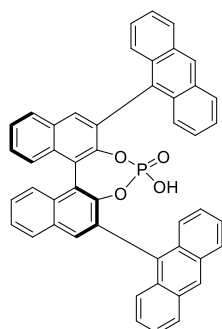
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 134,0; 132,9; 131,5; 131,4; 131,1; 130,9; 130,5; 128,7; 127,9; 127,5; 127,0; 126,4; 126,2; 126,0; 125,1; 125,0; 122,6$ ppm.

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) $\delta = 0,94$ (s) ppm.

$[\alpha]_D^{25} = + 29,4^\circ$ ($c = 0,99$; CHCl₃).

HRMS (ESI⁻): pro C₄₈H₂₈O₄P [M – H]⁻ m/z : vypočítané 699,1731; změřené 699,1715.

(S)-3,3'-bis(9-anthracenyl)-1,1'-binaftyl fosfát (S)-6c



Látka (S)-6c byla připravena dle obecného postupu přípravy látky (R)-6a ve formě tmavě zelené pevné látky (49,8 mg; 98 %).

$R_f = 0,88$ (MeOH/CH₂Cl₂ 1:4).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 8,12$ (s, 2H); 8,02 – 7,83 (m, 6H); 7,73 – 7,31 (m, 14H); 7,30 – 7,19 (m, 2H); 7,11 – 6,91 (m, 4H) ppm.

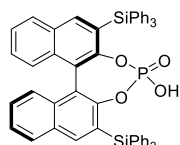
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 134,0; 132,8; 131,5; 131,4; 131,1; 130,9; 130,4; 128,6; 127,9; 127,5; 127,0; 126,4; 126,2; 126,0; 125,1; 125,0; 122,6$ ppm.

^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) $\delta = 0,84$ (s) ppm.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -37,6^\circ$ ($c = 0,97; \text{CHCl}_3$).

HRMS (ESI $^-$): pro $\text{C}_{48}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{P}$ $[\text{M} - \text{H}]^-$ m/z : vypočítané 699,1731; změřené 699,1726.

(*R*)-3,3'-bis(trifenylsilyl)-1,1'-binafthyl fosfát (*R*)-6d



Látka (*R*)-6d byla připravena dle obecného postupu přípravy látky (*R*)-6a ve formě bílé pevné látky (94,8 mg; 88 %).

$R_f = 0,93$ (MeOH/ CH_2Cl_2 1:4).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8,09$ (s, 2H); 7.82 – 7.77 (m, 2H); 7,67 – 7,61 (m, 12H); 7,45 – 7,27 (m, 24H); 7,24 – 7,18 (d, 2H) ppm.

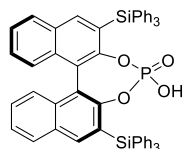
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 151,5; 142,1; 136,9; 136,5; 135,6; 135,3; 135,1; 134,0; 129,9; 129,8; 128,0; 128,0; 128,0; 127,8; 127,0; 126,4; 125,8; 121,5$ ppm.

^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) $\delta = -1,56$ (s) ppm.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -77,2^\circ$ ($c = 0,99; \text{CHCl}_3$).

HRMS (ESI $^-$): pro $\text{C}_{56}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{PSi}_2$ $[\text{M} - \text{H}]^-$ m/z : vypočítané 863,2208; změřené 863,2190.

(*S*)-3,3'-bis(trifenylsilyl)-1,1'-binafthyl fosfát (*S*)-6d



Látka (*S*)-6d byla připravena dle obecného postupu přípravy látky (*R*)-6a ve formě bílé pevné látky (89,4 mg; 83 %).

$R_f = 0,93$ (MeOH/ CH_2Cl_2 1:4).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8,09$ (s, 2H); 7.81 – 7.77 (m, 2H); 7,68 – 7,61 (m, 12H); 7,45 – 7,27 (m, 24H); 7,24 – 18 (m, 2H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 151,2; 142,8; 137,2; 134,7; 134,3; 131,3; 130,1; 129,2; 128,4; 128,0; 127,4; 126,1; 121,4$ ppm.

^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) $\delta = -1,76$ (s) ppm.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +138,8^\circ$ ($c = 0,98; \text{CHCl}_3$).

HRMS (ESI $^-$): pro $\text{C}_{56}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{PSi}_2$ $[\text{M} - \text{H}]^-$ m/z : vypočítané 863,2208; změřené 863,2193.

6. Závěr

Tato bakalářská práce se zabývala přípravou enantiomerně čistých derivátů chirálních fosforečných kyselin odvozených od BINOLu.

V rámci této práce byly úspěšně připraveny požadované deriváty (**R**)-**6a-d** a (**S**)-**6a-d**, k jejichž přípravě byly využity dvě syntetické cesty. Pro přípravu derivátu (**R**)-**6a-c** a (**S**)-**6a-c** byla provedena syntéza podle postupů uvedených v dostupné literatuře.³⁷ K zavedení jednotlivých substituentů na BINOLové deriváty (**R**)-**3** a (**S**)-**3** byla použita Suzukiho-Miyaurova reakce s různě substituovanými boronovými kyselinami vedoucí k vzniku produktů (**R**)-**4a-c** a (**S**)-**4a-c** s výtěžkem 80 – 99 %.

Příprava derivátu (**R**)-**6d** a (**S**)-**6d** byla realizována modifikovaným postupem, jehož průběh nevyžadoval provedení Suzukiho-Miyaurově reakce. Místo toho byla provedená lithiace (**R**)-**2** a (**S**)-**2** s následnou substituční reakcí s ClSiPh₃. Reakce poskytly poměrně nízké výtěžky oproti hodnotám uvedeným v literatuře.³⁸ Příčiny byly diskutovány výše.

V dalších krocích obou syntetických cest byly připraveny produkty (**R**)-**5a-d** a (**S**)-**5a-d** ve výtěžcích odpovídajících výtěžkům v publikované literatuře. Výjimkou byly dioly derivátů substituovaných 9-anthracenylem (**R**)-**5c** a (**S**)-**5c**, jejichž výtěžky byly výrazně sníženy kvůli nutnosti provedení dalšího přečistění na chromatografické koloně. Kvůli vysoké polaritě konečných fosforečných kyselin bylo stanovení enantiomerní čistoty pomocí chirální HPLC analýzy provedeno výhradně pro dioly (**R**)-**5a-d** a (**S**)-**5a-d**.

Závěrečný krok obou syntéz byl proveden za vzniků požadovaných chirálních fosforečných kyselin ve výtěžcích od 49 % do 99 %.

V rámci této práce nebyly provedeny transformace katalyzované připravenými katalyzátory. Jejich katalytická aktivita bude předmětem dalších studií.

7. Literatura

- (1) Helmchen, G. Definition of the Term Asymmetric Synthesis—History and Revision. *Chirality* **2023**, *35* (8), 469–476. <https://doi.org/10.1002/chir.23536>.
- (2) Liu, M.; Zhang, L.; Wang, T. Supramolecular Chirality in Self-Assembled Systems. *Chem. Rev.* **2015**, *115* (15), 7304–7397. <https://doi.org/10.1021/cr500671p>.
- (3) López, R.; Palomo, C. Planar Chirality: A Mine for Catalysis and Structure Discovery. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61* (13), e202113504. <https://doi.org/10.1002/anie.202113504>.
- (4) Dalko, P. I.; Moisan, L. In the Golden Age of Organocatalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43* (39), 5138–5175. <https://doi.org/10.1002/anie.200400650>.
- (5) MacMillan, D. W. C. The Advent and Development of Organocatalysis. *Nature* **2008**, *455* (7211), 304–308. <https://doi.org/10.1038/nature07367>.
- (6) Knoevenagel, E. Condensationen Zwischen Malonester Und Aldehyden Unter Dem Einfluss von Ammoniak Und Organischen Aminen. *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, *31* (3), 2585–2595. <https://doi.org/10.1002/cber.18980310307>.
- (7) Bredig, G.; Friske, WS. Beiträge Zur Chemischen Physiologie Und Pathologie. *Biochemische Zeitschrift* **1912**, No. 7.
- (8) Pracejus, H. Organische Katalysatoren, LXI. Asymmetrische Synthesen Mit Ketenen, I. Alkaloid-Katalysierte Asymmetrische Synthesen von α -Phenyl-Propionsäureestern. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1960**, *634* (1), 9–22. <https://doi.org/10.1002/jlac.19606340103>.
- (9) Stork, G.; Terrell, R.; Szmuszkowicz, J. A NEW SYNTHESIS OF 2-ALKYL AND 2-ACYL KETONES. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76* (7), 2029–2030. <https://doi.org/10.1021/ja01636a103>.
- (10) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. Asymmetric Synthesis of Bicyclic Intermediates of Natural Product Chemistry. *J. Org. Chem.* **1974**, *39* (12), 1615–1621. <https://doi.org/10.1021/jo00925a003>.
- (11) List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122* (10), 2395–2396. <https://doi.org/10.1021/ja994280y>.
- (12) Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. New Strategies for Organic Catalysis: The First Highly Enantioselective Organocatalytic Diels–Alder Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122* (17), 4243–4244. <https://doi.org/10.1021/ja000092s>.

- (13) Notz, W.; Tanaka, F.; Barbas, C. F. Enamine-Based Organocatalysis with Proline and Diamines: The Development of Direct Catalytic Asymmetric Aldol, Mannich, Michael, and Diels–Alder Reactions. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37* (8), 580–591. <https://doi.org/10.1021/ar0300468>.
- (14) Murata, R.; Wang, Z.; Abe, M. Singly Occupied Molecular Orbital–Highest Occupied Molecular Orbital (SOMO–HOMO) Conversion. *Aust. J. Chem.* **2021**, *74* (12), 827–837.
- (15) Utsumi, N.; Zhang, H.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. A Way to Highly Enantiomerically Enriched Aza–Morita–Baylis–Hillman–Type Products. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46* (11), 1878–1880. <https://doi.org/10.1002/anie.200603973>.
- (16) Dieckmann, A.; Breugst, M.; Houk, K. N. Zwitterions and Unobserved Intermediates in Organocatalytic Diels–Alder Reactions of Linear and Cross-Conjugated Trienamines. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (8), 3237–3242. <https://doi.org/10.1021/ja312043g>.
- (17) Parmar, D.; Sugiono, E.; Raja, S.; Rueping, M. Complete Field Guide to Asymmetric BINOL-Phosphate Derived Brønsted Acid and Metal Catalysis: History and Classification by Mode of Activation; Brønsted Acidity, Hydrogen Bonding, Ion Pairing, and Metal Phosphates. *Chem. Rev.* **2014**, *114* (18), 9047–9153. <https://doi.org/10.1021/cr5001496>.
- (18) Akiyama, T.; Itoh, J.; Yokota, K.; Fuchibe, K. Enantioselective Mannich-Type Reaction Catalyzed by a Chiral Brønsted Acid. *Angew. Chem.* **2004**, *116* (12), 1592–1594. <https://doi.org/10.1002/ange.200353240>.
- (19) Uraguchi, D.; Terada, M. Chiral Brønsted Acid-Catalyzed Direct Mannich Reactions via Electrophilic Activation. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (17), 5356–5357. <https://doi.org/10.1021/ja0491533>.
- (20) Stemper, J.; Isaac, K.; Pastor, J.; Frison, G.; Retailleau, P.; Voituriez, A.; Betzer, J.-F.; Marinetti, A. Development of Chiral Phosphoric Acids Based on Ferrocene-Bridged Paracyclophane Frameworks. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355* (18), 3613–3624. <https://doi.org/10.1002/adsc.201300697>.
- (21) Isaac, K.; Stemper, J.; Servajean, V.; Retailleau, P.; Pastor, J.; Frison, G.; Kaupmees, K.; Leito, I.; Betzer, J.-F.; Marinetti, A. Planar Chiral Phosphoric Acids with Biphenylene-Tethered Paracyclophane Scaffolds: Synthesis, Characterization, and Catalytic Screening. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (20), 9639–9646. <https://doi.org/10.1021/jo501769t>.
- (22) Kaupmees, K.; Tolstoluzhsky, N.; Raja, S.; Rueping, M.; Leito, I. On the Acidity and Reactivity of Highly Effective Chiral Brønsted Acid Catalysts: Establishment of an

- Acidity Scale. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52* (44), 11569–11572. <https://doi.org/10.1002/anie.201303605>.
- (23) Uraguchi, D.; Sorimachi, K.; Terada, M. Organocatalytic Asymmetric Direct Alkylation of α -Diazoester via C–H Bond Cleavage. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (26), 9360–9361. <https://doi.org/10.1021/ja051922a>.
- (24) Enders, D.; Eichenauer, H. Enantioselective Alkylation of Aldehydes via Metalated Chiral Hydrazones. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18* (2), 191–194. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)92585-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)92585-7).
- (25) Eichenauer, H.; Friedrich, E.; Lutz, W.; Enders, D. Regiospecific and Enantioselective Aldol Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17* (3), 206–208. <https://doi.org/10.1002/anie.197802061>.
- (26) Akiyama, T.; Honma, Y.; Itoh, J.; Fuchibe, K. Vinylogous Mannich-Type Reaction Catalyzed by an Iodine-Substituted Chiral Phosphoric Acid. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350* (3), 399–402. <https://doi.org/10.1002/adsc.200700521>.
- (27) Terada, M.; Tanaka, H.; Sorimachi, K. Enantioselective Direct Aldol-Type Reaction of Azlactone via Protonation of Vinyl Ethers by a Chiral Brønsted Acid Catalyst. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (10), 3430–3431. <https://doi.org/10.1021/ja8090643>.
- (28) Woldegiorgis, A. G.; Suleman, M.; Lin, X. Asymmetric Cycloaddition/Annulation Reactions by Chiral Phosphoric Acid Catalysis: Recent Advances. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, *2022* (34), e202200624. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202200624>.
- (29) You, B. R.; Park, W. H. Gallic Acid-Induced Lung Cancer Cell Death Is Related to Glutathione Depletion as Well as Reactive Oxygen Species Increase. *Toxicol Vitro* **2010**, *24*, 1356.
- (30) Dagousset, G.; Drouet, F.; Masson, G.; Zhu, J. Chiral Brønsted Acid-Catalyzed Enantioselective Multicomponent Mannich Reaction: Synthesis of Anti-1,3-Diamines Using Enecarbamates as Nucleophiles. *Org. Lett.* **2009**, *11* (23), 5546–5549. <https://doi.org/10.1021/ol9023985>.
- (31) Ungemach, F.; DiPierro, M.; Weber, R.; Cook, J. M. Stereospecific Synthesis of Trans-1,3-Disubstituted-1,2,3,4-Tetrahydro- β -Carbolines. *J. Org. Chem.* **1981**, *46* (1), 164–168. <https://doi.org/10.1021/jo00314a035>.
- (32) Seayad, J.; Seayad, A. M.; List, B. Catalytic Asymmetric Pictet–Spengler Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (4), 1086–1087. <https://doi.org/10.1021/ja0574441>.

- (33) Bhosale, V. A.; Nigríni, M.; Dračínský, M.; Císařová, I.; Veselý, J. Enantioselective Desymmetrization of 3-Substituted Oxetanes: An Efficient Access to Chiral 3,4-Dihydro-2H-1,4-Benzoxazines. *Org. Lett.* **2021**, *23* (24), 9376–9381. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.1c03419>.
- (34) Maji, R.; Mallojjala, S. C.; Wheeler, S. E. Chiral Phosphoric Acid Catalysis: From Numbers to Insights. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47* (4), 1142–1158. <https://doi.org/10.1039/C6CS00475J>.
- (35) Sun, Z.; Winschel, G. A.; Zimmerman, P. M.; Nagorny, P. Enantioselective Synthesis of Piperidines through the Formation of Chiral Mixed Phosphoric Acid Acetals: Experimental and Theoretical Studies. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53* (42), 11194–11198. <https://doi.org/10.1002/anie.201405128>.
- (36) Qian, C.; Liu, M.; Sun, J.; Li, P. Chiral Phosphoric Acid-Catalyzed Regio- and Enantioselective Reactions of Functionalized Propargylic Alcohols. *Org. Chem. Front.* **2022**, *9* (5), 1234–1240. <https://doi.org/10.1039/D1QO01864G>.
- (37) Zhang, Y.; Zhang, Z.; Ma, S.; Jia, J.; Xia, H.; Liu, X. Hypercrosslinking Chiral Brønsted Acids into Porous Organic Polymers for Efficient Heterogeneous Asymmetric Organosynthesis. *J. Mater. Chem. A* **2021**, *9* (45), 25369–25373. <https://doi.org/10.1039/D1TA07449K>.
- (38) Storer, R. I.; Carrera, D. E.; Ni, Y.; MacMillan, D. W. C. Enantioselective Organocatalytic Reductive Amination. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (1), 84–86. <https://doi.org/10.1021/ja057222n>.
- (39) Le, P. Q.; Nguyen, T. S.; May, J. A. A General Method for the Enantioselective Synthesis of α -Chiral Heterocycles. *Org. Lett.* **2012**, *14* (23), 6104–6107. <https://doi.org/10.1021/ol3030605>.