

**Univerzita Karlova v Praze**

**Přírodovědecká fakulta**

Organická chemie



**Michal Šimek**

**Využití organokatalýzy na přípravu biologicky aktivních sloučenin**

Preparation of biologically active compounds using organocatalysis

**Diplomová práce**

Vedoucí závěrečné práce:

Doc. RNDr. Jan Veselý, Ph.D.

Praha, 2015

**Prohlášení:**

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

V Praze, 9.5.2015

Michal Šimek

## Poděkování

Na tomto místě bych rád poděkoval svému školiteli Doc. RNDr. Janu Veselému Ph.D. za to, že mě po celou dobu mého magisterského studia motivoval a vzdělával v oblasti organické chemie, že se mnou sdílel mnohé nezdary v projektech a celkově se snažil ze mě a týmu laboratoře udělat lepšího vědce, ale také člověka. Rád bych poděkoval Mgr. Martinu Kamlarovi za mnohé diskuze a rozhovory týkající se problémů chemických, ale také životních. Mgr. Bedřichu Formánkovi bych rád poděkoval za to, že mi pomohl krátit dlouhé večery v laboratoři, za mnohé tipy a rady, když se chemie a nebo cokoli jiného nedaří. Mgr. Michalu Urbanovi bych rád poděkoval především za jeho preciznost při opravách mé diplomové práce, za udržování laboratoře v chodu, ale také za to, že mi svým osobitým přístupem k životu dává vidět věci z jiného úhlu. Rád bych také poděkoval Ing. Ivaně Gergelitsové za to, jak mě svou precizní prací ale také vírou v mé schopnosti obrovsky motivuje. Mgr. Marku Remešovi Ph.D. bych rád poděkoval za to, že mi pomohl rozkoukat se ve světě chemie a naučil mě vidět věci s nadhledem. Můj dík patří i ostatním členům laboratoře 141 za vytvoření velmi příjemného pracovního prostředí.

Děkuji také RNDr. Simoně Hybelbauerové, Ph.D. za rychlé měření NMR spekter, Mgr. Bohunce Šperlichové za měření optických otáčivosti a Ing. Miroslavu Lorencovi za měření IČ spekter.

V neposlední řadě bych také rád poděkoval Carině Santos Hurtado za velikou dávku trpělivosti a starostlivosti během psaní mé diplomové práce, ale nejen při tom.

Ze srdce bych také rád poděkoval celé mé rodině, která mě vždy během mých studií podporovala, která ve mě bezmezně věřila a bez které by nebylo možné věnovat se naplno tomu, co má člověk rád..

## **Abstrakt**

Tato diplomová práce se zabývá využitím organokatalýzy v asymetrické allylové substituci Morita-Baylis-Hillmanových karbonátů deriváty anilinu vedoucí k enantiomerně obohaceným allylovým aminům.

První část práce je zaměřena na optimalizaci podmínek organokatalytické reakce MBH-karbonátů se sekundárními aminy s cílem o dosažení maximální efektivity a stereoselektivity reakce.

Ve druhé části práce jsou připravené enantiomerně obohacené allylové aminy využity v syntéze alkyliden  $\beta$ -laktamových cyklů, které slouží jako klíčové intermediáty v totální syntéze ezetimibu. Tato syntéza je v diplomové práci úspěšně dokončena.

## **Klíčová slova**

Organokatalýza, asymetrická allylová substituce, enantioselektivní reakce, syntéza  $\beta$ -laktamů, totální syntéza, Ezetimib.

## **Abstract**

This diploma thesis deals with the use of organocatalysis in an asymmetric allylic substitution reaction of Morita-Baylis-Hillman carbonates by aniline derivatives leading to enantiomerically enriched allylic amines.

The first part of the thesis is focused on optimizing the reaction conditions in the organocatalytic reaction with respect to the yields and enantiomeric excesses of the products.

In the second part of the thesis prepared enantiomerically enriched allylic amines are used in the cyclization step to give  $\beta$ -lactame cycles that serve as the key intermediates in the total synthesis of Ezetimib as is demonstrated in the final part of the diploma thesis.

## **Key words**

Organocatalysis, asymmetric allylic substitution, enantioselective reaction,  $\beta$ -lactame synthesis, total synthesis, Ezetimib.

# Obsah

|   |           |
|---|-----------|
| Seznam zkratek .....  | 7         |
| <b>1. Úvod</b> .....  | <b>8</b>  |
| 1.1 Organická syntéza .....   | 8         |
| 1.2. Asymetrická syntéza .....  | 10        |
| 1.3. Organokatalýza .....   | 15        |
| 1.3.1 Nekovalentní organokatalýza .....   | 20        |
| 1.3.2 Kovalentní organokatalýza .....   | 22        |
| 1.4. Morita-Baylis-Hillmanova reakce.....   | 30        |
| 1.5. Asymetrická allylová substituce .....  | 32        |
| <b>2. Cíle práce</b> .....  | <b>39</b> |
| <b>3. Výsledky a diskuze</b> .....  | <b>40</b> |
| 3.1. Příprava MBH-karbonátů.....  | 42        |
| 3.2. Příprava derivátů anilinu .....  | 43        |
| 3.3. Organokatalytická allylová substituce MBH-karbonátů .....                              | 45        |
| 3.4. Odstranění chránicí skupiny.....   | 53        |
| 3.5. Cyklizační reakce vedoucí k $\beta$ -laktamovému kruhu.....                            | 54        |
| 3.6. Totální syntéza ezetimibu .....  | 56        |
| <b>4. Experimentální část</b> .....   | <b>62</b> |
| 4.1. Obecné poznámky k experimentální části.....  | 62        |
| 4.2. Obecný postup přípravy MBH-alkoholů.....   | 64        |
| 4.3. Obecný postup přípravy MBH-karbonátů.....  | 67        |
| 4.4. Příprava derivátů anilinu .....  | 69        |
| 4.5. Obecný postup asymetrické allylové substituce MBH-karbonátů deriváty anilinu.<br>..... | 75        |
| 4.6. Obecný postup ochránění 2-nitrofenylsulfenylové skupiny látek (6l,m).....              | 84        |
| 4.7. Obecný postup cyklizační reakce za vzniku alkyliden $\beta$ -laktamového kruhu. ....   | 85        |
| <b>5. Závěr</b> .....   | <b>92</b> |
| <b>6. Seznam použité literatury</b> .....   | <b>93</b> |

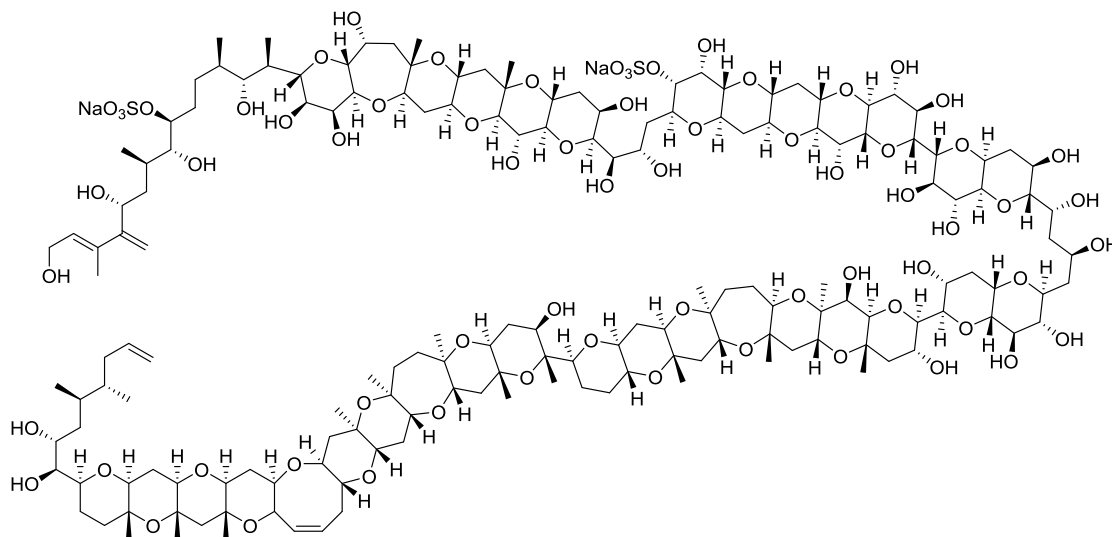
## Seznam zkratek

|                          |   |
|--------------------------|---|
| Ac                       | acetyl  |
| Alloc                    | allyloxykarbonyl  |
| BINAP                    | 2,2'-bis(difenylfosfin)-1,1'-binaftyl   |
| Boc                      | <i>t</i> -butyloxykarbonyl  |
| Cbz                      | benzyloxykarbonyl   |
| DABCO                    | 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan  |
| DBU                      | 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en   |
| DCE                      | dichlorethan  |
| (DHQD) <sub>2</sub> PHAL | (9 <i>S</i> ,9'' <i>S</i> )-9,9'-[1,4-ftalazindiylbis(oxy)]bis(6'-methoxy-10,11-dihydrocinchonan) |
| DiPAMP                   | ethan-1,2-diylbis[(2-methoxyfenyl)fenylfosfan]  |
| <i>de</i>                | diastereomerní přebytek   |
| DMAP                     | <i>N,N</i> -dimethylaminopyridin  |
| <i>d.r.</i>              | diastereomerní poměr  |
| E                        | elektrofil  |
| <i>ee</i>                | enantioselektivní přebytek  |
| ekv.                     | ekvivalent  |
| EWG                      | elektron-akceptorní skupina   |
| HOMO                     | nejvyšší obsazený molekulový orbital  |
| HPLC                     | vysokoúčinná kapalinová chromatografie  |
| HRMS                     | hmotnostní spektrometrie o vysokém rozlišení  |
| IČ                       | infračervená spektroskopie  |
| LDA                      | diisopropylamid lithný  |
| LUMO                     | nejnižší neobsazený molekulový orbital  |
| MTBE                     | <i>t</i> -butyl(methyl)ether  |
| NMR                      | nukleární magnetická rezonance  |
| Nu                       | nukleofil   |
| <i>p</i> -TSA            | <i>p</i> -toluensulfonová kyselina  |
| RVO                      | rotační vakuová odparka   |
| TBDMSO                   | <i>t</i> -butyl(dimethyl)silyloxy   |
| TMSO                     | trimethylsilyloxy   |
| Ts                       | tosyl   |

# 1. Úvod

## 1.1 Organická syntéza

Organická syntéza je odvětvím organické chemie, které se zabývá přípravou nových, z pravidla složitějších sloučenin z jednodušších, snadněji dostupných výchozích látek. Příprava cílové sloučeniny, ať již nového funkčního materiálu, barviva, detergentu, léčiva nebo jinak biologicky aktivní sloučeniny sestává v nejjednodušším případě z jednoho reakčního kroku. U komplikovaných molekul až z desítek po sobě jdoucích, vysoce promyšlených transformací, které často odráží téměř až genialitu chemiků. V případě opravdu složitých struktur, jako například Maitotoxinu, neurotoxinu izolovaného z mořského organismu (obrázek 1), se může jednat o syntézy, které zaměstnávají celé skupiny chemiků po dobu dlouhých let až desetiletí. Některým syntézám se chemici věnují dokonce po dobu celé své kariéry. Mnohé syntézy přírodních látek byly vyvinuty kvůli skutečné potřebě jejich zisku, například v případě, že je není možné snadno, nebo v dostatečném množství izolovat z přírodních zdrojů a materiálů. Některé syntézy byly provedeny čistě z vědeckých důvodů, k obohacení pokladnice vědomostí, rozšíření arzenálu známých chemických transformací, nebo čistě k otestování schopností syntetických chemiků.

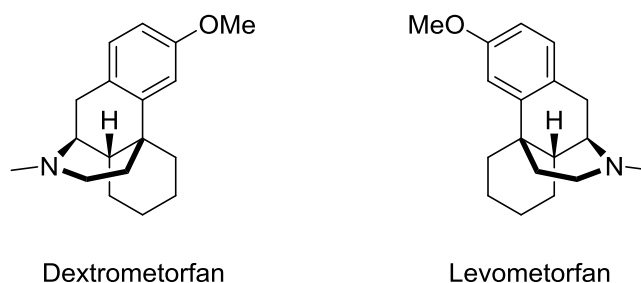


**Obrázek 1:** Maitotoxin.

S rostoucí složitostí syntetizovaných organických molekul vzrůstají v posledních letech i nároky na jednotlivé chemické reakce a používané reagenty jako takové. Oproti

původním jednoduchým činidlům jsou vyvíjena činidla, která splňují současné nároky na bezpečnost a ekologičnost, jsou schopna provádět žádané transformace molekul za mírných podmínek, ve vysokých výtěžcích a především s vysokou regio- či enantioselektivitou. Tento fakt je naprosto klíčový v případě, že cílová molekula obsahuje jedno nebo více stereogenních center, u kterých je nutné dodržet definovanou konfiguraci. Právě nutnost syntézy takových molekul otevřela dveře odvětví organické syntézy – syntéze asymetrické.

V přírodě nejčastěji se vyskytujícím případem enantiomerie je čtyřvazný atom uhlíku. Ten, v případě, že je vázán ke čtyřem různým substituentům existuje ve dvou isomerních formách, které jsou si navzájem svými zrcadlovými obrazy. Tyto isomery se nazývají enantiomery a v achirálním prostředí mají shodné fyzikální i chemické vlastnosti. V prostředí chirálním a to zejména v prostředí živých organismů se svými vlastnostmi liší. Jelikož většina molekul v živých organismech sestává z molekul obsahující stereogenní centra, která mají v přírodě jednu preferovanou konfiguraci (L-aminokyseliny, D-cukry) je biologický účinek chirální molekuly závislý na jejím prostorovém uspořádání. Zmíněný efekt je výrazný u některých farmakologicky aktivních chirálních sloučenin, kdy jeden enantiomer léčiva může mít žádané vlastnosti a druhý může být neaktivní, v horším případě může mít nežádoucí účinky. Příkladem takové látky je dextro- a levometorfan (obrázek 2), které jsou jednou z nejdříve poznanych dvojic enantiomerů mezi léčivy<sup>2</sup>. Pravotočivý dextrometorfan je hojně využívané, syntetické léčivo proti kašli odvozené od antitusika kodeinu. Kdežto jeho optický antipod levotočivý levometorfan prodáváný pod komerčním názvem Levo-Dormoran je silným opioidním analgetikem.



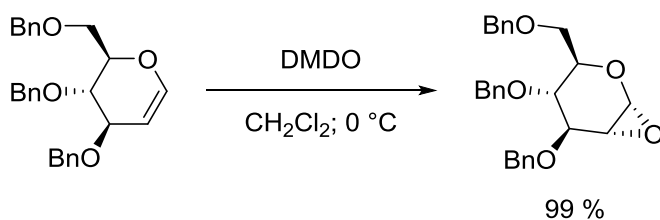
**Obrázek 2:** Antitusikum dextrometorfan a analgetikum levometorfan.



Kromě již zmíněné metody dělení racemátu a „chiral-pool“ metody existuje celé odvětví organické syntézy, které se zabývá vznikem stereogenních center s definovanou konfigurací achirálních molekul v průběhu organické reakce. Tímto odvětvím je právě asymetrická syntéza, která se od 70. let 20. století těší veliké pozornosti.

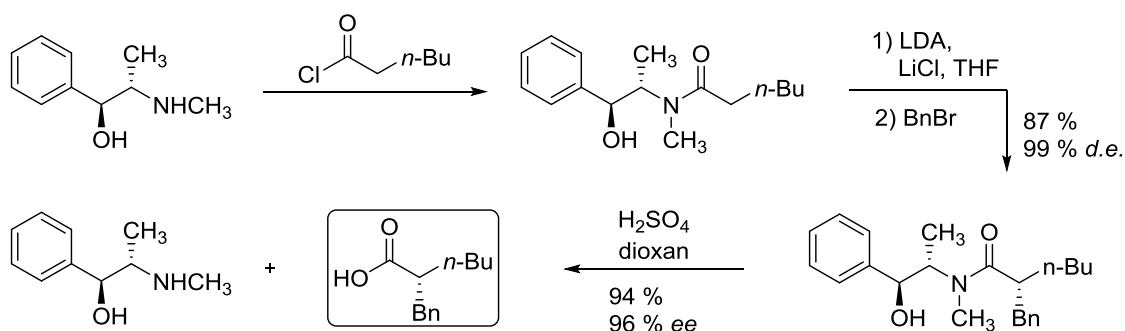
Podle historického vývoje jednotlivých metod a i podle přístupu k tvorbě stereogenních center se dá asymetrická syntéza rozdělit do několika tzv. „generací“:

1. **První generace asymetrické syntézy** – „Substrátem řízená metoda“ (*Substrate-controlled method*). V této metodě je konfigurace nového chirálního centra na diastereotopní molekule řízena konfigurací již přítomné stereogenní skupiny v blízkosti reakčního centra. Takto dochází například k *trans*-epoxidaci anhydrosacharidu dimethyldioxiranem (schéma 2).<sup>5</sup>



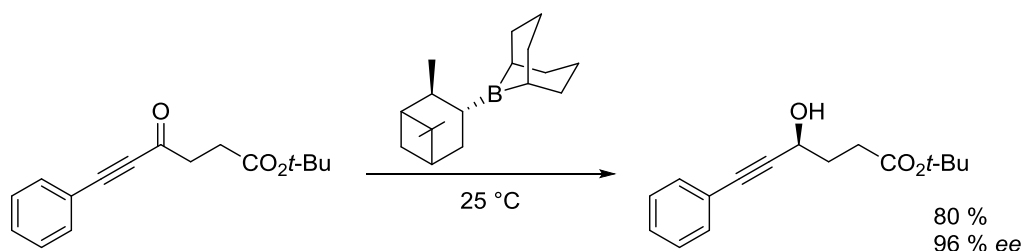
**Schéma 2:** Substrátem řízená selektivní epoxidace.

2. **Druhá generace asymetrické syntézy** – „Řízení pomocnou látkou“ (*Auxiliary-controlled method*). V této metodě se na původně achirální molekulu kovalentně naváže pomocná skupina s již definovanou stereochemií. Tato pomocná skupina definuje konfiguraci nově vznikajícího stereogenního centra při vlastní transformaci molekuly na námi žádaný produkt. Po provedení reakce je pomocná skupina z molekuly odstraněna a může být opět použita. Nevýhodou této metody je prodloužení plánované syntézy o 2 reakční kroky – zavedení a odstranění pomocné molekuly – Schéma 3.<sup>6</sup>



**Schéma 3.** Využití pseudoefedrinu jako chirální pomocné skupiny.

3. **Třetí generace asymetrické syntézy** – „Reagentem řízená metoda“ (*Reagent-controlled method*). V této metodě se využívá chirálního činidla k asymetrické indukci na prochirální molekule (schéma 4).<sup>7</sup> Vzhledem k tomu, že není nutné zavést a odstranit pomocnou skupinu a chirální produkt je generován v jednom kroku, je tato metoda výhodnější než předchozí zmíněná.



**Schéma 4:** Asymetrická redukce ketonu (*S*)-Alpin boranem.

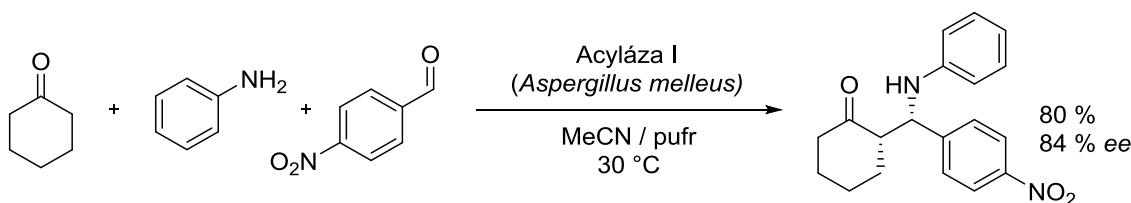
4. **Čtvrtá generace asymetrické syntézy** – „Katalyzátorem řízená metoda“ (*Catalyst-controlled method*). Tato poslední a nejmladší metoda je katalytickou verzí druhé a třetí generace asymetrické syntézy (schéma 5). Katalytické provedení odstraňuje nutnost použití stechiometrického množství činidla nebo pomocné skupiny. Syntéza se tedy stává z ekonomického a i ekologického hlediska výhodnější. Jednotlivé katalyzátory je také možné dále modifikovat, tak, aby lépe vyhovovaly dané reakci a ta poskytovala co nejvyšší výtěžky a selektivity již za mírných podmínek.

V závislosti na typu katalyzátoru, urychlující chemické reakce a řídicí selektivitu v asymetrických transformacích rozlišujeme tři typy katalýzy:

## Enzymová katalýza

Značné množství katalytických enantioselektivních reakcí probíhá v žijících organizmech, kde jako katalyzátory slouží enzymy. Jedná se o bílkoviny vysoké komplexnosti umožňující katalyzovat rozmanité organické reakce s téměř absolutní selektivitou za velmi mírných podmínek a s velmi vysokou katalytickou aktivitou - například jedna molekula enzymu je v teplotním rozmezí 20 až 38 °C schopná přeměnit 10 až 10<sup>5</sup> molekul substrátu za 1 sekundu.<sup>8</sup> Unikátní vlastnosti enzymu jsou dány jejich komplexní třidimenzionální strukturou se zabudovaným aktivním místem, které se specificky váže na určitý druh substrátu.

Tyto enzymy je možné využívat i při laboratorní, či průmyslové syntéze i mimo žijící organismus a to v čistě bezvodém prostředí organických rozpouštědel. Výzkumy ukázaly, že právě volbou vhodného rozpouštědla je možné specifitu a enantioselektivitu enzymových katalyzátorů dále vhodně upravovat.<sup>9</sup> Takto je například možné katalyzovat enantioselektivní Mannichovu reakci enzymem acylázou izolovanou z houby *Aspergillus melleus* (schéma 5) za velmi jemných podmínek.



**Schéma 5:** Acylázou katalyzovaná asymetrická Mannichova reakce.

Výhody a nevýhody enzymové katalýzy v asymetrické syntéze mohou být shrnuty do následujících bodů:<sup>11</sup>

### **Výhody enzymaticky katalyzovaných reakcí:**

1. Vysoká katalytická aktivita.
2. Vysoký stupeň regio-, diastereo- a enantioselektivity.
3. Mírné reakční podmínky.
4. Malé, nebo žádné množství toxických odpadních produktů.

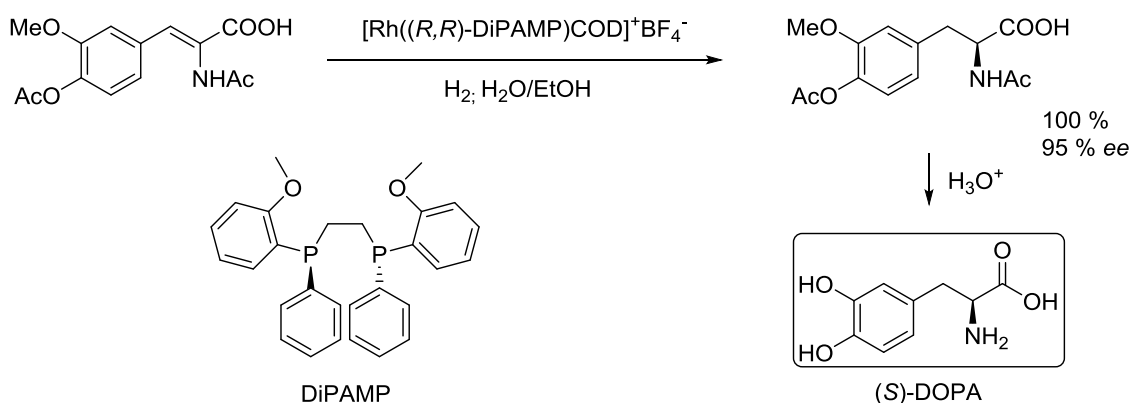
### **Nejúhody enzymaticky katalyzovaných reakcí:**

1. Úzký substrátový rozsah.
2. Nízka stabilita některých enzymů v izolovaném stavu a v prostředí podmínek organických reakcí.
3. Často nutné vysoké zředění reakčních médií.

Vzhledem k významnému vývoji na poli enzymy katalyzovaných reakcí, enzymového inženýrství a vývoji katalytických procesů bylo v posledních letech vyvinuto mnoho syntéz využívajících enzymů připravených „na míru“, které tyto nejúhody odstraňují.

### **Katalýza komplexů přechodných kovů**

Přechodné kovy jsou definovány jako prvky, které mají, nebo mohou přejít do elektronové konfigurace, obsahující nezaplňené orbitály  $d$ .<sup>12</sup> Vzhledem k tomu, že většina organických sloučenin obsahuje kromě uhlíku a vodíku také atomy jako je kyslík, dusík, síra nebo fosfor, které na svém atomu často nesou volné elektronové páry, mohou se tyto sloučeniny snadno k atomu přechodného kovu koordinovat a získat tak vlastnosti a reaktivitu, která není v klasické organické chemii běžná. V druhé polovině 60. let 20. století došlo na poli katalýzy pomocí komplexů přechodných kovů k průlomu díky práci publikované Knowlesem<sup>13</sup>, ve které bylo ukázáno, že chirální katalyzátor na bázi přechodného kovu může přenášet chiralitu na původně achirální substrát a dávat vzniku produktu s přebytkem jednoho enantiomeru. Zjištění, že katalytický systém využívající vodíku a komplexů rhodia s chirálními fosfinovými ligandy může asymetricky hydrogenovat prochirální dvojné vazby bylo klíčové pro další výzkum v tomto oboru. Od té doby byly designovány a následně syntetizovány tisíce chirálních ligandů, které otevřely dveře asymetrické syntéze na akademickém i průmyslovém poli. Takto byl například Knowlesem a firmou Monsanto v sedmdesátých letech vyvinut rhodiový hydrogenační katalyzátor, obsahující známý fosfinový ligand DiPAMP, který v katalytické hydrogenaci poskytoval prekurzor aminokyseliny (*S*)-DOPA, využívané jako lék Parkinsonovy choroby, s 95% enantiomerním přebytkem (schéma 6).



**Schéma 6:** Katalytická asymetrická hydrogenace v syntéze (S)-DOPA a ligand DiPAMP.

Díky unikátním vlastnostem, které použití komplexů přechodných kovů s chirálním ligandem v asymetrické katalýze nabízí, se tato chemie stala v průběhu několika desetiletí velmi propracovanou. Komplexů přechodných kovů se v dnešní době využívá v celé řadě organických reakcí jako: cross-couplingové<sup>14</sup>, metatetické<sup>15</sup>, hydrogenační<sup>16</sup>, cyklizační<sup>17</sup> nebo cyklotrimerizační reakce<sup>18</sup>, C-H aktivace<sup>19</sup> nebo konjugované adice<sup>20</sup>.

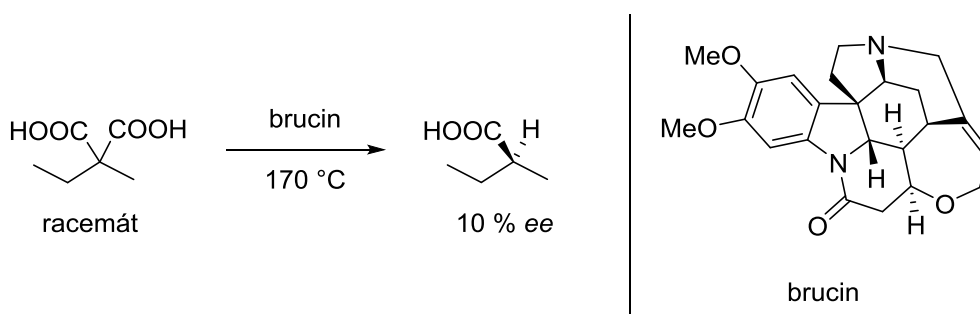
### 1.3. Organokatalýza

Třetím pilířem asymetrické syntézy po boku enzymové a kovové katalýzy je organokatalýza. Organokatalýza je definičně všeobecně přijímána jako využití malých organických molekul pro katalýzu organických reakcí.<sup>21</sup> V případě, že organická molekula použitá jako katalyzátor je chirální a dává vzniknout přednostně jednomu enantiomeru produktu, hovoříme pak o organokatalýze asymetrické. Ačkoli byly takové reakce v malém měřítku prováděny již od počátku 20. století, termín *organokatalýza* byl pevně zaveden až na počátku nového tisíciletí D. W. MacMillanem a od té doby se tento syntetický obor těší veliké pozornosti. To demonstruje rapidní nárůst v množství publikací pojednávající o organokatalýze – kolem roku 2000 vyšly na toto téma pouze jednotky prací, v následujících letech již téměř tisíce.<sup>22</sup>

Využití organických molekul jako katalyzátorů organických reakcí nabízí řadu výhod :

- Stabilita na vzduchu a ve vodě.
- Dostupnost z přírodních výchozích látek.
- Finanční dostupnost a snadná příprava.
- Dostupnost obou enantiomerů.
- Snadnost použití.

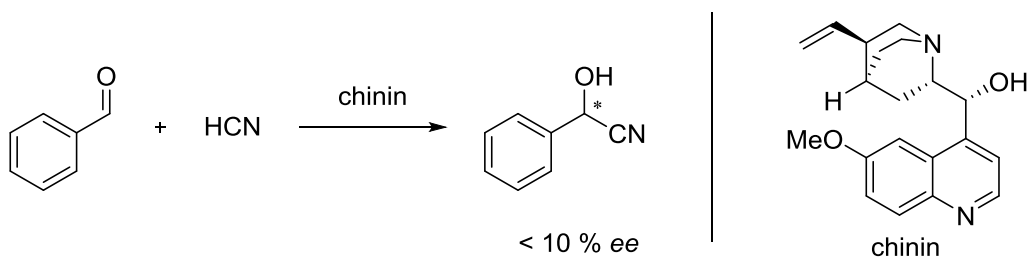
Za vůbec první případ organokatalytické asymetrické reakce lze považovat enantioselektivní dekarboxylační reakci publikovanou německým chemikem Willym Marckwaldem roku 1904, ve které zahříval 2-ethyl-2-methylmalonovou kyselinu se solí alkaloidu brucinu za vzniku 2-methylbutyrové kyseliny s přebytkem (*S*)-enantiomeru 10 % (schéma 7).<sup>23,24</sup>



**Schéma 7:** Brucinem katalyzovaná enantioselektivní dekarboxylace.

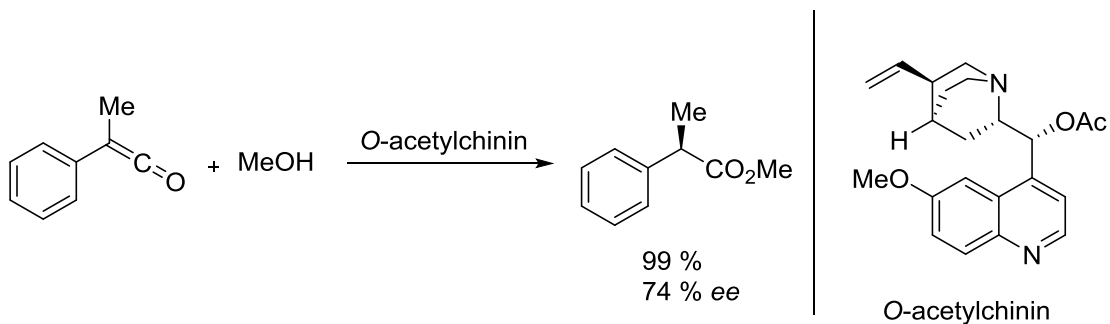
Další důležité zmínky o organokatalýze přicházejí v roce 1910 od H. D. Dakina se zjištěním, že primární aminokyseliny katalyzují Knoevenagelovu reakci<sup>25</sup>. O dalších 20 let později, roku 1930, němečtí chemici Kuhn a Hoffer v publikaci, ve které ukázali, že i sekundární aminy katalyzují Knoevenagelovu reakci a i aldolovou kondenzaci, položili základy takzvané *aminokatalýzy*.

Z koncepčního hlediska velmi důležitou práci se stala publikace z roku 1912, ve které Bredig a Fiske popsali asymetrickou adici HCN na benzaldehyd katalyzovanou chinolinovým alkaloidem chininem, izolovaným z přírodních zdrojů (schéma 8).



**Schéma 8:** Bredigem publikovaná enantioselektivní hydrokyanace benzaldehydu.

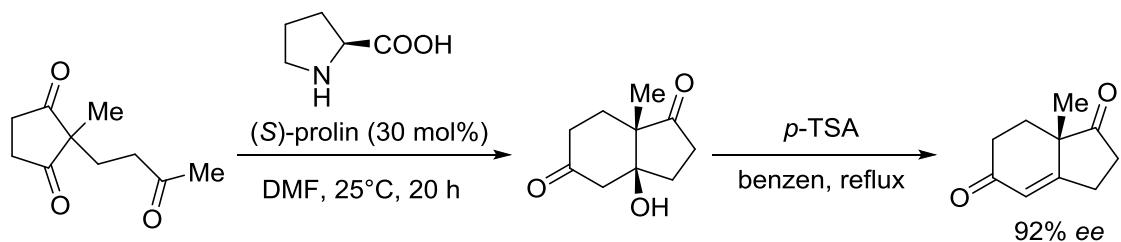
Na základě raných prací Brediga publikoval roku 1960 Pracejus asymetrickou adici methanolu na methylfenylketen, katalyzovanou modifikovaným chinolinovým alkaloidem *O*-acetylchininem.<sup>26</sup> Ve své době se jednalo o průlomovou práci, jelikož reakce poskytovala dobrý stupeň enantioselektivity (schéma 9).



**Schéma 9:** Pracejusem publikovaná enantioselektivní adice methanolu na keten.

Další důležité poznatky, které položily základy organokatalýze byly publikovány v první polovině padesátých let Gilbertem Storkem. V několika po sobě jdoucích pracích ukázal nukleofilní vlastnosti a reaktivitu enaminů vzniklých reakcí sekundárních aminů s ketony.<sup>21,27</sup>

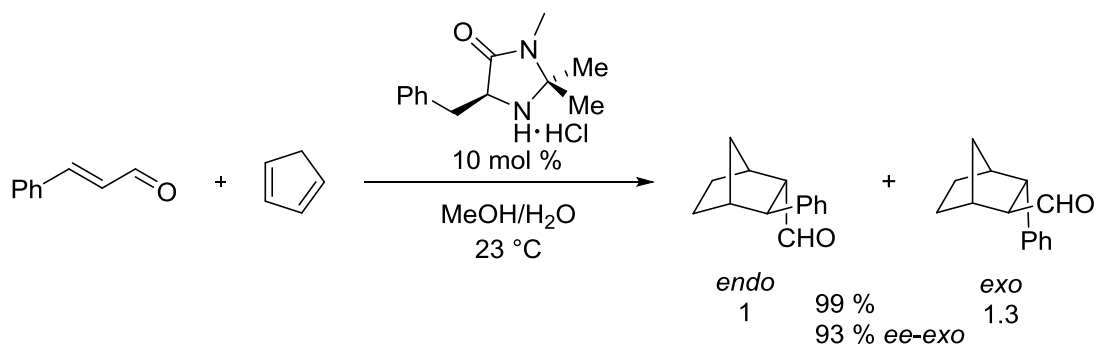
Tyto studie vlastností enaminů vedly z hlediska asymetrické organokatalýzy k průlomovým objevům na počátku 70. let kdy dvě na sobě nezávislé skupiny kolem Hajose a Parrishe a Wiecherta, Edera a Sauera publikovaly prolinem katalyzovanou asymetrickou aldolizaci triketonu za vzniku bicyklického produktu s 92-% přebytkem jednoho z enantiomerů.<sup>21,28,29</sup> Právě na základě raných prací z počátku století využili shodně aminokyselinu prolin jako katalyzátor aldolových kondenzací (schéma 10), reakce byla následně pojmenována po obou skupinách autorů.



**Schéma 10:** Hajosh-Parrish-Eder-Sauer-Wiechertova reakce.

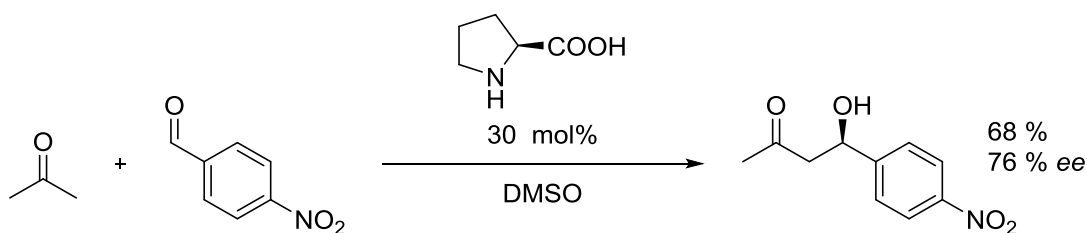
Od počátku 70. let 20. st až do roku 2000 byly vyvinuty další organokatalytické reakce a objeveny další možnosti využití nových organických katalyzátorů, avšak přesné mechanismy reakcí nebyly dosud vždy zcela objasněny a organokatalýza nebyla dosud pojmenována jako samostatný směr asymetrické syntézy.

V roce 2000 nastala renesance na poli organokatalýzy s první publikací od MacMillana popisující vysoce enantioselektivní Diels-Alderovu reakci  $\alpha,\beta$ -nenasycených aldehydů s cyklopentadienem za katalýzy opticky čistým, sekundárním aminem na bázi imidazolidinonu (schéma 11).<sup>30</sup> V této práci MacMillan jako první používá pojem *organokatalýza* a definuje tak nový směr na poli asymetrické syntézy.



**Schéma 11:** MacMillanem publikovaná organokatalytická Diels-Alderova reakce.

Téhož roku List, Lerner a Barbas III. publikují aminokyselinou (*S*)-prolinem katalyzovanou asymetrickou aldolovou kondenzací acetonu s aromatickými i alifatickými aldehydy (schéma 12).<sup>31</sup>



**Schéma 12:** Listem, Lernerem a Barbasem III. publikovaná organokatalytická aldolová kondenzace.

Obě práce jak MacMillanova popisující iminiovou aktivaci aldehydu tak Barbasova, popisující vznik enamínu z ketonu a sekundárního aminu již obsahují i reakční mechanismy se zahrnutou stereochemií a vymezují tak jeden z aktivačních modů organokatalýzy – *aminokatalýzu*.

Od publikace těchto prvních prací bylo mezi chemiky vynaloženo veliké úsilí s cílem vývoje nových asymetrických transformací bez použití přechodných kovů a enzymů. Za zmínku stojí především MacMillanova organokatalytická Friedl-Craftsova reakce z roku 2001<sup>32</sup>; vývoj bifunkčních thiomocovinových katalyzátorů Takemotem z roku 2003<sup>33</sup>; redukční reakce enalů vyvinutých jak Listem tak MacMillanem roku 2005<sup>34,35</sup>; vývoj nových katalyzátorů na bázi chirálních fosforečných kyselin Teradou v roce 2004<sup>36</sup>; první organokatalytické kaskádové reakce a redukční aminace od MacMillana z roku 2005<sup>37,38</sup>; epoxidace enalů publikované Jorgensonem roku 2005<sup>39</sup>; adice aldehydů na nitroalkeny publikované Hayashim roku 2005<sup>40</sup> a mnohé další.<sup>21</sup>

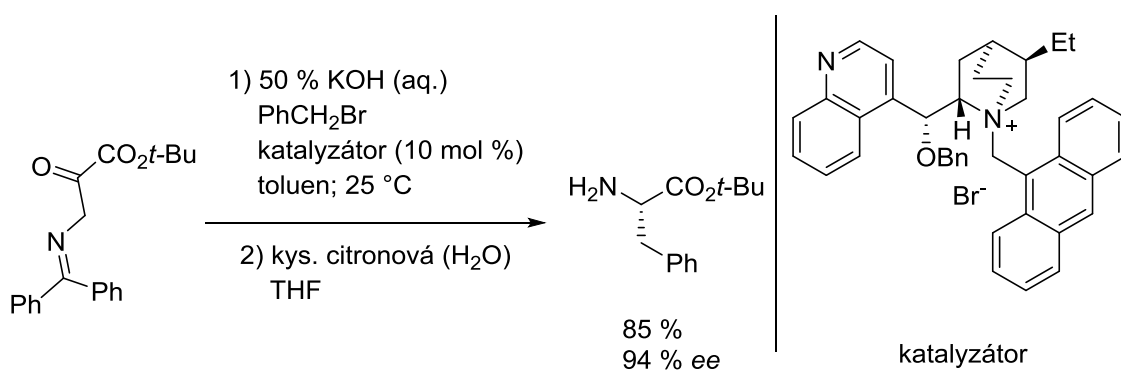
Na základě vazby katalyzátoru se substrátem se dají organické katalyzátory zařadit do několika skupin: V rámci **nekovalentní vazby** katalyzátoru se substrátem rozlišujeme především katalyzátory fázových přenosů a katalyzátory aktivující substrát pomocí vodíkové vazby.

V rámci **kovalentní vazby** katalyzátoru se substrátem se jedná o aminové katalyzátory aktivující iminiovou, enamínovou a SOMO aktivací a dále o *N*-heterocyklické karbenové katalyzátory.

### 1.3.1 Nekovalentní organokatalýza

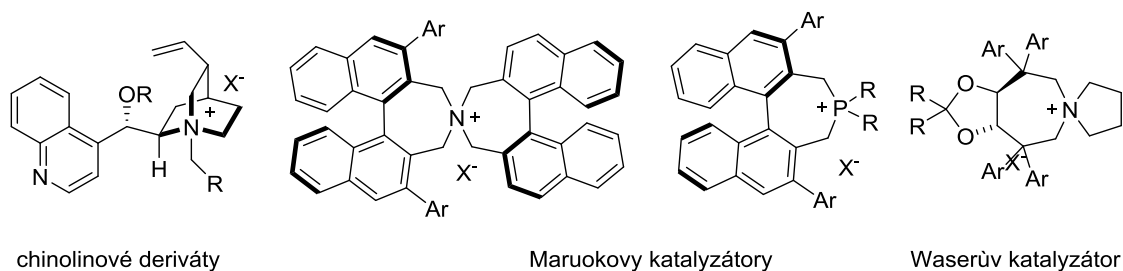
#### Katalyzátory fázového přenosu

Katalyzátor fázového přenosu je katalyzátor, který usnadňuje migraci reaktantů v heterogenním systému dvou nemísitelných rozpouštědel jako je voda/organické rozpouštědlo z jedné fáze do druhé, ve které následně dochází k samotné reakci. Iontové reaktanty jsou často rozpustné pouze ve vodné fázi, v organických rozpouštědlech jsou bez přítomnosti katalyzátoru téměř nerozpustné. Hlavní výhodou této metody je možnost použití levných anorganických reaktantů jako jsou například NaOH, KOH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> místo organických jako NaH, *t*-BuOK, KHMDS apod. Mezi další výhody katalýzy fázového přenosu patří čistý průběh reakcí, možnost použití optimálního s vodou nemísitelného rozpouštědla a snadné zpracování reakční směsi.<sup>41</sup> Mezi výrazné zástupce katalyzátorů fázového přenosu patří amoniové soli odvozené od chinolinových alkaloidů. Tyto katalyzátory byly použity například v alkylačních reakcích iminů odvozených od aminokyseliny glycinu, které po hydrolyze poskytují syntetické  $\alpha$ -aminokyseliny (schéma 13).<sup>41</sup>



**Schéma 13:** Asymetrická alkylační reakce za podmínek katalýzy fázového přenosu.

Další skupinu katalyzátorů fázového přenosu tvoří amoniové soli odvozené od binaftyly s axiální chiralitou (Maruokovy katalyzátory), kvarterní fosfoniové soli na podobné bázi nebo amoniové deriváty kyseliny vinné publikované Waserem (Obrázek 3).<sup>42, 43</sup>



**Obrázek 3:** Příklady katalyzátorů fázového přenosu.

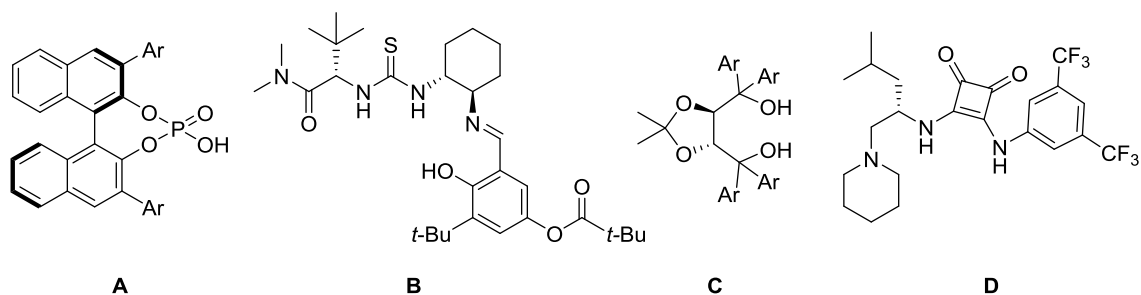
Za použití katalyzátorů fázového přenosu byly publikovány reakce jako alkylace, Michaelova adice, aldolové a příbuzné kondenzace, epoxidace, oxidace, redukce, cyklopropanace, kyanace, Darzenova reakce a další.<sup>44</sup>

### Katalyzátory tvořící vodíkové vazby

Vodíková vazba, slabá vazebná interakce mezi donorem vodíku a atomem obsahující volný elektronový pár, je jednou z klíčových vazeb v přírodě. Ačkoli je tato vazba v porovnání s kovalentními vazbami poměrně slabá (21 KJ/mol pro vodu) je nezbytná pro fungování většiny biologických systémů. Takto například vodíková vazba propůjčuje vodě její unikátní vlastnosti nezbytné pro život nebo naopak drží pohromadě dvojšroubovici DNA nesoucí genetickou informaci. Využití právě těchto vlastností dalo vzniknout další skupině organických katalyzátorů. Tyto katalyzátory obsahující kyselé funkční skupiny mají schopnost protonovat, nebo tvořit vodíkové vazby s elektrofilu a aktivovat je vůči nukleofilnímu ataku snížením energie jejich LUMO orbitalů.<sup>45</sup>

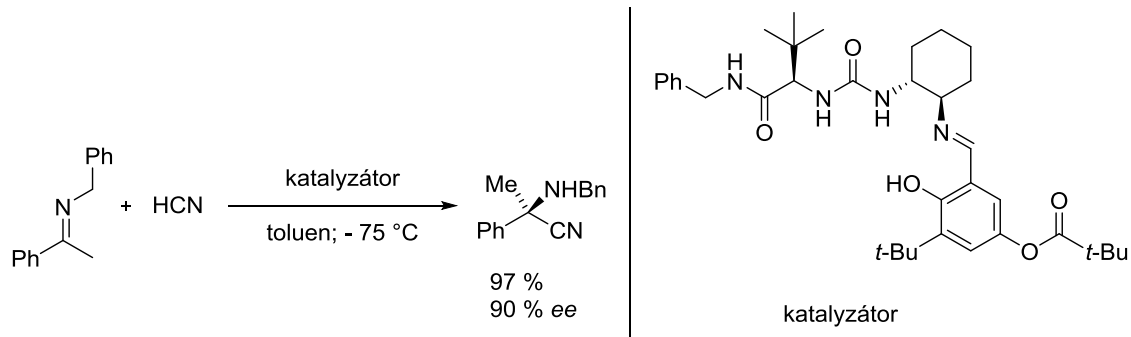
Chirální, kyselé katalyzátory se dají rozdělit na dvě třídy na základě míry přenosu vodíku na substrát: V prvním případě katalyzátor na bázi Brønstedovy kyseliny reverzibilně protonuje elektrofil v rovnovážném kroku předřazeném nukleofilnímu ataku. Takto se vytvoří chirální iontový pár, který definuje stereochemii při následném nukleofilním ataku. Příkladem těchto katalyzátorů jsou chirální fosforečné kyseliny na bázi BINAPu (obrázek 4).<sup>45</sup>

Ve druhém případě pouze vytváří katalyzátor s elektrofilem vodíkovou vazbu, avšak nedochází k jeho protonaci. Vodíkový atom zůstává během nukleofilního ataku kovalentně vázán na molekule katalyzátoru. Pod tento typ katalyzátorů spadají chirální močo- nebo thiomočovinové katalyzátory<sup>46</sup>, opticky čisté deriváty kyseliny vinné<sup>47</sup> nebo chirální amidy kyseliny čtvercové<sup>48</sup> (obrázek 4.)



**Obrázek 4:** Příklady chirálních katalyzátorů tvořících vodíkové vazby. **A)** derivát kyseliny fosforečné, **B)** derivát thiomocoviny, **C)** derivát kyseliny vinné, **D)** derivát amidu kyseliny čtvercové.

Močovinnové katalyzátory jsou mnohem méně časté, než jejich sirná analoga. Je to způsobeno tím, že thiomocoviny jsou obecně kyselejší, tvoří tak pevnější vazbu se substrátem a zároveň netvoří snadno vodíkové vazby s dalšími molekulami katalyzátoru. Navzdory tomuto na následujícím příkladu právě močovinnový katalyzátor poskytuje velmi dobré výsledky v asymetrické adici kyanovodíku na imin (schéma 14).<sup>47</sup>



**Schéma 14:** Asymetrická adice kyanovodíku na imin za katalýzy močovinnovým katalyzátorem.

### 1.3.2 Kovalentní organokatalýza

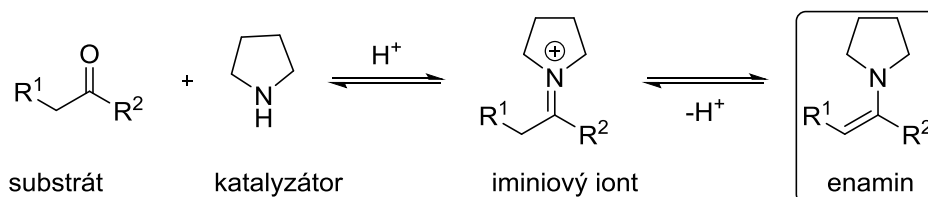
Na rozdíl od katalýzy nekovalentní, v tomto způsobu aktivace se tvoří alespoň v jednom z kroků katalytického cyklu kovalentní vazba mezi molekulou katalyzátoru a substrátem. Tato vazba se na konci katalytického cyklu opět štěpí, nejčastěji hydrolyzuje, a katalyzátor je regenerován. Nejdůležitějším typem kovalentní organokatalýzy je aminokatalýza.

## Aminokatalýza

Pojem aminokatalýza byl zaveden jako aktivování substrátů pomocí molekul obsahujících primární nebo sekundární aminovou skupinu. Na základě mechanismu, kterým aminový katalyzátor aktivuje substrát, dělíme aminokatalýzu na dvě odvětví: enaminovou a iminiovou aktivaci.

### Enaminová aktivace

Enaminová aktivace substrátů pomocí organických katalyzátorů vychází z prací Gilberta Storka z 50. let, ve kterých bylo zjištěno, že sekundární amin v reakci s enolizovatelnou karbonylovou sloučeninou, aldehydem nebo ketonem, za kyselé katalýzy poskytuje iminiový ion, který je v tautomerní formě s enaminovou strukturou. Jelikož se jedná o dusíkatý analog enolátového iontu, má podobný nukleofilní charakter na  $\alpha$ -uhlíku (schéma 15). Právě vzniku tohoto kondenzačního produktu je možné docílit v reakční směsi přidáním katalyzátoru na bázi sekundárního aminu k substrátu obsahující karbonylovou funkční skupinu.

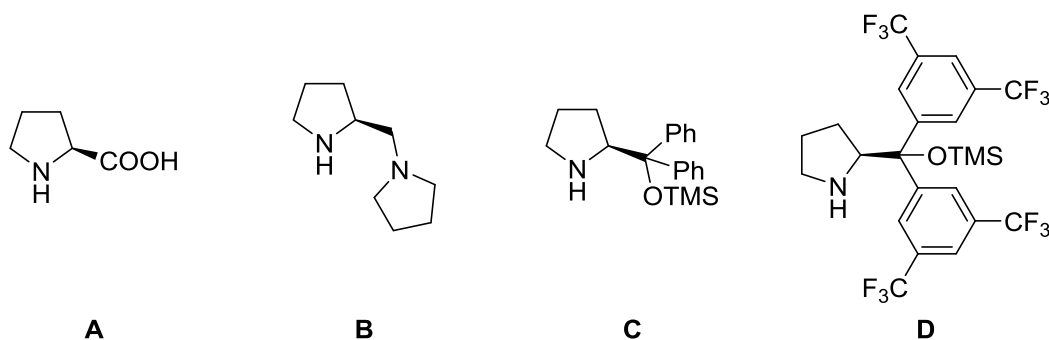


**Schéma 15:** Vznik enamínu.

Takto vzniklý nukleofilní enamin je schopný atakovat celou řadu elektrofilů jako aldehydy, ketony, iminy,  $\alpha,\beta$ -nenasycené karbonylové sloučeniny a další. V případě, že vzniklý enamin obsahuje stereogenní centrum, dochází v průběhu další reakce k asymetrické indukci, elektrofil přistupuje k enamínu z preferované strany a přednostně vzniká pouze jeden z enantiomerů produktu. Typický katalytický cyklus zahrnující enaminovou aktivaci je znázorněn na schématu 16.

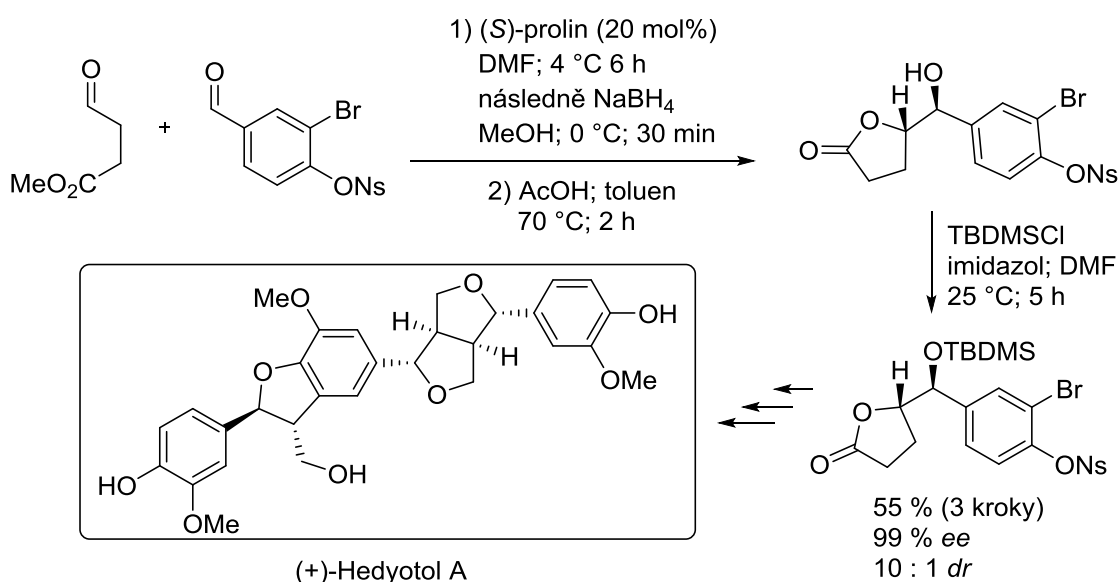


substituentu. Pokud je tato skupina nepolární a stericky náročná, přistupuje elektrofil přednostně z opačné, méně stericky bráněné strany. Jako příklad takového katalyzátoru je aminokyselina (*S*)-prolin a jeho deriváty jako (*S*)-1-(pyrrolidin-2-ylmethyl)pyrrolidin, Jørgensenův nebo Hayashiho katalyzátor (Obrázek 5).<sup>49</sup>



**Obrázek 5:** Prolinové deriváty využívané v enaminové katalýze. **A)** (*S*)-prolin, **B)** (*S*)-1-(pyrrolidin-2-ylmethyl)pyrrolidin, **C)** Jørgensenův katalyzátor, **D)** Hayashiho katalyzátor.

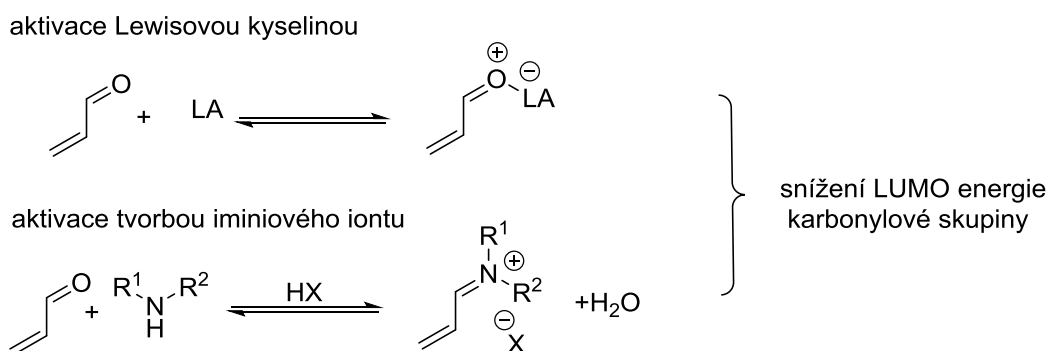
Asymetrické organokatalytické reakce na bázi enaminové aktivace našly uplatnění i v totálních syntézách. Například v roce 2014 publikované totální syntéze hedyotolu A, kde bylo v klíčovém kroku využito (*S*)-prolinem katalyzované aldolové reakce (schéma 17).<sup>50</sup>



**Schéma 17:** Využití enaminové aktivace (*S*)-prolinem v totální syntéze Hedyotolu A.

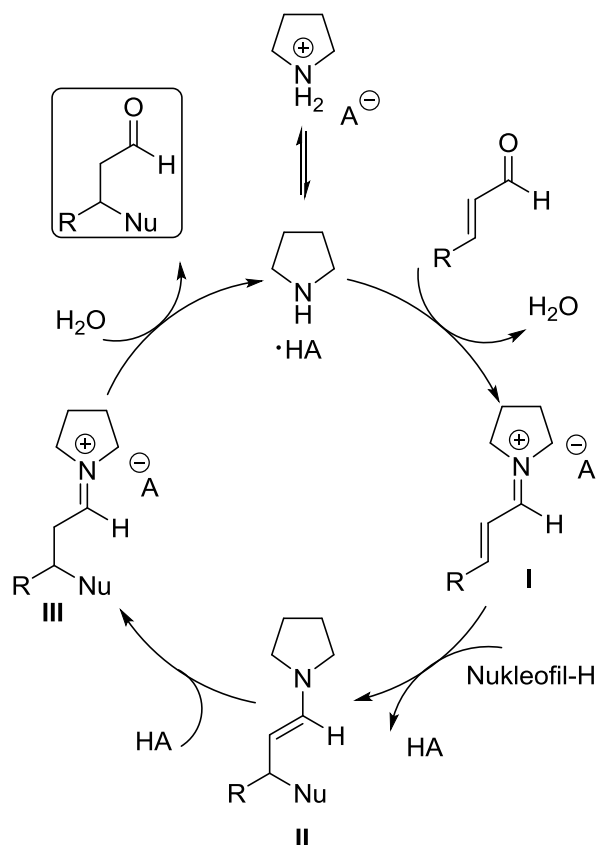
## Iminiová aktivace

Primární aminy reagují s karbonylovými sloučeninami v rovnovážných reakcích za vzniku iminu. Tyto Schiffovy báze se v prostředí silných kyselin vyskytují v podobě soli – iminiového iontu. Iminiové ionty jsou generovány i reakcí sekundárních aminů s karbonylovými sloučeninami, ale jelikož nemohou být deprotonovány, jako kationty se vyskytují pouze jako soli silných kyselin. V iminiové katalýze je možné využít jak primárních tak sekundárních aminů, v případě primárních aminů však pouze s použitím kyselých kokatalyzátorů, které se však často používají i v kombinaci s aminy sekundárními. Díky snížení energie LUMO původní karbonylové sloučeniny jsou vzniklé iminiové ionty mnohem lepšími elektrofilmi a mohou tak reagovat i se slabšími nukleofily v asymetrických adičních reakcích.<sup>51</sup> Aktivace karbonylové skupiny tvorbou iminia je tak podobná aktivaci na bázi Lewisových kyselin, není však nutná přítomnost kovu (schéma 18).<sup>52</sup>



**Schéma 18:** Aktivace  $\alpha,\beta$ -nenasyceného aldehydu tvorbou iminia a Lewisovou kyselinou.

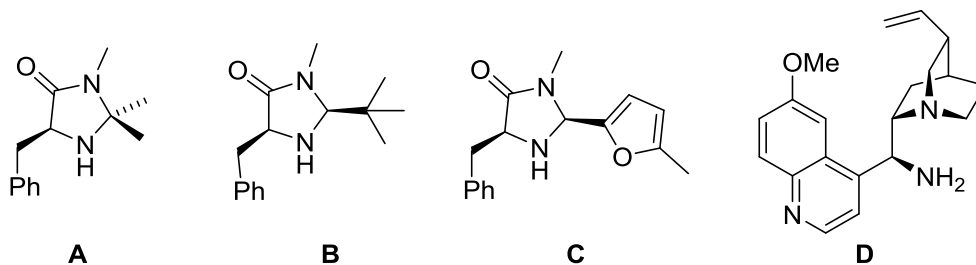
Katalytický cyklus zahrnující iminiovou aktivaci je znázorněn na schématu 19.



**Schéma 19:** Katalytický cyklus iminiové aktivace.

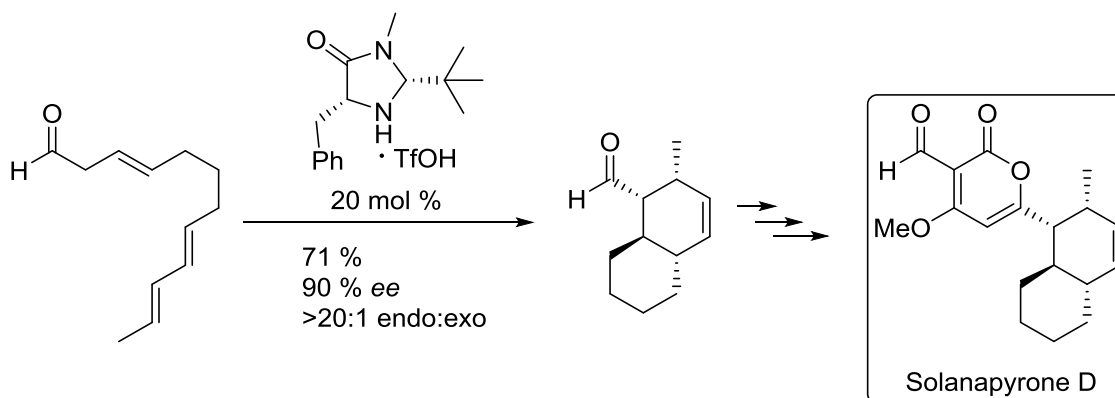
V případě použití sekundárních aminů a  $\alpha,\beta$ -nenasyceného aldehydu začíná tento cyklus stejně jako v případě enaminové aktivace protonizací aldehydu kyselinou přítomnou v katalytickém cyklu a po uvolnění molekuly vody tvorbou iminiového iontu **I**. Tento iminiový iont má na  $\beta$  uhlíku elektrofilní centrum, které je atakováno nukleofilem za vytvoření enamínu **II**, který je v kyselém prostředí v rovnováze s iminiovým iontem **III**. Po hydrolyze tohoto intermediátu je uvolněn produkt v podobě  $\beta$ -substituovaného aldehydu a katalyzátor je regenerován a vrací se zpět do katalytického cyklu.

Ačkoli je možné využít k iminiové katalýze jak primárních, tak sekundárních aminů, aminy sekundární na tomto poli jasně dominují a mezi nimi především MacMillanovy katalyzátory na bázi imidazolidinonů. Tyto katalyzátory od doby svého vzniku roku 2000 prochází neustálým vývojem, aby poskytovaly ještě vyšší reaktivitu a selektivitu v konkrétních katalytických reakcích.<sup>52</sup> Další často využívané katalyzátory používané v tomto typu katalýzy jsou primární aminy odvozené od chinolinových alkaloidů (obrázek 6).<sup>53</sup>



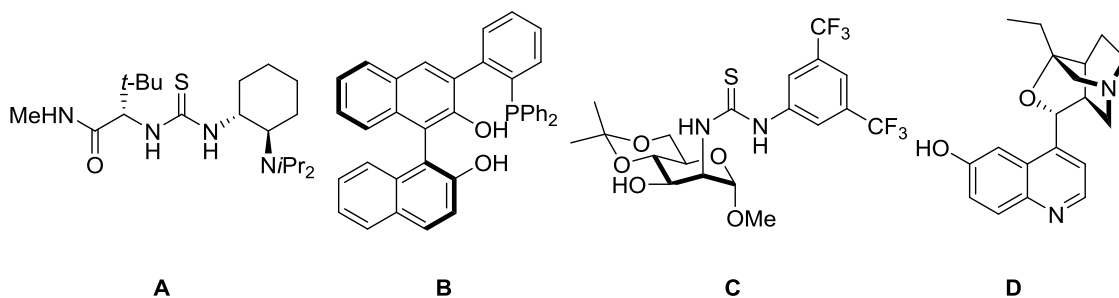
**Obrázek 6:** A,B) MacMillanovů katalyzátor I. a II. generace, C) Modifikovaný MacMillanův katalyzátor, D) Primární amin odvozený od alkaloidu chininu.

MacMillanův katalyzátor druhé generace v podobě trifluormethansulfonátu byl použit například v asymetrické katalytické Diel-Alderově cyklizaci trienalu, v klíčovém kroku totální syntézy solanapyronu D (schéma 20).<sup>54</sup>



**Schéma 20:** Využití Macmillanova katalyzátoru v totální syntéze solanapyronu D.

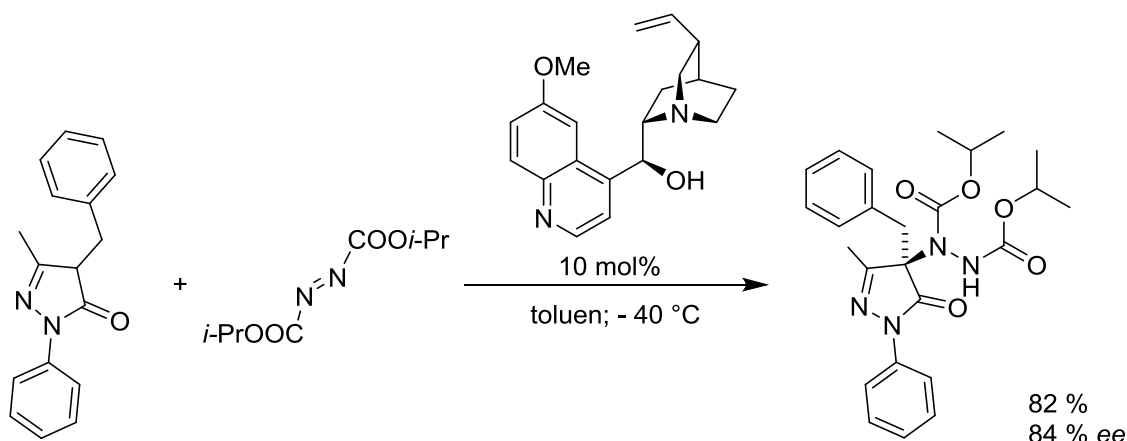
Kromě katalyzátorů aktivujících substrát pouze pomocí nekovalentních nebo kovalentních interakcí existuje celá řada katalyzátorů kombinující oba tyto principy. Jedná se o molekuly, které obsahují ve své struktuře například thiomocovinovou, hydroxylovou, nebo jinou kyselou jednotku a primární, sekundární nebo terciární atom dusíku, případně fosfinovou skupinu. Obě tyto funkční skupiny katalyzátoru participují v reakčním mechanismu, fixují oba reagující substráty v požadované konformaci a aktivují je. Tyto katalyzátory se označují jako **katalyzátory bifunkční**. Příklady bifunkčních katalyzátorů jsou uvedeny na obrázku 7.



**Obrázek 7:** Bifunkční organické katalyzátory: **A)** Jacobsenův katalyzátor, **B)** Sasaiův katalyzátor, **C)** cukerný derivát thioamocoviny, **D)**  $\beta$ -isokupreidin.

Kromě primárních a sekundárních aminů v enaminové nebo iminiové aktivaci se hojně k asymetrické katalýze využívá i aminů terciárních. Jelikož trisubstituovaný atom dusíku nenesení žádný proton, není možné využít ho k tvorbě iminia nebo enamínu v katalytickém cyklu. Využívá se především jeho bazických nebo nukleofilních vlastností. Nejznámější třídou organických katalyzátorů nesoucích ve své struktuře terciární amin jsou chinolinové alkaloidy a jejich deriváty.<sup>55</sup> Tyto látky, izolované z přírodních zdrojů jsou zajímavé především díky své chinuklidinové jednotce nesoucí terciární amin a sousední hydroxylové skupině, díky které se katalyzátor stává bifunkčním. Výhodou těchto katalyzátorů je především jejich finanční dostupnost, výhodou je také dostupnost jejich pseudo-enantiomerních párů, poskytujících produkty reakcí se srovnatelnou selektivitou, ale opačnou konfigurací.

Bazický terciární atom dusíku je schopen aktivovat celou řadu nukleofilů v asymetrických organokatalytických reakcích za současné aktivace elektrofilů hydroxylovou skupinou. Tohoto součinného působení je možné využít například v asymetrických aminačních reakcích enolizovatelného heterocyklu pyrazolonu molekulou azodikarboxylátu (schéma 21).<sup>56</sup> V této reakci dusíkový atom katalyzátoru chininu, deprotonuje  $\alpha$ -vodík pyrazolonu za současné fixace a aktivace azodikarboxylátu tvorbou vodíkové vazby hydroxylovou skupinou.

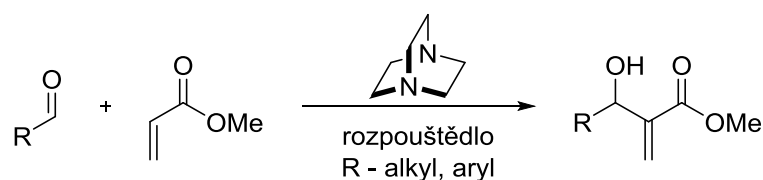


**Schéma 21:** Asymetrická organokatalytická aminace pyrazolonu.

Díky své inkorporaci v bicycklé struktuře vyniká chinuklidinový atom dusíku také svou vysokou nukleofilitou. Toho je využíváno především v asymetrické, organokatalytické Morita-Baylis-Hillmanově reakci.

#### 1.4. Morita-Baylis-Hillmanova reakce

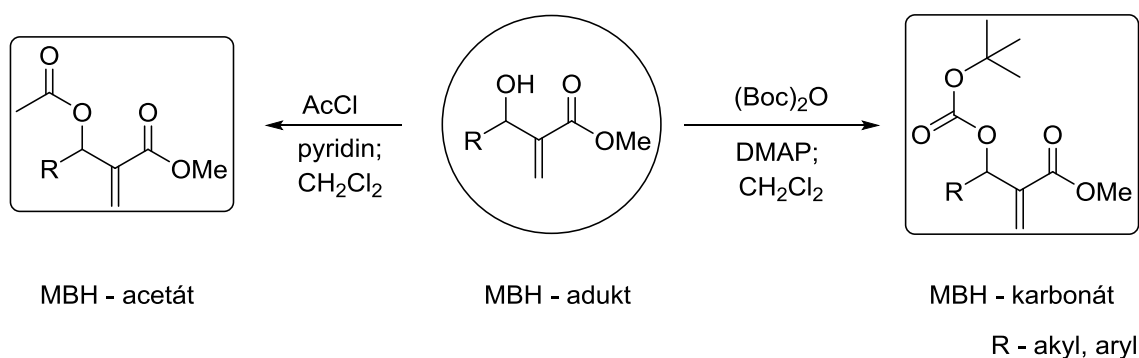
Reakce, při kterých se tvoří nové vazby C–C, jsou jedny z nejvýznamnějších reakcí organické chemie vůbec, jelikož poskytují přímo uhlíkatou kostru žádané molekuly. Morita-Baylis-Hillmanova reakce (MBH-reakce) se stala vedle dalších reakcí poskytujících nové vazby C-C, jednou z nejpoužívanějších a nejpoblárnějších reakcí s širokým syntetickým využitím.<sup>57</sup> Příkladem dalších reakcí při kterých vznikají nové vazby C-C jsou aldolová kondenzace, Diels-Alderova-, Wittigova-, Grignardova-, Reformatského-, Heckova reakce, Suzukiho kapling nebo Grubbsova metateze. Původ MBH-reakce sahá do roku 1968, kdy Morita publikoval fosfinem katalyzovanou reakci aldehydů s aktivovanými alkeny za vzniku  $\alpha$ -metylen- $\beta$ -hydroxyesterů, ketonů, nitrilů a dalších.<sup>58</sup> Tuto reakci, aminem katalyzovanou následně publikovali roku 1972 Baylis a Hillman a reakce od té doby nese jméno všech tří autorů.<sup>59</sup>



**Schéma 22:** Morita-Baylis-Hillmanova reakce.

Reakce vzhledem ke své popularitě dostála za poslední desetiletí mnoha obměn, byla vyvinuta její varianta s aktivovanými iminy, nebo verze asymetrická, využívající oproti racemickému katalyzátoru (DABCO), terciárních aminů nebo fosfinů na bázi chinolinových alkaloidů, případně i jiných bifunkčních organických katalyzátorů.<sup>60</sup> MBH-reakce se dostala do popředí zájmu zejména díky dobré dostupnosti výchozích látek, díky mírným reakčním podmínkám a katalytickému způsobu provedení vylučující těžké kovy a také díky široké flexibilitě vzniklých produktů (MBH-adtů), které se dají transformovat na synteticky využitelné substráty.

**Allylová substituční reakce** (též allylová alkylace) ať již za využití organických katalyzátorů, nebo katalyzátorů kovových, umožňuje produkty MBH-reakce, allylové alkoholy, transformovat na celou řadu dalších produktů. Z toho důvodu se významnými deriváty MBH-adtů staly MBH-karbonáty, nebo acetáty, které vystupují jako reaktivní substráty v této reakci. Ty vznikají snadnou derivatizací hydroxylové skupiny produktu MBH-reakce (schéma 23).

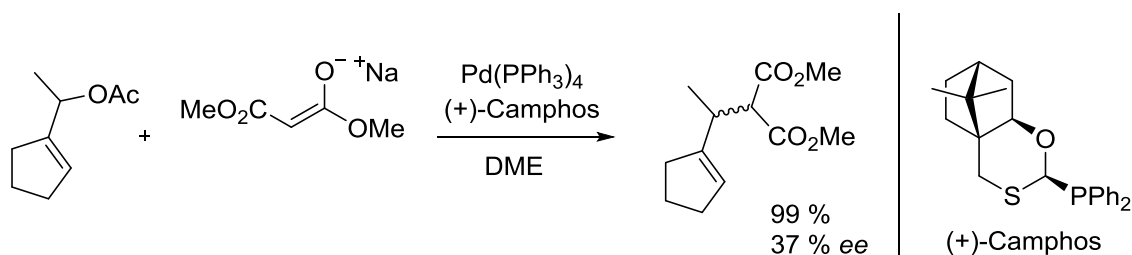


**Schéma 23:** Derivatizace MBH-adtů.

## 1.5. Asymetrická allylová substituce

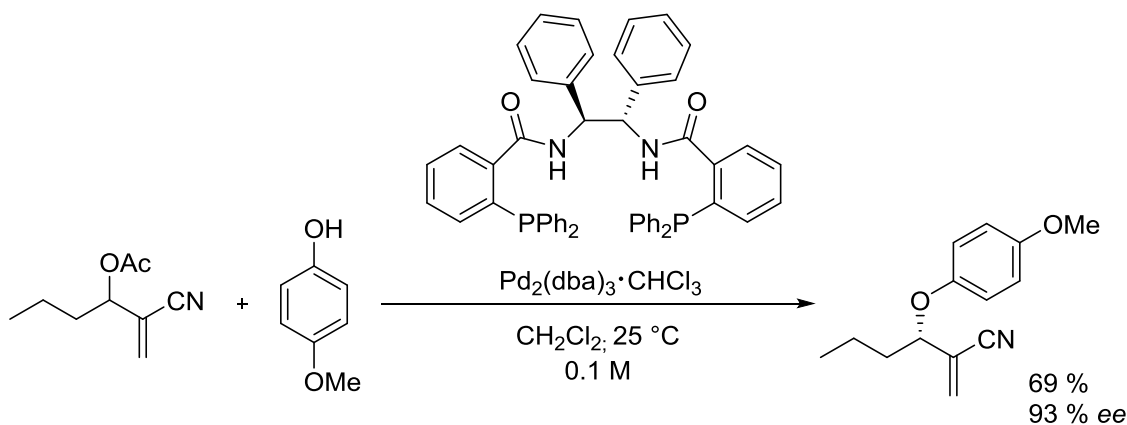
Využití derivátů MBH-adiktů v allylových substitučních reakcích se ukázalo jako velmi všestrannou syntetickou metodou tvorby nové vazby C–C, případně C-heteroatom umožňující přístup k celé řadě synteticky užitečných sloučenin.<sup>61</sup> Všestrannost metody pramení zejména z nejednotného mechanismu reakce, neboť je možné ke katalýze a asymetrické indukci využít komplexů přechodných kovů, nebo chirálních organických katalyzátorů a to za tolerance velkého množství různých nukleofilů a za mírných reakčních podmínek. Použitím jednoho katalyzátoru tak můžeme dávat vzniknout novým vazbám C-C, C-O, C-S, C-N bez nutnosti změny katalyzátoru.

Jednou z prvních prací, zabývají se asymetrickou allylovou substitucí katalyzovanou komplexy přechodných kovů, se stala Trostova allylová substituce allyl acetátů sodnou solí esterů malonové kyseliny. Reakce využívala katalýzy palladnatými solemi s chirálními ligandy (schéma 24).<sup>62</sup>



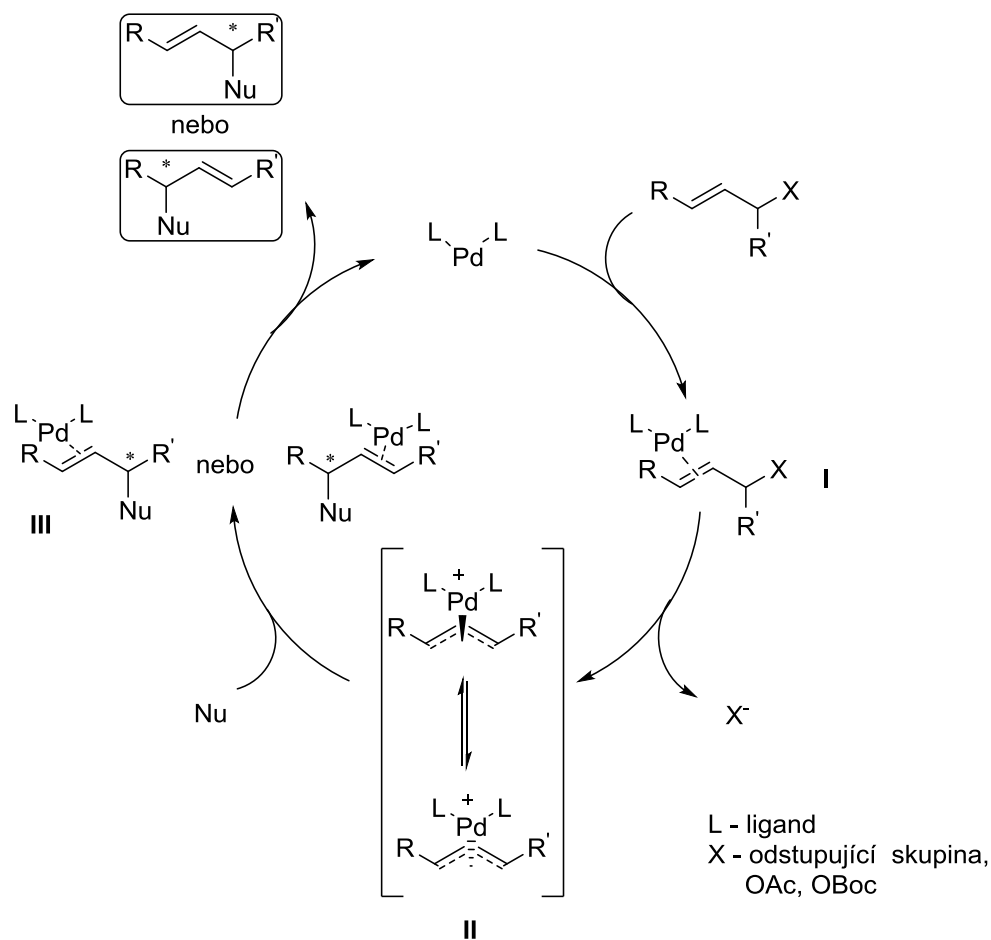
**Schéma 24:** Jedna z prvních publikovaných allylových substitucí.

Dalším příkladem allylové substituce využívající již derivátů MBH-adiktů je asymetrická adice substituovaných fenolů za katalýzy komplexními palladnatými sloučeninami, taktéž od Trosta z roku 2000 (schéma 25).<sup>63</sup>



**Schéma 25:** Asymetrická allylová substituce na MBH-acetátu za katalýzy Pd-komplexy.

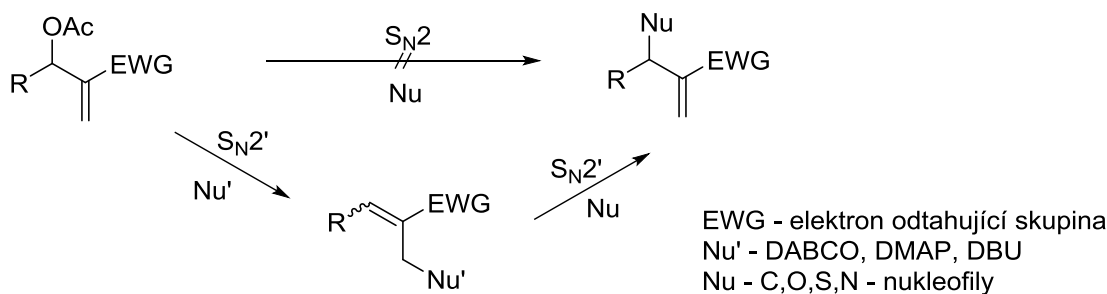
Od raných prací na poli palladiem katalyzovaných asymetrických allylových substitucí byla vyvinuta celá řada nových ligandů a katalytických systémů poskytující produkty allylové substituce s vysokými výtěžky a selektivitou. Jako reaktanty v těchto reakcích byly použity mnohé nukleofily od kyslíkatých alkoholů, fenolů a karboxylátů, přes dusíkaté aminy, azidy, imidy, sulfonamidy až po nukleofily sírné nebo heterocyklické.<sup>61</sup> Kromě vývoje metodik byly dobře objasněny i reakční mechanismy se zahrnutou stereochemií vznikajících produktů. Typický katalytický cyklus allylové substituce za využití komplexních sloučenin palladia je znázorněn na schématu 26. Cyklus je zahájen koordinací dvojně vazby na palladnatý komplex za vzniku intermediátu **I**. Po odstoupení skupiny X (často OAc nebo OBoc) dochází ke vzniku rovnovážného  $\pi$ -allylového komplexu **II**, který podléhá nukleofilní adici za vzniku dvou možných intermediátů **III**, které po dekomplexaci katalyzátoru dávají vzniku možných produktů.<sup>61</sup> Jestliže je palladium koordinováno chirálními komplexy, dochází k asymetrické indukci a z prochirálního reaktantu vzniká chirální produkt.



**Schéma 26:** Katalytický cyklus allylové substituce za využití komplexních sloučenin palladia.

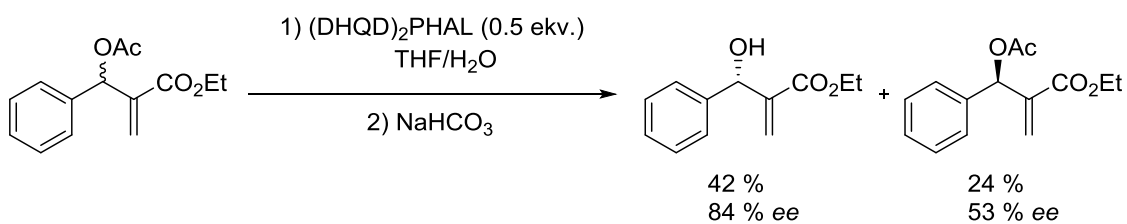
Na poli allylových substitučních reakcí katalyzovaných čistě organickými molekulami došlo k prvním objevům roku 2001, kdy Basaiavah publikoval asymetrickou adici propargylových alkoholů na deriváty MBH-adtů za využití chinolinového alkaloidu chinidinu.<sup>64</sup> V této práci však bylo využíváno stechiometrické *in-situ* tvorby chirální chinidiniové soli se substrátem, nejednalo se o katalytický proces, a ačkoli reakce neposkytovala uspokojivé výsledky, otevřela dveře dalšímu vývoji v této oblasti.

Roku 2001 bylo zjištěno, že MBH-acetáty tvoří spolu s dusíkatými nukleofily jako je DABCO, DBU a DMAP podobně jako v předchozím případě s chinidinem kvarterní amoniové soli, které následně další  $S_N2'$  reakcí poskytují produkty allylové substituční reakce s rozličnými nukleofily (schéma 27). V případě DABCO se tyto soli tvoří ve velmi krátkém čase a po reakci s nukleofilem poskytují téměř výhradně produkty substituce  $S_N2'$  a je možné využít je v katalytickém množství.<sup>65</sup>



**Schéma 27:** Schéma allylové substituční reakce v přítomnosti organického katalyzátoru.

Na základě získaných informací o reaktivitě DABCO v tomto typu reakcí byla skupinou profesora Kima provedena asymetrická organokatalytická varianta Trostovy reakce s allylovým acetátem a *p*-methoxyfenolem za katalýzy cinchonidinem a jeho derivátem (DHQ)<sub>2</sub>PHAL. Výsledky nebyly uspokojivé, bylo však ukázáno, že je možné provádět asymetrické allylové substituce i v katalytickém provedení. V té samé práci profesora Kima bylo však již dosaženo slušných výsledků v asymetrické hydrolýze allylových acetátů poskytující původní allylový alkohol ve výborném enantiomerním přebytku 84 % (schéma 28).<sup>65</sup> V této reakci se jedná o kinetickou resoluci vzniklého amoniového iontu v prvním kroku reakce, kdy *S* isomer (v případě použití (DHQD)<sub>2</sub>PHAL) reaguje mnohem rychleji s hydrogenuhličitanovým aniontem za vzniku (*S*)-allylového alkoholu. Druhý isomer prakticky nereaguje a zůstává v reakční směsi.

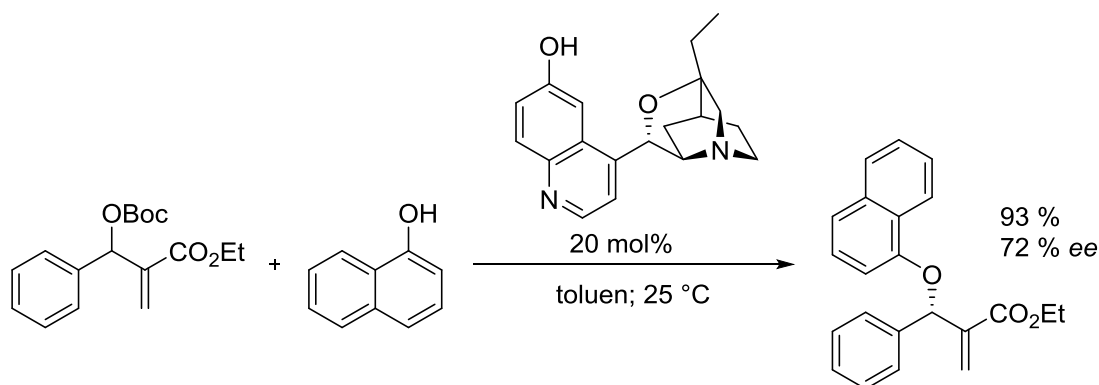


**Schéma 28:** Asymetrická hydrolýza MBH-acetátů.

Tento druh kinetické resoluce, kdy jeden z enantiomerů původně racemického MBH-acetátu/karbonátu reaguje rychleji než-li enantiomer opačný je pravděpodobně společným rysem všech asymetrických allylových substitučních reakcí za využití organických katalyzátoru na bázi terciárních aminů a fosfinů.<sup>66</sup>

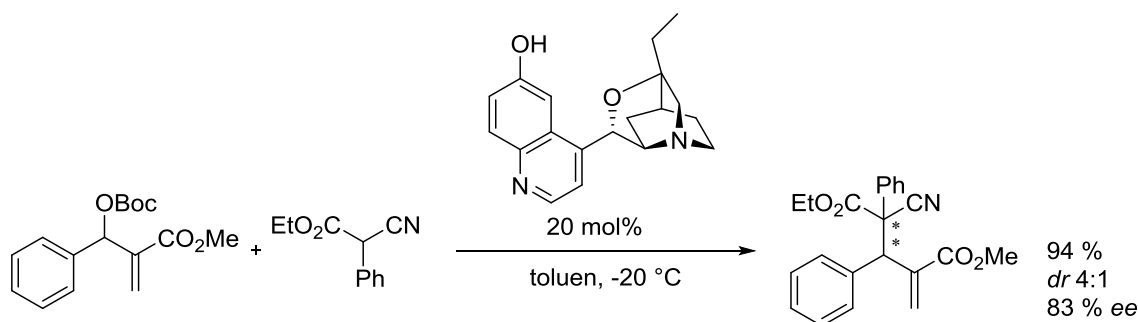
Od publikace prvních asymetrických transformací MBH-acetátů byly hledány další dobře odstupující skupiny, které by nahradily acetátový anion. Vhodným adeptem se staly MBH-karbonáty, které se po odstoupení rozpadají na CO<sub>2</sub> a alkoxid, na rozdíl od acetátů, které po proběhnutí reakce vytvoří AcOH a jsou tak schopny zneutralizovat katalyzátor do podoby soli a deaktivovat ho. Další výhodou využití OBoc na místo OAc skupiny je také generování silně bazického *t*-BuO<sup>-</sup> aniontu, který deprotonuje nukleofily a aktivuje je tak vůči následné Sn2' substituci.

První zmínka o využití MBH-karbonátů v asymetrické organokatalytické reakci pochází z roku 2004 od skupiny profesora Lu, který po dobrých zkušenostech s achirálním katalyzátorem DABCO využívá derivátu chinolinového alkaloidu β-isokupreidinu k asymetrické allylové substituci MBH-karbonátu rozličnými nukleofily jako TsNH<sub>2</sub>, ftalimidem, fenolem, malonátem nebo naftyl alkoholem s dobrými enantiomerními přebytky až 72 % (schéma 29).<sup>67</sup>



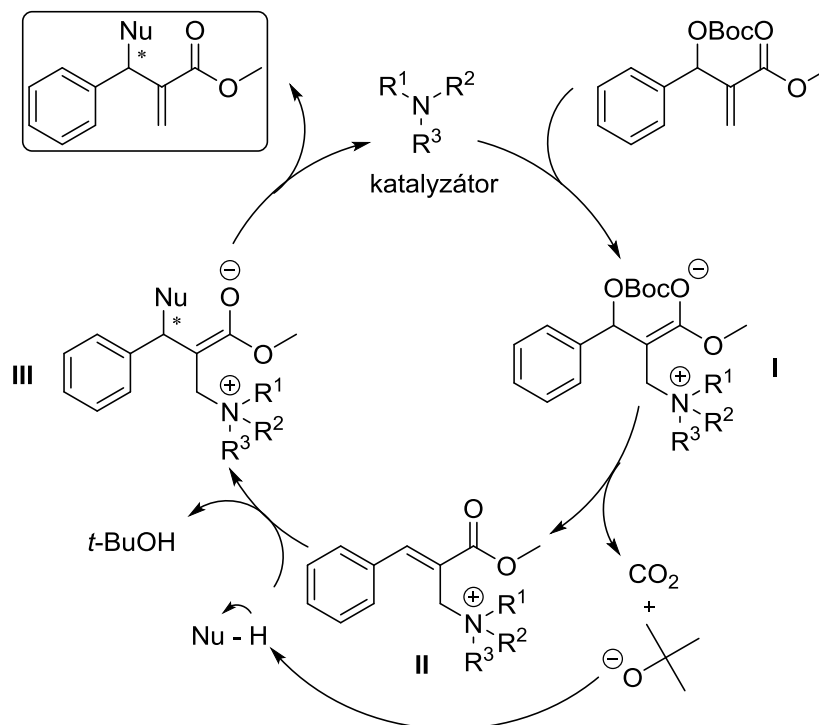
**Schéma 29:** První asymetrická allylová substituce MBH-karbonátů.

Další publikací, ve které bylo využito organických katalyzátorů pro asymetrickou allylovou substituci MBH-karbonátů, byla práce skupiny profesora Hiemstry, ve které zveřejnil enantioselektivní allylovou substituci MBH-karbonátu využívající α,α-kyanoacetátů jako C-nukleofilů. Práce byla zajímavá především tvorbou kvarterních uhlíkových center na adovaném nukleofilu. Nejlepších výsledků bylo opět dosaženo s β-isokupreidinem jako katalyzátorem (schéma 30).<sup>68</sup>



**Schéma 30:** Asymetrická allylová substituce  $\alpha,\alpha$ -kyanoacetátů na MBH-karbonátu.

Typický katalytický cyklus allylové substituce začíná Michaelovou adicí terciárního atomu dusíku katalyzátoru na molekulu MBH-karbonátu za vzniku intermediátu **I**. V dalším kroku dochází k posunu elektronů a odstoupení OBoc skupiny, která se rozpadá na  $\text{CO}_2$  a  $t\text{-BuO}^-$  a vzniká intermediát **II**. Bazický  $t\text{-BuO}^-$  deprotonuje přítomný nukleofil za vzniku  $t\text{-BuOH}$  a deprotonovaný nukleofil ve smyslu Michaelovy adice atakuje molekulu substrátu za vzniku intermediátu **III**. V posledním kroku katalytického cyklu se regeneruje dvojná vazba, katalyzátor odstupuje a vrací se do katalytického cyklu (schéma 31).



**Schéma 31:** Katalytický cyklus allylové, substituce MBH-karbonátu.

V posledním desetiletí byla publikována celá řada prací z oblasti asymetrických organokatalytických allylových substitucí MBH-karbonátů využívající nové druhy katalyzátorů, rozmanité nukleofily i kaskádové reakce poskytující celou řadu synteticky užitečných substrátů.<sup>66</sup> Asymetrická allylová substituce MBH-karbonátů se stala velmi robustní metodou přípravy synteticky zajímavých substrátů, spolu s dalšími organokatalytickými reakcemi byla využita i v klíčových enantioselektivních krocích syntézy přírodních, nebo biologicky aktivních látek.<sup>66</sup>

## 2. Cíle práce

Obecným cílem této diplomové práce bylo vyvinutí enantioselektivní allylové aminace MBH-karbonátů za využití organokatalýzy, vedoucí k tvorbě allylových aminů vhodných pro přípravu enantiomerně obohacených  $\beta$ -laktamových cyklů.

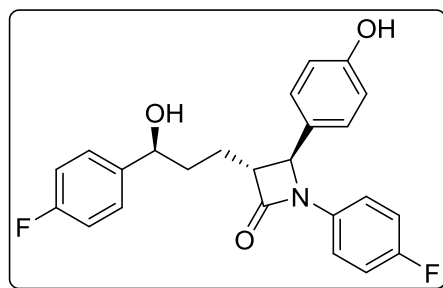
Tento obecný cíl zahrnoval několik dílčích kroků:

- a) Syntéza MBH-karbonátů vhodných pro organokatalytickou asymetrickou allylovou substituční reakci.
- b) Příprava derivátů anilinu vhodných pro studovanou allylovou substituci.
- c) Nalezení optimálních reakčních podmínek organokatalytické allylové substituční reakce MBH-karbonátů s deriváty anilinu.
- d) Využití výše uvedené reakce pro přípravu enantiomerně obohacených  $\beta$ -laktamů využitelných pro přípravu biologicky aktivních sloučenin.

### 3. Výsledky a diskuze

Asymetrická allylová substituce MBH-karbonátů nukleofily za využití organických katalyzátorů (Kap 1.5.) je poměrně dobře prostudovanou reakcí. Využití aromatických aminů jako nukleofilů v této reakci však dosud v literatuře popsáno nebylo. Jelikož prakticky každá biologicky aktivní molekula obsahuje ve své struktuře atom dusíku, jsou asymetrické aminační reakce ze syntetického hlediska velice důležité. V celé řadě biologicky aktivních látek je dusíkový atom vázán v podobě  $\beta$ -laktamových cyklů, jejichž syntézy jsou vyvíjeny již od objevu penicilinu, prvního antibiotika nesoucí právě tento strukturní motiv. Vzhledem k vývoji nových biologicky aktivních molekul jsou syntézy  $\beta$ -laktamových skeletů a to především ty enantioselektivní, nadále v oblasti zájmu. Právě produkt asymetrické allylové substituce MBH-karbonátů primárním, nebo sekundárním, aminem,  $\alpha$ -metylen- $\beta$ -aminoester, je vhodným prekurzorem, který poskytuje po cyklizačním kroku alkylden  $\beta$ -laktamové cykly a to v jejich enantiomerně obohacené formě.

Ze strukturního hlediska zajímavou biologicky aktivní molekulou je léčivo ezetimib (obrázek 8). Toto léčivo ze skupiny hypolipidemik inhibující vstřebávání cholesterolu ze střeva obsahuje ve své struktuře 1,4-diaryl- $\beta$ -laktamový skelet, který, jak je patrné z retrosyntetického rozboru na schématu 32, je možné syntetizovat právě na základě asymetrické allylové substituce MBH-karbonátů anilinem, nebo jeho deriváty. Právě vývojem této reakce a její aplikací v totální syntéze ezetimibu se zabývá tato diplomová práce.



**Obrázek 8:** Ezetimib.

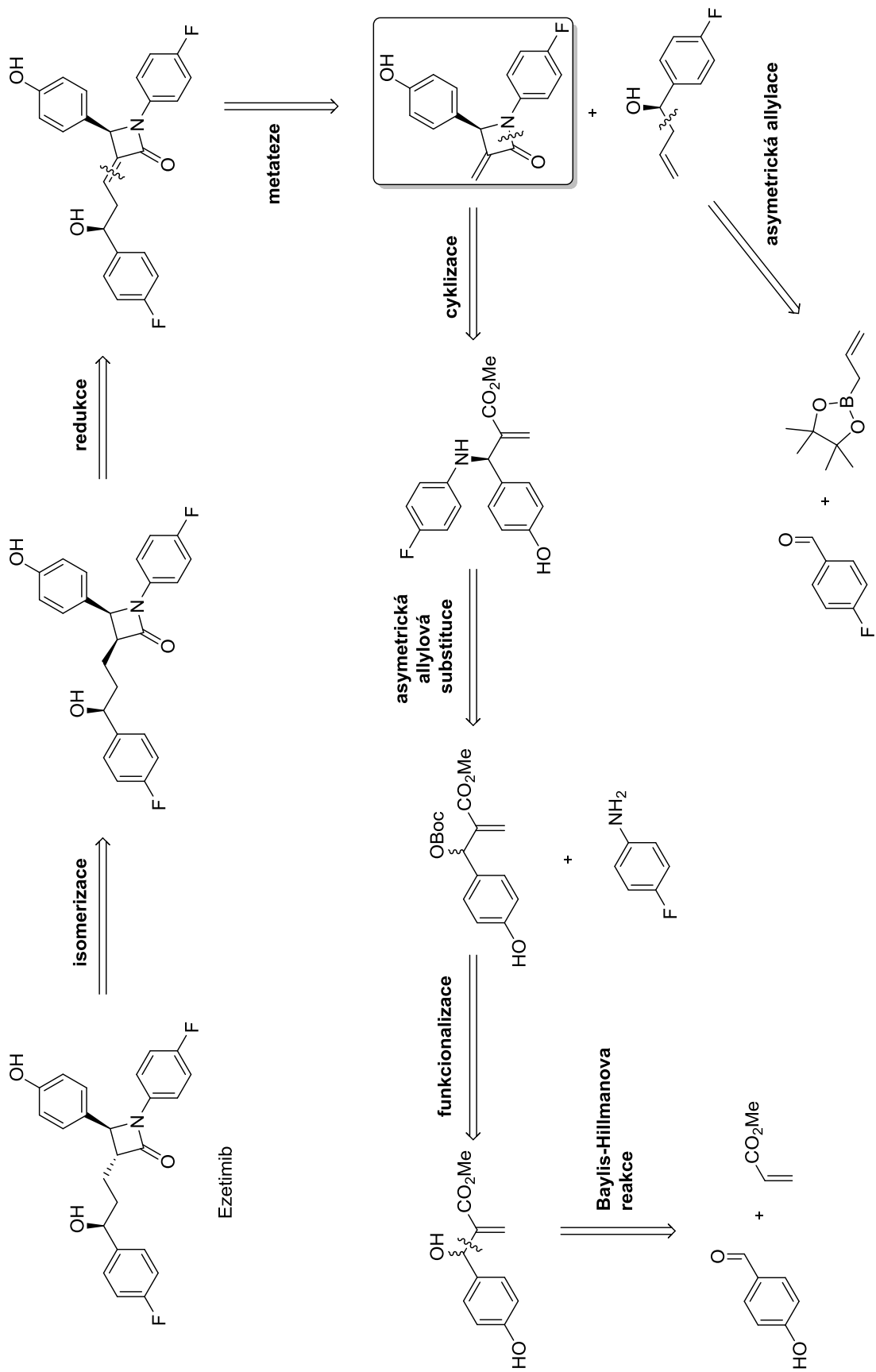
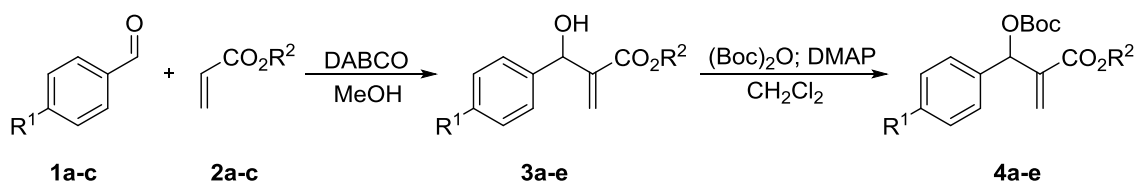


Schéma 32: Retrosynetická analýza Ezetimibu.

### 3.1. Příprava MBH-karbonátů

V první fázi projektu bylo nutno připravit výchozí látky pro klíčový krok syntézy, asymetrickou allylovou substitucí. Těmito výchozími látkami byly MBH-karbonáty, které se připravují jednoduchou transformací MBH-alkoholů vzniklých Morita-Baylis-Hillmanovou reakcí akrylátů s aldehydy. Schéma přípravy karbonátů s výtěžky jednotlivých substrátů je uvedeno v tabulce 1.

**Tabulka 1:** Příprava a výtěžky MBH-karbonátů.



| reakce | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | produkt   | výtěžek (%) | produkt   | výtěžek(%) |
|--------|----------------|----------------|-----------|-------------|-----------|------------|
| 1      | H              | Me             | <b>3a</b> | 89          | <b>4a</b> | 75         |
| 2      | H              | Bn             | <b>3b</b> | 94          | <b>4b</b> | 26         |
| 3      | H              | <i>t</i> -Bu   | <b>3c</b> | 71          | <b>4c</b> | 85         |
| 4      | OTBDMS         | Me             | <b>3d</b> | 55          | <b>4d</b> | 79         |
| 5      | Br             | Me             | <b>3e</b> | 78          | <b>4e</b> | 74         |

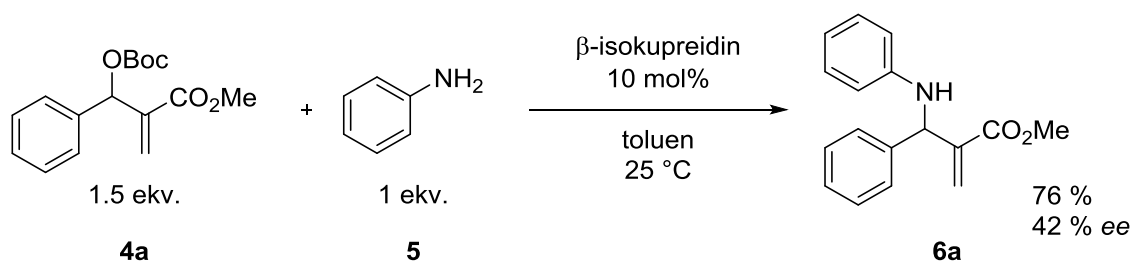
Jelikož jedním z cílů projektu byla optimalizace klíčového kroku syntézy za účelem zvýšení enantioselektivity organokatalytické reakce, byly zvoleny různé esterové skupiny MBH-karbonátů od nejméně stericky náročné methylové skupiny (**4a**), přes aromatickou benzylovou skupinu (**4b**) až po stericky nejnáročnější *tert*-butylovou (**4c**). Vzhledem k tomu, že molekula Ezetimibu nese hydroxylovou skupinu v *para* poloze aromatického substituentu na C-4 laktamového skeletu byl syntetizován i MBH-karbonát nesoucí na aromatickém jádře *p*-OTBDMS substituent (**4d**). Toto silylové chránění fenolického hydroxyly je důležité nejen v prvním kroku Baylis-Hillmanovy reakce, kde nechráněný aldehyd za standardních podmínek nereagoval, avšak je důležité i v metatetickém kroku následné syntézy. Chránění *p*-hydroxybenzaldehyd probíhalo za standardních podmínek publikovaných v literatuře<sup>71</sup> s výtěžkem 86 %. *p*-Brom-derivát (**4e**) byl syntetizován především kvůli určení absolutní konfigurace výsledného chirálního produktu rentgenostrukturní

analýzou. Oba tyto deriváty byly syntetizovány v pozdější fázi projektu, pro přehlednost jsou však uvedeny již na tomto místě.

Nízký výtěžek tvorby karbonátu v případě benzyl esteru (**4b**) byl způsoben náročným čištěním produktu od vedlejších produktů reakce. Z výsledků jednotlivých reakcí je výrazné pouze snížení výtěžku MBH-reakce u *p*-OTBDMS derivátu **3d** kde elektrondonorní substituent snižuje elektofilitu aldehydové skupiny i reaktivitu. Tato reakce byla ponechána míchat po dobu 14 dnů, oproti 4 dnům v ostatních případech. V případě reakčního času 4 dnů byl výtěžek reakce pouze 25 %. Reakce navíc byla prováděna bez přítomnosti rozpouštědla. V přítomnosti MeOH (standardní podmínky) byl výchozí aldehyd ale i produkt reakce, MBH-alkohol, v reakční směsi desilylován.

### 3.2. Příprava derivátů anilinu

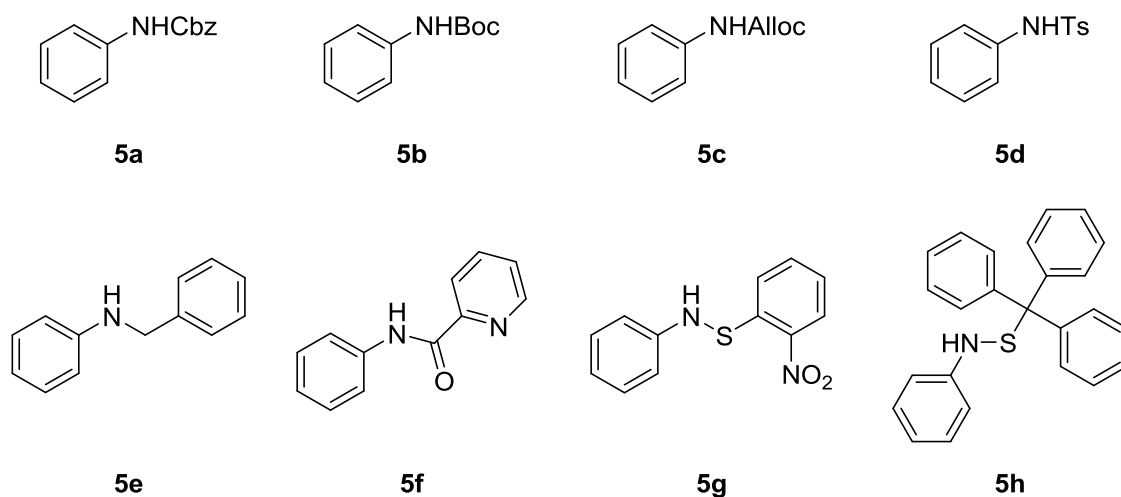
Po přípravě substrátů MBH-karbonátů byla provedena modelová reakce (více viz Kap. 3.3) mezi anilinem a MBH-karbonátem **4a** za katalýzy  $\beta$ -isokupreidinem v toluenu za laboratorní teploty. Výsledný produkt **6a** byl získán v 76 % výtěžku a 42 % enantiomerním přebytku (schéma 33). Na základě tohoto pozorování a předpokladu větší enantiodiskriminace v případě zavedení objemné chránicí skupiny na atom dusíku byla připravena série derivátů anilinu **5a-h**. Na obrázku 9 jsou znázorněny navržené substráty obsahující *N*-chránicí skupinu.



**Schéma 33:** První provedená organokatalytická reakce.

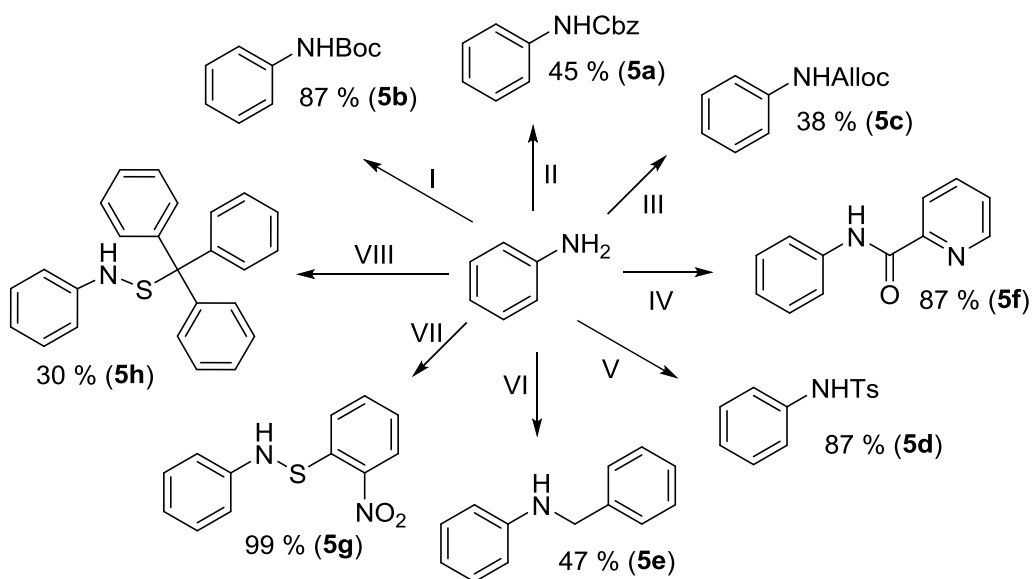
Jako substráty pro optimalizaci organokatalytické reakce byly zvoleny deriváty anilinu obsahující karbamátovou chránicí skupinu Cbz, Boc a Alloc (**5a-c**), dále skupinu sulfonamidovou (**5d**), skupinu benzylovou (**5e**), amidovou obsahující dusíkatý heterocyklus (**5f**) a v poslední řadě sulfenylovou skupinu obsahující nitroskupinu na aromatickém jádře (**5g**) a stericky velmi objemnou tritylsulfenylovou skupinu (**5h**).

Tyto deriváty byly navrženy s cílem ukázat toleranci organokatalytické allylové substituce MBH-karbonátů k různým funkčním skupinám, jak karbamátovým, sulfonamidovým, k sekundárním aminům nebo k látkám obsahující vazbu N-S. A zároveň vybrat vhodného kandidáta poskytující nejvyšší výtěžek a selektivitu reakce.



**Obrázek 9:** Navržené deriváty anilinu.

Tyto deriváty byly připraveny podle následujících reakcí nejčastěji z chloridů nebo anhydridů příslušných kyselin v reakci s anilinem (schéma 33). Nejlepších výtěžků bylo dosaženo s 2-nitrofenylsulfenylovou chránící skupinou, která poskytovala ochráněný anilin ve výtěžku 99 %. Naopak problematickou se ukázala být příprava tritylsulfenylového derivátu **5h** a to především kvůli obtížnému čištění produktu **18** od vedlejších produktů.



I)  $(\text{Boc})_2\text{O}$ ;  $\text{Et}_3\text{N}$ ; THF, II)  $\text{CbzCl}$ ;  $\text{NaHCO}_3$ ; THF;  $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 25\text{ }^\circ\text{C}$ , III)  $\text{AllocCl}$ ;  $\text{NaH}$ ; THF, IV) 1) 2-pikolinová kyselina 2) oxalyl chlorid;  $\text{DMF}$   $\text{Et}_3\text{N}$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , V)  $\text{TsCl}$ ;  $\text{Et}_3\text{N}$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , VI) 1)  $\text{PhCHO}$  2)  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ ;  $\text{MeOH}$ , VII) 2-nitrofenylsulfenylchlorid;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , VIII) 1)  $(\text{Ph})_3\text{CSH}$  (**18**);  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ ;  $\text{Et}_2\text{O}$  2)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

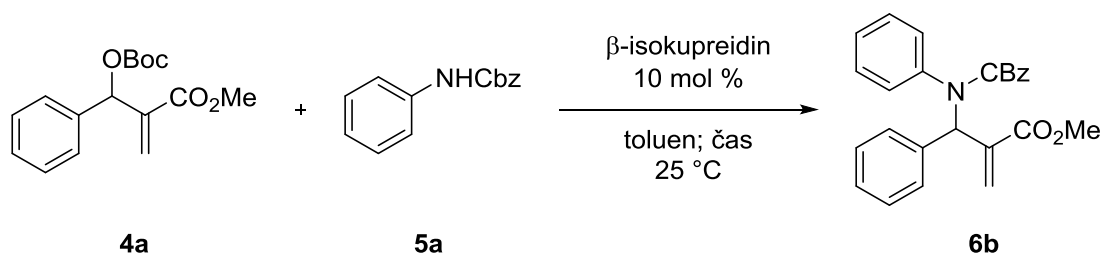
**Schéma 33:** Příprava navržených derivátů anilinu.

### 3.3. Organokatalytická allylová substituce MBH-karbonátů

Po přípravě výchozích látek bylo přikročeno k optimalizaci organokatalytické allylové substituce jako klíčového kroku celé syntézy. V první řadě byla provedena reakce MBH-karbonátu **4a** s anilinem chráněným Cbz skupinou (**5a**), jako klasickým zástupcem karbamátových chránících skupin za reakčních podmínek identických s prvním experimentem (schéma 33). S potěšením bylo zjištěno, že v případě použití 1.5 ekvivalentu karbonátu a 1.0 ekvivalentu chráněného anilinu **5a** došlo k nárůstu výtěžku na 99 % a enantiomerního přebytku na 53 %. Na tomto substrátu byly následně provedeny další optimalizační kroky reakce. V první řadě byl zkoumán vliv poměru jednotlivých reaktantů na výtěžky a selektivitu reakce. Ukázalo se, že poměr karbonátu **4a**, vůči chráněnému anilinu **5a** má zásadní vliv na výtěžek reakce, kdežto selektivita zůstává prakticky nezměněna (tabulka 2). Nejlepších výtěžků bylo dosaženo za použití alespoň 1.5 ekvivalentu karbonátu. Nadbytek karbonátu je nutný z důvodu pomalé degradace výchozí látky ve směsi. I když byla výchozí látka ve směsi ve velkém nadbytku 2 ekvivalentů, po proběhnutí reakce bylo z reakční směsi izolováno pouze

10 % teoretického množství. Tato výchozí látka však byla enantiomerně obohacená (44 % *ee*) což dokazuje kinetickou resoluci výchozí látky zmíněnou v teoretickém úvodu (Kap. 1.5. str. 35)

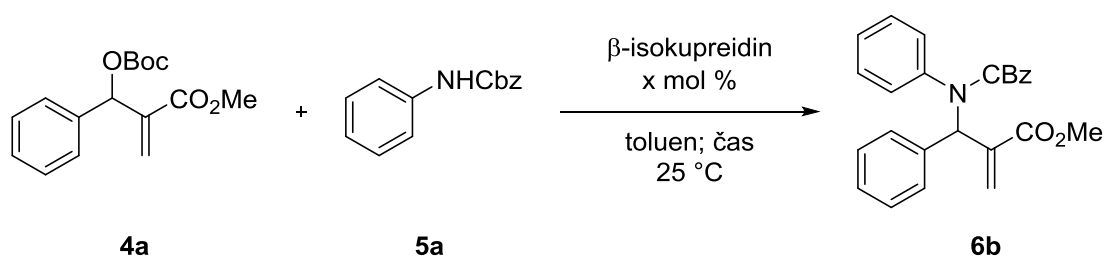
**Tabulka 2:** Optimalizace poměru reaktantů asymetrické allylové substituce.



| Reakce   | poměr <b>4a</b> : <b>5a</b> | čas (dny) | výtěžek (%) | <i>Ee</i> (%) |
|----------|-----------------------------|-----------|-------------|---------------|
| 1        | 1 : 1                       | 2         | 40          | 50            |
| 2        | 1.2 : 1                     | 2         | 60          | 53            |
| <b>3</b> | <b>1,5 : 1</b>              | <b>2</b>  | <b>99</b>   | <b>53</b>     |
| 4        | 2 : 1                       | 2         | 99          | 53            |

Dalším krokem optimalizace reakce bylo studium vlivu molárního množství katalyzátoru na průběh reakce. Byla zvolena množství 2, 5 a 10 molárních procent katalyzátoru.  $\beta$ -Isokupreidin byl použit na základě dobrých zkušeností s tímto katalyzátorem v podobném typu reakce. V reakci byly vyzkoušeny i další katalyzátory na bázi chinolinových alkaloidů, avšak bez úspěchu. Nejlepších výsledků bylo dosaženo právě s 10 mol % katalyzátoru. U nižších navážek katalyzátoru nedosáhla reakce i při prodloužení reakčního času plné konverze. Výsledky jsou shrnuty v tabulce 3.

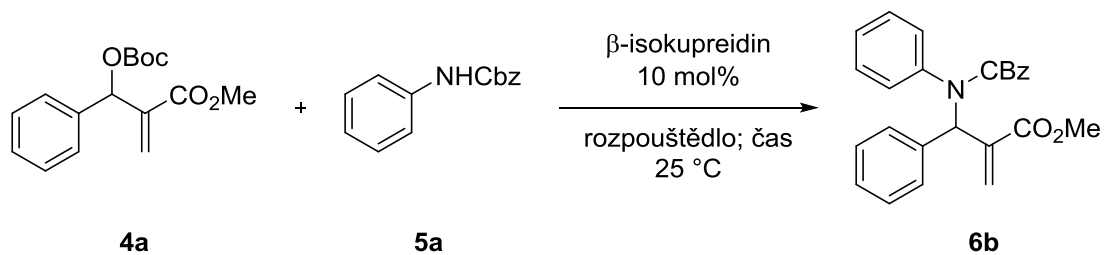
**Tabulka 3:** Optimalizace množství katalyzátoru použitého v asymetrické allylové substituci.



| Reakce   | katalyzátor (mol %) | čas (dny) | výtěžek (%) | Ee (%)    |
|----------|---------------------|-----------|-------------|-----------|
| 1        | 2                   | 3         | 58          | 53        |
| 2        | 5                   | 3         | 90          | 53        |
| <b>3</b> | <b>10</b>           | <b>2</b>  | <b>99</b>   | <b>53</b> |

S dosud nejlepšími reakčními podmínkami byl dále proveden výzkum vlivu rozpouštědla na efektivitu reakce (tabulka 4). Byla vyzkoušena rozmanitá rozpouštědla od aromatických, nepolárních, chlorovaných, etherických až po protická, polární aprotická rozpouštědla a vodu. Dobrých výsledků bylo dosaženo s chlorovanými a etherickými rozpouštědly, nejlepších výsledků bylo však dosaženo s rozpouštědly aromatickými, zejména s toluenem, ve kterém reakce probíhá téměř s kvantitativním výtěžkem a 53% enantiomerním přebytkem. V protických rozpouštědlech reakce neprobíhá vůbec patrně kvůli neutralizaci bazického  $t$ -BuO<sup>-</sup> aniontu, který v katalytickém cyklu deprotonuje nukleofil.

**Tabulka 4:** Optimalizace použitého rozpouštědla v asymetrické allylové substituci.

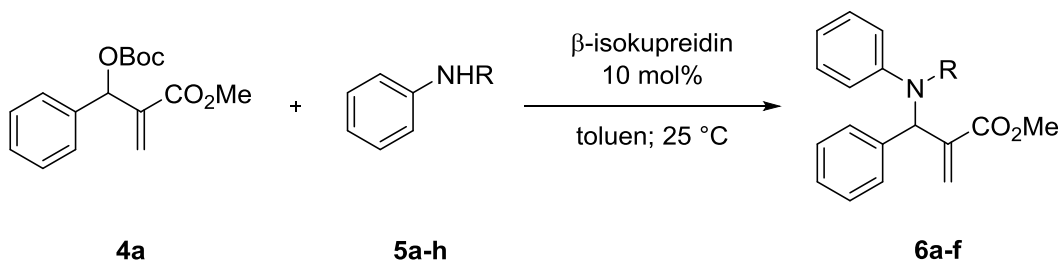


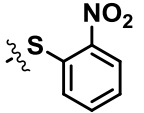
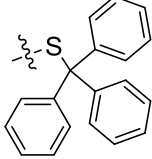
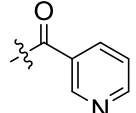
| reakce   | rozpouštědlo                    | čas (dny) | výtěžek (%) | <i>Ee</i> (%) |
|----------|---------------------------------|-----------|-------------|---------------|
| 1        | <i>o</i> -xylen                 | 3         | 78          | 50            |
| 2        | <i>m</i> -xylen                 | 3         | 93          | 51            |
| 3        | <i>p</i> -xylen                 | 3         | 96          | 54            |
| 4        | benzen                          | 2         | 78          | 51            |
| <b>5</b> | <b>toluen</b>                   | <b>2</b>  | <b>99</b>   | <b>53</b>     |
| 6        | hexan                           | 1         | 99          | 25            |
| 7        | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 2         | 99          | 28            |
| 8        | CHCl <sub>3</sub>               | 2         | 88          | 34            |
| 9        | DCE                             | 2         | 78          | 28            |
| 10       | Et <sub>2</sub> O               | 2         | 99          | 49            |
| 11       | MTBE                            | 2         | 99          | 50            |
| 12       | THF                             | 2         | 84          | 42            |
| 13       | DMSO                            | 3         | stopy       | neurč.        |
| 14       | aceton                          | 3         | -           | -             |
| 15       | EtOH                            | 3         | -           | -             |
| 16       | H <sub>2</sub> O                | 3         | -           | -             |

Po získání optimálního rozpouštědla pro reakci byl zkoumán vliv teploty na výsledky reakce. Provedené experimenty ukázaly, že laboratorní teplota je pro selektivitu reakce optimální. Snížení, i zvýšení reakční teploty vedlo k poklesu selektivity reakce.

S experimentálně zjištěnými ideálními podmínkami byly v poslední fázi provedeny experimenty s různými deriváty anilinu **5a-h** diskutovanými v předchozí kapitole. Výsledky těchto experimentů jsou shrnuty v tabulce 5.

**Tabulka 5:** Vliv chránící skupiny anilinu na výsledek reakce.



| reakce         | R   | čas (dny) | produkt   | výtěžek (%) | <i>Ee</i> (%) |
|----------------|---|-----------|-----------|-------------|---------------|
| 1              | H   | 1         | <b>6a</b> | 76          | 42            |
| 2              | Cbz   | 2         | <b>6b</b> | 99          | 53            |
| 3 <sup>a</sup> | Boc   | 2         | <b>6c</b> | 65          | 59            |
| 4              | Ts  | 2         | <b>6d</b> | 99          | 39            |
| 5              | Alloc   | 2         | <b>6e</b> | 76          | 51            |
| 6              | Bn  | 3         | -         | -           | -             |
| 7              |  | 2         | <b>6f</b> | <b>99</b>   | <b>62</b>     |
| 8              |  | 2         | -         | -           | -             |
| 9              |  | 3         | -         | -           | -             |

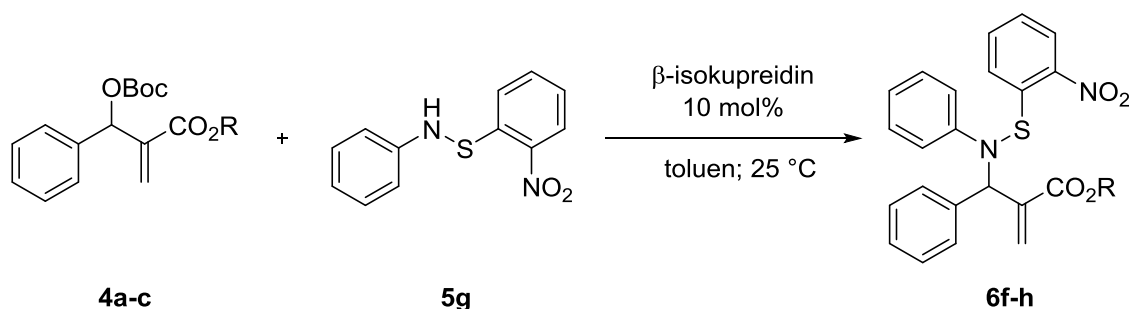
<sup>a</sup> Výtěžek reakce určen pomocí <sup>1</sup>H NMR - po krystalizaci racemický produkt s výtěžkem 20 %

Z výsledků je patrné, že nejlepší chránící skupinou anilinu v této reakci je 2-nitofenylsulfenylová skupina (substrát **5g**). Ke zvýšení selektivity reakce zřejmě dochází díky přítomné nitroskupině na aromatickém jádře chránící skupiny, která může tvořit vodíkové vazby s hydroxylovou skupinou chinolinového skeletu  $\beta$ -isokupreidinu a držet tak substrát v definované pozici před následným nukleofilním atakem. Co se výtěžku týče, vykazovaly dobré výsledky i substráty **5a,d** obsahující Cbz a Ts skupinu, selektivita těchto reakcí však byla nižší než v případě 2-nitofenylsulfenylové skupiny. Substrát obsahující tritylsulfenylovou skupinu **5h** zřejmě kvůli přílišné stericke

náročnosti nereagoval, stejně jako substrát obsahující benzylovou (**5e**) a amidickou skupinu (**5f**). Dobrou selektivitu také vykazoval substrát chráněný karbamátovou skupinou Boc (**5b**). Produkt této reakce **6c** však nebylo možné pomocí sloupcové chromatografie separovat od dále neidentifikovaných nečistot a výsledky jsou uvedeny pouze orientačně. Čistá látka byla získána pomocí krystalizace, ale pouze v podobě racemické směsi a s nízkým výtěžkem, proto není v experimentální části u tohoto substrátu uvedena optická otáčivost. Vzhledem k dobré separaci produktu pomocí HPLC, určení enantiomerního přebytku u tohoto produktu nečinilo potíže.

V poslední fázi optimalizace organokatalytické allylové substituce byl zkoumán vliv esterové skupiny na výtěžek a selektivitu reakce. Byla provedena série experimentů se substrátem **5g** v reakci s látkami **4a-c** za nalezených optimálních reakčních podmínek. Výsledky těchto reakcí jsou zobrazeny v tabulce 6.

**Tabulka 6:** Vliv esterové skupiny na výsledek reakce.



| reakce | R            | čas (dny) | produkt   | výtěžek (%) | Ee (%) |
|--------|--------------|-----------|-----------|-------------|--------|
| 1      | Me           | 2         | <b>6f</b> | 99          | 62     |
| 2      | <i>t</i> -Bu | 2         | <b>6g</b> | 99          | 61     |
| 3      | Bn           | 2         | <b>6h</b> | 98          | 57     |

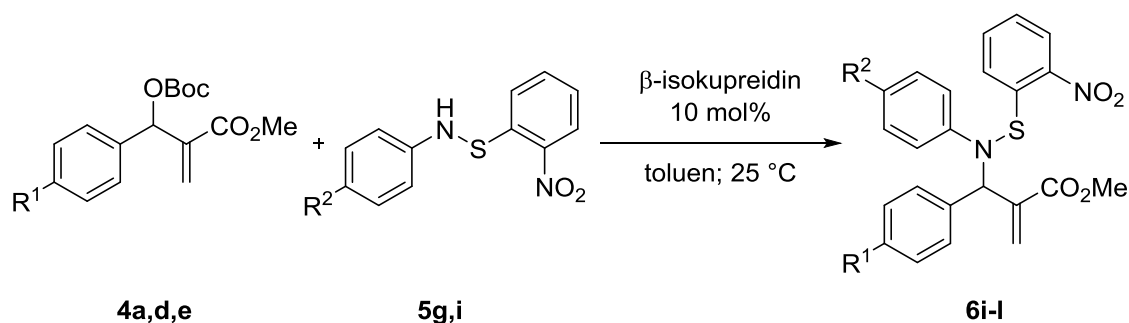
Jak je z výsledků provedených reakcí patrné, vzhledem k tomu, že esterová skupina je poměrně vzdálena od reakčního centra, nemá na výtěžek ani selektivitu reakce prakticky žádný vliv. Za optimální byl zvolen substrát **4a** obsahující methylesterou skupinu.

Optimalizované podmínky byly dále použity pro reakci mezi substituovanými substráty **4d** a **5i** vedoucí k tvorbě látky **6k** vhodné k přípravě Ezetimibu. Výchozí látka pro tuto

reakci **5i** byla syntetizována z *p*-fluoranilinu a 2-nitrofenylsulfenylchloridu identicky jako látka **5g** s výtěžkem 39 %.

Kvůli určení absolutní konfigurace vznikajících produktů pomocí rentgenostrukturní analýzy byla rovněž provedena reakce mezi substrátem **4e** obsahující atom bromu a látkou **5g** vedoucí ke vzniku produktu **6i**. Výsledky reakcí provedených se substituovanými substráty jsou znázorněny v tabulce 7.

**Tabulka 7:** Výsledky asymetrické allylové substituce substituovaných substrátů.

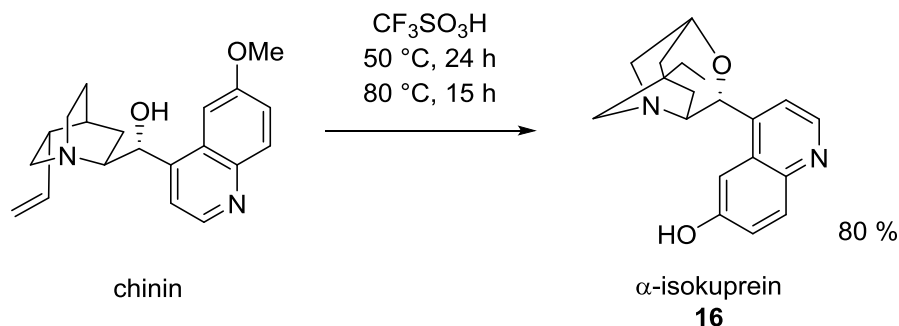


| reakce | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | čas (dny) | produkt   | výtěžek (%) | <i>Ee</i> (%) |
|--------|----------------|----------------|-----------|-----------|-------------|---------------|
| 1      | Br             | H              | 2         | <b>6i</b> | 99          | 78            |
| 2      | H              | F              | 2         | <b>6j</b> | 99          | 59            |
| 3      | OTBDMS         | H              | 2         | <b>6k</b> | 98          | 57            |
| 4      | OTBDMS         | F              | 2         | <b>6l</b> | 95          | 58            |

Z výsledků reakce je patrné, že zavedením atomu bromu na molekulu výrazně vzrostl enantiomerní přebytek z 62 % na 78 % *ee*. Jak substituce *p*-fluor na chráněném anilinu, i substituce *p*-OTBDMS na molekule MBH-karbonátu vedla ke snížení enantiomerních přebytků a výtěžků o pár jednotek. Jejich vzájemná přítomnost v jedné molekule vedla ke střední hodnotě 58 % *ee*. Pokusy o krystalizaci produktu obsahujícího atom bromu (**6i**) nevedly k úspěchu, vzhledem k tomu, že látka krystalizovala jako racemická směs a není tak možné určit rentgenostrukturní analýzou absolutní konfiguraci. Pro určení absolutní konfigurace vznikajících produktů bylo tedy následně použito srovnání optické otáčivosti produktů s látkami publikovanými v literatuře (Kap. 3.5.)

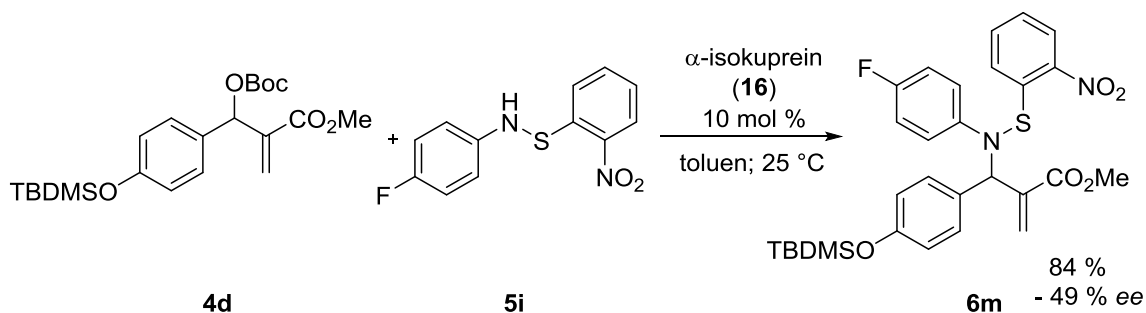
Posledním cílem ve výzkumu asymetrických allylových substitucí MBH-karbonátů bylo zjistit, s jakými výsledky je možné připravit opačný enantiomer produktu **6l**. Za tímto

účelem byl připraven pseudoenantiomer původního katalyzátoru  $\alpha$ -isokuprein (**16**). Tento katalyzátor je dle literatury<sup>72</sup> možné připravit z příbuzného cinchonového alkaloidu chininu zahříváním v trifluormethansulfonové kyselině (schéma 34).



**Schéma 34:** Příprava  $\alpha$ -isokupreinu jako katalyzátoru.

O pseudoenantiomer katalyzátoru se jedná, jelikož konfigurace na aktivních centrech je opačná oproti  $\beta$ -isokupreidinu, některá stereogenní centra katalyzátoru (chinuklidinový skelet) však mají stereochemii identickou. Z tohoto důvodu nejsou u výsledků allylové substituce očekávány stejné výsledky reakce. Pro tuto reakci byly použity substituované substráty **4d** a **5i**. Výsledek reakce je znázorněn ve schématu 35.



**Schéma 35:** Příprava opačného enantiomeru produktu **6l** za katalýzy  $\alpha$ -isokupreinem.

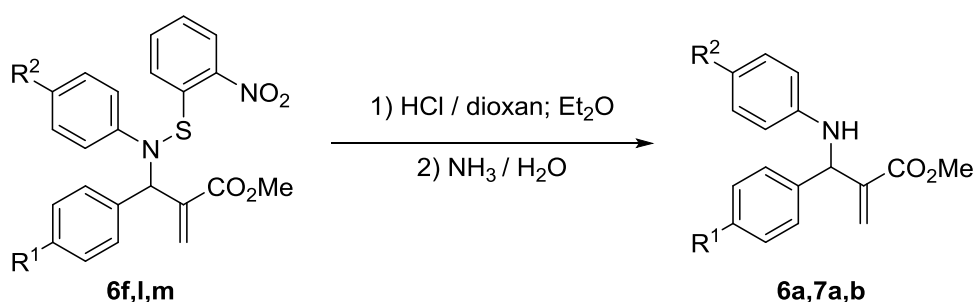
Jak je patrné, použitím  $\alpha$ -isokupreinu došlo ke snížení výtěžku i selektivity reakce.

### 3.4. Odstranění chránicí skupiny

Po optimalizaci a provedení asymetrické allylové substituce vedoucí ke vzniku allylového aminu bylo pokračováno v syntetických krocích vedoucích k  $\beta$ -laktamovému cyklu a následně k syntéze Ezetimibu. Před reakcí cyklizační bylo nutno odstranit chránicí skupinu anilinu, konkrétně 2-nitrofenylsulfenylovou skupinu. Tuto chránicí skupinu aminů zavedenou roku 1963 Zervasem je možné odstranit působením HCl v organickém rozpouštědle.

Po inspiraci literaturou<sup>73</sup> bylo provedeno modelové odchránění látky **6f** v Et<sub>2</sub>O za přídavku HCl v dioxanu. Z reakce se po 1 h vysrážel hydrochlorid příslušného sekundárního aminu, který bylo možné ze směsi odfiltrovat a po neutralizaci vodným amoniakem a extrakci byl získán produkt v podobě volného aminu **6a** bez nutnosti dalšího čištění. Jelikož výtěžky této metody nebyly vzhledem ke ztrátám při filtraci a nekvantitativního vysrážení hydrochloridu z rozpouštědla ideální (50-70%), byla provedena *one-pot* metoda, kdy se hydrochlorid neutralizoval roztokem amoniaku ještě v rozpouštědle. Jelikož tímto způsobem vznikal i produkt kondenzace 2-nitrofenylsulfenylchloridu s amoniakem (sulfenamid), musela být tato směs čištěna pomocí sloupcové chromatografie. Tato metoda však vedla k vyšším výtěžkům. Enantiomerní přebytek produktů zůstal nezměněn. U substrátů nesoucí OTBDMS substituent (**6l,m**) nebyl pozorován vznik nežádoucích produktů desilylace. Výtěžky obou metod odchránění jednotlivých substrátů jsou uvedeny v tabulce 8.

**Tabulka 8:** Výsledky odstranění 2-nitrofenylsulfenylové chránicí skupiny.



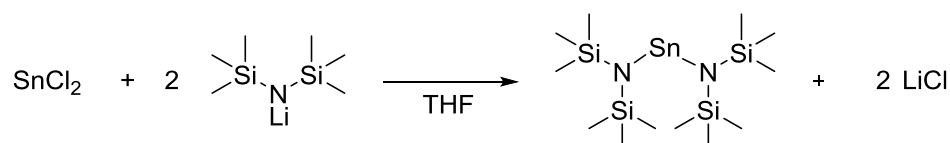
| reakce | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | produkt   | výtěžek (%) <sup>a</sup> | výtěžek (%) <sup>b</sup> | Ee (%) |
|--------|----------------|----------------|-----------|--------------------------|--------------------------|--------|
| 1      | H              | H              | <b>6a</b> | 71                       | 99                       | 62     |
| 2      | OTBDMS         | F              | <b>7a</b> | 47                       | 83                       | 58     |
| 3      | OTBDMS         | F              | <b>7b</b> | 60                       | 85                       | -49    |

<sup>a</sup>- filtrace hydrochloridu a neutralizace; <sup>b</sup>- neutralizace a čištění pomocí sloupcové chromatografie

### 3.5. Cyklizační reakce vedoucí k $\beta$ -laktamovému kruhu

Strategie cyklizační reakce je založena na použití činidla  $\text{Sn}[\text{N}(\text{TMS})_2]_2$ , které se používá na tvorbu  $N,N$ -dialkylenaminů z aldehydů a ketonů<sup>74</sup>, činidlo bylo však v literatuře využito i na tvorbu  $\beta$ -laktamových kruhů z  $\beta$ -aminoesterů.<sup>75</sup>

Toto činidlo se připravuje z bezvodého  $\text{SnCl}_2$  reakcí se dvěma ekvivalenty  $\text{LiHMDS}$  v THF a následnou destilací za sníženého tlaku podle schématu 36.<sup>76</sup>

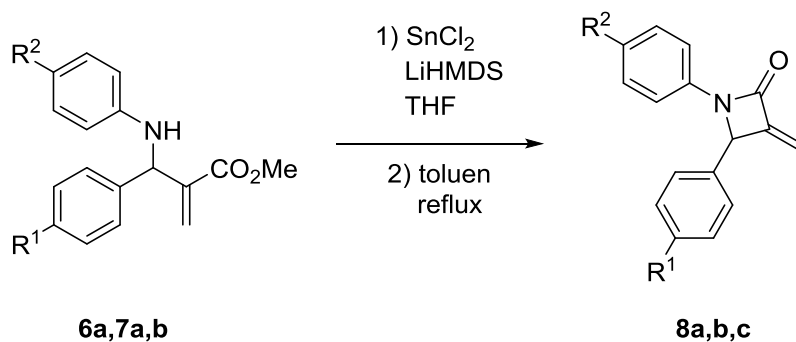


**Schéma 36:** Příprava činidla  $\text{Sn}[\text{N}(\text{TMS})_2]_2$ .

Právě destilace za sníženého tlaku se stala slabým článkem pokusů o přípravu tohoto činidla. Z důvodu nedostatečného vakua vyvinutého olejovou pumpou se nepodařilo vydestilovat činidlo v čistém stavu a v cyklizačních reakcích  $\beta$ -aminoesterů bylo připravováno *in-situ*.

V typickém experimentu cyklizační reakce byl ve Schlenkově baňce suspendován suchý  $\text{SnCl}_2$  v bezvodém THF a přikapán roztok  $\text{LiHMDS}$ . Po 1 h míchání za laboratorní teploty byla směs odpařena, a následně zahřívána k refluxu po dobu 4 hodin v suchém toluenu s příslušným  $\beta$ -aminoesterem (**6a,7a,b**). Směs byla následně dělena pomocí sloupcové chromatografie. Výsledky těchto reakcí jsou uvedeny v tabulce 9.

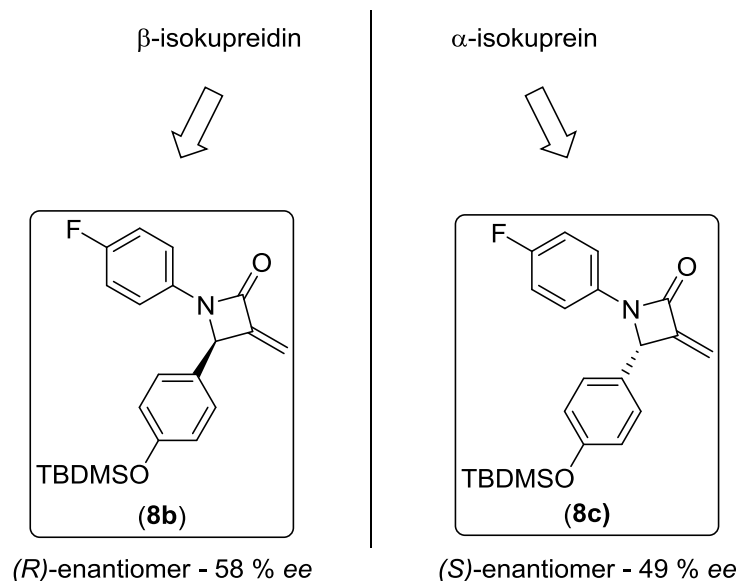
**Tabulka 9:** Výsledky cyklizačních reakcí vedoucích k  $\beta$ -laktamovým cyklům.



| reakce | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | produkt   | výtěžek (%) | Ee (%) |
|--------|----------------|----------------|-----------|-------------|--------|
| 1      | H              | H              | <b>8a</b> | 75          | 62     |
| 2      | OTBDMS         | F              | <b>8b</b> | 88          | 58     |
| 3      | OTBDMS         | F              | <b>8c</b> | 70          | - 49   |

Jak je z výsledků patrné, u jednotlivých reakcí a dokonce i se stejným substrátem (s opačnou konfigurací) je vidět veliký rozdíl ve výtěžcích. To je způsobeno vysokou citlivostí reakce na čistotu (především obsah vody) výchozích látek a zejména výchozího  $\text{SnCl}_2$ . U substrátů **8a** a **8c** byl použit  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , sušený podle literatury mícháním v acetanhydridu a následným promytím suchým etherem, kdežto v posledním případě u substrátu **8b** byl použit  $\text{SnCl}_2$  zakoupený u firmy Sigma-Aldrich v zatavené ampuli.

Srovnáním optické otáčivosti produktů **8b** a **8c** se známými látkami publikovanými v literatuře<sup>77</sup> byla zjištěna absolutní konfigurace připravených substituovaných  $\beta$ -laktamů. V případě použití  $\beta$ -isokupreidinu jako katalyzátoru v asymetrické allylové substituci byl připraven produkt s (*R*)-konfigurací a 58% enantiomerním přebytkem, v případě použití  $\alpha$ -isokupreinu (**16**) byl připraven (*S*)-enantiomer v enantiomerním přebytku 49 % (schéma 37).



**Schéma 37:** Konfigurace a enantiomerní přebytky připravených β-laktamových kruhů.

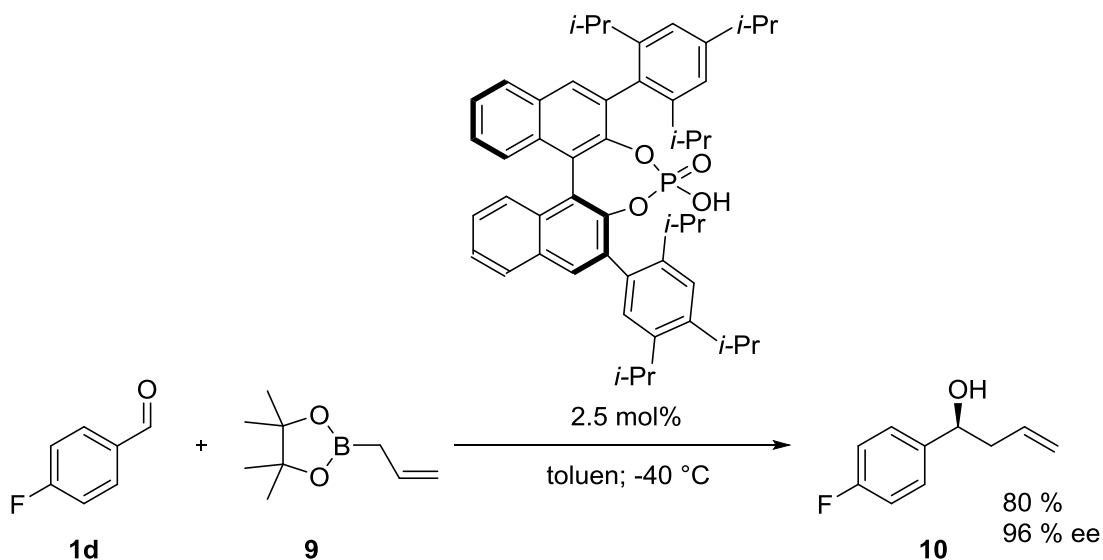
### 3.6. Totální syntéza ezetimibu

Po úspěšné přípravě enantiomerně obohaceného, vhodně substituovaného β-laktamu **8b** bylo pokračováno v totální syntéze Ezetimibu. Další syntetické kroky, jako je metatetická reakce mezi alkylden β-laktamovým skeletem a chráněným homoallylovým alkoholem a následná bazická izomerizace produktu jsou známé reakce, na kterých bylo pracováno v rámci diplomové práce Marka Humpla obhájené roku 2012<sup>70</sup> a dále vyvinuté v naší laboratoři. Totální syntéza Ezetimibu však v diplomové práci dokončena nebyla.

#### Metatetická reakce alkylden β-laktamového skeletu a homoallylového alkoholu

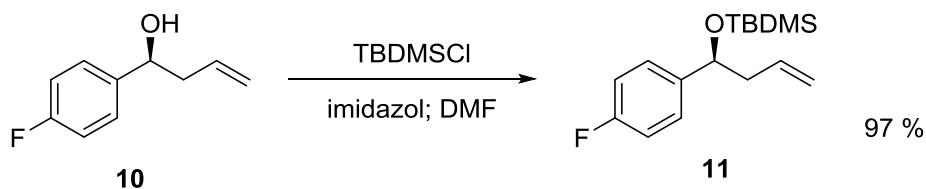
Metatetická reakce mezi alkylden β-laktamovým skeletem **8b** a chráněným homoallylovým alkoholem je vhodnou reakcí tvorby uhlíkatého řetězce Ezetimibu. Před provedením samotné reakce bylo nutno připravit příslušný výchozí homoallylalkohol **10** v enantiomerně čisté formě a vhodně ho ochránit. Jako vhodné chránění předchozí výzkum v této oblasti<sup>70</sup> ukázal *tert*-butyl(dimethyl)silylovou skupinu, tedy stejnou chránící skupinu, jakou obsahuje hydroxylová skupina aromatického jádra vázaného na laktamový skelet **8b**, čehož bude využito při posledním kroku syntézy-odstranění chránících skupin. Potřebný homoallylový alkohol **10** byl připraven dle literatury<sup>78</sup>

organokatalytickou allylační reakcí *p*-fluorbenzaldehydu využívající chirální Bronstedovy kyseliny (*S*)-TRIP-PA (schéma 38).



**Schéma 38:** Organokatalytická allylace *p*-fluorbenzaldehydu za katalýzy (*S*)-TRIP-PA.

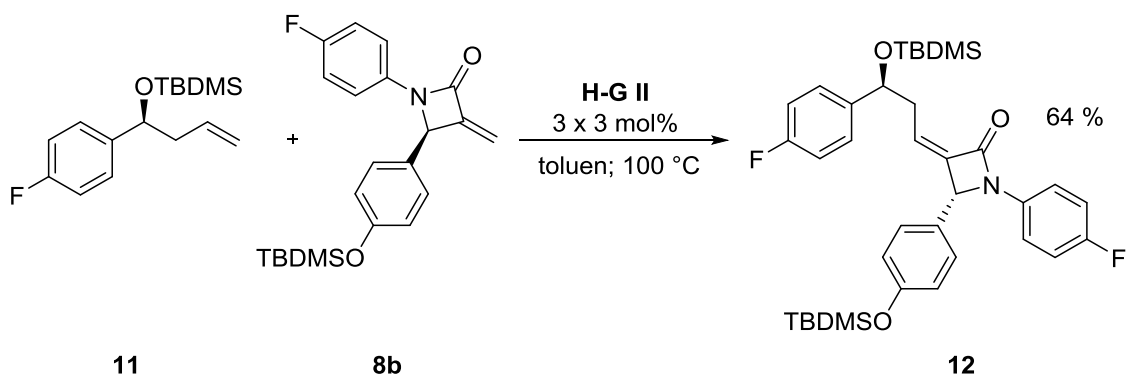
Chránění chirálního homoallylového alkoholu **10** bylo provedeno za standardních podmínek popsaných taktéž v diplomové práci Marka Humpla, pouze s rozdílným výtěžkem 97 % oproti 75 % (schéma 39).



**Schéma 39:** Chránění homoallylového alkoholu.

Vzhledem k uvedené enantiomerní čistotě 96 % *ee* je v následujících reakcích silylether **11** uvažován jako opticky čistý.

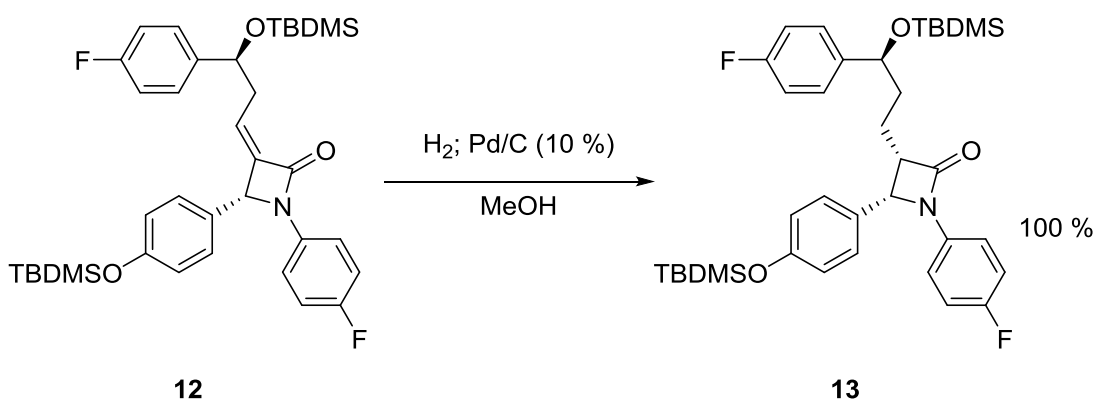
S derivátem **11** byla následně provedena metatetická reakce za katalýzy Hoveyda-Grubbsovým katalyzátorem II. generace (H-G II), který byl do reakce přidán ve 3 dávkách vždy po 12 hodinách v množství 3 mol% (Schéma 40).



**Schéma 40:** Metatetická reakce mezi alkylden-β-laktamovým skeletem a chráněným homoallylovým alkoholem.

Tato reakce poskytla žádaný produkt **12** výhradně s konfigurací *Z* ve výtěžku 64 %.

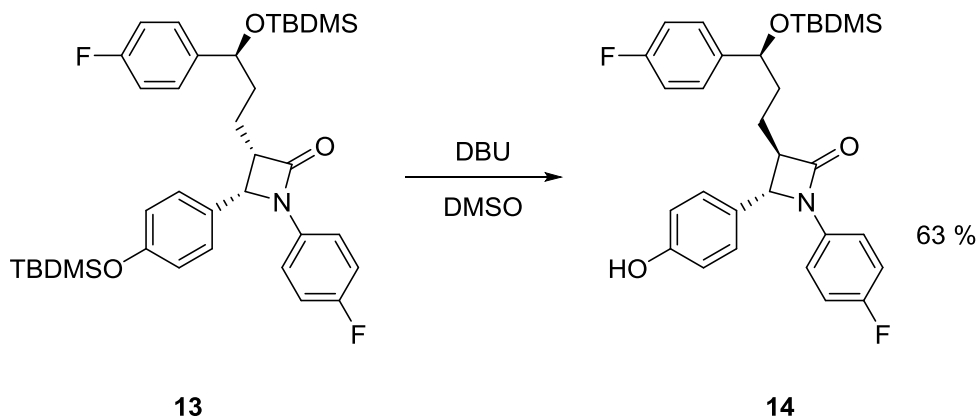
Následným krokem v syntéze Ezetimibu je redukce dvojné vazby vodíkem na palladiu. Tato reakce byla provedena za podmínek popsanych v literatuře<sup>70</sup> jen s rozdílem v reakční době 20 min oproti 24 h. Produkt byl získán po odfiltrování katalyzátoru v kvantitativním výtěžku s konfigurací *cis* na laktamového skeletu. Výhradně tato konfigurace vzniká díky stérické náročnosti arylového substituentu, ale také díky koordinujícím vlastnostem chráněné hydroxylové skupiny homoallylového alkoholu (schéma 41).



**Schéma 41:** Redukce dvojné vazby vodíkem na palladiu.

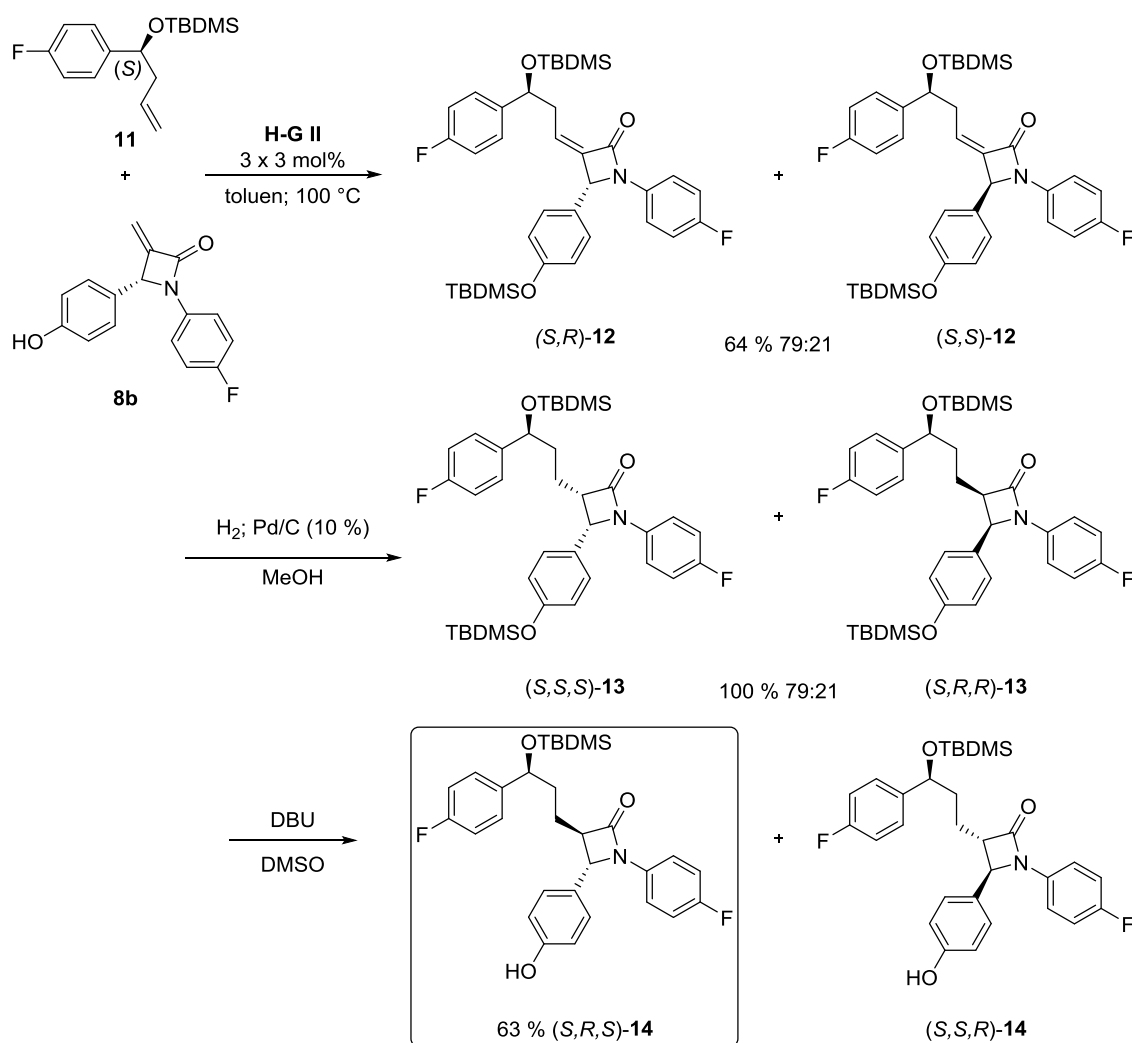
Vzhledem k tomu, že molekula Ezetimibu obsahuje na β-laktamovém skeletu vzájemnou konfiguraci substituentů *trans* (obrázek 8), bylo nutno substrát **13** podrobit isomerizaci. Provést isomerizaci bylo možné díky přítomnosti kyselého atomu vodíku v α-poloze laktamové skupiny. Po deprotonaci této polohy dochází ke ztrátě

stereochemické informace uhlíku. Díky přítomnosti definovaného centra na sousedním atomu uhlíku dojde po okyselení ke vzniku termodynamicky stabilnějšího produktu s konfigurací *trans*. Jako báze v této reakci bylo použito DBU v suchém DMSO. Za těchto podmínek došlo i k odstranění silylového chránění fenolické hydroxylové skupiny (schéma 42).



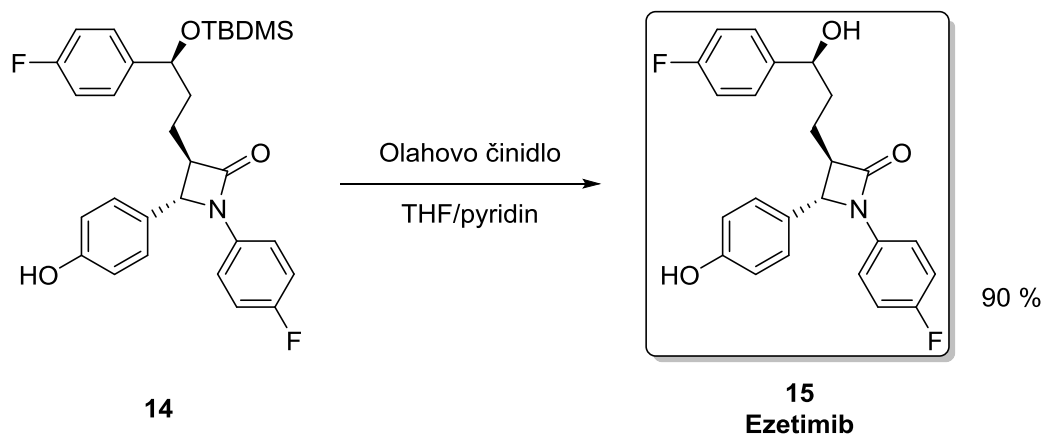
**Schéma 42:** Isomerizace polohy 3  $\beta$ -laktamového skeletu.

Jelikož byl v syntéze Ezetimibu využit  $\beta$ -laktam **8b** s 58 % enantiomerním přebytkem a opticky čistý homoallylový alkohol, po metatetickém kroku došlo ke vzniku produktu **12** v podobě 2 diastereoisomerů. Těmito dvěma diastereoisomery jsou žádaný a majoritní (*S,R*) a minoritní (*S,S*) isomer. Při redukci dvojně vazby bylo zavedeno nové chirální centrum, které ale bylo řízeno přítomností již definovaného centra a vznikly tak opět pouze 2 produkty (**13**) v podobě (*S,S,S*) a (*S,R,R*) diastereoisomerů. Tyto produkty byly v popsaném isomerizačním kroku převedeny na nové dva diastereoisomery (**14**), žádaný (*S,R,S*) a vedlejší (*S,S,R*). Jelikož tyto diastereoisomery mají různé fyzikální vlastnosti, bylo možné je po isomerizačním kroku od sebe chromatograficky oddělit a získat tak pouze žádaný (*S,R,S*) diastereoisomer. Ten byl získán v 63 % výtěžku reakce. Právě tuto konfiguraci má i cílová molekula Ezetimibu. Jelikož do reakce nebyl použit opticky absolutně čistý homoallylový alkohol **11** (96 % *ee*) tuto optickou čistotu má i izolovaný produkt **14**. Celkové schéma zobrazující stereochemii přítomných center je zobrazeno na schématu 43.



**Schéma 43:** Stereochemie a výtěžky v průběhu reakční sekvence.

Po získání skeletu Ezetimibu s vhodnou konfigurací na všech chirálních centrech byla dokončena syntéza Ezetimibu **15** odstraněním silylové chránící skupiny hydroxylové funkce molekuly **14**. U odstranění silylových skupin se využívá vysoké afinity křemíkového atomu k atomu fluoru. K tomuto účelu se využívá fluoridových iontů, nebo komplexu HF s pyridinem-tzv. Olahova činidla. Právě toto činidlo bylo použito v posledním kroku celé syntézy a to s dobrým výtěžkem 90 % (schéma 44).



**Schéma 44:** Odstranění silylové chránící skupiny.

Takto připravená molekula ezetimibu (**15**) má shodné vlastnosti a spektrální data se vzorkem ezetimibu zakoupeným u firmy Molekula. Celá totální syntéza ezetimibu za využití organokatalytického přístupu v klíčovém kroku sestávala z 13 kroků s celkovým výtěžkem pouze lineárních kroků 9.4 %. Produkt byl připraven s optickou čistotou 96 % *ee*.

## 4. Experimentální část

### 4.1. Obecné poznámky k experimentální části

Průběh reakce a čistota látek byla sledována pomocí TLC desek Kieselgel 60 F254 (Merck; Sigma-Aldrich). Detekce látek byla prováděna pod UV zářením (254 nm) poté následným ponořením desky do detekčního činidla AMC (fosfomolybdenová kyselina (25 g),  $\text{CeSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (10 g),  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (1000 ml; 1.12 M)) nebo roztoku vanilinu (vanilin (15 g), EtOH (250 ml), konc.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  2.5 ml)) a následným zahřátím horkovzdušnou pistolí na 110-200 °C.

Pro sloupcovou chromatografii byl používán silikagel Kieselgel 60 (63 - 200 $\mu\text{m}$ ; Merck 7734). Mobilní fáze je uvedena vždy u jednotlivých experimentů.

Veškerá rozpouštědla použitá při laboratorních úkonech byla předem přečištěna destilací.

K odpařování rozpouštědel byla použita rotační vakuová odparka (RVO) Büchi Rotavapor R-200.

NMR spektra byla měřena na přístroji Varian <sup>UNITY</sup>INOVA – 300 (<sup>1</sup>H při frekvenci 299.95 MHz a <sup>13</sup>C při 75.43 MHz) nebo v případě charakterizací neznámých látek na přístroji Bruker AVANCE III 600 (<sup>1</sup>H při frekvenci 600.17 MHz a <sup>13</sup>C při 150.91 MHz). Chemické posuny <sup>1</sup>H NMR spekter byly referencovány vůči deuterovanému chloroformu  $\delta(\text{CDCl}_3) = 7.26$  ppm a <sup>13</sup>C  $\delta(\text{CDCl}_3) = 77.0$  ppm. Pokud není u jednotlivých experimentů uvedeno jinak, byl jako rozpouštědlo pro měření NMR spekter použit deuterovaný chloroform od firmy Sigma-Aldrich. Hodnoty chemických posunů ( $\delta$  stupnice) a interakčních konstant (Hz) v <sup>1</sup>H NMR byly určeny pomocí analýzy prvního řádu. Chemické posuny byly zaokrouhleny na dvě desetinná místa, interakční konstanta na jedno desetinné místo.

Hodnoty specifické optické otáčivosti byly měřeny v  $\text{CHCl}_3$  na polarimetru AUTOMATIC POLARIMETR, Autopol III (Rudolph research, Flanders, New Jersey). Hodnoty jsou uvedeny v jednotkách [ $10^{-1}$  Deg  $\text{cm}^2 \text{g}^{-1}$ ], koncentrace,  $c$  [g / 100 ml] jsou uvedeny u každé hodnoty specifické optické otáčivosti.

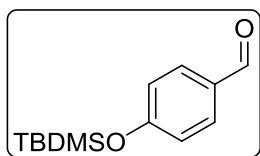
IČ spektra byla měřena metodou difúzní reflektance (DRIFT) v KBr na spektrometru Nicolet Avatar 370 FTIR. Vlnočty jsou uvedeny v  $\text{cm}^{-1}$ .

Hmotnostní spektra ESI byla měřena na přístroji Finnigan LCQ DECA, zavedení vzorku bylo provedeno v roztoku methanolu.

Enantiomerní přebytek látek byl určen pomocí HPLC na kapalinovém chromatografu SHIMADZU spojeném se spektrometrickým detektorem. HPLC - UV : LCP 5020 se spektrometrickým detektorem SPD-MC20A na chirální koloně Daicel Chiralpak® IC, IA, IB, AD, ODH.

Methyl akrylát (**2a**), *tert*-butyl akrylát (**2c**), *p*-hydroxybenzaldehyd, *p*-brombenzaldehyd (**1c**), *p*-fluorbenzaldehyd (**1d**), *p*-fluoranilin, chinin, LiHMDS, Hoveyda-Grubbs II, pinacol allylboronát (**9**), DBU, benzylochloformát, tosylchlorid,  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  a Pd/C (10 %) byly zakoupeny u firmy Sigma-Aldrich. Benzyl akrylát (**2b**) a 2-nitrofenylsulfenylchlorid byly zakoupeny u firmy Alfa-Aesar. Benzaldehyd (**1a**), trifenylmethylchlorid a  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  byly zakoupeny u firmy Fluka. Di-*tert*-butyldikarbonát a allylchloroformát byly zakoupeny u firmy Fluorochem.  $\beta$ -Isokupreidin byl zakoupen u firmy TCI a anilin (**5**) byl zakoupen u firmy Lachema.

#### 4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)benzaldehyd (1b)



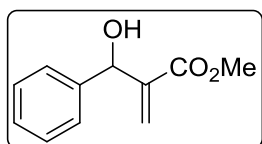
Ve 250 ml baňce bylo suspendováno 1,85 g (15 mmol; 1.0 ekv.) *p*-hydroxybenzaldehydu a 3.15 ml (22.5 mmol; 1.5 ekv.) Et<sub>3</sub>N ve 25 ml suchého CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Za stálého míchání byla přikapána směs 3,4 g (22.5 mmol; 1.5 ekv.) TBDMSCl ve 25 ml suchého CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a reakční směs ponechána míchat za laboratorní teploty po dobu 2 h. Reakce byla následně zastavena přidávkem 50 ml H<sub>2</sub>O a vodná fáze byla extrahována 3 x 30 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Spojená organická fáze byla promyta 1 x 30 ml nasyceného roztoku NaCl, dále sušena nad MgSO<sub>4</sub>, přefiltrována a odpařena na RVO. Surový olej byl dělen pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu (200 ml) v mobilní fázi hexan/EtOAc (10:1). Takto bylo připraveno 3.04 g (86 %) nažloutlého oleje produktu. Spektrální data odpovídají údajům publikovaným v literatuře <sup>79</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.88 (s, 1H), 7.83 – 7.74 (m, 2H), 6.99 – 6.89 (m, 2H), 0.99 (s, 9H), 0.25 (s, 6H) ppm.

#### 4.2. Obecný postup přípravy MBH-alkoholů

V baňce byl smísen aromatický aldehyd s akrylátem a po rozpuštění v MeOH bylo najednou přisypáno DABCO. Reakční směs byla ponechána míchat za laboratorní teploty po uvedenou dobu. Reakce byla následně odpařena od rozpouštědla na RVO a surový produkt čištěn pomocí sloupcové chromatografie. Navážky, objem rozpouštědla a mobilní fáze použité při dělení jsou uvedeny u jednotlivých substrátů zvlášť.

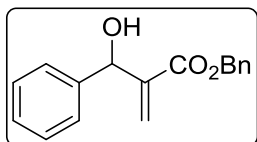
#### Methyl 2-(hydroxy(fenyl)methyl)akrylát (3a)



Látka **3a** byla připravena podle výše uvedeného obecného postupu z benzaldehydu (2.0 g; 18.85 mmol; 1.0 ekv.) a methyl akrylátu (2.0 g; 23.23 mmol; 1.2 ekv.), za katalýzy DABCO (1.0 g; 8.90 mmol; 0.5 ekv.) ve 2.0 ml MeOH při laboratorní teplotě. Reakční doba byla 6 dní. Použitá mobilní fáze pro sloupcovou chromatografii – hexan/EtOAc (5:1). Takto bylo získáno 3.22 g (89 %) čirého oleje produktu. Spektrální data odpovídají údajům publikovaným v literatuře <sup>80</sup>.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.44 – 7.20 (m, 5H), 6.33 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.19 (bs, 1H) ppm.

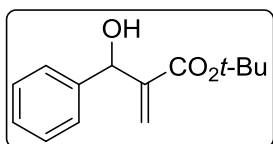
### Benzyl 2-(hydroxy(fenyl)methyl)akrylát (3b)



Látka **3b** byla připravena podle výše uvedeného obecného postupu z benzaldehydu (1.0 g; 9.42 mmol; 1.0 ekv.) a benzyl akrylátu (1.83 g; 11.31 mmol; 1.2 ekv.), za katalýzy DABCO (0.5 g; 4.71 mmol; 0.5 ekv.) v 1.0 ml MeOH. Reakce míchána za laboratorní teploty po dobu 2 dnů. Surový produkt čištěn pomocí sloupcové chromatografie za použití mobilní fáze hexan/EtOAc (7:1) Takto bylo získáno 2.37 g (94 %) čirého oleje produktu. Spektrální data odpovídají údajům publikovaným v literatuře <sup>81</sup>.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.46 – 7.17 (m, 10H), 6.45 – 6.32 (m, 1H), 5.87 (dt,  $J = 10.5, 1.2$  Hz, 1H), 5.58 (t,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.72 (s, 1H) ppm.

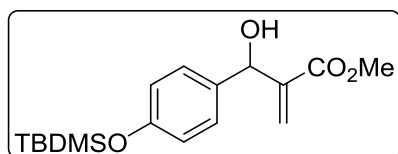
### *tert*-Butyl 2-(hydroxy(fenyl)methyl)akrylát (3c)



Látka **3c** byla připravena podle výše uvedeného obecného postupu z benzaldehydu (2.0 g; 18.85 mmol; 1.0 ekv.) a *tert*-butyl akrylátu (3.0 g; 23.23 mmol; 1.2 ekv.), za katalýzy DABCO (1.0 g; 8.9 mmol; 0.5 ekv.) ve 2.0 ml MeOH při laboratorní teplotě. Reakční doba byla 3 dny. Použitá mobilní fáze pro sloupcovou chromatografii – hexan/EtOAc (10:1). Takto bylo získáno 3.15 g (71 %) čirého oleje produktu. Spektrální data odpovídají údajům publikovaným v literatuře <sup>82</sup>.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.34-7.20 (m, 5H), 6.24 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 3.17 (bs, 1H), 1.39 (s, 9H) ppm.

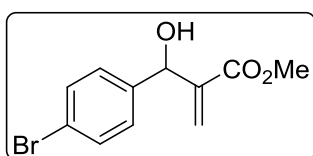
### Methyl 2-(hydroxy((4-*tert*-butyldimethylsilyl)oxyfenyl)methyl)akrylát (3d)



Látka **3d** byla připravena podle výše uvedeného obecného postupu z látky **1d** (4.5 g; 19.0 mmol; 1.0 ekv.) a methyl akrylátu (1,96 g; 22.8 mmol; 1.2 ekv.), za katalýzy DABCO (2,32 g; 19.0 mmol; 1.0 ekv.), bez přítomnosti rozpouštědla. Reakce míchána za laboratorní teploty po dobu 14 dnů. Surový produkt čištěn pomocí sloupcové chromatografie za použití mobilní fáze hexan/EtOAc (7:1) Takto bylo získáno 3.36 g (55 %) čirého oleje produktu a 1,45 g (31 %) nezreagovaného výchozího aldehydu.

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.22 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.81 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 6.31 (s, 1H), 5.80 (t,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 5.52 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.88 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 0.97 (s, 9H), 0.19 (s, 6H) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.86, 155.34, 142.19, 133.89, 127.83 (2C), 125.74, 119.97 (2C), 72.84, 51.91, 25.64 (3C), 18.17, -4.44 (2C) ppm.  $\text{IČ}$  (KBr):  $\nu = 3494, 3034, 2956, 2926, 2884, 2857, 1718, 1628, 1607, 1506, 1470, 1464, 1443, 1389, 1362, 1263, 1192, 1153, 1102, 1042, 1009, 917, 845, 821, 806, 782, 743, 698$   $\text{cm}^{-1}$ .  $\text{HRMS}$  (ESI)  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{NaSi}$  [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+ = 345.1493$ , nalezeno = 345.1493.

### Methyl 2-(hydroxy(4-bromfenyl)methyl)akrylát (3e)



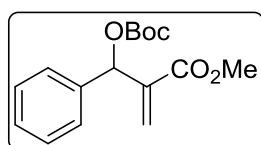
Látka **3e** byla připravena podle výše uvedeného obecného postupu z 4-brombenzaldehydu (507 mg; 2.74 mmol; 1.0 ekv.) a methyl akrylátu (283 mg; 3.29 mmol; 1.2 ekv.), za katalýzy DABCO (154 mg; 1.37 mmol; 0.5 ekv.) v 1.0 ml MeOH při laboratorní teplotě. Reakční doba byla 6 dní. Použitá mobilní fáze pro sloupcovou chromatografii – hexan/EtOAc (5:1). Takto bylo získáno 577 mg (78 %) čirého oleje produktu. Spektrální data odpovídají údajům publikovaným v literatuře <sup>83</sup>.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.46 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.25(d,  $J = 8.2$  Hz, 2H) 6.33 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.14 (bs, 1H) ppm.

### 4.3. Obecný postup přípravy MBH-karbonátů

V kulaté baňce byl rozpuštěn příslušný MBH-alkohol **3a-e** v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a postupně přisypán di-*tert*-butyldikarbonát a DMAP. Reakce ponechána míchat za laboratorní teploty po dobu 90 min a následně zahuštěna na cca 1 ml na RVO. Tato směs byla ihned dělena pomocí sloupcové chromatografie. Navážky, objem rozpouštědla a mobilní fáze použité při dělení jsou uvedeny u jednotlivých substrátů zvlášť.

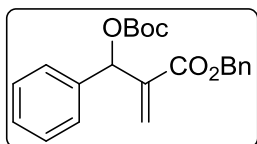
#### Methyl 2-(((*tert*-butoxykarbonyl)oxy)(fenyl)methyl)akrylát (**4a**)



Látka **4a** byla připravena podle výše uvedeného obecného postupu z látky **3a** (3.22 g; 16.75 mmol; 1.0 ekv.) a di-*tert*-butyldikarbonátu (4.39 g; 20.11 mmol; 1.2 ekv.) za katalýzy DMAP (204 mg; 1.68 mmol; 0.1 ekv.) ve 27 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Produkt čištěn pomocí sloupcové chromatografie v mobilní fázi hexan/ EtOAc (7:1) a následně rekrystalizován z horkého hexanu. Takto bylo získáno 3.67 g (75 %) čirých, dobře vyvinutých krystalů produktu. Spektrální data odpovídají údajům publikovaným v literatuře <sup>84</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.41 – 7.26 (m, 5H), 6.49 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 1.46 (s, 9H) ppm.

#### Benzyl 2-(((*tert*-butoxykarbonyl)oxy)(fenyl)methyl)akrylát (**4b**)

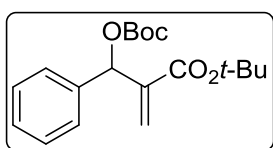


Látka **4b** byla připravena podle výše uvedeného obecného postupu z látky **3b** (2,34 g; 8.72 mmol; 1.0 ekv.) a di-*tert*-butyldikarbonátu (2,28 g; 16.47 mmol; 1.2 ekv.) za katalýzy DMAP (106 mg; 0.87 mmol; 0.1 ekv.) ve 14 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Produkt čištěn na sloupcové chromatografii v mobilní fázi hexan/EtOAc (7:1) a dočištěn při následné sloupcové chromatografii v mobilní fázi hexan/Et<sub>2</sub>O (10:1). Takto bylo získáno 847 mg (26 %) čirého oleje produktu.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.39 – 7.36 (m, 2H), 7.34 – 7.28 (m, 6H), 7.26 – 7.22 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 6.46 (t, *J* = 0.8 Hz, 1H), 5.94 (dd, *J* = 1.4, 0.9 Hz, 1H), 5.17 (d, *J*

= 12.5 Hz, 1H), 5.11 (d,  $J = 12.4$  Hz, 1H), 1.45 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164.75, 152.37, 139.55, 137.46, 135.48, 128.48 (2C), 128.45 (2C), 128.19 (2C), 128.07 (2C), 127.75 (2C), 126.16, 82.63, 75.86, 66.72, 27.73 (3C) ppm. IČ (KBr):  $\nu = 3093, 3063, 3037, 2974, 2932, 1748, 1631, 1586, 1497, 1455, 1392, 1368, 1281, 1251, 1162, 1090, 1030, 967, 911, 881, 848, 815, 788, 749, 698$   $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI)  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{Na}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 391.1517$ , nalezeno = 391.1516.

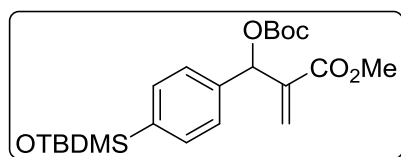
#### ***tert*-Butyl 2-(((*tert*-butoxykarbonyl)oxy)(fenyl)methyl)akrylát (4c)**



Látka **4c** byla připravena podle výše uvedeného obecného postupu z látky **3c** (1,26 g; 5.38 mmol; 1.0 ekv.) a di-*tert*-butyldikarbonátu (1,29 g; 5.91 mmol; 1.1 ekv.) za katalýzy DMAP (65 mg; 0.54 mmol; 0.1 ekv.) v 9 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Produkt čištěn pomocí sloupcové chromatografie v mobilní fázi hexan/EtOAc (7:1). Takto bylo získáno 1.53 g (85 %) čirého oleje, který časem krystalizuje na bílou pevnou látku. Spektrální data odpovídají údajům publikovaným v literatuře <sup>85</sup>.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.41 – 7.28 (m, 5H), 6.42 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.37 (s, 9H) ppm.

#### **Methyl 2-(((*tert*-butoxykarbonyl)oxy)((4-*tert*-butyldimethylsilyl)oxyfenyl)methyl)akrylát (4d)**

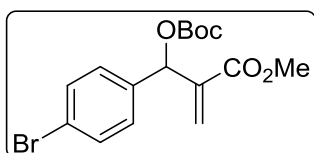


Látka **3d** (570 mg; 1.77 mmol; 1.0 ekv.) byla rozpuštěna v 8 ml suchého  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a po vychlazení na 0 °C do reakční směsi přisypán následně di-*tert*-butyldikarbonát (464 mg; 2.12 mmol; 1.2 ekv.) a DMAP (21 mg; 0.18 mmol; 0.1 ekv.). Reakce ponechána míchat za této teploty po dobu 10 min a následně vytemperována na laboratorní teplotu a míchána dalších 90 min. Po zahuštění reakční směsi na RVO na objem cca 2 ml směs okamžitě dělena pomocí sloupcové chromatografie v mobilní fázi hexan/EtOAc (10:1). Takto bylo získáno 590 mg (79 %) čirého oleje produktu.

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.24 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.78 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 6.42 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 1.46 (s, 9H), 0.97 (s, 9H), 0.18 (s, 6H).

$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.45, 155.84, 152.43, 139.83, 130.00, 129.09 (2C), 125.20, 119.92 (2C), 82.52, 75.62, 51.93, 27.75 (3C), 27.40, 25.62 (3C), -4.44 (2C) ppm.  $\text{I}\check{\text{C}}$  (KBr):  $\nu = 3040, 2998, 2980, 2953, 2929, 2899, 2854, 1748, 1715, 1631, 1604, 1506, 1473, 1458, 1434, 1395, 1365, 1335, 1302, 1290, 1275, 1251, 1192, 1156, 1105, 1090, 1033, 1009, 973, 958, 917, 842, 827, 797, 782, 752, 716, 668, 594, 513 \text{ cm}^{-1}$ . **HRMS** (ESI)  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{NaSi}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 445.2017$ , nalezeno = 445.2017.

#### Methyl 2-(((*tert*-butoxykarbonyloxy)(4-bromfenyl)methyl)akrylát (4e)



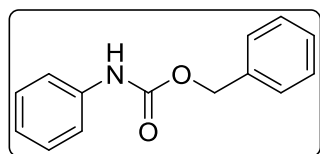
Látka **4e** byla připravena podle výše uvedeného obecného postupu z látky **3e** (577 mg; 2.13 mmol; 1.0 ekv.) a di-*tert*-butyldikarbonátu (511 mg; 2.34 mmol; 1.2 ekv.) za katalýzy DMAP (26 mg; 0.21 mmol; 0.1 ekv.) v 10 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

Produkt čištěn pomocí sloupcové chromatografie v mobilní fázi hexan/EtOAc (5:1) a následně rekrystalizován z horkého hexanu. Takto bylo získáno 587 mg (74 %) čirých, dobře vyvinutých jehliček produktu. Spektrální data odpovídají údajům publikovaným v literatuře <sup>86</sup>.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.53 – 7.41 (m, 2H), 7.31 – 7.20 (m, 2H), 6.41 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 1.46 (s, 9H) ppm.

## 4.4. Příprava derivátů anilinu

### *N*-(Benzyloxykarbonyl)anilin (5a)



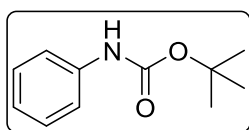
Ve 100 ml baňce bylo rozpuštěno 1,02 g (10.95 mmol; 1,0 ekv.) anilinu ve 25 ml THF. Po vychlazení na 0 °C bylo přisypáno 1,01 g (12.0 mmol; 1.1 ekv.  $\text{NaHCO}_3$  a přikapáno 1.7 ml (12.0 mmol; 1.1 ekv.) benzylochloformátu. Reakce

byla míchána při 0 °C po dobu 15 min a následně vytemperována na laboratorní teplotu a míchána dalších 15 min. Do směsi bylo nalito 20 ml  $\text{H}_2\text{O}$  a směs extrahována 3 x 20 ml EtOAc. Spojená organická fáze byla promyta 1 x 20 ml nasyceného roztoku NaCl,

sušena nad  $\text{MgSO}_4$ , přefiltrována a odpařena na RVO. Surový produkt byl čištěn pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu v mobilní fázi hexan/EtOAc (7:1). Takto bylo připraveno 1.12 g (45 %) nažloutlého oleje, který po důkladném odpaření krystalizuje. Spektrální data odpovídají údajům publikovaným v literatuře<sup>87</sup>.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.47 – 7.23 (m, 9H), 7.12 – 7.00 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.21 (s, 2H) ppm.

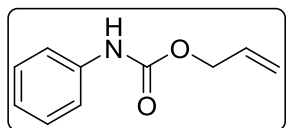
### ***N*-(*tert*-Butyloxykarbonyl)anilin (5b)**



V 50 ml baňce bylo rozpuštěno 1.5 ml (16.45 mmol; 1.0 ekv.) anilinu a 2.3 ml (16.45 mmol; 1.0 ekv.)  $\text{Et}_3\text{N}$  v 10 ml THF. Po vychlazení směsi na 0 °C bylo po částech přisypáno 3.6 g (16.45 mmol; 1.0 ekv.) di-*tert*-butyldikarbonátu. Po 10 min míchání byla reakce ponechána vytemperovat na laboratorní teplotu a dále míchána po dobu 19 h. Reakční směs byla následně přefiltrována přes vrstvu silikagelu (eluze EtOAc) a naadsorbována na 6 g silikagelu. Takto vzniklý surový produkt na silikagelu byl dělen pomocí sloupcové chromatografie na  $\text{SiO}_2$  (150 ml) v mobilní fázi hexan/EtOAc (6:1). Tímto způsobem bylo připraveno 2.75 g (87 %) bílého, nadýchaného krystalického produktu. Spektrální data odpovídají údajům publikovaným v literatuře<sup>88</sup>.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.45 – 7.30 (m, 4H), 7.09 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 6.52 (bs, 1H), 1.58 (s, 9H) ppm.

### ***N*-(Allyloxykarbonyl)anilin (5c)**

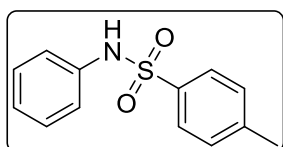


Ve 250 ml baňce bylo pod inertní atmosférou argonu suspendováno 1,61 g (40.27 mmol; 1.5 ekv.) 60 % suspenze  $\text{NaH}$  v minerálním oleji ve 25 ml suchého THF a po částech přidána směs 2,50 g (26.84 mmol; 1 ekv.) anilinu ve 25 ml suchého THF. Po 30 min míchání bylo přikapáno 3,88 g (32.20 mmol; 1.2. ekv.) allylchloroformátu. Po 17 hodinách míchání za laboratorní teploty bylo do směsi nalito 30 ml  $\text{H}_2\text{O}$  a směs extrahována 3 x 20 ml  $\text{Et}_2\text{O}$ . Organická fáze promyta 2 x 20 ml nasyceným roztokem  $\text{NH}_4\text{Cl}$  a 2 x 20 ml nasyceným roztokem  $\text{NaCl}$ . Spojená organická fáze byla sušena nad

MgSO<sub>4</sub>, přefiltrována od sušidla a odpařena na RVO. Takto vzniklý surový produkt byl čištěn pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu (150 ml) v mobilní fázi hexan/EtOAc (7:1). Takto bylo získáno 1.79 g (38 %) hnědého práškovitého produktu. Spektrální data odpovídají údajům publikovaným v literatuře<sup>89</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.32 (ddd, *J* = 14.9, 14.0, 7.2 Hz, 1H), 7.12 – 7.02 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.98 (ddt, *J* = 17.1, 10.4, 5.7 Hz, 1H), 5.32 (ddq, *J* = 26.7, 10.4, 1.4 Hz, 1H), 4.67 (dt, *J* = 5.7, 1.3 Hz, 1H) ppm.

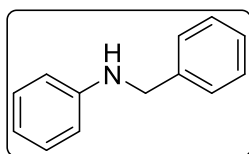
#### 4-Methyl-*N*-fenyl-benzensulfonamid (5d)



V 50 ml baňce bylo pod inertní atmosférou argonu rozpuštěno 400 mg (4.28 mmol; 1.0 ekv.) anilinu a 0.9 ml (6.44 mmol; 1.5 ekv.) Et<sub>3</sub>N v 10 ml suchého CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a po vychlazení na 0 °C pomalu přikapáno 980 mg (5.14 mmol; 1.2 ekv.) TsCl. Směs ponechána vytemperovat na laboratorní teplotu a míchána po dobu 90 min. Do reakční směsi bylo následně nalito 10 ml 1M roztoku HCl ve vodě, organická fáze oddělena a vodná fáze byla extrahována 2 x 20 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Spojená organická fáze promyta 1 x 20 ml nasyceným roztokem NaCl, sušena nad MgSO<sub>4</sub>, přefiltrována a odpařena. Takto vzniklý surový produkt byl dále čištěn pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu (150 ml) v mobilní fázi hexan/EtOAc (5:1). Takto bylo připraveno 920 mg (87 %) nadýchaného, bílého prášku produktu. Spektrální data odpovídají údajům publikovaným v literatuře<sup>90</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.69 – 7.62 (m, 2H), 7.24 (ddd, *J* = 7.9, 5.5, 2.2 Hz, 4H), 7.14 – 7.02 (m, 3H), 6.69 (s, 1H), 2.38 (s, 3H) ppm

#### *N*-(benzyl)anilin (5e)

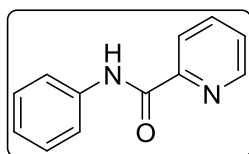


Do 50 ml dvouhrdlé baňky bylo naváženo 1,26 g (11.87 mmol; 1.0 ekv.) benzaldehydu a za laboratorní teploty bylo přikapáno 1,11 g (11.87 mmol; 1.0 ekv.) anilinu. Po 2 h míchání bylo do reakční směsi nalito 9 ml EtOH a směs vychlazena na 0 °C. Po cca 30 min míchání byl vysrážený produkt odfiltrován na fritě a dosušen pod vysokým vakuem. Vzniklý imin (1.21 g) byl ve 250 ml baňce rozpuštěn ve směsi 113 ml MeOH a

7 ml AcOH. Do roztoku bylo pomalu přisypáno 2.0 g (37.4 mmol; 3.0 ekv.) NaBH<sub>3</sub>CN a směs ponechána míchat za laboratorní teploty po dobu 2h. Do reakční směsi bylo nalito 20 ml nasyceného roztoku NaHCO<sub>3</sub> v H<sub>2</sub>O a vodná fáze extrahována 4 x 25 ml EtOAc. Organická fáze byla dále promyta 2 x 20 ml nasyceným roztokem NaHCO<sub>3</sub>, 1 x 20 ml nasyceným roztokem NaCl, sušena nad MgSO<sub>4</sub>, přefiltrována a odpařena na RVO. Vzniklý bezbarvý olej byl čištěn pomocí sloupcové chromatografie na SiO<sub>2</sub> v mobilní fázi hexan/EtOAc (6:1). Takto bylo získáno 1.03 g (47 %) čirého oleje produktu, který krystalizuje na pevnou látku. Spektrální data odpovídají údajům publikovaným v literatuře <sup>91</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.42 – 7.23 (m, 5H), 7.18 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.72 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.68 – 6.60 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.03 (bs, 1H) ppm.

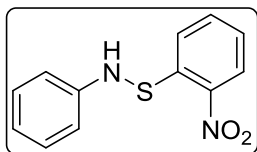
#### ***N*-(2-Pyridylkarbonyl)anilin (5f)**



Ve 100 ml baňce bylo pod argonem rozpuštěno 1,23 g (10 mmol; 1.0 ekv.) 2-picolinové kyseliny ve 20 ml suchého CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Po vychlazení na 0 °C bylo během 10 minut přikapáno 0.94 ml (1.39 g; 11 mmol; 1.1 ekv.) oxalylchloridu a následně po kapkách přidáno 0.2 ml suchého DMF. Reakce byla míchána při 0 °C po dobu 1 h a následně 20 min za laboratorní teploty. Po opětovném vychlazení na 0 °C bylo do směsi přikapáno 2.8 ml (20 mmol; 2.0 ekv.) Et<sub>3</sub>N a následně 1,02 g (11 mmol; 1.1: ekv.) anilinu. Reakce byla ponechána míchat při 0 °C po dobu 30 min a 1 h za laboratorní teploty. Reakční směs byla následně přefiltrována přes vrstvu silikagelu (eluce EtOAc), odpařena a surový produkt čištěn pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu (100 ml) v mobilní fázi hexan/EtOAc (7:1). Takto bylo získáno 1.73 g (87 %) oleje, který po důkladném odpaření od rozpouštědla krystalizuje na nažloutlou pevnou látku. Spektrální data odpovídají údajům publikovaným v literatuře <sup>92</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.03 (s, 1H), 8.63 (ddd, *J* = 4.8, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.31 (dt, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.92 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.83 – 7.74 (m, 2H), 7.49 (ddd, *J* = 7.6, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.44 – 7.34 (m, 2H), 7.20 – 7.11 (m, 1H) ppm.

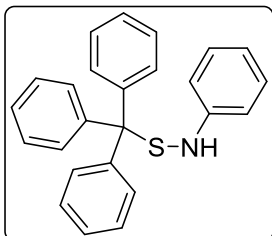
### ***N*-(2-nitrofenylsulfenyl)anilin (5g)**



Ve 25 ml baňce bylo pod inertní atmosférou argonu rozpuštěno 500 mg (2.64 mmol; 1.0 ekv.) 2-nitrofenylsulfenylchloridu v 5.5 ml suchého CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a po vychlazení na 0 °C přikapáno 738 mg (7.92 mmol; 3.0 ekv.) anilinu v 8 ml suchého CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Reakční směs byla míchána při 0°C po dobu 15 min a následně ponechána vytemperovat na laboratorní teplotu a míchána po dobu další 1 h. Reakční směs byla následně přefiltrována přes vrstvu silikagelu (eluze CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), odpařena a dělena pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu (100 ml) v mobilní fázi hexan/EtOAc (7:1). Takto bylo připraveno 648 mg (99 %) výrazně oranžového oleje, který časem krystalizuje. Bod tání odpovídá údajům publikovaným v literatuře<sup>93</sup>.

**T.t.** 96 - 99 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.32 (dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.63 (dt, *J* = 8.3, 2.8 Hz, 1H), 7.59 – 7.49 (m, 1H), 7.34 – 7.19 (m, 3H), 7.03 – 6.88 (m, 3H), 5.21 (s, 1H) ppm.

### ***N*-(Trifenylmethylsulfenyl)anilin (5h)**

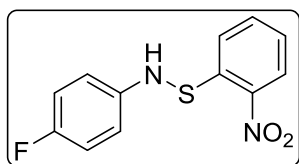


V 50 ml baňce bylo pod inertní atmosférou argonu rozpuštěno 335 mg (1.21 mmol; 1.0 ek.) trifenylmethanthiolu **18** ve směsi suchý Et<sub>2</sub>O (4.2 ml) a suchý toluen (1.0 ml). Po vychlazení na 0°C bylo do směsi přikapáno 0.2 ml (2.47 mmol; 2.0 ek.) SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a směs ponechána míchat při 0 °C po dobu 1 h. Do směsi bylo nalito 5 ml toluenu a v dělicí nálevce směs promyta 3 x 5 ml H<sub>2</sub>O, 1 x 5 ml nasyceného roztoku NaHCO<sub>3</sub> + 5 ml H<sub>2</sub>O a 2 x 5 ml nasyceným roztokem NaCl. Organická fáze byla sušena nad MgSO<sub>4</sub>, přefiltrována od sušidla a odpařena na RVO. Takto bylo získáno 297 mg nažloutlé pevné látky, která byla ihned rozpuštěna ve 4 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a po vychlazení na 0 °C byla tato směs přikapána do roztoku 0.2 ml (2.19 mmol; 1.8 ekv.) anilinu ve 2.6 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Směs byla ponechána míchat po dobu 15 min při 0 °C a další 1 h při laboratorní teplotě. Reakční směs byla následně přefiltrována přes vrstvu SiO<sub>2</sub> (eluze CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) a odpařena. Surový produkt byl čištěn pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu (100 ml) v mobilní fázi hexan/toluen (4:1) a rekrystalizován za horka z methanolu. Takto bylo získáno 135 mg (30 %) produktu,

jako krystalické bezbarvé látky. Teplota tání odpovídá údajům publikovaným v literatuře<sup>101</sup>.

**T.t.** 150 - 155 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.40 – 7.33 (m, 5H), 7.31 – 7.18 (m, 10H), 6.95 – 6.87 (m, 2H), 6.56 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.36 (dd, *J* = 8.6, 1.0 Hz, 2H), 5.01 (s, 1H) ppm.

#### ***N*-(2-nitrofenylsulfenyl)-4-fluoranilin (5i)**



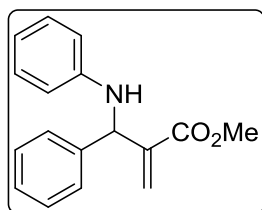
Do 25 ml baňky bylo naváženo 500 mg (4.50 mmol; 1.0 ekv.) 2-nitrofenylsulfenylchloridu a ten rozpuštěn v 5 ml Et<sub>2</sub>O. Následně bylo do směsi přikapáno 500 mg (4.50 mmol; 1.7 ekv.) 4-fluoranilinu. Po 10 min míchání bylo do reakce přidáno dalších 5 ml Et<sub>2</sub>O. Po 20 min míchání za laboratorní teploty byla reakční směs přefiltrována na fritě S3 (eluze EtOAc) a odpařena. Vzniklá pevná látka byla rekrystalizována z benzenu. Takto bylo získáno 269 mg (39 %) dobře vyvinutých oranžových jehlovitých krystalů produktu.

**T.t.** 136-138 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.33 (dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.56 (ddd, *J* = 8.3, 7.0, 1.4 Hz, 1H), 7.31 (ddd, *J* = 8.4, 5.9, 1.4 Hz, 1H), 6.96 – 6.90 (m, 4H), 5.10 (s, 1H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157.74 (d, *J* = 239.1 Hz), 144.25, 143.03, 141.40, 134.21, 126.01, 125.40, 124.12, 116.12, 115.97, 115.61, 115.56 ppm. **IČ** (KBr):  $\nu$  = 3380, 3360, 3351, 3099, 3058, 3028, 2812, 2744, 1852, 1607, 1592, 1568, 1503, 1449, 1377, 1332, 1308, 1281, 1233, 1219, 1150, 1105, 1060, 1039, 908, 851, 812, 794, 749, 716, 689, 656, 564, 507, 420 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (ESI) *m/z* vypočteno pro C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>FNaS [M + Na]<sup>+</sup> = 287.0262, nalezeno = 287.0261.

#### 4.5. Obecný postup asymetrické allylové substituce MBH-karbonátů deriváty anilinu.

V malé vialce byl rozpuštěn  $\beta$ -isokupreidin (0.1 mmol; 0,1 ekv.) a MBH-karbonát (3.0 mmol; 1,5 ekv.) ve 2.0 ml toluenu. Po 5 min míchání za laboratorní teploty byl najednou přidán derivát anilinu (0.2 mmol; 1.0 ekv.) a reakční směs ponechána míchat za laboratorní teploty po dobu 48 h. Reakce byla následně dělena pomocí sloupcové chromatografie v uvedené mobilní fázi. Enantioselektivita reakce byla měřena pomocí HPLC na chirální koloně. Chirální kolona a mobilní fáze jsou uvedeny u každé látky zvlášť.

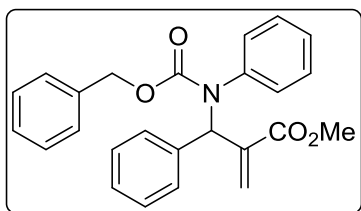
##### Methyl 2-(fenyl(fenylamino)methyl)akrylát (6a)



Látka **6a** byla připravena z látky **4a** (290 mg; 1.0 mmol; 1.0 ekv.) a anilinu (93 mg; 1.0 mmol; 1.0 ekv.) za katalýzy  $\beta$ -isokupreidinem (31 mg; 0.1 mmol; 0.1 ekv.) Reakční směs dělena pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu (75 ml) v mobilní fázi hexan/EtOAc (7:1). Takto bylo získáno 202 mg (76 %) produktu jako viskózního, zakaleného oleje.

42 % *ee* (IB, Heptan:*i*-PrOH = 99:1;  $t_R$  = 8.0 (major.), 8.6 (minor.) min).  $[\alpha]_D = -60.7^\circ$  (c 0.23; CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.39 – 7.28 (m, 5H), 7.18 – 7.16 (m, 2H), 6.74 – 6.72 (m, 1H), 6.59 – 6.58 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 5.98 (t,  $J$  = 1.2 Hz, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.17 (bs, 0.6H), 3.71 (s, 3H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  167.92, 147.93, 141.88, 141.29, 130.43 (2C), 130.02 (2C), 129.07, 128.78 (2C), 127.45, 119.16, 114.69 (2C), 60.21, 53.17 ppm. **IČ** (KBr):  $\nu$  = 3398, 3087, 3052, 3025, 2947, 2923, 2848, 1718, 1628, 1604, 1500, 1452, 1434, 1314, 1290, 1266, 1192, 1156, 1096, 1066, 1027, 988, 955, 911, 872, 821, 749, 704 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (ESI)  $m/z$  vypočteno pro C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>NNa [M + Na]<sup>+</sup> = 290.1152, nalezeno = 290.1152.

### Methyl 2-(((benzyloxy)karbonyl)(fenyl)amino)(fenyl)methylakrylát (6b)

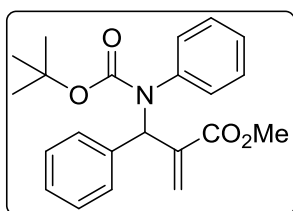


Látka **6b** byla připravena z látky **4a** (88 mg; 0.3 mmol; 1.5 ekv.) a látky **5a** (45 mg; 0.2 mmol; 1 ekv.) za katalýzy  $\beta$ -isokupreidinem (6 mg; 0.02 mmol; 0.1 ekv.) Reakční směs dělena pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu (75 ml) v mobilní fázi hexan/EtOAc (7:1).

Takto bylo získáno 79 mg (99 %) produktu jako bílé sklovité látky.

53 % *ee* (IC, Heptan:*i*-PrOH = 90:10;  $t_R$  = 19.6 (minor.), 27.4 (major.) min).  $[\alpha]_D = +8.9^\circ$  (c 0.96; CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.32 – 7.14 (m, 13H), 7.10 - 7.08 (m, 2H), 6.39 (dd,  $J = 1.2, 0.6$  Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.58 (dd,  $J = 1.7, 0.6$  Hz, 1H), 5.14 (d,  $J = 0.5$  Hz, 2H) 3.68 (s, 3H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (150,91 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 166.19, 154.88, 140.30, 139.51, 137.52, 136.07, 128.39 (2 C), 128.20 (2 C), 127.99 (2C), 127.80 (4C), 127.72 (2C), 127.25, 127.07, 127.0, 126.55, 66.74, 63.68, 51.53 ppm. **IC** (KBr):  $\nu = 3087, 3063, 3031, 3004, 2950, 2923, 2848, 1724, 1703, 1634, 1601, 1491, 1455, 1437, 1389, 1317, 1296, 1275, 1195, 1141, 1075, 1045, 1018, 917, 821, 767, 734, 695, 516$  cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (ESI)  $m/z$  vypočteno pro C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>O<sub>4</sub>NNa [M + Na]<sup>+</sup> = 424.1519, nalezeno = 424.1519.

### Methyl 2-(((*tert*-butoxykarbonyl)(fenyl)amino)(fenyl)methylakrylát (6c)



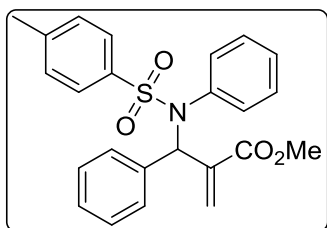
Látka **6c** byla připravena z látky **4a** (88 mg; 0.3 mmol; 1.5 ekv.) a látky **5b** (39 mg; 0.2 mmol; 1 ekv.) za katalýzy  $\beta$ -isokupreidinem (6 mg; 0.02 mmol; 0.1 ekv.) Reakční směs dělena pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu (75 ml) v mobilní fázi hexan/Et<sub>2</sub>O (10:1). Takto bylo získáno 50 mg

(65 %) produktu, který byl dále rekrystalizován ze směsi hexan/Et<sub>2</sub>O za poskytnutí 15 mg (20 %) racemického produktu ve formě bílé pevné látky.

**<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.30 – 72.1 (m, 7H) 7.15 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 7.10 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H) 6.39 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 1.37 (s, 9H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  168.08, 155.92, 142.88, 141.93, 139.93, 129.98 (2C), 129.82 (2C), 129.52 (2C), 129.44 (2C), 128.70, 128.59, 127.67, 81.98, 65.11, 53.23, 29.40 (3C) ppm. **IC** (KBr):  $\nu = 3058, 3031, 2989, 2965, 2950, 1718, 1691, 1637, 1589,$

1494, 1455, 1437, 1377, 1350, 1329, 1296, 1278, 1257, 1189, 1162, 1138, 1114, 1078, 1045, 1015, 952, 925, 893, 854, 821, 764, 752, 701, 683, 617  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS** (ESI)  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{NNa}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 390.1677$ , nalezeno = 390.1676.

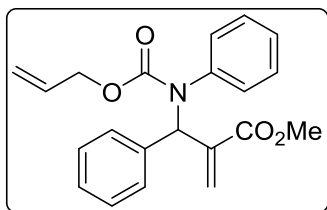
### Methyl 2-(((4-methyl-*N*-fenylfenyl)sulfonamido)(fenyl)methyl)akrylát (6d)



Látka **6d** byla připravena z látky **4a** (88 mg; 0.3 mmol; 1.5 ekv.) a látky **5d** (49 mg; 0.2 mmol; 1 ekv.) za katalýzy  $\beta$ -isokupreidinem (6 mg; 0.02 mmol; 0.1 ekv.) Reakční směs dělena pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu (75 ml) v mobilní fázi hexan/ EtOAc (7:1). Takto bylo získáno 83 mg (99 %) produktu jako sklovité čiré látky.

39 % *ee* (AD, Heptan:*i*-PrOH = 90:10;  $t_R$  = 17.9 (minor.), 21.9 (major.) min).  $[\alpha]_D = -10.4^\circ$  (c 0.97;  $\text{CHCl}_3$ ).  **$^1\text{H NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.50 – 7.48 (m, 2H), 7.21 – 7.10 (m, 10H), 6.82 – 6.80 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.09(s, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.41 (s, 3H) ppm.  **$^{13}\text{C NMR}$**  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.67, 144.55, 141.31, 139.00, 138.63, 138.54, 133.60 (2C), 130.61(2C), 130.47(2C), 130.04, 129.69(2C), 129.45(2C), 129.12(4C), 66.44, 53.21, 22.80 ppm. **IC** (KBr):  $\nu$  = 2953, 2926, 1730, 1721, 1595, 1491, 1449, 1437, 1344, 1302, 1272, 1254, 1186, 1162, 1141, 1090, 1048, 1021, 982, 914, 842, 818, 749, 704, 671, 662, 609, 576, 552  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS** (ESI)  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{NNaS}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 444.1240$ , nalezeno = 444.1240.

### Methyl 2-(((allyloxy)karbonyl)(fenyl)amino)(fenyl)methyl)akrylát (6e)

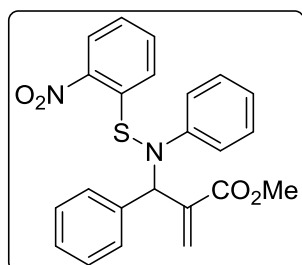


Látka **6e** byla připravena z látky **4a** (88 mg; 0.3 mmol; 1.5 ekv.) a látky **5c** (35 mg; 0.2 mmol; 1.0 ekv.) za katalýzy  $\beta$ -isokupreidinem (6 mg; 0.02 mmol; 0.1 ekv.) Reakční směs dělena pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu (75 ml) v mobilní fázi hexan/EtOAc (7:1). Takto bylo získáno 53 mg (76 %) produktu jako sklovité čiré látky.

51 % *ee* (IC, Heptan:*i*-PrOH = 90:10;  $t_R$  = 14.6 (minor.), 21.2 (major.) min).  $[\alpha]_D = +4.2^\circ$  (c 1.08;  $\text{CHCl}_3$ ).  **$^1\text{H NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.32 – 7.15 (m, 8H), 7.11 – 7.06

(m, 2H), 6.41 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.85 – 5.75 (m, 1H), 5.61 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 5.13 – 5.06 (m, 2H), 4.57 (dt,  $J = 5.2, 1.5$  Hz, 2H), 3.71 (s, 3H) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.22, 154.73, 140.30, 139.51, 137.51, 132.09, 128.39 (2C), 128.24 (2C), 127.98 (2C), 127.79 (2C), 127.65, 127.08, 126.53, 116.46, 65.65, 63.64, 51.57 ppm.  $\text{I}\check{\text{C}}$  (KBr):  $\nu = 3087, 3060, 3028, 2950, 2848, 1724, 1646, 1631, 1595, 1497, 1452, 1434, 1389, 1317, 1299, 1278, 1195, 1138, 1075, 1039, 1018, 985, 937, 839, 818, 767, 698$   $\text{cm}^{-1}$ .  $\text{HRMS}$  (EI)  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}$   $[\text{M}]^+ = 351.1471$ , nalezeno = 351.1470.

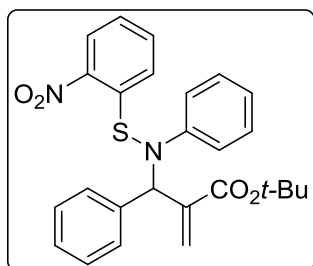
### Methyl 2-(((2-nitrofenyl)thio)(fenyl)amino)(fenyl)methyl)akrylát (6f)



Látka **6f** byla připravena z látky **4a** (88 mg; 0.3 mmol; 1.5 ekv.) a látky **5g** (49 mg; 0.2 mmol; 1 ekv.) za katalýzy  $\beta$ -isokupreidinem (6 mg; 0.02 mmol; 0.1 ekv.) Reakční směs dělena pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu (75 ml) v mobilní fázi hexan/ EtOAc (7:1). Takto bylo získáno 83 mg (99 %) produktu jako žluté, lepivé pevné látky.

62% *ee* (IC, Heptan:*i*-PrOH = 98:2;  $t_{\text{R}} = 14.4$  (minor.), 17.1 (major.) min).  $[\alpha]_{\text{D}} = +28.3^\circ$  (c 0.53;  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) směs rotamerů 1:1  $\delta$  8.30 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 8.02 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.55 – 7.46 (m, 2H), 7.44 – 7.34 (m, 2H), 7.33 – 7.28 (m, 10H), 7.24 – 7.17 (m, 6H), 7.14 – 7.08 (m, 1H), 7.01 – 6.89 (m, 5H), 6.70 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.55 (s, 3H) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) směs rotamerů 1:1  $\delta$  169.26, 168.53, 150.71, 150.49, 146.22, 145.02, 144.74, 144.59, 141.52, 140.63, 139.54, 137.49, 136.15, 135.50, 134.98, 132.86 (2C), 131.34 (2C), 131.22 (2C), 130.76 (2C), 130.15, 129.49 (2C), 129.31 (2C), 128.14, 128.07, 127.93, 127.82, 127.28, 127.06, 127.03, 123.11, 122.99, 119.00, 118.08 (2C), 68.25, 65.89, 54.12, 54.06 ppm.  $\text{I}\check{\text{C}}$  (KBr):  $\nu = 3090, 3060, 3025, 2953, 2920, 2851, 1715, 1631, 1589, 1565, 1512, 1497, 1488, 1449, 1434, 1341, 1311, 1263, 1236, 1192, 1144, 1105, 1051, 1039, 964, 917, 851, 818, 788, 755, 737, 704$   $\text{cm}^{-1}$ .  $\text{HRMS}$  (ESI)  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{N}_2\text{NaS}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 443.1036$ , nalezeno = 443.1036.

### **tert-Butyl 2-(((2-nitrofenyl)thio)(fenyl)amino)(fenyl)methyl)akrylát (6g)**

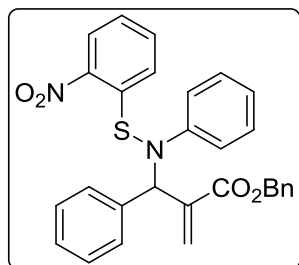


Látka **6g** byla připravena z látky **4c** (100 mg; 0.3 mmol; 1.5 ekv.) a látky **5g** (49 mg; 0.2 mmol; 1 ekv.) za katalýzy  $\beta$ -isokupreidinem (6 mg; 0.02 mmol; 0.1 ekv.) Reakční směs dělena pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu (75 ml) v mobilní fázi hexan/EtOAc (7:1). Takto bylo získáno 92 mg (99 %) produktu jako žluté, lepkavé pevné

látky.

61 % *ee* (AD, Heptan:*i*-PrOH = 99:1;  $t_R$  = 8.7 (minor.), 10.5 (major.) min).  $[\alpha]_D = -70.7^\circ$  (c 0.24; CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) směs rotamerů 1:2  $\delta$  8.29 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 8.01 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.55 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.46 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.35 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H) 7.38 – 7.23 (m, 9H), 7.19 (dd,  $J$  = 10.5, 7.0 Hz, 6H), 7.08 (dt,  $J$  = 16.1, 4.6 Hz, 1H), 7.00 – 6.94 (m, 6H), 6.90 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.27 (s, 9H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) směs rotamerů 1:2  $\delta$  165.84, 165.39, 148.82, 144.21, 143.08, 142.62, 142.54, 140.65, 139.40, 139.12, 136.20, 134.18, 133.94, 132.92, 130.84 (4C), 129.32 (4C), 129.17, 128.63, 127.91, 127.52, 127.22 (4C), 126.17, 125.97, 125.79, 125.01 (4C), 124.91, 121.02, 120.93, 117.07, 116.07 (4C), 81.42, 81.19, 66.66, 63.28, 27.99, 27.74 ppm. **ĪČ** (KBr):  $\nu$  = 2977, 2926, 1724, 1589, 1509, 1455, 1398, 1365, 1338, 1305, 1275, 1254, 1239, 1144, 1057, 949, 551, 752 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (ESI)  $m/z$  vypočteno pro C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>NaS [M + Na]<sup>+</sup> = 485.1506, nalezeno = 485.1506.

### **Benzyl 2-(((2-nitrofenyl)thio)(fenyl)amino)(fenyl)methyl)akrylát (6h)**

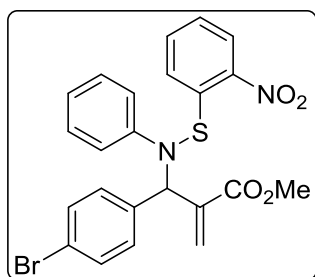


Látka **6h** byla připravena z látky **4b** (111 mg; 0.3 mmol; 1.5 ekv.) a látky **5g** (49 mg; 0.2 mmol; 1.0 ekv.) za katalýzy  $\beta$ -isokupreidinem (6 mg; 0.02 mmol; 0.1 ekv.) Reakční směs dělena pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu (75 ml) v mobilní fázi hexan/EtOAc (7:1). Takto bylo získáno 97 mg (98 %) produktu jako žluté, lepkavé pevné látky.

57 % *ee* (AD, Heptan:*i*-PrOH = 90:10;  $t_R$  = 9.7 (minor.), 10.9 (major.) min).  $[\alpha]_D = +9.9^\circ$  (c 0.46; CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) směs rotamerů 1:2  $\delta$  8.24 (d,

$J = 8.1$  Hz, 1H), 8.01 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.45 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.36 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.32 – 7.25 (m, 15H), 7.23 – 7.07 (m, 13H), 7.00 – 6.91 (m, 5H), 6.74 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.15 (d,  $J = 12.5$  Hz, 1H), 5.09 (d,  $J = 12.4$  Hz, 1H), 5.04 (d,  $J = 12.5$  Hz, 1H), 4.91 (d,  $J = 12.4$  Hz, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) směs rotamerů 1:2  $\delta$  166.56, 165.91, 148.82, 148.49, 144.11, 142.96, 142.63, 142.55, 139.45, 138.61, 137.54, 135.58, 135.49, 135.34, 134.43, 133.62, 132.96, 130.91 (2C), 129.34 (2C), 129.23 (2C), 128.75 (2C), 128.75, 128.56, 128.46, 128.28, 128.13 (2C), 128.00, 127.82, 127.51 (2C), 127.35 (2C), 126.40, 126.15, 125.90, 125.72, 125.69, 125.27, 125.27, 125.05 (2C), 121.16, 121.00, 116.98 (2C), 116.07 (2C), 66.75, 66.72, 66.32, 66.29, 63.74, 63.72 ppm. IČ (KBr):  $\nu = 3060$ , 3034, 2926, 1715, 1589, 1565, 1509, 1494, 1449, 1401, 1374, 1335, 1311, 1263, 1236, 1144, 1099, 1057, 970, 911, 851, 818, 749, 734, 698  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI)  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{N}_2\text{NaS}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 519.1349$ , nalezeno = 519.1349.

#### Methyl 2-((4-bromfenyl)(((2-nitrofenyl)thio)(fenyl)amino)methyl)akrylát (6i).

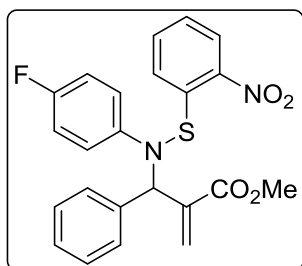


Látka **6i** byla připravena z látky **4e** (111 mg; 0.3 mmol; 1.5 ekv.) a látky **5g** (49 mg; 0.2 mmol; 1.0 ekv.) za katalýzy  $\beta$ -isokupreidinem (6 mg; 0.02 mmol; 0.1 ekv.) Reakční směs dělena pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu (100 ml) v mobilní fázi hexan/EtOAc (7:1). Takto bylo získáno 99 mg (99 %) produktu jako žluté, pevné látky.

78 % *ee* (IC, Heptan:*i*-PrOH = 98:2;  $t_R = 9.0$  (major.), 11.6 (minor.) min).  $[\alpha]_D = +23.9^\circ$  (c 0.59;  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) směs rotamerů 1:2  $\delta$  8.29 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 8.08 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.50 – 7.46 (m, 4H), 7.34 – 7.08 (m, 18H), 6.95 (dt,  $J = 13.5$ , 7.0 Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.54 (s, 3H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) směs rotamerů 1:2  $\delta$  167.05, 166.32, 148.43, 148.24, 143.81, 142.72, 142.63, 139.13, 137.82, 137.08, 134.81, 134.14, 133.55, 133.14, 132.37 (2C), 131.92 (2C), 130.53 (2C), 129.40 (2C), 129.32 (2C), 129.29 (2C), 126.38 (2C), 125.92 (2C), 125.86, 125.40 (2C), 125.23, 122.41, 121.47, 121.35, 121.20, 116.94 (2C), 116.03 (2C), 65.59, 63.51, 52.21, 52.14 ppm. IČ (KBr):  $\nu = 2947$ , 2923, 2848, 1718, 1631, 1592, 1565, 1515, 1485, 1437, 1398,

1335, 1308, 1284, 1239, 1195, 1141, 1099, 1072, 1060, 1009, 854, 821, 788, 746, 734, 692  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS** (ESI)  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{N}_2\text{BrNaS}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 521.0142$ , nalezeno = 521.0141.

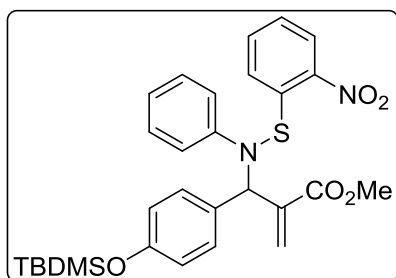
### Methyl 2-(((4-fluorfenyl)((2-nitrofenyl)thio)amino)(fenyl)methyl)akrylát (6j)



Látka **6j** byla připravena z látky **4a** (88 mg; 0.3 mmol; 1.5 ekv.) a látky **5h** (53 mg; 0.2 mmol; 1 ekv.) za katalýzy  $\beta$ -isocupreidinem (6 mg; 0.02 mmol; 0.1 ekv.) Reakční směs dělena pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu (75 ml) v mobilní fázi hexan/EtOAc (7:1). Takto bylo získáno 85 mg (99 %) produktu jako žluté, pevné látky.

59 % *ee* (AD, Heptan:*i*-PrOH = 99:1;  $t_R = 17.8$  (minor.), 23.5 (major.) min).  $[\alpha]_D = +20.1^\circ$  (c 0.40;  $\text{CHCl}_3$ ).  **$^1\text{H NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) směs rotamerů 1:2  $\delta$  8.29 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 8.02 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.43 – 7.21 (m, 10H), 7.21 – 7.06 (m, 6H), 7.06 – 6.81 (m, 6H), 6.58 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.55 (s, 3H) ppm.  **$^{13}\text{C NMR}$**  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) směs rotamerů 1:2  $\delta$  167.28, 166.48, 158.59, 157.00, 145.04, 144.75, 144.04, 142.87, 142.70, 142.54, 139.44, 138.41, 137.53, 135.45, 134.03, 133.56, 133.08, 130.76 (2C), 128.81 (2C), 128.24, 127.61, 127.48 (2C), 127.42 (2C), 125.90 (2C), 125.83 (4C), 125.40, 125.20, 125.15, 118.59, 117.38, 115.83, 115.76, 115.69, 115.61, 66.69, 64.63, 52.12 (2C).  **$^{19}\text{F NMR}$**  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -127.56 – (-127,68) (m) ppm.  **$\text{I}\check{\text{C}}$**  (KBr):  $\nu = 3055$ , 3028, 2998, 2953, 2920, 2848, 1718, 1637, 1589, 1562, 1503, 1446, 1434, 1335, 1305, 1266, 1224, 1192, 1144, 1114, 1057, 955, 917, 854, 821, 800, 782, 737, 698, 546, 519  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS** (ESI)  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{N}_2\text{FNaS}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 461.0942$ , nalezeno = 461.0942.

**Methyl 2-((4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)fenyl)((2-nitrofenyl)thio)(fenyl)amino)methyl)akrylát (6k)**

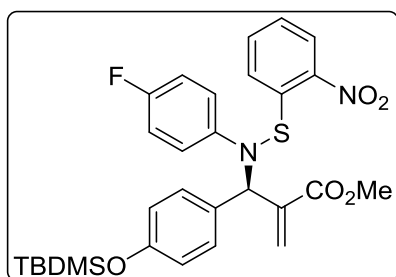


Látka **6k** byla připravena z látky **4d** (63 mg; 0.15 mmol; 1.5 ekv.) a látky **5g** (25 mg; 0.1 mmol; 1 ekv.) za katalýzy  $\beta$ -isokupreidinem (3 mg; 0.01 mmol; 0.1 ekv.) Reakční směs dělena pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu (125 ml) v mobilní fázi hexan/EtOAc (10:1). Takto bylo získáno 54 mg

(98 %) produktu jako žluté, lepivé, pevné látky.

57 % *ee* (AD, Heptan:*i*-PrOH = 99:1;  $t_R$  = 17.8 (minor.), 23.5 (major.) min).  $[\alpha]_D = +42.7^\circ$  (c 0.75; CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) směs rotamerů 1:2  $\delta$  8.28 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 8.04 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.52 – 7.06 (m, 18H), 6.96 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H), 6.81 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 3H), 6.60 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 0.97 (s, 6H), 0.85 (s, 9H), 0.20 (s, 6H), -0.04 (s, 9H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) směs rotamerů 1:2  $\delta$  167.30, 166.57, 155.50, 154.95, 148.78, 148.36, 144.31, 143.26, 142.42, 139.70, 137.93, 133.80, 133.46, 132.94, 132.12 (2C), 131.11, 130.94, 130.81, 129.51, 129.30 (2C), 129.14, 128.59, 128.33, 128.26, 126.95, 126.04, 125.79, 125.28, 125.21, 125.15, 124.99, 121.03, 120.85, 120.17, 119.86, 119.02 (2C), 117.06, 116.02 (2C), 65.58, 63.46, 52.32, 25.63(3C), 25.56 (3C), 20.89, 18.04, 13.95, -4.42 (2C), -4.63(2C). IČ (KBr):  $\nu$  = 3093, 3058, 3034, 2956, 2932, 2881, 2857, 1724, 1595, 1565, 1509, 1473, 1434, 1392, 1335, 1308, 1269, 1192, 1171, 1144, 1096, 1057, 917, 842, 782, 746, 737, 689 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI)  $m/z$  vypočteno pro C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub>NaSSi [M + Na]<sup>+</sup> = 573.1850, nalezeno = 573.1850.

**Methyl (*R*)-2-((4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)fenyl)((4-fluorfenyl)((2-nitrofenyl)thio)amino)methyl)akrylát (6l)**

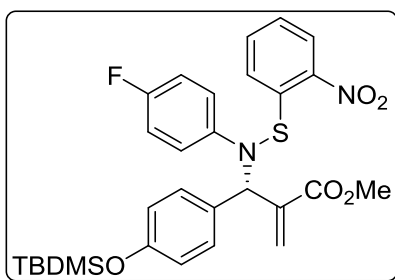


Látka **6l** byla připravena z látky **4d** (254 mg; 0.6 mmol; 1.5 ekv.) a látky **6i** (107 mg; 0.4 mmol; 1.0 ekv.) za katalýzy  $\beta$ -isokupreidinem (12 mg; 0.04 mmol; 0.1 ekv.) Reakční směs dělena pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu (125 ml)

v mobilní fázi hexan/EtOAc (10:1). Takto bylo získáno 216 mg (95 %) produktu jako žluté, pěnovité pevné látky.

58 % *ee* (IC, Heptan:*i*-PrOH = 99:1;  $t_R$  = 7.5 (minor.), 8.8 (major.) min).  $[\alpha]_D = +32,9^\circ$  (c 0.7 ; CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) směs rotamerů 1:2  $\delta$  8.28 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 1H), 8.06 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.39 - 7.21 (m, 3H), 7.21 - 7.02 (m, 10H), 7.02 - 6.75 (m, 5H), 6.57 - 6.40 (m, 5H), 6.35 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.20 (s, 6H), -0.03 (s, 6H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) směs rotamerů 1:2  $\delta$  167.32, 166.51, 158.58, 158.40, 156.95, 156.81, 155.58, 155.04, 145.08, 144.59, 144.14, 143.13, 142.65, 142.40, 139.61, 137.88, 133.64, 133.50, 133.01, 132.03 (4C), 130.67, 128.59, 128.25, 125.79 (4C), 125.26 (4C), 125.11, 120.22, 119.10 (4C), 118.64, 117.24, 117.20, 115.79, 115.65, 115.51, 66.06, 64.31, 52.09, 25.56 (6C), 18.12, -4.42, -4.64 ppm. **<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -123.52 ppm. **ĪČ** (KBr):  $\nu$  = 2953, 2926, 2893, 2854, 1721, 1607, 1589, 1568, 1506, 1470, 1437, 1341, 1305, 1266, 1227, 1192, 1144, 1108, 1054, 1006, 917, 842, 821, 809, 785, 737 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (ESI)  $m/z$  vypočteno pro C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub>FN<sub>2</sub>Si [M + Na]<sup>+</sup> = 591.1756, nalezeno = 591.1756.

**Methyl (S)-2-((4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)fenyl)((4-fluorfenyl)((2-nitrofenyl)thio)amino)methyl) akrýlát (6m)**



Látka **6m** byla připravena z látky **4d** (254 mg; 0.6 mmol; 1.5 ekv.) a látky **6i** (107 mg; 0.4 mmol; 1 ekv.) za katalýzy  $\alpha$ -isokupreinem (12 mg; 0.04 mmol; 0.1 ekv.) Reakční směs dělena pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu (125 ml) v mobilní fázi hexan/EtOAc (10:1). Takto bylo získáno 216 mg

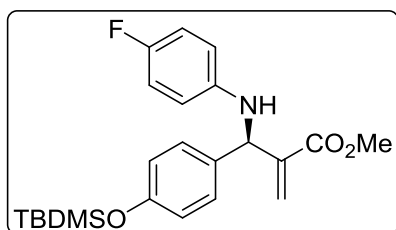
(84 %) produktu jako žluté, pěnovité, pevné látky. Spektrální data odpovídají látce **15k**.

49 % *ee* (IC, Heptan:*i*-PrOH = 99:1;  $t_R$  = 7.5 (minor.), 8.8 (major.) min).  $[\alpha]_D = -27.7^\circ$  (c 0.59 ; CHCl<sub>3</sub>).

#### 4.6. Obecný postup odchránění 2-nitrofenylsulfenylové skupiny látek (6l,m).

V ampuli pod inertní atmosférou argonu byl rozpuštěn příslušný chráněný anilin-analog MBH-sloučeniny (**6l,m**) (0.25 mmol; 1.0 ekv.) v 5 ml suchého Et<sub>2</sub>O a pomalu přikapán 5M roztok HCl v dioxanu (0.15 ml; 0.75 mmol; 3.0 ekv). Po 1 h míchání bylo do reakční směsi přikapáno dalších 0.15 ml (0.75 mmol; 3.0 ekv.) 5M roztoku HCl v dioxanu. Po 1 h míchání za laboratorní teploty bylo do reakční směsi nalito 3 ml H<sub>2</sub>O a následně 0.5 ml 25 % vodného roztoku NH<sub>3</sub>. Směs byla ponechána míchat po dobu 10 min, organická fáze oddělena v dělicí nálevce a vodná fáze extrahována 3 x 20 ml EtOAc. Spojená organická fáze byla promyta 1 x 20 ml nasyceného vodného roztoku NaCl, sušena nad MgSO<sub>4</sub> a odpařena na RVO. Surový produkt byl čištěn pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu v mobilní fázi hexan/EtOAc (5:1).

#### Methyl (*R*)-2-((4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)fenyl)((4-fluorfenyl)amino)methyl)akrylát (**7a**)

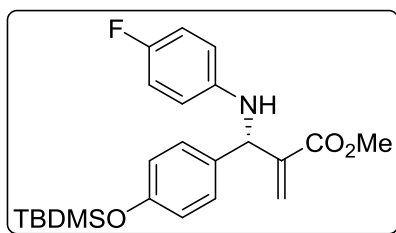


Látka **7a** byla připravena z látky **6l** (144 mg; 0.25 mmol) v množství 104 mg (83 %) jako nažloutlý olej.

58 % *ee* (AD, Heptan:*i*-PrOH = 99:1;  $t_R$  = 17.8 (minor.), 23.5 (major.) min).  $[\alpha]_D = -70.7^\circ$  (c 0.24;

CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.21 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 6.86 (t, 2H), 6.80 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 6.54 – 6.45 (m, 2H), 6.35 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.01 (bs, 1H), 3.71 (s, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.20 (s, 6H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  166.72, 156.71, 155.30, 143.05, 140.19, 133.05, 128.59 (2C), 125.67, 120.16 (2C), 115.61, 115.47, 114.25, 114.20, 58.92, 51.88, 25.62 (3C), 18.15, -4.42 (2C) ppm. **<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -127.56 – (-127.68) (m) ppm. **ÍČ** (KBr):  $\nu$  = 3398, 3063, 3031, 2956, 2926, 2890, 2854, 1718, 1631, 1601, 1506, 1467, 1437, 1404, 1263, 1224, 1195, 1171, 1159, 1111, 1078, 1012, 914, 839, 824, 782, 674, 513 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (ESI)  $m/z$  vypočteno pro C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>NFNaSi [M + Na]<sup>+</sup> = 438.1871, nalezeno = 438.1871.

**Methyl (S)-2-((4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)fenyl)((4-fluorfenyl)amino)methyl)akrylát (7b)**



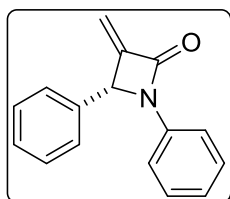
Látka **7b** byla připravena z látky **6m** (377 mg; 0.66 mmol) odsátím vysráženého hydrochloridu z reakční směsi a následným uvolněním amoniakem v množství 274 mg (60 %) jako nažloutlý olej. Spektrální data odpovídají látce **7a**.

49 % *ee* (AD, Heptan:*i*-PrOH = 99:1;  $t_R$  = 17.8 (minor.), 23.5 (major.) min).  $[\alpha]_D = +65.8^\circ$  (c 0.4; CHCl<sub>3</sub>).

**4.7. Obecný postup cyklizační reakce látek 6a, 7a,b za vzniku alkylden  $\beta$ -laktamového kruhu.**

Ve vyžihané Schlenkově baňce byl pod inertní atmosférou argonu suspendován bezvodý SnCl<sub>2</sub> (0.18 mmol; 1.5 ekv.) v 1 ml suchého THF. Do suspenze byl přikapán 1M roztok LiHMDS v THF (0.36 ml; 0.36 mmol; 3.0 ekv.) a reakční směs ponechána míchat za laboratorní teploty po dobu 1 h. Reakční směs byla následně odpařena od rozpouštědla na vakuové lince a po opětovném zaargonování byl do Schlenkovy baňky přidán roztok látky (**6a, 7a,b**) (0.12mmol; 1.0 ekv.) ve 2 ml suchého toluenu. Reakční směs byla zahřívána k refluxu po dobu 3 h, následně ponechána vytemperovat na laboratorní teplotu a přímo dělena pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu v mobilní fázi hexan/EtOAc (10:1).

**(R)-3-methylen-1,4-difenylazetidín-2-on (8a)**

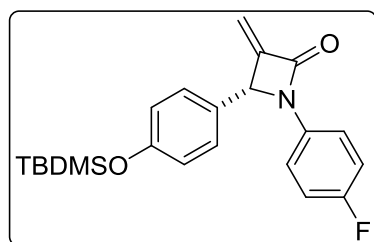


Látka **8a** byla připravena z látky **6a** (135 mg; 0.5 mmol) podle výše uvedeného postupu. Takto bylo získáno 89 mg (75 %) bílé krystalické látky. Spektrální data odpovídají údajům publikovaným v literatuře<sup>94</sup>.

42 % *ee* (ODH, Heptan:*i*-PrOH = 95:5;  $t_R$  = 6.7 (major.), 8.3 (minor.) min).  $[\alpha]_D = -90.3^\circ$  (c 01.00; CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.43 – 7.31 (m, 4H),

7.31 - 7.21 (m, 3H), 7.10 – 7.00 (m, 1H), 5.84 (t,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 5.42 – 5.40 (m, 1H), 5.16 (dd,  $J = 1.8, 1.3$  Hz, 1H) ppm.

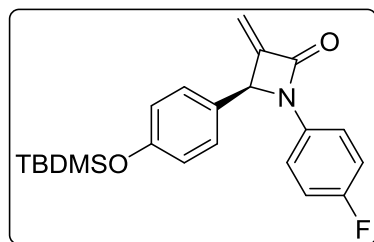
**(R)-4-(4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)fenyl)-1-(4-fluorfenyl)-3-methyleneazetidin-2-on (8b)**



Látka **8b** byla připravena z látky **7a** (150 mg; 0.39 mmol) podle výše uvedeného postupu. Takto bylo získáno 122 mg (88 %) bílé krystalické látky. Spektrální data odpovídají údajům publikovaným v literatuře <sup>95</sup>.

58 % *ee* (ODH, Heptan:*i*-PrOH = 95:5;  $t_R = 6.7$  (major.), 8.3 (minor.) min).  $[\alpha]_D = -90.3^\circ$  (c 01.00; CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.33 – 7.22 (m, 4H), 6.95 (t,  $J = 8.6$  Hz, 4H), 6.83 (d,  $J = 8.4$  Hz, 4H), 5.83 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 0.97 (s, 9H), 0.19 (s, 6H) ppm.

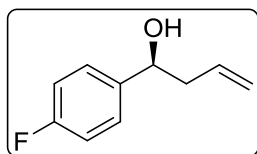
**(S)-4-(4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)fenyl)-1-(4-fluorfenyl)-3-methyleneazetidin-2-on (8c)**



Látka **8c** byla připravena z látky **7b** (125 mg; 0.3 mmol) podle výše uvedeného postupu. Takto bylo získáno 81 mg (70 %) bílé krystalické látky a 30 mg (24 %) výchozí látky. Spektrální data odpovídají údajům publikovaným v literatuře <sup>95</sup>.

49 % *ee* (ODH, Heptan:*i*-PrOH = 95:5;  $t_R = 6.7$  (major.), 8.3 (minor.) min).  $[\alpha]_D = +21.2^\circ$  (c 0,33; CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.33 – 7.22 (m, 4H), 6.95 (t,  $J = 8.6$  Hz, 4H), 6.83 (d,  $J = 8.4$  Hz, 4H), 5.83 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 0.97 (s, 9H), 0.19 (s, 6H) ppm.

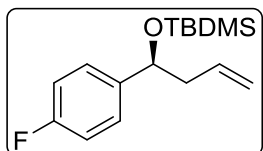
### (S)-1-(4-fluorfenyl)but-3-en-1-ol (10)



Ve vyžíhané Schlenkově baňce bylo rozpuštěno 19 mg (0.025 mmol; 0,025 ekv.) (*S*)-TRIP-PA a 124 mg (1.0 mmol; 1.0 ekv.) 4-fluorbenzaldehydu v 15 ml bezvodého toluenu. Po vychlazení na  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  do směsi přikapáno 201 mg (1.2 mmol; 1.2 ekv.) allyl pinacolboronátu. Reakční směs byla ponechána míchat při  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  po dobu 48h a následně zahuštěna na cca 1 ml na RVO. Surový produkt byl čištěn pomocí sloupcové chromatografie na  $\text{SiO}_2$  (75ml) v mobilní fázi hexan/EtOAc (7:1). Takto bylo připraveno 134 mg (80%) produktu jako čirého oleje. Spektrální data odpovídají údajům publikovaným v literatuře<sup>96</sup>.

96 % *ee* (IA, Heptan:*i*-PrOH = 99.5:0.5;  $t_{\text{R}}$  = 46.9 (minor.), 48.5 (major.) min).  
 $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35 – 7.30 (m, 2H), 7.11 – 6.95 (m, 2H), 5.89 – 5.68 (m, 1H), 5.23 – 5.08 (m, 2H), 4.72 (dd,  $J = 8.9, 3.9$  Hz, 1H), 2.59 – 2.38 (m, 2H), 2.08 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H) ppm.

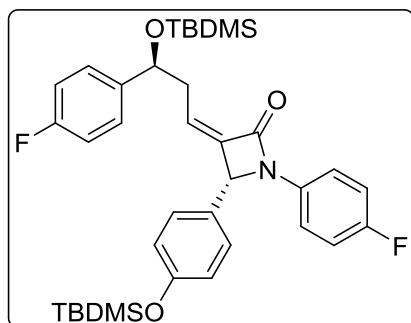
### (S)-*tert*-butyl((1-(4-fluorfenyl)but-3-en-1-yl)oxy)dimethylsilan (11)



Ve 25 ml baňce bylo rozpuštěno 115 mg (0.69 mmol; 1.0 ekv.) látky **10** v 1 ml bezvodého DMF. Do reakční směsi bylo za stálého míchání přisypáno 71 mg (1.04 mmol; 1.5 ekv.) imidazolu a 125 mg (0.83 mmol; 1.2 ekv) TBDMSCl. Reakce byla ponechána míchat za laboratorní teploty po dobu 4 h a následně dělena pomocí sloupcové chromatografie na  $\text{SiO}_2$  (120ml) v mobilní fázi hexan/EtOAc (10:1). Takto bylo získáno 188 mg (97 %) čirého oleje produktu. Spektrální data odpovídají údajům publikovaným v literatuře<sup>70</sup>.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.25 (td,  $J = 5.4, 2.0$  Hz, 2H), 7.06 – 6.89 (m, 2H), 5.86 – 5.64 (m, 1H), 5.05 – 4.92 (m, 2H), 4.74 – 4.59 (m, 1H), 2.52 – 2.26 (m, 2H), 0.87 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), -0.13 (s, 3H) ppm.

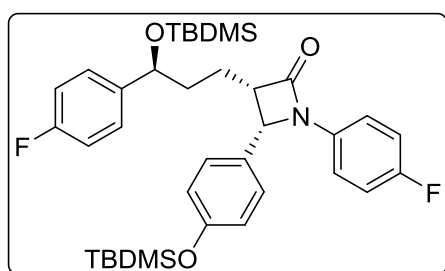
**(Z)-3-((S)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-3-(4-fluorfenyl)propyliden)-4-(R)-(4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)fenyl)-1-(4-fluorfenyl)azetidín-2-on / (Z)-3-((S)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-3-(4-fluorfenyl)propyliden)-4-(S)-(4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)fenyl)-1-(4-fluorfenyl)azetidín-2-on (12)**



Ve vyžehané Schlenkově baňce bylo pod argonovou atmosférou rozpuštěno 55 mg (0.14 mmol; 1.0 ekv.) alkylden  $\beta$ -laktamu **8b** v 1.4 ml suchého toluenu a přikapáno 79 mg (0.28 mmol; 2.0 ekv.) homoallylového alkoholu **11**. Do směsi bylo přisypáno 2.7 mg (0.013 mmol; 0.03 ekv.) katalyzátoru Hoveyda-Grubbs II. a reakce zahřívána na 100 °C po dobu 12 h. Poté přisypáno dalších 2.7 mg (0.013 mmol; 0.03 ekv.) katalyzátoru a po dalších 12 h poslední dávka 2.7 mg (0.013 mmol; 0.03 ekv.) katalyzátoru. Směs následně ponechána míchat 16 h při 100 °C a ihned dělena pomocí sloupcové chromatografie na SiO<sub>2</sub> (100 ml) v toluenu jako mobilní fázi. Takto bylo získáno 57 mg (64 %) produktu ve formě čirého oleje. Látka je směs 2 diastereoisomerů. Spektrální data odpovídají údajům publikovaným v literatuře<sup>70</sup>. U produktu nebyla zjišťována optická čistota.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.29 – 7.18 (m, 4H), 7.10 – 7.04 (m, 2H), 6.99 – 6.88 (m, 4H), 6.82 – 6.76 (m, 2H), 5.63 – 5.54 (m, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.89 – 4.82 (m, 1H), 2.95-2.89 (m, 2H), 0.98 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.21 (s, 6H), 0.00 (s, 3H), -0.12 (s, 3H) ppm.

**3-(S)-((S)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-3-(4-fluorfenyl)propyl)-4-(S)-(4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)fenyl)-1-(4-fluorfenyl)azetidín-2-on / 3-(R)-((S)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-3-(4-fluorfenyl)propyl)-4-(R)-(4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)fenyl)-1-(4-fluorfenyl)azetidín-2-on (13)**

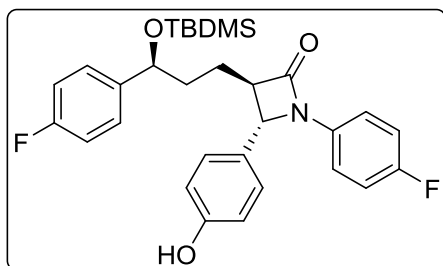


Do 25 ml baňky bylo vneseno 47 mg (0.074 mmol; 1.0 ekv.) látky **12** a rozpuštěno ve 4.7 ml MeOH. Do směsi přisypáno 24 mg (0.022 mmol; 0.3 ekv.) Pd/C (10 %) a baňka opatřena balonkem s H<sub>2</sub>. Reakční směs byla míchána pod H<sub>2</sub> atmosférou po

dobu 20 min za laboratorní teploty a následně přefiltrována přes vrstvu SiO<sub>2</sub> a Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (eluze EtOAc). Takto bylo získáno 49 mg (100%) produktu ve formě čirého oleje, který nebylo nutné dále čistit. Látka je směs 2 diastereoisomerů. Spektrální data odpovídají údajům publikovaným v literatuře<sup>70</sup>. U produktu nebyla zjišťována optická čistota.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.29 – 7.20 (m, 2H), 7.09 – 6.99 (m, 4H), 6.97 – 6.86 (m, 4H), 6.84 – 6.74 (m, 2H), 5.07 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.32 (dd, *J* = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 3.48 (td, *J* = 8.0, 5.8 Hz, 1H), 1.84 – 1.47 (m, 4H), 1.00 (s, 9H), 0.80 (s, 9H), 0.22 (s, 6H), -0.11 (s, 3H), -0.26 (s, 3H) ppm.

**3-(*R*)-((*S*)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-3-(4-fluorfenyl)propyl)-4-(*S*)-4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)fenyl)-1-(4-fluorfenyl)azetidín-2-on (14)**

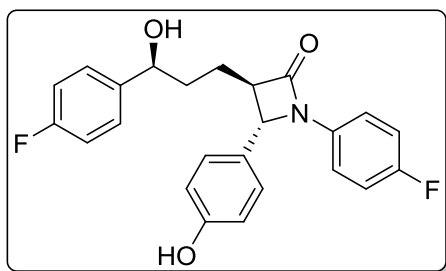


Ve Schlenkově baňce bylo rozpuštěno 35 mg (0.055 mmol; 1.0 ekv.) látky **13** ve 4.6 ml suchého DMSO. Do směsi přikapáno 10 mg (0.066 mmol; 1.2 ekv.) DBU a reakce ponechána míchat po dobu 24 h. Tato směs byla následně zředěna 10 ml 0.1M roztokem HCl a extrahována 3 x 20 ml EtOAc.

Spojená organická fáze byla extrahována 1 x 10 ml nasyceným roztokem NaCl, sušena nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, přefiltrována a odpařena na RVO. Surový produkt byl čistěn pomocí sloupcové chromatografie na SiO<sub>2</sub> (50 ml) v mobilní fázi toluen/EtOAc (10:1). Takto bylo získáno 18 mg (63 %) produktu jako čirého oleje v podobě pouze jednoho čistého diastereoisomeru. Spektrální data odpovídají údajům publikovaným v literatuře<sup>97</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.32 – 7.08 (m, 5H), 7.07 – 6.66 (m, 7H), 4.67 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.06 – 3.00 (m, 1H), 2.03 – 1.68 (m, 4H), 0.85 (s, 9H), -0.02 (s, 3H), -0.17 (s, 3H) ppm.

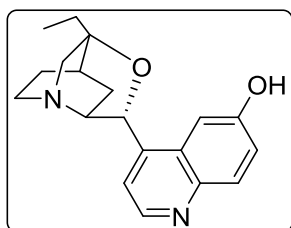
**EZETIMIB-*(3R,4S)*-1-(4-Fluorfenyl)-3-[(3*S*)-3-(4-fluorfenyl)- 3-hydroxypropyl]-4-(4-hydroxyfenyl)azetidín-2-on (15)**



Ve vyžíhané Schlenkově baňce bylo rozpuštěno pod argonovou atmosférou 16 mg (0.03 mmol) látky **14** v 1 ml suchého THF a 0.5 ml suchého pyridinu. Ke směsi bylo přikapáno 0.5 ml komplexu HF·pyridin a reakční směs ponechána míchat za laboratorní teploty po dobu 24 h. Do směsi bylo následně opatrně nalito 20 ml nasyceného roztoku NaHCO<sub>3</sub> a směs extrahována 4 x 20 ml EtOAc. Spojená organická fáze byla dále promyta 1 x 20 ml nasyceným roztokem NaCl, sušena nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, přefiltrována a odpařena na RVO. Surový produkt byl dělen pomocí sloupcové chromatografie na SiO<sub>2</sub> (20 ml) v mobilní fázi CHCl<sub>3</sub>/aceton (7 : 1). Takto bylo získáno 11 mg (90 %) produktu v podobě bílé pevné látky. Spektrální data odpovídají údajům publikovaným v literatuře<sup>97</sup> a jsou ve shodě se vzorkem Ezetimibu zakoupeným u firmy Molekula.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.39 – 7.14 (m, 6H), 7.10 – 6.94 (m, 4H), 6.81 – 6.74 (m, 2H), 4.72 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.67 – 4.60 (m, 1H), 3.11 – 3.02 (m, 1H), 2.08 – 1.74 (m, 4H) ppm.

***α*-Isokuprein (16)**

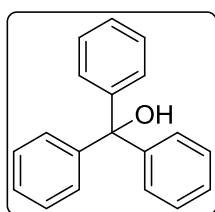


Do 50 ml baňky bylo naváženo 1,02 g (3.08 mmol; 1.0 ekv.) chininu a za míchání a chlazení na 0 °C bylo najednou přidáno 7.7 ml (13.06 g; 87 mmol; 29.0 ekv.) CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H. Reakce byla následně míchána 10 min za laboratorní teploty, 20 h při 50 °C a 18 h při 80 °C. Po opětovném vychlazení na 0 °C bylo do reakce opatrně nalito 20 ml H<sub>2</sub>O a opatrně přisypáno po částech cca 5g Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Směs byla následně extrahována 3 x 20 ml CHCl<sub>3</sub> a spojená organická fáze promyta 1 x 20 ml nasyceným roztokem NaCl. Organická fáze byla dále sušena nad K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, přefiltrována a naadsorbována na cca 5 g SiO<sub>2</sub>. Naadsorbovaný produkt byl dělen pomocí sloupcové chromatografie na SiO<sub>2</sub> (200 ml) v mobilní fázi CHCl<sub>3</sub>/MeOH/Et<sub>3</sub>N (100:2:1) a následně ještě rekrystalizován ze směsi CHCl<sub>3</sub>/hexan (cca 7:1). Takto bylo získáno

770 mg (80 %) bílého práškovitého produktu. Spektrální data odpovídají údajům publikovaným v literatuře<sup>98</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.72 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.28 – 7.19 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.05 (dd, *J* = 22.1, 12.1 Hz, 2H), 3.04 – 2.80 (m, 3H), 1.93 (dt, *J* = 14.0, 10.3 Hz, 3H), 1.52 – 1.33 (m, 2H), 1.19 (dd, *J* = 24.5, 14.5 Hz, 2H), 0.98 – 0.77 (m, 3H) ppm.

### Trifenylmethanol (17)

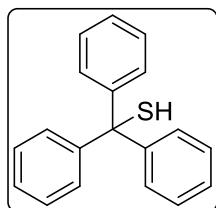


V 50 ml baňce byla po dobu 30 min zahřívána k refluxu směs 1,5 g (5.38 mmol) trityl chloridu ve směsi 10 ml toluenu a 10 ml H<sub>2</sub>O. Organická fáze byla oddělena a vodná fáze třepána 2 x 20 ml EtOAc. Spojená organická fáze sušena nad MgSO<sub>4</sub>, přefiltrována a odpařena. Takto bylo připraveno 1.32 g (95 %) produktu jako bílé pevné látky.

Spektrální data odpovídají údajům publikovaným v literatuře<sup>99</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.37 – 7.24 (m, 15H), 2.79 (s, 1H) ppm.

### Trifenylmethanthiol (18)



V 50 ml baňce rozpuštěno 1.32 g (5.07 mmol; 1.0 ekv.) trifenylmethanolu ve 30 ml suchého toluenu a po přidání 1,13 g (2.79 mmol; 0.55 ekv.) Lawessonova činidla směs ponechána refluxovat po dobu 15 min. Reakční směs byla ponechána zchladnout na laboratorní teplotu a po odpaření na RVO dělena pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu (100 ml) v mobilní fázi hexan/toluen (4:1). Takto bylo připraveno 800 mg (57 %) produktu ve formě oleje, který krystalizuje na bílou pevnou látku. Spektrální data odpovídají údajům publikovaným v literatuře<sup>100</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.34 – 7.20 (m, 15H), 3.09 (s, 1H) ppm.

## 5. Závěr

Tato diplomová práce byla zaměřena na vývoj a optimalizaci asymetrické allylové substituce MBH-karbonátů deriváty anilinu vedoucí k enantiomerně obohaceným allylovým aminům, které slouží jako prekurzory  $\beta$ -laktamů, klíčových intermediátů syntézy ezetimibu.

V první části práce byly připraveny výchozí látky pro optimalizaci asymetrické allylové substituce. Byly připraveny MBH-karbonáty **4a-c** nesoucí různě stericky náročné esterové substituenty a karbonáty se substitucí aromatického skeletu **4d,e**. Jako druhý reakční partner pro asymetrickou allylovou substituci byly připraveny deriváty anilinu nesoucí rozmanité chránící skupiny **5a-h**. Za využití těchto substrátů byla optimalizována organokatalytická allylová aminace MBH-karbonátů. Tato reakce za katalýzy  $\beta$ -isokupreidinem v toluenu za laboratorní teploty poskytovala produkt, allylový amin **6f**, v 99% výtěžku a 62% enantiomerním přebytku. Substituovaný allylový amin **6l** v 95% výtěžku a 58% enantiomerním přebytku.

Enantiomerně obohacený, vhodně substituovaný allylový amin **6l**, byl v další části práce zbaven sulfenylové chránící skupiny a byl podroben cyklizační reakci poskytující enantiomerně obohacený  $\beta$ -laktamový skelet **8b**. Tento substrát byl využit jako klíčový intermediát v totální syntéze hypolipidemika ezetimibu, který byl úspěšně syntetizován ve 13 reakčních krocích v celkovém výtěžku lineárních kroků syntézy 9.4 % s optickou čistotou 96 % *ee*.

## 6. Seznam použité literatury

- 1 Nicolaou, K.C., Heretsch, P., Nakamura, T., Rudo, A., Murarta, M., Konoki, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16444-16451.
- 2 Anzenbacher, P., Jezdinský, J., *Klin. Farmakol. Farm.* **2003**, *17*, 148-150.
- 3 Srisanga, S., Horst, J.H. *Cryst. Growth.* **2010**, *10*, 1808-1812.
- 4 Breuer, M., Ditrich, K., Habicher, T., Hauer, B., Kessler, M., Stürmer, R., Zelinsky, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 788-824.
- 5 Padungros, P., Alberch, L., Wei, A. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 2611-2624.
- 6 Myers, A.G., Yang, B.H., Chen, H., McKinstry, L., Kopecky, D., Gleason, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6496-6511.
- 7 Cavallo, A.S., Roche, D. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, *7*, 1797-1810.
- 8 Vodrážka, Z. a kol.: *Enzymologie*. Praha: VŠCHT, **1998**.
- 9 Kitaguchi, H., Fitzpatrick, P.A., Huber, J.E., Klivanov, A.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3094-3095.
- 10 Guan, Z., Song, J., Xue, Y., Yang, D., He, Y. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic* **2015**, *111*, 16-20.
- 11 Drauz, K., Gröger, H. May, O. *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co.: Weinheim, **2012**.
- 12 McNaught, A., D., Wilkinson, A. *Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed.*; Blackwell Scientific Publishing: Oxford, **1997**.
- 13 Knowles, W.S., Sabacky, M. *J. Chem. Comm.* **1968**, *22*, 1445-1446.
- 14 Melzig, L., Dennenwald, T., Gavryushin, A., Knochel, P. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8891-8906.
- 15 S. H. Hong, D. P. Sander, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 17160-17161.
- 16 Nanchen, S., Pfaltz, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *12*, 4550-4558.
- 17 Liu, X., Zhang, Y., Xu, P., Jia, Y. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10885-10893.
- 18 Welsch, T., Tran, H., Witulski, B., *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5644-5647.
- 19 Gutekunst, W., Baran, P.S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *73*, 19076-19079.
- 20 Ouchi, H., Asahina, A., Asakawa, T., Inao, M., Hamashima, Y., Kan, T. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1980-1983
- 21 Rios, R. *Stereoselective Organocatalysis*; Wiley-Interscience, Hoboken, New Jersey, **2013**.

- 22 MacMillan, D.W.C. *Nature*, **2008**, *455*, 304-308.
- 23 Marckwald, W. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1904**, *37*, 349-354.
- 24 Marckwald, W. W, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1904**, *37*, 1368-1370.
- 25 Dakin, H.D. *J. Biol. Chem.* **1910**, *7*, 49-55.
- 26 Pracejus, H. *Justus Liebig. Ann. Chem.* **1960**, *634*, 9-22.
- 27 Stork, G., Landesman, H.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 5129-5130; Stork, G.; Bimbaum, G. *Tetrahedron Lett.* **1961**, *10*, 313-316; Stork, G; Borowitz, I. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 313-313; Stork, G; Brizzolara, A.; Landesman, H.; Szmuszkovicz, J.; Terrell, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 207-222.
- 28 Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 1615-1621.
- 29 Eder, U., Sauer, G., Wiecher, R., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1971**, *10*, 496-497.
- 30 Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243-4244.
- 31 List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395-2396.
- 32 Paras, N. A.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4370-4371.
- 33 Okino, T., Hoashi, Y., Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672-12673.
- 34 Yang, J.W., Hechavarria, F.M.T., Vignola, N., List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 108-110.
- 35 Ouellet, S.G., Tuttle, J.B., MacMillan, D.W.C, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 32-33.
- 36 Uraguchi, D., Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 5356-5357.
- 37 Huang, Y., Walji, A.M., Larsen, C.H., MacMillan, D.W.C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15051-15053.
- 38 Storer, R.I., Carrera, D.E., Ni, Y., MacMillan, D.W.C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 84-86.
- 39 Marigo, M., Franzén, J., Poulsen, T.B., Zhuang, W., Jorgensen, K.A., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6964-6965.
- 40 Hayashi, Y., Gotoh, H., Hayashi, T., Shoji, M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 4212-4215.
- 41 Lygo, B., Andrews, B. I. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 518-525.
- 42 Enders, D., Nguyen, T. V. *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, *10*, 5327-5331.
- 43 Herchl, W., Waser, M. *Tetrahedron*, **2014**, *70*, 1935-1960.

- 44 Ooi, T., Maruoka, K., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4222-4266.
- 45 Parmar, D., Sugiono, E., Raja, S., Rueping, M. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 9047-9153.
- 46 Vachal, P., Jacobsen, E.N. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 867-870.
- 47 Du, H.; Zhao, D.; Ding, K. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5964-5970.
- 48 Bera, K., Namboothiri, I.N.N. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 6425-6431.
- 49 Dalko, P.I., Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138-5175.
- 50 Kawabe, Y., Ishikawa, R., Akao, Y., Yoshida, A., Inai, M., Asakawa, T., Hamashima, Y., Kan, T. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1976-1979.
- 51 Erkkilä, A.; Majander, I.; Pihko, P. M. *Chem Rev*, **2007**, *107*, 5416-5470.
- 52 Lelais, G., MacMillan, .W.C. *Aldrichimica Acta*, **2006**, *39*, 3,92-102.
- 53 Xie, J., Chen, W., Li, R., Zeng, M., Du, W., Yue, L., Chen, Y., Wu, Y., Zhu, J., Deng, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 389-392.
- 54 Wilson, R. M., Jen, W. S., MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11616-11617.
- 55 Marcelli, T., Maarseveen, J.H., Hiemstra, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7496-7504.
- 56 Šimek, M., Remeš, M., Veselý, J., Rios, R. *Asian. J. Org. Chem.* **2013**, *2*, 64-68.
- 57 Wei, Y., Shi, M. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 6659-6690.
- 58 Morita, K.; Suzuki, Z.; Hirose, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, *41*, 2815-2815.
- 59 Baylis, A. B.; Hillman, M. E. D. German Patent 2155113, **1972**.
- 60 Gacavaiah, D., Rao, A.J., Satyanarayana, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811-891.
- 61 Trost, B.M., Crawley, M.L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921-2943.
- 62 Trost, B. M., Strege, P. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1649-1651.
- 63 Trost, B. M., Tsui, H.C., Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3534-3535.
- 64 Basavaiah, D., Kumaragurubaran, N., Sharada, D., S., Reddy, R.M. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 8167-8172.
- 65 Kim, J. N.; Lee, H. J., Gong, J. H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9141-9146.
- 66 Rios, R. Rios, R. *Catal. Sci. Technol.* **2012**, *2*, 267-278.
- 67 Du, Y., Han, X., Lu, X. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4967-4971.
- 68 Steenis, D.J.V.C., Marcelli, T., Lutz, M., Spek, A.L., Marseveen, J.H., Hiemstra, H. *Adv. Synth. Catal.*, **2007**, *349*, 281-286.

- 69 a) Putaj, P.; Tichá, I.; Císařová, I.; Veselý, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *30*, 6615-6620.
- b) Kamlar, M.; Hybelbauerová, S.; Císařová, I.; Veselý, J. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 5071-5076.
- 70 Humpl, M., Využití organokatalytického konceptu pro přípravu enantiomerně čistých laktamů. Diplomová práce. Univerzita Karlova, **2012**.
- 71 Kwong, C.K., Huang, R., Zhang, M., Shi, M., Toy, P.H. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 2369-2376.
- 72 Nakamoto, Y., Urabe, F., Takahashi, K., Ishihara, J., Hatakeyama, S. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 12653-12655.
- 73 Zervas, L., Borovan, D., Gazis, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3660-3666.
- 74 Burnell-Curty, C., Roskamp, E. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5063-5064.
- 75 Wang, W., Roskamp, E.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9411-9420.
- 76 Heidemann, T., Mathur, S. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2014**, 506-510
- 77 Wang, X., Meng, F., Wang, Y., Han, Z., Chen, Y., Liu, L., Wang, Z., Ding, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9276-9282.
- 78 Jain, P., Antilla, J.C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11884-11886.
- 79 Kaburagi, Y., Osajima, H., Shimada, K., Tokuyama, H., Fukuyama, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3817-3821.
- 80 Nicponski, D., R. *Tetrahedron. Lett.* **2014**, *55*, 2075-2077.
- 81 Pereira, S.I., Adrio, J., Silva, A.M.S., Carretero, J.C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10175-10177.
- 82 Kinsella, M., Duggan, P.G., Muldoon, J., Eccles, K.S., Lawrence, S.E., Lennon, C.M. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *6*, 1125-1132.
- 83 Lattore, A., Sáez, J.A., Rodríguez, S., González, F. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 97-102.
- 84 Sousa, B.A., Dos Santos, A.A. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *18*, 3431-3436.
- 85 Jayakumar, S., Muthusamy, S., Prakash, M., Kesavan, V. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *9*, 1893-1898.
- 86 Companyó, X., Géant, P.Y., Mazzanti, A., Moyano, A., Rios, R. *Tetrahedron*, **2014**, *70*, 75-82.
- 87 Ikawa, T., Sajiki, H., Hirota, K. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 2217-2231.
- 88 Millet, A., Baudoin, O. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3998-4000.

- 89 Kianmehr, E., Baghersad, M.H. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 2599-2603.
- 90 Teo, Y., Yong, F. *Synlett*, **2011**, 6, 837-843.
- 91 Bagal, D.B., Watile, R.A., Khedkar, M.V., Dhake, K.P., Bhanage, B.M. *Catal. Sci. Technol.* **2012**, 2, 354-358.
- 92 Hermange, P., Lindhardt, A.T., Taaning, R.H., Bjerglund, K., Lupp, D., Skrydstrup, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133, 6061-6071.
- 93 Cava, M.P., Blake, C.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 5444-5447.
- 94 Basak, A., Chandra, S. *Synlett* **2004**, 9, 1673-1939.
- 95 Wang, X., Meng, F., Wang, Y., Han, Z., Chen, Y., Liu, L., Wang, Z., Ding, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 9276-9282.
- 96 Freitas, J.J.R., Couto, T.R., Cavalcanti, I.H., Freitas, J.C.R., Oliveira, R.A., Menezes, P.H. *Ultrasonics Sonochemistry* **2014**, 21, 1609-1614.
- 97 Kværnø, L.; Werder, M.; Hauser, H.; Carreira, E. M. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 6035-6053.
- 98 Nakamoto, Y., Urabe, F., Takahashi, K., Ishihara, J., Hatakeyama, S. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 12653-12656.
- 99 Maekawa, T., Sekizawa, Z., Itami, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 7022-7026
- 100 Wang, H., Clive, D.L. *J. Org. Lett.* **2011**, 13, 1734-1737.
- 101 Vorlander, D., Ernst, M. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **2019**, 52, 413-423.