

Univerzita Karlova v Praze
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Organická Chemie



Mgr. Martin Kamlar

Využití sloučenin hypervalentního jodu a MBH karbonátů
v organokatalýze.

Use of hypervalent iodine compounds and MBH carbonates in
organocatalysis.

Disertační práce

Školitel: Doc. RNDr. Jan Veselý, Ph.D.

Praha, 2015

Tato disertační práce vznikla v souvislosti s řešením výzkumného záměru MSM0021620857, za podpory grantu akademie věd ČR P207/10/0428 a grantu Univerzity Karlovy GAUK 2011/427011.

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, 30. 4. 2015

.....

Mgr. Martin Kamlar

Poděkování

Především bych rád poděkoval svému školiteli Doc. RNDr. Janu Veselému, Ph.D. za velkou trpělivost, podporu a cenné rady, které mi věnoval při vypracování této disertační práce.

Poděkování také patří Mgr. Simoně Hybelbauerové, Ph.D. za měření NMR a přiřazení signálů některých látek, též za měření některých korelačních spekter, dále RNDr. Zdeňku Tošnerovi, Ph.D. za měření nízkoteplotních ^1H NMR experimentů. RNDr. Stanislavu Hilgardovi, CSc. a Mgr. Martinu Poprovi za měření IČ spekter, Mgr. Bohuslavě Šperlichové za měření optické rotace a RNDr. Ivaně Císařové, CSc. za rentgenostrukturní analýzu.

Dále bych rád poděkoval Mgr. Marku Remešovi, Ph.D., Mgr. Sylvě Číhalové a Ing. Ivaně Gergelitsové za pomoc při překonávání nejen syntetických obtíží a ostatním členům laboratoře za vytvoření přátelského prostředí. Rád bych také poděkoval Mgr. Tomáši Hložkovi za pravidelné otužování na čerstvém vzduchu během pauzy na oběd.

Velký dík patří mým rodičům a přítelkyni za podporu a vytvoření zázemí.

Abstrakt

Organokatalýza spolu s katalýzou přechodnými kovy a enzymovou katalýzou hraje významnou úlohu v asymetrické organické syntéze. V rámci organokatalýzy zaujímají důležitou úlohu aminy, které se často využívají jako organické katalyzátory.

Tato práce se zabývá jednak využitím sloučenin hypervalentního jodu v kombinaci s aminovou katalýzou, a též využitím Morita-Baylis-Hillmanových karbonátů v rámci organokatalytických allylových substitučních reakcí.

V první části zaměřené na sloučeniny hypervalentního jodu byla vyvinuta metodika organokatalytické enantioselektivní α -selenylační reakce substituovaných nasycených aldehydů pomocí 1,2-difenyldiselanu za využití mírných oxidačních vlastností bis(acetoxy)jodbenzenu. Reakce je katalyzována komerčně dostupným MacMillanovým katalyzátorem první generace. Produkty reakce byly získány ve výtěžcích 51-70 % a enantiomerních přebytcích 95-99 %. Navržená metoda byla rozšířena na deriváty oxoesterů za katalýzy terciárními aminy nebo kvarterními amoniiovými solemi. Vedle selenylačních reakcí byla studována možnost tvorby C-C vazeb za využití sloučenin hypervalentního jodu. Konkrétně jsme se zaměřili na elektrofilní alkynylační reakce vhodných nukleofilních substrátů pomocí sloučenin hypervalentního jodu nesoucích acetylenovou jednotku. Jako vhodné substráty se ukázaly fluorované deriváty (fenylsulfonyl)benzenu, a také enolizovatelné heterocyklické sloučeniny, jako např. deriváty pyrazolonu, rhodaninu, oxindolu a azlaktonu. Alkynylované produkty reakce byly získány ve výtěžcích až 95 %, nicméně v nízkých enantiomerních přebytcích (*ee* až 62 %). Výzkum reakčního mechanismu ukázal, že v průběhu reakce dochází k desilylaci výchozí sloučeniny hypervalentního jodu (TMS-EBX) terciárním aminem za vzniku reaktivního intermediátu ethynylbenziodoxolonu, který následně reaguje s příslušným nukleofilem.

V druhé části práce byla vyvinuta metoda organokatalytické asymetrické allylové substituční reakce pomocí Morita-Baylis-Hillmanových karbonátů za katalýzy terciárními aminy vedoucí k enantioselektivní tvorbě vazby C-C a C-N. V rámci enantioselektivní tvorby vazby C-C byly jako vhodné C-nukleofily využity cyklické β -oxoestery. V optimalizovaných podmínkách reakce poskytovala dobré hodnoty diastereoselektivity (až 10:1) a příslušné allylované produkty byly ve většině případů získány jako čisté diastereomery ve výtěžku až 82 % a enantiomerní čistotě až 95 %. V rámci enantioselektivní tvorby vazby C-N byly jako vhodné N-nukleofily nalezeny silylované deriváty *terc*-butylhydroxykarbamátu, které za katalýzy β -ICD poskytovaly allylované produkty v enantiomerním přebytku až 90 % a výtěžcích až 94 %.

Absolutní konfigurace nových stereogenních center byla v případě α -selenylační reakce určena na základě chemické korelace, v případě allylovaných β -ketoesterů a derivátů Boc-hydroxykarbamátu byla potvrzena pomocí rentgenostrukturní analýzy.

Klíčová slova

Organokatalýza, sloučeniny hypervalentního jodu, asymetrická allylová alkylace, Morita-Baylis-Hillmanovy karbonáty, selenylace, alkynylace, heterocyklické sloučeniny.

Abstract

Beside transition-metal and enzymatic catalysis plays organocatalysis an important role in asymmetric organic synthesis. In the field of organocatalysis are amines group of compounds commonly used as organocatalysts.

This thesis deals with the use of hypervalent iodine compounds in combination with amine catalysis and also with the use of Morita-Baylis-Hillman carbonates in organocatalytic allylic substitution reactions.

In the first part an organocatalytic enantioselective α -selenylation reaction of saturated aldehydes using diphenyldiselenide and iodobenzene diacetate is described. Reaction is catalysed by commercially available first generation MacMillan catalyst. The products of the reaction were obtained in yields of 51-70 % and enantiomeric excess 95-99 %. Designed methodology was extended on the derivatives of β -ketoesters by catalysis of tertiary amines and quaternary ammonium salts. Apart from selenylation reactions we have also dealt with the possibility of formation C-C bond using hypervalent iodine compounds. Particularly, we focused on electrophilic alkynylation reactions of appropriate nucleophiles using acetylene-bearing hypervalent iodine compounds. Fluorinated sulfone derivatives and enolizable heterocycles such as pyrazolone derivatives, rhodanines, oxindoles and azlactones were found as a suitable substrates, affording the corresponding alkynylated products in high yields (up to 95 %), but with low enantiomeric excess (*ee* up to 62 %). Mechanistic studies revealed, that in the first step desilylation of starting material TMS-EBX occurred in presence of tertiary amine leading to reactive intermediate ethynylbenziodoxolone which subsequently reacts with appropriate nucleophile.

In the second part an organocatalytic allylic substitution reactions using Morita-Baylis-Hillman carbonates with C- and N-nucleophiles by catalysis of tertiary amines was described. In case of C-C bond formation cyclic β -ketoesters as a suitable C-nucleophiles were chosen. In optimized conditions reaction afforded good diastereoselectivity (up to 10:1) and allylated β -ketoesters were isolated in most cases as a pure diastereomers in the yields up to 82 % and with enantiomeric excess up to 95 %. In case of C-N bond formation silylated derivatives of Boc-hydroxycarbamates as a suitable N-nucleophiles were found, which by catalysis of β -ICD afforded allylated products in enantiomeric excess up to 90 % and in the yields up to 94 %.

Absolute configuration of new stereogenic centers was in case of α -selenylation reaction determined by method based on chemical correlation with published derivatives, in case of allylated β -ketoesters and Boc-hydroxycarbamate derivatives was determined by X-ray analysis.

Key words

Organocatalysis, hypervalent iodine compounds, asymmetric allylic alkylation, Morita-Baylis-Hillman carbonates, selenylation, alkynylation, heterocyclic compounds.

Části disertační práce se staly podkladem těchto publikací:

1. **Kamlar, M.**; Veselý, J. „Highly enantioselective organocatalytic α -selenylation of aldehydes using hypervalent iodine compounds“, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2013**, *24*, 254.
2. **Kamlar, M.**; Putaj, P.; Veselý, J. „Organocatalytic alkynylation of densely functionalized monofluorinated derivatives: C(sp³)–C(sp) coupling“, *Tetrahedron Lett.*, **2013**, *54*, 2097.
3. **Kamlar, M.**; Hybelbauerová, S.; Císařová, I.; Veselý, J. „Organocatalytic enantioselective allylic alkylation of MBH carbonates with β -keto esters „, *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, *12*, 5071.
4. **Kamlar, M.**; Císařová, I.; Veselý, J. „Alkynylation of heterocyclic compounds using hypervalent iodine reagent“, *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, *13*, 2884.
5. **Kamlar, M.**; Císařová I.; Veselý J. „Allylic amination of MBH carbonates using silylated derivatives of Boc-hydroxycarbamates“ (manuskript v přípravě).

Obsah

1	ÚVOD	1
2	KATALÝZA	2
2.1	ORGANOKATALÝZA	2
3	VYUŽITÍ AMINŮ JAKO KATALYZÁTORŮ V ORGANICKÉ SYNTÉZE	4
3.1	VYUŽITÍ SEKUNDÁRNÍCH AMINŮ V ORGANOKATALÝZE	5
3.1.1	<i>Enaminová aktivace</i>	5
3.1.1.1	Využití enaminové aktivace při enantioselektivní tvorbě vazby C-C.....	7
3.1.1.2	Využití enaminové aktivace pro enantioselektivní přípravu vazby C-heteroatom	10
3.1.2	<i>Iminiová aktivace</i>	13
3.1.2.1	Využití iminiové aktivace pro enantioselektivní přípravu vazby C-C.....	15
3.1.2.2	Využití iminiové aktivace při enantioselektivní přípravě vazby C-heteroatom.....	17
3.2	VYUŽITÍ TERCIÁRNÍCH AMINŮ V ORGANOKATALÝZE.....	19
3.2.1	<i>Aktivace substrátu terciárními aminy pomocí nekovalentní interakce</i>	20
3.2.1.1	Využití terciárních aminů při tvorbě vazby C-C v rámci nekovalentních interakcí.....	21
3.2.1.2	Využití terciárních aminů při tvorbě vazby C-heteroatom v rámci nekovalentních interakcí	23
3.2.2	<i>Aktivace substrátu terciárními aminy pomocí kovalentní interakce</i>	25
3.2.2.1	Acyl-amoniová katalýza.....	26
3.2.2.2	C ₁ -Amonium-enolátová aktivace	26
3.2.2.3	C ₂ -Amonium-enolátová aktivace	28
3.2.2.4	C ₃ -Amonium-enolátová aktivace	28
3.2.2.5	Využití allylové substituce při enantioselektivní přípravě C-C vazby.....	29
3.2.2.6	Využití allylové substituce při enantioselektivní tvorbě vazby C-heteroatom	31
4	CÍLE PRÁCE	32
5	VÝSLEDKY A DISKUZE	33
5.1	ENANTIOSELEKTIVNÍ ORGANOKATALYTICKÁ α -SELENYLACE ALDEHYDŮ A β -KETOESTERŮ ZA VYUŽITÍ SLOUČENIN HYPERVALENTNÍHO JODU	33
5.1.1	<i>Nalezení optimálních reakčních podmínek</i>	33
5.1.2	<i>Vymezení rozsahu použití reakce</i>	36
5.1.3	<i>Určení absolutní konfigurace</i>	37
5.2	ELEKTROFILNÍ ALKYNYLACE MONOFLUOROVANÝCH DERIVÁTŮ (FENYLSULFONYL)BENZENU A ENOLIZOVATELNÝCH HETEROCYKlickÝCH SLOUČENIN	40
5.2.1	<i>Elektrofilní alkynylace monofluorovaných derivátů (methylsulfonyl)benzenu</i>	40
5.2.1.1	Nalezení optimálních reakčních podmínek	40
5.2.1.2	Vymezení rozsahu použití reakce pro různě substituované sulfony	45
5.2.2	<i>Elektrofilní alkynylace enolizovatelných heterocyklických sloučenin</i>	47
5.2.2.1	Nalezení optimálních reakčních podmínek	47
5.2.2.2	Vymezení rozsahu reakce pro různě substituované deriváty pyrazolonu	48
5.2.2.3	Alkynylace derivátů rhodaninu, oxindolu a azlaktonu	50
5.2.2.4	Pokus o enantioselektivní indukci pyrazolonu 205a.....	53
5.2.2.5	Využití alkynylovaných sloučenin jako výchozích látek pro další syntézu.....	54
5.2.3	<i>Detekce EBX (ethynylbenzjodoxolu) jako reaktivního intermediátu za použití ¹H NMR experimentů za nízké teploty</i>	56
5.3	ORGANOKATALYTICKÁ ENANTIOSELEKTIVNÍ ALLYLOVÁ SUBSTITUCE β -KETOESTERŮ A DERIVÁTŮ TERC-BUTYLHYDROXYKARBAMÁTU POMOCÍ MORITA-BAYLIS-HILLMANOVÝCH (MBH) KARBONÁTŮ..	57
5.3.1	<i>Organokatalytická enantioselektivní allylová substituce β-ketoesterů pomocí Morita-Baylis-Hillmanových (MBH) karbonátů</i>	57
5.3.1.1	Syntéza výchozích substrátů	57
5.3.1.2	Nalezení optimálních reakčních podmínek	60
5.3.1.3	Vymezení rozsahu reakce pro různě substituované MBH karbonáty a β -ketoestery.....	63
5.3.1.4	Určení absolutní konfigurace allylovaných β -ketoesterů	66
5.3.1.5	Kinetická studie vlivu enantiomerní čistoty výchozího MBH karbonátu na průběh asymetrické allylové alkylace (AAA)	67
5.3.2	<i>Enantioselektivní allylová alkylace silylovaných derivátů terc-butyl-hydroxykarbamátů za využití Morita-Baylis-Hillmanových (MBH) karbonátů</i>	70

5.3.2.1	Nalezení optimálních reakčních podmínek	70
5.3.2.2	Vymezení rozsahu reakce pro různé MBH karbonáty	74
5.3.2.3	Určení absolutní konfigurace allylovaných derivátů Boc-karbamátů	75
5.3.2.4	Využití produktů asymetrické allylové alkylace v další syntéze	76
6	ZÁVĚR	80
7	EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	82
7.1	ENANTIOSELEKTIVNÍ ORGANOKATALYTICKÁ α -SELENYLACE ALDEHYDŮ A β -KETOESTERŮ ZA VYUŽITÍ SLOUČENIN HYPERVALENTNÍHO JODU	83
7.1.1	<i>Příprava výchozích látek a jejich charakterizace</i>	83
7.1.2	<i>Obecná metoda asymetrické organokatalytické α-selenylační reakce aldehydů</i>	84
7.1.3	<i>Obecná metoda organokatalytické α-selenylační reakce β-ketoesterů</i>	86
7.2	ELEKTROFILNÍ ALKYNYLACE MONOFLUOROVANÝCH DERIVÁTŮ (METHYLSULFONYL)BENZENU A ENOLIZOVATELNÝCH HETEROCYKLICKÝCH SLOUČENIN	88
7.2.1	<i>Elektrofilní alkynylace monofluorovaných derivátů (methylsulfonyl)benzenu</i>	88
7.2.1.1	<i>Příprava výchozích látek a jejich charakterizace</i>	88
7.2.1.2	<i>Obecný postup organokatalytické alkynylační reakce</i>	94
7.2.2	<i>Elektrofilní alkynylace heterocyklických sloučenin za využití sloučenin hypervalentního jodu 97</i>	97
7.2.2.1	<i>Příprava výchozích látek a jejich charakterizace</i>	97
7.2.2.2	<i>Organokatalytická alkynylace</i>	100
7.2.2.3	<i>Využití alkynylovaných sloučenin jako výchozích látek pro další syntézu</i>	103
7.2.2.4	<i>Data z rentgenostrukturní analýzy látky 222</i>	105
7.3	ORGANOKATALYTICKÁ ENANTIOSELEKTIVNÍ ALLYLOVÁ SUBSTITUCE β -KETOESTERŮ A DERIVÁTŮ <i>TERC</i> -BUTYL-HYDROXYKARBAMÁTU POMOCÍ MORITA-BAYLIS-HILLMANOVÝCH (MBH) KARBONÁTŮ	107
7.3.1	<i>Organokatalytická enantioselektivní allylová substituce β-ketoesterů pomocí Morita-Baylis-Hillmanových (MBH) karbonátů</i>	107
7.3.1.1	<i>Příprava výchozích látek a jejich charakterizace</i>	107
7.3.1.2	<i>Asymetrická allylová alkylace</i>	112
7.3.1.3	<i>Určení konfigurace násobné vazby látky 238a</i>	126
7.3.2	<i>Organokatalytická enantioselektivní allylová alkylace silylovaných derivátů <i>terc</i>-hydroxykarbamátů pomocí Morita-Baylis-Hillmanovými karbonáty</i>	129
7.3.2.1	<i>Příprava výchozích látek a jejich charakterizace</i>	129
7.3.2.2	<i>Organokatalytická allylová alkylace silylovaných derivátů <i>terc</i>-butylhydroxykarbamátu</i>	129
7.3.2.3	<i>Využití produktů asymetrické allylové alkylace v další syntéze</i>	133
7.3.2.4	<i>Data z rentgenostrukturní analýzy látek 236s, 241d a 243b</i>	137
	LITERATURA	140

Seznam zkratek

AAA	asymetrická allylová alkylace
Ac	acetyl
Bn	benzyl
Boc	<i>tert</i> -butyloxykarbonyl
Bu	butyl
Cy	cyklohexyl
<i>d.r.</i>	diastereomerní poměr (diastereomeric ratio)
DABCO	1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan
DBU	1,8-diazabicyklo[5.4.0.]undec-7-en
DIAD	diisopropylazodikarboxylát
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropylethylamin
DMAP	4-(<i>N,N</i> -dimethylamino)pyridin
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamid
DMSO	dimethylsulfoxid
E	elektrofil
<i>ee</i>	enantiomerní přebytek (enantiomeric excess)
ESI	ionizace typu elektrosprejHet heterocyklus
HPLC	vysokoučinná kapalinová chromatografie
HRMS	hmotnostní spektrometrie s vysokým rozlišením
IČ	infračervená spektroskopie
<i>i</i> -Pr	isopropyl
LA	Lewisova kyselina (Lewis acid)
LDA	lithium diisopropylamid
LiHMDS	lithium hexamethyldisilazid
Å	Ångström
MTBE	<i>tert</i> -butyl(methyl)ether

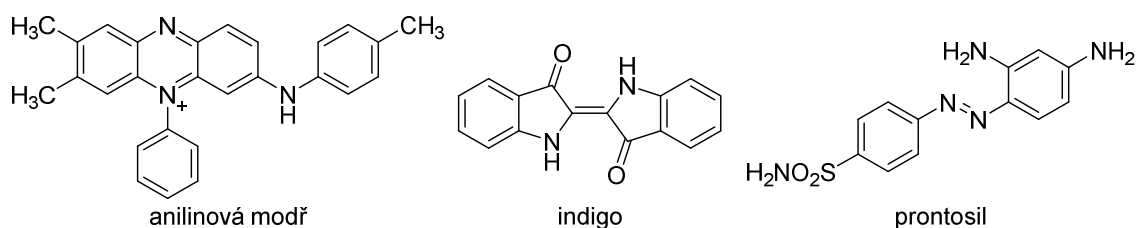
NFSI	<i>N</i> -fluorbenzensulfonimid
NMP	<i>N</i> -methyl-2-pyrrolidon
NMR	nukleární magnetická rezonance
Nu	nukleofil
Ph	fenyl
<i>p</i> -NBA	<i>p</i> -nitrobenzoová kyselina
Pr	propyl
Pro	prolin
<i>p</i> -TSA	<i>p</i> -toluensulfonová kyselina
py	pyridin
RVO	rotační vakuová odparka
SOMO	jednou obsazený molekulový orbital (Singly Occupied molecular orbital)
t.t.	teplota tání
<i>t</i> -Bu	<i>terc</i> -butyl
TBAF	tetrabutylamoniumfluorid
TBDMS	<i>terc</i> -butyldimethylsilyl
TBDPS	<i>terc</i> -butyldifenylsilyl
TEA	triethylamin
TES	triethylsilyl
Tf	trifluormethansulfonyl
TFA	trifluoroctová kyselina
THF	tetrahydrofuran
TIPS	triisopropylsilyl
TLC	tenkovrstvá chromatografie
TMS	trimethylsilyl
Ts	<i>p</i> -toluensulfonyl

1 Úvod

Počátek organické syntézy je obvykle spojován s objevem z roku 1828, kdy německý chemik Friedrich Wöhler popsal přípravu přírodní látky, močoviny, z isokyanatanu amonného. Tento objev napomohl k postupnému odpoutání od vitalistické teorie, která se zakládala na myšlence, že organické látky vznikají za přispění zvláštní síly, *vis vitalis*, která náleží pouze živé hmotě. Pozvolný odklon od této teorie, která byla na počátku 19. století dominantní, vedl k rozvoji moderní organické chemie, jejíž historie je lemována řadou důležitých objevů příprav přírodních či syntetických látek. Tyto objevy šly ruku v ruce s rozvojem nových syntetických postupů a činidel. Jejich následná aplikace jak v laboratorním, tak v průmyslovém měřítku vedla ke vzniku nových odvětví výroby jako např. chemického, farmaceutického nebo potravinářského průmyslu.

Z mnoha známých příkladů průmyslového využití organické syntézy lze uvést přípravu barviva anilinové modři (Obrázek 1), kterou náhodně objevil William Henry Perkin při přípravě chininu z allyl-toluidinu¹. Průmyslová příprava tohoto barviva vedla k náhrzení v té době běžně využívaného přírodního pigmentu, tyrianové modři, která se izolovala ze středomořského plže. Vzhledem k náročnému způsobu izolace z přírodního materiálu byla jeho cena za kilogram vyšší než cena zlata. V průběhu několika let následovaly další v průmyslu využívané postupy příprav přírodních barviv. Roku 1868 zavedli Karl Gräbe a Karl Liebermann průmyslovou syntézu červeného pigmentu alizarinu a roku 1870 Adolf Bayer objevil průmyslově využitelnou syntézu indiga (Obrázek 1).

Další oblastí úzce související s organickou syntézou je farmaceutický průmysl. Počátky rozvoje tohoto odvětví jsou spjaty s objevem antibakteriálních účinků sulfonamidu prontosilu (Obrázek 1)². První syntéza tohoto léčiva byla provedena Bayerovými laboratoři ve 30. letech 20. století, a umožnila jeho následné komerční využití při léčbě infekčních chorob.



Obrázek 1: Příklady prvních průmyslově vyráběných sloučenin.

Význam sulfonamidů poklesl s nástupem antibiotika penicilinu objeveného Alexanderem Flemिंगem roku 1928. Produkce tohoto léčiva v průmyslovém měřítku umožnila jeho zavedení do léčebné praxe počátkem 40. let 20. století. Přibližně ve stejné době byly do prodeje zavedeny léčiva na bázi steroidních hormonů, jako např. kortisonu, který byl využíván při léčbě artritidy a revmatické horečky. Úspěšné rozšíření steroidních léčiv v rámci léčebné praxe bylo způsobeno zefektivněním

stávajících syntetických procesů, vedoucích k výraznému snížení nákladů při jejich výrobě.

Zvyšování efektivity postupů příprav sloučenin je důležitým parametrem plánování syntéz nejen v průmyslu, ale i v laboratorní praxi. S rostoucími nároky na ochranu životního prostředí se klade důraz nejen na hledání nových syntetických postupů umožňujících zkrácení známých syntéz, ale i k zefektivňování stávajících. K takovým důležitým faktorům patří například zkrácení času průběhu reakce, zvýšení výtěžků a selektivity jednotlivých reakčních kroků, snižování energetických nákladů, či snižování produkce odpadních a toxických látek³.

2 Katalýza

Důležitým objevem v organické chemii byl objev katalýzy. Její princip popsal již v první polovině 19. století švédský chemik Jöns Jacob Berzelius, který pozoroval, že některé sloučeniny ovlivňují průběh reakce, aniž by tyto samotné látky byly reakcí spotřebovány. Katalýza se v dnešní době s výhodou využívá v oblasti syntézy enantiomerně nebo diastereomerně čistých látek. K nejčastějším způsobům aktivace patří katalýza pomocí přechodných kovů, enzymová katalýza nebo organokatalýza.

2.1 Organokatalýza

Organokatalýza je oblast organické syntézy zabývající se katalýzou za využití malých organických molekul. Samotný termín byl zaveden Davidem W. C. MacMillanem na počátku 21. století⁴. Jak již bylo zmíněno, tato metoda katalýzy patří k jedné ze tří často využívaných metod příprav enantiomerně obohacených organických látek. Její obliba spočívá v některých výhodách, které organokatalyzátory nabízejí, jako např. relativně nízká cena katalyzátorů, jejich poměrně dobrá stabilita vůči vzdušné vlhkosti a kyslíku, která usnadňuje jejich skladování, i provedení organokatalytických reakcí⁵.

Přestože se rozvoj organokatalýzy datuje od začátku 21. století, první reakce katalyzované malými organickými molekulami lze vysledovat již do první poloviny 20. století. Jednalo se však o izolované a spíše náhodné případy, jež se cíleně nevěnovaly rozvoji a pochopení katalytických procesů. Za prvotní popsané ryze organokatalytické transformace lze považovat práce Emila Knoevenagela. Tento německý chemik studoval využití primárních, sekundárních aminů a jejich solí jako katalyzátorů aldolových kondenzací β -ketoesterů a malonátů s aldehydy a ketony⁶. Dalším milníkem byly práce Kuhna a Hoffera, zabývající se vlivem sekundárních aminů na průběh nejen Knøvenagelovy reakce, ale i aldolové reakce aldehydů⁷. Skutečně první enantioselektivní transformaci v oblasti organokatalýzy představuje Pracejusova práce, zabývající se adicí ethanolu na methylfenyl keten (**1**) za katalýzy *O*-acetyl chininem. Výsledný produkt **2** byl získán v kvantitativním výtěžku a enantiomerním přebytku přesahující 70 % (Schéma 1)⁸.

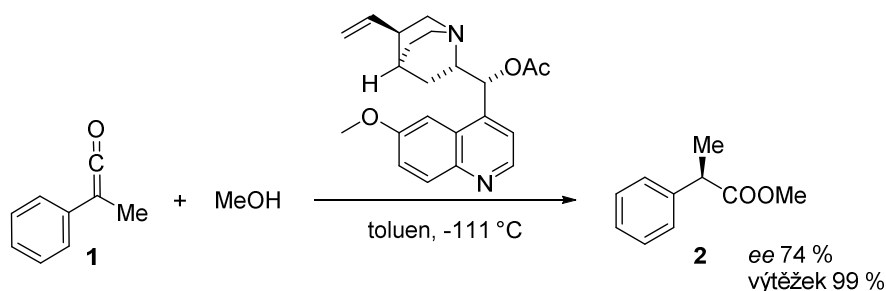


Schéma 1: Enantioselektivní adice methanolu na keten.

Přínosem v oblasti organokatalýzy byly práce G. Storka, který se zabýval chemií enaminů. Získané výsledky vedly k rozvoji oblasti organokatalýzy dnes známé jako enaminová katalýza. Tento způsob aktivace byl také využit v první vysoce enantioselektivní organokatalytické reakci publikované dvěma skupinami nezávisle na sobě roku 1971 a 1974. Jednalo se o aldolovou kondenzaci katalyzovanou (*S*)-prolinem dnes známou jako Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechertova reakce (Schéma 2)⁹. Výsledný diol **5** byl získán v 92% enantiomerním přebytku, nicméně ani v jedné z obou prací nebyl navržen enaminový intermediát.

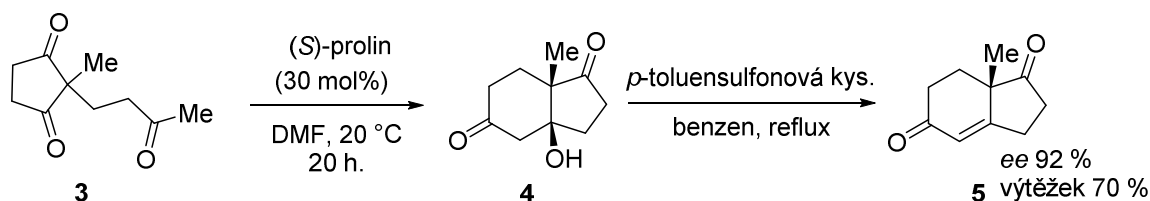


Schéma 2: Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechertova aldolová kondenzace.

V dalších letech následovala celá řada organokatalytických prací, ze kterých lze zmínit prolinem katalyzovanou kaskádovou reakcí vedoucí k syntéze erythromycinu publikovanou Robertem B. Woodwardem¹⁰. Organokatalytická reakce se skládá ze tří klíčových kroků: deracemizace (retro-Michaelovy a Michaelovy adice) a aldolové intramolekulární reakce, jež je klíčová z hlediska stereochemie produktu **8** (Schéma 3).

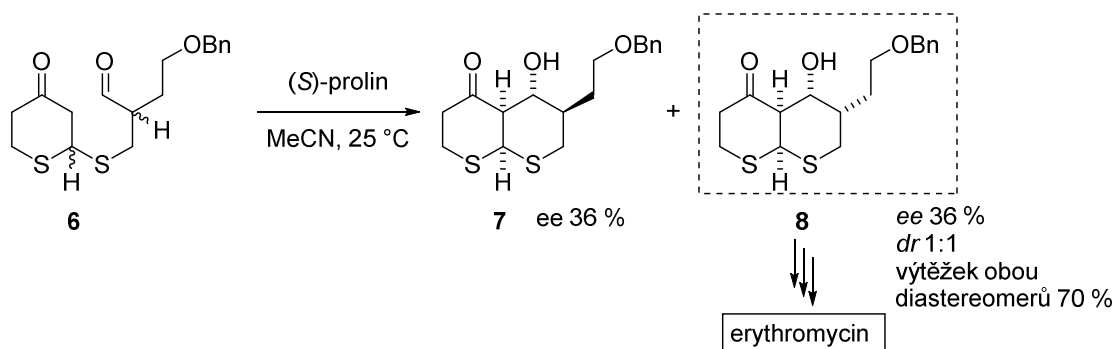


Schéma 3: Syntéza klíčového intermediátu erythromycinu.

Podobně jako v případě Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechertově aldolové kondenzaci ani zde nebyl navržen enaminový způsob aktivace výchozí látky **6**.

Skutečný rozvoj organokatalýzy se datuje od roku 2000, kdy byly publikovány práce Benjamina Lista, Michaela M. Lerner a Carlose F. Barbase III. zabývající se enamínovou katalýzou (Schéma 4)¹¹ a práce Davida W. C. MacMillana, který uveřejnil enantioselektivní organokatalytickou transformaci využívající iminiové aktivace (Schéma 5)¹².

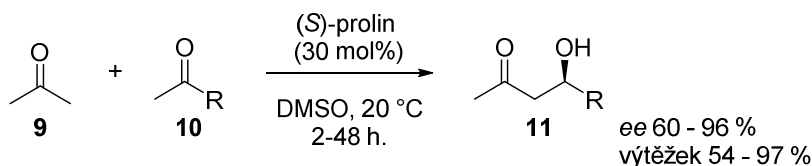


Schéma 4: Prolinem katalyzovaná asymetrická aldolová reakce.

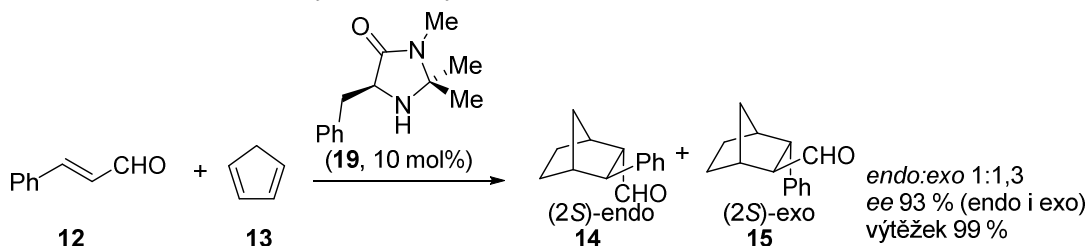


Schéma 5: První asymetrická organokatalytická Diels-Alderova reakce katalyzovaná derivátem imidazolidinonu.

Poté následovala celá řada organokatalytických transformací, jako např. Friedel-Craftsova reakce z roku 2001¹³ nebo syntéza prvního bifunkčního thiomocovinového katalyzátoru uveřejněná Yoshijim Takemotem z roku 2003¹⁴, epoxidace enalů publikována Karlem Ankerem Jørgensenem¹⁵, aziridinace enalů z roku 2007 publikována Armandem Córdovou¹⁶ nebo vývoj tzn. SOMO (single occupied molecular orbital) aktivace vyvinutá Davidem W. C. MacMillanem z roku 2007⁵⁶.

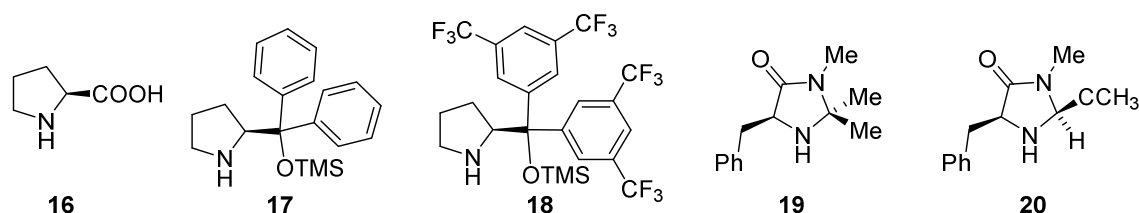
Vzhledem k velkému množství prací v oblasti organokatalýzy byla navržena celá řada aktivačních módů úzce souvisejících se strukturou použitých katalyzátorů. Způsoby aktivace lze tak dělit např. na základě kovalentní nebo nekovalentní interakce mezi substrátem a katalyzátorem či dle chemické povahy katalyzátoru (Lewisovy kyseliny a báze, Brønstedovy kyseliny a báze)¹⁷.

3 Využití aminů jako katalyzátorů v organické syntéze

V rámci organokatalýzy našla uplatnění celá škála sloučenin. Významnou skupinou uplatňujících se jako organokatalyzátory jsou aminy, a to jak primární, sekundární a terciární aminy, tak i kvarterní amoniové sole. V rámci aktivace reagují aminy se substrátem pomocí kovalentní nebo nekovalentní interakce. Hovoříme pak o kovalentní organokatalýze, která se uplatňuje u aminů primárních, sekundárních a terciárních, případně nekovalentní organokatalýze, která se mimo terciárních aminů uplatňuje i u kvarterních amoniových solí.

3.1 Využití sekundárních aminů v organokatalýze

Významnou oblastí kovalentní organokatalýzy je aminokatalýza. Tento termín zavedl německý chemik Benjamin List jako souhrnné označení pro aktivaci karbonylových sloučenin, ketonů a aldehydů, pomocí primárních a zejména sekundárních aminů¹⁸. Tento typ katalýzy využívající dva aktivační módy, enamínový a imíniový, našel uplatnění především v enantioselektivní syntéze. K indukci enantioselektivity se vedle prolinu a derivátů prolinolu osvědčily také chirální deriváty imidazolidinonu (Obrázek 2).



Obrázek 2: Příklady nejčastěji využívaných derivátů sekundárních aminů jako katalyzátorů: **16)** (*S*)-prolin, **17 a 18)** derivát prolinolu, **19 a 20)** derivát imidazolidinonu.

3.1.1 Enamínová aktivace

Tento typ aktivace našel využití v rámci enantioselektivní α -substituce nasycených aldehydů a ketonů za katalýzy prolinem (**16**, Obrázek 2) či deriváty prolinolu (**17**, **18**, Obrázek 2). Klíčovým krokem je tvorba enamínového intermediátu (**IV**), jenž vzniká po aktivaci molekuly substrátu (**I**) sekundárním aminem (**II**). Imíniový ion (**III**) následně deprotonuje a vzniká enamínový intermediát (**IV**). Enamín jako nukleofilní částice může následně reagovat s elektrofilem (**V**) za vzniku imíniového iontu modifikovaného v α -poloze (**VI**). Jeho hydrolyzou získáme cílovou α -substituovanou karbonylovou sloučeninu (**VII**) a regenerovaný katalyzátor, který se účastní nového katalytického cyklu (Schéma 6)¹⁸.

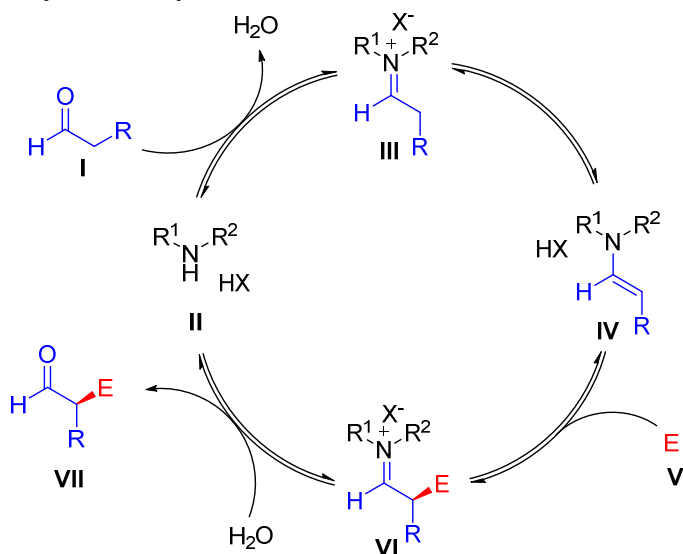


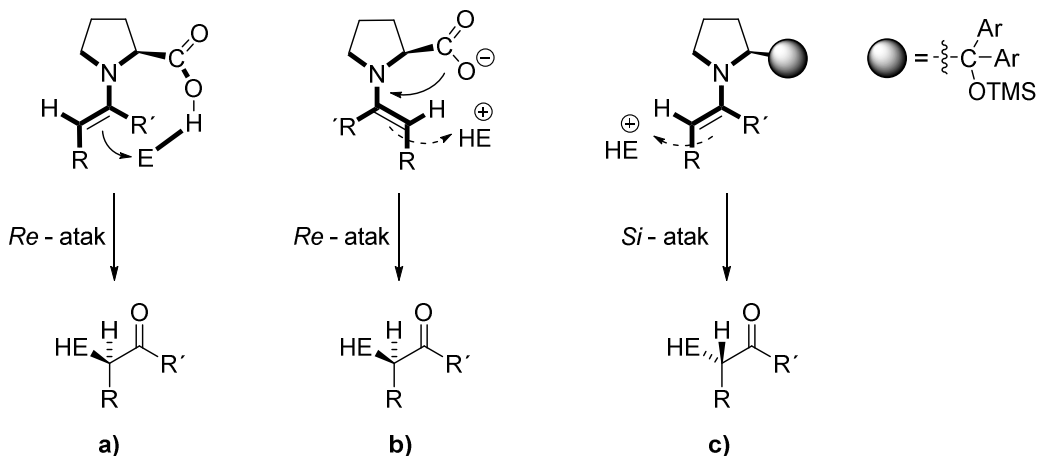
Schéma 6: Předpokládaný mechanismus enamínové aktivace aldehydu pomocí sekundárního aminu.

Efektivita enaminového katalytického cyklu obecně závisí na:

- rychlém a kvantitativním vzniku iminiového iontu (**III**),
- stereoselektivní přeměně iminiového iontu na (*E*)-enaminový intermediát (**IV**).

Vedle prolinu a derivátů prolinolu lze jako vhodné katalyzátory v rámci enaminové aktivace využít chirální deriváty imidazolidinonu (**19**, **20**, Obrázek 2). Tyto deriváty jsou však ve srovnání s deriváty prolinu a prolinolu méně nukleofilní. Zvýšení jejich reaktivity bylo pozorováno v přítomnosti Brønstedovy kyseliny v důsledku rychlejší tvorby iminiového intermediátu **III**.

Důležitým aspektem asymetrické katalýzy je stereochemie produktu, která úzce souvisí s tranzitním stavem interakce substrátu s katalyzátorem. V případě enaminové aktivace pomocí pyrrolidinu substituovaného v poloze 2 lze poměrně dobře předpovědět stereochemii produktu. Pokud je využit pyrrolidinový katalyzátor obsahující v poloze 2 skupinu schopnou vytvářet vodíkovou vazbu s přístupujícím elektrofilem, dochází k ataku elektrofilní částice ze stejné strany, na niž se nachází skupina s kyselým protonem. V takovém případě dochází ke vzniku intramolekulárního cyklického tranzitního stavu (Obrázek 3a). Stejná stereochemie produktu byla autory Seebachem a Eschenmoserem vysvětlena na základě alternativního tranzitního stavu (Obrázek 3b), při němž dochází k protonaci elektrofilní částice a elektrofilní atak je řízen intramolekulární reakcí karboxylátového aniontu sekundárního aminu¹⁹. Stereochemie produktu je opačná v případě, obsahuje-li pyrrolidinový katalyzátor v poloze 2 objemnou skupinu, která není schopná tvorby vodíkové vazby s příslušným elektrofilem. Následný atak elektrofilu se v takovém případě řídí čistě stericnými faktory za vzniku opačného isomeru produktu (Obrázek 3c).



Obrázek 3: Modely tranzitních stavů reakce elektrofilní částice s enaminovým intermediátem.

Enaminová katalýza našla uplatnění v řadě organokatalytických transformací umožňujících enantioselektivní tvorbu vazby C-C nebo vazby C-heteroatom.

3.1.1.1 Využití enamínové aktivace při enantioselektivní tvorbě vazby C-C

Mimo aldolové reakce (Schéma 4)¹¹ a Mannichovy reakce (Schéma 7)²⁰ nalezla enamínová aktivace v rámci enantioselektivního vzniku vazby C-C uplatnění i v dalších α -alkylačních reakcích. V nich byly jako vhodné elektrofilní substráty využity například enony, nitroalkeny (Schéma 8)^{21,22}, případně alkyldenmalonáty (Schéma 9)²³.

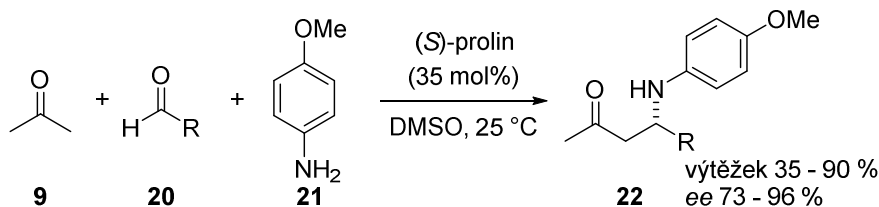


Schéma 7: Enantioselektivní Mannichova reakce.

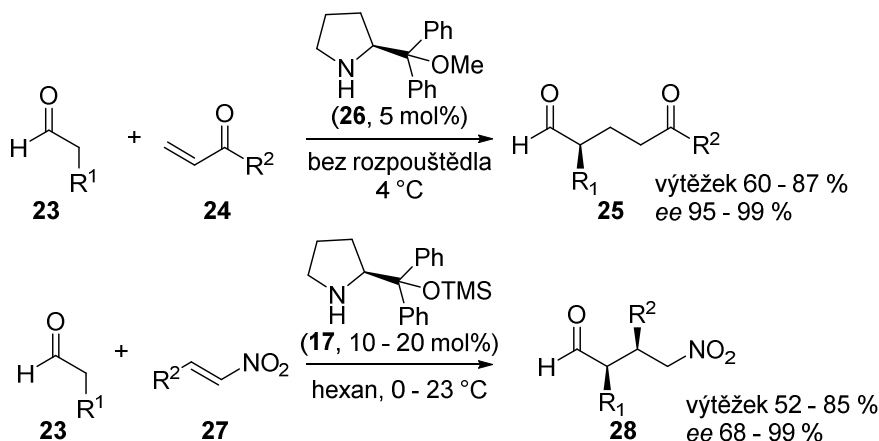


Schéma 8: α -Alkylační reakce za využití enonů a nitroalkenů jako vhodných elektrofilů.

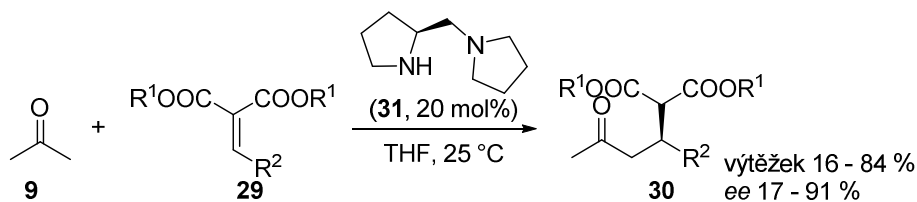
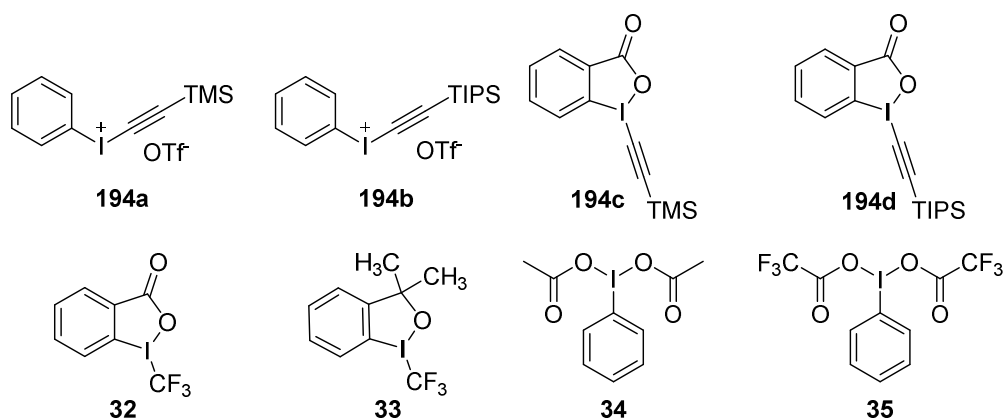


Schéma 9: Michaelova adice ketonů na alkyldenmalonáty.

K tvorbě vazby C-C v α -poloze karbonylových sloučenin se často využívají i sloučeniny hypervalentního jodu. Tyto sloučeniny nalezly v organické syntéze využití jako elektrofilní zdroje acetylenů (**194a-d**), případně trifluormethylové skupiny (**32-33**, Obrázek 4)²⁴. V rámci přípravy C-C vazby mohou některé sloučeniny hypervalentního jodu vystupovat také jako mírná oxidační činidla (**34-35**, Obrázek 4).



Obrázek 4: Sloučeniny hypervalentního jodu.

V případě enaminové aktivace byla roku 2008 publikována intramolekulární organokatalytická asymetrická α -alkylace aldehydů za využití strategie oxidativní dearomatizace. Jako vhodné oxidační činidlo se ukázala sloučenina hypervalentního jodu, bis(acetoxy)jodbenzen (**34**) (Schéma 10)²⁵.

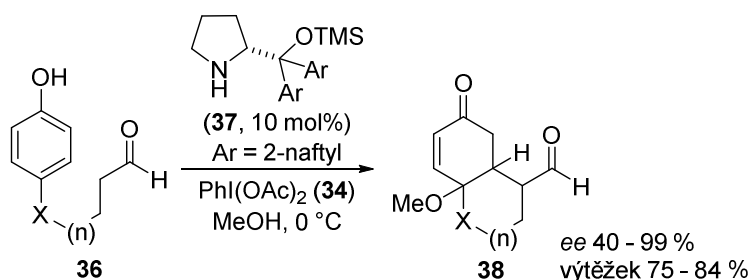


Schéma 10: Katalytická asymetrická α -alkylace aldehydů.

Následně byly roku 2010 využity sloučeniny hypervalentního jodu pro přípravu trifluormethylovaných derivátů aldehydů v α -poloze. Vhodným donorem trifluormethylové skupiny se ukázala sloučenina hypervalentního jodu známá jako Togniho činidlo (**32**) za synergického působení CuCl (**39**) jako Lewisovy kyseliny. Reakce byla katalyzována komerčně dostupným MacMillanovým katalyzátorem I. generace (**19**, Schéma 11)²⁶.

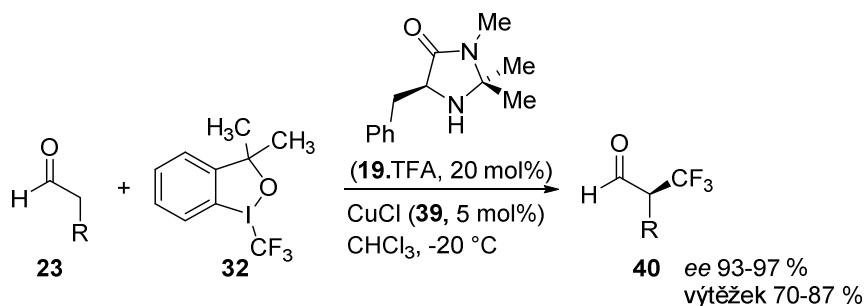


Schéma 11: Enantioselektivní trifluormethylace aldehydů.

V průběhu katalytického cyklu reakce se předpokládá vznik vysoce elektrofilní jodoniové soli (**II**) reakcí sloučeniny hypervalentního jodu (**32**) s Lewisovou kyselinou

CuCl (**39**). Tato jodoniová sůl následně reaguje s chirálním enaminem (**I**) vzniklým reakcí výchozího aldehydu (**23**) a MacMillanova katalyzátoru (**19**). Poté meziprodukt reakce (**III**) podléhá reaktivní eliminaci za vzniku chirálního α -substituovaného iminiového kationtu (**IV**), který po hydrolyze poskytuje příslušný trifluormethylovaný produkt reakce (**40**) a uvolňuje katalyzátor zpět do reakce (Schéma 12).

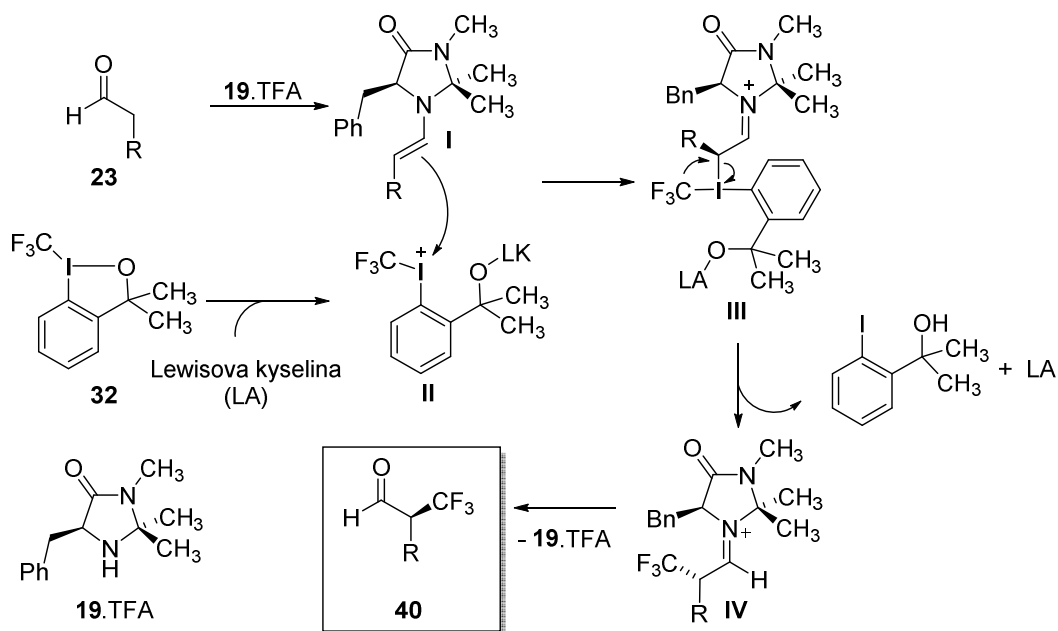


Schéma 12: Předpokládaný mechanismus trifluormethylace aldehydů za využití sloučeniny hypervalentního jodu Togniho činidla.

V rámci α -substituce nasycených aldehydů pomocí sloučenin hypervalentního jodu byla vypracovaná metodika enantioselektivní vinylace za využití vinyljodonium-trifluormethansulfonátu (**41**) jako zdroje elektrofilní vinylové skupiny (Schéma 13)²⁷.

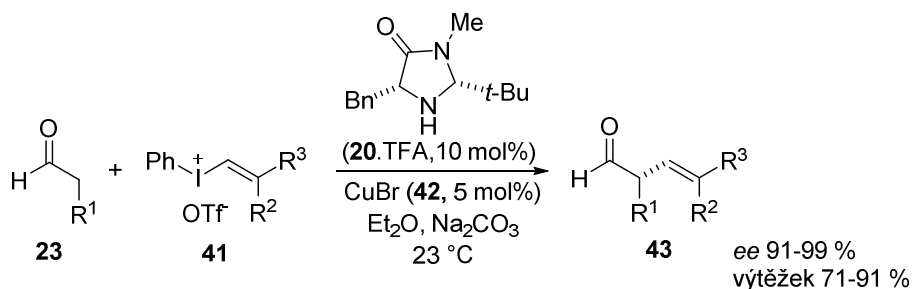


Schéma 13: Enantioselektivní organokatalytická vinylace aldehydů.

V průběhu katalytického cyklu se předpokládá synergické působení organokatalyzátoru imidazolidinonového typu (**20**) a měďné soli CuBr (**42**). V rámci katalytického cyklu mědi pravděpodobně dochází k oxidativní adici za vzniku vysoce elektrofilního Cu(III)-vinylového komplexu (**III**), který reaguje s enamínovým intermediátem **II**. Po reaktivní eliminaci komplexu **IV** a hydrolyze iminiového intermediátu **V** vzniká příslušný enantiomerně obohacený vinylový derivát **43** (Schéma 14).

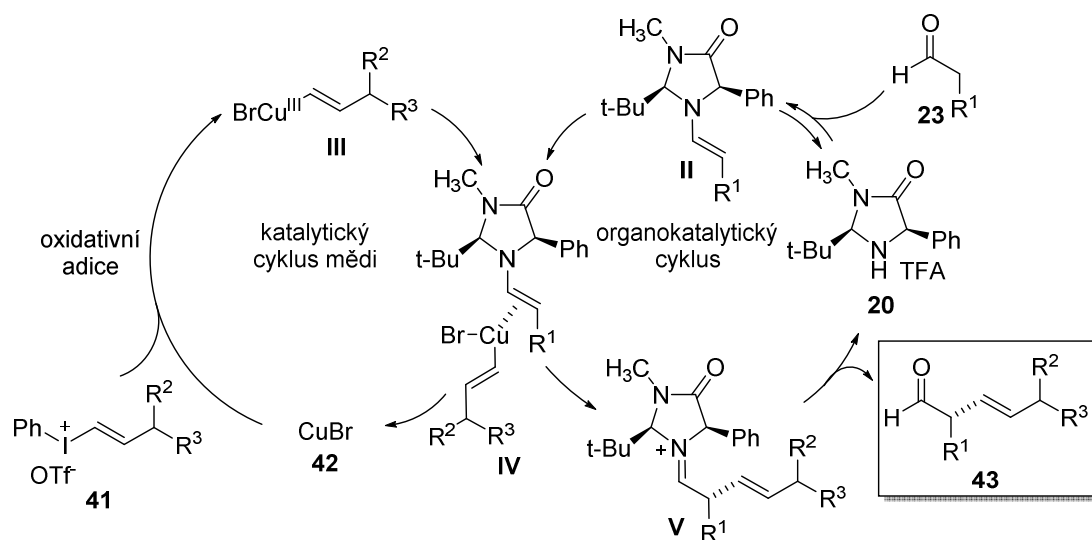


Schéma 14: Předpokládaný mechanismus synergického působení kovového katalyzátoru a organokatalyzátoru.

Následně byly sloučeniny hypervalentního jodu využity i v rámci enantioselektivní α -arylační reakce aldehydů. Stejně jako v případě enantioselektivní vinylace bylo využito kombinace kovové katalýzy a organokatalýzy (Schéma 15)²⁸. Příslušné arylované deriváty aldehydů (**45**) byly získány ve vysokých výtěžcích a enantiomerních přebytecích.

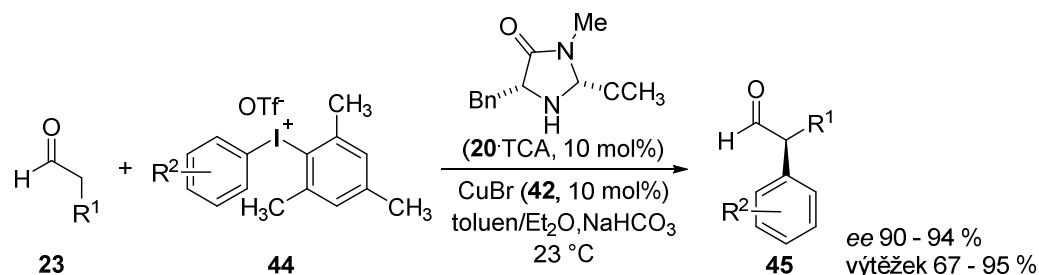


Schéma 15: Enantioselektivní α -arylace aldehydů za využití sloučenin hypervalentního jodu.

3.1.1.2 Využití enaminové aktivace pro enantioselektivní přípravu vazby

C-heteroatom

Vedle enantioselektivní tvorby vazby C-C bylo enaminové aktivace využito i v případě enantioselektivní tvorby vazby C-heteroatom. Roku 2004 byla například publikována práce zabývající se enantioselektivní substitucí α -polohy aldehydů elektrofilním chlorem pomocí perchlorovaného derivátu cyklohexadienonu (**46**, Schéma 16)²⁹. Následně byla popsána i metodika enantioselektivní α -fluorace aldehydů. Jako zdroj elektrofilního fluoru byl využit *N*-fluorbenzensulfonimid (NFSI)³⁰.

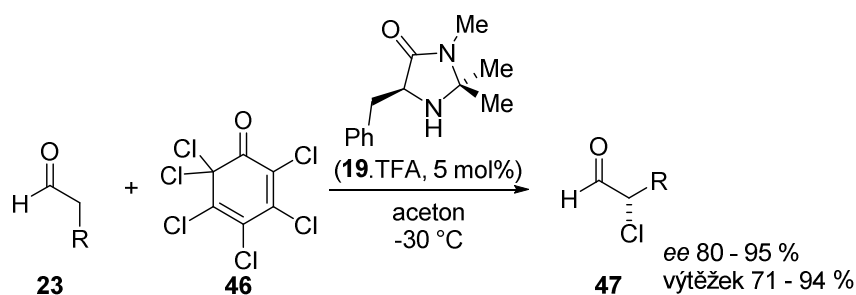


Schéma 16: Asymetrická α -chlorace aldehydů.

Důležitou skupinou látek v organické syntéze představují α -aminokyseliny, α -aminoaldehydy a α -aminoalkoholy. Tyto látky často vykazují biologickou aktivitu nebo se využívají jako důležité stavební jednotky pro následnou přípravu komplexních biologicky aktivních látek. Vzhledem k těmto vlastnostem byly navrženy postupy enantioselektivní tvorby vazby C-N v α -poloze nasycených aldehydů pomocí enaminové aktivity.

První práce zabývající se touto problematikou byla publikována Jørgensenem roku 2002. Jako zdroj elektrofilního dusíku pro substituci aldehydů v α -poloze byly využity deriváty azo-1,2-dikarboxylátu (**48**). Reakce byly katalyzovány prolinem, jehož hydroxylová skupina hraje důležitou roli z hlediska selektivity reakce (Schéma 17)³¹.

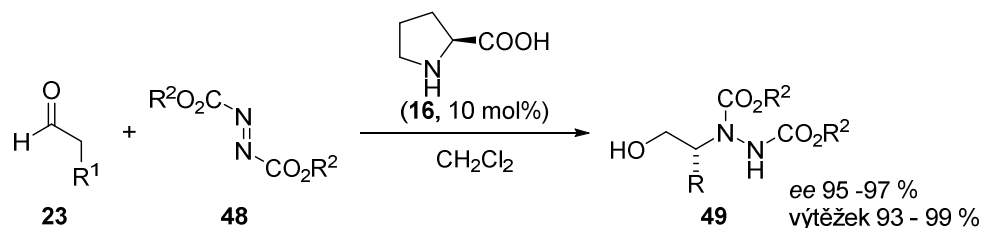
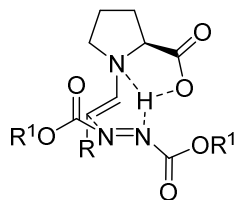


Schéma 17: Asymetrická katalytická α -aminace aldehydů.

Předpokládá se, že přístup azodikarboxylátu může být řízen interakcí dusíku azo skupiny s vodíkem karboxylové skupiny prolinu enaminového komplexu. Tím dochází k tvorbě definovaného tranzitního stavu, a díky tvorbě vodíkové vazby dochází také ke zvýšení elektrofilního charakteru přístupujícího elektrofilu (Obrázek 5).



Obrázek 5: Tranzitní stav elektrofilní aminační reakce aldehydů.

Neméně důležitou skupinou látek představují α -hydroxy karbonylové sloučeniny. Proto byly vypracovány též metody pro enantioselektivní tvorbu vazby

C-O. Roku 2003 MacMillan publikoval enantioselektivní α -oxygenační reakci aldehydů za katalýzy prolinem. Jako elektrofil byl využit nitrosobenzen (**50**, Schéma 18)³².

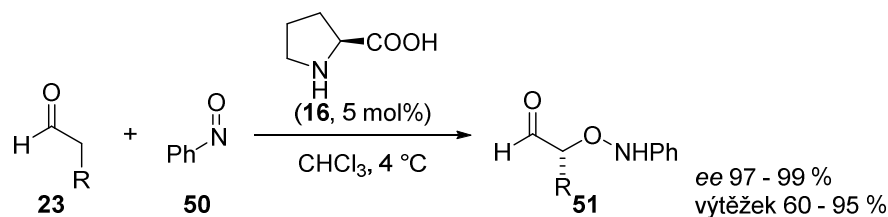


Schéma 18: Enantioselektivní α -oxygenace aldehydů pomocí nitrosobenzenu.

K přípravě α -hydroxylovaných karbonylovaných sloučenin byly využity i sloučeniny hypervalentního jodu. K hydroxylaci α -polohy ketonů byl poprvé využit jodosobenzen (**53**) za katalýzy prolinem (**16**, Schéma 19)³³. Tento přístup ovšem vedl k přípravě α -hydroxylovaných ketonů (**54**) v nízkých výtěžcích a enantiomerní obohacení příslušných produktů nepřesáhlo 80 %.

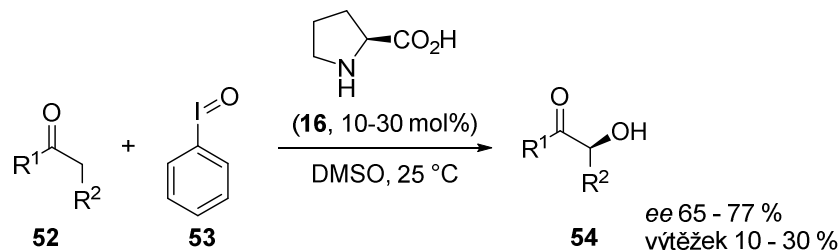


Schéma 19: Enantioselektivní α -hydroxylace ketonů pomocí sloučeniny hypervalentního jodu.

V rámci enaminové aktivace byly také vyvinuty enantioselektivní sulfenylační a selenylační reakce v α -poloze aldehydů. V případě enantioselektivní tvorby vazby C-S byl jako elektrofilní zdroj síry použit derivát thiotriazolu (**55**) za katalýzy Jørgensenovým katalyzátorem (**18**) (Schéma 20)³⁴.

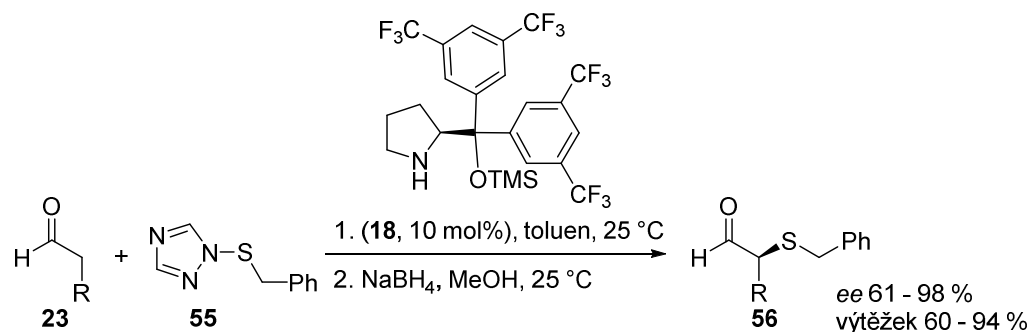


Schéma 20: Enantioselektivní sulfenylace pomocí thiotriazolu.

V případě tvorby vazby uhlík-selen roku 2007 publikovali nezávisle na sobě Melchiorre a Córdova enantioselektivní elektrofilní selenylaci aldehydů pomocí *N*-(fenylselanyl)ftalimidu (**57**) (Schéma 21)³⁵.

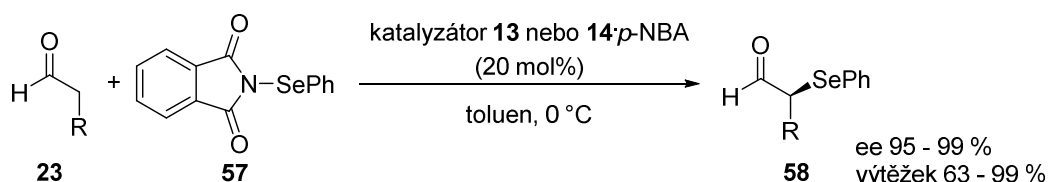


Schéma 21: Organokatalytická enantioselektivní selenylace aldehydů.

V rámci reakčního mechanismu se předpokládá reakce nukleofilního enamínového intermediátu **I** s derivátem ftalimidu **X-SePh** za vzniku selenylovaného iminiového kationtu **II**. Po jeho následné hydrolyze je získán příslušný α -selenylovaný aldehyd (**58**) a dochází k regeneraci chirálního katalyzátoru (**IV**), který se účastní nového katalytického cyklu (Schéma 22).

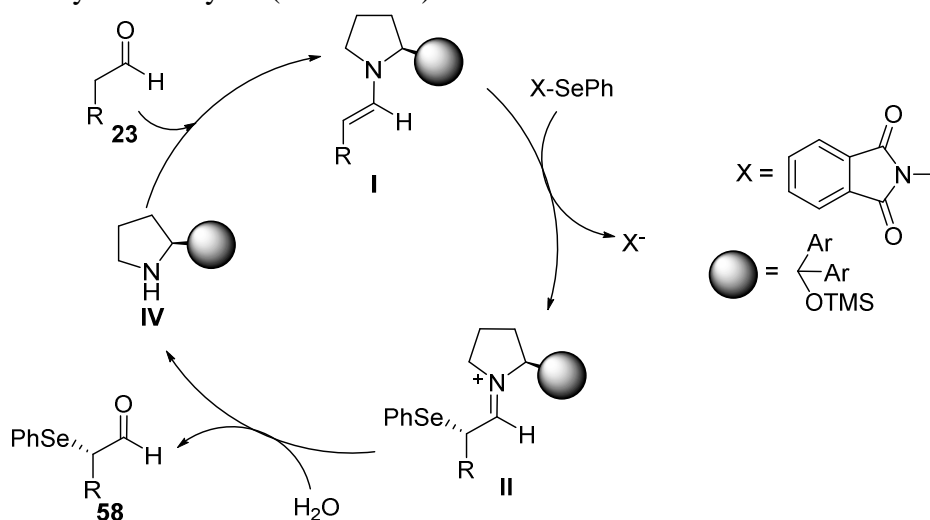


Schéma 22: Enantioselektivní α -selenylace aldehydů pomocí ftalimidového derivátu.

α -Selenylované karbonylované sloučeniny byly dále využity jako stavební jednotky pro přípravu biologicky aktivních α -vinylových aminokyselin³⁶, případně při syntéze α -hydroxy-(*E*)- β,γ -nenasycených esterů³⁷. Klíčovým krokem přípravy byl [2,3]-sigmatropní přesmyk allyl-selenimidu v případě α -vinylových aminokyselin a [2,3]-sigmatropní přesmyk selenoxidu v případě α -hydroxy-(*E*)- β,γ -nenasycených esterů.

3.1.2 Iminiová aktivace

Společně s enamínovou katalýzou je iminiový typ aktivace jedním z nejvýznamnějších aktivačních módů aminokatalýzy, jenž je využíván pro aktivaci α,β -nenasycených aldehydů a ketonů³⁸. Poprvé byl tento typ aktivace využit při cykloadiční reakci α,β -nenasycených aldehydů a dienů (Schéma 5, strana 4)¹² nebo nitronů (Schéma 23)³⁹.

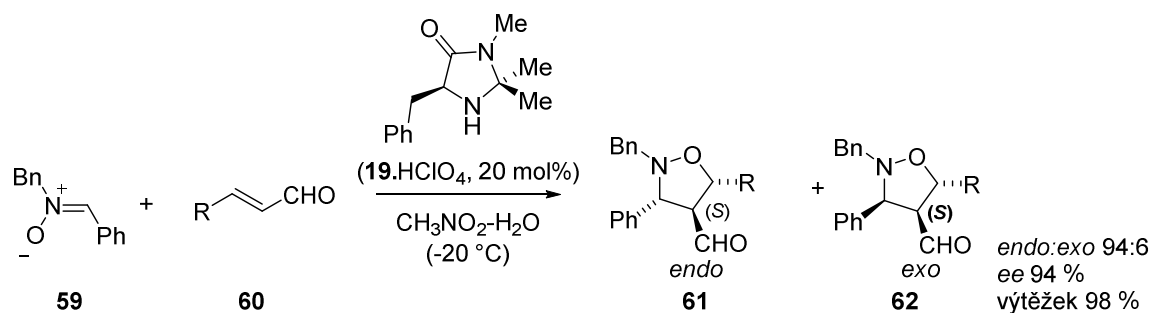


Schéma 23: Organokatalytická dipolární cykloadice nitronů a krotonaldehydů.

Postupně se tento typ aktivace stal obecnou strategií asymetrické konjugované adice nukleofilů do β -polohy α,β -nenasycených karbonylových sloučenin^{9,40} jako aldehydů a ketonů.

Obecný mechanismus začíná reakcí α,β -nenasyceného aldehydu (**I**) s katalyzátorem (**II**) za vzniku aktivovaného iminiového iontu (**III**). Dále tento ion vstupuje do reakce s vhodným nukleofilem (**IV**) a dochází ke vzniku enaminového intermediátu (**V**). Tento intermediát následně hydrolyzuje za vzniku příslušného β -substituovaného produktu (**VII**). Uvolněný katalyzátor vstupuje do dalšího reakčního cyklu (Schéma 24)¹⁸.

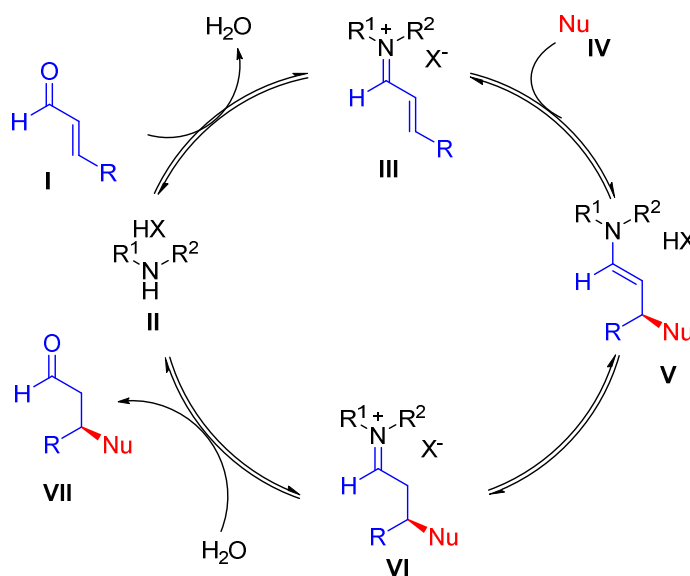
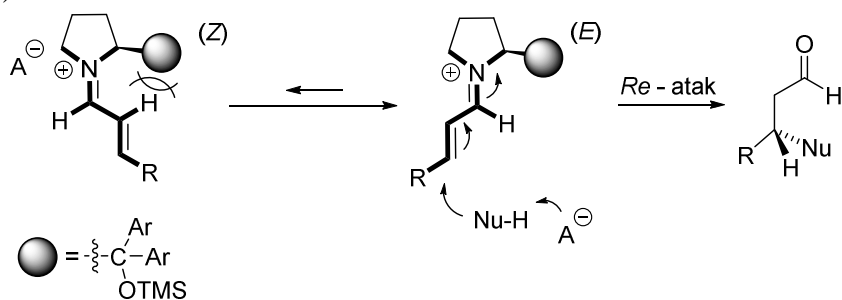


Schéma 24: Předpokládaný mechanismus iminiové aktivace pomocí sekundárního aminu.

V průběhu reakčního cyklu dochází ke vzniku enaminového intermediátu (**V**), který jako nukleofilní částice může reagovat s vhodným elektrofilem. Proto je tento typ aktivace možné využít v tandemových reakcích, které mohou poskytovat α,β -disubstituované produkty⁴¹.

Z hlediska iminiové aktivace se jako nejvhodnější typ katalyzátorů jeví sekundární aminy substituované stericky náročnou funkční skupinou neobsahující kyselý proton jako např. deriváty diarylprolinol-silyletherů (**17**, **18**, Obrázek 2, strana 5) nebo chirální deriváty imidazolidinonu vyvinuté MacMillanem (**19**, **20**, Obrázek 2, strana 5)⁴². Stereochemii vzniknuvšího produktu lze předpovědět na základě tranzitního stavu. Předpokladem je atak nukleofilní částice z opačné strany než je orientace

objemné skupiny aminového katalyzátoru *E*-izomeru nenasyceného iminiového iontu (Obrázek 6).



Obrázek 6: Stereochemie konjugované adice na enal.

Vedle výše zmíněné Diels-Alderovy reakce (Schéma 5, strana 4)¹² se iminiová aktivace uplatnila i při dalších asymetrických transformacích α,β -nenasycených aldehydů, případně ketonů umožňující tvorbu vazby C-C, případně vazby C-heteroatom.

3.1.2.1 Využití iminiové aktivace pro enantioselektivní přípravu vazby C-C

V rámci enantiomerní přípravy vazby C-C bylo iminiové aktivace využito při organokatalytické Friedel-Craftsově alkylační reakci. Počáteční studie byly prováděny na derivátech pyrrolu⁴³ a příslušné produkty reakce byly využity při přípravě biologicky aktivních látek, jako např. nesteroidního protizánětlivého léčiva ketoloracu (**65**, Schéma 25)⁴⁴.

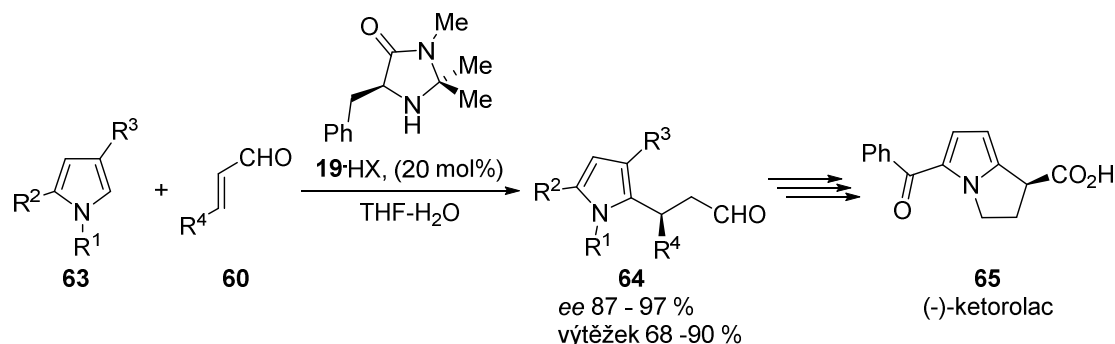


Schéma 25: Organokatalytická Diels-Alderova reakce.

Vedle derivátů pyrrolu byly Friedel-Craftsově alkylationi podrobeny i jiné heterocyklické substráty např. deriváty indolu⁴⁵. Metoda byla následně rozšířena i na deriváty anilinu a příslušné produkty sloužily jako výchozí látky pro přípravu seskviterpenu kurkufenolu (**68**, Schéma 26)⁴⁶.

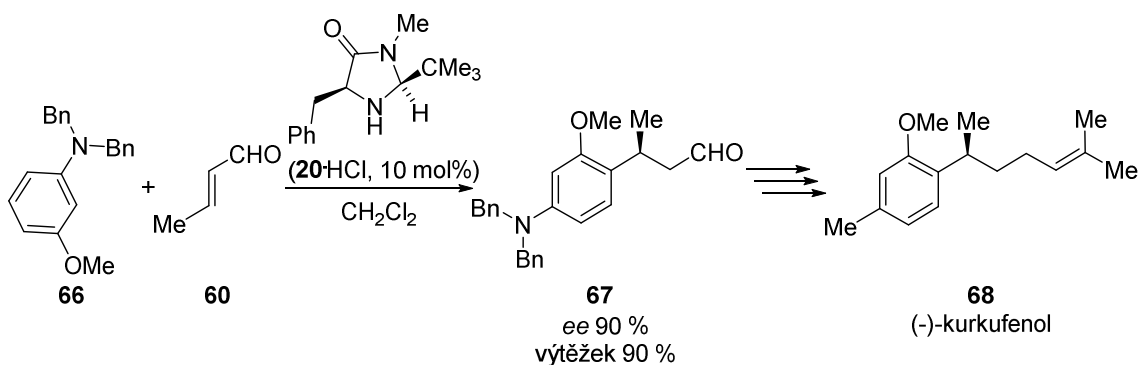


Schéma 26: Organokatalytická Diels-Alderova reakce s derivátem anilinu.

Iminiová aktivace byla využita i v rámci totální syntézy antikoagulačního léčiva (*R*)-warfarinu (**72**). Reakce byla katalyzována chirálním diaminovým katalyzátorem (**71**) a po následné rekrystalizaci byl warfarin získán v enantiomerním přebytku vyšším než 99 % a výtěžku 96 % (Schéma 27)⁴⁷.

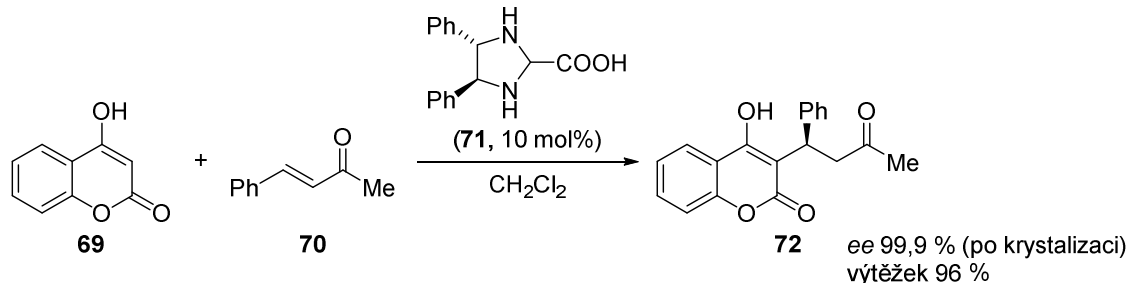


Schéma 27: Iminiová aktivace využita při syntéze warfarinu.

Zajímavou volbou v rámci iminiové aktivace bylo využití amidomalonátů (**73**) jako nukleofilů umožňujících enantioselektivní jednokrokovou přípravu piperidinových derivátů (**75**), které jsou prekurzory například některých psychofarmak jako třeba paroxetinu (**76**, Schéma 28)⁴⁸.

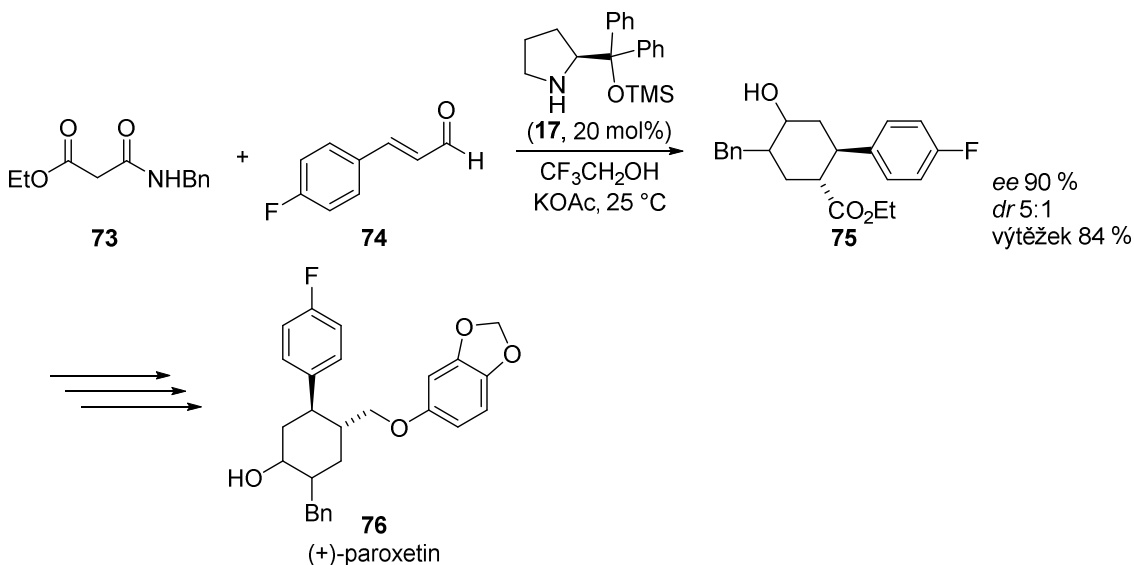


Schéma 28: Příprava enantiomerně obohacených derivátů piperidinu.

V rámci enantioselektivní tvorby C-C vazby byly α,β -nenasycené aldehydy použity i při konstrukci cyklopropanových skeletů. Z mechanistického pohledu se jedná o kombinaci iminiové a enaminové aktivace. Vedle stabilizovaných sulfoniových ylidů a brommalonátu (Schéma 29)^{49,50} byl jako substrát využit i α -bromnitromethan⁵¹.

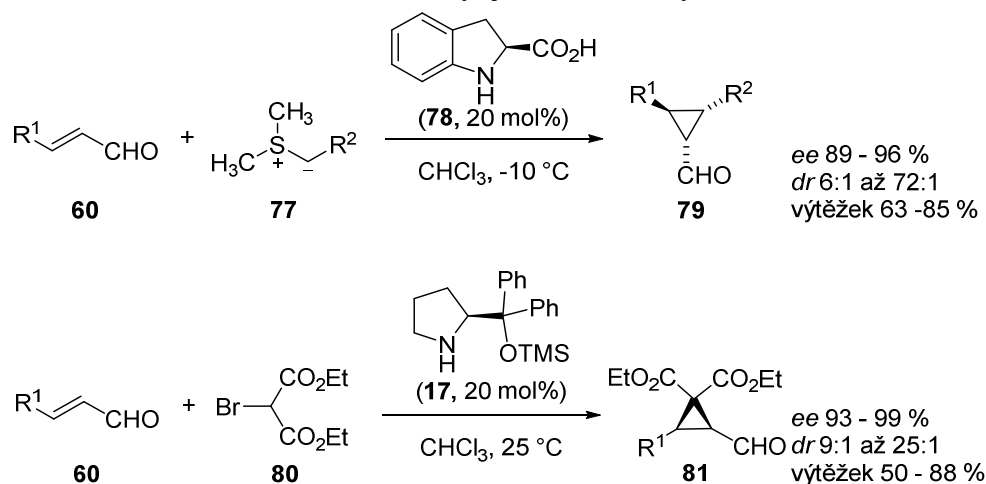


Schéma 29: Cyklopropanace za využití iminiové aktivace.

3.1.2.2 Využití iminiové aktivace při enantioselektivní přípravě vazby

C-heteroatom

Kromě enantioselektivní tvorby vazby C-C bylo iminiové katalýzy využito při enantioselektivní tvorbě vazby C-N v β -poloze nenasyčených aldehydů. Jako vhodné nukleofily byly zvoleny deriváty hydroxylaminu (**82**), které konjugovanou adicí s α,β -nenasycenými aldehydy poskytovaly příslušné deriváty β -aminoaldehydů (**83**) (Schéma 30)⁵².

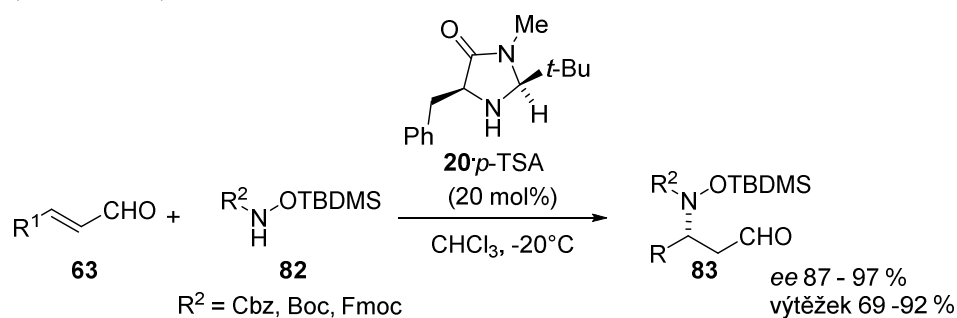


Schéma 30: Organokatalytická konjugovaná adice aminů na enaly.

Enantioselektivní příprava vazby C-O pomocí organokatalytické iminiové katalýzy byla publikována roku 2007, kdy Jørgensen uveřejnil konjugovanou adicí oximů (**84**) na enaly (Schéma 31)⁵³ Příslušné produkty reakce (**85**) byly získány ve vysokém enantiomerním přebytku a dobrých výtěžcích.

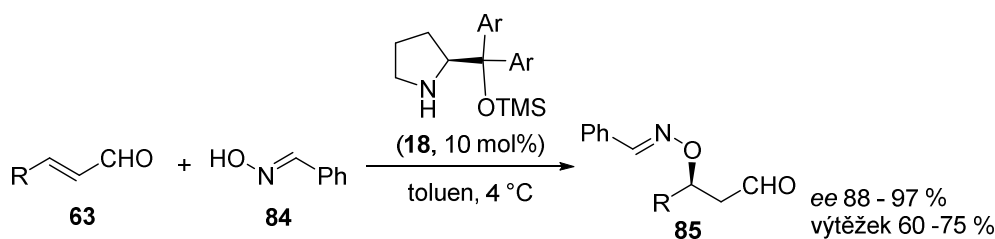


Schéma 31: Organokatalytická β -hydroxylace enalů.

Další možností enantioselektivní tvorby vazby C-N a C-O kombinace iminiové a enamínové katalýzy stejně jako v případě tvorby vazby C-C. Tímto způsobem lze připravit aziridiny (**87**), tříčlenné heterocykly obsahující dusík, použitím derivátů benzyl- nebo *tert*-butylhydroxykarbamátů (Schéma 32)¹⁶. Při použití peroxidu vodíku lze připravit oxirany (**89**), tříčlenné heterocykly obsahující kyslík. Tento typ reakce byl publikován Jørgensenem (Schéma 33)^{54a,b} a následně i Córdovou^{54c}.

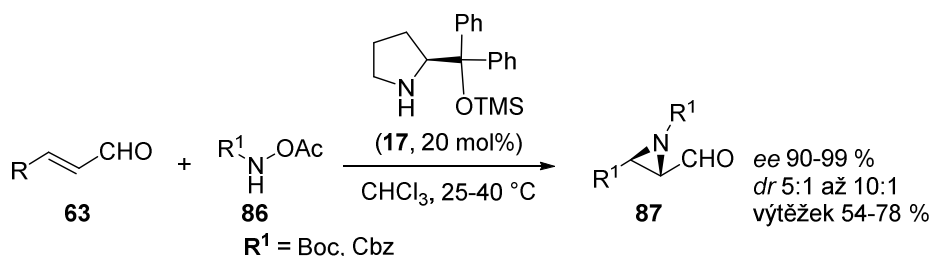


Schéma 32: Enantioselektivní příprava derivátů aziridinu.

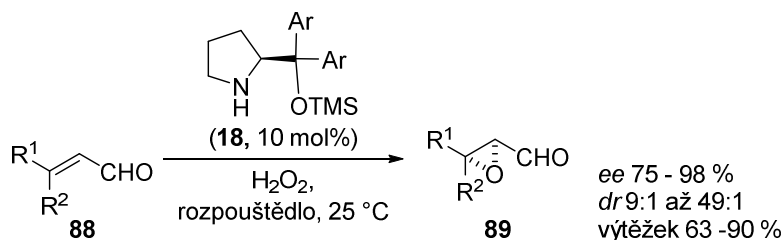


Schéma 33: Epoxidace za využití iminiové aktivace.

Epoxidace nenasycených aldehydů byla provedena i prostřednictvím sloučenin hypervalentního jodu **90** (Schéma 34)⁵⁵. Bylo prokázáno, že vlastním epoxidacním činidlem je *in-situ* generovaný jodosobenzen PhI=O (**52**).

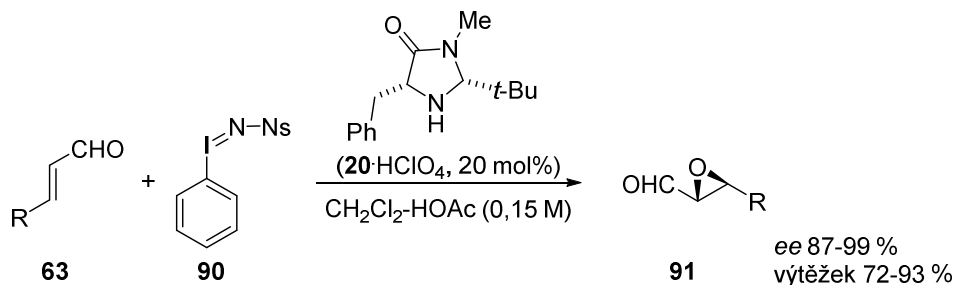


Schéma 34: Enantioselektivní organokatalytická epoxidace za využití sloučenin hypervalentního jodu.

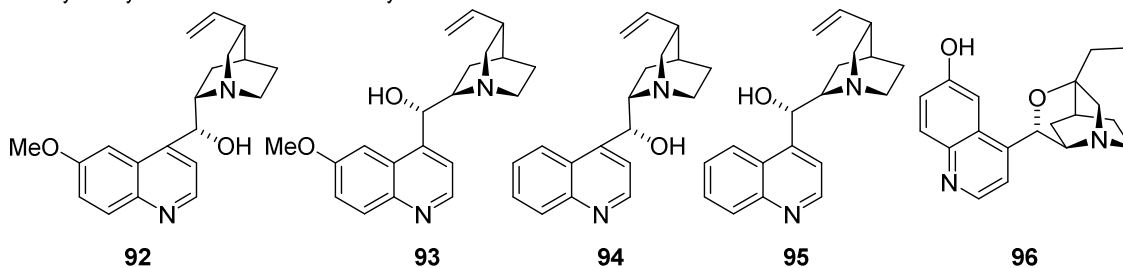
Vedle enaminové a iminiové aktivace se v rámci aminokatalýzy uplatňují i další aktivační módy jako např. SOMO (single occupied molecule orbital)⁵⁶ či dienaminová⁵⁷ nebo trienaminová⁵⁸ aktivace. Tyto aktivační módy jsou svým zaměřením nad rámec této disertační práce, a nejsou v následujícím textu dále rozpracovány.

3.2 Využití terciárních aminů v organokatalýze

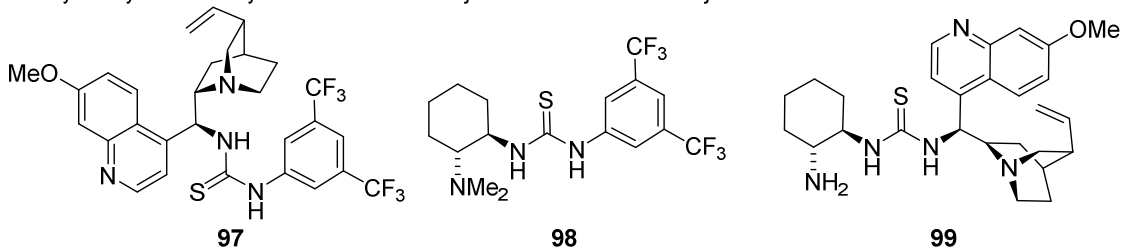
Vedle primárních a sekundárních aminů nalezly v rámci organokatalýzy uplatnění i aminy terciární, u nichž rozlišujeme dva základní způsoby aktivace substrátu - kovalentní a nekovalentní.

K nejvýznamnějším terciárním aminům, které nalezly široké uplatnění v asymetrické organokatalýze, patří deriváty chinolinových alkaloidů, aminoalkoholů, guanidinu, chirálních derivátů dimethylaminopyridinu apod. (Obrázek 7).

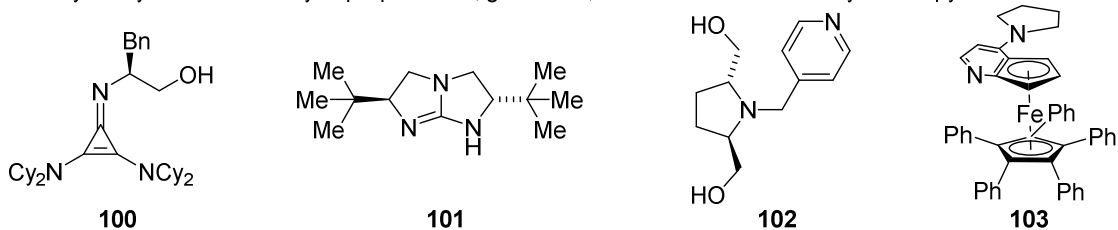
katalyzátory odvozené od chinolinových alkaloidů



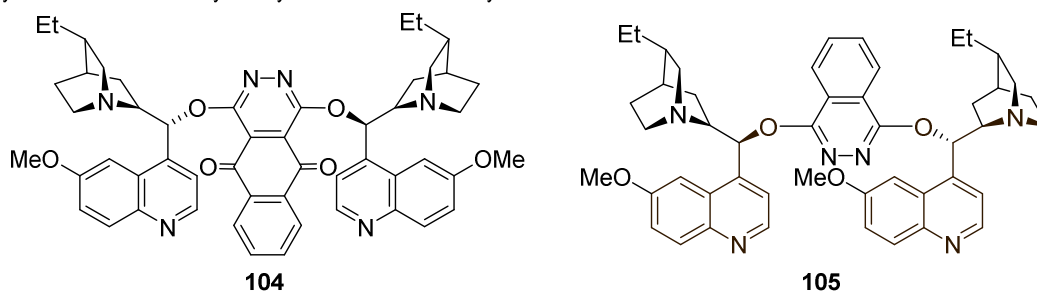
katalyzátory chinolinových alkaloidů obsahujících thiomocovinovou jednotku



katalyzátory odvozené od cyklopropeniminu, guanidinu, aminoalkoholu a dimethylaminopyridinu



vybrané dimerní katalyzátory derivátů chinolinových alkaloidů



Obrázek 7: Příklady terciárních aminů využívaných jako katalyzátory.

3.2.1 Aktivace substrátu terciárními aminy pomocí nekovalentní interakce

Terciární aminy, jako Brønstedovy báze (BB), mohou aktivovat substrát pomocí nekovalentní interakce. Samotný způsob aktivace lze popsat dvěma hraničními modely⁵⁹:

- 1) Pronukleofil C-H nebo X-H ztrácí proton za vzniku nové částice se zvýšenou nukleofilitou (C^- nebo X^-) a protonované báze HBB^+ (Schéma 35a),
- 2) Pozitivně nabitý komplex nukleofil-elektrofil, který je v rovnováze s výchozími látkami, ztratí proton opět za vytvoření protonované báze HBB^+ . Tím dochází k posunu rovnováhy ve směru tvorby produktu (Schéma 35b)

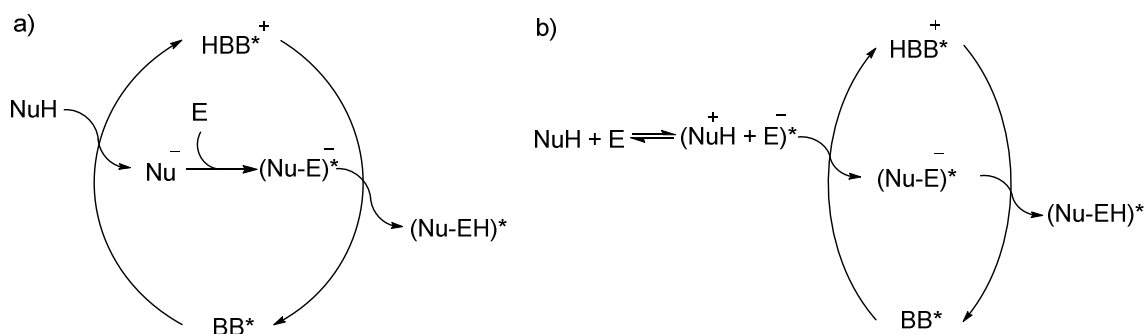
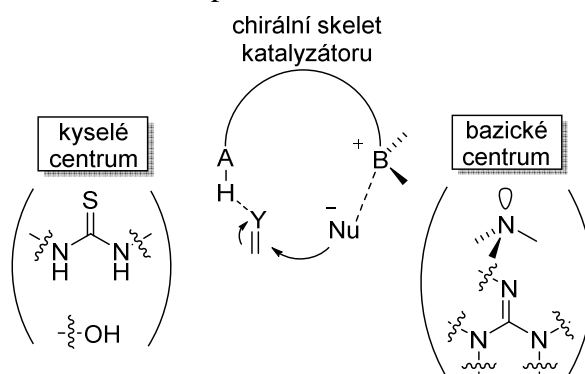


Schéma 35: Limitní modely působení terciárního aminu jako Brønstedovy báze.

Z hlediska asymetrické syntézy není nekovalentní interakce chirálních terciárních aminů výhodná vzhledem k rozvolněné struktuře komplexu delokalizovaného aniontu substrátu a kvarterní ammoniové soli katalyzátoru. Proto se s výhodou využívá tzv. bifunkčních katalyzátorů obsahujících mimo terciárního bazického dusíku aktivujícího nukleofil i druhou část (Lewisovu kyselinu), která aktivuje elektrofil vodíkovou vazbou. Vhodnou skupinou aktivující elektrofil je např. hydroxylová skupina katalyzátorů chinolinových alkaloidů nebo aminoalkoholů, případně thiomocovinová skupina thiomocovinových bifunkčních katalyzátorů. Výsledkem takového synergického působení je vyšší aktivita katalyzátoru a zároveň vyšší selektivita reakce v důsledku lépe definovaného tranzitního stavu (Obrázek 8)^{42,60}.



Obrázek 8: Duální aktivace elektrofilu a nukleofilu bifunkčním katalyzátorem obsahujícím bazické centrum a donor vodíkové vazby.

3.2.1.1 Využití terciárních aminů při tvorbě vazby C-C v rámci nekovalentních interakcí

Duální katalýza pomocí katalyzátorů obsahující terciární amin a jednotku fungující jako donor vodíkové vazby je hojně využívanou metodou enantioselektivní tvorby vazby C-C. Často využívaným katalyzátorem obsahujícím bazický terciární amin a thiomocovinovou jednotku je bifunkční Takemotův katalyzátor (**98**), jenž byl využit např. při konjugované adici derivátů malonátu (**93**) na nitroolefiny (**92**) (Schéma 36)⁶¹.

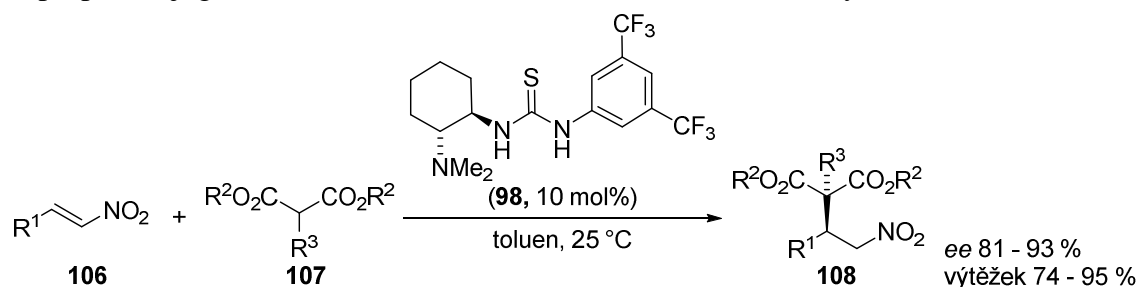


Schéma 36: Využití duální katalýzy při konjugované adici nitroolefinů na derivátu malonátů.

Stejný katalyzátor byl použit také v rámci konjugované adice oxoesterů (**109**) na nitroolefiny (**106**, Schéma 37a)^{62a}. Metoda byla následně využita při enantioselektivní totální syntéze (-)-epibatidinu (**114**, Schéma 37)^{62b}.

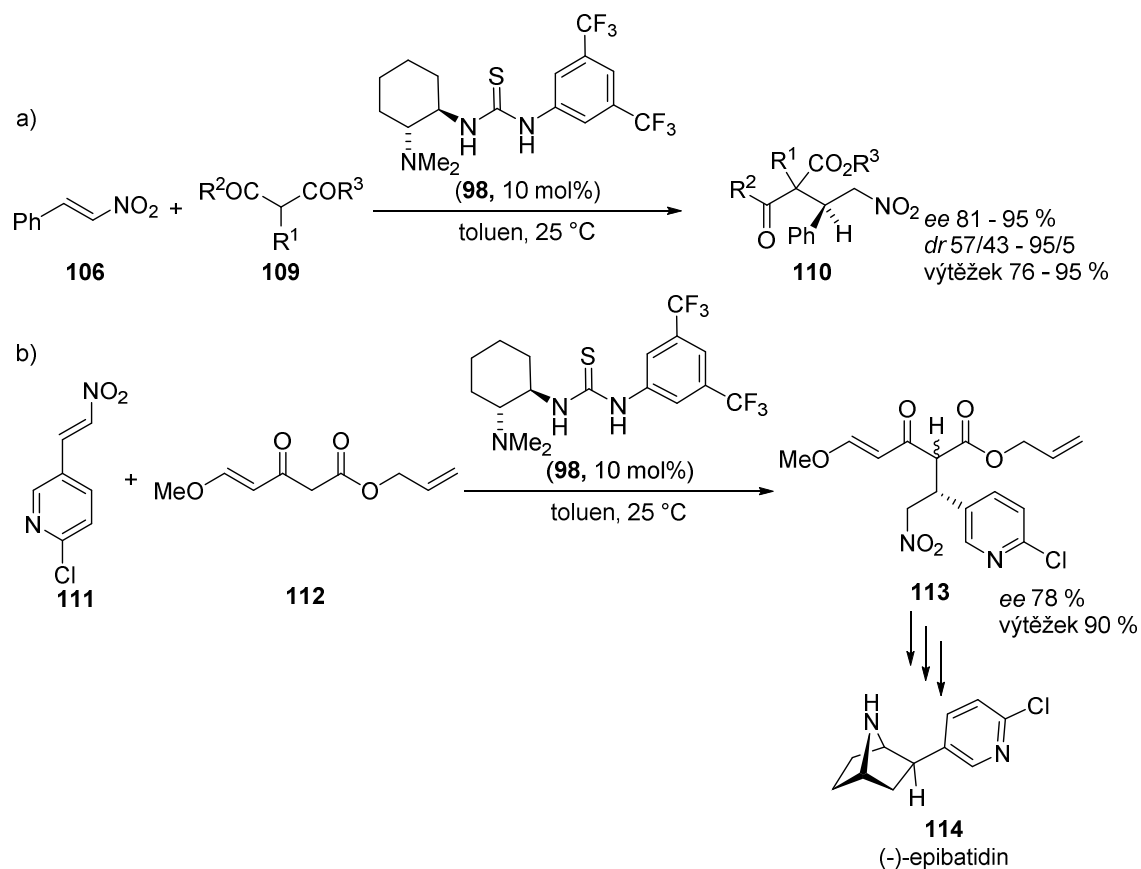


Schéma 37: Konjugovaná adice oxoesterů na nitroolefiny za využití bifunkčních thiomocovinových katalyzátorů.

Alternativou Takemotova bifunkčního katalyzátoru v rámci konjugované adice stericky náročných oxoesterů na enaly mohou být také deriváty chinolinových alkaloidů (**119**). Metoda byla aplikována při totální syntéze (+)-tanikolidu (**118**), laktonu izolovaného ze zelené řasy (Schéma 38)⁶³.

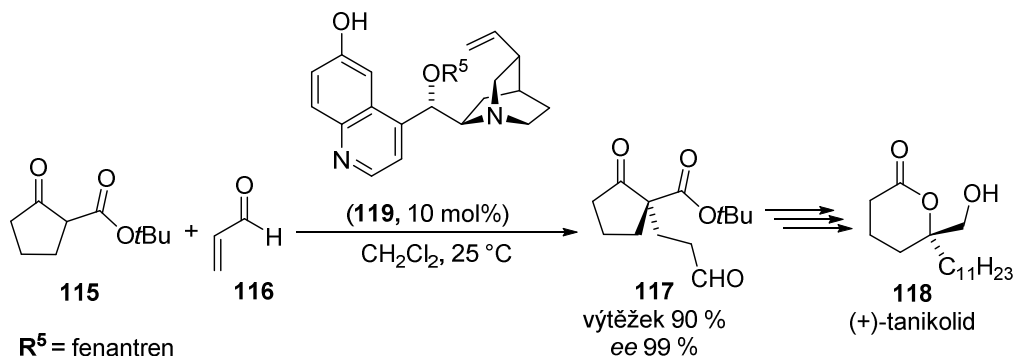


Schéma 38: Konjugovaná adice oxoesterů na α,β -nenasycené aldehydy.

Roku 2012 byla uveřejněna práce zabývající se chirálními iminoalkoholy jako vhodnými bifunkčními katalyzátory, které se uplatnily při enantioselektivní konjugované adici derivátů akrylátu (**121**) na imin odvozený od glycinu (**120**) (Schéma 39)⁶⁴.

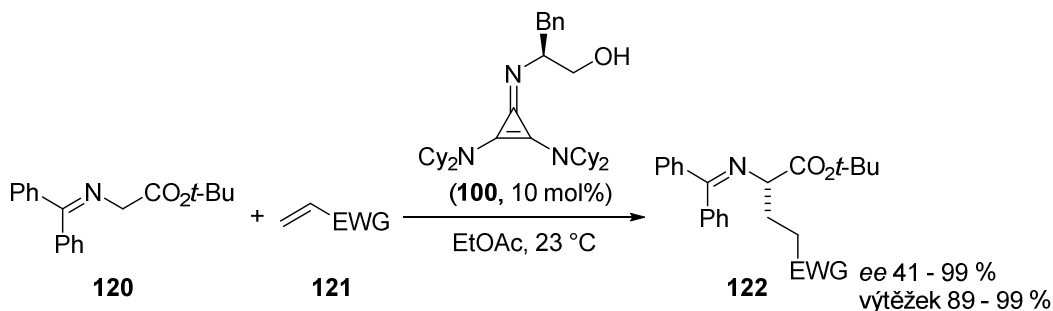


Schéma 39: Konjugovaná adice katalyzovaná bifunkčním derivátem aminoalkoholu.

Terciární aminové katalyzátory obsahující thiomocovinovou funkci byly využity též při aza-Henryho reakci. Roku 2004 byla publikována adice nitromethanu (**124**) na iminy (**123**) za katalýzy Takemotovým katalyzátorem (**98**) (Schéma 40)⁶⁵. Příslušné β -nitroaminy (**125**) byly získány ve vysokém výtěžku, enantiomerní přebytky však nepřesáhly 80 %.

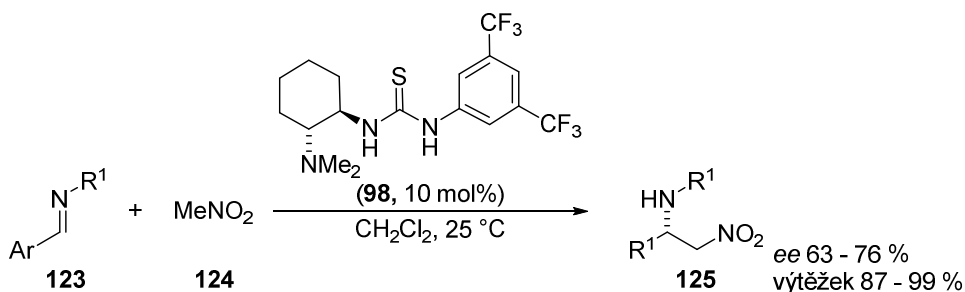


Schéma 40: aza-Henryho reakce nitromethanu s iminy.

Takemotův katalyzátor byl využit i při aldolové reakci derivátů malonátu (**126**) s enaly (**127**) vedoucí k enantioselektivní syntéze derivátů oxazolidinonů (**128**). Metoda byla využita při totální syntéze mycestericinu C, látky vykazující imunopresivní vlastnosti (Schéma 41)⁶⁶.

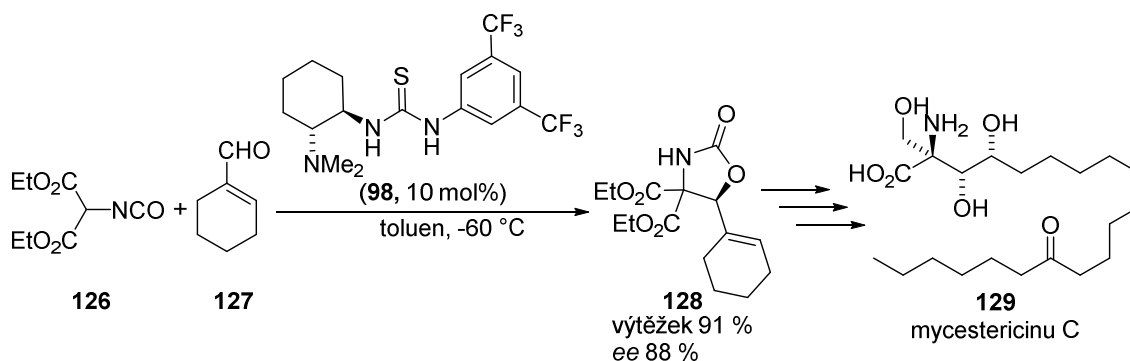


Schéma 41: Aplikace aldolové reakce při enantioselektivní syntéze oxazolidinonů.

3.2.1.2 Využití terciárních aminů při tvorbě vazby C-heteroatom v rámci nekovalentních interakcí

V případě aktivace substrátu pomocí nekovalentních interakcí terciárních aminů byla vypracována řada metod pro enantioselektivní tvorbu vazby C-heteroatom. Stejně jako při enantioselektivní tvorbě vazby C-C se k aktivaci substrátu často volí bifunkční katalyzátory obsahující bazický terciární amin a funkční skupinu fungující jako donor vodíkové vazby. Roku 2004 byla publikována enantioselektivní hydroxylace cyklických derivátů β -ketoesteru (**130**) za katalýzy dihydrochininu (**133**) (Schéma 42)⁶⁷.

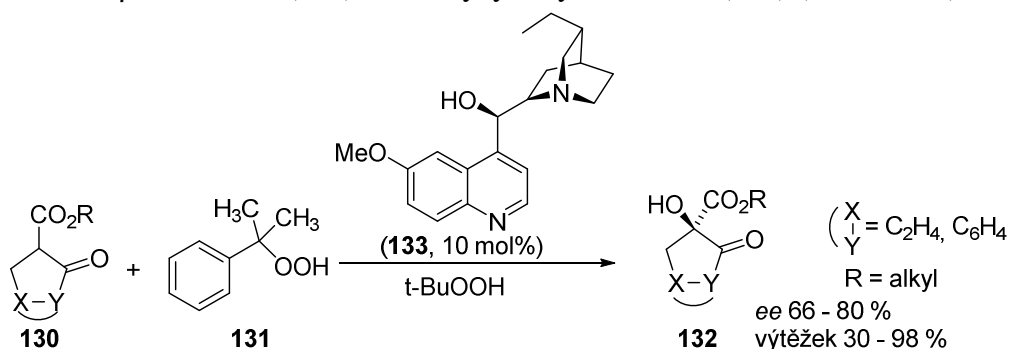


Schéma 42: Enantioselektivní hydroxylace β -ketoesterů za katalýzy terciárním aminem.

Roku 2004 Jørgensen publikoval enantioselektivní tvorbu vazby C-N. Jednalo se o enantioselektivní organokatalytickou aminaci α -substituovaných α -kyanacetátů za katalýzy β -ICD (**96**) (Schéma 43). Uvedená metoda byla následně rozšířena i na cyklické oxoestery⁶⁸.

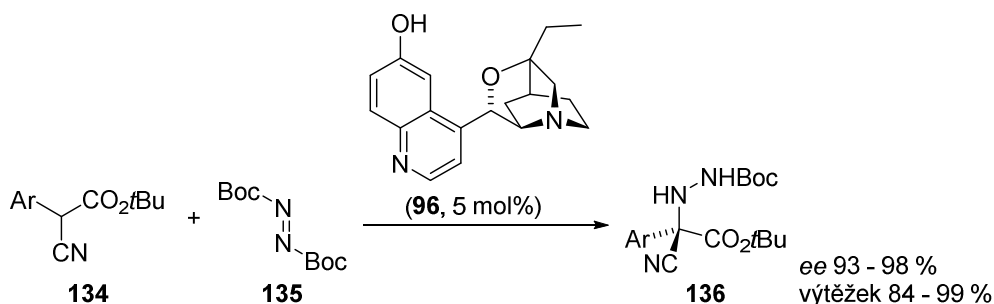


Schéma 43: Enantioselectivní aminace α -kyanacetátem.

Vedle enantioselectivní tvorby vazby C-O a C-N byly vypracovány postupy enantioselectivní přípravy vazby C-S. Roku 2005 Wu uveřejnil konjugovanou adici thiofenolu (**138**) na α,β -nenasycené imidy (**137**) případně cyklické enony (**140**) za katalýzy Takemotovým katalyzátorem (**98**) (Schéma 44)⁶⁹. I přes vysoké výtěžky příslušných produktů enantioselectivita daných transformací nepřesáhla 80 %.

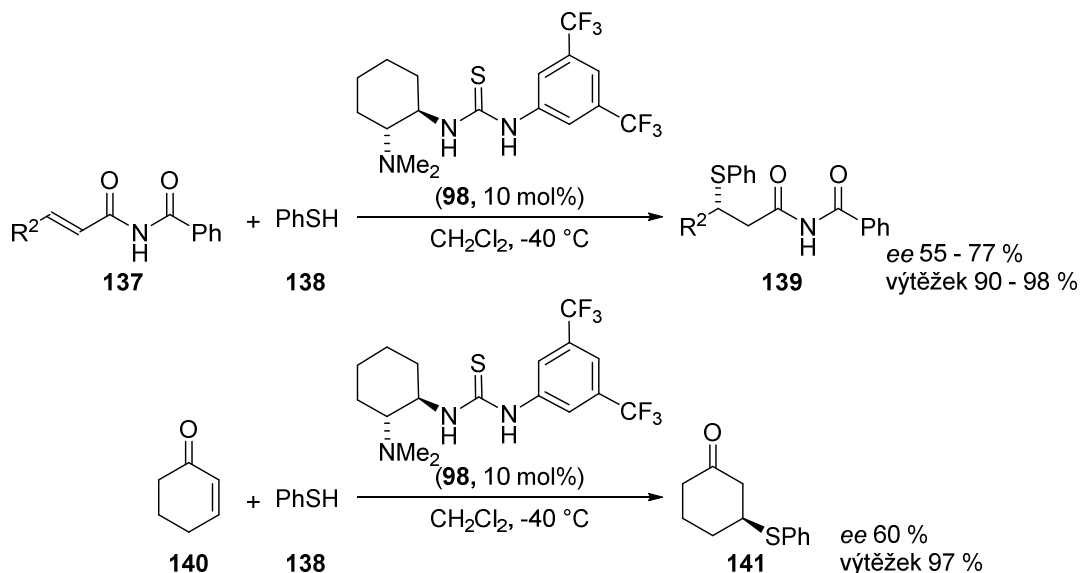


Schéma 44: Konjugovaná adice thiofenolu na α,β -nenasycené iminy a ketony.

Enantioselectivní tvorba vazby C-S byla provedena také s využitím sloučenin hypervalentního jodu. Konkrétně se jednalo o zavedení SCF_3 skupiny na oxoestery (**142**) za katalýzy chinolinovým alkaloidem chininem (**92**) (

Schéma 45)⁷⁰. V průběhu reakčního mechanismu se předpokládá synergické působení chininu, kdy bazický dusík chinolinové části katalyzátoru napomáhá deprotonaci oxoesteru a hydroxylová skupina aktivuje sloučeninu hypervalentního jodu pomocí vodíkové vazby.

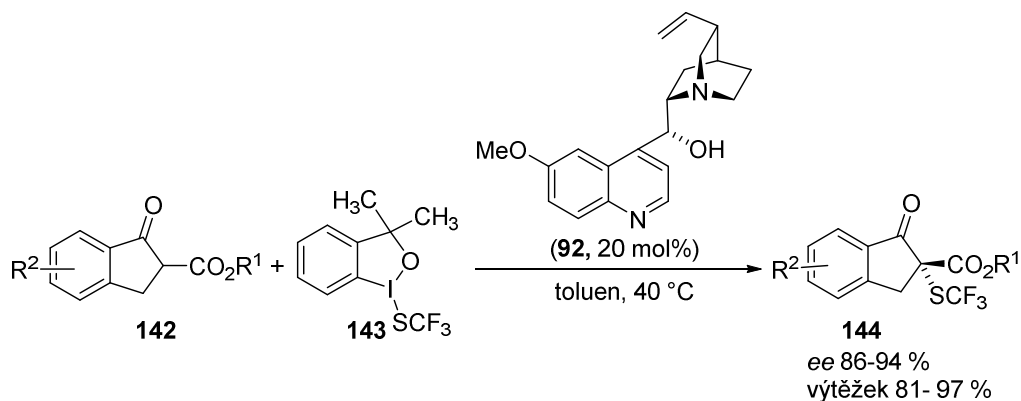
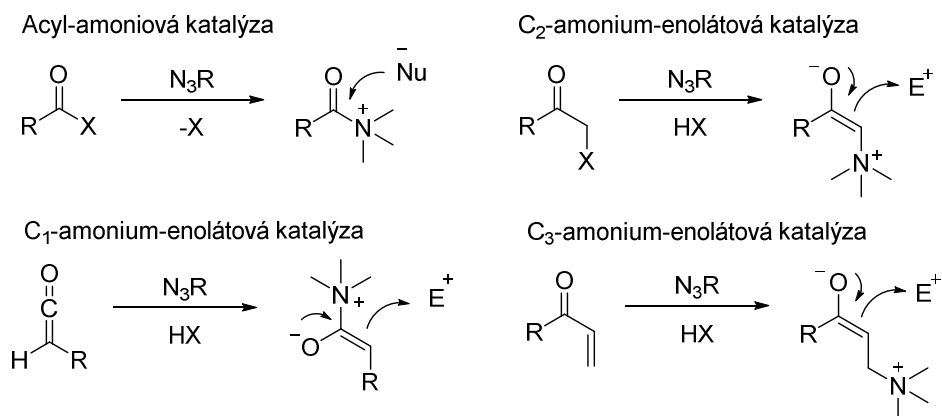


Schéma 45: Sulfenylační reakce β -ketoesterů pomocí sloučeniny hypervalentního jodu.

3.2.2 Aktivace substrátu terciárními aminy pomocí kovalentní interakce

Druhý způsob aktivace substrátu terciárním aminem vychází z jeho nukleofilního charakteru umožňující reakce s karbonylovou funkční skupinou, případně polarizovanou násobnou vazbou. Tímto způsobem lze aktivovat např. alkylhalogenidy, keteny, α -halogenketony případně α,β -nenasycené karbonylové sloučeniny (Obrázek 9)⁷¹. V případě interakce terciárního aminu s uhlíkem karbonylové skupiny acylhalogenidu za současného odstoupení halogenu dochází ke vzniku acylamoniového intermediátu. V takovém případě mluvíme o acyl-amoniové katalýze. V případě interakce terciárního aminu s uhlíkem karbonylové skupiny ketenu se jedná o C_1 -amonium-enolátovou aktivaci a vzniku C_1 -amonium-enolátového intermediátu. α -Halogenkarbonylové sloučeniny jsou terciárními aminy aktivovány reakcí na C_2 uhlíku za odstoupení halogenu. V tomto případě se jedná o C_2 -amonium-enolátovou katalýzu. α,β -Nenasycené karbonylové sloučeniny jsou terciárními aminy aktivovány na C_3 uhlíku, a mluvíme tak o C_3 -amonium-enolátové katalýze.



Obrázek 9: Nukleofilní aktivace substrátu pomocí terciárních aminů.

3.2.2.1 Acyl-amoniová katalýza

Acyl-amoniová katalýza byla využita při C-acylaci silylketen-acetalů (**146**) acetanhydridem (**145**) za katalýzy planárně chirálním dimethylaminopyridinem (**103**) (Schéma 46)⁷².

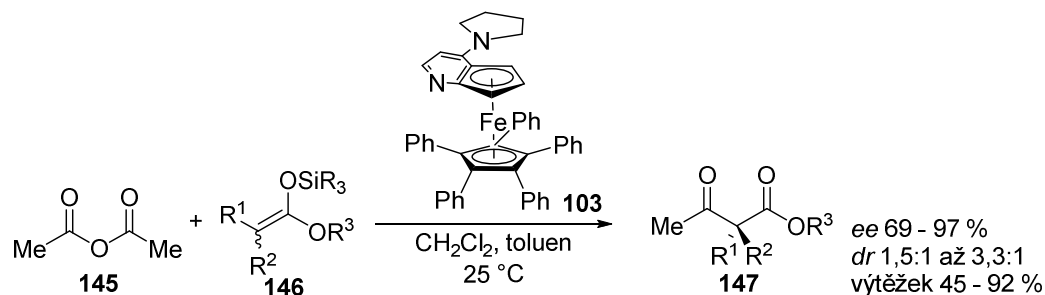


Schéma 46: Chirální acylace silylketen-acetalů pomocí acetanhydridu.

Tento aktivační mód byl také aplikován při přípravě *N*- a *O*-heterocyklických sloučenin reakcí dikarbonylových sloučenin s chloridy α,β -nenasycených kyselin (**148**) (Schéma 47)⁷³.

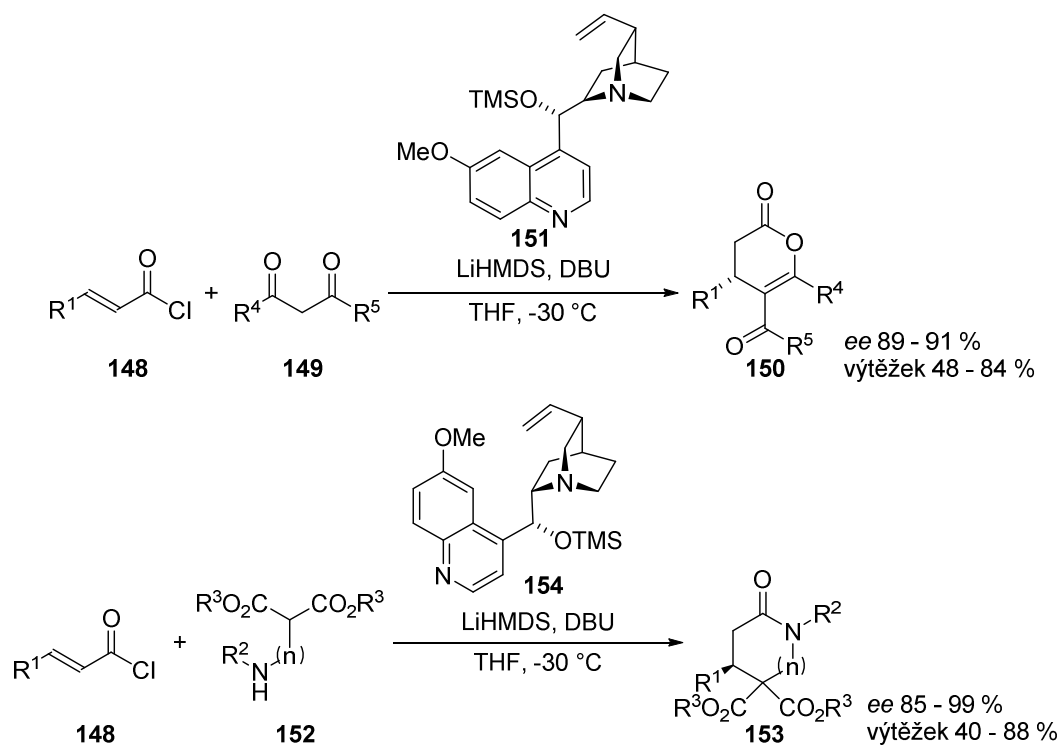


Schéma 47: Příprava heterocyklických sloučenin pomocí acylamoniové katalýzy.

3.2.2.2 C₁-Amonium-enolátová aktivace

C₁-Amonium-enolátová aktivace byla využita při přípravě β -laktamů tzv. Staudingervou reakcí. Příslušné β -laktamové deriváty byly za katalýzy chirálními

terciárními aminy odvozenými od chinolinových alkaloidů připraveny ve vysokém enantiomerním přebytku (Schéma 48)⁷⁴.

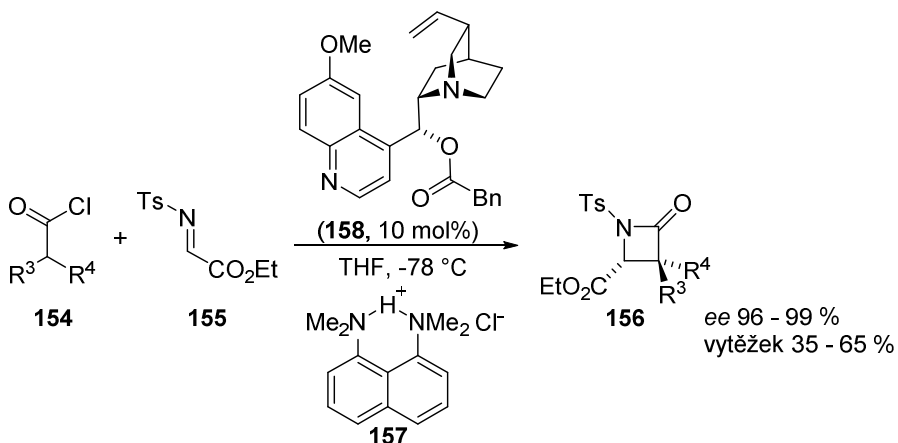


Schéma 48: Příprava β -laktamů pomocí chirálních terciárních aminů odvozených od chinolinových alkaloidů.

Mechanismus Staudingerovy reakce zahrnuje vznik C_1 -Amonium-enolátového intermediátu (**III**), který reaguje s iminem (**IV**) [2+2] cykloadiční reakcí vedoucí ke vzniku β -laktamu a regeneraci katalyzátoru (**I**) (Schéma 49).

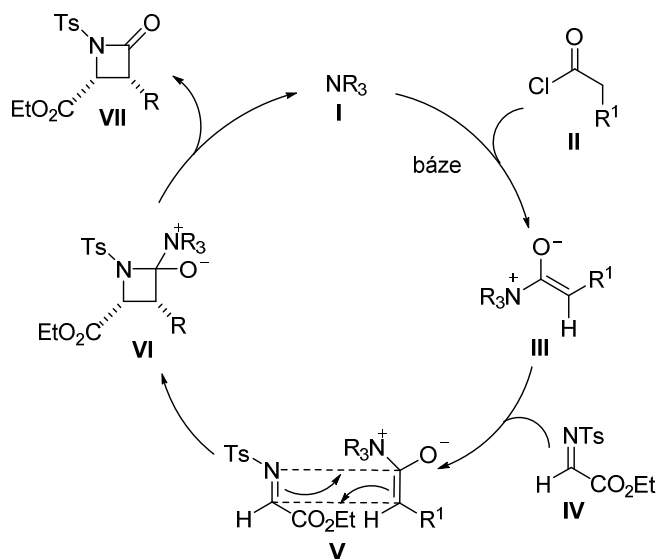


Schéma 49: Předpokládaný mechanismus Staudingerovy reakce.

Kromě přípravy β -laktamových skeletů se C_1 -amonium-enolátové aktivace uplatnila při enantioselektivní α -chloraci derivátů acyl-halogenidů (**159**) pomocí polychlorovaného derivátu chinonu (**47**) (Schéma 50)⁷⁵. C_1 -Amonium-enolátová aktivace byla následně využita k přípravě α -bromesterů⁷⁶.

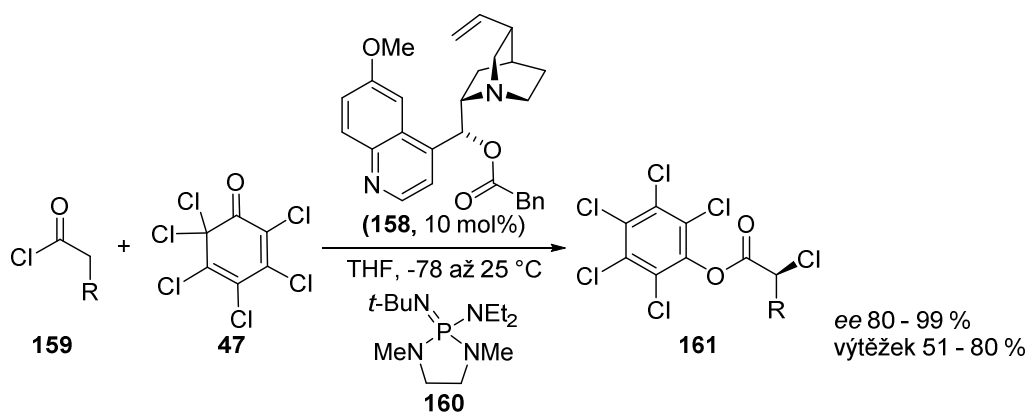


Schéma 50: Enantioselektivní α -bromace acylchloridů.

3.2.2.3 C_2 -Amonium-enolátová aktivace

C_2 -Amonium-enolátová aktivace našla využití při přípravě cyklopropanových skeletů (Schéma 51a)⁷⁷ jako alternativa široce využívané metody cyklopropanačních reakcí za pomoci sírných ylidů⁷⁸. Vedle intermolekulární cyklopropanační reakce byla metoda využita v rámci intramolekulární cyklopropanace umožňující vznik bicyklických sloučenin (Schéma 51b)⁷⁹.

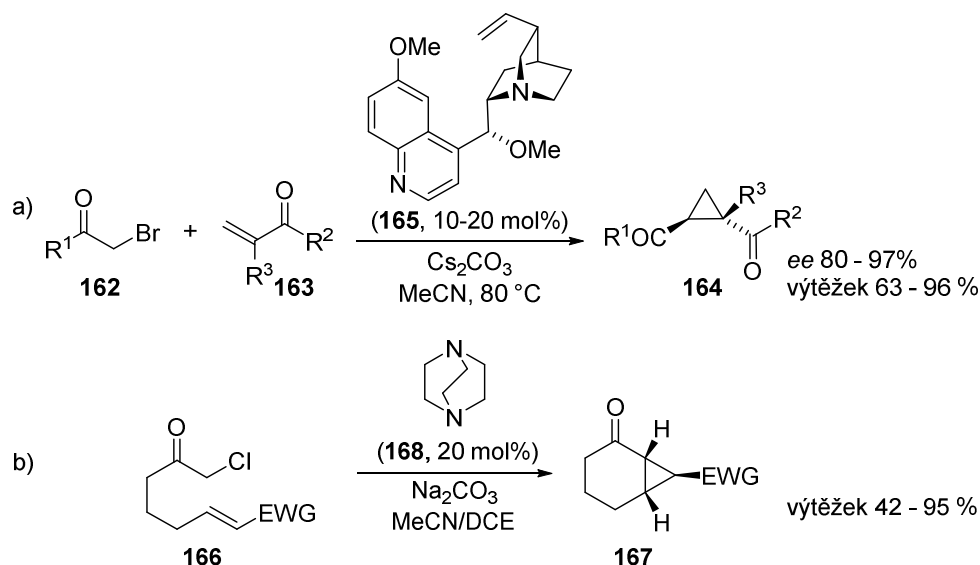


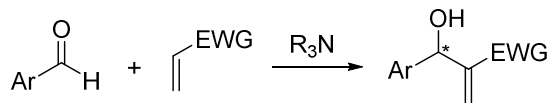
Schéma 51: Cyklopropanační reakce za využití C_2 -amonium-enolátové aktivace.

3.2.2.4 C_3 -Amonium-enolátová aktivace

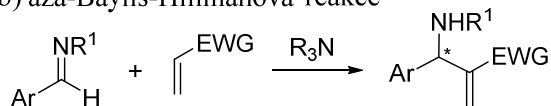
C_3 -Amonium-enolátová aktivace se uplatňuje při aktivaci α,β -nenasycených karbonylových sloučenin nebo nitrilů terciárními aminy na C_3 uhlíku (Obrázek 9, strana 25). Vzniklý C_3 -amonium-enolát může reagovat s řadou elektrofilů jako např. s neenolizovatelnými aldehydy v případě Morita-Baylis-Hillmanově (MBH) reakce

nebo iminy v aza-Baylis-Hillmanově reakci. Tento typ aktivace lze také užít při allylové alkylnaci nukleofilů pomocí MBH karbonátů nebo acetátů. (Schéma 52).

a) Morita-Baylis-Hillmanova reakce



b) aza-Baylis-Hillmanova reakce



c) Allylová alkylnace

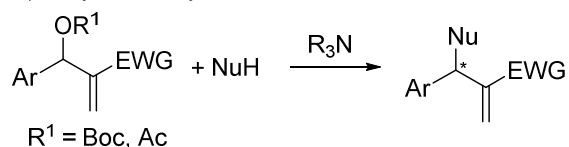


Schéma 52: Využití terciárních aminů při C₃-amonium-enolátové aktivaci

Morita-Baylis-Hillmanova (MBH) reakce, vedoucí ke vzniku Morita-Baylis-Hillmanových alkoholů, byla poprvé popsána roku 1968⁸⁰. V posledních letech se rozvinula možnost enantioselektivní verze této transformace v přítomnosti chirálních terciárních aminů⁸¹, (Schéma 53)⁸².

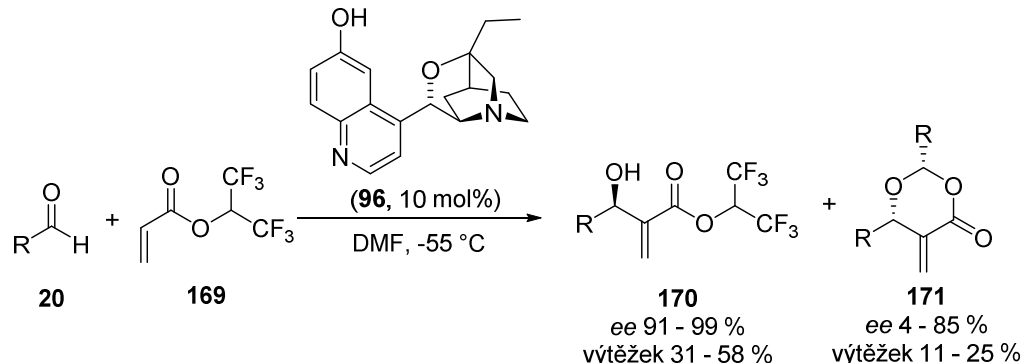


Schéma 53: Enantioselektivní Morita-Baylis-Hillmanova reakce katalyzovaná β-ICD.

Hydroxylovou skupinu daného MBH alkoholu lze dále transformovat na dobře odstupující skupinu -OBoc, -OAc. Příslušné karbonáty a acetáty našly využití při allylových substitučních reakcích (Obrázek 9c)⁸³.

3.2.2.5 Využití allylové substituce při enantioselektivní přípravě C-C vazby

Vedle okrajově využívaných MBH acetátů, které byly využity v rámci enantioselektivního štěpení MBH alkoholů⁸⁴, se v rámci allylové substituce uplatňují zejména MBH karbonáty vzhledem ke své vyšší reaktivitě. Ta je způsobena dekarboxylací odstupující -OBoc skupiny během aktivace MBH karbonátu (**II**)

katalyzátorem (**I**). Následně se *in-situ* generovaný *tert*-butoxydový anion chová jako silná Brønstedova báze, která usnadňuje deprotonaci příslušného nukleofilu obsahující kyselý C-H nebo X-H (X = heteroatom) proton⁸⁵. Nukleofil následně reaguje s intermediátem **IV** substitucí S_N2'. Tvoří se nová vazba v intermediátu **V** a následným uvolněním terciárního aminu z tohoto intermediátu vzniká produkt **VI** a regeneruje se katalyzátor (Schéma 54).

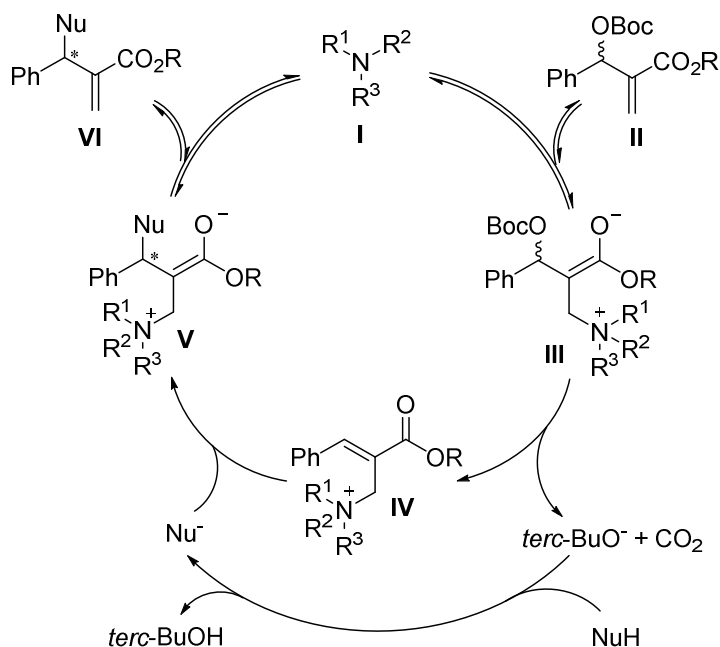


Schéma 54: Předpokládaný mechanismus allylové substituce MBH karbonátu.

Zavedení MBH karbonátů umožnilo využití celé škály C-nukleofilů v rámci asymetrické organokatalytické allylové substituce. Například roku 2007 Hiemstra publikoval asymetrickou organokatalytickou allylovou substituci α,α -kyanofenylacetátů (**172**) za katalýzy β -ICD (Schéma 55)⁸⁶.

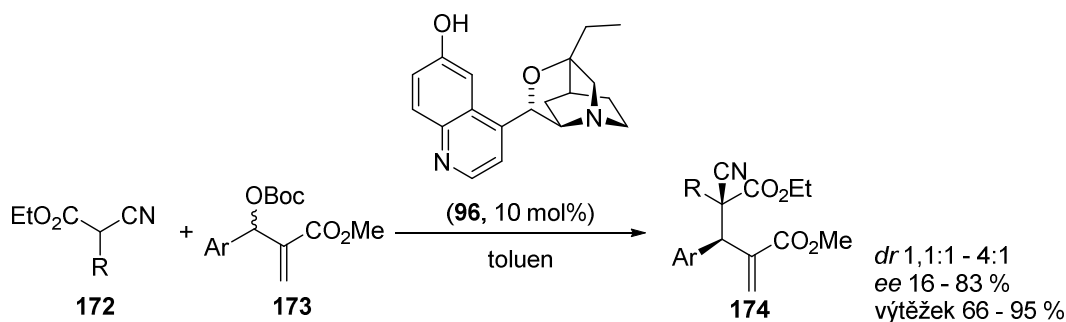


Schéma 55: Organokatalytická allylová substituce α -kyanacetátů pomocí MBH karbonátů.

Následně byly uveřejněny práce zabývající se allylovou alkylací α,α -dikyanoalkenů⁸⁷, oxindolů⁸⁸, butenolidů⁸⁹, allylových sulfonů⁹⁰, benzofuran-2-onů⁹¹, oxazolónů⁹², trifluormethylové skupiny⁹³ či indenů⁹⁴. MBH karbonáty byly také využity v rámci [3+2] cykloadiční reakce⁹⁵. V rámci allylové alkylace byly jako účinné nukleofily využity též nefluorované a fluorované sulfony⁹⁶.

3.2.2.6 Využití allylové substituce při enantioselektivní tvorby vazby C-heteroatom

Vedle C-nukleofilů byly vyvinuty metody enantioselektivní tvorby vazby C-heteroatom. Roku 2009 Chen uveřejnil práci zabývající se enantioselektivní allylovou alkylací derivátů indolu (**175**) pomocí MBH karbonátů (Schéma 56)⁹⁷. Mimo derivátů indolu byla publikována allylová substituce derivátů ftalimidu⁹⁸, enaminu⁹⁹, případně *N*-allyl-tosylamidu¹⁰⁰.

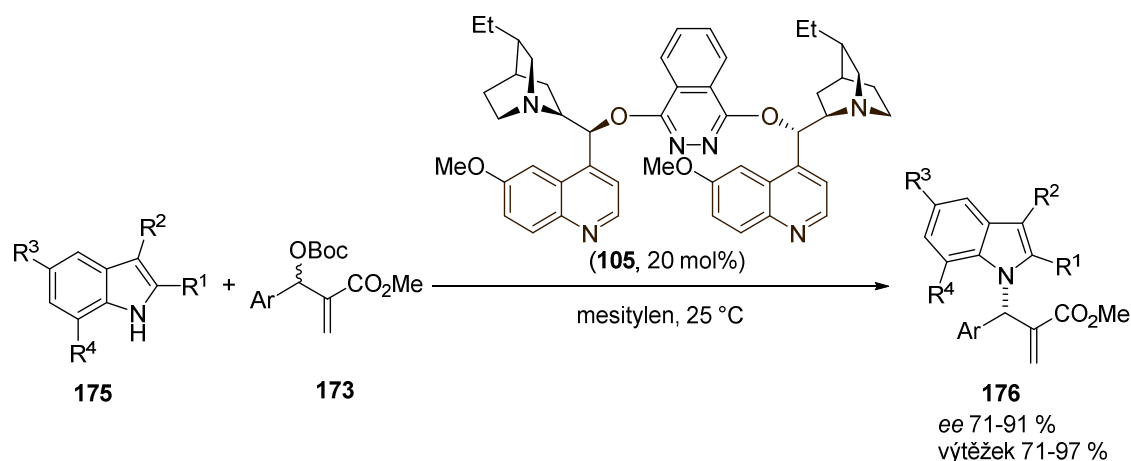


Schéma 56: Organokatalytická allylová substituce derivátů indolu.

V rámci enantioselektivní tvorby vazby C-O byly jako vhodné nukleofily použity peroxidy¹⁰¹, případně voda (Schéma 57)¹⁰².

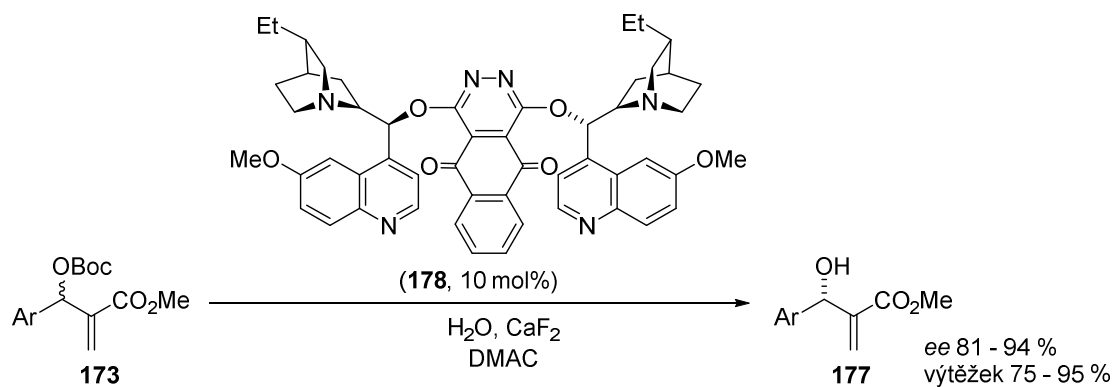


Schéma 57: Organokatalytická hydroxylace MBH karbonátů.

4 Cíle práce

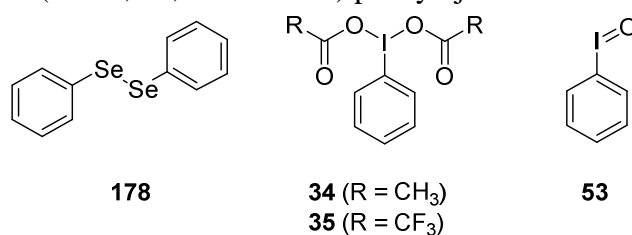
S ohledem k poznatkům známých z literatury z oblasti spojené s tematikou hypervalentního jodu a organokatalytických asymetrických allylových substitucí a také našim zkušenostem v oblasti organokatalýzy byly stanoveny dva obecné cíle předložené disertační práce.

1. Prvním cílem bylo prozkoumání využití sloučenin hypervalentního jodu v organické syntéze za využití konceptu organokatalýzy. V rámci tohoto cíle bylo hlavním záměrem prozkoumat oblast stereoselektivní tvorby vazby C-heteroatom u nasycených aldehydů za katalýzy sekundárními aminy a oxoesterů za katalýzy terciárními aminy. Zároveň využití sloučenin hypervalentního jodu pro tvorbu C-C vazeb, především vazeb sp^3 - sp , bylo náplní tohoto cíle.
2. Dalším cílem disertační práce bylo studium využití Morita-Baylis-Hillmanových karbonátů v organokatalytických asymetrických allylových substitucích vedoucích ke tvorbě C-C a C-heteroatom vazeb. V rámci tohoto cíle byl kladen důraz na enantioselektivní přípravu sloučenin obsahujících kvarterní stereogenní uhlíkové centrum, a též na enantioselektivní přípravu sloučenin vhodných pro přípravu malých heterocyklů.

5 Výsledky a diskuze

5.1 Enantioselektivní organokatalytická α -selenylace aldehydů a β -ketoesterů za využití sloučenin hypervalentního jodu

Jak bylo uvedeno v kapitole 3.1.1.1, sloučeniny hypervalentního jodu lze na základě jejich mírných oxidačních vlastností využít pro tvorbu vazby C-C případně vazby C-heteroatom. Vzhledem k možnostem použití selenylovaných sloučenin v organické syntéze³⁶⁻³⁷ jsme se zaměřili na přípravu α -selenylovaných aldehydů a β -ketoesterů za využití oxidačních vlastností sloučenin hypervalentního jodu v kombinaci s konceptem organokatalýzy. Na základě dat známých z literatury jsme naši pozornost zaměřili na 1,2-difenyldiselan (**178**, Obrázek 10), který po aktivaci sloučeninami hypervalentního jodu (**34-35**, **53**, Obrázek 10) poskytuje elektrofilní zdroj selenu¹⁰³.

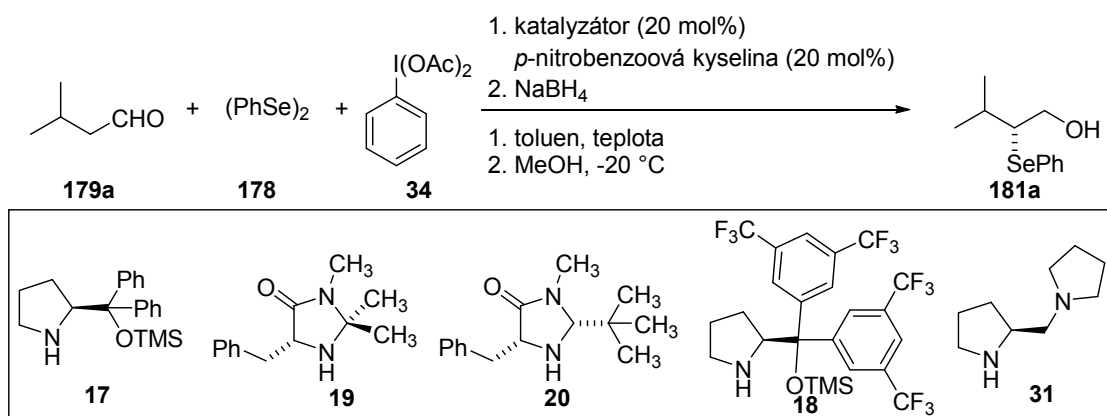


Obrázek 10: Vybrané substráty pro selenylační reakce.

5.1.1 Nalezení optimálních reakčních podmínek

V úvodu jsme naši pozornost věnovali α -selenylační reakci aldehydů pomocí 1,2-difenyldiselanu a sloučeninami hypervalentního jodu. Jako modelová byla využita reakce mezi isovaleraldehydem (3-methylbutanal) (**179a**) a 1,2-difenyldiselanem (**178**) a bis(acetoxy)jodbenzenem (**34**) jako mírného oxidačního činidla. Reakce byla katalyzovaná MacMillanovým katalyzátorem I. generace v prostředí toluenu za laboratorní teploty. Reakce proběhla kvantitativně, nicméně enantiomerní přebytek získaného aldehydu **180a** byl nízký v důsledku jeho racemizace. Z toho důvodu bylo přistoupeno k určení enantiomerního přebytku aldehydu z příslušného alkoholu **181a** získaného *in-situ* redukcí (NaBH₄, MeOH). Následně byl produkt reakce získán ve výtěžku 69 %, hodnota enantioselektivního přebytku alkoholu **181a** byla 83 % (Tabulka 1, reakce 1). Snížením reakční teploty na 0°C byl příslušný produkt získán ve výtěžku 66 %. Enantiomerní obohacení produktu se však zvýšilo na 98 % (Tabulka 1, reakce 2). Použití (*S*)- α,α -difenyl-2-pyrolidinmethanol trimethylsilyletheru (**17**) jako katalyzátoru vedlo ke vzniku alkoholu **181a** ve výtěžku 55 % a enantiomerním přebytku 84 % (Tabulka 1, reakce 3). Nízké hodnoty enantiomerního přebytku příslušného alkoholu byly získány použitím MacMillanova katalyzátoru II. generace (**20**) a diaminového katalyzátoru **31** (Tabulka 1, reakce 4 a 6). Použití Jørgensonova katalyzátoru **18** nevedlo ke vzniku žádaného produktu **181a** pravděpodobně v důsledku jeho vysokých sterických nároků (Tabulka 1, reakce 5).

Tabulka 1: Vliv katalyzátoru na průběh enantioselektivní reakce.



Reakce	Katalyzátor	Teplota (°C)	Čas (h)	Výtěžek (%)	Ee (%) ^a
1	19	25	3	69	83
2	19	0	40	66	98
3	17	0	70	55	-84
4	20	0	40	62	70
5	18	0	70	-	n.d.
6	31	0	72	51	21

^a určeno pomocí chirální HPLC

Dále byla navržená transformace optimalizována s důrazem na výtěžek a enantioselektivitu reakce.

V tabulce 2 jsou shrnuta data získaná ze studia vlivu použitého rozpouštědla a množství katalyzátoru na průběh reakce. Nejvyšší hodnota enantioselektivity byla dosažena v toluenu při 0 °C. V těchto podmínkách byl alkohol **181a** získán ve výtěžku 66 % s enantiomerní čistotou 98 % (Tabulka 2, reakce 1). V případě použití polovičního množství katalyzátoru **19** (10 mol%) byl pozorován nepatrný pokles výtěžku alkoholu **181a** za zachování hodnoty enantioselektivity (Tabulka 2, reakce 5). Další snížení množství použitého katalyzátoru na 5 molárních % vedlo k významnému poklesu výtěžku produktu **181a** i snížení enantioselektivity reakce (Tabulka 2, reakce 7). Vedle toluenu byla použita i jiná rozpouštědla, jako např. dichlormethan, tetrahydrofuran a acetonitril. Reakce prováděna v těchto rozpouštědlech poskytovala příslušný selenylovaný produkt **181a** v nízkém výtěžku i enantiomerní čistotě (Tabulka 2, reakce 2-4). Dále bylo zjištěno, že reakci lze efektivně provádět nejen v přítomnosti sloučeniny hypervalentní jodu **34**, ale i pomocí jodosobenzenu (PhIO, **53**) připraveného dle schématu 58¹⁰⁴. V těchto podmínkách byl produkt reakce izolován v dobrém výtěžku 61 % a v enantiomerním přebytku 98 % (Tabulka 2, reakce 7). Při použití hypervalentní sloučeniny jodu bis[(trifluoroacetoxy)jod]benzenu (**35**) došlo k izolaci příslušného produktu **181a** v průměrném výtěžku a nízké hodnotě enantiomerního přebytku (Tabulka 2, reakce 8).

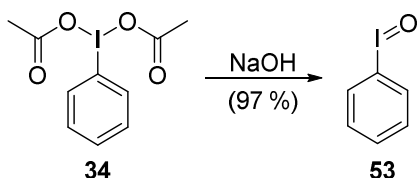
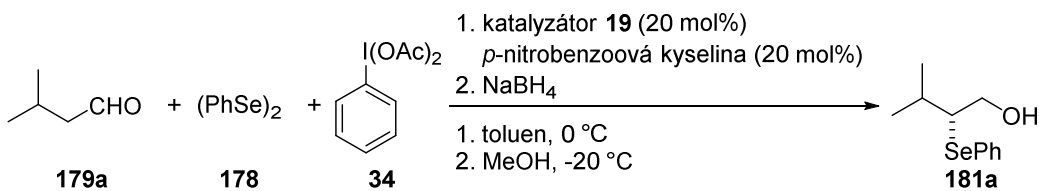


Schéma 58: Příprava sloučeniny hypervalentního jodu **53**.

Tabulka 2: Vliv rozpouštědel a teploty na průběh enantioselektivní reakce.



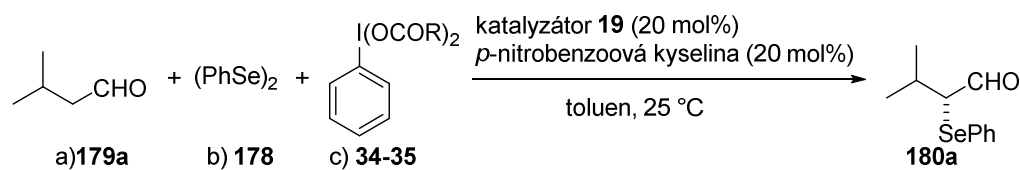
Reakce	Rozpouštědlo	Teplota (°C)	Čas (h)	Konverze (%)	Výtěžek (%)	Ee (%) ^a
1	toluen	0	40	100	66	98
2	CH ₂ Cl ₂	0	24	100	42	82
3	THF	0	72	100	50	77
4	MeCN	0	72	65	33	75
5	toluen	0	40	100	62	98 ^b
6	toluen	0	140	100	35	92 ^c
7	toluen	0	45	100	61	98 ^d
8	toluen	0	72	100	50	8 ^e

^a určeno pomocí chirální HPLC (AD 90:10 Hept:*i*PrOH, průtok 0.5ml); ^b 10 mol% katalyzátoru;

^c 5 mol% katalyzátoru; ^d použito PhIO místo PhI(OAc)₂; ^e použito PhI(O₂CCF₃)₂ místo PhI(OAc)₂.

Následně jsme se zaměřili na bis(acetoxy)jodbenzen (**34**) a jeho úlohu na průběh enantioselektivní selenylační reakce. Bylo provedeno několik experimentů s různými poměry tohoto činidla vůči 1,2-difenyldiselanu (**178**) a výchozímu isovaleraldehydu (**179a**) (Tabulka 3). Použití 0,5 ekvivalentu 1,2-difenyldiselanu a bis(acetoxy)jodbenzenu vede k 50% konverzi výchozí látky **179a**, a nedochází tak k úplné oxidaci 1,2-difenyldiselanu na dva ekvivalenty fenylseleniového kationtu (Tabulka 3, reakce 2). Při použití jednoho ekvivalentu bis(acetoxy)jodbenzenu a 0,5 ekvivalentu 1,2-difenyldiselanu byl vedle příslušného produktu **180a** (konverze 50 %) pozorován vznik i dalšího blíže neidentifikovaného produktu (Tabulka 3, reakce 1). Použití bis(trifluoroacetoxy)jodbenzenu (**35**) poskytovalo obecně nižší hodnoty konverze v porovnání s bis(acetoxy)jodbenzenem (reakce 3-5).

Tabulka 3: Optimalizace poměru výchozích látek na α -selenylační reakci.



Vstup	R	Poměr a:b:c	Čas (h)	Konverze (%) ^a
1	CH ₃	1:0,5:1	12	100 ^b
2	CH ₃	1:0,5:0,5	16	50 ^c
3	CF ₃	1:0,5:1	24	30
4	CF ₃	1:0,5:0,5	24	50
5	CH ₃	1:1:1	2	100

^a určeno pomocí ¹H NMR; ^b vznik produktu **180a** a neidentifikovaného nestálého aldehydického produktu v poměru 1:1; ^c 50% konverze na produkt **180a** i po 72 hodinách.

5.1.2 Vymezení rozsahu použití reakce

Po optimalizaci reakčních podmínek následovalo studium rozsahu použití této transformace na vybrané skupině nasycených aldehydů obsahující alkylovou, alkenylovou, aromatickou, případně esterovou funkční skupinu. Z výsledků shrnutých v tabulce 4 je zřejmé, že reakce poskytovala dobré výtěžky (51 – 70 %) a vysoké hodnoty enantiomerních přebytků (95 – 99 %) se všemi vybranými aldehydy s různě substituovanou alifatickou funkční skupinou. V případě heptanalů byl příslušný alkohol **181b** získán ve výtěžku 66 % v enantiomerním přebytku 99 % (tabulka 4, reakce 2). Stericky náročný 3,3-dimethylbutanal (**179e**) poskytoval příslušný alkohol (**181e**) ve výtěžku 66 % v enantiomerním přebytku 95% (tabulka 4, reakce 5). Také benzyl 4-formylbutanoát (**179g**) jako zástupce aldehydu obsahující esterovou funkční skupinu, jenž byl připraven dle schématu 59¹⁰⁵, byl úspěšně testován v rámci α -selenylační reakce. Příslušný alkohol **181g** vzniklý *in-situ* redukcí byl získán ve výtěžku 70 % s enantiomerním přebytkem 99 % (tabulka 4, reakce 7).

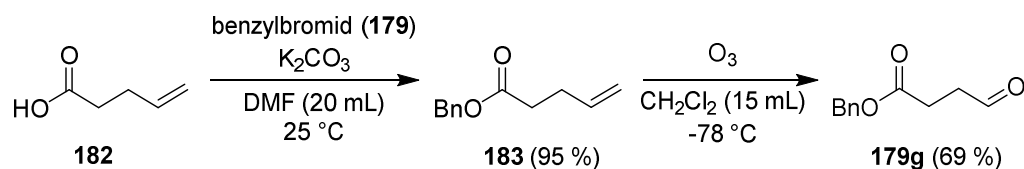
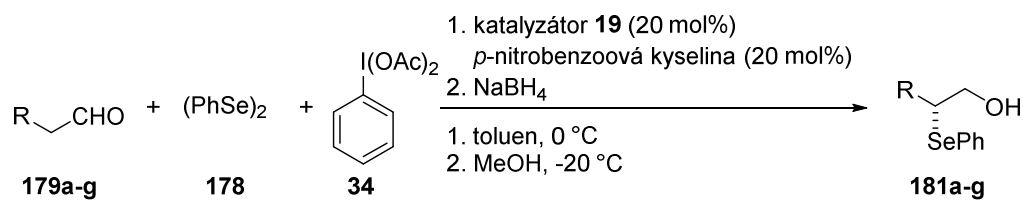


Schéma 59: Schéma přípravy aldehydu **179g**.

Tabulka 4: Vymezení rozsahu reakce pro vybrané substráty.



Reakce	Produkt	R	Čas (h)	Výtěžek (%)	Ee (%) ^a
1	181a	<i>i</i> -Pr	40	69	98
2	181b	<i>n</i> -pentyl	50	66	99
3	181c	<i>n</i> -propyl	50	67	99
4	181d	<i>n</i> -allyl	48	51	99
5	181e	<i>tert</i> -butyl	40	66	95
6	181f	-CH ₂ C ₆ H ₅	20	67	99
7	181g	-CH ₂ CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	20	70	99

^a určeno pomocí chirální HPLC

5.1.3 Určení absolutní konfigurace

Klíčovým krokem pro navržení reakčního mechanismu bylo určení absolutní konfigurace produktu α -selenylační reakce. V našem případě byla zvolena metoda chemické korelace, kdy byl na základě procedury publikované Córdovou^{35b} připraven vysoce enantiomerně obohacený alkohol *ent*-**181a** s (*S*)-absolutní konfigurací $\{([\alpha]_D^{25} = -8,5 \text{ (} c = 1,1; \text{CHCl}_3)\}$. Náš přístup vedl k vysoce enantiomerně obohacenému alkoholu **181a**, $\{([\alpha]_D^{25} = +9,4 \text{ (} c = 0,6, \text{CHCl}_3)\}$, který indikuje absolutní konfiguraci příslušného aldehydu jako (*2R*).

Na základě těchto pozorování a předešlých výsledků jsme se rozhodli navrhnout mechanismus α -selenylační reakce (Schéma 60), kde sloučenina hypervalentního jodu **37** hraje zásadní roli na vznik fenyلسeleniového kationtu (**II**), zároveň však neoxiduje aldehydovou funkci substrátu.

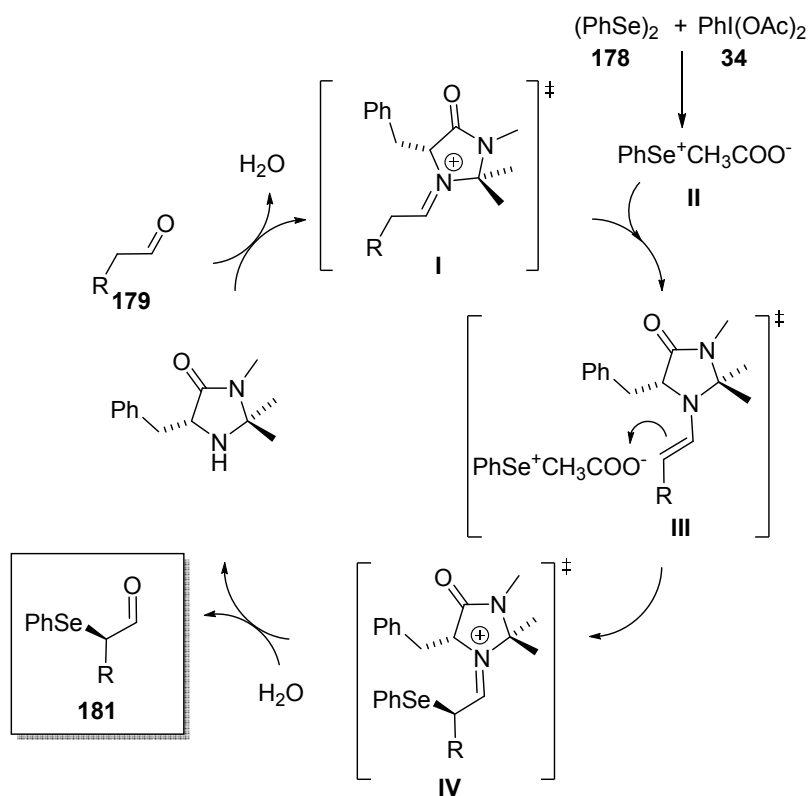
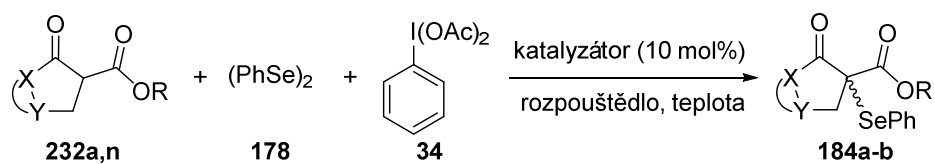


Schéma 60: Předpokládaný mechanismus α -selenylační reakce aldehydů.

Metoda selenylace pomocí hypervalentního jodu byla následně rozšířena na deriváty β -ketoesterů. Jako modelový substrát byl zvolen komerčně dostupný ethyl-2-oxocyklopentan-1-karboxylát (**232a**), který v přítomnosti 1,2-diphenyldiselanu (**178**) a bis(acetoxy)jodbenzenu (**34**) za katalýzy terciárním aminem nebo kvarterní amoniovou solí poskytoval selenylovaný produkt **184a** (Tabulka 5). Z výsledků shrnutých v tabulce 5 je patrné, že nejlepší výtěžky produktu **184a** byly získány použitím kvarterní amoniové soli **185** jako katalyzátoru a toluenu jako rozpouštědla (reakce 1). Enantiomerní přebytek produktu byl pouze 36 %. I přes následnou optimalizaci reakce (rozpouštědlo, teplota, katalyzátor) se enantiosektivita reakce nezvýšila (reakce 2-9). Vedle výchozího ethyl-2-oxocyklopentan-1-karboxylátu (**232a**) byla navržená selenylační procedura testována na stericky náročnějším β -ketoesteru **232n**. Příslušný α -selenylovaný produkt **184b** byl izolován ve vysokém výtěžku (90 %) nicméně v nízké enantiomerní čistotě (*ee* 7 %, Tabulka 5, reakce 10).

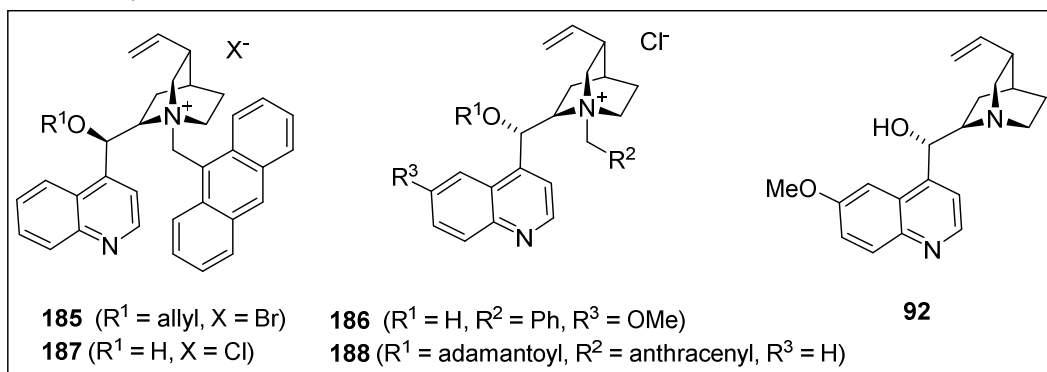
I přes nízké enantiomerní přebytky selenylovaných produktů se jedná o první metodu přípravu α -selenylovaných β -ketoesterů za pomoci sloučenin hypervalentního jodu. Tyto substráty mohou být dále použity jako důležité stavební bloky v organické syntéze¹⁰⁶.

Tabulka 5: Výsledky optimalizace α -selenylační reakce β -oxoesteru **232a**, **232n**.



Reakce	X-Y	R	Produkt	Rozpuštědlo	Katalyzátor	Teplota (°C)	Čas (h)	Výtěžek (%)	Ee (%) ^a
1	C ₂ H ₄	Et	184a	toluen	185	25	1	93	36
2	C ₂ H ₄	Et	184a	toluen	186	25	1	35	3
3	C ₂ H ₄	Et	184a	toluen	92	25	1	42	8
4	C ₂ H ₄	Et	184a	toluen	187	25	1	64	18
5	C ₂ H ₄	Et	184a	toluen	188	25	1	58	8
6	C ₂ H ₄	Et	184a	toluen	185	0	16	94	28
7	C ₂ H ₄	Et	184a	THF	185	0	10	93	36
8	C ₂ H ₄	Et	184a	THF	185	25	2	87	30
9	C ₂ H ₄	Et	184a	CH ₂ Cl ₂	185	25	2	85	22
10	C ₆ H ₄	<i>t</i> -Bu	184b	toluen	185	25	2	90	7

^a určeno pomocí chirální HPLC



5.2 Elektrofilní alkynylace monofluorovaných derivátů (fenylsulfonyl)benzenu a enolizovatelných heterocyklických sloučenin

Dalším cílem předložené disertační práce bylo vyvinutí metodiky organokatalytické elektrofilní alkynylace pomocí sloučenin hypervalentního jodu nesoucí acetylen a její využití pro přípravu alkynylovaných monofluorovaných derivátů (fenylsulfonyl)benzenu a enolizovatelných heterocyklických sloučenin. Elektrofilní alkynylace je poměrně málo prozkoumaný přístup přípravy alkynylovaných sloučenin, jenž je komplementární k běžně používané nukleofilní alkynylaci využívající zejména acetylidy kovů¹⁰⁷. V době realizace tohoto projektu byla metoda elektrofilní alkynylace studována na β -ketoesterech, a to buď pomocí alkylhalogenidů¹⁰⁸, případně pomocí ethynyl-1,2-benzjodoxol-3(1*H*)-onu (TMS-EBX)¹⁰⁹.

Na základě těchto výsledků a našich zkušeností v oblasti přípravy a reaktivity fluorovaných látek¹¹⁰, derivátů pyrazolonu¹¹¹ a rhodaninu¹¹² jsme se rozhodli využít deriváty ((fluormethyl)sulfonyl)benzenu a enolizovatelné heterocyklické sloučeniny jako vhodné substráty pro elektrofilní alkynylaci pomocí sloučenin hypervalentního jodu.

5.2.1 Elektrofilní alkynylace monofluorovaných derivátů (methylsulfonyl)benzenu

Přítomnost atomu fluoru v organických molekulách významně ovlivňuje jejich fyzikálně-chemické vlastnosti především díky vysoké polarizaci vazby C-F. Zatímco přírodní sloučeniny obsahují fluor velice zřídka, synteticky připravené fluorované látky jsou běžně využívány v řadě průmyslových odvětví jako např. farmacie, potravinářství, spotřební nebo textilní průmysl¹¹³. Vzhledem k těmto faktům byla vypracována řada přístupů zabývajících se selektivním zavedením fluoru nebo fragmentů obsahující fluor do organických molekul. Často využívanou strategií je elektrofilní fluorace nebo využití nukleofilní fluoralkylace, která spočívá v adici nukleofilního fluorovaného karbaniontu na elektrofilní částici jako jsou např. α,β -nenasycené aldehydy¹¹⁴. V návaznosti na tyto práce jsme naši pozornost věnovali elektrofilní alkynylaci fluorovaných derivátů (phenylsulfonyl)methanu pomocí sloučenin hypervalentního jodu.

5.2.1.1 Nalezení optimálních reakčních podmínek

V rámci elektrofilní alkynylace monofluorovaných derivátů (fenylsulfonyl)benzenu byl jako výchozí nukleofil zvolen dostupný ((fluornitromethyl)sulfonyl)benzen (**191a**), který lze připravit elektrofilní fluorací ((nitromethyl)sulfonyl)benzenu (**189a**) pomocí Selektfluoru (**190**). Obdobně byly připraveny i ostatní monofluorované sulfony obsahující kyano-, benzoyl-, acetyl-, methyl-esterovou, diethylfosfonátovou, případně phenylsulfonovou skupinu ve výtěžcích 36-60 %. Vedle sulfonů byl stejnou procedurou připraven také monofluorovaný derivát bis(4-nitrophenyl)methanu (Schéma 61)¹¹⁵.

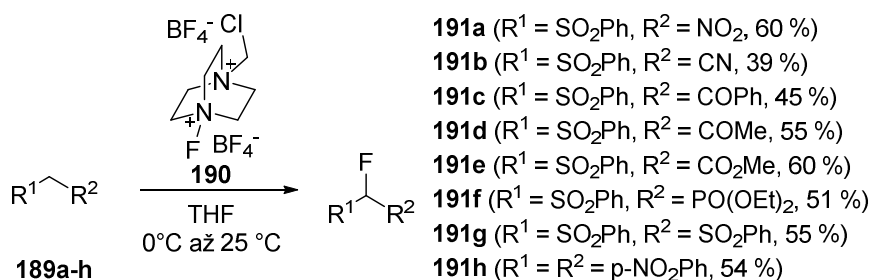


Schéma 61: Příprava modelového substrátu pro elektrofilní alkynylaci.

V případě derivátu **191f** bylo nejdříve nutné syntetizovat výchozí fosfonát **189f**, který byl dále fluorován dle Schéma 62¹¹⁶.

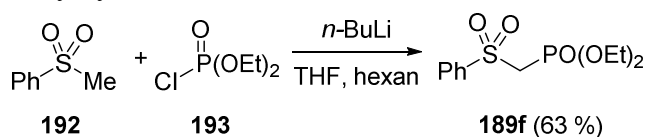


Schéma 62: Schéma přípravy fosfonátu **189f**.

Jako výchozí alkynylační činidlo byla zvolena sloučenina hypervalentního jodu fenyl((trimethylsilyl)ethynyl)iodonium-trifluormethansulfonát (**195a**), který byl připraven reakcí bis(acetoxy)jodbenzenu (**37**) s bis(trimethylsilyl)acetylenem (**194a**) a anhydridem kyseliny trifluormethansulfonové. Obdobně byl připraven i triisopropylsilylový analog **195b** (Schéma 63)¹¹⁷.

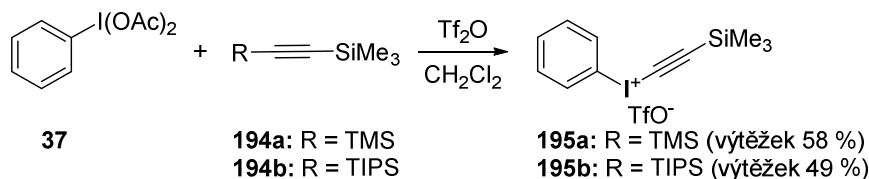


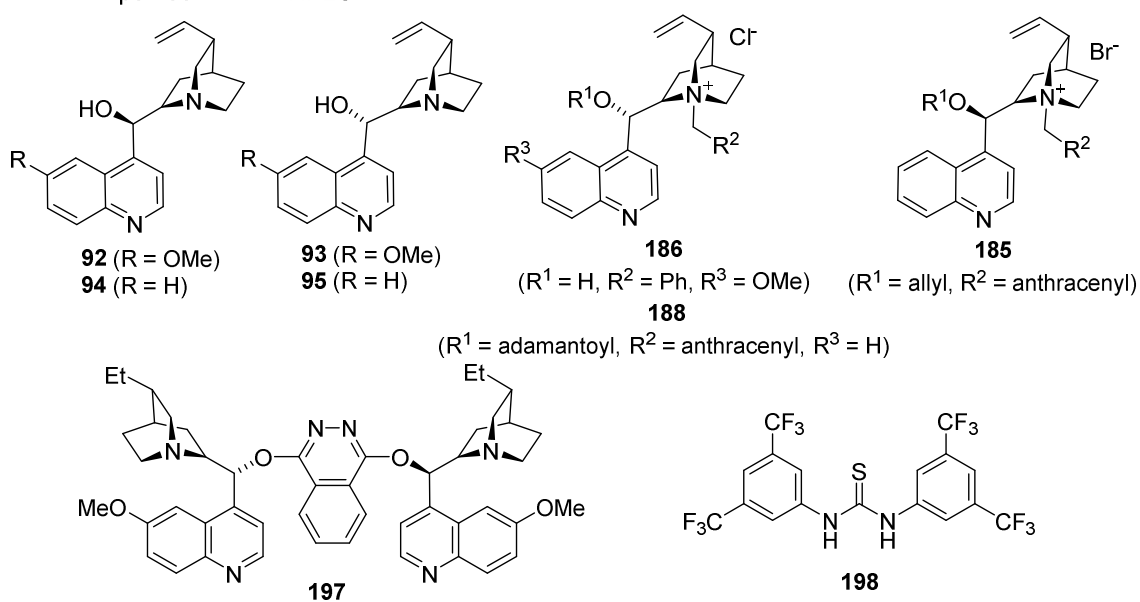
Schéma 63: Příprava výchozí sloučenin hypervalentního jodu.

Reakce fluorovaného sulfonu **191a** s hypervalentní sloučeninou jodu **195a** za katalýzy chininem (**92**, Obrázek 11) v toluenu vedla k 50% konverzi výchozí látky a desilylovaný produkt reakce **195a** byl získán ve výtěžku 42 % (Tabulka 6, reakce 1). Použití kvarterní amonné soli **183** jako katalyzátoru (Obrázek 11) v chloroformu nevedlo ke zlepšení konverze a alkynylovaný produkt reakce **195a** byl získán ve výtěžku 38 % (Tabulka 6, reakce 2). V obou výše zmíněných případech byl navíc izolovaný produkt racemický. Dále bylo pozorováno, že použití jednak thiomocovinového katalyzátoru **197** (Obrázek 11) nebo stericky náročnější sloučeniny hypervalentního jodu **194b** nesoucí triisopropylsilylovou skupinu nevede ke vzniku příslušného produktu reakce (Tabulka 6, reakce 3, 4).

Tabulka 6: Alkynylace ((fluor(nitro)methyl)sulfonyl)benzenu (**191a**) pomocí silylovaných derivátů ethynyl(fenyl)iodonium triflátu (**195a-b**).

Reakce	Rozpouštědlo	Katalyzátor	R	Čas (h)	Konverze (%)	Ee (%) ^a	Výtěžek (%)
1	toluen	92	TMS	16	50	0	42
2	CHCl ₃	185	TMS	16	50	0	38
3	toluen	198	TMS	24	0	-	-
4	toluen	92	TIPS	24	0	-	-

^a určeno pomocí chirální HPLC



Obrázek 11: Katalyzátory použité pro alkynylační reakci fluorovaných derivátů (fenylsulfonyl)methanu.

Získané výsledky nás vedly k použití více reaktivní sloučeniny hypervalentního jodu 1-((trimethylsilyl)ethynyl)-1 λ^3 -benz[*d*][1,2]jodoxol-3(1*H*)-onu **195c** (TMS-EBX), který byl připraven dvoukrokovou syntézou zahrnující oxidaci *o*-jodbenzoové kyseliny na 1-hydroxy-1 λ^3 -benz[*d*][1,2]jodoxol-3(1*H*)-on (**200**)¹¹⁸ a následnou substitucí hydroxylové skupiny bis(trimethylsilyl)acetylenem (**194a**). Obdobně byly připraveny i stericky objemnější sloučeniny hypervalentního jodu **195d-f** (Schéma 64)¹¹⁹.

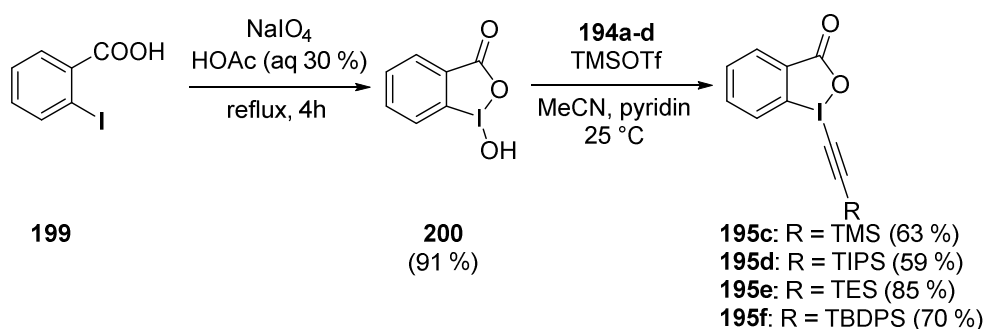


Schéma 64: Příprava výchozí sloučeniny hypervalentního jodu **195c-f**.

Silylované sloučeniny acetyleny **194a-d** byly buď komerčně dostupné jako v případě (bistrimethylsilyl)acetyleny **194a**, nebo byly syntetizovány postupem známým z literatury jako v případě látek **194b-d** (Schéma 65)^{120,121,122}.

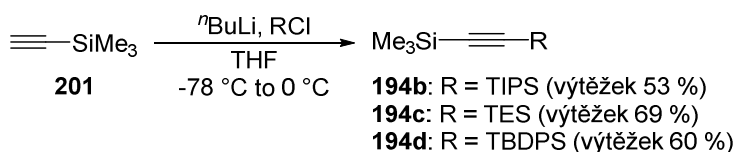


Schéma 65: Příprava silylovaných derivátů acetyleny.

Použití TMS-EBX (**195c**) a chininu (**92**) jako katalyzátoru při reakci s fluorovaným sulfonem **191a** v prostředí toluenu vedlo ke vzniku alkynylovaného produktu **196a** ve vysokém výtěžku 88 %, enantiomerní obohacení produktu nebylo v těchto podmínkách pozorováno (Tabulka 7, reakce 1). Proto byl následně prozkoumán vliv dalších komerčně dostupných chinolinových katalyzátorů (Obrázek 11). Ukázalo se, že reakce je obecně dobře katalyzována chinolinovými katalyzátory, izolované výtěžky produktu **196a** se pohybovaly od 60 do 91 % (Tabulka 7, reakce 1-7). Naopak použití Sharplessova katalyzátoru **197** poskytovalo produkt v nízkém výtěžku 25 % (Tabulka 7, reakce 8). Za katalýzy thiomocovinovým katalyzátorem **198** nebyl pozorován vznik produktu ani při prodloužení reakční doby (Tabulka 7, reakce 9). Z vybraných katalyzátorů se jako nejúčinnější ukázal derivát cinchonidinu **185** (Obrázek 11), v jehož přítomnosti byl alkynylovaný produkt **196a** izolován ve výtěžku 91 % s enantiomerním přebytkem 61 % (Tabulka 7, reakce 7). Dále byl prozkoumán vliv množství tohoto katalyzátoru na efektivitu reakce. Použití 5 molárních % katalyzátoru neovlivnilo výtěžek ani enantiomerní obohacení produktu **196a** (Tabulka 7, reakce 10). Snížení navážky katalyzátoru (2 mol%) vedlo k poklesu výtěžku i enantiomerní čistoty příslušného produktu (Tabulka 7, reakce 11). Použité katalyzátory byly komerčně dostupné, výjimkou byl derivát **188**, který byl syntetizován z komerčně dostupného cinchoninu (**94**), zahrnující jeho *N*-alkylaci pomocí 9-methylantranylové funkční skupiny vedoucí ke vzniku kvarterní amoniové soli (**203**). Volná hydroxylová funkce kvarterní amoniové soli byla následně substituována adamantoylchloridem (**204**) v zásaditém prostředí (Schéma 66)¹²³.

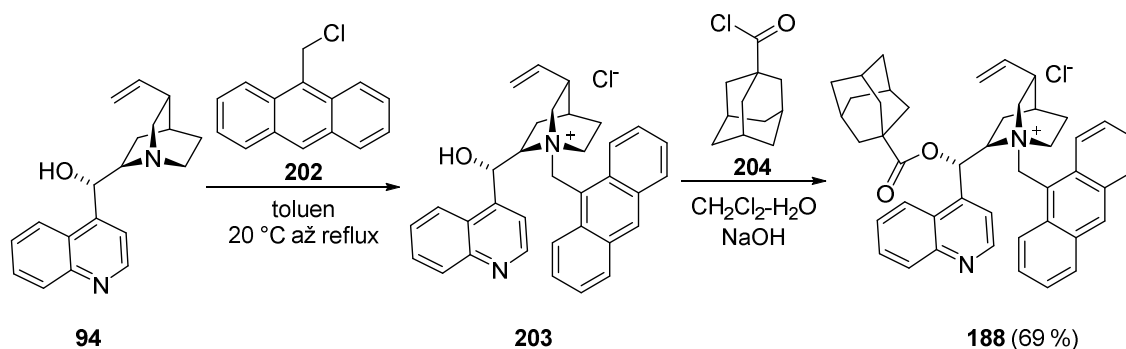
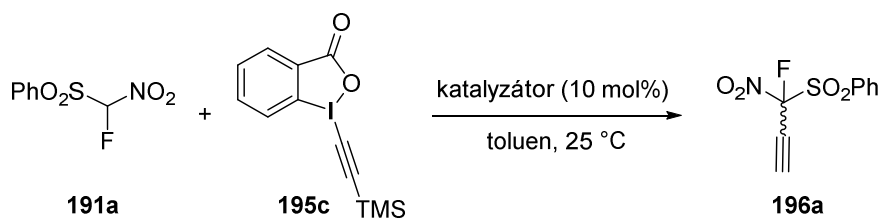


Schéma 66: Schéma přípravy katalyzátoru **188**.

Tabulka 7: Vliv katalyzátoru na průběh alkynylace látky **191a**.

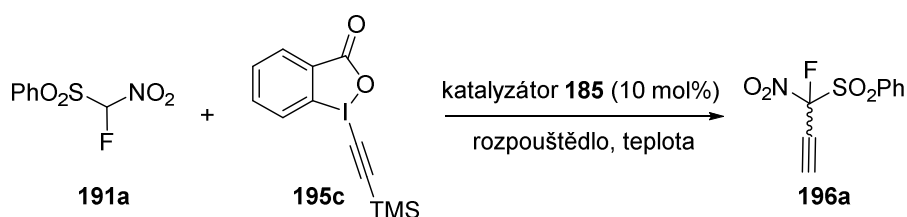


Reakce	Katalyzátor	Čas (h)	Ee (%) ^a	Výtěžek (%)
1	92	16	0	88
2	94	16	3	65
3	93	48	-2	60
4	95	48	0	65
5	188	16	12	89
6	186	16	-15	75
7	185	16	61	91
8	197	72	-5	25
9	198	48	-	0
10	185	16	61	92 ^b
11	185	22	56	75 ^c

^a určeno pomocí chirální HPLC; ^b použito 5 mol% katalyzátoru; ^c 2 mol% katalyzátoru

Dále byl studován vliv rozpouštědla a teploty na průběh reakce. Z tabulky 8 vyplývá, že vedle toluenu reakce probíhá s vysokými výtěžky jak v etherických, chlorovaných, tak polárních protických rozpouštědlech. Například použití tetrahydrofuranu vedlo k plné konverzi na produkt již po 2 hodinách. Příslušný produkt **196a** byl izolován ve vysokém výtěžku 92 %, ovšem s nízkým enantiomerním přebytkem (*ee* 27 %, Tabulka 8, reakce 2). Snížením teploty se i při zachování vysokého výtěžku enantiomerní obohacení produktu nezvýšilo (Tabulka 8, reakce 3-4).

Tabulka 8: Vliv rozpouštědla a teploty na průběh alkynylační reakce.



Reakce	Rozpouštědlo	Teplota (°C)	Čas (h)	<i>Ee</i> (%) ^a	Výtěžek (%)
1	toluen	20	16	61	91
2	THF	20	2	27	92
3	THF	0	7	26	88
4	THF	-20	16	23	82
5	propan-2-ol	20	12	12	87
6	CH ₂ Cl ₂	20	12	9	90

^a určeno pomocí chirální HPLC

5.2.1.2 Vymezení rozsahu použití reakce pro různě substituované sulfony

V optimalizovaných podmínkách reakce, tj. za katalýzy derivátem **185** a toluenu jako rozpouštědla za laboratorní teploty, byly elektrofilní alkynylaci pomocí TMS-EBX (**195c**) vystaveny další fluorované *C*-nukleofily odvozené nejen od (fenylsulfonyl)methanu. Záměnou nitroskupiny modelového substrátu **191a** za kyano-, benzoyl-, acetyl-, methyl-esterovou nebo diethylfosfonátovou funkční skupinou vedlo ke vzniku odpovídajících alkynylovaných produktů **196b-f** ve výtěžcích 58-88 %, ovšem s nízkými hodnotami enantiomerních přebytků (0-37 % *ee*, Tabulka 9, reakce 2-6). Například reakce fluorovaného methyl(fenylsulfonyl)acetátu (**191e**) s 1-((trimethylsilyl)ethynyl)-1 λ^3 -benz[*d*][1,2]jodoxol-3(1*H*)-onem (**195c**) vedla ke vzniku fluoracetylenovaného produktu **196e** ve výtěžku 77 % v enantiomerním přebytku 37 % (Tabulka 9, reakce 5). Záměna fenylsulfonylové skupiny za *p*-nitrofenylovou nebo esterovou skupinu nevedla ke vzniku příslušného alkynylovaného produktu (Tabulka 9, reakce 8-9).

Tabulka 9: Vymezení rozsahu reakce pro vybrané fluorované deriváty.

$\text{R}^1\text{CH}(\text{F})\text{R}^2 + \text{195c} \xrightarrow[\text{toluen, 25 }^\circ\text{C}]{\text{katalyzátor 185 (10 mol\%)}}$

Reakce	R ¹	R ²	Produkt	Čas (h)	Ee (%) ^a	Výtěžek (%)
1	SO ₂ C ₆ H ₅	NO ₂	196a	16	61	91
2	SO ₂ C ₆ H ₅	CN	196b	18	30	88
3	SO ₂ C ₆ H ₅	COC ₆ H ₅	196c	16	25	83
4	SO ₂ C ₆ H ₅	COMe	196d	16	19	58
5	SO ₂ C ₆ H ₅	CO ₂ Me	196e	16	37	77
6	SO ₂ C ₆ H ₅	PO(OEt) ₂	196f	16	0	65
7	SO ₂ C ₆ H ₅	SO ₂ C ₆ H ₅	196g	16	-	70 ^b
8	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₅	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₅	196h	24	-	0
9	CO ₂ Et	CO ₂ Et	196i	24	-	0

^a určeno pomocí chirální HPLC, ^b použit chinin jako katalyzátor

Pro srovnání byla reakce provedena v optimalizovaných podmínkách s nefluorovanými deriváty **189a-h**. Ve všech sledovaných případech se ukázalo, že alkynylační reakce neprobíhá, a nebyl pozorován vznik příslušných alkynylovaných produktů (Schéma 67).

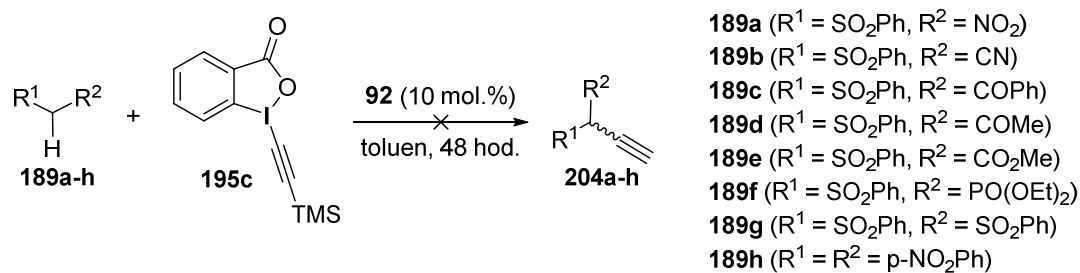
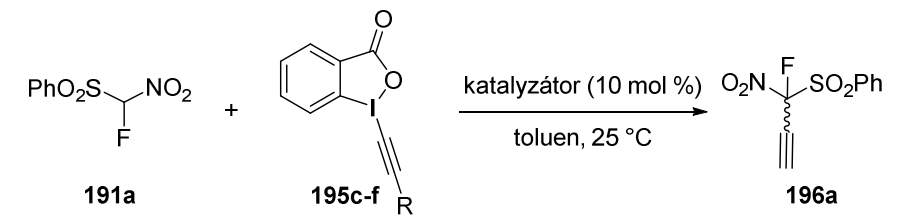


Schéma 67: Reakce nefluorovaných derivátů s TMS-EBX (**195c**).

Následně byl prozkoumán vliv silylové skupiny ve vztahu k reaktivitě sloučeniny hypervalentního jodu. Zavedením více stericky náročné silylové skupiny, jako např. *tert*-butyldifenylsilylové, triisopropylsilylové nebo triethylsilylové skupiny do struktury sloučeniny hypervalentního jodu vedlo ke snížení reaktivity. V případě prvních dvou silylových skupin (TBDPS, TIPS) ani prodloužení reakční doby na 3 dny nevedlo ke vzniku alkynylovaného produktu **196a** (Tabulka 10, reakce 3-5). Sloučeniny hypervalentního jodu obsahující trimethylsilylovou nebo triethylsilylovou skupinu vykazovaly vyšší reaktivitu. V přítomnosti nukleofilu **191a** byl pozorován vznik odpovídajícího produktu alkynylační reakce. V případě trimethylsilylové skupiny výtěžek produktu **196a** přesáhl 90 %, v případě triethylsilylové skupiny byl výtěžek

nižší (60 %). Enantiomerní obohacení produktu **196a** bylo v obou případech téměř shodné (Tabulka 10, reakce 1-2).

Tabulka 10: Vliv silylové skupiny sloučeniny hypervalentního jodu na průběh alkynylační reakce.

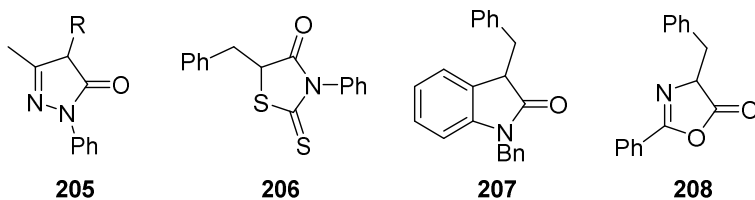


Reakce	R	Katalyzátor	Čas (h)	Ee (%) ^a	Výtěžek (%)
1	TMS	185	16	61	91
2	TES	185	120	60	92
3	TIPS	92	24	-	0
4	TIPS	92	72	-	0
5	TBDPS	92	24	-	0

^a určeno pomocí chirální HPLC

5.2.2 Elektrofilní alkynylace enolizovatelných heterocyklických sloučenin

Vzhledem k výskytu heterocyklických sloučenin v biologicky aktivních přírodních i syntetických látkách jsme se metodu elektrofilní alkynylace rozhodli rozšířit na heterocyklické sloučeniny. Díky elektrofilní povaze sloučenin hypervalentního jodu nesoucích acetylen jsme se zaměřili na heterocyklické sloučeniny vykazující nukleofilní vlastnosti, tedy především látky obsahující enolizovatelný vodík v sousedství karbonylové funkce. Vzhledem k našim předešlým zkušenostem byly jako modelové nukleofily vybrány benzylované deriváty pyrazolonu (**205**)¹¹¹. Rozšířením na benzylované deriváty rhodaninu (**206**) oxindolu (**207**) a azlaktonu (**208**) jsme chtěli demonstrovat obecné využití metody pro přípravu kvarterního uhlíkového centra nesoucího acetylen (Obrázek 12).



Obrázek 12: Studované heterocyklické struktury pro alkynylační transformaci.

5.2.2.1 Nalezení optimálních reakčních podmínek

Na úvod jsme jako výchozí uspořádání zvolili reakci benzylovaného pyrazolonu **205a** s TMS-EBX (**195c**) v přítomnosti triethylaminu jako báze (Tabulka 11).

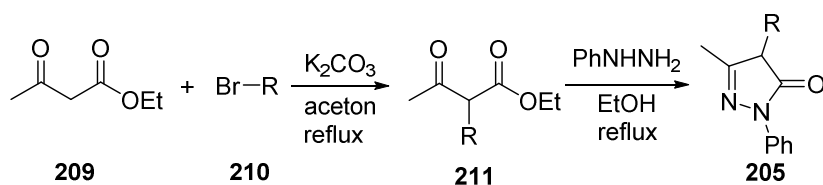
Vzhledem ke zkušenostem v oblasti alkynylace fluorovaných sulfonů, jsme jako výchozí rozpouštědlo zvolili toluen. Ukázalo se, že reakce v tomto uspořádání nevede ke vzniku alkynylovaného produktu **215a** ani při prodloužení reakční doby či zvýšené reakční teplotě (Tabulka 11, reakce 1-2). Náhrada toluenu za polární aprotický *N,N*-dimethylformamid (DMF) vedla ke vzniku alkynylovaného derivátu pyrazolonu **215a** ve výtěžku 77 % (Tabulka 11, reakce 3). Nejvyšší výtěžky alkynylovaného produktu **215a** byly získány při použití polárních protických rozpouštědel, ethanolu a trifluoroethanolu (reakce 4-5). V obou případech byla plná konverze na produkt dosažena do tří hodin a výtěžky produktu **215a** přesahovaly 80 %. Vedle triethylaminu se jako účinné báze ukázaly i jiné terciární aminy, jako např. diisopropylethylamin (DIPEA) nebo 1,4-diazabicyklo[2.2.2]octan (DABCO). V obou případech byl příslušný produkt **215a** získán ve výtěžku přesahující 70 % (Tabulka 11, reakce 6-7).

Tabulka 11: Vliv rozpouštědla a katalyzátoru na průběh alkynylační reakce.

Reakce	Katalyzátor	Rozpouštědlo	Teplota (°C)	Čas (h)	Konverze	Výtěžek (%)
1	Et ₃ N	toluen	25	120	0	-
2	Et ₃ N	toluen	50	120	0	-
3	Et ₃ N	DMF	25	8	100	77
4	Et ₃ N	EtOH	25	3	100	84
5	Et ₃ N	CF ₃ CH ₂ OH	25	3	100	81
6	DIPEA	EtOH	25	5	100	76
7	DABCO	EtOH	25	10	100	73

5.2.2.2 Vymezení rozsahu reakce pro různě substituované deriváty pyrazolonu

V rámci vymezení rozsahu reakce byl prozkoumán vliv silylové skupiny sloučeniny hypervalentního jodu a vliv různě substituovaných derivátů pyrazolonu v poloze 4 na průběh alkynylační reakce. Obecná příprava derivátů pyrazolonu (**205a-f**) vychází z komerčně dostupného ethyl-acetoacetátu (**209**), který byl následně alkylován příslušným alkylhalogenidem **210a-f** dle publikované procedury¹²⁴ na alkylovaný derivát (**211a-f**). Reakce s fenyldrazinem¹²⁵ vedla ke vzniku příslušného derivátu pyrazolonu **205a-f** (Schéma 68).



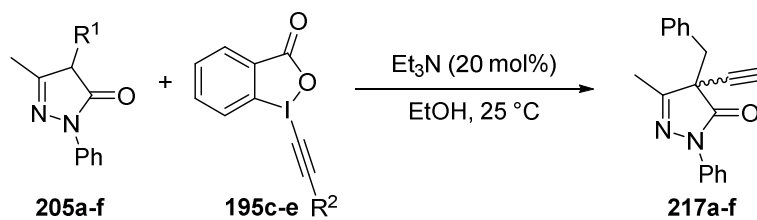
Reakce	R	Výtěžek látky 211a-f	Výtěžek látky 205a-f
1	CH ₂ C ₆ H ₅	211a (80 %)	205a (67 %)
2	CH ₂ (<i>p</i> -BrC ₆ H ₄)	211b (70 %)	205b (59 %)
3	CH ₂ (<i>p</i> -CNC ₆ H ₄)	211c (66 %)	205c (58 %)
4	CH ₂ (<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄)	211d (78 %)	205d (57 %)
5	Me	211e (65 %)	205e (72 %)
6	CH ₂ (1-naftyl)	211f (62 %)	205f (49 %)

Schéma 68: Příprava 4-substituovaných derivátů pyrazolonů.

Vedle standardně používaného TMS-EBX (**195c**), jsme při reakci s modelovým pyrazolonem **205a** využili také stericky náročnější deriváty 1-((triethylsilyl)ethynyl)-1 λ^3 -benz[*d*][1,2]iodoxol-3(1*H*)-on (TES-EBX, **195e**) a 1-((triisopropylsilyl)ethynyl)-1 λ^3 -benz[*d*][1,2]iodoxol-3(1*H*)-on (TIPS-EBX, **195d**). Obdobně jako v případě alkynylace fluorovaných derivátů sulfonu se TMS-EBX ukázal jako nejreaktivnější alkynylační činidlo. Plná konverze výchozí látky byla pozorována po 3 hodinách a příslušný alkynylovaný derivát **217a** byl izolován ve výtěžku 84 % (Tabulka 12, reakce 1). Menší reaktivita vůči výchozímu pyrazolonu **205a** byla pozorována v případě použití TES-EBX (**195e**). Plné konverze bylo dosaženo po 24 hodinách a produkt alkynylace **217a** byl izolován v průměrném výtěžku 52 % (Tabulka 12, reakce 2). V případě nejobjemnější triisopropylsilylové skupiny přítomné na acetyleny sloučeniny hypervalentního jodu (**195d**) nebyl pozorován vznik alkynylovaného pyrazolonu **217a**, pravděpodobně v důsledku vysoké stability silylové skupiny v bazickém prostředí (Tabulka 12, reakce 3).

Následně byl prozkoumán rozsah reakce použitím různě substituovaných derivátů pyrazolonu v poloze 4. Ukázalo se, že reakce probíhá s vysokými výtěžky ve všech případech a tvorba příslušného alkynylovaného produktu **217** je nezávislá na substituci výchozího pyrazolonu. Například 3-methyl-4-(4-nitrobenzyl)-1-fenyl-1,4-dihydro-1*H*-pyrazol-5-on **205c** poskytoval reakcí s TMS-EBX příslušný produkt **217c** již po třech hodinách ve výtěžku 85 % (Tabulka 12, reakce 5). Stericky méně náročný 3,5-dimethyl-1-fenyl-1,4-dihydro-1*H*-pyrazol-5-on **205e** vedl ke vzniku příslušného alkynylovaného produktu **217e** ve výtěžku 95 % (Tabulka 12, reakce 7). Alkynylace pyrazolonu **205f**, substituovaného objemnou 1-naftylovou skupinou, probíhala ve výtěžku 90 %, plné konverze bylo dosaženo po 8 hodinách (Tabulka 12, reakce 8).

Tabulka 12: Vymezení rozsahu alkynylační reakce pro různé deriváty 4-substituovaných pyrazolonů a sloučenin hypervalentního jodu.



Reakce	R ¹	R ²	Produkt	Čas (h)	Konverze (%)	Výtěžek (%)
1	CH ₂ C ₆ H ₄	TMS	217a	3	100	84
2	CH ₂ C ₆ H ₄	TES	217a	24	100	52
3	CH ₂ C ₆ H ₄	TIPS	217a	48	0	-
4	CH ₂ (<i>p</i> -BrC ₆ H ₄)	TMS	217b	6	100	70
5	CH ₂ (<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄)	TMS	217c	4	100	85
6	CH ₂ (<i>p</i> -CNC ₆ H ₄)	TMS	217d	5	100	94
7	Me	TMS	217e	5	100	95
8	CH ₂ (1-naphthyl)	TMS	217f	8	100	90

5.2.2.3 Alkynylace derivátů rhodaninu, oxindolu a azlaktonu

Pro potvrzení obecného využití elektrofilní alkynylace pomocí TMS-EBX (**195c**) jsme mimo pyrazolonů metodu použili na další heterocyklické sloučeniny schopné enolizace. Jako první byl vybrán derivát rhodaninu **206**, který byl syntetizován z komerčně dostupné látky *N*-fenylyrhodaninu (**212**). Syntéza zahrnovala přípravu benzylden derivátu (**213**), vznikající kondenzací *N*-fenylyrhodaninu (**212**) s benzaldehydem¹²⁶ a jeho následnou redukcí pomocí tetrahydridoboritanu lithného¹²⁶. Redukce násobné vazby na rozdíl od postupu v literatuře probíhala již při 0 °C, a reakční směs tak nebylo nutné přivést k varu (Schéma 69).

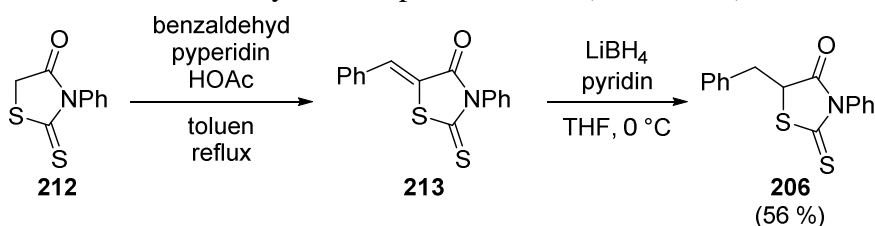
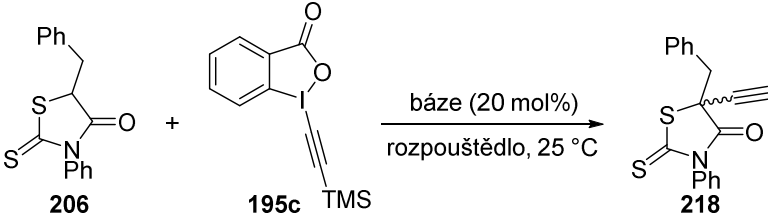


Schéma 69: Příprava derivátu **206**.

Nejdříve byla provedena alkynylace v podmínkách použitých pro alkynylaci derivátů pyrazolonu. Derivát rhodaninu **206** byl podroben reakci s TMS-EBX (**195c**) za použití Et₃N jako báze v prostředí ethanolu jako rozpouštědla. Výtěžek alkynylovaného produktu **218** dosahoval průměrné hodnoty 47 % (Tabulka 13, reakce 1). Záměnou ethanolu za DMF naopak vedlo ke vzniku alkynylovaného produktu **218** ve výtěžku 94 % a plné konverze výchozí látky bylo dosaženo již po jedné hodině (Tabulka 13, reakce 2). Vedle DMF lze alkynylaci rhodaninu provést i v nepolárních, etherických a

chlorovaných rozpouštědlech (reakce 3-5), případně za použití DABCO jako báze (reakce 6).

Tabulka 13: Vliv rozpouštědla na průběh alkynylace derivátu rhodaninu (**206**).



Reakce	Báze	Rozpouštědlo	Čas (h)	Konverze (%)	Výtěžek (%)
1	Et ₃ N	EtOH	48	100	47
2	Et ₃ N	DMF	1	100	94
3	Et ₃ N	Toluene	15	100	69
4	Et ₃ N	CHCl ₃	1	100	85
5	Et ₃ N	THF	5	100	53
6	DABCO	DMF	2	100	75

Následně byla alkynylační reakce pomocí TMS-EBX (**195c**) provedena na derivátu oxindolu **207**, jenž byl syntetizován z komerčně dostupného indolin-2-onu (**214**) dle schématu 68¹²⁷. První krok syntézy zahrnoval kondenzaci výchozího oxindolu s benzaldehydem za vzniku benzyliden derivátu **215**. Jeho následnou benzylací a redukcí zinkem v kyselém prostředí byl získán derivát **207** (Schéma 70).

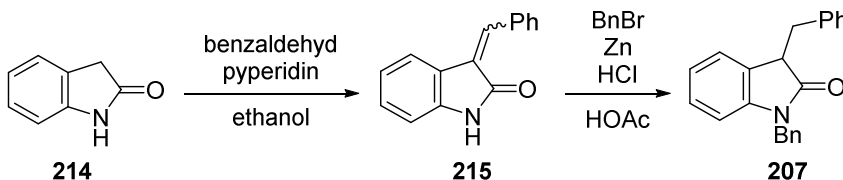
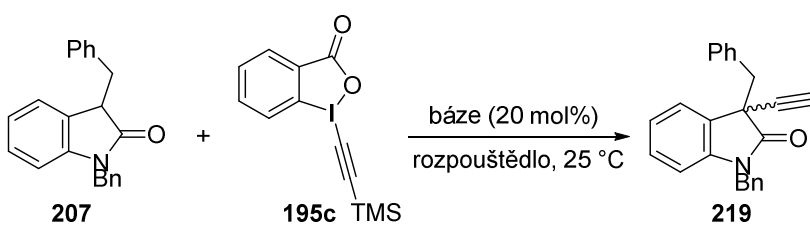


Schéma 70: Příprava derivátu **207**.

V případě samotné alkynylační reakce se jako vhodné rozpouštědlo stejně jako v případě derivátu **206** osvědčil DMF. Alkynylovaný derivát oxindolu **219** byl izolován ve výtěžku 85 %, kdy plné konverze reakce bylo dosaženo již po jedné hodině (Tabulka 14, reakce 2). Neúplná konverze výchozí látky, a tím pádem nižší výtěžky příslušného alkynylovaného produktu **219** byly získány v nepolárních, chlorovaných, etherických rozpouštědlech (Tabulka 14, reakce 3-5), a také v polárním protickém ethanolu (Tabulka 14, reakce 1). Stejně jako v případě alkynylace pyrazolonů a rhodaninů bylo i v případě alkynylace oxindolů možné triethylamin nahradit 1,4-diazabicyclo[2.2.2]oktanem. Alkynylovaný produkt **219** byl izolován téměř ve shodném výtěžku jako v případě použití Et₃N (Tabulka 14, reakce 6).

Tabulka 14: Vliv rozpouštědla na průběh alkynylace derivátu oxindolu **207**.



Reakce	Báze	Rozpouštědlo	Čas (h)	Konverze (%)	Výtěžek (%)
1	Et ₃ N	EtOH	96	cca 40	30
2	Et ₃ N	DMF	1	100	85
3	Et ₃ N	toluen	96	cca 60	38
4	Et ₃ N	CHCl ₃	96	cca 50	41
5	Et ₃ N	THF	96	cca 70	45
6	DABCO	DMF	3	100	81

Dále byla alkynylační reakce provedena na derivátu azlaktonu **208**, jehož syntéza vychází z komerčně dostupného racemického fenylalaninu (**216**), který po reakci s benzoyl-chloridem v bazickém prostředí cyklizoval za vzniku 4-benzyl-2-fenyloxazol-5(4*H*)-onu (**208**) (Schéma 71)¹²⁸.

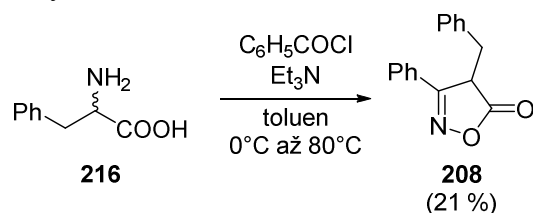
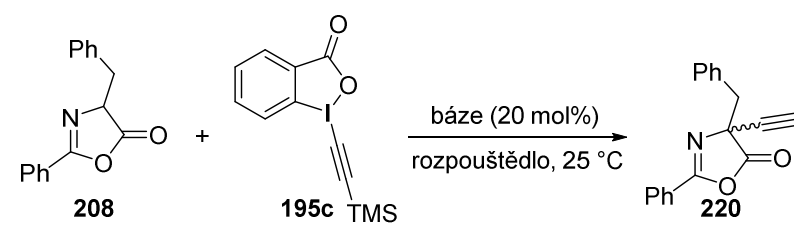


Schéma 71: Příprava derivátu **208**.

V případě reakce derivátu **208** s TMS-EBX za použití Et₃N v prostředí ethanolu alkynylace neprobíhala v důsledku degradace výchozího azlaktonu **216** (Tabulka 15, reakce 1). Naopak v prostředí polárního aprotického *N,N*-dimethylformamidu byl příslušný alkynylovaný derivát **220** izolován ve výtěžku 63 %. Plná konverze výchozí látky byla pozorována již po jedné hodině (Tabulka 15, reakce 2). Podobné hodnoty výtěžků byly získány také při použití nepolárního toluenu a etherického tetrahydrofuranu (Tabulka 15, reakce 3 a 5). Nejvyšší výtěžek alkynylovaného derivátu **220** byl získán v chloroformu, v němž byla plná konverze výchozí látky pozorována již po dvou hodinách a příslušný alkynylovaný azlakton **220** byl izolován ve vysokém výtěžku 85 % (Tabulka 15, reakce 4). Stejně jako v předešlých případech lze místo triethylaminu použít jako vhodnou bázi DABCO. Rozdíl ve výtěžku izolovaného produktu byl ve srovnání s triethylaminem minimální (Tabulka 15, reakce 6).

Tabulka 15: Vliv rozpouštědla na průběh alkynylace derivátu azlaktonu (**208**).



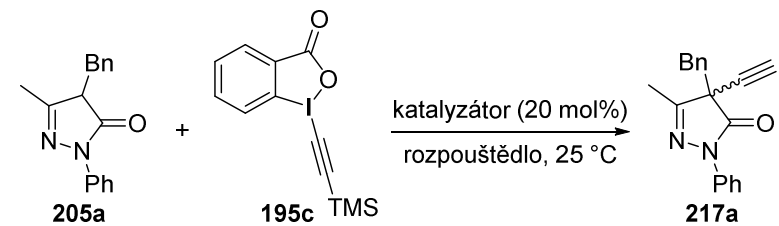
Reakce	Báze	Rozpouštědlo	Čas (h)	Konverze (%)	Výtěžek (%)
1	Et ₃ N	EtOH	4	100	- ^a
2	Et ₃ N	DMF	1	100	63
3	Et ₃ N	toluen	5	100	59
4	Et ₃ N	CHCl ₃	2	100	85
5	Et ₃ N	THF	4	100	68
6	DABCO	CHCl ₃	3	100	78

^a degradace výchozího azlaktonu

5.2.2.4 Pokus o enantioselektivní indukci pyrazolonu **205a**

V rámci alkynylace heterocyklických sloučenin byla provedena studie zaměřená na možnost enantioselektivní indukce použitím chirálních terciárních aminů jako katalyzátorů (Tabulka 16). Jako modelový substrát byl zvolen pyrazolon (**205a**), který reagoval s TMS-EBX (**195c**) za katalýzy chininem (**92**) v prostředí ethanolu za vzniku příslušného alkynylovaného produktu **217a** ve výtěžku 72 %. Enantioselektivita reakce však byla pouze 8 % (reakce 1). Obdobné výsledky byly získány použitím ostatních derivátů chinolinových alkaloidů jako katalyzátorů (reakce 3-6). Nejvyšší enantiomerní obohacení alkynylovaného derivátu **217a** byla získána v přítomnosti Takemotova katalyzátoru v toluenu jako rozpouštědla při laboratorní teplotě (*ee* 14 %, reakce 7). Snížení reakční teploty na 0 °C nevedlo ke zlepšení enantioselektivity reakce (*ee* 11 %, reakce 8).

Tabulka 16: Alkynylace pyrazolonu v prostředí chirálních terciárních aminů.



Reaction scheme showing the alkylation of pyrazolone **205a** with alkyne **195c** to form product **217a**. The reaction is catalyzed by a chiral tertiary amine (20 mol%) in a solvent at 25 °C.

Reakce	Katalyzátor	Rozpouštědlo	Teplota (°C)	Čas (h)	Výtěžek (%)	Ee (%) ^a
1	92	EtOH	25	15	72	8
2	92	toluen	25	120	0	-
3	93	EtOH	25	15	77	0
4	94	EtOH	25	15	69	0
5	95	EtOH	25	15	76	4
6	96	EtOH	25	120	32	0
7	98	toluen	25	10	71	-14
8	98	toluen	0	96	36	-11

^a určeno pomocí chirální HPLC

5.2.2.5 Využití alkynylovaných sloučenin jako výchozích látek pro další syntézu

Alkynylované látky mohou být podrobeny řadě následných transformací jako např. kaplingovým nebo cykloadičním reakcím. V našem případě jsme se rozhodli terminální trojnou vazbu látky **196a**, **217a** transformovat pomocí cykloadiční Huisgenovy reakce, která našla využití v mnoha odvětvích chemie¹²⁹. Reakce ((1-fluor-1-nitroprop-2-yn-1-yl)sulfonyl)benzenu (**196a**) s 1-azido-4-(brommethyl)benzenem v přítomnosti síranu měďnatého a askorbátu sodného vedla ke vzniku triazolového derivátu **221** ve výtěžku 55 %. Během reakce nedošlo ke změně enantiomerní čistoty produktu (Schéma 72)^{129b}. Podmínky Huisgenovy cykloadiční reakce byly následně aplikovány také na derivát **217a**. V tomto případě byl příslušný derivát triazolu **222** izolován ve vysokém výtěžku 92 %.

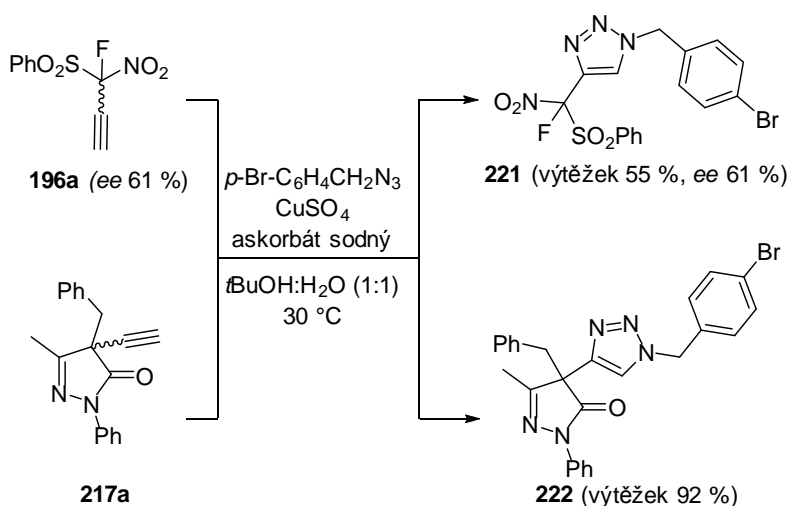
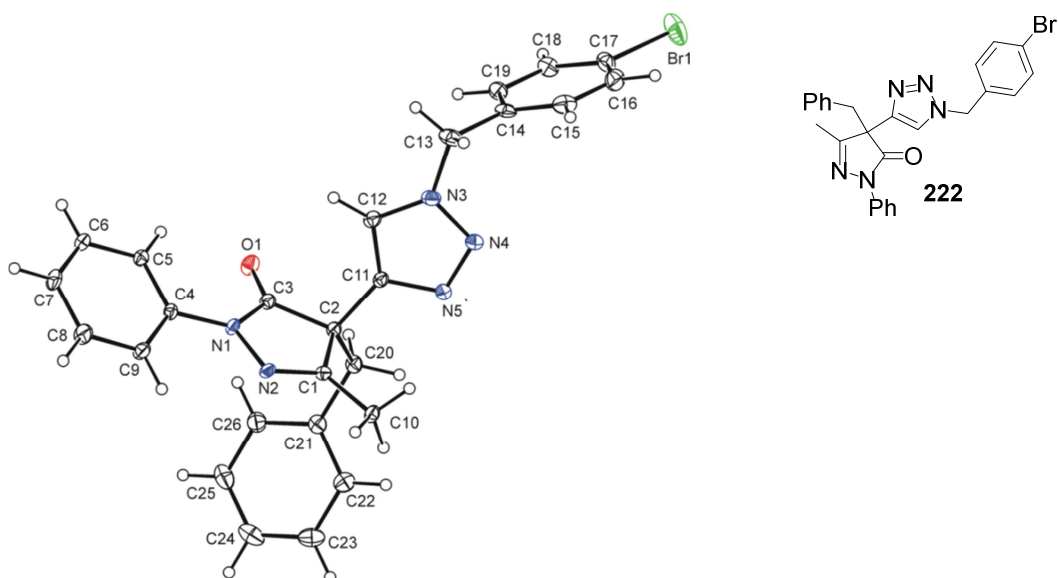


Schéma 72: Příklad transformace alkynylované látky **196a** a **217a** na deriváty triazolu **221** a **222** pomocí cykloadiční Huisgenovy reakce.

Struktura produktu Huisgenovy cykloadice (**222**) byla následně potvrzena rentgenostrukturní analýzou (Obrázek 13).



Obrázek 13: Rentgenostrukturní analýza derivátu triazolu **220**.

Alkynylovaný derivát pyrazolonu **217a** byl též použit v Sonogashirově kaplingové reakci (Schéma 73)¹³⁰. Příslušný produkt **223** byl izolován ve výtěžku 61 %.

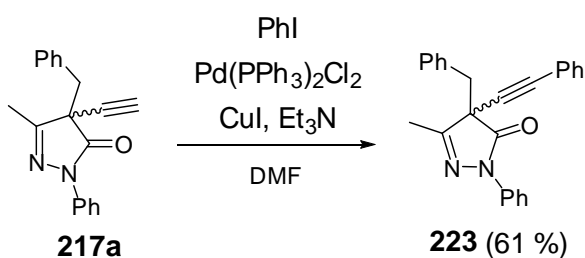
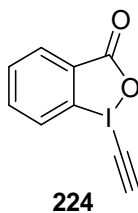
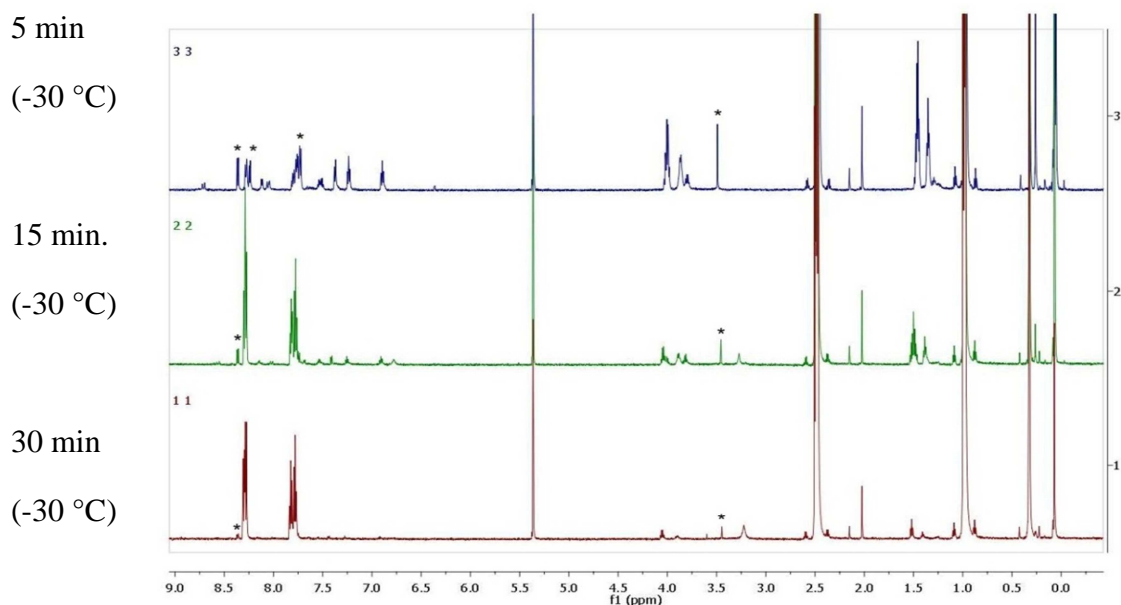


Schéma 73: Transformace derivátu **217a**.

5.2.3 Detekce EBX (ethynylbenzjodoxolu) jako reaktivního intermediátu za použití ^1H NMR experimentů za nízké teploty

Pro pochopení reakčního mechanismu alkynylační reakce jsme se rozhodli provést ^1H NMR studii za nízké teploty. V rámci studie byla sledována interakce TMS-EBX (**195c**) s triethylaminem. V prostředí deuterovaného dichlormethanu při $-40\text{ }^\circ\text{C}$ nebyla pozorována žádná transformace TMS-EBX. Při postupné zvýšení teploty na $-30\text{ }^\circ\text{C}$ byl pozorován vznik desilylovaného reaktivního ethynylbenzjodoxolu (**224**, EBX), produktu nukleofilního štěpením vazby C-Si výchozího TMS-EBX triethylaminem. Z důvodu vysoké reaktivity byl vznikající intermediát EBX v rovnováze s rozkladnými produkty reakce, jejichž zastoupení postupem času dominovalo (Obrázek 14). Naše pozorování vzniku reaktivního intermediátu je v souladu s prací profesora Wasera, který tento reaktivní intermediát pozoroval při reakci TMS-EBX s $\text{TBAF}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ¹⁰⁹. Proto předpokládáme, že samotná alkynylační reakce probíhá přes reaktivní desilylovaný intermediát EBX, který reaguje s příslušným nukleofilem β -adičně-eliminacním mechanismem¹³¹.



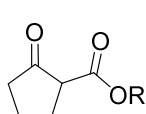
Obrázek 14: Vznik a rozklad EBX (**224**) při $-30\text{ }^\circ\text{C}$ během 30 minutového intervalu. ^1H NMR signály EBX jsou znázorněny *. ^1H NMR (CD_2Cl_2): $\delta = 8,36$ (d, $J = 8,05$ Hz, 1H), $8,22$ (dd, $J = 7,3$ Hz, $J' = 1,7$ Hz, 1 H), $7,74$ (m, 2H), $3,49$ (s, 1H) ppm.

5.3 Organokatalytická enantioselektivní allylová substituce β -ketoesterů a derivátů *tert*-butylhydroxykarbamátu pomocí Morita-Baylis-Hillmanových (MBH) karbonátů

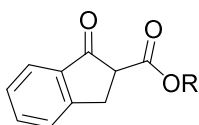
Vedle využití sloučenin hypervalentního jodu v organické syntéze byla předmětem našeho výzkumu i asymetrická organokatalytická allylová alkylace pomocí Morita-Baylis-Hillmanových (MBH) karbonátů. V rámci tohoto projektu jsme se zaměřili na organokatalytickou allylaci jednak *C*-nukleofilů, tak i *N*-nukleofilů.

5.3.1 Organokatalytická enantioselektivní allylová substituce β -ketoesterů pomocí Morita-Baylis-Hillmanových (MBH) karbonátů

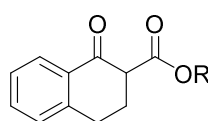
V případě allylové substituce pomocí MBH karbonátů byly jako *C*-nukleofily vybrány cyklické β -ketoestery odvozené od cyklopentanonu (**232a-f**), 2,3-dihydro-1*H*-inden-1-onu (1-indanonu, **232g-n**) a 3,4-dihydronaftalen-1(2*H*)-onu (tetralonu, **232o-q**) (Obrázek 15). Cílem byla tvorba chirálního kvarterního a terciárního atomu uhlíku v rámci jednoho reakčního kroku. Dále byla naše pozornost věnována sledování vlivu velikosti skeletu β -ketoesteru a sterického vlivu substituentů esterové funkce na enantio- a diastereoselektivitu reakce.



232a: R = Et
232b: R = allyl
232c: R = propargyl
232d: R = Bn
232e: R = *i*-Pr
232f: R = *t*-Bu



232g: R = Me
232h: R = Et
232i: R = allyl
232j: R = propargyl
232k: R = Bn
232l: R = *i*-Pr
232m: R = 1-adamantyl
232n: R = *t*-Bu



232o: R = Et
232p: R = propargyl
232q: R = *t*-Bu

Obrázek 15: Deriváty β -ketoesterů využitých v allylové substituci.

5.3.1.1 Syntéza výchozích substrátů

Syntéza β -ketoesterů odvozených od cyklopentanu **232b-e** vychází z komerčně dostupného ethyl-2-oxocyklopentan-1-karboxylátu (**232a**) transesterifikační reakcí pomocí Bu_2SnO s příslušným alkoholem v toluenu za refluxu (Schéma 74)¹³².

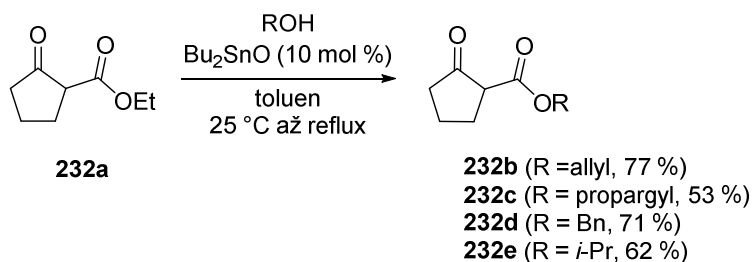


Schéma 74: Příprava derivátů **232b-e** transesterifikační reakcí.

Syntéza derivátů β -ketoesteru **232f** byla realizována pomocí dvou reakčních kroků z komerčně dostupného adipoyldichloridu (**230**) přes diester **231**, který podléhal cyklizaci v bazickém prostředí na příslušný produkt **232f** ve výtěžku 60 % (Schéma 75)¹³³.

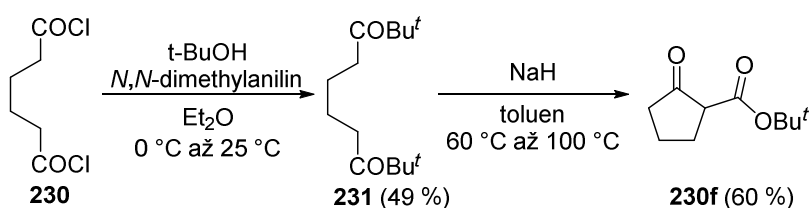


Schéma 75: Příprava β -ketoesteru **186f**.

β -Ketoestery odvozené od indenového a tetralonového skeletu **232g** a **232o** byly připraveny z komerčně dostupných ketonů 1-indanonu (**225**) a 1-tetralonu (**226**). Tyto ketony byly převedeny pomocí hydridu sodného v THF na příslušné enoláty, které následně reagovaly karboxylační reakcí s karbonáty (**227a-b**) za vzniku β -ketoesteru ve výtěžku 60-68 % (Schéma 76)^{134,135}.

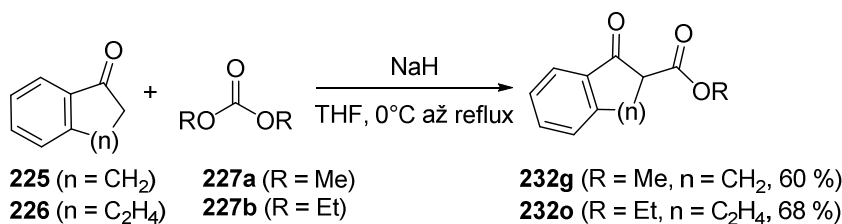


Schéma 76: Příprava β -ketoesterů **232g**, **232o**.

Příprava β -ketoesterů **232h-j** byla provedena stejně jako v případě oxoesterů **232b-e** transesterifikační reakcí příslušných derivátů **232g** a **232o**. Oxoestery **232h-232j** byly získány ve výtěžcích 49-85 % (Schéma 77)¹³².

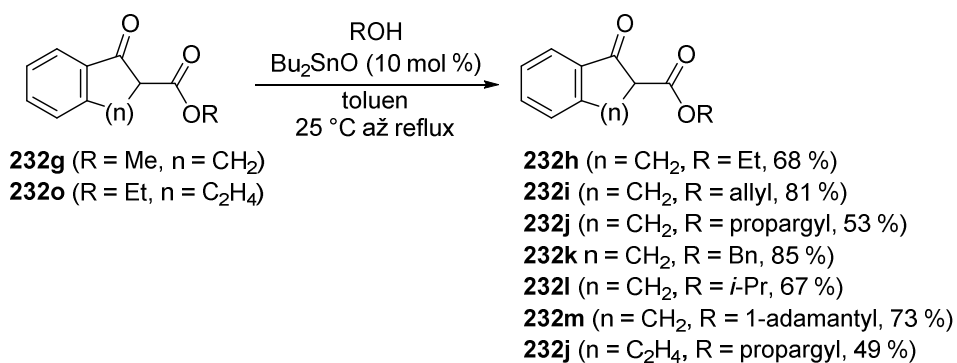


Schéma 77: Příprava β -ketoesterů transesterifikační reakcí.

Pro přípravu β -ketoesterů **232n**, **232q** nesoucích *tert*-butylovou esterovou skupinu odvozených od 1-indanonu a 1-tetralonu bylo využito jiného přístupu. Výchozí indanon nebo tetralon byl převeden pomocí NaH v THF na enolát, jenž reagoval s *tert*-butyl-1*H*-pyrrol-karboxylátem (**229**) za vzniku příslušného β -ketoesteru **232n**, **232q** (Schéma 78)^{136,123}.

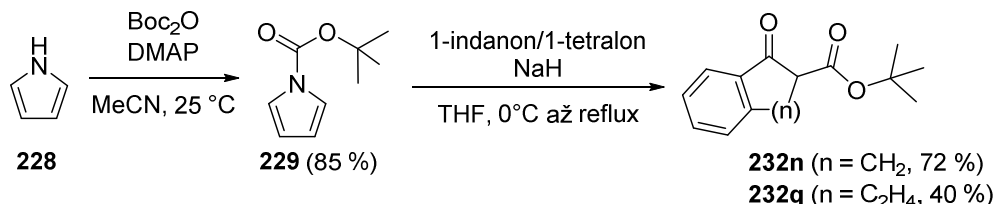


Schéma 78: Příprava oxoesterů **232n**, **232q**.

Příslušné MBH karbonáty (**236a-l**) byly získány ve dvou reakčních krocích (Schéma 79). Prvním je příprava MBH alkoholu (**235a-j**) reakcí substituovaného benzaldehydu (**233a-j**) s methyl-akrylátem (**232a**) za katalýzy DABCO v methanolu⁸⁶. Methylvinylketon (**234b**) poskytoval příslušný MBH alkohol (**235k**) reakcí s benzaldehydem za katalýzy trifenyfosfinem a *p*-nitrofenolem v THF¹³⁷. Cyklopentenon (**234c**) reagoval s benzaldehydem za vzniku MBH alkoholu (**235m**) za katalýzy imidazolu reakcí s NaHCO₃ v THF¹³⁸. Následovalo chránění hydroxylové skupiny MBH alkoholů **235a-m** pomocí di-*tert*-butyldikarbonátu za katalýzy *N,N*-dimethylaminopyridinem za vzniku příslušných karbonátů **236a-m** ve výtěžcích 41-73 %⁸⁶.

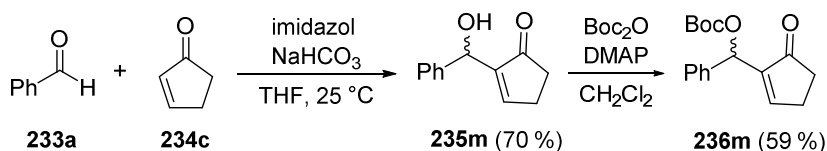
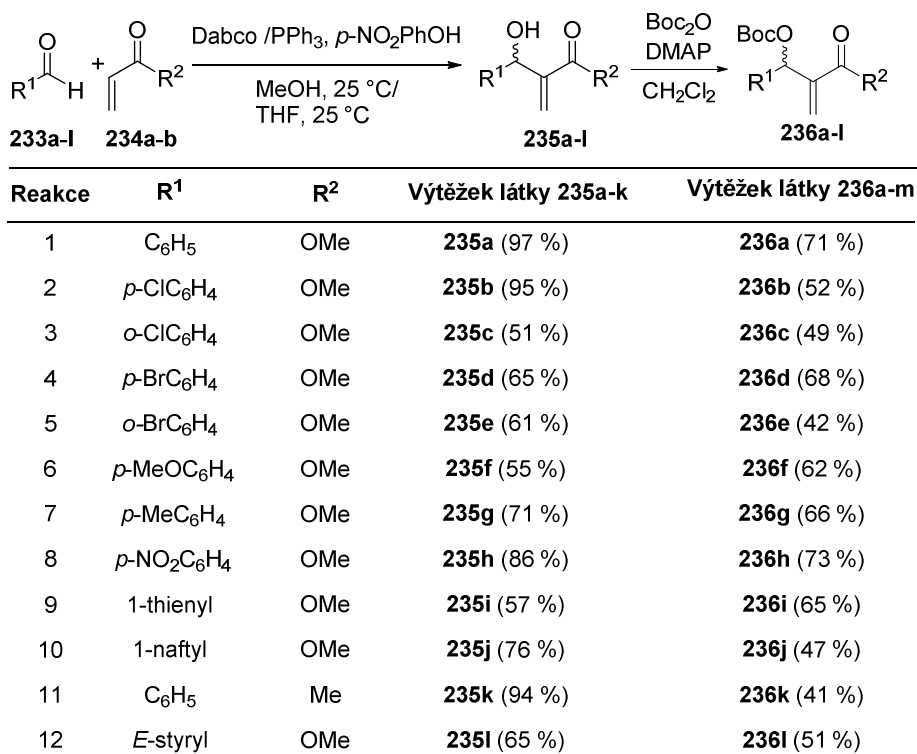


Schéma 79: Příprava MBH alkoholů **235a-m** a MBH karbonátů **236a-m**.

Vedle MBH karbonátů byl v rámci allylové alkylace také použit MBH acetát **236n**, který byl připraven z výchozího alkoholu **235a** reakcí s acetylchloridem v bazickém prostředí pyridinu ve výtěžku 85 % (Schéma 80)¹³⁹.

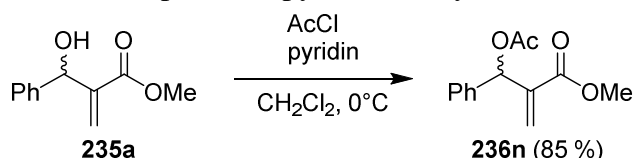


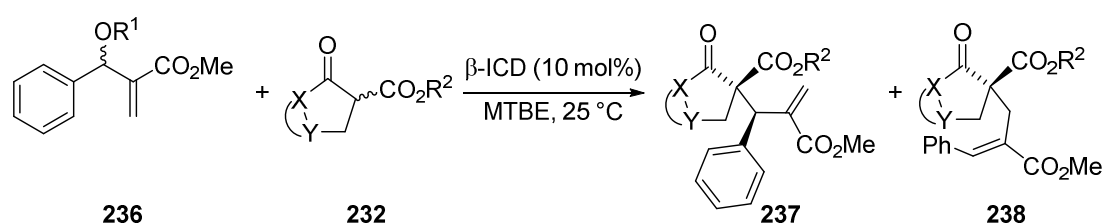
Schéma 80: Příprava acetátu **236n**.

5.3.1.2 Nalezení optimálních reakčních podmínek

Pro studium allylové alkylace β -ketoesterů byl v modelové reakci použit ethyl-2-oxocyklopentan-1-karboxylát (**232a**) jako výchozí nukleofil v kombinaci s methyl-2-(((*tert*-butoxykarbonyl)oxy)(fenyl)methyl)akrylátem (**236a**). S ohledem na data známá z literatury⁸⁶ byl jako výchozí katalyzátor použit terciární amin, β -isokupreidin **96** (β -ICD). Reakce provedená v *tert*-butyl(methyl)etheru nebo toluenu vedla po 16 hodinách k plné konverzi. Regioselektivita, tedy poměr γ -/ β -aduktu dosáhla poměru 3:1 a enantiomerní čistota allylovaného produktu byla v rozmezí 58-66 % (Tabulka 17,

reakce 1 a 2). Náhradou ethylu za stericky náročnou *tert*-butylovou skupinu ve struktuře β -ketoesteru nedošlo k výrazné změně regio- a diastereoselektivity reakce, došlo však k významnému zvýšení hodnoty enantiomerního přebytku allylovaného produktu (82 %, Tabulka 17, reakce 3). Náhraza cyklopentanového skeletu za stericky náročnější 2,3-dihydro-1*H*-indenový skelet ve struktuře β -oxoesteru přispěla také ke zvýšení enantio- a diastereoselektivity reakce (reakce 5 a 6). V rámci optimalizace reakce byl místo MBH karbonátu **236a** testován MBH acetát **236n** jako zdroj allylové skupiny. MBH acetát však vzhledem ke své nižší reaktivitě neposkytoval příslušný allylovaný produkt reakce. Po 5 dnech byla v reakční směsi pozorována přítomnost obou výchozích látek beze změny (reakce 7, Tabulka 17).

Tabulka 17: Uvodní studium asymetrické allylové substituce.

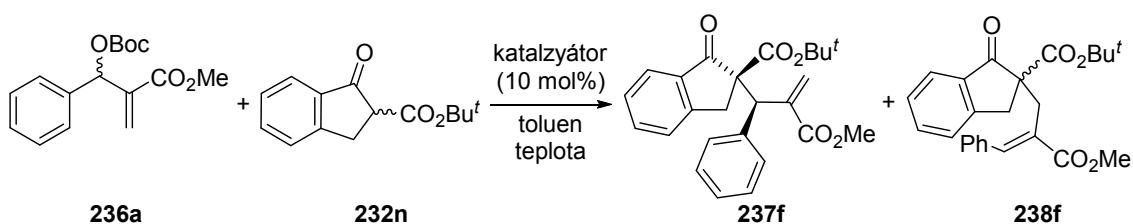


Reakce	X-Y	R ¹	R ²	Rozpouštědlo	Čas (h)	Dr ^a	Výtěžek 237/238 (%)	Ee (%) ^b
1	C ₂ H ₄	Boc	Et	toluen	16	2:1	42/15	66
2	C ₂ H ₄	Boc	Et	MTBE	16	2:1	43/13	58
3	C ₂ H ₄	Boc	<i>t</i> -Bu	MTBE	20	5:2	47/11	82
4	C ₆ H ₄	Boc	Me	MTBE	16	1:1	81 ^c	56/64
5	C ₆ H ₄	Boc	<i>t</i> -Bu	toluen	22	3:1	60/10	89
6	C ₆ H ₄	Boc	<i>t</i> -Bu	MTBE	20	5:1	70	90
7	C ₆ H ₄	Ac	<i>t</i> -Bu	MTBE	120	-	-	-

^a určeno pomocí ¹H NMR; ^b určeno pomocí chirální HPLC; ^c výtěžek směsi obou diastereoizomerů.

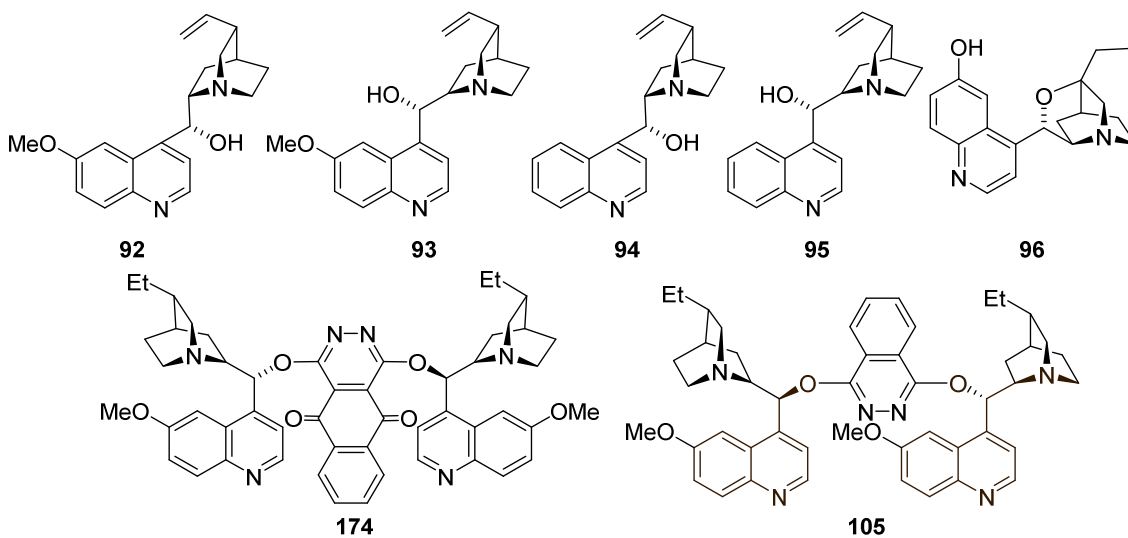
Následně byl prozkoumán vliv komerčně dostupných katalyzátorů ze skupiny terciárních aminů na průběh asymetrické allylové alkylace mezi MBH karbonátem **236a** a β -ketoesterem **232n** (Tabulka 18). Z údajů shrnutých v tabulce 18 je patrné, že nejlepší výsledky byly získány při použití β -ICD jako katalyzátoru (Tabulka 18, reakce 5), kdy byl příslušný produkt reakce **237f** izolován ve výtěžku 60 % s enantiomerním přebytkem 89 %. Vedle allylovaného produktu byl také pozorován vznik vedlejšího β -produktu **238**, který byl izolován ve výtěžku 10 %. Navýšení výtěžku tohoto vedlejšího produktu téměř na 20 % bylo pozorováno při zvýšení teploty na 50 °C (Tabulka 18, reakce 7). Ostatní chinolinové alkaloidy vykazovaly pro danou transformaci nízkou katalytickou účinnost, pouze v případě cinchonidinu (**94**) byl příslušný produkt allylové alkylace **237f** získán ve vysokém enantiomerním přebytku 84_%, avšak ve výtěžku 18 % (Tabulka 18, reakce 3).

Tabulka 18: Vliv katalyzátoru na průběh AAA mezi karbonátem **236a** a β -ketoesterem **232n**.



Reakce	Katalyzátor	Teplota	Čas (h)	Konverze (%)	Dr^a	Výtěžek 237f/238f (%)	Ee (%) ^b
1	92	25	120	45	3:1	20/-	-7
2	93	25	120	50	2:1	25/-	59
3	94	25	120	45	3:1	18/-	84
4	95	25	120	0	-	-	-
5	96	25	22	100	3:1	60/10	89
6	174	25	120	0	-	-	-
7	105	25	120	0	-	-	-
8	96	50	8	100	3:1	50/19	88

^a určeno pomocí ¹H NMR; ^b určeno pomocí chirální HPLC.

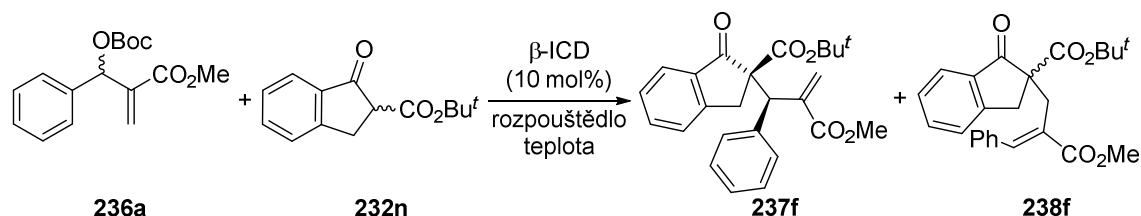


Obrázek 16: Katalyzátory použité v rámci optimalizace asymetrické allylové alkylace (AAA).

V rámci další optimalizace reakce byl následně studován vliv rozpouštědla na selektivitu modelové reakce mezi β -ketoesterem **230n** a MBH karbonátem **234a** (Tabulka 19). Z tabulky je patrné, že na rozdíl od reakce prováděné v toluenu je při použití etherických rozpouštědel (THF, MTBE) potlačen vznik vedlejšího β -produktu **236f**. V případě použití *tert*-butyl(methyl)etheru diastereoselektivita reakce dosahovala poměru 5:1 a příslušný produkt allylové alkylace **235f** byl izolován jako čistý diastereoizomer ve výtěžku 70 % s enantiomerním přebytkem 90 % (reakce 2). Použití chlorovaných rozpouštědel naopak vedlo k poklesu regio-, diastereo- i enantioselektivity reakce (reakce 3 a 4). V polárních protických a aprotických rozpouštědlech jako např. methanol a acetonitril nebyl pozorován vznik produktu **235f**

(reakce 6, 7). Dále byl také prozkoumán vliv množství použitého katalyzátoru **96** na výtěžek a enantiomerní obohacení produktu **237f**. Ukázalo se že, použití 5 mol% katalyzátoru nemá vliv na enantioselektivitu reakce (reakce 11). Snížení množství katalyzátoru na 2 mol% mělo za následek pokles výtěžku produktu **237f** i enantioselektivity reakce (reakce 12).

Tabulka 19: Vliv rozpouštědla a teploty na průběh AAA oxoesteru **232n**.



Reakce	Rozpouštědlo	Teplota	Čas (h)	<i>Dr</i> ^a	Výtěžek 237f/238f (%)	<i>Ee</i> (%) ^b
1	toluen	25	22	3:1	60/10	89
2	MTBE	25	20	5:1	70/-	90
3	CH ₂ Cl ₂	25	20	2:1	52/13	73
4	CHCl ₃	25	20	2:1	25/18	65
5	<i>p</i> -xylen	25	20	2:1	20/17	87
6	MeCN	25	20	-	-	-
7	MeOH	25	120	-	-	-
8	THF	25	7	3:1	56/-	87
9	THF	0	20	5:1	63/-	90
10	THF	-20	60	5:1	64/-	86
11	MTBE	25	30	4:1	52/-	90 ^c
12	MTBE	25	70	4:1	32/-	85 ^d

^a určeno pomocí ¹H NMR; ^b určeno pomocí chirální HPLC; ^c 5 mol% katalyzátoru;

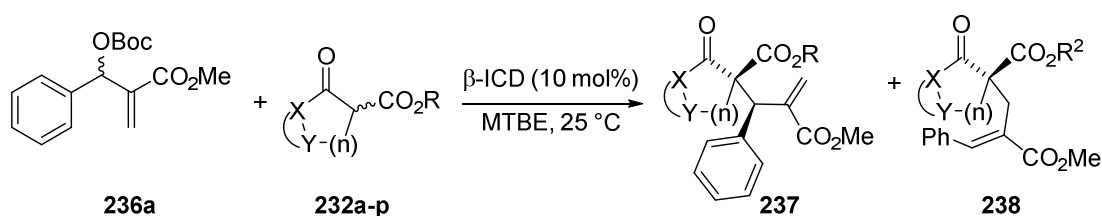
^d 2 mol% katalyzátoru.

5.3.1.3 Vymezení rozsahu reakce pro různě substituované MBH karbonáty a β -ketoestery

V optimalizovaných reakčních podmínkách byl následně sledován vliv substituce β -ketoesteru **232a-q** na průběh asymetrické allylové alkylace (Tabulka 20). Ze získaných údajů vyplývá, že alkylová skupina esterové funkce značně ovlivňuje selektivitu allylové alkylace. V případě reakcí MBH karbonátů s β -ketoestery obsahující objemné esterové funkční skupiny, jako je *tert*-butylová nebo adamant-1-yllová, vedou k příslušným allylovaným produktům v dobrém výtěžku s vysokými enantiomerními přebytky (*ee* 85-90 %). Vedle toho reakce také vykazují dobré hodnoty diastereoselektivit (*dr* 4:1 až 5:1, Tabulka 20, reakce 13 a 14). Reakce provedená s β -ketoestery obsahující indenový skelet spolu s primární alkylovou skupinou esterové funkce vykazují nízké hodnoty selektivity, navíc se příslušné produkty podařilo získat

pouze ve formě diastereomerní směsi (Tabulka 20, reakce 7-10). V případě série β -ketoesterů s cyklopentanovým skeletem byl na rozdíl od indenových, či tetrahydronaftalenových derivátů pozorován vznik vedlejšího β -produktu **238**, který byl v případě oxoesteru isopropyl-2-oxocyklopentan-1-karboxylátu (**232e**) izolován ve výtěžku 40 % (Tabulka 20, reakce 5). U série látek konjugované adice (β -addukt) byla potvrzena *E*-konfigurace na základě 1D NOE NMR experimentu provedeném na látce **238a** (Tabulka 20, reakce 1). Významný vliv na diastereoselektivitu reakce byl pozorován při expanzi kruhu oxoesteru. Reakce provedené s deriváty tetralonu **232o-q** dosahovaly vyšších hodnot diastereoselektivity v porovnání s oxoestery obsahující indenový skelet nejen v případě větvené alkylové funkce (*tert*-butyl) esterové skupiny, ale i v případě primární ethylové (Tabulka 20, reakce 15-17).

Tabulka 20: Vliv substituce β -ketoesterů na efektivitu AAA.



Reakce	X-Y	R	n	Produkt	Čas (h)	<i>Dr</i> ^a	Výtěžek 237/238 (%)	<i>Ee</i> (%) ^b
1	C ₂ H ₄	Et	CH ₂	237a	16	2:1	45/13	58
2	C ₂ H ₄	allyl	CH ₂	237b	15	2:1	44/-	66
3	C ₂ H ₄	propargyl	CH ₂	237c	12	1:1	65 ^c /-	68/60
4	C ₂ H ₄	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂	237d	12	2:1	40/-	68
5	C ₂ H ₄	<i>i</i> -Pr	CH ₂	237e	13	3:1	36/40	77
6	C ₂ H ₄	<i>t</i> -Bu	CH ₂	237f	20	5:2	47/11	82
7	C ₆ H ₄	Me	CH ₂	237g	16	1:1	81 ^d /-	90
8	C ₆ H ₄	Et	CH ₂	237h	12	1:1	61 ^e /-	65/71
9	C ₆ H ₄	allyl	CH ₂	237i	12	1:1	85 ^c /-	26/61
10	C ₆ H ₄	propargyl	CH ₂	237j	12	2:1	60 ^f /-	65/45
11	C ₆ H ₄	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂	237k	12	1:1	30/-	50
12	C ₆ H ₄	<i>i</i> -Pr	CH ₂	237l	15	2:1	40/-	69
13	C ₆ H ₄	adamant-1-yl	CH ₂	237m	13	4:1	50/-	85
14	C ₆ H ₄	<i>t</i> -Bu	CH ₂	237n	20	5:1	70/-	90
15	C ₆ H ₄	Et	C ₂ H ₄	237o	14	5:1	64/-	79
16	C ₆ H ₄	propargyl	C ₂ H ₄	237p	15	5:1	63/-	80
17	C ₆ H ₄	<i>t</i> -Bu	C ₂ H ₄	237q	50	10:1	40/-	84

^a určeno pomocí ¹H NMR; ^b určeno pomocí chirlání HPLC; ^c výtěžek směsi diastereomerů (poměr 5:4); ^d výtěžek směsi diastereoizomerů (poměr 3:2); ^e výtěžek směsi diastereoizomerů (poměr 3:1); ^f výtěžek směsi diastereoizomerů (poměr 5:2).

Dále byl vymezen rozsah použití reakce pro MBH karbonáty různě substituovanými na aromatickém jádře. Z výsledků shrnutých v tabulce 21 je patrné, že substituce aromatického jádra až na výjimky výrazně neovlivňuje selektivitu reakce. Příslušné produkty byly izolovány v dobrých výtěžcích a enantiomerních přebytcích (Tabulka 21, reakce 1-6). Například reakce methyl-2-*terc*-butoxykarbonyloxy]-(4-methoxyfenyl)methyl}akrylátu **236e** a *terc*-butyl-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-karboxylátu (**232n**) v přítomnosti β -ICD jako katalyzátoru a *terc*-butyl(methyl)etheru jako rozpouštědla vedla k příslušnému produktu reakce **237u**, který byl izolován jako čistý diastereoizomer ve výtěžku 82 % v enantiomerním přebytku 91 %. Diastereoselektivita této reakce byla 5:1 (Tabulka 21, reakce 5). K poklesu selektivity reakce došlo v případě MBH karbonátu obsahující elektronově odtahující skupinu. Při použití MBH karbonátu obsahující NO₂ skupinu v para poloze na aromatickém jádře došlo k poklesu jak diastereoselektivity reakce (*dr* 3:1), tak i ke snížení enantiomerního obohacení produktu **235w** (*ee* 71 %, reakce 7). Pokles enantioselektivity allylové alkylace použitím tohoto MBH karbonátu je v souladu s publikovanými výsledky allylové alkylace α,α -kyanfenylacetátu pomocí MBH karbonátů, kdy byl za katalýzy pomocí β -ICD a snížené teploty získán allylovaný produkt v nízké enantiomerní čistotě (*ee* 16 %) ⁸⁶. Výrazné zvýšení jak diastereoselektivity, tak enantioselektivity bylo pozorováno při použití stericky náročného MBH karbonátu **236i** (Tabulka 21, reakce 9). Naopak náhrada arylové funkční skupiny za olefin vedla ke komplexní blíže nedefinované směsi produktů reakce (Tabulka 21, reakce 11). Reakce byla úspěšně provedena také v případě nahrazení esterové funkce MBH karbonátu za keton, ovšem za cenu poklesu diastereoselektivity reakce (Tabulka 21, reakce 10). V rámci vymezení rozsahu allylové alkylace byla provedena reakce oxoesteru **232n** s MBH karbonátem obsahujícím cyklopentenonový skelet (**236l**). Reakce však ani při prodloužení reakční doby nevedla ke vzniku žádaného produktu (Tabulka 21, reakce 12).

Tabulka 21: Vliv substituce MBH karbonátu na efektivitu AAA.

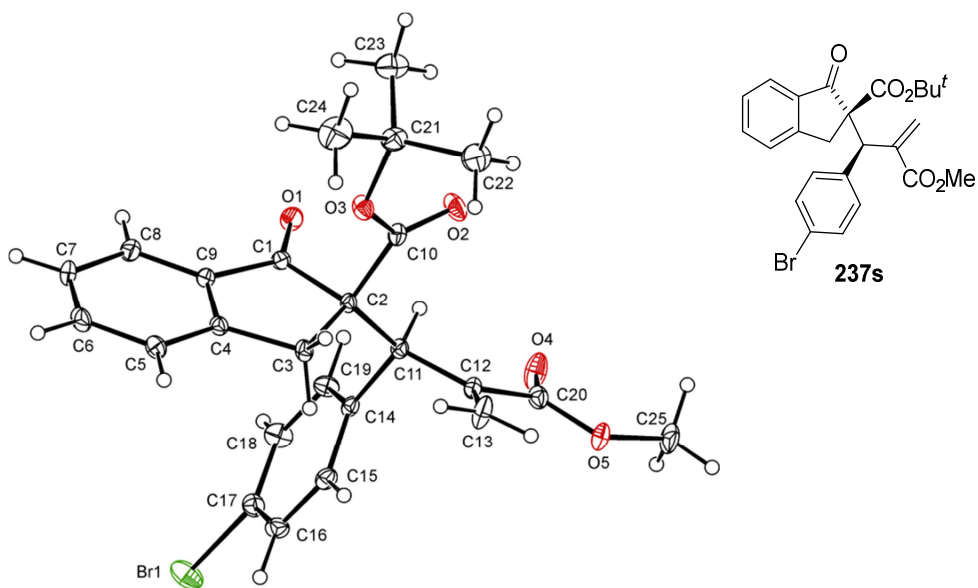
Reaction scheme: $\text{236a-I} + \text{232n} \xrightarrow[\text{MTBE, 25 } ^\circ\text{C}]{\beta\text{-ICD (10 mol\%)}} \text{237}$

Reakce	R ¹	R ²	Produkt	Čas (h)	<i>Dr</i> ^a	Výtěžek 237 (%)	<i>Ee</i> (%) ^b
1	C ₆ H ₅	OMe	237n	20	5:1	70	90
2	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	OMe	237r	19	4:1	60	88
3	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	OMe	237s	20	4:1	60	93
4	<i>o</i> -BrC ₆ H ₄	OMe	237t	14	3:1	21	78
5	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	OMe	237u	18	4:1	82	91
6	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	OMe	237v	16	4:1	50	88
7	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	OMe	237w	17	3:1	70	71
8	1-thienyl	OMe	237x	19	5:1	70	83
9	1-naftyl	OMe	237y	20	10:1	42	95
10	Ph	Me	237z	10	2:1	26/46 ^c	91/95 ^d
11	<i>E</i> -styryl	OMe	237aa	16	-	- ^e	-
12			237ab	120	-	-	-

^a určeno pomocí 1H NMR; ^b určeno pomocí chirální HPLC; ^c výtěžek směsi diastereomerů (poměr 3:2); ^d enantioselektivita minoritního diastereomeru ze směsi diastereoizomerů (poměr 3:2); ^e blíže nespecifikovaná směs produktů.

5.3.1.4 Určení absolutní konfigurace allylovaných β -ketoesterů

Určení absolutní konfigurace produktů asymetrické allylové alkylace bylo provedeno pomocí rentgenové difrakční analýzy látky **237s**, která byla získána reakcí oxoesteru **232n** a karbonátu **236c** za katalýzy β -ICD v prostředí MTBE. Jak ukazuje Obrázek 17, obě stereogenní centra (C2 a C11) mají (*R*)-absolutní konfiguraci. Tyto údaje korespondují také s daty získanými z 1D gNOESY NMR experimentů zaměřených na určení relativní konfigurace stereogenních center (experimentální část) a také s obecně přijímaným mechanismem allylové alkylace pomocí MBH karbonátů za katalýzy β -ICD.



Obrázek 17: Rentgenostrukturní analýza allylovaného β -ketoesteru **237s**.

5.3.1.5 Kinetická studie vlivu enantiomerní čistoty výchozího MBH karbonátu na průběh asymetrické allylové alkylation (AAA)

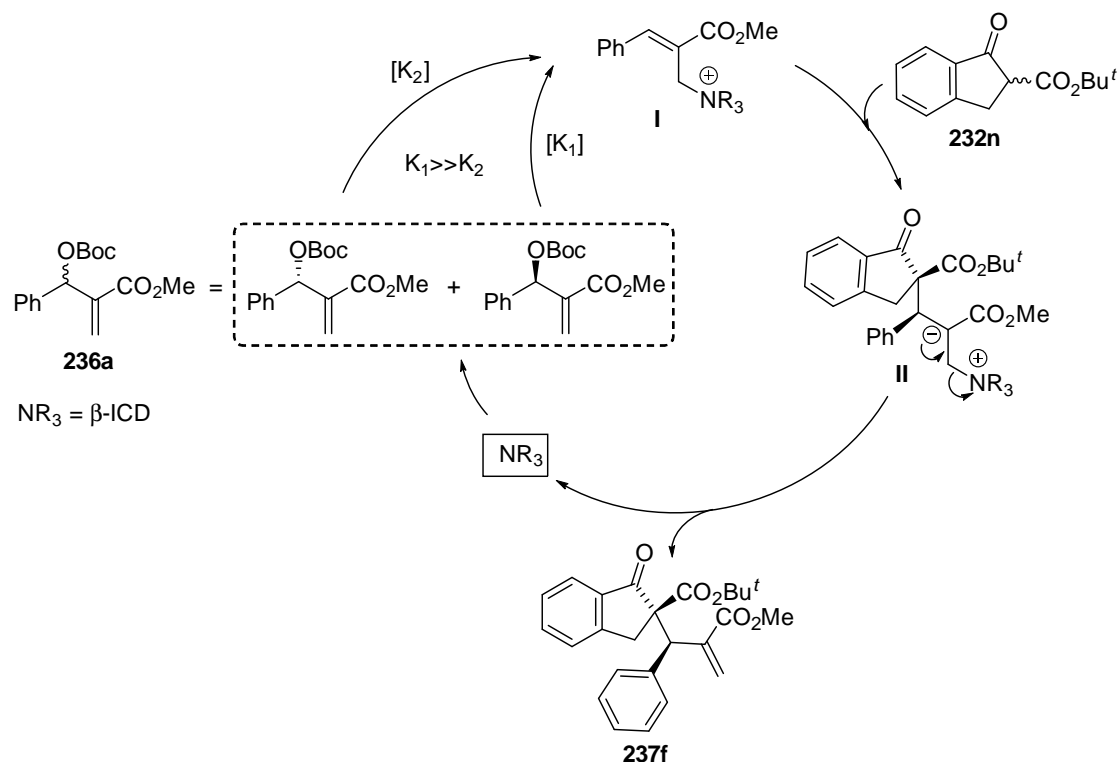


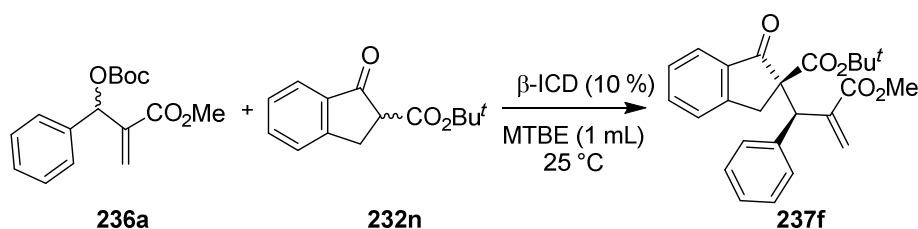
Schéma 81: Předpokládaný mechanismus kinetického štěpení MBH karbonátu **236a**.

K pochopení mechanismu dané transformace jsme provedli sérii experimentů, kde jsme sledovali chování výchozích látek a produktu reakce během allylační reakce. Účelem bylo zjistit, zda-li během reakce racemického MBH karbonátu **236a** s

katalyzátorem β -ICD dochází k přednostní aktivaci pouze jednoho z enantiomerů karbonátu za vzniku intermediátu **I**, který by následně reagoval s příslušným β -ketoesterem vedoucím k příslušnému produktu reakce **237f**. Enantiomerní obohacení výchozího MBH karbonátu **236a** by se tak v průběhu reakce zvyšovalo a docházelo by k jeho kinetickému štěpení (Schéma 81).

Z tohoto důvodu jsme sledovali průběh pěti modelových experimentů s různými poměry MBH karbonátu **236a** a β -ketoesteru **232n** představující různé fáze konverze reakce (20, 40, 60, 80, 100 %). Poté bylo zjištěno enantiomerní obohacení příslušného allylovaného produktu **237f** i zpětně vyizolovaného výchozího MBH karbonátu **236a** v různých stupních konverze (Tabulka 22). Získaná data ukázala jen velmi malou změnu enantiomerní čistoty produktu allylové alkylatione **237f** v průběhu reakce (1-2 % *ee*) a naopak významné enantiomerní obohacení výchozího MBH karbonátu **236a** v průběhu reakce. Na základě získaných výsledků předpokládáme, že v průběhu reakce dochází ke kinetickému štěpení výchozího MBH karbonátu **236a** přednostní reakcí katalyzátoru β -ICD s (*R*)-enantiomerem karbonátu **236a**. Po jeho zreagování dochází k „využití“ opačného (*S*)-enantiomeru v rámci allylové alkylatione (Tabulka 22, Obrázek 18). Naše pozorování je plně v souladu s publikovanými údaji a obecně přijímaným mechanismem allylové alkylatione pomocí MBH karbonátů^{96c}.

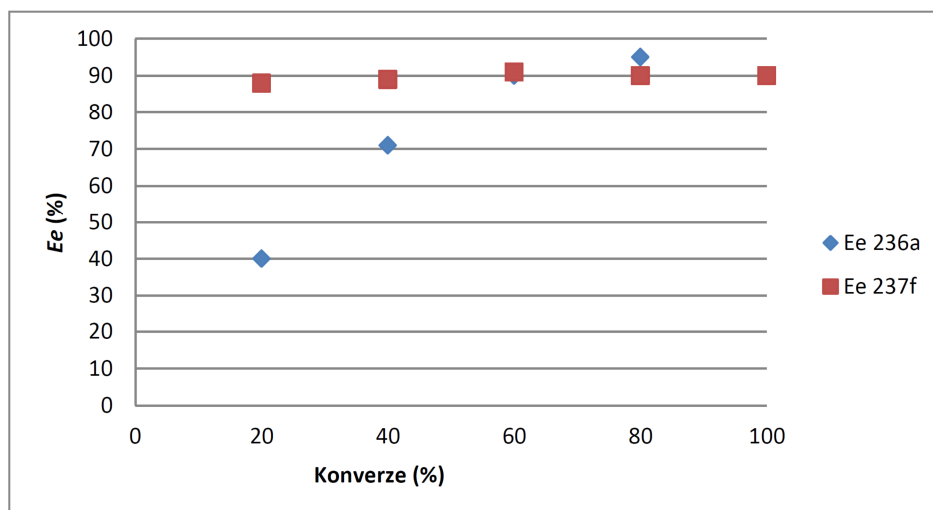
Tabulka 22: Kinetická rezoluce výchozího MBH karbonátu.



Reakce	Poměr 236a:232n	Čas (h)	<i>Dr</i> ^a	Výtěžek	237f/236a (%)	<i>Ee</i> 237f (%) ^b	<i>Ee</i> 236a(%) ^b
1	5:1	3	5:1	12/48		88	40
2	5:2	4	5:1	25/34		89	71
3	5:3	7	5:1	27/27		91	90
4	5:4	16	5:1	40/14		90	95
5	5:5	21	5:1	70/-		90	-

^a určeno pomocí ¹H NMR

^b určeno pomocí chirální HPLC



Obrázek 18: Hodnoty enantiomerních přebytků allylovaného produktu **237f** a MBH karbonátu **236n**.

Pro potvrzení výše zmíněných výsledků jsme také přistoupili k syntéze enantiomerně obohaceného (*S*)-MBH karbonátu **236a** připraveného kinetickým štěpením MBH acetátu dle Schéma 82⁸⁴. Takto enantiomerně obohacený MBH karbonát jsme nechali reagovat s modelovým β -ketoesterem **232n** za katalýzy β -ICD v toluenu při laboratorní teplotě.

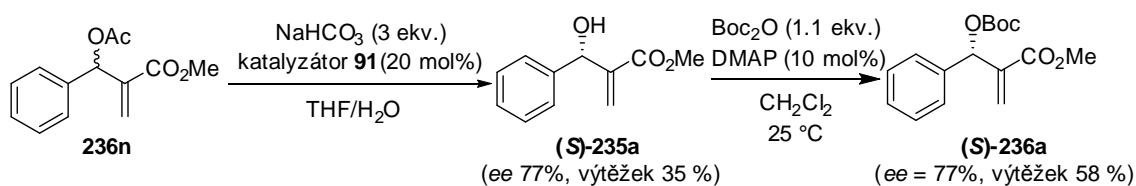


Schéma 82: Příprava enantiomerně obohaceného MBH karbonátu **236a**.

Samotná allylová alkylace β -ketoesteru **232n** pomocí enantiomerně obohaceného MBH karbonátu **236a** ukázala, že plné konverze výchozí látky bylo dosaženo až po 46 hodinách, čímž došlo ke zdvojnásobení reakční doby ve srovnání s racemickým MBH karbonátem. Námí připravený (*S*)-enantiomer MBH karbonátu **234a** byl tedy méně preferovaný enantiomer při aktivaci katalyzátorem. Enantiomerní čistota výsledného produktu **237f** však stejně jako v předešlých případech dosahovala téměř 90 % (Schéma 83).

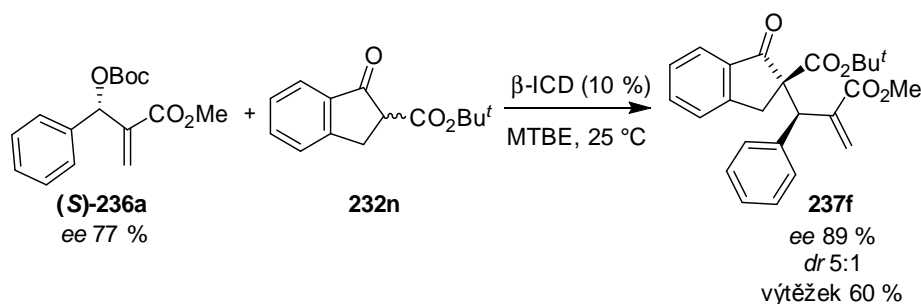
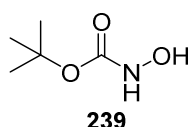


Schéma 83: AAA enantiomerně obohaceného MBH karbonátu (*S*)-**236a** s β -ketoesterem **232n**.

5.3.2 Enantioselektivní allylová alkylace silylovaných derivátů *tert*-butylhydroxykarbamátů za využití Morita-Baylis-Hillmanových (MBH) karbonátů

V případě allylačních reakcí *N*-nukleofilů jsme se zaměřili na deriváty hydroxylaminu, konkrétně na komerčně dostupný *tert*-butylhydroxykarbamát (Obrázek 19), u něhož se díky přítomnosti hydroxylové skupiny nabízejí možnosti následných transformací. Substituce hydroxylové skupiny stericky objemnou funkční skupinou umožňuje řídit regio- a enantioselektivitu asymetrické allylové alkylace.



Obrázek 19: Molekula *tert*-butylhydroxykarbamátu **239**.

V rámci organokatalytické asymetrické allylové alkylace *tert*-butylhydroxykarbamátu **239** jsme se rozhodli využít jeho silylované deriváty a na základě sterické náročnosti jednotlivých derivátů sledovat vliv na enantioselektivitu asymetrické allylové alkylace. V našem případě jsme se rozhodli pro transformaci hydroxylové skupiny pomocí *tert*-butyldimethylsilylchloridu (TBDMSCl), *tert*-butyldifenylsilylchloridu (TBDPSCl) a triisopropylsilylchloridu (TIPSCl) v prostředí dichlormethanu v bazickém prostředí triethylaminu (Schéma 84)⁵².

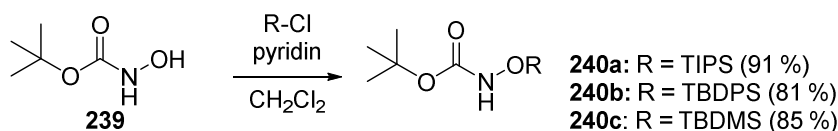


Schéma 84: Příprava silyloxykarbamátových derivátů **240a-c**.

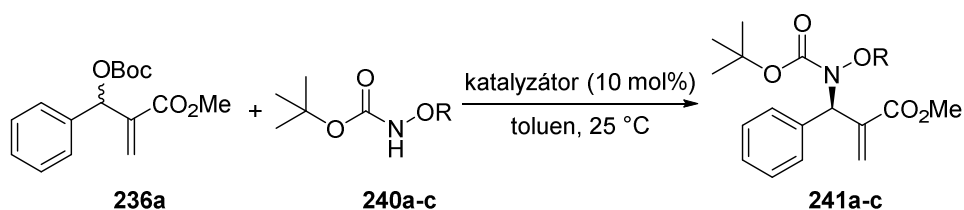
5.3.2.1 Nalezení optimálních reakčních podmínek

Jako modelové uspořádání byla zvolena reakce *tert*-butyl[(triisopropylsilyl)oxy]karbamátu (**240a**) s methyl-2-((*tert*-butoxykarbonyl)oxy)fenylmethylakrylátem (**236a**) v toluenu za katalýzy DABCO (**168**). Po 3 hodinách byla pozorována plná konverze a příslušný produkt reakce **241a** byl izolován ve výtěžku 91 % jako racemát (Tabulka 23, reakce 1).

Dále jsme se zaměřili na vliv použité silylové skupiny výchozího *tert*-butylhydroxykarbamátu (**240a-c**) s ohledem na enantioselektivitu a výtěžek dané reakce. Jako výchozí katalyzátor pro indukci enantioselektivity byl po předchozích zkušenostech (kapitola 5.3.1) vybrán β -ICD (**96**). Z tabulky je patrné, že reakce probíhá dobře se všemi třemi připravenými deriváty karbamátu (**240a-c**). Plné konverze bylo dosaženo ve všech případech v průběhu 15 hodin a příslušné allylované produkty

241a-c byly získány ve výtěžcích převyšujících 85 % (Tabulka 23, reakce 2-4). Jednotlivé reakce však vykazovaly rozdíly v hodnotách enantiomerního obohacení příslušných allylovaných produktů (**241a-c**). Zatímco v případě *tert*-butyl[(triisopropylsilyl)oxy]karbamátu **240a** byl produkt reakce **241a** získán v enantiomerním přebytku 69 % (Tabulka 23, reakce 2), v případě *tert*-butyl[(dimethyl-*tert*-butylsilyl)oxy]karbamátu **240c** dosáhlo enantiomerní obohacení příslušného produktu allylové alkylace 77 % (Tabulka 23, reakce 4). Při použití dalšího stericky objemného *tert*-butyl[(difenyl-*tert*-butylsilyl)oxy]karbamátu **240b** dosáhla hodnota enantioselektivity 70 % (Tabulka 23, reakce 3).

Tabulka 23: Vliv silylové skupiny *tert*-butylhydroxykarbamátu na efektivitu AAA.

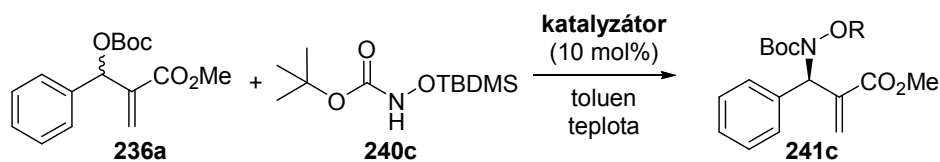


Reakce	R ¹	Produkt	Katalyzátor	Čas (h)	Výtěžek (%)	Ee (%) ^a
1	TIPS	241a	168	3	91	-
2	TIPS	241a	96	12	87	69
3	TBDPS	241b	96	15	88	70
4	TBDMS	241c	96	11	86	77

^a určeno pomocí chirální HPLC.

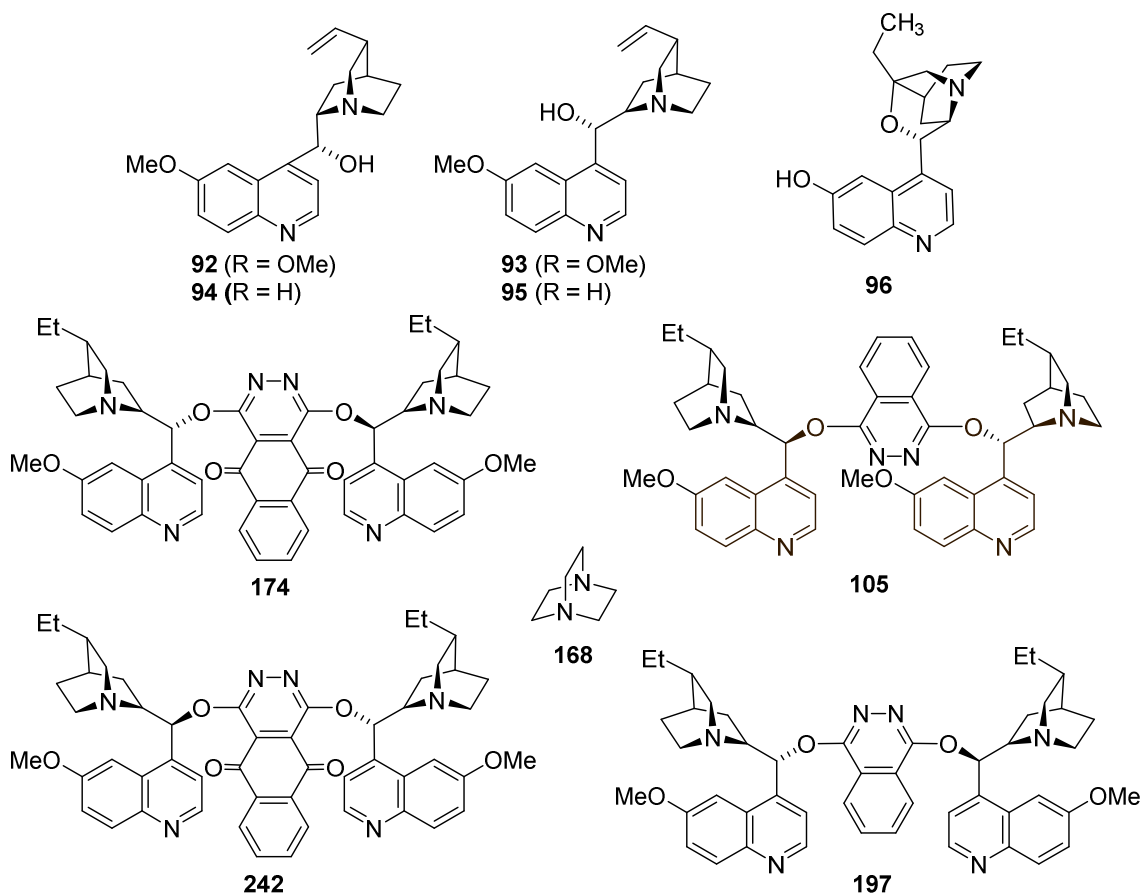
Následně byl prozkoumán vliv chirálních terciárních aminů jako katalyzátorů na průběh reakce především s ohledem na její enantioselektivitu (Tabulka 24). Z dat shrnutých v tabulce je patrné, že reakce je efektivně katalyzována β -ICD (**96**). Plné konverze výchozí látky bylo dosaženo po 14 hodinách a produkt reakce byl izolován ve výtěžku 86 % v enantiomerní čistotě 77 % (Tabulka 24, reakce 5). Naopak použití katalyzátorů chininu (**92**), cinchonidinu (**94**), chinidinu (**93**) a cinchoninu (**95**) nevedlo ke vzniku žádaného produktu reakce ani po prodloužení reakční doby (Tabulka 24, reakce 1-4). Dále byla prozkoumána možnost použití C-2 symetrických katalyzátorů známých též jako Sharplesovy báze. V jejich přítomnosti reakce mezi derivátem karbamátu **240c** a MBH karbonátem **236a** probíhala za laboratorní teploty velmi pomalu (Tabulka 24, reakce 6-10) Dokonce i při zvýšené reakční teplotě (40 °C) nebylo po 5 dnech dosaženo plné konverze výchozí látky (Tabulka 24, reakce 7). Enantioselektivity příslušných reakcí byly nižší v porovnání s enantioselektivitou reakce katalyzované pomocí β -ICD (Tabulka 24, reakce 6-10).

Tabulka 24: Vliv katalyzátoru na AAA silylovaného derivátu *tert*-butylhydroxykarbamátu **240c** pomocí MBH karbonátu **236a**.



Reakce	Katalyzátor	Teplota (°C)	Čas (h)	Konverze (%)	Výtěžek (%)	Ee (%) ^a
1	92	25	120	0	0	-
2	93	25	120	0	0	-
3	94	25	120	0	0	-
4	95	25	120	0	0	-
5	96	25	14	100	86	77
6	105	25	120	15	8	-66
7	105	40	120	70	40	-65
8	242	40	120	50	35	-20
9	174	40	120	60	45	9
10	197	40	120	55	42	63

^a určeno pomocí chirální HPLC.



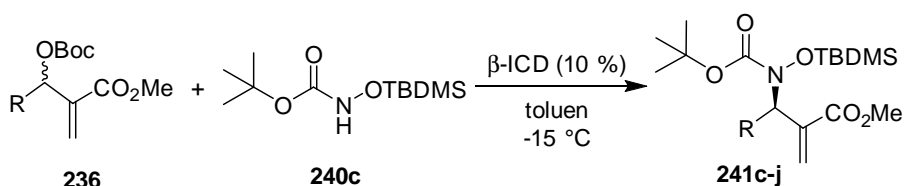
Obrázek 20: Katalyzátory použité při AAA *tert*-butylhydroxykarbamátu **240c**.

5.3.2.2 Vymezení rozsahu reakce pro různé MBH karbonáty

Následně byl vymezen rozsah použití reakce pro různě substituované deriváty MBH karbonátů v optimalizovaných podmínkách reakce, tj. v toluenu a přítomnosti β -ICD při $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Tabulka 26). Ukázalo se, že reakce obecně probíhá dobře s MBH karbonáty obsahující elektronově chudou skupinu v *p*-poloze aromatického jádra. Příslušné produkty allylové alkylace byly získány v dobrém výtěžku s vysokými hodnotami enantiomerních přebytků, pouze v případě substituce aromatického jádra MBH karbonátu silně odtahující skupinou vedlo k poklesu selektivity reakce. Například reakce mezi *tert*-butyl[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]karbamátem **240c** a methyl-2-[(4-bromfenyl)((*tert*-butoxykarbonyl)oxy)methyl]akrylátem **236d** za katalýzy β -ICD v toluenu při $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ vedla ke vzniku příslušného produktu **241d** ve výtěžku 94 % v enantiomerním přebytku 90 % (Tabulka 26, reakce 2). V případě použití MBH karbonátu obsahujícího v *p*-poloze aromatického jádra silně odtahující NO_2 skupinu vykazovala allylová alkylace nejnižší hodnotu enantioselektivity ze série *p*-substitovaných MBH karbonátů na aromatickém jádře (*ee* 76 %, reakce 7). Nižší reaktivita byla pozorována při použití MBH karbonátu obsahující elektronově donující methylovou skupinu v *p*-poloze aromatického jádra. Příslušný allylovaný produkt reakce **241h** byl po více než 90 hodinách izolován ve výtěžku 61 %, nicméně v enantiomerní čistotě 83 % (Tabulka 26, reakce 6).

Výrazně nižší enantioselektivity vykazovaly reakce při použití MBH karbonátů obsahující *o*-substituované aromatické jádro. Například reakce mezi *tert*-butyl[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]karbamátem **240c** a methyl 2-[(2-bromfenyl)((*tert*-butoxykarbonyl)oxy)methyl]akrylátem **236e** za katalýzy β -ICD v toluenu při $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ poskytovala příslušný produkt allylové alkylace ve vysokém výtěžku 90 %, nicméně enantiomerní přebytek produktu byl 75 % (Tabulka 26, reakce 3). Stejný trend v poklesu enantioselektivity allylové alkylace byl pozorován i v případě použití MBH karbonátu substituovaného chlorem v *o*-poloze aromatického jádra (Tabulka 26, reakce 5). Nízká účinnost reakce jak z hlediska výtěžku, tak i enantioselektivity, byla pozorována v případě použití stericky náročného MBH karbonátu **236j**. Příslušný produkt reakce **241j** byl získán v průměrném výtěžku 49 % a enantiomerním přebytku 75 % (Tabulka 26, reakce 8).

Tabulka 26: Vymezení rozsahu AAA pro různé deriváty MBH karbonátů.

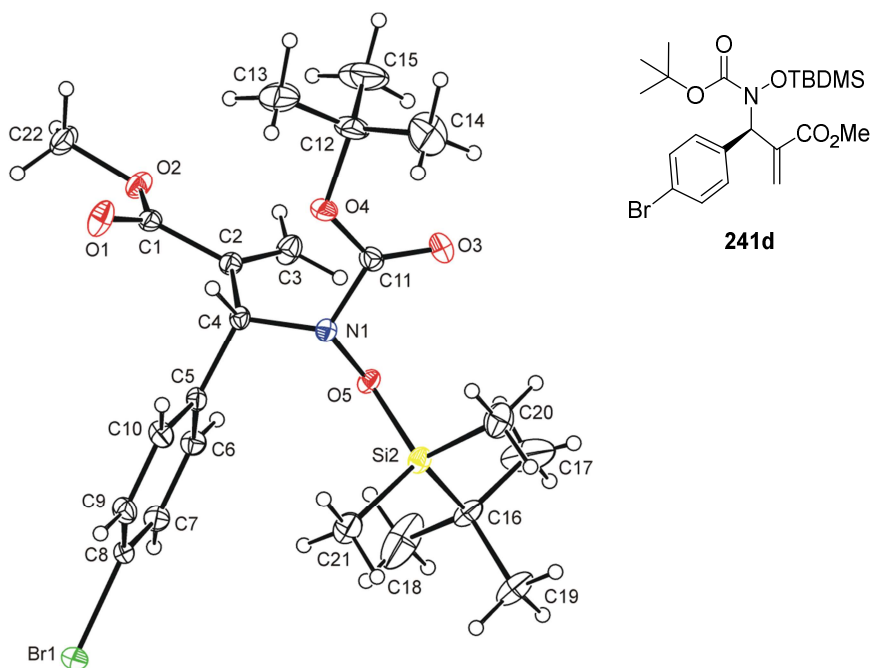


Reakce	R	Produkt	Čas (h)	Výtěžek (%)	<i>Ee</i> (%) ^a
1	C ₆ H ₅	241c	72	70	84
2	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	241d	24	94	90
3	<i>o</i> -BrC ₆ H ₄	241e	72	90	75
4	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	241f	90	65	87
5	<i>o</i> -ClC ₆ H ₄	241g	96	85	66
6	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	241h	91	61	83
7	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	241i	67	68	76
8	1-naftyl	241j	70	49	75

^a určeno pomocí chirální HPLC

5.3.2.3 Určení absolutní konfigurace allylovaných derivátů Boc-karbamátů

Určení absolutní konfigurace produktů asymetrické allylové alkylace silylovaných derivátů *tert*-butylhydroxykarbamátů bylo provedeno pomocí rentgenostrukturní difrakční analýzy látky **241d**, která byla získána reakcí **240c** s **236d** za katalýzy β -ICD v toluenu při -15 °C. Z Obrázek 21 je patrné, že nové stereogenní centrum (C4) molekuly má (*R*)-absolutní konfiguraci.



Obrázek 21: Rentgenostrukturní analýza allylovaného *tert*-butyl-hydroxykarbamátu **241d**.

5.3.2.4 Využití produktů asymetrické allylové alkylace v další syntéze

V rámci studia enantioselektivní allylové alkylace jsme se dále zaměřili na možnosti následných transformací allylovaných β -ketoesterů a *tert*-butyl(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)karbamátů na komplexní molekuly s důrazem na zachování enantiomerní čistoty.

V případě allylovaných β -ketoesterů připravených v kapitole 5.3.1 byly enantiomerně obohacené deriváty **237f**, **237n**, **237q** využity při syntéze laktonových derivátů **243a-c**. Příprava těchto derivátů byla provedena redukcí pomocí NaBH_4 v methanolu při $0\text{ }^\circ\text{C}$. Vzniklý alkohol následně spontánně reagoval intramolekulární laktonizací za vzniku produktů **243a-c**. Příslušné laktony byly získány ve výtěžcích 45-50 % se zachováním enantiomerní čistoty (Schéma 85). Absolutní konfigurace (*2S*, *3S*, *4R*, *5S*) byla potvrzena pomocí rentgenostrukturní analýzy látky **243b** (Obrázek 22). V rámci redukce vznikal i druhý diastereomerní alkohol, který neposkytoval produkt laktonizace. Tento alkohol se však nepodařilo izolovat a následně charakterizovat v důsledku komplexní reakční směsi.

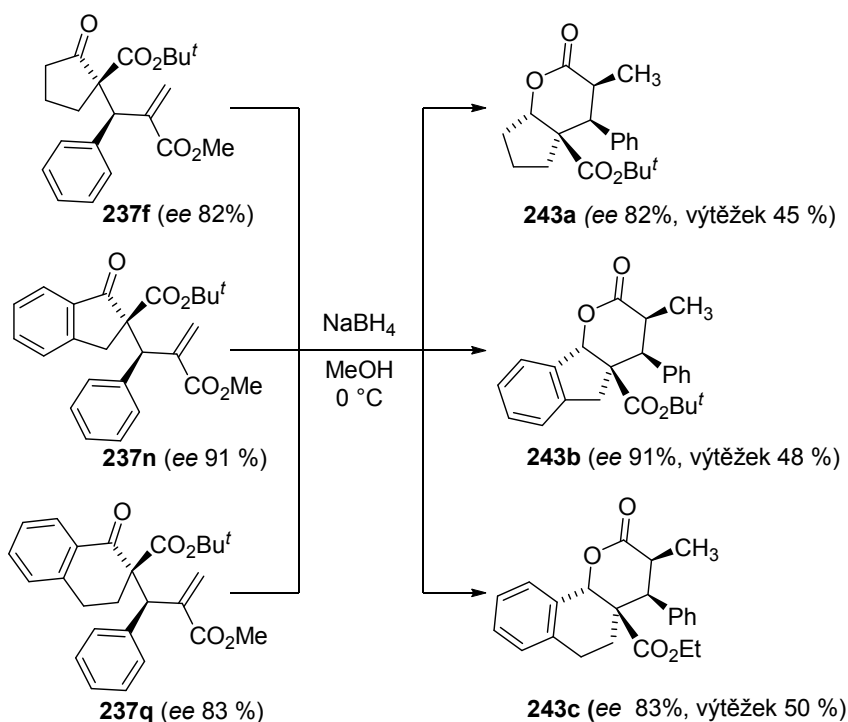
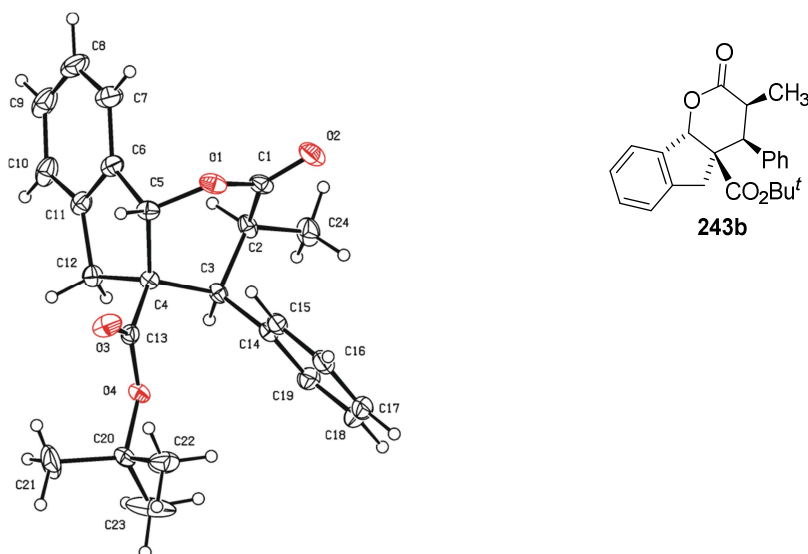


Schéma 85: Transformace allylovaných β -ketoesterů **237f**, **237n**, **237q** na příslušné laktonové deriváty **243a-c**.



Obrázek 22: Rentgenostrukturní analýza laktonového derivátu **243b**.

V rámci následných transformací allylovaných β -ketoesterů byl též proveden pokus o stereoselektivní redukci násobné vazby vodíkem na palladiu u allylovaného derivátu β -ketoesteru **237n**. Podobně jako v případě redukce pomocí NaBH_4 v methanolu nedocházelo ani v tomto případě ke změně enantiomerní čistoty příslušného produktu **244**, který byl izolován v nízkém výtěžku 35 % jako jediný diastereomer (Schéma 86).

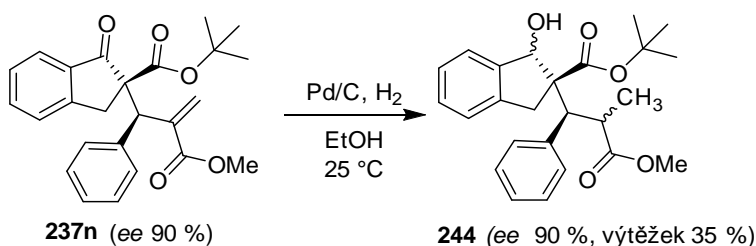


Schéma 86: Redukce allylovaného β -ketoesteru **237n** na příslušný alkohol **244**.

V případě následných transformací allylovaných derivátů *tert*-butylhydroxykarbamátu (kapitola 7.3.2) jsme se zaměřili na jejich možné využití při syntéze heterocyklických sloučenin isoxazolidinonů. Přípravu lze provést odstraněním silylové skupiny ze substrátu **241**, kdy uvolněná hydroxylová skupina allylovaného produktu **245** může intramolekulárně reagovat s karbonylovou funkční skupinou za vzniku příslušného derivátu isoxazolidinonu **246** (Schéma 87).

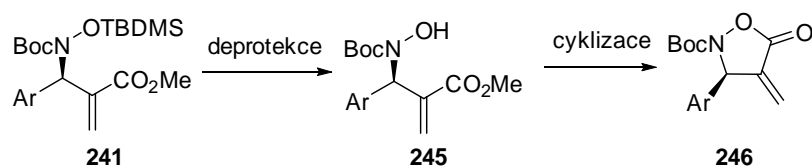
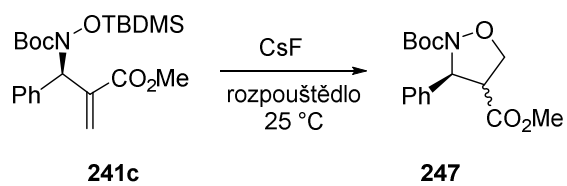


Schéma 87: Navržené schéma přípravy isoxazolidinonového skeletu z allylovaného karbamátu **241**.

35-41 %, který byl získán jako jediný diastereomer se zachováním optické čistoty (Tabulka 28).

Tabulka 28: Příprava derivátu **247**.



Reakce	<i>Ee</i> výchozí látky 239c	Rozpouštědlo	Čas (h)	Výtěžek (%)	<i>Ee</i> (%) ^a
1	84	CH ₂ Cl ₂	16	35	84
2	84	DMF	16	41	84

^a určeno pomocí chirální HPLC.

6 Závěr

V rámci této práce byla studována možnost využití sloučenin hypervalentního jodu v selenylačních a alkynylačních reakcích v kombinaci s organokatalýzou a také organokatalytická allylová alkylace *C*- a *N*-nukleofilů pomocí Morita-Baylis-Hillmanových karbonátů.

V první části byla vyvinuta metoda na enantioselektivní selenylaci enalů pomocí 1,2-difenyldiselanu za využití sloučeniny hypervalentního jodu bis(acetoxy)jodbenzenu jako mírného oxidačního činidla. V rámci optimalizace reakce se ukázalo, že nejlepšími výsledky bylo dosaženo za použití MacMillanova katalyzátoru první generace, kyseliny *p*-nitrobenzoové, bis(acetoxy)jodbenzenu a toluenu při 0 °C. Výtěžky příslušných produktů se pohybovaly v rozmezí 51-70 % s enantiomerním obohacením 95-99 %. Následně byla tato metoda rozšířena na přípravu selenylovaných β -ketoesterů za katalýzy terciárními aminy a kvarterními amoniovými solemi. V případě selenylace oxoesterů enantioselektivita reakce dosahovala maximálně 37 %.

V rámci využití sloučenin hypervalentního jodu v oblasti organokatalýzy byla vedle tvorby vazby C-Se vyvinuta metoda tvorby vazby C-C, konkrétně se jednalo o elektrofilní alkynylační reakci pomocí sloučeniny hypervalentního jodu TMS-EBX za katalýzy terciárními aminy, případně kvarterními amoniovými solemi. Jako vhodné nukleofilní látky byly zvoleny fluorované deriváty (fenylsulfonyl)benzenu a také enolizovatelné heterocyklické sloučeniny, jako např. pyrazolony, rhodaniny, oxindoly a azlaktony. Příslušné alkynylované produkty, obsahující nová kvarterní uhlíková centra, byly získány ve výtěžku až 95 %. Enantioselektivita reakcí dosáhla maximální hodnoty 62 % v případě alkynylace fluorovaných derivátů (methylsulfonyl)benzenu a 14 % v případě alkynylace heterocyklického derivátu pyrazolonu. Příslušné alkynylované deriváty (fenylsulfonyl)methanu a pyrazolonu byly použity jako stavební jednotky v následné syntéze. Terminální trojná vazba derivátů byla transformována pomocí cykloadiční Huisgenovy reakce a příslušné deriváty triazolu byly izolovány ve výtěžcích 55-92 %. V případě alkynylovaného derivátu pyrazolonu byla provedena také Sonogashirova reakce a příslušný produkt kaplingové reakce byl získán ve výtěžku 61 %. K objasnění mechanismu alkynylační reakce byly provedeny ¹H NMR experimenty za nízké teploty. Ukázalo se, že iniciačním krokem reakce je štěpení vazby C-Si v TMS-EBX pomocí báze vedoucí ke vzniku reaktivního intermediátu EBX, který následně reaguje s příslušným nukleofilem.

V druhé části disertační práce byla vyvinuta metoda organokatalytické asymetrické allylové substituce pomocí Morita-Baylis-Hillmanových (MBH) karbonátů jak *C*-, tak *N*-nukleofilů za katalýzy terciárními aminy. Jako *C*-nukleofily byly zvoleny cyklické oxoestery, které reakcí s dobře dostupnými MBH karbonáty poskytují v rámci jednoho reakčního kroku chirální kvarterní a terciární uhlíkové centrum. V optimalizovaných podmínkách za použití β -ICD jako katalyzátoru a *tert*-butyl(methyl)etheru jako rozpouštědla bylo dosaženo vysoké diastereo selektivity (*dr* až 10:1), enantiomerního přebytku (*ee* až 93 %) a výtěžku (až 80 %). V rámci

allylové substituce byla provedena i studie zaměřená na prozkoumání reakčního mechanismu dané transformace, během které se prokázalo kinetické štěpení výchozího MBH karbonátu při reakci s příslušným oxoesterem. Vedle C-nukleofilů jsme se také zaměřili na dusíkaté nukleofily, konkrétně na silylované deriváty *tert*-butylhydroxykarbamátu. Během optimalizace reakce se ukázalo, že dimethyl-*tert*-butylsilylový derivát *tert*-butylhydroxykarbamátu poskytuje v přítomnosti toluenu při -15 °C za katalýzy β -ICD příslušný allylovaný produkt s nejvyšší hodnotou enantiomerního obohacení (*ee* 84 %). Dále byl prozkoumán rozsah použití reakce pro různě substituované MBH karbonáty. Příslušné produkty byly získány v enantiomerní čistotě 75-90 %. Vybrané allylované deriváty byly využity jako stavební jednotky pro následnou syntézu. V případě allylovaných oxoesterů nesoucích *tert*-butylovou esterovou funkci byla provedena cyklizace vedoucí ke vzniku příslušných laktonů se zachováním enantiomerní čistoty, v případě allylovaných derivátů hydroxylaminu byla provedena transformace na dvě heterocyklické sloučeniny, isoxazolidinony a isoxazoliny, v závislosti na použité metodě. V obou případech došlo k zachování optické čistoty příslušných heterocyklických sloučenin.

V průběhu práce byly také určeny absolutní konfigurace na nově vzniklých stereogenních centrech. V případě α -selenylovaných aldehydů byla absolutní konfigurace určena na základě chemické korelace s popsány deriváty, u allylovaných oxoesterů a derivátů *tert*-butylhydroxykarbamátu byla absolutní konfigurace určena pomocí rentgenostrukturní difrakční analýzy.

7 Experimentální část

Všechny chemikálie byly zakoupeny z komerčních zdrojů (Sigma-Aldrich, Acros, Strem) a použity bez dalšího přečištění, pokud není specifikováno jinak. Vybraná rozpouštědla (tetrahydrofuran, diethylether) byla vysušena a přečištěna destilací pod ochrannou atmosférou argonu ze směsi sodíku a benzofenonu.

Sloupcová chromatografie byla prováděna na silikagelu Kiesegel 60 (63-230 μm) od firmy Merck nebo Kiesegel 60 (40-63 μm) od firmy Fluka. TLC byla prováděna na hliníkových destičkách potažených silikagelem Kiesegel 60 F₂₅₄ (Merck) nebo Kiesegel 60 s fluorescentním indikátorem 254 nm (Sigma-Aldrich). K detekci látek na TLC deskách bylo využito UV záření (model NU – 6 KL; o vlnové délce 254 nm) a detekční činidlo AMC či roztok KMnO_4 a následného zahřátí horkovzdušnou pistolí. Detekční činidlo AMC bylo připraveno z kyseliny fosfomolybdenové (25 g), hydrátu síranu ceričitého $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (10 g), kyseliny sírové H_2SO_4 (1 l, 1,2 M roztok). Rozpouštědla použita k chromatografii byla přečištěna destilací. Odpaření rozpouštědel bylo provedeno na rotační vakuové odparce (RVO) Büchi Rotavapor R-200. Produkty byly dosušeny na vysokém vakuu.

^1H NMR, ^{13}C NMR spektra byla měřena na spektrometru Bruker AVANCE III (^1H při 600 MHz a ^{13}C při 150 MHz) a ^{19}F NMR a ^{31}P NMR byla změřena na přístroji Varian UNITY 300 (^{19}F při 282 MHz, ^{31}P při 121MHz). Látky byly rozpuštěny v d_6 -DMSO nebo CDCl_3 (obě zakoupena od firmy Armar Chemicals) a referencovány na residuální pík použitého deuterovaného rozpouštědla. V případě ^{19}F NMR byla jako externí standard využita trifluoroctová kyselina (TFA). Chemické posuny jsou uvedeny v δ jednotkách, interakční konstanty J v Hz.

Spektra infračervené spektroskopie byla naměřena na spektrometru Nicolet Avatar 370 FTIR. Metodou použitou k měření byla difúzní reflektance (DRIFT) v KBr. Vlnočty v experimentální části jsou uvedeny v cm^{-1} .

Specifické optické otáčivosti měřené na přístroji AUTOMATIC POLARIMETR, Autopol III (Rudolph research, Flandres, New Jersey) jsou uvedeny v jednotkách [$10^{-1}\text{Deg cm}^2 \text{g}^{-1}$]. Vzorky byly měřeny v chloroformu a koncentrace c je uváděna v jednotkách [g/100 ml].

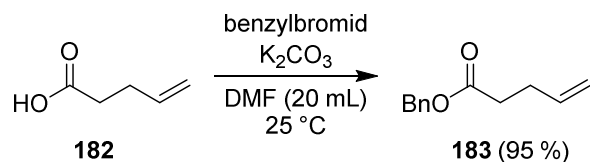
Enantiomerní přebytky látek stanovené s použitím kapalinové chromatografie na přístroji SHIMADZU s detektorem SPD-M20 na chirální stacionární fázi kolon: Daicel Chiralpak IA, IB, IC, AD-H bez kalibrace.

Hmotnostní spektrometrie s vysokým rozlišením byla měřena na přístroji LCQ Fleet. Vzorek byl do stroje zaveden ve formě roztoku chloroformu nebo methanolu.

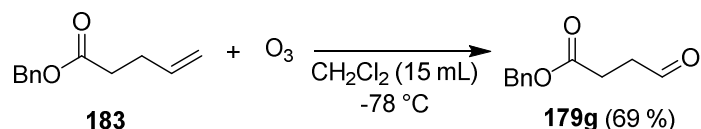
7.1 Enantioselektivní organokatalytická α -selenylace aldehydů a β -ketoesterů za využití sloučenin hypervalentního jodu

7.1.1 Příprava výchozích látek a jejich charakterizace

Příprava benzyl-4-oxobutanoátu (**179g**)

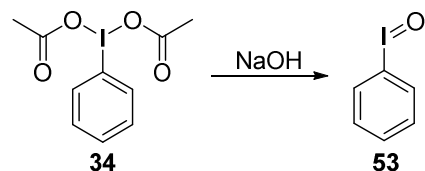


Benzyl-pent-4-enoát (183) byl připraven dle publikované procedury^{105a}, kdy byl k roztoku kyseliny pent-4-enové **182** (1 ml; 10 mmol) za stálého míchání v suchém DMF (20 mL) přidán K_2CO_3 (4,1 g; 30 mmol) a benzyl-bromid (1,42 ml; 12 mmol). Reakční směs se míchala při laboratorní teplotě 14 h. Následně byla ke směsi přidána voda (40 mL) a vodná fáze byla extrahována ethyl-acetátem (3 x 40 mL). Organická fáze byla poté promyta nasyceným roztokem NaCl, sušena bezvodým Na_2SO_4 , zfiltrována a zahuštěna na RVO. Po přečištění odparku na sloupci silikagelu (hexan/EtOAc) byl získán čistý benzyl-pent-4-enoát (**183**) jako bezbarvý olej ve výtěžku 1,8 g (95%). 1H NMR spektrum látky **183** je v souladu s údaji v literatuře^{105a}.



Benzyl-4-oxobutanoát (179g) byl připraven dle upraveného předpisu^{105b}, kdy byl roztok benzyl pent-4-enoátu (1,8 g; 9,5 mmol) v CH_2Cl_2 sycen ozonem při $-78^\circ C$ do plné konverze. Následně byl při stejné teplotě přidán nadbytek dimethylsulfidu (3 ml) a po 30 minutách míchání při stejné teplotě byl přidán nasycený roztok $NaHCO_3$. Po zahřátí reakční směsi na laboratorní teplotu byla organická fáze oddělena a vodná fáze byla extrahována CH_2Cl_2 (3x20 ml). Spojené organické fáze byly sušeny bezvodým $MgSO_4$, filtrovány a zahuštěny na RVO. Reakční směs byla následně čištěna na sloupci silikagelu (hexan/EtOAc). Příslušný aldehyd **179g** byl získán ve výtěžku 1,3 g (69 %). 1H NMR spektrum látky **179g** je v souladu s daty v literatuře^{105b}.

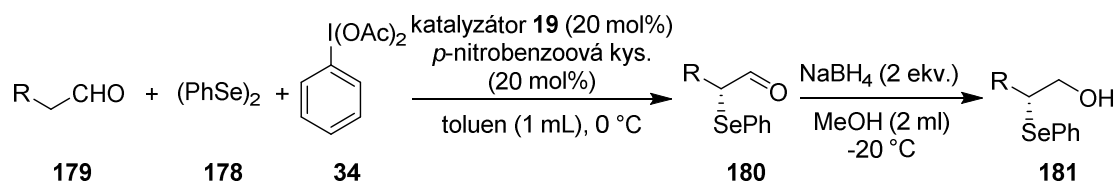
Příprava jodobenzenu (**53**)



Podle publikované procedury¹⁰⁴ byl k bis(acetoxy)jodobenzenu **34** (5g; 15,5 mmol) po kapkách přidán 15% vodný roztok hydroxidu sodného (18,6 ml; 69,9 mmol) v průběhu 5 minut. Vzniklá suspenze se míchala další 2 hodiny při laboratorní teplotě a následně k ní byla přidána voda a reakční směs byla prudce míchána po dobu 5 minut. Surový produkt byl odfiltrován a promyt vodou. Jodosobenzen **53** byl poté

rozmělněn v chloroformu, zfiltrován a sušen za vzniku bílé pevné látky o hmotnosti 3,34 g (97 %), která byla skladována v mrazáku. ^1H NMR spektrum látky **53** odpovídá datům v literatuře¹⁰⁴.

7.1.2 Obecná metoda asymetrické organokatalytické α -selenylační reakce aldehydů



Ve vialce s magnetickým míchadlem byl v toluenu (1 ml) suspendován katalyzátor **19** (0,05 mmol, 13 mg, 20 mol%) a $p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{H}$ (0,05 mmol, 9 mg, 20 mol%). Po přidání aldehydu **179** (0,33 mmol; 1,3 ekv.) se reakční směs míchala přibližně 10 minut při teplotě 0 °C, následně byl při stejné teplotě přidán 1,2-difenyldiselan **178** (0,25 mmol; 78 mg) a bis(acetoxy)jodbenzen **34** (0,25 mmol; 80 mg). Reakční směs se míchala při 0 °C do plné konverze (TLC monitoring) a následně byla reakční směs přelita do vychlazeného methanolu (2 ml, -20 °C). K reakční směsi byl postupně přidán NaBH_4 (0,5 mmol, 19 mg). Po proběhnutí reakce (TLC monitoring) byla reakční směs přelita do vychlazené směsi EtOAc/1M vodný roztok HCl (20 ml/4 ml; -20 °C). Po oddělení fází byla vodná fáze extrahována EtOAc a spojené organické fáze byly sušeny bezvodným MgSO_4 , filtrovány a zahuštěny na RVO. Příslušný selenylovaný alkohol byl získán čištěním reakční směsi na sloupci silikagelu (hexan/EtOAc).

(R)-3-Methyl-2-(fenylselanyl)butan-1-ol (**181a**)

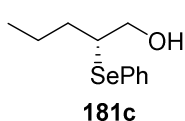
Bezbarvý olej, výtěžek 42 mg (69%), *ee* 98%. Enantiomerní přebytek byl určen na základě HPLC analýzy použitím chirální kolony Chiralpak AD-H (90/10 heptan/*i*-PrOH, průtok 0,5 ml/min; $\lambda = 230$ nm; $t_{(\text{majoritní})} = 12,1$ min; $t_{(\text{minoritní})} = 13,5$ min); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,58\text{--}7,56$ m, 2H), 7,28–7,23 (m, 3H), 3,74 (dd, $J = 5,46$ Hz, $J' = 11,76$ Hz, 1H), 3,66 (dd, $J = 7,26$ Hz, $J' = 11,76$ Hz, 1H), 3,16 (dt, $J = 7,3$ Hz, $J' = 5,5$ Hz, 1H), 2,23 (br s, OH), 2,06–2,00 (m, 1H), (dd, $J = 6,7$ Hz, $J' = 13,86$ Hz, 6H) ppm; ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 134,57$ (2C); 129,11 (3C); 127,55; 63,30; 60,02; 29,94; 21,14; 20,48 ppm; $[\alpha]_D^{25} = +9,4$ ($c = 0,6$; CHCl_3); IČ (KBr): 3354, 3072, 3055, 3013, 2956, 2926, 2869, 1945, 1873, 1808, 1715, 1580, 1473, 1437, 1069, 1021, 740, 692 cm^{-1} ; HRMS (TOF) m/z vypočteno pro $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{OSe}$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 245,0439$; nalezeno = 245,0448.

(R)-2-(Fenylselanyl)heptan-1-ol (**181b**)

Bezbarvý olej, výtěžek 45 mg (66%), *ee* 99%. Enantiomerní přebytek byl určen na základě HPLC analýzy použitím chirální

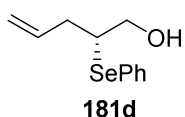
kolony Chiralpak AD-H (95/5 heptane/*i*-PrOH; průtok 0,5 mL/min; $\lambda = 190$ nm, $t_{(\text{majoritní})} = 14.9$ min, $t_{(\text{minoritní})} = 16.8$ min); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.57\text{--}7.56$ (m; 2H), 7.34–7.26 (m; 3H), 3.62 (dd; $J = 4.86$ Hz; $J' = 11.64$ Hz; 1H), 3.52 (dd; $J = 6.78$ Hz; $J' = 11.64$ Hz; 1H); 3.26–3.21 (m; 1H); 2.20 (br s; OH); 1.69–1.64 (m; 1H); 1.61–1.55 (m; 2H); 1.48–1.44 (m; 1H); 1.33–1.26 (m, 4H); 0.89 (t; $J = 6.9$ Hz; 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz; CDCl_3): $\delta = 135.40$ (2C); 129.07 (2C); 127.93; 127.43; 64.25; 50.60; 31.62; 31.53; 27.48; 22.49; 14.01 ppm; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +15.4$ ($c = 0.7$; CHCl_3); IČ (KBr): 3351, 3069, 3058, 3013, 2953, 2932, 2866, 2863, 1942, 1876, 1802, 1733, 1580, 1479, 1464, 1060, 1039, 1024, 1000, 743, 692 cm^{-1} ; HRMS (TOF) m/z vypočteno pro $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{OSe}$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 273.0752$, nalezeno = 272.0750.

(*R*)-2-(Fenylselanyl)pentan-1-ol (181c)



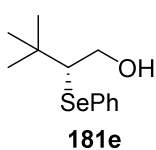
Bezbarvý olej, výtěžek 41 mg (67%), *ee* 99%. Enantiomerní přebytek byl určen na základě HPLC analýzy použitím chirální kolony Chiralpak AD-H (98/2 heptane/*i*-PrOH, průtok 0,5 ml/min; $\lambda = 230$ nm; $t_{(\text{majoritní})} = 18.6$ min; $t_{(\text{minoritní})} = 19.8$ min); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.57\text{--}7.56$ (m; 2H), 7.32–7.26 (m; 3H), 3.62 (dd; $J = 4.86$ Hz; $J' = 11.64$ Hz; 1H), 3.53 (dd; $J = 6.78$ Hz; $J' = 11.64$ Hz; 1H), 3.27–3.23 (m; 1H); 2.27 (br s; OH); 1.66–1.47 (m; 4H); 0.93 (t; $J = 7.2$ Hz; 4H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz; CDCl_3): $\delta = 135.38$ (2C); 129.06 (2C); 127.91; 127.41; 64.25; 50.27; 33.77; 20.99; 13.78 ppm; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +19.3$ ($c = 0.6$; CHCl_3); IČ (KBr): 3363, 3072, 3058, 3013, 2959, 2926, 2866, 1948, 1876, 1799, 1715, 1577, 1461, 1473, 1437, 1024, 737, 692 cm^{-1} ; HRMS (TOF) m/z vypočteno pro $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{OSe}$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 245.0439$; nalezeno = 245.0450.

(*R*)-2-(Fenylselanyl)pent-4-en-1-ol (181d)



Bezbarvý olej, výtěžek 31 mg (51%), *ee* 99%. Enantiomerní přebytek byl určen na základě HPLC analýzy použitím chirální kolony Chiralpak AD-H (95/5 heptan/*i*-PrOH, průtok 0,5 mL/min; $\lambda = 190$ nm; $t_{(\text{majoritní})} = 19.9$ min; $t_{(\text{minoritní})} = 21.8$ min); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.59\text{--}7.57$ (m; 2H); 7.32–7.27 (m; 3H); 5.92–5.85 (m; 1H); 5.14–5.10 (m; 2H); 5.14–5.10 (m; 2H); 3.66 (dd; $J = 5.16$ Hz; $J' = 11.64$ Hz; 1H); 3.58 (dd; $J = 6.3$ Hz; $J' = 11.64$ Hz; 1H); 3.33–3.28 (m; 1H); 2.46 (dt; $J = 5.7$ Hz; $J' = 1.26$ Hz; 2H); 2.16 (br s; OH) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz; CDCl_3): $\delta = 135.48$; 135.37 (2C); 129.13 (2C); 128.03; 127.34; 117.37; 63.88; 48.65; 48.65; 36.25 ppm; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +14.0$ ($c = 0.3$; CHCl_3); IČ (KBr): 3357, 3069, 3055, 2995, 2977, 2929, 2872, 1951, 1882, 1829, 1715, 1577, 1479, 1437, 1075, 1021, 997, 740, 689 cm^{-1} ; HRMS (TOF) m/z vypočteno pro $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{OSe}$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 243.0283$, nalezeno = 243.0289.

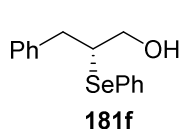
(*R*)-3,3-Dimethyl-2-(fenylselanyl)butan-1-ol (181e)



Bezbarvý olej, výtěžek 42 mg (66%), *ee* 95%. Enantiomerní přebytek byl určen na základě HPLC analýzy použitím chirální kolony Chiralpak AD-H (90/10 heptan/*i*-PrOH, průtok 0,5 ml/min; $\lambda = 230$ nm; $t_{(\text{majoritní})} = 5.9$ min, $t_{(\text{minoritní})} = 6.6$ min); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.61\text{--}7.60$ (m, 2H), 7.27–7.25 (m, 3H), 3.88 (dd; $J = 4.02$ Hz; $J' = 11.94$ Hz; 1H), 3.63 Hz (dd; $J = 8.7$

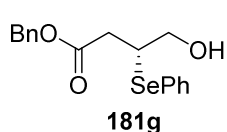
Hz; $J' = 11,94$ Hz; 1H), 3,13 Hz (dd; $J = 4,08$ Hz; $J' = 8,76$ Hz; 1H), d = 2.45 (br s; OH), 1,10 (s, 9H) ppm; ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 134,06$ (2C); 130,60; 129,15 (2C); 127,36; 67,55; 62,11; 34,85; 28,77 ppm; $[\alpha]_D^{25} = -2,7$ ($c = 1,1$; CHCl_3); IČ (KBr): 3440, 3072, 3058, 3016, 2959, 2902, 2869, 1945, 1873, 1796, 1736, 1577, 1476, 1437, 1392, 1368, 1242, 1072, 1042, 743, 689 cm^{-1} ; HRMS (TOF) m/z vypočteno pro $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{OSe}$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 259,0596$; nalezeno = 259,0592.

(R)-3-Fenyl-2-(fenylselanyl)propan-1-ol (181f)



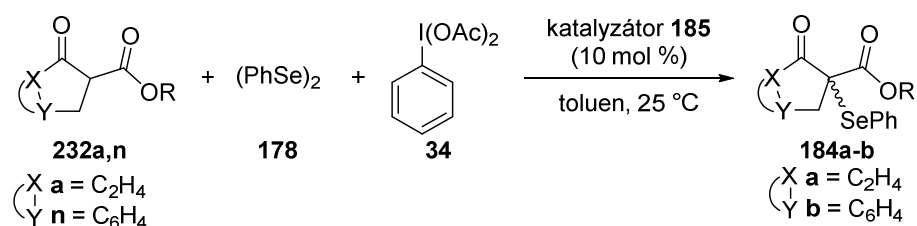
Bezbarvý olej, výtěžek 49 mg (67%), *ee* 99%. Enantiomerní přebytek byl určen na základě HPLC analýzy použitím chirální kolony Chiralpak AD-H (95/5 heptan/*i*-PrOH; průtok 0,5 mL/min; $\lambda = 230$ nm; $t_{(\text{majoritní})} = 24,8$ min; $t_{(\text{minoritní})} = 27,1$ min); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,51$ -7,49 (m; 2H); 7,27–7,17 (m; 8H); 3,58 (dd; $J = 4,44$ Hz, $J' = 11,50$ Hz, 1H); 3,53–3,45 (m; 2H); 3,01–2,94 (m; 2H); 3,13 (br s; OH) ppm; ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 139,01$; 135,26 (2C); 129,12 (2C); 129,07 (2C); 128,45 (2C); 128,00; 127,56; 126,55; 63,10; 50,55; 38,16 ppm; $[\alpha]_D^{25} = 14,1$ ($c = 0,7$; CHCl_3); IČ (KBr): 3380, 3102, 3058, 3028, 2998, 2932, 2869, 1951, 1879, 1805, 1736, 1601, 1580, 1476, 1455, 1431, 1066, 1021, 1000, 743, 698 cm^{-1} ; HRMS (TOF) m/z vypočteno $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{OSe}$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 292,0366$; nalezeno = 292,0373.

(R)-Benzyl-4-hydroxy-3-(fenylselanyl)butanoát (181g)



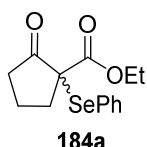
Bezbarvý olej, výtěžek 70% (61 mg), *ee* 99%. Enantiomerní přebytek byl určen na základě HPLC analýzy použitím chirální kolony Chiralpak AD-H (95/5 heptane/*i*-PrOH; průtok 0,5 mL/min; $\lambda = 190$ nm, $t_{(\text{majoritní})} = 30,3$ min; $t_{(\text{minoritní})} = 32,6$ min); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,47$ (d; $J = 7,2$ Hz; 2H); 7,26–7,16 (m; 8H); 5,05 (d, $J = 3,54$ Hz; 2H); 3,60–3,50 (m; 3H); 2,73 (dd; $J = 6,72$ Hz; $J' = 16,26$ Hz; 1H); 2,62 (dd; $J = 7,14$ Hz; $J' = 16,26$ Hz; 1H); 2,15 (br s; OH) ppm; ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 171,43$; 135,71 (2C); 135,56; 129,21 (2C); 128,57 (2C); 128,35 (3C); 126,70; 66,72; 64,39; 43,13; 37,37 ppm; $[\alpha]_D^{25} = +6,8$ ($c = 1,2$; CHCl_3); IČ (KBr): 3443, 3058, 3028, 2947, 2878, 1954, 1885, 1727, 1577, 1476, 1458, 1434, 1299, 1213, 1174, 1135, 1000, 743, 692 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Se}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 373,0319$; nalezeno = 373,0312.

7.1.3 Obecná metoda organokatalytické α -selenylační reakce β -ketoesterů



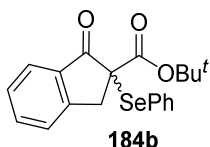
Ke katalyzátoru **185** (0.01 mmol, 5 mg, 10 mol%) suspendovaném v toluenu (1 ml) byl při laboratorní teplotě přidán β -ketoester (0,1 mmol, 1 ekv.) a reakční směs byla míchána přibližně 10 minut. Následně byl přidán 1,2-difenyldiselan **178** (0,2 mmol; 62 mg) a bis(acetoxy)jodbenzen **34** (0,2 mmol; 64 mg). Reakční směs byla míchána a po úplném zreagování byl příslušný substituovaný β -ketoester získán čištěním reakční směsi na sloupci silikagelu (Hexan/EtOAc).

Ethyl-2-oxo-1-(fenylselanyl)cyklopentankarboxylát (**184a**)



Bezbarvý olej, výtěžek 29 mg (93%), *ee* 36%. Enantiomerní přebytek byl určen na základě HPLC analýzy použitím chirální kolony Chiralpak IB (95/5 heptan/*i*-PrOH, průtok 1 ml/min; $\lambda = 190$ nm, $t_{(\text{majoritní})} = 7.9$ min, $t_{(\text{minoritní})} = 8.5$ min); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,64\text{--}7,62$ (m; 2H); 7,41–7,38 (m; 1H); 7,33–7,30 (m; 2H); 4,19 (q; $J = 7,14$ Hz; 2H); 2,55–2,50 (m; 1H); 2,45–2,39 (m; 1H); 2,33–2,27 (m; 1H); 2,09–2,05 (m; 1H); 2,00–1,90 (m; 2H); 1,24 (t; $J = 7,2$ Hz; 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 207,57$; 169,55; 137,55 (2C); 129,74; 129,00 (2C); 126,49; 62,13; 58,86; 36,91; 34,27; 19,11; 14,00 ppm; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = 63,5$ ($c = 1,2$; CHCl_3); IČ (KBr): 3075, 3055, 2977, 2935, 2899, 1751, 1730, 1715, 1577, 1476, 1257, 1230, 1141, 1018 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Se}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 335.01561$, nalezeno = 335.01561.

Terc-butyl-1-oxo-2-(fenylselanyl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-karboxylát (**184b**)



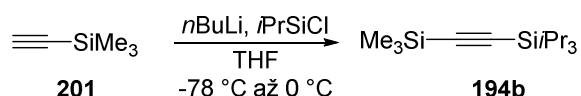
Bezbarvý olej, výtěžek 34 mg (89%), *ee* 4 %. Enantiomerní přebytek byl určen na základě HPLC analýzy použitím chirální kolony Chiralpak AD (90/10 heptan/*i*-PrOH, průtok 1 ml/min; $\lambda = 190$ nm; $t_1 = 7,1$ min; $t_2 = 8,1$ min.); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,72$ (d, $J = 7,7$ Hz; 1H), 7,51 – 7,43 (m, 3H), 7,34 – 7,29 (m, 1H), 7,26 – 7,22 (m; 1H), 7,16 - 7,10 (m, 3H), 3,89 (d, $J = 18,0$ Hz; 1H), 3,24 (d, $J = 18,1$ Hz; 1H), 1,47 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) $\delta = 198,48$; 168,31; 150,90; 137,71 (2C); 135,10; 135,00; 129,53; 128,74 (2C); 127,84; 126,69; 125,82; 124,94; 83,44; 58,14; 39,21; 28,00 (3C); IČ (KBr): 3069, 2974, 2929, 1739, 1709, 1607, 1368, 1275, 1254, 1153 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Se}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 417,0470$, nalezeno = 417,0468.

7.2 Elektrofilní alkynylace monofluorovaných derivátů (methylsulfonyl)benzenu a enolizovatelných heterocyklických sloučenin

7.2.1 Elektrofilní alkynylace monofluorovaných derivátů (methylsulfonyl)benzenu

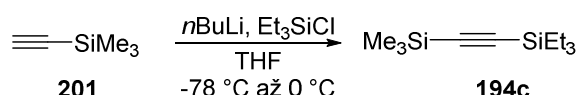
7.2.1.1 Příprava výchozích látek a jejich charakterizace

Triisopropyl((trimethylsilyl)ethynyl)silane (**194b**)



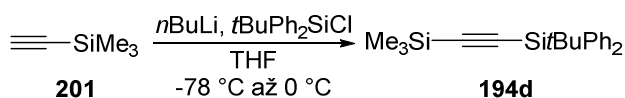
Podle publikované procedury¹²⁰ byl k roztoku ethynyltrimethylsilanu (**201**) (4,3 ml; 30 mmol) v THF (40 ml) přikapán *n*-BuLi (18,8 ml 1,6M roztok v hexanu, 30 mmol) při -70 °C. Reakční směs byla poté ohřáta na 0 °C a po 5 minutách míchání byla opět ochlazena na -70 °C. Následně byl k reakční směsi přikapán triisopropylsilylchlorid (6,4 ml; 30 mmol). Reakční směs se míchala 14 hodin při laboratorní teplotě a následně k ní byl přidán nasycený vodný roztok NH₄Cl. Po extrakci diethyletherem (3x30 ml) a promytí organické fáze vodou a nasyceným roztokem NaCl byla organická fáze sušena bezvodým MgSO₄. Po filtraci a zahuštění na RVO byl získán odparek, který byl čištěn pomocí destilace za sníženého tlaku (1 mbarr při 70°C). Bylo získáno 4 g (53 %) látky **194b** jako bezbarvého oleje. ¹H NMR spektrum látky **194b** odpovídá údajům publikovaným v literatuře¹²⁰.

Triethyl((trimethylsilyl)ethynyl)silan (**194c**)



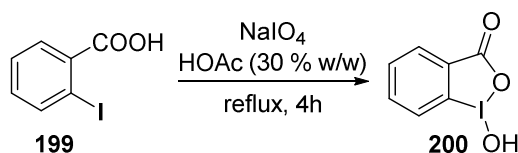
Dle modifikovaného publikovaného protokolu¹²¹ bylo k roztoku ethynyltrimethylsilanu (**201**) (1,7 ml, 12 mmol) v THF (20 ml) po kapkách přidáno *n*-BuLi (7,5 ml 1.6M roztoku v hexanu; 12 mmol) při -70 °C. Reakční směs byla poté ohřáta na 0 °C a při této teplotě míchána 5 minut. Následně byla reakční směs ochlazena na -70 °C a při této teplotě byl přidán triethylsilylchlorid (1,8 g; 12 mmol). Reakční směs byla následně míchána po dobu 14 hodin při laboratorní teplotě. Poté byl k reakční směsi přidán vodný roztok NH₄Cl a po extrakci diethyletherem (2x20 ml) byla organická fáze promyta vodou, nasyceným roztokem NaCl a sušena bezvodým MgSO₄. Po filtraci a zahuštění reakční směsi na RVO byl produkt reakce **194c** izolován pomocí vakuové destilace odparku (1 mbarr při 70 °C). Látka **194c** byla získána o hmotnosti 1,8 g (69 %) ve formě bezbarvého oleje. ¹H NMR látky **194c** odpovídá datům publikovaným v literatuře¹²¹.

tert-Butyldifenyl((trimethylsilyl)ethynyl)silan (**194d**)



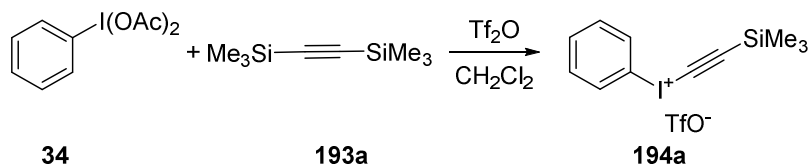
Dle publikované literatury¹²² byl k roztoku ethynyltrimethylsilanu (**201**) (1,7 ml; 12 mmol) v THF (20 ml) po kapkách přidáno *n*-BuLi (8,25 ml 1.6M roztoku v hexanu; 13,2 mmol) a následně *tert*-butyldifenylsilylchlorid při -70 °C. Reakční směs byla poté ohřata na 0 °C a při této teplotě byla míchána 3 hodiny. K reakční směsi byl přidán nasycený vodný roztok NH₄Cl. Po extrakci diethyletherem (3x20 ml) a promytí organické fáze vodou, nasyceným roztokem NaCl byla organická fáze sušena bezvodným MgSO₄. Po filtraci a zahuštění na RVO byl získán odparek, jehož čištěním pomocí sloupcové chromatografie byl získán produkt **194c** o hmotnosti 2,14 g (60 %) jako bezbarvý olej. ¹H NMR látky **194d** odpovídá údajům publikovaným v literatuře¹²².

1-Hydroxy-1λ³-benz[*d*][1,2]jodoxol-3(1*H*)-on (**200**)



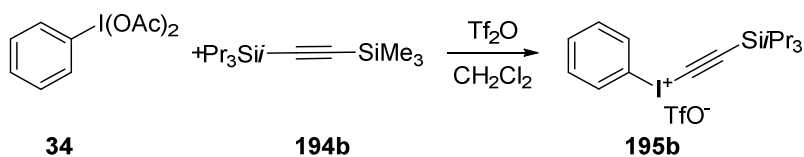
Dle publikované procedury¹¹⁸ byly NaIO₄ (7,4 g, 31 mmol) a 2-jodbenzoová kyselina (**199**) (7,4 g; 30 mmol) suspendovány v 30% vodném roztoku HOAc. Reakční směs byla refluxována po dobu 4 hodin. Po mírném ochlazení byla k reakční směsi přidána studená voda (120 ml). Reakční směs byla poté ohřata na laboratorní teplotu bez přístupu světla. Vzniklé bílé krystaly byly filtrovány a promyty ledovou vodou a ledovým acetonem. Produkt **200** byl získán ve formě bílých krystalů o hmotnosti 7,2 g (91 %). ¹H NMR spektrum látky **200** odpovídá datům v literatuře¹¹⁸.

Fenyl((trimethylsilyl)ethynyl)jodonium trifluormethansulfonát (**194a**)



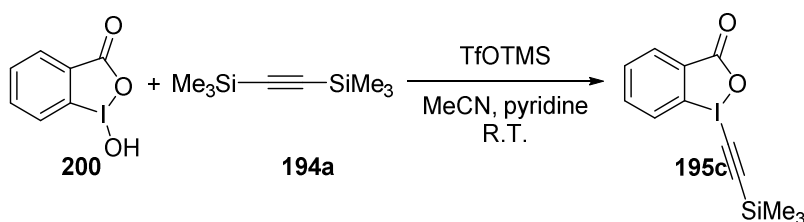
Látka **194a** byla připravena dle publikované procedury¹¹⁷, kdy byl k bis(acetoxy)jodbenzenu (**34**) (3,22 g; 10 mmol) rozpuštěném v CH₂Cl₂ (5 ml) po kapkách přidán Tf₂O (0,85 ml; 5 mmol) při 0 °C za vzniku žluté suspenze, která se míchala dalších 30 minut. Po ohřátí reakční směsi na laboratorní teplotu byl přidán bis(trimethylsilyl)acetylen (**193a**) (1,7 g; 10 mmol). Po 2 hodinách míchání byl přidán diethylether. Po zahuštění reakční směsi na RVO došlo k vyloučení bílých krystalů, které byly filtrovány přes fritu a následně promyty ledovým diethyletherem. Po vysušení bylo získáno 2,66 g (58 %) látky **194a** ve formě bílých krystalů. ¹H NMR spektrum látky odpovídá údajům publikovaných v literatuře¹¹⁷.

Fenyl((triisopropylsilyl)ethynyl)jodonium trifluoromethansulfonát (194b)



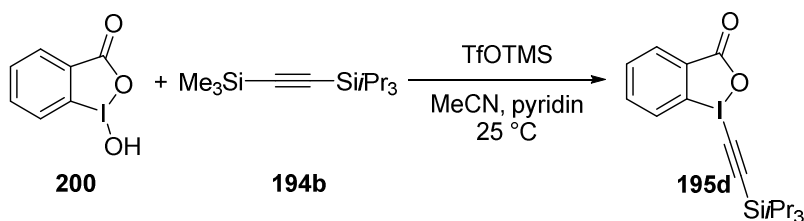
Podle publikované literatury¹¹⁷ byl k bis(acetoxi)jodbenzenu **34** (1,1 g; 3,4 mmol) suspendovaném v CH₂Cl₂ (5 ml) přidán po kapkách Tf₂O (0,29 ml; 1,7 mmol) při 0 °C za vzniku žluté suspenze, která se míchala 30 minut. Následně byl přidán triisopropyl[(trimethylsilyl)ethynyl]silan **194b** (0,9 g; 3,4 mmol) a reakční směs se míchala po dobu 2 hodin. Poté byla do reakční směsi přilita voda a následovala extrakce reakční směsi CH₂Cl₂. Po vysušení bezvodým MgSO₄ a filtraci byla reakční směs odpařena na RVO a k odparku byl přidán hexan, s nímž se pevný odparek roztíral. Vzniklá bílá látka byla poté zfiltrována a sušena za vzniku příslušného produktu **195b** o hmotnosti 0,95 g, (49 %). ¹H NMR spektrum látky **195b** je v souladu s údaji publikovanými v literatuře¹¹⁷.

1-((Trimethylsilyl)ethynyl)-1λ³-benz[d][1,2]jodoxol-3(1H)-on (195c)



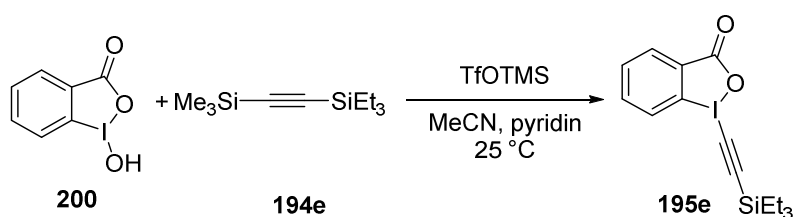
Podle modifikované procedury¹¹⁹ byl k suspenzi kyseliny **200** (3 g; 11,4 mmol) v suchém MeCN (20 ml) přikapán TfOTMS (2,8 ml; 15 mmol). Po 15 minutách míchání byl k reakční směsi přidán bis(trimethylsilyl)acetylen (**194a**) (2,14 g; 12,5 mmol). Po 20 minutách míchání byl k reakční směsi přidán pyridin (1,2 ml; 15 mmol). Po půl hodině míchání byla reakční směs zahuštěna na RVO a rozpuštěna v CH₂Cl₂ (30 ml). Organická fáze byla promyta vodou, nasyceným roztokem NaCl, sušena bezvodým MgSO₄ a filtrována a zahuštěna na RVO. Produkt **195c** byl získán krystalizací z reakční směsi z roztoku MeCN. Po filtraci a sušení byl produkt **195c** získán ve formě bílých krystalů o hmotnosti 2,8 g (72 %). ¹H NMR spektrum látky **195c** odpovídá údajům v literatuře¹¹⁹.

1-[(Triisopropylsilyl)ethynyl]-1λ³-1,2-benz[d][1,2]jodoxol-3(1H)-on (195d)



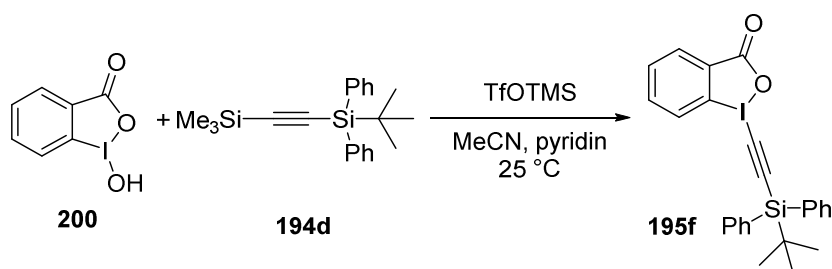
Dle modifikované procedury¹¹⁹ byl k roztoku 1-hydroxy-1 λ^3 -benz[*d*][1,2]jodoxol-3(1*H*)-onu (**200**) (0,77 g; 2,9 mmol) v MeCN (10 ml) přidán trimethylsilyltriflát (0,6 ml; 3,2 mmol) a následně triisopropyl[(trimethylsilyl)ethynyl]silan (0,82 g; 3,2 mmol). Po 15 minutách míchání byl k reakční směsi přikapán pyridin (0,3 ml; 3,2 mmol). Po 10 minutách byla reakční směs zahuštěna na vakuové odparce a zbylý žlutý olej byl extrahován CH₂Cl₂ (30 ml). Organická fáze byla následně promyta vodou, nasyceným roztokem NaHCO₃ a sušena bezvodým MgSO₄. Reakční směs byla následně filtrována a odpařena na RVO. Produkt reakce **195d** byl získán ve formě bílé pevné látky (0,72 mg; 58 %) krystalizací z MeCN. ¹H NMR spektrum látky **195d** odpovídá údajům v literatuře¹¹⁹.

1-[(Triethylsilyl)ethynyl]-1,2-benziodoxol-3(1*H*)-on (**195e**)



Dle modifikované procedury¹¹⁹ byl k roztoku 1-hydroxy-1 λ^3 -benz[*d*][1,2]jodoxol-3(1*H*)-onu **200** (0,5 g; 1,9 mmol) v suchém MeCN (5 ml) přikapán trimethylsilyltriflát (0,4 ml; 2,1 mmol). Poté byl přidán triethyl[(trimethylsilyl)ethynyl]silan **194e** (0,45 mg; 2,1 mmol) a po 20 minutách byl přikapán pyridin (0,17 ml; 2,1 mmol). Po 20 minutách míchání byla reakční směs zahuštěna a rozpuštěna v CH₂Cl₂ (30 ml). Organická fáze byla promyta vodou, nasyceným roztokem NaHCO₃ a sušena bezvodým MgSO₄ a odpařena na RVO. Produkt **195e** byl získán krystalizací z acetonitrilu jako pevná bílá látka o hmotnosti 0,62 g (85 %). ¹H NMR spektrum látky **195e** odpovídá údajům publikovaným v literatuře¹¹⁹.

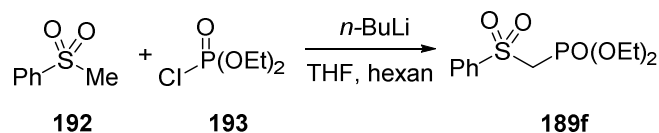
1-[(*tert*-Butyldifenylsilyl)ethynyl]-1,2-benziodoxol-3(1*H*)-on (**195f**)



Podle modifikovaného předpisu¹¹⁹ byl k roztoku 1-hydroxy-1 λ^3 -benz[*d*][1,2]jodoxol-3(1*H*)-onu **200** (0,4 g; 1,5 mmol) v MeCN (10 ml) přikapán trimethylsilyltriflát (0,3 ml; 1,65 mmol) a následně byl přidán *tert*-butyldifenyl[(trimethylsilyl)ethynyl]silan **194d** (0,56 g; 1,65 mmol). Reakční směs byla míchána 15 minut a následně byl přidán pyridin (0,13 ml; 1,65 mmol). Po 20 minutách míchání byla reakční směs zahuštěna na RVO a k odparku byl přidán CH₂Cl₂ (30 ml).

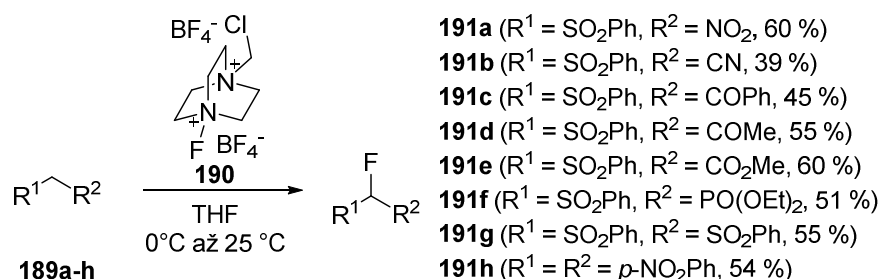
Organická fáze byla promyta vodou, nasyceným roztokem NaHCO₃ a sušena bezvodým MgSO₄ a odpařena na RVO. Produkt **195f** byl získán jako bílá pevná látka o hmotnosti 0,54 g (70 %) krystalizací z acetonitrilu. ¹H NMR spektrum látky **195f** odpovídá údajům publikovaným v literatuře¹¹⁹.

Příprava diethyl ((fenylsulfonyl)methyl)fosfonátu (**189f**)



Dle publikované procedury¹¹⁶ bylo k sulfonu (2,11 g; 13,5 mmol) suspendovaném v THF po kapkách přidáno *n*-BuLi (19 ml; 30 mmol) při 0 °C. Po 30 minutách byl k reakční směsi přidán diethylchlor-fosfát (2,3 ml; 16 mmol). Reakční směs byla následně míchána při laboratorní teplotě po dobu 14 hodin. K reakční směsi byl následně přidán vodný roztok NH₄Cl. Organická fáze byla sušena bezvodým Na₂SO₄, filtrována a zahuštěna na RVO. Produkt reakce **189f** byl izolován pomocí sloupcové chromatografie (hexan/EtOAc) odparku jako bílá krystalická látka o hmotnosti 2,45 g (63 %). ¹H NMR spektrum látky **189f** odpovídá údajům publikovaným v literatuře¹¹⁶.

Elektrofilní fluorace derivátů (fenylsulfonyl)methanu



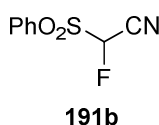
Dle upraveného publikované literatury¹¹⁵ byl k suspenzi NaH (5 mmol; 0,2 g; 1 ekv.) v THF (20 ml) přidán roztok příslušného derivátu (fenylsulfonyl)methanu **189** (5 mmol; 1 ekv.) v THF (5 ml) při 0 °C pod argonem. Po hodině míchání byl přisypán Selectfluor **190** (5,5 mmol; 1,1 ekv.). Reakční směs byla ohřáta na laboratorní teplotu a při této teplotě byla míchána do úplného zreagování výchozí látky (TLC monitoring). Následně byl k reakční směsi přidán CH₂Cl₂ a reakční směs byla promyta vodou, vodným nasyceným roztokem NaCl, sušena bezvodým MgSO₄ a následně filtrována. Po zahuštění na RVO byl produkt přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (hexan/EtOAc)¹¹⁵.

(Fluornitromethylsulfonyl)benzen (**191a**)

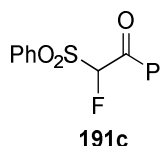
$\text{PhO}_2\text{S}-\text{CH}_2-\text{NO}_2$

191a Přípraveno dle obecné procedury, izolováno jako pevná bílá látka (0,65 g; 59 %). ¹H NMR spektrum látky odpovídá údajům publikovaným v literatuře¹¹⁵.

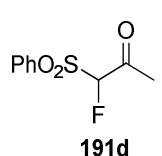
2-Fluor-2-(fenylsulfonyl)acetonitril (191b)

 Přípraveno dle obecné procedury, izolováno jako pevná bílá látka (0,39 g; 39 %). ¹H NMR spektrum látky odpovídá údajům publikovaným v literatuře¹¹⁵.

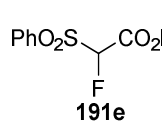
1-Fenyl-2-fluor-2-(fenylsulfonyl)ethan-1-on (191c)

 Přípraveno dle obecné procedury, izolováno jako pevná bílá látka (0,63 g; 45 %). ¹H NMR spektrum látky odpovídá údajům publikovaným v literatuře¹¹⁵.

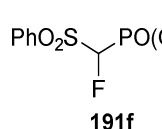
1-Fluor-1-(fenylsulfonyl)propan-2-on (191d)

 Přípraveno dle obecné procedury, izolováno jako pevná bílá látka (0,59 g; 55 %). ¹H NMR spektrum látky odpovídá údajům publikovaným v literatuře¹⁴².

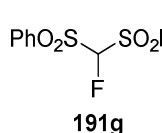
Methyl-2-fluor-2-(fenylsulfonyl)acetát (191e)

 Přípraveno dle obecné procedury, izolováno jako pevná bílá látka (0,7 g; 60 %). ¹H NMR spektrum látky odpovídá údajům publikovaným v literatuře¹⁴³.

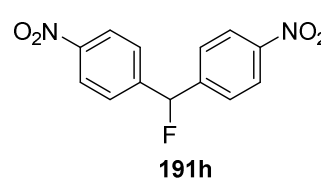
Diethyl(fluor(fenylsulfonyl)methyl)fosfonát (191f)

 Přípraveno dle obecné procedury, izolováno jako pevná bílá látka (0,79 g; 51 %). ¹H NMR spektrum látky odpovídá údajům publikovaným v literatuře¹⁴⁴.

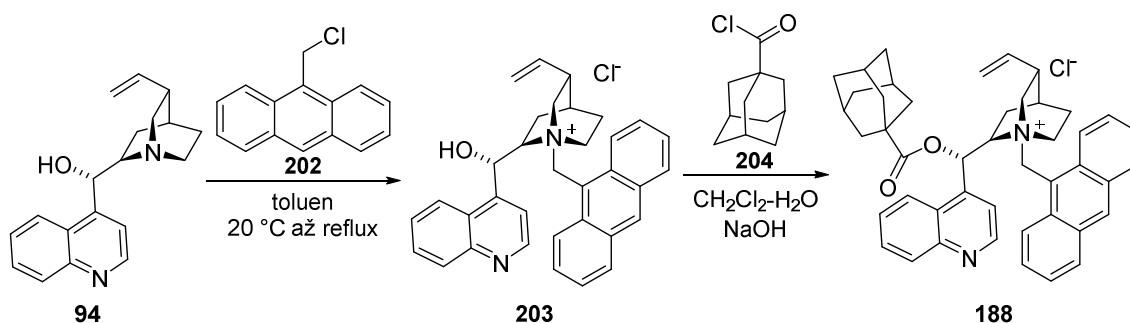
(Fluormethylendisulfonyl)dibenzen (191g)

 Přípraveno dle obecné procedury, izolováno jako pevná bílá látka (0,86 g; 55 %). ¹H NMR spektrum látky odpovídá údajům publikovaným v literatuře¹⁴⁵.

4,4'-(Fluormethylen)bis(nitrobenzen) (191h)

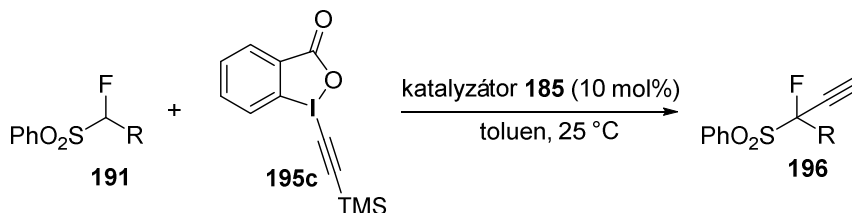
 Přípraveno dle obecné procedury, izolováno jako tuhý olej (0,75 g; 54 %). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ = 8,27 (d, *J* = 8,6 Hz; 4H), 7,54 (d, *J* = 8,4 Hz, 4H), 6,63 (d, *J* = 46,6 Hz; 1H) ppm; ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ = 148,39 (2C); 145,16 (d, *J* = 21,8 Hz; 2C), 127,35 (d, *J* = 6,7 Hz; 4C), 124,29 (4C); 92,37 (d, *J* = 178,8 Hz) ppm; ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ = -172,15 (d, *J* = 47,0 Hz); IČ (KBr): ν = 3108, 3078, 2992, 1790, 1607, 1527, 1344 ppm; HRMS (TOF) vypočteno pro C₁₃H₉FN₂O₄ [M+H]⁺ = 277,0625, nalezeno = 277,0626.

Příprava *O*-1-Adamantoyl-*N*-9-anthracenylmethylcinchonium-chloridu (**188**)



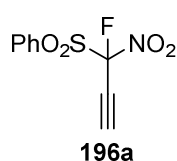
Dle publikované procedury¹²³, byl 9-chlormethylantracen **202** (0,53 g; 2,33 mmol) přidán k suspenzi cinchoninu **94** (0,69 g; 2,33 mmol) v toluenu (10 ml) a reakční směs byla refluxována po dobu 3 hodin. Poté byla reakční směs zbavena rozpouštědla na RVO a k odparku byl přidán diethylether (15 ml). Reakční směs byla míchána 15 minut, následně byla vzniklá suspenze amoniové soli **203** filtrována a rekrystalizována z methanolu. Sůl byla poté suspendována v dichlormethanu (8 ml) a k reakční směsi byl následně přidán adamantoylchlorid **204** (0,93 g; 4,7 mmol) a následně za prudkého míchání vodný roztok NaOH (0,74 g v 2,5 ml H₂O; 18 mmol). Po 40 minutách byla k reakční směsi přidána voda. Organická fáze byla následně zahuštěna na RVO na objem cca 1 ml a roztok byl přidán do diethyletheru za vyloučení pevné látky **188** (1,11 g; 69 %). ¹H NMR látky **188** odpovídá údajům získaným z literatury¹²³.

7.2.1.2 Obecný postup organokatalytické alkynylační reakce



Ke katalyzátoru **185** (0,01 mmol; 6 mg; 10 mol%) suspendovaném v toluenu (1 ml) byl přidán fluorovaný derivát (fenylsulfonyl)methanu **191** (0,1 mmol; 1 ekv.) a následně TMS-EBX **195c** (0,15 mmol; 1,5 ekv.). Reakční směs byla míchána do úplného zreagování (TLC monitoring) a příslušný alkynylovaný derivát **196** byl čištěn pomocí sloupcové chromatografie (hexan/EtOAc).

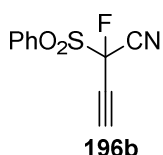
[(1-Fluor-1-nitroprop-2-yn-1-yl)sulfonyl]benzen (**196a**)



Nažloutlá sirupovitá látka; výtěžek 22 mg (91 %); *ee* 61 %. Enantiomerní přebytek byl určen na základě HPLC analýzy použitím chirální kolony Chiralpak IB (95/5 heptan/*i*-PrOH, průtok 1,0ml/min; λ = 190 nm, $t_{\text{majoritní}}$ = 14,3 min., $t_{\text{minoritní}}$ = 16,0 min); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 8,01 (d; J = 7,6 Hz; 2H), 7,87-7,84 (m; 1H), 7,69-

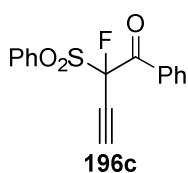
7,66 (m; 2H), 3,33 (d; $J = 5,5$ Hz; 1H) ppm; ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 136,76$; 131,50 (2C); 130,81; 129,68 (2C); 11,90 (d; $J = 333,6$ Hz; 1C); 85,97 (d; $J = 7,8$ Hz), 68,73 (d; $J = 34,1$ Hz) ppm; ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -111,44$ ppm; $[\alpha]_D^{25} = +3,7$ ($c = 0,6$; CHCl_3); IČ (KBr): 3276, 3069, 2905, 2128, 1586, 1446, 1365, 1314, 1169, 1045, 722, 588 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z vypočteno $\text{C}_9\text{H}_6\text{FNNaO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 265,9889$, nalezeno = 265,9894.

2-Fluor-2-(fenylsulfonyl)but-3-ynitril (196b)



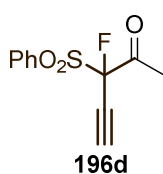
Bezbarvá sirupovitá látka; výtěžek 20 mg (85 %), *ee* 30 %. Enantiomerní přebytek byl určen na základě HPLC analýzy použitím chirální kolony Chiralpak IB (95/5 heptan/*i*-PrOH, průtok 1,0ml/min; $\lambda = 190$ nm, $t_{(\text{minoritní})} = 10,7$ min., $t_{(\text{majoritní})} = 11,7$ min); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 8,01$ (dd, $J = 7,7$ Hz, $J' = 0,6$ Hz; 2H), 7,87-7,85 (m; 1H), 7,70-7,69 (m; 2H), 3,29 (d; $J = 5,6$ Hz; 1H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 136,69$; 131,63 (2C); 131,07; 129,68 (2C); 109,67 (d; $J = 35,5$ Hz); 88,27 (d; $J = 273,0$ Hz); 85,10 (d; $J = 8,8$ Hz); 68,81 (d; $J = 29,3$ Hz) ppm; ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -134,25$ (d; $J = 6,2$ Hz) ppm; IČ (KBr): 3273, 3246, 3096, 3066, 2929, 2857, 2253, 2125, 1583, 1446, 1359, 1171, 1072, 725, 686, 597 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z vypočteno $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{FNNaO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 245,9996$, nalezeno = 245,9995.

2-Fluor-1-fenyl-2-(fenylsulfonyl)but-3-yn-1-on (196c)



Bezbarvý olej; výtěžek 25 mg (83 %); *ee* 25 %. Enantiomerní přebytek byl určen na základě HPLC analýzy použitím chirální kolony Chiralpak IB (95/5 heptan/*i*-PrOH, průtok 1,0ml/min; $\lambda = 190$ nm, $t_{(\text{minoritní})} = 14,4$ min., $t_{(\text{majoritní})} = 15,9$ min); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 8,21$ (dd, $J = 8,3$ Hz, $J' = 0,8$ Hz; 2H), 8,03 – 8,01 (m, 2H), 7,77 – 7,74 (m, 1H), 7,66 – 7,59 (m, 3H), 7,51 – 7,48 (m, 2H), 3,20 (d; $J = 5,8$ Hz; 1H) ppm; ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 185,19$ (d, $J = 23,0$ Hz; 1C), 135,45; 134,64; 133,65; 131,21 (2C); 130,82 (d; $J = 3,89$ Hz; 2C); 130,39; 129,05 (2C); 128,44 (2C); 101,45 (d; $J = 231,1$ Hz; 1C); 84,90 (d; $J = 9$ Hz; 1C); 73,48 (d, $J = 26,7$ Hz; 1C) ppm; ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -134,97$ (d, $J = 5,4$ Hz) ppm; IČ (KBr): 3258, 3096, 3066, 2113, 1691, 1595, 1577, 1455, 1344, 1335, 1245, 1159, 1057, 922, 725, 686, 591, 543 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z vypočteno $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{FNaO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 325,0305$; nalezeno = 325,0305.

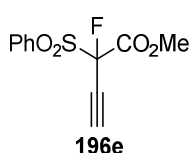
3-Fluor-3-(fenylsulfonyl)pent-4-yn-2-on (196d)



Žlutý olej; výtěžek 14 mg (58 %); *ee* 19 %. Enantiomerní přebytek byl určen na základě HPLC analýzy použitím chirální kolony Chiralpak IB (95/5 heptan/*i*-PrOH, průtok 1,0ml/min; $\lambda = 190$ nm, $t_{(\text{minoritní})} = 15,4$ min., $t_{(\text{majoritní})} = 17,2$ min); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 8,01$ – 7,98 (m, 2H), 7,79–7,76 (m, 1H), 7,64–7,61 (m, 2H), 3,09 (d, $J = 5,4$ Hz; 1H), 2,58 (d, $J = 3$ Hz; 3H), ppm; ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 192,49$ (d, $J = 23,6$ Hz; 1C), 133,08; 131,03 (2C); 129,18 (2C); 101,00 (d, 230,5 Hz; 1C); 83,71 (d, $J = 8,7$ Hz;

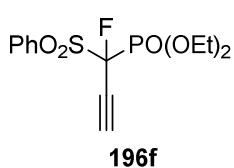
1C), 72,28 (d, $J = 27,4$ Hz; 1C) ppm; ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -142,66$ (q, $J = 5,4$ Hz, $J' = 2,5$ Hz) ppm; IČ (KBr): 3270, 3063, 2923, 2845, 2113, 1748, 1580, 1449, 1332, 1195, 1153, 1081, 1048, 1012, 722, 686, 606, 573, 549 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z vypočteno $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{FNaO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 263,0149$; nalezeno = 263,0154.

Methyl-2-fluor-2-(fenylsulfonyl)but-3-ynoát (196e)



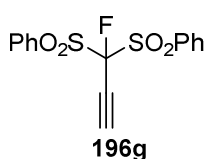
Bezbarvá sirupovitá látka; výtěžek 20 mg (77 %), 37 % *ee*. Enantiomerní přebytek byl určen na základě HPLC analýzy použitím chirální kolony Chiralpak IB (95/5 heptan/*i*-PrOH, průtok 1.0ml/min; $\lambda = 190$ nm, $t_{(\text{minoritní})} = 13,9$ min., $t_{(\text{majoritní})} = 16,2$ min); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 8,01$ (dd, $J = 7,8$ Hz; $J' = 0,9$ Hz; 2H), 7,79 – 7,76 (m, 1H), 7,64-7,61 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,07 (d; $J = 5,5$ Hz; 1H) ppm; ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 160,56$ (d; $J = 27,4$ Hz); 135,65; 133,22; 131,08 (2C); 129,17 (2C); 97,21 (d; $J = 229,3$ Hz), 82,97 (d; $J = 8,4$ Hz), 71,73 (d; $J = 26,8$ Hz), 54,79 ppm; ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -140,33$ (d; $J = 5,9$ Hz) ppm; IČ (KBr): 3267, 3063, 2959, 2923, 2848, 2125, 1769, 1580, 1449, 1347, 1281, 1266, 1162, 1087, 1069, 1012, 686, 582 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z vypočteno $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{FNaO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 279,0098$; nalezeno = 279,0098.

Diethyl (1-fluor-1-(fenylsulfonyl)prop-2-yn-1-yl)fosfonát (196f)



Nažloutlá sirupovitá látka; výtěžek 22 mg (65 %), *ee* 0 %. Enantiomerní přebytek byl určen na základě HPLC analýzy použitím chirální kolony Chiralpak IB (95/5 heptan/*i*-PrOH, průtok 1,0ml/min; $\lambda = 190$ nm, $t_1 = 33,8$ min., $t_2 = 36,5$ min); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 8,04$ (d, $J = 8,3$ Hz; $J' = 7,8$ Hz; 2H), 7,74 (t, $J = 7,4$ Hz; 1H), 7,59 (t, $J = 7,7$ Hz; 2H), 4,43 – 4,34 (m, 4H), 3,13 (t, $J = 5,5$ Hz; 1H), 1,40–1,37 (m, 6H) ppm; ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 135,15$; 134,25; 131,18 (2C); 128,74 (2C); 98,42 (dd, $J = 230,47$ Hz; $J' = 199,6$ Hz; 1C), 85,07; 66,20 (q, $J = 6,4$ Hz; $J' = 3,8$ Hz; 2C), 16,27 (d, $J = 5,7$ Hz; 2C) ppm; ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -150,38$ (q, $J = 76,1$ Hz; $J' = 5,9$ Hz) ppm; ^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3): $\delta = -150,38$ (dd, $J = 32,7$ Hz; $J' = 2,7$ Hz) ppm; IČ (KBr): 3255, 3189, 3069, 2983, 2935, 2908, 2107, 1455, 1350, 1266, 1171, 1051, 1027, 869, 758, 689, 585, 558, 537 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z vypočteno $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{FNaO}_5\text{PS}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 357,0332$; nalezeno = 325,0333.

(1-Fluorprop-2-yn-1,1-diyl)disulfonyldibenzen (196g)



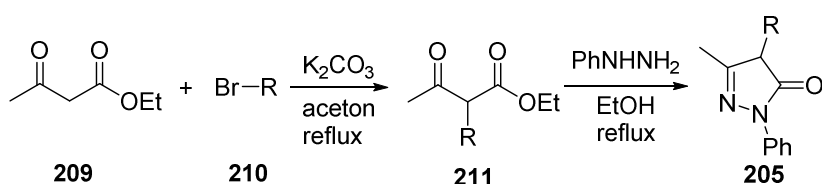
Nažloutlá sirupovitá látka; výtěžek 24 mg (70 %). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 8,05$ (d, $J = 7,7$ Hz; 4H), 7,78 (t, $J = 7,8$ Hz; 2H), 7,61 (t, $J = 7,9$ Hz; 4H), 3,21 (d, $J = 5,8$ Hz; 1H), 3,13 (t, $J = 5,5$ Hz; 1H), 1,40–1,37 (m, 6H) ppm; ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 135,80$ (2C); 134,17 (2C); 131,33 (4C); 129,04 (4C); 106,03 (d, $J = 264,9$ Hz; 1C), 87,60; 70,31 (d, $J = 24,8$ Hz; 1C) ppm; ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -131,44$ (d, $J = 5,1$ Hz) ppm; IČ (KBr): 3258, 3063, 2358, 2131, 2104, 1736, 1580, 1446, 1359,

1311, 1171, 1162, 1081, 1003, 761, 728, 686, 570, 531 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z vypočteno $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{FN}\text{aO}_4\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 360,9976$; nalezeno = 360,9976.

7.2.2 Elektrofilní alkylylace heterocyklických sloučenin za využití sloučenin hypervalentního jodu

7.2.2.1 Příprava výchozích látek a jejich charakterizace

Příprava derivátů pyrazolonu (205)



Reakce	R	Výtěžek látky 211a-f	Výtěžek látky 205a-f
1	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	0,88 g (80 %)	0,53 g (67 %)
2	$\text{CH}_2(p\text{-BrC}_6\text{H}_4)$	1,05 g (70 %)	0,60 g (59 %)
3	$\text{CH}_2(p\text{-CNC}_6\text{H}_4)$	0,81 g (66 %)	0,50 g (58 %)
4	$\text{CH}_2(p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4)$	1,04 g (78 %)	0,53 g (57 %)
5	Me	0,47 g (65 %)	0,4 g (72 %)
6	$\text{CH}_2(1\text{-naftyl})$	0,83 g (62 %)	0,46 g (49 %)

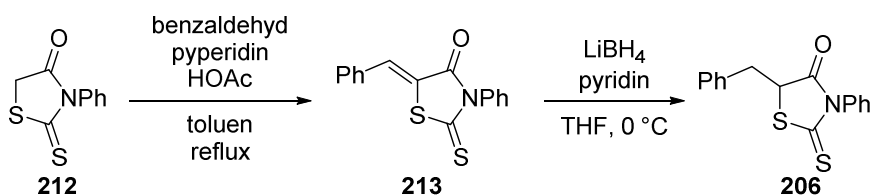
Obecná příprava α -alkylovaných derivátů acetoacetátu (211)

Dle publikované procedury¹²⁴ byl ke směsi acetoacetátu **209** (5 mmol; 0,65 g; 1,0 ekv.) a bezvodého K_2CO_3 (6,5 mmol; 0,9 g; 1,3 ekv.) v suchém acetonu (20 ml) pod argonovou atmosférou přidáván příslušný derivát alkyhalogenidu **210** (6,5 mmol; 1,3 ekv.) během pěti minut. Reakce byla poté přivedena k refluxu a při této teplotě byla míchána 16 hodin. Následně po vychladnutí na laboratorní teplotu byla reakční směs filtrována a zahuštěna na RVO. Příslušný produkt **211** byl získán čištěním na sloupci silikagelu (hexan/ EtOAc) a použit při přípravě příslušných derivátů pyrazolonu.

Obecná příprava derivátů pyrazolonu (205)

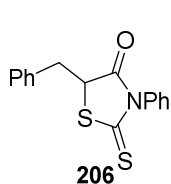
Dle příslušné procedury¹²⁵ byla směs příslušného alkylovaného derivátu acetoacetátu **211** (3 mmol; 1 ekv.) a fenyhydrazinu (3 mmol; 0,32 g; 1 ekv.) v ethanolu (5 ml) refluxována do úplného zreagování výchozích látek (TLC monitoring). Po oddestilování rozpouštědla na RVO byl příslušný derivát pyrazolonu **205** získán krystalizací z diethyletheru. Spektrální data látky **205e** souhlasí s daty publikovaným v literatuře¹⁴⁶, Spektrální data látky **205a-b**, **205e-f** souhlasí s daty publikovaným v literatuře¹⁴⁷.

Příprava benzylovaného *N*-fenylnhodaninu (206)



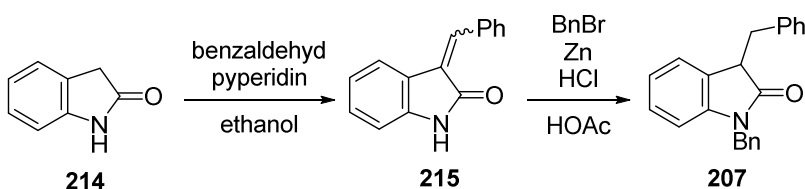
5-Benzyliden-2-thioxothiazolidin-4-on (213) byl připraven dle publikovaného předpisu¹²⁶. K roztoku *N*-fenylnhodaninu (2,4 mmol; 0,5 g) v toluenu (15 ml) byl přidán benzaldehyd (2,4 mmol; 0,25 ml), piperidin (0,07 mmol; 6 mg) a kyselina octová (0,07 mmol; 4 mg). Reakční směs byla následně refluxována po dobu 16 hodin a po ochlazení na laboratorní teplotu byl získán produkt **213** jako žlutý precipitát látky o hmotnosti 0,7 g (90%). Spektrální data látky **213** odpovídají datům publikovaným v literatuře¹²⁶.

5-Benzyl-2-thioxothiazolidin-4-on (206) byl připraven dle modifikované procedury¹²⁶. K roztoku látky **213** (2,36 mmol; 0,7 g) a pyridinu (23,6 mmol; 1,9 ml) v THF (10 ml) byl přikapán 2M roztok LiBH₄ v THF (5,19 mmol; 2,6 ml) při 0 °C. Po úplném zreagování výchozí látky (cca 10 minut dle TLC monitoringu) při 0 °C byla reakční směs rychle promyta 0,1M vodným roztokem HCl a vodným nasyceným roztokem NaCl. Organická fáze byla následně sušena bezvodným Na₂SO₄, filtrována a zakoncentrována na RVO. Látka **206** byla získána čištěním reakční směsi na sloupci silikagelu (hexan/EtOAc) jako tuhý žlutý olej o hmotnosti 0,4 g (56%).



Žlutý olej, výtěžek 56 % (0,4 g); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ = 7.52 – 7.44 (m, 3H), 7.39 – 7.32 (m, 5H), 7.30 (dd, *J* = 5.0, *J*' = 3.1 Hz, 2H), 7.00 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 4.67 (dd, *J* = 8.6, *J*' = 3.9 Hz, 1H), 3.53 (dd, *J* = 14.0, *J*' = 3.8 Hz, 1H), 3.35 (dd, *J* = 14.0, *J*' = 8.6 Hz, 1H) ppm; ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ = 200.27, 175.39, 135.10, 135.00, 129.68, 129.54 (2C), 128.84 (2C), 128.27 (2C), 127.84, 53.27, 38.42 ppm; IČ (KBr): 3060, 2905, 1736, 1497, 1344, 1239, 1180 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* vypočteno pro C₁₆H₁₃NOS₂ [M+Na]⁺ = 322,0331, nalezeno = 322,0331.

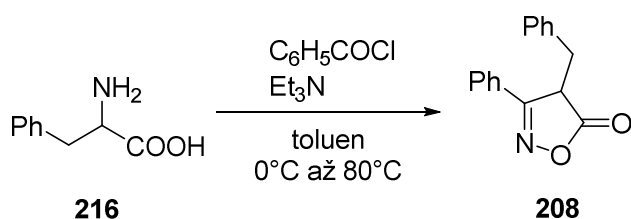
Příprava 1,3-dibenzyl-1,3-dihydroindol-2-on (207)



3-Benzylidenindolin-2-on (215), dle publikované procedury¹²⁷ byl k roztoku oxindolu (3,8 mmol; 0,5 g) v ethanolu (30 ml) přidán benzaldehyd (4,2 mmol; 0,43 ml) a piperidin (7,6 mmol; 0,75 ml). Reakční směs byla následně refluxována po dobu 3 hodin a poté ochlazená na laboratorní teplotu. Vzniklý precipitát byl filtrován, promyt ethanolem a sušen za vzniku produktu **215** o hmotnosti 0,56 g (67%) ve formě pevné žluté látky. ¹H NMR spektrum látky **215** odpovídá datům publikovaným v literatuře¹²⁷.

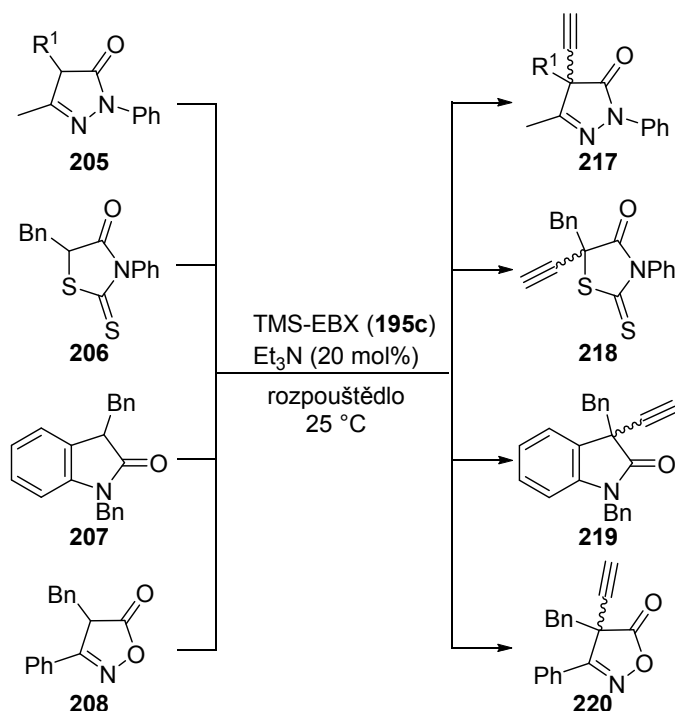
1,3-Dibenzylindolin-2-on (207), dle publikované literatury¹²⁷ byl k roztoku **215** (2,5 mmol; 0,56 g) v DMF (10 ml) přidána 60% disperze hydridu sodného (2,75 mmol; 0,11 g) při pokojové teplotě. Po 15 minutách byl přidán benzylbromid (2,75 mmol; 0,33 ml). Po 3 hodinách byla k reakční směsi přidána voda. Následně byla reakční směs promyta *tert*-butyl(methyl)etherem (2x15 ml) a organická fáze byla sušena suchým Na₂SO₄, filtrována a zahuštěna za vzniku oranžového odparku (kvantitativní výtěžek), který byl použit dále bez dalšího čištění. K roztoku oranžového odparku v kyselině octové byl přidán zinkový prach (nadbytek) a koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Reakční směs byla míchána přes noc přefiltrována přes křemelinu. Filtrační koláč byl následně promyt ethyl-acetátem a filtrát byl následně promyt nasyceným roztokem NaHCO₃, nasyceným roztokem NaCl. Organická fáze byla následně sušena bezvodým Na₂SO₄, filtrována a zakoncentrována na RVO. Produkt **207** byl získán čištěním reakční směsi pomocí sloupcové chromatografie (hexan/EtOAc) jako nažloutlá pevná látka o hmotnosti 0,4 g (51%). ¹H NMR spektrum produktu **207** odpovídá údajům publikovaným v literatuře¹²⁷.

Příprava 4-benzyl-2-fenyloxazol-5(4H)-onu (208)



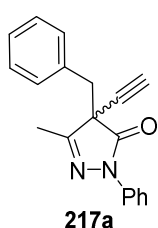
Dle publikované procedury¹²⁸ byl k roztoku fenylalaninu **216** (3,03 mmol; 0,5 g) v toluenu (10 ml) přidán benzoylchlorid (6,06 mmol; 0,7 ml) při 0 °C. Po dvou hodinách míchání při stejné teplotě byla reakční směs umístěna do olejové lázně predehřáté na 80 °C. Následně byl k reakční směsi přidán po kapkách triethylamin (6,67 mmol; 0,93 ml) a poté se reakční směs míchala 10 hodin při stejné teplotě. Po ochlazení na laboratorní teplotu byla reakční směs promyta nasyceným vodným roztokem NH₄Cl, NaHCO₃ a NaCl. Organická směs byla následně sušena bezvodým MgSO₄, filtrována a zakoncentrována na RVO. Látka **208** byla získána čištěním odparku pomocí sloupcové chromatografie (hexan/EtOAc) jako nažloutlá sirupovitá látka o hmotnosti 0,162 mg (21 %). ¹H NMR spektrum látky **208** odpovídá datům z literatury¹²⁸.

7.2.2.2 Organokatalytická alkynylace



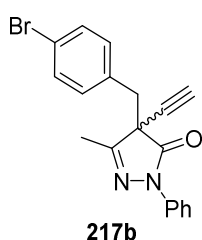
K roztoku Et_3N (0.02 mmol, 2 mg) a příslušnému heterocyklu (**205**, **206**, **207**, **208**; 0,10 mmol) v příslušném rozpouštědle (1 ml) byl přidán TMS-EBX (**194c**) (0,15 mmol; 52 mg) při laboratorní teplotě. Po úplném zreagování výchozího heterocyklu (TLC monitoring) byl příslušný produkt alkynylační reakce (**217**, **218**, **219**, **220**) získán čištěním pomocí sloupcové chromatografie (hexan/EtoAc).

1-Fenyl-4-ethynyl-4-benzyl-3-methyl-1,4-dihydro-1H-pyrazol-5-on (**217a**)



Žlutý olej, výtěžek 24 mg (82 %). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 7,62 – 7,60 (m, 2H), 7,34 – 7,31 (m, 2H), 7,21 – 7,14 (m, 5H), 3,49 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3,27 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 2,53 (s, 1H), 2,21 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): δ = 170,21; 158,10; 137,34; 133,12; 129,41 (2C); 128,70 (2C); 128,42 (2C); 127,88; 125,47; 119,44 (2C); 77,27; 74,54; 54,52; 42,44; 14,49 ppm; IČ (KBr): 3276, 3258, 3084, 3060, 3052, 3031, 2920, 2851, 1709, 1488, 1362, 1332, 764 cm^{-1} ; HRMS (TOF) m/z vypočteno pro $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 289,1341$; nalezeno = 289,1339.

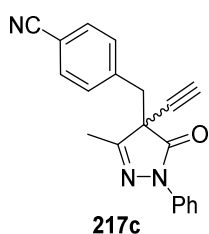
4-(4-Brombenzyl)-4-ethynyl-3-methyl-1-fenyl-1,4-dihydro-1H-pyrazol-5-on (**217b**)



Žlutý olej, výtěžek 26 mg (70 %). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 7,63 – 7,62 (m, 2H), 7,36 – 7,33 (m, 4H), 7,19-7,17 (m, 1H), 7,10 – 7,04 (m, 2H), 3,42 (d, J = 13,7 Hz; 1H), 3,21 (d, J = 13,7 Hz; 1H), 2,54 (s, 1H), 2,21 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): δ = 169,93; 157,89; 137,15; 132,07; 131,58 (2C); 131,11

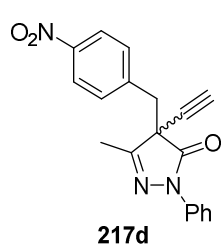
(2C); 128,80 (2C); 125,63; 122,06; 119,30 (2C); 76,79 (překryto píkem rozpouštědla); 74,88; 54,18; 41,56; 14,50 ppm; IČ (KBr): 3279, 3105, 3043, 2926, 1793, 1712, 1595, 1488, 1443, 1392, 1362, 1278, 1272 cm^{-1} ; HRMS (TOF) m/z vypočteno pro $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OBr}$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 367,0446$; nalezeno = 367,0443.

4-((4-Ethynyl-3-methyl-5-oxo-1-fenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)methyl)benzitril (217c)



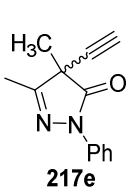
Žlutý olej, výtěžek 29 mg (94 %). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,61 - 7,59$ (m, 2H), $7,52-7,50$ (m, 2H), $7,36 - 7,33$ (m, 2H), $7,30 - 7,28$ (m, 2H), $7,19 - 7,17$ (m, 1H), $3,49$ (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), $3,28$ (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), $2,57$ (s, 1H), $2,23$ (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 169,49$; $157,53$; $138,40$; $136,96$; $132,12$ (2C); $130,33$ (2C); $128,85$ (2C); $125,76$; $119,07$ (2C); $118,31$; $111,93$; $76,33$; $75,34$; $53,99$; $41,80$; $14,42$ ppm; IČ (KBr): 3258, 3072, 2956, 2926, 2226, 1736, 1709, 1595, 1503, 1398, 1371, 1278, 1248 cm^{-1} ; HRMS (TOF) m/z vypočteno pro $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 314,1293$; nalezeno = 314,1292.

4-Ethynyl-3-methyl-4-(4-nitrobenzyl)-1-fenyl-1,4-dihydro-1H-pyrazol-5-on (217d)



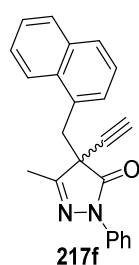
Žlutý olej, výtěžek 28 mg (85 %). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 8,10$ (m, 2H), $7,64 - 7,62$ (m, 2H), $7,37 - 7,32$ (m, 4H), $7,19 - 7,16$ (m, 1H), $3,54$ (d, $J = 13,6$ Hz; 1H), $3,32$ (d, $J = 13,6$ Hz; 1H), $2,58$ (s, 1H), $2,24$ (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 169,45$; $157,52$; $147,56$; $140,45$; $136,98$; $130,56$ (2C); $128,87$ (2C); $125,77$; $123,55$ (2C); $119,02$ (2C); $76,28$; $75,47$; $53,96$; $41,42$; $14,44$ ppm; IČ (KBr): 3282, 3105, 3075, 2920, 2854, 1715, 1592, 1521, 1503, 1368, 1344, 1278 cm^{-1} ; HRMS (TOF) m/z vypočteno $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 334,1192$; nalezeno = 334,1203.

4-Ethynyl-3,4-dimethyl-1-fenyl-1,4-dihydro-1H-pyrazol-5-on (217e)



Žlutý olej, výtěžek 20 mg (95 %). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,90 - 7,88$ (m, 2H), $7,42 - 7,38$ (m, 2H), $7,21 - 7,18$ (m, 1H), $2,43$ (s, 1H), $2,23$ (s, 3H), $1,63$ (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 171,12$; $159,95$; $137,73$; $128,82$ (2C); $125,24$; $118,77$ (2C); $77,72$; $73,46$; $48,60$; $22,03$; $13,43$ ppm; IČ (KBr): 3395, 3222, 3072, 3031, 2989, 2932, 2116, 1709, 1631, 1598, 1500, 1488, 1374, $1296, 1153 \text{ cm}^{-1}$; HRMS (TOF) m/z vypočteno pro $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 213,1028$; nalezeno = 213,1022.

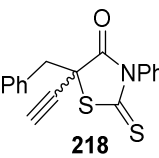
4-Ethynyl-3-methyl-4-(naftalen-1-yl)-1-fenyl-1,4-dihydro-1H-pyrazol-5-on (217f)



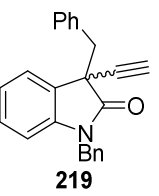
Žlutý olej, výtěžek 30 mg (90 %). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 8,14$ (d, $J = 8,6$ Hz; 1H), $7,82$ (d, $J = 8,6$ Hz; 1H), $7,75$ (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), $7,65 - 7,63$ (m, 2H), $7,54 - 7,45$ (m, 3H), $7,36 - 7,32$ (m, 3H), $7,17 - 7,15$ (m, 1H), $3,92$ (d, $J = 14,3$ Hz; 1H), $3,81$ (d, $J =$

14,3 Hz; 1H), 2,54 (s, 1H), 1,97 (s, 1H) ppm; ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 170,64$; 158,80; 137,45; 133,81; 132,08; 129,73; 128,85; 128,73 (2C); 128,64; 128,43; 128,19; 126,12; 125,73; 125,39; 125,17; 125,00; 123,62; 119,21 (2C); 77,43; 75,12; 54,47; 38,04; 14,90 ppm; $\text{I}\check{\text{C}}$ (KBr): 3261, 3090, 3049, 3010, 2968, 2920, 1715, 1595, 1494, 1398, 1365, 1278, 1123 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{ON}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 361,1311$; nalezeno = 361,1312.

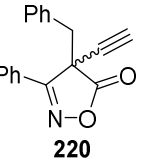
5-Benzyl-5-ethynyl-3-fenyl-2-thioxothiazolidin-4-on (218)

 Bezbarvý olej, výtěžek 30 mg (94 %). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,48 - 7,43$ (m, 3H), 7,41 – 7,33 (m, 5H), 6,84 (s, 2H), 3,65 (d, $J = 13,7$ Hz; 1H), 3,51 (d, $J = 13,7$ Hz; 1H), 2,82 (s, 1H) ppm; ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) $\delta = 197,42$; 172,75; 134,85; 132,73; 130,92 (2C); 129,86; 129,56 (2C); 128,63 (2C); 128,50; 128,25 (2C); 78,50; 77,32; 56,60; 45,90 ppm; $\text{I}\check{\text{C}}$ (KBr): 3267, 2920, 1793, 1730, 1350, 1251, 1072 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z vypočteno $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{NOS}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 324,0511$; nalezeno = 324,0511.

3-Ethynyl-1,3-dibenzylindolin-2-on (219)

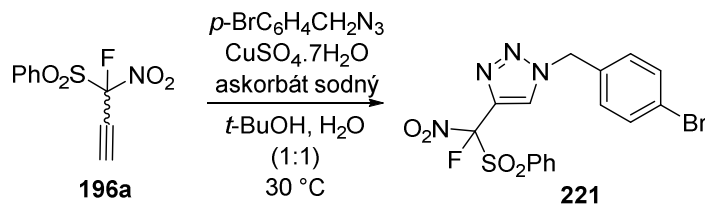
 Žlutý olej, výtěžek 29 mg (85 %). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,28 - 7,25$ (m, 1H), 7,20 – 7,12 (m, 2H), 7,11 – 7,06 (m, 2H), 7,04 (td, $J = 7,5$ Hz; $J' = 1,1$ Hz; 1H), 6,96 – 6,91 (m, 1H), 6,75 – 6,70 (m, 1H), 6,43 – 6,42 (m, 1H), 4,93 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 4,53 (d, $J = 16,0$ Hz; 1H), 3,45 (q, $J = 13,1$ Hz; 1H), 2,41 (s, 1H) ppm; ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) $\delta = 174,43$; 142,39; 135,12; 134,47; 130,72 (2C); 129,25; 129,08; 128,85 (2C); 128,14 (2C); 127,53; 127,38; 126,94 (2C); 124,53; 123,04; 109,76; 81,99; 72,28; 48,77; 44,68; 44,24 ppm; $\text{I}\check{\text{C}}$ (KBr): 3291, 3087, 3031, 1793, 1721, 1488 cm^{-1} ; HRMS (TOF) m/z vypočteno pro $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 338,1545$; nalezeno = 338,1544.

4-Benzyl-4-ethynyl-3-fenylisoxazol-5(4H)-on (220)

 Bezbarvý olej, výtěžek 23 mg (85 %). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,92 - 7,85$ (m, 2H), 7,59 – 7,53 (m, 1H), 7,44 (t, $J = 7,8$ Hz; 2H), 7,24 – 7,16 (m, 5H), 3,51 (d, $J = 13,6$ Hz; 1H), 3,42 (d, $J = 13,6$ Hz; 1H), 2,65 (s, 1H) ppm; ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) $\delta = 174,32$; 161,86; 133,17; 132,57; 130,51 (2C); 128,73 (2C); 128,22 (2C); 128,10 (2C); 127,80; 125,01; 77,73; 75,03; 67,40; 44,85 ppm; $\text{I}\check{\text{C}}$ (KBr): 3234, 2932, 1823, 1652, 1458 cm^{-1} ; HRMS (TOF) m/z vypočteno pro $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 276,1025$; nalezeno = 276,1028.

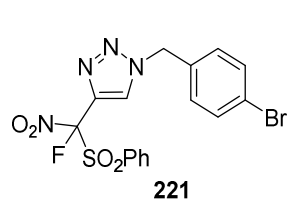
7.2.2.3 Využití alkynylovaných sloučenin jako výchozích látek pro další syntézu

Příprava 1-(4-brombenzyl)-4-(fluor(nitro)(fenylsulfonyl)methyl)-1H-1,2,3-triazolu (221)



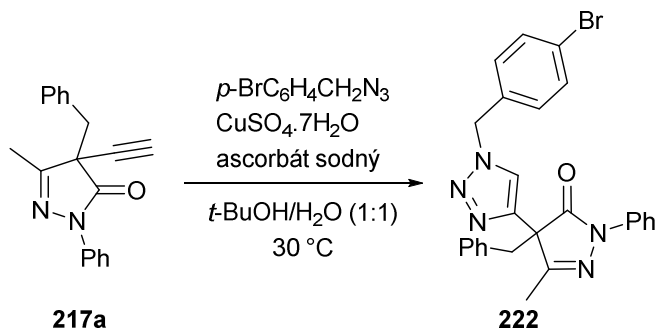
Dle publikované procedury^{129b} byl k roztoku [(1-fluor-1-nitroprop-2-yn-1-yl)sulfonyl]benzenu **196a** (0,095 mmol; 23 mg) a 1-(azidomethyl)-4-brombenzenu (0,11 mmol; 23 mg) ve směsi *t*-BuOH/H₂O (1:1; 2 ml) přidán síran měďnatý (0,02 mmol; 3 mg) a askorbát sodný (0,04 mmol; 8 mg). Reakční směs byla poté míchána při teplotě 30 °C po dobu 16 hodin a následně promyta ethyl-acetátem. Organická fáze byla následně promyta nasyceným vodným roztokem NaCl, sušena bezvodným MgSO₄, filtrována a zahuštěna na RVO. Produkt **221** byl získán čištěním na sloupci silikagelu (hexan/EtOAc) jako bílá pevná látka o hmotnosti 24 mg (55 %).

1-(4-Brombenzyl)-4-(fluor(nitro)(fenylsulfonyl)methyl)-1H-1,2,3-triazol (221)



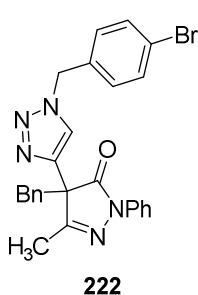
Bílá pevná látka; výtěžek 24 mg (55 %); t. t. 135-136 °C; *ee* 60 %. Enantiomerní přebytek byl určen na základě HPLC analýzy použitím chirální kolony Chiralpak IB (95/5 heptan/*i*-PrOH, průtok 1,0ml/min; $\lambda = 190$ nm, $t_{(majoritní)} = 37,5$ min., $t_{(minoritní)} = 42,6$ min); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 8,26$ (s, 1H), $\delta = 7,84-7,79$ (m, 3H), $7,61-7,55$ (m, 4H), $7,20$ (d, $J = 6,0$ Hz; 2H), $5,57$ (d, $J = 4,2$ Hz; 2H) ppm; ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): $\delta = 136,59$; $134,21$ (d, $J = 22,3$ Hz; 1C); $132,63$ (2C); $132,27$; $131,13$ (2C); $130,71$; $129,84$ (2C); $129,70$ (2C); $126,85$ (d, $J = 4,0$ Hz; 2C), $123,65$; $116,85$ (d, $J = 282$ Hz, 1C) ppm; ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): $\delta = -120,82$ ppm; IČ (KBr): 3144, 3081, 3058, 2920, 2848, 1580, 1488, 1449, 1356, 1177, 1084, 1066, 1051, 1015 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* vypočteno C₁₆H₁₂BrFN₄O₄S [M+H]⁺ = 454,9819; nalezeno = 454,9819.

Příprava 4-(1-(4-brombenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-methyl-1-fenyl-1,4-dihydro-1H-pyrazol-5-on (222)



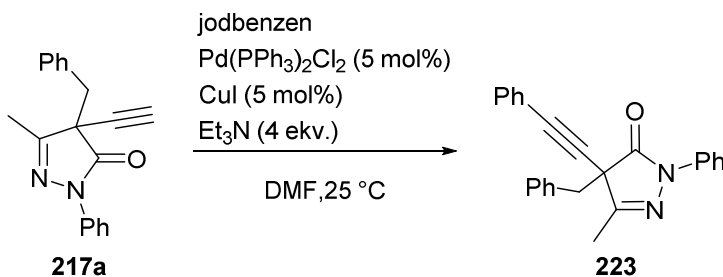
Dle publikované procedury^{129b} byl k roztoku derivátu pyrazolonu **217a** (0,12 mmol; 35 mg) a 1-(azidomethyl)-4-brombenzenu (0,14 mmol; 30 mg) ve směsi *t*-BuOH/H₂O (1:1,2 ml) přidán síran měďnatý (0,024 mmol; 4 mg) a askorbát sodný (0,05 mmol; 10 mg). Reakční směs byla poté míchána při teplotě 30 °C po dobu 16 hodin a následně promyta ethyl-acetátem. Organická fáze byla následně promyta vodným nasyceným roztokem NaCl, sušena bezvodým MgSO₄, filtrována a zahuštěna na RVO. Produkt **222** byl získán čištěním na sloupci silikagelu (hexan/EtOAc) jako bezbarvý olej o hmotnosti 55 mg (92 %).

4-(1-(4-Brombenzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-3-methyl-1-fenyl-1,4-dihydro-1*H*-pyrazol-5-on (**222**)



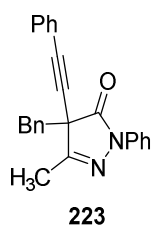
Bílá pevná látka, výtěžek 55 mg (92 %), t. t. 120-121 °C. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ = 7,64 – 7,61 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,52 – 7,50 (m, 2H), 7,32 – 7,31 (m, 2H), 7,19 – 7,15 (m, 8H), 5,46 (s, 2H), 3,53 (dd, *J* = 36,0, *J*' = 13,6 Hz, 2H), 2,39 (s, 3H) ppm; ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ = 172,11; 160,12; 143,36; 136,87; 133,35; 132,64; 131,95 (2C); 129,45 (2C); 128,78 (2C); 128,26 (2C); 127,95 (2C); 127,17; 124,97; 122,71; 121,29; 118,98 (2C); 58,68; 53,02; 41,44; 15,30 ppm; IČ (KBr): 3031, 2923, 1709, 1592, 1497, 1368 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* vypočteno pro C₂₆H₂₂N₅OBr [M+Na]⁺ = 522,0900; nalezeno = 522,0900.

Příprava 4-benzyl-3-methyl-1-fenyl-4-(fenylethynyl)-1,4-dihydro-3*H*-pyrazol-5-onu (**223**)



Dle publikované procedury¹³⁰ byl k roztoku jodbezenu (0,13 mmol, 27 mg) v suchém DMF (5 ml) přidán Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,007 mmol; 5 mg), CuI (0,007 mmol, 1,3 mg) a Et₃N (0,52 mmol; 53 mg) a derivát pyrazolonu **217a** (0,13 mmol; 37 mg). Reakční směs byla následně míchána po dobu 2 hodin do úplného zreagování pyrazolonu (TLC monitoring) a poté promyta diethyletherem přes sloupeček křemeliny. Organická fáze byla promyta vodou, nasyceným vodným roztokem NaCl a sušena bezvodým MgSO₄. Po zahuštění reakční směsi byl produkt **223** získán čištěním reakční směsi přes sloupec silikagelu (hexan/EtOAc) jako nažloutlý olej o hmotnosti 26 mg (56%).

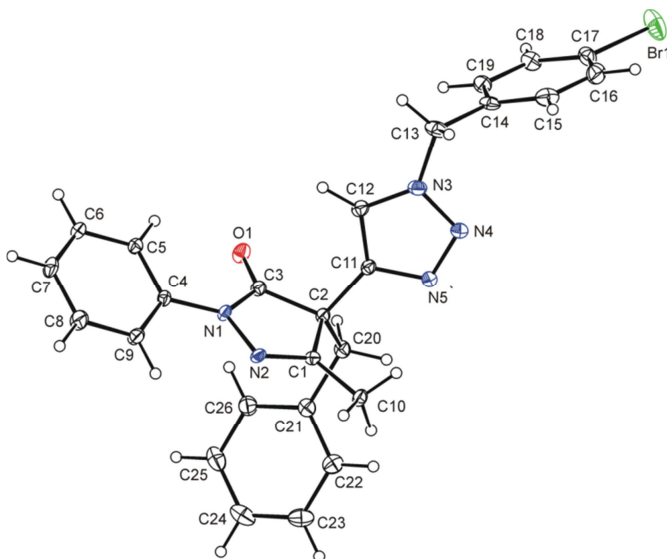
4-Benzyl-3-methyl-1-fenyl-4-(fenylethynyl)-1,4-dihydro-3H-pyrazol-5-on (223)



Bezbarvý olej, výtěžek 26 mg (56 %). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ = 7,70 – 7,68 (m, 2H), 7,53 – 7,51 (m, 2H), 7,39 – 7,36 (m, 5H), 7,27 – 7,25 (m, 5H), 7,21 – 7,19 (m, 1H), 3,59 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,39 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ = 170,63; 158,74; 137,41; 133,41; 131,97; 129,63; 129,51 (2C); 128,87; 128,72 (2C); 128,41 (2C); 128,31 (2C); 127,81; 125,41; 121,92; 119,41 (2C); 86,23; 82,15; 55,28; 42,51; 14,74 ppm; IČ (KBr): 2926, 2848, 1715, 1598, 1500, 1362 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 365,1648; nalezeno = 365,1649.

7.2.2.4 Data z rentgenostrukturní analýzy látky 222

Rentgenostrukturní analýza monokrystalů byla provedena na difraktometru Apex II CCD (Bruker) s chladičem Cryostream (Oxford Cryosystems) s použitím grafitového monochromátoru a záření $\text{MoK}\alpha$ ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) při 150 K. Krystalové struktury byly určeny přímou metodou (SHELXS97¹⁴⁸) a optimalizovány metodou nejmenších čtverců podle F^2 (SHELXS97). Vodíkové atomy byly nalezeny v diferenční mapě elektronové hustoty a přepočteny do idealizovaných poloh, jejich polohy byly upřesňovány za předpokladu tuhého tělesa souhlasně s jejich vazebným partnerem, současně jim byl přisouzen teplotní parametr odvozený od teplotního parametru příslušného vazebného atomu: $\text{H}_{\text{iso}}(\text{H}) = 1,2 \text{ U}_{\text{eq}}(\text{pivotní atom})$. Obrázek struktury byl získán pomocí programu PLATON.¹



Krystalografická data pro látku **222**: $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{BrN}_5\text{O}$, $M_r = 500,40$, Monoklinická, P_{21}/n (č. 14), $a = 9,6625(2) \text{ \AA}$, $b = 23,9818(6) \text{ \AA}$, $c = 10,8059(2) \text{ \AA}$, $V = 2255,29(8) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$, $D_x = 1,474 \text{ Mg m}^{-3}$, bezbarvý krystal o rozměrech $0,27 \times 0,21 \times 0,18 \text{ mm}$,

¹ G. M. Sheldrick, *Acta Cryst.*, 2008, **A64**, 112.

absorbční koeficient ($\mu = 1,85 \text{ mm}^{-1}$), $T_{\min} = 0,634$, $T_{\max} = 0,738$; 29307 naměřených reflexí ($\theta_{\max} = 27,5^\circ$), z nich 5177 unikátních ($R_{\text{int}} = 0,038$) and 3951 pozorováno podle $I > 2\sigma(I)$ criteria. Upřesnění konvergováno ($\Delta/\sigma_{\max} < 0,001$) to $R = 0,050$ pro pozorované reflexe $wR(F_2) = 0,126$, $GOF = 1,06$ pro 299 parametrů a všech 5177 reflexí. ($\Delta\rho_{\max} = 2,01$, $\Delta\rho_{\min} -1,39 \text{ e.}\text{\AA}^{-3}$).

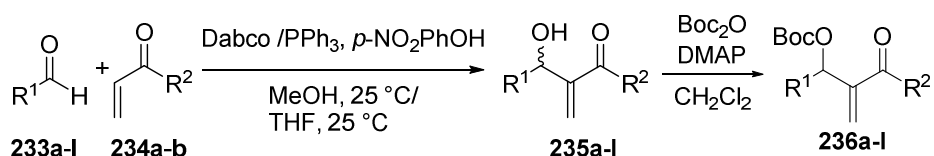
7.3 Organokatalytická enantioselektivní allylová substituce

β -ketoesterů a derivátů *tert*-butyl-hydroxykarbamátu pomocí Morita-Baylis-Hillmanových (MBH) karbonátů

7.3.1 Organokatalytická enantioselektivní allylová substituce β -ketoesterů pomocí Morita-Baylis-Hillmanových (MBH) karbonátů

7.3.1.1 Příprava výchozích látek a jejich charakterizace

Příprava Morita-Baylis-Hillmanových (MBH) alkoholů (**235a-l**) a karbonátů (**236a-l**)



Reakce	R ¹	R ²	Výtěžek látky 235a-l	Výtěžek látky 236a-l
1	Ph	OMe	0,93 g (97 %)	0,42 g (71 %)
2	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	OMe	1,08 g (95 %)	0,34 g (52 %)
3	<i>o</i> -ClC ₆ H ₄	OMe	0,58 g (51 %)	0,32 g (49 %)
4	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	OMe	0,88 g (65 %)	0,50 g (68 %)
5	<i>o</i> -BrC ₆ H ₄	OMe	0,83 g (61 %)	0,31 g (42 %)
6	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	OMe	0,61 g (55 %)	0,40 g (62 %)
7	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	OMe	0,73 g (71 %)	0,40 g (66 %)
8	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	OMe	1,02 g (86 %)	0,49 g (73 %)
9	1-thienyl	OMe	0,56 g (57 %)	0,39 g (65 %)
10	1-naftyl	OMe	0,92 g (76 %)	0,32 g (47 %)
11	C ₆ H ₄	Me	0,83 g (94 %)	0,23 g (41 %)
12	<i>E</i> -styryl	OMe	0,71 g (65 %)	0,32 g (51 %)

Příprava MBH alkoholu **235a-l**

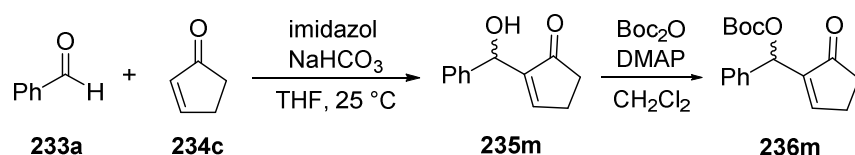
Dle publikované procedury⁸⁶ byl v případě esteru k roztoku aldehydu **233a-l** (5 mmol, 1 ekv.) v methanolu (3 ml) přidán methylakrylát **234a** (6 mmol; 0,52 g; 1,2 ekv.) a 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan (2,5 mmol; 0,28 g; 0,5 ekv.). Reakční směs byla následně míchána po plného zreagování výchozích látek (TLC monitoring) při laboratorní teplotě. Příslušný alkohol byl následně získán čištěním reakční směsi na sloupci silikagelu (hexan/EtOAc). ¹H NMR spektra látek **235a-j** odpovídají údajům publikovaným v literatuře⁸⁶. ¹H NMR spektrum látky **235l** odpovídá údajům publikovaným v literatuře¹³⁷.

Dle publikované procedury¹³⁷ byl v případě methylvinylketonu **234b** k roztoku benzaldehydu **233a** (5 mmol; 0,51 ml), PPh₃ (1 mmol; 0,26 mg) a *p*-NO₂PhOH (1,5 mmol; 0,21 g) v THF (5 ml) přidán methylvinylketon **234b** (15 mmol; 1,25 ml). Plné konverze bylo dosaženo během 48 hodin. Produkt **235k** byl získán jako nažloutlý olej (0,83 g; 94 %) čištěním reakční směsi na sloupci silikagelu (hexan/EtOAc). ¹H NMR spektrum látky odpovídá údajům publikovaným v literatuře¹³⁷.

Příprava MBH karbonátu **236a-l**

Dle publikované procedury⁸⁶ byl k roztoku MBH alkoholu (**235a-l**) (2 mmol; 1 ekv.) v CH₂Cl₂ (5 ml) byl přidán Boc₂O (2,2 mmol; 0,48 g; 1,1 mmol) a 4-dimethylaminopyridin (0,2 mmol; 24 mg; 0,1 ekv.) při laboratorní teplotě. Při stejné teplotě byla reakční směs míchána do úplného zreagování výchozího alkoholu (TLC monitoring). Následně byla reakční směs zahuštěna na rotační vakuové odparce a čistý karbonát byl získán čištěním reakční směsi na sloupci silikagelu. ¹H a ¹³C NMR data získaných látek **236a-j** odpovídají datům publikovaným v literatuře⁸⁶, ¹H a ¹³C NMR data látky **236k** odpovídají datům publikovaným v literatuře¹⁴⁹, ¹H NMR spektrum látky **236l** odpovídá datům publikovaným v literatuře¹⁵⁰.

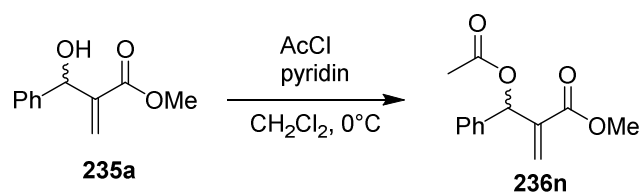
Příprava MBH alkoholu (**235m**) a karbonátu (**236m**)



MBH alkohol (235m), byl připraven dle publikované procedury¹³⁸. K roztoku benzaldehydu **233a** (5 mmol; 0,51 ml), imidazolu (5 mmol; 0,34 g) a 1M vodného roztoku NaHCO₃ (20 mmol; 1,68 g v 20 ml H₂O) v THF (10 ml) přidán cyclopent-2-en-1-on **234c** (7,5 mmol; 0,51 g). Po 4 dnech, kdy bylo dosaženo plné konverze, byl k reakční směsi přidán 1M vodný roztok HCl a reakční směs byla promyta ethylacetátem. Organická fáze byla následně sušena Na₂SO₄. Reakční směs byla zahuštěna na rotační vakuové odparce a následně čištěna na sloupci silikagelu (hexan/EtOAc). Produkt **235m** byl získán jako bezbarvý olej (0,66 g; 70 %). ¹H NMR spektrum odpovídá datům publikovaným v literatuře¹³⁸.

MBH karbonát (236m), byl připraven dle postupu užitým pro přípravu látek **236a-l** dle publikované procedury⁸⁶ ve výtěžku 59 % (285 mg). ¹H NMR spektrum látky **236m** odpovídá datům publikovaným v literatuře¹⁰².

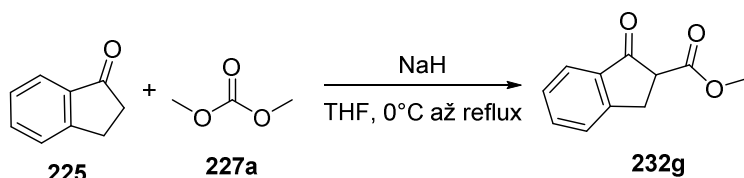
Příprava MBH esteru (**234n**)



Methyl-2-(acetoxy(fenyl)methyl)akrylát (236n) byl připraven dle publikované procedury¹³⁹, kdy byl k roztoku MBH alkoholu **235a** (2 mmol; 0,38 g) v CH₂Cl₂ (10 ml) přidán pyridin (2,2 mmol; 0,174 g) a AcCl (2,2 mmol; 0,17 g) při 0 °C. Reakce byla míchána do úplného zreagování výchozího alkoholu (TLC monitoring) a následně byl k reakční směsi přidán 1M vodný roztok HCl a reakční směs byla extrahována CH₂Cl₂ (20 ml). Organická fáze byla následně promyta vodným nasyceným roztokem NaCl a sušena bezvodým MgSO₄, filtrována a zahuštěna na RVO. Produkt **236n** byl získán čištěním reakční směsi na sloupci silikagelu (hexan/EtOAc) jako bezbarvý olej o hmotnosti 0,4 g (85 %). ¹H NMR spektrum produktu **236n** odpovídá datům publikovaným v literatuře¹³⁹.

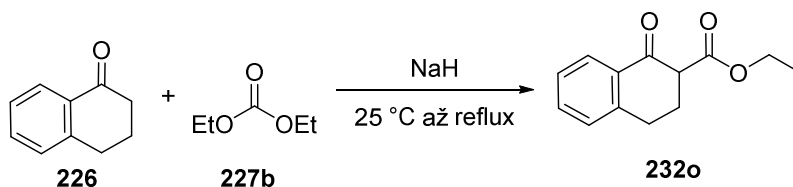
Příprava β-ketoesterů

Příprava methyl-2,3-dihydro-1-oxo-1H-inden-2-karboxylátu (232g)



Dle publikované procedury¹³⁴ byl k roztoku NaH (12,5 mmol; 0,5g 60% suspenze v minerálním oleji) v suchém toluenu (20 ml) pod argonem přidán dimethylkarbonát **227a** (30 mmol; 2,7 g) a reakční směs byla zahřívána na 60 °C. Následně byl během 1 hodiny k reakční směsi přisypán 1-indanon **225** (5 mmol; 0,66 g). Reakční směs se poté při stejné teplotě míchala po dobu 1 hodiny a následně byla ochlazena na laboratorní teplotu. Po přidání 1M vodného roztoku HCl byla organická fáze promyta nasyceným vodným roztokem NaHCO₃, NaCl a sušena bezvodým MgSO₄. Po filtraci a zakoncentrování reakční směsi na RVO následovalo její čištění na sloupci silikagelu (hexan/EtOAc). Produkt **232g** byl získán jako bezbarvý olej o hmotnosti 0,57 g (60 %), který stáním při laboratorní teplotě stuhnul. ¹H NMR spektrum produktu **232g** odpovídá datům publikovaným v literatuře¹³⁴.

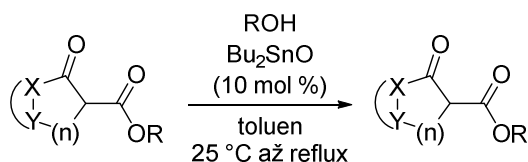
Příprava ethyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-oxonaftalen-2-karboxylátu (232o)



Dle publikované procedury¹³⁵ byl 1-tetralon **226** (0,68 mmol; 0,1 g) přidán k suspenzi NaH (0,82 mmol; 0,033 g) v diethylkarbonátu **227b** (2 ml). Reakční směs byla následně refluxována pod argonem po dobu 2 hodin. K reakční směsi byl následně přidán 1M vodný roztok HCl při laboratorní teplotě a reakční směs byla extrahována diethyletherem (2x20 ml). Organická fáze byla poté promyta nasyceným vodným roztokem NaCl, sušena bezvodým MgSO₄, filtrována a zakoncentrována na RVO.

Produkt **232o** byl získán čištěním reakční směsi na sloupci silikagelu (hexan/EtOAc) jako žlutý olej o hmotnosti 0,1 g (68 %). ^1H NMR spektrum produktu **232o** odpovídá datům publikovaným v literatuře¹³⁵.

Příprava β -oxoesterů transesterifikační reakcí

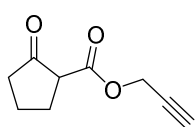


232a (X-Y = C₂H₄, R = Et, n = CH₂)
232g (X-Y = C₆H₄, R = Me, n = CH₂)
232o (X-Y = C₆H₄, R = Et, n = C₂H₄)

232b (X-Y = C₂H₄, n = CH₂, R = allyl, 77 %)
232c (X-Y = C₂H₄, n = CH₂, R = propargyl, 53 %)
232d (X-Y = C₂H₄, n = CH₂, R = Bn, 71 %)
232e (X-Y = C₂H₄, n = CH₂, R = *i*-Pr, 62 %)
232h (X-Y = C₄H₆, n = CH₂, R = Et, 68 %)
232i (X-Y = C₄H₆, n = CH₂, R = allyl, 81 %)
232j (X-Y = C₄H₆, n = CH₂, R = propargyl, 53 %)
232k (X-Y = C₄H₆, n = CH₂, R = Bn, 85 %)
232l (X-Y = C₄H₆, n = CH₂, R = *i*-Pr, 67 %)
232m (X-Y = C₄H₆, n = CH₂, R = 1-adamantyl, 73 %)
232n (X-Y = C₄H₆, n = C₂H₄, R = propargyl, 49 %)

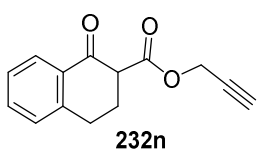
Dle publikované procedury¹³² byl oxoester **232a/232g/232o** (5 mmol; 1 ekv.), příslušný alkohol (25 mmol; 5 ekv.) a dibutylcín-oxid (0,5 mmol; 0,1 ekv.) refluxován v toluenu (20 ml). Po úplném zreagování příslušného β -ketoesteru byla reakční směs ohřívána na laboratorní teplotu a zahuštěna na RVO. Příslušný produkt transesterifikace byl čištěn na sloupci silikagelu (hexan/EtOAc). ^1H NMR spektra látky **232b** odpovídá datům publikovaným v literatuře¹⁵¹, ^1H NMR spektra látek **232d**, **232e** odpovídají datům publikovaným v literatuře¹⁵², ^1H NMR spektra látek **232h**, **232i**, **232k**, **232l** odpovídají datům publikovaným v literatuře¹³⁴, ^1H NMR spektrum látky **232m** odpovídá datům z literatury¹³², ^1H NMR spektrum látky **232j** odpovídá datům publikovaným v literatuře¹⁵³.

Prop-2-yn-1-yl-2-oxocyklopentan-1-karboxylát (**232c**)



Růžový olej, výtěžek 0,83 g (50 %). ^1H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 4,73 (dq, J = 15,6 Hz, J' = 18 Hz, J'' = 2,5 Hz; 2H), 3,20 (t, J = 9,4 Hz; 1H), 2,48 (t, J = 2,5 Hz; 1H), 2,38 – 2,27 (m, 4H), 2,17 – 2,11 (m, 1H), 1,91 – 1,85 (m, 1H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 211,53; 168,59; 77,18; 75,21; 54,45; 52,70; 37,98; 27,30; 20,89 ppm; IČ (KBr): 3279, 2977, 2956, 2920, 2884, 2128, 1754, 1727, 1667, 1458, 1434, 1404, 1374, 1338, 1293, 1245, 1180, 1108, 1024 cm⁻¹ HRMS (ESI) m/z vypočteno pro C₉H₁₀O₃Na [M+Na]⁺ = 189,0522, nalezeno = 189,0520.

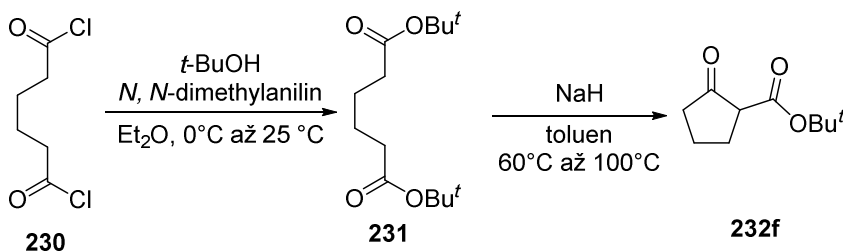
Prop-2-yn-1-yl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-karboxylát (**232n**)



Žlutý olej, výtěžek 1,07 g (49 %). ^1H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ = 7,45 - 7,33 (m, 3H), 7,29 - 7,26 (m, 1H), 4,93 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 4,89 (dd, J = 10,7 Hz, J' = 2,4 Hz, 1H), 3,19 – 3,07 (m, 2H), 2,91 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,62 (t, J = 2,4 Hz, 1H) ppm; ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ = 192,76; 166,16; 143,68; 139,68; 134,11; 130,94; 127,59; 126,73; 75,32; 75,13; 52,74; 52,08; 27,78; 20,52; ppm; IČ (KBr): 3291, 2947, 2935, 1748, 1685,

1652, 1616, 1386, 1320, 1266, 1210, 1195 cm^{-1} ; HRMS (TOF EI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_3$ [$\text{M}^{+\cdot}$] = 228,0786, nalezeno = 228,0785.

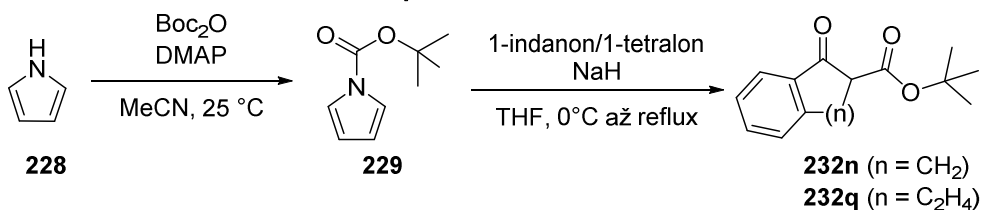
Příprava *tert*-butyl-2-oxocyklopentan-1-karboxylátu (232f)



Di-*tert*-butyladipát (231) byl připraven dle publikované procedury¹³³, kdy byl k roztoku prudce míchaného *tert*-butanolu (0,39 mmol; 37 ml) a *N,N*-dimethylanilinu (0,39 mmol; 50 ml) v diethyletheru (100 ml) při 0°C po kapkách přidán roztok adipoylchloridu (0,13 mmol; 19 ml) v diethyletheru (50 ml). Reakční směs byla následně míchána při laboratorní teplotě po dobu 20 hodin. Následně byl k reakční směsi přidán roztok 1M vodné HCl, NaHCO_3 , NaCl a organická fáze byla sušena bezvodým MgSO_4 . Po filtraci a zahuštění na RVO byl získán příslušný di-*tert*-butyladipát o hmotnosti 10,4 g (72 %), který stáním při laboratorní teplotě vykristalizoval. ^1H NMR spektrum látky **231** odpovídá údajům publikovaným v literatuře¹³³.

***tert*-Butyl 2-oxocyklopentan-1-karboxylát (232f)** byl připraven dle publikované procedury¹³³, kdy byla suspenze hydridu sodného (39 mmol; 1,56 g) v toluenu (80 ml) zahřívána na 60 °C po dobu 30 minut. Následně byl k reakční směsi přikapán di-*tert*-butyladipát **231** (0,39 mmol; 1 g) rozpuštěný v *tert*-butanolu (1ml). Po uvolnění bublin z reakční směsi byl k reakční směsi přikapán zbytek adipátu (38,6 mmol; 9 g) v toluenu (9 ml). Teplota reakční směsi byla následně zvýšena na 100 °C a při této teplotě míchána po dobu 3 hodin. Po uplynutí 3 hodin byl k reakční směsi umístěn v ledové lázni přikapán methanol, voda a nasycený vodný roztok chloridu amonného. Organická fáze byla oddělena a vodná fáze byla promyta toluenem (2x20 ml). Spojené organické fáze byly sušeny bezvodým MgSO_4 , filtrovány a zahuštěny na RVO. Produkt **232f** byl izolován z reakční směsi jako bezbarvý olej (2 g; 28 %) destilací za nízkého tlaku (120 °C; 5 mbarr). ^1H NMR spektrum produktu **232f** odpovídá údajům publikovaným v literatuře¹³³.

Příprava *tert*-butyl derivátů β -ketoesterů obsahující indenový a tetralonový skelet



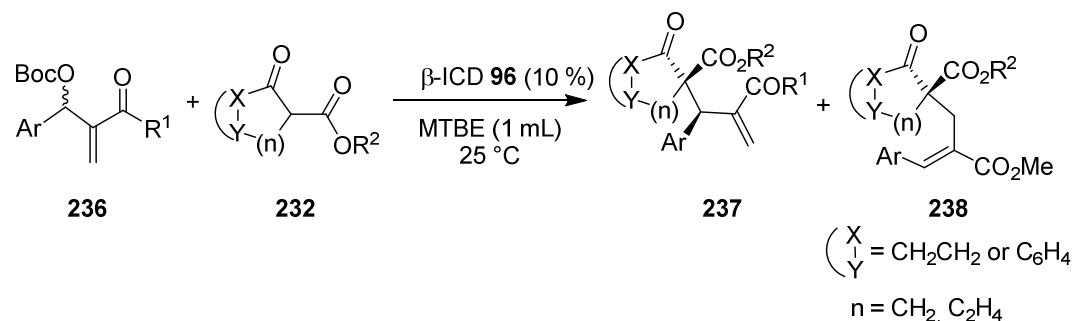
***tert*-Butyl-1*H*-pyrrol-1-karboxylát (229)**, byl připraven dle mírně upraveného předpisu¹³⁶, kdy byl k roztoku pyrrolu (20 mmol; 1,4 ml) v acetonitrilu (10 ml) přidán

Boc₂O (24 mmol; 5,2 g) a 4-dimethylaminopyridin (4 mmol; 0,49 g) a reakční směs byla následně míchána po dobu 16 hodin. Po promytí diethyletherem, vodným nasyceným roztokem NaHCO₃ a NaCl byla organická fáze sušena bezvodým MgSO₄, filtrována a zahuštěna na rotační vakuové odparce. Produkt **229** byl izolován pomocí sloupcové chromatografie (hexan/EtOAc) jako bezbarvý olej o hmotnosti 2,85 g (85 %). ¹H NMR spektrum produktu **229** odpovídá údajům publikovaným v literatuře¹³⁶.

terc-Butyl-1-oxo-2,3-dihydro-1H-inden-2-karboxylát (232n), byl připraven dle publikované procedury¹²³, kdy byl k roztoku NaH (8,2 mmol; 0,33 g) v suchém THF (5 ml) přidán 1-indanon (4,1 mmol; 0,54 g) v THF (2 ml) při laboratorní teplotě. Roztok byl následně přiveden k refluxu a k reakční směsi byl přikapán *terc*-butyl-1*H*-pyrrol-1-karboxylát (8,2 mmol; 1,38 g) v suchém THF (1 ml). Po úplném zreagování 1-indanonu (TLC monitoring) byla reakční směs ochlazena na 0°C a okyselena 1M vodným roztokem HCl a extrahována ethyl-acetátem. Po promytí reakční směsi vodným nasyceným roztokem NaCl, byla sušena bezvodým Na₂SO₄, a zakoncentrována na RVO. Produkt **232n** byl izolován pomocí sloupcové chromatografie (hexan/EtOAc) jako fialový viskózní olej o hmotnosti 0,69 g (72 %). ¹H NMR spektrum látky **232n** odpovídá datům v literatuře¹²³.

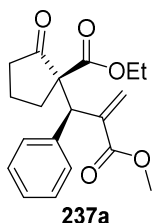
terc-Butyl 1,2,3,4-tetrahydro-1-oxonaftalen-2-karboxylát (232q) byl připraven dle publikované procedury¹²³, kdy byl k roztoku NaH (8,2 mmol; 0,33 g) v suchém THF (5 ml) byl přidán 1-tetralon (4,1 mmol; 0,6 g) v THF (2 ml) při laboratorní teplotě. Roztok byl následně přiveden k refluxu. Následně byl přidán *terc*-butyl-1*H*-pyrrol-1-karboxylát (8,2 mmol; 1,38 g) v suchém THF (1 ml) a reakční směs byla míchána do úplného zreagování 1-tetralonu (TLC monitoring). Po ochlazení reakční směsi na 0°C byla reakční směs okyselena 1M vodným roztokem HCl a extrahována ethyl-acetátem. Organická fáze byla promyta vodným nasyceným roztokem NaCl a sušena bezvodým Na₂SO₄ a zakoncentrována na RVO. Produkt **232q** byl izolován pomocí sloupcové chromatografie (hexan/EtOAc) jako nažloutlý olej (0,40 g; 40 %). ¹H NMR spektrum látky **232q** odpovídá datům publikovaným v literatuře¹²³.

7.3.1.2 Asymetrická allylová alkylace



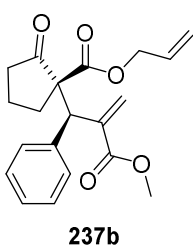
K roztoku β -ICD (0,01 mmol) a MBH karbonátu **236** (0,11 mmol) v *terc*-butyl(methyl)etheru (1 ml) byl přidán příslušný β -ketoesteru **232** (0,1 mmol) při laboratorní teplotě. Po úplném zreagování β -ketoesteru (TLC monitoring) byl příslušný allylovaný produkt **237** izolován pomocí sloupcové chromatografie (hexan/EtOAc).

Ethyl-(*R*)-1-((*R*)-2-(methoxykarbonyl)-1-fenylallyl)-2-oxociklopentan-1-karboxylát (237a)



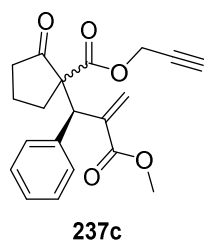
Žlutý olej, výtěžek 15 mg (45 %), 58 % *ee*. Enantiomerní přebytek byl určen pomocí chirální HPLC separace na koloně Chiralpak AD (98/2 heptan/*i*-PrOH, průtok 1,0ml/min; $\lambda = 190$ nm, $t_{\text{majoritní}} = 9,8$ min., $t_{\text{minoritní}} = 11,0$ min); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,26 - 7,23$ (m, 2H), 7,21 – 7,19 (m, 1H), 7,14 – 7,13 (m, 2H), 6,40 (s, 1H), 5,70 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,19 (dq, $J = 10,8$ Hz, $J' = 7,2$ Hz, 1H), 4,09 (dq, $J = 10,8$ Hz, $J' = 7,1$ Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,86 (ddd, $J = 13,2$ Hz, $J' = 4,3$ Hz, $J'' = 7,2$ Hz, 1H), 2,19 (ddd, $J = 18,2$ Hz, $J' = 8,3$ Hz, $J'' = 4,7$ Hz, 1H), 2,11 (ddd, $J = 13,3$ Hz, $J' = 8,5$ Hz, $J'' = 8,5$ Hz, 1H), 1,84 – 1,79 (m, 1H), 1,62 – 1,54 (m, 1H), 1,34 – 1,28 (m, 1H), 1,20 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 213,14$; 168,74; 166,80; 140,73; 136,92; 129,84 (2C); 128,41 (2C); 127,30; 124,80; 65,15; 61,92; 52,06; 49,78; 38,32; 28,46; 19,66; 13,89 ppm; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -153,7^\circ$ ($c = 0,40$; CHCl_3); IČ (KBr): 3084, 3060, 3025, 2983, 2947, 2899, 1748, 1721, 1625, 1491, 1464, 1452, 1431, 1401, 1365, 1284, 1227, 1162, 1138, 713 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 353,1359$, nalezeno = 353,1359.

Allyl-(*R*)-1-((*R*)-2-(methoxykarbonyl)-1-fenylallyl)-2-oxociklopentan-1-karboxylát (237b)



Bezbarvý olej, výtěžek 14 mg (40 %), *ee* 66 %. Enantiomerní přebytek byl určen pomocí chirální HPLC separace na koloně Chiralpak IB (95/5 heptan/*i*-PrOH, průtok 1,0 ml/min; $\lambda = 190$ nm, $t_{\text{minoritní}} = 5,9$ min., $t_{\text{majoritní}} = 6,3$ min); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,26 - 7,23$ (m, 2H), 7,22–7,19 (m, 1H) 7,14 – 7,13 (m, 2H), 6,40 (s, 1H), 5,83 (ddt, $J_1 = 17,3$ Hz, $J_2 = 10,5$ Hz, $J_3 = 5,7$ Hz; 1H), 5,70 (d, $J = 1,3$ Hz; 1H), 5,32 (dq, $J_1 = 17,2$ Hz, $J_2 = 1,5$ Hz; 1H), 5,24 (s, 1H), 5,22 (dq, $J_1 = 10,4$ Hz, $J_2 = 1,2$ Hz; 1H), 4,60 – 4,53 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,89 – 2,85 (m, 1H), 2,22 – 2,17 (m, 1H), 2,15 – 2,10 (m, 1H), 1,86 – 1,78 (m, 1H), 1,62 – 1,56 (m, 1H), 1,35 – 1,29 (m, 1H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 212,94$; 168,51; 166,73; 140,68; 136,84; 131,38; 129,85 (2C); 128,44 (2C); 127,35; 124,87; 118,69; 66,42; 65,20; 52,07; 49,83; 38,33; 28,48; 19,67 ppm; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -115,6^\circ$ ($c = 0,19$; CHCl_3); IČ (KBr): 3084, 3060, 3034, 2992, 2956, 2899, 1963, 1894, 1748, 1715, 1625, 1494, 1458, 1440, 1281, 1216, 1153, 1126, 704 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 365,1359$, nalezeno = 365,1359.

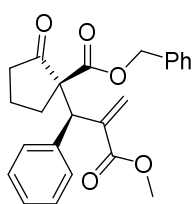
Prop-2-yn-1-yl (*R*)-1-((*R*)-2-(methoxykarbonyl)-1-fenylallyl)-2-oxociklopentan-1-karboxylát (237c)



Bezbarvý olej, výtěžek 22 mg (65 %), dr 2:1, *ee* 68/60 %. Enantiomerní přebytek byl určen pomocí chirální HPLC separace na koloně Chiralpak AD (98/2 heptan/*i*-PrOH, průtok 0,5 ml/min.; $\lambda = 190$ nm, 35 °C, $t_{1\text{minoritní}} = 26,8$ min., $t_{1\text{majoritní}} = 33,1$ min, $t_{2\text{majoritní}} =$

31,2 min., $t_{2\text{minoritní}} = 38,6$ min); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): hlavní diastereomer: $\delta = 7,26 - 7,12$ (m, 5H), 6,41 (s, 1H), 5,69 (d, $J = 1,3$ Hz; 1H), 5,22 (s, 1H), 4,72 (dd, $J_1 = 15,4$ Hz; $J_2 = 2,4$ Hz; 1H), 4,63 (dd, $J_1 = 15,6$ Hz; $J_2 = 2,5$ Hz; 1H), 3,59 (s, 3H), 2,90 – 2,86 (m, 1H), 2,43 (t, $J = 2,5$ Hz; 1H), 2,22 – 2,17 (m, 1H), 2,17 – 2,12 (m, 1H), 1,87 – 1,78 (m, 1H), 1,59 (dt, $J_1 = 18,4$ Hz, $J_2 = 9,2$ Hz), 1,34 – 1,28 (m, 1H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): hlavní diastereomer: $\delta = 212,45$; 168,11; 166,62; 140,18; 136,67; 129,81; 128,45; 127,39; 125,05; 76,75; 75,15; 64,97; 53,09; 52,05; 49,82; 38,29; 28,40; 19,61 ppm; $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): minoritní diastereomer: $\delta = 7,26 - 7,12$ (m, 5H), 6,39 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,61 (dd, $J_1 = 10,4$ Hz; $J_2 = 2,5$ Hz; 2H), 3,63 (s, 3H), 2,55 – 2,51 (m, 1H), 2,41 (t, $J = 2,5$ Hz; 1H), 2,39 – 2,30 (m, 2H), 1,93 – 1,87 (m, 1H), 1,87 – 1,80 (m, 1H), 1,73 – 1,68 (m, 1H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): minoritní diastereomer: $\delta = 212,80$; 170,39; 167,20; 140,07; 137,44; 130,30; 128,22; 127,82; 127,23; 76,71; 75,22; 63,94; 52,74; 52,00; 50,31; 39,49; 34,33; 19,37 ppm; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -103,0^\circ$ ($c = 0,33$; CHCl_3); IČ (KBr): 3279, 3090, 3060, 3025, 2953, 2887, 2128, 1754, 1628, 1449, 1437, 1284, 1213, 1153, 1135, 1096 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 363,1203$; nalezeno = 363,1203.

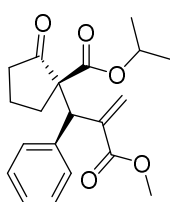
Benzyl-(*R*)-1-((*R*)-2-(methoxykarbonyl)-1-fenylallyl)-2-oxocyklopentan-1-karboxylát (237d)



237d

Bezbarvý olej, výtěžek 18 mg (45 %), ee 68 %. Enantiomerní přebytek byl určen pomocí chirální HPLC separace na koloně Chiralpak AD (95/5 heptan/*i*-PrOH, průtok 1.0ml/min; $\lambda = 190$ nm, $t_{\text{majoritní}} = 11,2$ min., $t_{\text{minoritní}} = 14,1$ min); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,35 - 7,29$ (m, 5H), 7,25 – 7,19 (m, 3H), 7,12 – 7,11 (m, 2H), 6,22 (s, 1H), 5,61 (d, $J = 1,0$ Hz; 1H), 5,25 (s, 1H), 5,18 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 5,04 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 3,52 (s, 3H), 2,86 (ddd, $J = 12,3$ Hz, $J' = 7,4$ Hz, $J'' = 4,3$ Hz, 1H), 2,18 (ddd, $J = 18,3$ Hz, $J' = 8,4$ Hz, $J'' = 4,8$ Hz, 1H), 2,13 – 2,08 (m, 1H), 1,83 – 1,79 (m, 1H), 1,59 (dt, $J = 18,5$ Hz, $J' = 9,3$ Hz, 1H), 1,33 – 1,28 (m, 1H), ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 212,84$; 168,59; 166,56; 140,41; 136,80; 135,21; 129,83 (2C); 128,40 (2C); 128,29; 128,21; 127,32; 124,81; 67,57; 65,15; 51,95; 49,81; 38,30; 28,46; 19,64 ppm; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -100,0^\circ$ ($c = 0,15$; CHCl_3); IČ (KBr): 3087, 3063, 2947, 2890, 1957, 1891, 1751, 1721, 1631, 1461, 1434, 1257, 1284, 1216, 1135, 1102, 997, 710 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 415,1516$; nalezeno = 415,1516.

Isopropyl-(*R*)-1-((*R*)-2-(methoxykarbonyl)-1-fenylallyl)-2-oxocyklopentan-1-karboxylát (237e)

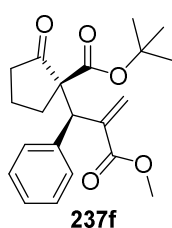


237e

Bezbarvý olej, výtěžek 12 mg (36 %), ee 77 %. Enantiomerní přebytek byl určen pomocí chirální HPLC separace na koloně Chiralpak AD (99/1 heptan/*i*-PrOH, průtok 1.0ml/min; $\lambda = 190$ nm, $t_{\text{majoritní}} = 9,3$ min., $t_{\text{minoritní}} = 11,4$ min); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,25 - 7,18$ (m, 3H), 7.14-7.12 (m, 2H), 6,40 (s, 1H), 5,71 (d, $J = 1,2$ Hz; 1H),

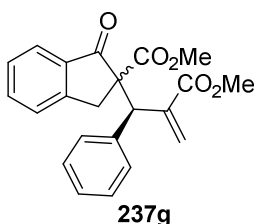
5,21 (s, 1H), 4,97 – 4,93 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,85 – 2,82 (m, 1H), 2,20 – 2,15 (m, 1H), 2,11 – 2,06 (m, 1H), 1,85 – 1,77 (m, 1H), 1,61 – 1,54 (m, 1H), 1,33 – 1,28 (m, 1H), 1,22 (d, $J = 6,2$ Hz; 3H), 1,14 (d, $J = 6,2$ Hz; 3H) ppm; ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 213,01; 168,17; 166,82; 140,77; 136,99; 129,83$ (2C); 128,36 (2C); 127,22; 124,82; 69,42; 65,17; 52,02; 49,59; 38,24; 28,45; 21,53; 21,17; 19,66 ppm; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -139,3^\circ$ ($c = 0,42$; CHCl_3); $\text{I}\check{\text{C}}$ (KBr): 3093, 3060, 3025, 2986, 2950, 2923, 2884, 1963, 1909, 1745, 1715, 1625, 1500, 1443, 1368, 1284, 1224, 1186, 1132, 1108, 955, 707 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 367,1516$; nalezeno = 367,1515.

***tert*-Butyl-(*R*)-1-((*R*)-2-(methoxykarbonyl)-1-fenylallyl)-2-oxocyklopentan-1-karboxylát (237f)**



Žlutý olej, výtěžek 17 mg (47 %), *ee* 81 %. Enantiomerní přebytek byl určen pomocí chirální HPLC separace na koloně Chiralpak IB (98/2 heptan/*i*-PrOH, průtok 1,0 ml/min; $\lambda = 190$ nm, $t_{\text{minoritní}} = 5,2$ min., $t_{\text{majoritní}} = 5,4$ min); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,25 - 7,22$ (m, 2H), 7,20 – 7,17 (m, 1H), 7,14 – 7,12 (m, 2H), 6,41 (s, 1H), 5,72 (d, $J = 1,1$ Hz; 1H), 5,16 (s, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,81 – 2,77 (m, 1H), 2,21 – 2,15 (m, 1H), 2,09 – 2,04 (m, 1H), 1,85 – 1,77 (m, 1H), 1,60 – 1,52 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,32 – 1,28 (m, 1H) ppm; ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 213,37; 167,69; 167,00; 140,96; 137,21; 129,86$ (2C); 128,35 (2C); 127,17; 124,81; 82,16; 65,78; 52,03; 49,64; 38,23; 28,54; 27,61(3C); 19,66 ppm; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -107,8^\circ$ ($c = 0,45$; CHCl_3); $\text{I}\check{\text{C}}$ (KBr): 3087, 3055, 3031, 2977, 2950, 2929, 2881, 1751, 1721, 1682, 1631, 1494, 1452, 1437, 1392, 1368, 1284, 1242, 1150, 707 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 381,1673$; nalezeno = 381,1672.

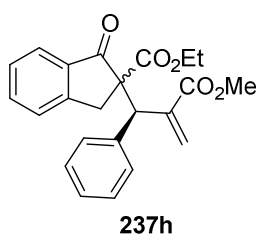
Methyl-2-((*R*)-2-(methoxykarbonyl)-1-fenylallyl)-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-karboxylát (237g)



Bezbarvý olej, výtěžek 29 mg (81 %), *dr* 3:2, *ee* 56/64 %. Enantiomerní přebytek byl určen pomocí chirální HPLC separace na koloně Chiralpak AD (95/5 heptan/*i*-PrOH, průtok 1,0 ml/min; $\lambda = 190$ nm, $t_{1\text{majoritní}} = 17,5$ min., $t_{1\text{minoritní}} = 28,6$ min, $t_{2\text{minoritní}} = 20,5$ min., $t_{2\text{majoritní}} = 47,6$ min); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) majoritní diastereomer: $\delta = 7,73 - 7,72$ (m, 2H), 7,61 – 7,59 (m, 1H), 7,47 – 7,44 (m, 1H), 7,38 – 7,35 (m, 2H), 7,27 – 7,25 (m, 4H), 7,23 – 7,22 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,43 (d, $J = 1,3$ Hz; 1H), 5,43 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 3,83 (d, $J = 17,5$ Hz; 1H), 3,61 (s, 3H), 3,59 (d, $J = 17,0$ Hz; 1H), 3,55 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) majoritní diastereomer: $\delta = 199,97; 169,85; 166,96; 152,66; 140,18; 138,67; 135,51; 128,75$ (2C); 128,41 (2C); 127,80; 127,13; 126,51; 126,33; 124,66; 53,08; 51,95; 49,43; 34,41 ppm; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) minoritní diastereomer: $\delta = 7,59 - 7,58$ (m, 1H), 7,44 – 7,43 (m, 1H), 7,30 – 7,29 (m, 1H), 7,21 – 7,19 (m, 1H), 7,15 – 7,14 (m, 2H), 7,08 – 7,06 (m, 2H), 7,02 – 7,00 (m, 1H), 6,48 (d, $J = 0,4$ Hz; 1H),

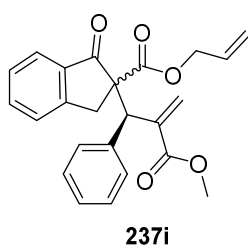
5,75 (d, $J = 1,4$ Hz; 1H), 5,45 (d, $J = 0,7$ Hz; 1H), 4,08 (d, $J = 17,0$ Hz; 1H), 3,71 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,37 (d, $J = 17,0$ Hz; 1H) ppm; ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) minoritní diastereomer: $\delta = 200,41; 169,67; 166,69; 153,68; 141,12; 135,96; 135,36; 134,24; 129,49$ (2C); $128,11$ (2C); $127,47; 127,17; 125,91; 124,54; 124,48; 65,40; 53,31; 52,09; 49,48; 32,85$ ppm; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -12,5^\circ$ ($c = 1,48; \text{CHCl}_3$); IČ (KBr): 3052, 3028, 2995, 2953, 2836, 1748, 1718, 1631, 1604, 1586, 1491, 1464, 1455, 1434, 1278, 1236, 1162, 770, 710 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 387,1203$; nalezeno = 387,1202.

Ethyl-2-((*R*)-2-(methoxykarbonyl)-1-fenylallyl)-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-karboxylát (237h)



Žlutý olej, výtěžek 23 mg (61 %), *dr* 3:1, *ee* 65/71 %. Enantiomerní přebytek byl určen pomocí chirální HPLC separace na koloně Chiralpak AD (95/5 heptan/*i*-PrOH, průtok 1,0 ml/min, $\lambda = 190$ nm, $t_{1\text{majoritní}} = 17,8$ min., $t_{1\text{minoritní}} = 20,9$ min., $t_{2\text{minoritní}} = 18,9$ min., $t_{2\text{majoritní}} = 30,3$ min.); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): majoritní diastereomer: $\delta = 7,61 - 7,59$ (m, 1H), 7,45 – 7,42 (m, 1H), 7,30 – 7,28 (m, 1H), 7,23 – 7,20 (m, 1H), 7,16 – 7,14 (m, 2H), 7,08 – 7,05 (m, 2H), 7,02 – 6,99 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,76 (d, $J = 1,4$ Hz; 1H), 5,47 (d, $J = 0,5$ Hz; 1H), 4,19 (q, $J = 7,1$ Hz; 1H), 4,14 (q, $J = 7,2$ Hz; 1H), 4,06 (d, $J = 16,8$ Hz; 1H), 3,63 (s, 3H), 3,35 (d, $J = 16,8$ Hz; 1 H), 1,21 (t, $J = 7,2$ Hz; 3H) ppm; ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): majoritní diastereomer: $\delta = 200,49; 169,05; 166,79; 153,77; 141,13; 136,07; 135,31; 134,32; 129,54$ (2C); $128,13$ (2C); $127,44; 127,16; 125,92; 124,68; 124,58; 65,61; 62,22; 52,12; 49,55; 32,87; 13,92$ ppm; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): minoritní diastereomer: $\delta = 7,73 - 7,71$ (m, 1H), 7,60 – 7,57 (m, 1H), 7,46 – 7,44 (m, 1H), 7,37 – 7,34 (m, 1H), 7,27 – 7,25 (m, 4H), 7,21 – 7,18 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,46 (d, $J = 1,3$ Hz; 1H), 5,31 (d, $J = 0,9$ Hz; 1H), 4,12 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,04 (q, $J = 7,1$ Hz; 1H), 3,86 (d, $J = 17,6$ Hz; 1H), 3,59 (d, $J = 17,2$ Hz; 1H), 3,54 (s, 3H), 1,06 (t, $J = 7,2$ Hz; 3H) ppm; ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): minoritní diastereomer: $\delta = 200,12; 169,36; 167,05; 152,79; 140,38; 138,93; 135,55; 135,44; 128,89$ (2C); $128,36$ (2C); $127,74; 127,07; 126,99; 126,29; 124,61; 65,43; 62,16; 51,94; 49,60; 34,59; 13,73$ ppm; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -161,7^\circ$ ($c = 0,47; \text{CHCl}_3$); IČ (KBr): 3060, 3034, 2980, 2950, 2899, 1957, 1894, 1742, 1718, 1628, 1604, 1589, 1497, 1470, 1452, 1434, 1272, 1254, 1239, 1201, 1159, 707 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 401,1359$; nalezeno = 401,1359.

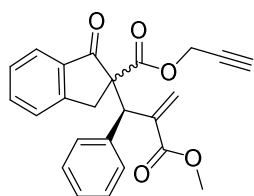
Allyl-(*R*)-2-((*R*)-2-(methoxykarbonyl)-1-fenylallyl)-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-karboxylát (237i)



Bezbarvý olej, výtěžek 33 mg (85 %), *dr* 1:1, *ee* 26/61 %. Enantiomerní přebytek byl určen pomocí chirální HPLC separace na koloně Chiralpak IB (98/2 heptan/*i*-PrOH, průtok 1,0 ml/min; $\lambda = 190$ nm, $t_{1\text{majoritní}} = 32,0$ min., $t_{1\text{minoritní}} = 48,6$ min, $t_{2\text{minoritní}} = 36,1$ min, $t_{2\text{majoritní}} = 56,7$ min); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): majoritní

diastereomer: $\delta = 7,61 - 7,59$ (m, 1H), $7,44 - 7,42$ (m, 1H), $7,29 - 7,28$ (m, 1H), $7,27 - 7,25$ (m, 1H), $7,16 - 7,14$ (m, 2H), $7,08 - 7,05$ (m, 2H), $7,01 - 6,98$ (m, 1H), $6,48$ (s, 1H), $5,83$ (ddt, $J_1 = 17,4$ Hz, $J_2 = 10,7$ Hz, $J_3 = 5,6$ Hz; 1H), $5,76$ (d, $J = 1,4$ Hz; 1H), $5,48$ (s, 1H), $5,30$ (dq, $J_1 = 17,3$ Hz, $J_2 = 1,5$ Hz; 1H), $5,20$ (dq, $J_1 = 10,5$ Hz, $J_2 = 1,3$ Hz; 1H), $4,59$ (dt, $J_1 = 5,8$ Hz, $J_2 = 1,4$ Hz; 1H), $4,07$ (d, $J = 16,7$ Hz; 1H), $3,61$ (s, 3H), $3,37$ (d, $J = 16,7$ Hz; 1H) ppm; ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): majoritní diastereomer: $\delta = 200,28$; $168,77$; $166,68$; $153,67$; $141,04$; $135,95$; $135,33$; $134,26$; $131,34$; $129,52$ (2C); $128,90$; $128,10$ (2C); $127,16$; $125,89$; $124,71$; $124,57$; $118,57$; $66,59$; $65,59$; $52,07$; $49,55$; $32,87$ ppm; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): minoritní diastereomer: $\delta = 7,73 - 7,72$ (m, 1H), $7,60 - 7,57$ (m, 1H), $7,46 - 7,44$ (m, 1H), $7,37 - 7,34$ (m, 1H), $7,26 - 7,25$ (m, 2H), $7,22 - 7,20$ (m, 2H), $7,20 - 7,17$ (m, 1H), $6,48$ (s, 1H), $5,68$ (ddt, $J_1 = 17,1$ Hz, $J_2 = 10,4$ Hz, $J_3 = 6,0$ Hz; 1H), $5,47$ (d, $J = 1,1$ Hz; 1H), $5,33$ (s, 1H), $5,15$ (dq, $J_1 = 17,2$ Hz, $J_2 = 1,5$ Hz; 1H), $5,12$ (dq, $J_1 = 10,5$ Hz, $J_2 = 1,3$ Hz; 1H), $4,48$ (m, 1H), $3,85$ (d, $J = 17,7$ Hz; 1H), $3,54$ (s, 3H), $3,60$ (d, $J = 17,7$ Hz; 1H), ppm; ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): minoritní diastereomer: $\delta = 199,89$; $169,07$; $166,97$; $152,67$; $140,26$; $138,83$; $135,54$; $135,46$; $131,22$; $128,35$ (2C); $127,46$ (2C); $127,08$; $127,77$; $126,27$; $124,62$; $126,81$; $118,52$; $66,52$; $65,49$; $51,91$; $49,50$; $34,58$ ppm; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -54,4^\circ$ ($c = 0,36$; CHCl_3); $\text{I}\check{\text{C}}$ (KBr): $3087, 3060, 3028, 2998, 2947, 1960, 1891, 1742, 1718, 1631, 1613, 1589, 1467, 1452, 1272, 1230, 1195, 1156, 1111, 1018, 949, 764, 704$ cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 391,1540$; nalezeno = $391,1537$.

Prop-2-yn-1-yl (R)-2-((R)-2-(methoxykarbonyl)-1-fenylallyl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-inden-2-karboxylát (237j)

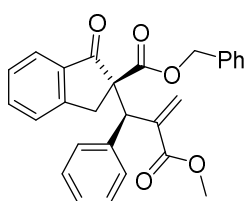


237j

Bezbarvý olej, výtěžek 23 mg(60 %), *dr* 2:1, *ee* 65/45 %. Enantiomerní přebytek byl určen pomocí chirální HPLC separace na koloně Chiralpak IA (95/5 heptan/*i*-PrOH, průtok 1,0 ml/min; $\lambda = 190$ nm, $t_{1\text{minoritní}} = 23,3$ min., $t_{1\text{majoritní}} = 37,7$ min, $t_{2\text{majoritní}} = 30,9$ min, $t_{2\text{minoritní}} = 41,1$ min); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): majoritní diastereomer: $\delta = 7,61 - 7,19$ (m, 4H), $7,15 - 6,99$ (m, 5H), $6,50$ (s, 1H), $5,76$ (d, $J = 1,2$ Hz; 1H), $5,46$ (s, 1H), $4,72$ (dd, $J' = 15,6$ Hz, $J'' = 2,3$ Hz; 1H), $4,67$ (dd, $J = 15,3$ Hz, $J' = 2,3$ Hz; 1H), $4,08$ (d, $J = 16,8$ Hz; 1H), $3,62$ (s, 3H), $3,39$ (d, $J = 17,5$ Hz; 1H), $2,45$ (t, $J = 2,4$ Hz; 1H) ppm; ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): majoritní diastereomer: $199,87$; $168,46$; $166,63$; $153,56$; $140,66$; $135,79$; $135,44$; $134,20$; $129,51$ (2C); $128,42$; $128,15$ (2C); $127,25$; $125,95$; $124,98$; $124,66$; $76,79$ (překryt signálem rozpouštědla chloroformu); $75,19$; $65,32$; $53,33$; $52,11$; $49,69$; $32,83$ ppm; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): minoritní diastereomer: $\delta = 7,73 - 7,18$ (m, 9H), $6,20$ (s, 1H), $5,50$ (d, $J = 1,2$ Hz; 1H), $5,33$ (s, 1H), $4,62$ (dd, $J = 15,5$ Hz, $J' = 2,4$ Hz; 1H), $4,57$ (dd, $J = 15,4$ Hz, $J' = 2,4$ Hz; 1H), $3,85$ (d, $J = 17,5$ Hz; 1H), $3,61$ (d, $J = 17,4$ Hz; 1H), $3,55$ (s, 3H), $2,38$ (t, $J = 2,5$ Hz; 1H) ppm; ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): minoritní diastereomer: $\delta = 199,45$; $168,79$; $166,92$; $152,52$; $140,05$; $138,40$; $135,58$; $135,48$; $128,92$ (2C); $127,86$; $127,55$ (2C); $127,18$; $126,90$; $126,31$; $124,71$; $76,79$ (překryt signálem rozpouštědla chloroformu), $75,29$; $65,30$; $53,30$; $51,97$; $49,52$; $34,62$ ppm $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -47,0^\circ$ ($c = 0,30$; CHCl_3); $\text{I}\check{\text{C}}$ (KBr): $3279, 3060, 3025, 2998, 2947, 2845, 1748,$

1724, 1631, 1610, 1589, 1437, 1272, 1227, 1195, 1156, 1111 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 411,1203$; nalezeno = 411,1205.

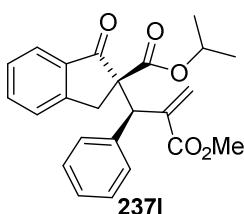
Benzyl-(*R*)-2-((*R*)-2-(methoxykarbonyl)-1-fenylallyl)-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-karboxylát (237k)



237k

Bezbarvý olej, výtěžek 29 % (13 mg), *ee* 50 %. Enantiomerní přebytek byl určen pomocí chirální HPLC separace na koloně Chiralpak AD (98/2 heptan/*i*-PrOH, průtok 1,0ml/min; $\lambda = 190$ nm, $t_{\text{majoritní}} = 56,5$ min., $t_{\text{minoritní}} = 91,7$ min); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,61 - 7,60$ (m, 1H), $7,44 - 7,42$ (m, 1H), $7,34 - 7,21$ (m, 7H), $7,14 - 7,12$ (m, 2H), $7,07 - 7,05$ (m, 2H), $7,01 - 6,98$ (m, 1H), $6,30$ (s, 1H), $5,66$ (s, 1H), $5,50$ (s, 1H), $5,19$ (d, $J = 12,4$ Hz; 1H), $5,08$ (d, $J = 12,3$ Hz; 1H), $4,06$ (d, $J = 16,9$ Hz; 1H), $3,55$ (s, 3H), $3,34$ (d, $J = 16,9$ Hz; 1H) ppm; ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 200,23$; 168,91; 166,55; 153,69; 140,80; 135,95; 135,34; 135,25 (2C); 134,28; 129,56 (2C); 128,36 (2C); 128,24 (2C); 128,18; 128,12 (2C); 127,48; 127,18; 125,91; 124,73; 124,61; 67,74; 52,00; 49,57; 32,88 ppm; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -156,3^\circ$ ($c = 0,36$; CHCl_3); IČ (KBr): 3084, 3058, 3028, 3004, 2950, 1745, 1718, 1631, 1604, 1494, 1464, 1434, 1278, 1248, 1192, 1156 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 463,1516$; nalezeno = 463,1518.

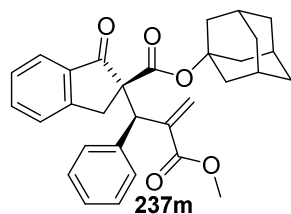
Isopropyl-(*R*)-2-((*R*)-2-(methoxykarbonyl)-1-fenylallyl)-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-karboxylát (237l)



237l

Nažloutlá sirupovitá látka, výtěžek 16 mg (40 %), *ee* 69 %. Enantiomerní přebytek byl určen pomocí chirální HPLC separace na koloně Chiralpak AD (95/5 heptan/*i*-PrOH, průtok 1,0ml/min; $\lambda = 190$ nm, $t_{\text{majoritní}} = 12,1$ min., $t_{\text{minoritní}} = 13,9$ min); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,60 - 7,59$ (m, 1H), $7,44 - 7,41$ (m, 1H), $7,29 - 7,27$ (m, 1H), $7,22 - 7,19$ (m, 1H), $7,16 - 7,14$ (m, 2H), $7,08 - 7,05$ (m, 2H), $7,01 - 6,98$ (m, 1H), $6,48$ (s, 1H), $5,77$ (d, $J = 1,0$ Hz; 1H), $5,47$ (s, 1H), $5,00 - 4,93$ (m, 1H), $4,04$ (d, $J = 17,8$ Hz; 1H), $3,32$ (d, $J = 16,1$ Hz; 1H), $1,24$ (d, $J = 6,3$ Hz; 3H), $1,14$ (d, $J = 6,3$ Hz; 3H) ppm; ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 200,48$; 168,46; 166,81; 153,79; 141,18; 136,14; 135,20; 134,35; 129,53 (2C); 128,09 (2C); 127,37; 127,11; 125,88; 124,67; 124,51; 69,80; 65,73; 52,09; 49,38; 32,86; 21,53; 21,19 ppm; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -231,3^\circ$ ($c = 0,8$; CHCl_3); IČ (KBr): 3090, 3066, 3019, 2974, 2929, 1712, 1607, 1497, 1479, 1272, 1236, 1207, 1171, 1102 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 415,1516$; nalezeno = 415,1515.

(3*S*,5*S*,7*S*)-Adamantan-1-yl-(*R*)-2-((*R*)-2-(*tert*-butoxykarbonyl)-1-fenylallyl)-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-karboxylát (237m)

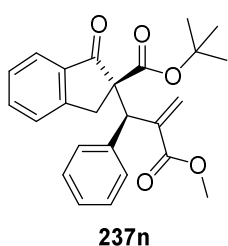


237m

Nažloutlá sirupovitá látka, výtěžek 24 mg (50 %), *ee* 85 %. Enantiomerní přebytek byl určen pomocí chirální HPLC separace na koloně Chiralpak IB (98/2 heptan/*i*-PrOH,

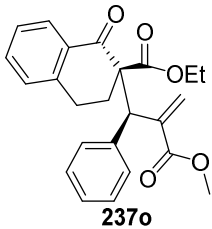
průtok 1,0ml/min; $\lambda = 190$ nm, $t_{\text{minoritní}} = 6,7$ min., $t_{\text{majoritní}} = 8,2$ min); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,60 - 7,59$ (m, 1H), $7,43 - 7,41$ (m, 1H), $7,28 - 7,27$ (m, 1H), $7,22 - 7,19$ (m, 1H), $7,15 - 7,14$ (m, 2H), $7,08 - 7,05$ (m, 2H), $7,01 - 6,98$ (m, 1H), $6,49$ (s, 1H), $5,79$ (s, 1H), $5,42$ (s, 1H), $3,97$ (d, $J = 17,7$ Hz; 1H), $3,64$ (s, 3H), $3,27$ (d, $J = 16,7$ Hz; 1H), $2,12$ (bs, 3H), $2,06 - 2,00$ (m, 6H), $1,61$ (s, 6H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 200,84$; $167,51$; $167,01$; $153,94$; $141,35$; $136,46$; $135,10$; $134,45$; $129,58$ (2C); $128,08$ (2C); $127,29$; $127,02$; $125,84$; $124,71$; $124,47$; $82,48$; $66,63$; $52,10$; $49,34$; $40,81$ (3C); $36,08$ (3C); $32,91$; $30,80$ (3C) ppm; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -255,7^\circ$ ($c = 0,87$; CHCl_3); IČ (KBr): $3025, 2950, 2914, 2854, 1721, 1706, 1631, 1607, 1455, 1431, 1356, 1275, 1233, 1210, 1156, 1060$ cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 507,2142$; nalezeno = $507,2140$.

***tert*-Butyl-(*R*)-2-((*R*)-2-(methoxykarbonyl)-1-fenylallyl)-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-karboxylát (237n)**



Bezbarvá sirupovitá látka, výtěžek 28 mg (70 %), *ee* 90 %. Enantiomerní přebytek byl určen pomocí chirální HPLC separace na koloně Chiralpak AD (95/5 heptan/*i*-PrOH, průtok 1,0 ml/min; $\lambda = 190$ nm, $t_{\text{majoritní}} = 7,8$ min., $t_{\text{minoritní}} = 9,8$ min); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,60$ (d, $J = 7,6$ Hz; 1H), $7,43 - 7,41$ (m, 1H), $7,27$ (d, $J = 7,7$ Hz; 1H), $7,22 - 7,19$ (m, 1H), $7,15$ (d, $J = 7,6$ Hz; 2H), $7,10 - 7,05$ (m, 2H), $7,01 - 6,98$ (m, 1H), $6,49$ (s, 1H), $5,78$ (d, $J = 1,3$ Hz; 1H), $5,42$ (s, 1H), $3,98$ (d, $J = 16,7$ Hz; 1H), $3,64$ (s, 3H), $3,28$ (d, $J = 16,7$ Hz; 1H), $1,39$ (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 200,79$; $167,83$; $166,95$; $153,90$; $141,37$; $136,37$; $135,11$; $134,42$; $129,55$ (2C); $128,07$ (2C); $127,30$; $127,04$; $125,85$; $124,62$; $124,45$; $82,44$; $66,49$; $52,08$; $49,37$; $32,88$; $27,58$ (3C); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -305^\circ$ ($c = 0,7$; CHCl_3); IČ (KBr): $3060, 3028, 2977, 2947, 2929, 1718, 1361, 1604, 1589, 1494, 1479, 1371, 1278, 1248, 1153, 767, 743, 704$ cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 429,16725$; nalezeno = $429,16712$.

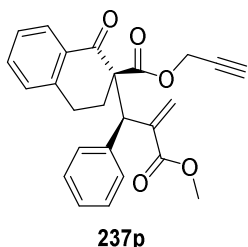
Ethyl-(*R*)-2-((*R*)-2-(methoxykarbonyl)-1-fenylallyl)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-karboxylát (237o)



Nažloutlý olej, výtěžek 25 mg (64 %), *ee* 79 %. Enantiomerní přebytek byl určen pomocí chirální HPLC separace na koloně Chiralpak IC (90/10 heptan/*i*-PrOH, průtok 1,0ml/min; $\lambda = 190$ nm, $t_{\text{minoritní}} = 25,2$ min., $t_{\text{majoritní}} = 45,5$ min); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 8,04$ (dd, $J = 7,9$ Hz, $J' = 1,2$ Hz; 1H), $7,45 - 7,42$ (m, 3H), $7,29 - 7,23$ (m, 3H), $7,20 - 7,17$ (m, 1H), $7,16 - 7,15$ (m, 1H), $6,49$ (s, 1H), $5,96$ (d, $J = 0,6$ Hz; 1H), $5,39$ (s, 1H), $4,10 - 3,99$ (m, 2H), $3,71$ (s, 3H), $3,31$ (ddd, $J = 17,2$ Hz, $J' = 12,2$ Hz, $J'' = 4,7$ Hz; 1H), $2,84$ (ddd, $J = 17,4$ Hz, $J' = 4,8$ Hz, $J'' = 3,2$ Hz; 1H), $2,67$ (ddd, $J = 13,8$ Hz, $J' = 4,6$ Hz, $J'' = 2,9$ Hz; 1H), $2,14$ (ddd, $J = 13,8$ Hz, $J' = 12,3$ Hz, $J'' = 5,0$ Hz; 1H), $1,06$ (t, $J = 7,2$ Hz; 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 193,08$; $169,84$; $167,63$; $142,80$; $140,27$; $138,35$; $133,42$; $132,35$; $130,61$ (2C); $128,49$; $128,37$; $127,93$ (2C), $127,05$; $126,89$; $126,53$; $61,53$ (2C); $52,17$; $48,80$;

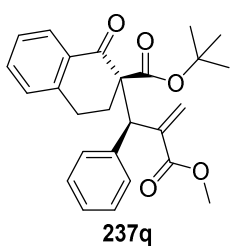
30,16; 26,07; 13,72 ppm; $[\alpha]_D^{25} = -113,0^\circ$ ($c = 0,35$; CHCl_3); IČ (KBr): 3052, 3025, 2998, 2977, 2950, 2920, 1724, 1679, 1595, 1464, 1443, 1248, 1269, 1230, 1207, 1189, 1159 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 415,1516$; nalezeno = 415,1514-

Propargyl-(*R*)-2-((*R*)-2-(methoxykarbonyl)-1-fenylallyl)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-karboxylát (237p)



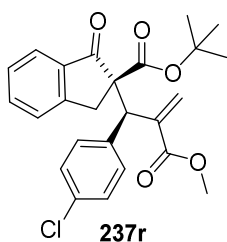
Nažloutlý olej, výtěžek 25 mg (63 %), *ee* 80 %. Enantiomerní přebytek byl určen pomocí chirální HPLC separace na koloně Chiralpak IA (90/10 heptan/*i*-PrOH, průtok 1,0 ml/min; $\lambda = 190$ nm, $t_{\text{minoritní}} = 22,0$ min., $t_{\text{majoritní}} = 28,6$ min); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 8,03 - 8,02$ (m, 1H), 7,44 – 7,41 (m, 1H), 7,40 – 7,38 (m, 2H), 7,28 – 7,25 (m, 1H), 7,25 – 7,22 (m, 2H), 7,19 – 7,16 (m, 1H), 7,15 – 7,14 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,95 (d, $J = 0,9$ Hz; 1H), 5,40 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 4,61 (dd, $J = 15,5$ Hz; $J' = 2,6$ Hz; 1H), 4,55 (dd, $J = 15,3$ Hz; $J' = 2,3$ Hz; 1H), 3,30 (ddd, $J = 17,7$ Hz; $J' = 12,2$ Hz; $J'' = 4,9$ Hz; 1H), 2,83 (ddd, $J = 17,3$ Hz; $J' = 4,9$ Hz; $J'' = 4,3$ Hz; 1H), 2,69 (ddd, $J = 14,1$ Hz; $J' = 4,9$ Hz; $J'' = 3,5$ Hz; 1H), 2,36 (t, $J = 2,5$ Hz, 1H), 2,14 (ddd, $J = 17,3$ Hz; $J' = 12,0$ Hz; $J'' = 4,9$ Hz; 1H) ppm; ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 192,53$; 169,22; 167,49; 142,80; 139,92; 138,06; 133,61; 132,11; 130,57 (2 C); 128,54; 128,53; 128,04 (2 C); 127,36; 127,01; 126,63; 76,65; 75,20; 61,46; 52,70; 52,19; 48,65; 30,02; 25,90 ppm; $[\alpha]_D^{25} = -89,3^\circ$ ($c = 0,11$; CHCl_3); IČ (KBr): 3279, 3261, 3078, 3052, 3025, 3001, 2950, 2917, 2848, 2128, 1972, 1951, 1721, 1688, 1628, 1595, 1458, 1269, 1245, 1227, 1201, 1183, 1153 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 425,1359$; nalezeno = 425,1359.

***tert*-Butyl-(*R*)-2-((*R*)-2-(methoxykarbonyl)-1-fenylallyl)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-karboxylát (237q)**



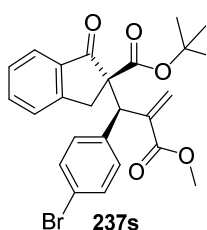
Bezbarvá sirupovitá látka, výtěžek 17 mg (40 %), *ee* 84 %. Enantiomerní přebytek byl určen pomocí chirální HPLC separace na koloně Chiralpak AD (90/10 heptan/*i*-PrOH, průtok 1,0ml/min; $\lambda = 190$ nm, $t_{\text{minoritní}} = 7,1$ min., $t_{\text{majoritní}} = 8,2$ min); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 8,00$ (dd, $J = 7,9$ Hz, $J' = 1,2$ Hz; 1H), 7,48 – 7,46 (m, 2H), 7,42 – 7,40 (m, 1H), 7,27 – 7,22 (m, 3H), 7,19 – 7,16 (m, 1H), 7,15 – 7,14 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,18 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,23 (ddd, $J = 17,3$ Hz, $J' = 12,4$ Hz, $J'' = 4,8$ Hz; 1H), 2,82 (ddd, $J = 17,6$ Hz, $J' = 4,9$ Hz, $J'' = 2,6$ Hz; 1H), 2,57 (ddd, $J = 13,8$ Hz, $J' = 4,9$ Hz, $J'' = 3,0$ Hz; 1H), 2,11 (ddd, $J = 13,8$ Hz, $J' = 12,4$ Hz, $J'' = 5,0$ Hz; 1H), 1,18 (s, 9H) ppm; ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 193,82$; 169,20; 167,93; 142,38; 140,32; 138,92; 133,05 (2C); 130,78 (2C); 128,34; 128,00; 127,84 (2C); 127,72; 126,74; 126,45; 82,54; 62,06; 49,17; 31,31; 27,44 (3C); 26,22 ppm; $[\alpha]_D^{25} = -52,9^\circ$ ($c = 0,6$; CHCl_3); IČ (KBr): 3060, 3025, 2977, 2947, 2929, 2848, 1954, 1888, 1721, 1691, 1628, 1598, 1458, 1434, 1368, 1272, 1248, 1192, 1153 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 443,18290$; nalezeno = 443,1829.

***tert*-Butyl-(*R*)-2-((*R*)-1-(4-chlorfenyl)-2-(methoxykarbonyl)allyl)-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-karboxylát (237r)**



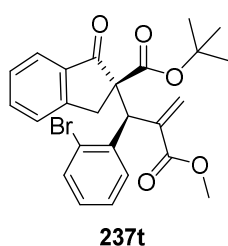
Bezbarvá sirupovitá látka, výtěžek 26 mg(60 %), *ee* 88 %. Enantiomerní přebytek byl určen pomocí chirální HPLC separace na koloně Chiralpak AD (98/2 heptan/*i*-PrOH, průtok 1,0ml/min; $\lambda = 190$ nm, $t_{\text{majoritní}} = 9,3$ min., $t_{\text{minoritní}} = 13,0$ min); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,61$ (d, $J = 7,8$ Hz; 1H), 7,48 – 7,46 (m, 1H), 7,31 (d, $J = 8,0$ Hz; 1H), 7,25 – 7,24 (m, 1H), 7,10 (d, $J = 8,6$ Hz; 2H), 7,05 (d, $J = 8,6$ Hz; 2H), 6,49 (s, 1H), 5,79 (d, $J = 1,1$ Hz; 1H), 5,40 (s, 1H), 3,99 (d, $J = 16,7$ Hz; 1H), 3,65 (s, 3H), 3,21 (d, $J = 16,7$ Hz; 1H), 1,38 (s, 9H) ppm; ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 200,57$; 167,55; 166,74; 153,74; 141,10; 135,41; 135,15; 134,28; 133,00; 130,93 (2C); 128,33 (2C); 127,55; 125,94; 124,92; 124,56; 82,65; 66,34; 52,17; 48,71; 32,81; 27,57 (3C) ppm; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -255,7^\circ$ ($c = 0,7$; CHCl_3); IČ (KBr): 3066, 3000, 2978, 2952,2926, 1721, 1634, 1610, 1592, 1491, 1467,1410,1368, 1269, 1245, 1153 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{Cl}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 463,1283$; nalezeno = 463,1281.

***tert*-Butyl-(*R*)-2-((*R*)-1-(4-bromfenyl)-2-(methoxykarbonyl)allyl)-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-karboxylát (237s)**



Bezbarvá sirupovitá látka, výtěžek 29 %(60 %), *ee* 93 %. Enantiomerní přebytek byl určen pomocí chirální HPLC separace na koloně Chiralpak AD (95/5 heptan/*i*-PrOH, průtok 1,0ml/min; $\lambda = 190$ nm, $t_{\text{majoritní}} = 9,7$ min., $t_{\text{majoritní}} = 13,9$ min); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,61$ (d, $J = 7,7$ Hz; 1H), 7,49 – 7,46 (m, 1H), 7,31 (d, $J = 7,3$ Hz; 1H), 7,26 – 7,25 (m, 1H), 7,21 – 7,20 (m, 2H), 7,04 – 7,03 (m, 2H), 6,49 (s, 1H), 5,78 (d, $J = 1,3$ Hz; 1H), 5,38 (s, 1H), 3,99 (d, $J = 16,7$ Hz; 1H), 3,65 (s, 1H), 3,20 (d, $J = 16,7$ Hz; 1H), 1,37 (s, 9H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 200,52$; 167,51; 166,72; 153,73; 141,02; 135,70; 135,43; 134,25; 131,30 (2C); 131,29 (2C); 127,56; 125,95; 124,97; 124,57; 121,26; 82,65; 66,30; 52,18; 48,73; 32,80; 27,59 (3C); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -241,7^\circ$ ($c = 0,76$; CHCl_3); IČ (KBr): 3058, 3037, 3001, 2980, 5950, 2929, 1733, 1715, 1628, 1604, 1589, 1488, 1464, 1443, 1368, 1272, 1251, 1150 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{Br}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 507,07776$; nalezeno = 507,07783.

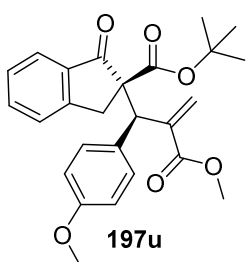
***tert*-Butyl-(*R*)-2-((*R*)-1-(2-bromfenyl)-2-(methoxykarbonyl)allyl)-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-karboxylát (237t)**



Bezbarvý olej, výtěžek 10 mg(21 %), *ee* 78 %. Enantiomerní přebytek byl určen pomocí chirální HPLC separace na koloně Chiralpak AD (95/5 heptan/*i*-PrOH, průtok 1,0ml/min; $\lambda = 190$ nm, $t_{\text{majoritní}} = 8,1$ min., $t_{\text{majoritní}} = 9,1$ min); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,70$ (*br* d, $J = 7,1$ Hz; 1H), 7,61 (*br* d, $J = 7,6$ Hz; 1H), 7,48 (td, $J = 7,6$ Hz, $J' = 1,1$ Hz; 1H), 7,43 (dd, $J = 8,2$ Hz, $J' = 1,3$ Hz; 1H),

7,32 (*br d*, $J = 7,5$ Hz; 1H), 7,27 – 7,24 (m, 1H), 7,11 (td, $J = 7,5$ Hz, $J' = 1,4$ Hz; 1H), 6,92 (td, $J = 7,8$ Hz, $J' = 1,7$ Hz; 1H), 6,34 (s, 1H), 5,63 – 5,62 (m, 2H), 3,87 (d, $J = 16,9$ Hz; 1H), 3,73 (d, $J = 17,8$ Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 1,32 (s, 9H) ppm; ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 200,25; 169,21; 167,13; 152,10; 140,24; 138,70; 135,63; 134,96; 133,48; 130,40; 128,28; 128,06; 127,52; 126,99; 125,74; 125,65; 124,41; 82,36; 64,84; 52,05; 48,55; 36,34; 27,54$ (3 C) ppm; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -37,1^\circ$ ($c = 0,35$; CHCl_3); IČ (KBr): 3055, 3037, 3010, 2998, 2971, 2926, 2851, 1730, 1706, 1628, 1607, 1470, 1443, 1278, 1251, 1153 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{Br}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 507,0780$; nalezeno = 507,0780.

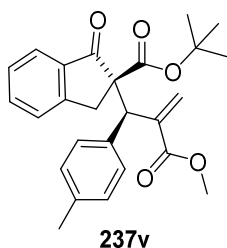
***tert*-Butyl-(*R*)-2-((*R*)-2-(methoxykarbonyl)-1-(4-methoxyfenyl)allyl)-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-karboxylát (197u)**



Bezbarvá sirupovitá látka, výtěžek 44 mg (82 %), *ee* 91 %. Enantiomerní přebytek byl určen pomocí chirální HPLC separace na koloně Chiralpak AD (95/5 heptan/*i*-PrOH, průtok 1,0ml/min; $\lambda = 190$ nm, $t_{\text{majoritní}} = 10,8$ min., $t_{\text{minoritní}} = 17,6$ min); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,61$ (d, $J = 7,6$ Hz; 1H), 7,44 – 7,43 (m, 1H), 7,30 (d, $J = 8,1$ Hz; 1H), 7,23 – 7,22 (m, 1H), 7,06 (d, $J = 4,7$ Hz, 2H), 6,60 (d, $J = 4,7$ Hz; 2H), 6,45 (s, 1H), 5,75 (d, $J =$

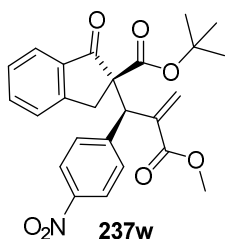
1,2 Hz; 1H), 5,39 (s, 1H), 3,97 (d, $J = 16,6$ Hz; 1H), 3,65 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,27 (d, $J = 16,7$ Hz; 1H), 1,38 (s, 9H) ppm; ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 200,86; 167,86; 167,04; 158,39; 154,01; 141,66; 135,14; 134,45; 130,66$ (2C), 128;35, 127,31; 125,91; 124,47; 124,18; 113,50; 82,37; 66,70; 54,98; 52,08; 48,61; 32,87; 27,58 (3C) ppm; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -182,1^\circ$ ($c = 0,7$; CHCl_3); IČ (KBr): 3072, 3034, 2980, 2950, 2938, 2902, 2833, 1718, 1628, 1607, 1589, 1515, 1461, 1434, 1398, 1348, 1272, 1251, 1153 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 459,1778$; nalezeno = 459,1777.

***tert*-Butyl-(*R*)-2-((*R*)-2-(methoxykarbonyl)-1-(*p*-tolyl)allyl)-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-karboxylát (237v)**



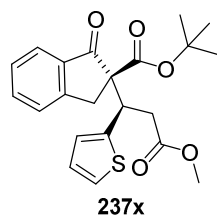
Bezbarvý olej, výtěžek 21 mg (50 %), *ee* 88 %. Enantiomerní přebytek byl určen pomocí chirální HPLC separace na koloně Chiralpak AD (95/5 heptan/*i*-PrOH, průtok 1,0ml/min; $\lambda = 190$ nm, $t_{\text{majoritní}} = 8,7$ min., $t_{\text{minoritní}} = 11,0$ min); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,61$ (*br d*, $J = 7,7$ Hz; 1H), 7,43 (dt, $J = 7,6$ Hz, $J' = 1,2$ Hz; 1H), 7,29 (*br d*, $J = 7,7$ Hz; 1H), 7,22 (dt, $J = 7,6$ Hz, $J' = 0,6$ Hz; 1H), 7,03 (*br d*, $J = 8,2$ Hz; 2H), 6,87 (*br d*, $J = 7,9$ Hz; 2H), 6,46 (s, 1H), 5,76 (d, $J = 1,2$ Hz; 1H), 5,41 (s, 1H), 3,96 (d, $J = 17,7$ Hz; 1H), 3,65 (s, 3H), 3,28 (d, $J = 17,1$ Hz; 1H), 2,13 (s, 3H), 1,38 (s, 9H) ppm; ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 200,76; 167,86; 167,03; 154,03; 141,55; 136,55; 135,07; 134,44; 133,29; 129,46$ (2C); 128,86 (2C); 127,27; 125,91; 124,48; 124,41; 82,38; 66,73; 52,07; 48,89; 32,91; 27,58 (3C); 20,84 ppm; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -334,3^\circ$ ($c = 0,69$; CHCl_3); IČ (KBr): 3001, 2986, 2944, 2926, 2866, 1730, 1718, 1607, 1431, 1365, 1272, 1251, 1222, 1153 1117 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 443,1829$; nalezeno = 443,1828.

***tert*-Butyl-(*R*)-2-((*R*)-2-(methoxykarbonyl)-1-(4-nitrofenyl)allyl)-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-karboxylát (237w)**



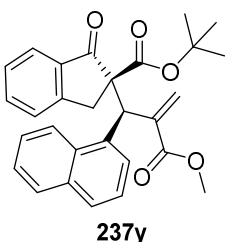
Žlutý olej, výtěžek 32 mg (70 %), *ee* 71 %. Enantiomerní přebytek byl určen pomocí chirální HPLC separace na koloně Chiralpak AD (95/5 heptan/*i*-PrOH, průtok 1,0ml/min; $\lambda = 190$ nm, $t_{\text{majoritní}} = 18,5$ min., $t_{\text{minoritní}} = 24,2$ min); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,95 - 7,93$ (m, 2H), 7,61 (d, $J = 7,7$ Hz; 1H), 7,48 – 7,46 (m, 1H), 7,36 – 7,34 (m, 2H), 7,30 (d, $J = 7,9$ Hz; 1H), 7,26 – 7,24 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,87 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,05 (d, $J = 16,9$ Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,18 (d, $J = 16,8$ Hz; 1H), 1,39 (s, 9H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 200,24$; 167,15; 166,41; 153,38; 152,57; 147,25; 146,96; 144,52; 140,36; 139,24; 135,71; 134,08; 130,45 (2C); 127,80; 125,95; 125,84; 124,66; 123,41; 123,30 (2C); 83,03; 65,97; 52,30; 49,14; 32,80; 27,56 (3C) ppm; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -170,9^\circ$ ($c = 0,90$; CHCl_3); IČ (KBr): 3108, 3072, 3034, 2977, 2950, 2929, 1721, 1631, 1607, 1521, 1476, 1464, 1440, 1371, 1344, 1272, 1245, 1156 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{O}_7\text{N}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 474,1523$; nalezeno = 474,1522.

***tert*-Butyl-(*R*)-2-((*R*)-3-methoxy-3-oxo-1-(thiopen-2-yl)propyl)-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-karboxylát (237x)**



Bezbarvá sirupovitá látka, výtěžek 28 mg (70 %), *ee* 83 %. Enantiomerní přebytek byl určen pomocí chirální HPLC separace na koloně Chiralpak IB (95/5 heptan/*i*-PrOH, průtok 1,0ml/min; $\lambda = 190$ nm, $t_{\text{minoritní}} = 5,8$ min., $t_{\text{majoritní}} = 6,8$ min); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,69$ (d, $J = 7,7$ Hz; 1H), 7,51 – 7,49 (m, 1H), 7,37 (d, $J = 7,6$ Hz; 1H), 7,30 – 7,27 (m, 1H), 6,97 (dd, $J = 4,9$ Hz, $J' = 1,5$ Hz; 1H), 6,74 – 6,72 (m, 2H), 6,46 (s, 1H), 5,83 (d, $J = 1,0$ Hz; 1H), 5,70 (s, 1H), 3,98 (d, $J = 16,6$ Hz; 1H), 3,72 (s, 3H), 3,36 (d, $J = 16,6$ Hz; 1H), 1,36 (s, 9H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 200,50$; 167,18; 166,77; 154,25; 141,57; 140,38; 135,25; 134,40; 127,47; 127,05; 126,71; 126,05; 124,93; 124,86; 124,67; 82,68; 67,12; 52,25; 44,38; 33,54; 27,56 (3C) ppm; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -256,6^\circ$ ($c = 0,73$; CHCl_3); IČ (KBr): 3117, 3102, 3063, 3007, 2980, 2947, 2929, 1715, 1625, 1604, 1589, 1479, 1464, 1437, 1392, 1368, 1275, 1245, 1153 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 435,1237$; nalezeno = 435,1236.

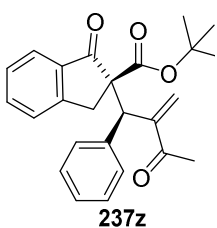
***tert*-Butyl-(*R*)-2-((*R*)-2-(methoxykarbonyl)-1-(naftalen-1-yl)allyl)-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-karboxylát (237y)**



Bezbarvá sirupovitá látka, výtěžek 19 mg (42 %), *ee* 95 %. Enantiomerní přebytek byl určen pomocí chirální HPLC separace na koloně Chiralpak AD (95/5 heptan/*i*-PrOH, průtok 1,0ml/min; $\lambda = 190$ nm, $t_{\text{majoritní}} = 7,2$ min., $t_{\text{minoritní}} = 8,2$ min); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 8,48$ (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 8,0$ Hz; 1H), 7,57 – 7,54 (m, 1H), 7,50 (d, $J = 8,2$ Hz; 1H), 7,43 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H),

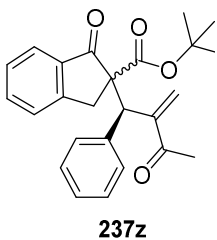
7,40 – 7,37 (m, 1H), 7,34 – 7,31 (m, 1H), 7,22 – 7,17 (m, 3H), 7,02 – 6,99 (m, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,81 (d, $J = 1,0$ Hz; 1H), 4,04 (d, $J = 17,0$ Hz; 1H), 3,66 (d, $J = 16,9$ Hz; 1H), 3,53 (s, 3H), 1,42 (s, 9H) ppm; ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 200,37$; 168,71; 167,17; 152,84; 142,34; 134,80; 134,68; 133,83; 133,65; 131,77; 128,02; 127,98; 127,06; 126,72; 125,90; 125,47 (2C); 124,88; 124,77; 124,24; 123,97; 82,39; 65,50; 52,06; 43,77; 34,08; 27,63 (3C) ppm; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -151,5^\circ$ ($c = 0,52$; CHCl_3); IČ (KBr): 3046, 3004, 2977, 2947, 2929, 1721, 1631, 1607, 1589, 1506, 1467, 1434, 1395, 1368, 1275, 1248, 1156, 782 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 479,1829$; nalezeno = 479,1829.

***tert*-Butyl-2-((*R*)-2-methylen-3-oxo-1-fenylbutyl)-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-karboxylát (hlavní diastereomer) (237z)**



Bezbarvý olej, výtěžek 10 mg (26 %), *ee* 91 %. Enantiomerní přebytek byl určen pomocí chirální HPLC separace na koloně Chiralpak IB (98/2 heptan/*i*-PrOH, průtok 1,0 ml/min; $\lambda = 190$ nm, $t_{\text{majoritní}} = 15,6$ min., $t_{\text{minoritní}} = 18,4$ min.); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,61 - 7,59$ (m, 1H), 7,44 – 7,41 (m, 1H), 7,28 – 7,20 (m, 2H), 7,15 – 7,13 (m, 2H), 7,07 – 7,05 (m, 2H), 7,00 – 6,98 (m, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,00 (d, $J = 16,8$ Hz; 1H), 3,30 (d, $J = 16,7$ Hz; 1H), 2,27 (s, 3H), 1,37 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 200,86$; 198,41; 167,96; 153,79; 149,31; 136,52; 135,11; 134,50; 129,61 (2C); 128,16 (2C); 127,33; 127,08; 125,86; 124,46; 123,65; 82,36; 66,34; 48,55; 33,07; 27,62 (3C); 26,47 ppm; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -293,3^\circ$ ($c = 0,3$; CHCl_3); IČ (KBr): 3081, 3058, 3031, 3001, 2977, 2929, 1739, 1709, 1679, 1601, 1365, 1272, 1242, 1147, 1021 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 413,1723$; nalezeno = 413,1722.

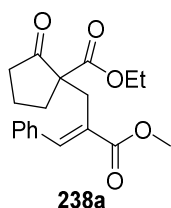
***tert*-Butyl-2-((*R*)-2-methylene-3-oxo-1-fenylbutyl)-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-karboxylát (směs diastereomerů) (237z)**



Bezbarvý olej, výtěžek 18 mg (46 %); *dr* 3:2, *ee* 91/95 %. Enantiomerní přebytek byl určen pomocí chirální HPLC separace na koloně Chiralpak IB (98/2 heptan/*i*-PrOH, průtok 1,0 ml/min; $\lambda = 190$ nm, $t_{1\text{majoritní}} = 15,6$ min., $t_{1\text{minoritní}} = 18,4$ min., $t_{2\text{minoritní}} = 25,2$ min., $t_{2\text{majoritní}} = 27,5$ min.); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) hlavní diastereomer: $\delta = 7,61 - 7,59$ (m, 1H), 7,44 – 7,41 (m, 1H), 7,28 – 7,20 (m, 2H), 7,15 – 7,13 (m, 2H), 7,07 – 7,05 (m, 2H), 7,00 – 6,98 (m, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,00 (d, $J = 16,8$ Hz; 1H), 3,30 (d, $J = 16,7$ Hz; 1H), 2,27 (s, 3H), 1,37 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) hlavní diastereomer: $\delta = 200,86$; 198,41; 167,96; 153,79; 149,31; 136,52; 135,11; 134,50; 129,61 (2C); 128,16 (2C); 127,33; 127,08; 125,86; 124,46; 123,65; 82,36; 66,34; 48,55; 33,07; 27,62 (3C); 26,47 ppm; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) minoritní diastereomer: $\delta = 7,68 - 7,67$ (m, 1H), 7,56 – 7,54 (m, 1H), 7,43 – 7,40 (m, 1H), 7,34 – 7,31 (m, 1H), 7,27 – 7,16 (m, 5H, signál překrytý signálem hlavního diastereomeru), 6,00 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,28 (s, 1H), 3,86 (d, $J = 16,6$ Hz; 1H), 3,53 (d, $J = 16,6$ Hz; 1H), 2,00 (s, 3H), 1,23 (s, 9H)

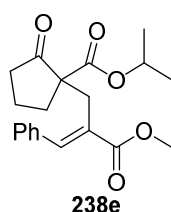
ppm; ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) minoritní diastereomer: $\delta = 200,78; 198,86; 168,60; 152,74; 149,39; 139,83; 135,78; 135,19; 128,99$ (2C); $128,27$ (2C); $127,62; 127,04; 126,74; 126,03; 124,54; 82,34; 65,41; 48,61; 35,35; 27,45; 26,13$ ppm; IČ (KBr): 3081, 3058, 3031, 3001, 2977, 2929, 1739, 1709, 1679, 1601, 1365, 1272, 1242, 1147, 1021 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 413,1723$; nalezeno = 413,1722.

Ethyl-1-((*E*)-2-(methoxykarbonyl)-3-fenylallyl)-2-oxocyklopentan-1-karboxylát (238a)



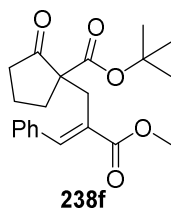
Bezbarvý olej, výtěžek 4 mg (13 %). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,77$ (s, 1H), $7,40 - 7,31$ (m, 4H), $4,06$ (dq, $J = 10,7$ Hz, $J' = 7,1$ Hz; 1H), $3,97$ (dq, $J = 10,8$ Hz, $J' = 7,0$ Hz; 1H), $3,77$ (s, 3H), $3,45$ (dd, $J = 14,6$ Hz, $J' = 0,5$ Hz; 1H), $3,02$ (dd, $J = 14,5$ Hz, $J' = 0,4$ Hz; 1H), $2,41 - 2,39$ (m, 1H), $2,37 - 2,32$ (m, 1H), $2,16 - 2,11$ (m, 1H), $1,84 - 1,75$ (m, 3H), $1,15$ (t, $J = 7,1$ Hz; 3H) ppm; ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 213,87; 170,69; 168,73; 142,07; 135,13; 129,24$ (2C); $129,10; 128,61; 128,58$ (2C); $61,56; 60,06; 51,97; 37,13; 32,85; 30,25; 19,45; 13,90$ ppm; IČ (KBr): 3055, 3022, 2980, 2950, 2899, 1757, 1718, 1625, 1500, 1449, 1437, 1368, 1254, 1230, 1204, 1147, 1120, 770 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 353,1359$; nalezeno = 353,1359.

Isopropyl-(*E*)-1-(2-(methoxykarbonyl)-3-fenylallyl)-2-oxocyklopentan-1-karboxylát (238e)



Bezbarvý olej, výtěžek 20 mg (57 %). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,76$ (s, 1H), $7,39 - 7,31$ (m, 5H), $4,95 - 4,89$ (m, 1H), $3,76$ (s, 3H), $3,44$ (dd, $J = 14,6$ Hz, $J' = 0,5$ Hz; 1H), $3,02$ (dd, $J = 14,6$ Hz, $J' = 0,6$ Hz; 1H), $2,42 - 2,33$ (m, 2H), $2,17 - 2,11$ (m, 1H), $1,89 - 1,76$ (m, 3H), $1,17$ (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), $1,15$ (d, $J = 6,3$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 214,00; 170,47; 168,77; 142,04; 135,09; 129,33$ (2C); $129,17; 128,64; 128,55$ (2C); $69,22; 59,90; 51,90; 37,06; 33,04; 30,19; 21,52; 21,40; 19,52$ ppm; IČ (KBr): 3058, 3022, 2980, 2953, 2878, 1754, 1715, 1446, 1434, 1251, 1227, 1147, 1105, 764 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 367,1516$; nalezeno = 367,1516.

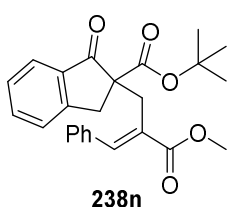
***tert*-Butyl-1-(*E*)-2-(methoxykarbonyl)-3-fenylallyl)-2-oxocyklopentan-1-karboxylát (238f)**



Bezbarvý olej, výtěžek 4 mg (11 %). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,74$ (s, 1H), $7,41 - 7,31$ (m, 5H), $3,77$ (s, 3H), $3,45$ (d, $J = 14,2$ Hz; 1H), $2,99$ (d, $J = 14,2$ Hz; 1H), $2,40 - 2,34$ (m, 2H), $2,16 - 2,10$ (m, 1H), $1,88 - 1,76$ (m, 3H), $1,37$ (s, 9H) ppm; ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 214,22; 170,15; 168,92; 141,76; 135,10; 129,47$ (2C); $129,37; 128,66; 128,54$ (2C); $82,13; 60,55; 51,90; 37,01; 33,45; 30,10; 27,73$ (3C); $19,57$ ppm;

IČ (KBr): 3055, 3022, 2977, 2947, 2881, 1751, 1718, 1625, 1494, 1452, 1432, 1392, 1368, 1257, 1204, 1144, 1117, 770 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 381,1673$; nalezeno = 381,1672.

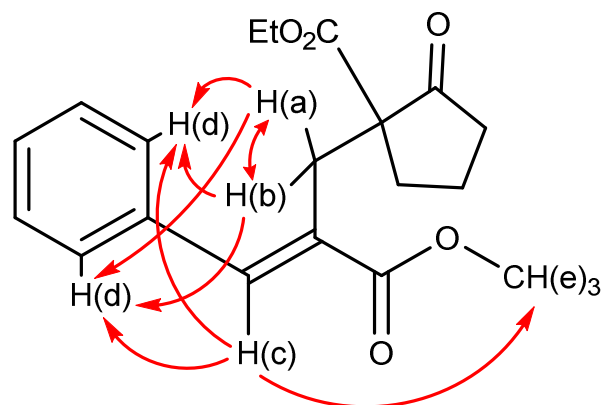
***tert*-Butyl-2-((*E*)-2-(methoxykarbonyl)-3-fenylallyl)-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-karboxylate (238n)**



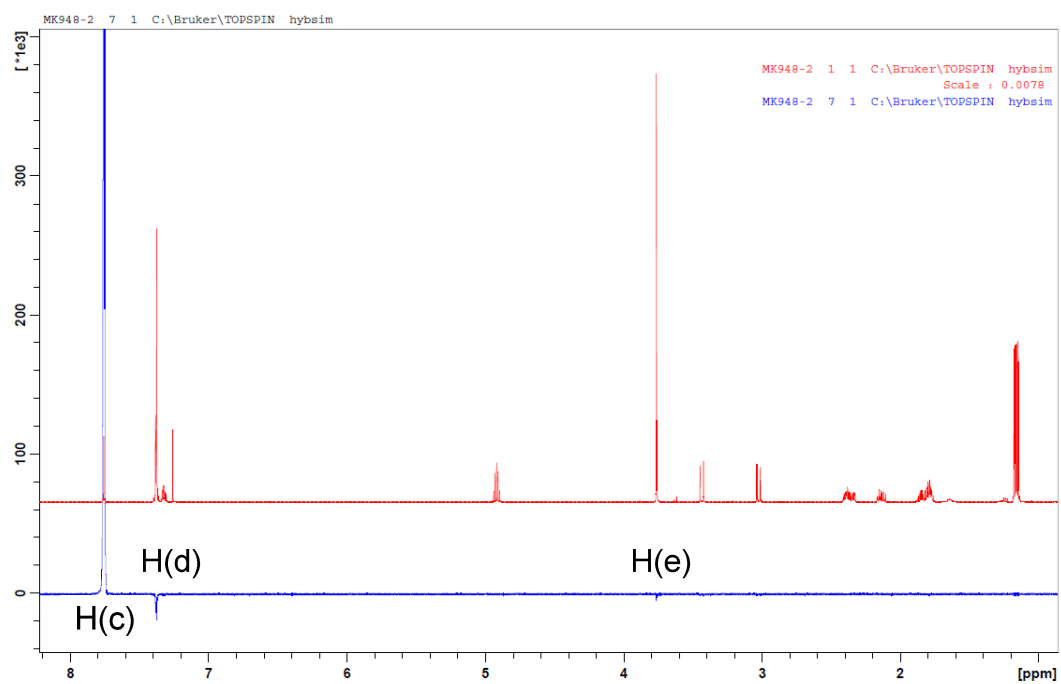
Žlutý olej, výtěžek 8 mg (19 %). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,73 - 7,71$ (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,56 (td, $J = 7,6$ Hz; 1H), 7,40 – 7,34 (m, 7H), 3,65 (dd, $J = 14,8$ Hz, $J' = 0,4$ Hz; 1H), 3,54 (d, $J = 16,7$ Hz; 1H), 3,51 (s, 3H), 3,3 (dd, $J = 14,8$ Hz, $J' = 0,7$ Hz; 1H), 3,11 (d, $J = 17,3$ Hz; 1H), 1,35 (s, 9H) ppm; ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 202,44$; 170,08; 168,46; 152,90; 142,16; 135,33; 134,95; 134,88; 129,47 (2C); 129,21; 128,78; 128,62 (2C); 127,46; 126,09; 124,25; 82,07; 60,61; 51,58; 36,37; 30,93; 27,71 (3C) ppm; IČ (KBr): 3055, 3028, 2980, 2950, 2929, 1715, 1628, 1604, 1586, 1497, 1467, 1449, 1431, 1368, 1269, 1251, 1153, 845, 770, 746, 701 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 429,1673$; nalezeno = 429,1671.

7.3.1.3 Určení konfigurace násobné vazby látky **238a**

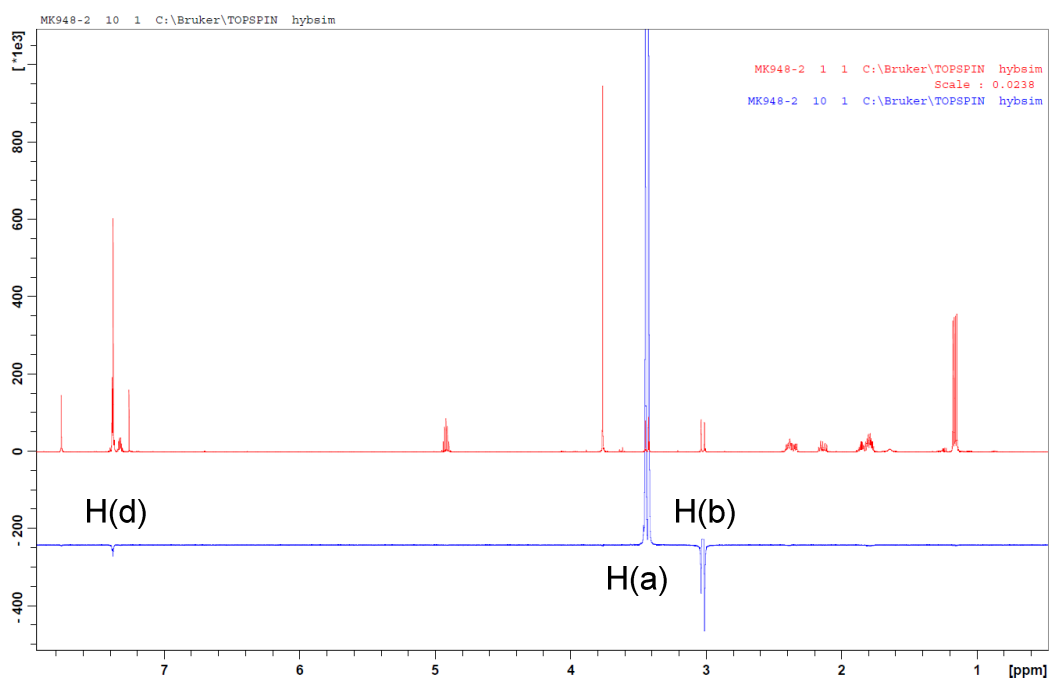
Určení konfigurace násobné vazby látky **238a** bylo provedeno na základě 1D gNOESY experimentu. Ve 1D NMR gNOESY spektrech látky **5aa** není patrná interakce mezi H(a) a H(c), H(b) a H(c). V 1D gNOESY NMR spektrech můžeme vidět interakce mezi protony: H(a) a H(b), H(a) a H(d), H(b) a H(d), interakci mezi H(c) a H(d) a slabou interakci mezi H(c) H(e). Všechny krosníky v 1D gNOESY NMR spektrech ukazují na *E*-konfiguraci násobné vazby.



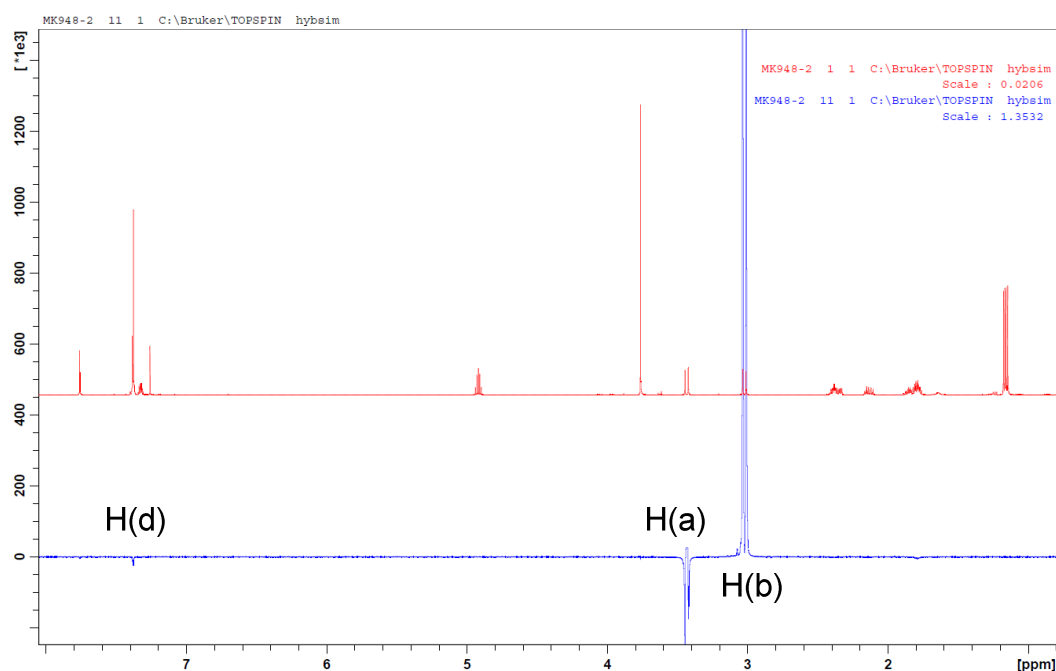
1D gNOESY NMR spektrum H(c)



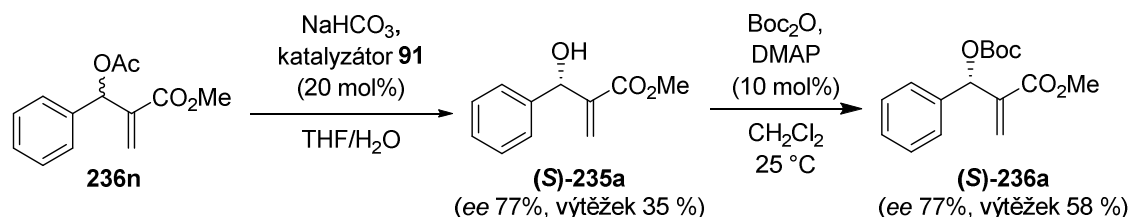
1D gNOESY NMR spektrum H(a)



1D gNOESY NMR spektrum H(b)



Příprava enantiomerně obohaceného MBH karbonátu (*S*)-236a



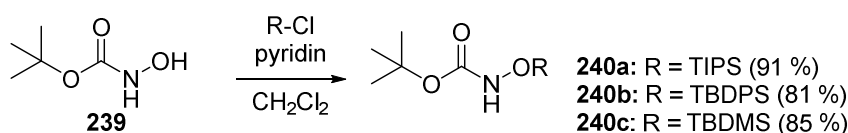
Methyl-(*S*)-2-(hydroxy(fenyl)methyl)akrylátu ((*S*)-235a) byl připraven dle publikované procedury⁸⁴, kdy byl k roztoku Baylis–Hillmanova acetátu 2m (234 mg, 1.0 mmol) a (DHQD)₂PHAL (156 mg, 20 mol%) v bezvodém THF (10mL, H₂O/THF 1:2) byl přidán hydrogenuhličitan sodný (252 mg; 3,0 mmol). Reakční směs byla následně míchána po dobu 4 dní při 45 °C a následně extrahována dichlormethanem a organická fáze byla sušena Na₂SO₄, filtrována a zahuštěna na vakuové rotační odparce. Příslušný produkt reakce **233** byl získán čištěním reakční směsi na sloupci silikagelu (hexan/EtOAc) jako bezbarý olej o hmotnosti 67 mg (35 %) a enantiomerním přebytku 77% *ee* (určeno pomocí chirální kolony Chiralpak IB heptan/*i*-PrOH 98:2; průtok 0,5 ml/min.). ¹H a ¹³C NMR data látky (*S*)-**193a** odpovídají údajům publikovaným v literatuře⁸⁴.

Methyl-(*S*)-2-(((*tert*-butoxykarbonyl)oxy)(fenyl)methyl)akrylát ((*S*)-236a) byl připraven dle publikované procedury pro přípravu MBH karbonátů⁸⁶ z methyl-(*S*)-2-(hydroxy(fenyl)methyl)akrylátu o hmotnosti 60 mg (58 %) a enantiomerním přebytku 77 % (určeno pomocí chirální kolony Chiralpak AD, heptan/*i*-PrOH 95/5; průtok 1,0 ml/min.; $\lambda = 190$ nm, $t_{\text{major}} = 4,8$ min.; $t_{\text{minor}} = 5,6$ min.). ¹H NMR spektrum látky (*S*)-**236a** odpovídá údajům publikovaným v literatuře⁸⁶.

7.3.2 Organokatalytická enantioselektivní allylová alkylace silylovaných derivátů *tert*-hydroxykarbamátů pomocí Morita-Baylis-Hillmanovými karbonáty

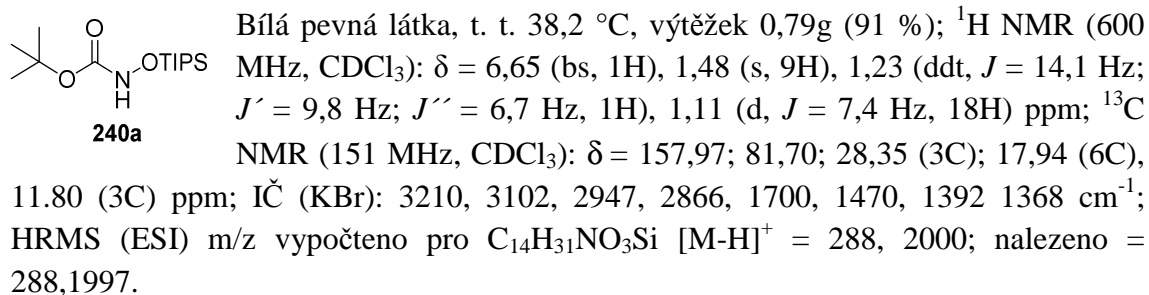
7.3.2.1 Příprava výchozích látek a jejich charakterizace

Obecný postup přípravy silylovaných derivátů Boc-karbamátu



Dle publikované procedury⁵² byl k roztoku Boc-hydroxykarbamátu (3 mmol; 0,4 g) a triethylaminu (3,3 mmol; 0,46 ml) v CH₂Cl₂ (20 ml) přidán chlorsilanový derivát (3 mmol). Reakční směs byla poté míchána při laboratorní teplotě do plného zreagování výchozího Boc-hydroxykarbamátu (TLC monitoring). Následně byla reakční směs promyta vodou, vodným nasyceným roztokem NaCl a sušena bezvodým MgSO₄ a zakoncentrována na RVO. Příslušný silylovaný derivát *tert*-butylhydroxykarbamátu byl získán čištěním reakční směsi na sloupci silikagelu (hexan/EtOAc). ¹H NMR spektra látek **240b**, **240c** odpovídají datům v literaure⁵².

tert-Butyl-((triisopropylsilyl)oxy)karbamát (**240a**)



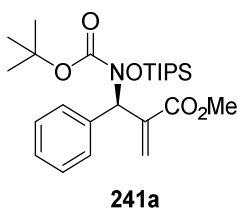
7.3.2.2 Organokatalytická allylová alkylace silylovaných derivátů

tert-butylhydroxykarbamátu



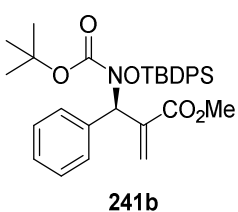
K roztoku MBH karbonátu **236** (0,2 mmol), β-ICD (0,01 mmol, 3 mg) v toluenu (1 ml) ochlazeném na -15 °C byl přidán silylovaný derivát Boc-hydroxykarbamátu (0,1 mmol; 25 mg). Reakční směs byla míchána do úplného zreagování derivátu Boc-hydroxykarbamátu (TLC monitoring). Příslušný allylovaný produkt reakce byl získán čištěním reakční směsi na sloupci silikagelu (hexan/EtOAc).

Methyl-(R)-2-(((*tert*-butoxykarbonyl)((*triisopropylsilyl*)oxy)amino)(fenyl)methyl)akrylát (241a)



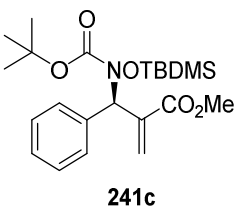
Bezbarvý olej, výtěžek 40 mg (87 %), *ee* 69 %; enantiomerní přebytek byl určen pomocí chirální HPLC separace na koloně Chiralpak IA (99/1 heptan/*i*-PrOH, průtok 0,3 ml/min; $\lambda = 190$ nm, $t_{\text{majoritní}} = 12,5$ min., $t_{\text{minoritní}} = 13,3$ min); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,39 - 7,37$ (m, 2H), $7,32 - 7,24$ (m, 3H), $6,50$ (t, $J = 1,0$ Hz; 1H), $6,12 - 6,10$ (m, 1H), $6,09$ (s, 1H), $3,69$ (s, 3H), $1,37$ (s, 9H), $1,03 - 0,98$ (m, 21H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 166,75$; $158,33$; $139,28$; $137,67$; $129,39$ (2C); $128,22$; $128,15$ (2C); $127,77$; $81,83$; $66,40$; $52,11$; $28,20$ (3C); $18,30$ (6C); $13,19$ (3C) ppm; IČ (KBr): 2971, 2944, 2866, 1727, 1458, 1368, 1257, 1159 cm^{-1} ; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -31,7^\circ$ ($c = 0,41$; CHCl_3); HRMS (ESI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{NO}_5\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 486,2646$; nalezeno = 486,2642.

Methyl-(R)-2-(((*tert*-butoxykarbonyl)((*tert*-butyldifenylsilyl)oxy)amino)(fenyl)methyl)akrylát (241b)



Bezbarvý olej, výtěžek 49 mg (89 %), *ee* 70 %; enantiomerní přebytek byl určen pomocí chirální HPLC separace na koloně Chiralpak AD (98/2 heptan/*i*-PrOH, průtok 1,0 ml/min; $\lambda = 190$ nm, $t_{\text{majoritní}} = 3,8$ min., $t_{\text{minoritní}} = 4,4$ min); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,74 - 7,71$ (m, 2H), $7,64 - 7,60$ (m, 2H), $7,42 - 7,27$ (m, 6H), $7,24 - 7,18$ (m, 5H), $6,40$ (t, $J = 1,0$ Hz; 1H), $5,96$ (s, 1H), $5,86 - 5,85$ (m, 1H), $3,60$ (s, 3H), $1,03$ (s, 9H), $1,02$ (s, 9H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 166,64$; $157,46$; $138,56$; $138,15$; $136,51$ (2C); $136,41$ (2C); $133,03$; $132,93$; $129,68$; $129,66$; $128,64$ (4C); $128,19$ (2C); $127,56$; $127,32$ (2C); $127,29$ (2C); $81,80$; $67,68$; $51,98$; $27,77$ (3C), $27,18$ (3C); $19,73$ ppm; IČ (KBr): 2956, 2929, 2854, 1730, 1371, 1257, 1159, 1117 cm^{-1} ; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -21,7^\circ$ ($c = 2,2$; CHCl_3); HRMS (ESI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{NO}_5\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 568,2490$; nalezeno = 568,2491.

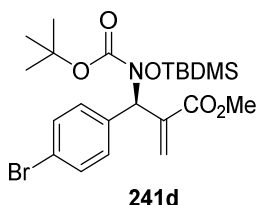
Methyl-(R)-2-(((*tert*-butoxykarbonyl)((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)amino)(fenyl)methyl)akrylát (241c)



Bezbarvý olej, výtěžek 29 mg (70 %), *ee* 84 %; enantiomerní přebytek byl určen pomocí chirální HPLC separace na koloně Chiralpak IC (95/5 heptan/*i*-PrOH, průtok 1,0 ml/min; $\lambda = 190$ nm, $t_{\text{minoritní}} = 4,0$ min; $t_{\text{majoritní}} = 4,7$ min.); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,38 - 7,35$ (m, 2H), $7,32 - 7,24$ (m, 3H), $6,46$ (s, 1H), $6,19$ (t, $J = 1,1$ Hz; 1H), $6,19$ (t, $J = 1,1$ Hz; 1H), $6,11$ (s, 1H), $6,11$ (s, 1H), $3,66$ (s, 3H), $1,42$ (s, 9H), $0,85$ (s, 9H), $0,02$ (s, 3H), $-0,63$ (s, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 166,54$; $158,87$; $139,52$; $137,31$; $130,23$ (2C); $128,33$ (2C); $127,99$; $127,64$; $81,96$; $65,56$; $52,09$; $28,26$ (3C); $26,25$ (3C); $18,15$; $-4,49$; $-5,94$ ppm; IČ (KBr): 2965, 2947, 2929, 1745, 1715, 1248, 1153 cm^{-1} ; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -42,5^\circ$ ($c =$

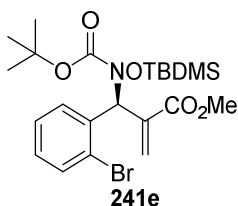
0,9; CHCl₃)HRMS (ESI) m/z vypočteno pro C₂₂H₃₅NO₅Si [M+Na]⁺ = 444,2177; nalezeno = 444,2176.

Methyl-(R)-2-((4-bromfenyl)((*tert*-butoxykarbonyl)((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)amino)methyl)akrylát (241d)



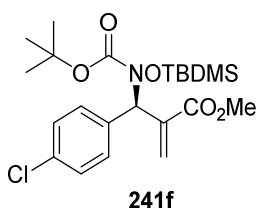
Pevná bílá látka; t.t. 100,4 °C, výtěžek 47 mg (94 %), *ee* 90 %; enantiomerní přebytek byl určen pomocí chirální HPLC separace na koloně Chiralpak IA (98/2 heptan/*i*-PrOH, průtok 1,0 ml/min; λ = 190 nm, *t*_{majoritní} = 4,9 min., *t*_{minoritní} = 5,4 min); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ = 7,45 – 7,44 (m, 1H), 7,44 – 7,42 (m, 1H), 7,26 – 7,23 (m, 2H), 6,47 (s, 1H), 6,17 – 6,16 (m, 1H), 6,06 (s, 1H), 3,67 (s, 3H), 1,42 (s, 9H), 0,86 (s, 9H), 0,03 (s, 3H), -0,56 (s, 3H) ppm; ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ = 166,31; 158,71; 139,08; 136,53; 131,87 (2C); 131,49 (2C); 128,01; 122,08; 82,23; 64,98; 52,18; 28,25 (3C); 26,21 (3C); 18,15; -4,48; -5,72 ppm; IČ (KBr): 2977, 2926, 1748, 1718, 1296, 1248 1159 cm⁻¹; [α]_D²⁵ = -46,7° (c = 2,0; CHCl₃); HRMS (ESI) m/z vypočteno pro C₂₂H₃₄BrNO₅Si [M+Na]⁺ = 522,1282; nalezeno = 522,1283.

Methyl-(S)-2-((2-bromfenyl)((*tert*-butoxykarbonyl)((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)amino)methyl)akrylát (241e)



Bezbarvý olej; výtěžek 36 mg (72 %), *ee* 75 %; enantiomerní přebytek byl určen pomocí chirální HPLC separace na koloně Chiralpak IB (98/2 heptan/*i*-PrOH, průtok 1,0 ml/min; λ = 190 nm, *t*_{minoritní} = 3,7 min., *t*_{majoritní} = 4,1 min); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ = 7,57 – 7,55 (m, 1H), 7,46 (dd, *J* = 7,7, *J*' = 1,7 Hz, 1H), 7,23 (td, *J* = 7,5, *J*' = 1,3 Hz, 1H), 7,15 – 7,11 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 6,51 – 6,48 (m, 1H), 6,14 – 6,12 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 1,42 (s, 9H), 0,87 – 0,82 (m, 9H), 0,02 (m, 3H), -0,60 (s, 3H) ppm; ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ = 166,21; 158,51; 138,65; 137,25; 133,15; 131,47; 129,55; 128,55; 127,25; 125,81; 82,01; 64,53; 52,16; 28,24 (3C); 26,25 (3C); 18,13; -4,48; -5,92 ppm; IČ (KBr): 2953, 2947, 2926, 1730, 1473, 1251, 1159 cm⁻¹; [α]_D²⁵ = -28,6° (c = 1,6; CHCl₃); HRMS (ESI) m/z vypočteno pro C₂₂H₃₄BrNO₅Si [M+Na]⁺ = 522,1282; nalezeno = 522,1282.

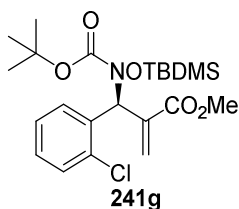
Methyl-(S)-2-((4-chlorfenyl)((*tert*-butoxykarbonyl)((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)amino)methyl)akrylát (241f)



Bezbarvý olej; výtěžek 30 mg (65 %), *ee* 87 %; enantiomerní přebytek byl určen pomocí chirální HPLC separace na koloně Chiralpak IA (98/2 heptan/*i*-PrOH, průtok 1,0 ml/min; λ = 190 nm, *t*_{majoritní} = 4,8 min., *t*_{minoritní} = 5,1 min); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 7,32 – 7,27 (m, 4H), 6,47 (s, 1H), 6,18 – 6,17 (m, 1H), 6,07 (s, 1H), 3,67 (s, 3H), 1,42 (s, 9H), 0,86 (s, 9H), 0,03 (s, 3H), -0,57 (s, 3H) ppm; ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ = 166,33; 158,73; 139,17; 135,99; 133,92; 131,55; 128,53; 127,94; 82,22; 64,93; 52,17; 28,25; 26,21; 18,15; -4,48;

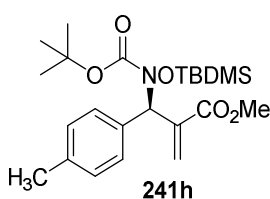
-5,72 ppm; IČ (KBr): 2971, 2950, 2854, 1751, 1718, 1248, 1156 cm^{-1} ; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -38,2^{\circ}$ ($c = 0,9$; CHCl_3); HRMS (ESI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{ClNO}_5\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 478,1787$; nalezeno = 478,1787.

Methyl-(S)-2-((2-chlorfenyl)((*tert*-butoxykarbonyl)((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)amino)methyl)akrylát (241g)



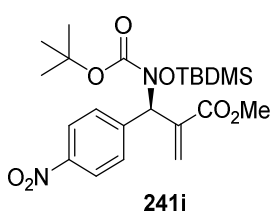
Bezbarvý olej; výtěžek 39 mg (85 %), *ee* 66 %; enantiomerní přebytek byl určen pomocí chirální HPLC separace na koloně Chiralpak ODH (99/1 heptan/*i*-PrOH, průtok 1,0 ml/min; $\lambda = 190$ nm, $t_{\text{minoritní}} = 4,2$ min; $t_{\text{majoritní}} = 4,5$ min.); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,47$ (dd, $J = 7,5$ Hz; $J' = 2,0$ Hz; 1H), 7,37 (dd, $J = 7,8$ Hz, $J' = 1,5$ Hz; 1H), 7,20 (dq, $J = 14,7$ Hz; 7,4 Hz; $J'' = 1,7$ Hz; 2H), 6,58 (s, 1H), 6,50 (t, $J = 0,9$ Hz; 1H), 6,14 – 6,11 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 1,42 (s, 9H), 0,84 (s, 9H), 0,02 (s, 3H), -0,58 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) $\delta = 166,24$; 158,60; 138,63; 135,68; 135,08; 131,31; 129,79; 129,31; 128,59; 126,63; 82,03; 62,00; 52,17; 28,25 (3C); 26,26 (3C); 18,14; -4,46; -5,93 ppm; IČ (KBr): 2950, 2929, 2857, 1730, 1254, 1162 cm^{-1} ; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -31,7^{\circ}$ ($c = 0,41$; CHCl_3); HRMS (ESI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{ClNO}_5\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 478,1787$; nalezeno = 478,1786.

Methyl-(R)-2-(((*tert*-butoxykarbonyl)((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)amino)(*p*-tolyl)methyl)akrylát (241h)



Bezbarvý olej; výtěžek 26 mg (61 %), *ee* 83 %; enantiomerní přebytek byl určen pomocí chirální HPLC separace na koloně Chiralpak IA (99/1 heptan/*i*-PrOH, průtok 1,0 ml/min; $\lambda = 190$ nm, $t_{\text{majoritní}} = 4,8$ min., $t_{\text{minoritní}} = 5,4$ min); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,24$ (d, $J = 8,0$ Hz; 2H), 7,10 (d, $J = 7,8$ Hz; 1H), 6,43 (s, 1H), 6,18 (t, $J = 1,2$ Hz; 1H), 6,07 (s, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,42 (s, 9H), 0,85 (s, 9H), 0,02 (s, 3H), -0,62 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) $\delta = 166,60$; 158,89; 139,75; 137,63; 134,16; 130,17 (2C); 128,99 (2C); 127,27; 81,85; 65,30; 52,07; 28,28 (3C); 26,26 (3C); 21,28; 18,16; -4,49; -5,92 ppm; IČ (KBr): 2971, 2929, 2854, 1751, 1721, 1248, 1153 cm^{-1} ; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -41,5^{\circ}$ ($c = 0,9$; CHCl_3); HRMS (ESI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{NO}_5\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 458,2333$; nalezeno = 458,2333.

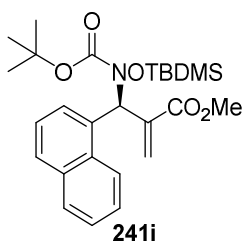
Methyl-(S)-2-((4-nitrofenyl)((*tert*-butoxykarbonyl)((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)amino)methyl)akrylát (241i)



Bezbarvý olej; výtěžek 32 mg (68 %), *ee* 76 %; enantiomerní přebytek byl určen pomocí chirální HPLC separace na koloně Chiralpak IA (95/5 heptan/*i*-PrOH, průtok 1,0 ml/min; $\lambda = 190$ nm, $t_{\text{majoritní}} = 5,4$ min., $t_{\text{minoritní}} = 5,8$ min); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) $\delta = 8,19 - 8,17$ (m, 2H), 7,57 – 7,54 (m, 1H), 6,55 (dd, $J = 2,4$; $J' = 1,7$ Hz; 1H), 6,18 (s, 1H), 6,15 (dd, $J = 1,3$; $J' = 0,8$ Hz; 1H), 3,69 (s, 3H), 1,41 (s, 9H), 0,86 (s, 9H), 0,04 (s, 3H), -0,52 (s, 3H) ppm; ^{13}C

NMR (151 MHz, CDCl₃) δ = 166,07; 158,48; 147,64; 145,26; 138,27; 130,74 (2C); 129,25; 123,57 (2C); 82,70; 64,95; 52,32; 28,21 (3C); 26,14 (3C); 18,14; -4,47; -5,41 ppm; IČ (KBr): 2959, 2860, 1748, 1715, 1529, 1353, 1254, 1159 cm⁻¹; $[\alpha]_D^{25} = -37,8^\circ$ (c = 1,7; CHCl₃); HRMS (ESI) m/z vypočteno pro C₂₂H₃₄N₂O₇Si [M+Na]⁺ = 489,2028; nalezeno = 489.2029.

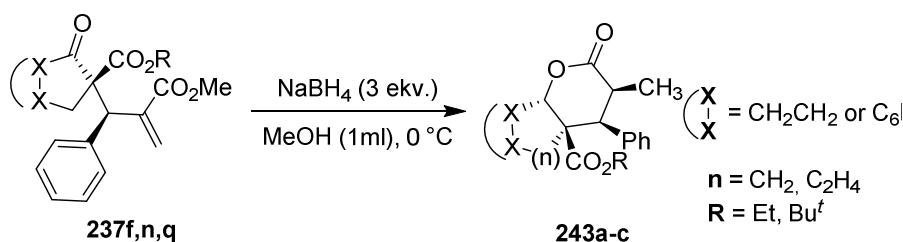
Methyl-(R)-2-(((*tert*-butoxykarbonyl)((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)amino)(naftalen-1-yl)methyl)akrylát (241j)



Bezbarvý olej; výtěžek 23 mg (49 %), *ee* 75 %; enantiomerní přebytek byl určen pomocí chirální HPLC separace na koloně Chiralpak IA (99/1 heptan/*i*-PrOH, průtok 1,0 ml/min; λ = 190 nm, $t_{\text{minoritní}} = 4,2$ min., $t_{\text{majoritní}} = 4,5$ min); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ = 8,13 (d, *J* = 8,4 Hz; 1H), 7,86 – 7,84 (m, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,2 Hz; 1H), 7,57 (ddd, *J* = 8,4 Hz; *J*' = 6,8 Hz; *J*'' = 1,3 Hz; 1H), 7,51 – 7,48 (m, 2H), 7,39 – 7,36 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 1,48 (s, 9H), 0,78 (s, 9H), -0,09 (s, 3H), -1,23 (s, 3H) ppm; ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ = 166,68; 158,91; 139,50; 134,14; 133,15; 132,40; 128,94; 128,79; 127,99; 127,69; 126,64; 125,72; 125,13; 123,56; 82,11; 61,23; 52,13; 28,36 (3C); 26,16 (3C); 18,07; -4,72; -6,25 ppm; IČ (KBr): 2974, 2932, 1742, 1715, 1302, 1248, 1159 cm⁻¹; $[\alpha]_D^{25} = -56,1^\circ$ (c = 0,9; CHCl₃); HRMS (ESI) m/z vypočteno pro C₂₆H₃₇NO₅Si [M+Na]⁺ = 494,2333; nalezeno = 494.2332.

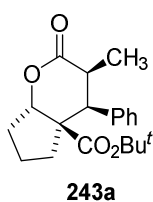
7.3.2.3 Využití produktů asymetrické allylové alkylace v další syntéze

Příprava derivátů laktonu 243a-c.



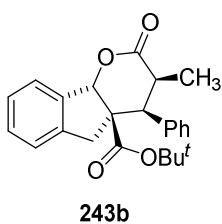
K roztoku látky **237f**, **237n** nebo **237q** v methanolu (1 ml) při 0 °C byl přidán NaBH₄ (3 ekv.). Reakce byla míchána při stejné teplotě do úplného zreagování výchozí látky (TLC monitoring). Poté byla reakční směs nalita do směsi ethyl-acetát/vodný nasycený roztok NH₄Cl vychlazeného na 0 °C. Vodná fáze byla promyta ethyl-acetátem a spojené organické fáze byly sušeny bezvodým MgSO₄, filtrovány a zahuštěny na RVO. Příslušné deriváty laktonu **243a-c** byly izolovány pomocí sloupcové chromatografie (hexan/EtOAc).

(3*S*,4*R*,4*aR*,7*aS*)-*tert*-Butyl-oktahydro-3-methyl-2-oxo-4-fenylcyklopenta[*b*]pyran-4*a*-karboxylát (243a)



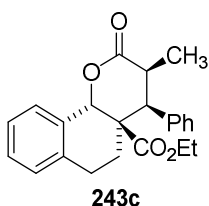
Bezbarvá sirupovitá látka, výtěžek 15 mg (45 %), 82 % *ee*. Enantiomerní přebytek byl určen pomocí chirální HPLC separace na koloně Chiralpak AD (98/2 heptan/*i*-PrOH, průtok 1,0 ml/min; $\lambda = 190$ nm, $t_{\text{minoritní}} = 12,3$ min., $t_{\text{majoritní}} = 14,5$ min); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,28 - 7,25$ (m, 2H), 7,23 – 7,21 (m, 2H), 7,12 – 7,10 (m, 2H), 5,66 (dd, $J = 6,3$ Hz, $J' = 5,4$ Hz; 1H), 3,32 (d, $J = 5,3$ Hz; 1H), 2,99 – 2,95 (m, 1H), 2,36 – 2,27 (m, 2H), 2,16 (dt, $J = 14,0$ Hz, $J' = 7,9$ Hz; 1H), 1,97 – 1,91 (m, 1H), 1,84 – 1,80 (m, 1H), 1,64 – 1,57 (m, 1H), 1,04 (s, 9H), 0,99 (d, $J = 6,8$ Hz; 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 172,96$; 172,62; 137,80; 129,06 (2C); 128,62 (2C), 127,44; 83,42; 81,26; 55,57; 52,74; 39,00; 35,97; 35,24; 27,26 (3C); 22,72; 14,11 ppm; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +49,2^\circ$ ($c = 0,31$; CHCl_3); IČ (KBr): 3031, 3001, 2974, 2959, 2875, 1742, 1706, 1455, 1368, 1263, 1165, 1153, 1111, 1069 cm^{-1} ; HRMS (TOF) m/z vypočteno pro $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 331,1909$; nalezeno = 331,1906.

***tert*-Butyl-3-methyl-2-oxo-4-fenyl-3,4,5,9*b*-tetrahydroinden-[1,2-*b*]pyran-4*a*(2*H*)-karboxylát (243b)**



Bezbarvá sirupovitá látka, výtěžek 18 mg (48 %), 91 % *ee*. Enantiomerní přebytek byl určen pomocí chirální HPLC separace na koloně Chiralpak AD (90/10 heptan/*i*-PrOH, průtok 1,0 ml/min; $\lambda = 190$ nm, $t_{\text{majoritní}} = 7,9$ min., $t_{\text{minoritní}} = 11,2$ min); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,55 - 7,53$ (m, 1H), 7,37 – 7,21 (m, 8H), 6,77 (s, 1H), 3,72 (d, $J = 17,8$ Hz; 1H), 3,48 (d, $J = 17,8$ Hz; 1H), 3,44 (d, $J = 4,5$ Hz; 1H), 2,53 (dd, $J_1 = 6,9$ Hz, $J_2 = 4,7$ Hz; 1H), 1,00 (s, 9H), 0,94 (d, $J = 6,8$ Hz; 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 173,23$; 172,19; 140,27; 139,49; 137,38; 129,75; 128,58 (4C); 128,15; 127,55; 125,79; 123,86; 84,25; 81,60; 56,20; 55,63; 47,30; 36,99; 27,11; 13,83 ppm; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +50^\circ$ ($c = 0,19$; CHCl_3); IČ (KBr): 3090, 3066, 3031, 2980, 2929, 2878, 1760, 1712, 1598, 1497, 1458, 1368, 1257, 1156, 1111, 1015, 848, 746, 701 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 401,1723$; nalezeno = 401,1719.

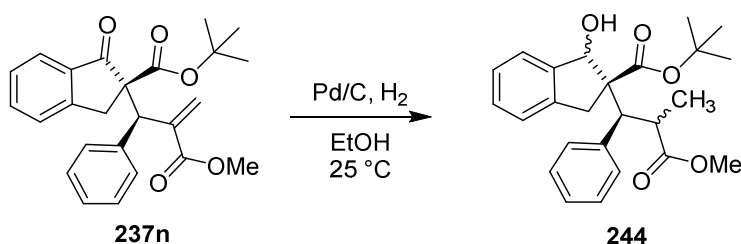
(3*S*,4*R*,4*aR*,10*bS*)-ethyl-3,4,4*a*,5,6,10*b*-hexahydro-3-methyl-2-oxo-4-fenyl-2*H*-benz[*h*]chromen-4*a*-karboxylát (243c)



Bezbarvá sirupovitá látka, výtěžek 18 mg (50 %), 83 % *ee*. Enantiomerní přebytek byl určen pomocí chirální HPLC separace na koloně Chiralpak AD (95/5 heptan/*i*-PrOH, průtok 1,0 ml/min; $\lambda = 190$ nm, $t_{\text{minoritní}} = 15,6$ min., $t_{\text{majoritní}} = 18,3$ min); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,49 - 7,47$ (m, 1H), 7,36 – 7,33 (m, 2H), 7,31 – 7,28 (m, 1H), 7,24 – 7,22 (m, 2H), 7,18 – 7,17 (m, 2H), 7,11 – 7,08 (m, 1H), 5,89 (s, 1H), 3,79 – 3,70 (m, 2H), 3,46 (d, $J = 6,5$ Hz; 1H), 3,21 – 3,17 (m, 1H), 2,96 (ddd, $J = 17,1$ Hz, $J' = 4,6$ Hz, $J'' = 2,5$ Hz; 1H), 2,74 (ddd, J

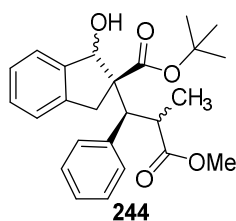
= 17,5 Hz, $J' = 11,8$ Hz, $J'' = 6,1$ Hz; 1H), 2,42 – 2,34 (m, 2H), 1,09 (d, $J = 6,6$ Hz; 3H), 0,87 (t, $J = 7,0$ Hz; 3H) ppm; ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 172,89$; 171,42; 136,34; 135,19; 132,83; 131,03; 128,91 (*br s*, 2C); 128,79 (2C); 128,73; 128,46; 127,90; 126,69; 76,78 (překryt signálem píku rozpouštědla CDCl_3); 60,88; 52,93; 49,42; 34,31; 27,55; 26,75; 14,01; 13,60 ppm; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +10,8^\circ$ ($c = 0,33$; CHCl_3); IČ (KBr): 3081, 3025, 2935, 2869, 2851, 1724, 1500, 1458, 1377, 1251, 1216, 1180 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 387,1567$, nalezeno = 387,1568.

Příprava *tert*-butyl-1-hydroxy-2-(3-methoxy-2-methyl-3-oxo-1-fenylpropyl)-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-karboxylátu (244)



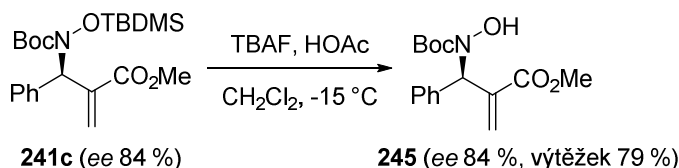
K roztoku látky **237n** (0.18 mmol; 73 mg) v ethanolu (2 mL) při laboratorní teplotě byl přidán 10% Pd/C (20% w/w; 21 mg). Reakční směs byla propláchnuta vodíkem z balónku. Po úplném zreagování výchozí látky byl produkt reakce **244** izolován pomocí sloupcové chromatografie (hexan/EtOAc) ve formě bezbarvého oleje (26 mg; 35 %).

***tert*-Butyl-(2*R*)-1-hydroxy-2-((1*S*)-3-methoxy-2-methyl-3-oxo-1-fenylpropyl)-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-karboxylát (244)**



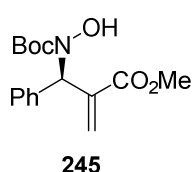
Bezbarvý olej, výtěžek 26 mg (35 %), 90 % *ee*. Enantiomerní přebytek byl určen pomocí chirální HPLC separace na koloně Chiralpak AD (90/10 heptan/*i*-PrOH, průtok 1,0 ml/min; $\lambda = 190$ nm, $t_{\text{majoritní}} = 12,0$ min., $t_{\text{minoritní}} = 21,8$ min); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,25 - 7,08$ (m, 9H), 4,75 (d, $J = 6,0$ Hz; 1H), 3,76 (d, $J = 10,5$ Hz; 1H), 3,41 (d, $J = 15,4$ Hz; 1H), 3,34 (s, 3H), 3,22 (dq, $J' = 10,5$ Hz, $J'' = 7,0$ Hz; 1H), 2,98 (d, $J = 15,4$ Hz; 1H), 1,36 (d, $J = 7,2$ Hz; 3H), 1,26 (s, 9H), ppm; ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 175,60$; 174,82; 142,60; 140,36; 139,35; 129,82 (2C); 127,98 (2C); 127,80; 127,04; 126,50; 123,74; 123,18; 82,58; 80,15; 64,01; 51,35; 51,16; 43,90; 34,39; 27,54; 17,06 ppm; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -19,0^\circ$ ($c = 0,21$; CHCl_3); IČ (KBr): 3450, 3060, 3028, 2980, 2947, 2929, 2848, 1730, 1607, 1532, 1497, 1458, 1431, 1392, 1371, 1251, 1159, 1060, 848, 752 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 433,1986$; nalezeno = 433,1985.

Příprava methyl-2-(((*tert*-butoxykarbonyl)(hydroxy)amino)(fenyl)methyl)akrylátu (241)



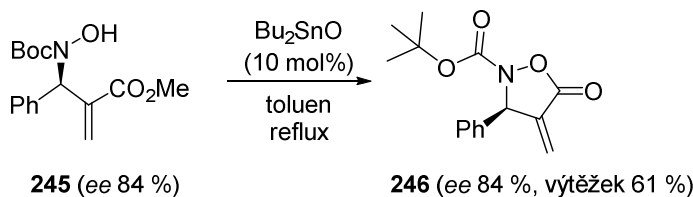
Dle předpisu, publikovaném v literatuře⁵² byl k derivátu **241c** (0,72 mmol; 0,3 g) v CH₂Cl₂ (6 ml) přikapán TBAF (0,97 mmol; 0,97 ml 1M roztoku v THF) při -15 °C. Při této teplotě byla reakční směs míchána do plného zreagování výchozí látky (TLC monitoring). Reakční směs byla následně dělena na sloupci silikagelu (hexan/EtOAc). Produkt **245** byl izolován ve výtěžku 79 % jako bezbarvý olej (0,221 g).

Methyl-(*R*)-2-(((*tert*-butoxykarbonyl)(hydroxy)amino)(fenyl)methyl)akrylát (245)



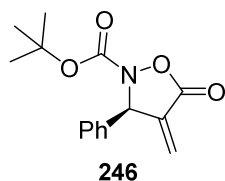
Bezbarvý olej, výtěžek 0,221 g (79 %); *ee* 84 %; enantiomerní přebytek byl určen pomocí chirální HPLC separace na koloně Chiralpak IC (95/5 heptan/*i*-PrOH, průtok 0,3 ml/min; λ = 190 nm, $t_{\text{minoritní}}$ = 38,5 min., $t_{\text{majoritní}}$ = 40,7 min.); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ = 7,32 – 7,24 (m, 5H), 6,65 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,87 (d, *J* = 0,5 Hz; 1H), 3,69 (s, 3H), 1,43 (s, 9H) ppm; ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ = 166,73; 156,65; 138,50; 137,30; 128,80 (2C); 128,53 (2C); 128,48; 127,91; 82,57; 62,67; 52,23; 28,35 (3C) ppm; IČ (KBr): 3204, 2971, 2932, 1724, 1691, 1374, 1257, 1168, 1138, 1102 cm⁻¹; [α]_D²⁵ = -54,6° (c = 0,9; CHCl₃); HRMS (ESI) *m/z* vypočteno pro C₁₆H₂₁NO₅ [M+Na]⁺ = 330,1312; nalezeno = 330,1313.

Příprava *tert*-butyl-(*R*)-4-methylen-5-oxo-3-fenylisoxazolidin-2-karboxylátu (202)



Dle publikovaného předpisu¹³² byl k hydroxy derivátu **245** (0,26 mmol; 80 mg) v toluenu (6 ml) přisypán Bu₂Sn(IV)O (0,026 mmol; 6 mg) a reakční směs byla míchána pod refluxem do plného zreagování výchozí látky. Příslušný produkt reakce **246** byl získán čištěním reakční směsi na sloupci silikagelu (hexan/EtOAc) jako bezbarvý olej (44 mg; 61 %).

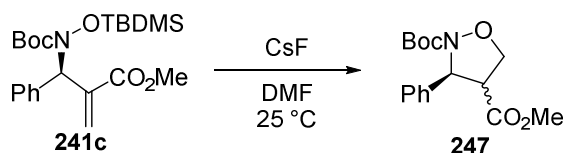
tert-Butyl-(*R*)-4-methylen-5-oxo-3-fenylisoxazolidin-2-karboxylát (246)



Bezbarvý olej, výtěžek 44 mg (61 %); *ee* 84 %; Enantiomerní přebytek byl určen pomocí chirální HPLC separace na koloně Chiralpak IB (80/20 heptan/*i*-PrOH, průtok 1,0 ml/min; λ = 190 nm, $t_{\text{majoritní}}$ = 6,3 min., $t_{\text{minoritní}}$ = 6,2 min.); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃)

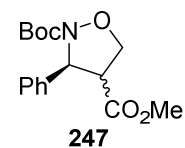
$\delta = 7,41 - 7,34$ (m, 5H), $6,45 - 6,44$ (m, 1H), $5,84$ (t, $J = 2,7$ Hz; 1H), $5,66 - 5,65$ (m, 1H), $1,46$ (s, 9H) ppm; ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) $\delta = 165,55$; $155,32$; $139,20$; $136,26$; $129,22$ (2C); $128,85$; $126,92$ (2C); $126,05$; $84,53$; $66,61$; $28,17$ (3C) ppm; IČ (KBr): $2980, 2929, 1787, 1754, 1724, 1371, 1251, 1144$ cm^{-1} ; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -32,1^\circ$ ($c = 0,9$; CHCl_3); HRMS (ESI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 298.1050$; nalezeno = 298.1051 .

Příprava 2-(*tert*-butyl)-4-methyl-(3*S*)-3-fenylisoxazolidin-2,4-dikarboxylátu (247)



K derivátu **241c** (0,11 mmol; 45 mg) v DMF (1 ml) byl přidán CsF (0,33 mmol; 50 mg) při laboratorní teplotě. Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě do plného zreagování výchozí látky (TLC monitoring). Příslušný produkt **247** byl izolován čištěním reakční směsi na sloupci silikagelu (hexan/EtOAc) jako bezbarvý olej ve výtěžku 14 mg (41 %).

2-(*tert*-Butyl)-4-methyl-(3*S*)-3-fenylisoxazolidin-2,4-dikarboxylát (247)

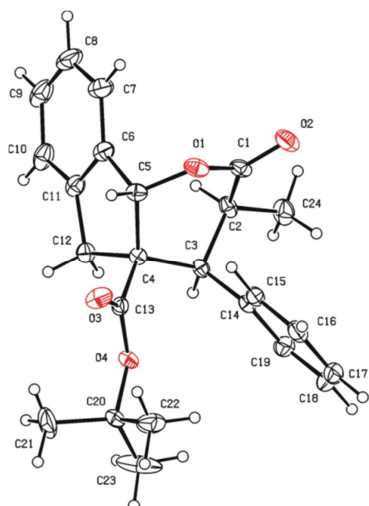


Bezbarvý olej, výtěžek 14 mg (41 %); *ee* 84 %; enantiomerní přebytek byl určen pomocí chirální HPLC separace na koloně Chiralpak IC (90/10 heptan/*i*-PrOH, průtok 1,0 ml/min; $\lambda = 190$ nm, $t_{\text{majoritní}} = 11,8$ min., $t_{\text{minoritní}} = 16,7$ min.); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,41 - 7,39$ (m, 2H), $7,37 - 7,33$ (m, 2H), $7,29 - 7,26$ (m, 1H), $5,53$ (d, $J = 4,4$ Hz; 1H), $4,37 - 4,33$ (m, 1H), $4,12$ (t, $J = 8,2$ Hz; 1H), $3,78$ (s, 3H), $3,51$ (td, $J = 8,0$ Hz, $J' = 4,4$ Hz; 1H), $1,47$ (s, 9H) ppm; ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) $\delta = 171,59$; $157,12$; $141,01$; $128,87$ (2C); $127,79$; $126,15$ (2C); $82,76$; $71,48$; $65,95$; $56,66$; $52,79$; $28,24$ (3C) ppm; IČ (KBr): $2974, 2929, 1739, 1712, 1368, 1323, 1165$ cm^{-1} ; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -10,1^\circ$ ($c = 0,5$; CHCl_3); HRMS (ESI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 330.1312$; nalezeno = 330.1311 .

7.3.2.4 Data z rentgenostrukturní analýzy látek **236s**, **241d** a **243b**

Rentgenostrukturní analýza monokrystalů byla provedena na difraktometru Apex II CCD (Bruker) s chladičem Cryostream (Oxford Cryosystems) s použitím grafitového monochromátoru a záření $\text{MoK}\alpha$ ($\lambda = 0.71073$ Å) při 150 K. Krystalové struktury byly určeny přímou metodou (SHELXS97¹⁴⁸) a optimalizovány metodou nejmenších čtverců podle F^2 (SHELXS97). Vodíkové atomy byly nalezeny v diferenční mapě elektronové hustoty a přepočteny do idealizovaných poloh, jejich polohy byly upřesňovány za předpokladu tuhého tělesa souhlasně s jejich vazebným partnerem, současně jim byl přisouzen teplotní parametr odvozený od teplotního parametru příslušného vazebného

mm; absorpční koeficient ($\mu = 1,68 \text{ mm}^{-1}$) $T_{min} = 0,603$; $T_{max} = 0,764$; 16412 naměřených reflexí ($\theta_{max} = 27,5^\circ$), z nich 5907 unikátních ($R_{int} = 0,021$) a 5363 pozorováno podle $I > 2\sigma(I)$ criteria. Upřesnění konvergované ($\Delta/\sigma_{max} < 0,007$) to $R = 0,029$ pro pozorované reflexe a $wR(F^2) = 0,065$, $GOF = 1,02$ pro 280 parametrů a všech 5907 reflexí. Odchytky mapy elektronové hustoty ($\Delta\rho_{max} = 0,27$, $\Delta\rho_{min} = -0,22 \text{ e.Å}^{-3}$). Parametr chiralitý $-0,001$. Určení absolutní konfigurace bylo na základě anomální disperze atomu bromu.



Krystalografická data pro látku **243b**: $C_{24}H_{26}O_4$; $M_r = 378,45$; monoklinická; P 21 (č. 4), $a = 9,6739 (3) \text{ Å}$; $b = 8,7077 (3) \text{ Å}$; $c = 12,2435 (4) \text{ Å}$, $\beta = 99,6610 (10)^\circ$; $V = 1016,73 (6) \text{ Å}^3$; $Z = 2$; $D_x = 1,236 \text{ Mg m}^{-3}$, bezbarvý krysta o rozměrech $0,48 \times 0,33 \times 0,28 \text{ mm}$; absorpční koeficient ($\mu = 0,08 \text{ mm}^{-1}$) $T_{min} = 0,961$; $T_{max} = 0,977$; 15240 naměřených reflexí ($\theta_{max} = 27,5^\circ$), z nich 4680 unikátních ($R_{int} = 0,023$) a 4263 pozorováno podle $I > 2\sigma(I)$ criteria. Upřesnění konvergované ($\Delta/\sigma_{max} < 0,001$) k $R = 0,037$ pro pozorované reflexe a $wR(F^2) = 0,094$; $GOF = 1,05$ pro 257 parametrů a všech 4680 reflexí. Odchytky mapy elektronové hustoty ($\Delta\rho_{max} = 0,23$; $\Delta\rho_{min} = -0,24 \text{ e.Å}^{-3}$). Absolutní konfigurace byla určena na základě srovnání s centrem chiralitý látky **243b**, které zůstalo během syntetické procedury nezměněno (Parametr chiralitý $-0,5$).

Krystalografická data výše uvedených látek jsou uloženy v databázi pod CCDC číslý 953269 pro **236s**, 1038568 pro **241d** a 953270 pro **243b**.

Literatura

- ¹ a) Hübner, K.; *Chem. Unserer Zeit*, **2006**, *40*, 274; b) Travis, A. S. *Bull. Hist. Chem.* **2007**, *32*, 35.
- ² Maresca, A.; Carta, F.; Vullo, V.; Scozzafava, A.; Supuran, C. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 4929.
- ³ Ishikawa, T., „Superbases for Organic Synthesis: Guanidines, Amidines, Phosphazenes and Related Organocatalysts“, Willey-VCH, Chippenham, 2009
- ⁴ Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243.
- ⁵ MacMillan, D. W. C. *Nature*, **2008**, *455*, 304.
- ⁶ List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1730.
- ⁷ Kuhn, R.; Hoffer, M. *Ber. Dtsh. Chem. Ges.* **1930**, *63*, 2164.
- ⁸ Pracejus, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1960**, *634*, 9.
- ⁹ a) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 496; b) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615.
- ¹⁰ Woodward, R. B.; Logush, E.; Nambiar, K. P.; Sakan, K.; Ward, D. E.; Au-Yeung, E. W.; Balaram, P.; Browne, L. J.; Card, P. J.; Chen, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3210.
- ¹¹ List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395.
- ¹² Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243.
- ¹³ Paras, N. A.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4370.
- ¹⁴ Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672.
- ¹⁵ Marigo, M.; Franzen, J.; Poulsen, T. B.; Zhuang, W.; Joergensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6964.
- ¹⁶ Veselý, J.; Ibrahim, I.; Zhao, G.-L.; Rios, R.; Córdova, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 778.
- ¹⁷ List, B. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5413.
- ¹⁸ A) List, B. *Synlett*, **2001**, 1675; b) List, B.; *Chem. Commun.*, **2006**, 819.
- ¹⁹ Seebach, D.; Beck, A. K.; Badine, D. M.; Limbach, M.; Eschenmoser, A.; Treasurywala, A. M.; Hobi, R. *Helv. Chim. Acta*, **2007**, *90*, 425.
- ²⁰ List, B.; Pojarliev, P.; Biller, W. T.; Martin, H. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 827.
- ²¹ Chi, Y.; Gellman, S. H. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4253.
- ²² Hayashi, Y.; Gotoh, H.; Hayashi, T.; Shoji, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4212.
- ²³ Betancort, J. M.; Sakthivel, K.; Thayumanavan, R.; Barbas, III, C. F. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4441.
- ²⁴ Brand, J. P.; Gonzáles, D. F.; Nicolai, S.; Waser, J. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 102.
- ²⁵ Vo, N. T.; Pace, R. D. M.; O'Hara, F.; Gaunt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 404.
- ²⁶ Allen, A. E.; MacMillan, D. W. C., *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4986.
- ²⁷ Skucas, E.; MacMillan, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9090.
- ²⁸ Allen, A. E.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4260.

- ²⁹ Brochu, M. P.; Brown, S. P.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4108.
- ³⁰ Beeson, T.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8826.
- ³¹ Bøgevig, A.; Juhl, K.; Kumaragurubaran, N.; Zhuang, W.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1790.
- ³² Brown, S. P.; Brochu, M. P.; Sinz, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10808.
- ³³ Engqvist, M.; Casas, J.; Sundén, H.; Ibrahim, I.; Córdova, A.; *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2053.
- ³⁴ Marigo, M.; Wabnitz, T. C.; Doris Fielenbach, D.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 794-
- ³⁵ a) Tiecco, M.; Carlone, A.; Sternativo, S.; Marini, F; Bartoli, G; Melchiorre, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6882; b) Sundén, H.; Rios, R.; Córdova, A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7865.
- ³⁶ Armstrong, A.; Emmerson, D. P. G. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1040.
- ³⁷ Hess, L. C.; Posner, G. H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2120.
- ³⁸ Erkkilä, A.; Majander, I.; Pihko, P. M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5416.
- ³⁹ Jen, W. S.; Wiener, J. J. M.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9874.
- ⁴⁰ Brandau, S.; Landa, A.; Franzén, J.; Marigo, M.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4305.
- ⁴¹ Franzen, J.; Marigo, M.; Fielenbach, D.; Wabnitz, T. C.; Kjaersgaard, A.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18296.
- ⁴² Rios, R.; „*Stereoselective organocatalysis: Bond Formation Methodologies and Activation Modes*“, Wiley, 2013.
- ⁴³ a) Paras, N. A.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4370.
- ⁴⁴ Pederson, R. L.; Fellows, I. M.; Ung, T. A.; Ishihara, H.; Hajela, S. P. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 728.
- ⁴⁵ a) Austin, J. F.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1172; b) King, H. D.; Meng, Z.; Denhart, D.; Mattson, R.; Kimura, R.; Wu, D.; Gao, Q.; Macor, J. E. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3437.
- ⁴⁶ a) Paras, N. A.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7894; b) Kim, S.-G.; Kim, J.; Jung, H. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2437.
- ⁴⁷ Halland, N.; Hansen, T.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4955.
- ⁴⁸ Valero, G.; Schimer, J.; Cisarova, I.; Vesely, J.; Moyano, A.; Rios, R. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1943.
- ⁴⁹ Kunz, R. K.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3240.
- ⁵⁰ Rios, R.; Sundén, H.; Vesely, J.; Zhao, G.-L.; Dziedzic, P.; Córdova, A. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1028.
- ⁵¹ Vesely, J.; Zhao, G.-L.; Bartoszewicz, A.; Córdova, A. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4209.
- ⁵² Chen, Y. K.; Yoshida, M.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9328.

- ⁵³ Bertelsen, S.; Diner, P.; Johansen, R. L.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1536.
- ⁵⁴ a) Marigo, M.; Franzén, J.; Poulsen, T.B.; Zhuang, W.; Jørgensen, K.A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6964; b) Zhuang, W.; Marigo, M.; Jørgensen, K.A. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3883; c) Sundén, H.; Ibrahim, I.; Córdova, A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 99.
- ⁵⁵ Lee, S.; MacMillan, D. W. C. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 11413.
- ⁵⁶ Beeson, T. D.; Mastracchio, A.; Hong, J.-B.; Ashton, K.; MacMillan, D. W. C. *Science*, **2007**, *316*, 582.
- ⁵⁷ a) Chen, S.-H.; Hong, B.-C.; Su, C.-F.; Sarshar, S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8899; b) Bench, B. J.; Liu, C.; Evett, C. R.; Watanabe, C. M. H. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9458; c) Bertelsen, S.; Marigo, M.; Brandes, S.; Diner, P.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12973; d) Hong, B.-C.; Wu, M.-F.; Tseng, H.-C.; Liao, J.-J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2217; e) Utsumi, N.; Zhang, H.; Tanaka, F.; Barbas, C. F., III. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1878.
- ⁵⁸ a) Jia, Z.-J.; Jiang, H.; Li, J.-L.; Gschwend, B.; Li, Q.-Z.; Yin, X.; Grouleff, J.; Chen, Y.-C.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5053; b) Jiang, H.; Gschwend, B.; Albrecht, L.; Hansen, S. G.; Jørgensen, K. A. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 9032; c) Jia, Z.-J.; Zhou, Q.; Zhou, Q.-Q.; Chen, P.-Q.; Chen, Y.-C. *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 8797; d) Jia, Z.-J.; Zhou, Q.; Zhou, Q.-Q.; Chen, P.-Q.; Chen, Y.-C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8638.
- ⁵⁹ Palomo, C.; Oiarbide, M.; López, R. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 632.
- ⁶⁰ Zhang, Z.; Schreiner, P. R. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1187.
- ⁶¹ Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672.
- ⁶² a) Okino, T.; Hoashi, Y.; Furukawa, T.; Xu, X.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 119; b) Hoashi, Y.; Yabuta, T.; Yuan, P.; Miyabe, H.; Takemoto, Y. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 365.
- ⁶³ Wu, F.; Hong, R.; Khan, J.; Liu, X.; Deng, L.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 4301.
- ⁶⁴ Jeffrey S. Bandar, J. S.; Tristan H. Lambert, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5552.
- ⁶⁵ Okino, T.; Nakamura, S.; Furukawa, T.; Takemoto, Y. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 625.
- ⁶⁶ Sakamoto, S.; Kazumi, N.; Kobayashi, Y.; Tsukano, C.; Takemoto, Y. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4758.
- ⁶⁷ Acocella, M. R.; Mancheno, O. M.; Bella, M.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8165.
- ⁶⁸ Saaby, S.; Bella, M.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8120.
- ⁶⁹ Li, B.-J.; Jiang, L.; Liu, M.; Chen, Y.-C.; Ding, L.-S.; Wu, Y. *Synlett*, **2005**, 603.
- ⁷⁰ Wang, X.; Yang, T.; Cheng, X.; Shen, Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12860.
- ⁷¹ Gaunt, M. J.; Johansson, C. C. C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5596.
- ⁷² Mermerian, A. H.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5604.
- ⁷³ Vellalath, S.; Van, K. N.; Romo, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 13688.

- ⁷⁴ a) Taggi, A. E.; Hafez, A. M.; Wack, H.; Young, B.; Drury, III, W. J.; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7831; b) Taggi, A. E.; Hafez, A. M.; Wack, H.; Young, B.; Ferraris, D.; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6626.
- ⁷⁵ France, S.; Wack, H.; Taggi, A. E.; Hafez, A. M.; Wagerle, T. R.; Shah, M. H.; Dusich, C. L.; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4245.
- ⁷⁶ a) Hafez, A. M.; Taggi, A. E.; Wack, H.; Esterbrook, J.; Lectka, T. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2049; b) Dogo-Isonagie, C.; Bekele, T.; France, S.; Wolfer, J.; Weatherwax, A.; Taggi, A. E.; Lectka, T. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8946; c) Dogo-Isonagie, C.; Bekele, T.; France, S.; Wolfer, J.; Weatherwax, A.; Taggi, A. E.; Paull, D. H.; Dudding, T.; Lectka, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1091.
- ⁷⁷ Papageorgiou, C. D.; Cubillo de Dios, M. A.; Ley, S. V.; Gaunt, M. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4641.
- ⁷⁸ a) Li, A.-H.; Dai, L.-X.; Aggarwal, V. K. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2341; b) Aggarwal, V. K.; Winn, C. L. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 611; c) Deng, X.-M.; Cai, P.; Ye, S.; Sun, X.-L.; Liao, W.-W.; Li, K.; Tang, Y.; Wu, Y.-D.; Dai, L.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9730.
- ⁷⁹ Bremeyer, N.; Smith, S. C.; Ley, S. V.; Gaunt, M. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2681.
- ⁸⁰ Morita, K.; Suzuki, Z.; Hirose, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, *41*, 2815
- ⁸¹ Wei, Y.; Shi, M. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 6659.
- ⁸² Iwabuchi, Y.; Nakatani, M.; Yokoyama, N.; Hatakeyama, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10219.
- ⁸³ Liu, T.-Y.; Xie, M.; Chen, Y.-C. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4101.
- ⁸⁴ Kim, J. N.; Lee, H. J.; Gong, J. H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9141.
- ⁸⁵ Du, Y.; Han, X.; Lu, X. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4967.
- ⁸⁶ Van Steenis, D. J. V. C.; Marcelli, T.; Lutz, M.; Spek, A. L.; van Maarseveen, J. H.; Hiemstra, H. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 281.
- ⁸⁷ Cui, H.-L.; Peng, J.; Feng, X.; Du, W.; Jiang, K.; Chen, Y.-C. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1574.
- ⁸⁸ Jiang, K.; Peng, J.; Cui, H.-L.; Chen, Y.-C. *Chem. Commun.* **2009**, 3955.
- ⁸⁹ Cui, H.-L.; Huang, J. R.; Lei, J.; Wang, Z. F.; Chen, S.; Wu, L.; Chen, Y.-C. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 720.
- ⁹⁰ Jiang, L.; Lei, Q.; Huang, X.; Cui, H.-L.; Zhou, X.; Chen, Y.-C. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 9489.
- ⁹¹ Liu, C.; Tan, B.-X.; Jin, J.-L.; Zhang, Y.-Y.; Dong, N.; Li, X.; Cheng, J.-P. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5838.
- ⁹² Yang, Y.-L.; Pei, C.-K.; Shi, M. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 3349.
- ⁹³ Furukawa, T.; Nishimine, T.; Tokunaga, E.; Hasegawa, K.; Shiro, M.; Shibata, N. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3972.
- ⁹⁴ Cui, H.-L.; Sun, X.-H.; Jiang, L.; Chen, Y.-C. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 7366.
- ⁹⁵ Tan, B.; Candeias, N. R.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4672.
- ⁹⁶ a) Yang, W.; Wei, X.; Pan, Y.; Lee, R.; Zhu, B.; Liu, H.; Yan, L.; Huang, K.-W.; Jiang, Z.; Tan, C.-H. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8066; b) Furukawa, T.; Kawazoe, J.;

- Zhang, W.; Nishimine, T.; Tokunaga, E.; Matsumoto, T.; Shiro, M.; Shibata, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9684; c) Companyó, X.; Valero, G.; Ceban, V.; Calvet, T.; Font-Bardía, M.; Moyano, A.; Rios, R. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 7986.
- ⁹⁷ Cui, H.-L.; Feng, X.; Peng, J.; Lei, J.; Jiang, K.; Chen, Y.-C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5737.
- ⁹⁸ Zhang, S.-J.; Cui, H.-L.; Jiang, K.; Li, R.; Ding, Z.-Y.; Chen, Y.-C. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5804.
- ⁹⁹ Huang, J.-R.; Cui, H.-L.; Lei, J.; Sun, X.-H.; Chen, Y.-C. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 4784.
- ¹⁰⁰ Sun, W.; Hong, X. M, L.; Wang, R. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7826.
- ¹⁰¹ Feng, X.; Yuan, Y.-Q.; Cui, H.-L.; Jiang, K.; Chen, Y.-C. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3660.
- ¹⁰² Zhu, B.; Yan, L.; Pan, Y.; Lee, R.; Liu, H.; Han, Z.; Huang, K.-W.; Tan, C.-H.; Jinag, Z. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6894.
- ¹⁰³ Browne, D. M.; Niyomura, O.; Wirth, T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3169.
- ¹⁰⁴ Blackmond, D., G.; Hodnett, N., S.; Lloyd-Jones, G., C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7450.
- ¹⁰⁵ a) Kusuma, B. R; Peterson, L. B.; Zhao, H.; Vielhauer, G.; Holzbeierlein, J.; Blagg, B. S. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 6234; b) Hogg, J. H.; Ollmann, I., R.; Wetterholm, A.; Andberg, M. B.; Haeggström, J.; Samuelsson, B.; Wong, Chi-H. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1698.
- ¹⁰⁶ Reich, H. J.; Renga, J. M.; Reich, I. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5434.
- ¹⁰⁷ a) Nast, R. *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 26; b) Trost, B. M.; Weiss, A., H. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 963.
- ¹⁰⁸ Poulsen, T. B.; Bernardi, L.; Alemán, J.; Overgaard, J.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 441.
- ¹⁰⁹ Gonzalez, D. F.; Brand, J. P.; Waser, J. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9457.
- ¹¹⁰ a) Companyó, X.; Hejnová, M.; Kamlar, M.; Vesely, J.; Moyano, A.; Rios, R. *Tetradedron Lett.* **2009**, *50*, 5021; b) Kamlar, M.; Bravo, N.; Alba, A.-N. R.; Hybelbauerová, S.; Císařová, I.; Veselý, J.; Moyano, A.; Rios, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5464.
- ¹¹¹ Šimek, M.; Remeš, M.; Veselý, J.; Rios, R. *Asian J. Org. Chem.* **2013**, *2*, 64.
- ¹¹² Géant, P.-Y.; Urban, M.; Remeš, M.; Císařová, I.; Veselý, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7979.
- ¹¹³ Smart, B. E. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *109*, 3.
- ¹¹⁴ a) Ullah, F.; Zhao, G.-L.; Deiana, L.; Zhu, M.; Dziedzic, P.; Ibrahim, I.; Hammar, P.; Sun J.; Córdova, A. *Chem. Eur. J.* **2009**, *16*, 10013; b) Companyó, X.; Hejnová, M.; Kamlar, M.; Veselý, J.; Moyano, A.; Rios, R. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5021; c) Kamlar, M.; Bravo, N.; Alba, A.-N., R.; Hybelbauerová, S.; Císařová, I.; Veselý, J.; Moyano, A.; Rios, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *28*, 5464.
- ¹¹⁵ Prakash, G. K. S.; Chacko, X. Z. S.; Wang, F.; Vaghoo, H.; Olah, G. A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2008**, *4*, 1.
- ¹¹⁶ Stokes, B. J.; Liu, S.; Driver, T. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4702.
- ¹¹⁷ Kitamura, T.; Kotani, M.; Fujiwara, Y. *Synthesis*, **1998**, 1416.

-
- ¹¹⁸ Kraszkiewicz, L.; Skulski, L. *Arkivoc*, **2003**, 6, 120.
- ¹¹⁹ Brand, J. P.; Clara Chevalley, C.; Scopelliti, R.; Waser, J. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 5655.
- ¹²⁰ Nicolai, S.; Erard, S.; Fernández González D.; Waser, J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 384.
- ¹²¹ Helal, C. J.; Magriotis, P. A.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.*; **1996**, *118*, 10938.
- ¹²² Cuadrado, P.; Gonzalez-Nogal, A. M.; Valero, R. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 4975.
- ¹²³ Moss, T. A.; Fenwick, D. R.; Dixon, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10076.
- ¹²⁴ Rioz-Martínez, A.; Cuetos, A.; Rodríguez, C.; de Gonzalo, D.; Lavandera, I.; Fraaije, M. W.; Gotor, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8387
- ¹²⁵ Nakagawa, H.; Ohyama, R.; Kimata, A.; Suzuki, T.; Miyata, N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 5939
- ¹²⁶ Giles, R. G., Lewis, N. J., Quick, J. K., Sasse, M. J., Urquhart, J. W. J., Youssef, L. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 4531
- ¹²⁷ Huang, A., Kodanko, J. J., Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14043.
- ¹²⁸ Weber, M., Jautze, S., Frey, W., Peters, R. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 14792.
- ¹²⁹ a) Finn, M. G.; Fokin, V. V. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1231; b) Menendez, C.; Chollet, A.; Rodriguez, F.; Inard, C.; Pasca, M-R.; Lherbet, C.; Baltas, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *52*, 275.
- ¹³⁰ Toyota, M.; Komori, Ch.; Ihara, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7110.
- ¹³¹ Zhdankin, V. V.; Stang, P. J. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 10927.
- ¹³² Smith, A. M. R.; Rzepa, H. S.; White, A. J. P.; Billen, D.; Hii, K. K. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3085.
- ¹³³ Bunnage, M. E.; Davies, S. G.; Parkin, R. M.; Roberts, P. M.; Smith, A. D.; Withey, J. M. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3337.
- ¹³⁴ Smith, A. M. R.; Billen, D.; Hii, K. K. *Chem. Commun.* **2009**, 3925.
- ¹³⁵ Tsuchida, H.; Tamura, M.; Hasegawa, E. *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 2467.
- ¹³⁶ Taylor, J. E.; Jones, M. D.; Williams, J. M. J.; Bull, S. D. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5740.
- ¹³⁷ Liu, Y.-H.; Shi, M. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1468.
- ¹³⁸ Luo, S.; Wang, P. G.; Cheng, J.-P. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 555.
- ¹³⁹ Annunziata, R.; Benaglia, M.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; Raimondi, L. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4697.
- ¹⁴⁰ Lee, K. Y.; Lee, C. G.; Kim, T. H.; Kim, J. N. *Bull. Korean. Chem. Soc.* **2004**, *25*, 33.
- ¹⁴¹ Boddaert, T.; Coquerel, Y.; Rodriguez, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 5061.
- ¹⁴² Ni, C.; Zhang, L.; Hu, J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3767.
- ¹⁴³ Davis, F. A.; Han, W.; Murphy, C. K. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4730
- ¹⁴⁴ Shen, Y.; Wang, G. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2083.
- ¹⁴⁵ Fukuzumi, T.; Shibata, N.; Sugiura, M.; Yasui, H.; Nakamura, S.; Toru, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4973.
- ¹⁴⁶ Nakao, S.; Mabuchi, M.; Shimizu, T.; Itoh, Y.; Takeuchi, Y.; Ueda, M.; Mizuno, H.; Shigi, N.; Ohshio, I.; Jinguji, K.; Ueda, Y.; Yamamoto, M.; Furukawa, T.; Aoki, S.; Tsujikawa, K.; Tanaka, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 1071.

-
- ¹⁴⁷ Šimek, M.; *Enantioselektivní aminace pyrazolonových derivátů*“ Praha 2012. Bakalářská práce, Univerzita Karlova v Praze.
- ¹⁴⁸ Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Fundam Crystallogr.* **2008**, *64*, 112.
- ¹⁴⁹ Pei, C.-K.; Zhang, X.-C.; Shi, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4479.
- ¹⁵⁰ Qu, Z.; Wang, J. *Chinese J. Org. Chem.* **2003**, *23*, 988.
- ¹⁵¹ Yadav, J.S.; Reddy, B.V.S.; Krishna, A.D.; Reddy, Ch. S.; Narsaiah, A.V. *J. Mol. Catal. A.-Chem.* **2007**, *261*, 93.
- ¹⁵² Christoffers, J.; Rößler, U.; Werner, T. *Eur. J. Org. Chem.* 2000, 701.
- ¹⁵³ Mottet, C.; Hamelin, O.; Garavel, G.; Depre's, J.-P.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1380.