

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

Studijní program: Chemie

Studijní obor: Organická chemie



**Bc. Tereza Koberová**

**Enantioselektivní syntéza BODIPY derivátů**  
Enantioselective Synthesis of BODIPY Derivatives

Diplomová práce

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

Praha, 2021

**Prohlášení:**

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

V Praze, 21. 6. 2021

Tereza Koberová

## Poděkování

Ze všeho nejdříve bych ráda poděkovala svému školiteli doc. RNDr. Janu Veselému, Ph.D. za ochotu a trpělivost při vedení mé diplomové práce. Děkuji mu za užitečné rady a konzultace, které mi byly poskytnuty a také za možnost pracovat ve výzkumné skupině asymetrické syntézy.

Dále bych chtěla poděkovat RNDr. Vojtěchu Dočekalovi za pomoc a rady po celou dobu řešení diplomové práce. Taktéž chci poděkovat všem členům laboratoře č. 141 a 143 za pohodovou atmosféru.

Děkuji také RNDr. Simone Petrželové, Ph.D. za zaučení na NMR přístrojích. Poděkování patří i RNDr. Martinu Štíchovi, Ph.D. za měření hmotnostních spekter, RNDr. Ivane Císařové, CSc. za určení absolutní konfigurace pomocí rentgenové strukturní analýzy, Mgr. Bohunce Šperlichové za měření specifické optické otáčivosti a teplot tání a Mgr. Michalu Urbanovi, PhD. za měření IČ spekter.

Největší poděkování určitě patří mé rodině a blízkým kamarádům, kteří mě podporovali po celou dobu studia.

## Abstrakt

Chirální BODIPY deriváty jsou zajímavé látky, které mohou být využity jako zdroj cirkulárně polarizované fluorescence (CPL) nebo jako stereoselektivní fluorescenční sondy.

Tato diplomová práce se zabývá přípravou enantiomerně a diastereomerně čistých BODIPY derivátů za využití aminokatalýzy.

První část této diplomové práce se zabývá studiem reaktivity BODIPY derivátů v enantioselektivních adičních reakcích na  $\alpha,\beta$ -nenasycené aldehydy za katalýzy chirálními sekundárními aminy. Druhá část práce je věnována nalezení vhodných reakčních podmínek kaskádové Michael/ $\alpha$ -alkylační reakce umožňující přípravu chirálních BODIPY derivátů s cyklopropanovým kruhem. Následně byla reakce provedena s vybranými  $\alpha,\beta$ -nenasycenými aldehydy.

## Klíčová slova

Asymetrická syntéza, BODIPY, cyklopropan, Michaelova adice,  $\alpha,\beta$ -nenasycený aldehyd, organokatalýza.

## Abstract

Chiral BODIPY derivatives are interesting substances that can be used as a source of circularly polarized fluorescence (CPL) or as stereoselective fluorescent probes.

This diploma thesis deals with the preparation of enantiomerically and diastereomerically pure BODIPY derivatives using aminocatalysis.

The first part of the work is focused on the reactivity of BODIPY derivatives in enantioselective Michael additions to  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes activated by chiral secondary amines. The second part of the work is devoted to finding suitable reaction conditions of the cascade Michael/ $\alpha$ -alkylation reaction to prepare chiral BODIPY derivatives with a cyclopropane ring. Subsequently, the reaction was performed with selected  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes.

## Key words

Asymmetric synthesis, BODIPY, cyclopropane, Michael addition,  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehyde, organocatalysis.

# Obsah

Poděkování.....	3
Abstrakt.....	4
Klíčová slova .....	4
Abstract.....	5
Key words .....	5
Použité zkratky .....	7
1. Úvod.....	8
1.1 BODIPY .....	8
1.1.1 Příprava BODIPY jádra.....	9
1.1.2 Funkcionalizace BODIPY .....	12
1.1.3 Chirální deriváty BODIPY .....	19
2. Cíle práce .....	25
3. Výsledky a diskuze .....	26
3.1 Příprava výchozích derivátů BODIPY .....	27
3.2 Michael/Michael/aldolová kaskádová reakce .....	28
3.3 Cyklopropanační kaskádová reakce BODIPY 3 .....	36
4. Experimentální část.....	44
4.1 Obecné poznámky a chemikálie.....	44
4.2 Syntéza sloučenin.....	45
4.2.1 Příprava výchozích BODIPY derivátů .....	45
4.2.2 Chirální Michaelova adice.....	50
4.2.3 Chirální cyklopropanace.....	54
5. Závěr .....	59
6. Literatura.....	61

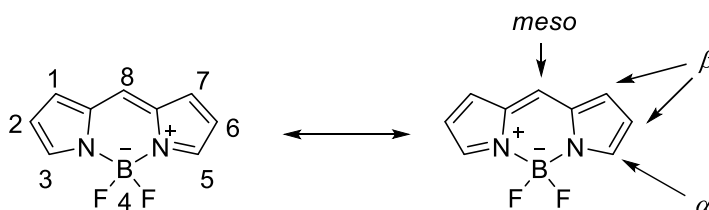
## Použité zkratky

Ac	acetyl
Ar	aryl
BODIPY	4-bora-3a,4a-diaza-s-indacen
DCE	1,2-dichlorethan
DCM	dichlormethanu
DDQ	2,3-dichlor-5,6-dikyano-1,4-benzochinon
DIPEA	<i>N, N</i> -diisopropylethylamin
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamid
2,4-DNBA	2,4-dinitrobenzoová kyselina ( <i>2,4-dinitrobenzoic acid</i> )
d.r.	diastereomerní poměr ( <i>diastereomeric ratio</i> )
<i>i</i> -Pr	isopropyl
<i>ee</i>	enantiomerní přebytek ( <i>enantiomeric excess</i> )
ekv.	ekvivalent
ESI	elektronsprejová ionizace
Et	ethyl
GC	plynová chromatografie ( <i>gas chromatography</i> )
HFIP	1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol
HRMS	hmotnostní spektrometrie s vysokým rozlišením ( <i>high resolution mass spectrometry</i> )
IČ	infračervená spektrometrie
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -chlorperoxybenzoová kyselina
MBH	Morita–Baylis–Hillman
Me	methyl
mol.	molární
MS	hmotnostní spektrometrie ( <i>mass spectrometry</i> )
n.d.	není určeno
NBS	<i>N</i> -bromsukcinimid
NCS	<i>N</i> -chlorsukcinimid
NIS	<i>N</i> -jodsukcinimid
NK	přirozený zabiják ( <i>natural killer</i> )
NMR	nukleární magnetická rezonance
Ph	fenyl
<i>R<sub>F</sub></i>	retardační faktor
TFA	trifluoroctová kyselina
THF	tetrahydrofuram
TLC	chromatografie na tenké vrstvě ( <i>thin layer chromatography</i> )
TMS-DPP	$\alpha,\alpha$ -difenyl-2-pyrrolidinmethanol trimethylsilyl ether
T.t.	teplota tání

# 1. Úvod

## 1.1 BODIPY

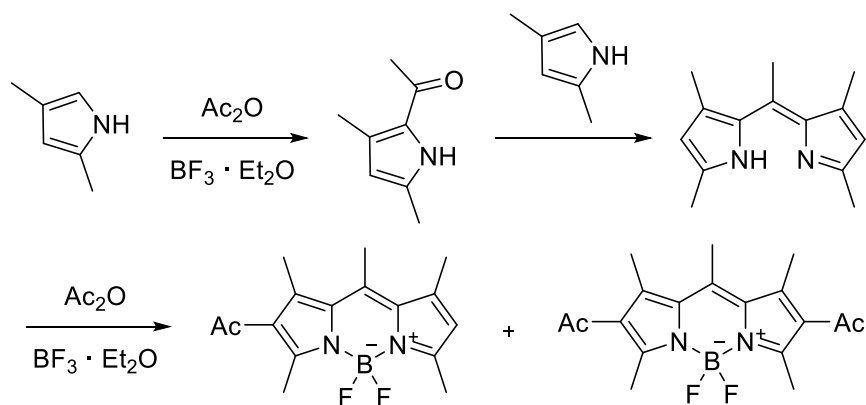
BODIPY je molekula obsahující dva pyrrolové kruhy spojené atomem uhlíku a atomem boru, který je zpravidla substituován fluory (Obrázek 1). Systematicky lze takové jádro nazvat jako 4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indacen. Jeho číslování je odvozeno od číslování *s*-indacenu. Uhlík spojující pyrrolové kruhy je označován také jako *meso* (*meso*-poloha). Jednotlivé uhlíky pyrrolových jader BODIPY se označují jako  $\alpha$  či  $\beta$ , v závislosti na vzdálenosti uhlíku od pyrrolového dusíku (toto označení bylo převzato z názvosloví dipyrriu).<sup>1</sup>



**Obrázek 1:** Jádro BODIPY molekuly

Poprvé byl tento strukturní motiv připraven náhodou v roce 1968 Treibsem a Kreuzerem.<sup>2</sup> V jejich průkopnické práci popsali reakci 2,4-dimethylpyrrolu s anhydridem kyseliny octové v přítomnosti  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , který měl sloužit jako Lewisova kyselina. Místo předpokládaného acetylpyrrolu však byly izolovány 2 fluorescenční látky – acetylované deriváty BODIPY. Při reakci dimethylpyrrolu s anhydridem kyseliny octové nejprve vzniká acetylovaný pyrrol, který kondenzuje v kyselé katalyzované reakci s dalším pyrrolem za vzniku dipyrromethenu, ten komplexuje dloučeninu boru za vzniku BODIPY, zároveň dochází k acylaci vzniklého BODIPY derivátu (Schéma 1).





**Schéma 1:** Syntéza prvních derivátů BODIPY

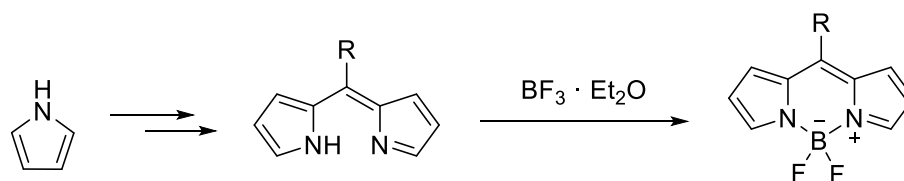
I přes zajímavé vlastnosti objevených látek o ně nebyl zpočátku velký zájem. Zlom nastal v průběhu osmdesátých let, kdy byly deriváty odvozené od BODIPY použity pro fluorescenční značení biologických struktur.<sup>3,4</sup> Díky tomu se zájem o tento typ molekul rapidně zvyšuje, což lze ilustrovat meziročním nárůstem počtu vědeckých publikací, ve kterých je BODIPY využito. Tyto fluorescenční látky jsou atraktivní hlavně díky chemické a tepelné stabilitě, nízké toxicitě a dobré rozpustnosti (nejen v organických rozpouštědlech). Jejich hlavní výhodou jsou výborné fotofyzikální vlastnosti, mezi které patří absorpce/fluorescence ve viditelném světle s úzkým absorpčním i emisním pásem a vysoké fluorescenční výtěžky s pouze zanedbatelnou tvorbou tripletového stavu.<sup>5</sup>

Díky těmto vlastnostem je strukturní motiv BODIPY využíván pro fluorescenční barviva, která našla uplatnění při značení buněčných organel<sup>6</sup> nebo jako senzory (bio)molekul.<sup>7</sup> Mimo hojně aplikace v biologii nacházejí deriváty BODIPY uplatnění také jako barevné lasery,<sup>8</sup> senzitizery ve fotovoltaických člancích<sup>9</sup> nebo ve fotodynamické terapii.<sup>10</sup>

I přes rozsáhlý výzkum a široké uplatnění sloučenin BODIPY počet těchto fluorescenčních barviv, které jsou komerčně dostupné, dosahuje pouze několika desítek.

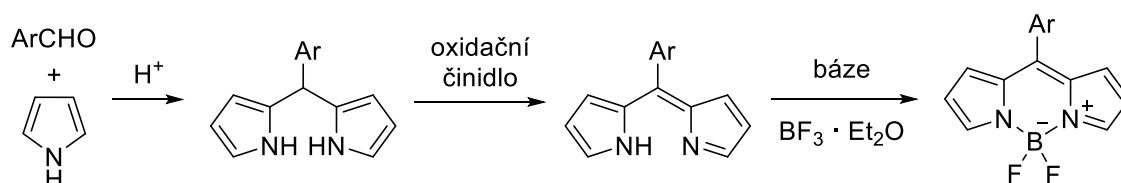
### 1.1.1 Příprava BODIPY jádra

Pro přípravu BODIPY jádra je známo hned několik syntetických přístupů, které začínají přípravou dipyrromethenu, ten je následně komplexován borem za vzniku BODIPY sloučeniny (Schéma 2).<sup>11</sup>



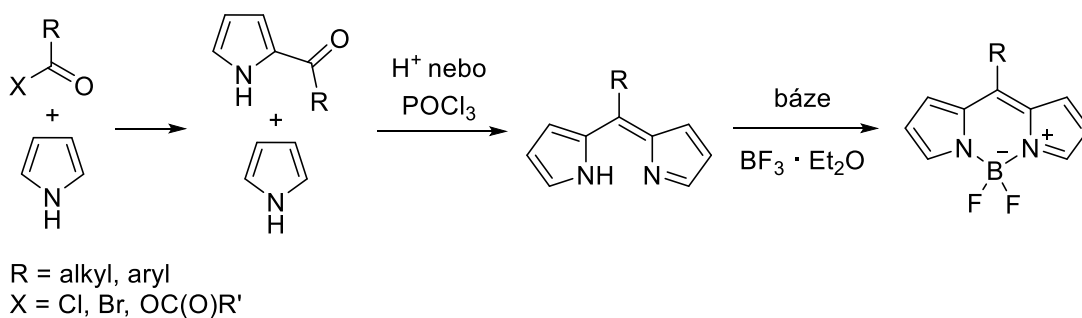
**Schéma 2:** Obecné schéma pro přípravu BODIPY

Dipyrromethen lze získat různými způsoby, nejpoužívanější způsob je kyselé katalyzovaná kondenzace aldehydu a pyrrolu. V případě nesubstituovaného pyrrolu je nutné jeho použití ve velkém nadbytku (mnohdy jako rozpouštědlo), což vede ke snížení nechtěné polymerace.<sup>12</sup> Jsou však známy i metody, kdy není potřeba přebytek pyrrolu, ale kondenzace jednoho ekvivalentu aldehydu se dvěma ekvivalenty pyrrolu je prováděná ve vodě.<sup>13</sup> Při použití 2-substituovaných pyrrolů k vícenásobné kondenzaci nedochází a není proto potřeba použít přebytek pyrrolu.<sup>14</sup> Pyrromethan vznikající reakcí 2-substituovaného pyrrolu s (hetero)aromatickým aldehydem je většinou nestabilní molekula citlivá na světlo, vzduch a kyselé podmínky. Proto je zpravidla *in-situ* oxidován na dipyrromethen za použití DDQ nebo *p*-chloranilu. Takto vzniklé dipyrrometheny se následně komplexují s  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  v bazických podmínkách (většinou sekundární nebo terciální amin) za vzniku BODIPY sloučeniny (Schéma 3).



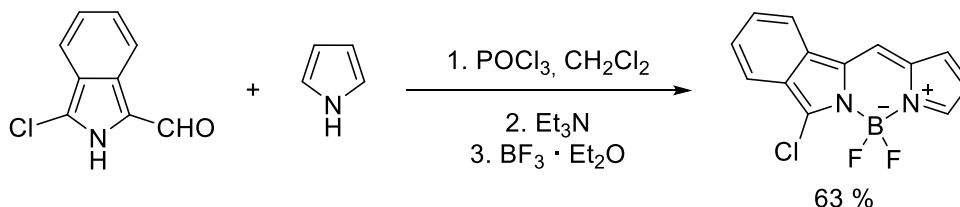
**Schéma 3:** Syntéza BODIPY pomocí kondenzace pyrrolu a aldehydu

Dalším způsobem přípravy BODIPY je reakce pyrrolu s acylhalogenidem,<sup>15</sup> anhydridem<sup>16</sup> nebo s orthoesterem<sup>17</sup>. Vznikající acylpyrrol se většinou neizoluje a reaguje s nadbytkem pyrrolu v kyselých podmínkách nebo v přítomnosti  $\text{POCl}_3$  za vzniku dipyrromethenu. Následná deprotonace bazí a komplexace s borem vede k příslušnému derivátu BODIPY. Touto cestou lze připravit deriváty BODIPY nejen s aromatickým, ale i s alifatickým substituentem v *meso*-poloze (Schéma 4).<sup>11</sup>



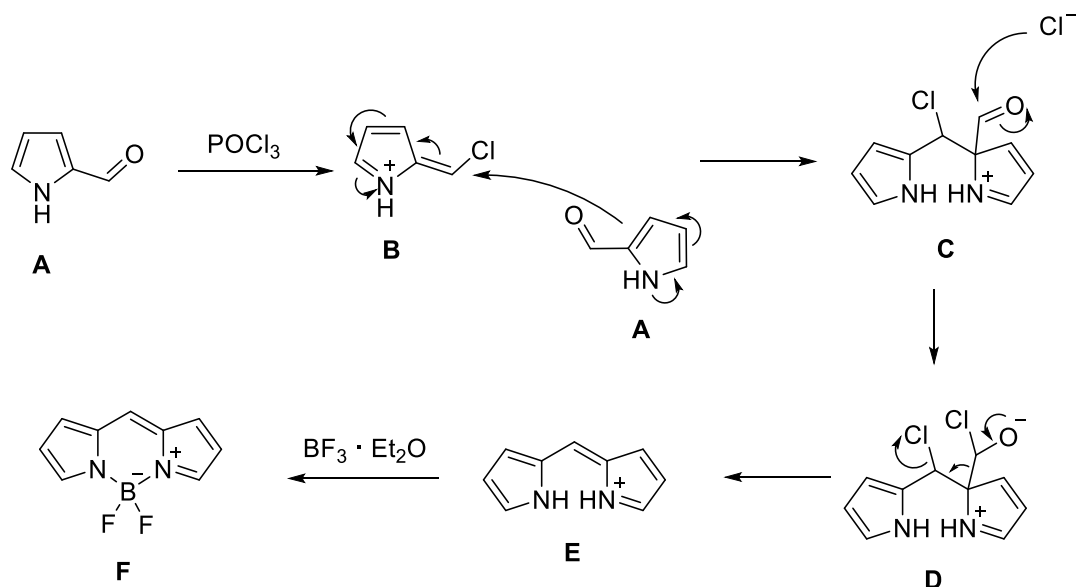
**Schéma 4:** Syntéza BODIPY pomocí kondenzace pyrrolu

Tento způsob přípravy je vhodný i pro syntézu nesymetrických BODIPY derivátů, které mají různé substituenty na pyrrolových jádrech. Nejprve se připraví vhodný derivát acylpyrrolu, který se izoluje, a následně se nechá reagovat s odlišným derivátem pyrrolu (Schéma 5).<sup>18</sup> Je zřejmé, že oproti předchozímu přístupu kondenzace pyrrolu s aldehydem, poskytuje tato metoda větší variabilitu, což lze využít pro přípravu velkého množství různě substituovaných BODIPY derivátů.



**Schéma 5:** Příprava nesymetrického BODIPY

V roce 2008 popsal L. Wu a K. Burgess další ze zajímavých metod přípravy symetrických nesubstituovaných BODIPY derivátů. Výhodou je syntéza bez oxidačního kroku za použití pouze jednoho derivátu pyrrolu.<sup>19</sup> POCl<sub>3</sub> reaguje s pyrrol-2-karbaldehydem **A** za vzniku chlorovaného azafulvenu **B**, který je atakován další molekulou pyrrol-2-karbaldehydu **A**. Napadení vzniklého pyrromethanového kationtu **C** chloridovým aniontem vede k meziprojektu **D**, který se rozpadá na dipyrinový kationt **E**. Ten je následně komplexován, jako u předchozích metod, sloučeninou boru za vzniku BODIPY **F** (Schéma 6).



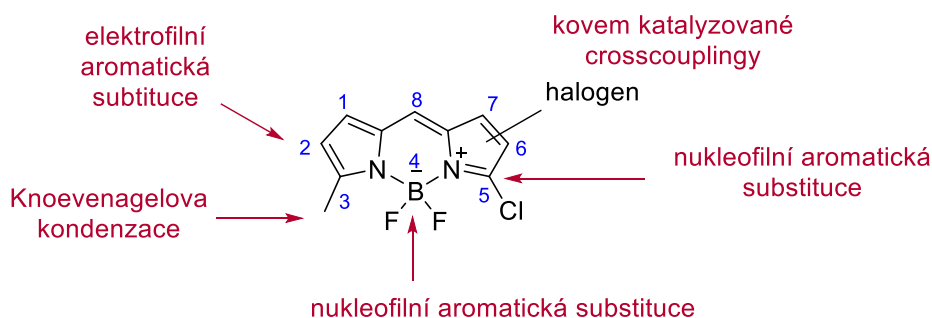
**Schéma 6:** Mechanismus reakce pyrrolkarbeldehydu s POCl<sub>3</sub>

### 1.1.2 Funkcionalizace BODIPY

Zavedením substituentů na BODIPY jádro mohou být modulovány chemické i fotofyzikální vlastnosti těchto látek.<sup>20</sup> K substituci dochází buď současně s přípravou BODIPY jádra, pak se jedná o prefunkcionalizaci, nebo se substituenty zavádí na již připravenou BODIPY molekulu.

Pro přípravu substituovaného BODIPY jádra lze použít různě substituované pyrroly, acylhalogenidy nebo aldehydy. Také je možné substituovat dippyromethen,<sup>21</sup> či sloučeniny boru<sup>22</sup>. Tyto metody jsou využívány hlavně k syntéze molekul BODIPY, které je obtížné získat až funkcionalizací BODIPY jádra.<sup>23</sup>

Jestliže jsou na molekulu BODIPY zavedeny funkční skupiny až po samotné syntéze jádra BODIPY, jedná se o postfunkcionalizaci.<sup>24</sup> Mezi často využívané reakce na BODIPY jádru patří nukleofilní a elektrofilní aromatická substituce, kovem katalyzované couplingy, Knoevenagelova kondenzace na methylových skupinách nebo substituce na atomu boru (Obrázek 2).<sup>25</sup> Nejvýznamnější funkcionalizace jádra jsou díky svému významu diskutovány podrobněji v následujícím textu.



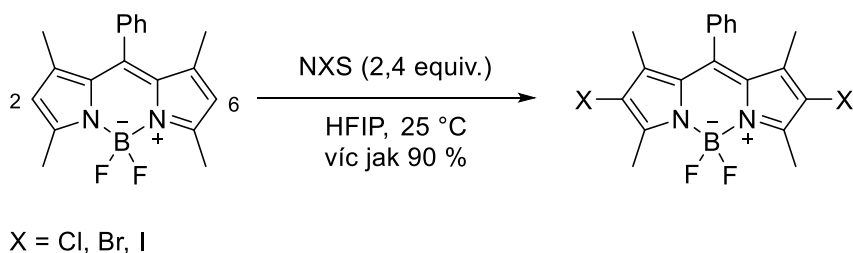
**Obrázek 2:** Různé přístupy k funkcionalizaci BODIPY

### 1.1.2.1 Funkcionalizace BODIPY jádra

#### Elektrofilní aromatická substituce BODIPY jádra

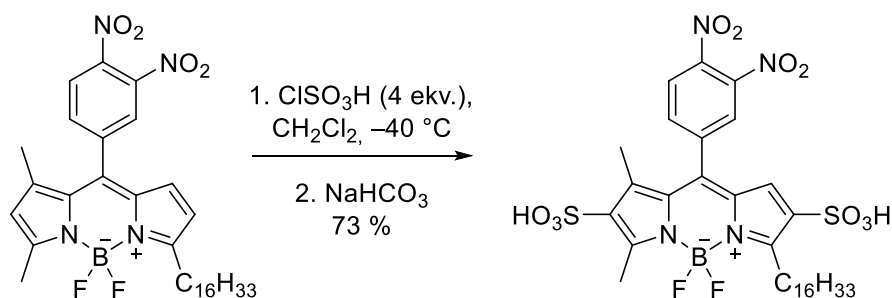
Nejvyšší elektronová hustota na BODIPY jádře se nachází v polohách 2 a 6, proto lze v těchto polohách provádět elektrofilní aromatickou substituci. Tímto způsobem je možné provádět halogenaci, sulfonaci, nitraci nebo Vilsmeierovu-Haackovu formylaci.<sup>26</sup>

Pro elektrofilní aromatickou halogenaci BODIPY jádra v poloze 2 a 6 se používají činidla jako NCS, NBS a NIS. Při použití víc jak dvojnásobného nadbytku činidla jsou získávány dihalogenované produkty (Schéma 7).<sup>27</sup>



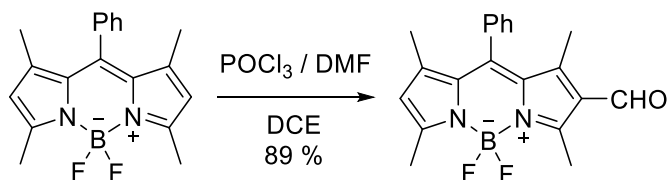
**Schéma 7:** Halogenace BODIPY jádra v poloze 2 a 6

Sulfonace BODIPY derivátů vede k jejich rozpustnosti v polárních rozpouštědlech jako je voda. Toho bylo využito při přípravě ve vodě dobře rozpustných BODIPY derivátů (Schéma 8), které po redukci nitroskupin poskytly BODIPY deriváty, které se dokáží zachytit do plazmatické membrány živých buněk a dokáží detekovat extracelulární NO uvolněný z těchto buněk.<sup>28</sup>



**Schéma 8:** Sulfonace BODIPY

Další synteticky důležitou transformací je Vilsmeierova-Haackova reakce využitelná k přípravě formylovaných BODIPY derivátů použitím směsi  $\text{POCl}_3$  a dimethylformamidu (Schéma 9). Takto připravené formylované BODIPY deriváty mohou být dále transformovány na příslušné BODIPY deriváty s různými funkčními skupinami (viz. strana 17).<sup>29,30</sup>

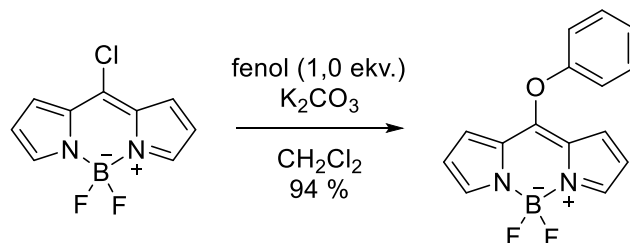
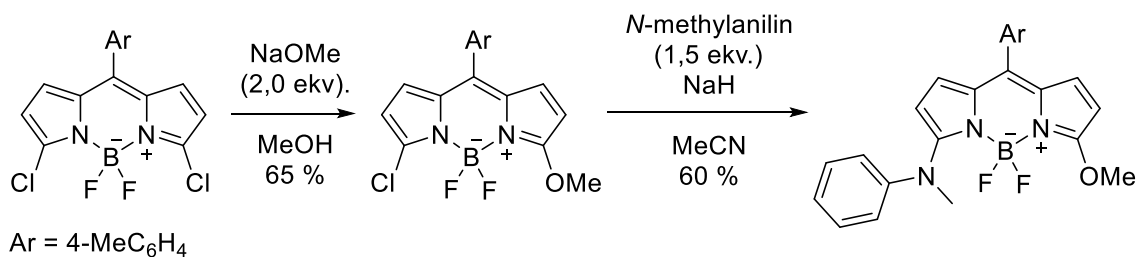


**Schéma 9:** Formylace BODIPY

### Nukleofilní substituce na BODIPY jádru

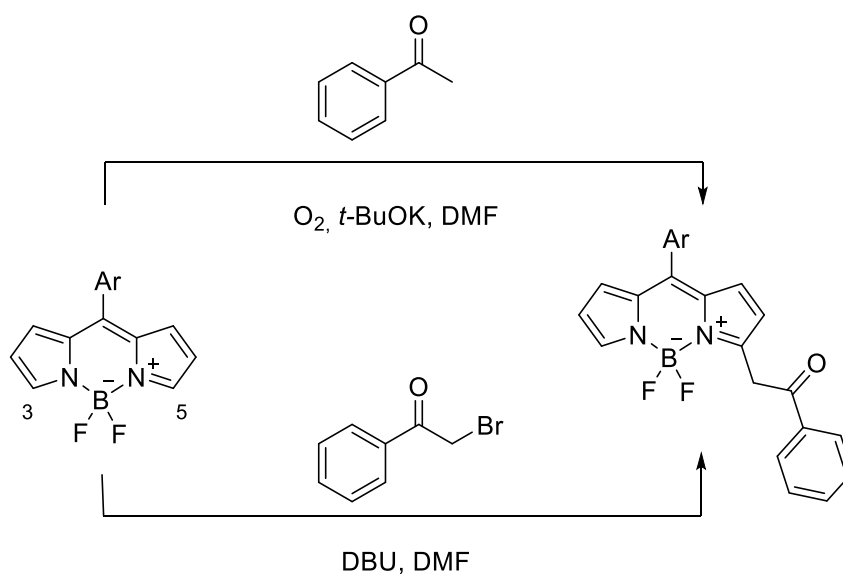
Pro nukleofilní aromatické substituce jsou nejčastěji využívány BODIPY deriváty, které nesou jeden či více halogenů, ať už na uhlících pyrrolových kruhů nebo v *meso*-poloze. Tyto deriváty lze připravit z halogenovaných pyrrolů (kapitola 1.1.1) nebo pomocí elektrofilní aromatické substituce, jak již bylo zmíněno výše.

Při nukleofilních aromatických substitucích BODIPY derivátů je možné použít velké množství různých nukleofilů jako jsou alkokidy, aminy, ale i uhlíkaté nukleofily. Při použití dihalo-BODIPY lze změnou reakčních podmínek provádět selektivně monosubstituci i disubstituci obou halogenů s dvěma rozdílnými nukleofily (10 – nahoře).<sup>31,32</sup> Nukleofilní substituce lze provádět i na derivátech BODIPY s halogenem umístěným v *meso*-poloze (Schéma 10 – dole).<sup>33</sup>



**Schéma 10:** Nukleofilní substituce chlorderivátů BODIPY

BODIPY molekula může reagovat s nukleofilem v polohách 3 a 5, aniž by v těchto polohách nesla halogen nebo jinou odstupující skupinu, prostřednictvím oxidativní nukleofilní substituce. Alifatické aminy a uhlíkaté nukleofily reagují s BODIPY v přítomnosti kyslíku jako oxidačního činidla za vzniku monosubstituovaných produktů (Schéma 11 – nahoře).<sup>34</sup> Dále bylo zjištěno, že nukleofilní substituci lze provádět i s nukleofily nesoucími odstupující skupinu na  $\alpha$ -uhlíku (Schéma 11 – dole).<sup>35</sup>



**Schéma 11:** Oxidativní a nepřímá nukleofilní substituce

Přímá alkylace<sup>36</sup>, arylace<sup>37</sup> a benzylace<sup>38</sup> poloh 3 a 5 BODIPY je možná také pomocí radikálových reakcí.

### Paladiem katalyzované couplingy

Dalšími běžně používanými reakcemi halogenovaných BODIPY derivátů jsou palladiem katalyzované couplingy, které vedou k aryl/alkyl substituovaným BODIPY derivátům. Bylo zjištěno, že je možné použít různé typy couplingových reakcí jako jsou Suzukiho, Heckova, Sonogashirova, Stilleho a Negishiho reakce (Schéma 122).<sup>39,40</sup>

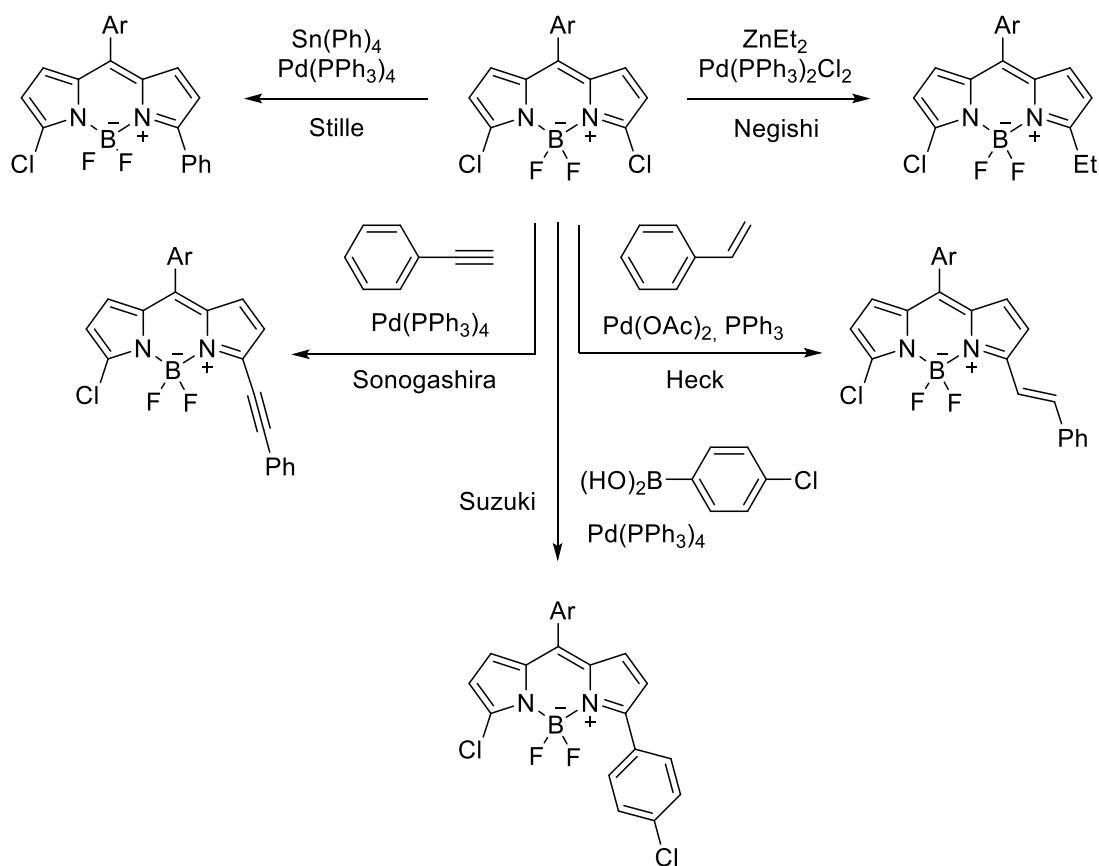
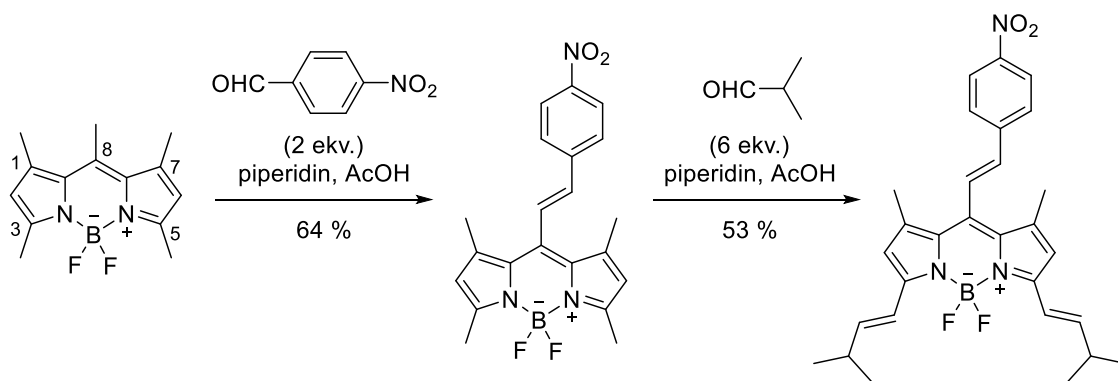


Schéma 12: Couplingové reakce na haloderivátech BODIPY

#### 1.1.2.2 Reakce na postranním řetězci derivátů BODIPY

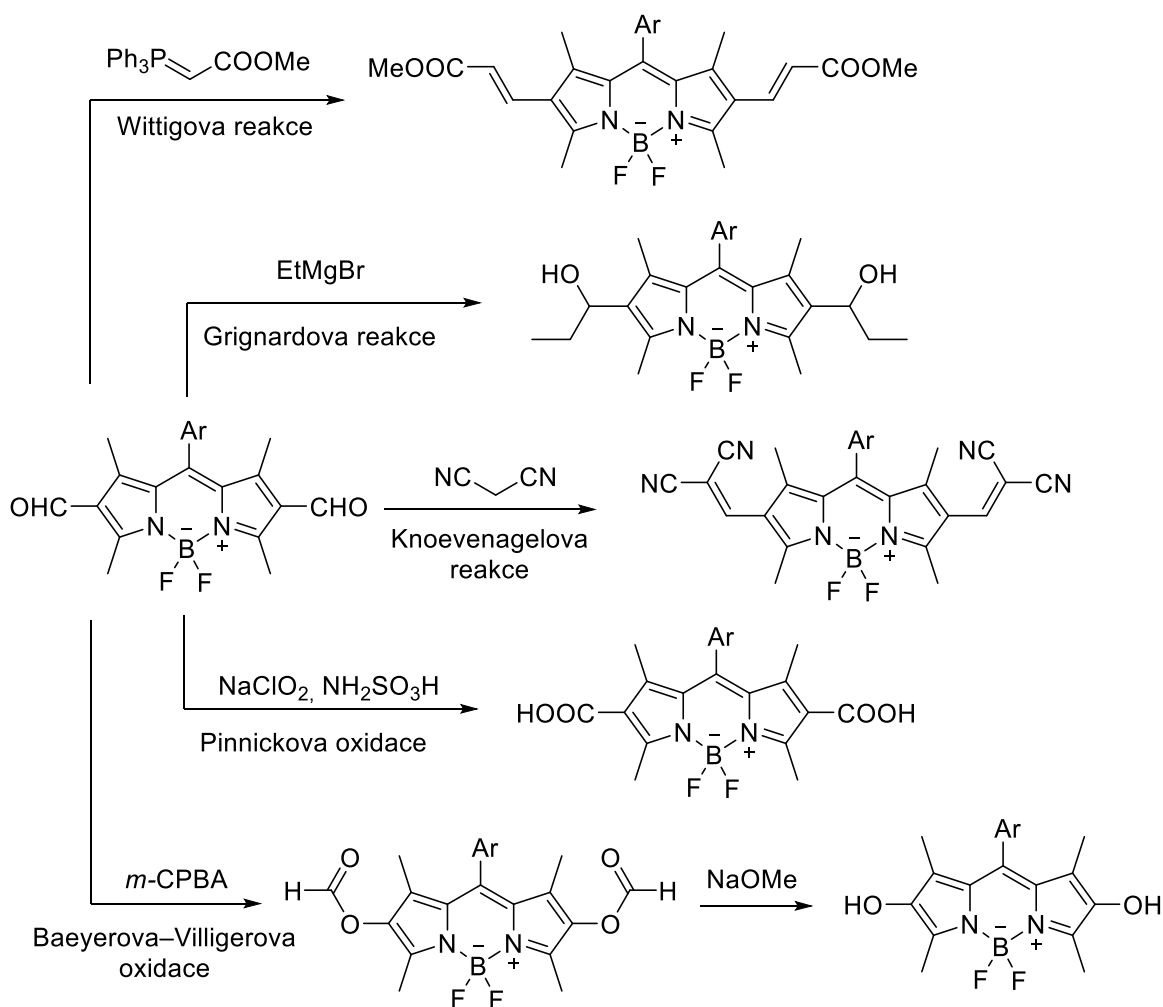
Díky elektron-deficitní povaze BODIPY jádra mají postranní alkylové řetězce dostatečně kyselé  $\alpha$ -polohy, aby na nich docházelo k reakcím jako je Knoevenagelova kondenzace nebo aldolová reakce.<sup>41,42</sup> Bylo zjištěno, že nejvíce reaktivní je postranní řetězec v poloze 8, následně řetězce v polohách 3 a 5 a poté v polohách 1 a 7. Na základě rozdílné reaktivity lze proto provádět regioselektivní Knoevenagelovy reakce (Schéma 133).<sup>43</sup>





**Schéma 13:** Regioselektivní Knoevenagelova kondenzace

Synteticky atraktivní formylované BODIPY deriváty (příprava na str. 14) mohou být dále transformovány na příslušné BODIPY deriváty s různými funkčními skupinami pomocí mnoha známých reakcí (Schéma 14).

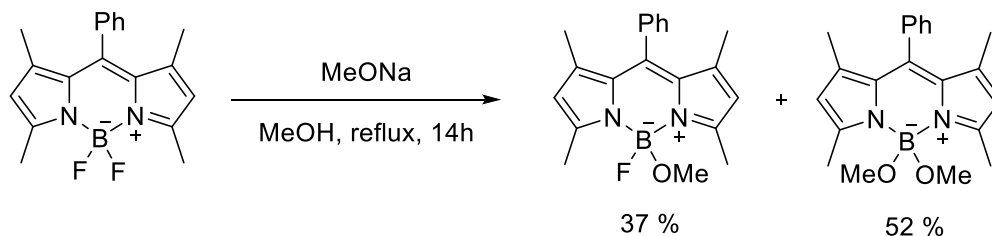


**Schéma 14:** Transformace formylderivátů BODIPY.

K přípravě nenasycených esterů lze použít Wittigovu reakci, pro syntézu sekundárních alkoholů je možné použít Grignardovu reakci. S uhlíkatými nukleofily probíhá Knoevenagelova kondenzace. Aldehyd lze na kyselinu oxidovat pomocí Pinnickovy oxidace. Příprava BODIPY derivátů s hydroxy-skupinami navázanými přímo na BODIPY jádro zahrnuje Baeyerovu–Villigerovu oxidaci formylové skupiny a následnou hydrolýzu.<sup>30</sup>

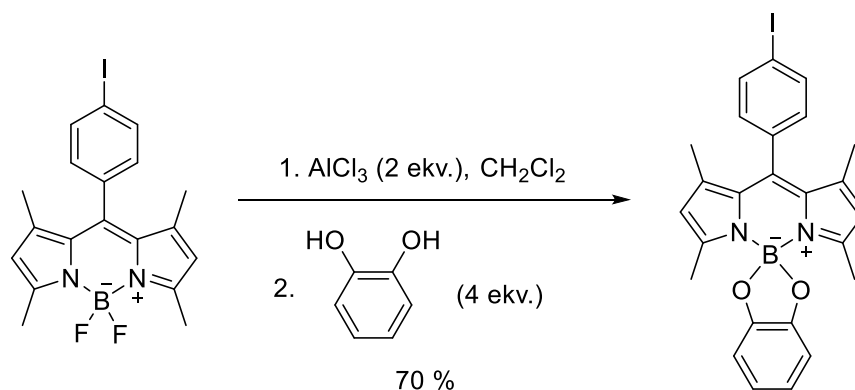
#### 1.1.2.4 Reakce na atomu boru

Funkcionalizace BODIPY jádra nemusí být prováděna pouze na pyrrolových skeletech, ale i na atomu boru. Nejběžnější reakcí tohoto typu je substituce jednoho nebo obou atomů fluoru za alkoxydovou skupinu. Toho lze docílit více způsoby. Methoxy skupinu lze zavést reakcí BODIPY s methoxidem sodným v ethanolu za zvýšené teploty. Produktem je směs mono- a disubstituovaných BODIPY derivátů (Schéma 15).<sup>44</sup>



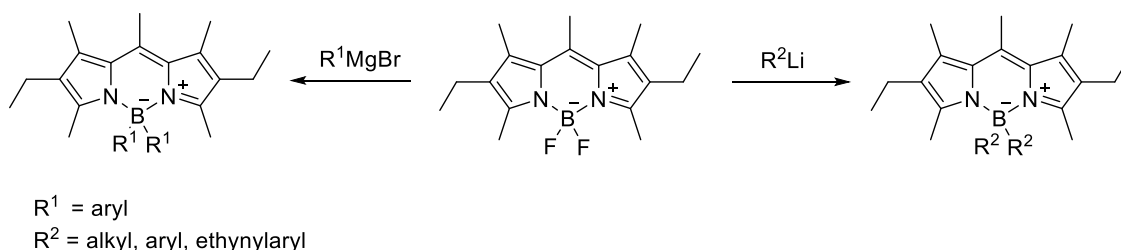
**Schéma 15:** Substituce atomů fluoru za alkoxykupinu

Různé dialkoxy- a diaryloxyBODIPY deriváty lze připravit pomocí reakce BODIPY se stechiometrickým množstvím chloridu hlinitého a následného přidání alkoholu v nadbytku. Tímto způsobem lze na atom boru zavést i dioly za vzniku spirocyklu (Schéma 16).<sup>45</sup> Kromě kyslíkatých nukleofilů lze na atom boru zavádět i dusíkaté nukleofily.<sup>25</sup>



**Schéma 16:** Substituce na atomu boru za použití diolu

Atomy fluoru lze nahradit i alkylovými, arylovými a alkynyllovými skupinami reakcí BODIPY s organolithnými či organohořečnatými sloučeninami (Schéma 17). V případě organohořečnatých sloučenin lze změnou reakčních podmínek docílit monosubstituce nebo disubstituce obou fluorů. Reakce s organolitnými sloučeninami vede k disubstituovaným BODIPY derivátům. Jelikož jsou tato alkylační činidla dost reaktivní, může docházet k ataku na nesubstituované pyrrolové polohy, a proto se k těmto reakcím používají polyalkylované BODIPY deriváty.<sup>46</sup>



**Schéma 17:** Substituce fluorů pomocí alkylačních činidel

### 1.1.3 Chirální deriváty BODIPY

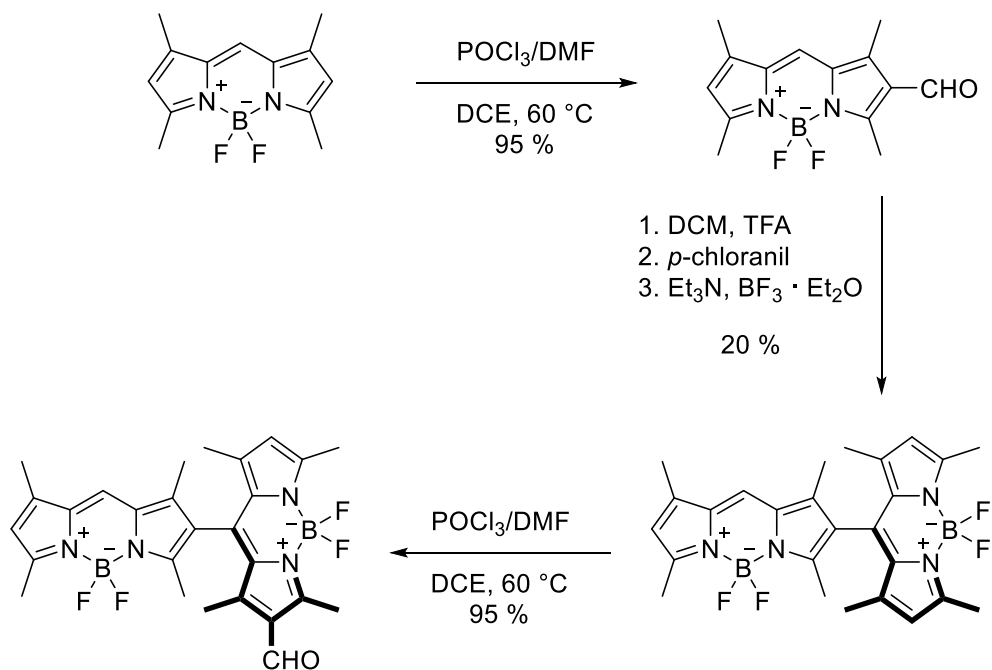
Funkcionalizace BODIPY molekul může vést k chirálním derivátům. Tyto látky dokáží emitovat cirkulárně polarizované světlo, tomuto jevu se říká cirkulárně polarizovaná luminescence (CPL) a chromofory s touto vlastností lze uplatnit v technologických oborech, jako je chirální optoelektronika a fotonika.<sup>47</sup> Tyto molekuly je možné využívat jako fluorescenční sondy k detekci a měření obsahu chirálních molekul v roztocích nebo pro biologické značení chirálních molekul v živých buňkách (např. značení kyseliny D-glutamové)<sup>48</sup>.

Chirální BODIPY deriváty mohou vykazovat různé druhy chiralitu. Centrální chiralitu lze pozorovat u derivátů s chirálním centrem na postranním řetězci, ale i na atomu boru. Axiální chiralitu lze pozorovat při zabránění rotaci jednoduché vazby substituentu (nejběžněji aromátu v *meso*-poloze) BODIPY.<sup>49</sup>

### 1.1.3.1 Dělení racemátu

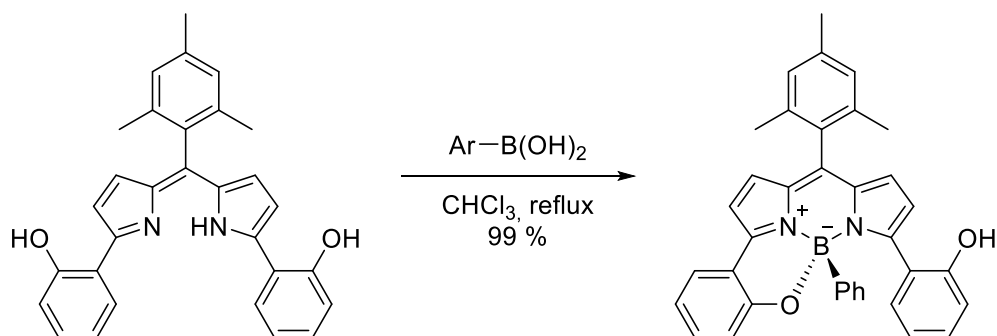
Jednou z možností získání čistého enantiomeru je syntéza racemátu, který je poté rozdělen na jednotlivé enantiomery.

Tohoto přístupu bylo využito při přípravě opticky čistého dimeru BODIPY (Schéma 18). Nejprve byla provedena Vilsmeierova-Haackova formylace výchozího tetramethylBODIPY derivátu. Získaný formulovaný produkt byl použit pro kondenzaci s dimethylpyrrolem za vzniku druhého BODIPY jádra, současně došlo ke vzniku axiálně chirálního BODIPY derivátu, který byl následně opět formylován. Jednotlivé enantiomery byly separovány pomocí preparativní HPLC s chirální stacionární fází.<sup>50</sup>



**Schéma 18:** Příprava BODIPY dimeru

Také derivát BODIPY, který nese centrum chiralitu na atomu boru, byl připraven jako racemát, konkrétně pomocí reakce derivátu dipyrromethenu s arylboronovou kyselinou (Schéma 19). Čistý enantiomer byl získán opět pomocí chirální HPLC separace.<sup>51</sup>

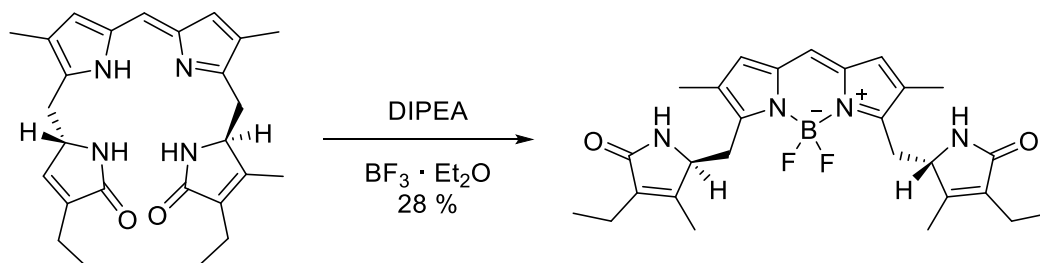


**Schéma 19:** Příprava BODIPY derivátu se stereogenním centrem na atomu boru

### 1.1.3.2 Použití enantiomerně čisté výchozí látky

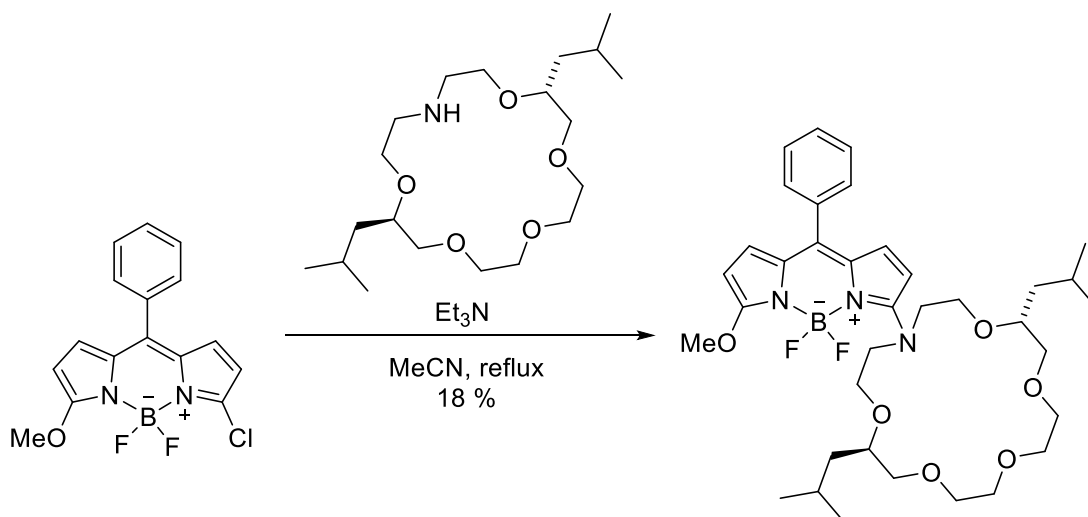
Dalším a poměrně častým způsobem, jak získat enantiomerně čistý produkt chemické reakce, je vycházet z enantiomerně čisté výchozí látky.

První známý chirální BODIPY derivát byl syntetizován roku 1996 Stöckli-Evansem. Jako výchozí látka byl použit opticky čistý analog urobilinu, příslušný opticky čistý derivát BODIPY byl získán komplexací s  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (Schéma 20).<sup>52</sup>



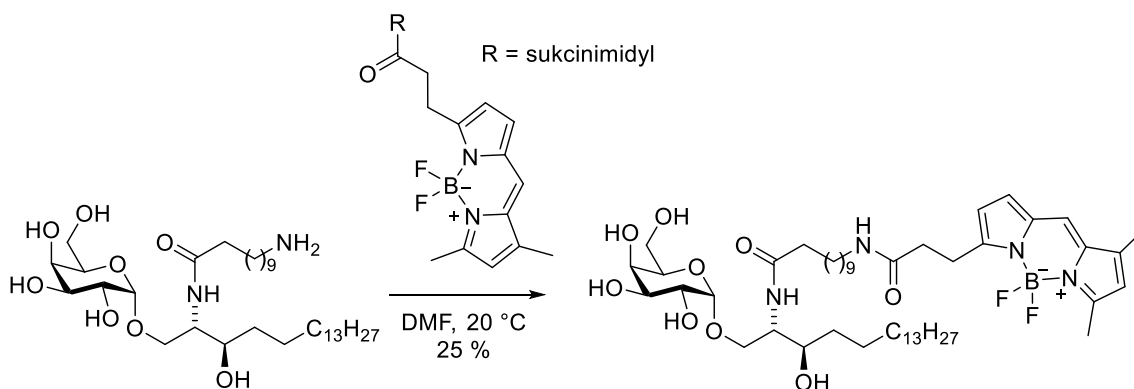
**Schéma 20:** Chirální BODIPY derivát získaný komplexací chirálního prekursoru se sloučeninou boru

Nukleofilní substitucí enantiomerně čistého azacrownetheru na chlorovaný BODIPY derivát byl získán příslušný opticky čistý produkt (Schéma 21), který představuje účinný fluorescenční indikátor vápenatých a olovnatých iontů. Dále bylo testováno, jestli je tento fluorofor schopný preferenčně zachytit pouze jeden enantiomer  $\alpha$ -fenylethylamoniumchloristanu, avšak enantiosektivita senzoru byla nízká, což autoři přisuzují velké flexibilitě chirálního ligandu na BODIPY molekule.<sup>53</sup>



**Schéma 21:** Syntéza chirálního chemosenzoru

Zajímavý biologický výzkum byl prováděn s opticky čistým derivátem BODIPY, který byl získán spojením glykolipidového prekursoru s BODIPY molekulou (Schéma 22). Strukturně se jedná o analog  $\alpha$ -galaktosyl ceramidu, což je syntetický glykolipid, který je schopný navázat se na NK T-lymfocyty, které jsou odpovědné za protinádorovou aktivitu a ochranu před autoimunitními chorobami. Fluorescence však byla zaznamenána v jiných buňkách obsahujících příslušný receptor, ale ne v požadovaných T-lymfocytech.<sup>54</sup>



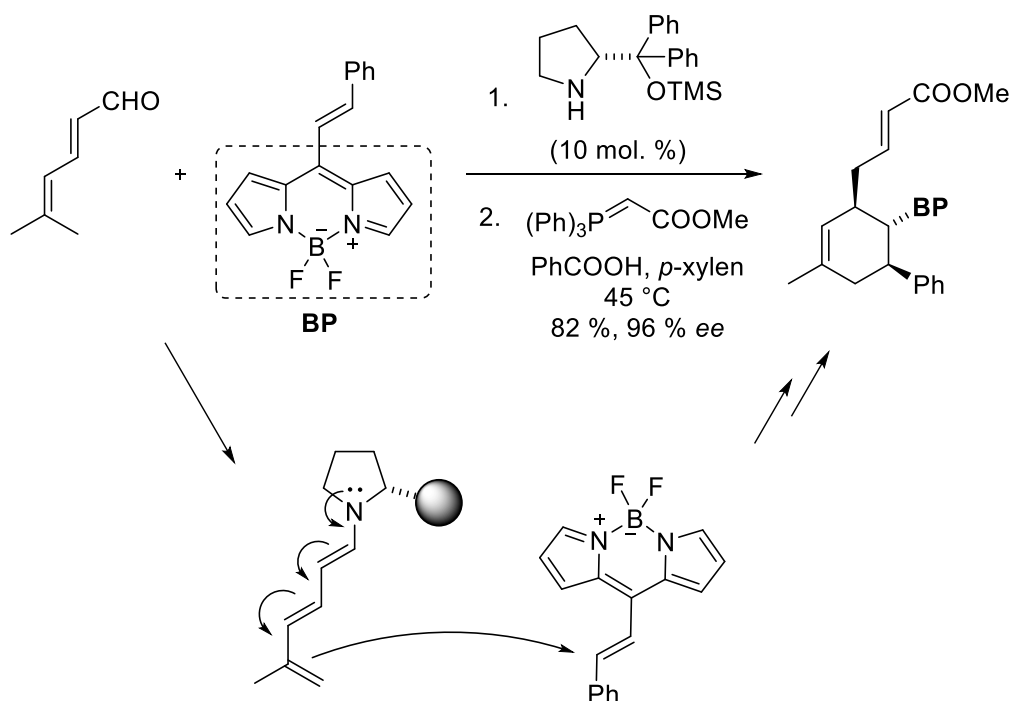
**Schéma 22:** Příprava BODIPY s navázaným glykolipidem

### 1.1.3.3 Asymetrická syntéza

Přípravou enantiomerně obohacených látek, kdy jedno nebo více stereogenních center vzniká v průběhu reakce, se zabývá asymetrická syntéza. Jednou z velmi studovaných metod je asymetrická syntéza řízená katalyzátorem. Výhodou tohoto

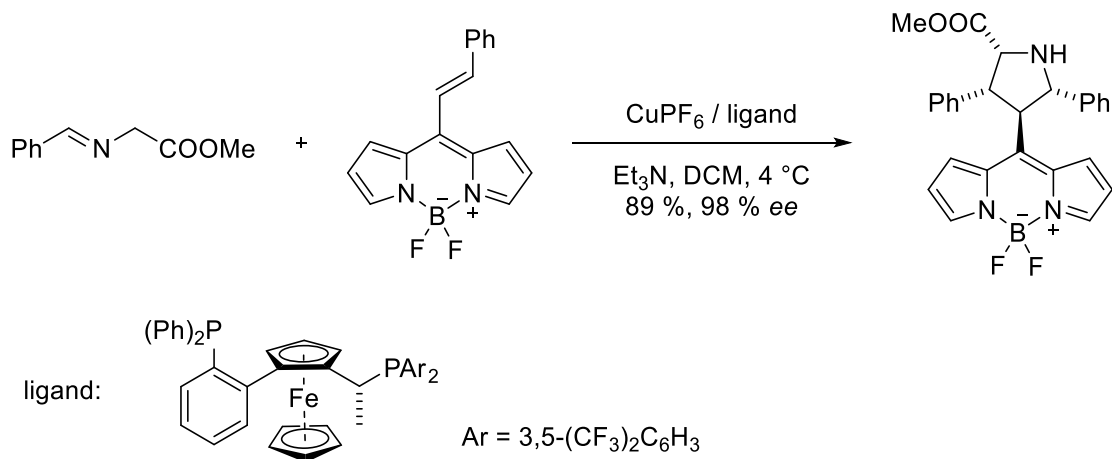
přístupu je malé množství použité chirální látky oproti množství výchozích látek. Jako katalyzátory mohou být použity enzymy, komplexy kovů nebo organické molekuly.

Ačkoliv jsou chirální fluorofory založené na BODIPY potenciálně žádané látky, enantioselektivní syntéza za využití (organo)katalytických metod je zatím jen velmi málo prozkoumána. První práce na toto téma byla zveřejněna roku 2019 a jejím autorem je J. Alemán. Jedná se o asymetrickou [4+2] cykloadici katalyzovanou sekundárním aminem. Katalyzátor aktivuje dienal, který pak vystupuje jako trienamin, BODIPY jádro polarizuje dvojnou vazbu substituentu v *meso*-poloze, a díky tomu je tento derivát dobrým dienofilem. Produktem reakce je chirální BODIPY derivát nesoucí cyklohexenový kruh v *meso*-poloze (Schéma 23).<sup>55</sup>



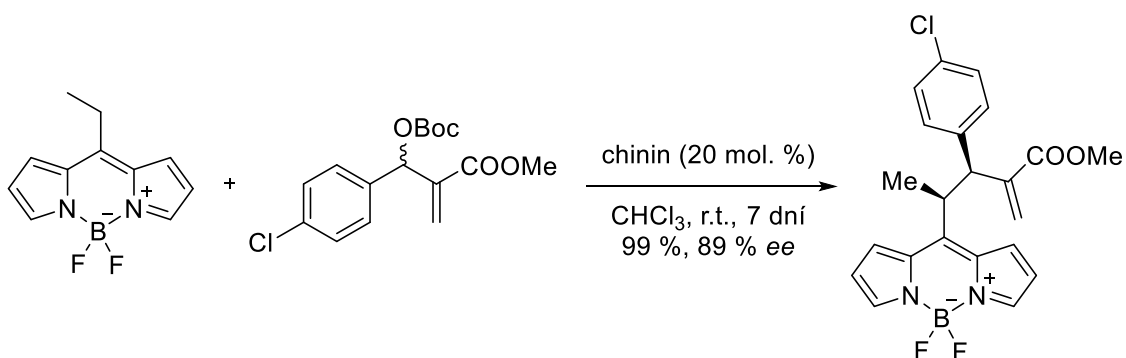
**Schéma 23:** Enantioselektivní syntéza BODIPY derivátu pomocí organokatalýzy

Ti samí autoři o rok později publikovali článek, ve kterém stejný BODIPY derivát použili k asymetrické mědi katalyzované [3+2] cykloadici. Nenasycený BODIPY derivát v přítomnosti kovového katalyzátoru reagoval s azomethin-ylidy. Tímto způsobem připravili chirální deriváty BODIPY nesoucí pyrrolidinový motiv (Schéma 24). Dále bylo zjištěno, že připravené deriváty jsou pohlcovány lyzozomy, tudíž jsou potenciálními senzory pro zobrazování těchto organel v živých buňkách.<sup>56</sup>



**Schéma 24:** Mědí katalyzovaná enantioselektivní [3+2] cykloadice

Nejnovějším příspěvkem v asymetrické syntéze BODIPY derivátů je enantioselektivní adice alkylovaného BODIPY derivátu na MBH karbonáty v přítomnosti chininu jako katalyzátoru. Tato práce byla uveřejněna roku 2021 R. Riosem a kolektivem (Schéma 25).<sup>57</sup>



**Schéma 25:** Enantioselektivní adice BODIPY na MBH karbonát



## 2. Cíle práce

Cílem této diplomové práce bylo studium přípravy enantiomerně obohacených BODIPY derivátů za použití organokatalýzy. S ohledem na poznatky uvedené v literatuře a poznatky naší výzkumné skupiny byla pozornost věnována enantioselektivní Michael/Michael/aldolové reakci a Michael/ $\alpha$ -alkylační reakci BODIPY sloučenin za využití aminokatalýzy. Tento obecný cíl zahrnoval několik dílčích úkolů:

1. Příprava navržených výchozích BODIPY derivátů vhodných pro použití v cyklizačních reakcích.
2. Ověření navržených modelových reakcí vedoucích k enantiomerně obohaceným derivátům BODIPY obsahujících cyklohexenový a cyklopropanový kruh.
3. Optimalizace reakčních podmínek výše uvedených organokatalytických reakcí s ohledem na efektivitu a selektivitu reakce a studium rozsahu reakcí.

### 3. Výsledky a diskuze

Hlavním cílem této diplomové práce bylo studium asymetrické syntézy derivátů BODIPY za využití aminokatalýzy. Pro stereoselektivní tvorbu BODIPY derivátů obsahujících cyklohexenový (**5**) nebo cyklopropanový kruh (**6**) byly navrženy kaskádové reakce BODIPY derivátů **1-3** s enaly **4** iniciované enantioselektivní Michaelovou adicí (Schéma 26).

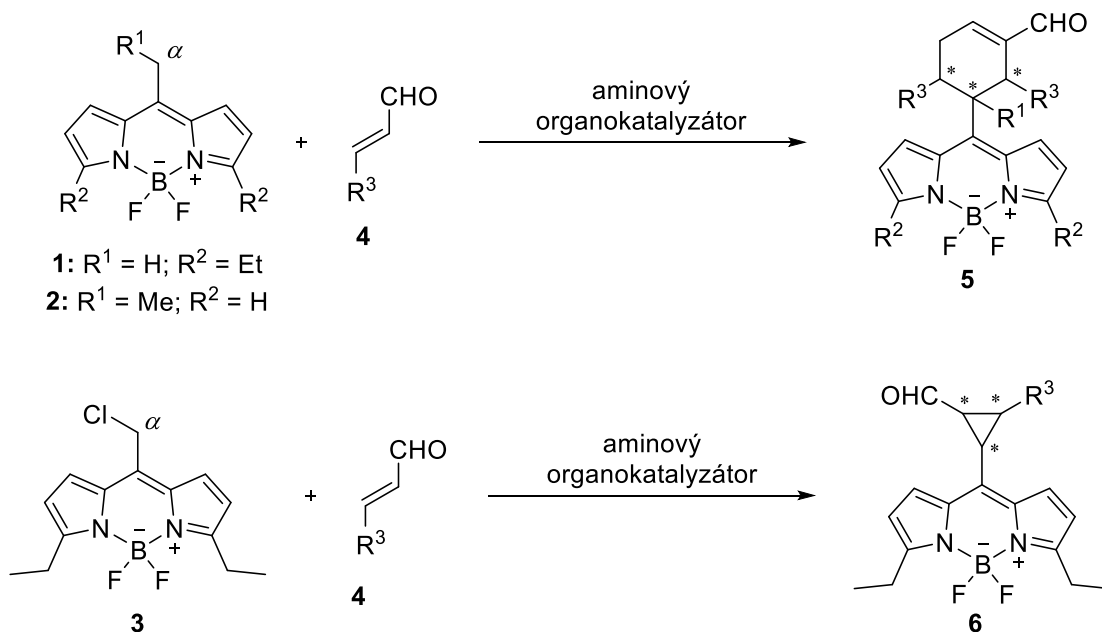
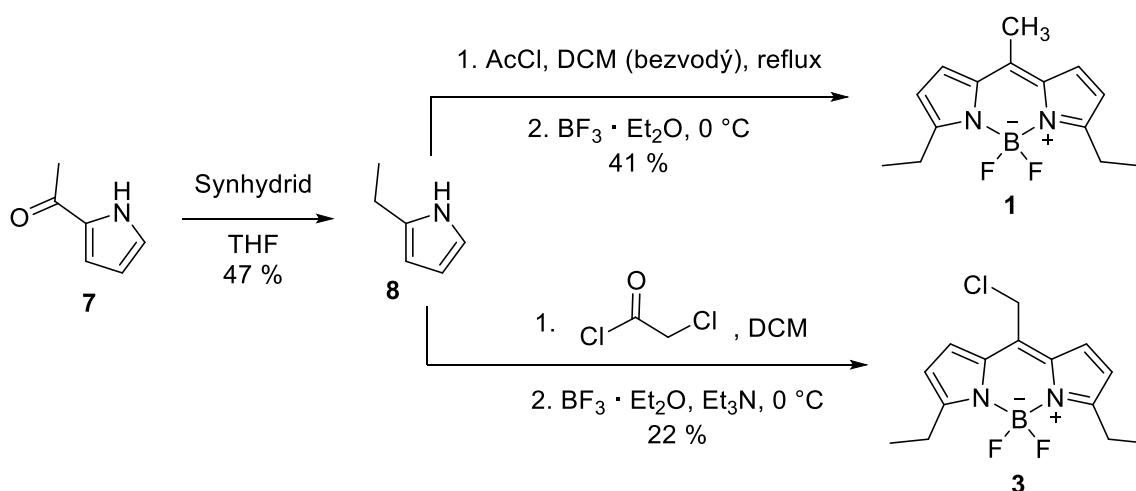


Schéma 26: Navržené cyklizace

Jak již bylo řečeno v kapitole 1.1.2.2, elektron-deficitní povaha BODIPY jádra výrazně zvyšuje kyselost  $\alpha$ -polohy alkyly v *meso*-poloze BODIPY. Na základě toho lze očekávat v této poloze reaktivitu jako Michaelův donor vůči elektrofilům jako je např. iminiový intermediát vytvořený z enalu a sekundárního aminu. Za použití chirálního sekundárního aminu lze proto v případě reakce derivátů **1** a **2** s enaly **4** očekávat stereoselektivní Michael/Michael/aldolovou kaskádovou reakci za vzniku produktů **5** obsahující cyklohexenový kruh. Syntéza produktu s cyklopropanovým kruhem **6** je založená na organokatalytické Michael/ $\alpha$ -alkylační reakci enalů **4** a BODIPY derivátu **3**, který zde vystupuje jako nukleofil v prvním kroku, avšak též jako elektrofil v  $\alpha$ -alkylační reakci.

### 3.1 Příprava výchozích derivátů BODIPY

Deriváty 3,5-diethyl-8-methyl BODIPY **1** a 3,5-diethyl-8-chlormethyl BODIPY **3** byly připraveny pomocí modifikovaného postupu uvedeného v literatuře<sup>58</sup> za využití 2-ethylpyrrolu **8** jako klíčového meziprojektu (Schéma 27). 2-Ethylpyrrol **8** byl získán pomocí redukce 2-acetylpyrrolu **7** pomocí Synhydridu s výtěžkem 47%.<sup>59</sup> Reakce připraveného 2-ethylpyrrolu **8** s acylhalogenidem (acetyl chlorid, chloracetyl chlorid) v dichlormethanu a následné přidání trimethylaminu a  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  poskytlo 3,5-diethyl-8-methylBODIPY **1** s výtěžkem 41 % a 3,5-diethyl-8-chlormethylBODIPY **3** s výtěžkem 22 %.



**Schéma 27:** Příprava 3,5-diethyl-8-methyl a 3,5-diethyl-8-chlormethyl BODIPY derivátů

8-EthylBODIPY **2** byl připraven pomocí čtyřkrokové syntézy (Schéma 28) popsané v literatuře.<sup>60</sup> Pyrrol **9** v reakci podobné Friedelově-Craftsově acylaci s thiofosgenem **10** poskytl dipyrrolylmethanthion **11** s výtěžkem 56 %. Připravený dipyrrolylmethanthion **11** byl následně oxidován pomocí peroxidu vodíku v bazických podmínkách za vzniku dipyrrolylmethanonu **12** s výtěžkem 81 %. Chlorace karbonylového uhlíku látky **12** pomocí  $\text{POCl}_3$  poskytla 8-chlorodipyrromethen, který byl přímo použit pro komplexaci s  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  s výtěžkem 47 % (přes dva reakční kroky). V posledním kroku byl proveden Negishiho coupling 8-chlorBODIPY **13** s diethylzinkem, klíčový BODIPY derivát **2** byl získán s výtěžkem 75 %.

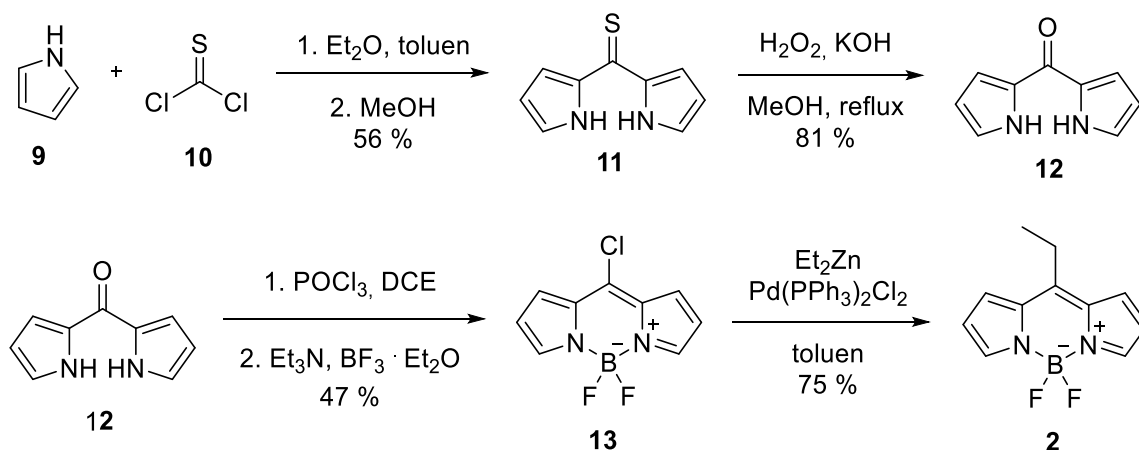


Schéma 28: Příprava 8-ethylBODIPY

## 3.2 Michael/Michael/aldolová kaskádová reakce

### Studium reakčních podmínek

Pro navrženou Michael/Michael/aldolovou kaskádovou reakci, byl zvolen *trans*-izomer aldehydu *para*-nitroskořicové kyseliny **4a** a BODIPY derivát **1** jako modelový substrát (Schéma 29). Pro asymetrickou indukci a aktivaci elektrofilu byly navrženy chirální sekundární aminy jako organokatalyzátory.

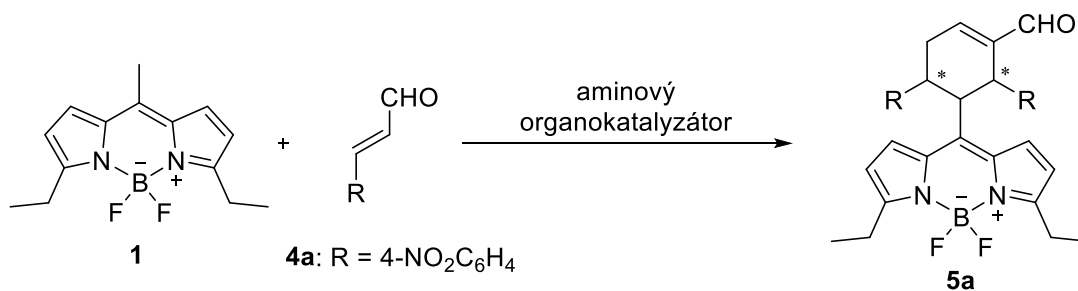
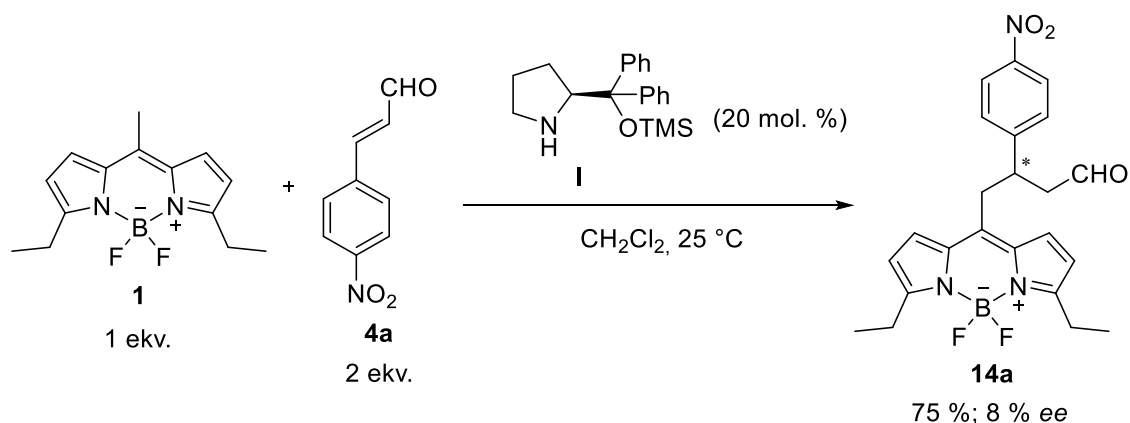


Schéma 29: navržená Michael/Michael/aldolová kaskádová reakce

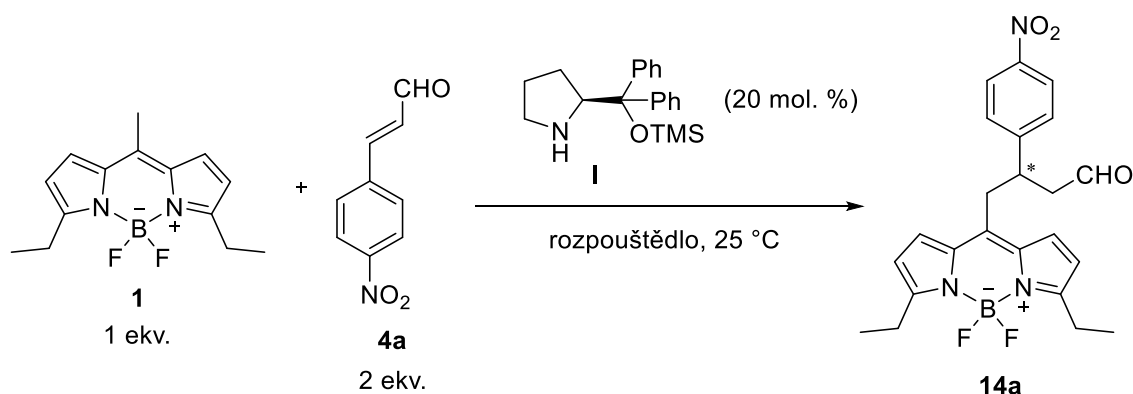
Reakce BODIPY derivátu **1** s nenasyceným aldehydem **4a** za použití Hayashiho/Jørgensonova katalyzátoru **I** neprobíhala s úplnou konverzí výchozího BODIPY derivátu **1** ani po 6 dnech. Jako majoritní produkt byl izolován pouze produkt Michaelovy adice **14a** namísto očekávaného cyklohexenu **5a** (Schéma 30). Následně byly provedeny pokusy o optimalizaci reakčních podmínek ve smyslu enantiomerního přebytku a výtěžku produktu Michaelovy reakce **14a**.



**Schéma 30:** Michaelova adice

Nejprve byl studován vliv rozpouštědla na průběh modelové reakce (Tabulka 1). V polárních rozpouštědlech, jako je ethyl-acetát, acetonitril a methanol, poskytovaly reakce vyšší izolované výtěžky (více jak 69 %, Reakce 2-4) Michaelova aduktu **14a** než za použití dichlormethanu (Reakce 1). Avšak pouze v přítomnosti acetonitrilu (Reakce 3) bylo dosaženo plné konverze výchozího derivátu BODIPY **1**. Enantioselektivita reakce byla v těchto rozpouštědlech nízká (do 12 % *ee*). Reakce provedené v chloroformu a tetrahydrofuranu (Reakce 5 a 6) poskytovaly produkt **14a** v přijatelném výtěžku (40 % v obou případech), zejména však došlo k výraznému nárůstu enantiomerního přebytku produktu **14a** (chloroform: 53 % *ee*; tetrahydrofuran: 59 % *ee*). Modelová reakce provedená v toluenu (Reakce 7) poskytovala produkt v nízkém výtěžku (27 %) i enantiomerním přebytku (44 %). Nejvyšší hodnoty enantiomerních přebytků (86 % a 87 % *ee*) byly pozorovány u produktu **14a** modelových reakcí provedených v nepolárních rozpouštědlech jako je heptan a pentan (Reakce 8 a 9). Avšak tato rozpouštědla jsou díky velmi nízkým výtěžkům produktu **14a** nevhodná, nízké výtěžky mohly být zapříčiněny špatnou rozpustností výchozích látek v těchto rozpouštědlech. Na základě těchto výsledků byl pro následné optimalizace modelové reakce vybrán tetrahydrofuran.

**Tabulka 1:** Vliv rozpouštědla na modelovou reakci



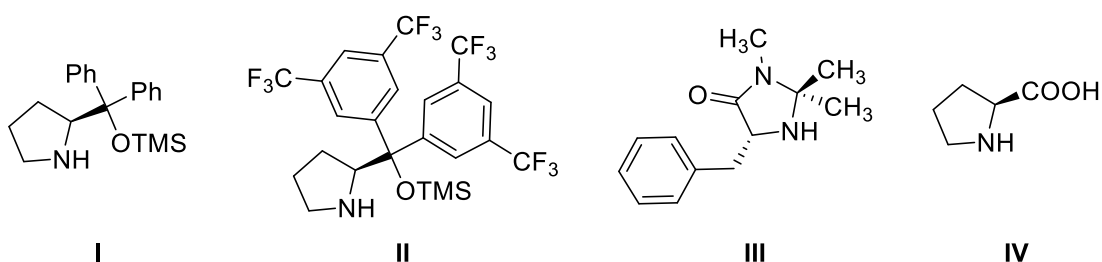
reakce	rozpouštědlo	čas (dny)	výtěžek (%) <sup>a,b)</sup>	ee (%) <sup>c)</sup>
1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	6	75	8
2	EtOAc	6	69	12
3	CH <sub>3</sub> CN	1	97	2
4	MeOH	6	79	2
5	CHCl <sub>3</sub>	6	40	53
6	THF	6	40	59
7	toluen	6	27	44
8	heptan	6	5	86
9	pentan	6	8	87

a) Izolováno sloupcovou kapalinovou chromatografií

b) Nebyla pozorován plná konverze BODIPY **1**

c) Určeno pomocí chirální HPLC analýzy

Déle byl zkoumán vliv katalyzátoru na průběh modelové reakce. Byly vybrány čtyři aminokatalyzátory (Obrázek 3) – Hayashiho-Jørgensenův katalyzátor **I**, Jørgensenův katalyzátor **II**, MacMillanův katalyzátor 1. generace **III** a *S*-prolin **IV**.

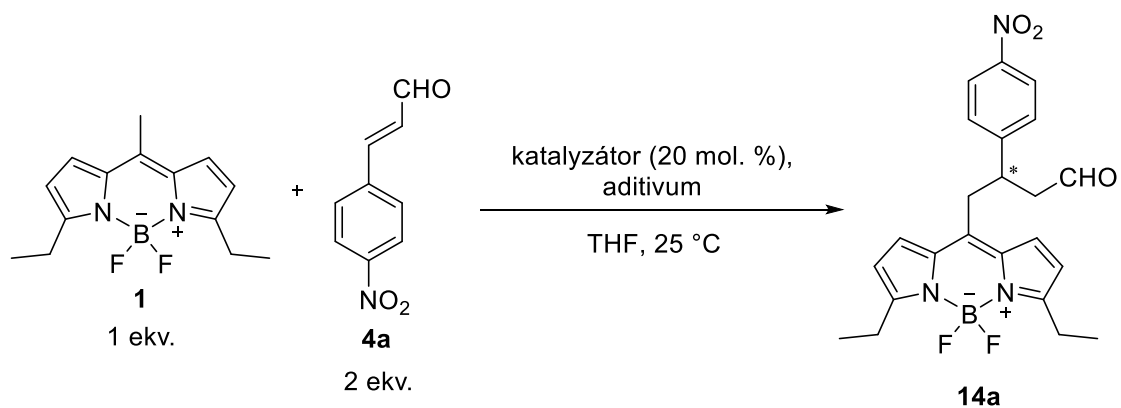


**Obrázek 3:** Použité katalyzátory pro Michaelovu adici s BODIPY **1**

Úplná konverze výchozího derivátu BODIPY **1** nebyla pozorována u žádné modelové reakce prováděné v přítomnosti uvedených katalyzátorů (Tabulka 2).

V přítomnosti Jørgensenova katalyzátoru **II** (Reakce 2) bylo dosaženo vyšší enantioselektivity (76 % *ee*) v porovnání s modelovou reakcí v přítomnosti Hayashiho-Jørgensenova katalyzátoru **I**. Výtěžek reakce byl však pouhých 17 %. V případě katalyzátoru MacMillanova typu 1. generace **III** nebyla pozorována žádná konverze výchozích látek (Reakce 3). Nejvyššího výtěžku (66 %) bylo dosaženo u modelové reakce provedené v přítomnosti *S*-prolinu **IV** (Reakce 4), reakce však probíhala s minimální enantiokontrolou (1 % *ee*), což mohlo být zapříčiněné malou objemností řídicí skupiny katalyzátoru, či nevytvářením nekovalentních interakcí mezi karboxylovou funkční skupinou katalyzátoru a BODIPY substrátem. Vzhledem k dosaženým výsledkům byl pro další optimalizace modelové reakce použit Hayashiho-Jørgensenův katalyzátor **I**. V tomto systému byl zkoumán vliv aditiva a teploty na průběh modelové reakce (Tabulka 2). Přídavek 2,4-dinitrobenzoové kyseliny pro urychlení tvorby a stabilizaci iminiového intermediátu vedlo ke vzniku produktu **14a** (Reakce 5), který byl izolován s vyšším výtěžkem (46 %), bohužel enantiomerní čistota produktu byla snížena (56 % *ee*). Zvýšení teploty na 40 °C (Reakce 6) vedlo k úplné konverzi výchozího derivátu BODIPY **1** po 3 dnech, to vedlo k výraznému zvýšení výtěžku produktu **14a** (81 %), který však byl téměř racemický (3 % *ee*).

**Tabulka 2:** Vliv katalyzátoru, aditiva a teploty na modelovou reakci



reakce	katalyzátor	aditivum	teplota (°C)	čas (dny)	výtěžek (%) <sup>a)</sup>	ee (%) <sup>b)</sup>
1 <sup>c)</sup>	I	-	25	6	40	59
2 <sup>c)</sup>	II	-	25	6	17	76
3 <sup>d)</sup>	III	-	25	6	n.d.	n.d.
4 <sup>c)</sup>	IV	-	25	6	66	1
5 <sup>c)</sup>	I	2,4-DNBA	25	6	46	56
6	I	-	40	3	81	3

a) Izolováno sloupcovou kapalinovou chromatografií

b) Určeno pomocí chirální HPLC analýzy

c) Nebyla pozorována plná konverze BODIPY 2

d) Nebyla pozorována žádná konverze výchozích látek

Na základě této studie vlivu reakčních podmínek na průběh a stereoselektivitu modelové reakce byl vybrán tetrahydrofuran jako rozpouštědlo a Hayashi-Jørgensenův katalyzátor I.

### Michaelova adice BODIPY 1 s vybranými enaly

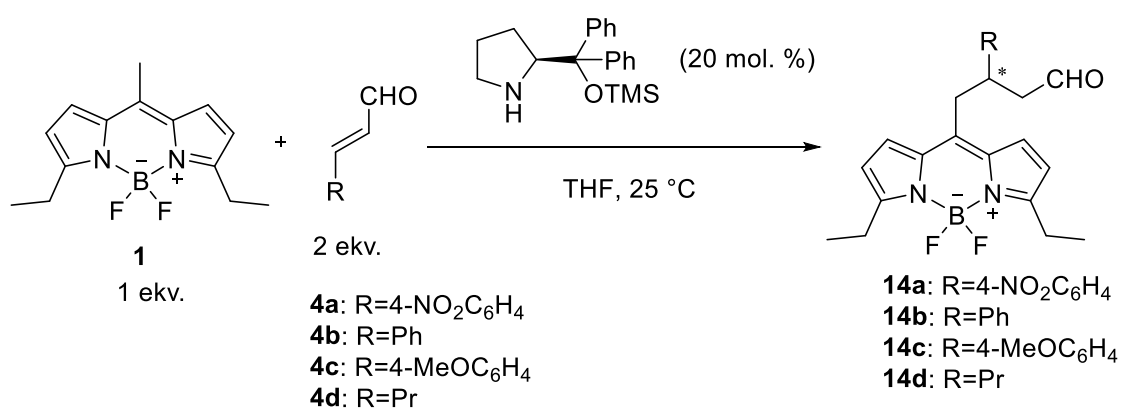
Ač se nepodařilo reakční podmínky optimalizovat s ohledem na výtěžek a selektivitu reakce, byly provedeny reakce BODIPY derivátu 1 s vybranými různě substituovanými enaly 4a-d (Tabulka 3).

Ani v jednom případě nebyla pozorována plná konverze výchozího derivátu BODIPY 1. Při reakci aromatického nenasyceného enalu 4a se silně elektronově odtahující nitro skupinou v *para*-poloze fenylového kruhu byla pozorována nízká reaktivita, enantioselektivita reakce dosáhla dobré hodnoty (59 % ee). Vyššího výtěžku bylo dosaženo při použití *trans*-izomeru aldehydu skořicové kyseliny 4b, zde byl izolován produkt 14b v dobrém výtěžku (82 %), avšak enantiomerní přebytek klesl



(14 % *ee*) Při substituci fenylového kruhu v *para*-poloze elektronově donující skupinou methoxy se tvořil produkt **14c** ve vysokém výtěžku (87 %), avšak enantioselektivita reakce byla zanedbatelná (4 % *ee*). Tento trend naznačuje, že metoda je použitelná s ohledem na enantioselektivitu reakce pouze pro elektronově chudé výchozí substráty, výrazné snížení enantioselektivity u reakcí s elektronově bohatými enaly lze vysvětlit pravděpodobně sníženým energetickým rozdílem tranzitních stavů vedoucích k jednotlivým enantiomerům produktu. Právě tento snížený energetický rozdíl může být důvodem vyšší reaktivity těchto derivátů. Reakce alifatického aldehydu **4d** poskytovala produkt **14d** v nižším výtěžku (27 %) s dobrým enantiomerním přebytkem (88 % *ee*).

**Tabulka 3:** Rozsah použití organokatalytické reakce s BODIPY **1**



reakce	R	čas (dny)	výtěžek (%) <sup>a,b)</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>c)</sup>
1	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	6	40	59
2	Ph	6	82	14
3	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	6	87	4
4	Pr	6	27	88

a) Izolováno sloupcovou kapalinovou chromatografií

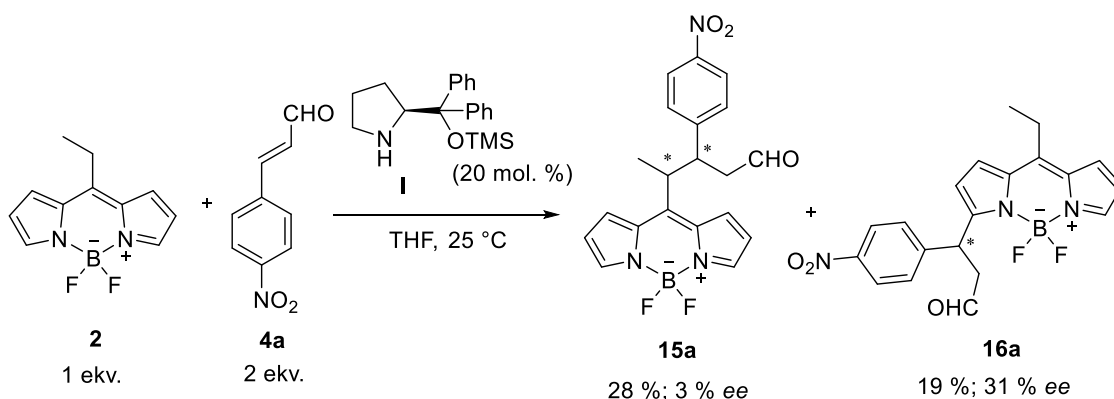
b) Nebyla pozorována plná konverze BODIPY **1**

c) Určeno pomocí chirální HPLC analýzy

### Michaelova adice BODIPY **2** s enalem **4a**

Dále byla Michaelova adice provedena s derivátem BODIPY **2**. Ani u tohoto derivátu nedošlo k úplné konverzi derivátu BODIPY **2**. Bylo zjištěno, že reakce BODIPY **2** a nenasyceného aldehydu **4a** neposkytuje pouze produkt Michaelovy adice do *meso*-polohy **15a**, ale dochází též k ataku elektronově bohatého jádra v poloze 3, což vede k produktu **16a** (Schéma 31). Oba produkty **15a** a **16a** byly izolovány v nízkých

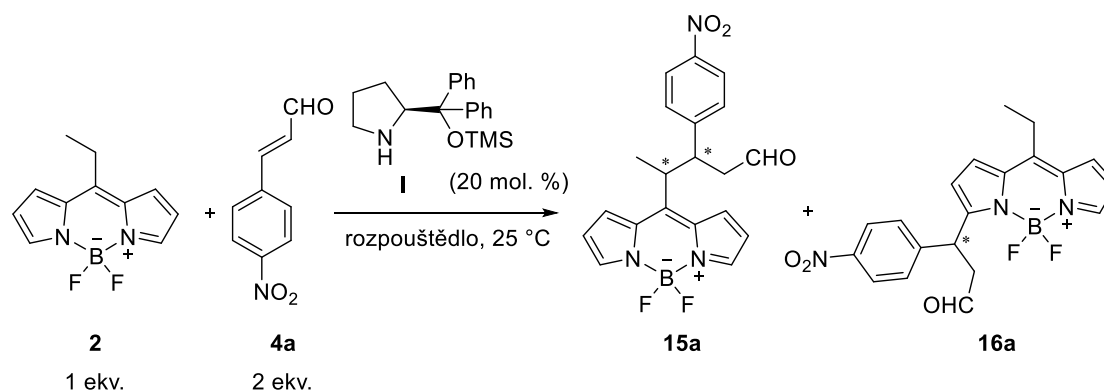
výtěžcích (**15a**: 28 %, **16a**: 19 %) a s nízkým enantiomerním přebytkem (**15a**: 3 % *ee*, **16a**: 31 % *ee*).



**Schéma 31:** Michaelova adice enalu **4a** na BODIPY derivát **2**

Vzhledem k tvorbě neočekávaného a strukturně zajímavého produktu byly provedeny pokusy o optimalizaci reakce s důrazem na nalezení specifických podmínek pro selektivní přípravu látky **16a**. Nejprve byl zkoumán vliv rozpouštědla na průběh navržené modelové reakce (Tabulka 4). Při použití chloroformu (Reakce 2) bylo po 6 dnech pomocí <sup>1</sup>H NMR reakční směsi pozorováno podobné zastoupení produktů **15a** a **16a** (**15a/16a** = 1/1,1), izolované produkty vykazovaly vyšší enantiomerní přebytky (**15a/16a** = 7/65 % *ee*) oproti reakci v tetrahydrofuranu (Reakce 1). Podobná selektivita produktů (**15a/16a** = 1/1,3) byla po šesti dnech pozorována i u modelové reakce prováděné v dichlormethanu (Reakce 3), enantioselektivita reakce zůstala podobná (**15a/16a** = 8/64 % *ee*). Při použití toluenu a acetonitrilu (Reakce 4 a 5) bylo po 6 dnech pozorováno vyšší zastoupení produktu **16a** (**15a/16a** = 3,2/1 a 2,7/1). Pro studium vlivu dalších reakčních podmínek na průběh modelové reakce byl zvolen toluen, přestože se v něm produkty **15a** a **16a** tvořily s nízkými výtěžky i enantioselektivitou.

**Tabulka 4:** Vliv rozpouštědla na Michaelovu adici BODIPY **1** na enal **4a**



reakce	rozpouštědlo	čas (dny)	15a/16a <sup>a)</sup>	výtěžek (%) <sup>b,c)</sup>	ee (%) <sup>d)</sup>
1	THF	6	1,4/1	28/19	3/31
2	CHCl <sub>3</sub>	6	1/1,1	18/14	7/65
3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	6	1/1,3	24/21	8/64
4	toluen	6	3,2/1	32/11	6/64
5	MeCN	6	2,7/1	33/8	1/65

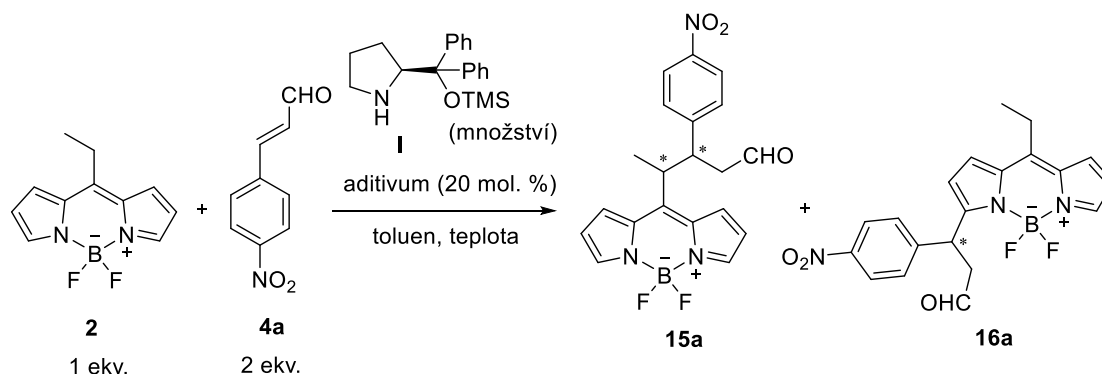
a) Určeno pomocí <sup>1</sup>H NMR analýzy reakční směsi

b) Izolováno sloupcovou kapalinovou chromatografií

c) Nebyla pozorován plná konverze BODIPY **2**

d) Určeno pomocí chirální HPLC analýzy

V další fázi byl zkoumán vliv aditiva, teploty a množství katalyzátoru na průběh modelové reakce (Tabulka 5). Při použití 2,4-dinitrobenzoové kyseliny jako aditiva (Reakce 2) se mírně změnil poměr produktů v reakční směsi ve prospěch produktu **16a** (**15a/16a** = 2,1/1) oproti modelové reakci bez použití aditiva, celkový výtěžek produktů byl však nižší (34 %). Zvýšení reakční teploty na 40 °C (Reakce 3) vedlo ke zvýšené tvorbě produktu **16a** oproti produktu **15a** (**15a/16a** = 1/1,5) s celkově nižším výtěžkem (37 %). Při zvýšení teploty na 70 °C byl v reakční směsi pozorován především produkt **16a** (**15a/16a** = 1/8,4). Růst teploty měl pozitivní vliv na tvorbu produktu **16a**, z čehož lze usuzovat, že se jedná o termodynamický produkt a produkt **15a** je tvořen kineticky. Při použití většího množství katalyzátoru (40 mol. %) vznikal především produkt **16a** (**15a/16a** = 1/6,9).

**Tabulka 5:** Vliv teploty, množství kat. a aditiva na Michaelovu adici BODIPY 2

reakce	teplota (°C)	kat. (ekv.)	aditivum	čas (dny)	poměr (15a/16a) <sup>a)</sup>	výtěžek (%) <sup>b)</sup>	ee (%) <sup>c)</sup>
1 <sup>d)</sup>	25	0,2	-	6	3,2/1	32/11	6/64
2 <sup>d)</sup>	25	0,2	2,4-DNBA	6	2,1/1	22/12	4/67
3 <sup>d)</sup>	40	0,2	-	6	1/1,5	15/22	3/61
4	70	0,2	-	3	1/8,4	4/34	2/59
5 <sup>d)</sup>	25	0,4	-	6	1/6,9	5/31	12/60

a) Určeno pomocí <sup>1</sup>H NMR analýzy reakční směsi

b) Izolováno sloupcovou kapalinovou chromatografií

c) Určeno pomocí chirální HPLC analýzy

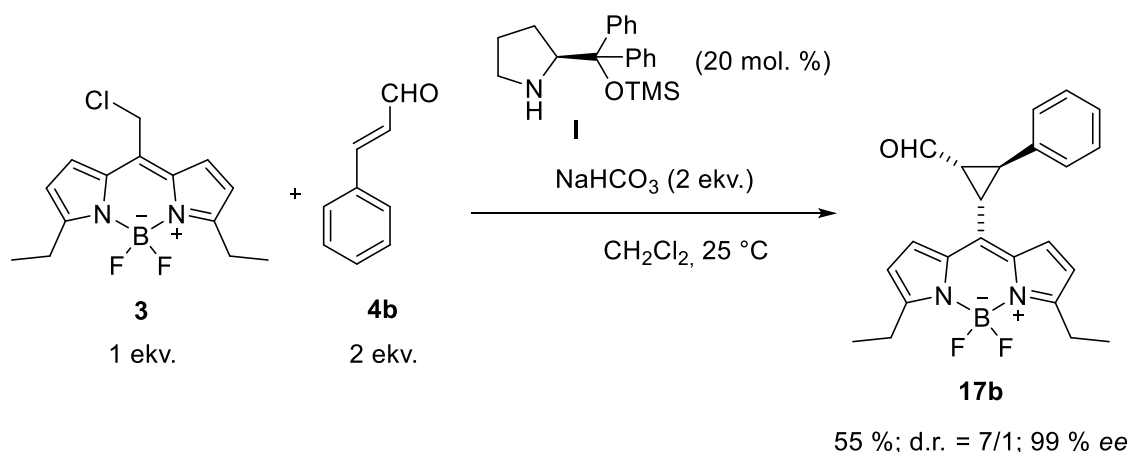
d) Nebyla pozorován plná konverze BODIPY 2

Po mnoha experimentech se nepodařilo najít vhodné podmínky pro kontrolu Michaelovy a retro-Michaelovy adice, a proto jsem se zaměřila na kaskádovou reakci, která zahrnuje ireversibilní krok. Ten je zajištěn  $\alpha$ -alkylací za současného odstoupení chloridového anionu. Při této transformaci by mohlo dojít ke konverzi výchozího BODIPY derivátu a ke zvýšení výtěžku reakce.

### 3.3 Cyklopropanační kaskádová reakce BODIPY 3

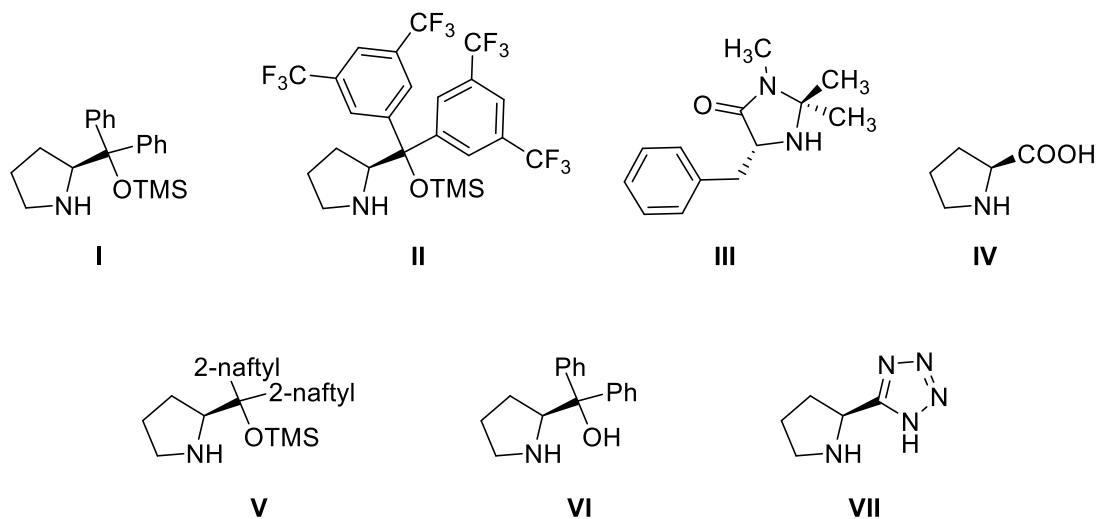
#### Optimalizace reakčních podmínek modelové reakce

Jako modelový substrát pro cyklopropanační reakce byl zvolen BODIPY derivát **3** a *trans*-izomer aldehydu skořicové kyseliny **4b**, a reakce byla nejprve provedena v přítomnosti Hayashiho-Jørgensenova katalyzátoru **I** a hydrogenuhlčitanu sodného (pro zachycení vznikající kyseliny chlorovodíkové, Schéma 29). Modelová reakce za uvedených podmínek poskytla požadovaný cyklopropan **6b** jako směs dobře separovatelných distereomerů (d.r. = 7/1). Hlavní diastereomer **6b** byl získán s dobrým výtěžkem (55 %) a excelentním enantiomerním přebytkem (99 % ee).



**Schéma 32:** Modelová cyklopropanační reakce BODIPY **3** s aldehydem **4b**

Studium vlivu báze na výtěžek reakce a zastoupení stereoizomeru byl proveden kolegou RNDr. Vojtěchem Dočekalem a jako nejvhodnější byl zvolen 2,6-lutidin. Následně byl studován vliv katalyzátoru (Tabulka 6). Mnou prováděné experimenty zahrnovaly sedm chirálních aminokatalyzátorů **I-VII** (Obrázek 5).

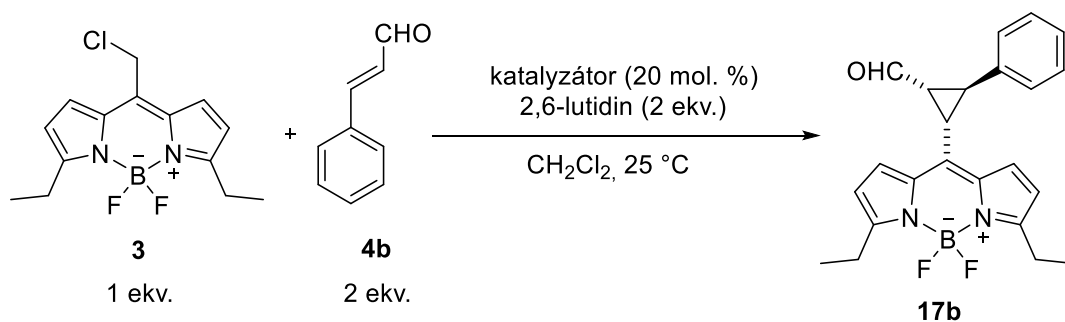


**Obrázek 4:** Katalyzátory použité při optimalizaci cyklopropanace

Modelová reakce v přítomnosti Hayashiho-Jørgensenova katalyzátoru **I** (Reakce 1) poskytovala majoritně produkt **6b** s výbornou diastereoselektivitou (d.r. = 9,8/1). Hlavní produkt **6b** byl izolován s dobrým výtěžkem (65 %) a v excelentní optické čistotě (99 % *ee*). Reakce katalyzovaná více stericky náročným katalyzátorem Hayashiho-Jørgensenova typu **V** vedla k vyšší diastereoselektivitě a (d.r. = 13,3/1) výtěžku hlavního produktu (86 %). Použití Jørgensenova katalyzátoru **II** (Reakce 2)

vedlo k tvorbě očekávaného majoritního produktu **6b** s excelentní diastereoselektivitou reakce (d.r. > 20/1) v téměř kvantitativním izolovaném výtěžku majoritního diastereomeru (95 %) s excelentním enantiomerním přebytkem (99 % *ee*). Výrazně nižší diastereo- a enantioselektivita reakce (d.r. = 3,5/1, 76 % *ee*) byla pozorována za použití MacMillaova katalyzátoru 1. generace **III** (Reakce 3). Reakce provedené v prostředí bifunkčního katalyzátoru *S*-prolinu **IV** (Reakce 4), nebo prolinolu odvozeného od Hayashiho-Jørgensenova katalyzátoru **VI** (Reakce 6) probíhaly bez výrazné stereoselektivity. Také použití bifunkčního katalyzátoru **VII** (Reakce 7) nevedlo k lepším výsledkům než při použití Hayashiho-Jørgensenova katalyzátoru **I**. Jako nejvhodnější katalyzátor pro modelovou reakci byl vybrán Jørgensenův katalyzátor **II**.

**Tabulka 6:** Vliv katalyzátoru na modelovou cyklopropanační reakci



reakce	katalyzátor	čas (h)	d.r. <sup>a)</sup>	výtěžek (%) <sup>b)</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>c)</sup>
1	I	15	9,8/1	64/5	99/63
2	II	15	>20/1	95/stopy	99/n.d.
3	III	96	3,5/1	62/16	76/33
4	IV	15	1,4/1	36/24	0/8
5	V	15	13,3/1	86/8	99/58
6	VI	70	1/1,6	32/61	1/23
7	VII	96	5,8/1	43/8	88/77

a) Určeno pomocí <sup>1</sup>H NMR analýzy reakční směsi

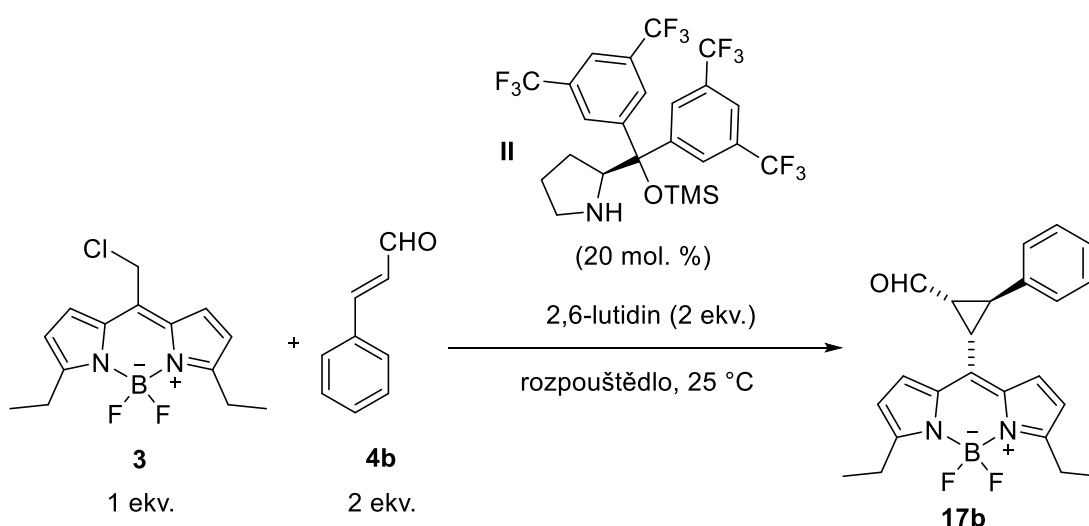
b) Izolováno sloupcovou kapalinovou chromatografií

c) Určeno pomocí chirální HPLC analýzy

Déle byl studován vliv rozpouštědla na modelovou reakci (Tabulka 7). Při použití chlorovaných rozpouštědel probíhaly modelové reakce (Reakce 1, 2) s výbornou diastereo- a enantioselektivitou (d.r. > 20/1, 99 % *ee*), přičemž v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bylo dosaženo téměř kvantitativního výtěžku majoritního diastereomeru (95 %). Použití aromatického rozpouštědla toluenu (Reakce 3) vedlo k mírnému snížení diastereoselektivity modelové

reakce (d.r. = 15,8/1). V polárním aprotickém rozpouštědle acetonitrilu (Reakce 4) bylo pozorováno výrazné snížení výtěžku (63 %). Nízký výtěžek též poskytla reakce provedená v polárním protickém rozpouštědle methanolu, reakce navíc probíhala s výrazně sníženou diastereoselektivitou (d.r. = 10,5/1). Použití etherických rozpouštědel, diethyletheru a tetrahydrofuranu (Reakce 6 a 7), vedlo ke snížení diastereoselektivity reakce (d.r. = 16,7/1; d.r. = 12,5/1). Kupodivu ve všech rozpouštědlech vznikal produkt **6b** s vysokou enantiomerní čistotou hlavního diastereoizomeru (více jak 98 % *ee*). S ohledem na izolovaný výtěžek diastereoizomerně čisté látky **6b** a její enantiomerní čistotu byl do dalších studií použit dichlormethan.

**Tabulka 7:** Vliv rozpouštědla na cyklopropanaci



reakce	rozpouštědlo	čas (h)	d.r. <sup>a)</sup>	výtěžek (%) <sup>b)</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>c)</sup>
1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	15	>20/1	95/stopy	99/n.d.
2	CHCl <sub>3</sub>	70	>20/1	88/stopy	99/n.d.
3	Toluen	70	15,8/1	82/6	99/-32
4	MeCN	15	>20/1	63/stopy	99/ n.d.
5	MeOH	40	10,5/1	58/11	99/6
6	Et <sub>2</sub> O	40	16,7/1	83/9	99/-43
7	THF	40	12,5/1	89/8	98/-61

a) Určeno pomocí <sup>1</sup>H NMR analýzy reakční směsi

b) Izolováno sloupcovou kapalinovou chromatografií

c) Určeno pomocí chirální HPLC analýzy

Na základě výsledků dalších optimalizací reakčních podmínek provedených ve spolupráci s RNDr. Vojtěchem Dočkalem se ukázalo jako výhodné snížit množství

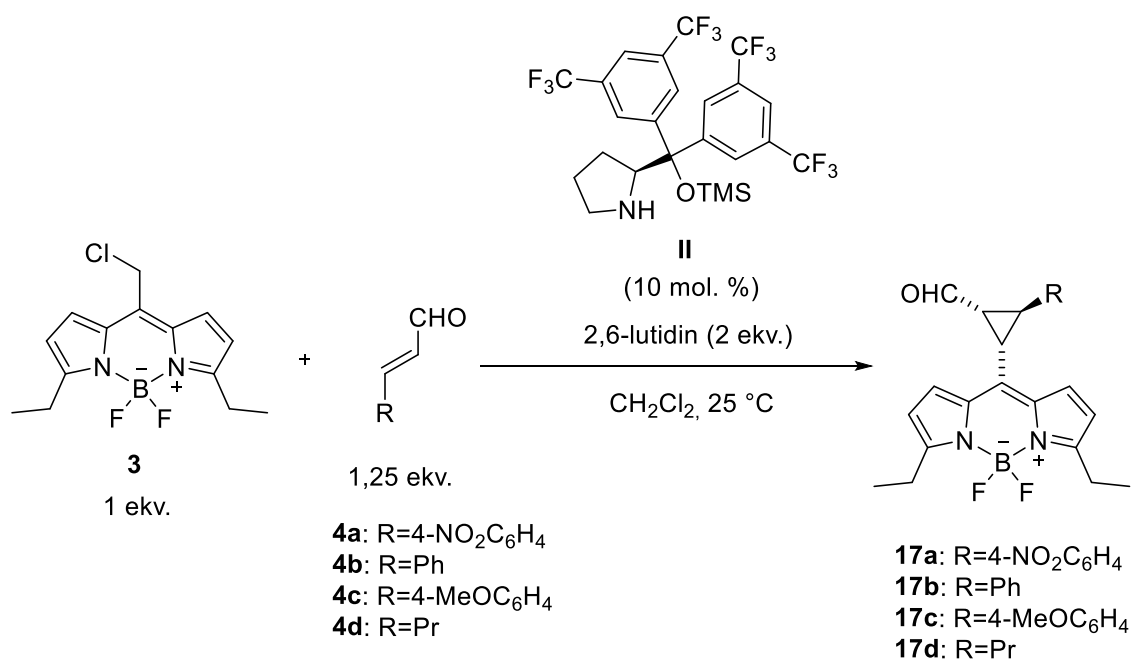
použitého katalyzátoru **II** na 10 mol. %. Za těchto podmínek vznikal produkt **6b** s obdobnými výsledky jako v případě použití 20 mol. %.

### Michaelova adice BODIPY 3 s vybranými enaly

V optimalizovaných podmínkách, tj. reakce BODIPY **3** (1 ekv.) s enalem **4** (1,25 ekv.) katalyzovaná pomocí Jørgensenova katalyzátoru **II** (10 mol. %) v přítomnosti 2,6-lutidinu (1,5 ekv.) v dichlormethanu jako rozpouštědla, byla následně provedena organokatalytická Michael/ $\alpha$ -alkylační reakce BODIPY derivátu **3** s různými typy nenasycených aldehydů **4a-d** (Tabulka 8). Reakce BODIPY **3** s *trans*-izomerem aldehydu skořicové kyseliny **4b** v uvedených podmínkách (Reakce 1) probíhala s výbornou diastereoselektivitou (d.r. > 20/1) a požadovaný produkt **6b** byl získán s velmi dobrým výtěžkem (84 %). Substituce aldehydu v *para*-poloze fenylového kruhu elektronově odtahující nitro skupinou **4a** vedla ke snížení diastereoselektivity reakce (d.r. = 9,5/1) a došlo ke snížení výtěžku látky **6b** (70 %). Naopak při použití aromatického aldehydu s elektrony donující methoxy skupinou v *para*-poloze fenylového kruhu byla pozorována vynikající diastereoselektivita (d.r. > 20/1), stejně tak výtěžek produktu **6c** dosahoval vysoké hodnoty (91 %). Všechny produkty získané za použití aromatických aldehydů **6a-c** byly izolovány s vynikajícím enantiomerním přebytkem (99 % *ee*). Dále byla reakce provedena s alifatickým aldehydem – *trans*-hex-2-enalem **4d** (Reakce 4). Tento aldehyd vykazoval sníženou reaktivitu vůči BODIPY derivátu **3**. Během reakce docházelo k jeho částečnému rozkladu, proto byl do reakce použit ve větším nadbytku (3 ekv.). Reakce probíhala s velmi nízkou diastereoselektivitou (d.r. = 2,6/1). Tento fakt může značit důležitou roli přítomnosti aromatického kruhu na nenasyceném aldehydu k tvorbě požadovaného produktu. Oba diastereomery byly získány s vysokým enantiomerním přebytkem (99 % *ee*).



**Tabulka 8:** Rozsah organokatalytické cyklopropanační reakce



reakce	R	čas (h)	d.r. <sup>a)</sup>	výtěžek (%) <sup>b)</sup>	ee (%) <sup>c)</sup>
1	Ph	40	>20/1	84/stopy	99/n.d.
2	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	40	9,5/1	70/stopy	99/n.d.
3	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	40	>20/1	91/stopy	99/n.d.
4 <sup>d)</sup>	Pr	75	2,6/1	59/23	99/99

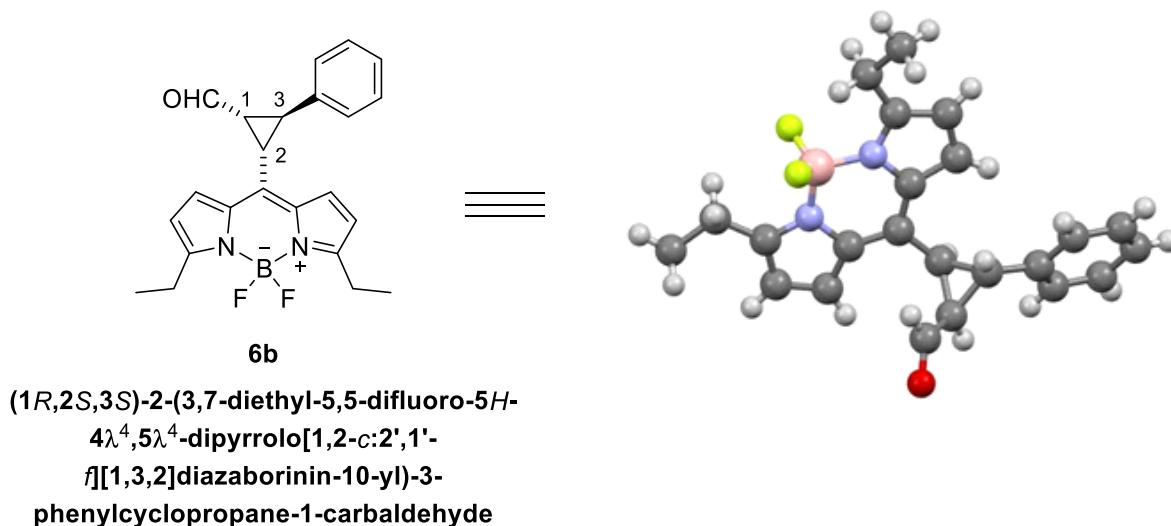
a) Určeno pomocí <sup>1</sup>H NMR analýzy reakční směsi

b) Izolováno sloupcovou kapalinovou chromatografií

c) Určeno pomocí chirální HPLC analýzy

d) Použity 3 ekv. neasyceného aldehydu **4d**

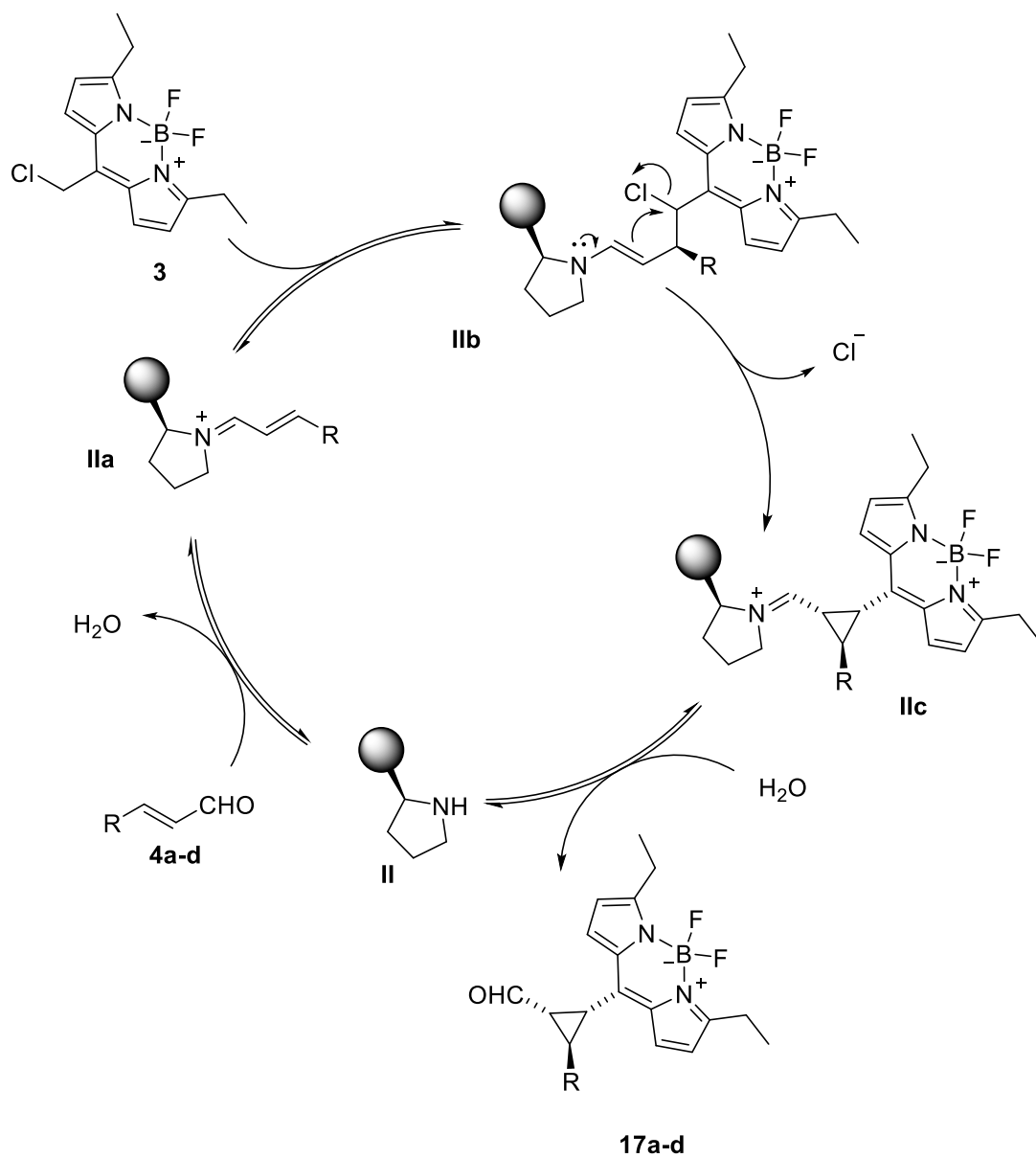
Za pomoci rentgenové difrakční analýzy byla určená absolutní konfigurace (Obrázek 5) cyklopropanačního produktu **6b**. Produkt **6b** obsahuje tři stereogenní centra C1, C2 a C3 s absolutní konfigurací 1*R*, 2*S*, 3*S*.



**Obrázek 5:** Absolutní konfigurace látky **6b**

Na základě poznatků z literatury<sup>61</sup> a absolutní konfigurace produktu s cyklopropanovým kruhem **6b** byl navržen reakční mechanismus sekvenční Michael/ $\alpha$ -alkylační reakce BODIPY **3** s nenasyceným aldehydem **4a-d** vedoucí k cyklopropanům obsahujícím BODIPY **6a-d** (Schéma 32).

V prvním kroku organokatalytického cyklu reaguje  $\alpha,\beta$ -nenasycený aldehyd **4a-d** s aminovým katalyzátorem **I** za vzniku iminiového iontu **IIa**, který podléhá stereoselektivnímu ataku nukleofilním BODIPY derivátem **3** za tvorby enamínu **IIb**. Následně dochází k intramolekulární alkylaci enamínu za vytvoření tříčlenného kruhu. Vytvořený iminiový iont **IIc** je hydrolyzován na cyklopropanový produkt **6a-d** a katalyzátor **I**, který je uvolněn zpět do reakčního cyklu.



**Schéma 33:** Navržený mechanismus Michael/ $\alpha$ -alkylační reakce

## 4. Experimentální část

### 4.1 Obecné poznámky a chemikálie

Čistota látek a průběh reakce byly sledovány pomocí chromatografie na tenké vrstvě, ke které byly použity silikagelové TLC desky Kieselgel 60 F 254 (Merck). K detekci poté byla použita UV lampa, model NU – 6 KL; o vlnové délce 254 nm. TLC destičky byly následně vyvolány pomocí roztoku vanilinu (12 g vanilinu bylo rozpuštěno v 200 ml ethanolu a 2,5 ml koncentrované kyseliny sírové) nebo ninhydrinu (2 g ninhydrinu bylo rozpuštěno v 1000 ml 96% ethanolu). Destičky byly do tohoto roztoku ponořeny a následně zahřáty horkovzdušnou pistolí.

Sloupcová kapalinová chromatografie byla použita k separaci produktů. Jako stacionární fáze byl použit silikagel Fluorochem 60A (40-63  $\mu\text{m}$ ). Pro mobilní fáze byla použita rozpouštědla přečištěná destilací. Konkrétní složení použitých mobilních fází při separaci je uvedeno u jednotlivých experimentů.

Rozpouštědla byla z reakčních směsí nebo produktů odpařována na rotační vakuové odparce Hei-VAP Value Digital. Sušení produktů bylo provedeno za sníženého tlaku (0,41 mbar) pomocí vakuové olejové pumpy Vacuubrand RZ 2.

Charakterizace produktů pomocí nukleární magnetické rezonance (NMR) byla měřena pomocí přístroje Bruker AVANCE III HD 400.  $^1\text{H}$  spektra byla měřena při 400,13 MHz,  $^{13}\text{C}$  spektra při 100,61 MHz. Všechny připravené látky byly pro měření rozpuštěny v deuterovaném chloroformu, který má chemický posun ( $\delta$ ) pro  $^1\text{H}$  spektra  $\delta = 7,26$  ppm a pro  $^{13}\text{C}$  spektra  $\delta = 77,00$  ppm.

Hmotnostní spektra s nízkým rozlišením byla měřena pomocí přístroje LCQ Fleet. Stanovení molekulové hmotnosti s vysokým rozlišením bylo zjišťováno na přístroji Q-TOP COMPACT BRUKER. Vzorky pro měření hmotnostních spekter byla rozpuštěny v methanolu. Metoda použitá pro ionizaci vzorku je uvedena u každé látky.

Specifická otáčivost  $[\alpha]_D^{25}$  byla měřena na přístroji AUTOMATIC POLARIMETR, Autopol III (Rudolph research, Flandres, New Jersey). Hodnoty u jednotlivých experimentů jsou uvedeny v jednotkách  $[10^{-1} \text{ deg} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{g}^{-1}]$ . Vzorky pro měření specifické otáčivosti byly rozpuštěny v chloroformu, koncentrace  $c$  [g/100 ml] je uvedena u každé látky zvlášť.

Chirální HPLC analýza byla prováděna na přístroji SHIMADZU se spektrofotometrickým detektorem SPD-M20A. Seprace enantiomerů probíhala na kolonách s chirální stacionární fází: Daicel Chiralpak® IA, Daicel Chiralpak® IC, Daicel Chiralpak® IG, Daicel Chiralpak® IH. Použitá chirální kolona je uvedena u analyzované látky.

Všechny použité výchozí látky a činidla jsou komerčně dostupné a zakoupené od firem: Alfa Aesar, Fluka, Fluorochem, Lach-Ner, s.r.o. Penta a Sigma-Aldrich, s.r.o. Látky byly použity bez dalšího dočištění.

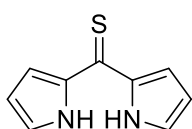
Rozpouštědla použitá v mobilních fázích při sloupcové chromatografii byla zakoupena u firmy Penta v p.a. kvalitě a byla dočištěna destilací. Rozpouštědla použitá přímo v reakcích byla zakoupena u firmy Lab-Scan analytical sciences v HPLC kvalitě.

Katalyzátor **V** byl připraven RNDr. Vojtěchem Dočkalem.

## 4.2 Syntéza sloučenin

### 4.2.1 Příprava výchozích BODIPY derivátů

#### Di(1*H*-pyrrol-2-yl)methanthion (**11**)



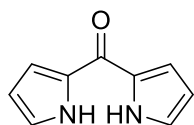
Di(1*H*-pyrrol-2-yl)methanthion **11** byl připraven modifikovaným postupem uvedeným v literatuře.<sup>55</sup>

K roztoku pyrrolu **9** (5,13 ml; 73,2 mmol; 2 ekv.) v bezvodém diethyletheru (110 ml) pod argonovou atmosférou byl za stálého míchání a teploty 0 °C přidán roztok thiofosgeny **10** (2,81 ml; 36,8 mmol; 1 ekv.) v bezvodém toluenu (100 ml). Reakce byla míchána při 0 °C po dobu 15 minut a poté 60 minut při laboratorní teplotě. Následně byl do roztoku přidán methanol (60 ml) a směs byla míchána přes noc. Rozpouštědla byla odpařena za sníženého tlaku a produkt byl izolován pomocí sloupcové kapalinové chromatografie na silikagelu (mobilní fáze: Hexan/EtOAc = 7:1). Frakce obsahující produkt byly odpařeny na rotační vakuové odparce. Di(1*H*-pyrrol-2-yl)methanthion **11** byl získán jako červená pevná látka (4,21 g, 65 %). <sup>1</sup>H NMR spektrum látky **11** odpovídá literatuře.<sup>55</sup>

$R_F = 0,36$  (hexan/EtOAc, 7:1, vizualizace pomocí vanilinu). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta = 9,77$  (s; 2H); 7,21 (td;  $J = 2,7; 1,3$  Hz; 2H); 7,05 (ddd;  $J = 3,8$  Hz;

2,4 Hz; 1,3 Hz; 2H); 6,41 (dt;  $J = 3,9$  Hz; 2,5 Hz; 2H) ppm. **T.t.** = 129,5 °C. **GC-MS** (ESI+): pro  $C_9H_9N_2S$   $[M+H]^+$   $m/z$ : vypočteno 177; nalezeno 177.

### Di(1*H*-pyrrol-2-yl)methanon (**12**)

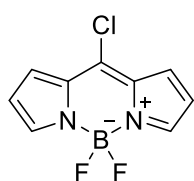


Sloučenina **12** byla připravená podle modifikovaného postupu uvedeného v literatuře.<sup>55</sup>

K roztoku thioketonu **11** (4,205 g; 23,9 mmol; 1 ekv.) v methanolu (125 ml) byl za stálého míchání přidán hydroxid draselný (5,35 g; 95,4 mmol; 4 ekv.). Reakce byla míchána při 0 °C po dobu 10 minut. Poté byl přikapán peroxid vodíku (17,8 ml; 107,3 mmol; 4,5 ekv.). Reakce byla refluxována 15 minut a poté byla reakční směs ochlazena na 0 °C. Produkt byl přefiltrován a promyt studenou vodou, následně byl vysušen při sníženém tlaku. Produkt **12** byl získán jako pevná bílá látka 3,09 g (81 %).  $^1H$  NMR spektrum odpovídá literatuře.<sup>55</sup>

$R_F = 0,56$  (hexan/EtOAc, 1:1, vizualizace pomocí vanilinu).  $^1H$  NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta = 9,81$  (s; 2H); 7,16 (ddd;  $J = 3,8$  Hz; 2,4 Hz; 1,3 Hz; 2H); 7,08 (td;  $J = 2,7$  Hz; 1,3 Hz; 2H); 6,35 (dt;  $J = 3,8$  Hz; 2,6 Hz; 2H) ppm. **T.t.** = 158,4 °C. **MS** (ESI+) pro  $C_9H_9N_2O$   $[M+H]^+$   $m/z$ : nalezeno 161; vypočteno 161.

### 8-Chlor-4,4-difluor-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacen (**13**)



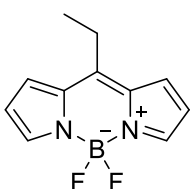
Sloučenina **13** byla připravená podle modifikovaného postupu uvedeného v literatuře.<sup>55</sup>

K roztoku ketonu **12** (711 mg; 4,43 mmol; 1 ekv.) v bezvodém DCE (25 ml) byl za stálého míchání přidán  $POCl_3$  (0,81 ml; 8,86 mmol; 2 ekv.). Reakční směs byla refluxována při 85 °C po dobu 2 hodin. Poté byla reakční směs ochlazena na 0 °C a byl přikapán triethylamin (6,3 ml; 44,3 mmol; 10 ekv.). Po deseti minutách míchání byl přikapán  $BF_3 \cdot Et_2O$  (6,0 ml; 48,7 mmol; 1 ekv.). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 24 hodin. Následně bylo přidána voda (120 ml), organická fáze byla oddělena a vodná fáze byla extrahována  $Et_2O$  ( $3 \times 100$  ml). Spojené organické fáze byly sušeny síranem hořečnatým a poté zahuštěny na rotační vakuové odparce. Produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu (mobilní fáze: Hexan/ $CH_2Cl_2 = 1:1$ ). Frakce obsahující produkt byly odpařeny na rotační vakuové

odparce. *Meso*-chloroBODIPY **13** byl získán jako červená pevná látka (469 mg, 47 %).  $^1\text{H NMR}$  spektrum látky **13** odpovídá literatuře.<sup>55</sup>

$R_F = 0,41$  (toluen, vizualizace pomocí vanilinu).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta = 7,88$  (s; 2H); 7,41 (d;  $J = 4,2$  Hz; 2H); 6,58 (d;  $J = 4,3$  Hz; 2H) ppm. T.t. = 144,5 °C. MS (ESI<sup>-</sup>) pro  $\text{C}_9\text{H}_6\text{BClFN}_2$   $[\text{M}-\text{F}]^-$   $m/z$ : nalezeno 207; vypočteno 207.

### 8-Ethyl-4,4-difluor-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacen (2)

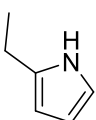


Sloučenina **2** byla připravená podle modifikovaného postupu uvedeného v literatuře.<sup>60</sup>

Chlorid **13** (470 mg; 2,1 mmol; 1 ekv.) a  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (147,5mg; 0,21 mmol; 0,1 ekv.) byly rozpuštěny v suchém toluenu (15 ml) pod argonovou atmosférou.  $\text{ZnEt}_2$  (1,0 mol/dm<sup>3</sup> v hexanu; 3,1 ml; 3,1 mmol; 1,5 ekv.) byl přikapán a reakční směs byla míchána za laboratorní teploty po dobu 1 hodiny. Poté byla směs přefiltrována přes křemelinu a promyta  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Rozpouštědla byla odpařena za sníženého tlaku. Produkt byl izolován pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu (mobilní fáze: Hexan/EtOAc = 7:1 – 5:1). Frakce obsahující produkt byly odpařeny na rotační vakuové odparce. *Meso*-ethylBODIPY **2** byl získán jako červená pevná látka (348 mg, 75 %).

$R_F = 0,22$  (hexan:EtOAc = 7:1, vizualizace pomocí vanilinu).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta = 7,85$  (s; 2H); 7,29 (d;  $J = 4,2$  Hz; 2H); 6,54 (d;  $J = 4,0$  Hz; 2H); 2,96 (q;  $J = 7,7$  Hz; 2H); 1,44 (t;  $J = 7,7$  Hz; 3H) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta = 152,5$ ; 143,4 (2C); 134,7 (2C); 127,6 (2C); 118,0 (2C); 24,5; 18,2 ppm.  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta = -145,6 - -146,1$  (m) ppm. T.t. = 118,3 °C. HRMS (ESI<sup>+</sup>): pro  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BF}_2\text{N}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $m/z$ : vypočteno: 243,0876; nalezeno: 243,0877. IČ (KBr):  $\nu = 3132$ ; 3105; 2976; 2941; 2879; 1570; 1483; 1414; 1394; 1356; 1254; 1192; 1113, 1068; 1049; 1036; 1018  $\text{cm}^{-1}$ .

### 2-Ethylpyrrol (8)

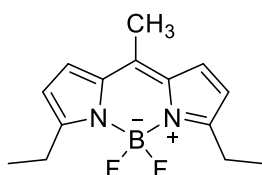


2-Ethylpyrrol **8** byl připraven podle modifikovaného postupu uvedeného v literatuře.<sup>59</sup>

2-Acetylpyrrol (5g; 45,9 mol; 1 ekv.) byl rozpuštěn v bezvodém THF (50 ml) pod argonovou atmosférou. Poté byl přidán Red-Al (50 ml; 183 mol, 4 ekv.). Reační směs byla zahřáta na 70 °C a míchána přes noc. Pro ukončení reakce byl přidán 60% roztok hydroxidu sodného (60 ml). Vodní fáze byla extrahována pomocí Et<sub>2</sub>O (3 × 100 ml), organická fáze byla promyta nasyceným roztokem chloridu sodného (50 ml). Spojené organické fáze byly vysušeny pomocí Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Rozpouštědla byla odpařená na rotační vakuové odparce. Produkt byl izolován pomocí kapalinové sloupcové chromatografie na silikagelu (mobilní fáze: CHCl<sub>3</sub>). 2-Ethylpyrrol **8** byl získán jako nažloutlý olej s výtěžkem 47 %. <sup>1</sup>H NMR spektrum odpovídá literatuře.<sup>59</sup>

*R<sub>F</sub>* = 0,45 (hexan:EtOAc = 7:1, vizualizace pomocí ninhydrinu). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ = 7,90 (s; 1H); 6,68 (s; 1H); 6,15 (s; 1H); 5,94 (s; 1H); 2,66 (q; *J* = 7,6 Hz; 2H); 1,27 (t; *J* = 7,5 Hz; 3H) ppm. HRMS (ESI+) pro C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>N [M+H]<sup>+</sup> *m/z*: nalezeno 96,0808; vypočteno 96,0808.

### 3,5-Diethyl-8-methyl-4,4-difluor-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacen (1)



Sloučenina **1** byla připravena podle modifikovaného postupu uvedeného v literatuře.<sup>58</sup>

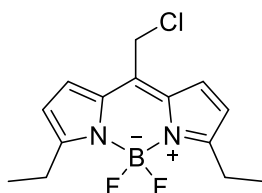
Acetylchlorid (0,20 ml; 2,7 mol; 1 ekv) byl pomalu přikapán k míchajícímu se roztoku 2-ethylpyrrolu **8** (0,5 g; 5,3,0 mol; 2 ekv.) v bezvodém DCM (100 ml). Reakce byla chráněná před světlem pomocí hliníkové folie. Reakční směs byla zahřáta k refluxu a míchána přes noc při laboratorní teplotě. Následně byla schlazena na 0 °C a byl přidán Et<sub>3</sub>N (0,82 ml; 6,6 mol; 2,5 ekv.), poté byl přikapán BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (0,82 ml; 6,6 mol; 2,5 ekv.) a reakce byla míchána další 3 hodiny při laboratorní teplotě. Pro ukončení reakce byl přidán roztok HCl (1M; 100 ml). Organická fáze byla oddělena a vodná fáze byla extrahována DCM (3 × 20 ml). Spojené organické fáze byly zahuštěny na rotační vakuové odparce a produkt byl izolován pomocí kapalinové sloupcové chromatografie na silikagelu (mobilní fáze: Hexan:EtOAc = 10:1). Produkt **1** byl získán jako tmavě červená pevná látka s výtěžkem 41 %.

*R<sub>F</sub>* = 0,36 (hexan:EtOAc = 7:1, vizualizace pomocí vanilinu). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ = 7,14 (d; *J* = 4,1 Hz; 2H); 6,34 (d; *J* = 4,2 Hz; 2H); 3,03 (q; *J* = 7,6 Hz; 4H); 2,49 (s; 3H); 1,32 (t; *J* = 7,6 Hz; 6H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ = 162,7 (2C); 140,7; 135,1 (2C); 126,9 (2C); 116,6 (2C); 21,9; 15,3;



12,8 ppm.  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta = 145,8 - -146,2$  (m) ppm. T.t. = 111,8 °C. HRMS (ESI+): pro  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{BF}_2\text{N}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $m/z$ : vypočteno: 263,1527; nalezeno: 263,1529. IČ (KBr):  $\nu = 3404$ ; 3157; 3101; 2970; 2937; 2875; 1603; 1583; 1506; 1489; 1464; 1441; 1417; 1402; 1375; 1325; 1286; 1257; 1228; 1217; 1194; 1146; 1122; 1065; 1043; 1028; 1005  $\text{cm}^{-1}$ .

### 3,5-Diethyl-8-(chlormethyl)-4,4-difluor-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacen (3)



Sloučenina **3** byla připravena podle modifikovaného postupu uvedeného v literatuře.<sup>58</sup>

Chloracetylchlorid (0,84 ml; 10,5 mol; 1 ekv) byl pomalu přikapán k míchajícímu se roztoku 2-ethylpyrrolu **8** (2,0 g; 21,0 mol; 2 ekv.) v bezvodém DCM (300 ml). Reakce byla chráněná před světlem pomocí hliníkové folie. Reakční směs byla míchána přes noc při laboratorní teplotě. Následně byl přidán  $\text{Et}_3\text{N}$  (3,66 ml; 26,3 mol; 2,5 ekv.). Po 30 minutách byl přidán  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (3,35 ml; 26,3 mol; 2,5 ekv.) a reakce byla míchána další 3 hodiny při laboratorní teplotě. Pro ukončení reakce byl přidán roztok HCl (1 mol/dm<sup>3</sup>; 100 ml). Organická fáze byla oddělena a vodná fáze byla extrahována DCM (3 × 100 ml). Spojené organické fáze byly zahuštěny na rotační vakuové odparce a produkt byl izolován pomocí kapalinové sloupcové chromatografie na silikagelu (mobilní fáze: Hexan: $\text{CHCl}_3 = 1:1$ ). Produkt **3** byl získán jako tmavě červená pevná látka s výtěžkem 22 %.

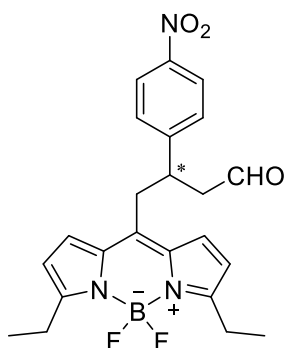
$R_F = 0,33$  (hexan:EtOAc = 7:1, vizualizace pomocí vanilinu).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta = 7,20$  (d;  $J = 4,3$  Hz; 1H); 6,41 (d;  $J = 4,3$  Hz; 1H); 4,62 (s; 1H); 3,04 (q;  $J = 7,6$  Hz; 2H); 1,33 (t;  $J = 7,6$  Hz; 3H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta = 165,1$ ; 135,8; 133,8; 127,1; 117,9; 37,6; 22,1; 12,6 ppm.  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta = -145,4 - -145,8$  (m) ppm. T.t. = 120,6 °C. HRMS (ESI+): pro  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{BClF}_2\text{N}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $m/z$ : vypočteno: 297,1136; nalezeno: 297,1137. IČ (KBr):  $\nu = 3392$ ; 3128; 3062; 2976; 2939; 2883; 2843; 1776; 1734; 1684; 1581; 1549; 1489; 1462; 1442; 1417; 1383; 1340; 1323; 1271; 1227; 1196; 1130; 1106; 1065; 1040; 1011  $\text{cm}^{-1}$ .

## 4.2.2 Chirální Michaelova adice

### Obecný postup přípravy chirálních Michaelových aduktů na BODIPY 1

Do vialky byl navážen  $\alpha,\beta$ -nenasycený aldehyd **4** (0,2 mmol; 2 ekv) a Hayashiho-Jørgensenův katalyzátor **I** (6,5 mg; 0,02 mmol; 0,2 ekv). Jako rozpouštědlo byl použit THF (1 ml). Směs byla míchána za laboratorní teploty po dobu 5 minut a poté byl přidán BODIPY derivát **1** (0,1 mmol; 1 ekv.). Reakční směs byla míchána za laboratorní teploty po dobu 6 dní. Průběh reakce byl sledován pomocí  $^1\text{H-NMR}$ . Reakční směs byla zahuštěná na rotační vakuové odparce, a poté přečištěna pomocí sloupcové kapalinové chromatografie na silikagelu (mobilní fáze jsou uvedeny u každého produktu zvlášť). Frakce obsahující produkt byly odpařeny na rotační vakuové odparce. Produkt byl dosušen za sníženého tlaku.

### 4-(3,7-Diethyl-5,5-difluoro-5H-4 $\lambda^4$ ,5 $\lambda^4$ -dipyrrol[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-10-yl)-3-(4-nitrofenyl)butanal (**14a**)

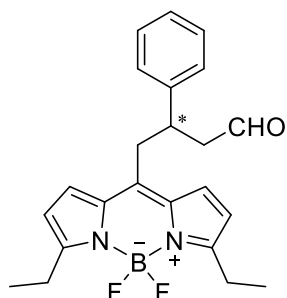


Sloučenina **14a** byla připravena jako červená pevná látka s výtěžkem 59 %. Doba reakce byla 6 dní. Mobilní fáze hexan/EtOAc = 3:2.

$R_F = 0,43$  (hexan/EtOAc, 1:1, vizualizace pomocí vanilinu).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta = 9,75$  (s; 1H); 8,11 (d;  $J = 8,8$  Hz; 2H); 7,29 (d;  $J = 8,7$  Hz; 2H); 6,99 (d;  $J = 4,2$  Hz; 2H); 6,28 (d;  $J = 4,3$  Hz; 2H); 3,75 (p;  $J = 6,9$  Hz; 1H); 3,24 (dd;  $J = 12,9$ ; 6,5 Hz; 1H); 3,08 (dd;  $J = 18,4$ ; 7,4 Hz; 1H); 3,03 – 2,92 (m; 5H); 2,86 (dd;  $J = 12,9$ ; 8,4 Hz; 1H); 1,30 (t;  $J = 7,6$  Hz; 6H) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta = 199,1$ ; 163,7 (2C); 149,7; 147,0; 140,1; 134,5 (2C); 128,2 (2C); 127,1 (2C); 124,0 (2C); 117,2 (2C); 48,8; 42,4; 36,7; 22,0 (2C); 12,6 (2C) ppm.  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta = -145,6 - -146,3$  (m) ppm. T.t. = 123,9 °C. HRMS (ESI $^-$ ): pro  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{BF}_2\text{N}_3\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{MeO}]^-$   $m/z$ : vypočteno: 470,2068; nalezeno: 470,2067.  $[\alpha]_D^{25} = -134,4$  ( $c = 0,47$ ;  $\text{CHCl}_3$ ). Enantiomerní přebytek:  $ee = 59\%$  (kolona IC, *n*-heptan/*i*-PrOH 80:20, 1 mL/min,  $\lambda = 311$  nm,  $t_R = 16,3$  min (major),  $t_R = 20,8$  min

(minor). IČ (KBr):  $\nu = 3118; 3078; 2974; 2939; 1877; 2727; 1722; 1576; 1520; 1491; 1441; 1402; 1381; 1346; 1323; 1281; 1228; 1192; 1142; 1084; 1036; 1012 \text{ cm}^{-1}$ .

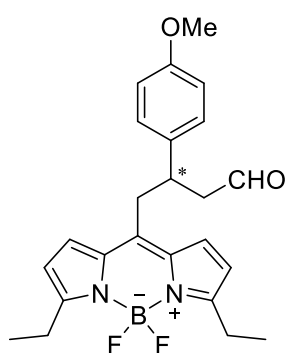
#### 4-(3,7-diethyl-5,5-difluoro-5*H*-4 $\lambda^4$ ,5 $\lambda^4$ -dipyrrolo[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]diazaborinin-10-yl)-3-phenylbutanal (14b)



Sloučenina **14b** byla připravena jako červená pevná látka s výtěžkem 82 %. Doba reakce byla 6 dní. Mobilní fáze hexan/EtOAc = 2:1.

$R_F = 0,54$  (hexan/EtOAc, 1:1, vizualizace pomocí vanilinu).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta = 9,67$  (t;  $J = 1,3$  Hz; 1H); 7,30 – 7,24 (m; 2H); 7,22 – 7,12 (m; 3H); 7,02 (d;  $J = 4,3$  Hz; 2H); 6,28 (d;  $J = 4,3$  Hz; 2H); 3,60 (p;  $J = 7,3$  Hz; 1H); 3,16 (dd;  $J = 12,8; 7,2$  Hz; 1H); 3,01 (q;  $J = 7,7$  Hz; 4H); 2,97 – 2,84 (m; 3H); 1,31 (t;  $J = 7,6$  Hz; 6H) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta = 200,4; 163,2$  (2C); 142,3; 141,4; 134,7 (2C); 128,9 (2C); 127,3 (3C); 127,2(2C); 116,8; 49,0; 43,0; 37,6; 21,9 (2C); 12,7 (2C) ppm.  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta = -145,8 - -146,1$  (m) ppm. **T.t.** = 83,4 °C. **HRMS** (ESI<sup>-</sup>): pro  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{BF}_2\text{N}_2\text{O}_2$  [ $\text{M}+\text{MeO}$ ]<sup>-</sup>  $m/z$ : vypočteno: 425,2217; nalezeno: 425,2214.  $[\alpha]_D^{25} = -31,4$  ( $c = 1,13$ ;  $\text{CHCl}_3$ ). **Enantiomerní přebytek:**  $ee = 14 \%$  (kolona IC, *n*-heptan/*i*-PrOH 80:20, 1 mL/min,  $\lambda = 313$  nm,  $t_R = 7,2$  min (major),  $t_R = 9,0$  min (minor). IČ (KBr):  $\nu = 3107; 3086; 3060; 3028; 2972; 2937; 2879; 2829; 2727; 1722; 1576; 1539; 1491; 1441; 1402; 1379; 1363; 1342; 1323; 1279; 1227; 1192; 1140; 1084; 1034; 1009 \text{ cm}^{-1}$ .

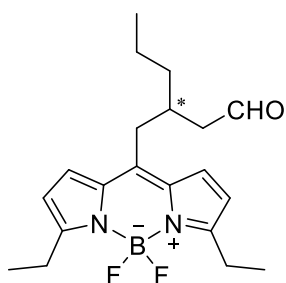
#### 4-(3,7-Diethyl-5,5-difluoro-5*H*-4 $\lambda^4$ ,5 $\lambda^4$ -dipyrrolo[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]diazaborinin-10-yl)-3-(4-methoxyphenyl)butanal (15c)



Sloučenina **15c** byla připravena jako červený olej s výtěžkem 87 %. Doba reakce byla 6 dní. Mobilní fáze hexan/EtOAc = 3:2.

$R_F = 0,43$  (hexan/EtOAc, 1:1, vizualizace pomocí vanilinu).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta = 9,66$  (s; 1H); 7,06 (d;  $J = 8,7$  Hz; 2H); 7,02 (d;  $J = 4,2$  Hz; 2H); 6,80 (d;  $J = 8,7$  Hz; 2H); 6,29 (d;  $J = 4,2$  Hz; 2H); 3,76 (s; 3H); 3,56 (p;  $J = 7,3$  Hz; 1H); 3,12 (dd;  $J = 12,7; 7,2$  Hz; 1H); 3,01 (q;  $J = 7,6$  Hz; 4H); 2,95 – 2,79 (m; 3H); 1,31 (t;  $J = 7,6$  Hz; 6H) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta = 200,6; 163,1$  (2C); 158,7; 141,6; 134,7 (2C); 134,3; 128,2 (2C); 127,3 (2C); 116,9 (2C); 114,2 (2C); 55,3; 49,2; 42,3; 37,8; 21,9 (2C); 12,7 (2C) ppm.  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta = -145,8 - -146,1$  (m) ppm. **HRMS** (ESI<sup>-</sup>): pro  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{BF}_2\text{N}_2\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{MeO}]^-$   $m/z$ : vypočteno: 455,2323; nalezeno: 455,2335.  $[\alpha]_D^{25} = -19,4$  ( $c = 1,08$ ;  $\text{CHCl}_3$ ). **Enantiomerní přebytek:**  $ee = 4\%$  (kolona IC, *n*-heptan/*i*-PrOH 80:20, 1 mL/min,  $\lambda = 311$  nm,  $t_R = 10,0$  min (major),  $t_R = 12,5$  min (minor). **IČ** (KBr):  $\nu = 3120; 3032; 2970; 2937; 2881; 2835; 2727; 1722; 1610; 1576; 1539; 1514; 1491; 1441; 1402; 1381; 1361; 1342; 1323; 1279; 1248; 1228; 1192; 1140; 1082; 1034; 1014$   $\text{cm}^{-1}$ .

**3-((3,7-Diethyl-5,5-difluoro-5*H*-4 $\lambda^4,5\lambda^4$ -dipyrrol[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]diazaborinin-10-yl)methyl)hexanal (14d)**



Sloučenina **14d** byla připravena jako červený olej s výtěžkem 27 %. Doba reakce byla 6 dní. Mobilní fáze hexan/EtOAc = 4:1.

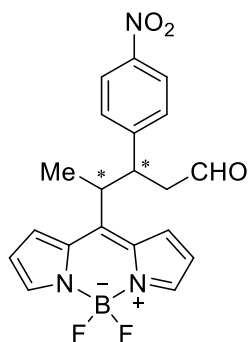
$R_F = 0,63$  (hexan/EtOAc, 1:1, vizualizace pomocí vanilinu).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta = 9,74$  (t;  $J = 1,3$  Hz; 1H); 7,19 (d;  $J = 4,2$  Hz; 2H); 6,36 (d;  $J = 4,3$  Hz; 2H); 3,03 (q;  $J = 7,6$  Hz; 4H); 2,79 (d;  $J = 7,3$  Hz; 2H); 2,47 (dt;  $J = 6,0; 1,5$  Hz; 2H); 2,42 – 2,30 (m; 1H); 1,42 – 1,29 (m; 10H); 0,91 – 0,86 (m; 3H) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta = 201,6; 163,1$  (2C); 143,1; 134,9 (2C); 127,4 (2C); 116,9 (2C); 48,2; 36,9; 36,6; 34,8; 22,0 (2C); 20,1; 14,1; 12,7 (2C) ppm.  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta = -145,7 - -146,0$  (m) ppm. **HRMS** (ESI<sup>-</sup>): pro  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{BF}_2\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{MeO}]^-$   $m/z$ : vypočteno: 391,2374; nalezeno: 391,2392.  $[\alpha]_D^{25} = 51,3$  ( $c = 0,38$ ;  $\text{CHCl}_3$ ). **Enantiomerní přebytek:**  $ee = 88\%$  (kolona IG, *n*-heptan/*i*-PrOH 99:1, 1 mL/min,  $\lambda = 310$  nm,  $t_R = 25,0$  min (minor),  $t_R = 32,0$  min (major). **IČ** (KBr):  $\nu = 3107; 2860; 2933; 2873; 2825; 2721; 1722; 1689; 1633; 1579;$

1539; 1491; 1441; 1402; 1379; 1342; 1323; 1279; 1227; 1192; 1142; 1084; 1036; 1011 cm<sup>-1</sup>.

### Obecný postup přípravy chirálních Michaelových aduktů na BODIPY 2

Do vialky byl navážen  $\alpha,\beta$ -nenasycený aldehyd **4** (0,2 mmol; 2 ekv) a Hayashiho-Jørgensenův katalyzátor **I** (6,5 mg; 0,02 mmol; 0,2 ekv). Jako rozpouštědlo byl použit dichlormethan (1 ml). Směs byla míchána za laboratorní teploty po dobu 5 minut a poté byl přidán BODIPY derivát **2** (0,1 mmol; 1 ekv.). Reakční směs byla míchána za laboratorní teploty po dobu 6 dní. Průběh reakce byl sledován pomocí <sup>1</sup>H-NMR. Reakční směs byla zahuštěná na rotační vakuové odparce, a poté přečištěna pomocí sloupcové kapalinové chromatografie na silikagelu (mobilní fáze hexan/EtOAc = 2 : 1). Frakce obsahující produkt byly odpařeny na rotační vakuové odparce. Produkt byl dosušen za sníženého tlaku.

### 4-(5,5-Difluoro-5H-4 $\lambda^4$ ,5 $\lambda^4$ -dipyrrol[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-10-yl)-3-(4-nitrophenyl)pentanal (**15a**)

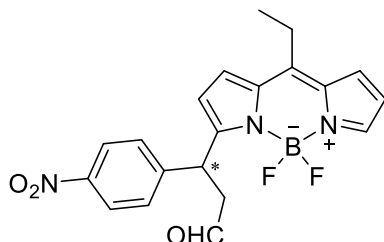


Sloučenina **15a** byla připravena jako červená pevná látka s výtěžkem 24 %. Jednalo se o jeden diastereomer, u kterého nebyla určena absolutní konfigurace. Doba reakce byla 6 dní.

$R_F$  = 0,27 (hexan/EtOAc, 2:1, vizualizace pomocí vanilinu). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  = 9,43 (d;  $J$  = 1,2 Hz; 1H); 8,26 (d;  $J$  = 8,7 Hz; 2H); 7,99 (s; 1H); 7,87 (s; 1H); 7,54 (d;  $J$  = 8,7 Hz; 2H); 7,48 (d;  $J$  = 4,3 Hz; 2H); 6,62 (s; 2H); 3,88 (td;  $J$  = 10,9; 3,5 Hz; 1H); 3,50 (dq;  $J$  = 11,4; 7,1 Hz; 1H); 2,88 (ddd;  $J$  = 18,2; 10,5; 1,4 Hz; 1H); 2,74 (dd;  $J$  = 18,2; 3,6 Hz; 1H); 1,28 (d;  $J$  = 7,1 Hz; 3H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  = 198,5; 152,2; 149,3; 147,3; 145,6 (2C); 143,4 (2C); 135,9; 132,6; 129,0 (2C); 128,8; 128,3; 124,2 (2C); 118,8; 48,6; 46,8; 42,5; 21,4 ppm. <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  = -144,5 – -146,7 (m) ppm. T.t. = 60,2 °C. HRMS (ESI<sup>-</sup>): pro C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>BF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [M-MeO]<sup>-</sup>  $m/z$ : vypočteno: 428,1599; nalezeno: 428,1595.  $[\alpha]_D^{25}$  = -260,0 – -312,5 ( $c$  = 0,51; CHCl<sub>3</sub>). Enantiomerní přebytek:  $ee$  = 8 % (kolona IG, *n*-heptan/*i*-PrOH 80:20, 1 mL/min,  $\lambda$  = 309 nm,  $t_R$  = 27,6 min

(major),  $t_R = 31,4$  min (minor). **IČ** (KBr):  $\nu = 3116; 3080; 2970; 2973; 2883; 2848; 2736; 1722; 1682; 1604; 1558; 1520; 1479; 1454; 1415; 1398; 1348; 1317; 1290; 1257; 1234; 1200; 1115; 1078; 1047; 1014$   $\text{cm}^{-1}$

### 3-(10-Ethyl-5,5-difluoro-5*H*-5 $\lambda^4,6\lambda^4$ -dipyrrol[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]diazaborinin-3-yl)-3-(4-nitrophenyl)propanal (**16a**)



Sloučenina **16a** byla připravena jako červená pevná látka s výtěžkem 21 %. Doba reakce byla 6 dní.

$R_F = 0,20$  (hexan/EtOAc, 2:1, vizualizace pomocí vanilinu).  **$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta = 9,74$  (t;  $J = 1,7$  Hz; 1H); 8,18 (d;  $J = 8,9$  Hz; 2H); 7,81 (s; 1H); 7,56 (d;  $J = 8,7$  Hz; 2H); 7,27 (s; 2H); 6,55 (dd;  $J = 4,1; 1,7$  Hz; 1H); 6,36 (d;  $J = 4,3$  Hz; 1H); 5,42 (t;  $J = 7,7$  Hz; 1H); 3,23 (ddd;  $J = 8,1; 3,7; 1,7$  Hz; 2H); 2,93 (q;  $J = 7,7$  Hz; 2H); 1,42 (t;  $J = 7,7$  Hz; 3H) ppm.  **$^{13}\text{C NMR}$**  (101 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta = 198,7; 159,3; 151,8; 147,7; 147,0; 143,1; 134,6$  (2C); 128,9 (2C); 128,3; 127,4; 124,0 (2C); 118,3; 116,8; 48,2; 38,4; 24,3; 18,2 ppm.  **$^{19}\text{F NMR}$**  (376 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta = -141,1 - -143,7$  m) ppm. **T.t.** = 67,9 °C. **HRMS** (ESI): pro  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{BF}_2\text{N}_3\text{O}_3$   $[\text{M}-\text{H}]^-$   $m/z$ : vypočteno: 396,1337; nalezeno: 396,1342.  $[\alpha]_D^{25} = -2205,3$  ( $c = 0,38$ ;  $\text{CHCl}_3$ ). **Enantiomerní přebytek:**  $ee = 64$  % (kolona IC, *n*-heptan/*i*-PrOH 60:40, 1 mL/min,  $\lambda = 304$  nm,  $t_R = 22,6$  min (major.),  $t_R = 32,4$  min (minor.)). **IČ** (KBr):  $\nu = 3114; 3080; 2976; 2937; 2875; 2839; 2727; 1724; 1684; 1657; 1574; 1520; 1491; 1431; 1406; 1346; 1277; 1255; 1198; 1126; 1109; 1074; 1032$   $\text{cm}^{-1}$ .

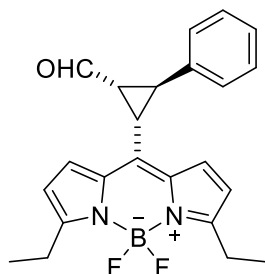
## 4.2.3 Chirální cyklopropanace

### Obecný postup přípravy chirálních derivátů BODIPY s cyklopropanovým motivem

Jørgensenův katalyzátor **II** (12,0 mg; 0,02 mmol, 0,2 ekv.) byl přidán do roztoku  $\alpha,\beta$ -nenasyceného aldehydu **4** (0,125 mmol; 1,25 ekv.) v DCM (1 ml). Reakční směs byla míchána za laboratorní teploty po dobu 10 minut a poté byl přidán 2,6-lutidin (17  $\mu\text{l}$ ; 0,15 mmol; 1,5 ekv.) a BODIPY derivát **3** (29,7 mg; 0,1 mmol; 1 ekv.). Reakční směs byla míchána za laboratorní teploty do zreagování veškerého BODIPY derivátu **3**.

Průběh reakce byl kontrolován pomocí TLC. Po ukončení reakce bylo rozpouštědlo odpařeno. Produkt byl izolován pomocí kapalinové sloupcové chromatografie na silikagelu (mobilní fáze je uvedena u každého produktu zvlášť). Získaný produkt byl dosušen za sníženého tlaku.

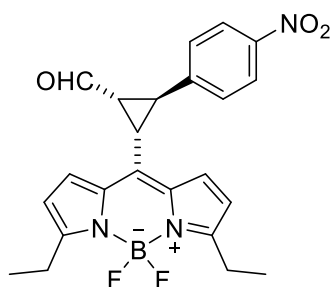
**(1*R*,3*S*)-2-(2,8-Dibromo-3,7-diethyl-5,5-difluoro-5*H*-4 $\lambda^4$ ,5 $\lambda^4$ -dipyrrol[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]diazaborinin-10-yl)-3-fenylcyklopropan-1-karbaldehyd (6b)**



Sloučenina **6b** byla připravena jako červená pevná látka s výtěžkem 84 %. Doba reakce byla 40 h. Mobilní fáze hexan/EtOAc = 9:1.

$R_F$  = 0,37 (hexan/EtOAc = 4:1, vizualizace pomocí vanilinu).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  8,92 (d;  $J$  = 6,6 Hz; 1H); 7,41 (dd;  $J$  = 8,0; 6,6 Hz; 2H); 7,37 – 7,32 (m; 1H); 7,27 (d;  $J$  = 6,9 Hz; 2H); 7,20 (d;  $J$  = 4,2 Hz; 2H); 6,37 (d;  $J$  = 4,3 Hz; 2H); 3,24 (dd;  $J$  = 7,0; 4,9 Hz; 1H); 3,09 (dd;  $J$  = 9,1; 7,1 Hz; 1H); 3,03 (q;  $J$  = 7,6 Hz; 4H); 2,62 (ddd;  $J$  = 9,1; 6,5; 4,9 Hz; 1H); 1,32 (d;  $J$  = 14,8 Hz; 6H) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  = 197,2; 164,3 (2C); 136,6; 136,4; 134,9 (2C); 129,2 (2C); 128,2 (2C); 127,9; 126,5 (2C); 117,9 (2C); 38,7; 30,7; 27,9; 22,1 (2C); 12,7 (2C) ppm.  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  = -145,1 – -146,1 (m) ppm. **T.t.** = 92,7 °C. **HRMS** (ESI<sup>-</sup>): pro C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>BF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O [M-H]<sup>-</sup>  $m/z$ : vypočteno: 391,1799; nalezeno: 391,1799.  $[\alpha]_D^{25}$  = -130,8 ( $c$  = 1,06; CHCl<sub>3</sub>). **Enantiomerní přebytek:**  $ee$  = 99 % (kolona IA, *n*-heptan/*i*-PrOH 80:20, 1 mL/min,  $\lambda$  = 320 nm,  $t_R$  = 6,32 min (major),  $t_R$  = 8,71 min (minor). **ĪČ** (KBr):  $\nu$  = 3109; 3060; 3032; 2972; 2937; 2877; 2831; 2738; 1709; 1564; 1491; 1437; 1379; 1340; 1321; 1277; 1219; 1140; 1088; 1034; 1011 cm<sup>-1</sup>.

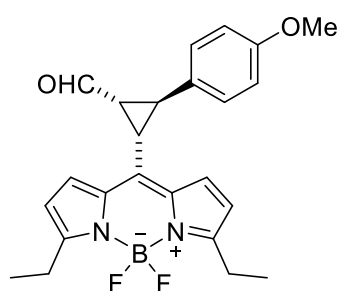
**(1*R*,2*S*,3*S*)-2-(3,7-Diethyl-5,5-difluoro-5*H*-4 $\lambda^4$ ,5 $\lambda^4$ -dipyrrol[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]diazaborinin-10-yl)-3-(4-nitrofenyl)cyklopropan-1-karbaldehyd (6a)**



Sloučenina **6a** byla připravena jako červená pevná látka s výtěžkem 70 %. Doba reakce byla 40 h. Mobilní fáze hexan/EtOAc = 5:1.

$R_F = 0,19$  (hexan/EtOAc = 4:1, vizualizace pomocí vanilinu).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta = 9,00$  (d;  $J = 6,1$  Hz; 1H); 8,28 (d;  $J = 8,8$  Hz; 2H); 7,43 (d;  $J = 8,7$  Hz; 2H); 7,12 (d;  $J = 4,3$  Hz; 2H); 6,38 (d;  $J = 4,3$  Hz; 2H); 3,32 (dd;  $J = 6,9$ ; 4,9 Hz; 1H); 3,16 (dd;  $J = 9,2$ ; 7,0 Hz; 1H); 3,03 (q;  $J = 7,6$  Hz; 4H); 2,72 (ddd;  $J = 9,3$ ; 6,0; 4,9 Hz; 1H); 1,32 (t;  $J = 7,6$  Hz; 6H) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta = 195,9$ ; 164,7 (2C); 147,5; 144,3; 134,9; 134,7 (2C); 127,9 (2C); 127,2 (2C); 124,5 (2C); 118,2 (2C); 38,8; 30,0; 28,6; 22,1 (2C); 12,6 (2C) ppm.  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta = -145,3 - -145,9$  (m) ppm. **T.t.** = 217,4 °C. **HRMS** (ESI<sup>-</sup>): pro  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{BF}_2\text{N}_3\text{O}_3$   $[\text{M}-\text{H}]^-$   $m/z$ : vypočteno: 436,1650; nalezeno: 436,1657.  $[\alpha]_D^{25} = -42,2$  ( $c = 0,74$   $\text{CHCl}_3$ ). **Enantiomerní přebytek:**  $ee = 99\%$  (kolona IA, *n*-heptan/*i*-PrOH 80:20, 1 mL/min,  $\lambda = 320$  nm,  $t_R = 14,3$  min (major),  $t_R = 20,9$  min (minor)). **IČ** (KBr):  $\nu = 3114$ ; 3101; 3089; 2970; 2925; 2873; 2854; 1709; 1693; 1599; 1570; 1543; 1520; 1491; 1460; 1439; 1410; 1381; 1344; 1323; 1277; 1219; 1205; 1144; 1113; 1088; 1059; 1038; 1007  $\text{cm}^{-1}$ .

**(1*R*,2*S*,3*S*)-2-(3,7-Diethyl-5,5-difluoro-5*H*-4 $\lambda^4$ ,5 $\lambda^4$ -dipyrrol[1,2-*c*:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-10-yl)-3-(4-methoxyfenyl)cyklopropan-1-karbaldehyd (6c)**



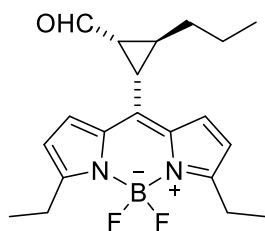
Sloučenina **6c** byla připravena jako červená pevná látka s výtěžkem 91 %. Doba reakce byla 40 h. Mobilní fáze hexan/EtOAc = 9:1.

$R_F = 0,26$  (hexan/EtOAc = 2:1, vizualizace pomocí vanilinu).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta = 8,89$  (d;  $J = 6,6$  Hz; 1H); 7,24 – 7,13 (m; 4H); 6,94 (d;  $J = 8,7$  Hz; 2H); 6,36 (d;  $J = 4,3$  Hz; 2H); 3,83 (s; 3H); 3,24 – 3,15 (m; 1H); 3,03 (q;  $J = 7,7$  Hz; 5H); 2,54 (ddd;  $J = 9,1$ ; 6,6; 4,8 Hz; 1H); 1,32 (t;  $J = 7,6$  Hz; 6H) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta = 197,3$ ; 164,2 (2C); 159,3; 136,6; 134,9 (2C); 128,4; 128,2 (2C); 127,7 (2C); 117,8 (2C); 114,6 (2C); 55,4; 38,7; 30,2; 27,7; 22,0 (2C); 12,6 (2C) ppm.  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta = -145,2 - -146,0$  (m) ppm. **T.t.** = 61,7 °C. **HRMS** (ESI<sup>+</sup>): pro  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{BF}_2\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $m/z$ : vypočteno: 423,2050; nalezeno: 423,2054.  $[\alpha]_D^{25} = -263,9$  ( $c = 1,10$ ;  $\text{CHCl}_3$ ). **Enantiomerní přebytek:**  $ee = 99\%$  (kolona IA, *n*-heptan/*i*-PrOH 80:20, 1 mL/min,  $\lambda = 320$  nm,  $t_R = 8,4$  min (major),  $t_R = 12,1$  min (minor)). **IČ** (KBr):  $\nu = 3126$ ; 3107; 3030; 2972; 2935; 2879;



2837; 2738; 1709; 1612; 1568; 1516; 1491; 1464; 1437; 1379; 1363; 1340; 1321; 1277; 1250; 1219; 1178; 1138; 1086; 1034; 1009 cm<sup>-1</sup>.

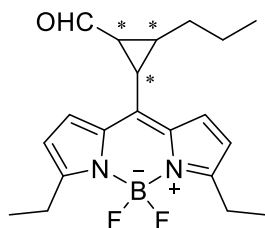
**(1*R*,2*S*,3*S*)-2-(3,7-Diethyl-5,5-difluoro-5*H*-4λ<sup>4</sup>,5λ<sup>4</sup>-dipyrrol[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]diazaborinin-10-yl)-3-propylcyklopropan-1-karbaldehyd (6d)**



Sloučenina **6d** byla připravena jako červený olej s výtěžkem 59 %. Doba reakce byla 90 h. Mobilní fáze CHCl<sub>3</sub>.

$R_F = 0,31$  (hexan/EtOAc = 4:1, vizualizace pomocí vanilinu). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta = 8,68$  (d;  $J = 7,0$  Hz; 1H); 7,22 (d;  $J = 4,3$  Hz; 2H); 6,36 (d;  $J = 4,3$  Hz; 2H); 3,02 (q;  $J = 7,6$  Hz; 4H); 2,54 (dd;  $J = 8,8$ ; 7,0 Hz; 1H); 2,19 (tt;  $J = 7,0$ ; 5,0 Hz; 1H); 2,12 (ddd;  $J = 8,9$ ; 7,0; 4,6 Hz; 1H); 1,90 (dtd;  $J = 15,4$ ; 8,4; 5,8 Hz; 1H); 1,65 – 1,55 (m; 2H); 1,48 – 1,37 (m; 1H); 1,32 (t;  $J = 7,6$  Hz; 6H); 1,01 (t;  $J = 7,3$  Hz; 3H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta = 198,6$ ; 163,9 (2C); 134,9 (2C); 128,0(2C); 117,6 (2C); 36,2; 34,4; 26,9; 22,0 (2C); 21,9; 13,9; 12,7 (2C) ppm. <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta = -145,6$  –  $-145,8$  (m) ppm. HRMS (ESI): pro C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>BF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup>  $m/z$ : vypočteno: 359,2101; nalezeno: 359,2101.  $[\alpha]_D^{25} = -459,6$  ( $c = 0,73$ ; CHCl<sub>3</sub>). Enantiomerní přebytek:  $ee = 99$  % (kolona IA, *n*-heptan/*i*-PrOH 95:5, 1 mL/min,  $\lambda = 320$  nm,  $t_R = 8,1$  min (major),  $t_R = 9,7$  min (minor). IČ (KBr):  $\nu = 3114$ ; 2966; 2937; 2875; 2740; 1709; 1564; 1491; 1462; 1437; 1379; 1361; 1340; 1321; 1277; 1219; 1140; 1086; 1036; 1009 cm<sup>-1</sup>.

**2-(3,7-Diethyl-5,5-difluoro-5H-4(4,5(4,5(1,2-c:2',1'-f)[1,3,2]diazaborinin-10-yl)-3-propylcyclopropan-1-karbaldehyd (6d')**



Sloučenina **6d'** byla připravena jako červený olej s výtěžkem 23 %. Jedná se o jeden diastereomer. Absolutní konfigurace nebyla zjištěna. Doba reakce byla 90 h. Mobilní fáze  $\text{CHCl}_3$ .

$R_F = 0,37$  (hexan/EtOAc, 4:1, vizualizace pomocí vanilinu).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta = 9,46$  (d;  $J = 4,8$  Hz; 1H); 7,18 (d;  $J = 4,3$  Hz; 2H); 6,37 (d;  $J = 4,3$  Hz; 2H); 3,03 (q;  $J = 7,6$  Hz; 4H); 2,87 (dd;  $J = 9,7; 5,3$  Hz; 1H); 2,28 (q;  $J = 4,8$  Hz; 1H); 1,94 (dddd;  $J = 11,1; 9,8; 4,5; 3,6$  Hz; 1H); 1,73 – 1,63 (m; 1H); 1,42 (h;  $J = 7,3$  Hz; 2H); 1,33 (t;  $J = 7,6$  Hz; 6H); 0,87 (t;  $J = 7,4$  Hz; 3H); 0,74 – 0,62 (m; 1H) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta = 198,9; 163,5$  (2C); 137,3; 135,1 (2C); 128,4 (2C); 117,3 (2C); 37,4; 31,8; 27,3; 25,7; 22,2; 22,0 (2C); 13,7; 12,7 (2C) ppm.  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta = -145,6 - -145,9$  (m) ppm. **HRMS** (ESI): pro  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{BF}_2\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $m/z$ : vypočteno: 359.2101; nalezeno: 359.2102.  $[\alpha]_D^{25} = 345,3$  ( $c = 0,43$ ;  $\text{CHCl}_3$ ). **Enantiomerní přebytek:**  $ee = 99\%$  (kolona IH, *n*-heptan/*i*-PrOH 80:20, 1 mL/min,  $\lambda = 317$  nm,  $t_R = 7,7$  min (major),  $t_R = 10,6$  min (minor). **IČ** (KBr):  $\nu = 3114; 2968; 2935; 2873; 2725; 1711; 1564; 1491; 1464; 1437; 1402; 1379; 1338; 1323; 1277; 1221; 1140; 1086; 1036; 1009$   $\text{cm}^{-1}$ .

## 5. Závěr

Tato diplomová práce byla zaměřena na enantioselektivní přípravu BODIPY derivátů za využití organokatalýzy.

Nejprve byly připraveny výchozí BODIPY deriváty **1**, **2** a **3** vhodné pro navržené organokatalytické reakce s celkovými výtěžky 10–19 %.

Následně byla studována příprava chirálních derivátů BODIPY obsahující cyklohexen **5**. Bohužel se ukázalo, že produkty **5** v přítomnosti Hayashiho-Jørgensenova katalyzátoru **I** nevznikají. Byla pozorována pouze tvorba meziprojektu **14**, produktu Michaelovy adice 3,5-diethyl-8-methylBODIPY **1** na  $\alpha,\beta$ -nenasycený aldehyd. Po provedení optimalizace reakčních podmínek se ukázal jako nejvhodnější katalyzátor Hayashiho-Jørgensenův katalyzátor **I** za použití THF jako rozpouštědla. Reakce provedené v přítomnosti aditiva a reakce za zvýšené teploty neposkytovaly produkt **14a** s vyšší efektivitou. Za optimalizovaných podmínek byla provedena Michaelova adice se čtyřmi  $\alpha,\beta$ -nenasycenými aldehydy **4a-d** za vzniku produktů **14a-d** s výtěžky 27–87 % a enantiomerním přebytkem 4–88 % *ee*, výsledky se velmi lišily v závislosti na vybraném enalu. Dále byla provedena reakce *trans*-izomeru aldehydu *para*-nitroskořicové kyseliny **4a** s 8-ethylBODIPY **2**. Při této reakci kromě produktu Michaelovy adice v  $\alpha$ -poloze BODIPY **15a** vznikal i Friedelův-Craftsův produkt **16a**, který se tvořil s vyšší enantioselektivitou. Optimalizace reakčních podmínek však nevedla k efektivní tvorbě produktu **16a**, a proto tato reakce nebyla dále zkoumána.

Poslední část diplomové práce se zabývá kaskádovou Michael/ $\alpha$ -alkylační reakcí enalů **4** a 8-chlormethylBODIPY derivátu **3** za vzniku produktu BODIPY derivátů obsahující cyklopropanový kruh **6a-d**. Nejprve byla provedena optimalizace reakčních podmínek. Jako nejvhodnější se ukázal Jørgensenův katalyzátor **II** v přítomnosti 2,6-lutidinu jako báze a dichlormethanu jako rozpouštědla. Reakce byla provedena se čtyřmi  $\alpha,\beta$ -nenasycenými aldehydy **4a-d** za vzniku produktů **6a-d**. Reakce aromatických enalů **4a-c** probíhala s dobrou až výbornou diastereoselektivitou (d.r. = 9,5:1–20:1) a poskytovala příslušné produkty **6a-c** ve výtěžcích 70–91 % s vynikajícím enantiomerním přebytkem 99 % *ee*. Reakce s alifatickým enalem **4d** probíhala s nízkou diastereoselektivitou (d.r. = 2,6:1), diastereomery **6d** a **6d'** byly izolovány s dobrým výtěžkem 59 a 23 % a s vynikající enantioselektivitou 99 % *ee* v obou případech.

Výsledky získané v rámci této diplomové práce ukázaly, že pro efektivní tvorbu enantiomerně obohacených BODIPY derivátů obsahujících cykly lze využít aminokatalytického přístupu. Zatímco tvorba BODIPY derivátů obsahujícího cyklohexen se ukázala jako problematická, syntéza cyklopropanových BODIPY derivátů využívající kaskádovou Michael/ $\alpha$ -alkylační reakci dosahovala velmi dobrých výsledků jak ve stereoselektivitě, tak ve výtěžcích produktů.

## 6. Literatura

- (1) Squeo, B. M.; Ganzer, L.; Virgili, T.; Pasini, M. BODIPY-Based Molecules, a Platform for Photonic and Solar Cells. *Molecules* **2021**, *26* (1), 153. DOI: 10.3390/molecules26010153.
- (2) Treibs, A.; Kreuzer, F.-H. Difluorboryl-Komplexe von Di- und Tripyrrylmethenen. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1968**, *718* (1), 208–223. DOI: 10.1002/jlac.19687180119.
- (3) Ulrich, G.; Ziessel, R.; Harriman, A. The Chemistry of Fluorescent Bodipy Dyes: Versatility Unsurpassed. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47* (7), 1184–1201. DOI: 10.1002/anie.200702070.
- (4) Monsma, F. J.; Barton, A. C.; Kang, H. C.; Brassard, D. L.; Haugland, R. P.; Sibley, D. R. Characterization of Novel Fluorescent Ligands with High Affinity for D1 and D2 Dopaminergic Receptors. *J. Neurochem.* **1989**, *52* (5), 1641–1644. DOI: 10.1111/j.1471-4159.1989.tb09220.x.
- (5) Ziessel, R.; Ulrich, G.; Harriman, A. The Chemistry of Bodipy: A New El Dorado for Fluorescence Tools. *New J. Chem.* **2007**, *31* (4), 496–501. DOI: 10.1039/B617972J.
- (6) Deore, P. S.; Soldatov, D. V.; Manderville, R. A. A 5'-BODIPY End-Label for Monitoring DNA Duplex-Quadruplex Exchange. *Sci. Rep.* **2018**, *8* (1), 16874. DOI: 10.1038/s41598-018-35352-0.
- (7) Sedgwick, A. C.; Chapman, R. S. L.; Gardiner, J. E.; Peacock, L. R.; Kim, G.; Yoon, J.; Bull, S. D.; James, T. D. A Bodipy Based Hydroxylamine Sensor. *Chem. Commun.* **2017**, *53* (75), 10441–10443. DOI: 10.1039/C7CC05872A.
- (8) Pavlopoulos, T. G.; Shah, M.; Boyer, J. H. Laser Action from a Tetramethylpyrromethene-BF<sub>2</sub> Complex. *Appl. Opt.* **1988**, *27* (24), 4998–4999. DOI: 10.1364/AO.27.004998.
- (9) Bessette, A.; Hanan, G. S. Design, Synthesis and Photophysical Studies of Dipyrrromethene-Based Materials: Insights into Their Applications in Organic Photovoltaic Devices. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43* (10), 3342–3405. DOI: 10.1039/C3CS60411J.

- (10) Kamkaew, A.; Lim, S. H.; Lee, H. B.; Kiew, L. V.; Chung, L. Y.; Burgess, K. BODIPY Dyes in Photodynamic Therapy. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *42* (1), 77–88. DOI: 10.1039/C2CS35216H.
- (11) Boens, N.; Leen, V.; Dehaen, W. Fluorescent Indicators Based on BODIPY. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41* (3), 1130–1172. DOI: 10.1039/C1CS15132K.
- (12) Lee, C.-H.; Lindsey, J. One-Flask Synthesis of Meso-Substituted Dipyrromethanes and Their Application in the Synthesis of Trans-Substituted Porphyrin Building Blocks. *Tetrahedron* **1994**, *50* (39), 11427–11440. DOI: 10.1016/S0040-4020(01)89282-6.
- (13) Rohand, T.; Dolusic, E.; Ngo, T. H.; Maes, W.; Dehaen, W. Efficient Synthesis of Aryldipyrromethanes in Water and Their Application in the Synthesis of Corroles and Dipyrromethenes. *Arkivoc* **2007**, *2007* (10), 307–324. DOI: 10.3998/ark.5550190.0008.a20.
- (14) Bartelmess, J.; Weare, W. W.; Latortue, N.; Duong, C.; Jones, D. S. Meso-Pyridyl BODIPYs with Tunable Chemical, Optical and Electrochemical Properties. *New J. Chem.* **2013**, *37* (9), 2663–2668. DOI: 10.1039/C3NJ00426K.
- (15) Godoy, J.; Vives, G.; Tour, J. M. Synthesis of Highly Fluorescent BODIPY-Based Nanocars. *Org. Lett.* **2010**, *12* (7), 1464–1467. DOI: 10.1021/ol100108r.
- (16) Pakhomov, A. A.; Kononevich, Y. N.; Stukalova, M. V.; Svidchenko, E. A.; Surin, N. M.; Cherkaev, G. V.; Shchegolikhina, O. I.; Martynov, V. I.; Muzafarov, A. M. Synthesis and Photophysical Properties of a New BODIPY-Based Siloxane Dye. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57* (9), 979–982. DOI: 10.1016/j.tetlet.2016.01.059.
- (17) Yakubovskiy, V. P.; Shandura, M. P.; Kovtun, Y. P. Boradipyrromethenecyanines. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009* (19), 3237–3243. DOI: 10.1002/ejoc.200900192.
- (18) Jiao, L.; Yu, C.; Liu, M.; Wu, Y.; Cong, K.; Meng, T.; Wang, Y.; Hao, E. Synthesis and Functionalization of Asymmetrical Benzo-Fused BODIPY Dyes. *J. Org. Chem.* **2010**, *75* (17), 6035–6038. DOI: 10.1021/jo101164a.
- (19) Wu, L.; Burgess, K. A New Synthesis of Symmetric Boraindacene (BODIPY) Dyes. *Chem. Commun.* **2008**, No. 40, 4933–4935. DOI: 10.1039/B810503K.

- (20) Loudet, A.; Burgess, K. BODIPY Dyes and Their Derivatives: Syntheses and Spectroscopic Properties. *Chem. Rev.* **2007**, *107* (11), 4891–4932. DOI: 10.1021/cr078381n.
- (21) Baruah, M.; Qin, W.; Basarić, N.; De Borggraeve, W. M.; Boens, N. BODIPY-Based Hydroxyaryl Derivatives as Fluorescent PH Probes. *J. Org. Chem.* **2005**, *70* (10), 4152–4157. DOI: 10.1021/jo0503714.
- (22) Yuan, K.; Yousefalizadeh, G.; Saraci, F.; Peng, T.; Kozin, I.; Stamplecoskie, K. G.; Wang, S. Impact of Ferrocene Substitution on the Electronic Properties of BODIPY Derivatives and Analogues. *Inorg. Chem.* **2018**, *57* (23), 14698–14704. DOI: 10.1021/acs.inorgchem.8b02476.
- (23) Boens, N.; Leen, V.; Dehaen, W.; Wang, L.; Robeyns, K.; Qin, W.; Tang, X.; Beljonne, D.; Tonnelé, C.; Paredes, J. M.; Ruedas-Rama, M. J.; Orte, A.; Crovetto, L.; Talavera, E. M.; Alvarez-Pez, J. M. Visible Absorption and Fluorescence Spectroscopy of Conformationally Constrained, Annulated BODIPY Dyes. *J. Phys. Chem. A* **2012**, *116* (39), 9621–9631. DOI: 10.1021/jp305551w.
- (24) Boens, N.; Verbelen, B.; Dehaen, W. Postfunctionalization of the BODIPY Core: Synthesis and Spectroscopy. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015* (30), 6577–6595. DOI: 10.1002/ejoc.201500682.
- (25) Ray, C.; Díaz-Casado, L.; Avellanal-Zaballa, E.; Bañuelos, J.; Cerdán, L.; García-Moreno, I.; Moreno, F.; Maroto, B. L.; López-Arbeloa, Í.; de la Moya, S. N-BODIPYs Come into Play: Smart Dyes for Photonic Materials. *Chem. – Eur. J.* **2017**, *23* (39), 9383–9390. DOI: 10.1002/chem.201701350.
- (26) Clarke, R. G.; Hall, M. J. Chapter Three - Recent Developments in the Synthesis of the BODIPY Dyes. In *Adv. Heterocycl. Chem.* **2019**, *128*, 181–261. DOI: 10.1016/bs.aihch.2018.12.001.
- (27) Wang, L.; Wang, J.-W.; Cui, A.; Cai, X.-X.; Wan, Y.; Chen, Q.; He, M.-Y.; Zhang, W. Regioselective 2,6-Dihalogenation of BODIPYs in 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-Propanol and Preparation of Novel Meso-Alkyl Polymeric BODIPY Dyes. *RSC Adv.* **2013**, *3* (24), 9219–9222. DOI: 10.1039/C3RA41298A.

- (28) Yao, H.-W.; Zhu, X.-Y.; Guo, X.-F.; Wang, H. An Amphiphilic Fluorescent Probe Designed for Extracellular Visualization of Nitric Oxide Released from Living Cells. *Anal. Chem.* **2016**, *88* (18), 9014–9021. DOI: 10.1021/acs.analchem.6b01532.
- (29) Jiao, L.; Yu, C.; Li, J.; Wang, Z.; Wu, M.; Hao, E.  $\beta$ -Formyl-BODIPYs from the Vilsmeier–Haack Reaction. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (19), 7525–7528. DOI: 10.1021/jo901407h.
- (30) Zhu, S.; Bi, J.; Vegesna, G.; Zhang, J.; Luo, F.-T.; Valenzano, L.; Liu, H. Functionalization of BODIPY Dyes at 2,6-Positions through Formyl Groups. *RSC Adv.* **2013**, *3* (14), 4793–4800. DOI: 10.1039/C3RA22610G.
- (31) Rohand, T.; Baruah, M.; Qin, W.; Boens, N.; Dehaen, W. Functionalisation of Fluorescent BODIPY Dyes by Nucleophilic Substitution. *Chem. Commun.* **2006**, No. 3, 266–268. DOI: 10.1039/B512756D.
- (32) Baruah, M.; Qin, W.; Vallée, R. A. L.; Beljonne, D.; Rohand, T.; Dehaen, W.; Boens, N. A Highly Potassium-Selective Ratiometric Fluorescent Indicator Based on BODIPY Azacrown Ether Excitable with Visible Light. *Org. Lett.* **2005**, *7* (20), 4377–4380. DOI: 10.1021/ol051603o.
- (33) Leen, V.; Yuan, P.; Wang, L.; Boens, N.; Dehaen, W. Synthesis of Meso-Halogenated BODIPYs and Access to Meso-Substituted Analogues. *Org. Lett.* **2012**, *14* (24), 6150–6153. DOI: 10.1021/ol3028225.
- (34) Leen, V.; Gonzalvo, V. Z.; Deborggraeve, W. M.; Boens, N.; Dehaen, W. Direct Functionalization of BODIPY Dyes by Oxidative Nucleophilic Hydrogen Substitution at the 3- or 3,5-Positions. *Chem. Commun.* **2010**, *46* (27), 4908–4910. DOI: 10.1039/C0CC00568A.
- (35) Leen, V.; Van der Auweraer, M.; Boens, N.; Dehaen, W. Vicarious Nucleophilic Substitution of  $\alpha$ -Hydrogen of BODIPY and Its Extension to Direct Ethenylation. *Org. Lett.* **2011**, *13* (6), 1470–1473. DOI: 10.1021/ol200148u.
- (36) Verbelen, B.; Cunha Dias Rezende, L.; Boodts, S.; Jacobs, J.; Van Meervelt, L.; Hofkens, J.; Dehaen, W. Radical C-H Alkylation of BODIPY Dyes Using Potassium Trifluoroborates or Boronic Acids. *Chem. – Eur. J.* **2015**, *21* (36), 12667–12675. DOI: 10.1002/chem.201500938.



- (37) Verbelen, B.; Boodts, S.; Hofkens, J.; Boens, N.; Dehaen, W. Radical C-H Arylation of the BODIPY Core with Aryldiazonium Salts: Synthesis of Highly Fluorescent Red-Shifted Dyes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54* (15), 4612–4616. DOI: 10.1002/anie.201410853.
- (38) Lv, F.; Yu, Y.; Hao, E.; Yu, C.; Wang, H.; Jiao, L.; Boens, N. Copper-Catalyzed  $\alpha$ -Benzoylation of BODIPYs via Radical-Triggered Oxidative Cross-Coupling of Two C–H Bonds. *Chem. Commun.* **2018**, *54* (65), 9059–9062. DOI: 10.1039/C8CC04679D.
- (39) Rohand, T.; Qin, W.; Boens, N.; Dehaen, W. Palladium-Catalyzed Coupling Reactions for the Functionalization of BODIPY Dyes with Fluorescence Spanning the Visible Spectrum. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *2006* (20), 4658–4663. DOI: 10.1002/ejoc.200600531.
- (40) Duran-Sampedro, G.; Palao, E.; Agarrabeitia, A. R.; Moya, S. de la; Boens, N.; Ortiz, M. J. Negishi Reaction in BODIPY Dyes. Unprecedented Alkylation by Palladium-Catalyzed C–C Coupling in Boron Dipyrrromethene Derivatives. *RSC Adv.* **2014**, *4* (37), 19210–19213. DOI: 10.1039/C4RA00651H.
- (41) Zhu, S.; Zhang, J.; Vegesna, G.; Tiwari, A.; Luo, F.-T.; Zeller, M.; Luck, R.; Li, H.; Green, S.; Liu, H. Controlled Knoevenagel Reactions of Methyl Groups of 1,3,5,7-Tetramethyl BODIPY Dyes for Unique BODIPY Dyes. *RSC Adv.* **2012**, *2* (2), 404–407. DOI: 10.1039/C1RA00678A.
- (42) Patalag, L. J.; Ulrichs, J. A.; Jones, P. G.; Werz, D. B. Decorated BODIPY Fluorophores and Thiol-Reactive Fluorescence Probes by an Aldol Addition. *Org. Lett.* **2017**, *19* (8), 2090–2093. DOI: 10.1021/acs.orglett.7b00693.
- (43) Palao, E.; Agarrabeitia, A. R.; Bañuelos-Prieto, J.; Lopez, T. A.; Lopez-Arbeloa, I.; Armesto, D.; Ortiz, M. J. 8-Functionalization of Alkyl-Substituted-3,8-Dimethyl BODIPYs by Knoevenagel Condensation. *Org. Lett.* **2013**, *15* (17), 4454–4457. DOI: 10.1021/ol401993p.
- (44) Gabe, Y.; Ueno, T.; Urano, Y.; Kojima, H.; Nagano, T. Tunable Design Strategy for Fluorescence Probes Based on 4-Substituted BODIPY Chromophore: Improvement of Highly Sensitive Fluorescence Probe for Nitric Oxide. *Anal. Bioanal. Chem.* **2006**, *386* (3), 621–626. DOI: 10.1007/s00216-006-0587-y.

- (45) Tahtaoui, C.; Thomas, C.; Rohmer, F.; Klotz, P.; Duportail, G.; Mély, Y.; Bonnet, D.; Hibert, M. Convenient Method To Access New 4,4-Dialkoxy- and 4,4-Diaryloxy-Diaza-s-Indacene Dyes: Synthesis and Spectroscopic Evaluation. *J. Org. Chem.* **2007**, *72* (1), 269–272. DOI: 10.1021/jo061567m.
- (46) Ulrich, G.; Goze, C.; Goeb, S.; Retailleau, P.; Ziessel, R. New Fluorescent Aryl- or Ethynylaryl-Boron-Substituted Indacenes as Promising Dyes. *New J. Chem.* **2006**, *30* (7), 982–986. DOI: 10.1039/B604830G.
- (47) Zinna, F.; Bruhn, T.; Guido, C. A.; Ahrens, J.; Bröring, M.; Di Bari, L.; Pescitelli, G. Circularly Polarized Luminescence from Axially Chiral BODIPY DYEms: An Experimental and Computational Study. *Chem. – Eur. J.* **2016**, *22* (45), 16089–16098. DOI: 10.1002/chem.201602684.
- (48) Zhao, L.; Zhou, H.; Zhou, Q.; Peng, C.; Cheng, T.; Liu, G. Biomimetic Fluorescent Probe for Chiral Glutamic Acid in Water and Its Application in Living Cell Imaging. *Sens. Actuators B Chem.* **2020**, *320*, 128383. DOI: 10.1016/j.snb.2020.128383.
- (49) Lu, H.; Mack, J.; Nyokong, T.; Kobayashi, N.; Shen, Z. Optically Active BODIPYs. *Coord. Chem. Rev.* **2016**, *318*, 1–15. DOI: 10.1016/j.ccr.2016.03.015.
- (50) Kolemen, S.; Cakmak, Y.; Kostereli, Z.; Akkaya, E. U. Atropisomeric Dyes: Axial Chirality in Orthogonal BODIPY Oligomers. *Org. Lett.* **2014**, *16* (3), 660–663. DOI: 10.1021/ol403193f.
- (51) Ikeda, C.; Maruyama, T.; Nabeshima, T. Convenient and Highly Efficient Synthesis of Boron–Dipyrins Bearing an Arylboronate Center. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50* (26), 3349–3351. DOI: 10.1016/j.tetlet.2009.02.094.
- (52) Gossauer A.; Fehr, F.; Nydegger, F.; Evans, H. Synthesis and Conformational Studies of Urobilin Difluoroboron Complexes. Unprecedented Solvent-Dependent Chiroptical Properties of the BF<sub>2</sub> Chelate of an Urobilinoid Analogue. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119* (7), 1599–1608. DOI: 10.1021/ja961883q
- (53) Móczár, I.; Huszthy, P.; Maidics, Z.; Kádár, M.; Klára Tóth. Synthesis and Optical Characterization of Novel Enantiopure BODIPY Linked Azacrown Ethers as Potential Fluorescent Chemosensors. *Tetrahedron* **2009**, *65* (39), 8250–8258. DOI: 10.1016/j.tet.2009.07.061.

- (54) Vo-Hoang, Y.; Micouin, L.; Ronet, C.; Gachelin, G.; Bonin, M. Total Enantioselective Synthesis and In Vivo Biological Evaluation of a Novel Fluorescent BODIPY  $\alpha$ -Galactosylceramide. *ChemBioChem* **2003**, *4* (1), 27–33. DOI: 10.1002/cbic.200390009.
- (55) Guerrero-Corella, A.; Asenjo-Pascual, J.; Pawar, T. J.; Díaz-Tendero, S.; Martín-Sómer, A.; Gómez, C. V.; Belmonte-Vázquez, J. L.; Ramírez-Ornelas, D. E.; Peña-Cabrera, E.; Fraile, A.; Cruz, D. C.; Alemán, J. BODIPY as Electron Withdrawing Group for the Activation of Double Bonds in Asymmetric Cycloaddition Reactions. *Chem. Sci.* **2019**, *10* (15), 4346–4351. DOI: 10.1039/C9SC00959K.
- (56) Rigotti, T.; Asenjo-Pascual, J.; Martín-Sómer, A.; Rois, P. M.; Cordani, M.; Díaz-Tendero, S.; Somoza, Á.; Fraile, A.; Alemán, J. Boron Dipyrromethene (BODIPY) as Electron-Withdrawing Group in Asymmetric Copper-Catalyzed [3+2] Cycloadditions for the Synthesis of Pyrrolidine-Based Biological Sensors. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362* (6), 1345–1355. DOI: 10.1002/adsc.201901465.
- (57) Meazza, M.; Cruz, C. M.; Ortuño, A. M.; Cuerva, J. M.; Crovetto, L.; Rios, R. Studying the Reactivity of Alkyl Substituted BODIPYs: First Enantioselective Addition of BODIPY to MBH Carbonates. *Chem. Sci.* **2021**. DOI: 10.1039/D0SC06574A.
- (58) Macias-Contreras, M.; Daykin, K. L.; Simmons, J. T.; Allen, J. R.; Hooper, Z. S.; Davidson, M. W.; Zhu, L. Progressive Structural Modification to a Zinc-Actuated Photoinduced Electron Transfer (PeT) Switch in the Context of Intracellular Zinc Imaging. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15* (43), 9139–9148. DOI: 10.1039/C7OB02235B.
- (59) Kancharla, P.; Kelly, J. X.; Reynolds, K. A. Synthesis and Structure–Activity Relationships of Tambjamins and B-Ring Functionalized Prodiginines as Potent Antimalarials. *J. Med. Chem.* **2015**, *58* (18), 7286–7309. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b00560
- (60) Meazza, M.; Cruz, C.; Ortuño, A.; Cuerva, J.; Crovetto, L.; Rios, R. Studying the Reactivity of Alkyl Substituted BODIPYs: First Enantioselective Addition of BODIPY to MBH Carbonates. *Chem. Sci.* **2021**, *12* (12), 4503–4508. DOI: 10.1039/D0SC06574A.

- (61) Dočekal, V.; Petrželová, S.; Císařová, I.; Veselý, J. Enantioselective Cyclopropanation of 4-Nitroisoxazole Derivatives. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362* (13), 2597–2603. DOI: 10.1002/adsc.202000231.