

Abstrakt

Vývoj metodiky k přípravě komplexních heterocyklických molekul s přesně definovanou orientací funkčních skupin v prostoru je jedna z nejintenzivněji studovaných oblastí syntetické chemie. V poslední dekádě je pro tyto enantioselektivní syntézy významněji využíváno organokatalýzy (vedle katalýzy přechodnými kovy a biokatalýzy), kde asymetrickou indukci zajišťují nízkomolekulární opticky čisté organické molekuly.

V této práci je popsáno využití organokatalýzy pro enantioselektivní přípravu heterocyklických sloučenin s potenciální biologickou aktivitou, či zajímavými fyzikálně-chemickými vlastnostmi, ale také pro přípravu enantiomerně obohacených intermediátů vhodných pro přípravu přírodních látek.

V první části práce je popsána [4+2] cykloadiční reakce sirných heterocyklických elektronově deficitních alkenů s allenickými sloučeninami. Byla nalezena a optimalizována reakce 3-benzyliden benzo[*b*]thiofenů s allenóaty katalyzována chirálním terciárním aminem. V optimalizovaných reakčních podmínkách poskytla tato reakce příslušné dihydro-2*H*-pyrany ve vysokých výtěžcích (až 92 %) a optických čistotách (až 99% *ee*). Syntetická využitelnost této metody byla demonstrována zjednodušením zpracování pomocí filtrace příslušných dihydro-2*H*-pyranů přímo z reakční směsi.

Druhá část této práce je zaměřena na využití Michael/alkylační organokaskádové reakce katalyzované chirálním sekundárním aminem pro přípravu (spiro)cyklických látek. Pro přípravu spirooxindolů za použití tohoto konceptu byla navržena a optimalizována reakce 3-(2-bromethyl)-oxindolů s α,β -nenasycenými aldehydy. Příslušné spirooxindoly byly získány jako dva diastereomery (u většiny reakcí 2/1 dr), s excelentní optickou čistotou (až 99% *ee*, oba diastereomery). Vybrané enantiomerně obohacené spirooxindoly byly použity v následných transformacích. U produktů těchto následných transformací byla nalezena zajímavá biologická aktivita. Koncept založený na Michael/alkylační organokaskádové reakci α,β -nenasycených aldehydů za katalýzy chirálním sekundárním aminem byl využit pro cyklopropanace vedoucí k enantiomerně obohaceným 1,2,3-substituovaným cyklopropanům. Jako vhodné výchozí látky byly navrženy deriváty chlormethyl-4-nitroisoxazolu či *meso*-chlormethyl BODIPY. V optimalizovaných reakčních podmínkách poskytla cyklopropanační reakce derivátů 4-nitroisoxazolu s α,β -nenasycenými aldehydy očekávané 1,2,3-substituované cyklopropany jako tři diastereomery (u většiny reakcí 1,5/1/1 dr) s excelentní optickou čistotou (až 99% *ee*, všechny diastereomery). Využitelnost získaných derivátů byla demonstrována na jejich použití v přípravě klíčového intermediátu

pro přípravu přírodní látky. K našemu překvapení, cyklopropanační reakce derivátů *meso*-chlormethyl BODIPY s α,β -nenasycenými aldehydy poskytla jeden diastereomerní produkt. V optimalizovaných reakčních podmínkách byly získány příslušné 1,2,3-substituované cyklopropany v excelentních izolovaných výtěžcích (až 98 %) s excelentní stereoselektivitou (u většiny 99% *ee*, >20/1 dr). Reakční mechanismus této cyklopropanace byl pečlivě studován s použitím DFT výpočtů energií reakčních intermediátů odpovědných za asymetrickou indukci.