Univerzita Karlova

Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Chemie

Studijní obor: Medicinální chemie

Adéla Kolouchová

Příprava triazoliových solí odvozených od 1-amino-2-indanolu

Preparation of triazolium salts derived from 1-amino-2-indanol

Bakalářská práce

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

Praha, 2025

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, 22. 8. 2025

Adéla Kolouchová

Poděkování

V první řadě bych ráda poděkovala svému školiteli prof. RNDr. Janu Veselému, Ph.D., za možnost stát se součástí jeho skupiny asymetrické syntézy, za jeho odborné vedení a cenné rady. Dále také za přínosné konzultace a pozitivní motivaci.

Velký dík patří také RNDr. Ladislavu Lóškovi, který mi byl oporou při praktické i písemné části, ochotně se podělil o digestoř i své zkušenosti a měl nekonečnou trpělivost s mými dotazy. Poděkování si zaslouží i RNDr. Vojtěch Dočekal, Ph.D., RNDr. Michael Franc, Ph.D., a RNDr. Martin Nigríni za neocenitelné rady a pomoc, kdykoli bylo potřeba. Děkuji všem členům laboratoře za přátelskou atmosféru, sdílení naší věčně chaotické pracovní plochy a za to, že mě nikdy nenechali truchlit nad mými neúspěchy.

Mgr. Michalu Urbanovi, Ph.D., děkuji za pečlivou konzultaci mé bakalářské práce. Můj vděk patří také RNDr. Zdeňku Tošnerovi, Ph.D., a Mgr. Davidu Rezazgui za zaučení na NMR, Mgr. Bohunce Šperlichové za měření specifické optické otáčivosti a RNDr. Martinu Štíchovi, Ph.D., za měření hmotnostních spekter.

Na závěr bych chtěla poděkovat své rodině za podporu, péči a motivaci během celého mého studia. V neposlední řadě musím poděkovat také obyvatelkám bytu 61 v ulici Hostýnská za to, že mě vždy vyslechly a tvářily se, že mi rozumí, když jim vyprávím o chemii.

Abstrakt

Tato bakalářská práce se zabývá přípravou NHC prekurzorů v podobě triazoliových solí, které se využívají jako katalyzátory v řadě stereoselektivních transformací v organické syntéze. Dané prekurzory jsou odvozeny od *cis*-1-amino-2-indanolu.

Připraveny byly výchozí látky vycházející z *cis*-1-amino-2-indanolu, které obsahovaly různé substituenty na aminoindanolovém skeletu a tvořily základ pro pozdější tříkrokovou syntézu monofunkčních *pre*-NHC. Vedle toho byly syntetizovány též bifunkční prekurzory, které byly získány z připravených nitrovaných *pre*-NHC.

Klíčová slova

cis-1-Amino-2-indanol, triazoliové soli, *N*-heterocyklické karbeny, organokatalýza, asymetrická syntéza

Abstract

This bachelor thesis focuses on the preparation of NHC precursors in the form of triazolium salts, which are used as catalysts in a number of stereoselective transformations in organic synthesis. The precursors are derived from *cis*-1-amino-2-indanol.

The starting materials, which were based on *cis*-1-amino-2-indanol, were prepared. These materials contained various substituents on the aminoindanol unit and formed the basis for the later three-step synthesis of monofunctional *pre*-NHCs. In addition, bifunctional precursors were also synthesized, which were obtained from the prepared nitrated *pre*-NHCs.

Key words

cis-1-Amino-2-indanol, triazolium salts, *N*-heterocyclic carbenes, organocatalysis, asymetric synthesis

Obsah

Poděkování ... 3
Abstrakt ... 4
Klíčová slova ... 4
Abstract ... 5
Key words ... 5
Použité zkratky ... 7
1 Úvod ... 9
1.1 Asymetrická syntéza ... 9
2 Současný stav problematiky ... 11
2.1 *cis*-1-Amino-2-indanol ... 11
2.2 Syntéza *cis*-1-amino-2-indanolu ... 12
2.3 Využití *cis*-1-amino-2-indanolu ... 15
2.3.1 Ligandy (BOX a pyBOX) ... 16
2.3.2 Oxazaborolidiny ... 18
2.3.3 Triazoliové soli (prekurzory NHC katalyzátorů) ... 20
3 Cíle práce ... 23
4 Výsledky a diskuse ... 24
4.1 Příprava monofunkčních chirálních NHC-prekurzorů ... 24
4.2 Příprava bifunkčních chirálních NHC-prekurzorů ... 27
5 Experimentální část ... 29
5.1 Všeobecné poznámky k experimentální části ... 29
5.2 Syntéza NHC-prekurzorů odvozených od *cis*-1-amino-2-indanolů ... 30
6 Závěr ... 39
7 Literatura ... 40

Použité zkratky

Ac	acetyl
All	allyl
aq.	vodný roztok
Ar	aryl
Boc	*terc*-butyloxykarbonyl
Bn	benzyl
BOX	bis(oxazolin)
CBS	Corey-Bakshi-Shibata
DBU	1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en
DCM	dichlormethan
dr	diastereomerní poměr
DMSO	dimethylsulfoxid
ee	enantiomerní přebytek
ekv.	ekvivalent
ESI	ionizace typu elektrosprej
Et	ethyl
EtOAc	ethyl-acetát
HetAr	heteroaryl
HRMS	hmotnostní spektrometrie s vysokým rozlišením
i-Pr	propan-2-yl
kvant.	kvantitativní
Me	methyl
Mes	mesityl
MS	hmotnostní spektrometrie
NBS	*N*-bromsukcinimid
NHC	*N*-heterocyklický karben
NMR	nukleární magnetická rezonance
*o*QDMs	*ortho*-chinodimethany
Ph	fenyl
py	pyridin
pyBOX	pyridin bis(oxazolin)
RVO	rotační vakuová odparka

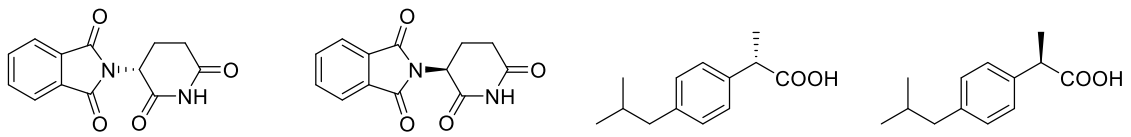
Tf	trifluormethyl
THF	tetrahydrofuran
TLC	chromatografie na tenké vrstvě
Trt	trifenylmethyl
Ts	tosyl
UV	ultrafialové záření
wt. %	hmotnostní procento

1 Úvod

1.1 Asymetrická syntéza

Každá chemická látka má své specifické prostorové uspořádání. Některé látky mají stejný sumární vzorec, ale liší se uspořádáním atomů v prostoru, takové látky označujeme jako stereoisomery. Podskupinu stereoisomerů tvoří opticky aktivní látky, které rozlišujeme podle jejich konfigurace. Opticky aktivní látky se dále dají rozdělit na symetrické (obsahující rovinu či střed symetrie) a asymetrické. Asymetrické látky tvoří významnou a v přírodě hojně zastoupenou skupinu, do které patří enantiomery a diastereoizomery.[1]

Přírodní látky obvykle mají specifické prostorové uspořádání, díky čemuž reagují pouze s kompatibilními molekulami, má tedy zásadní vliv na jejich biologickou aktivitu.[2] Prostorové uspořádání je stěžejní při vývoji léčiv, a to nejen z hlediska účinnosti, ale i z hlediska bezpečnosti. Oba enantiomery téhož léčiva mohou mít rozdílné farmakodynamické a farmakokinetické vlastnosti, tedy i rozdílný účinek na organismus.[3] Jedním z nejznámějších příkladů je léčivo thalidomid (Obrázek 1), u něhož *R* enatiomer **1** má imunomodulační a protizánětlivé vlastnosti, zatímco *S* enantiomer *ent*-**1** je teratogenní.[4] Ne u všech léčiv je ale nutné enantiomery oddělovat. Příkladem, kdy je výhodnější použít racemickou formu, je léčivo ibuprofen (Obrázek 1). Jeho *S* enantiomer **2** vykazuje žádoucí biologickou aktivitu a *R* enantiomer *ent*-**2**, který je sám o sobě velmi málo aktivní, je na *S* enantiomer z části postupně metabolicky přeměněn, nevadí tedy sáhnout po ekonomičtější variantě a vyrobit racemickou směs.[5,6]



(*R*)-thalidomid **1** | (*S*)-thalidomid *ent*-**1** | (*S*)-ibuprofen **2** | (*R*)-ibuprofen *ent*-**2**

Obrázek 1. *Enantiomerní formy thalidomidu a ibuprofenu.*

Zjištění, že enantiomerní formy mohou vykazovat odlišnou biologickou aktivitu, vedlo k nahrazení některých stávajících racemátů pouze jedním enantiomerem. Tím došlo ke značnému zlepšení bezpečnostního i účinnostního profilu daných léčiv.[7] Od 80. let 20. století je proto preferováno uvádět na trh nová chirální léčiva ve formě pouze jednoho

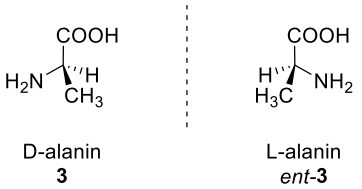
enantiomeru s žádoucími účinky.[8] Tento trend napomohl velkému zájmu o rozvoj asymetrické syntézy, která umožňuje přípravu enantiomerně čistých látek.

Na počátku 21. století sehrála významnou roli v moderní organické chemii především asymetrická organokatalýza, a to díky své účinnosti a jednoduchosti použití. Postupně se začala využívat i mimo akademickou sféru zejména pro výrobu chirálních léčiv, přírodních produktů a enantiomerně obohacených bioaktivních molekul.[9] Výsledkem je vznik rozsáhlých knihoven chirálních látek dnes využívaných při vývoji nových léčiv. Příkladem léčiva připravovaného v enantiomerně čisté formě pomocí organokatalýzy je warfarin,[10,11] oseltamivir[12] nebo třeba prostaglandiny.[13] Organokatalýza se stala klíčovým nástrojem využívaným od biologie po medicínu, od návrhu enzymových inhibitorů až po syntézu agonistů, antagonistů a dalších bioaktivních přírodních produktů.[14,15]

2 Současný stav problematiky

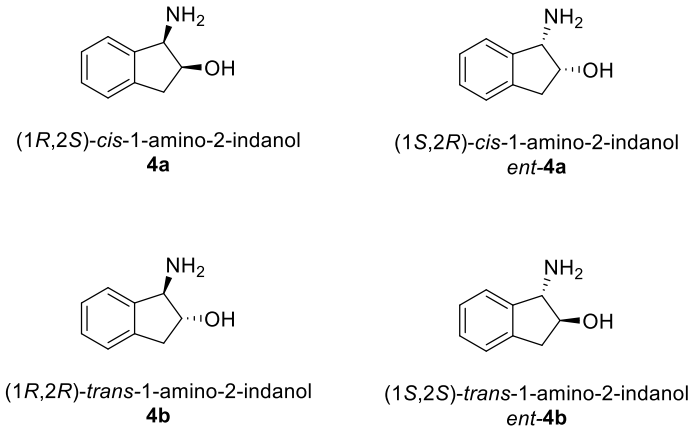
2.1 *cis*-1-Amino-2-indanol

Příkladem přirozeně se vyskytujících chirálních látek mohou být aminokyseliny, které se v přírodě vyskytují převážně ve formě *α*-L-aminokyselin (*ent*-**3**, Obrázek 2).[16]



Obrázek 2. *Enantiomerní formy alaninu.*

Při hledání snadno dostupných chirálních „templátů“ pro asymetrické transformace, byly právě od aminokyselin odvozené chirální aminoalkoholy považované za univerzální látky při tvorbě enantiomerně čistých sloučenin.[14] Chirální aminoalkoholy byly úspěšně využívány jako chirální pomocné látky nebo také jako ligandy v rámci asymetrické syntézy.[17] Jedním z často využívaných aminoalkoholů je i *cis*-1-amino-2-indanol **4a** a *ent*-**4a** (Obrázek 3), kterému se chci v této práci věnovat podrobněji.[14,18] Pro úplnost uvádím i *trans*-1-amino-2-indanol **4b** a *ent*-**4b** (Obrázek 3).

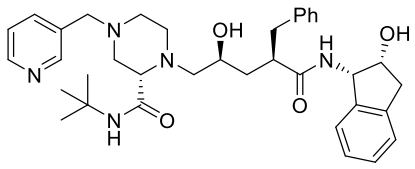


Obrázek 3. *Struktura obou enatiomerních forem cis-1-amino-2-indanolu a trans-1-amino-2-indanolu.*

Molekula *cis*-1-amino-2-indanolu (**4a**, *ent*-**4a**) obsahuje indenový skelet, který má na pětičleném cyklu primární amin a sekundární alkohol. Obě tyto skupiny jsou vázané na stereogenní uhlíky a nachází se na stejné straně cyklu, mají *cis*-konfiguraci, která je podstatná pro asymetrickou syntézu. Další z jeho vlastností je rigidita. Indenový skelet je

značně konformačně omezen, což v kombinaci s jeho sterickou náročností tvoří vhodnou stereoselektivní látku pro asymetrickou indukci. Proto nachází uplatnění jako ligand, chirální pomocná látka nebo třeba jako součást skeletu organokatalyzátorů. K jeho popularitě přispěla i jeho snadná dostupnost v obou enantiomerních formách.[14,19,20]

Aminoindanol vykazuje také významnou biologickou aktivitu. Na začátku 90. let minulého století byl použit v sérii nových inhibitorů HIV proteáz. Zakomponování *cis*-1-amino-2-indanolu *ent*-**4a** do struktury inhibitorů zlepšilo antivirové účinky a farmakokinetický profil. Významným derivátem, představeným v roce 1994, se stalo léčivo indinavir (**5**, Obrázek 4), které se proslavilo pod obchodním názvem Crixivan. Tento derivát na rozdíl od předešlých inhibitorů dosahoval vyšší rozpustnosti, a tedy i orální dostupnosti. K účinnosti a selektivitě těchto inhibitorů přispívají mimo jiné i rigidita aminoindanolu a jeho schopnost vytvářet vodíkové vazby.[21,22]

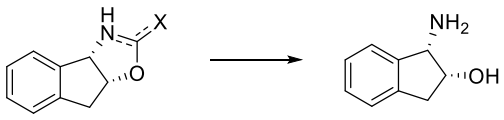


Indinavir
5

Obrázek 4. *Struktura antivirotického léčiva indinavir.*

2.2 Syntéza *cis*-1-amino-2-indanolu

Hlavní výzvou při syntéze *cis*-1-amino-2-indanolu je tvorba požadované *cis*-konfigurace. Jde o geometrickou izomerii a existuje více přístupů pro její získání.[19] Jedním z těchto přístupů je využití oxazolinu **6** jako intermediátu při tvorbě *cis*-1-amino-2-indanolu *ent*-**4a** (Schéma 1).



6 *ent*-**4a**

Schéma 1. *Oxazolinový intermediát využívaný na tvorbu cis-1-amino-2-indanolu.*

Mezi první příklady patří syntéza racemického *cis*-1-amino-2-indanolu *rac*-**4a** publikovaná R. E. Lutzem a R. L. Waylandem v roce 1951. Tato metoda využívá tvorbu racemického oxazolinového intermediátu **10** za pomoci amidové intramolekulární

cyklizace. K *trans*-2-bromo-1-indanolu **7** byl přidán nadbytek amoniaku za vzniku *trans*-1-amino-2-indanolu *rac*-**4b**. Vzniklý *trans*-aminoindanol následně reagoval s *p*-nitrobenzoylchloridem **8** za vzniku amidu **9**, který po reakci s thionylchloridem přes intramolekulární cyklizaci poskytl racemický *cis*-oxazolin **10**. Posledním krokem byla kyselá hydrolýza *cis*-oxazolinu **10** na konečný racemický *cis*-aminoindanol *rac*-**4a** (Schéma 2).[19,23]

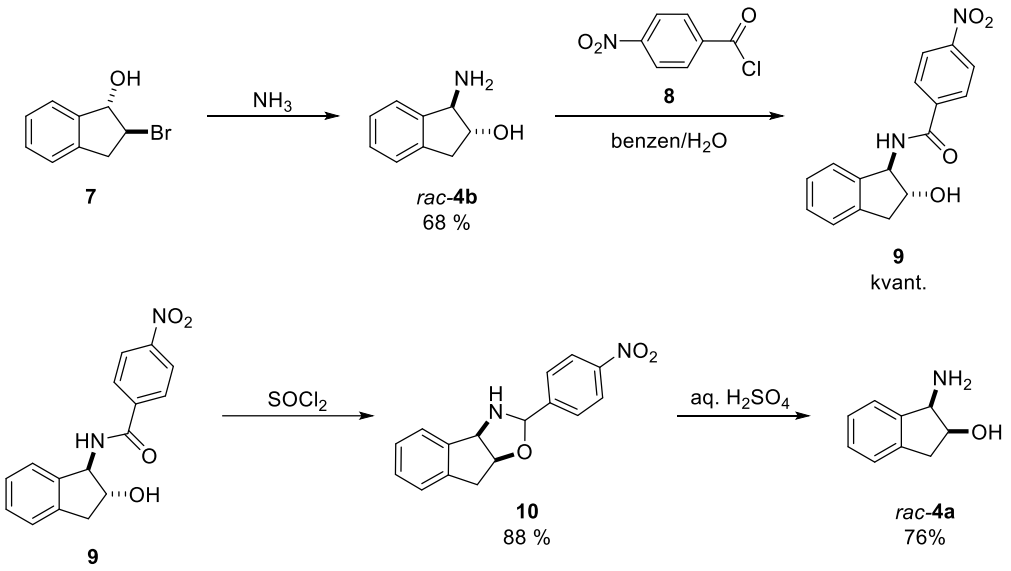


Schéma 2. *Amidová racemická intramolekulární cyklizace.*

Ke známějším postupům přípravy *cis*-aminoindanolu *rac*-**4a** patří příprava využívající Ritterovy reakce z roku 1995. Výchozí látkou je racemický indenový epoxid **11**. Jeho reakcí s acetonitrilem v kyselém prostředí dochází k tvorbě methyloxazoliniového intermediátu **12**, který následnou hydrolýzou poskytne *cis*-aminoindanol *rac*-**4a** s poměrně vysokou diastereoselektivitou (*cis*/*trans* = 95:5, *rac*-**4a**:*rac*-**4b**). Nevýhodou je však tvorba 2-indanonu **13** jako vedlejšího produktu ve výtěžku až 12%. Výměnou kyseliny sírové za oleum lze zvýšit výtěžek reakce a eliminovat tvorbu vedlejšího produktu, ketonu **13** (Schéma 3).[19,24]

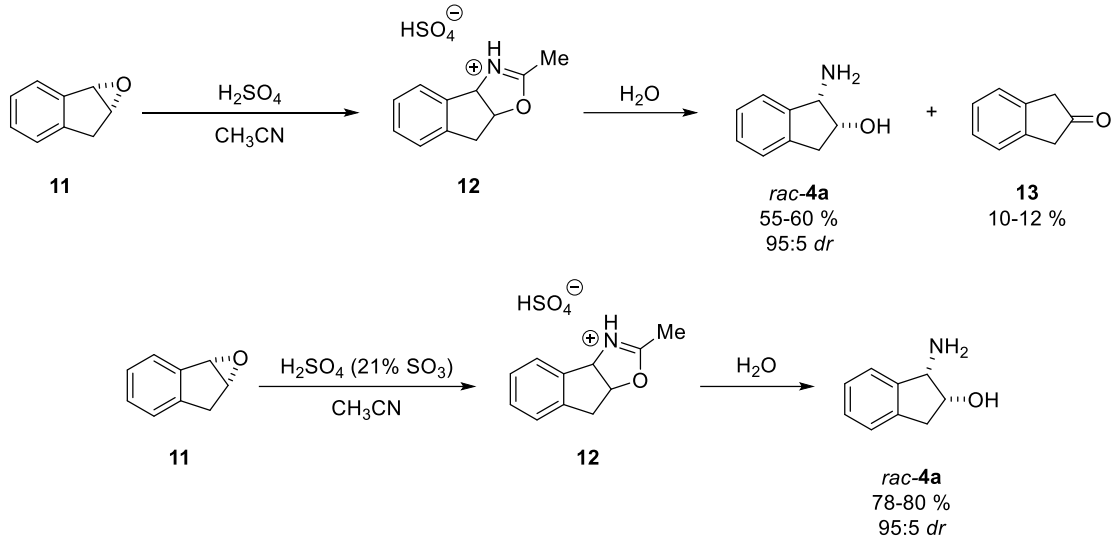


Schéma 3. *Příprava cis-aminoindanolu rac-**4a** pomocí Ritterovy reakce.*

Další variantou přípravy *cis*-aminoindanolu *ent*-**4a** je enantioselektivní syntéza využívající enzymy. Skupina B.-G. Kima zjistila, že kombinací organické syntézy a enzymatické katalýzy lze efektivně připravit aminoindanol, jak s *cis*-, tak i s *trans*-konfigurací. Nejdříve byl oxidativně získán racemický 2-acetoxy-1-indanon *rac*-**15**, který byl enantioselektivně hydrolyzován za využití enzymu lipázy na 2-hydroxyindanon **16**. Reduktivní aminací byla získána směs *cis* a *trans* diastereoisomerů *ent*-**4a**:**4b**. Na závěr byla provedena kinetická rezoluce diastereomerní směsi aminoindanolů za pomoci enzymu *ω*-transaminázy a byl získán *cis*-enantiomer *ent*-**4a** v diastereomerním přebytku 98:2 a enantioselektivitou 95% *ee* (Schéma 4).[25,26]

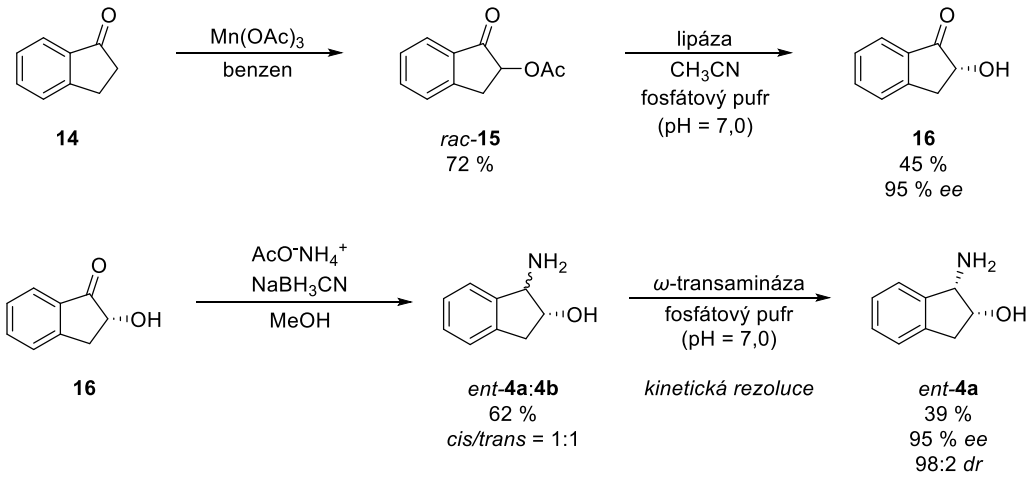


Schéma 4. *Enzymatická enantioselektivní příprava cis-aminoindanolu.*

Další možnosti představují přípravy, které nevyužívají indanové deriváty jako výchozí sloučeniny. Příkladem je osmikroková syntéza využívající D-fenylalanin **17** jako výchozí látku. Tato reakční sekvence byla vyvinuta skupinou T. Hiyamy již v roce 1998, avšak podrobnosti této syntézy byly zveřejněny až v roce 1999. Nejprve je D-fenylalanin **17** ve čtyřech krocích zahrnujících diazotaci, acetylaci hydroxylové skupiny, přeměnu karboxylové skupiny na chlorid kyseliny a Friedel-Craftsovu intramolekulární acylaci přeměněn na 2-acetoxy-1-indanon **15**. Vzniklý *α*-acetoxy keton **15** je následně hydrolyzován za použití triflátu skanditého na látku **16**. Po tvorbě *α*-hydroxy ketonu **16** následuje kondenzace ketonu s hydroxylaminem, a pak diastereoselektivní hydrogenace, která poskytuje finální aminoalkohol *ent*-**4a** s 96% *cis*-stereoselektivitou (Schéma 5).[27,28]

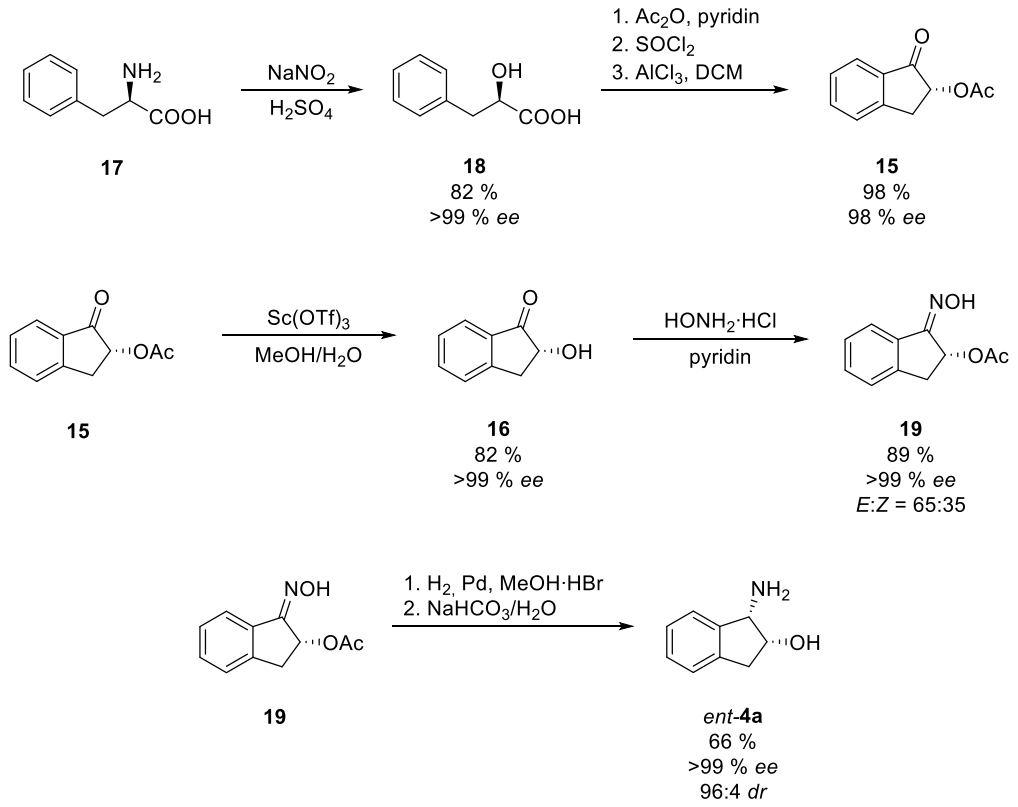


Schéma 5. *Příprava aminoindanolu ent-**4a** z D-fenylalaninu.*

2.3 Využití *cis*-1-amino-2-indanolu

cis-1-Amino-2-indanol *ent*-**4a**, resp. **4a** představuje důležitý chirální stavební blok v organické a medicinální chemii. Jeho konformačně omezená indanolová struktura s definovanou konfigurací se ukázala jako cenný strukturní motiv chirálních sloučenin, které v různých katalytických procesech způsobují vysokou úroveň asymetrické indukce. Díky těmto vlastnostem byl *cis*-aminoindanol *ent*-**4a**, resp. **4a** úspěšně použit jako součást

struktury ligandů – bis(oxazolin)(BOX, **20**),[29] pyridin-bis(oxazolin)(pyBOX, **21**),[30] také oxazaborolidinů (**22**),[31] chirálních pomocných látek (oxazolidinon, **23**),[32] i jako součást katalytických systémů – NHC katalyzátory (triazoliové soli, **24**)[33] v mnoha stereoselektivních syntézách (Schéma 6). Mezi další deriváty, které obsahují *cis*-1-amino-2-indanolový motiv, patří například benzochinony či Schiffovy báze.[34] Vzhledem k této široké škále využití se *cis*-1-amino-2-indanol *ent*-**4a**, resp. **4a** stal předmětem zájmu mnoha syntetických strategií a byl rozsáhle studován jak v akademické, tak průmyslové sféře.[35]

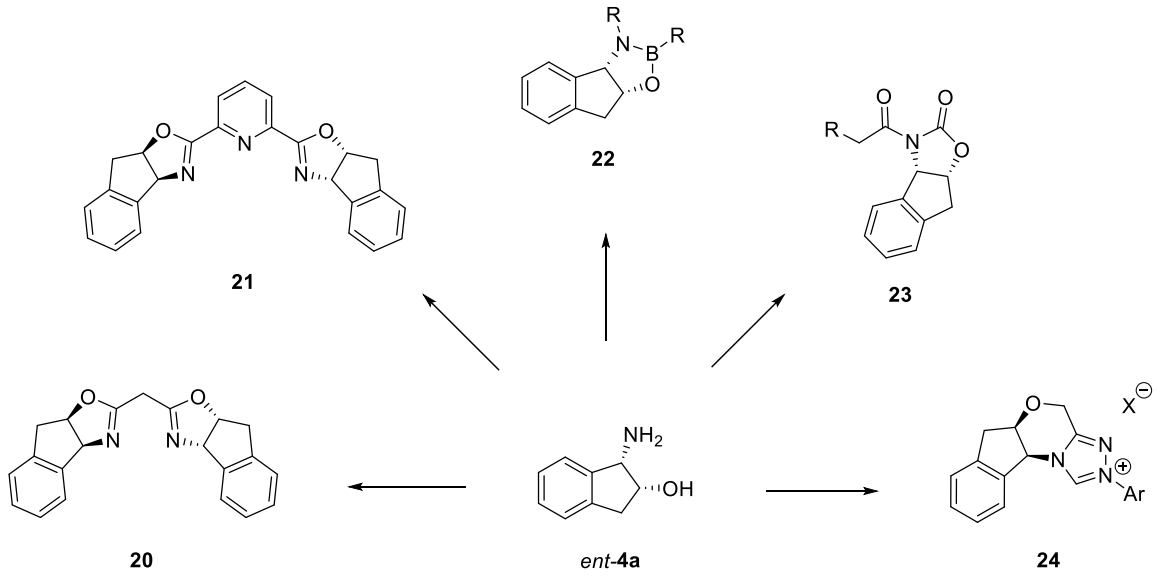
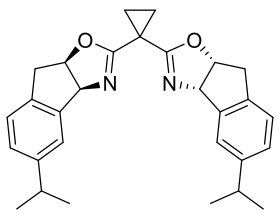


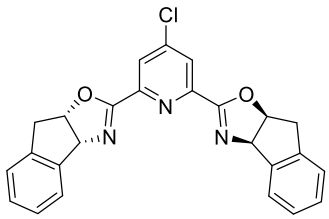
Schéma 6. *Využití cis-1-amino-2-indanolu ent-**4a**, resp. **4a**.*

2.3.1 Ligandy (BOX a pyBOX)

Struktura *cis*-aminoindanolu *ent*-**4a**, resp. **4a** je důležitým prvkem BOX (bis(oxazolin), např. **25**) a pyBOX (pyridin bis(oxazolin), např. **26**) ligandů (Obrázek 5), které se často využívají v asymetrických kovem katalyzovaných transformacích. Nejčastěji používaným kovem je Cu(I, II),[29,36,37] dále se používá například Fe(II),[38] Pd(II) nebo Ni(II).[39,40] Těmto aminoindanolovým bis(oxazolinovým) ligandům se někdy také obecně říká indaBOXy.[19,29]



25



26

Obrázek 5. *Vybraný BOX a pyBOX ligand.*

Příkladem využití BOX ligandů je asymetrická dearomatizační aminace tryptaminů **28** v reakci s *O*-(2,4-dinitrofenyl)hydroxylaminem **27** za využití CuBr-BOX komplexu jako katalyzátoru. Tato reakce byla popsána roku 2016 skupinou S.-L. You v práci zabývající se syntézou aminovaných pyrroloindolinů **29**.[36] Tato reakce je jedním z výchozích kroků totální syntézy (–)-psychotriasinu **30** (Schéma 7).

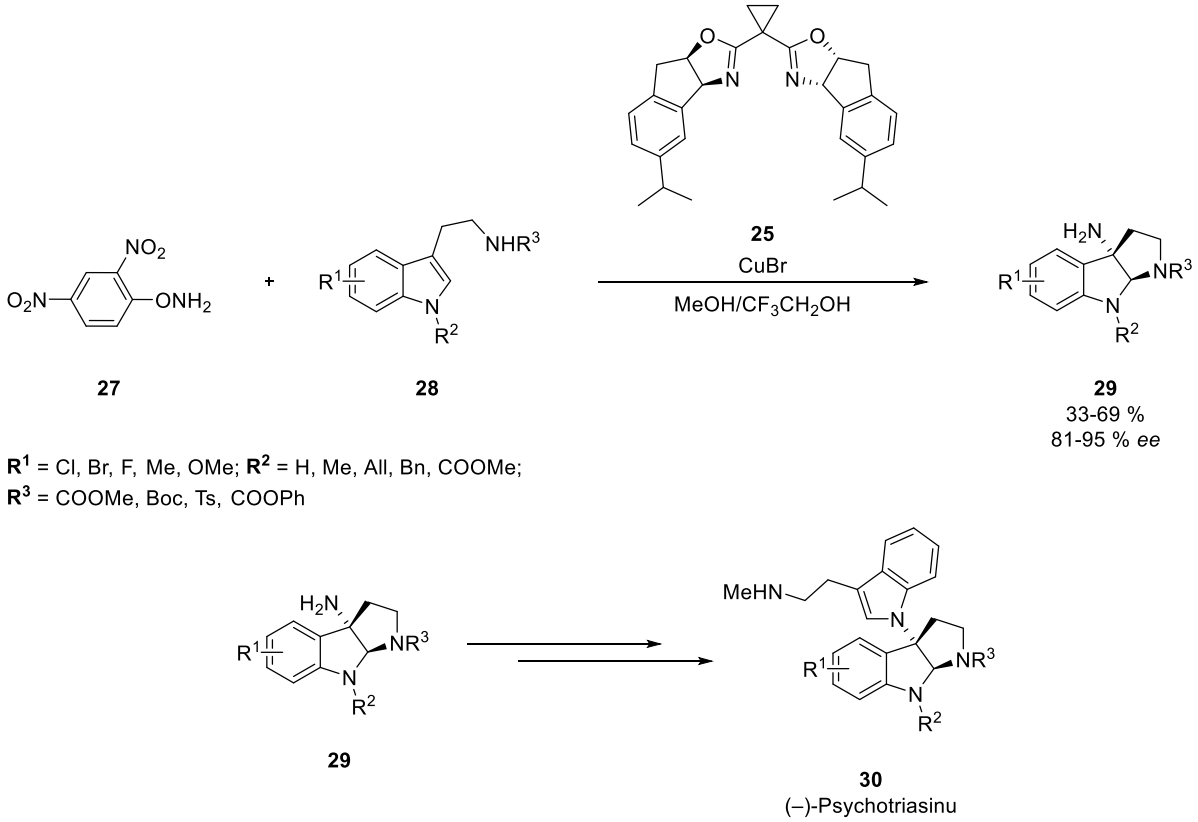


Schéma 7. *Asymetrická dearomatizační aminace tryptaminů.*

Dalším příkladem využití aminoindanolů *ent*-**4a**, resp. **4a** jakožto součást ligandů (pyBOX) je reakce publikovaná v roce 2023 skupinou M. Tavakolian. Jedná se o katalyticku asymetrickou Friedelovu-Craftsovu alkylaci indolů **32**, které reagují

s nitroalkeny **31**. Jako katalyzátor je zde využit chirální komplex $Yb(OTf)_3$-pyBOX (Schéma 8).[30]

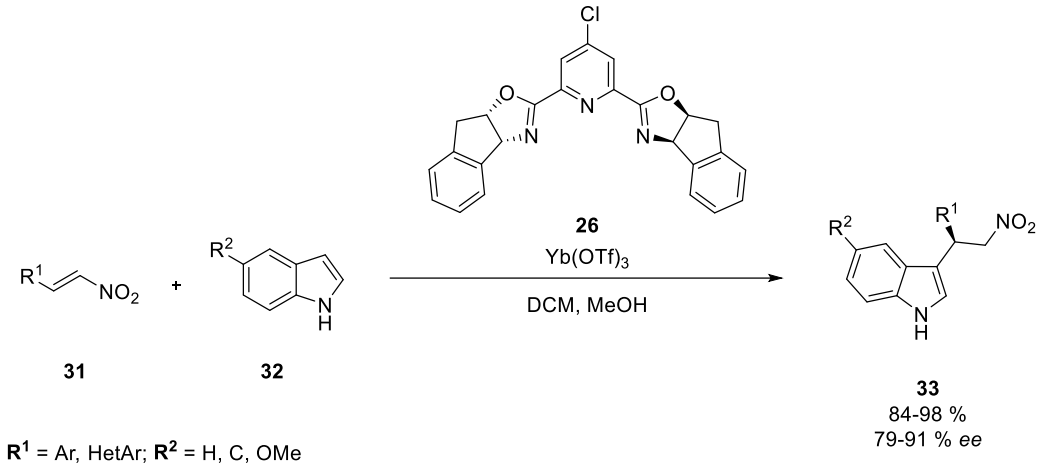
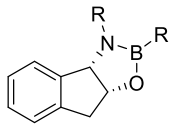


Schéma 8. *Asymetrická Friedelova-Craftsova alkylace indolů.*

2.3.2 Oxazaborolidiny

Oxazaborolidiny (**22**, Obrázek 6) patří do třídy organoboronových sloučenin, které se často využívají jako katalyzátory v reduktivních metodách. Nejčastěji se používají k enantioselektivní redukci ketonů.[19]



Obrázek 6. *Oxazaborolidin.*

V roce 1997 S. Nakano použil obdobu Coreyův-Bakshiův-Shibatův (CBS) katalyzátoru obsahujícího aminoindanolový motiv (**36**), kterým úspěšně redukoval prochirální aromatické ketony **34**, resp. **35**. Ketony enantioselektivně redukoval na chirální sekundární alkoholy **37**, resp. **38**. CBS redukci prováděl na acetofenonu (**34**), dihydroindan-1-onu a dihydronaftalen-1-onu (**35**), za různých teplot. Při vyšších teplotách pozoroval výrazně vyšší enantioselektivitu, než při nízkých, což autoři vysvětlují tím, že při vyšších teplotách se rychlost recyklace katalyzátoru **36** z reakčního meziproduktu zrychluje (Schéma 9).[41]

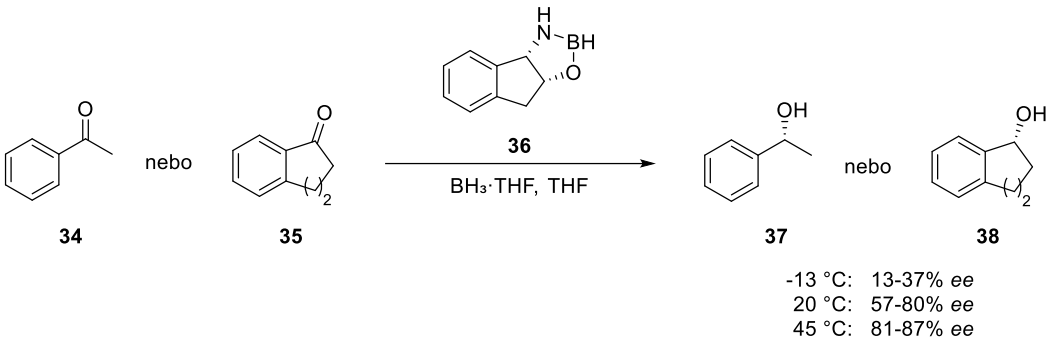


Schéma 9. *Redukce aromatických ketonů.*

Oxazaborolidiny s aminoindanolovým skeletem **22** se dají také využít při syntéze formoterolu **44**, který je součástí léků na astma či chronickou bronchitidu, jelikož způsobuje uvolňování svalů dýchacích cest.[42,43] Nejdříve je získán oxazaborolidin **39** reakcí *cis*-1-amino-2-indanolu **4a** s trimethylboroxinem. Takto získaný oxazaborolidin **39** slouží ke katalýze redukce karbonylu **40** na alkohol **41**. Vzniklý bromhydrin **41** v následné reakci s vodným roztokem hydroxidu poskytl epoxid **42**. Tento produkt byl pak výchozí látkou pro syntézu formoterolu **44** s konfigurací (*R*,*R*), která se ukázala nejúčinnějším léčivem ze všech čtyř možných stereoizomerů (Schéma 10).[44]

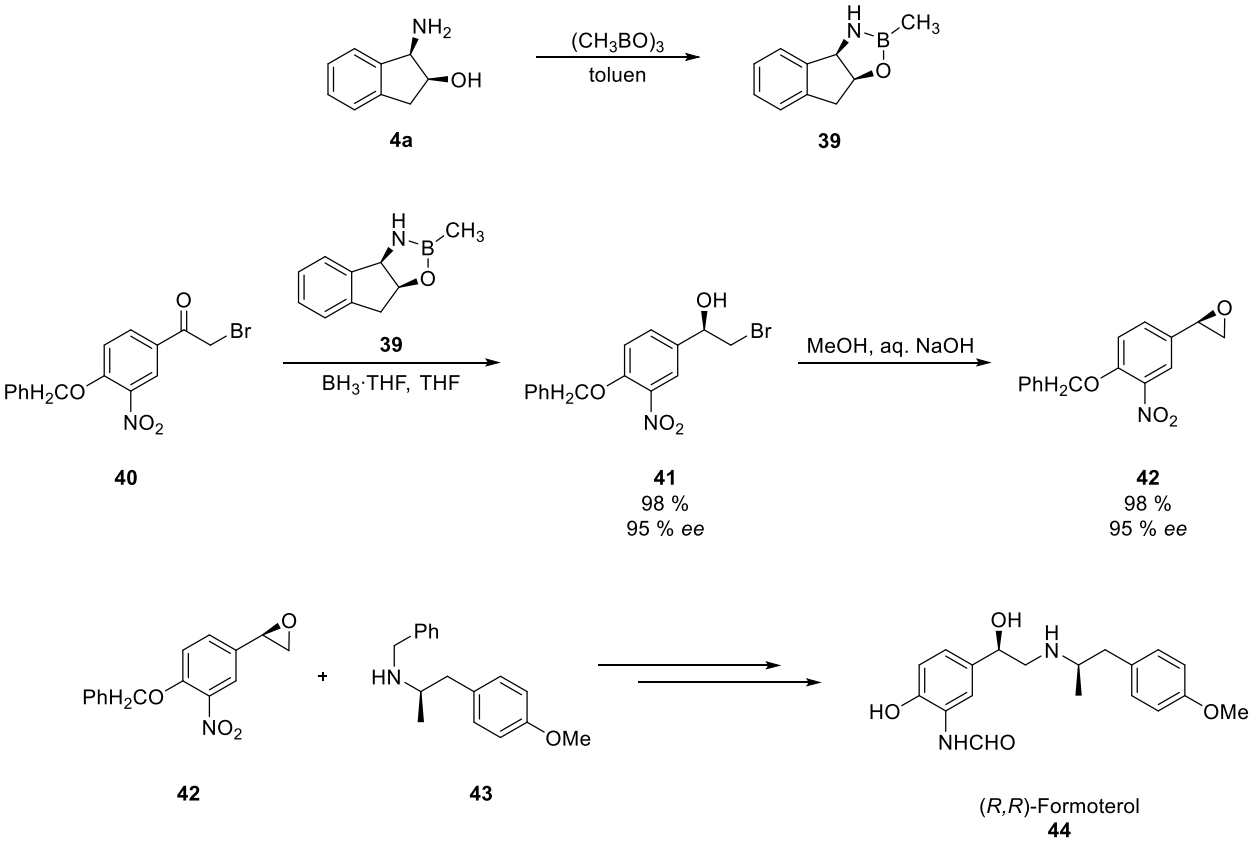
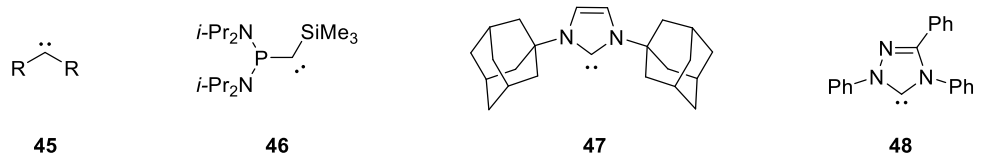


Schéma 10. *Příprava výchozích látek pro syntézu formoterolu.*

2.3.3 Triazoliové soli (prekurzory NHC katalyzátorů)

V současné době jsou v organokatalýze značně populární triazoliové soli, jakožto prekurzory karbenů. Karbeny katalyzují organické reakce a jejich běžnou součástí bývá kvůli svým vlastnostem právě *cis*-1-amino-2-indanol *ent*-**4a**, resp. **4a**.

Karbeny patří k nejzkoumanějším reaktivním látkám v oblasti organické chemie. Typickým strukturním znakem všech karbenů je atom uhlíku s elektronovým sextetem (**45**, Obrázek 7).



Obrázek 7. *Struktura karbenu a příklady historicky známých karbenů.*

První zmínky o existenci karbenů sahají až do konce 19. století. Kvůli výrazné reaktivitě karbenů nemohly být velmi dlouho izolovány a byly považovány pouze za reaktivní meziprodukty.[45] Poprvé se podařilo izolovat stabilní karben až skupině G. Bertranda v roce 1989 (**46**, Obrázek 7) a skupině A. J. Arduenga v roce 1991 (**47**, Obrázek 7).[46,47] Jelikož se tato práce zabývá triazoly, chtěla bych ještě zmínit, že první, kdo proslavil karbeny vznikající z triazoliových solí, byl v roce 1995 D. Enders se svou skupinou, který se zabýval katalýzou pomocí karbenů (**48**, Obrázek 7).[48]

Mezi nejznámější a nejčastěji používané typy karbenů patří *N*-heterocyklické karbeny (NHC), které se uplatňují jako katalyzátory v řadě chemických reakcí.[49–51] Jejich význam v těchto přeměnách spočívá především ve schopnosti vytvářet C-C, C-N a C-O vazby. Díky tomu umožňují jednak aktivaci různých tříd substrátů s odlišnou strukturou a zároveň také přístup k meziproduktům s rozdílnými elektronovými vlastnostmi. Zvláště zajímavá je schopnost tzv. umpolungu, která otevírá nové reakční možnosti tvorbou meziproduktů s obrácenou reaktivitou. K univerzálnosti NHC přispívá i to, že jejich strukturu lze snadno modifikovat dle potřeby.

Klíčovým krokem všech reakcí využívajících NHC katalyzátory je aktivace jejich prekurzoru. Aktivaci umožňuje přítomnost báze, která odštěpí proton z *pre*-NHC

(triazoliové soli, **49**), čímž vzniká reaktivní karben (**50**), který katalyzuje reakci (Schéma 11).

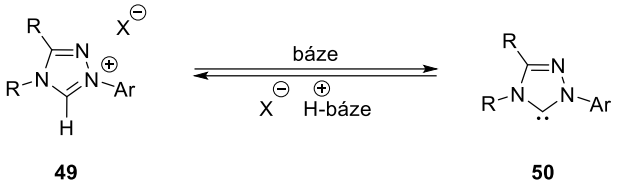
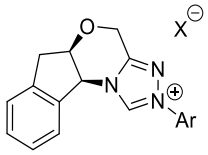


Schéma 11. *Tvorba karbenu z triazoliové soli.*

Existuje mnoho typů NHC a jejich derivátů,[52] avšak v této práci se zaměřím na prekurzory karbenů v podobě triazoliových solí odvozených od *cis*-1-amino-2-indanolu (**24**, Obrázek 8).[45,53]



Obrázek 8. *Pre-NHC katalyzátor obsahující aminoindanolový skelet.*

Známým typem reakce využívající NHC katalyzátory je intramolekulární Stetterova reakce. Jde o 1,4-adici, kde spolu intramolekulárně reaguje aldehyd a Michaelův akceptor **51** za vzniku cyklického ketonu **53** (Schéma 12). Výtěžky reakce jsou až 95 % s enantioselektivitou až 97 % ee.[54,55]

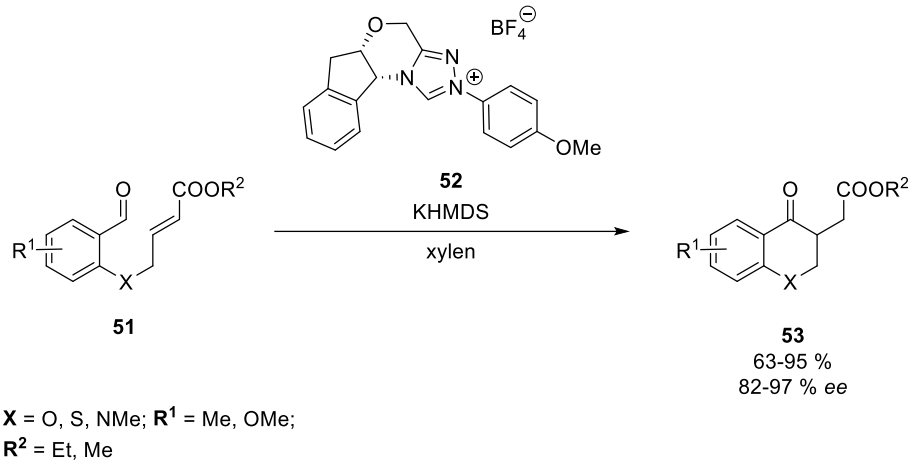


Schéma 12. *Intramolekulární Stetterova reakce.*

Dalším příkladem využití NHC katalyzátorů je například [4 + 2] anulační reakce, kde dochází k *in situ* tvorbě *ortho*-chinodimethanů (*o*QDMs) za pomoci zmíněných NHC. Příkladem může být reakce esteru **54** odvozeného od indolu s ketiminem **55** odvozeným od isatinu, která poskytuje *δ*-laktamy **57** nesoucí spirocyklické kvartérní stereogenní centrum ve výtěžcích až 81 % s enantiomerním přebytkem až 99 % *ee* (Schéma 13).[56]

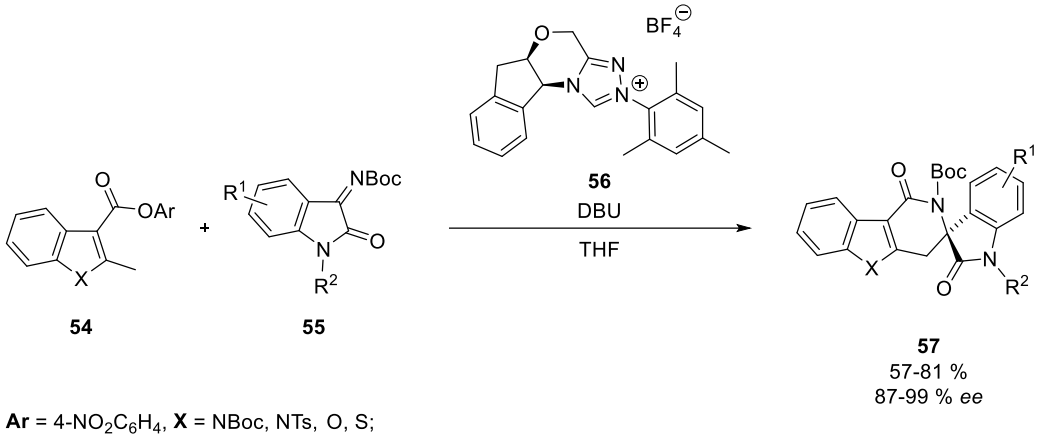


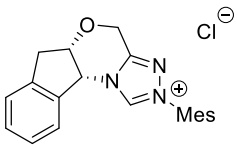
Schéma 13. *[4 + 2] anulační reakce.*

3 Cíle práce

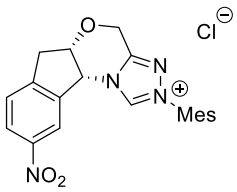
Jak bylo uvedeno v úvodní části, aminoindanolový skelet představuje velmi zajímavý motiv, který je běžně využíván pro přípravu prekurzorů *N*-heterocyklických karbenů. S ohledem na výše uvedené bylo cílem této bakalářské práce připravit sérii vybraných chirálních NHC prekurzorů obsahujících triazoliovou sůl. Jednotlivé prekurzory se liší substituenty na aminoindanolové části molekuly.

Práce zahrnovala tyto dílčí kroky:

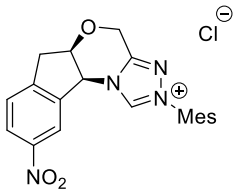
1. Příprava vybraných monofunkčních NHC-prekurzorů s různými substituenty na aminoindanolovém skeletu.



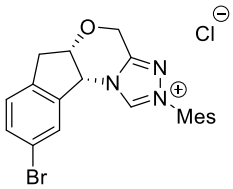
pre-**C1**



pre-**C2**

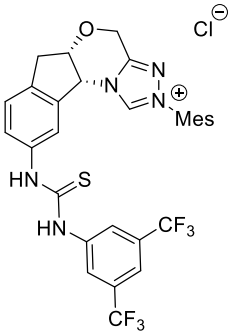


ent-pre-**C2**

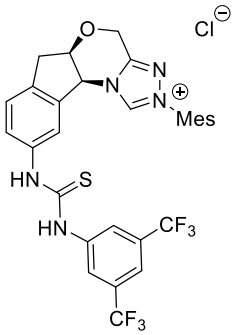


pre-**C3**

2. Příprava vybraného bifunkčního NHC-prekurzoru v obou enantiomerních formách.



pre-**C4**



ent-pre-**C4**

4 Výsledky a diskuse

V této práci jsem se zaměřila na přípravu navržených triazoliových solí odvozených od enantiomerně čistých *cis*-aminoindanolů **4a**, resp. *ent*-**4a**. Navržené soli obsahují na triazoliovém kruhu mesitylový substituent, který svou sterickou náročností zvyšuje stereoselektivitu katalyzovaných reakcí. Mesityl má navíc vysokou elektronovou hustotu, čímž dochází ke zvýšení nukleofility karbenu. Navržené prekurzory se liší charakterem substituentů na aminoindanolovém skeletu (viz kap. 4.1). V mé práci byly zvoleny substituenty s elektron odtahujícími vlastnostmi, které se podílí na elektronických vlivech molekuly a mohou ovlivňovat stabilitu jednotlivých intermediátů v průběhu katalýzy. U bifunkčních prekurzorů (viz kap. 4.2) byla navržena thiomočovinová skupina, která může pomocí vodíkové vazby participovat v průběhu katalýzy a zvyšovat tak stereoselektivitu reakce.

4.1 Příprava monofunkčních chirálních NHC-prekurzorů

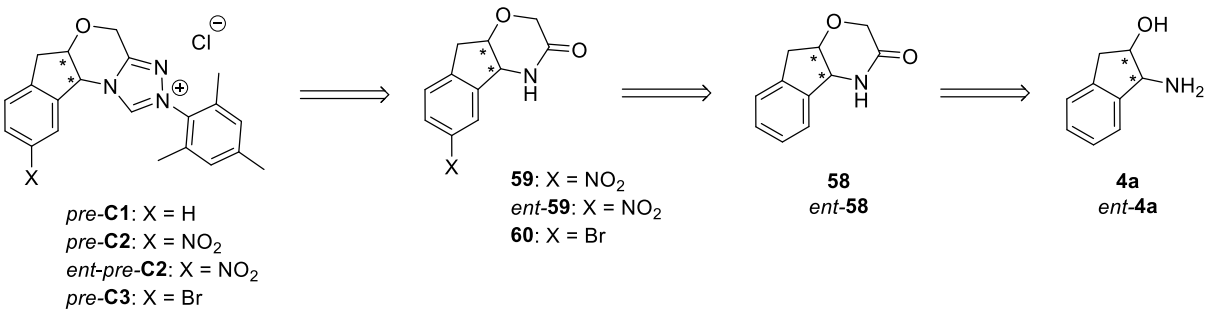


Schéma 14. *Retrosyntetická analýza navržených monofunkčních triazoliových solí.*

Pro přípravu NHC-prekurzorů *pre*-**C1**, *pre*-**C2**, *ent*-*pre*-**C2** a *pre*-**C3** (viz kap. 3) bylo nejprve potřeba připravit výchozí laktam **58.** Ten byl připraven reakcí *cis*-(1*R*,2*S*)-aminoindanolu **4a** s ethyl-chloracetátem **61** v prostředí bezvodého THF a báze (Schéma 15).[57] Reakce poskytla enantiomerně čistý laktam **58** (1*R*,2*S*) ve výtěžcích 53-76 %. Druhý enantiomer laktamu *ent*-**58** (1*S*,2*R*) byl připraven jiným členem naší vědecké skupiny.

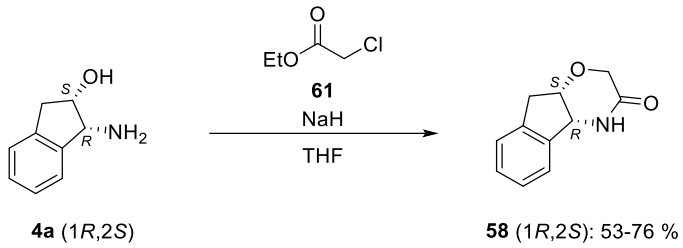


Schéma 15. *Příprava laktamu.*

Pro přípravu NHC-prekurzorů *pre*-**C2** a *ent-pre*-**C2** s nitro skupinou v poloze 6 na aromatickém kruhu aminoindanolového skeletu, byla nitro skupina zavedena pomocí nitrace za použití nitrační směsi. Reakce probíhala v prostředí $MeNO_2$ (Schéma 16).[58] Byly připraveny obě enatiomerní formy ve výtěžcích 51 % pro látku **59** (1*R*,2*S*) a 51 % pro enantiomer *ent*-**59** (1*S*,2*R*). Mnou získaný výtěžek v tomto kroku byl oproti výtěžku uvedenému v literatuře (70 %) mírně snížený. Pokles výtěžku mohl být způsoben například tím, že nitroniový ion je velmi reaktivní intermediát, takže mohlo docházet k vedlejším reakcím. Při reakci je důležité udržovat teplotu pod 0 °C, protože při vyšších teplotách vzniká větší množství vedlejších produktů. Během reakce se mi nepodařilo vždy udržet konstantně nízkou teplotu, což též mohlo vést k nižšímu výtěžku. Nakonec byl produkt promyt EtOAc, čímž mohlo dojít k rozpuštění části produktu. Avšak i přes to je výtěžek u obou enantiomerů (**59**, resp. *ent*-**59**) srovnatelný s běžně získávaným výtěžkem v naší skupině.[59]

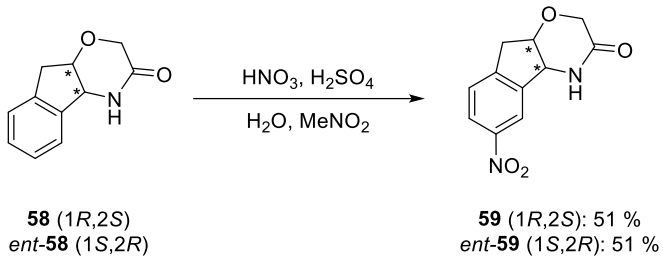


Schéma 16. *Příprava nitrovaných laktamů.*

Dále byla připravena výchozí látka pro přípravu *pre*-**C3** nesoucí brom v poloze 6 na aminoindanolovém skeletu. Brom byl zaveden elektrofilní substitucí za použití NBS (Schéma 17).[60] Příprava látky **60** byla provedena 3-krát s výtěžkem reakce 53-81 %. Rozdíl výtěžků byl způsoben postupným zlepšováním laboratorní zručnosti.

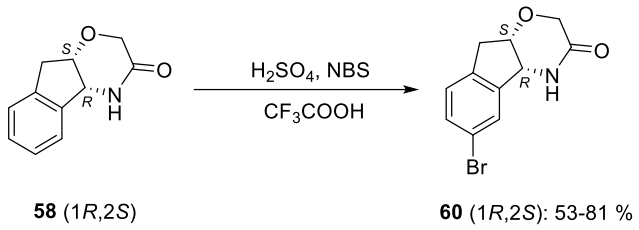


Schéma 17. *Příprava bromovaného laktamu.*

Samotné NHC-prekurzory *pre*-**C1**, *pre*-**C2**, *ent-pre*-**C2** a *pre*-**C3** obsahující chloridový anion byly připraveny tříkrokovou syntézou. Reakční sekvence obsahovala methylaci Meerweinovým činidlem za vzniku intermediátu **I**, dále pak reakci s mesitylhydrazinem poskytující intermediát **II** a nakonec cyklizaci za pomoci triethyl-orthoformiátu na příslušné triazoliové soli (Schéma 18).[61] Výtěžek po třech krocích byl pro *pre*-**C1** 36 %, pro *pre*-**C2** 33 %, pro jeho enantiomer *ent-pre*-**C2** výtěžek činil 38 % a v případě *pre*-**C3** byl 26 %. U všech látek byl problém s plnou konverzí v první kroku. Meerweinovo činidlo je značně reaktivní a dlouhým skladováním docházelo k jeho postupné degradaci, což mohlo způsobit, že nedocházelo k úplné methylaci výchozích látek. Přestože směs reagovala přes noc, ve směsi zůstávala nezreagovaná výchozí látka. Pokusem bylo zjištěno, že při dalším přídavku činidla nedošlo k výraznému navýšení konverze (maximálně o 5 %). Proto bylo přistoupeno k dalšímu kroku. Nižší výtěžek u *pre*-**C2**, resp. *ent-pre*-**C2** mohl být také zapříčiněný částečným rozkladem produktu v posledním kroku reakce, kdy byla směs zahřívána na 130 °C. Bylo otestováno, že směs můžeme takto zahřívat pouze přibližně hodinu, protože pak už dochází k postupnému rozkladu produktu. K malým ztrátám mohlo docházet i při čištění látky pomocí sloupcové chromatografie.

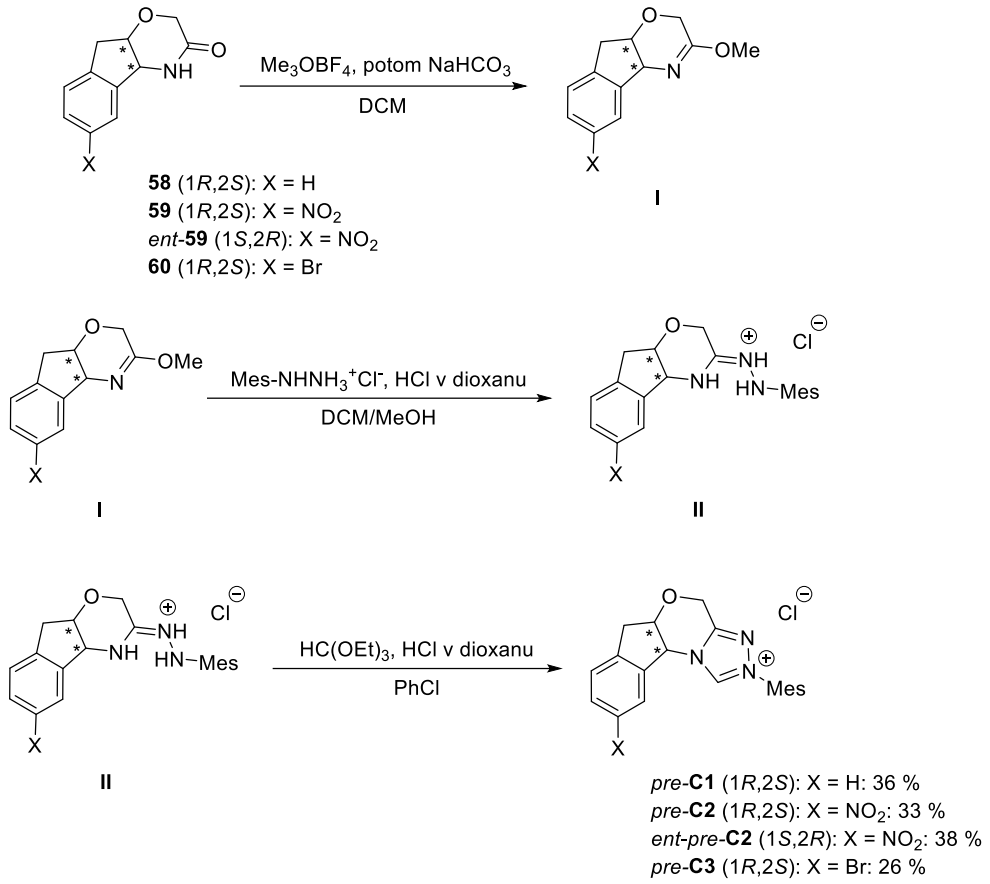


Schéma 18. *Tříkroková syntéza NHC-prekurzorů.*

4.2 Příprava bifunkčních chirálních NHC-prekurzorů

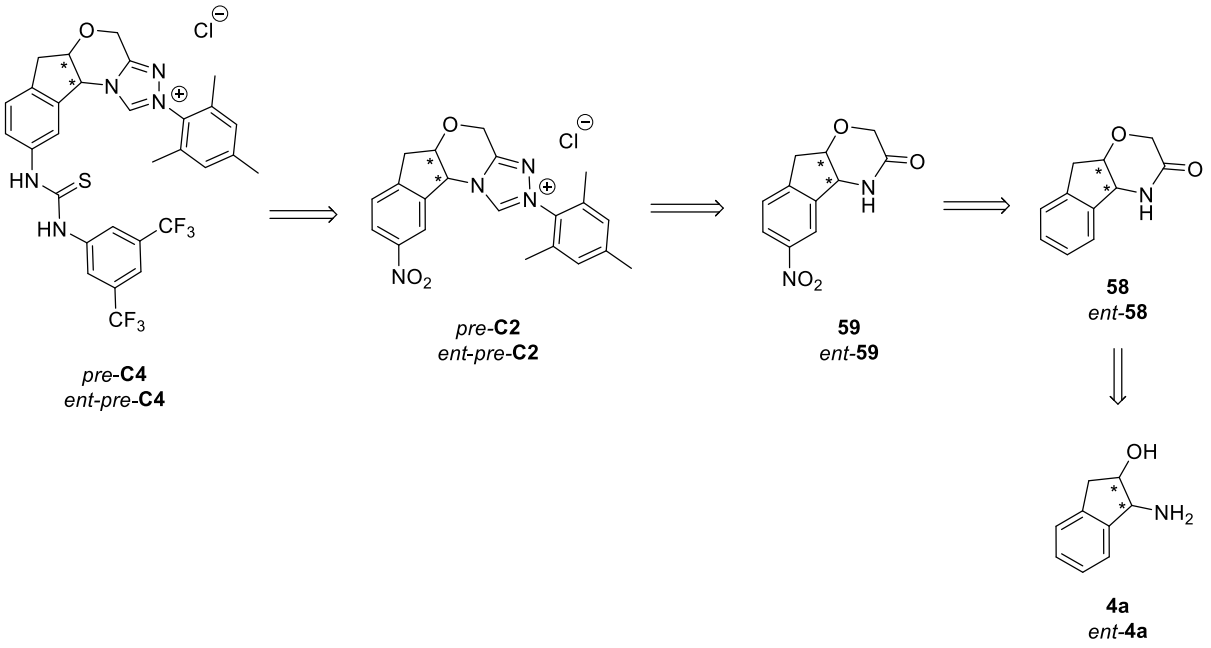


Schéma 19. *Navržené bifunkční NHC-prekurzory.*

Pro přípravu bifunkčních *pre*-**C4** a *ent-pre*-**C4** (viz kap. 3) byly využity oba enantiomery *pre*-**C2** a *ent-pre*-**C2** jako výchozí látky (Schéma 20). Látky *pre*-**C4** a *ent-pre*-**C4** byly připraveny dvoukrokovou syntézou zahrnující nejdříve hydrogenaci a poté adiční reakci na isothiokyanát.[62] Nitroskupina byla redukována na aminoskupinu za pomoci vodíku a palladiového katalyzátoru za tvorby meziproduktu **III**. Tento meziprodukt byl bez dalšího zpracování rovnou použit do dalšího kroku, kdy byl na aminoskupinu zaveden isothiokyanát (Schéma 20). Pro *pre*-**C4** byl výtěžek 37 % a pro *ent-pre*-**C4** byl též podobný a odpovídal hodnotě 41 %. Nižší výtěžek mohl být způsoben neúplnou konverzí. Přestože směs reagovala přes noc, ve směsi zůstávala nezreagovaná výchozí látka. K dalším malým ztrátám došlo při sloupcové chromatografii.

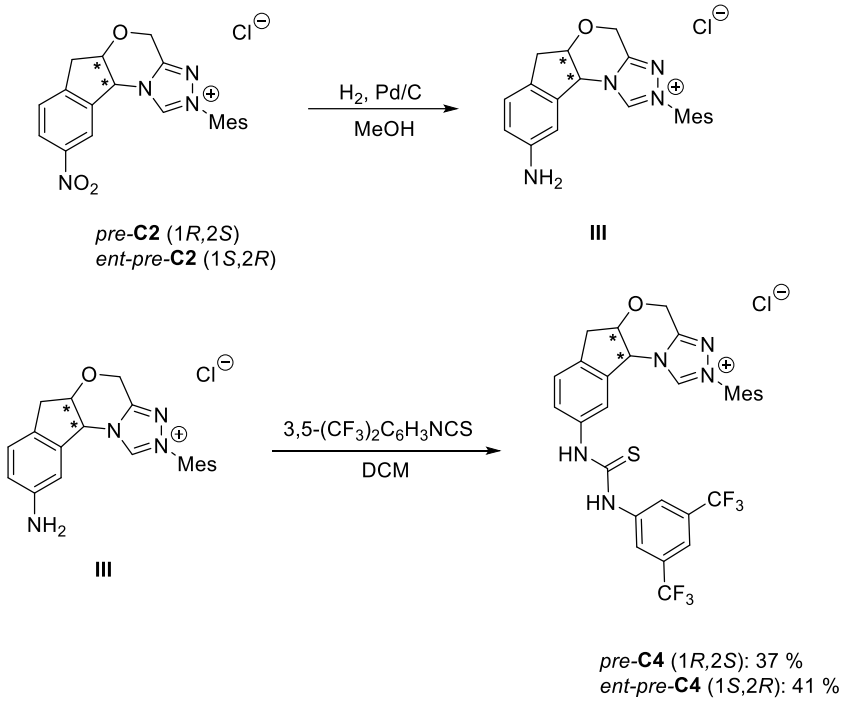


Schéma 20. *Dvoukroková syntéza bifunkčních NHC-prekurzorů.*

Připravené *pre*-katalyzátory byly plně charakterizovány a byly testovány v nových enantioselektivních transformacích členy naší vědecké skupiny.

5 Experimentální část

5.1 Všeobecné poznámky k experimentální části

Průběh reakcí a čistota látek byly sledovány pomocí **TLC** desek Merck 60 F_{254}. K detekci TLC desek byla využita UV lampa CAMAG UV Cabinet 2 (λ = 254 nm a 365 nm). Pro vyvolání TLC desek byly použity roztoky: vanilinu (připravený z 12 g vanilinu, 200 ml ethanolu a 2,5 ml 96% kyseliny sírové), AMC (připravený z 25 g kyseliny fosfomolybdenové, 10 g dihydrátu síranu ceričitého a 1 litru 1,2 M vodného roztoku kyseliny sírové), $KMnO_4$ (připravené rozpuštěním 0,75 g $KMnO_4$ v 50 ml vody, k tomuto roztoku byl přidaný roztok 5 g K_2CO_3 a 0,05 g NaOH v 50 ml vody) a nakonec zahřáty horkovzdušnou pistolí.

K **separaci látek** byla využita sloupcová kapalinová chromatografie, ke které byl jako stacionární fáze využit silikagel SiliCycle-SiliaFlash P60 (velikost částic: 40–63 μm, průměr pórů: 60 Å)

Pro **odpaření rozpouštědel** byla využita rotační vakuová odparka (RVO) Heidolph LABOROTA 4000. Produkty byly následně dosušeny za sníženého tlaku (0,41 mbar) pomocí vakuové olejové pumpy Vacuubrand RZ 2.

Pro charakterizaci látek byla měřena spektra **nukleární magnetické rezonance** (NMR) na přístroji Bruker AVANCE III HD 400. ^{1}H spektra byla měřená při frekvenci 400,130 MHz, ^{13}C při frekvenci 100,613 MHz a ^{19}F spektra byla měřená při 376,498 MHz. Chemické posuny (δ) byly referencovány vůči residuálním protonům použitého deuterovaného rozpouštědla: chloroform-*d* (^{1}H: δ_H = 7,26 ppm; ^{13}C: δ_C = 77,16 ppm), DMSO-d_6 (^{1}H: δ_H = 2,50 ppm; ^{13}C: δ_C = 39,52 ppm), aceton-d_6 (^{1}H: δ_H = 2,05 ppm; ^{13}C: δ_C = 29,84 ppm (CD_3) a 206,26 ppm (C=O)). Kaplingové konstanty *J* jsou uvedeny v jednotkách Hz.

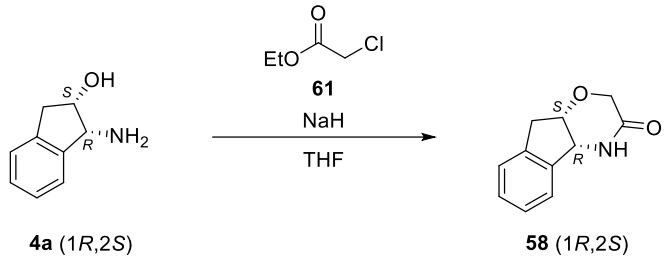
Specifická otáčivost ($[\alpha]_D^{25}$) byla měřena na přístroji Automatic Polarimetr Autopol III (Rudolph research, Flandres, New Jersey). Výsledné hodnoty jsou uváděny v jednotkách 10^{-1} deg · cm^2 · g^{-1}. Použitá rozpouštědla a koncentrace *c* (uváděné v jednotkách g/100 ml) jsou uvedeny u jednotlivých experimentů.

Hmotnostní spektra s nízkým rozlišením (MS) byla měřena přístrojem LCQ Fleet. Pro stanovení molekulové hmotnosti s vysokým rozlišením (HRMS) byl použit přístroj Q-TOP COMPACT BRUKER. Byla použita ionizační metoda ESI a vzorky byly rozpuštěné v metanolu.

Rozpouštědla pro přípravu mobilních fází pro sloupcovou chromatografii byla zakoupena v p.a. kvalitě u firem Penta a Lach-Ner, s.r.o. a byla před použitím dočištěna destilací. Další rozpouštědla, činidla a výchozí látky byly zakoupeny u firem Lab-Scan analytical sciences, s. r. o., Acros Organics, Sigma-Aldrich, s. r. o., Fluorochem, Fluka, Katchem spol. s r. o., Lach-Ner s. r. o., Alfa Aesar, Lachema, Penta, TCI a BLDpharm.

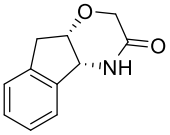
5.2 Syntéza NHC-prekurzorů odvozených od *cis*-1-amino-2-indanolů

Všeobecný postup I: Příprava laktamu 58



Laktam **58** byl připraven podle modifikovaného postupu uvedeného v literatuře.[57]
Do baňky pod argonovou atmosférou s bezvodým THF (230 ml na 23,5 mmol *cis*-1-amino-2-indanolu **4a**) byl přidán NaH (1,3 ekv.; 60 % v minerálním oleji) při pokojové teplotě. Směs byla míchána 30 min při –3°C. Poté byl pomalu po 2 dávkách (v rozmezí 30 min) přidán roztok *cis*-1-amino-2-indanolu **4a** (1,0 ekv.) v bezvodém THF (70 ml na 23,5 mmol *cis*-1-amino-2-indanolu **4a**). Směs byla zahřáta na 70 °C a míchána 40 min. Po ochlazení směsi na –5 °C byl po kapkách v průběhu 8 minut přidán ethyl-chloracetát **61** (1,02 ekv.) a směs byla míchána 30 min. Po ohřátí na pokojovou teplotu byla směs zahřívána na 70 °C po dobu 1 h. Následně byla reakce ukončena přidáním nasyceného vodného roztoku NaCl (30 ml na 23,5 mmol *cis*-1-amino-2-indanolu **4a**) při pokojové teplotě, poté byly nízkovroucí látky odpařeny na RVO. Získaná suspenze byla naředěna nasyceným vodným roztokem NaCl (100 ml na 23,5 mmol *cis*-1-amino-2-indanolu **4a**) a vodná fáze byla promyta EtOAc (3 × 150 ml na 23,5 mmol *cis*-1-amino-2-indanolu). Organické fáze byly spojeny a dosušeny bezvodým $MgSO_4$. Po filtraci přes fritu byl organický podíl odpařen na RVO. Ke směsi byl přidán hexan (250 ml na 23,5 mmol *cis*-1-amino-2-indanolu **4a**) a směs byla zahřívána 2 h na 90 °C. Po ochlazení na pokojovou teplotu byla směs přefiltrována přes fritu (S3) a získaný produkt byl dosušen za sníženého tlaku.

(4a*R*,9a*S*)-4,4a,9,9a-Tetrahydroindeno[2,1-*b*][1,4]oxazin-3(2*H*)-on (58)

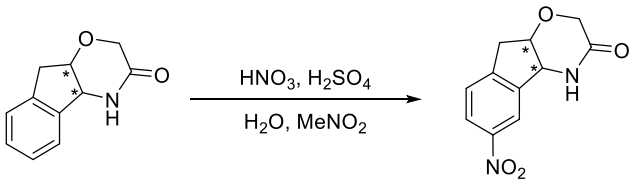


58

Látka **58** byla připravena z (1*R*,2*S*)-(+)-*cis*-1-amino-2-indanolu **4a** (3,50 g; 23,5 mmol; 1,0 ekv.) podle všeobecného postupu I. Tímto způsobem byla získána světle hnědá pevná látka **58** (3,39 g; 76 %).

$[\alpha]_D^{25}$ = −27,6 (c = 1,1; MeOH); **^{1}H NMR** (400 MHz, Aceton-d_6) δ_H = 8,05 (br s, 1H), 7,50 – 7,45 (m, 1H); 7,31 – 7,19 (m, 3H); 4,81 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H); 4,56 (t, *J* = 4,6 Hz, 1H); 4,06 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H); 3,91 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H); 3,23 (dd, *J* = 16,8; 4,9 Hz, 1H); 2,97 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H) ppm; **^{13}C NMR** (101 MHz, Aceton-d_6) δ_C = 168,5; 143,2; 140,9; 128,5; 127,7; 125,7; 124,8; 77,1; 67,1; 59,3; 38,2 ppm; **HRMS (ESI+):** pro $C_{11}H_{12}NO_2$ $[M+H]^+$ *m/z*: vypočteno: 190,0868; nalezeno: 190,0863. Naměřená data odpovídají hodnotám uvedeným v literatuře.[57]

Všeobecný postup II: Nitrace laktamu 58



58 (1*R*,2*S*)
ent-**58** (1*S*,2*R*)

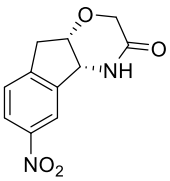
59 (1*R*,2*S*)
ent-**59** (1*S*,2*R*)

Nitrované laktamy **59** a *ent*-**59** byly připraveny podle modifikovaného postupu uvedeného v literatuře.[58]

Nitrační směs: Do baňky s HNO_3 (1,1 ekv.; 65%) a H_2O (3,6 ml na 17,8 mmol laktamu **58**, resp. *ent*-**58**), která byla chlazena na 0 °C, byla přidána H_2SO_4 (22,5 ml na 17,8 mmol laktamu **58**, resp. *ent*-**58**; 96%).

K příslušnému laktamu (1,0 ekv.) rozpuštěném v $MeNO_2$ (36 ml na 17,8 mmol laktamu **58**, resp. *ent*-**58**) byla po kapkách přidána připravená nitrační směs při 0 °C. Reakční směs byla míchána 2 h při této teplotě. Poté byla reakce ukončena přelitím reakční směsi na míchající se směs drceného ledu a vody (přibližně 300 ml na 17,8 mmol laktamu **58**, resp. *ent*-**58**) a vzniklá směs byla míchána další 2 h během kterých byla sraženina rozbita za pomoci ultrazvuku na jemnou pevnou látku. Směs byla následně přefiltrována přes fritu (S3) a promyta H_2O (5 ml na 17,8 mmol laktamu **58**, resp. *ent*-**58**) a EtOAc (5 ml na 17,8 mmol laktamu **58**, resp. *ent*-**58**). Získaný produkt byl dosušen za sníženého tlaku.

(4a*R*,9a*S*)-6-Nitro-4,4a,9,9a-tetrahydroindeno[2,1-*b*][1,4]oxazin-3(2*H*)-on (59)

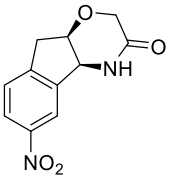


59

Látka **59** byla připravena z laktamu **58** (2,33 g; 12,3 mmol; 1,0 ekv.) podle všeobecného postupu II. Tímto způsobem byla získána bílá pevná látka **59** (1,13 g; 51 %).

$[\alpha]_D^{25}$ = +30,0 (c = 0,2; $CHCl_3$); **^{1}H NMR** (400 MHz, Aceton-d_6) δ_H = 8,37 (s, 1H); 8,17 (ddd, *J* = 8,3; 2,2; 0,7 Hz, 1H); 8,12 (br s, 1H); 7,57 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 4,97 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H); 4,70 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H); 4,11 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H); 3,94 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H); 3,39 (ddd, *J* = 17,6; 4,8; 1,3 Hz, 1H); 3,12 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H) ppm; **^{13}C NMR** (101 MHz, Aceton-d_6) δ_C = 168,1; 149,1; 148,9; 145,5; 126,9; 124,3; 120,3; 77,5; 67,3; 59,1; 38,5 ppm; **HRMS (ESI+):** pro $C_{11}H_{11}N_2O_4$ $[M+H]^+$ *m/z*: vypočteno: 235,0719; nalezeno: 235,0713. Naměřená data odpovídají hodnotám uvedeným v literatuře.[58]

(4a*S*,9a*R*)-6-Nitro-4,4a,9,9a-tetrahydroindeno[2,1-*b*][1,4]oxazin-3(2*H*)-on (*ent*-59)

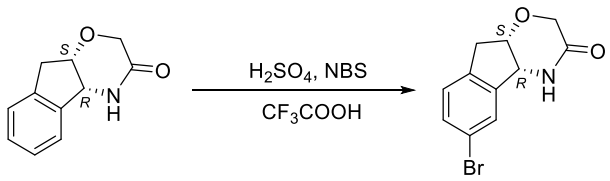


ent-**59**

Látka *ent*-**59** byla připravena z (4a*S*,9a*R*)-4,4a,9,9a-tetrahydroindeno[2,1-*b*][1,4]oxazin-3(2*H*)-onu *ent*-**58** (0,88 g; 4,65 mmol; 1,0 ekv.) podle všeobecného postupu II. Tímto způsobem byla získána bílá pevná látka *ent*-**59** (0,56 g; 51 %).

$[\alpha]_D^{25}$ = −35,4 (c = 0,3; MeOH); **^{1}H NMR** (400 MHz, Aceton-d_6) δ_H = 8,37 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H); 8,17 (ddd, *J* = 8,3; 2,2; 0,8 Hz, 1H); 8,10 (br s, 1H); 7,57 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 4,98 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H); 4,70 (t, *J* = 4,5 Hz, 1H); 4,11 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H); 3,94 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H); 3,39 (ddd, *J* = 176; 4,8; 1,3 Hz, 1H); 3,12 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H) ppm; **^{13}C NMR** (101 MHz, Aceton-d_6) δ_C = 168,1; 149,0; 148,8; 145,5; 126,9; 124,3; 120,4; 77,5; 67,4; 59,2; 38,5 ppm; **MS (ESI+):** pro $C_{11}H_{11}N_2O_4$ $[M+H]^+$ *m/z*: vypočteno: 235,1; nalezeno: 235,1. Naměřená data odpovídají hodnotám uvedeným v literatuře.[58]

Všeobecný postup III: Bromace laktamu 58

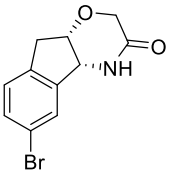


58 (1*R*,2*S*) **60** (1*R*,2*S*)

Bromovaný laktam **60** byl připraven podle modifikovaného postupu uvedeného v literatuře.[60]

Do baňky obsahující směs CF_3COOH (10 ml na 10,3 mmol laktamu **58**) a H_2SO_4 (3,0 ml na 10,3 mmol laktamu **58**; 96%) ochlazené na 0 °C byl přidán příslušný laktam (1,0 ekv.). Teplota byla udržována pod 5 °C a byl postupně přidán *N*-bromsukcinimid (1,01 ekv.). Směs byla míchána 1,5 h a teplota byla dále udržována pod 5 °C. Poté byla reakční směs nalita na směs drceného ledu a vody (cca 70 ml na 10,3 mmol laktamu **58**), pak byl přidán DCM (50 ml na 10,3 mmol laktamu **58**), fáze byly odděleny a vodná fáze byla extrahována v DCM (3 × 50 ml na 10,3 mmol laktamu **58**). Organické fáze byly spojeny a promyty nasyceným vodným roztokem $NaHCO_3$ (40 ml na 10,3 mmol laktamu **58**), předsušeny nad bezvodým $MgSO_4$ a zfiltrovány. Směs byla koncentrována na RVO a získaný produkt byl dosušen za sníženého tlaku.

(4a*R*,9a*S*)-6-Brom-4,4a,9,9a-tetrahydroindeno[2,1-*b*][1,4]oxazin-3(2*H*)-on (60)

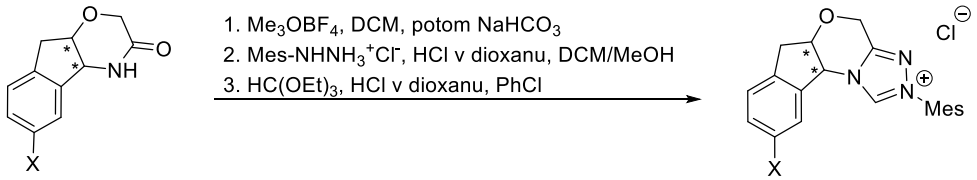


60

Látka **60** byla připravena z laktamu **58** (2,70 g; 14,3 mmol; 1,0 ekv.) podle všeobecného postupu III. Tímto způsobem byla získána světle žlutá pevná látka **60** (3,11 g; 81 %).

$[\alpha]_D^{25}$ = +7,3 (c = 0,8; $CHCl_3$); **^{1}H NMR** (400 MHz, Chloroform-*d*) δ_H = 8,23 (br s, 1H); 7,48 (t, *J* = 1,4 Hz, 1H); 7,40 (ddd, *J* = 8,0; 1,9; 0,9 Hz, 1H); 7,15 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 4,77 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H); 4,54 – 4,50 (m, 1H); 4,16 (d, *J* = 1,0 Hz, 2H); 3,15 (ddd, *J* = 17,0; 4,7; 1,4 Hz, 1H); 3,04 (d, *J* = 17,0 Hz, 1H) ppm; **^{13}C NMR** (101 MHz, Chloroform-*d*) δ_C = 170,0; 142,9; 138,4; 131,7; 127,3; 126,9; 121,2; 76,3; 66,4; 58,6; 37,3 ppm; **HRMS (ESI+):** pro $C_{11}H_{11}BrNO_2$ $[M+H]^+$ *m/z*: vypočteno: 267,9973; nalezeno: 267,9968. Naměřená data odpovídají hodnotám uvedeným v literatuře.[60]

Všeobecný postup IV: Příprava NHC-prekurzorů *pre*-C1, *pre*-C2, *ent*-*pre*-C2 a *pre*-C3



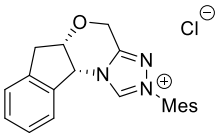
58 (1*R*,2*S*): X = H
59 (1*R*,2*S*): X = NO_2
ent-**59** (1*S*,2*R*): X = NO_2
60 (1*R*,2*S*): X = Br

pre-**C1** (1*R*,2*S*): X = H
pre-**C2** (1*R*,2*S*): X = NO_2
ent-*pre*-**C2** (1*S*,2*R*): X = NO_2
pre-**C3** (1*R*,2*S*): X = Br

Příslušné NHC-prekurzory byly připraveny podle modifikovaného postupu uvedeného v literatuře.[61]

Do baňky pod argonovou atmosférou obsahující laktam **58**, **59**, *ent*-**59** nebo **60** v bezvodém DCM (30 ml na 4,83 mmol příslušného laktamu) bylo při pokojové teplotě přidáno Meerweinovo činidlo (1,2 ekv.) a směs byla míchána přes noc do konverze 85 % či více (konverze byla kontrolována pomocí ^{1}H NMR). Následně byl pomalu, kvůli vývoji plynu, přidán koncentrovaný $NaHCO_3$ (45 ml na 4,83 mmol příslušného laktamu). Následně byla reakce míchána při pokojové teplotě 3 h. Organická fáze byla oddělena a vodná fáze byla extrahována DCM (3 × 40 ml na 4,83 mmol příslušného laktamu). Organické fáze byly spojeny, předsušeny nad bezvodým $MgSO_4$, zfiltrovány a odpařeny na RVO. Do směsi s připraveným intermediátem byl přidán při pokojové teplotě hydrochlorid mesitylhydrazinu (1,0 ekv.), DCM/MeOH (1:1; *v*/*v*; 15 ml na 4,83 mmol příslušného laktamu) a po kapkách HCl v dioxanu (4M; 0,1 ekv.). Směs byla zahřívána přes noc na 60 °C (konverze byla kontrolována pomocí ^{1}H NMR). Po ochlazení na pokojovou teplotu byla směs koncentrována na RVO. K intermediátu byl přidán PhCl (15 ml na 4,83 mmol příslušného laktamu), triethyl-orthoformiát (10,0 ekv.) a HCl v dioxanu (4M; 1,0 ekv.). Směs byla zahřívána na 130 °C po dobu 1 h (konverze byla kontrolována pomocí ^{1}H NMR). Následně byla směs ochlazena na laboratorní teplotu, koncentrována na RVO a surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie s mobilní fází DCM/MeOH s gradientem polarity 15:1 – 5:1. Získaný výsledný produkt byl dosušen za sníženého tlaku.

(5a*S*,10b*R*)-2-Mesityl-5a,10b-dihydro-4*H*,6*H*-indeno[2,1-*b*][1,2,4]triazolo[4,3-*d*][1,4]oxazin-2-ium chlorid (*pre*-C1)



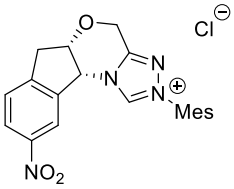
pre-**C1**

Látka *pre*-**C1** byla připravena z laktamu **58** (2,70 g; 11,5 mmol; 1,0 ekv.) podle všeobecného postupu IV. Tímto způsobem byla získána světle hnědá pevná látka *pre*-**C1** (1,71 g; 36 %; po třech krocích).

$[\alpha]_D^{25}$ = −102,5 (c = 1,6; EtOH); **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ_H = 11,70 (s, 1H); 7,75 – 7,71 (m, 1H); 7,45 – 7,30 (m, 3H); 7,21 – 7,19 (m, 2H); 6,18 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H); 5,26 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H); 5,09 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H); 5,01 (t, *J* = 4,5 Hz, 1H); 3,50 (dd, *J* = 17,0; 5,0 Hz, 1H); 3,16 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H); 2,37 (s, 3H); 2,13 (s, 6H) ppm; **^{13}C NMR** (101 MHz, DMSO-d_6) δ_C = 150,1; 144,8; 141,4; 140,7; 136,1; 134,8; 131,3; 129,4 (2C);

129,2; 127,2; 125,4; 124,1; 79,3; 76,9; 61,2; 59,8; 37,0; 20,7; 17,0 (2C) ppm; **HRMS (ESI+):** pro $C_{21}H_{22}N_3O$ $[M-Cl]^+$ *m/z*: vypočteno: 332,1757; nalezeno: 332,1757. Naměřená data odpovídají hodnotám uvedeným v literatuře.[61]

(5a*S*,10b*R*)-2-Mesityl-9-nitro-5a,10b-dihydro-4*H*,6*H*-indeno[2,1-*b*][1,2,4]triazolo[4,3-*d*][1,4]oxazin-2-ium chlorid (*pre*-C2)

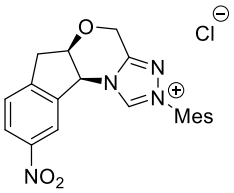


pre-**C2**

Látka *pre*-**C2** byla připravena z laktamu **59** (1,13 g; 4,83 mmol; 1,0 ekv.) podle všeobecného postupu IV. Tímto způsobem byla získána šedá pevná látka *pre*-**C2** (0,66 g; 33 %; po třech krocích).

$[\alpha]_D^{25}$ = −155,5 (c = 1,0; $CHCl_3$); **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ_H = 11,50 (s, 1H); 8,53 (d, *J* = 1,97 Hz, 1H); 8,28 (dd, *J* = 8,36; 2,10 Hz, 1H); 7,73 (d, *J* = 8,33 Hz, 1H); 7,22 (s, 2H); 6,28 (d, *J* = 4,23 Hz, 1H); 5,27 (d, *J* = 16,02 Hz, 1H); 5,13 – 5,05 (m, 2H); 3,62 (s, 1H); 3,29 (d, *J* = 9,65 Hz, 1H); 2,37 (s, 3H); 2,16 (s, 6H) ppm; **^{13}C NMR** (101 MHz, DMSO-d_6) δ_C = 149,9; 149,0; 147,4; 144,8; 141,4; 138,0; 134,8; 131,2; 129,5 (2C); 126,7; 124,8; 120,0; 79,3; 77,1; 60,6; 59,9; 37,3; 20,7; 17,1 (2C) ppm; **HRMS (ESI+):** pro $C_{21}H_{21}N_4O_3$ $[M-Cl]^+$ *m/z*: vypočteno: 377,1608; nalezeno: 377,1608. Naměřená data odpovídají hodnotám uvedeným v literatuře.[61]

(5a*R*,10b*S*)-2-Mesityl-9-nitro-5a,10b-dihydro-4*H*,6*H*-indeno[2,1-*b*][1,2,4]triazolo[4,3-*d*][1,4]oxazin-2-ium chlorid (*ent-pre*-C2)

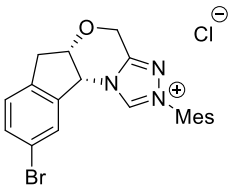


ent-pre-**C2**

Látka *ent-pre*-**C2** byla připravena z laktamu *ent*-**59** (0,56 g; 2,39 mmol; 1,0 ekv.) podle všeobecného postupu IV. Tímto způsobem byla získána zelená pevná látka *ent-pre*-**C2** (0,38 g; 38 %; po třech krocích).

$[\alpha]_D^{25}$ = +131,5 (c = 1,0; $CHCl_3$); **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ_H = 11,46 (s, 1H); 8,52 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H); 8,29 (dd, *J* = 8,3; 2,1 Hz, 1H); 7,73 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 7,22 (s, 2H); 6,27 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H); 5,27 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H); 5,13 – 5,04 (m, 2H); 3,63 (dd, *J* = 17,8; 5,0 Hz, 1H); 3,28 (s, 1H); 2,37 (s, 3H); 2,16 (s, 6H) ppm; **^{13}C NMR** (101 MHz, DMSO-d_6) δ_C = 150,0; 149,0; 147,4; 144,8; 141,4; 138,0; 134,7; 131,2; 129,5 (2C); 126,7; 124,9; 119,9; 79,3; 77,1; 60,6; 59,9; 37,3; 20,7; 17,1 (2C) ppm; **HRMS (ESI+):** pro $C_{21}H_{21}N_4O_3$ $[M-Cl]^+$ *m/z*: vypočteno: 377,1608; nalezeno: 377,1608. Naměřená data odpovídají hodnotám uvedeným v literatuře.[61]

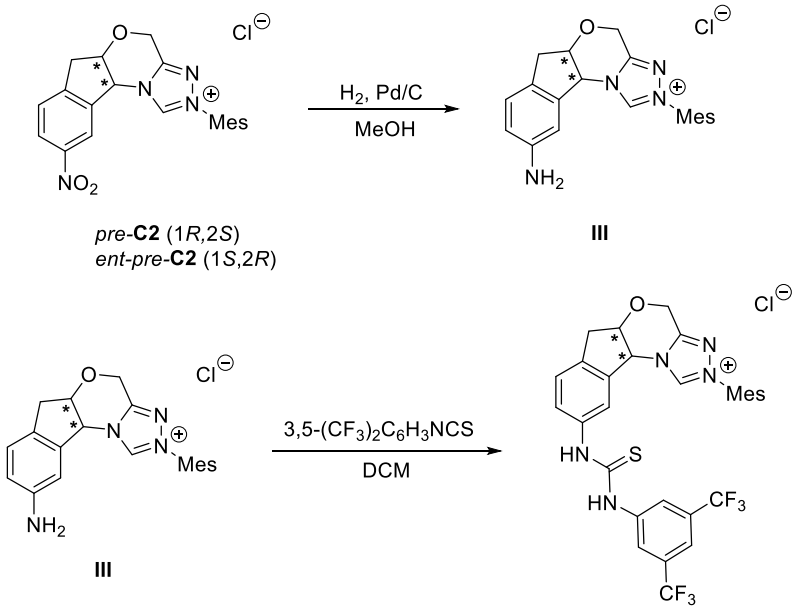
(5a*S*,10b*R*)-2-Mesityl-9-brom-5a,10b-dihydro-4*H*,6*H*-indeno[2,1-*b*][1,2,4]triazolo[4,3-*d*][1,4]oxazin-2-ium chlorid (*pre*-C3)



pre-**C3**

Látka *pre*-**C3** by připravena z laktamu **60** (0,70 g; 2,61 mmol; 1,0 ekv.) podle všeobecného postupu IV. Tímto způsobem byla získána světle žlutá pevná látka *pre*-**C3** (0,28 g; 26 %; po třech krocích). $[\alpha]_D^{25}$ = −92,0 (c = 1,0; $CHCl_3$); **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ_H = 11,36 (s, 1H); 7,94 (s, 1H); 7,58 (dd, *J* = 8,1; 1,8 Hz, 1H); 7,40 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,21 (s, 2H); 6,17 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H); 5,25 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H); 5,07 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H); 4,98 (t, *J* = 4,6 Hz, 1H); 3,45 (dd, *J* = 17,2; 4,9 Hz, 1H); 3,13 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H); 2,37 (s, 3H); 2,14 (s, 6H) ppm; **^{13}C NMR** (101 MHz, DMSO-d_6) δ_C = 150,0; 144,7; 141,4; 140,2; 138,7; 134,8; 132,1; 131,3; 129,4 (2C); 127,5; 127,4; 120,0; 77,0; 60,8; 59,8; 54,9; 36,7; 20,7; 17,1 (2C) ppm; **HRMS (ESI+):** pro $C_{21}H_{21}BrN_3O$ $[M-Cl]^+$ *m/z*: vypočteno: 410,0863; nalezeno: 410,0863. Naměřená data odpovídají hodnotám uvedeným v literatuře.[61]

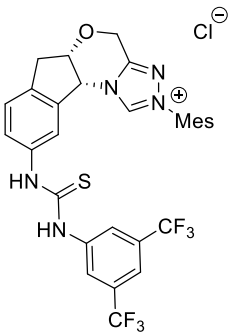
Všeobecný postup V: Příprava bifunkčních NHC-prekurzorů *pre*-C4 a *ent-pre*-C4



Bifunkční NHC-prekurzory byly připraveny podle modifikovaného postupu uvedeného v literatuře.[62]

Do baňky pod argonovou atmosférou byl přidaný *pre*-**C2**, resp. *ent-pre*-**C2** (1,0 ekv.), MeOH (25 ml na 0,48 mmol *pre*-**C2**, resp. *ent-pre*-**C2**) a Pd/C (0,05 ekv., 10 wt. %). Směs byla míchána přes noc pod vodíkovou atmosférou (konverze byla kontrolována pomocí ^{1}H NMR). Poté byla směs přefiltrována přes křemelinu a promyta MeOH (5 ml na 0,48 mmol *pre*-**C2**, resp. *ent-pre*-**C2**). Filtrát byl poté odpařen na RVO. Takto připravený meziprodukt **III** byl rovnou použitý do dalšího kroku. K meziproduktu **III** v bezvodém DCM (5 ml na 0,48 mmol *pre*-**C2**, resp. *ent-pre*-**C2**) byl pod argonovou atmosférou přidán 3,5-bis(trifluormethyl)fenyl isothiokyanát (2,0 ekv.) Směs byla míchána přes noc při pokojové teplotě (konverze byla kontrolována pomocí ^{1}H NMR). Reakce pak byla zahuštěna na RVO. Surový produkt byl dočištěný pomocí sloupcové chromatografie. Nejdříve byla použita mobilní fáze DCM/aceton s gradientem polarity 10:1 – 5:1, která sloužila k oddělení nečistot s nízkou polaritou. Následně byla použita mobilní fáze EtOAc/MeOH s gradientem polarity 10:1 – 3:1. Získaný výsledný produkt byl dosušen za sníženého tlaku.

(5a*S*,10b*R*)-9-(3-(3,5-Bis(trifluormethyl)fenyl)thioureido)-2-mesityl-5a,10b-dihydro-4*H*,6*H*-indeno[2,1-*b*][1,2,4]triazolo[4,3-*d*][1,4]oxazin-2-ium chlorid (*pre*-C4)

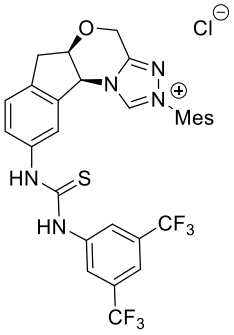


pre-**C4**

Látka *pre*-**C4** byla připravena z látky *pre*-**C2** (0,20 g; 0,48 mmol; 1,0 ekv.) podle všeobecného postupu V. Tímto způsobem byla získána bílá pevná látka *pre*-**C4** (0,12 g; 37 %; po dvou krocích).

$[\alpha]_D^{25}$ = −58,5 (c = 1,0; $CHCl_3$); **^{1}H NMR** (400 MHz, Chloroform-*d*) δ_H = 11,29 (s, 1H); 10,82 (s, 1H); 10,65 (s, 1H); 8,32 (s, 1H); 8,16 (d, *J* = 1,6 Hz, 2H); 7,51 (s, 1H); 7,29 (dd, *J* = 8,1; 1,9 Hz, 1H); 6,99 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 6,95 (s, 2H); 6,38 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H); 5,07 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H); 4,96 – 4,86 (m, 2H); 3,10 (d, *J* = 2,8 Hz, 2H); 2,33 (s, 3H); 2,06 (s, 6H) ppm; **^{13}C NMR** (101 MHz, Chloroform-*d*) δ_C = 179,4; 149,7; 144,0; 142,5; 140,8; 139,3; 135,5; 135,0; 134,9 (2C); 131,3 (q, *J* = 33,2 Hz, 2C); 131,0; 129,9 (2C); 125,2; 124,1; 123,3 (q, *J* = 272,8 Hz, 2C); 123,1 (q, dostatečně nerozlišený, 2C); 118,1; 117,6; 77,7; 62,0; 60,1; 37,1; 21,3; 17,8 (2C) ppm; **^{19}F NMR** (376 MHz, Chloroform-*d*) δ_F = −62,88 (s, 6F) ppm; **HRMS (ESI+):** pro $C_{30}H_{26}F_6N_5OS$ $[M-Cl]^+$ *m/z*: vypočteno: 618,1757; nalezeno: 618,1757. Naměřená data odpovídají hodnotám uvedeným v literatuře.[62]

(5a*R*,10b*S*)-9-(3-(3,5-Bis(trifluormethyl)fenyl)thioureido)-2-mesityl-5a,10b-dihydro-4*H*,6*H*-indeno[2,1-*b*][1,2,4]triazolo[4,3-*d*][1,4]oxazin-2-ium chlorid (*ent-pre*-C4)



ent-pre-**C4**

Látka *ent-pre*-**C4** byla připravena z látky *ent-pre*-**C2** (0,20 g; 0,48 mmol; 1,0 ekv.) podle všeobecného postupu V. Tímto způsobem byla získána bílá pevná látka *ent-pre*-**C4** (0,13 g; 41 %; po dvou krocích).

$[\alpha]_D^{25}$ = +31,0 (c = 0,5; $CHCl_3$); **^{1}H NMR** (400 MHz, Chloroform-*d*) δ_H = 11,62 (s, 1H); 10,70 (d, *J* = 16,5 Hz, 2H); 8,37 (s, 1H); 8,17 (d, *J* = 1,6 Hz, 2H); 7,47 (s, 1H); 7,15 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 6,97 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 6,90 (s, 2H); 6,11 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H); 5,00 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H); 4,92 – 4,81 (m, 2H); 3,06 – 2,90 (m, 2H); 2,28 (s, 3H); 2,02 (s, 6H) ppm; **^{13}C NMR** (101 MHz, Chloroform-*d*) δ_C = 179,5; 149,6; 144,1; 142,2; 140,9; 139,0; 135,9; 135,2; 134,8 (2C); 131,2 (q, J = 33,2 Hz, 2C); 130,9; 129,8 (2C); 125,1; 124,8; 123,2 (q, *J* = 272,8 Hz, 2C); 122,7 (q, dostatečně nerozlišený, 2C); 118,8; 117,3; 77,6; 61,9; 60,1; 36,9; 21,1; 17,6 (2C) ppm; **^{19}F NMR** (376 MHz, Chloroform-*d*) δ_F = −62,88 (s, 6F) ppm; **HRMS (ESI+):** pro $C_{30}H_{26}F_6N_5OS$ $[M-Cl]^+$ *m/z*: vypočteno: 618,1757; nalezeno: 618,1757. Naměřená data odpovídají hodnotám uvedeným v literatuře.[62]

6 Závěr

V rámci této práce bylo v souladu s vytčenými cíli práce celkem připraveno 6 triazoliových NHC-prekurzorů, z toho 4 monofunkční NHC-prekurzory a 2 bifunkční.

Nejdříve byly připraveny výchozí látky pro přípravu jednotlivých *pre*-NHC. To zahrnovalo přípravu laktamu **58** (výchozí látku pro *pre*-**C1**) ve výtěžku až 76 %. Tento laktam byl následně nitrován na látky **59** a *ent*-**59** (výchozí látky pro *pre*-**C2**, resp. *ent*-*pre*-**C2**) ve výtěžcích 51 % či bromován na laktam **60** (výchozí látku pro *pre*-**C1**) ve výtěžku až 81 %.

Z výchozích látek byly následně tříkrokovou syntézou nejprve připraveny monofunkční *pre*-NHC (*pre*-**C1**, *pre*-**C2**, *ent*-*pre*-**C2** a *pre*-**C3**) ve výtěžcích 26-38 %. Celkově nižší výtěžky u připravených NHC-prekurzorů mohly být způsobené neúplnou konverzí výchozích látek v prvním kroku při použití Meerweinova činidla. Dále také tím, že dané *pre*-NHC obsahují ve své struktuře mesityl, který je poměrně stericky náročný.

Oba enantiomery bifunkčního *pre*-NHC (*pre*-**C4** a *ent*-*pre*-**C4**) byly připraveny z příslušných enantiomerů nitrovaných monofunkčních *pre*-NHC (*pre*-**C2** a *ent*-*pre*-**C2**) dvoukrokovou syntézou ve výtěžcích 37 % a 41 %.

Vytčené cíle práce byly splněny a připravené NHC-prekurzory jsou v současné době testovány ve vybraných enantioselektivních transformacích.

7 Literatura

(1) McMurry, J. *Organická chemie*, 5. ed.; Svoboda, J., Budka, J., Cibulka, R., Dvořák, D., Kvíčala, J., Lhoták, P., Transl.; Vysoká škola chemicko-technologická v Praze; Vysoké učení technické v Brně, Nakladatelství VUTIUM: Praha; Brno, 2015. (originally published as *Organic chemistry*, 8th ed.; Brooks/Cole, 2012.)

(2) Ma, Y.; Shi, L.; Yue, H.; Gao, X. Recognition at chiral interfaces: From molecules to cells. *Colloids Surf. B Biointerfaces* **2020**, *195*, 111268–111282. https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2020.111268.

(3) Nguyen, L. A.; He, H.; Pham-Huy, C. Chiral Drugs: An Overview. *Int. J. Biomed. Sci.* **2006**, *2*, 85–100.

(4) Teo, S. K.; Colburn, W. A.; Tracewell, W. G.; Kook, K. A.; Stirling, D. I.; Jaworsky, M. S.; Scheffler, M. A.; Thomas, S. D.; Laskin, O. L. Clinical Pharmacokinetics of Thalidomide. *Clin. Pharmacokinet.* **2004**, *43*, 311–327. https://doi.org/10.2165/00003088-200443050-00004.

(5) Rainsford, K. D. Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety. *Inflammopharmacology* **2009**, *17*, 275–342. https://doi.org/10.1007/s10787-009-0016-x.

(6) Evans, A. M. Comparative Pharmacology of S(+)-Ibuprofen and (RS)-Ibuprofen. *Clin. Rheumatol.* **2001**, *20*, 9–14. https://doi.org/10.1007/BF03342662.

(7) Sekhon, B. S. Exploiting the Power of Stereochemistry in Drugs: An Overview of Racemic and Enantiopure Drugs. *J. Mod. Med. Chem.* **2013**, *1*, 10–36. https://doi.org/10.12970/2308-8044.2013.01.01.2.

(8) McVicker, R. U.; O'Boyle, N. M. Chirality of New Drug Approvals (2013–2022): Trends and Perspectives. *J. Med. Chem.* **2024**, *67*, 2305–2320. https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.3c02239.

(9) Han, B.; He, X.-H.; Liu, Y.-Q.; He, G.; Peng, C.; Li, J.-L. Asymmetric organocatalysis: an enabling technology for medicinal chemistry. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 1522–1586. https://doi.org/10.1039/D0CS00196A.

(10) Halland, N.; Hansen, T.; Jørgensen, K. A. Organocatalytic Asymmetric Michael Reaction of Cyclic 1,3-Dicarbonyl Compounds and α,β-Unsaturated Ketones—A Highly Atom-Economic Catalytic One-Step Formation of Optically Active Warfarin Anticoagulant. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4955–4957. https://doi.org/10.1002/anie.200352136.

(11) Rogozińska, M.; Adamkiewicz, A.; Mlynarski, J. Efficient "on water" organocatalytic protocol for the synthesis of optically pure warfarin anticoagulant. *Green Chem.* **2011**, *13*, 1155–1157. https://doi.org/10.1039/c1gc15118e.

(12) Ishikawa, H.; Suzuki, T.; Hayashi, Y. High-Yielding Synthesis of the Anti-Influenza Neuramidase Inhibitor (−)-Oseltamivir by Three "One-Pot" Operations. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1304–1307. https://doi.org/10.1002/anie.200804883.

(13) Coulthard, G.; Erb, W.; Aggarwal, V. K. Stereocontrolled organocatalytic synthesis of prostaglandin $PGF_{2\alpha}$ in seven steps. *Nature* **2012**, *489*, 278–281. https://doi.org/10.1038/nature11411.

(14) Gallou, I.; Senanayake, C. H. *cis*-1-Amino-2-indanol in Drug Design and Applications to Asymmetric Processes. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2843–2874. https://doi.org/10.1021/cr050970a.

(15) Ghosh, A. K.; Mathivanan, P.; Cappiello, J. C_2-Symmetric chiral bis(oxazoline)–metal complexes in catalytic asymmetric synthesis. *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, *9*, 1–45. https://doi.org/10.1016/S0957-4166(97)00593-4.

(16) Johnson, L. N. Asymmetry at the molecular level in biology. *Eur. Rev.* **2005**, *13*, 77–95. https://doi.org/10.1017/S1062798705000670.
(17) Chen, F.-F.; Cosgrove, S. C.; Birmingham, W. R.; Mangas-Sanchez, J.; Citoler, J.; Thompson, M. P.; Zheng, G.-W.; Xu, J.-H.; Turner, N. J. Enantioselective Synthesis of Chiral Vicinal Amino Alcohols Using Amine Dehydrogenases. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 11813–11818. https://doi.org/10.1021/acscatal.9b03889.
(18) Sonsona, I. G.; Marqués-López, E.; Herrera, R. P. The aminoindanol core as a key scaffold in bifunctional organocatalysts. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 505–523. https://doi.org/10.3762/bjoc.12.50.
(19) Mendas, I.; Gastaldi, S.; Suppo, J.-S. Strategies for Accessing *cis*-1-Amino-2-Indanol. *Molecules* **2024**, *29*, 2442–2468. https://doi.org/10.3390/molecules29112442.
(20) Ghosh, A. K. *cis*-1-Aminoindan-2-ol in Asymmetric Syntheses. *Synth.* **1998**, *1998*, 937–961. https://doi.org/10.1055/s-1998-2092.
(21) Senanayake, C. H. Applications of *cis*-1-Amino-2-indanol in Asymmetric Synthesis. *Aldrichimica Acta* **1998**, *31*, 3–15.
(22) Dorsey, B. D.; Levin, R. B.; McDaniel, S. L.; Vacca, J. P.; Guare, J. P.; Darke, P. L.; Zugay, J. A.; Emini, E. A.; Schleif, W. A.; Quintero, J. C.; Lin, J. H.; Chen, I.-W.; Holloway, M. K.; Fitzgerald, P. M. D.; Axel, M. G.; Ostovic, D.; Anderson, P. S.; Huff, J. R. L-735,524: The Design of a Potent and Orally Bioavailable HIV Protease Inhibitor. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3443–3451. https://doi.org/10.1021/jm00047a001.
(23) Lutz, R. E.; Wayland, R. L. Further Studies on the Stability of β-Hydroxyethylamines toward the Oppenauer Oxidation. cis- and trans-1-Amino-2-indanols[1]. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 1639–1641. https://doi.org/10.1021/ja01148a067.
(24) Senanayake, C. H.; Roberts, F. E.; DiMichele, L. M.; Ryan, K. M.; Liu, J.; Fredenburgh, L. E.; Foster, B. S.; Douglas, A. W.; Larsen, R. D.; Verhoeven, T. R.; Reider, P. J. The behavior of indene oxide in the ritter reaction: A simple route to *cis*-aminoindanol. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3993–3996. https://doi.org/10.1016/0040-4039(95)00696-A.
(25) Yun, H.; Kim, J.; Kinnera, K.; Kim, B.-G. Synthesis of enantiomerically pure *trans*-(1*R*,2*R*)- and *cis*-(1*S*,2*R*)-1-amino-2-indanol by lipase and ω-transaminase. *Biotechnol. Bioeng.* **2006**, *93*, 391-395. https://doi.org/10.1002/bit.20721.
(26) Demir, A. S.; Camkerten, N.; Akgun, H.; Tanyeli, C.; Mahasneh, A. S.; Watt, D. S. Oxidation of Aryl Alkyl Ketones To α-Acyloxy, α-(Camphorsulfonyloxy), or α-Hydroxy Derivatives Using Manganese(III) Acetate in Combination with Carboxylic Acids or (1S)-(+)-10-Camphorsulfonic Acid. *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 2279–2289. https://doi.org/10.1080/00397919008053170.
(27) Kajiro, H.; Mitamura, S.; Mori, A.; Hiyama, T. A Practical Synthesis of (1*S*,2*R*)-1-Amino-2-indanol, a Key Component of HIV Protease Inhibitor, Indinavir. *Synlett* **1998**, *1998*, 51–52. https://doi.org/10.1055/s-1998-3126.
(28) Kajiro, H.; Mitamura, S.; Mori, A.; Hiyama, T. A Practical Synthesis of (1*S*,2*R*)-1-Amino-2-indanol, a Key Component of an HIV Protease Inhibitor, Indinavir. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, *72*, 1093–1100. https://doi.org/10.1246/bcsj.72.1093.
(29) Alley, K. A.; Clarkson, A. J.; Uehara, A.; Johnson, J. S. A Site-Specific Synthetic Route to Substituted Inda(box) Ligands. *Org. Lett.* **2023**, *25*, 9108–9113. https://doi.org/10.1021/acs.orglett.3c03369.
(30) Karimi, B.; Jafari, E.; Mansouri, F.; Tavakolian, M. Catalytic asymmetric Friedel–Crafts alkylation of unprotected indoles with nitroalkenes using a novel chiral $Yb(OTf)_3$–pybox complex. *Sci. Rep.* **2023**, *13*, 14736–14747. https://doi.org/10.1038/s41598-023-41921-9.

(31) Gilmore, N. J.; Jones, S.; Muldowney, M. P. Synthetic Applicability and *in Situ* Recycling of a *B*-Methoxy Oxazaborolidine Catalyst Derived from *cis*-1-Amino-indan-2-ol. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2805–2808. https://doi.org/10.1021/ol048916o.
(32) Davies, I. W.; Senanayake, C. H.; Castonguay, L.; Larsen, R. D.; Verhoeven, T. R.; Reider, P. J. Highly diastereoselective diels-alder reaction mediated by a chiral auxiliary derived from amino indanol: The role of conformation on diastereoselectivity. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7619–7622. https://doi.org/10.1016/0040-4039(95)01584-5.
(33) He, M.; Struble, J. R.; Bode, J. W. Highly Enantioselective Azadiene Diels–Alder Reactions Catalyzed by Chiral N-Heterocyclic Carbenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8418–8420. https://doi.org/10.1021/ja062707c.
(34) Matamoros, E.; Light, M. E.; Cintas, P.; Palacios, J. C. Schiff Bases and Stereocontrolled Formation of Fused 1,3-Oxazolidines from 1-Amino-2-Indanol: A Systematic Study on Structure and Mechanism. *Molecules* **2023**, *28*, 1670–1703. https://doi.org/10.3390/molecules28041670.
(35) Kim, E.-J.; An, K.-M.; Ko, S. Y. Enantioselective Synthesis of Cyclic Amino Alcohols: cis-1-Amino-2-indanol. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2006**, *27*, 2019–2022. https://doi.org/10.5012/bkcs.2006.27.12.2019.
(36) Liu, C.; Yi, J.-C.; Zheng, Z.-B.; Tang, Y.; Dai, L.-X.; You, S.-L. Enantioselective Synthesis of 3a-Amino-Pyrroloindolines by Copper-Catalyzed Direct Asymmetric Dearomative Amination of Tryptamines. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 751–754. https://doi.org/10.1002/anie.201508570.
(37) Buchsteiner, M.; Martinez-Rodriguez, L.; Jerabek, P.; Pozo, I.; Patzer, M.; Nöthling, N.; Lehmann, C. W.; Fürstner, A. Catalytic Asymmetric Fluorination of Copper Carbene Complexes: Preparative Advances and a Mechanistic Rationale. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 2509–2515. https://doi.org/10.1002/chem.202000081.
(38) Williamson, K. S.; Sawicki, J. W.; Yoon, T. P. Iron-catalyzed kinetic resolution of *N*-sulfonyl oxaziridines. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 3524–3527. https://doi.org/10.1039/C4SC01371A.
(39) Abu-Surrah, A. S.; Kettunen, M.; Lappalainen, K.; Piironen, U.; Klinga, M.; Leskelä, M. Synthesis of new chiral diimine palladium(II) and nickel(II) complexes bearing oxazoline- and myrtanyl-based nitrogen ligands. Crystal structure of the C_2-symmetric complex [{(1*R*,2*S*)-*inda-box*}$PdCl_2$]. *Polyhedron* **2002**, *21*, 27–31. https://doi.org/10.1016/S0277-5387(01)00952-4.
(40) Babu, S. A.; Krishnan, K. K.; Ujwaldev, S. M.; Anilkumar, G. Applications of Pybox Complexes in Asymmetric Catalysis. *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7*, 1033–1053. https://doi.org/10.1002/ajoc.201800094.
(41) Higashijima, S.; Itoh, H.; Senda, Y.; Nakano, S. *cis*-1-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthalenol: resolution and application to the catalytic enantioselective reduction of ketones. *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, *8*, 3107–3110. https://doi.org/10.1016/S0957-4166(97)00397-2.
(42) Tashkin, D. P. Formoterol for the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* **2020**, *2020*, 3105–3122. https://doi.org/10.2147/COPD.S273497.
(43) Antoniu, S. A. Formoterol as a rescue medication for asthma. *Expert Opin. Pharmacother.* **2006**, *7*, 2439–2441. https://doi.org/10.1517/14656566.7.17.2439.
(44) Hett, R.; Fang, Q. K.; Gao, Y.; Hong, Y.; Butler, H. T.; Nie, X.; Wald, S. A. Enantio- and diastereoselective synthesis of all four stereoisomers of formoterol. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1125–1128. https://doi.org/10.1016/S0040-4039(97)00088-9.

(45) Enders, D.; Niemeier, O.; Henseler, A. Organocatalysis by N-Heterocyclic Carbenes. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606–5655. https://doi.org/10.1021/cr068372z.
(46) Igau, A.; Baceiredo, A.; Trinquier, G.; Bertrand, G. [Bis(diisopropylamino)phosphino]trimethylsilylcarbene: A Stable Nucleophilic Carbene. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, *28*, 621–622. https://doi.org/10.1002/anie.198906211.
(47) Arduengo, A. J.; Harlow, R. L.; Kline, M. A stable crystalline carbene. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 361–363. https://doi.org/10.1021/ja00001a054.
(48) Enders, D.; Breuer, K.; Raabe, G.; Runsink, J.; Teles, J. H.; Melder, J.-P.; Ebel, K.; Brode, S. Preparation, Structure, and Reactivity of 1,3,4-Triphenyl-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ylidene, a New Stable Carbene. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1021–1023. https://doi.org/10.1002/anie.199510211.
(49) Hopkinson, M. N.; Richter, C.; Schedler, M.; Glorius, F. An overview of N-heterocyclic carbenes. *Nature* **2014**, *510*, 485–496. https://doi.org/10.1038/nature13384.
(50) Zhao, Q.; Meng, G.; Nolan, S. P.; Szostak, M. N-Heterocyclic Carbene Complexes in C–H Activation Reactions. *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 1981–2048. https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.9b00634.
(51) Jalal, M.; Hammouti, B.; Touzani, R.; Aouniti, A.; Ozdemir, I. Metal-NHC heterocycle complexes in catalysis and biological applications: Systematic review. *Mater. Today: Proc.* **2020**, *31*, 122–129. https://doi.org/10.1016/j.matpr.2020.06.398.
(52) Flanigan, D. M.; Romanov-Michailidis, F.; White, N. A.; Rovis, T. Organocatalytic Reactions Enabled by N-Heterocyclic Carbenes. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9307–9387. https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00060.
(53) Chakraborty, S.; Barik, S.; Biju, A. T. N-Heterocyclic carbene (NHC) organocatalysis: from fundamentals to frontiers. *Chem. Soc. Rev.* **2025**, *54*, 1102–1124. https://doi.org/10.1039/D4CS01179A.
(54) Domingo, L. R.; Zaragozá, R. J.; Saéz, J. A.; Arnó, M. Understanding the Mechanism of the Intramolecular Stetter Reaction. A DFT Study. *Molecules* **2012**, *17*, 1335–1353. https://doi.org/10.3390/molecules17021335.
(55) Kerr, M. S.; Read de Alaniz, J.; Rovis, T. A Highly Enantioselective Catalytic Intramolecular Stetter Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10298–10299. https://doi.org/10.1021/ja027411v.
(56) Xu, J.; Yuan, S.; Miao, M. *N*-Heterocyclic Carbene Catalyzed [4 + 2] Annulation Reactions with in Situ Generated Heterocyclic *ortho*-Quinodimethanes. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3822–3825. https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b01831.
(57) Rovis, T.; Vora, H. U.; Lathrop, S. P.; Reynolds, N. T.; Kerr, M. S.; Read de Alaniz, J.; Chennamadhavuni, S. Preparation of Chiral and Achiral Triazolium Salts: Carbene Precursors with Demonstrated Synthetic Utility. *Org. Synth.* **2010**, *87*, 350-361. https://doi.org/10.15227/orgsyn.087.0350.
(58) Kuwano, S.; Harada, S.; Kang, B.; Oriez, R.; Yamaoka, Y.; Takasu, K.; Yamada, K. Enhanced Rate and Selectivity by Carboxylate Salt as a Basic Cocatalyst in Chiral N-Heterocyclic Carbene-Catalyzed Asymmetric Acylation of Secondary Alcohols. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 11485–11488. https://doi.org/10.1021/ja4055838.
(59) Lóška, L. *Enantioselektívna syntéza chirálnych cyklohexenónov pomocou NHC katalýzy*. Diplomová práce, Univerzita Karlova, Přírodovědecká fakulta, Praha, 2021. https://dspace.cuni.cz/handle/20.500.11956/193060 (accessed 2025-07-06).
(60) Kreituss, I.; Murakami, Y.; Binanzer, M.; Bode, J. W. Kinetic Resolution of Nitrogen Heterocycles with a Reusable Polymer-Supported Reagent. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10660–10663. https://doi.org/10.1002/anie.201204991.

(61) Liu, Y.; Luo, G.; Yang, X.; Jiang, S.; Xue, W.; Chi, Y. R.; Jin, Z. Carbene-Catalyzed Enantioselective Aromatic N-Nucleophilic Addition of Heteroarenes to Ketones. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 442–448. https://doi.org/10.1002/anie.201912160.
(62) Li, E.; Chen, J.; Huang, Y. Enantioselective Seleno-Michael Addition Reactions Catalyzed by a Chiral Bifunctional N-Heterocyclic Carbene with Noncovalent Activation. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202202040. https://doi.org/10.1002/anie.202202040.