Univerzita Karlova v Praze

Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Chemie

Studijní obor: Organická chemie

Jan Ulč

Příprava nových organokatalyzátorů na bázi bipyridynu

Synthesis of New Organocatalysts Based on Bipyridine

Diplomová práce

Vedoucí diplomové práce: Prof. RNDr. Martin Kotora, CSc.

Praha, 2016

Prohlášení:

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

V Praze, 10.05.2016

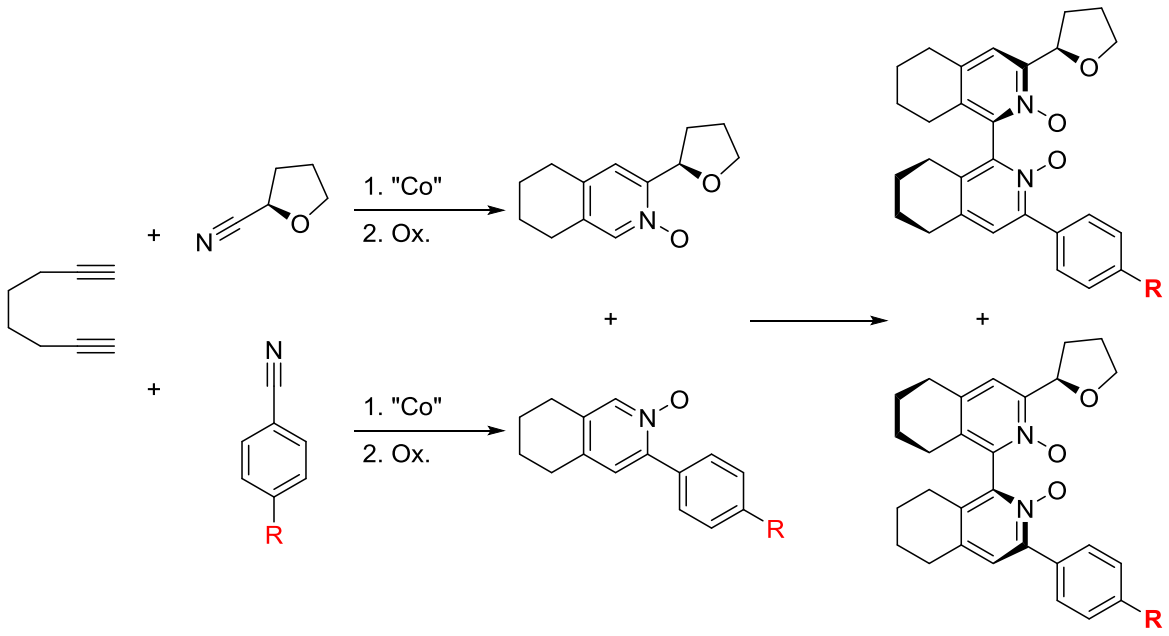
Podpis

Abstrakt

1,1’-Bis(tetrahydroisochinolin)-*N*,*N*´-dioxidy reprezentují jednu ze tříd silných Lewisových bází, které jsou používány v organokatalýze, například při allylaci aldehydů.

V rámci této diplomové práce byly připraveny nové chirální nesymetricky substituované 1,1’-bis(tetrahydroisochinolin)-*N*,*N*´-dioxidy pomocí jednoduché tříkrokové syntézy (schéma 1). Prvním krokem této metody byla katalytická cyklotrimerizace okta-1,7-diynu s nitrilem poskytující substituovaný tetrahydroisochinolin, jenž byl dále oxidován na příslušný *N*-oxid. Poslední krok spočíval v oxidativnímu kaplinku dvou různých *N*-oxidů za vzniku nesymetricky 3,3‘-disubstituovaných 1,1’-bis(tetrahydroisochinolin)-*N*,*N*´-dioxidů. Mezi hlavní výhody této syntézy patří časová nenáročnost a poměrně snadná dostupnost výchozích látek.

Schéma 1



Dále byla zkoumána katalytická aktivita a asymetrická indukce těchto nově připravených *N*,*N*´-dioxidů při allylaci různých aldehydů allyltrichlorsilanem v různých rozpouštědlech.

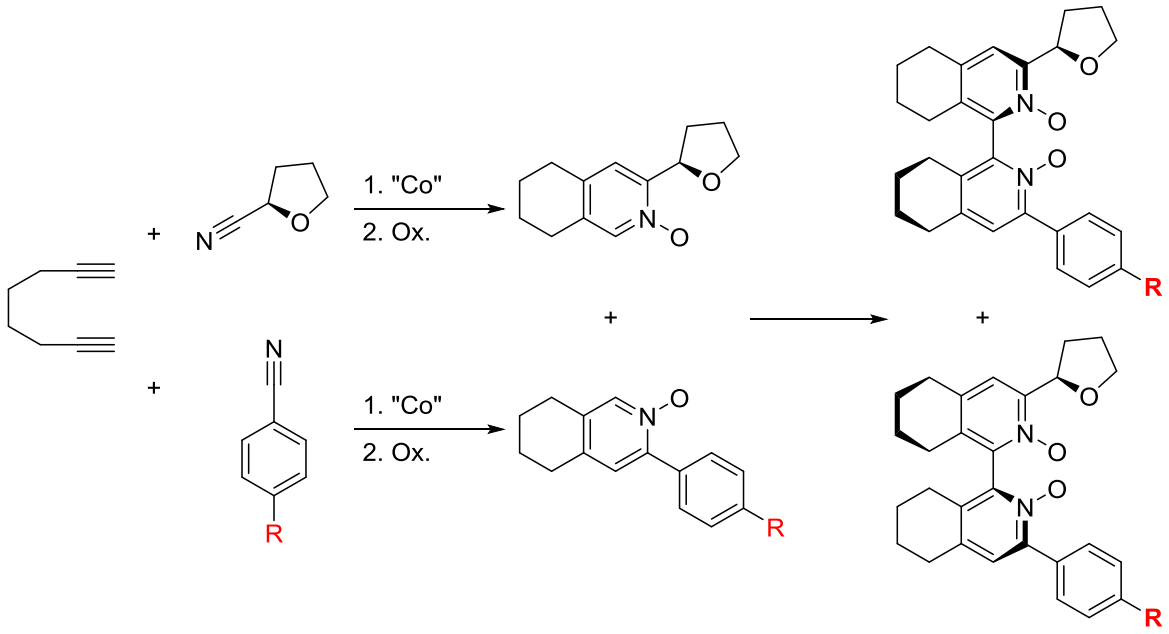
Klíčová slova: *organokatalýza, allylace, N,N´-dioxid, cyklotrimerizace*

Abstract

1,1'-Bis(tetrahydroisoquinoline)-*N*,*N*′-dioxides represent a class of strong Lewis bases, which are used in organocatalysis for allylation of aldehydes.

In this master thesis new chiral unsymmetrically substituted 1,1′-bis(tetrahydroisoquinoline)-*N*,*N*′-dioxides were prepared by a simple three-step synthesis (scheme 1). The first step of this approach was cyclotrimerization of octa-1,7-diyne with nitriles providing tetrahydroisoquinolines, which were oxidized to corresponding *N*-oxides. In final step two different *N*-oxides were subjected to oxidative coupling reaction, which produced unsymmetrically 3,3′-disubstituted 1,1′-bis(tetrahydroisoquinoline)-*N*,*N*′-dioxides. The main advantages of this method are short reaction times and easy availability of the starting materials.

Scheme 1



The catalytic activity and asymmetric induction of these new *N*,*N*′-dioxides were explored in allylation of aldehydes by allyltrichlorosilane in different solvents.

Key words: *organocatalysis, allylation, N,N′-dioxide, cyclotrimerization*

Obsah

1.	Úvod	8
2.	Současný stav problematiky	9
	2.1. Přehled dosud připravených *N*-oxidů	9
	2.2. Mechanismus allylace katalyzované *N*,*N*′-dioxidy	34
3.	Cíl diplomové práce	36
4.	Výsledky a diskuze	37
	4.1. Plán práce	37
	4.2. Příprava chirálního *N*-oxidu	38
	4.3. Příprava nesymetricky substituovaných *N*,*N*′-dioxidů oxidativním kaplinkem	39
	4.4. Allylace aldehydů katalyzované nesymetricky substituovanými *N*,*N*′-dioxidy	40
	4.5. Allylace aldehydů katalyzované (*R*,*R*)-**99a**-**99g**	41
	4.6. Allylace aldehydů katalyzované (*S*,*R*)-**99a**-**99g**	46
5.	Experimentální část	52
	5.1. Obecné metody	52
	5.2. Příprava chirálního *N*-oxidu	52
	5.3. Příprava nesymetricky substituovaných *N*,*N*′-dioxidů oxidativním Kaplinkem	53
	5.4. Allylace aldehydů katalyzované nesymetricky substituovanými *N*,*N*′-dioxidy	64
6.	Závěr	70
7.	Poděkování	71
8.	Použitá literatura	72

Použité zkratky

Ac	acetyl
Bn	benzyl
Bu	butyl
Binol	1,1´-binaftyl-2,2´-diol
Bz	benzoyl
br s	široký singlet
Cp	cyklopentadienyl
d	dublet
dd	dublet dubletu
ddd	dublet dubletu dubletu
ddt	dublet dubletu tripletu
dt	dublet tripletu
δ	chemický posun
DCM	dichlormethan
DIPEA	*N*,*N*-diisopropylethylamin
DMAP	4-(dimethylamino)pyridin
DME	dimethoxyethan
DMF	*N*,*N*-dimethylformamid
EDG	elektron-donující skupina
Et	ethyl
EWG	elektron-odtahující skupina
GLC	plynová chromatografie s kapalnou stacionární fází
HR-MS	hmotnostní spektrometrie s vysokým rozlišením
HPLC	vysokotlaká kapalinová chromatografie
i-Bu	*iso*-butyl
i-Pc	*iso*-pinokamfenyl
i-Pr	*iso*-propyl
IR	infračervená spektroskopie
J	interakční konstanta
LDA	lithiumdiisopropylamid
LiTMP	lithium-2,2,6,6-tetramethylpiperidin
m	multiplet

*m*CPBA	kyselina *meta*-chlorperoxybenzoová
Me	methyl
MS	molekulární síta
mw	mikrovlnné záření
NMR	nukleární magnetická rezonance
Ph	fenyl
q	kvartet
s	singlet
TCCA	kyselina trichlorisokyanurová
T.t.	teplota tání
t	triplet
t-Bu	*terc*-butyl
THF	tetrahydrofuran
Tf	trifluormethansulfonát
TFA	kyselina trifluoroctová
TMP	2,2,6,6-tetramethylpiperidin
TPPP	tetrafenylporfyrin
Ts	tosyl
tt	triplet tripletu
UHP	peroxid močoviny

1. Úvod

Tématem této diplomové práce je příprava nové série nesymetricky substituovaných bis(tetrahydroisochinolin)-*N*,*N*´-dioxidů nesoucích různé substituenty v *para* poloze arylového jádra. Další část práce se zabývá testováním vlivu těchto substituentů na katalytickou aktivitu a asymetrickou indukci těchto *N*,*N*´-dioxidů při allylaci aldehydů allyltrichlorsilanem.

Obecnou snahou v organokatalýze je příprava nových organokatalyzátorů, které budou poskytovat vyšší výtěžky a enantioselektivitu reakcí za použití co nejmenšího množství katalyzátoru. Příprava takovýchto katalyzátorů by měla být snadná, rychlá a efektivní. Výhodou organokatalyzátorů oproti katalyzátorům obsahujícím přechodné kovy je jejich cena, jednodušší separace z reakční směsi a šetrnost vůči životnímu prostředí.

Jednou ze skupin organokatalyzátorů, pod které spadají právě *N*,*N*´-dioxidy, jsou Lewisovy báze, jenž díky volnému elektronovému páru dobře reagují s Lewisovými kyselinami jako je například allyltrichlorsilan. Ten právě po aktivaci *N*,*N*´-dioxidy reaguje s aldehydy za vzniku odpovídajících homoallylalkoholů, které jsou důležitým prekurzorem pro přípravu přírodních látek. Snadný přístup k takovýmto efektivním katalyzátorům je tedy zajímavý jak ze syntetického hlediska, tak z ekonomického.

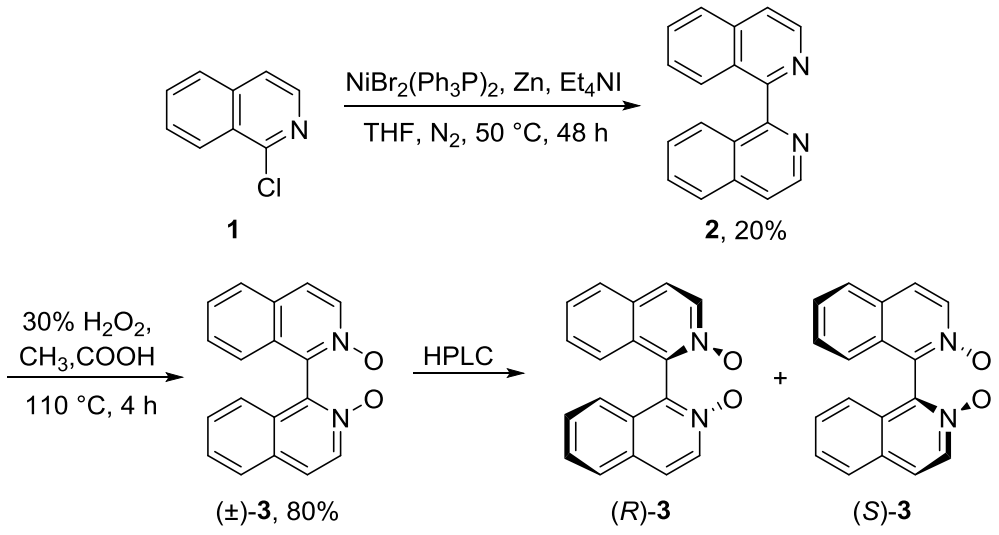
2. Současný stav problematiky

Během posledních 25 let se díky své užitečnosti těší organokatalyzátory na bázi pyridinů a jejich *N*-oxidů značné pozornosti. Během této doby jich byla připravena celá řada s rozdílnou strukturou. V následující kapitole budou některé z nich představeny včetně způsobu jejich přípravy a s příklady jejich využití jako katalyzátorů.

2.1 Přehled dosud připravených *N*-oxidů

První organokatalyzátor na bázi bipyridinu byl připraven v roce 1992 Fujiim (schéma 2.1).[1] Syntéza tohoto katalyzátoru vycházela z 1-chlorisochinolinu **1**, který byl následně kaplinkovou reakcí spojován na 1,1´-bisisochinolin **2**, ten byl dále oxidován na příslušný *N*,*N*´ dioxid (±)-**3**. Směs byla rozdělena na jednotlivé enantiomery (*R*)-**3** a (*S*)-**3** pomocí preparativní HPLC kolony s chirální stacionární fází.

Schéma 2.1 Příprava organokatalyzátoru **3**.

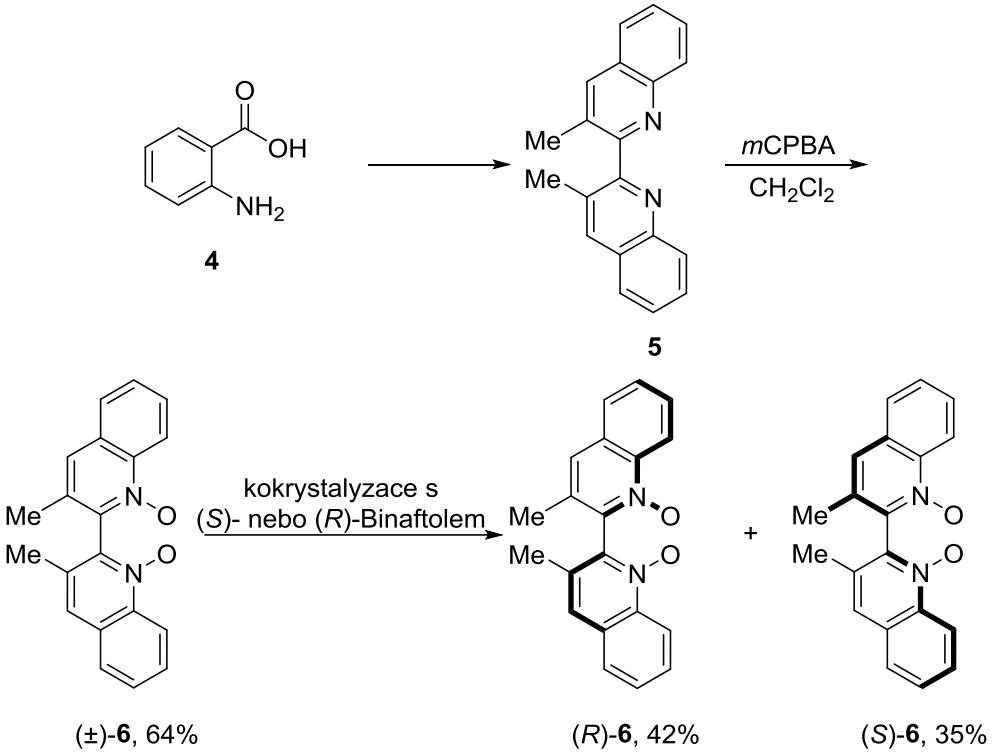


Další katalyzátor na bázi bipyridinu byl připraven o 5 let později, v roce 1997, ve skupině profesora Nakajimy (schéma 2.2).[2] Syntéza tohoto katalyzátoru vycházela z kyseliny anthranilové **4**, ta byla převedena tříkrokovou syntézou na bischinolin **5**, který byl dále oxidován na příslušný *N*,*N*´-dioxid (±)-**6**. V tomto případě byla směs rozdělena na jednotlivé enantiomery pomocí kokrystalizace s (*R*)- nebo s (*S*)-binaftolem a následnou kolonovou chromatografií.

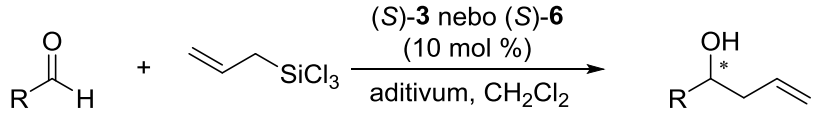
Ve skupině profesora Nakajimy byly také poprvé použity katalyzátory **3** a **6** ke katalyzování allylace aldehydů (tabulka 2.1).[3] Nejprve byly katalyzátory testovány při allylaci benzaldehydu při teplotě 23 °C, po dobu 2 hodin s výtěžky 82% respektive 90% a s 53%

respektive 71% ee. Poté bylo u katalyzátoru (*S*)-**6** zjištěno, že při použití 5 ekvivalentů diisopropylethylaminu reakce proběhla se stejným výtěžkem již za 10 minut. To umožnilo snížení reakční teploty za účelem zvýšení enantiomerního přebytku na 88% ee.

Schéma 2.2 Příprava *N*,*N*′-dioxidu z kyseliny anthranilové.



Tabulka 2.1 Allylace aldehydů katalyzované katalyzátory **3** a **6**.

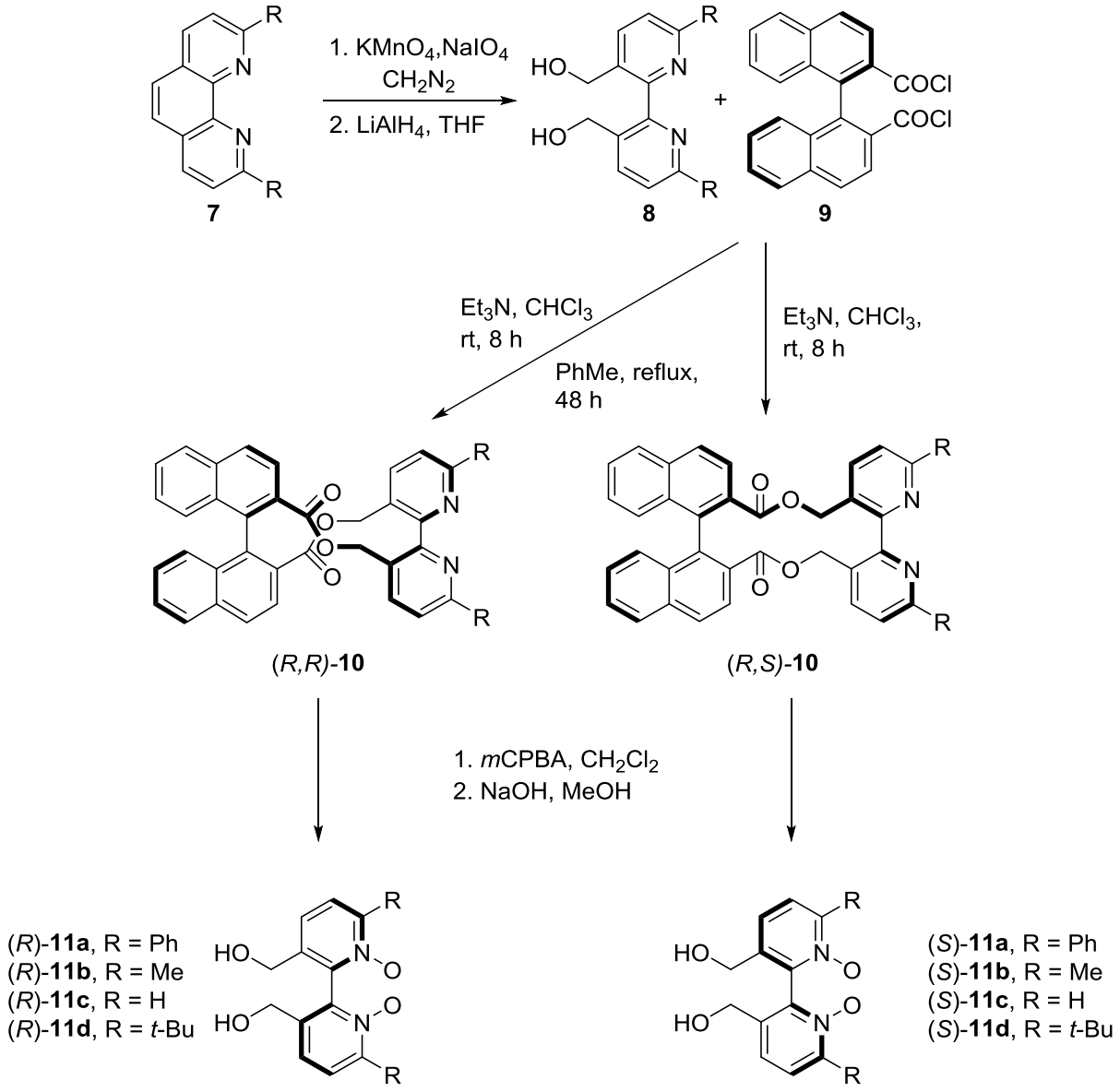


Katalyzátor	R	t (°C)	aditivum	t (min)	výtěžek (%)[a]	ee (%)[b]
(*S*)-**3**	Ph	23		120	82	52 (*R*)
(*S*)-**6**	Ph	23		120	90	71 (*R*)
(*S*)-**6**	Ph	23	DIPEA	10	90	71 (*R*)
(*S*)-**6**	Ph	-78	DIPEA	360	85	88 (*R*)
(*S*)-**6**	4-$MeOC_6H_4$	-78	DIPEA	360	91	92 (*R*)
(*S*)-**6**	4-$CF_3OC_6H_4$	-78	DIPEA	360	71	71 (*R*)
(*S*)-**6**	(*E*)-PhCH=CH	-78	DIPEA	360	80	80 (*R*)

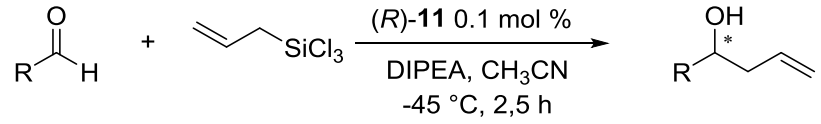
[a] izolované výtěžky, [b] určeno pomocí HPLC

Další katalyzátor na bázi *N*,*N*´-dioxidů byl připraven skupinou profesora Hayashiho v roce 2002.[4,5] Jeho syntéza vycházela z fenanthrolinu **7**, který byl oxidativním štěpením převeden na dikyselinu a následně redukován na diol **8**. Tento diol byl následně reakcí s (*R*,)-2,2´-bis(chlorkarbonyl)-1,1´-binaftalenem **9** převeden na cyklický diester (*R*,*S*)-**10** a (*R*,*R*)-**10** v poměru 5 : 1, které od sebe byly odděleny kolonovou chromatografií. Čistý (*R*,*R*)-**10** byl připraven zahříváním této směsi v toluenu, kdy došlo k přesmyku méně stabilních diastereoisomerů (*R*,*S*) na stabilnější diastereoisomery (*R*,*R*)-**10.** Oba diastereoisomery byly dále oxidovány na příslušné *N*,*N*´-dioxidy a nakonec hydrolýzou převedeny na konečné opticky čisté 2,2´-bipyridin-*N*,*N*´-dioxidy (*S*)- nebo (*R*)-**11a-11d**. Tyto katalyzátory byly poté testovány při allylaci aldehydů (tabulka 2.2).[4]

Schéma 2.3 Příprava katalyzátoru **11**.



Tabulka 2.2 Vybrané allylace aldehydů katalyzované katalyzátorem **11**.



Katalyzátor	R	výtěžek (%)[a]	ee (%)[b]
(*R*)-**11**	Ph	95	84 (*S*)[c]
(*R*)-**11**	4-$MeOC_6H_4$	96	94 (*S*)
(*R*)-**11**	4-$CF_3OC_6H_4$	83	56 (*S*)

[a] izolované výtěžky, [b] učeno pomocí GLC, [c] určeno pomocí HPLC

Další skupinou, která se zabývala přípravou katalyzátorů na bázi bipyridinu byla skupina profesor Kočovského. První z nich byly PINDOX, *iso*-PINDOX a CANDOX připravené v roce 2003, které obsahují kromě prvků axiální chirality i další centrum chirality (Schéma 2.4).[6] Příprava PINDOXu vycházela z (-)-pinenu **12**, který byl oxidován na (+)-nopinon **13**, ten byl dále převeden reakcí s hydroxylaminem na oxim **14**. Tento oxim byl poté reduktivní acylací převeden na enamidy (-)-**15a**-**15b**, dále Vilsmeier-Haackovou reakcí na deriváty bipyridinu (-)-**16a**-**16d** a nakonec kaplinkovou reakcí na bipyridin (+)-**17a**-**17b**. Tyto bipyridiny byly nakonec oxidovány na příslušné *N*-oxidy (+)-**18a**, (*R*)-(+)-**19a** a (*S*)-(-)-**19a** nebo (-)-**18b**, (+)-**19b** a (-)-**19b** v závislosti na reakčních podmínkách.

Příprava *iso*-PINDOXu vycházela z (+)-α-pinenu **20**, který byl pomocí enové reakce se singletovým kyslíkem převeden na (-)-pinokarvon **21** (schéma 2.5). Ten dále reagoval v Kröhnkeho kondenzaci s **22** za vzniku pyridinu (+)-**23**, který byl dále aktivován pomocí anhydridu kyseliny trifluormethansulfonové na (+)-**24**. Takto aktivovaný pyridin následně podléhal homokaplinkové reakci za vzniku bipyridinu (+)-**25a**, který byl dále derivatizován v poloze 7 na příslušné deriváty (-)-**25b**-**25d**. Nakonec byly všechny deriváty oxidovány na příslušné *N*-oxidy (+)-**26a** a (-)-**26b**-**26d**.

Posledním z této řady organokatalyzátorů je CANDOX (schéma 2.6). Jeho syntéza vychází z (+)-2-karenu **27**, který byl několikakrokovou syntézou převeden na 2,2´-bipyridin **28**, který byl nakonec zoxidován na příslušný *N*-oxid (+)-**29a** a *N*,*N*´-dioxid (+)-**29b**. Všechny tyto katalyzátory byly poté testovány na katalytickou aktivitu a enantioselektivitu při allylaci aldehydů za použití 10 nebo 20 mol% (tabulka 2.3).[6]

Schéma 2.4 Příprava PINDOXu.

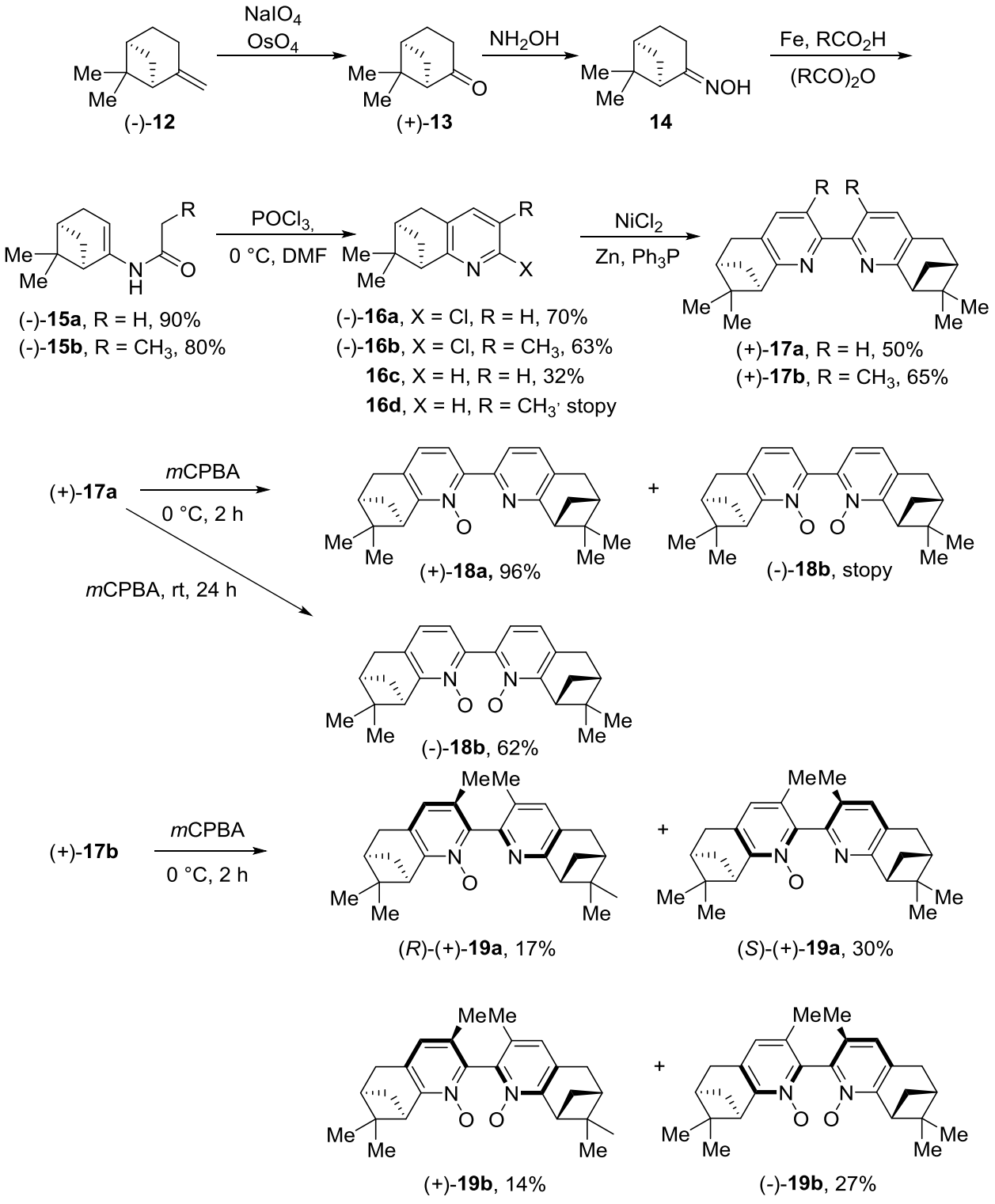


Schéma 2.5 Příprava *iso*-PINDOXu.

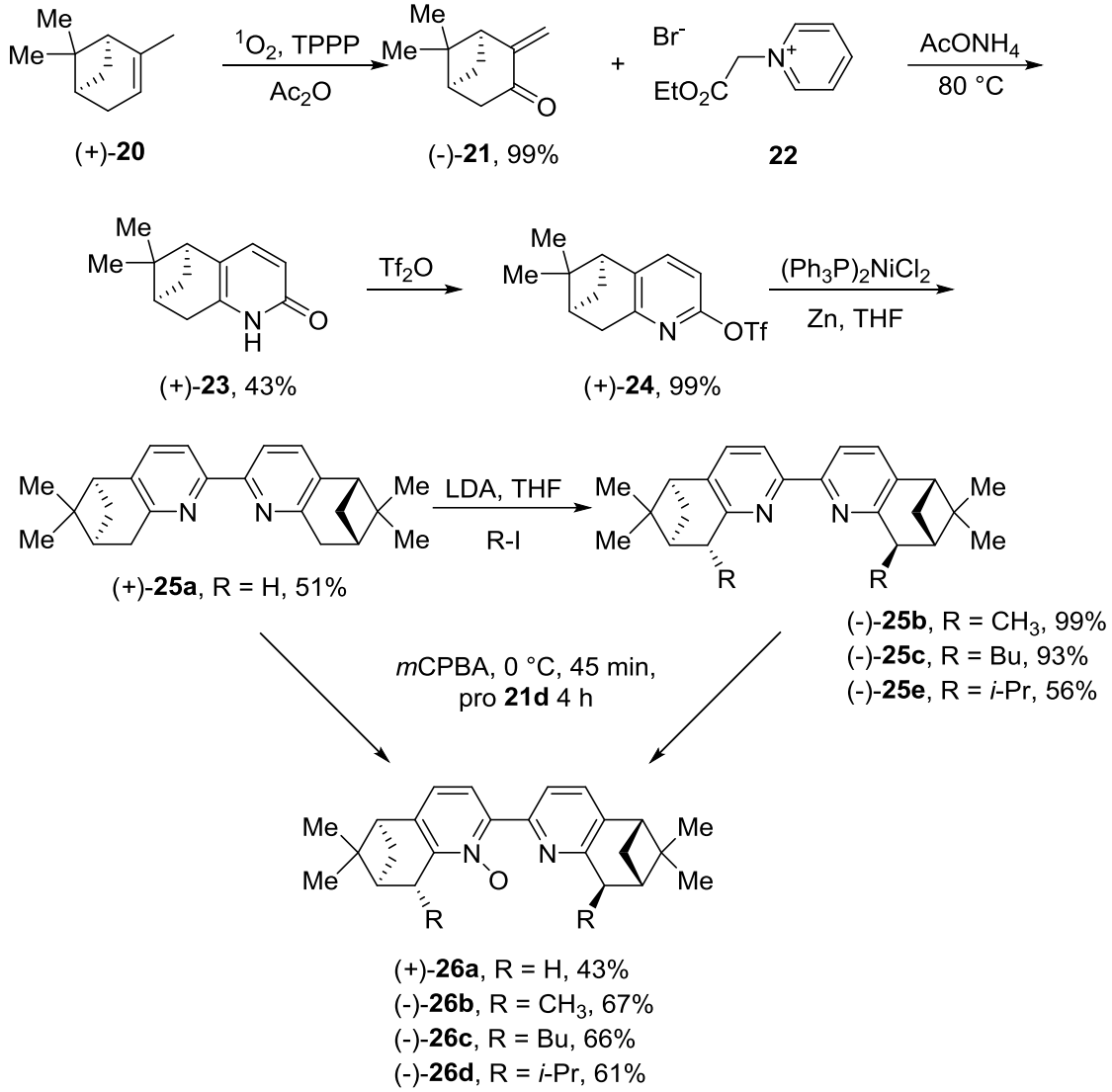
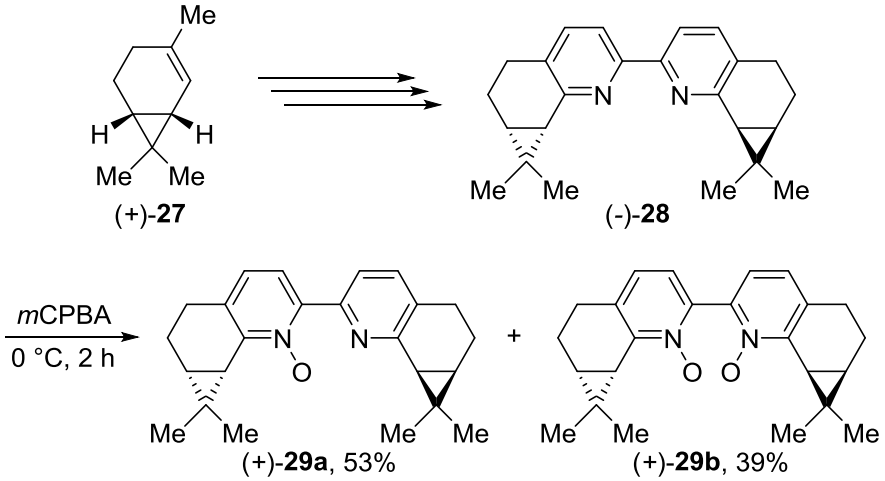
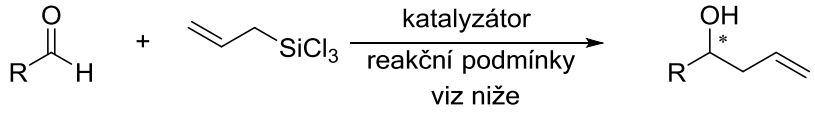


Schéma 2.6 Příprava CANDOXu.



Tabulka 2.3 Vybrané allylace aldehydů katalyzované katalyzátory PINDOX, *iso*-PINDOX a CANDOX.

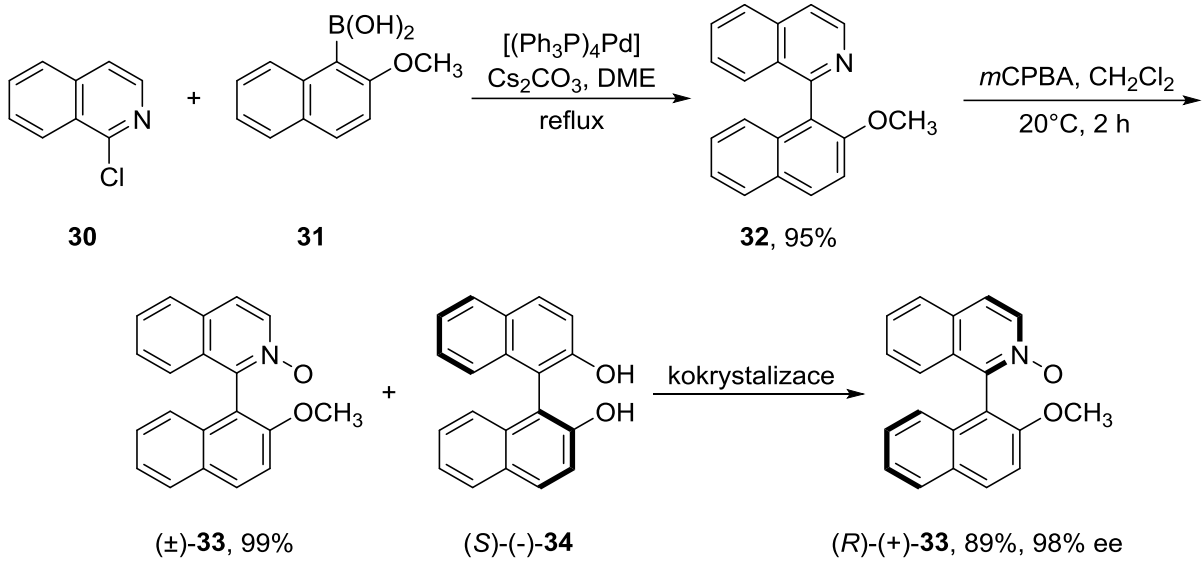


Katalyzátor	mol%	R	rozpouštědlo	t (°C)	t (h)	výtěžek (%)[a]	ee (%)[b]
(+)-**18a**	10	Ph	CH_2Cl_2	-90	24	67	92 (*S*)
(+)-**18a**	10	Ph	CH_2Cl_2	-60	24	78	90 (*S*)
(+)-**18a**	10	4-$MeOC_6H_4$	CH_2Cl_2	-60	24	68	87 (*S*)
(+)-**18a**	10	PhCH=CH	CH_2Cl_2	-20	24	52	83 (*S*)
(+)-**18b**	10	Ph	CH_2Cl_2	-90	48	18	41 (*R*)
(*R*)-(+)-**19a**	10	Ph	CH_2Cl_2	-60	12	72	98 (*S*)
(*S*)-(+)-**19a**	10	Ph	CH_2Cl_2	-60	24	67	82 (*R*)
(-)-**19b**	10	Ph	CH_2Cl_2	-60	24	52	14 (*R*)
(-)-**19b**	10	Ph	CH_2Cl_2	-60	24	57	10 (*S*)
(+)-**26a**	20	Ph	CH_2Cl_2	-60	18	72	46 (*S*)
(-)-**26b**	20	Ph	CH_2Cl_2	-60	18	75	88 (*S*)
(-)-**26c**	20	Ph	CH_2Cl_2	-60	18	72	84 (*S*)
(-)-**26d**	20	Ph	CH_2Cl_2	-60	18	15	97 (*S*)
(-)-**26d**[c]	10	4-$MeOC_6H_4$	MeCN	-40	18	41	91 (*S*)
(-)-**26d**[c]	10	4-$CF_3OC_6H_4$	MeCN	-40	18	88	96 (*S*)
(+)-**29a**[c]	10	Ph	CH_2Cl_2	-60	18	90	22 (*S*)

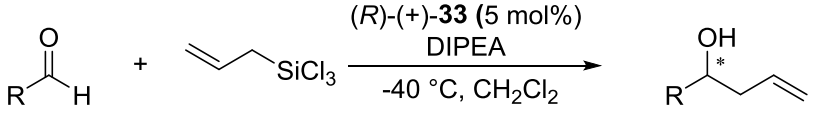
[a] izolované výtěžky, [b] určeno pomocí HPLC nebo GC,[c] bez Bu_4NI

Dalším organokatalyzátorem na bázi pyridinu, který byl připraven ve skupině profesora Kočovského je QUINOX, jenž byl připraven v roce 2003 (schéma 2.7).[7] Pro syntézu QUINOXu byly použity jako výchozí látky 1-chlorisochinolin **30** a arylboronová kyselina **31**, které byly spojeny Suzuki-Miyauruovým kaplinkem na biaryl **32**. Ten byl oxidací převeden na racemický *N*-oxid (±)-**33**, který byl kokrystalyzací s (*S*)-(-)binolem **34** převeden na *N*-oxid (*R*)-(+)-**33** s 98% optickou čistotou. Poté byl tento katalyzátor opět testován při allylacích aldehydů, avšak v tomto případě bylo použito 5 mol% katalyzátoru (tabulka 2.4).

Schéma 2.7 Příprava QUINOXu Suzuki-Miyaurovým kaplinkem.



Tabulka 2.4 Vybrané allylace aldehydů katalyzované QUINOXem.

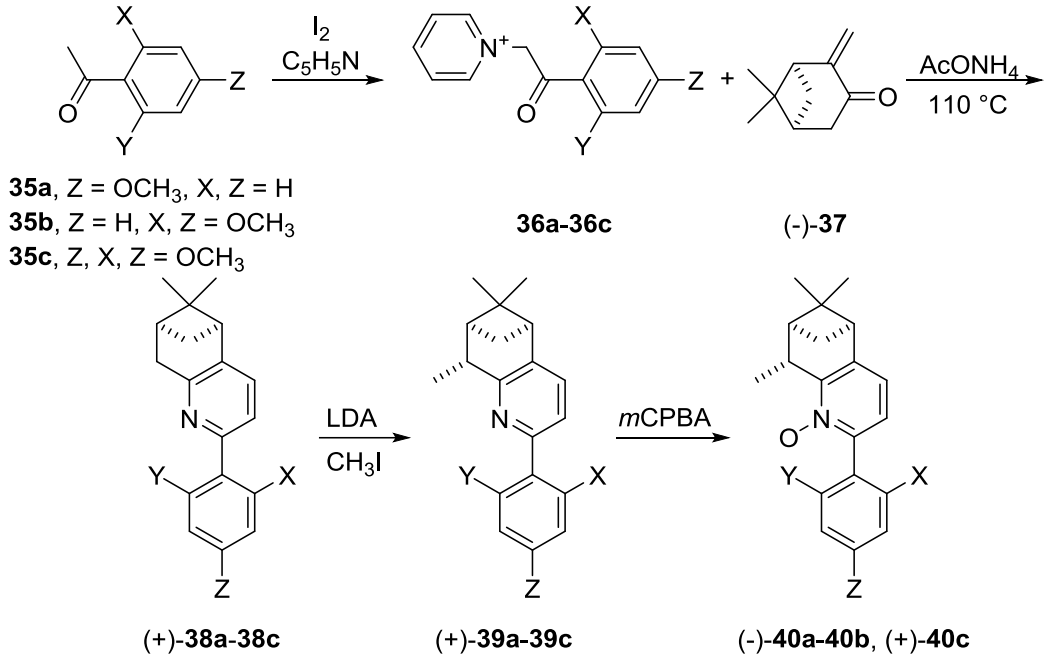


R	t (h)	výtěžek (%)[a]	ee (%)[b]
Ph	2	60	87 (*R*)
Ph[c]	12	55	87 (*R*)
4-$MeOC_6H_4$	12	70	12 (*R*)
4-$CF_3OC_6H_4$	2	85	96 (*R*)
PhCH=CH	12	86	51 (*R*)

[a] izolované výtěžky, [b] určeno pomocí HPLC, [c] pouze 1 mol% katalyzátoru

Posledním katalyzátorem připraveným ve skupině profesora Kočovského byl METHOX (+)-**40c** a jeho analogy (-)-**40a** a (-)-**40c** v roce 2005 (schéma 2.8, tabulka 2.5).[8] Jejich syntéza vycházela z různých derivátů acetofenonu **35a**-**35c**, které reakcí s jodem a pyridinem poskytovaly příslušné Kröhnkeho soli **36a**-**36c**. Tyto soli dále reagovaly s pinokarvonem (-)-**37** za vzniku arylpyridinů (+)-**38a**-**38c,** které byly dále methylovány v benzylové poloze (+)-**39a**-**39c** a nakonec oxidovány na příslušné *N*-oxidy (+)-**40a**-**40c**. Tyto katalyzátory byly poté testovány při allylacích aldehydů (tabulka 2.6).[8]

Schéma 2.8 Příprava METHOXu a jeho analogů.

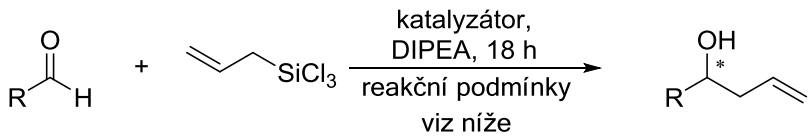


Tabulka 2.5 Výtěžky syntézy METHOXu.

X	Y	Z	**38** (%)[a]	**39** (%)[a]	**40**(%)[a]
H	H	OCH_3	(+)-**38a**, 35	(+)-**39a**, 52	(-)-**40a**, 82
OCH_3	H	OCH_3	(+)-**38b**,50	(+)-**39b**,70	(-)-**40b**,71
OCH_3	OCH_3	OCH_3	(+)-**38b**,95	(+)-**39b**,79	(+)-**40c**,51

[a] Izolované výtěžky

Tabulka 2.6 Vybrané allylace aldehydů katalyzované METHOXem a jeho analogy.

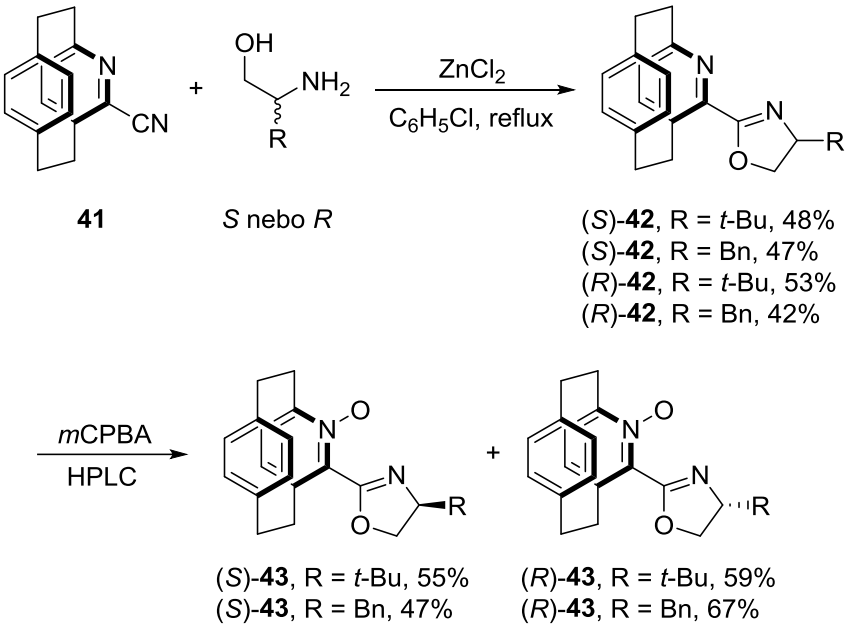


Katalyzátor	mol%	R	rozpouštědlo	t (°C)	výtěžek (%)[a]	ee (%)[b]
(-)-**40a**	10	Ph	CH_2Cl_2	-60	35	58 (*S*)[c]
(-)-**40b**	10	Ph	CH_2Cl_2	-60	44	80 (*S*)
(-)-**40b**	10	Ph	MeCN	-40	46	80 (*S*)
(+)-**40c**	10	Ph	CH_2Cl_2	-40	74	96 (*S*)
(+)-**40c**	5	Ph	MeCN	-40	95	96 (*S*)
(+)-**40c**	1	Ph	MeCN	-40	68	95 (*S*)
(+)-**40c**	5	4-$MeOC_6H_4$	MeCN	-40	86	93 (*S*)
(+)-**40c**	5	4-$CF_3OC_6H_4$	MeCN	-40	95	96 (*S*)

[a] izolované výtěžky, [b] určeno pomocí HPLC nebo GC,[c] katalyzátor s optickou čistotou 87% ee

Další strukturně zajímavý *N*-oxid byl připraven ve skupině profesora Andruse v roce 2006, který je založen na paracyklofanovém kruhu (schéma 2.9).[9] Za výchozí látku byl použit (*R*)-2-kyanoazaparacyklofan **41**, který reakcí s chirálními aminoalkoholy poskytoval příslušné aza-paracyklofan-oxazoliny (*S*)- nebo (*R*)-**42**. Ty byly nakonec oxidovány na konečné *N*-oxidy (*S*)-**43** a (*R*)-**43**, které byly využity pro katalyzování allylací aldehydů za použití 1.5 mol%, kde *R* katalyzátory vykazovaly horší výsledky. (tabulka 2.7).[9]

Schéma 2.9 Příprava katalyzátoru na bázi paracyklofanu.



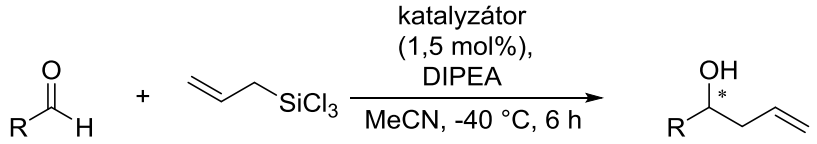
41 *S* nebo *R*

(*S*)-**42**, R = *t*-Bu, 48%
(*S*)-**42**, R = Bn, 47%
(*R*)-**42**, R = *t*-Bu, 53%
(*R*)-**42**, R = Bn, 42%

(*S*)-**43**, R = *t*-Bu, 55%
(*S*)-**43**, R = Bn, 47%

(*R*)-**43**, R = *t*-Bu, 59%
(*R*)-**43**, R = Bn, 67%

Tabulka 2.7 Vybrané allylace aldehydů katalyzované (*S*)-**43** a (*R*)-**43**.

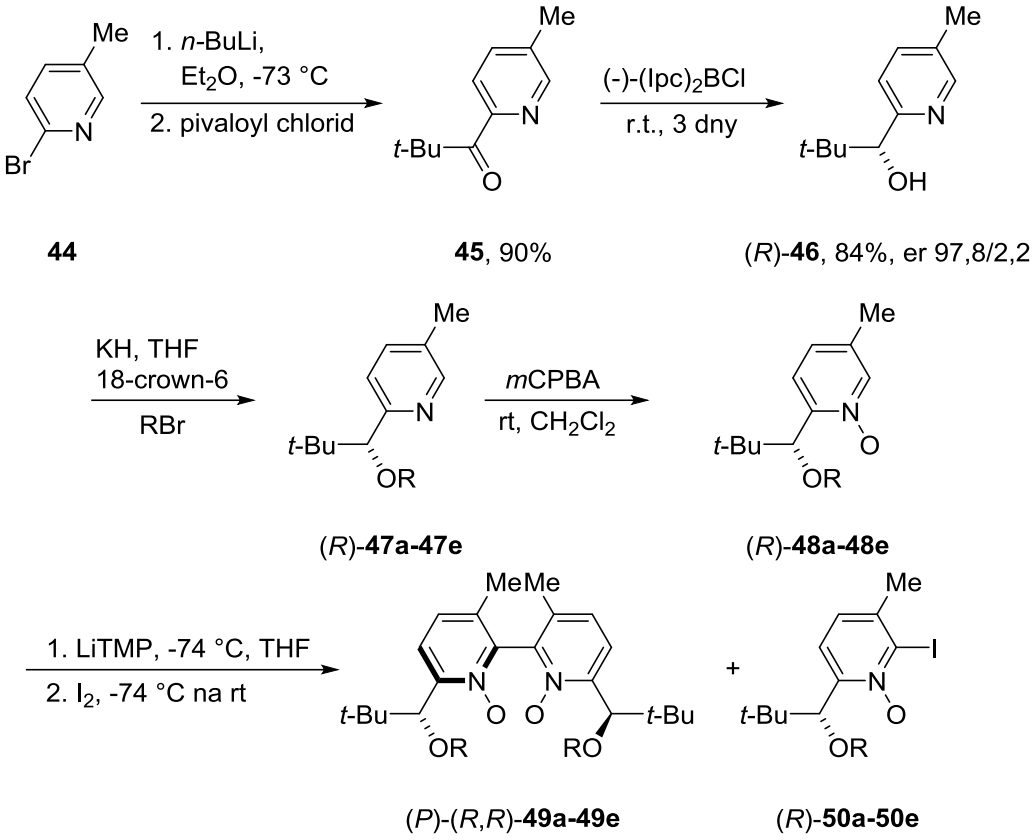


Katalyzátor	R	výtěžek (%)[a]	ee (%)[b]
(*S*)-**43a**	Ph	95	93 (*S*)
(*S*)-**43b**	Ph	90	87 (*S*)
(*R*)-**43a**	Ph	93	47 (*S*)
(*R*)-**43b**	Ph	89	53 (*S*)
(*S*)-**43a**	4-$MeOC_6H_4$	91	90 (*S*)
(*S*)-**43b**	4-$MeOC_6H_4$	83	75 (*S*)
(*R*)-**43a**	4-$MeOC_6H_4$	92	37 (*R*)
(*R*)-**43b**	4-$MeOC_6H_4$	85	43 (*R*)
(*S*)-**43a**	4-$CF_3OC_6H_4$	91	96 (*S*)
(*S*)-**43b**	4-$CF_3OC_6H_4$	88	74 (*S*)
(*S*)-**43a**	PhCH=CH	82	81 (*S*)
(*R*)-**43b**	PhCH=CH	73	29 (*R*)

[a] izolované výtěžky, [b] určeno pomocí HPLC

V roce 2006 byla navržena a provedena skupinou profesora Denmarka zajímavá syntéza axiálně chirálních *N*,*N*´-dioxidů, která byla založena na oxidativním kaplinku dvou *N*-oxidů (Schéma 2.10, Tabulka 2.8).[10] Syntéza vycházela z 2-bromo-5-methylpyridinu **44**, který byl reakcí s pivaloylchloridem převeden na keton **45**, ten byl následně redukován na chirální pyridyl alkohol **46**. Tento alkohol byl dále převeden Williamsonovou reakcí na různé ethery **47a**-**47e**, které byly dále oxidovány na příslušné *N*-oxidy **48a**-**48e**. Ty byly nakonec spojovány pomocí oxidativního kaplinku za užití lithné soli a jodu na příslušné axiálně chirální *N*,*N*´-dioxy **49a**-**49e**. Jako vedlejší produkt této reakce vznikaly také 2-jodpyridyn-*N*-oxidy **50a**-**55e**.

Schéma 2.10 Syntéza *N*,*N*′-dioxidů oxidativním kaplinkem.



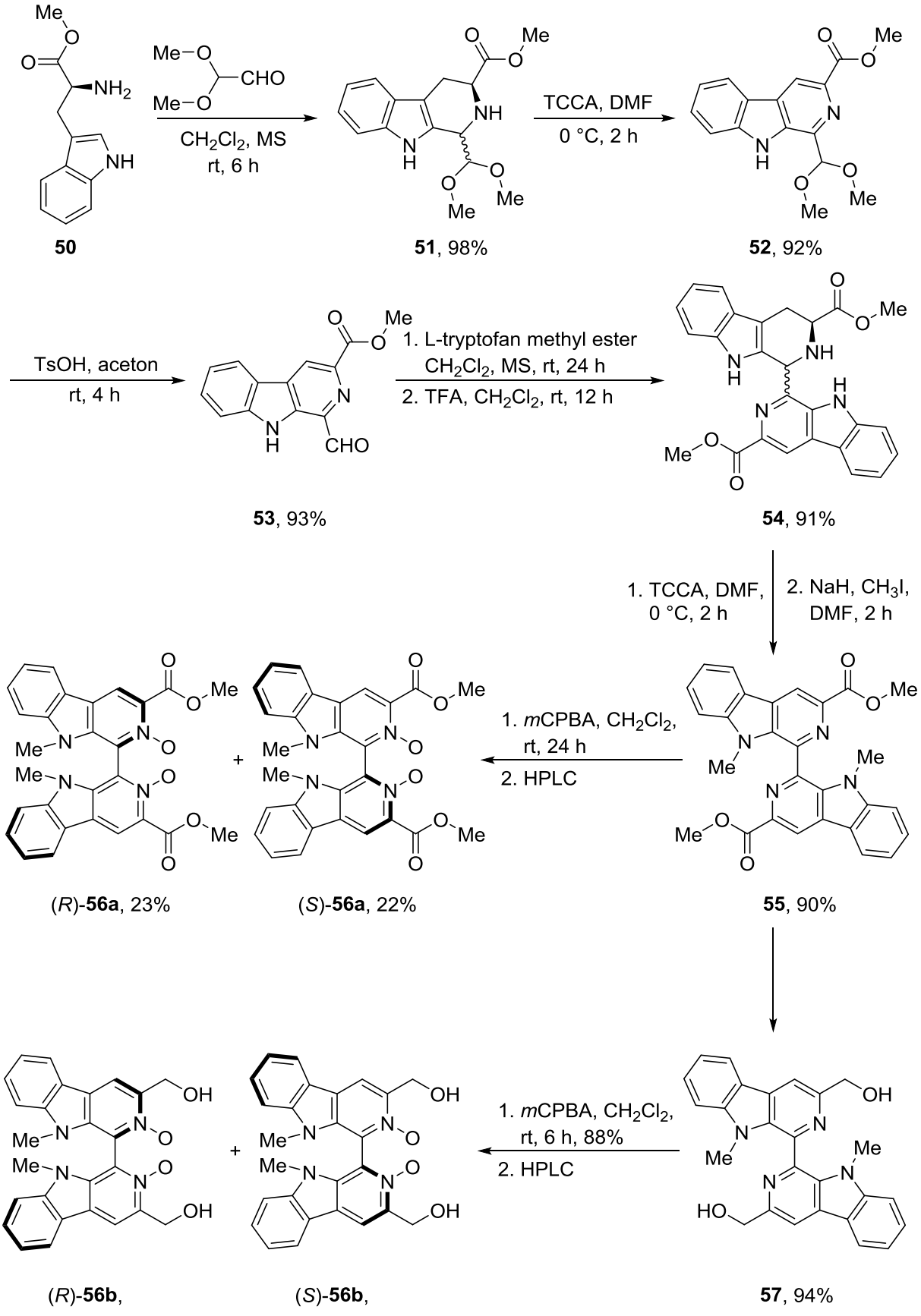
Tabulka 2.8 Výtěžky syntézy katalyzátorů **49a**-**49e**.

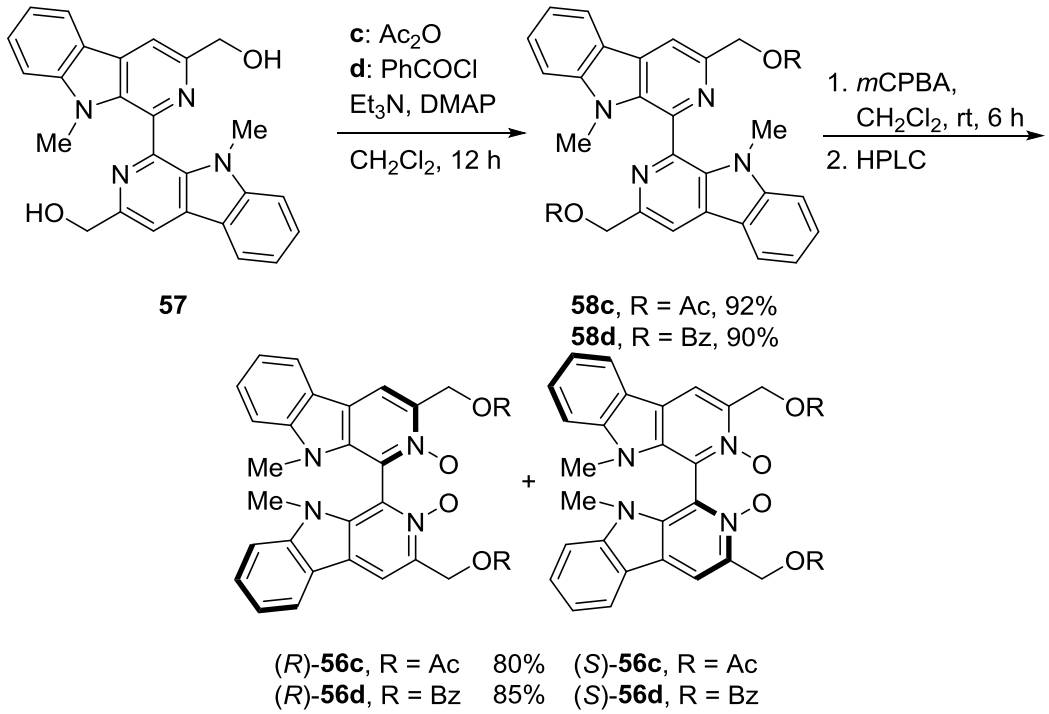
R	**47** (%)[a]	**48** (%)[a]	**49** (%)[a]
n-Bu	**47a**, 84	**48a**, 84	**49a**, 48
2,4,6-Trimethylbenzyl	**47b**, 87	**48b**, 94	**49b**, 57
2,4,6-Triisopropylbenzyl	**47c**, 82	**48c**, 86	**49c**, 52
1-Naftylmethyl	**47d**, 69	**48d**, 79	**49d**, 28
2-Naftylmethyl	**47e**, 87	**48e**, 91	**49e**, 39

[a] Izolované výtěžky

Další metoda pro přípravu organokatalyzátorů na bázi *N*,*N*′-dioxidů byla navržena a provedena ve skupině profesora Zhua v roce 2012 (schéma 2.11).[11] Ta vycházela z L-tryptofan methylesteru **50**, který v Pictet-Spenglerově reakci s 2,2-dimethoxyacetaldehydem poskytoval tetrahydrokarbolin **51**, ten byl dále převeden na karbolin **52**. Ten byl v dalším kroku hydrolyzován na aldehyd **53**, který poté opět reagoval v Pictet-Spenglerově reakci s L-tryptofan methylesterem za vzniku epimerů **54**. Ten byl arylací a *N*-methylací převeden na biskarbolin **55**, který byl oxidován na příslušné *N*,*N*′-dioxidy (*R*)-**56a** a (*S*)-**56a**, které od sebe byly odděleny pomocí HPLC s chirální stacionární fází.

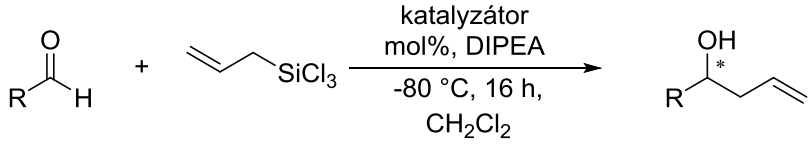
Schéma 2.11 Příprava *N*,*N*′-dioxidů z L-tryptofan methylesteru.





Derivát **56b** byl připraven z biskarbolinu **55**, který byl redukcí esterové skupiny převeden na biskarbolin **57**, který byl následně opět oxidován na příslušné *N*,*N*´-dioxidy (*R*)-**56b a** (*S*)-**56b**. Pro přípravu dalších derivátů **56c**-**56d** byl za výchozí látku použit biskarbolin **57**, který byl převeden na produkty **58c**-**58d** v závislosti na použitých reakčních podmínkách. Tyto biskarboliny byly opět oxidovány na dané *N*,*N*´-dioxidy (*R*)-**56c**-**56d a (***S*)-**56c**-**56d**. Tyto katalyzátory byly dále testovány při allylacích aldehydů (tabulka 2.9).

Tabulka 2.9 Vybrané allylace aldehydů katalyzované katalyzátorem (*R*)-**56a**-**56d**.

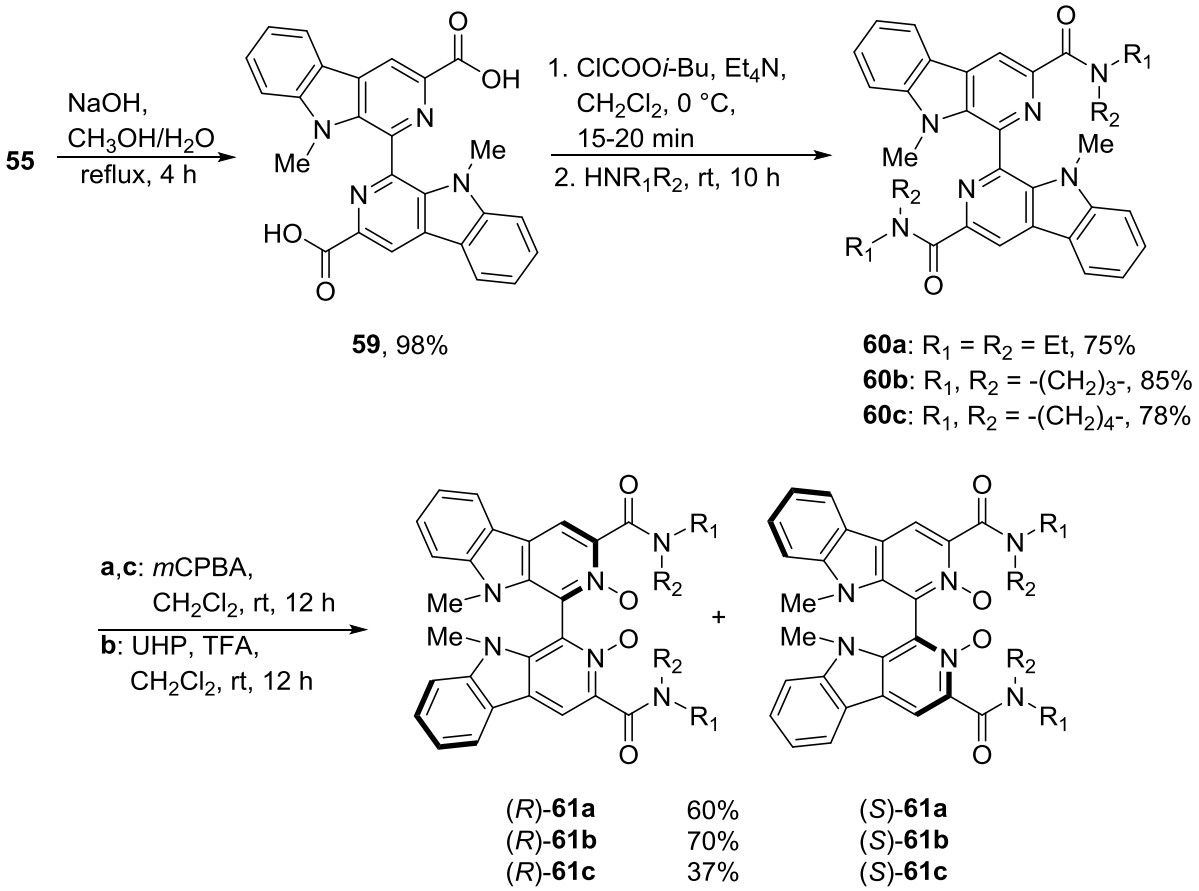


Katalyzátor	mol%	R	výtěžek (%)[a]	ee (%)[b]
(*R*)-**56a**	10	Ph	100[c]	95 (*S*)[c]
(*R*)-**56a**	1	Ph	88, 100[c]	95 (*S*)
(*R*)-**56a**	0,1	Ph	26[c]	95 (*S*)
(*R*)-**56b**	5	Ph	100[c]	60 (*S*)
(*R*)-**56c**	5	Ph	100[c]	77 (*S*)
(*R*)-**56d**	5	Ph	100[c]	79 (*S*)
(*R*)-**56a**	1	4-MeOC$_6$H$_4$	75	99 (*S*)
(*R*)-**56a**	1	PhCH=CH	90	91 (*S*)

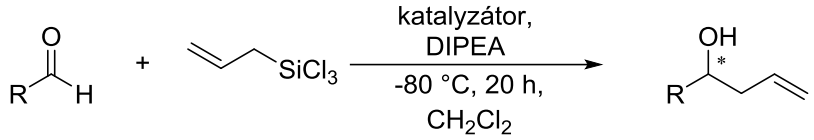
[a] izolované výtěžky, [b] určeno pomocí HPLC,[c] konverze

Další vývoj katalyzátorů na bázi biskarbolinu pokračoval ve skupině profesora Zhua i v roce 2013, kdy byly představeny nové variace katalyzátoru **56,** které se oproti původnímu liší zavedením amidové skupiny místo esteru (schéma 2.12).[12,13] Tyto nové deriváty byly připraveny z prekurzoru **55**, který byl nejdříve hydrolyzován na dikyselinu **59** a následnou reakcí s různě substituovanými aminy na biskarboliny **60a**-**60c**. Ty byly nakonec zoxidovány na (±)-*N*,*N*′-**61a**-**61c** dioxidy, které byly rozděleny pomocí HPLC s chirální stacionární fází na jednotlivé enantiomery (*R*)-**61a**-**61c** a (*S*)-**61a**-**61c**. K testování katalytické aktivity při allylacích aldehydů byly použity pouze *R* katalyzátory (tabulka 2.10).

Schéma 2.12 Příprava vybraných derivátů **61a**-**61c** z prekurzoru **55**.



Tabulka 2.10 Vybrané allylace aldehydů katalyzované (*R*)-**61a-61c**.

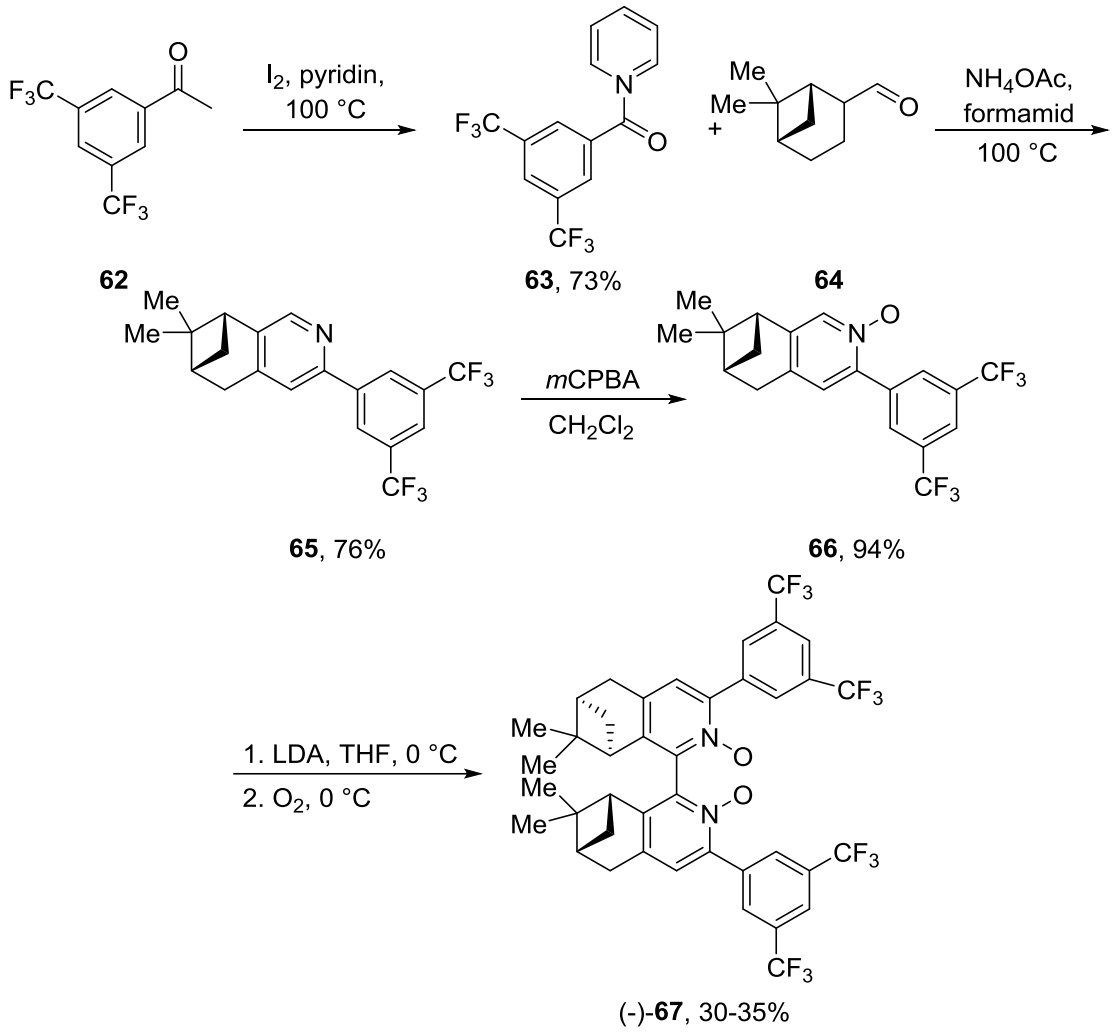


Katalyzátor	mol%	R	výtěžek (%)[a]	ee (%)[b]
(*R*)-**61a**	1	Ph		17 (*R*)
(*R*)-**61a**	10	Ph		24 (*R*)
(*R*)-**61b**	1	Ph		84 (*R*)
(*R*)-**61c**	0,1	Ph		78 (*R*)
(*R*)-**61c**	0,5	Ph		84 (*R*)
(*R*)-**61c**	1	Ph	87	87 (*R*)
(*R*)-**61c**	5	Ph		77 (*R*)
(*R*)-**61c**	10	Ph		69 (*R*)
(*R*)-**61c**	1	4-$MeOC_6H_4$	75	94 (*R*)
(*R*)-**61c**	1	4-$NO_2C_6H_4$	90	86 (*R*)

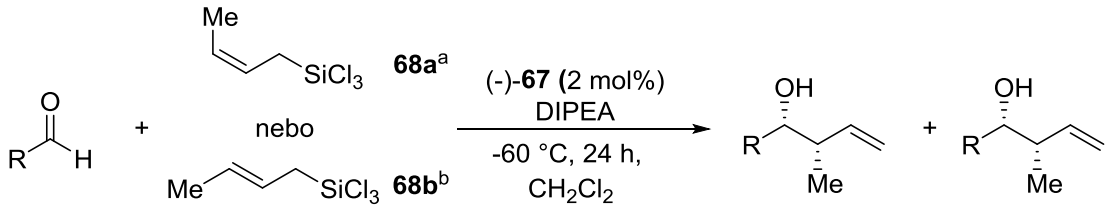
[a] izolované výtěžky, [b] určeno pomocí HPLC

Další z nejnovějších katalyzátorů na bázi bipyridinu je MAKDIOX, který byl připraven v roce 2015 ve skupině profesora Malkova, který již dříve pracoval na přípravě podobných katalyzátorů ve skupině profesora Kočovského (schéma 2.13).[14] Tato metoda vychází z reakce arylketonu **62** s pyridinem a jodem za vzniku Kröhnkeho soli **63**, ta dále podléhala Kröhnkeho kondenzaci s *R*-(-)-myrtenalem **64** za vzniku isochinolinu **65**. Ten byl v dalším kroku oxidován na příslušný *N*-oxid **66**, který byl nakonec oxidativní kaplinkem dimerizován na konečný *N*,*N*´-dioxid (-)-**67** zvaný MAKDIOX. Ten byl poté testován při krotylaci aldehydů (tabulka 2.11).

Schéma 2.13 Syntéza MAKDIOXu.



Tabulka 2.11 Vybrané krotylace aldehydů katalyzované MAKDIOXem.



R	**68a**/**68b**	výtěžek (%)	**69a**/**69b** (%)[c]	ee (%)[d]
Ph	**68a**	94	98:2	92 (*R,S*)
Ph	**68b**	91	4:96	96 (*R,R*)
4-MeOC_6H_4	**68a**	86	98:2	92 (*R,S*)
4-MeOC_6H_4	**68b**	81	4:96	96 (*R,R*)
(*E*)-PhCH=CH	**68a**	83	98:2	95 (*R,S*)
(*E*)-PhCH=CH	**68b**	89	5:95	98 (*R,R*)

[a] *Z*/*E* 98:2, [b] *E*/*Z* 95:5, [c] určeno pomocí ^{1}H NMR nebo GC, [d] ee hlavního isomeru

Poslední skupinou, která se zabývá přípravou organokatalyzátorů na bázi pyridinů je naše skupina – skupina profesora Kotory. První katalyzátor na bázi *N*-oxidů byl připraven v roce 2005 (schéma 2.14).[15] Syntéza byla založena na Sonogashirově kaplinku arylhalogenů **70** s oktadiynem **71** za vzniku produktu **72**. Ten byl dále cyklotrimerizován s benzonitrilem za vzniku tetrahydroisochinolinu **73**, který byl v posledním kroku oxidován na racemickou směs *N*-oxidů. Ta kokrystalyzací s (*R*)-(-)-binolem poskytla chirální *N*-oxid (*R*)-**74** s optickou čistotou 95% ee, který byl testován při alyllaci benzaldehydu za použití 5 mol% katalyzátoru (schéma 2.15).

Schéma 2.14 Příprava katalyzátoru (*R*)-**74** cyklotrimerizací.

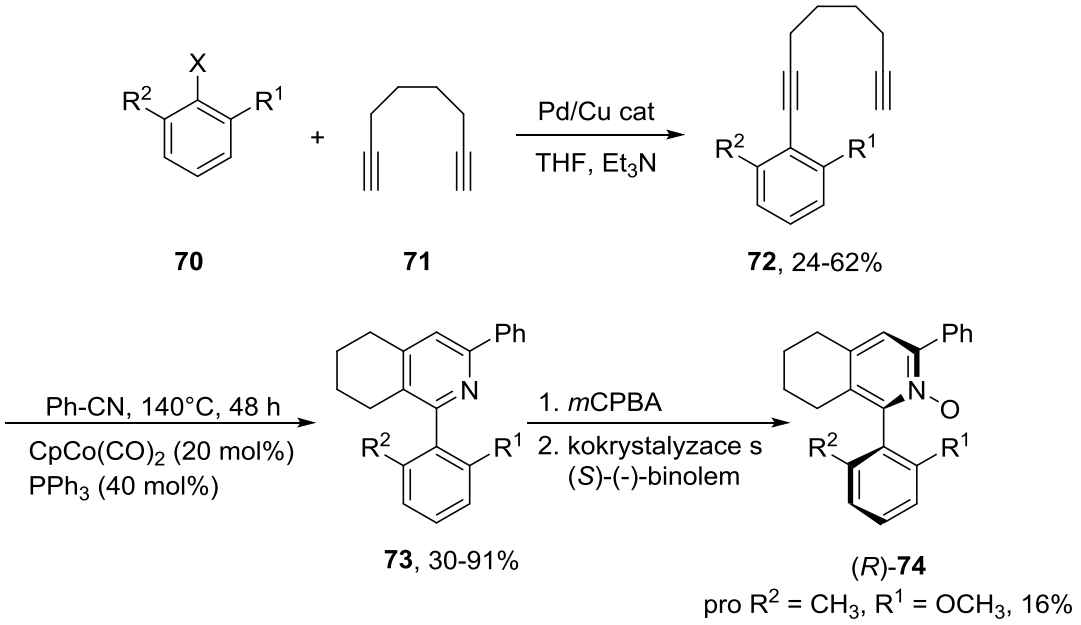
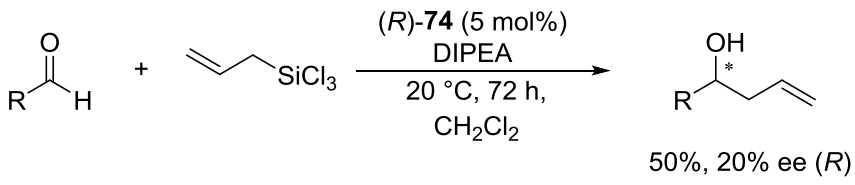
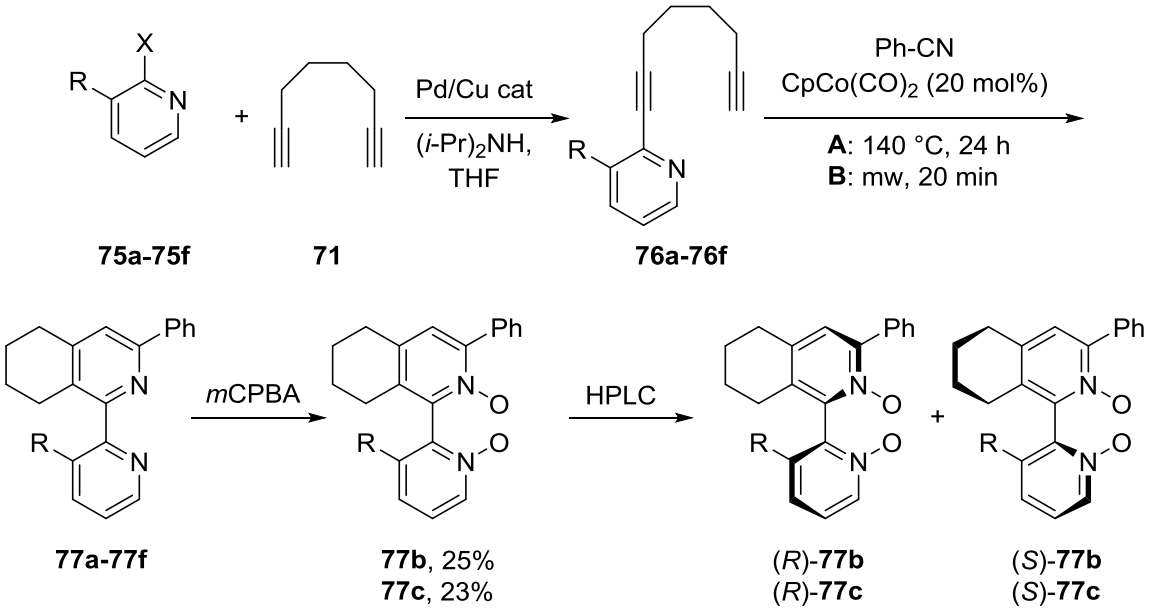


Schéma 2.15 Allylace aldehydu katalyzované (*R*)-**74**.



Další vývoj v naší skupině se zaměřil na přípravu katalyzátorů na bázi *N*,*N*′-dioxidů. První takové byly připraveny v roce 2006 z halogenpyridinů **75a**-**75f**, které reagovaly v Krauseho modifikaci Sonogashirova kaplinku s oktadiynem **71**, za vzniku 1-pyridyloktadiynu **76a**-**76f** (schéma 2.16).[16] Ty byly následně cyklotrimerizovány s benzonitrilem za různých podmínek (tabulka 2.11) za vzniku bipyridinů **77a**-**77f**, které byly nakonec oxidovány na příslušné *N*,*N*′-dioxidy **78a**-**78f**. Ty byly rozděleny pomocí semipreparativní HPLC na jednotlivé enantiomery (*R*)-**78b**-**78c** a (*S*)-**78b**-**78c**. K testovacím reakcím byly použity (*S*)-**78b**-**78c** (tabulka 2.13).[16]

Schéma 2.16 Příprava *N*,*N*′-dioxidů (*R*)-**78b**-**78c** a (*S*)-**78b**-**78c**.

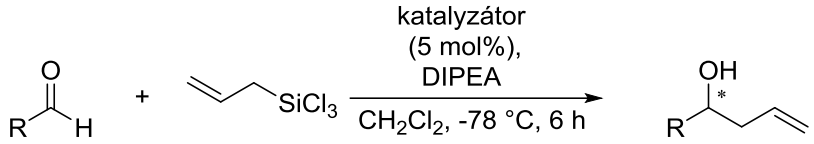


Tabulka 2.11 Výtěžky Sonogashirova kaplinku a cyklotrimerizací.

R	**76** (%)[a]	**77**, podm. **A** (%)[a]	**77**, podm. **B** (%)[a]
H	**76a**, 67	**77a**, 30	**77a**, 43
Me	**76b**, 73	**77b**, 27	**77b**, 84
CF_3	**76c**, 30	**77c**, 24	**77c**, 35
F	**76d**, 62	**77d**, 9	**77d**, 65
CN	**76e**, 22	**77e**, 18	**77e**, 30
MeO	**76f**, 53	**77f**, 0	**77f**, 72

[a] Izolované výtěžky

Tabulka 2.13 Vybrané allylace aldehydů katalyzované (*S*)-**78b**-**78c**.

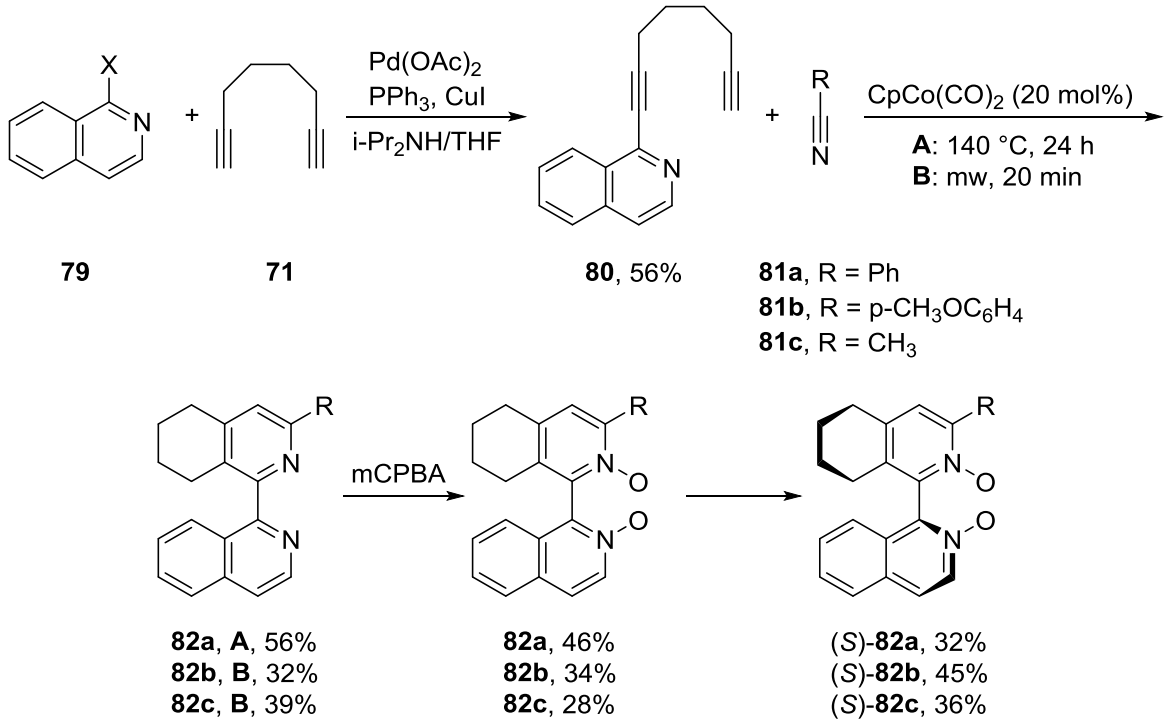


Katalyzátor	R	výtěžek (%)[a]	ee (%)[b]
(*S*)-**78b**	Ph	87	74 (*S*)
(*S*)-**78c**	Ph	53	72 (*S*)
(*S*)-**78b**	4-$MeOC_6H_4$	82	63 (*S*)
(*S*)-**78c**	4-$MeOC_6H_4$	36	27 (*S*)
(*S*)-**78b**	4-$CF_3OC_6H_4$	79	41 (*S*)
(*S*)-**78c**	4-$CF_3OC_6H_4$	30	68 (*S*)

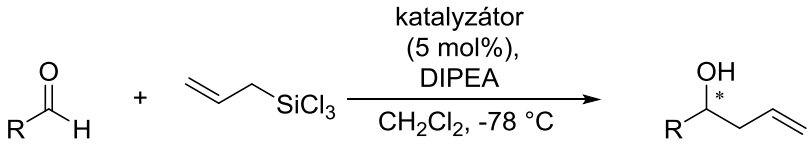
[a] GC výtěžky, [b] určeno pomocí GC

Další *N*,*N*´-dioxidy připravené v naší skupině v roce 2007 byly tentokrát postaveny na bisisochinolinové kostře (schéma 2.17).[17] Syntéza těchto katalyzátorů vycházela z halogenisochinolinu **79** a oktadiynu **71**, které byly pomocí Sonogashirova kaplinku spojeny na isochinolin **80**, ten byl dále cyklotrimerizován s různě substituovanými nitrily **81a**-**81c** za vzniku bisiochinolinů **82a**-**82c**. Ty byly nakonec oxidovány na příslušné *N*,*N*´-dioxidy (±)-**83a**-**83c**. Z této racemické směsi byly pomocí kokrystalyzace s (*S*)-(-)-binolem nebo HPLC s chirální stacionární fází izolovány enantiomery (*S*)-**83a**-**83c**, které byly dále testovány při allylacích aldehydů (tabulka 2.14).

Schéma 2.17 Syntéza katalyzátorů (*S*)-**83a**-**83c**.



Tabulka 2.14 Vybrané allylace aldehydů katalyzované (*S*)-**83a**-**83c**.

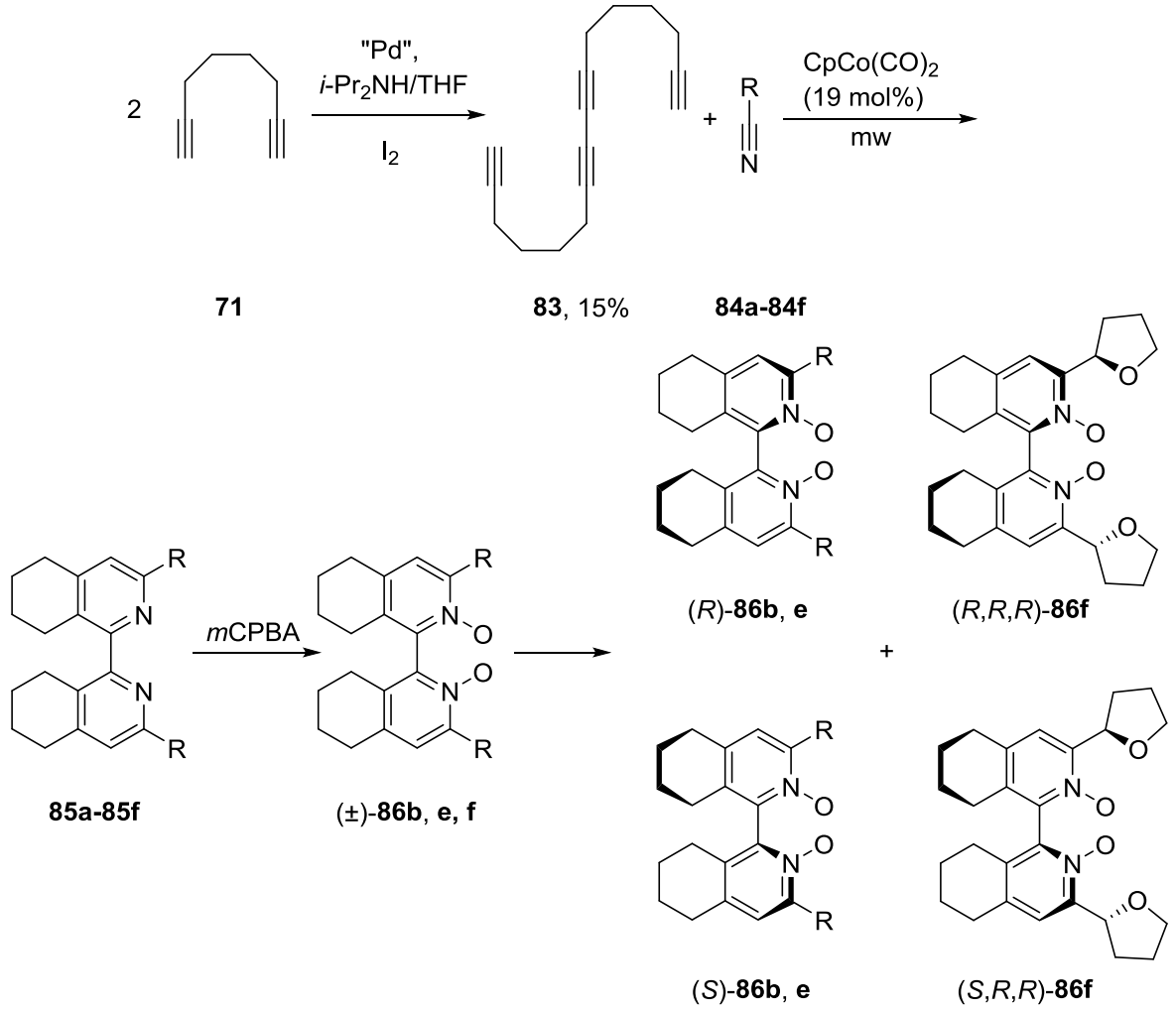


Katalyzátor	R	t (h)	výtěžek (%)[a]	ee (%)[b]
(*S*)-**82a**	Ph	3	95	80 (*R*)
(*S*)-**82b**	Ph	1	61	76 (*R*)
(*S*)-**82c**	Ph	24	64	61 (*R*)
(*S*)-**82a**	4-$MeOC_6H_4$	3	62	78 (*R*)
(*S*)-**82b**	4-$MeOC_6H_4$	1	72	70 (*R*)
(*S*)-**82c**	4-$MeOC_6H_4$	24	78	0 (*R*)
(*S*)-**82a**	4-$CF_3OC_6H_4$	3	60	54 (*R*)
(*S*)-**82b**	4-$CF_3OC_6H_4$	1	64	58 (*R*)
(*S*)-**82c**	4-$CF_3OC_6H_4$	24	55	21 (*R*)

[a] GC výtěžky, [b] určeno pomocí GC

Další vývoj v naší skupině se zaměřil na přípravu symetrických a nesymetrických bistetrahydroisochinolin-*N*,*N*´-dioxidů, ty byly syntetizovány podobnou metodou jako předchozí *N*,*N*´-dioxidy (schéma 2.18).[18] Jako výchozí látka byl opět zvolen oktadiyn **71**, který však v tomto případě byl dimerizován na hexadekatetrayn **83**. Tento tetrayn byl dále v dvojité cyklotrimerizaci s nitrily **84a-84f** převeden na bistetrahydroisochinoliny **85a-85f**, které byly oxidovány na příslušné *N*,*N*´-dioxidy (±)-**86b**,**e**,**f**. Ty byly rozděleny na jednotlivé enantiomery pomocí HPLC s chirální stacionární fází nebo obyčejné kolonové chromatografie. Takto připravené katalyzátory byly testovány při allylacích aldehydů (tabulka 2.16).

Schéma 2.18 Příprava symetrických *N*,*N*´-dioxidů.

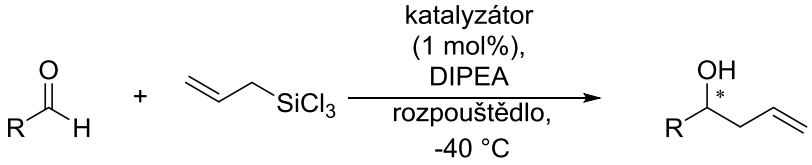


Tabulka 2.15 Výtěžky syntézy symetrických *N*,*N*´-dioxidů.

R	**85** (%)[a]	**86** (%)[a]
Me	**85a**, 36	
Ph	**85b**, 51	**86b**, 41
4-$CF_3C_6H_4$	**85c**, 47	
4-$MeOC_6H_4$	**85d**, 50	
3,4,5-$(MeO)_3C_6H_2$	**85e**, 46	**86e**, 22
Tetrahydrofuran-2-yl	**85f**, 48	(*R*,*R*,*R*)-**86f** 48 + (*S*,*R*,*R*)-**86f** 28

[a] Izolované výtěžky

Tabulka 2.16 Allylace aldehydů katalyzované *N*,*N*´-dioxidy **86b**, **e**, **f**.

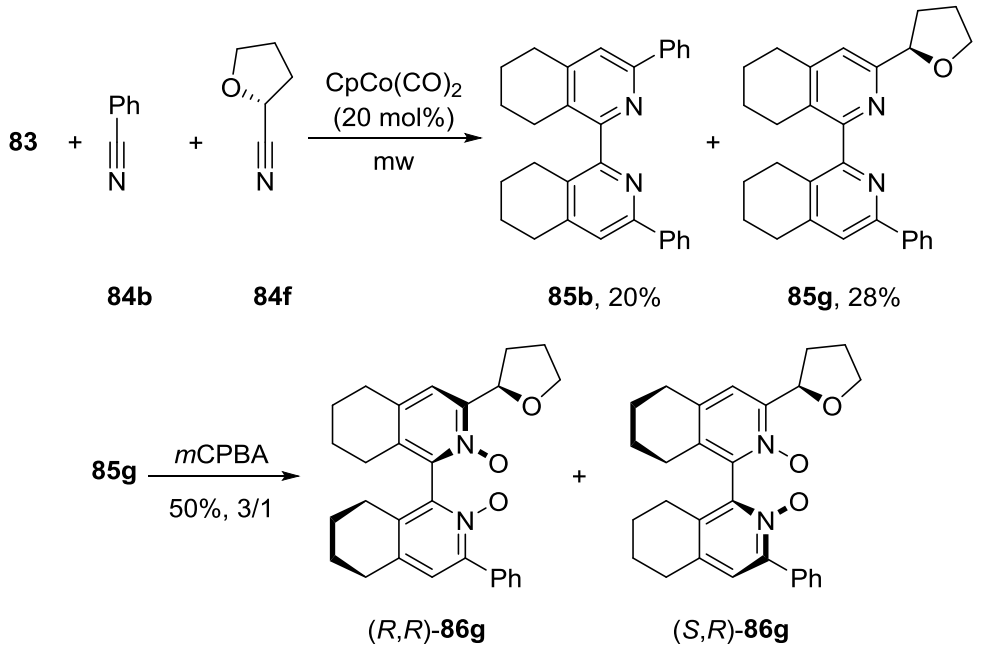


		katalyzátor ee (%)[b], výtěžek (%)[a]			
R	rozpouštědlo	(*R*)-**86b**	(*R*)-**86a**	(*R*,*R*,*R*)-**86f**	(*S*,*R*,*R*)-**86f**
Ph	MeCN	65 (*S*), 100	52 (*S*), 61	48 (*S*), 100	46 (*R*), 100
Ph	PhCl	82 (*R*), 100	70 (*R*), 100	0, 0	62 (*S*), 100
4-$MeOC_6H_4$	MeCN	80 (*S*), 100	68 (*S*), 24	60 (*S*), 100	0, 100
4-$MeOC_6H_4$	PhCl	60 (*R*), 78	33 (*R*), 96	0, 0	56 (*S*), 47
4-$CF_3OC_6H_4$	MeCN	30 (*S*), 100	7 (*S*), 32	15 (*R*), 82	16 (*R*), 100
4-$CF_3OC_6H_4$	PhCl	61 (*R*), 83	73 (*R*), 90	0, 0	75 (*S*), 40

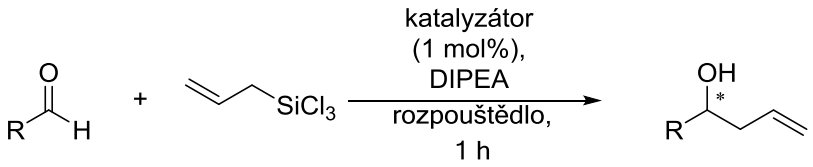
[a] GC výtěžky, [b] určeno pomocí GC

Stejnou metodu byly připraveny nesymetrické bistetrahydroisochinolin-*N*,*N*´-dioxidy, jen v případě dvojité cyklotrimerizace tetraynu **83** byly použity dva různé nitrily **84b** a **84f** s 10 molárním přebytkem, ty poskytly nesymetrický bistetrahydroisochinolin **85g** jako hlavní produkt (schéma 2.19).[19] Ten byl dále oxidován na příslušné *N*,*N*´-dioxidy (*R*,*R*)-**86g** a (*S*,*R*)-**86g**, které byly od sebe odděleny kolonovou chromatografií. Ty byly dále testovány při allylaci aldehydů za použití 1 mol% katalyzátoru (tabulka 2.17).

Schéma 2.19 Příprava nesymetrických *N*,*N*′-dioxidů (*R*,*R*)-**85g** a (*S*,*R*)-**85g**.



Tabulka 2.17 Allylace aldehydů katalyzované *N*,*N*′-dioxidy (*R*,*R*)-**85g** a (*S*,*R*)-**85g**.



R	rozpouštědlo	t (°C)	katalyzátor ee (%)[b], výtěžek (%)[a] (*R*,*R*)-**86g**	(*S*,*R*)-**86g**
Ph	THF	-78	93 (*R*), 100	96 (*S*), 98
Ph	PhCl	-40	93 (*R*), 100	96 (*S*), 98
4-$MeOC_6H_4$	THF	-78	86 (*R*), 100	91 (*S*), 90
4-$MeOC_6H_4$	PhCl	-40	55 (*R*), 93	
4-$CF_3OC_6H_4$	THF	-78	95 (*R*), 76	87 (*S*), 94
4-$CF_3OC_6H_4$	PhCl	-40	67 (*R*), 76	

[a] GC výtěžky, [b] určeno pomocí GC

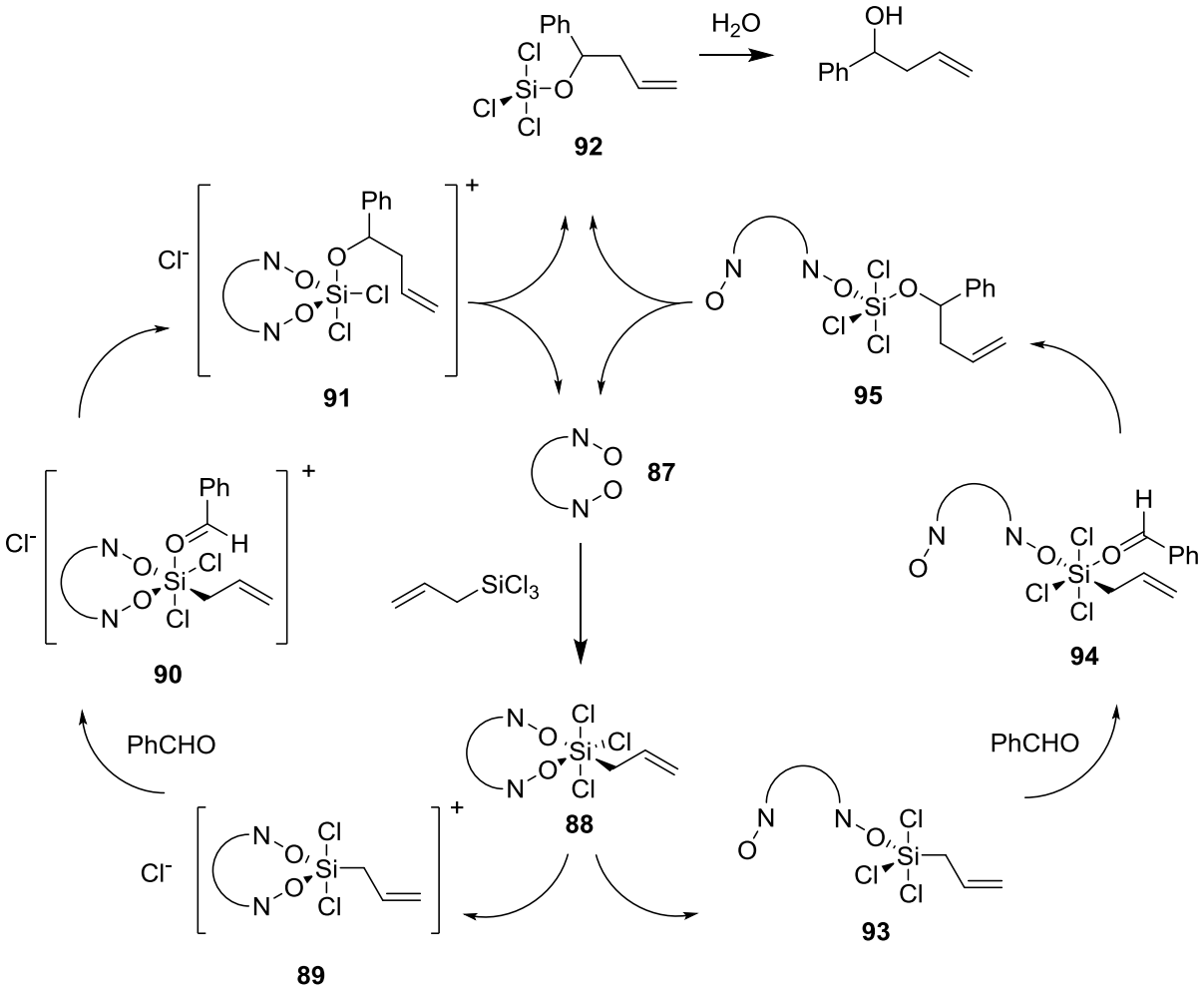
2.2 Mechanismus allylace katalyzované *N,N´*-dioxidy

Ač přesný mechanismus katalytické allylace aldehydů zprostředkované *N,N´*-dioxidy není znám, je možné na základě známých experimentálních výsledků předpokládat dva možné reakční mechanismy v závislosti na použitém rozpouštědle (schéma 2.20).[20] Prvním krokem je v obou případech bude zřejmě vznik hexakoordinovaného komplexu křemíku **88**.

První mechanismus předpokládá, že v elektrofilních rozpouštědlech jako je CH_3CN nebo CH_2Cl_2, hexakoordinovaný komplexu křemíku **88** přechází na pentakoordinovaný křemíkový kationt **89** díky schopnosti elektrofilních rozpouštědel solvatovat chloridový aniont.[21] Volné koordinační místo na atomu křemíku pak může následně zaujmout karbonylová skupina aldehydu za vzniku hexakoordinovaného intermediátu **90**. Ten následně přechází intramolekulární allylací přes přechodný šestičlenný cyklický stav na pentakoordinovaný komplex křemíku **91**, následovaný rozpadem na trichlorsilylether **92** a katalyzátor **87**.

Druhý mechanismus předpokládá, že v méně elektrofilních rozpouštědlech jako je tetrahydrofuran nebo PhCl se zřejmě volné koordinační místo pro karbonylovou skupinu musí uvolnit disociací jedné vazby kyslík-křemík za vzniku pentakoordinovaného komplexu **93**. Následně je toto místo zaujato karbonylovou skupinou aldehydu za vzniku hexakoordinovaného komplexu **94**, který intramolekulární allylací přechází na pentakoordinovaný komplex **95** a následně se rozpadá na trichlorsilylether **92** a katalyzátor **88**.

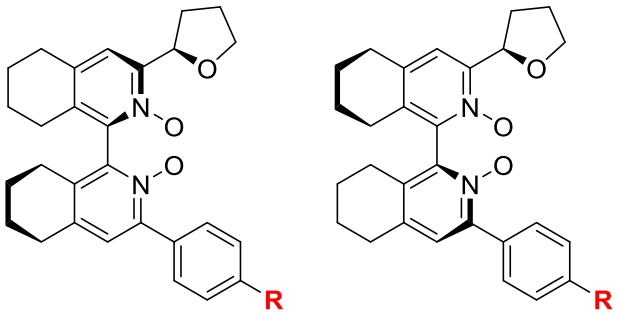
Schéma 2.20 Pravděpodobný mechanismus allylace aldehydů allyltrichlorsilanem.



3. Cíl diplomové práce

Cílem této diplomové práce je příprava série nových katalyzátorů založených na chirálních nesymetricky 3,3‘-disubstituovaných bis(tetrahydroisochinolin)-*N*,*N*′-dioxidech (schéma 3.1). Jedním ze substitentů na *N*,*N*′-dioxidech bude arylová skupina, která ponese jak elektrondonorní, tak elektronakceptorní a případně i stericky objemné substituenty **R**. Dalším cílem bude prozkoumat možný vliv těchto substituentů na katalytickou aktivitu a enantioselektivitu takto substituovaných bis(tetrahydroisochinolin)-*N*,*N*′-dioxidů při allylaci aldehydů allyltrichlorsilanem.

Schéma 3.1 Struktury nových nesymetricky substituovaných *N*,*N*′-dioxidů.



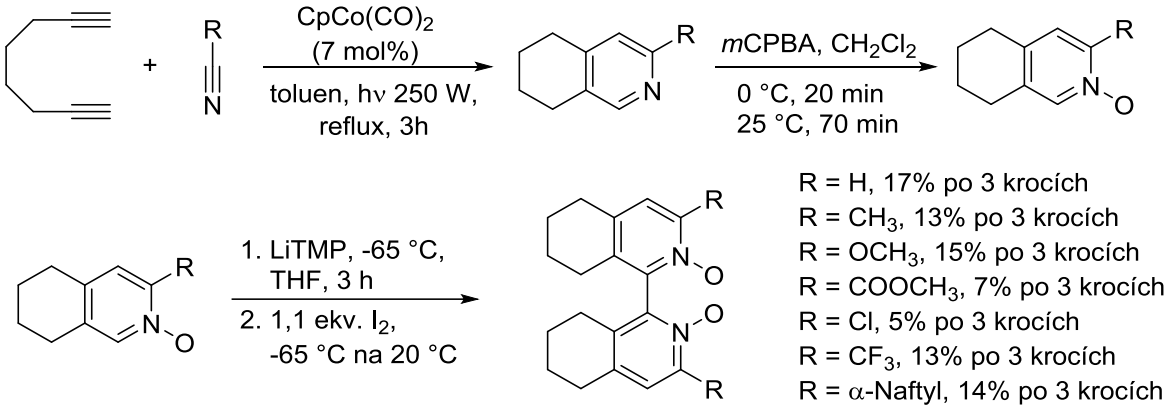
R = EWG, EDG

4. Výsledky a diskuze

4.1 Plán práce

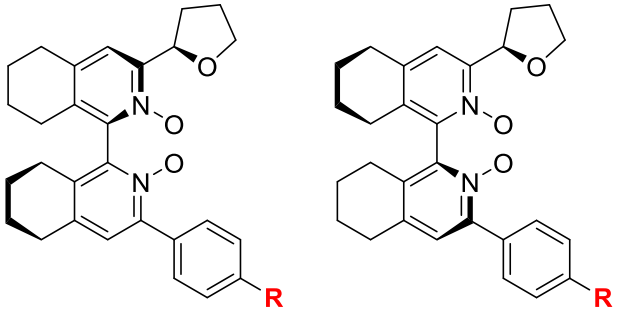
Při přípravě nesymetricky substituovaných bis(tetrahydroisochinolin)-*N*,*N*´-dioxidů bych měl vycházet ze syntézy, kterou jsem vyvinul během mé bakalářské práce při přípravě symetrických *N*,*N*´-dioxidů (schéma 4.1).[22] Tato tříkroková syntéza se skládá z katalytické cyklotrimerizace okta-1,7-diynu s nitrily za vzniku tetrahydroisochinolinu. Ten je následně oxidován na *N*-oxid a v posledním kroku dimerizován oxidativním kaplinkem na *N*,*N*´-dioxid.

Schéma 4.1 Metoda přípravy symetrických *N*,*N*´-dioxidů vyvinutá při mé bakalářské práci.



Touto metodou by měla být připravena celá série nových nesymetricky substituovaných (*R*)-3-tetrahydrofuranyl-3´-aryl-bis(tetrahydroisochinolin)-*N*,*N*´-dioxidů (schéma 4.2). Ty by se měly lišit substituenty v *para* poloze arylu. Těmi je ovlivněna elektronová hustota na tomto jádře a dále i na atomech kyslíku. Tato změna by následně mohla (měla) ovlivnit katalytickou aktivitu a enantioselektivitu těchto katalyzátorů. Dále by měla být testována katalytická aktivita a asymetrická indukce připravených *N*,*N*´-dioxidů při allylaci aldehydů allyltrichlorsilanem ve dvou různých rozpouštědlech.

Schéma 4.2 Struktury nových nesymetricky substituovaných *N*,*N*´-dioxidů.



4.2 Příprava chirálního *N*-oxidu

Příprava nesymetricky substituovaných chirálních *N*,*N*´-dioxidů vychází z *N*-oxidů **98a-98h**. *N*-oxidy **98a-98g** (schéma 4.4) jsem měl k dispozici z mé bakalářské práce, takže bylo nutné připravit chirální *N*-oxid **98h** (schéma 4.5). Ten jsem připravil cyklotrimerizací oktadiynu **71** s chirálním nitrilem **96** v toluenu, za použití $CpCo(CO)_2$ katalyzátoru, který byl aktivován pomocí 250 W halogenové lampy. Tímto postupem jsem získal (*R*)-3-tetrahydrofuranyl tetrahydroisochinolin **97** v izolovaném výtěžku 28%. V dalším kroku jsem oxidoval (*R*)-3-(tetrahydrofuranyl)-tetrahydroisochinolin **97**, pomocí kyseliny *m*-chlorperoxybenzoové v dichlormethanu při 0 °C po dobu 20 minut a následně dalších 70 minut při 23 °C na (*R*)-3-tetrahydrofuranyl tetrahydroisochinolin-*N*-oxid **98h**. Ten jsem získal v izolovaném výtěžku 40 %.

Schéma 4.4 Použité *N*-oxidy **98a-98g**.

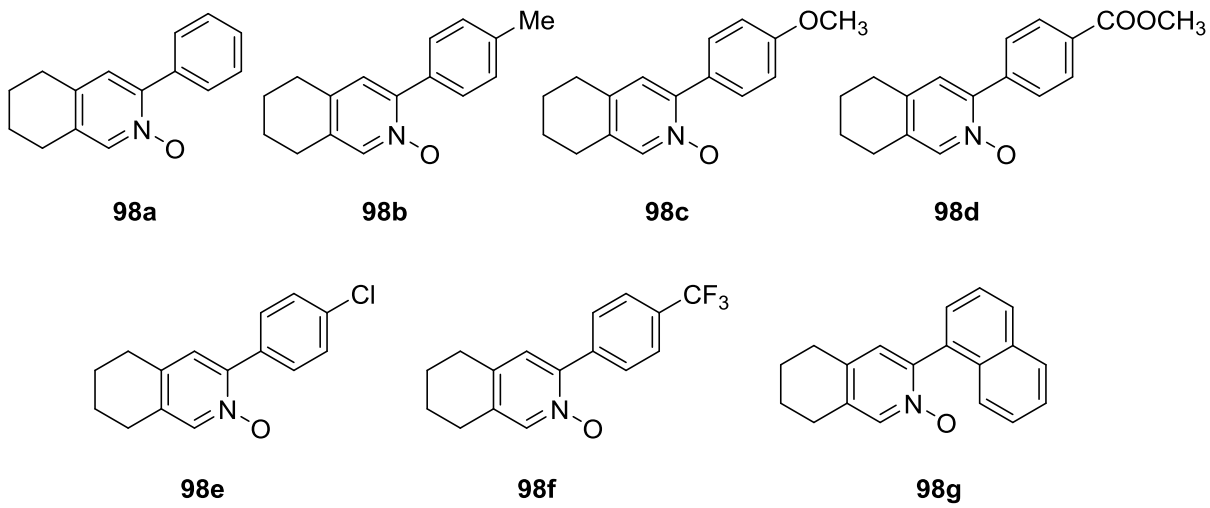
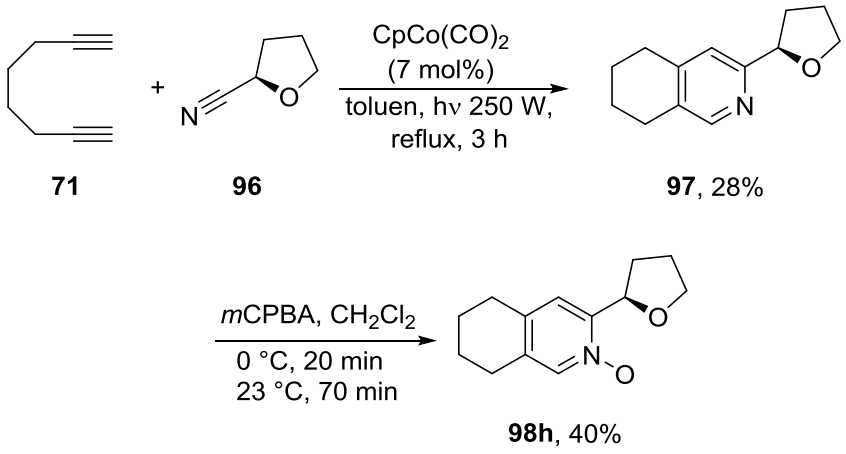


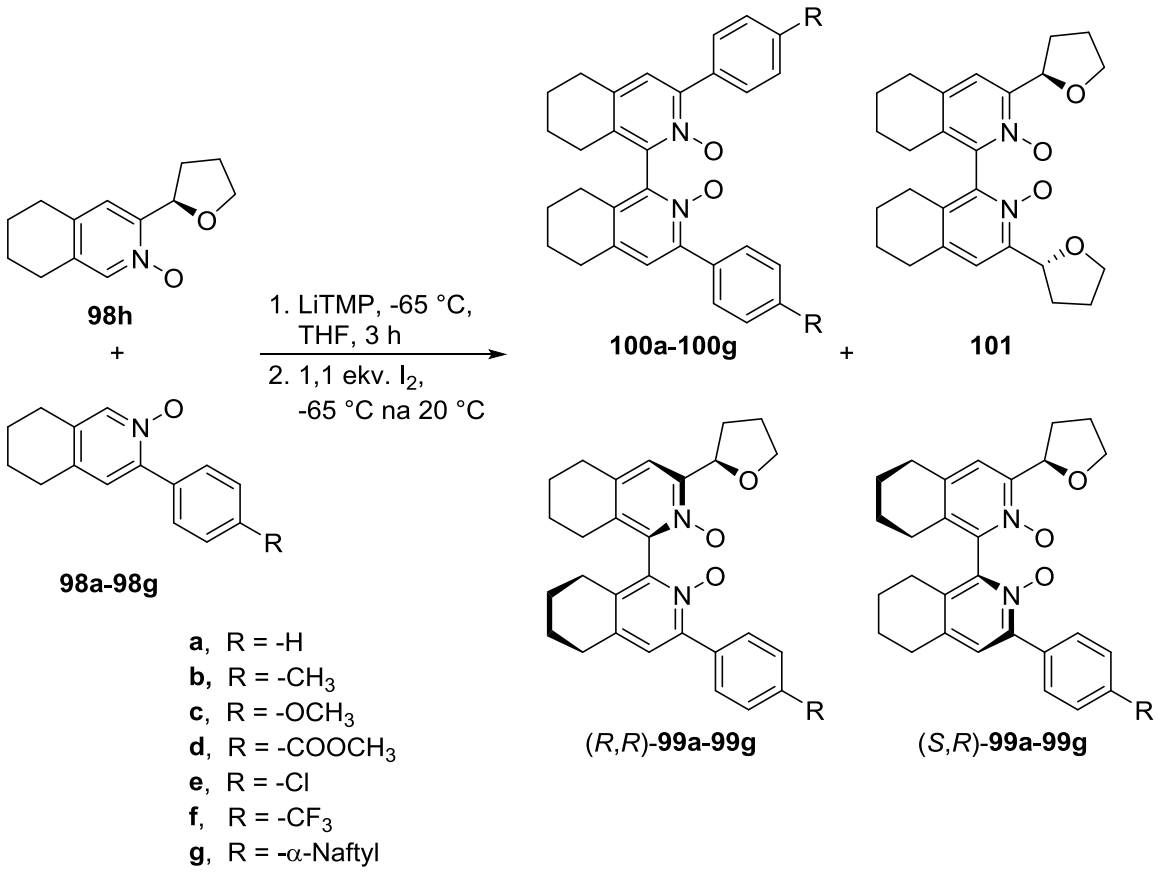
Schéma 4.5 Příprava chirálního *N*-oxidu **98h**.



4.3 Příprava nesymetricky substituovaných *N,N´*-dioxidů oxidativním kaplinkem

Po dokončení přípravy chirálního (*R*)-3-(tetrahydrofuranyl)-tetrahydroisochinolin-*N*-oxidu **98h** jsem začal s přípravou nesymetricky substituovaných bis(tetrahydroisochinolin)-*N,N´*-dioxidů, které jsem připravil pomocí oxidativního kaplinku *N*-oxidů **98a**-**98g** s *N*-oxidem **98h** (schéma 4.6). Nejprve jsem v tetrahydrofuranu provedl lithiaci ekvimolární směsi dvou tetrahydroisochinolin-*N*-oxidů při -78 °C po dobu 3 hodin. Poté pomocí postupného přidávání roztoku jodu v tetrahydrofuranu provedl oxidativní kaplink lithiovaných tetrahydroisochinolin-*N*-oxidů. Tímto postupem jsem získal požadované křížené nesymetricky substituované *N,N´*-dioxidy **99a**-**99g** a symetrické *N,N´*-dioxidy **100a**-**100g** a **101** jako nežádoucí produkty (tabulka 4.1). Jednotlivé diastereoisomery (*R,R*)- a (*S,R*)-**99a**-**99g** jsem od sebe oddělil pomocí jednoduché sloupcové chromatografie na silikagelu. U některých derivátů bylo potřeba provést až 4 chromatografie, než se povedlo dosáhnout potřebné rozdělení jednotlivých diastereoisomerů. V tabulce 4.1 jsou uvedeny výtěžky u *N,N´*-dioxidů **99a**-**99g** jako analyticky čistých látek po finálním čištění. Touto metodou jsem připravil sérii 14 katalyzátorů (12 je nově připravených) a ty byly následně testovány při allylaci aldehydů.

Schéma 4.6 Příprava *N,N´*-dioxidů pomocí oxidativního kaplinku.



Tabulka 4.1 Výtěžky oxidativního kaplinku.

Vstup	R	**100** (%)[a]	(*R*,*R*)-**99** (%)[b]	(*S*,*R*)-**99** (%)[b]	**101** (%)
1	-H	**100a**, 41	(*R*,*R*)-**99a**, 11	(*S*,*R*)-**99a**, 13	**101**, stopy
2	-CH_3	**100b**, 39	(*R*,*R*)-**99b**, 11	(*S*,*R*)-**99b**, 13	**101**, stopy
3	-OCH_3	**100c**, 48	(*R*,*R*)-**99c**, 7	(*S*,*R*)-**99c**, 9	**101**, stopy
4	-$COOCH_3$	**100d**, 30	(*R*,*R*)-**99d**, 9	(*S*,*R*)-**99d**, 7	**101**, stopy
5	-Cl	**100e**, 38	(*R*,*R*)-**99e**, 9	(*S*,*R*)-**99e**, 8	**101**, stopy
6	-CF_3	**100f**, 25	(*R*,*R*)-**99f**, 10	(*S*,*R*)-**99f**, 8	**101**, stopy
7	-α-Naftyl	**100g**, 49	(*R*,*R*)-**99g**, 6	(*S*,*R*)-**99g**, 5	**101**, stopy

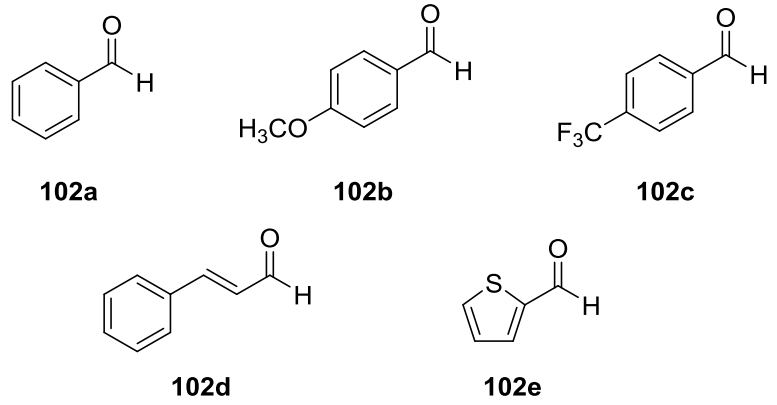
[a] izolované výtěžky, [b] izolované výtěžky analyticky čistých sloučenin

Ač výsledky této metody nejsou optimální díky většímu výtěžku symetrických *N*,*N*′-dioxidů a obtížnějšímu čištění produktů je tato metoda stále výhodnější než původní metoda. U staré metody bylo používáno 10 molárního přebytku drahých nitrilů a taktéž bylo používáno mikrovlnné zařízení k dvojité cyklotrimerizaci, což negativně limitovalo objem reakce.

4.4 Allylace aldehydů katalyzované nesymetricky substituovanými *N*,*N*′-dioxidy

Katalytickou aktivitu a asymetrickou indukci nově připravených *N*,*N*′-dioxidů **99a**-**99g** jsem testoval při allylaci aldehydů **102a**-**102e** allyltrichlorsilanem **103**. Jako modelové substráty jsem zvolil pět aldehydů (schéma 4.7): benzaldehyd **102a**, elektronově bohatý 4-methoxybenzaldehyd **102b**, elektronově chudý 4-(trifluormethyl)benzaldehyd **102c**, cinnamaldehyd **102d** jako zástupce *α*,*β*-nenasycených aldehydů a nakonec thiofen-2-karbaldehyd **102e** jako zástupce heterocyklických aldehydů. Reakci jsem prováděl za použití 0.25 mmolu substrátu, 0.5 mol% katalyzátoru při -78 °C s dvouhodinovou reakční dobu a s 1.5 molárním ekvivalentem allyltrichlorsilanu a diisopropylethylaminu (schéma 4.8). Taktéž jsem se podle předchozích výsledků rozhodl provádět reakci ve dvou různých rozpouštědlech – dichlormethanu a tetrahydrofuranu.

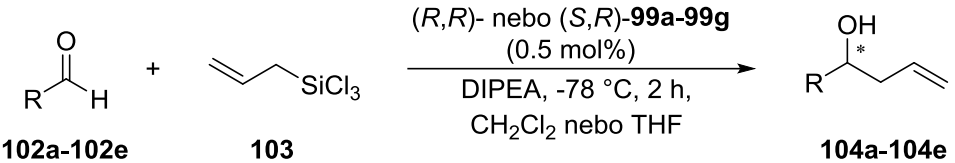
Schéma 4.7 Aldehydy zvolené pro testování katalytické aktivity katalyzátorů.



102a **102b** **102c**

102d **102e**

Schéma 4.8 Allylace aldehydů katalyzované *N,N´*-dioxidy (*R,R*)- **99a-99g** a (*S,R*)-**99a-99g.**



102a-102e **103** **104a-104e**

4.5 Allylace aldehydů katalyzované (*R,R*)-99a-99g

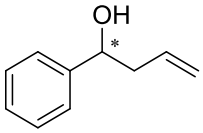
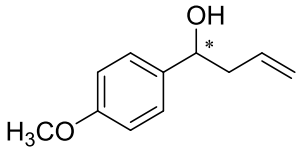
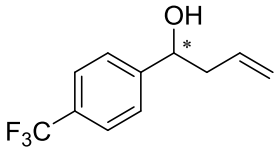
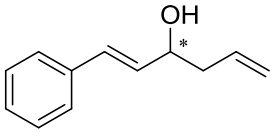
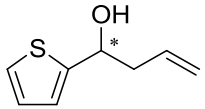
Z výsledků získaných allylací aldehydů **102a-102e** katalyzovaných (*R,R*)-**99a-99g** v THF a CH_2Cl_2, lze pozorovat jistou závislost mezi strukturou katalyzátoru a substrátu na enantioselektivitu allylace, ale není tu žádný viditelný obecný trend, který by tyto výsledky spojoval (tabulka 4.2 a tabulka 4.3). Další výrazný vliv na enantioselektivitu reakce má také rozpouštědlo.

V THF vykazují všechny katalyzátory dobrou asymetrickou indukci s předpokládanou *R* konfigurací vzniklého homoallylalkoholu. Při allylaci benzaldehydu **102a** bylo dosaženo dobrých hodnot enantiomerních přebytků v rozmezí 83 – 94% ee, kdy nejlepší výsledky vykazoval základní nesubstituovaný katalyzátor (*R,R*)-**99a (**90% ee) a katalyzátor modifikovaný trifluormethylovou skupinou (*R,R*)-**99f (**94% ee). Při allylaci 4-methoxybenzaldehydu **102b** byla asymetrická indukce nižší, v rozmezí 70–81 % ee, kdy nejlepší výsledky byly dosaženy opět při použití základního nesubstituovaného katalyzátoru (*R,R*)-**99a (**81% ee) a katalyzátoru s trifluormethylovou skupinou (*R,R*)-**99f (**80% ee). Při allylaci 4-(trifluormethyl)benzaldehydu **102c** bylo dosaženo vynikající enantioselektivity v rozmezí 90–96% ee. Nejlepšími katalyzátory zde byly opět základní nemodifikovaný (*R,R*)-**99a** (95% ee), (*R,R*)-**99f** (96% ee) s trifluormethylovou skupinou a katalyzátor (*R,R*)-**99g** s α-

naftylovou skupinou (95% ee). Při allylaci *α,β*-nenasyceného cinnamaldehydu **102d** bylo taktéž dosaženo vynikající enantioselektivity v rozmezí 92–98% ee s nejlepšími výsledky dosaženými pomocí základního katalyzátoru (*R*,*R*)-**99a** (96% ee), katalyzátoru modifikovaného trifluormethylovou skupinou (*R*,*R*)-**99f** (97% ee) a katalyzátoru (*R*,*R*)-**99g** s α-naftylovou skupinou (98% ee). Nakonec při allylaci thiofen-2-karbaldehydu **102e** bylo dosaženo nejslabších výsledků v rozmezí 32–78% ee s nejlepšími výsledky u katalyzátoru modifikovaného methoxylovou skupinou (*R*,*R*)-**99c (**66% ee) a u katalyzátoru s α-naftylovou skupinou (*R*,*R*)-**99g** (78% ee). Obecně lze prohlásit, že při allylaci v THF se jako nejlepší jeví základní nesubstituovaný katalyzátor (*R*,*R*)-**99a** nebo katalyzátory modifikované trifluormethylovou skupinou (*R*,*R*)-**99f**, a α-naftylovou skupinou (*R*,*R*)-**99g**.

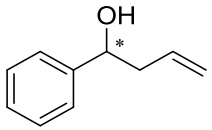
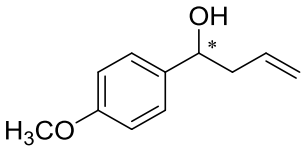
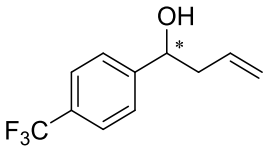
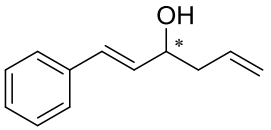
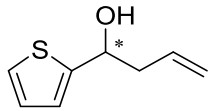
Při allylaci v CH_2Cl_2 je enantioselektivita katalyzátorů poměrně nízká, také v některých případech byl získán produkt s konfigurací *R* oproti očekávané *S* (bylo pozorováno, že v dichlormethanu a acetonitrilu axiálně chirální katalyzátory s *R* konfigurací poskytují produkty s *S* konfigurací a obráceně). Při allylaci benzaldehydu **102a** byla asymetrická indukce velmi nízká, v rozmezí 1-32% ee, avšak v některých případech vznikal produkt s konfigurací *R*. Nejvyšších hodnot bylo dosaženo u katalyzátoru modifikovaným trifluormethylovou skupinou (*R*,*R*)-**99f** (32%). U allylací 4-methoxybenzaldehydu **102b** byla enantioselektivita o něco vyšší, v rozmezí 7–53% ee, Nejlepší výsledky byly zaznamenány pro základní nesubstituovaný katalyzátor (*R*,*R*)-**99a** (53% ee) a katalyzátor s α-naftylovou skupinou (*R*,*R*)-**99g** (38% ee). Při allylaci 4-(trifluormethyl)benzaldehydu bylo dosaženo lepších výsledků a to v rozmezí 47–81% ee, ale ve všech případech byl získán produkt s *R* konfigurací. Nejlepších výsledků bylo dosaženo katalyzátory modifikovanými trifluormethylovou skupinou (*R*,*R*)-**99f** (81% ee), chlorem (*R*,*R*)-**99d** (66% ee) a methylesterovou skupinou (*R*,*R*)-**99e** (69% ee). U allylace *α,β*-nenasyceného cinnamaldehydu **102d** bylo dosaženo nízké enantioslektivity v rozmezí 15–45% ee s *R* konfigurací produktu. Nejlepších výsledků bylo dosaženo u katalyzátorů (*R*,*R*)-**99f** (45% ee) a (*R*,*R*)-**99d** (38% ee). U allylace thiofen-2-karbaldehydu **102e** byly dosaženy výsledky v rozmezí 25–52% ee. Nejlepší výsledky byly tentokrát dosaženy katalyzátory modifikovanými chlorem (*R*,*R*)-**99d** (51% ee) a methylesterovou skupinou (*R*,*R*)-**99e** (52% ee). Pro shrnutí lze říci, že allylace v dichlormethanu probíhá s nízkou enantioselektivitou, pouze u 4-(trifluormethyl)benzaldehydu bylo dosaženo lepších výsledků. Jako nejlepší se při allylaci v dichlormethanu jeví katalyzátor modifikovaný trifluormethylovou skupinou (*R*,*R*)-**99f**. Pro lepší představivost jsou výsledky allylací katalyzované (*R*,*R*)-**99a**-**99g** zobrazeny v grafu 4.1 a graf

Tabulka 4.2 Allylace aldehydů katalyzované (*R*,*R*)-**99a-99g** v THF.

Substrát					
Katalyzátor, (-R)	**104a** ee (%)[a], výtěžek (%)[b]	**104b** ee (%)[a], výtěžek (%)[b]	**104c** ee (%)[a], výtěžek (%)[b]	**104d** ee (%)[a], výtěžek (%)[b]	**104e** ee (%)[a], výtěžek (%)[b]
(*R*,*R*)-**99c**, (-OCH_3)	83 (*R*), 78	70 (*R*), 74	90 (*R*), 55	94 (*R*), 82	66 (*R*), 4
(*R*,*R*)-**99b**, (-CH_3)	89 (*R*), 49	76 (*R*), 76	93 (*R*), 45	95 (*R*), 74	33 (*R*), 3
(*R*,*R*)-**99a**, (-H)	90 (*R*), 75	81 (*R*), 74	95 (*R*), 30	96 (*R*), 82	47 (*R*), 5
(*R*,*R*)-**99e**, (-$COOCH_3$)	88 (*R*), 74	72 (*R*), 54	93 (*R*), 43	95 (*R*), 76	52 (*R*), 5
(*R*,*R*)-**99d**, (-Cl)	87 (*R*), 90	77 (*R*), 81	92 (*R*), 56	92 (*R*), 75	45 (*R*), 3
(*R*,*R*)-**99f**, (-CF_3)	94 (*R*), 72	80 (*R*), 62	96 (*R*), 43	97 (*R*), 76	59 (*R*), 4
(*R*,*R*)-**99g**, (-α-Naftyl)	88 (*R*), 66	71 (*R*), 48	95 (*R*), 57	98 (*R*), 76	78 (*R*), 6

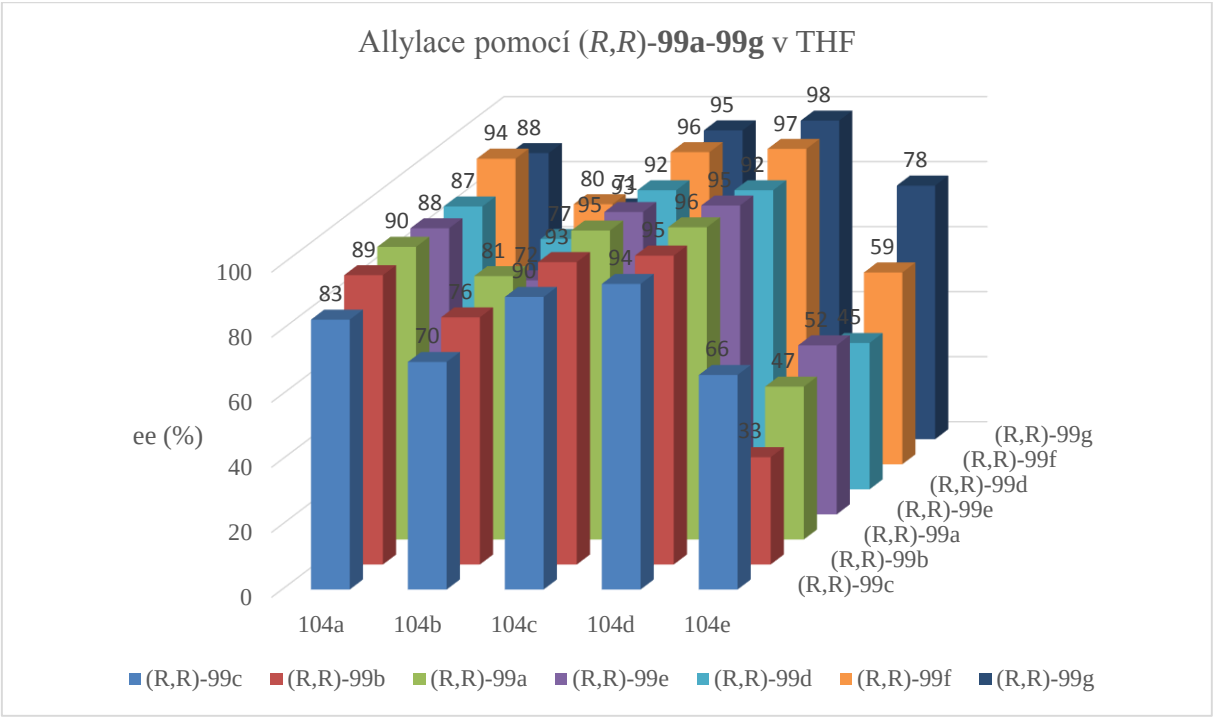
[a] určeno pomocí HPLC, [b] určeno pomocí ^{1}H NMR za použití mesitylenu jako vnitřního standartu.

Tabulka 4.3 Allylace aldehydů katalyzované (*R*,*R*)-**99a-99g** v CH_2Cl_2.

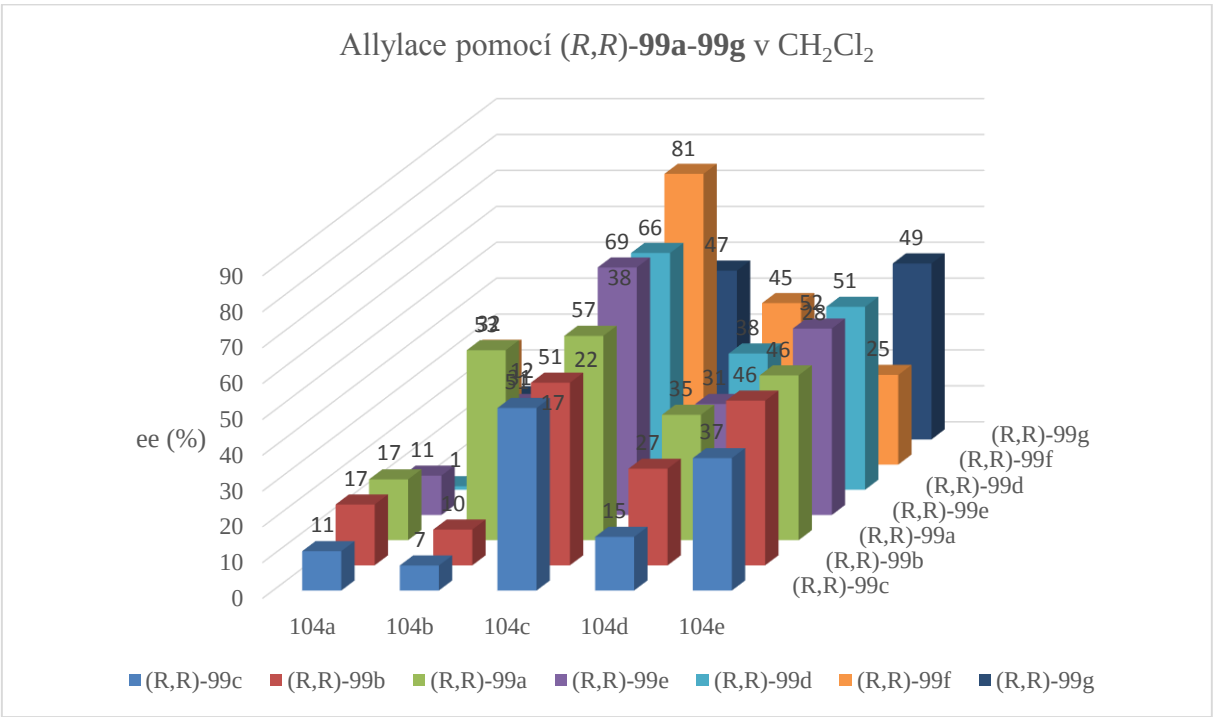
Substrát					
Katalyzátor, (-R)	**104a** ee (%)[a], výtěžek (%)[b]	**104b** ee (%)[a], výtěžek (%)[b]	**104c** ee (%)[a], výtěžek (%)[b]	**104d** ee (%)[a], výtěžek (%)[b]	**104e** ee (%)[a], výtěžek (%)[b]
(*R*,*R*)-**99c**, (-OCH_3)	11 (*S*), 41	7 (*S*), 7	51 (*R*), 50	15 (*R*), 11	37 (*S*), 1
(*R*,*R*)-**99b**, (-CH_3)	17 (*S*), 59	10 (*S*), 16	51 (*R*), 55	27 (*R*), 27	46 (*S*), 2
(*R*,*R*)-**99a**, (-H)	17 (*S*), 23	53 (*S*), 52	57 (*R*), 60	35 (*R*), 72	46 (*S*), 13
(*R*,*R*)-**99e**, (-$COOCH_3$)	11 (*S*), 86	31 (*S*), 51	69 (*R*), 67	31 (*R*), 75	52 (*S*), 2
(*R*,*R*)-**99d**, (-Cl)	1 (*R*), 60	17 (*S*), 31	66 (*R*), 63	38 (*R*), 70	51 (*S*), 1
(*R*,*R*)-**99f**, (-CF_3)	32 (*R*), 91	22 (*S*), 58	81 (*R*), 68	45 (*R*), 81	25 (*S*), 2
(*R*,*R*)-**99g**, (-α-Naftyl)	12 (*R*), 86	38 (*S*), 58	47 (*R*), 56	28 (*R*), 70	49 (*S*), 3

[a] určeno pomocí HPLC, [b] určeno pomocí ^{1}H NMR za použití mesitylenu jako vnitřního standartu.

Graf 4.1 Allylace katalyzovaná (*R*,*R*)-**99a-99g** v THF.



Graf 4.2 Allylace katalyzovaná (*R*,*R*)-**99a-99g** v CH_2Cl_2.



4.6 Allylace aldehydů katalyzované (*S*,*R*)-99a-99g

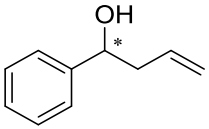
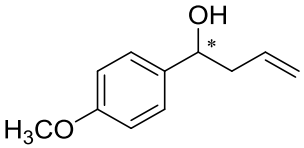
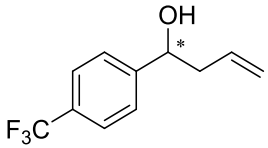
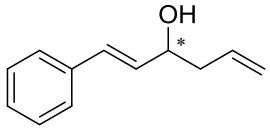
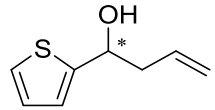
Při allylacích katalyzovaných *N*,*N*´-dioxidy (*S*,*R*)-**99a**-**99g** bylo opět dosaženo rozdílných výsledků v THF a CH_2Cl_2.

Obecně lze pozorovat dobré výsledky katalyzátorů (*S*,*R*)-**99a**-**99g** při allylacích v THF, kdy většina produktů měla enantiomerní přebytek větší než 90% s očekávanou *S* konfigurací homoallylalkoholů **104a**-**104e** (tabulka 4.4). Při allylaci benzaldehydu **102a** bylo dosaženo dobrých hodnot v rozmezí 92–94% ee, s nejlepšími výsledky u základního katalyzátoru (*S*,*R*)-**99a** (94% ee), a u katalyzátorů modifikovaných trifluormethylovou skupinou (*S*,*R*)-**99f** (94% ee) a methoxylovou skupinou (*S*,*R*)-**99c** (94% ee). Při allylaci 4-methoxybenzaldehydu **102b** byly dosaženy výsledky v rozmezí 75–92% ee, kdy nejlepší výsledky poskytovaly katalyzátory modifikované methoxylovou skupinou (*S*,*R*)-**99c** (91% ee) a α-naftylovou skupinou (*S*,*R*)-**99g** (92% ee). U allylace 4-(trifluormethyl)benzaldehydu **102c** byl dosažen enantiomerní přebytek v rozmezí 88–93%. Všechny katalyzátory zde vykazovaly enantioselektivitu přesahující 90% kromě katalyzátoru modifikovaným trifluormethylovou skupinou (*S*,*R*)-**99f**, který poskytl 88% ee. Při allylaci *α*,*β*-nenasyceného cinnamaldehydu **102d** byly dosaženy dobré výsledky v rozmezí 82–87% ee. Nejlepší výsledky byly dosaženy katalyzátorem modifikovaným methoxylovou skupinou (*S*,*R*)-**99c** (95% ee) a základním katalyzátorem (*S*,*R*)-**99a** (94% ee). Nakonec allylace thiofen-2-karbaldehydu **102e** poskytovaly výsledky v rozmezí 58–89% ee, s nejlepšími výsledky u katalyzátoru s methoxylovou skupinou (*S*,*R*)-**99b** (89% ee) a u katalyzátoru modifikovaným chlorem (*S*,*R*)-**99d** (89% ee). Obecně lze říci, že allylace pomocí (*S*,*R*) katalyzátorů probíhá v THF s dobrými výsledky se všemi substráty až na pár výjimek.

Při allylacích prováděných v CH_2Cl_2 byla enantioselektivita obecně slabá a v některých případech byl opět získáván produkt s opačnou konfigurací oproti očekávané *R* konfiguraci (tabulka 4.5). U allylace benzaldehydu **102a** bylo dosaženo nízké enantioselektivity v rozmezí 0–33% ee. Nejlepších výsledků bylo dosaženo pomocí katalyzátoru s methylovou skupinou (*S*,*R*)-**99b** (33% ee) a základního katalyzátoru (*S*,*R*)-**99a** (30% ee). U allylace 4-methoxybenzaldehydu bylo dosaženo velice nízké enantioselektivity v rozmezí 0–18% ee. Nejlepší výsledek byl dosažen pomocí katalyzátoru modifikovaného chlorem (*S*,*R*)-**99d** 18% ee). Při allylacích 4-(trifluormethyl)benzaldehydu bylo dosaženo o něco lepších výsledků v rozmezí 1–30% ee, kdy v některých případech byl získán produkt s *S* konfigurací. Nejlepší výsledky byly dosaženy u katalyzátorů modifikovaných chlorem (*S*,*R*)-**99d** (30% ee) a trifluormethylovou skupinou (*S*,*R*)-**99f** (30% ee). Při allylaci *α*,*β*-nenasyceného cinnamaldehydu **102d** bylo opět dosaženo slabé enantioselektivity v rozmezí 4 – 40% ee, kdy v jednom případu byl získán produkt s *S* konfigurací. Nejlepších výsledků bylo dosaženo

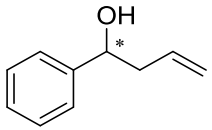
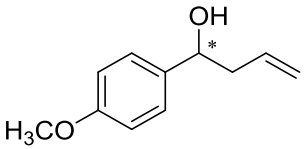
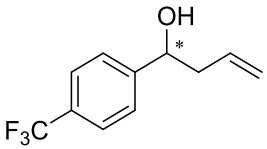
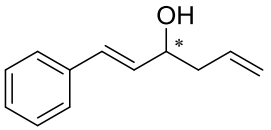
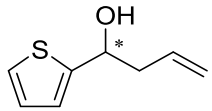
pomocí katalyzátorů s α-naftylovou skupinou (*S*,*R*)-**99g** (40% ee) a s trifluormethylovou skupinou (*S*,*R*)-**99f** (35% ee). U allylací thiofen-2-karbaldehydu **102e** bylo dosaženo výsledků v rozmezí 4–37% ee. Nejlepšími katalyzátory zde byly (*S*,*R*)-**99d** (37% ee) a (*S*,*R*)-**99c** (31% ee). I přes velkou nekonzistentnost výsledků lze u reakcí v CH_2Cl_2 pozorovat, že nejslabší výsledky byly dosaženy při allylaci elektronově bohatého benzaldehydu **102b**. Pro lepší představivost jsou výsledky allylací katalyzované (*S*,*R*)-**99a**-**99g** zobrazeny v grafu 4.3 a grafu 4.4.

Tabulka 4.4 Allylace aldehydů katalyzované (*S*,*R*)-**99a-99g** v THF.

Substrát					
Katalyzátor, (-R)	**104a** ee (%)[a], výtěžek (%)[b]	**104b** ee (%)[a], výtěžek (%)[b]	**104c** ee (%)[a], výtěžek (%)[b]	**104d** ee (%)[a], výtěžek (%)[b]	**104e** ee (%)[a], výtěžek (%)[b]
(*S*,*R*)-**99c**, (-OCH_3)	94 (*S*), 83	91 (*S*), 43	93 (*S*), 77	95 (*S*), 77	89 (*S*), 3
(*S*,*R*)-**99b**, (-CH_3)	93 (*S*), 89	88 (*S*), 45	91 (*S*), 62	93 (*S*), 86	79 (*S*), 4
(*S*,*R*)-**99a**, (-H)	94 (*S*), 97	90 (*S*), 90	93 (*S*), 75	94 (*S*), 80	79 (*S*), 11
(*S*,*R*)-**99e**, (-$COOCH_3$)	93 (*S*), 94	75 (*S*), 66	91 (*S*), 64	85 (*S*), 66	63 (*S*), 10
(*S*,*R*)-**99d**, (-Cl)	93 (*S*), 98	90 (*S*), 97	93 (*S*), 53	93 (*S*), 84	89 (*S*), 11
(*S*,*R*)-**99f**, (-CF_3)	94 (*S*), 95	86 (*S*), 84	88 (*S*), 71	82 (*S*), 78	58 (*S*), 7
(*S*,*R*)-**99g**, (-α-Naftyl)	92 (*S*), 92	92 (*S*), 87	91 (*S*), 64	87 (*S*), 78	70 (*S*), 7

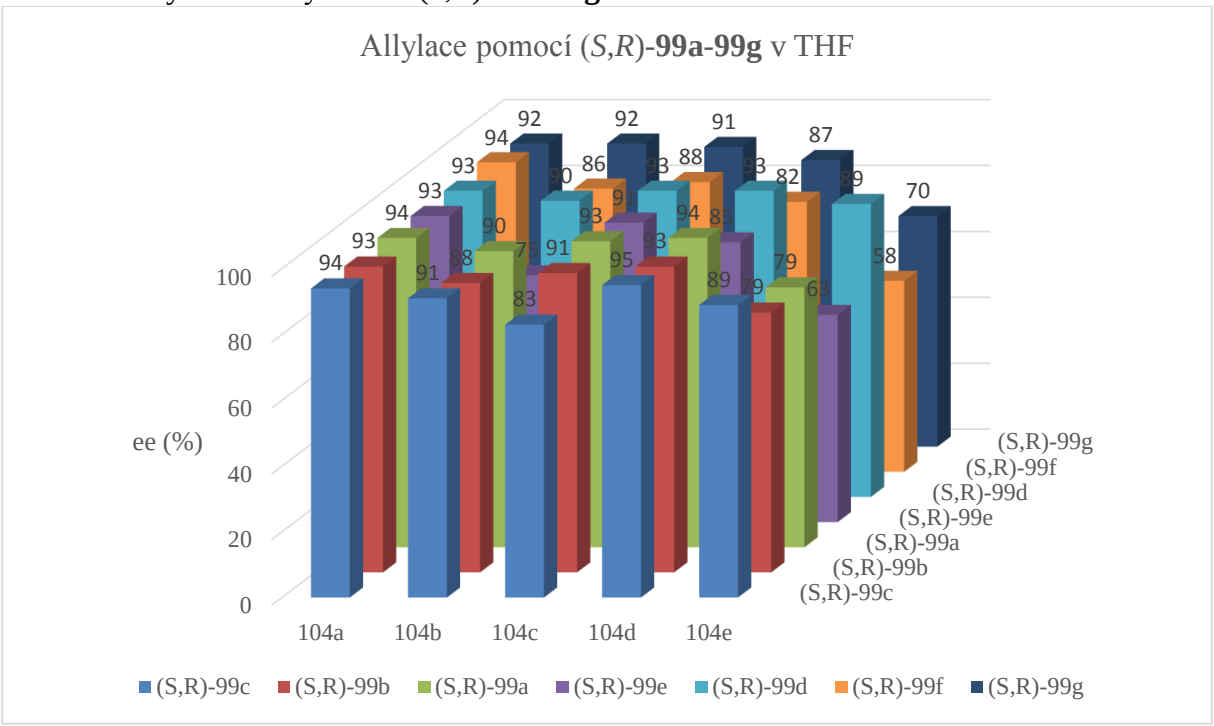
[a] určeno pomocí HPLC, [b] určeno pomocí ^{1}H NMR za použití mesitylenu jako vnitřního standartu.

Tabulka 4.5 Allylace aldehydů katalyzované (*S*,*R*)-**99a-99g** v CH_2Cl_2.

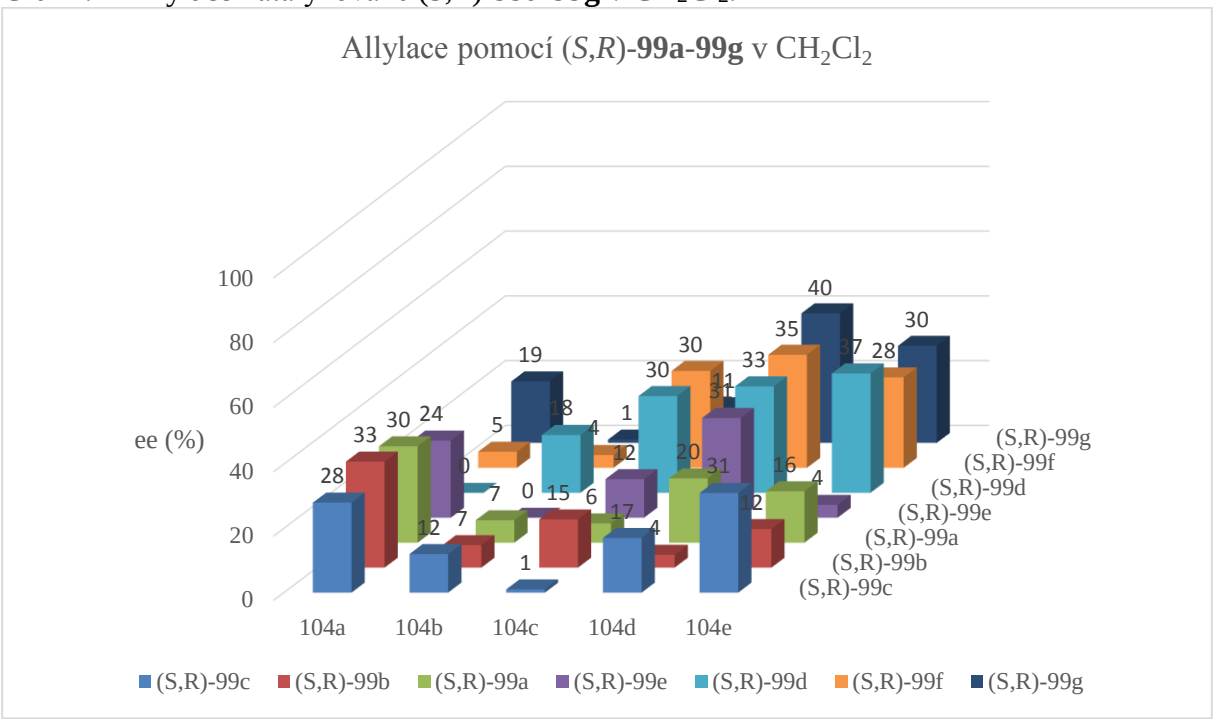
Substrát					
Katalyzátor, (-R)	**104a** ee (%)[a], výtěžek (%)[b]	**104b** ee (%)[a], výtěžek (%)[b]	**104c** ee (%)[a], výtěžek (%)[b]	**104d** ee (%)[a], výtěžek (%)[b]	**104e** ee (%)[a], výtěžek (%)[b]
(*S*,*R*)-**99c**, (-OCH_3)	28 (*R*), 42	12 (*R*), 8	1 (*R*), 43	17 (*R*), 12	31 (*R*), 2
(*S*,*R*)-**99b**, (-CH_3)	33 (*R*), 82	7 (*R*), 8	15 (*R*), 28	4 (*S*), 36	12 (*R*), 1
(*S*,*R*)-**99a**, (-H)	30 (*R*), 87	7 (*R*), 23	6 (*S*), 54	20 (*R*), 30	16 (*R*), 2
(*S*,*R*)-**99e**, (-$COOCH_3$)	24 (*R*), 81	0, 5	12 (*S*), 59	31 (*R*), 38	4 (*R*), 1
(*S*,*R*)-**99d**, (-Cl)	0, 87	18 (*R*), 36	30 (*S*), 68	33 (*R*), 62	37 (*R*), 2
(*S*,*R*)-**99f**, (-CF_3)	5 (*R*), 74	4 (*R*), 22	30 (*S*), 54	35 (*R*), 48	28 (*R*), 1
(*S*,*R*)-**99g**, (-α-Naftyl)	19 (*R*), 70	1 (*R*), 40	11 (*S*), 62	40 (*R*), 68	30 (*R*), 2

[a] určeno pomocí HPLC, [b] určeno pomocí ^{1}H NMR za použití mesitylenu jako vnitřního standartu.

Graf 4.3 Allylace katalyzované (*S*,*R*)-**99a-99g** v THF.



Graf 4.4 Allylace katalyzované (*S*,*R*)-**99a-99g** v CH_2Cl_2.



4.7 Shrnutí výsledků allylací

1. Z výsledků získaných testováním katalyzátorů (*R*,*R*)-**99a**-**99g** a (*S*,*R*)-**99a**-**99g** nelze odvodit žádné obecné trendy mezi strukturou katalyzátoru a jeho asymetrickou indukcí.

2. Výsledky ukazují na velký vliv rozpouštědla na katalytickou aktivitu a asymetrickou indukci katalyzátorů, kdy při allylacích v tetrahydrofuranu je asymetrická indukce obecně vysoká, naproti tomu při allylaci v dichlormethanu je asymetrická indukce podstatně nižší.

3. Dále lze prohlásit, že allylace elektronově chudých benzaldehydů a *α*,*β*-nenasycených aldehydů probíhá s větší enantioselektivitou než allylace elektronově bohatých benzaldehydů.

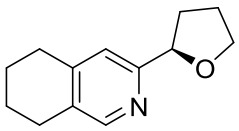
5. Experimentální část

5.1 Obecné metody

Všechna rozpouštědla, pokud není uvedeno jinak, byla použita tak, jak byla získána. THF byl destilován ze směsi sodík-benzofenon a dichlormethan z CaH_2 pod ochrannou atmosférou argonu. Ostatní sloučeniny byly zakoupeny z komerčních zdrojů. ^1H a ^{13}C NMR spektra byla měřena na NMR spektrometrech Varian UNITY 300 (^1H při 300 MHz, ^{13}C při 75 MHz), Bruker AVANCE III 400 (^1H při 400 MHz, ^{13}C při 101 MHz) nebo na spektrometru Bruker AVANCE III 600 (^1H při 600 MHz, ^{13}C při 151 MHz) při 25°C, jako rozpouštědlo byl používán $CDCl_3$ nebo C_6D_6, jejichž signál byl používán jako referenční. Chemické posuny jsou uvedeny v δ-stupnici a interakční konstanty *J* v Hz. Hmotnostní spektra byla měřena na přístroji LTQ Orbitrap XL. Infračervená spektra byla měřena na spektroskopu FTIR Nicolet Avarar 370 a zaznamenána ve vlnočtech (cm^{-1}). Pro sloupcovou chromatografii byl použit silikagel 60A Acros organics. TLC byla prováděna na silikagelu 60 F_{254} na deskách Merck. *N*-oxidy **98a-98g** byly připraveny a charakterizovány během mé bakalářské práce.[22]

5.2 Příprava chirálního *N*-oxidu

(*R*)-3-Tetrahydrofuran-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin (97). Roztok (*R*)-



tetrahydrofuran karbonitrilu (10.5 g, 0,108 mol) s 1 ekvivalentem okta-2,7-diynu (14.34 g, 0.108 mol) v toluenu (100 ml) byl 10 minut probubláván argonem, následně byl přidán $CpCo(CO)_2$ (7mol%) a reakce byla refluxována pod zpětným chladičem a zahřívána 250-ti W halogenovou lampou. Po hodině bylo do reakce přidáno 0.5 moláního ekvivalentu okta-2,7-diynu (7.17 g, 0.54 mol) a reakce pokračovalo další hodinu, poté byl přidán další 0.5 molární ekvivalent okta-2,7-diynu (7.17 g, 0.54 mol) a směs reagovala další hodinu. Po skončení reakce bylo rozpouštědlo odpařeno na rotační vakuové odparce. Kolonovou chromatografií odparku na silikagelu (1/0→1/1 CH_2Cl_2/Aceton) bylo získáno 6.22 g (28%) produktu ve formě žlutého gelu.

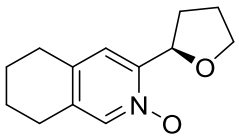
^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.71–1.87 (m, 4H), 1.89–2.05 (m, 3H), 2.30–2.46 (m, 1H), 2.63–2.83 (m, 4H), 3.94 (dt, *J* = 8.3, 6.6 Hz, 1H), 4.02–4.17 (m, 1H), 4.94 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H) 7.11 (s, 1H), 8.22 (s, 1H);

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 22.43, 22.65, 25.79, 26.00, 28.86, 32.97, 68.91, 81.14, 119.82, 131.36, 149.82, 149.46, 159.17;

IR (KBr) ν 873, 926, 1072, 1482, 1603, 2858, 2914, 2946 cm^{-1};

HR-MS (EI) spočteno pro $C_{13}H_{17}NO$ (M^+) 203.1310 naměřeno 203.1312.

3-((*R*)-Tetrahydrofuran-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin-*N*-oxid (98h). Ve 250 ml baňce byl rozpuštěn (*R*)-3-tetrahydrofuran-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin **97** (6.22 g, 30 mmol) v CH_2Cl_2 a byl přidán 1.5 molární přebytek kyseliny *m*-chlorperoxybenzoové při 0 °C. Reakce probíhala 20 minut při 0 °C, dalších 70 minut při laboratorní teplotě (23 °C) a nakonec byla ukončena přídavkem vodného roztoku $NaHCO_3$ do zneutralizování přebytečné kyseliny. Organická fáze byla oddělena a vytřepána CH_2Cl_2 (4 × 30 ml), spojené organické frakce byly vysušeny Na_2SO_4 a rozpouštědlo bylo nakonec odpařeno na vakuové rotační odparce. Kolonovou chromatografií odparku (1/0→1/3 CH_2Cl_2/Aceton) na slikagelu bylo získáno 2.68 g (40%) produktu ve formě žlutého gelu.



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.73–1.95 (m, 6H), 1.95–2.11 (m, 1H), 2.57–2.82 (m, 5H), 3.88–4.03 (m, 1H), 4.04–4.18 (m, 1H), 5.35 (dd, *J* = 7.6, 5.6 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 8.02 (s, 1H).

^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 22.00, 22.35, 25.74, 26.04, 28.29, 31.38, 69.23, 75.30, 122.41, 129.85, 133.92, 138.75, 150.58;

IR (KBr) ν 923, 1067, 1161, 1263, 1417, 2858, 2934, 3403 cm^{-1};

HR-MS (ESI) spočteno pro $C_{13}H_{18}NO_2$ ($M+H^+$) 220.13321 naměřeno 220.13321.

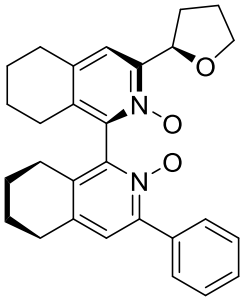
5.3 Příprava nesymetricky substituovaných *N,N´*-dioxidů oxidativním kaplinkem

Obecný předpis pro oxidativní kaplink 5,6,7,8-tetrahydroisochinolin-*N*-oxidů 98a-98h.

K roztoku 2,2,6,6-tetramethylpiperidinu, 1.1 ekvivalentu na směs *N*-oxidů (388 mg, 0.46 ml, 2.75 mmol) v THF (5 ml) bylo při 0 °C přikapáno *n*-butyllithium (1.6M, 1.72 ml, 2.75 mmol) a reakční směs byla míchána 30 minut. Takto připravený roztok LiTMP byl kapilárou přikapán k roztoku 3-(tetrahydrofuran-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin-*N*-oxidu **98h** (282 mg, 1.25 mmol) a 5,6,7,8-tetrahydroisochinolin-*N*-oxidu **98a-98g** (1.25 mmol) v THF (5 ml) ochlazeném na -65 °C. Reakční směs byla za této teploty míchána po dobu 3 hodin. Poté byl k reakční směsi přidán roztok jodu (349 mg, 1.375 mmol) v THF (2.5 ml) a reakční směs míchána 45 min při teplotě -65 °C. Následně bylo přidáno další množství jodu (349 mg, 1.375 mmol) v THF (2.5 ml) a reakční směs byla postupně ohřáta na laboratorní teplotu. Po míchání dalších 90 minut bylo přidáno malé množství vody pro ukončení reakce, $Na_2S_2O_3$ na zreagování přebytečného jodu a reakční směs byla vytřepána CH_2Cl_2 (5 × 30 ml). Spojené organické frakce

by**l**y vysušeny Na_2SO_4 a nakonec bylo rozpouštědlo odpařeno na rotační vakuové odparce. Následovala kolonová chromatografie na silikagelu, pro úplně vyčištění **99a-99g** bylo potřeba více chromatografií, standardně tři, avšak u některých derivátů i čtyři.

(*R*)-3-[(*R*)-Tetrahydrofuran-2-yl]-3´-fenyl-(5,5´,6,6´,7,7´,8,8´-oktahydro-1,1´-bisisochinolin)-*N,N´*-dioxid ((*R,R)*-99a).

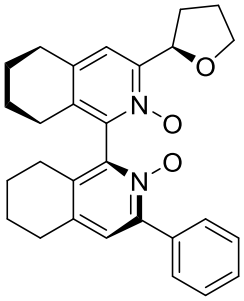


Dvojnásobné množství oproti obecnému předpisu. 3-Fenyl-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin-*N*-oxid **98a** (548 mg, 2.5 mol) s 3-((*R*)-tetrahydrofuran-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin-*N*-oxid **98h** (563 mg, 2.5 mol). Kolonovou chromatografií odparku na silikagelu (1/0→6/4 CH_2Cl_2/aceton + 0.5% EtOH) bylo získáno 237 mg (*R,R*) produktu, který byl však znečištěný druhým diastereoisomerem (*S,R*). Při další kolonové chromatografii na silikagelu (1/0→1/1 $CHCl_3$/aceton + 0.5% EtOH) bylo získáno 164 mg (*R,R*) produktu, který byl však opět znečištěný druhým diastereoisomerem (*S,R*). Třetí kolonovou chromatografií na silikagelu (1/0→1/1 CH_2Cl_2/aceton) bylo získáno 118 mg (11%) čistého produktu (*R,R)*-**99a** ve formě nažloutlého prášku.

^{1}H NMR spektrum odpovídá hodnotám uvedeným v literatuře.[19]

^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 1.29–1.54 (m, 10H), 1.84–2.17 (m, 3H), 2.20–2.30 (m, 2H), 2.30–2.41 (m, 2H), 2.62 (dt, *J* = 13.0, 7.6 Hz, 1H), 2.75 (ddd, *J* = 19.2, 12.4, 6.5 Hz, 2H), 3.62 (q, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.82 (dt, *J* = 7.9, 6.2 Hz, 1H), 5.70 (dd, *J* = 7.7, 6.1 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.07–7.22 (m, 3H), 7.34 (s, 1H), 7.86–7.95 (m, 2H).

(*S*)-3-[(*R*)-Tetrahydrofuran-2-yl]-3´-fenyl-(5,5´,6,6´,7,7´,8,8´-oktahydro-1,1´-bisisochinolin)-*N,N´*-dioxid ((*S,R)*-99a).

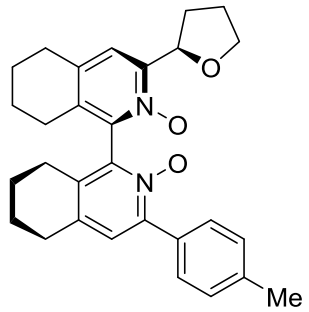


Dvojnásobné množství oproti obecnému předpisu. 3-Fenyl-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin-*N*-oxid **98a** (548 mg, 2.5 mol) s 3-((*R*)-tetrahydrofuran-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin-*N*-oxid **98h** (563 mg, 2.5 mol). Kolonovou chromatografií odparku na silikagelu (1/0→6/4 CH_2Cl_2/aceton + 0.5% EtOH) bylo získáno 255 mg (*S,R*) produktu, který byl však znečištěný druhým diastereoisomerem (*R,R*). Při další kolonové chromatografii na silikagelu (1/0→1/1 $CHCl_3$/aceton + 0.5% EtOH) bylo získáno 164 mg (*S,R*) produktu, který byl však opět znečištěný druhým diastereoisomerem (*R,R*). Třetí kolonovou chromatografií na silikagelu (1/0→1/1 CH_2Cl_2/aceton) bylo získáno 131 mg (13%) čistého produktu (*S,R)*-**99a** ve formě nažloutlého prášku.

Naměřené ^{1}H NMR spektrum odpovídá hodnotám uvedeným v literatuře.[19]

^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 1.26–1.54 (m, 10H), 1.70–1.85 (m, 1H), 1.97–2.09 (m, 2H), 2.24 (q, *J* = 6.2 Hz, 4H), 2.63–2.85 (m, 3H), 3.56 (q, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.79 (dt, *J* = 8.0, 6.2 Hz, 1H), 5.52 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.04–7.20 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.87 (dd, *J* = 7.1, 1.6 Hz, 2H);

(*R*)-3-[(*R*)-Tetrahydrofuran-2-yl]-3´-(*p*-tolyl)-(5,5´,6,6´,7,7´,8,8´-oktahydro-1,1´-bisisochinolin)-*N*,*N*´-dioxid ((*R,R)*-99b).



3-(*p*-Tolyl)-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin-*N*-oxid **98b** (300 mg, 1.25 mmol). Kolonovou chromatografií odparku na silikagelu (1/0→6/4 CH_2Cl_2/aceton + 0.5% EtOH) bylo získáno 134 mg (*R,R*) produktu, který byl však znečištěný druhým diastereoisomerem (*S,R*). Další kolonovou chromatografií na silikagelu (1/0→6/4 CH_2Cl_2/aceton) bylo získáno čistšího produktu 96 mg, který však stále obsahoval druhý diastereoisomer. Třetí kolonovou chromatografií na silikagelu (1/0→1/1 CH_2Cl_2/aceton) bylo získáno 62 mg (11%) čistého produktu (*R,R)*-**99b** ve formě nažloutlého prášku.

^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 1.29–1.48 (m, 10H), 1.95–2.12 (m, 6H), 2.22–2.26 (m, 2H), 2.34 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.65 (ddd, *J* = 15.3, 13.2, 7.7 Hz, 1H), 2.72–2.82 (m, 2H), 3.62 (dd, *J* = 15.1, 7.1 Hz, 1H), 3.79–3.83 (m, 1H), 5.71–5.75 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H);

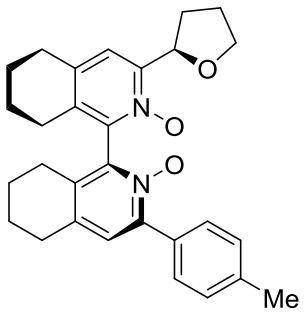
^{13}C NMR (151 MHz, C_6D_6) δ 21.29, 22.22 (2C), 22.26, 22.29, 24.77, 24.86, 25.85, 28.45, 28.73, 31.78, 69.06, 75.97, 122.58, 127.13, 128.81 (2C), 130.04 (2C), 131.17, 133.84, 134.48, 134.79 (2C), 138.88, 142.79, 143.15, 146.60, 151.20;

IR (KBr) ν 499, 819, 955, 1072, 1141, 1261, 1403, 1450, 1701, 2862, 2932, 3367 cm^{-1};

HR-MS (ESI) spočteno pro $C_{29}H_{33}N_2O_3$ ($M+H^+$) 457.24857 naměřeno 457.24860;

T.t. 155 °C (odpařeno ze směsi CH_2Cl_2/hexane).

(*S*)-3-[(*R*)-Tetrahydrofuran-2-yl]-3´-(*p*-tolyl)-(5,5´,6,6´,7,7´,8,8´-oktahydro-1,1´-bisisochinolin)-*N*,*N*´-dioxid ((*R,R)*-99b).



3-(*p*-Tolyl)-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin-*N*-oxid **98b** (300 mg, 1.25 mmol). Kolonovou chromatografií odparku na silikagelu (1/0→6/4 CH_2Cl_2/aceton + 0.5% EtOH) bylo získáno 140 mg (*S,R*) produktu, který byl však znečištěný druhým diastereoisomerem (*R,R*). Další kolonovou chromatografií na silikagelu (1/0→6/4 CH_2Cl_2/aceton) bylo získáno čistšího produktu 101 mg, který však stále obsahoval druhý diastereoisomer. Třetí kolonovou chromatografií na silikagelu (1/0→1/1 CH_2Cl_2/aceton) bylo získáno 73 mg (13%) čistého produktu (*S,R)*-**99b** ve formě nažloutlého prášku.

^{1}H NMR (600 MHz, C_6D_6) δ 1.26–1.46 (m, 7H), 1.47–1.57 (m, 3H), 1.83 (dt, *J* = 13.2, 6.9 Hz, 1H), 2.04–2.15 (m, 5H), 2.29 (dd, *J* = 12.3, 6.1 Hz, 4H), 2.81–2.88 (m, 3H), 3.60 (dd, *J* = 15.1, 7.2 Hz, 1H), 3.83 (dd, *J* = 14.3, 6.3 Hz, 1H), 5.57 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H);

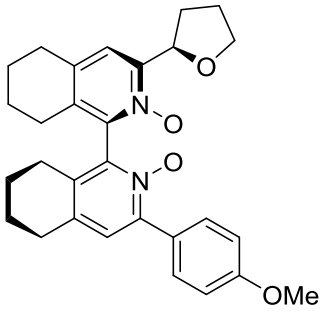
^{13}C NMR (151 MHz, C_6D_6) δ 21.30, 22.24, 22.29 (3C), 24.77, 24.80, 25.84, 28.45, 28.69, 31.73, 68.76, 75.94, 122.49, 127.06, 128.80 (2C), 130.00 (2C), 131.21, 133.91, 134.44, 134.00 134.58, 138.85, 142.79, 143.22, 146.62, 150.98;

IR (KBr) ν 499, 818, 956, 1074, 1141, 1261, 1403, 1450, 1701, 2862, 2936 cm^{-1};

HR-MS (ESI) spočteno pro $C_{29}H_{33}N_2O_3$ ($M+H^+$) 457.24857 naměřeno 457.24862;

T.t. 207 °C (odpařeno ze směsi CH_2Cl_2/hexane).

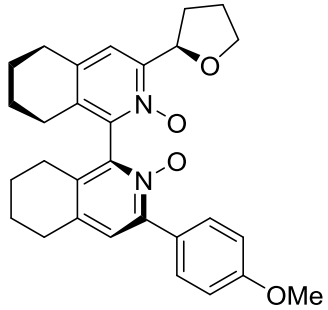
(*R*)-3-[(*R*)-Tetrahydrofuran-2-yl]-3´-(4-methoxyfenyl)-(5,5´,6,6´,7,7´,8,8´-oktahydro-1,1´-bisisochinolin)-*N*,*N*´-dioxid ((*R,R)*-99c).



3-(4-Methoxyfenyl)-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin-*N*-oxid **98c** (319 mg, 1.25 mmol). Kolonovou chromatografií odparku na silikagelu (1/0→7/3 $CHCl_3$/aceton + 0.5% EtOH) bylo získáno 150 mg (*R,R*) produktu, který byl však znečištěný druhým diastereoisomerem (*S,R*). Další kolonovou chromatografií na silikagelu (1/0→6/4 $CHCl_3$/aceton) bylo získáno 96 mg čistšího produktu, který však stále obsahoval druhý diastereoisomer. Třetí kolonovou chromatografií na silikagelu (1/0→6/4 CH_2Cl_2/aceton) bylo získáno 33 mg (7%) čistého produktu (*R,R)*-**99c** ve formě nažloutlého prášku.

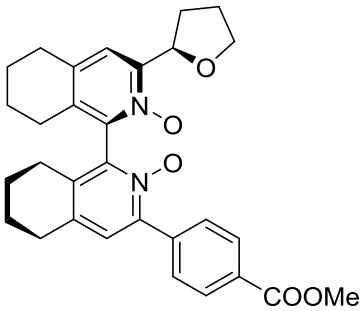
^{1}H NMR (600 MHz, C_6D_6) δ 1.28–1.53 (m, 10H), 1.84 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.06–2.13 (m, 2H), 2.30 (s, 4H), 2.71–2.89(m, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.60 (dd, *J* = 15.1, 7.2 Hz, 1H), 3.83 (dt, *J* = 8.0, 6.2 Hz, 1H), 5.57 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 6.85–6.79 (m, 3H), 7.31 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H);
^{13}C NMR (151 MHz, C_6D_6) δ 22.26, 22.32 (2C), 22.34, 24.79 (2C), 25.83, 28.48, 28.69, 31.75, 54.79, 68.76, 75.95, 113.60 (2C), 122.46, 126.23 126.75, 131.53 (2C), 133.90, 134.00, 134.07, 134.53, 142.86, 143.23, 146.30, 150.98, 160.63;
IR (KBr) ν 833, 1073, 1180, 1259, 1385, 1403, 1453, 1516, 1607, 2860, 2933 cm^{-1};
HR-MS (ESI) spočteno pro $C_{29}H_{33}N_2O_4$ ($M+H^+$) 473.24348 naměřeno 473.24351;
T.t. 181 °C (odpařeno ze směsi CH_2Cl_2/hexane).

(*S*)-3-[(*R*)-Tetrahydrofuran-2-yl]-3´-(4-methoxyfenyl)-(5,5´,6,6´,7,7´,8,8´-oktahydro-1,1´-bisisochinolin)-*N*,*N*´-dioxid ((*S*,*R*)-99c).



3-(4-Methoxyfenyl)-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin-*N*-oxid **98c** (319 mg, 1.25 mmol). Kolonovou chromatografií odparku na silikagelu (1/0→7/3 $CHCl_3$/aceton + 0.5% EtOH) bylo získáno 145 mg (*S*,*R*) produktu, který byl však znečištěný druhým diastereoisomerem (*R*,*R*). Další kolonovou chromatografií na silikagelu (1/0→6/4 $CHCl_3$/aceton) bylo získáno čistšího produktu 96 mg, který však stále obsahoval druhý diastereoisomer. Třetí kolonovou chromatografií na silikagelu (1/0→6/4 CH_2Cl_2/aceton) bylo v 42 mg (9%) čistého produktu (*S,R)*-**99c** ve formě nažloutlého prášku.
^{1}H NMR (600 MHz, C_6D_6) δ 1.29–1.30 (m, 10H), 1.94–2.14 (m, 3H), 2.26 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 2.35 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.60–2.69 (m, 1H), 2.71–2.87 (m, 2H), 3.21–3.27 (m, 3H), 3.63 (dd, *J* = 15.1, 7.2 Hz, 1H), 3.78–3.86 (m, 1H), 5.71–5.76 (m, 1H), 6.81 (dt, *J* = 9.8, 2.6 Hz, 3H), 7.36 (s, 1H), 7.94–7.98 (m, 2H);
^{13}C NMR (151 MHz, C_6D_6) δ 22.24 (2C), 22.29, 22.32, 24.80, 24.85, 25.85, 28.48, 28.75, 31.77, 54.79, 69.06, 75.99, 113.60 (2C), 122.56, 126.22, 126.83, 131.57 (2C), 133.83, 134.43, 134.46, 134.70, 142.85, 143.13, 146.24, 151.15, 160.64;
IR (KBr) ν 833, 1073, 1180, 1259, 1403, 1455, 1516, 1607, 2864, 2935 cm^{-1};
HR-MS (ESI) spočteno pro $C_{29}H_{33}N_2O_4$ ($M+H^+$) 473.24348 naměřeno 473.24362;
T.t. 132 °C (odpařeno ze směsi CH_2Cl_2/hexane).

(*R*)-3-[(*R*)-Tetrahydrofuran-2-yl]-3´-(4-methylbenzoát)-(5,5´,6,6´,7,7´,8,8´-oktahydro-1,1´-bisisochinolin)-*N,N´*-dioxid ((*R,R)*-99d).



Methyl 4-(5,6,7,8-tetrahydroisochinolin-3-yl)benzoát-*N*-oxid **98d** (354 mg, 1.25 mmol). Kolonovou chromatografií odparku na silikagelu (1/0→6/4 $CHCl_3$/aceton + 0.5% EtOH) bylo získáno 119 mg (*R,R*) produktu, který byl však znečištěný druhým diastereoisomerem (*S,R*). Další kolonovou chromatografií na silikagelu (1/0→6/4 $CHCl_3$/aceton) bylo získáno 84 mg čistšího produktu, který však stále obsahoval druhý diastereoisomer. Třetí kolonovou chromatografií na silikagelu (1/0→1/1 CH_2Cl_2/aceton) bylo získáno 56 mg (9%) čistého produktu (*R,R)*-**99d** ve formě nažloutlého prášku.

^{1}H NMR (600 MHz, C_6D_6) δ 1.30–1.50(m, 10H), 1.90–1.99 (m, 1H), 1.99–2.12 (m, 2H), 2.23 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.34 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.60–2.68 (m, 1H), 2.71–2.79 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.61 (dt, *J* = 11.1, 5.6 Hz, 1H), 3.78–3.84 (m, 1H), 5.72 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.85–7.90 (m, 2H), 8.14–8.18 (m, 2H);

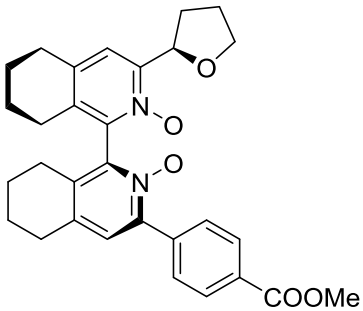
^{13}C NMR (151 MHz, C_6D_6) δ 22.13, 22.19 (2C), 22.29, 24.74, 24.91, 25.83, 28.43, 28.70, 31.78, 51.62, 69.06, 75.95, 122.68, 127.30, 129.38 (2C), 130.07 (2C), 130.92, 133.81, 134.37, 134.65, 135.84, 138.15, 142.41, 143.31, 145.37, 151.21, 166.43;

IR (KBr) ν 717, 779, 1073, 1108, 1262, 1278, 1403,1434, 1722, 2877, 2936 cm^{-1};

HR-MS (ESI) spočteno pro $C_{30}H_{33}N_2O_5$ ($M+H^+$) 501.23840 naměřeno 501.23832;

T.t. 134 °C (odpařeno ze směsi CH_2Cl_2/hexane).

(*S*)-3-[(*R*)-Tetrahydrofuran-2-yl]-3´-(4-methylbenzoát)-(5,5´,6,6´,7,7´,8,8´-oktahydro-1,1´-bisisochinolin)-*N,N´*-dioxid ((*S,R)*-99d).



Methyl 4-(5,6,7,8-tetrahydroisochinolin-3-yl)benzoát-*N*-oxid **98d** (354 mg, 1.25 mmol). Kolonovou chromatografií odparku na silikagelu (1/0→6/4 $CHCl_3$/aceton + 0.5% EtOH) bylo získáno 148mg (*S,R*) produktu, který byl však znečištěný druhým diastereoisomerem (*R,R*). Další kolonovou chromatografií na silikagelu (1/0→6/4 $CHCl_3$/aaceton) bylo získáno 89 mg čistšího produktu, který však stále obsahoval druhý diastereoisomer. Třetí kolonovou chromatografií na silikagelu (1/0→1/1 CH_2Cl_2/aceton) bylo získáno 43 mg (7%) čistého produktu (*S,R)*-**99d** ve formě nažloutlého prášku.

^{1}H NMR (600 MHz, C_6D_6) δ 1.28–1.46 (m, 7H), 1.47–1.56 (m, (3H), 1.82 (dq, *J* = 13.7, 7.1 Hz, 1H), 2.03–2.12 (m, 2H), 2.21–2.35 (m, 4H), 2.70–2.84 (m, 3H), 3.47 (q, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.83 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.56 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 8.16 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H);

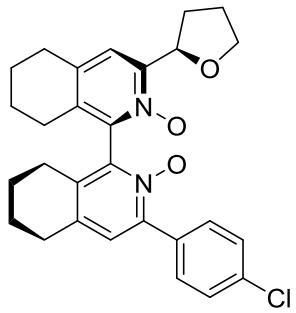
^{13}C NMR (151 MHz, C_6D_6) δ 22.21 (3C), 22.27, 24.76, 24.86, 25.84, 28.44, 28.66, 31.74, 51.62, 68.77, 75.91, 122.65, 127.28, 129.40 (2C), 130.03 (2C), 130.93, 133.88, 134.12, 134.68, 135.49, 138.13, 142.40, 143.38, 145.48, 151.05, 166.44;

IR (KBr) ν 717, 779, 1073, 1108, 1261, 1277, 1403, 1434, 1721, 2860, 2931 cm^{-1};

HR-MS (ESI) spočteno pro $C_{30}H_{33}N_2O_5$ ($M+H^+$) 501.23840 naměřeno 501.23847;

T.t. 141 °C (odpařeno ze směsi CH_2Cl_2/hexane).

(*R*)-3-[(*R*)-Tetrahydrofuran-2-yl]-3´-(4-chlorfenyl)-(5,5´,6,6´,7,7´,8,8´-oktahydro-1,1´-bisisochinolin)-*N*,*N*´-dioxid ((*R,R)*-99e).



3-(4-Chlorfenyl)-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin-*N*-oxid **98e** (325 mg, 1.25 mmol). Kolonovou chromatografií odparku na silikagelu (1/0→6/4 CH_2Cl_2/aceton + 0.5% EtOH) bylo získáno 132 mg (*R*,*R*) produktu, který byl však znečištěný druhým diastereoisomerem (*S*,*R*). Další kolonovou chromatografií na silikagelu (1/0→6/4 CH_2Cl_2/aceton) bylo získáno 90 mg čistšího produktu, který však stále obsahoval druhý diastereoisomer. Třetí kolonovou chromatografií na silikagelu (1/0→1/1 CH_2Cl_2/aceton) bylo získáno 54 mg (9%) čistého produktu (*R,R)*-**99e** ve formě nažloutlého prášku.

^{1}H NMR (600 MHz, C_6D_6) δ 1.31–1.50 (m, 10H), 1.95 (ddt, *J* = 12.8, 8.2, 6.3 Hz, 1H), 1.98–2.11 (m, 2H), 2.25 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.34 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.63 (dq, *J* = 13.1, 7.6 Hz, 1H), 2.67–2.77 (m, 2H), 3.62 (q, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.82 (dd, *J* = 13.7, 6.9 Hz, 1H), 5.69 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 7.12–7.15 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.64–7.68 (m, 2H);

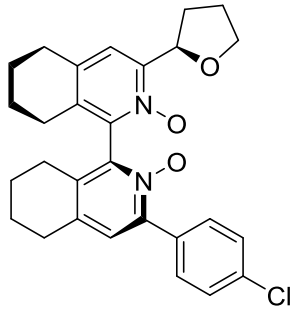
^{13}C NMR (151 MHz, C_6D_6) δ 22.15, 22.21 (2C), 22.29, 24.80, 24.91, 25.89, 28.49, 28.72, 31.73, 69.09, 75.97, 122.81, 127.03, 131.49 (4C), 132.21, 133.78, 134.61, 134.85, 135.06, 135.45, 142.45, 143.22, 145.18, 151.10;

IR (KBr) ν 828, 1014, 1073, 1089, 1259, 1404, 1451, 2871, 2936 cm^{-1};

HR-MS (ESI) spočteno pro $C_{28}H_{30}N_2O_3Cl$ ($M+H^+$) 477.19395 naměřeno 477.19390;

T.t. 156 °C (odpařeno ze směsi CH_2Cl_2/hexane).

(*S*)-3-[(*R*)-Tetrahydrofuran-2-yl]-3´-(4-chlorfenyl)-(5,5´,6,6´,7,7´,8,8´-oktahydro-1,1´-bisisochinolin)-*N*,*N*´-dioxid ((*S*,*R*)-99e).



3-(4-Chlorfenyl)-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin-*N*-oxid **98e** (325 mg, 1.25 mmol). Kolonovou chromatografií odparku na silikagelu (1/0→7/3 CH_2Cl_2/aceton + 0.5% EtOH) bylo získáno 162 mg (*S*,*R*) produktu, který byl však znečištěný druhým diastereoisomerem (*R*,*R*). Další kolonovou chromatografií na silikagelu (1/0→6/4 CH_2Cl_2/aceton) bylo získáno čistšího produktu 88 mg, který však stále obsahoval druhý diastereoisomer. Třetí kolonovou chromatografií na silikagelu (1/0→6/4 CH_2Cl_2/aceton) bylo získáno 44 mg (7%) čistého produktu (*S*,*R*)-**99e** ve formě nažloutlého prášku.

^{1}H NMR (600 MHz, C_6D_6) δ 1.30–1.47 (m, 7H), 1.47–1.54 (m, 3H), 1.78–1.86 (m, 1H), 2.03–2.12 (m, 2H), 2.24–2.31 (m, 4H), 2.71–2.83 (m, 3H), 3.59 (q, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.83 (dt, *J* = 8.3, 6.2 Hz, 1H), 5.56 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 7.14 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H);

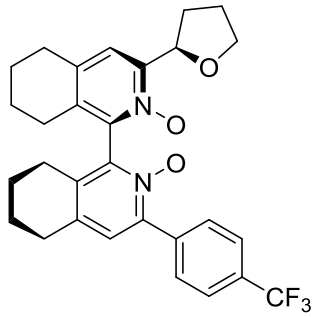
^{13}C NMR (151 MHz, C_6D_6) δ 22.23 (3C), 22.29, 24.78, 24.83, 25.83, 28.45, 28.65, 31.74, 68.77, 75.90, 122.62, 126.93, 131.43 (4C), 132.24, 133.83, 134.07, 134.65, 135.03, 135.09, 142.46, 143.33, 145.29, 151.05;

IR (KBr) ν 728, 821, 843, 1012, 1079, 1262, 1404, 1451, 2861, 2930 cm^{-1};

HR-MS (ESI) spočteno pro $C_{28}H_{30}N_2O_3Cl$ ($M+H^+$) 477.19395 naměřeno 477.19397;

T.t. 218 °C (odpařeno ze směsi CH_2Cl_2/hexane).

(*R*)-3-[(*R*)-Tetrahydrofuran-2-yl]-3´-(4-(trifluormethyl)fenyl)-(5,5´,6,6´,7,7´,8,8´-oktahydro-1,1´-bisisochinolin)-*N*,*N*´-dioxid ((*R*,*R*)-99f).



3-(4-(Trifluormethyl)fenyl)-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin-*N*-oxid **98f** (325 mg, 1.25 mmol). Kolonovou chromatografií odparku na silikagelu (1/0→6/4 CH_2Cl_2/aceton) bylo získáno 128 mg (*R*,*R*) produktu, který byl však znečištěný druhým diastereoisomerem (*S*,*R*). Další kolonovou chromatografií na silikagelu (1/0→1/1 CH_2Cl_2/aceton) bylo získáno 93 mg čistšího produktu, který však stále obsahoval druhý diastereoisomer. Třetí kolonovou chromatografií na silikagelu (1/0→1/1 CH_2Cl_2/aceton) bylo získáno 64 mg (10%) čistého produktu (*R*,*R*)-**99f** ve formě nažloutlého prášku.

^{1}H NMR (600 MHz, C_6D_6) δ 1.30–1.50 (m, 10H), 1.94 (ddt, *J* = 12.7, 8.2, 6.2 Hz, 1H), 2.05 (ddt, *J* = 38.9, 17.4, 6.3 Hz, 2H), 2.25 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.33 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.64 (dq, *J* = 13.0, 7.6 Hz, 1H), 2.75 (ddt, *J* = 16.9, 12.4, 6.5 Hz, 2H), 3.62 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.81 (ddd, *J* = 8.2, 7.0, 5.5 Hz, 1H), 5.71 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 7.34–7.40 (m, 3H), 7.74 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H);

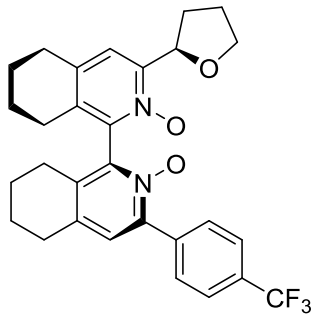
^{13}C NMR (151 MHz, C_6D_6) δ 22.11, 22.18, 22.22, 22.30, 24.79, 24.92, 25.84, 28.46, 28.68, 31.77, 69.07, 75.92, 122, 77, 124.88 (q, *J* = 272.3 Hz), 124.92 (q, *J* = 3.8 Hz, 2C), 127.22, 130.44 (2C), 130.69 (q, *J* = 32.2 Hz), 133.75, 134.47, 134.70, 136.07, 137.32, 142.27, 143.35, 144.90, 151.23;

IR (KBr) ν 844, 1017, 1068, 1124, 1165, 1261, 1325, 1403, 2864, 2937 cm^{-1};

HR-MS (ESI) spočteno pro $C_{29}H_{30}N_2O_3F_3$ ($M+H^+$) 511.22030 naměřeno 511.22025;

T.t. 184 °C (odpařeno ze směsi CH_2Cl_2/hexane).

(*S*)-3-[(*R*)-Tetrahydrofuran-2-yl]-3´-(4-(trifluormethyl)fenyl)-()-(5,5´,6,6´,7,7´,8,8´-oktahydro-1,1´-bisisochinolin)-*N,N´*-dioxid ((*S,R)*-99f).



3-(4-(Trifluormethyl)fenyl)-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin-*N*-oxid **98f** (325 mg, 1.25 mmol). Kolonovou chromatografií odparku na silikagelu (1/0→6/4 CH_2Cl_2/aceton) bylo získáno 162 mg (*S,R*) produktu, který byl však znečištěný druhým diastereoisomerem (*R,R*). Další kolonovou chromatografií na silikagelu (1/0→1/1 CH_2Cl_2/aceton) bylo získáno čistšího produktu 88 mg, který však stále obsahoval druhý diastereoisomer. Třetí kolonovou chromatografií na silikagelu (1/0→1/1 CH_2Cl_2/aceton) bylo získáno 53 mg (8%) čistého produktu (*S,R)*-**99f** ve formě nažloutlého prášku.

^{1}H NMR (600 MHz, C_6D_6) δ 1.35–1.53 (m, 10H), 1.79–1.86 (m, 1H), 2.04–2.12 (m, 2H), 2.23–2.34 (m, 4H), 2.68–2.83 (m, 3H), 3.60 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.82 (dt, *J* = 8.3, 6.2 Hz, 1H), 5.55 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H);

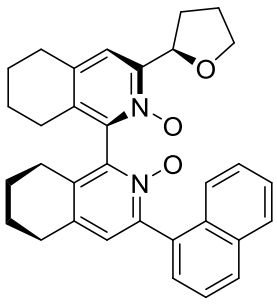
^{13}C NMR (151 MHz, C_6D_6) δ 22.18 (2C), 22.21, 22.26, 24.79, 24.88, 25.85, 28.48, 28.64, 29.52, 68.81, 75.85, 122.78, 124.88 (q, *J* = 272.2 Hz), 124.95 (q, *J* = 3.7 Hz, 2C), 130.39, 130.71 (q, *J* = 32.2 Hz), 133.86, 134.36, 134.83, 135.73, 137.26, 142.24, 143.38, 144.98,151.01;

IR (KBr) ν 845, 955, 1014, 1068, 1124, 1165, 1260, 1325, 1404, 2866, 2936 cm^{-1};

HR-MS (ESI) spočteno pro $C_{29}H_{30}N_2O_3F_3$ ($M+H^+$) 511.22030 naměřeno 511.22032;

T.t. 154 °C (odpařeno ze směsi CH_2Cl_2/hexane).

(*R*)-3-[(*R*)-Tetrahydrofuran-2-yl]-3´-(α-naftyl)-(5,5´,6,6´,7,7´,8,8´-oktahydro-1,1´-bisisochinolin)-*N*,*N*´-dioxid ((*R*,*R*)-99g).



3-(4-(α-Naftyl)-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin-*N*-oxid **98g** (344 mg, 1.25 mmol). Kolonovou chromatografií odparku na silikagelu (1/0→6/4 $CHCl_3$/aceton + 0,5% EtOH) bylo získáno 156 mg (*R*,*R*) produktu, který byl však znečištěný druhým diastereoisomerem (*S*,*R*). Druhou kolonovou chromatografií na silikagelu (1/0→1/1 toluen/aceton) nebylo dosaženo zlepšení a bylo získáno 101 mg produktu obsahujícího druhý diastereoisomer (*S*,*R*). Další kolonovou chromatografií na silikagelu (1/0→1/1 CH_2Cl_2/aceton) bylo získáno 71 mg čistšího produktu, který však stále obsahoval druhý diastereoisomer. Čtvrtou kolonovou chromatografií na silikagelu (1/0→1/1 CH_2Cl_2/aceton) bylo získáno 25 mg (4%) čistého produktu (*R*,*R*)-**99g** ve formě nažloutlého prášku.

^{1}H NMR (600 MHz, C_6D_6) δ 1.28–1.51 (m, 10H), 1.87–1.93 (m, 1H), 1.97–2.19 (m, 2H), 2.21–2.34 (m, 5H), 2.62 (dt, *J* = 13.0, 7.5 Hz, 1H), 2.74–2.97 (m, 2H), 3.60 (p, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.75–3.82 (m, 1H), 5.72 (dt, *J* = 17.1, 7.0 Hz, 1H), 6.65–6.78 (m, 1H), 7.18–7.34 (m, 4H), 7.41–7.45 (m, 1H), 7.57–7.66 (m, 2H), 7.73–8.19 (m, 1H);

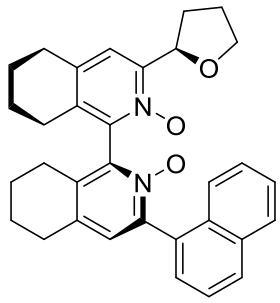
^{13}C NMR (151 MHz, C_6D_6) δ 22.20, 22.23 (2C), 22.23–22.30 (m, 1H), 24.81, 25.01, 25.84, 28.38–28.50 (m, 1H), 28.65–28.71 (m, 1H), 31.63–31.76 (m, 1H), 69.06, 75.90–75.98 (1C), 122.61–122.69 (m, 1C), 125.01,125.80–125.90 (m, 1C), 126.02–126.18 (1C), 126.41, 127.04, 128.57–128.73 (m, 1H), 128.90–129.01 (m, 1C), 132.23, 132.39, 133.11, 133.84–134.01 (m, 1C), 134.61–134.86 (m, 1C), 135.71, 135.88, 142.36–142.44 (m, 1H), 142.93–143.03 (m, 1H), 146.60, 147.18, 151.12–151.23 (m, 1C);

IR (KBr) ν 409, 512, 542, 779, 803, 1072, 1403, 1614, 1710, 2864, 2934 cm^{-1};

HR-MS spočteno pro $C_{32}H_{33}N_2O_3$ ($M+H^+$) 493.24857 naměřeno 493.24858;

T.t. 105 °C (odpařeno ze směsi CH_2Cl_2/hexane).

(*S*)-3-[(*R*)-Tetrahydrofuran-2-yl]-3´-(4-(α-naftyl)-()-(5,5´,6,6´,7,7´,8,8´-oktahydro-1,1´-bisisochinolin)-*N*,*N*´-dioxid ((*S*,*R*)-99g).



3-(4-(α-Naftyl)-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin-*N*-oxid **98g** (344 mg, 1.25 mmol). Kolonovou chromatografií odparku na silikagelu (1/0→6/4 $CHCl_3$/Aceton + 0,5% EtOH) bylo získáno 145 mg (*S*,*R*) produktu, který byl však znečištěný druhým diastereoisomerem (*R*,*R*). Druhou kolonovou chromatografií na silikagelu (1/0→1/1 toluen/aceton) nebylo dosaženo zlepšení a bylo získáno 95 mg produktu obsahujícího druhý diastereoisomer (*R*,*R*). Další kolonovou chromatografií na silikagelu (1/0→1/1 CH_2Cl_2/aceton) bylo získáno čistšího produktu 51 mg, který však stále obsahoval druhý diastereoisomer. Čtvrtou kolonovou chromatografií na silikagelu (1/0→1/1 CH_2Cl_2/aceton) bylo získáno 20 mg (3%) čistého produktu (*S*,*R*)-**99g** ve formě nažloutlého prášku.

^{1}H NMR (600 MHz, C_6D_6) δ 1.29–1.53 (m, 8H), 1.81–1.89 (m, 1H), 1.98–2.10 (m, 1H), 2.11–2.17 (m, 2H), 2.21–2.35 (m, 5H), 2.71–3.02 (m, 3H), 3.59 (p, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.78–3.85 (m, 1H), 5.50–5.57 (m, 1H), 6.69 – 6.81 (m, 1H), 7.23–7.30 (m, 3H), 7.32–7.44 (m 1H), 7.56–7.69 (m, 3H), 7.76–8.22 (m, 1H);

^{13}C NMR (151 MHz, C_6D_6) δ 22.13–22.31 (m, 4C), 24.79–24.86 (m, 1C), 24.90–25.04 (m, 1C), 25.82–25.86 (m, 1C), 28.39–28.48 (m, 1C), 28.62, 31.67, 68.74, 75.96, 122.59, 124.96, 125.83–25.89 (m, 1C), 126.01–126.17 (m, 1C), 126.50, 127.29, 128.95, 129.49, 129.99, 132.30, 132.34, 133.19, 133.82, 133.98, 135.34, 142.34, 143.02, 146.73, 147.47, 150.98;

IR (KBr) ν 410, 575, 779, 803, 1073, 1263, 1403, 1610, 1686, 2865, 2934 cm^{-1};

HR-MS spočteno pro $C_{32}H_{33}N_2O_3$ ($M+H^+$) 493.24857 naměřeno 493.24865;

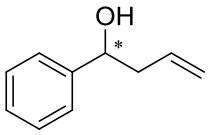
T.t. 124 °C (odpařeno ze směsi CH_2Cl_2/hexane).

5.6 Allylace aldehydů allyltrichlorsilanem katalyzované nesymetricky substituovanými *N,N´*-dioxidy.

Obecný předpis pro allylace aldehydů.

K substrátu **102a**-**102e** (0,25 mmol) byl přidán 1 ml roztoku katalyzátoru **99a**-**99g** v THF nebo CH_2Cl_2 (c = 1.25 μmol/ml). Poté byl přidán 1.5 ekvivalent diisopropylethylaminu (65 μl, 0,375 mmol) a směs byla ochlazena na -78 °C pomocí směsi suchý led/aceton. Po ochlazení byl přidán 1.5 molární ekvivalent allyltrichlorsilanu (0,375, 57 μl) a reakce byla míchána 2 hodiny. Následně byla ukončena přídavkem nasyceného roztoku $NaHCO_3$ (0.5 ml) a vytřepána CH_2Cl_2 (3 × 1 ml). Organická fáze byla odpařena na rotační vakuové odparce a odparek byl rozpuštěn v 1.5 ml $CDCl_3$. Do roztoku byl přidán mesitylen (0.25 mmol, 35.5 μl) a část roztoku byla odebrána na měření výtěžku pomocí ^{1}H NMR. Z druhé části roztoku byl izolován produkt pomocí PTLC chromatografie, který byl dále použit pro měření enantiomerního přebytku pomocí HPLC s chirální stacionární fází.

1-Fenylbut-3-en-1-ol (104a).



Benzaldehyd **102a** (25.5 µl, 0,25 mmol). Enantiomerní přebytek byl měřen pomocí HPLC kolony s chirální stacionární fází: Lux Cellulose-3, λ = 215 nm, 23 °C, heptan/*i*-PrOH 200/5, 1 ml/min, t_s = 11.3 min, t_r = 11.9 min.

Naměřené ^{1}H NMR spektrum odpovídá hodnotám uvedeným v literatuře.[23]

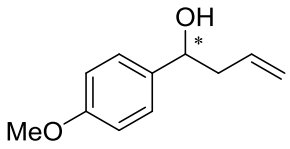
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.41 (br s, 1H), 2.54 (tt, *J* = 6.1, 1.2 Hz, 2H), 4.73 (dd, *J* = 7.1, 5.8 Hz, 1H), 5.13–5.23 (m, 2H), 5.84 (ddt, *J* = 17.2, 10.2, 7.1 Hz, 1H), 7.29–7.35 (m, 1H), 7.35–7.42 (m, 4H).

Tabulka 5.1 Výsledky allylací benzaldehydu **102a**.

Katalyzátor	THF ee (%)[a], výtěžek (%)[b]	CH_2Cl_2 ee (%)[a], výtěžek (%)[b]	Katalyzátor	THF ee (%)[a], výtěžek (%)[b]	CH_2Cl_2 ee (%)[a], výtěžek (%)[b]
(*R*,*R*)-**99c**	83 (*R*), 78	11 (*S*), 41	(*S*,*R*)-**99c**	94 (*S*), 83	28 (*R*), 42
(*R*,*R*)-**99b**	89 (*R*), 49	17 (*S*), 59	(*S*,*R*)-**99b**	93 (*S*), 89	33 (*R*), 82
(*R*,*R*)-**99a**	90 (*R*), 75	17 (*S*), 23	(*S*,*R*)-**99a**	94 (*S*), 97	30 (*R*), 87
(*R*,*R*)-**99e**	88 (*R*), 74	11 (*S*), 86	(*S*,*R*)-**99e**	93 (*S*), 94	24 (*R*), 81
(*R*,*R*)-**99d**	87 (*R*), 90	1 (*R*), 60	(*S*,*R*)-**99d**	93 (*S*), 98	0, 87
(*R*,*R*)-**99f**	94 (*R*), 72	32 (*R*), 91	(*S*,*R*)-**99f**	94 (*S*), 95	5 (*R*), 74
(*R*,*R*)-**99g**	88 (*R*), 66	12 (*R*), 86	(*S*,*R*)-**99g**	92 (*S*), 92	19 (*R*), 70

[a] určeno pomocí HPLC, [b] určeno pomocí ^{1}H NMR za použití mesitylenu jako vnitřního standartu.

1-(4-Methoxyfenyl)but-3-en-1-ol (104b).



4-Methoxybenzaldehyd **102b** (30.4 µl, 0,25 mmol). Enantiomerní přebytek byl měřen pomocí HPLC kolony s chirální stacionární fází: Lux Cellulose-1, λ = 225 nm, 23 °C, heptan/*i*-PrOH 200/5, 1 ml/min, t_s = 21.4 min, t_r = 25.5 min.

Naměřené ^{1}H NMR spektrum odpovídá hodnotám uvedeným v literatuře.[23]

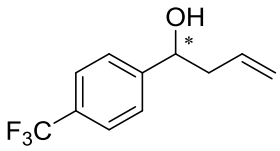
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.10 (br s, 1H), 2.44–2.59 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.70 (s, 1H), 5.10–5.22 (m, 2H), 5.75–5.75 (m, 1H), 6.88–6.93 (m, 2H), 7.29–7.32 (m, 2H).

Tabulka 5.2 Výsledky allylací 4-methoxybenzaldehydu **102b**.

Katalyzátor	THF ee (%)[a], výtěžek (%)[b]	CH_2Cl_2 ee (%)[a], výtěžek (%)[b]	Katalyzátor	THF ee (%)[a], výtěžek (%)[b]	CH_2Cl_2 ee (%)[a], výtěžek (%)[b]
(*R*,*R*)-**99c**	70 (*R*), 74	7 (*S*), 7	(*S*,*R*)-**99c**	91 (*S*), 43	12 (*R*), 48
(*R*,*R*)-**99b**	76 (*R*), 76	10 (*S*), 16	(*S*,*R*)-**99b**	88 (*S*), 45	7 (*R*), 8
(*R*,*R*)-**99a**	81 (*R*), 74	53 (*S*), 52	(*S*,*R*)-**99a**	90 (*S*), 90	7 (*R*), 23
(*R*,*R*)-**99e**	72 (*R*), 54	31 (*S*), 51	(*S*,*R*)-**99e**	75 (*S*), 66	0, 5
(*R*,*R*)-**99d**	77 (*R*), 81	17 (*S*), 31	(*S*,*R*)-**99d**	90 (*S*), 97	18 (*R*), 36
(*R*,*R*)-**99f**	80 (*R*), 62	22 (*S*), 58	(*S*,*R*)-**99f**	86 (*S*), 84	4 (*R*), 22
(*R*,*R*)-**99g**	71 (*R*), 48	38 (*S*), 58	(*S*,*R*)-**99g**	92 (*S*), 87	1 (*R*), 40

[a] určeno pomocí HPLC, [b] určeno pomocí ^{1}H NMR za použití mesitylenu jako vnitřního standartu.

1-(4-(Trifluormethyl)fenyl)but-3-en-1-ol (104c).



4-(Trifluormethyl)benzaldehyd **102c** (34 μl, 0,25 mmol). Enantiomerní přebytek byl měřen pomocí HPLC kolony s chirální stacionární fází: Lux Cellulose-3, λ = 225 nm, 23 °C, heptan/*i*-PrOH 200/5, 1 ml/min, t_s = 8.8 min, t_r = 9.3 min.

Naměřené ^{1}H NMR spektrum odpovídá hodnotám uvedeným v literatuře.[23]

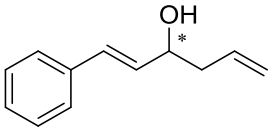
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.37–2.59 (m, 3H), 4.79 (dd, *J* = 7.9, 4.9 Hz, 1H), 5.14–5.22 (m, 1H), 5.74–5.86 (m, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H).

Tabulka 5.3 Výsledky allylací 4-(trifluormethyl)benzaldehydu **102c**.

Katalyzátor	THF ee (%)[a], výtěžek (%)[b]	CH_2Cl_2 ee (%)[a], výtěžek (%)[b]	Katalyzátor	THF ee (%)[a], výtěžek (%)[b]	CH_2Cl_2 ee (%)[a], výtěžek (%)[b]
(*R*,*R*)-**99c**	90 (*R*), 55	51 (*R*), 50	(*S*,*R*)-**99c**	93 (*S*), 77	1 (*R*), 43
(*R*,*R*)-**99b**	93 (*R*), 45	51 (*R*), 55	(*S*,*R*)-**99b**	91 (*S*), 62	15 (*R*), 23
(*R*,*R*)-**99a**	95 (*R*), 30	57 (*R*), 60	(*S*,*R*)-**99a**	93 (*S*), 75	6 (*R*), 54
(*R*,*R*)-**99e**	93 (*R*), 43	69 (*R*), 67	(*S*,*R*)-**99e**	91 (*S*), 64	12 (*S*), 59
(*R*,*R*)-**99d**	92 (*R*), 56	66 (*R*), 63	(*S*,*R*)-**99d**	93 (*S*), 53	30 (*S*), 68
(*R*,*R*)-**99f**	96 (*R*), 43	81 (*R*), 68	(*S*,*R*)-**99f**	88 (*S*), 71	30 (*S*), 54
(*R*,*R*)-**99g**	95 (*R*), 57	47 (*R*), 56	(*S*,*R*)-**99g**	91 (*S*), 64	11 (*S*), 62

[a] určeno pomocí HPLC, [b] určeno pomocí ^{1}H NMR za použití mesitylenu jako vnitřního standartu.

1-Fenyl-1,5-hexadien-3-ol (104d).



Cinnamaldehyd **102d** (31.5 µl, 0,25 mmol). Enantiomerní přebytek byl měřen pomocí HPLC kolony s chirální stacionární fází: Lux Cellulose-3, λ = 225 nm, 23 °C, heptan/*i*-PrOH 200/5, 1 ml/min, t_s = 15.3 min, t_r = 17.6 min.

Naměřené ^{1}H NMR spektrum odpovídá hodnotám uvedeným v literatuře.[23]

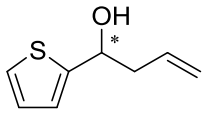
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.82 (br s, 1H), 2.34–2.56 (m, 1H), 4.39 (td, *J* = 6.7, 1.1 Hz, 1H), 5.16–5.25 (m, 1H), 5.83–5.95 (m, 1H), 6.27 (dd, *J* = 15.9, 6.3 Hz, 1H), 6.64 (dd, *J* = 15.9, 0.9 Hz, 1H), 7.24–7.29 (m, 1H), 7.37–7.32 (m, 1H), 7.41 (dt, *J* = 2.8, 1.9 Hz, 1H).

Tabulka 5.3 Výsledky allylací cinnamaldehydu **102d**.

Katalyzátor	THF ee (%)[a], výtěžek (%)[b]	CH_2Cl_2 ee (%)[a], výtěžek (%)[b]	Katalyzátor	THF ee (%)[a], výtěžek (%)[b]	CH_2Cl_2 ee (%)[a], výtěžek (%)[b]
(*R*,*R*)-**99c**	94 (*R*), 82	15 (*R*), 11	(*S*,*R*)-**99c**	95 (*S*), 77	17 (*R*), 12
(*R*,*R*)-**99b**	95 (*R*), 74	27 (*R*), 27	(*S*,*R*)-**99b**	93 (*S*), 86	4 (*S*), 36
(*R*,*R*)-**99a**	96 (*R*), 82	35 (*R*), 72	(*S*,*R*)-**99a**	94 (*S*), 80	20 (*R*), 30
(*R*,*R*)-**99e**	95 (*R*), 76	31 (*R*), 75	(*S*,*R*)-**99e**	85 (*S*), 66	31 (*R*), 38
(*R*,*R*)-**99d**	92 (*R*), 75	38 (*R*), 70	(*S*,*R*)-**99d**	93 (*S*), 84	33 (*R*), 62
(*R*,*R*)-**99f**	97 (*R*), 76	45 (*R*), 81	(*S*,*R*)-**99f**	82 (*S*), 78	35 (*R*), 48
(*R*,*R*)-**99g**	98 (*R*), 76	28 (*R*), 70	(*S*,*R*)-**99g**	87 (*S*), 78	40 (*R*), 68

[a] určeno pomocí HPLC, [b] určeno pomocí ^{1}H NMR za použití mesitylenu jako vnitřního standartu.

1-(Thiofen-2-yl)but-3-en-1-ol (104e).



Thiofen-2-karbaldehyd **102e** (23.4 µl, 0,25 mmol). Enantiomerní přebytek byl měřen pomocí HPLC kolony s chirální stacionární fází: Lux Cellulose-3, λ = 225 nm, 23 °C, heptan/*i*-PrOH 200/5, 1 ml/min, t_s = 13 min, t_r = 14.8 min.

Naměřené ^{1}H NMR spektrum odpovídá hodnotám uvedeným v literatuře.[23]

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.18 (br s, 1H), 2.60–2.72 (m, 2H), 5.00–5.04 (m, 1H), 5.16–5.27 (m, 1H), 5.86 (ddt, *J* = 17.1, 10.2, 7.1 Hz, 1H), 6.98–7.03 (m, 1H), 7.25–7.30 (m, 2H).

Tabulka 5.3 Výsledky allylací thiofen-2-karbaldehydu **102e**.

Katalyzátor	THF ee (%)[a], výtěžek (%)[b]	CH_2Cl_2 ee (%)[a], výtěžek (%)[b]	Katalyzátor	THF ee (%)[a], výtěžek (%)[b]	CH_2Cl_2 ee (%)[a], výtěžek (%)[b]
(*R*,*R*)-**99c**	66 (*R*), 4	37 (*S*), 1	(*S*,*R*)-**99c**	89 (*S*), 3	31 (*R*), 2
(*R*,*R*)-**99b**	33 (*R*), 3	46 (*S*), 2	(*S*,*R*)-**99b**	79 (*S*), 4	12 (*R*), 1
(*R*,*R*)-**99a**	47 (*R*), 5	46 (*S*), 13	(*S*,*R*)-**99a**	79 (*S*), 11	16 (*R*), 2
(*R*,*R*)-**99e**	52 (*R*), 5	52 (*S*), 2	(*S*,*R*)-**99e**	63 (*S*), 10	4 (*R*), 1
(*R*,*R*)-**99d**	45 (*R*), 3	51 (*S*), 1	(*S*,*R*)-**99d**	89 (*S*), 11	37 (*R*), 2
(*R*,*R*)-**99f**	58 (*R*), 4	25 (*S*), 2	(*S*,*R*)-**99f**	58 (*S*), 7	28 (*R*), 1
(*R*,*R*)-**99g**	78 (*R*), 6	49 (*S*), 3	(*S*,*R*)-**99g**	70 (*S*), 7	30 (*R*), 2

[a] určeno pomocí HPLC, [b] určeno pomocí ^{1}H NMR za použiti mesitylenu jako vnitřního standartu.

6. Závěr

1. Bylo připraveno a charakterizováno 14 nesymetricky substituovaných *N*,*N*´-dioxidů, z toho 12 nových, lišících se substituentem v *para* poloze arylového jádra pomocí oxidativního heterokaplinku.

2. Byla provedena série testovacích reakcí katalyzátorů při allylacích různých aldehydů ve dvou rozpouštědlech, avšak nebyl nalezen žádný obecný trend mezi substituentem v *para* poloze fenylového jádra a katalytickou aktivitou a asymetrickou indukcí katalyzátoru. Přesto však byly pro většinu substrátů nalezeny katalyzátory, které dosahovaly vysoké enantioselektivity přesahující 90 % za použití 0.5 mol% katalyzátoru.

7. Poděkování

Na závěr bych rád poděkoval především mému školiteli Prof. RNDr. Martinu Kotorovi CSc. za vedení mé diplomové práce, rady a především za trpělivost při jejím vypracování. Dále bych chtěl poděkovat RNDr. Davidu Nečasovi Ph.D., RNDr. Simoně Hybelbauerové Ph.D. za měření NMR spekter, Ing. Šárce Pšondrové za měření infračervených spekter a Mgr. Bohunce Šperlichové za měření bodů tání. Můj dík také patří mým kolegům z laboratoří 19 a 142. Taktéž bych chtěl poděkovat své rodině a přítelkyni za podporu během mých studií.

8. Použitá literatura

1. Fujii, M.; Honda, A. *J. Heterocycl. Chem.* **1992**, *29*, 931-933.
2. Nakajima, M.; Sasaki, Y.; Shiro, M.; Hashimoto, S.-I. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 341-344.
3. Nakajima, M.; Sasaki, Y.; Shiro, M.; Hashimoto, S.-I. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6419-6420.
4. Shimada, T.; Kina, A.; Ikeda, S.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2002**, *16*, 2799-2801.
5. Shimada, T.; Ikeda, S.; Hayashi, T. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6329-6337.
6. Malkov, V. A.; Bell, M.; Orsiny, M.; Pernazza, D.; Massa, A.; Herrmann, P.; Meghani, P.; Kočovský, P. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9659-9668.
7. Malkov, V. A.; Dufková, L.; Farrugia, L.; Kočovský, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 3674-3677.
8. Malkov, V. M.; Bell, N.; Castelluzo, F.; Kočovský, P. *Org. Lett.* **2005**, *15*, 3219-3222.
9. Chai, Q.; Song, C.; Sun, Z.; Ma, Y.; Ma, C.; Dai, Y.; Andrus, B. M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8611-8615.
10. Denmark, E. S.; Fan, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 687-707.
11. Bai, B.; Shen, L.; Ren, J.; Zhu, J. H. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 354-358.
12. Bai, B.; Zhu, J. H.; Pan, W. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 6829-6836.
13. Deng, Y.; Pan, W.; Pei, N. Y.; Li, L. J.; Bai, B.; Zhu, J. H. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 10431-10437.
14. O´Hora, S. P.; Incerti-Pradillos, A. C.; Kabeshov, A. M.; Shipilovskikh, A. S.; Rubtsov, E. A.; Elsegood, R. J. M.; Malkov, V. A. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*,4551-4555.
15. Hrdina, R.; Stará, G. I.; Dufková, L.; Mitchel, S.; Císařová, I.; Kotora, M. *Tetrahedron* **2006**, *62* 968-976.
16. Hrdina, R.; Kadlčíková, A.; Valterová, I.; Hodačová, J.; Kotora, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 3185-3191.
17. Hrdina, R.; Valterová, I.; Hodačová, J.; Císařová, I.; Kotora, M. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 822-826.
18 Hrdina, R.; Dračínský, M.; Valterová, I.; Hodačová, J.; Císařová, I.; Kotora, M. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1449-1456.

19. Kadlčíková, A.; Hrdina, R.; Valterová, I.; I.; Kotora, M. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1279-1283.
20. Kotora, M. *Pure App. Chemistry* **2010**, *82*, 1813-1826.
21. C. Reichardt. *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim (2005).
22. Ulč, J.; *Bakalářská práce* **2014**.
23. Wang, T.; Hao, Q.-X.; Huang, J.-J.; Niu, L.-J.; Gong, F. J.; Song, P.-M. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8712−8721.