

**Univerzita Karlova v Praze**

**Přírodovědecká fakulta**

Katedra organické a jaderné chemie



**Příprava axiálně chirálních pyridin-*N*-oxidů a jejich aplikace v organokatalýze**

**Mgr. Radim Hrdina**

**Dizertační práce**

**Praha 2007**

Praha 2007

## Poděkování

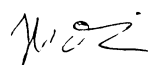
Na tomto místě bych chtěl poděkovat především svému školiteli prof. RNDr. Martinu Kotorovi, CSc. za velice zajímavé téma dizertační práce a za cenné rady, které mi pomáhaly řešit vzniklé syntetické problémy. Dále bych chtěl poděkovat svým rodičům za podporu během studia. Svým kamarádům z laboratoří 142, 18 a UOCHB bych chtěl poděkovat za příjemné pracovní prostředí. Dr. Valterové, Dr. Hodačové a Dr. Staré bych chtěl poděkovat za technickou podporu. V neposlední řadě bych chtěl poděkovat grantovým agenturám GAČR (Grant No. 203/05/0102), MŠMT (Centrum pro nová antivirotika a antineoplastika 1M0508) a MSM 0021620857 za poskytnuté finanční prostředky.

Prohlašuji, že jsem předloženou disertační práci zpracoval samostatně a všechny použité zdroje jsem řádně citoval.

Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

Praha 24.10.2007

Mgr. Radim Hrdina



## Obsah

1	Úvod	7
2	Přehled současného stavu problematiky	9
2.1	[2+2+2] Cyklotrimerizace alkyňů s nitrily	9
2.1.1	Mechanismus heterocyklotrimerizace	9
2.1.2.	Aplikace heterocyklotrimerizace v organické syntéze	12
2.2	Metody přípravy chirálních pyridin- <i>N</i> -oxidů a jejich aplikace v organokatalýze	21
2.2.1	Příprava chirálních pyridin- <i>N</i> -oxidů	22
2.2.2	Aplikace chirálních pyridin- <i>N</i> -oxidů v organokatalýze	28
3	Cíl dizertační práce	33
4	Výsledky a diskuze	35
4.1	Příprava aryl-tetrahydroisochinolin- <i>N</i> -oxidů a jejich aplikace v organokatalýze	36
4.1.1	[2+2+2] Heterocyklotrimerizace aryl-oktadiynů s nitrily	36
4.1.2	Příprava pyridin- <i>N</i> -oxidu <b>6</b> , dělení na enantiomery a aplikace v katalýze	41
4.2	Příprava pyridyl-tetrahydroisochinolin- <i>N,N'</i> -dioxidů a jejich aplikace v katalýze	43
4.2.1	[2+2+2] Heterocyklotrimerizace pyridyl-oktadiynů s benzonitrilem	43
4.2.2	Příprava bipyridin- <i>N,N'</i> -dioxidů <b>15</b> , dělení na enantiomery a aplikace v katalýze	46
4.3	Příprava isochinoliny- <i>N,N'</i> -dioxidů a jejich aplikace v katalýze	48
4.3.1	[2+2+2] Heterocyklotrimerizace 1-isochinoliny-1,7-oktadiynu s nitrily	48
4.3.2	Příprava bipyridin- <i>N,N'</i> -dioxidů <b>18a-18d</b> , dělení na enantiomery a aplikace v katalýze	49
4.4	Příprava bis(tetrahydroisochinolin)- <i>N,N'</i> -dioxidů a jejich aplikace v katalýze	54
4.4.1	Příprava <i>C</i> 2-symetrických bipyridinů [2+2+2] cyklotrimerizací tetraynu s nitrily	54
4.4.2	Příprava bipyridin- <i>N,N'</i> -dioxidů <b>21</b> , dělení na enantiomery a aplikace v katalýze	58
5	Experimentální část	67
6	Závěr	103
7	Seznam literatury	105
8	Přehled autorových publikací	109
9	Seznam zkratk	111

# 1 Úvod

Tato práce se zabývá přípravou organických katalyzátorů (organokatalyzátorů) a jejich aplikací v enantioselektivní katalýze. Organokatalýza je jedním z rychle se vyvíjejících moderních odvětví organické syntézy. Slovo organokatalýza znamená, že reakce je řízena katalytickým nebo substechiometrickým množstvím látky, která neobsahuje žádný kov. Rozsah reakcí, které je možno takto katalyzovat, se v poslední době značně rozšířil. Od aldolové kondenzace až po typické organokovové reakce jako je například Ullmannův kaplink.<sup>1</sup> Tento přístup má oproti kovové katalýze následující přednosti. Výhodou je cena katalyzátorů a fakt, že odpadem reakce není přechodný kov, který se v některých případech těžko odděluje od produktu reakce nebo přímo poškozují životní prostředí. Mezi doposud nevyřešené věci patří množství užitého katalyzátoru vzhledem k substrátu, TON mnohých organokatalyzátorů se pohybuje kolem čísla 100, dále pak rozpustnost organokatalyzátorů v běžných organických rozpouštědlech a dělení organokatalyzátorů od produktů jimi katalyzovaných reakcí.

Pozornost této práce byla zaměřena na katalytické reakce, kde Lewisova kyselina je aktivována Lewisovou bází. Do této kategorie spadají pyridin-*N*-oxidy, které vystupují jako Lewisovy báze a jsou vhodné pro aktivaci především organokřemičitých substrátů. Jedná se o reakce jako jsou allylace aldehydů, propargylace, redukce ketonů, otevírání epoxidů, aldolová kondenzace a mnohé další. V případě použití chirálních katalyzátorů je možné provádět tyto reakce enantioselektivně. K tomuto účelu již byla syntetizována řada chirálních pyridin-*N*-oxidů s různými prvky chiralit od centrální, axiální až po planární. Mnoho katalyzátorů je odvozeno z přírodních opticky aktivních sloučenin, další jsou syntetizovány enantioselektivně nebo jako racemické směsi, a poté děleny na enantiomery. Dělení racemických pyridin-*N*-oxidů lze uskutečnit pomocí HPLC s chirální stacionární fází nebo využít krystalizace s chirální Lewisovou kyselinou, například binolem.<sup>2</sup>

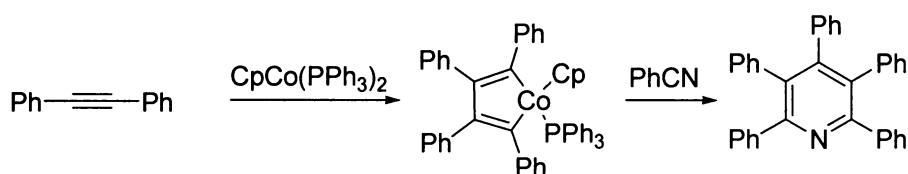
## 2 Přehled současného stavu problematiky

### 2.1 [2+2+2] Cyklotrimerizace alkinů s nitrily

#### 2.1.1 Mechanismus heterocyklotrimerizace

V roce 1876 Sir William Ramsay uskutečnil asi vůbec první přípravu pyridinu cyklotrimerizací. Rozžhavenou železnou trubkou nechal proudit směs acetylenu s kyanovodíkem a získal tak malé množství pyridinu.<sup>3</sup> Téměř o sto let později v roce 1973 Wakatsuki a kolektiv popsali [2+2+2] cyklotrimerizaci alkinů s nitrily (heterocyklotrimerizaci).<sup>4</sup> Tato cyklotrimerizace byla uskutečněna reakcí difenylacetylenu a benzonitrilu s komplexem jednomocného kobaltu  $\text{CpCo}(\text{PPh}_3)_2$ . V prvním kroku vznikl kobaltacyklopentadien, který následnou reakcí s benzonitrilem poskytl požadovaný pyridin (schéma 2.1.1).

Schéma 2.1.1



V roce 1974 Vollhardt a jeho skupina provedli tuto reakci katalyticky s cyklopentadienyl dikarbonylovým komplexem kobaltu  $\text{CpCo}(\text{CO})_2$  a navrhli dodnes všeobecně přijímaný katalytický mechanismus reakce (schéma 2.1.2).<sup>5</sup> Katalytický cyklus začíná disociací ligandů, dvou molekul oxidu uhelnatého, za vzniku 14 elektronového komplexu. Do uvolněných koordinačních míst se koordinují dvě trojné vazby alkinů a dochází ke tvorbě kobaltacyklopentadienu (16 elektronový komplex). Do zbývajících volných koordinačních míst se koordinuje nitril, který posléze podléhá [4+2] cykloadici nebo reaguje inzerčně do vazby kov-uhlík. Který krok je preferován, zda inserční nebo cykloadiční, není dosud vyjasněno. V posledním kroku se reductivní eliminací uvolňuje kýžený produkt a katalyzátor se vrací zpět do cyklu. Mezi nejvyužívanější komplexy Co patří sloučeniny s formálním vzorcem  $\text{CpCoL}$ . Cyklopentadienyl zůstává během katalytického cyklu navázan na kobalt. L představuje ligand, který se koordinuje ke kovu a stabilizuje ho. Pokud je koordinace silná, komplex bývá stálý, nereaktivní, a na jeho aktivaci je třeba drastických podmínek. Pokud je naopak koordinace slabá, komplex je sice reaktivní za nízkých teplot, snadno ale podléhá rozkladu. Mezi uvedenými ligandy nejnadhěji odstupuje ethylen a katalyzátor je již aktivní při 0 °C. Dále pak

cyklooktadienový ligand, k jehož disociaci je třeba teploty nad 120 °C. Nejhůř disociuje oxid uhelnatý, k jehož odstranění z molekuly je třeba teplot nad 140 °C.<sup>6</sup> Disociaci lze provést také fotochemicky viditelným světlem<sup>7</sup> nebo pomocí mikrovln (schéma 2.1.3).<sup>8</sup>

Schéma 2.1.2

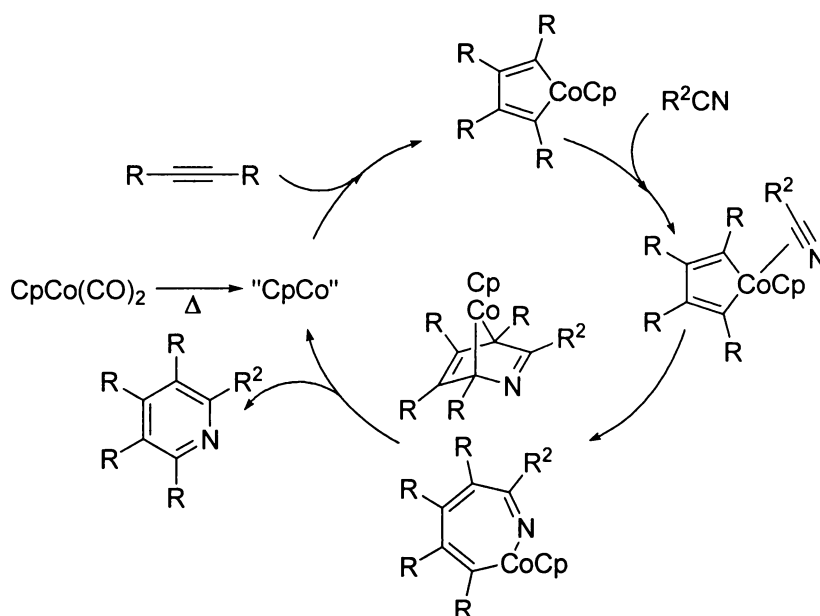
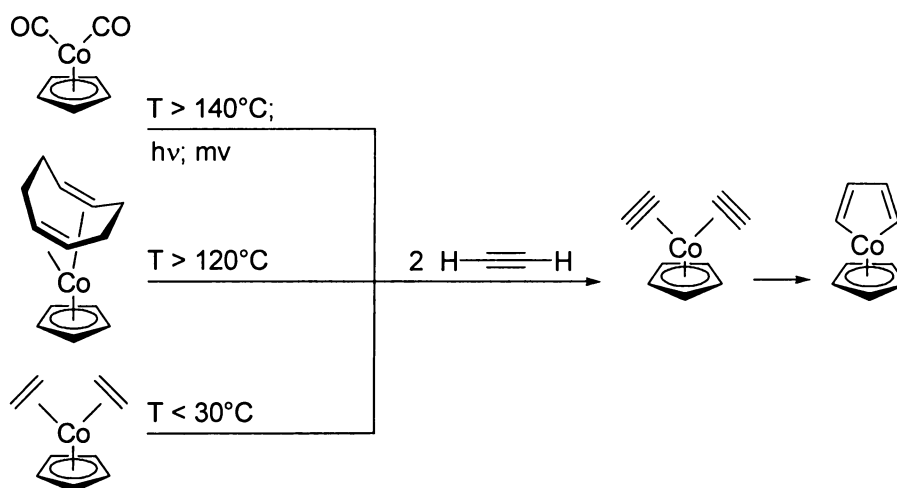


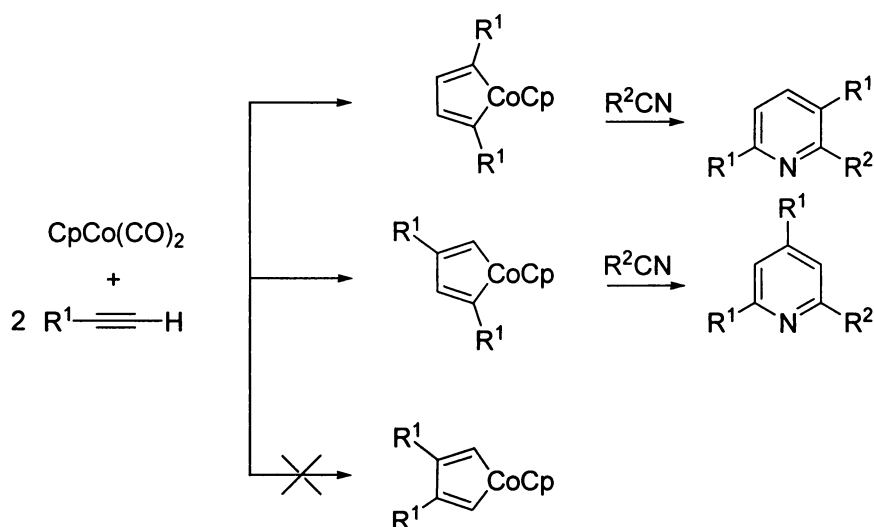
Schéma 2.1.3



Při cyklotrimerizaci nesymetricky substituovaných alkinů s nitrily se projevují dva faktory: regioselektivita a chemoselektivita. V prvním případě se jedná o vzájemnou polohu substituentů na pyridinovém jádře, v druhém případě se jedná o poměr produktů heterocyklotrimerizace a homocyklotrimerizace.

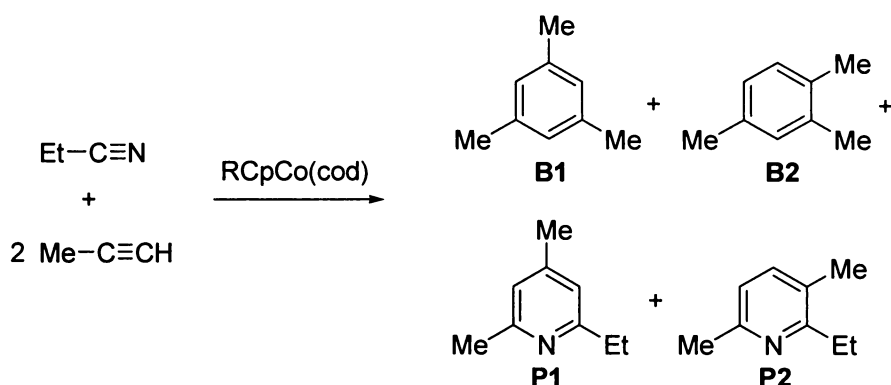
Jak vyplývá z experimentálních údajů, není zcela jasné, jaké faktory ovlivňují regioselektivitu prvního kroku, oxidativní dimerizaci terminálních alkyňů s  $\text{CpCo}(\text{CO})_2$ . Schéma 2.1.4 znázorňuje oxidativní dimerizaci 2 terminálních alkyňů za vzniku substituovaných kobaltacyklopentadienů, kdy většinou dochází především, někdy výhradně, ke vzniku 2,5-substituovaných intermediátů a někdy též k 2,4-substituovaným. Ke tvorbě 3,4-substituovaných intermediátů nedochází. Regioselektivita v dalším kroku, tj. inserce nitrilu, je ovlivňována především sterickými faktory, a to tak, aby substituent  $\text{R}^2$  byl co nejdál od substituentu  $\text{R}^1$ .<sup>9</sup>

Schéma 2.1.4



Chemoselektivita heterocyklotrimerizace, neboli poměr cyklotrimerizace dvou trojných C-C vazeb s C-N vazbou vůči cyklotrimerizaci tří trojných C-C vazeb, je dána především povahou substituentů na Cp části katalyzátoru. Elektron-donorní substituenty na  $\text{RCp}$  ( $\text{R} = \text{alkyl}$ ), snižují chemoselektivitu heterocyklotrimerizace, naproti tomu elektron-akceptorní substituenty ( $\text{R} = \text{Ph}, \text{CHO}, \text{RCO}$ ) podporují vznik heterocyklu, ale snižují regioselektivitu heterocyklotrimerizace (P1/ P2) (schéma 2.1.5).<sup>9</sup>

Schéma 2.1.5



	Regioselektivita		Chemoselektivita
	P1	P2	(P1 + P2)/ (B1 + B2)
R= H	63 %	37 %	1.8
R= CH <sub>3</sub>	66 %	33 %	1.9
R= PhCO	55 %	45 %	2.4

Z celkového hlediska je však nutné poznamenat, že otázky regioselektivity a chemoselektivity obsahují řadu faktorů, které nejsou zcela známy, a proto nelze jednoznačně říct, čím jsou ovlivňovány.

### 2.1.2 Aplikace heterocyklotrimerizace v organické syntéze

Cyklotrimerizace alkynů s nitrily katalyzovaná komplexy kobaltu našla široké uplatnění při přípravě řady sloučenin. Z oblasti přírodních látek byla heterocyklotrimerizace použita při syntéze lysergenu a pyridoxinu. V prvním případě byla použita cyklotrimerizace yn-nitrilu s propargylalkoholem za vzniku meziprojektu s ergotovým skeletem, který byl převeden dalšími transformacemi na lysergen (schéma 2.1.6).<sup>10</sup> V druhém případě byl cyklotrimerizován  $\alpha,\omega$ -diyn s acetonitrilem za vzniku substituovaného pyridinového kruhu, který byl převeden sledem tří reakcí na pyridoxin, což je složka vitamínu B6 (schéma 2.1.7).<sup>11</sup>



Schéma 2.1.6

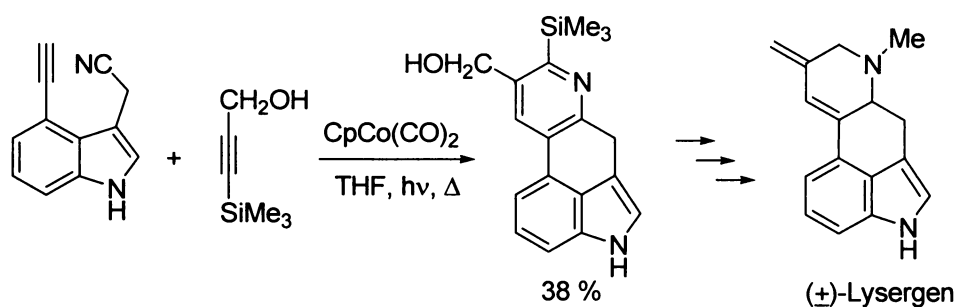
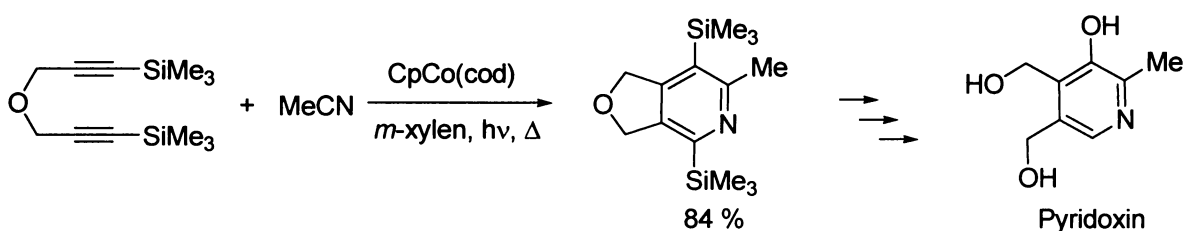
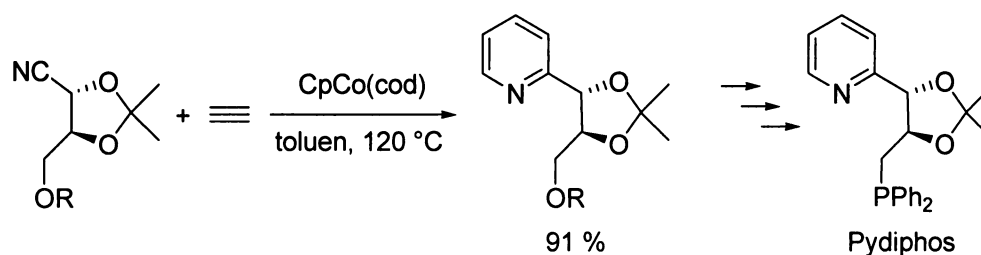


Schéma 2.1.7



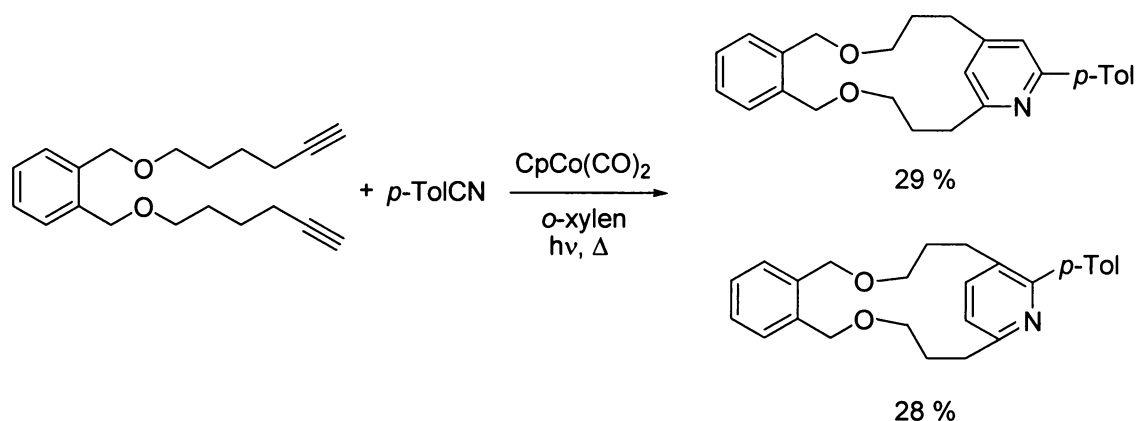
Cyklotrimerizace chirálního nitrilu s alkyňem byla využita při přípravě ligandu Pydiphos (schéma 2.1.8). Klíčovým krokem syntézy je cyklotrimerizace nitrilu odvozeného od kyseliny vinné s ethyňem za vzniku substituovaného pyridinu, který byl prekursorem uvedeného ligandu.<sup>12</sup>

Schéma 2.1.8



Cyklotrimerizaci lze využít i při přípravě makrocyklických sloučenin. Při reakci  $\alpha,\omega$ -diynu s 14ti-členným můstkem a *p*-tolykyanidu došlo ke vzniku dvou regioizomerních makrocyklů (schéma 2.1.9). Vzhledem k značné délce můstku spojující obě trojné vazby došlo ke vzniku dvou regioisomerních kobaltacyklopentadienů jejichž reakce s nitrilem vedla ke vzniku dvou různých produktů.<sup>13</sup>

Schéma 2.1.9



Heterocyklotrimerizace byla brzy po svém objevení použita k přípravě bipyridinů. První zmínka je z roku 1975, jednalo se o reakci kyanopyridinů s terminálními alkyny za vzniku substituovaných bipyridinů (schéma 2.1.10). Další strategie pro syntézu bipyridinů byla založena na cyklotrimerizaci  $\alpha$ -yn- $\omega$ -nitrilu s 1,3-diynem (schéma 2.1.11).<sup>14</sup> Vznikla směs dvou produktů **BA** a **BB** z nichž převažoval druhý, který vznikl ve výtěžku 30%. Podobný postup byl použit pro syntézu heterocyklických spirosloučenin. V tomto případě byl cyklotrimerizován bis( $\alpha$ -yn- $\omega$ -nitril) s ethynem (Schéma 2.1.12).<sup>15</sup> Vzhledem k vzájemné poloze reagujících skupin došlo ke vzniku směsi dvou látek, z nichž převažovala spirosloučenina vzniklá dvojitou heterocyklotrimerizací bis( $\alpha$ -yn- $\omega$ -nitrilu) se dvěma molekulami ethynu SA. Vedlejším produktem byla sloučenina vzniklá heterocyklotrimerizací nitrilu se dvěma molekulami ethynu a homocyklotrimerizací terminální trojné vazby s ethynem SB.

Schéma 2.1.10

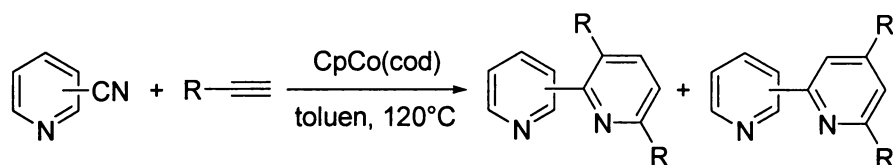


Schéma 2.1.11

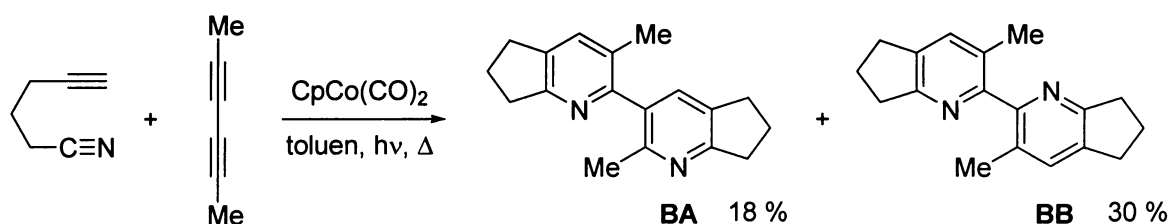
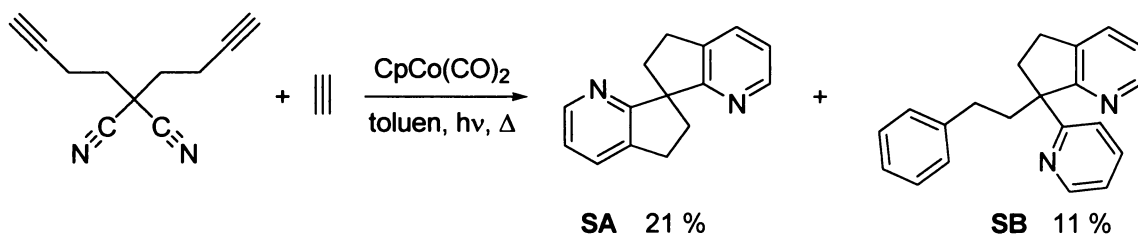
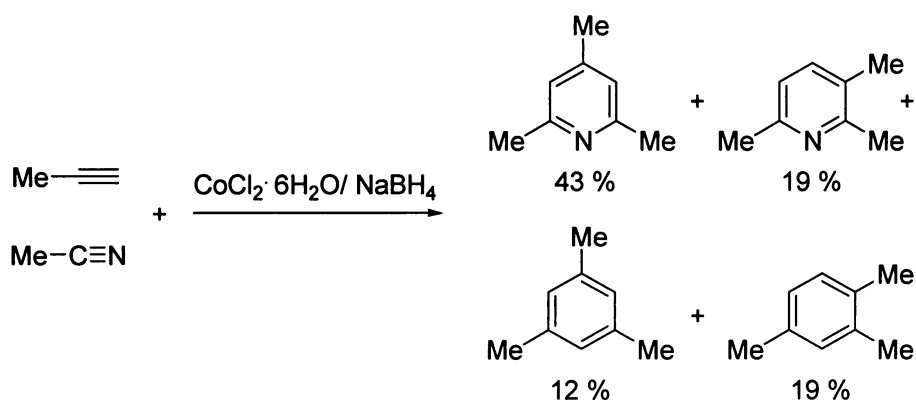


Schéma 2.1.12



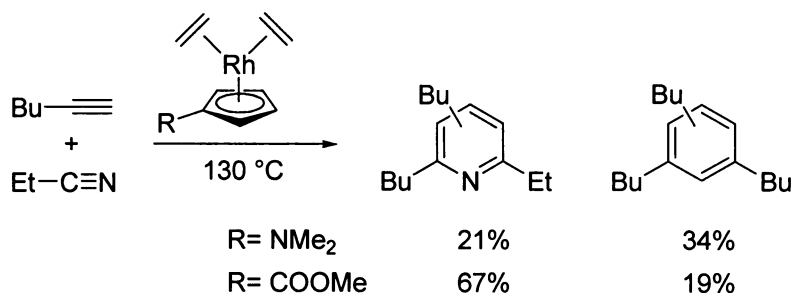
[2+2+2] Cyklotrimerizace alkynů s nitrily může být katalyzována i jinými komplexy než  $\text{CpCoL}_2$ . V roce 1974 Bönnemann a kolektiv provedli heterocyklotrimerizaci pomocí *in situ* generovaného katalytického systému  $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}/\text{NaBH}_4$ .<sup>16</sup> Nejprve byl zredukován chlorid kobaltnatý v acetonitrilu za vzniku katalyticky aktivních částic neznámé struktury. Po přidání propynu došlo k cyklotrimerizaci za vzniku směsi různých produktů. Bohužel, výsledná chemoselektivita a regioselektivita byla poměrně špatná. Jak vyplývá z distribuce produktů došlo kromě vzniku regioisomerních pyridinů i k tvorbě regioisomerních benzenů (schéma 2.1.13).

Schéma 2.1.13



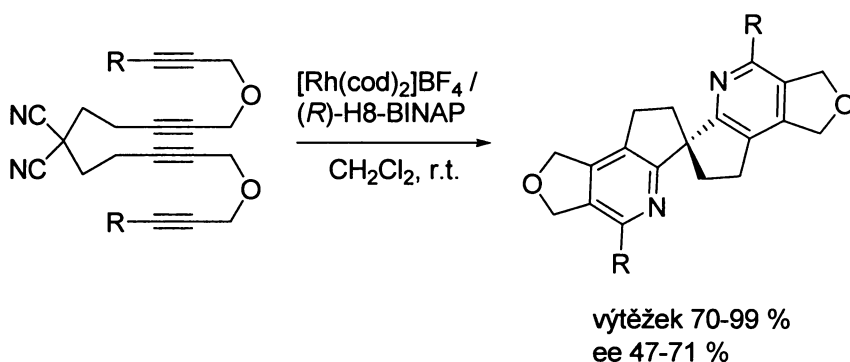
Mezi další přechodné kovy katalyzující [2+2+2] cyklotrimerizaci alkynů s nitrily patří komplexy rhodia, ruthenia, železa, zirkonia, titanu a tantalu. Z komplexů jednomocného rhodia jsou doposud známy pouze dva typy schopné katalyzovat heterocyklotrimerizaci a to cyklopentadienylové komplexy ( $\text{RhCp}^*\text{L}_2$ , L bývá většinou ethylen) a nebo fosfinové komplexy ( $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4/(\text{R})\text{-H}_8\text{-BINAP}$ ), které se používají pro enantioselektivní cyklotrimerizace.  $\text{RhCp}^*\text{L}_2$  komplexy oproti  $\text{CpCoL}_2$  vyžadují elektron-akceptorní skupiny na cyklopentadienylovém kruhu, aby reakce běžela ve prospěch heterocyklotrimerizace oproti tvorbě substituovaných benzenů (schéma 2.1.14).<sup>17</sup>

Schéma 2.1.14



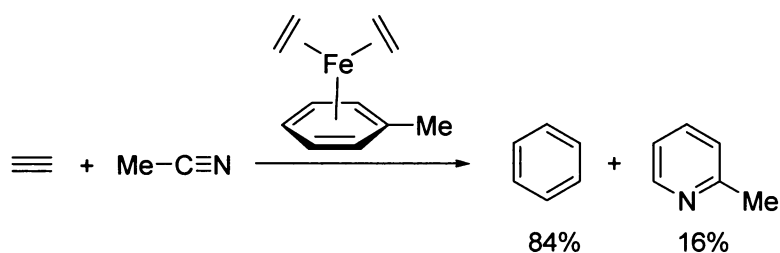
Katalytický systém složený z  $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4/(\text{R})\text{-H}_8\text{-BINAP}$  byl použit při enantioselektivní přípravě heterocyklických spirosloučenin (schéma 2.1.15).<sup>18</sup> Jedná se o dvojitou intramolekulární cyklotrimerizaci dvou trojných vazeb s kyano skupinou. Enantiomerní přebytky se pohybovaly v rozmezí 47-71%.

Schéma 2.1.15



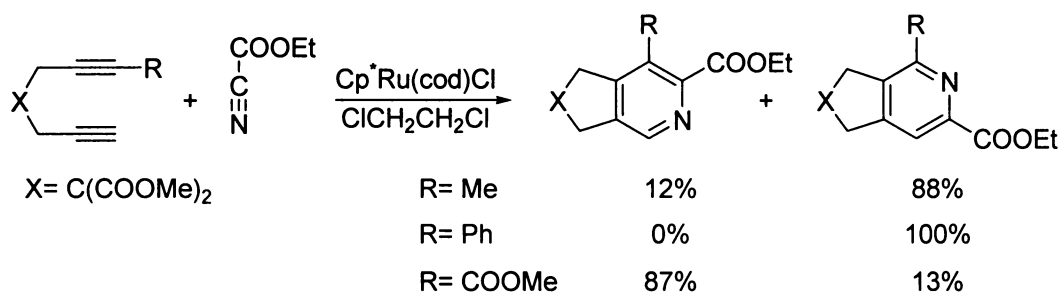
Komplexy železa se k heterocyklotrimerizaci téměř nepoužívají. Vzácnou výjimku tvoří arenové komplexy železa, které jsou isoelektronické s  $\text{CpCoL}_n$ . Bohužel, chemoselektivita je většinou posunuta ve prospěch tvorby benzenů oproti tvorbě substituovaných pyridinů. Typickým příkladem je cyklotrimerizace ethynu s acetonitrilem, kdy vznikla směs benzenu (84%) a  $\alpha$ -pikolinu (16%) (schéma 2.1.16).<sup>19</sup>

Schéma 2.1.16



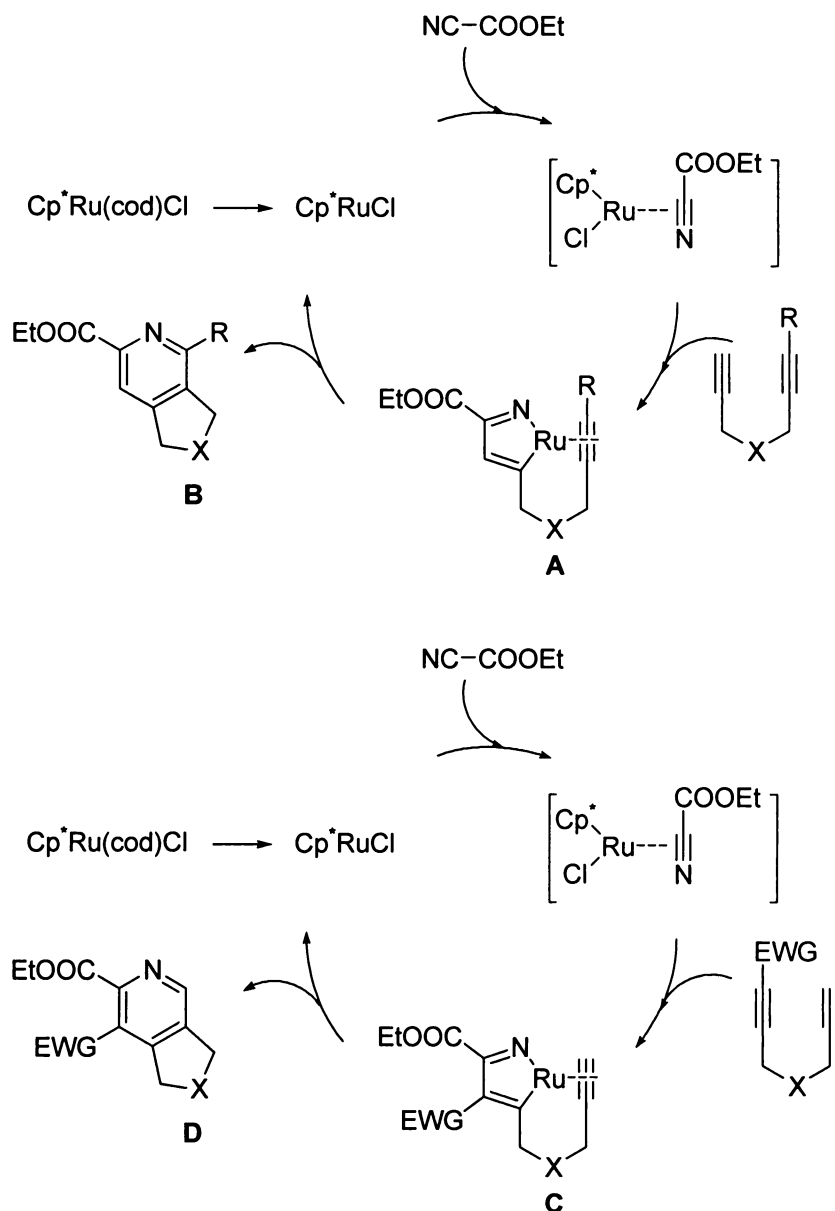
Komplexy dvojmocného ruthenia jako je například  $\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{cod})\text{Cl}$  katalyzují cyklotrimerizaci alkyňů s nitrily aktivovanými elektron-akceptorní skupinou (COOR, CHO, CN) (schéma. 2.1.17).<sup>20</sup> Reakce s nedostatečně aktivovanými nitrily neprobíhá (např. acetonitril, benzonitril).

Schéma. 2.1.17



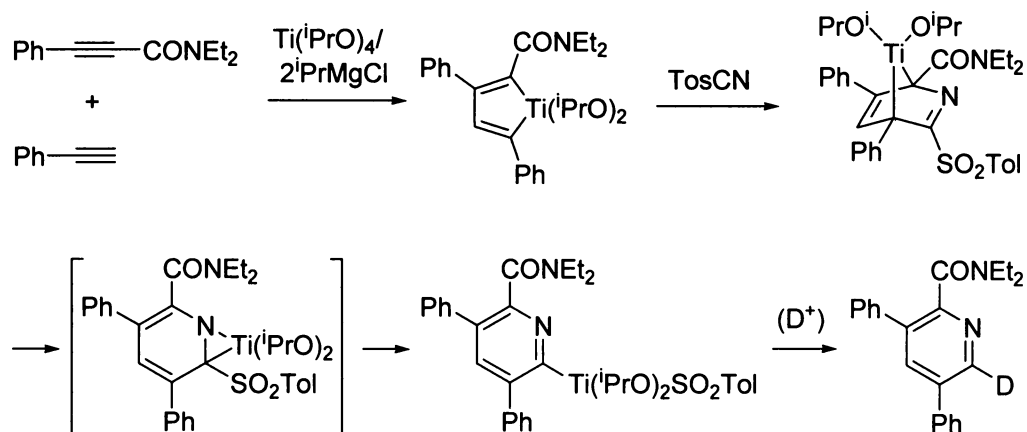
Mechanismus heterocyklotrimerizace katalyzované komplexy ruthenia je jiný než v případě komplexů kobaltu (schéma 2.1.18). V prvním kroku dochází ke koordinaci nitrilu k atomu ruthenia. To je zapříčiněno elektron-akceptorní skupinou na nitrilu, která snižuje elektronovou hustotu na atomu dusíku a umožňuje koordinaci CN skupiny k elektronově bohatému atomu ruthenia. Následně dochází k oxidativní dimerizaci se stericky méně bráněnou trojnou vazbou diynu za vzniku ruthenaazacyklopentadienu **A**. Pokud je R elektron-akceptorní skupina (Ph, COOMe), potom však reaguje přednostně více elektron-deficitní trojná vazba na ruthenaazacyklopentadien **C**. V obou případech dále dochází k inserci zbývající trojné vazby a reduktivní eliminací vznikají produkty **B** resp. **D** a katalyzátor se vrací zpět do cyklu.

Schéma 2.1.18



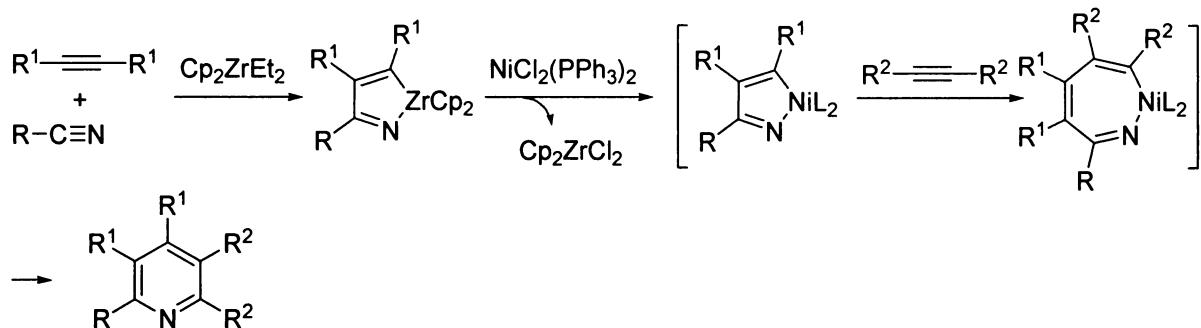
Rovněž komplexní sloučeniny kovů ze začátku přechodové řady, jako jsou titan, zirkonium a tantal, jsou schopné tuto reakci zprostředkovat. Výhoda tohoto postupu spočívá v tom, že umožňuje selektivní cyklotrimerizaci dvou různých alkyňů s nitrilem za vzniku jednoho heterocyklického regioisomeru, která vyvažuje použití stechiometrického množství komplexu kovu. Jako typický příklad je možné uvést cyklotrimerizaci dvou rozdílně substituovaných alkyňů s tosylkyanidem zprostředkovanou komplexem titanu (schéma 2.1.19).<sup>21</sup> V prvním kroku dochází k regioselektivní tvorbě titanacyklopentadienového komplexu, který v dalším kroku reaguje s tosylkyanidem za vzniku organotitaničité sloučeniny. Hydrolýzou tohoto intermediátu byl uvolněn substituovaný pyridin.

Schéma 2.1.19



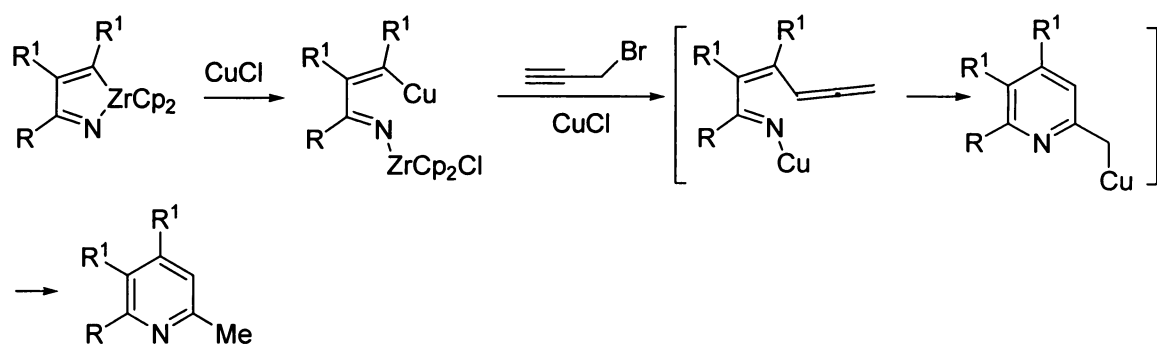
Podobným způsobem je možné cyklotrimerizovat alkyne s nitrily pomocí sloučenin zirkonia. Reakční mechanismus je odlišný, protože v prvním kroku dochází k tvorbě azazirkonacyklopentadienu. Teprve po transmetalaci vzniklého meziproductu nikelnatými sloučeninami dochází ke vzniku nikelayklopentadienu, který reaguje alkyne za vzniku odpovídajících pyridinů (schéma 2.1.20).<sup>22</sup>

Schéma 2.1.20



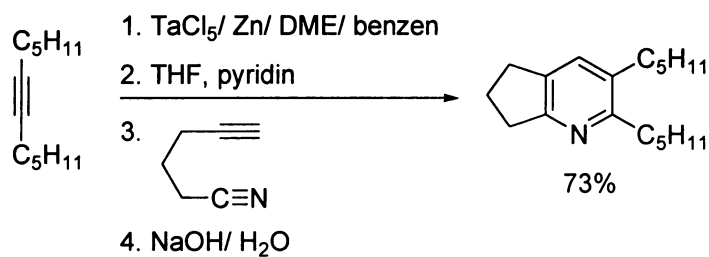
Další možností je provést transmetalaci mědnými sloučeninami za vzniku organomědnozirkoničité sloučeniny, která reakcí s propargyl bromidem poskytne cílový pyridin (schématu 2.1.21). Předpokládá se, že během reakce vznikají i další intermediáty.

Schéma 2.1.21



Tantal je posledním prvkem jehož sloučeniny umožňují cyklotrimerizaci dvou alkyňů s nitrilem.<sup>23</sup> Redukcí chloridu tantaličného zinkem vznikají katalytické částice, které byly použity pro cyklotrimerizace interních alkyňů s  $\alpha$ -yn- $\omega$ -nitrily (schéma 2.1.22).

Schéma 2.1.22

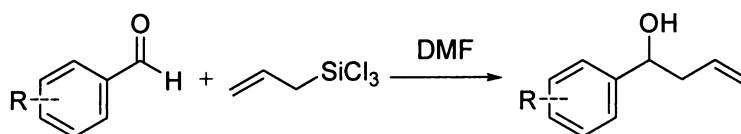




## 2.2 Metody přípravy chirálních pyridin-*N*-oxidů a jejich aplikace v organokatalýze

Slovo organokatalýza znamená, že reakce je řízena katalytickým nebo substechiometrickým množstvím látky, která neobsahuje žádný kov. Pozornost této práce je zaměřena na případy, kde je Lewisova kyselina aktivována Lewisovou bází. Do této kategorie spadají pyridin-*N*-oxidy, které vystupují v reakcích jako Lewisovy báze. V roce 1998 Nakajima a kolektiv poprvé aplikovali atropoisomerní bipyridin-*N,N'*-dioxid jako katalyzátor v enantiosektivní allylaci aldehydů allyltrichlorosilanem. Navázali tak na práci Kobayashiho a Denmarka, kteří zjistili, že DMF resp. HMPA aktivují atom křemíku v allyltrichlorosilanu (schéma 2.2.1).<sup>24</sup> DMF resp. HMPA se koordinuje k atomu křemíku, ten se stává hypervalentním, molekula allyltrichlorosilanu je aktivována a cyklickým židličkovým mechanismem reaguje s aldehydem na odpovídající homoallylalkohol. Scott Denmark a kolektiv poprvé publikovali enantiosektivní verzi této reakce, kde jako katalyzátor použili chirální fosforamid (chirální Lewisova báze).<sup>24a</sup> Pyridin-*N*-oxidy vykazují podobnou nukleofilitu vůči atomu křemíku a je jich tudíž možno využít stejným způsobem v reakcích, kde je substrátem organokřemičitá sloučenina. Od roku 1998 byla tímto způsobem více či méně úspěšně katalyzována řada reakcí. Zmíněná allylace aldehydů, aldolová kondenzace, propargylace, kyanosilylace a otevírání epoxidů. V těchto reakcích se neobjevuje žádný kov a jde o čistou organokatalýzu. Obecně amin-*N*-oxidy mohou sloužit i jako ligandy kovů a vytvářet chirální okolí během klasické katalýzy v reakcích, jako jsou epoxidace alkenů, konjugovaná adice a alkylace karbonylů.<sup>2</sup>

Schéma 2.2.1



## 2.2.1 Příprava chirálních pyridin-*N*-oxidů

První axiálně chirální pyridin-*N*-oxidy byly připraveny a charakterizovány v roce 1992,<sup>25</sup> ale jako katalyzátory pro enantioselektivní reakce byly použity teprve Nakajimou a kolektivem. Jednalo se o *C*<sub>2</sub> symetrické bisochinolin-*N,N'*-dioxid **1** (schéma 2.2.2) a substituovaný bis(chinolin)-*N,N'*-dioxid **2** (schéma 2.2.3). Prekursory katalyzátorů, příslušné bipyridiny, byly zoxidovány pomocí peroxokyseliny na racemické *N,N'*-dioxidy a ty byly rozděleny na enantiomery. V prvním případě byla látka dělena na HPLC s chirální stacionární fází, v druhém byla k dělení použita metoda kokystalizace s enantiomerem Binolu.<sup>26</sup>

Schéma 2.2.2

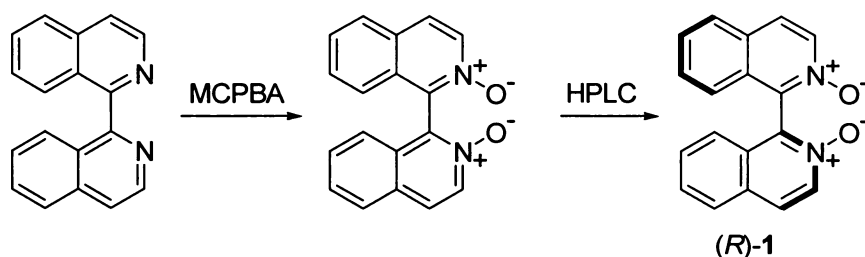
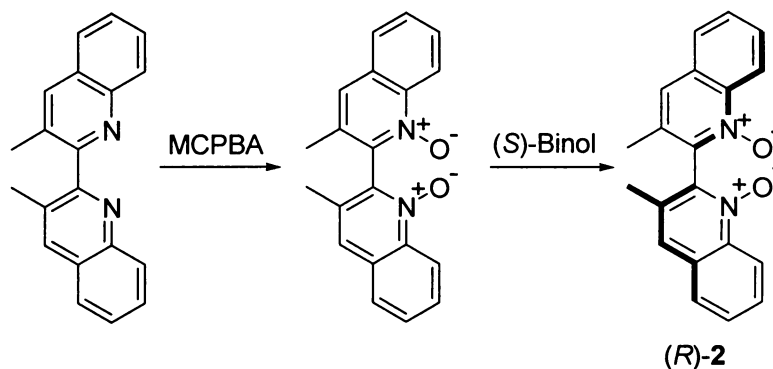


Schéma 2.2.3



Jednou z dalších možností přípravy chirálních pyridin-*N*-oxidů je použití chirálních přírodních látek jako výchozích sloučenin. Kočovský a kolektiv připravili katalyzátory, jejichž struktura obsahovala terpenickou jednotku. Syntéza katalyzátorů **3-8** vycházela z přírodní látky (+)-nopinonu. Ten byl převeden na oxim a následně na enamid. Vielsmeierova-Haackova reakce poskytla příslušný chlorderivát, který dimerizací pomocí nulamocného niklu poskytl požadovaný bipyridin. Oxidací MCPBA vznikla směs monooxidů a dioxidů, které byly rozděleny chromatograficky (schéma 2.2.4).<sup>27</sup> Syntéza katalyzátorů **9-12** byla založena na Kröhnkeho cyklizaci  $\alpha,\beta$ -nenasyceného ketonu

odvozeného z (+)- $\alpha$ -pinenu. Získaný pyridon byl převeden na triflát, který dimerací nulamocným niklem poskytl příslušný bipyridin. Deprotonací LDA a následnou alkyací vznikly příslušné bipyridiny, které byly zoxidovány na látky **9-12** (schéma 2.2.5).<sup>28</sup> *N*-monoxid **13** byl připraven oxidací příslušného bipyridinu syntetizovaného z (+)-2-karenu (schéma 2.2.6).<sup>29</sup> U katalyzátoru **14** se opět vycházelo z  $\alpha,\beta$ -nenasyceného ketonu odvozeného z (+)- $\alpha$ -pinenu, který Kröhnkeho cyklizací poskytl tentokrát aryl-pyridin. Ten byl alkylován v benzylové poloze a následně zoxidován na příslušný *N*-oxid (schéma 2.2.7).<sup>30</sup>

Schéma 2.2.4

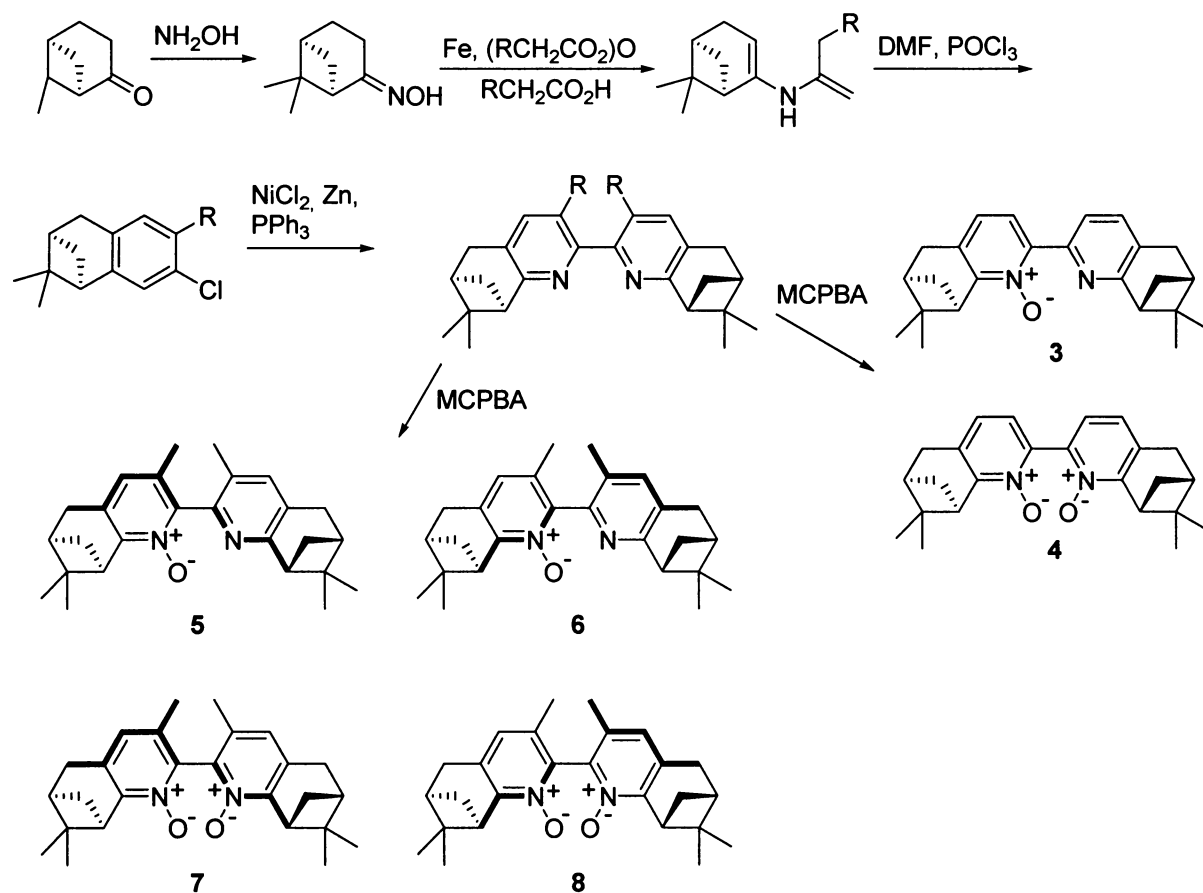


Schéma 2.2.5

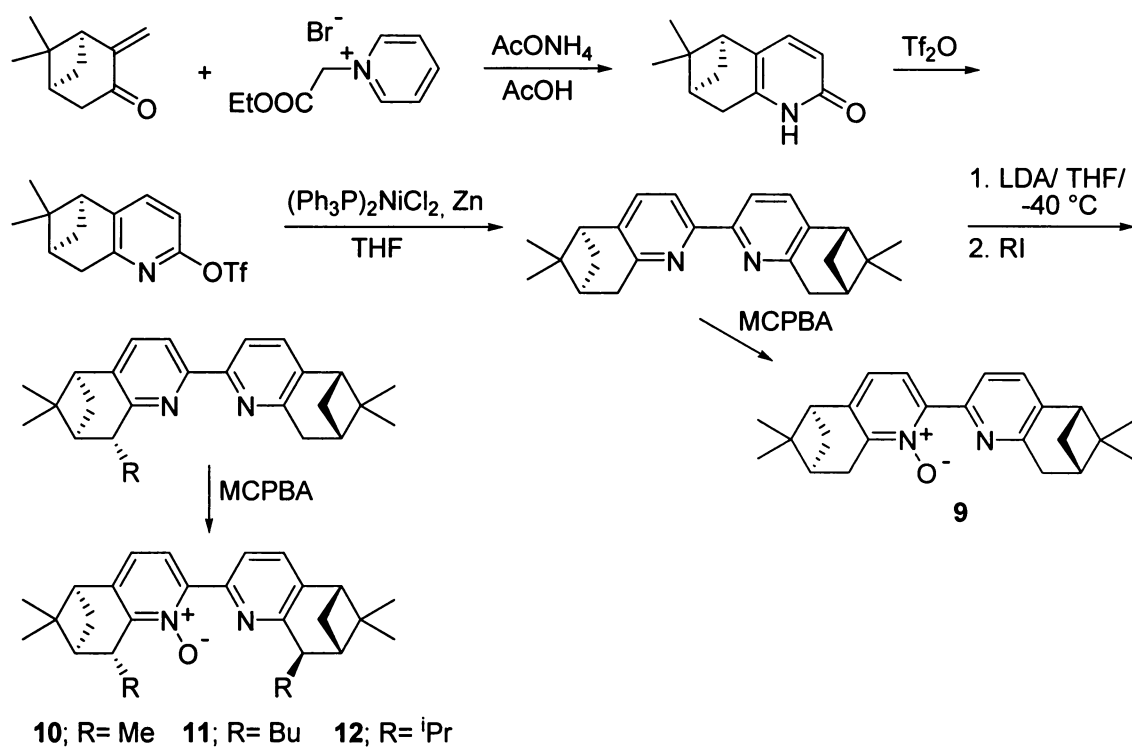


Schéma 2.2.6

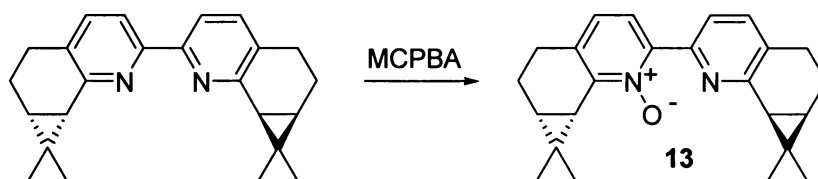
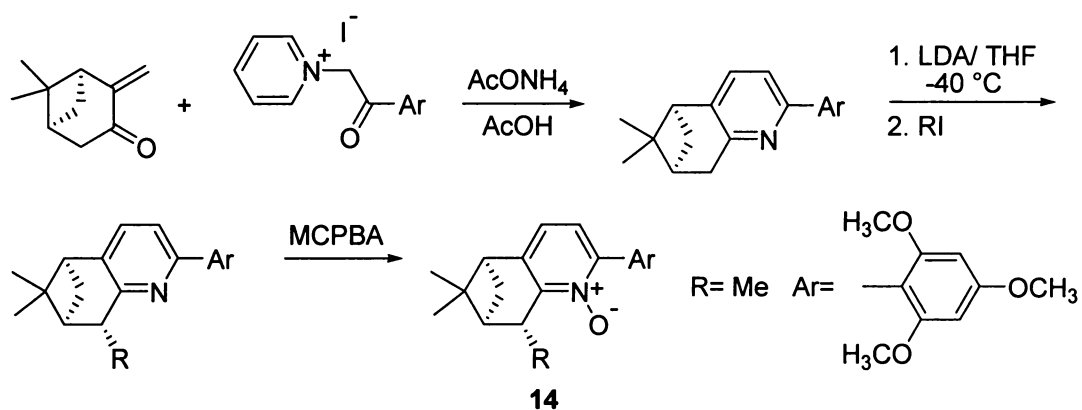


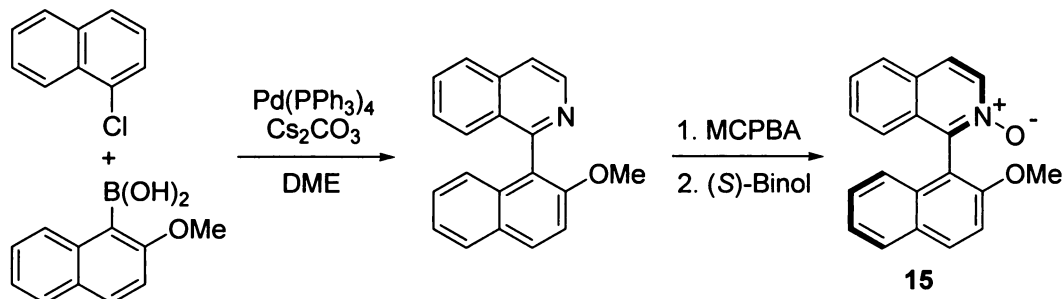
Schéma 2.2.7



Kočovský a kolektiv také připravili biarylový monooxid **15** s axiální chiralitou (schéma 2.2.8). Látka **15** byla připravena Suzukiho kaplinkem 1-chlornaftalenu s 2-

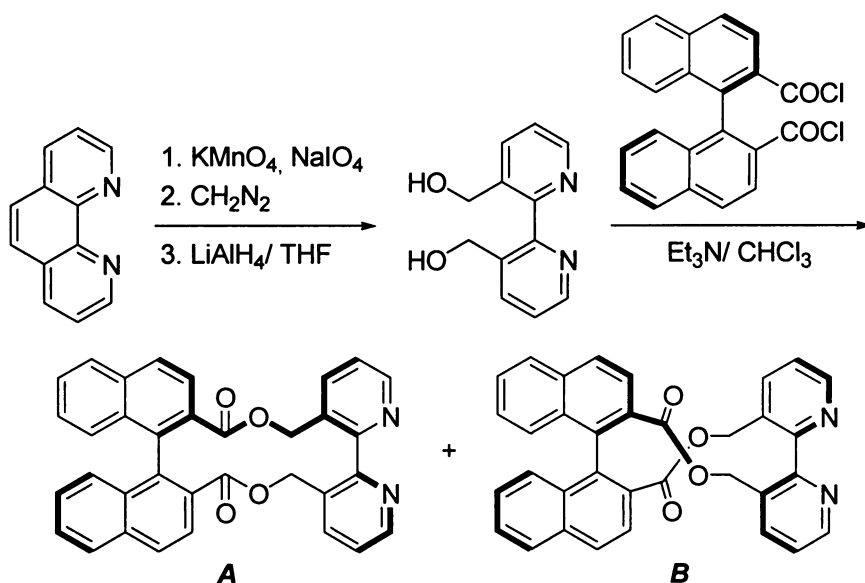
methoxy-naftyl-1-boronovou kyselinou. Takto připravený aryl-isochinolin byl zoxidován MCPBA na příslušný *N*-oxid.<sup>31</sup>

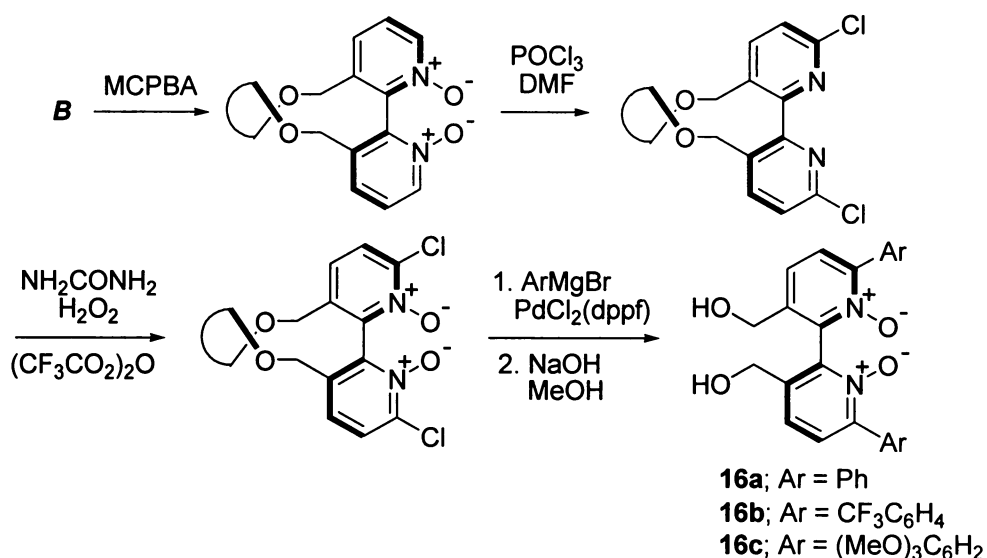
Schéma 2.2.8



Hayashi a kolektiv syntetizovali skupinu bipyridin-*N,N'*-dioxidů s axiální chiralitou. Na schématu 2.2.9 je znázorněn celý syntetický postup.<sup>32</sup> Fenantrolin byl zoxidován pomocí  $\text{KMnO}_4$  na dikyselinu, která byla převedena na ester, jenž byl posléze zredukován na příslušný diol. Jeho esterifikace chirálním dichloridem binaftyldikarboxylové kyseliny poskytla dva diastereoisomerní estery, které byly rozděleny prostou kolonovou chromatografií na silikagelu. Dál se pracovalo s každým diastereomerem zvlášť. Bipyridin **B** byl zoxidován na bipyridin-*N,N'*-dioxid, následovala Vielsmeyerova-Haackova chlorace a opětovná oxidace bipyridinu na *N,N'*-dioxid *in situ* připravenou peroxotrifluoroctovou kyselinou. Takto připravený derivát reagoval s arylmagnesium bromidy za vzniku příslušných 2,2'-arylbipyridin-*N,N'*-dioxidů. Posledním krokem byla hydrolyza esterů na alkohol **16**. V případě bipyridinu **A** se postupovalo stejně.

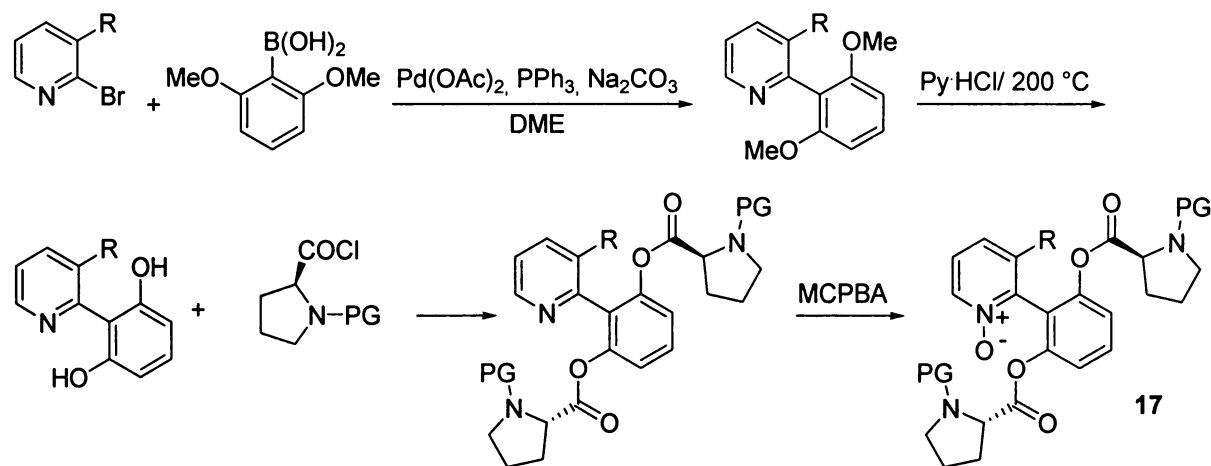
Schéma 2.2.9





Cozi a kolektiv připravili sérii pyridin-*N*-oxidů, kde zdrojem chiralit byla postranní skupina obsahující (*S*)-prolin ochráněný různými skupinami (schéma 2.2.10).<sup>33</sup> Syntéza těchto látek začíná Suzukiho kaplinkem 2-brompyridinu s (2,6-dimethoxyfenyl)-1-boronovou kyselinou za vzniku 2-arylpyridinu. V dalším kroku došlo k ochránění hydroxylů, na které byl následně připojen ochráněný (*S*)-prolin. Závěrem byl substituovaný pyridin převeden na *N*-oxid **17**.

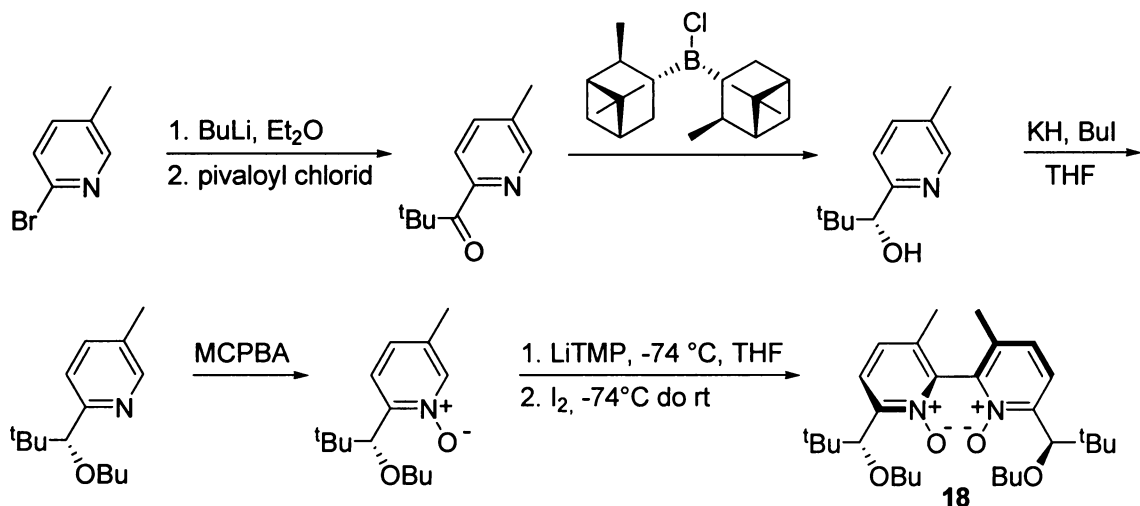
Schéma 2.2.10



Jiný postup byl použit Denmarkem při syntéze bipyridin-*N,N'*-dioxidu s axiální a centrální chiralitou (schéma 2.2.11). Lithiace 2-brom-5-methylpyridinu butyllithiem a následnou reakcí s pivaloyl chloridem vznikl keton. Ten byl enantioselektivně zredukován Brownovým činidlem (Ipc<sub>2</sub>BCl) na chirální alkohol. Hydroxylová skupina byla v dalším

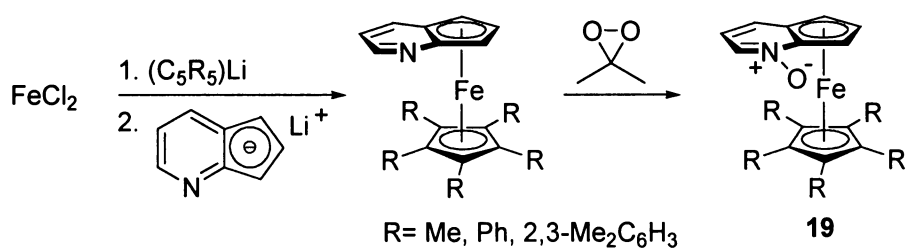
kroku alkylována a výsledný pyridin byl zoxidován na *N*-oxid. Zajímavým krokem této syntézy je diastereoselektivní oxidace pyridin-*N*-oxidu na příslušný bipyridin-*N,N'*-dioxid **18**.<sup>34</sup>

Schéma 2.2.11



Fu a kolektiv připravili pyridin-*N*-oxid obsahující ferrocenovou jednotku s planární chiralitou **19** (schéma 2.2.12). Dvoustupňovou reakcí chloridu železnatého s (pentaaryl)cyklopentadienyllithiem a následně s cyclopenta[*b*]pyridinyllithiem byl získán ferrocen, který byl pomocí peroxyacetonu zoxidován na *N*-oxid **19**.<sup>35</sup>

Schéma 2.2.12



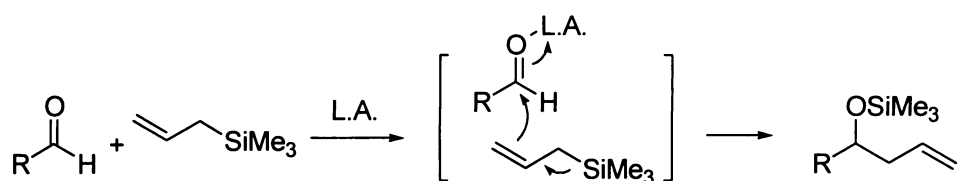
## 2.2.2 Aplikace chirálních pyridin-*N*-oxidů v organokatalýze

Jak již bylo zmíněno dříve, chirální pyridin-*N*-oxidy byly použity jako organokatalyzátory v řadě enantioselektivních reakcí. Jedná se zejména o reakce organokřemičitých sloučenin s elektrofilu (aldehydy, ketony, iminy, epoxidy).

### *Allylace aldehydů*

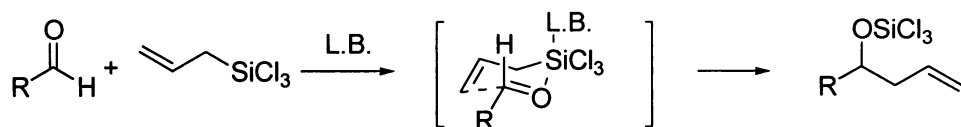
Enantioselektivní reakcí allylsilanů s aldehydy vznikají chirální homoallylalkoholy. Jedná se o důležité stavební bloky v organické syntéze, protože allylová funkce je snadno převeditelná na různé deriváty. Tato reakce může být katalyzována Lewisovými kyselinami a nazývá se Sakurai-Hosomiho reakce.<sup>36</sup> Lewisova kyselina se koordinuje ke kyslíku karbonylové funkce, aktivuje ji, a to umožňuje její napadení nukleofilem (allylem) (schéma 2.2.13).

Schéma 2.2.13



Allylace aldehydů se dá katalyzovat i opačně a to pomocí Lewisovy báze. V tomto případě katalyzátor aktivuje výchozí allyltrichlorsilan a řídí jeho adici na aldehyd (schéma 2.2.14).

Schéma 2.2.14



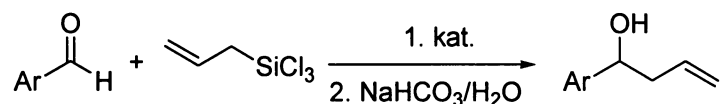
Prvními chirálními pyridin-*N*-oxidy aplikovanými v této reakci byly katalyzátory **1** a **2** (viz. kapitola 2.2.1) s axiální chiralitou.<sup>26</sup> Katalyzátor **1** poskytl požadovaný produkt (1-phenylbut-3-en-1-ol) ve výtěžku 82% s enantiomernímho přebytkem 52%. Katalyzátor **2** poskytl lepší výtěžek 90% a ee 71%. V dalších experimentech se ukázalo, že reakce je akcelerována (reakční doba 10 min) přidavkem diisopropylethylaminu (5 ekv.) bez ztráty



enantioselektivity. Předpokládá se, že přítomnost aminu ruší koordinaci produktu ke katalyzátoru a urychluje tak návrat katalyzátoru do reakčního cyklu. Vliv teploty na reakci je velmi významný, při -78 °C se enantioselektivita zvedla až na 88 % ee.

Dalšími axiálně chirálními bipyridin-*N,N'*-dioxidy aplikovanými v této reakci byly Hayashiho katalyzátory **16**. Tyto sloučeniny vykazovaly vysokou katalytickou aktivitu, množství katalyzátoru se pohybovalo kolem jednoho promile, a vysokou enantioselektivitu (ee > 90%). Substituce na fenylových kruzích v polohách 2 a 2' měla vliv pouze na rychlost reakce, enantioselektivita zůstala stejná. Elektronodorní substituenty zvyšovaly nukleofilitu *N*-oxidu a tudíž i rychlost allylace, elektronakceptorní CF<sub>3</sub> skupina rychlost allylace benzaldehydu snížila.<sup>32b</sup> Z monooxidů aplikovaných v této reakci je nejdůležitější katalyzátor **15** s axiální chiralitou, který byl velice účinný pro aldehydy s elektronakceptorní skupinou na jádře. Katalyzátory odvozené od terpenů **12** a **14** jsou značně univerzální pro substituované benzaldehydy.<sup>28</sup> Enantiomerní přebytky se pohybovaly přes 90 % ee. U katalyzátoru **14** bylo zjištěno, že k řízení enantioselektivity stačí pouze jedna terpenická jednotka, aryl (v poloze 2 vůči dusíku) s donorními skupinami zvyšuje nukleofilitu *N*-oxidu a urychluje reakci.<sup>30b</sup> Výtěžky a enantioselektivity vybraných allylací aromatických aldehydů (schéma 2.2.15) katalyzované zmíněnými pyridin-*N*-oxidy jsou shrnuty v tabulce 2.2.1.

Schéma 2.2.15



Tabulka 2.2.1 Allylace benzaldehydů allyltrichlorosilanem katalyzovaná pyridin-*N*-oxidy

Kat.	Alkohol ee %, (výtěžek %), konfigurace		
	Ar = Ph	Ar = <i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ar = <i>p</i> -CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
( <i>S</i> )- <b>1</b>	52 (82) <i>R</i>	—	—
( <i>S</i> )- <b>2</b>	88 (85) <i>R</i>	92 (91) <i>R</i>	71 (71) <i>R</i>
(-)- <b>12</b>	96 (75) <i>S</i>	91 (41) <i>S</i>	96 (88) <i>S</i>
(+)- <b>14</b>	96 (95) <i>S</i>	96 (95) <i>S</i>	93 (86) <i>S</i>
( <i>R</i> )- <b>15</b>	87 (60) <i>R</i>	12 (70) <i>R</i>	96 (85) <i>R</i>
( <i>R</i> )- <b>16a</b>	84 (95) <i>S</i>	94 (100) <i>S</i>	56 (91) <i>S</i>

Mechanismus adice allylové jednotky na aldehyd byl testován na modelové reakci (*E*) a (*Z*)-cinnamyltrichlorosilanů s benzaldehydem. (*E*)- isomer poskytl *anti* homoallylalkohol, (*Z*) potom *syn* produkt (schéma 2.2.16). Z uvedených výsledků vyplývá, že allylace probíhá cyklickým mechanismem. Vlastní allylační krok, kde katalyzátorem je bipyridin-*N,N'*-dioxid, pravděpodobně probíhá židličkovým mechanismem přes hypervalentní křemík, kde v transitním stavu je *N*-oxid v axiální pozici viz schéma 2.2.17.<sup>26</sup>

Schéma 2.2.16

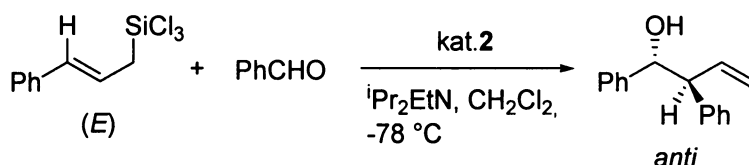
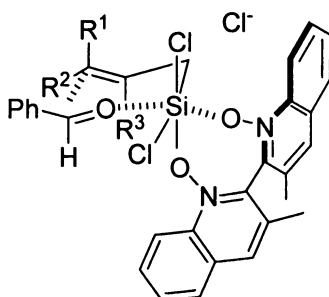


Schéma 2.2.17

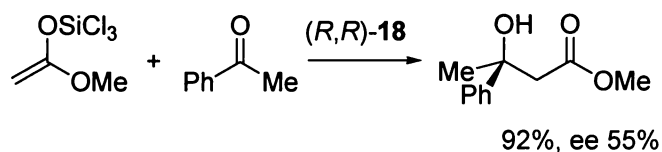


Z experimentálních dat vyplývá, že mechanismus indukce enantioselektivity je pravděpodobně pro každý katalyzátor různý a nelze dopředu určit, jakým způsobem bude reakce probíhat. Vliv na mechanismus indukce enantioselektivity mají zřejmě různé interakce katalyzátoru s reaktanty, a to sterické interakce aldehydu s katalyzátorem,  $\pi$ - $\pi$  interakce aromatického jádra aldehydu s aromatickým jádrem katalyzátoru a případné další koordinace funkčních skupin katalyzátoru k atomu křemíku. Vliv rozpouštědla na katalytickou enantioselektivní allylaci nebyl doposud studován.

### Aldolová kondenzace

Katalytická enantioselektivní adice trichlorsilylenolátů na ketony poskytuje chirální estery  $\beta$ -hydroxy kyselin (schéma 2.2.18). Tuto reakci lze katalyzovat bipyridin-*N,N'*-dioxidy. Nejúspěšnějším katalyzátorem v této reakci byl Denmarkův katalyzátor **18**, který poskytoval estery ve vysokých enantiomerních přebytcích.<sup>34</sup>

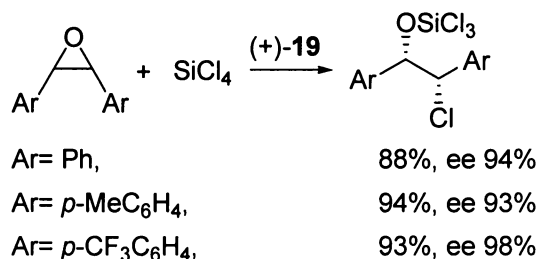
Schéma 2.2.18



### Otevírání epoxidů

Fu a kolektiv vyvinuli planárně chirální katalyzátor **19** pro enantioselektivní desymetrizaci *meso*-epoxidů tetrachlorosilany (schéma 2.2.19). Chlorhydriny odvozené od substituovaných stilbenů vznikaly ve vysokých výtěžcích a enantioselektivitách (přes 90 % ee). U alifatických epoxidů došlo k významnému poklesu enantioselektivity (ee 50%).<sup>35</sup>

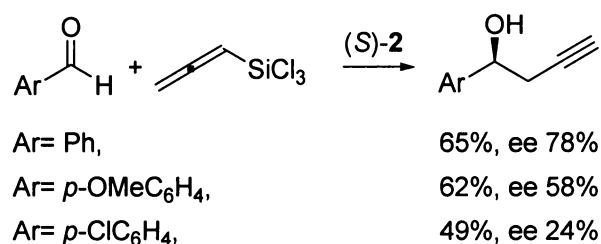
Schéma 2.2.19

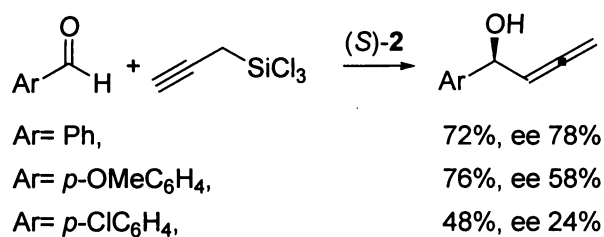


### Propargylace a allenylace

Nakajima úspěšně aplikoval katalyzátor **2** v adici allenyl- resp. propargyltrichlorosilanů na aldehydy (schéma 2.2.20). Výsledné homopropargyl- potažmo homoallenylalkoholy byly získány v enantiomerních přebytcích pohybujících se kolem 60% ee.<sup>37</sup>

Schéma 2.2.20





### Kyanosilylace

Asymetrická kyanace iminů patří mezi důležité přípravy  $\alpha$ -aminonitrilů. Feng a kolektiv použili sloučeninu **2** a zredukovali ji na bis(dimethyltetrahydrochinolin)-*N,N'*-dioxid **20** (schéma 2.2.21). Tyto sloučeniny použili jako katalyzátory ve zmíněné reakci (schéma 2.2.22). Výsledné  $\alpha$ -aminonitrily byly získány v enantiomerních přebytcích pohybujících se kolem 60% ee v závislosti na použitém aldehydu.<sup>38</sup>

Schéma 2.2.21

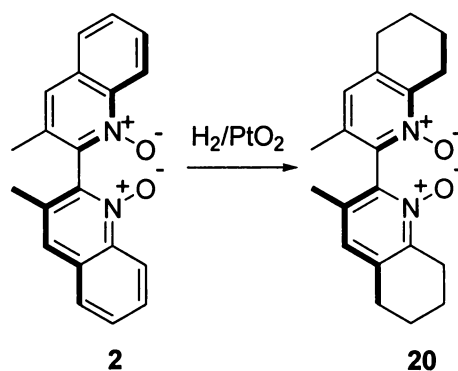
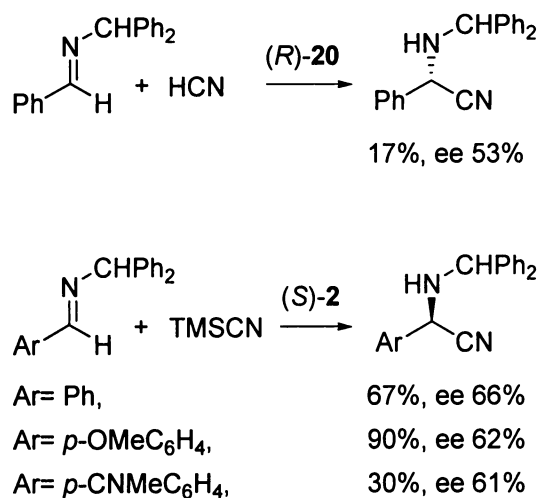


Schéma 2.2.22



### 3 Cíl dizertační práce

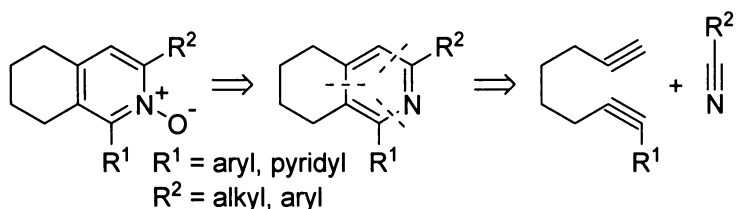
Cílem této dizertační práce bylo vyvinout obecný přístup k *C*<sub>2</sub>-nesymetrickým a *C*<sub>2</sub>-symetrickým bipyridinům metodou [2+2+2] cyklotrimerizace alkynů s nitrily. Převést tyto sloučeniny na odpovídající pyridin-*N*-oxidy a najít způsob dělení těchto sloučenin na enantiomery. Takto získané nové chirální pyridin-*N*-oxidy a bipyridin-*N,N'*-dioxidy otestovat jako organokatalyzátory v adici allyltrichlorsilanu na substituované benzaldehydy.

## 4 Výsledky a diskuze

Atropoisomerní pyridin-*N*-oxidy, chirální Lewisovy báze, jsou vysoce účinnými organokatalyzátory v řadě enantioselektivních reakcí.<sup>2</sup> Od syntézy katalyzátorů se obecně očekává, že bude krátká, levná, modulární a jednoduchá na experimentální provedení. Klíčovým krokem nových syntéz těchto katalyzátorů by měla být tvorba pyridinového jádra, které je součástí biarylového skeletu. Z retrosyntetické analýzy vyplývá, že na přípravu těchto látek by bylo možné aplikovat [2+2+2] cyklotrimerizaci alkinů s nitrily (schéma 4.1). Tato metoda by měla několik výhod: regioselektivní tvorba pyridinového skeletu, využití snadno dostupných látek (alkyny, nitrily) a pouze několik syntetických operací.

Na základě tohoto konceptu by mělo být možné připravit aryl-pyridiny a *C2* nesymetrické bipyridiny. Předpokládá se, že heterocyklotrimerizací substituovaných diynů s nitrily katalyzovanou komplexem kobaltu vznikne příslušný pyridin, který dále oxidací poskytne kýžený pyridin-*N*-oxid. Tímto způsobem by bylo možné syntetizovat sloučeniny aryl- nebo alkyl-substituované v poloze 3, tedy v blízkosti katalytického centra *N*-oxidu. Jak vyplývá z experimentálních dat, substituce v této poloze významně ovlivňuje enantioselektivní vlastnosti katalyzátoru.

Schéma 4.1

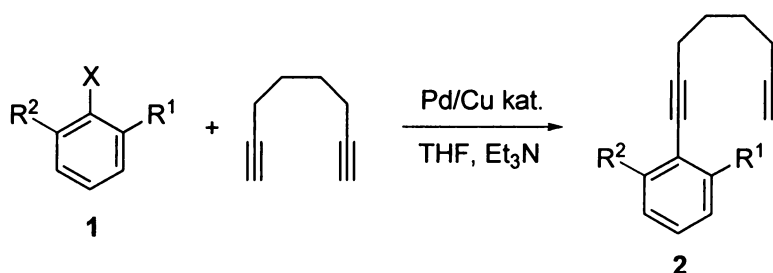


## 4.1 Příprava aryl-tetrahydroisochinolin-*N*-oxidů a jejich aplikace v organokatalýze

### 4.1.1 [2+2+2] Heterocyklotrimerizace aryl-oktadiynů s nitrily

Výchozí látky, *ortho*-substituované 1-aryl-1,7-oktadiyny, byly připraveny Sonogashirovým kaplinkem (Krauseho modifikace<sup>39</sup>) 1,7-oktadiynů s arylhalogenidy **1** (schéma 4.1.1). V této reakci byl použit nadbytek oktadiynu (2 ekv.), aby se snížila tvorba disubstituovaného derivátu. Po reakci byl přebytek oktadiynu jednoduše z reakční směsi odpařen. Kaplink proběhl vesměs hladce, připravené diyyny **2** byly izolovány ve výtěžcích pohybujících se od 24-62%.

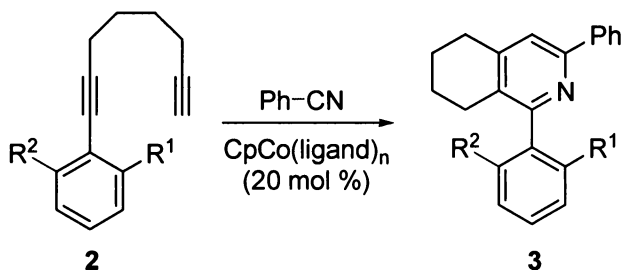
Schéma 4.1.1



Takto připravené aryl-oktadiyny byly použity jako výchozí látky pro vlastní cyklotrimerizační reakci s nitrily (schéma 4.1.2).<sup>40</sup> Cyklotrimerizační reakce byla provedena za termických podmínek (podmínky A, 20 mol% CpCo(CO)<sub>2</sub>, 40 mol% PPh<sub>3</sub>, reakční teplota 140 °C a reakční doba 2 dny). Cyklotrimerizace byly prováděny v benzonitrilu jako rozpouštědle, aby reakce probíhala ve prospěch tvorby žádaného pyridinu a nedocházelo k homocyklotrimerizaci diynu. Další komplexy kobaltu jako jsou CpCo(cod) a CpCo(CH<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (Jonasův katalyzátor)<sup>41</sup> byly také testovány, aby se porovnala jejich katalytická aktivita. Výsledky cyklotrimerizací jsou uvedeny v tabulce 4.1.1. Reakce diynu nesoucí esterovou skupinu **2a** poskytla odpovídající produkt **3a** v přijatelném výtěžku 54% (vstup 1). Diyn s dusíkatým substituentem **2b** poskytl produkt **3b** ve výtěžku 35% (vstup 2). Cyklotrimerizace alkyňů nesoucí methoxy **2c** a methoxymethyl substituent **2d** se značně odlišovaly (vstupy 3 a 4); produkt **3c** byl získán v dobrém 76% výtěžku, zatímco arylpyridin **3d** byl izolován v znatelně nižším 33% výtěžku. V případě 1-(*ortho*-tolyl)-1,7-oktadiynu **2e** byl arylpyridin **3e** získán v téměř kvantitativním výtěžku 91% (vstup 5). Cyklotrimerizace

fluor substituovaného diynu **2f** s benzonitrilem poskytla arylpyridin **3f** v obstojném 46% výtěžku (vstup 6).

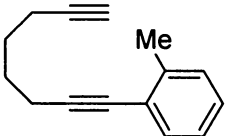
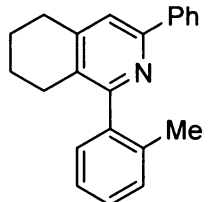
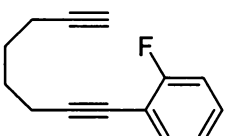
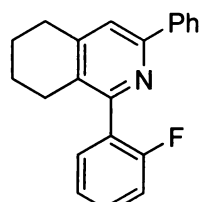
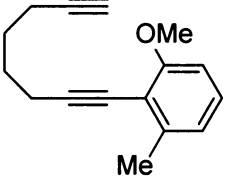
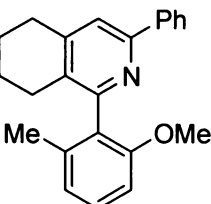
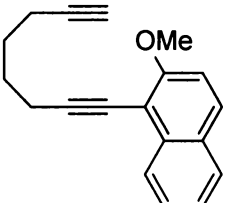
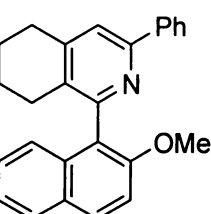
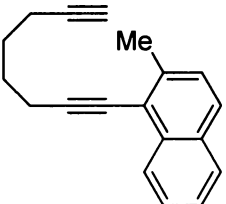
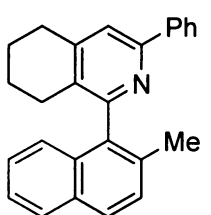
Schéma 4.1.2



Tabulka 4.1.1 Heterocyklotrimerizace *ortho*-substituovaných aryl-1,7-oktadiynů s benzonitrilem

Vstup	Diyn <b>2</b>	Produkt <b>3</b>	Podmínky <sup>a</sup>	Výtěžek % <sup>b</sup>
1	 <b>(2a)</b>	 <b>(3a)</b>	A	54
2	 <b>(2b)</b>	 <b>(3b)</b>	A	35
3	 <b>(2c)</b>	 <b>(3c)</b>	A	76
4	 <b>(2d)</b>	 <b>(3d)</b>	A	33



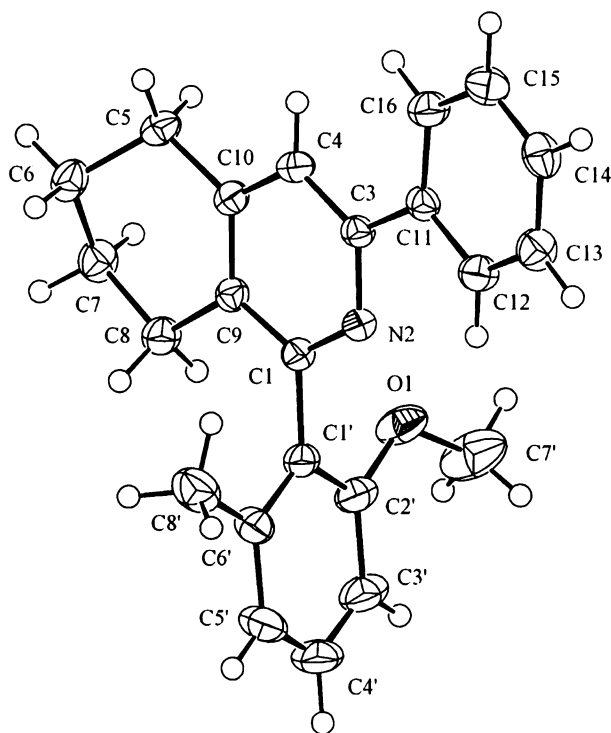
5		(2e)		(3e)	A	91
6		(2f)		(3f)	A	46
7		(2g)		(3g)	A B C	30 25 62
8		(2h)		(3h)	A B C	75 (54) <sup>c</sup> 67 0
9		(2i)		(3i)	A B C	30 69 48

<sup>a</sup> Podmínky: A = CpCo(CO)<sub>2</sub> (20 mol %), PPh<sub>3</sub> (40 mol %), 140 °C, 48 h; B = CpCo(COD) (20 mol %), 140 °C, 48 h; C = CpCo(CH<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (10 mol %), 20 °C, 30 min. <sup>b</sup> Isolované výtěžky. <sup>c</sup> CpCo(CO)<sub>2</sub> (10 mol %), 140 °C, 48 h.

Cyklotrimerizace bis-*ortho*-substituovaných aryl-oktadiynů (vstupy 7–9) probíhaly značně nepředvídatelně. Reakce diynu **2g** poskytla produkt **3g** v 30% výtěžku (vstup 7, podmínky A). Použitím CpCo(cod) jako katalyzátoru za stejných reakčních podmínek vznikl produkt v podobném 25% výtěžku (podmínky B). Podstatně lepší výsledek poskytl Jonasův katalyzátor (podmínky C). Výchozí látka byla spotřebována během 30 min a produkt **3g** byl izolován v dobrém 62% výtěžku. Struktura látky **3g** byla potvrzena rentgenostrukturní analýzou (obrázek 4.1.1). Dle očekávání poskytla reakce 2-methoxynaftyl-diynu **2h** produkt **3h** ve velmi dobrém 75% výtěžku (vstup 8, podmínky A), který je podobný výtěžku získaným Hellerovou a kolektivem.<sup>7</sup> Podobný výsledek byl pozorován i za podmínek B (67% výtěžek).

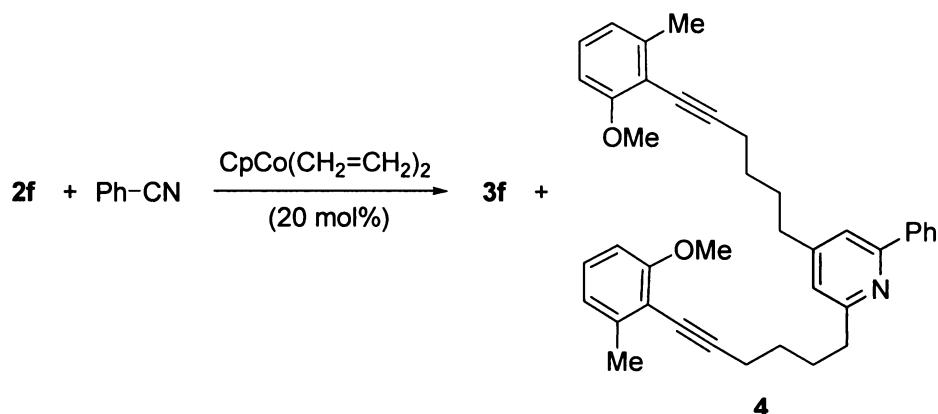
Jonasův katalyzátor překvapivě reakci vůbec nekatalyzoval a výchozí látka (diyn) byla izolována zpět (vstup 8, podmínky C). Reakce (2-methylnaftyl)diynu **2i** poskytla produkt **3i** v nízkém 30% výtěžku (vstup 9, podmínky A). Použitím Jonasova katalyzátoru (podmínky C) se zvýšila konverze výchozí látky na produkt **3i**, který byl izolován v 48% výtěžku. V tomto případě reakce katalyzovaná CpCo(cod) poskytla nejlepší 69% výtěžek (podmínky B).

Obrázek 4.1.1 ORTEP diagram sloučeniny **3g**



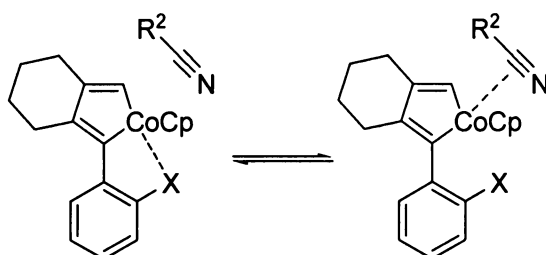
Po nalezení vhodných reakčních podmínek byla cyklotrimerizace diynu **2g** provedena v preparativním měřítku (10 mmol) a pyridin **3g** byl izolován v 45% výtěžku. Jako vedlejší produkt byla izolována látka **4** v 6% výtěžku. Jednalo se o produkt cyklotrimerizace dvou molekul diynu **2g** s benzonitrilem (schéma 4.1.3).

Schéma 4.1.3



Otázkou zůstává, jaké faktory jsou zodpovědné za pozorované výtěžky arylpyridinů ve vstupech 1-6. Rozdílné výtěžky nemohou být vysvětleny pouze na základě sterických faktorů jednotlivých substituentů, protože například methylová skupina okupuje větší prostor než methoxy skupina.<sup>42</sup> Ačkoli zatím nemáme žádný spektroskopický důkaz pro naši hypotézu, je rozumné předpokládat, že reaktivita může být ovlivněna přítomností heteroatomů u substituentů v *ortho* poloze na arylovém jádře výchozího 1-aryl-1,7-oktadiynu. V případě kobaltacyklopentadienu (16 elektronový komplex), který je meziproductem cyklotrimerizační reakce, se volný elektronový pár na heteroatomu může koordinovat do volného koordinačního místa na atomu kobaltu a tak dojde k reversibilní tvorbě koordinačně nasyceného 18 elektronového komplexu (schéma 4.1.4). Z toho vyplývá, že reaktivita tohoto meziproductu, tj. koordinace nitrilu do volného koordinačního místa na atomu kobaltu následovaná insercí do vazby  $\text{Co-C}$ , závisí na síle koordinace volného elektronového páru (schéma 4.1.4).

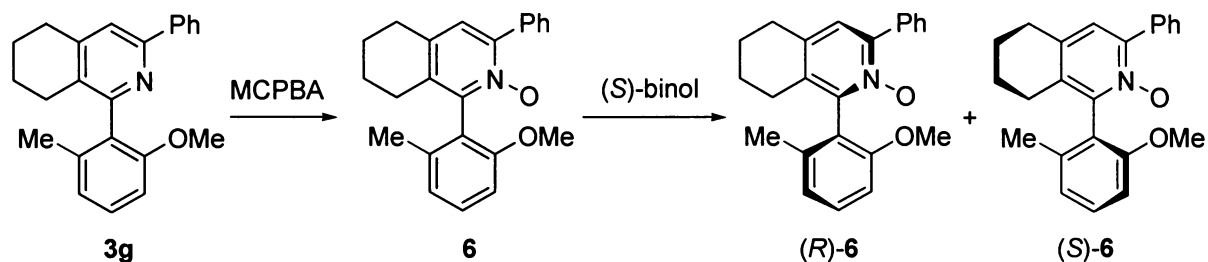
Schéma 4.1.4



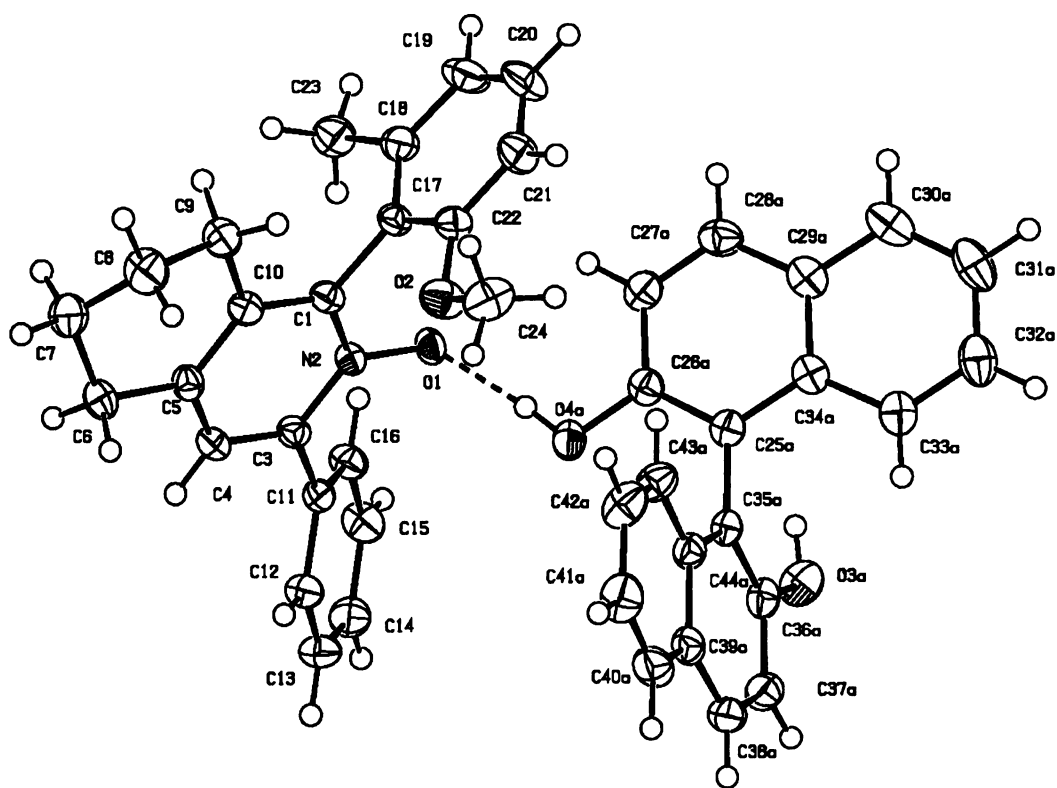
#### 4.1.2 Příprava pyridin-*N*-oxidu **6**, dělení na enantiomery a aplikace v katalýze

Jelikož cílem disertační práce bylo vyvinout alternativní přístup k potenciálním organokatalyzátorům, byla vybrána pro další studium sloučenina **3g**. Její oxidace MCPBA na odpovídající *N*-oxid **6** proběhla v 54% výtěžku. *N*-oxid **6** byl rozdělen na enantiomery kokrytalizací s (*S*)-(-)-binolem **5** (schéma 4.1.5).<sup>26</sup> Získané kokrystaly obsahovaly (*S*)-(-)-binol **5** and (+)-**6** (v poměru 1:1), zatímco (-)-**6** zůstal v roztoku. Kolonová chromatografie roztoku izolovaných kokrytalů na silikagelu poskytla opticky čistý (*R*)-(+)-**6** (95% ee, určeno na HPLC s chirální stacionární fází, Chiracel OD-H) v 30% výtěžku. Absolutní konfigurace (*R*)-(+)-**6** byla zjištěna rentgenostrukturní analýzou molekulárního kokrystalu (+)-**6** s (*S*)-(-)-**5** (obrázek 2). Látka (*R*)-(+)-**6** nevykazovala žádnou racemizaci (sledováno na HPLC s chirální stacionární fází) v toluenu během zahřívání na 110 °C po dobu 12 hodin.

Schéma 4.1.5

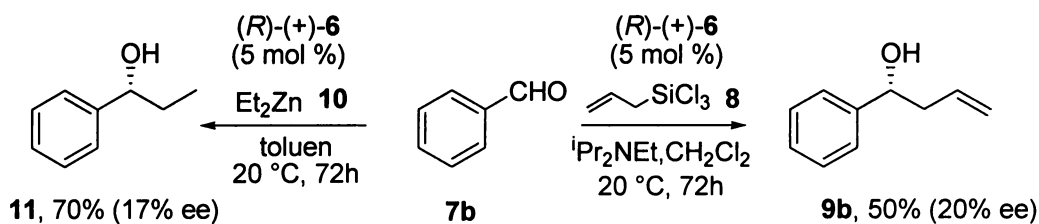


Obrázek 4.1.2 ORTEP diagram ilustrující interakci (*R*)-(+)-**6** (nalevo) s (*S*)-(–)-**5** (vpravo) se zvýrazněnou vodíkovou vazbou N<sup>+</sup>-O<sup>-</sup>...H-O



Katalytická aktivita pyridin-*N*-oxidu (*R*)-(+)-**6** (5 mol%) byla testována v enantioselektivní adici allyltrichlorosilanu **8** na benzaldehyd **7b** v dichloromethanu (schéma 4.1.6). Pokus provést reakci za standardních podmínek při -40 °C byl neúspěšný neboť homoallylalkohol **9b** nevznikl.<sup>31</sup> Po dalších experimentech se ukázalo, že reakce probíhá pouze za laboratorní teploty. Po 3 denní reakční době došlo pouze k 50% konverzi na odpovídající homoallylalkohol (*R*)-**9b** v nízkém enantiomerním nadbytku 20%. Enantioselektivita katalyzátoru (*R*)-(+)-**6** byla také testována v adici diethylzinku **10** na benzaldehyd **7b**.<sup>43</sup> Rovněž zde byla asymetrická indukce nízká (17% ee).

Schéma 4.1.6



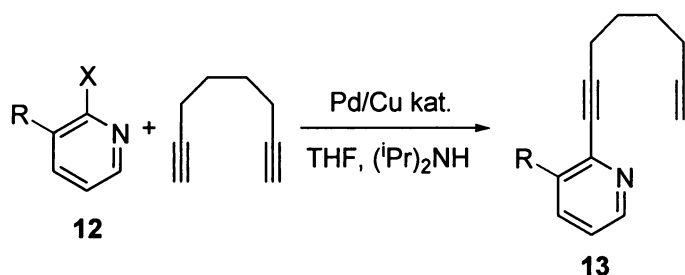
## 4.2 Příprava pyridyl-tetrahydroisochinolin-*N,N'*-dioxidů a jejich aplikace v katalýze

### 4.2.1 [2+2+2] Heterocyklotrimerizace pyridyl-oktadiynů s benzonitrilem

Bohužel, aryl-pyridin-*N*-oxid **6** nevykazoval ani zajímavou katalytickou aktivitu ani neindukoval vysokou enantioselektivitu v uvedených reakcích. Proto další deriváty připravené touto metodou nebylo příliš atraktivní testovat. Nicméně z retrosyntetické analýzy vyplývá, že stejným syntetickým postupem lze připravit jinou skupinu sloučenin, a to axiálně chirální bipyridin-*N,N'*-dioxidy, pokud se arylová skupina nahradí pyridinovou (schéma 4.1). Na základě dříve publikovaných výsledků je možné předpokládat, že katalytická aktivita získaných látek by měla být podstatně vyšší, díky dvěma *N*-oxidovým jednotkám v rámci jedné molekuly. Dále se předpokládá, že i přítomnost substituentů v poloze 3 by mohla hrát důležitou roli.

Předpokládám, že syntéza těchto látek by tak mohla být založena na katalytické [2+2+2] cyklotrimerizaci 2-pyridyl-1,7-oktadiynů s benzonitrilem. Tímto způsobem by mělo být možné získat řadu různě substituovaných nesymetrických bipyridinů, z nichž některé by byly dále oxidovány na příslušné bipyridin-*N,N'*-dioxidy. Výchozí sloučeniny, *ortho* substituované 2-pyridyl-1,7-oktadiyny, byly opět připraveny Krauseho modifikací Sonogashirova kaplinku<sup>39</sup> 1,7-oktadiynů s halogenpyridiny **12** (schéma 4.2.1). Kaplinkové reakce proběhly vesměs hladce a žádané pyridyldiyny **13** byly izolovány ve výtěžcích pohybujících se od 22-73%.

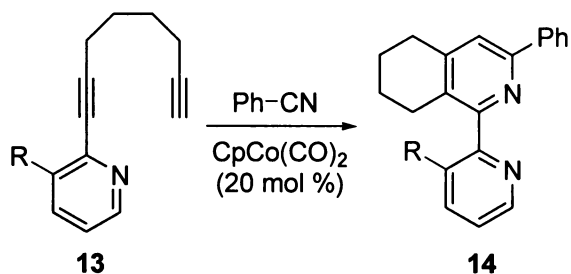
Schéma 4.2.1



Takto připravené pyridyl-oktadiyny **13** byly podrobeny [2+2+2]-cyklotrimerizaci s benzonitrilem za termických podmínek (podmínky A, 20 mol%  $CpCo(CO)_2$ , 140 °C, 24 h) (schéma 4.2.2). Experimenty provedené za účelem nalezení katalyticky nejúčinnějších

systemu, ukázaly, že použití  $\text{PPh}_3$  ke stabilizaci katalyticky aktivní částice není nutné, stejnou úlohu zastane koordinující se nitril a výtěžek reakce zůstává stejný.

Schéma 4.2.2



Typické příklady termické cyklotrimerizace jsou prezentovány v tabulce 4.2.1 (podmínky A). Reakce nesubstituovaného 2-pyridyl-1,7-oktadiynu **13a** poskytla produkt **14a** v nízkém 30% výtěžku (vstup 1). Cyklotrimerizace diynů nesoucí různé substituenty v poloze 3 na pyridinovém kruhu **13b-13e** poskytla bipyridiny v ještě nižších výtěžcích pohybujících se od 9-27% (vstupy 2-5). Reakce benzonitrilu s diynem **13f** překvapivě neposkytla žádný produkt. Ve všech případech byla pozorována tvorba polymerních produktů z výchozího diynu. Vzhledem k výše uvedeným výsledkům bylo zřejmé, že tuto metodu je třeba značně optimalizovat. Provedení reakce za použití stechiometrického množství  $\text{CpCo}(\text{CO})_2$  k vyšším výtěžkům nevedlo. Je ale známo, že mnohé organické reakce probíhají podstatně rychleji v případě, že dochází k ozařování reakční směsi mikrovlnným zářením.<sup>44</sup> Proto jsem se rozhodl provést cyklotrimerizační reakce za těchto podmínek. Zde je nutné poznamenat, že v té době o vlivu mikrovlnného záření na průběh cyklotrimerizačních reakcí nebylo nic známo. Jak ukázaly získané výsledky cyklotrimerizačních reakcí, tyto podmínky pomohly zvednout výtěžek reakce, často až několikanásobně, a potlačit vedlejší reakce jak vyplývá ze srovnání s termickými podmínkami (tabulka 4.2.1). Reakce byly prováděny v uzavřených skleněných ampulích umístěných v mikrovlnném reaktoru a byly ozařovány po dobu 20 min (300 W). Během této doby stoupla teplota na 200 °C a tlak na 5 barů (podmínky B). Ve všech případech došlo ke zvýšení výtěžku heterocyklotrimerizace. Nesubstituovaný bipyridin **14a** byl získán v 43% výtěžku. Methyl substituovaný bipyridin **14b** vznikl ve vysokém 84% výtěžku. Bipyridiny **14c-14e** nesoucí elektronakceptorní skupiny F,  $\text{CF}_3$ , a CN byly izolovány v 35%, 65% a 30% výtěžcích. Podmínky B byly efektivní i pro cyklotrimerizaci (3-methoxypyridyl)-diynu **13f**, která poskytla bipyridin **14f** ve velmi dobrém 72% výtěžku (vstup 6).

Tabulka 4.2.1. Heterocyklotrimerizace pyridyl-1,7-oktadiynů s benzonitrilem

Vstup	Diyn <b>2a</b>	Produkt <b>3</b>	Podmínky <sup>a</sup>	Výtěžek % <sup>b</sup>
1			<b>(14a)</b> A B	30 43
2			<b>(14b)</b> A B	27 84
3			<b>(14c)</b> A B	24 35
4			<b>(14d)</b> A B	9 65
5			<b>(14e)</b> A B	18 30
6			<b>(14f)</b> A B	0 72

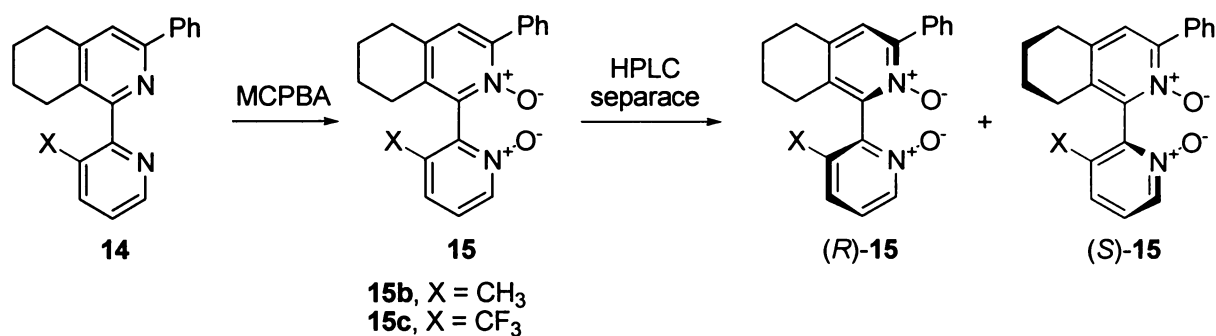
<sup>a</sup> Reakční podmínky: A = CpCo(CO)<sub>2</sub> (20 mol %), 140 °C, 24 h; B = CpCo(CO)<sub>2</sub> (20 mol %), 200 °C, 5 barů, 20 min. <sup>b</sup> Izolované výtěžky.



## 4.2.2 Příprava bipyridin-*N,N'*-dioxidů **15**, dělení na enantiomery a aplikace v katalýze

Ze série připravených bipyridinů byly vybrány pro další transformace látky **14b** a **14c** nesoucí donorní (CH<sub>3</sub>) a akceptorní (CF<sub>3</sub>) skupinu v poloze 3 spodního pyridinového jádra. Oxidací bipyridinů pomocí MCPBA byly získány odpovídající bipyridin-*N,N'*-dioxidy **15b** a **15c** v 25% a 23% izolovaném výtěžku (schéma 4.2.3). Takto připravené racemické **15b** a **15c** byly rozděleny na enantiomery pomocí semipreparativního HPLC s chirální stacionární fází (Chiracel OD-H kolona) v 90% a 85% kombinovaném výtěžku. Absolutní konfigurace byla odhadnuta z absolutní konfigurace homoallylalkoholů, získaných enantioselektivní adicí allyltrichlorsilanů na benzaldehyd, katalyzované enantiomery látek **15b** a **15c**.<sup>69</sup>

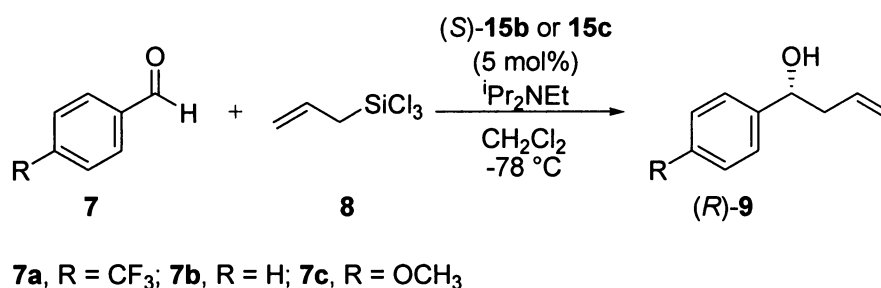
Schéma 4.2.3



Katalytická aktivita bipyridin *N,N'*-dioxidů (*S*)-(-)-**15b** a (*S*)-(+)-**15c** (5 mol %) byla testována v adici allyltrichlorosilanu na benzaldehyd **7b**, 4-trifluoromethylbenzaldehyd **7a**, a 4-methoxybenzaldehyd **7c** v dichlormethanu (schéma 4.2.4, tabulka 4.2.2).<sup>31</sup> Allylace katalyzovaná bipyridin-*N,N'*-dioxidem (*S*)-(-)-**15b** proběhla ve všech případech s velmi dobrým výtěžkem příslušných (*R*)-homoallylalkoholů **9** během 3 hodin s průměrnou enantioselektivitou. Nejvyšší enantioselektivity bylo dosaženo v reakci s benzaldehydem (74% ee). Reakce s elektronově bohatým *p*-methoxybenzaldehydem **7c** poskytla homoallylalkohol **9c** s nižší enantioselektivitou (41% ee), a naopak reakce s elektronově chudým *p*-trifluormethylbenzaldehydem **7a** s vyšší enantioselektivitou (63%) než bylo očekáváno. Allylace benzaldehydů **7a-7c** katalyzovaná trifluormethyl substituovaným bipyridin-*N,N'*-dioxidem (*S*)-(-)-**15c** za stejných podmínek poskytla odpovídající (*R*)-homoallylalkoholy **9** v nižších výtěžcích 30-53%. Nejvyšší enantioselektivity bylo dosaženo

v případě allylace benzaldehydu **7b**, kdy homoallylakohol **9b** vznikl v enantiomerním přebytku 72%. Reakce s elektronově bohatým *p*-methoxybenzaldehydem **7c** poskytla homoallylakohol **9c** s enantioselektivitou 68%. Naopak reakce s elektronově chudým *p*-trifluormethylbenzaldehydem **7a** proběhla s nízkou enantioselektivitou (27%).

Schéma 4.2.4



Tabulka 4.2.2. Allylace *p*-substituovaných benzaldehydů katalyzovaná (*S*)-**15b** a (*S*)-**15c**

Aldehyd <b>7</b>	Alkohol <b>9</b>	( <i>S</i> )-(-)- <b>15b</b> ee (%) <sup>b</sup> (výtěžek (%)) <sup>a</sup>	( <i>S</i> )-(+)- <b>15c</b> ee (%) <sup>b</sup> (výtěžek (%)) <sup>a</sup>
<b>7a</b>	<b>9a</b>	63 (82)	27 (36)
<b>7b</b>	<b>9b</b>	74 (87)	72 (53)
<b>7c</b>	<b>9c</b>	41 (79)	68 (30)

<sup>a</sup> GC výtěžek. <sup>b</sup> Ee bylo určeno pomocí GC (HP-Chiral β).

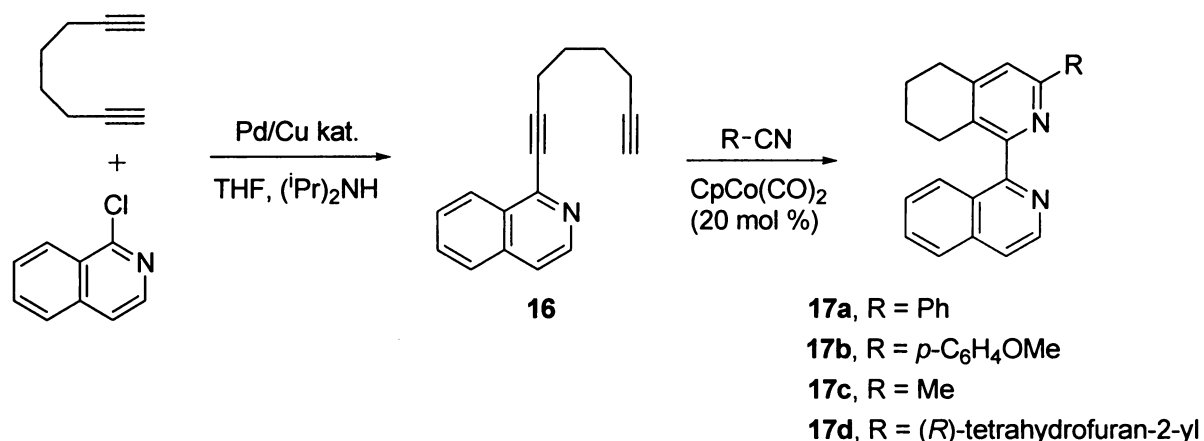
## 4.3 Příprava isochinolinyl-tetrahydroisochinolin-*N,N'*-dioxidů a jejich aplikace v katalýze

### 4.3.1 [2+2+2] Heterocyklotrimerizace 1-isochinolinyl-1,7-oktadiynu s nitrily

Pozornost v této části disertační práce byla zaměřena na substituci v poloze 3 v cílové molekule bipyridin-*N,N'*-dioxidu. Dá se totiž předpokládat, že substituent v blízkosti katalytického centra bude ovlivňovat jak katalytickou aktivitu, tak enantioselektivní indukci. Pro následující studie byly vybrány tyto substituenty: fenyl, *para*-methoxyfenyl, methyl a (*R*)-tetrahydrofuran-2-yl.

Jako výchozí sloučenina byl vybrán diyne **16**. Ten byl připraven v 56% výtěžku Sonogashirovým kaplinkem 1-chlorisochinolinu s 1,7-oktadiynem (schéma 4.3.1). Substituované bipyridiny byly připraveny cyklotrimerizací tohoto diynu **16** s odpovídajícími nitrily katalyzovanou  $\text{CpCo}(\text{CO})_2$ . Reakce s benzonitrilem proběhla hladce za termických podmínek a poskytla příslušný bipyridin **17a** v 46% izolovaném výtěžku. Reakce za stejných podmínek s 4-methoxybenzonitrilem téměř neproběhla, výtěžek se pohyboval pod 5% a s acetonitrilem reakce neproběhla vůbec. Reakce byly tedy opět provedeny v mikrovlnném reaktoru. V případě sloučeniny **17a** se výtěžek příliš nezměnil (48%). V dalších případech cyklotrimerizace v mikrovlnném reaktoru proběhly mnohem lépe, sloučeniny **17b**, **17c** a **17d** byly získány v 32%, 39% a 30% výtěžku.

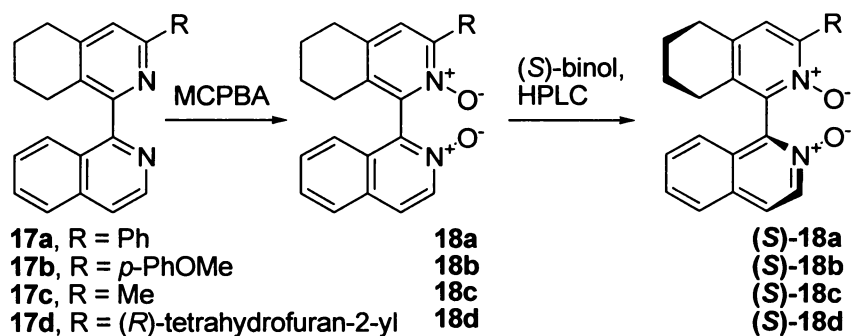
Schéma 4.3.1



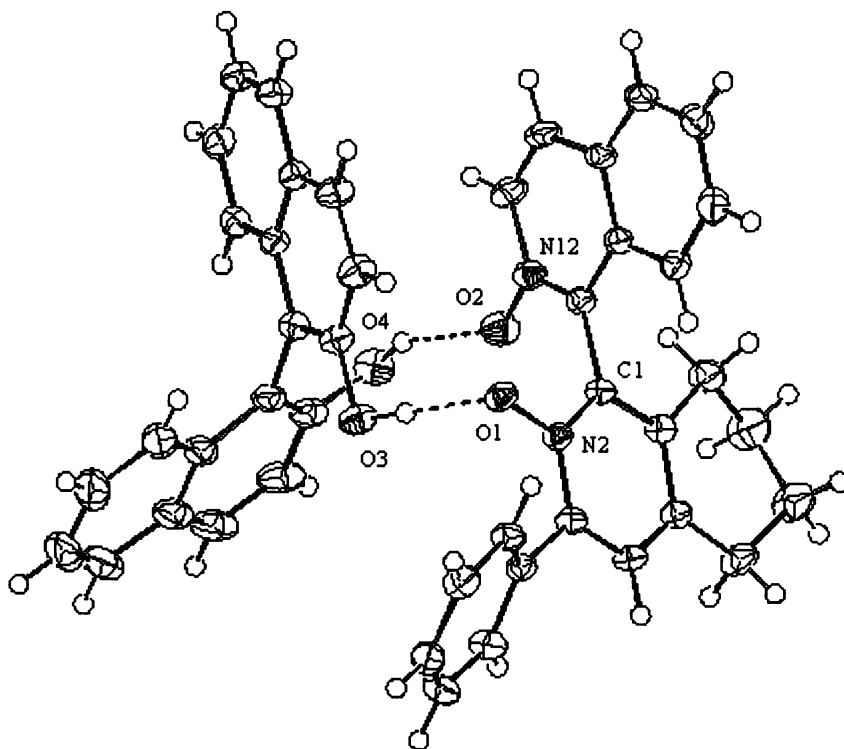
### 4.3.2 Příprava bipyridin-*N,N'*-dioxidů **18a-18d**, dělení na enantiomery a aplikace v katalýze

Oxidace bipyridinů **17a-17c** pomocí MCPBA poskytla racemické bipyridin-*N,N'*-dioxidy **18a**, **18b**, **18c** ve výtěžcích 47%, 34% a 28%. Oxidace sloučeniny **17d** vedla ke vzniku dvou diastereomerů (*R,R*)-**18d** a (*S,R*)-**18d**, které byly rozděleny kolonovou chromatografií na silikagelu na jednotlivé diastereomery ve výtěžku 16% a 4%. Bipyridin-*N,N'*-dioxid **18a** byl rozdělen kokrytalizací s (*S*)-(-)-binolem **5** ve směsi CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeCN. Krystalický materiál obsahoval (*S*)-(-)-binol a bipyridin-*N,N'*-dioxid (-)-**18a** v poměru 1:1, zatímco (+)-**18a** zůstal v roztoku. Krystalizace následovaná chromatografií roztoku izolovaných krystalů na silikagelu poskytla (-)-**18a** o optické čistotě 95% ee (stanoveno na HPLC, Chiracel OD-H) ve výtěžku 32%. Matečný louch obsahoval obohacený (+)-**18a**, který byl přečištěn kokrytalizací za stejných podmínek s (*R*)-(+)-binolem **5** na opticky čistý (+)-**18a**. Absolutní konfigurace (*R*)-(+)-**18a** byla stanovena rentgenostrukturní analýzou. Kokrytal obsahoval (*R*)-(+)-**18a** a (*R*)-(+)-binol **5** (obr. 4.3.1). Párování v krystalové struktuře je jiné než bylo pozorováno u *C*<sub>2</sub> symetrických bipyridin-*N,N'*-dioxidů. Například (*S*)-(-)-3,3'-dimethyl-2,2'-bis(chinolin)-*N,N'*-dioxid a (*S*)-1,1'-bis(isochinolin)-*N,N'*-dioxid tvoří kokrystaly s (*R*)-(+)-binolem **5** a to tak, že krystalová struktura se skládá z řetězce vodíkových můstků podél osy krystalu.<sup>26</sup> V našem případě molekula *N,N'*-doxidu tvoří dva vodíkové můstky s molekulou binolu **5**. (*S*)-(-)-**18c** byl získán stejnou procedurou v 36% výtěžku. Absolutní konfigurace (*S*)-(-)-**18c** byla určena pomocí CD spekter a na základě faktu, že (*S*)-bipyridin-*N,N'*-dioxid preferenčně kokrytaluje s (*S*)-(-)-binolem **5**. Bipyridin-*N,N'*-dioxid **18b** byl rozdělen na enantiomery pomocí HPLC s chirální stacionární fází. Oba enantiomery (+)-**18b** a (-)-**18b** byly získány v 48% a 45% výtěžcích. I když nebylo možno vytvořit kokrytal **18b** s binolem **5**, enantiomery **18b** tvoří s (*S*)- nebo (*R*)-binolem **5** v roztoku vodíkovou vazbu, která byla pozorována v NMR spektrech. Tento fakt a porovnání CD spekter s (*S*)-(-)-**18a** umožnilo určit absolutní konfiguraci **18b**, a to (*R*)-(+)-**18b** and (*S*)-(-)-**18b**. Absolutní konfigurace sloučeniny (*S,R*)-**18d** byla určena rentgenostrukturní analýzou (obr. 4.3.2).

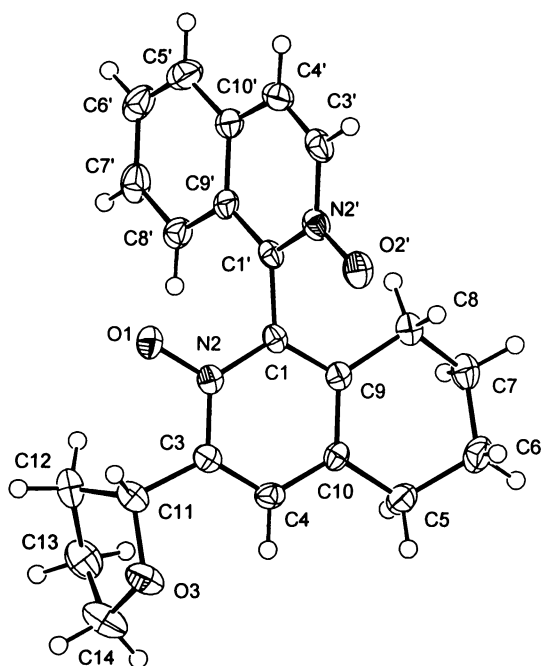
Schéma 4.3.2



Obrázek 4.3.1 ORTEP diagram ilustrující interakci (*R*)-(+)-binolu **5** (vlevo) a (*R*)-(+)-**18a** (vpravo) přes vodíkový můstek N-O $\cdots$ H-O



Obrázek 4.3.2 ORTEP diagram bipyridin-*N,N'*-dioxidu (*S,R*)-**18d**

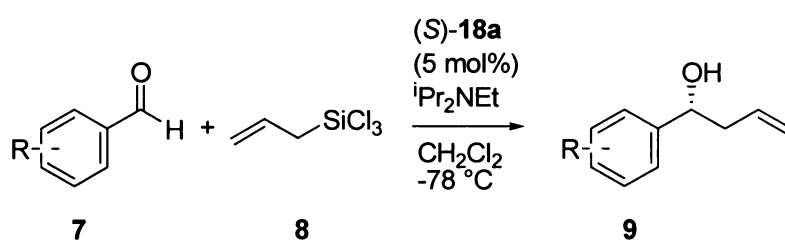


Takto připravené charakterizované opticky čisté enantiomery (*R*)- a (*S*)-**18** byly testovány v adici allyltrichlorsilanu na substituované benzaldehydy **7** (schéma 4.3.3). Nejprve byla zjištěna závislost enantioselektivní indukce katalyzátoru (*S*)-(-)-**18a** na reakční teplotě. Katalytická aktivita byla vysoká při všech teplotách, během 3 hodin došlo k úplné konverzi výchozího benzaldehydu **7b** na (*R*)-(+)-1-phenyl-3-buten-1-ol (*R*)-**9b**. Enantioselektivita se zvyšovala s klesající reakční teplotou 20 °C, 38% ee; 0 °C, 40% ee; -40 °C, 73% ee; -78 °C, 80% ee. V dalším kroku byla otestována katalytická aktivita a enantioselektivita katalyzátorů (*S*)-(-)-**18a-18c** (5 mol%) v adici allyltrichlorosilanu na substituované benzaldehydy **7** za optimalizovaných podmínek (schéma 4.3.3, tabulka 4.3.1). Jako modelové sloučeniny byly opět vybrány benzaldehydy nesoucí elektronakceptorní a elektrondonorní skupiny: *p*-(trifluormethyl)-benzaldehyd **7a**, benzaldehyd **7b**, a *p*-methoxybenzaldehyd **7c**. Pro aldehyd **7a** byla nejvyšší enantioselektivita (64% ee) dosažena s katalyzátorem (*S*)-(-)-**18b** (vstup 1). Pro benzaldehyd **7b** (80% ee) (vstup 2) byl nejlepším katalyzátorem (*S*)-(-)-**18a**. Tato reakce reakce byla provedena i s jedním procentem katalyzátoru se stejným výtěžkem a bez ztráty enantioselektivity. Nejvyšší enantioselektivity vůbec bylo dosaženo v reakci aldehydu **7c** (87% ee) katalyzované (*S*)-(-)-**18a**. Methylsubstituovaný bipyridin-*N,N'*-dioxid (*S*)-(-)-**18c**

byl v tomto případě překvapivě zcela neúčinný, nebyla pozorována žádná asymetrická indukce.

Sloučeniny (*R,R*)-**18d** a (*S,R*)-**18d** byly testovány jako katalyzátory pouze v reakci benzaldehydu **7b** s allyltrichlorsilanem za optimalizovaných podmínek. Po třech hodinách byl výtěžek reakce s (*R,R*)-**18d** 86% a výsledný (*S*)-homoallylalkohol **9b** vznikl v enantiomerním přebytku 49%. (*S,R*)-**18d** poskytl ve stejné reakci (*R*)-homoallylalkohol **9b** ve 48% výtěžku s ee 48%. Z těchto výsledků vyplývá, že enantioselektivní indukce je v tomto případě řízena pouze axiální chiralitou molekuly katalyzátoru.

Schéma 4.3.3



Tabulka 4.3.1. Allylace substituovaných benzaldehydů katalyzovaná (*S*)-**18a**, **18b**, **18c**<sup>a</sup>

Vstup	Aldehyd <b>7</b>	Alkohol <b>9</b> , ee (%) <sup>b</sup> Výtěžek (%) <sup>c</sup>		
		( <i>S</i> )-(-)- <b>18a</b>	( <i>S</i> )-(-)- <b>18b</b>	( <i>S</i> )-(-)- <b>18c</b>
1	<b>7a</b> <i>p</i> -CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>9a</b> 54 (60)	58 (64)	21(55)
2	<b>7d</b> <i>p</i> -F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>9d</b> 78 (48)		
3	<b>7e</b> <i>p</i> -Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>9e</b> 71 (88)		
4	<b>7b</b> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>9b</b> 80 (95)	76 (61)	61 (64)
5	<b>7c</b> <i>p</i> -MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>9c</b> 87 (62)	70 (72)	0 (78)
6	<b>7f</b> <i>m</i> -Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>9f</b> 70 (46)		
7	<b>7g</b> <i>m</i> -MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>9g</b> 80 (53)		
8	<b>7h</b> <i>o</i> -Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>9h</b> 65 (66)		
9	<b>7i</b> <i>o</i> -MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>9i</b> 67 (61)		

<sup>a</sup> 5 mol% katalyzátoru, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, 3 h (**18a**), 1h (**18b**), a 24 h (**18c**). <sup>b</sup> Ee bylo určeno pomocí GC (HP-Chiral β). <sup>c</sup> GC výtěžky.

Katalyzátor (*S*)-(-)-**18a** indukoval ve zmíněné reakci nejvyšší enantioselektivity, proto s ním byly testovány i aldehydy nesoucí elektronakceptorní a elektrondonorní substituenty v *para*, *meta* a *ortho* polohách **7d**, **7e**, **7f-7i**. Elektronově chudé benzaldehydy **7d** a **7e** poskytly produkty **9d** a **9e** s enantioselektivitami 78% a 71% ee (vstupy 2 a 3). Alkylace *meta*-substituovaných benzaldehydů **7f** a **7g** poskytly produkty **9f** a **9g** s 70% a 80% ee, sledující trend pozorovaný u *para*-substituovaných benzaldehydů (vstupy 6 a 7). Reakce *ortho*-substituovaných benzaldehydů **7h** a **7i** proběhly s nejnižší enantioselektivitou, enantiomerní přebytek homoallylalkoholů byl **9h** (65% ee) a **9i** (67% ee). Souhrnně lze říci, že enantioselektivita klesala (87→80→65%) s posunem substituentu na aromatickém jádře blíže ke karbonylové skupině (vstupy 5, 7 a 9).



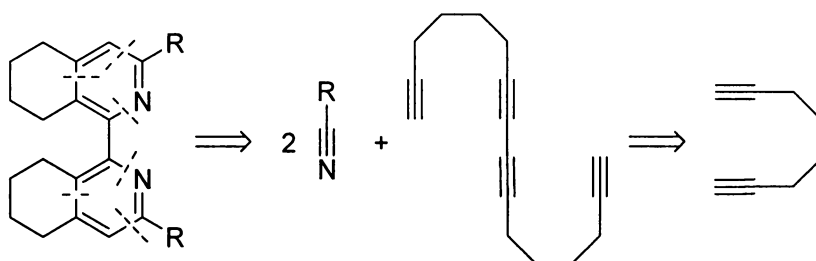
## 4.4 Příprava bistetrahydroisochinolin-*N,N'*-dioxidů a jejich aplikace v katalýze

### 4.4.1 Příprava *C*<sub>2</sub>-symetrických bipyridinů [2+2+2] cyklotrimerizací tetraynu s nitrily

Výtěžky a enantioselektivity allylačních reakcí katalyzovaných sloučeninami **18** byly velice inspirativní. Z uvedených výsledků vyplývá, že substituce v poloze 3 bipyridin-*N,N'*-dioxidu má značný vliv na průběh katalytické reakce. Poloha 3' na zbývajícím pyridinovém jádře *C*<sub>2</sub>-nesymetrických bipyridin-*N,N'*-dioxidů **18** je ovšem volná (substituent je vodík). To navozuje otázku, jaké by byly výsledky enantioselektivních reakcí katalyzované sloučeninami, ve kterých by byly obě polohy 3 obsazeny. Rozhodl jsem se tedy navrhnout syntézu strukturně podobných látek, které by byly *C*<sub>2</sub> symetrické.

Retrosyntetickou analýzou bylo zjištěno, že tyto sloučeniny by mohly být připraveny ve dvou krocích přímo z 1,7-oktadiynu. Klíčovým krokem této krátké syntézy by byla dvojitá [2+2+2] cyklotrimerizace hexadeka-1,7,9,15-tetraynu s nitrilem, kdy v jednom reakčním kroku vzniká šest nových C-C vazeb. Otázkou zůstává, zda je vůbec možné uskutečnit dvojitou cyklotrimerizaci takového tetraynu a jaká by byla regioselektivita této reakce (schéma 4.4.1).

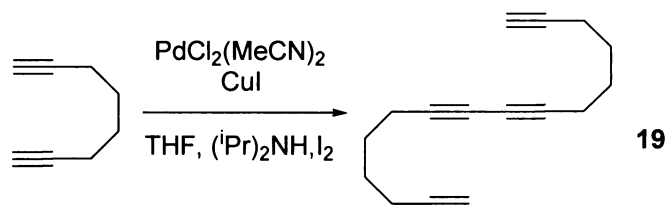
Schéma 4.4.1



Hexadeka-1,7,9,15-tetrayn **19** byl připraven oxidativní dimerací dvou molekul 1,7-oktadiynu. Publikovaný postup, tj. dimeraci 1,7-oktadiynu pomocí stechiometrického množství CuCl a kyslíku jako oxidantu, se nezdařilo zreprodukovat s uvedeným 30% výtěžkem.<sup>45</sup> Tetrayn **19** vznikl pouze v mizivém 1% výtěžku. Proto pro přípravu této látky byla použita metoda oxidativní dimerace terminálních alkynů, katalyzovaná komplexem palladia, kde jako oxidant byl použit jod.<sup>46</sup> Tuto metodu bylo však potřeba optimalizovat a

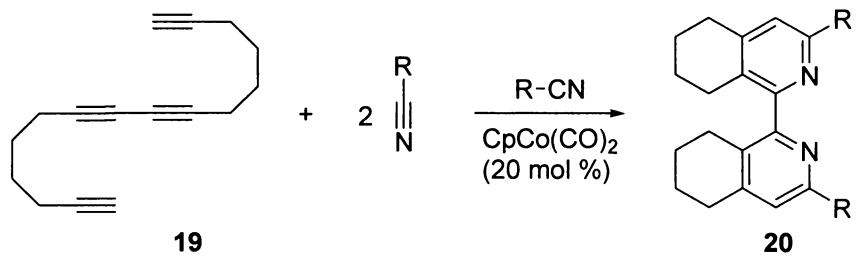
reakci provést ve směsi THF/(<sup>i</sup>Pr)<sub>2</sub>NH (1/1) oproti publikované reakci v čistém diisopropylaminu. V něm docházelo k nekontrolované exotermní polymeraci oktadiynu. Výtěžek optimalizované reakce byl 16%. Vzniklý tetrayn **19** byl jednoduše oddělen chromatografií na alumině od statistické směsi výchozího diynu a polyynů a přečištěn destilací za sníženého tlaku (schéma 4.4.2).

Schéma 4.4.2

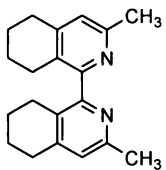
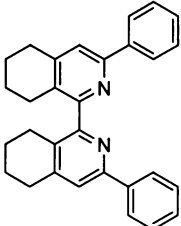
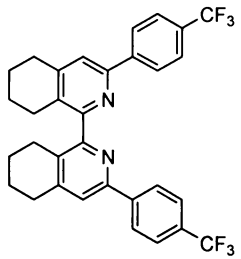
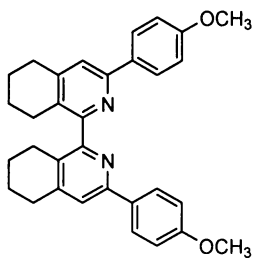
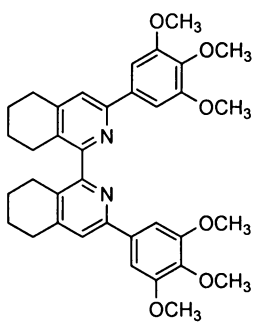
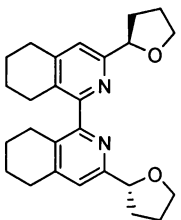


Takto připravená výchozí látka byla použita pro cyklotrimerizační reakce s nitrily. Různě 3-substituované bis(tetrahydroisochinoliny) byly připraveny cyklotrimerizací tetraynu se substituovanými nitrily katalyzovanou CpCo(CO)<sub>2</sub> (schéma 4.4.3). Nitril byl použit buď jako rozpouštědlo (vstupy 1 a 2) nebo v dvacetinásobném přebytku (vstupy 3-6), aby se zamezilo homocyklotrimerizaci tetraynu. Reakce byly opět prováděny v mikrovlnném reaktoru za již dříve vyzkoušených podmínek. Ve všech případech byl pozorován vznik pouze symetrického regioisomeru, jedná se tedy o reakci regioselektivní. Výtěžky reakce se pohybovaly v rozmezí 36%-51% v závislosti na použitém nitrilu (tabulka 4.4.1). Jedná se o velmi uspokojivé výsledky, bráno v potaz, že během reakce vznikne šest nových C-C vazeb. Reakční směs po ukončení reakce obsahovala pouze produkt, výchozí nitril a polymer, pravděpodobně vzniklý polymerací výchozího tetraynu **19**. Reakce s acetonitrilem poskytla produkt **20a** ve výtěžku 36%. Reakce tetraynu s benzonitrilem vedla k vyššímu 51% výtěžku. Reakce s *para*-substituovanými benzonitrily poskytla bipyridiny **20c**, **20d** a **20e** ve výtěžcích 47%, 50% a 46%. Cyklotrimerizace tetraynu **19** s benzonitrilem byla vyzkoušena i za nedávno publikovaných podmínek,<sup>47</sup> kdy katalytickým systémem byl CoCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O/dppe/Zn. Po 24 hodinách vznikla směs 1-(1,7-oktadiyn-1-yl)-3-fenyl-5,6,7,8-tetrahydroisochinolinu (produkt monocyklotrimerizace tetraynu **19** s benzonitrilem) a bipyridinu **20b** v poměru 8/1 v 50% kombinovaném výtěžku. Tato metoda se tedy nehodí pro přípravu bis(tetrahydroisochinolinů).

Schéma 4.4.3



Tabulka 4.4.1. Heterocyklotrimerizace hexadekatetraynu **19** s nitrily

Vstup	Nitril	Produkt <b>20</b> <sup>a</sup>	Výtěžek % <sup>b</sup>
1	<chem>H3C-CN</chem>		<b>(20a)</b> 36
2	<chem>c1ccccc1C#N</chem>		<b>(20b)</b> 51
3	<chem>Fc1ccc(C#N)cc1</chem>		<b>(20c)</b> 47
4	<chem>COC1=CC=C(C#N)C=C1</chem>		<b>(20d)</b> 50
5	<chem>COC1=C(C#N)C(OC)C(OC)C1OC</chem>		<b>(20e)</b> 46
6	<chem>C1CCOC1C#N</chem>		<b>(20f)</b> 48

<sup>a</sup> Reakční podmínky: A = CpCo(CO)<sub>2</sub> (20 mol %), 200 °C, 5 bar, 30 min.

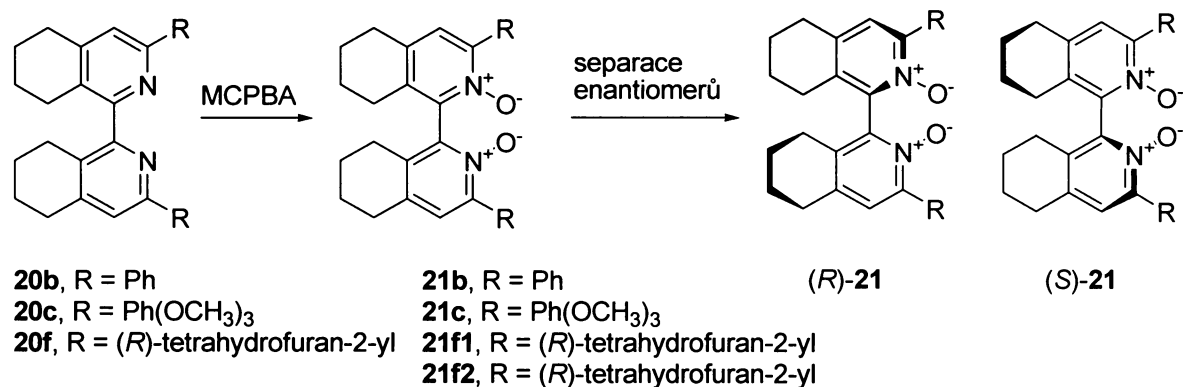
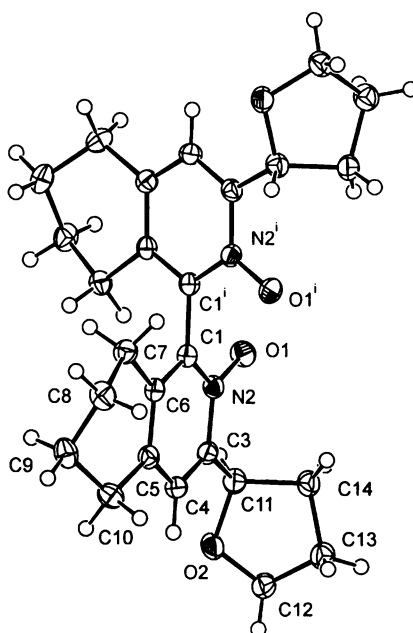
<sup>b</sup> Izolované výtěžky.

#### 4.4.2 Příprava vybraných bis(tetrahydroisochinolin)-*N,N'*-dioxidů, dělení na enantiomery a aplikace v katalýze

Z připravených *C*<sub>2</sub> symetrických bipyridinů byly vybrány pro další transformace ty, u kterých se dalo předpokládat, že příslušné bipyridin-*N,N'*-dioxidy budou katalyzovat adici allyltrichlorsilanu na aldehydy s vysokou enantioselektivitou. Jednalo se o následující sloučeniny. První byl bipyridin **20b** s fenylovým substituentem, neboť z našich předešlých výsledků vyplývá, že pokud je v poloze 3 bipyridinového skeletu aryl, je enantioselektivní indukce takovýchto katalyzátorů vyšší než u alifatických substituentů. Dále to byl trimethoxyfenylový derivát **20d**, aby se porovnal vliv donorní skupiny na reaktivitu a enantioselektivní indukci. Posledním derivátem pro další studium byla vybrána látka **20f**, a to ze dvou důvodů. Prvním bylo studium vlivu dalšího chirálního centra v blízkosti katalytického centra na enantioselektivní indukci. Druhým důvodem bylo dělení příslušného bipyridin-*N,N'*-doxidu (s axiálním a centrálním prvkem chiralit v molekule) na enantiomery. To by se u diastereomerních látek mělo provést prostou chromatografií na sloupci.

Vybrané sloučeniny byly oxidovány pomocí MCPBA na příslušné bipyridin-*N,N'*-dioxidy (schéma 4.4.2). Sloučeniny **21b** a **21c** byly izolovány ve výtěžcích 41% a 22%. Oxidace bipyridinu **20f** vedla ke vzniku dvou diastereomerů **21f1** a **21f2**, které byly rozděleny prostou chromatografií na alumině ve výtěžcích 48% a 28%. Bipyridin-*N,N'*-dioxidy **21b** a **21c** byly rozděleny pomocí HPLC s chirální stacionární fází na enantiomery. Absolutní konfigurace látky **21f1** byla určena rentgenograficky. Sloučeninu **21f1** se podařilo vykrytalovat z acetonitrilu, pomocí definované konfigurace na tetrahydrofuranovém kruhu se tak podařilo určit konfiguraci na ose chiralit (obrázek 4.4.1). Absolutní konfigurace sloučenin **21b** a **21c** byly odhadnuty na základě jejich vlastností.

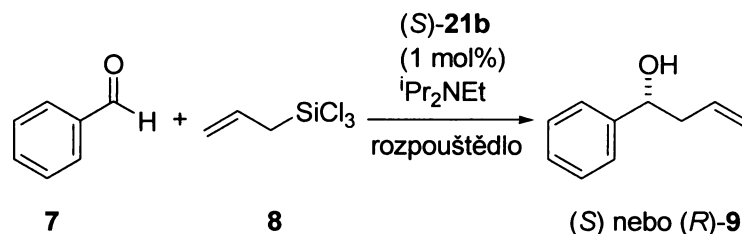
Schéma 4.4.2

Obrázek 4.4.1 ORTEP diagram sloučeniny (*R,R,R*)-21f1

Takto připravené opticky čisté bipyridin-*N,N'*-dioxidy byly použity jako katalyzátory v adici allyltrichlorosilanu na substituované benzaldehydy. Prvním testovaným katalyzátorem byla sloučenina (*S*)-**21b** s fenylovým substituentem. Reakce allyltrichlorosilanu s benzaldehydem **7b** katalyzovaná 5 mol% katalyzátoru v dichlormethanu proběhla kvantitativně během 1 hodiny při -78 °C na požadovaný (*R*)-homoallylakohol **9b** s enantioselektivitou 55%. Tento výsledek je ve shodě s publikovanými výsledky, allylace benzaldehydu **7b** (*S*)-bipyridin-*N,N'*-dioxidy poskytuje (*R*)-homoallylakohol **9b**.<sup>48</sup> Poté byla návážka katalyzátoru snížena na jedno procento. Katalýza proběhla se stejným výsledkem bez ztráty enantioselektivity. Po jedné hodině došlo k úplné konverzi výchozí látky **7b** na produkt **9b**. Další studie byly tedy prováděny s jedním molárním procentem bipyridin-*N,N'*-

dioxidu. Enantioselektivita v dichlormethanu byla ovšem pouhých 55% ee. Proto jsem se rozhodl, že by bylo dobré vyzkoušet závislost enantioselektivity allylačních reakcí na použitém rozpouštědle.

Schéma 4.4.3



V literatuře se vyskytují pouze tři rozpouštědla používaná v allylaci benzaldehydů allyltrichlorosilanem, a to dichlormethan, chloroform a acetonitril. Pouze tato rozpouštědla lze ochladit na nízkou reakční teplotu (-40 °C až -78°C), dané katalyzátory jsou v nich rozpustné, a tak katalyzují reakci. V případě bipyridin-*N,N'*-dioxidů **21**, které obsahují konformačně flexibilní nasycený kruh, se dala předpokládat vyšší rozpustnost a bylo možné otestovat i jiná rozpouštědla.

Provedením allylačních reakcí v dalších rozpouštědlech bylo zjištěno, že enantioselektivita katalyzátoru je silně závislá na užitém rozpouštědle. Nejprve byla vyzkoušena rozpouštědla typická pro tento typ reakce. Allylace provedené v dichlormethanu, acetonitrilu a chloroformu poskytly (*R*)-homoallylalkohol **9b** v kvantitativním výtěžku s ee v pořadí 55, 65 a 36%. Dále byl vyzkoušen nitroethan, kde se výtěžek snížil na 71% a enantioselektivita byla 53%. K překvapení došlo, když byl jako rozpouštědlo použit toluen. Homoallylalkohol **9b** vznikl pouze v 45% výtěžku, zato enantioselektivita vzrostla na 83% ee a výsledný produkt měl opačnou absolutní konfiguraci než v předchozích případech, tedy *S*. Tento výsledek vedl k otestování téměř všech možných rozpouštědel, které je možno ochladit na teplotu pod či na -40 °C, aniž by reakční směs ztuhla. Reakce provedené v halogenovaných aromatických rozpouštědlech (chlorbenzen, fluorbenzen, *m*-difluorbenzen, perfluorovaný toluen) poskytly homoallylalkohol (*S*)-**9b** v enantioselektivitách pohybujících se v rozmezí 73-79% ee. Reakce v CFC<sub>3</sub> a pentanu proběhly v nízkém výtěžku, zřejmě díky malé rozpustnosti katalyzátoru, na (*S*)-homoallylalkohol s enantioselektivitami 40 a 44%. Dále byla testována polární rozpouštědla tetrahydrofuran a ethylacetát. I přesto, že se jedná o slabé Lewisovy báze, výsledné enantioselektivity **9b** byly relativně vysoké 70% a 74%, konfigurace byla rovněž *S*. Jako poslední rozpouštědlo byla použita směs pentafluoroanisolu s toluenem 3/1, kde reakce proběhla v 10% výtěžku a s 66% enantioselektivitou, absolutní

konfigurace produktu byla také *S*. Výsledky katalýz reakce allyltrichlorosilanu s benzaldehydem katalyzované (*S*)-**21b** v různých rozpouštědlech jsou shrnuty v tabulce 4.4.2. Bohužel, se zatím nepodařilo najít závislost mezi fyzikálními vlastnostmi rozpouštědla a absolutní konfigurací výsledného produktu.

Tabulka 4.4.2. Allylace benzaldehydu **7b** allyltrichlorosilanem katalyzovaná (*S*)-**21b**<sup>a</sup>

T (°C)	Rozpouštědlo	( <i>S</i> )- <b>21b</b>
		ee(%) <sup>a</sup> , (výtěžek (%)) <sup>b</sup>
-78	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	55 (100), <i>R</i>
-40	MeCN	65 (100), <i>R</i>
-40	CHCl <sub>3</sub>	36 (100), <i>R</i>
-78	EtNO <sub>2</sub>	53 (71), <i>R</i>
-78	PhMe	83 (45), <i>S</i>
-40	PhF	78 (100), <i>S</i>
-40	PhCl	79 (100), <i>S</i>
-40	<i>m</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> F <sub>2</sub>	73 (100), <i>S</i>
-78	C <sub>7</sub> F <sub>8</sub>	50 (14), <i>S</i>
-78	CFCl <sub>3</sub>	40 (14), <i>S</i>
-78	pentan	44 (1), <i>S</i>
-78	THF	70 (100), <i>S</i>
-78	EtOAc	74 (100), <i>S</i>
-78	MeOC <sub>6</sub> F <sub>5</sub> /PhMe <sup>c</sup>	66 (10), <i>S</i>

<sup>a</sup> Určeno pomocí GC. <sup>b</sup> GC výtěžky. <sup>c</sup> Objemová směs 3/1.

Dále z obou kategorií rozpouštědel bylo vybráno jedno, a to acetonitril a chlorbenzen, u kterých byly dosaženy nejvyšší enantioselektivity pro jednotlivé skupiny. V těchto rozpouštědlech za stejných reakčních podmínek a při reakční teplotě -40 °C byly testovány všechny rozdělené katalyzátory (*R*)-**21b**, (*R*)-**21c**, (*R,R,R*)-**21f1** a (*S,R,R*)-**21f2**. Pro allylace allyltrichlorosilanem byly vybrány modelové *para*-substituované benzaldehydy s elektronakceptorní CF<sub>3</sub> skupinou, neutrální H skupinou a elektrondonorní OCH<sub>3</sub> skupinou. Výsledky jednotlivých katalýz jsou uvedeny v tabulce 4.4.3.



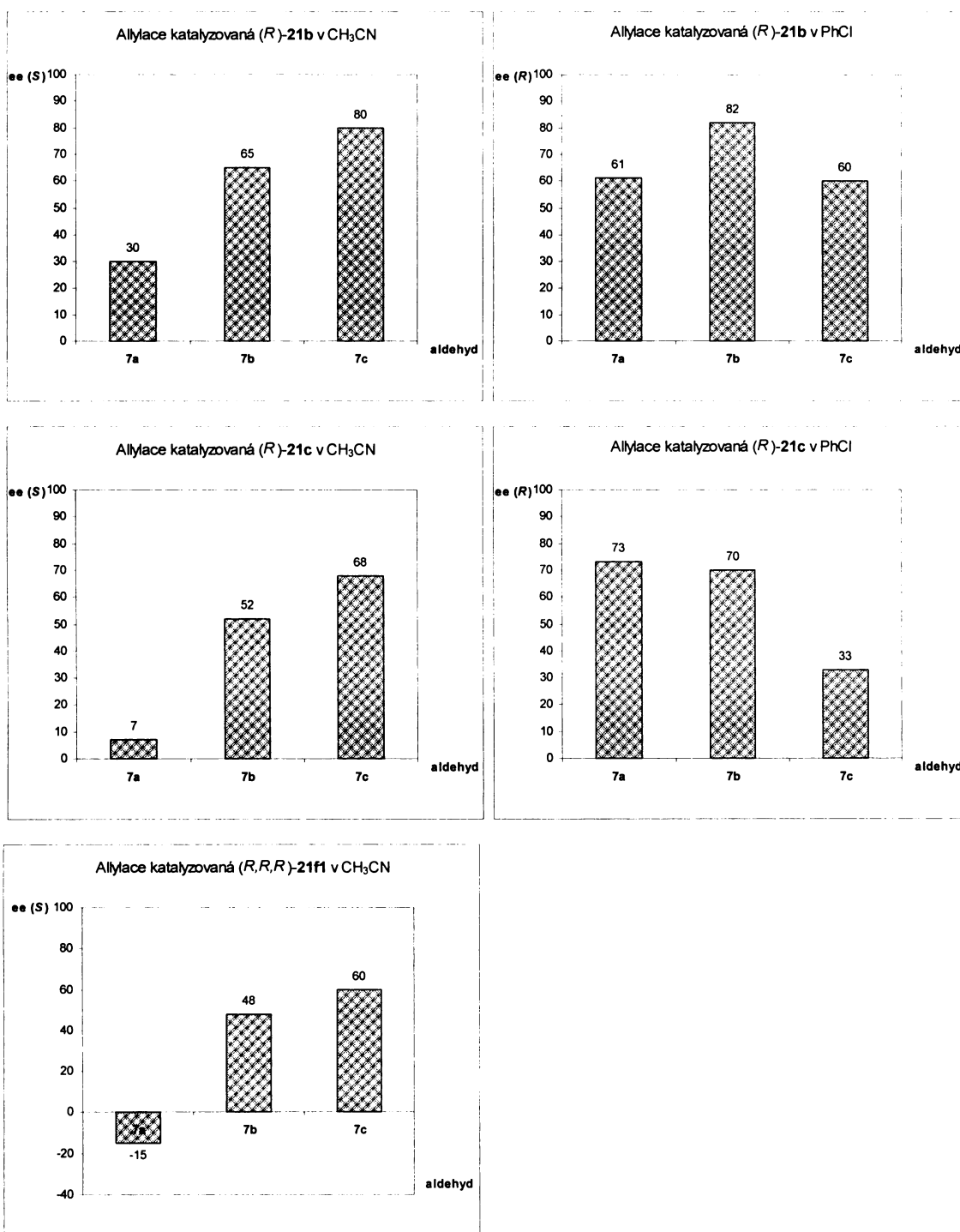
Tabulka 4.4.3. Allylace benzaldehydu allyltrichlorosilanem katalyzovaná (*R*)-**21b**, **21c** a **21f**<sup>a</sup>

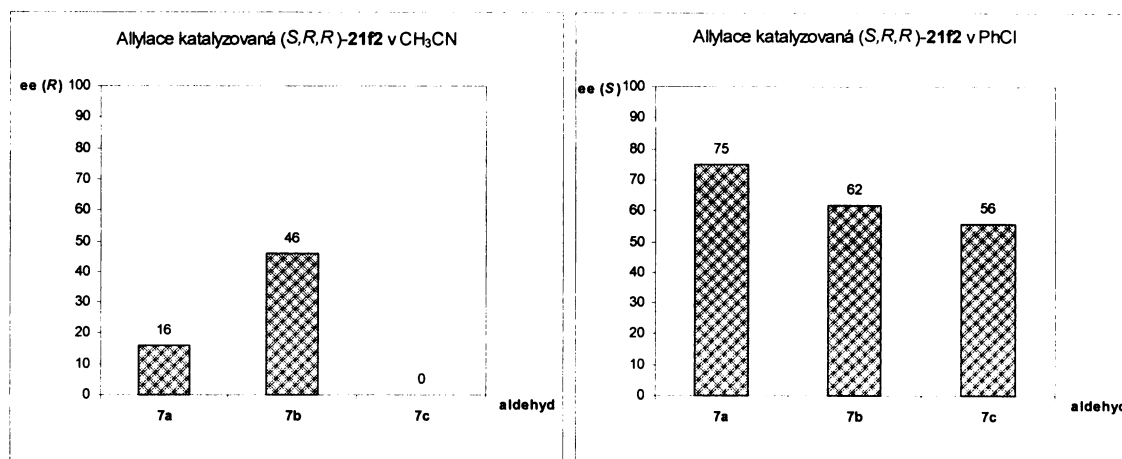
		( <i>R</i> )- <b>21b</b>	( <i>R</i> )- <b>21c</b>	( <i>R,R,R</i> )- <b>21f1</b>	( <i>S,R,R</i> )- <b>21f2</b>
7, R	Rozpouštědlo	ee (%) <sup>a</sup> , (výtěžek (%) <sup>b</sup> )			
<b>7a</b> , CF <sub>3</sub>	MeCN	30 (100), <i>S</i>	7 (32), <i>S</i>	15 (82), <i>R</i>	16 (100), <i>R</i>
<b>7a</b> , CF <sub>3</sub>	PhCl	61 (83), <i>R</i>	73 (90), <i>R</i>	0 (0)	75 (40), <i>S</i>
<b>7b</b> , H	MeCN	65 (100), <i>S</i>	52 (61), <i>S</i>	48 (100), <i>S</i>	46 (100), <i>R</i>
<b>7b</b> , H	PhCl	82 (100), <i>R</i>	70 (100), <i>R</i>	0 (0)	62 (100), <i>S</i>
<b>7c</b> , CH <sub>3</sub> O	MeCN	80 (100), <i>S</i>	68 (24), <i>S</i>	60 (100), <i>S</i>	0 (100)
<b>7c</b> , CH <sub>3</sub> O	PhCl	60 (78), <i>R</i>	33 (96), <i>R</i>	0 (0)	56 (47), <i>S</i>

<sup>a</sup> Určeno pomocí GC. <sup>b</sup> GC výtěžky

Z uvedených výsledků vyplývají následující závislosti. Allylace substituovaných benzaldehydů **7a-7c** katalyzované (*R*)-**21b** v acetonitrilu probíhaly v dobrých až kvantitativních výtěžcích, enantiomerní přebytek u jednotlivých homoallylalkoholů rostl v závislosti na substituentu R benzaldehydu od 30% ee pro elektronakceptorní CF<sub>3</sub> skupinu, dále 65% ee pro H skupinu až po 80% ee pro elektrondonorní OCH<sub>3</sub> skupinu. Tento trend je ve shodě s publikovanými výsledky jiných skupin.<sup>32</sup> V chlorbenzenu nebyla podobná závislost pozorována. Nejlepší enantioselektivity bylo dosaženo v reakci allyltrichlorsilanu s benzaldehydem **7b** (82% ee). V případě CF<sub>3</sub> substituovaného benzaldehydu **7a** byl enantiomerní přebytek 61% a v případě OCH<sub>3</sub> substituovaného benzaldehydu **7c** 60% ee. Podobně dopadly reakce s katalyzátorem (*R*)-**21c** jen s nižšími výtěžky a enantioselektivitami. Reakce v acetonitrilu sledovaly stejný trend, enantioselektivity homoallylalkoholů **9a**, **9b**, **9c** rostly s elektrondonorovým charakterem substituentu na benzaldehydu 7%, 52%, 68%. Naopak reakce provedené v chlorbenzenu se chovaly přesně opačně. Enantioselektivity homoallylalkoholů **9a**, **9b**, **9c** klesaly s elektrondonorovým charakterem substituentu na benzaldehydu 73%, 70%, 33%. Allylace katalyzované (*R,R,R*)-**21f1** proběhly v acetonitrilu podobně s rostoucí enantioselektivitou v řadě CF<sub>3</sub>, H, OCH<sub>3</sub> substituovaných benzaldehydů **7a**, **7b**, **7c**, (15%, 48%, 60% ee). Překvapivě reakce v chlorbenzenu neproběhly vůbec. Allylace katalyzované diastereomerem (*S,R,R*)-**21f2** poskytly jiné výsledky. Reakce v acetonitrilu dopadly následovně. Pro *p*-CF<sub>3</sub>-benzaldehyd **7a** vznikl odpovídající (*R*)-homoallylalkohol **9a** s 16% enantioselektivitou, pro benzaldehyd **7b** (*R*)-homoallylalkohol **9b** 46% ee a pro *p*-OCH<sub>3</sub>-benzaldehyd **7c** byla asymetrická indukce překvapivě nulová. V chlorbenzenu byl trend opačný, benzaldehyd s elektronakceptorní CF<sub>3</sub> skupinou **7a** poskytl

(*S*)-homoallylalkohol **9a** s nejvyšší enantioselektivitou 75% ee, následoval (*S*)-homoallylalkohol **9b** 72% ee a benzaldehyd s donorní OCH<sub>3</sub> skupinou **7c** poskytl (*S*)-homoallylalkohol **9c** v enantiomerním přebytku 48% ee. Tato závislost, kdy elektronově chudé benzaldehydy reagují lépe (poskytují vyšší ee) než elektronově bohaté byla pozorována pouze u monoxidu **15** (kap. 2.2) připraveném ve skupině prof. Kočovského.<sup>31</sup>





Dále byla testována závislost enantioselektivity na koncentraci katalyzátoru. Při použití 1 promile katalyzátoru (*S*)-**21b** v reakci benzaldehydu **7b** s allyltrichlorsilanem v chlorbenzenu při -40 °C byla konverze po jedné hodině stále kvantitativní a enantioselektivita se nezměnila, (*S*)-homoallylalkohol **9b** vznikl v enantiomerním přebytku 82%. Při použití 5% katalyzátoru, 1%, 1 promile a 0.5 promile byla výsledná enantioselektivita reakce za stejných reakčních podmínek stejná. Je tedy málo pravděpodobné, že by katalyzátor tvořil v roztoku dimery nebo jiné agregáty a nereagoval jako jednotlivá molekula.

Poté byla vyzkoušena allylace benzaldehydu **7b** allyltrichlorsilanem katalyzovaná (*S*)-**21b**, tentokrát ve směsi acetonitril/tetrahydrofuran 1/1. Enantioselektivita klesla na 34% ve prospěch “acetonitrilu”, vznikl (*R*)-homoallylalkohol **9b**. Je zřejmé, že rozpouštědla působí opačnými efekty.

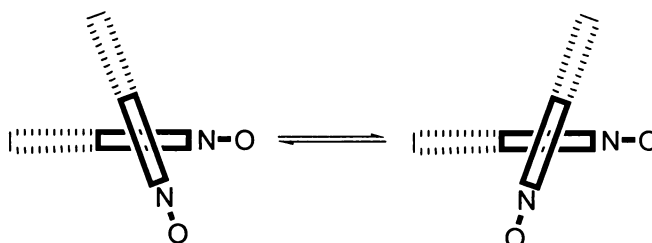
Dále byly vyzkoušeny již dříve připravené nesymetrické dioxidy (*S*)-**18a**, (*R,R*)-**18d**, (*S,R*)-**18d**, aby se zjistilo, uplatňuje-li se efekt rozpouštědla i v katalýze těmito sloučeninami. Ve všech těchto případech docházelo ke změně konfigurace produktu v závislosti na rozpouštědle. Allylace benzaldehydu **7b** v chlorbenzenu poskytly homoallylalkoholy **9b** s absolutní konfigurací v enantiomerních přebytcích (*S*) 34%, (*R*) 36% a (*S*) 20%.

Jak dané výsledky vysvětlit? Uplatňují se během reakce dva možné mechanismy katalýzy z nichž v jednom by molekula reagovala jako klasický dioxid dle mechanismu navrženém Nakajimou a v druhém tzv. monooxidovým mechanismem navrženým Kočovským, kdy by *N*-oxidová jednotka katalyzovala reakci nezávisle na druhé? Nebo rozpouštědlo ovlivňuje tvar transitního stavu, ale koordinace *N,N'*-dioxidu k allyltrichlorsilanu zůstává stejná? To jsou otázky na které zatím nebyla nalezena odpověď.

Zde můžeme pouze spekulovat. Dioxidový mechanismus (schéma 2.2.17) předpokládá interakci obou *N*-oxidů k atomu křemíku v allyltrichlorsilanu. To je možné

pouze v těch případech, kdy to geometrie katalyzátoru dovoluje. Získané výsledky a trendy ve zmíněných rozpouštědlech první skupiny (dichlormethan, acetonitril a chloroform) jsou ve shodě s výsledky jiných skupin, kde jako katalyzátory byly použity strukturně podobné dioxidy **1**, **2**, **16** (kapitola 2.2.2). V souhrnu to znamená, že (*R*)-bipyridin-*N,N'*-dioxid poskytuje v reakci allyltrichlorsilanu s benzaldehydy **7** (*S*)-homoallylalkohol **9** a indukovaná enantioselektivita roste s elektrondonorní povahou substituentu na benzaldehydu **7**. Rozdíl mezi mnou připravenými katalyzátory a sloučeninami **1**, **2**, **16** je v tom, že moje katalyzátory obsahují nasycený kruh (tetrahydroisochinolin). Nasycené kruhy v bis(tetrahydroisochinolin)-*N,N'*-dioxidu nebo i v pyridyl-tetrahydroisochinolin-*N,N'*-dioxidu způsobují, že dihedralní úhel mezi jednotlivými aromatickými jádry je větší než u sloučenin nenasyčených (podle analogie s binolem).<sup>51</sup> Nelze vyloučit, že v různých rozpouštědlech by se dihedralní úhel mohl zvětšit tak, že jednotlivé *N*-oxidové jednotky se nemohou společně koordinovat k atomu křemíku a katalyzují reakci nezávisle na sobě, tzv. monooxidovým mechanismem (obrázek 4.4.2). Pro monooxidový mechanismus hovoří fakt, že enantioselektivity vzniklých homoallylalkoholů **9** za katalýzy (*R*)-**21b** a (*R*)-**21c** klesají s elektrondonorovou povahou substituentu na benzaldehydu **7**, jak jsme viděli u monooxidu **15** (kapitola 2.2.2).

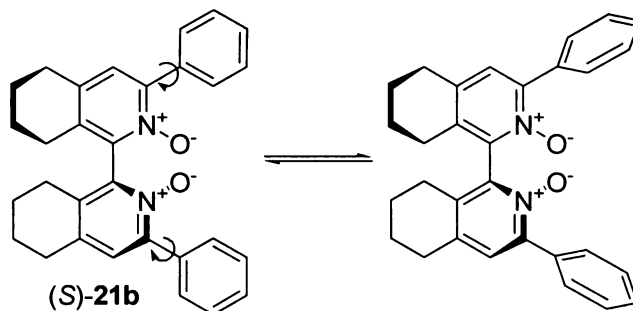
Obrázek 4.4.2



Dále ale musíme uvažovat o možné úloze substituentu v poloze 3. V případě fenylových substituentů u katalyzátorů (*R*)-**21b** a (*R*)-**21c** by mohlo docházet k jejich otáčení kolem vazby s biarylovým systémem, a vytvářet tak různé konformace, při kterých by mohlo docházet k různým nevazebným interakcím s aromatickým kruhem aldehydu. Dále stojí za zmínku, že allylace benzaldehydů **7** v chlorbenzenu v přítomnosti (*R,R,R*)-**21f1** vůbec neprobíhala. To by mohlo znamenat, že rozpouštědlo ovlivnilo konformaci substituentu ((*R*)-tetrahydrofuran-2-ylu) v poloze tři tak, že došlo k takovému uspořádání 4 atomů kyslíku, že zcela obklopily atom křemíku a ze sterických důvodů již nemohlo dojít k reakci s aldehydem.

Je jasné, že celá situace může být daleko složitější a pozorované jevy mohou být dílem více spolupůsobících faktorů. Jejich objasnění však není snadnou záležitostí a bude vyžadovat další výzkum jak po experimentální, tak teoretické stránce. V tomto ohledu, tak další studium v této oblasti již přesahuje meze tématu této dizertační práce.

Obrázek 4.4.3 Možné konformace (*S*)-**21b**



## 5 Experimentální část

### Obecné metody

Všechna rozpouštědla, pokud není uvedeno jinak, byla použita tak, jak byla získána. THF byl destilován ze směsi sodíku a benzofenonu a dichlormethan ze směsi s CaH<sub>2</sub> pod ochrannou atmosférou Ar. Ostatní sloučeniny byly zakoupeny z komerčních zdrojů.

<sup>1</sup>H a <sup>13</sup>C NMR spektra byla měřena na NMR spektrometru Bruker AVANCE 400 (<sup>1</sup>H při 400 MHz, <sup>13</sup>C při 100.6 MHz) jako roztoky v C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> nebo CDCl<sub>3</sub> s Me<sub>4</sub>Si jako vnitřním standardem, nebo referencována na residuální pík rozpouštědla. Chemické posuny jsou uvedeny v δ-stupnici, kaplinkové konstatnty *J* jsou uvedeny v Hz. Body tání byly měřeny na Koflerově bloku. Hmotnostní spektra byla měřena na přístroji ZAB-SEQ (VG-Analytical). Infračervená spektra byla měřena na Bruker spektroskopu IFS 55 v roztocích CHCl<sub>3</sub> a zaznamenána ve vlnočtech (cm<sup>-1</sup>). Fluka 60 silikagel byl použit pro sloupcovou chromatografii. TLC byla prováděna na silikagelu 60 F<sub>254</sub>-naneseném na hliníkové podložce (Merck). Všechny reakce byly prováděny pod ochrannou atmosférou argonu v Schlenkových baňkách nebo v mikrovlnném reaktoru Biotage Initiator.

## 5.1 Experimentální část ke kapitole 4.1

### 5.1.1 Příprava 1-aryl-1,7-oktadiynů (2)

#### Obecná metoda přípravy mono-*ortho*-substituovaných 1-aryl-1,7-oktadiynů (2).

CuI (0.5 mmol, 95 mg), PdCl<sub>2</sub>(MeCN)<sub>2</sub> (0.25 mmol, 65 mg), PPh<sub>3</sub> (0.5 mmol, 132 mg) byly přidány do bezvodého degasovaného THF (20 mL) pod ochrannou atmosférou Ar. Aryl jodid (10 mmol), 1,7-oktadiyn (10 mmol, 1.33 mL) a Et<sub>3</sub>N (12 mmol, 1.67 mL) byly přidány do této suspenze a reakce byla míchána za laboratorní teploty přes noc. Reakce byla ukončena přidáním 3M HCl a produkt byl extrahován diethyletherem (2 x 15 mL). Spojené organické frakce byly sušeny MgSO<sub>4</sub> a posléze byla rozpouštědla odpařena za sníženého tlaku. Produkty byly čistěny kolonovou chromatografií na silikagelu.

#### Methyl-[2-(1,7-oktadiynyl)]-benzoát (2a).

(Dvojnásobek 1,7-oktadiynu vůči aryl jodidu byl použit). Kolonová chromatografie na silikagelu (10/1 hexan/EtOAc) poskytla 3.57 g (63%) viskózní nažloutlé kapaliny: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.72- 1.77 (m, 4H), 1.97 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 2.24-2.28 (m, 2H), 2.50-2.53 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 7.28-7.33 (m, 1H), 7.34-7.43 (m, 1H), 7.49-7.52 (m, 1H), 7.87-7.89 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 17.9, 19.2, 27.4, 27.5, 51.9, 68.5, 79.5, 84.0, 95.1, 124.2, 127.1, 130.0, 131.4, 131.8, 134.1, 166.8; IR (CHCl<sub>3</sub>) ν 3511, 3400, 3307, 3069, 3026, 3013, 2951, 2865, 2229, 2204, 2116, 1723, 1597, 1567, 1485, 1434, 1295, 1131, 1086, 1044, 964 cm<sup>-1</sup>; HR-MS spočteno pro C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>O<sub>6</sub> 241.122855, změřeno 241.123893.

#### 1-(1,7-Oktadiynyl)-2-acetamidobenzen (2b).

Kolonová chromatografie na silikagelu (2/1 hexan/EtOAc) poskytla 190 mg (49%) nažloutlou pevnou látku: b.t. 48-49 °C (hexan) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.72-1.79 (m, 4H), 1.98 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H) 2.26-2.30 (m, 2H), 2.53-2.57 (m, 2H), 6.98-7.02 (m, 1H), 7.26-7.30 (m, 1H), 7.35-7.37 (m, 1H), 7.92 (bs, 1H), 8.36 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 17.9, 19.2, 24.9, 27.5, 27.6, 68.8, 76.3, 83.7, 97.0, 112.3, 119.0, 123.2, 128.9, 131.5, 138.8, 168.1; IR (CHCl<sub>3</sub>) ν 3401, 3311, 3024, 2947, 2867, 1695, 1581, 1514, 1448, 1370, 1308, 1269, 1229, 1109, 1103, 946 cm<sup>-1</sup>; EI-MS *m/z* (% relativní intenzita) 238 (M<sup>+</sup>, 100), 196 (20), 181 (9), 168 (19), 149 (13), 130 (21), 117 (9), 102 (10), 77 (11), 43 (14); HR-MS spočteno pro C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO 239.131014, změřeno 239.130423.

### **1-(1,7-Oktadiynyl)-2-methoxybenzen (2c).**

Kolonová chromatografie na silikagelu (97/3 hexan/EtOAc) poskytla 1.12 g (53%) viskózní nažloutlé kapaliny:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.72-1.76 (m, 4H), 1.96 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 2.24-2.28 (m, 2H), 2.49-2.52 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 6.83-6.90 (m, 2H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.37 (dd,  $J = 8.0$  Hz, 2.0 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  17.9, 19.2, 27.5, 27.7, 55.7, 68.4, 84.1, 84.2, 93.8, 110.4, 112.9, 120.3, 128.9, 133.5, 159.7; IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  1733, 1667, 1596, 1575, 1492, 1464, 1434, 1261, 1236, 1181, 1162, 1117, 1049, 1025  $\text{cm}^{-1}$ ; EI-MS  $m/z$  (% relativní intenzita) 212 ( $\text{M}^+$ , 100), 197 (54), 184 (46), 169 (59), 147 (36), 131 (47), 115 (55), 91 (50), 77 (15); HR-MS spočteno pro  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}$  212.120115, změřeno 212.119223.

### **1-(1,7-Oktadiynyl)-2-(methoxymethyl)benzen (2d).**

(Dvojnásobek 1,7-oktadiynu vůči aryl jodidu byl použit). Kolonová chromatografie na silikagelu (10/1 hexan/EtOAc) poskytla 0.87 g (61%) viskózní nažloutlé kapaliny:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.72-1.76 (m, 4H), 1.97 (t,  $J = 2.75$  Hz, 1H), 2.24-2.29 (m, 2H), 2.47-2.51 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 4.61 (s, 2H), 7.18-7.22 (m, 1H), 7.26-7.30 (m, 1H), 7.31-7.43 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  18.0, 19.1, 27.5, 27.7, 58.5, 68.5, 72.7, 78.5, 84.1, 94.3, 122.4, 127.1, 127.2, 127.7, 132.0, 139.7; IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  3307, 3012, 2933, 2865, 2116, 1449, 1227, 1091  $\text{cm}^{-1}$ ; EI-MS  $m/z$  (% relativní intenzita) 225 (11), 211 (20), 195 (11), 183 (25), 165 (42), 153 (19), 141 (60), 128 (65), 115 (100), 102 (24), 91 (34), 77 (50), 63 (16), 51 (47), 39 (79); HR-MS spočteno pro  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}$  226.135765, změřeno 226.135708.

### **1-(1,7-Oktadiynyl)-2-methylbenzen (2e).**

Kolonová chromatografie na silikagelu (97/3 hexan/EtOAc) poskytla 0.85 g (43%) viskózní nažloutlé kapaliny:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.73-1.75 (m, 4H), 1.96 (t,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 2.24-2.29 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.48-2.50 (m, 2H), 7.08-7.12 (m, 1H), 7.16-7.18 (m, 2H), 7.36 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  18.0, 19.1, 20.7, 27.5, 27.8, 68.5, 79.8, 84.1, 93.6, 123.6, 125.4, 127.5, 129.3, 131.8, 139.9; IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  1485, 1457, 1432, 1329, 1226, 1115, 1044, 1014, 943  $\text{cm}^{-1}$ ; EI-MS  $m/z$  (% relativní intenzita) 196 ( $\text{M}^+$ , 44), 181 (67), 167 (65), 153 (52), 141 (35), 128 (100), 115 (54), 105 (13), 91 (31), 81 (26), 67 (12), 51 (12), 39 (16); HR-MS spočteno pro  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}$  196.125201, změřeno 196.124786.

### **1-(1,7-Oktadiynyl)-2-fluorbenzen (2f).**

Kolonová chromatografie na silikagelu (97/3 hexan/EtOAc) následovaná Kugelroher destilací poskytla 0.85 g (43%) viskózní nažloutlé kapaliny:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  1.42-1.45



(m, 4H), 1.77 (t,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 1.87-1.91 (m, 2H), 2.09-2.13 (m, 2H), 6.64-6.77 (m, 3H), 7.27-7.31 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  18.7, 19.9, 28.4 ( $J_{\text{C-F}} = 6.1$  Hz), 28.5, 69.8, 75.5, 84.6, 96.4 (d,  $^3J_{\text{C-F}} = 3.4$  Hz), 113.7 (d,  $^2J_{\text{C-F}} = 15.9$  Hz), 116.2 (d,  $^2J_{\text{C-F}} = 21.3$  Hz), 124.6 (d,  $^3J_{\text{C-F}} = 3.8$  Hz), 130.0 (d,  $^3J_{\text{C-F}} = 7.6$  Hz), 134.4, 164.1 (d,  $^1J_{\text{C-F}} = 249$  Hz); IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  3310, 3018, 2949, 2867, 1575, 1494, 1332, 1272, 1257, 1230, 1221, 1214, 1105, 1032, 941, 818  $\text{cm}^{-1}$ , EI-MS  $m/z$  (% relativní intenzita) 199 (30), 185 (55), 179 (15), 172 (85), 165 (33), 159 (30), 152 (6), 146 (35), 139 (50), 133 (100), 120 (18), 109 (18), 83 (15); HR-MS vypočteno pro  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{F}$  200.10013, změřeno 200.10001.

### **Obecná metoda přípravy bis-ortho-substituovaných 1-aryl-1,7-oktadiynů (2).**

$\text{CuI}$  (0.5 mmol, 95 mg),  $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$  (0.25 mmol, 65 mg),  $\text{PPh}_3$  (0.5 mmol, 262 mg) byly přidány do suchého degasovaného THF (10 mL) pod ochrannou atmosférou argonu. Aryl jodid (10 mmol), 1,7-oktadiyn (20 mmol, 2.66 mL) a diisopropylamin (10 mL) byly přidány do suspenze a reakce byla míchána za laboratorní teploty po dobu 48 h. Reakce byla ukončena přidávkem 3M HCl a produkt byl extrahován diethyletherem (2 x 15 mL). Spojené organické frakce byly sušeny  $\text{MgSO}_4$  a rozpouštědla byla odpařena za sníženého tlaku. Produkty byly čištěny kolonovou chromatografií na silikagelu.

### **1-(1,7-Oktadiynyl)-2-methoxy-6-methylbenzen (2g).**

Kolonová chromatografie na silikagelu (10/1 hexan/EtOAc) poskytla 2.18 g (40 %) viskózní nažloutlé kapaliny:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.74-1.79 (m, 4H), 1.95 (t,  $J = 2.75$  Hz, 1H), 2.24-2.28 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.54-2.58 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 6.69 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.80 (td,  $J = 7.6$  Hz, 0.7 Hz, 1H), 7.12 (dd,  $J = 8.0$  Hz, 8.1 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  17.9, 19.4, 20.8, 27.5, 27.8, 55.8, 68.4, 75.7, 84.2, 98.4, 107.6, 112.7, 121.7, 127.9, 142.0, 160.0; IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  3310, 3068, 3036, 3016, 2946, 2865, 2841, 1597, 1576, 1471, 1461, 1435, 1293, 1268, 1253, 1219, 1216, 1212, 1084  $\text{cm}^{-1}$ ; EI-MS  $m/z$  (% relativní intenzita) 226 ( $\text{M}^+$ , 50), 211 (76), 195 (30), 183 (33), 171 (16), 161 (34), 145 (55), 128 (56), 115 (100), 105 (36), 91 (47), 77 (38), 69 (44), 55 (56), 41 (74); HR-MS spočteno pro  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}$  226.135765, změřeno 226.136710.

### **1-(1,7-Oktadiynyl)-2-methoxynaftalen (2h).**

Spektrální charakteristiky jsou ve shodě s publikovanými.<sup>7</sup>

### **1-(1,7-Oktadiynyl)-2-methylnaftalen (2i).**

Kolonová chromatografie na silikagelu (10/1 hexan/EtOAc) poskytla 500 mg (24 %) viskózní nažloutlé kapaliny:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.82-1.83 (m, 4H), 1.98 (t,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 2.29-2.30 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.62-2.65 (m, 2H), 7.29-7.32 (m, 1H), 7.39-7.44 (m, 1H), 7.49-7.53 (m, 1H), 7.64-7.67 (m, 1H), 7.76- 7.78 (m, 1H), 8.31 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  18.0, 19.4, 21.4, 27.6, 27.9, 68.6, 77.7, 84.1, 99.1, 119.9, 125.2, 125.9, 126.5, 127.3, 127.9, 127.9, 131.5, 133.7, 138.6; IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  3310, 3012, 2947, 2383, 1695, 1604, 1578, 1448, 1307, 1239, 1228, 1217, 1211, 1206, 1198, 813  $\text{cm}^{-1}$ ; EI-MS  $m/z$  (% relativní intenzita) 246 ( $\text{M}^+$ , 60), 231 (55), 217 (40), 203 (64), 178 (100), 165 (70), 152 (40), 115 (30), 91 (24), 77 (23), 57 (40), 41 (61); HR-MS spočteno pro  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}$  246.140851, změřeno 246.141704.

### **5.1.2 Příprava aryl-pyridinů (3)**

#### **Obecný předpis pro katalytickou cyklotrimerizaci aryl-substituovaných 1,7-oktadiynů (2) s benzonitrilem.**

1-Aryl-1,7-oktadiyn (0.4 mmol) a  $\text{PPh}_3$  (42 mg, 0.16 mmol) byly přidány do Schlenkovy baňky pod ochrannou atmosférou argonu a rozpuštěny v benzonitrilu (2 mL, 19.4 mmol). Poté byl přidán  $\text{CpCo}(\text{CO})_2$  (14 mg, 0.08 mmol). Reakční směs byla zahřívána po dobu 48 hodin při 140 °C. Reakční směs se nechala ochladit na laboratorní teplotu a benzonitril byl odpařen za sníženého tlaku. Produkt byl přečištěn kolonovou chromatografií na silikagelu.

#### **Methyl 2-(5,6,7,8-tetrahydro-3-fenylisochinolin-1-yl)benzoát (3a).**

Kolonová chromatografie na silikagelu (7/1 hexan/EtOAc) poskytla 192 mg (54%) viskózní nažloutlé kapaliny:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.74-1.84 (m, 4H), 2.44-2.47 (m, 2H), 2.87-2.90 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 7.30-7.47 (m, 6H), 7.54-7.59 (m, 1H), 7.93-7.95 (m, 2H), 7.99-8.01 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  22.4, 23.0, 26.7, 29.5, 52.0, 119.8, 126.9 (2C), 127.7, 128.1, 128.4 (2C), 129.4, 130.0, 130.1, 130.3, 131.6, 139.7, 142.3, 146.6, 153.1, 159.0, 167.7; IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  3523, 3367, 3064, 3005, 2952, 1721, 1590, 1576, 1434, 1295, 1275, 1130, 1084, 1052, 966, 908  $\text{cm}^{-1}$ ; FAB-MS  $m/z$  241 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 225, 165, 128, 115; HR-MS (FAB) spočteno pro  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 241.1239, změřeno 241.1229.

***N*-(2-(5,6,7,8-Tetrahydro-3-fenylisochinolin-1-yl)fenyl)acetamid (3b).**

Kolonová chromatografie na silikagelu (1/1 hexan/EtOAc) poskytla 96 mg (35%) světle žluté pevné látky: b.t. 130-132 °C (hexan); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.72-1.76 (m, 2H), 1.83-1.89 (m, 2H), 1.92 (s, 3H), 2.66-2.69 (m, 2H), 2.92-2.95 (m, 2H), 7.13-7.17 (m, 1H), 7.35-7.51 (m, 6H), 8.01-8.03 (m, 2H), 8.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 9.61 (bs, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 22.1, 22.9, 24.8, 27.6, 29.7, 119.7, 122.4, 123.0, 126.2 (2C), 128.4, 128.7 (2C), 128.8, 128.9, 129.9, 131.5, 135.8, 138.5, 149.5, 152.5, 156.0, 168.1; IR (CHCl<sub>3</sub>) ν 3325, 3065, 3011, 2943, 2864, 1682, 1590, 1521, 1448, 1303, 1242 cm<sup>-1</sup>; EI-MS *m/z* (% relativní intenzita) 342 (M<sup>+</sup>, 100), 327 (95), 299 (28), 284 (20), 271 (9), 225 (16), 171 (8), 149 (32), 105 (86), 77 (52), 57 (26), 55 (19), 43 (27); HR-MS spočteno pro C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O 342.1732, změřeno 342.1749.

**5,6,7,8-Tetrahydro-1-(2-methoxyfenyl)-3-fenylisochinolin (3c).**

Kolonová chromatografie na silikagelu (4/1 hexan/EtOAc) poskytla 97 mg (76%) viskózní nažloutlé kapaliny: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.65-1.85 (m, 4H), 2.33-2.40 (m, 1H), 2.60-2.66 (m, 1H), 2.85-2.90 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 6.95-6.97 (m, 1H), 7.04-7.07 (m, 1H), 7.30-7.42 (m, 6H), 7.96-7.98 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 22.4, 22.9, 25.7, 29.6, 55.5, 110.8, 120.0, 120.7, 127.0 (2C), 128.1, 128.4 (2C), 129.2, 130.4, 130.7, 131.0, 139.9, 146.5, 153.6, 156.6, 157.0; IR (CHCl<sub>3</sub>) ν 3530, 3063, 2940, 2863, 2837, 1697, 1589, 1555, 1495, 1463, 1278, 1244, 1180, 1109, 1027, 955 cm<sup>-1</sup>; EI-MS *m/z* (% relativní intenzita) 315 (M<sup>+</sup>, 100), 298 (10), 284 (30), 210 (13); HR-MS spočteno pro C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>NO 315.1623, změřeno 315.1638.

**5,6,7,8-Tetrahydro-1-(2-(methoxymethyl)fenyl)-3-fenylisochinolin (3d).**

Kolonová chromatografie na silikagelu (5/2 hexan/EtOAc) poskytla 56 mg (33 %) viskózní nažloutlé kapaliny: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.71-1.88 (m, 4H), 2.35-2.58 (m, 2H), 2.87-2.91 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 4.33 (s, 3H), 7.16-7.43 (m, 7H), 7.56-7.57 (m, 1H), 7.95-7.97 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 22.3, 23.0, 26.7, 29.6, 58.3, 72.2, 119.9, 125.3, 126.8, 127.2, 127.9, 128.1, 128.2, 128.3, 128.5 (2C), 128.8, 129.0, 130.2, 136.3, 139.4, 153.1, 158.3; IR (CHCl<sub>3</sub>) ν 3063, 3008, 2935, 2862, 1589, 1432, 1090, 956 cm<sup>-1</sup>; EI-MS *m/z* (% relativní intenzita) 329 (M<sup>+</sup>, 16), 314 (100), 277 (9), 149 (11), 69 (25), 55 (20), 43 (23); HR-MS spočteno pro C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>NO 329.1780, změřeno 329.1768.

### **5,6,7,8-Tetrahydro-3-fenyl-1-(*o*-tolyl)-isochinolin (3e).**

Kolonová chromatografie na silikagelu (4/1 hexan/EtOAc) poskytla 110 mg (91%) viskózní nažloutlé kapaliny:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.71-1.83 (m, 4H), 2.14 (s, 3H), 2.30-2.45 (m, 2H), 2.86-2.89 (m, 2H), 7.19-7.29 (m, 4H), 7.33-7.42 (m, 4H), 7.95-7.98 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  19.6, 22.3, 23.0, 26.5, 29.6, 119.7, 125.5, 126.8 (2C), 127.6, 128.2, 128.5 (2C), 128.6, 129.7, 130.2, 135.7, 139.8, 140.5, 147.1, 153.5, 159.5; IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  3523, 3063, 2942, 2863, 1692, 1589, 1580, 1554, 1432, 1387, 1247, 1178, 1072, 1026  $\text{cm}^{-1}$ ; EI-MS  $m/z$  (% relativní intenzita) 299 ( $\text{M}^+$ , 100), 284 (65), 270 (20), 257 (26), 165 (9), 128 (8), 103 (8), 84 (27), 49 (7); HR-MS spočteno pro  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}$  299.1674, změřeno 299.1672.

### **5,6,7,8-Tetrahydro-1-(2-fluorofenyl)-3-fenylisoquinolin (3f).**

Kolonová chromatografie na silikagelu (4/1 hexan/EtOAc) poskytla 122 mg (46%) viskózní nažloutlé kapaliny:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  1.41-1.46 (m, 4H), 2.41-2.50 (m, 4H), 2.60-2.66 (m, 1H), 6.63-6.67 (m, 1H), 6.79-6.83 (m, 1H), 6.90-6.96 (m, 2H), 7.16-7.20 (m, 1H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.40-7.45 (m, 1H), 8.16-8.19 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  23.3, 23.8, 27.0, 30.3, 116.9, 121.5, 125.7 (d,  $J = 3$  Hz), 128.6 (2C), 130.2 (2C), 131.2, 132.4, 133.4 (d,  $J = 18$  Hz), 141.4, 148.5, 155.5, 156.2, 161.7 (d,  $J = 246$  Hz); IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  2941, 1713, 1617, 1590, 1580, 1553, 1494, 1452, 1432, 1423, 1386, 1226, 1099  $\text{cm}^{-1}$ ; EI-MS  $m/z$  (% relativní intenzita) 303 (35), 133 (10), 103 ( $\text{M}^+$ , 100), 76 (32), 50 (16); HR-MS spočteno pro  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{FN}$  303.1423, změřeno 303.1435.

### **5,6,7,8-Tetrahydro-1-(2-methoxy-6-methylfenyl)-3-fenylisochinolin (3g).**

Kolonová chromatografie na silikagelu (4/1 hexan/EtOAc) poskytla 121 mg (30%) bezbarvé pevné látky: b.t. 138-139  $^\circ\text{C}$  (hexan);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.69-1.83 (m, 4H), 2.03 (s, 3H), 2.04-2.27 (m, 1H), 2.43-2.49 (m, 1H), 2.86-2.89 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 6.81 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.91 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.23-7.27 (m, 1H), 7.31-7.42 (m, 4H), 7.94-7.97 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  19.7, 22.3, 22.8, 25.4, 29.6, 55.6, 108.4, 120.1, 122.7 (2C), 127.1, 128.2, 128.3, 128.4 (2C), 128.6, 131.1, 137.6, 139.8, 146.9, 153.7, 156.4, 156.7; IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  3065, 3025, 3016, 2941, 2863, 2839, 2357, 1591, 1581, 1556, 1470, 1434, 1422, 1387, 1297, 1261, 1230, 1221, 1212, 1087  $\text{cm}^{-1}$ ; EI-MS  $m/z$  (% relativní intenzita) 329 ( $\text{M}^+$ , 29), 314 (20), 298 (12), 284 (10), 256 (15), 242 (6), 148 (31), 135 (9), 123 (10), 111 (13), 97 (24), 81 (42), 69 (100), 57 (67), 43 (77); HR-MS spočteno pro  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}$  329.1780, změřeno 329.1784. EA spočteno pro  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}$  C, 83.85; H, 7.04; N, 4.25. Změřeno C, 83.59; H, 7.08; N, 3.99.

### **5,6,7,8-Tetrahydro-1-(2-methoxynaftalen-1-yl)-3-fenylisochinolin (3h).**

Spektrální charakteristiky jsou ve shodě s publikovanými. <sup>7</sup>

### **5,6,7,8-Tetrahydro-1-(2-methylnaftalen-1-yl)-3-fenylisochinolin (3i).**

Kolonová chromatografie na silikagelu (10/1 hexan/EtOAc) poskytla 125 mg (30%) bezbarvé krystalické látky: b.t. 175-176 °C (hexan); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.63-1.69 (m, 2H), 1.77-1.83 (m, 2H), 2.13-2.22 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.91-2.94 (m, 2H), 7.22-7.24 (m, 1H), 7.29-7.50 (m, 7H), 7.79-7.84 (m, 2H), 7.96-7.98 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 20.0, 22.3, 22.9, 25.6, 29.7, 120.1, 124.7, 125.1, 126.0, 126.9 (2C), 127.6, 127.9, 128.3, 128.5 (2C), 128.8, 131.0, 131.9, 132.1, 133.1, 136.6, 139.8, 147.2, 154.3, 158.1; IR (CHCl<sub>3</sub>) ν 3059, 3024, 3015, 2941, 2356, 1591, 1556, 1508, 1494, 1381, 1315, 1260, 1229, 1219, 1205, 1198, 1085, 915, 866, 813 cm<sup>-1</sup>; EI-MS m/z (% relativní intenzita) 349 (M<sup>+</sup>, 100), 334 (65), 320 (16), 307 (14), 256 (7), 166 (8), 149 (46), 139 (8), 111 (10), 97 (16), 83 (24), 69 (42), 57 (56), 43 (59); HR-MS spočteno pro C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>N 349.1830, změřeno 349.1839. EA spočteno pro C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>N C, 89.36; H, 6.63; H 4.01. Změřeno C, 88.86; H, 6.67; H, 3.76.

### **Příprava 3g v preparativním měřítku.**

1-(1,7-oktadiynyl)-2-methoxy-6-methylbenzen **2g** (9.63 mmol, 2.18 g) byl rozpuštěn v benzonitrilu (25 mL) v suché Schlenkově baňce pod ochrannou atmosférou argonu, dále byl přidán CpCo(CH<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (0.96 mmol, 173 mg). Po 2 h míchání reakční směsi za laboratorní teploty bylo přidáno stejné množství katalyzátoru a reakce byla míchána další hodinu. Reakce byla ukončena odpařením benzonitrilu. Produkt byl přečištěn kolonovou chromatografií na silikagelu (4/1 hexan/EtOAc), která poskytla 1.16 g (37%) kýžené látky a 150 mg (6%) sloučeniny **4**.

### **2,4-bis[6-(2-methoxy-6-methylfenyl)hex-5-ynyl]-6-fenylpyridin (4).**

B.t. 180-181 °C (hexan); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.68-1.77 (m, 4H), 1.85-1.95 (m, 2H), 1.97-2.08 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.56-2.61 (m, 4H), 2.67-2.71 (m, 2H), 2.86-2.90 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 6.66-6.68 (m, 2H), 6.78-6.79 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.08-7.13 (m, 2H), 7.36-7.43 (m, 4H), 7.96-7.98 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 19.6, 19.8, 20.8, 20.9, 28.3, 28.6, 28.9, 29.4, 34.8, 37.8, 55.7, 55.7, 75.5, 75.7, 98.4, 99.0, 107.5, 112.6, 112.8, 118.1, 121.2, 121.6, 121.7, 126.9 (2C), 127.8, 127.9, 128.4, 128.5 (2C), 132.6, 139.8, 141.9, 142.0, 152.0, 156.8, 159.9, 160.0, 161.7; IR (CHCl<sub>3</sub>) ν 3008, 2941, 1601, 1570, 1469, 1432, 1270, 1085, 912, 842 cm<sup>-1</sup>; FAB-MS m/z 556, 382, 330, 222, 208,

196, 183, 149, 128, 115, 91; HR-MS (FAB) spočteno pro C<sub>39</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>2</sub> (M+H<sup>+</sup>) 556.321555, změřeno 556.324193.

### 5.1.3 Příprava pyridin-*N*-oxidu (6)

#### (±)-5,6,7,8-Tetrahydro-1-(2-methoxy-6-methylfenyl)-3-fenylisochinolin-*N*-oxid (6).

K roztoku pyridinu **3g** (160 mg, 0.48 mmol) v dichlormethanu (2 mL) byla přidána MCPBA (o čistotě 70%) (220 mg, 0.93 mmol) při 0 °C. Reakční směs se nechala ohřát na laboratorní teplotu a při té byla míchána 1 hodinu. Reakce byla ukončena nasyceným roztokem NaHCO<sub>3</sub> (1 mL) a produkt byl extrahován dichlormethanem (5 mL). Organická frakce byla oddělena a dichlormethan bylo odpařeno za sníženého tlaku. Produkt byl čištěn kolonovou chromatografií na silikagelu (EtOAc), která poskytla 90 mg (54%) kýženou sloučeninu **6** viskózní kapalinu: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 1.32-1.44 (m, 4H), 2.06-2.14 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.26-2.33 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 6.56 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.01-7.06 (m, 1H), 7.10-7.22 (m, 4H), 7.96-7.98 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 19.9, 23.1, 23.3, 27.1, 29.2, 56.2, 109.8, 123.6, 123.9, 126.8, 128.6 (2C), 129.5, 130.3, 130.6 (2C), 134.0, 134.7, 135.4, 139.5, 146.9, 148.0, 158.0; IR (CHCl<sub>3</sub>) ν 3614, 3010, 2971, 1582, 1467, 1387, 1257, 1127, 1080, 945 cm<sup>-1</sup>; EIS-MS *m/z* 346 (M<sup>+</sup> + H), 352 (M<sup>+</sup> - O + Na), 368 (M<sup>+</sup> + Na).

#### (*R*)-(+)-5,6,7,8-Tetrahydro-1-(2-methoxy-6-methylfenyl)-3-fenylisochinolin-*N*-oxid ((*R*)-(+)-6).

K roztoku (*S*)-(-)-binolu **5** (293 mg, 0.99 mmol) a racemátu 5,6,7,8-tetrahydro-1-(2-methoxy-6-methylfenyl)-3-fenylisochinolin-*N*-oxidu **6** (340 mg, 0.99 mmol) v dichlormethanu (5 mL) byl přidán heptan (10 mL), baňka byla uzavřena septem s propíchnutou jehlou. Během 5 dní vykryštoval komplex (*R*)-(+)-6-(*S*)-(-)-7 v podobě bezbarvých jehliček, které byly odfiltrovány. Krystalky komplexu byly rozpuštěny v EtOAc a jednotlivé komponenty byly odděleny kolonovou chromatografií na silikagelu (EtOAc), která poskytla 105 mg (30%) sloučeniny (*R*)-(+)-6. HPLC s chirální stacionární fází (Chiralcel OD-H, 0.46 cm × 25 cm, 8/1 heptan/2-propanol, 1.2 mL·min<sup>-1</sup>) pomohlo určit optickou čistotu látky (*R*)-(+)-6, která byla 95% ee v závislosti na jednotlivých přípravách (*t*<sub>S</sub> = 8.01 min, *t*<sub>R</sub> = 9.12 min).

#### 5.1.4 Katalytické reakce

##### **Enantioselektivní allylace benzaldehydu 7b allyltrichlorsilanem na (R)-(+)-1-fenyl-but-3-en-1-ol (9b).**

K roztoku (R)-(+)-6 (5 mg, 0.014 mmol) v dichlormethanu (1.4 mL) byly přidán benzaldehyd 7b (40  $\mu$ L, 0.4 mmol), diisopropylethylamin (87  $\mu$ L, 0.5 mmol) a jako poslední allyltrichlorsilan (75  $\mu$ L, 0.47 mmol) při 0 °C. reakční směs byla míchána při 20 °C po dobu 72h. Reakce byla ukončena přidavkem nasyceného roztoku NaHCO<sub>3</sub> (1 mL), organická frakce byla oddělena a sušena MgSO<sub>4</sub>. GC výtěžek sloučeniny 9b byl 50%. GC s chirální stacionární fází (HP-Chiral  $\beta$  30 m x 0.25 mm, zahřívání: 80 °C po dobu 15 min, potom 1 °C/min do 150 °C, 5 min při této teplotě) ukázalo 20% ee ( $t_R$  = 57.90 min,  $t_S$  = 58.33 min).

##### **Enantioselektivní alkylace benzaldehydu 7b diethylzinkem na (R)-(+)-1-fenyl-1-propanol (11).**

K roztoku (R)-(+)-6 (7 mg, 0.02 mmol) v toluenu (0.6 mL) byl přidán 1M roztoku diethylzinku v hexanu (0.68 mL, 0.68 mmol) při 0 °C a reakce byla míchána po dobu 20 min. Potom byl přidán benzaldehyd 7b (33  $\mu$ L, 0.33 mmol) a reakce byla míchána po dobu 72h při 20 °C. Reakce byla ukončena přidavkem 10% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0.5 mL), organická frakce byla oddělena a vodná byla promyta etherem, spojené organické frakce byly sušeny MgSO<sub>4</sub>. GC výtěžek 1-fenyl-1-propanolu byl 62%. GC s chirální stacionární fází (HP-Chiral  $\beta$  30 m x 0.25 mm, zahřívání: 80 °C po dobu 15 min, potom 1 °C/min do 150 °C, 5 min při této teplotě) ukázalo 17% ee ( $t_R$  = 49.78 min,  $t_S$  = 51.09 min).

#### 5.1.5 Rentgenostrukturní analýza

Data pro 3g: C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>NO, M = 329.42, monoklinická,  $P 2_1/n$ ,  $a = 13.1910$  (3) Å,  $b = 8.6090$  (2) Å,  $c = 16.4300$  (4) Å,  $\beta = 107.1860$  (11)°,  $V = 1782.50$  (7) Å<sup>3</sup>,  $Z = 4$ ,  $D_x = 1.228$  Mg m<sup>-3</sup>. Bezbarvé monokrystaly o rozměrech 0.5 × 0.25 × 0.2 mm byly nanášeny na skleněnou kapiláru a měřeny na Nonius KappaCCD difraktometru monochromatickým MoK $\alpha$  zářením ( $\lambda = 0.71073$  Å) při 150(2) K. Korekce absorpce byla zanedbána ( $\mu = 0.074$  mm<sup>-1</sup>); ze všech 26146 měřených odrazů v intervalu  $h = -17$  do 17,  $k = -11$  do 11,  $l = -21$  do 21 ( $\theta_{\max} = 27.5^\circ$ ), z nichž 4076 bylo jedinečných ( $R_{\text{int}} = 0.015$ ), 3294 bylo pozorováno podle  $I > 2\sigma(I)$  kritéria. Krystalová struktura byla vyřešena pomocí přímých metod (SIR92)<sup>49</sup> a upřesněna metodou

nejmenších čtverců vycházejících z  $F^2$  (SHELXL97).<sup>50</sup> Vodíkové atomy byly přepočteny do idealizovaných pozic a stanoveny posuvové parametry  $H_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2 U_{\text{eq}}(\text{pivovní atom})$  nebo  $H_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.5 U_{\text{eq}}(\text{pivovní atom})$  pro methylovou skupinu. Upřesnění konvergovalo ( $\Delta/\sigma_{\text{max}} = 0.001$ ) k  $R = 0.0447$  pro pozorované odrazy a  $wR = 0.124$ ,  $S = 1.038$  pro 229 parameterů a všech 4076 odrazů. Konečná diferenční mapa neukazovala žádné chemicky významné signály ( $\Delta\rho_{\text{max}} = 0.252$ ,  $\Delta\rho_{\text{min}} -0.246 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$ ).

Data pro (R)-(+)-6-(S)-(-)-5:  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_2 \cdot \text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{O}_2$ ,  $M = 631.74$ , monoclinická,  $P2_1$ ,  $a = 11.5900$  (3)  $\text{\AA}$ ,  $b = 9.0280$  (2)  $\text{\AA}$ ,  $c = 16.0570$  (4)  $\text{\AA}$ ,  $\beta = 104.4160$  (13) $^\circ$ ,  $V = 1627.22$  (7)  $\text{\AA}^3$ ,  $Z = 2$ ,  $D_x = 1.289 \text{ Mg m}^{-3}$ . Bezbarvé monokrystaly o rozměrech  $0.37 \times 0.2 \times 0.15 \text{ mm}$  byly naneseny na skleněnou kapiláru a měřeny na Nonius KappaCCD difraktometru monochromatickým  $\text{MoK}\alpha$  ( $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ) zářením při 150(2) K. Korekce absorpce byla zanedbána ( $\mu = 0.082 \text{ mm}^{-1}$ ); ze všech 19962 měřených odrazů v intervalu  $h = -15$  do 15,  $k = -11$  do 11,  $l = -20$  do 20 ( $\theta_{\text{max}} = 27.5^\circ$ ), z nichž 7408 bylo jedinečných ( $R_{\text{int}} = 0.028$ ), 6678 bylo pozorováno podle  $I > 2\sigma(I)$  kritéria. Krystalová struktura byla vyřešena pomocí přímých metod (SIR92)<sup>49</sup> a upřesněna metodou nejmenších čtverců vycházejících z  $F^2$  (SHELXL97).<sup>50</sup> Absolutní konfigurace kokrystalu byla stanovena podle známé konfigurace (S)-(-)-binolu 5. Vodíkové atomy byly nalezeny na diferenční Fourierově mapě, vodíky z uhlíkových atomů byly přepočteny do idealizovaných poloh a stanoveny posuvové parametry  $H_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2 U_{\text{eq}}(\text{pivovní atom})$  nebo  $H_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.5 U_{\text{eq}}(\text{pivovní atom})$  pro methylovou skupinu. Vodík -OH skupiny byl upřesněn isotropicky. Upřesnění konvergovalo ( $\Delta/\sigma_{\text{max}} = 0.000$ ) k  $R = 0.0378$  pro pozorované odrazy a  $wR = 0.0956$ ,  $S = 1.001$  for 443 parametry a všech 7408 odrazů. Konečná diferenční mapa neukazovala žádné chemicky významné signály ( $\Delta\rho_{\text{max}} = 0.259$ ,  $\Delta\rho_{\text{min}} -0.181 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$ ).



## 5.2 Experimentální část ke kapitole 4.2

### 5.2.1 Příprava pyridyl-1,7-oktadiynů

#### Obecná metoda přípravy pyridyl-substituovaných 1,7-oktadiynů.

CuI (0.5 mmol), PdCl<sub>2</sub>(MeCN)<sub>2</sub> (0.25 mmol), PPh<sub>3</sub> (0.5 mmol) byly přidány do bezvodého degasovaného THF (10 mL) pod ochrannou atmosférou argonu. Aryljodid **12** (10 mmol), 1,7-oktadiyn (10 mmol) a (<sup>i</sup>Pr)<sub>2</sub>NH (10 mL) byly přidány k suspenzi a reakční směs byla míchána při 50°C přes noc. Reakce byla ukončena přidavkem vody (20 mL) a organické látky byly extrahovány diethyletherem (2 x 15 mL). Spojené organické frakce byly sušeny MgSO<sub>4</sub> a rozpouštědla byla odpařena za sníženého tlaku. Produkt byl čištěn chromatografií na silikagelu.

#### 2-(Okta-1,7-diynyl)pyridin (**13a**).

2-Jodpyridin (1 g, 4.9 mmol), PPh<sub>3</sub> (127 mg, 0.48 mmol), CuI (46 mg, 0.24 mmol), PdCl<sub>2</sub>(MeCN)<sub>2</sub> (31 mg, 0.12 mmol), THF (5 mL), 1,7-oktadiyn (1.3 mL, 9.7 mmol), (<sup>i</sup>Pr)<sub>2</sub>NH (5 mL). Kolonová chromatografie na silikagelu (3/1 hexan/EtOAc) poskytla 600 mg (67 %) viskózní kapaliny: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 1.38-1.42 (m, 4H), 1.75 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 1.80-1.92 (m, 2H), 2.03-2.07 (m, 2H), 6.49-6.52 (m, 1H), 6.86-6.90 (m, 1H), 7.12-7.16 (m, 1H), 8.40 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 18.7, 19.6, 28.2, 28.4, 69.7, 82.7, 84.6, 90.7, 122.7, 127.5, 136.1, 145.5, 150.9; IR (CHCl<sub>3</sub>) ν 3307, 2949, 2867, 2231, 2116, 1585, 1563, 1465, 1429, 1329, 1271, 1150, 1048, 992 cm<sup>-1</sup>; EI-MS *m/z* (% relativní intenzita) 183 (M<sup>+</sup>, 41), 182 (100), 167 (39), 154 (42), 143 (7), 130 (25), 117 (19), 89 (17), 78 (11), 63 (11), 51 (10), 39 (11); HR-MS spočteno pro C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N 183.10480, změřeno 183.10396.

#### 3-Methyl-2-(okta-1,7-diynyl)pyridin (**13b**).

2-Brom-3-methyl-pyridin (1g, 5.8 mmol), PPh<sub>3</sub> (87 mg, 0.3 mmol), CuI (63 mg, 0.3 mmol), PdCl<sub>2</sub>(MeCN)<sub>2</sub> (43 mg, 0.16 mmol), THF (6.5 mL), 1,7-oktadiyn (1.5 mL, 11.6 mmol), (<sup>i</sup>Pr)<sub>2</sub>NH (6.5 mL). Kolonová chromatografie na silikagelu (1.5/1 hexan/EtOAc) poskytla 837 mg (73%) viskózní kapaliny: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 1.40-1.44 (m, 4H), 1.76 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 1.85-1.89 (m, 2H), 2.09-2.12 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 6.54-6.57 (m, 1H), 6.89 (dd, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 8.34 (dd, *J* = 4.7, 1.1 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 18.7, 19.7, 20.2, 28.3, 28.4, 69.8, 81.5, 84.6, 94.5, 122.7, 135.8, 137.0, 145.2, 148.3; IR (CHCl<sub>3</sub>) ν 3307,

3056, 3015, 2949, 2867, 2227, 2115, 1581, 1426, 1386, 1327, 1289, 1226, 1137, 1114, 1079  $\text{cm}^{-1}$ ; EI-MS  $m/z$  (% relativní intenzita) 196 ( $M^+$ , 100), 182 (40), 168 (94), 154 (20), 144 (36), 130 (41), 117 (23), 103 (16), 89 (7); HR-MS spočteno pro  $C_{14}H_{15}N$  197.12045, změřeno 197.12105.

### **3-(Trifluormethyl)-2-(okta-1,7-diynyl)pyridin (13c).**

2-Chlor-3-(trifluoromethyl)pyridin (10 g, 55 mmol),  $PPh_3$  (1.44 g, 5.5 mmol), CuI (524 mg, 2.8 mmol),  $PdCl_2(MeCN)_2$  (358 mg, 1.39 mmol), 1,7-oktadiyn (14.6 ml, 112 mmol), THF (60 ml),  $^iPr_2NH$  (60 ml). Kolonová chromatografie na silikagelu (3/1 hexan/EtOAc) poskytla 4 g (30%) visózní kapaliny:  $^1H$  NMR (400 MHz,  $C_6D_6$ )  $\delta$  1.38-1.43 (m, 4H), 1.78 (t,  $J = 2.75$ , 1H), 1.85-1.89 (m, 2H), 2.04-2.07 (m, 2H), 6.34-6.38 (m, 1H), 7.23-7.25 (m, 1H), 8.26 (d,  $J = 4.9$ Hz, 1H);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $C_6D_6$ )  $\delta$  18.7, 19.7, 27.9, 28.4, 70.2, 79.5, 85.0, 98.2, 122.7, 123.9, 126.6, 134.6, 143.6, 154.0; IR ( $CHCl_3$ )  $\nu$  3308, 2996, 2950, 2867, 2236, 2117, 1588, 1568, 1440, 1279, 1166, 1147, 1077, 1030, 1021, 984, 810  $\text{cm}^{-1}$ ; EI-MS  $m/z$  (% relativní intenzita) 250 ( $M^+$ , 100), 236 (52), 222 (43), 212 (9), 198 (34), 185 (19), 154 (12), 105 (9); HR-MS spočteno pro  $C_{14}H_{11}F_3N$  250.09218, změřeno 250.08413.

### **3-Fluor-2-(okta-1,7-diynyl)pyridin (13d).**

3-Fluor-2-chlor-pyridin (1 g, 7.6 mmol),  $PPh_3$  (119 mg, 0.4 mmol), CuI (72 mg, 0.4 mmol),  $PdCl_2(MeCN)_2$  (50 mg, 0.2 mmol), 1,7-oktadiyn (2 mL, 15.2 mmol), THF (8 mL),  $^iPr_2NH$  (8 mL). Kolonová chromatografie na silikagelu (2/1 hexan/EtOAc) poskytla 962 mg (62 %) viskózní kapaliny:  $^1H$  NMR (400 MHz,  $C_6D_6$ )  $\delta$  1.36-1.40 (m, 4H), 1.75 (t,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 1.82-1.86 (m, 2H), 2.04-2.07 (m, 2H), 6.30-6.34 (m, 1H), 6.58-6.63 (m, 1H), 8.06-8.08 (m, 1H);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $C_6D_6$ )  $\delta$  18.8, 19.8, 28.2, 28.5, 70.1, 77.0, 85.0, 98.0, 123.6, 124.7, 147.2, 160.7, 163.3; IR ( $CHCl_3$ )  $\nu$  3308, 2991, 2950, 2866, 2837, 2236, 2117, 1594, 1563, 1449, 1329, 1264, 1236, 1182, 1101  $\text{cm}^{-1}$ ; EI-MS  $m/z$  (% relativní intenzita) 200 ( $M-H^+$ , 100), 185 (41), 172 (42), 159 (8), 148 (28), 135 (22), 122 (6); HR-MS spočteno pro  $C_{13}H_{12}FN$  201.09538, změřeno 201.09638.

### **2-(Okta-1,7-diynyl)-3-kyanopyridin (13e).**

2-Chlor-3-kyanopyridin (1 g, 7.2 mmol),  $PPh_3$  (108 mg, 0.4 mmol), CuI (78 mg, 0.4 mmol),  $PdCl_2(MeCN)_2$  (54 mg, 0.2 mmol), 1,7-oktadiyn (1.87 ml, 14.4 mmol), THF (8 mL),  $^iPr_2NH$  (8 mL). Kolonová chromatografie na silikagelu (dichlormethan) poskytla 330 mg (22 %) viskózní kapaliny:  $^1H$  NMR (400 MHz,  $C_6D_6$ )  $\delta$  1.40-1.43 (m, 4H), 1.75 (t,  $J = 2.7$  Hz, 1H),

1.86-1.88 (m, 2H), 2.00-2.03 (m, 2H), 6.04 (dd,  $J = 7.9, 4.9$  Hz, 1H), 6.72 (dd,  $J = 7.9, 1.8$  Hz, 1H), 8.07 (dd,  $J = 4.9, 1.8$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  18.7, 19.7, 27.9, 28.5, 70.2, 80.2, 84.9, 99.1, 114.3, 117.9, 122.5, 130.0, 140.5, 153.9; IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  3308, 3013, 2950, 2234, 2116, 1558, 1430, 1329, 1227, 1178, 1101  $\text{cm}^{-1}$ ; EI-MS  $m/z$  (% relativní intenzita) 207 ( $\text{M-H}^+$ , 100), 193 (38), 179 (28), 168 (8), 155 (17), 142 (13), 129 (6), 114 (15); HR-MS spočteno pro  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2$  208.10005, změřeno 208.10000.

### 3-Methoxy-2-(okta-1,7-diylnyl)pyridin (13f).

2-Brom-3-methoxypyridin (1 g, 5.32 mmol),  $\text{PPh}_3$  (86 mg, 0.3 mmol),  $\text{CuI}$  (52 mg, 0.3 mmol),  $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$  (35 mg, 0.1 mmol), 1,7-oktadiyn (1.4 mL, 11 mmol), THF (5.6 mL),  $^i\text{Pr}_2\text{NH}$  (5.6 mL). Kolonová chromatografie na silikagelu (2/1 hexan/EtOAc) poskytla 600 mg (53 %) viskózní kapaliny:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  1.43-1.46 (m, 4H), 1.80 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 1.86-1.90 (m, 2H), 2.14-2.17 (m, 2H), 6.45 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 6.62-6.65 (m, 1H), 8.12 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 3.22 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  18.8, 20.1, 28.4, 28.6, 55.9, 70.0, 79.8, 85.3, 95.9, 118.3, 124.2, 136.5, 143.3, 158.6; IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  3672, 3308, 3063, 3013, 2943, 2866, 2838, 2231, 2117, 1929, 1871, 1818, 1727, 1579, 1567, 1285, 1254, 1193, 1124, 1070, 1018  $\text{cm}^{-1}$ ; EI-MS  $m/z$  (% relativní intenzita) 212 ( $\text{M-H}^+$ , 100), 198 (77), 184 (73), 170 (26), 160 (22), 146 (22), 133 (21), 117 (22), 104 (10), 89 (27); HR-MS spočteno pro  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}$  213.11536, změřeno 213.11571.

### 5.2.2 Příprava bipyridinů (14)

#### Obecný předpis pro katalytickou cyklotrimerizaci pyridyl-substituovaných 1,7-oktadiynů s benzonitrilem za termických podmínek.

Pyridyl-1,7-oktadiyn **13** (0.4 mmol) byl rozpuštěn v bezvodém benzonitrilu (16 mmol) pod ochrannou atmosférou argonu. Potom byl přidán katalyzátor  $\text{CpCo}(\text{CO})_2$  (11.3  $\mu\text{L}$ , 0.08 mmol) reakce byla zahřána na 140°C a míchána při této teplotě po dobu 24 h. Reakce byla ukončena odpařením benzonitrilu za sníženého tlaku. Produkt byl čištěn kolonovou chromatografií na silikagelu.

#### Obecný předpis pro katalytickou cyklotrimerizaci pyridyl-substituovaných 1,7-oktadiynů s benzonitrilem v mikrovlnném reaktoru.

Pyridyl-1,7-oktadiyn **13** (0.4 mmol) byl převeden do speciální vialky s teflonovým uzávěrem pod ochrannou atmosférou argonu. Potom byl přidán benzonitril (16 mmol) a katalyzátor

CpCo(CO)<sub>2</sub> (11.3 μL, 0.08 mmol). Vialka byla umístěna do mikrovlnného reaktoru a ozařována po dobu 20 minut (vnitřní teplota a tlak vzrostla na 200 °C a 5 barů během 5 min a zůstala konstatní po dobu ozařování, výkon osciloval mezi 200 až 400W). Reakce byla ukončena odpařením benzonitrilu za sníženého tlaku. Produkt byl čištěn kolonovou chromatografií na silikagelu.

#### **5,6,7,8-Tetrahydro-3-fenyl-1-(pyrid-2-yl)isochinolin (14a).**

Diyn **13a** (62 mg, 0.3 mmol), benzonitril (1.6 ml, 16 mmol), CpCo(CO)<sub>2</sub> (11.3 μL, 0.08 mmol). Kolonová chromatografie na silikagelu (3/1 hexan/EtOAc) poskytla 49 mg (43%) viskózní kapaliny: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 1.47-1.54 (m, 4H), 2.44-2.47 (m, 2H), 3.20-3.25 (m, 2H), 6.73-6.76 (m, 1H), 7.20-7.34 (m, 5H), 8.07-8.10 (m, 1H), 8.19-8.22 (m, 2H), 8.58 (d, *J* = 4.9, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 23.2, 24.2, 28.3, 30.8, 121.9, 123.7, 126.6, 128.6 (2C), 130.1, 130.2 (2C), 132.9, 137.5, 141.6, 149.3, 149.4, 154.6, 157.6, 162.2; IR (CHCl<sub>3</sub>) ν 3724, 3688, 3305, 3063, 3020, 2947, 2883, 2851, 2223, 1595, 1562, 1460, 1423, 1389, 1327, 1219, 1168, 1139, 1080, 851 cm<sup>-1</sup>; EI-MS *m/z* (% relativní intenzita) 286 (M<sup>+</sup>, 100), 271 (16), 258 (36), 250 (16), 236 (7), 198 (7), 167 (6), 142 (10); HR-MS spočteno pro C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub> 286.14700, změřeno 286.14671.

#### **5,6,7,8-Tetrahydro-1-(3-methylpyrid-2-yl)-3-fenylisochinolin (14b).**

Diyn **13b** (79 mg, 0.4 mmol), benzonitril (1.6 ml, 16 mmol), CpCo(CO)<sub>2</sub> (11.3 μL, 0.08 mmol). Kolonová chromatografie na silikagelu (3/1 hexan/EtOAc) poskytla 103 mg (86%) viskózní kapaliny: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 1.44-1.47 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.42-2.48 (m, 2H), 2.62-2.66 (m, 2H), 6.75-6.78 (m, 1H), 7.13-7.20 (m, 2H), 7.25-7.29 (m, 3H), 8.14-8.16 (m, 2H), 8.51 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 19.8, 23.2, 23.9, 27.0, 30.4, 120.6, 123.3, 127.8 (2C), 129.3, 129.4 (2C), 131.1, 132.8, 138.7, 140.8, 147.2, 148.2, 153.7, 158.6, 159.6; IR (CHCl<sub>3</sub>) ν 3062, 2942, 2864, 2837, 1589, 1555, 1498, 1450, 1432, 1420, 1384, 1348, 1313, 1249, 1208, 1163, 1110, 1026, 956, 911, 871, 825 cm<sup>-1</sup>; EI-MS *m/z* (% relativní intenzita) 300 (M<sup>+</sup>, 100), 285 (55), 272 (75), 258 (17); HR-MS spočteno pro C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub> 300.16264, změřeno 300.16187.

#### **1-(3-(Trifluormethyl)pyrid-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-3-fenylisochinolin (14c).**

Diyn **13c** (1.67 g, 6.6 mmol), benzonitril (26 ml, 262 mmol), CpCo(CO)<sub>2</sub> (138 μL, 0.98 mmol). Kolonová chromatografie na silikagelu (3/1 hexan/EtOAc) poskytla 830 mg (35%)

bílé krystalické látky: b.t. 112 °C (heptan);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  1.40-1.46 (m, 4H), 2.37-2.38 (m, 2H), 2.50-2.54 (m, 2H), 6.50-6.54 (m, 1H), 7.14-7.18 (m, 2H), 7.24-7.27 (m, 2H), 7.50 (dd,  $J = 7.9, 1.2$  Hz, 1H), 8.17-8.19 (m, 2H), 8.40 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  23.2, 23.7, 26.9, 30.3, 122.1, 123.5, 126.7, 127.1, 128.5 (2C), 130.1, 130.2 (2C), 131.4, 136.1, 141.2, 148.9, 153.1, 154.6, 157.7, 159.7; IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  3308, 2926, 2855, 2236, 1600, 1569, 1440, 1321, 1147, 1121, 1030, 811  $\text{cm}^{-1}$ ; EI-MS  $m/z$  (% relativní intenzita) 354 ( $\text{M}^+$ , 100), 333 (20), 326 (74), 306 (16), 285 (41), 177 (6), 153 (6); HR-MS spočteno pro  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{F}_3$  354.13438, změřeno 354.13296.

#### **1-(3-Fluorpyrid-2yl)-5,6,7,8-tetrahydro-3-fenylisochinolin (14d).**

Diyn **13d** (120 mg, 0.6 mmol), benzonitril (1.6 ml, 16 mmol),  $\text{CpCo}(\text{CO})_2$  (11.3  $\mu\text{L}$ , 0.08 mmol). Kolonová chromatografie na silikagelu (3/1 hexan/EtOAc) poskytla 79 mg (65%) bílé krystalické látky: b.t. 126 °C (heptan);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  1.39-1.43 (m, 4H), 2.38-2.39 (m, 2H), 2.63-2.66 (m, 2H), 6.57-6.60 (m, 1H), 7.17-7.19 (m, 3H), 7.23-7.28 (m, 2H), 8.17-8.19 (m, 2H), 8.28 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  23.1, 23.8, 26.8, 30.4, 122.2, 124.7, 124.9, 125.4 (d,  $J = 3.4$  Hz), 128.7 (2C), 130.1, 130.2 (2C), 132.4, 141.4, 146.2 (d,  $J = 5.3$  Hz), 149.1, 155.2, 158.2, 160.8; IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  3605, 2931, 2859, 1724, 1690, 1592, 1553, 1449, 1433, 1384, 1350, 1312, 1237, 1180, 1161, 1136, 1101, 1028, 1001, 870, 802  $\text{cm}^{-1}$ ; EI-MS  $m/z$  (% relativní intenzita) 304 ( $\text{M}^+$ , 100), 285 (38), 276 (65), 250 (6), 152 (8); HR-MS spočteno pro  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{F}$  304.13757 změřeno 304.13883.

#### **2-(5,6,7,8-Tetrahydro-3-fenylisochinolin-1-yl)-3-kyanopyridin (14e).**

Diyn **13e** (247 mg, 1.2 mmol), benzonitril (4.6 ml, 48 mmol),  $\text{CpCo}(\text{CO})_2$  (83.5  $\mu\text{L}$ , 0.59 mmol). Kolonová chromatografie na silikagelu (3/1 hexan/EtOAc) poskytla 109 mg (30%) bílé krystalické látky: b.t. 129 °C (heptan);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  1.41-1.44 (m, 4H), 2.35-2.38 (m, 2H), 2.78-2.81 (m, 2H), 7.17-7.21 (m, 4H), 7.31-7.35 (m, 2H), 8.23 (dd,  $J = 4.8, 1.6$  Hz, 1H), 8.33-8.36 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  23.0, 23.8, 27.3, 30.5, 111.9, 119.0, 123.2, 123.3, 128.8 (2C), 129.9, 130.3 (2C), 132.5, 141.2, 142.7, 149.9, 152.0, 155.1, 155.2, 163.5; IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  2938, 2865, 2234, 1593, 1580, 1563, 1498, 1457, 1429, 1422, 1386, 1359, 1315, 1233, 1095  $\text{cm}^{-1}$ ; EI-MS  $m/z$  (% relativní intenzita) 310 ( $\text{M-H}^+$ , 100), 296 (12), 283 (46), 250 (10), 235 (7), 147 (8); HR-MS spočteno pro  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3$  311.14224, změřeno 311.14349.

### **5,6,7,8-Tetrahydro-1-(3-methoxypyrid-2-yl)-3-fenylisochinolin (14f).**

Diyn **13f** (85 mg, 0.4 mmol), benzonitril (1.6 ml, 16 mmol), CpCo(CO)<sub>2</sub> (11.3 μL, 0.08 mmol). Kolonová chromatografie na silikagelu (3/1 hexan/EtOAc) poskytla 91 mg (72%) bílé krystalické látky: b.t. 121 °C (heptan); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 1.44-1.46 (m, 4H), 2.41-2.43 (m, 2H), 2.58-2.60 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 6.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.82-6.85 (m, 1H), 7.15-7.17 (m, 1H), 7.22-7.26 (m, 3H), 8.17-8.19 (m, 2H), 8.37 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 23.3, 23.9, 26.7, 30.4, 56.2, 119.7, 121.6, 124.8, 128.7 (2C), 129.8 (2C), 130.0, 131.9, 141.8, 142.7, 148.4, 151.8, 155.1, 155.6, 158.1; IR (CHCl<sub>3</sub>) ν 3623, 3060, 3012, 2936, 2860, 2832, 1711, 1587, 1448, 1420, 1280, 1207, 1112, 1014, 774, 701, 574 cm<sup>-1</sup>; EI-MS *m/z* (% relativní intenzita) 316 (M<sup>+</sup>, 100), 301 (55), 288 (45), 273 (15) 158 (10), 149 (12); HR-MS spočteno pro C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O 316.15756, změřeno 316.15756.

### **5.2.3 Příprava bipyridin-*N,N'*-dioxidů (15)**

#### **Obecný předpis pro oxidaci bipyridinů.**

Roztok bipyridinu **14** (1.66 mmol) v dichlormethanu (11 mL) byl ochlazen na 0 °C. Potom byla do reakční směsi přidána MCPBA (630 mg, 3.65 mmol), reakční směs se nechala ohřát na laboratorní teplotu a při té byla míchána 1 hodinu. Reakce byla ukončena přidávkem nasyceného vodného roztoku NaHCO<sub>3</sub> (10 mL), organická frakce byla oddělena a vodná fáze byla promyta dichlormethanem (10 mL). Spojené organické frakce byly sušeny MgSO<sub>4</sub> a dichlormethan byl odpařen za sníženého tlaku. Kolonová chromatografie na silikagelu poskytla příslušné bipyridin-*N,N'*-dioxidy.

### **5,6,7,8,-Tetrahydro-1-(3-methylpyrid-2-yl)-3-fenylisochinolin-*N,N'*-dioxid (15b).**

Bipyridin **14b** (500 mg, 1.66 mmol), dichlormethan (11 mL), *m*-chlorperoxobenzoová kyselina (630 mg, 3.65 mmol). Kolonová chromatografie na silikagelu (9/1 MeOH/CHCl<sub>3</sub>) poskytla 160 mg (25%) bílé krystalické látky: b.t. rozklad >100 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.72-1.88 (m, 4H), 2.15 (s, 1H), 2.19-2.27 (m, 1H), 2.60-2.68 (m, 1H), 2.80-2.83 (m, 2H), 7.16-7.28 (m, 5H), 7.38-7.43 (m, 3H), 7.84-7.87 (m, 2H), 8.2 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 17.7, 21.6, 21.7, 24.5, 28.3, 125.1, 126.9, 127.4, 127.8 (2C), 129.1, 129.4 (2C), 132.5, 134.7, 136.4, 137.3, 137.3, 141.5, 142.8, 146.1; IR (CHCl<sub>3</sub>) ν 3663, 3383, 3062, 2988, 2946, 2866, 1596, 1473, 1456, 1449, 1425, 1394, 1355, 1343, 1278, 1262, 1249, 1135, 1086, 1044, 964, 914, 885, 851, 817 cm<sup>-1</sup>; EI-MS *m/z* (% relativní intenzita) 332

(M<sup>+</sup>, 6), 315 (42), 299 (34), 285 (17), 272 (18), 259 (16), 236 (7), 212 (7), 185 (7), 157 (7), 141 (8), 129 (16); HR-MS spočteno pro C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 332.15240, změřeno 332.15309.

**1-(3-(Trifluormethyl)pyrid-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-3-fenylisochinolin-*N,N'*-dioxid (15c).**  
Bipyridin **3c** (957 mg, 2.5 mmol), dichlormethan (16 mL), *m*-chlorperoxobenzoová kyselina (695 mg, 5.5 mmol). Kolonová chromatografie na silikagelu (9/1 MeOH/CHCl<sub>3</sub>), poskytla 220 mg (23%) bílé krystalické látky: b.t. rozklad >100 °C; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.74-1.90 (m, 4H), 2.38-2.43 (m, 2H), 2.82-2.86 (m, 2H), 7.30-7.48 (m, 5H), 7.6 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.79-7.83 (m, 2H), 8.47 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR δ (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 21.5, 21.8, 24.9, 28.3, 122.4, 125.7, 128.0 (2C), 128.1, 129.3, 129.4 (2C), 129.9, 131.9, 132.7, 135.3, 136.8, 139.3, 142.4, 142.5, 146.3; IR (CHCl<sub>3</sub>) ν 3085, 3061, 3033, 2931, 2858, 1599, 1477, 1451, 1420, 1392, 1321, 1257, 1217, 1203, 1175, 1140, 1118, 1081, 1033, 1015, 964, 911, 884, 870, 823, 779, 758, 738, 699, 672, 619, 562 cm<sup>-1</sup>; EI-MS *m/z* (% relativní intenzita) 386 (M<sup>+</sup>, 9), 369 (50), 354 (65), 341 (35), 326 (45), 314 (30), 301 (100), 285 (30), 273 (10); HR-MS spočteno pro C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>F<sub>3</sub> 386.12421, změřeno 386.12537.

#### Dělení racemické směsi bipyridin-*N,N'*-dioxidů na enantiomery

##### **(*S*)-(-)-5,6,7,8,-Tetrahydro-1-(3-methylpyrid-2-yl)-3-fenylisochinolin *N,N'*-dioxid ((*S*)-15b).**

Dělení racemátu **15b** bylo provedeno pomocí HPLC s chirální stacionární fází (Chiralcel OD-H, 0.46 x 25 cm, 3/1 heptan/2-propanol, 0.7ml/min), na ((*S*)-(-)-**15b**) and ((*R*)-(+)-**15b**). Každý enantiomer byl získán v optické čistotě >98% ee (*t<sub>S</sub>* = 20 min, *t<sub>R</sub>* = 37 min). Jednotlivé enantiomery byly přečištěny kolonovou chromatografií na silikagelu (9/1 CHCl<sub>3</sub>/2-propanol). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -350° (*c* = 0.01, CHCl<sub>3</sub>).

##### **(*S*)-(+)-1-(3-(Trifluoromethyl)pyrid-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-3-fenylisochinolin-*N,N'*-dioxid ((*S*)-(+)-15c).**

Dělení racemátu **15c** bylo provedeno pomocí HPLC s chirální stacionární fází (Chiralcel OD-H, 0.46 x 25 cm, 3/1 heptan/2-propanol, 0.7ml/min), na ((*S*)-(+)-**15c**) and ((*R*)-(-)-**15c**). Každý enantiomer byl získán v optické čistotě >98% ee (*t<sub>S</sub>* = 24 min, *t<sub>R</sub>* = 35 min). Jednotlivé enantiomery byly přečištěny kolonovou chromatografií na silikagelu (9/1 CHCl<sub>3</sub>/2-propanol). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +39° (*c* = 0.01, CHCl<sub>3</sub>).

#### 5.2.4 Katalytické reakce

##### **Obecný předpis pro enantioselektivní allylace benzaldehydů 7 allyltrichlorsilanem katalyzovanou sloučeninami 15.**

K roztoku **15b(15c)** (0.0125 mmol) v dichlormethanu (0.8 mL) byl přidán aldehyd **7** (0.25 mmol), diisopropylethylamin (54  $\mu$ L, 0.31 mmol) a allyltrichlorsilan (46  $\mu$ L, 0.31 mmol) při –78 °C a reakční směs byla míchána při této teplotě 3 h. Reakce byla ukončena přidavkem nasyceného vodného roztoku NaHCO<sub>3</sub> (1 mL), organická fáze byla oddělena a sušena MgSO<sub>4</sub>. Výtěžky a ee byly určeny pomocí GC s chirální stacionární fází (HP-Chiral  $\beta$ , 30 m x 0.25 mm, zahřívání: 80 °C po dobu 15 min, potom 1 °C/min do 150 °C, 5 min při této teplotě)

**(R)-(+)-1-(4-Trifluormethylfenyl)-but-3-en-1-ol (9a).** ( $t_R = 59.58$  min,  $t_S = 61.09$  min).

**(R)-(+)-1-Fenyl-but-3-en-1-ol (9b).** ( $t_R = 57.90$  min,  $t_S = 58.33$  min).

**(R)-(+)-1-(4-Methoxyfenyl)-but-3-en-1-ol (9c).** ( $t_R = 83.64$  min,  $t_S = 84.26$  min).



## 5.3 Experimentální část ke kapitole 4.3

### 5.3.1 Příprava 1-(okta-1,7-diynyl)isochinolinu

#### 1-(Okta-1,7-diynyl)isochinolin (16).

1-Chlorisochinolin (5 g, 30.6 mmol), CuI (317 mg, 1.7 mmol), PdCl<sub>2</sub>(MeCN)<sub>2</sub> (198 mg, 0.8 mmol), PPh<sub>3</sub> (441 mg, 1.7 mmol) byly přidány do bezvodého degasovaného THF (30 mL) pod ochrannou atmosférou argonu. 1,7-Oktadiyn (6.48 g, 8.1 mL, 61.1 mmol) a (<sup>i</sup>Pr)<sub>2</sub>NH (21.6 g, 30 mL, 214 mmol) byly přidány k suspenzi a reakční směs byla míchána při 60 °C přes noc. Reakce byla ukončena přidáním vody (20 mL) a organické látky byly extrahovány diethyletherem (40 mL), organická frakce byla oddělena a sušena MgSO<sub>4</sub>, rozpouštědla a těkavé látky byly odpařeny za sníženého tlaku. Kolonová chromatografie na silikagelu (3/1 hexan/EtOAc) poskytla 3.98 g (56%) slabě žlutou viskózní kapalinu: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 1.43-1.48 (m, 4H), 1.91 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.87-1.91 (m, 2H), 2.15-2.18 (m, 2H), 7.09 (dd, *J* = 5.6, 0.6 Hz, 1H), 7.20–7.35 (m, 3H), 8.46 (d, *J* = 5.7, 1H), 8.50-8.52 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 18.7, 19.8, 28.3, 28.5, 69.9, 80.7, 95.7, 120.8, 127.7, 128.0, 128.4, 129.2, 130.4, 130.8, 136.7, 144.2, 146.1; IR (CHCl<sub>3</sub>) ν 3307, 2949, 2866, 2230, 2116, 1620, 1553, 1497, 1453, 1390, 1354, 1315, 1243, 1159, 1014, 959, 872 cm<sup>-1</sup>; EI-MS *m/z* (% relativní intenzita) 232 (100), 217 (23), 204 (75), 191 (10), 180 (23), 167 (15), 139 (23); HR-MS spočteno pro C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N 233.120450, změřeno 233.120836.

### 5.3.2 Příprava bipyridinů (17)

#### 1-(5,6,7,8-Tetrahydro-3-fenylisochinolin-1-yl)isochinolin (17a).

*Reakce za termických podmínek.* 1-(Okta-1,7-diynyl)isochinolin **16** (3 g, 13 mmol) byl přikapán do suché Schlenkovy baňky naplněné argonem. Potom byl přidán benzonitril (40 mL) a CpCo(CO)<sub>2</sub> (436 mg, 2.6 mmol). Reakční směs byla zahřívána po dobu 48 hodin na 140 °C. Reakce byla ukončena odpařením benzonitrilu za sníženého tlaku. Kolonová chromatografie residua na silikagelu (1/1 hexan/EtOAc) poskytla 2.0 g (46)% nažloutlé látky.

*Reakce v mikrovlnném reaktoru.* 1-(Okta-1,7-diynyl)isochinolin **16** (1g, 4.2 mmol) byl rozpuštěn v bezvodém benzonitrilu (15 mL) pod ochrannou atmosférou argonu ve speciální vialce s teflonovým uzávěrem. Dále byl přidán ke směsi CpCo(CO)<sub>2</sub> (151 mg, 0.84 mmol) a vialka byla umístěna do mikrovlnného reaktoru. Reakce byla ozařována po dobu 30 min

(180°C, 5 barr, výkon osciloval mezi 300 a 200W). Reakce byla ukončena odpařením benzonitrilu za sníženého tlaku. Kolonová chromatografie na silikagelu (1/1 hexan/EtOAc) poskytla 677 mg (48%) poskytl lehce nažloutlou krystalickou látku: b.t. 154 °C (hexan); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 1.36-1.46 (m, 4H), 2.47-2.49 (m, 2H), 2.59-2.63 (m, 2H), 7.06-7.28 (m, 6H), 7.35 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.00 (dd, *J* = 8.5, 0.8 Hz, 1H), 8.15-8.18 (m, 2H), 8.64 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 23.1, 23.8, 26.9, 30.4, 120.9, 121.1, 127.7, 127.9 (2C), 128.5, 128.9, 129.0, 129.4, 129.5 (2C), 130.5, 132.1, 137.7, 140.6, 143.1, 148.4, 153.7, 157.7, 160.8; IR (CHCl<sub>3</sub>) ν 2944, 1589, 1440, 1319, 1146, 1120, 1030 cm<sup>-1</sup>; EI-MS *m/z* (% relativní intenzita) 336 (M<sup>+</sup>, 61), 335 (100), 308 (40), 168 (6), 154 (6); HR-MS spočteno pro C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub> 336.162649, změřeno 336.161153.

### **1-(5,6,7,8-Tetrahydro-3-(4-methoxyfenyl)isochinolin-1-yl)isochinolin (17b).**

*Reakce v mikrovlnném reaktoru.* 1-(Okta-1,7-diynyl)isochinolin **16** (1 g, 4.2 mmol), 4-methoxybenzonitril (2.85 g, 21 mmol) byly rozpuštěny v bezvodém degasovaném THF (15 mL) ve speciální vialce s teflonovým uzávěrem, dále byl přidán CpCo(CO)<sub>2</sub> (151 mg, 0.84 mmol) a vialka byla umístěna do mikrovlnného reaktoru. Reakce byla ozařována po dobu 30 min (180°C, 20 barr, výkon osciloval mezi 300 a 200W). Reakce byla ukončena odpařením THF za sníženého tlaku. Přímou následovala kolonová chromatografie na silikagelu (1/1 hexan/EtOAc), která poskytla 537 mg (32%) nažloutlou krystalickou látku: b.t. 155°C (hexan); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 1.40-1.47 (m, 4H), 2.50-2.52 (m, 2H), 2.53-2.63 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 6.85-6.87 (m, 2H), 7.09-7.13 (m, 1H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J* = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 8.13-8.16 (m, 2H), 8.65 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 23.3, 24.0, 27.0, 30.6, 55.7, 115.6 (2C), 120.8, 121.7, 128.4, 128.5, 129.3, 129.8 (2C), 129.9, 131.2, 132.0, 134.0, 138.5, 143.9, 149.1, 154.5, 158.5, 162.0, 162.3; IR (CHCl<sub>3</sub>) ν 2940, 1609, 1589, 1552, 1514, 1440, 1248, 1176, 1036, 835, 826 cm<sup>-1</sup>; EI-MS *m/z* (% relativní intenzita) 365 (M<sup>+</sup>-H, 100), 338 (34), 322 (6), 295 (4), 149 (18), 132 (8); HR-MS spočteno pro C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O 365.165388, změřeno 365.166975.

### **1-(5,6,7,8-Tetrahydro-3-methylisochinolin-1-yl)isochinolin (17c).**

*Reakce v mikrovlnném reaktoru.* 1-(Okta-1,7-diynyl)isochinolin **16** (1g, 4.2 mmol) byl rozpuštěn v bezvodém acetonitrilu (15 mL) ve speciální vialce s teflonovým uzávěrem, dále byl přidán CpCo(CO)<sub>2</sub> (151 mg, 0.84 mmol) a vialka byla umístěna do mikrovlnného reaktoru. Reakce byla ozařována po dobu 30 min (180°C, 20 barr, výkon osciloval mezi 300 a 200W). Reakce byla ukončena odpařením acetonitrilu za sníženého tlaku. Následovala

přímo kolonová chromatografie na silikagelu (1/1 hexan/EtOAc), která poskytla 448 mg (39%) nažloutlou krystalickou látku: b.t. 106 °C (hexan);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  1.36-1.42 (m, 4H), 2.41-2.44 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.52-2.54 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 7.15-7.25 (m, 3H), 7.45 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.95 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.60 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  23.3, 24.0, 24.8, 26.8, 30.3, 121.5, 124.5, 128.3, 129.2, 129.6, 130.6, 131.1, 133.7, 138.4, 143.9, 148.3, 155.5, 158.3, 162.1; IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  2941, 2864, 1622, 1596, 1550, 1499, 1441, 1309, 1255, 1151, 1140, 1000, 872, 827  $\text{cm}^{-1}$ ; EI-MS  $m/z$  (% relativní intenzita) 274 ( $\text{M}^+$ , 51), 273 (100), 246 (35), 128 (6), 123 (6); HR-MS spočteno pro  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2$  274.146999, změřeno 274.144371.

### **1-[5,6,7,8-Tetrahydro-3-(tetrahydrofuran-2-yl)isochinolin-1-yl]isochinolin (17d).**

*Reakce v mikrovlnném reaktoru.* K roztoku 1-(okta-1,7-diynyl)isochinolinu **16** (800 mg, 3.43 mmol) a (*R*)-2-kyano-tetrahydrofuran (1.0 g, 10.3 mmol) v bezvodém degasovaném THF (15 mL) pod ochrannou atmosférou argonu byl přidán  $\text{CpCo}(\text{CO})_2$  (123 mg, 0.68 mmol) ve speciální vialce s teflonovým uzávěrem. Reakce byla ozařována po dobu 30 min (180°C, 20 barr, výkon osciloval mezi 300 a 200W). Reakce byla ukončena odpařením THF za sníženého tlaku. Následovala přímo kolonová chromatografie na silikagelu (EtOAc), která poskytla 340 mg (30 %) nažloutlé viskózní látky:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  1.35-1.66 (m, 6H), 2.08-2.16 (m, 2H), 2.49-2.53 (m, 4H), 3.72- 3.78 (m, 1H), 3.93-3.98 (m, 1H), 5.19 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.11-7.15 (m, 1H), 7.21-7.25 (m, 2H), 7.42-7.44 (m, 2H), 7.90-7.93 (m, 1H), 8.62 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  23.2, 23.9, 27.0, 30.6, 34.0, 69.9, 82.7, 121.5, 121.7, 128.3, 128.4, 129.3, 129.6, 129.9, 131.2, 132.2, 138.5, 143.8, 149.0, 157.9, 161.0, 161.8; IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  3007, 2943, 2865, 1629, 1622, 1592, 1555, 1499, 1457, 1430, 1387, 1308, 1255, 1148, 1061, 952, 870, 827  $\text{cm}^{-1}$ ; EI-MS  $m/z$  (% relativní intenzita) 330 ( $\text{M}^+$ , 90), 329 (100), 302 (35), 284 (40), 274 (10), 257 (12); HR-MS spočteno pro  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$  330.17321, změřeno 330.17239.

### **5.3.3 Příprava bipyridin-*N,N'*-dioxidů (18)**

#### **Obecný předpis pro oxidaci bipyridinů (17) na příslušné bipyridin-*N,N'*-dioxidy (18).**

Příslušný bipyridin **17** (1.8 mmol) byl rozpuštěn v bezvodém dichlormethanu (7 mL) a ochlazen na 0°C. Dále byla přidána MCPBA (3.9 mmol). Reakce se nechala ohřát na laboratorní teplotu a při té byla míchána po dobu jedné hodiny. Reakce byla ukončena přidávkem nasyceného vodného roztoku  $\text{NaHCO}_3$  (7 mL). Organická frakce byla oddělena a

vodná fáze byla promyta dichlormethanem (7 mL). Spojené organické frakce byly sušeny MgSO<sub>4</sub> a dále dichlormethan byl odpařen za sníženého tlaku. Kolonová chromatografie na silikagelu byla použita k čištění produktů **18**.

**(±)-1-(5,6,7,8-Tetrahydro-3-fenylisochinolin-1-yl)isochinolin *N,N'*-dioxid (18a).**

Kolonová chromatografie na silikagelu (9/1 CHCl<sub>3</sub>/2-propanol) poskytla 313 mg (47%) bezbarvé krystalické látky: b.t. 220 °C (rozklad); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.69-1.81 (m, 4H), 2.13-2.18 (m, 1H), 2.55-2.61 (m, 1H), 2.86-2.88 (m, 2H), 7.34-7.42 (m, 4H), 7.52-7.57 (m, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.82-7.88 (m, 2H), 8.31 (d, *J* = 7.2, Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 21.6, 21.8, 25.0, 28.7, 124.3, 125.4, 127.9, 128.6 (2C), 128.7, 129.0, 129.8, 129.9, 130.0, 130.3 (2C), 131.0, 132.8, 136.5, 137.5, 138.8, 140.4, 141.1, 147.6; IR (CHCl<sub>3</sub>) ν 2978, 2947, 1725, 161, 1600, 1563, 1471, 1395, 1327, 1267, 1228, 1145, 820 cm<sup>-1</sup>; EI-MS *m/z* (% relativní intenzita) 368 (M<sup>+</sup>, 10), 351 (9), 335 (48), 286 (100), 268 (10), 257 (18), 239 (18), 226 (10), 189 (12), 149 (28), 134 (9), 119 (18); HR-MS spočteno pro C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 368.152478, změřeno 368.152922.

**(±)-1-(5,6,7,8-Tetrahydro-3-(4-methoxyfenyl)isochinolin-1-yl)isochinolin-*N,N'*-dioxid (18b).**

Reakce byla provedena s 1.9 mmol výchozí látky. Kolonová chromatografie na silikagelu (9/1 CHCl<sub>3</sub>/2-propanol) poskytla 257 mg (34%) bezbarvé krystalické látky: b.t. 250 °C (rozklad); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.69-1.86 (m, 4H), 2.12-2.16 (m, 1H), 2.51-2.59 (m, 1H), 2.86-2.87 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 6.92-6.94 (m, 2H), 7.26-7.37 (m, 2H), 7.52-7.56 (m, 2H), 7.77 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.82-7.88 (m, 3H), 8.29 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 21.6, 21.8, 24.9, 28.7, 55.6, 114.0 (2C), 124.3, 125.0, 125.3, 127.9, 128.3, 129.1, 129.2, 129.6, 130.9, 131.8 (2C), 135.8, 137.6, 138.9, 140.3, 141.2, 147.4, 161.3; IR (CHCl<sub>3</sub>) ν 2936, 1605, 1514, 1329, 1289, 1248, 1232, 1216, 1179, 1145, 1039, 830 cm<sup>-1</sup>; EI-MS *m/z* (% relativní intenzita) 398 (M<sup>+</sup>, 55), 382 (80), 338 (10), 310 (10), 284 (14), 256 (30), 237 (8), 228 (10), 213 (12), 185 (15), 129 (36); HR-MS spočteno pro C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 398.163043, změřeno 398.161453.

**(±)-1-(5,6,7,8-Tetrahydro-3-methylisochinolin-1-yl)isochinolin-*N,N'*-dioxid (18c).**

Reakce byla provedena s 4.4 mmol výchozí látky. Kolonová chromatografie na silikagelu (9/1 CHCl<sub>3</sub>/iPrOH) poskytla 377 mg (28%) bezbarvé krystalické látky: b.t. 250 °C (rozklad);

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.63-1.89 (m, 4H), 2.10-2.18 (m, 1H), 2.43-2.50 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.81 - 2.85 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.27- 7.29 (m, 1H), 7.55- 7.59 (m, 2H), 7.77 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.84- 7.86 (m, 1H), 8.26 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  17.5, 21.5, 21.6, 24.8, 28.5, 123.4, 124.8, 127.2, 127.5, 128.4, 128.7, 128.8, 130.2, 134.6, 136.9, 137.0, 138.8, 140.2, 147.1; IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  2981, 1454, 1327, 1272, 1229, 1142, 1102, 815  $\text{cm}^{-1}$ ; EI-MS  $m/z$  (% relativní intenzita) 306 ( $\text{M}^+$ , 6), 289 (100), 273 (20), 261 (16), 245 (8), 233 (12), 128 (10); HR-MS spočteno pro  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$  306.136828, změřeno 306.137763.

**(*R,R*)-1-(5,6,7,8-Tetrahydro-3-(tetrahydrofuran-2-yl)isochinolin-1-yl)isochinolin-*N,N'*-dioxid ((*R,R*)-18d) a (*S,R*)-1-(5,6,7,8-tetrahydro-3-(tetrahydrofuran-2-yl)isochinolin-1-yl)isochinolin-*N,N'*-dioxid ((*S,R*)-18d).**

Reakce byla provedena s 1.1 mmol výchozí látky. Kolonová chromatografie na silikagelu ( $\text{CHCl}_3/2$ -propanol 10/1) poskytla 64 mg (16%) sloučeniny (*R,R*)-18d a 16 mg (4%) sloučeniny (*S,R*)-18d, obě bezbarvé viskózní látky .

**(*R,R*)-18d:**  $[\alpha]_{\text{D}} = +298^\circ$  ( $c = 0.005$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  1.74-2.15 (m, 8H), 2.51-2.64 (m, 2H), 2.83-2.86 (m, 2H), 3.93- 3.98 (m, 1H), 4.11-4.14 (m, 1H), 5.37 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 7.18-7.21 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.52-7.57 (m, 2H), 7.74 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.81-7.84 (m, 1H), 8.25 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  21.7, 21.9, 24.8, 25.7, 28.8, 31.2, 69.5, 75.7, 123.8, 123.9, 125.2, 127.8, 129.3, 129.3, 129.4, 130.8, 135.5, 137.7, 139.0, 139.9, 140.5, 151.6; IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  3057, 2931, 2845, 1401, 1324, 1262, 1219, 1139, 1072, 835, 761, 671  $\text{cm}^{-1}$ ; FAB  $m/z$  (% relativní intenzita) 363 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 100), 347 (30), 329 (10), 301 (7), 274 (7), 163 (6), 147 (21), 131 (16), 119 (56), 109 (11), 101 (10), 93 (19), 85 (28), 69 (26); HR-MS spočteno pro  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 363.17087, změřeno 363.17031.

**(*S,R*)-18d:**  $[\alpha]_{\text{D}} = +13^\circ$  ( $c = 0.005$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  1.67-2.15 (m, 8H), 2.42-2.51 (m, 1H), 2.62-2.68 (m, 1H), 2.82-2.85 (m, 2H), 3.92- 3.98 (m, 1H), 4.11-4.15 (m, 1H), 5.37 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 7.16-7.18 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.51-7.58 (m, 2H), 7.73 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.82-7.85 (m, 1H), 8.26 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  21.7, 21.9, 25.0, 25.8, 28.8, 31.4, 69.5, 75.6, 123.8, 123.9, 125.2, 128.0, 129.3, 129.3, 129.5, 130.8, 135.2, 137.5, 138.0, 139.9, 140.5, 151.9; IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  3036, 2949, 2922, 2869, 2851, 1724, 1601, 1453, 1401, 1327, 1266, 1207, 1065, 878, 761, 699, 516  $\text{cm}^{-1}$ ; FAB  $m/z$  (% relativní intenzita) 363 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 100), 347 (30), 329 (10), 301 (7), 274 (7), 163 (6), 147 (21), 131 (16), 119 (56), 109 (11), 101 (10), 93 (19), 85 (28), 69 (26); HR-MS spočteno pro  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 363.17087, změřeno 363.17031.

### Dělení racemátů bipyridin-*N,N'*-dioxidů **18a-18c** na enantiomery

**(*S*)-(-)-1-(5,6,7,8-Tetrahydro-3-fenylisochinolin-1-yl)isochinolin-*N,N'*-dioxid ((*S*)-(-)-**18a**).** K roztoku (*S*)-(-)-binolu **5** (97 mg, 0.34 mmol) a ( $\pm$ )-1-(5,6,7,8-tetrahydro-3-fenylisoquinolin-1-yl)isochinolin *N,N'*-dioxidu **18a** (124 mg, 0.34 mmol) v dichlormethanu (2 mL) byl přidán acetonitril (1 mL). Baňka byla uzavřena septem propíchnutým jehlou. Během dvou dnů se vytvořily bezbarvé krystalky komplexu (*S*)-(-)-**18a**-(*S*)-(-)-**5**, které byly posléze odfiltrovány, rozpuštěny ve směsi (9/1 CHCl<sub>3</sub>/2-propanol) a v téže směsi odděleny pomocí kolonové chromatografie, která poskytla 31 mg (32%) látky (*S*)-(-)-**18a**. Na HPLC s chirální stacionární fází (Chiralcel OD-H, 0.46 cm × 25 cm, 2/1 heptan/2-propanol, 1.2 mL·min<sup>-1</sup>) byla určena optická čisota, která byla větší než 95% ee ( $t_S = 13$  min,  $t_R = 23$  min).  $[\alpha]_D = -309.5^\circ$  ( $c$  0.01, CHCl<sub>3</sub>).

**(*S*)-(-)-1-[5,6,7,8-Tetrahydro-3-(4-methoxyfenyl)isochinolin-1-yl]isochinolin-*N,N'*-dioxid ((*S*)-(-)-**18b**).** Dělení racemátu **18b** bylo provedeno pomocí HPLC s chirální stacionární fází (Chiralcel OD-H, 0.46 cm × 25 cm, 1/1 heptan/2-propanol, 0.5 mL·min<sup>-1</sup>), které poskytlo (*S*)-(-)-**18b** a (*R*)-(+)-**18b** ve výtěžcích 36 mg (45%) a 38 mg (48%). Každý enantiomer byl získán v optické čistotě >98% ee ( $t_S = 33$  min,  $t_R = 52$  min). Jednotlivé enantiomery byly přečištěny kolonovou chromatografií na silikagelu (9/1 CHCl<sub>3</sub>/2-propanol).  $[\alpha]_D = -242.9^\circ$  ( $c$  0.01, CHCl<sub>3</sub>).

**(*S*)-(-)-1-[5,6,7,8-Tetrahydro-3-methylisochinolin-1-yl]isochinolin-*N,N'*-dioxid ((*S*)-(-)-**18c**).** K roztoku (*S*)-(-)-binolu (310 mg, 1.09 mmol) a ( $\pm$ )-1-(5,6,7,8-tetrahydro-3-methylisoquinolin-1-yl)isochinolin-*N,N'*-dioxidu **18c** (335 mg, 1.09 mmol) v dichlormethanu (4 mL) byl přidán acetonitril (3 mL). Baňka byla uzavřena septem propíchnutým jehlou. Během dvou dnů se vytvořily krystalky molekulárního komplexu (*S*)-(-)-**18c**-(*S*)-(-)-**5**, které byly odfiltrovány, rozpuštěny ve směsi (9/1 CHCl<sub>3</sub>/2-propanol) a podrobeny kolonové chromatografii na silikagelu v téže směsi. Kolonová chromatografie poskytla 120 mg (36%) sloučeniny (*S*)-(-)-**18c**.  $[\alpha]_D = -150.6^\circ$  ( $c$  0.01, CHCl<sub>3</sub>).

### 5.3.4 Katalytické reakce

#### Obecný předpis pro enantioselektivní allylaci benzaldehydů 7 allyltrichlorsilanem katalyzovanou 18.

K roztoku **18a** (0.0125 mmol) v dichlormethanu (0.8 mL) byl přidán aldehyd (0.25 mmol), diisopropylethylamin (54  $\mu$ L, 0.31 mmol) a jako poslední allyltrichlorsilan (46  $\mu$ L, 0.31 mmol) při  $-78$  °C. Reakční směs byla míchána po dobu 3 h při této teplotě. Reakce byla ukončena přidavkem nasyceného vodného roztoku NaHCO<sub>3</sub> (1 mL). Organická fáze byla oddělena a sušena MgSO<sub>4</sub>. Výtěžky a ee byly určeny pomocí GC s chirální stacionární fází (HP-Chiral  $\beta$ , 30 m x 0.25 mm, zahřívání: 80 °C po dobu 15 min, potom 1 °C/min do 150 °C, 5 min při této teplotě). (Reakce katalyzované **18b** a **18c** a **18d** byly provedeny analogicky po dobu 1h potažmo 24h)

**(R)-(+)-1-(4-Trifluormethylfenyl)-but-3-en-1-ol (9a)**. GC výtěžek 60%, ee 54% ( $t_R = 59.58$  min,  $t_S = 61.09$  min).

**(R)-(+)-1-Fenyl-but-3-en-1-ol (9b)**. GC výtěžek 95%, ee 80% ( $t_R = 57.90$  min,  $t_S = 58.33$  min).

**(R)-(+)-1-(4-Methoxyfenyl)-but-3-en-1-ol (9c)**. GC výtěžek 62, ee 87% ( $t_R = 83.64$  min,  $t_S = 84.26$  min).

**(R)-(+)-1-(4-Fluorfenyl)-but-3-en-1-ol (9d)**. GC výtěžek 48%, ee 78% ( $t_R = 58.86$  min,  $t_S = 59.855$  min).

**(R)-(+)-1-(4-Chlorfenyl)-but-3-en-1-ol (9e)**. GC výtěžek 88%, ee 71% ( $t_R = 79.32$  min,  $t_S = 80.29$  min).

**(R)-(+)-1-(3-Chlorfenyl)-but-3-en-1-ol (9f)**. GC výtěžek 46, ee 70% ( $t_R = 79.25$  min,  $t_S = 79.92$  min).

**(R)-(+)-1-(3-Methoxyfenyl)-but-3-en-1-ol (9g)**. GC výtěžek 53, ee 80% ( $t_R = 83.04$  min,  $t_S = 83.50$  min).

**(R)-(+)-1-(2-Chlorfenyl)-but-3-en-1-ol (9h)**. GC výtěžek 61%, ee 67%.  $[\alpha]_D +54.5$  ( $c$  0.01, CHCl<sub>3</sub>).<sup>[1]</sup>

**(R)-(+)-1-(2-Methoxyfenyl)-but-3-en-1-ol (9i)**. GC výtěžek 66%, ee 65% ( $t_S = 75.91$  min,  $t_R = 75.78$  min).

### 5.3.5 Rentgenostrukturní analýza

Data pro (*R*)-(+)-binol **5** -(*R*)-(+)-**18a**:  $C_{20}H_{14}O_2 \cdot C_{24}H_{20}N_2O_2$   $M=654.73$ , monoklinická,  $P 2_1$  (No 4),  $a = 12.1320(2)$  Å,  $b = 8.7700(2)$  Å,  $c = 15.8100(3)$  Å,  $\beta = 100.9880(9)^\circ$ ,  $V = 1651.31(6)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 2$ ,  $D_x = 1.317$  Mg m<sup>-3</sup>. Bezbarvé monokrystaly o rozměrech 0.5×0.5×0.43 mm byly nanášeny na skleněnou kapiláru a měřeny na Nonius Kappa CCD difraktometru monochromatickým MoK $\alpha$  zářením ( $\lambda = 0.71073$  Å) při 150(2)K. Korekce absorpce byla zanedbána ( $\mu = 0.084$  mm<sup>-1</sup>); ze všech 33200 měřených odrazů v intervalu  $h = -15$  do 15,  $k = -11$  do 11,  $l = -20$  do 20 ( $\theta_{\max} = 27.5^\circ$ ), z nichž 7598 bylo jedinečných ( $R_{\text{int}}=0.029$ ), 7055 bylo pozorováno podle  $I > 2\sigma(I)$  kritéria. Krystalová struktura byla vyřešena pomocí přímé metody (SIR92)<sup>49</sup> a upřesněna metodou nejmenších čtverců vycházejících z  $F^2$  (SHELXL97).<sup>50</sup> Vodíkové atomy byly přepočteny do idealizovaných poloh a stanovený teplotní faktor  $H_{\text{iso}}(H) = 1.2 U_{\text{eq}}$  (pivotní atom), vodíky v -OH skupině byly fixovány v pozicích a změřeny diferenčním Fourierem a upřesněny řídicím atomem kyslíku se stanoveným teplotním faktorem  $H_{\text{iso}}(H) = 1.2 U_{\text{eq}}$  (O). Upřesnění konvergovalo k ( $\Delta/\sigma_{\max}=0.001$ ) do  $R = 0.0396$  pro pozorované odrazy a  $wR = 0.101$ ,  $GOF = 1.040$  pro 451 parametrů a všech 7598 odrazů. Konečná diferenční mapa neukazovala žádné významné chemické signály ( $\Delta\rho_{\max} = 0.660$ ,  $\Delta\rho_{\min} -0.327$  e.Å<sup>-3</sup>). Nejvyšší kladná maxima se vyskytovala v blízkém okolí -C(7)-C(8)- atomů svědčící, společně s velkými posuvovými parametry těchto atomů, o přítomnosti dalších konformací C(5)-C(10) cyklu. Nicméně rozměry takovýchto molekul v krystalu jsou příliš malé pro upřesnění těchto poruch.

Data pro (*S,R*)-**18d**  $C_{22}H_{22}N_2O_3$ ,  $M = 362.42$ , monoklinická,  $P 2_1$ ,  $a = 9.381$  (5) Å,  $b = 9.5083$  (16) Å,  $c = 10.187$  (6) Å,  $\beta = 97.72$  (4)°,  $V = 900.4$  (7) Å<sup>3</sup>,  $Z = 2$ ,  $D_x = 1.337$  Mg m<sup>-3</sup>. Monokrystaly rozměrů 0.270×0.140×0.035 mm byly nanášeny na skleněnou kapiláru a měřeny na Nonius KappaCCD difraktometru monochromatickým Mo K $\alpha$  zářením ( $\lambda=0.71069$  Å) při 150 (2) K. Korekce absorpce byla zanedbána ( $\mu = 0.09$  mm<sup>-1</sup>); ze všech 12257 měřených odrazů v intervalu  $h = -11$  do 11,  $k = -11$  do 11,  $l = -12$  do 12 ( $\theta_{\max} = 26.63^\circ$ ), z nichž 3744 bylo jedinečných ( $R_{\text{int}} = 0.0392$ ), 2483 bylo pozorováno dle  $I > 2\sigma(I)$  kritéria. Krystalová struktura byla vyřešena pomocí přímé metody (SIR92)<sup>49</sup> a upřesněna metodou nejmenších čtverců vycházejících z  $F^2$  (SHELXL97).<sup>50</sup> Vodíkové atomy byly přepočteny do idealizovaných poloh. Upřesnění konvergovalo ( $\Delta/\sigma_{\max}=0.002$ ) k  $R = 0.0300$  pro pozorované odrazy a  $wR = 0.0582$ ,  $S = 0.867$  pro 244 parametrů a všech 3744 odrazů. Konečná diferenční mapa neukazovala žádné chemicky významné signály ( $\Delta\rho_{\max} = 0.128$  eÅ<sup>-3</sup>,  $\Delta\rho_{\min} = -0.142$  eÅ<sup>-3</sup>).



## 5.5 Experimentální část ke kapitole 4.5

### 5.5.1 Příprava hexadeka-1,7,9,15-tetraynu (19)

**Hexadeka-1,7,9,15-tetrayn (19).** K suspenzi CuI (448 mg, 2.35 mmol), PdCl<sub>2</sub>(MeCN)<sub>2</sub> (300 mg, 1.16 mmol), PPh<sub>3</sub> (1.23 g, 4.7 mmol) v bezvodém degasovaném THF (300 mL) pod ochrannou atmosférou argonu byl přidán 1,7-oktadiyn (10 g, 94 mmol).<sup>1</sup> Po ochlazení suspenze na 0 °C byl přikapán roztok I<sub>2</sub> (3 g, 11.8 mmol) v THF (7 mL) a posléze diisopropylamin (30 mL). Reakční směs se nechala ohřát na 20 °C a byla míchána za této teploty 8 hodin. Reakce byla ukončena přidáním vody (50 mL). Organické látky byly extrahovány diethyletherem (100 mL). Organická fáze byla oddělena a sušena MgSO<sub>4</sub>, a dále filtrována přes silikagel. Rozpouštědla a těkavé látky byly odpařeny za sníženého tlaku a residuum bylo chromatografováno na alumině (hexan). Následovala Kugelrohr destilace, která poskytla 1.58 g (16 %) bezbarvé kapaliny: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 1.26-1.30 (m, 8H), 1.71-1.73 (m, 2H), 1.78-1.80 (m, 2H), 1.82-1.86 (m, 4H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 18.7, 19.5, 28.3, 28.4, 67.8, 70.1, 78.3, 84.9. IR a EA jsou v shodě s publikovanými daty.<sup>45</sup>

### 5.5.2 Příprava bis-tetrahydroisochinolinů

#### Obecný předpis pro cyklotrimerizaci hexadeka-1,7,9,15-tetraynu (19) s nitrily.

K roztoku hexadeka-1,7,9,15-tetraynu **19** (200 mg, 0.95 mmol) v bezvodém nitrilu (15 mL) nebo nitrilu (20 mmol) v bezvodém degasovaném THF ve vialce byl přidán CpCo(CO)<sub>2</sub> (34 mg, 0.16 mmol) pod ochrannou atmosférou argonu. Potom byla vialka umístěna do mikrovlnného reaktoru a ozařována po dobu 30 min (300 W) (teplota a tlak vzrostla na 200°C a 20 barů). Reakce byla ukončena odpařením nitrilu nebo THF za sníženého tlaku. Přímou následovala kolonová chromatografie na silikagelu, která poskytla odpovídající produkt.

#### Bis-1,1'-(5,6,7,8-tetrahydro-3-methyl-isochinolin) (20a).

Acetonitril (15 mL). Kolonová chromatografie na silikagelu (EtOAc) poskytla 100 mg (36%) nažloutlé krystalické látky: b.t. 150 °C (EtOAc); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 1.45-1.47 (m, 8H), 2.42-2.43 (m, 4H), 2.48 (s, 6H), 2.58-2.62 (m, 4H), 6.57 (s, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 23.3 (2C), 24.0 (2C), 24.7 (2C), 26.7 (2C), 30.2 (2C), 123.1 (2C), 128.6 (2C), 147.2 (2C), 154.6 (2C), 158.9 (2C); IR (CHCl<sub>3</sub>) ν 3047, 2942, 2879, 2853, 1587, 1552, 1432, 1378,

1299, 1159, 1001, 947, 855, 751, 719, 694, 669  $\text{cm}^{-1}$ ; EI-MS  $m/z$  (% relativní intenzita) 292 ( $M^+$ , 100), 277 (12), 264 (42), 250 (10), 146 (12), 118 (10); HR-MS spočteno pro  $C_{20}H_{24}N_2$  292.19395, změřeno 292.193461.

**Bis-1,1'-(5,6,7,8-tetrahydro-3-fenyl-isochinolin) (20b).**

Benzonitril (15 mL). Kolonová chromatografie na silikagelu (hexan/ $\text{Et}_2\text{O}$  3/1) poskytla 202 mg (51%) nažloutlé krystalické látky: b.t. 193 °C ( $\text{EtOAc}$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  1.44-1.48 (m, 8H), 2.48-2.52 (m, 4H), 2.64-2.72 (m, 4H), 7.16- 7.20 (m, 2H), 7.27-7.32 (m, 6H), 8.20-8.22 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  23.3 (2C), 24.1 (2C), 27.3 (2C), 30.6 (2C), 121.3 (2C), 128.6 (4C), 130.0 (2C), 130.2 (4C), 131.8 (2C), 141.8 (2C), 149.0 (2C), 154.8 (2C), 160.0 (2C); IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  3059, 2939, 2917, 2856, 2828, 1587, 1552, 1413, 1305, 1216, 1159, 1023, 859, 770, 688, 672, 612  $\text{cm}^{-1}$ ; EI-MS  $m/z$  (% relativní intenzita) 416 ( $M^+$ , 100), 388 (20), 208 (22), 180 (7); HR-MS spočteno pro  $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_2$  416.22525, změřeno 416.22416.

**Bis-1,1'-(5,6,7,8-tetrahydro-3-(4-(trifluormethyl)-fenyl)-isochinolin) (20c).**

4-(Trifluormethyl)benzonitril (3.28 g, 19.2 mmol) a THF (12 mL). Kolonová chromatografie na silikagelu (hexan/ $\text{Et}_2\text{O}$  3/1) poskytla 249 mg (47%) slabě žluté krystalické látky: b.t. 290 °C ( $\text{EtOAc}$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  1.42-1.55 (m, 8H), 2.48-2.52 (m, 4H), 2.60-2.65 (m, 4H), 7.16- 7.18 (m, 2H), 7.48-7.50 (m, 4H), 7.80-8.02 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  23.1 (2C), 23.8 (2C), 27.1 (2C), 30.4 (2C), 121.2 (2C), 126.4 (2C), 128.0 (4C), 130.9 (2C), 131.3 (2C), 132.1 (4C), 143.9 (2C), 148.6 (2C), 152.4 (2C), 159.0 (2C); IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  3050, 2942, 2863, 2828, 1615, 1577, 1454, 1429, 1324, 1156, 1115, 1068, 1014, 840, 817  $\text{cm}^{-1}$ ; EI-MS  $m/z$  (% relativní intenzita) 552 ( $M^+$ , 100), 524 (20), 276 (15); HR-MS spočteno pro  $\text{C}_{32}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{F}_6$  552.20002, změřeno 552.200873.

**Bis-1,1'-(5,6,7,8-tetrahydro-3-(4-methoxyfenyl)-isochinolin) (20d).**

4-Methoxybenzonitril (2.53 g, 19.2 mmol) and THF (12 mL). Kolonová chromatografie na silikagelu (hexan/ $\text{Et}_2\text{O}$  3/1) poskytla 228 mg (50%) nažloutlé krystalické látky: b.t. 231 °C ( $\text{EtOAc}$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  1.49-1.51 (m, 8H), 2.52-2.54 (m, 4H), 2.68-2.74 (m, 4H), 3.31 (s, 6H), 6.90- 6.93 (m, 4H), 7.32 (s, 2H), 8.19-8.22 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  23.3 (2C), 24.1 (2C), 27.1 (2C), 30.6 (2C), 55.5 (2C), 114.9 (4C), 119.8 (2C), 129.2 (4C), 130.2 (2C), 133.6 (2C), 148.0 (2C), 153.8 (2C), 159.1 (2C), 161.4 (2C); IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  3100, 2933, 2860, 2834, 2217, 1603, 1555, 1511, 1410, 1372, 1308, 1254, 1210, 1172, 1023,

830, 681  $\text{cm}^{-1}$ ; EI-MS  $m/z$  (% relativní intenzita) 476 ( $M^+$ , 85), 448 (14), 238 (16), 84 (100), 56 (15); HR-MS spočteno pro  $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$  404.24638, změřeno 476.245570.

#### **Bis-1,1'-(5,6,7,8-tetrahydro-3-(3,4,5-trimethoxyfenyl)-isochinolin) (20e).**

3,4,5-Trimethoxybenzotrinitril (3.7 g, 19.2 mmol) a THF (10 mL). Kolonová chromatografie na silikagelu (hexan/EtOAc 2/1) poskytla 263 mg (46%) slabě žluté krystalické látky: b.t. 134 °C (EtOAc);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  1.50-1.52 (m, 8H), 2.53-2.56 (m, 4H), 2.60-2.80 (m, 4H), 3.43 (s, 12H), 3.88 (s, 6H), 7.43 (s, 2H), 7.55 (s, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  23.2 (2C), 23.9 (2C), 27.0 (2C), 30.5 (2C), 56.6 (2C), 61.2 (2C), 106.1 (4C), 120.5 (2C), 129.2 (4C), 130.7 (2C), 136.3 (2C), 141.2 (2C), 148.3 (2C), 154.4 (2C), 155.1 (2C), 159.2 (2C); IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  2999, 2932, 2828, 1742, 1581, 1546, 1501, 1419, 1375, 1337, 1248, 1232, 1118, 1001, 846, 764, 681  $\text{cm}^{-1}$ ; EI-MS  $m/z$  (% relativní intenzita) 596 ( $M^+$ , 48), 476 (22), 416 (24); HR-MS spočteno pro  $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_6$  596.28864, změřeno 596.28664.

#### **Bis-1,1'-(5,6,7,8-tetrahydro-3-tetrahydrofuran-2-yl)-isochinolin) (20f).**

Hexadeca-1,7,9,15-tetrayne **19** (90 mg, 0.42 mmol), (*R*)-2-kyano-tetrahydrofuran (1.0 g, 10.3 mmol), THF (3 mL), a  $\text{CpCo}(\text{CO})_2$  (16 mg, 0.08 mmol). Kolonová chromatografie na silikagelu (EtOAc) poskytla 90 mg (48%) nažloutlé viskózní látky:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  1.44-1.64 (m, 12H), 2.04-2.08 (m, 2H), 2.17-2.22 (m, 2H), 2.48- 2.50 (m, 6H), 2.51-2.66 (m, 2H), 3.72-3.78 (m, 2H), 3.92-3.98 m (2H) 5.18 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 7.36 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  23.2 (2C), 24.0 (2C), 26.6 (2C), 26.9 (2C), 30.4 (2C), 33.9 (2C), 69.5 (2C), 82.4 (2C), 120.2 (2C), 130.3 (2C), 147.8 (2C), 158.5 (2C), 160.0 (2C); IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  2970, 2936, 2860, 1590, 1555, 1448, 1432, 1394, 1324, 1299, 1220, 1159, 1061, 1001, 916, 871, 748  $\text{cm}^{-1}$ ; EI-MS  $m/z$  (% relativní intenzita) 404 ( $M^+$ , 100), 376 (18), 359 (78), 348 (18), 292 (16), 256 (22), 213 (10), 185 (14), 167 (14), 149 (22), 129 (20), 111 (18), 97 (30); HR-MS spočteno pro  $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$  404.24638, změřeno 404.24527.

### **5.5.3 Příprava bistetrahydroisochinolin-*N,N'*-dioxidů**

#### **Obecný předpis oxidace bis(tetrahydroisochinolinů) **20** na příslušné bis(tetrahydroisochinolin)-*N,N'*-dioxidy **21**.**

K roztoku bis(tetrahydroisochinolinu) **20** (1.8 mmol) v dichlormethanu (7 mL) ochlazeném na 0 °C byla přidána MCPBA (3.9 mmol), poté byla reakční směs nechána se zahřát na laboratorní teplotu 20 °C a při té míchána po 1h. Reakce byla ukončena nasyceným vodným

roztokem NaHCO<sub>3</sub> (7 mL), organická frakce byla oddělena a vodná fáze byla promyta dichlormethanem (7 mL). Spojené organické frakce byly sušeny MgSO<sub>4</sub>. Dichlormethan byl odpařen za sníženého tlaku. Následovala kolonová chromatografie residua na alumině nebo silikagelu, která poskytla odpovídající bistetrahydroisochinolin-*N,N'*-dioxid **21**.

***rac*-Bis-1,1'-(5,6,7,8-tetrahydro-3-fenyl-isochinolin)-*N,N'*-dioxid (21b).**

Kolonová chromatografie na silikagelu (EtOAc) poskytla 330 mg (41%) bezbarvé viskózní látky: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.72-1.77 (m, 8H), 2.23- 2.81 (2H), 2.68-2.78 (m, 6H), 7.35- 7.38 (m, 8H), 7.88- 7.91 (m, 4H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 21.7 (2C), 21.8 (2C), 24.5 (2C), 28.5 (2C), 127.1 (2C), 127.8 (4C), 128.3 (2C), 129.1 (2C), 129.6 (4C), 132.7 (2C), 134.6 (2C), 136.4 (2C), 146.0 (2C); IR (CHCl<sub>3</sub>) ν 2933, 2857, 1709, 1448, 1388, 1353, 1261, 1144, 1070, 956, 820, 774, 736 cm<sup>-1</sup>; HR-MS (ES+) spočteno pro C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M+H<sup>+</sup>) 449.2229, změřeno 449.2250.

***rac*-Bis-1,1'-(5,6,7,8-tetrahydro-3-(3,4,5-trimethoxyfenyl)-isochinolin)-*N,N'*-dioxid (21c).**

Kolonová chromatografie na silikagelu (CHCl<sub>3</sub>/2-propanol 9/1) poskytla 249 mg (22%) bezbarvé viskózní látky: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.84-1.92 (m, 8H), 2.32- 2.37 (2H), 2.68-3.10 (m, 6H), 3.88 (s, 6H), 3.91 (s, 12H), 7.15 (s, 4H), 7.40 (s, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 21.4 (2C), 21.5 (2C), 25.4 (2C), 29.1 (2C), 56.6 (4C), 60.8 (2C), 77.2 (2C), 107.7 (4C), 126.3 (2C), 128.4 (2C), 135.9 (2C), 139.7 (2C), 142.2 (2C), 148.2 (2C), 153.1 (4C); IR (CHCl<sub>3</sub>) ν 2932, 2855, 1584, 1509, 1463, 1428, 1386, 1341, 1247, 1125, 1006, 914, 754 cm<sup>-1</sup>; HR-MS (ES+) spočteno pro C<sub>36</sub>H<sub>41</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (M+H<sup>+</sup>) 629.2863, změřeno 629.2872.

***(R,R,R)*-Bis-1,1'-[5,6,7,8-tetrahydro-3-(tetrahydrofuran-2-yl)-isochinolin]-*N,N'*-dioxid (21f) a *(S,R,R)*-bis-1,1'-[5,6,7,8-tetrahydro-3-(tetrahydrofuran-2-yl)-isochinolin]-*N,N'*-dioxid (21f).**

Kolonová chromatografie na alumině (CHCl<sub>3</sub>) poskytla rozdělené diastereomery (*N,N'*-dioxidy **21f**) ve výtěžcích: 376 mg (48%) sloučeniny (*R,R,R*)-**21f** a 219 mg (28%) sloučeniny (*S,R,R*)-**21f**.

*(R,R,R)*-**21f** bezbarvá krystalická látka: b.t. rozklad >150 °C; [α]<sub>D</sub> = +396° (c = 0.005, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.68-2.14 (m, 16H), 2.59-2.65 (m, 4H), 2.77-2.80 (m, 4H), 3.92- 3.97 (m, 2H), 4.09-4.14 (m, 2H), 5.37 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.32 (s, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 21.8 (2C), 21.9 (2C), 24.3 (2C), 25.6 (2C), 28.7 (2C), 31.0 (2C), 69.1 (2C), 75.4 (2C), 122.4 (2C), 134.1 (2C), 136.2 (2C), 141.4 (2C), 150.1 (2C); IR (CHCl<sub>3</sub>) ν

2978, 2934, 2862, 2223, 1685, 1547, 1445, 1402, 1351, 1326, 1260, 1209, 1064, 919, 730, 643  $\text{cm}^{-1}$ ; FAB-MS  $m/z$  (% relativní intenzita) 459 ( $M+\text{Na}^+$ , 30), 437 ( $M+\text{H}^+$ , 100), 419 (26), 405 (6), 375 (10), 331 (7), 244 (15), 177 (6), 154 (14), 137 (14), 109 (9); HR-MS spočteno pro  $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$  436.23621, změřeno 436.23556.

(*S,R,R*)-**(21f)**. Bezbarvá viskózní látka;  $[\alpha]_{\text{D}} = +95^\circ$  ( $c = 0.005$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.69-1.91 (m, 12H), 1.97- 2.02 (2H), 2.18-2.23 (m, 2H), 2.52- 2.83 (m, 8H), 3.92- 3.96 (m, 2H), 3.98- 4.14 (m, 2H), 5.38- 5.41 (m, 2H), 7.35 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.5 (2C), 21.6 (2C), 25.1 (2C), 25.7 (2C), 28.9 (2C), 29.6 (2C), 31.8 (2C), 69.2 (2C), 75.1 (2C), 123.3 (2C), 134.2 (2C), 141.3 (2C), 151.9 (2C); IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  2978, 2934, 2862, 2223, 1685, 1547, 1445, 1402, 1351, 1326, 1260, 1209, 1064, 919, 730, 643  $\text{cm}^{-1}$ ; FAB-MS  $m/z$  (% relativní intenzita) 459 ( $M+\text{Na}^+$ , 30), 437 ( $M+\text{H}^+$ , 100), 419 (26), 405 (6), 375 (10), 331 (7), 244 (15), 177 (6), 154 (14), 137 (14), 109 (9); HR-MS spočteno pro  $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$  436.23621, změřeno 436.23556.

**(*S*)-(-)-Bis-1,1'-(5,6,7,8-tetrahydro-3-fenylisochinolin)-*N,N'*-dioxid ((*S*)-(-)-21b) a (*R*)-(+)-bis-1,1'-(5,6,7,8-tetrahydro-3-fenylisochinolin)-*N,N'*-dioxid ((*R*)-(+)-21b).**

Dělení racemátu na jednotlivé enantiomery **21b** (200 mg, 0.44 mmol) bylo provedeno pomocí HPLC s chirální stacionární fází (Chiralcel OD-H,  $0.46 \times 25$  cm, 3/1 heptan/2-propanol, 0.7mL/min). Tato metoda poskytla 92 mg (46%) sloučeniny (*S*)-(-)-**21b** a 86 mg (43%) sloučeniny (*R*)-(+)-**21b**. Každý enantiomer byl získán o optické čistotě >98% ee ( $t_{\text{S}} = 14$  min,  $t_{\text{R}} = 48$  min). Jednotlivé enantiomery byly čištěny kolonovou chromatografií na silikagelu ( $\text{EtOAc}$ ) před použitím v katalýze. (*R*)-(+)-**21b**:  $[\alpha]_{\text{D}} = -183^\circ$  ( $c = 0.005$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**(*S*)-(-)-Bis-1,1'-[5,6,7,8-tetrahydro-3-(3,4,5-trimethoxyfenyl)isochinolin]-*N,N'*-dioxid ((*S*)-(-)-21c) a (*R*)-(+)-Bis-1,1'-[5,6,7,8-tetrahydro-3-(3,4,5-trimethoxyfenyl)isochinolin]-*N,N'*-dioxid ((*R*)-(+)-21c).**

Dělení racemátu na jednotlivé enantiomery **21c** (100 mg, 0.15 mmol) bylo provedeno pomocí HPLC s chirální stacionární fází (Chiralpak OP(+),  $0.46 \times 25$  cm, methanol, 0.5 mL/min). Tato metoda poskytla 42 mg, (42%) sloučeniny (*S*)-(-)-**21c** a 38 mg (38%) sloučeniny (*R*)-(+)-**21c**. Každý enantiomer byl získán o optické čistotě >98% ee ( $t_{\text{S}} = 11$  min,  $t_{\text{R}} = 42$  min). Jednotlivé enantiomery byly čištěny kolonovou chromatografií na silikagelu ( $\text{CHCl}_3/2$ -propanol 9/1) než byly použity jako katalyzátory v katalýze.  $[\alpha]_{\text{D}} = -21^\circ$  ( $c = 0.005$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

### 5.5.4 Enantioselektivní allylace benzaldehydů

#### Obecný předpis pro enantioselektivní allylaci benzaldehydů **7** allyltrichlorsilanem katalyzovanou sloučeninami **21**.

K roztoku **21** (0.01 mmol) v rozpouštědle (1 mL) byly přidán aldehyd **7** (1 mmol), diisopropylethylamin (155 mg, 208  $\mu$ L, 1.2 mmol), a jako poslední allyltrichlorsilan (210 mg, 170  $\mu$ L, 1.2 mmol) při teplotách -40 nebo -78 °C a reakční směs byla míchána při této teplotě po dobu 1h. Reakce byla ukončena přidavkem nasyceného vodného roztoku NaHCO<sub>3</sub> (1 mL). Organická fáze byla oddělena a sušena MgSO<sub>4</sub>. Výtěžky a enantiomerní přebytky jednotlivých homoallylalkoholů **9** byly určeny pomocí GC s chirální stacionární fází (HP-Chiral  $\beta$ , 30 m  $\times$  0.25 mm, zahřívání: 80 °C po dobu 15 min, potom 1 °C/min do 150 °C, 5 min při této teplotě).

#### Allylace benzaldehydu **7b** katalyzovaná (*S*)-**21b** (tabulka 4.4.2 v textu, kapitola 4.4.2).

V CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> při -78 °C: (*R*)-(+)-**1-fenyl-but-3-en-1-ol (9b)** ( $t_R = 57.90$  min,  $t_S = 58.33$  min), 55% ee (100% výtěžek).

V MeCN při -40 °C: (*R*)-(+)-**9b**, 65% ee (100% výtěžek).

V CHCl<sub>3</sub> při -40 °C: (*R*)-(+)-**9b**, 36% ee (100% výtěžek).

V EtNO<sub>2</sub> při -78 °C: (*R*)-(+)-**9b**, 53% ee (71% výtěžek).

V PhMe při -78 °C: (*S*)-(–)-**9b**, 83% ee (45% výtěžek).

V PhF při -40 °C: (*S*)-(–)-**9b**, 78% ee (100% výtěžek).

V PhCl při -40 °C: (*S*)-(–)-**9b**, 79% ee (100% výtěžek).

V *m*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F<sub>2</sub> při -40 °C: (*S*)-(–)-**9b**, 73% ee (100% výtěžek).

V C<sub>7</sub>F<sub>8</sub> při -78 °C: (*S*)-(–)-**9b**, 50% ee (14% výtěžek).

V CFC<sub>3</sub> při -78 °C: (*S*)-(–)-**9b**, 40% ee (14% výtěžek).

V pentane při -78 °C: (*S*)-(–)-**9b**, 44% ee (1% výtěžek).

V THF při -78 °C: (*S*)-(–)-**9b**, 70% ee (100% výtěžek).

V EtOAc při -78 °C: (*S*)-(–)-**9b**, 74% ee (100% výtěžek).

V MeOC<sub>6</sub>F<sub>5</sub>/PhMe (3/1 směs) při -78 °C: (*S*)-(–)-**9b**, 66% ee (10% výtěžek).

#### Allylace benzaldehydu **7b** katalyzovaná (*R,R,R*)-**21f**.

V MeCN při -40 °C: (*S*)-(–)-**9b**, 48% ee (100% výtěžek).

V PhMe při -78 °C: reakce neproběhla

**Allylace benzaldehydu 7b katalyzovaná (S,R,R)-21f.**

V MeCN při -40 °C: **(R)-(+)-9b**, 63% ee (82% výtěžek).

V PhMe při -78 °C: **(S)-(-)-9b**, 75% ee (10% výtěžek).

**Allylace benzaldehydů 7a, 7b, and 7c katalyzovaná (R)-21b (Tabulka 4.4.3 v textu, kapitola 4.4.2)**

Aldehyd 7a v MeCN při -40 °C: **(S)-(-)-1-(4-trifluoromethylfenyl)-but-3-en-1-ol (9a)**. ( $t_R = 59.58$  min,  $t_S = 61.09$  min), 30% ee (100% výtěžek).

Aldehyd 7a v PhCl při -40 °C: **(R)-(+)-9a**, 61% ee (83% výtěžek).

Aldehyd 7b v MeCN při -40 °C: **(S)-(-)-1-fenyl-but-3-en-1-ol (9b)**. ( $t_R = 57.90$  min,  $t_S = 58.33$  min), 65% ee (100% výtěžek).

Aldehyd 7b v PhCl při -40 °C: **(R)-(+)-9b**, 82% ee (100% výtěžek).

Aldehyd 7c v MeCN při -40 °C: **(S)-(-)-1-(4-methoxyfenyl)-but-3-en-1-ol (9c)**. ( $t_R = 83.64$  min,  $t_S = 84.26$  min), 80% ee (100% výtěžek).

Aldehyd 7c v PhCl při -40 °C: **(R)-(+)-9c**, 60% ee (78% výtěžek).

**Allylace benzaldehydů 7a, 7b, a 7c katalyzovaná (R)-4b (Tabulka 4.4.3 v textu, kapitola 4.4.2)**

Aldehyd 7a v MeCN při -40 °C: **(S)-(-)-9a**, 7% ee (32% výtěžek).

Aldehyd 7a v PhCl při -40 °C: **(R)-(+)-9a**, 73% ee (90% výtěžek).

Aldehyd 7b v MeCN při -40 °C: **(S)-(-)-9b**, 52% ee (61% výtěžek).

Aldehyd 7b v PhCl při -40 °C: **(R)-(+)-9b**, 70% ee (100% výtěžek).

Aldehyd 7c v MeCN při -40 °C: **(S)-(-)-9c**, 68% ee (24% výtěžek).

Aldehyd 7c v PhCl při -40 °C: **(R)-(+)-9c**, 33% ee (96% výtěžek).

**Allylace benzaldehydů 7a, 7b a 7c katalyzovaná (R,R,R)-21f (Tabulka 4.4.3 v textu, kapitola 4.4.2)**

Aldehyd 7a v MeCN at -40 °C: **(R)-(+)-9a**, 15% ee (82% výtěžek).

Aldehyd 7a v PhCl at -40 °C: 0% ee (0% výtěžek).

Aldehyd 7b v MeCN at -40 °C: **(S)-(-)-9b**, 48% ee (100% výtěžek).

Aldehyd 7b v PhCl at -40 °C: 0% ee (0% výtěžek).

Aldehyd 7c v MeCN at -40 °C: **(S)-(-)-9c**, 60% ee (100% výtěžek).

Aldehyd 7c v PhCl at -40 °C: 0% ee (0% výtěžek).

### Allylace benzaldehydů 7a, 7b a 7c katalyzovaná (*S,R,R*)-21f (Tabulka 4.4.3 v textu, kapitola 4.4.2)

Aldehyd 7a v MeCN at -40 °C: (*R*)-(+)-9a, 16% ee (100% výtěžek).

Aldehyd 7a v PhCl at -40 °C: (*S*)-(-)-9a, 75% ee (40% výtěžek).

Aldehyd 7b v MeCN at -40 °C: (*R*)-(+)-9b, 46% ee (100% výtěžek).

Aldehyd 7b v PhCl at -40 °C: (*S*)-(-)-9b, 62% ee (100% výtěžek).

Aldehyd 7c v MeCN at -40 °C: (*R*)-(+)-9c, 0% ee (100% výtěžek).

Aldehyd 7c v PhCl at -40 °C: (*S*)-(-)-9c, 56% ee (47% výtěžek).

### 5.5.5 Rentgenostrukturní analýza

Data pro (*R,R,R*)-21f  $C_{26}H_{32}N_2O_4$ ,  $M = 436.54$ , orthorombická,  $P 2_1 2_1 2$ ,  $a = 10.64500 (10) \text{ \AA}$ ,  $b = 17.1630 (2) \text{ \AA}$ ,  $c = 6.0859 (3) \text{ \AA}$ ,  $V = 1111.91 (6) \text{ \AA}^3$ ,  $Z = 2$ ,  $D_x = 1.304 \text{ Mg m}^{-3}$ . Bezbarvé monokrystaly o velikosti  $0.5 \times 0.4 \times 0.2 \text{ mm}$  byly naneseny na sklěnou kapiláru a měřeny na Nonius KappaCCD difraktometru monochromatickým zářením Mo  $K\alpha$  ( $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ) při  $150 (2) \text{ K}$ . Korekce absorpce byla zanedbána ( $\mu = 0.09 \text{ mm}^{-1}$ ); ze všech 18533 měřených odrazů v intervalu  $h = -13$  do  $13$ ,  $k = -22$  do  $22$ ,  $l = -7$  do  $7$  ( $\theta_{\max} = 27.5^\circ$ ), z nichž 2552 bylo jedinečných ( $R_{\text{int}} = 0.030$ ), 2450 bylo pozorovaných dle  $I > 2\sigma(I)$  kritéria. Krystalové struktury byly vyřešeny pomocí přímých metod (SIR92)<sup>49</sup> a upřesněny metodou nejmenších čtverců vycházejících z  $F^2$  (SHELXL97).<sup>50</sup> Vodíkové atomy byly přepočteny do idealizovaných poloh. Upřesnění konvergovalo ( $\Delta/\sigma_{\max} = 0.001$ ) k  $R = 0.031$  pro pozorované odrazy a  $wR = 0.080$ ,  $S = 1.08$  pro 145 parametrů a všech 2552 odrazů. Konečná diferenční mapa neukazovala žádné chemicky významné signály ( $\Delta\rho_{\max} = 0.17 \text{ e\AA}^{-3}$ ,  $\Delta\rho_{\min} = -0.16 \text{ e\AA}^{-3}$ ).



## 6 Závěr

1. Byla vyvinuta příprava substituovaných aryl-tetrahydroisochinolinů [2+2+2] cyklotrimerizací aryl-oktadiynů s benzonitrilem. Touto metodou bylo připraveno 9 nových aryl-pyridinů s *ortho* substituentem na arylovém jádře. Byl zjištěn vliv této substituce na cyklotrimerizaci. Dále bylo zjištěno, že cyklotrimerizace bis-*ortho*-substituovaných aryl-oktadiynů je závislá na použitém katalyzátoru.
2. Z řady aryl-tetrahydroisochinolinů byl vybrán jeden, který byl oxidován na příslušný *N*-oxid **6** a úspěšně rozdělen na enantiomery. Takto získaný *N*-oxid **6** byl použit jako organokatalyzátor v enantiosektivní allylaci benzaldehydu. Bohužel, výsledná katalytická aktivita tohoto monooxidu a enantiosektivní indukce byla slabá.
3. Byla vyvinuta příprava pyridyl-tetrahydroisochinolinů [2+2+2] cyklotrimerizací pyridyl-oktadiynů s nitrily, substituovaných v klíčových pozicích. Touto metodou bylo připraveno 10 nových různě substituovaných pyridyl-tetrahydroisochinolinů. Bylo objeveno, že cyklotrimerizace v mikrovlnném reaktoru vede k vyšším někdy až k několikanásobným výtěžkům této reakce.
4. Z pyridyl-tetrahydroisochinolinů bylo šest převedeno na příslušné *N,N*-dioxidy **18**, které byly úspěšně rozděleny na enantiomery a testovány v allylaci benzaldehydů. Všechny katalyzátory **18** byly vysoce katalyticky aktivní. Nejvyšší enantioselektivity indukoval katalyzátor **18a**, kde enantiomerní přebytek připravených homoallylalkoholů dosahoval až 87% ee.
5. Byla vyvinuta nová metoda přípravy bis(tetrahydroisochinolinů) cyklotrimerizací hexadecatetraynu s nitrily. Touto metodou bylo připraveno 6 různě substituovaných bis(tetrahydroisochinolinů).
6. Z takto připravených bis(tetrahydroisochinolinů) byly tři převedeny na příslušné *N,N*-dioxidy **21**, které byly úspěšně rozděleny na enantiomery a testovány v allylaci benzaldehydů. Zmíněné sloučeniny vykazovaly extrémně vysokou katalytickou aktivitu a při jejich testování bylo zjištěno, že rozpouštědlo hraje klíčovou roli při enantiosektivní allylaci benzaldehydů

katalyzované těmito sloučeninami. To znamená, že vhodnou volbou rozpouštědla, lze při použití jednoho enantiomeru bis(tetrahydroisochinolin)-*N,N'*-dioxidu měnit absolutní konfiguraci produktu.

## 7 Seznam literatury

1. (a) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726. (b) Malkov, A.; Kočovský, P. *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 1737. (c) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Garcia, J. M. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 65. (d) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5135-5175. (e) Seayad, J.; List, B. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719-724.
2. Chelucci, G.; Murineddu, G.; Pinna, G. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1373.
3. Ramsay, W. *Philos. Mag.* **1876**, *5*, 269; **1877**, *4*, 24.
4. Wakatsuki, Y.; Yamazaki, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 280.
5. Vollhardt, K. P. C.; Bergman, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 4996.
6. Varela, J. A.; Saá, C. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3787.
7. Gutnov, A.; Heller, B.; Fischer, C.; Drexler, H.-J.; Spannenberg, A.; Sundermann, B.; Sundermann, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3795.
8. Hrdina, R.; Kadlčíková, A.; Valterová, I.; Hodačová, J.; Kotora, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 3185.
9. Bönnemann, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1985**, *24*, 248.
10. Saa', C.; Crotts, D. D.; Hsu, G.; Vollhardt, K. P. C. *Synlett* **1994**, 487.
11. (a) Geiger, R. E.; Lalonde, M.; Stoller, H.; Schleich, K. *Helvetica Chimica Acta* **1984**, *67*, 1274. (b) Parnell, C. A.; Vollhardt, P. C. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5791.
12. Chelucci, G.; Cabras, M. A.; Botteghi, C.; Marchetti, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 299.
13. Moretto, A. F.; Zhang, H.-C.; Maryanoff, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3157.
14. Varela, J. A.; Castedo, L.; Saa', C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12147.
15. Varela, J. A.; Castedo, L.; Saa', C. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 2141.
16. Bönnemann, H.; Brinkmann, R.; Schenkluhn, H. *Synthesis* **1974**, 575.
17. Diversi, P.; Ermini, L.; Ingrosso, G.; Lucherini, A. *J. Organomet.Chem.* **1993**, *447*, 291.
18. Wada, A.; Noguchi, K.; Hirano, M.; Tanaka, K. *Organic Letters* **2007**, 1295.
19. Schmidt, U.; Zenneck, U. *J. Organomet.Chem.* **1992**, *440*, 187.
20. Yamamoto, Y.; Okude, S.; Itoh, K. *Chem. Commun.* **2001**, 1102.
21. Suzuki, D.; Urabe, H.; Sato, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7925.

22. Takahashi, T.; Tsai, F.; Li, Y.; Wang, H.; Kondo, Y.; Yamanaka, M.; Nakajima, K.; Kitora, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5059.
23. Takai, K.; Yamada, M.; Utimoto, K. *Chem. Lett.* **1995**, 851.
24. (a) Denmark, S. E.; Winter, S. B. D.; Su, X.; Wong, K.-T. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7404 (b) Kobayashi, S.; Nishio, K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6620.
25. (a) Fujii, M.; Honda, A. *J. Heterocyclic Chem.* **1992**, *29*, 931. (b) Fujii, M.; Honda, A. *Chemistry Express*, **1992**, *7*, 329.
26. Nakajima, M.; Saito, M.; Shiro, M.; Hashimoto, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6419.
27. Malkov, A. V.; Orsini, M.; Pernazza, D.; Muir, K. W.; Langer, V.; Meghani, P.; Kočovský, P. *Org. Lett.* **2002**, *2*, 1047.
28. Malkov, A. V.; Bell, M.; Orsini, M.; Pernazza, D.; Massa, A.; Herrmann, P.; Meghani, P.; Kočovský, P. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9659.
29. Malkov, A. V.; Pernazza, D.; Bell, M.; Bella, M.; Massa, A.; Teply, F.; Meghani, P.; Kočovský, P. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4727.
30. (a) Malkov, A. V.; Bell, M.; Vassieu, M.; Bugatti, V.; Kočovský, P. *J. Mol. Catal. A* **2003**, *196*, 179. (b) Malkov, A. V.; Bell, M.; Castelluzzo, F.; Kočovský, P. *Org. Lett.* **2005**, *15*, 3219.
31. Malkov, A.; Dufková, L.; Farrugia, L.; Kočovský, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3674.
32. (a) Shimada, T.; Kina, A.; Hayashi, T. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6329. (b) Kina, A.; Shimada, T.; Hayashi, T. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1169.
33. Pignataro, L.; Benaglia, M.; Annunziata, R.; Cinquini, M.; Cozzi, F. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1458.
34. Denmark, S. E.; Fan, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 687.
35. Tao, B.; Lo, M. M. C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 353.
36. Hosomi, A.; Sakurai, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1673.
37. Nakajima, M.; Saito, M.; Hashimoto, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2449.
38. Jiao, Z.; Feng, X.; Liu, B.; Chen, F.; Zhang, G.; Jiang, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3818.
39. Thorand, S.; Krause, N. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8551.
40. (a) Naiman, A.; Vollhardt, K. P. C. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 708. (b) Brien, D. J.; Naiman, A.; Vollhardt, K. P. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 133. (c) Chiusoli, G. P.; Pallini, L.; Terenghi, G. *Transition Met. Chem.* **1983**, *8*, 250.

- (d) Battaglia, L. P.; Delledonne, D.; Nardelli, M.; Predieri, G.; Chiusoli, G. P.; Costa, M.; Pelizzi, C. *J. Organomet. Chem.* **1989**, *363*, 209. (e) Zhou, Z.; Battaglia, L. P.; Chiusoli, G. P.; Costa, M.; Nardelli, M.; Pelizzi, C.; Predieri, G. *J. Organomet. Chem.* **1991**, *417*, 51. (f) Vitulli, G.; Bertozzi, S.; Lazzaroni, R.; Salvadori, P. *J. Organomet. Chem.* **1986**, *307*, C35. (g) Vitulli, G.; Bertozzi, S.; Vignali, M.; Lazzaroni, R.; Salvadori, P. *J. Organomet. Chem.* **1987**, *326*, C33. (h) Moretto, A. F.; Zhang, H.-C.; Maryanoff, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3157. (i) Yong, L.; Butenschön, H. *Chem. Commun.* **2002**, 2852. (j) Hoshi, T.; Katano, M.; Nozawa, E.; Suzuki, T.; Hagiwara, H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3489.
41. Příprava Jonasova katalyzátoru (a) Jonas, K.; Deffense, D.; Habermann, D. *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.* **1983**, *22*, 716. (b) Cammack, J. K.; Jalisatgi, S.; Matzger, A. J.; Negro'n, A.; Vollhardt, K. P. C. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4798. Jonasův katalyzátor jako katalyzátor heterocyklotrimerizace: (a) Diversi, P.; Ingrosso, G.; Lucherini, A.; Vanacore, D. *J. Mol. Catal.* **1987**, *41*, 261. (b) Bönnemann, H.; Brijoux, W. *New J. Chem.* **1987**, *11*, 549–559. (c) Schulz, W.; Preacejus, H.; Oehme, G. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1229. (d) Varela, J. A.; Castedo, L.; Saá, C. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 2141.
42. Stereochemistry of Organic Compounds; Eliel, E. L.; Wilen, S. H., Eds.; Wiley: New York, **1994**; str. 1144.
43. Derdau, V.; Laschat, S.; Hupe, E.; König, W. A.; Dix, I.; Jones, P. G. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, 1001.
44. Kappe, O. C.; Stadler, A. *Microwaves in Organic and Medicinal Chemistry*; Wiley-VCH: Weinheim, **2005**.
45. Sondheimer, F.; Amiel, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 5817.
46. Liu, Q.; Burton, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4371.
47. Kase, K.; Goswami, A.; Ohtaki, K.; Tanabe, E.; Saino, N.; Okamoto, S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 931.
48. Malkov, A. V.; Kočovský, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *1*, 29.
49. Altomare, A.; Cascarano, G.; Giacovazzo, C.; Guagliardi, A.; Burla, M. C.; Polidori, G.; Camalli, M. *J. Appl. Cryst.* **1994**, *27*, 435.
50. Sheldrick, G. M. *SHELXL97: Program pro určení krystalové struktury z refrakčních dat*; University Göttingen: Germany, **1997**.
51. Yeng-Au, T. T. L.; Chan, S. S.; Chan, A. S. C. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 537.

## 8 Přehled autorových publikací

Výsledky této práce byly publikovány v následujících časopisech:

1. Hrdina, R.; Stará, I. G.; Dufková, L.; Scott, M.; Císařová, I.; Katora, M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 968.
2. Hrdina, R.; Kadlčíková, A.; Valterová, I.; Hodačová, J.; Katora, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 3185.
3. Hrdina, R.; Valterová, I.; Hodačová, J.; Katora, M. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 822.

## 9 Seznam zkratek

Ac	acetyl
Ar	aryl
binol	1,1'-binaftyl-2,2'-diol
BINAP	1,1'-binaftyl-2,2'-bis(difenylfosfin)
b.t.	bod tání
Bu	butyl
cod	cyklookta-1,5-dien
Cp	cyklopentadienyl
d	dublet
$\delta$	chemický posun
dd	dublet dubletu
DME	dimethoxyethan
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamid
dppe	1,2-bis(difenylfosfin)ethan
dppf	1,1'-bis(difenylfosfin)ferrocen
ee	enantiomerní přebytek
EI-MS	electron impact mass spectrometry
ekv	ekvivalent
Et	ethyl
FAB	fast atom bombardment
GC	plynová chromatografie
h	hodina
HRMS	high resolutin mass spectrometry
HMPA	hexamethylfosforamid
HPLC	high pressure liquid chromatography
IR	infračervená spektroskopie
<i>J</i>	interakční konstanta
L.A.	Lewisova kyselina
L.B.	Lewisova báze
LDA	lithiumdiisopropylamid
LiTMP	lithium-2,2,6,6-tetramethylpiperidin

m	multiplet
Me	methyl
MCPBA	<i>m</i> -chlorperoxobenzoová kyselina
mv	mikrovlny
NMR	nukleární magnetická rezonance
Pg	chránicí skupina
Pr	propyl
Ph	phenyl
Py	pyridin
r.t.	laboratorní teplota
s	singlet
t	triplet
Tf	triflát
THF	tetrahydrofuran
Tol	tolyl
Tos	tosyl