

Univerzita Karlova

Přírodovědecká fakulta

Organická chemie



Bc. Vojtěch Dočekal

Asymetrická aminační reakce za využití MBH karbamátů

Asymmetric allylic amination of MBH carbamates

Diplomová práce

Vedoucí závěrečné práce:

Doc. RNDr. Jan Veselý, Ph.D.

Praha, 2018

Tato diplomová práce vznikla v souvislosti s řešením grantových projektů GAČR (16-23597S) a GAUK (1504217).

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem tuto diplomovou práci zpracoval samostatně, pod vedením školitele doc. RNDr. Jana Veselého, Ph.D., že jsem uvedl všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 3. 5. 2018

Vojtěch Dočekal

Poděkování

Na tomto místě bych rád poděkoval vedoucímu diplomové práce doc. RNDr. Janu Veselému, Ph.D. za výtečné a až neuvěřitelně trpělivé vedení této diplomové práce, ale i za spoustu cenných rad a konzultací, díky kterým mohla tato práce vzniknout. Poděkování patří i kolegům z naší výzkumné skupiny za vytvoření motivujícího prostředí. Z tohoto kolektivu bych chtěl vyzdvihnout a poděkovat Bc. Robertovi Reibergerovi za sdílení společných prostor laboratoře, zejména však za vytvoření téměř rodinné atmosféry v ní, ale i za trpělivost s jakou snáší mé mnohé nálady. Poděkování patří Mgr. Michalovi Urbanovi za jeho kritický pohled na svět, který mě naučil pohlížet na mnohé věci s nadhledem. Naopak Mgr. Bedřichovi Formánkovi bych rád poděkoval za jeho optimistický pohled na svět, který pomáhá k vytvoření příjemného pracovního prostředí. Poděkování patří i Mgr. et Mgr. Martinovi Kamlarovi, Ph.D., za jeho precizní korekturu této práce, ale také za mnohé tipy a rady týkající se chemie.

Děkuji také doc. RNDr. Martinovi Dračínskému, Ph.D. provedení výpočtů vedoucích k objasnění mechanismu. Za měření NMR spekter a za umožnění provedení NMR studie děkuji RNDr. Zdeňkovi Tošnerovi Ph.D a RNDr. Simoně Hybelbauerové, Ph.D. Dále děkuji Mgr. Bohunce Šperlichové za měření specifické optické otáčivosti a teplot tání, Ing. Adamovi Málkovi za měření IČ spekter a RNDr. Martinu Štíchovi, Ph.D. za měření hmotnostních spekter.

Největší poděkování patří mé rodině a nejbližším, kteří mě svojí podporou a vírou nejvíce motivují k další práci a bez nich bych se nikdy nemohl chemii věnovat naplno.

Abstrakt

Enantiomerně obohacené allylové aminy jsou důležité meziprodukty při syntéze biologicky aktivních látek.

Tato diplomová práce se zabývá přípravou těchto aminů prostřednictvím organokatalytické allylové substituční reakce karbamátů odvozených od Moritových-Baylisových-Hillmanových (MBH) alkoholů. V rámci této práce byla nalezena enantioselektivní dekarboxylační reakce MBH karbamátů katalyzovaná komerčně dostupnými dimerickými chinolinovými katalyzátory. Tato reakce poskytuje požadované produkty v izolovaném výtěžku až 98 % a enantiomerním přebytku až 97 %.

Připravené enantiomerně obohacené allylové aminy byly dále transformovány na opticky čisté α -metylen- β -laktamy. Tato transformace založená hydrolýze a následné laktamizaci poskytuje β -laktamy s výtěžky až 86 % se zachováním enantiomerního přebytku.

Pomocí této metody byl připraven klíčový enantiomerně obohacený intermediát pro syntézu Ezetimibu.

Na základě provedeného křížového NMR experimentu a výpočtů byl navržen reakční mechanismus této transformace.

Klíčová slova

Organokatalýza, Moritova-Baylisova-Hillmanova reakce, allylová substituční reakce, Ezetimib, β -laktam.

Abstract

Enantiomerically enriched allylic amines are important synthons for the synthesis of biologically active compounds.

This diploma thesis is focused on the preparation of these amines via organocatalytic allylic substitution reaction of Morita-Baylis-Hillman (MBH) alcohol derivatives. We found an asymmetric decarboxylative reaction of MBH carbamates catalyzed by commercially available dimeric *cinchona* catalysts. This reaction provides corresponding products in yields up to 98% with enantiomeric excess up to 97%.

Our attention was also given to the transformation of allylic amines to the corresponding β -lactams. We found an one-pot reaction consisting of hydrolysis and following lactamization leading to β -lactams. This reaction provides corresponding lactams in isolated yield up to 86% with retained enantioselectivity.

Enantiomerically enriched intermediate that is pivotal for the synthesis of Ezetimibe was prepared via this organocatalytic reaction.

Possible reaction mechanism of this transformation was proposed based on carried out cross experiment and calculations.

Key words

Organocatalysis, Morita-Baylis-Hillman reaction, allylic substitution, Ezetimibe, β -lactam.

Obsah

1.	Úvod.....	10
2.	Současný stav problematiky.....	12
2.1	Moritova-Baylisova-Hillmanova reakce.....	12
2.1.1	Mechanismus MBH reakce.....	12
2.1.2	Asymetrická indukce MBH reakce.....	14
2.2	Substituční reakce Moritových-Baylisových-Hillmanových derivátů.....	18
2.2.1	Enantioselektivní allylové substituční reakce za použití organokatalýzy.....	22
2.2.2	Enantioselektivní Tsujiova-Trostova reakce.....	27
3.	Cíle práce.....	29
4.	Výsledky a diskuse.....	30
4.1	Příprava výchozích látek.....	30
4.2	Optimalizace reakčních podmínek allylové substituce.....	34
4.3	Studium rozsahu použití allylové substituce.....	44
4.4	Transformace enantiomerně obohacených allylických aminů.....	49
4.5	Formální totální syntéza Ezetimibu.....	54
4.6	Studium reakčního mechanismu.....	55
5.	Závěr.....	59
6.	Experimentální část.....	60
6.1	Obecné poznatky k experimentální části.....	60
6.2	Použité chemikálie a rozpouštědla.....	61
6.3	Příprava látek.....	62
6.4	Studium reakčního mechanismu.....	100
7.	Seznam literatury.....	102

Seznam zkratek

Ac	acetyl
acac	acetylaceton
Ar	aryl
BINAP	2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftyl
Bn	benzyl
BNHP	(<i>R</i>)-(-)-1,1'-binaftyl-2,2'-diyl hydrogenfosfonát
Boc	<i>tert</i> -butyloxykarbonyl
Bu	butyl
Cbz	benzyloxykarbonyl
DABCO	1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan
DBU	1,8-diazabicyklo[5.4.0.]undec-7-en
DCE	1,2-dichlorethan
DCM	dichlormethan
DFT	teorie funkcionálu hustoty
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropylethylamin
DMAP	4-(<i>N,N</i> -dimethylamino)pyridin
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamid
DMSO	dimethylsulfoxid
<i>d.r.</i>	diastereomerní poměr
EDG	elektrony donující skupina
<i>ee</i>	enantiomerní přebytek
ekv.	ekvivalent
ESI	ionizace typu elektrosprej
Et	ethyl
EWG	elektrony odtahující skupina
HPLC	vysokoúčinná kapalinová chromatografie
HRMS	hmotnostní spektrometrie s vysokým rozlišením
IČ	infračervená spektroskopie
MBH	Morita-Baylis-Hillman
Me	methyl
Ms	methansulfonyl (mesyl)

MTBE	(<i>tert</i> -butyl)methylether
NMR	nukleární magnetická rezonance
Nu	nukleofil
n.d.	není určeno
Ph	fenyl
Pr	propyl
RVO	rotační vakuová odparka
TBDMSO	<i>tert</i> -butyl(dimethyl)silyloxy
TEA	triethylamin
THF	tetrahydrofuran
TLC	tenkovrstvá chromatografie
TMS	trimethylsilyl
Ts	<i>p</i> -toluensulfonyl
t.t.	teplota tání
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyl
β -ICD	β -isokupreidin
(1 <i>R</i>)-CSA	(1 <i>R</i>)-(+)-kafrsulfonová kyselina
(1 <i>S</i>)-CSA	(1 <i>S</i>)-(+)-kafrsulfonová kyselina
2,4-DNBA	2,4-dinitrobenzoová kyselina

„I have not failed. I've just found 10,000 ways that won't work.“

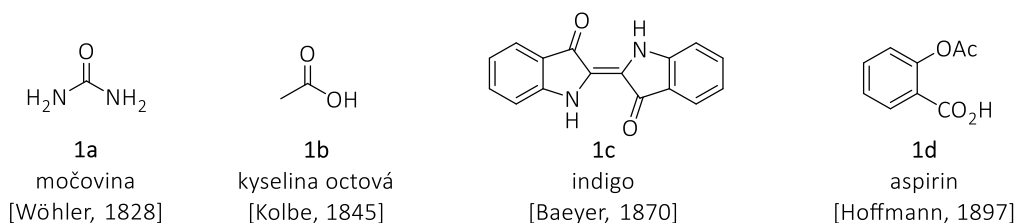
Thomas Alva Edison

„Neselhal jsem. Našel jsem 10 000 způsobů, které nefungují.“

Thomas Alva Edison

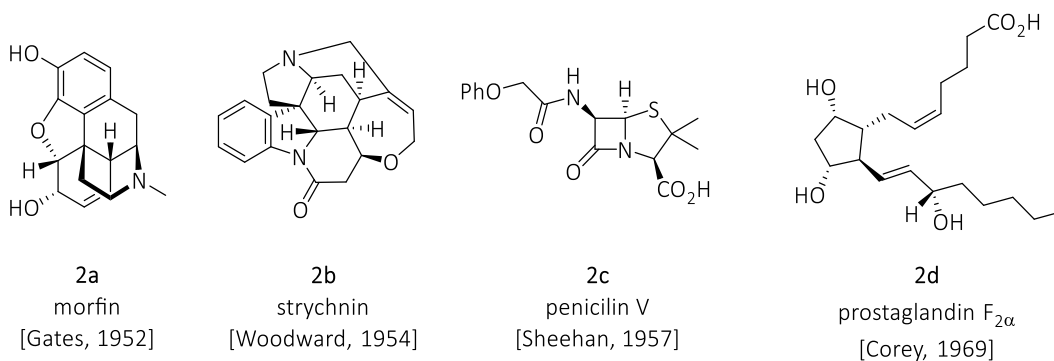
1. Úvod

Organická syntéza je vědní obor, který se zabývá přípravou látek, v jejichž struktuře dominuje uhlík. Jako jeden z prvních se organickou syntézou zabýval švédský lékárník Carl Wilhelm Scheele, který na počátku 18. století vyvinul laboratorní techniky jako je krystalizace a destilace.¹ Vývoj těchto experimentálních metod ve spojení s novými metodami pro identifikaci a určení struktury se stal impulsem pro vznik organické syntézy. Klíčovou látkou připravenou v laboratorním prostředí se stala močovina (**1a**).¹ Skutečnost, že člověk byl schopen připravit látku vyskytující se v živé přírodě bez pomoci živých tvorů či jejich orgánů, znamenala konec éry vitalismu. Mimo jednoduchých přírodních látek se pomocí nových metod syntetizovala i barviva, např. indigo (**1c**). Hlavním cílem se během 19. století stala totální syntéza přírodních látek pomocí metod organické syntézy. Příprava přírodních látek je důležitá pro správné pochopení biologických procesů a v některých případech je příprava méně komplikovaná než jejich izolace. V tomto období se pomocí totální syntézy podařilo připravit některé jednodušší biologicky aktivní látky či jejich analoga, jako je například kyselina acetylsalicylová (**1d**).²



Obrázek 1: Klíčové organické látky připravené v 19. století

S bouřlivým rozvojem organické syntézy se v první polovině minulého století začalo objevovat velké množství nových transformací, reakčních činidel, katalyzátorů a konceptů, což ve spojení s pokroky v metodách izolace látek a jejich analýzy (elementární analýza, NMR, Ramanova spektroskopie) vedlo k syntéze složitějších molekul, jako jsou alkaloidy – **2a**, **2b**, ale také peniciliny **2c**, či prostaglandiny **2d**.²



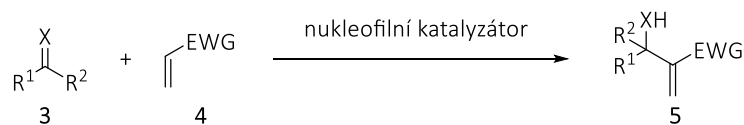
Obrázek 2: Historie organické syntézy – počátky moderní éry

Vzhledem k možné rozdílné biologické aktivitě jednotlivých enantiomerů, či jejich směsi se v posledních přibližně čtyřiceti letech klade důraz na přípravu enantiomerně čistých látek.³ Přípravou těchto enantiomerně obohacených látek se zabývá asymetrická syntéza. Vedle metod založených na štěpení směsi enantiomerů se jedná zejména o metody katalytické. Dle použitého katalytického systému lze členit katalytické metody na katalýzu prostřednictvím přechodných kovů, enzymovou katalýzu a organokatalýzu. Podstatou organokatalýzy je příprava enantiomerně obohacených látek za katalýzy malými chirálními organickými molekulami – organokatalyzátory. Jejich hlavními výhodami jsou: stabilita, dostupnost ve vysoké enantiomerní čistotě z přírodních zdrojů či nízká toxicita v porovnání s katalyzátory na bázi přechodných kovů. S těmito výhodami se stává organokatalýza moderní alternativou ke katalýze přechodnými kovy či enzymové katalýze,⁴ o čemž svědčí i její mnohá využití v přípravě biologicky aktivních látek.⁵

2. Současný stav problematiky

2.1 Moritova-Baylisova-Hillmanova reakce

Moritova-Baylisova-Hillmanova reakce (MBH) je jedna z mnoha využívaných metod pro tvorbu C-C vazeb. Jedná se o reakci látek **3** elektrofilní povahy s elektronově chudým alkenem **4** za katalýzy nukleofilním katalyzátorem (Schéma 1).



nukleofilní katalyzátor = R_3N , R_3P

R^1 = aryl, alkyl, heteroaryl; R^2 = H, COOR, alkyl

X = O, NCOOR, NTs, $\text{NSO}_2\text{C}_6\text{H}_5$

EWG = COR, CHO, CN, $\text{PO}(\text{OEt})_2$, $\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{SO}_3\text{C}_6\text{H}_5$, SOC_6H_5

Schéma 1: Moritova-Baylisova-Hillmanova reakce

První zmínka o této reakci se připisuje Moritovi, který roku 1968 popsal reakci elektronově chudých vinylických sloučenin s aldehydy katalyzovanou fosfiny.⁶ Na jeho práci navázala publikace Baylise a Hillmana z roku 1972, kteří využili pro stejný typ transformace katalýzu terciárními aminy.⁷

V posledních letech se tato metoda stala významnou z následujících důvodů:

- a) Snadná dostupnost výchozích látek, b) použití stabilních (organo)katalyzátorů,
- c) produkty představují komplexní prekurzory vhodné pro další transformace, d) možnost řízení reakce ve prospěch enantiomerně obohacených produktů.

2.1.1 Mechanismus MBH reakce

Mechanismus MBH reakce je diskutován na reakci mezi benzaldehydem (**6**) a methyl-akrylátem (**7**) katalyzované terciárním aminem **8** (Schéma 2).

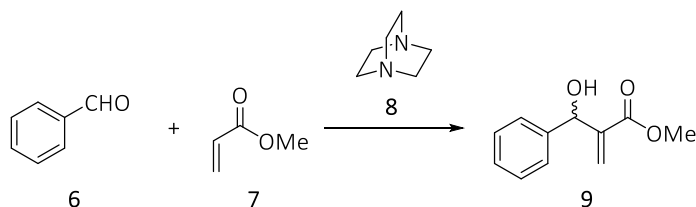


Schéma 2: MBH reakce benzaldehydu s methyl-akrylátem

Reakce je zahájena konjugovanou adicí nukleofilního terciárního aminu **8** na elektrofilní alken **7**, za tvorby zwitterionického enolátu **I**. Tento enolát nukleofilně atakuje

aldehydovou skupinu benzaldehydu **6**, což poskytuje zwitterion **II**. Následná protonizace a eliminace vede k uvolnění terciárního aminu zpět do katalytického cyklu a tvorbě allylového alkoholu **9** (Schéma 3).⁸

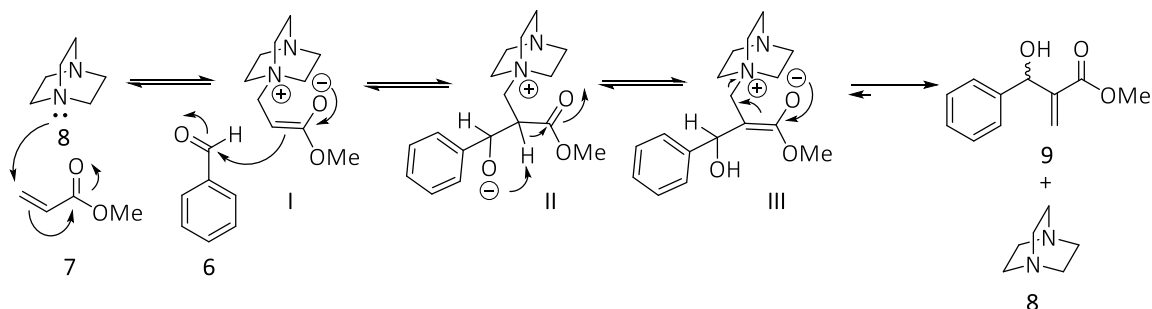


Schéma 3: Předpokládaný reakční mechanismus MBH reakce

Při použití silně elektrofilního alkeny se může uplatňovat Rauhutova-Currierova jako reakce konkurující MBH reakci. Mechanismus Rauhutovy-Currierovy reakce je diskutován na reakci methylvinyl ketonu (**10**, Schéma 4). Zwitterionický enolát **I** nukleofilně atakuje druhou molekulu elektrofilního alkeny **10**, což po protonizaci a eliminaci vede k dimernímu produktu **11**.

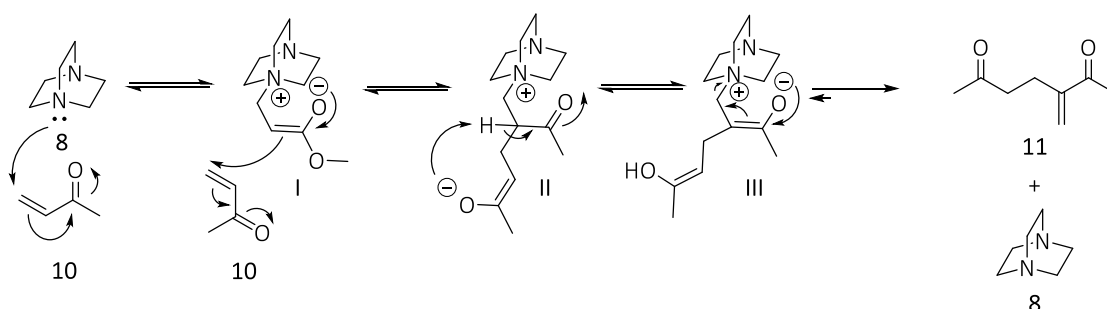


Schéma 4: Konkurenční Rauhutova-Currierova reakce

Původně navrhovaný mechanismus MBH reakce (Schéma 3) byl pro mnohá zjednodušení následně upraven na základě DFT výpočtů tranzitních stavů a stanovením rychlost určujícího kroku pomocí kinetického izotopového efektu. (Schéma 5). Mechanismus byl doplněn o vysvětlení role nekovalentních vodíkových vazeb s protickým rozpouštědlem, či produktem. Na základě kinetického izotopového efektu byla stanovena právě migrace protonu jako rychlost určující krok.^{9,10} McQuade ve svých pracích objasňuje vznik 1,3-dioxanového produktu **12** v aprotických rozpouštědlech prostřednictvím autokatalýzy.⁹ Aggarwal rozšířil a upravil pozorování reakce v protických rozpouštědlech. Na základě kinetických experimentů dokázal, že reakce může být úspěšně katalyzována přidávkem protického rozpouštědla.¹⁰ Zdrojem protonů

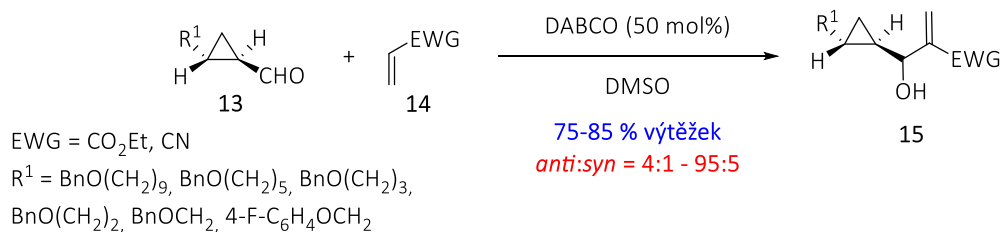
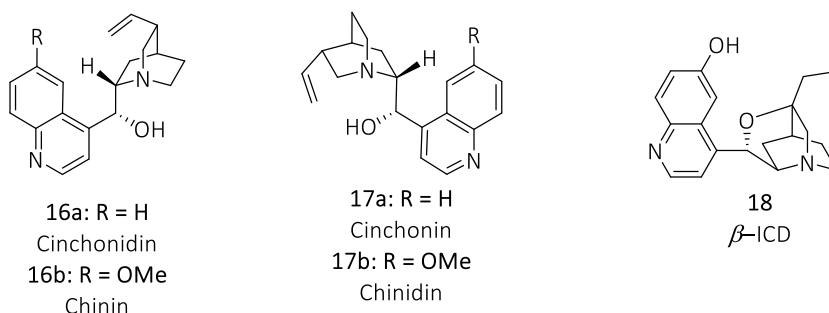


Schéma 6: MBH reakce chirálních cyklopropankarbaldehydů

Stereoselektivitu MBH reakce lze řídit i za pomoci chirálních katalyzátorů, jako jsou např. chirální Lewisovy báze (nukleofilní katalyzátor), nebo pomocí chirálních katalyzátorů vystupujících jako donor protonů.

2.1.2.1 Asymetrická indukce MBH reakce pomocí chirálních Lewisových bází

Velmi často používané katalyzátory pro asymetrickou indukci MBH reakce jsou chirální terciární aminy. Nejlépe dostupnými chirálními terciárními aminy jsou chinolinové alkaloidy či jejich syntetická analoga (Obrázek 3).



Obrázek 3: Chinolinové alkaloidy a β-isokupreidin

Tento typ katalyzátorů byl využit například v *aza*-MBH reakci *N*-chráněných aryl iminů **19** s vinyl ketony **20**. Příslušné produkty **21** byly získány ve vysokém výtěžku s výborným enantiomerním přebytkem (Schéma 7).¹³

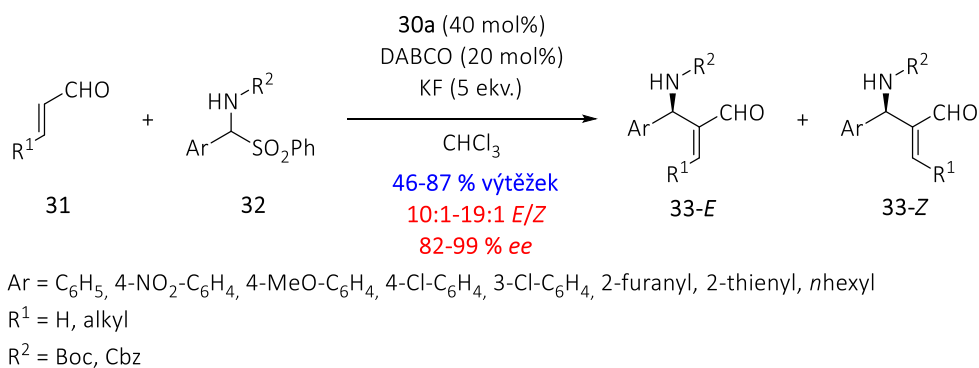


Schéma 10: aza-MBH reakce katalyzovaná katalyzátorem prolinového typu

2.2 Substituční reakce Moritových-Baylisových-Hillmanových derivátů

Racemické produkty MBH reakce (allylové alkoholy) lze využít pro přípravu derivátů využitelných jako meziproducty pro přípravu přírodních látek.¹⁸ Díky jedinečným strukturním vlastnostem (přítomnost polarizované dvojné vazby) se tyto deriváty staly předmětem výzkumu jako vhodné výchozí látky pro katalytické přeměny.¹⁹

Derivatizace allylového alkoholu se provádí zejména ke zvýšení reaktivity v substitučních reakcích. V případě allylových alkoholů **35** se provádí derivatizace zavedením dobře odstupující skupiny na uhlík α (např. bromid) či na uhlík γ (např. *O*-acetyl) (Schéma 11).

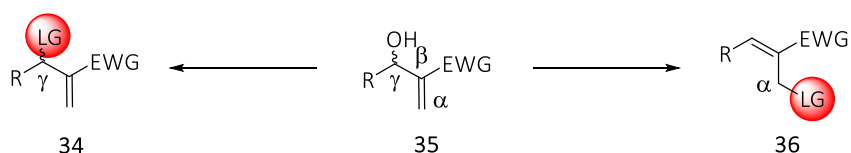


Schéma 11: Derivatizace MBH alkoholu

Aktivace polohy α probíhá S_N2' substitucí příslušného allylového alkoholu za vzniku 1,1,2-trisubstituovaného olefinu **36**. Ten reaguje s nukleofilem prostřednictvím substitučních reakcí S_N2 či S_N2' (Schéma 12).

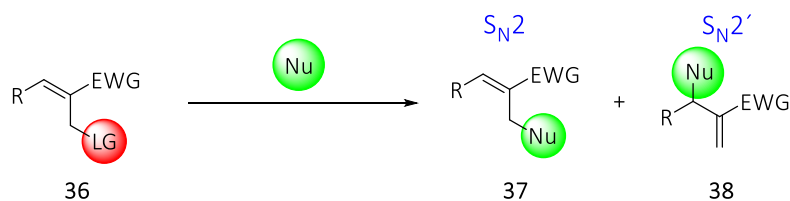


Schéma 12: Substituční reakce 1,1,2-trisubstituovaného olefinu

Zastoupení produktů těchto substitučních reakcí lze řídit na základě reakčních podmínek. Regioselektivním nukleofilním atakům aminů na allyl bromidy **39** se ve své práci zabýval Lee (Schéma 14).²⁰ Kinetický produkt **40** S_N2' substituce je preferován při použití přebytku báze (Schéma 13).

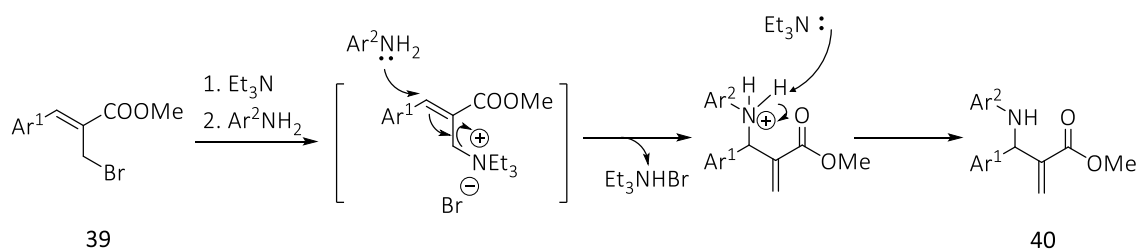


Schéma 13: S_N2' substituce allyl bromidů

Termodynamicky stabilnější produkt **42** S_N2 substituce je preferován při použití nepolárního rozpouštědla a katalytického množství báze. Regioselektivita reakce je závislá též i na bazicitě použitého nukleofilu (Schéma 14).

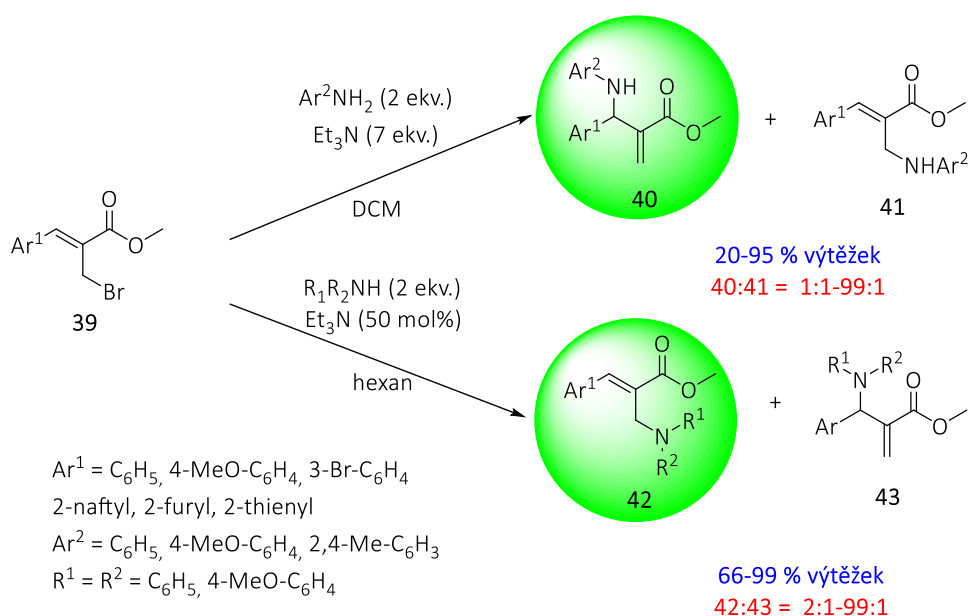


Schéma 14: Regioselektivní aminace allyl bromidů

Při aktivaci allylového alkoholu **35** do polohy γ vznikají 1,1-disubstituované olefiny **36** (Schéma 11), které podléhají výše zmíněným substitučním reakcím (S_N2 i S_N2'). Nejvýznamnější substituční reakce takto aktivovaných derivátů probíhá jako tandem S_N2'/S_N2' reakcí (Schéma 15) katalyzovaný Lewisovou bází. V prvním kroku atakuje Lewisova báze **44** exocyklickou dvojnou vazbu derivátu **36**. Reakce poskytuje olefinický meziprodukt **I**, který je atakován nukleofilem za tvorby produktu **45** a uvolnění Lewisovy báze zpět do katalytického cyklu.

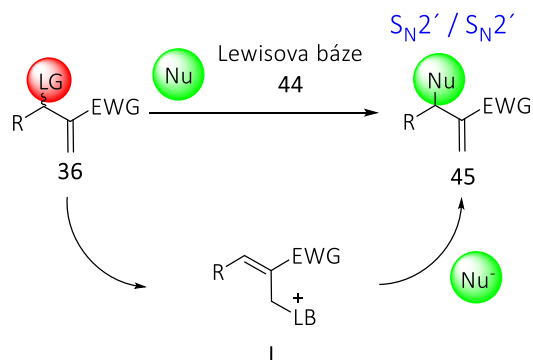


Schéma 15: Tandemová $\text{S}_{\text{N}}2'/\text{S}_{\text{N}}2'$ substituce 1,2-disubstituovaného olefinu katalyzovaná Lewisovou bází

Toho bylo využito v reakci MBH acetátů **46** se substituovanými ftalimidy **47** za katalýzy terciárním fosfinem.²¹ Katalytický cyklus je zahájen allylovou nukleofilní substitucí MBH acetátu trifenylofosfinem. Dochází ke tvorbě iontového páru fosfonium-acetát **I**. Acetátový anion následně aktivuje ftalimid, dochází ke tvorbě rovnováhy mezi aktivovaným a neaktivovaným nukleofilem. Rovnováha je posunuta směrem k aktivovanému nukleofilu vzhledem k tomu, že se spotřebovává v reakci s fosfoniem, které tvoří iontový pár s nukleofilem **II**. Následně dochází ke druhé $\text{S}_{\text{N}}2'$ reakci, ta poskytuje produkt **48** (Schéma 16).

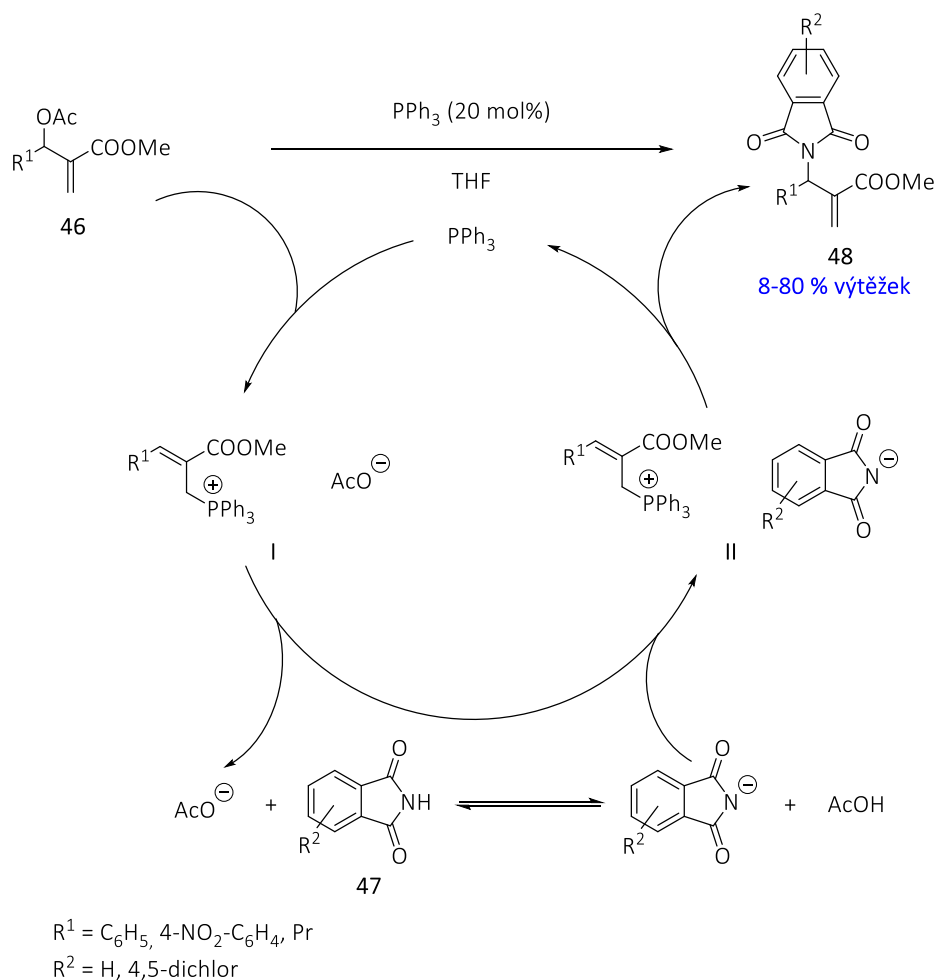


Schéma 16: *Alylová substituce MBH acetátu s ftalimidem katalyzovaná terciárním fosfinem*

Další transformací derivátů vzniklých aktivací alkoholové skupiny je Tsujiova-Trostova reakce. Ta je založena na tvorbě π -allylových komplexů **49**, které jsou generovány reakcí exocyklické dvojné vazby s palladiem v nízkém oxidačním stavu. Vzniklý organokovový π -allylový komplex je následně atakován nukleofilem za vzniku kinetického produktu **50** či termodynamického produktu **51** (Schéma 17).

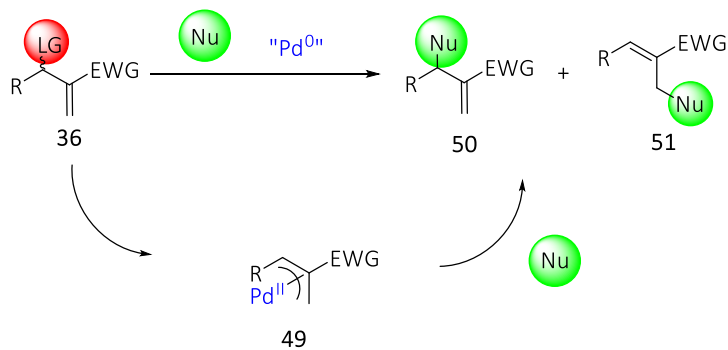


Schéma 17: *Tsujiova-Trostova reakce*

Tsujiovy-Trostovy reakce bylo mimo jiné využito při reakci MBH acetátů **52** se substituovanými aniliny.²² Reakce probíhá s vysokou regioselektivitou v závislosti na použitém rozpouštědle a teplotě. Za laboratorní teploty a při použití THF jako rozpouštědla je preferován vznik kinetického produktu **53**. Při zahřívání reakce a za použití acetonitrilu jako rozpouštědla je preferován termodynamický produkt **54** (Schéma 18).

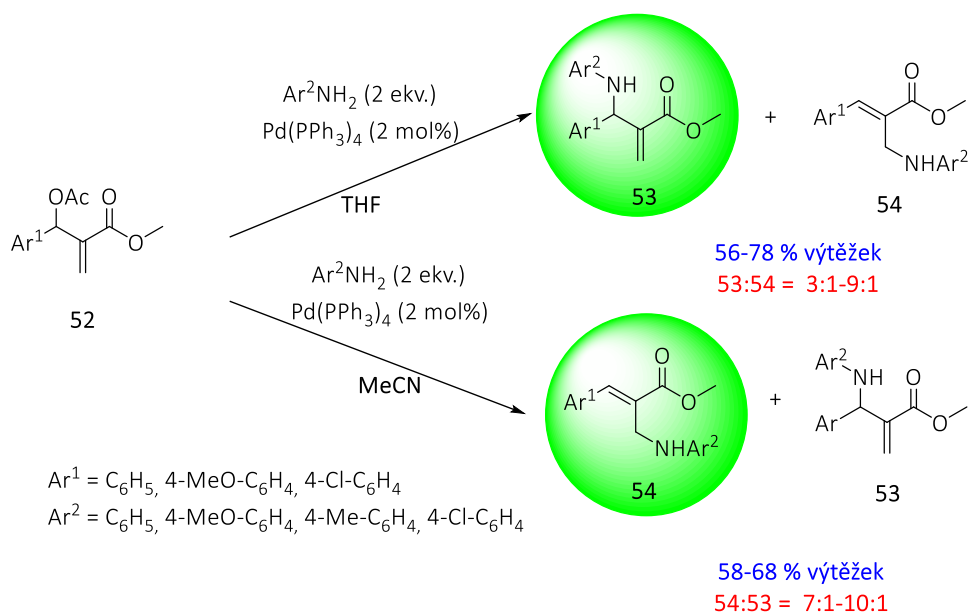
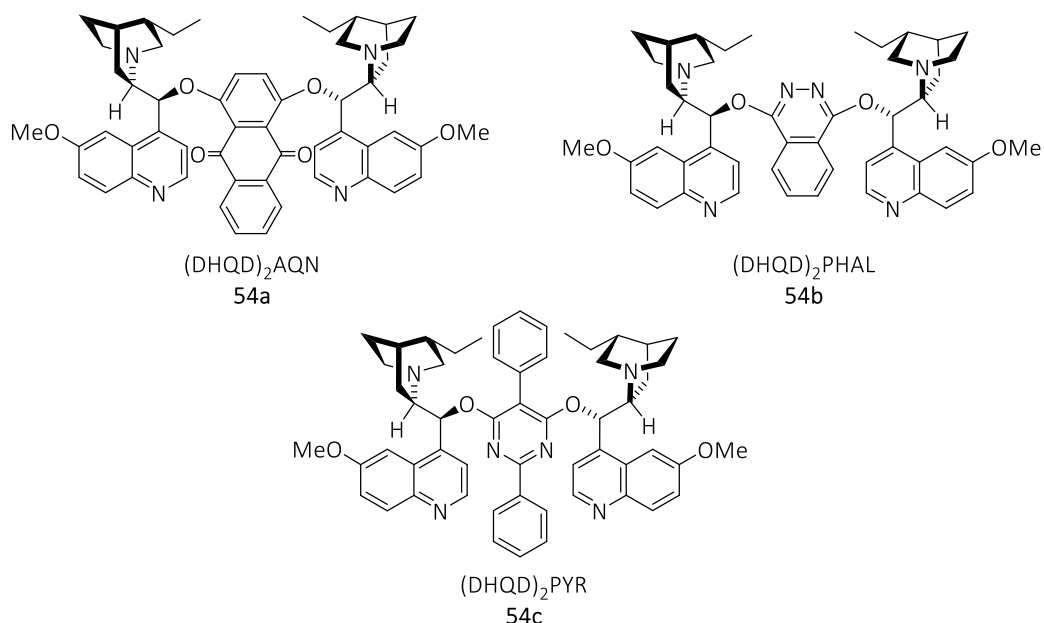


Schéma 18: Tsujiova-Trostova reakce MBH acetátů se substituovanými aniliny

2.2.1 Enantioselektivní allylové substituční reakce za použití organokatalýzy

Při allylové substituci MBH aduktů **34**, vzniklých derivatizací hydroxylové skupiny, dochází ke vzniku nového stereogenního centra. Z toho plyne, že při použití chirálních Lewisových bázi lze získat enantiomerně obohacené produkty. Jedná se o účinnou metodu vedoucí k přípravě stereogenních center obsahující vazby C-C či C-heteroatom.²³ Jako katalyzátory pro tyto allylové substituce se využívají nejčastěji chirální terciární aminy a fosfíny. Nejlépe dostupnými chirálními terciárními aminy jsou chinolinové alkaloidy (Obrázek 3, str. 15). Dalšími využívanými syntetickými analogy odvozenými od těchto alkaloidů jsou dimerické Sharplesovy báze **54** (Obrázek 6).



Obrázek 6: Sharplessovy báze

Tyto báze mají bohaté využití v asymetrické allylové substituci MBH derivátů se širokou škálou nukleofilů. Nejčastěji jde o dusíkaté či uhlíkaté nukleofily. Příkladem dusíkatého nukleofilu je substituovaný indol **56**, který reaguje s MBH karbonátem **55** za katalýzy (DHQD)₂PHAL (**54b**). Reakce poskytuje produkt **57** ve výborných výtěžcích a výbornou enantioselektivitou (Schéma 19).²⁴

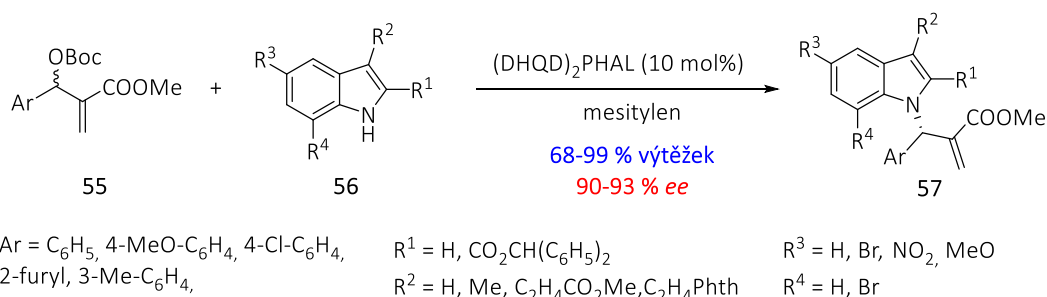


Schéma 19: Asymetrická allylová substituce indolového nukleofilu

Tento katalyzátor byl úspěšně využit také při reakci MBH acetátů **59** s hydrazony **58**. Reakce poskytuje požadované produkty **60** v dobrých výtěžcích s dobrými enantiomerními přebytky.²⁵ V této práci je navrhnout tranzitní stav pro druhou S_N2' substituci, která je klíčová pro asymetrickou indukci reakce. Tranzitní stav je stabilizován π-interakcemi benzenových jader výchozích látek s chinolinovými jádry katalyzátoru. Následná substituční reakce probíhá jako atak ze Si strany, což odpovídá konfiguraci získaného produktu **60** (Schéma 20).

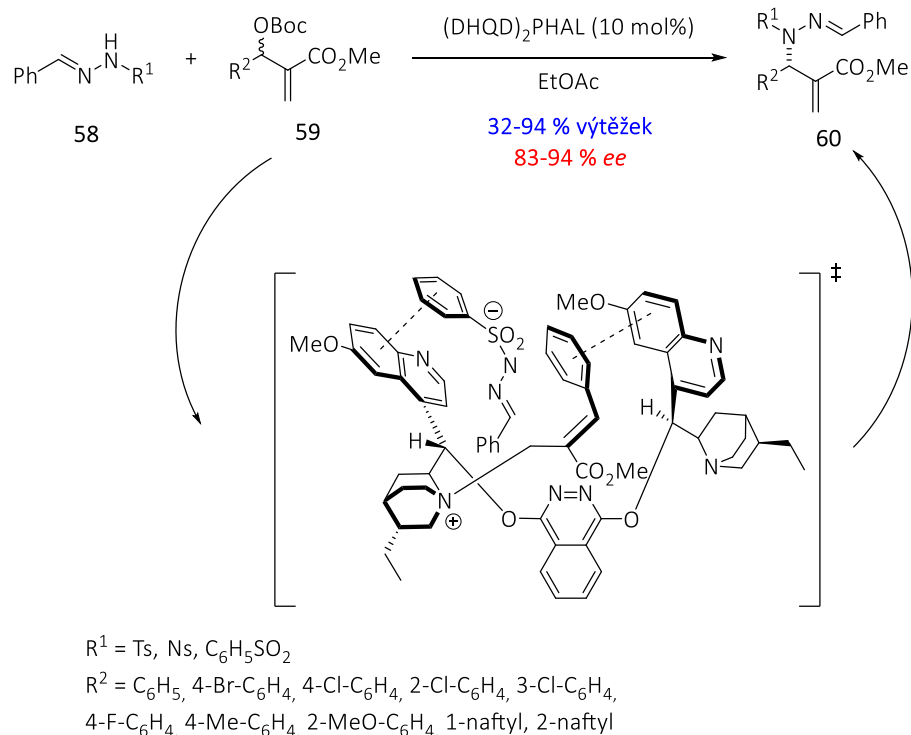


Schéma 20: *Asymetrická allylová substituce hydrazonového nukleofilu*

V případě enantioselektivní přípravy C-C vazby byla například publikována allylová substituce MBH karbonátů **61** s anthrony **62**.²⁶ Tato reakce dosahuje nejvyšších enantioselektivit v přítomnosti (DHQD)₂AQN (**54a**). Reakce poskytovala požadované produkty **63** v dobrých výtěžcích a ve většině případů s dobrými enantiomerními přebytky (Schéma 21). Konfigurace nově vzniklého chirálního centra je však opačná než při použití (DHQD)₂PHAL (**54b**) i přesto, že oba katalyzátory mají shodné chirální okolí.

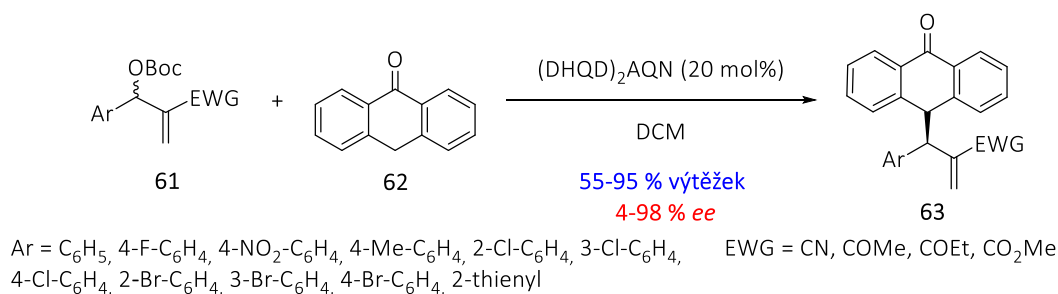


Schéma 21: *Asymetrická allylová substituce anthronu*

Stejných výsledků s ohledem na selektivitu reakce pozoroval Cheng ve své práci věnované reakci iminu **65** s MBH karbonáty **64**,²⁷ která poskytovala produkty **66** v dobrých výtěžcích a excelentními enantiomerními přebytky za katalýzy (DHQD)₂AQN (**54a**). Rozdílné chování katalyzátorů mající shodné chirální okolí je vysvětleno odlišnou

stabilizací tranzitního stavu, díky čemuž dochází k ataku výhradně z *Re* strany (Schéma 22).

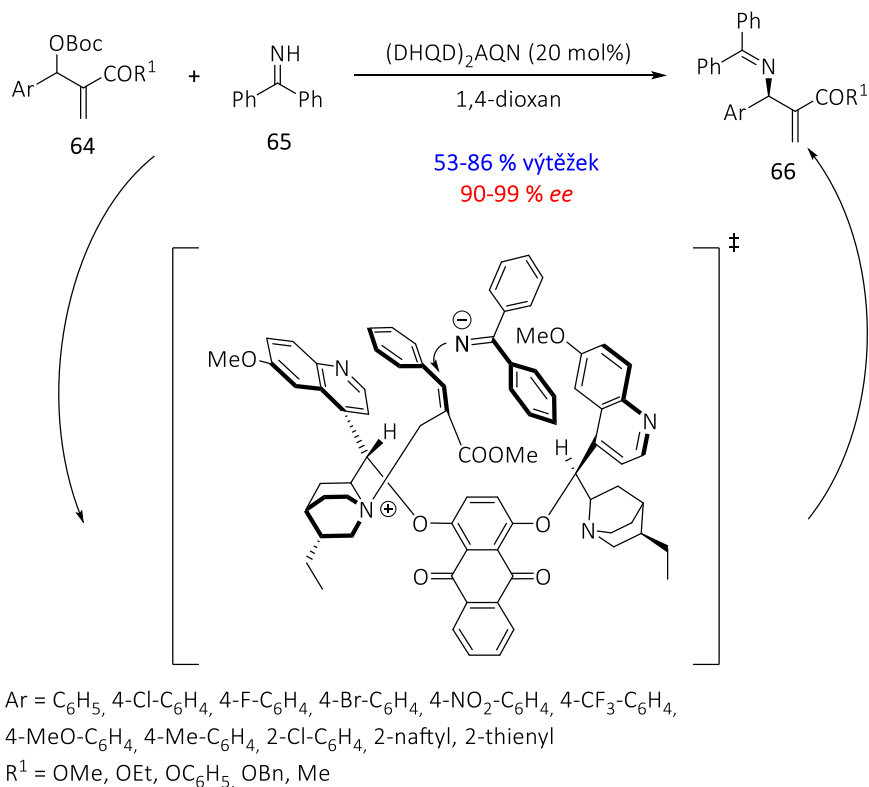


Schéma 22: *Asymetrická allylová substituce benzofenon iminu*

Allylové substituce za použití MBH derivátů jsou předmětem výzkumu naší skupiny. Jedná se o práce zabývající se tvorbou nových C-C či C-N vazeb (Schéma 23). Jako uhlíkaté nukleofily byly použity cyklické β -ketoestery **67** v reakci s aromatickými MBH karbonáty **66**. Tato reakce katalyzovaná β -ICD poskytuje požadované produkty **68** v dobrých výtěžcích s dobrou enantioselektivitou a diastereoselektivitou.²⁸ Dalším použitým uhlíkatým nukleofilem byl allyl malononitril **70**, který v reakci s MBH karbonáty **69** za katalýzy β -ICD vede k acyklickým dienům **71** v dobrých výtěžcích a průměrných enantioselektivitách. Tyto dieny byly následně využity k přípravě malých uhlíkatých kruhů **72** pomocí intramolekulární metatetické reakce.²⁹ V posledních letech se výzkum přesunul do oblasti dusíkatých nukleofilů. Jako dusíkatý nukleofil byl zvolen chráněný hydroxylamin **74**, ten v reakci s MBH karbonáty **73** za katalýzy β -ICD poskytuje požadované produkty **75** v dobrých výtěžcích a dobrých enantiomerních přebytcích. Tyto produkty byly použity při syntéze chirálních isoxazolidinonů **76**.³⁰ Nejnovější výzkum se zabývá využitím 2-nitrofenylsulfenylových derivátů **78**. Reakce těchto derivátů s MBH karbonáty **77** katalyzovaná β -ICD poskytuje požadované produkty

79 v dobrých výtěžcích a s dobrou enantioselektivitou. Tyto produkty byly transformovány na β -laktamy **80**.³¹

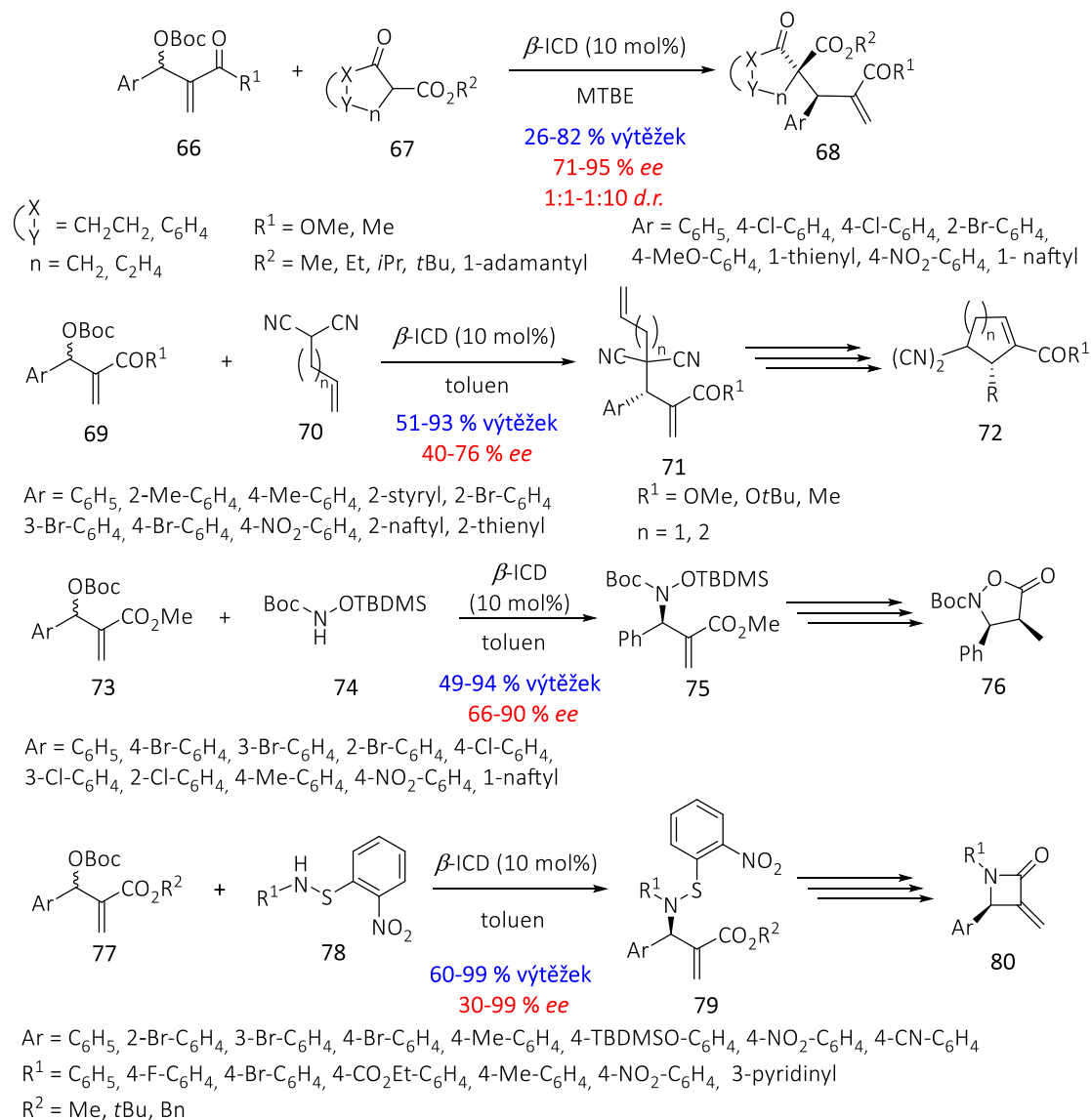
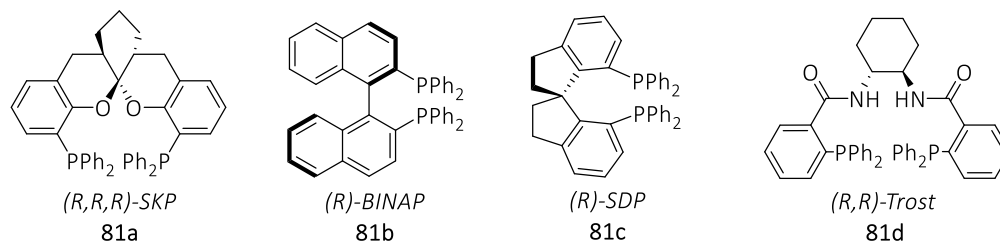


Schéma 23: Výzkum asymetrických allylových substitucí naší skupiny

2.2.2 Enantioselektivní Tsujiova-Trostova reakce

Pro asymetrickou indukci Tsujiovy-Trostovy reakce lze využít chirálních ligandů. Nejčastěji jsou využívány chirální bidentátní fosfinové ligandy (Obrázek 7).



Obrázek 7: Bidentátní fosfinové ligandy pro Tsujiovu-Trostovu reakci

Například katalýzy prostřednictvím Pd(0) v kombinaci s SKP ligandem **81a** bylo využito při syntéze allylaminů **84**, které byly získány ve výborných výtěžcích a excelentní enantiomerní čistotě.³²

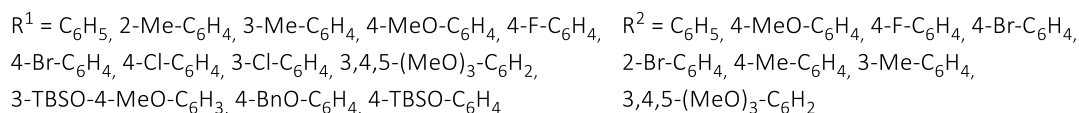
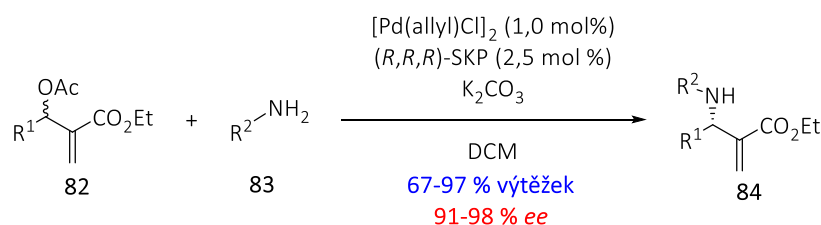


Schéma 24: Tsujiova-Trostova reakce anilinů s MBH acetáty

Na základě kinetických studií a kontrolních experimentů byl navržen reakční mechanismus pro tento typ transformace (Schéma 25). Nejprve dochází ke koordinaci palladia na fosfinový ligand za vzniku komplexu **I**, jenž podléhá oxidativní adici s MBH acetátem **85**. Tím vzniká π -allylový komplex **II**, který je koordinovaný pouze k jednomu atomu fosforu z důvodu sterických repulzí s allylovou částí molekuly a dlouhé vzdálenosti mezi atomy fosforu. Tento allylový komplex je v rovnováze s komplexem **III**, který vzniká nukleofilním atakem atomu fosforu, který se neúčastní koordinace s terminálním uhlíkem allylového uspořádání. Komplex **III** snadno reaguje s anilinem a po odstoupení kyseliny octové dojde ke tvorbě klíčového intermediátu **IV**. Následnou reduktivní eliminací vzniká rozvětvený komplex **V**, jenž se rozkládá za vzniku exocyklické dvojné vazby produktu **86** za současné regenerace katalytického komplexu **A**.³³

3. Cíle práce

Obečným cílem této diplomové práce bylo studium přípravy enantiomerně obohacených allylových aminů. S ohledem na poznatky uvedené v literatuře a poznatky naší výzkumné skupiny byla pozornost věnována enantioselektivní dekarboxylační allylové substituční reakci za použití MBH karbamátů.

Tento obecný cíl zahrnoval dílčí cíle:

1. Příprava výchozích MBH karbamátů a látek s nimi souvisejících.
2. Ověření navržené modelové dekarboxylační aminační reakce methyl-2-(fenyl((fenylkarbamoyl)oxy)methyl)akrylátu (**90aa**) za katalýzy chirálními Lewisovými bázemi.
3. Optimalizace podmínek výše uvedené organokatalytické reakce s ohledem na efektivitu a selektivitu reakce.
4. Studium rozsahu použití vyvinuté aminační reakce.
5. Využití připravených enantiomerně obohacených allylových aminů pro přípravu stavebních jednotek vhodných pro syntézu biologicky aktivních látek.

4. Výsledky a diskuse

Tato diplomová práce se zabývá enantioselektivní přípravou chirálních allylaminů **91** s využitím allylové substituce MBH karbamátů **90**. K přípravě tohoto typu látek byla navržena tandemová S_N2'/S_N2' substituce těchto derivátů (Schéma 27) za katalýzy organickými Lewisovými bázemi.

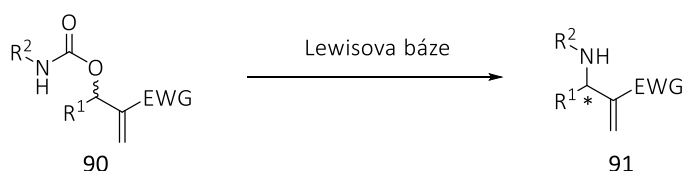


Schéma 27: Allylová substituce MBH karbamátů

4.1 Příprava výchozích látek

Výchozí MBH karbamáty **90** byly připraveny adicí racemického MBH alkoholu **92** na příslušný isokyanát **93**.

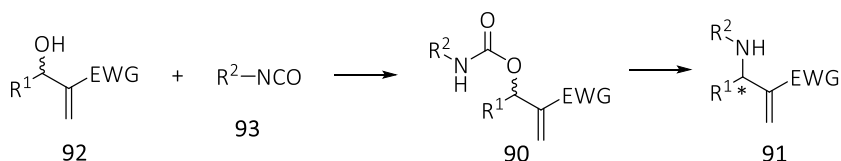
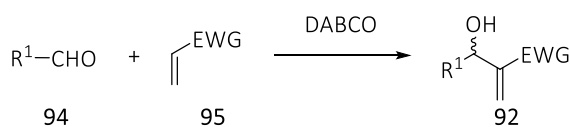


Schéma 28: Příprava výchozích látek

Racemické MBH alkoholy **92** byly připraveny reakcí příslušných aldehydů **94** s elektronově deficitními alkeny **95** reakcí katalyzovanou 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktanem.⁴³ Alkoholy **92** byly připraveny s výtěžky 26-92 % (Schéma 29). Aromatické alkoholy substituované elektronově donující skupinou byly připraveny s nižšími výtěžky, jelikož konverze výchozího aldehydu nebyla úplná (reakce byly ukončeny po 1-2 týdnech). Nižší výtěžek (26 %) byl pozorován v případě přípravy alkoholu **92v**, jelikož docházelo ke vzniku dimerního produktu Rauhutovy-Currierovy reakce.



92a: R¹ = C₆H₅, EWG = CO₂Me (80 %)

92b: R¹ = 2-naftyl, EWG = CO₂Me (65 %)

92c: R¹ = 4-F-C₆H₄, EWG = CO₂Me (71 %)

92d: R¹ = 4-Cl-C₆H₄, EWG = CO₂Me (69 %)

92e: R¹ = 2-Br-C₆H₄, EWG = CO₂Me (92 %)

92g: R¹ = 4-Br-C₆H₄, EWG = CO₂Me (68 %)

92h: R¹ = 4-MeO-C₆H₄, EWG = CO₂Me (47 %)

92i: R¹ = 2-Me-C₆H₄, EWG = CO₂Me (55 %)

92j: R¹ = 4-Me-C₆H₄, EWG = CO₂Me (69 %)

92k: R¹ = 4-NO₂-C₆H₄, EWG = CO₂Me (64 %)

92l: R¹ = 4-CN-C₆H₄, EWG = CO₂Me (61 %)

92m: R¹ = 4-pyridinyl, EWG = CO₂Me (42 %)

92n: R¹ = 2-thiofenyl, EWG = CO₂Me (57 %)

92o: R¹ = cinnamyl, EWG = CO₂Me (49 %)

92p: R¹ = (2-methyl)propyl, EWG = CO₂Me (65 %)

92q: R¹ = but-3-enyl, EWG = CO₂Me (51 %)

92r: R¹ = C₆H₅, EWG = CO₂Et (81 %)

92s: R¹ = C₆H₅, EWG = CO₂tBu (61 %)

92t: R¹ = C₆H₅, EWG = CO₂Bn (80 %)

92u: R¹ = C₆H₅, EWG = CN (80 %)

92v: R¹ = C₆H₅, EWG = COMe (26 %)

Schéma 29: Příprava výchozích MBH alkoholů

Pro přípravu allylických aminů obsahující kvartérní centrum byly připraveny terciární MBH alkoholy **92w** a **92x**. Alkohol **92w** odvozený od *N*-methylisatinu byl připraven shodnou metodou, která byla využita při přípravě ostatních MBH alkoholů. Reakce poskytovala produkt ve vysokém výtěžku 79 %. Alkohol **92x** odvozený od trifluoracetofenonu (**96**) byl připraven dle metody uvedené v literatuře za využití DBU jako terciárního aminu.⁶³ V běžných podmínkách (DABCO, bez rozpouštědla) docházelo ke vzniku komplexní směsi produktů.

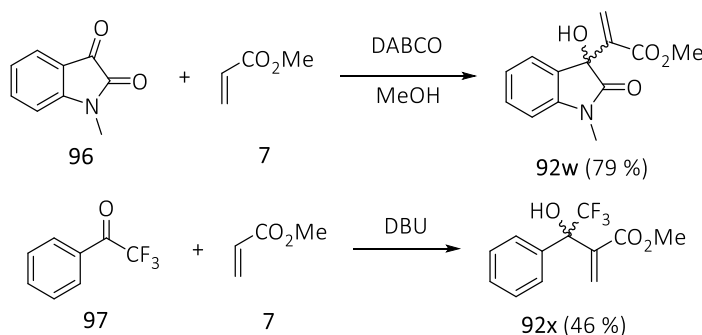


Schéma 30: Příprava terciárních MBH alkoholů

Komerčně nedostupné isokyanáty **93** byly připraveny reakcí příslušného anilinu **98** s trifosgenem za vzniku intermediátu, který byl následně bazicky rozložen na příslušný isokyanát.⁴⁴ Aromatické isokyanáty byly připraveny s dobrými výtěžky 59-93 % (Schéma 31).

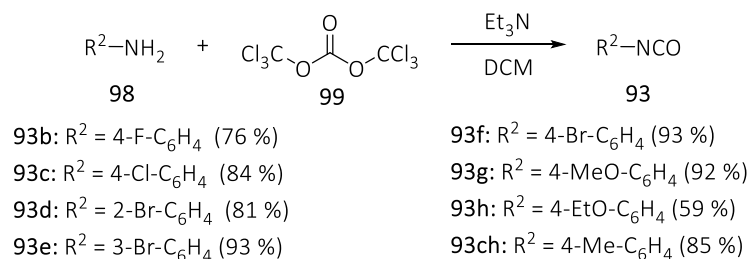
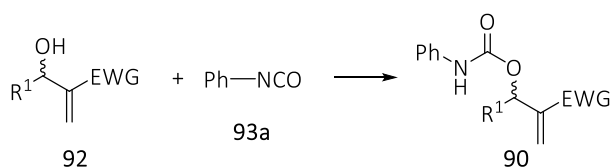


Schéma 31: Příprava výchozích isokyanátů

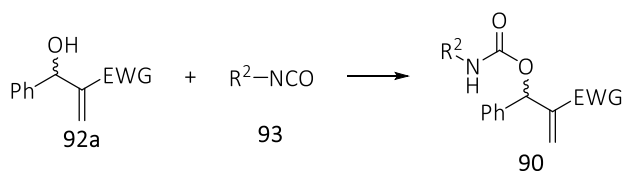
Racemické MBH karbamáty **90** byly připraveny reakcí alkoholů **92** s isokyanáty **93**. Reakce fenylišokyanátu **93a** poskytovala požadované produkty u aromatických MBH alkoholů ve vysokém výtěžku 68-98 % (Schéma 32) s velmi dobrou tolerancí funkčních skupin. S vysokými výtěžky byly připraveny karbamáty odvozené od alifatických MBH alkoholů a též karbamáty vycházející z MBH alkoholů, které na místo esterové skupiny obsahují jinou elektronově odtahující skupinu. U karbamátů **90ha** (R¹ = 4-MeO-C₆H₄, EWG = CO₂Me) a **90ua** (R¹ = C₆H₅, EWG = CN) byl výtěžek snížen, jelikož se požadovaný produkt podařilo jen omezeně oddělit od blíže nespecifikovaného vedlejšího produktu vznikajícího degradací isokyanátu. Podle následných zjištění tento vedlejší produkt významně ovlivňuje enantiosektivitu allylové substituční reakce. Z tohoto důvodu nebyly dále použity karbamáty **90na** (R¹ = thiofenyl, EWG = CO₂Me) a **90la** (R¹ = 4-CN-C₆H₄, EWG = CO₂Me), kde se nepodařilo získat ani omezené množství čistého produktu. U reakcí vedoucích ke karbamátům **90ma** (R¹ = 4-pyridinyl, EWG = CO₂Me) a **90oa** (R¹ = cinnamyl, EWG = CO₂Me) docházelo ke vzniku komplexní směsi produktů i za snížené teploty.



- | | |
|---|---|
| 90aa: R ¹ = C ₆ H ₅ , EWG = CO ₂ Me (68 %) | 90ma: R ¹ = 4-pyridinyl, EWG = CO ₂ Me (k.s.) |
| 90ba: R ¹ = 2-naftyl, EWG = CO ₂ Me (94 %) | 90na: R ¹ = 2-thiofenyl, EWG = CO ₂ Me (k.s.) |
| 90ca: R ¹ = 4-F-C ₆ H ₄ , EWG = CO ₂ Me (87 %) | 90oa: R ¹ = cinnamyl, EWG = CO ₂ Me (k.s.) |
| 90da: R ¹ = 4-Cl-C ₆ H ₄ , EWG = CO ₂ Me (96%) | 90pa: R ¹ = (2-methyl)propyl, EWG = CO ₂ Me (93 %) |
| 90ea: R ¹ = 2-Br-C ₆ H ₄ , EWG = CO ₂ Me (92 %) | 90qa: R ¹ = but-3-enyl, EWG = CO ₂ Me (55 %) |
| 90ga: R ¹ = 4-Br-C ₆ H ₄ , EWG = CO ₂ Me (87 %) | 90ra: R ¹ = C ₆ H ₅ , EWG = CO ₂ Et (97 %) |
| 90ha: R ¹ = 4-MeO-C ₆ H ₄ , EWG = CO ₂ Me (41 %) | 90sa: R ¹ = C ₆ H ₅ , EWG = CO ₂ tBu (98 %) |
| 90ia: R ¹ = 2-Me-C ₆ H ₄ , EWG = CO ₂ Me (96 %) | 90ta: R ¹ = C ₆ H ₅ , EWG = CO ₂ Bn (95 %) |
| 90ja: R ¹ = 4-Me-C ₆ H ₄ , EWG = CO ₂ Me (83 %) | 90ua: R ¹ = C ₆ H ₅ , EWG = CN (22 %) |
| 90ka: R ¹ = 4-NO ₂ -C ₆ H ₄ , EWG = CO ₂ Me (98 %) | 90va: R ¹ = C ₆ H ₅ , EWG = COMe (53 %) |
| 90la: R ¹ = 4-CN-C ₆ H ₄ , EWG = CO ₂ Me (k.s.) | |

Schéma 32: Příprava výchozích MBH karbamátů – substituce na MBH alkoholu

Reakce různě substituovaných isokyanátů **93** s výchozím MBH alkoholem **92a** poskytovala požadované karbamáty ve velmi dobrých výtěžcích 58-87 % (Schéma 33). U karbamátů odvozených alifatických isokyanátů, které mají vodík v β poloze vůči isokyanátové skupině – **90aj** ($R^2 = \text{Et}$, EWG = CO_2Me) a **90ak** ($R^2 = \text{cyklohexyl}$, EWG = CO_2Me), docházelo ke vzniku požadovaného produktu, který byl úspěšně izolován, avšak ve velmi krátké době degradoval. Naopak karbamát **90al** ($R^2 = t\text{Bu}$, EWG = CO_2Me) byl připraven v dobrém výtěžku jako pevná látka (při skladování při $-30\text{ }^\circ\text{C}$ po dobu 3 měsíců bez rozkladu). Ve vysokém výtěžku byl připraven i MBH karbamát **90am** ($R^2 = \text{Bz}$, EWG = CO_2Me). Karbamáty **90rg-90rch** vycházející z alkoholu **92r** (EWG = CO_2Et) a fenylišokyanátů **93g-ch** substituovaných elektronově donující skupinou v *para* poloze byly připraveny ve vysokých výtěžcích 72-82 %.



90ab: $R^2 = 4\text{-F-C}_6\text{H}_4$, EWG = CO_2Me (78 %)

90ac: $R^2 = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$, EWG = CO_2Me (84 %)

90ad: $R^2 = 2\text{-Br-C}_6\text{H}_4$, EWG = CO_2Me (66 %)

90ae: $R^2 = 3\text{-Br-C}_6\text{H}_4$, EWG = CO_2Me (75 %)

90af: $R^2 = 4\text{-Br-C}_6\text{H}_4$, EWG = CO_2Me (86 %)

90ag: $R^2 = 4\text{-MeO-C}_6\text{H}_4$, EWG = CO_2Me (58 %)

90ah: $R^2 = 4\text{-EtO-C}_6\text{H}_4$, EWG = CO_2Me (85 %)

90ach: $R^2 = 4\text{-Me-C}_6\text{H}_4$, EWG = CO_2Me (63 %)

90ai: $R^2 = 4\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4$, EWG = CO_2Me (87 %)

90aj: $R^2 = \text{Et}$, EWG = CO_2Me (k.s.)

90ak: $R^2 = \text{cyklohexyl}$, EWG = CO_2Me (k.s.)

90al: $R^2 = t\text{Bu}$, EWG = CO_2Me (73 %)

90am: $R^2 = \text{Bz}$, EWG = CO_2Me (66 %)

90rg: $R^2 = 4\text{-MeO-C}_6\text{H}_4$, EWG = CO_2Et (82 %)

90rh: $R^2 = 4\text{-EtO-C}_6\text{H}_4$, EWG = CO_2Et (81 %)

90rch: $R^2 = 4\text{-Me-C}_6\text{H}_4$, EWG = CO_2Et (72 %)

Schéma 33: Příprava výchozích MBH karbamátů – substituce na isokyanátu

Reakce terciárních MBH alkoholů **92w** (připraven z *N*-methylisatinu) i **92x** (připraven z trifluoroacetofenonu) s fenylišokyanátem (**93a**) (Schéma 34) neposkytovaly příslušné produkty ani po přidavku výchozího isokyanátu (10 ekvivalentů) a prodloužení reakční doby na 7 dní. S největší pravděpodobností je snižená reaktivita těchto alkoholů způsobena vyššími sterickými nároky.

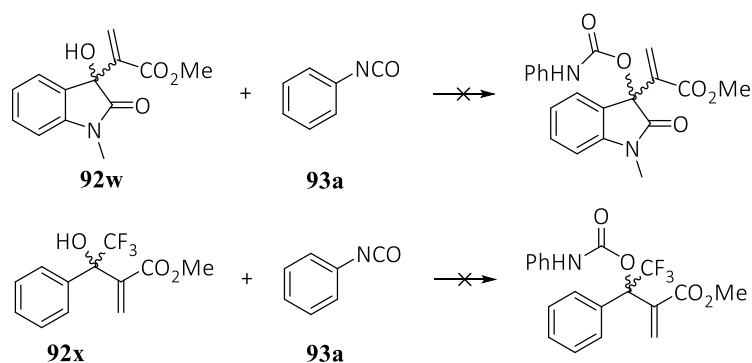
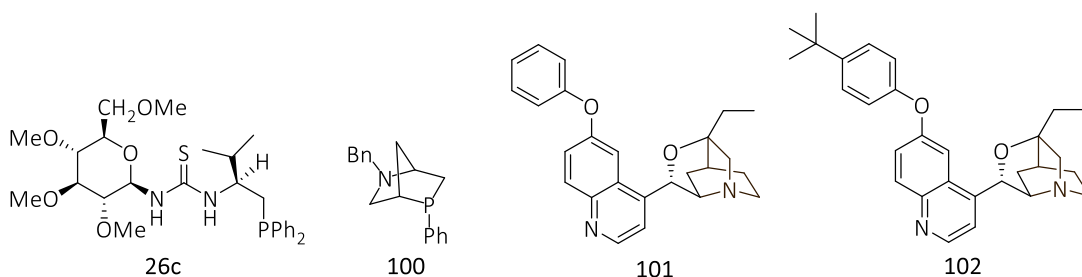


Schéma 34: Pokusy o přípravu MBH karbamátu z terciárních alkoholů

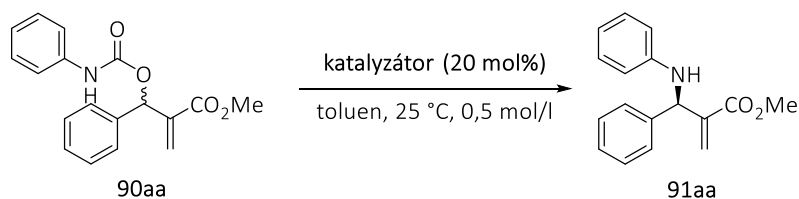
4.2 Optimalizace reakčních podmínek allylové substituce

Takto připravené výchozí MBH karbamáty byly použity do tandemové substituční reakce. Jako modelový substrát byl zvolen MBH karbamát **90aa** (Tabulka 1). Na úvod studie byl testován vliv fosfinových katalyzátorů **26c** a **100** (Obrázek 8) na průběh aminační reakce modelové substrátu. Ukázalo se, že reakce neposkytovala požadovaný produkt **91aa** stejně jako reakce nekatalyzovaná (Reakce 1, 3, 4). V přítomnosti trifenyfosfinu došlo k rozkladu výchozí látky na komplexní směs produktů (Reakce 2). Z tohoto důvodu se naše pozornost soustředila na využití terciárních aminů. Reakce katalyzovaná 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktanem (Reakce 5) poskytovala požadovaný produkt *rac*-**91aa** ve výborném izolovaném výtěžku (90 %). Povzbuzeni tímto úspěchem jsme další studii směřovali k využití chirálních terciárních aminů. Na základě poznatků z předchozích prací bylo využito β -ICD jako katalyzátoru (Reakce 6).²⁸⁻³¹ Reakce katalyzovaná β -ICD poskytovala požadovaný produkt **91aa** ve vysokém izolovaném výtěžku (76 %) s nízkým enantiomerním přebytkem (30 % *ee*). Ke zvýšení enantioseletivity reakce nedošlo ani při použití substituovaných analogů β -ICD - **101** a **102** (Reakce 7,8).



Obrázek 8: Použité chirální organokatalyzátory

Reakce katalyzované dalšími chinolinovými alkaloidy vedly ke vzniku požadovaného produktu **91aa** pouze ve velmi nízkých výtěžcích a enantiomerních přebytcích (Reakce 9, 10). Naopak při použití Sharplesových bází (Reakce 11-16), zejména (DHQD)₂AQN došlo k výraznému zvýšení enantiomerního přebytku produktu **91aa** (82 % *ee*). Přestože nebylo dosaženo plné konverze ani po 168 hodinách, byl příslušný produkt izolován v dobrém výtěžku přesahujícím 60 % (Reakce 11). Použitím pseudoenantiomerní formy katalyzátoru - (DHQ)₂AQN byl získán opačný enantiomer **ent-91aa** ve sníženém izolovaném výtěžku (44 %) s průměrným enantiomerním přebytkem (65 % *ee*) (Reakce 12). Reakce katalyzované dalšími Sharplesovými bázemi neposkytovaly produkty s vyššími výtěžky či enantiomerními přebytky, a proto byl do dalších studií použit (DHQD)₂AQN jako modelový katalyzátor.

Tabulka 1: Vliv katalyzátoru na průběh modelové reakce

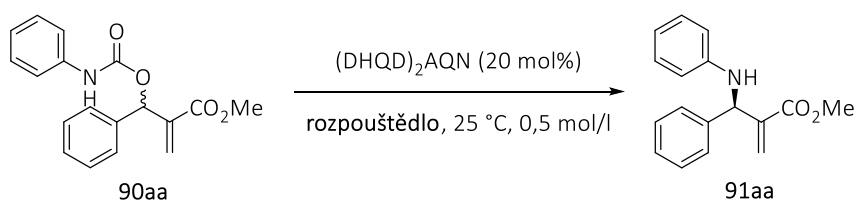
Reakce	Katalyzátor	Čas (h)	Výtěžek ^{a)} (%)	ee ^{b)} (%)
1	-	168 ^{d)}	n.d.	n.d.
2	PPh ₃	168 ^{c)}	k.s.	n.d.
3	26c	168 ^{d)}	n.d.	n.d.
4	100	168 ^{d)}	n.d.	n.d.
5	DABCO	16	90	-
6	β -ICD	16	76	30
7	101	16	64	20
8	102	90	65	31
9	chinin	168 ^{c)}	20	-17
10	cinchonidin	168 ^{c)}	30	20
11	(DHQD) ₂ AQN	168 ^{c)}	62	82
12	(DHQ) ₂ AQN	168 ^{c)}	44	-65
13	(DHQD) ₂ PHAL	168 ^{c)}	40	34
14	(DHQ) ₂ PHAL	168 ^{c)}	22	-40
15	(DHQD) ₂ PYR	168 ^{c)}	11	5
16	(DHQ) ₂ PYR	168 ^{c)}	17	-32

Reakce byla provedena s **90aa** (0,1 mmol) za uvedených podmínek, ^{a)} izolovaný výtěžek po sloupcové chromatografii, ^{b)} stanoven pomocí HPLC kolonou (IB) s chirální stacionární fází, ^{c)} konverze výchozí látky nebyla vyšší jak 90 %, ^{d)} konverze výchozí látky nebyla vyšší jak 5 %, n.d. = není určeno, k.s. = komplexní směs.

Následně jsme se zaměřili na studium vlivu použitého rozpouštědla na modelovou reakci (Tabulka 2). U většiny aromatických rozpouštědel (Reakce 1-10) s výjimkou nitro- a brombenzenu reakce neprobíhala s plnou konverzí po 168 hodinách. V případě nitrobenzenu reakce poskytovala požadovaný produkt **91aa** v nízkém výtěžku (41 %) ve srovnání s modelovou reakcí prováděnou v toluenu (Reakce 7). Vedle výtěžku došlo i k poklesu enantioselektivity reakce (63 % *ee*). Reakce prováděná v brombenzenu (Reakce 6) poskytovala požadovaný produkt v nejvyšším izolovaném výtěžku (75 %). Enantiomerní přebytek byl v porovnání s modelovou reakcí prováděnou v toluenu zachován. Nepatrné zvýšení enantioselektivity (84 % *ee*) bylo pozorováno u reakce provedené v mesitylenu (Reakce 10). Tato reakce poskytovala produkt s výrazně nižším

izolovaným výtěžkem oproti reakci v provedené v brombenzenu (75 % vs. 50 %). Jako nevhodná se ukázala nepolární rozpouštědla. Například reakce provedená v heptanu vykazovala minimální konverzi výchozí látky **90aa** z důvodu nízké rozpustnosti (Reakce 11). Dále byla testována chlorovaná rozpouštědla chloroform a dichlormethan (Reakce 12 resp. 13). V obou případech zejména však u dichlormethanu bylo pozorováno mírné zvýšení rychlosti reakce, avšak za cenu výrazné ztráty enantioselektivity reakce (65 % *ee* resp. 63 % *ee*). Snížení enantioselektivity i rychlosti reakce v porovnání s reakcí prováděnou v brombenzenu bylo pozorováno v přítomnosti etherických rozpouštědel - diethyletheru a MTBE (Reakce 14, 15). Jako neúčinná se ukázala také polární rozpouštědla. V případě použití acetonu či ethyl-acetátu byl příslušný produkt izolován v nízkém výtěžku s výrazným poklesem enantiomerního přebytku příslušného produktu **91aa** (Reakce 16, 17). Vznik produktu **91aa** nebyl pozorován v případě použití *N,N*-dimethylformamidu či dimethylsulfoxidu (Reakce 18, 19). V methanolu byla rychlost reakce výrazně zvýšena (Reakce 20). Požadovaný produkt byl izolován v nízkém výtěžku (59 %) s výrazně sníženým enantiomerním přebytkem (60 % *ee*). Na základě této studie byl zvolen brombenzen jako optimální rozpouštědlo pro další studium.

Tabulka 2: Vliv rozpouštědla na průběh modelové reakce

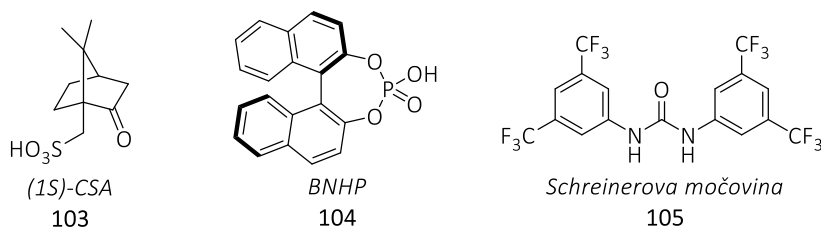


Reakce	Rozpouštědlo	Čas (h)	Výtěžek ^{a)} (%)	ee ^{b)} (%)
1	benzen	168 ^{c)}	66	80
2	nitrobenzen	72	41	63
3	hexafluorbenzen	168 ^{c)}	48	76
4	octafluortoluen	168 ^{c)}	26	66
5	chlorbenzen	168 ^{c)}	48	81
6	brombenzen	112	75	82
7	toluen	168 ^{c)}	62	82
8	<i>o</i> -xylen	168 ^{c)}	54	80
9	<i>p</i> -xylen	168 ^{c)}	32	80
10	mesitylen	168 ^{c)}	50	84
11	heptan	168 ^{d)}	n.d.	n.d.
12	dichlormethan	112	75	65
13	chloroform	168 ^{c)}	42	63
14	MTBE	168 ^{c)}	39	75
15	diethylether	168 ^{c)}	45	73
16	aceton	112	39	51
17	ethyl-acetát	168 ^{c)}	21	65
18	DMF	168 ^{d)}	n.d.	n.d.
19	dimethylsulfoxid	168 ^{d)}	n.d.	n.d.
20	methanol	60	59	60

Reakce byla provedena s **90aa** (0,1 mmol) za uvedených podmínek, ^{a)} izolovaný výtěžek po sloupcové chromatografii, ^{b)} stanoven pomocí HPLC kolonou (IB) s chirální stacionární fází, ^{c)} konverze výchozí látky nebyla vyšší jak 90 %, ^{d)} konverze výchozí látky nebyla vyšší jak 5 %, n.d. = není určeno, MTBE = *tert*-butyl(methyl) ether, DMF = *N,N*-dimethylformamid.

Další nezbytnou optimalizací bylo nalezení vhodného aditiva, které by zvýšilo rychlost či enantiosektivitu reakce (Tabulka 3). Nejprve byla testována kyselá a bazická aditiva. V případě uhličitanu cesného bylo pozorováno snížení rychlosti reakce i enantiomerního přebytku požadovaného produktu (69 % *ee*, Reakce 9). Modelová reakce s přidavkem kyseliny *p*-toluensulfonové kyseliny poskytovala produkt **91aa** s mírně zvýšeným enantiomerním přebytkem. Povzbuzení tímto nepatrným úspěchem

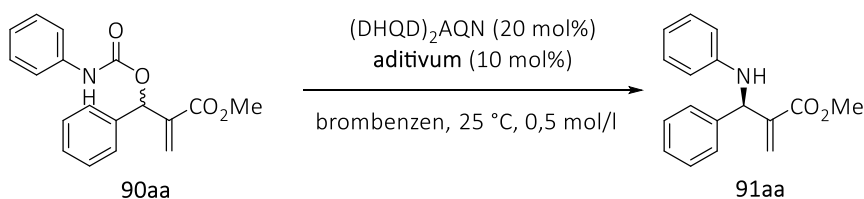
jsme reakci následně provedli s přidavkem chirální fosforečné kyseliny **104**. Reakce poskytovala požadovaný produkt **91aa** se zvýšeným enantiomerním přebytkem (86 % *ee*). Následně byla reakce provedena v přítomnosti chirální kafsulfonové kyseliny **103** a k našemu překvapení došlo k výraznému zvýšení enantioselektivity reakce (94 % *ee*). Při použití opačného enantiomeru této kyseliny (*ent*-**103**) došlo k výrazně menšímu nárůstu enantioselektivity. Pro přípravu opačného enantiomeru *ent*-**91aa** byly oba enantiomery kafsulfonové kyseliny **103** testovány s pseudoenantiomerní formou katalyzátoru – (DHQ)₂AQN. Vyšší enantioselektivita reakce byla pozorována při použití kyseliny *ent*-**103** než při modelové reakci katalyzované (DHQD)₂AQN. Tato reakce poskytovala požadovaný produkt *ent*-**91aa** v dobrém izolovaném výtěžku (68 %) s dobrým enantiomerním přebytkem (83 % *ee*, Reakce 8).



Obrázek 9: Použitá aditiva

Použitím přidavku močoviny **105** došlo k výraznému snížení enantioselektivity reakce (76 % *ee*). Další použitá aditiva na bázi solí či komplexů přechodných kovů měly zejména stabilizovat náboj intermediátů, ovšem jak se ukázalo, bez úspěchu ve smyslu zvýšení rychlosti či enantioselektivity reakce (Reakce 11-13). Na základě této studie byla kafsulfonová kyselina **103** zvolena jako aditivum pro reakci katalyzovanou (DHQD)₂AQN a kyselina *ent*-**103** pro modelovou reakci katalyzovanou (DHQ)₂AQN.

Tabulka 3: Vliv aditiva na průběh modelové reakce

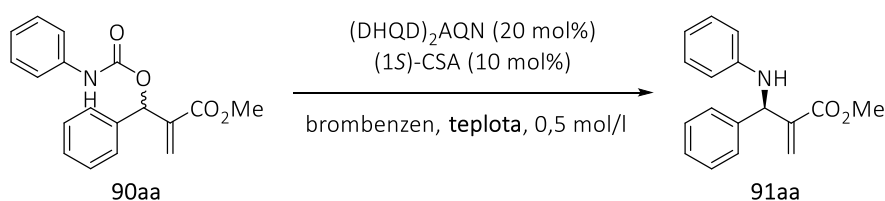


Reakce	Aditivum	Čas (h)	Výtěžek ^{a)} (%)	ee ^{b)} (%)
1	-	112	75	82
2	2,4-DNBA	168 ^{c)}	68	82
3	<i>p</i> -TsOH	168 ^{c)}	56	85
4	BNHP	168 ^{c)}	66	86
5	(1 <i>S</i>)-CSA	168 ^{c)}	68	94
6 ^{d)}	(1 <i>S</i>)-CSA	168 ^{c)}	42	-66
7	(1 <i>R</i>)-CSA	168 ^{c)}	76	86
8 ^{d)}	(1 <i>R</i>)-CSA	168 ^{c)}	68	-83
9	Cs ₂ CO ₃	168 ^{c)}	47	69
10	Schreinerova močovina	96	35	76
11	Cu(acac) ₂	168 ^{c)}	53	72
12	Cu(OTf) ₂	168 ^{c)}	71	82
13	LiCl	168 ^{c)}	55	66

Reakce byla provedena s **90aa** (0,1 mmol) za uvedených podmínek, ^{a)} izolovaný výtěžek po sloupcové chromatografii, ^{b)} stanoven pomocí HPLC kolonou (IB) s chirální stacionární fází, ^{c)} konverze výchozí látky nebyla vyšší jak 90 %, ^{d)} byl použit (DHQD)₂AQN (20 mol%) jako katalyzátor, 2,4-dinitrobenzoová kyselina, *p*-TsOH = *p*-toluensulfonová kyselina, BNHP = (*R*)-(-)-1,1'-binaftyl-2,2'-diyl hydrogenfosfonát, (1*S*)-CSA = (1*S*)-(+)-kafrsulfonová kyselina, (1*R*)-CSA = (1*R*)-(+)-kafrsulfonová kyselina, Schreinerova močovina = 1,3-bis[3,5-bis(trifluormethyl)fenyl] močovina.

Dále následovala studie vlivu teploty na modelovou reakci (Tabulka 4). Na základě získaných dat se ukázalo, že se vzrůstající teplotou dochází k výraznému urychlení reakce a tím i ke zvýšení izolovaného výtěžku. Nejvyšších hodnot výtěžku je dosaženo při teplotě 60 °C (Reakce 3). Při vyšších teplotách zůstává výtěžek již velmi podobný (Reakce 4 resp. 5). Naopak enantiomerní přebytek s rostoucí teplotou téměř lineárně klesá. Z tohoto důvodu byla pro další studie použita teplota 40 °C.

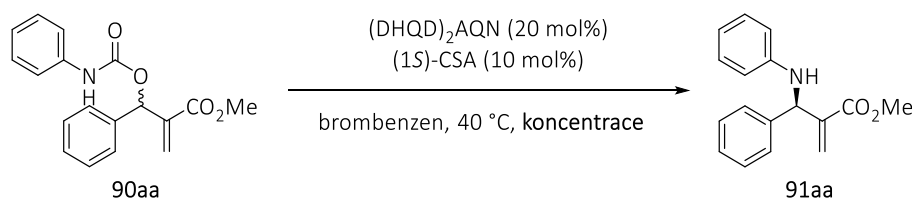
Tabulka 4: Vliv teploty na průběh modelové reakce



Reakce	Teplota (°C)	Čas (h)	Výtěžek ^{a)} (%)	ee ^{b)} (%)
1	25	168 ^{c)}	68	94
2	40	168	79	92
3	60	64	85	90
4	80	20	76	86
5	100	12	73	84

Reakce byla provedena s **90aa** (0,1 mmol) za uvedených podmínek, ^{a)} izolovaný výtěžek po sloupcové chromatografii, ^{b)} stanoven pomocí HPLC kolonou (IB) s chirální stacionární fází, ^{c)} konverze výchozí látky nebyla vyšší jak 90 %, $(1S)\text{-CSA} = (1S)\text{-}(+)\text{-kafrsulfonová kyselina}$.

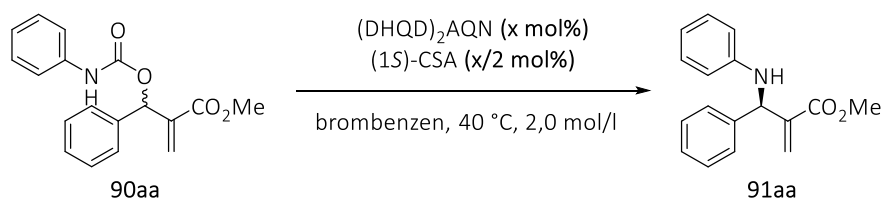
Dále byl prozkoumán vliv koncentrace na průběh modelové reakce. Ukázalo se, že k výraznému urychlení reakce dochází při zvyšování koncentrace výchozí látky (Tabulka 5). Reakce prováděná při koncentraci 2,0 mol/l (Reakce 4) poskytovala požadovaný produkt **91aa** již po 44 hodinách ve zvýšeném výtěžku s mírně zvýšeným enantiomerním přebytkem. Reakce prováděná za laboratorní teploty (Reakce 5) poskytovala požadovaný produkt ve srovnatelném výtěžku a enantiomerní čistotě. Ke znatelnému zkrácení reakční doby nedošlo pravděpodobně díky nerozpustnosti výchozí látky za těchto podmínek. Na základě této studie byla použita koncentrace 2,0 mol/l jako optimální.

Tabulka 5: Vliv koncentrace na průběh modelové reakce

Reakce	Koncentrace (mol/l)	Čas (h)	Výtěžek ^{c)} (%)	ee ^{d)} (%)
1 ^{a)}	0,1	168 ^{c)}	76	92
2 ^{a)}	0,5	168	79	92
3 ^{b)}	1,0	68	88	93
4 ^{b)}	2,0	44	87	93
5 ^{b),d)}	2,0	168	83	94

^{a)} Reakce byla provedena s **90aa** (0,1 mmol) za uvedených podmínek, ^{b)} reakce byla provedena s **90aa** (0,2 mmol) za uvedených podmínek, ^{c)} izolovaný výtěžek po sloupcové chromatografii, ^{d)} stanoven pomocí HPLC kolonou (IB) s chirální stacionární fází, ^{e)} konverze výchozí látky nebyla vyšší jak 90 %, ^{d)} reakce byla provedena při 25 °C, (1S)-CSA = (1S)-(+)-kafirsulfonová kyselina.

Následně byly provedeny studie vlivu množství použitého katalyzátoru a aditiva na modelovou reakci. Nejdříve byla pozornost věnována snížení množství použitého katalyzátoru (Tabulka 6) Snížené množství katalyzátoru při zachování polovičního molárního množství aditiva oproti katalyzátoru nevedlo k výrazným změnám výtěžku a enantiomerního přebytku (Reakce 2). Další snižování množství katalyzátoru však vedlo k výraznému prodloužení reakční doby (Reakce 3). Na základě této studie bylo použito 10 mol% katalyzátoru jako optimální.

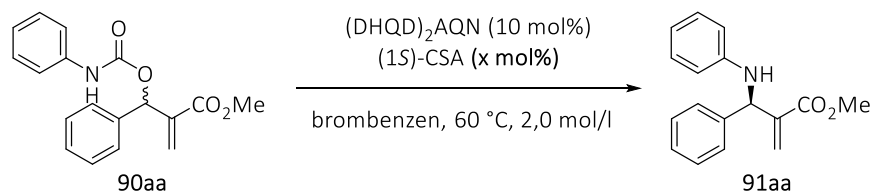
Tabulka 6: Vliv množství katalyzátoru na průběh modelové reakce

Reakce	Množství katalyzátoru (mol%)	Čas (h)	Výtěžek ^{a)} (%)	ee ^{b)} (%)
1	20	44	88	93
2	10	50	87	92
3	5	168 ^{c)}	53	92

Reakce byla provedena s **90aa** (0,2 mmol) za uvedených podmínek, ^{a)} izolovaný výtěžek po sloupcové chromatografii, ^{b)} stanoven pomocí HPLC kolonou (IB) s chirální stacionární fází, ^{c)} konverze výchozí látky nebyla vyšší jak 90 %, (1S)-CSA = (1S)-(+)-kafirsulfonová kyselina.

Na závěr byla provedena studie vlivu množství aditiva na průběh modelové reakce. Jelikož docházelo k výraznému snížení rychlosti modelové reakce při zvyšujícím se množství aditiva byla tato studie provedena při teplotě 60 °C. Při použití ekvimolárního množství aditiva vůči katalyzátoru, reakce poskytovala produkt ve shodných enantiomerních přebytcích a výtěžcích jako při použití polovičního množství aditiva vůči katalyzátoru (Reakce 1). Došlo však k mírnému poklesu rychlosti reakce, který se zvýraznil s dalším navyšováním množství aditiva (Reakce 4). Téměř nulová konverze byla pozorována při použití 50 mol% aditiva (Reakce 5). Na základě této studie bylo použito 5 mol% aditiva jako optimální. V optimalizovaných podmínkách (Reakce 6) jsme se dále zaměřili na prozkoumání rozsahu reakce na různě substituovaných MBH karbamátech **90**.

Tabulka 7: Vliv množství aditiva na průběh modelové reakce



Reakce	Množství aditiva (mol%)	Čas (h)	Výtěžek ^{a)} (%)	<i>ee</i> ^{b)} (%)
1	5	44	85	90
2	10	50	88	90
3	15	60	89	90
4	20	168 ^{c)}	74	87
5	50	168 ^{d)}	n.d.	n.d.
6 ^{e)}	5	50	87	92

Reakce byla provedena s **90aa** (0,2 mmol) za uvedených podmínek, ^{a)} izolovaný výtěžek po sloupcové chromatografii, ^{b)} stanoven pomocí HPLC kolonou (IB) s chirální stacionární fází, ^{c)} konverze výchozí látky nebyla vyšší jak 90 %, ^{d)} konverze výchozí látky nebyla vyšší jak 5 %, ^{e)} reakce byla provedena při teplotě 40 °C, $(1S)$ -CSA = $(1S)$ -(+)-kafersulfonová kyselina, n.d. = není určeno.

4.3 Studium rozsahu použití allylové substituce

Po optimalizaci reakčních podmínek modelové reakce jsme pozornost soustředili na studium rozsahu použití reakce (Tabulka 8, Tabulka 9, Tabulka 10).

Na úvod byly provedeny modifikace modelové reakce (Tabulka 8). Bylo pozorováno, že reakce proběhla v mírně zvýšeném výtěžku (87 % vs. 94 %) produktu **91aa** se shodnou enantioselektivitou při použití pětinasobného množství výchozího karbamátu **90aa** (Reakce 2, 1,0 mmol).

Dále byl proveden experiment pro přípravu produktu **91aa** „one pot“ metodou z výchozího MBH alkoholu **92a** a isokyanátu **93a** (fenylisokyanát) a následným přidavkem katalytického systému ke vzniklému karbamátu. Reakce v tomto uspořádání poskytla příslušný produkt **91aa** se sníženým enantiomerním přebytkem (Reakce 3). Snížená enantioselektivita reakce je způsobena přítomností blíže nespecifikovaného degradačního produktu výchozího isokyanátu.

Opačný enantiomer *ent*-**91aa** byl získán reakcí výchozího karbamátu **90aa** v optimalizovaných podmínkách, za použití katalytického systému obsahujícího (DHQ)₂AQN a (1*S*)-CSA (Reakce 4). Požadovaný produkt byl získán ve vysokém výtěžku (88 %) s dobrým enantiomerním přebytkem (82 % *ee*).

Následně byl studován vliv substituce karbamátu na efektivitu a selektivitu reakce. Nejprve jsme se zaměřili na substituci části karbamátu pocházející z MBH alkoholu (Tabulka 8). Za použití aromatického karbamátu **90ba** byl získán amin **91ba** ve vysokém výtěžku i enantiomerním přebytku (Reakce 5).

V případě substituce v *para* poloze fenylového kruhu elektronově odtahujícími skupinami jako jsou halogeny (Reakce 6, 7, 10), či nitro skupina (Reakce 14), reakce poskytovala požadované produkty ve výtěžcích 79-95 % s výbornými enantiomerními přebytky 90-95 % *ee*.

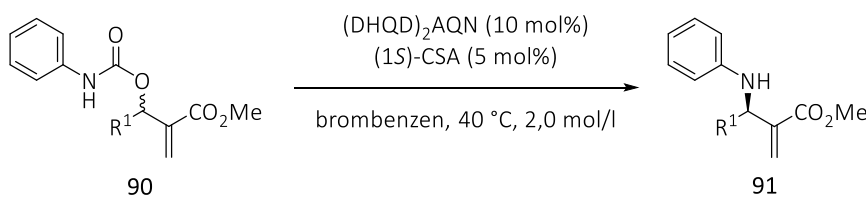
Při substituci elektronově donujícími skupinami v *para* poloze fenylového kruhu reakce poskytovala produkty ve vysokých výtěžcích (74 % resp. 98 %) s excelentními enantiomerními přebytky (95 % *ee* resp. 97 % *ee*, Reakce 11, 13).

Ukázalo se, že poloha substituce nehraje roli na výtěžek produktů ani na enantioselektivitu reakce (Reakce 8, 9, 12).

Kromě aromatických karbamátů byla reakce provedena i s alifatickými karbamáty (Reakce 15, 16). Ve srovnání s aromatickými karbamáty byla pozorována snížená reaktivita i výrazný pokles enantiomerního přebytku příslušných produktů.

Nejpravděpodobnějším vysvětlením snížení enantioselektivity reakce je absence nekovalentních interakcí (π -stacking) mezi aromatickými jádry v tranzitním stavu.

Tabulka 8: Studium rozsahu použití reakce - substituce části odvozené od MBH alkoholu



Reakce	R ¹	Produkt	Čas (h)	Výtěžek ^{e)} (%)	ee ^{f)} (%)
1 ^{a)}	C ₆ H ₅	91aa	50	87	92
2 ^{b)}	C ₆ H ₅	91aa	52	94	92
3 ^{c)}	C ₆ H ₅	91aa	4+50	68	55
4 ^{d)}	C ₆ H ₅	ent-91aa	48	88	-82
5 ^{a)}	2-naftyl	91ba	41	75	94
6 ^{a)}	4-F-C ₆ H ₄	91ca	40	95	93
7 ^{a)}	4-Cl-C ₆ H ₄	91da	46	91	95
8 ^{a)}	2-Br-C ₆ H ₄	91ga	42	80	93
9 ^{a)}	3-Br-C ₆ H ₄	91fa	45	89	90
10 ^{a)}	4-Br-C ₆ H ₄	91ga	60	92	94
11 ^{a)}	4-MeO-C ₆ H ₄	91ha	42	74	95
12 ^{a)}	2-Me-C ₆ H ₄	91ia	44	98	93
13 ^{a)}	4-Me-C ₆ H ₄	91ja	49	98	97
14 ^{a)}	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	91ka	88	79	90
15 ^{a)}	(2-methyl)propyl	91qa	114	66	31
16 ^{a)}	but-3-enyl	91ra	102	54	27

^{a)} Reakce byla provedena s příslušným karbamátem **90** (0.2 mmol) za uvedených podmínek, ^{b)} reakce byla provedena s **90aa** (1.0 mmol) za uvedených podmínek, ^{c)} výchozí MBH karbamát **90aa** byl připraven reakcí **92a** (100 mg, 0,52 mmol, 1,0 ekv.) a **93a** (85,0 μ l, 0,78 mmol, 1,5 ekv.) při teplotě 85 °C, po vymizení výchozí látky **92a** (TLC) byla reakční směs ochlazená na 40 °C a byl přidán uvedený katalytický systém pro allylovou substituci, ^{d)} byl použit (DHQD)₂AQN (10 mol%) jako katalyzátor a (1*R*)-CSA (5 mol%) jako aditivum, ^{e)} izolovaný výtěžek po sloupcové chromatografii, ^{f)} stanoven pomocí HPLC kolonou s chirální stacionární fází, (1*S*)-CSA = (1*S*)-(+)-kafrsulfonová kyselina.

Dále byla provedena studie rozsahu použití reakce na karbamáty se substitucí na isokyanátové části molekuly (Tabulka 9). V případě substituce v *para* poloze fenylového kruhu slabě elektronově odtahujícími skupinami jako jsou halogeny (Reakce 1, 2, 5), reakce poskytovala požadované produkty ve výtěžcích 79-96 % s výbornými enantiomerními přebytky 92-93 % *ee*.

Při substituci silně elektronově odtahující nitro skupinou v *para* poloze fenylového kruhu docházelo k výraznému snížení reaktivity a enantioselektivity (Reakce 12). Toto pozorování lze vysvětlit na základě snížené síly nukleofilu, který je generován v průběhu reakce. Převládá tak čistě elektronický vliv této skupiny. Vznikající nukleofil může být stabilizován rezonancí (Schéma 35).

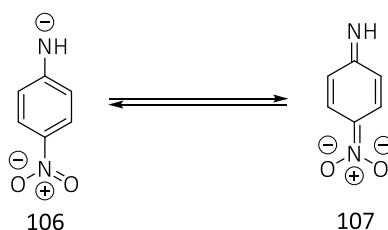


Schéma 35: Stabilizace rezonancí anilinového nukleofilu s nitro skupinou v poloze *para*

Z elektronických důvodů dochází ke změně aktivačních energií při vzniku či rozkladu chirálních intermediátů v průběhu reakce. Díky přítomnosti silně elektronově odtahující skupině je tento rozdíl snížen, což může vést k poklesu enantioselektivity reakce.

Při substituci fenylového jádra elektronově donujícími skupinami v poloze *para* reakce poskytovaly požadované produkty ve výtěžcích 86-92 % a enantiomerním přebytku 90-93 % *ee*. Vedle methyl esterů byla provedena reakce i se sérií ethyl esterů substituovaných elektronově donujícími skupinami na fenyly v poloze *para*. Reakce s těmito karbamáty poskytovaly požadované produkty s obdobnými výsledky jako u methyl esterů (Reakce 7, 9, 11).

Poloha substituentu na fenyly izokyanátové části molekuly karbamátu hraje významnou roli na enantioselektivitu reakce (Reakce 3, 4, 5). Vyšší sterické nároky v případě substituce v poloze *ortho* i *meta* fenylové kruhu znesnadňují přístup nukleofilu k uhlíku γ olefinu navázaném na katalyzátor (Schéma 36). Z toho důvodu nedochází k přednostnímu ataku z jedné strany.

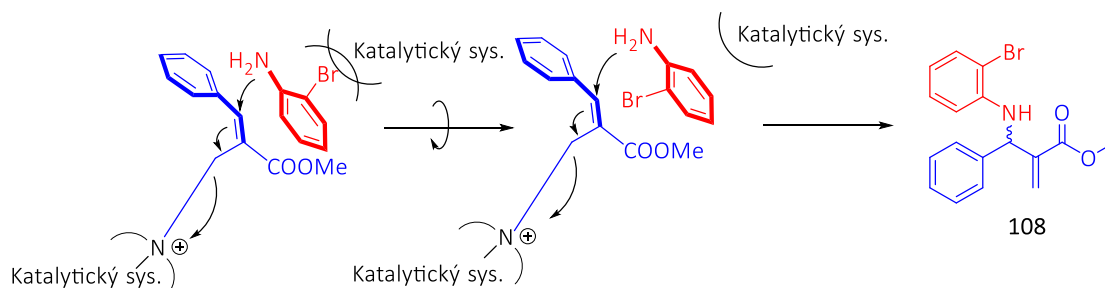
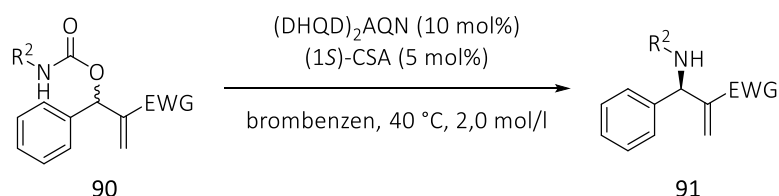


Schéma 36: Stínění katalytického systému v ataku anilinovému nukleofilu

Reakce karbamátu obsahující alifatickou isokyanátovou část poskytovala nízkou konverzi (Reakce 13), avšak produkt **91al** byl získán s dobrým enantiomerním přebytkem (86 % *ee*). Zcela nereaktivní se za daných podmínek ukázal karbamát nesoucí benzoylovou skupinu (Reakce 14). Reakce vedla ke vzniku požadovaného produktu pouze v případě racemické reakce.

Tabulka 9: Studium rozsahu použití reakce – isokyanátová část



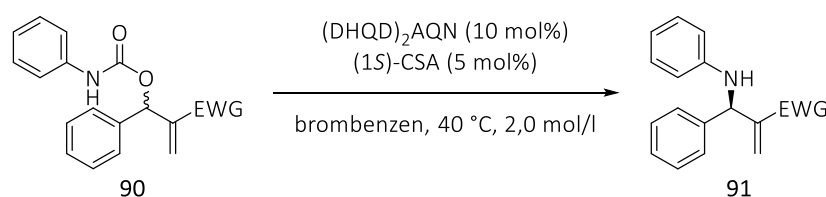
Reakce	R ²	EWG	Produkt	Čas (h)	Výtěžek ^{a)} (%)	<i>ee</i> ^{b)} (%)
1	4-F-C ₆ H ₄	CO ₂ Me	91ab	42	88	93
2	4-Cl-C ₆ H ₄	CO ₂ Me	91ac	52	79	92
3	2-Br-C ₆ H ₄	CO ₂ Me	91ad	62	71	36
4	3-Br-C ₆ H ₄	CO ₂ Me	91ae	45	88	74
5	4-Br-C ₆ H ₄	CO ₂ Me	91af	72	96	92
6	4-MeO-C ₆ H ₄	CO ₂ Me	91ag	74	92	92
7	4-MeO-C ₆ H ₄	CO ₂ Et	91sg	72	91	90
8	4-EtO-C ₆ H ₄	CO ₂ Me	91ah	66	86	92
9	4-EtO-C ₆ H ₄	CO ₂ Et	91sh	70	78	91
10	4-Me-C ₆ H ₄	CO ₂ Me	91ch	66	91	93
11	4-Me-C ₆ H ₄	CO ₂ Et	91ch	72	90	95
12	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	CO ₂ Me	91ai	168 ^{c)}	61	65
13	<i>t</i> Bu	CO ₂ Me	91al	168 ^{c)}	28	86
14	Bz	CO ₂ Me	91m	168 ^{c)}	stopy	n.d.

Reakce byla provedena s příslušným karbamátem **90** (0.2 mmol) za uvedených podmínek, ^{a)} izolovaný výtěžek po sloupcové chromatografii, ^{b)} stanoven pomocí HPLC kolonou s chirální stacionární fází, ^{c)} konverze výchozí látky nebylo vyšší jak 90 %, (1*S*)-CSA = (1*S*)-(+)-kafrsulfonová kyselina, n.d. = není určeno.

Na závěr této studie byla provedena série reakcí s karbamáty s různě substituovanými estery, či dalšími elektronově odtahujícími skupinami (Tabulka 10). Reakce poskytovala požadované produkty **91sa**, **91ta**, **91ua** ve výborných izolovaných výtěžcích 82-94 % s vysokými enantiomerními přebytky 88-91 % *ee* (Reakce 1-3). U reakce s výchozím karbamátem **90va** došlo k výraznému poklesu enantiomerního přebytku (Reakce 4). Tento výsledek lze vysvětlit přítomností méně objemné a elektrony

více odtahující nitrilové skupiny v porovnání s esterovou skupinou. Na základě elektronické povahy nitrilové skupiny lze předpokládat, že atak katalyzátoru na exocyklickou dvojnou vazbu bude probíhat s nižší aktivační energií. Snížením rozdílu aktivačních energií *Re/Si* ataku nukleofilu vůči aktivovanému olefinu zachyceném na katalyzátoru dojde ke vzniku produktu s nižší enantioselektivitou. U nitrilové skupiny je navíc situace ještě komplikována tvorbou vodíkových vazeb. Pro potvrzení hypotézy o změně aktivačních energií byla provedena reakce s karbamátem obsahující keto skupinou (**90wa**, Reakce 5). Reakce poskytovala požadovaný produkt opět se sníženým enantiomerním přebytkem (70 % *ee*), což je ve shodě s předchozí teorií.

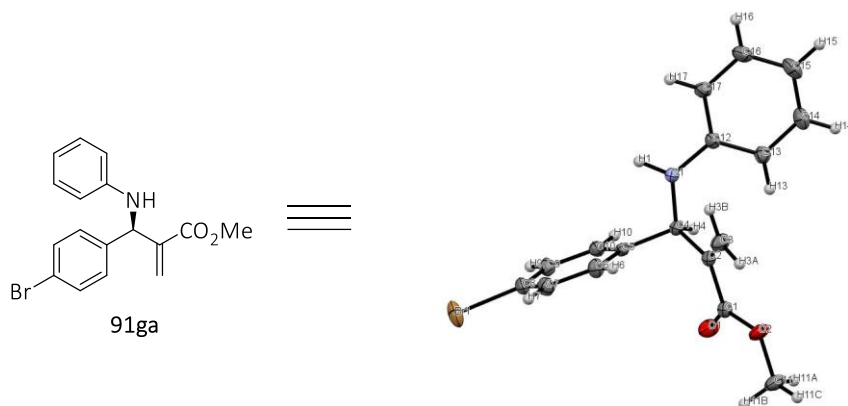
Tabulka 10: Studium rozsahu použití reakce – substituce elektrony odtahujícími skupinami



Reakce	EWG	Produkt	Čas (h)	Výtěžek ^{a)} (%)	<i>ee</i> ^{b)} (%)
1	CO ₂ Et	91sa	40	82	91
2	CO ₂ <i>t</i> Bu	91ta	66	84	88
3	CO ₂ Bn	91ua	42	94	91
4	CN	91va	44	83	35
5	COMe	91wa	43	87	70

Reakce byla provedena s **90** (0.2 mmol) za uvedených podmínek, ^{a)} izolovaný výtěžek po sloupcové chromatografii, ^{b)} stanoven pomocí HPLC kolonou s chirální stacionární fází, ^{c)} konverze výchozí látky nebylo vyšší jak 90 %, (1*S*)-CSA = (1*S*)-(+)-kafersulfonová kyselina.

Absolutní konfigurace aminů **91** byla určena pomocí rentgeno strukturální analýzy aminu **91ga** ($R^1 = 4\text{-Br-C}_6\text{H}_4$). Krystalografická data jsou v souladu s daty nalezenými v literatuře.⁶⁶



Obrázek 10: Stanovení absolutní konfigurace

4.4 Transformace enantiomerně obohacených allylických aminů

Připravené enantiomerně obohacené allylaminy **91** jsme dále využili v přípravě chirálních α -metylen- β -laktamu **108** (Schéma 37).

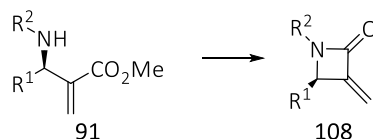
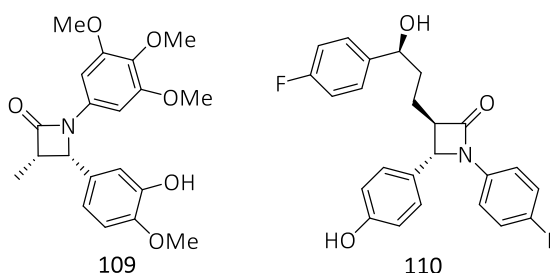


Schéma 37: Cyklizace připravených aminů

β -Laktamový skelet se hojně vyskytuje u látek s biologickou aktivitou (Obrázek 11). Například látka **109** je analogem combrestatinu A4 (CA-4), jejíž cytostatické účinky byly již testovány *in vivo* a *in vitro*,³⁵ látka **110** představuje Ezetimib látky snižující hladinu cholesterolu.³⁶



Obrázek 11: Biologicky aktivní látky s obsahující β -laktamový motiv

Laktam **108** je dostupný přímo z příslušného allylaminy **91aa** cyklizační reakcí za využití $\text{Sn}[\text{N}(\text{TMS})_2]$.³² Vzhledem k nízké stabilitě používaného komplexu cínu jsme přistoupili k vývoji metody využívající více stabilní činidla vhodná pro tuto transformaci.

Nejprve jsme se zaměřili na možnosti přípravy požadovaného β -laktamu **108aa** v jednom reakčním kroku (Tabulka 11). Byly použity cyklizační reakce popsané v literatuře využívající *t*BuOK či Grignadova činidla (MeMgCl).^{37, 38} Ani jedna z těchto metod neposkytovala požadovaný produkt (Reakce 1, 2). Na základě těchto negativních výsledků jsme svá snažení nadále soustředili na vyvinutí metody pro cyklizaci karboxylové kyseliny vzniklé hydrolyzou esterové funkce aminu **91aa** v prostředí LiOH.³⁹ Dle způsobu zpracování bylo pro následné laktamizace využito lithné soli **111** vzniklé hydrolyzou aminu bez dalšího zpracování. Při kyselém zpracování (HCl) hydrolyzy byl použit do laktamizace příslušný hydrochlorid **112** (Schéma 38).

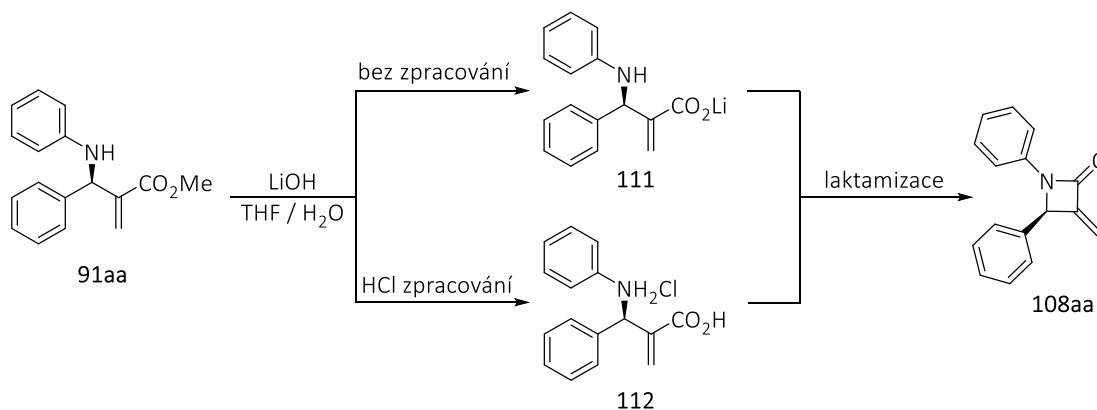
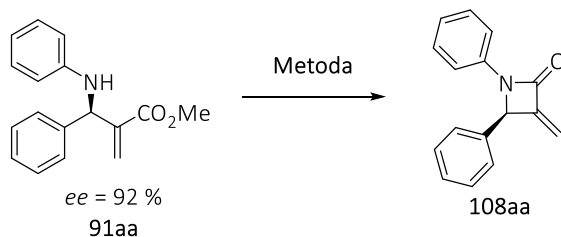


Schéma 38: *Hydrolyza allyl aminu následovaná laktamizací*

Nejdříve byla testována metoda využívající cyklizaci příslušné kyseliny **112**, či soli **111** převedením na aktivovaný ester v prostředí methansulfonyl chloridu.⁴⁰ Tento aktivovaný ester následně intramolekulárně cyklizuje na příslušný produkt **108aa**. Reakce kyseliny **112** za těchto podmínek poskytovala laktam **108aa** v nízkém izolovaném výtěžku (26 % z výchozího esteru **91aa**) s mírným poklesem enantioselektivity (Reakce 3, Tabulka 11). Následně byla za těchto podmínek použita lithná sůl **111** (rozpuštěná ve vodě). To se projevilo nárůstem izolovaného výtěžku po cyklizační reakci (65 % z výchozího esteru **91aa**), pokles enantiomerního přebytku byl shodný jako v předchozím případě (Reakce 4). Další testovanou metodou založenou na laktamizaci aktivovaného esteru bylo použití Mukaiyamových cyklizačních činidel. S tímto typem transformace má naše výzkumná skupina dobré zkušenosti.³¹ Reakce kyseliny **112** s komerčně dostupným činidlem **113** poskytovala požadovaný produkt v nízkém izolovaném výtěžku (29 % z výchozího esteru **91aa**) se zachováním enantiomerního přebytku (Reakce 5).

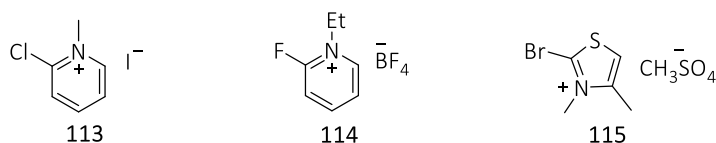
Tabulka 11: Pokusy o cyklizaci chirálního allylického aminu



Reakce	Metoda	Čas (h)	Výtěžek ^{a)} (%)	ee ^{b)} (%)
1	<i>t</i> -BuOK	24	k.s.	n.d.
2	MeMgCl	24	k.s.	n.d.
3	1. LiOH (H ₃ O ⁺ zpracování) 2. MsCl, KHCO ₃ , Bu ₄ N(HSO ₄), CHCl ₃ /H ₂ O	48+24	28	87
4	1. LiOH 2. MsCl, KHCO ₃ , Bu ₄ N(HSO ₄) CHCl ₃ /H ₂ O	48+24	65	87
5	1. LiOH (H ₃ O ⁺ zpracování) 2. 113 , Et ₃ N, DCM	48+24	29	90

^{a)} Izolovaný výtěžek po sloupcové chromatografii, ^{b)} stanoven pomocí HPLC kolonou (ODH) s chirální stacionární fází, k.s. = komplexní směs, n.d. = není určeno.

Povzbuzení výsledky cyklizační reakce (zejména zachováním enantiomerního přebytku) za využití Mukaiyamova činidla jsme uskutečnili studii vedoucí k optimalizaci této metody. Na základě publikace zabývající se aktivitou amidačních činidel byla vybrána činidla **114** a **115**, které mají vyšší účinnost v amidačních reakcích než **113** (Obrázek 12).⁷²



Obrázek 12: Použité amidační činidla

Pyridiniová sůl **114** byla připravena *N*-alkylací 2-fluorpyridinu triethyloxonium tetrafluorborátem ve vysokém výtěžku jako pevná na vzduchu stálá sůl (Schéma 39).⁷⁰

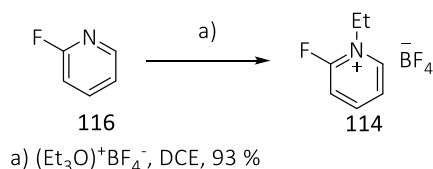


Schéma 39: Příprava pyridiniové soli

Amidační činidlo **115** odvozené od thiazolu bylo připraveno třikrokovou syntézou. V prvním kroku byl připraven thiokyanatan **118** reakcí chloracetonu (**117**) s thiokyanatenem sodným ve vysokém výtěžku.⁷¹ Tento derivát byl následně podroben cyklizaci bromovodíkem na příslušný thiazol **119**. Reakce poskytovala požadovaný produkt v akceptovatelném výtěžku 30 %. Výtěžek byl výrazně snížen použitím roztoku kyseliny bromovodíkové v kyselině octové namísto plynného bromovodíku. Thiazol **119** byl následně *N*-alkylován dimethylsulfátem ve vysokém výtěžku za vzniku na vzduchu jen omezeně stálé soli **115**.⁷²

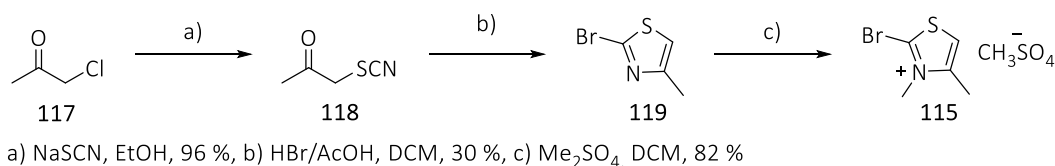
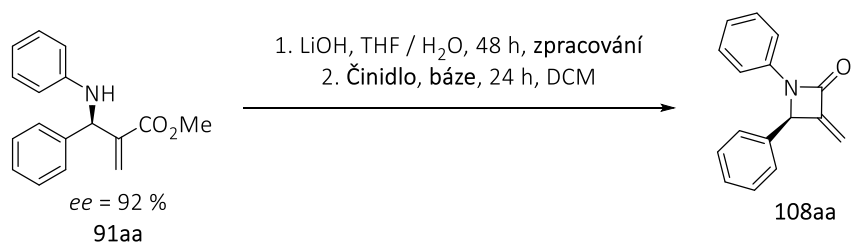


Schéma 40: Příprava thiazolového amidačního činidla

S připravenými činidly byla provedena optimalizace podmínek cyklizační reakce. Amidační činidlo **114** bylo použita v reakci za shodných podmínek jako při použití komerčně dostupného činidla **113** (Reakce 5). Reakce poskytovala požadovaný produkt s nižšími izolovanými výtěžky než při použití činidla **113** (13 % vs. 29 % izolovaného výtěžku z výchozího esteru **91aa**). Použití diisopropylethylaminu místo triethylaminu vedlo ke vzniku komplexní směsi produktů při použití všech studovaných amidačních činidel (Reakce 1, 4, 7). Dále byl zkoumán vliv zpracování hydrolyzy na výtěžek a enantiomerní přebytek. Použití lithné soli **111** vede ke vzniku požadovaného laktamu **108aa** ve zvýšených výtěžcích u všech studovaných amidačních činidel (Reakce 3, 7, 9) Nejvyššího výtěžku bylo dosaženo při použití amidačního činidla **114** (86 % z výchozího esteru) se zachováním enantiomerní čistoty.

Tabulka 12: Optimalizace podmínek cyklizační reakce



Reakce	Zpracování	Činidlo	Báze	Výtěžek ^{a)} (%)	<i>ee</i> ^{b)} (%)
1	H ₃ O ⁺	113	DIPEA	stopy	n.d.
2	H ₃ O ⁺	113	TEA	29	90
3	-	113	TEA	65	93
4	H ₃ O ⁺	114	DIPEA	stopy	n.d.
5	H ₃ O ⁺	114	TEA	13	86
6	-	114	TEA	86	92
7	H ₃ O ⁺	115	DIPEA	stopy	n.d.
8	-	115	TEA	51	89

^{a)} izolovaný výtěžek po sloupcové chromatografii, ^{b)} stanoven pomocí HPLC kolonou (ODH) s chirální stacionární fází, k.s. = komplexní směs, n.d. = není určeno

4.5 Formální totální syntéza Ezetimibu

Jako příklad využití metody pro přípravu enantiomerně obohacených allylaminů byl připraven klíčový enantiomerně obohacený intermediát pro totální syntézu Ezetimibu. Karbamát **90chb** s ochráněnou hydroxylovou funkcí v *para* poloze byl připraven reakcí alkoholu **92ch** s 4-fluorfenylisokyanátem ve výborném izolovaném výtěžku (84 %). Tento karbamát byl následně použit pro přípravu aminu **91chb**, který byl získán ve vysokém izolovaném výtěžku (87 %) s mírně sníženým enantiomerním přebytkem v porovnání s ostatními aminy (78 % *ee*). Tento amin **91chb** je klíčový meziprodukt pro totální syntézu Ezetimibu (**110**). Následující reakční kroky této syntézy zahrnují cyklizaci na příslušný laktam,³² metatetickou reakci s enantiomerně obohaceným homoallylk alkoholem, redukcí dvojně vazby, epimerizaci a odstranění chránících skupin.⁴¹

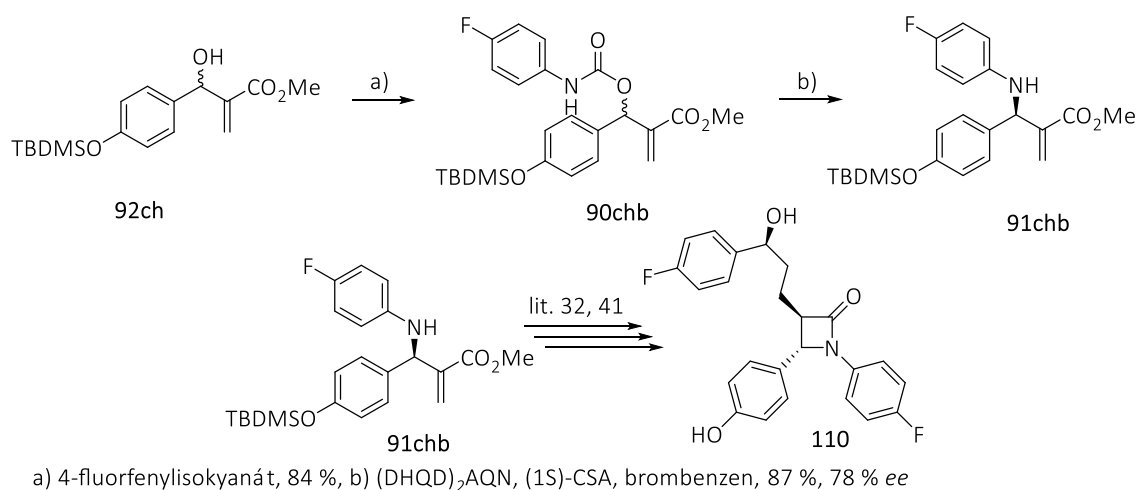


Schéma 41: Formální totální syntéza Ezetimibu

I přes nižší enantiomerní přebytek u aminu **91chb** je navržený koncept efektivnější zejména ve smyslu izolovaných výtěžků a počtu reakčních kroků ve srovnání s předešlou prací naší výzkumné skupiny.³¹

4.6 Studium reakčního mechanismu

Nad rámec cílů vytyčených v této diplomové práci byl proveden experiment k objasnění průběhu allylové aminační reakce. Na základě navrženého mechanismu není jasné, zda reakce probíhá intra- či intermolekulárně. K vyřešení této nejasnosti byl navržen křížový experiment pro karbamáty **90ag** a **90rch** (Schéma 42), které mají shodnou elektronickou povahu substituentů a velmi podobnou reaktivitu. Za předpokladu intramolekulárního průběhu reakce bude docházet ke vzniku přednostně aminů **91ag** a **91rch**. Zatímco v případě intermolekulárního průběhu reakce, dojde ke vzniku aminů **91rg** a **91ach**.

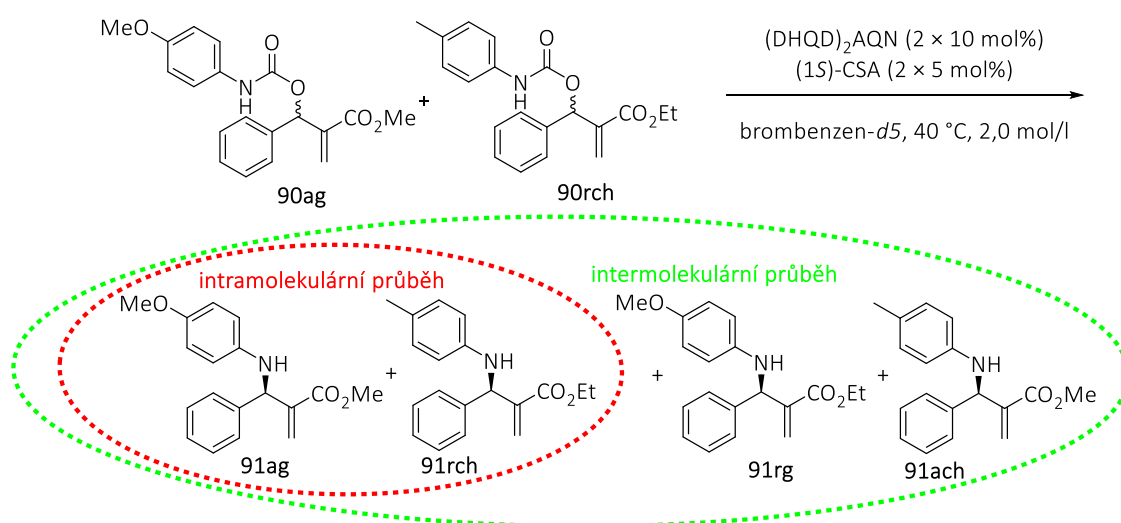


Schéma 42: Navržený křížový experiment

Průběh reakce byl sledován pomocí NMR (^1H i ^{13}C). Během reakce docházelo k rovnoměrnému úbytku výchozích karbamátů za tvorby čtyř aminů **91ag**, **91rch**, **91rg**, **91ach**. V průběhu reakce se koncentrace jednotlivých produktů výrazněji nelišila, což je znázorněno na výřezu ^{13}C -NMR spekter reakční směsi (Schéma 43).

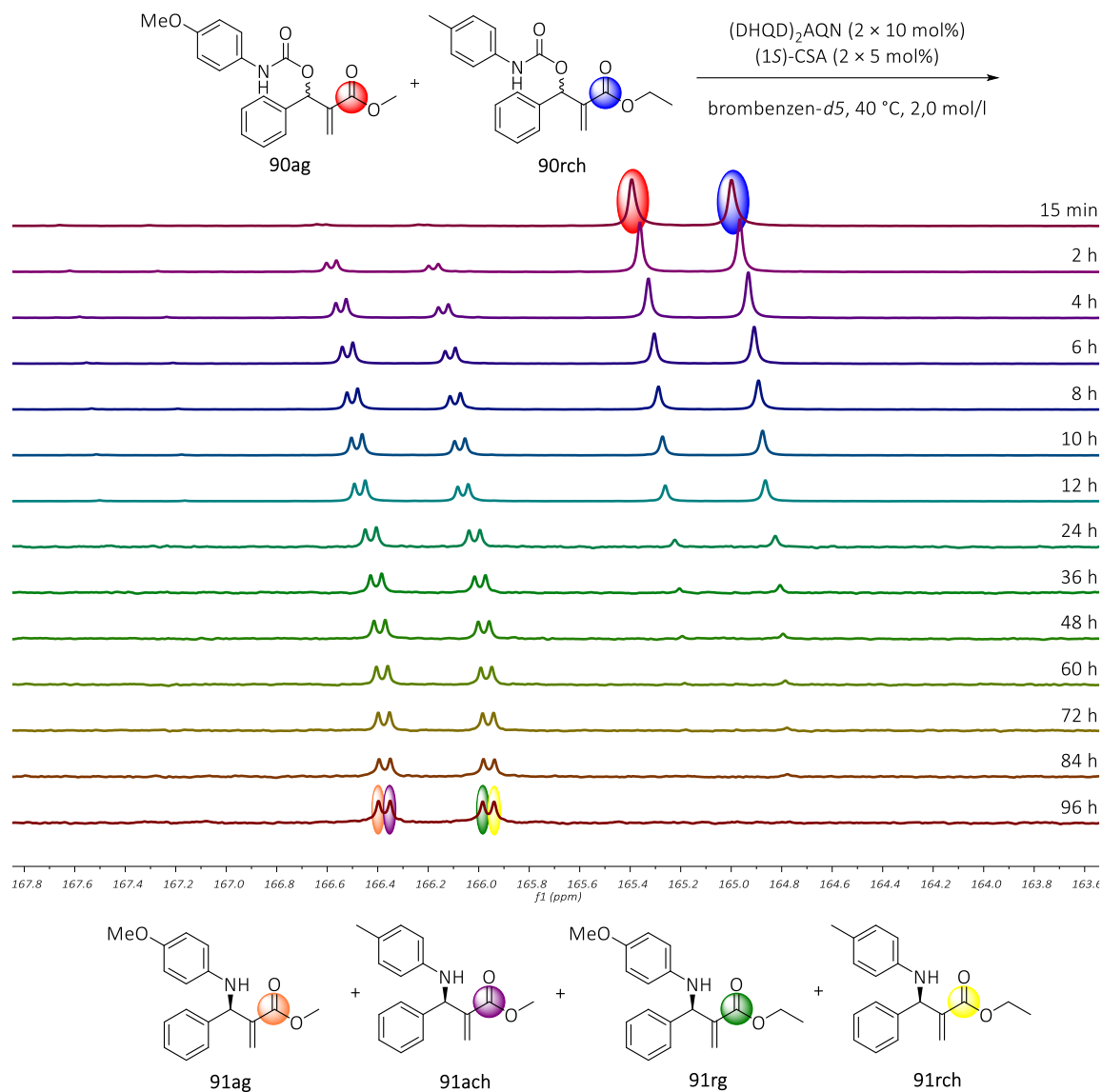


Schéma 43: Průběh křížového experimentu

Kvantitativní množství jednotlivých produktů bylo stanoveno po odstranění katalytického systému filtrací přes krátký sloupec silikagelu pomocí HPLC s chirální stacionární fází (Tabulka 13). Na základě toho bylo stanoveno, že výsledná směs obsahuje všechny 4 produkty v téměř identickém zastoupení bez výrazné preference dvojice produktů **91ag** a **91rch**, čímž byl potvrzen intermolekulární průběh reakce. Dále bylo tímto experimentem prokázáno, že klíčkový efekt rozpouštědla má v této reakci žádný či zanedbatelný vliv.

Tabulka 13: Kvantitativní zastoupení produktů křížového experimentu

Produkt	Zastoupení ^{a)} (majoritní enan.)	Zastoupení ^{a)} (minoritní enan.)	ee ^{a)} (%)	Celkové zastoupení (%)
91ag	21,8 %	0,7 %	94	22,5 %
91rg	22,5 %	1,1 %	91	23,6 %
91ach	n.d.	n.d.	n.d.	28,4 %
91rch	24,5 %	1,0 %	91	25,5 %
			<i>Celkem</i>	100,0 %

^{a)} stanoven/o pomocí HPLC kolonou (IB) s chirální stacionární fází, n.d. = není určeno

Na základě tohoto zjištění a znalosti absolutní konfigurace produktů byl navržen reakční mechanismus a předpokládaný tranzitní stav (Schéma 44). Reakce je zahájena nukleofilním allylovým atakem chinuklidinového dusíku katalyzátoru na exocyklickou dvojnou vazbu karbamátu **90aa**. Následnou reakcí dochází k eliminaci oxidu uhličitého a k tvorbě nukleofilu. Tento nukleofil atakuje olefinickou část molekuly zachycenou v chirálním okolí katalyzátoru. Atak probíhá výhradně z *Re* strany. Tím dojde k uvolnění katalyzátoru zpět do cyklu a požadovanému produktu **91aa**.

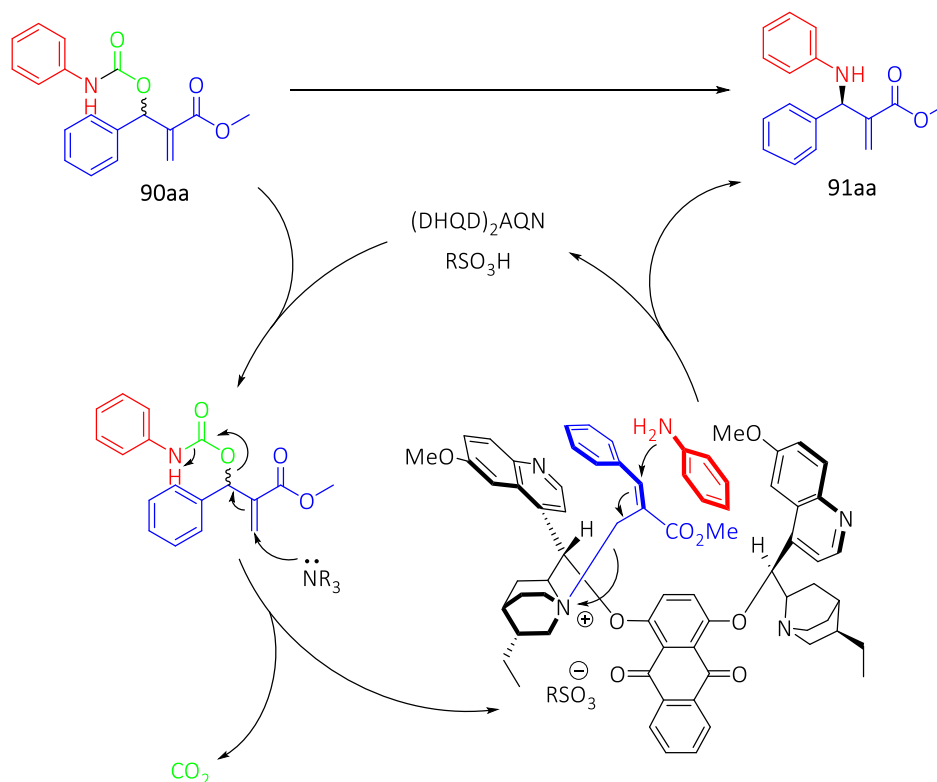


Schéma 44: Navržený mechanismus

V navrženém reakčním mechanismu není objasněna role aditiva. Kafrsulfonová kyselina **103** nejpravděpodobněji reaguje s jedním z dusíků chinuklidinového jádra

katalyzátoru, čímž zvyšuje sterickou náročnost katalytického systému. Tomu odpovídá i klesající reaktivita se zvyšujícím se množstvím aditiva (Tabulka 7, str. 43). Dále byl proveden experiment, kde při reakci výchozího karbamátu **90aa** byl použit katalytický systém skládající se z β -ICD (20 mol%) a příslušné kafrsulfonové kyseliny **103** (10 mol%) v toluenu. Reakce poskytovala požadovaný produkt ve výtěžku 93 % s enantiomerním přebytkem 31 % (v reakci bez použití kafrsulfonové kyseliny byl enantiomerní přebytek 30 %). Jelikož β -ICD obsahuje jen jeden chinuklidinový dusík, po jeho protonaci není tato molekula schopna katalýzy. Tyto experimenty je však nezbytné podložit DFT výpočty tranzitního stavu. To je předmětem aktuálního výzkumu ve spolupráci s ÚOCHB.

5. Závěr

Tato diplomová práce byla zaměřena na vývoj a optimalizaci metody pro přípravu enantiomerně obohacených allylových aminů. Ta je založená na dekarboxylační allylové substituční reakci MBH karbamátů za katalýzy chirálními terciárními aminy.

V první části práce byly připraveny výchozí MBH karbamáty **90**. Ty byly připraveny adicí příslušných racemických MBH alkoholů **92** na isokyanáty **93**.

Na modelové reakci MBH karbamátu **90aa** byla provedena studie optimalizace reakčních podmínek s ohledem na použitý katalyzátor, rozpouštědlo, aditivum, teplotu, koncentraci a poměry mezi katalytickým systémem a výchozí látkou. Nejlepších výsledků bylo dosaženo při použití (DHQD)₂AQN a chirální kafrsulfonové kyseliny **103** jako aditiva. Za těchto podmínek poskytovala modelová reakce produkt ve výtěžku 87 % a enantiomerním přebytku 92 %. Následná studie rozsahu použití metody na vybrané skupině karbamátů ukázala velmi dobrou toleranci funkčních skupin. Enantiomerně obohacené allylové aminy byly získány v izolovaném výtěžku až 98 % s enantiomerním přebytkem až 97 %. Absolutní konfigurace enantiomerně obohacených allylových aminů **91** byla stanovena na základě rentgenové strukturní analýzy aminu **91ga**. U dalších produktů byla konfigurace stanovena na základě chemické korelace.

Dále byla vyvinuta metoda pro syntézu enantiomerně obohaceného β -laktamu **108aa**. Reakce založená hydrolyze a laktamizaci za využití modifikovaného Mukaiyamova činidla poskytovala požadovaný cyklický produkt ve výtěžku 86 % (z výchozího esteru **91aa**) a se zachováním enantiomerního přebytku.

Pomocí vyvinuté metody pro syntézu enantiomerně obohacených allylaminů byl připraven klíčový enantiomerně obohacený intermediát pro syntézu Ezetimibu.

Nad rámec vytyčených cílů byl proveden křížový experiment pro objasnění průběhu dekarboxylační substituční reakce. Na základě získaných výsledků lze reakci považovat za intermolekulární. Díky tomu byl navržen reakční mechanismus a tranzitní stav, který odpovídá konfiguraci vznikajících aminů.

6. Experimentální část

6.1 Obecné poznatky k experimentální části

K experimentální činnosti v rámci této diplomové práce bylo ke sledování konverze a stanovení čistoty produktů použito TLC desek Kieselgel 60 F 254 (Merck). K detekci TLC byla použita UV lampa – model CAMAG UV CABINET 2, $\lambda = 254$ nm. K detekci bylo využito vyvolání TLC pomocí následujících činidel: AMC (připraveno rozpuštěním 25 g kyseliny fosfomolybdenové, 10 g dihydrátu síranu ceričitého v 1 litru 1,2M vodného roztoku kyseliny sírové), vanilin (připraven rozpuštěním 12 g vanilinu v 200 ml ethanolu a 2,5 ml koncentrované kyseliny sírové). Po vyvolání v příslušném činidle byla TLC deska zahřáta horkovzdušnou pistolí na 100-200 °C.

Pro separaci produktu za pomoci sloupcové chromatografie se silikagelem jako stacionární fází bylo použito silikagelu Fluka 60 (40-63 μm).

Pro separaci produktů za pomoci destilace za sníženého tlaku byl použit Büchi Kugelrohr Glass Oven B-585.

Pro odpaření rozpouštědel byla použita rotační vakuová odparka (RVO) Heidolph LABOROTA 4000. Produkty byly dosušeny za sníženého tlaku pomocí olejové vakuové pumpy Vacubrand RZ2.

Teplota tání (t.t.) byla stanovena za pomoci bodotávku Büchi Melting Point B-545.

Specifická otáčivost ($[\alpha]_{\text{D}}^{20}$) byla stanovena za pomoci přístroje AUTOMATIC POLARIMETR Autopol III (Rudolph research, Flanders, New Jersey). Koncentrace a rozpouštědlo je uvedeno u každé látky. Hodnoty specifické otáčivosti jsou uvedeny v $10^{-1} \text{Deg}\cdot\text{cm}^2\cdot\text{g}^{-1}$.

Ke stanovení enantiomerního přebytku (*ee*) bylo využito HPLC analýzy s pomoci přístroje SHIMADZU se spektrofotometrickým detektorem SPD-M20A. Pro separaci enantiomerů byly využity kolony s chirální stacionární fází: Daicel Chiralpak® IA, Daicel Chiralpak® IB, Daicel Chiralpak® IC, Daicel Chiralcel® OD-H, Daicel Chiralpak® AD. Použitá kolona je vždy uvedena u analyzované látky.

K charakterizaci produktů technikou nukleární magnetické rezonance (NMR) byly použity přístroje: Bruker AVANCE III HD 400 byla měřena ^1H spektra při 400,13 MHz, ^{13}C spektra při 100,61 MHz a ^{19}F spektra při 376,50 MHz na přístroji Bruker AVANCE III 600 byla měřena ^1H spektra při 600,17 MHz a ^{13}C spektra

při 150,91 MHz. Chemické posuny (δ) byly referencovány vůči residuálním protonům použitého deuterovaného rozpouštědla: chloroform-*d* (^1H : $\delta_{\text{H}} = 7,26$ ppm, ^{13}C : $\delta_{\text{C}} = 77,00$ ppm), DMSO (^1H : $\delta_{\text{H}} = 2,50$ ppm, ^{13}C : $\delta_{\text{C}} = 39,50$ ppm), aceton-*d*₆ (^1H : $\delta_{\text{H}} = 2,05$ ppm, ^{13}C : $\delta_{\text{C}} = 29,84; 206,26$ ppm). Hodnoty interakčních konstant (J) jsou určeny v Hz.

K měření spekter infračervené spektroskopie (IČ) byl využit přístroj Nicolet Avatar 370 FTIR. Měření proběhlo metodou difuzní reflektance (DRIFT) v bromidu draselném. Vlnočty (ν) jsou u každé látky uvedeny v cm^{-1} .

Pro stanovení molekulové hmotnosti (nízké rozlišení) metodou hmotnostní spektrometrie (MS) byl využit přístroj LCQ Fleet. Pro stanovení molekulové hmotnosti s vysokým rozlišením (HRMS) byl použit přístroj Q-TOP COMPACT BRUKER. Vzorky pro oba typy měření byly zavedeny v methanolu, za použití ESI ionizace. Metoda použitá pro ionizaci vzorku je uvedena u každého produktu.

6.2 Použité chemikálie a rozpouštědla

Všechny použité výchozí látky a činidla jsou komerčně dostupné a zakoupené od firem: Fluorochem, Sigma-Aldrich, s.r.o, Alfa Aesar, TCI, Lachema, Strem, Penta, Lach-Ner, s.r.o. a Fluka. Látky byly použity bez dalšího dočištění, v případě nutnosti byly látky dočištěny postupy uvedenými v literatuře.⁴²

Pro přípravu mobilních fází pro separaci pomocí sloupcové chromatografie byly použity rozpouštědla zakoupená u firmy Penta v p.a. kvalitě a byly dočištěny destilací před použitím.

Rozpouštědla využitá přímo v reakcích byla zakoupena u firmy Lab-Scan analytical sciences v HPLC kvalitě.

Katalyzátory odvozené od β -ICD (**101** a **102**) byly připraveny Gaukhar Khassenovou, MSc. Fosfinový katalyzátor **26c** byl připraven Mgr. Michalem Urbanem, katalyzátor **100** byl připraven v rámci jiného výzkumného záměru. Alkohol **92ch** byl připraven Mgr. Bedřichem Formánkem a karbamát **90fa** byl připraven Mgr. Michalem Šimkem dle níže uvedeného obecného postupu.

6.3 Příprava látek

Obecný postup A: příprava MBH alkoholů

MBH alkoholy byly připraveny postupem uvedeným v literatuře.⁴³ K příslušnému akrylátu (1,2 ekv.) byl přidán 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan (0,5 ekv.). Reakční směs byla míchána bez rozpouštědla (pokud není uvedeno jinak) 5 minut. Následně byl přidán příslušný aldehyd (1,0 ekv.). Reakční směs byla míchána při 25 °C po dobu uvedenou u jednotlivých substrátů. Surová reakční směs byla čištěna pomocí sloupcové chromatografie v mobilní fázi hexan / EtOAc.

Obecný postup B: příprava isokyanátů

Isokyanáty byly připraveny postupem uvedeným v literatuře.⁴⁴ Za stálého míchání byl k roztoku trifosgenu (1,1 ekv.) v dichlormethanu (25 ml na 10 mmol anilinu) přidán po kapkách roztok anilinu (1,0 ekv.) v dichlormethanu (5 ml na 10 mmol anilinu). Reakční směs byla míchána 30 minut při teplotě 25 °C. Následně byla ochlazena na teplotu -35 °C. Ke směsi byl po kapkách přidán triethylamin (3 ml na 10 mmol anilinu). Reakční směs byla míchána 2 hodiny při 25 °C. Následně byla reakční směs zahuštěna pomocí RVO. Surová reakční směs byla čištěna destilací za sníženého tlaku (1-5 mBar) a teploty uvedené u jednotlivých látek.

Obecný postup C: příprava MBH karbamátů

Směs MBH alkoholu (1,0 ekv.) a příslušného isokyanátu (1,5 ekv.) byla míchána 3 hodiny bez rozpouštědla (pokud není uvedeno jinak) při teplotě 85 °C. V případě, že konverze výchozí látky nebyla úplná (TLC kontrola reakční směsi), byl přidán isokyanát (1,5 ekv.) a reakční směs byla míchána 1 hodinu při teplotě 85 °C. Surová reakční směs byla čištěna pomocí sloupcové chromatografie v mobilní fázi hexan/EtOAc.

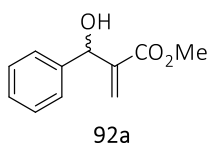
Obecný postup D: enantioselektivní allylová aminace

Do zkumavky opatřené septem byl navážen MBH karbamát **90** (1,0 ekv.), (DHQD)₂AQN (0,1 ekv.), (1S)-CSA (0,05 ekv.). Ke směsi byl přidán brombenzen (0,1 ml na 0,2 mmol MBH karbamátu). Reakční směs míchána při 40 °C po dobu uvedenou u jednotlivých látek. Reakční směs byla zahuštěna pomocí RVO. Surová reakční směs byla čištěna pomocí sloupcové chromatografie v mobilní fázi hexan / EtOAc.

Racemické produkty byly připraveny reakcí MBH karbamátu **90** (1,0 ekv.) s 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktanem (0,2 ekv.) v toluenu (0,2 ml na 0,1 mmol MBH karbamátu). Reakční směs byla míchána 12 hodin při 25 °C. Reakční směs byla zahuštěna

pomocí RVO. Surová reakční směs byla čištěna pomocí sloupcové chromatografie v mobilní fázi hexan / EtOAc.

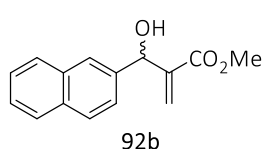
Methyl-2-(hydroxy(fenyl)methyl)akrylát (92a)



92a byla získána bílá pevná látka (5,79 g; 80 %). Naměřená data odpovídají hodnotám nalezeným v literatuře.⁴⁵

t.t. = 36,3 °C (lit.,⁴⁶ t.t. = 39 °C); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ_{H} = 7,42 – 7,26 (m, 5H), 6,33 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,10 (br s, 1H) ppm; **MS** (ESI+) *m/z*: vypočteno pro C₁₁H₁₂NaO₃ [M+Na]⁺: 215,1, nalezeno: 215,1.

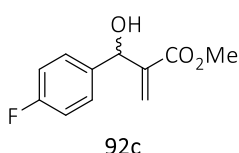
Methyl-2-(hydroxy(naftalen-2-yl)methyl)akrylát (92b)



92b byla získána bílá pevná látka (1,00 g; 65 %). Naměřená data odpovídají hodnotám nalezeným v literatuře.⁴⁶

t.t. = 97,0 °C (lit.,⁴⁷ t.t. = 97,0 - 97,3 °C); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ_{H} = 7,93 – 7,76 (m, 4H), 7,62 – 7,41 (m, 3H), 6,38 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,08 (br s, 1H) ppm; **MS** (ESI+) *m/z*: vypočteno pro C₁₅H₁₄NaO₃ [M+Na]⁺: 265,1, nalezeno: 265,1.

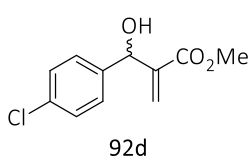
Methyl-2-((4-fluorfenyl)(hydroxy)methyl)akrylát (92c)



92c byl získán bezbarvý olej (1,20 g; 71 %). Naměřená data odpovídají hodnotám nalezeným v literatuře.⁴⁵

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_{H} = 7,45 – 7,30 (m, 2H), 7,10 – 6,96 (m, 2H), 6,33 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,93 (s, 1H) ppm; **¹⁹F-NMR** (376 MHz, CDCl₃): δ_{F} = -114,66 ppm; **MS** (ESI+) *m/z*: vypočteno pro C₁₁H₁₁FNaO₃ [M+Na]⁺: 233,1, nalezeno: 233,1.

Methyl-2-((4-chlorfenyl)(hydroxy)methyl)akrylát (92d)

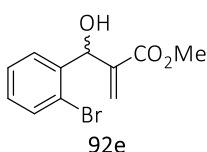


Alkohol **92d** byl připraven dle obecného postupu A, reakcí 4-chlorbenzaldehydu (1,00 g; 7,11 mmol) v methanolu (2 ml) po dobu 13 dní. Tímto postupem byla získána bílá pevná látka (1,08 g; 69 %). Naměřená data odpovídají hodnotám nalezeným

v literatuře.⁴⁶

t.t. = 43,1 °C (lit.,⁴⁸ t.t. = 43,2 – 44,0 °C); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ_H = 7,47 – 7,30 (m, 5H), 6,34 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,06 (br s, 1H) ppm; **MS** (ESI+) *m/z*: vypočteno pro C₁₁H₁₂ClO₃ [M+H]⁺: 227,0, nalezeno: 227,0.

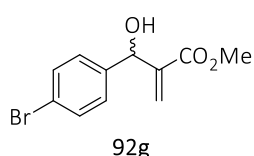
Methyl-2-((2-bromfenyl)(hydroxy)methyl)akrylát (92e)



Alkohol **92e** byl připraven dle obecného postupu A, reakcí 2-brombenzaldehydu (1,00 g; 5,44 mmol) v methanolu (2 ml) po dobu 11 dní. Tímto postupem byl získán bezbarvý olej (1,35 g; 92 %). Naměřená data odpovídají hodnotám nalezeným v literatuře.⁴⁹

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_H = 7,55 (dt, *J* = 8,0, 1,0 Hz, 2H), 7,35 (td, *J* = 7,5, 1,1 Hz, 1H), 7,17 (ddd, *J* = 8,1, 7,3, 1,8 Hz, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,56 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,22 (s, 1H) ppm; **MS** (ESI+) *m/z*: vypočteno pro C₁₁H₁₁BrNaO₃ [M+Na]⁺: 293,0, nalezeno: 293,0.

Methyl-2-((4-bromfenyl)(hydroxy)methyl)akrylát (92g)

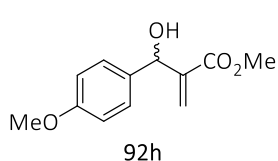


Alkohol **92g** byl připraven dle obecného postupu A, reakcí 4-brombenzaldehydu (1,00 g; 5,44 mmol) v methanolu (2 ml) po dobu 9 dní. Tímto postupem byla získána bílá pevná látka (1,00 g; 68 %). Naměřená data odpovídají hodnotám nalezeným

v literatuře.⁵⁰

t.t. = 57,8 °C; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ_H = 7,56 – 7,41 (m, 2H), 7,32 – 7,21 (m, 2H), 6,35 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,13 (br s, 1H) ppm; **MS** (ESI+) *m/z*: vypočteno pro C₁₁H₁₁BrNaO₃ [M+Na]⁺: 293,0, nalezeno: 293,0.

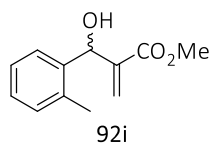
Methyl-2-(hydroxy(4-metoxyfenyl)methyl)akrylát (92h)



Alkohol **92h** byl připraven dle obecného postupu A, reakcí 4-methoxybenzaldehydu (1,00 g; 7,34 mmol) po dobu 10 dní. Tímto postupem byla získána bílá pevná látka (0,77 g; 47 %). Naměřená data odpovídají hodnotám nalezeným v literatuře.⁴⁵

t.t. = 60,4 °C (lit.,⁴⁶ t.t. = 60,0 °C); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ_H = 7,40 – 7,26 (m, 2H), 6,88 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,32 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,74 (br s, 1H) ppm; **MS** (ESI+) *m/z*: vypočteno pro C₁₂H₁₄NaO₄ [M+Na]⁺: 245,1, nalezeno: 245,1.

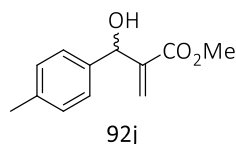
Methyl-2-(hydroxy(*o*-tolyl)methyl)akrylát (92i)



Alkohol **92i** byl připraven dle obecného postupu A, reakcí 2-methylbenzaldehydu (1,00 g; 8,32 mmol) po dobu 11 dní. Tímto postupem byl získán bezbarvý olej (0,86 g; 50 %). Naměřená data odpovídají hodnotám nalezeným v literatuře.⁵¹

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_H = 7,44 – 7,38 (m, 1H), 7,25 – 7,12 (m, 3H), 6,32 (t, *J* = 1,0 Hz, 1H), 5,81 (dt, *J* = 1,4, 0,7 Hz, 1H), 5,61 (t, *J* = 1,3 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,48 (s, 1H), 2,33 (s, 3H) ppm; **MS** (ESI+) *m/z*: vypočteno pro C₁₂H₁₄NaO₃ [M+Na]⁺: 229,1, nalezeno: 229,1.

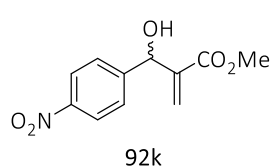
Methyl-2-(hydroxy(*p*-tolyl)methyl)akrylát (92j)



Alkohol **92j** byl připraven dle obecného postupu A, reakcí 4-methylbenzaldehydu (1,00 g; 8,32 mmol) po dobu 8 dní. Tímto postupem byla získána bílá pevná látka (1,18 g; 69 %). Naměřená data odpovídají hodnotám nalezeným v literatuře.⁴⁹

t.t. = 42,2 °C (lit.,⁵² t.t. = 41,0 – 42,0 °C); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ_H = 7,26 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,15 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 6,33 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,89 (br s, 1H), 2,34 (s, 3H) ppm; **MS** (ESI+) *m/z*: vypočteno pro C₁₂H₁₄NaO₃ [M+Na]⁺: 229,1, nalezeno: 229,1.

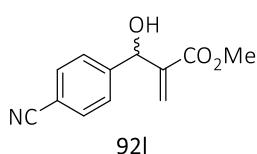
Methyl-2-(hydroxy(4-nitrofenyl)methyl)akrylát (92k)



Alkohol **92k** byl připraven dle obecného postupu A, reakcí 4-nitrobenzaldehydu (1,00 g; 6,61 mmol) v methanolu (2 ml) po dobu 5 dní. Tímto postupem byla získána žlutá pevná látka (1,00 g; 64 %). Naměřená data odpovídají hodnotám nalezeným v literatuře.⁴⁵

t.t. = 69,8 °C (lit.,⁵³ t.t. = 70,2 °C); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ_H = 8,28 – 8,06 (m, 2H), 7,68 – 7,47 (m, 2H), 6,39 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,62 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,32 (br s, 1H) ppm; **MS** (ESI+) *m/z*: vypočteno pro C₁₁H₁₂NO₅ [M+H]⁺: 238,1, nalezeno: 238,1

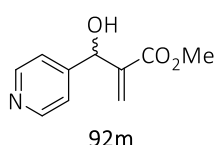
Methyl-2-((4-kyanfenyl)(hydroxy)methyl)akrylát (92l)



v literatuře.⁴⁵

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta_{\text{H}} = 7,73 - 7,58$ (m, 2H), $7,58 - 7,43$ (m, 2H), 6,38 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,58 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,24 (br s, 1H) ppm; **MS** (ESI) *m/z*: vypočteno pro C₁₂H₁₁NaNO₃ [M+Na]⁺: 240,1, nalezeno: 240,1.

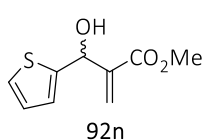
Methyl-2-(hydroxy(pyridin-4-yl)methyl)akrylát (92m)



Naměřená data odpovídají hodnotám nalezeným v literatuře.⁵³

t.t. = 141,9 °C (lit.,⁵³ t.t. = 129,5 °C); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): $\delta_{\text{H}} = 8,66 - 8,36$ (m, 2H), 7,35 (d, *J* = 1,6 Hz, 2H), 6,38 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,58 (s, 1H), 3,72 (s, 3H) ppm; **MS** (ESI+) *m/z*: vypočteno pro C₁₀H₁₁NaNO₃ [M+Na]⁺: 216,0, nalezeno: 216,0.

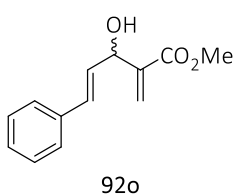
Methyl-2-(hydroxy(thiofen-2-yl)methyl)akrylát (92n)



odpovídají hodnotám nalezeným v literatuře.⁴⁶

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta_{\text{H}} = 7,28 - 7,24$ (m, 1H), $7,00 - 6,92$ (m, 2H), 6,36 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,34 (s, 1H) ppm; **MS** (ESI+) *m/z*: vypočteno pro C₉H₁₀NaO₃S [M+Na]⁺: 221,0, nalezeno: 221,0.

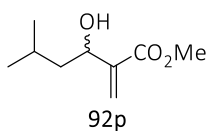
Methyl-(*E*)-3-hydroxy-2-methylene-5-fenylpent-4-enoát (92o)



Alkohol **92o** byl připraven dle obecného postupu A, reakcí *trans*-cinnamaldehydu (1,00 g; 7,57 mmol) po dobu 7 dní. Tímto postupem byla získána bílá pevná látka (0,81 g; 49 %). Naměřená data odpovídají hodnotám nalezeným v literatuře.⁵⁰

t.t. = 57,7 °C (lit.,⁵⁴ t.t. = 62,0 °C); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ_H = 7,45 – 7,38 (m, 2H), 7,38 – 7,23 (m, 3H), 6,69 (dd, *J* = 15,9, 1,2 Hz, 1H), 6,42 – 6,24 (m, 2H), 5,95 (q, *J* = 0,9 Hz, 1H), 5,16 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,06 (s, 1H) ppm; **MS** (ESI+) *m/z*: vypočteno pro C₁₃H₁₄NaO₃ [M+Na]⁺: 241,1, nalezeno: 241,1.

Methyl-3-hydroxy-5-methyl-2-methylenehexanoát (92p)

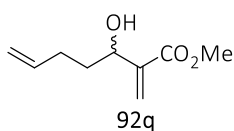


Alkohol **92p** byl připraven dle obecného postupu A, reakcí isovarelaldehydu (1,00 g; 11,61 mmol) v methanolu (2 ml) po dobu 9 dní. Tímto postupem byl získán bezbarvý olej (1,30 g; 65 %).

Naměřená data odpovídají hodnotám nalezeným v literatuře.⁵⁵

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_H = 6,20 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,46 (dd, *J* = 9,0, 4,5 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,37 (br s, 1H), 1,86 – 1,71 (m, 1H), 1,63 – 1,52 (m, 1H), 1,43 (dddd, *J* = 14,5, 8,7, 4,8, 1,3 Hz, 1H), 0,95 (d, *J* = 4,5 Hz, 2H), 0,93 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H) ppm; **MS** (ESI+) *m/z*: vypočteno pro C₉H₁₆NaO₃ [M+Na]⁺: 195,1, nalezeno: 195,1.

Methyl-3-hydroxy-2-methylenehept-6-enoát (92q)

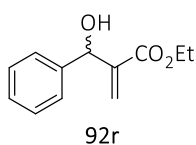


Alkohol **92q** byl připraven dle obecného postupu A, reakcí pent-4-enalu (1,00 g; 11,88 mmol) po dobu 5 dní. Tímto postupem byla získána bezbarvá kapalina (1,03 g; 51 %). Naměřená data

odpovídají hodnotám nalezeným v literatuře.⁵⁶

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6,23 (s, 1H), 5,94 – 5,73 (m, 2H), 5,12 – 4,92 (m, 2H), 4,42 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H), 3,78 (d, *J* = 2,0 Hz, 3H), 2,47 – 2,32 (m, 1H), 2,31 – 2,04 (m, 2H), 1,84 – 1,62 (m, 2H) ppm; **MS** (ESI+) *m/z*: vypočteno pro C₁₉H₁₄NaO₃ [M+Na]⁺: 193,1, nalezeno: 193,1.

Ethyl-2-(hydroxy(fenyl)methyl)akrylát (92r)

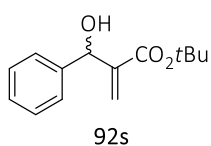


Alkohol **92r** byl připraven dle obecného postupu A, reakcí benzaldehydu (1,00 g; 9,42 mmol) po dobu 13 dní. Tímto postupem byl získán bezbarvý olej (1,57 g; 81 %). Naměřená data odpovídají

hodnotám nalezeným v literatuře.⁵⁷

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_H = 7,44 – 7,26 (m, 5H), 6,34 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,56 (s, 1H), 4,17 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,82 (br s, 1H), 1,24 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H) ppm; **MS** (ESI+) *m/z*: vypočteno pro C₁₂H₁₄NaO₃ [M+Na]⁺: 229,1, nalezeno: 229,1.

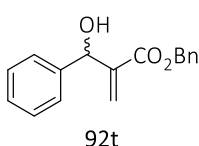
***tert*-Butyl-2-(hydroxy(fenyl)methyl)akrylát (92s)**



Alkohol **92s** byl připraven dle obecného postupu A, reakcí benzaldehydu (1,00 g; 9,42 mmol) po dobu 15 dní. Tímto postupem byl získán bezbarvý olej (1,35 g; 61 %). Naměřená data odpovídají hodnotám nalezeným v literatuře.⁵⁸

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta_{\text{H}} = 7,41 - 7,26$ (m, 5H), 6,25 (dd, $J = 1,3, 0,7$ Hz, 1H), 5,72 (t, $J = 1,3$ Hz, 1H), 5,50 (s, 1H), 2,84 (s, 1H), 1,40 (s, 9H) ppm; **MS** (ESI+) m/z : vypočteno pro C₁₄H₁₈NaO₃ [M+Na]⁺: 257,1, nalezeno: 257,1.

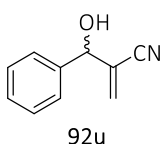
Benzyl-2-(hydroxy(fenyl)methyl)akrylát (92t)



Alkohol **92t** byl připraven dle obecného postupu A, reakcí benzaldehydu (1,00 g; 9,42 mmol) po dobu 15 dní. Tímto postupem byla získána bílá pevná látka (2,02 g; 80 %). Naměřená data odpovídají hodnotám nalezeným v literatuře.⁵⁹

t.t. = 42,5 °C; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): $\delta_{\text{H}} = 7,40 - 7,25$ (m, 10H), 6,42 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,61 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 2,93 (br s, 1H) ppm; **MS** (ESI+) m/z : vypočteno pro C₁₇H₁₆NaO₃ [M+Na]⁺: 291,1, nalezeno: 291,1.

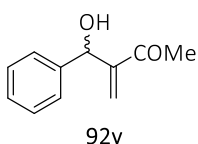
2-(Hydroxy(fenyl)methyl)akrylonitril (92u)



Alkohol **92u** byl připraven dle obecného postupu A, reakcí benzaldehydu (1,00 g; 9,42 mmol) po dobu 24 hodin. Tímto postupem byla získána bezbarvá kapalina (1,20 g; 80 %). Naměřená data odpovídají hodnotám nalezeným v literatuře.⁶⁰

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta_{\text{H}} = 7,50 - 7,32$ (m, 5H), 6,12 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,31 (s, 1H), 2,32 (s, 1H) ppm; **MS** (ESI+) m/z : vypočteno pro C₁₀H₉NNaO [M+Na]⁺: 182,1, nalezeno: 182,1.

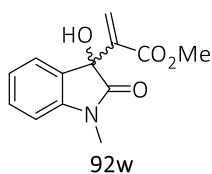
3-(Hydroxy(fenyl)methyl)but-3-en-2-on (92v)



Alkohol **92v** byl připraven dle obecného postupu A, reakcí benzaldehydu (1,00 g; 9,42 mmol) po dobu 5 dní. Tímto postupem byl získán bezbarvý olej (0,43 g; 26 %). Naměřená data odpovídají hodnotám nalezeným v literatuře.⁶¹

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta_{\text{H}} = 7,43 - 7,36$ (m, 3H), 7,36 - 7,28 (m, 2H), 6,24 (s, 1H), 6,02 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,66 (s, 1H), 2,66 (br s, 1H), 2,38 (s, 3H) ppm; **MS** (ESI+) m/z : vypočteno pro C₁₂H₁₂NaO₂ [M+Na]⁺: 199,1, nalezeno: 199,1.

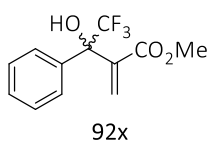
Methyl-2-(3-hydroxy-1-methyl-2-oxoindolin-3-yl)akrylát (92w)



Alkohol **92w** byl připraven dle obecného postupu A, reakcí *N*-methylisatinu (0,50 g; 3,10 mmol) v methanolu (1 ml) po dobu 24 hodin. Tímto postupem byla získána bílá pevná látka (0,61 g; 79 %) Naměřená data odpovídají hodnotám nalezeným v literatuře.⁶²

t.t. = 151,4 °C; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ_H = 7,34 (td, *J* = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,19 (ddd, *J* = 7,4, 1,3, 0,6 Hz, 1H), 7,04 (td, *J* = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 6,87 (dt, *J* = 7,9, 0,8 Hz, 1H), 6,56 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,51 (s, 1H), 3,25 (s, 3H) ppm; **MS** (ESI+) *m/z*: vypočteno pro C₁₃H₁₃NaO₄ [M+Na]⁺: 270,1, nalezeno: 270,1.

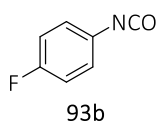
Methyl-4,4,4-trifluor-3-hydroxy-2-methylen-3-fenylbutanoát (92x)



Alkohol **92x** byla připravena dle postupu uvedeného v literatuře.⁶³ Směs methyl akrylátu (0,52 ml; 5,74 mmol; 1,0 ekv.), 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-enu (0,09 ml; 0,574 mmol, 0,1 ekv.) a 2,2,2-trifluoracetofenonu (0,81 ml; 5,74 mmol; 1,0 ekv.) byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 48 hodin. Následně reakční směs byla zředěna dichlormethanem (20 ml) a extrahována kyselinou chlorovodíkovou (1M vodný roztok, 1 × 20 ml). Organická fáze byla extrahována solankou (2 × 20 ml) a následně byla sušena bezvodým síranem hořečnatým. Směs byla filtrována a následně zahuštěna pomocí RVO. Surový produkt byl čištěn pomocí sloupcové chromatografie v mobilní fázi hexan / EtOAc. Tímto postupem byla získána bílá pevná látka (0,69 g, 46 %). Naměřená data odpovídají hodnotám nalezeným v literatuře.⁶³

t.t. = 33,8 °C; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ_H = 7,69 – 7,49 (m, 2H), 7,49 – 7,32 (m, 3H), 6,63 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,61 (s, 1H), 3,73 (s, 3H); **¹⁹F-NMR** (376 MHz, CDCl₃): δ_F = -75,31 ppm; **MS** (ESI+) *m/z*: vypočteno pro C₁₂H₁₂F₃O₃ [M+H]⁺: 261,1, nalezeno: 261,1.

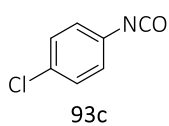
4-Fluorfenylisokyanát (93b)



Isokyanát **93b** byl připraven dle obecného postupu B, reakcí 4-fluoranilinu (1,11 g; 10,00 mmol). Surový produkt byl dočištěn destilací za sníženého tlaku při teplotě 55 °C. Tímto postupem byla získána bezbarvá kapalina (1,00 g; 73 %). Naměřená data odpovídají hodnotám nalezeným v literatuře.⁴⁴

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_H = 7,11 – 6,85 (m, 4H) ppm, **¹⁹F-NMR** (376 MHz, CDCl₃): δ_F = -115,85 ppm; **MS** (ESI-) *m/z*: vypočteno pro C₈H₇FNO₂ [M+MeOH-H]⁻: 168,1, nalezeno: 168,1.

4-Chlorfenylisokyanát (93c)

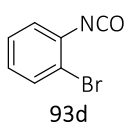


Isokyanát **93c** byl připraven dle obecného postupu B, reakcí 4-chloranilinu (1,28 g; 10,00 mmol). Surový produkt byl dočištěn destilací za sníženého tlaku při teplotě 95 °C. Tímto postupem byla získána bezbarvá kapalina (1,29 g; 84 %). Naměřená data odpovídají hodnotám nalezeným v literatuře.⁴⁴

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta_{\text{H}} = 7,32$ (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), $7,06$ (d, $J = 8,9$ Hz, 1H) ppm;

MS (ESI-) m/z : vypočteno pro C₈H₇ClNO₂ [M+MeOH-H]⁺: 184,0, nalezeno: 184,0.

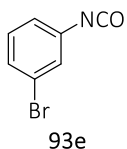
2-Bromfenylisokyanát (93d)



Isokyanát **93d** byl připraven dle obecného postupu B, reakcí 2-bromanilinu (1,72 g; 10,00 mmol). Surový produkt byl dočištěn destilací za sníženého tlaku při teplotě 170 °C. Tímto postupem byla získána bezbarvá kapalina (1,60 g; 81 %). Naměřená data odpovídají hodnotám nalezeným v literatuře.⁶⁴

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta_{\text{H}} = 7,57$ (dd, $J = 8,0, 1,4$ Hz, 1H), $7,29 - 7,21$ (m, 1H), $7,15 - 7,02$ (m, 2H) ppm; **MS** (ESI-) m/z : vypočteno pro C₈H₇BrNO₂ [M+MeOH-H]⁺: 228,0, nalezeno: 228,0.

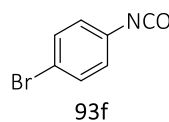
3-Bromfenylisokyanát (93e)



Isokyanát **93e** byl připraven dle obecného postupu B, reakcí 3-bromanilinu (1,72 g; 10,00 mmol). Surový produkt byl dočištěn destilací za sníženého tlaku při teplotě 140 °C. Tímto postupem byla získána bezbarvá kapalina (1,84 g; 93 %). Naměřená data odpovídají hodnotám nalezeným v literatuře.⁶⁴

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta_{\text{H}} = 7,37 - 7,28$ (m, 1H), $7,26$ (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), $7,19$ (td, $J = 7,9, 2,0$ Hz, 1H), $7,03$ (dt, $J = 8,4, 1,9$ Hz, 1H) ppm; **MS** (ESI-) m/z : vypočteno pro C₈H₇BrNO₂ [M+MeOH-H]⁺: 228,0, nalezeno: 228,0

4-Bromfenylisokyanát (93f)

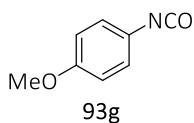


Isokyanát **93f** byl připraven dle obecného postupu B, reakcí 4-bromanilinu (1,72 g; 10,00 mmol). Surový produkt byl dočištěn destilací za sníženého tlaku při teplotě 95 °C. Tímto postupem byla získána bezbarvá kapalina (1,85 g; 93 %). Naměřená data odpovídají hodnotám nalezeným v literatuře.⁴⁴

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta_{\text{H}} = 7,40$ (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), $6,92$ (d, $J = 9,0$ Hz, 2H) ppm;

MS (ESI-) m/z : vypočteno pro C₈H₇BrNO₂ [M+MeOH-H]⁺: 228,0, nalezeno: 228,0.

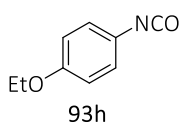
4-Methoxyfenylisokyanát (93g)



Isokyanát **93g** byl připraven dle obecného postupu B, reakcí 4-methoxyanilinu (1,39 g; 10,00 mmol). Surový produkt byl dočištěn destilací za sníženého tlaku při teplotě 120 °C. Tímto postupem byla získána bezbarvá kapalina (1,37 g; 92 %). Naměřená data odpovídají hodnotám nalezeným v literatuře.⁴⁴

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_{H} = 7,02 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H) ppm; **MS** (ESI-) m/z : vypočteno pro C₉H₁₀NO₃ [M+MeOH-H]⁻: 180,1, nalezeno: 180,1.

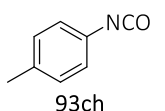
4-Ethoxyfenylisokyanát (93h)



Isokyanát **93h** byl připraven dle obecného postupu B, reakcí 4-ethoxyanilinu (1,37 g; 10,00 mmol). Surový produkt byl dočištěn destilací při teplotě 60 °C. Tímto postupem byla získána bezbarvá kapalina (0,96 g; 59 %). Naměřená data odpovídají hodnotám nalezeným v literatuře.⁴⁴

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_{H} = 7,05 – 6,97 (m, 2H), 6,87 – 6,77 (m, 2H), 4,00 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,41 (t, J = 7,0 Hz, 3H) ppm; **MS** (ESI-) m/z : vypočteno pro C₁₀H₁₂NO₃ [M+MeOH-H]⁻: 194,1, nalezeno: 194,1.

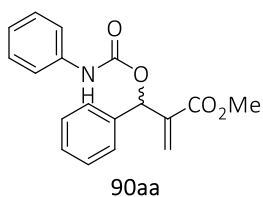
4-Tolylisokyanát (93ch)



Isokyanát **93ch** byl připraven dle obecného postupu B, reakcí 4-methylanilinu (0,81 g; 7,56 mmol). Produkt byl dočištěn destilací za sníženého tlaku při teplotě 135 °C. Tímto postupem byla získána bezbarvá kapalina (0,86 g; 85 %). Naměřená data odpovídají hodnotám nalezeným v literatuře.⁴⁴

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_{H} = 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,98 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H) ppm; **MS** (ESI-) m/z : vypočteno pro C₉H₁₀NO₂ [M+MeOH-H]⁻: 164,1, nalezeno: 164,1.

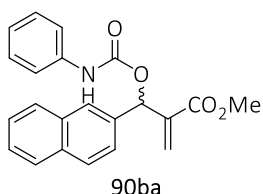
Methyl-2-(fenyl((fenylkarbamoyl)oxy)methyl)akrylát (90aa)



Karbamát **90aa** byl připraven dle obecného postupu C, reakcí alkoholu **92a** (2,00 g; 10,41 mmol). Produkt byl získán jako bílá pevná látka (2,20 g; 68 %) následnou rekrystalizací z vroucího ethanolu.

t.t. = 105,9 °C; **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ_H = 7,46 – 7,24 (m, 9H), 7,06 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 3,72 (s, 3H) ppm; **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ_C = 165,4, 152,0, 139,6, 137,7, 137,6, 129,0 (2C), 128,5 (2C), 128,4, 127,6 (2C), 126,0 (2C), 123,6, 118,5, 74,1, 52,0 ppm; **IČ** (KBr): ν = 3357, 3135, 3067, 3028, 3007, 2909, 1906, 1730, 1703, 1631, 1598, 1539, 1500, 1446, 1396, 1359, 1314, 1290, 1257, 1219, 1129, 1054, 1027 cm⁻¹; **HRMS** (ESI+) *m/z*: vypočteno pro C₁₈H₁₇NNaO₄ [M+Na]⁺: 334,1054, nalezeno: 334,1050.

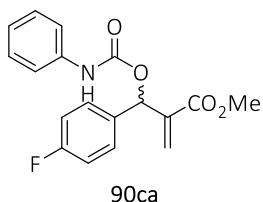
Methyl-2-(naftalen-2-yl((fenylkarbamoyl)oxy)methyl)akrylát (90ba)



Karbamát **90ba** byl připraven dle obecného postupu C, reakcí alkoholu **92b** (500,0 mg; 2,06 mmol). Tímto postupem byl získán bezbarvý olej (700,0 mg; 94 %).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ_H = 7,91 (s, 1H), 7,88 – 7,82 (m, 3H), 7,56 – 7,47 (m, 4H), 7,40 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,33 – 7,29 (m, 2H), 7,08 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 3,73 (s, 3H) ppm; **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ_C = 165,4, 151,9, 139,6, 137,5, 135,0, 133,2, 133,1, 129,0 (2C), 128,5, 128,3, 128,2, 127,6, 127,6, 127,0, 126,4, 126,2, 126,1, 125,0 (2C), 123,6, 118,5, 74,2, 52,0 ppm; **IČ** (KBr): ν = 3339, 3049, 2953, 2845, 1924, 1703, 1601, 1542, 1503, 1443, 1311, 1225, 1153, 1057, 1030 cm⁻¹; **HRMS** (ESI+) *m/z*: vypočteno pro C₂₂H₂₀NO₄ [M+H]⁺: 362,1387, nalezeno: 362,1387.

Methyl-2-((4-fluorfenyl)((fenylkarbamoyl)oxy)methyl)akrylát (90ca)

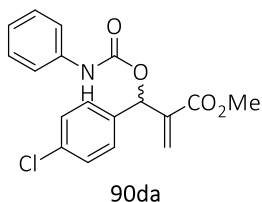


Karbamát **90ca** byl připraven dle obecného postupu C, reakcí alkoholu **92c** (500,0 mg; 2,38 mmol). Tímto postupem byla získána bílá pevná látka (677,4 mg; 87 %).

t.t. = 75,0 °C; **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ_H = 7,39 (ddd, *J* = 13,2, 6,8, 4,1 Hz, 4H), 7,33 – 7,27 (m, 2H), 7,10 – 7,01 (m, 3H), 6,84 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,43 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 3,71 (s, 3H) ppm; **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ_C = 165,3, 162,6 (d, *J* = 247,5 Hz, 1C), 151,9, 139,5, 137,5, 133,6, 133,6, 129,5, 129,4, 129,0 (2C), 125,8, 123,7, 118,5, 115,5, 115,4, 73,4, 52,0 ppm; **¹⁹F-NMR**

(376 MHz, CDCl₃): $\delta_F = -113,28$ ppm; **IČ** (KBr): $\nu = 3339, 3294, 3198, 3141, 3076, 2956, 1736, 1703, 1634, 1601, 1545, 1512, 1446, 1398, 1317, 1299, 1281, 1260, 1219, 1150, 1087, 1048, 1027$ cm⁻¹; **HRMS** (ESI+) m/z : vypočteno pro C₁₈H₁₆FNNaO₄ [M+Na]⁺: 352,0992; nalezeno: 352,0956.

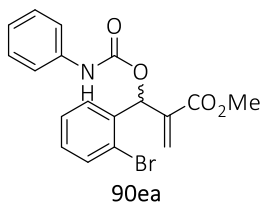
Methyl-2-((4-chlorfenyl)((fenylkarbamoyl)oxy)methyl)akrylát (90da)



Karbamát **90da** byl připraven dle obecného postupu C, reakcí alkoholu **92d** (500,0 mg; 2,21 mmol). Tímto postupem byla získána bílá pevná látka (731,2 mg; 96 %).

t.t. = 106,6 °C; **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): $\delta_H = 7,43 - 7,27$ (m, 9H), 7,07 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 3,72 (s, 3H) ppm; **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): $\delta_C = 165,2, 151,8, 139,3, 137,4, 136,3, 134,3, 129,0, 128,97$ (2C), 128,70 (2C), 126,1 (2C), 123,71, 119,93, 118,52, 73,43, 52,06 ppm; **IČ** (KBr): $\nu = 3611, 3300, 3144, 3061, 3040, 2953, 2642, 2786, 2582, 2361, 2340, 2319, 2289, 2056, 1802, 1733, 1715, 1598, 1545, 1440, 1231, 1177, 1156, 1084, 1063, 1033$ cm⁻¹; **HRMS** (ESI+): m/z : vypočteno pro C₁₈H₁₇ClNO₄ [M+H]⁺: 346,0852, nalezeno: 346,0841.

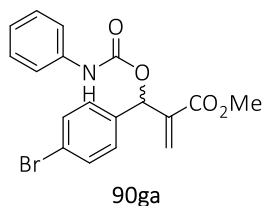
Methyl-2-((2-bromfenyl)((fenylkarbamoyl)oxy)methyl)akrylát (90ea)



Karbamát **90ea** byl připraven dle obecného postupu C, reakcí alkoholu **92e** (500,0 mg; 1,84 mmol). Tímto postupem byl získán bezbarvý olej (659,6 mg; 92 %).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): $\delta_H = 7,60$ (dd, $J = 8,0, 1,2$ Hz, 1H), 7,46 – 7,36 (m, 3H), 7,36 – 7,27 (m, 3H), 7,23 – 7,15 (m, 2H), 7,07 (dt, $J = 7,4, 1,1$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 3,76 (s, 3H) ppm; **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): $\delta_C = 165,4, 151,7, 138,3, 137,5, 137,0, 133,3, 129,9, 129,4, 129,1$ (2C), 128,5, 128,3, 127,5, 123,6 (2C), 118,4, 73,3, 52,2 ppm; **IČ** (KBr): $\nu = 3650, 3620, 3339, 3303, 3055, 3028, 2950, 2854, 2579, 2358, 2053, 1738, 1724, 1604, 1542, 1443, 1365, 1347, 1308, 1234, 1216, 1165, 1144, 1123, 1084, 1057, 1027$ cm⁻¹; **HRMS** (ESI+) m/z : vypočteno pro C₁₈H₁₇BrNO₄ [M+H]⁺: 390,0345, nalezeno: 390,0336.

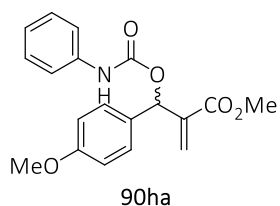
Methyl-2-((4-bromfenyl)((fenylkarbamoyl)oxy)methyl)akrylát (90ga)



Karbamát **90ga** byl připraven dle obecného postupu C, reakcí alkoholu **92g** (500,0 mg; 1,84 mmol). Tímto postupem byl získán bezbarvý olej (622,3 mg; 87 %).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): $\delta_{\text{H}} = 7,48$ (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,36 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,30 (t, $J = 7,5$ Hz, 4H), 7,07 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 3,72 (s, 3H) ppm; **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): $\delta_{\text{C}} = 165,20, 151,8, 139,3, 137,4, 136,9, 131,7$ (2C), 129,3 (2C), 129,1 (2C), 126,2 (2C), 123,8, 122,6, 118,6, 73,5, 52,1 ppm; **IČ** (KBr): $\nu = 3626, 3569, 3414, 3387, 3285, 3144, 3120, 3064, 3034, 2956, 2848, 2783, 2579, 2354, 2340, 1906, 1864, 1793, 1763, 1715, 1592, 1542, 1506, 1491, 1437, 1413, 1269, 1234, 1153, 1072, 1057, 1030, 1009$ cm⁻¹; **HRMS** (ESI+) m/z : vypočteno pro C₁₈H₁₆BrNNaO₄ [M+Na]⁺: 412,0158, nalezeno: 412,0155.

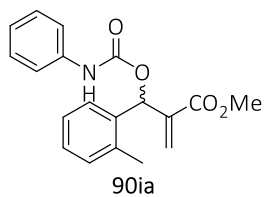
Methyl-2-((4-methoxyfenyl)((fenylkarbamoyl)oxy)methyl)akrylát (90ha)



Karbamát **90ha** byl připraven dle obecného postupu C, reakcí alkoholu **92h** (500,0 mg; 2,25 mmol). Tímto postupem byl získán bezbarvý olej (315,2 mg; 41 %).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): $\delta_{\text{H}} = 7,40$ (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,36 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,31 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,08 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,73 (s, 3H) ppm; **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): $\delta_{\text{C}} = 165,5, 159,6, 152,1, 139,7, 137,6, 129,7, 129,1$ (2C), 129,0 (2C), 125,3, 123,5, 118,5, 113,9 (2C), 73,8, 55,2, 52,0 ppm; **IČ** (KBr): $\nu = 3587, 3530, 3327, 3132, 3067, 3049, 3007, 2953, 2908, 2839, 2555, 2343, 2062, 1859, 1742, 1721, 1595, 1539, 1506, 1440, 1401, 1242, 1216, 1174, 1153, 1114, 1081, 1051, 1027$ cm⁻¹; **HRMS** (ESI+) m/z : vypočteno pro C₁₉H₁₉NNaO₅ [M+Na]⁺: 364,1162, nalezeno: 364,1155.

Methyl-2-(((fenylkarbamoyl)oxy)(*o*-tolyl)methyl)akrylát (90ia)

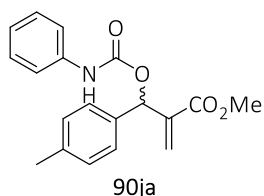


Karbamát **90ia** byl připraven dle obecného postupu C, reakcí alkoholu **92i** (500,0 mg; 2,42 mmol). Tímto postupem byl získán bezbarvý olej (755,3 mg; 96 %).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): $\delta_{\text{H}} = 7,37$ (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,34 – 7,27 (m, 3H), 7,26 – 7,17 (m, 3H), 7,06 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,46 (s, 3H) ppm; **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃):

$\delta_C = 165,6, 152,0, 139,3, 137,6, 136,7, 135,6, 130,7, 129,1$ (2C), 128,5, 127,0, 126,6, 126,1, 123,6 (2C), 118,5, 71,0, 52,1, 19,2 ppm; **IČ** (KBr): $\nu = 3342, 3129, 3058, 3025, 2953, 1724, 1700, 1631, 1601, 1545, 1503, 1440, 1395, 1317, 1269, 1216, 1153, 1108, 1084, 1048, 1027, 1000$ cm⁻¹; **HRMS** (ESI+) m/z : vypočteno pro C₁₉H₁₉NNaO₄ [M+Na]⁺: 348,1205, nalezeno: 348,1206.

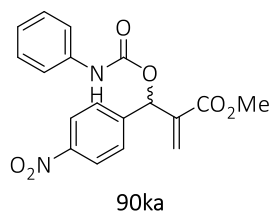
Methyl-2-(((fenyلكarbamoyl)oxy)(*p*-tolyl)methyl)akrylát (90ja)



Karbamát **90ja** byl připraven dle obecného postupu C, reakcí alkoholu **92j** (500,0 mg; 2,42 mmol). Tímto postupem byl získán bezbarvý olej (653,5 mg; 83 %).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): $\delta_H = 7,38$ (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,33 – 7,26 (m, 4H), 7,19 – 7,14 (m, 2H), 7,06 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,35 (s, 3H) ppm; **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): $\delta_C = 165,5, 152,1, 139,7, 138,3, 137,7, 134,7, 129,2$ (2C), 129,0 (2C), 127,6 (2C), 125,6 (2C), 123,5, 118,5, 74,0, 52,00, 21,2 ppm; **IČ** (KBr): $\nu = 3539, 3297, 3132, 3061, 3028, 2950, 2866, 2567, 2307, 2053, 1796, 1736, 1601, 1559, 1353, 1228, 1156, 1087, 1060$ cm⁻¹; **HRMS** (ESI+) m/z : vypočteno pro C₁₉H₁₉NNaO₄ [M+Na]⁺: 348,1210, nalezeno: 348,1206.

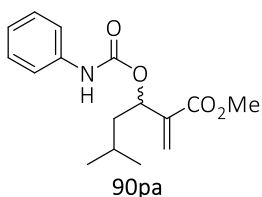
Methyl-2-(((4-nitrofenyl)((fenyلكarbamoyl)oxy)methyl)akrylát (90ka)



Karbamát **90ka** byl připraven dle obecného postupu C, reakcí alkoholu **92k** (500,0 mg; 2,11 mmol). Tímto postupem byl získán žlutý olej (734,6 mg; 98 %).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): $\delta_H = 8,23$ (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,67 – 7,59 (m, 2H), 7,41 – 7,36 (m, 2H), 7,33 (dd, $J = 8,6, 7,3$ Hz, 2H), 7,11 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,78 (br s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 3,75 (s, 3H) ppm; **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): $\delta_C = 164,9, 151,5, 147,7, 145,1, 138,6, 137,1, 129,1$ (2C), 128,3 (2C), 127,1 (2C), 123,7 (2C), 118,6, 73,1, 52,2, 29,6 ppm; **IČ** (KBr): $\nu = 3512, 3461, 3422, 3375, 3035, 2920, 2857, 2358, 1954, 1718, 1649, 1622, 1604, 1566, 1545, 1524, 1497, 1464, 1443, 1377, 1344, 1308, 1263, 1231, 1180, 1153, 1111, 1076, 1030$ cm⁻¹; **HRMS** (ESI+) m/z : vypočteno pro C₁₈H₁₇N₂O₆ [M+H]⁺: 357,1104, nalezeno: 357,1081.

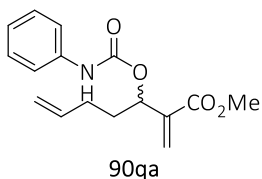
Methyl-5-methyl-2-methylene-3-((fenylkarbamoyl)oxy)hexanoát (90pa)



Karbamát **90pa** byl připraven dle obecného postupu C, reakcí alkoholu **92p** (500,0 mg; 2,90 mmol). Tímto postupem byl získán bezbarvý olej (786,0 mg; 93 %).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): $\delta_{\text{H}} = 7,39$ (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,32 – 7,27 (m, 2H), 7,06 (tt, $J = 7,4, 1,2$ Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,29 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 5,83 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 5,71 – 5,60 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 1,74 (dpd, $J = 8,7, 6,6, 5,0$ Hz, 1H), 1,67 (ddd, $J = 14,3, 9,3, 5,0$ Hz, 1H), 1,57 (ddd, $J = 14,0, 8,8, 3,8$ Hz, 1H), 0,98 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 0,95 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H) ppm; **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): $\delta_{\text{C}} = 165,7, 152,5, 140,8, 137,7, 129,0$ (2C), 125,0 (2C), 123,4, 118,4, 71,7, 51,9, 43,8, 24,9, 23,1, 21,7 ppm; **IČ** (KBr): $\nu = 3527, 3390, 3052, 3025, 2956, 2869, 1721, 1712, 1646, 1625, 1598, 1500, 1467, 1437, 1386, 1368, 1290, 1257, 1219, 1150, 1084, 1063$ cm⁻¹; **HRMS** (ESI+) m/z : vypočteno pro C₁₆H₂₁NNaO₄ [M+Na]⁺: 314,1369, nalezeno: 314,1363.

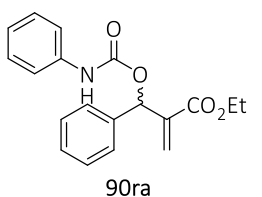
Methyl-2-methylene-3-((fenylkarbamoyl)oxy)hept-6-enoát (90qa)



Karbamát **90qa** byl připraven dle obecného postupu C, reakcí alkoholu **92q** (500,0 mg; 2,94 mmol). Tímto postupem byl získán bezbarvý olej (467,5 mg; 55 %).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): $\delta_{\text{H}} = 7,39$ (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,30 (dd, $J = 8,6, 7,3$ Hz, 2H), 7,06 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,90 – 5,77 (m, 2H), 5,63 (dd, $J = 8,3, 4,3$ Hz, 1H), 5,11 – 4,94 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,24 – 2,09 (m, 2H), 1,93 (dddd, $J = 13,9, 9,5, 6,5, 4,4$ Hz, 1H), 1,83 (dtd, $J = 14,3, 8,7, 5,9$ Hz, 1H) ppm; **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): $\delta_{\text{C}} = 165,6, 152,4, 140,0, 137,7, 137,3, 129,0$ (2C), 125,6, 123,5, 118,5 (2C), 115,3, 72,6, 52,0, 33,5, 29,6 ppm; **IČ** (KBr): $\nu = 3357, 3336, 3324, 3138, 3067, 2956, 2851, 1703, 1631, 1604, 1548, 1500, 1446, 1275, 1222, 1162, 1126, 1084, 1060, 1030$ cm⁻¹; **HRMS** (ESI+) m/z : vypočteno pro C₁₆H₁₉NNaO₄ [M+Na]⁺: 312,1206, nalezeno: 312,1206.

Ethyl-2-(fenyl((fenylkarbamoyl)oxy)methyl)akrylát (90ra)

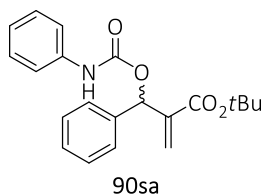


Karbamát **90ra** byl připraven dle obecného postupu C, reakcí alkoholu **92r** (500,0 mg; 2,42 mmol). Tímto postupem byla získána bílá pevná látka (762,7 mg; 98 %).

t.t. = 105,9 °C; **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): $\delta_{\text{H}} = 7,48 - 7,24$ (m, 9H), 7,04 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,15

(qd, $J = 7,1, 2,8$ Hz, 2H), 1,20 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{C}} = 165,0, 152,0, 139,9, 137,8, 137,6, 129,0$ (2C), 128,43 (2C), 128,39, 127,6 (2C), 125,6 (2C), 123,5, 118,5, 74,2, 61,0, 13,9 ppm; $\text{I}\check{\text{C}}$ (KBr): $\nu = 3426, 3288, 3195, 3135, 3067, 2996, 2959, 2939, 2902, 2777, 1715, 1682, 1601, 1542, 1500, 1446, 1389, 1257, 1231, 1198, 1174, 1153, 1117, 1075, 1054, 1027$ cm^{-1} ; **HRMS** (ESI+) m/z : vypočteno pro $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 326,1394, nalezeno: 326,1387.

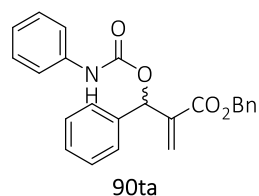
terc-Butyl-2-(fenyl((fenylkarbamoyl)oxy)methyl)akrylát (90sa)



Karbamát **90sa** byl připraven dle obecného postupu C, reakcí alkoholu **92s** (500,0 mg; 2,13 mmol). Tímto postupem byla získána bílá pevná látka (742,6 mg; 98 %).

t.t. = 74,8 °C; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{H}} = 7,42 - 7,17$ (m, 9H), 7,00 (ddt, $J = 7,3, 5,8, 1,2$ Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,72 (s, 1H), 1,32 (s, 9H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{C}} = 164,2, 152,1, 141,1, 137,9, 137,6, 129,0$ (2C), 128,39 (2C), 128,36, 127,8, 124,8, 123,5, 118,5, 81,6, 74,4, 27,8 (3C) ppm; $\text{I}\check{\text{C}}$ (KBr): $\nu = 3348, 3135, 3067, 3019, 2977, 2935, 2872, 1739, 1706, 1631, 1598, 1542, 1506, 1440, 1368, 1344, 1320, 1261, 1213, 1147, 1064, 1048, 1024$ cm^{-1} ; **HRMS** (ESI+) m/z : vypočteno pro $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NNaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 348,1201, nalezeno: 348,1206.

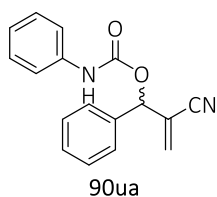
Benzyl-2-(fenyl((fenylkarbamoyl)oxy)methyl)akrylát (90ta)



Karbamát **90ta** byl připraven dle obecného postupu C, reakcí alkoholu **92t** (500,0 mg; 2,06 mmol). Tímto postupem byl získán bezbarvý olej (750,1 mg; 95 %).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{H}} = 7,41 - 7,27$ (m, 12H), 7,24 – 7,20 (m, 2H), 7,06 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 5,19 – 5,10 (m, 2H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{C}} = 164,8, 151,9, 139,6, 137,6, 137,5, 135,4, 129,0$ (2C), 128,49 (2C), 128,45 (2C), 128,4 (2C), 128,2, 128,1 (2C), 127,7 (2C), 126,3, 123,6, 118,5, 74,2, 66,7 ppm; $\text{I}\check{\text{C}}$ (KBr): $\nu = 3653, 3614, 3566, 3318, 3064, 3037, 2576, 2343, 2083, 1829, 1736, 1715, 1595, 1539, 1443, 1225, 1216, 1177, 1156, 1108, 1081, 1054, 1027$ cm^{-1} ; **HRMS** (ESI) m/z : vypočteno pro $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 388,1546, nalezeno: 388,1543.

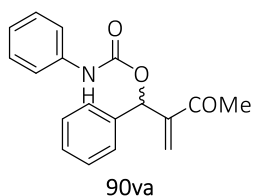
2-Kyan-1-fenylallyl fenylkarbamát (90ua)



Karbamát **90ua** byl připraven dle obecného postupu C, reakcí alkoholu **92u** (500,0 mg; 3,14 mmol). Tímto postupem byla získána bílá látka (192,1 mg; 22 %).

t.t. = 79,5 °C; **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ_H = 7,55 – 7,35 (m, 7H), 7,32 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,10 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 6,07 (s, 1H) ppm; **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ_C = 151,5, 137,1, 135,7, 132,3, 129,3 (2C), 129,1 (2C), 129,0 (2C), 126,8 (2C), 124,0, 123,3, 118,7, 116,2, 75,3 ppm; **IČ** (KBr): ν = 3315, 3192, 3141, 3111, 3094, 3070, 3037, 2992, 2968, 2771, 2235, 1942, 1853, 1733, 1688, 1601, 1551, 1503, 1446, 1413, 1329, 1311, 1287, 1222, 1189, 1156, 1087, 1066, 1033 cm⁻¹; **HRMS** (ESI+) *m/z*: vypočteno pro C₁₇H₁₄N₂NaO₂ [M+Na]⁺: 301,0947, nalezeno: 301,0948.

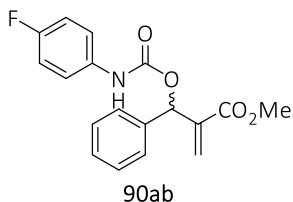
2-Methylen-3-oxo-1-fenylbutyl fenylkarbamát (90va)



Karbamát **90va** byl připraven dle obecného postupu C, reakcí alkoholu **92v** (500,0 mg; 2,84 mmol). Tímto postupem byl získán bezbarvý olej (656,2 mg; 92 %).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ_H = 7,42 – 7,39 (m, 2H), 7,39 – 7,32 (m, 4H), 7,32 – 7,27 (m, 3H), 7,06 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 2,33 (s, 3H) ppm; **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ_C = 197,3, 152,0, 147,7, 138,1, 137,6, 129,0 (2C), 128,5 (2C), 128,3, 127,5 (2C), 125,2, 123,6, 118,6, 73,6, 26,2 ppm; **IČ** (KBr): ν = 3055, 3016, 2854, 1718, 1667, 1625, 1604, 1503, 1440, 1362, 1317, 1263, 1251, 1228, 1180, 1087 cm⁻¹; **HRMS** (ESI+) *m/z*: vypočteno pro C₁₇H₁₈NO [M+H]⁺: 252,1384, nalezeno: 252,1383.

Methyl-2-(((4-fluorfenyl)karbamoyl)oxy)(fenyl)methylakrylát (90ab)

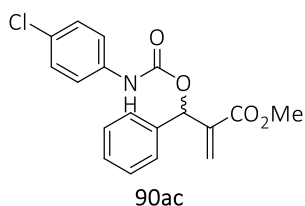


Karbamát **90ab** byl připraven dle obecného postupu C, reakcí alkoholu **92a** (500,0 mg; 2,60 mmol). Tímto postupem byla získána bílá pevná látka (666,9 mg; 78 %).

t.t. = 111,7 °C; **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ_H = 7,55 – 7,23 (m, 8H), 7,06 – 6,92 (m, 2H), 6,74 (br s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 3,72 (s, 3H) ppm; **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ_C = 165,4, 159,0 (d, *J* = 243,1 Hz, 1C), 139,6, 137,6, 133,5, 128,54 (2C), 128,51 (2C), 127,6 (2C), 126,0 (2C), 120,3, 115,7, 115,6, 74,3, 52,0 ppm; **¹⁹F-NMR** (376 MHz, CDCl₃): δ_F = -119,29 ppm; **IČ** (KBr):

$\nu = 3345, 3159, 3075, 3034, 2983, 1616, 1225, 1159, 1102, 1048 \text{ cm}^{-1}$; **HRMS** (ESI+) m/z : vypočteno pro $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{FNNaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 352,0952, nalezeno: 352,0956.

Methyl-2-(((4-chlorfenyl)karbamoyl)oxy)(fenyl)methylakrylát (90ac)

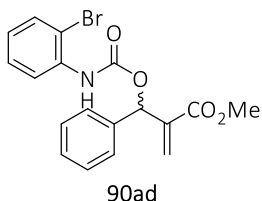


Karbamát **90ac** byl připraven dle obecného postupu C, reakcí alkoholu **92a** (500,0 mg; 2,60 mmol). Tímto postupem byla získána bílá pevná látka (753,0 mg; 84 %).

t.t. = 143,2 °C; **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{H}} = 7,47 - 7,30$ (m, 7H), 7,27 (d, $J = 2,2$ Hz, 2H), 6,78 (d, $J = 16,3$ Hz, 1H),

6,71 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 3,74 (s, 3H) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (151 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{C}} = 165,3, 151,8, 139,5, 137,5, 136,1, 129,0$ (2C), 128,5 (4C), 127,5 (2C), 126,1 (2C), 119,7, 74,3, 52,0 ppm; **IČ** (KBr): $\nu = 3276, 3135, 3111, 3067, 3007, 2974, 2906, 2911, 2906, 2059, 1712, 1662, 1628, 1601, 1545, 1515, 1437, 1416, 1365, 1302, 1226, 1198, 1156, 1111, 1060, 1026, 1003 \text{ cm}^{-1}$; **HRMS** (ESI+) m/z : vypočteno pro $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{ClNNaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 368,0658, nalezeno: 368,0660.

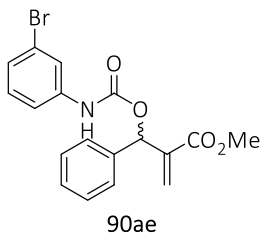
Methyl-2-(((2-bromfenyl)karbamoyl)oxy)(fenyl)methylakrylát (90ad)



Karbamát **90ad** byl připraven dle obecného postupu C, reakcí alkoholu **92a** (500,0 mg; 2,60 mmol). Tímto postupem byl získán bezbarvý olej (667,6 mg; 66 %).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{H}} = 8,14$ (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,53 – 7,48 (m, 1H), 7,46 – 7,41 (m, 2H), 7,38 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 7,36 – 7,31 (m, 1H), 7,31 – 7,27 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,93 (td, $J = 7,6, 1,6$ Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 3,74 (s, 3H) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (151 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{C}} = 165,4, 151,8, 139,5, 137,4, 135,5, 132,3, 128,6$ (3C), 128,4 (2C), 127,7, 126,2 (2C), 124,5, 120,3, 74,4, 52,1 ppm; **IČ** (KBr): $\nu = 3402, 3330, 3067, 3031, 2953, 2842, 1754, 1736, 1715, 1631, 1598, 1530, 1434, 1242, 1219, 1150, 1063, 1036, 1024 \text{ cm}^{-1}$; **HRMS** (ESI+) m/z : vypočteno pro $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{BrNNaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 412,0151, nalezeno: 412,0155.

Methyl-2-(((3-bromfenyl)karbamoyl)oxy)(fenyl)methylakrylát (90ae)

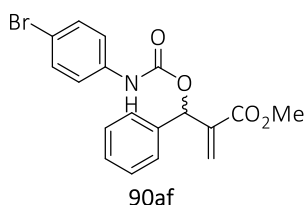


Karbamát **90ae** byl připraven dle obecného postupu C, reakcí alkoholu **92a** (500,0 mg; 2,60 mmol). Tímto postupem byl získán bezbarvý olej (758,6 mg; 75 %).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{H}} = 7,66$ (s, 1H), 7,42 – 7,37 (m, 2H), 7,37 – 7,29 (m, 3H), 7,24 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,19 – 7,15 (m, 1H), 7,15 – 7,07 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 3,70 (s, 3H) ppm;

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): $\delta_C = 165,4, 151,8, 139,4, 138,9, 137,1, 130,1$ (2C), 128,5, 127,4 (3C), 126,3, 126,2, 122,6, 121,4, 116,9, 74,3, 52,0 ppm; **IČ** (KBr): $\nu = 3333, 3067, 3034, 2953, 1718, 1628, 1595, 1530, 1485, 1440, 1419, 1272, 1219, 1150, 1099, 1078, 1048$ cm⁻¹; **HRMS** (ESI+) m/z : vypočteno pro C₁₈H₁₆BrNNaO₄ [M+Na]⁺: 412,0152, nalezeno: 412,0155.

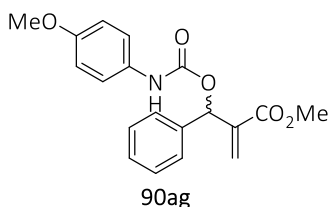
Methyl-2-(((4-bromfenyl)karbamoyl)oxy)(fenyl)methyl)akrylát (90af)



Karbamát **90af** byl připraven dle obecného postupu C, reakcí alkoholu **92a** (500,0 mg; 2,60 mmol). Tímto postupem byla získána bílá pevná látka (865,7 mg; 85 %).

t.t. = 139,6 °C; **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃) $\delta_H = 7,41 - 7,26$ (m, 9H), 6,87 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 3,71 (s, 3H) ppm; **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): $\delta_C = 165,4, 151,9, 139,5, 137,5, 136,7, 131,9$ (3C), 128,5 (2C), 127,5 (2C), 126,1 (2C), 120,1, 116,1, 74,3, 52,0 ppm; **IČ** (KBr): $\nu = 3551, 3473, 3452, 3419, 3120, 3061, 3040, 2953, 2851, 1718, 1640, 1616, 1595, 1533, 1491, 1458, 1440, 1398, 1311, 1290, 1266, 1200, 1153, 1117, 1072, 1051, 1009$ cm⁻¹; **HRMS** (ESI+) m/z : vypočteno pro C₁₈H₁₆BrNNaO₄ [M+Na]⁺: 412,0155, nalezeno: 412,0155.

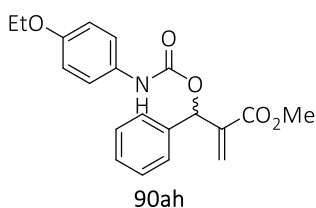
Methyl-2-(((4-methoxyfenyl)karbamoyl)oxy)(fenyl)methyl)akrylát (90ag)



Karbamát **90ag** byl připraven dle obecného postupu C, reakcí alkoholu **92a** (500,0 mg; 2,6 mmol). Tímto postupem byla získána nahnědlá pevná látka (513,0 mg; 58 %).

t.t. = 137,8 °C; **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): $\delta_H = 7,45 - 7,27$ (m, 7H), 6,85 – 6,82 (m, 2H), 6,70 (m, 2H), 6,43 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,71 (s, 3H) ppm; **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): $\delta_C = 165,4, 156,0, 152,3, 139,7, 137,8, 130,6, 128,5$ (2C), 128,4, 127,6 (2C), 125,8 (2C), 120,4, 114,2 (2C), 74,0, 55,4, 52,0 ppm; **IČ** (KBr): $\nu = 3509, 3273, 3132, 3108, 3064, 3004, 2974, 2953, 2911, 2839, 2765, 2066, 1709, 1695, 1628, 1601, 1542, 1515, 1461, 1443, 1419, 1362, 1302, 1269, 1231, 1198, 1174, 1156, 1114, 1063, 1003$ cm⁻¹; **HRMS** (ESI+): m/z : vypočteno pro C₁₉H₁₉NNaO₅ [M+Na]⁺: 364,1155, nalezeno: 364,1155.

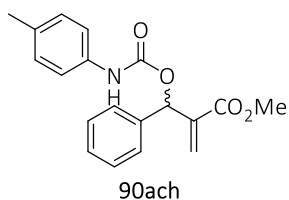
Methyl-2-(((4-ethoxyfenyl)karbamoyl)oxy)(fenyl)methylakrylát (90ah)



Karbamát **90ah** byl připraven dle obecného postupu C, reakcí alkoholu **92a** (265,0 mg; 1,38 mmol). Tímto postupem byl získán bezbarvý olej (411,3 mg; 85 %).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ_H = 7,40 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 7,36 – 7,22 (m, 5H), 6,83 (br s, 1H), 6,82 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 6,69 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 3,98 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 1,39 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H) ppm; **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ_C = 165,5, 155,3, 152,4, 139,7, 137,8, 128,44 (2C), 128,36 (2C), 127,6 (2C), 125,9 (2C), 120,4, 114,8, 73,9, 63,7, 52,0, 51,9, 14,8 ppm; **IČ** (KBr): ν = 3560, 3494, 3422, 3369, 1715, 1637, 1616, 1598, 1542, 1503, 1482, 1437, 1416, 1395, 1216, 1177, 1150, 1117, 1045, 1012 cm⁻¹; **HRMS** (ESI+) *m/z*: vypočteno pro C₂₀H₂₂NO₅ [M+H]⁺: 356,1490, nalezeno: 356,1493.

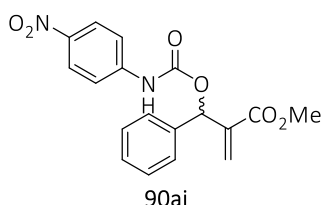
Methyl-2-(fenyl(*p*-tolylkarbamoyl)oxy)methylakrylát (90ach)



Karbamát **90ach** byl připraven dle obecného postupu C, reakcí alkoholu **92a** (500,0 mg; 2,60 mmol). Tímto postupem byla získána bílá pevná látka (527,2 mg; 58 %).

t.t. = 121,5 °C; **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ_H = 7,46 – 7,40 (m, 2H), 7,39 – 7,28 (m, 3H), 7,26 – 7,22 (m, 1H), 7,09 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 6,72 (br s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,30 (s, 3H) ppm; **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ_C = 165,4, 152,1, 139,7, 137,8, 134,9, 133,1, 129,4 (2C), 128,5 (2C), 128,4, 127,6 (2C), 125,9 (2C), 118,6, 74,0, 52,0, 20,7 ppm; **IČ** (KBr): ν = 3545, 3467, 3455, 3411, 3264, 3117, 3061, 3037, 2953, 2926, 2851, 1718, 1691, 1640, 1619, 1595, 1542, 1455, 1440, 1410, 1359, 1320, 1305, 1242, 1236, 1207, 1156, 1054, 1018, 1000 cm⁻¹; **HRMS** (ESI+) *m/z*: vypočteno pro C₁₉H₁₉NNaO₄ [M+Na]⁺: 348,1209, nalezeno: 348,1206.

Methyl-2-(((4-nitrofenyl)karbamoyl)oxy)(fenyl)methylakrylát (90ai)

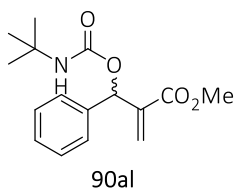


Karbamát **90ai** byl připraven dle obecného postupu C, reakcí alkoholu **92a** (500,0 mg; 2,6 mmol) v toluenu (2,6 ml). Tímto postupem byla získána žlutá pěna (804,1 mg; 87 %).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ_H = 8,17 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 7,54 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 7,44 – 7,29 (m, 5H), 7,20 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), ppm; **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ_C = 165,3, 151,4, 143,6, 143,1, 139,2, 137,0, 128,7 (2C), 128,6, 127,5 (2C), 126,5, 125,1 (2C), 117,8 (2C), 74,9, 52,1

ppm; **IČ** (KBr): $\nu = 3536, 3333, 3279, 3216, 3159, 3085, 3070, 3031, 2950, 2845, 2600, 2448, 2343, 2262, 1918, 1736, 1721, 1598, 1559, 1509, 1440, 1416, 1388, 1305, 1263, 1213, 1183, 1156, 1111, 1057 \text{ cm}^{-1}$; **HRMS** (ESI+) m/z : vypočteno pro $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{NaO}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 379,0897, nalezeno: 379,0901.

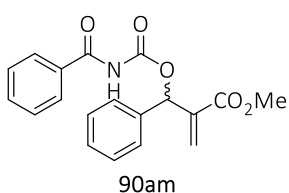
Methyl-2-(((*tert*-butylkarbamoyl)oxy)(fenyl)methyl)akrylát (90al)



Karbamát **90al** byl připraven dle obecného postupu C, reakcí alkoholu **92a** (200,0 mg; 1,04 mmol). Tímto postupem byla získána bílá pevná látka (220,2 mg; 73 %).

t.t. = 73,0 °C; **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{H}} = 7,41 - 7,27$ (m, 5H), 6,55 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,77 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 1,30 (s, 9H) ppm; **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{C}} = 165,5, 140,3, 138,3, 128,4$ (2C), 128,1, 127,5 (2C), 125,1, 73,0, 51,8, 50,5, 28,8 (3C) ppm; **IČ** (KBr): $\nu = 3360, 3348, 3067, 3040, 2968, 2935, 2905, 2863, 2741, 1966, 1912, 1882, 1721, 1694, 1628, 1601, 1589, 1536, 1437, 1395, 1359, 1350, 1290, 1266, 1216, 1198, 1147, 1093, 1045, 1030 \text{ cm}^{-1}$; **HRMS** (ESI+) m/z : vypočteno pro $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NNaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 314,1363, nalezeno: 314,1364.

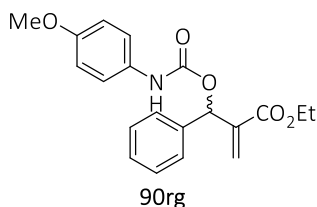
Methyl-2-(((benzoylkarbamoyl)oxy)(fenyl)methyl)akrylát (90am)



Karbamát **90am** byl připraven dle obecného postupu C, reakcí alkoholu **92a** (200,0 mg; 1,04 mmol). Tímto postupem byl získán bezbarvý olej (234,2 mg; 66 %). Naměřená data odpovídají hodnotám nalezeným v literatuře.⁶⁵

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{H}} = 8,12$ (s, 1H), 7,87 – 7,75 (m, 2H), 7,64 – 7,55 (m, 1H), 7,53 – 7,42 (m, 4H), 7,41 – 7,29 (m, 3H), 6,76 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 3,72 (s, 3H) ppm; **MS** (ESI+) m/z : vypočteno pro $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 340,1, nalezeno: 340,1.

Ethyl-2-(((4-methoxyfenyl)karbamoyl)oxy)(fenyl)methyl)akrylát (90rg)

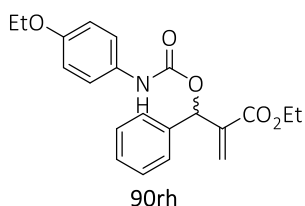


Karbamát **90rg** byl připraven dle obecného postupu C, reakcí alkoholu **92r** (500,0 mg; 2,42 mmol). Tímto postupem byl získán bezbarvý olej (701,3 mg; 82 %).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{H}} = 7,41$ (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,39 – 7,28 (m, 4H), 6,83 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 6,69 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,16 (qd, $J = 7,2, 2,4$ Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 1,21 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H) ppm; **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{C}} = 165,0, 156,0, 152,4, 140,1, 137,9, 128,5$ (2C), 128,4 (2C), 127,7, 125,6 (2C), 120,5, 114,3 (2C), 74,1, 61,0, 55,5, 14,0 ppm; **IČ** (KBr): $\nu = 3566, 3548, 3419, 3390, 3231, 3055, 3034, 2977, 2950, 2926, 2902, 2830, 1703,$

1616, 1512, 1440, 1362, 1240, 1201, 1183, 1102, 1042 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI+) m/z : vypočteno pro $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 312,1589, nalezeno: 312,1594.

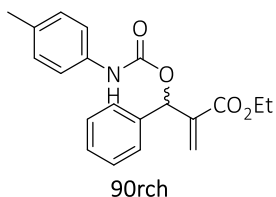
Ethyl-2-(((4-ethoxyfenyl)karbamoyl)oxy)(fenyl)methyl)akrylát (90rh)



Karbamát **90rh** byl připraven dle obecného postupu C, reakcí alkoholu **92r** (283,0 mg; 1,37 mmol). Tímto postupem byl získán bezbarvý olej (378,6 mg; 81 %).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{H}} = 7,44 - 7,36$ (m, 2H), 7,35 – 7,26 (m, 5H), 7,06 (br s, 1H), 6,83 – 6,78 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,91 – 5,83 (m, 1H), 4,14 (ddt, $J = 10,8, 7,1, 3,7$ Hz, 2H), 3,97 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,38 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,19 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (151 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{C}} = 164,9, 155,1, 152,4, 139,9, 137,8, 128,3$ (2C), 128,2 (2C), 127,5 (2C), 125,4 (2C), 120,3, 114,7, 73,8, 63,5, 60,8, 14,7, 13,8 ppm; **IČ** (KBr): $\nu = 3408, 3240, 3055, 3028, 2977, 2938, 2896, 2866, 1966, 1706, 1631, 1512, 1476, 1446, 1395, 1368, 1231, 1177, 1117, 1051, 1027$ cm^{-1} ; **HRMS** (ESI+) m/z : vypočteno pro $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 326,1747, nalezeno: 326,1751.

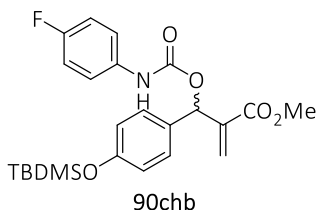
Ethyl-2-(fenyl(*p*-tolylkarbamoyl)oxy)methyl)akrylát (90rch)



Karbamát **90rch** byl připraven dle obecného postupu C, reakcí alkoholu **92r** (360,0 mg; 1,75 mmol). Tímto postupem byla získána oranžová pevná látka (415,1 mg; 72 %).

t.t. = 81,9 °C; **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{H}} = 7,45 - 7,39$ (m, 2H), 7,39 – 7,32 (m, 2H), 7,34 – 7,28 (m, 2H), 7,27 (s, 2H), 7,09 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,16 (qd, $J = 7,2, 2,7$ Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,21 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (151 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{C}} = 165,0, 152,2, 140,0, 137,9, 135,0, 133,1, 129,5$ (2C), 128,42 (2C), 128,36, 127,7 (2C), 125,6 (2C), 118,6, 74,1, 61,0, 20,7, 14,0 ppm; **IČ** (KBr): $\nu = 3276, 3189, 3129, 3061, 3129, 3061, 3031, 2983, 2953, 2932, 2902, 2866, 1733, 1694, 1598, 1542, 1458, 1410, 1314, 1293, 1275, 1260, 1234, 1213, 1201, 1174, 1108, 1060, 1030$ cm^{-1} ; **HRMS** (ESI+) m/z : vypočteno pro $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NNaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 362,1365, nalezeno: 362,1362.

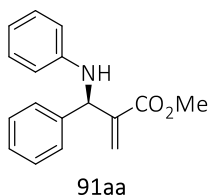
Methyl-2-((4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)fenyl)(((4-fluorfenyl)karbamoyl)oxy)-methyl)akrylát (90chb)



Karbamát **90chb** byl připraven dle obecného postupu C, reakcí alkoholu **92ch** (189,2 mg; 0,59 mmol). Tímto postupem byl získán bezbarvý olej (224,6 mg; 84 %).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): $\delta_{\text{H}} = 7,33$ (s, 2H), 7,25 (dd, $J = 8,0, 1,3$ Hz, 2H), 6,98 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,87 – 6,76 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 0,96 (s, 9H), 0,18 (s, 6H) ppm; **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): $\delta_{\text{C}} = 165,4, 158,9$ (d, $J = 242,4$ Hz, 1C), 155,9, 152,1, 139,6, 133,5, 130,0 (2C), 129,0 (2C), 125,5, 112,0, 115,7 (2C), 115,6 (2C), 73,9, 52,1, 25,6 (3C), 18,1, -4,4 (2C) ppm; **¹⁹F-NMR** (376 MHz, CDCl₃): $\delta_{\text{F}} = -119,39$ ppm; **IČ** (KBr): $\nu = 3560, 3345, 3312, 3153, 3097, 3067, 3052, 3037, 2953, 2929, 2899, 2881, 2860, 1876, 1739, 1718, 1697, 1604, 1545, 1509, 1437, 1407, 1263, 1219, 1177, 1156, 1105, 1051, 1012$ cm⁻¹; **HRMS** (ESI+) m/z : vypočteno pro C₂₄H₃₀FNNaO₅Si [M+Na]⁺: 482,1768, nalezeno: 482,1770.

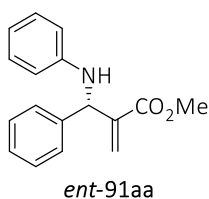
Methyl-(*R*)-2-(fenyl(fenylamino)methyl)akrylát (91aa)



Amin **91aa** byl připraven dle obecného postupu D, reakcí karbamátu **90aa** (62,2 mg; 0,20 mmol) po dobu 40 hodin. Tímto postupem byla získána bílá pevná látka (46,5 mg; 87 %). Naměřená data odpovídají hodnotám nalezeným v literatuře.⁶⁶

t.t. = 52,7 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -141,4$ ($c = 0,8$, CHCl₃); 93 % *ee*, stanoven pomocí HPLC kolonou (IB) s chirální stacionární fází (mobilní fáze: *n*-heptan / propan-2-ol – 99:1, $\lambda = 205$ nm, $V = 1,0$ ml/min, $t = 25$ °C): $t_{\text{R}} = 8,0$ min (major enan.), $t_{\text{R}} = 8,6$ min (minor enan.); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): $\delta_{\text{H}} = 7,41 - 7,27$ (m, 5H), 7,22 – 7,10 (m, 2H), 6,77 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,64 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 6,41 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,43 (s, 1H), 4,17 (br s, 1H) 3,71 (s, 3H) ppm; **MS** (ESI+) m/z : vypočteno pro C₁₇H₁₇NO₂[M+Na]⁺: 290,1, nalezeno: 290,1.

Methyl-(*S*)-2-(fenyl(fenylamino)methyl)akrylát (*ent*-91aa)

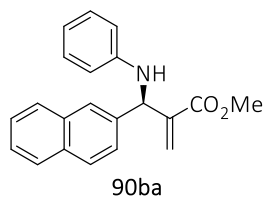


Do zkumavky opatřené septen byl navážen karbamát **90aa** (62,2 mg; 0,20 mmol; 1,0 ekv.), (DHQ)₂AQN (17,1 mg, 0,02 mmol; 0,1 ekv.), (1*R*)-CSA (2,3 mg; 0,01 mmol; 0,05 ekv.) a následně byl přidán brombenzen (0,1 ml). Reakční směs byla míchána při 40 °C po dobu 48 hodin. Reakční směs byla zahuštěna pomocí RVO. Surová reakční směs byla čištěna

pomocí sloupcové chromatografie se silikagelem v mobilní fázi hexan / EtOAc. Tímto postupem byl získán bezbarvý olej (47,0 mg; 88 %).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 129,9$ ($c = 0,8$ CHCl₃); 82 % *ee*, stanoven pomocí HPLC kolonou (IB) s chirální stacionární fází (mobilní fáze: *n*-heptan / propan-2-ol – 99:1, $\lambda = 205$ nm, $V = 1,0$ ml/min, $t = 25$ °C): $t_{\text{R}} = 8,0$ min (minor enan.), $t_{\text{R}} = 8,6$ min (major enan.); další spektrální data jsou ve shodě s enantiomerem **91aa**.

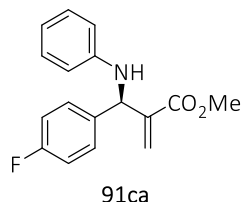
Methyl-(*R*)-2-(naftalen-2-yl(fenylamino)methyl)akrylát (**91ba**)



Amin **91ba** byl připraven dle obecného postupu D, reakcí karbamátu **90ba** (72,2 mg; 0,20 mmol) po dobu 41 hodin. Tímto postupem byl získán žlutý olej (43,6 mg; 75 %). Naměřená data odpovídají hodnotám nalezeným v literatuře.⁶⁶

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -188,2$ ($c = 0,3$, CHCl₃); 94 % *ee*, stanoven pomocí HPLC kolonou (IB) s chirální stacionární fází (mobilní fáze: *n*-heptan / propan-2-ol – 99:1, $\lambda = 222$ nm, $V = 1,0$ ml/min, $t = 25$ °C): $t_{\text{R}} = 13,0$ min (major enan.), $t_{\text{R}} = 13,8$ min (minor enan.); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta_{\text{H}} = 7,87 - 7,79$ (m, 4H), 7,53 – 7,44 (m, 3H), 7,22 – 7,14 (m, 2H), 6,74 (tt, $J = 7,3, 1,0$ Hz, 1H), 6,62 (dt, $J = 7,7, 1,1$ Hz, 2H), 6,46 (t, $J = 1,0$ Hz, 1H), 6,03 (t, $J = 1,3$ Hz, 1H), 5,59 (s, 1H), 4,27 (br s, 1H), 3,70 (s, 3H) ppm; MS (ESI+) m/z : vypočteno pro C₂₁H₁₉NNaO₂ [M+Na]⁺: 340,1, nalezeno: 340,2

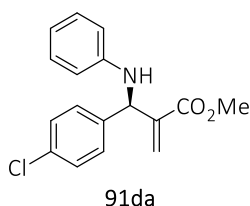
Methyl-(*R*)-2-((4-fluorfenyl)(fenylamino)methyl)akrylát (**91ca**)



Amin **91ca** byl připraven dle obecného postupu D, reakcí karbamátu **90ca** (65,8 mg; 0,20 mmol) po dobu 40 hodin. Tímto postupem byl získán bezbarvý olej (54,2 mg; 95 %). Naměřená data odpovídají hodnotám nalezeným v literatuře.⁶⁶

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -125,3$ ($c = 0,7$, CHCl₃); 93 % *ee*, stanoven pomocí HPLC kolonou (IB) s chirální stacionární fází (mobilní fáze: *n*-heptan / propan-2-ol – 99:1, $\lambda = 209$ nm, $V = 1,0$ ml/min, $t = 25$ °C): $t_{\text{R}} = 8,1$ min (major enan.), $t_{\text{R}} = 9,3$ min (minor enan.); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta_{\text{H}} = 7,36$ (dd, $J = 8,6, 5,4$ Hz, 2H), 7,17 (dd, $J = 8,6, 7,3$ Hz, 2H), 7,03 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,76 (tt, $J = 7,3, 1,1$ Hz, 1H), 6,64 – 6,52 (m, 1H), 6,40 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,41 (s, 1H), 4,16 (br s, 1H), 3,72 (s, 3H) ppm; ¹⁹F-NMR (376 MHz, CDCl₃): $\delta_{\text{F}} = -114,45$ ppm; MS (ESI+) m/z : vypočteno pro C₁₇H₁₆FNNaO₂ [M+Na]⁺: 308,1, nalezeno: 308,1.

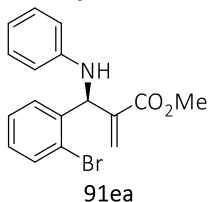
Methyl-(*R*)-2-((4-chlorfenyl)(fenylamino)methyl)akrylát (**91da**)



Amin **91da** byl připraven dle obecného postupu D, reakcí karbamátu **90da** (69,0 mg; 0,20 mmol) po dobu 46 hodin. Tímto postupem byla získána bílá pevná látka (54,8 mg; 91 %). Naměřená data odpovídají hodnotám nalezeným v literatuře.⁶⁶

t.t. = 87,0 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -118,5$ ($c = 0,8$, CHCl_3); 95% *ee*, stanoven pomocí HPLC kolonou (IB) s chirální stacionární fází (mobilní fáze: *n*-heptan / propan-2-ol – 99:1, $\lambda = 204$ nm, $V = 1,0$ ml/min, $t = 25$ °C): $t_{\text{R}} = 8,6$ min (major enan.), $t_{\text{R}} = 10,0$ min (minor enan.); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{H}} = 7,40$ -7,28 (m, 4H), 7,22 – 7,13 (m, 2H), 6,75 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,58 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,40 (s, 1H), 4,16 (br s, 1H), 3,72 (s, 3H) ppm; **MS** (ESI+) m/z : vypočteno pro $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 324,1, nalezeno: 324,1.

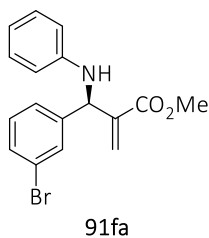
Methyl-(*S*)-2-((2-bromfenyl)(fenylamino)methyl)akrylát (**91ea**)



Amin **91ea** byl připraven dle obecného postupu D, reakcí karbamátu **90ea** (77,8 mg; 0,20 mmol) po dobu 42 hodin. Tímto postupem byl získán bezbarvý olej (55,2 mg; 80 %).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -2,9$ ($c = 1,6$, CHCl_3); 93 % *ee*, stanoven pomocí HPLC kolonou (IA) s chirální stacionární fází (mobilní fáze: *n*-heptan / propan-2-ol – 99:1, $\lambda = 251$ nm, $V = 1,0$ ml/min, $t = 25$ °C): $t_{\text{R}} = 10$ min (minor enan.), $t_{\text{R}} = 11,3$ min (major enan.); **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{H}} = 7,61$ (dd, $J = 8,0, 1,3$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 7,7, 1,7$ Hz, 1H), 7,28 (td, $J = 7,6, 1,3$ Hz, 1H), 7,20 – 7,08 (m, 3H), 6,72 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,56 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 6,44 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,11 (br s, 1H), 3,75 (s, 3H) ppm; **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{C}} = 166,5, 146,4, 139,5, 139,4, 133,3, 129,2, 129,1$ (2C), 128,4, 127,7, 127,6, 124,6, 118,0, 113,3 (2C), 57,7, 52,1 ppm; **IČ** (KBr): $\nu = 3548, 3470, 3422, 3405, 3237, 3055, 3016, 2950, 2926, 2851, 2567, 1921, 1826, 1718, 1634, 1622, 1598, 1565, 1503, 1464, 1440, 1314, 1269, 1248, 1195, 1156, 1102, 1069, 1045, 1027$ cm^{-1} ; **HRMS** (ESI+) m/z : vypočteno pro $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{BrNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 346,0437, nalezeno: 346,0434.

Methyl-(*R*)-2-((3-bromfenyl)(fenylamino)methyl)akrylát (**91fa**)

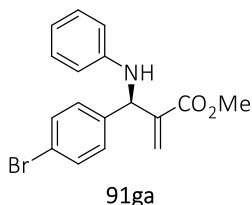


Amin **91fa** byl připravena dle obecného postupu D, reakcí karbamátu **90fa** (77,8 mg; 0,20 mmol) po dobu 45 hodin. Tímto postupem byl získán bezbarvý olej (61,4 mg; 89 %).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -91,5$ ($c = 1,1$, CHCl_3); 90 % *ee*, stanoven pomocí HPLC kolonou (IB) s chirální stacionární fází (mobilní fáze:

n-heptan / propan-2-ol – 99:1, $\lambda = 205$ nm, $V = 1,0$ ml/min, $t = 25$ °C): $t_{\text{R}} = 8,9$ min (major enan.), $t_{\text{R}} = 11,0$ min (minor enan.); **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{H}} = 7,53$ (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,43 (ddd, $J = 8,0, 2,0, 1,0$ Hz, 1H), 7,33 (dt, $J = 8,0, 1,4$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,20 – 7,15 (m, 2H), 6,75 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,58 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 6,43 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,39 (s, 1H), 4,18 (br s, 1H), 3,73 (s, 3H) ppm; **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{C}} = 166,3, 146,3, 143,0, 139,5, 130,9, 130,4, 130,3, 129,2$ (2C), 127,0, 126,2, 122,8, 118,2, 113,5 (2C), 58,5, 52,0 ppm; **IČ** (KBr): $\nu = 3548, 3491, 3467, 3443, 3414, 3237, 3052, 3016, 2950, 2899, 2851, 2567, 1918, 1832, 1718, 1598, 1568, 1512, 1500, 1473, 1434, 1272, 1201, 1159, 1102, 1072, 1030$ cm^{-1} ; **HRMS** (ESI+) m/z : vypočteno pro $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{BrNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 346,0437, nalezeno: 346,0437.

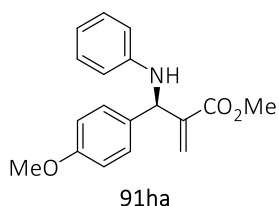
Methyl-(*R*)-2-((4-bromfenyl)(fenylamino)methyl)akrylát (**91ga**)



Amin **91ga** byl připraven dle obecného postupu D, reakcí karbamátu **90ga** (77,8 mg; 0,20 mmol) po dobu 60 hodin. Tímto postupem byla získána bílá pevná látka (63,5 mg; 92 %). Naměřená data odpovídají hodnotám nalezeným v literatuře.⁶⁶

t.t. = 93,4 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -123,4$ ($c = 0,8$, CHCl_3); 94 % *ee*, stanoven pomocí HPLC kolonou (IB) s chirální stacionární fází (mobilní fáze: *n*-heptan / propan-2-ol – 99:1, $\lambda = 204$ nm, $V = 1,0$ ml/min, $t = 25$ °C): $t_{\text{R}} = 9,1$ min (major enan.), $t_{\text{R}} = 10,5$ min (minor enan.); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{H}} = 7,45$ (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,29 – 7,18 (m, 2H), 7,19 – 7,07 (m, 2H), 6,72 (tt, $J = 7,3, 1,1$ Hz, 1H), 6,55 (dt, $J = 7,7, 1,1$ Hz, 2H), 6,38 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,14 (br s, 1H), 3,70 (s, 3H) ppm; **MS** (ESI+) m/z : vypočteno pro $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{BrNNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 368,0, nalezeno: 368,0.

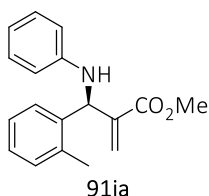
Methyl-(*R*)-2-((4-methoxyfenyl)(fenylamino)methyl)akrylát (91ha)



Amin **91ha** byl připraven dle obecného postupu D, reakcí karbamátu **90ha** (68,2 mg; 0,20 mmol) po dobu 42 hodin. Tímto postupem byl získán bezbarvý olej (44,0 mg; 74 %). Naměřená data odpovídají hodnotám nalezeným v literatuře.⁶⁶

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -152,2$ ($c = 0,8$, CHCl_3); 95 % *ee*, stanoven pomocí HPLC kolonou (IB) s chirální stacionární fází (mobilní fáze: *n*-heptan / propan-2-ol – 99:1, $\lambda = 243$ nm, $V = 1,0$ ml/min, $t = 25$ °C): $t_{\text{R}} = 16,7$ min (minor enan.), $t_{\text{R}} = 18,1$ min (major enan.); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{H}} = 7,31 - 7,23$ (m, 2H), 7,16 (dd, $J = 8,6, 7,4$ Hz, 2H), 6,86 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 6,78 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,65 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 6,38 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,36 (s, 1H), 4,13 (br s), 3,79 (s, 3H), 3,71 (s, 3H) ppm; **MS** (ESI+) m/z : vypočteno pro $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 320,1, nalezeno: 320,1.

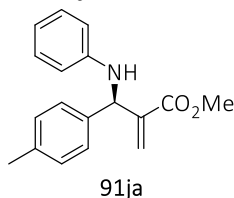
Methyl-(*R*)-2-((fenylamino)(*o*-tolyl)methyl)akrylát (91ia)



Amin **91ia** byl připraven dle obecného postupu D, reakcí karbamátu **90ia** (65,0 mg; 0,20 mmol) po dobu 44 hodin. Tímto postupem byl získán bezbarvý olej (55,0 mg; 98 %). Naměřená data odpovídají hodnotám nalezeným v literatuře.⁶⁶

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -187,1$ ($c = 1,0$, CHCl_3); 93 % *ee*, stanoven pomocí HPLC kolonou (IB) s chirální stacionární fází (mobilní fáze: *n*-heptan / propan-2-ol – 99:1, $\lambda = 245$ nm, $V = 1,0$ ml/min, $t = 25$ °C): $t_{\text{R}} = 6,5$ min (major enan.), $t_{\text{R}} = 7,3$ min (minor enan.); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{H}} = 7,25 - 7,14$ (m, 7H), 6,76 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 6,45 (t, $J = 1,1$ Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,62 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,38 (s, 3H) ppm; **MS** (ESI+) m/z : vypočteno pro $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 304,2, nalezeno: 304,2.

Methyl-(*R*)-2-((fenylamino)(*p*-tolyl)methyl)akrylát (91ja)

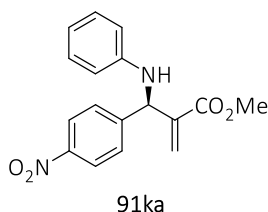


Amin **91ja** byl připraven dle obecného postupu D, reakcí karbamátu **90ja** (65,0 mg; 0,20 mmol) po dobu 40 hodin. Tímto postupem byla získána bílá pevná látka (55,1 mg; 98 %). Naměřená data odpovídají hodnotám nalezeným v literatuře.⁶⁶

t.t. = 82,8 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -167,1$ ($c = 0,7$, CHCl_3); 97 % *ee*, stanoven pomocí HPLC kolonou (IB) s chirální stacionární fází (mobilní fáze: *n*-heptan / propan-2-ol – 99:1, $\lambda = 242$ nm, $V = 1,0$ ml/min, $t = 25$ °C): $t_{\text{R}} = 6,8$ min (major enan.), $t_{\text{R}} = 7,8$ min (minor enan.); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{H}} = 7,35 - 7,26$ (m, 2H), 7,22 – 7,11 (m, 3H), 6,73 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,58 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 6,39 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,40 (s, 1H), 4,14 (br

s, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,35 (s, 3H) ppm; **MS** (ESI+) *m/z*: vypočteno pro C₁₈H₁₉NNaO₂ [M+Na]⁺: 304,2, nalezeno: 304,2.

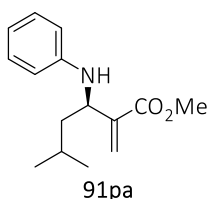
Methyl-(*R*)-2-((4-nitrofenyl)(fenylamino)methyl)akrylát (**91ka**)



Amin **91ka** byl připraven dle obecného postupu D, reakcí karbamátu **90ka** (71,2 mg; 0,20 mmol) po dobu 88 hodin. Tímto postupem byla získána žlutá pevná látka (49,3 mg; 79 %). Naměřená data odpovídají hodnotám nalezeným v literatuře.⁶⁷

t.t. = 75,6 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -129,7$ (*c* = 0,5, CHCl₃); 90 % *ee*, stanoven pomocí HPLC kolonou (IB) s chirální stacionární fází (mobilní fáze: *n*-heptan / propan-2-ol – 99:1, $\lambda = 244$ nm, *V* = 1,0 ml/min, *t* = 25 °C): *t*_R = 33,0 min (major enan.), *t*_R = 37,2 min (minor enan.); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): $\delta_{\text{H}} = 8,36 - 8,07$ (m, 2H), 7,72 – 7,42 (m, 2H), 7,23 – 7,06 (m, 2H), 6,77 (tt, *J* = 7,4, 1,0 Hz, 1H), 6,59 (dt, *J* = 7,7, 1,1 Hz, 2H), 6,46 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 4,29 (br s, 1H), 3,73 (s, 3H) ppm; **MS** (ESI+) *m/z*: vypočteno pro C₁₇H₁₆N₂NaO₄ [M+Na]⁺: 335,1, nalezeno: 335,1.

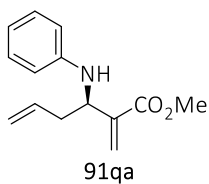
Methyl-(*R*)-5-methyl-2-methylen-3-(fenylamino)hexanoát (**91pa**)



Amin **91pa** byl připraven dle obecného postupu D, reakcí karbamátu **90pa** (58,2 mg; 0,20 mmol) po dobu 114 hodin. Tímto postupem byl získán bezbarvý olej (32,6 mg; 66 %).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -1,44$ (*c* = 0,7, CHCl₃); 31 % *ee*, stanoven pomocí HPLC kolonou (IB) s chirální stacionární fází (mobilní fáze: *n*-heptan / propan-2-ol – 99:1, $\lambda = 311$ nm, *V* = 1,0 ml/min, *t* = 25 °C): *t*_R = 5,0 min (major enan.), *t*_R = 5,8 min (minor enan.); **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): $\delta_{\text{H}} = 7,15$ (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 6,69 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,56 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,18 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,33 (dd, *J* = 8,9, 5,0 Hz, 1H), 4,13 (br s, 1H), 3,78 (s, 3H), 1,86 – 1,71 (m, 1H), 1,60 (ddd, *J* = 13,4, 8,4, 4,9 Hz, 1H), 1,51 (ddd, *J* = 14,0, 8,8, 5,7 Hz, 1H), 0,96 (d, *J* = 3,1 Hz, 3H), 0,95 (d, *J* = 2,9 Hz, 3H) ppm; **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): $\delta_{\text{C}} = 167,0, 146,7, 141,4, 129,2$ (2C), 125,1, 117,6 (2C), 113,5, 53,3, 51,7, 45,1, 25,2, 23,0, 21,9 ppm; **IČ** (KBr): $\nu = 3554, 3530, 3488, 3422, 3375, 3013, 2962, 2929, 2869, 1718, 1652, 1619, 1601, 1509, 1437, 1386, 1365, 1254, 1228, 1198, 1168, 1126, 1090, 1060, 1030$ cm⁻¹; **HRMS** (ESI+) *m/z*: vypočteno pro C₁₅H₂₁O₂NNa [M+Na]⁺: 270,1465, nalezeno: 270,1465.

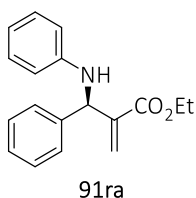
Methyl-(*R*)-5-methyl-2-methylen-3-(fenylamino)hexanoát (**91qa**)



Amin **91qa** byl připraven dle obecného postupu D, reakcí karbamátu **90qa** (55,1 mg; 0,20 mmol) po dobu 102 hodin. Tímto postupem byl získán bezbarvý olej (26,6 mg; 54 %).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -3,5$ ($c = 1,4$, CHCl_3); 27 % *ee*, stanoven pomocí HPLC kolonou (IB) s chirální stacionární fází (mobilní fáze: *n*-heptan /propan-2-ol – 99:1, $\lambda = 246$ nm, $V = 1,0$ ml/min, $t = 25$ °C): $t_{\text{R}} = 5,9$ min (major enan.), $t_{\text{R}} = 6,3$ min (minor enan.); **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{H}} = 7,14$ (dd, $J = 8,5, 7,2$ Hz, 2H), 6,68 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,54 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 6,24 – 6,16 (m, 1H), 5,83 (ddt, $J = 16,9, 10,3, 6,6$ Hz, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,08 – 4,95 (m, 2H), 4,28 (dd, $J = 8,0, 5,3$ Hz, 1H), 4,07 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,28 – 2,06 (m, 2H), 1,89 (dddd, $J = 14,1, 9,0, 6,7, 5,2$ Hz, 1H), 1,72 (dtd, $J = 14,2, 8,4, 6,0$ Hz, 1H) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (151 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{C}} = 166,9, 146,9, 140,8, 137,7, 129,2$ (2C), 125,7, 117,5, 115,3, 113,5 (2C), 54,7, 51,8, 34,6, 30,6 ppm; **IČ** (KBr): $\nu = 3408, 3393, 3082, 3055, 3019, 2995, 2977, 2953, 2923, 2851, 1715, 1643, 1625, 1607, 1512, 1440, 1359, 1323, 1311, 1281, 1257, 1195, 1156, 1120, 1099, 1075, 1027$ cm^{-1} ; **HRMS** (ESI+) m/z : vypočteno pro $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 246,1489, nalezeno: 246,1489.

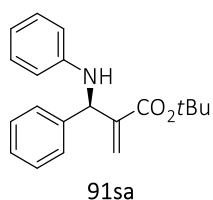
Ethyl-(*R*)-2-(fenyl(fenylamino)methyl)akrylát (**91ra**)



Amin **91ra** byl připraven dle obecného postupu D, reakcí karbamátu **90ra** (65,0 mg; 0,20 mmol) po dobu 40 hodin. Tímto postupem byl získán bezbarvý olej (46,1 mg; 82 %). Naměřená data odpovídají hodnotám nalezeným v literatuře.⁶⁶

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -130,4$ ($c = 0,9$, CHCl_3); 91 % *ee*, stanoven pomocí HPLC kolonou (IB) s chirální stacionární fází (mobilní fáze: *n*-heptan / propan-2-ol – 99:1, $\lambda = 263$ nm, $V = 1,0$ ml/min, $t = 25$ °C): $t_{\text{R}} = 9,0$ min (minor enan.), $t_{\text{R}} = 9,9$ min (major enan.); **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{H}} = 7,50 - 7,28$ (m, 5H), 7,24 – 7,10 (m, 2H), 6,74 (tt, $J = 7,3, 1,1$ Hz, 1H), 6,60 (dt, $J = 7,7, 1,1$ Hz, 2H), 6,41 (s, 1H), 5,96 (t, $J = 1,3$ Hz, 1H), 5,44 (s, 1H), 4,30 – 4,08 (m, 3H), 1,23 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H) ppm; **MS** (ESI+) m/z : vypočteno pro $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 304,2, nalezeno: 304,2.

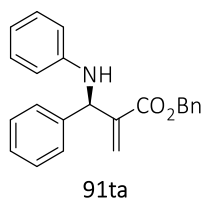
***tert*-Butyl-(*R*)-2-(fenyl(fenylamino)methyl)akrylát (91sa)**



Amin **91sa** byl připraven dle obecného postupu D, reakcí karbamátu **90sa** (70,6 mg; 0,20 mmol) po dobu 66 hodin. Tímto postupem byl získán bezbarvý olej (51,9 mg; 84 %). Naměřená data odpovídají hodnotám nalezeným v literatuře.⁶⁸

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -114,5$ ($c = 0,8$, CHCl_3); 88 % *ee*, stanoven pomocí HPLC kolonou (IA) s chirální stacionární fází (mobilní fáze: *n*-heptan / propan-2-ol – 99:1, $\lambda = 205$ nm, $V = 1,0$ ml/min, $t = 25$ °C): $t_{\text{R}} = 6,2$ min (minor enan.), $t_{\text{R}} = 6,7$ min (major enan.); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{H}} = 7,47 - 7,26$ (m, 5H), 7,18 (dd, $J = 8,6, 7,3$ Hz, 2H), 6,76 (tt, $J = 7,3, 1,1$ Hz, 1H), 6,63 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,32 (t, $J = 1,1$ Hz, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,36 (s, 1H), 4,14 (br s, 1H) 1,37 (s, 9H) ppm; **MS** (ESI+) m/z : vypočteno pro $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 332,2, nalezeno: 333,2.

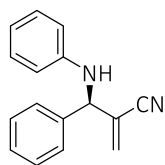
Benzyl-(*R*)-2-(fenyl(fenylamino)methyl)akrylát (91ta)



Amin **91ta** byl připraven dle obecného postupu D, reakcí karbamátu **90ta** (77,4 mg; 0,20 mmol) po dobu 42 hodin. Tímto postupem byl získán bezbarvý olej (64,5 mg; 94 %).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -82,0$ ($c = 0,9$, CHCl_3); 91 % *ee*, stanoven pomocí HPLC kolonou (IB) s chirální stacionární fází (mobilní fáze: *n*-heptan / propan-2-ol – 99:1, $\lambda = 205$ nm, $V = 1,0$ ml/min, $t = 25$ °C): $t_{\text{R}} = 9,1$ min (major enan.), $t_{\text{R}} = 9,7$ min (minor enan.); **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{H}} = 7,40-7,29$ (m, 8H), 7,24 – 7,21 (m, 2H), 7,20 – 7,13 (m, 2H), 6,77 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 6,47 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,46 (s, 1H), 5,19 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H), 5,12 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H) ppm; **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{C}} = 165,9, 146,2, 140,2, 139,8, 135,6, 129,2$ (2C), 128,7 (2C), 128,5 (2C), 128,1 (2C), 127,9 (2C), 127,85, 127,6 (2C), 126,7, 118,3, 113,8, 66,5, 59,3 ppm; **IČ** (KBr): $\nu = 3569, 3491, 3425, 3375, 3055, 3034, 2962, 2926, 2887, 2851, 2564, 2364, 2340, 1814, 1721, 1601, 1512, 1380, 1317, 1254, 1222, 1198, 1177, 1153, 1108, 1078, 1030$ cm^{-1} ; **HRMS** (ESI+) m/z : vypočteno pro $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 344,1645, nalezeno: 344,1645.

(R)-2-(Fenyl(Fenylamino)methyl)akrylonitril (91ua)

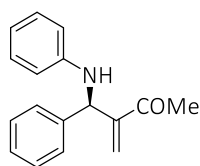


91ua

Amin **91ua** byl připraven dle obecného postupu D, reakcí karbamátu **90ua** (55,7 mg; 0,20 mmol) po dobu 44 hodin. Tímto postupem byl získán bezbarvý olej (41,2 mg; 88 %).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 64,3$ ($c = 0,9$, CHCl_3); 35 % *ee*, stanoven pomocí HPLC kolonou (IB) s chirální stacionární fází (mobilní fáze: *n*-heptan / propan-2-ol – 99:1, $\lambda = 241$ nm, $V = 1,0$ ml/min, $t = 25$ °C): $t_{\text{R}} = 18,6$ min (minor enan.), $t_{\text{R}} = 20,2$ min (major enan.); $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{H}} = 7,49 - 7,32$ (m, 5H), 7,24 – 7,13 (m, 2H), 6,81 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,63 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,17 (s, 1H), 6,13 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,19 (s, 1H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{C}} = 145,4, 137,9, 131,0, 129,34$ (2C), 129,28 (2C), 128,9, 127,4 (2C), 124,0, 119,2, 117,4, 113,9 (2C), 61,7 ppm; IČ (KBr): $\nu = 3390, 3375, 3085, 3055, 3025, 2917, 2851, 2561, 2220, 1918, 1823, 1169, 1715, 1598, 1512, 1500, 1455, 1431, 1389, 1311, 1269, 1245, 1183, 1156, 1123, 1078, 1033$ cm^{-1} HRMS (ESI+) m/z : vypočteno pro $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 257,1050, nalezeno: 257,1049.

(R)-3-(Fenyl(Fenylamino)methyl)but-3-en-2-on (91va)

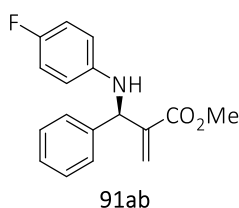


91va

Amin **91va** byl připraven dle obecného postupu D, reakcí karbamátu **90va** (59,1 mg; 0,20 mmol) po dobu 43 hodin. Tímto postupem byla získána bílá pevná látka (43,7 mg; 87 %).

$t.t. = 116,0$ °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -117,0$ ($c = 0,8$, CHCl_3); 68 % *ee*, stanoven pomocí HPLC kolonou (IB) s chirální stacionární fází (mobilní fáze: *n*-heptan / propan-2-ol – 99:1, $\lambda = 247$ nm, $V = 1,0$ ml/min, $t = 25$ °C): $t_{\text{R}} = 10,3$ min (minor enan.), $t_{\text{R}} = 11,0$ min (major enan.); $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{H}} = 7,49 - 7,31$ (m, 5H), 7,30 – 7,26 (m, 1H), 7,20 – 7,09 (m, 2H), 6,72 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,55 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 6,25 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,20 (br s, 1H), 2,35 (s, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{C}} = 199,1, 148,2, 146,6, 140,9, 129,2$ (2C), 128,7 (2C), 127,7, 127,5 (2C), 126,1, 117,9, 113,4 (2C), 57,8, 26,7 ppm; IČ (KBr): $\nu = 3390, 3082, 3058, 3019, 3001, 2929, 2851, 1954, 1924, 1929, 1829, 1670, 1604, 1521, 1497, 1455, 1440, 1365, 1314, 1272, 1251, 1242, 1196, 1147, 1102, 1075, 1033$ cm^{-1} , HRMS (ESI+) m/z : vypočteno pro $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 252,1384, nalezeno: 252,1383.

Methyl-(*R*)-2-(((4-fluorfenyl)amino)(fenyl)methyl)akrylát (**91ab**)

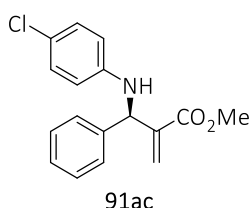


Amin **91ab** byl připraven dle obecného postupu D, reakcí karbamátu **90ab** (65,8 mg; 0,20 mmol) po dobu 42 hodin. Tímto postupem byla získána bílá pevná látka (37,6 mg; 88 %). Naměřená data odpovídají hodnotám nalezeným v literatuře.⁶⁶

t.t. = 111,7 °C; $[\alpha]_D^{20} = -121,7$ ($c = 1,0$, CHCl₃); 93 % *ee*, stanoven

pomocí HPLC kolonou (IB) s chirální stacionární fází (mobilní fáze: *n*-heptan / propan-2-ol – 99:1, $\lambda = 238$ nm, $V = 1,0$ ml/min, $t = 25$ °C): $t_R = 7,5$ min (minor enan.), $t_R = 9,0$ min (major enan.); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): $\delta_H = 7,41 - 7,27$ (m, 5H), 7,01 – 6,71 (m, 2H), 6,58 (dd, $J = 8,7, 4,6$ Hz, 2H), 6,40 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,14 (br s, 1H) 3,71 (s, 3H) ppm; **¹⁹F-NMR** (376 MHz, CDCl₃): $\delta_F = -126,36$ ppm; **MS** (ESI+) m/z : vypočteno pro C₁₇H₁₆FNNaO₂ [M+Na]⁺: 308,1, nalezeno: 308,2.

Methyl-(*R*)-2-(((4-chlorfenyl)amino)(fenyl)methyl)akrylát (**91ac**)

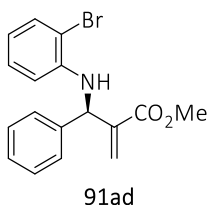


Amin **91ac** byl připraven dle obecného postupu D, reakcí karbamátu **90ac** (69,0 mg; 0,20 mmol) po dobu 52 hodin. Tímto postupem byl získán bezbarvý olej (47,6 mg; 79 %). Naměřená data odpovídají hodnotám nalezeným v literatuře.⁶⁶

$[\alpha]_D^{20} = -124,4$ ($c = 1,3$, CHCl₃); 92 % *ee*, stanoven pomocí HPLC

kolonou (IB) s chirální stacionární fází (mobilní fáze: *n*-heptan / propan-2-ol – 99:1, $\lambda = 251$ nm, $V = 1,0$ ml/min, $t = 25$ °C): $t_R = 8,4$ min (minor enan.), $t_R = 9,9$ min (major enan.); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): $\delta_H = 7,42 - 7,27$ (m, 5H), 7,19 – 7,01 (m, 2H), 6,54 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 6,41 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,37 (s, 1H), 4,23 (br s, 1H) 3,71 (s, 3H) ppm; **MS** (ESI+) m/z : vypočteno pro C₁₇H₁₆ClNNaO₂ [M+Na]⁺: 324,1, nalezeno: 324,1.

Methyl-(*R*)-2-(((2-bromofenyl)amino)(fenyl)methyl)akrylát (**91ad**)



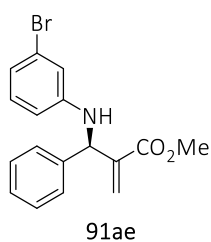
Amin **91ad** byl připraven dle obecného postupu D, reakcí karbamátu **90ad** (77,8 mg; 0,20 mmol) po dobu 62 hodin. Tímto postupem byl získán bezbarvý olej (49,7 mg; 72 %). Naměřená data odpovídají hodnotám nalezeným v literatuře.⁶⁶

$[\alpha]_D^{20} = -31,6$ ($c = 1,4$, CHCl₃); 35% *ee*, stanoven pomocí HPLC

kolonou (IB) s chirální stacionární fází (mobilní fáze: *n*-heptan / propan-2-ol – 99:1, $\lambda = 245$ nm, $V = 1,0$ ml/min, $t = 25$ °C): $t_R = 7,1$ min (major enan.), $t_R = 8,3$ min (minor enan.); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): $\delta_H = 7,47 - 7,29$ (m, 6H), 7,18 – 7,10 (m, 1H),

6,66 – 6,53 (m, 2H), 6,41 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 3,73 (s, 3H) ppm; **MS** (ESI+) *m/z*: vypočteno pro C₁₇H₁₆BrNNaO₂ [M+Na]⁺: 368,0, nalezeno: 368,0.

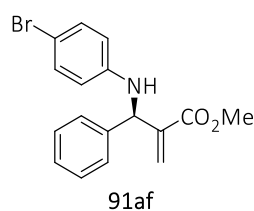
Methyl-(*R*)-2-(((3-bromofenyl)amino)(fenyl)methyl)akrylát (**91ae**)



Amin **91ae** byl připraven dle obecného postupu D, reakcí karbamátu **90ae** (77,8 mg; 0,20 mmol) po dobu 45 hodin. Tímto postupem byl získán bezbarvý olej (60,7 mg; 88 %). Naměřená data odpovídají hodnotám nalezeným v literatuře.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -85,3$ ($c = 1,9$, CHCl₃); 74 % *ee*, stanoven pomocí HPLC kolonou (IB) s chirální stacionární fází (mobilní fáze: *n*-heptan / propan-2-ol – 99:1, $\lambda = 252$ nm, $V = 1,0$ ml/min, $t = 25$ °C): $t_{\text{R}} = 9,3$ min (minor enan.), $t_{\text{R}} = 10,6$ min (major enan.); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): $\delta_{\text{H}} = 7,42 - 7,27$ (m, 5H), 7,00 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,89 – 6,82 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,50 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,38 (s, 1H), 3,71 (s, 3H) ppm; **MS** (ESI+) *m/z*: vypočteno pro C₁₇H₁₇BrNO₂ [M+H]⁺: 346,0, nalezeno: 346,0

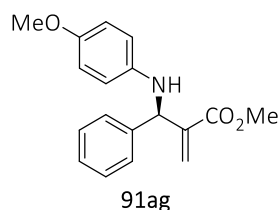
Methyl-(*R*)-2-(((4-bromofenyl)amino)(fenyl)methyl)akrylát (**91af**)



Amin **91af** byl připraven dle obecného postupu D, reakcí karbamátu **90af** (77,8 mg; 0,20 mmol) po dobu 72 hodin. Tímto postupem byl získán bezbarvý olej (66,3 mg; 96 %). Naměřená data odpovídají hodnotám nalezeným v literatuře.⁶⁶

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -121,7$ ($c = 1,4$, CHCl₃); 92 % *ee*, stanoven pomocí HPLC kolonou (IB) s chirální stacionární fází (mobilní fáze: *n*-heptan / propan-2-ol – 99:1, $\lambda = 252$ nm, $V = 1,0$ ml/min, $t = 25$ °C): $t_{\text{R}} = 8,9$ min (minor enan.), $t_{\text{R}} = 10,4$ min (major enan.); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): $\delta_{\text{H}} = 7,40 - 7,27$ (m, 5H), 7,26 – 7,20 (m, 2H), 6,57 – 6,45 (m, 2H), 6,40 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,37 (s, 1H), 3,71 (s, 3H) ppm; **MS** (ESI+) *m/z*: vypočteno pro C₁₇H₁₆BrNNaO₂ [M+Na]⁺: 368,0, nalezeno: 368,0.

Methyl-(*R*)-2-(((4-methoxyfenyl)amino)(fenyl)methyl)akrylát (**91ag**)

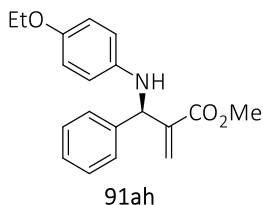


Amin **91ag** byl připraven dle obecného postupu D, reakcí karbamátu **90ag** (68,2 mg; 0,20 mmol) po dobu 74 hodin. Tímto postupem byl získán bezbarvý olej (54,7 mg; 92 %). Naměřená data odpovídají hodnotám nalezeným v literatuře.⁶⁶

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -132,0$ ($c = 1,0$, CHCl₃); 92 % *ee*, stanoven pomocí HPLC kolonou (IB) s chirální stacionární fází (mobilní fáze: *n*-heptan / propan-2-ol – 99:1, $\lambda = 309$ nm, $V = 1,0$ ml/min, $t = 25$ °C): $t_{\text{R}} = 11,4$ min (minor enan.), $t_{\text{R}} = 13,3$ min (major

enan.); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ_H = 7,44 – 7,33 (m, 5H), 6,77 – 6,71 (m, 2H), 6,58 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 4,11 (br s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), ppm; **MS** (ESI⁺): *m/z*: vypočteno pro C₁₈H₁₉NNaO₃ [M+Na]⁺: 320,1, nalezeno: 320,1.

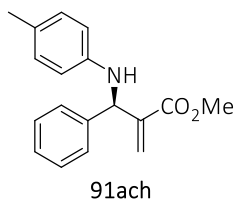
Methyl-(*R*)-2-(((4-ethoxyfenyl)amino)(fenyl)methyl)akrylát (91ah)



Amin **91ah** byl připraven dle obecného postupu D, reakcí karbamátu **90ah** (71,0 mg; 0,20 mmol) po dobu 66 hodin. Tímto postupem byl získán oranžový olej (53,3 mg; 86 %).

[α]_D²⁰ = -128,5 (*c* = 1,5, CHCl₃); 92 % *ee*, stanoven pomocí HPLC kolonou (IB) s chirální stacionární fází (mobilní fáze: *n*-heptan / propan-2-ol – 99:1, λ = 309 nm, *V* = 1,0 ml/min, *t* = 25 °C): *t*_R = 9,1 min (minor enan.), *t*_R = 10,5 min (major enan.); **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ_H = 7,41 – 7,36 (m, 2H), 7,36 – 7,31 (m, 2H), 7,31 – 7,26 (m, 1H), 6,74 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 6,57 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,39 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,34 (s, 1H), 3,94 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 1,37 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H) ppm; **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ_C = 166,6, 152,0, 140,3, 140,0, 128,6 (2C), 127,8 (2C), 127,6 (2C), 126,3, 115,5 (2C), 115,3, 63,9, 60,2, 51,9, 29,7, 14,9 ppm; **IČ** (KBr): ν = 3575, 3512, 3384, 3327, 3058, 3028, 2980, 2950, 2926, 2899, 2866, 2594, 2358, 1969, 1844, 1718, 1628, 1595, 1509, 1476, 1437, 1395, 1231, 1156, 1117, 1048 cm⁻¹; **HRMS** (ESI⁺) *m/z*: vypočteno pro C₁₉H₂₂NO₃ [M+H]⁺: 312,1595, nalezeno: 312,1594.

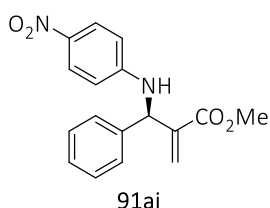
Methyl-(*R*)-2-(fenyl(*p*-tolylamino)methyl)akrylát (91ach)



Amin **91ach** byl připraven dle obecného postupu D, reakcí karbamátu **90ach** (65,1 mg; 0,20 mmol) po dobu 66 hodin. Tímto postupem byl získán bezbarvý olej (51,2 mg; 91 %). Naměřená data odpovídají hodnotám nalezeným v literatuře.⁶⁶

[α]_D²⁰ = -143,3 (*c* = 1,2, CHCl₃); 93 % *ee*, stanoven pomocí HPLC kolonou (IB) s chirální stacionární fází (mobilní fáze: *n*-heptan / propan-2-ol – 99,5:0,5, λ = 246 nm, *V* = 1,0 ml/min, *t* = 25 °C): *t*_R = 12,4 min (minor enan.), *t*_R = 13,0 min (major enan.); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ_H = 7,44 – 7,26 (m, 5H), 6,98 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 6,56 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,41 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,39 (s, 1H), 4,14 (br s, 1H) 3,71 (s, 3H), 2,24 (s, 3H) ppm; **MS** (ESI⁺): *m/z*: vypočteno pro C₁₈H₁₉NNaO₂ [M+Na]⁺: 304,1, nalezeno: 304,1.

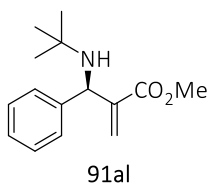
Methyl-(*R*)-2-(((4-nitrofenyl)amino)(fenyl)methyl)akrylát (91ai)



Amin **91ai** byl připraven dle obecného postupu D, reakcí karbamátu **90ai** (77,2 mg; 0,20 mmol) po dobu 168 hodin (konverze výchozí látky byla menší než 95 %). Tímto postupem byl získán žlutý olej (38,1 mg; 61 %).

$[\alpha]_D^{20} = -103,3$ ($c = 1,2$, CHCl_3); 65 % *ee*, stanoven pomocí HPLC kolonou (IB) s chirální stacionární fází (mobilní fáze: *n*-heptan / propan-2-ol – 98:2, $\lambda = 222$ nm, $V = 1,0$ ml/min, $t = 25$ °C): $t_R = 14,3$ min (minor enan.), $t_R = 15,6$ min (major enan.); **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl_3): $\delta_H = 8,07$ (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 7,41 – 7,29 (m, 5H), 6,54 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 6,43 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 5,02 (s, 1H), 3,74 (s, 3H) ppm; **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl_3): $\delta_C = 166,1$, 151,6, 138,9, 138,8, 138,7, 129,0 (2C), 128,3, 127,2 (2C), 126,7, 126,2 (2C), 112,0 (2C), 58,6, 52,2 ppm; **IČ** (KBr): $\nu = 3566$, 3518, 3384, 3366, 3064, 3028, 2947, 2926, 2848, 2783, 2603, 2427, 2358, 1912, 1718, 1652, 1625, 1598, 1527, 1509, 1473, 1434, 1392, 1269, 1198, 1159, 1111, 1090, 1030 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI+) m/z : vypočteno pro $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 313,1185, nalezeno: 313,1183

Methyl-(*R*)-2-((*tert*-butylamino)(fenyl)methyl)akrylát (91al)

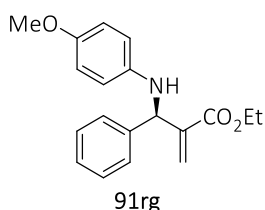


Amin **91al** byl připraven dle obecného postupu D, reakcí karbamátu **90al** (58,2 mg; 0,20 mmol) po dobu 168 hodin (konverze výchozí látky byla menší než 95 %). Tímto postupem byl získán bezbarvý olej (12,9 mg; 28 %). Naměřená data odpovídají hodnotám nalezeným

v literatuře.⁶⁹

$[\alpha]_D^{20} = -35,8$ ($c = 0,6$, CHCl_3); 86 % *ee*, stanoven pomocí HPLC kolonou (IB) s chirální stacionární fází (mobilní fáze: *n*-heptan / propan-2-ol – 99:1, $\lambda = 231$ nm, $V = 1,0$ ml/min, $t = 25$ °C): $t_R = 4,1$ min (minor enan.), $t_R = 4,8$ min (major enan.); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl_3): $\delta_H = 7,40 - 7,28$ (m, 4H), 7,25 – 7,14 (m, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,22 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H), 4,90 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 1,09 (s, 9H) ppm; **MS** (ESI+) m/z : vypočteno pro $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 248,2, nalezeno: 248,2.

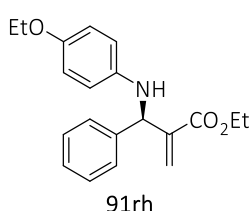
Ethyl-(*R*)-2-(((4-methoxyfenyl)amino)(fenyl)methyl)akrylát (91rg)



Amin **91rg** byl připraven dle obecného postupu D, reakcí karbamátu **90rg** (68,2 mg; 0,20 mmol) po dobu 72 hodin. Tímto postupem byl získán oranžový olej (56,6 mg; 91 %). Naměřená data odpovídají hodnotám nalezeným v literatuře.⁶⁸

$[\alpha]_D^{20} = -117,4$ ($c = 1,2$, CHCl_3); 90 % *ee*, stanoven pomocí HPLC kolonou (IB) s chirální stacionární fází (mobilní fáze: *n*-heptan / propan-2-ol – 99:1, $\lambda = 309$ nm, $V = 1,0$ ml/min, $t = 25$ °C): $t_R = 8,9$ min (minor enan.), $t_R = 10,4$ min (major enan.); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{H}} = 7,43 - 7,26$ (m, 5H), 6,91 – 6,62 (m, 2H), 6,67 – 6,45 (m, 2H), 6,39 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,14 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,98 (br s, 1H), 3,73 (s, 3H), 1,21 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H) ppm; **MS** (ESI+) m/z : vypočteno pro $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 334,2, nalezeno: 334,2.

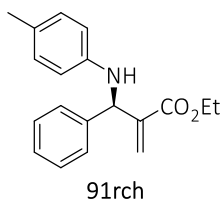
Ethyl-(*R*)-2-(((4-ethoxyfenyl)amino)(fenyl)methyl)akrylát (**91rh**)



Amin **91rh** byl připraven dle obecného postupu D, reakcí karbamátu **90rh** (73,8 mg; 0,20 mmol) po dobu 70 hodin. Tímto postupem byl získán oranžový olej (50,7 mg; 78 %).

$[\alpha]_D^{20} = -116,4$ ($c = 1,7$, CHCl_3); 90 % *ee*, stanoven pomocí HPLC kolonou (IB) s chirální stacionární fází (mobilní fáze: *n*-heptan / propan-2-ol – 99:1, $\lambda = 307$ nm, $V = 1,0$ ml/min, $t = 25$ °C): $t_R = 8,0$ min (minor enan.), $t_R = 9,4$ min (major enan.); $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{H}} = 7,41 - 7,36$ (m, 2H), 7,36 – 7,30 (m, 2H), 7,29 – 7,25 (m, 1H), 6,81 – 6,72 (m, 2H), 6,57 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,39 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,21 – 4,09 (m, 2H), 3,95 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,37 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,21 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{C}} = 166,1$, 152,0, 140,5, 140,3, 128,6 (2C), 127,7 (2C), 127,6 (2C), 126,0, 115,5 (2C), 115,3, 63,9, 60,7, 60,2, 29,7, 14,9, 14,0 ppm; **IČ** (KBr): $\nu = 3596$, 3393, 3357, 3055, 3028, 2974, 2932, 2905, 2872, 2579, 2361, 1847, 1721, 1697, 1628, 1604, 1509, 1479, 1446, 1392, 1368, 1234, 1201, 1180, 1156, 1114, 1099, 1048, 1027 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI+) m/z : vypočteno pro $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 326,1747, nalezeno: 326,1751.

Ethyl-(*R*)-2-(fenyl(*p*-tolylamino)methyl)akrylát (**91rch**)

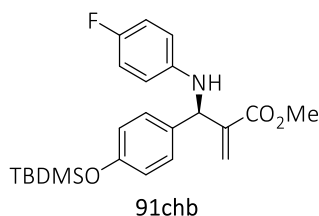


Amin **91rch** byl připraven dle obecného postupu D, reakcí karbamátu **90rch** (65,0 mg; 0,20 mmol) po dobu 72 hodin. Tímto postupem byl získán bezbarvý olej (53,1 mg; 90 %). Naměřená data odpovídají hodnotám nalezeným v literatuře.⁶⁶

$[\alpha]_D^{20} = -117,6$ ($c = 0,9$, CHCl_3); 95 % *ee*, stanoven pomocí HPLC kolonou (IA) s chirální stacionární fází (mobilní fáze: *n*-heptan / propan-2-ol – 99,5:0,5, $\lambda = 245$ nm, $V = 1,0$ ml/min, $t = 25$ °C): $t_R = 11,9$ min (minor enan.), $t_R = 13,0$ min (major enan.); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{H}} = 7,43 - 7,27$ (m, 5H), 6,99 (dt, $J = 8,0$, 0,8 Hz, 2H), 6,56 – 6,50 (m, 2H), 6,40 (dd, $J = 1,4$, 0,8 Hz, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,40 (s, 1H), 4,33 – 3,83

(m, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,23 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H) ppm; **MS** (ESI+) m/z : vypočteno pro $C_{17}H_{16}ClNNaO_2$ $[M+Na]^+$: 324,1, nalezeno: 324,1.

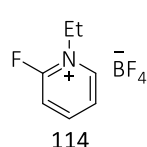
Methyl-(*R*)-2-((4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)fenyl)((4-fluorfenyl)amino)methyl)akrylát (**91chb**)



Amin **91chb** byl připraven dle obecného postupu D, reakcí MBH karbamátu **90chb** (91,8 mg; 0,2 mmol) po dobu 96 hodin. Tímto postupem byl získán bezbarvý olej (72,3 mg; 87 %). Naměřená data odpovídají hodnotám nalezeným v literatuře.³¹

$[\alpha]_D^{20} = -90,9$ ($c = 1,1$, $CHCl_3$); 78 % *ee*, stanoven pomocí HPLC kolonou (AD) s chirální stacionární fází (mobilní fáze: *n*-heptan / propan-2-ol – 99:1, $\lambda = 238$ nm, $V = 1,0$ ml/min, $t = 25$ °C): $t_R = 7,3$ min (minor enan.), $t_R = 8,4$ min (major enan.); **¹H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta_H = 7,24 - 7,18$ (m, 2H), 6,86 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,80 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,50 (dd, $J = 9,0, 4,4$ Hz, 2H), 6,35 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,28 (s, 1H), 4,11 (br s, 1H), 3,71 (s, 3H), 0,98 (s, 9H), 0,20 (s, 6H) ppm; **¹⁹F-NMR** (376 MHz, $CDCl_3$): $\delta_F = -127,53$ ppm **MS** (ESI+) m/z : vypočteno pro $C_{23}H_{30}FNNaO_3Si$ $[M+Na]^+$: 438,2, nalezeno: 438,2.

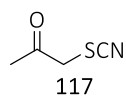
1-Ethyl-2-fluoropyridinium tetrafluorborát (**114**)



Sůl **114** byla připravena dle postupu uvedeného v literatuře.⁷⁰ K roztoku Meerweinova činidla (9,78 g; 51,49 mmol; 1,0 ekv.) v 1,2-dichlorethanu (50 ml) byl za stálého míchání za laboratorní teploty přikapán 2-fluorpyridin (4,50 ml; 51,49 mmol; 1,0 ekv.). Reakční směs byla míchána 1 hodinu při 25 °C. Následně byla míchána 30 minut při 50 °C. Reakční směs byla zahuštěna na RVO. Surový produkt byl dočištěn krystalizací z vroucího isopropanolu. Tímto postupem byla získána bílá krystalická látka (10,3 g; 93 %). Naměřená data odpovídají hodnotám nalezeným v literatuře.⁷⁰

t.t. = 49,7 °C (lit.,⁷⁰ **t.t.** = 51-52 °C); **¹H-NMR** (400 MHz, Aceton-*d*6): $\delta_H = 9,13 - 8,75$ (m, 2H), 8,14 – 8,00 (m, 2H), 4,97 – 4,74 (m, 2H), 1,79 – 1,59 (m, 3H) ppm; **MS** (ESI+) m/z : vypočteno pro $C_7H_9FN^+$ $[M]^+$: 126,1, nalezeno: 126,1.

1-Thiokyanatopropan-2-on (**117**)

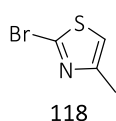


Látka **117** byla připravena dle postupu uvedeného v literatuře.⁷¹ K suspenzi thiokyanátu sodného (10,2 g; 0,13 mol; 1,2 ekv.) v ethanolu (100 ml) byl za stálého míchání při teplotě 0 °C přikapán chloraceton (10,0 g; 0,11 mol; 1,0 ekv.). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě 48 hodin. Poté byl přidán thiokyanát

sodný (4,24 g; 0,053 mol; 0,5 ekv.). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě 72 hodin. Reakční směs byla filtrována přes fritu (S3) a filtrát byl zahuštěn na RVO. Odparek byl suspendován v MTBE (200 ml) a vzniklá sraženina byla filtrována přes fritu (S3). Filtrát byl zahuštěn na RVO. K odparku byl přidán MTBE (100 ml). Vzniklá sraženina byla filtrována přes fritu (S3). Rozpouštědlo bylo odpařeno a produkt byl sušen za sníženého tlaku. Tímto postupem byla získána hnědá kapalina (11,6 g; 96 %). Naměřená data odpovídají hodnotám nalezeným v literatuře.⁷¹

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): $\delta_{\text{H}} = 4,38$ (s, 2H), 2,23 (s, 3H) ppm; **MS** (ESI+) *m/z*: vypočteno pro C₄H₅NaNOS [M+Na]⁺: 138,0, nalezeno: 138,0.

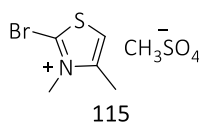
2-Brom-4-methylthiazol (118)



K roztoku látky **117** (5,0 g; 43,5 mmol; 1,0 ekv.) v dichlormethanu (350 ml) byla za stálého míchání při 0 °C přikapána směs HBr/AcOH (přibližně 30%, w/w; 24 ml, 87,0 mmol; 2,0 ekv.). Reakční směs byla míchána za laboratorní teploty 4 hodiny. Reakce byla ukončena přidáním nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného (100 ml) při 0 °C. Reakční směs byla neutralizována (kontrola pomocí pH papírku) přidávkem pevného hydrogenuhličitanu sodného (přibližně 20 g). Organická fáze byla oddělena a vodná fáze byla extrahována dichlormethanem (3 × 100 ml). Spojené organické podíly byly extrahovány nasyceným roztokem chloridu sodného (1 × 100 ml). Organická fáze byla sušena pomocí bezvodého síranu hořečnatého, filtrována a zahuštěna pomocí RVO (teplota lázně nepřesáhla 30 °C). Surový produkt byl čištěn pomocí sloupcové chromatografie v mobilní fázi hexan / EtOAc. Tímto postupem byla získána bezbarvá kapalná látka (2,3 g; 30 %). Naměřená data odpovídají hodnotám nalezeným v literatuře.⁷²

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): $\delta_{\text{H}} = 7,33$ (s, 1H), 2,34 (s, 3H) ppm; **MS** (ESI+) *m/z*: vypočteno pro C₄H₅BrNS [M+H]⁺: 177,9; nalezeno: 177,9.

2-Brom-3,4-dimethylthiazol-3-ium methyl sulfát (115)

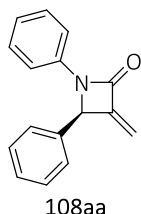


Sůl **115** byla připravena dle modifikovaného postupu uvedeného v literatuře.⁷² K roztoku thiazolu **118** (0,43 g; 2,81 mmol; 1,0 ekv.) v dichlormethanu (1,5 ml) byl za stálého míchání při laboratorní teplotě přikapán roztok dimethylsulfátu (0,27 ml; 2,81 mmol; 1,0 ekv.) v dichlormethanu (0,5 ml). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě 72 hodin. Reakce byla ukončena přidáním MTBE (6 ml). Vzniklá sraženina byla filtrována přes fritu (S4)

a dosušena za sníženého tlaku. Tímto postupem byla získána bílá pevná látka (0,74 g; 86 %). Naměřená data odpovídají hodnotám nalezeným v literatuře.⁷²

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): $\delta_{\text{H}} = 7,98$ (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,50 (s, 3H) ppm; **MS** (ESI+) m/z : vypočteno pro $\text{C}_5\text{H}_7\text{BrNS}$ $[\text{M}]^+$: 191,9; nalezeno: 191,9.

(R)-3-Methylen-1,4-difenylazetidín-2-on (108aa)



K roztoku látky **91aa** (26,7 mg; 0,1 mmol, 1,0 ekv.) ve směsi rozpouštědel THF / voda (1:1, v/v, 1 ml) byl přidán v jedné dávce hydroxid lithný monohydrát (21,0 mg; 0,5 mmol; 5,0 ekv.). Reakční směs byla míchána 48 hodin při teplotě 25 °C. Následně byla reakční směs zahuštěna pomocí RVO a dosušena za sníženého tlaku. Takto připravená sůl byla suspendována v bezvodém dichlormethanu (10 ml). Za stálého míchání bylo následně přidáno amidační činidlo **114** (32,0 mg; 0,15 mmol; 1,5 ekv.). Reakční směs byla míchána 5 minut při laboratorní teplotě a poté byl po kapkách přidán triethylamin (41,8 μl ; 0,3 mmol; 3,0 ekv.). Reakční směs byla míchána 24 hodin při laboratorní teplotě a následně zahuštěna pomocí RVO. Surový produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií v mobilní fázi hexan / EtOAc. Tímto postupem byla získána bílá pevná látka (20,2 mg; 86 %). Naměřená data odpovídají hodnotám nalezeným v literatuře.³²

t.t. = 169,9 °C (lit.,³² t.t. = 149 – 150 °C); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -99,0$ ($c = 0,5$, CHCl_3); 93 % *ee*, stanoven pomocí HPLC kolonou (ODH) s chirální stacionární fází (mobilní fáze: *n*-heptan / propan-2-ol – 95:5, $\lambda = 195$ nm, $V = 1,0$ ml/min, $t = 25$ °C): $t_{\text{R}} = 6,8$ min (major enan.), $t_{\text{R}} = 8,4$ min (minor enan.); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{H}} = 7,4 - 7,36$ (m, 6H), 7,32 – 7,25 (m, 2H), 7,12 – 7,04 (m, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,43 (s, 1H), 5,19 (s, 1H) ppm; **MS** (ESI+) m/z : vypočteno pro $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 236,1, nalezeno: 236,1.

6.4 Studium reakčního mechanismu

Do vialky opatřené magnetickým míchadlem bylo odváženo (DHQD)₂AQN (85,7 mg; 0,10 mmol, 2 × 0,10 ekv.), (1*S*)-CSA (11,6 mg; 0,05 mmol; 2 × 0,05 ekv.), karbamáty **90rch** (162,7 mg; 0,50 mmol; 1,00 ekv.), **90ag** (177,7 mg; 0,50 mmol; 1,00 ekv.) a *d5*-brombenzen (0,5 ml). Reakční směs byla míchána při teplotě 40 °C do kompletního rozpuštění reaktantů (přibližně 10 minut). Poté byla reakční směs převedena do NMR kyvety opatřené magnetickým míchadlem. Reakční směs byla míchána při teplotě 40 °C. V časech (15 min, 2 hod, 4 hod...) bylo magnetické míchadlo bylo vyjmuta a byly naměřeny ¹H a ¹³C NMR spektra na přístroji Bruker AVANCE III 600. Po každém měření

byla NMR kyveta opatřena míchadlem a reakční směs byla míchána při teplotě 40 °C do následujícího měření. Po 96 hodinách byla reakční směs zahuštěna pomocí RVO. Surový produkt byl filtrován přes krátký sloupec silikagelu v mobilní fázi hexan / EtOAc. Poměr produktů byl stanoven pomocí HPLC kolonou (IB) s chirální stacionární fází (mobilní fáze: *n*-heptan / propan-2-ol – 99,9:0,1, $\lambda = 245$ nm, $V = 1,0$ ml/min, $t = 25$ °C): **91ag**: ($ee = 94$ %): $t_R = 20,3$ min (minor enan.), $t_R = 24,4$ min (major enan.), **91rg**: ($ee = 91$ %): $t_R = 17,4$ min (minor enan.), $t_R = 21,1$ min (major enan.), **91ach**: (ee není určeno – nerozlišené píky): $t_R = 11,7$ min (minor enan.), $t_R = 12,1$ min (major enan.), **91rch**: ($ee = 91$ %): $t_R = 10,1$ min (minor enan.), $t_R = 10,6$ min (major enan.).

7. Seznam literatury

-
- ¹ Nicolaou, K.C. *Proc. Royal. Soc. A* **2014**, 470, 2163.
- ² Nicolaou, K.C.; Montagnon T. *Molecules that changed the world*, Weinheim, Germany: Wiley-VCH, **2008**.
- ³ Agrinat, I.; Caner, H.; Caldwell, J. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2002**, 1, 753.
- ⁴ Pellissier, H. *Tetrahedron* **2007**, 63, 9267.
- ⁵ Ricci, A. *ISRN Org. Chem.* **2014**, 2014, 531695.
- ⁶ Morita, K.; Suzuki, Z.; Hirose, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, 41, 2815.
- ⁷ German Patent 2155113, **1972**.
- ⁸ Hoffmann, H. M. R.; Rabe, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1983**, 22, 795.
- ⁹ a) Price, K. E.; Broadwater, S. J.; Jung, H. M.; McQuade, D. T. *Org. Lett.* **2005**, 7, 147.
b) Price, K. E.; Broadwater, S. J.; Walker, B. J.; McQuade, D. T. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 3980.
- ¹⁰ Aggarwal, V. K.; Fulford, S. Y.; Lloyd-Jones, G. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 1706.
- ¹¹ Amarante, G. W.; Milagre, H. M. S.; Vaz, B. G.; Ferreira, B. R. V.; Eberlin, M. N.; Coelho, F. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 3031.
- ¹² Krishna, P. R.; Kishore, S.; Reddy, P. S. *Synlett* **2009**, 2009, 2605.
- ¹³ Guan, X.-Y.; Wei, Y.; Shi, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2010, 4098.
- ¹⁴ Nakayama, Y.; Gotanda, T.; Ito, K. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 6234.
- ¹⁵ Gergelitsová, I.; Tauchman, J.; Císařová, I.; Veselý, J. *Synlett* **2015**, 2015, 2690.
- ¹⁶ Číhalová, S.; Remeš, M.; Císařová, I.; Veselý, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2009, 6277.
- ¹⁷ Číhalová, S.; Dziedzic, P.; Córdova, A.; Veselý, J. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 1096.
- ¹⁸ Rios, R. *Catal. Sci. Technol.* **2012**, 2, 267.
- ¹⁹ Shi, M.; Wang, F. J.; Zhao, M. X. *The Chemistry of the MBH Reaction*, London, RSC Publishing, **2011**.
- ²⁰ Chen, H.-Y.; Patkar, L. N.; Ueng, S.-H.; Lin, C.-C.; Lee, A. S.-Y. *Synlett* **2005**, 2005, 2035.
- ²¹ Cho, C. W.; Kong, J. R.; Krische, M. J. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1337.
- ²² Rajesh, S.; Banerji, B.; Iqbal, J. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 7852.
- ²³ Pellissier, H.; *Tetrahedron* **2017**, 73, 2831.
- ²⁴ Cui, H.; Feng, X.; Peng, J.; Lei, J.; Jiang, K.; Chen, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 5737.
- ²⁵ Yoa, L.; Wang, Ch. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 384.
- ²⁶ Ceban, V.; Tauchman, J.; Meazza, M.; Gallagher, G.; Light, M.; Gergelitsová, I.; Veselý, J.; Rios, R. *Sci Rep.* **2015**, 5, 16886.
- ²⁷ Lin, A.; Mao, H.; Ge, H.; Tan, R.; Zhu, Ch.; Cheng, Y. *Chem. Eur. J.* **2011**, 2011, 13676.
- ²⁸ Kamlar, M.; Hybelbauerová, S.; Císařová, I.; Veselý, J. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 5071.
- ²⁹ Putaj, P.; Tichá, I.; Císařová, I.; Veselý, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2014, 6615.
- ³⁰ Kamlar, M.; Císařová, I.; Hybelbauerová, S.; Veselý, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2017, 1926.
- ³¹ Formánek, B.; Šimek, M.; Kamlar, M.; Císařová, I.; Veselý, J. *J. Org. Chem.* **2018**, *manuskript v recenzním řízení*.
- ³² Wang, X.; Meng, F.; Wang, Y.; Han, Z.; Chen, Y.; Liu, L.; Wang, Z.; Ding, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 9276.
- ³³ Wang, X.; Guo, P.; Han, Z.; Wang, X.; Wang, Z.; Ding, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 405.
- ³⁴ Wang, X.; Wang, X.; Han, Z.; Wang, Z.; Ding, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, 56, 1116.
- ³⁵ Zhou, P.; Liu, Y.; Zhou, L.; Feng, K.; Zhang, H.; Liang, Y.; Jiang, H.; Luo, Ch.; Liu, M.; Wang, Y. *J. Med. Chem.* **2016**, 59, 10329.
- ³⁶ Rosenblum, S. B.; Huynh, T.; Afonso, A.; Davis, H. R., Jr.; Yumibe, N.; Clader, J. W.; Burnett, D. A. *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 973.
- ³⁷ Bakthadoss, M.; Srinivasan, J.; Selvakumar, R. *Aust. J. Chem.* **2014**, 67, 295.
- ³⁸ Michaut, V.; Metz, F.; Paris, J.; Plaquevent, J. *J. Fluor. Chem.* **2007**, 128, 889.
- ³⁹ Ramachandran, V.; Helppi, P.; Lehmkuhler, M. A.; Marchi, A.; Max Schmidt, J. M.; Yip-Schneider, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, 25, 4270.
- ⁴⁰ Hoffmann, M.; Buchholtz, R. *Helv. Chim. Acta* **1991**, 74, 1213.
- ⁴¹ Humpl, M.; Tauchman, J.; Topolovčan, N.; Kretschmer, J.; Hessler, F.; Císařová, I.; Kotora, M.; Veselý, J. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 7692.
- ⁴² Paquette, L. *Encyclopedia of Reagent for Organic Synthesis*. Hoboken, USA, Wiley, **2009**.
- ⁴³ Ko Hoon, K.; Se Hee, k.; Hyun Ju, L.; Nyoung, K. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 1977.
- ⁴⁴ Geng, X.; Wang, C. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 7619.

-
- ⁴⁵ Ramachandran, V.; Helppi, P.; Lehmkuhler, M. A.; Marchi, A.; Max Schmidt, J. M.; Yip-Schneider, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 4270.
- ⁴⁶ Fernández, M.; Parera, M.; Parella, T.; Lledó, A.; Bras, J. L.; Muzart, J.; Pla-Quintana, A.; Roglans, A. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 1848.
- ⁴⁷ Zhu, B.; Yan, L.; Pan, Y.; Lee, R.; Liu, H.; Han, Z.; Huang, K.; Han, Z.; Huang, K.; Tan, Ch.; Jiang, Z. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6894.
- ⁴⁸ Zhao, S.; Zhang, O.; Dnan, X.; Feng, L. *Synth. Commun.* **2011**, *41*, 3289.
- ⁴⁹ Nicponski, D. R. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2075.
- ⁵⁰ Ramachandran, P. V.; Nicponski, D.R. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 15216.
- ⁵¹ Kinsella, M.; Duggan, P.; Muldoon, J.; Eccles, K.; Lawrence, S.; Lennon, C. *Eur J. Org. Chem.* **2011**, *6*, 1125.
- ⁵² Sammelson, R.; Gurunsinghe, Ch.; Kurth, J.; Olmstead, M.; Kurth, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 876.
- ⁵³ Jeong, Y.; Ryu, J. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4183.
- ⁵⁴ Fourcaud, A.; Guemmout, F. *Bull Soc. Chim. Fr.* **1989**, *23*, 641.
- ⁵⁵ Mi, X.; Luo, S.; Cheng, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2338.
- ⁵⁶ Long, J.; Ding, Y.; Wang, P.; Zhang, Q.; Chen, Y. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 874.
- ⁵⁷ Roy, S. J. S.; Mukherjee, S. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 121.
- ⁵⁸ Jegelka, M.; Plietker, B. *Chem. Eur. J.* **2011**, *37*, 10417.
- ⁵⁹ Fort, Y.; Berthe, M. C.; Caubere, P. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6371.
- ⁶⁰ Zhao, S.; Bie, H.; Chen, Z. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 121.
- ⁶¹ Fort, Y.; Berthe, M. C.; Caubere, P. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6371.
- ⁶² Wu, L.; Zhang, J.; Huang, J.; Li, Y.; Su, F.; Dong, L. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 3966.
- ⁶³ Aggarwal, V.; Mereu, A. *Chem. Commun.* **1999**, *1999*, 2311.
- ⁶⁴ Zhou, S.; Yao, T.; Yi, J.; Li, D.; Xiong, J. *J. Chem. Res.* **2013**, *37*, 315.
- ⁶⁵ Galeazzi, R.; Martelli, G.; Mobbili, G.; Orena, M.; Rinaldi S. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2571.
- ⁶⁶ Liu, J.; Han, Z.; Wang, X.; Wang, Z.; Ding, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 15346.
- ⁶⁷ Reddy, R. S.; Lagishetti, Ch.; Kiran, Ch.; You, H.; He, Y. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3818.
- ⁶⁸ Wang, Y.; Liu, L.; Wanga, D.; Chen, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 6908.
- ⁶⁹ Buchholz, R.; Hoffmann, M. R. *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 1213.
- ⁷⁰ Li, P.; Xu, J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8119.
- ⁷¹ US2006/217387 **2006**, A1.
- ⁷² US2002/0156287 **2002**, A1.