

**Univerzita Karlova v Praze**  
**Přírodovědecká fakulta**

Katedra organické chemie

*Klinická a toxikologická analýza*



**Michael Franc**

**Příprava organických katalyzátorů využívajících aktivace substrátu  
vodíkovou vazbou**

Preparation of H-bonding organocatalysts

*Bakalářská práce*

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

Praha, 2015

**Prohlášení:**

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

V Praze, dne 29. 5. 2015

.....

Podpis

## **Abstrakt**

Tato bakalářská práce se zabývá přípravou chirálních derivátů (thio)močoviny a derivátů amidu kyseliny čtverečné, které mají využití jako organokatalyzátory aktivující substrát prostřednictvím vodíkové vazby.

Účinnost připravených katalyzátorů byla následně studována v Morita-Baylis-Hillmanově a aza-Henryho reakci a porovnána s aktivitou Nagasawovy bis(thiomočoviny).

## **Klíčová slova**

Katalýza, stereoselektivní syntéza, aktivace vodíkovou vazbou, (thio)močoviny, amidy kyseliny čtverečné.

## **Abstract**

This bachelor thesis deals with the preparation of chiral (thio)urea and squaramide derivatives, that can act as H-bonding organocatalysts.

The catalytic efficiency of the prepared organocatalysts was explored in asymmetric Morita-Baylis-Hillman and aza-Henry reaction.

## **Keywords**

Catalysis, asymmetric synthesis, H-bonding activating, (thio)ureas, squaramides

## Poděkování

Na prvním místě bych rád poděkoval svému školiteli doc. RNDr. Janu Veselému, Ph.D., za přijetí do své skupiny Asymetrické syntézy a za trpělivé vedení mé bakalářské práce. Dále bych rád poděkoval Ing. Ivaně Gergelitsové za trpělivost, ochotu a za zodpovězení všech mých dotazů ohledně laboratorní syntézy a bakalářské práce.

Rád bych poděkoval RNDr. Simoně Hybelbauerové, Ph.D., za zaučení na NMR a naměření spekter, RNDr. Martinu Štíchovi za naměření hmotnostních spekter, Mgr. Bohunce Šperlichové za naměření optických rotací a Ing. Miroslavu Lorencovi za naměření IČ spekter.

Poděkování patří také Mgr. Michalu Urbanovi a Mgr. Bedřichu Formánkovi za jejich rady a za zasvěcení do činností souvisejících s fungováním laboratoře. Poděkování si zaslouží také celý kolektiv laboratoře za vytvoření příjemného a kamarádského prostředí.

Velké a důležité poděkování patří mým rodičům, kteří mě po celou dobu mého studia neustále podporují. Můj dík patří také blízkým přátelům, kteří mají čas nejen při oslavování, ale i při nalézání optimismu v časech horších.

V neposlední řadě bych chtěl poděkovat Mgr. Janu Zachařovi za rady ohledně posilovny a správného zvedání závaží, což mi pomohlo utáhnout vše, co jsem si naložil.

# Obsah

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| <b>1</b> | <b>ÚVOD</b> .....   | <b>9</b>  |
| 1.1      | ASYMETRICKÁ SYNTÉZA .....   | 9         |
| 1.2      | ZPŮSOBY AKTIVACE SUBSTRÁTU ORGANOKATALYZÁTOREM .....                                  | 10        |
| 1.3      | VODÍKOVÁ VAZBA V ORGANOKATALÝZE.....  | 10        |
| 1.3.1    | <i>Organokatalýza vodíkovou vazbou</i> .....  | 12        |
| 1.3.2    | <i>Katalýza vodíkovou vazbou přes anion substrátu</i> .....                           | 13        |
| 1.3.3    | <i>Organokatalýza Brønstedovými kyselinami</i> .....                                  | 15        |
| 1.3.4    | <i>Asymetrická katalýza řízená protiiontem (ACDC)</i> .....                           | 17        |
| 1.4      | BIFUNKČNÍ ORGANOKATALÝZA.....   | 19        |
| 1.4.1    | <i>Bifunkční katalyzátory obsahující Brønstedovou bázi a kyselinou</i> .....          | 19        |
| 1.4.2    | <i>Bifunkční katalyzátory obsahující Lewisovou bázi a Brønstedovou kyselinou</i> .... | 20        |
| 1.5      | (THIO)MOČOVINOVÉ KATALYZÁTORY .....   | 22        |
| 1.5.1    | <i>(Thio)močoviny jako achirální katalyzátory</i> .....                               | 24        |
| 1.5.2    | <i>(Thio)močoviny jako chirální katalyzátory</i> .....                                | 25        |
| 1.6      | AMIDY KYSELINY ČTVEREČNÉ JAKO ORGANOKATALYZÁTORY .....                                | 31        |
| <b>2</b> | <b>CÍLE PRÁCE</b> .....   | <b>35</b> |
| <b>3</b> | <b>VÝSLEDKY A DISKUZE</b> .....   | <b>36</b> |
| 3.1      | PŘÍPRAVA ORGANOKATALYZÁTORŮ .....   | 36        |
| 3.1.1    | <i>Nagasawův katalyzátor</i> .....  | 37        |
| 3.1.2    | <i>Bis[(thio)močovinové] organokatalyzátory</i> .....                                 | 37        |
| 3.1.3    | <i>Katalyzátory odvozené od amidu kyseliny čtverečné</i> .....                        | 39        |
| 3.2      | APLIKACE PŘIPRAVENÝCH ORGANOKATALYZÁTORŮ V MORITA-BAYLIS-HILLMANOVĚ REAKCI.....       | 44        |
| 3.3      | APLIKACE PŘIPRAVENÝCH ORGANOKATALYZÁTORŮ V AZA-HENRYHO REAKCI .....                   | 45        |
| 3.4      | PŘÍPRAVA BIFUNKČNÍHO KATALYZÁTORU ODVOZENÉHO OD AMIDU KYSELINY ČTVEREČNÉ.....         | 47        |
| <b>4</b> | <b>EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST</b> .....  | <b>48</b> |
| 4.1      | OBECNÉ POZNÁMKY K EXPERIMENTÁLNÍ ČÁSTI .....  | 48        |

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| 4.2      | PŘIPRAVENÉ LÁTKY .....                                | 50        |
| 4.2.1    | <i>Příprava (thio)močovinových katalyzátorů .....</i> | <i>50</i> |
| 4.2.2    | <i>Příprava derivátů kyseliny čtverečné .....</i>     | <i>52</i> |
| 4.2.3    | <i>Morita-Baylis-Hillmanova reakce.....</i>           | <i>56</i> |
| 4.2.4    | <i>Aza-Henryho reakce.....</i>                        | <i>57</i> |
| <b>5</b> | <b>ZÁVĚR.....</b>                                     | <b>59</b> |
| <b>6</b> | <b>SEZNAM LITERATURY .....</b>                        | <b>61</b> |

## Seznam zkratek

|             |   |
|-------------|---|
| A           | kyselina (acid)   |
| ACDC        | asymetrická katalýza řízená protiiontem<br>(asymmetric counteranion-directed catalysis) |
| AIBN        | azoisobutyronitril  |
| B           | báze  |
| BINOL       | 1,1'-binaftol   |
| Bn          | benzyl  |
| Boc         | <i>tert</i> -butyloxykarbonyl   |
| Bu          | butyl   |
| DEA         | diethanolamin   |
| DMF         | <i>N,N'</i> -dimethylformamid   |
| E           | elektrofil  |
| HRMS        | hmotnostní spektrometrie s vysokým rozlišením<br>(high-resolution mass spectrometry)    |
| IČ          | infračervená spektroskopie  |
| LB          | Lewisova báze   |
| LUMO        | nejnižší neobsazený molekulový orbital<br>(lowest unoccupied molecular orbital)         |
| MBH         | Morita-Baylis-Hillman   |
| Me          | methyl  |
| NMR         | nukleární magnetická rezonance  |
| Nu          | nukleofil   |
| RVO         | rotační vakuová odparka   |
| SPINOL      | 1,1'-spirobiindan-7,7'-diol   |
| <i>t</i> Bu | <i>tert</i> -butyl  |
| TFAA        | anhydrid kyseliny trifluoroctové (trifluoroacetic anhydrid)                             |
| THF         | tetrahydrofuran   |
| TLC         | tenkovrstevná chromatografie  |
| UV          | ultrafialové záření   |



# 1 Úvod

## 1.1 Asymetrická syntéza

Oblast organické syntézy zabývající se tvorbou chirálních sloučenin se nazývá asymetrická syntéza. Hlavním cílem asymetrické syntézy je příprava enantiomerně obohacených látek.<sup>1</sup> Chirální produkt je syntetizován buď z již opticky aktivního materiálu nebo racemátu či z achirální látky.<sup>2</sup> Podmínkou je, že reakce se musí účastnit minimálně jeden chirální element. Tím může být vhodně zvolená molekula substrátu, molekula činidla, rozpouštědla či katalyzátoru.<sup>3</sup>

Z achirálních látek lze získat enantiomerně čisté látky, buď nekatalytickou anebo katalytickou cestou. Nekatalytické metody zahrnují: a) metodu řízenou substrátem, b) metodu řízenou činidlem a c) metodu řízenou pomocnou skupinou. Katalytické asymetrické reakce jsou řízeny chirálním katalyzátorem.<sup>3,4</sup> Katalytický přístup je velmi významnou a studovanou oblastí asymetrické syntézy. Jeho výhodou je možnost ovlivnění selektivity katalyzované reakce (např.: přidáním vhodného ligandu ke katalyzátoru) a použití malého množství chirálního katalyzátoru<sup>4</sup>. V enantioselektivní katalýze je využíváno enzymů, kovových katalyzátorů, organokatalyzátorů a jejich kombinací.<sup>5</sup>

V případě použití organokatalyzátorů v asymetrické syntéze mluvíme o asymetrické organokatalýze. Organokatalýza je zprostředkována malými organickými sloučeninami neobsahujícími kov.<sup>5</sup> Výhoda organokatalyzátorů spočívá v jejich stabilitě, nízké toxicitě, dostupnosti a snadné manipulaci s nimi.<sup>6</sup>

## 1.2 Způsoby aktivace substrátu organokatalyzátorem

Rozdělit organokatalýzu je možné dle typu interakce mezi katalyzátorem a substrátem a to na kovalentní a nekovalentní. Při kovalentní aktivaci vzniká v katalytickém cyklu kovalentní vazba mezi substrátem a katalyzátorem. Do této skupiny patří např. aminokatalýza a karbenová katalýza. Při nekovalentní aktivaci je tato interakce zprostředkována nekovalentními interakcemi, jako jsou vodíkové vazby nebo iontové páry.<sup>7</sup>

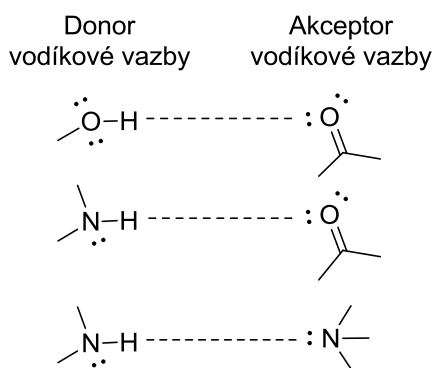
Organokatalyzátory je také možné rozdělit podle jejich chemické povahy na Brønstedovy/Lewisovy kyseliny či báze.

Lewisovy kyseliny jsou látky schopné přijmout elektronový pár. Mezi Lewisovy kyseliny se řadí např. silylové nebo fosfoniové kationty. Lewisovy báze jsou sloučeniny s volným elektronovým párem, např. aminosloučeniny. Nejznámějšími katalyzátory s charakterem Lewisových bazí používanými v asymetrické syntéze jsou deriváty prolinu.

V případě organokatalyzátoru vystupujících jako Brønstedova kyselina/báze dochází při katalytickém ději k přenosu vodíku. Organokatalyzátory s charakterem Brønstedových kyselin jsou např. BINOLové deriváty kyseliny fosforečné. Do této skupiny můžeme zařadit také (thio)močovinové organokatalyzátory, které aktivují substrát sdílením vodíkového atomu prostřednictvím vodíkové vazby a ne jeho úplným přenosem. Jako Brønstedovy báze se chovají organokatalyzátory mající ve své struktuře např. primární aminoskupinu nebo guanidinový skelet.<sup>8</sup>

## 1.3 Vodíková vazba v organokatalýze

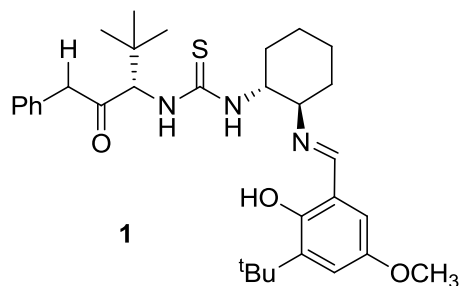
Vodíková vazba je interakce mezi atomem vodíku z molekuly nebo fragmentu molekuly X-H, ve kterém X je více elektronegativní než H a atomem nebo skupinou atomů, která obsahuje volný elektronový pár. (Obr. 1)



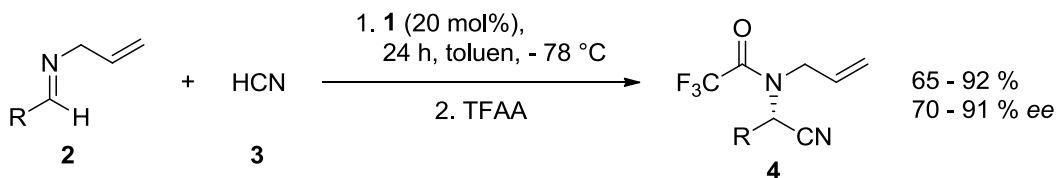
**Obrázek 1:** Donory a akceptory vodíkové vazby.

Prostřednictvím této interakce je možné aktivovat elektrofil pro přístup nukleofilu a vytvořit tak novou kovalentní vazbu.

Významná práce z oblasti organokatalýzy za využití aktivace vodíkovou vazbou byla uveřejněna Jacobsenem v roce 1998, kdy byla pro katalýzu enantioselektivní Streckerovy reakce použita chirální thiomocovina **1** (Schéma 1).<sup>10</sup>



**Obrázek 2:** Jacobsenův katalyzátor **1**.



**Schéma 1:** Streckerova reakce katalyzovaná Jacobsenovým katalyzátorem **1**.

Tento typ aktivace substrátů vykazují nejčastěji chirální sloučeniny na bázi (thio)močoviny, amidových nebo guanidinových iontů **5** (Obr. 3) a diolů.<sup>11</sup> Mechanismy, jimiž mohou různé organokatalyzátory prostřednictvím vodíkové vazby rozdílně ovlivňovat stereoselektivitu reakce jsou popsány dále. Patří mezi ně:

- Organokatalýza vodíkovou vazbou.
- Katalýza vodíkovou vazbou přes anion substrátu.
- Organokatalýza Brønstedovými kyselinami.
- Asymetrická katalýza řízená protiiontem

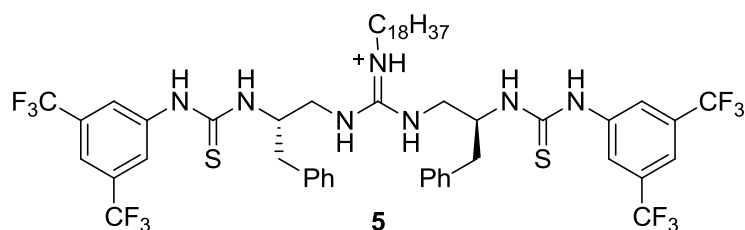
### 1.3.1 Organokatalýza vodíkovou vazbou

Aktivace substrátu tvorbou vodíkové vazby vede ke snížení energie jeho LUMO orbitalu. Vodíkový atom je sdílen substrátem (akceptorem vodíkové vazby) a katalyzátorem (donorem vodíkové vazby, Obr. 1).<sup>5</sup>

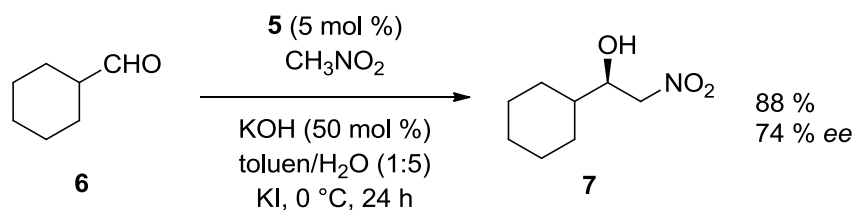
Podle způsobu přenosu vodíku na substrát rozlišujeme katalýzu Brønstedovými kyselinami na specifickou a obecnou. Rozdíl je, zda k přenosu protonu dochází ještě v základním nebo tranzitním stavu.

Při specifické katalýze Brønstedovými kyselinami je elektrofilní substrát vratně protonován před samotným nukleofilním atakem. Přenos vodíku na substrát je tedy iniciačním krokem pro nukleofilní atak. Naopak při obecné katalýze kyselinami dochází k přenosu vodíku (částečnému nebo úplnému) v tranzitním stavu rychlost určujícího kroku reakce. Dochází tedy ke stabilizaci tranzitního stavu prostřednictvím vodíkové vazby.<sup>5,7</sup>

Vodíková vazba aktivuje substráty, jako jsou např. iminy,<sup>10</sup> karbonylové sloučeniny<sup>12</sup> a epoxidy.<sup>13</sup> Což se uplatňuje v Diels-Alderově nebo hetero-Diels-Alderově cykloadici,<sup>14a,b,c</sup> 1,3-dipolární cykloadici<sup>15</sup> Claisenově přesmyku,<sup>16</sup> Michaelově adici<sup>17</sup> a Henryho reakci (Obr. 3, Schéma 2).<sup>12</sup>



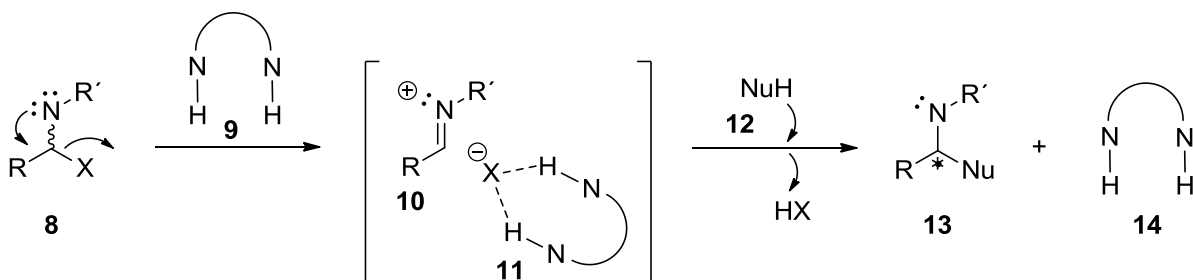
**Obrázek 3:** Thiomočovinný katalyzátor s guanidinovou funkcí **5**.



**Schéma 2:** Henryho reakce katalyzovaná thiomočovinným organokatalyzátorem obsahujícím guanidin **5**.

### 1.3.2 Katalýza vodíkovou vazbou přes anion substrátu

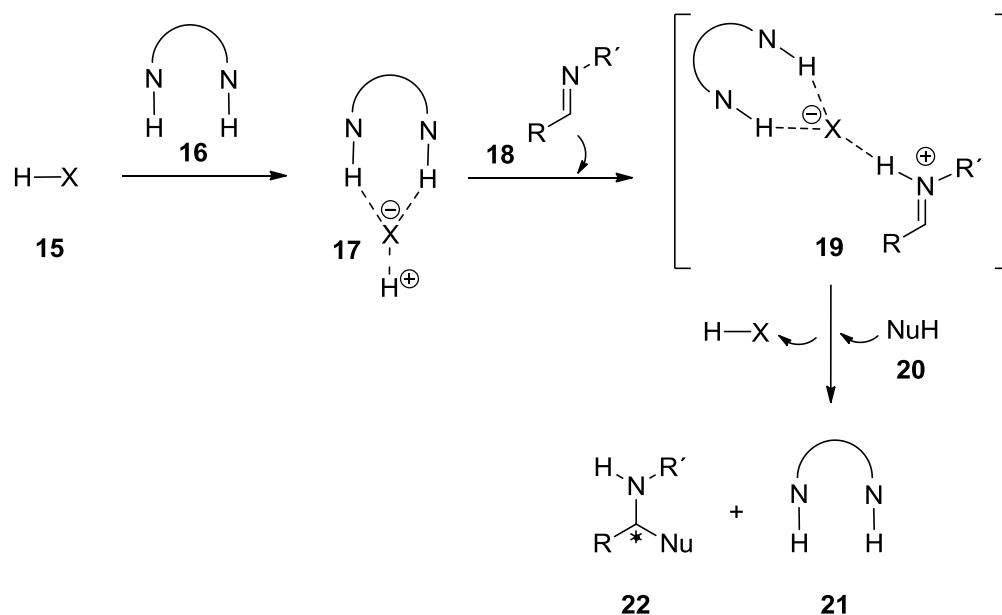
Při tomto způsobu katalýzy vytvoří katalyzátor **9** vodíkové vazby s odstupující skupinou substrátu **8**, čímž dá vzniknout aniontovému komplexu **11**. Díky tomu vznikne kation substrátu **10**, který je následně přístupný intra- nebo intermolekulární adici nukleofilu **12**. Stereoselektivitu reakce indukuje iontový pár tvořený aniontovým komplexem **11** a kationtem **10** (Schéma 3).



**Schéma 3:** Mechanismus katalýzy vodíkovou vazbou přes anion substrátu.

Tento mechanismus byl prvně objasněn v roce 2007 skupinou Jacobsena, která aplikovala thiomocovinový katalyzátor v enantioselektivní nukleofilní adici na přechodně vznikající *N*-acyliminiový ion v Picket-Spenglerově cyklizaci.<sup>18,19</sup>

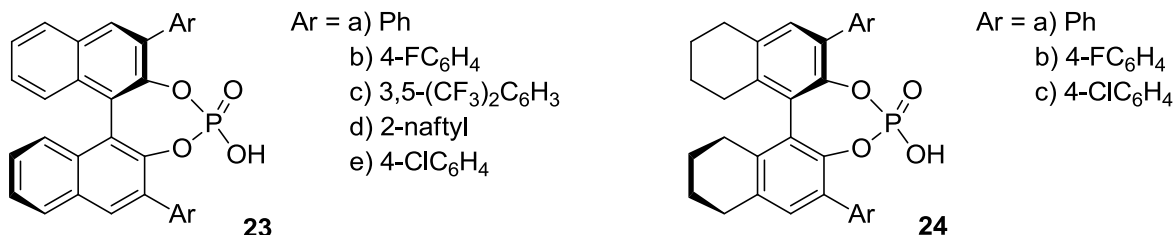
V roce 2009 byly Klausenem a Jacobsenem popsány další aktivační dráhy, ve kterých byla zvýšena kyselost thiomocovinového katalyzátoru zavedením trifluormethylových elektronakceptorních substituentů. Protože jsou iminové substráty **18** bázemi, může být s chirálním protiiontem vytvořen iminiový ion **19**, který je stereoselektivně atakován nukleofilem **20** (Schéma 4).<sup>20</sup> Tento koncept byl Jacobsenovou skupinou v roce 2010 aplikován např. na intramolekulární Povarovovu reakci za využití katalýzy kyselinou *o*-nitrobenzensulfonovou v přítomnosti chirálního derivátu močoviny.<sup>21</sup>



**Schéma 4:** Mechanismus kyselějších thiomocovinových katalyzátorů **16** při katalýze přes anion substrátu.

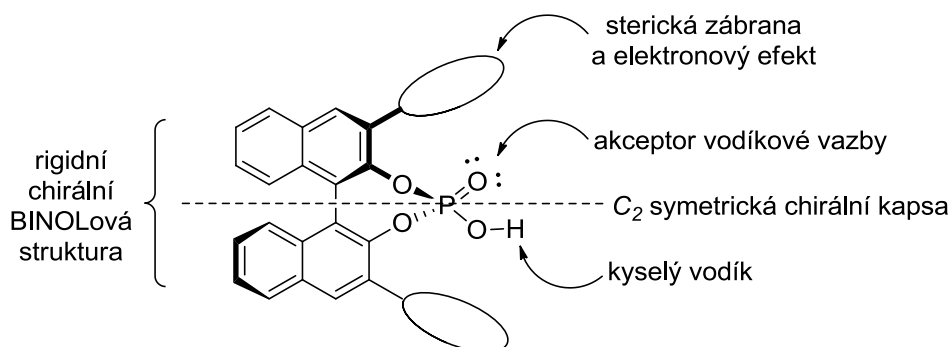
### 1.3.3 Organokatalýza Brønstedovými kyselinami

Dominantní postavení v organokatalýze Brønstedovými kyselinami mají BINOLové deriváty kyseliny fosforečné **23** a **24** (Obr. 4). Jejich úspěšné použití v Mannichově reakci publikovali nezávisle na sobě Akiyama<sup>22</sup> a Uraguchi s Taradou<sup>23</sup> v roce 2004.



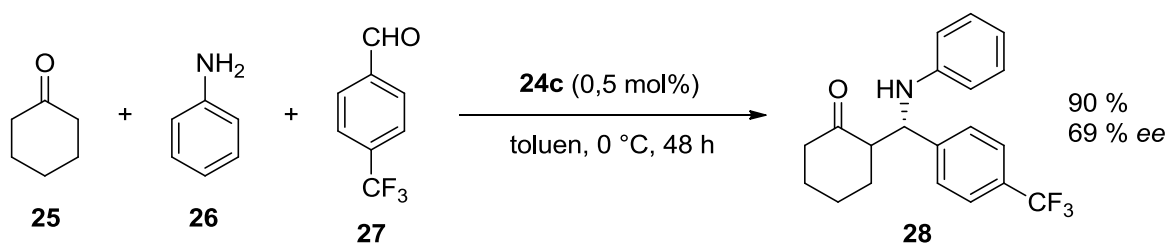
**Obrázek 4:** Deriváty kyseliny fosforečné **23** a **24**.

Kyselina fosforečná je díky pevnému uspořádání kyslíkových atomů vázaných k fosforu silně kyselá a slouží jako donor protonu. Současně kyslík vazby P=O slouží jako akceptor vodíkové vazby díky přítomnosti ne vazebných elektronových párů na kyslíku. Jedná se tedy o bifunkční katalyzátory (Obr. 5).<sup>5</sup>



**Obrázek 5:** Vlastnosti BINOLových derivátů chirální kyseliny fosforečné.

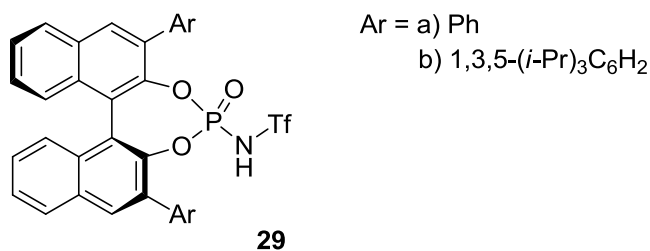
Bifunkčních derivátů kyseliny fosforečné bylo využito při asymetrické Mannichově reakci publikované v roce 2007 Gongem (Schéma 5)<sup>24</sup>.



**Schéma 5:** Asymetrická Mannichova reakce.

Katalyzátory na bázi BINOLových derivátů kyseliny fosforečné **23** a **24** vykazují při aktivaci jednoduchých karbonylových sloučenin, jako jsou aromatické, alifatické,  $\alpha,\beta$ -nenasyčené aldehydy a ketony nízkou aktivitu.

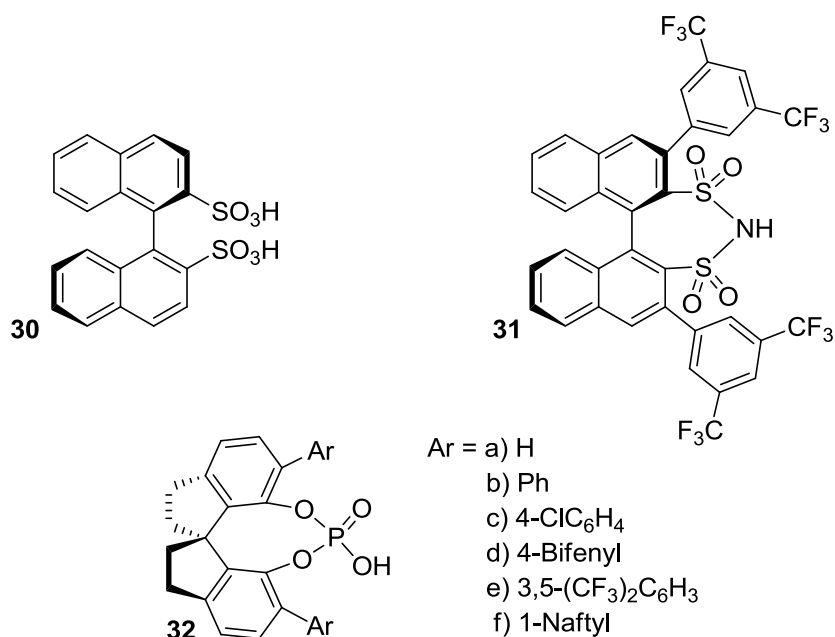
V roce 2006 byly Nakashimou a Yamamotem syntetizovány BINOLové deriváty *N*-triflylfosforamidu **29**, které jsou značně kyselejší než odpovídající analoga kyseliny fosforečné. Díky zvýšené kyselosti se zvýšila i katalytická účinnost, která umožňuje i aktivaci nenasycených ketonů a  $\beta$ -oxoesterů (Obr. 6).<sup>5,25</sup>



**Obrázek 6:** BINOL-*N*-triflyl fosformamid **29**.

V poslední době byly vyvinuty další organokatalyzátory s charakterem Brønstedových kyselin jako binaftylové deriváty disulfonových kyselin<sup>26</sup>, sulfoimidů<sup>27</sup> a SPINOLové deriváty fosforečné kyseliny<sup>28</sup> (Obr. 7).





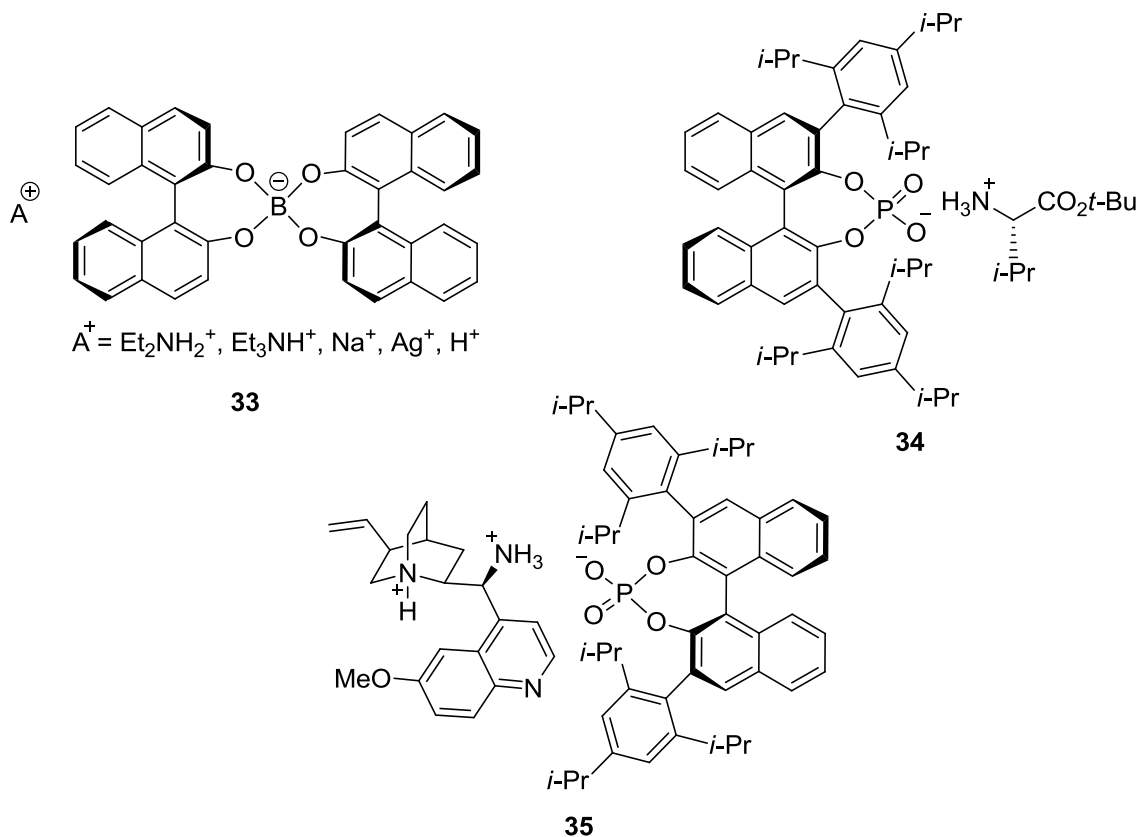
**Obrázek 7:** Binaftylové deriváty disulfonových kyselin **30**, sulfoimidů **31** a SPINOLové deriváty kyseliny fosforečné **32**.

### 1.3.4 Asymetrická katalýza řízená protiiontem (ACDC)

Mezi účinné nástroje v asymetrické katalýze patří i katalýza řízená protiiontem. Vyvolání enantioselektivního průběhu reakce je způsobeno vznikem kationtového meziprojektu, který je iontově spárován s opticky čistým aniontem katalyzátoru. Při ACDC je tedy katalyzátorem chirální iontový pár (Obr. 8). Naopak při katalýze vodíkovou vazbou přes anion substrátu vznikne příslušný iontový pár až po reakci chirálního katalyzátoru se substrátem (viz 1.3.2, Schéma 4).<sup>29</sup>

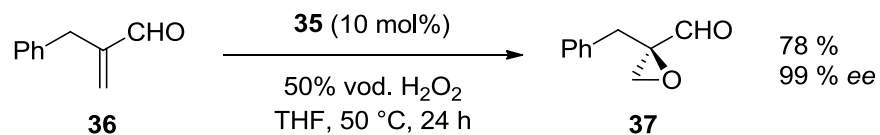
V roce 2003 Nelson se svými spolupracovníky aplikoval chirální borátové anionty **33** v Mannichově reakce, avšak reakce probíhala s nízkým enantiomerním přebytkem.<sup>30</sup> Tento druh katalýzy našel využití především v redukcích. S vysokou enantioselektivitou probíhala redukce disubstituovaných  $\alpha,\beta$ -nenasycených aldehydů za katalýzy solemi achirálních aminů a chirálních derivátů kyseliny fosforečné.<sup>31</sup>

Katalytické hydrogenaci podléhají také  $\alpha,\beta$ -nenasyčené ketony za katalýzy chirálními solemi primárního aminu a BINOLového derivátu jako katalyzátoru **34**.<sup>32</sup>



**Obrázek 8:** Příklady katalyzátorů používaných při ACDC.

Další důležitou aplikací katalýzy řízenou protiiontem je epoxidace  $\alpha,\beta$ -nenasyčených karbonylových sloučenin **36** řízená chirálním fosfátovým aniontem **35** (Schéma 6).<sup>33</sup>



**Schéma 6:** Epoxidace  $\alpha,\beta$ -nenasyčených karbonylových sloučenin **36** katalyzovaná chirálním fosfátovým aniontem **35**.

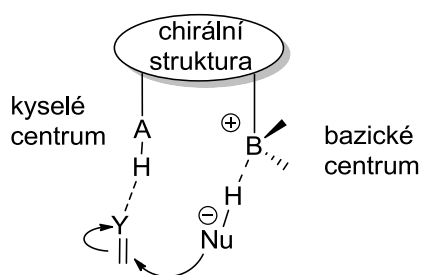
## 1.4 Bifunkční organokatalýza

Bifunkční katalýza je založena na duální aktivaci, čili na aktivaci nukleofilu a elektrofilu zároveň v rámci jedné molekuly organokatalyzátoru, čímž dojde k usnadnění tvorby kovalentní vazby přes cyklický tranzitní stav. Vhodná vzdálenost a geometrie katalytických center velkou měrou přispívá k asymetrickému průběhu reakce.

Jako reaktivní centra bifunkčních katalyzátorů se využívají kombinace funkčních skupin, které mají kyselý charakter (aktivace elektrofilu) se skupinami chovajícími se jako báze (aktivace nukleofilu). Obecně se rozlišují dva typy bifunkční organokatalýzy, a to podle charakteru organokatalyzátoru, který může být složen z Brønstedovy báze a Brønstedovy kyseliny nebo z Lewisovy báze a Brønstedovy kyseliny.<sup>34</sup>

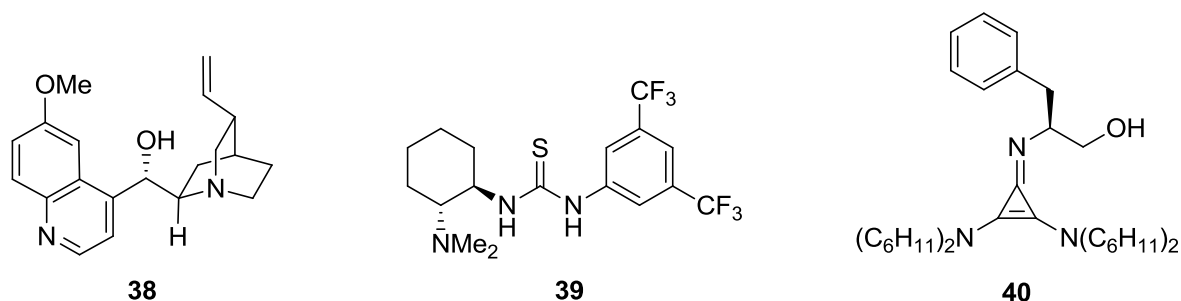
### 1.4.1 Bifunkční katalyzátory obsahující Brønstedovou bázi a kyselinou

Tyto organokatalyzátory zpravidla obsahují donory vodíkových vazeb, ke kterým je připojena část chovající se jako Brønstedova báze (Obr. 9). Jako donor vodíkové vazby často slouží hydroxylová skupina nebo (thio)močovina. Brønstedova báze je nejčastěji zastoupena terciární aminoskupinou nebo chinuklidinovým skeletem<sup>5</sup>.

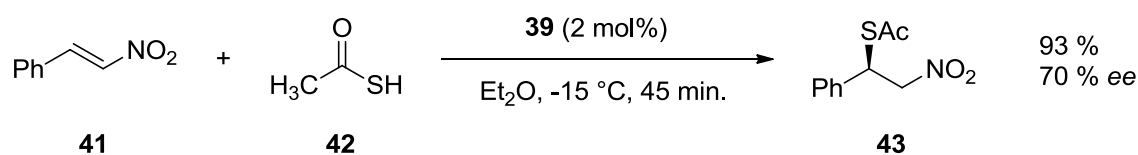


**Obrázek 9:** Mechanismus působení bifunkčního organokatalyzátoru se systémem Brønstedova báze/kyselina.

Mezi tyto katalyzátory se řadí například opticky aktivní chininové deriváty **38**, deriváty thioamocovin s terciárním aminem **39**, aminoalkoholy **40** nebo aminofenoly (Obr. 10)<sup>5</sup>. Uplatňují se především v asymetrické Michaelově adici<sup>35</sup> (Schéma 7), Morita-Baylis-Hillmanově reakci<sup>36</sup> a aza-Henryho reakci.<sup>37a</sup>



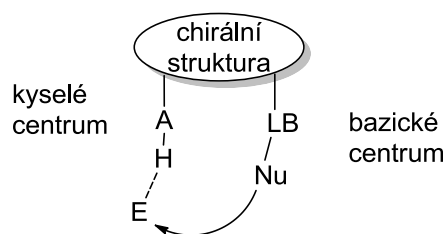
**Obrázek 10:** Příklady organokatalyzátorů obsahující systém Brønstedova báze/Brønstedova kyselina.



**Schéma 7:** Michaelova adice thiooctové kyseliny na *trans*- $\beta$ -nitrostyren katalyzovaná bifunkčním thioamocovinových organokatalyzátorem.

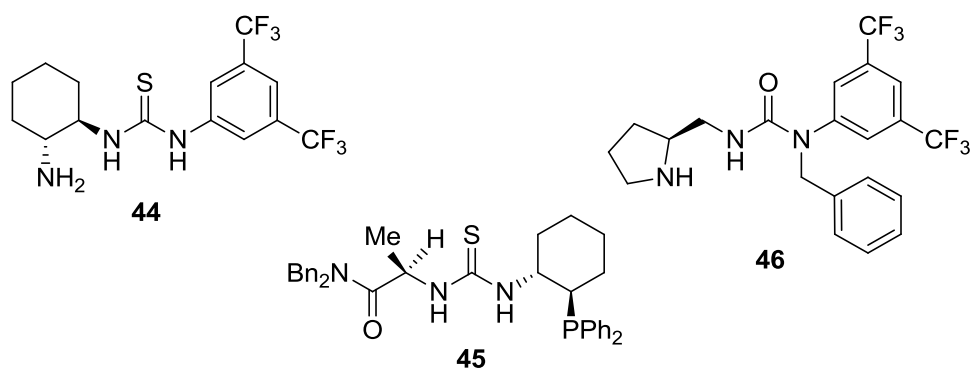
## 1.4.2 Bifunkční katalyzátory obsahující Lewisovu bázi a Brønstedovou kyselinou

Chirální organické sloučeniny obsahující skupinu chovající se jako Lewisova báze (nejčastěji primární nebo sekundární aminoskupina, terciární fosfin) a mající zároveň schopnost tvořit vodíkovou vazbu, patří k bifunkčním organokatalyzátorům se systémem Lewisova báze/Brønstedova kyselina. Lewisova báze aktivuje substrát tvorbou kovalentní vazby a celý proces je současně řízen Brønstedovou kyselinou zprostředkovanou aktivací vodíkovou vazbou (Obr. 11, 12).

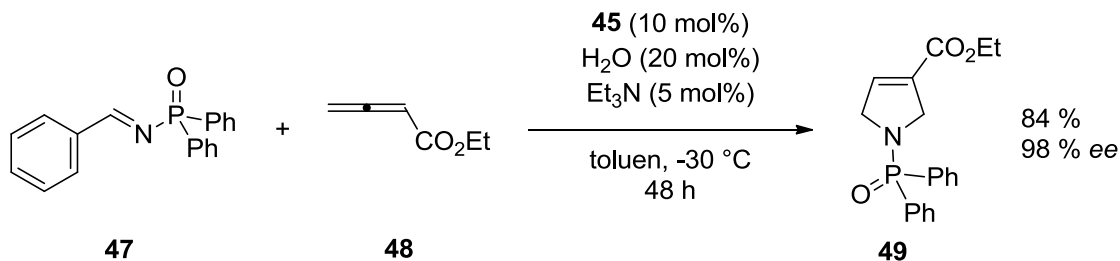


**Obrázek 11:** Mechanismus působení bifunkčního organokatalyzátoru. se systémem Lewisova báze/Brønstedova kyselina.

Mezi nejznámější sloučeniny této skupiny se řadí deriváty prolinu **46** (obecně  $\alpha$ -aminokyseliny)<sup>5,7</sup> a deriváty thiomčoviny **44** a **45** obsahující primární aminoskupinu, jichž se využívá např. ke katalýze Michaelovy adice ketonů na nitroalkeny<sup>38</sup> a [3+2] cykloadice iminů (Schéma 8).<sup>39</sup>



**Obrázek 12:** Příklady organokatalyzátorů obsahující systém Lewisova báze/Brønstedova kyselina.

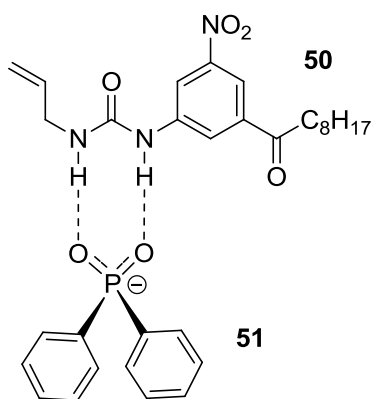


**Schéma 8:** [3+2] cykloadice imin–propandienu katalyzovaná thiomčovinným katalyzátorem s fosfinovou funkcí

## 1.5 (Thio)močovinné katalyzátory

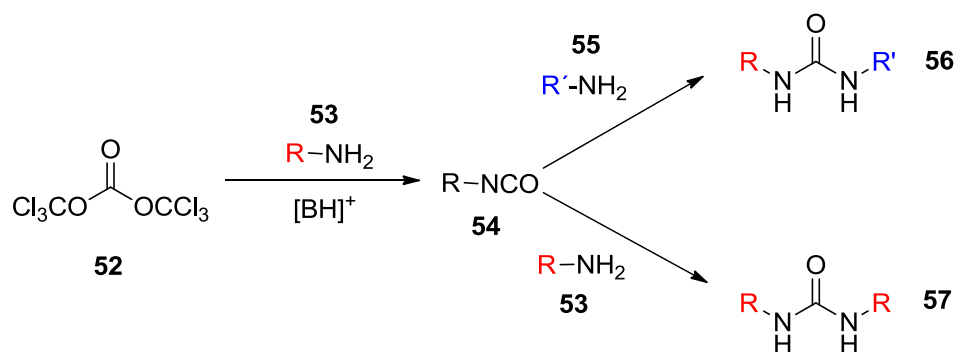
Močovinu izoloval z moči savců v roce 1773 francouzský chemik Hilaire Marin Rouelle. V roce 1828 byla močovina připravena německým chemikem Friderichem Wöhlerem reakcí kyanátu draselného se síranem amonným, reakcí anorganických látek připravil látku organickou, čímž vyvrátil dosavadní vitalistickou teorii, a položil tak základ pro chemickou syntézu organických látek.<sup>40</sup>

V roce 1992 Wilcox pozoroval tvorbu stabilního komplexu interakcí *N,N'*-disubstituovaného derivátu močoviny **50** s fosfinátem **51** (Obr. 13), sulfáty a karboxyláty v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , v kterém vznikaly vodíkové můstky N-H---O. Z důvodu možného využití vodíkové vazby k aktivaci substrátů bylo toto pozorování inspirací k dalšímu studiu a vývoji derivátů močoviny<sup>40</sup>



**Obrázek 13:** Vodíkové vazby mezi derivátem močoviny **50** a fosfinátem **51**.

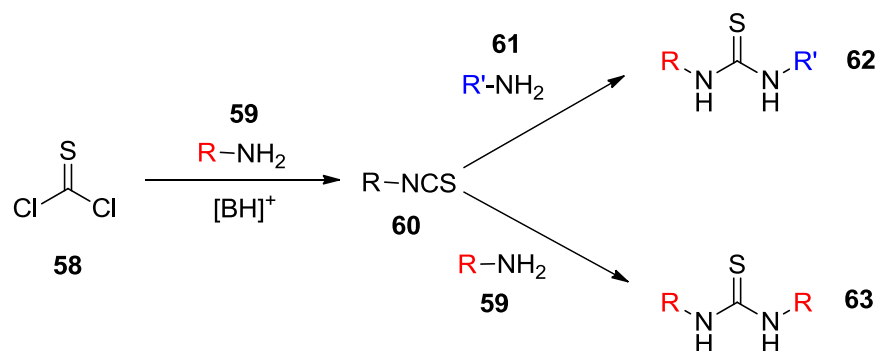
Deriváty močoviny mohou být připraveny mnoha způsoby, nejbezpečnější a zdaleka nejpoužívanější je příprava reakcí trifosgenu **52** s primárním aminem **53** za vzniku isokyanátu **54**, který v dalším kroku opět reaguje s primárním aminem **55**. Volbou aminu **55** nebo **53** v druhém kroku reakce řídíme, zda získáme derivát močoviny nesymetrický **56** nebo symetrický **57** (Schéma 9).<sup>40</sup>



**Schéma 9:** Příprava derivátů močoviny **56** a **57**.

Deriváty thiomčoviny jsou strukturně podobné derivátům močoviny a jsou obecně používanější než odpovídající močovinnové, a to z několika důvodů: 1) thiomčoviny jsou kyslejší než močoviny; 2) thiomčoviny jsou méně náchylné k dimerizaci, vzhledem k nižší elektronegativitě síry ve srovnání s kyslíkem; 3) thiomčoviny jsou lépe rozpustné v organických rozpouštědlech.<sup>42</sup>

Obecná příprava thiomčovinných derivátů vychází z thiofosgenu **58**, který reakcí s primárním aminem **59** poskytne isothiokyanát **60**, v další reakci získáme v závislosti na volbě aminu **61** nebo **59** příslušné deriváty thiomčoviny **62** nebo **63**. (Schéma 10).<sup>41</sup>



**Schéma 10:** Příprava derivátů thiomčoviny **62** a **63**.

## 1.5.1 (Thio)močoviny jako achirální katalyzátory

Tyto katalyzátory jsou deriváty (thio)močoviny, kde žádný ze substituentů nenesí stereogenní centrum (Obr. 14). Hlavním úkolem substituentů je úprava kyselosti vodíkových atomů v amidoskupinách (thio)močoviny.<sup>43</sup>

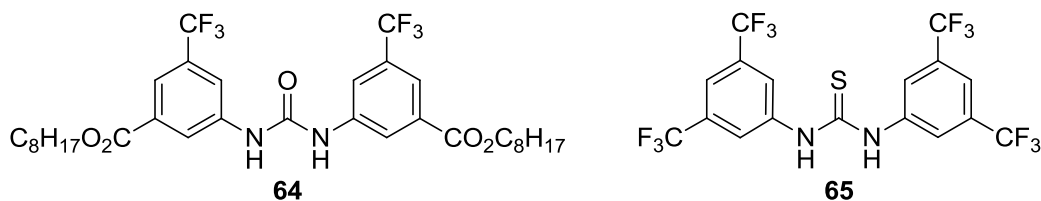
Srovnání vlivu různých substituentů na kyselost vodíků amidoskupin močoviny a jejich schopnost tvořit vodíkové vazby uvedl ve své práci Etter v roce 1990<sup>44</sup>. Podobné srovnání provedl i Wilcox v roce 1995, avšak jeho předmětem výzkumu byla thiomochovina.<sup>41</sup>

Jako substituenty se osvědčily aromáty s elektronakceptorními funkčními skupinami v *meta*-poloze. Substituenty v *ortho*-polohách stericky brání tvorbě vodíkových vazeb mezi katalyzátorem a substrátem, *para*-substituované dosahovaly nižších výtěžků než *meta*-substituované.<sup>14a,43</sup>

V roce 1994 byly symetrické *N,N'*-diarylmočoviny **64** (Obr. 14) s úspěchem použity jako katalyzátory při allylaci cyklických sulfínylových radikálů. Prostorovou náročností a aktivací vodíkovými vazbami thiomochoviny **65** je zvýšena stereoselektivita allylace oproti nekatalyzované reakci (Schéma 11, Obr. 15).<sup>45</sup>

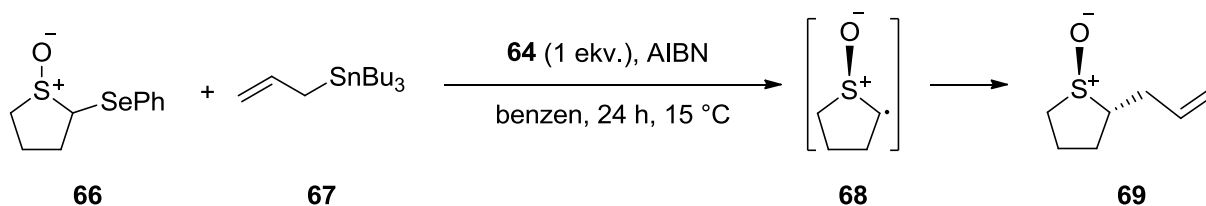
Dále byla katalytická aktivita močoviny katalyzátorů studována v Claisenově přesmyku 3-methoxyvinyl(vinyl)etheru.<sup>42b</sup> Při aplikaci derivátu thiomochoviny namísto močoviny došlo k výraznému zrychlení reakce.<sup>46</sup>

Velmi dobré výsledky byly získány také v Diels-Alderově reakci (Schéma 12) katalyzované thiomochovinou **65** vyvinutou Schreinerem (Obr. 14), která urychlovala reakci a zvyšovala její stereoselektivitu podobně jako chlorid hlinitý nebo chlorid titaničitý.<sup>14b</sup>

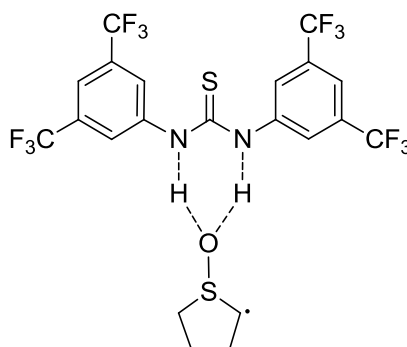


**Obrázek 14:** Močoviny katalyzátor **64**, Schreinerova thiomochovina **65**.

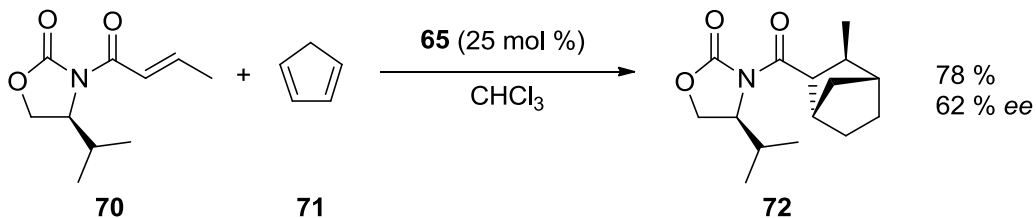




**Schéma 11:** Allylace cyklických sulfonylových radikálů **68**.



**Obrázek 15:** Vliv thiomocovinového katalyzátoru na asymetrický průběh allylace sulfynilových radikálů.



**Schéma 12:** Diel-Alderova reakce katalyzovaná Schreinerovou thiomocovinou **65**.

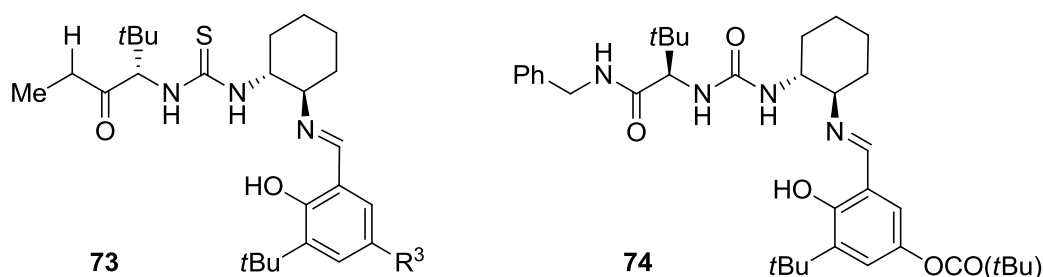
## 1.5.2 (Thio)močoviny jako chirální katalyzátory

Jedná se o různé katalyzátory obsahující thiomocovinový nebo močovinový skelet spolu se substituenty nesoucími chirální centrum. Chirální okolí aktivních center organokatalyzátoru může při interakci se substrátem (nebo reagentem) efektivně indukovat stereoselektivitu v tranzitním stavu reakce.

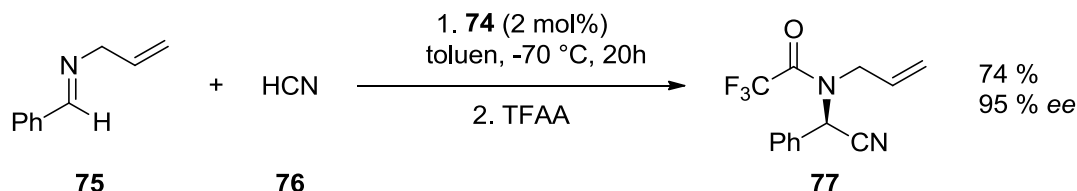
Rozlišujeme dvě skupiny těchto katalyzátorů, a to mono[(thio)močoviny] a bis[(thio)močoviny]. Mono[(thio)močoviny] dělíme z historického hlediska podle další funkcionalizace molekuly na deriváty Schiffových bází, aminů, alkoholů a chinolinových alkaloidů. Bis[(thio)močoviny] jsou navrženy jako alternativní katalyzátory, které obsahují ve své molekule dvě (thio)močovinné skupiny. Všechny tyto deriváty thio-močoviny budou popsány v následujícím textu.<sup>43</sup>

### 1.5.2.1 Mono[(thio)močoviny] s Schiffovou bází

Využití Schiffovy báze jako druhé funkce v (thio)močovinném katalyzátoru poprvé testovali Sigman a Jacobsen. Zjistili, že pro indukci enantioselektivity reakce je nezbytná sterická náročnost obou substituentů (thio)močoviny (Obr. 16). Na druhé straně geometrie iminových substrátů ve Streckerově reakci, na které byly katalyzátory testovány, neměla vliv na výtěžek ani stereoselektivitu reakce.<sup>10,43</sup> Katalyzátory **73** a **74** (Obr. 16) byly úspěšně použity v enantioselektivní Streckerově reakci<sup>47,48</sup> (Schéma 13) a v hydrofosforylaci iminu.<sup>49</sup>



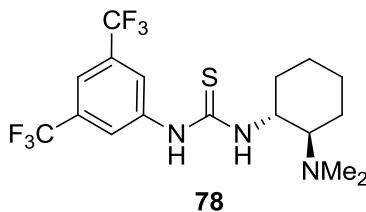
**Obrázek 16:** Příklady mono(thio)močovinných katalyzátorů s Schiffovou bází.



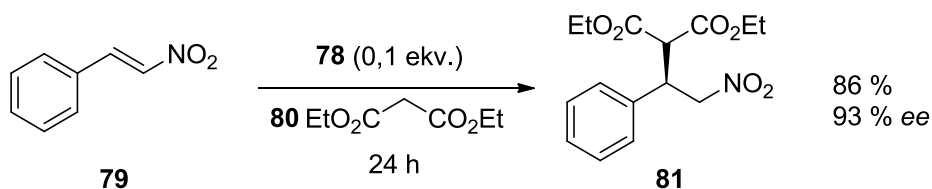
**Schéma 13:** Streckerova reakce katalyzovaná Jacobsenovým katalyzátorem **74**.

## 1.5.2.2 Mono[(thio)močoviny] s aminoskupinou

Dalším běžně využívaným typem funkcionalizace mono[(thio)močoviny] je zavedení aminoskupiny. Tímto spojením vzniká bifunkční katalyzátor<sup>43</sup> (Obr. 17). Tyto katalyzátory mají následně uplatnění v asymetrické Michaelově adici<sup>50a,b,c</sup> (Schéma 14), aza-Henryho reakci<sup>37a,b</sup>, Pictet-Spenglerově reakci<sup>19,51</sup> a kyanosilylaci.<sup>52</sup>

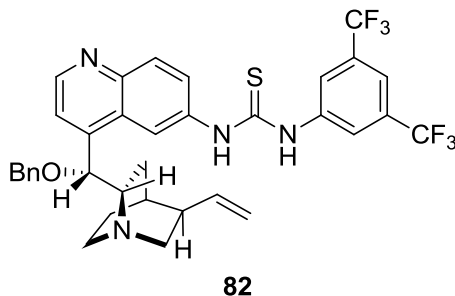


**Obrázek 17:** Thiomočovinný katalyzátor s terciární aminoskupinou **78**.

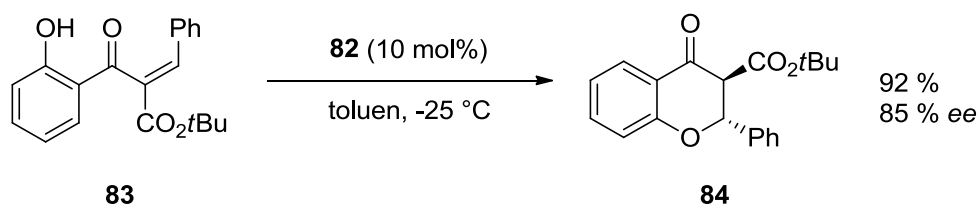


**Schéma 14:** Thiomočovinný katalyzátor **78** katalyzující Michaelovu adici malonátu **80** na nitroalken **79**

Thiomočovinný skelet může být modifikován také deriváty chinolinových alkaloidů (Obr. 18) Tyto katalyzátory byly aplikovány například v intramolekulární Michaelově adici při syntéze chirálního chromanonu (Schéma 15).<sup>53</sup>



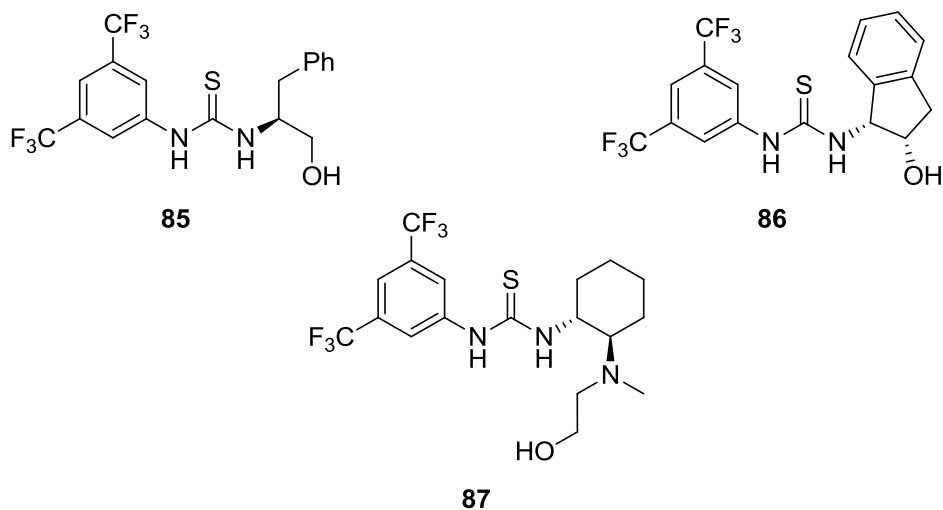
**Obrázek 18:** Thiomočovinný katalyzátor s chinolinovým derivátem **82**.



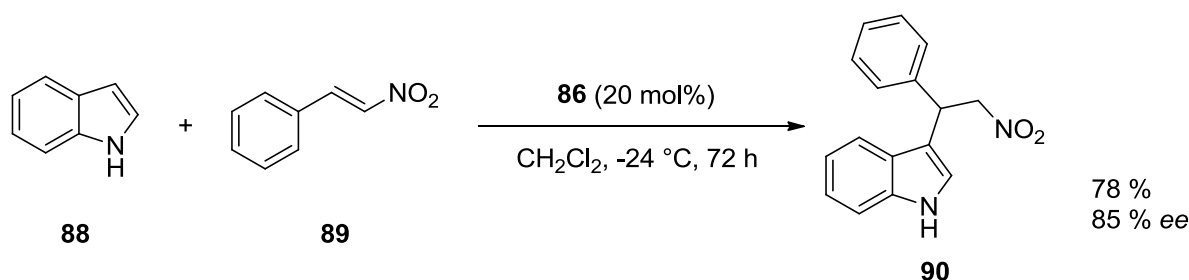
**Schéma 15:** Thiomočovinný katalyzátor **82** katalyzující intramolekulární Michaelovu adici.

### 1.5.2.3 Mono[(thio)močoviny] s hydroxylovou skupinou

Funkcí hydroxylová skupiny na thiomočovinných derivátech (Obr. 19) je aktivace nukleofilu. Hydroxylová skupina tvoří se substrátem slabou vodíkovou vazbu, v které vystupuje jako její akceptor. Bifunkčního chování těchto katalyzátorů se uplatňuje v asymetrické Friedelově-Craftsově alkylationi indolů **88** nitroalkany **89** (Schéma 16).<sup>54</sup> Dále katalyzují nukleofilní adici na chinoliny v Petasisově reakci<sup>55</sup> nebo adici aminů na  $\alpha,\beta$ -nenasyčené deriváty karboxylových kyselin.<sup>56</sup>



**Obrázek 19:** Příklady thiomočovinných katalyzátorů s hydroxylovou funkcí.

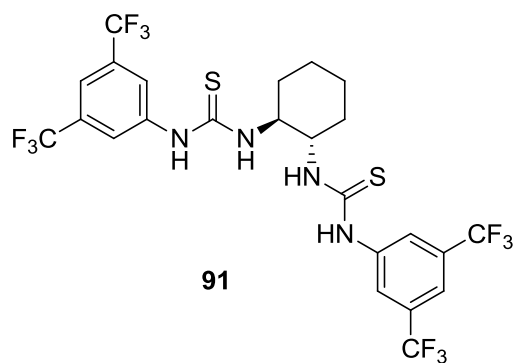


**Schéma 16:** Friedelova-Craftsova alkylace indolů **88** nitroalkany **89** katalyzovaná thimočovinným katalyzátorem s hydroxylovou funkcí **86**.

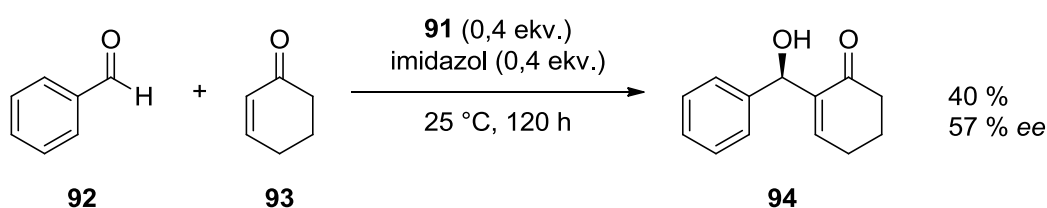
### 1.5.2.4 Bis[(thio)močovinné] katalyzátory

V těchto katalyzátorech jsou dvě (thio)močovinné strukturální jednotky, které jsou spojeny přes skelet obsahující chirální centrum. K takovému spojení se využívá například 1,2-*trans*-disubstituovaný cyklohexanový skelet **91** (Obr. 20) nebo guanidin. Bis(thiomočovinné) organokatalyzátory jsou nejčastěji  $\text{C}_2$ -symetrické. Tyto katalyzátory byly aplikovány například v Morita-Baylis-Hillmanově reakci cyklohexenonu **93** s aromatickými aldehydy **92** (Schéma 17). Enantiosektivita této reakce je závislá na použitém aldehydu. Při aplikaci monothiomočovinných bylo dosaženo nízké konverze. Z toho lze odvodit, že thiomočovinné jednotky bis(thiomočovinné) nezávisle a efektivně aktivují cyklohexenon zároveň s aldehydem.<sup>57</sup>

Vysokého výtěžku i vysoké enantiosektivnosti bylo dosaženo v Henryho reakci  $\text{C}_2$ -symetrickými bis(thiomočovinnými) s thiomočovinnými skupinami vzájemně spojenými přes guanidin.<sup>58</sup>



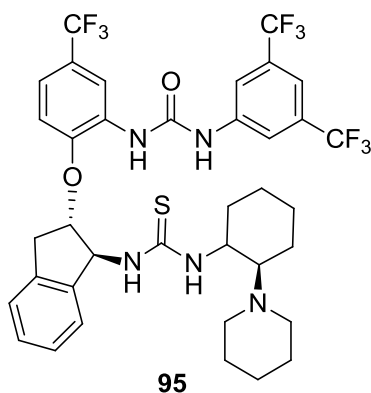
**Obrázek 20:** Bis(thiomočovinný) katalyzátor **91**.



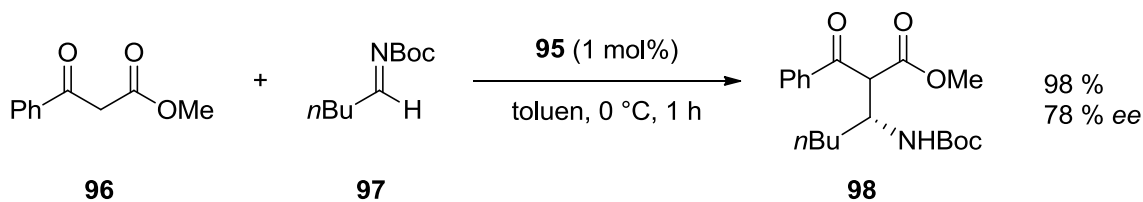
**Schéma 17:** Morita-Baylisova-Hillmanova reakce katalyzovaná bis(thiomočovinným) organokatalyzátorem **91**.

Přes guanidinový skelet mohou být spojeny i dvě močovinné jednotky, které byly aplikovány v asymetrické  $\alpha$ -hydroxylaci tetralonových derivátů  $\beta$ -oxoesterů.<sup>59</sup> Katalyzátory s bis(močovinným) uspořádáním byly též použity v asymetrické nukleofilní adici k současné aktivaci  $\alpha$ -oxoesterů a alkylylhydrazonů.<sup>60</sup>

V posledních letech byly připraveny katalyzátory obsahující v rámci jedné molekuly thiomočovinnou i močovinnou jednotku (Obr. 21). Tyto katalyzátory byly aplikovány v Manichově reakce, kde dosahovali dobrých výsledků (Schéma 18).<sup>61</sup>



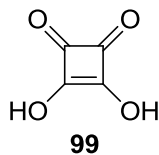
**Obrázek 21:** Katalyzátor **95** obsahující thiomocovinovou i mocovinovou jednotku.



**Schéma 18:** Mannichova reakce katalyzovaná sloučeninou **95**.

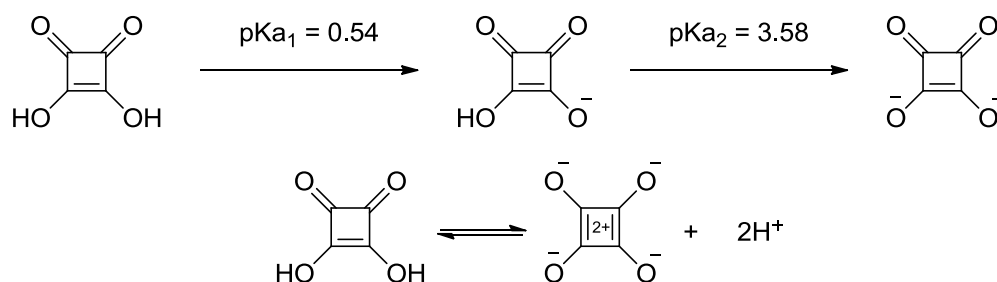
## 1.6 Amidy kyseliny čtverečné jako organokatalyzátory

Amidy odvozené od kyseliny čtverečné (3,4-dihydroxycyklobut-1-en-1,2-dionu) neboli squaramidy jsou planární čtyřčlenné cykly. Kyselina čtverečná je aromatická sloučenina, má planární strukturu **99** (Obr. 22) a poprvé byla připravena v roce 1959 Cohenem hydrolyzou 1,2-dichlor-3,3,4,4-tetrafluorcyklobutenu.



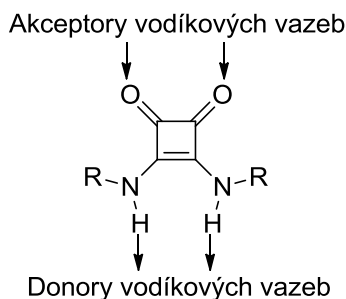
**Obrázek 22:** Kyselina čtverečná.

Kyselina čtverečná je aromatická sloučenina a má tedy planární strukturu. Oba vodíky hydroxylových skupin se vyznačují vysokou kyselostí ( $pK_{a1} = 0,54$ ;  $pK_{a2} = 3,58$ ), (Schéma 19). Tato kyselost je způsobená vysokou stabilitou dianiontu kyseliny čtverečné, pro který lze nakreslit čtyři rezonanční struktury (Schéma 19). Deprotonací dochází ke zvýšení aromatického charakteru a tím i k zvýšení stability čtyřčlenného kruhu.<sup>62,63,64</sup>



**Schéma 19:** Deprotonace kyseliny čtverečné.

Díky aromatickému charakteru jsou amidy kyseliny čtverečné schopny tvořit až čtyři vodíkové vazby, navíc každá z těchto vodíkových vazeb ještě přispívá ke zvýšení aromaticity systému. Oba karbonyly mohou být akceptory vodíkových vazeb a dvě sekundární aminové skupiny slouží jako donory vodíkových vazeb (Obr. 23).<sup>65</sup>

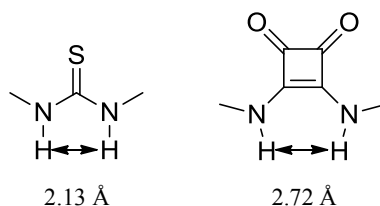


**Obrázek 23:** Možnosti tvorby vodíkových vazby deriváty amidů kyseliny čtverečné.

Amidy kyseliny čtverečné jsou nejbližšími analogy močoviny a thiomčoviny vzhledem k způsobu aktivace substrátů tvorbou vodíkových vazeb. Avšak značně se liší: a) počtem možných vodíkových vazeb, b) rigiditou čtyřčlenného skeletu, c) vzájemnou

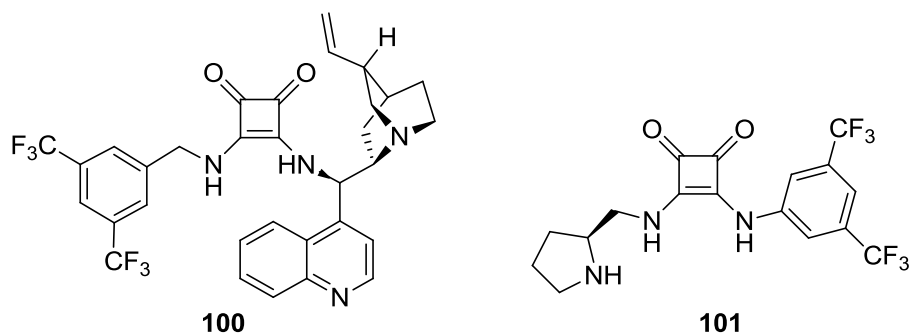


vzdáleností vodíkových vazeb a dovnitř směřujícími vektory vazeb N–H, což způsobuje odlišné vazebné vlastnosti v porovnání s (thio)močoviny (Obr. 24) a d) nižším pKa, čímž je usnadněna tvorba vodíkových vazeb se substrátem. Právě tyto odlišnosti jsou považovány za hlavní výhody v jejich použití jako organokatalyzátorů.<sup>62,63,66</sup>



**Obrázek 24:** Rozdíl vazeb N-H mezi thioamidem a amidem kyseliny čtyřčlenné.

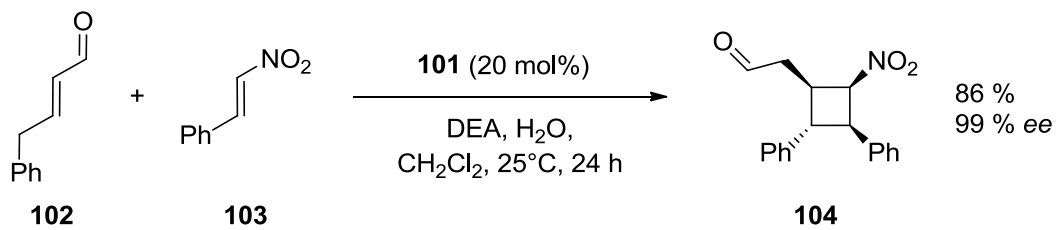
V posledních několika letech se deriváty amidů kyseliny čtyřčlenné jako donory vodíkových vazeb staly užitečnou alternativou thioamidových organokatalyzátorů (Obr. 25). V roce 2008 Rawal se svými spolupracovníky použil amid kyseliny čtyřčlenné jako základ chirálních organokatalyzátorů. Derivát amidu kyseliny čtyřčlenné **100** vyvinutý Rawalovou skupinou byl aplikován na katalýzu Michaelovy adice pentan-2,4-dionu na  $\beta$ -nitrostyren.<sup>66</sup> Posléze byly Rawalovou skupinou vyvinuty další squaramidy schopné aktivovat i další substráty.<sup>67</sup>



**Obrázek 25:** Příklady katalyzátorů derivátů amidů kyseliny čtyřčlenné.

Mimo Michaelovu adici se deriváty amidu kyseliny čtyřčlenné uplatňují v katalýze

Friedel-Craftsovy reakce,<sup>68</sup> intramolekulární Michaelovy adice,<sup>69</sup> [2+2] cykloadice (Schéma 20)<sup>70</sup> nebo v  $\alpha$ -aminaci 1,3-dikarbonylových sloučenin.<sup>71</sup>



**Schéma 20:** [2+2] cykloadice katalyzovaná organokatalyzátorem **101**.

## 2 Cíle práce

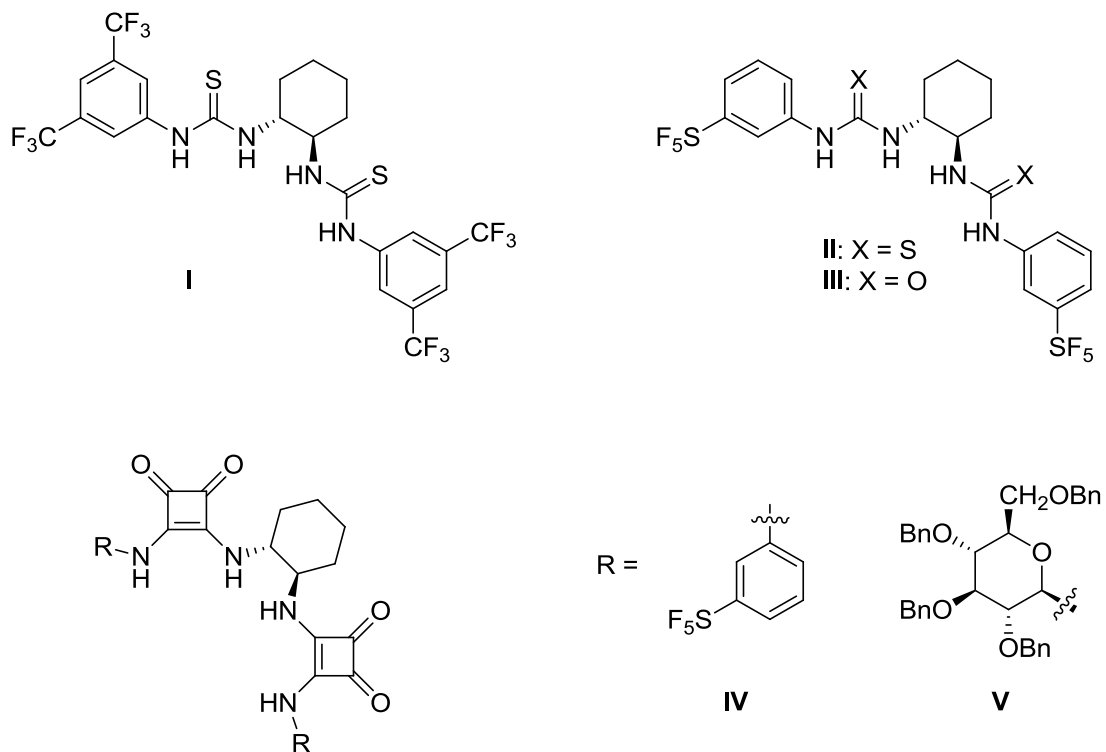
Obecným cílem této bakalářské práce byla příprava organokatalyzátorů aktivujících substrát prostřednictvím vodíkové vazby. Tento obecný cíl zahrnoval několik dílčích úkolů:

1. Příprava Nagasawova katalyzátoru a od něj odvozených bis[(thio)močovinových] derivátů.
2. Příprava katalyzátorů odvozených od amidu kyseliny čtverečné.
3. Aplikace připravených katalyzátorů v Morita-Baylis-Hillmanově reakci a v aza-Henryho reakci.

### 3 Výsledky a diskuze

#### 3.1 Příprava organokatalyzátorů

První část této práce zahrnuje přípravu Nagasawova bis(thiomočovinného) organokatalyzátoru **I** a dále jeho analog bis(thiomočoviny) **II** a bis(močoviny) **III**. Dále byla pozornost věnována přípravě derivátů odvozených od amidu kyseliny čtverečné **IV** a **V** (Obr. 26).



Obrázek 26: Cílové organokatalyzátory I – V.

### 3.1.1 Nagasawův katalyzátor

Nagasawův katalyzátor **I** je strukturně podobný s připravenými (thio)močovinnými deriváty **II** a **III**. Z tohoto důvodu byl použit jako referenční katalyzátor pro porovnání katalytické aktivity.

Syntéza Nagasawaova katalyzátoru vycházela z komerčně dostupného (1*R*,2*R*)-cyklohexan-1,2-diaminu (**111**), který v reakci s nadbytkem 3,5-bis(triflouormethyl)fenyl isothiokyanátu (**110**) v THF poskytl katalyzátor **I** ve výtěžku 68 % (Schéma 21).<sup>72</sup>

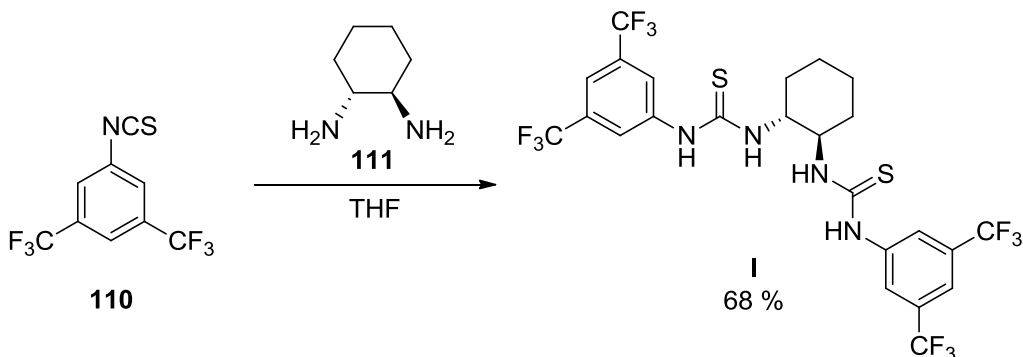


Schéma 21: Příprava Nagasawavova katalyzátoru **I**.

### 3.1.2 Bis[(thio)močovinné] organokatalyzátory

Jak již bylo diskutováno v kap. 1.5, deriváty (thio)močoviny jsou nejběžněji připravovány z primárních aminů, které jsou nejdříve převedeny na odpovídající iso(thio)kyanáty. Konkrétně příprava derivátů (thio)močoviny obsahující aromatické substituenty vychází z derivátů anilinu. Volbou funkčních skupin je možné ovlivnit kyselost výsledného thiomčovinného katalyzátoru. Zároveň lze volbou substituentů modifikovat rozpustnost organokatalyzátorů v organických rozpouštědlech. Námi navržené katalyzátory obsahují aromatickou jednotku substituovanou *m*-SF<sub>5</sub> skupinou. Záměna *m*-CF<sub>3</sub> skupin obsažených v Nagasawově katalyzátoru **I** za *m*-SF<sub>5</sub> měla vést ke zvýšení lipofility navržených katalyzátorů **II** a **III**.

### 3.1.2.1 Příprava katalyzátoru I

Bis(thiomočovinnový) katalyzátor **II** byl připraven ve dvou krocích. V prvním kroku se vycházelo z 3-(pentafluorsulfanyl)anilinu (**112**) a thiofosgenem za vzniku příslušného isothiokyanátu **113** ve výtěžku 87 % (Schéma 22).<sup>73</sup>

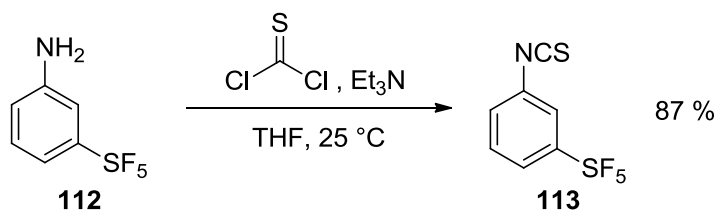


Schéma 22: Příprava isothiokyanátu **113**.

Látka **113** byla dále použita v adiční reakci s diaminem **111** za vzniku požadovaného bis(thiomočovinnového) katalyzátoru **II** ve výtěžku 50 % (Schéma 23).

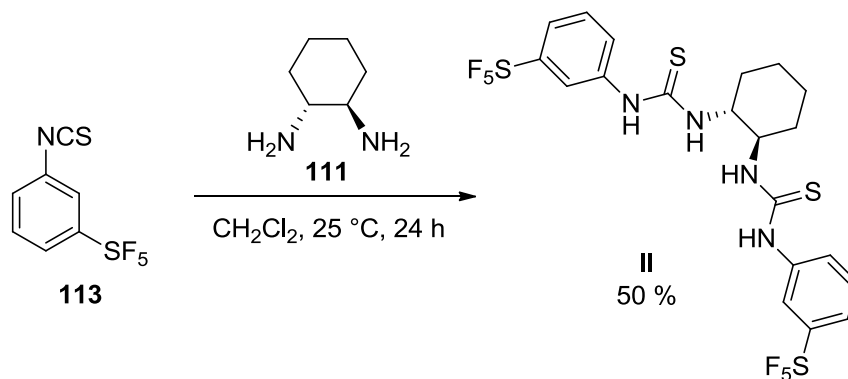


Schéma 23: Reakce isothiokyanátu **113** s diaminem **111**.

### 3.1.2.2 Příprava katalyzátoru II

Syntéza bis(močovinového) katalyzátoru **III** vycházela také z 3-(pentafluorsulfanyl)anilinu (**112**), který byl nejprve reakcí s trifosgenem převeden na isokyanát **114**.<sup>74</sup> Připravený meziprodukt **114** byl přímo použit v adiční reakci

s diaminem **111** (Schéma 24). Produkt **III** byl získán ze sloučeniny **112** ve dvou krocích v celkovém výtěžku 31 %.

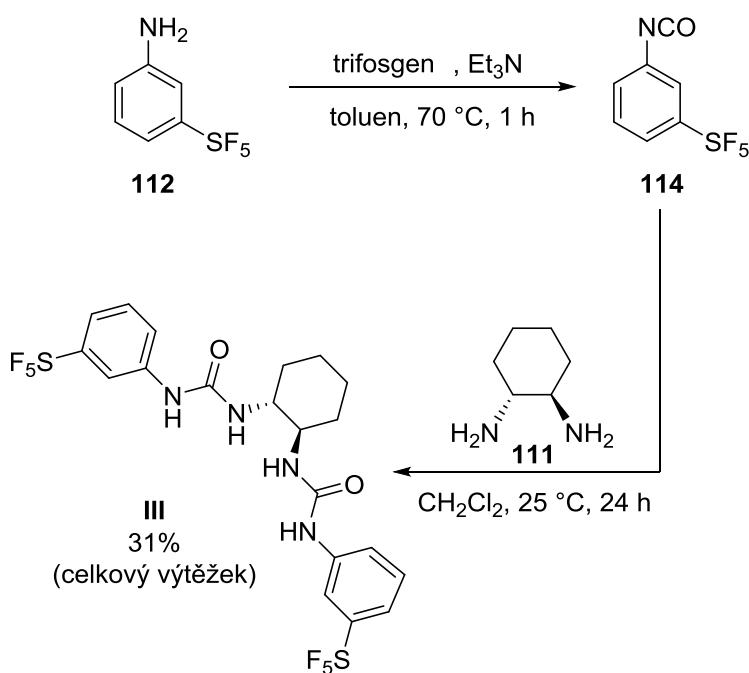


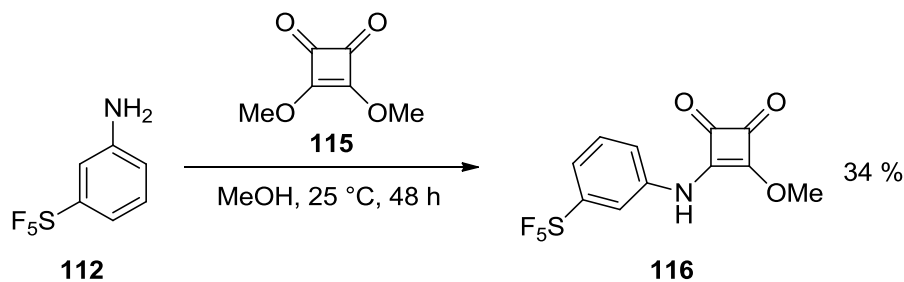
Schéma 24: Příprava bis(močovinového) katalyzátoru **III**.

### 3.1.3 Katalyzátory odvozené od amidu kyseliny čtverečné

Jak bylo uvedeno v kap. 1.6, deriváty kyseliny čtverečné stejně jako deriváty (thio)močoviny mohou tvořit vodíkové vazby a tím aktivovat elektrofilní substrát. Stejně jako v případě (thio)močoviny mohou být i vlastnosti derivátů kyseliny čtverečné, např. kyselost a rozpustnost, modifikovány zavedenými substituenty. Proto byla navržena syntéza katalyzátorů odvozených od kyseliny čtverečné **IV** a **V**. Aktivita těchto katalyzátorů měla být studována v MBH a aza-Henryho reakci a porovnána s aktivitou (thio)močovinných derivátů **II** a **III**.

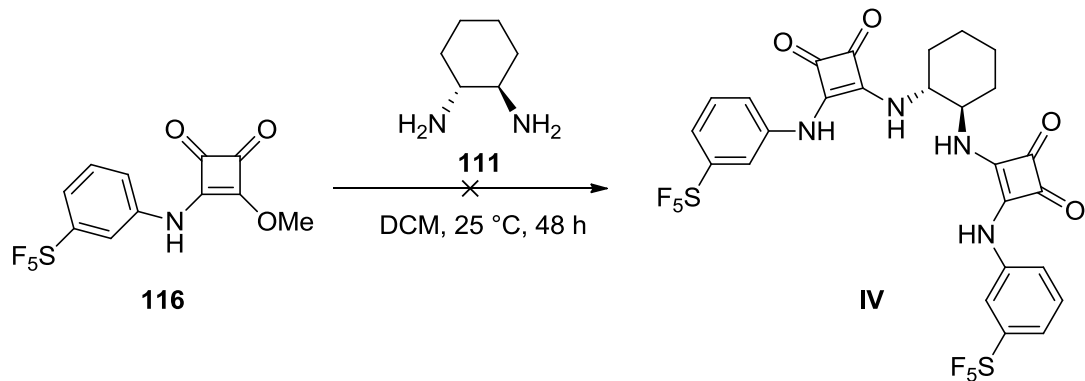
### 3.1.3.1 Příprava katalyzátoru IV

Pro přípravu katalyzátoru **IV** byla nejprve použita reakce mezi 3-(pentafluorsulfanyl)anilinem (**112**) a 3,4-dimethoxycyklobut-3-en-1,2-dionem (**115**), která poskytla meziprodukt **116** ve výtěžku 34 % (Schéma 25). Nižší výtěžek byl způsoben částečným rozkladem produktu **116** při separaci sloupcovou chromatografií.



**Schéma 25:** Reakce aminu **112** s derivátem kyseliny čtverečné **115** za vzniku amidu kyseliny čtverečné **116**.

Meziprodukt **116** byl následně podroben reakci s diaminem **111** (Schéma 26). Reakce za těchto podmínek však požadovaný produkt **IV** neposkytla.



**Schéma 26:** Poslední krok přípravy katalyzátoru **IV**.



### 3.1.3.2 Příprava katalyzátoru V

Příprava derivátu amidu kyseliny čtverečné **V** obsahující sacharidovou jednotku vycházela z azidu **121**. Ten byl připraven z D-glukosy **117** ve čtyřech krocích. V prvním kroku byla D-glukosa **117** acetylována acetanhydridem v přítomnosti octanu sodného v toluenu při 110 °C. Požadovaný produkt **118** byl získán ve výtěžku 26% (Schéma 27).<sup>78</sup> Z důvodu krátké reakční doby nebyla dosažena plná konverze výchozí látky na produkt.

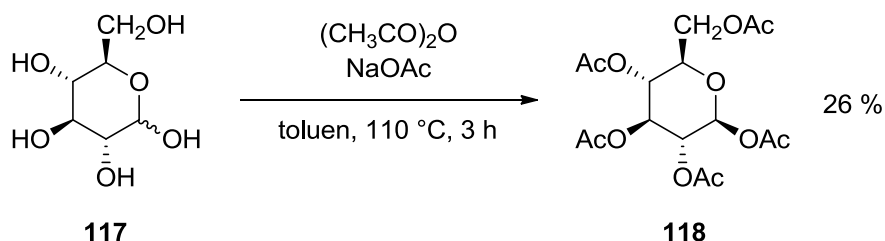


Schéma 27: Peracetylace D-glukosy.

V dalším kroku byla acetylová skupina na anomerním uhlíku substituována azidovou skupinou. Zavedení azidové skupiny bylo provedeno reakcí s trimethylsilylazidem a chloridem cíničitým v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Produkt **119** byl izolován ve výtěžku 87 % (Schéma 28).<sup>79</sup>

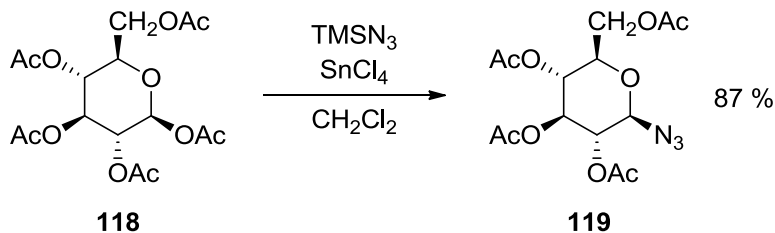
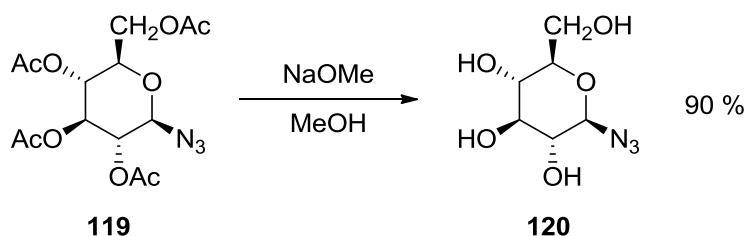


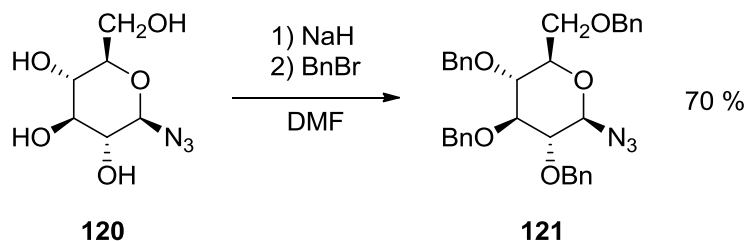
Schéma 28: Příprava azidu **119**.

Následně byl azid **119** deacetylován působením 1M roztoku ethoxidu sodného v methanolu. Látka **120** byla připravena ve vysokém výtěžku 90 % (Schéma 29).<sup>80</sup>



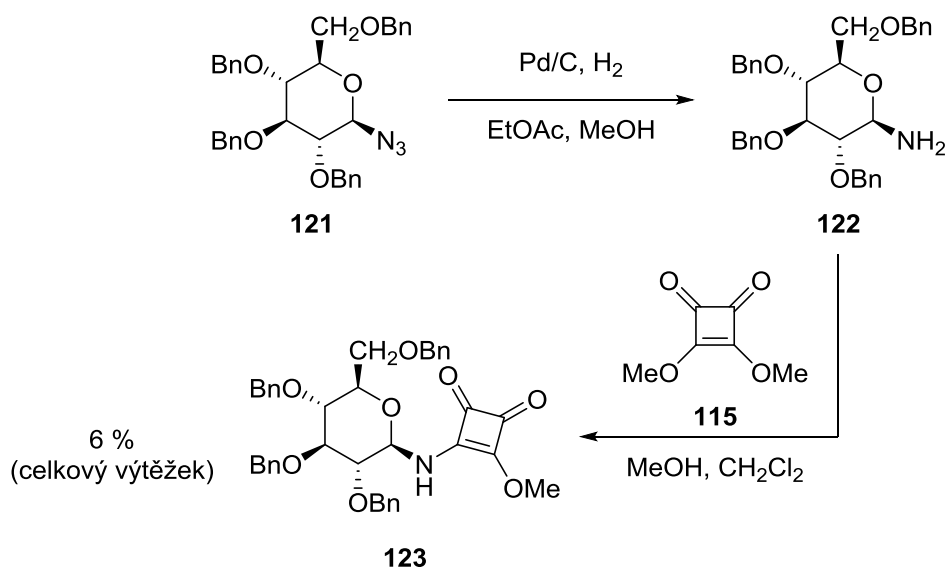
**Schéma 29:** Deacetylace.

Další krok zahrnoval ochranění volných hydroxylových skupin sacharidové jednotky zavedením benzylových skupin. Za použití hydridu sodného byla sloučenina nejprve deprotonována a následnou reakcí s benzylbromidem byl získán požadovaný produkt **121** ve výtěžku 70 %. (Schéma 30).<sup>81</sup>



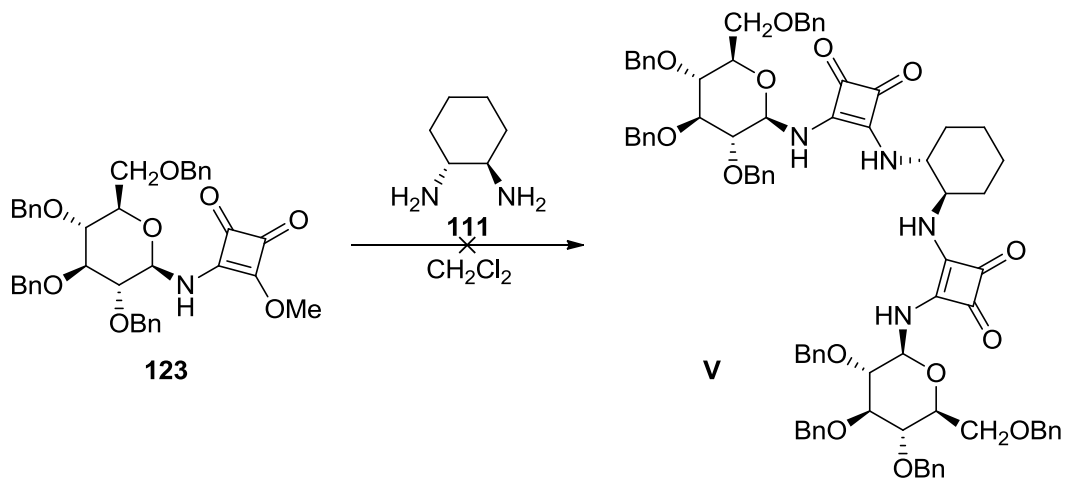
**Schéma 30:** Per-*O*-benzylace glykosylazidu **120**.

Následně byla provedena katalytická hydrogenace azidové skupiny za katalýzy Pd/C ve vodíkové atmosféře. Kvůli nestabilitě produktu **122** v průběhu izolace sloupcovou chromatografií byl pro přípravu látky **123** použit surový produkt **122** přímo do reakce s dionem **115** (Schéma 31). Produkt **123** byl získán dvoukrokovou syntézou z látky **121** v celkovém výtěžku 6 %.



**Schéma 31:** Příprava amidu kyseliny čtverečné **123**.

Poslední krok zahrnoval reakci amidu kyseliny čtverečné obsahující sacharidovou jednotku **123** s diaminem **111** v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (Schéma 32). Požadovaný produkt **V** se však za zvolených podmínek nepodařilo připravit.



**Schéma 32:** Poslední krok přípravy katalyzátoru **V**.

## 3.2 Aplikace připravených organokatalyzátorů v Morita-Baylis-Hillmanově reakci

Morita-Baylis-Hillmanova (MBH) reakce umožňuje tvorbu vazby uhlík–uhlík a to reakcí aldehydu a elektronově deficitního alkenů v přítomnosti Lewisovy báze jako je např. terciární fosfin nebo terciární amin.<sup>57,72</sup>

Protože katalyzátory na bázi thiomocoviny byly již dříve úspěšně použity v MBH reakci k aktivaci aldehydů. Byla účinnost připravených thiomocovinových derivátů **I** a **II** studována v těchto typech reakcí. Jako modelové substráty byly použity *p*-(trifluoromethyl)benzaldehyd (**124**) a cyklohex-2-en-1-on (**125**).<sup>57,72</sup> Vlastní reakce byla provedena s 20 mol% katalyzátoru **I** nebo **II** v přítomnosti 25 mol% imidazolu v *t*-butyl(methyl)etheru při laboratorní teplotě (Schéma 33). Příslušný alkohol získaný MBH reakcí byl izolován v nízkém výtěžku a s nízkou enantioselektivitou (Tab. 1). Z důvodu nízkého výtěžku při aplikaci katalyzátoru **II** bylo upuštěno od použití katalyzátoru **III**. Ze stejného důvodu nebyl studován vliv teploty na stereoselektivitu reakce.

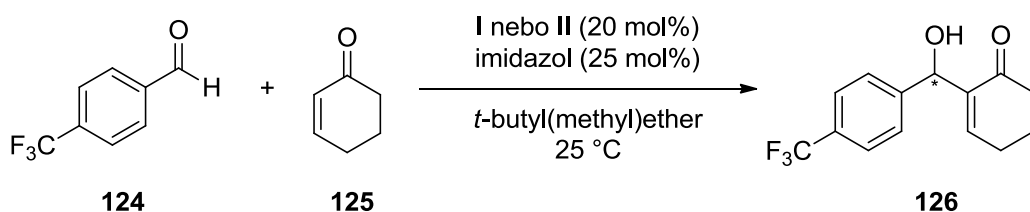


Schéma 33: Morita-Baylis-Hillmanova reakce katalyzovaná **I** nebo **II**.

Tabulka 1: Aplikace thiomocovinových katalyzátorů v MBH reakci.

| reakce | katalyzátor | čas [dny] | výtěžek <b>126</b> [%] | ee [%] |
|--------|-------------|-----------|------------------------|--------|
| 1      | <b>I</b>    | 5         | 9                      | 41     |
| 2      | <b>II</b>   | 7         | 8                      | 36     |

### 3.3 Aplikace připravených organokatalyzátorů v aza-Henryho reakci

Jelikož námi připravené katalyzátory neposkytovaly uspokojivé výsledky v MBH reakci, byla jejich aktivita dále studována v aza-Henryho reakci, tedy adiční reakci nitroalkanů na iminy.

Nejprve bylo přikročeno k přípravě výchozího iminu. Imin **129** byl připraven z benzaldehydu (**127**) ve dvou krocích. V prvním kroku byl benzaldehyd (**127**) převeden reakcí s *tert*-butylkarbamátem a sodnou solí kyseliny benzensulfonové za katalýzy kyselinou mravenčí na stabilní  $\alpha$ -sulfonylkarbamát **128** (Schéma 34). Karbamát **128** byl získán v dobrém výtěžku 81 %. V následujícím kroku byl imin **129** uvolněn pomocí báze (uhlíčitanu draselného), vznikající voda byla odstraňována přítomným sušidlem (bezvodým síranem sodným). Imin **129** byl připraven ve velmi dobrém výtěžku 99 % (Schéma 35).<sup>76</sup> Z důvodu nestability iminu a jeho snadné hydrolyze byl požadovaný imin **129** vždy čerstvě připraven a okamžitě použit v asymetrické aza-Henryho reakci.

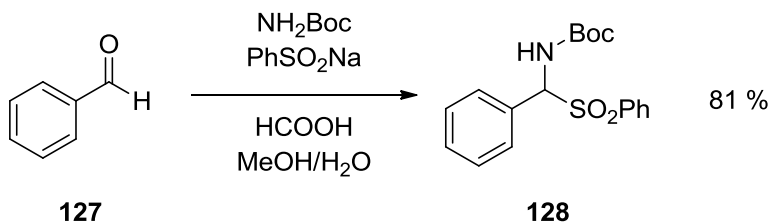


Schéma 34: Příprava  $\alpha$ -sulfonyl aminu **128**.

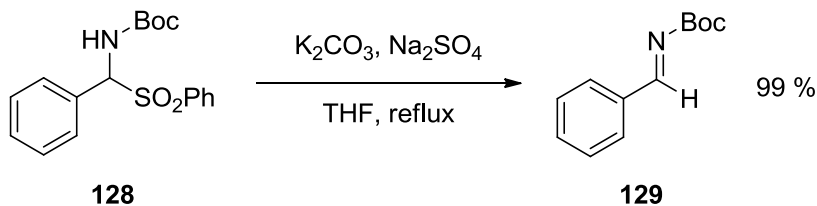
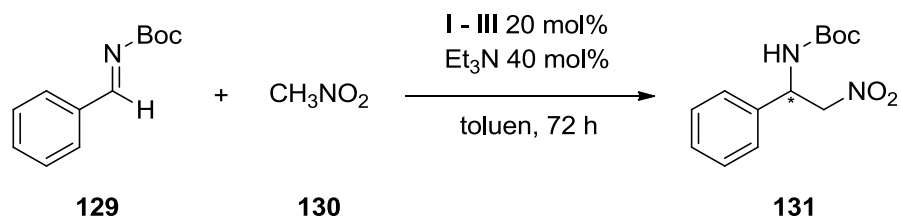


Schéma 35: Příprava iminu **129**.

Pro studium efektivity připravených katalyzátorů byla navržena modelová reakce mezi iminem **129** a nitromethanem **130** v toluenu v přítomnosti 20 mol% katalyzátoru **I - III** a 40 mol% triethylaminu (Schéma 36). Výsledky jsou uvedeny v tabulce 2. Zatímco reakce katalyzovaná Nagasawovým katalyzátorem **I** za zvolených podmínek neprobíhá, připravené katalyzátory **II** a **III** poskytly produkt v průměrném výtěžku a s nízkou enantioselektivitou. Odlišné chování katalyzátorů může být způsobeno rozdílným substituentem na aromatickém kruhu. Dále bylo zjištěno, že s klesající teplotou sice mírně narůstá enantioselektivita, avšak klesá výtěžek reakce.



**Schéma 36:** Aza-Henryho reakce.

**Tabulka 2:** Aplikace (thio)močovinných katalyzátorů **I – III** v aza-Henryho reakci.

| reakce | katalyzátor | teplota [°C] | výtěžek <b>131</b> [%] | ee [%] |
|--------|-------------|--------------|------------------------|--------|
| 1      | <b>I</b>    | 25           | 0                      | -      |
| 2      | <b>II</b>   | 25           | 58                     | 18     |
| 3      | <b>II</b>   | -40          | 40                     | 19     |
| 4      | <b>III</b>  | 25           | 10                     | 36     |
| 5      | <b>III</b>  | -40          | 0                      | -      |

### 3.4 Příprava bifunkčního katalyzátoru odvozeného od amidu kyseliny čtverečné

Nad rámec bakalářské práce byl navržen a připraven katalyzátor **VI** obsahující amid kyseliny čtverečné a terciární fosfin. Protože se jedná o bifunkční katalyzátor nesoucí odlišné funkční skupiny (viz. kap 1.4), lze očekávat jinou katalytická aktivitu, než je tomu v případě katalyzátorů **II** a **III**. Pro přípravu bifunkčního katalyzátoru **VI** byl v prvním kroku použit 3-(pentafluorsulfanyl)anilin (**112**), který reakcí s dionem **115** poskytl derivát amidu **116**. Látka **116** nebyla izolována a byla přímo použita v reakci s aminem **132** (Schéma 37). Katalyzátor **VI** byl získán v celkovém výtěžku 59 %. Aktivita tohoto katalyzátoru bude dále studována.

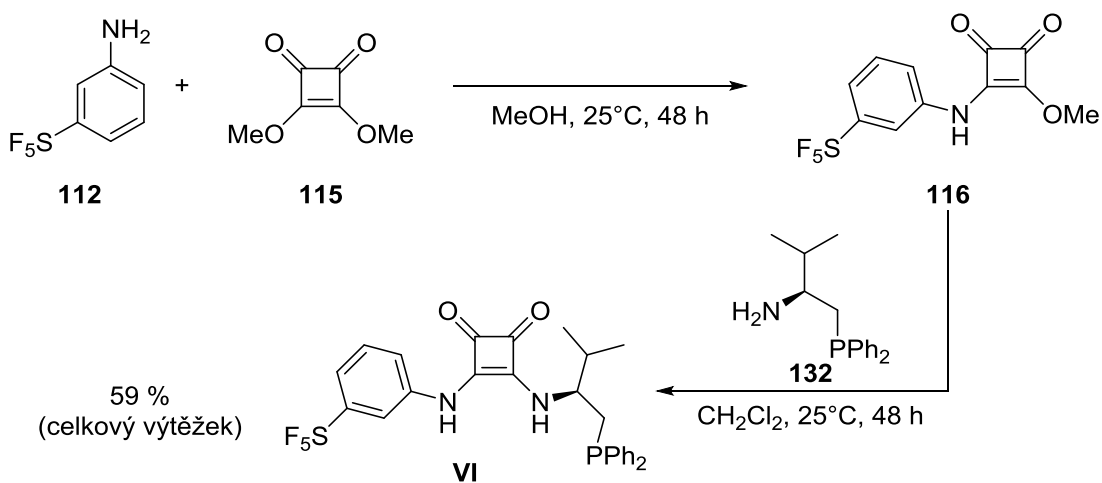


Schéma 37: Příprava derivátu amidu kyseliny čtverečné s fosfinovou funkcí **VI**.

## 4 Experimentální část

### 4.1 Obecné poznámky k experimentální části

Chemikálie a rozpouštědla nakoupené v p.a. čistotě byly přímo použity do reakcí. Suchá rozpouštědla byla připravena standardním způsobem. Silikagel použitý pro kolonovou chromatografii byl od firmy Kieselgel 60 (63 – 200  $\mu\text{m}$ ; Merck 7734). Rozpouštědla použitá k sloupcovým chromatografiím byla přečištěna destilací. Složení použitých mobilních fází je uváděno u jednotlivých látek. K odpaření rozpouštědel byla použita rotační vakuová odparka (RVO) Büchi Rotavapor R-200.

K sledování jednotlivých reakcí a čistoty získaných látek byly použity TLC desky Kieselgel 60 F254 (Merck). Detekce látek byla prováděna UV lampou při 254 nm a poté vyvoláním TLC desky ponořením do AMC [ $\text{H}_2\text{SO}_4$  (1.12 M v EtOH, 1000 mL),  $\text{CeSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (10 g), fosfomolybdenová kyselina (25 g)] nebo do roztoku vanilinu [vanilin (15 g), ethanol (250 ml),  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (2,5 ml)] a následným zahřátím horkovzdušnou pistolí na 150-200  $^\circ\text{C}$ .

Spektra nukleární magnetické rezonance (NMR) byla naměřena na přístrojích Varian <sup>UNITY</sup> INOVA – 300 a Bruker AVANCE III 600. Na přístroji Varian <sup>UNITY</sup> – 300 byla měřena  $^1\text{H}$  spektra při 299,95 MHz,  $^{13}\text{C}$  spektra při 75,43 MHz a  $^{31}\text{P}$  spektra při 121,44 MHz. Na přístroji Bruker AVANCE III 600 byla měřena  $^1\text{H}$  spektra při 600,17 MHz a  $^{13}\text{C}$  spektra při 150,91 MHz. Chemické posuny látek pro spektra  $^1\text{H}$  byly referencovány na  $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3) = 7.26$  ppm a spektra  $^{13}\text{C}$  na  $\delta_{\text{C}}(\text{CDCl}_3) = 77.00$  ppm při použití deuterovaného chloroformu. V případě deuterovaného methanolu byly chemické posuny látek pro spektra  $^1\text{H}$  referencovány na  $\delta_{\text{H}}(\text{CD}_3\text{OD}) = 3.31$  ppm a spektra  $^{13}\text{C}$  na  $\delta_{\text{C}}(\text{CD}_3\text{OD}) = 49.00$  ppm. U deuterované vody byly chemické posuny látek pro spektra  $^1\text{H}$  referencovány na  $\delta_{\text{H}}(\text{D}_2\text{O}) = 4.70$  ppm. Chemické posuny  $\delta$  jsou uvedeny v ppm a hodnoty interakčních konstant  $J$  v Hz.



Hmotnostní spektra (MS) byla naměřena na přístroji Esquire 3000. Hmotnostní spektra s vysokým rozlišením (HRMS) byla naměřena na přístroji LCQ Fleet. Byla použita ionizační technika ESI, vzorky byly měřeny v roztoku chloroformu nebo methanolu.

IČ spektra byla naměřena na spektrometru Nicolet Avatar 370 FTIR. Metoda použitá k měření byla difúzní reflektance (DRIFT) v KBr tabletě. Vlnočty v experimentální části jsou uvedeny v  $\text{cm}^{-1}$ .

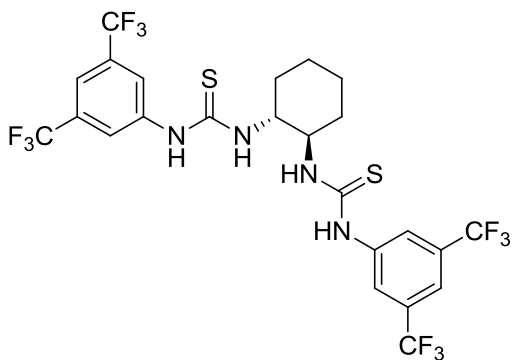
Chirální HPLC analýza byla provedena na kapalinovém chromatografu SHIMADZU s SPD-M20A spektrofotometrickým detektorem. Pro separaci enantiomerů byla použita kolona s chirální stacionární fází Daicel Chiralpak IC bez kalibrace.

Specifické optické otáčivosti byly naměřeny na přístroji AUTOMATIC POLARIMETR, Autopol III (Rudolph research, Flandres, New Jersey) při teplotě 25 °C a hodnoty jsou uvedeny v jednotkách [ $10^{-1}\text{Deg cm}^2 \text{g}^{-1}$ ]. Rozpouštědlo, v kterém byla látka měřena a hodnoty koncentrace vzorku  $c$  [g/100 ml] jsou uvedeny pro každou látku zvlášť.

## 4.2 Připravené látky

### 4.2.1 Příprava (thio)močovinových katalyzátorů

#### (1*R*,2*R*)-1,1'-(Cyklohexan-1,2-diyl)bis{3-[3,5-bis(trifluormethyl)fenyl]thiomočovina} (**I**)

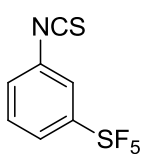


K roztoku (1*R*,2*R*)-cyklohexan-1,2-diaminu **111** (69 mg; 0,61 mmol) v THF (1 ml) ochlazeném na 0 °C byl přidán 3,5-(bis-trifluormethyl)benzenisothiokyanát (**110**) (331 mg; 1,22 mmol). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě dva dny. Surová reakční směs byla odpařena a přečištěna sloupcovou chromatografií

na silikagelu (Hexan/EtOAc 3:1). Bylo připraveno 273 mg (68 %) bílé pevné látky **I**. Naměřené <sup>1</sup>H NMR spektrum odpovídá údajům uvedeným v literatuře.<sup>72</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 7.97 – 7.67 (m, 8H), 6.83 (brs, 2H), 4.42 (brs, 2H), 2.22 (brs, 2H), 1.83 (brs, 2H), 1.38 (brs, 4H).

#### 3-(Pentafluorsulfanyl)fenylisothiokyanát (**113**)

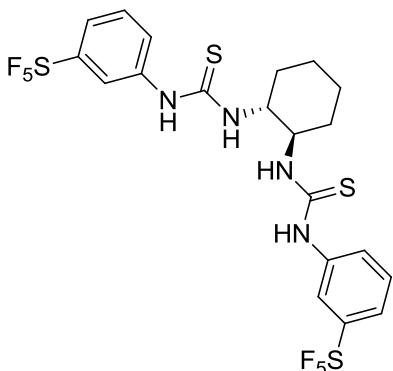


K roztoku 3-(pentafluorsulfanyl)anilinu **112** (500 mg; 2,28 mmol) v THF (18 ml) byl pod Ar atmosférou přidán Et<sub>3</sub>N (0,76 ml; 5,47 mmol). Po ochlazení směsi na 0 °C byl přidán thiofosgen (0,21 ml; 2,74 mmol). Poté byla reakční směs míchána při laboratorní teplotě přes noc. Na RVO

byla reakční směs zahuštěna. Zahuštěná směs byla rozpuštěna v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) a promyta destilovanou vodou (4 x 15 ml). Organická fáze byla odpařena na RVO a přečištěna sloupcovou chromatografií na silikagelu (Hexan/EtOAc; 1:1). Bylo připraveno 516 mg (87 %) tmavě hnědé viskózní látky **113**.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 7.64 (ddd, *J* = 15.2, *J*' = 2.9, *J*'' = 1.5 Hz, 2H), 7.47 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H).

**(1*R*,2*R*)-1,1'-(Cyklohexan-1,2-diyl)bis{3-[3-(pentafluorsulfanyl)fenyl]thiomočovina} (II)**

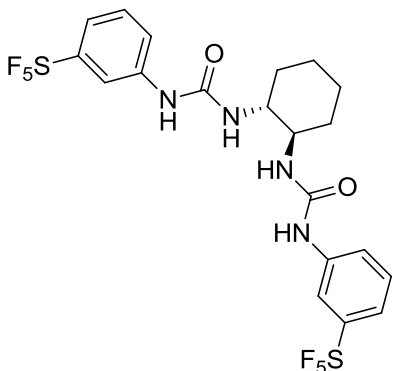


K roztoku látky **113** (516 mg; 1,97 mmol) v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,5 ml) byl pod Ar atmosférou za míchání pomalu přidán roztok (1*R*,2*R*)-cyklohexan-1,2-diaminu **111** (112 mg; 0,98 mmol) v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,5 ml). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě 72 h. Surová reakční směs byla odpařena a přečištěna sloupcovou chromatografií na silikagelu (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc; 30:1). Bylo připraveno

316 mg (50 %) nažloutlé pevné krystalické látky **II**.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 7.70 – 7.63 (4H), 7.56 – 7.44 (m, 4H), 6.68 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 2.20 (s, 2H), 1.79 (s, 2H), 1.28 (s, 4H). <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ<sub>C</sub> 181.0, 180.4, 155.6, 154.5, 136.9, 130.0, 128.2, 124.1, 122.8, 31.9, 31.8, 29.7, 24.5, 24.3, 23.8. HRMS (ESI) m/z: [M+Na]<sup>+</sup> vypočteno pro C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>F<sub>10</sub>S<sub>4</sub> 659,0462, nalezeno 659,0460. IČ (KBr): ν = 3228, 3034, 2938, 2860, 1604, 1538, 1485, 1440, 1350, 1317, 1287, 1257, 1239, 1192, 1108, 1093, 967, 908, 848, 788, 728, 689, 650, 600, 573, 558. [α]<sub>D</sub> = +1,98 (c 0,51; CHCl<sub>3</sub>).

**(1*R*,2*R*)-1,1'-(Cyklohexan-1,2-diyl)bis{3-[3-(pentafluorsulfanyl)fenyl]močovina} (III)**



K roztoku 3-(pentafluorsulfanyl)anilinu **112** (500 mg; 2,28 mmol) v toluenu (40 ml) byl pod Ar atmosférou přidán trifosgen (460 mg; 1,55 mmol) a Et<sub>3</sub>N (0,37 ml; 2,68 mmol). Reakční směs byla refluxována 1 h. Po vychladnutí reakční směsi na laboratorní teplotu byl přidán hexan (23 ml). Pevný podíl byl odstraněn filtrací přes fritu a filtrát byl odpařen na RVO. Bylo získáno 880 mg surového produktu **114**, který byl rozpuštěn

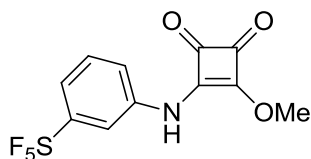
v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,50 ml) pod Ar atmosférou. Následně byl pomalu přidán roztok (1*R*,2*R*)-cyklohexan-1,2-diaminu **111** (130 mg; 1,14 mmol) v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,0 ml). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě přes noc. Surová reakční směs byla odpařena

a přečištěna sloupcovou chromatografií na silikagelu (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Methanol; 20:1). Bylo získáno 293 mg (42 %) bílé pevné látky **III**.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ<sub>H</sub> 8.01 (brs, 2H), 7.34 – 7.22 (m, 6H), 6.08 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 3.55 (s, *J* = 15.9 Hz, 2H), 2.03 (d, *J* = 9.5 Hz, 2H), 1.77 (s, 2H), 1.36 (d, *J* = 7.83 Hz, 4H). <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ<sub>C</sub> 155.9, 153.4, 139.9, 128.1, 120.7, 118.3, 115.2, 53.4, 32.1, 24.2. HRMS (ESI) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> vypočteno pro C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>N<sub>4</sub>F<sub>10</sub>S<sub>2</sub> 627.0914, nalezeno 627.0917. IČ (KBr): ν = 3306, 3111, 2935, 2860, 1643, 1595, 1565, 1485, 1428, 1308, 1290, 1248, 1233, 1111, 1060, 908, 842, 785, 761, 686, 653, 600. [α]<sub>D</sub> = +79,2 (c 0,51; MeOH).

## 4.2.2 Příprava derivátů kyseliny čtverečné

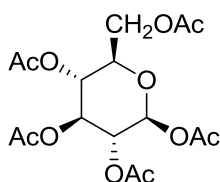
### 3-Methoxy-4-[[3-(pentafluorsulfanyl)fenyl]amino]cyklobut-3-ene-1,2-dione (**116**)



K roztoku 3,4-dimethoxycyklobut-3-en-1,2-dionu **115** (87 mg; 0,61 mmol) v methanolu (1 ml) byl přidáván roztok 3-(pentafluorsulfanyl)anilin **112** (133 mg; 0,61 mmol). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě 48 h. Surová reakční směs byla přečištěna sloupcovou chromatografií na silikagelu (EtOAc/Et<sub>3</sub>N; 100:1). Bylo připraveno 69 mg (34 %) pevné žluté látky **116**.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, MeOD) δ<sub>H</sub> 7.95 (s, 1H), 7.67 – 7.48 (m, 3H), 4.47 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, MeOD) δ<sub>C</sub> 188.5, 186.6, 180.4, 171.3, 155.6, 140.1, 131.0, 124.1, 122.5, 118.3, 61.7. HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> vypočteno pro C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>NF<sub>5</sub>S 330.0217, nalezeno 330.0218.

### 1,2,3,4,6-Penta-*O*-acetyl-β-D-glukopyranosa (**118**)

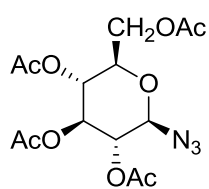


K roztoku D-glukosy **117** (10,0 g; 55,6 mmol) v toluenu (85 ml) byl přidán acetanhydrid (36,3 g; 356 mmol) a octan sodný (1,7 g; 20,6 mmol). Reakční směs byla refluxována při 110 °C po dobu 3,5 h. Po vychladnutí byla reakční směs naředěna vodou (30 ml) a následně neutralizována roztokem NaOH (3% aq., 300 ml). Vysrážené soli byly z reakční směsi

odstraněny filtrací přes fritu s vrstvou křemeliny. Následně byla oddělena organická fáze, která byla sušena nad síranem hořečnatým. Po zfiltrování sušidla byla rozpouštědla odpařena na RVO. Nakonec byl produkt překrystalován z ethanolu. Bylo připraveno 5,8 g (26 %) pevné bílé látky **118**. Naměřené  $^1\text{H}$  NMR spektrum odpovídá literatuře.<sup>82</sup>

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  5.70 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 5.24 (t, 1H), 5.13 (dd,  $J = 9.1$ ,  $J' = 2.2$  Hz, 1H), 5.10 (dd,  $J = 9.2$ ,  $J' = 3.1$  Hz, 1H), 4.27 (dd,  $J = 12.5$ ,  $J' = 4.5$  Hz, 1H), 4.09 (dd,  $J = 12.5$ ,  $J' = 2.0$  Hz, 1H), 3.82 (ddd,  $J = 6.5$ ,  $J' = 4.1$ ,  $J'' = 1.9$  Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.02 (s, 6H), 2.00 (s, 3H).

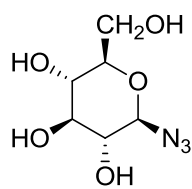
### 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -glukopyranosylazid (**119**)



K roztoku acetylglukosy **118** (5,00 g; 12,80 mmol) v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (80 ml) v Ar atmosféře byl přidán  $\text{TMSN}_3$  (2,21 g, 19,20 mmol) a  $\text{SnCl}_4$  (0,67 g; 2,56 mmol). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě přes noc. Následně byla reakční směs promyta hydrogenuhličitanem sodným (nas. aq.; 2 x 30 ml) a solankou (2 x 30 ml). Získaná organická fáze byla sušena nad bezvodým síranem hořečnatým. Po zfiltrování sušidla byla rozpouštědla odpařena na RVO. Bylo připraveno 4,17 g (87 %) látky **119**. Naměřené  $^1\text{H}$  NMR spektrum odpovídá údajům uvedeným v literatuře<sup>83</sup>.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  5.24 (dd,  $J = 21.1$ ,  $J' = 11.7$  Hz, 1H), 5.10 (t,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 4.95 (t,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 4.64 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 4.27 (dd,  $J = 12.5$ ,  $J' = 4.8$  Hz, 1H), 4.17 (dd,  $J = 12.5$ ,  $J' = 2.4$  Hz, 1H), 3.79 (ddd,  $J = 9.9$ ,  $J' = 4.7$ ,  $J'' = 2.4$  Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.01 (s, 3H).

### $\beta$ -D-Glukopyranosylazid (**120**)

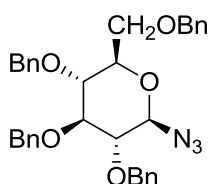


K roztoku azidu **119** (4,17 g; 11,17 mmol) v methanolu (83 ml) byl přidán roztok  $\text{MeONa}$  (1M v  $\text{MeOH}$ ; 4,2 ml). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě přes noc. Poté byl přidáván Dowex 50 dokud pH reakční směsi nedosáhlo hodnoty 3 – 4. Následně byl iontoměnič odstraněn filtrací. Surová reakční směs byla odpařena a přečištěna sloupcovou chromatografií na silikagelu ( $\text{CHCl}_3/\text{Methanol}$ ; 5:2). Bylo připraveno 2,08 g (90 %)

nažloutlého viskózního oleje **120**. Naměřené  $^1\text{H}$  NMR spektrum odpovídá údajům uvedeným v literatuře.<sup>84</sup>

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta_{\text{H}}$  4.66 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 3.84 (dd,  $J = 12.4$ ,  $J' = 2.2$  Hz, 1H), 3.66 (dd,  $J = 12.4$ ,  $J' = 5.6$  Hz, 1H), 3.45 (ddd,  $J = 15.1$ ,  $J' = 8.0$ ,  $J'' = 4.8$  Hz, 2H), 3.38 – 3.29 (m, 1H), 3.19 (t,  $J = 8.9$  Hz, 1H).

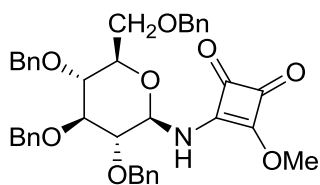
### 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl- $\beta$ -D-glukopyranosylazid (**121**)



K roztoku azidu **120** (1,00 g; 4,80 mmol) v DMF (26 ml) ochlazenému na 0 °C, byl přidán NaH (60% v minerálním oleji; 0,78 g; 19,50 mmol). Reakční směs byla míchána při 0 °C po dobu 10 min a následně při laboratorní teplotě 1 h. Poté byla reakční směs opět zchlazena na 0 °C a byl přidán benzylbromid (3,3 ml; 27,30 mmol). Reakční směs byla při 0 °C po dobu 10 min míchána a poté při laboratorní teplotě přes noc. K reakční směsi byla přidána voda (20 ml) a následně byla extrahováno  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 x 20 ml). Spojené organické podíly byly promyty vodou (1 x 30 ml) a sušeny nad síranem hořečnatým. Po zfiltrování sušidla byla rozpouštědla odpařena na RVO. Surová reakční směs byla přečištěna sloupcovou chromatografií na silikagelu (Hexan/EtOAc; 10:1). Bylo připraveno 1,91 g (70 %) bílé pevné látky **121**. Naměřené  $^1\text{H}$  NMR spektrum odpovídá údajům uvedeným v literatuře.<sup>83</sup>

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.38 – 7.24 (m, 18H), 7.20 – 7.12 (m, 2H), 4.90 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.88 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 4.83 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 4.80 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 4.76 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1H), 4.63 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 4.63 (s,  $J = 11.3$  Hz, 1H), 4.55 (d,  $J = 12.5$  Hz, 1H), 4.55 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 3.78 – 3.61 (m, 4H), 3.56 – 3.50 (m, 1H), 3.42 – 3.34 (m, 1H).

### 3-(2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl- $\beta$ -D-glukopyranosylamin)-4-methoxycyklobut-2-en-1,2-dion (**123**)

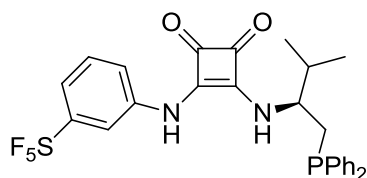


K roztoku azidu **121** (1,91 g; 3,38 mmol) v EtOAc (11 ml) a methanolu (11 ml) bylo přidáno Pd/C (10%; 191 mg). Reakční směs byla míchána v  $\text{H}_2$  atmosféře při laboratorní teplotě 1 h, poté byla přefiltrována přes fritu s vrstvou křemeliny a byla rozpouštědla byla odpařena na RVO. Surový produkt **122** byl rozpuštěn v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (11 ml),

vzniklý roztok byl pomalu přidán k roztoku 3,4-dimethoxycyklobut-3-en-1,2-dionu **115** (0,48 g; 3,38 mmol) v methanolu (11 ml). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě přes noc. Surová reakční směs byla přečištěna sloupcovou chromatografií na silikagelu (Hexan/EtOAc s 1 % Et<sub>3</sub>N; 4:1, 3:1). Bylo získáno 21,7 mg (6 %) nažloutlé viskózní látky **123**.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 7.38 – 7.21 (m, 18H), 7.17 – 7.12 (m, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.85 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.81 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.57 (dd, *J* = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.30 (s, 3H), 3.82 – 3.57 (m, 5H), 3.52 (brs, 1H), 3.42 – 3.35 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>C</sub> 184.2, 178.0, 137.6, 137.4, 137.2, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 127.7, 127.5, 127.4, 127.3, 85.2, 79.5, 76.7, 76.5, 76.3, 75.4, 74.5, 73.1, 67.7, 60.1. HRMS (ESI) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> vypočteno pro C<sub>39</sub>H<sub>39</sub>O<sub>8</sub>N 672.2568, nalezeno 672.2568.

**(S)-3-[1-(Difenylofosfanyl)-3-methylbutan-2-amin]-4-[[3(pentafluorsulfanyl)fenyl]amin]cyklobut-3-en-1,2-dion (VI)**



K roztoku 3,4-dimethoxycyklobut-3-en-1,2-dionu **115** (324 mg; 2,28 mmol) v methanolu (10 ml) byl pod Ar atmosférou přidán 3-(pentafluorsulfanyl)anilin **112** (324 mg; 2,28 mmol). Reakční směs byla míchána

při laboratorní teplotě 48 h. Rozpouštědla byla odpařena na RVO. Roztok surového produktu **116** (300 mg; 0,911 mmol) v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) byl přidán k roztoku 1-(difenylofosfanyl)-3-methylbutan-2-aminu **132** (247 mg; 0,911 mmol) v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě 48 h. Vysrážený produkt byl zfiltrován přes fritu a promyt CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 10 ml). Bylo získáno 308 mg (59 %) bílé pevné látky **VI**.

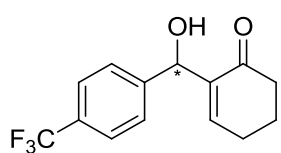
<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ<sub>H</sub> 8.08 – 8.05 (m, 1H), 7.60 – 7.45 (m, 5H), 7.44 – 7.39 (m, 2H), 7.36 – 7.27 (m, 5H), 7.25 – 7.20 (m, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.27 – 4.18 (m, 1H), 2.52 (dd, *J* = 14.3, *J'* = 3.4 Hz, 1H), 2.44 (dd, *J* = 14.3, *J'* = 10.2 Hz, 1H), 2.01 (dq, *J* = 13.4 Hz, *J'* = 6,7 Hz, 1H), 1.01, 1.02 (d, *J* = 2.5 Hz, 3H), 1.01 (d, *J* = 2.6 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ<sub>C</sub> 185.4 (s), 182.3 (s), 171.2 (s), 164.2 (s), 156.2 (s), 141.28 (s), 139.8 (d, *J* = 3.9 Hz), 139.7 (d, *J* = 4.1 Hz), 134.6 (d, *J* = 20.2 Hz),

134.0 (d,  $J = 19.1$  Hz), 131.4 (s), 130.3 (d,  $J = 14.2$  Hz), 130.0 (d,  $J = 7.2$  Hz), 123.5 (s), 122.6 (s), 121.5 (s), 117.2 (s), 60.6 (d,  $J = 15.3$  Hz), 35.8 (d,  $J = 7.9$  Hz), 34.5 (d,  $J = 14.3$  Hz), 19.8 (s), 17.8 (s).  $^{31}\text{P}$  NMR (121 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta_{\text{P}}$  -21.05. HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  vypočteno pro  $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_2\text{PS}$  591.1, nalezeno 591.4. IČ (KBr):  $\nu = 3201, 3153, 3069, 3049, 3031, 2965, 2932, 1796, 1658, 1607, 1574, 1535, 1488, 1452, 1392, 1356, 1323, 1251, 1219, 1177, 1114, 1090, 1072, 1033, 997, 922, 902, 860, 842, 821, 794, 749, 737, 695, 665, 644, 603, 522, 456$ .  $[\alpha]_{\text{D}} = -11,5$  (c 0,57; MeOH).

## 4.2.3 Morita-Baylis-Hillmanova reakce

### 4.2.3.1 Obecný postup pro MBH reakci

#### 2-{Hydroxy[(4-trifluormethyl)fenyl]methyl}cyklohex-2-enon (**126**)



4-(trifluormethyl)benzaldehyd **124** (34,8 mg; 0,20 mmol) a cyklohex-2-enon **125** (23,1 mg; 0,24 mmol) byly rozpuštěny v *t*-butyl(methyl)etheru (1 ml). K tomuto roztoku byl přidán katalyzátor **I** (25,4 mg; 0,04 mmol) a imidazol (3,4 mg; 0,05mmol) a směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu uvedenou v tabulce 1. Surová reakční směs byla přečištěna sloupcovou chromatografií na silikagelu (Hexan/EtOAc; 4:1). Naměřené  $^1\text{H}$  NMR spektrum odpovídá údajům uvedeným v literatuře.<sup>72</sup>

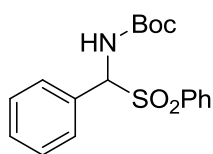
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.58 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.47 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 6.77 (t,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 5.57 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 3.60 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 2.50 – 2.34 (m, 4H), 2.06 – 1.90 (m, 2H).



## 4.2.4 Aza-Henryho reakce

### 4.2.4.1 Příprava výchozí látky

#### *tert*-Butyl-[fenyl(fenylsulfonyl)methyl]karbamát (**128**)

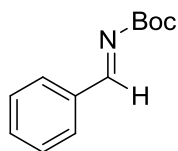


Směs benzaldehydu **127** (2,10 ml; 20,00 mmol), *tert*-butyl-karbamátu (1,17 g; 10,00 mmol), sodné soli kyseliny benzensulfonové (4,11 g; 25,0 mmol) a kyseliny mravenčí (0,760 ml; 20,00 mmol) v methanolu (10 ml) a vodě (20 ml) byla míchána při laboratorní teplotě 24 h.

Výsledná sraženina byla z reakční směsi oddělena filtrací a následně promyta diethyletherem (50 ml) a sušena na vysokém vakuu. Bylo získáno 2,81 g bílé pevné látky **128** (81 %). Naměřené  $^1\text{H}$  NMR spektrum odpovídá údajům uvedeným v literatuře.<sup>76</sup>

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.91 (d,  $J = 7.3$ , 2H), 7.70 – 7.59 (m, 1H), 7.59 – 7.49 (m, 2H), 7.49 – 7.36 (m, 5H), 5.92 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H), 5.76 (d,  $J = 10.6$  Hz, 1H), 1.26 (s, 9H).

#### (*E*)-*tert*-Butyl-benzylidenkarbamát (**129**)



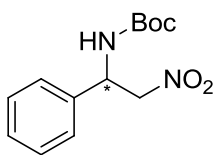
Uhlíčan draselný (1,19 g; 8,6 mmol) a síran sodný (1,43 g; 10,1 mmol) byly sušeny na vysokém vakuu za současného zahřívání na 350 °C. Po vychladnutí na laboratorní teplotu byl k této směsi pod Ar atmosférou přidán sulfonylamin **128** a suché THF (20 ml). Reakční směs byla

refluxována 18 h. Po vychladnutí na laboratorní teplotu byla reakční směs přefiltrována přes fritu s vrstvou křemeliny. Filtrát byl zahuštěn na RVO. Bylo získáno 295 mg (99 %) bezbarvého oleje **129**. Naměřené  $^1\text{H}$  NMR spektrum odpovídá údajům uvedeným v literatuře.<sup>76</sup>

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  8.86 (s, 1H), 7.95 – 7.85 (m, 2H), 7.59 – 7.41 (m, 3H), 1.59 (s, 9H).

## 4.2.4.2 Obecný postup pro aza-Henryho reakci

### *tert*-Butyl-(2-nitro-1-fenylethyl)karbamát (131)



K roztoku katalyzátoru **I** (63 mg; 0,1 mmol) v toluenu (5,0 ml) byl přidán *tert*-butyl-benzylidenkarbamát **129** (102 mg; 0,5 mmol) a nitromethan **130** (305 mg; 5,0 mmol). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě 10 min a poté byl přidán Et<sub>3</sub>N (20 mg; 0,2 mmol).

Reakční směs pak byla míchána při laboratorní teplotě 72 h. Surová reakční směs byla přečištěna sloupcovou chromatografií na silikagelu (Hexan/Aceton + 1 % Et<sub>3</sub>N; 5:1). Naměřené <sup>1</sup>H NMR spektrum odpovídá údajům uvedeným literatuře.<sup>76</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ<sub>H</sub> 7.43 – 7.16 (m, 5H), 5.43 – 5.20 (br, 2H), 4.84 (brs, 1H), 4.70 (dd, *J* = 12.9 Hz, *J*' = 5.4 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H).

## 5 Závěr

Tato bakalářská práce se zabývá přípravou katalyzátorů aktivujících substrát prostřednictvím vodíkové vazby a jejich využití v asymetrické MBH a aza-Henryho reakci.

V první části práce byly připraveny bis(thiomočovinné katalyzátory **I** (Nagasawův katalyzátor), **II** a bis(močovinový katalyzátor **III**). Nagasawův katalyzátor byl připraven reakcí isothiokyanátu **113** s diaminem **111** ve výtěžku 68 %. Příprava od něj odvozeného bis(thiomočovinného) katalyzátoru **II** vycházela z aminu **112** a zahrnovala dva reakční kroky, požadovaný derivát thiomočoviny **II** byl získán v celkovém výtěžku 44 %. Bis(močovinový) katalyzátor byl připraven též z aminu **112** ve dvou krocích a s výtěžkem 31 %.

Dále byla věnována pozornost přípravě derivátů amidu kyseliny čtverečné **IV** a **V**. Příprava katalyzátoru **IV** vycházela z aminu **112** a zahrnovala dva reakční kroky. Dosud byl připraven pouze meziprodukt **116** a druhý reakční krok přípravy tohoto katalyzátoru zatím nebyl úspěšný. Příprava katalyzátoru **V** obsahujícího sacharidovou jednotku vycházela z D-glukosy a zahrnovala sedm reakčních kroků. Po prvních čtyřech krocích byl připraven meziprodukt **121** ve výtěžku 14 %. Poslední tři kroky syntézy katalyzátoru **V** se však ukázaly jako problematické, takže syntéza látky **V** nebyla dokončena.

V další části práce byla studována aktivita připravených katalyzátorů. Aktivita katalyzátoru **II** byla studována v MBH reakci aldehydu **124** s nenasyceným ketonem **125** a porovnána s aktivitou Nagasawova katalyzátoru **I**. MBH alkoholy byly získány v nízkém výtěžku a s nízkým enantiomerním přebytkem. Aktivita katalyzátoru **II** a **III** byla dále studována v aza-Henryho reakci iminu **129** s nitromethanem a byla opět porovnána s aktivitou Nagasawova katalyzátoru **I**. Zatímco reakce v přítomnosti Nagasawova katalyzátoru **I** neposkytla požadovaný produkt. Při aplikaci námi navržených katalyzátorů **II** a **III** byl získán substituovaný amin **131** v průměrném výtěžku avšak s nízkou enantioselektivitou.

Nad rámec práce byl připraven bifunkční katalyzátor odvozený od amidu kyseliny čtverečné obsahující terciární fosfin **VI**. Jeho katalytická aktivita bude předmětem dalšího výzkumu.

## 6 Seznam literatury

- 1 Caprio, V.; Williams, J. M. J. *Catalysis in Asymmetric Synthesis*, Wiley-Blackwell, Ames, Iowa, **2009**, 2.vydání.
- 2 Bartek, L.; Klusoň, P.; Červený, L. *Chem. Listy* **2004**, 98, 157.
- 3 Červinka, O. *Mechanismy organických reakcí*, SNTL, Praha **1981**, 2. vydání.
- 4 Lin, G.-Q.; Li, Y.-M.; Chan, A. S. C. *Principales and Applications of Asymmetric Synthesis*, Wiley-Interscience, New York, **2001**.
- 5 Rios, R. *Stereoselective Organocatalysis*, Wiley-Interscience, Hoboken, New Jersey, **2013**.
- 6 Alemán, J.; Cabrera, S. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 774.
- 7 List, B.; *Asymmetric Organocatalysis*. Springer GmbH, Berlin, Germany, **2010**.
- 8 List, B.; *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5413.
- 9 Arunan, E.; Desiraju, G. R.; Klein, R. A.; Sadlej, J.; Schreiner, S.; Alkorta, I.; Clary, D. C.; Kjaergaard, H. G.; Legon, A. C.; Mennucci, B.; Nesbitt, D. J. *Pure Appl. Chem.* **2011**, 83, 1619.
- 10 Sigman, M. S., Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4901.
- 11 a) Schreiner, P. R. *Chem. Soc. Rev.* **2003**, 32, 289; b) Takemoto, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 4299; c) Connon, S. J. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 5418.
- 12 Sohtome, Y.; Hashimoto, Y.; Nagasawa, K. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 1643.
- 13 Fleming, E. M.; Quigley, C.; Rozas, I.; Connon, S. J. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 948.
- 14 a) Wittkopp, A.; Schreiner, P. R. *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 407; b) Schreiner, P. R.; Wittkopp, A. *Org. Lett.* **2002**, 4, 217; c) Linder, M.; Brinck, T. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 1304.
- 15 Liu, Y.-K.; Liu, H.; Du, W.; Yue, L.; Chen, Y.-Ch. *Chem. Eur. J.* **2008**, 9873.
- 16 Uyeda, Ch.; Jacobsen, E. N. *Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 5062.
- 17 Lu, Nan.; Chen, D.; Mi, S.; Zhang, G. *Int. Quantum Chem.* **2011**, 111, 4206.
- 18 Zhang, Z.; Schreiner, P.R. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 1187.

- 19 Raheem, I. T.; Thiara, P. S.; Peterson, E. A.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13404.
- 20 Klausen, R. S.; Jacobsen, E. N. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 887.
- 21 Xu, H.; Zuend, S. J.; Woll, M. G.; Tao, Y.; Jacobsen, E. N. *Science* **2010**, *327*, 986.
- 22 Akiyama, T.; Itoh, J.; Yokota, K.; Fuchibe, K. *Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566.
- 23 Uraguchi, D.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356.
- 24 Guo, Q.-X.; Liu, H.; Guo, Ch.; Luo, S.-W.; Gu, Y.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3790.
- 25 a) Reddy, L. R. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1142; b) Christ, P.; Lindsay, G. A.; Vormittag, S. S.; Neudörfl, J.-M.; Berkessel, A.; O'Donoghue, A. C. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8524; c) Nakashima, D.; Yamamoto, H. *J. Am. Soc.* **2006**, *128*, 9626; d) Ruepin, M.; Nachtsheim, B. J.; Koenigs, R. M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13116.
- 26 Hatano, M.; Maki, T.; Moriyama, K.; Arinobe, M.; Ishihara, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16858.
- 27 Chen, L.-Y.; He, H.; Chan, W.-H.; Lee, A. W. M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7141.
- 28 Xu, F.; Huang, D.; Han, Ch.; Shen, W.; Lin, X.; Wang, Y. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8677.
- 29 Mahlau, M.; List, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 518.
- 30 Carter, Ch.; Fletcher, S.; Nelson, A. *Tetrahedron Asym.* **2003**, *14*, 1995.
- 31 Mayer, S.; List, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 4193.
- 32 Martin, N. J. A.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13368.
- 33 a) Wang, X.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1119; b) Reisinger, C. M.; Wang, X.; List, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 8112; c) Lifchits, O.; Reisinger, C. M.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10227.
- 34 a) Liu, X.; Lin, L.; Feng, X. *Chem. Commun.* **2009**, 6145–6158; b) Siau, W.-Y.; Wang, J. *Catal. Sci. Technol.* **2011**, *1*, 1298.
- 35 a) Li, H.; Wang, J.; Zu, L.; Wang, W. *Tetrahedron* **2006**, *47*, 2585; b) Ye, J.; Dixon, D. J.; Hynes, P. S. *Chem. Comm.* **2005**, 4481; c) Hoashi, Y.; Okino, T.; Takemoto, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4032.

- 36 a) Iwabuchi, Y.; Nakatani, M.; Yokoyama, N.; Hatakeyama, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10219; b) Iwabuchi, Y.; Furukawa, M.; Esumi, T.; Hatakeyama, S. *Chem. Comm.* **2001**, 2030–2031.
- 37 a) Okino, T.; Nakamura, S.; Furukawa, T.; Takemoto, Y. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 625; b) Yoon, T. P.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 466.
- 38 Wei, S.; Yalalov, D. A.; Tsogoeva, S. B.; Schmatz, S. *Catal. Today.* **2007**, *121*, 151.
- 39 Fang, Y.-Q.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5660.
- 40 Amendola, V.; Fabbrizzi, L.; Mosca, L. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3889.
- 41 Wilcox, C. S.; Kim, E.-I.; Romano, D.; Kuo, L. H.; Burt, A. L.; Curran, D. P. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 621.
- 42 a) Bordwell, F. G.; Algrim, D. J. Harrelson, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5904; b) Curran, D. P.; Kuo, L. H. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6647; c) Jakab, G.; Tancon, C.; Zhang, Z.; Lippert, K. M.; Schreiner, P. R. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1724.
- 43 Ishikawa, *Superbases for Organic Synthesis: Guanidines, Amidines, Phosphazenes and Related Organocatalysts*, T., Willey-VCH, Chippenham, **2009**.
- 44 Etter, M. C.; Urbańczyk-Lipkowska, Z.; Zia-Ebrahimi, M.; Panunto, T. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8415.
- 45 Curran, D. P.; Kuo, L. H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3259.
- 46 Kirsten, M.; Rehbein, J.; Hiersemann, M.; Strassner, T. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4001.
- 47 Sigman, M. S.; Vachal, P.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 1279.
- 48 Vachal, P.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10012.
- 49 Joly, G. D.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4102.
- 50 a) Okino, T.; Hoashi, Y.; Takomoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672; b) Okino, T.; Hoashi, Y.; Furukawa, T.; Xu, X.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 119; c) Inokuma, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9413.
- 51 Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10558.
- 52 Fuerst, D. E.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8964.
- 53 Biddle, M. M.; Lin, M.; Scheidt, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3830.

- 54 Herrera, R. P.; Sgarzani, V.; Bernardi, L.; Ricci, A. *Angew. Chem., Ind. Ed.* **2005**, *44*, 6576.
- 55 Yamaoka, Y.; Miyabe, H.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6686.
- 56 Sibi, M. P.; Itoh, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8064.
- 57 Sohtome, Y.; Tanatani, A.; Hashimoto, Y.; Nagasawa, K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5589.
- 58 Sohtone, Y.; Takemura, N.; Takada, K.; Takagi, R.; Iguchi, T.; Nagasawa, K. *Chem. Asian.* **2007**, *2*, 1150.
- 59 Odagi, M.; Takayama, K.; Furukori, K.; Watanabe, T.; Nagasawa, K. *Aust. J. Chem.* **2014**, *67*, 1017.
- 60 Crespo-Peña, A.; Monge, D.; Martín-Zamora, E.; Álvarez, E.; Fernandez, R.; Lassaletta, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12912.
- 61 Neuvonen, A. J.; Pihko, P. M. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5152.
- 62 Storer, R. I.; Aciro, C.; Jones, L. H. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2330.
- 63 Alemán, J.; Parra, A.; Jiang, H.; Jørgensen, K. A. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6890.
- 64 Cohen, S. C.; Cohen, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1533.
- 65 Quiñonero, D.; Garau, C.; Frontera, A.; Ballester, P.; Costa, A.; Deyà, P. M. *Chem. Psych. Lett.* **2002**, *351*, 115.
- 66 Malerich, J. P.; Hagihara, K.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14416.
- 67 Zhu, Y.; Malerich, J. P.; Rawal, V. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 153.
- 68 a) Jiang, H.; Paixão, M. W.; Monge, D.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2775; b) Qian, Y.; Ma, G.; Lv, A.; Zhu, H.-L.; Zhao, J.; Rawal, V. H. *Chem. Comm.* **2010**, *46*, 3004.
- 69 Liu, Y.; Lu, A.; Hu, K.; Wang, Y.; Song, H.; Zhou, Z.; Tang, Ch. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4836.
- 70 Albrecht, Ł.; Dickmeiss, G.; Acosta F. C.; Rodriguez-Esrich, C.; Davis, R. L.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2543.
- 71 Konishi, H.; Lam, T. Y.; Malerich, J. P.; Rawal, V. H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2028.
- 72 Sohtome, Y.; Takemura, N.; Takagi, R.; Hashimoto, Y.; Nagasawa, K. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9423.



- 73 Degorce, S.; Jung, F. H.; Harris, C. S.; Koza, P.; Lecog, J.; Stevenin, A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6719.
- 74 Wang, Z.; Yu, Ch. Novel Ureas For The Treatment and Prevention Cancer, U.S. Patent Application Publication, 0296380 A1, Nov. 7, 2013.
- 75 Iwabuchi, Y.; Nakatani, M.; Yokoyama, N.; Hatakeyama, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10219.
- 76 Wang, Ch.-J.; Dong, X.-Q.; Zhang, Z.-H.; Xue, Z.-Y.; Teng, H.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8606.
- 77 Yamada, K.; Harwood, S. J.; Gröger, H.; Shibasaka, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 3504.
- 78 Tsuji, M.; Yamazaki, H. Process for the preparation of pentaacetyl- $\beta$ -D-glucopyranose, U.S. Patent, 6350865, Feb. 18, 2000.
- 79 Becker, Ch.; Hoben, Ch.; Kunz, H. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 417.
- 80 Benoist, E.; Coulais, Y.; Almant, M.; Kovensky, J.; Moreau, V.; Lesur, D.; Artigau, M.; Picard, C.; Galaup, Ch.; Gouin, S. G. *Carbohydrate Res.* **2011**, *346*, 26.
- 81 Praly, J.-P.; Senni, D.; Faure, R.; Descotes, G. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 1697
- 82 Shimizu, H.; Brown, J. M.; Homans, S. W.; Field, R. A. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9489.
- 83 Mizuno, M.; Shiori, T. Process for the preparation of azide derivatives, European Patent Application, EP 0 867 431 A1, 30.09.1998.
- 84 Lim, D.; Brimble, M. A.; Kowalczyk, R.; Watson, A. J. A.; Fairbanks, A. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 11907.