

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

**Charles University in Prague, Faculty of Science  
Department of Organic Chemistry**

Doktorský studijní program: Organická chemie  
Ph.D. study program: Organic Chemistry

Autoreferát disertační práce  
Summary of the Ph.D. Thesis



Využití sloučenin hyperalentního jodu a MBH karbonátů v organokatalýze.  
Use of hypervalent iodine compounds and MBH carbonates in organocatalysis.

**Mgr. Martin Kamlar**

Školitel/Supervisor: Doc. RNDr. Jan Veselý, Ph.D.

Praha, 2015

## Abstrakt

Organokatalýza spolu s katalýzou přechodnými kovy a enzymovou katalýzou hraje významnou úlohu v asymetrické organické syntéze. V rámci organokatalýzy zaujímají důležitou úlohu aminy, které se často využívají jako organické katalyzátory.

Tato práce se zabývá jednak využitím sloučenin hypervalentního jodu v kombinaci s aminovou katalýzou a též využitím Morita-Baylis-Hillmanových karbonátů v rámci organokatalytických allylových substitučních reakcí.

V první části zaměřené na sloučeniny hypervalentního jodu byla vyvinuta metodika organokatalytické enantioselektivní  $\alpha$ -selenylační reakce substituovaných nasycených aldehydů pomocí 1,2-difenyldiselanu za využití mírných oxidačních vlastností bis(acetoxy)jodbenzenu. Reakce je katalyzována komerčně dostupným MacMillanovým katalyzátorem první generace. Produkty reakce byly získány ve výtěžcích 51-70 % a enantiomerních přebytcích 95-99 %. Navržená metoda byla rozšířena na deriváty oxoesterů za katalýzy terciárními aminy nebo kvarterními amoniiovými solemi. Vedle selenylačních reakcí byla studována možnost tvorby C-C vazeb za využití sloučenin hypervalentního jodu. Konkrétně jsme se zaměřili na elektrofilní alkynylační reakce vhodných nukleofilních substrátů pomocí sloučenin hypervalentního jodu nesoucích acetylenovou jednotku. Jako vhodné substráty se ukázaly fluorované deriváty (fenylsulfonyl)benzenu, a také enolizovatelné heterocyklické sloučeniny, jako např. deriváty pyrazolonu, rhodaninu, oxindolu a azlaktonu. Alkynylované produkty reakce byly získány ve výtěžcích až 95 %, nicméně v nízkých enantiomerních přebytcích (*ee* až 62 %). Výzkum reakčního mechanismu ukázal, že v průběhu reakce dochází k desilylaci výchozí sloučeniny hypervalentního jodu (TMS-EBX) terciárním aminem za vzniku reaktivního intermediátu ethynylbenzjodoxolonu, který následně reaguje s příslušným nukleofilem.

V druhé části práce byla vyvinuta metoda organokatalytické asymetrické allylové substituční reakce pomocí Morita-Baylis-Hillmanových karbonátů za katalýzy terciárními aminy vedoucí k enantioselektivní tvorbě vazby C-C a C-N. V rámci enantioselektivní tvorby vazby C-C byly jako vhodné C-nukleofily využity cyklické  $\beta$ -oxoestery. V optimalizovaných podmínkách reakce poskytovala dobré hodnoty diastereoselektivity (až 10:1) a příslušné allylované produkty byly ve většině případů získány jako čisté diasteromery ve výtěžku až 82 % a enantiomerní čistotě až 95 %. V rámci enantioselektivní tvorby vazby C-N byly jako vhodné N-nukleofily nalezeny silylované deriváty *tert*-butylhydroxykarbamátu, které za katalýzy  $\beta$ -ICD poskytovaly allylované produkty v enantiomerním přebytku až 90 % a výtěžcích až 94 %.

Absolutní konfigurace nových stereogenních center byla v případě  $\alpha$ -selenylační reakce určena na základě chemické korelace s popsány deriváty, v případě allylovaných  $\beta$ -ketoesterů a derivátů Boc-hydroxykarbamátu byla potvrzena pomocí rentgenostrukturní analýzy.

## Abstract

Beside transition-metal and enzymatic catalysis plays organocatalysis an important role in asymmetric organic synthesis. In the field of organocatalysis are amines group of compounds commonly used as organocatalysts.

This thesis deals with the use of hypervalent iodine compounds in combination with amine catalysis and also with the use of Morita-Baylis-Hillman carbonates in organocatalytic allylic substitution reactions.

In the first part an organocatalytic enantioselective  $\alpha$ -selenylation reaction of saturated aldehydes using diphenyldiselenide and iodobenzene diacetate is described. Reaction is catalysed by commercially available first generation MacMillan catalyst. The products of the reaction were obtained in yields 51-70 % and enantiomeric excess 95-99 %. Designed methodology was extended on the derivatives of  $\beta$ -ketoesters by catalysis of tertiary amines and quaternary ammonium salts. Apart from selenylation reactions we have also dealt with the possibility of C-C bond formation using hypervalent iodine compounds. Particularly, we focused on electrophilic alkylation reactions of appropriate nucleophiles using acetylene-bearing hypervalent iodine compounds. Fluorinated sulfone derivatives and enolizable heterocycles such as pyrazolone derivatives, rhodanines, oxindoles and azlactones were found as suitable substrates, affording the corresponding alkylated products in high yields (up to 95 %), but with low enantiomeric excess (*ee* up to 62 %). Mechanistic studies revealed, that in the first step desilylation of starting material TMS-EBX occurred in presence of tertiary amine leading to reactive intermediate ethynylbenziodoxolone which subsequently reacts with appropriate nucleophile.

In the second part an organocatalytic allylic substitution reactions using Morita-Baylis-Hillman carbonates with *C*- and *N*-nucleophiles by catalysis of tertiary amines was described. In case of C-C bond formation cyclic  $\beta$ -ketoesters as a suitable *C*-nucleophiles were chosen. In optimized conditions reaction afforded good diastereoselectivity (up to 10:1) and allylated  $\beta$ -ketoesters were isolated in most cases as a pure diastereomers in the yields up to 82 % and with enantiomeric excess up to 95 %. In case of C-N bond formation silylated derivatives of Boc-hydroxycarbamates as a suitable *N*-nucleophiles were found, which by catalysis of  $\beta$ -ICD afforded allylated products in enantiomeric excess up to 90 % and in the yields up to 94 %.

Absolute configuration of new stereogenic centers was in case of  $\alpha$ -selenylation reaction determined by method based on chemical correlation with published derivatives, in case of allylated  $\beta$ -ketoesters and Boc-hydroxycarbamate derivatives was determined by X-ray analysis.

# 1. Úvod

Organokatalýza je oblast organické syntézy zabývající se katalýzou za využití malých organických molekul. V minulosti se organokatalýzy využívalo především při syntéze achirálních sloučenin. Rozvoj tohoto odvětví se datuje od roku 2000, kdy byla popsána enaminová<sup>1</sup> a iminiová<sup>2</sup> katalýza aldehydů pomocí chirálních sekundárních aminů. Tyto práce otevřely prostor pro rozvoj asymetrické organokatalýzy, která se vyvinula v prosperující nástroj organické syntézy.

V rámci organokatalýzy nalezla uplatnění celá škála sloučenin. Významnou skupinou sloučenin uplatňujících se jako organokatalyzátory jsou aminy, a to jak primární, sekundární a terciární aminy, tak i kvarterní amoniové sole. V rámci aktivace reagují aminy se substrátem jak kovaletní, tak i pomocí nekovalentní interakce. V případě kovalentní interakce hovoříme o kovalentní organokatalýze, která se uplatňuje u aminů primárních, sekundárních a terciárních. V případě nekovalentní interakce hovoříme o nekovalentní organokatalýze, která se vedle terciárních aminů uplatňuje i u kvarterních amoniových solí.

Chirální sekundární aminy nalezly využití zejména při aktivaci aldehydů. Jak již bylo zmíněno výše, rozlišujeme dva základní nikoliv však jediné způsoby aktivace pomocí sekundárních aminů – enaminová a iminiová aktivace. Enaminová aktivace se uplatňuje v případě nasycených aldehydů, které reagují s chirálními sekundárními aminy za vzniku nukleofilního enaminového intermediátu, jenž může reagovat s různými elektrofilny. Zmíněný způsob aktivace vede ke vzniku substituovaných aldehydů v  $\alpha$ -poloze. V případě  $\alpha,\beta$ -nenasycených aldehydů se uplatňuje tzv. iminiová aktivace. Elektrofilní iminiový intermediát vznikající reakcí aldehydu s chirálním sekundárním aminem může reagovat s nukleofilní částicí. Tento způsob aktivace umožňuje připravit aldehydy substituované v  $\beta$ -poloze.

V případě terciárních aminů se uplatňuje jak kovalentní, tak nekovalentní způsob aktivace substrátu. V případě nekovalentních interakcí se využívá bazický charakter terciárních aminů umožňující deprotonaci nukleofilu a jeho reakci s příslušným elektrofilem. Tento způsob katalýzy se uplatnil zejména při konjugovaných adicích<sup>3</sup>, případně aminačních reakcích<sup>4</sup>. V případě kovalentní aktivace se využívá nukleofilní charakter terciárního aminu, umožňující reakce s karbonylovou funkční skupinou, případně polarizovanou násobnou vazbou. Tento způsob nalezl uplatnění např. při přípravě *N*- a *O*-heterocyklických sloučenin<sup>5</sup>, Staudingerově syntéze  $\beta$ -laktamů<sup>6</sup>, cyklopropanační reakci<sup>7</sup>, případně při Morita-Baylis-Hillmanovy (MBH) reakce<sup>8</sup> nebo asymetrické allylové substituci pomocí MBH karbonátů nebo acetátů<sup>9</sup>.

Zajímavou volbou je kombinace organokatalýzy se sloučeninami hypervalentního jodu. Tato činidla nalezla v organické syntéze využití jako elektrofilní zdroje vinylové skupiny<sup>10</sup>, případně trifluormethylové skupiny<sup>11</sup>. Některé sloučeniny hypervalentního jodu mohou vystupovat také jako mírná oxidační činidla<sup>12</sup>. V případě tvorby vazby C-heteroatom nalezly sloučeniny hypervalentního jodu využití při vzniku vazby C-S<sup>13</sup> případně C-O<sup>14,15</sup>.

## 2. Cíle práce

S ohledem k poznatkům známých z literatury z oblasti spojené s tematikou hypervalentního jodu a organokatalytických asymetrických allylových substitucí a také našim zkušenostem v oblasti organokatalýzy byly stanoveny dva obecné cíle předložené disertační práce.

1. Prvním cílem bylo prozkoumání využití sloučenin hypervalentního jódu v organické syntéze za využití konceptu organokatalýzy. V rámci tohoto cíle bylo hlavním záměrem prozkoumat oblast stereoselektivní tvorby vazby C-heteroatom u nasycených aldehydů za katalýzy sekundárními aminy a oxoesterů za katalýzy terciárními aminy. Zároveň využití sloučenin hypervalentního jodu pro tvorbu C-C vazeb, především vazeb  $sp^3$ - $sp$ , bylo náplní tohoto cíle.
2. Dalším cílem disertační práce bylo studium využití Morita-Baylis-Hillmanových karbonátů v organokatalytických asymetrických allylových substitucích vedoucích ke tvorbě C-C a C-heteroatom vazeb. V rámci tohoto cíle byl kladen důraz na enantioselektivní přípravu sloučenin obsahujících kvarterní stereogenní uhlíkové centrum, a též na enantioselektivní přípravu sloučenin vhodných pro přípravu malých heterocyklů.

### 3. Materiál a metodika

Všechny chemikálie byly zakoupeny z komerčních zdrojů (Sigma-Aldrich, Acros, Strem) a použity bez dalšího přečištění, pokud není specifikováno jinak. Vybraná rozpouštědla (tetrahydrofuran, diethylether) byla vysušena a přečištěna destilací pod ochrannou atmosférou argonu ze směsi sodíku a benzofenonu.

Sloupcová chromatografie byla prováděna na silikagelu Kiesegel 60 (63-230  $\mu\text{m}$ ) od firmy Merck nebo Kiesegel 60 (40-63  $\mu\text{m}$ ) od firmy Fluka. TLC byla prováděna na hliníkových destičkách potažených silikagelem Kiesegel 60 F254 (Merck) nebo Kiesegel 60 s fluorescentním indikátorem 254 nm (Sigma-Aldrich). K detekci látek na TLC deskách bylo využito UV záření (model NU – 6 KL; o vlnové délce 254 nm) a detekční činidlo AMC či roztok  $\text{KMnO}_4$  a následného zahřátí horkovzdušnou pistolí. Detekční činidlo AMC bylo připraveno z kyseliny fosfomolybdenové (25 g), hydrátu síranu ceričitého  $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (10 g), kyseliny sírové  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (1 l, 1,2 M roztok). Rozpouštědla použita k chromatografii byla přečištěna destilací. Odpaření rozpouštědel bylo provedeno na rotační vakuové odparce (RVO) Büchi Rotavapor R-200. Produkty byly dosušeny na vysokém vakuu.

$^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR spektra byla měřena na spektrometru Bruker AVANCE III ( $^1\text{H}$  při 600 MHz a  $^{13}\text{C}$  při 150 MHz) a  $^{19}\text{F}$  NMR a  $^{31}\text{P}$  NMR byla změřena na přístroji Varian UNITY 300 ( $^{19}\text{F}$  při 282 MHz,  $^{31}\text{P}$  při 121MHz). Látky byly rozpuštěny v  $\text{d}_6\text{-DMSO}$  nebo  $\text{CDCl}_3$  (obě zakoupena od firmy Armar Chemicals) a referencovány na residuální pík použitého deuterovaného rozpouštědla. V případě  $^{19}\text{F}$  NMR byla jako externí standard využita trifluoroctová kyselina (TFA). Chemické posuny jsou uvedeny v  $\delta$  jednotkách, interakční konstanty  $J$  v Hz.

Spektra infračervené spektroskopie byla naměřena na spektrometru Nicolet Avatar 370 FTIR. Metodou použitou k měření byla difúzní reflektance (DRIFT) v KBr. Vlnočty v experimentální části jsou uvedeny v  $\text{cm}^{-1}$ .

Specifické optické otáčivosti měřené na přístroji AUTOMATIC POLARIMETR, Autopol III (Rudolph research, Flandres, New Jersey) jsou uvedeny v jednotkách [ $10^{-1}\text{Deg cm}^2 \text{g}^{-1}$ ]. Vzorky byly měřeny v chloroformu a koncentrace  $c$  je uváděna v jednotkách [g/100 ml].

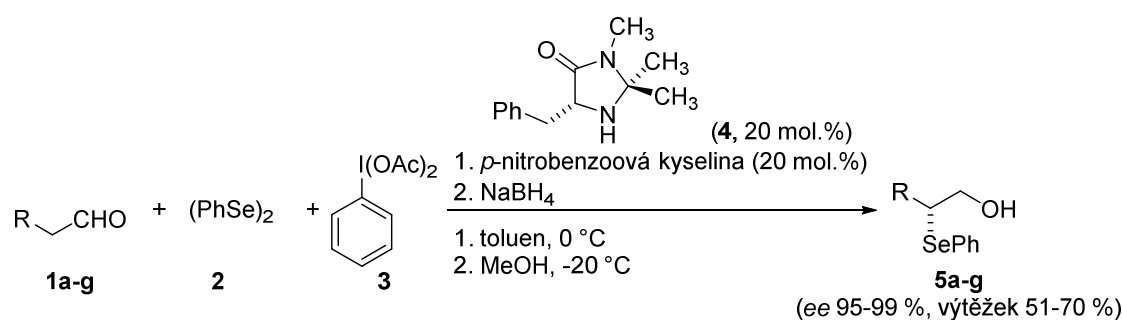
Enantiomerní přebytky látek stanovené s použitím kapalinové chromatografie na přístroji SHIMADZU s detektorem SPD-M20 na chirální stacionární fázi kolon: Daicel Chiralpak IA, IB, IC, AD-H bez kalibrace.

Hmotnostní spektrometrie s vysokým rozlišením byla měřena na přístroji LCQ Fleet. Vzorek byl do stroje zaveden ve formě roztoku chloroformu nebo methanolu.

## 4. Výsledky a diskuse

### Enantioselektivní organokatalytická $\alpha$ -selenylace aldehydů a $\beta$ -ketoesterů za využití sloučenin hypervalentního jodu

V rámci využití sloučenin hypervalentního jodu v organické syntéze byla vyvinuta metodika enantioselektivní  $\alpha$ -selenylační reakce nasycených aldehydů (**1**) pomocí difenyldiselanu (**2**) a mírných oxidačních vlastností bis(acetoxy)jodbenzenu (**3**). Reakce byla katalyzována MacMillanovým katalyzátorem I. generace (**4**) v prostředí toluenu při 0 °C. Vzhledem k racemizaci příslušného aldehydu bylo přistoupeno k *in-situ* redukci pomocí NaBH<sub>4</sub> v prostředí MeOH za vzniku příslušného alkoholu (**5**). Reakce byla následně úspěšně provedena na skupině aldehydů obsahujících alkylovou, alkenylovou, aromatickou, případně esterovou funkční skupinu. Příslušné alkoholy byly získány ve výtěžcích 51–70 % v enantiomerních přebytcích 95–99 % (Schéma 1).

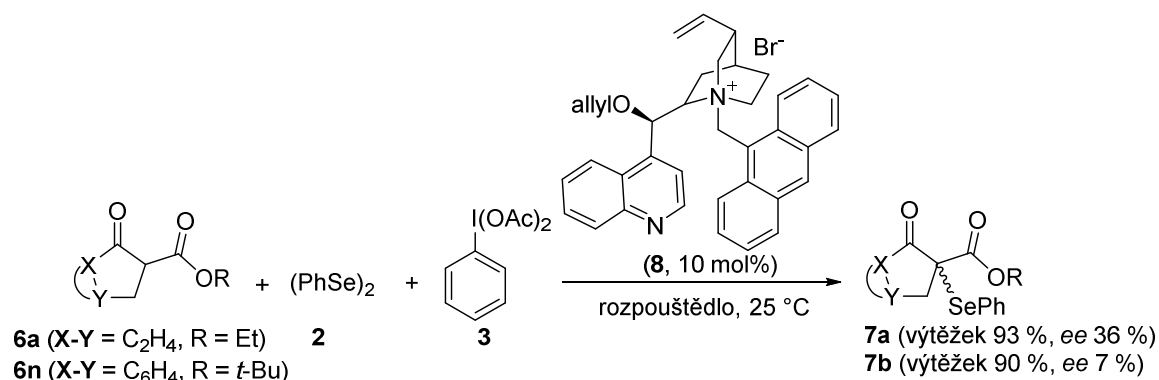


R = *i*-Pr, *n*-pentyl, *n*-propyl, *n*-allyl, *t*-Bu, Bn, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Bn

**Schéma 1:**  $\alpha$ -selenylační reakce aldehydů.

Absolutní konfigurace  $\alpha$ -selenylovaných produktu byla určena na základě chemické korelace jako (*2R*).

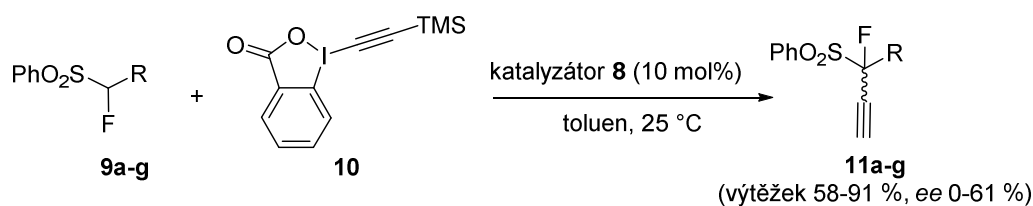
Následně byla selenylační metoda rozšířena také na deriváty  $\beta$ -ketoesterů (**6**). V optimalizovaných podmínkách (toluen, 25 °C, katalyzátor **8**) byl však příslušný selenylovaný produkt (**7**) získán v enantiomerním přebytku maximálně 36 % (Schéma 2).



**Schéma 2:**  $\alpha$ -selenylační reakce  $\beta$ -ketoesterů **6a,n**.

## Elektrofilní alkynylace monofluorovaných derivátů (methylsulfonyl)benzenu a enolizovatelných heterocyklických sloučenin

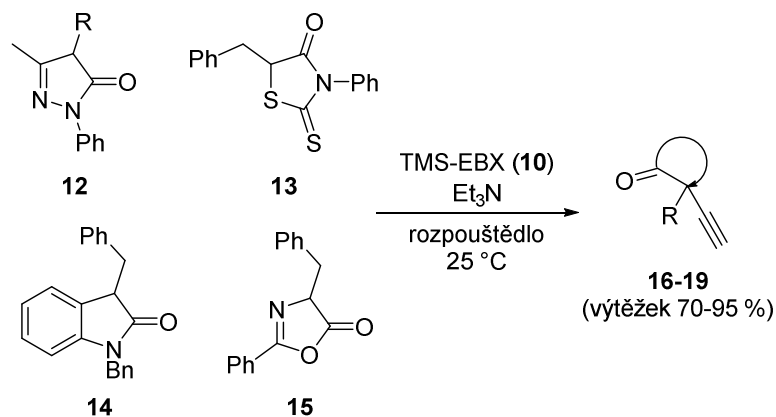
Dalším cílem disertační práce bylo vyvinutí metodiky organokatalytické elektrofilní alkynylace pomocí sloučenin hypervalentního jodu nesoucí acetylen. Jako vhodný nukleofil byl zvolen [(fluor(nitro)methyl)sulfonyl]benzen (**9a**), který reagoval se sloučeninou hypervalentního jodu TMS-EBX (**10**) za katalýzy cinchonidinovým derivátem **8** v prostředí toluenu při laboratorní teplotě za vzniku příslušného alkynylovaného produktu ve výtěžku 91 % v enantiomerním přebytku 61 %. Metoda byla následně provedena na vybrané skupině fluorovaných derivátů (fenylsulfonyl)methanu, kde byla nitro skupina nahrazena za kyano-, benzoyl-, acetyl-, methyl-esterovou nebo diethylfosfonátovou funkční skupinu. Příslušné alkynylované deriváty **11b-g** byly získány ve výtěžcích 58-88 %, ovšem s nízkými hodnotami enantiomerních přebytků (0-37 % *ee*).



R = NO<sub>2</sub>, CN, COMe, CPh, CO<sub>2</sub>Me, PO(OEt)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>Ph

**Schéma 3:** Elektrofilní alkynylační reakce derivátů ((fluor(nitro)methyl)sulfonyl)benzenu (**9**).

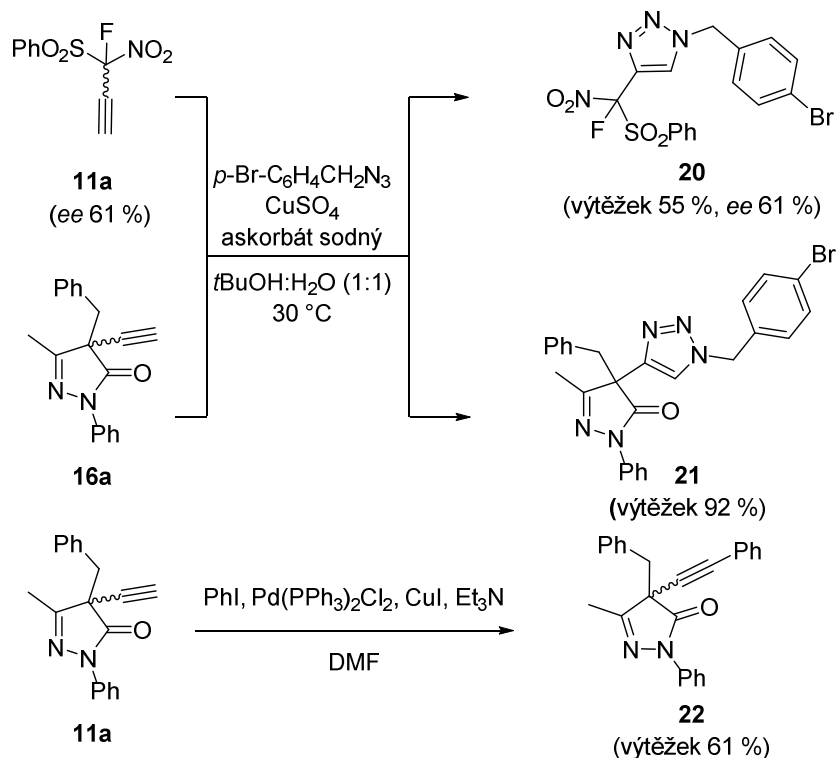
Metoda elektrofilní organokatalytické alkynylace pomocí TMS-EBX (**10**) byla rozšířena na enolizovatelné heterocyklické sloučeniny, jako např. pyrazolony (**12**), rhodaniny (**13**), oxindoly (**14**) a azlaktony (**15**). Ukázalo se, že na rozdíl od fluorovaných derivátů (fenylsulfonyl)methanu probíhá alkynylace heterocyklických sloučenin převážně v polárních rozpouštědlech. Příslušné alkynylované heterocyklické sloučeniny **16-19** byly získány ve výtěžcích 70-95 % (Schéma 4).



**Schéma 4:** alkynylace enolizovatelných heterocyklických sloučenin pomocí TMS-EBX (**10**).

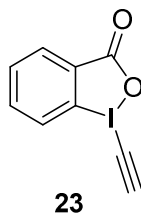
Alkynylované látky byly využity v následných transformacích, jako např. kaplingových nebo cykloadičních reakcích. V našem případě jsme se rozhodli terminální trojnou vazbu látky **11a**, **16a** transformovat pomocí cykloadiční Huisgenově reakce, která našla využití v mnoha odvětvích chemie<sup>16</sup>. Látka **11a** byla také využita v rámci Sonogashirovy kaplingové reakce. Ve všech případech byly příslušné produkty reakce **20-22** získány ve výtěžcích 55-91 % (Schéma 5).





**Schéma 5:** Následné transformace alkynylovaných derivátů **11a** a **16a**.

Pro pochopení reakčního mechanismu byla provedena  $^1\text{H}$  NMR studie za nízké teploty. V rámci ní byla zkoumána interakce mezi TMS-EBX (**10**) a triethylaminem. Bylo prokázáno, že při teplotě  $-30\text{ °C}$  dochází k reakci mezi TMS-EBX a  $\text{Et}_3\text{N}$  vedoucí ke vzniku desilylovaného reaktivního ethynylbenzjodoxolonu (**23**, EBX, Obrázek 1) vznikajícího nukleofilním štěpením vazby C-Si výchozího TMS-EBX. Z důvodu vysoké reaktivity byl vznikající intermediát EBX v rovnováze s rozkladnými produkty reakce. Předpokládáme, že samotná alkynylační reakce probíhá přes reaktivní desilylovaný intermediát EBX, který reaguje s příslušným nukleofilem  $\beta$ -adičně-elimináčním mechanismem.



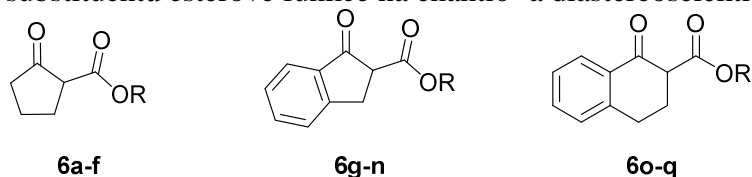
**Obrázek 1:** Intermediát EBX (**23**) vznikající při  $-30\text{ °C}$ .

### Organokatalytická enantioselektivní allylová substituce $\beta$ -ketoesterů a derivátů *tert*-butylhydroxykarbamátu pomocí Morita-Baylis-Hillmanových (MBH) karbonátů

Vedle využití sloučenin hypervalentního jodu v organické syntéze byla předmětem našeho výzkumu i asymetrická organokatalytická allylová alkylace pomocí Morita-Baylis-Hillmanových (MBH) karbonátů. V rámci tohoto projektu jsme se zaměřili na organokatalytickou allylací C- a N-nukleofilů.

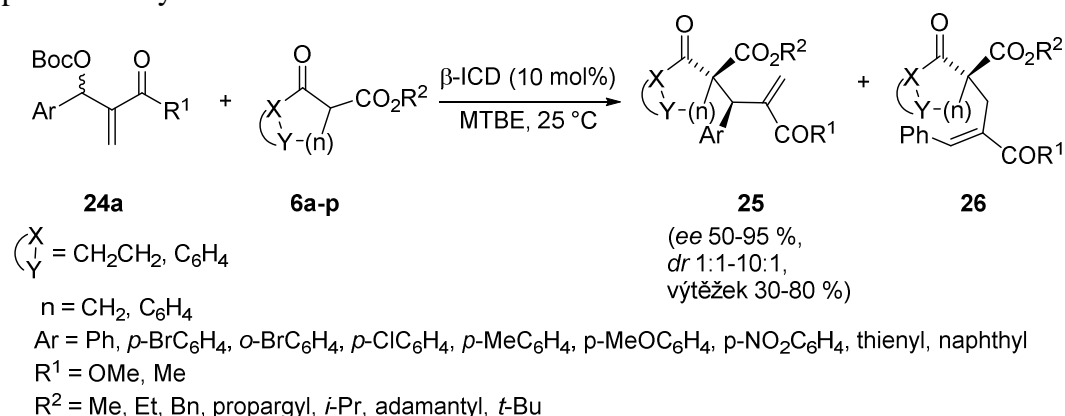
V případě allylové substituce pomocí MBH karbonátů byly jako C-nukleofily vybrány dobře dostupné cyklické  $\beta$ -ketoestery odvozené od cyklopentanonu (**6a-f**), 2,3-dihydro-1*H*-inden-1-onu (1-indanonu, **6g-n**) a 3,4-dihydronaftalen-1(2*H*)-onu (tetralonu, **6o-q**) (Obrázek

2). Cílem byla tvorba chirálního kvarterního a terciárního atomu uhlíku v rámci jednoho reakčního kroku a sledování vlivu velikosti skeletu  $\beta$ -ketoesteru a vlivu sterické náročnosti substituentů esterové funkce na enantio- a diastereoselektivitu reakce.



**Obrázek 2:** Deriváty  $\beta$ -ketoesterů využitých v allylové substituci.

Ukázalo se, že samotná allylová alkylace probíhá dobře v prostředí *tert*-butyl(methyl)etheru za katalýzy  $\beta$ -ICD při laboratorní teplotě (Schéma 6). Reakce ve všech případech probíhala s dobrými výtěžky. Vliv na selektivitu reakce má použitý  $\beta$ -ketoester. Alkylová skupina esterové funkce značně ovlivňuje enantioselektivitu allylové alkylace. V případě objemných skupin jako *tert*-butylové nebo adamant-1-yllové funkční skupiny obsažené ve strukturách  $\beta$ -ketoesterů vedou k příslušným allylovaným produktům v dobrém výtěžku a s vysokými enantiomerními přebytky (*ee* 85-90 %). Reakce prováděná s  $\beta$ -ketoestery obsahující tetralonový skelet ovlivňují diastereoselektivitu transformace (až 10:1). V případě série  $\beta$ -ketoesterů s cyklopentanovým skeletem byl na rozdíl od indenových, či tetrahydronaftalenových derivátů během allylové substituce pozorován vznik vedlejšího  $\beta$ -produktu **26**. Samotná substituce aromatického jádra MBH karbonátu selektivitu ani výtěžek příslušné allylové substituční reakce neovlivnila.

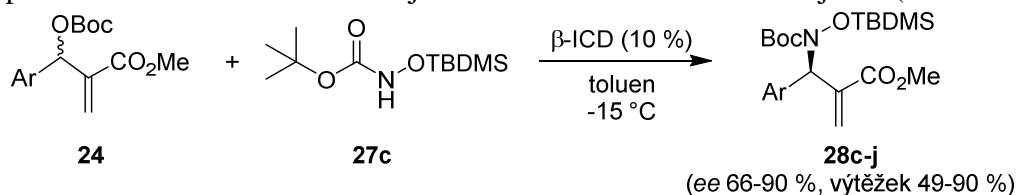


**Schéma 6:** Asymetrická allylová substituce  $\beta$ -ketoesterů pomocí MBH karbonátů.

V případě *N*-nukleofilů jsme se v rámci asymetrické allylové alkylace pomocí MBH karbonátů zaměřili na deriváty hydroxylaminu, konkrétně na komerčně dostupný *tert*-butylhydroxykarbamát, který byl transformován na příslušné dimethyl-*tert*-butylsilyl- (TBDMS, **27c**), difenyl-*tert*-butylsilyl- (TBDPS, **27b**) a triisopropylsilyl (TIPS, **27a**) deriváty<sup>17</sup>.

Ze výše uvedených silylovaných derivátů *tert*-butyl[(dimethyl-*tert*-butylsilyl)oxy]karbamát **27c** ukázal nejlepší hodnoty enantioselektivity při reakci s methyl-2-(((*tert*-butoxykarbonyl)oxy)(fenyl)methyl)akrylátem (**24a**) v prostředí toluenu za katalýzy  $\beta$ -ICD (*ee* 77 %, výtěžek 86 %). Další optimalizací (toluen, -15 °C) se enantioselektivita dané reakce zvýšila až 84 %. V takto optimalizovaných podmínkách bylo provedeno vymezení rozsahu reakce pro různě substituované MBH karbonáty (Schéma 7). Ukázalo se, že reakce probíhá dobře s elektronově odtahujícími i donujícími skupinami v *p*-poloze aromatického jádra MBH karbonátu. Příslušné allylované produkty byly získány ve výtěžcích 61-94 %

v enantiomerním přebytku 76-90 %. Výrazně nižší enantioselektivity vykazovaly reakce při použití MBH karbonátů obsahující *o*-substituované aromatické jádro (*ee* 66-75 %).



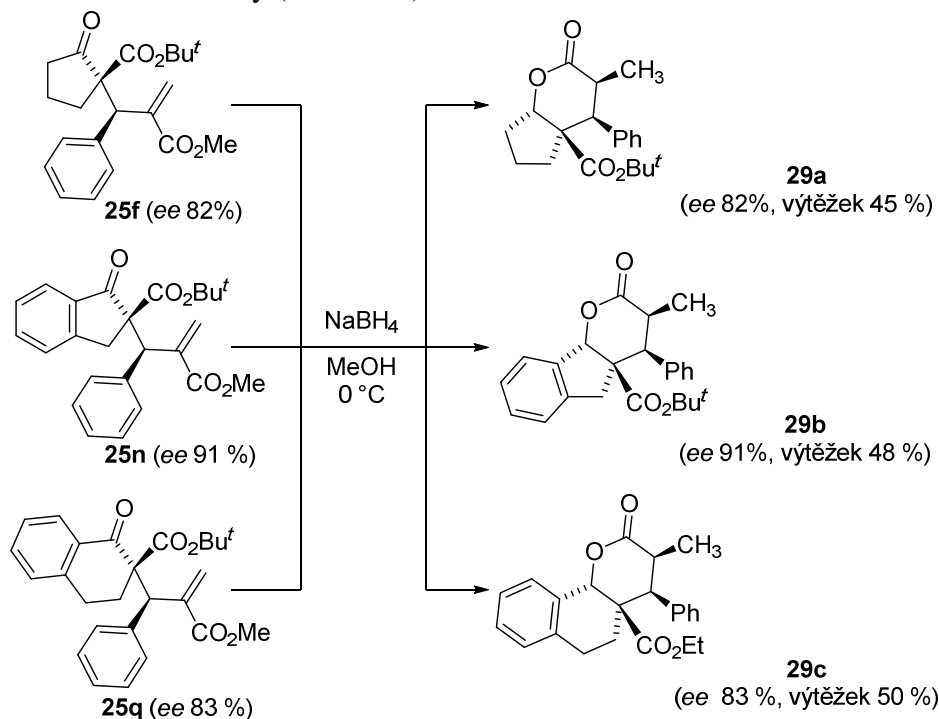
Ar = Ph, *p*-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *o*-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *p*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *o*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *p*-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *p*-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, naphthyl

**Schéma 7:** Asymetrická allylová substituce silylovaných *tert*-hydroxykarbamátů pomocí MBH karbonátů.

Určení absolutní konfigurace produktů asymetrické allylové alkylace  $\beta$ -ketoesterů a silylovaných derivátů *tert*-butylhydroxykarbamátů bylo provedeno pomocí rentgenostrukturní difrakční analýzy.

V rámci studia enantioselektivní allylové alkylace jsme se dále zaměřili na možnosti následných transformací allylovaných  $\beta$ -ketoesterů a *tert*-butyl((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)karbamátů na komplexní molekuly s důrazem na zachování enantiomerní čistoty.

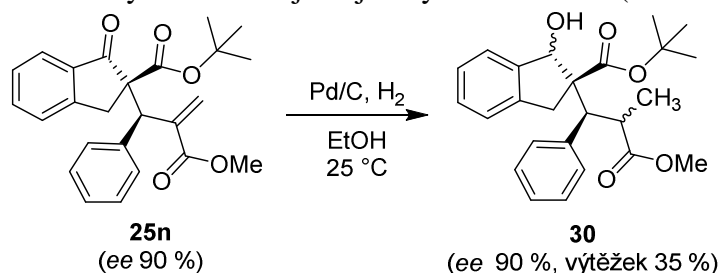
V případě allylovaných  $\beta$ -ketoesterů byly enantiomerně obohacené deriváty **25f**, **25n**, **25q** využity při syntéze laktonových derivátů **29a-c**. Příprava těchto derivátů byla provedena redukcí pomocí NaBH<sub>4</sub> v methanolu při 0 °C. Vzniklý alkohol následně spontánně reagoval intramolekulárně s karbonylovou funkční skupinou za vzniku příslušného laktonu **29a-c**. Příslušné produkty laktonizace byly získány ve výtěžcích 45-50 % se zachováním enantiomerní čistoty (Schéma 8).



**Schéma 8:** Transformace allylovaných  $\beta$ -ketoesterů **25f**, **25n**, **25q** na příslušné laktonové deriváty **29a-c**.

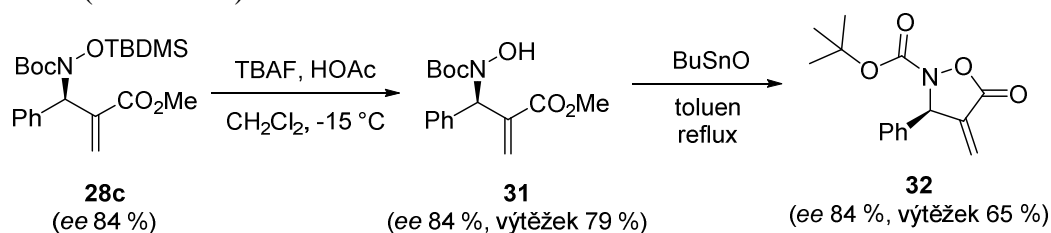
Dále byla provedena redukce násobné vazby vodíkem na palladiu u allylovaného derivátu  $\beta$ -ketoester **25n**. Stejně jako v případě redukce pomocí NaBH<sub>4</sub> v methanolu nedošlo ani při

této redukci ke změně enantiomerní čistoty příslušného produktu **30**, který byl ovšem získán v nízkém výtěžku 35 % jako jediný diastereomer (Schéma 9).



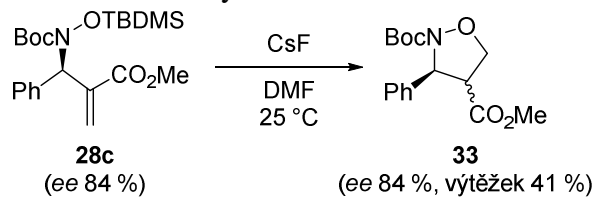
**Schéma 9:** Redukce allylovaného  $\beta$ -ketoesteru **25n** na příslušný alkohol **30**.

V případě následných transformací allylovaných derivátů *tert*-butylhydroxykarbamátu **28** jsme se zaměřili na jejich možné využití při syntéze heterocyklických sloučenin isoxazolidinonů, která byla realizována na enantiomerně čistém substrátu **28c**. Odchránění hydroxylové skupiny derivátu **28c** bylo provedeno pomocí tetrabutylamonium-fluoridu (TBAF) v přítomnosti kyseliny octové za snížené teploty<sup>17</sup>. Příslušný alkohol **31** byl po přečištění na sloupci silikagelu získán ve výtěžku 79 % bez ztráty optické aktivity během transformace (Schéma 10). Samotná příprava heterocyklické sloučeniny byla provedena použitím  $\text{Bu}_2\text{SnO}$  v katalytickém množství (10 mol%)<sup>18</sup> **Chyba! Záložka není definována.** Výtěžek isoxazolidinonového derivátu **32** přesáhl 60 % a enantiomerní čistota produktu byla 84 % (Schéma 10).



**Schéma 10:** Příprava derivátu **32**.

V případě použití fluoridu cesného k odchránění hydroxylové skupiny allylovaného karbamátu **28c** byl získán derivát isoxazolidinu **33** ve výtěžku 41 % (Schéma 11).



**Schéma 11:** Příprava derivátu **33**.

## 5. Závěry

V rámci této práce byla studována možnost využití sloučenin hypervalentního jodu v selenylačních a alkynylačních reakcích v kombinaci s organokatalýzou a také organokatalytická allylová alkylace *C*- a *N*-nukleofilů pomocí Morita-Baylis-Hillmanových karbonátů.

V první části byla vyvinuta metoda na enantioselektivní selenylaci enalů pomocí 1,2-difenyldiselanu za využití sloučeniny hypervalentního jodu bis(acetoxy)jodbenzenu jako mírného oxidačního činidla. V rámci optimalizace reakce se ukázalo, že nejlepších výsledků bylo dosaženo za použití MacMillanova katalyzátoru první generace, kyseliny *p*-nitrobenzoové, bis(acetoxy)jodbenzenu a toluenu při 0 °C. Výtěžky příslušných produktů se pohybovaly v rozmezí 51-70 % s enantiomerním obohacením 95-99 %. Následně byla tato metoda rozšířena na přípravu selenylovaných  $\beta$ -ketoesterů za katalýzy terciárními aminy a kvarterními amoniovými solemi. V případě selenylace oxoesterů enantioselektivita reakce dosahovala maximálně 37 %.

V rámci využití sloučenin hypervalentního jodu v oblasti organokatalýzy byla vedle tvorby vazby C-Se vyvinuta metoda tvorby vazby C-C, konkrétně se jednalo o elektrofilní alkynylační reakci pomocí sloučeniny hypervalentního jodu TMS-EBX za katalýzy terciárními aminy, případně kvarterními amoniovými solemi. Jako vhodné nukleofilní látky byly zvoleny fluorované deriváty (fenylsulfonyl)benzenu a také enolizovatelné heterocyklické sloučeniny, jako např. pyrazolony, rhodaniny, oxindoly a azlaktony. Příslušné alkynylované produkty, obsahující nová kvarterní uhlíková centra, byly získány ve výtěžku až 95 %. Enantioselektivita reakcí dosáhla maximální hodnoty 62 % v případě alkynylace fluorovaných derivátů (fenylsulfonyl)benzenu a 14 % v případě alkynylace heterocyklického derivátu pyrazolonu. Příslušné alkynylované deriváty (fenylsulfonyl)methanu a pyrazolonu byly použity jako stavební jednotky v následné syntéze. Terminální trojná vazba derivátů byla transformována pomocí cykloadiční Huisgenovy reakce a příslušné deriváty triazolu byly izolovány ve výtěžcích 55-92 %. V případě alkynylovaného derivátu pyrazolonu byla provedena také Sonogashirova reakce a příslušný produkt kaplingové reakce byl získán ve výtěžku 61 %. K objasnění mechanismu alkynylační reakce byly provedeny <sup>1</sup>H NMR experimenty za nízké teploty. Ukázalo se, že iniciačním krokem reakce je štěpení vazby C-Si v TMS-EBX pomocí báze vedoucí ke vzniku reaktivního intermediátu EBX, který následně reaguje s příslušným nukleofilem.

V druhé části disertační práce byla vyvinuta metoda organokatalytické asymetrické allylové substituce pomocí Morita-Baylis-Hillmanových (MBH) karbonátů jak *C*-, tak *N*-nukleofilů za katalýzy terciárními aminy. Jako *C*-nukleofily byly zvoleny cyklické oxoestery, které reakcí s dobře dostupnými MBH karbonáty poskytují v rámci jednoho reakčního kroku chirální kvarterní a terciární uhlíkové centrum. V optimalizovaných podmínkách za použití  $\beta$ -ICD jako katalyzátoru a *tert*-butyl(methyl)etheru jako rozpouštědla bylo dosaženo vysoké diastereoselektivity (*ee* až 10:1), enantiomerního přebytku (*ee* až 93 %) a výtěžku (až 80 %). V rámci allylové substituce byla provedena i studie zaměřená na prozkoumání reakčního mechanismu dané transformace, během které se prokázalo kinetické štěpení výchozího MBH karbonátu při reakci s příslušným oxoesterem. Vedle *C*-nukleofilů jsme se také zaměřili na dusíkaté nukleofily, konkrétně na silylované deriváty *tert*-butylhydroxykarbamátu. Během optimalizace reakce se ukázalo, že dimethyl-*tert*-butylsilylový derivát *tert*-butylhydroxykarbamátu poskytuje v přítomnosti toluenu při -15 °C za katalýzy  $\beta$ -ICD příslušný allylovaný produkt s nejvyšší hodnotou enantiomerního obohacení (*ee* 84 %). Dále byl prozkoumán rozsah použití reakce pro různě substituované MBH karbonáty. Příslušné produkty byly získány v enantiomerní čistotě 75-90 %. Vybrané allylované deriváty byly využity jako stavební jednotky pro následnou syntézu. V případě allylovaných oxoesterů

nesoucích *tert*-butylovou esterovou funkci byla provedena cyklizace vedoucí ke vzniku příslušných laktonů se zachováním enantiomerní čistoty, v případě allylovaných derivátů hydroxylaminu byla provedena transformace na dvě heterocyklické sloučeniny, isoxazolidinony a isoxazoliny, v závislosti na použité metodě. V obou případech došlo k zachování optické čistoty příslušných heterocyklických sloučenin.

V průběhu práce byly také určeny absolutní konfigurace na nově vzniklých stereogenních centrech. V případě  $\alpha$ -selenylovaných aldehydů byla absolutní konfigurace určena na základě chemické korelace s popsány deriváty, u allylovaných oxoesterů a derivátů *tert*-butylhydroxykarbamátu byla absolutní konfigurace určena pomocí rentgenostrukturní difrakční analýzy.

## 6. Použitá literatura

1. List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, III, C. F.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 2395.
2. Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 4243.
3. Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y.; *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, *125*, 12672.
4. Saaby, S.; Bella, M.; Jørgensen, K. A.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 8120.
5. Vellalath, S.; Van, K. N.; Romo, D.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, 13688.
6. a) Taggi, A. E.; Hafez, A. M.; Wack, H.; Young, B.; Drury, III, W. J.; Lectka, T.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 7831; b) Taggi, A. E.; Hafez, A. M.; Wack, H.; Young, B.; Ferraris, D.; Lectka, T.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 6626.
7. a) Papageorgiou, C. D.; Cubillo de Dios, M. A.; Ley, S. V.; Gaunt, M. J.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 4641; b) Bremeyer, N.; Smith, S. C.; Ley, S. V.; Gaunt, M. J.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 2681.
8. Wei, Y.; Shi, M.; *Chem. Rev.*, **2013**, *113*, 6659.
9. Tan, B.; Candeias, N. R.; Barbas, C. F.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 4672.
10. Skucas, E.; MacMillan, D. W.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 9090.
11. Allen, A. E.; MacMillan, D. W. C.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 4986.
12. Vo, N. T.; Pace, R. D. M.; O'Hara, F.; Gaunt, M. J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 404.
13. Wang, X.; Yang, T.; Cheng, X.; Shen, Q.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, 12860.
14. Engqvist, M.; Casas, J.; Sundén, H.; Ibrahim, I.; Córdova, A.; *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 2053.
15. Lee, S.; MacMillan, D. W. C.; *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 11413.
16. a) Finn, M. G.; Fokin, V. V.; *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, *39*, 1231; b) Menendez, C.; Chollet, A.; Rodriguez, F.; Inard, C.; Pasca, M-R.; Lherbet, C.; Baltas, M.; *Eur. J. Med. Chem.*, **2012**, *52*, 275.
17. Chen, Y. K.; Yoshida, M.; MacMillan, D. W. C.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 9328.
18. Smith, A. M. R.; Rzepa, H. S.; White, A. J. P.; Billen, D.; Hii, K. K.; *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3085.

# 1. Introduction

Organocatalysis is the area of organic synthesis which deals with catalysis using small organic molecules. In the past organocatalysis was used mainly for synthesis of achiral compounds. The development of this area dates back to the year 2000, when enamine<sup>1</sup> and iminium<sup>2</sup> catalysis of aldehydes was described using chiral secondary amines. This studies opened an access for development of asymmetric organocatalysis, which is currently prosperous tool of organic synthesis.

In case of organocatalysis a variety of organic compounds found its use. Important group in organocatalysis play amines, particularly primary, secondary and tertiary and also quaternary ammonium salts. In terms of activation, amines react with substrate both with covalent and noncovalent interaction. In case of covalent activation we talk about covalent organocatalysis, which is applied at primary, secondary and tertiary amines. In case of noncovalent activation we talk about noncovalent organocatalysis, which is applied at tertiary amines and quaternary ammonium salts.

Chiral secondary amines are usefull mainly in activation of aldehydes. In case of secondary amines we distinguish two basic, but not the only activation modes – enamine and iminium. Enamine activation is applied in case of saturated aldehydes, which react with chiral secondary amines leading to nucleophilic enamine intermediate, which can react with variety of electrophiles. This activation mode leads to formation of substituted aldehydes in  $\alpha$ -position. In case of  $\alpha,\beta$ -saturated aldehydes iminium activation mode is applied. Electrophilic iminium intermediate forming after reaction of aldehyde with chiral secondary amine can reacts with nucleophile. This activation mode enables to prepare aldehydes substituted in  $\beta$ -position.

In case of tertiary amines both covalent and noncovalent activation mode is applied. Noncovalent activation mode utilizes basic character of tertiary amines, which can deprotonate nucleophile, which can subsequently react with appropriate electrophile. This catalysis was used mainly in conjugated additions<sup>3</sup> or amination reaction<sup>4</sup>. In case of covalent activation mode nucleophilic character of tertiary amines is utilized. Amines can activate carbonyl function group or polarized double bond. This activation mode found its use in preparation of *N*- and *O*-heterocyclic compounds<sup>5</sup>, Staudinger synthesis of  $\beta$ -lactams<sup>6</sup>, cyclopropanation reaction<sup>7</sup> or in case of Morita-Baylis-Hillman (MBH) reaction<sup>8</sup> and asymmetric allylic alkylation using MBH carbonates or acetates<sup>9</sup>.

Interesting choice is the combination of organocatalysis with hypervalent iodine compounds. These reagents are usefull in organic synthesis as a electrophilic source of vinylation group<sup>10</sup> or trifluoromethyl group<sup>11</sup>. Some of them can act as mild oxidizing agents<sup>12</sup>. In case of C-heteroatom bond formation were some of hypervalent iodine compounds used in formation of C-S bond<sup>13</sup> or C-O bond<sup>14,15</sup>.



## 2. Aims of the study

With regard to knowledges known from literature dealing with area of hypervalent iodine chemistry and organocatalytic asymmetric allylic alkylation and also our experiences in organocatalysis were specified two general aims of this dissertation thesis.

1. First aim was to explore the exploitation of hypervalent iodine compounds in organic synthesis using organocatalysis. In this project was the main intention explore the area of stereoselective formation C-heteroatom bond at saturated aldehydes by secondary amine catalysis and  $\beta$ -ketoesters by catalysis of tertiary amines. Also use of hypervalent iodine compounds for C-C bond formation, especially  $sp^3$ - $sp$  bonds, was the aim of this project.
2. Other aim of dissertation thesis was the study of use of Morita-Baylis-Hillman carbonates in organocatalytic asymmetric allylic substitution leading to formation of C-C and C-heteroatom bond formation. In this project was emphasised the enantioselective preparation of compounds containing quaternary stereogenic carbon center, and also preparation of compounds useful for formation of small heterocycles.

### 3. Material and methods

All chemicals were purchased from commercially sources (Sigma-Aldrich, Acros, Strem) and used without further purification, unless otherwise specified. Selected solvents (THF, diethylether) were dried and purified under argon atmosphere using distillation from the mixture of sodium and benzophenone.

Column chromatography was conducted on silica Kieselgel 60 (63-230  $\mu\text{m}$ ) from company Merck or Kieselgel 60 (40-63  $\mu\text{m}$ ) from company Fluka. TLC was conducted on alumina foil covered with silica Kieselgel 60 F254 (Merck) or Kieselgel 60 with fluorescent indicator 254 nm (Sigma-Aldrich). For detection of TLC was used UV light (model NU – 6 KL; wave length 254 nm) and detection solution AMC or solution of  $\text{KMnO}_4$  a subsequent warm by heat-gun. Detection solution AMC was prepared from phosphomolibdenic acid (25 g),  $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (10 g),  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (1 l, 1,2 M solution). Solution used for chromatography were purified by distillation. Evaporation of solvent was made on rotavapor Büchi R-200. Final compounds were dried on high vakuuum.

$^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were recorded on spectrometer Bruker AVANCE III ( $^1\text{H}$  at 600 MHz and  $^{13}\text{C}$  at 150 MHz) and  $^{19}\text{F}$  NMR and  $^{31}\text{P}$  NMR were recorded on Varian UNITY 300 ( $^{19}\text{F}$  at 282 MHz,  $^{31}\text{P}$  at 121MHz). Compounds were dissolved in  $\text{d}_6\text{-DMSO}$  or  $\text{CDCl}_3$  (both purchased at company Armar Chemicals) and referenced on residual solvent peak of deuterated solvent. In case of  $^{19}\text{F}$  NMR was as a standard used trifluoroacetic acid (TFA). Chemical shifts were specified in  $\delta$  units, interaction constants  $J$  in Hz. IR DRIFT spectras were recorded with Nicolet AVATAR 370 FT-IR in  $\text{cm}^{-1}$ .

Specific optical rotation were recorded on AUTOMATIC POLARIMETR, Autopol III (Rudolph research, Flandres, New Jersey) and are specified in units [ $10^{-1}\text{Deg cm}^2 \text{g}^{-1}$ ]. Samples were recorded in chloroform and concentration „c“ is specified in units [g/100 ml].

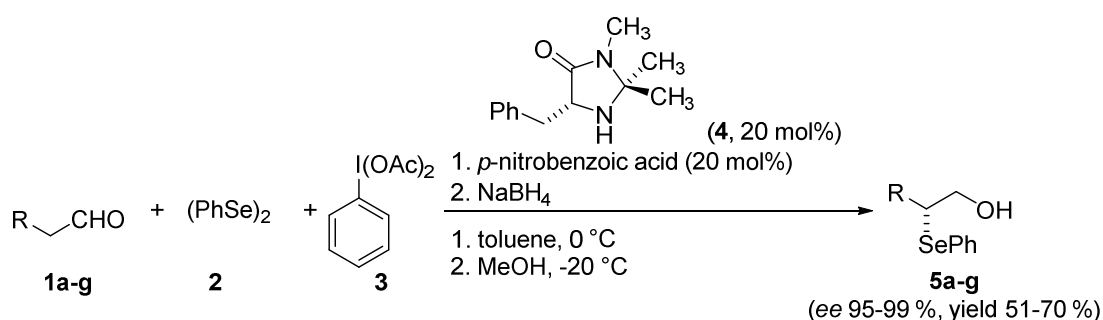
Enantiomeric excess are determined on HPLC SHIMADZU with detector SPD-M20 using chirál column: Daicel Chiralpak IA, IB, IC, AD-H without calibration.

High resolution mass spectroscopy was recorded on LCQ Fleet. Sample was introduced into the machine dissolved in chloroform or methanol.

## 4. Results and discussion

### Enantioselective organocatalytic $\alpha$ -selenylation of aldehydes and $\beta$ -ketoesters using hypervalent iodine compounds

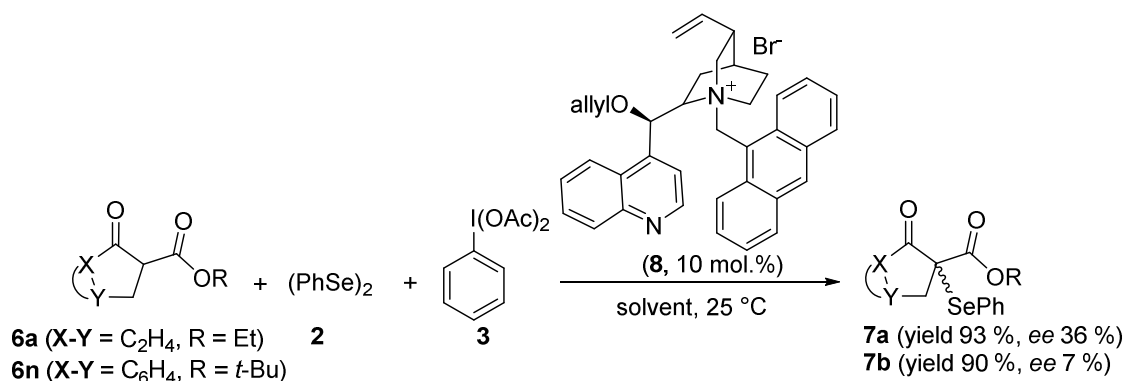
In case of dissertation thesis dealt with the use of hypervalent iodine compounds in organic synthesis methodology of enantioselective  $\alpha$ -selenylation reaction of saturated aldehydes (**1**) with diphenyldiselenide (**2**) using mild oxidizing agent bis(acetoxy)iodobenzene (**3**) was developed. Reaction was catalyzed by MacMillan first generation catalyst (**4**) in presence of toluene at 0 °C. Due to the racemization of selenylated aldehyde, *in-situ* reduction with NaBH<sub>4</sub> in methanol was carried out. In order to study the scope of the reaction, various aldehydes including alkyl, alkenyl, aromatic, and ester moieties were tested. Appropriate alcohols were obtained in yields 51-70 % with enantiomeric excess 95-99 % (Scheme 1).



**Scheme 1:**  $\alpha$ -selenylation reaction of aldehydes.

Absolut configuration of  $\alpha$ -selenylated products were determined by chemical correlation as (*2R*).

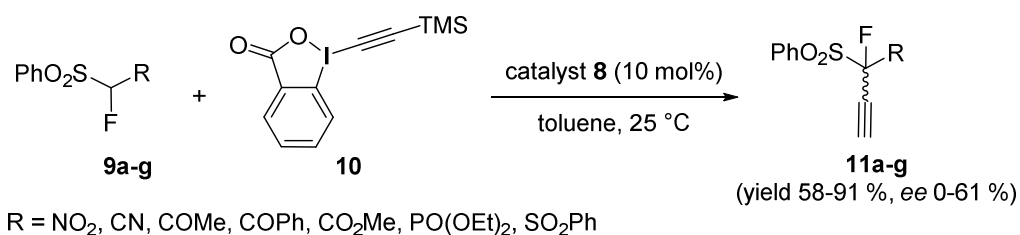
Developed methodology was then applied on  $\beta$ -ketoesters (**6**) derivatives. In optimized reaction conditions (toluene, 25 °C, catalyst **8**) enantiomeric excess of appropriate selenylated product (**7**) was only 36 % (Scheme 2).



**Scheme 2:**  $\alpha$ -selenylated reaction of  $\beta$ -ketoesters **6a,n**.

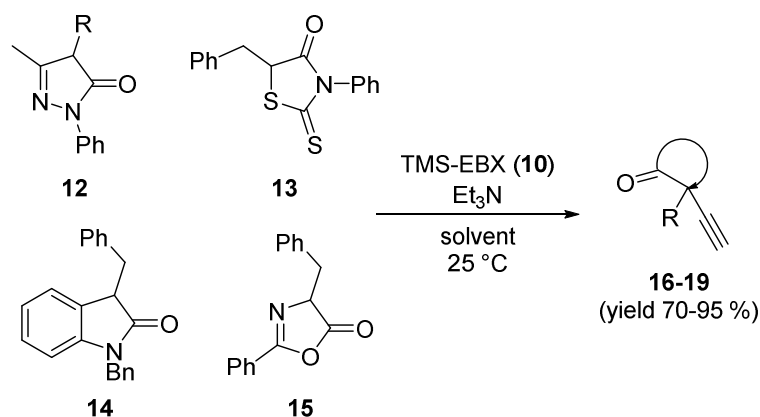
## Electrophilic alkylation of monofluorinated (methylsulfonyl)benzene derivatives and enolizable heterocyclic compounds

Our next aim of dissertation work was development of organocatalytic electrophilic alkylation using hypervalent iodine compounds bearing acetylene. As a model nucleophile [(fluoro(nitro)methyl)sulfonyl]benzene (**9a**) was chosen, which reacts with hypervalent iodine compound TMS-EBX (**10**) by catalysis of cinchonidine derivative **8** in toluene at room temperature leading to alkynylated product in 91% yield and 61% enantiomeric excess. In order to study the scope of the reaction, various fluorinated (phenylsulfonyl)methane derivatives were tested when nitro group with cyano-, benzoyl-, acetyl-, methyl-ester or diethylphosphonate functional group was replaced. Appropriate alkynylated derivatives **11b-g** were isolated in 58-88 % yield. Enantioselectivity of these reaction was low (0-37 % ee, Table 2).



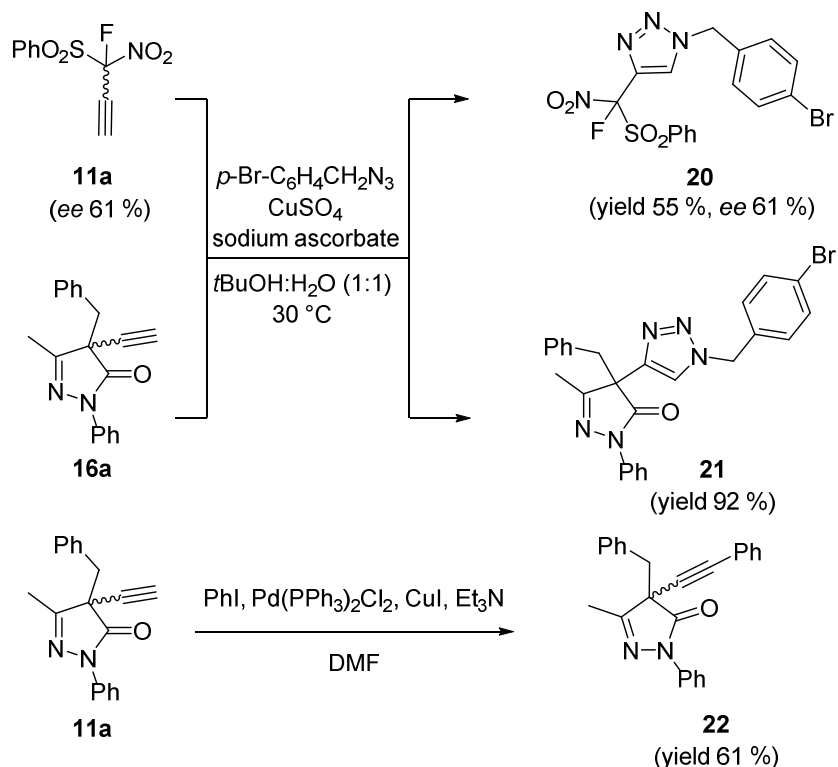
**Scheme 3:** Alkylation of fluorinated sulfones with TMS-EBX (**10**).

Methodology of electrophilic alkylation using TMS-EBX (**10**) was applied on enolizable heterocyclic compounds, such as pyrazolones (**12**), rhodanines (**13**), oxindols (**14**) and azlactones (**15**) in presence of tertiary amine, such as triethylamine or DABCO. It showed up, that in contrast to fluorinated (phenylsulfonyl)methane derivatives alkylation of heterocycles proceeds well mostly in polar solvents. Relevant alkynylated heterocyclic compounds **16-19** were obtained in yield 70-95 % (Scheme 4).



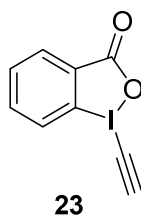
**Scheme 4:** Alkylation of enolizable heterocyclic compounds using TMS-EBX (**10**).

Alkynylated compounds were used as a building-blocks in subsequent transformations such as coupling reaction or cycloaddition reaction. In our case we decided to transform terminal triple bond of compound **11a**, **16a** by Huisgen cycloaddition reaction, which found use in many fields of chemistry<sup>16</sup>. Compound **11a** was used in Sonogashira coupling reaction. In all cases were appropriate products **20-22** isolated in yields 55-91 % (Scheme 5).



**Scheme 5:** Subsequent transformation of alkynylated derivatives **11a** and **16a**.

In order to understand the reaction mechanism  $^1\text{H}$  NMR low temperature study was carried out. During this study was explored interaction between TMS-EBX (**10**) and triethylamine. It was proved that at  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  TMS-EBX reacts with  $\text{Et}_3\text{N}$  leading to desilylated reactive ethynylbenziodoxolon (**23**, EBX, Figure 1)) as a result of nucleophilic fission of C-Si bond. According this results, we assumed that alkynylation reaction proceeds via reactive desilylated intermediate EBX, which reacts with appropriate nucleophile by  $\beta$ -addition-elimination mechanism.



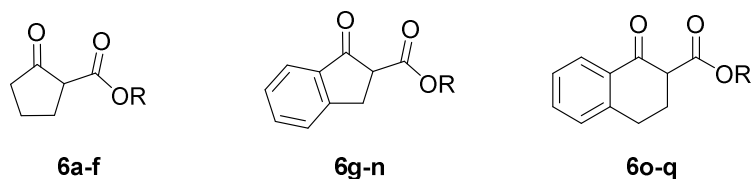
**Figure 1:** EBX (**23**)formed at  $-30\text{ }^\circ\text{C}$ .

### Organocatalytic enantioselective allylic substitution of $\beta$ -ketoesters and *tert*-butylhydroxycarbamate derivatives using Morita-Baylis-Hillman (MBH) carbonates

Beside the project, which deals with hypervalent iodine compounds, our next aim of research was asymmetric organocatalytic allylic alkylation of C- and N-nucleophiles using Morita-Baylis-Hillman (MBH) carbonates.

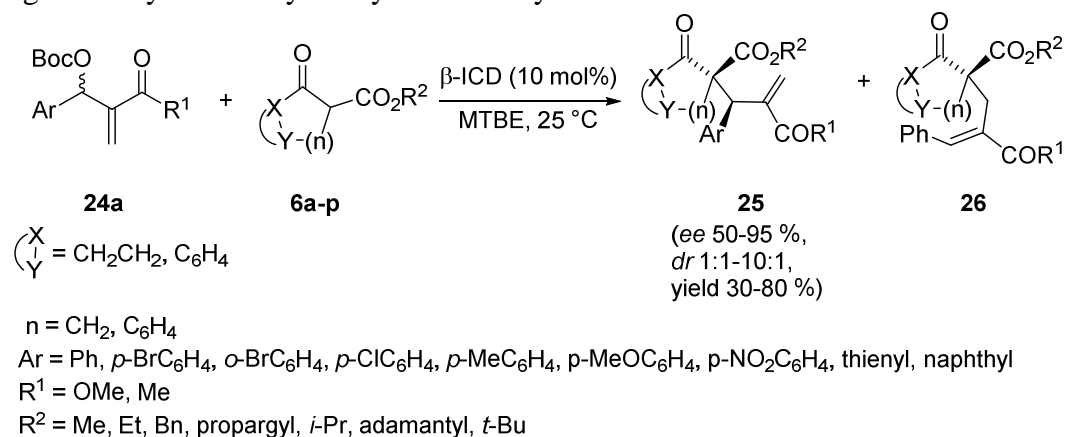
In case of allylic substitution using MBH carbonates as a suitable C-nucleophile cyclic  $\beta$ -ketoesters derived from cyclopentanone (**6a-f**), 2,3-dihydro-1*H*-inden-1-one (1-indanon, **6g-n**) and 3,4-dihydronaftalen-1(2*H*)-on (tetralon, **6o-q**) were chosen (Figure 2). Our goal was a formation of chiral quaternary and tertiary carbon center in one reaction step. We were also

focused on examination of the influence of bulkiness of  $\beta$ -ketoester on the selectivity of allylic substitution reaction.



**Obrázek 2:** Derivatives of  $\beta$ -ketoester used in allylic substitution.

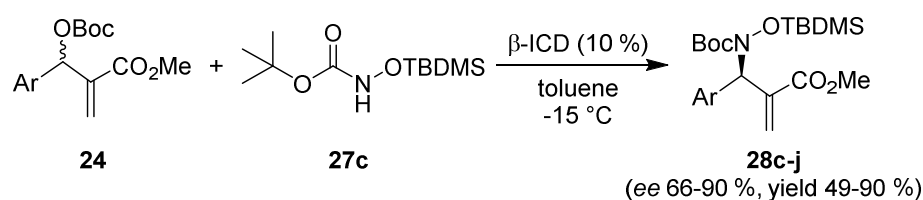
It showed up, that allylic alkylation works well in presence of *tert*-butyl(methyl)ether by catalysis of  $\beta$ -ICD at room temperature. In all cases reaction proceeded with good yields. We observed, that ester functional group of  $\beta$ -ketoesters immensely affects enantioselectivity of asymmetric allylic substitution. In case of allylic substitution reaction with  $\beta$ -ketoesters containing sterically demanding *tert*-butyl or adamantyl ester group are corresponding allylated products formed in good yields with high enantiomeric excess (*ee* 85-90). The bulkiness of the ring of  $\beta$ -ketoesters on the other hand affects the diastereoselectivity of allylic substitution reaction.  $\beta$ -Ketoesters containing tetralone scaffold give allylated products with diastereoselectivity up to 10:1. Moreover, in contrast to indene or tetralone containing  $\beta$ -ketoesters was in case of  $\beta$ -ketoesters containing cyclopentane scaffold formation of side  $\beta$ -products **26** was observed. Substitution of aromatic core of MBH carbonates doesn't affect significantly selectivity of asymmetric allylic substitution.



**Schéma 6:** Asymmetric allylic substitution of  $\beta$ -ketoesters using MBH carbonates.

In case of *N*-nucleophile we turned our attention to hydroxylamine derivatives, particularly to commercially available *tert*-butylhydroxycarbamate, which was transformed on corresponding *tert*-butyldimethylsilyl- (TBDMS, **27c**), *tert*-butyldiphenylsilyl- (TBDPS, **27b**) and triisopropylsilyl (TIPS, **27a**) derivatives<sup>17</sup>.

During optimization of the reaction *tert*-butyl[(dimethyl-*tert*-butylsilyl)oxy]carbamate **27c** showed best values of enantioselectivity after reaction with model MBH carbonate **24a** in presence of toluene by catalysis of  $\beta$ -ICD (*ee* 77 %, yield 86 %). After subsequent optimization (toluene, -15 °C) enantioselectivity of the reaction raised up to 84 %. In these optimized conditions we screened the scope of the reaction with differently substituted MBH carbonates (Scheme 7). Reaction works well with MBH carbonates substituted with both electron withdrawing and electron donating groups in *p*-position of aromatic ring. Appropriate allylated products were isolated in yields 61-94 % with enantiomeric excess 76-90 %. Significantly lower enantioselectivities showed reactions with MBH carbonates containing *o*-substituted aromatic ring (*ee* 66-75).



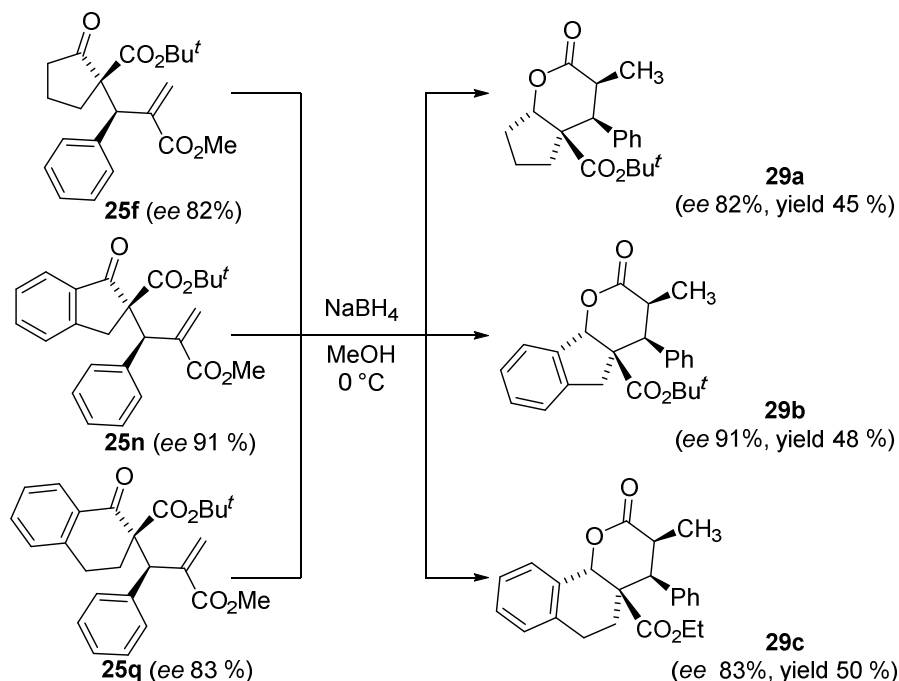
Ar = Ph, *p*-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *o*-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *p*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *o*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *p*-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *p*-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, naphthyl

**Schéma 7:** Asymmetric allylic substitution of silylated *tert*-butylhydroxycarbamates using MBH carbonates.

Determination of absolute configuration of products of asymmetric allylic alkylation of  $\beta$ -ketoesters and silylated derivatives of *tert*-butylhydroxycarbamate was determined by X-ray diffraction analysis.

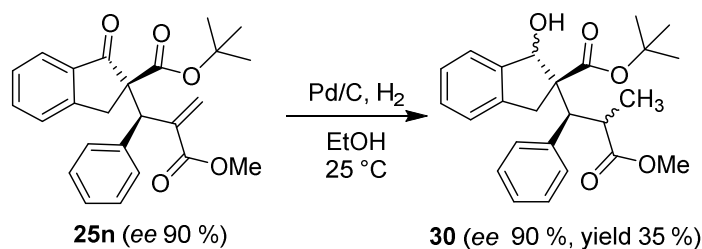
Next we focused on possibility of subsequent transformation of allylated  $\beta$ -ketoester and *tert*-butyl((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)carbamate derivatives to complex molecules with respect to preservation of enantiomeric purity.

Prepared allylated  $\beta$ -ketoesters **25f**, **25n**, **25q** were transformed to lactone derivatives **29a-c** by reduction using NaBH<sub>4</sub> in methanol at 0 °C leading to alcohol which spontaneously intramolecularly reacted with carbonyl functional group. Lactone derivatives **29a-c** were isolated in yields 45-50 % with no loss of enantiomeric excess (Scheme 8).



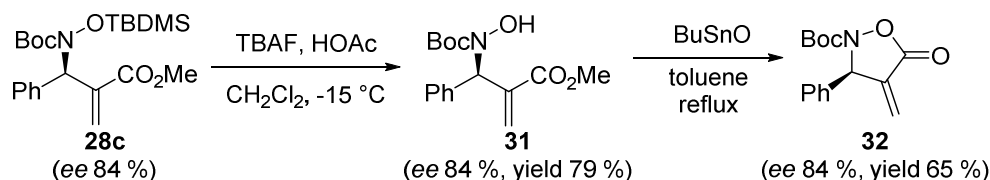
**Scheme 8:** Transformation of allylated  $\beta$ -ketoesters **25f**, **25n**, **25q** to appropriate lactone derivatives **29a-c**.

Next was carried out reduction of double bond of **25n** using hydrogen on palladium. Product of reduction was isolated in yield 35 % as a single diastereomer with preserved enantiomeric excess (Scheme 9).



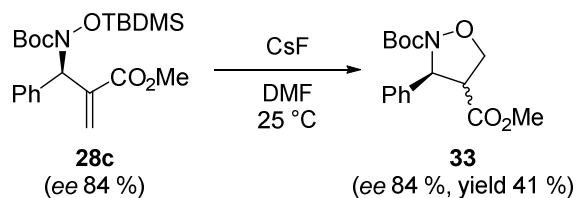
**Scheme 9:** Reduction of allylated  $\beta$ -ketoester **25n** on appropriate alcohol **30**.

In case of subsequent transformation of allylated derivatives of *tert*-butylhydroxycarbamate **28** we focused on synthesis of heterocyclic compound isoxazolidinone, which was carried out on enantiomerically pure substrate **28c**. Deprotection of hydroxy group of derivative **28c** was realized using tetrabutylammonium fluoride (TBAF) in presence acetic acid at low temperature<sup>17</sup>. Appropriate alcohol **31** was after column chromatography obtained in yield 79 % without any loss of enantioselectivity (Scheme 10). Preparation of heterocyclic compound was conducted using  $\text{Bu}_2\text{SnO}$  in catalytic amount (10 mol%)<sup>18</sup>. Isolated yield of isoxazolidinon derivative **32** exceeded 60 % and enantiomeric purity was 84 % (Scheme 10).



**Scheme 10:** Preparation of derivative **32**.

$\text{CsF}$  as a agent suitable for desilylation of hydroxy group was tested. Interestingly, formation of isoxazolidine derivative **33** was observed in yield 41 % with preserved enantiomeric excess (Scheme 11).



**Scheme 11:** Preparation of derivatives **33**.



## 5. Conclusions

Goal of the dissertation thesis was study of hypervalent iodine compounds in selenylation and alkynylation reactions in combination with organocatalysis and also organocatalytic allylic alkylation of *C*- and *N*-nucleophiles using Morita-Baylis-Hillman carbonates.

In the first part was developed methodology for enantioselective selenylation of enals using diphenyldiselenide and hypervalent iodine compound iodobenzene-diacetate as a mild oxidation agent. During optimization was best results reached using first generation MacMillan catalyst, *p*-nitrobenzoic acid, bis(acetoxy)iodobenzene in toluene at 0 °C. Yields of appropriate products were in range 51-70 % with enantiomeric excess 95-99 %. Developed methodology was used on preparation of selenylated  $\beta$ -ketoesters by catalysis of tertiary and quaternary ammonium salts. In case of selenylation of  $\beta$ -ketoesters enantioselectivity reached 37 %.

Beside the use of hypervalent iodine compounds in C-Se bond formation was also developed methodology of C-C bond formation, specifically electrophilic alkynylation reaction using hypervalent iodine compound TMS-EBX by catalysis of tertiary amines or quaternary ammonium salts. As suitable nucleophiles were chosen fluorinated derivatives of (phenylsulfonyl)benzene and enolizable heterocycles, such as pyrazolones, rhodanines, oxindoles and azlactones. Corresponding products containing new carbon centers were obtained in the yield up to 95 %. Enantioselectivity of reaction reached maximally up to 62 % in case of fluorinated derivatives of (phenylsulfonyl)benzene and 14 % in case of alkynylation of heterocyclic derivative of pyrazolone. Corresponding alkynylated derivatives of (phenylsulfonyl)benzene and pyrazolone were used as building-blocks in subsequent synthesis. Terminal triple bond of these derivatives was transformed in Huisgen cycloaddition reaction and corresponding triazole derivatives were isolated in yields 55-92 %. In case of alkynylated derivative of pyrazolone was also carried out Sonogashira coupling reaction and appropriate product was obtained in yield of 61 %. To understand the reaction mechanism of alkynylation reaction were conducted <sup>1</sup>H NMR experiments at low temperature. During this study showed up, that initial step is cleavage of C-Si bond in TMS-EBX in presence of base triethylamine leading to formation of reactive intermediate EBX. This intermediate can then react with corresponding nucleophile.

In the second part of thesis was developed methodology of organocatalytic asymmetric allylic substitution using Morita-Baylis-Hillman (MBH) carbonates of *C*- and *N*-nucleophiles by catalysis of tertiary amines. As *C*-nucleophiles were chosen cyclic  $\beta$ -ketoesters, which with MBH carbonates gave in one reaction step chiral quaternary and tertiary carbon centers. In optimized conditions by using  $\beta$ -ICD as a catalyst and *tert*-butyl(methyl)ether as a solvent was reached high diastereoselectivity (*dr* up to 10:1), enantiomeric excess (*ee* up to 93 %) and yield (up to 70 %). We have also investigated reaction mechanism of asymmetric allylic alkylation, in which was proved kinetic resolution of MBH carbonate during the reaction. Beside *C*-nucleophile we also focused on *N*-nucleophiles, specifically on silylated derivatives of *tert*-butylhydroxycarbamate. During optimization showed up, that *tert*-butyl(dimethyl)silylated derivative of *tert*-butylhydroxycarbamate gave in presence of toluene at -15 °C by catalysis of  $\beta$ -ICD appropriate allylated product with highest *ee* (84 %). Next the substrate scope for various MBH carbonates was investigated and allylated products were obtained in *ee* 75-90 %. Allylated products were used as building-blocks in subsequent synthesis. In case of allylated  $\beta$ -ketoesters bearing *tert*-butyl group was carried out cyclization reaction leading to appropriate lactone derivatives with preserved enantiomeric excess. In case of allylated derivatives of hydroxylamine was carried out transformation leading to

heterocycles – isoxazolidinones and isoxazolidines- depending on used method. In both cases was preserved enantiomeric excess.

During the work were also determined absolute configuration of new stereogenic centers. In case of  $\alpha$ -selenylation of aldehydes was absolute configuration determined based on the method of chemical correlation with published derivatives, in case of allylated  $\beta$ -ketoesters and *tert*-butylhydroxycarbamates was absolute configuration determined using X-ray diffraction analysis.

## 6. References

1. List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, III, C. F.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 2395.
2. Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 4243.
3. Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y.; *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, *125*, 12672.
4. Saaby, S.; Bella, M.; Jørgensen, K. A.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 8120.
5. Vellalath, S.; Van, K. N.; Romo, D.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, 13688.
6. a) Taggi, A. E.; Hafez, A. M.; Wack, H.; Young, B.; Drury, III, W. J.; Lectka, T.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 7831; b) Taggi, A. E.; Hafez, A. M.; Wack, H.; Young, B.; Ferraris, D.; Lectka, T.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 6626.
7. a) Papageorgiou, C. D.; Cubillo de Dios, M. A.; Ley, S. V.; Gaunt, M. J.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 4641; b) Bremeyer, N.; Smith, S. C.; Ley, S. V.; Gaunt, M. J.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 2681.
8. Wei, Y.; Shi, M.; *Chem. Rev.*, **2013**, *113*, 6659.
9. Tan, B.; Candeias, N. R.; Barbas, C. F.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 4672.
10. Skucas, E.; MacMillan, D. W.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 9090.
11. Allen, A. E.; MacMillan, D. W. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 4986.
12. Vo, N. T.; Pace, R. D. M.; O'Hara, F.; Gaunt, M. J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 404.
13. Wang, X.; Yang, T.; Cheng, X.; Shen, Q.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, 12860.
14. Engqvist, M.; Casas, J.; Sundén, H.; Ibrahim, I.; Córdova, A.; *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 2053.
15. Lee, S.; MacMillan, D. W. C.; *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 11413.
16. a) Finn, M. G.; Fokin, V. V.; *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, *39*, 1231; b) Menendez, C.; Chollet, A.; Rodriguez, F.; Inard, C.; Pasca, M-R.; Lherbet, C.; Baltas, M.; *Eur. J. Med. Chem.*, **2012**, *52*, 275.
17. Chen, Y. K.; Yoshida, M.; MacMillan, D. W. C.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 9328.
18. Smith, A. M. R.; Rzepa, H. S.; White, A. J. P.; Billen, D.; Hii, K. K.; *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3085.

## **Mgr. Martin Kamlar**

### **OSOBNÍ INFORMACE**

*Jméno a příjmení:* Martin Kamlar

*Datum narození:* 12.11.1981

*Adresa:* Krynická 498/15, Praha 8, ČR

*e-mail:* [kamlar.m@centrum.cz](mailto:kamlar.m@centrum.cz)

### **VZDĚLÁNÍ**

2010 – současnost

Univerzita Karlova v Praze, Přírodovědecká fakulta, Albertov 6, Praha 2

Obor: Organická chemie – doktorské studium

2008 – 2010

Univerzita Karlova v Praze, Přírodovědecká fakulta, Albertov 6, Praha 2

Obor: Klinická a toxikologická analýza – magisterské studium

2005 – 2008

Univerzita Karlova v Praze, Přírodovědecká fakulta, Albertov 6, Praha 2

Obor: Klinická a toxikologická analýza – bakalářské studium

### **JAZYKOVÉ VZDĚLÁNÍ**

Anglický jazyk – certifikát FCE

Německý jazyk – pasivně

### **PRÁCE S POČÍTAČEM**

MS Office, ChemDraw, MestReNova, databáze Sci-Finder, Reaxys

## Seznam publikací / Selected publications

1. **Kamlar, M.**; Veselý, J.; „Highly enantioselective organocatalytic  $\alpha$ -selenylation of aldehydes using hypervalent iodine compounds“, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2013**, *24*, 254.
2. **Kamlar, M.**; Putaj, P.; Veselý, J.; „Organocatalytic alkynylation of densely functionalized monofluorinated derivatives: C(sp<sup>3</sup>)–C(sp) coupling“, *Tetrahedron Lett.*, **2013**, *54*, 2097.
3. **Kamlar, M.**; Hybelbauerová, S.; Císařová, I.; Veselý, J.; „Organocatalytic enantioselective allylic alkylation of MBH carbonates with  $\beta$ -keto esters“, *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, *12*, 5071.
4. **Kamlar, M.**; Císařová, I.; Veselý, J.; „Alkynylation of heterocyclic compounds using hypervalent iodine reagent“, *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, *13*, 2884.