

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Organická Chemie



Mgr. Bedřich Formánek

Využití aminů na přípravu chirálních cyklických sloučenin
Application of amines for the preparation of chiral cyclic compounds

Disertační práce

Školitel: Prof. RNDr. Jan Veselý, Ph.D.

Praha, 2024

Tato disertační práce vznikla v souvislosti s řešením výzkumného záměru MSM0021620857 a za podpory grantu akademie věd ČR 16-23597S a grantu Univerzity Karlovy GAUK 393615. Student byl též podpořen stipendiem Nadace "Nadání Josefa, Marie a Zdeňky Hlávkových".

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, 19. 2. 2024

Mgr. Bedřich Formánek

Poděkování

Na prvním místě bych chtěl poděkovat svému školiteli prof. RNDr. Janu Veselému, Ph.D. za možnost práce na zajímavých projektech, inspiraci a cenné rady rozvíjející mé znalosti a schopnosti, a též za jeho nekonečnou trpělivost a ochotu při zpracovávání a opravách disertační práce.

Děkuji jmenovitě Mgr. et Mgr. Martinu Kamlarovi, Ph.D. udržování dobré nálady na pracovišti ve spolupráci s Mgr. Michaelem Francem, Ph.D. Mgr. Michalu Urbanovi, Ph.D. děkuji za svědomité měření a interpretaci IČ spekter, celkovou péči o laboratoř, oddělení instrumentální analýzy a příležitostně i o nás v nedalekém odpočinkovém zařízení. Dále bych poděkoval RNDr. Vojtěchu Dočekalovi, Ph.D. za plodnou spolupráci na projektu, který byl jeho přičiněním dokončen a publikován ve velmi krátké době; rovněž Mgr. Michal Šimek, Ph.D. se zasloužil o iniciaci práce na dalším projektu. Ostatním z osazenstva laboratoře 141 a 143 děkuji za vytvoření příjemného pracovního prostředí. Rád bych poděkoval RNDr. Simoně Petrželové, Ph.D. za změření některých NMR spekter a Mgr. Janu Ulčovi, Ph.D., který poskytoval nadstandardní NMR servis. Skupině doc. Mgr. Jiřího Míška, Ph.D. děkuji za možnost využití preparativního HPLC a jeho obsluhu Mgr. Vladimírem Noskem. Také děkuji Mgr. Bohunce Šperlichové za změření optických otáčivostí a bodů tání, RNDr. Martinu Štíchovi, Ph.D. za změření hmotnostních spekter a RNDr. Ivaně Císařové, CSc. za rentgenostrukturní analýzu.

Na závěr chci poděkovat všem z blízkým i kamarádům za podporu a rodičům a prarodičům za to, že jsou mojí stálou inspirací v životě.

Abstrakt

Organokatalýza se zařadila spolu s katalýzou kovovými komplexy nebo enzymy mezi velmi užitečné nástroje asymetrické syntézy. Různé aktivační módy nebo jejich vhodné kombinace do sekvencí (domino reakce) umožňují efektivní přístup k enantiomerně obohaceným komplexním látkám.

Předmětem této práce byla příprava chirálních molekul z jednoduchých prekurzorů aktivovaných organokatalyzátory na bázi aminů. Jednalo se zejména o studium asymetrické allylové substituce Morita-Baylis-Hillmanových karbonátů a dále dvoukomponentních domino reakcí na heterocyklech obsahujících síru.

V práci je pojednáváno o organokatalytické allylové aminaci Morita-Baylis-Hillmanových karbonátů aromatickými aminy za katalýzy β -isokupreidinem. Odpovídající allylové aminy byly získány ve vysokých výtěžcích (90–96 %) s průměrným enantiomerním přebytkem. Pomocí rekrystalizace vybraných produktů se podařilo získat látky vysoké optické čistoty (*ee* 82–99 %). Dále byla vyvinutá metoda aplikována na přípravu enantiomerně obohacených β -laktamů, které představují hodnotné prekurzory například pro syntézu látky ezetimib.

Druhá část práce se zabývá stereoselektivními cyklizačními reakcemi na vybraných sirmých heterocyklech. Po neuspokojivých výsledcích studia cyklizační reakce alkylden-*N*-fenylrhodaninu s aromatickým hydroxyenalem se podařilo úspěšně vyvinout domino reakci 2-alkylden-benzo[*b*]thiofenonů a enonů katalyzovanou aminy chinolinových alkaloidů. Získané spirosloučeniny nesoucí cyklohexanový skelet se třemi stereogenními centry byly připraveny jedнокrokovou syntézou s vysokými výtěžky (88–96 %), diastereoselektivitou (*dr* ~ 14/2/1) a výbornou optickou čistotou hlavních diastereomerů (*ee* 85–97 %).

Dalším předmětem zájmu byla enantioselektivní transformace poskytující deriváty dihydro-2*H*-pyranu na různých sirmých heterocyklech. Syntetický přístup je založen na formální [4+2] cykloadiční reakci 3-alkylden-benzo[*b*]thiofenů a allenoátů poskytující odpovídající produkty za katalýzy chinidinem. Enantiomerně obohacené (*ee* 66–99 %) cykloadukty byly získány ve průměrných až výborných výtěžcích (36–94 %), přičemž je bylo možno izolovat z reakční směsi pouhou filtrací. Metodika byla úspěšně aplikována též na další vybrané heterocykly obsahující alkyldenovou jednotku.

Klíčová slova

Asymetrická syntéza, organokatalýza, allylová aminace, domino reakce, Morita-Baylis-Hillmanovy karbonáty, β -laktamy, benzothiofeny, allenoáty.

Abstract

Organocatalysis, along with catalysis by metal complexes or enzymes, has become one of the very useful tools of asymmetric synthesis. Different activation modes or their combinations into sequences (domino reactions) enable effective access to enantiomerically enriched complex substances.

The objective of this work was the preparation of chiral molecules from simple precursors activated by amine-based organocatalysts. In particular, we were focused on a study of asymmetric allyl substitution of Morita-Baylis-Hillman carbonates and two-component domino reactions on sulfur-containing heterocycles.

The thesis deals with the organocatalytic allyl amination of Morita-Baylis-Hillman carbonates with aromatic amines catalyzed by β -isocupreidine. The corresponding allylic amines were obtained in high yields (90–96%) with moderate enantiomeric excess. It was possible to get substances of high optical purity (*ee* 82–99%) by recrystallization of selected products. Furthermore, the developed method was applied in the preparation of enantiomerically enriched β -lactams, which represent valuable precursors, for example, in the synthesis of the drug Ezetimibe.

The second part of the work is focused on stereoselective cyclization reactions comprising selected sulfur heterocycles. Although the cyclization reaction of alkylidene-*N*-fenyrlhodanine with aromatic hydroxyenal gave us unsatisfactory results, we successfully developed a domino reaction of 2-alkylidene-benzo[*b*]thiophenones and enones catalyzed by *Cinchona* alkaloid amines. Corresponding spirocompounds bearing a cyclohexane ring with three stereogenic centers were prepared by one-step synthesis with high yields (88–96%), diastereoselectivity (*dr* ~ 14/2/1) and excellent optical purity of major diastereomers (*ee* 85–97%).

Also, we aimed to perform enantioselective transformations affording dihydro-2*H*-pyrane derivatives of various sulfur heterocycles. The synthetic approach is based on a formal [4+2] cycloaddition reaction between 3-alkylidene-benzo[*b*]thiophenes and allenates catalyzed by quinidine. Corresponding enantiomerically enriched products (*ee* 66–99%) were obtained in moderate to excellent yields (36–94%), while it was possible to isolate them from the reaction mixture by simple filtration. The methodology was also successfully applied to other selected heterocycles containing alkylidene unit.

Key words

Asymmetric synthesis, organocatalysis, allylic amination, domino reaction, Morita-Baylis-Hillman carbonates, β -lactams, benzothiophenes, allenates.

Části disertační práce se staly podkladem těchto publikací:

1. **Formánek, B.**; Šimek, M.; Kamlar, M.; Císařová, I.; Veselý, J.; „Organocatalytic Allylic Amination of Morita–Baylis–Hillman Carbonates.“, *Synthesis*, **2019**, *51*, 907.

- Disertant provedl větší část experimentální práce s výjimkou počáteční optimalizace podmínek reakce a podílel se na psaní manuskriptu.

2. **Formánek, B.**; Dočekal, V.; Císařová, I.; Veselý, J.; „A formal [4 + 2] cycloaddition of sulfur-containing alkylidene heterocycles with allenic compounds.“, *Org. Chem. Front.*, **2019**, *6*, 3259.

- Disertant se podílel stejnou měrou na experimentální práci a psaní návrhu manuskriptu jako V. Dočekal.

3. **Formánek, B.**; Tauchman, J.; Císařová, I.; Veselý, J.; „Access to Spirocyclic Benzothiophenones with Multiple Stereocenters via an Organocatalytic Cascade Reaction.“, *J. Org. Chem.*, **2020**, *85*, 13, 8510.

- Disertant provedl téměř veškerou experimentální práci s výjimkou provedení cyklizační reakce v neoptimalizovaných podmínkách a podílel se na psaní manuskriptu.

Dále bylo publikováno v průběhu vypracování disertační práce:

4. Meazza, M.; Kamlar, M.; Jašíková, L.; **Formánek, B.**; Mazzanti, A.; Roithová, J.; Veselý, J.; Rios, R.: “Synergistic formal ring contraction for the enantioselective synthesis of spiropyrazolones“, *Chem. Sci.*, **2018**, *9*, 6368.
5. **Formánek, B.**; Šeferna, V.; Meazza, M.; Rios, R.; Patil, M.; Veselý, J.; “Organocatalytic Amination of Pyrazolones with Azodicarboxylates: Scope and Limitations“, *Eur. J. Org. Chem.*, **2021**, *2021*, 2362.

Obsah

1 Úvod – Organokatalýza	11
2 Aminové katalyzátory v asymetrické syntéze.....	12
2.1 Sekundární aminy v organokatalýze.....	12
2.2 Primární aminy v organokatalýze	16
2.3 Terciární aminy v organokatalýze	19
2.4 Organokatalytické domino reakce v syntéze cyklických sloučenin	27
3 Cíle práce	33
4 Výsledky a diskuse.....	34
4.1 Využití allylové aminace MBH karbonátů v syntéze chirálních β -laktamů ...	34
4.2 Dvojitá Michaelova adice v syntéze spirocyklických <i>N</i> -fenylrhodaninů	43
4.3 Dvojitá Michaelova adice v syntéze spirocyklických benzo[<i>b</i>]thiofenonů	46
4.4 Formální [4+2] cykloadice v syntéze chirálních dihydro-2 <i>H</i> -pyranů.....	62
5 Závěr.....	75
6 Experimentální část	76
6.1 Využití allylové aminace MBH karbonátů v syntéze chirálních β -laktamů ...	77
6.2 Dvojitá Michaelova adice v syntéze spirocyklických <i>N</i> -fenylrhodaninů	94
6.3 Dvojitá Michaelova adice v syntéze spirocyklických benzo[<i>b</i>]thiofenonů	95
6.4 Formální [4 + 2] cykloadice v syntéze chirálních dihydro-2 <i>H</i> -pyranů.....	114
Literatura.....	127

Seznam zkratek

Ac	acetyl
Bn	benzyl
Boc	<i>tert</i> -butyloxykarbonyl
Bu	butyl
Cbz	benzyloxykarbonyl
Cy	cyklohexyl
b.t.	bod tání
DABCO	1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan
DBU	1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en
DCM	dichlormethan
<i>de</i>	diastereomerní přebytek (<i>diastereomeric excess</i>)
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropylethylamin
DMAP	4-dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamid
DMSO	dimethylsulfoxid
2,4-DNBA	2,4-dinitrobenzoová kyselina
<i>dr</i>	poměr diastereomerů (<i>diastereomeric ratio</i>)
<i>ee</i>	enantiomerní přebytek (<i>enantiomeric excess</i>)
ekv.	ekvivalent
ESI	ionizace typu elektrosprej
Et	ethyl
EtOAc	ethyl-acetát
HOMO	nejvyšší obsazený molekulový orbital (<i>highest occupied molecular orbital</i>)
HPLC	vysokoúčinná kapalinová chromatografie
HRMS	hmotnostní spektrometrie s vysokým rozlišením

<i>i</i> Pr	isopropyl
kvant.	kvantitativní
LC-MS	kapalinový chromatograf spojený s hmotnostním spektrometrem
LUMO	nejnižší neobsazený molekulový orbital (<i>lowest unoccupied molecular orbital</i>)
major.	majoritní
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -chlorperoxybenzoová kyselina
MBH	Morita-Baylis-Hillman
Me	methyl
minor.	minoritní
MS	molekulová síta (<i>molecular sieves</i>)
MTBE	methyl(<i>tert</i> -butyl)ether
n.d.	nebylo určeno
<i>N</i> -Boc-L-Trp	<i>N</i> -(<i>tert</i> -butoxykarbonyl)-L-tryptofan
4-NBA	4-nitrobenzoová kyselina
Nu	nukleofil
Ph	fenyl
Pr	propyl
PTC	katalýza fázovým přenosem (<i>phase-transfer catalysis</i>)
R _f	retardační faktor
RVO	rotační vakuová odparka
TADDOL	$\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetraaryl-2,2-disubstituovaný 1,3-dioxolan-4,5-dimethanol
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -butyl
TFA	trifluoroctová kyselina
THF	tetrahydrofuran
TLC	tenkovrstvá chromatografie
TMG	1,1,3,3-tetramethylguanidin

t_R retenční čas

Å Ångström

1 Úvod – Organokatalýza

První užití slova „katalýza“ můžeme zaznamenat v práci Alchemie od Andrea Libavia¹ již v roce 1597. Avšak až o dvě a půl století později byl tento termín jasně definován Jönsem Jacobem Berzeliem² jako jev i pojem. Od té doby bylo vyvinuto velké množství katalyzátorů, studováno a popsáno bezpočet mechanismů jejich fungování. Katalytický přístup je v současnosti mimo jiné hlavním pilířem syntézy chirálních látek, jenž přináší nesporné výhody oproti jiným a je mu věnována zvláštní pozornost ve výzkumu nových reakcí a postupů. Katalyticky aktivními částicemi mohou být molekuly na bázi komplexů přechodných kovů, enzymy nebo malé organické molekuly neobsahující kov – organokatalyzátory.³ Srovnáme-li jmenované tři směry katalýzy v asymetrické syntéze, komplexy přechodných kovů jsou široce využívány jak v průmyslu, tak v laboratoři. Díky jejich dlouhému vývoji, bohaté paletě možností použití, vysoké aktivitě v často minimálních koncentracích a dostupnosti patří k volbě číslo jedna pro syntetické chemiky. Enzymy skýtají zajímavou alternativu pro vysoce (stereo)selektivní transformace bez nebezpečí kontaminace produktů stopami těžkých kovů. Avšak masovějšímu rozšíření brání častá substrátová specifita enzymů nebo nutnost práce ve zředěných roztocích. Mezi přednosti většiny organokatalyzátorů patří jejich stabilita vůči kyslíku a vlhkosti, dále nízká cena a snadná dostupnost výchozích látek pro jejich syntézu, což určitou měrou vyvažuje neobvyklou potřebu je používat v rozmezí setinového až desetinnového ekvimolárního množství. Díky jejich nízké toxicitě, možnosti snadné modifikace a potenciálu k dalšímu vývoji jsou právoplatným členem skupiny katalyzátorů pro asymetrickou syntézu.

Zaměříme-li se na posledně jmenované, tak v oblasti využití organokatalyzátorů se do konce druhého tisíciletí objevovaly pouze izolované příklady jejich použití bez hlubší analýzy mechanismu vzniku opticky aktivních látek. Rok 2000 znamenal přelom díky publikacím Lista, Lerner a Barbase III. popisující enaminovou katalýzu (Schéma 1)⁴, a dále článek Ahrendta, Borthse a MacMillana zabývající se aktivací substrátu skrze iminiový ion (Schéma 2).⁵



Schéma 1: Asymetrická aldolová reakce katalyzovaná prolinem.

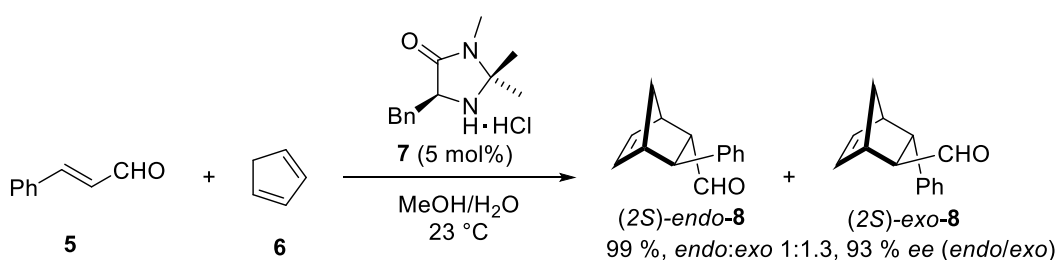


Schéma 2: První organokatalytická asymetrická Diels-Alderova reakce.

Byly tak jasně popsány reakční mechanismy a vlivy na asymetrickou indukci reakcí, což vedlo k následnému prudkému rozvoji v oblasti organokatalýzy. Během dalších let bylo publikováno velké množství prací zabývající se uvedenými aktivačními módy. Byly vyvíjeny nové typy organokatalyzátorů a objevovány další možnosti aktivace substrátů v asymetrických reakcích.⁶

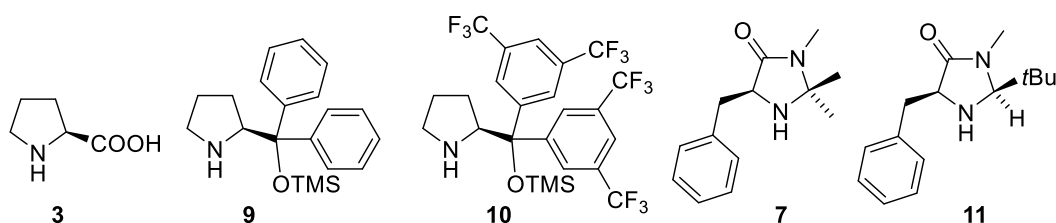
Pro přehlednost lze katalyzátory dělit například na základě jejich způsobu aktivace substrátu. Jednou z možností je jejich členění podle typu vazby mezi katalyzátorem a substrátem při aktivaci, a to na (a) kovalentní, kdy se tvoří pevná vazba mezi katalyzátorem a substrátem za vzniku reaktivního intermediátu, nebo (b) nekovalentní, při nichž se uplatňují vodíkové vazby anebo se utvoří iontový pár. Pokud se zabýváme samotnými katalyzátory, můžeme je popsat a rozdělit na základě Lewisovy nebo Brønstedovy teorie kyselin a bází.⁷

2 Aminové katalyzátory v asymetrické syntéze

Jako organokatalyzátor může působit různorodá skupina molekul nesoucí funkční skupinu, která vystupuje jako součást Lewisova nebo Brønstedova konjugovaného páru, a tím se podílí na vzniku aktivní částice v katalytickém cyklu. Jednou z nejvíce zastoupených funkčních skupin je skupina aminová. V tom případě pak mluvíme o katalýze aminy – aminokatalýze.⁸ V kovalentní organokatalýze se mohou uplatňovat primární, sekundární a terciární aminy, naproti tomu kvarterní ammoniové soli a též terciární aminy mohou účinkovat v katalýze nekovalentní.

2.1 Sekundární aminy v organokatalýze

V oblasti enantioselektivní organokatalýzy od počátku dominovala katalýza sekundárními aminy, které mohou aktivovat různé typy karbonylových sloučenin. Mluvíme pak o tzv. iminiové nebo enamínové katalýze. Z nejznámějších organokatalyzátorů můžeme jmenovat (*S*)-prolin (3), od něj odvozené diarylprolinolové silylethery (9, 10) a deriváty imidazolidinonu (7, 11) (Obrázek 1).



Obrázek 1: Nejčastěji používané chirální sekundární aminy v organokatalýze.

Iminiová katalýza

Tento typ katalýzy se uplatňuje zejména při aktivaci α,β -nenasycených aldehydů a ketonů za přítomnosti chirálních aminů. Tyto karbonylové sloučeniny jsou často využívané látky v organické syntéze díky jejich reaktivitě a širokým možnostem jejich transformace. V závislosti na reakčních podmínkách mohou podstoupit nukleofilní

1,2- nebo 1,4-adici a taktéž cykloadiční reakci, jak bylo ukázáno na příkladu výše uvedené transformace α,β -nenasyceného aldehydu **5** a dienu **6** (Schéma 2), kdy se z enalu tvoří v katalytické reakci iminiový ion, který vystupuje jako dienofil v Diels-Alderově reakci.

V obecném mechanismu nukleofilní 1,4-adice (Schéma 3) sekundární amin (**I**) v přítomnosti kyseliny reaguje s enalem (**II**) za vzniku iminiového iontu (**III**), čímž se snižuje energie LUMO konjugovaných násobných vazeb, a tím je více elektrofilní než výchozí substrát. Touto reverzibilní reakcí je substrát aktivován vůči ataku nukleofilu (**IV**) do β -polohy. Po konjugované adici nukleofilu vzniká enamín (**V**), který může být protonován na příslušný intermediát (**VI**). Jeho hydrolyzou na produkt (**VII**) je uvolněn též amin (**I**), který opět vstupuje do katalytického cyklu. Je důležité zmínit, že vznikající enamín (**V**) má nukleofilní charakter a může tudíž reagovat s vhodnými elektrofilny v inter- i intramolekulárních transformacích vedoucích k α,β -substituovaným produktům.⁹

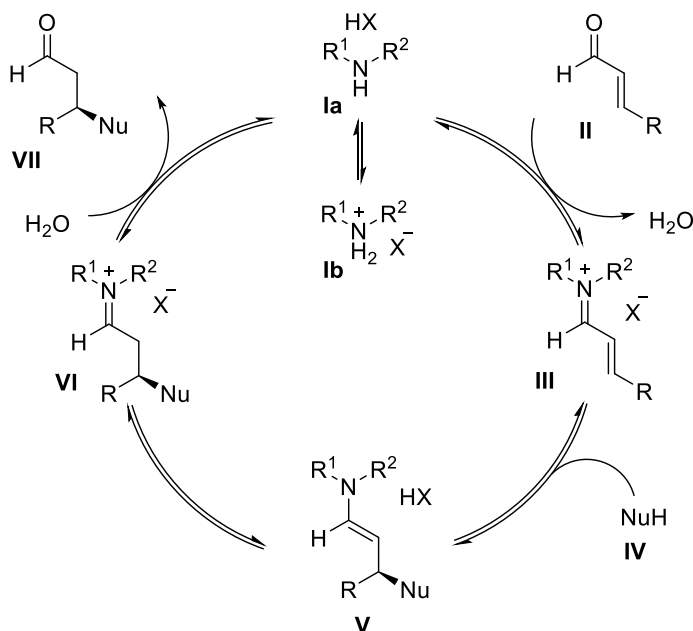


Schéma 3: Mechanismus konjugované adice katalyzované vznikem iminiového iontu.

Iminiová katalýza se stala jednou z nejrychleji se rozvíjejících oblastí díky možnosti tvořit vazby C–C, C–N, C–O, C–P a C–H s vysokými výtěžky a optickou čistotou za mírných reakčních podmínek.¹⁰ Tyto procesy ze své podstaty tolerují přítomnost vody, což dále zvyšuje jednoduchost a praktickou stránku těchto reakcí.

Pro iminiovou katalýzu lze použít pyrrolidinové deriváty nesoucí funkční skupiny umožňující tvorbu vodíkových vazeb (např. karboxylová) nebo obsahující stericky náročné substituenty (Schéma 4). Samotná indukce stereoselektivity těchto reakcí může být dobře predikována, jak je ukázáno na příkladu často používaných prolinolových katalyzátorů. Nukleofil přistupuje k energeticky preferovanému (*E*)-nenasycenému iminiovému kationtu z opačné strany vůči objemnému substituentu katalyzátoru.

Podobný model lze aplikovat pro reakce dienů nebo 1,3-dipólů, které přistupují rovněž z méně stericky bráněné strany (*E*)-iminiového iontu.^{5,11}

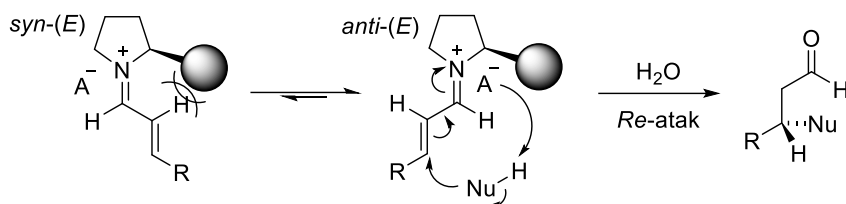


Schéma 4: Stericky upřednostňovaný průběh konjugované adice katalyzované prolinolovým derivátem nesoucí objemný substituent.

Enaminová katalýza

Enaminová katalýza našla uplatnění v enantioselektivní substituci na uhlíku v α -poloze aldehydů a ketonů. Enaminy jsou jedny z nejreaktivnějších neutrálních uhlíkatých nukleofilů, avšak jsou náchylné k hydrolyze.^{12,13} Na druhé straně není tato vlastnost překážkou k rychlému generování enaminů v přítomnosti katalytického množství aminu. V enantioselektivní syntéze lze uplatnit chirální aminy, příkladem může být již diskutovaná asymetrická aldolová reakce (Schéma 1) za katalýzy (*S*)-prolinem **3**. Výběr dalších nejznámějších organokatalyzátorů byl uveden výše (Obrázek 1).

Katalytický cyklus je obdobný jako u iminiové katalýzy (Schéma 5). Na příkladu enolizovatelného aldehydu **II**, který reaguje s aminem **I** v přítomnosti kyseliny, můžeme pozorovat vznik iminiového iontu (**III**). Ten po spontánní deprotonaci α -polohy přechází na enamin **IV**, který ve srovnání s výchozím aldehydem má vyšší energii HOMO, tudíž je nukleofilnější a může ochotněji reagovat v α -poloze s elektrofilem (**V**). Po hydrolyze je získán produkt **VII** spolu s regenerovaným aminem **I**. Pokud elektrofil obsahuje jednoduchou vazbu (např. alkyl halogenid), jedná se o nukleofilní substituci. Obsahuje-li elektrofilní částice dvojnou vazbu (např. aldehydy, iminy, Michaelovy akceptory), řadíme tuto transformaci mezi nukleofilní adice.

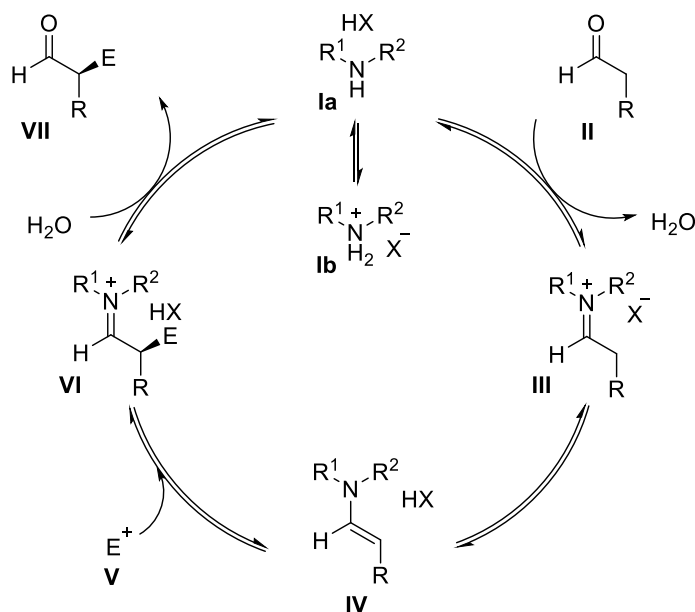


Schéma 5: Mechanismus α -adice katalyzované vznikem enamínu.

Pro efektivní průběh katalytického cyklu je nutné generovat enamin, kde je volný elektronový pár co nejlépe delokalizován, a tím je dostatečně zvýšen jeho nukleofilní charakter. K tomu je potřeba co nejlepší překryv volného elektronového páru na dusíku a π -elektronů sousedící dvojné vazby, čehož je dosaženo co největším přiblížením ke geometrii sp^2 -hybridizace na dusíku zmíněného enamínu. Podle studie provedené ve skupině Mayra vyšlo najevo, že pětičlenné cyklické aminy jako například pyrrolidin, jsou přibližně o tři řády více nukleofilní než jejich šestičlenné analogy.¹⁴ Toto pozorování je ve shodě s dřívější studií, kde bylo zjištěno, že pětičlenné cykly mají největší tendenci přijmout sp^2 -hybridizaci na dusíku.¹⁵ Není tedy překvapením, že pyrrolidinové deriváty jsou nejhojněji používané aminoorganokatalyzátory.¹⁶

V enantioselektivní syntéze může být směr přístupu elektrofilu předpovězen na základě struktury organokatalyzátoru, jak je naznačeno na příkladu 2-substituovaného pyrrolidinu. Pokud katalyzátor obsahuje objemný substituent (například katalyzátor Hayashiho (**10**), či MacMillana (**11**)), elektrofil je atakován v intermolekulární reakci čistě na základě sterických efektů (Schéma 6a). Jiná situace nastává, pokud je na chirálním aminu přítomen donor vodíkové vazby (karboxylová kyselina **3**, amid, thioamid, protonovaný amin) tvořící s elektrofilem cyklický tranzitní stav (Schéma 6b). Výsledkem je získ opačného enantiomeru v intramolekulárním módu.

Relativně nereaktivní elektrofilů jako například aldehydy, ketony nebo iminy mohou být aktivovány donory vodíkových vazeb přítomnými na vhodném místě organokatalyzátoru nebo kyselinou.

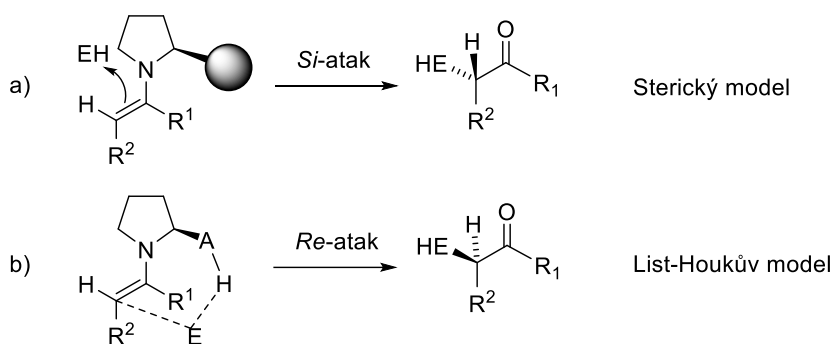


Schéma 6: Modely tranzitních stavů pro elektrofilní atak na enaminový intermediát.

Velmi bazické pyrrolidinové katalyzátory většinou nevyžadují použití kyselého kokatalyzátoru, avšak v případě méně bazických je nutné katalyzovat vznik enamínu Lewisovou nebo Brønstedovou kyselinou. Abstrakce protonu z α -polohy vzniklého iminiového iontu (**III**, Schéma 5) je klíčový krok katalytického cyklu. Volbou kokatalyzátoru tedy lze ovlivnit průběh enaminové katalýzy.

2.2 Primární aminy v organokatalýze

Chirální primární aminy byly zpočátku v rámci organokatalýzy přehlíženy z důvodu horší stabilizace intermediátů hyperkonjugací ve srovnání s již zavedenými aminy sekundárními. To však nic nemění na skutečnosti, že se posléze osvědčily v mnoha případech funkcionalizace stericky náročných karbonylových sloučenin,^{17,18} kde katalyzátory na bázi sekundárních aminů i komplexů přechodných kovů selhaly.^{17,19} Primární aminy reagují s karbonylovými sloučeninami obdobně jako sekundární, avšak přítomnost kyselého kokatalyzátoru je pro průběh reakce většinou nutná. Vzniká aktivovaný protonovaný iminiový kation, jenž má podstatně menší sterické nároky v okolí atomu dusíku, než iminiový kation odvozený od aminu sekundárního (pyrrolidinový derivát) (Schéma 7a).

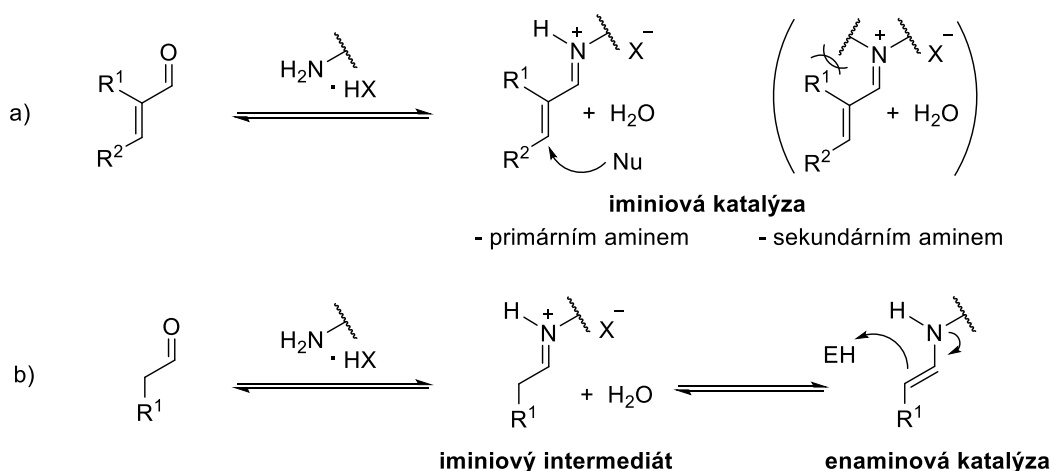


Schéma 7: Primární aminy vystupující v iminiové a enaminové katalýze.

Díky uvedeným specifickým aktivace lze rozšířit výběr reakčních partnerů v iminiové katalýze například o α -substituované enaly^{20,21} nebo enony.^{22,23} Například v práci Ishihary byly obtíže při generování iminiového intermediátu z α -substituovaného enalu překonány použitím triaminu **14** obsahující primární aminovou skupinu. Podařilo se dosáhnout kvantitativního výtěžku produktu Diels-Alderovy reakce α -acyloxyakroleinu **12** a dienu **13** s vysokou enantioselektivitou (Schéma 8).²⁴

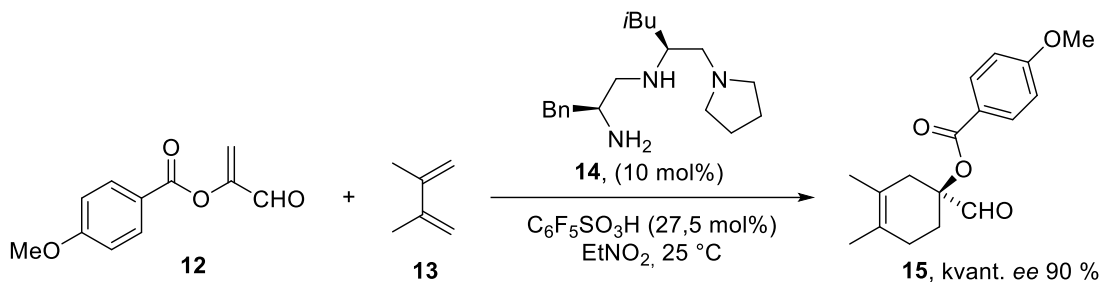


Schéma 8: Enantioselektivní Diels-Alderova reakce katalyzovaná triaminem **14**.

Rovněž iminiové ionty vhodných karbonylových derivátů lze deprotonovat na enaminy (Schéma 7b). Zpočátku byly studovány vlivy na vznik enaminů odvozených od přírodních aminokyselin,²⁵ dále byla ve skupině Pizzarella a Webera popsána aldolová reakce glykoaldehydů vedoucí k tetrózám s nízkým enantiomerním přebytkem.²⁶ Následně Amedjkouh publikoval aldolovou reakci acetonu a aromatických aldehydů úspěšně katalyzovanou (*S*)-valinem se střední enantioselektivitou.²⁷ Téměř ve stejný čas Córdova představil aminokyselinami katalyzovanou reakci aromatických aldehydů a rozličných ketonů vedoucí k β -hydroxyketonům ve vysokých výtěžcích a excelentních hodnotách optické čistoty (Schéma 9).²⁸

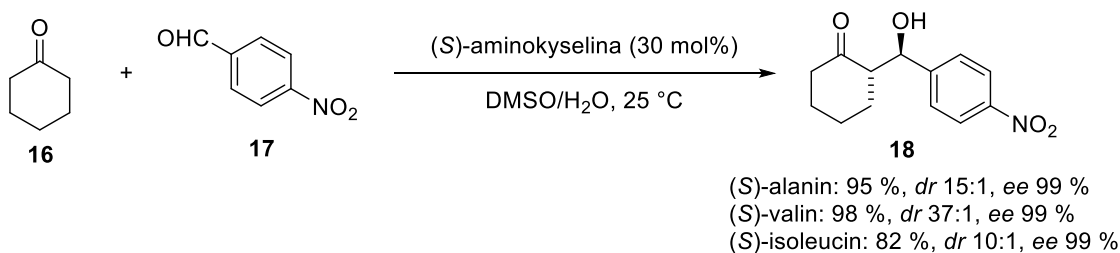
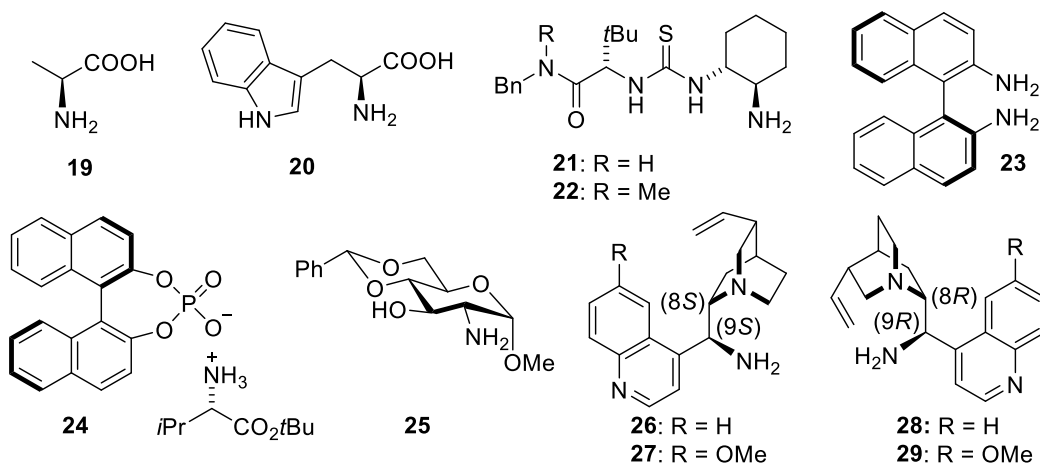


Schéma 9: Přímá aldolová reakce katalyzovaná primární aminokyselinou.

Během rozmachu katalýzy chirálními primárními aminy bylo vyvinuto velké množství organokatalyzátorů, ale jen některé se osvědčily v širším rozsahu použití. Pro přehlednost je můžeme rozdělit na: 1) přírodní primární aminokyseliny a jejich deriváty (**19–20**); 2) primární aminy odvozené od chirálních diaminů (**21–23**); 3) primární aminy obsahující chirální proti-ion (**24**); 4) primární aminy obsahující sacharidovou jednotku (**25**); 5) katalyzátory na bázi chinolinových alkaloidů (**26–29**).



Obrázek 2: Vybrané chirální primární aminy v organokatalýze.

Posledně jmenované primární aminy odvozené od chinolinových alkaloidů („Cinchona alkaloids“) našly široké využití ve funkcionalizaci stericky náročných substrátů. Od prvotních studií Chena²⁹ a Melchiorreho³⁰ do současnosti bylo publikováno velké množství prací, kde byly tyto katalyzátory úspěšně aplikovány.³¹ Za jejich oblibou stojí hlavně dobrá dostupnost obou „pseudoenantiomerů“ (**26**, **27** vs. **28**, **29** jsou deriváty přírodních látek, jejichž absolutní konfigurace je opačná pouze v poloze 8 a 9, zatímco v polohách 1, 3 a 4 nikoliv), levné výchozí látky k jejich přípravě a případná snadná modifikace různých částí katalyzátoru. Při iminiové aktivaci substrátu v kyselém prostředí mohou katalyzovat (hetero)-Michaelovy adice nukleofilů, zejména na α,β -nenasyčené ketony.^{32,33} Kromě klasických 1,4-adicí se podařilo například vyvinout proces, při kterém je aktivována δ -poloha díky prodlouženému systému π -vazeb aktivního iminiového iontu. Použitím pouze 5 mol% katalyzátoru **32** v přítomnosti kyselého kokatalyzátoru **33**, byly získány produkty 1,6-adice s vysokým enantiomerním přebytkem (Schéma 10).³⁴

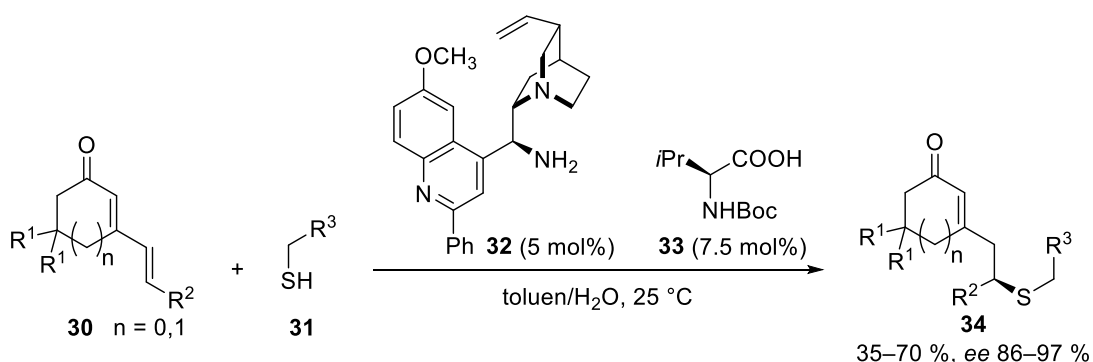


Schéma 10: 1,6-Adice katalyzovaná derivátem chinolinového alkaloidu.

Výše uvedené katalyzátory se také uplatnily v enamínové aktivaci při enantioselektivní α -funkcionalizaci enolizovatelných aldehydů a ketonů různými elektrofilů. Například Michaelova adice ketonů **36** na alkylden-malononitrily isatinu **35** probíhala s vysokou enantioselektivitou v přítomnosti aminu odvozeného od chinidinu (**29**) spolu s chirální fosforečnou kyselinou **37** (Schéma 11).³⁵

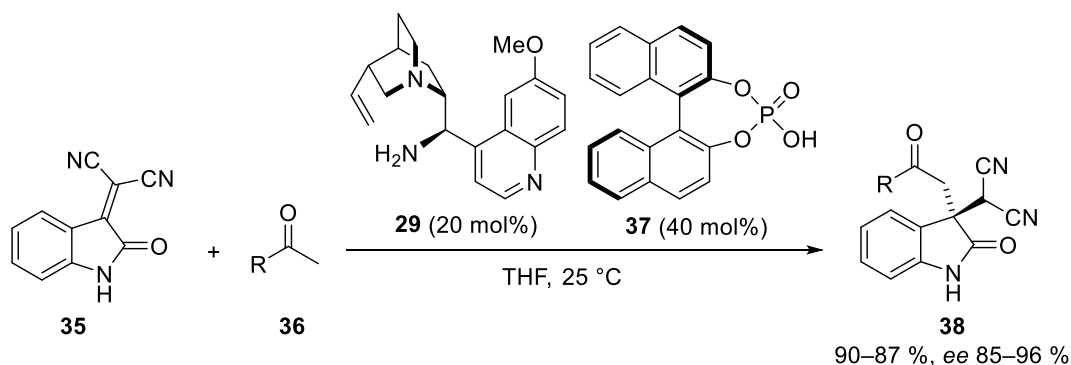


Schéma 11: *Asymetrická Michaelova adice katalyzovaná derivátem chinolinového alkaloidu.*

2.3 Terciární aminy v organokatalýze

Významnou skupinou mezi organokatalyzátory jsou terciární aminy, u kterých se uplatňuje kovalentní a nekovalentní aktivace substrátu. Působí tedy jako Lewisova nebo Brønstedova báze. Mimoto jsou známé báze obsahující dusík, které jsou odvozené od guanidinů, amidinů, imidazolů,³⁶ pyridinů, *N*-heterocyklických karbenů (NHC-karbenů) a jiných látek.³⁷ Další kategorií bází jsou katalyzátory fázového přenosu (PTC), mezi něž patří např. kvartérní amoniové a fosfoniové soli.³⁸ Zvláštní skupinou jsou tzv. superbáze schopné deprotonovat i relativně málo kyselé polohy substrátu.³⁹ V této práci se budeme zabývat pouze prvně jmenovanými terciárními aminy, detailní popis všech ostatních tříd nabízí uvedená literatura.

Kovalentní aktivace substrátu

Charakter dusíku terciárního aminu je nukleofilní, tudíž se může ochotně účastnit reakcí s karbonylovými sloučeninami nebo polarizovanou nenasycenou vazbou. Na základě použitého substrátu a typu vzniklé aktivní částice z terciárního aminu pak rozlišujeme několik aktivačních módů.

Prvním módem je acyl-ammoniová aktivace, kdy terciární amin reaguje s acylhalogenidem nebo anhydridem kyseliny za vzniku acyl-ammoniového iontu (Schéma 12).

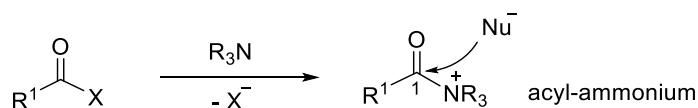


Schéma 12: *Acyl-ammoniová aktivace.*

Při tomto ději dochází ke snížení energie LUMO, pozorujeme tudíž jeho zvýšenou reaktivitu vůči nukleofilům.^{40,41} Příkladem acyl-ammoniové aktivace může být reakce α,β -nenasyceného chloridu kyseliny **39** s derivátem chinolinového alkaloidu **41** za vzniku

nenasyčené acyl-ammoniové soli, která dále reaguje s bis-nukleofilem **40** v cyklizační reakci vedoucí k prekursoru **42**, antagonisty α -1A-adrenergního receptoru (Schéma 13).⁴²

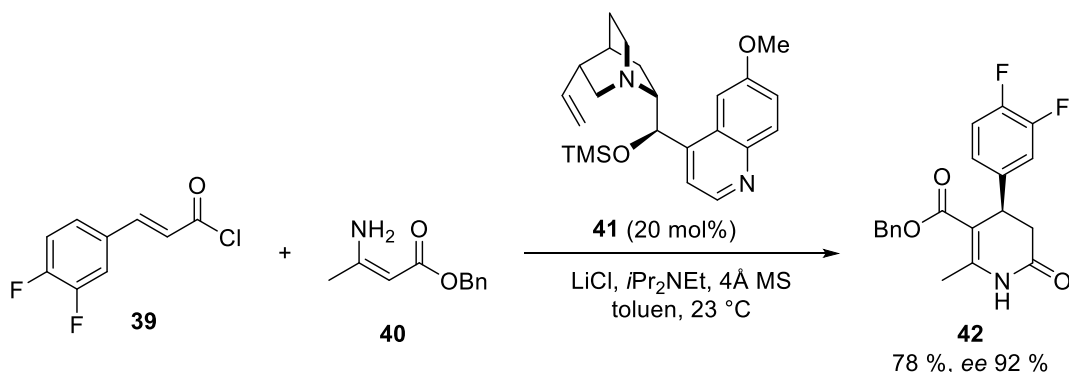


Schéma 13: Acyl-ammoniová aktivace α,β -nenasyceného chloridu kyseliny v cyklizační reakci.

Naopak v ammonium-enolátové katalýze získáváme ekvivalenty nukleofilních enolátů (zvýšená energie HOMO), které dělíme podle toho, na které místo substrátu se naváže chirální amin. Reakcí s ketenem se dusík váže do pozice 1 a mluvíme pak o C1-ammonium-enolátové katalýze (Schéma 14).

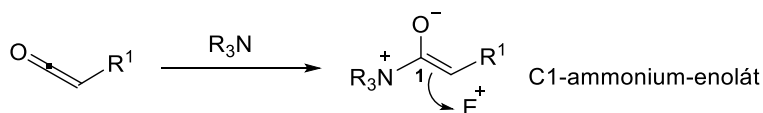


Schéma 14: Uplatnění C1-ammonium-enolátové aktivace.

V rámci této aktivace je nejvíce rozvinutá syntéza β -laktonů, β -laktamů a jejich derivátů. Prvotní studie Pracejuse and Sauera^{43,44} zabývající se dimerizací ketenu vedoucí k β -laktonům inspirovaly mnoho skupin v dalším vývoji této metodiky. Například skupina Nelsona vypracovala metodu přípravy chirálních derivátů β -laktonu z chloridu kyseliny **43** (prekursor ketenu) a aldehydu **44** za katalýzy *O*-TMS chráněným chinolinovým alkaloidem **45** v přítomnosti Lewisovy kyseliny jako kokatalyzátoru. Je-li použit druhý pseudoenantiomer **41**, získá se opačný enantiomer produktu.⁴⁵ Pro tvorbu β -laktamů **51** se namísto aldehydů jako substrátů volí dusíkatá analoga, iminy (**49**). Ty reagují ve Staudingerově reakci⁴⁶ s ammonium-enoláty generované z acylchloridů (Schéma 15).

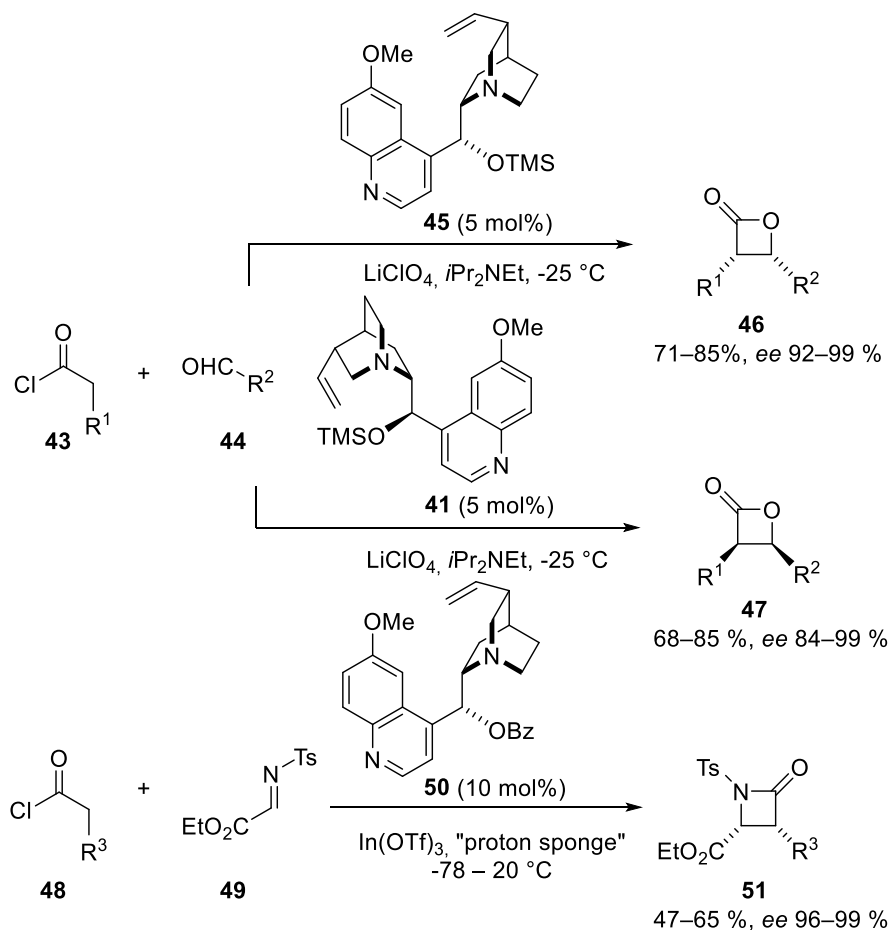


Schéma 15: Uplatnění *C1*-ammonium-enolátové aktivace v asymetrické syntéze β -laktonů a β -laktamů.

Další oblastí uplatnění *C1*-ammonium-enolátové aktivace je enantioselektivní α -halogenace karbonylových sloučenin. Příkladem může být příprava α -bromesterů **55** pomocí látky **53** jako vhodného zdroje elektrofilního bromu, kdy může být provedena vysoce enantioselektivní halogenace ammonium-enolátu generovaného z chloridu **52** a modifikovaného chinolinového alkaloidu **54** (Schéma 16).⁴⁷

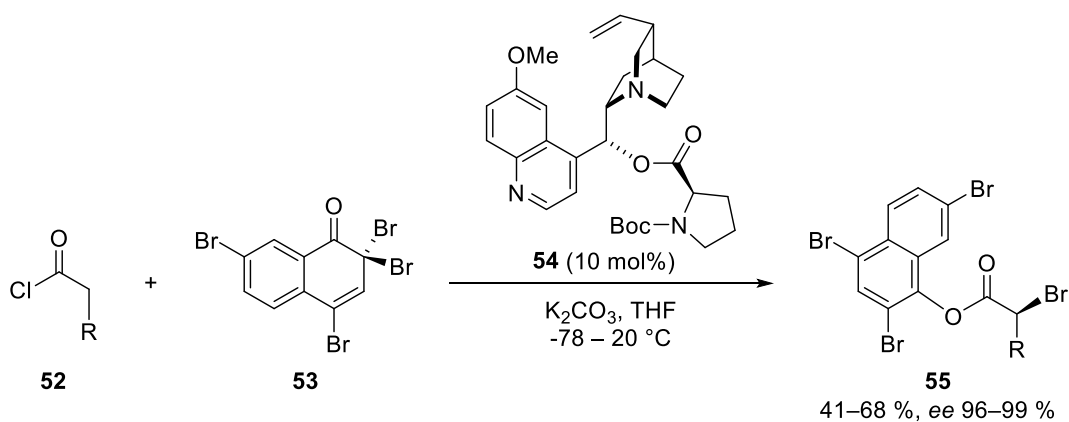


Schéma 16: *C1*-Ammonium-enolátová aktivace α,β -nenasyceného chloridu kyseliny v cyklizační reakci.

Aktivované molekuly v C2-ammonium-enolátové katalýze mohou poskytovat α -bromkarbonylové sloučeniny v přítomnosti báze (Schéma 17).

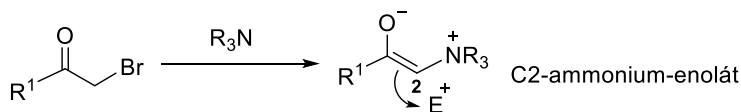


Schéma 17: C2-Ammonium-enolátová aktivace.

Na C2-ammonium-enoláty lze pohlížet rovněž jako na ammonium ylidy. Byla jim sice celkově věnována menší pozornost než jejich sírným analogům,⁴⁸ lze však najít práce zabývající se cyklopropanačními,⁴⁹ epoxidačními⁵⁰ a aziridačními⁵¹ reakcemi. Například intramolekulární cyklopropanační reakce vycházející z chloridu **56**, který s modifikovaným organokatalyzátorem **57** generuje v přítomnosti báze aktivní ylid. Ten vytvoří enolát v Michaelově adici na elektrondeficitní dvojnou vazbu a následně v dalším kroku podléhá cyklizační reakci za tvorby substituovaného cyklopropanu **58** s vysokou enantiomerní čistotou (Schéma 18).⁵²

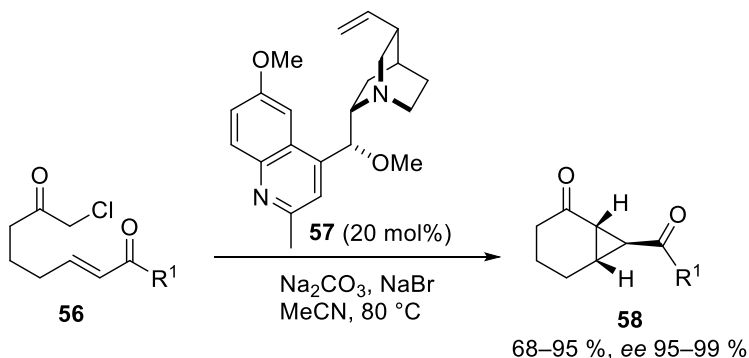


Schéma 18: C2-Ammonium-enolátová aktivace α,β -nenasyceného chloridu kyseliny v cyklizační reakci.

Když 1,4-adicí nukleofilního aminu na α,β -nenasycenou karbonylovou sloučeninu vzniká příslušný aktivovaný intermediát, jedná se o C3-ammonium-enolát (Schéma 19).^{53,54}

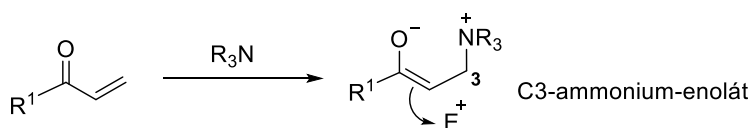


Schéma 19: C3-Ammonium-enolátová aktivace.

C3-Ammonium-enolátová katalýza se využívá při aktivaci α,β -nenasycených sloučenin obsahující elektron-odtahující skupiny v kondenzační reakci s karbonylovými sloučeninami a deriváty (aldehydy, aktivované ketony, iminy) za katalýzy terciárními aminy – souhrnně označované jako Morita-Baylis-Hillmanova (MBH) reakce. V posledních dvou dekáдах zaznamenala i stereoselektivní varianta MBH reakce znatelný rozvoj. Často jsou pro tyto transformace používány chirální katalyzátory na bázi chinolinových alkaloidů. Jedním z velmi frekventovaných je β -isokupreidin (β -ICD, **61**),

chinolinového alkaloidu (DHQD)₂PHAL **65** probíhající s vysokou enantioselektivitou a dobrými výtěžky příslušných produktů **66**.⁵⁷

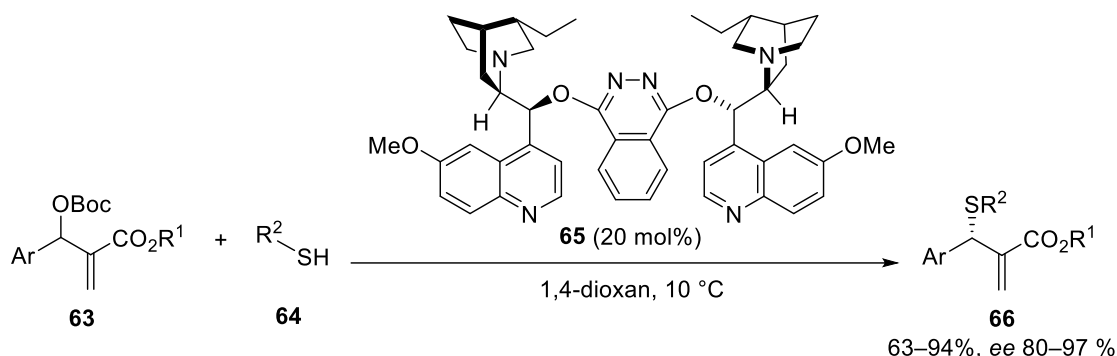


Schéma 22: Enantioselektivní allylová substituce katalyzovaná dimerním derivátem chinolinového alkaloidu.

Jinou alternativu pro aktivaci terciárními aminy skýtají deriváty allenů obsahující konjugovanou elektron-akceptorní skupinu (Schéma 23). Allenoáty (**II**) představují snadno dostupný substrát, který je možno aktivovat fosfíny,^{58,59} nebo terciárními aminy (DABCO, **I**) za tvorby C3-ammonium-enolátu **IV**. Ten může atakovat nenasycenou karbonylovou sloučeninu **III** za vzniku intermediátu **V**, jež se transformuje po přesunu protonu na α -substituovaný allenóat **VI** Rauhut-Currierovou reakcí. Pokud je R² elektron-odtahující skupina, může proběhnout následná anelační reakce poskytující produkt **VII**. Další možností je reakce **III** a **IV** ve formální [4+2] cykloadiční reakci, kdy vzniká preferenčně derivát dihydropyranu **VIII** s *trans* uspořádáním na dvojně vazbě. Smysl průběhu reakce záleží na katalyzátoru, přítomnosti různých substituentů na reaktantech a dalších okolnostech.⁵⁹

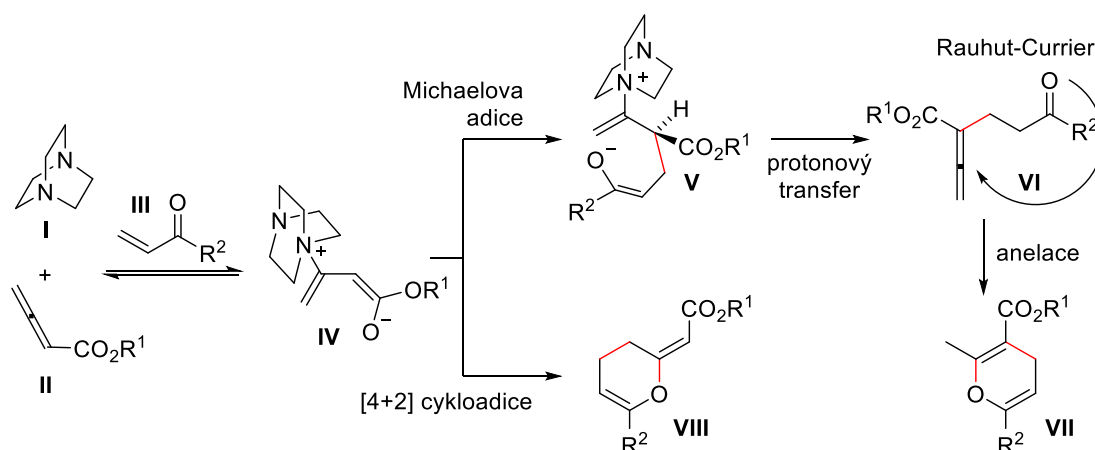


Schéma 23: Možnosti průběhu reakce aktivovaných allenóatů (pomocí terciárního aminu) s nenasycenými karbonylovými sloučeninami.

Potenciál reakce spočívá jak v rozmanitosti reaktivity allenóatů s C=X (X = O, N, C) vazbami substrátů, jako například v cykloadičních [2+2], [3+2] a [4+2] reakcích^{60,61,62}, tak v možnosti použití chirálních katalyzátorů v asymetrických syntézách. Pro ilustraci je zobrazena reakce derivátů 2,3-dioxypyrrrolidinů **67** s allenickými ketony **68** za katalýzy

chinolinovým organokatalyzátorem **69**. Produktem asymetrické [4+2] cykloadice s následnou izomerizací byly vysoce enantiomerně obohacené deriváty 4*H*-pyranu **70** získané v dobrých výtěžcích.⁶³

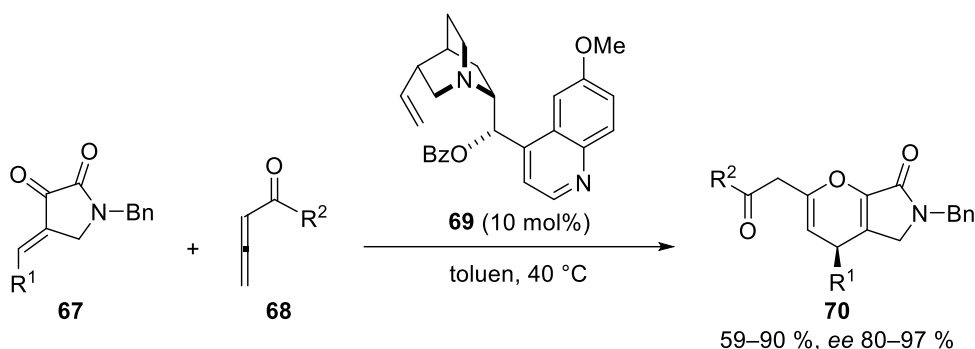
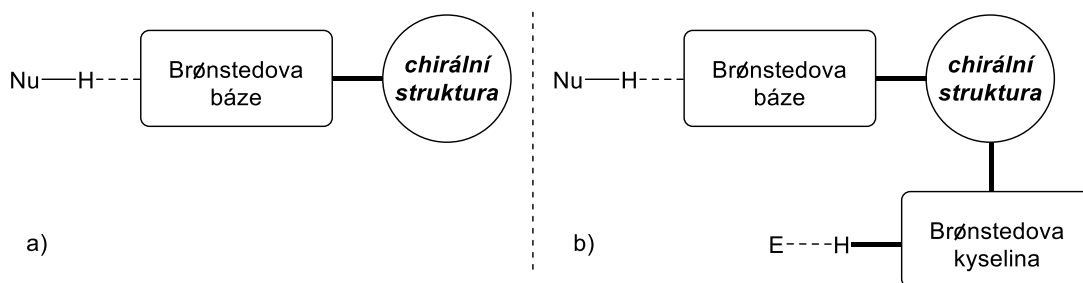


Schéma 24: *Asymetrická [4+2] cykloadice využívající aktivaci allenóátu chirálním terciárním aminem.*

Nekovalentní aktivace substrátů

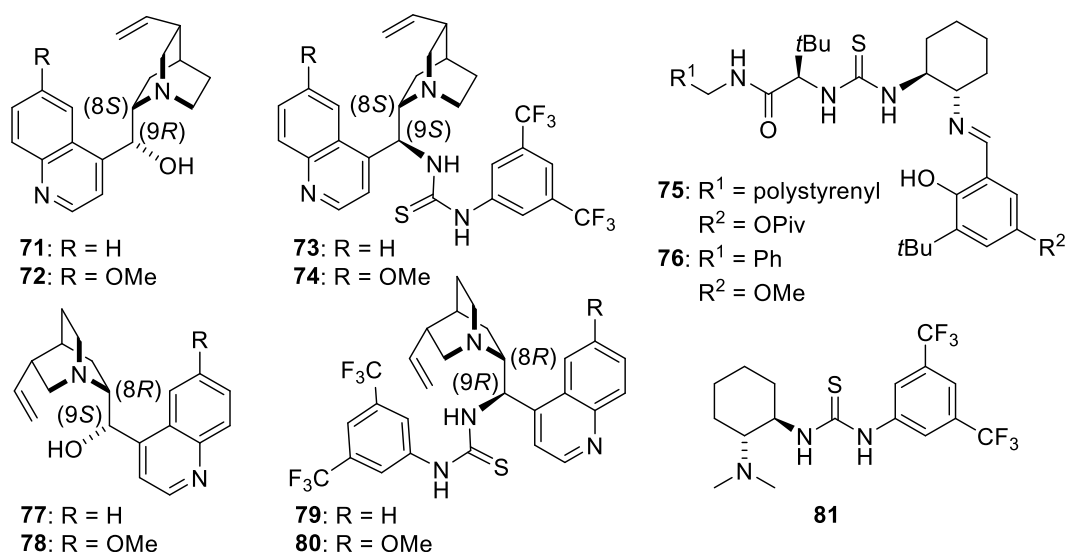
Terciární amin je z pohledu Brønstedovy teorie kyselin a zásad bazický, tudíž je schopen odebrat kyselý proton ze substrátu a tím tvořit více nukleofilní částici. Vzniknuvší iontový pár ammoniového kationtu a aniontu substrátu je však relativně rozvolněný, což není výhodné při indukci enantioselektivity v asymetrických reakcích s chirálními aminy jako organokatalyzátory (Obrázek 3a). Nové katalyzátory byly vyvíjeny s ohledem na prováděné mechanistické studie a pozorování aktivace substrátů pomocí Brønstedových bazí a donory vodíkových vazeb,^{64,65,66} které mohou být přítomny ve struktuře jednoho katalyzátoru. Takzvané bifunkční katalyzátory (Obrázek 3b) mohou aktivovat elektrofil i nukleofil zároveň, což má za následek vyšší katalytickou aktivitu, spolu se zvýšenou stereoselektivitou reakce právě díky lépe definovanému prostorovému uspořádání částic během procesu tvorby nových vazeb.⁶⁷ Vhodný donor vodíkové vazby je například hydroxylová skupina přítomná v chinolinových alkaloidech nebo též chirálních diolech (nejčastěji deriváty binaftolu a TADDOLu), a dále amidová skupina derivátů (thio)močoviny a amidů kyseliny čtverečné.⁶⁸



Obrázek 3: a) *Design katalyzátoru obsahující Brønstedovu bázi; b) Design bifunkčního katalyzátoru.*

Zajímavou skupinou jsou výše popsané chinolinové alkaloidy (nacházející se v rostlinách z rodu chinovníků), které obsahují ve své struktuře Brønstedovu bázi i kyselinu

(Obrázek 4). Některé z nich byly úspěšně použity v asymetrických transformacích.⁶⁹ Díky snadné modifikaci jejich kalatycky aktivních míst, spolu s vhodnou strukturou umožňující různá prostorová uspořádání katalyzátoru byla připravena řada jejich derivátů.⁷⁰ Mezi nejvýznamnější zástupce se řadí thiomocovinové katalyzátory představené nezávisle skupinami Chena,⁷¹ Sóose,⁷² Connona⁷³ a Dixona.⁷⁴ Oproti močovinným analogům mají všeobecně lepší rozpustnost v organických rozpouštědlech, menší sklony k dimerizaci, a tím deaktivaci katalyzátoru, a v neposlední řadě oplývají vyšší kyselostí.⁷⁵ Další široce používanou třídou bifunkčních katalyzátorů se staly cyklohexandiaminy představené skupinami Jacobsena (**75**, **76**)⁷⁶ a Takemota (**81**).⁷⁷



Obrázek 4: Vybrané chirální aminové bifunkční organokatalyzátory.

Jako bifunkční katalyzátor může vystupovat přímo nemodifikovaný chinolinový alkaloid, například chinin (**72**) nebo chinidin (**78**) použitý v enantioselektivní konjugované adici 1,3-dikarbonylových sloučenin **82** na maleinimidy **83**. Produkty obsahující dvě stereogenní centra byly získány ve vysokých výtěžcích a optické čistotě (Schéma 25).⁷⁸

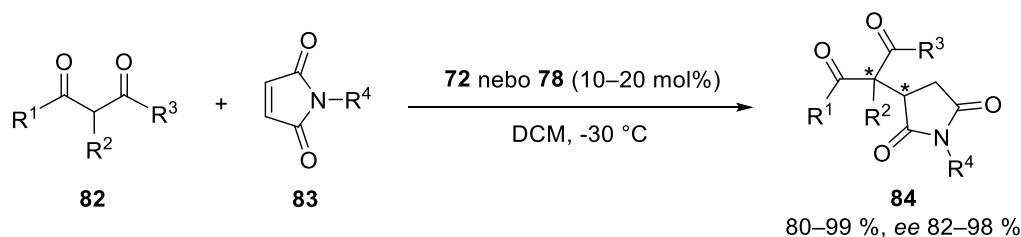


Schéma 25: Konjugovaná adice katalyzovaná chinolinovými alkaloidy sloužící jako bifunkční katalyzátory.

Vhodným bifunkčním katalyzátorem v Michaelově adici byl také například derivát 1,1'-binaftyl-2,2'-diaminu **87**. Ukázalo se, že pro efektivní průběh enantioselektivní reakce acetylacetonu (**85**) s *trans*- β -nitrostyreny (**86**) bylo dostatečné pouze 1 mol% tohoto organokatalyzátoru (Schéma 26).⁷⁹

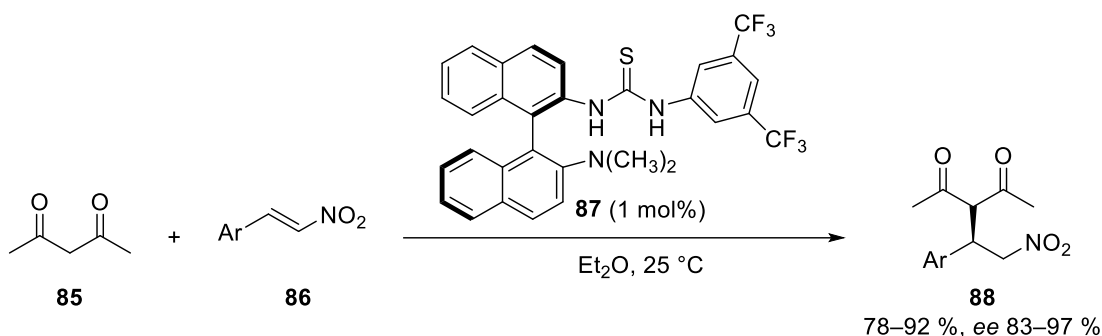


Schéma 26: Konjugovaná adice katalyzovaná derivátem 1,1'-binaftyl-2,2'-diaminu sloužící jako bifunkční katalyzátor.

Výše uvedené aktivační módy se mohou uplatnit v bezpočtu asymetrických reakcí jako například enantioselektivní konjugované adice (reakce: Michaelova⁸⁰, Mannichova⁸¹, Henryho⁸², Streckerova⁸³, Baylis-Hillmanova⁸⁴ a aldolová kondenzace⁸⁵), cykloadice⁸⁶, reakce fázového přenosu (PTC)⁸⁷, epoxidace⁸⁸, aziridinace⁸⁹ a další. Zajímavou možností je spřažení více těchto reakcí do jednoho reakčního řetězce.

2.4 Organokatalytické domino reakce v syntéze cyklických sloučenin

Klasický přístup syntézy komplexních sloučenin spočívá v postupném tvoření jednotlivých vazeb a využívání různých orthogonálních chránicích skupin. S ohledem na snahu hledat nové efektivní postupy, které snižují časovou náročnost procesů a omezují produkci chemického odpadu, nabízí reakce, při níž vzniká více vazeb v jednom kroku, efektivní způsob pro získání vysoce komplexních sloučenin. Termíny pro upřesnění charakteru vícenásobných reakcí jako jsou: „domino“, „tandemová“ nebo „kaskádová reakce“ jsou v literatuře často zaměňovány, jak poukazuje Nicolau.⁹⁰ Tietze definoval „domino reakci“,⁹¹ jako tu, při níž za stejných reakčních podmínek proběhne více reakčních kroků neboli vznikne více nových vazeb. To znamená, že proces probíhá za stejných reakčních podmínek bez přidání dalších katalyzátorů, substrátů nebo aditiv a každý další reakční krok nastává až po vytvoření reaktivního intermediátu z kroku předcházejícího. Denmark a Thorarensen však zmiňují, že většina domino reakcí, tak jak jsou definovány Tietzem, spadají do širší skupiny tandemových procesů.⁹² Dalším příbuzným termínem je „kaskádová reakce“, která se liší v tom, že při víceřadové sekvenci se mohou měnit podmínky reakce jako je například teplota, koncentrace anebo přídavek dalšího katalyzátoru, popř. substrátu.⁹³ Přes určité nejasnosti v taxonomii pojmu domino reakce, bude v této práci používán výše zmíněný Tietzeho výklad.

Domino reakce mohou být klasifikovány podle mechanismu jednotlivých kroků, který může být stejný („homo-domino reakce“) nebo rozdílný („hetero-domino reakce“). Dále dle počtu reakčních komponent účastnících se dané transformace. Označujeme je jako „jednokomponentní“, „dvoukomponentní“ a „multikomponentní“ reakce. Jiné měřítko může zohledňovat počet nových vazeb nebo komplexitu vzniklé látky.

V principu mohou v těchto reakcích vystupovat různé aktivační módy, čímž se otevírá nepřehledné množství kombinací. Organokatalyzátory umožňující široké možnosti aktivace rozličných substrátů se tedy jeví jako ideální pro aplikaci v domino reakcích. Další možností aktivace je například kombinace organokatalytického přístupu s kovovou katalýzou, čímž se ještě více rozšiřuje variabilita aktivačních módů. Tato problematika je přehledně zpracována v souhrnných člancích.⁹⁴ Jelikož popis celé problematiky je nad rámec této práce, zaměříme se jen na ilustrování možností dvoukomponentních reakcí katalyzovaných chirálními aminy vedoucím k šestičlenným (hetero)cyklům.

Domino reakce katalyzované chirálními aminy v syntéze šestičlenných cyklických sloučenin

Šestičlenný cyklus je běžně se vyskytující strukturní motiv, který můžeme najít v řadě přírodních látek jako jsou alkaloidy, terpeny, hormony, vitamíny a další důležité látky.⁹⁵ Velký zájem o syntézu vysoce funkcionalizovaných derivátů cyklohexanu je dán možnostmi jejich využití jako klíčových sloučenin v syntéze biologicky aktivních sloučenin. Právě dvoukomponentní domino reakce jsou jednou z vhodných možností pro přípravu tohoto strukturního motivu.

Jedním z prvních příkladů využití organokatalytických domino reakcí vedoucích k šestičlenným cyklům katalyzovaných aminy byla dvojitá Michaelova adice (Michael/Michaelova reakce) γ,δ -nenasyceného β -ketoesteru **89** na nitroalkany **90** v přítomnosti bifunkčního Takemotova katalyzátoru **81** spolu s 1,1,3,3-tetramethylguanidinem (TMG). Odpovídající funkcionalizované cyklohexanony **92** byly získány ve vysokých výtěžcích s dobrými enantiomerními přebytky (Schéma 27). Vyvinutá metodologie byla následně aplikována v totální syntéze (-)-epibatidinu, alkaloidu s analgetickými účinky izolovaného z kůže Pralesničky trojbarvé (*Epipedobates tricolor*).⁹⁶

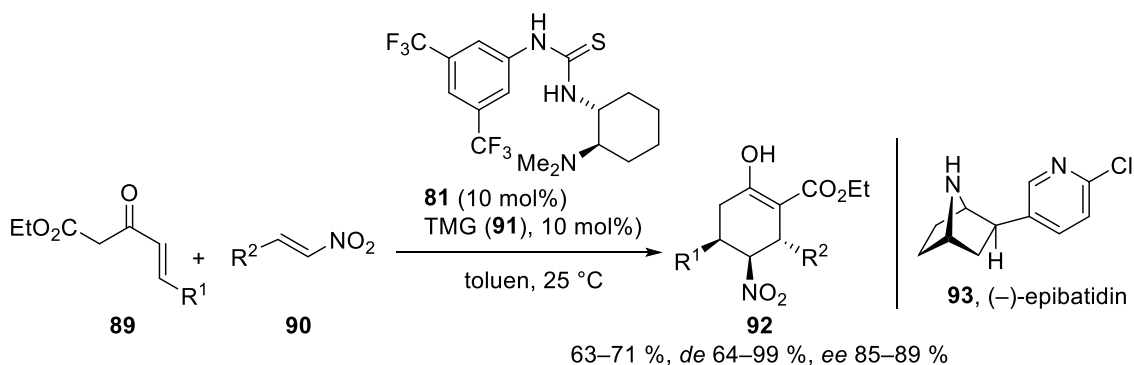


Schéma 27: Syntéza cyklohexanového derivátu **92** pomocí dvojité Michaelovy reakce.

Chirální primární amin **96** byl s úspěchem použit jako katalyzátor v reakční sekvenci Michael/Michael/retro-Michaelovy reakce mezi α,α -dikyanoalkeny **94** a α,β -nenasyceným ketonem **95a**. Získané deriváty cyklohex-2-en-1-onů **97** byly připraveny za přítomnosti aditiv v dobrých výtěžcích s velmi vysokou optickou čistotou (Schéma 28).^{29a}

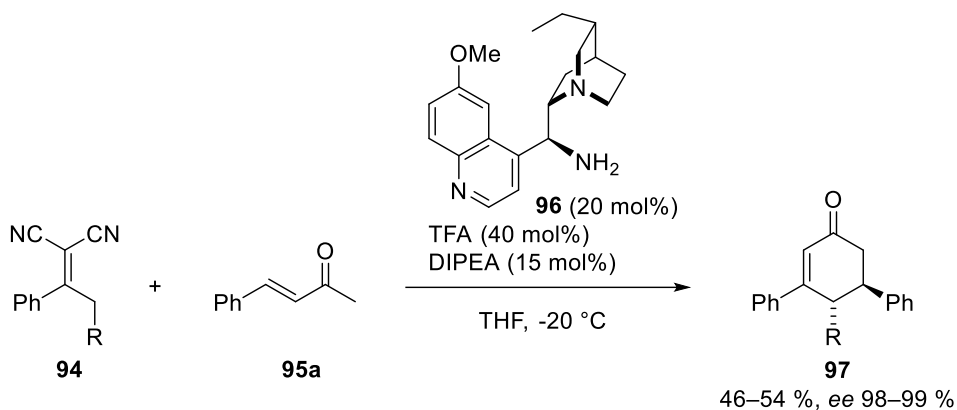


Schéma 28: Michael/Michael/retro-Michaelova reakce vedoucí k chirálním substituovaným cyklohex-2-en-1-onům.

Dalším příkladem může být Michael/Henryho reakce pentandialu **98** s derivátu nitrostyrenu **86** za katalýzy Hayashi-Jørgensenovým difenylprolinolovým derivátem **9**. Vysoce stereoselektivní reakce poskytuje v dobrých výtěžcích odpovídající cyklohexany **99** se čtyřmi stereogenními centry (Schéma 29), přičemž další stereoizomery mohou být získány jejich jednoduchými transformacemi (v přítomnosti DBU nebo SiO_2).⁹⁷

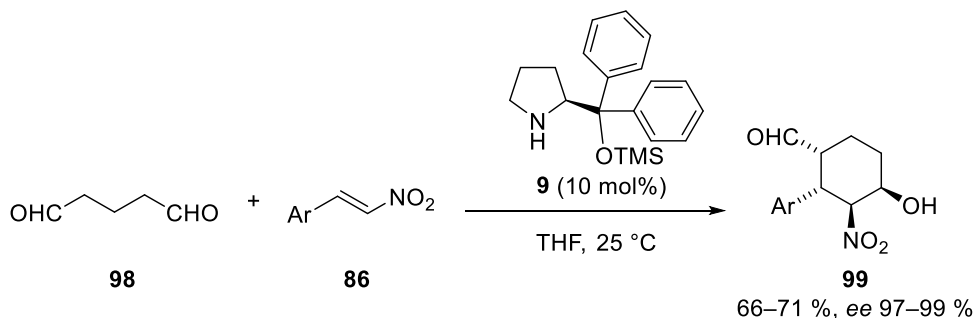


Schéma 29: Příprava chirálních substituovaných cyklohexanů se čtyřmi chirálními centry skrze Michael/Henryho reakci.

Stejný katalyzátor se uplatnil i v Michael/Morita–Baylis–Hillmanově reakci mezi enaly **100** a dienonem **101**. Reakce poskytla chirální cyklohexanonové deriváty v dobrých výtěžcích s velmi dobrou diastereoselektivitou a výbornými enantiomerními přebytky (Schéma 30).⁹⁸

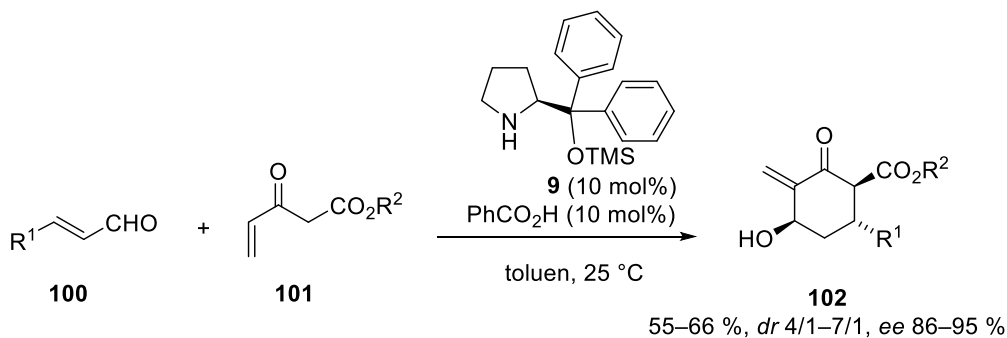


Schéma 30: Tandemová Michael/Morita–Baylis–Hillmanova reakce.

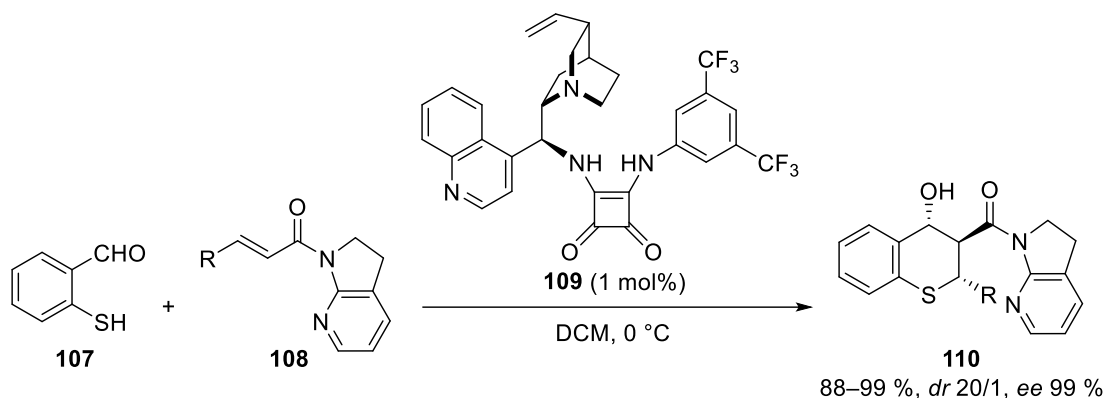


Schéma 33: Thia-Michael/aldolová reakce katalyzovaná chirálním bifunkčním katalyzátorem.

Během let byl organokatalytický přístup začleněn do nespočtu reakčních sekvencí poskytujících jednoduchý a rychlý přístup ke komplexním strukturám. Jedním z nich jsou i šestičlenné spirocykly, jejichž skelet je součástí mnoha přírodních látek a biologicky aktivních sloučenin.¹⁰² Konkrétně domino reakce představují jeden z vhodných nástrojů pro jejich syntézu.¹⁰³ Například Melchiorre¹⁰⁴ využil derivát 2-oxindolu **111**¹⁰⁵ v Michael/Michaelově reakci s enonem **112** za katalýzy primárním aminem **96** odvozeného od dihydrochininu. Byl získán derivát chirálního spirooxindolu **113** s cyklohexanonovou jednotkou v dobrých výtěžcích s excelentní stereoselektivitou reakce. Naproti tomu Gong a Wei¹⁰⁶ publikovali syntézu spirooxindolů pomocí formální [4+2] cykloadiční reakce. Z pohledu mechanismu se jedná o dvojitou Michaelovu adici probíhající mezi α -metylenindolinonem **111** a dienonem **114** za katalýzy amino-močovinovým katalyzátorem **115**. Odpovídající spirosloučenina **116** obsahující jednotku substituovaného cyklohexenu byla získána ve velmi vysokém výtěžku s výborným enantiomerním přebytkem (Schéma 34).

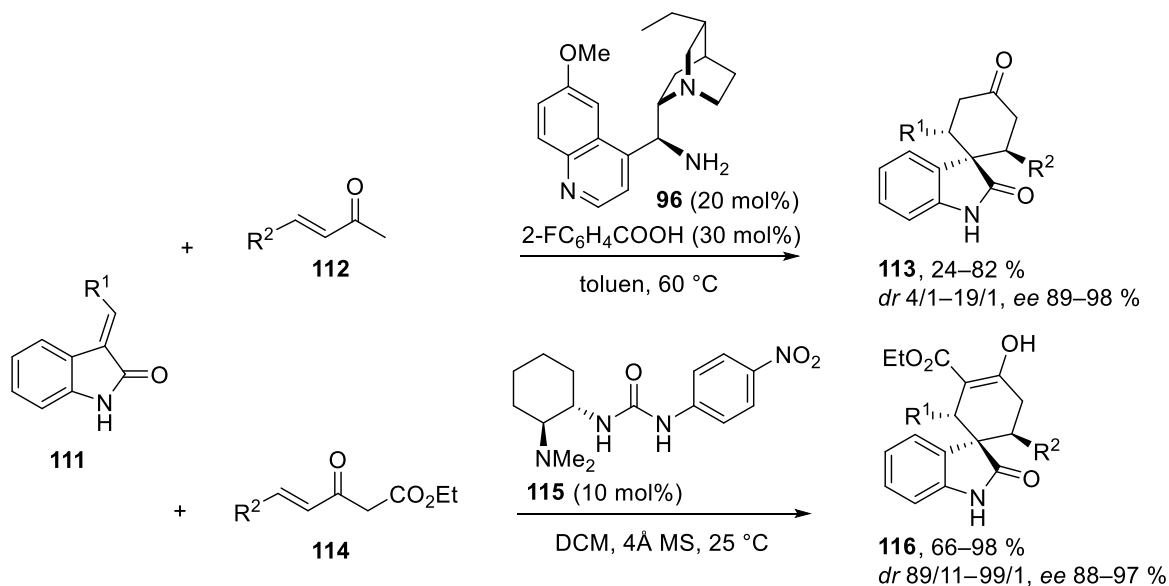


Schéma 34: Příprava různých spirosloučenin obsahující strukturální motiv 2-oxindolu.

Oba reakční partneři též mohou mít strukturální motiv bioaktivních látek, jako je tomu v uvedeném případě (Schéma 35).¹⁰⁷ Michaelův donor **118** obsahuje pyrazolonovou jednotku vyskytující se v řadě látek s biologickou aktivitou.¹⁰⁸ Spolu s malononitrilovým derivátem 2-oxindolu **117** poskytly v Michael/cyklizační reakci za přítomnosti dimerního chinolinového katalyzátoru chirální spirocyklické látky **120**. Odpovídající produkty byly získány ve výborných výtěžcích (96–99 %) s dobrým a až výborným enantiomerním přebytkem (*ee* 47–91 %) v přítomnosti pouze 1 mol% katalyzátoru **119**.

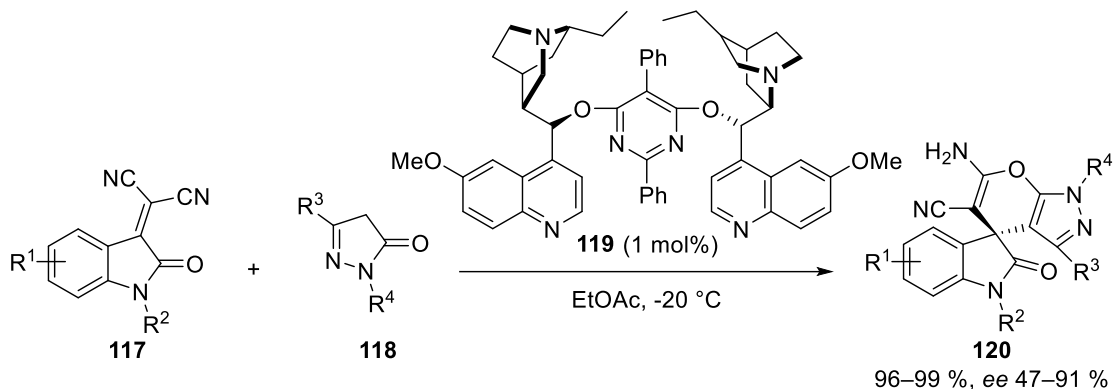


Schéma 35: Michael/cyklizační reakce derivátů 2-oxindolu a pyrazolonu.

Organokatalytické domino reakce se osvědčily také v mnoha dalších stereoselektivních transformacích vedoucím k derivátům spirochromanonů, spirodihydropyranů, spirobenzofuranonů, spiropyrazolonů a dalších¹⁰⁹, jejichž strukturální jednotky jsou přítomny v řadě bioaktivních látek. Heterocykly obsahující kyslík nebo dusík byly z pohledu asymetrické syntézy rozsáhle studovány, zatímco jejich sírným analogům byla věnována pouze malá pozornost¹¹⁰, přestože též vykazují biologickou aktivitu.¹¹¹

3 Cíle práce

Obecným cílem této práce byla příprava chirálních cyklických sloučenin za využití organokatalyzátorů obsahujících aminovou funkční skupinu. Vzhledem k poznatkům z literatury byla věnována pozornost enantioselektivní allylové substituci a dvoukomponentním cyklizacím založených na domino reakcích za asymetrické katalýzy. Dílčí cíle disertační práce byly specifikovány následovně:

1. Studium organokatalytické allylové aminace Morita-Baylis-Hillmanových (MBH) karbonátů. V rámci tohoto cíle bylo záměrem prozkoumat využití derivátů anilinu v enantioselektivní aminaci MBH karbonátů za katalýzy chirálními terciárními aminy s ohledem na výtěžek a enantioselektivitu reakce. Dílčím cílem bylo tuto metodiku dále aplikovat v syntéze opticky aktivních β -laktamů.
2. Dalším předmětem práce bylo studium stereoselektivních dvoukomponentních domino reakcí vedoucích k šestičlenným cyklům za katalýzy chirálními aminy. Úkolem bylo prozkoumání reaktivity alkyliden-derivátů sirných heterocyklů *N*-fenylrhodaninu a benzo[*b*]thiofenonu s α,β -nenasycenými aldehydy, α,β -nenasycenými ketony nebo allenóaty. Hlavní důraz byl kladen na přípravu odpovídajících cyklických sloučenin ve vysokém výtěžku a vysoké optické čistotě. Po optimalizaci reakčních podmínek bylo úkolem zjistit rozsah použití vyvinutých metod a ověřit další možné transformace připravených produktů.

4 Výsledky a diskuse

4.1 Využití allylové aminace MBH karbonátů v syntéze chirálních β -laktamů

Díky širokému výskytu strukturního uspořádání allyl-aminů v přírodních látkách a jejich biologické aktivitě je snaha o vývoj efektivních metod vedoucích k jejich přípravě. Navíc tyto aminy mohou sloužit jako užitečné prekurzory pro přípravu biologicky aktivních látek.¹¹² Z mnoha metod představuje asymetrická allylová aminace Morita-Baylis-Hillmanových (MBH) karbonátů zajímavou alternativu ke stávajícím syntetickým přístupům přípravy enantiomerně obohacených allylových aminů. Kromě výše popsané katalýzy terciárními aminy,¹¹³ může být tato reakce katalyzována například fosfíny¹¹⁴ nebo komplexy přechodných kovů.¹¹⁵ Konkrétně allylová aminace deriváty anilinu za katalýzy chirálními komplexy palladia byla popsána skupinou K. Dinga^{115d-e}, avšak organokatalytická varianta této transformace nebyla v literatuře dosud publikována.

Proto byla v naší skupině navržena reakce MBH karbonátu s derivátem anilinu za katalýzy chinolinovými katalyzátory, kterou rozpracoval v pilotní studii Dr. Michal Šimek v rámci své diplomové práce.¹¹⁶ Zabýval se optimalizací navržené organokatalytické reakce a její aplikací v syntéze biologicky aktivních látek. Hledání vhodných podmínek zahájil na β -isokupreidinem (β -ICD) katalyzované reakci MBH karbonátu s anilinem chráněným Cbz skupinou. Byl zkoumán vliv koncentrace výchozích látek, různých rozpouštědel a teploty s ohledem na výtěžek a enantiosektivitu reakce. Dále byly studovány vlivy dalších organokatalyzátorů, chránících skupin anilinu a esterů MBH karbonátu na efektivitu transformace. Ze získaných výsledků vyplynulo, že optimalizovaná reakce probíhá s anilinem chráněným 2-nitrofenylsulfenylovou skupinou (Nps) **121a** a MBH karbonátem **122a** v toluenu při laboratorní teplotě za katalýzy komerčně dostupným β -isokupreidinem (**61**) vedoucí k produktu **123a** ve výtěžku 96 % a enantiomerní čistotě 62 % *ee* po dvou dnech (Schéma 36).

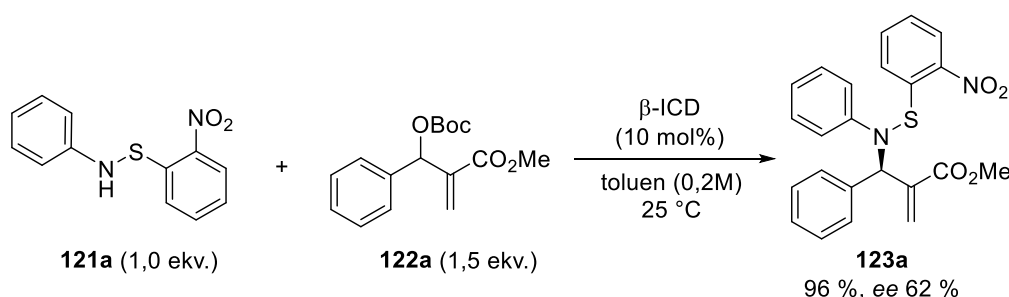


Schéma 36: Optimalizovaná reakce Dr. Michalem Šimkem vedoucí k opticky aktivnímu allylovému aminu.

Tyto podmínky byly dále použity pro přípravu prekurzorů, které sloužily v syntéze bioaktivní molekuly ezetimibu užívaného pro léčbu zvýšené hladiny cholesterolu. Chránicí skupina allylového aminu byla odstraněna v kyselých podmínkách (HCl v Et₂O) a získaný enantiomerně obohacený amin (*ee* 58 %) byl transformován na derivát β -

laktamu pomocí organocinátého činidla $\text{Sn}[\text{N}(\text{TMS})_2]_2$. Poté byla v několika krocích dokončena totální syntéza ezetimibu.

Mým úkolem bylo studium rozsahu použití dané reakce, hledání možností získání produktů s vyšším enantiomerním přebytkem a vývoj celkově efektivnějšího postupu přípravy derivátů β -laktamů.

Nejprve byla připravena série různě substituovaných aromatických aminů ochráněných 2-nitrofenylsulfenylou skupinou (Schéma 37).¹¹⁷ Ty byly získány v dobrých výtěžcích s výjimkou látek **121b**, **121d**, **121i** z důvodu obtížné separace pomocí sloupcové chromatografie.

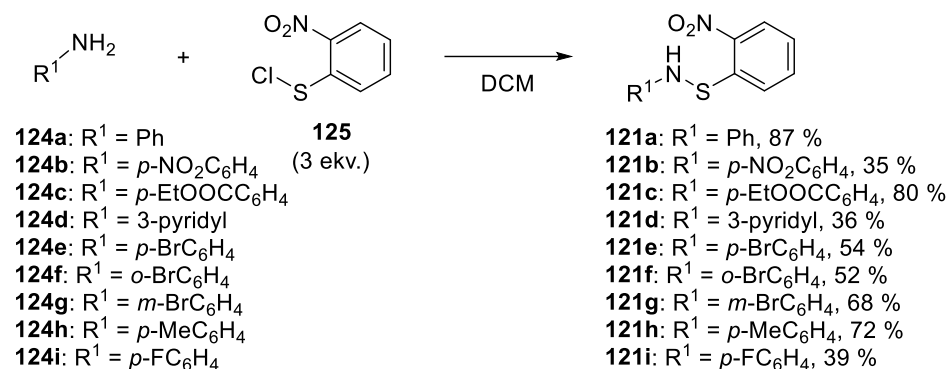


Schéma 37: Příprava anilinů chráněných 2-nitrofenylsulfenylou skupinou.

MBH karbonáty byly připravovány standardní dvoukrokovou metodou zahrnující přípravu MBH alkoholů **128a–h** reakcí příslušného aldehydu **126a–h** s methyl-akrylátem **127** v přítomnosti DABCO. V dalším kroku bylo provedeno chránění příslušného MBH alkoholu reakcí s Boc_2O za katalýzy DMAP.¹¹⁸ Izolované výtěžky jsou uvedeny po dvou krocích (Schéma 38).

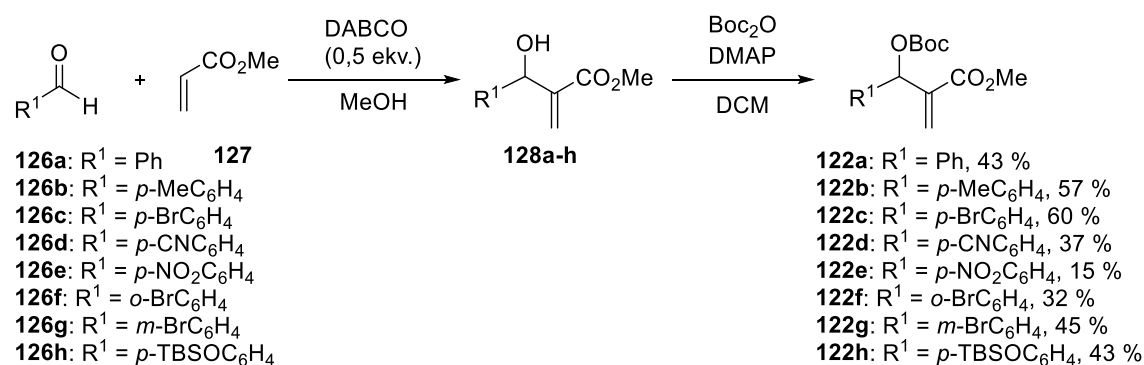
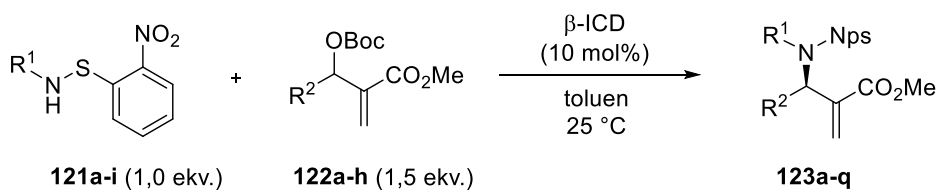


Schéma 38: Příprava substituovaných aromatických MBH karbonátů.

Následně byl studován rozsah organokatalytické allylové aminace v optimalizovaných podmínkách (Tabulka 1). Karbonáty nesoucí *para*-substituované aromatické kruhy poskytovaly ve sledované reakci s aminem **121a** excelentní výtěžky produktů s dobrými hodnotami optické čistoty v rozmezí 61–78 % *ee* (Tabulka 1, Reakce 2–5). V případě substituce aromatického kruhu MBH karbonátu atomem bromu v *ortho* poloze bylo pozorováno prudké snížení enantioselektivity reakce (Tabulka 1, Reakce 6), pravděpodobně díky sterickým nárokům, což je ve shodě s podobnými příklady z literatury.¹¹⁹ Substituce v *meta* poloze již takový vliv na enantioselektivitu neměla (Tabulka 1, Reakce 7). Obdobný trend byl pozorován i u druhého reakčního partnera, kdy s chráněným *ortho*-substituovaným anilinem **121f** byl produkt reakce získán ve výborném výtěžku, avšak s velmi nízkým enantiomerním přebytkem (Tabulka 1, Reakce 12). Ostatní aromatické i hetero-aromatické aminy **121** vykazovaly konzistentní výsledky bez větších odchylek. Pouze u anilinu **121h** substituovaném elektrondonorní skupinou (*p*-Me) byla pozorována snížená hodnota *ee*. Z důvodu zvýšené nukleofility aminu dochází k výraznému urychlení reakce a snížení enantioselektivity reakce.

Dále bylo pozorováno, že při měření enantiomerního přebytku produktů aminace rozpuštěných v isopropanolu pomocí HPLC docházelo nahodile k částečné krystalizaci racemátu, a tím pádem obohacení roztoku o jeden enantiomer. Tohoto faktu bylo využito i preparativně, kdy byly získány produkty **123a-d** se zvýšenou optickou čistotou 82 až 99% *ee* v dobrých výtěžcích. U některých látek (**123e,k,q**) však byly pokusy o zvýšení jejich enantiomerní čistoty pomocí krystalizace neúspěšné i při použití jiných rozpouštědel a jejich směsí.

Tabulka 1: Zjištění rozsahu použití studované reakce při optimalizovaných podmínkách.



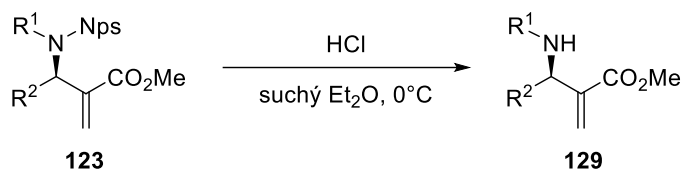
Reakce	R ¹	R ²	Produkt	Výtěžek [%]	Ee [%] ^a
1	Ph	Ph	123a	96 (72) ^b	62 (82) ^b
2	Ph	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	123b	96 (45) ^b	61 (92) ^b
3	Ph	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	123c	96 (60) ^b	78 (99) ^b
4	Ph	<i>p</i> -CNC ₆ H ₄	123d	96 (63) ^b	75 (97) ^b
5	Ph	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	123e	90	62 ^c
6	Ph	<i>o</i> -BrC ₆ H ₄	123f	96	30
7	Ph	<i>m</i> -BrC ₆ H ₄	123g	60	63
8	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	Ph	123h	96	51
9	<i>p</i> -EtOOC C ₆ H ₄	Ph	123i	96	52
10	3-pyridyl	Ph	123j	96	53
11	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	Ph	123k	96	56 ^c
12	<i>o</i> -BrC ₆ H ₄	Ph	123l	96	16
13	<i>m</i> -BrC ₆ H ₄	Ph	123m	96	52
14	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	Ph	123n	96 ^d	32 ^d
15	<i>p</i> -FC ₆ H ₄	Ph	123o	96	57
16	Ph	<i>p</i> -TBSOC ₆ H ₄	123p	96	57
17	<i>p</i> -FC ₆ H ₄	<i>p</i> -TBSOC ₆ H ₄	123q	95	58 ^c

^a Určeno pomocí chirální HPLC. ^b Po krystalizaci z *i*PrOH.

^c Po krystalizaci se ee produktu nezměnilo. ^d Doba reakce 10 h.

U vybraných produktů **123** byla odstraněna chránicí 2-nitrofenylsulfenylová skupina pomocí chlorovodíku v suchém Et₂O¹²⁰ (Tabulka 2) za tvorby allylových aminů **129** s velmi dobrými výtěžky (78–86 %). Při reakci nedocházelo ke změnám hodnoty enantiomerních přebytků, ani nebyly pozorovány žádné nežádoucí vedlejší reakce (např. desilylace substrátu **123q**). V další snaze o hledání možností zvýšení optické čistoty produktů se u vybraného aminu **129q** podařilo krystalizací ze směsi *i*PrOH/H₂O (9/1, v/v) zvýšit enantiomerní přebytek na 83 % v neoptimalizovaných podmínkách.

Tabulka 2: Štěpení 2-nitrofenylsulfenylové skupiny vedoucí k allylovým aminům **129**.

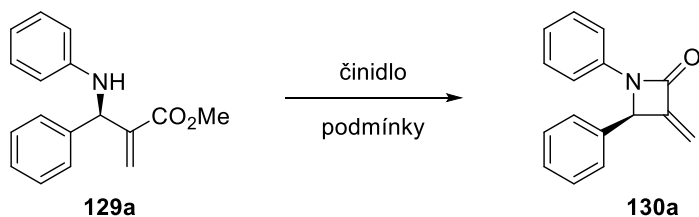


Reakce	R ¹	R ²	Produkt	Výtěžek [%]	Ee [%] ^a
1	Ph	Ph	129a	80	43
2	Ph	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	129b	80-85	62 (92)
3	Ph	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	129c	84-86	78 (99)
4	Ph	<i>p</i> -CNC ₆ H ₄	129d	81-84	77 (98)
5	Ph	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	129e	82	61
6	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	Ph	129k	78	55
7	<i>p</i> -FC ₆ H ₄	<i>p</i> -TBSOC ₆ H ₄	129q	83 (12) ^b	57 (83) ^b

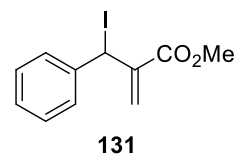
^a Určeno pomocí chirální HPLC. ^b Po krystalizaci z *i*PrOH/H₂O.

Z literatury je známo několik postupů, jak se získanými β-aminoestery **129** uskutečnit cyklizaci vedoucí k derivátům β-laktamů, které vystupují v řadě syntéz jako prekurzory k medicíně hodnotným látkám.¹²¹ Jednou z možností je použití silných bází (LDA, LiHMDS a dalších). Bohužel se použití těchto bází na cyklizaci látky **129a** ukázalo jako neefektivní. U reakcí provedených při -78° C byla pozorována prakticky nulová konverze a se zvýšením teploty reakce poskytla komplexní směs blíže neurčených produktů. V prostředí *t*BuOK rozpuštěném v suchém THF docházelo pouze k částečné hydrolyze esteru. Naproti tomu trimethylsilyl jodid (TMSI) v podmínkách popsanych pro vznik β-laktamu^{121d} transformoval aminoester **129a** pravděpodobně na jodid **131** (zjištěno pomocí LC-MS), avšak k tvorbě látky **130a** nedocházelo. Metoda vyvinutá Roskampem^{121e} jako jediná poskytla požadovaný produkt v 75% výtěžku (Tabulka 3, Reakce 5).

Tabulka 3: Hledání vhodného činidla pro cyklizaci β -aminoesterů **129a** na β -laktamy.

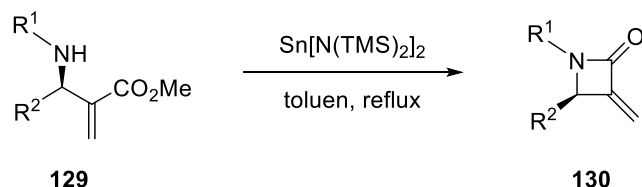


Reakce	Činidlo	Podmínky	Výtěžek [%]
1	LDA	THF, -78–0 °C	n.d.
2	LiHMDS	THF, -78–0 °C	n.d.
3	<i>t</i> BuOK	THF, 0 °C	n.d.
4	TMSI	CCl ₄ , 50 °C	n.d.
5	Sn[N(TMS) ₂] ₂	toluen, reflux	75



Bohužel tato reakce trpěla nepříliš dobrou reprodukovatelností výtěžků zejména kvůli vysokým nárokům práce s cínatým komplexem, který je velmi citlivý na stopy vlhkosti a kyslíku (Tabulka 4, Reakce 1 a 5). Dále nastal problém u derivátu **129e** obsahující nitroskupinu, která byla velmi pravděpodobně komplexem cínaté soli částečně redukována (dle TLC, detekce ninhydrinem) a k žádané cyklizaci nedocházelo.

Tabulka 4: Příprava vybraných β -laktamů pomocí komplexu cínaté soli.



Reakce	R ¹	R ²	Produkt	Výtěžek [%]	Ee [%] ^a
1	Ph	Ph	130a	0-75	43
2	Ph	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	130b	34	62
3	Ph	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	130c	stopy	n.d.
4	Ph	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	130e	0	n.d.
5	<i>p</i> -FC ₆ H ₄	<i>p</i> -TBSOC ₆ H ₄	130q	40-88	58

^a Určeno pomocí chirální HPLC.

Z výše uvedených důvodů byla navržena alternativní cesta pro přípravu β -laktamů, vedoucí přes β -aminokyseliny. Saponifikace vybraných esterů **129** byla provedena reakcí s hydroxidem lithným ve směsi THF/H₂O přes noc při laboratorní teplotě s téměř kvantitativním výtěžkem. Ester **129a** byl vybrán jako modelová látka pro přípravu β -laktamů. Ve dvoukrokové syntéze byla získána nejprve odpovídající β -aminokyselina,

kteřá následně reagovala s vybranými činidly v podmínkách pro přípravu peptidů (Tabulka 5).¹²² Reakce s DCC ani BOP neposkytla žádané cyklické amidy. S potěšením jsme zjistili, že v přítomnosti 2-chlor-1-methylpyridinium jodidu, známém též jako Mukaiyamovo činidlo¹²³, vzniká příslušný β -laktam **130a** v 60% výtěžku.

Tabulka 5: Cyklizace β -aminokyseliny za využití činidel pro syntézu peptidů.

Reakce	Činidlo	Podmínky	Výtěžek [%]
1	DCC	THF, 25 °C	stopy
2	BOP	Et ₃ N, MeCN, 80 °C	stopy
3		Et ₃ N, DCM, 25 °C	60%

Následně byla metoda aplikována na sérii derivátů allylaminů **129a–d,k,q** ve dvoukrokové syntéze bez izolace meziproductů. Připravené β -laktamy **130a–d,k,q** byly získány se zachováním optické čistoty v dobrých výtěžcích (54–66 %), s výjimkou látky **130q** (Tabulka 6). Její nízký výtěžek (18 %) byl způsoben vznikem nečistot pozorovaných na TLC během prvního kroku – saponifikace.

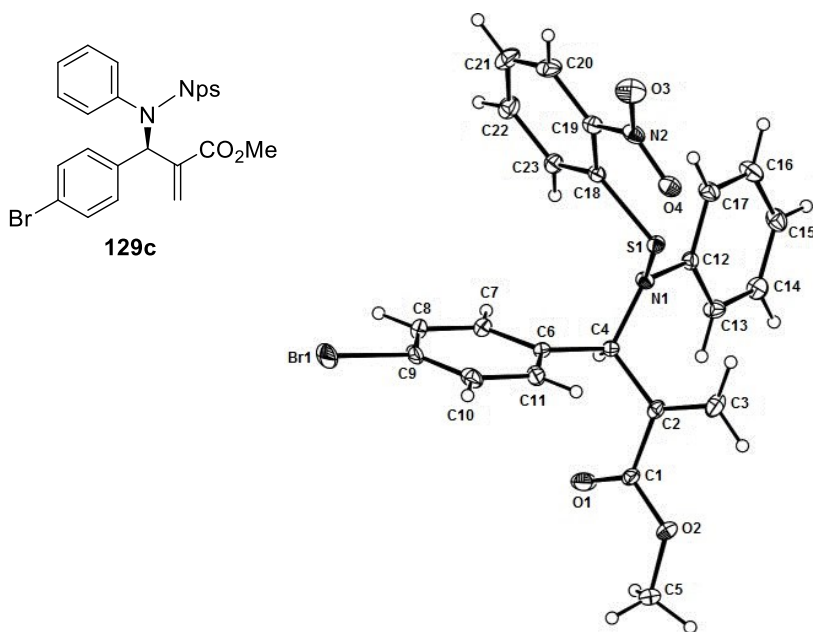
Tabulka 6: Příprava β -laktamů **130** dvoukrokovou syntézou.

Reakce	R ¹	R ²	Produkt	Výtěžek [%]	Ee [%] ^a
1	Ph	Ph	130a	60	43
2	Ph	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	130b	62	93
3	Ph	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	130c	64	99
4	Ph	<i>p</i> -CNC ₆ H ₄	130d	66	98
5	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	Ph	130k	54	55
6	<i>p</i> -FC ₆ H ₄	<i>p</i> -TBSOC ₆ H ₄	130q	18	58

^a Určeno pomocí chirální HPLC.

Jak bylo již dříve uvedeno, získané enantiomerně obohacené látky **123** představují hodnotné prekurzory v syntézách, jako je tomu například u derivátu α -metylen- β -laktamu **130q**. V publikované práci naší skupiny¹²⁴ se podařilo čtyřkrokovou syntézou z této látky připravit ezetimib používaný k léčbě vysoké hladiny cholesterolu.¹²⁵

Pro potvrzení struktury a konfigurace na chirálním centru allylového aminu **129** byla provedena rentgenostrukturní analýza. Krystal vhodný pro tuto analýzu se podařilo připravit pomalým odpařováním roztoku opticky čisté látky **129c** ze směsi *i*PrOH/H₂O (25/1, v/v) během 2 týdnů za chladu (6 °C). Absolutní konfigurace na stereogenním centru byla určena jako (*R*) (Obrázek 5).



Obrázek 5: Rentgenostrukturní analýza produktu **129c**.

Výsledky získané z rentgenostrukturní analýzy odpovídají všeobecně přijímanému průběhu po sobě jdoucí S_N2'/S_N2' substituce pozorované u allylových substitučních reakcí MBH karbonátů katalyzovaných deriváty chinolinových alkaloidů.¹²⁶ V prvním kroku chirální terciární amin **61** reaguje s MBH karbonátem **122a** za vzniku kvarterní amoniové soli **I** z níž odstupuje Boc skupina. Následně dojde ke vzniku intermediátu **II** za uvolnění oxidu uhličitého a *tert*-butoxidového aniontu. Tento anion může deprotonovat nukleofil **121**, a tím jej aktivovat v následné stereoselektivní adičně-elimináční reakci s intermediátem **II**. Poté ze vzniklého intermediátu **III** odstupuje molekula katalyzátoru **61** a vzniká chirální allylamin **123a** (Schéma 39).

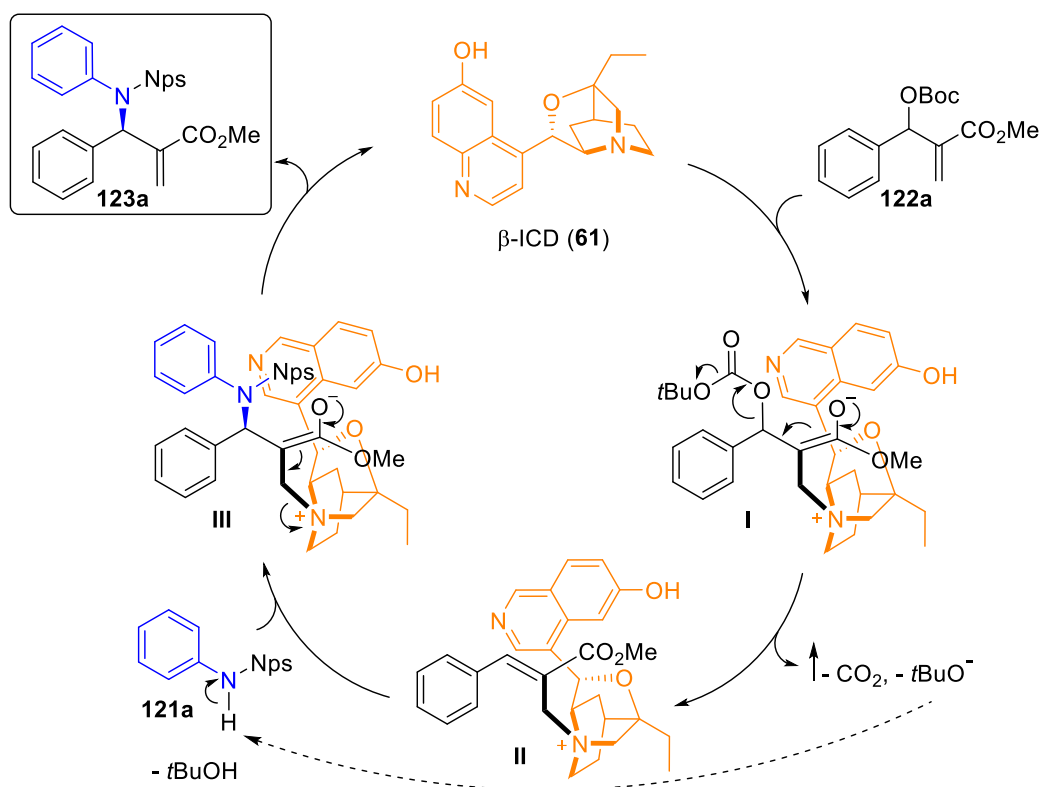


Schéma 39: Předpokládaný reakční mechanismu allylové aminace MBH karbonátů za katalýzy β -ICD.

4.2 Dvojitá Michaelova adice v syntéze spirocyklických *N*-fenylnhodaninů

V naší laboratoři se dlouhodobě zabýváme organokatalytickými domino reakcemi, které patří k efektivnějším procesům na přípravu cyklických sloučenin obsahujících stereogenní centra. Ve skupině prof. Veselého byly publikovány kaskádové reakce¹²⁷ benzo[*b*]thiofen-2-onu nebo *N*-fenylnhodaninu s enaly nebo aromatickými dienony katalyzované chirálními aminy. Strukturní motivy zmíněných heterocyklů se objevují v různých bioaktivních látkách.¹²⁸ Cílem této práce bylo rozvinout studovanou problematiku s výše uvedenými sirnými heterocykly o další organokatalytické reakce vedoucí k opticky čistým látkám.

Proto byla navržena reakce alkylden-*N*-fenylnhodaninu **131** s aromatickým enalem **132** obsahujícím v *ortho* poloze hydroxylovou skupinu. Při katalýze chirálním aminem byl předpokládán vznik šestičlenného spirocyklického produktu **133** obsahující chromanový motiv. Syntéza spirocyklických látek obsahujících tuto strukturní jednotku byla popsána i s jinými alkylden-heterocykly.¹²⁹

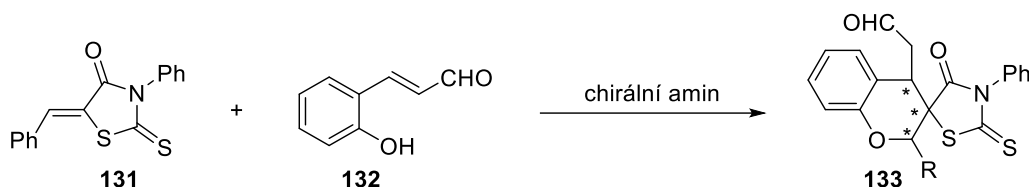


Schéma 40: Navržená organokatalytická reakce alkylden-*N*-fenylnhodaninu s enalem.

Na začátku byl syntetizován *N*-fenylnhodanin nesoucí alkyldenovou jednotku pomocí Knoevenagelovy kondenzace *N*-fenylnhodaninu **134** s deriváty benzaldehydu **135a,b** v přítomnosti piperidinu a kyseliny octové.¹³⁰ Alkylden **131a-b** byly získány v dobrých výtěžcích ve formě čistého (*Z*)-izomeru.

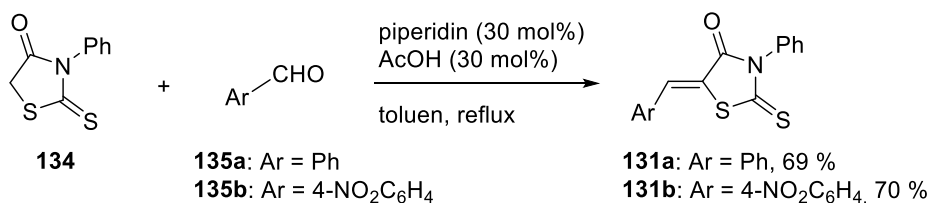


Schéma 41: Příprava derivátů alkylden-*N*-fenylnhodaninu.

Hydroxyenal **132** byl syntetizován Wittigovou reakcí ze salicylaldehydu s odpovídajícím ylidem **137** dle literatury¹³¹ jako čistý (*E*)-izomer.

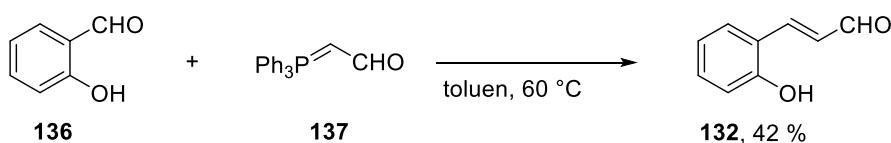
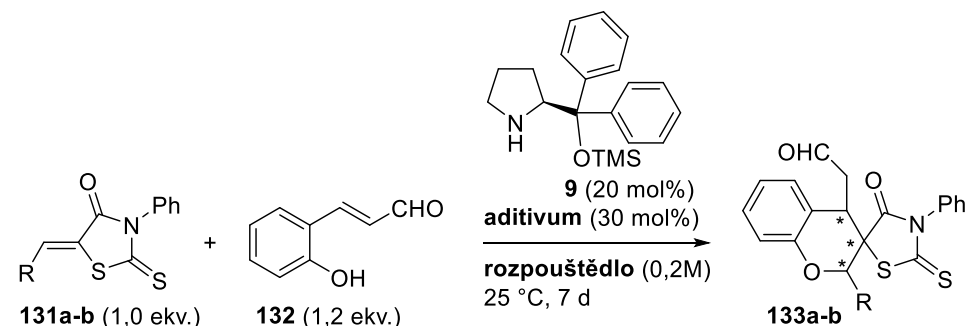


Schéma 42: Příprava hydroxyenalu **132**.

V rámci hledání vhodných reakčních podmínek byla testována různá rozpouštědla při reakci **131a-b** s **132** za katalýzy Hayashi-Jørgensenovým katalyzátorem (**9**) s přidavkem octanu sodného při laboratorní teplotě (Tabulka 7).

Tabulka 7: Hledání vhodných podmínek pro organokatalytickou cyklizační reakci.



Reakce	R	Rozpouštědlo	Katalyzátor	Aditivum	Výtěžek[%]
1	Ph	toluen	9	NaOAc	11
2	Ph	CHCl ₃	9	NaOAc	15
3	Ph	THF	9	NaOAc	5
4	Ph	DMF	9	NaOAc	stopy
5	Ph	MeOH	9	NaOAc	n.d.
6	Ph	CHCl ₃	7	NaOAc	stopy
7	Ph	CHCl ₃	9	NaOAc ^a	20
8	Ph	CHCl ₃	9	NaOAc ^b	21
9	Ph	CHCl ₃	9	AcOH	14
10	4-NO ₂ C ₆ H ₄ -	CHCl ₃	9	NaOAc	n.d.

^a Použito 100 mol% octanu sodného.

^b Použito 2,0 ekv. enalu **132** a 100 mol% octanu sodného.

Ve všech sledovaných rozpouštědlech reakce nedosáhla plné konverze výchozích látek na produkt (dle TLC) ani po sedmi dnech (Tabulka 7, reakce 1–5). Pokusy o zjištění konverze výchozích látek pomocí NMR byly ztíženy velmi komplexními spektry, kde se vzájemně překrývaly signály výchozí látky a produktů, a proto bylo od stanovení konverze touto metodou upuštěno. Po sedmi dnech byla reakční směs zakoncentrována a produkty byly izolovány pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu. Při separaci byla získána bohatá směs látek s velmi podobným R_f, která byla analyzována pomocí ¹H NMR a LC-MS. Směs obsahovala tři diastereomery cyklické látky **133a** (určeno pomocí LC-MS), z důvodu překryvu téměř všech píků v NMR spektrech nebylo možné s jistotou určit jejich vzájemný poměr. Spolu s nimi byly přítomny blíže neurčené vedlejší látky (do 5 % dle NMR). Pravděpodobně jednou z nich mohl být například produkt jednonásobné Michaelovy adice. Z výše uvedených důvodů jsou hodnoty výtěžků uváděné u **133a** jsou pouze orientační.

Reakce poskytla nízké výtěžky směsi produktů o stejném R_f v mírně polárních rozpouštědlech, kdy v chloroformu jich bylo získáno nejvíce (Tabulka 7, Reakce 2), zatímco v silně polárním DMF byly pozorovány pouze stopy produktů a v MeOH reakce neprobíhala vůbec (Reakce 4, 5). Z důvodu nízké konverze výchozí látky na produkty a tvorby směsi diastereomerů byla pozornost upřena na zvýšení výtěžků, a tudíž jsme se měřením stereoselektivity transformace v tomto stadiu výzkumu nezabývali. Pro další optimalizaci reakčních podmínek byl vybrán CHCl_3 jako rozpouštědlo, v němž byla provedena reakce za katalýzy komerčně dostupným MacMillanovým katalyzátorem (Tabulka 7, Reakce 6). Bohužel tento katalyzátor nebyl v reakci efektivní a byly izolovány pouze stopy produktu **133a**. Zaměřili jsme se tudíž na modifikaci reakčních podmínek v přítomnosti původně použitého Hayashiho katalyzátoru. Zvýšení množství octanu sodného na 100 mol% mělo za následek mírný nárůst výtěžku (Reakce 7). Dále byl zvýšen molární přebytek hydroxyenalu **132** na dva ekvivalenty vůči alkyliden-derivátu *N*-fenylrhodaninu (Reakce 8). Vliv této změny byl zanedbatelný, výsledky s předchozím pokusem byly prakticky srovnatelné. Proto jsme sledovali vliv změny aditiva, kdy byla použita kyselina octová namísto octanu sodného (Tabulka 7, Reakce 9). Avšak ani tato obměna nepřinesla zjevné zvýšení efektivity transformace. Výběr více aktivovaného alkyliden derivátu **131b** nesoucí 4-nitrofenyl skupinu mělo za následek vznik komplexní reakční směsi, kterou se nepodařilo rozdělit pomocí sloupcové chromatografie, ačkoliv bylo použito několik elučních směsí.

Z důvodu výše uvedených neuspokojivých výsledků této studované reakce bylo od dalších pokusů upuštěno a byla navržena principiálně obdobná reakce, avšak s jinými reakčními partnery.

4.3 Dvojitá Michaelova adice v syntéze spirocyklických benzo[b]thiofenonů

Díky předešlým zkušenostem naší vědecké skupiny zabývající se organokatalytickými reakcemi vedoucí k chirálním cyklickým sloučeninám se zaměřením na heterocykly obsahující síru a zkušenostem z výše uvedeného projektu s transformací alkyliden-*N*-fenylnhodaninů, byla navržena reakce alkyliden-benzothiofenonů **138** s enony **95**. Cílem bylo prozkoumat možnost provedení této transformace za katalýzy chirálními primárními aminy aktivující obecně méně reaktivní enony vedoucí ke spirocyklickým látkám **139** obsahující šestičlenný cyklus se třemi stereogenními centry (Schéma 43).

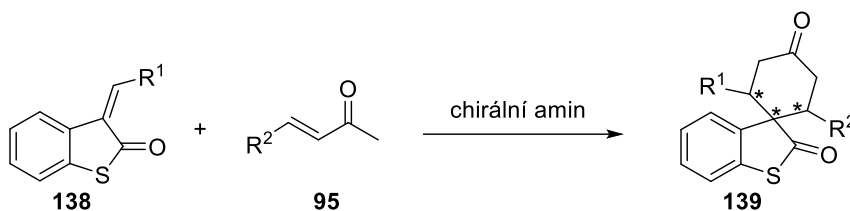


Schéma 43: Navržená organokatalytická reakce alkyliden-benzothiofenonu s enonem za katalýzy primárním aminem.

Pro přípravu 3-alkyliden-benzothiofenonů **138** byla zvolena Wittigova reakce dionu **140a** s *in situ* generovaným ylidem¹³² z fosfoniové soli **141** nebo dostupným ylidem **143** (Schéma 44).¹³³ Fosfoniové soli byly připraveny obecnou metodou z odpovídajících bromidů a trifenylofosfinu.¹³⁴ Dion **140a** je komerčně dostupný, avšak kvůli jeho vysoké ceně byl také syntetizován metodou optimalizovanou v naší laboratoři.¹³⁵ Očekávaný průběh reakce v poloze 3, který je popsán¹³⁶ pro kyslíkaté, dusíkaté i sирné heterocykly byl však jiný. V případě sирných derivátů byly izolovány látky **142a–h** s nově vzniklou dvojnou vazbou v poloze 2. Tuto zvláštnost jsme odhalili až zpětně díky přípravě derivátu nesoucím nitrilovou skupinu, kdy byly tentokrát izolovány oba možné regioizomery, z nichž u 2-alkyliden derivátu **142h** byla struktura potvrzena rentgenostrukturní analýzou ukazující (*Z*)-konfiguraci alkyldienové jednotky. Podobně tomu bylo u 2-alkyliden derivátu s ethyl-karboxylátem **142e**, přičemž 3-regioizomer **138m** byl připraven pomocí Knoevenagelovy kondenzace benzothiofen-2-onu s ethyl-gyloxalátem (Schéma 47). Porovnáním NMR spekter látek **142e** vs. **138m** a **142h** vs. **138n** bylo potvrzeno, že Wittigovou reakcí vzniká přednostně regioizomer s alkyldienovou jednotkou v poloze 2 daného heterocyklu. U obou dvojic byl v ¹H NMR spektru pozorován posun singletu vodíku dvojně vazby náležící 2-alkylidenové jednotce o 0,2 ppm níže ve srovnání s jejich 3-alkyliden regioizomerem. Též se projevil silný anizotropní efekt dvojně vazby 3-alkylidenu na blízký atom H-4 aromatického heterocyklu. Dle nedávno publikovaného článku¹³⁷ byla srovnávána reaktivita isatinu (dusíkatý derivát) a thioisatinu (**140a**) vůči nukleofilům. Bylo zjištěno a testováno, že ačkoliv je poloha 3 více elektrofilní, může u thioisatinu v některých případech probíhat reakce do polohy 2, díky vlivu sousedního atomu síry, který může efektivně stabilizovat záporný náboj na kyslíku skrze polarizaci.

Další deriváty byly připraveny v průměrných výtěžcích 25–74 %, nízký výtěžek látky **142c** byl způsoben velmi obtížnou separací při sloupcové chromatografii. Sloučeninu

142f se nepodařilo získat v čisté formě sloupcovou chromatografií ani krystalizací a derivát **142i** nesoucí nitro skupinu se nepodařilo Wittigovou reakcí připravit kvůli již dříve popsané nestabilitě odpovídajícího ylidu.¹³⁸

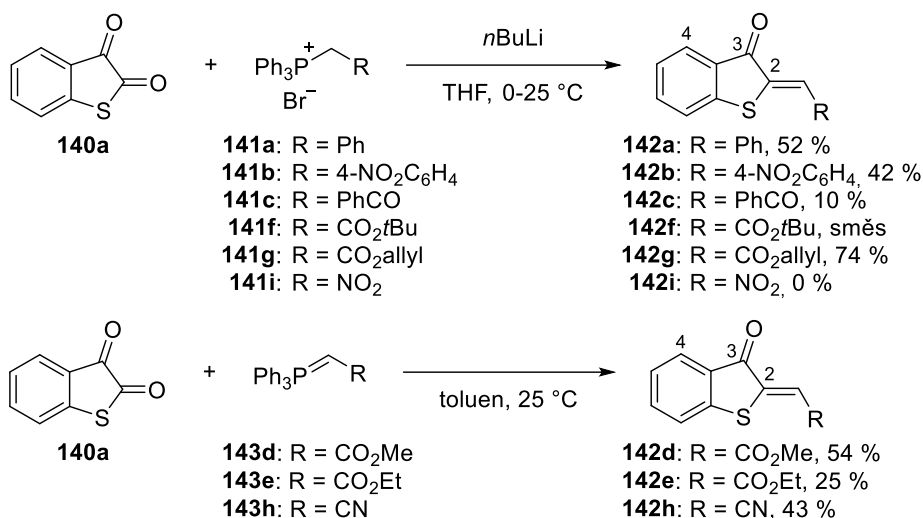


Schéma 44: Příprava 2-alkyliden-benzo[b]thiopen-3-onů **142** Wittigovou reakcí.

Benzothiofenony substituované na aromatickém jádře bylo nutné připravovat z odpovídajících thiolů výše popsanou metodou (příprava dionu **140a**) a následnou Wittigovou reakcí. Při acylaci methylthiofenolů a následné Friedel-Craftsově acylaci izolované diony **140a-e** obsahovaly malé množství nečistot (cca 5 % dle NMR), proto nejsou výtěžky uvedeny. Velmi pravděpodobně se jednalo o vedlejší produkt vzniklý reakcí oxalylchloridu s dvěma ekvivalenty thiolu. Kromě toho reakcí 3-methylthiofenolu (**144c**) vznikala směs látek **140c** a **140d**, která se nejevila dle TLC jako separovatelná, a proto byla použita do následné reakce. Výsledný 4-methyl derivát **142k** se podařilo oddělit sloupcovou chromatografií a derivát **142l** se musel pro chromatografií dočistit krystalizací (Schéma 45).

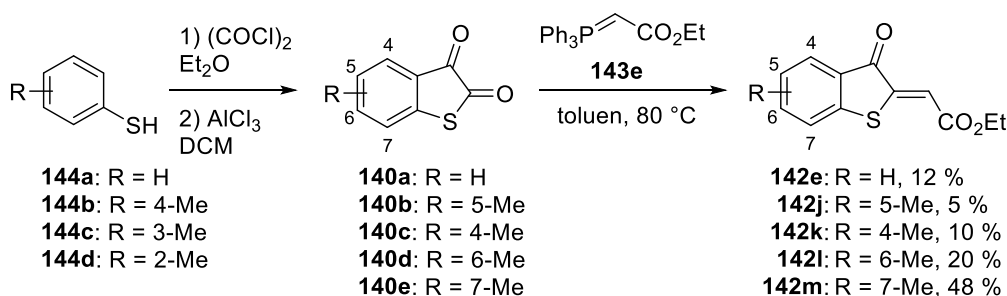


Schéma 45: Syntéza 2-alkyliden-benzothiofenonů substituovaných na aromatickém jádře.

V přípravě 2-alkyliden derivátů **142n** je možné postupovat alternativním způsobem vycházející z 4-bromthiofenolu. Ten byl *S*-alkylován ethyl-bromacetátem **145a**¹³⁹ za vzniku esteru **146**, který byl přečištěn destilací. Dále saponifikační reakcí¹⁴⁰ byla získána kyselina, ze které byl připraven acylchlorid, který dále reaguje ve Friedel-Craftsově

acylaci v přítomnosti chloridu hlinitého. Izolovaný nepříliš stabilní cyklický produkt **147** reagoval s ethyl-glyoxalátem **148** v Knoevenagelově kondenzaci za katalýzy piperidinem.¹⁴¹ Výsledný alkyliden-derivát **142n** byl izolován jako (*Z*)-izomer v celkovém výtěžku 32 % po pěti krocích.

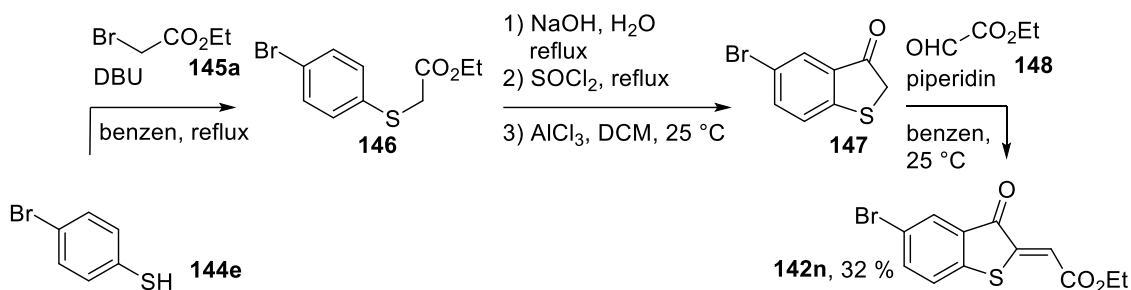


Schéma 46: Alternativní cesta přípravy 2-alkyliden-benzothienonu **142n**.

Syntéza 3-alkyliden-benzo[*b*]thiofen-2-onů **138** spočívala v Knoevenagelově reakci benzo[*b*]thiofen-2-onu s příslušnými aldehydy **150c** a **148** obsahujícími elektronakceptorní skupiny (Schéma 47). 3-Alkyliden derivát **138c** nesoucí 4-nitrofenylovou skupinu byl připraven standardní metodou za přítomnosti piperidinu¹⁴² ve výborném výtěžku 88 % jako směs *E/Z*-izomerů. Alkyliden s esterovou skupinou **138m** se dle publikovaných podmínek¹⁴³ za katalýzy morfolinem s kyselinou octovou v poměru 1:1 připravit nepodařilo, vznikala obtížně dělitelná směs produktů. Použití soli morfolinu a silnější trifluoroctové kyseliny vedlo k získání nepříliš stálému produktu **138m** po dvojnásobné sloupcové chromatografii ve výtěžku 21 %. Třetí derivát **138n** byl získán dříve popsaným postupem využívajícím Wittigovu reakci.

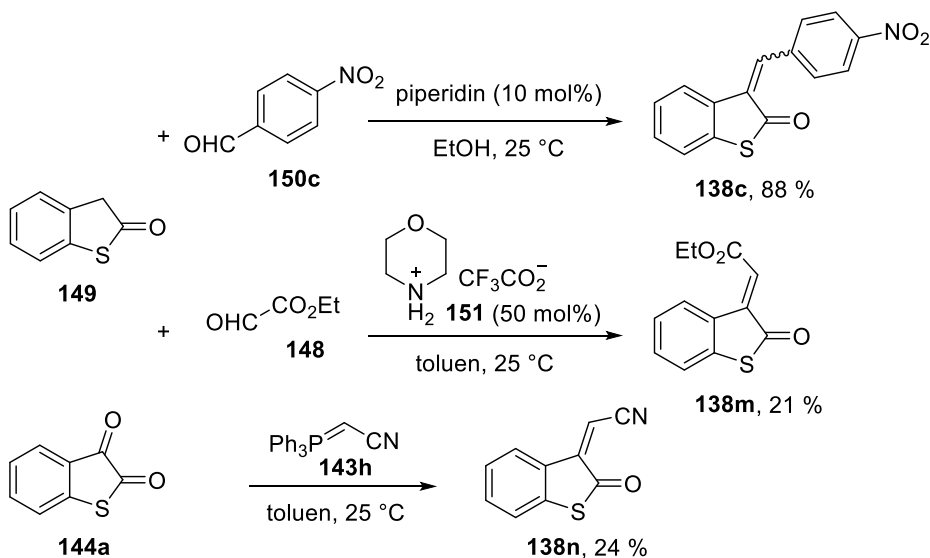


Schéma 47: Příprava vybraných derivátů 3-alkyliden-benzo[*b*]thiofen-2-onu.

Dále byly syntetizovány vybrané enony **95** aldolovou kondenzací příslušných aldehydů s acetonem za katalýzy morfolinium-trifluoroacetátem **151**,¹⁴⁴ který byl připraven acidobazickou reakcí dříve v naší laboratoři. Stejně tak některé enony **95b–e,g,h** byly

připraveny kolegy, a proto jsou uvedeny jejich výtěžky pro přehled v závorkách (Schéma 48).

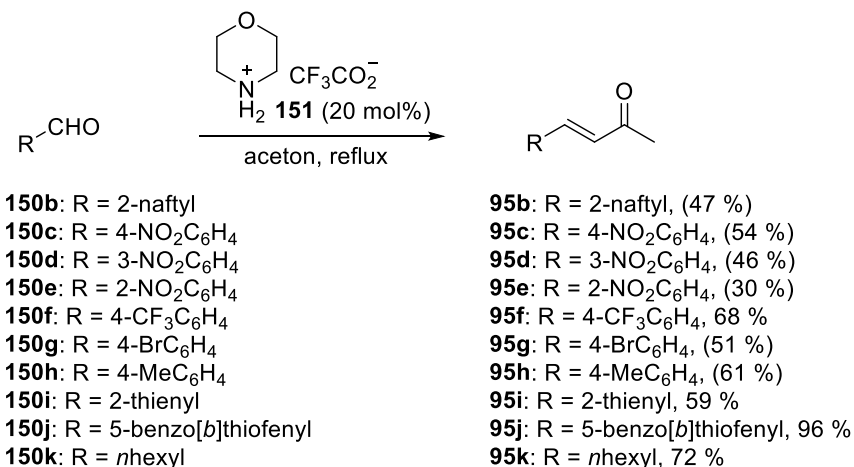


Schéma 48: Příprava enonů **95** aldolovou kondenzací.

Výchozí aldehyd **150j** pro přípravu enonu **95j** nesoucí 5-benzo[*b*]thiofenylovou skupinu byl získán popsanou Bouveaultovou reakcí příslušného bromidu s *i*PrMgCl·LiCl a čerstvě destilovaným DMF.¹⁴⁵ (*E*)-1,4-Difenylobut-3-en-2-on (**95i**) byl syntetizován dle literatury¹⁴⁶ aldolovou reakcí 1-fenylpropan-2-onu s benzaldehydem v přítomnosti hydroxidu sodného a přečištěn krystalizací.

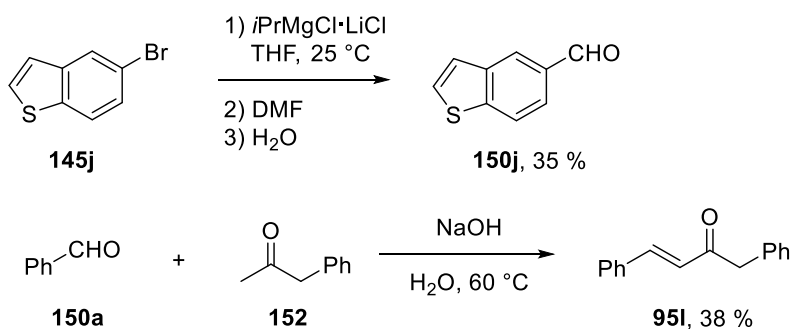


Schéma 49: Syntéza karbaldehydu **150j** a aldolová kondenzace vedoucí k enonu **95i**.

Vybrané primární aminy odvozené od chinolinových alkaloidů byly již syntetizovány v předchozích projektech dle známého postupu¹⁴⁷, avšak zvolená série diaminů byla připravena z odpovídajících chráněných aminokyselin postupem popsáním v literatuře.¹⁴⁸ Příslušná chráněná aminokyselina **153** reagovala s primárním nebo sekundárním aminem (**154**, resp. **155**) v přítomnosti dicyklohexylkarbodiimidu (DCC) za vzniku aminoamidu, jehož chránicí Boc skupina byla odstraněna *in situ* generovanou kyselinou chlorovodíkovou v methanolu. Vzniklé aminoamidy **156–160** byly získány filtrací přes krátký sloupec silikagelu a použity do další reakce bez další izolace, proto u nich není výtěžek uveden. Výjimkou je aminoamid **156**, který byl přečištěn sloupcovou chromatografií z důvodu jeho použití v organokatalytické reakci. Následnou redukcí pomocí LiAlH₄ byly získány diaminy **161–165**. Souhrnné výtěžky po třech krocích se

pohybovaly v rozmezí 20–42 % kromě látky **165**, která byla nedopatřením částečně odpařena při odstraňování rozpouštědel za sníženého tlaku (Schéma 50).

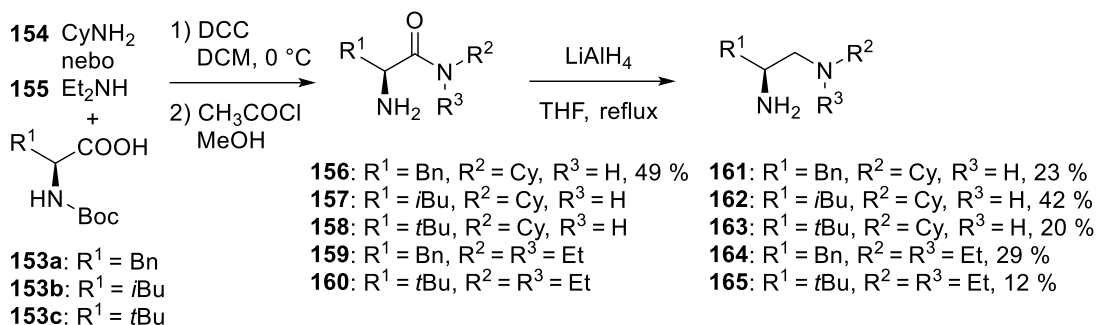
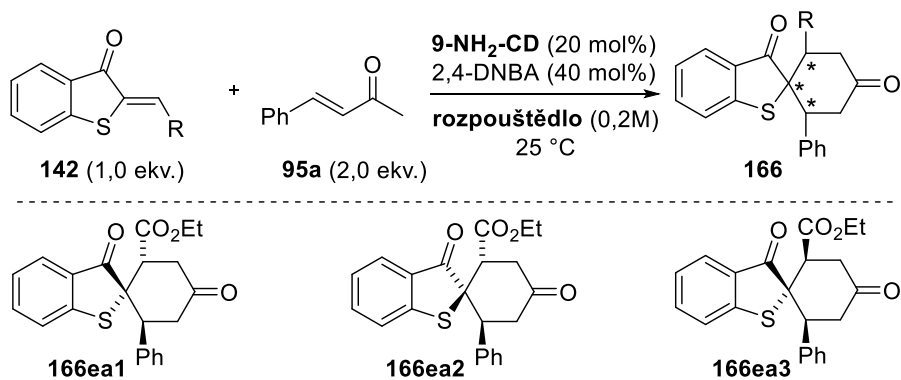


Schéma 50: Příprava aminoamidových a diaminových katalyzátorů odvozených od aminokyselin.

S ohledem na naše předešlé zkušenosti a znalosti z literatury s podobnými reakcemi^{149,150} byl prvotní experiment syntézy opticky aktivních spiro-sloučenin katalyzován primárním aminem odvozeným od 9-*epi*-cinchonidinu **26** (9-NH₂-CD) za přítomnosti 2,4-dinitrobenzoové kyseliny (2,4-DNBA) v toluenu. S alkylden-derivátem **142a** nesoucím fenylovou skupinu reakce neposkytla produkt **166** ani po 7 dnech (Tabulka 8, Reakce 1). Abychom zvýšili reaktivitu substrátu, byl v modelové reakci testován alkylden **142e** s elektronakceptorní ethoxykarbonylovou skupinou, která již dostatečně aktivovala elektronově chudší s ní sousedící uhlík v cyklizační reakci. Po čtyřech dnech bylo dosaženo plné konverze a výsledný produkt byl získán ve vysokém výtěžku jako směs tří diastereomerů **166ea1**, **166ea2**, **166ea3** (dle ¹H NMR). Diastereoselektivita byla s preferenčním vznikem látek **166ea1** a **166ea2**, z nichž prvně jmenovaný derivát spiro-sloučeniny byl připraven s dobrým enantiomerním přebytkem (Tabulka 8, Reakce 2).

Nejprve byla provedena studie vlivu rozpouštědla na výše uvedenou organokatalytickou reakci. Z Tabulky 8 vyplývá, že zatímco výtěžky jsou prakticky ve všech případech stejné, reakční doba a stereoselektivita reakce jsou znatelně ovlivněny. V chlorovaných a polárních protických rozpouštědlech reakce dosáhla plné konverze až za sedm dní se špatnou diastereoselektivitou a nižšími výtěžky (Tabulka 8, Reakce 3 a 5). Na druhou stranu polární aprotická a etherická se ukázala jako vhodnější (Reakce 4, 6–9). Nejlepších výsledků ze zvolených rozpouštědel bylo dosaženo v 1,4-dioxanu, zejména s ohledem na stereoselektivitu, kdy diastereomery produktu byly získány v poměru 13.4/4.0/1 a majoritní (**166ea1**) dosahoval výborné optické čistoty 96 % *ee* (Tabulka 8, Reakce 9).

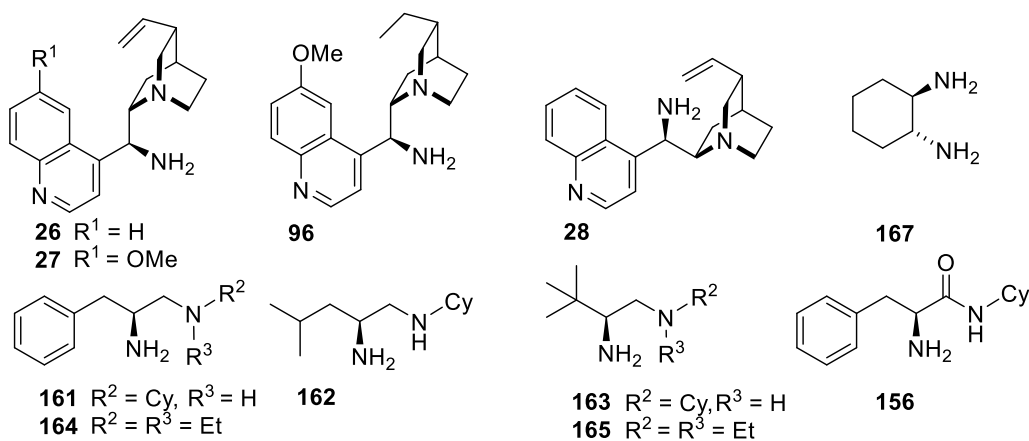
Tabulka 8: Vliv rozpouštědla na organokatalytickou reakci.



Reakce	R	Rozpouštědlo	Čas [d]	Výtěžek [%] ^a	<i>D_r</i> ^b	<i>E_e</i> [%] ^c
1	Ph	toluen	7	-	-	-
2	CO ₂ Et	toluen	4	85	10,8/15,0/1 (0,7/1)	72/5/34
3	CO ₂ Et	CHCl ₃	7	60	7,4/5,4/1 (1,4/1)	85/28/14
4	CO ₂ Et	DMF	4	82	7,7/3,4/1 (2,3/1)	88/54/31
5	CO ₂ Et	MeOH	7	76	2,5/2,8/1 (0,9/1)	79/26/42
6	CO ₂ Et	Et ₂ O	6	84	5,5/2,8/1 (2,0/1)	79/22/74
7	CO ₂ Et	MTBE	4	86	12,8/5,6/1 (2,3/1)	87/15/72
8	CO ₂ Et	THF	3	92	7,6/2,3/1 (3,3/1)	93/40/71
9	CO ₂ Et	1,4-dioxan	4	86	13,4/4,0/1 (3,4/1)	96/47/88

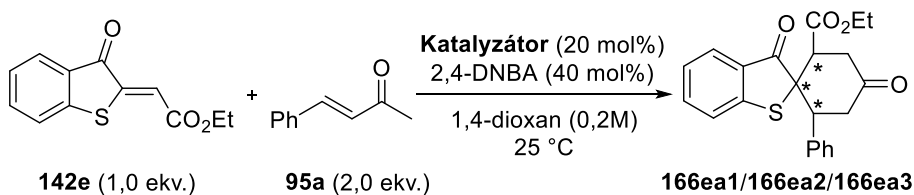
^a Celkový výtěžek všech tří diastereomerů **166ea1**, **166ea2**, **166ea3** ^b Poměr **166ea1/166ea2/166ea3** určen pomocí ¹H NMR analýzy surové směsi (v závorce poměr **166ea1/166ea2**). ^c *E_e* jednotlivých diastereomerů určen pomocí HPLC.

Dále jsme se zaměřili na optimalizaci vhodného typu chirálního organokatalyzátoru. V naší studii byly testovány primární aminy chinolinových alkaloidů, diaminy odvozené od různých aminokyselin a 1,2-diaminocyklohexan.



Obrázek 6: Přehled použitých chirálních organokatalyzátorů ve studované reakci.

Tabulka 9: Vliv organokatalyzátorů na průběh reakce.



Reakce	Katalyzátor	Čas [d]	Výtěžek [%] ^a	<i>Dr</i> ^b	<i>Ee</i> [%] ^c
1	26	4	86	13,4/4,0/1 (3,4/1)	96/47/88
2	27	2	95	20,2/6,3/1 (3,2/1)	93/60/69
3	96	2	93	31,1/12,2/1 (2,5/1)	93/58/67
4	161	7	63	76,5/10,2/1 (7,5/1)	77/4/16
5	162	7	61	58,2/7,5/1 (7,8/1)	83/14/44
6	163	7	74	60,5/7,4/1 (8,2/1)	74/70/22
7	164	7	38	15,9/3,4/1 (4,7/1)	54/41/12
8	165	7	20	8,8/3,0/1 (2,9/1)	35/40/30
9	156	7	stopy	n.d.	n.d.
10	167	7	47	48,2/6,0/1 (8,0/1)	-85/-46/-35

^a Celkový výtěžek všech tří diastereomerů **166ea1**, **166ea2**, **166ea3**

^b Poměr **166ea1/166ea2/166ea3** určen pomocí ¹H NMR analýzy surové směsi (v závorce poměr **166ea1/166ea2**). ^c *Ee* jednotlivých diastereomerů určen pomocí HPLC.

Z Tabulky 9 je patrné, že v přítomnosti primárních aminů odvozených od chininu (**27** a **96**) reakce probíhala rychleji a vyšším výtěžkem (93–95 %), avšak celková enantiosektivita reakce nedosahovala hodnot získaných za katalýzy derivátem cinchonidinu **26**. Při použití diaminových organokatalyzátorů **161–165** připravených z aminokyselin byla charakteristická ztlačně delší reakční doba, přičemž deriváty **161–163** obsahující sekundární amin s cyklohexylovou skupinou indukovaly poměrně vysokou diastereoselektivitu ve srovnání s chinolinovými aminy (*dr* cca 8/1 vs. 3/1, **166ea1/166ea2**) se zachováním poměrně dobrého enantiomerního přebytku majoritního **166ea1** (Tabulka 9, Reakce 4–6). Naopak diaminy **164** a **165** nesoucí terciární amin s dvěma ethylovými skupinami se ukázaly celkově málo efektivní pro tuto transformaci. Pro zjištění vlivu sekundárního nebo terciárního aminu, vedle aminu primárního ve struktuře organokatalyzátoru byla provedena reakce s amidem **156**, která neposkytla produkt a byla detekována pouze přítomnost výchozích látek. Tím byla dokázána nutná přítomnost diaminového uspořádání v molekule organokatalyzátoru pro efektivní průběh dané reakce. Tento jev byl dále potvrzen s komerčně dostupným (*1R,2R*)-1,2-diaminocyklohexanem (**167**), kdy byl získán produkt v průměrném výtěžku (47 %) po 7 dnech, avšak s velmi dobrým enantiomerním přebytkem (85 % *ee*). V tomto případě byly získány opačné enantiomery jednotlivých diastereomerů. Toto pozorování bylo

později využito při katalýze optimalizované reakce pseudoenantiomerem chinolinového derivátu **28**.

Z vybrané skupiny katalyzátorů byl jako nejefektivnější organokatalyzátor vybrán cinchonidinový primární amin **26** (**9-NH₂-CD**) do další studie sledování vlivu různých aditiv, teploty, koncentrace a množství katalyzátoru na reakci.

Tabulka 10: Studie vlivu aditiv, změny teploty, koncentrace a množství katalyzátoru na reakci.

Reakce	Aditivum	Čas [h]	Výtěžek [%] ^a	<i>Dr</i> ^b	<i>Ee</i> [%] ^c
1	-	96	86	13,4/4,0/1 (3,4/1)	96/47/88
2	<i>N</i> -Boc-L-Trp	48	96	16,4/3,0/1 (5,5/1)	88/10/76
3	4-NBA	36	96	25,4/3,1/1 (8,2/1)	95/1/76
4	2-F-C ₆ H ₄ CO ₂ H	36	92	21,5/3,3/1 (6,5/1)	92/7/79
5	C ₆ H ₅ CO ₂ H	36	95	21,7/3,1/1 (7,0/1)	91/24/80
6	2-MeO-C ₆ H ₄ CO ₂ H	48	91	18,1/3,3/1 (5,5/1)	86/32/71
7	4-NBA (20 mol%)	36	96	12,6/2,3/1 (5,5/1)	90/19/93
8	4-NBA (60 mol%)	36	96	6,3/1,2/1 (5,3/1)	95/33/96
9 ^d	4-NBA	6	96	16,0/2,6/1 (6,2/1)	94/18/89
10 ^e	4-NBA	10	95	13,0/1,5/1 (8,7/1)	93/12/89
11 ^f	4-NBA	72	96	9,6/1,5/1 (6,4/1)	94/22/97
12 ^g	4-NBA	168	62	25,6/2,8/1 (9,1/1)	96/5/94

^a Celkový výtěžek všech tří diastereomerů **166ea1**, **166ea2**, **166ea3** ^b Poměr **166ea1/166ea2/166ea3** určen pomocí ¹H NMR analýzy surové směsi (v závorce poměr **166ea1/166ea2**).

^c *Ee* jednotlivých diastereomerů určen pomocí HPLC. ^d Koncentrace 1,0M. ^e Teplota 40°C.

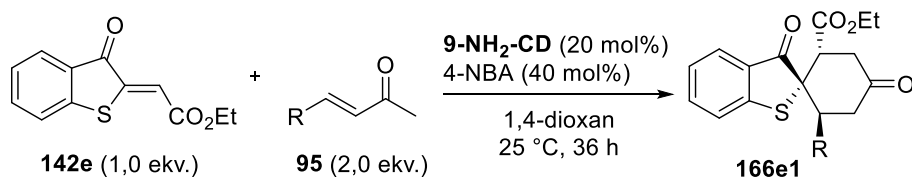
^f Použito 10 mol% katalyzátoru **26**. ^g Použito 5 mol% katalyzátoru **26**.

Z počátku jsme se zabývali studiem vlivu kyselých kokatalyzátorů (aditiv) na průběh reakce (Tabulka 10, Reakce 2–6.). V této sérii nelze sledovat výrazný trend závislosti rychlosti konverze, výtěžku ani stereoselektivity reakce na *pK_a* aditiva. Největšího zvýšení diastereoselektivity reakce bylo dosaženo při použití 4-nitrobenzoové kyseliny (4-NBA), za současného zvýšení výtěžku a zkrácení reakční doby oproti modelové reakci. Dále měl určitý vliv na reakci i poměr této kyseliny a diaminového katalyzátoru. Jeho zvýšení nebo snížení z 1/2 (**9-NH₂-CD**/4-NBA) se projevilo mírně sníženou stereoselektivitou reakce, při zachování výtěžku i rychlosti transformace

(Tabulka 10, Reakce 7–8). Zvýšením koncentrace roztoku (z 0,2M na 1,0M) došlo ke zkrácení reakční doby na 6 hodin, ale za mírného snížení stereoselektivity reakce. Podobně tomu bylo i za vyšší teploty, kdy se snížila enantioselektivita transformace (Tabulka 10, Reakce 9 a 10). Snížení množství katalyzátoru se přirozeně prodlužoval reakční čas a částečně snižovala asymetrická indukce. Obrat nastal při použití 5 mol% katalyzátoru, kdy reakce poskytla vyšší dia- i enantioselektivitu, nicméně produkt **166ea** byl izolován po 7 dnech v mnohem nižším výtěžku (62 %). Na základě těchto pozorování byly další reakce prováděny se 4-nitrobenzoovou kyselinou jako kokatalyzátorem, v 1,4-dioxanu při laboratorní teplotě a koncentraci 0,2 M.

Po dokončení optimalizace modelové organokatalytické reakce jsme se zaměřili na studium rozsahu jejího použití. V cyklizační reakci byly testovány enony **95b–i** nesoucí různé substituované aromáty včetně heterocyklických, dále enon **95k** s alifatickým řetězcem, a též aromatický enon **95l** nesoucí benzylový substituent místo methylového. S většinou derivátů reakce poskytovala příslušné spirocyklické produkty ve vysokých výtěžcích s výbornou dia- a enantioselektivitou reakce (Tabulka 11). Majoritní diastereomer byl ve všech případech získán jako čistá látka pomocí sloupcové chromatografie. Zbývající diastereoizomery se podařilo oddělit pouze částečně, a proto byl určován enantiomerní přebytek jen u nejvíce zastoupeného diastereomeru. Pouze s enonem **95e** obsahující *ortho*-nitrofenylovou skupinu (Tabulka 11, Reakce 5), byla pozorována nižší stereoselektivita reakce pravděpodobně kvůli větší objemnosti substituentu. Dále přítomnost elektron-akceptorní skupiny v *para* poloze měla za následek nižší asymetrickou indukci (Reakce 3 a 6). Přesně naopak tomu bylo v případě elektron-donorního methylového substituentu, kdy byl hlavní diastereomer **166eh1** získán s vynikající optickou čistotou (96 % *ee*) (Tabulka 11, Reakce 8). V reakci s alifatickým enonem **95k** (Reakce 11) vznikala komplexní směs produktů (dle TLC) a pokusy o separaci použitím různých elučnicích směsí při sloupcové chromatografii vedly k získání směsných frakcí produktu cyklizace (dle LC-MS analýzy) ve velmi nízkých výtěžcích. Přítomnost fenylu v α -poloze (*E*)-1,4-difenylbut-3-en-2-onu (**95l**) zapříčinila nevýhodné podmínky pro dvojnásobnou Michaelovu adici, kdy byla získána komplexní směs produktů pravděpodobně jedno- a dvojnásobné Michaelovy reakce (Tabulka 11, Reakce 12). S cílem ověření možnosti získat opačné enantiomery byl testován katalyzátor **28** (**9-NH₂-C**), který má opačnou konfiguraci na několika stereogenních centrech (8*R*, 9*R*) než **9-NH₂-CD**, a je tudíž jeho pseudoenantiomerem. Při stejných reakčních podmínkách probíhala reakce pouze s mírným snížením stereoselektivity a byl tak získán odpovídající produkt *ent*-**166ea** s velmi dobrou optickou čistotou (Tabulka 11, Reakce 13).

Tabulka 11: Rozsah použití reakce s různými enony.



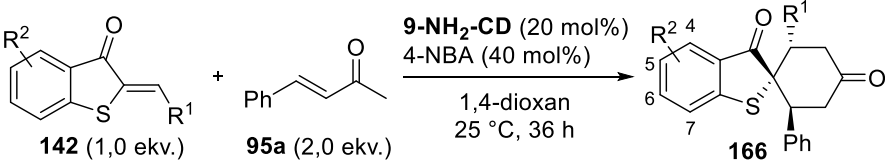
Reakce	R	Produkt	Výtěžek [%] ^a	<i>Dr</i> ^b	<i>Ee</i> [%] ^c
1	Ph	166ea	71 (96)	25,4/3,1/1 (8,2/1)	95
2	2-naftyl	166eb	65 (96)	11,4/1,5/1 (7,6/1)	95
3	4-NO ₂ C ₆ H ₄	166ec	63 (96)	16,8/2,2/1 (7,6/1)	86
4	3-NO ₂ C ₆ H ₄	166ed	52 (92)	9,6/1,9/1 (5,1/1)	92
5	2-NO ₂ Ph	166ee	47 (96)	26,5/7,4/1 (3,6/1)	86
6	4-CF ₃ C ₆ H ₄	166ef	63 (95)	10,1/2,1/1 (4,8/1)	90
7	4-BrC ₆ H ₄	166eg	62 (96)	13,8/1,9/1 (7,3/1)	93
8	4-CH ₃ C ₆ H ₄	166eh	75 (95)	12,7/1,2/1 (10,6/1)	96
9	2-thienyl	166ei	69 (93)	9,6/1,3/1 (7,4/1)	95
10	5-benzo[<i>b</i>]thiofenyl	166ej	55 (94)	5,5/1,1/1 (5,0/1)	95
11	<i>n</i> -hexyl	166ek	směs ^d	-	-
12	-- ^e	166el	směs ^d	-	-
13 ^f	Ph	<i>ent</i> - 166ea	54 (92)	11,0/1,5/1 (7,3/1)	-87

^a Výtěžek hlavního diastereomeru (v závorce výtěžek všech diastereomerů) po sloupcové chromatografii. ^b Poměr **166e1/166e2/166e3** určen pomocí ¹H NMR analýzy surové směsi (v závorce poměr **166e1/166e2**). ^c *Ee* majoritního diastereomeru určen pomocí chirální HPLC. ^d Zpracováno po 7 dnech. ^e (*E*)-1,4-difenylbut-3-en-2-on (**95i**). ^f Použit katalyzátor **28**.

Následující studie se zabývala reaktivitou různě substituovaných 2-alkylidenbenzo[*b*]thiofen-3-onů **142**. Z Tabulky 12 je patrné, že přítomnost elektronakceptorní skupiny R¹ na alkylidenu je nutná pro zdárný průběh a vysoké výtěžky reakce (88–96 %). S derivátem nesoucí fenylovou nebo 4-nitrofenylovou skupinu reakce neposkytovala produkt nebo jen jeho stopy (Reakce 1 a 2). V případě druhé reakce byla komplikací zejména nízká rozpustnost výchozího substrátu. Provedení reakce v DMF při zvýšené teplotě (40 °C) však vedlo k obdobnému výsledku. Naproti tomu alkyliden derivát substituovaný nitrilovou skupinou poskytl odpovídající produkt s excelentním enantiomerním přebytkem. Vznikaly pouze dva diastereomery ve vysokém poměru (*dr* 17/1, **166ga1/166ga2**), z nichž hlavní diastereoizomer byl vysoce enantiomerně obohacen (97 % *ee*) (Tabulka 12, Reakce 7). Vysoké hodnoty stereoselektivity byly pozorovány i v případě alkylidenů s esterovou skupinou (Reakce 4–6). Dále jsme testovali vliv různých substituentů a jejich polohy na aromatickém jádře sirného heterocyklu **142** (Reakce 8–12). Tyto vlivy byly vyhodnoceny jako marginální ve vztahu

k enantioselektivité reakce, díky poměrně velké vzdálenosti od reakčního centra. Výjimku představuje substituce v poloze 5 elektronakceptorním atomem bromu, která měla za následek velké snížení diastereoselektivity, kdy byly získány všechny tři diastereomery v prakticky shodném poměru (Tabulka 12, Reakce 8). V neposlední řadě jsme testovali reakci ve větším měřítku, kdy jsme vycházeli z jednoho gramu výchozího alkylidenu **142d**. Transformace probíhala s mírně vyšší diastereoselektivitou, produkt byl získán ve srovnatelném výtěžku s nepatrně nižším enantiomerním přebytkem (Tabulka 12, Reakce 13).

Tabulka 12: Rozsah použití reakce s různými 2-alkyliden-benzo[*b*]thiofen-3-ony.



Reakce	R ¹	R ²	Produkt	Výtěžek [%] ^a	<i>Dr</i> ^b	<i>Ee</i> [%] ^c
1	Ph	H	166aa1	--	n.d.	n.d.
2	4-NO ₂ C ₆ H ₄	H	166ba1	stopy	n.d.	n.d.
3	PhCO	H	166ca1	36 (90)	22,8/3,4/1 (6,7/1)	85
4	CO ₂ Me	H	166da1	68 (90)	44,9/4,1/1 (11,0/1)	95
5	CO ₂ Et	H	166ea1	71 (96)	25,4/3,1/1 (8,2/1)	95
6	CO ₂ allyl	H	166fa1	57 (96)	14,6/2,0/1 (7,3/1)	95
7	CN	H	166ga1	57 (96)	16,7/1/0 (16,7/1)	97
8	CO ₂ Et	5-Br	166na1	36 (96)	1,3/1,3/1 (1,0/1)	92
9	CO ₂ Et	5-Me	166ja1	48 (96)	10,1/2,0/1 (5,1/1)	92
10	CO ₂ Et	4-Me	166ka1	70 (88)	10,1/1,8/1 (5,6/1)	90
11	CO ₂ Et	6-Me	166la1	73 (96)	17,3/2,3/1 (7,5/1)	95
12	CO ₂ Et	7-Me	166ma1	51 (94)	9,4/1,6/1 (5,9/1)	96
13 ^d	CO ₂ Me	H	166da1	63 (93)	42,6/3,8/1 (11,2/1)	94

^a Výtěžek hlavního diastereomeru (celkový výtěžek všech diastereomerů) po sloupcové chromatografii. ^b Poměr **166-1/166-2/166-3** určen pomocí ¹H NMR analýzy surové směsi (v závorce poměr **166-1/166-2**). ^c *Ee* jednotlivých diastereomerů určen pomocí HPLC.

^d Reakce provedena s 4.54 mmol **142d**.

Dále jsme chtěli ověřit možnost provedení této cyklizační reakce i na derivátech benzo[*b*]thiofen-2-onu **138** s alkylidenovou jednotkou v poloze 3. Z Tabulky 13 je očividné, že změna polohy dvojně vazby měla zásadní vliv na reaktivitu. Ve všech případech nebylo ani po 7 dnech dosaženo plné konverze (dle TLC) a po této době byla reakce ukončena. Sloupcovou chromatografií byla získána směs produktů obsahující žádanou spirosloučeninu **139ec** nesoucí 4-nitrofenylovou skupinu (dle LC-MS) ve formě

diastereomerní směsi spolu s dalšími blíže neurčenými látkami. Změnou mobilních ani stacionárních fází se nepodařilo najít podmínky pro jejich separaci a další analýzu.

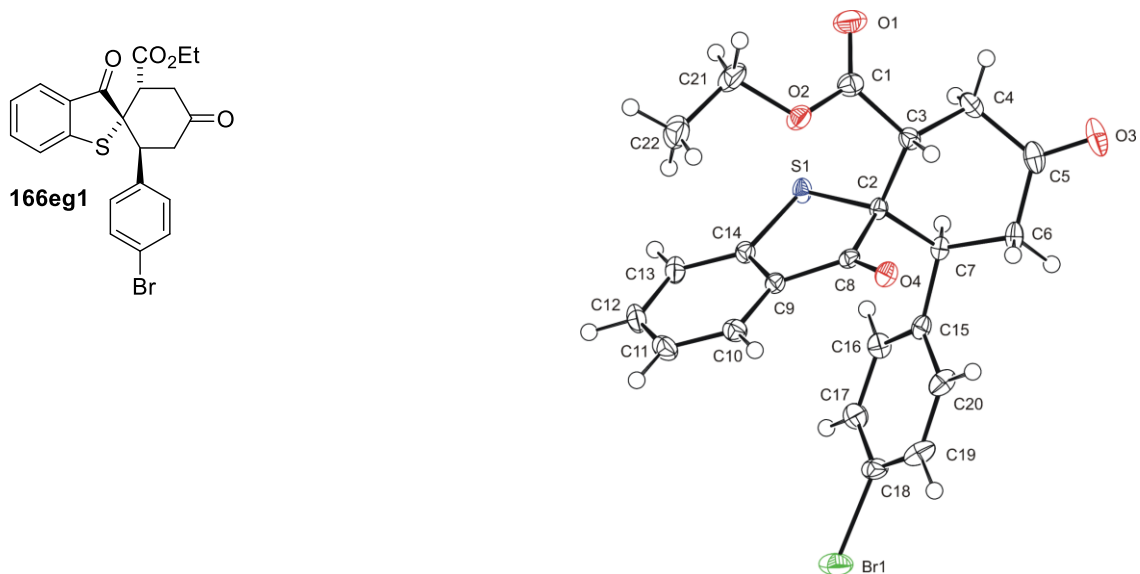
Přítomnost jiných elektron-akceptorních skupin na alkylidenu **138m,n** nevedla k lepším výsledkům, opět byla získána směs obtížně separovatelných látek. Vzhledem k výše uvedeným neuspokojivým výsledkům, jsme se rozhodli dále nepokračovat ve studiu rozsahu použití 3-alkyliden derivátů.

Tabulka 13: Rozsah použití reakce s různými 3-alkyliden-benzo[*b*]thiofen-2-ony.

Reakce	R	Produkt	Výtěžek [%] ^a	<i>Dr</i> ^b	<i>Ee</i> [%] ^c
1	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	139ec	směs	n.d.	n.d.
2	CO ₂ Et	139em	směs	n.d.	n.d.
3	CN	139en	směs	n.d.	n.d.

^a Výtěžek všech diastereomerů po sloupcové chromatografii. ^b *Dr* určen pomocí ¹H NMR analýzy surové směsi. ^c *Ee* hlavního diastereomeru určen pomocí HPLC.

Pro určení absolutní konfigurace na chirálních centrech produktů se spiroatomem v poloze 2 byla provedena rentgenostrukturní analýza látky **166eg1**. Krystal byl získán několikadenní difúzí par hexanu do jejího diethyletherového roztoku v uzavřeném systému při laboratorní teplotě. Opakovanou sloupcovou chromatografií se podařilo získat také druhý nejvíce zastoupený diastereomer **166eg2**, ten se ale po mnoha pokusech nepodařilo vykrytalizovat ve vhodné formě pro analýzu. Analýza látky **166eg1** ukázala, že všechna stereogenní centra měla (*S*) konfiguraci, což umožnilo navržení mechanismu reakce.



Obrázek 7: Rentgenostrukturní analýza spirocyklické látky **166eg1**.

V předpokládaném mechanismu reakce vystupuje amin chinolinového alkaloidu (chirální diamin) protonovaný organickou kyselinou **9-NH₂-CD·A-H** (Schéma 51). V rovnovážné reakci s enonem **95** se tvoří iminiová sůl **I** vzniklá protonací iminu (generovaného *in situ* z primárního aminu katalyzátoru a enonu). Prononaci napomáhá přítomnost vhodného kyselého kokatalyzátoru A-H (4-nitrobenzoová kyselina), čímž se zvýší kyselost α -vodíků. Kojugovaná báze kyseliny (A⁻) může pak posouvat rovnováhu ve směru k tautomerní formě – enamínu **II**, který jako nukleofil napadá elektronově deficitní β -uhlík 2-alkylden benzo[*b*]thiofenonu **142** v první Michaelově adici. Taktéž protonovaný chinuklidinový skelet může zvyšovat asymetrickou indukci reakce pomocí vodíkových vazeb. Vzniklý iminiový intermediát **III** podléhá nukleofilnímu ataku enolátu sirného heterocyklu v β -poloze, čímž dochází k uzavření kruhu v druhé Michaelově adici. Výsledný enamín **IV** je následně hydrolyzován za vzniku hlavního diastereomeru spirocyklického produktu **166-1** a uvolnění katalyzátoru.

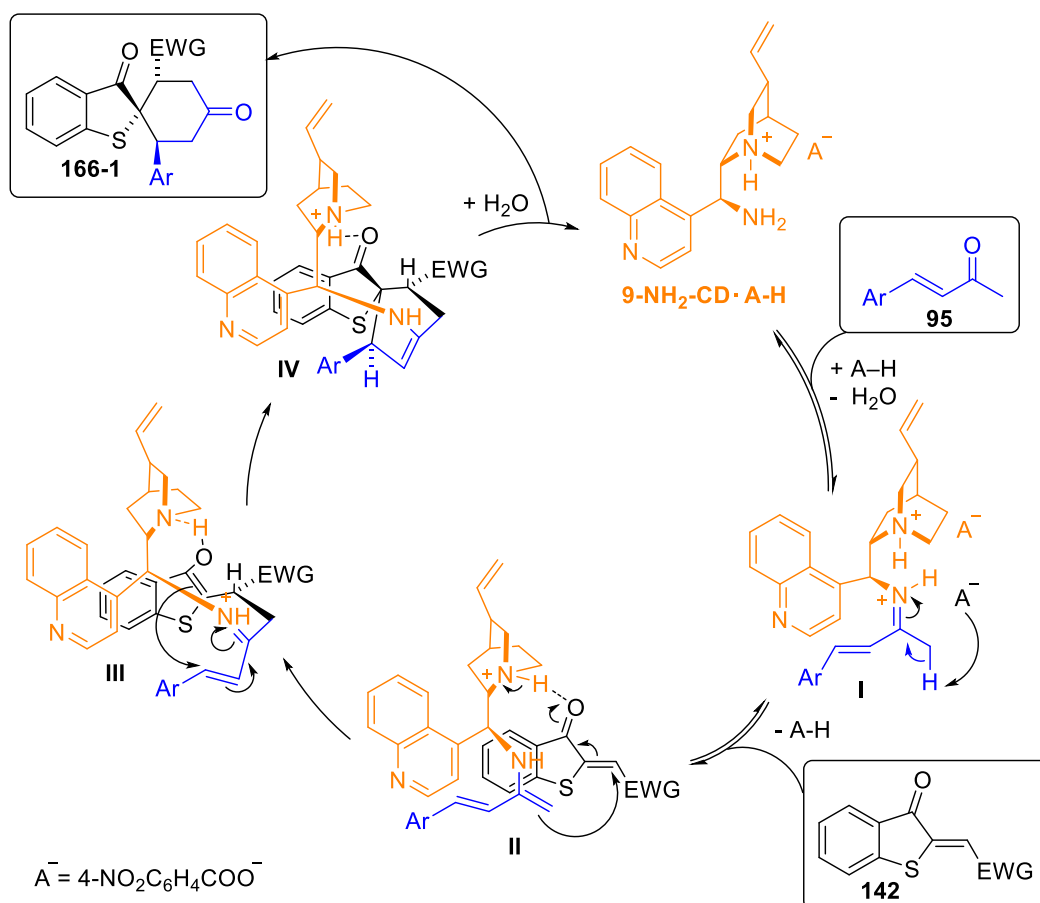
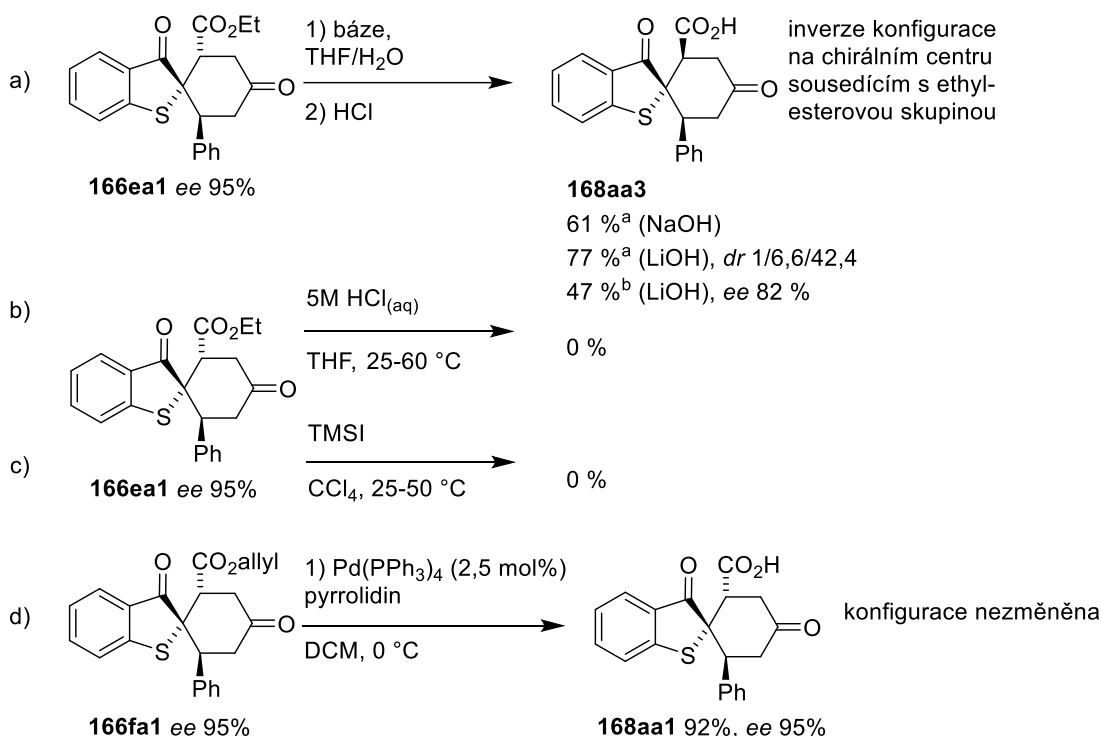


Schéma 51: Předpokládaný mechanismus cyklizační reakce za přítomnosti chirálního diaminu a kyselého kokatalyzátoru.

Dále jsme se zabývali vybranými transformacemi produktů pro modifikaci jejich fyzikálních vlastností. Jednou z takových byla příprava více hydrofilních analogů, v tomto případě kyselin, získaných hydrolyzou přítomné esterové skupiny.

Saponifikační reakce čistého diastereomeru **166ea1** v přítomnosti NaOH dosáhla po 2 hodinách plné konverze s výtěžkem 61 % po izolaci kyseliny **168aa3**, s LiOH reakce probíhala obdobně avšak s výtěžkem o 16 % vyšším (Schéma 52a). Pokud se reakce přerušila dříve, bylo možno získat vzorek nezhydrolyzovaného esteru. Při NMR analýze bylo zjištěno, že ethyl-ester je z velké části ve formě diastereomeru **166ea3**. Domněnka, že i získaná kyselina bude mít opačnou konfiguraci na uhlíku sousedící s karboxylovou skupinou, byla potvrzena její reakcí s diazomethanem (*in situ* generovaným z trimethylsilyldiazomethanu v suchém MeOH). Byl připraven příslušný methyl-ester, kde převažoval (v organokatalytické reakci původně minoritní) diastereomer **166da3**. Tato pozorování mimo jiné potvrdila původní předpoklad struktury vznikajících diastereomerů ve studované asymetrické reakci. Majoritní diastereomer kyseliny **168aa3** bylo možno získat separací směsi pomocí preparativního HPLC v dobrém výtěžku 47 %. Z důvodu, že v bazických podmínkách nebyl získán produkt se stejnou optickou čistotou jako výchozí látka, byla provedena hydrolytická reakce esteru **166ea1** s 5M vodnou kyselinou chlorovodíkovou v THF. Hydrolyza za laboratorní teploty téměř neprobíhala

(dle TLC), při postupném zvyšování teploty (k 60 °C) začala vznikat komplexní směs látek. Metoda provedená v neutrálních podmínkách za využití TMSI,¹⁵¹ nedosáhla plné konverze výchozího esteru ani po několika dnech a v reakční směsi nebyl detekován žádaný produkt (Schéma 52b,c). Byla tedy zvolena alternativní deesterifikační reakce katalyzovaná komplexní sloučeninou palladia.¹⁵² Čistý diastereomer **166fa1** nesoucí allyl-esterovou skupinu byl podroben katalytické reakci s Pd(PPh₃)₄ v přítomnosti pyrrolidinu, kdy po 60 minutách bylo dosaženo plné konverze za tvorby produktu **168aa1** v 92% výtěžku a nezměněné optické čistotě (Schéma 52d). Enantiomerní přebytek byl zjištěn transformací kyseliny **168aa1** na methyl-ester **166da1** pomocí diazomethanu a jeho následnou analýzou na HPLC s chirální stacionární fází.



^a Souhrnný výtěžek všech diastereomerů po sloupcové chromatografii. ^b Výtěžek hlavního diastereomeru **168aa3**. ^c Ee hlavního diastereomeru určen pomocí HPLC.

Schéma 52: Hydrolyza esterové funkční skupiny vybraných spirosloučenin.

Další možností jak získat více polární látky byla oxidace spirocyklických sloučenin na příslušné sulfoxidy a sulfony. Reakce opticky téměř čistého diastereomeru **166ea1** s 1,1 ekvivalentu *meta*-chlorperoxybenzoové kyseliny probíhala poměrně selektivně. Po 60 minutách bylo dosaženo konverze výchozí látky za vzniku sulfoxidu **169a** (který byl izolován od malého množství sulfonu **170a**) ve vysokém výtěžku (Schéma 53a). Navíc byl produkt **169a** získán jako čistý diastereomer. Při pokusu o získání opačného diastereomeru (opačná konfigurace na atomu síry) užitím stericky méně náročného peroxidu vodíku v kyselině octové byla získána směs izomerů v poměru 2,3/1 dle NMR analýzy surové směsi. Při pokusu o jejich separaci pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu nebo na analytickém HPLC s chirální stacionární fází byl získán vždy jenom diastereomer **169a**. Pozorovaný fenomén byl vyjasněn experimentem, při kterém bylo

k surové směsi v CDCl_3 přidáno malé množství silikagelu. Měřením ^1H NMR bylo prokázáno, že v těchto podmínkách se postupně zvyšuje koncentrace majoritního diastereomeru **169a**, což může být vysvětleno ustanovováním rovnováhy ve prospěch termodynamicky stálějšího uspořádání. Získání sulfonu **170a** spočívalo pouze v prodloužení reakční doby a zvýšení množství *m*CPBA. Odpovídající produkt byl izolován z reakční směsi po 20 hodinách v dobrém výtěžku a nezměněné optické čistotě (Schéma 53b). S cílem ověření reaktivity a zvýšení strukturní rozmanitosti připravených chirálních látek byla úspěšně provedena Suzukiho reakce derivátu **166ha1** obsahující atom bromu v poloze 5 a 4-tolylboronovou kyselinou **171** za katalýzy komplexní sloučeninou palladia. Produkt **172a** byl získán v excelentním výtěžku (97 %) a se stejným enantiomerním přebytkem jako výchozí látka (Schéma 53c).

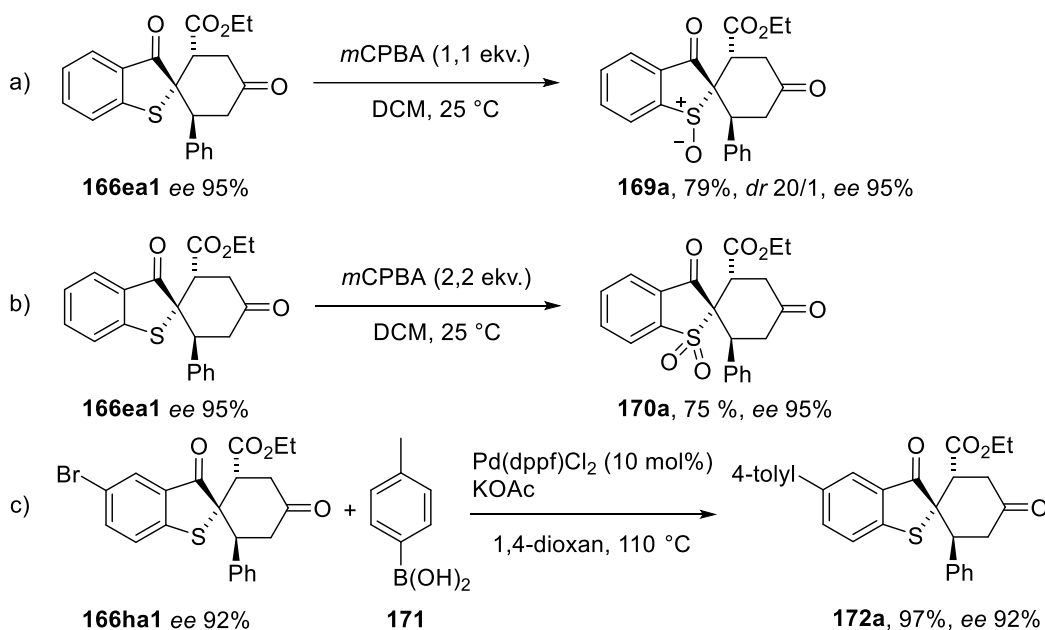


Schéma 53: *Následné transformace enantiomerně obohacených spirocyklických látek.*

4.4 Formální [4+2] cykloadice v syntéze chirálních dihydro-2H-pyranů

V rámci studia reaktivity alkylidenových derivátů benzo[*b*]thiofenonu jsme naši pozornost zaměřili na allenoáty jako vhodné reakční partnery. V uvažované formální cykloadiční [4+2] reakci by vznikal šestičlenný kruh s chirálním centrem, kdy β a γ uhlíky allenoátu jsou reakčními centry (Schéma 54). Podobná reakce byla demonstrována na strukturně obdobných heterocyklech obsahující kyslík nebo dusík.¹⁵³ Tento projekt byl vypracováván ve spolupráci s kolegou Dr. Vojtěchem Dočekalem, a dále budou popisovány pouze mnou provedené experimenty. Z důvodu návaznosti textu budou prezentovány i společně získané výsledky, což bude vždy náležitě zmíněno.

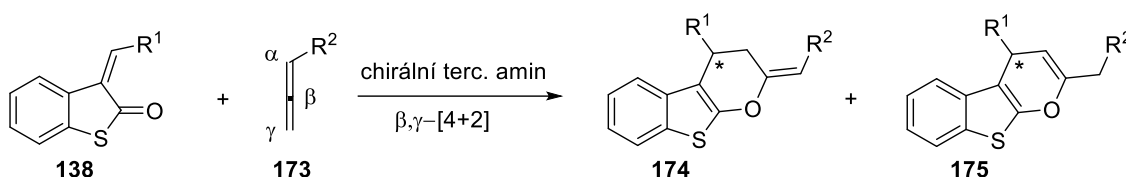


Schéma 54: Navržená organokatalytická reakce alkyliden-benzo[*b*]thiofenonu **138** a allenoátu **173**.

Na začátku byly syntetizovány příslušné alkylideny. Po zkušenostech z přechozího projektu byly deriváty 3-alkyliden-benzo[*b*]thiofen-2-onu **138** připraveny Knoevenagelovou reakcí benzo[*b*]thiofen-2-onu **149** s benzaldehydy **150** za katalýzy piperidinem.¹⁴² Látka **138r** (R = *n*Pr) byla připravena z butanalů již dříve členem laboratoře Dr. Radomírem Jůzou.

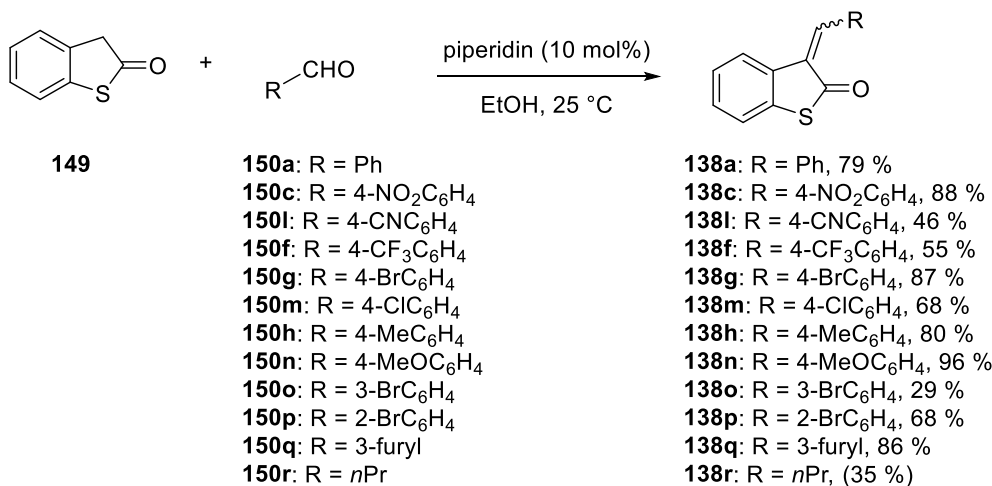


Schéma 55: Příprava 3-alkyliden-benzo[*b*]thiofen-2-onů Knoevenagelovou kondenzací.

Odpovídající sloučeniny byly získány jako směs (*E*)- a (*Z*)-izomerů. Ve směsích převažoval izomer (*E*), který se v některých případech podařilo získat v čisté formě sloupcovou chromatografií nebo krystalizací. U několika derivátů byla pozorována pomalá izomerizace v roztoku CDCl₃, což bylo zjištěno při měření jejich NMR spekter s různými časovými odstupy. Z toho lze usoudit, že získané 3-alkyliden deriváty mohou být konfiguračně nestálé.

Allenoáty **173** byly připravovány známým postupem¹⁵⁴ z ylidů **143** za přítomnosti triethylaminu a pomalým přikapáváním acetylchloridu v suchém DCM při 0 °C (Schéma 56). Deriváty nesoucí methyl- a benzyl-esterovou skupinu byly připraveny Dr. Dočekalem v dobrých výtěžcích. Avšak allenoát **173f** s *tert*-butylovou skupinou se dle schématu připravit napoprvé nepodařilo, při druhém pokusu byl získán nečistý produkt s výtěžkem cca 3 %. Pozornost byla tedy soustředěna na pozorování průběhu jednotlivých reakcí a odhalení problému. Příprava fosfoniové soli probíhala bez problémů a sůl **141f** byla získána v téměř kvantitativním výtěžku bez vedlejších látek dle měření ¹H a ³¹P NMR spekter. Reakce založená na uvolnění ylidu z příslušné soli pomocí báze (vodného roztoku NaOH), poskytla olej s obsahem dvou látek namísto očekávaného precipitátu. Odpovídající ylid **143f** měl signál v ³¹P NMR kolem 16.4 ppm a vedlejší produkt, velmi pravděpodobně s vazbou fosforu na kyslík, 29.0 ppm. Pokus o krystalizaci oleje rozpuštěného v EtOH přidáním do H₂O skončil získáním přibližně stejného množství oleje tentokrát však s majoritním podílem výše uvedeného vedlejšího produktu. Nový experiment byl tedy proveden pod inertní atmosférou argonu s použitím degasovaných rozpouštědel. Tento přístup vedl k získání ylidu v čisté formě s výtěžkem 92 %. Po vysušení ve vakuovém exsikátoru byl ylid použit do reakce s Et₃N a AcCl za obdobných podmínek jako v předcházejícím případě, avšak reakce opět vykazovala velmi nízkou konverzi na žádaný allenoát. Ponechání reakce přes noc při laboratorní teplotě, ani následné zahřátí reakční směsi nepřineslo žádné zlepšení. Stejný průběh jsme pozorovali i se zakoupeným ylidem. Nakonec se osvědčila cesta, kdy reakce nebyla vůbec chlazená a AcCl byl přikapán v krátkém časovém úseku tak, že došlo k intenzivnímu refluxu reakční směsi. Byla pozorována konverze většiny výchozí látky a po sloupcové chromatografii byl získán kýžený allenoát **173f** v uspokojivém 30% výtěžku.

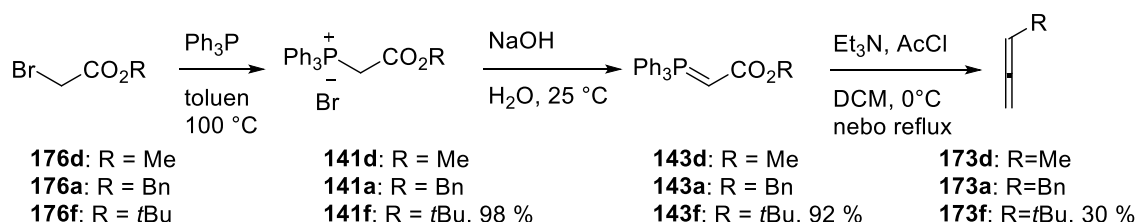


Schéma 56: Příprava allenoátů **173**.

Pro hledání vhodných organokatalyzátorů do modelové organokatalytické reakce bylo třeba syntetizovat chinidin chráněný v poloze 9 benzoylovou skupinou (**9-BzO-QD**) známým způsobem.¹⁵⁵ Tento postup musel být modifikován, protože po předepsané chromatografii na krátkém sloupci silikagelu a následné krystalizaci nebyla získána čistá látka, jak bylo uvedeno. Až další sloupcová chromatografie s využitím gradientu mobilní fáze více rozpouštěděl se zvyšující se polaritou poskytla produkt v dobré čistotě. Dalším připraveným organokatalyzátorem byl sulfonamid **C1** odvozený od **29** (aminového derivátu chinidinu), který byl získán dle publikovaného předpisu¹⁵⁶ v dobrém 58% výtěžku (Schéma 57).

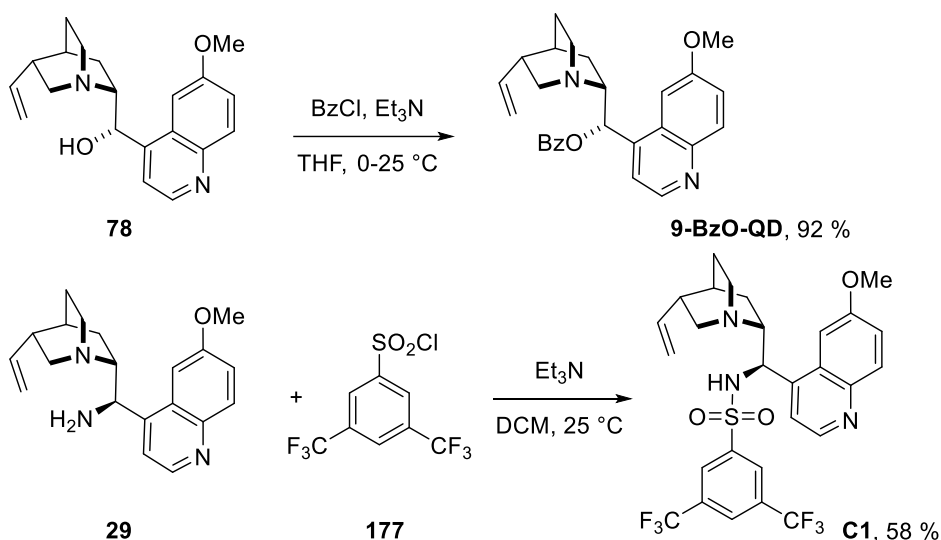
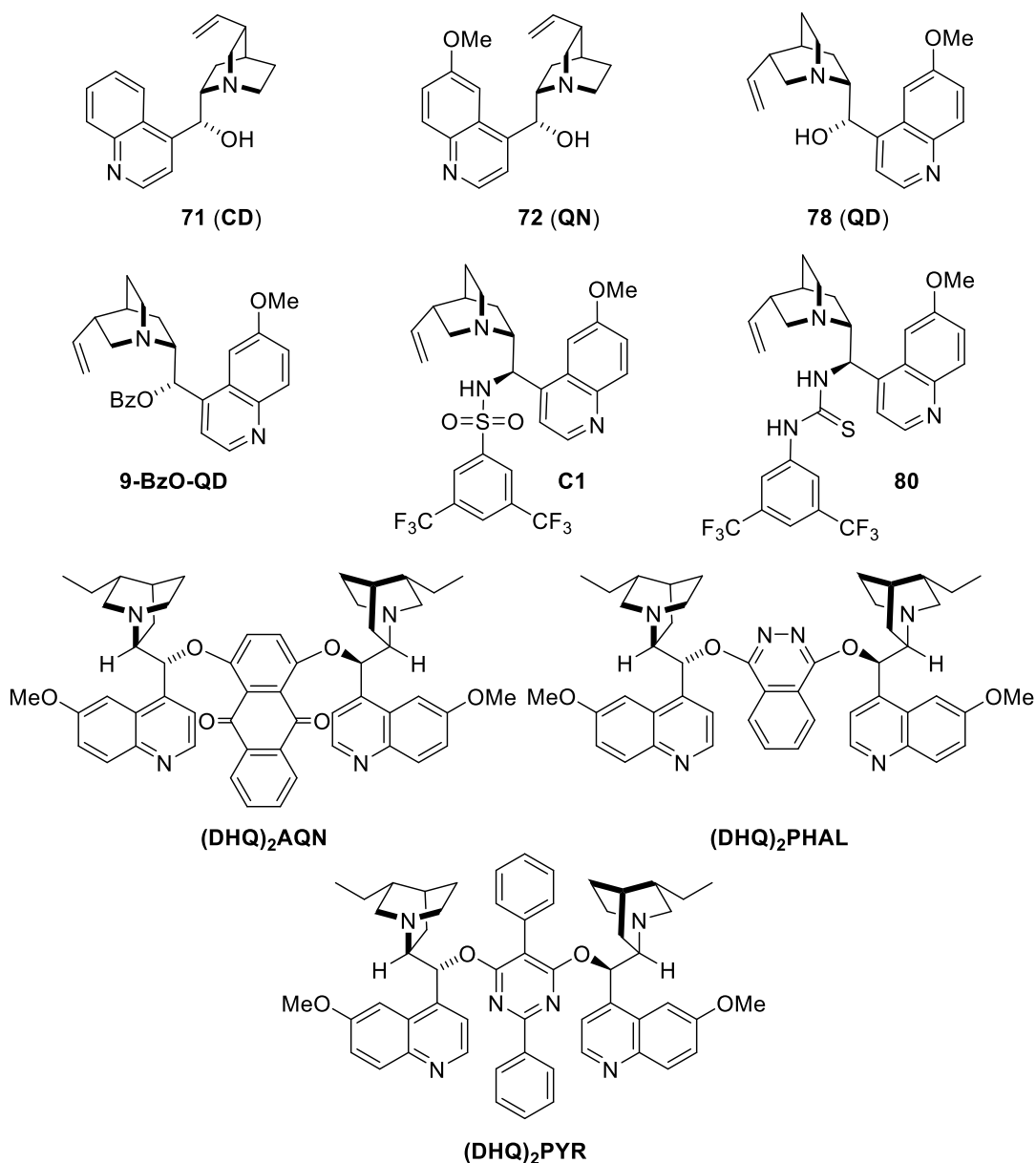


Schéma 57: Syntéza vybraných katalyzátorů **9-BzO-QD** a **C1**.

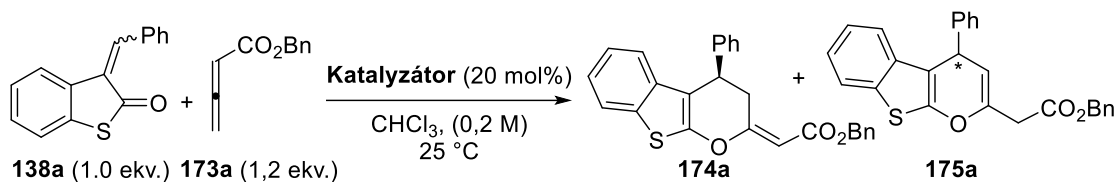
Poté jsme se začali zabývat hledáním optimálních reakčních podmínek plánované organokatalytické cyklizační reakce. Na počátku jsme se soustředili na nalezení efektivního katalyzátoru (Tabulka 14). Dle předpokladu se při užití DABCO získal odpovídající produkt formální [4+2] cykloadice s vysokým výtěžkem ve formě dvou izomerů **174a** a **175a** s preferencí prvně jmenovaného (poměr 7/1) (Tabulka 14, Reakce 1). Ověření reaktivity sirného heterocyklu pro potenciální použití v dalších projektech spočívalo v nasazení reakce katalyzované fosfinem, konkrétně Ph_3P . V tomto případě byl také pozorován vznik produktů, avšak odpovídající formální [3+2] cykloadici, což je ve shodě s literaturou.¹⁵⁷ V tomto projektu se zaměřením na aminové katalyzátory byly vybrány chinolinové alkaloidy a jejich deriváty (Obrázek 8), které se velmi často osvědčily v podobných reakcích. Z tabulky je patrné, že ve všech případech bylo dosaženo excelentní selektivity reakce, kdy vznikal pouze produkt **174a**, dle NMR měření surové směsi druhý izomer **175a** nevznikal nebo pouze v minimálním množství. Zaměříme-li se na samotné chinolinové alkaloidy, nejprve byl kolegou testován chinin **72 (QN)** a mnou cinchonidin **71 (CD)** (Tabulka 14, Reakce 3-4). Ze srovnání katalyzátorů vidíme, že za katalýzy cinchonidinem (**CD**) reakce dosahuje maximální konverze po takřka trojnásobně delší době s horší enantioselektivitou (16 % *ee*), než s chininem (**QN**) (64 % *ee*), který se strukturně liší pouze přítomností methoxy skupiny na chinolinovém jádře. Odpovídající produkty **174a** a **175a** byly získány v dobrých výtěžcích ve formě opačného enantiomeru, než je vyobrazeno. Dále byly tedy zvoleny Sharplesovy dimerní katalyzátory odvozené od chininu (Reakce 5–7). Ty se dobře osvědčily s ohledem na stereoselektivitu a výtěžek reakce s výjimkou dímeru obsahující ftalazinovou spojku (Reakce 6). Naopak nejlepších výsledků, co se týká výtěžku i enantioselektivity reakce, bylo dosaženo s dimerním organokatalyzátorem nesoucím 2,5-difenylypyrimidinový skelet (Reakce 7). Poté byla testována reakce s pseudoenantiomerem chininu (**QN**), což vedlo k očekávanému zisku opačného enantiomeru produktu **174a** (Tabulka 14, Reakce 8). V přítomnosti chinidinu (**QD**) byl získán požadovaný produkt ve velmi dobrém výtěžku a zatím nejvyšším dosaženém enantiomerním přebytku (73 % *ee*), a proto další experimenty byly provedeny s jeho

deriváty. Substituce na hydroxyly chinidinu v poloze 9 objemnou benzoylovou skupinou (**9-BzO-QD**), a tím pádem odstraněním donoru vodíkové vazby, mělo neblahý vliv na průběh reakce, kdy byl zaznamenán nižší výtěžek i selektivita reakce. Proto byly vybrány katalyzátory nesoucí silné donory vodíkových vazeb (ve srovnání s hydroxylovou skupinou chinidinu) reprezentované sulfonamidovou skupinou nebo thiomocovinovým skeletem katalyzátorů **C1** a **80**. Ty se bohužel vůbec neosvědčily a v jejich přítomnosti reakce neposkytla požadovaný produkt (Tabulka 14, Reakce 10 a 11). Na základě získaných výsledků byl do dalších organokatalytických reakcí vybrán chinidin (**QD**).



Obrázek 8: Vybrané organokatalyzátory pro formální [4+2] cykloadiční reakci.

Tabulka 14: Hledání vhodného katalyzátoru s ohledem na selektivitu a asymetrickou indukci.

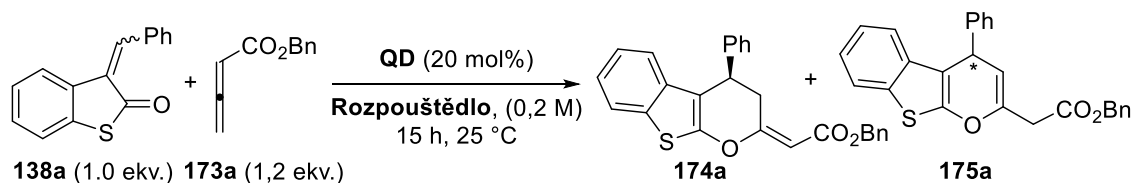


Reakce	Katalyzátor	Čas [h]	174a/175a ^a	Výtěžek [%]	Ee [%] ^b
1	DABCO	15	7:1	98	-
2	Ph ₃ P	120	-	0 ^c	-
3 ^d	QN	15	20:1	49	-64
4	CD	48	20:1	67	-16
5	(DHQN) ₂ AQN	15	20:1	83	-53
6	(DHQN) ₂ Phal	48	20:1	39	-5
7	(DHQN) ₂ Pyr	15	20:1	86	-68
8	QD	15	20:1	83	73
9	9-BzO-QD	18	20:1	52	52
10	C1	120	-	-	-
11	80	120	-	-	-

^a Určeno pomocí ¹H NMR surové směsi. ^b Určeno pro **174a** pomocí chirální HPLC. ^c Vznikl jiný produkt. ^d Reakce provedena kolegy.

Dalším stupněm v optimalizaci reakčních podmínek bylo sledování vlivu rozpouštědel s ohledem na výtěžek a (stereo)selektivitu reakce. Z Tabulky 15 vyplývá, že sledovaná transformace toleruje širokou škálu chlorovaných, aromatických, aprotických i protických rozpouštědel, v nichž dosahuje většinou plné konverze výchozí látky během 15 hodin. Jednotlivé reakce jsou charakteristické vysokou regioselektivitou k tvorbě izomeru **174a** v rozmezí 67–89% výtěžku, s výjimkou polárních DMF a diethylenglykolu (regioselektivita 4/1 a 7/1, **174a/175a**). Naopak enantioselektivita reakce v těchto rozpouštědlech dosahovala ve srovnání s ostatními vysokých hodnot (86 a 85 % *ee*), přičemž v MeOH byla naměřena nejvyšší optická čistota produktu (89 % *ee*). S methanolem jako rozpouštědlem bylo tedy pokračováno v dalších studiích. Protože v alkoholech obecně a v MTBE byla pozorována precipitace produktu, přistoupilo se k upravení postupu. Zpracování reakční směsi spočívalo ve všech případech v odpaření rozpouštědla a nanesení odparku rozpuštěného v DCM na sloupec silikagelu. Tím byly zajištěny stejné podmínky izolace u všech reakcí.

Tabulka 15: Testování vlivu různých rozpouštědel na průběh reakce.



Reakce	Rozpouštědlo	174a/175a ^a	Výtěžek [%]	Ee [%] ^b
1	CHCl ₃	20:1	83	73
2	DCM	19:1	86	78
3	benzen	20:1	93	79
4	MTBE	19:1	98 ^c	74
5	EtOAc	12:1	93	83
6	DMF	4:1	62	86
7	MeOH	>20:1	82 ^c	89
8	<i>i</i> PrOH	>20:1	77 ^c	67
9	Diethylenglykol	7:1	71 ^c	85

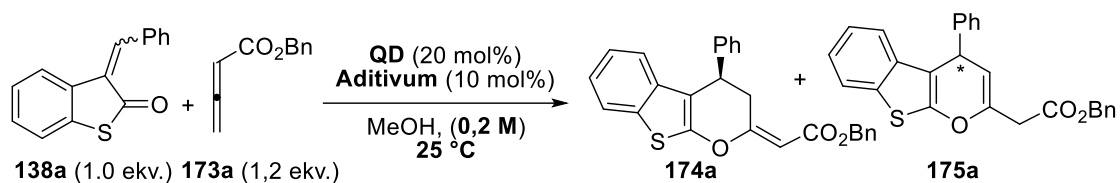
^a Určeno pomocí ¹H NMR surové směsi. ^b Určeno pomocí chirální HPLC u hlavního izomeru.

^c Produkt precipitoval z reakční směsi.

Dále jsme se zabývali vlivem kyselých aditiv na reakci s cílem zvýšení výtěžku a enantioselektivity reakce. Aditiva jsou řazena v Tabulce 16 podle zvyšující se kyselosti, avšak nelze vyčíst výrazný vliv na průběh organokatalytické reakci v souvislosti s p*K*_A aditiva. Enantioselektivita reakce se s přidáním různých aditiv téměř neměnila, pouze v přítomnosti 2,4-dinitrobenzoové kyseliny (2,4-DNBA) byl získán vyšší výtěžek produktu s mírně vyšší enantioselektivitou, oproti reakci bez aditiva (Tabulka 16, Reakce 1 vs. 4). Za zmínku stojí skutečnost, že toto aditivum, přidané do reakce v DCM, naopak vykazalo mírně horší výsledky ve srovnání s reakcí bez aditiva, co se týká enantioselektivity (Reakce 1 vs. 5). Z tohoto pohledu je obtížné odhalit přesné příčiny pozorovaného jevu a zdá se, že vliv kyselého aditiva závisí i na použitém rozpouštědle. Pro následnou optimalizaci reakčních podmínek tedy byla použita 2,4-DNBA jako aditivum pro reakci prováděnou v methanolu.

Ochlazení reakční směsi na 0 °C nebo zahřání na 40 °C nemělo pozitivní vliv na výtěžek ani enantioselektivitu reakce (Tabulka 16, Reakce 6–7). Při snížené teplotě se logicky reakční doba prodloužila, naopak se zvýšenou teplotou došlo ke zrychlení transformace, avšak plné konverze výchozí látky na produkt nebylo dosaženo ani po delší než uvedené době. Důvodem byl pomalý rozklad alleonátu **173a** za vyšší teploty.

Tabulka 16: Testování vlivu různých reakčních podmínek a aditiv na průběh reakce.



Reakce	Aditivum	Čas [h]	174a/175a ^a	Výtěžek [%]	Ee [%] ^b
1	-	15	>20:1	82	89
2	4-NO ₂ C ₆ H ₄ OH	15	19:1	89	90
3	C ₆ H ₅ CO ₂ H	15	>20:1	77	89
4	2,4-DNBA	15	>20:1	92	90
5 ^c	2,4-DNBA	20	>20:1	88	74
6 ^d	2,4-DNBA	72	19:1	75	88
7 ^e	2,4-DNBA	5	20:1	82	86
8 ^f	2,4-DNBA	15	20:1	78	89
9 ^g	2,4-DNBA	15	20:1	93	88

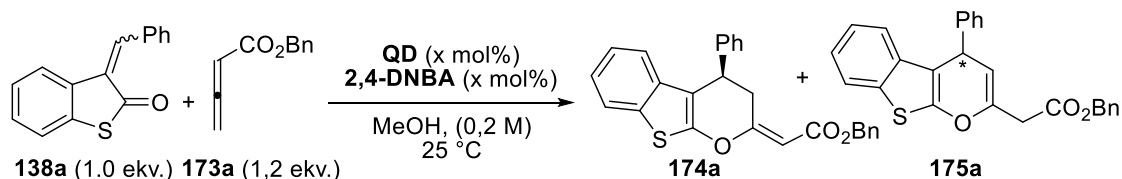
^a Určeno pomocí ¹H NMR surové směsi. ^b Určeno pomocí chirální HPLC u hlavního izomeru.

^c Reakce provedena v DCM. ^d Teplota 0 °C. ^e Teplota 40 °C. ^f Koncentrace 0,1 M. ^g Koncentrace 0,8 M.

Vliv změny koncentrace reaktantů s ohledem na enantioselektivitu reakce by se dal označit za marginální, se zředováním reakční směsi se pouze snižoval celkový výtěžek produktu **174a**. Při zvyšování koncentrace se nepatrně zhoršovala enantioselektivita reakce (Tabulka 16, Reakce 8 a 9).

Změnou poměru katalyzátoru k aditivu byla sledována zejména možnost zvýšení enantioselektivity reakce, a dále hlubší pochopení závislosti katalytického systému reakce. Jak je vidno z Tabulky 17, při dvojnásobném množství kyselého aditiva vůči organokatalyzátoru se zvyšuje reakční doba a snižuje dosažená maximální konverze výchozí látky na produkt (Tabulka 17, Reakce 2, provedená Dr. Dočekalem). Při přebytku kyselého aditiva vůči katalyzátoru reakce neprobíhá vůbec (Reakce 3), pravděpodobně z důvodu protonace intermediátu vzniklého z allenóátu **173a**, a tím znemožnění nukleofilního ataku na alkylidenový derivát **138a** (Schéma 61 níže). Při zachování poměru katalyzátor/aditivum (2/1) bylo sníženo množství katalyzátoru s negativním efektem na reakční dobu, výtěžek i enantioselektivitu reakce (Tabulka 17, Reakce 4). Dále byla naše pozornost obrácena na provedení reakce s čistým (*E*)-izomerem látky **138a**, oproti standardně používané směsi izomerů, v tomto konkrétním případě s poměrem 82/18 (*E/Z*). Srovnáním obou reakcí (Reakce 1 vs. 5) lze konstatovat, že byly pozorovány pouze minimální rozdíly v jejich průběhu a efektivitě. Z toho lze usuzovat, že je upřednostňována reakce pouze s jedním izomerem alkylidenového derivátu vedoucí k pozorovanému produktu. Jak bylo už dříve ukázáno, zmíněné alkylideny s oběma možnými konfiguracemi na dvojně vazby mohou samovolně izomerizovat, a tím pádem může být spotřebováno v reakci celé množství substrátu.

Tabulka 17: Pozorování vlivu změny poměru reagentů na průběh reakce.

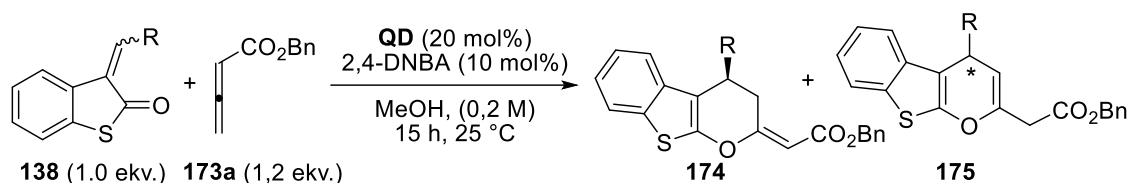


Reakce	QD	2,4-DNBA	Čas [h]	174a/175a ^a	Výtěžek [%]	Ee [%] ^b
1	20	10	15	>20:1	92	90
2 ^c	20	20	48	>20:1	75	89
3	20	50	120	-	-	-
4	5	2,5	72	>20:1	75	86
5 ^d	20	10	15	>20:1	87	89

^a Určeno pomocí ¹H NMR surové směsi. ^b Určeno pomocí chirální HPLC u hlavního izomeru.
^c Reakce provedena kolegu. ^d Reakce s čistým (*E*)-izomerem látky **138a**.

Během optimalizačních kroků se z testovaných variant osvědčila kombinace chinidinu jako katalyzátoru, spolu s 2,4-dinitrobenzoovou kyselinou v methanolu za laboratorní teploty. Za těchto podmínek byl následně zjišťován rozsah použití reakce pro různé substráty (Tabulka 18). Různě substituované 3-benzylidenové deriváty **138** poskytovaly veskrze vysoké výtěžky odpovídajících cyklických produktů **174** s velmi vysokou úrovní optické čistoty až na několik výjimek. Cyklický produkt **174c** nesoucí silně elektronakceptorní 4-nitrofenylovou skupinu byl získán s nižším výtěžkem a enantiomerní čistotou (75 %, ee 72 %). Také selektivita reakce vedoucí k tvorbě produktu s *exo*-cyklickou dvojnou vazbou byla mírně snížena. Obdobná situace nastala i u substrátu obsahující CF₃ skupinu (Tabulka 18, Reakce 4). Naopak přítomnost elektrondonorních skupin na benzylidenových derivátech měla pozitivní vliv zejména na výtěžek (Reakce 7, 8). To lze vysvětlit mírně zvýšenou nukleofilitou enolátu (Schéma 61 níže), který v následném kroku tvoří novou vazbu s elektrofilním uhlíkem za uzavření šestičlenného kruhu. Zatímco změna polohy substituentu do *meta* polohy neznamenal změnu v reaktivitě ani enantioselektivitě reakce oproti *para*-substituovanému partnerovi, skupina přítomná v *ortho* poloze zapříčinila, pravděpodobně vlivem sterických důvodů, silné zhoršení selektivity vedoucí k majoritnímu produktu **174p** s *exo*-cyklickou násobnou vazbou (poměr *exo/endo* 6:1). Tento produkt byl získán v průměrném výtěžku 58 %, nicméně se zachováním velmi vysoké enantiomerní čistoty. Alkyliden mající heterocyklický substituent poskytl očekávaný produkt **174q** ve vysokém výtěžku avšak jen s průměrným enantiomerním přebytkem. Také byl testován substrát **138r** substituovaný alifatickým řetězcem, který poskytl žádanou cyklickou látku **174r** v nízkém výtěžku, ale s výbornou enantiomerní čistotou (Reakce 12).

Tabulka 18: Zjištění rozsahu použití optimalizované reakce.



Reakce	R	174/175 ^a	Produkt	Výtěžek [%] ^b	Ee [%] ^{b,c}	Výtěžek [%] ^d	Ee [%] ^{c,d}
1	Ph	>20:1	174a	92	90	68 (73) ^e	99 (99) ^e
2	4-NO ₂ C ₆ H ₄	17:1	174c	72	75	73	73
3	4-CNC ₆ H ₄	>20:1	174l	90	80	37	78
4	4-CF ₃ C ₆ H ₄	15:1	174f	80	84	53	75
5	4-BrC ₆ H ₄	>20:1	174g	86	86	53	90
6	4-ClC ₆ H ₄	>20:1	174m	82	88	63	93
7	4-MeC ₆ H ₄	>20:1	174h	95	89	77	89
8	4-MeOC ₆ H ₄	>20:1	174n	90	85	62	85
9	3-BrC ₆ H ₄	>20:1	174o	94	85	63	86
10	2-BrC ₆ H ₄	6:1	174p	58	89	42	88
11	3-furyl	>20:1	174q	82	66	46	66
12	<i>n</i> Pr	20:1	174r	36	89	-	-

^a Určeno pomocí ¹H NMR surové směsi. ^b Platí pro látku **174** po sloupcové chromatografii. ^c Určeno pomocí chirální HPLC u hlavního izomeru. ^d Platí pro precipitovanou látku **174**. ^e Použito 4,20 mmol **138a** - pro hodnoty v závorkách.

Prakticky všechny produkty precipitovaly z reakční směsi, takže byla ověřena možnost přímé izolace produktu pouhou filtrací. U modelové reakce (Tabulka 18, Reakce 1) oddělením pevné látky na fritě a jejím promytím malým množstvím studeného MeOH byl získán čistý produkt ve velmi dobrém výtěžku 68 % s enantiomerní čistotou vyšší než v případě izolace kolonovou chromatografií (99 % vs. 90 % *ee*). Po zjištění tohoto výsledku byla provedena stejná série experimentů se zpracováním reakční směsi filtrací. Z přehledu posledních dvou sloupců Tabulky 18 vidíme, že byly získávány dané produkty převážně s velmi podobnou optickou čistotou a nižším výtěžkem než při chromatografické izolaci. To bylo způsobeno především malou, ale nezanedbatelnou rozpustností precipitátu v methanolu. Dále se musí brát v potaz samotné provedení filtrace v malém měřítku, které bylo velmi náročné na praktické provedení. Nezpochybnitelným kladem tohoto zpracování je však jednoduchost, rychlost a snadné převedení do většího měřítka, což bylo ukázáno na reakci substrátu **138a**. Reakce byla provedena s 1,0 g (4,20 mmol) výchozí látky a probíhala obdobně jako v malém měřítku. Produkt **174a** byl odfiltrován a získán v dobré čistotě a výtěžku 73 %, opět jako prakticky čistý optický izomer (99 % *ee*).

Při zjišťování rozsahu použití reakce jsme se též zaměřili na testování allenoátů s jinými elektronakceptorními skupinami (Schéma 59a)). Zatímco reakce s derivátem **173d** nesoucí methyl-esterovou skupinu provedená Dr. Dočekalem poskytla srovnatelné výsledky (produkt **174s**) jako modelová reakce, allenoát **173f** s *tert*-butylovou esterovou skupinou nereagoval ve studované organokatalytické reakci. Po 40 hodinách byla pozorována pouze tvorba komplexní směsi produktů. Důvodem mohou být nevýhodné sterické podmínky pro vznik cyklického produktu v přítomnosti objemné *t*Bu skupiny, a též pozorovaný částečný rozklad allenoátu za reakčních podmínek. Následně byla vyvinutá cyklizační metoda aplikována i na další vybrané sírné heterocykly. Regioizomerní 2-benzyliden-benzo[*b*]thiofen-3-on (**142a**) jsme měli k dispozici z předešlého projektu, alkyldenové deriváty thiohydantoinu **138v** a thioazlaktonu **138w** byly připraveny dle známých postupů bez optimalizace reakčních podmínek (Schéma 58).¹⁵⁸

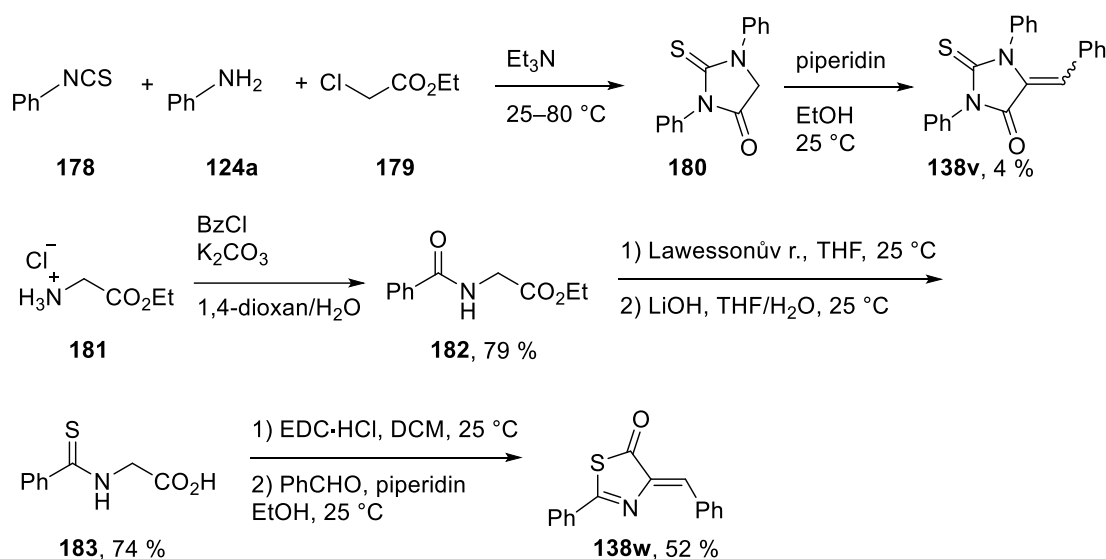
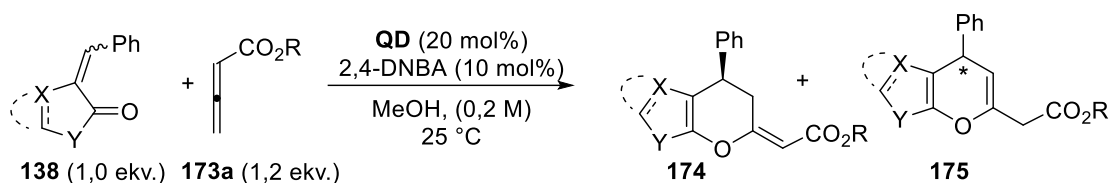
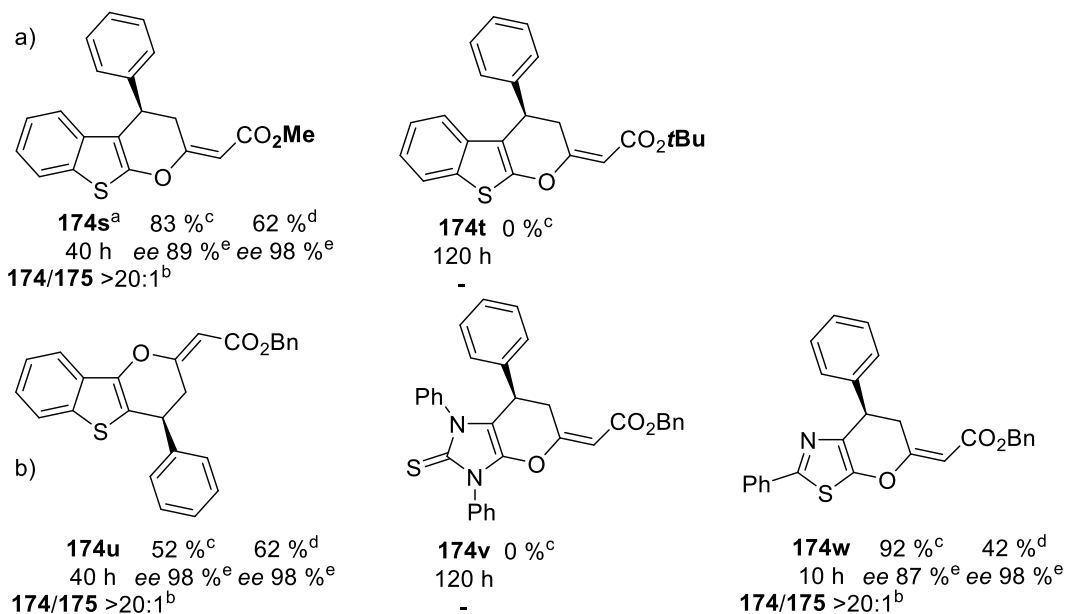


Schéma 58: Příprava dalších benzylidenových derivátů sírných heterocyklů.

Z přehledu produktů formální cykloadice ukázaných ve Schématu 59 vidíme, že reakce regioizomerního 2-benzyliden-benzo[*b*]thiofen-3-onu **142a** proběha s plnou konverzí za 40 h, kdy byl očekávaný produkt **174u** izolován v průměrném výtěžku, zato však s excelentní enantiomerní čistotou (*ee* 98 %). U derivátu thiohydantoinu **138v** byla pozorována po 120 h pouze nízká konverze výchozího substrátu poskytující směs těžko identifikovatelných látek, které se nepodařilo separovat jako čisté látky pomocí sloupcové chromatografie. Zato reakce alkylden-thioazlaktonu **138w** poskytla daný produkt **174w** ve velmi vysokém výtěžku a velmi dobré optické čistotě (92 %, *ee* 87 %). Díky tomu, že opět všechny produkty nebyly rozpustné v reakčním médiu, byla jejich separace provedena jednoduchou filtrací s obdobnými výtěžky i enantiomerními přebytky. Výjimku tvořil posledně jmenovaný derivát thioazlaktonu **174w**, který byl filtrací získán jen v průměrném výtěžku, avšak jako téměř čistý enantiomer (42 %, *ee* 98 %).



R = Me, *t*Bu, Bn
X, Y = C, N, S



^a Reakce provedena Dr. Dočekalem. ^b Určeno pomocí ¹H NMR surové směsi.

^c Izolace sloupcovou chromatografií. ^d Izolace filtrací.

^e Určeno pomocí chirální HPLC u hlavního izomeru.

Schéma 59: Zjišťování rozsahu použití reakce s různými: a) allenoáty, b) heterocykly.

V další fázi nás zajímaly následné transformace získaných chirálních cyklických sloučenin. Jednou z nich byla oxidace atomu síry. Při aplikaci oxidačních podmínek na látku **174a** za přítomnosti *meta*-chlorperoxybenzoové kyseliny se tvořily oba diastereomery odpovídajícího sulfoxidu spolu se sulfonem **184**. Pokusy o oddělení jednotlivých izomerů sulfoxidu nebyly úspěšné, a ani jejich směs nebyla získána v čisté formě. Oxidační reakce provedená při 0 °C vedla k podobným výsledkům – spolu se sulfoxidem vznikal i sulfon. Proto jsme se zaměřili na získání sulfonu. Reakční směs byla míchána přes noc při laboratorní teplotě a produkt **184** byl izolován ve velmi dobrém výtěžku s nezměněným enantiomerním přebytkem jako měl výchozí substrát (Schéma 60). Dále jsme prověřili možnost provedení organokatalytické cyklizační reakce vyvinuté v předchozím projektu s látkou **174a** a enonem **95a** za katalýzy chirálního primárního aminu **26** (9-NH₂-CD). Po 7 dnech sledovaná transformace nevykázala žádnou konverzi výchozí látky na produkt. Hlavní příčinou je velmi pravděpodobně absence oxo-skupiny v sousedství alkyldenové jednotky, která by tvořila konjugované násobné vazby, a tím zvyšovala elektrophilitu uhlíku pro atak enamínu utvořeného z enonu **95a**, jak bylo nastíněno (Schéma 51). Kromě několika dalších transformací vykonaných Dr. Dočekalem byla úspěšně provedena Suzukiho reakce bromderivátu **174x** s 4-methoxyfenylboronovou kyselinou (**185**) za katalýzy komplexní sloučeninou

palladia. Odpovídající bifenylový derivát **186** byl získán v dobrém výtěžku opět beze změny enantiomerní čistoty (48 %, *ee* 90 %, Schéma 60).

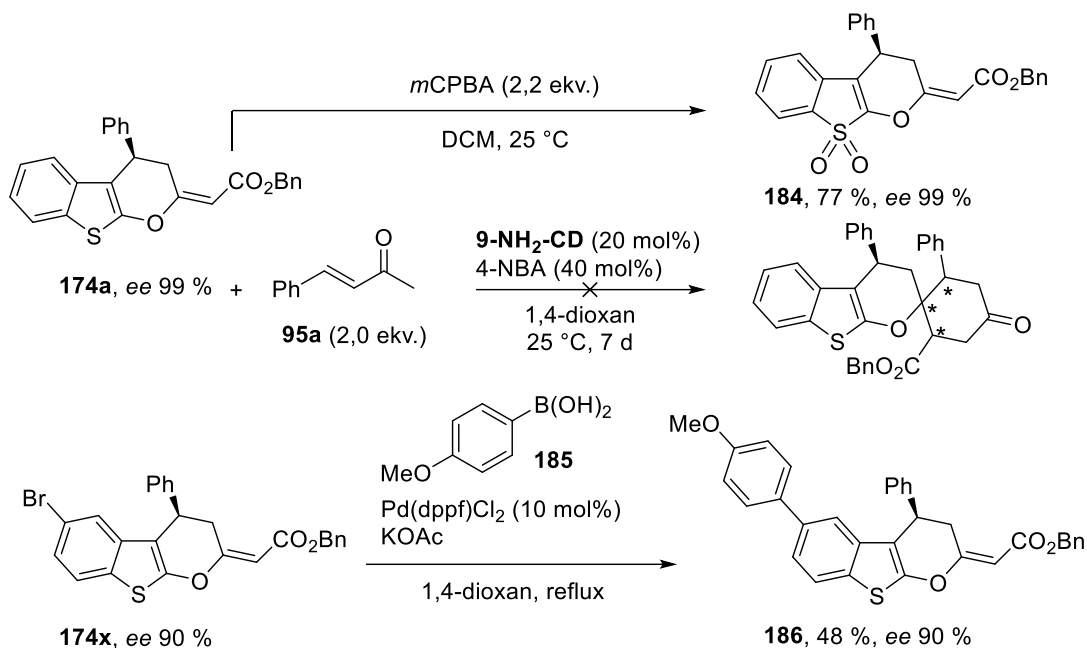
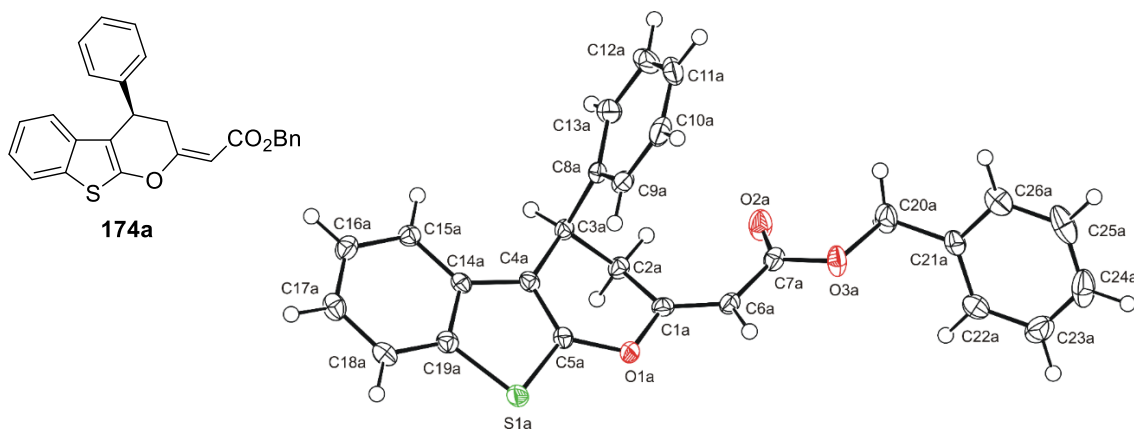


Schéma 60: *Následně transformace získaných enantiomerně obohacených cyklických sloučenin.*

Pro určení absolutní konfigurace na uhlíku dihydropyranového kruhu se podařilo kolegovi připravit krystaly vhodné pro rentgenostrukturní analýzu u látky **174a**. Byla určena jako (*R*) na stereogenním C3 uhlíku, dále bylo potvrzeno *trans*-uspořádání na dvojně vazbě sousedící s esterovou skupinou (Obrázek 9)



Obrázek 9: *Rentgenostrukturní analýza cyklické látky 174a.*

Na základě těchto poznatků a dříve publikovaných mechanistických studií příbuzných reakcí^{159,160} byl navržen mechanismus námi studované reakce (Schéma 61). Nejprve se adiční reakcí chinuklidového dusíku katalyzátoru na allenóát **173** tvoří zwitterionický intermediát, jehož forma **II** se následně účastní intermolekulárního ataku na elektronově

deficitní β -uhlík alkyliden-derivátu **138a**, čímž vzniká meziproduct **III**. Stereoselektivní průběh reakce je indukován pravděpodobně zejména prostorovými nároky chinolinového alkaloidu, resp. intermediátu **II** utvořeného s allenoátem. Dalším příspěvkem stereoindukce může být znázorněná π - π interakce chinolinového skeletu katalyzátoru s aromatickými substituenty na alkylidenové jednotce benzo[*b*]thiofenových derivátů. Katalytický cyklus je dokončen 6-*endo*-trig uzavíráním kruhu enolátového intermediátu **III** za vzniku produktu **174a** a současného uvolnění katalyzátoru.

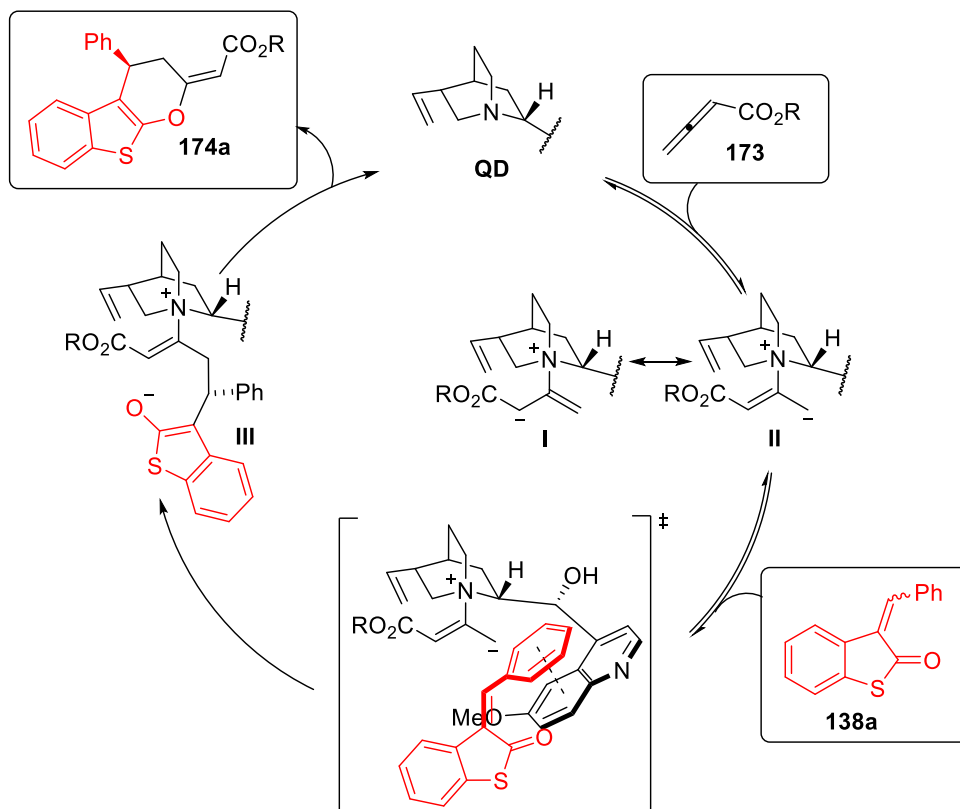


Schéma 61: Předpokládaný mechanismus studované formální [4+2] cykloadiční reakce za přítomnosti chinidinu.

5 Závěr

Tato práce se věnovala přípravě cyklických molekul obsahujících stereogenní centrum za katalýzy chirálními organokatalyzátory na bázi aminů.

První část se zaměřovala na studium asymetrické allylové substituce Morita-Baylis-Hillmanových karbonátů, kdy se podařilo pomocí asymetrické allylové aminace katalyzované β -isokupreidinem připravit sadu enantiomerně obohacených aromatických allylaminů v téměř kvantitativních výtěžcích. Produkty o vysoké optické čistotě (*ee* 82–99 %) bylo možno z enantiomerně obohacených směsí látek získat krystalizací z isopropanolu. Allylové aminy byly následně transformovány optimalizovaným postupem ve čtyřech krocích na vysoce enantiomerně obohacené β -laktamy v souhrnném výtěžku 17–48 %. Srovnáme-li publikovanou palladiem katalyzovanou aminaci v přítomnosti fosfinových ligandů^{15d,e} s touto prací, je námi vyvinutou metodou dosahováno obecně nižších výtěžků a enantiomerních přebytků příslušných β -laktamů. Avšak náš postup nabízí možnost provedení reakcí z lehce dostupných látek bez potřeby inertních podmínek, kde odpadá možnost kontaminace produktů těžkými kovy z katalyzátorů.

Druhá část práce se zabývala stereoselektivními cyklizačními reakcemi na různých sirných heterocyklech. Po neuspokojivých výsledcích studia cyklizační reakce alkylden-*N*-fenylyrhodaninu s aromatickým hydroxyenalem byla navržena principiálně obdobná transformace – reakce 2-alkylden-benzo[*b*]thiofenonů s enony. Byla optimalizována organokatalytická domino reakce za katalýzy primárními aminy chinolinových alkaloidů a účasti kyselého kokatalyzátoru. Výsledné spirosloučeniny se třemi stereogenními centry byly získány v excelentních výtěžcích (88–96 %), diastereoselektivitou (*dr* ~ 14/2/1) a výbornou optickou čistotou hlavních diastereomerů (*ee* 85–97 %), které lze jednoduše izolovat. Reakce byla úspěšně testována i v gramovém měřítku. Majoritní diastereomery lze jednoduše izolovat a transformovat na další potenciálně biologicky aktivní deriváty.

Poté byla pozornost věnována enantioselektivní transformaci poskytující deriváty dihydro-2*H*-pyranu na různých sirných heterocyklech. Syntetický přístup byl založen na formální [4+2] cykloadiční reakci 3-alkylden-benzo[*b*]thiofenů a allenů poskytující odpovídající produkty za katalýzy chinidinem. Enantiomerně obohacené (*ee* 66–99 %) různě substituované cykloadukty byly získány z velké části ve výborných výtěžcích (36–94 %), navíc je bylo možno izolovat z reakční směsi pouhou filtrací. Metoda byla úspěšně aplikována též na další vybrané heterocykly obsahující alkyldenovou jednotku.

Těmito dvěma projekty byla rozšířena metodika pro přípravu chirálních cyklických látek odvozených zejména od benzo[*b*]thiofenonu za přítomnosti organokatalyzátorů. Studie tak může posloužit jako podklad pro vývoj stereoselektivních reakcí na dalších strukturně podobných heterocyklech. V neposlední řadě byla připravena řada nových enantiomerně obohacených sloučenin, které mohou vykazovat zajímavé biologické vlastnosti.

6 Experimentální část

Všechny chemikálie a rozpouštědla byly zakoupeny od komerčních dodavatelů a použity do reakcí bez dalšího přečištění, pokud není uvedeno jinak. Některá rozpouštědla (diethylether, THF, toluen) byla vysušena směsí sodík/benzofenon, vydestilována v argonové atmosféře a/nebo dosušena nad molekulovými sítí 3Å.

Průběh chemických reakcí a čistota produktů byly zjišťovány pomocí TLC na hliníkovém podkladu se silikagelem Kiesegel 60 F₂₅₄ (Merck). Sloučeniny byly detekovány UV zářením o vlnové délce 254 nm nebo 366 nm a/nebo vyvoláním pomocí detekčních činidel AMC, vanilin, DNP, ninhydrin, NBP, manganistan draselný, 5 % roztok H₂SO₄ a zahřáty horkovzdušnou pistolí. Detekční činidlo AMC bylo připraveno: z hydrátu kyseliny fosfomolybdenové (5 g), hydrátu síranu ceričitého (2 g), 96% kyseliny sírové (12 ml), vody (188 ml); vanilin z: vanilinu (7 g), konc. kyseliny sírové (1,2 ml) a 96% ethanolu (120 ml); DNP z: 2,4-dinitrofenylhydrazinu (6 g), konc. kyseliny sírové (30 ml), 96% ethanolu (100 ml), vody (40 ml); ninhydrin z: ninhydrinu (0,2 g), ledové kyseliny octové (0,5 ml), 96% ethanolu (100 ml), vody (4,5 ml); NBP z: 4-(4-nitrobenzyl)pyridinu (2 g), 96% ethanolu (100 ml); manganistan draselný z: manganistanu draselného (1,5 g), uhličitanu draselného (10 g), hydroxidu sodného (0,1 g), vody (200 ml).

Sloupcová flash chromatografie byla prováděna na silikagelu Siliacel® P 60 (40–63 μm, 60 Å, Silicycle) nebo Kiesegel 60 (40–63 μm, 60 Å, Merck) s rozpouštědly přečištěnými destilací. Po odpaření rozpouštědel na RVO byly produkty vysušeny za sníženého tlaku, pokud není uvedeno jinak.

Spektra NMR byla získána na spektrometru Varian UNITY INOVA 300, Bruker AVANCE III 400 nebo Bruker AVANCE III 600. Na přístroji Varian UNITY INOVA 300 byla ¹H spektra měřena při 299,95 MHz, ¹³C spektra při 75,43 MHz a ¹⁹F spektra při 282,05 MHz; na přístroji Bruker AVANCE III 400 byla ¹H spektra měřena při 400 MHz, ¹³C spektra při 101 MHz a ¹⁹F spektra při 376 MHz; Bruker AVANCE III 600 pracoval při měření ¹H na frekvenci 600,17 MHz a ¹³C při 150,91 MHz. Analyzované látky pro NMR analýzu byly rozpuštěny v deuterovaných rozpouštědlech CDCl₃, d₆-DMSO a CD₃OD. Jako reference byl zvolen residuální pík použitého deuterovaného rozpouštědla. Pro referencování ¹⁹F NMR spekter byl použit externí standard (TFA). Hodnoty chemických posunů δ jsou udány v jednotkách ppm, interakční konstanty *J* v Hz.

U chirálních látek byla měřena specifická optická otáčivost, která je uvedena v jednotkách [10⁻¹ Deg cm² g⁻¹], na přístroji AUTOMATIC POLARIMETR, Autopol III (Rudolph research, Flandres, New Jersey). Jednotlivé vzorky byly změřeny v chloroformu a příslušné koncentrace *c* jsou uváděny v jednotkách [g/100 ml]. Enantiomerní přebytky byly určeny pomocí HPLC na přístroji Shimadzu, který byl vybavený spektrofotometrickým detektorem SPD-M20A a kolonami s chirálními stacionárními fázemi Daicel Chiralpak® IA, IB, IC, IE, IG, AD-H ODH.

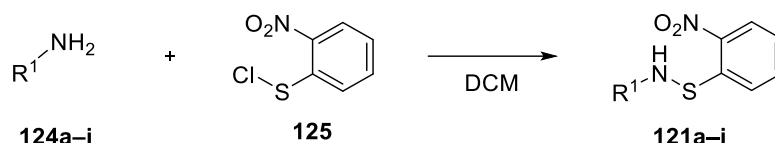
Spektra infračervené spektroskopie byla měřena na přístroji Nicolet Avatar 370 FTIR použitím metody difúzní reflektance (DRIFT) ve formě KBr tablet. Vlnočty *v* jsou uvedeny v jednotkách [cm⁻¹].

Spektra HRMS byla měřena na přístroji LCQ Fleet nebo na přístroji Q-TOP Compact Bruker. Hmotnostní spektra nízkého rozlišení (MS) byla získána na stroji LCMS 2020 Shimadzu. Analyzované vzorky byly rozpuštěny v acetonitrilu nebo methanolu a ionizovány technikou EI nebo ESI.

Použití desetinných teček v následujícím oddílu se řídí zvyklostmi publikování v zahraničních časopisech.

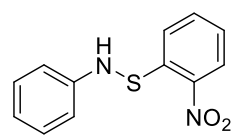
6.1 Využití allylové aminace MBH karbonátů v syntéze chráněných β -laktamů

Příprava derivátů chráněných 2-nitrofenylsulfenylovou skupinou (OP1)

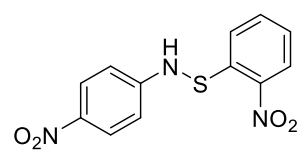


Dle postupu v literatuře¹¹⁷ byl 2-nitrofenylsulfenylchlorid (190 mg, 1.0 mmol) rozpuštěn v suchém DCM (0.4M) a roztok odpovídajícího anilinu **124** (3.0 mmol) v suchém DCM (0.8M) byl přikapán do reakční směsi. Po 2 hodinách míchání při laboratorní teplotě byl vysrážený hydrochlorid odfiltrován přes skrátký sloupec aluminu a získaný filtrát odpařen. Surová směs byla přečištěna sloupcovou chromatografií na silikagelu (hexan/EtOAc nebo hexan/toluen/EtOAc).

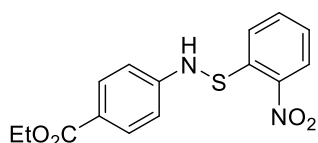
(S)-(2-Nitrofenyl)-N-fenylthiohydroxylamin (121a)

 Přípraveno dle obecné procedury OP1, izolováno jako oranžová pevná látka (214 mg, 87 %). **b.t.** 96 °C (EtOAc/hexan). **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (dd, $J = 8.3, 1.4$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J = 8.2, 1.3$ Hz, 1H), 7.54 (ddd, $J = 8.3, 7.1, 1.4$ Hz, 1H), 7.29 (ddd, $J = 8.4, 7.1, 1.3$ Hz, 1H), 7.26 – 7.23 (m, 2H), 6.99 (m, 2H), 6.95 – 6.90 (m, 1H), 5.16 (s, 1H) ppm. **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 145.3, 144.5, 143.01, 134.2, 129.5 (2C), 125.9, 125.3, 124.3, 121.0, 114.6 (2C) ppm. **IR** (KBr): $\nu = 3361, 3083, 1599, 1508, 1494, 1337, 1304, 1227, 902, 732$ cm⁻¹. **HRMS** (EI) m/z vypočteno pro C₁₂H₁₀N₂O₂S⁺ [M]⁺ = 246.0463, nalezeno = 246.0461.

(S)-(2-Nitrofenyl)-N-(4-nitrofenyl)thiohydroxylamin (121b)

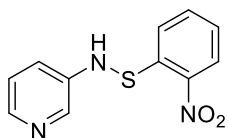
 Přípraveno dle obecné procedury OP1, izolováno jako žlutá pevná látka (102 mg, 35 %). **b.t.** 152 °C (benzen). **¹H NMR** (600 MHz, DMSO-d₆) δ 9.13 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.79 – 7.75 (m, 1H), 7.49 – 7.44 (m, 1H), 7.41 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H) ppm. **¹³C NMR** (151 MHz, DMSO-d₆) δ 153.3, 142.7, 141.9, 140.0, 135.2, 126.3, 126.3, 125.9 (2C), 123.8, 114.3 (2C) ppm. **IR** (KBr): $\nu = 3366, 3309, 1589, 1509, 1449, 1293, 1251, 1186, 1111, 896$ cm⁻¹. **HRMS** (ESI) m/z vypočteno pro C₁₂H₉N₃NaO₄S⁺ [M + Na]⁺ = 314.0206, nalezeno = 314.0206.

Ethyl-4-(((2-nitrofenyl)thio)amino)benzoát (121c)



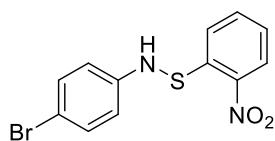
Připraveno dle obecné procedury OP1, izolováno jako žlutá pevná látka (254 mg, 80 %). **b.t.** 155 °C (EtOAc/hexan). **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.58 – 7.48 (m, 2H), 7.32 (ddd, *J* = 8.3, 6.9, 1.5 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.46 (s, 1H), 4.33 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.36 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ppm. **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 166.3, 149.6, 143.2, 143.1, 134.3, 131.5 (2C), 126.1, 125.6, 124.0, 123.2, 114.0 (2C), 60.6, 14.4 ppm. **IR** (KBr): ν = 3288, 2982, 1688, 1604, 1508, 1295, 1250, 1176, 905, 734 cm⁻¹. **HRMS** (EI) *m/z* vypočteno pro C₁₅H₁₄N₂O₄S⁺ [*M*]⁺ = 318.0674, nalezeno = 318.0673.

(S)-(2-Nitrofenyl)-N-(pyridin-3-yl)thiohydroxylamin (121d)



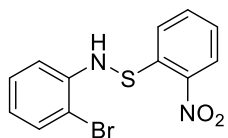
Připraveno dle obecné procedury OP1, izolováno jako žlutá pevná látka (89 mg, 36 %). **b.t.** 170 °C (EtOAc/hexan). **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ 8.66 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 7.59 – 7.56 (m, 2H), 7.53 – 7.51 (m, 1H), 7.34 – 7.29 (m, 2H), 6.63 (s, 1H) ppm. **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 143.9, 143.1, 142.6, 138.6, 135.4, 134.5, 126.1, 125.8, 125.0, 123.9, 123.4 ppm. **IR** (KBr): ν = 3443, 3111, 2851, 1586, 1509, 1398, 1335, 1311, 1263, 1096, 902 cm⁻¹. **HRMS** (EI) *m/z* vypočteno pro C₁₁H₉N₃O₂S⁺ [*M*]⁺ = 247.0415, nalezeno = 247.0417.

N-(4-Bromfenyl)-(S)-(2-nitrofenyl)thiohydroxylamin (121e)



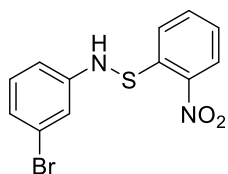
Připraveno dle obecné procedury OP1, izolováno jako žlutá pevná látka (176 mg, 54 %). **b.t.** 150 °C (toluen/hexan) **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ 8.34 – 8.31 (m, 1H), 7.56 – 7.55 (m, 2H), 7.34 – 7.29 (m, 3H), 6.88 – 6.86 (m, 2H), 5.21 (s, 1H) ppm. **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 144.6, 143.7, 143.0, 134.3, 132.3 (2C), 126.0, 125.5, 124.0, 116.3 (2C), 113.1 ppm. **IR** (KBr): ν = 3363, 3106, 1589, 1509, 1482, 1329, 1237, 1180, 997, 893 cm⁻¹. **HRMS** (APCI) *m/z* vypočteno pro C₁₂H₁₀BrN₂O₂S⁺ [*M* + H]⁺ = 324.9641, nalezeno = 324.9642.

N-(2-Bromfenyl)-(S)-(2-nitrofenyl)thiohydroxylamin (121f)



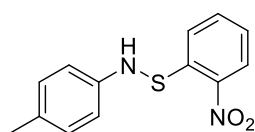
Připraveno dle obecné procedury OP1, izolováno jako žlutá pevná látka (169 mg, 52 %). **b.t.** 120 °C (EtOAc/hexan). **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ 8.34 (dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.59 – 7.55 (m, 1H), 7.52 – 7.48 (m, 2H), 7.33 – 7.29 (m, 1H), 7.20 – 7.13 (m, 2H), 6.81 – 6.77 (m, 1H) 5.85 (s, 1H) ppm. **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 143.4, 143.0, 142.4, 134.4, 132.6, 128.8, 126.0, 125.5, 124.0, 121.8, 114.5, 111.0 ppm. **IR** (KBr): ν = 3366, 3097, 1586, 1503, 1332, 1308, 1284, 1174, 1042, 911 cm⁻¹. (EI) *m/z* vypočteno pro C₁₂H₉BrN₂O₂S⁺ [*M*]⁺ = 323.9568, nalezeno = 323.9561.

N-(3-Bromfenyl)-(*S*)-(2-nitrofenyl)thiohydroxylamin (121g)



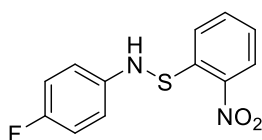
Připraveno dle obecné procedury OP1, izolováno jako žlutá pevná látka (221 mg, 68 %). **b.t.** 132 °C (EtOAc/hexan). **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ 8.34 – 8.32 (m, 1H), 7.60 – 7.55 (m, 2H), 7.34 – 7.30 (m, 1H), 7.15 – 7.02 (m, 3H), 6.92 – 6.90 (m, 1H), 5.24 (s, 1H) ppm. **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 146.9, 143.6, 142.9, 134.4, 130.8, 126.0, 125.6, 123.97, 123.96, 123.3, 117.4, 113.3 ppm. **IR** (KBr): ν = 3354, 3076, 1592, 1512, 1332, 1305, 1234, 1099, 1039, 988 cm⁻¹. **HRMS** (EI) m/z vypočteno pro C₁₂H₉BrN₂O₂S⁺ [M]⁺ = 323.9568, nalezeno = 323.9559.

(*S*)-(2-Nitrofenyl)-*N*-(*p*-tolyl)thiohydroxylamin (121h)



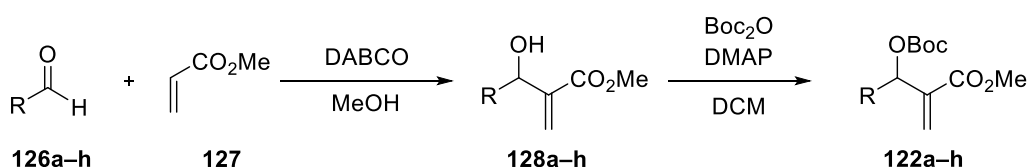
Připraveno dle obecné procedury OP1, izolováno jako oranžová pevná látka (187 mg, 72 %). **b.t.** 122 °C (benzen). **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.56 – 7.52 (m, 2H), 7.29 (ddd, *J* = 8.3, 5.6, 2.8 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.12 – 7.06 (m, 2H), 6.85 (td, *J* = 7.3, 1.5 Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 2.35 (s, 3H) ppm. **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 144.4, 143.2, 143.0, 134.2, 130.6, 127.5, 125.9, 125.2, 124.2, 123.4, 120.6, 112.8, 17.4 ppm. **IR** (KBr): ν = 3373, 3092, 1587, 1504, 1492, 1332, 1307, 1244, 901, 737 cm⁻¹. **HRMS** (EI) m/z vypočteno pro C₁₃H₁₂N₂O₂S⁺ [M]⁺ = 260.0619, nalezeno = 260.0618.

N-(4-Fluorfenyl)-(*S*)-(2-nitrofenyl)thiohydroxylamin (121i)



Připraveno dle obecné procedury OP1, izolováno jako žlutá pevná látka (103 mg, 39 %). **b.t.** 135 °C (benzen). **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.56 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.98 – 6.88 (m, 4H), 5.11 (s, 1H) ppm. **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 157.7 (d, *J* = 239.0 Hz, 1C), 144.2, 143.0, 141.4 (d, *J* = 1.5 Hz, 1C), 134.2, 126.0, 125.4, 124.1, 116.0 (d, *J* = 22.8 Hz, 2C), 115.6 (d, *J* = 7.7 Hz, 2C) ppm. **¹⁹F NMR** (282 MHz, CDCl₃) δ -123.60 – -123.67 (m, 1F). **IR** (KBr): ν = 3352, 3101, 1849, 1591, 1503, 1335, 1311, 1217, 815, 744 cm⁻¹. **HRMS** (EI) m/z vypočteno pro C₁₂H₉FN₂O₂S⁺ [M]⁺ = 264.0369, nalezeno = 264.0372.

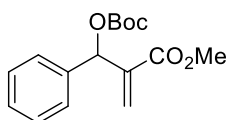
Příprava MBH karbonátů (OP2)



Dle postupu v literatuře¹¹⁸ byl do roztoku arylaldehydu **126** (5.0 mmol) v MeOH (3.75 mmol) za míchání přidán methyl-akrylát (0.46 ml, 7.5 mmol) a poté 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan (DABCO) (280 mg, 2.5 mmol). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě 2–5 dní, dokud nezreagoval veškerý aldehyd (dle TLC). Pak byla

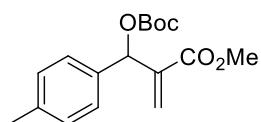
reakční směs zakoncentrována na RVO. Surová směs byla přečištěna sloupcovou chromatografií na silikagelu (hexan/EtOAc) a získané produkty dále použity do následné reakce.¹⁶¹ Do roztoku MBH alkoholu **128** (1 ekv.) v DCM (0.6M) byl přidán Boc₂O (1.1 ekv.) a 4-dimethylaminopyridin (DMAP) (0.1 ekv.). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě, dokud nezreagoval veškerý MBH alkohol (dle TLC). Poté byla reakční směs zakoncentrována na RVO. Surová směs byla přečištěna sloupcovou chromatografií na silikagelu (hexan/EtOAc).

Methyl-2-(((*tert*-butoxykarbonyl)oxy)(fenyl)methyl)akrylát (122a)



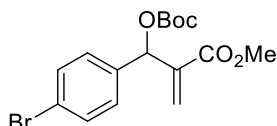
Připraveno dle obecné procedury OP2, izolováno jako bílá pevná látka (0.628 g, 43 % po dvou krocích). ¹H NMR spektrum látky odpovídá údajům publikovaným v literatuře.^{114b}

Methyl-2-(((*tert*-butoxykarbonyl)oxy)(*p*-tolyl)methyl)akrylát (122b)



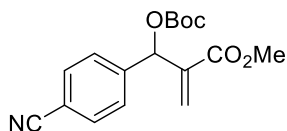
Připraveno dle obecné procedury OP2, izolováno jako bílá pevná látka (0.872 g, 57 % po dvou krocích). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.29 – 7.27 (m, 2H), 7.15 – 7.14 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 6.39 (m, 1H), 5.91 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.46 (s, 9H) ppm; ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 165.4, 152.4, 139.7, 138.2, 134.5, 129.1 (2C), 127.6 (2C), 125.6, 82.5, 75.7, 52.0, 27.8 (3C), 21.2 ppm; IR (KBr): ν = 2975, 2952, 1918, 1741, 1515, 1288, 1148, 1088, 974, 820 cm⁻¹; HRMS (ESI) m/z vypočteno pro C₁₇H₂₂NaO₅⁺ [M + Na]⁺ = 329.1359, nalezeno = 329.1360.

Methyl-2-((4-bromfenyl)((*tert*-butoxykarbonyl)oxy)methyl)akrylát (122c)



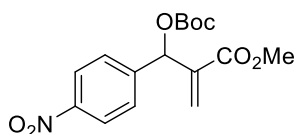
Připraveno dle obecné procedury OP2, izolováno jako nažloutlá pevná látka (1.113 g, 60 % po dvou krocích). ¹H NMR spektrum látky odpovídá údajům publikovaným v literatuře.¹⁶²

Methyl-2-(((*tert*-butoxykarbonyl)oxy)(4-kyanofenyl)methyl)akrylát (122d)



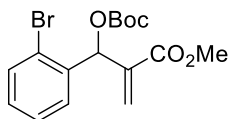
Připraveno dle obecné procedury OP2, izolováno jako bílá voskovitá látka (0.586 g, 37 % po dvou krocích). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.47 (s, 1H), 6.44 (m, 1H), 5.99 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 1.46 (s, 9H) ppm. ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 165.0, 152.1, 143.0, 138.7, 132.3 (2C), 128.2 (2C), 126.7, 118.5, 112.3, 83.3, 74.8, 52.2, 27.7 (3C) ppm. IR (KBr): ν = 3004, 2983, 2229, 1748, 1368, 1248, 1159, 1093, 967, 896 cm⁻¹. HRMS (ESI) m/z vypočteno pro C₁₇H₁₉NNaO₅⁺ [M + Na]⁺ = 340.1155, nalezeno = 340.1157.

Methyl-2-(((*tert*-butoxykarbonyl)oxy)(4-nitrofenyl)methyl)akrylát (122e)



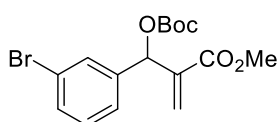
Připraveno dle obecné procedury OP2, izolováno jako žlutá pevná látka (0.253 g, 15 % po dvou krocích). ¹H NMR spektrum látky odpovídá údajům publikovaným v literatuře.^{114b}

Methyl-2-((2-bromfenyl)((*tert*-butoxykarbonyl)oxy)methyl)akrylát (122f)



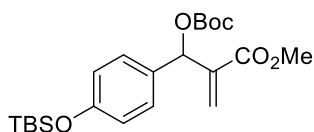
Připraveno dle obecné procedury OP2, izolováno jako bílá pevná látka (0.594 g, 32 % po dvou krocích). ¹H NMR spektrum látky odpovídá údajům publikovaným v literatuře.^{113p}

Methyl-2-((3-bromfenyl)((*tert*-butoxykarbonyl)oxy)methyl)akrylát (122g)



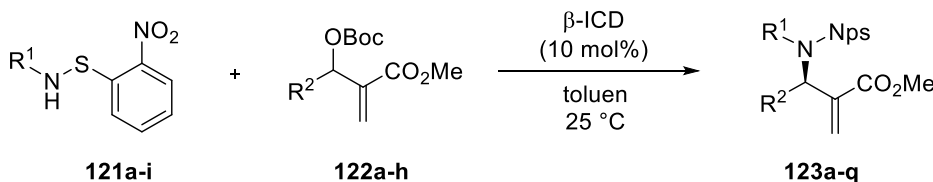
Připraveno dle obecné procedury OP2, izolováno jako bílá pevná látka (0.835 g, 45 % po dvou krocích). ¹H NMR spektrum látky odpovídá údajům publikovaným v literatuře.^{114b}

Methyl-2-(((*tert*-butoxykarbonyl)(4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)fenyl)methyl)akrylát (122h)



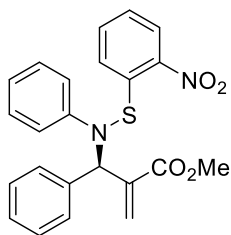
Připraveno dle obecné procedury OP2, izolováno jako bílá voskovitá látka (0.909 g, 43 % po dvou krocích). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.25 – 7.23 (m, 2H), 6.80 – 6.77 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 6.38 (m, 1H), 5.90 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 1.46 (s, 9H), 0.97 (s, 9H), 0.18 (s, 6H) ppm; ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 165.4, 155.8, 152.4, 139.8, 130.0, 129.1 (2C), 125.2, 119.9 (2C), 82.5, 75.6, 51.9, 27.8 (3C), 27.4, 25.6 (3C), -4.4 (2C) ppm; IR (KBr): ν = 2953, 2859, 1917, 1747, 1509, 1253, 1151, 1089, 976, 845 cm⁻¹. HRMS (ESI) m/z vypočteno pro C₂₂H₃₄O₆NaSi⁺ [M + Na]⁺ = 445.2017, nalezeno = 445.2017.

Organokatalytická aminační reakce (OP3)



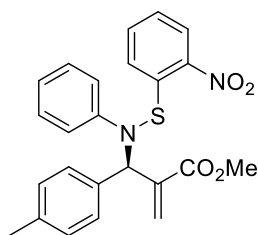
K homogennímu roztoku β-ICD (3.1 mg, 0.01 mmol) a MBH karbonátu **122** (0.15 mmol) v toluenu (1.0 ml) byl přidán odpovídající derivát anilinu **121** (0.10 mmol). Reakce byla míchána při laboratorní teplotě, dokud nedosáhla plné konverze výchozí látky (dle TLC). Poté byla směs zakoncentrována na RVO. Surová směs byla přečištěna sloupcovou chromatografií na silikagelu (hexan/EtOAc).

Methyl-(*R*)-2-(((2-nitrofenyl)thio)(fenyl)amino)(fenyl)methylakrylát (123a)



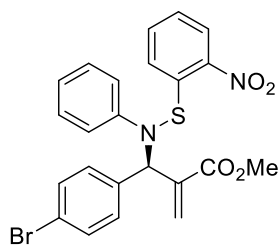
Připraveno dle obecné procedury OP3, izolováno jako žlutá pevná látka (40 mg, 96 %), 62 % *ee* (IC, Heptan:*i*PrOH = 95:5; $t_R = 7.4$ (minor.), 8.3 (major.) min), $[\alpha]_D = +28.3^\circ$ (c 0.53; CHCl₃); po krystalizaci z horkého *i*PrOH získána látka (30 mg, 72%), 82 % *ee*, $[\alpha]_D = +51.5^\circ$ (c 0.99; CHCl₃). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) směs rotamerů (1:0.8) δ 8.29 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.48 – 7.47 (m, 2H), 7.37 – 7.36 (m, 2H), 7.30 – 7.25 (m, 10H), 7.20 – 7.18 (m, 6H), 7.11 – 7.08 (m, 1H), 6.98 – 6.96 (m, 5H), 6.69 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.54 (s, 3H) ppm. ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) směs rotamerů (1:0.8) δ 167.2, 166.5, 148.7, 148.5, 144.2, 143.0, 142.7, 142.6, 139.5, 138.6, 137.5, 135.5, 134.1, 133.5, 133.0, 130.9 (2C), 129.3 (2C), 129.2 (2C), 128.8 (2C), 128.1 (2C), 127.5 (2C), 127.3 (2C), 126.1, 126.1, 125.9, 125.8, 125.3, 125.1, 125.0, 121.1, 121.0, 117.0 (2C), 116.1 (2C), 66.2, 63.9, 52.11, 52.05 ppm. IR (KBr): $\nu = 3060, 2953, 2851, 1715, 1589, 1512, 1341, 1236, 1144, 917$ cm⁻¹. HRMS (ESI) m/z vypočteno pro C₂₃H₂₀O₄N₂NaS⁺ [M + Na]⁺ = 443.1036, nalezeno = 443.1036.

Methyl-(*R*)-2-(((2-nitrofenyl)thio)(fenyl)amino)(*p*-tolyl)methylakrylát (123b)



Připraveno dle obecné procedury OP3, izolováno jako žlutá pevná látka (42 mg, 96 %), 61% *ee* (IC, Heptan:*i*PrOH = 99:1; $t_R = 10.5$ (major.), 12.5 (minor.) min), $[\alpha]_D = +42.8^\circ$ (c 0.35; CHCl₃); po krystalizaci z horkého *i*PrOH získána látka (20 mg, 45 %), 92% *ee*, $[\alpha]_D = +47.4^\circ$ (c 1.08; CHCl₃). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) směs rotamerů (0.8:1) δ 8.29 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.50 – 7.46 (m, 2H), 7.29 – 7.25 (m, 6H), 7.20 – 7.09 (m, 15H), 6.96 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.91 – 6.90 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.10 (s, 3H) ppm. ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) směs rotamerů (0.8:1) δ 167.3, 166.6, 148.7, 148.5, 144.3, 143.2, 142.7 (2C překryto), 139.6, 137.9, 137.7, 137.1, 135.5, 133.9, 133.5, 132.9, 132.5, 130.7 (2C), 129.4 (2C), 129.3 (2C), 129.2 (2C), 128.0 (2C), 127.4 (2C), 126.3, 126.0, 125.8, 125.6, 125.2, 125.0, 124.8, 121.0, 120.8, 117.0 (2C), 116.0 (2C), 65.9, 63.7, 52.1, 52.0, 21.0, 20.9 ppm. IR (KBr): $\nu = 3026, 2946, 2851, 1713, 1591, 1511, 1339, 1240, 1145, 736$ cm⁻¹. HRMS (ESI) m/z vypočteno pro C₂₄H₂₂N₂NaO₄S⁺ [M + Na]⁺ = 457.1193, nalezeno = 457.1194.

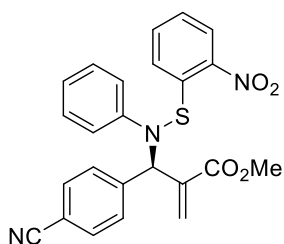
Methyl-(*R*)-2-((4-bromfenyl)(((2-nitrofenyl)thio)(fenyl)amino)methylakrylát(123c)



Připraveno dle obecné procedury OP3, izolováno jako žlutá pevná látka (48 mg, 96 %), 78% *ee* (IC, Heptan:*i*PrOH = 98:2; $t_R = 9.0$ (major.), 11.6 (minor.) min), $[\alpha]_D = +23.9^\circ$ (c 0.59; CHCl₃); po krystalizaci z horkého *i*PrOH získána látka (30 mg, 60 %), 99% *ee*, $[\alpha]_D = +52.7^\circ$ (c 0.46; CHCl₃). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) směs rotamerů (0.8:1) δ 8.29 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.49 – 7.46 (m, 4H), 7.32 – 7.10 (m, 18H), 6.98 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.93

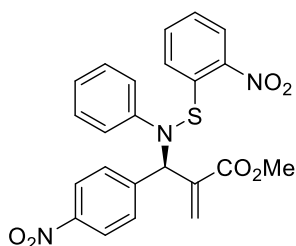
(t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.54 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3 směs rotamerů (0.8:1) δ 167.0, 166.3, 148.4, 148.2, 143.8, 142.7, 142.6, 139.1, 137.8, 137.1, 134.8, 134.1, 133.5, 133.1, 132.3 (2C), 131.9 (2C), 130.5 (2C), 129.4 (2C), 129.29 (2C), 129.25 (2C), 126.4, 125.9 (2C), 125.8, 125.4 (2C), 125.3, 125.2, 122.4, 121.4, 121.3, 121.2, 116.9 (2C), 116.0 (2C), 65.6, 63.5, 52.2, 52.1 ppm. IR (KBr): $\nu = 2947, 2848, 1718, 1592, 1437, 1335, 1239, 1141, 1072, 854$ cm^{-1} . HRMS (ESI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{N}_2\text{BrNaS}^+ [\text{M} + \text{Na}]^+ = 521.0141$, nalezeno = 521.0142.

Methyl-(*R*)-2-((4-kyanofenyl)((2-nitrofenyl)thio)(fenyl)amino)methyl)akrylát (123d)



Připraveno dle obecné procedury OP3, izolováno jako žlutá pěnová látka (43 mg, 96 %), 75 % *ee* (IC, Heptan:*i*PrOH = 80:20; $t_{\text{R}} = 14.9$ (major.), 20.9 (minor.) min), $[\alpha]_{\text{D}} = +25.0^\circ$ (c 0.78; CHCl_3); po krystalizaci z horkého *i*PrOH získána látka (28 mg, 63 %), 97% *ee*, $[\alpha]_{\text{D}} = +43.9^\circ$ (c 0.49; CHCl_3). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) směs rotamerů (0.9:1) δ 8.29 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.67 – 7.66 (m, 2H), 7.52 – 7.38 (m, 6H), 7.35 – 7.27 (m, 5H), 7.24 – 7.15 (m, 9H), 7.01 – 6.99 (m, 1H), 6.96 – 6.94 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.56 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) směs rotamerů (0.9:1) δ 166.8, 166.1, 148.2, 148.0, 144.4, 143.3, 142.8, 142.6, 142.1, 141.0, 138.7, 136.3, 134.3, 133.6, 133.2, 132.6 (2C), 131.3 (2C), 131.1 (2C), 129.5 (3C), 128.4 (2C), 127.3, 125.9, 125.8, 125.7 (2C), 125.6 (2C), 125.4, 121.6, 121.5, 118.4, 118.2, 116.8 (2C), 116.0 (2C), 111.9, 111.6, 65.8, 63.8, 52.3 ppm. IR (KBr): $\nu = 3070, 2952, 2852, 1715, 1591, 1511, 1339, 1237, 1146, 1058$ cm^{-1} . HRMS (ESI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{NaO}_4\text{S}^+ [\text{M} + \text{Na}]^+ = 468.0989$, nalezeno = 468.0989.

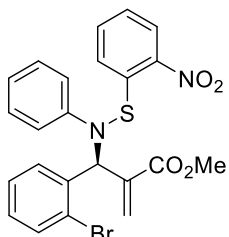
Methyl-(*R*)-2-((4-nitrofenyl)((2-nitrofenyl)thio)(fenyl)amino)methyl)akrylát (123e)



Připraveno dle obecné procedury OP3, izolováno jako žlutozelená pěnová látka (42 mg, 90 %), 62 % *ee* (IC, Heptan:*i*PrOH = 80:20; $t_{\text{R}} = 12.9$ (major.), 16.7 (minor.) min). $[\alpha]_{\text{D}} = +12.9^\circ$ (c 0.52; CHCl_3). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) směs rotamerů (1:1) δ 8.30 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 8.04 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.50 – 7.45 (m, 6H), 7.35 – 7.27 (m, 5H), 7.24 – 7.12 (m, 7H), 7.02 – 6.99 (m, 1H), 6.96 – 6.94 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.57 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) směs rotamerů (1:1) δ 166.8, 166.0, 148.1, 147.9, 147.4, 146.6, 143.3, 143.0, 142.8, 142.6, 142.0, 138.7, 136.3, 134.4, 133.6, 133.3, 131.5 (2C), 129.5 (4C), 128.5 (2C), 127.5, 125.9, 125.77, 125.76, 125.7, 125.6, 125.5, 125.4, 124.0 (2C), 122.5 (2C), 121.7, 121.6, 116.9 (2C), 116.0 (2C), 65.4, 63.7, 52.32 (2C překryto) ppm. IR (KBr): $\nu = 3069, 2952, 2853, 1716, 1592, 1518$

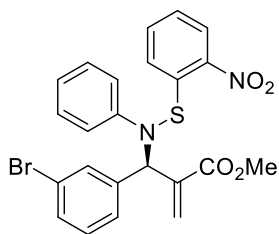
1344, 1235, 1147, 857 cm^{-1} . **HRMS** (ESI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{NaO}_6\text{S}^+$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ = 488.0887, nalezeno = 488.0886.

Methyl-(*R*)-2-((2-bromfenyl)(((2-nitrofenyl)thio)(fenyl)amino)methyl)akrylát (123f)



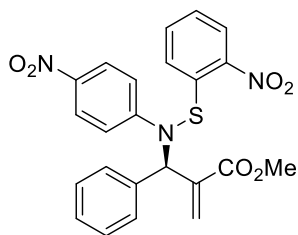
Připraveno dle obecné procedury OP3, izolováno jako nažloutlý olej (48 mg, 96 %), 30 % *ee* (IC, Heptan:*i*PrOH = 99:1; t_R = 11.6 (minor.), 13.9 (major.) min). $[\alpha]_D = +22.3^\circ$ (c 0.47; CHCl_3). **^1H NMR** (600 MHz, CDCl_3) směs rotamerů (0.6:1) δ 8.30 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J = 8.3, 1.4$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.54 – 7.48 (m, 4H), 7.41 – 7.39 (m, 1H), 7.37 – 7.28 (m, 6H), 7.25 – 7.17 (m, 5H), 7.11 – 7.08 (m, 3H), 7.00 – 6.95 (m, 2H), 6.90 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.82 – 6.79 (m, 3H), 6.58 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.90 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.51 (s, 3H) ppm. **^{13}C NMR** (151 MHz, CDCl_3) směs rotamerů (0.6:1) δ 166.4, 166.3, 148.6, 147.9, 143.8, 142.7, 142.5, 142.4, 138.3, 137.4, 137.2, 135.7, 133.7, 133.62, 133.60, 133.1, 132.3, 132.0, 129.5, 129.4 (2C), 129.28, 129.26 (2C), 128.4, 127.9, 126.9, 126.5, 126.33, 126.28, 126.2, 125.8, 125.4, 125.2, 124.9, 123.4, 121.2, 121.1, 116.8 (2C), 115.8 (2C), 64.6, 64.4, 52.2, 52.0 ppm. **IR** (KBr): $\nu = 3091, 2950, 2842, 1709, 1592, 1511, 1339, 1235, 1150, 757$ cm^{-1} . **HRMS** (ESI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{N}_2\text{BrNaS}^+$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ = 521.0141, nalezeno = 521.0142.

Methyl-(*R*)-2-((3-bromfenyl)(((2-nitrofenyl)thio)(fenyl)amino)methyl)akrylát (123g)



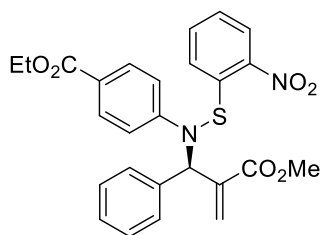
Připraveno dle obecné procedury OP3, izolováno jako žlutá pevná látka (30 mg, 60 %), 63 % *ee* (IC, Heptan:*i*PrOH = 99:1; t_R = 10.9 (major.), 12.4 (minor.) min). $[\alpha]_D = +76.8^\circ$ (c 0.63; CHCl_3). **^1H NMR** (600 MHz, CDCl_3) směs rotamerů (0.7:1) δ 8.29 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.50 – 7.38 (m, 6H), 7.33 – 7.28 (m, 4H), 7.24 – 7.14 (m, 10H), 7.08 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.98 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.93 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 6.86 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.55 (s, 3H) ppm. **^{13}C NMR** (151 MHz, CDCl_3) směs rotamerů (0.7:1) δ 167.0, 166.2, 148.33, 148.28, 143.8, 142.7, 142.6, 142.4, 141.3, 139.0, 137.8, 136.6, 134.4, 134.0, 133.5, 133.0, 131.0, 130.7, 130.6, 130.3, 129.4 (2C), 129.3 (2C), 129.0, 128.7, 126.7, 126.0, 125.93, 125.90, 125.8, 125.5, 125.4, 125.0, 122.9, 121.3, 121.3, 121.2, 116.9 (2C), 115.9 (2C), 65.6, 63.4, 52.2, 52.1 ppm. **IR** (KBr): $\nu = 3061, 2951, 2852, 1717, 1592, 1512, 1338, 1238, 1145, 735$ cm^{-1} . **HRMS** (ESI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{N}_2\text{BrNaS}^+$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ = 521.0141, nalezeno = 521.0141.

Methyl-(*R*)-2-(((4-nitrofenyl)((2-nitrofenyl)thio)amino)(fenyl)methyl)akrylát (123h)



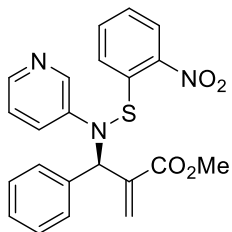
Připraveno dle obecné procedury OP3, izolováno jako žlutozelená pevná látka (45 mg, 96 %), 51% *ee* (IA, Heptan:*i*PrOH = 80:20; t_R = 8.5 (minor.), 16.5 (major.) min). $[\alpha]_D = -5.7^\circ$ (c 0.44; CHCl₃). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) směs rotamerů (1:1) δ 8.36 – 8.33 (m, 1H), 8.20 – 8.17 (m, 2H), 8.12 – 8.09 (m, 2H), 8.07 – 8.04 (m, 1H), 7.55 – 7.51 (m, 1H), 7.42 – 7.12 (m, 16H), 7.04 – 6.98 (m, 3H), 6.77 (m, 1H), 6.56 (m, 1H), 6.45 (m, 1H), 6.37 (m, 1H), 5.83 (m, 1H), 5.59 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.53 (s, 3H) ppm. ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃ směs rotamerů (1:1) δ 167.0, 166.1, 154.3, 154.0, 142.8, 142.70, 141.41, 141.39, 141.37, 140.5, 138.7, 137.2, 136.9, 135.1, 134.2, 133.9, 133.4, 130.9 (2C), 129.1 (2C), 128.7, 128.0, 127.5 (2C), 127.2 (2C), 126.1, 126.0, 125.9, 125.8, 125.6 (2C), 125.50 (2C), 125.48 (2C), 125.3, 116.3 (2C), 115.7 (2C), 66.7, 64.1, 52.4, 52.2 ppm. IR (KBr): ν = 3075, 2952, 2842, 1720, 1584, 1514, 1336, 1254, 1114, 1060 cm⁻¹. HRMS (ESI) m/z vypočteno pro C₂₃H₁₉N₃NaO₆S⁺ [M + Na]⁺ = 488.0887, nalezeno = 488.0887.

Ethyl-(*R*)-2-4-((2-(methoxykarbonyl)-1-fenylallyl)((2-nitrofenyl)thio)amino)benzoát (123i)



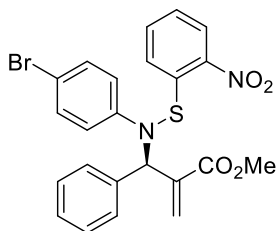
Připraveno dle obecné procedury OP3, izolováno jako žlutozelená pěnová látka (47 mg, 96 %), 52 % *ee* (IA, Heptan:*i*PrOH = 80:20; t_R = 7.9 (minor.), 10.6 (major.) min). $[\alpha]_D = +26.9^\circ$ (c 0.97; CHCl₃). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) směs rotamerů (0.9:1) δ 8.31 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.38 – 7.35 (m, 3H), 7.32 – 7.28 (m, 3H), 7.25 – 7.17 (m, 9H), 7.13 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.99 – 6.95 (m, 3H), 6.74 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.37 – 4.28 (m, 4H), 3.69 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm. ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃ směs rotamerů (0.9:1) δ 167.0, 166.3, 166.2 (2C překryto), 152.5, 152.3, 142.8, 142.69, 142.65, 141.7, 139.1, 137.9, 137.2, 134.8, 134.6, 133.7, 133.1, 131.2 (2C), 131.1 (2C), 130.9 (2C), 128.9 (2C), 128.4, 127.7, 127.4 (2C), 127.3 (2C), 125.92, 125.88 (2C překryto), 125.8, 125.6, 125.4, 125.1, 123.0, 116.1 (2C), 115.4 (2C), 66.4, 63.9, 60.6, 60.5, 52.2, 52.1, 14.4, 14.3 ppm. IR (KBr): ν = 3061, 2986, 2848, 1712, 1601, 1506, 1337, 1281, 1245, 1182, 1108 cm⁻¹. HRMS (ESI) m/z vypočteno pro C₂₆H₂₄N₂NaO₆S⁺ [M + Na]⁺ = 515.1247, nalezeno = 515.1249.

Methyl-(*R*)-2-(((2-nitrofenyl)thio)(pyridin-3-yl)amino)(fenyl)methylakrylát (123j)



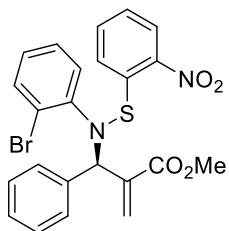
Připraveno dle obecné procedury OP3, izolováno jako žlutá pevná látka (40 mg, 96 %), 53% *ee* (IA, Heptan:*i*PrOH = 70:30; t_R = 10.6 (minor.), 21.3 (major.) min). $[\alpha]_D^{25} = +11.3^\circ$ (c 0.62; CHCl₃). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) směs rotamerů (0.9:1) δ 8.53 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.52 – 7.49 (m, 3H), 7.41 – 7.13 (m, 16H), 7.00 (m, 3H), 6.64 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.53 (s, 3H) ppm. ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) směs rotamerů (0.9:1) δ 167.0, 166.1, 145.2, 144.8, 142.8, 142.6, 142.5, 141.64, 141.59, 141.4, 138.8, 138.3, 137.7, 137.5, 137.0, 134.7, 133.8, 133.3, 130.8 (2C), 129.0 (2C), 128.50, 127.90, 127.47 (2C), 127.31 (2C), 126.06 (2C), 125.79, 125.54, 125.47 (2C), 125.30, 124.47, 123.76 (2C), 123.55, 66.20, 63.89, 52.24, 52.16 ppm. IR (KBr): $\nu = 3061, 2951, 2851, 1716, 1567, 1511, 1338, 1254, 1146, 1059$ cm⁻¹. HRMS (ESI) m/z vypočteno pro C₂₂H₂₀N₃O₄S⁺ [M + H]⁺ = 422.1169, nalezeno = 422.1170.

Methyl-(*R*)-2-(((4-bromfenyl)((2-nitrofenyl)thio)amino)(fenyl)methylakrylát (123k)



Připraveno dle obecné procedury OP3, izolováno jako žlutozelená voskovitá látka (48 mg, 96 %), 56% *ee* (IA, Heptan:*i*PrOH = 98:2; t_R = 13.6 (minor.), 15.0 (major.) min). $[\alpha]_D^{25} = +22.8^\circ$ (c 0.58; CHCl₃). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) směs rotamerů (1:1) δ 8.29 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.41 – 7.20 (m, 15H), 7.13 – 7.11 (m, 1H), 7.08 – 7.05 (m, 4H), 6.98 (m, 3H), 6.61 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.53 (s, 3H) ppm. ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) směs rotamerů (1:1) δ 167.2, 166.4, 147.9, 147.6, 143.4, 142.8, 142.6, 142.3, 139.3, 138.1, 137.3, 135.1, 134.3, 133.6, 133.1, 132.1 (2C), 132.0 (2C), 130.8 (2C), 128.9 (2C), 128.3, 127.7, 127.4 (4C překryto), 125.9 (2C), 125.8 (2C), 125.5, 125.3, 125.2, 118.7 (2C), 117.8 (2C), 113.6, 113.4, 66.4, 64.0, 52.2, 52.1 ppm. IR (KBr): $\nu = 3058, 2981, 2848, 1712, 1604, 1501, 1338, 1284, 1241, 1180, 1112$ cm⁻¹. HRMS (ESI) m/z vypočteno pro C₂₃H₁₉BrN₂NaO₄S⁺ [M + Na]⁺ = 521.0141, nalezeno = 521.0142.

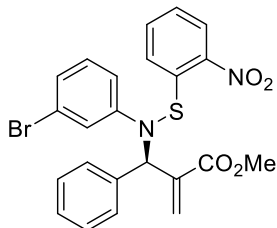
Methyl-(*R*)-2-(((2-bromfenyl)((2-nitrofenyl)thio)amino)(fenyl)methylakrylát (123l)



Připraveno dle obecné procedury OP3, izolováno jako žlutá voskovitá látka (48 mg, 96 %), 16% *ee* (IB, Heptan:*i*PrOH = 90:10; t_R = 6.5 (minor.), 7.2 (major.) min). $[\alpha]_D^{25} = +0.0^\circ$ (c 1.49; CHCl₃). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 1H), 7.57 – 7.53 (m, 2H), 7.42 (bs, 2H), 7.25 – 7.16 (m, 5H), 7.00 – 6.95 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.31 – 5.77 (m, 2H), 3.56 (s, 3H) ppm. ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 166.6, 148.4, 143.3, 142.0, 138.9, 137.0, 134.2, 133.6, 129.1 (3C překryto), 128.1, 128.0 (3C), 127.8, 126.7,

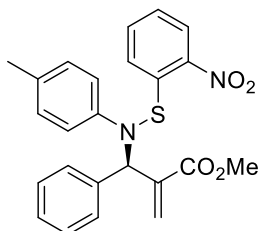
126.3, 125.5, 124.8, 120.3, 52.0 ppm (signál C4 chybí). **IR** (KBr): $\nu = 3064, 2950, 1718, 1592, 1509, 1437, 1335, 1302, 1150, 1036 \text{ cm}^{-1}$. **HRMS** (ESI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{NaO}_4\text{S}^+ [\text{M} + \text{Na}]^+ = 521.0141$, nalezeno = 521.0142.

Methyl-(*R*)-2-(((3-bromfenyl)((2-nitrofenyl)thio)amino)(fenyl)methyl)akrylát (123m)



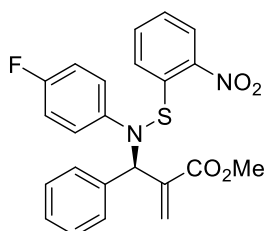
Připraveno dle obecné procedury OP3, izolováno jako žlutá pěnovitá látka (48 mg, 96 %), 52% *ee* (IB, Heptan:*i*PrOH = 95:5; $t_R = 7.8$ (minor.), 8.5 (major.) min). $[\alpha]_D = +21.8^\circ$ (c 0.71; CHCl_3). **$^1\text{H NMR}$** (600 MHz, CDCl_3) směs rotamerů (1:1) δ 8.31 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.53 – 7.49 (m, 1H), 7.41 – 7.19 (m, 13H), 7.16 – 7.02 (m, 7H), 6.99 – 6.95 (m, 3H), 6.63 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.53 (s, 3H) ppm. **$^{13}\text{C NMR}$** (151 MHz, CDCl_3) směs rotamerů (1:1) δ 167.1, 166.3, 150.1, 149.9, 143.2, 142.7, 142.5, 142.0, 139.1, 137.9, 137.0, 135.0, 134.5, 133.7, 133.2, 130.8 (2C), 130.5, 130.4, 128.9 (2C), 128.3, 127.7, 127.3 (4C překryto), 126.0, 125.95, 125.8, 125.7, 125.6, 125.3, 125.1, 124.1, 124.0, 123.4, 123.2, 119.8, 118.9, 115.5, 114.6, 66.2, 63.8, 52.2, 52.1 ppm. **IR** (KBr): $\nu = 3061, 2947, 2845, 1718, 1583, 1515, 1338, 1237, 1147, 1057 \text{ cm}^{-1}$. **HRMS** (ESI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{NaO}_4\text{S}^+ [\text{M} + \text{Na}]^+ = 521.0141$, nalezeno = 521.0146.

Methyl-(*R*)-2-(((2-nitrofenylthio)(*p*-tolyl)amino)(fenyl)methyl)akrylát (123n)



Připraveno dle obecné procedury OP3, izolováno jako nažloutlý olej (42 mg, 96 %), 32% *ee* (AD, Heptan:*i*PrOH = 99:1; $t_R = 10.2$ (minor.), 12.4 (major.) min). $[\alpha]_D = +16.3^\circ$ (c 0.86; CHCl_3). **$^1\text{H NMR}$** (600 MHz, CDCl_3) δ 8.14 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.25 – 7.21 (m, 3H), 7.17 – 7.15 (m, 2H), 7.09 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.00 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.00 (bs, 1H), 5.89 (bs, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.55 (s, 3H) ppm. **$^{13}\text{C NMR}$** (151 MHz, CDCl_3) δ 167.0, 148.6, 144.9, 142.3, 139.6, 138.0, 133.3, 133.2, 132.0, 129.0 (3C překryto), 128.2 (2C), 128.0, 126.4 (2C), 125.8, 125.6, 125.1, 124.7, 52.0, 19.7 ppm (signál C4 chybí). **IR** (KBr): $\nu = 3062, 2951, 2853, 1720, 1591, 1511, 1337, 1305, 1140, 1039 \text{ cm}^{-1}$. **HRMS** (ESI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{NaO}_4\text{S}^+ [\text{M} + \text{Na}]^+ = 457.1193$, nalezeno = 457.1194.

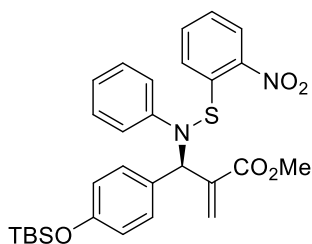
Methyl-(*R*)-2-(((4-fluorofenyl)((2-nitrofenyl)thio)amino)(fenyl)methyl)akrylát (123o)



Připraveno dle obecné procedury OP3, izolováno jako žlutá pevná látka (42 mg, 96 %), 57% *ee* (AD, Heptan:*i*PrOH = 99:1; $t_R = 17.8$ (minor.), 23.5 (major.) min). $[\alpha]_D = +20.1^\circ$ (c 0.40; CHCl_3). **$^1\text{H NMR}$** (600 MHz, CDCl_3) směs rotamerů (1:1) δ 8.29 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.37 – 7.26 (m, 10H), 7.15 – 7.12 (m, 6H), 7.00 – 6.95 (m, 4H), 6.90 – 6.87 (m,

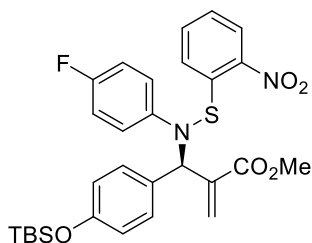
2H), 6.60 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.55 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) směs rotamerů (1:1) δ 167.2, 166.4, 158.5, 158.4, 157.0, 156.9, 145.0, 144.7, 144.0, 142.8, 142.7, 142.5, 139.4, 138.4, 137.5, 135.4, 134.0, 133.5, 133.0, 130.7 (2C), 128.8 (2C), 128.2, 127.6, 127.4 (2C), 127. (2C), 125.89, 125.85, 125.8 (4C), 125.4, 125.2, 125.1, 118.5, 117.3, 115.8, 115.7, 115.6, 115.6, 66.7, 64.6, 52.1 (2C) ppm. ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) směs of rotamers (1:1) δ -123.43 (m, 1F), -123,76 (m, 1F) ppm. IR (KBr): ν = 3055, 2953, 2848, 1718, 1589, 1503, 1335, 1224, 1144, 917 cm^{-1} . HRMS (ESI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{N}_2\text{FNaS}^+$ $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 461.0942$, nalezeno = 461.0942.

Methyl-(R)-2-((4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)fenyl)((2-nitrofenyl)thio)(fenyl)amino)methyl)akrylát (123p)



Připraveno dle obecné procedury OP3, izolováno jako žlutá pevná látka (53 mg, 96 %), 57% *ee* (AD, Heptan:*i*PrOH = 99:1; $t_{\text{R}} = 10.2$ (major.), 11.7 (minor.) min). $[\alpha]_{\text{D}} = +42.7^\circ$ (c 0.75; CHCl_3). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) směs rotamerů (0.4:1) δ 8.28 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.32 – 7.08 (m, $J = 7.7$ Hz, 19H), 6.96 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.44 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.35 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.20 (s, 6H), -0.03 (s, 6H) ppm. ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) směs rotamerů (0.4:1) δ 167.3, 166.6, 155.5, 154.9, 148.8, 148.4, 144.3, 143.3, 142.7, 142.4, 139.7, 137.9, 133.8, 133.5, 132.9, 132.1 (2C), 130.9, 129.3 (2C), 129.2, 129.1 (2C), 128.6 (2C), 128.3, 126.1, 125.8, 125.3, 125.2, 125.1, 125.0, 121.0, 120.9, 120.2 (2C), 119.0 (2C), 117.0 (2C), 116.0 (2C), 65.6, 63.5, 52.1, 52.0, 25.63 (3C), 25.56 (3C), 18.2, 18.1, -4.4 (2C), -4.6 (2C) ppm. IR (KBr): ν = 3058, 2956, 1724, 1565, 1473, 1308, 1192, 1171, 1096, 917 cm^{-1} . HRMS (ESI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{O}_5\text{N}_2\text{NaSSi}^+$ $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 573.1850$, nalezeno = 573.1850.

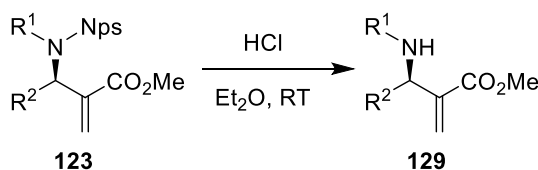
Methyl-(R)-2-((4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)fenyl)((4-fluorfenyl)((2-nitrofenyl)thio)amino)methyl)akrylát (123q)



Připraveno dle obecné procedury OP3, izolováno jako žlutá pevná látka (54 mg, 95 %), 58% *ee* (IC, Heptan:*i*PrOH = 99:1; $t_{\text{R}} = 7.5$ (minor.), 8.8 (major.) min). $[\alpha]_{\text{D}} = +32.9^\circ$ (c 0.70; CHCl_3). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) směs rotamerů (1:2) δ 8.28 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.34 – 7.32 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.14 – 7.09 (m, 10H), 6.97 – 6.95 (m, 3H), 6.90 – 6.87 (m, 1H), 6.83 – 6.82 (m, 1H), 6.49 – 6.44 (m, 5H), 6.35 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.20 (s, 6H), -0.03 (s, 6H) ppm. ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) směs rotamerů (1:2) δ 167.3, 166.5, 158.6, 158.4, 157.0, 156.8, 155.6, 155.1, 145.1, 144.6, 144.1, 143.1, 142.7, 142.4, 139.6, 137.9, 133.6, 133.5, 133.0 (2C), 132.0 (2C), 130.7, 128.6, 128.3,

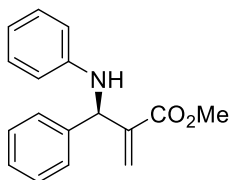
125.8 (2C), 125.3 (2C), 125.1 (2C), 120.2, 119.1 (2C), 118.6, 117.3, 117.2 (2C), 115.8, 115.7 (2C), 115.5, 66.1, 64.3, 52.1, 52.0, 25.6 (6C), 18.2, 18.1, -4.4 (2C), -4.6 (2C) ppm. ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) směs rotamerů (1:2) δ -123.53 (m, 1F), -123.98 (m, 1F) ppm. IR (KBr): ν = 2953, 2854, 1721, 1589, 1506, 1437, 1341, 1227, 1144, 917 cm^{-1} . HRMS (ESI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{O}_5\text{N}_2\text{FNaSSi}^+$ $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 591.1756$, nalezeno = 591.1756.

Odstranění chránicí 2-nitrofenylsulfenylové skupiny (OP4)



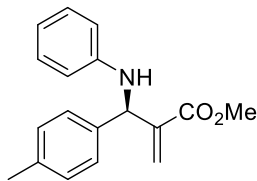
Dle modifikovaného postupu v literatuře¹²⁰ byla do roztoku chráněného aminu **123** (0.10 mmol) v suchém Et_2O (1.2 ml) přidána HCl v Et_2O (0.10 ml, 0.6 mmol, cca 6M) při 0 °C. Reakční směs byla míchána 1 hodinu při laboratorní teplotě. Poté byla do směsi přidána H_2O (2 ml) a nasycený roztok NH_4OH (0.2 mL, 1.2 mmol). Vodná fáze byla extrahována EtOAc (3×5 ml), spojené organické fáze promyty nasyceným roztokem NaCl (5 ml), vysušeny (MgSO_4) a zakonzentrovány na RVO. Surová směs byla přečištěna sloupcovou chromatografií na silikagelu (hexan/ EtOAc).

Methyl-(*R*)-2-(fenyl(fenylamino)methyl)akrylát (129a)



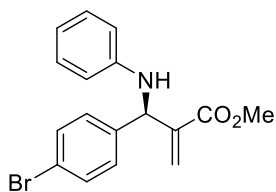
Připraveno dle obecné procedury OP4, izolováno jako bezbarvý olej (21 mg, 80 %), 43% *ee* (IB, Heptan:*i*PrOH = 98:2; t_R = 6.7 (major.), 7.1 (minor.) min). $[\alpha]_D = -60.7^\circ$ (c 0.23; CHCl_3). ^1H NMR a MS spektrum látky odpovídá údajům publikovaným v literatuře.¹⁶³

Methyl-(*R*)-2-((fenylamino)(*p*-tolyl)methyl)akrylát (129b)



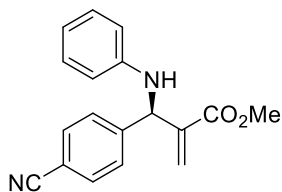
Připraveno dle obecné procedury OP4, izolováno jako žlutá voskovitá látka (23–24 mg, 80–85 %), 62% *ee* (IA, Heptan:*i*PrOH = 98:2; t_R = 8.6 (minor.), 9.4 (major.) min), $[\alpha]_D = -63.3^\circ$ (c 0.89; CHCl_3); 92% *ee*, $[\alpha]_D = -142.1^\circ$ (c 0.29; CHCl_3). ^1H NMR a MS spektrum látky odpovídá údajům publikovaným v literatuře.¹⁶²

Methyl-(*R*)-2-((4-bromfenyl)(fenylamino)methyl)akrylát (129c)



Připraveno dle obecné procedury OP4, izolováno jako žlutá voskovitá látka (29 mg, 84–86 %), 78% *ee* (IA, Heptan:*i*PrOH = 98:2; t_R = 10.5 (minor.), 11.3 (major.) min), $[\alpha]_D = -99.0^\circ$ (c 0.53; CHCl₃); 99% *ee*, $[\alpha]_D = -114.3^\circ$ (c 0.50; CHCl₃). ¹H NMR a MS spektrum látky odpovídá údajům publikovaným v literatuře.¹⁶²

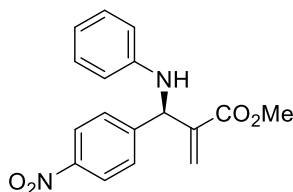
Methyl-(*R*)-2-((4-kyanofenyl)(fenylamino)methyl)akrylát (129d)



v literatuře.¹⁶²

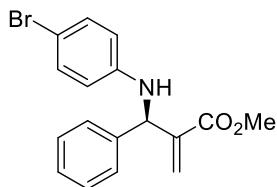
Připraveno dle obecné procedury OP4, izolováno jako nažloutlá voskovitá látka (24–25 mg, 81–84 %), 77% *ee* (OD-H, Heptan:*i*PrOH = 98:2; t_R = 31.9 (major.), 37.7 (minor.) min), $[\alpha]_D = -51.3^\circ$ (c 0.96; CHCl₃); 98% *ee*, $[\alpha]_D = -71.8^\circ$ (c 0.43; CHCl₃). ¹H NMR a MS spektrum látky odpovídá údajům publikovaným

Methyl-(*R*)-2-((4-nitrofenyl)(fenylamino)methyl)akrylát (129e)



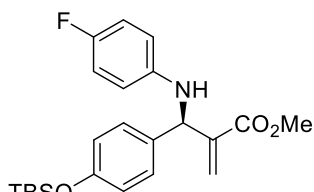
Připraveno dle obecné procedury OP4, izolováno jako žlutá voskovitá látka (26 mg, 82 %), 61% *ee* (IA, Heptan:*i*PrOH = 95:5; t_R = 17.4 (major.), 18.3 (minor.) min). $[\alpha]_D = -51.6^\circ$ (c 0.61; CHCl₃). ¹H NMR a MS spektrum látky odpovídá údajům publikovaným v literatuře.¹⁶⁴

Methyl-(*R*)-2-(((4-bromfenyl)amino)(fenyl)methyl)akrylát (129k)



Připraveno dle obecné procedury OP4, izolováno jako žlutá voskovitá látka (27 mg, 78 %), 55% *ee* (IB, Heptan:*i*PrOH = 98:2; t_R = 7.0 (minor.), 7.8 (major.) min). $[\alpha]_D = -68.3^\circ$ (c 0.30; CHCl₃). ¹H NMR a MS spektrum látky odpovídá údajům publikovaným v literatuře.¹⁶²

Methyl-(*R*)-2-((4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)fenyl)((4-fluorfenyl)amino)methyl)akrylát (129q)

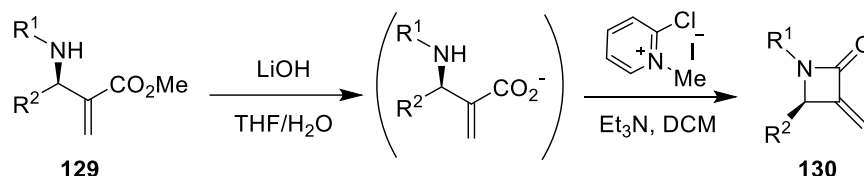


Připraveno dle obecné procedury OP4, izolováno jako nažloutlý olej (34 mg, 83 %); 57% *ee* (AD, Heptan:*i*PrOH = 99:1; t_R = 6.7 (minor.), 7.8 (major.) min), $[\alpha]_D = -70.7^\circ$ (c 0.24; CHCl₃); po krystalizaci z horkého *i*PrOH získána látka (5 mg, 12 %), 83 % *ee*, $[\alpha]_D = -102.3^\circ$ (c 0.29; CHCl₃). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.21 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.86 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.50 – 6.48 (m, 2H), 6.35 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.01 (bs, 1H), 3.71 (s, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.20 (s, 6H) ppm. ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 166.7, 156.7, 155.3, 155.2, 143.1, 140.2, 133.0, 128.6 (2C), 125.7, 120.2 (2C), 115.6, 115.5, 114.3, 114.20, 58.9, 51.9, 25.6 (3C), 18.2, -4.4 (2C) ppm. ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -127.56 – (-127.65) (m) ppm. IR (KBr): ν = 3398, 3063, 3031, 2956, 2926, 2890, 2854, 1718, 1631,

1601, 1506, 1467, 1437, 1404, 1263, 1224, 1195, 1171, 1159, 1111, 1078, 1012, 914, 839, 824, 782, 674, 513 cm^{-1} . **HRMS** (ESI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{NFNaSi}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 438.1871$, nalezeno = 438.1871.

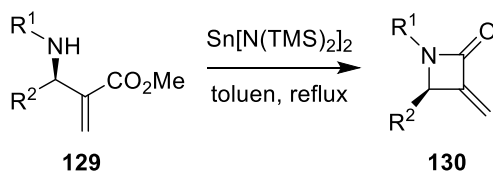
Příprava laktamů (OP5)

Metoda A:



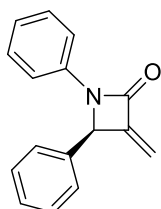
Dle modifikovaného postupu v literatuře¹²³ byl do roztoku β -aminoesteru **129** (0.10 mmol) ve směsi THF/ H_2O (0.6 mL, 1:1, v/v) přidán LiOH. H_2O (21 mg, 0.50 mmol). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě 24 hodin. Poté byla směs zakonzentrována na RVO a použita dále bez dalšího přečištění. Surová směs byla suspendována v DCM (5 mL), byl přidán 2-chlor-1-methylpyridinium jodid (28 mg, 0.11 mmol) a následně Et_3N (31 μl , 0.22 mmol). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě, dokud nebylo dosaženo plné konverze výchozího substrátu (cca 2 hodiny, dle TLC). Poté byla směs zakonzentrována na RVO. Surová směs byla přečištěna sloupcovou chromatografií na silikagelu (hexan/ EtOAc).

Metoda B:



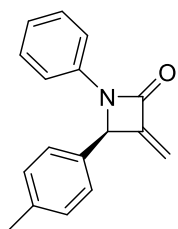
Dle modifikovaného postupu v literatuře^{121e} byl β -aminoester **129** (0.10 mmol) ve vyžehané Schlenkově zkumavce rozpuštěn v suchém toluenu (1.5 mL) pod argonovou atmosférou. Poté byl tento roztok přikapán do druhé Schlenkovy zkumavky obsahující $\text{Sn}[\text{N}(\text{TMS})_2]_2$ (53 mg, 0.12 mmol). Reakční směs byla míchána 3 hodiny za refluxu. Pak byla směs ochlazená a zakonzentrována na RVO. Surová směs byla přečištěna sloupcovou chromatografií na silikagelu (hexan/ EtOAc).

(R)-3-Methylen-1,4-difenylazetidín-2-on (130a)



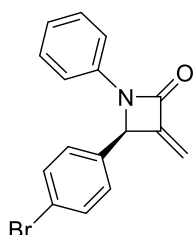
Připraveno dle obecné procedury OP5, izolováno jako bílá pevná látka, Metoda A: 14 mg (60 %), Metoda B: 0–18 mg (0–75 %), 43% *ee* (ODH, Heptan:*i*PrOH = 95:5; $t_R = 6.7$ (major.), 8.3 (minor.) min), $[\alpha]_D = -54.4^\circ$ (c 0.52; CHCl_3). ^1H NMR a MS spektrum látky odpovídá údajům publikovaným v literatuře.^{115d}

(*R*)-3-methylen-1-fenyl-4-(*p*-tolyl)azetidín-2-on (130b)



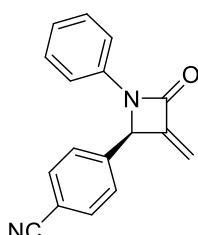
Připraveno dle obecné procedury OP5, izolováno jako bílá pevná látka, Metoda A: 15 mg (62 %), Metoda B: 0–8 mg (0–34 %), 62 % *ee* (IC, Heptan:*i*PrOH = 99:1; t_R = 29.8 (minor.), 32.4 (major.) min), $[\alpha]_D = -67.0^\circ$ (c 0.56; CHCl₃); 93% *ee* $[\alpha]_D = -84.7^\circ$ (c 0.36; CHCl₃). ¹H NMR a MS spektrum látky odpovídá údajům publikovaným v literatuře.¹²³

(*R*)-4-(4-Bromfenyl)-3-methylen-1-fenylazetidín-2-on (130c)



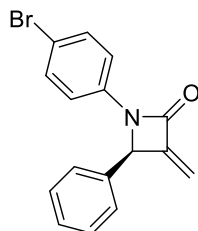
Připraveno dle obecné procedury OP5, izolováno jako nažloutlá pevná látka, Metoda A: 20 mg (64 %), Metoda B: <1 mg, 78% *ee* (IC, Heptan:*i*PrOH = 98:2; t_R = 16.9 (minor.), 18.0 (major.) min), $[\alpha]_D = -77.1^\circ$ (c 0.42; CHCl₃); 99% *ee* $[\alpha]_D = -94.7^\circ$ (c 0.48; CHCl₃). ¹H NMR a MS spektrum látky odpovídá údajům publikovaným v literatuře.¹²³

(*R*)-4-(3-Methylen-4-oxo-1-fenylazetidín-2-yl)benzonitril (130d)



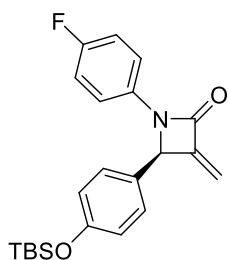
Připraveno dle obecné procedury OP5, izolováno jako bílá pevná látka, Metoda A: 17 mg (66 %), 98% *ee* (IB, Heptan:*i*PrOH = 80:20; t_R = 8.5 (major.), 9.4 (minor.) min). $[\alpha]_D = -144.4^\circ$ (c 0.45; CHCl₃). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.70 – 7.68 (m, 2H), 7.52 – 7.50 (m, 2H), 7.29 – 7.27 (m, 4H), 7.11 – 7.08 (m, 1H), 5.89 – 5.87 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 5.19 (dd, $J = 2.3, 1.2$ Hz, 1H) ppm. ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 160.2, 148.8, 141.9, 137.1, 133.0 (2C), 129.3 (2C), 127.2 (2C), 124.6, 118.2, 116.9 (2C), 112.8, 111.8, 62.6 ppm. IR (KBr): $\nu = 3062, 2883, 2257, 1739, 1607, 1509, 1374, 1266, 1126, 911$ cm⁻¹. HRMS (EI) m/z vypočteno pro C₁₇H₁₂N₂O [M]⁺ = 260.0950, nalezeno = 260.0948.

(*R*)-1-(4-Bromfenyl)-3-methylen-4-fenylazetidín-2-on (130k)



Připraveno dle obecné procedury OP5, izolováno jako nažloutlá pevná látka, Metoda A: 17 mg (54 %), 55% *ee* (IC, Heptan:*i*PrOH 99:1; t_R = 19.2 (major.), 22.3 (minor.) min), $[\alpha]_D = -62.5^\circ$ (c 0.40; CHCl₃). ¹H NMR a MS spektrum látky odpovídá údajům publikovaným v literatuře.¹²³

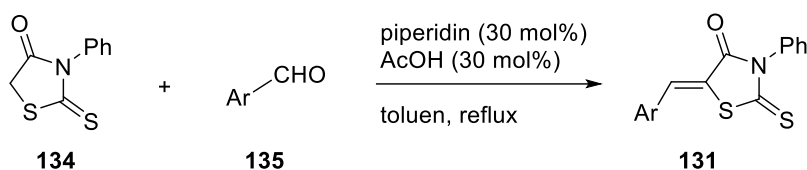
(R)-4-(4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)fenyl)-1-(4-fluorfenyl)-3-methylenazetidin-2-on (130q)



Připraveno dle obecné procedury OP5, izolováno jako bílá pevná látka, Metoda A: 7 mg (18 %), Metoda B: 15–34 mg (40–88 %), 58% *ee* (IC, Heptan:*i*PrOH 99:1; $t_R = 14.1$ (major.), 15.3 (minor.) min), $[\alpha]_D = -90.3^\circ$ (c 0.42; CHCl₃). ¹H NMR a MS spektrum látky odpovídá údajům publikovaným v literatuře.¹²³

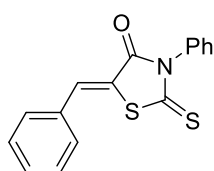
6.2 Dvojitá Michaelova adice v syntéze spirocyklických *N*-fenylnhodaninů

Příprava derivátů alkylden-*N*-fenylnhodaninu (OP6)



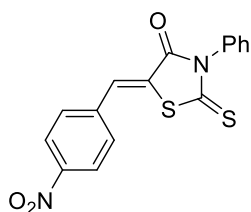
Dle modifikovaného postupu v literatuře¹³⁰ byl přidán piperidin (0.30 ml, 3.0 mmol) spolu s AcOH (0.17 ml, 3.0 mmol) do roztoku arylaldehydu **135** (10.0 mmol) a 3-fenyl-2-thioxothiazolidin-4-onu (2.09 g, 10.0 mmol) v toluenu (10 ml). Reakční směs byla míchána 16 hodin za refluxu. Poté byla reakční směs ochlazená na 0 °C a vysrážený produkt byl promyt malým množstvím toluenu a vysušen na vzduchu. Poté byl produkt suspendován v minimálním množství MeOH, odfiltrován na fritě a vysušen na vysokém vakuu.

(*Z*)-5-Benzyliden-3-fenyl-2-thioxothiazolidin-4-on (**131a**)



Připraveno dle obecné procedury OP6, izolováno jako žlutá pevná látka, (2.052 g, 69 %). ¹H NMR a MS spektrum látky odpovídá údajům publikovaným v literatuře.¹³⁰

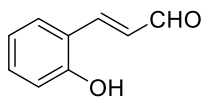
(*Z*)-5-(4-Nitrobenzyliden)-3-fenyl-2-thioxothiazolidin-4-on (**131b**)



Připraveno dle obecné procedury OP6, izolováno jako žlutá pevná látka, (2.397 g, 70 %). ¹H NMR a MS spektrum látky odpovídá údajům publikovaným v literatuře.¹⁶⁵

Příprava enalu

(*E*)-3-(2-Hydroxyfenyl)akrylaldehyd (**132**)

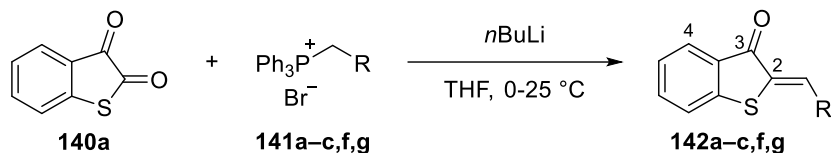


Připraveno dle postupu v literatuře¹³¹ ze salicaldehydu (1.220 g, 10.0 mmol) a (trifenyfosforanyliden)acetaldehydu (3.651 g, 12.0 mmol), izolováno jako žlutý olej, (0.622 g, 42 %). ¹H NMR a MS spektrum látky odpovídá údajům publikovaným v literatuře.¹³¹

6.3 Dvojitá Michaelova adice v syntéze spirocyklických benzo[*b*]thiofenů

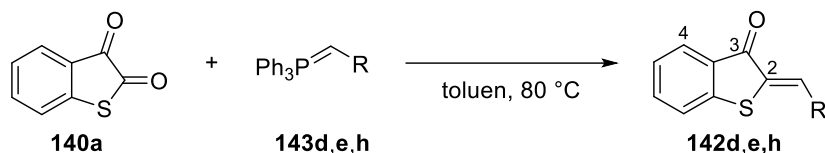
Příprava 2-alkyliden benzo[*b*]thiofen-3-onů (OP7)

Metoda A:



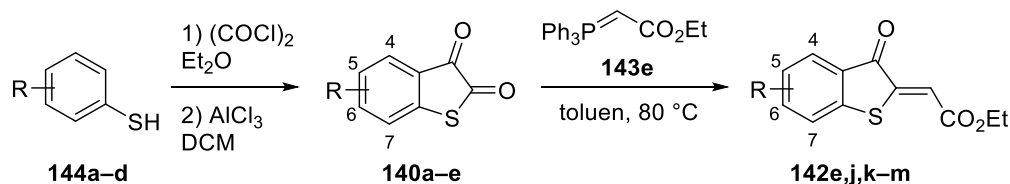
Dle modifikovaného postupu v literatuře¹³² byl přikapán za míchání roztok *n*BuLi (0.80 ml, 2.0 mmol, 2.5M v hexanu) k suspenzi odpovídající fosfoniové soli **141** (2.2 mmol) v suchém THF (80 mL) při 0 °C pod argonovou atmosférou. Reakční směs byla míchána 30 minut při 0 °C. Pak byl přidán benzo[*b*]thiofen-2,3-dion (**140a**) (328 mg, 2.0 mmol) a reakční směs byla míchána přes noc při laboratorní teplotě. Poté byla směs zakoncentrována na RVO. Surová směs byla přečištěna sloupcovou chromatografií na silikagelu (hexan/EtOAc nebo hexan/toluen).

Metoda B:



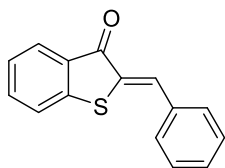
Dle modifikovaného postupu v literatuře¹³³ byl přidán odpovídající ylid **143** (2.0 mmol) k roztoku benzo[*b*]thiofen-2,3-dionu (**140a**) (328 mg, 2.0 mmol) v toluenu (10 mL). Reakční směs byla míchána přes noc při laboratorní teplotě. Poté byla směs zakoncentrována na RVO. Surová směs byla přečištěna sloupcovou chromatografií na silikagelu (hexan/EtOAc nebo hexan/toluen).

Metoda C:



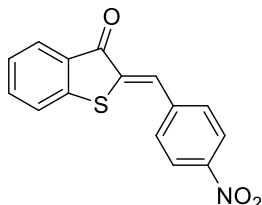
Dle modifikovaného postupu v literatuře¹⁶⁶ byl pomalu přikapán roztok odpovídajícího benzenthiole **144** (10.0 mmol) v suchém Et₂O (5 ml) do roztoku (COCl)₂ (1.29 ml, 15.0 mmol) v suchém Et₂O (20 ml) při laboratorní teplotě pod argonovou atmosférou. Reakční směs byla míchána za refluxu 20 minut a poté zakoncentrována na RVO. Surový produkt byl rozpuštěn v suchém DCM (20 ml) a k němu přidán po částech AlCl₃ (1.60 g, 12.0 mmol) pod argonovou atmosférou. Následně byl přívod argonu vyměněn za chlorkalciovou zátku a reakční směs byla míchána přes noc při laboratorní teplotě. Reakční směs byla vylita na směs ledu a 1M HCl (1 ml). Vodná fáze byla extrahována DCM (10 ml), spojené organické fáze byly promyty nasyc. NaHCO₃ (10 ml), H₂O (10 ml), nasyc. NaCl (10 ml), vysušeny MgSO₄ a zakoncentrovány na RVO. Surový produkt byl překrystalizován ze směsi DCM/hexan (1/1, v/v). Dále se postupovalo dle metody B.

(Z)-2-Benzylidenbenzo[*b*]thiofen-3(2*H*)-on (142a)



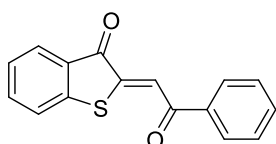
Připraveno dle obecné procedury OP7-A, izolováno jako žlutá pevná látka (248 mg, 52 %). ¹H NMR a MS spektrum látky odpovídá údajům publikovaným v literatuře.¹⁶⁷

(Z)-2-(4-Nitrobenzyliden)benzo[*b*]thiofen-3(2*H*)-on (142b)



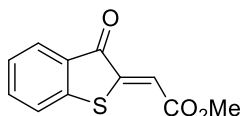
Připraveno dle obecné procedury OP7-A, místo chromatografie byla zakoncentrovaná reakční směs suspendována v 96% EtOH (5 mL), přefiltrována na fritě a promyta Et₂O (5 mL). Izolováno jako oranžovožlutá pevná látka (238 mg, 42 %). ¹H NMR a MS spektrum látky odpovídá údajům publikovaným v literatuře.¹⁶⁸

(Z)-2-(2-Oxo-2-fenylethylidene)benzo[*b*]thiofen-3(2*H*)-on (142c)



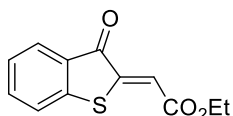
Připraveno dle obecné procedury OP7-A, izolováno jako oranžová pevná látka (53 mg, 10 %). ¹H NMR a MS spektrum látky odpovídá údajům publikovaným v literatuře.¹³³

Methyl-(Z)-2-(3-oxobenzo[*b*]thiofen-2(3*H*)-yliden)acetát (142d)



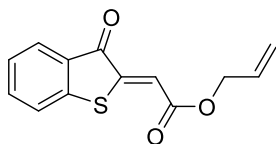
Připraveno dle obecné procedury OP7-B, izolováno jako žlutooranžová pevná látka (238 mg, 54 %). ¹H NMR a MS spektrum látky odpovídá údajům publikovaným v literatuře.¹³³

Ethyl-(Z)-2-(3-oxobenzo[*b*]thiofen-2(3*H*)-yliden)acetát (142e)



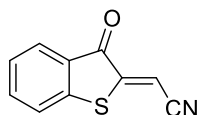
Připraveno dle obecné procedury OP7-B, izolováno jako oranžová pevná látka (117 mg, 25 %). ¹H NMR a MS spektrum látky odpovídá údajům publikovaným v literatuře.¹³³

Allyl-(Z)-2-(3-oxobenzo[*b*]thiofen-2(3*H*)-yliden)acetát (142g)



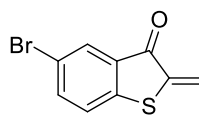
Připraveno dle obecné procedury OP7-A, izolováno jako žlutá pevná látka (365 mg, 74 %). **b.t.** 101 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.60 (td, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.45 – 7.43 (m, 1H), 7.29 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.99 (ddt, *J* = 17.2, 10.4, 5.8 Hz, 1H), 5.40 (dd, *J* = 17.2, 1.5 Hz, 1H), 5.30 (dd, *J* = 10.4, 1.3 Hz, 1H), 4.76 (dt, *J* = 5.8, 1.4 Hz, 2H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 188.3, 165.8, 147.5, 147.4, 136.6, 131.5, 129.2, 127.2, 126.2, 124.2, 118.9, 118.0, 66.1 ppm. **IR** (KBr): ν = 1682, 1607, 1589, 1464, 1359, 1311, 1281, 1222, 1177, 1069, 1027, 991, 955, 940, 848, 737 cm⁻¹. **HRMS** (ESI) *m/z*: [M+Na]⁺ vypočteno pro C₁₃H₁₀O₃NaS⁺ 269.0243; nalezeno 269.0240.

(Z)-2-(3-Oxobenzob[thiofen-2(3H)-yliden)acetonitril (142h)



Připraveno dle obecné procedury OP7-B, izolováno jako žlutohnědá pevná látka (161 mg, 43 %). (Separováno od regioizomeru **XX**). **b.t.** 167 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (dd, *J* = 7.7, 0.7 Hz, 1H), 7.67 (td, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.35 (td, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 185.4, 152.2, 144.1, 137.3, 129.0, 128.0, 126.8, 124.4, 115.7, 97.9 ppm. **IR** (KBr): ν = 3034, 2217, 1691, 1589, 1568, 1458, 1311, 1287, 1228, 1069, 1024, 842, 740 cm⁻¹. **HRMS** (ESI) *m/z*: [M+Na]⁺ vypočteno pro C₁₀H₅ONNaS⁺ 209.9984; nalezeno 209.9982.

Ethyl-(Z)-2-(5-brom-3-oxobenzob[thiofen-2(3H)-yliden)acetát (142n)



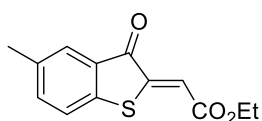
Dle modifikovaného postupu v literatuře¹³⁹ byl přikapán roztok DBU (2.38 g, 15.7 mmol) v benzenu (5 mL) do roztoku 4-brombenzothioliu **144e** (2.84 g, 15.0 mmol) a ethyl-bromacetátu **145a** (2.61 g, 15.7 mmol) v benzenu (5 mL) za míchání při laboratorní teplotě pod argonovou atmosférou. Směs byla míchána 2 hodiny za refluxu. Reakční směs byla poté přefiltrována přes fritu a filtrační koláč byl promyt benzenem (2 × 5 mL). Filtrát byl poté zahuštěn na RVO a surová směs byla přečištěna vakuovou destilací (200 °C, 3 mbar) na „Kugelrohr aparatuře“ za zisku bezbarvého oleje **146** (3.86 g).

Dle modifikovaného postupu v literatuře¹⁴⁰ byl přidán roztok NaOH (1.80 g, 45.0 mmol) v H₂O (13 mL) do roztoku meziprojektu **146** (3.86 g) v THF (15 mL). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě přes noc. Směs byla poté vlita do roztoku HCl (50 mL, 1M). Vystrážený produkt byl odfiltrován na fritě, promyt H₂O (2 × 10 mL) a vysušen v exsikátoru (silikagel). Byla získána odpovídající kyselina (3.35 g) ve formě bílých plátek, která ihned byla dále použita.

Dle modifikovaného postupu v literatuře¹⁴¹ byla surová kyselina (1.24 g) přidána k SOCl₂ (2 ml, přebytek) a reakční směs byla míchána 1 hodinu za refluxu pod argonovou atmosférou. Poté byl SOCl₂ oddestilován za vakua (50 °C, 20 mbar). Surová směs byla rozpuštěna v suchém DCM (10 mL) a k ní přidán v jedné dávce AlCl₃ (0.80 g, 6 mmol) při 0 °C. Reakční směs byla míchána 1 hodinu při laboratorní teplotě pod argonovou atmosférou. Poté byl postupně přidán do směsi drcený led a směs byla extrahována DCM (3 × 10 ml). Spojené organické fáze byly promyty nasyc. NaCl (10 mL), vysušeny (MgSO₄) a zakoncentrovány na RVO. Získaný surový 5-brombenzob[thiofen-3(2H)-on **147** byl rozpuštěn v benzenu (30 mL) a k němu byl postupně přidán roztok ethylglyoxalátu **148** (2 mL, přebytek, 50% w/w v toluenu) a piperidin (2 kapky). Reakční směs byla míchána 2 hodiny při laboratorní teplotě. Pak byla směs extrahována EtOAc (10 mL) a organická fáze byla promyta 1M HCl (10 mL), H₂O (10 mL), Na₂S₂O₃ (10 ml, 5% w/w), nasyc. NaCl (10 mL), vysušena (MgSO₄) a zakoncentrována na RVO. Surová směs byla přečištěna sloupcovou chromatografií na silikagelu (hexan/EtOAc) za zisku žlutohnědého prášku **142n** (1.50 g, 32 % po pěti krocích). **b.t.** 142 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.33 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.36 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 187.2, 166.0, 146.5, 146.4, 139.0, 130.9, 129.8, 125.5, 119.9, 119.3, 61.8, 14.2 ppm. **IR** (KBr): ν = 3085, 2977, 1691, 1607, 1580, 1559, 1449, 1410, 1362,

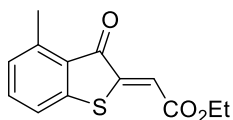
1317, 1257, 1198, 1081, 1027, 896, 827, 773 cm^{-1} . **HRMS** (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ vypočteno pro $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{O}_3\text{BrNaS}^+$ 334.9348; nalezeno 334.9344.

Ethyl-(Z)-2-(5-methyl-3-oxobenzo[b]thiofen-2(3H)-yliden)acetát (142j)



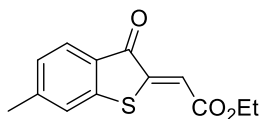
Připraveno dle obecné procedury OP7-C, izolováno jako oranžová pevná látka, (99 mg, 20 %). ^1H NMR a MS spektrum látky odpovídá údajům publikovaným v literatuře.¹³³

Ethyl-(Z)-2-(4-methyl-3-oxobenzo[b]thiofen-2(3H)-yliden)acetát (142k)



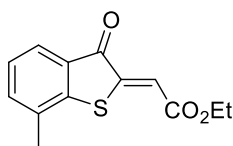
Připraveno dle obecné procedury OP7-C, izolováno jako oranžová pevná látka, (84 mg, 17 %). **b.t.** 118 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.32 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.36 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 189.1, 166.4, 148.2, 147.4, 142.7, 135.5, 128.6, 126.7, 121.7, 117.5, 61.5, 19.0, 14.2 ppm. **IR** (KBr): $\nu = 2977, 1700, 1679, 1607, 1577, 1380, 1362, 1305, 1257, 1222, 1195, 1177, 1027, 872, 851$ cm^{-1} . **HRMS** (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ vypočteno pro $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{NaS}^+$ 271.0399; nalezeno 271.0397.

Ethyl-(Z)-2-(6-methyl-3-oxobenzo[b]thiofen-2(3H)-yliden)acetát (142l)



Připraveno dle obecné procedury OP7-C, product byl přečištěn krystalizací ze směsi 96% EtOH/ CHCl_3 (2/1, v/v). Izolováno jako oranžová pevná látka (159 mg, 32 %). **b.t.** 149 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.73 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.06 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.31 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.35 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 187.7, 166.2, 148.4, 147.9, 147.5, 127.3, 127.1, 126.9, 124.5, 118.1, 61.5, 22.2, 14.2 ppm. **IR** (KBr): $\nu = 2980, 1700, 1685, 1598, 1571, 1404, 1371, 1362, 1308, 1281, 1234, 1186, 1072, 1024, 857$ cm^{-1} . **HRMS** (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ vypočteno pro $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{NaS}^+$ 271.0399; nalezeno 271.0397.

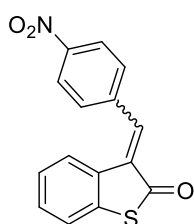
Ethyl-(Z)-2-(7-methyl-3-oxobenzo[b]thiofen-2(3H)-yliden)acetát (142m)



Připraveno dle obecné procedury OP7-C, izolováno jako žlutá pevná látka (293 mg, 59 %). ^1H NMR a MS spektrum látky odpovídá údajům publikovaným v literatuře.¹³³

Příprava 3-alkyliden benzo[b]thiofen-2-onů

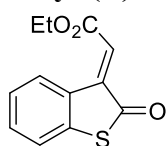
3-(Nitromethylen)benzo[b]thiofen-2(3H)-on (138c)



Dle postupu popsáno v literatuře¹⁴² byl přidán piperidin (0.02 ml, 0.2 mmol) do roztoku benzothiofenonu **140** (300 mg, 2.0 mmol) a 4-nitrobenzaldehydu **150c** (317 mg, 2.1 mmol) v 96% EtOH (3.5 ml). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě, dokud nezreagovala výchozí látka (dle TLC). Pak byla reakční směs zakoncentrována na RVO. Surová směs byla přečištěna sloupcovou chromatografií na

silikagelu (hexan/EtOAc) a produkt byl překrytalizován z vroucího 96% EtOH za vzniku žluté pevné látky (498 mg, 88 %), směs *E/Z* izomerů (**138c (E)**/**138c (Z)**) = 4/1. **b.t.** = 149 °C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): [izomer **138c (E)** – H'; izomer **138c (Z)** – H]: δ = 8.33 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H'), 8.25 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.96 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H'), 7.72 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H'), 7.60 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.39 – 7.30 (m, 3H' + 3H, překryto), 7.02 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H') ppm; **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃): [izomer **138c (E)** – C'; izomer **138c (Z)** – C]: δ = 193.9 (1C'), 192.3 (1C), 148.2 (1C), 148.1 (1C'), 141.3 (1C'), 139.4 (1C), 136.6 (1C'), 135.9 (1C'), 135.6 (1C), 134.8 (1C), 134.4 (1C'), 134.2 (1C'), 131.8 (1C), 131.6 (2C), 130.9 (1C'), 130.5 (1C), 129.6 (2C'), 129.1 (1C), 126.2 (1C), 125.9 (1C'), 124.5 (1C'), 124.2 (2C'), 123.9 (1C'), 123.5 (1C), 123.2 (2C), 121.6 (1C) ppm; **IR** (KBr): ν = 3372, 3106, 2839, 2457, 1691, 1592, 1518, 1341, 1296, 1272, 1171, 1111, 1069, 1054, 1018, 920 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) *m/z*: vypočteno pro C₁₅H₉NNaO₃S⁺ [M + Na]⁺ = 306.0195, nalezeno = 306.0197.

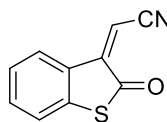
Ethyl-(*E*)-2-(2-oxobenzo[*b*]thiofen-3(2*H*)-yliden)acetát (**138m**)



Dle modifikovaného postupu popsaného v literatuře¹⁴³ byl přidán morfolinium-trifluoroacetát (80 mg, 0.4 mmol) do roztoku benzothiofenonu **149** (300 mg, 2.0 mmol) v toluenu (2 ml). Reakční směs byla míchána 5 minut při laboratorní teplotě a poté byl přidán roztok ethylglyoxalátu (1 mL, přebytek, 50% w/w v toluenu). Reakční směs byla míchána 16 hodin při laboratorní teplotě. Pak byl přidán nasyc. NaHCO₃ (5 ml), vodná fáze byla extrahována EtOAc (2 × 5 mL) a spojené organické fáze byly promyty nasyc. NaCl (5 mL), vysušeny (MgSO₄) a zakoncentrovány na RVO. Surová směs byla přečištěna filtrací přes krátký sloupec silikagelu (hexan/EtOAc) a produkt přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu (hexan/EtOAc) za zisku nahnědlé voskovité látky **138m** (98 mg, 21 %).

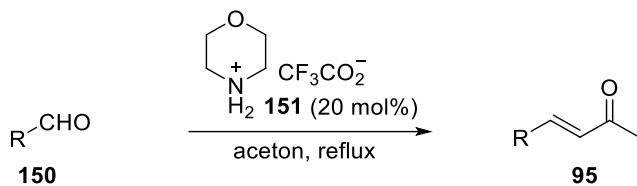
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.64 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.42–7.33 (m, 2H), 7.29–7.23 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.35 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ 193.4, 165.9, 154.2, 134.1, 132.9, 129.8, 129.1, 126.3, 125.0, 118.9, 62.5, 14.4 ppm; **IR** (KBr): ν = 3062, 2847, 1695, 1621, 1574, 1469, 1442, 1379, 1354, 1291, 1252, 1197, 1128, 1101, 1039, 1022, 915, 849 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) *m/z*: vypočteno pro C₁₂H₁₂ONaS⁺ [M+Na]⁺ = 257.0243, nalezeno = 257.0248.

(*Z*)-2-(2-Oxobenzo[*b*]thiofen-3(2*H*)-yliden)acetonitril (**138n**)



Připraveno dle obecné procedury OP6-B, izolováno jako žlutá pevná látka (90 mg, 24 %). **b.t.** 167 °C. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.43–7.34 (m, 2H), 6.31 (s, 1H) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 187.2, 153.1, 143.8, 136.8, 129.3, 128.2, 127.8, 122.6, 114.4, 98.2 ppm. **IR** (KBr): ν = 3028, 2198, 1687, 1534, 1572, 1456, 1315, 1282, 1231, 1070, 1011, 835 cm⁻¹. **HRMS** (ESI) *m/z*: [M+Na]⁺ vypočteno pro C₁₀H₅ONNaS⁺ 209.9984; nalezeno 209.9981.

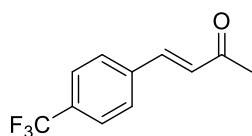
Příprava α,β -nenasycených ketonů (OP8)



Dle postupu v literatuře¹⁴⁴ byl morfolinium-trifluoracetát (201 mg, 1.0 mmol) přidán do roztoku odpovídajícího aldehydu **150** (5.0 mmol) v acetonu (12.5 mL). Reakční směs byla míchána za refluxu do plné konverze výchozí látky (dle TLC, 1–2 dny). Reakční směs byla zakoncentrována na RVO, poté byl přidán EtOAc (10 mL) a nasyc. NaHCO_3 (20 mL). Vodná fáze byla extrahována EtOAc (2×10 mL). Spojené organické fáze byly vysušeny (Na_2SO_4) a zakoncentrovány na RVO. Surová směs byla přečištěna sloupcovou chromatografií na silikagelu (hexan/EtOAc).

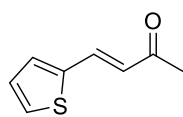
Látky **95b–e,g–h** byly již v laboratoři dříve připraveny.

(E)-4-(4-(trifluoromethyl)fenyl)but-3-en-2-one (95f)



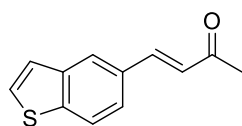
Připraveno dle obecné procedury OP8, izolováno jako bílá pevná látka (728 mg, 68 %). ^1H NMR a MS spektrum látky odpovídá údajům publikovaným v literatuře.¹⁴⁴

(E)-4-(Thiofen-2-yl)but-3-en-2-on (95i)



Připraveno dle obecné procedury OP8, izolováno jako žlutá voskovitá látka (449 mg, 59 %). ^1H NMR a MS spektrum látky odpovídá údajům publikovaným v literatuře.¹⁴⁴

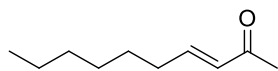
(E)-4-(Benzo[b]thiofen-5-yl)but-3-en-2-one (95j)



Dle postupu popsaného v literatuře¹⁴⁵ byl přikapán roztok $i\text{PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (27 mL, 35 mmol, 1.3M v THF) do míchaného roztoku 5-brombenzo[*b*]thiofenu **145j** (2.131 g, 10 mmol) v suchém THF (55 mL) při laboratorní teplotě pod argonovou atmosférou.

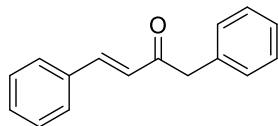
Reakční směs byla míchána při stejné teplotě 20 hodin. Poté byl přikapán čerstvě destilovaný suchý DMF (6.0 mL, 77 mmol) a směs byla míchána 30 minut. Pak byla reakční směs ochlazená na $0\text{ }^\circ\text{C}$, do ní přidána H_2O (90 mL) a 1M HCl dokud se nerozpustila sraženina. Směs byla extrahována EtOAc (3×50 mL). Spojené organické fáze byly promyty nasyc. NaCl (50 mL), vysušeny (MgSO_4) a zakoncentrovány na RVO. Surová směs byla přečištěna sloupcovou chromatografií na silikagelu (hexan/EtOAc) za zisku žluté pevné látky **150j** (560 mg, 35 %), která byla ihned použita v další syntéze. Postupováno dále dle obecné procedury OP8, izolováno jako nažloutlá pevná látka, (682 mg, 96 %). ^1H NMR a MS spektrum látky odpovídá údajům publikovaným v literatuře.¹⁶⁹

(*E*)-Dek-3-en-2-on (**95k**)



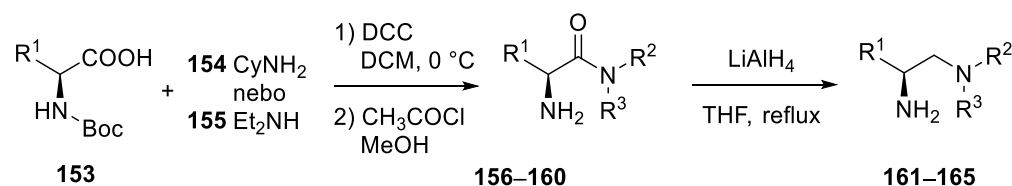
Připraveno dle obecné procedury OP8, izolováno jako nažloutlá voskovitá látka (555 mg, 72 %). ¹H NMR a MS spektrum látky odpovídá údajům publikovaným v literatuře.¹⁷⁰

(*E*)-1,4-Difenylbut-3-en-2-on (**95l**)



Připraveno dle postupu popsaného v literatuře¹⁴⁶, izolováno ve formě bílé voskovité látky (422 mg, 38 %). ¹H NMR a MS spektrum látky odpovídá údajům publikovaným v literatuře.¹⁴⁶

Příprava diaminových katalyzátorů (OP9)



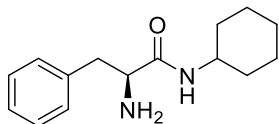
Dle modifikovaného postupu z literatury¹⁴⁸ byl přikapán DCC (0.87 g, 4.2 mmol) v suchém DCM (4 mL) do roztoku *N*-Boc-aminokyseliny **153** (4.0 mmol) v suchém DCM (6 mL) při 0 °C. Směs byla míchána 30 minut, a poté byl přidán po částech (10 dávek během 1 hodiny) roztok odpovídajícího aminu **154–155** (4.0 mmol) v suchém DCM (2 mL). Reakční směs byla míchána 1 hodinu při laboratorní teplotě. Bílá sraženina byla odfiltrována na fritě, promyta malým množstvím DCM a filtrát byl odpařen na RVO. Surová směs byla přečištěna sloupcovou chromatografií na silikagelu (DCM/aceton/NH₄OH: 100/0/0 → 100/5/1) za zisku *N*-Boc-aminoamidu, který byl přímo použit v dalším kroku.

Do roztoku *N*-Boc-aminoamidu v suchém MeOH (0.5M) byl pomalu přikapán CH₃COCl (1 mL) při 0 °C. Reakční směs byla zahřívána za refluxu 1 hodinu, poté byla ochlazena na laboratorní teplotu a zakoncentrována na RVO. Pak byl přidán DCM (12 mL) spolu s H₂O (8 mL) a pH bylo upraveno na hodnotu 12 (pH indikátorový papírek) pomocí přídatku nasyc. K₂CO₃. Vodná fáze byla extrahována DCM (2 × 8 mL). Spojené organické fáze byly vysušeny (Na₂SO₄) a zakoncentrovány na RVO. Surová směs byla přečištěna filtrací přes krátký sloupec silikagelu (5 cm sloupec, DCM/MeOH/NH₄OH: 100/1/1) za zisku aminoamidu **156–160**, který byl přímo použit v dalším kroku. Případně byl produkt přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu (DCM/MeOH/NH₄OH: 100/1/1).

Do roztoku aminoamidu **156–160** (1.0 mmol) v suchém THF (0.2M) byl po částech přidán LiAlH₄ (114 mg, 3.0 mmol) při 0 °C. Pak byla reakční směs míchána za refluxu přes noc pod argonovou atmosférou. Směs byla ochlazena na laboratorní teplotu, a poté byl do ní přidáván nasyc. Na₂SO₄, dokud po přidání další části neustal vývoj plynu. Sraženina byla odfiltrována přes fritu, promyta THF (2 × 8 mL). Filtrát byl vysušen (Na₂SO₄) a zahuštěn na RVO. Surová směs byla přečištěna sloupcovou chromatografií na silikagelu (EtOAc/MeOH/NH₄OH: 100/0/0 → 90/10/0 → 90/10/1).

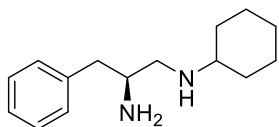
Katalyzátory **26–28**, **96** byly již dříve připraveny, **167** je komerčně dostupný.

(S)-2-Amino-N-cyklohexyl-3-fenylpropanamid (156)



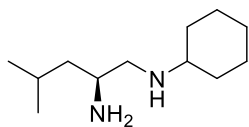
Připraveno dle obecné procedury OP9, produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií, izolováno jako krémově bílá pevná látka (483 mg, 49 % po dvou krocích). **b.t.** 99 °C. $[\alpha]_D = +26.6^\circ$ (c 1.0; 96% EtOH). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33 – 7.29 (m, 2H), 7.25 – 7.21 (m, 3H), 7.06 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.80 – 3.70 (m, 1H), 3.56 (dd, $J = 9.1, 4.3$ Hz, 1H), 3.23 (dd, $J = 13.7, 4.2$ Hz, 1H), 2.70 (dd, $J = 13.7, 9.1$ Hz, 1H), 1.87 – 1.83 (m, 2H), 1.68 (dt, $J = 13.1, 3.7$ Hz, 2H), 1.59 (dt, $J = 12.7, 3.9$ Hz, 1H), 1.42 – 1.31 (m, 2H), 1.29 (s, 2H), 1.21 – 1.06 (m, 3H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 173.0, 138.0, 129.30 (2C), 128.6 (2C), 126.7, 56.4, 47.5, 41.1, 33.1, 33.0, 25.5, 24.8 (2C) ppm. **IR** (KBr): $\nu = 3297, 3061, 3034, 2938, 2851, 1548, 1449, 1251, 1240, 1150, 1093, 866$ cm^{-1} . **HRMS** (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ vypočteno pro $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}^+$ 247.1805; nalezeno 247.1803.

(S)-N¹-Cyklohexyl-3-fenylpropan-1,2-diamin (161)



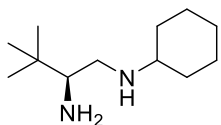
Připraveno dle obecné procedury OP9, izolováno jako žlutý olej (109 mg, 23 % po třech krocích). $^1\text{H NMR}$ a MS spektrum látky odpovídá údajům publikovaným v literatuře.¹⁴⁸

(S)-N¹-Cyklohexyl-4-methylpentan-1,2-diamin (162)



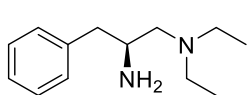
Připraveno dle obecné procedury OP9, izolováno jako žlutý olej (131 mg, 66 % po třech krocích). $[\alpha]_D = +13.5^\circ$ (c 1.0; 96% EtOH). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.85 – 2.79 (m, 1H), 2.66 (dd, $J = 11.5, 3.6$ Hz, 1H), 2.41 – 2.34 (m, 1H), 2.30 (dd, $J = 11.5, 8.9$ Hz, 1H), 1.88 – 1.85 (m, 2H), 1.75 – 1.67 (m, 3H), 1.61 – 1.58 (m, 1H), 1.42 – 1.38 (m, 3H), 1.29 – 1.12 (m, 5H), 1.10 – 1.01 (m, 2H), 0.90 (dd, $J = 12.1, 6.6$ Hz, 6H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 57.0, 54.2, 49.2, 45.9, 33.9, 33.6, 26.2, 25.08, 25.06, 24.7, 23.5, 22.0 ppm. **IR** (KBr): $\nu = 3309, 2938, 2860, 2597, 2352, 1583, 1431, 1344, 1305, 1180, 890$ cm^{-1} . **HRMS** (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ vypočteno pro $\text{C}_{12}\text{H}_{27}\text{N}_2^+$ 199.2169; nalezeno = 199.2168.

(S)-N¹-Cyklohexyl-3,3-dimethylbutan-1,2-diamin (163)



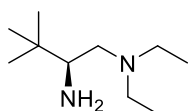
Připraveno dle obecné procedury OP9, izolováno jako žlutý olej (40 mg, 20 % po třech krocích). $^1\text{H NMR}$ a MS spektrum látky odpovídá údajům publikovaným v literatuře.¹⁷¹

(S)-N¹,N¹-Diethyl-3-fenylpropan-1,2-diamin (164)



Připraveno dle obecné procedury OP9, izolováno jako žlutý olej (60 mg, 29 % po třech krocích). $^1\text{H NMR}$ a MS spektrum látky odpovídá údajům publikovaným v literatuře.¹⁴⁸

(*S*)-*N*¹,*N*¹-Diethyl-3,3-dimethylbutan-1,2-diamin (165)



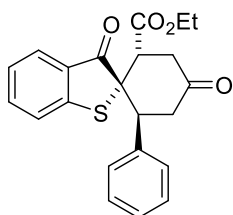
Připraveno dle obecné procedury OP9, izolováno jako žlutý olej (21 mg, 12 % po třech krocích). ¹H NMR a MS spektrum látky odpovídá údajům publikovaným v literatuře.¹⁷²

Obecný postup pro organokatalytickou reakci s enony (OP10)

Odpovídající enon **95** (0.20 mmol) byl přidán do homogenního roztoku katalyzátoru **26** (5.9 mg, 0.02 mmol) a 4-nitrobenzoové kyseliny (6.7 mg, 0.04 mmol) v 1,4-dioxanu (0.5 mL). Reakční směs byla míchána 10 minut při laboratorní teplotě. Pak byl přidán odpovídající alkylidenový derivát **142** (nebo **138**) (0.10 mmol). Reakční směs byla míchána po uvedené dobu, dokud nezreagovala veškerá výchozí látka (dle TLC). Poté byla směs zakoncentrována na RVO. Surová směs byla přečištěna sloupcovou chromatografií na silikagelu (hexan/EtOAc).

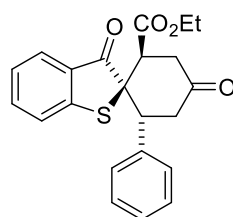
Příprava recemických směsí produktů organokatalytické reakce pro HPLC analýzu probíhala dle obecného postupu OP10 s tím rozdílem, že byla použita směs katalyzátorů **26** (**9-NH₂-CD**) (2.9 mg, 0.01 mmol) a **28** (**9-NH₂-CN**) (2.9 mg, 0.01 mmol).

Ethyl-(2*S*,2'*S*,6'*S*)-3,4'-dioxo-6'-fenyl-3*H*-spiro[benzo[*b*]thiofen-2,1'-cyklohexan]-2'-karboxylát (166ea)



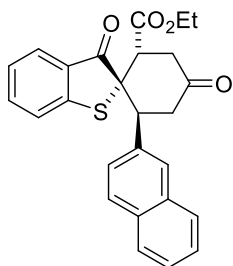
Připraveno dle obecné procedury OP10, izolováno jako směs diastereomerů (25.4/3.1/1) (37 mg, 96%). Hlavní diastereomer získán jako nažloutlá voskovitá látka (27 mg, 71 %), 95 % *ee* (IA kolona, *n*heptan:*i*PrOH = 80:20; *t_R* = 8.5 (minor.), 9.2 (major.) min), [α]_D = -40.3° (c 0.62; CHCl₃). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.40 (td, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.17 – 7.14 (m, 3H), 7.12 – 7.07 (m, 4H), 4.16 – 4.04 (m, 3H), 3.60 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.58 – 3.49 (m, 2H), 2.75 – 2.67 (m, 2H), 1.07 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm. ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 207.4, 201.7, 171.2, 150.7, 136.8, 135.7, 130.9, 129.2 (2C), 127.8 (2C), 127.7, 126.6, 124.9, 123.4, 65.0, 61.6, 48.0, 47.3, 43.2, 39.4, 13.7 ppm. IR (KBr): ν = 3072, 2982, 1725, 1684, 1587, 1496, 1450, 1413, 1374, 1281, 1184, 1150, 918, 891, 870, 743 cm⁻¹. HRMS (ESI) *m/z*: [M+Na]⁺ vypočteno pro C₂₂H₂₀O₄NaS⁺ 403.0975; nalezeno 403.0977.

Ethyl-(2*R*,2'*R*,6'*R*)-3,4'-dioxo-6'-fenyl-3*H*-spiro[benzo[*b*]thiofen-2,1'-cyklohexan]-2'-karboxylát (*ent*-166ea)



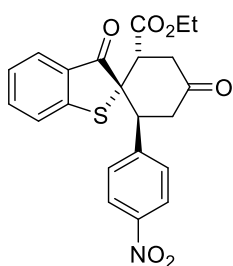
Připraveno dle obecné procedury OP10 s využitím katalyzátoru **28** (**9-NH₂-CN**), izolováno jako směs diastereomerů (11.0/1.5/1) (35 mg, 92 %). Hlavní diastereomer získán jako nažloutlá voskovitá látka (21 mg, 54 %), 87 % *ee* (IA kolona, *n*heptan:*i*PrOH = 80:20; *t_R* = 8.5 (major.), 9.2 (minor.) min), [α]_D = +37.6° (c 0.93; CHCl₃). Ostatní spektrální data byly ve shodě se sloučeninou **166ea**.

Ethyl-(2*S*,2'*S*,6'*S*)-6'-(naftalen-2-yl)-3,4'-dioxo-3*H*-spiro[benzo[*b*]thiofen-2,1'-cyklohexan]-2'-karboxylát (166eb)



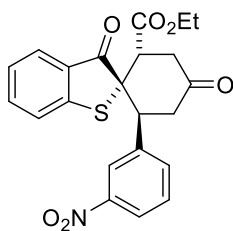
Připraveno dle obecné procedury OP10, izolováno jako směs diastereomerů (11.4/1.5/1) (41 mg, 96 %). Hlavní diastereomer získán jako bělavá pěnovitá látka (28 mg, 65 %), 95 % *ee* (IA kolona, *n*heptan:*i*PrOH = 80:20; t_R = 11.1 (minor.), 16.6 (major.) min), $[\alpha]_D = -40.5^\circ$ (c 0.58; CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72 – 7.67 (m, 2H), 7.63 – 7.58 (m, 3H), 7.41 – 7.36 (m, 2H), 7.34 – 7.30 (m, 1H), 7.29 – 7.27 (m, 1H), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.04 – 7.00 (m, 1H), 4.31 (dd, J = 11.8, 4.7 Hz, 1H), 4.20 – 4.08 (m, 2H), 3.72 (dd, J = 15.3, 11.6 Hz, 1H), 3.63 – 3.56 (m, 2H), 2.79 – 2.72 (m, 2H), 1.12 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 207.3, 201.9, 171.4, 150.8, 135.8, 134.6, 132.8, 132.6, 130.8, 128.6, 127.9, 127.4, 127.4, 127.1, 126.6, 126.0, 125.9, 124.9, 123.5, 65.0, 61.6, 48.0, 47.7, 43.5, 39.5, 13.8 ppm. IR (KBr): ν = 3055, 2977, 2929, 1739, 1718, 1691, 1592, 1452, 1401, 1284, 1266, 1240, 1219, 1189, 1111, 1021, 863, 740 cm⁻¹. HRMS (ESI) m/z : [M+Na]⁺ vypočteno pro C₂₆H₂₂O₄NaS⁺ 453.1131; nalezeno 453.1132.

Ethyl-(2*S*,2'*S*,6'*S*)-6'-(4-nitrofenyl)-3,4'-dioxo-3*H*-spiro[benzo[*b*]thiofen-2,1'-cyklohexan]-2'-karboxylát (166ec)



Připraveno dle obecné procedury OP10, izolováno jako směs diastereomerů (16.8/2.2/1) (41 mg, 96 %). Hlavní diastereomer získán jako nažloutlá voskovitá látka (27 mg, 63 %), 86 % *ee* (IC kolona, *n*heptan:*i*PrOH = 80:20; t_R = 47.5 (major.), 55.4 (minor.) min), $[\alpha]_D = -27.3^\circ$ (c 0.11; CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 – 7.41 (m, 1H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.14 – 7.11 (m, 1H), 4.35 (dd, J = 12.5, 4.6 Hz, 1H), 4.21 – 4.09 (m, 2H), 3.68 – 3.51 (m, 3H), 2.72 (ddd, J = 15.6, 5.1, 1.6 Hz, 1H), 2.64 (ddd, J = 15.2, 4.6, 1.6 Hz, 1H), 1.14 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 206.0, 201.5, 171.4, 150.6, 147.3, 144.3, 136.4, 130.5, 130.3 (2C), 126.8, 125.4, 123.6, 122.9 (2C), 64.1, 61.9, 47.8, 47.2, 42.5, 39.3, 13.8 ppm. IR (KBr): ν = 3079, 2980, 2929, 1724, 1679, 1586, 1518, 1449, 1347, 1278, 1219, 1186, 1150, 1111, 1066, 1015, 857, 755 cm⁻¹. HRMS (ESI) m/z : [M+Na]⁺ vypočteno pro C₂₂H₁₉O₆NNaS⁺ 448.0822; nalezeno 448.0825.

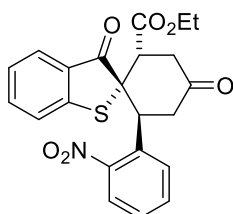
Ethyl-(2*S*,2'*S*,6'*S*)-6'-(3-nitrofenyl)-3,4'-dioxo-3*H*-spiro[benzo[*b*]thiofen-2,1'-cyklohexan]-2'-karboxylát (166ed)



Připraveno dle obecné procedury OP10, izolováno jako směs diastereomerů (9.6/1.9/1) (39 mg, 92 %). Hlavní diastereomer získán jako nažloutlá voskovitá látka (22 mg, 52 %), 92 % *ee* (IA kolona, *n*heptan:*i*PrOH = 80:20; t_R = 14.5 (minor.), 16.5 (major.) min), $[\alpha]_D = -19.0^\circ$ (c 0.53; CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.36 (dd, J = 12.7, 4.6 Hz, 1H), 4.23 – 4.10 (m, 2H), 3.70 –

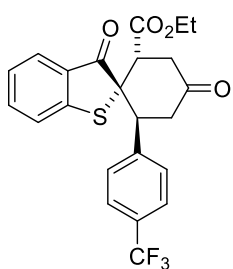
3.60 (m, 2H), 3.54 – 3.51 (m, 1H), 2.72 (ddd, $J = 15.8, 5.1, 1.7$ Hz, 1H), 2.65 (ddd, $J = 15.2, 4.6, 1.7$ Hz, 1H), 1.16 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 206.1, 201.6, 171.5, 150.6, 147.4, 138.9, 136.3, 135.2, 130.7, 128.7, 126.8, 125.3, 124.4, 123.5, 122.8, 64.1, 61.9, 47.7, 47.1, 42.4, 39.4, 13.8 ppm. IR (KBr): $\nu = 3076, 2983, 2935, 1724, 1679, 1586, 1527, 1449, 1347, 1308, 1278, 1222, 1189, 1147, 1099, 1018, 905, 806, 746$ cm^{-1} . HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ vypočteno pro $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{O}_6\text{NNaS}^+$ 448.0826; nalezeno 448.0825.

Ethyl-(2*S*,2'*S*,6'*S*)-6'-(2-nitrofenyl)-3,4'-dioxo-3*H*-spiro[benzo[*b*]thiofen-2,1'-cyklohexan]-2'-karboxylát (166ee)



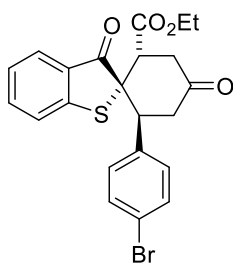
Připraveno dle obecné procedury OP10, izolováno jako směs diastereomerů (26.5/7.4/1) (41 mg, 96 %). Hlavní diastereomer získán jakonažloutlá voskovitá látka (20 mg, 47 %), 86 % *ee* (IA kolona, *n*heptan:*i*PrOH = 80:20; $t_R = 15.9$ (minor.), 19.5 (major.) min), $[\alpha]_D = +141.4^\circ$ (c 0.49; CHCl_3). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.72 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.64 – 7.62 (m, 1H), 7.47 – 7.43 (m, 1H), 7.39 – 7.35 (m, 1H), 7.31 – 7.25 (m, 2H), 7.21 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.16 – 7.12 (m, 1H), 5.17 (dd, $J = 10.3, 5.2$ Hz, 1H), 4.16 – 4.08 (m, 2H), 3.55 – 3.43 (m, 3H), 2.84 – 2.74 (m, 2H), 1.10 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 206.2, 201.6, 170.5, 150.7, 150.3, 136.1, 132.2, 131.9, 130.8, 129.4, 128.5, 126.7, 125.3, 124.7, 123.7, 64.5, 62.0, 47.4, 42.7, 40.8, 39.7, 13.7 ppm. IR (KBr): $\nu = 3085, 2989, 2926, 1718, 1679, 1583, 1530, 1446, 1353, 1278, 1222, 1180, 1156, 1138, 1015, 851, 756$ cm^{-1} . HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ vypočteno pro $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{O}_6\text{NNaS}^+$ 448.0825; nalezeno 448.0825.

Ethyl-(2*S*,2'*S*,6'*S*)-3,4'-dioxo-6'-(4-(trifluoromethyl)fenyl)-3*H*-spiro[benzo[*b*]thiofen-2,1'-cyklohexan]-2'-karboxylát (166ef)



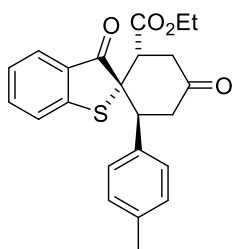
Připraveno dle obecné procedury OP10, izolováno jako směs diastereomerů (10.1/2.1/1) (43 mg, 95 %). Hlavní diastereomer získán bílá pěnovitá látka (28 mg, 63 %), 90 % *ee* (IA kolona, *n*heptan:*i*PrOH = 90:10; $t_R = 14.8$ (major.), 17.5 (minor.) min), $[\alpha]_D = -27.5^\circ$ (c 0.46; CHCl_3). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.61 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.45 – 7.41 (m, 1H), 7.37 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.11 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.23 (dd, $J = 12.2, 4.6$ Hz, 1H), 4.20 – 4.07 (m, 2H), 3.64 – 3.53 (m, 3H), 2.75 – 2.69 (m, 1H), 2.66 (dd, $J = 15.3, 4.6$ Hz, 1H), 1.12 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 206.6, 201.6, 171.4, 150.6, 141.0, 136.1, 130.7, 129.9 (q, $J = 32.3$ Hz, 1C), 129.7 (2C), 126.8, 125.2, 124.7 (q, $J = 3.8$ Hz, 2C), 123.8 (q, $J = 272.7$ Hz, 1C), 123.6, 64.5, 61.7, 47.6, 47.5, 42.8, 39.4, 13.8 ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -62.75 (s, 3F) ppm. IR (KBr): $\nu = 3064, 2956, 2920, 1730, 1682, 1586, 1452, 1419, 1329, 1281, 1171, 1126, 1069, 1018, 833, 767$ cm^{-1} . HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ vypočteno pro $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{F}_3\text{NaS}^+$ 471.0844; nalezeno 471.0848.

Ethyl-(2*S*,2'*S*,6'*S*)-2'-(4-bromfenyl)-3,4'-dioxo-3*H*-spiro[benzo[*b*]thiofen-2,1'-cyklohexan]-6'-karboxylát (166eg)



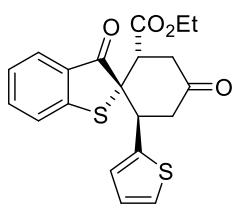
Připraveno dle obecné procedury OP10, izolováno jako směs diastereomerů (13.8/1.9/1) (44 mg, 96 %). Hlavní diastereomer získán jako nažloutlá voskovitá látka (29 mg, 62 %), 93 % *ee* (IB kolona, *n*heptan:*i*PrOH = 80:20; t_R = 9.4 (major.), 10.8 (minor.) min), $[\alpha]_D = -32.2^\circ$ (c 0.45; CHCl₃). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.45 – 7.42 (m, 1H), 7.23 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.15 – 4.08 (m, 3H), 3.57 – 3.50 (m, 3H), 2.72 – 2.67 (m, 1H), 2.63 (ddd, J = 15.4, 4.6, 1.3 Hz, 1H), 1.09 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm. ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 206.9, 201.7, 171.3, 150.7, 136.1, 135.9, 130.9 (2C+2C překryto), 130.7, 126.7, 125.1, 123.5, 121.7, 64.6, 61.7, 47.5, 47.1, 43.0, 39.3, 13.8 ppm. IR (KBr): ν = 3067, 2989, 2905, 1727, 1673, 1583, 1485, 1446, 1332, 1281, 1216, 1186, 1150, 1009, 869, 824 cm⁻¹. HRMS (ESI) m/z : [M+Na]⁺ vypočteno pro C₂₂H₁₉O₄BrNaS⁺ 481.0080; nalezeno 481.0081.

Ethyl-(2*S*,2'*S*,6'*S*)-3,4'-dioxo-6'-(*p*-tolyl)-3*H*-spiro[benzo[*b*]thiofen-2,1'-cyklohexan]-2'-karboxylát (166eh)



Připraveno dle obecné procedury OP10, izolováno jako směs diastereomerů (12.7/1.2/1) (38 mg, 95 %). Hlavní diastereomer získán jako bělavá voskovitá látka (30 mg, 75 %), 96 % *ee* (IC kolona, *n*heptan:*i*PrOH = 80:20; t_R = 18.1 (minor.), 22.0 (major.) min), $[\alpha]_D = -34.0^\circ$ (c 0.53; CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.44 – 7.41 (m, 1H), 7.20 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.13 – 7.09 (m, 1H), 7.01 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 4.15 – 4.05 (m, 2H), 4.01 (dd, J = 11.4, 5.2 Hz, 1H), 3.62 – 3.58 (m, 1H), 3.54 – 3.45 (m, 2H), 2.75 – 2.68 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.07 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 207.6, 201.7, 171.2, 150.7, 137.3, 135.7, 134.0, 130.9, 129.1 (2C), 128.6 (2C), 126.7, 124.9, 123.5, 65.2, 61.5, 47.8, 47.2, 43.6, 39.6, 20.9, 13.7 ppm. IR (KBr): ν = 3058, 2980, 2929, 1718, 1679, 1586, 1512, 1449, 1308, 1281, 1216, 1189, 1150, 1060, 1024, 869, 737 cm⁻¹. HRMS (ESI) m/z : [M+Na]⁺ vypočteno pro C₂₃H₂₂O₄NaS⁺ 417.1131; nalezeno 417.1132.

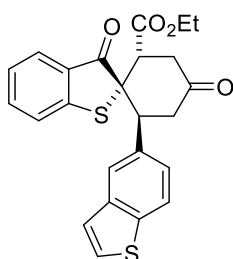
Ethyl-(2*R*,2'*S*,6'*S*)-3,4'-dioxo-6'-(thiofen-2-yl)-3*H*-spiro[benzo[*b*]thiofen-2,1'-cyklohexan]-2'-karboxylát (166ei)



Připraveno dle obecné procedury OP10, izolováno jako směs diastereomerů (9.6/1.3/1) (36 mg, 93 %). Hlavní diastereomer získán jako žlutá voskovitá látka (27 mg, 69 %), 95 % *ee* (IC kolona, *n*heptan:*i*PrOH = 80:20; t_R = 18.5 (minor.), 21.4 (major.) min), $[\alpha]_D = -20.8^\circ$ (c 0.51; CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (dd, J = 7.8, 0.7 Hz, 1H), 7.49 – 7.45 (m, 1H), 7.27 – 7.25 (m, 1H), 7.14 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 6.85 – 6.84 (m, 1H), 6.77 (dd, J = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 11.5, 4.9 Hz, 1H), 4.18 – 4.06 (m, 2H), 3.60 – 3.47 (m, 3H), 2.81 (ddd, J = 15.3, 4.9, 1.5 Hz, 1H), 2.68 (ddd, J = 15.8, 6.1, 1.5 Hz, 1H), 1.11 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm. ¹³C

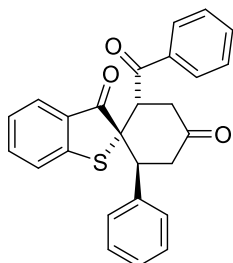
NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 206.3, 201.5, 171.3, 150.9, 139.8, 135.9, 130.7, 126.9, 126.9, 126.2, 125.1, 124.7, 123.6, 64.7, 61.7, 47.6, 44.7, 43.4, 39.3, 13.8 ppm. **IR** (KBr): ν = 3064, 2980, 2929, 1721, 1682, 1583, 1446, 1371, 1332, 1284, 1192, 1120, 1063, 1021, 878, 740 cm⁻¹. **HRMS** (ESI) m/z : [M+Na]⁺ vypočteno pro C₂₀H₁₈O₄NaS⁺ 409.0539; nalezeno 409.0541.

Ethyl-(2*S*,2'*S*,6'*S*)-2'-(benzo[*b*]thiofen-5-yl)-3,4'-dioxo-3*H*-spiro[benzo[*b*]thiofen-2,1'-cyklohexan]-6'-karboxylát (166ej)



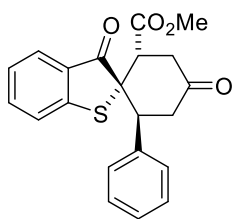
Připraveno dle obecné procedury OP10, izolováno jako směs diastereomerů (5.5/1.1/1) (41 mg, 94 %). Hlavní diastereomer získán jako žlutá voskovitá látka (24 mg, 55 %), 95 % *ee* (IC kolona, *n*heptan:*i*PrOH = 80:20; t_R = 23.6 (minor.), 26.1 (major.) min), $[\alpha]_D$ = -56.4° (c 1.14; CHCl₃). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62 – 7.60 (m, 3H), 7.38 – 7.34 (m, 2H), 7.21 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.05 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 11.7, 4.6 Hz, 1H), 4.18 – 4.06 (m, 2H), 3.69 – 3.53 (m, 3H), 2.74 (dd, J = 16.1, 5.2 Hz, 2H), 1.10 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 207.4, 201.9, 171.4, 150.8, 139.2, 139.0, 135.8, 133.3, 130.8, 126.7, 126.6, 125.6, 124.9, 124.3, 123.8, 123.5, 121.8, 65.2, 61.6, 47.8, 47.6, 43.7, 39.5, 13.8 ppm. **IR** (KBr): ν = 3067, 2977, 2926, 1724, 1682, 1586, 1449, 1419, 1371, 1278, 1213, 1183, 1156, 1051, 1018, 899, 815, 740, 704 cm⁻¹. **HRMS** (ESI) m/z : [M+Na]⁺ vypočteno pro C₂₄H₂₀O₄NaS⁺ 459.0693; nalezeno 459.0695.

(2*S*,2'*S*,6'*S*)-2'-Benzoyl-6'-fenyl-3*H*-spiro[benzo[*b*]thiofen-2,1'-cyklohexan]-3,4'-dion (166ca)



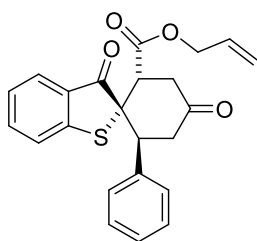
Připraveno dle obecné procedury OP10, izolováno jako směs diastereomerů (22.8/3.4/1) (37 mg, 90 %). Hlavní diastereomer získán jako žlutooranžová voskovitá látka (15 mg, 36 %), 85 % *ee* (IA kolona, *n*heptan:*i*PrOH = 80:20; t_R = 10.1 (major.), 12.3 (minor.) min), $[\alpha]_D$ = -110.7° (c 0.28; CHCl₃). **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.10 – 7.03 (m, 5H), 4.54 (dd, J = 13.0, 4.8 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 7.5, 2.8 Hz, 1H), 3.84 – 3.75 (m, 2H), 2.68 (dd, J = 14.9, 2.9 Hz, 1H), 2.56 (d, J = 15.3 Hz, 1H) ppm. **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 207.1, 203.0, 199.9, 151.4, 137.0, 135.9, 135.4, 133.9, 131.1, 129.5 (2C), 128.9 (4C), 127.6 (3C), 126.6, 124.8, 123.5, 64.6, 48.0, 47.5, 43.0, 39.5 ppm. **IR** (KBr): ν = 3058, 3028, 2956, 2920, 1718, 1676, 1586, 1449, 1308, 1278, 1222, 1201, 1180, 1078, 1006, 985, 758 cm⁻¹. **HRMS** (ESI) m/z : [M+Na]⁺ vypočteno pro C₂₆H₂₀O₃NaS⁺ 435.1025; nalezeno 435.1026.

Methyl-(2*S*,2'*S*,6'*S*)-3,4'-dioxo-6'-fenyl-3*H*-spiro[benzo[*b*]thiofen-2,1'-cyklohexan]-2'-karboxylát (166da)



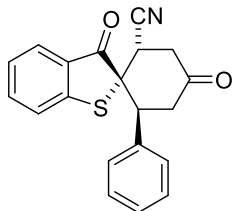
Připraveno dle obecné procedury OP10, izolováno jako směs diastereomerů (44.9/4.1/1) (33 mg, 90 %). Hlavní diastereomer získán jako žlutá voskovitá látka (25 mg, 68 %), 95 % *ee* (IA kolona, *n*heptan:*i*PrOH = 90:10; t_R = 12.1 (minor.), 14.5 (major.) min), $[\alpha]_D = -33.6^\circ$ (c 0.60; CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.42 – 7.38 (m, 1H), 7.17 – 7.07 (m, 7H), 4.12 (dd, J = 11.8, 4.7 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.62 – 3.53 (m, 3H), 2.75 – 2.66 (m, 2H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 207.3, 201.8, 172.0, 150.7, 136.9, 135.8, 130.8, 129.3 (2C), 127.8 (2C), 127.7, 126.7, 124.9, 123.5, 64.8, 52.4, 47.9, 47.5, 43.2, 39.5 ppm. IR (KBr): ν = 3094, 3058, 3025, 2956, 2905, 1721, 1676, 1586, 1446, 1428, 1362, 1284, 1204, 1174, 1153, 1054, 994, 887 cm⁻¹. HRMS (ESI) m/z : [M+Na]⁺ vypočteno pro C₂₁H₁₈O₄NaS⁺ = 389.0818; nalezeno 389.0820.

Allyl-(2S,2'S,6'S)-3,4'-dioxo-6'-fenyl-3H-spiro[benzo[b]thiophen-2,1'-cyklohexan]-2'-karboxylát (166fa)



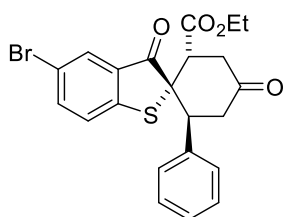
Připraveno dle obecné procedury OP10, izolováno jako směs diastereomerů (14.6/2.0/1) (38 mg, 96 %). Hlavní diastereomer získán jako nažloutlá voskovitá látka (22 mg, 57 %), 95 % *ee* (IA kolona, *n*heptan:*i*PrOH = 90:10; t_R = 12.0 (minor.), 14.1 (major.) min), $[\alpha]_D = -35.8^\circ$ (c 0.69; CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.42 – 7.38 (m, 1H), 7.18 – 7.07 (m, 7H), 5.77 – 5.67 (m, 1H), 5.22 (dd, J = 17.2, 1.4 Hz, 1H), 5.16 (dd, J = 10.4, 1.2 Hz, 1H), 4.55 (dt, J = 5.9, 1.3 Hz, 2H), 4.09 (dd, J = 11.8, 4.7 Hz, 1H), 3.65 – 3.52 (m, 3H), 2.77 – 2.67 (m, 2H) ppm. ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 207.3, 201.7, 171.1, 150.7, 136.8, 135.8, 131.0, 130.9, 129.3 (2C), 127.8 (2C), 127.7, 126.7, 124.9, 123.5, 119.2, 66.2, 64.9, 48.0, 47.5, 43.2, 39.5 ppm. IR (KBr): ν = 3061, 3025, 2956, 2920, 1718, 1679, 1586, 1449, 1422, 1332, 1308, 1284, 1263, 1216, 1177, 1150, 1075, 988, 934, 761 cm⁻¹. HRMS (ESI) m/z : [M+Na]⁺ vypočteno pro C₂₃H₂₀O₄NaS⁺ 415.0975; nalezeno 415.0975.

(2S,2'S,6'S)-3,4'-Dioxo-6'-fenyl-3H-spiro[benzo[b]thiophen-2,1'-cyklohexan]-2'-karbonitril (166ga)



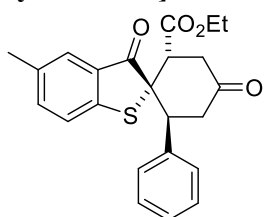
Připraveno dle obecné procedury OP10, izolováno jako směs diastereomerů (16.7/1/0) (32 mg, 96 %). Hlavní diastereomer získán jako žlutá pěnovitá látka (19 mg, 57 %), 97 % *ee* (IC kolona, *n*heptan:*i*PrOH = 60:40; t_R = 17.5 (major.), 26.0 (minor.) min), $[\alpha]_D = +10.3^\circ$ (c 0.44; CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.69 – 7.67 (m, 1H), 7.49 – 7.45 (m, 1H), 7.21 – 7.10 (m, 7H), 3.85 (dd, J = 11.7, 5.0 Hz, 1H), 3.71 – 3.59 (m, 3H), 2.82 – 2.75 (m, 2H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 203.7, 200.3, 150.1, 136.7, 136.2, 130.6, 128.8 (2C), 128.2, 128.1 (2C), 127.0, 125.6, 123.8, 118.2, 64.1, 48.8, 43.2, 39.6, 36.8 ppm. IR (KBr): ν = 3061, 3025, 2926, 2241, 1715, 1682, 1586, 1449, 1407, 1329, 1311, 1278, 1219, 1156, 1081, 1018, 967, 887, 758 cm⁻¹. HRMS (ESI) m/z : [M+Na]⁺ vypočteno pro C₂₀H₁₅O₂NNaS⁺ 356.0716; nalezeno 356.0717.

Ethyl-(2*S*,2'*S*,6'*S*)-5-brom-3,4'-dioxo-6'-fenyl-3*H*-spiro[benzo[*b*]thiofen-2,1'-cyklohexan]-2'-karboxylát (166na)



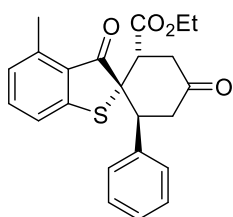
Připraveno dle obecné procedury OP10, izolováno jako směs diastereomerů (1.3/1.3/1) (44 mg, 96 %). Hlavní diastereomer získán jako bělavá pěnovitá látka (17 mg, 36 %), 92 % *ee* (IA kolona, *n*heptan:*i*PrOH = 80:20; t_R = 8.6 (major.), 9.6 (minor.) min), $[\alpha]_D = -8.8^\circ$ (c 0.46; CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.16 – 7.10 (m, 5H), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.15 – 4.08 (m, 2H), 4.05 (dd, J = 11.4, 4.8 Hz, 1H), 3.60 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 3.54 – 3.46 (m, 2H), 2.75 – 2.68 (m, 2H), 1.11 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 207.0, 200.4, 171.1, 149.5, 138.4, 136.5, 132.5, 129.22, 129.18 (2C), 128.0 (2C), 127.9, 124.9, 118.5, 66.1, 61.7, 48.1, 47.2, 43.2, 39.5, 13.8 ppm. IR (KBr): ν = 3064, 2977, 2926, 1721, 1676, 1583, 1446, 1407, 1368, 1290, 1251, 1195, 1144, 1084, 1018, 872, 701 cm⁻¹. HRMS (ESI) m/z : [M+Na]⁺ vypočteno pro C₂₂H₁₉O₄BrNaS⁺ 481.0076; nalezeno 481.0080.

Ethyl-(2*S*,2'*S*,6'*S*)-5-methyl-3,4'-dioxo-6'-fenyl-3*H*-spiro[benzo[*b*]thiofen-2,1'-cyklohexan]-2'-karboxylát (166ja)



Připraveno dle obecné procedury OP10, izolováno jako směs diastereomerů (10.1/2.0/1) (38 mg, 96 %). Hlavní diastereomer získán jako nažloutlá voskovitá látka (19 mg, 48 %), 92 % *ee* (IA kolona, *n*heptan:*i*PrOH = 80:20; t_R = 16.2 (major.), 17.2 (minor.) min), $[\alpha]_D = -22.1^\circ$ (c 0.91; CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (s, 1H), 7.23 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.14 – 7.09 (m, 5H), 7.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.16 – 4.04 (m, 3H), 3.60 – 3.47 (m, 3H), 2.74 – 2.68 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.09 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 207.5, 201.7, 171.3, 147.7, 137.1, 137.1, 134.9, 131.0, 129.3 (2C), 127.8 (2C), 127.6, 126.6, 123.2, 65.3, 61.5, 48.0, 47.4, 43.4, 39.5, 20.7, 13.8 ppm. IR (KBr): ν = 3061, 3031, 2977, 2926, 1724, 1682, 1601, 1562, 1470, 1413, 1371, 1275, 1186, 1144, 1090, 1048, 1024, 818, 755 cm⁻¹. HRMS (ESI) m/z : [M+Na]⁺ vypočteno pro C₂₃H₂₂O₄NaS⁺ 417.1132; nalezeno 417.1131.

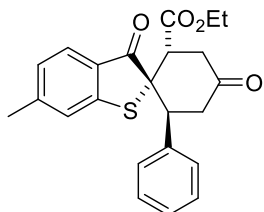
Ethyl-(2*S*,2'*S*,6'*S*)-4-methyl-3,4'-dioxo-6'-fenyl-3*H*-spiro[benzo[*b*]thiofen-2,1'-cyklohexan]-2'-karboxylát (166ka)



Připraveno dle obecné procedury OP10, izolováno jako směs diastereomerů (10.1/1.8/1) (35 mg, 88 %). Hlavní diastereomer získán jako žlutá voskovitá látka (28 mg, 70 %), 90 % *ee* (IA kolona, *n*heptan:*i*PrOH = 80:20; t_R = 7.3 (minor.), 7.7 (major.) min), $[\alpha]_D = -4.2^\circ$ (c 1.32; CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.22 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.15 – 7.07 (m, 5H), 6.99 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.13 – 3.97 (m, 2H), 3.99 (dd, J = 11.7, 4.6 Hz, 1H), 3.67 (dd, J = 7.7, 5.9 Hz, 1H), 3.55 – 3.45 (m, 2H), 2.76 – 2.65 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.04 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 207.7, 202.5, 171.2, 151.3, 141.7, 136.8, 134.6,

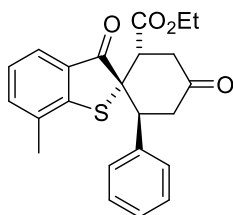
129.1 (2C), 128.0, 127.7 (2C), 127.6, 127.1, 121.0, 64.0, 61.4, 48.4, 47.2, 42.9, 39.5, 19.1, 13.7 ppm. **IR** (KBr): $\nu = 3061, 3031, 2977, 2923, 1718, 1676, 1586, 1571, 1461, 1413, 1374, 1293, 1260, 1228, 1180, 1147, 1051, 1015, 857, 773 \text{ cm}^{-1}$. **HRMS** (ESI) m/z : $[M+Na]^+$ vypočteno pro $C_{23}H_{22}O_4NaS^+$ 417.1131; nalezeno 417.1128.

Ethyl-(2*S*,2'*S*,6'*S*)-6-methyl-3,4'-dioxo-6'-fenyl-3*H*-spiro[benzo[*b*]thiofen-2,1'-cyklohexan]-2'-karboxylát (166la)



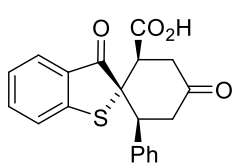
Připraveno dle obecné procedury OP10, izolováno jako směs diastereomerů (17.3/2.3/1) (38 mg, 96 %). Hlavní diastereomer získán jako žlutá voskovitá látka (29 mg, 73 %), 95% *ee* (IA kolona, *n*heptan:*i*PrOH = 80:20; $t_R = 8.2$ (minor.), 9.8 (major.) min), $[\alpha]_D = -39.9^\circ$ (c 1.36; $CHCl_3$). **¹H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.50 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.17 – 7.09 (m, 5H), 6.96 (s, 1H), 6.89 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.17 – 4.05 (m, 3H), 3.63 – 3.50 (m, 3H), 2.73 – 2.64 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.10 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 207.5, 201.2, 171.4, 151.1, 147.4, 137.1, 129.3 (2C), 128.7, 127.8 (2C), 127.6, 126.4, 126.4, 123.6, 65.0, 61.5, 47.9, 47.6, 43.3, 39.4, 22.0, 13.8 ppm. **IR** (KBr): $\nu = 3058, 3031, 2977, 2923, 1730, 1676, 1595, 1452, 1404, 1371, 1278, 1222, 1180, 1150, 1030, 887, 770, 701 \text{ cm}^{-1}$. **HRMS** (ESI) m/z : $[M+Na]^+$ vypočteno pro $C_{23}H_{22}O_4NaS^+$ 417.1131; nalezeno 417.1127.

Ethyl-(2*S*,2'*S*,6'*S*)-7-methyl-3,4'-dioxo-6'-fenyl-3*H*-spiro[benzo[*b*]thiofen-2,1'-cyklohexan]-2'-karboxylát (166ma)



Připraveno dle obecné procedury OP10, izolováno jako směs diastereomerů (9.4/1.6/1) (37 mg, 94 %). Hlavní diastereomer získán jako nažloutlá voskovitá látka (20 mg, 51 %), 96 % *ee* (IB kolona, *n*heptan:*i*PrOH = 80:20; $t_R = 7.0$ (minor.), 8.5 (major.) min), $[\alpha]_D = -45.7^\circ$ (c 0.99; $CHCl_3$). **¹H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.15 – 7.07 (m, 5H), 7.02 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.18 – 4.05 (m, 3H), 3.61 – 3.51 (m, 3H), 2.76 – 2.68 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.08 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 207.5, 202.1, 171.3, 150.5, 136.9, 135.8, 132.7, 130.8, 129.2 (2C), 127.7 (2C), 127.6, 125.2, 124.1, 65.2, 61.5, 48.1, 47.3, 43.3, 39.6, 18.5, 13.7 ppm. **IR** (KBr): $\nu = 3067, 2974, 2920, 1721, 1679, 1571, 1473, 1452, 1407, 1269, 1180, 1150, 1048, 767 \text{ cm}^{-1}$. **HRMS** (ESI) m/z : $[M+Na]^+$ vypočteno pro $C_{23}H_{22}O_4NaS^+$ 417.1135; nalezeno 417.1131.

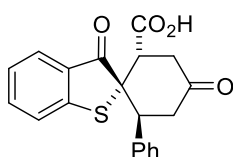
(2*S*,2'*R*,6'*S*)-3,4'-Dioxo-6'-fenyl-3*H*-spiro[benzo[*b*]thiofen-2,1'-cyklohexan]-2'-karboxylová kyselina (168aa3)



Dle postupu v literatuře¹⁷³ byl přikapán roztok $LiOH \cdot nH_2O$ (105 mg, 2.50 mmol) v H_2O (1 mL) za míchání do roztoku **166ea1** (38.0 mg, 0.10 mmol) v THF (1 mL) při 0 °C. Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě, dokud nezreagovala veškerá vychozí látka (dle TLC, přibližně 2 hodiny). Poté byl přidán EtOAc (5 mL) a 1M HCl (4 mL) do reakční směsi. Vodná fáze byla nasycena pevným NaCl a extrahována EtOAc (3 × 5 ml). Spojené organická fáze byly vysušeny ($MgSO_4$) a zakoncentrovány na RVO. Surová směs byla

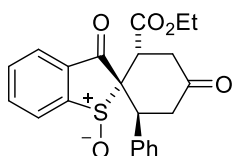
přečištěna sloupcovou chromatografií na silikagelu (DCM/MeOH/AcOH: 200/2/1). Produkt byl izolován jako směs diastereomerů (1.0/6.6/42.4) (22 mg, 77 %). Hlavní diastereomer získán jako bílá voskovitá látka (17 mg, 47 %), 82 % *ee* (pro HPLC analýzu byla část produktu (2 mg) přidána do roztoku diazomethanu v Et₂O (2 ml), směs byla míchána 20 minut a zakoncentrována na RVO. Tento vzorek byl porovnán s diastereomerní směsí methyl-esteru **166da**; IA kolona, *n*heptan:*i*PrOH = 90:10; *t_R* = 25.4 (major.), 31.7 (minor.) min), [α]_D = +25.8° (c 0.16; CHCl₃). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.43 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.19 – 7.15 (m, 3H), 7.02 – 6.96 (m, 4H), 3.91 – 3.89 (m, 1H), 3.64 (dd, *J* = 14.3, 3.1 Hz, 1H), 3.12 (t, *J* = 14.7 Hz, 1H), 3.02 – 3.00 (m, 1H), 2.79 (t, *J* = 14.7 Hz, 1H), 2.61 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H) ppm. ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 205.6, 201.6, 172.7, 149.9, 135.0, 134.9, 131.9, 128.8 (2C), 128.0, 127.5 (2C), 126.4, 125.0, 123.5, 68.5, 49.9, 49.3, 44.7, 41.0 ppm. IR (KBr): ν = 3159, 3058, 3028, 2956, 2920, 2851, 1739, 1705, 1586, 1446, 1365, 1308, 1284, 1225, 1195, 1132, 1066, 890, 842 cm⁻¹. HRMS (ESI) *m/z*: [M+Na]⁺ vypočteno pro C₂₀H₁₆O₄NaS⁺ 375.0662; nalezeno 375.0663.

(2*S*,2'*S*,6'*S*)-3,4'-Dioxo-6'-fenyl-3*H*-spiro[benzo[*b*]thiofen-2,1'-cyklohexan]-2'-karboxylová kyselina (168aa1)



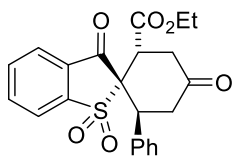
Dle modifikovaného postupu v literatuře¹⁷⁴ byl přidán pyrrolidin (7.5 mg, 0.105 mmol) do roztoku **166fa1** (39.2 mg, 0.100 mmol), Ph₃P (1.3 mg, 0.005 mmol) a Pd(Ph₃P)₄ (2.9 mg, 0.003 mmol) v DCM (0.5 mL) za míchání při 0 °C. Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě, dokud nezreagovala veškerá výchozí látka (dle TLC, přibližně 1 hodina). Poté byla přidána 1M HCl (4 mL) a vodná fáze byla extrahována EtOAc (3 × 5 ml). Spojené organické fáze byly vysušeny (MgSO₄) a zakoncentrovány na RVO. Surová směs byla přečištěna sloupcovou chromatografií na silikagelu (DCM/MeOH/AcOH: 200/2/1). Hlavní diastereomer byl izolován jako bělavá voskovitá látka (32 mg, 92 %), 95 % *ee* (pro HPLC analýzu byla část produktu (2 mg) přidána do roztoku diazomethanu v Et₂O (2 ml), směs byla míchána 20 minut a zakoncentrována na RVO. Tento vzorek byl porovnán s diastereomerní směsí methyl-esteru **166da**; IA kolona, *n*heptan:*i*PrOH = 90:10; *t_R* = 12.1 (minor.), 14.5 (major.) min), [α]_D = -30.3° (c 0.50; CHCl₃). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.17 – 7.14 (m, 3H), 7.13 – 7.08 (m, 4H), 4.11 (dd, *J* = 11.7, 4.7 Hz, 1H), 3.65 – 3.58 (m, 3H), 2.76 (dd, *J* = 15.5, 4.9 Hz, 1H), 2.70 (dd, *J* = 15.3, 4.5 Hz, 1H) ppm. ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 207.6, 201.7, 175.1, 150.7, 136.8, 135.9, 130.8, 129.3 (2C), 127.8 (2C), 127.8, 126.8, 125.0, 123.6, 64.3, 47.9, 47.4, 43.2, 39.4 ppm. IR (KBr): ν = 3162, 3058, 3031, 2920, 2848, 1718, 1682, 1586, 1449, 1410, 1359, 1308, 1275, 1219, 1186, 1147, 1120, 1075, 890 cm⁻¹. HRMS (ESI) *m/z*: [M+Na]⁺ vypočteno pro C₂₀H₁₆O₄NaS⁺ 375.0662; nalezeno 375.0664.

1-Oxid ethyl-(2*S*,2'*S*,6'*S*)-3,4'-dioxo-6'-fenyl-3*H*-spiro[benzo[*b*]thiofen-2,1'-cyklohexan]-2'-karboxylátu (169a)



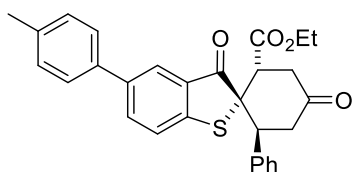
*m*CPBA (24.6 mg, 0.11 mmol, 77% w/w) byla přidána do roztoku **166ea1** (38.0 mg, 0.10 mmol) v DCM (2 mL) za míchání při laboratorní teplotě. Reakční směs byla míchána při stejné teplotě, dokud nezreagovala veškerá výchozí látka (dle TLC, přibližně 1 hodinu). Poté byla směs naředěna DCM (5 mL) a organická fáze promyta nasyc. NaHCO₃ (2 × 5 ml), vysušena (Na₂SO₄) a zakoncentrována na RVO. Surová směs byla přečištěna sloupcovou chromatografií na silikagelu (hexan/EtOAc: 2/1 → 1/1). Produkt byl izolován jako bílá voskovitá látka (31 mg, 79 %), 95 % *ee* (racemická směs pro HPLC analýzu byla připravena stejným způsobem, kdy se vycházelo z racemické směsi **166ea1**; IA kolona, *n*heptan:*i*PrOH = 70:30; *t*_R = 11.7 (minor.), 18.0 (major.) min), [α]_D = +59.4° (c 0.35; CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 6.4, 1.3 Hz, 2H), 7.58 – 7.54 (m, 1H), 7.03 – 6.96 (m, 5H), 4.97 (dd, *J* = 13.3, 4.6 Hz, 1H), 4.31 – 4.18 (m, 2H), 3.86 (dd, *J* = 15.3, 7.9 Hz, 1H), 3.53 (dd, *J* = 7.8, 2.6 Hz, 1H), 3.40 (dd, *J* = 14.7, 13.2 Hz, 1H), 2.84 (dt, *J* = 15.4, 2.2 Hz, 1H), 2.65 (ddd, *J* = 14.7, 4.6, 1.8 Hz, 1H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 206.9, 200.5, 172.7, 149.9, 136.5, 135.7, 134.7, 132.8, 128.44 (2C), 128.39 (2C), 128.3, 127.4, 126.0, 72.8, 61.9, 44.3, 43.5, 42.9, 40.6, 13.9 ppm. IR (KBr): *ν* = 3061, 3031, 2977, 2932, 1724, 1697, 1586, 1452, 1371, 1329, 1275, 1225, 1186, 1147, 1066, 1042, 979, 872, 758 cm⁻¹. HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ vypočteno pro C₂₂H₂₁O₅S⁺ 397.1104; nalezeno 397.1111.

1,1-dioxid ethyl-(2*S*,2'*S*,6'*S*)-3,4'-dioxo-6'-feryl-3*H*-spiro[benzo[*b*]thiopen-2,1'-cyklohexan]-2'-karboxylátu (170a)



*m*CPBA (49.3 mg, 0.22 mmol, 77% w/w) byla přidána do roztoku **166ea1** (38.0 mg, 0.10 mmol) v DCM (2 mL) za míchání při laboratorní teplotě. Reakční směs byla míchána při stejné teplotě, dokud nezreagovala veškerá výchozí látka i vznikající sulfoxid **5a** (dle TLC, přibližně 30 hodin). Poté byla směs naředěna DCM (5 mL) a organická fáze promyta nasyc. NaHCO₃ (2 × 5 ml), vysušena (Na₂SO₄) a zakoncentrována na RVO. Surová směs byla přečištěna sloupcovou chromatografií na silikagelu (hexan/EtOAc: 2/1). Produkt byl izolován jako průsvitná bílá voskovitá látka (31 mg, 75 %), 95 % *ee* (IA kolona, *n*heptan:*i*PrOH = 70:30; *t*_R = 13.4 (minor.), 18.4 (major.) min), [α]_D = -106.7° (c 0.30; CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.94 – 7.92 (m, 1H), 7.88 – 7.84 (m, 2H), 7.75 – 7.71 (m, 1H), 7.16 – 7.15 (m, 3H), 7.03 – 7.00 (m, 2H), 4.38 (dd, *J* = 7.8, 5.8 Hz, 1H), 4.04 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.98 (dd, *J* = 11.0, 5.2 Hz, 1H), 3.46 (dd, *J* = 17.0, 5.2 Hz, 1H), 3.17 (dd, *J* = 16.0, 5.8 Hz, 1H), 3.08 (dd, *J* = 17.1, 11.0 Hz, 1H), 3.04 (dd, *J* = 16.0, 7.7 Hz, 1H), 0.99 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 206.4, 190.9, 169.7, 144.5, 137.0, 136.7, 134.2, 132.3, 129.4 (2C), 128.3 (2C), 128.0, 124.4, 121.6, 70.0, 62.0, 44.4, 44.3, 43.7, 39.2, 13.4 ppm. IR (KBr): *ν* = 3064, 3028, 2980, 2923, 1727, 1583, 1455, 1419, 1305, 1225, 1186, 1153, 1018, 884, 764 cm⁻¹. HRMS (ESI) *m/z*: [M+Na]⁺ vypočteno pro C₂₂H₂₀O₆NaS⁺ 435.0873; nalezeno 435.0877.

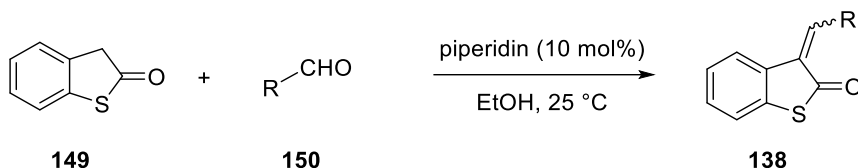
Ethyl-(2*S*,2'*S*,6'*S*)-3,4'-dioxo-6'-feryl-5-(*p*-tolyl)-3*H*-spiro[benzo[*b*]thiopen-2,1'-cyklohexan]-2'-karboxylát (172a)



p-Tolyl boronová kyselina (**171**) (8.2 mg, 0.06 mmol), **166ha1** (23.0 mg, 0.05 mmol), chlorid (1,1'-bis(difenylofosfino) ferrocen)palladnatý (3.7 mg, 0.005 mmol) a bezvodý KOAc (19.6 mg, 0.20 mmol) byly vloženy do vyžíhané Schlenkovy zkumavky pod proudem argonu a rozpuštěny v odplyněném suchém 1,4-dioxanu (0.5 mL). Reakční směs byla míchána při 110 °C v uzavřené aparatuře. Poté byla směs přefiltrována přes smotek vaty a filtrát byl odpařen na RVO. Surová směs byla přečištěna sloupcovou chromatografií na silikagelu (hexan/EtOAc: 10/1). Produkt byl izolován jako bílá pevná látka (23 mg, 97 %), 92 % *ee* (IA kolona, *n*heptan:*i*PrOH = 80:20; t_R = 12.1 (major.), 14.5 (minor.) min), $[\alpha]_D = +30.0^\circ$ (c 0.20; CHCl₃). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.83 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.25 – 7.23 (m, 3H), 7.18 – 7.09 (m, 5H), 4.18 – 4.06 (m, 3H), 3.66 – 3.50 (m, 3H), 2.77 – 2.71 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.10 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 207.5, 201.7, 171.3, 149.3, 138.3, 137.8, 137.0, 136.2, 134.6, 131.5, 129.7 (2C), 129.3 (2C), 127.9 (2C), 127.8, 126.6 (2C), 124.4, 123.8, 65.8, 61.6, 48.2, 47.4, 43.4, 39.6, 21.1, 13.8 ppm. **IR** (KBr): ν = 3031, 2977, 2920, 1730, 1700, 1682, 1598, 1464, 1422, 1374, 1263, 1189, 1144, 1093, 1024, 911, 812, 749 cm⁻¹. **HRMS** (ESI) m/z : [M+Na]⁺ vypočteno pro C₂₉H₂₆O₄NaS⁺ 493.1444; nalezeno 493.1441.

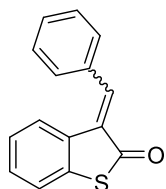
6.4 Formální [4+2] cykloadice v syntéze chirálních dihydro-2H-pyranů

Příprava 3-alkyliden-benzo[*b*]thiofen-2-onů OP11



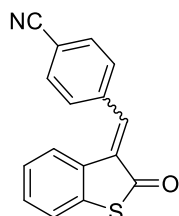
Dle postupu v literatuře¹⁴² byl přidán piperidin (0.02 ml, 0.2 mmol) do roztoku benzothiofenonu **149** (300 mg, 2.0 mmol) a odpovídajícího aldehydu **150** (2.1 mmol) v 96% EtOH (3.5 ml). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě, dokud nezreagovala výchozí látka (dle TLC). Pak byla reakční směs zakoncentrována na RVO. Surová směs byla přečištěna sloupcovou chromatografií na silikagelu (hexan/EtOAc) nebo překrystalizováním z vroucího 96% EtOH.

3-Benzylidenbenzo[*b*]thiofen-2(3*H*)-on (**138a**)



Připraveno dle obecné procedury OP11, izolováno chromatografií jako žlutá voskovitá látka (371 mg, 78 %), směs of *E/Z* izomerů (**138a (E)**/**138a (Z)** = 82/18) nebo jako čistý *E* izomer **138a (E)** (57 mg, 12 %); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): [izomer **138a (E)** – H'; izomer **138a (Z)** – H]: δ 7.97 – 7.95 (m, 2H), 7.81 (s, 1H'), 7.59 – 7.56 (m, 3H'+2H, překryto), 7.49 – 7.43 (m, 3H'+3H, překryto), 7.36 – 7.34 (m, 1H'), 7.33 – 7.32 (m, 2H), 7.26 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H'+1H, překryto), 7.02 – 6.98 (m, 1H') ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): [izomer **138a (E)** – C'; izomer **138a (Z)** – C]: δ = δ 194.6 (1C'), 192.2 (1C), 138.7 (1C), 138.4 (1C'), 135.9 (1C'), 134.9 (1C), 134.3 (1C'), 133.7 (1C'), 133.2 (1C), 133.0 (1C), 131.7 (1C), 131.6 (2C), 131.0 (1C), 130.1 (1C'), 129.9 (1C'), 129.8 (1C'), 129.3 (1C), 128.8 (2C'), 128.8 (2C'), 128.1 (2C), 125.8 (1C), 125.5 (1C'), 124.2 (1C'), 123.5 (1C'), 123.2 (1C), 121.0 (1C) ppm; IR (KBr): ν = 3067, 3019, 2657, 2110, 1951, 1918, 1888, 1811, 1778, 1754, 1688, 1667, 1604, 1497, 1443, 1368, 1275, 1222, 1210, 1180, 1075, 1054, 1024, 1003, 937, 905, 878, 845, 800, 764, 726, 698, 606, 564 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* vypočteno pro C₁₀H₁₅NaOS⁺ [M+Na]⁺ = 261.0345, nalezeno = 261.0346.

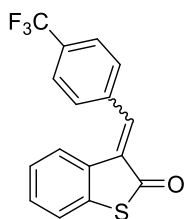
4-((2-Oxobenzo[*b*]thiofen-3(2*H*)-yliden)methyl)benzonitril (**138l**)



Připraveno dle obecné procedury OP11, izolováno krystalizací jako žlutá pevná látka (242 mg, 46 %), směs of *E/Z* izomerů (**138l (E)**/**138l (Z)** = 25/1), *b.t.* = 163 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): [izomer **138l (E)** – H'; izomer **138l (Z)** – H]: δ = 7.95 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H'), 7.73 (s, 1H'), 7.70 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, překryto), 7.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H'), 7.61 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.41 – 7.31 (m, 3H+3H', překryto), 7.04 (td, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H') ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): [určen pouze **138l (E)** – C']: δ = 194.0, 139.3, 134.9, 134.9, 132.7 (2C'), 131.7, 131.3, 130.8, 129.3 (2C), 125.8, 124.4, 123.8, 118.2, 113.1 ppm; IR (KBr): ν = 3357, 3049,

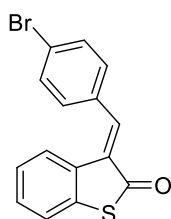
2956, 2226, 1796, 1682, 1613, 1278, 1162, 1057, 1024, 923, 845 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI) m/z : vypočteno pro $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{NNaOS}^+ [\text{M}+\text{Na}]^+ = 286.0297$, nalezeno = 286.0298.

3-(4-(Trifluoromethyl)benzyliden)benzo[*b*]thiofen-2(3*H*)-on (138f)



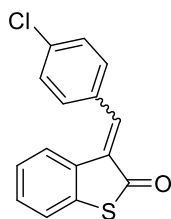
Připraveno dle obecné procedury OP11, izolováno chromatografií jako žlutá pevná látka (337 mg, 55 %), směs of *E/Z* izomerů (**138f (E)**/**138f (Z)** = 25/2); **b.t.** = 118 °C; **¹H NMR** (600 MHz, CDCl_3): [izomer **138f (E)** – H'; izomer **138f (Z)** – H]: δ = 7.96 (d, J = 8.1 Hz, 2H[∘]), 7.76 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H[∘]), 7.57 (s, 1H[∘]), 7.41 – 7.37 (m, 2H), 7.30 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 7.7 Hz, 1H) ppm. **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl_3): [izomer **138f (E)** – C'; izomer **138f (Z)** – C]: δ = 194.2 (1C[∘]), 192.2 (1C), 138.2 (1C[∘]), 136.5 (1C), 136.3 (1C[∘]), 135.8 (1C), 135.8 (1C[∘]), 135.3 (1C), 135.1 (1C[∘]), 133.7 (1C), 132.2 (1C), 131.8 (q, 2J = 33.2 Hz, 1C), 131.4 (q, J = 33.2 Hz, 1C[∘]), 131.2 (1C), 130.5 (1C[∘]), 130.1 (1C), 129.5 (1C[∘]), 129.0 (2C+2C[∘], překryto), 126.1 (1C), 125.9 (q, 4J = 3.6 Hz, 2C[∘]), 125.8 (1C[∘]), 125.0 (q, J = 3.6 Hz, 2C), 124.4 (1C[∘]), 123.8 (q, J = 271.8 Hz, 1C), 123.8 (q, J = 271.8 Hz, 1C[∘]), 123.7 (1C[∘]), 123.4 (1C), 121.4 (1C) ppm; **¹⁹F NMR** (376 MHz, CDCl_3): [izomer **138f (E)** – F'; izomer **138f (Z)** – F]: δ = -62.83 (s, 3F[∘]), -62.95 (s, 3F) ppm; **IR** (KBr): ν = 3079, 1691, 1610, 1449, 1416, 1326, 1296, 1275, 1171, 1123, 1111, 1066, 1054, 1015, 926 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI) m/z : vypočteno pro $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{F}_3\text{NaOS}^+ [\text{M}+\text{Na}]^+ = 329.0218$, nalezeno = 329.0217.

3-(4-Brombenzyliden)benzo[*b*]thiofen-2(3*H*)-on (138g)



Připraveno dle obecné procedury OP11, izolováno krystalizací jako žlutá pevná látka (438 mg, 69 %), čistý *E* izomer **138 (E)**; **b.t.** = 146 °C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.69 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.38 – 7.35 (m, 1H), 7.28 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.02 (td, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl_3): δ = 194.4, 136.7, 136.1, 134.1, 132.2 (3C), 130.4 (2C), 130.2, 129.8, 125.6, 124.2, 124.0, 123.6 ppm; **IR** (KBr): ν = 3085, 1685, 1604, 1580, 1491, 1395, 1275, 1168, 1108, 1072, 1012, 920, 827 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI) m/z : vypočteno pro $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{BrNaOS}^+ [\text{M}+\text{Na}]^+ = 338.9450$, nalezeno = 338.9441.

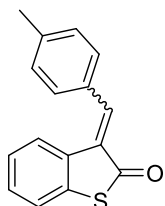
3-(4-Chlorbenzyliden)benzo[*b*]thiofen-2(3*H*)-on (138m)



Připraveno dle obecné procedury OP11, izolováno krystalizací jako žlutá pevná látka (371 mg, 68 %), směs of *E/Z* izomerů (**138m (E)**/**138m (Z)** = 13/2); **b.t.** = 121 °C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl_3): [izomer **138m (E)** – H'; izomer **138m (Z)** – H]: δ = 7.91 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.71 (s, 1H[∘]), 7.56 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.1 Hz, 1H[∘]), 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 2H[∘]), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 2H[∘]), 7.41 – 7.33 (m, 4H+1H[∘]), 7.28 (t, J = 7.5 Hz, 1H+1H[∘]), 7.02 (t, J = 7.7 Hz, 1H[∘]) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl_3): [izomer **138m (E)** – C'; izomer **138m (Z)** – C]: δ = 194.4 (1C[∘]), 192.4 (1C), 136.9 (1C), 136.7 (1C[∘]),

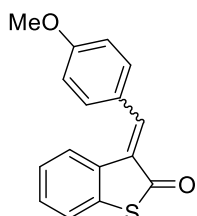
136.1 (1C'), 135.8 (1C'), 135.0 (1C), 134.1 (1C'), 132.9 (2C), 132.8 (1C), 132.7 (1C'), 132.2 (1C), 131.6 (1C), 130.2 (2C'), 130.2 (1C'), 129.8 (1C'), 129.5 (1C), 129.2 (2C'), 128.4 (2C), 125.9 (1C), 125.6 (1C'), 124.2 (1C'), 123.6 (1C'), 123.2 (1C), 121.0 (1C) (*one qC is missing*) ppm; **IR** (KBr): $\nu = 3064, 1688, 1607, 1589, 1491, 1404, 1278, 1171, 1156, 1096, 1072, 1054, 1030, 1015, 920, 830 \text{ cm}^{-1}$; **HRMS** (ESI) m/z : vypočteno pro $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{ClNaOS}^+ [\text{M}+\text{Na}]^+ = 294.9955$, nalezeno = 294.9952.

3-(4-Methylbenzyliden)benzo[*b*]thiofen-2(3*H*)-on (138h)



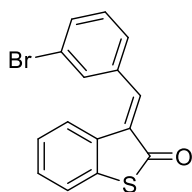
Připraveno dle obecné procedury OP11, izolováno chromatografií jako žlutý olej (404 mg, 80 %), směs of *E/Z* izomerů (**138h (E)**/**138h (Z)** = 4/1); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl_3): [izomer **138h (E)** – H'; izomer **138h (Z)** – H]: $\delta = 7.92$ (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 2H), 7.79 (s, 1H'), 7.70 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H'), 7.58 – 7.56 (m, 2H), 7.50 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2H'), 7.35 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H'), 7.34 – 7.30 (m, 2H), 7.27 – 7.24 (m, 3H+3H'), 7.02 (td, $J = 7.9, 1.2 \text{ Hz}$, 1H'), 2.43 (s, 3H'), 2.42 (s, 3H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl_3): [izomer **138h (E)** – C'; izomer **138h (Z)** – C]: $\delta = 194.7$ (1C'), 192.3 (1C), 142.0 (1C), 140.4 (1C'), 139.1 (1C), 138.9 (1C'), 135.8 (1C'), 134.7 (1C), 133.4 (1C), 133.0 (1C'), 132.0 (2C), 131.3 (1C'), 130.8 (1C), 130.5 (1C), 130.3 (1C'), 129.7 (1C'), 129.5 (2C'), 129.1 (2C'), 128.96 (1C), 128.95 (1C), 125.7 (1C), 125.4 (1C'), 124.1 (1C'), 123.4 (1C'), 123.1 (1C), 120.8 (1C), 21.7 (1C), 21.6 (1C') ppm; **IR** (KBr): $\nu = 3058, 2923, 1688, 1601, 1446, 1380, 1275, 1186, 1162, 1066, 1054, 1027, 1003, 923, 815 \text{ cm}^{-1}$. **HRMS** (ESI) m/z : vypočteno pro $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{NaOS}^+ [\text{M}+\text{Na}]^+ = 275.0501$, nalezeno = 275.0501.

3-(4-Methoxybenzyliden)benzo[*b*]thiofen-2(3*H*)-on (138n)



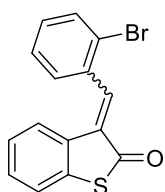
Připraveno dle obecné procedury OP11, izolováno chromatografií jako červenooranžový olej (510 mg, 95 %), směs of *E/Z* izomerů (**138n (E)**/**138n (Z)** = 2/1); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl_3): [izomer **138n (E)** – H'; izomer **138n (Z)** – H]: $\delta = 8.11$ (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 2H), 7.80 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1H'), 7.75 (s, 1H'), 7.60 (d, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 2H'), 7.55 (d, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.36 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H'), 7.33 – 7.23 (m, 3H+1H'), 7.04 (td, $J = 7.9, 1.3 \text{ Hz}$, 1H'), 6.98 – 6.94 (m, 2H+2H'), 3.89 (s, 3H'), 3.88 (s, 3H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl_3): [izomer **138n (E)** – C'; izomer **138n (Z)** – C]: $\delta = 194.8$ (1C'), 192.5 (1C), 162.3 (1C), 161.2 (1C'), 139.0 (1C), 138.9 (1C'), 135.7 (1C'), 134.6 (2C), 134.5 (1C), 133.8 (1C), 132.0 (1C'), 131.3 (2C'), 130.5 (1C'), 129.5 (1C'), 129.3 (1C), 128.5 (1C), 126.3 (1C'), 126.2 (1C), 125.7 (1C), 125.4 (1C'), 123.7 (1C'), 123.4 (1C'), 123.0 (1C), 120.5 (1C), 114.2 (2C'), 113.7 (1C), 55.44 (1C), 55.41 (1C') ppm; **IR** (KBr): $\nu = 3064, 2836, 1685, 1601, 1512, 1443, 1260, 1180, 1069, 1054, 1030, 1003, 920 \text{ cm}^{-1}$; **HRMS** (ESI) m/z : vypočteno pro $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{NaO}_2\text{S}^+ [\text{M}+\text{Na}]^+ = 291.0450$, nalezeno = 291.0450.

3-(3-Brombenzyliden)benzo[*b*]thiofen-2(3*H*)-on (138o)



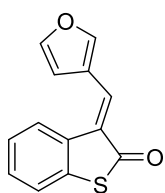
Připraveno dle obecné procedury OP11, izolováno krystalizací jako žlutá pevná látka (305 mg, 48 %), čistý *E* izomer **138o** (*E*); **b.t.** = 98 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.70 (s, 2H, *překryto*), 7.57 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.38 – 7.32 (m, 2H), 7.29 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.03 (td, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 194.3, 136.5, 136.2, 136.0, 134.7, 132.6, 131.4, 130.5, 130.3, 129.6, 127.2, 125.7, 124.4, 123.6, 123.0 ppm; **IR** (KBr): ν = 3061, 1688, 1604, 1556, 1452, 1365, 1269, 1180, 1072, 1054, 1003, 929 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI) m/z : vypočteno pro $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{BrOS}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 316.9630, nalezeno = 316.9640.

3-(2-Brombenzyliden)benzo[*b*]thiofen-2(3*H*)-on (138p)



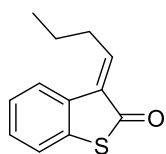
Připraveno dle obecné procedury OP11, izolováno krystalizací jako žlutá pevná látka (431 mg, 68 %), směs of *E/Z* izomerů (**138p** (*E*)/ **138p** (*Z*) = 13/1); **b.t.** = 121 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): [izomer **138p** (*E*) – H'; izomer **138p** (*Z*) – H]: δ = 7.82 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.74 – 7.71 (m, 2H'), 7.68 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.54 – 7.52 (m, 1H'), 7.40 – 7.25 (m, 5H+4H', *překryto*), 7.21 (d, J = 7.8 Hz, 1H'), 6.97 (t, J = 7.7 Hz, 1H') ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): [izomer **138p** (*E*) – C'; izomer **138p** (*Z*) – C]: δ = 194.0 (1C'), 191.9 (1C), 136.6 (1C'), 136.2 (1C), 136.1 (1C'), 135.2 (1C'), 134.6 (1C), 133.5 (1C), 133.3 (1C'), 132.4 (1C), 131.9 (1C), 131.3 (1C), 130.9 (1C'), 130.3 (1C), 130.2 (1C'), 129.9 (1C'), 129.7 (1C'), 129.6 (1C'), 127.5 (1C'), 126.6 (1C), 126.1 (1C), 125.7 (1C'), 124.7 (1C), 124.5 (1C'), 123.6 (1C'), 123.5 (1C'), 123.3 (1C), 121.6 (1C), (*two qC are missing*) ppm; **IR** (KBr): ν = 3058, 1691, 1607, 1583, 1446, 1281, 1174, 1135, 1054, 1030, 923, 881 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI) m/z : vypočteno pro $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BrNaO}_2\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ = 370.9712, nalezeno = 370.9713.

3-(Furan-3-ylmetylen)benzo[*b*]thiofen-2(3*H*)-one (138q)



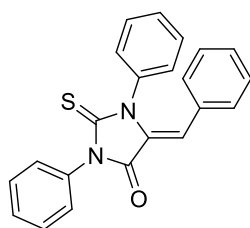
Připraveno dle obecné procedury OP11, izolováno chromatografií jako žlutá voskovitá látka (187 mg, 41 %), čistý *E* izomer **138q** (*E*); **b.t.** = 103 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.27 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.58 – 7.53 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.37 – 7.21 (m, 3H), 6.65 (dd, J = 3.7, 1.2 Hz, 1H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 191.9, 151.2, 146.7, 134.8, 132.9, 128.8, 127.1, 125.7, 123.2, 122.8, 120.9, 120.4, 114.0 ppm; **IR** (KBr): ν = 3357, 3120, 3055, 3016, 2092, 2074, 1942, 1912, 1850, 1772, 1685, 1604, 1586, 1536, 1473, 1449, 1395, 1341, 1302, 1290, 1219, 1159, 1129, 1093, 1048, 1033, 931, 890, 863, 824, 746, 722, 701, 680, 612, 588 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{O}_2\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 229.0318, nalezeno = 229.0316.

(E)-3-Butylidenbenzo[b]thiofen-2(3H)-on (138r)



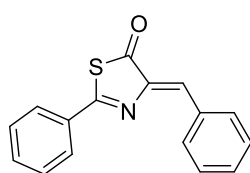
Připraveno Radomírem Jůzou dle obecné procedury OP11, izolováno chromatografií jako hnědá pevná látka (143 mg, 35 %), čistý *E* izomer **138r** (*E*); **b.t.** = 85 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 – 7.37 (m, 1H), 7.33 – 7.24 (m, 2H), 7.05 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 2.67 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.72 (h, J = 7.4 Hz, 2H), 1.07 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz CDCl_3): δ = 194.1, 144.1, 135.5, 134.3, 131.3, 129.0, 126.0, 125.0, 123.5, 31.4, 22.1, 14.0 ppm; **IR** (KBr): ν = 3058, 2866, 1694, 1625, 1583, 1467, 1446, 1374, 1347, 1293, 1254, 1186, 1132, 1105, 1042, 1024, 914, 851 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI) m/z : vypočteno pro $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ONaS}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ = 227.0501, nalezeno = 227.0502.

(Z)-5-Benzyliden-1,3-difenyl-2-thioxoimidazolidin-4-on (138v)



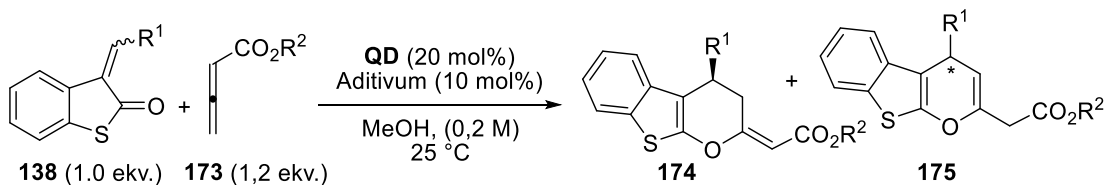
Připraveno dle postupu v literatuře^{158b}, izolováno jako žlutohnědá pevná látka (29 mg, 4 %), **b.t.** = 235 °C. $^1\text{H NMR}$ a MS spektrum látky odpovídá údajům publikovaným v literatuře.¹⁷⁵

(Z)-4-Benzyliden-2-fenylthiazol-5(4H)-on (138w)



Připraveno dle postupu v literatuře^{158a}, izolováno jako žlutá pevná látka (276 mg, 52 %); **b.t.** = 132 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.29 – 8.27 (m, 2H), 8.05 – 8.02 (m, 2H), 7.61 – 7.45 (m, 6H), 7.26 (s, 1H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 194.7, 166.8, 146.2, 133.7, 133.4, 133.2 (2C), 132.7, 131.3, 131.3, 129.0 (2C), 128.9 (2C), 128.3 (2C) ppm; **IR** (KBr): ν = 3360, 3064, 3022, 1972, 1796, 1694, 1613, 1571, 1512, 1485, 1440, 1314, 1257, 1141, 1030, 1003, 982, 934, 746 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI+) m/z vypočteno pro $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{NaO}_2\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ = 320.0716, nalezeno = 320.0721.

Obecný postup pro organokatalytickou cykloadiční reakci OP12



Do roztoku odpovídajícího allenóátu **173** (0.12 mmol) v MeOH (0.5 ml) byl přidán chinidin (**QD**) (6.5 mg, 0.02 mmol). Směs byla míchána 10 min při laboratorní teplotě. Poté byl přidán odpovídající alkylidenový derivát **138** (0.1 mmol) a 2,4-DNBA (2.1 mg, 0.01 mmol). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě, dokud nezreagovala veškerá výchozí látka (dle TLC a $^1\text{H NMR}$). Zpracování reakční směsi probíhalo následovně:

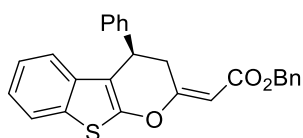
Metoda A:

Směs byla zakoncentrována na RVO a rozpuštěna v minimálním množství DCM. Surová směs byla přečištěna sloupcovou chromatografií na silikagelu (hexan/EtOAc).

Metoda B:

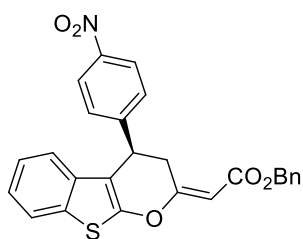
Směs byla přefiltrována přes mikrofitu S3 a sraženina byla promyta minimálním množstvím studeného (0 °C) MeOH.

Benzyl-(*R,E*)-2-(4-fenyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[4,5]thieno[2,3-*b*]pyran-2-yliden)acetát (174a)



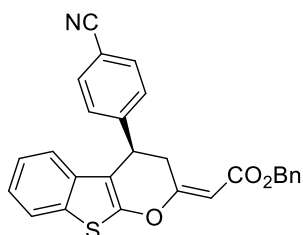
Připraveno dle obecné procedury OP12, směs **174a/175a** \geq 20:1, izolováno jako bílá pevná látka, Metoda A: 38 mg (92 %); 90 % *ee*; $[\alpha]_D = -15.4^\circ$ (c 0.6; CHCl₃), Metoda B: 30 mg (73 %); 99 % *ee*; $[\alpha]_D = -17.7^\circ$ (c 0.5; CHCl₃); (IB kolona, *n*heptan:*i*PrOH = 90:10; $t_R = 5.8$ (major.), 10.0 (minor.) min), **b.t.** = 113.6 °C, **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.80 - 7.64$ (m, 1H), 7.44 - 7.12 (m, 13H), 5.84 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.11 (q, $J = 12.5$ Hz, 2H), 4.38 (dd, $J = 6.5, 4.3$ Hz, 1H), 4.10 (dd, $J = 15.5, 4.3$ Hz, 1H), 3.36 (ddd, $J = 15.4, 6.6, 1.6$ Hz, 1H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 166.3, 165.9, 153.5, 141.4, 136.2, 136.0, 131.6, 128.7$ (2C), 128.5 (2C), 128.1, 128.0 (2C), 127.4 (2C), 127.1, 124.8, 123.4, 122.4, 120.8, 112.3, 101.7, 65.8, 36.0, 31.1 ppm; **IR** (KBr): $\nu = 3067, 3034, 2959, 2887, 2836, 1945, 1900, 1870, 1820, 1787, 1703, 1655, 1598, 1586, 1548, 1497, 1470, 1452, 1434, 1389, 1356, 1306, 1266, 1248, 1228, 1207, 1195, 1174, 1102, 1016, 1063, 1018, 988$ cm⁻¹; **HRMS** (ESI+) *m/z*: vypočteno pro C₂₆H₂₀NaO₃S⁺ [M+Na]⁺: 435.1025, nalezeno: 435.1024.

Benzyl-(*R,E*)-2-(4-(4-nitrofenyl)-3,4-dihydro-2*H*-benzo[4,5]thieno[2,3-*b*]pyran-2-yliden)acetát (174c)



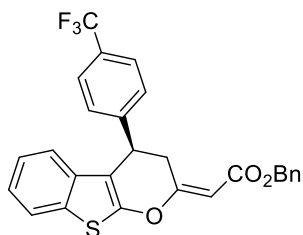
Připraveno dle obecné procedury OP12, směs **174c/175c** \geq 17:1, izolováno jako žlutá pevná látka, Metoda A: 33 mg (72 %); 75 % *ee*; $[\alpha]_D = -12.8^\circ$ (c 0.6; CHCl₃), Metoda B: 33 mg (73 %); 73 % *ee*; $[\alpha]_D = -13.6^\circ$ (c 0.3; CHCl₃); (IB kolona, *n*heptan:*i*PrOH = 90:10; $t_R = 9.8$ (minor.), 24.2 (major.) min); **b.t.** = 114 °C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.11$ (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.73 - 7.70 (m, 1H), 7.34 - 7.32 (m, 5H), 7.28 - 7.24 (m, 4H), 7.14 - 7.12 (m, 1H), 5.84 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.14 - 5.03 (m, 2H), 4.49 (dd, $J = 6.7, 3.5$ Hz, 1H), 4.24 (dd, $J = 15.3, 3.5$ Hz, 1H), 3.27 (ddd, $J = 15.4, 6.7, 1.7$ Hz, 1H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 166.1, 164.5, 154.4, 148.8, 147.1, 135.8, 135.7, 131.6, 128.5$ (2C), 128.3 (2C), 128.3, 128.1 (2C), 125.1, 124.0 (2C), 123.9, 122.7, 120.2, 110.7, 102.7, 66.0, 35.7, 30.4 ppm; **IR** (KBr): $\nu = 1712, 1655, 1601, 1583, 1524, 1467, 1437, 1386, 1350, 1299, 1269, 1204, 1159, 1102, 1021, 988, 964, 857, 752, 731, 701$ cm⁻¹; **HRMS** (ESI+) *m/z*: vypočteno pro C₂₆H₁₉NaO₅NS⁺ [M+Na]⁺: 480.0876, nalezeno: 480.0871.

Benzyl-(*R,E*)-2-(4-(4-kyanofenyl)-3,4-dihydro-2*H*-benzo[4,5]thieno[2,3-*b*]pyran-2-yliden)acetát (174l)



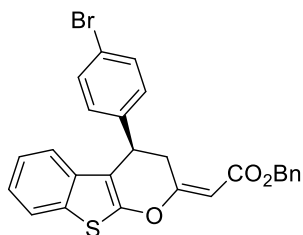
Připraveno dle obecné procedury OP12, směs **174l/175l** >20:1, izolováno jako nažloutlá pevná látka, Metoda A: 39 mg (90 %); 80 % *ee*; $[\alpha]_D = -15.1^\circ$ (c 0.3; CHCl₃), Metoda B: 16 mg (37 %); 78 % *ee*; $[\alpha]_D = -10.0^\circ$ (c 0.5; CHCl₃); (IB kolona, *n*heptan:*i*PrOH = 80:20; $t_R = 10.3$ (minor.), 25.4 (major.) min); **b.t.** = 118 °C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.81 - 7.69$ (m, 1H), 7.61 – 7.49 (m, 2H), 7.38 (qd, $J = 4.2, 2.0$ Hz, 3H), 7.34 – 7.29 (m, 4H), 7.28 – 7.22 (m, 2H), 7.21 – 7.07 (m, 1H), 5.86 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.20 – 5.02 (m, 2H), 4.45 (dd, $J = 6.6, 3.5$ Hz, 1H), 4.23 (dd, $J = 15.4, 3.6$ Hz, 1H), 3.28 (ddd, $J = 15.3, 6.6, 1.7$ Hz, 1H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 166.1, 164.7, 154.3, 146.8, 135.9, 135.7, 132.6$ (2C), 131.7, 128.6 (2C), 128.3 (3C), 128.1 (2C), 125.1, 123.9, 122.7, 120.3, 118.7, 111.2, 110.8, 102.6, 66.0, 36.0, 30.4 ppm; **IR** (KBr): $\nu = 2223, 1709, 1652, 1607, 1583, 1500, 1467, 1434, 1380, 1353, 1302, 1269, 1210, 1159, 1090, 1078, 1018, 985, 851, 764, 734, 698$ cm⁻¹; **HRMS** (ESI+) m/z : vypočteno pro C₂₇H₂₀O₃NS⁺ [M+H]⁺: 438.1158, nalezeno: 438.1154.

Benzyl-(*R,E*)-2-(4-(4-(trifluormethyl)fenyl)-3,4-dihydro-2*H*-benzo[4,5]thieno[2,3-*b*]pyran-2-yliden)acetát (174f)



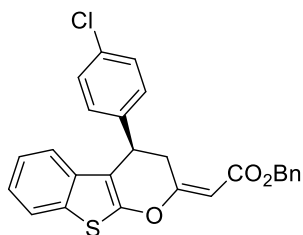
Připraveno dle obecné procedury OP12, směs **174f/175f** =15:1, izolováno jako bezbarvý olej, Metoda A: 38 mg (80 %); 84 % *ee*; $[\alpha]_D = -4.4^\circ$ (c 1.2; CHCl₃), Metoda B: 25 mg (53 %); 75 % *ee*; $[\alpha]_D = -2.1^\circ$ (c 1.0; CHCl₃); (IB kolona, *n*heptan:*i*PrOH = 90:10; $t_R = 7.0$ (minor.), 17.8 (major.) min); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.80 - 7.68$ (m, 1H), 7.60 – 7.49 (m, 2H), 7.41 – 7.27 (m, 7H), 7.24 (q, $J = 4.0, 3.5$ Hz, 2H), 7.20 – 7.07 (m, 1H), 5.85 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.21 – 5.00 (m, 2H), 4.44 (dd, $J = 6.6, 3.7$ Hz, 1H), 4.21 (dd, $J = 15.4, 3.7$ Hz, 1H), 3.29 (ddd, $J = 15.4, 6.7, 1.7$ Hz, 1H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 166.2, 165.1, 154.1, 145.5, 135.9$ (2C), 131.7, 129.4 (q, $J = 32.5$ Hz), 128.6 (2C), 128.2, 128.1 (2C), 127.8 (2C), 125.8 (q, $J = 3.8$ Hz, 2C), 125.0, 123.8 (q, $J = 272.2$ Hz) 123.8, 122.6, 120.5, 111.3, 102.3, 66.0, 35.8, 30.7 ppm; **¹⁹F NMR** (376 MHz, CDCl₃): $\delta = -62.40$ ppm; **IR** (KBr): $\nu = 3067, 3034, 2956, 1712, 1655, 1622, 1586, 1556, 1494, 1467, 1440, 1416, 1383, 1356, 1323, 1269, 1198, 1162, 1105, 1069, 1015, 988, 845, 761, 731, 701, 609$ cm⁻¹; **HRMS** (ESI+) m/z : vypočteno pro C₂₇H₂₀O₃F₃S⁺ [M+H]⁺: 481.1080, nalezeno: 481.1076.

Benzyl-(*R,E*)-2-(4-(4-bromfenyl)-3,4-dihydro-2*H*-benzo[4,5]thieno[2,3-*b*]pyran-2-yliden)acetát (174g)



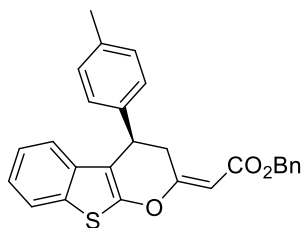
Připraveno dle obecné procedury OP12, směs **174g/175g** =20:1, izolováno jako nažloutlá pevná látka, Metoda A: 42 mg (86 %); 86 % *ee*; $[\alpha]_D = -9.5^\circ$ (c 0.6; CHCl₃), Metoda B: 26 mg (53 %); 90 % *ee*; $[\alpha]_D = -12.0^\circ$ (c 0.8; CHCl₃); (IB kolona, *n*heptan:*i*PrOH = 90:10; $t_R = 7.2$ (minor.), 15.2 (major.) min); **b.t.** = 127 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.71 - 7.67$ (m, 1H), 7.39 – 7.28 (m, 7H), 7.24 – 7.22 (m, 2H), 7.15 – 7.13 (m, 1H), 7.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.82 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.14 – 5.06 (m, 2H), 4.33 (dd, $J = 6.5, 3.8$ Hz, 1H), 4.12 (dd, $J = 15.4, 3.8$ Hz, 1H), 3.26 (ddd, $J = 15.4, 6.6, 1.7$ Hz, 1H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 166.2, 165.3, 153.8, 140.4, 136.0$ (2C), 131.8 (2C), 131.6, 129.1 (2C), 128.6 (2C), 128.2, 128.0 (2C), 124.9, 123.6, 122.5, 121.0, 120.6, 111.6, 102.1, 65.9, 35.5, 30.8 ppm; IR (KBr): $\nu = 3064, 3031, 2926, 2893, 2857, 1948, 1903, 1867, 1826, 1784, 1691, 1646, 1604, 1580, 1491, 1461, 1431, 1377, 1347, 1311, 1269, 1237, 1204, 1162, 1111, 1078, 1024, 1009, 952, 920, 869, 851, 812, 764, 740, 692$ cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z*: vypočteno pro C₂₆H₂₀BrO₃S⁺ [M+H]⁺: 491.0311, nalezeno: 491.0306.

Benzyl-(*R,E*)-2-(4-(4-chlorfenyl)-3,4-dihydro-2*H*-benzo[4,5]thieno[2,3-*b*]pyran-2-yliden)acetát (174m)



Připraveno dle obecné procedury OP12, směs **174m/175m** >20:1, izolováno jako bílá pevná látka, Metoda A: 37 mg (82 %); 88 % *ee*; $[\alpha]_D = -12.5^\circ$ (c 0.8; CHCl₃), Metoda B: 28 mg (63 %); 93 % *ee*; $[\alpha]_D = -14.7^\circ$ (c 0.9; CHCl₃); (IB kolona, *n*heptan:*i*PrOH = 90:10; $t_R = 6.5$ (minor.), 14.0 (major.) min); **b.t.** = 122 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.70$ (dd, $J = 5.9, 3.1$ Hz, 1H), 7.39 – 7.29 (m, 5H), 7.25 – 7.21 (m, 4H), 7.17 – 7.14 (m, 1H), 7.10 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.83 (s, 1H), 5.12 – 5.07 (m, 2H), 4.35 (dd, $J = 6.3, 3.8$ Hz, 1H), 4.13 (dd, $J = 15.4, 3.8$ Hz, 1H), 3.27 (dd, $J = 15.9, 7.1$ Hz, 1H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 166.2, 165.4, 153.8, 139.9, 136.0, 132.9, 131.7, 128.9$ (2C), 128.8 (2C), 128.6 (2C), 128.2, 128.1 (2C), 124.9, 123.7, 122.6, 120.6, 111.7, 102.1, 65.9, 35.4, 30.9 ppm; IR (KBr): $\nu = 1700, 1646, 1595, 1580, 1551, 1491, 1461, 1431, 1383, 1350, 1311, 1269, 1204, 1156, 1108, 1021, 955, 920, 860, 758, 740$ cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z*: vypočteno pro C₂₆H₁₉NaO₃ClS⁺ [M+Na]⁺: 469.0636, nalezeno: 469.0631.

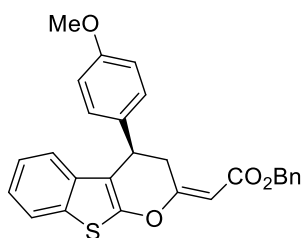
Benzyl-(*R,E*)-2-(4-(*p*-tolyl)-3,4-dihydro-2*H*-benzo[4,5]thieno[2,3-*b*]pyran-2-yliden)acetát (174h)



Připraveno dle obecné procedury OP12, směs **174h/175h** >20:1, izolováno jako nahnědlá pevná látka, Metoda A: 41 mg (95 %); 89 % *ee*; $[\alpha]_D = -26.8^\circ$ (c 0.5; CHCl₃), Metoda B: 33 mg (77 %); 89 % *ee*; (IB kolona, *n*heptan:*i*PrOH = 90:10; $t_R = 5.5$ (minor.), 8.9 (major.) min); **b.t.** = 119 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.68$ (dq, $J = 5.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.41 –

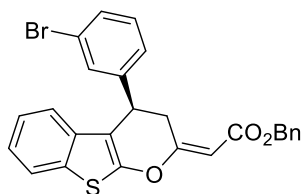
7.28 (m, 5H), 7.24 – 7.11 (m, 3H), 7.06 (s, 4H), 5.81 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.18 – 5.04 (m, 2H), 4.33 (dd, $J = 6.5, 4.2$ Hz, 1H), 4.07 (dd, $J = 15.4, 4.2$ Hz, 1H), 3.31 (ddd, $J = 15.4, 6.5, 1.6$ Hz, 1H), 2.30 (s, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.3, 166.0, 153.3, 138.4, 136.6, 136.3, 136.1, 131.6, 129.4$ (2C), 128.5 (2C), 128.1 (2C), 128.0, 127.2 (2C), 124.7, 123.4, 122.4, 120.9, 112.5, 101.6, 65.8, 35.6, 31.2, 21.1 ppm; **IR** (KBr): $\nu = 3052, 3025, 2917, 1712, 1652, 1571, 1545, 1515, 1461, 1437, 1380, 1347, 1266, 1204, 1165, 1102, 1075, 1024, 976, 929, 866, 848, 740, 725$ cm^{-1} ; **HRMS** (ESI+) m/z : vypočteno pro $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{NaO}_3\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 449.1182, nalezeno: 449.1178.

Benzyl-(*R,E*)-2-(4-(4-methoxyfenyl)-3,4-dihydro-2*H*-benzo[4,5]thieno[2,3-*b*]pyran-2-yliden)acetát (174n)



Připraveno dle obecné procedury OP12, směs **174n/175n** >20:1, izolováno jako bílá pevná látka, Metoda A: 40 mg (90 %); 85 % *ee*; $[\alpha]_{\text{D}} = -20.9^\circ$ (c 0.4; CHCl_3), Metoda B: 27 mg (62 %); 85 % *ee*; $[\alpha]_{\text{D}} = -17.3^\circ$ (c 0.7; CHCl_3); (IB kolona, *n*heptan:*i*PrOH = 90:10; $t_{\text{R}} = 7.1$ (minor.), 10.8 (major.) min); **b.t.** = 143 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.70 - 7.66$ (m, 1H), 7.37 – 7.28 (m, 5H), 7.23 – 7.18 (m, 2H), 7.17 – 7.14 (m, 1H), 7.08 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.79 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.80 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 5.10 (q, $J = 12.5$ Hz, 2H), 4.32 (dd, $J = 6.5, 4.1$ Hz, 1H), 4.06 (dd, $J = 15.4, 4.2$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.30 (ddd, $J = 15.4, 6.5, 1.6$ Hz, 1H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.3, 166.1, 158.6, 153.4, 136.3, 136.1, 133.5, 131.6, 128.5$ (2C), 128.4 (2C), 128.1, 128.0 (2C), 124.8, 123.4, 122.4, 120.9, 114.0 (2C), 112.6, 101.7, 65.8, 55.2, 35.3, 31.3 ppm; **IR** (KBr): $\nu = 3061, 3040, 2998, 2950, 2929, 2899, 2642, 1709, 1655, 1613, 1583, 1548, 1509, 1461, 1440, 1386, 1356, 1302, 1254, 1216, 1156, 1105, 1078, 1036, 1027, 985, 848, 836, 758, 737, 695$ cm^{-1} ; **HRMS** (ESI+) m/z : vypočteno pro $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{NaO}_4\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 465.1131, nalezeno: 465.1129.

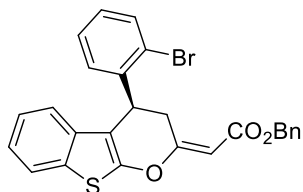
Benzyl-(*R,E*)-2-(4-(3-bromfenyl)-3,4-dihydro-2*H*-benzo[4,5]thieno[2,3-*b*]pyran-2-yliden)acetát (174o)



Připraveno dle obecné procedury OP12, směs **174o/175o** >20:1, izolováno jako žlutá pevná látka, Metoda A: 46 mg (94 %); 85 % *ee*; $[\alpha]_{\text{D}} = -26.3^\circ$ (c 0.5; CHCl_3), Metoda B: 31 mg (63 %); 86 % *ee*; $[\alpha]_{\text{D}} = 23.5^\circ$ (c 1.5; CHCl_3); (IB kolona, *n*heptan:*i*PrOH = 90:10; $t_{\text{R}} = 6.2$ (minor.), 12.4 (major.) min); **b.t.** = 132 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.71 - 7.69$ (m, 1H), 7.39 – 7.30 (m, 7H), 7.25 – 7.22 (m, 2H), 7.16 – 7.09 (m, 3H), 5.85 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.16 – 5.08 (m, 2H), 4.33 (dd, $J = 6.6, 4.0$ Hz, 1H), 4.08 (dd, $J = 15.5, 4.0$ Hz, 1H), 3.31 (ddd, $J = 15.5, 6.6, 1.6$ Hz, 1H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.16, 165.14, 153.90, 143.81, 135.95, 135.89, 131.59, 130.42, 130.35, 130.29, 128.52$ (2C), 128.11, 128.01 (2C), 126.06, 124.90, 123.62, 122.75, 122.50, 120.62, 111.37, 102.14, 65.91, 35.70, 30.89 ppm; **IR** (KBr): $\nu = 3061, 3034, 2950, 2932, 1712, 1658, 1586, 1464, 1434, 1386, 1356, 1299,$

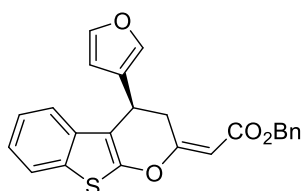
1266, 1216, 1156, 1102, 1072, 1021, 997, 929, 851, 788, 755, 734, 692 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI+) m/z : vypočteno pro $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{BrO}_3\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 491.0311, nalezeno: 491.0303.

Benzyl-(*R,E*)-2-(4-(2-bromfenyl)-3,4-dihydro-2*H*-benzo[4,5]thieno[2,3-*b*]pyran-2-yliden)acetát (174p)



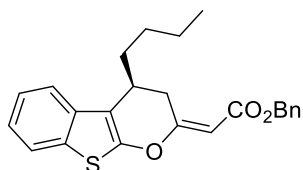
Připraveno dle obecné procedury OP12, směs **174p/175p** = 6:1, izolováno jako bílá voskovitá látka, Metoda A: 29 mg (58 %); 89 % *ee*; $[\alpha]_{\text{D}} = -11.0^\circ$ (c 0.3; CHCl_3), Metoda B: 21 mg (42 %); 88 % *ee*; $[\alpha]_{\text{D}} = -13.5^\circ$ (c 1.1; CHCl_3); (IA kolona, *n*heptan:*i*PrOH = 97:3; $t_{\text{R}} = 6.1$ (major.), 7.7 (minor.) min); **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.71 - 7.67$ (m, 1H), 7.63 – 7.61 (m, 1H), 7.36 – 7.31 (m, 3H), 7.28 – 7.26 (m, 2H), 7.23 – 7.21 (m, 2H), 7.16 – 7.14 (m, 1H), 7.11 – 7.06 (m, 2H), 6.85 – 6.82 (m, 1H), 5.83 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.13 – 5.02 (m, 2H), 4.89 (dd, $J = 6.9, 3.3$ Hz, 1H), 4.18 (dd, $J = 15.5, 3.2$ Hz, 1H), 3.21 (ddd, $J = 15.5, 6.9, 1.7$ Hz, 1H) ppm; **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.0, 165.0, 154.3, 140.0, 136.0, 135.8, 133.2, 131.6, 128.9, 128.7, 128.5$ (2C), 128.1, 128.0 (2C), 127.7, 124.9, 123.7, 123.7, 122.4, 120.7, 111.4, 102.6, 65.9, 35.2, 29.4 ppm; **IR** (KBr): $\nu = 3072, 3032, 2962, 2937, 2890, 1692, 1649, 1574, 1494, 1462, 1437, 1383, 1352, 1312, 1278, 1208, 1154, 1112, 1075, 1029, 1002, 957, 926, 856, 761, 743, 695$ cm^{-1} ; **HRMS** (ESI+) m/z : vypočteno pro $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{BrO}_3\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 491.0311, nalezeno: 491.0304.

Benzyl-(*R,E*)-2-(4-(furan-3-yl)-3,4-dihydro-2*H*-benzo[4,5]thieno[2,3-*b*]pyran-2-yliden)acetát (174q)



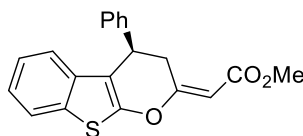
Připraveno dle obecné procedury OP12, směs **174q/175q** >20:1, izolováno jako žlutý olej, Metoda A: 33 mg (82 %); 66 % *ee*; $[\alpha]_{\text{D}} = -19.6^\circ$ (c 1.1; CHCl_3), Metoda B: 19 mg (46 %); 66 % *ee*; $[\alpha]_{\text{D}} = -15.3^\circ$ (c 0.7; CHCl_3); (IB kolona, *n*heptan:*i*PrOH = 90:10; $t_{\text{R}} = 6.3$ (minor.), 10.6 (major.) min); **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.69$ (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 1H), 7.43 – 7.21 (m, 8H), 6.24 (dd, $J = 3.2, 1.9$ Hz, 1H), 6.03 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.86 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.28 – 5.10 (m, 2H), 4.47 (dt, $J = 11.7, 3.4$ Hz, 2H), 3.10 (ddd, $J = 16.1, 7.0, 1.7$ Hz, 1H) ppm; **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.5, 165.8, 153.9, 153.5, 142.1, 136.2, 136.1, 131.5, 128.6$ (2C), 128.2, 128.1 (2C), 125.0, 123.6, 122.4, 120.63, 110.5, 110.2, 106.3, 101.9, 66.0, 29.6, 27.5 ppm; **IR** (KBr): $\nu = 3061, 3031, 2959, 2929, 1712, 1661, 1601, 1586, 1553, 1503, 1467, 1437, 1383, 1350, 1308, 1269, 1210, 1171, 1156, 1144, 1105, 1021, 994, 958, 931, 917, 887, 854, 812, 761, 737, 701$ cm^{-1} ; **HRMS** (ESI+) m/z : vypočteno pro $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{NaO}_4\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 425.0818, nalezeno: 425.0813.

Benzyl-(*S,E*)-2-(4-propyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[4,5]thieno[2,3-*b*]pyran-2-yliden)acetát (174r)



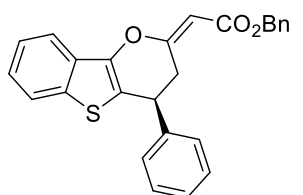
Připraveno dle obecné procedury OP12, směs **174r/175r** = 20:1, izolováno jako nažloutlý olej, Metoda A: 14 mg (36 %); 89 % *ee*; $[\alpha]_D = 121.8^\circ$ (c 0.4; CHCl₃), Metoda B: nekystalizovalo; (IB kolona, *n*heptan:*i*PrOH = 90:10; $t_R = 4.6$ (minor.), 5.9 (major.) min); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.68$ (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.40 – 7.33 (m, 6H), 7.24 – 7.21 (m, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.26 – 5.15 (m, 2H), 4.32 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 3.20 – 3.13 (m, 1H), 2.59 (dd, $J = 15.4, 6.1$ Hz, 1H), 1.62 – 1.40 (m, 4H), 0.91 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 167.3, 166.8, 152.0, 136.5, 136.2, 131.7, 128.6$ (2C), 128.14, 128.13 (2C), 124.7, 123.2, 122.5, 120.1, 115.2, 101.4, 65.9, 36.8, 29.7, 27.2, 20.6, 14.1 ppm; IR (KBr): $\nu = 3082, 3063, 3051, 2953, 2871, 1712, 1643, 1602, 1588, 1547, 1501, 1467, 1422, 1365, 1315, 1288, 1278, 1203, 1186, 1175, 1155, 1124, 1069, 1056, 1024, 1007$ cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z*: vypočteno pro C₂₃H₂₂NaO₃S⁺ [M+H]⁺: 379.1362, nalezeno: 379.1361.

Methyl-(*R,E*)-2-(4-fenyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[4,5]thieno[2,3-*b*]pyran-2-yliden)acetát (174s)



Připraveno Vojtěchem Dočkalem dle obecné procedury OP12, směs **174s/175s** >20:1, izolováno jako pevná bílá látka, Metoda A: 28 mg (83 %); 89 % *ee*; $[\alpha]_D = -26.0^\circ$ (c 1.0; CHCl₃), Metoda B: 21 mg (62 %); 98 % *ee*; $[\alpha]_D = -45.5^\circ$ (c 0.5; CHCl₃); (IB kolona, *n*heptan:*i*PrOH = 90:10; $t_R = 5.0$ (minor.), 9.1 (major.) min); **b.t.** = 132 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.73 - 7.66$ (m, 1H), 7.34 – 7.23 (m, 3H), 7.23 – 7.18 (m, 4H), 7.17 – 7.12 (m, 1H), 5.77 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 4.37 (dd, $J = 6.6, 4.3$ Hz, 1H), 4.08 (dd, $J = 15.5, 4.3$ Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.35 (ddd, $J = 15.5, 6.6, 1.6$ Hz, 1H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 166.9, 165.6, 153.5, 141.4, 136.2, 131.6, 128.7$ (2C), 127.4, 127.1 (2C), 124.8, 123.4, 122.4, 120.8, 112.3, 101.5, 51.2, 36.0, 31.0 ppm; IR (KBr): $\nu = 3070, 3061, 3028, 3016, 2995, 2950, 2884, 2833, 1709, 1640, 1601, 1574, 1548, 1500, 1464, 1434, 1356, 1317, 1287, 1269, 1201, 1180, 1156, 1114, 1069, 1024, 1009$ cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z*: vypočteno pro C₂₀H₁₆NaO₃S [M+Na]⁺: 359.0709, nalezeno: 359.0712.

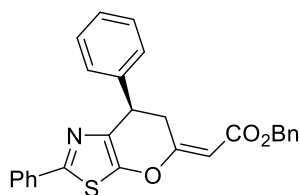
Benzyl-(*S,E*)-2-(4-fenyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[4,5]thieno[3,2-*b*]pyran-2-yliden)acetát (174u)



Připraveno dle obecné procedury OP12, reakce probíhala 40 hodin, směs **174u/175u** >20:1, izolováno jako žlutá voskovitá látka, Metoda A: 40 mg (52 %); 98 % *ee*; $[\alpha]_D = -108.5^\circ$ (c 0.5; CHCl₃), Metoda B: 27 mg (49 %); 98 % *ee*; $[\alpha]_D = -103.8^\circ$ (c 0.3; CHCl₃); (IB kolona, *n*heptan:*i*PrOH = 90:10; $t_R = 6.2$ (minor.), 7.2 (major.) min); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.77$ (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.42 – 7.38 (m, 1H), 7.37 – 7.29 (m, 10H), 7.28 – 7.25 (m, 1H),

5.89 (s, 1H), 5.17 – 5.10 (m, 2H), 4.34 (dd, $J = 7.5, 5.9$ Hz, 1H), 3.87 (ddd, $J = 15.4, 5.9, 1.0$ Hz, 1H), 3.66 (ddd, $J = 15.3, 7.5, 1.0$ Hz, 1H) ppm; ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.8, 166.0, 141.6, 136.4, 136.2, 130.1, 129.1, 128.7$ (2C), 128.5 (2C), 128.1, 128.0 (2C), 127.5 (2C), 127.5, 125.1, 124.4, 122.8, 119.8, 117.8, 100.4, 65.7, 37.6, 31.9 ppm; IR (KBr): $\nu = 3064, 3031, 2950, 2929, 2854, 1706, 1646, 1589, 1548, 1500, 1437, 1374, 1353, 1296, 1263, 1216, 1174, 1123, 1081, 1060, 1027, 970, 920, 845, 755, 728, 695, 674$ cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z : vypočteno pro $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 413.1206, nalezeno: 413.1202.

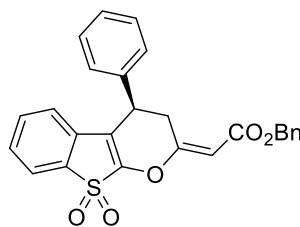
Benzyl (R,E)-2-(2,7-difenyl-6,7-dihydro-5H-pyrano[3,2-d]thiazol-5-yliden)acetát (174w)



Připraveno dle obecné procedury OP12, reakce probíhala 10 hodin, směs **174w/175w** >20:1, izolováno jako pevná bílá látka, Metoda A: 40 mg (92 %); 87 % *ee*; $[\alpha]_{\text{D}} = 5.3^\circ$ (c 0.8; CHCl_3), Metoda B: 18 mg (42 %); 98 % *ee*; $[\alpha]_{\text{D}} = 7.7^\circ$ (c 0.3; CHCl_3); (IB kolona, *n*heptan:*i*PrOH = 80:20; $t_{\text{R}} = 5.9$ (minor.), 29.2 (major.) min); **b.t.** = 127 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.87 - 7.75$ (m, 2H), 7.43 – 7.27 (m, 10H), 7.26 – 7.20 (m, 3H), 5.82 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 5.22 – 5.07 (m, 2H), 4.45 (dd, $J = 6.4, 4.2$ Hz, 1H), 4.18 (dd, $J = 15.6, 4.3$ Hz, 1H), 3.33 (ddd, $J = 15.7, 6.5, 1.6$ Hz, 1H) ppm; ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.2, 165.5, 155.5, 149.4, 141.0, 136.0, 135.6, 133.6, 129.7, 128.9$ (2C), 128.6 (2C), 128.5 (2C), 128.1 (3C), 127.4 (2C), 127.0, 125.8 (2C), 101.9, 65.9, 37.9, 30.5 ppm; IR (KBr): $\nu = 3028, 3004, 2956, 2893, 2854, 1715, 1655, 1559, 1491, 1467, 1452, 1383, 1347, 1242, 1159, 1099, 1024, 994, 961, 943, 920, 857, 764, 746, 701$ cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z : vypočteno pro $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{NS}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 440.1315, nalezeno: 440.1307.

Následné transformace

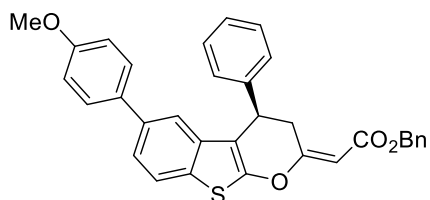
Benzyl (R,E)-2-(9,9-dioxido-4-fenyl-3,4-dihydro-2H-benzo[4,5]thieno[2,3-b]pyran-2-yliden)acetát (184)



*m*CPBA (190 mg, 0.44 mmol, 40 % w/w) byla přidána k roztoku **174a** (82.6 mg, 0.20 mmol) v DCM (4 ml) za míchání při laboratorní teplotě. Reakční směs byla míchána při stejné teplotě 24 hodin. Poté byla organická fáze směsi promyta nasyc. NaHCO_3 (2 × 2 ml), nasyc. NaCl (2 ml), vysušena (MgSO_4) a zakoncentrována na RVO. Surová směs byla přečištěna sloupcovou chromatografií na silikagelu (hexan/EtOAc) za zisku žluté pevné látky (34 mg, 77 %); 99 % *ee* (IB kolona, *n*heptan:*i*PrOH = 60:40; $t_{\text{R}} = 8.1$ (minor.), 14.3 (major.) min), $[\alpha]_{\text{D}} = -78.9$ ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$); **b.t.** = 175 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.64$ (dd, $J = 5.6, 3.0$ Hz, 1H), 7.37 – 7.28 (m, 10H), 7.23 – 7.21 (m, 2H), 6.85 (dd, $J = 5.7, 3.0$ Hz, 1H), 5.99 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 5.09 (q, $J = 12.4$ Hz, 2H), 4.13 (dd, $J = 6.7, 4.2$ Hz, 1H), 3.94 (dd, $J = 15.7, 4.3$ Hz, 1H), 3.34 (ddd, $J = 15.7, 6.6, 1.6$ Hz, 1H) ppm;

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 165.5, 162.9, 148.9, 138.6, 135.6, 133.8, 132.6, 129.4, 129.24 (2C), 128.6, 128.5 (2C), 128.2, 128.02, 127.99 (2C), 127.3 (2C), 121.8, 121.2, 114.7, 104.8, 66.2, 35.1, 30.6 ppm; IR (KBr): ν = 3070, 3037, 2666, 2612, 2558, 1718, 1652, 1589, 1580, 1500, 1467, 1449, 1425, 1383, 1350, 1311, 1284, 1266, 1213, 1156, 1096, 1042, 1018, 982, 937, 851, 767, 752, 734, 707, 659 cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z : vypočteno pro $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{NaO}_3\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 445.1104, nalezeno: 445.1104.

Benzyl **(*R,E*)-2-(6-(4-methoxyfenyl)-4-fenyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[4,5]thieno[2,3-*b*]pyran-2-yliden)acetát (186)**



Boronová kyselina **185** (7.4 mg, 0.05 mmol), **174x** (19.5 mg, 0.04 mmol), chlorid (1,1'-bis(difénylfosfino) ferrocen)palladnatý (2.9 mg, 0.004 mmol) a bezvodý KOAc (15.7 mg, 0.16 mmol) byly vloženy do vyžihané Schlenkovy zkumavky pod proudem argonu a rozpuštěny v odplyněném suchém 1,4-dioxanu (0.4 mL). Reakční směs byla míchána při 110 °C v uzavřené aparatuře. Poté byla směs přefiltrována přes smotek vaty a filtrát byl odpařen na RVO. Surová směs byla přečištěna sloupcovou chromatografií na silikagelu (hexan/EtOAc). Produkt byl izolován jako bílá pevná látka (10 mg, 48 %), 90% *ee* (IA kolona, *n*heptan:*i*PrOH = 97:3; t_{R} = 9.7 (minor.), 18.6 (major.) min), $[\alpha]_{\text{D}} = 122.6$ (c 0.3; CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.73 (dd, J = 8.3, 0.6 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.41 – 7.19 (m, 13H), 6.94 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.84 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.12 (q, J = 12.5 Hz, 2H), 4.43 (dd, J = 6.4, 4.4 Hz, 1H), 4.11 (dd, J = 15.4, 4.5 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.40 (ddd, J = 15.4, 6.5, 1.6 Hz, 1H) ppm; ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 166.3, 165.9, 159.1, 154.0, 141.3, 137.9, 136.7, 136.1, 133.7, 130.1, 128.7 (2C), 128.5 (2C), 128.2 (2C), 128.1, 128.0 (2C), 127.5 (2C), 127.1, 122.7, 122.6, 118.9, 114.2 (2C), 112.5, 101.7, 65.8, 55.3, 36.1, 31.1 ppm; IR (KBr): ν = 3025, 2962, 2932, 2839, 1715, 1658, 1610, 1589, 1539, 1494, 1449, 1356, 1299, 1272, 1254, 1210, 1186, 1156, 1096, 1039, 1024, 988, 961 cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z : vypočteno pro $\text{C}_{33}\text{H}_{26}\text{NaO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 541.1439, nalezeno: 541.1444.

Literatura

- ¹ Libavius, A. *Alchemia*; Johannes Sautrius: Frankfurt, 1597.
- ² Berzelius, J. J. *Årsberöttelsen om framsteg i fysik och kemi*; Royal Swedish Academy of Sciences: Stockholm, Sweden, 1835; strana 245.
- ³ Lindström, B.; Pettersson, L. J. *CATTECH* **2003**, 7, 130.
- ⁴ List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. III. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395.
- ⁵ Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4243.
- ⁶ MacMillan, D. W. C. *Nature* **2008**, 455, 304.
- ⁷ List, B. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5413.
- ⁸ List, B. *Synlett*, **2001**, 1675.
- ⁹ Erkkilae, A.; Majander, I.; Pihko, P. M. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5416.
- ¹⁰ Brazier, J. B.; Tomkinson, N. C. O. *Top. Curr. Chem.* **2010**, 291, 281.
- ¹¹ Jen, W. S.; Wiener, J. J. M.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9874.
- ¹² Mannich, C.; Davidsen, H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1936**, 69, 2106.
- ¹³ Stork, G.; Brizzolara, A.; Landesman, H.; Szmuszkovicz, J.; Terrell, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 207.
- ¹⁴ Kempf, B.; Hampel, N.; Ofial, A. R.; Mayr, H. *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 2209.
- ¹⁵ Brown, H. C.; Brewster, J. H.; Shechter, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 467.
- ¹⁶ Pihko, P. M.; Majander, I.; Erkkilae, A. *Top. Curr. Chem.* **2010**, 291, 29.
- ¹⁷ Peng, F.; Shao, Z. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2008**, 285, 1.
- ¹⁸ Xu, L.-W.; Luo, J.; Lu, Y. *Chem. Commun.* **2009**, 14, 1807.
- ¹⁹ Vanlaldinpuia, K.; Bora, P.; Bez, G. *J. Chem. Sci.* **2017**, 129, 301.
- ²⁰ Sakakura, A.; Suzuki, K.; Nakano, K.; Ishihara, K. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2229.
- ²¹ Sakakura, A.; Suzuki, K.; Ishihara, K. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 2457.
- ²² Chen, W.; Du, W.; Yue, L.; Li, R.; Wu, Y.; Ding, L.-S.; Chen, Y.-C. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 816.
- ²³ Bartoli, G.; Bosco, M.; Carlone, A.; Pesciaioli, F.; Sambri, L.; Melchiorre, P. *Org. Lett.* **2007**, 9, 1403.
- ²⁴ Ishihara, K.; Nakano, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 10504.
- ²⁵ Tanaka, F.; Thayumanavan, R.; Mase N.; Barbas III, C. F. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 325.
- ²⁶ Pizzarello, S.; Weber, A. L. *Science* **2004**, 303, 1151.
- ²⁷ Amedjkouh, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 1411.
- ²⁸ (a) Córdova, A.; Zou, W.; Ibrahim, I.; Reyes, E.; Engqvist M.; Liao, W.-W. *Chem. Commun.* **2005**, 3586; (b) Córdova, A.; Zou, W.; Dziejczak, P.; Ibrahim, I.; Reyes, E.; Xu, Y. *Chem.–Eur. J.* **2006**, 12, 5383; (c) Bassan, A.; Zou, W.; Reyes, E.; Himo, F.; Córdova, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 7028.
- ²⁹ (a) Xie, J. W.; Chen, W.; Li, R.; Zeng, M.; Du, W.; Yue, L.; Chen, Y. C.; Wu, Y.; Zhu J.; Deng, J. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 389; (b) Chen, W.; Du, W.; Yue, L.; Li, R.; Wu, Y.; Ding, L. S.; Chen, Y. C. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 816.
- ³⁰ Bartoli, G.; Bosco, M.; Carlone, A.; Pesciaioli, F.; Sambri, L.; Melchiorre, P. *Org. Lett.* **2007**, 9, 1403.
- ³¹ Melchiorre, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 9748; (b) Moyano, A.; Rios, R. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 4703; (c) Jiang, L.; Chen, Y. C. *Catal. Sci. Technol.* **2011**, 1, 354; (d) Yeboah, E. M. O.; Yeboah, S. O.; Singh, G. S. *Tetrahedron* **2011**, 67, 1725; (e) Marcelli, T.; Hiemstra, H. *Synthesis* **2010**, 1229; (f) Alba, A. N.; Companyo, X.;

- Viciano, M.; Rios, R. *Curr. Org. Chem.* **2009**, *13*, 1432; (g) Bartoli, G.; Melchiorre, P. *Synlett* **2008**, 1759.
- ³² Prakash, G. K.; Wang, F.; Zhang, Z.; Ni, C. F.; Haiges, R.; Olah, G. A. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3260.
- ³³ Liu, W. J.; Mei, D. S.; Wang, W.; Duan, W. H. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3791.
- ³⁴ Tian, X.; Liu, Y. K.; Melchiorre, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 6439.
- ³⁵ Liu, L.; Wu, D. Y.; Li, X. M.; Wang, S. N.; Wang, W. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1692.
- ³⁶ Palomo, C.; Oiarbide, M.; Lopez, R. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 632.
- ³⁷ Morrill, L. C.; Smith, A. D. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 6214.
- ³⁸ (a) Ooi, T.; Maruoka, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 4222. (b) Shirakawa, S.; Maruoka, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 4312.
- ³⁹ (a) Bandar, J.; Lambert, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5552; (b) Krawczyk, M.; Dziegielewski, M.; Deredas, D.; Albrecht, A.; Albrecht, Ł. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 10268.
- ⁴⁰ Abbasov, M. E.; Romo, D. *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 1318.
- ⁴¹ Vellalath, S.; Romo, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 13934.
- ⁴² Nantermet, P. G.; Barrow, J. C.; Selnick, H. G.; Homnick, C. F.; Freidinger, R. M.; Chang, R. S. L.; O'Malley, S. S.; Reiss, D. R.; Broten, T. P.; Ransom, R. W.; Pettibone, J. D.; Olah, T.; Forrayd, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1625.
- ⁴³ France, S.; Guerin, D. J.; Miller, S. J.; Lectka, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2985.
- ⁴⁴ Samtleben, R.; Pracejus, H. *J. Prakt. Chem.* **1972**, *314*, 157.
- ⁴⁵ Zhu, C.; Shen, X.; Nelson, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5352.
- ⁴⁶ Taggi, A. E.; Hafez, A. M.; Wack, H.; Young, B.; Ferraris, D.; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6626.
- ⁴⁷ Hafez, A. M.; Taggi, A. E.; Wack, H.; Esterbrook, J.; Lectka, T. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2049.
- ⁴⁸ Jiang, K.; Chen, Y.-C. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2049.
- ⁴⁹ Papageorgiou, C. D.; Ley, S. V.; Gaunt, M. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 828.
- ⁵⁰ Waser, M.; Herchl, R.; Müller, N. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 2170.
- ⁵¹ Osyanin, V. A.; Osipov, D. V.; Klimochkin, Y. N. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5505.
- ⁵² Johansson, C. C. C.; Bremeyer, N.; Ley, S. V.; Owen, D. R.; Smith, S. C.; Gaunt, M. *J. Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 6024.
- ⁵³ Gaunt, M. J.; Johansson, C. C. C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5596.
- ⁵⁴ Spivey, A. C.; Arseniyadis, S. *Top. Curr. Chem.* **2010**, *291*, 233.
- ⁵⁵ Shi, M.; Xu, Y.-M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 4507; (b) Shi, M.; Xu, Y.-M.; Shi, Y.-L. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 1794.
- ⁵⁶ Vedejs, E.; Denmark, S. E. *Lewis Base Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, 2016.
- ⁵⁷ Lin, A.; Mao, H.; Zhu, X.; Ge, H.; Tan, R.; Zhu, C.; Cheng, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3301.
- ⁵⁸ Zhang, C.; Lu, X. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2906.
- ⁵⁹ Huang, G.-T.; Lankau, T.; Yu, C.-H. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1700.
- ⁶⁰ Shi, M.; Wei, Y.; Zhao, M.-X.; Zhang, J. *Organocatalytic Cycloadditions for Synthesis of Carbo- and Heterocycles*, Wiley-VCH, Weinheim, 2018.
- ⁶¹ López, F.; Mascareñas, J. L. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2904.
- ⁶² Wang, Z.; Xub, X.; Kwon, O. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2927.
- ⁶³ Zhang, S.; Luo, Y.-C.; Hu, X.-Q.; Wang, Z.-Y.; Liang, Y.-M.; Xu, P.-F. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 7288.
- ⁶⁴ Connon, S. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5418.

- ⁶⁵ Takemoto, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4299.
- ⁶⁶ Taylor, M.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520.
- ⁶⁷ Doyle, A.; Jacobsen, E. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713.
- ⁶⁸ (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; (d) Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520; (e) Zhang, Z.; Schreiner, P. R. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1187; (f) Sohtome, Y.; Nagasawa, K. *Synlett* **2010**, *1*.
- ⁶⁹ (a) Kacprazk, K.; Gawronski, J. *Synthesis* **2001**, *7*, 961; (b) Dalko, P.; Moisan, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138; (c) Marcelli, T.; van Maarseveen, J. H.; Hiemstra, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7496.
- ⁷⁰ Dijkstra, G. D. H.; Kellogg, R. M.; Wynberg, H.; Svendsen, J. S.; Marko, I.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *111*, 8069.
- ⁷¹ Li, B.-J.; Jiang, L.; Liu, M.; Chen, Y.-C.; Ding, L.-S.; Wu, Y. *Synlett* **2005**, 603.
- ⁷² Vakulya, B.; Varga, S.; Csámpai, A.; Soós, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1967.
- ⁷³ McCooey, S. H.; Connon, S. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 6367.
- ⁷⁴ Ye, J.; Dixon, D. J.; Hynes, P. S. *Chem. Commun.* **2005**, 4481.
- ⁷⁵ (a) Jakab, G.; Tancon, C.; Zhang, Z.; Lippert, K. M.; Schreiner, P. R. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1724; (b) Grayson, M. N. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 4396.
- ⁷⁶ Sigman, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901.
- ⁷⁷ Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672.
- ⁷⁸ Bartoli, G.; Bosco, M.; Carlone, A.; Cavalli, A.; Locatelli, M.; Mazzanti, A.; Ricca, P.; Sambri, L.; Melchiorre, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 4966.
- ⁷⁹ Wang, J.; Li, H.; Zu, L.; Wang, W. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4713.
- ⁸⁰ Shim, J. H.; Hong, Y.; Kim, J. H.; Kim, H. S.; Ha, D.-C. *Catalysts* **2021**, *11*, 1134.
- ⁸¹ Karahan, S.; Tanyeli, C. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 479.
- ⁸² Zhang, M.L.; Yue, D. F.; Wang, Z. H. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 295.
- ⁸³ Cai, X. H.; Xie, B. *Arkivoc* **2014**, *1*, 205.
- ⁸⁴ Pellissier, H. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 2831.
- ⁸⁵ del Rio-Rodriguez, R.; Laina-Martín, V.; Fernández-Salas, J. A.; Alemán, J. *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 11665.
- ⁸⁶ Held, F. E.; Tsogoeva, S. B. *Cat. Sci. Tech.*, **2016**, *6*, 645.
- ⁸⁷ Antenucci, A.; Dughera, S.; Renzi, P. *ChemSusChem* **2021**, *14*, 2785.
- ⁸⁸ Majdecki, M.; Tyszka-Gumkowska, A.; Jurczak, J. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 8687. 2
- ⁸⁹ Roma, E.; Tosi, E.; Miceli, M.; Gasperi, T. *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7*, 2357.
- ⁹⁰ Nicolaou, K. C.; Edmonds, D. J.; Bulger, P. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7134.
- ⁹¹ Tietze, L. F.; Beifuss, U. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 131; (b) Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115.
- ⁹² Denmark, S. E.; Thorarensen, A. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 137.
- ⁹³ Tietze, L. F.; Brasche, G.; Gericke, K. M. (2006) *Domino Reactions in Organic Synthesis*, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim ISBN 9783527290604
- ⁹⁴ (a) Takizawa, S. *Chem. Pharm. Bull.* **2020**, *68*, 299; (b) Pellissier, H. *Adv. Synth. Cat.* **2012**, *354*, 237.
- ⁹⁵ (a) Bicas, J. L.; Dioni'isio, A. P.; Pastore, G. M. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4518; (b) Bellavance, E.; Luu-The, V.; Poirier, D. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 7488; (c) Kochanowska-Karamyan, A. J.; Hamann, M. T. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4489; (d) Zhang, X.; Hou, C.; Hufnagel, H.; Singer, M.; Opas, E.; McKenney, S.; Johnson D.; Sui, Z. *ACS Med. Chem. Lett.* **2012**, *3*, 1039.
- ⁹⁶ Hoashi, Y.; Yabuta, T.; Takemoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9185.

- ⁹⁷ Hayashi, Y.; Okano, T.; Aratake, S.; Hazelard, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 4922.
- ⁹⁸ Cabrera, S.; Alemán, J.; Bolze, P.; Bertelsen, S.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 121.
- ⁹⁹ Enders, D.; Narine, A. A.; Benninghaus, T. R.; Raabe, G. *Synlett* **2007**, 1667.
- ¹⁰⁰ Hu, S.; Wang, J.; Huang, G.; Zhu, K.; Chen, F. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 4011.
- ¹⁰¹ Zhang, Y.-P.; You, Y.; Zhao, J.-Q.; Zhang, X.-M.; Xu, X.-Y.; Yuan, W.-C. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 7984
- ¹⁰² (a) Bercht, C. A. L.; Van Dongen, J. P. C. M.; Heerma, W.; Lousberg, R. J. J. C.; Koppers, F. J. E. M. *Tetrahedron* **1976**, *2*, 2939; (b) Osmanov, Z.; Ibragimov, A. A.; Yunusov, S. Y. *Chem. Nat. Compd.* **1977**, *13*, 607; (c) Ibragimov, A. A.; Yunusov, S. Y. *Chem. Nat. Compd.* **1988**, *24*, 71; (d) Gravel, E.; Poupon, E. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 32; (e) Khalil, M. A. L.; Ayoub, S. M. H. *J. Med. Plants Res.* **2011**, *5*, 7006; f) Mallavarapu, G. R.; Syamasundar, K. V.; Ramesh, S.; Rao, B. R. R. *Nat. Prod. Commun.* **2012**, *7*, 223; (g) Dos Santos, D. S.; Oberger, J. V.; Niero, R.; Wagner, T.; Delle Monache, F.; Cruz, A. B.; Martin-Quintal, Z.; Cechinel, V. *Acta Pharm.* **2014**, *64*, 495; (h) Monggoot, S.; Burawat, J.; Pripdeevech, P. *Nat. Prod. Commun.* **2016**, *11*, 1349.
- ¹⁰³ (a) Patel, D. M.; Patel, P. J.; Patel, H. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, e202201119; (b) Xie, X.; Huang, W.; Peng, C.; Han, B. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 194.
- ¹⁰⁴ Bencivenni, G.; Wu, L.-Y.; Mazzanti, A.; Giannichi, B.; Pesciaioli, F.; Song, M.-P.; Bartoli, G.; Melchiorre, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 7200.
- ¹⁰⁵ Sharma, S.; Monga, Y.; Gupta, A.; Singh S. *RSC Adv.* **2023**, *13*, 14249.
- ¹⁰⁶ Wei, Q.; Gong, L.-Z. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1008.
- ¹⁰⁷ Xie, J.; Xing, X.-Y.; Sha, F.; Wub, Z.-Y.; Wu, X.-Y. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 8346.
- ¹⁰⁸ (a) Hamama, W. S.; El-Gohary, H. G.; Kuhnert, N.; Zoorob, H. H. *Curr. Org. Chem.* **2012**, *16*, 373; (b) Lalit, K.; Chandresh, T.; Vivek, S. *Int. J. Res. Pharm. Sci.* **2012**, *2*, 13; (c) Mariappan, G.; Saha, B. P.; Sutharson, L.; Garg, S.; Pandey, L.; Kumar, D. *J. Pharm. Res.* **2010**, *3*, 2856.
- ¹⁰⁹ (a) Wanner, M. J.; S. Ingemann, J. H. van Maarseveen, H. Hiemstra, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 1100; b) U. Das, Y.-L. Tsai, W. Lin, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 44; c) D. B. Ramachary, R. Madhavachary, M. S. Prasad *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5825; d) X. Wu, Q. Liu, H. Fang, J. Chen, W. Cao, G. Zhao, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 12196; e) C. Cassani, X. Tian, E. C. Escudero-Adan, P. Melchiorre, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 233; f) A. Zea, A.-N. R. Alba, A. Mazzanti, A. Moyano, R. Rios, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 6519; g) Y.-M. Cao, X.-X. Jiang, L.-P. Liu, F.-F. Shen, F.-T. Zhang, R. Wang, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 9124; h) X. Companyo, A. Zea, A.-N. R. Alba, A. Mazzanti, A. Moyano, R. Rios, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6953.
- ¹¹⁰ (a) Q. Deng, X. Meng, *Chem. Asian J.* **2020**, *15*, 2838; (b) Zhang, Y.; Wang, S.; Wu, S.; Zhu, S.; Dong, G.; Miao, Z.; Yao, J.; Zhang, W.; Sheng, C.; Wang, W. *ACS Comb. Sci.* **2013**, *15*, 298.
- ¹¹¹ *Vybrané příklady biologicky aktivních derivátů N-aryl rhodaninu*: a) Song, H.; Y. S. Lee, E. J. Roh, J. Seo, H.; K.-S. Oh, B. H. Lee, H. Han, K. J. Shin, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 5668; b) S. Jiang, S. R. Tala, H. Lu, N. E. Abo-Dya, I. Avan, K. Gyanda, L. Lu, A. R. Katritzky, A. K. Debnath, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 572; c) G. Kumar, P. Parasuraman, S. K. Sharma, T. Banerjee, K. Karmodiya, N. Surolia, A. Surolia, *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 2665; d) N. S. Cutshall, C. O'Day, Prezhdo, M.

- Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3374; e) N. S. Habib, S. M. Rida, E. A. M. Badawey, H. T. Y. Fahmy, H. A. Ghozlan, *Eur. J. Med. Chem.* **1997**, *32*, 759; f) L. M. Werbel, N. Headen, E. F. Elslager, *J. Med. Chem.* **1968**, *11*, 364.
- Vybrané příklady biologicky aktivních derivátů benzothiofen-2,3-dionu*: g) A. Londhe, B. Gupta, P. Khatri, P. Pardasani, R. T. Pardasani, *Indian J. Heterocycl. Chem.* **2005**, *15*, 137; h) M. Rajopadhye, F. D. Popp, *Heterocycles* **1988**, *27*, 1489; i) K. Kikugawa, M. Ichino, *Chem. Pharm. Bull.* **1973**, *21*, 1151.
- ¹¹² (a) Basavaiah, D.; Rao, A. J.; Satyanarayana, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811. (b) Galeazzi, R.; Martelli, G.; Mobbili, G.; Orena, M.; Rinaldi, S. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2571. (c) Sorbetti, J. M.; Clary, K. N.; Rankic, D. A.; Wulff, J. E.; Parvez, M.; Back, T. G. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3326. (d) Nemoto, T.; Fukuyama, T.; Yamamoto, E.; Tamura, S.; Fukuda, T.; Matsumoto, T.; Akimoto, Y.; Hamada, Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 927. (e) Declerck, V.; Toupet, L.; Martinez, J.; Lamaty, F. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2004.
- ¹¹³ (a) Kim, J. N.; Lee, H. J.; Gong, J. H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9141. (b) Du, Y.-H.; Han, X.-L.; Lu, X.-Y. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4967. (c) Zhang, S.-J.; Cui, H.-L.; Jiang, K.; Li, R.; Ding, Z.-Y.; Chen, Y.-C. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5804. (d) Cui, H.-L.; Feng, X.; Peng, J.; Lei, J.; Jiang, K.; Chen, Y.-C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5737. (e) Huang, J.-R.; Cui, H.-L.; Lei, J.; Sun, X.-H.; Chen, Y.-C. *Chem. Commun.* **2011**, 4784. (f) Lin, A.-J.; Mao, H.-B.; Zhu, X.; Ge, H.-M.; Tan, R.-X.; Zhu, C.-J.; Cheng, Y.-X. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13676. (g) Pei, C.-K.; Zhang, X.-C.; Shi, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4479. (h) Sun, W.-S.; Ma, X.-Z.; Hong, L.; Wang, R. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7826. (i) Huang, L.; Wei, Y.; Shi, M. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1396. (j) Zhao, M.-X.; Chen, M.-X.; Tang, W.-H.; Wei, D.-K.; Dai, T.-L.; Shi, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 3598. (k) Zhang, H.; Zhang, S.-J.; Zhou, Q.-Q.; Dong, L.; Chen, Y.-C. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1241. (l) Ma, G.; Sibi, M. P. *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 1152. (m) Yao, L.; Wang, C.-J. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 384. (n) Zhao, X.; Kang, T.; Shen, J.; Sha, F.; Wu, X. *Chin. J. Chem.* **2015**, *33*, 1333. (o) Baioui, N.; Elleuch, H.; Rezgui, F. *Synth. Commun.* **2016**, *46*, 1796. (p) Kamlar, M.; Čísařová, I.; Hybelbauerová, S.; Veselý, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 1926.
- ¹¹⁴ (a) Cho, C.-W.; Kong, J.-R.; Krische, M. J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1337. (b) Zhang, T.-Z.; Dai, L.-X.; Hou, X.-L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1990. (c) Ma, G.-N.; Cao, S.-H.; Shi, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1086. (d) Deng, H.-P.; Wei, Y.; Shi, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1956. (e) Zhao, X.; Kang, T.; Shen, J.; Sha, F.; Wu, X. *Chin. J. Chem.* **2015**, *33*, 1333. (f) Zhu, L.-L.; Hu, H.-W.; Qi, L.; Zheng, Y.; Zhong, W.-H. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 2139.
- ¹¹⁵ (a) Rajesh, S.; Banerji, B.; Iqbal, J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7852. (b) Nemoto, T.; Fukuyama, T.; Yamamoto, E.; Tamura, S.; Fukuda, T.; Matsumoto, T.; Akimoto, Y.; Hamada, Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 927. (c) Wang, Y.; Liu, L.; Wang, D.; Chen, Y.-J. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 6908. (d) Wang, X.; Meng, F.; Wang, Y.; Han, Z.; Chen, Y.-J.; Liu, L.; Wang, Z.; Ding, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9276. (e) Wang, X.; Guo, P.; Han, Z.; Wang, Z.; Wang, Z.; Ding, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 405. (f) Wang, X.; Wang, X.; Han, Z.; Wang, Z.; Ding, K. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 271.
- ¹¹⁶ Šimek, M. *Diplomová práce*, Univerzita Karlova, Přírodovědecká fakulta, Praha, **2015**.
- ¹¹⁷ Moore, M. L.; Johnson, T. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, *57*, 1517.
- ¹¹⁸ Karbonát – van Steenis, D. J. V. C.; Marcelli, T.; Lutz, M.; Spek, A. L.; van Maarseveen, J. H.; Hiemstra, H. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 281.

- ¹¹⁹ (a) Ma, G.; Sibi, M. P. *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 1152; (b) Zhu, L.-L.; Hu, H.-W.; Qi, L.; Zheng, Y.; Zhong, W.-H. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 2139.
- ¹²⁰ Zervas, L.; Borovas, D.; Gazis, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3660.
- ¹²¹ (a) Chen, H.-Y.; Patkar, L. N.; Ueng, S.-H.; Lin, C.-C.; Lee, A. S.-Y. *Synlett* **2005**, 2035. (b) Benfatti, F.; Cardillo, G.; Gentilucci, L.; Mosconi, E.; Tolomelli, A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2425. (c) Bakthadoss, M.; Srinivasan, J.; Selvakumar, R. *Aust. J. Chem.* **2014**, *67*, 295; (d) Badrian, A.; Mamaghani, M.; Kaamyabi, S. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elemen.* **2016**, *191*, 1375; (e) Wang, W. B.; Roskamp, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9417.
- ¹²² Kim, S.; Lee, T. A. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1988**, *9*, 189.
- ¹²³ Huang, H.; Iwasawa, N.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1984**, *8*, 1465.
- ¹²⁴ Humpl, M.; Tauchman, J.; Topolovčan, N.; Kretschmer, J.; Hessler, F.; Císařová, I.; Katora, M.; Veselý, J. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7692.
- ¹²⁵ (a) Rosenblum, S. B.; Huynh, T.; Afonso, A.; Davis, H. R. Jr.; Yumibe, N.; Clader, J. W.; Burnett, D. A. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 973. (b) Clader, J. W. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1.
- ¹²⁶ Du, Y.-H.; Han, X.-L.; Lu, X.-Y. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4967.
- ¹²⁷ Géant, P.-Y.; Urban, M.; Remeš, M.; Císařová, I.; Veselý, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7979.
- ¹²⁸ (a) Nudelman, A. *The Chemistry of Optically Active Sulfur Compounds*; Gordon and Breach: New York, 1984. (b) Damani, L. A. *Sulphur-Containing Drugs and Related Organic Compounds*; Wiley: New York, 1989. (c) Liu, H.; Jiang, X. *Chem. – Asian J.* **2013**, *8*, 2546. (d) Feng, M.; Tang, B.; Liang, S.; Jiang, X. *Curr. Top. Med. Chem.* **2016**, *16*, 1200.
- ¹²⁹ Ramachary, D. B.; Prasad, M. S.; Laxmia, V. S.; Madhavacharya, R. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 574.
- ¹³⁰ Giles, R. G.; Lewis, N. J.; Quick, J. K.; Sasse, M. J.; Urquhart, J. W. J.; Youssef, L. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 4531.
- ¹³¹ Zu, L.; Zhang, S.; Xie, H.; Wang, W. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1627.
- ¹³² Huang, A.; Kodanko, J. J.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14043.
- ¹³³ Skrzynska, A.; Albrecht, A.; Albrecht, L. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 2838.
- ¹³⁴ Castaneda, F.; Aliaga, C.; Acuna, C.; Silva, P.; Bunton, C. A. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2008**, *183*, 1188.
- ¹³⁵ Jůza, R. *Bakalářská práce*, Univerzita Karlova, Přírodovědecká fakulta, Praha, **2015**.
- ¹³⁶ Cao, Y.; Jiang, X.; Liu, L.; Shen, F.; Zhang, F.; Wang, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 9124.
- ¹³⁷ Liu, B.; Deng, Q.; Zhang, L.; Yua, A.; Meng, X. *Org. Biomol. Chem.* **2022**, *20*, 9639.
- ¹³⁸ S. Trippett, S.; Walker, D. M. *J. Chem. Soc.* **1959**, 3874.
- ¹³⁹ Ono, N.; Miyake, H.; Saito, T.; Kaji, A. *Synthesis* **1980**, *11*, 952.
- ¹⁴⁰ Nittoli, T.; Curran, K.; Insaf, S.; DiGrandi, M.; Orłowski, M.; Chopra, R.; Agarwal, A.; Howe, A. Y. M.; Prashad, A.; Floyd, M. B.; Johnson, B.; Sutherland, A.; Wheless, K.; Feld, B.; O'Connell, J.; Mansour, T. S.; Bloom, J. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 2108.
- ¹⁴¹ Eggers, K.; Fyles, T. M.; Montoya-Pelaez, P. J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2966.
- ¹⁴² Richard A. Conley, R. A.; Heindel, N. D. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3743.
- ¹⁴³ Ohmatsu K.; Haraa, Y.; Ooi, T. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 3645.
- ¹⁴⁴ Zumbansen, K.; Döhring, A.; List, B. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1135.

- ¹⁴⁵ Kuo, G.-H.; Player, M. R.; Yang, S.-M.; Zhang, Y.-M.; Huang, H. WO2016057731A1.
- ¹⁴⁶ Sim, D. S.-B. Wang, M.; Zhao, Y. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 3609.
- ¹⁴⁷ Vakulya, B.; Varga, S.; Csampai, A.; Soos, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1967.
- ¹⁴⁸ Li, J.; Luo, S.; Cheng, J.-P. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1747.
- ¹⁴⁹ Melchiorre, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 9748.
- ¹⁵⁰ Bencivenni, G.; Wu, L.-Y.; Mazzanti, A.; Giannichi, B.; Pesciaioli, F.; Song, M.-P.; Bartoli, G.; Melchiorre, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 7200. (b) Cassani, C.; Tian, X.; Escudero-Adan, E. C.; Melchiorre, P. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 233. (c) Madhusudhan R., G.; Ko, C.-T.; Hsieh, K.-H.; Lee, C.-J.; Das, U.; Lin, W. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 2420.
- ¹⁵¹ Olah, G. A.; Narang, S. C.; Gupta, B. G. B.; Malhotra, R. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1247.
- ¹⁵² Deziel, R. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4371.
- ¹⁵³ (a) Zhang, X.-C.; Cao, S.-H.; Wei, Y.; Shi, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1142; (b) Chen, X.-Y.; Wen, M.-W.; Ye, S.; Wang, Z.-X. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1138; (c) Wang, F.; Li, Z.; Wang, J.; Li, X.; Cheng, J.-P. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 5279; (d) Wang, F.; Luo, C.; Shen, Y.-Y.; Wang, Z.-D.; Li, X.; Cheng, J.-P. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 338; (e) Xi, Q.-Z.; Gan, Z.-J.; Li, E.-Q.; Duan, Z. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 4917; (f) Wang, Z.; Wang, T.; Yao, W.; Lu, Y. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4126; (g) Mutyalaa, R.; Reddya, V. R.; Donthia, R.; Kallaganti, V. S. R.; Chandra, R. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 703.
- ¹⁵⁴ Huang, Z.; Yang, X.; Yang, F.; Lu, T.; Zhou, Q. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3524.
- ¹⁵⁵ France, S.; Wack, H.; Taggi, A. E.; Hafez, A. M.; Wagerle, T. R.; Shah, M. H.; Dusich, C. L.; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4245.
- ¹⁵⁶ Oh, S. H.; Rho, H. S.; Lee, J. W.; Lee, J. E.; Youk, S. H.; Chin, J.; Song, C. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7872.
- ¹⁵⁷ a) Huang, G.-T.; Lankau, T.; Yu, C.-H. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1700; b) Shi, Q.; Wang, W.; Wang, Y.; Lan, Y.; Yao, C.; Wei, D. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 2692.
- ¹⁵⁸ (a) Arenal, I.; Bernabé, M.; Cuevas, O.; Fernández Alvarez, E. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 1387; (b) Cao, S.; Zhu, L.; Zhao, C.; Tang, X.; Sun, H.; Feng, X.; Qian, X. *Monatsh. Chem.* **2008**, *139*, 923.
- ¹⁵⁹ a) Huang, G.-T.; Lankau, T.; Yu, C.-H. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1700; b) Shi, Q.; Wang, W.; Wang, Y.; Lan, Y.; Yao C.; Wei, D. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 2692.
- ¹⁶⁰ Ashtekar, K. D.; Ding, X.; Toma, E.; Sheng, W.; Gholami, H.; Rahn, C.; Reed P.; Borhan, B. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3976.
- ¹⁶¹ Wipf, P.; Maciejewski, P. *J. Org. Lett.* **2008**, *10*, 4383.
- ¹⁶² Liu, J.; Han, Z.; Wang, X.; Wang, Z.; Ding, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 15346.
- ¹⁶³ Zhao, S.; Chen, Z.-L.; Rui, X.; Gao, M.-M.; Chen, X. *Synlett* **2019**, *30*, 703.
- ¹⁶⁴ Yang, K.-S.; Lee, W.-D.; Pan, J.-F.; Chen, K. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 915.
- ¹⁶⁵ Wu, W.; Huang, H.; Yuan, X.; Zhua, K.; Ye J. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 9180.
- ¹⁶⁶ Guedal, P.; Boissy, G.; Borg-Capra, C.; Colland, F.; Daviet, L.; Formstecker, E.; Jacq, X.; Rain, J.-Ch.; Delansorne, R.; Vallese, S.; Colombo, M. *EP1749822A1*.
- ¹⁶⁷ Zheng, G.; Ma, X.; Liu, B.; Dong, Y.; Wang, M. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 743.
- ¹⁶⁸ Nguyen, T. B.; Retailleau, P. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 186.
- ¹⁶⁹ Ho, J.-H.; Ho, T.-I. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4669.
- ¹⁷⁰ Wube, A. A.; Hüfner, A.; Thomaschitz, C.; Blunder, M.; Kollroser, M.; Bauer, R.; Bucar, F. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 567.
- ¹⁷¹ Yu, F.; Hu, H.; Gu, X.; Ye, J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2038.
- ¹⁷² Hu, S.-S.; Zhang, L.; Li, J.-Y.; Luo, S.-Z.; Cheng, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *18*, 3347.

-
- ¹⁷³ Gilbert, J. C.; Selliah, R. D. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6255–6265.
- ¹⁷⁴ Deziel, R. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4371–4372.
- ¹⁷⁵ Hassaneen, H. M.; Daboun, H. A.; Abdelhadi, H. A.; Abdel-Reheim, N. A. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1995**, *107*, 269.