

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická  
Ústav organickej chémie a technológie

Využitie paladnatých komplexov (*S*)-4-(*tert*-butyl)-2-(pyridin-2-yl)-4,5-  
dihydrooxazolu ako katalyzátorov pre prípravu medziproduktov v syntézach  
biologicky aktívnych zlúčenín

Bc. Martin Kocúrik

Diplomová práca

2020

University of Pardubice  
Faculty of Chemical Technology  
Institute of Organic Chemistry and Technology

The use of palladium complexes (*S*)-4-(*tert*-butyl)-2-(pyridine-2-yl)-4,5-dihydrooxazole like catalysts for intermediate preparation in synthesis of biologically active substances

Bc. Martin Kocúrik

Diploma thesis

2020

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická  
Akademický rok: 2019/2020

## ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE (projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Bc. Martin Kocúrik**  
Osobní číslo: **C18543**  
Studijní program: **N1407 Chemie**  
Studijní obor: **Organická chemie**  
Téma práce: **Využití palladnatých komplexů (S)-4-(*tert*-butyl)-2-(pyridin-2-yl)-4,5-dihydrooxazolu jako katalyzátorů pro přípravu meziproduktů v syntézách biologicky aktivních sloučenin**  
Zadávající katedra: **Ústav organické chemie a technologie**

### Zásady pro vypracování

1. Proveďte literární rešerši týkající se aplikací komplexů 4-alkyl-2-(pyridin-2-yl)-4,5-dihydrooxazolů s přechodnými kovy v asymetrické syntéze.
2. Zhodnoťte možnost využití palladnatého komplexu (S)-4-(*tert*-butyl)-2-(pyridin-2-yl)-4,5-dihydrooxazolu jako katalyzátoru pro přípravu meziproduktů biologicky aktivních sloučenin.
3. Ověřte asymetrickou katalýzu aplikací výše uvedeného katalyzátoru po syntézu zvolených meziproduktů.
4. Ověřte možnost provedení vybrané syntézy využitím heterogenní varianty katalyzátoru.
5. Výsledky vyhodnoťte a zpracujte formou závěrečné zprávy.

Rozsah pracovní zprávy:  
Rozsah grafických prací:  
Forma zpracování diplomové práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:  
Všechna dostupná chemická literatura.

Vedoucí diplomové práce: **prof. Ing. Miloš Sedlák, DrSc.**  
Ústav organické chemie a technologie

Datum zadání diplomové práce: **28. února 2020**  
Termín odevzdání diplomové práce: **7. května 2020**



---

**prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.**  
děkan

L.S.



---

**prof. Ing. Miloš Sedlák, DrSc.**  
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2020



Prehlasujem:

Túto prácu som vypracoval samostatne. Všetky literárne pramene a informácie, ktoré som pri práci použil sú uvedené v zozname použitej literatúry.

Bol som oboznámený s tým, že sa na moju prácu vzťahujú práva a povinnosti vyplývajúce zo zákona č. 121/2000 Sb., o autorskom práve, o právach súvisiacich s autorským právom a o zmene niektorých zákonov (autorský zákon), v znení neskorších predpisov, hlavne so skutočnosťou, že Univerzita Pardubice má právo na uzatvorenie licenčnej zmluvy o použití tejto práce ako školského diela podľa § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tým, že ak dôjde k použitiu tejto práce mnou alebo bude poskytnutá licencia o použití inému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávnená odo mňa požadovať primeraný príspevok na úhradu nákladov, ktoré na vytvorenie diela vynaložila, a to podľa okolností až do ich skutočnej výšky.

Beriem na vedomie, že v súlade s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o zmene a doplnení ďalších zákonov (zákon o vysokých školách), v znení neskorších predpisov a smernice Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidlá pre odovzdanie, zverejňovanie a formálnu úpravu, v znení neskorších dodatkov, bude práca zverejnená prostredníctvom Digitálnej knižnice Univerzity Pardubice.

V Pardubiciach dňa

.....

Martin Kocúrik

Rád by som vyjadril svoje poďakovanie všetkým pracovníkom Ústavu organickej chémie a technológie za vytvorenie príjemného pracovného prostredia. Veľká vďaka patrí prof. Ing. Milošovi Sedlákovi, DrSc. za jeho odborné vedenie, cenné rady a ľudský prístup. Rovnocenná vďaka patrí Ing. Janovi Bartáčkovi za jeho ochotu v meraní NMR experimentov, za nespočetné množstvo rád, konštruktívnu kritiku a taktiež za všetky diskusie, ktoré mi pomohli vytvoriť priestor pre odborný ale aj osobný rozvoj.

V neposlednej rade chcem z celého srdca poďakovať mojim rodičom, za poskytnutú možnosť štúdia na vysokej škole, ich pretrvávajúcu podporu a za radosť v ich očiach pri každom návrate domov. Veľká vďaka patrí taktiež mojej priateľke, mojej navždy malej sestričke a môjmu bratovi s celou jeho rodinkou, za to, že ma vždy počas štúdia s pýchou podporovali.

## Súhrn

Bola vykonaná literárna rešerš zameraná na využitie komplexov 4-alkyl-2-(pyridín-2-yl)-4,5-dihydrooxazolov s prechodnými kovmi v asymetrickej syntéze, ktorá poukazuje na dominantné postavenie Pd. V experimentálnej časti bolo testované využitie paladnatého komplexu (*S*)-4-(*tert*-butyl)-2-(pyridín-2-yl)-4,5-dihydrooxazolu pre prípravu medziproduktov biologicky aktívnych látok. Prostredníctvom Pd katalyzovanej 1,4-adície arylboronových kyselín na cyklické enóny boli získané dva medziprodukty s excelentnou enantioselektivitou, pre ktoré boli navrhnuté transformácie vedúce ku kuparénu,  $\alpha$ -kuparenónu, laurenalu, laurenolu, kuparenalu, kyseline kuparénovej a herberténu. Všetky pripravené zlúčeniny boli charakterizované pomocou NMR spektroskopie, hmotnostnej spektrometrie vo vysokom rozlíšení s MALDI ionizáciou a FT-IR spektroskopie.

**Kľúčové slová:** asymetrická katalýza; arylboronová kyselina; paládium; 1,4-adícia; prírodné látky.

## Summary

Based on the literature review has been studied to utilize 4-alkyl-2- (pyridin-2-yl) -4,5-dihydrooxazoles with transition metals in the asymmetric synthesis, which indicated the dominant position of Pd. In the experimental section, the use of the palladium(II) complexes of (*S*) -4- (*tert*-butyl) -2- (pyridin-2-yl) -4,5-dihydrooxazole for the preparation of intermediates of biologically active substances were tested. Through Pd catalyzed 1,4-addition of arylboronic acids to cyclic enones were obtained two intermediates with excellent enantioselectivity for which transformations leading to 7 natural substances were proposed, namely cuparene,  $\alpha$ -cuparenone, laurenal, laurenol, cuparenal, cuparenic acid and herbertene. All prepared compounds were characterized by NMR spectroscopy, HRMS with MALDI ionization and FT-IR spectroscopy.

**Keywords:** asymmetric catalysis; arylboronic acid; palladium; 1,4-adition; natural products.

## Zoznam skratiek

(*S*)-4-<sup>*i*</sup>Pr-PyOx – (*S*)-4-*izo*-propyl-2-(pyridin-2-yl)-4,5-dihydrooxazol

(*S*)-4-<sup>*t*</sup>Bu-PyOx – (*S*)-4-*terc*-butyl-2-(pyridin-2-yl)-4,5-dihydrooxazol

1,2-DCE – 1,2-dichlóretán

2,2'-bipy – 2,2'-bipyridín

ArB(OH)<sub>2</sub> – arylboronová kyselina

BSA – *N,O*-bis(trimetylsilyl)acetamid

Cbz – karboxybenzyl

DCM – dichlórmétán

DMF – *N,N*-dimetylformamid

ee – enantioméreny prebytok

HFIP – 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-propanol

IBX – kyselina 2-jodooxybenzoová

mes – 1,3,5-trimetylbenzén

NaBAr<sub>4</sub><sup>f</sup> – tetrakis[3,5-bis(trifluormetyl)fenyl]borát sodný

NFSI – *N*-Fluorobenzénsulfonimid

PCC – Pyridinium-chlórchromát

Pd@TpBpy COF – recyklovateľný katalyzátor konštruovaný z 1,3,5-triformylfloroglucinolu a [2,2'-bipyridyl]-5,5'-diamínu

PyOx – (pyridin-2-yl)-4,5-dihydrooxazol

Selectfluór – 1-chlorometyl-4-fluóro-1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktán bis(tetrafluóroborát)

THF – tetrahydrofurán

## Obsah

1. Úvod .....	11
1.1 Základný skelet 2-(pyridin-2-yl)-4,5-dihydrooxazolov .....	11
1.2 Syntéza 2-(pyridin-2-yl)-4,5-dihydrooxazolov .....	12
2. Teoretická časť .....	15
2.1 Aplikácia komplexov 4-alkyl-2-(pyridin-2-yl)-4,5-dihydrooxazolov s prechodnými kovmi v asymertrickej syntéze .....	15
2.2 Využitie vybraných Michaelovských retronov pre syntézu prírodných látok .....	29
3. Cieľ diplomovej práce .....	36
4. Experimentálna časť .....	37
4.1 Infračervená spektroskopia (FT-IR).....	37
4.2 Nukleárna magnetická rezonancia .....	37
4.3 Chirálna HPLC .....	37
4.4 Hmotnostná spektroskopia vo vysokom rozlíšení.....	37
4.5 Optická otáčavosť .....	38
4.6 Príprava zlúčenín.....	38
4.6.1 Príprava ( <i>S</i> )-4- <i>terc</i> -butyl-2-(pyridin-2-yl)-4,5-dihydrooxazolu (I) .....	38
4.6.2 Príprava 1,3-difenylallyl-acetátu (II) .....	39
4.6.3 Príprava ( <i>Z</i> )-but-2-enoyl chloridu (III).....	40
4.6.4 Príprava <i>izobutyl</i> -krotonátu (IV) .....	40
4.6.5 Príprava 3,4,4-trimetylcyklopent-2-en-1-ónu (V) <sup>48</sup> .....	41
4.7 Štúdium katalytickej účinnosti .....	42
4.7.1 Príprava dimetyl-2-(1,3-difenylallyl)-malonátu (VI) .....	42
4.7.2 Všeobecný postup enantiosektívnej 1,4-adície na cyklické enóny .....	43
4.7.3 Príprava 3-metyl-3-(4-tolyl)cyklopentanónu (VII).....	43
4.7.4 Príprava 3-metyl-3-(3-tolyl)cyklopentanónu (VIII) .....	44
4.7.5 Príprava metyl-4-(1-metyl-3-oxocyklopentyl)benzoátu (IX) .....	45
4.7.6 Príprava metyl-3-(1-metyl-3-oxocyklopentyl)benzoátu (X) .....	45

4.8	Heterogénne prostredie .....	46
4.8.1	Komplexácia polymérneho ligandu .....	46
4.8.2	Všeobecný postup enantioselektívnej 1,4-adície na cyklické enóny v heterogénnom prostredí .....	47
4.8.3	Reoxidácia polymérneho ligandu (XII) pred ďalším reakčným cyklom .....	47
5.	Výsledky a diskusia .....	48
5.1	Príprava ( <i>S</i> )-4- <sup>t</sup> Bu-PyOxu (I) .....	48
5.2	Overenie katalytickej účinnosti pre vybrané reakcie .....	48
5.2.1	Allylová substitúcia .....	48
5.2.2	Pd katalyzované 1,4-adície arylboronových kyselín na cyklické enóny .....	50
5.2.3	1,4-adícia ArB(OH) <sub>2</sub> na 3-metylcyklopentenón v heterogénnom prostredí .....	55
6.	Záver .....	57
7.	Prehľad použitej literatúry .....	58
8.	Prílohy .....	64

# 1. Úvod

## 1.1 Základný skelet 2-(pyridin-2-yl)-4,5-dihydrooxazolov

Základná štruktúra oxazolínov má v organickej chémii viacero využití. Oxazolínový fragment môžeme nájsť ako chrániacu skupinu karboxylových kyselín, ale oveľa významnejšie využitie nachádzame pri opticky čistých derivátoch v asymetrickej syntéze<sup>1</sup>, u ktorých dochádza k efektívnemu prenosu stereogénnej informácie z heterocyklu do novo-vznikajúcich väzieb<sup>2</sup>.

Deriváty 2-(pyridin-2-yl)-4,5-dihydrooxazolov (Schéma 1) radíme medzi dusikaté bidentátne ligandy, schopné ochotne koordinovať prechodné kovy. V dôsledku týchto vlastností bývajú použité ako chirálne ligandy pre prechodné kovy v asymetrickej katalýze<sup>2</sup>. Využitie pyridín-oxazolínov ako ligandov v asymetrickej syntéze má viacero pozitívnych aspektov. Hlavnou výhodou je stálosť voči oxidačným podmienkam, s ktorými sú napr. príbuzné fosfin-oxazolíny nezlučiteľné a taktiež jednoduchá modifikácia základného skeletu so získaním ligandov s rôznymi sterickými a elektronickými vlastnosťami<sup>3</sup>.

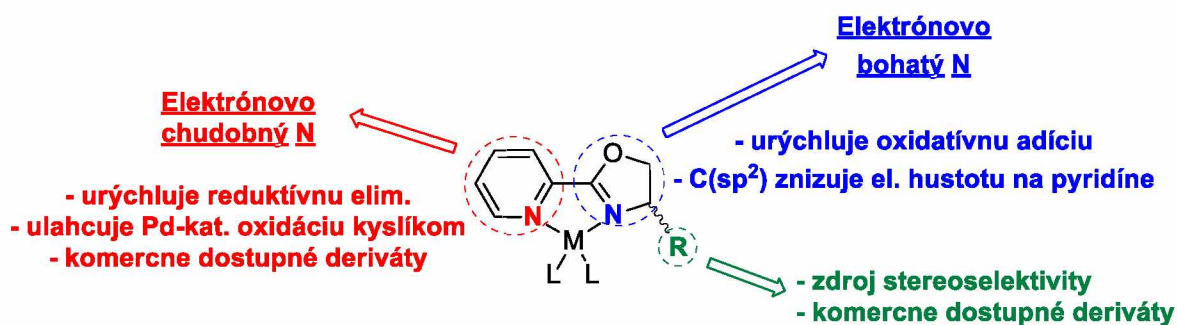


Schéma 1: Rozbor základnej štruktúry 2-(pyridin-2-yl)-4,5-dihydrooxazolónov koordinujúcich prechodný kov<sup>3</sup>.

Špecifickou vlastnosťou PyOx ligandov je rozdielny elektrónový charakter atómov dusíku, pričom pyridínový dusík je považovaný skôr za elektrónovo chudobný, čo je výhodné pre redukčnú elimináciu a zároveň môže podporovať Pd-katalyzovanú oxidáciu kyslíkom, ktorá je schopná stabilizovať Pd<sup>0</sup> a tak inhibovať vznik paládiovej černe. Na rozdiel dusík oxazolínového cyklu je pomerne elektrónovo bohatý, vďaka konjugácii C=N väzby s atómom kyslíku, čím urýchľuje oxidatívnu adíciu. V dôsledku prenosu elektrónov na N oxazolínového cyklu je susedný C(sp<sup>2</sup>) elektrónovo chudobný a napomáha znižovať elektrónovú hustotu na pyridíne<sup>3</sup>.

Pre asymetrickú syntézu zaujíma dôležité postavenie substitúcia v polohe 4 oxazolínového cyklu, čím vzniká chirálne centrum. V asymetrických reakciách bolo testovaných mnoho stereogénnych substituentov na chirálnom centre, pričom všeobecne dva typy substitúcie preukázali dosiahnutie dobrej enantioselektivity, a to prítomnosť stericky objemnej skupiny napr. <sup>t</sup>Bu, <sup>t</sup>Pr alebo prítomnosť aromatických substituentov, ktoré môžu vystupovať buď ako stericky objemné skupiny, alebo môžu ovplyvňovať priebeh reakcie prostredníctvom  $\pi$ -interakcie so substrátom<sup>3</sup>.

## 1.2 Syntéza 2-(pyridín-2-yl)-4,5-dihydrooxazolov

K získaniu opticky čistých derivátov 2-(pyridín-2-yl)-4,5-dihydrooxazolov bolo navrhnutých a experimentálne overených viacero syntetických princípov. Jedna z metód poskytujúcich vysoký výťažok (89 – 96 %) vychádza z pyridín-2 - karboxamidu a substituovaného opticky čistého aminoalkoholu (Schéma 2)<sup>4</sup>.

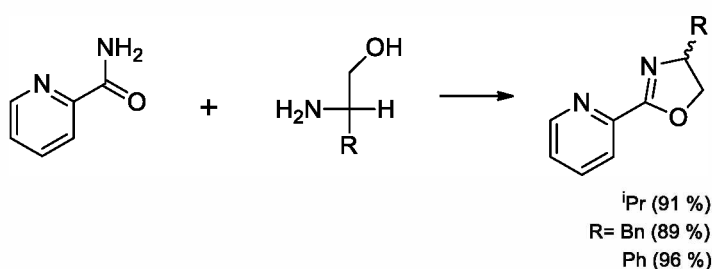


Schéma 2: Syntéza oxazolínového heterocyklu vychádzajúca z pyridín-2-karboxamidu a aminoalkoholu<sup>4</sup>.

Ďalší efektívny spôsob prípravy je založený na cyklizačnej reakcii pyridín-2-karbonitilu s chirálnym aminoalkoholom v prítomnosti ZnCl<sub>2</sub>. Touto cestou boli pripravované bis(oxazolíny) v stredných až vysokých výťažkoch a zároveň sa ukázala aj ako vhodná metóda pre prípravu 2-(pyridín-2-yl)-4,5-dihydrooxazolov (Tabuľka 1)<sup>2</sup>.



Tabuľka 1: Syntéza oxazolínového heterocyklu vychádzajúca z dinitrilov / pyridín-2-karbonitilu a aminoalkoholov v prítomnosti  $ZnCl_2$ .

Dinitril	R	Výt'azok (%)
Ftalonitril	<i>i</i> Pr	89
Ftalonitril	<i>s</i> Bu	69
Izofthalonitril	<i>i</i> Pr	67
Izofthalonitril	<i>s</i> Bu	42
Tereftalonitril	<i>i</i> Pr	77
Tereftalonitril	<i>s</i> Bu	63
Nitril	R	Výt'azok (%)
Pyridín-2-karbonitril	<i>i</i> Pr	84
Pyridín-2-karbonitril	<i>s</i> Bu	83

2-(Pyridin-2-yl)-4,5-dihydrooxazoli je tiež možné pripraviť viac krokovou, ale stále efektívnou reakčnou sekvenciou začínajúcou z kyseliny pikolínovej, ktorá je cez chlorid kyseliny prevedená na amid príslušným aminoalkoholom. Následná cyklizácia amidu najprv vyžaduje aktiváciu prevedením hydroxy skupiny na chlórderivát, thionyl chloridom. Reakciou chlórderivátu s bazickým NaOMe dochádza k cyklizácii na oxazolínový heterocyklus s celkovým výt'azkom 65 % zahrňujúcim 3 kroky (Schéma 3)<sup>5</sup>.

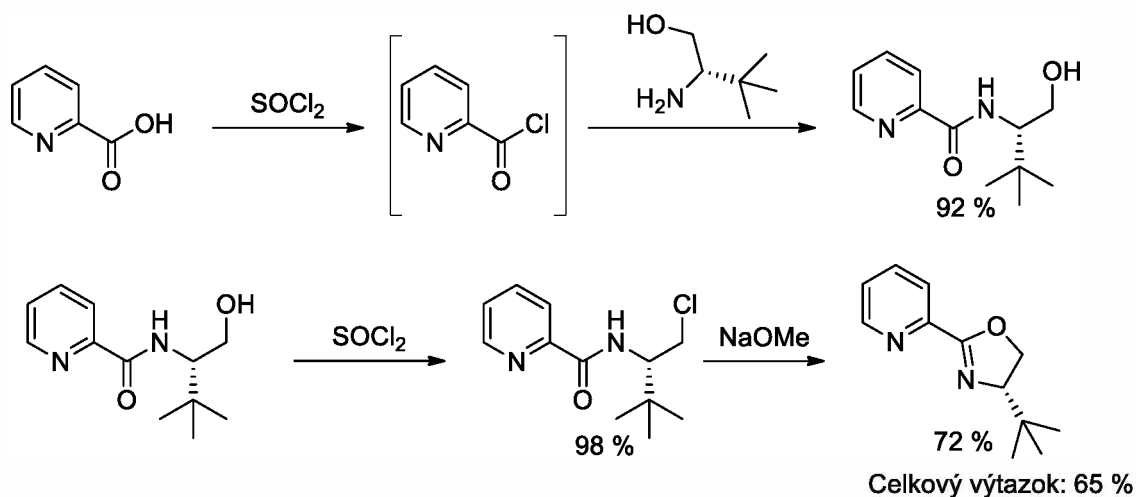


Schéma 3: Syntéza oxazolinového heterocyklu vychádzajúca z kyseliny pikolínovej a (*S*)-*tert*-leucínu<sup>5</sup>.

Ďalšia, často používaná cesta k príprave oxazolinov je založená na reakcii aldehydu s aminoalkoholom za vzniku oxazolidínu, nasledovaná oxidáciou silným oxidačným činidlom ako NBS<sup>6</sup> alebo I<sub>2</sub><sup>7</sup> (Tabuľka 2). Táto metodika je úspešná použiteľná pre široké spektrum aromatických aldehydov.

Tabuľka 2: Príprava oxazolinov reakciou aldehydu s aminoalkoholom následovaná oxidáciou<sup>6,7</sup>.

R	R <sup>1</sup>	Ox. činidlo	Výt'azok (%)
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	I <sub>2</sub>	75
4-OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>			83
4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>			75
4-COOMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>			88
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Et	NBS	91
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<sup>i</sup> Pr		70
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Bn		80

## 2. Teoretická časť

### 2.1 Aplikácia komplexov 4-alkyl-2-(pyridin-2-yl)-4,5-dihydrooxazolov s prechodnými kovmi v asymetrickej syntéze

V asymetrickej syntéze sa ponúka početné množstvo aplikácií komplexov 4-alkyl-2-(pyridin-2-yl)-4,5-dihydrooxazolov s prechodnými kovmi, pričom výsostné postavenie zaujíma Pd. Tieto komplexy bývajú aplikované ako pre diastereoselektívne tak aj pre enantioselektívne reakcie, možno ich využiť v typovo rôznych reakciách počnúc cykloadičnými<sup>8</sup>, cez Michaelovské adície<sup>9-15</sup> až po Heckovu olefináciu<sup>14,16</sup>.

Príkladom vhodného využitia komplexov 4-alkyl-2-(pyridin-2-yl)-4,5-dihydrooxazolov s prechodnými kovmi pre cykloadičné reakcie je práca založená na Dielsovej-Alderovej [4+2] cykloadícii metakroleínu s cyklopentadiénom katalyzovaná komplexom  $[\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})\text{L}(\eta^6\text{-mes})][\text{SbF}_6]_2$  (Schéma 4). Ako koordinujúci ligand bol použitý (*S*)-4-*i*-Pr-PyOx komplexovaný s  $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-mes})]_2$ . Reakcia metakroleínu s cyklopentadiénom v prítomnosti katalyzátoru prebiehala kvantitatívne pri 25 °C a v krátkom čase (< 45 min) s *exo:endo* selektivitou 95:5 a enantioméromným prebytkom *exo* produktu 70 % (Schéma 4)<sup>8</sup>.

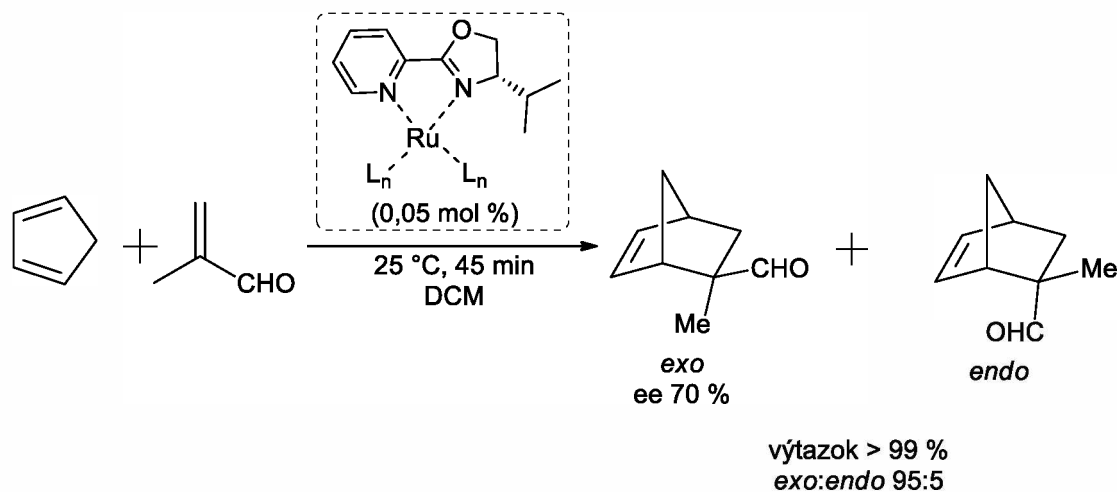


Schéma 4: Enantioselektívna Dielsova-Alderova reakcia metakroleínu s cyklopentadiénom<sup>8</sup>.

Kombinácia 4-alkyl-2-(pyridin-2-yl)-4,5-dihydrooxazolov s  $\text{Pd}^{2+}$  sa ukázala ako veľmi vhodná pre enantioselektívnu syntézu derivátov  $\alpha$ -(trifluormetyl)arylmetylamínov. Podmienky reakcie boli najskôr optimalizované v racemickej podobe na *N*-(2,2,2-trifluoro-1-metoxyetyl)anilíne s fenyloboronovou kyselinou a s katalytickým systémom  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/2,2'$ -

bipy. Modelová reakcia spočiatku neposkytovala reprodukovateľné výsledky, čo autori práce prisúdi rozdielnemu množstvu vody obsiahnutému v boronovej kyseline, túto hypotézu zároveň potvrdili použitím trifenylboroxínu ako dehydrovanej formy boronovej kyseliny, čím sa výsledky experimentov stali reprodukovateľné a zároveň bol 1,2-DCE identifikovaný ako najvhodnejšie rozpúšťadlo. Následne bola modelová reakcia testovaná s použitím chirálnych opticky čistých ligandov, pričom sa PyOx ligandy ukázali ako najvhodnejšie pre túto reakciu. So zvyšujúcou sa sterickou náročnosťou alkylového zvyšku v polohe 4 na oxazolinovom cykle zároveň dochádzalo k zvyšovaniu enantioméneho prebytku produktu a v závislosti tohoto zistenia bol (*S*)-4-*t*Bu-PyOx vyhodnotený ako najúspešnejší ligand (Tabuľka 3, #2)<sup>17</sup>.

Tabuľka 3: Enantioselektívna syntéza  $\alpha$ -(trifluormetyl)arylmetylamínov<sup>17</sup>.

#	R	Ar <sup>1</sup>	Ar <sup>2</sup>	Výt'azok (%)	ee (%)
1	<i>i</i> Pr	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	80	86
2	<i>t</i> Bu	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>83</b>	<b>92</b>
3		4-OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	85	93
4		4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	86	95
5		4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	86	96
6		4-COOEtC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	75	94
7		3-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	81	95
8		4-OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	87	92
9		4-OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-PhC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	84	95
10		4-OMe C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	86	96

Na základe výsledkov z prác zahŕňajúcich asymetrickú Heckovu-Mizorokiho reakciu, katalyzovanú Pd/PyOx bolo zistené, že táto reakcia zahŕňa presun katalyzátora od novovytvorených stereocentier (tzv. chain-walking, CW)<sup>18,19</sup>. Toto zistenie viedlo k skúmaniu Pd/PyOx katalyzátorov pre cykloizomeračné reakcie 1,*n*-diénov CW mechanizmom<sup>20</sup>.

Pri cykloizomerácii dimetyl-2-(3-metylbut-2-en-1-yl)-2-(pent-4-en-1-yl)malonátu (Tabuľka 4) za katalýzy Pd/(*S*)-4-<sup>t</sup>Bu-PyOx bol pri 25 °C za 24 h dosiahnutý iba priemerný výťažok (67 %) s nízkym ee (26 %), avšak tento výsledok preukázal, že CW mechanizmus môže byť využitý pre funkcionizáciu prochirálnych metylénových skupín asymetrickou cestou, čo je priamou C–H funkcionizáciou iba ťažko dosiahnuteľné. Ďalej bola taktiež preukázaná závislosť ee produktu na teplote, kedy znížením teploty z 25 °C na –10 °C došlo k navýšeniu z 26 % na 65 %. Zníženie teploty ďalej znamenalo predĺženie reakčného času z 24 h na 96 h pre získanie výťažku porovnateľného (výťažok 62 %) s výsledkami dosiahnutými pri 25 °C (Tabuľka 4)<sup>20</sup>.

Tabuľka 4: Asymetrická cykloizomerácia katalyzovaná chirálnym komplexom Pd/PyOx nasledovaná hydrogenáciou<sup>20</sup>.

1)   
 10 mol % **1c-f**  
 12 mol % NaBAR<sub>4</sub><sup>f</sup>  
 1,2-DCE, teplota, čas

**1c:** R<sup>1</sup>=<sup>t</sup>Bu, R<sup>2</sup>=H  
**1d:** R<sup>1</sup>=<sup>i</sup>Pr, R<sup>2</sup>=H  
**1e:** R<sup>1</sup>=<sup>t</sup>Bu, R<sup>2</sup>=CF<sub>3</sub>  
**1f:** R<sup>1</sup>=<sup>t</sup>Bu, R<sup>2</sup>=OMe

2) H<sub>2</sub> (0,1 MPa), PtO<sub>2</sub>  
 MeOH, 25 °C

Substrát (n=)	Katalyzátor	t (°C)	Čas (h)	Výťažok (%)	ee (%)
1	<b>1c</b>	25	24	67	26
1		–10	24	47	65
1		–10	48	56	65
1		–10	96	62	65
1	<b>1d</b>	–10	96	77	57
1	<b>1e</b>	–10	96	68	55
1	<b>1f</b>	–10	96	60	60
7	<b>1c</b>	–10	96	76	65

Opticky čisté 4-alkyl-2-(pyridin-2-yl)-4,5-dihydrooxazoli je možné využiť aj v enantioselektívnej paládiom katalyzovanej β,β-fluoroarylácií α,β-nenasýtených karbonylových derivátov. Modelová reakcia etyl-akrylátu so 4-tolyboronovou kyselinou a s NFSI ako zdrojom fluóru, v racemickej verzii s katalyzátorm Pd(OAc)<sub>2</sub>/1,10-fenatrolín

a 4-<sup>t</sup>Bu-katecholom ako inhibítorom prípadnej polymerácie, poskytla výborný výt'azok (95 %). V priebehu optimalizácii modelovej reakcie bolo zistené, že degasovanie reakčnej zmesi argónom je veľmi dôležité pre zabránenie oxidácii borónovej kyseliny a taktiež bolo zistené, že reakcia neprebíha bez prídavku vody<sup>21</sup>.

V prípade enantioselektívnej verzie  $\beta,\beta$ -fluoroarylácií  $\alpha,\beta$ -nenasýtených karbonylových derivátov (Tabuľka 5) sa (*S*)-4-<sup>t</sup>Bu-PyOx ukázal ako najvhodnejší ligand pre akrylamidy. Aj v prípade enantioselektívnej reakcie boli uskutočnené optimalizácie s cieľom dosiahnuť vyšší enantiomérny výt'azok. V rámci týchto pokusov bola skúmaná závislosť ee na teplote, pri ktorých nebola zistená žiadna závislosť. Avšak veľký vplyv na ee preukázal vplyv rozpúšťadla, na základe čoho bol *izopropyl* alkohol identifikovaný, ako najvhodnejší pre enantioselektívnu prípravu  $\beta,\beta$ -fluoroaryl derivátov z akrylamidov v kombinácii s chirálnym komplexom Pd(OAc)<sub>2</sub>/*S*-4-<sup>t</sup>Bu-PyOx<sup>21</sup>.

Tabuľka 5: Vplyv substituentov a arylboronových kyselín na enantioselektívnu  $\beta,\beta$ -fluoroaryláciu derivátov akrylamidov<sup>21</sup>.

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Ar	Výt'azok (%)	ee (%)
Me	OMe	naftalen-2-yl	56	86
		2-tolyl	45	68
		tiofén-3-yl	46	76
		4-tolyl	55	80
H	Bn	3-tolyl	85	80
	H		64	80

Pre asymetrickú tvorbu C(sp<sup>3</sup>)-F väzby je často využívaná metodika  $\alpha$ -fluorinácie karbonylových zlúčenín s využitím organokatalýzy prípadne katalyzátora fázového prenosu. Nová metodika tvorby C(sp<sup>3</sup>)-F väzby bola dosiahnutá troj-komponentným Pd katalyzovaným kaplingom *ortho*-substituovaných styrénov, ArB(OH)<sub>2</sub> a selectfluóru, s ktorým bola dosiahnutá vysoká enantioselektivita pripravených arylfluorovaných produktov, avšak iba s priemernými výt'azkami. V enantioselektívnom prevedení bolo dosiahnuté najvyššie ee s použitím

katalytického systému  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/(S)\text{-}4\text{'Bu-PyOx}$ , ktorý za podmienok optimalizovaných v racemickom prevedení s 4,4'-di-*tert*-butylpyridínom ako ligandom a 8-aminochinolínom ako riadiacou skupinou na styréne poskytol iba 15% výťažok na rozdiel od 86% dosiahnutého v racemickom prevedení. Pre navýšenie výťažku so zachovaním vysokej enantioselektivity sa preukázalo vhodné použiť ako riadiacu skupinu na styréne jednoduchý anilid, prípadne aromatickú skupinu bez *ortho*-substitúcie (Schéma 5), ktoré poskytlí výťažky v rozmedzí 73 – 76 %<sup>22</sup>.

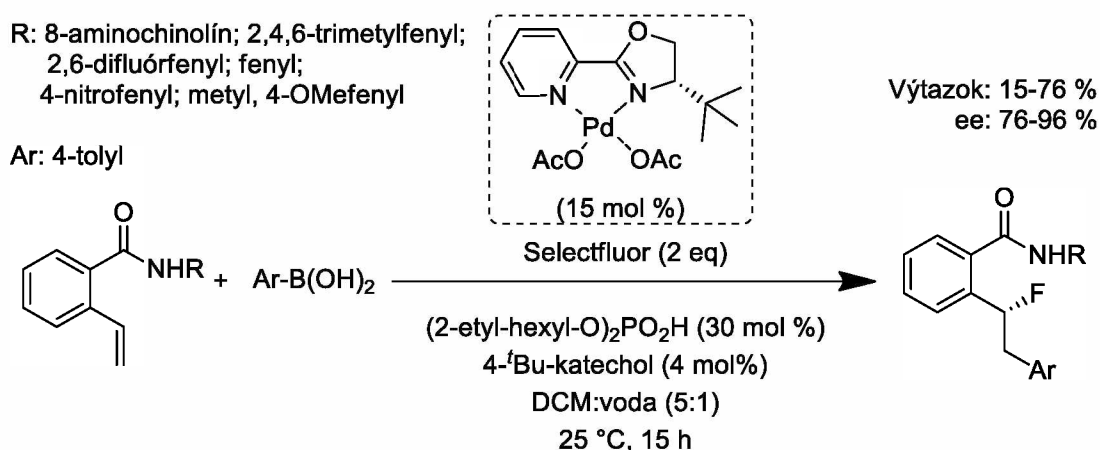


Schéma 5: Enantioselektívna fluoroarylácia styrénov katalyzovaná s  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/(S)\text{-}4\text{'Bu-PyOx}$ <sup>22</sup>.

Intermediáty Heckovej reakcie často uprednostňujú ďalšiu funkcionalizáciu pred  $\beta$ -hydridovou elimináciou, čím predstavujú efektívny nástroj pre tvorbu rozmanitých produktov<sup>23</sup>. Využitie Pd-katalyzovanej difunkcionalizácie cez Heckovu reakciu sa ukázalo aj ako vhodný nástroj pre 1,3-arylfuoráciu chromónov čím výskumná skupina prof. Tosteho nadviazala na svoju predchádzajúcu prácu zaoberajúcu sa fluoroaryláciou styrénov<sup>22</sup> a preukázala, že deriváty chromónov môžu byť taktiež použité pre tvorbu  $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-F}$  väzieb. V racemickom prevedení bolo dosiahnutej vysokej selektivity oproti konkurenčnej 2,1-arylfuorácii. Počas optimalizácií reakčných podmienok sa ako významný faktor selektivity pre 1,3-arylfuorovaný produkt preukázal prídavok 1,5 ekvív. NaF do reakčnej zmesi.

V prípade enantioselektívneho prevedenia sa ako najvhodnejší katalyzátor preukázal  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/(S)\text{-}4\text{'Bu-PyOx}$ , s ktorým boli dosiahnuté priemerné až vysoké ee (60–96 %) pri nízkych až stredných výťažkoch (Schéma 6). Na rozdiel od racemického prevedenia bola v asymetrickom prípadne dosiahnutá nižšia selektivita 1,3-arylfuorovaného produktu a konkurenčný 2,1-arylfuorovaný produkt bol izolovaný v značných výťažkoch. Tento rozdiel

správania bol vysvetlený pomocou DFT kalkulácií a tiež potvrdený pomocou mechanistických experimentov, ktoré preukázali koreláciu medzi rastúcou elektrofilitou Pd centra a selektivitou pre 1,3-arylfuórovaný produkt. Selektivita pre 2,1-arylfuórovaný produkt je zvyšovaná rastúcim elektrón-donorným charakterom amidu a tiež poklesom dentacity koordinujúceho ligandu, čo je pozorované pri prevedení s (*S*)-4-*t*Bu-PyOxom, ktorý môže koordinovať Pd iba pyridínovým dusíkom a teda sa správať ako monodentátny ligand na rozdiel od bipyridínového ligandu použitého v racemickom prevedení, ktorý vždy vystupuje ako bidentátny ligand<sup>24</sup>.

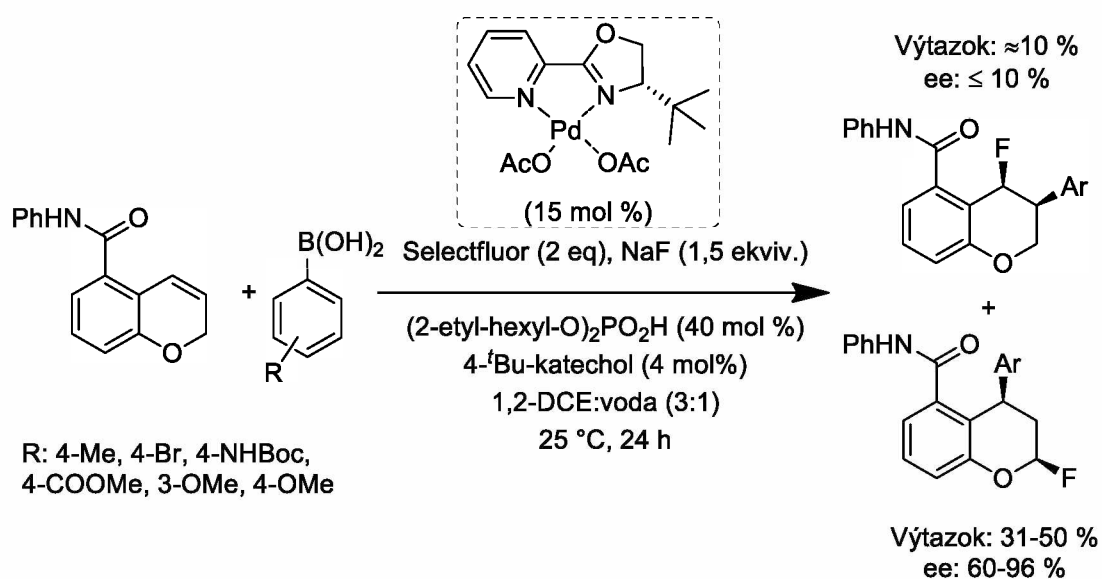


Schéma 6: Asymetrická 1,3-arylfuóracia chromónov katalyzovaná s Pd(OAc)<sub>2</sub>/(*S*)-4-*t*Bu-PyOxom<sup>24</sup>.



Asymetrická syntéza chirálnych 4,5-dihydro-1*H*-pyrazolových derivátov sa dá dosiahnuť viacerými spôsobmi. Jedným z možných je intramolekulárna asymetrická aza-Wackerova cyklizácia *N*-tosylhydrazónu s tetrasubstituovanými olefinmi (Tabuľka 6)<sup>25</sup>.

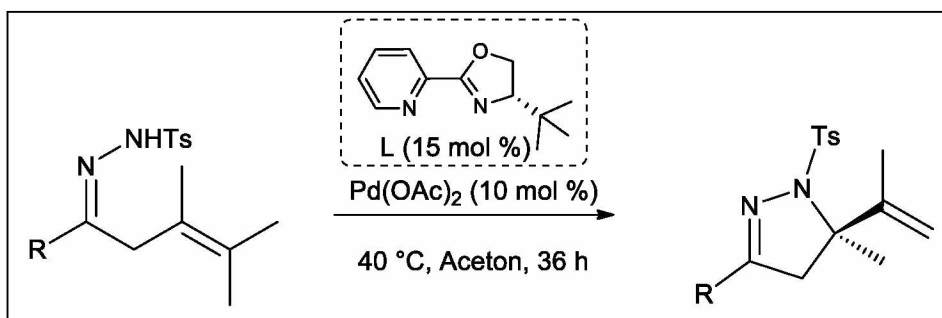
Tabuľka 6: Sledovanie vplyvu rozpúšťadla a teploty na výťažok a ee intramolekulárnej asymetrickej aza-Wackerovej cyklizácie *N*-tosylhydrazónu s tetrasubstituovanými olefinmi<sup>25</sup>.

#	Rozpúšťadlo	Čas (h)	Teplota (°C)	Výťažok (%)	ee (%)
1	1,2-DCE	12	60	94	90
2	Toluén	12	60	51	68
3	THF	12	60	98	69
4	MeCN	12	60	92	91
5	MeOH	12	60	96	86
6	EtOH	12	60	97	88
7	<i>t</i> BuOH	12	60	95	87
8	EtOAc	12	60	88	67
9	DMF	12	60	95	91
10	Acetón	12	60	95	94
<b>11</b>	<b>Acetón</b>	<b>36</b>	<b>40</b>	<b>94</b>	<b>97</b>
12	Acetón	72	25	64	98

Ako katalytický systém bol zvolený komplex Pd(OAc)<sub>2</sub>/(*S*)-4-*t*Bu-PyOx, s ktorým bola vykonaná štúdia vplyvu rozpúšťadiel (Tabuľka 6). Na základe dosiahnutých výťažkov a enantioselektivity bol ako najvhodnejšie rozpúšťadlo vyhodnotený acetón (Tabuľka 6, #10). Podobne úspešná reaktivita a enantioselektivita bola dosiahnutá v ďalších silno koordinujúcich rozpúšťadlách ako DMF, MeCN a MeOH (Tabuľka 6, # 4, 5, 9), avšak z tohto trendu sa celkom vymyká 1,2-DCE (Tabuľka 6, #1), ktorý má iba slabé koordinačné vlastnosti. Tento jav sa autorom práce nepodarilo vysvetliť<sup>25</sup>.

Po identifikácii najvhodnejšieho rozpúšťadla, bol pre vylepšenie enantioméneho výťažku taktiež sledovaný vplyv teploty, ktorý pri zmene zo 60 °C na 40 °C nespôsobil žiadnu zmenu vo výťažku, ale navýšil ee z 94 % na 97 %. Ďalšie zníženie teploty na 25 °C predstavovalo kritický pokles výťažku na 34 % a preto bola ako vhodná teplota zvolená 40 °C (Tabuľka 6)<sup>25</sup>.

Tabuľka 7: Sledovanie vplyvu substitúcie substrátu na výťažok a ee intramolekulárnej asymetrickej aza-Wackerovej cyklizácie *N*-tosylhydrazónu s tetrasubstituovanými olefinmi<sup>25</sup>.



#	R	Výťažok (%)	ee (%)
1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	94	97
2	4-OMe-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	75	97
3	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	81	97
4	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	88	96
5	4-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	93	96
6	3-OMe-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	89	97
7	3-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	90	96
8	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	93	97
9	3-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	94	96
10	2-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	88 (72 h)	94

Ďalej bol taktiež študovaný vplyv rôznych arylových substituentov na substráte (Tabuľka 7), pričom bolo zistené, že fenyly monosubstituované v *m*- alebo *p*- polohe obsahujúce či už elektrón-donorné alebo elektrón-akceptorné substituenty, majú minimálny vplyv na enantioselektivitu (Tabuľka 7, #1-9). Avšak elektrón-donorné substituenty spôsobujú mierne zníženie reaktivity v porovnaní s elektrón-akceptornými substituentmi v tej istej polohe. Z pohľadu cyklizácie, *meta*-substituované aryly poskytujú lepšie výťažky ako odpovedajúce *para* substituované. Je možné pripraviť aj *ortho*-substituované deriváty, čo však vyžaduje dlhší

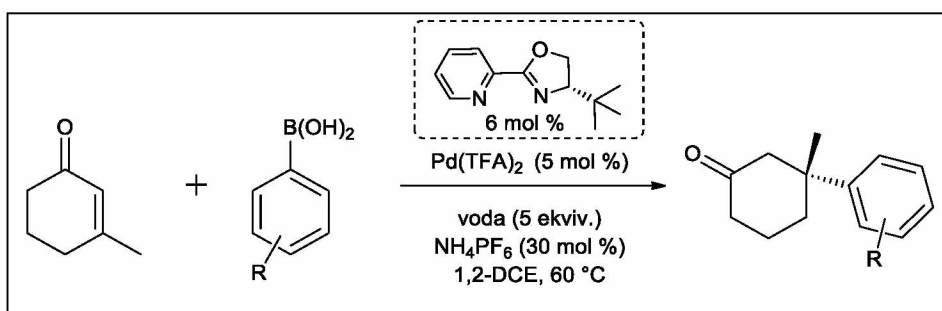
reakčný čas pre cyklizáciu (Tabuľka 7, #10), ale sú dosiahnuté taktiež vysoké výťažky s minimálnym poklesom enantioselektivity<sup>25</sup>.

Medzi najpočetnejšiu skupinu reakcií využívajúcich katalytický systém Pd/4-alkyl-2-(pyridín-2-yl)-4,5-dihydrooxazoli patrí adícia boronových kyselín na cyklické enóny. Dôvodom vysokej početnosti tohto typu reakcie je široká paleta použiteľných boronových kyselín, vznik kvartérnych stereogénnych centier vo vysokých enantiomérnych výťažkoch a taktiež podmienky reakcie, ktoré nie sú citlivé na prítomnosť vzduchu a vody, čo robí z metódy jednoduchý nástroj pre získanie širokého spektra produktov<sup>9-15</sup>.

Historicky prvá práca zaoberajúca sa paládiom katalyzovanou asymetrickou 1,4-adíciou boronových kyselín na substituované cyklické enóny, využívajúca chirálne ligandy 4-alkyl-2-(pyridín-2-yl)-4,5-dihydrooxazoli, bola publikovaná v roku 2011<sup>15</sup> výskumnou skupinou prof. Stoltza, ktorá bola následne v roku 2014<sup>10</sup> rozšírená o doplňujúce informácie. V tejto práci bola ako modelová reakcia zvolená adícia fenyloboronovej kyseliny na 3-metylcyklohex-2-én, s využitím chirálneho ligandu (*S*)-4-*t*Bu-PyOx v prítomnosti rôznych zdrojov Pd, pričom sa ako najefektívnejší ukázal Pd(TFA)<sub>2</sub>. Za podmienok reakcie (1,2-DCE, 60 °C) sa úspešne podarilo previesť reakciu aj do gramového merítka, pričom bol stále dosahovaný reprodukovateľný kvantitatívny výťažok s ee 93 %<sup>15</sup>.

V práci bol skúmaný vplyv substituentov na fenyloboronovej kyseline, pričom bolo preukázané, že môžu byť úspešne použité *meta* i *para* substituované fenyloboronové kyseliny. Vplyv substituentov sa prejavuje v dôsledku ich elektrónového charakteru na enantioselektivitě reakcie, kedy elektrónovo bohaté nukleofily poskytujú iba priemerné enantioméne výťažky (69 – 82 %), tak elektrónovo chudobné nukleofily poskytujú produkty s výbornou enantioselektivitou (Tabuľka 8)<sup>15</sup>.

Tabuľka 8: Sledovanie vplyvu substitúcie fenyloboronovej kyseliny na výťažok a ee reakcie<sup>15</sup>.



R	Výťažok (%)	ee (%)
H	99	93
4-Me	99	87
4-Et	90	85
4-OMe	58	69
4-OBn	96	74
4-OTBS	52	82
4-Ac	99	96
4-Cl	94	95
4-F	84	92
4-CF <sub>3</sub>	99	96
3-Me	99	91
3-Cl	55	96
3-Br	44	85
3-COOMe	91	95
3-NO <sub>2</sub>	40	92

V roku 2013 skupina prof. Stoltza naviazala na svoju predchádzajúcu prácu<sup>15</sup> a rozšírila túto tematiku o asymetrickú 1,4-adíciu boronových kyselín na heterocyklické enóny, konkrétne na deriváty chromónu a Cbz chráneného 4-chinolónu (Schéma 7). V prípade reakcie fenyloboronovej kyseliny s nesubstituovaným chromónom v polohe 2, bol dosiahnutý výťažok 91 % s ee 94 % (Schéma 7). U adície disubstituovaných boronových kyselín bola preukázaná úspešnosť *meta/para*-disubstituovaných boronových kyselín poskytujúc uspokojivé výťažky (52–77 %) a vysoké ee (85–98 %)<sup>9</sup>.

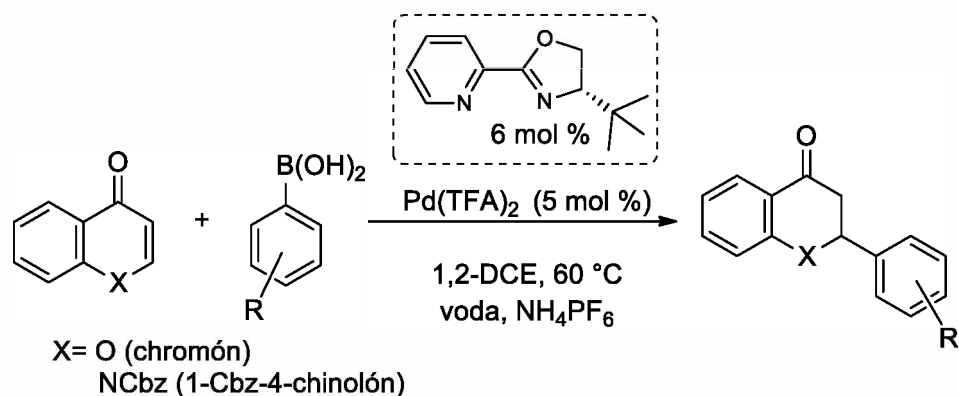


Schéma 7: Asymetrická 1,4-adícia fenylboronovej kyseliny na chromón/1-Cbz-4-chinolón katalyzovaná komplexom  $Pd(TFA)_2/(S)$ -4-*t*-Bu-PyOx<sup>9</sup>.

V prípade 4-chinolónu (Schéma 7) sa ako kompatibilná skupina pre ochranu heteroatómu preukázala Cbz, ktorá poskytovala najlepši pomer reaktivity a stereoselektivity. Produkty adície s alkyl a halogén substituovanými boronovými kyselinami poskytli podobne ako v prípade chromónu uspokojivé výťažky (45–65 %) s vysokou enantioselektivitou (67–89 %)<sup>9</sup>.

Asymetrická Pd katalyzovaná 1,4-adícia boronových kyselín na cyklické enóny bola využitá aj pre syntézu prírodných látok (+)-dichroanónu a (+)-taiwaniachinónu H (Schéma 8), kedy bol získaný dôležitý intermediát vo výťažku 98 % a s enantioselektivitou >99 %<sup>11</sup>.

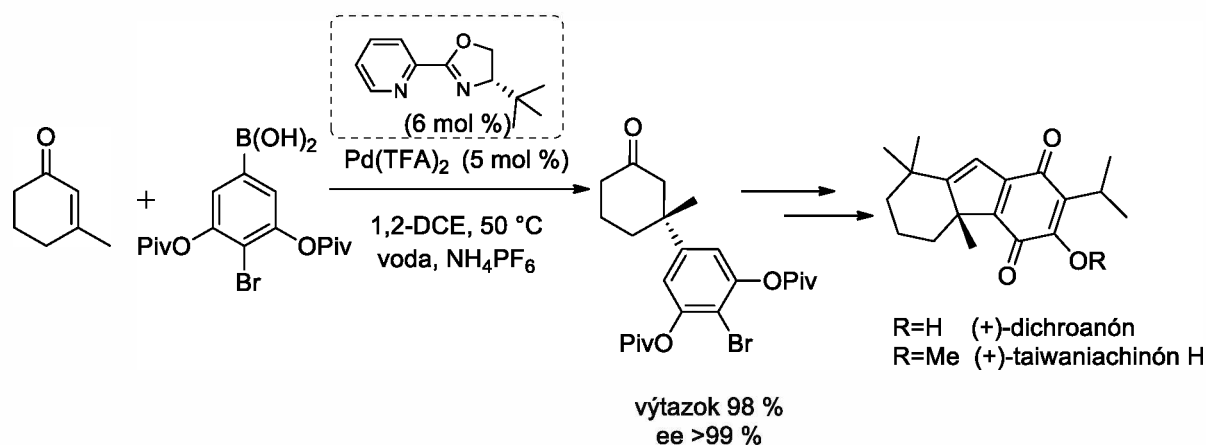


Schéma 8: Formálna syntéza (+)-dichroanónu a (+)-taiwaniachinónu H katalyzovaná  $Pd(TFA)_2/(S)$ -4-*t*-Bu-PyOx<sup>11</sup>.

V roku 2017 výskumná skupina Stanleyho publikovala prácu zaoberajúcu sa Pd katalyzovanou asymetrickou 1,4-adíciou arylboronových kyselín na  $\beta$ -aryl,  $\beta,\beta$ -disubstituované cyklické enóny, poskytujúca chirálny bis-benzylový kvartérny uhlík. Ako modelová reakcia bola zvolená adícia 4-tolylboronovej kyseliny na 3-(4-metoxyfenyl)-cyclohex-2-énón katalyzovaná komplexom  $Pd(TFA)_2/(S)$ -4-*t*-Bu-PyOx (Schéma 9). Problémom reakcie bol vznik

produktu protodeborácie (toluén), ktorý vznikal takmer v ekvimolárnom množstve voči produktu adície. Pre potlačenie vzniku tohto nechceného produktu sa ukázala ako vhodná stratégia iteratívneho dávkovania (aa 3h 1 ekviv.) arylboronovej kyseliny, čo viedlo k získaniu produktu adície vo výťažku 64–83 % a s vysokou enantioselektivitou (87–94 %) <sup>13</sup>.

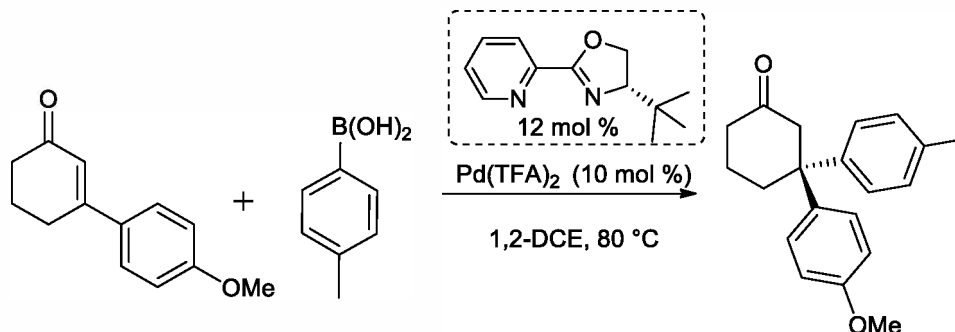


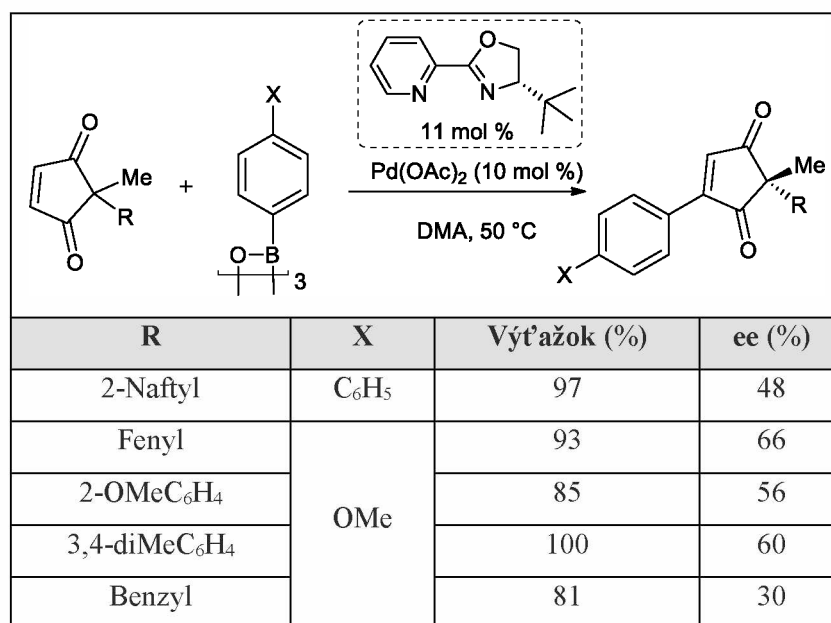
Schéma 9: Asymetrická 1,4-adícia 4-tolylboronovej kyseliny na 3-(4-metoxyfenyl)-cyclohex-2-énon katalyzovaná chirálnym komplexom Pd(TFA)<sub>2</sub>/(*S*)-4-<sup>t</sup>Bu-PyOx <sup>13</sup>.

Úspešnosť ďalších substituovaných arylboronových kyselín bola sledovaná na základe ich elektronických efektov, kedy *para/meta*-substituované elektrónovo bohaté a elektrónovo neutrálne arylboronové kyseliny vykazovali priemerné až vysoké výťažky (42–92 %) s vysokými enantioselektivitami (82–91 %). Elektrónovo chudobné *para/meta*-substituované arylboronové kyseliny, ktoré vystupujú ako slabšie nukleofily poskytovali produkt adície iba v nízkych výťažkoch (38–39 %) <sup>13</sup>.

Hoci sú cyklické enóny ako substráty považované skôr pre konjugovanú adíciu <sup>26</sup>, v roku 2015 výskumná skupina Ai-L. Lee využila 2,2-disubstituované cyklopentén-1,3-dióny ako substráty pre oxidatívnu Heckovu reakciu. V racemickej verzii reakcie 2,2-benzylmetylcyklopentén-1,3-diónu s 4-metoxyfenylboroxínom sa ako úspešný katalytický systém osvedčil Pd(OAc)<sub>2</sub>/1,10-fenantrolín, pričom bolo zároveň preukázané, že dehydrovaná forma boronovej kyseliny (boroxín) poskytuje vyššie výťažky <sup>16</sup>.

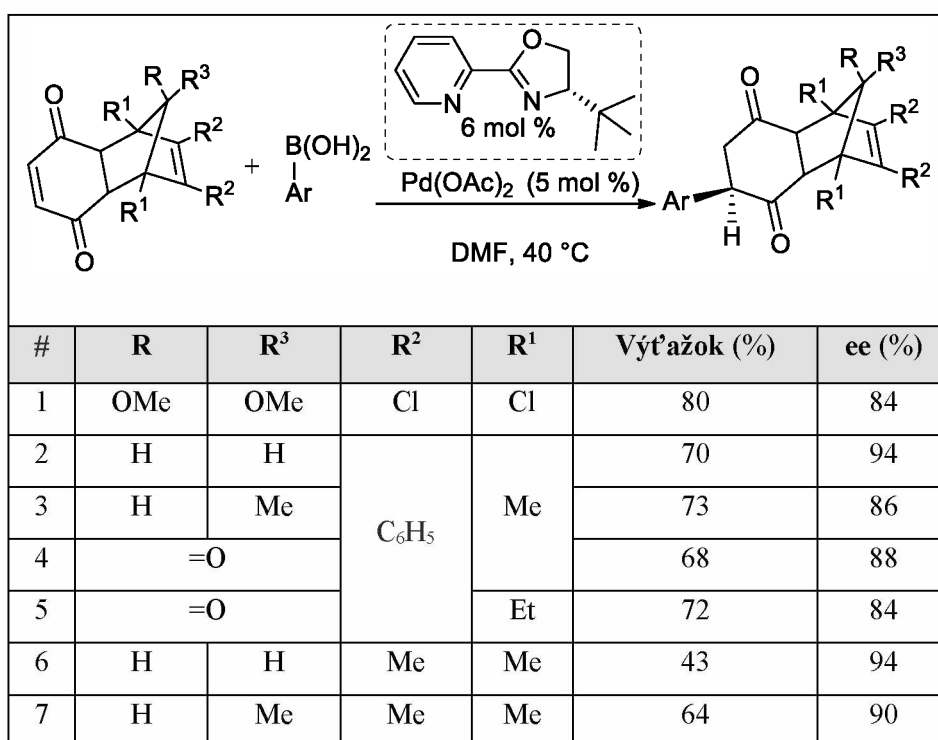
V prípade asymetrickej verzie sa ako katalytický systém osvedčil Pd(OAc)<sub>2</sub>/(*S*)-4-<sup>t</sup>Bu-PyOx, pričom bolo rozpúšťadlo DMF, použité v racemickej reakcii, nahradené DMA z dôvodu slabších koordinačných vlastností (Tabuľka 9). Všetky produkty boli pripravené v excelentných výťažkoch (81–100 %) s nízkymi až strednými enantioselektivitami (30–66 %) <sup>16</sup>.

Tabuľka 9: Desymetrizácia 2,2-disubstituovaných cyklopentén-1,3-diónov prostredníctvom oxidatívnej Heckovej reakcie<sup>16</sup>.



V roku 2019 výskumná skupina Ai-L. Lee naviazala na svoju predchádzajúcu prácu<sup>16</sup>, čím chceli rozšíriť paletu substrátov pre desymetrizáciu oxidatívnou Heckovou reakciou. Ako substráty boli zvolené polycyklické cyklohexéndióny, ktoré prekvapujúco za podmienok oxidatívnej Heckovej reakcie poskytnú dominantne produkt konjugovanej adície (Tabuľka 10)<sup>14</sup>.

Tabuľka 10: Vplyv substitúcie substrátu na výt'azok a ee Pd-katalyzovanej enantioselektívnej desymetrizácie polycyklických cyklohexéndiónov<sup>14</sup>.



Počas študovania vplyvu substituentov na substráte sa ukázalo, že v reakcii je tolerovaných mnoho funkčných skupín, dokonca aj nechránená karbonylová skupina (Tabuľka 10, #4,5). Ďalej bol taktiež skúmaný vplyv substitúcie arylboronových kyselín na výťažok a ee reakcie, pričom bola preukázaná citlivosť reakcie na sterické a elektronické efekty, ktoré ovplyvňujú najmä výťažok reakcie so zachovaním vysokého enantioméneho prebytku<sup>14</sup>.

Paládiom katalyzovaná asymetrická allylová substitúcia je v dnešnej dobe považovaná za veľmi všestrannú a často používanú metódu asymetrickej syntézy, pre tvorbu väzieb C–C, ale aj C–heteroatóm v cieľových molekulách, biologicky aktívnych zlúčeninách alebo aj v totálnych syntézach prírodných látok. Jej využiteľnosti napomáhajú mierne reakčné podmienky, tolerancia rady funkčných skupín a hlavne možná následná derivácia získaných produktov vďaka prítomnosti dvojnej väzby<sup>27,28</sup>. Pre allylovú substitúciu bolo skúmané početné množstvo bidentálnych *P*-, *N*- či *S*- ligandov, avšak každý substrát pre dosiahnutie čo najvyššej enantioselektivity môže vyžadovať mierne až silne odlišné vlastnosti ligandu a tak identifikácia ligandu poskytujúceho čo najlepšie výsledky pre daný substrát môže byť časovo aj finančne náročné<sup>28</sup>.

Využitie PyOx ligandov pre allylovú substitúciu bolo skúmané v práci Chelucciho<sup>29</sup>, kedy bolo zistené, že výrazný vplyv na ee majú sterické a elektronické vlastnosti ligandu, ktoré riadia stereoselektivitu nukleofilného ataku, pričom môže dochádzať k synergickému efektu medzi substituentom v polohe 6 na pyridíne s objemným substituentom v polohe 4 na oxazolínovom cykle, ktorý vylepšuje stereodiferenčnú schopnosť ligandu (Tabuľka 11).



Tabuľka 11: Vplyv substitúcie ligandu na výťažok a ee allylovej alkylácie 1,3-difenylallyl-acetátu dimetylmalonátom<sup>29</sup>.

#	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Výťažok (%)	ee (%)
1	H	H	<sup>i</sup> Pr	84	24
2		Ph	H	86	55
3	Me	H	<sup>i</sup> Pr	93	70
4		Ph	H	81	74
5		H	Bn	88	62
6		H	<sup>t</sup> Bu	92	91

## 2.2 Využitie vybraných Michaelovských retrónov pre syntézu prírodných látok

V priebehu experimentálnej časti zaoberajúcou sa konjugovanou 1,4-adíciou  $\text{ArB(OH)}_2$  na cyklické enóny bol adíciou 4-metoxykarbonylfenylboronovej kyseliny na 3-metylcyklopent-2-énon pripravený medziprodukt s vysokou enantioselektivitou. Prvoplánový cieľ s týmto medziproduktom, bolo jeho prevedenie na  $\alpha$ -kuparenón avšak podrobnejšou retro-syntetickou analýzou sa tento medziprodukt javí ako oveľa významnejší a univerzálnejší, pričom by mohol viesť až k šiestim prírodným látkam, a to ku kuparému,  $\alpha$ -kuparenónu, laurenalu, laurenolu, kuparenalu a kyseline kuparénovej (Schéma 10). Ďalšou veľkou výhodou tohto medziproduktu je premena na cieľové produkty bez nožnej straty enantioselektivity z dôvodu stability kvartérneho chirálneho C, ktorý sa ďalších transformácií už neúčastní a strata stereogénnej informácie by musela byť spojená so štiepením väzby C–C.

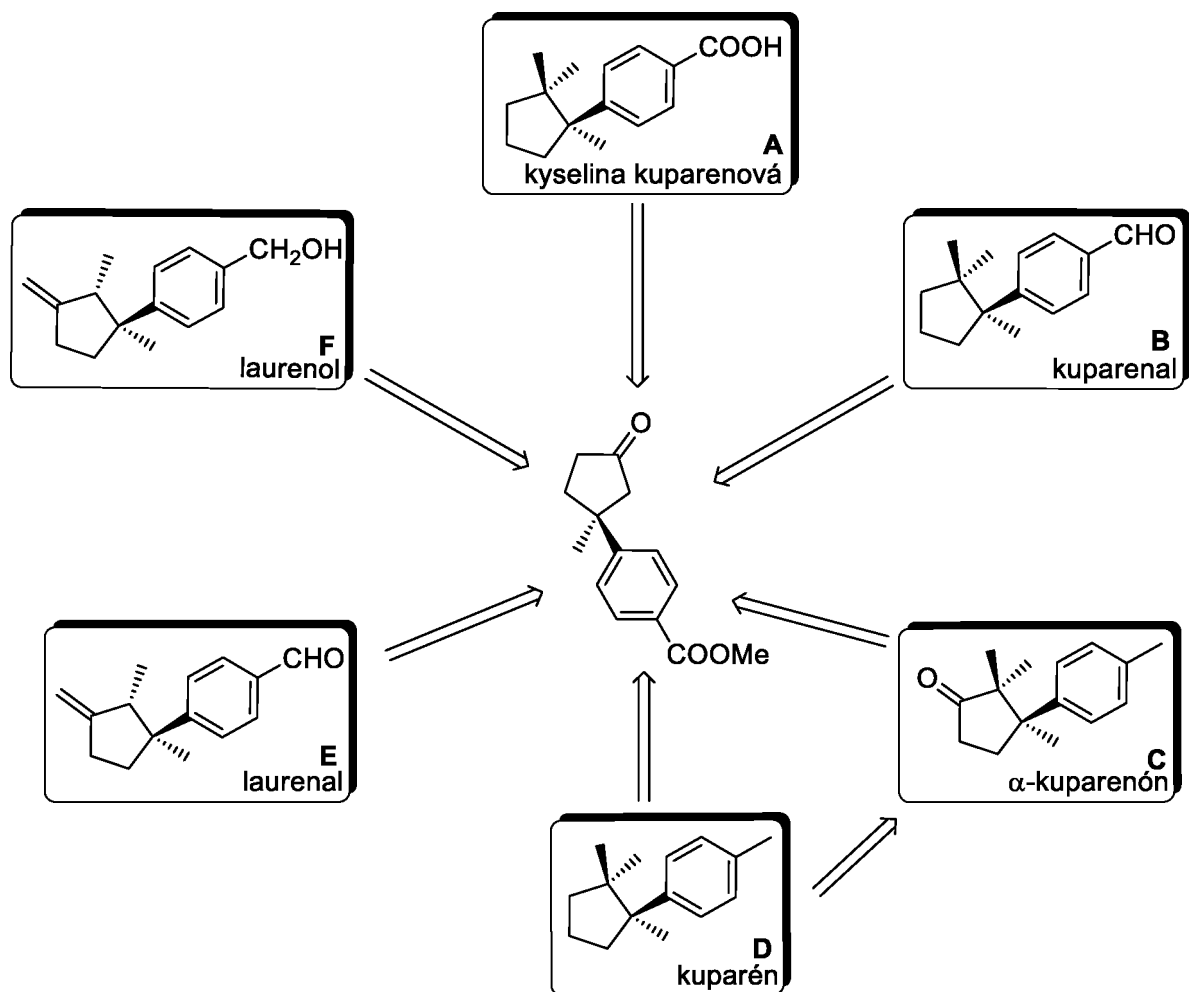


Schéma 10: Retro-syntetický rozbor možných produktov pripraviteľných z dostupného intermediátu.

Na základe retro-syntetickej analýzy boli navrhnuté možné cesty vedúce k cieľovým produktom, ktoré boli zároveň podložené literárnymi predpismi vykonanými na štruktúrne obdobných zlúčeninách. Príprava kyseliny kuparenovej (**A**) zahŕňa 2 syntetické kroky (Schéma 11), pričom v prvom kroku ide o zavedenie dvoch metyl skupín, pomocou metyl jodidu, na C2. Tento krok je experimentálne overený pre prípravu  $\alpha$ -kuparenónu vo výťažku 65 %<sup>30</sup>. V druhom kroku ide o Huangovu-Minlonovu modifikáciu Wolfovej-Kižnerovej redukcie, ktorá je v lit. popísaná pre prípravu kuparénu z  $\alpha$ -kuparenónu vo výťažku 80 %<sup>31</sup>. Druhý stupeň redukcie karbonylovej skupiny prebieha v nadbytku KOH, kedy možno očakávať hydrolýzu esterovej skupiny a tým zisk cieľovej molekuly **A**.

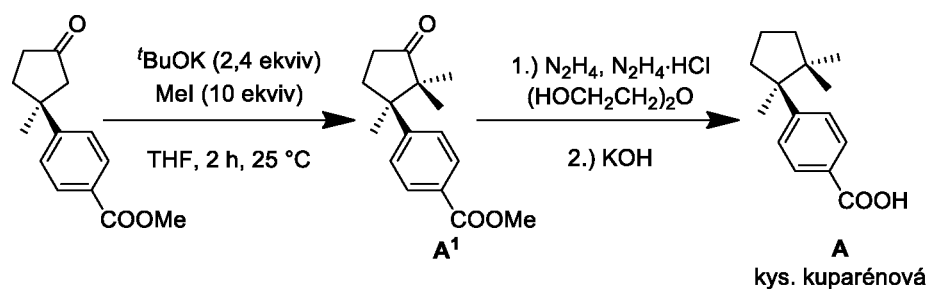


Schéma 11: Návrh syntézy pre kyselinu kuparénovú z pripraveného intermediátu.

Pre prípravu kuparenalu (**B**) možno využiť pripravený medziprodukt **A**<sup>1</sup>, ktorý možno s využitím Cagliotiovej modifikácie Wolf-Kižnerovej redukcie previesť cez tosylhydrazón<sup>32,33</sup> a jeho následnej reakcii s NaBH<sub>3</sub>CN na medziprodukt **B**<sup>1</sup>. Pre transformáciu medziproduktu **B**<sup>1</sup> na cieľový produkt **B** možno nájsť v literatúre vypracovanú metodiku parciálnej redukcie esterov na aldehydy využívajúcu ako redukčné činidlo Red-Al modifikovaný 2,6-dimetylmorfolínom<sup>34</sup> poskytujúcu vysoké výťažky (Schéma 12).

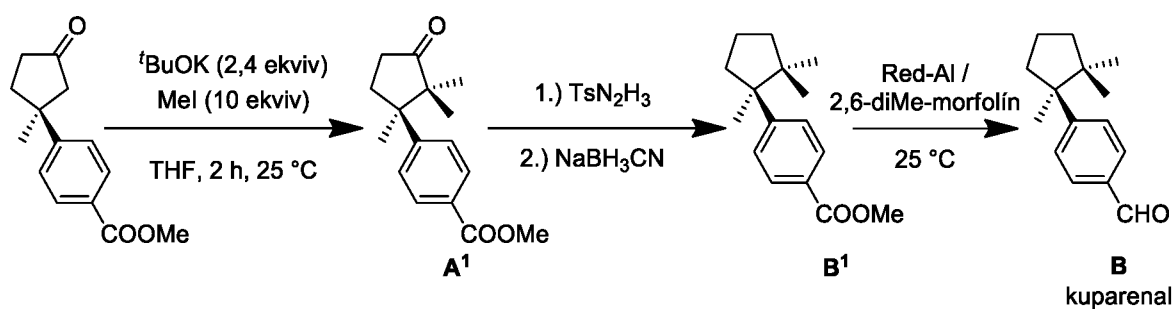


Schéma 12: Návrh syntézy kuparenalu z pripraveného intermediátu **A**<sup>2</sup>.

Príprava  $\alpha$ -kuparenónu (**C**) by mohla byť problematická z hľadiska redukcie esterovej skupiny na metyl skupinu z dôvodu prítomnosti karbonylu v molekule a z toho dôvodu boli navrhnuté 2 možné spôsoby pre získanie produktu **C**. Prvá metodika je založená na bázeickej hydrolýze esteru<sup>35</sup> nasledovanej selektívnou redukciovou karboxylovej kyseliny **C**<sup>1</sup> na metyl skupinu pomocou BH<sub>3</sub>·Me<sub>2</sub>S<sup>36</sup>. V prípade pozitívneho výsledku redukcie možno vykonať opäť dvojitú metyláciu na C2 medziproduktu **C**<sup>2</sup> známou z lit.<sup>30</sup> (Schéma 13).

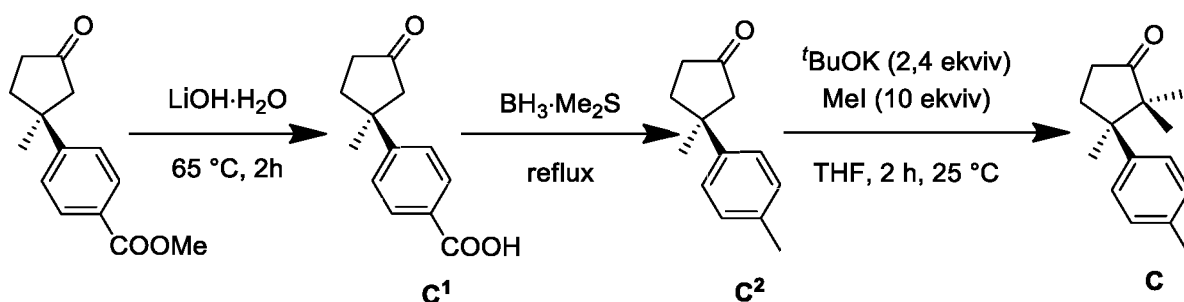


Schéma 13: Návrh syntézy  $\alpha$ -kuparenónu 1.

V prípade zlyhania selektívnej redukcie pomocou  $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$  možno využiť neselektívnu redukciu pomocou  $\text{LiAlH}_4$ <sup>37–39</sup> za zisku medziproduktu  $\text{C}^3$  nesúceho  $-\text{OH}$  skupinu na benzylovom uhlíku, ktorú možno ľahko previesť na metyl skupinu pomocou hydrogenácie s  $\text{Pd}/\text{C}$ <sup>40</sup> za zisku medziproduktu  $\text{C}^4$ . Následne možno vykonať parciálnu oxidáciu hydroxy skupiny pomocou  $\text{PCC}$ <sup>41</sup> prípadne  $\text{IBX}$ <sup>42</sup> pre zisk medziproduktu  $\text{C}^2$ . Pre získanie finálneho produktu  $\text{C}$ , stačí vykonať už spomínanú dvojitú metyláciu na  $\text{C}^2$ <sup>30</sup>, ktorá je v lit. popísaná práve pre substrát  $\text{C}^2$  vo výťažku 65 % (Schéma 14).

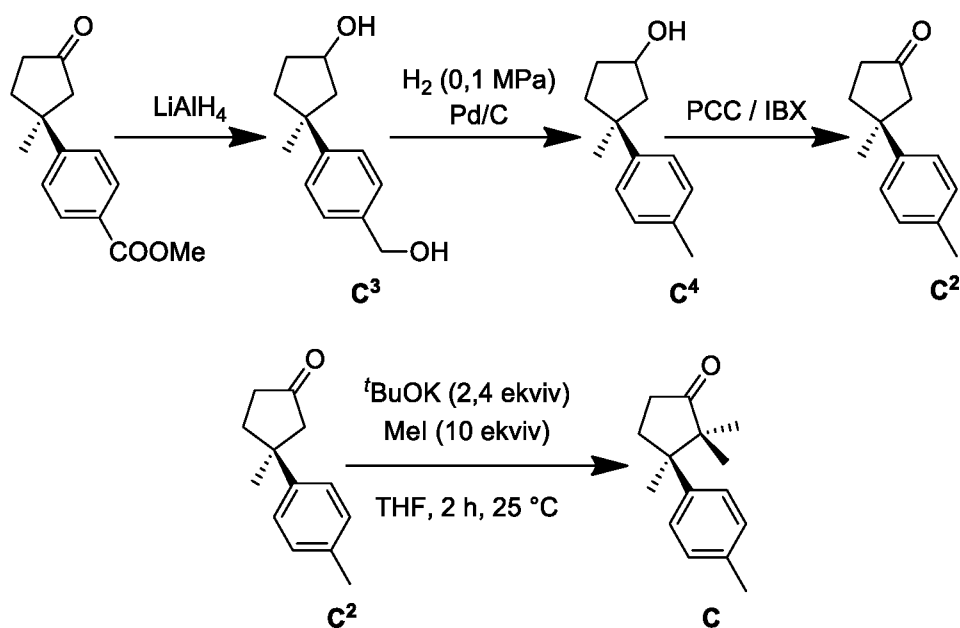


Schéma 14: Návrh syntézy  $\alpha$ -kuparenónu 2.

Kuparén ( $\text{D}$ ) môže byť pripravený priamo z produktu  $\text{C}$  Huangovou-Minlonovou modifikáciou Wolfovej-Kižňerovej redukcie, ktorá je v lit. popísaná priamo pre prípravu kuparénu z  $\alpha$ -kuparenónu vo výťažku 80 %<sup>31</sup> (Schéma 15).

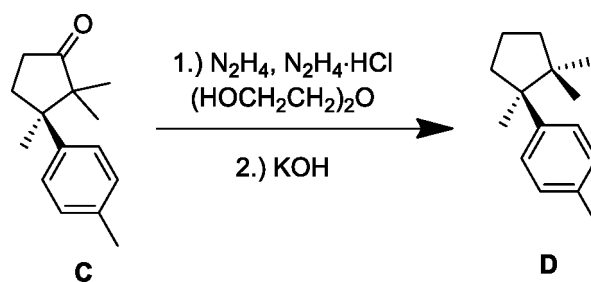


Schéma 15: Návrh syntézy kupařenu 1.

Pre prípravu kupařenu (**D**) môže byť aplikovaný aj iný spôsob využívajúci produkt **A**, ktorého redukcia pomocou  $\text{LiAlH}_4$ <sup>37-39</sup>, by mala poskytnúť benzylový alkohol **D**<sup>1</sup> transformovateľný hydrogenáciou s  $\text{Pd/C}$ <sup>40</sup> na cieľový produkt **D** (Schéma 16).

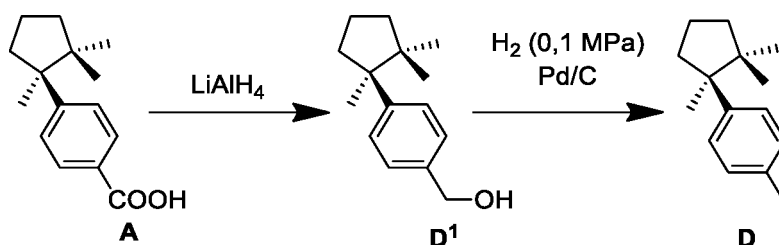


Schéma 16: Návrh syntézy kupařenu 2.

Príprava laurenalu (**E**) v prvom kroku predstavuje mono-metyláciu na C2, ktorú možno nájsť vypracovanú v lit. pre 3-fenyl-3-metyl-cyklopentanón<sup>43</sup>. Mono-metylácia spočíva v generácii lítneho enolátu pomocou LDA, a následnej metylácii pomocou MeI katalyzovanej  $\text{CuCN}$  za zisku **E**<sup>1</sup>. V nasledujúcom kroku je prevedená Wittigova olefinácia karbonylovej skupiny<sup>44</sup> za zisku olefinu **E**<sup>2</sup>. V poslednom kroku možno využiť metodiku parciálnej redukcie esterov na aldehydy pomocou činidla Red-Al modifikovaného 2,6-dimetylmorfolínom<sup>34</sup> (Schéma 17).

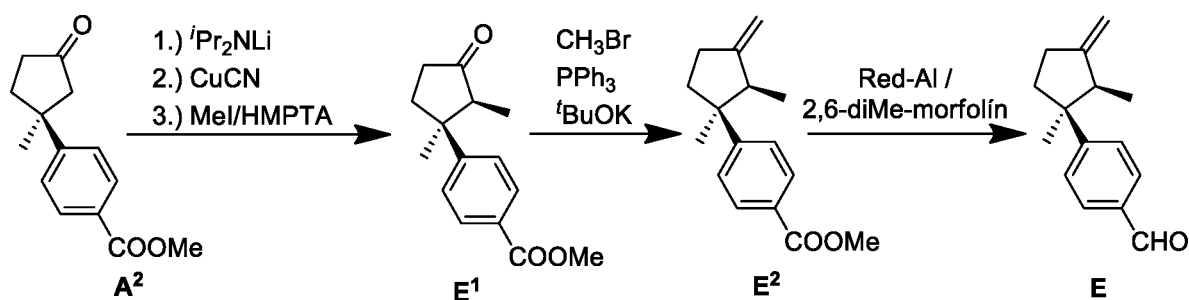


Schéma 17: Návrh syntézy laurenalu.

Pre prípravu laurenolu (**F**) možno využiť medziprodukt **E<sup>2</sup>**, ktorý redukciou pomocou  $\text{LiAlH}_4$ <sup>37-39</sup> poskytne cieľový produkt **F** (Schéma 18).

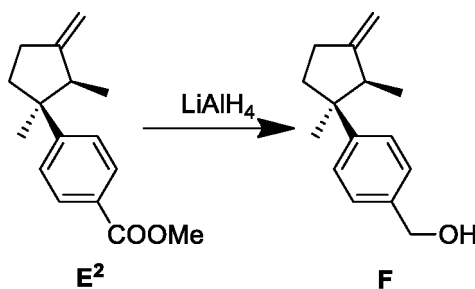


Schéma 18: Návrh syntézy laurenolu.

Adíciou 3-metoksykarbonylfenylboronovej kyseliny na 3-metylcyklopent-2-énol bol pripravený druhý medziprodukt s vysokou enantioselektivitou. Na základe retro-syntetickej analýzy bola objavená jeho možná transformácia na prírodnú látku herbertén (Schéma 19), pričom pri všetkých transformáciách by mala zostať zachovaná dosiahnutá enantioselektivita na chirálnom kvartérnom C, čím by bol pripravený cieľový produkt **G** s doposiaľ najvyšším katalyticky dosiahnutým ee.

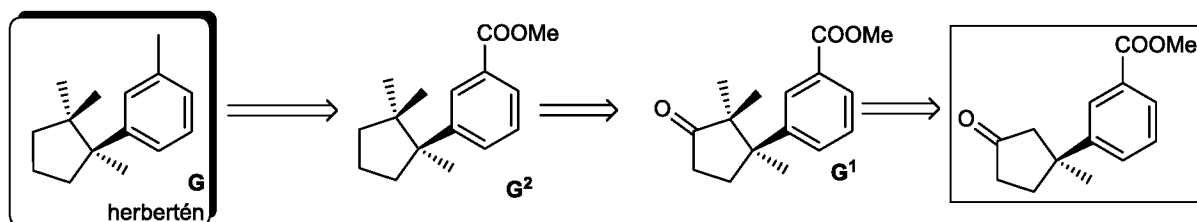


Schéma 19: Retro-syntetická analýza herberténu.

Pre prípravu produktu **G** sa javí ako najefektívnejšie použiť analogický postup ako pre prípravu produktu **A**, a teda previesť dvojitú metyláciu na C2<sup>30</sup> za zisku medziproduktu **G<sup>1</sup>** a ten následne podrobiť Huangovej-Minlonovej redukčnej deoxygenácii<sup>31</sup> pre transformáciu na medziprodukt **G<sup>2</sup>**. Pre transformáciu medziproduktu **G<sup>2</sup>** na cieľový produkt **G** možno aplikovať dva postupy, pričom prvý postup predstavuje použitie neselektívneho redukčného činidla  $\text{LiAlH}_4$ <sup>37-39</sup> za vzniku odpovedajúceho benzyl-alkoholu a ten následne katalyticky hydrogenovať s  $\text{H}_2$  na  $\text{Pd/C}$ <sup>40</sup> pre získanie cieľového produktu **G**. Druhý postup transformácie medziproduktu **G<sup>2</sup>** na produkt **G** spočíva v selektívnej redukcii karboxylovej kyseliny na metylskupinu pomocou  $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ <sup>36</sup> za obdržania cieľového produktu **G** (Schéma 20).

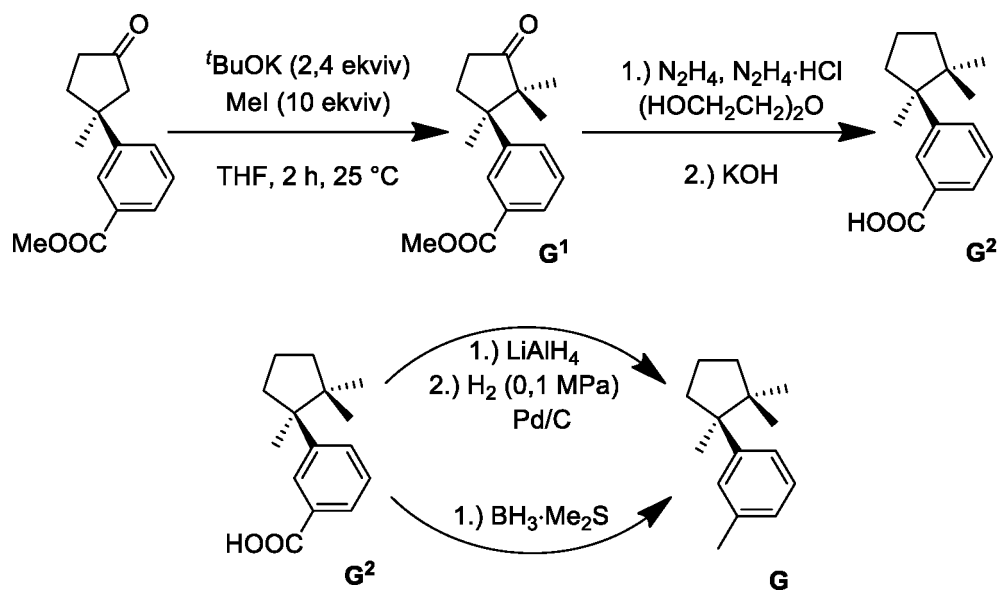


Schéma 20: Návrh syntézy herberténu.

### 3. Cieľ diplomovej práce

- 1.) Prevedenie literárnej rešerše zaoberajúcou sa využitím komplexov 4-alkyl-2-(pyridín-2-yl)-4,5-dihydrooxazolov s prechodnými kovmi v asymetrickej syntéze.
- 2.) Posúdiť a overiť použitie paladnatého komplexu (*S*)-4-(*tert*-butyl)-2-(pyridín-2-yl)-4,5-dihydrooxazolu pre syntézu vybraných medziproduktov prírodných látok.
- 3.) Overiť využitie heterogénneho katalyzátora pre vybranú syntézu.



## 4. Experimentálna časť

### 4.1 Infračervená spektroskopia (FT-IR)

Spektrá v infračervenej oblasti boli merané na prístroji FT-IR Nicolet iS50, technikou zoslabenej úplnej reflektancie (ATR) s jednodrazovým diamantovým kryštálom, v strednej oblasti infračerveného spektra v rozsahu vlnočtu  $4000 - 400 \text{ cm}^{-1}$  a so spektrálnym rozlíšením  $4 \text{ cm}^{-1}$ . Oblasť absorpcie diamantového kryštálu ( $1900 - 2400 \text{ cm}^{-1}$ ) bola v prípade absencie charakteristických pásov v tejto oblasti zo spektier odstránená.

### 4.2 Nukleárna magnetická rezonancia

NMR spektrá boli merané pri laboratórnej teplote na prístroji Bruker AVANCE III 400 pracujúcom pri  $400,13 \text{ MHz}$  ( $^1\text{H}$ ) a  $100,62 \text{ MHz}$  ( $^{13}\text{C}$ ) alebo Bruker Ascend™ pri  $500,13 \text{ MHz}$  ( $^1\text{H}$ ) a  $125,12 \text{ MHz}$  ( $^{13}\text{C}$ ).  $^1\text{H}$  NMR spektrá boli pre roztoky látok v  $\text{CDCl}_3$  kalibrované na tetrametylsilan ( $\delta = 0,00 \text{ ppm}$ ),  $^{13}\text{C}$  NMR spektrá boli kalibrované na stredový signál multipletu rozpúšťadla ( $\delta = 77,16 \text{ ppm}$  v  $\text{CDCl}_3$ ),  $^{13}\text{C}$  NMR spektrá boli merané s protónovým dekaplingom.

### 4.3 Chirálna HPLC

HPLC analýzy boli prevádzané na prístroji HPLC instrument s UV-Vis diodovým polom ( $200 - 800 \text{ nm}$ ) SYKAM 3240 a s chirálnou kolónou Chiralpak AD-H alebo Chiralcel OD-H.

### 4.4 Hmotnostná spektroskopia vo vysokom rozlíšení

Hmotnostné spektrá vo vysokom rozlíšení boli merané metódou Dried Droplet pomocou hmotnostného spektrometru s MALDI ionizáciou LTQ Orbitrap XL (Thermo Fisher Scientific, Bremen, Germany) vybaveného dusíkovým UV laserom ( $337 \text{ nm}$ ,  $60 \text{ Hz}$ ). Spektrá boli merané v režime pozitívnych iónov s rozlíšením  $100\,000$  pri  $m/z = 400$ , pričom výsledné spektrum je tvorené priemerom zo všetkých meraní. Ako matrica bola použitá kyselina 2,5-dihydroxybenzoová (DHB).

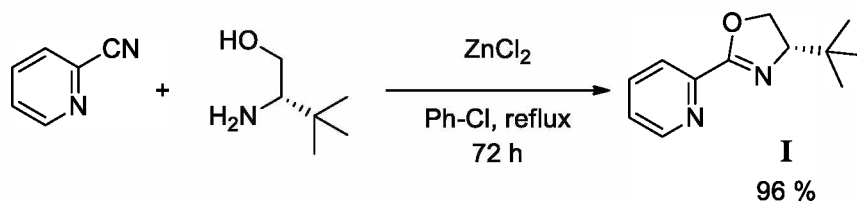
## 4.5 Optická otáčavosť

Optická otáčavosť bola meraná na prístroji Perkin Elmer Polarimeter Model 341 so sodíkovou výbojkou pri vlnovej dĺžke  $\lambda = 589$  nm a teplote 20 °C, koncentrácia  $c$  je uvedená v g/100 ml rozpúšťadla.

## 4.6 Príprava zlúčenín

Chemikálie boli zaobstarané od spoločnosti Sigma-Aldrich, Acros Organics, Fluorochem, TCI, Alfa Aesar alebo Penta a taktiež používané bez ďalšieho čistenia. Stĺpcová chromatografia bola vykonávaná na silikagély (SiO<sub>2</sub> 60, veľkosť častíc 0,040 – 0,063 mm, Merck) s použitím komerčne dostupných rozpúšťadiel. Preparatívna chromatografia bola vykonávaná na prístroji Buchi Reveleris® X2 Flash Chromatography vybavenom ELSD a UV/Vis detektorom. Tenkovrstvá chromatografia bola vykonávaná na hliníkových doštičkách potiahnutých silikagélom SiO<sub>2</sub> s vizualizáciou pomocou UV lampy (254 alebo 366 nm). Body tavenia boli stanovené na prístroji Buchi B-540 v otvorených kapilárach.

### 4.6.1 Príprava (*S*)-4-*tert*-butyl-2-(pyridín-2-yl)-4,5-dihydrooxazolu (I)



Do Schlenkovej nádoby bol predložený ZnCl<sub>2</sub> (4,7 g; 34,58 mmol; 3 ekvív.), ZnCl<sub>2</sub> bol následne roztavený pod vákuom pre odstránenie prítomnej vlhkosti. Do srdcovitej banky bol navážený pyridín-2-karbonitril (1,2 g; 11,53 mmol; 1 ekvív), *L-tert*-leucinol (2,03 g; 17,29 mmol; 1,5 ekvív) a Ph-Cl (20 ml) presušený pomocou molekulových sít. Srdcová banka bola opatrená prepichovacím septom a následne 15 minút degasovaná argónom. Pomocou nerezovej kanily bola zmes východných látok nadávkovaná zo srdcovitej banky do Schlenkovej nádoby k presušenému ZnCl<sub>2</sub>. Reakčná zmes bola refluxovaná po dobu 72 h pod vzdušným chladičom typu Findenser opatreného chlór-kalciovým uzáverom. Po 72 h bola reakčná zmes zliata do deliaceho lievika. Nerozpustený zvyšok v Schlenkovej nádobe bol prevedený do deliaceho lievika pomocou 50 ml 10 % roztoku NaOH. Organická fáza bola oddelená a vodná bola

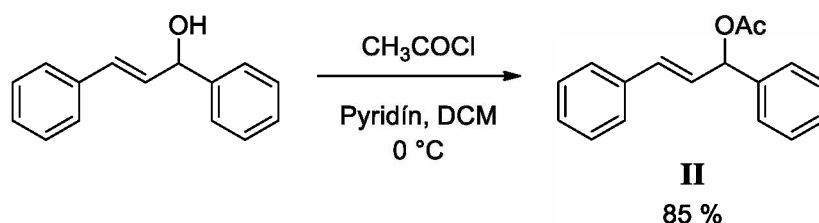
extrahovaná DCM (4 × 10 ml). Spojené organické fázy boli extrahované solankou a následne vysušené MgSO<sub>4</sub>. Po vákuovom vysušení bol získaný **I** vo forme bielej pevnej látky (2,26 g; výťažok 96 %, b.t. 70 – 71 °C, NMR v zhode s lit.<sup>5</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 8.68 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 8.05 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.74 (td, J = 1.2, 7.5 Hz, 1 H), 7.35 (ddd, J = 1.2, 4.0, 7.5 Hz, 1 H), 4.42 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.28 (t, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.10 (dd, J = 8.8, 10.4 Hz, 1 H), 0.95 (s, 9 H).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 162.5, 149.8, 147.0, 136.6, 125.5, 124.0, 76.6, 69.3, 34.0, 26.0 .

HRMS m/z: Vypočítané: [M+H]<sup>+</sup> 205,13354; Nájdené: [M+H]<sup>+</sup> 205,13354; Δ = 3,61 ppm.

#### 4.6.2 Príprava 1,3-difenyllallyl-acetátu (**II**)



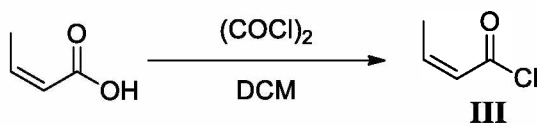
Do 100 ml banky opatrenej magnetickým miešadlom bol pridaný 1,3-difenyllallyl alkohol (5 g; 23,8 mmol, 1 ekvív), DCM (50 ml), pyridín (3,8 ml; 47,6 mmol; 2 ekvív.) a zmes bola vychladená na ľadovom kúpeli na 0 °C. Následne bol pomaly pridávaný acetylchlorid (2,2 ml; 30,9 mmol; 1,3 ekvív) a reakčná zmes bola pozvoľna ohrievaná k laboratórnej teplote a následne pri nej miešaná po dobu 4 h pod chlór-kalciovým uzáverom. Po 4 h bola reakčná zmes extrahovaná nasýteným vodným roztokom NH<sub>4</sub>Cl (2 × 20 ml), spojené vodné fázy boli extrahované DCM (2 × 10 ml) a následne boli všetky organické fázy spojené. Reakčná zmes bola prečistená pomocou flash chromatografie s mobilnou fázou petroléter:EtOAc (→9:1) čím bol získaný **II** vo forme číreho oleja (5,1 g; výťažok 85 %; R<sub>F</sub> = 0,55 (petroléter:EtOAc, 9:1); NMR v zhode s lit.<sup>45</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7.42-7.20 (m, 10 H), 6.63 (d, J = 15.6 Hz, 1 H), 6.44 (d, J = 6.9 Hz, 1 H), 6.34 (dd, J = 15.6, 6.6 Hz, 1 H), 2.11 (s, 3 H);

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 169.65, 139.64, 135.49, 132.37, 128.46, 128.41, 128.00, 127.89, 127.35, 126.89, 126.53, 76.31, 21.02 .

HRMS m/z: Vypočítané: [M+Na]<sup>+</sup> 275,10425; Nájdené: [M+Na]<sup>+</sup> 275,10491; Δ = 2,39 ppm.

#### 4.6.3 Príprava (Z)-but-2-enoyl chloridu (III)

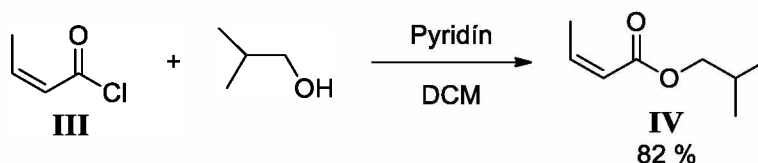


Do 100 ml banky opatrenej magnetickým miešadlom bola pridaná kyselina krotónová (10 g; 0,1162 mol; 1 ekvív.), DCM (12 ml) a roztok bol ochladený ľadovým kúpeľom na 0 °C. Pomocou prikvapkávajúceho lievika opatreného chlór-kalciovým uzáverom bol pridávaný oxalyl chlorid (20 ml; 0,2324 mol; 2 ekvív.) po dobu 1 hodiny. Následne bola reakčná zmes pozvoľne ohriata k laboratórnej teplote a miešaná do druhého dňa. Prebytočný oxalyl chlorid bol následne vákuovo oddestilovaný. Identita a čistota **III** bola overená pomocou <sup>1</sup>H a <sup>13</sup>C NMR<sup>46</sup> a následne bol použitý bez ďalšieho čistenia do nasledujúceho kroku (výťažok 95 %, NMR v zhode s lit.<sup>46</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: δ 7.25 (dq, J = 15.1, 6.9 Hz, 1H), 6.10 (dd, J = 15.1 Hz, 1H), 2.00 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 165.7, 152.1, 128.3, 18.4 .

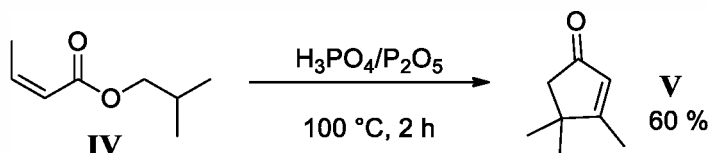
#### 4.6.4 Príprava izobutyl-krotonátu (IV)



Do 100 ml banky opatrenej magnetickým miešadlom bol pridaný **III** (9,1 g; 87,06 mmol; 1 ekvív.), suchý DCM (5 ml) a roztok bol ochladený ľadovým kúpeľom na 0 °C. Po ochladení bol pomocou injekčnej striekačky pridávaný izobutanol (8,05 ml; 87,02 mmol; 1 ekvív.) po dobu 15 min. Následne bol do reakčnej zmesi pridávaný pyridín (10,5 ml; 130,6 mmol; 1,5 ekvív.) a zmes bola miešaná 30 min pri laboratórnej teplote. Po uplynutí 30 min. bola reakčná zmes prefiltrovaná a vylúčená soľ (PyH·HCl) premytá DCM (15 ml). Organická fáza bola následne extrahovaná 10 % vodným roztokom Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 × 10 ml), nasýteným roztokom NH<sub>4</sub>Cl (2 × 10 ml), solankou (10 ml). Po extrakciách bola organická fáza vysušená pomocou MgSO<sub>4</sub>, prefiltrovaná a vysušená na vákuovej odparke, čím bol získaný produkt **IV** vo forme tmavej kvapaliny (10,15 g; 82 %; <sup>1</sup>H NMR v zhode s lit.<sup>47</sup>).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 6.96 (dq,  $J = 15.5, 7.6$  Hz, 1H), 5.87 (dq,  $J = 15.4, 1.9$  Hz, 1H), 3.92 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.96 (nonet,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 1.89 (dd,  $J = 1.7, 7.5$  Hz, 3H), 0.96 (d,  $J = 7.6$  Hz, 6H).

#### 4.6.5 Príprava 3,4,4-trimetylcyklopent-2-en-1-ónu (V)<sup>48</sup>



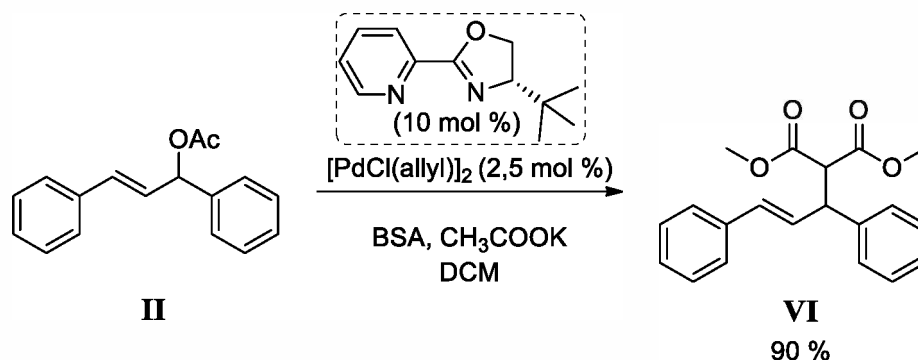
Do 250 ml troj-hrdlej banky opatrenej mechanickým miešadlom bola predložená kyselina fosforečná (32 g; 0,3265 mol; 4,6 ekvív.),  $\text{P}_2\text{O}_5$  (48 g; 0,3382 mol; 4,8 ekvív.). Zmes bola homogenizovaná pri  $100\text{ }^\circ\text{C}$  po dobu 1 h. Po homogenizácii bola cez septum pridaná látka **IV** (10 g; 0,0703 mol; 1 ekvív.) a zmes bola miešaná pri  $100\text{ }^\circ\text{C}$  po dobu 2 h. Následne bola reakčná zmes vychladená na  $0\text{ }^\circ\text{C}$  a bol pridaný dietyl-éter (100 ml). Za stáleho miešania bol opatrne pridávaný nasýtený vodný roztok  $\text{NaHCO}_3$  (150 ml) a následne po malých dávkach pevný  $\text{NaHCO}_3$  až dokým roztok prestal peniť. Zmes bola presunutá do deliaceho lievika a extrahovaná dietyl-éterom ( $3 \times 50$  ml), spojené organické fázy boli extrahované solankou ( $1 \times 50$  ml), presušené pomocou  $\text{MgSO}_4$  a odparené na vákuovej odparke. Reakčná zmes bola prečistená pomocou flash chromatografie s mobilnou fázou hexán:THF ( $\rightarrow 8\%$ ) čím bola získaná látka **V** vo forme žltého oleja (5,2 g; 60%;  $R_f = 0,46$  (hexán:THF, 4:1); NMR v zhode s lit.<sup>49</sup>).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 5.75 (s, 1 H), 2.24 (s, 2 H), 1.98 (s, 3 H), 1.16 (s, 6 H).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 207.74, 185.74, 129.06, 51.29, 42.81, 26.56, 14.0.

## 4.7 Štúdium katalytickej účinnosti

### 4.7.1 Príprava dimetyl-2-(1,3-difenylallyl)-malonátu (VI)



Do Schlenkovej nádoby opatrenej magnetickým miešadlom bol predložený **I** (4,86 mg; 0,0238 mmol; 10 mol %) a  $[\text{PdCl}(\text{allyl})]_2$  (2,17 mg; 0,00595 mmol; 2,5 mol %). Schlenková nádoba bola uzatvorená prepichovacím septom a následne vysekurovaná a spätne naplnená argónom (3 ×), následne bol pridaný suchý DCM (1 ml) a ligand **I** bol komplexovaný pri laboratórnej teplote. Po 30 min bol pridaný **II** (60 mg; 0,237 mmol; 1 ekvív) a zmes bola miešaná po dobu 15 min, potom bol pridaný suchý  $\text{CH}_3\text{COOK}$  (0,82 mg; 0,0083 mmol; 3,5 mol %). Po 5 minútach bola pomocou injekčnej striekačky pridaná zmes BSA (174,4  $\mu\text{l}$ ; 0,713 mmol; 3 ekvív.) a dimetyl-malonátu (82  $\mu\text{l}$ ; 0,713 mmol; 3 ekvív.) v suchom DCM (1 ml) a reakčná zmes bola miešaná 16 hodín pri 25 °C. Po 16 hodinách bola reakčná zmes zriedená nasýteným vodným roztokom  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 ml) a extrahovaná DCM (3 × 5 ml), spojené organické fázy boli extrahované vodným roztokom NaCl, následne vysušené  $\text{MgSO}_4$ . Reakčná zmes bola prečistená flash chromatografiou s mobilnou fázou petroléter:EtOAc (→9:1), čím bol získaný **VI** vo forme bezfarebného oleja (60,4 mg; výťažok 90 %;  $R_f = 0,24$  (petroléter:EtOAc, 9:1); NMR v zhode s lit.<sup>28</sup>).

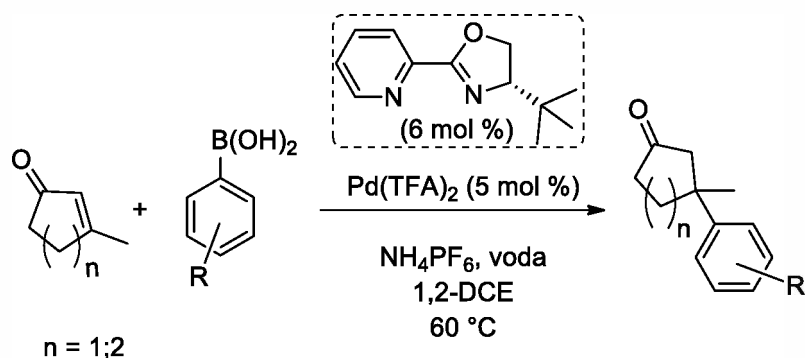
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7.32–7.17 (m, 10 H), 6.47 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1 H), 6.33 (dd,  $J = 8.4, 15.6$  Hz, 1H), 4.26 (dd,  $J = 8.4, 10.8$  Hz, 1 H), 3.95 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 3.50 (s, 3 H, 3 H).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 168.32, 167.90, 140.27, 136.92, 131.94, 129.21, 128.85, 128.60, 127.98, 127.70, 127.30, 126.50, 57.75, 52.77, 52.59, 49.32 .

HRMS  $m/z$ : Vypočítané:  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  347,12538; Nájdené:  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  347,12624;  $\Delta = 2,48$  ppm.

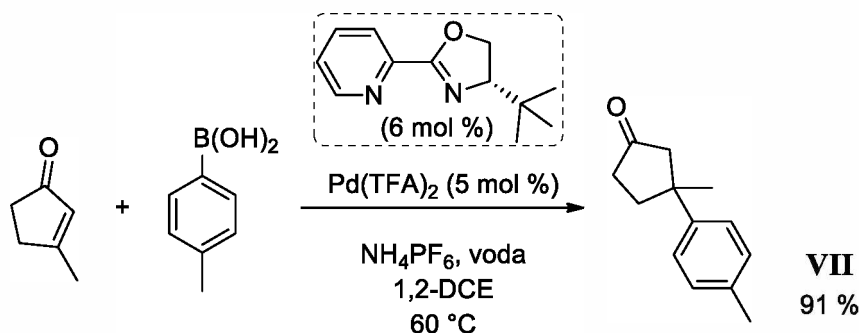
Chirálna HPLC: Chiralpak AD-H; hexán:<sup>2</sup>PrOH 95:5; 1,0 ml/min; (*S*)-izomér  $t_r = 23,05$  min; (*R*)-izomér  $t_r = 16,64$  min<sup>50</sup>; ee: 74 %.

#### 4.7.2 Všeobecný postup enantioselektívnej 1,4-adície na cyklické enóny



Do 25 ml kvapkovitej banky opatrenej magnetickým miešadlom boli pridané všetky pevné komponenty v poradí: ligand **I** alebo 2,2'-bipy (6 mol %), Pd(TFA)<sub>2</sub> (5 mol %), NH<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (30 mol %) a arylboronová kyselina (2 ekviv). Následne bol pridaný cyklický enón (1 ekviv.), voda (5 ekviv) a pomocou 1,2-DCE (5 ml) boli opláchnuté steny banky. Reakčná zmes bola uložená do pieskového kúpeľa vyhriateho na 60 °C a pri tejto teplote miešaná 24 h.

#### 4.7.3 Príprava 3-metyl-3-(4-tolyl)cyklopentanónu (VII)



Príprava bola vykonaná podľa pracovného postupu 4.7.2 s použitím 3-metylcyclopent-2-én-1-ónu a 4-tolyl boronovej kyseliny. Po uplynutí 24 h bola reakčná zmes odparená a prečistená pomocou flash chromatografie s mobilnou fázou hexán:THF (→5 %), čím bol získaný produkt vo forme bielej pevnej látky (78 mg; výťažok 91 %; R<sub>f</sub> = 0,44 (hexán:THF 4:1); b.t. 41 – 43 °C; NMR v zhode s lit.<sup>51</sup>)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7.22–7.16 (m, 4H), 2.65 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 2.46 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 2.43–2.36 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.31–2.24 (m, 2H), 1.39 (s, 3H).

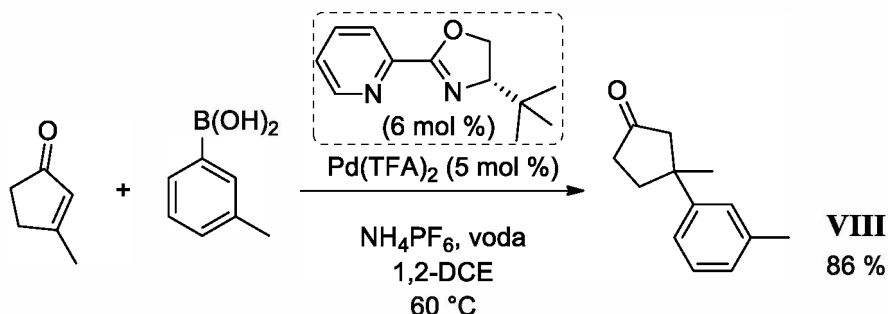
<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 218.8, 145.6, 135.9, 129.3, 125.4, 52.4, 43.6, 36.8, 36.0, 29.5, 21.0.

FT-IR cm<sup>-1</sup>: 2968–2868, 1736, 1514, 1448, 1404, 1377, 1157, 814, 721.

HRMS m/z: Vypočítané: [M+Na]<sup>+</sup> 211,10934; Nájdené: [M+Na]<sup>+</sup> 211,10963; Δ = 1,37 ppm.

Chirálna HPLC: Chiralcel OD-H; hexán:<sup>i</sup>PrOH 99:1; 1,0 ml/min; (*R*)-izomér  $t_r = 12,40$  min; (*S*)-izomér  $t_r = 10,29$  min<sup>52</sup>; ee 77 %.

#### 4.7.4 Príprava 3-metyl-3-(3-tolyl)cyklopentanónu (VIII)



Príprava bola vykonaná podľa pracovného postupu 4.7.2 s použitím 3-metylcyklopen-2-én-1-ónu a 3-tolyl boronovej kyseliny. Po odparení bola reakčná zmes prečistená pomocou flash chromatografie s mobilnou fázou hexán:etyl-acetát (→ 20 %) čím bol získaný produkt vo forme bezfarebného viskózneho oleja (74,3 mg; výťažok 86 %;  $R_f = 0,4$  (hexán:EtOAc 4:1); NMR v zhode s lit.<sup>51</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 7.13 (t,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7.02 – 6,97 (m, 2H), 6.95 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 2.54 (d,  $J = 17,3$  Hz, 1H), 2.39 – 2.28 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.24 – 2.14 (m, 3H), 1.27 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 218.64, 148.49, 138.07, 128.47, 127.06, 126.26, 122.50, 52.26, 43.71, 36.73, 35.79, 29.43, 21.64 .

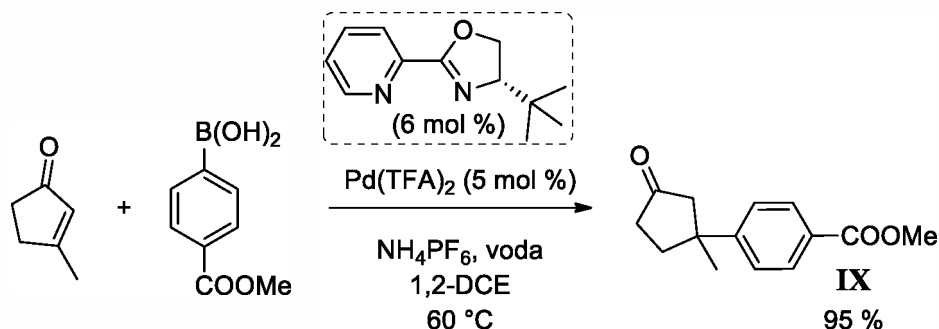
FT-IR cm<sup>-1</sup>: 3022, 2956–2870, 1739, 1606, 1491, 1448, 1452, 1404, 1377, 1171, 1151, 704.

HRMS  $m/z$ : Vypočítané: [M+H]<sup>+</sup> 189,12739; Nájdené: [M+H]<sup>+</sup> 189,12757;  $\Delta = 0,952$  ppm.

Chirálna HPLC: Podmienky separácie boli zistené za použitia racemickej formy zlúčeniny VIII. Chiralpak AD-H, hexán:<sup>i</sup>PrOH 99:1, 1,0 ml/min; (*S*)-izomér  $t_r = 16,61$  min; (*R*)-izomér  $t_r = 11,22$ ; ee: 70 %.



#### 4.7.5 Príprava metyl-4-(1-metyl-3-oxocyklopentyl)benzoátu (IX)



Príprava bola vykonaná podľa pracovného postupu 4.7.2 s použitím 3-metylcyklopent-2-én-1-ónu a 4-metoxycarbonylfenylboronovej kyseliny. Po odparení bola reakčná zmes prečistená flash chromatografiou za použitia kolóny s reverznou stacionárnou fázou (C18) a s mobilnou fázou voda:acetonitril (40→80 %), čím bol získaný produkt vo forme bielej pevnej látky (101 mg; výťažok 95 %, b.t. 97 – 98 °C)

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 8.05 – 7.98 (m, 2H), 7.40 – 7.33 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.65 (d,  $J = 17.5$  Hz, 1H), 2.55 – 2.26 (m, 5H), 1.40 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 217.7, 166.8, 153.8, 129.9, 128.3, 125.6, 52.1, 51.9, 44.1, 36.6, 35.6, 29.2.

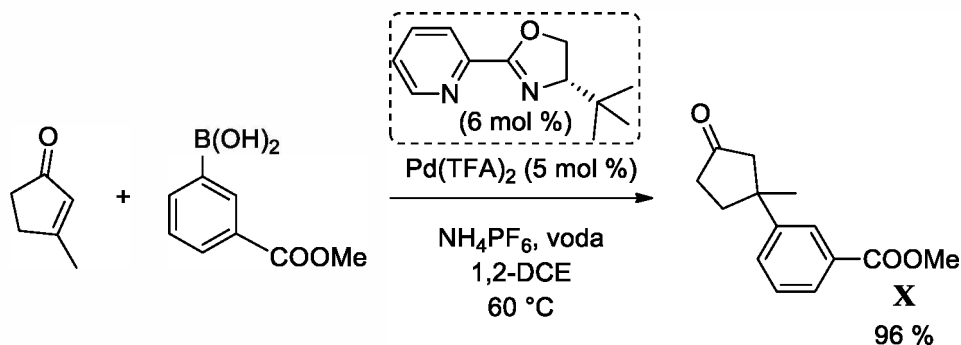
FT-IR  $\text{cm}^{-1}$ : 3450, 3396, 2964–2875, 1734, 1705, 1608, 1431, 1402, 1375, 1286, 708.

HRMS  $m/z$ : Vypočítané:  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  255,09917; Nájdené:  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  255,09946;  $\Delta = 1,14$  ppm.

Chirálna HPLC: Podmienky separácie boli zistené za použitia racemickej formy zlúčeniny **IX**. Chiralpak AD-H, hexán: $^i\text{PrOH}$  95:5, 1,0 ml/min; (*S*)-izomér  $t_r = 18,19$  min; (*R*)-izomér  $t_r = 15,96$ ; ee: 96 %.

$[\alpha]_D^{20}$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 0,454$  g/100 ml) = +17,4°.

#### 4.7.6 Príprava metyl-3-(1-metyl-3-oxocyklopentyl)benzoátu (X)



Príprava bola vykonaná podľa pracovného postupu 4.7.2 použitím 3-metylcyklopen-2-én-1-ónu a 3-metoksykarbonylfenylboronovej kyseliny. Po odparení bola reakčná zmes prečistená flash chromatografiou s mobilnou fázou hexán:EtOAc ( $\rightarrow$ 15 %), čím bol získaný produkt vo forme bezfarebného oleja (102 mg; výťažok 96 %).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7.99 (t,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.91 (dt,  $J = 7.6, 1.4$  Hz, 1H), 7.50 (ddd,  $J = 7.8, 2.1, 1.3$  Hz, 1H), 7.42 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.65 (d,  $J = 17.5$  Hz, 1H), 2.52 (d,  $J = 17.4$  Hz, 1H), 2.50 – 2.27 (m, 4H), 1.40 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 217.7, 166.9, 148.8, 130.3, 130.0, 128.6, 127.5, 126.5, 52.1, 51.9, 43.7, 36.5, 35.5, 29.20.

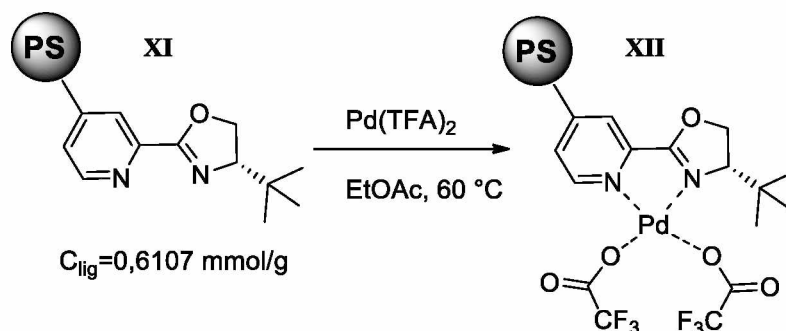
FT-IR  $\text{cm}^{-1}$ : 2954–2871, 1741, 1720, 1439, 1406, 1379, 1255, 1111, 756, 698.

HRMS  $m/z$ : Vypočítané:  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  255,09917; Nájdené:  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  255,09944;  $\Delta = 1,06$  ppm.

Chirálny HPLC: Podmienky separácie boli zistené za použitia racemickej formy zlúčeniny **X**. Chiralpak AD-H, hexán: $^i$ PrOH 97:3, 1,0 ml/min; (*R*)-izomér  $t_r = 15,88$  min; (*S*)-izomér  $t_r = 14,28$ ; ee: 89 %.

## 4.8 Heterogénne prostredie

### 4.8.1 Komplexácia polymérneho ligandu

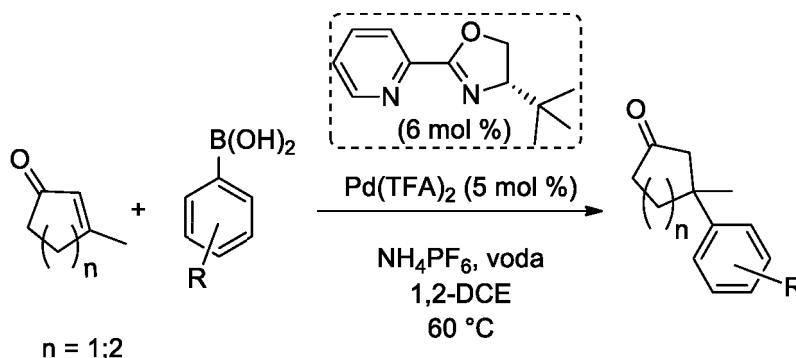


Do 100 ml kvapkovitej banky opatrenej magnetickým miešadlom bol predložený dostupný heterogénny ligand **XI** vo forme botnavého perlového kopolyméru so styrénom a s 1,2-*bis*(4-vinylfenyl)etán ako sieťovadlom (1809,7 mg),  $\text{Pd}(\text{TFA})_2$  (187 mg; 1 ekviv. k obsahu ligandu) a EtOAc (45 ml). Banka bola umiestnená do pieskového kúpeľa na dobu 72 h pri teplote 60 °C. Po 72 h bol polymérny komplex prefiltrovaný cez fritu a následne premytý DCM, EtOAc, EtOH a znovu DCM. Následne bol výsledný komplex **XII** sušený vo vákuovej sušiarňi pri 40 °C do konštantnej hmotnosti. Na základe rozdielu hmotnosti kopolyméru pred

a po komplexácii bolo stanovené množstvo zachyteného Pd(TFA)<sub>2</sub> a bol vypočítaný obsah Pd (1984,1 mg; obsah Pd v komplexe 0,264 mmol/g).

Charakterizácia:<sup>53,54</sup>

#### 4.8.2 Všeobecný postup enantioselektívnej 1,4-adície na cyklické enóny v heterogénnom prostredí



Do 25 ml kvapkovitej banky opatrenej magnetickým miešadlom bol pridaný polymérny ligand **XII** (13 mol %), NH<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (30 mol %) a arylboronová kyselina (2 ekviv). Následne bol pridaný cyklický enón (1 ekviv.), HFIP (5 ekviv) a pomocou 1,2-DCE (8 ml) boli opláchnuté steny banky. Reakčná zmes bola uložená do pieskového kúpeľa vyhriateho na 60 °C a pomocou <sup>1</sup>H NMR bol sledovaný stupeň konverzie. Po ukončení reakcie bola reakčná zmes prefiltrovaná cez sklenenú fritu a polymérny komplex **XII** bol premytý DCM, EtOH a DCM. Po odparení filtrátu bola reakčná zmes podrobená flash chromatografií.

#### 4.8.3 Reoxidácia polymérneho ligandu (XII) pred ďalším reakčným cyklom

Do 25 ml kvapkovitej banky opatrnej magnetickým miešadlom bol predložený použitý katalyzátor (**XII**), *p*-chloranil (2,5 ekviv.), 1,2-DCE (8 ml) a 5 kvapiek TFA. Banka bola následne uložená do pieskového kúpeľa vyhriateho na 60 °C po dobu 96 h. Následne bol **XII** prefiltrovaný cez sklenenú fritu, premytý DCM a po vysušení použitý do ďalšieho reakčného cyklu<sup>53,54</sup>.

## 5. Výsledky a diskusia

### 5.1 Príprava (*S*)-4-<sup>t</sup>Bu-PyOxu (**I**)

Pre prípravu ligandu **I** je popísané početné množstvo metodík poskytujúcich uspokojivé výťažky<sup>5,15</sup>, avšak ich nevýhodou je že ak vychádzajú z komerčne dostupných látok predstavujú dvoj a viac krokové syntézy, čo uberá na ich efektívite. Jednokrokové syntézy boli experimentálne overené pre prípravu (*S*)-4-<sup>i</sup>Pr/<sup>s</sup>Bu-PyOxov<sup>2</sup>, ktoré poskytovali vysoké výťažky (Tabuľka 1), avšak pre prípravu **I** táto metodika nebola doposiaľ popísaná, čo viedlo k jej experimentálnemu overeniu (Schéma 21).

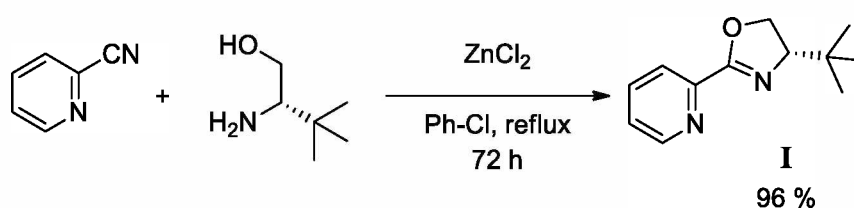


Schéma 21: Jednokroková syntéza (*S*)-4-<sup>t</sup>Bu-PyOxu (**I**).

V pôvodnom prevedení metóda<sup>2</sup> zahŕňa 1 ekvív. pyridín-2-karbonitrilu, 3 ekvív. chirálneho amino-alkoholu a 20 mol % ZnCl<sub>2</sub>. Vzhľadom k pomerne vysokej cene komerčného *L-tert*-leucinolu, bola vykonaná optimalizácia metódy a to zvýšenie molárneho množstva ZnCl<sub>2</sub> na 3 ekvív., a zníženie molárneho množstva *L-tert*-leucinolu na 1,5 ekvív., čím bol dosiahnutý výborný výťažok (96 %), vyšší ako popisuje ľubovoľná dostupná literatúra a zároveň sa podarilo znížiť ekonomickú náročnosť tejto syntézy.

### 5.2 Overenie katalytickej účinnosti pre vybrané reakcie

#### 5.2.1 Allylová substitúcia

Pre allylovú substitúciu sú v literatúre popísane ligandy nesúce oxazolínový fragment napr. vo forme fosfín-oxazolínov pre asymetrickú allylovú amináciu (Schéma 22). Tieto fosfín-oxazolíny boli použité ako vo forme homogénej pre vsádkovú syntézu tak aj v heterogénnom usporiadaní pre prietokovú formu syntézy. V oboch formách usporiadania boli dosiahnuté výborné výsledky, či už vo forme výťažkov alebo ee<sup>27</sup>.

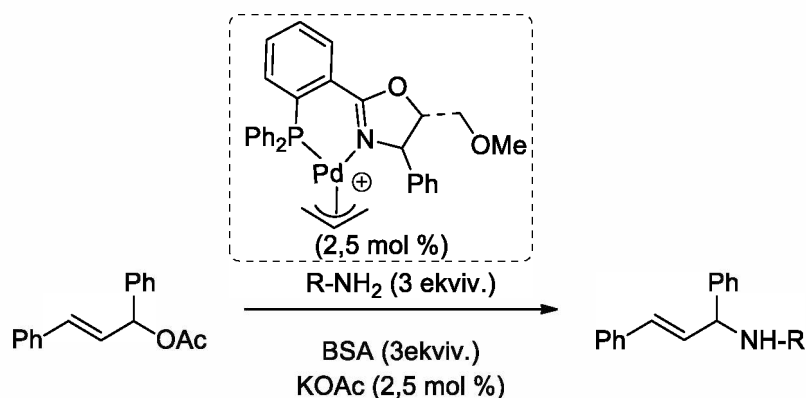


Schéma 22: Asymetrická allylová aminácia katalyzovaná komplexom Pd/Fosfin-oxazolín<sup>27</sup>.

Na základe výsledkov publikovaných v práci Chelucciho<sup>29</sup>, bola testovaná katalytická účinnosť (*S*)-4-*t*Bu-PyOxu pre modelovú reakciu 1,3-difenylallyl-acetátu s dimetyl-malonátom a s víziou pozitívnych výsledkov ďalej využiť allylovú substitúciu pre prípravu biologicky aktívnych látok<sup>55</sup> a neskôr previesť túto metodiku do formy heterogénnej katalýzy za použitia imobilizovaného ligandu **XI**. Dosiiahnuté výsledky experimentov modelovej reakcie 1,3-difenylallyl-acetátu s dimetyl-malonátom za prítomnosti  $[\text{PdCl(allyl)}]_2/(\text{S})\text{-4-}t\text{Bu-PyOx}$  sú zhrnuté v tabuľke 12.

Tabuľka 12: Vplyv teploty a rozpúšťadla na ee produktu allylovej substitúcie 1,3-difenylallyl-acetátu dimetyl-malonátom.

#	Teplota (°C)	Čas (h)	Rozpúšťadlo	Výt'azok NMR (%)	ee (%)
1	25	24	DCM	>99	74
2	15	24		>99	74
3	0	72		95	78
4	35	16		>99	71
5	25	24	1,2-DCE	43	67
6	25	24	EtOAc	>99	65

Z prvej štúdie s využitím bežných podmienok pre tento typ reakcie (DCM, 25 °C) bola pozorovaná vynikajúca konverzia >99 % a priemerná enantioselektivita 74 % ee. Z dôvodu možného navýšenia ee bola študovaná závislosť teploty a rozpúšťadla na enantiomérny výťažok produktu. V prípade teploty bolo preukázané, že ee vykazuje iba minimálnu závislosť na teplote. V prípade zníženia teploty z 25 °C na 15 °C (Tabuľka 12, #2) prakticky nebola preukázaná žiadna zmena reaktivity a ani enantioselektivity, avšak zníženie teploty na 0 °C (Tabuľka 12, #3) predstavovalo dramatické zníženie reaktivity a tým predĺženie reakčnej doby z 24 h na 72 h. Nárast enantioselektivity bol v tomto prípade pozorovaný, avšak stále sa javil ako nevýznamný. V ojedinelých prípadoch je v literatúre pozorovateľný nárast ee so zvýšením teploty reakcie<sup>56,57</sup> a z tohto dôvodu bola reakcia vykonaná aj pri 35 °C (Tabuľka 12, #4), pričom bolo pozorované zvýšenie reaktivity a tým skrátenie reakčného času na 16 h, avšak zmena ee sa opäť javila ako nevýznamná. Na základe týchto experimentov bola závislosť ee na teplote vyhodnotená ako nevýznamná.

V prípade štúdie rozpúšťadiel (Tabuľka 12, #5,6) sa ako najvhodnejšie rozpúšťadlo preukázal DCM, ktorý je zároveň najčastejšie využívaním rozpúšťadlom pre allylovú substitúciu 1,3-difenylallyl-acetátu. V prípade skúmaného 1,2-DCE bolo pozorované zníženie reaktivity, avšak opäť s minimálnou zmenou ee. Na rozdiel v prípade EtOAcu nebolo pozorované žiadne zníženie reaktivity s malým poklesom ee. Na základe týchto experimentov bol preukázaný minimálny vplyv rozpúšťadla na ee.

Pre zvýšenie enantioselektivity by bolo pravdepodobne nutné vykonať štruktúrne zmeny na ligande **I**, konkrétne zavedenie metyl skupiny do polohy 6 pyridínového kruhu, avšak daná reakcia je už s takto modifikovaným ligandom popísaná s dosiahnutím ee 91 %<sup>29</sup>. Na základe dosiahnutých výsledkov bolo vyhodnotené, že ligand **I** nie je vhodný pre allylovú substitúciu s cieľom dosiahnuť vysoké ee produktu a preto ďalšie substráty neboli skúmané. Zároveň boli uskutočnené pokusy o prevedenie tejto reakcie v heterogénnom prostredí za použitia dostupného heterogénneho ligandu **XI**, avšak s daným katalytickým systémom nebol detekovaný žiadny produkt.

### 5.2.2 Pd katalyzované 1,4-adície arylboronových kyselín na cyklické enóny

V rámci Pd katalyzovanej 1,4-adície arylboronových kyselín (ArB(OH)<sub>2</sub>) na cyklické enóny bolo skúmaných viacero substrátov a ArB(OH)<sub>2</sub> s cieľom získať medziprodukty pre

syntézu biologicky aktívnych látok, prípadne medziprodukty pre návrh totálnej syntézy prírodných látok.

### Izoforón

Prvým testovaným substrátom bol Izoforón, pričom, jeho použitie pre 1,4-adíciu  $\text{ArB(OH)}_2$  možno nájsť v literatúre, kedy bola na ňom úspešne prevedená racemická adícia fenyloboronovej kyseliny vo výťažku 77 % s heterogénnym katalytickým systémom  $\text{Pd@TpBpy COF}^{58}$ .

Záujem bol upriamený na adíciu *O*-chránenej (4-hydroxyfenyl)boronovej kyseliny na izoforón čím by bol po následnom odchránení získaný dôležitý medziprodukt pre prípravu 2-[4-(1,3,3-trimetyl-5-oxo-cyklohexyl)-fenoxy-metyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-*a*]pyrimidín-7-ónu (Schéma 23). Popísaný cieľový produkt patrí do skupiny substituovaných benzocykloalkyloxymetyl oxazolopyrimidínónov, ktoré pôsobia ako alosterické modulátory metabotropických glutamátových receptorov (mGluR), využitelných v liečbe ochorení postihujúcich centrálny nervový systém ako sú akútne a chronické neurodegeneratívne ochorenia, stavy úzkosti, depresie a poruchy spánku<sup>59</sup>.

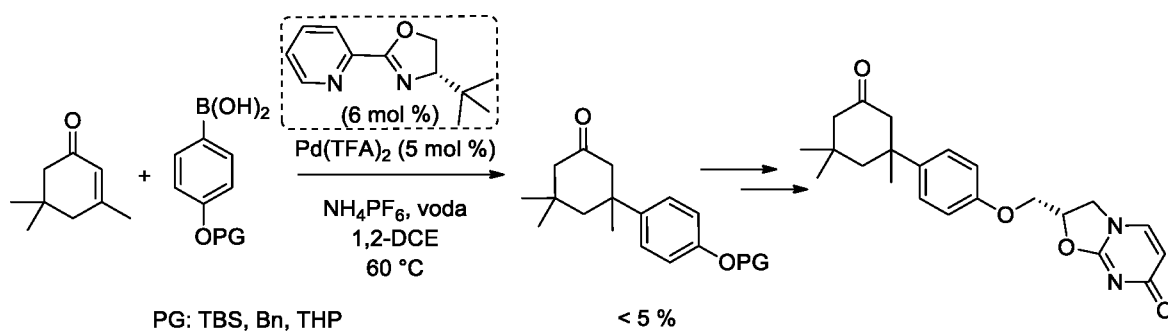


Schéma 23: Adícia *O*-chránenej (4-hydroxyfenyl)boronovej kyseliny na Izoforón.

Na základe výsledkov dosiahnutých v patente<sup>59</sup>, kde bola využitá adícia 4-tetrahydropyranyloxyfenyl magnéziu bromidu na izoforón sa preukázala tetrahydropyranyl skupina ako vhodná chrániaca skupina, čo ma viedlo k jej overeniu v prípade 1,4-adície (4-THPOxy)fenyloboronovej kyseliny, avšak v tomto prípade bohužiaľ nebolo dosiahnutej ani minimálnej konverzie. Ako ďalšie chrániace skupiny boli zvolené TBS a Bn, ktoré sa v lit. preukázali ako vhodné pre adíciu na 3-metylcyklohexenón<sup>15</sup>. Avšak nasledoval ďalší negatívny výsledok, kedy ani po 120 h hodinách vystavenia reakčným podmienkam nebolo možné detekovať produkt pomocou GC-MS prípadne <sup>1</sup>H NMR. Po vykonaní viacnásobných

optimalizácii (prídavok vody a  $\text{NH}_4\text{PF}_6^{10}$ ) boli v prípade chránenia TBS skupinou detekované iba stopy vznikajúceho produktu. Ako možný dôvod nízkej reaktivity sa javí vysoká sterická náročnosť dvoch metyl skupín v polohe 5. Na základe týchto negatívnych výsledkov neboli uskutočnené žiadne ďalšie experimenty s daným substrátom.

### 3,4,4-Trimetylcyklopent-2-én-1-ón (V)

Ďalším skúmaným substrátom bol **V**, kedy by úspešnou adíciou 4-tolylboronovej kyseliny bola vyvinutá nová metodika pre prípravu prírodnej látky  $\beta$ -kuparenónu prípadne kuparénu (Schéma 24). Tieto prírodné látky paria medzi bicyklické seskviterpény izolovateľné z *Thuja orientalis*<sup>60</sup>. Príprava  $\beta$ -kuparenónu je v literatúre úspešne popísaná v stechiometrickom prevedení<sup>31</sup>, avšak katalytický prístup, by poskytol efektívnejšie výsledky.

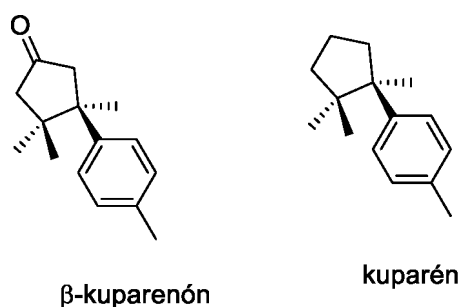


Schéma 24: Štruktúra prírodných látok  $\beta$ -kuparenónu a kuparénu<sup>31</sup>.

Využitie **V** ako substrátu pre Michaelovskú adíciu bolo použité iba v jednom prípade a to konkrétne adíciou organolítnej zlúčeniny<sup>61</sup>. Prípadný úspech v adícii  $\text{ArB}(\text{OH})_2$  by mohol otvoriť cestu k príprave ďalších prírodných látok ako napr. deconin B (Schéma 25), ktorý patrí medzi antibiotiká produkované hubami rodu *Basidiomycota*<sup>62</sup>.

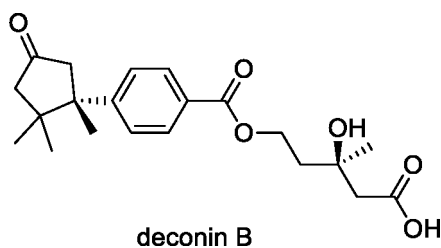


Schéma 25: Štruktúra prírodnej látky deconinu B<sup>62</sup>.

V práci Butera<sup>63</sup> zaoberajúcou sa 1,4-adíciou  $\text{ArB}(\text{OH})_2$  na cyklické enóny, využívajúcej katalyzátor  $\text{PdCl}_2-(R,R\text{-PhBOX})$ , bol **V** vyhodnotený ako neaktívny substrát. Na základe motivácie pripraviť  $\beta$ -kuparenón, jednoduchou adíciou 4-tolylboronovej kyseliny na **V**, som sa



rozhodol túto cestu otestovať v katalytickom systéme Pd(TFA)<sub>2</sub>/(*S*)-4-*t*-Bu-PyOx. Substrát **V** bol pripravený trojstupňovou syntézou a následne boli testované možnosti adície 4-tolylboronovej kyseliny, avšak ani po vykonaní optimalizácií nebolo dosiahnuté izolovateľné množstvo produktu, ktorý bol detekovaný pomocou GC-MS vo výťažku <5 % (Schéma 26).

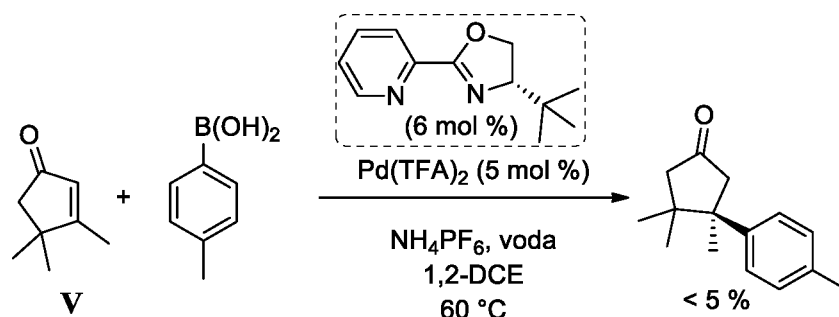


Schéma 26: Adícia 4-tolylboronovej kyseliny na **V** s katalytickým systémom Pd(TFA)<sub>2</sub>/(*S*)-4-*t*-Bu-PyOx.

## 2-Metylcyklopent-2-én-1-ón

Michaelovská adícia ArB(OH)<sub>2</sub> na 2-metylcyklopent-2-én-1-ón je v literatúre popísaná v diastereoselektívnom prevedení za použitia Pd(TFA)<sub>2</sub>/2,2'-bipy ako katalyzátora<sup>64</sup>. Produkty poskytnuté adíciou ArB(OH)<sub>2</sub> na  $\alpha$ -substituovaný cyklopentenón sú cestou k širokému okruhu prírodných a biologicky aktívnych zlúčenín, akou je napr. prostaglandín **AH 13205**, ktorý pôsobí ako selektívny agonista EP<sub>2</sub>-receptorov<sup>65</sup> (Schéma 27).

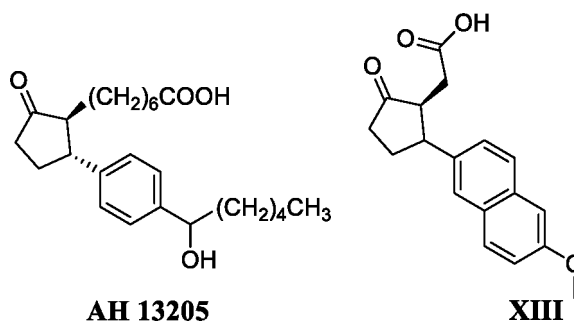


Schéma 27: Výber biologicky aktívnych látok (AH13205<sup>65</sup>, XI<sup>66</sup>) potenciálne pripraviteľných z 2-substituovaného cyklopent-2-én-1-ónu.

V nadväznosti na vyššie spomínanú prácu, ktorá je vykonávaná diastereoselektívne ma zaujímalo, či je možné túto reakciu navyše vykonať v enantioselektívnom prevedení. Na základe širokého okruhu možných produktov bola najskôr otestovaná modelová reakcia 4-tolylboronovej kyseliny s 2-metylcyklopent-2-én-1-ónom a s katalytickým systémom Pd(TFA)<sub>2</sub>/(*S*)-4-*t*-Bu-PyOx a opäť bol dosiahnutý negatívny výsledok, kedy ani po vykonaní optimalizácií nebolo dosiahnutej žiadnej reaktivity (Schéma 28).

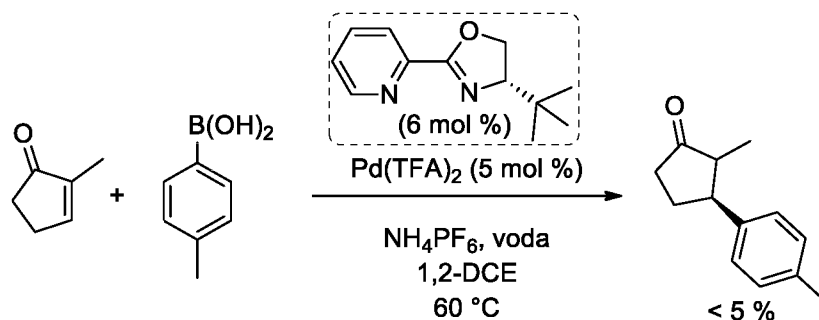


Schéma 28: Adícia 4-tolylboronovej kyseliny na 2-metylcyklopent-2-én-1-ón s katalytickým systémom Pd(TFA)<sub>2</sub>/(S)-4-<sup>t</sup>Bu-PyOx.

### 3-Metylcyklopent-2-én-1-ón

Predmet záujmu o adíciu 4-tolylboronovej kyseliny na 3-metylcyklopent-2-én-1-ón spočíva v obdržaní priameho medziproduktu pre syntézu prírodnej látky  $\alpha$ -kuparenónu, pričom jeho katalytická príprava touto metodikou je v literatúre popísaná s dosiahnutím vysokého ee 88 %<sup>67</sup> a 90 %<sup>30</sup>. Ďalšou prírodnou látkou dostupnou 1,4-adícou na 3-metylcyklopent-2-én-1-ón sa javí herbertén. Ide o prírodnú látku patriacu medzi bicyklické seskviterpény izolovateľné z *Herberta adunca*<sup>68</sup>. Pre syntézu Herberténu bola popísaná daná adícia 3-tolylboronovej kyseliny iba v racemickej forme<sup>51</sup>, o katalytickom enantioselektívnom prevedení nie je v literatúre doposiaľ žiadna zmienka.

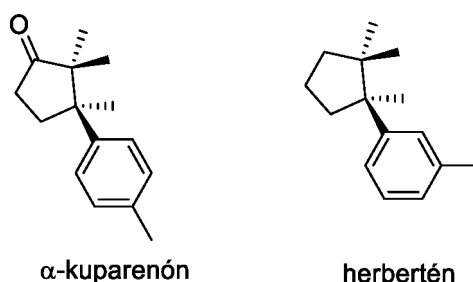
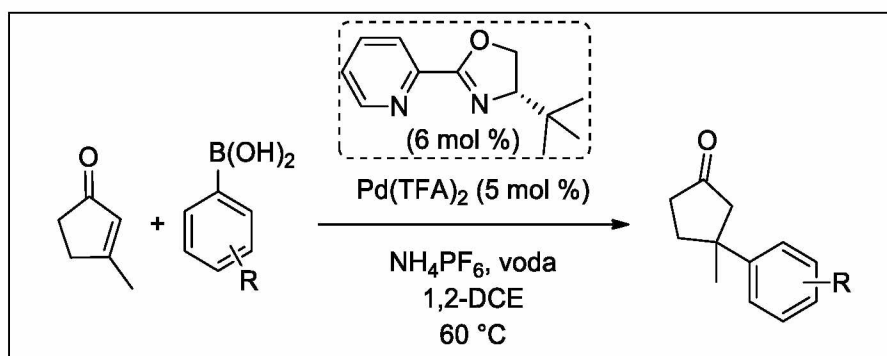


Schéma 29: Štruktúra prírodných látok  $\alpha$ -kuparenónu<sup>67,30</sup> a herberténu<sup>51</sup>.

Po úvodných pokusoch s 3- /4-tolylboronovými kyselinami, pri ktorých boli obdržané iba priemerné výsledky (Tabuľka 13, #1,2), bola použitá taká substituovaná ArB(OH)<sub>2</sub>, ktorú by bolo možné previesť na metyl skupinu a zároveň by poskytla vyššie ee. Na základe poznatkov vypozerovaných v prácach zaoberajúcimi sa 1,4-adíciou ArB(OH)<sub>2</sub> na cyklické enóny bolo preukázané, že ArB(OH)<sub>2</sub> s elektrón-akceptorými skupinami poskytujú produkt s vyššou

enantioselektivitou ako BK s elektrón-donornými substituentami. Na základe týchto predpokladov boli ako vhodné  $\text{ArB(OH)}_2$  vybraté ľahko dostupné 3/4-metoxycarbonylfenylboronové kyseliny, ktoré zároveň navyšujú syntetickú využiteľnosť obdržaného medziproduktu, na základe jednoduchej transformácie esterovej skupiny (Schéma 10). Výsledky ich adície na 3-metylcyklopent-2-én-1-ón sú zhrnuté v tabuľke 13.

Tabuľka 13: Výsledky adície  $\text{ArB(OH)}_2$  na 3-metylcyklopent-2-én-1-ón.



#	R	Výt'azok (%)	ee (%)	Výt'azok lit. (%)	ee lit. (%)
1	4-Me	91	77	68 <sup>30</sup>	90 <sup>30</sup>
2	3-Me	86	70	93 <sup>51</sup>	rac <sup>51</sup>
3	4-COOMe	95	97	–	–
4	3-COOMe	96	90	–	–

Na základe dosiahnutých výsledkov je zřejmé potvrdenie navýšenie ee elektrón-akceptorným substituentom  $\text{ArB(OH)}_2$ . Zároveň sa podarilo dosiahnuť excelentnej enantioselektivity 97 % pre medziprodukt vedúci na  $\alpha$ -kuparenón (Tabuľka 13, #3), čo predstavuje významné zlepšenie oproti výsledku dosiahnutému v lit<sup>30</sup>. V prípade adície 3-metoxycarbonylfenylboronovej kyseliny vedúcej na herbertén bolo taktiež dosiahnuté vysoké ee (Tabuľka 13, #4), ktoré v súčasnej dobe predstavuje najvyššie katalyticky dosiahnuté ee v medziprodukte umožňujúcom prípravu herberténu.

### 5.2.3 1,4-adícia $\text{ArB(OH)}_2$ na 3-metylcyklopentenón v heterogénnom prostredí

V rámci výskumnej skupiny prof. Sedláka je venovaná pozornosť na vývoj heterogénneho katalytického systému použiteľného pre konjugované 1,4-adície  $\text{ArB(OH)}_2$  na cyklické enóny. V mojej práci som použil katalyzátor dostupný v našej skupine<sup>53,54</sup>, pre overenie možnosti prevedenia vybraných syntéz v heterogénnom prostredí.

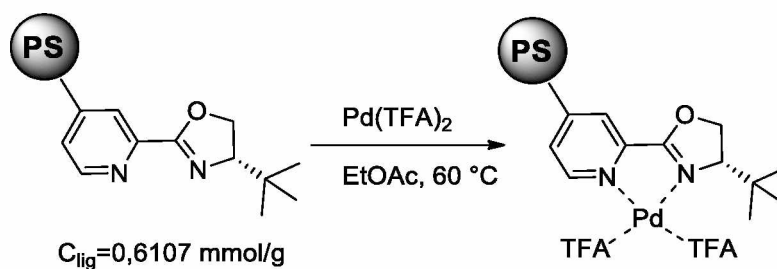


Schéma 30: Komplexácia polymérneho ligandu s  $Pd(TFA)_2$ .

Dostupný heterogénny ligand **XI**<sup>53,54</sup> bol najskôr komplexovaný  $Pd(TFA)_2$  v EtOAc. Po komplexácii bol polymérny komplex **XII** premytý a vysušený čím bol získaný aktívny katalyzátor. Výsledky adície  $ArB(OH)_2$  na 3-metylcyklopent-2-én-1-ón v heterogénnom prostredí sú zhrnuté v tabuľke 14.

Tabuľka 14: Výsledky adície  $ArB(OH)_2$  na 3-metylcyklopent-2-én-1-ón v heterogénnom prostredí.

#	Cyklus	R	Čas (h)	Výt'azok NMR (%)	ee (%)
1	1.	3-COOMe	96 h	>99	90
2	2.	3-COOMe	96 h	>99	89
3	1.	4-COOMe	72 h	84	91
4	2.	4-COOMe	72 h	91	90

Z výsledkov dosiahnutých v heterogénnom prostredí (Tabuľka 14) možno pozorovať mierne zníženie reaktivity ako aj enantioselektivity, čo je však bežne pozorovateľný jav pre heterogénne systémy<sup>69,70</sup>. Dosiahnuté výsledky aj napriek miernemu zhoršeniu oproti homogénnemu systému stále poskytujú ako výborný výt'azok tak aj vysokú enantioselektivitu. Ako ďalší významný fakt treba vyzdvihnúť úspešnú recykláciu použitého polymérneho komplexu **XII**, u ktorého nebol v prvej recyklácii sledovaný žiadny pokles reaktivity tak ani enantioselektivity. V súhrne dosiahnutých výsledkov je možné považovať prevedenie vybraných reakcií do heterogénneho prostredia za úspešné.

## 6. Záver

Formou literárnej rešerše bolo zhodnotené využitie komplexov 4-alkyl-2-(pyridín-2-yl)-4,5-dihydrooxazolov s prechodnými kovmi v asymetrickej syntéze, z ktorého je zrejmé, že z prechodných kovov má výsostné postavenie Pd. Práve paladnatý komplex (*S*)-4-(*tert*-butyl)-2-(pyridín-2-yl)-4,5-dihydrooxazolu bol testovaný pre možnosť jeho použitia v príprave medziproduktov biologicky aktívnych látok. Typovo prvou reakciou pre ktorú bolo testované jeho využitie bola asymetrická allylová substitúcia, pričom bolo preukázané, že použite tohoto katalytického komplexu pre daný typ reakcie je možné, avšak pre základnú modelovú reakciu 1,3-difenylallyl-acetátu s dimetyl-malonátom bola dosiahnutá kvantitatívna konverzia (<sup>1</sup>H NMR), ale iba priemerná enantioselektivita (ee 74 %).

Typovo druhou reakciou pre ktorú bolo testované použitie paladnatého komplexu (*S*)-4-(*tert*-butyl)-2-(pyridín-2-yl)-4,5-dihydrooxazolu, bola Pd katalyzovaná 1,4-adícia arylboronových kyselín na cyklické enóny. V rámci skúmania vhodných substrátov sa ako nevhodné substráty ukázali izoforón; 3,4,4-trimetylcyklopent-2-én-1-ón a 2-metylcyklopent-2-én-1-ón, s ktorými nebola dosiahnutá žiadna reaktivita. Veľmi úspešným substrátom sa preukázal 3-metylcyklopent-2-én-1-ón, na ktorý bola úspešne prevedená adícia 3- a 4-tolyboronej kyseliny vo vysokých výťažkoch (86 % a 90 %) ale iba s priemernou enantioselektivitou (70 % a 77 % ee). Adíciou 3- a 4-metoxycarbonylfenylboronovej kyseliny na 3-metylcyklopentenón boli opäť dosiahnuté vysoké výťažky (96 % a 95 %), a v dôsledku vhodne zvolených elektrón-akceptorných skupín bola dosiahnutá excelentná enantioselektivita (90 % a 96 % ee) a univerzálnosť pripravených intermediátov, ktorá z nich činí užitočný syntetický nástroj pre syntézu 7 prírodných látok, pre ktoré bola navrhnutá vhodná transformácia až na cieľové produkty.

Adícia 3- a 4-metoxycarbonylfenylboronovej kyseliny na 3-metylcyklopent-2-én-1-ón bola zároveň úspešne prevedená aj v heterogénnom prostredí, pričom sa podarilo vykonať aj recykláciu katalyzátoru. Prevedenie spomínanej reakcie do heterogénneho prostredia je veľkým pozitívom, ktoré v sebe zahŕňa zníženie ekonomickej náročnosti danej syntézy formou recyklácie drahého katalytického systému a zároveň je v súlade so smerovaním modernej syntézy, kde sa otvára možnosť prevedenia reakcie v prietokovom usporiadaní.

## 7. Prehľad použitej literatúry

- (1) Jnaneshwara, G. K.; Deshpande, V. H.; Lalithambika, M.; Ravindranathan, T.; Bedekar, A. V. Natural Kaolinitic Clay Catalyzed Conversion of Nitriles to 2-Oxazolines. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39* (5–6), 459–462.
- (2) Bolm, C.; Weickhardt, K.; Zehnder, M.; Ranff, T. Synthesis of Optically Active Bis(2-oxazolines): Crystal Structure of a 1,2-Bis(2-oxazoliny)Benzene ZnCl<sub>2</sub> Complex. *Chem. Ber.* **1991**, *124* (5), 1173–1180.
- (3) Yang, G.; Zhang, W. Renaissance of Pyridine-Oxazolines as Chiral Ligands for Asymmetric Catalysis. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47* (5), 1783–1810.
- (4) Hallett, A. J.; O'Brien, T. M.; Carter, E.; Kariuki, B. M.; Murphy, D. M.; Ward, B. D. Copper(II) Complexes of Pyridine-Oxazoline (Pyox) Ligands: Coordination Chemistry, Ligand Stability, and Catalysis. *Inorganica Chim. Acta* **2016**, *441*, 86–94.
- (5) Shimizu, H.; Holder, J. C.; Stoltz, B. M. A Scalable Synthesis of the (S)-4-(Tert-Butyl)-2-(Pyridin-2-Yl)-4,5-Dihydrooxazole ((S)-t-BuPyOx) Ligand. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1637–1642.
- (6) Schwekendiek, K.; Glorius, F. Efficient Oxidative Synthesis of 2-Oxazolines. *Synthesis (Stuttg.)* **2006**, No. 18, 2996–3002.
- (7) Ishihara, M.; Togo, H. Direct Oxidative Conversion of Aldehydes and Alcohols to 2-Imidazolines and 2-Oxazolines Using Molecular Iodine. *Tetrahedron* **2007**, *63* (6), 1474–1480.
- (8) Davies, D. L.; Fawcett, J.; Garratt, S. a; Russell, D. R. Chiral Arene Ruthenium Complexes as Asymmetric Diels – Alder Catalysts Tioselective Catalyst for the Asymmetric Diels – Alder Reaction between Methacrolein and Cyclopentadiene . *Chem. Commun.* **1997**, *118* (L), 1351–1352.
- (9) Holder, J. C.; Marziale, A. N.; Gatti, M.; Mao, B.; Stoltz, B. M. Palladium-Catalyzed Asymmetric Conjugate Addition of Arylboronic Acids to Heterocyclic Acceptors. *Chem. - A Eur. J.* **2013**, *19* (1), 74–77.
- (10) Holder, J. C.; Goodman, E. D.; Kikushima, K.; Gatti, M.; Marziale, A. N.; Stoltz, B. M. Synthesis of Diverse  $\beta$ -Quaternary Ketones via Palladium-Catalyzed Asymmetric Conjugate Addition of Arylboronic Acids to Cyclic Enones. *Tetrahedron* **2015**, *71* (35), 5781–5792.
- (11) Shockley, S. E.; Holder, C.; Stoltz, B. M. A Catalytic, Enantioselective Formal Synthesis of (+)-Dichroanone and (+)-Taiwaniaquinone H. *Org. Lett.* **2014**, *16* (24), 6362–6365.
- (12) Boeser, C. L.; Holder, J. C.; Taylor, B. L. H.; Houk, K. N.; Stoltz, B. M.; Zare, R. N. Mechanistic Analysis of an Asymmetric Palladium-Catalyzed Conjugate Addition of

- Arylboronic Acids to  $\beta$ -Substituted Cyclic Enones. *Chem. Sci.* **2015**, *6* (3), 1917–1922.
- (13) Kadam, A. A.; Ellern, A.; Stanley, L. M. Enantioselective, Palladium-Catalyzed Conjugate Additions of Arylboronic Acids to Form Bis-Benzylic Quaternary Stereocenters. *Org. Lett.* **2017**, *19* (15), 4062–4065.
- (14) Lamb, C. J. C.; Vilela, F.; Lee, A. L. Pd(II)-Catalyzed Enantioselective Desymmetrization of Polycyclic Cyclohexenediones: Conjugate Addition versus Oxidative Heck. *Org. Lett.* **2019**, *21* (21), 8689–8694.
- (15) Kikushima, K.; Holder, C.; Gatti, M.; Stoltz, B. M. Palladium-Catalyzed Asymmetric Conjugate Addition of Arylboronic Acids to Five-, Six-, and Seven-Membered  $\beta$ -Substituted Cyclic Enones: Enantioselective Construction of All-Carbon Quaternary Stereocenters. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (18), 6902–6905.
- (16) Walker, S. E.; Lamb, C. J. C.; Beattie, N. A.; Nikodemiak, P.; Lee, A. L. Oxidative Heck Desymmetrisation of 2,2-Disubstituted Cyclopentene-1,3-Diones. *Chem. Commun.* **2015**, *51* (19), 4089–4092.
- (17) Johnson, T.; Lautens, M. Palladium(II)-Catalyzed Enantioselective Synthesis of  $\alpha$ -(Trifluoromethyl)Arylmethylamines. *Org. Lett.* **2013**, *15* (16), 4043–4045.
- (18) Ozawa, F.; Kubo, A.; Hayashi, T. Catalytic Asymmetric Arylation of 2,3-Dihydrofuran with Aryl Triflates. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113* (4), 1417–1419.
- (19) Werner, E. W.; Mei, T. S.; Burckle, A. J.; Sigman, M. S. Enantioselective Heck Arylations of Acyclic Alkenyl Alcohols Using a Redox-Relay Strategy. *Science* (80-. ). **2012**, *338* (6113), 1455–1458.
- (20) Hamasaki, T.; Kakiuchi, F.; Kochi, T. Chain-Walking Cycloisomerization of 1,*n*-Dienes Catalyzed by Pyridine-Oxazoline Palladium Catalysts and Its Application to Asymmetric Synthesis. *Chem. Lett.* **2016**, *45* (3), 297–299.
- (21) Miró, J.; del Pozo, C.; Toste, F. D.; Fustero, S. Enantioselective Palladium-Catalyzed Oxidative  $\beta,\beta$ -Fluoroarylation of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Carbonyl Derivatives. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2016**, *55* (31), 9045–9049.
- (22) Talbot, E. P. A.; Fernandes, T. D. A.; McKenna, J. M.; Toste, F. D. Asymmetric Palladium-Catalyzed Directed Intermolecular Fluoroarylation of Styrenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (11), 4101–4104.
- (23) Kalyani, D.; Sanford, M. S. Oxidatively Intercepting Heck Intermediates: Pd-Catalyzed 1,2- and 1,1-Arylhalogenation of Alkenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (7), 2150–2151.
- (24) Thornbury, R. T.; Saini, V.; Fernandes, T. de A.; Santiago, C. B.; Talbot, E. P. A.; Sigman, M. S.; McKenna, J. M.; Toste, F. D. The Development and Mechanistic Investigation of a

- Palladium-Catalyzed 1,3-Arylfluorination of Chromenes. *Chem. Sci.* **2017**, *8* (4), 2890–2897.
- (25) Kou, X.; Shao, Q.; Ye, C.; Yang, G.; Zhang, W. Asymmetric Aza-Wacker-Type Cyclization of N-Ts Hydrazine-Tethered Tetrasubstituted Olefins: Synthesis of Pyrazolines Bearing One Quaternary or Two Vicinal Stereocenters. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140* (24), 7587–7597.
- (26) Tanaka, D.; Myers, A. G. Heck-Type Arylation of 2-Cycloalken-1-Ones with Arylpalladium Intermediates Formed by Decarboxylative Palladation and by Aryl Iodide Insertion. *Org. Lett.* **2004**, *6* (3), 433–436.
- (27) Popa, D.; Marcos, R.; Sayalero, S.; Vidal-Ferran, A.; Pericàs, M. A. Towards Continuous Flow, Highly Enantioselective Allylic Animation: Ligand Design, Optimization and Supporting. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351* (10), 1539–1556.
- (28) Biosca, M.; Salto, J.; Magre, M.; Norrby, P. O.; Pamies, O.; Dieguez, M. An Improved Class of Phosphite-Oxazoline Ligands for Pd-Catalyzed Allylic Substitution Reactions. *ACS Catal.* **2019**, *9* (7), 6033–6048.
- (29) Chelucci, G.; Medici, S.; Saba, A. Chiral Oxazolinylypyridines as Ligands for Enantioselective Palladium Catalysed Allylic Substitution. *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, *8* (19), 3183–3184.
- (30) Gottumukkala, A. L.; Matcha, K.; Lutz, M.; De Vries, J. G.; Minnaard, A. J. Palladium-Catalyzed Asymmetric Quaternary Stereocenter Formation. *Chem. - A Eur. J.* **2012**, *18* (22), 6907–6914.
- (31) Kumar, R.; Halder, J.; Nanda, S. Asymmetric Total Synthesis of (R)- $\alpha$ -Cuparenone, (S)-Cuparene and Formal Synthesis of (R)- $\beta$ -Cuparenone through Meinwald Rearrangement and Ring Closing Metathesis (RCM) Reaction. *Tetrahedron* **2017**, *73* (6), 809–818.
- (32) Caglioti, L. The Reduction of Tosylhydrazones and of Acyl Tosylhydrazides. *Tetrahedron* **1966**, *22*, 487–493.
- (33) Hutchins, R. O.; Milewski, C. A.; Maryanoff, B. E. Selective Deoxygenation of Ketones and Aldehydes Including Hindered Systems with Sodium Cyanoborohydride. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95* (11), 3662–3668.
- (34) Shin, W. K.; Kang, D.; An, D. K. Partial Reduction of Esters to Aldehydes Using a Novel Modified Red-Al Reducing Agent. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2014**, *35* (7), 2169–2171.
- (35) Barrett, T. D.; Breitenbucher, J.; Gomez, L.; Hack, M.; Hunag, L.; McClure, K. CCK-1 Receptor Modulators. WO2004/007463 A1, 2004.
- (36) Deit, H. Le; Cron, S.; Le Corre, M. Reaction of Borane-Dimethyl Sulfide Complex with Aromatic Acids: Access to Methyl Compounds or to Benzyl Dimethyl Sulphonium Salts.



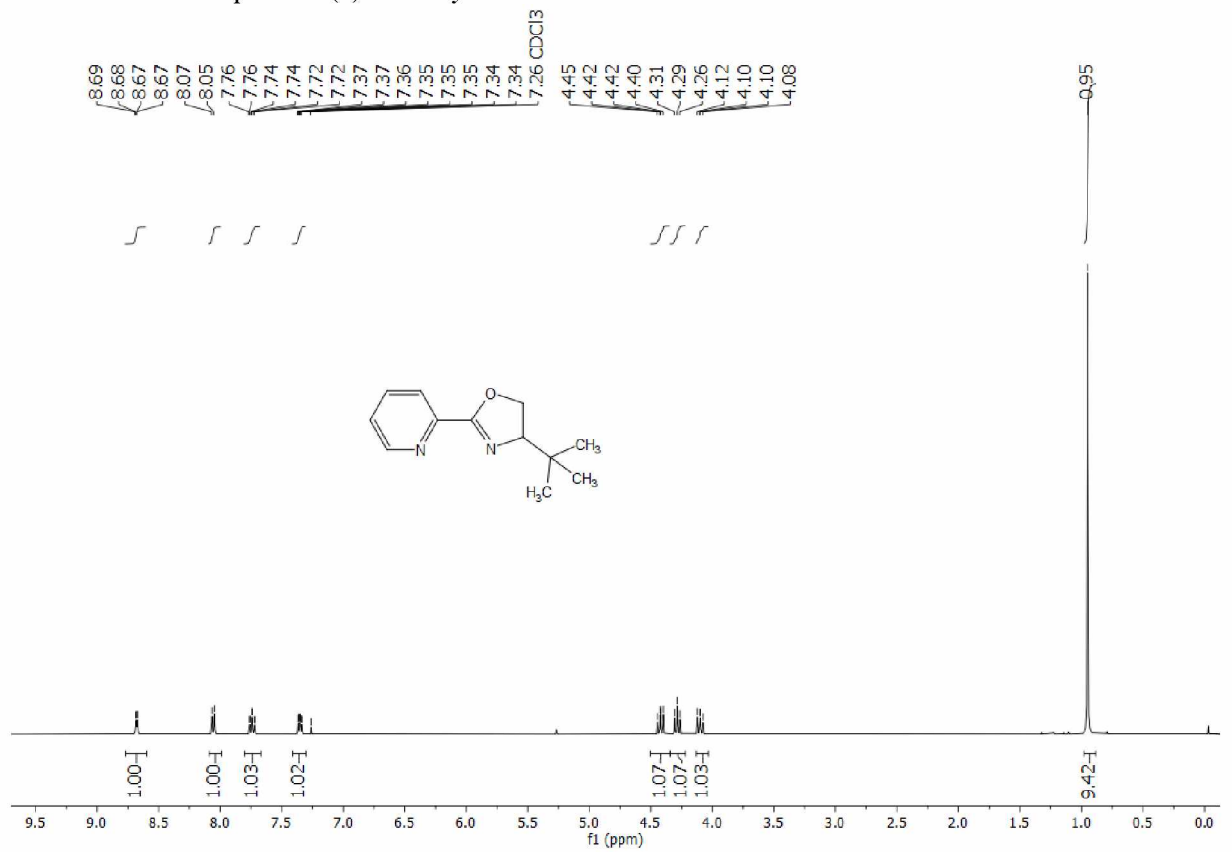
- Tetrahedron Lett.* **1991**, *32* (24), 2759–2762.
- (37) Kinena, L.; Leitis, G.; Kanepe-Lapsa, I.; Bobrovs, R.; Jaudzems, K.; Ozola, V.; Suna, E.; Jirgensons, A. Azole-Based Non-Peptidomimetic Plasmeprin Inhibitors. *Arch. Pharm. (Weinheim)*. **2018**, *351* (9), 1–24.
- (38) Ahmed, S. A.; Tanaka, M. Synthesis of Oligo(Ethylene Glycol) toward 44-Mer. *J. Org. Chem.* **2006**, *71* (26), 9884–9886.
- (39) Bilger, C.; Royer, R.; Demerseman, P. A Convenient One-Pot Synthesis of Arylalkyl Bromides and Iodides by Reductive Halogenation of Aromatic Carbonyl Compounds. *Synthesis (Stuttg)*. **1988**, 902–904.
- (40) Winter, B.; Gallo-Flückiger, S. Synthesis and Odor Properties of Substituted Indane-2-Carboxaldehydes. Discovery of a New Floral (Muguet) Fragrance Alcohol. *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88* (12), 3118–3127.
- (41) Srikrishna, A.; Chandrasekhar Babu, N.; Srinivasa Rao, M. A Stereoselective Total Synthesis of (+)- $\alpha$ -Herbertenol. *Tetrahedron* **2004**, *60* (9), 2125–2130.
- (42) Shivakumar, I.; Salunke, G. B.; Kumar, S. Cyclopropyl Methyl Bromide-Mediated Gem-Diallylation: Total Synthesis of ( $\pm$ )- $\alpha$ -Cuparenone. *Synth. Commun.* **2011**, *41* (13), 1952–1957.
- (43) Posner, G. H.; Lentz, C. M. A Directing Effect of Neighboring Aromatic Groups on the Regiochemistry of Formation and on the Stereochemistry of Alkylation and Bromination of Ketone Lithium Enolates. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101* (12), 934–946.
- (44) Mehta, G.; Pallavi, K. Total Synthesis of the Putative Structure of the Novel Triquinane Based Sesquiterpenoid Natural Product Dichomitol. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *47* (47), 8355–8360.
- (45) Watson, I. D. G.; Styler, S. A.; Yudin, A. K. Unusual Selectivity of Unprotected Aziridines in Palladium-Catalyzed Allylic Amination Enables Facile Preparation of Branched Aziridines. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (16), 5086–5087.
- (46) Ramachandran, P. V.; Nicponski, D.; Kim, B. Total Regio- and Diastereocontrol in the Aldol Reactions of Dienolborinates. *Org. Lett.* **2013**, *15* (6), 1398–1401.
- (47) Dudones, J. D.; Sampson, P. Transannular vs Intramolecular Insertion Reactions of Transition Metal Carbenes: Evaluation of a Transannular Approach to Cyclooctane Ring Synthesis. *Tetrahedron* **2000**, *56* (49), 9555–9567.
- (48) Schwartz, D. K.; White, D. J. Fragmentation-Recombination Nazarov Cyclization: 3,4-Dimethylcyclopent-2-En-1-One. *Org. Synth.* **2006**, *83*, 49–54.
- (49) Cadman, M. L. F.; Crombie, L.; Freeman, S.; Mistry, J. The Chemoselective Cyclisation of

- Unsymmetrical  $\gamma$ -Diketones to Cyclopentenones by Directed Aldol Reaction Using a Magnesium Chelate. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 15 (11), 1397–1407.
- (50) Cheng, H. G.; Feng, B.; Chen, L. Y.; Guo, W.; Yu, X. Y.; Lu, L. Q.; Chen, J. R.; Xiao, W. J. Rational Design of Sulfoxide-Phosphine Ligands for Pd-Catalyzed Enantioselective Allylic Alkylation Reactions. *Chem. Commun.* **2014**, 50 (22), 2873–2875.
- (51) Gottumukkala, A. L.; Suljagic, J.; Matcha, K.; De Vries, J. G.; Minnaard, A. J. Efficient Formation of Benzylic Quaternary Centers via Palladium Catalysis. *ChemSusChem* **2013**, 6 (9), 1636–1639.
- (52) Chavan, S. P.; Lasonkar, P. B. A Chiral Pool Based Approach to Antipodes of  $\alpha$ -Cuparenone. *Tetrahedron Asymmetry* **2012**, 23 (20–21), 1496–1500.
- (53) Bartáček, J.; Váňa, J.; Drabina, P.; Svoboda, J.; Kocúrik, M.; Sedlák, M. Recoverable Polystyrene-Supported Palladium Catalyst for Construction of All-Carbon Quaternary Stereocenters via Asymmetric 1,4-Addition of Arylboronic Acids to Cyclic Enones. *React. Funct. Polym.* **2020**, 153 (April).
- (54) Bartáček, J. Zakotvené Katalyzátory pro Enantioselektivní Reakce Na Aktivovaných Dvojných Vazbách. Disertační Práce, Univerzita Pardubice, 2020.
- (55) Helmchen, G.; Ernst, M.; Paradies, G. Application of Allylic Substitutions in Natural Products Synthesis. *Pure Appl. Chem.* **2004**, 76 (3), 495–506.
- (56) Muzart, J.; Hénin, F.; Aboulhoda, S. J. Asymmetric Protonation of Enolic Species: Dramatic Increase in the Selectivity with Temperature and Unexpected Eyring Diagram. *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, 8 (3), 381–389.
- (57) Otera, J.; Sakamoto, K.; Tsukamoto, T.; Orita, A. Temperature-Effectuated Tuning of Enantioselectivity in Asymmetric Catalysis. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39 (20), 3201–3204.
- (58) Heintz, P. M.; Schumacher, B. P.; Chen, M.; Huang, W.; Stanley, L. M. A Pd(II)-Functionalized Covalent Organic Framework for Catalytic Conjugate Additions of Arylboronic Acids to  $\beta,\beta$ -Disubstituted Enones. *ChemCatChem* **2019**, 11 (17), 4286–4290.
- (59) Kosley, R. W.; Sher, R.; Neuenschwander, K. W.; Gurunian, V. Substituted Phenoxyethyl Dihydro Oxazolopyrimidinones, Preparation and Use Thereof. WO2011034832A1, 2011.
- (60) P. Chavan,\* Abasaheb N. Dhawane, U. R. K. An Efficient and Practical Total Synthesis of ( $\pm$ ) -  $\alpha$ -Cuparenone. *Synthesis (Stuttg.)* **2007**, 24, 3827–3830.
- (61) Hodgson, D. M.; Ying, K. C.; Nuzzo, I.; Freixas, G.; Kulikiewicz, K. K.; Cleator, E.; Paris, J. M. Intramolecular Cyclopropanation of Unsaturated Terminal Epoxides and Chlorohydrins. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129 (14), 4456–4462.
- (62) Surup, F.; Thongbai, B.; Kuhnert, E.; Sudarman, E.; Hyde, K. D.; Stadler, M. Deconins A-

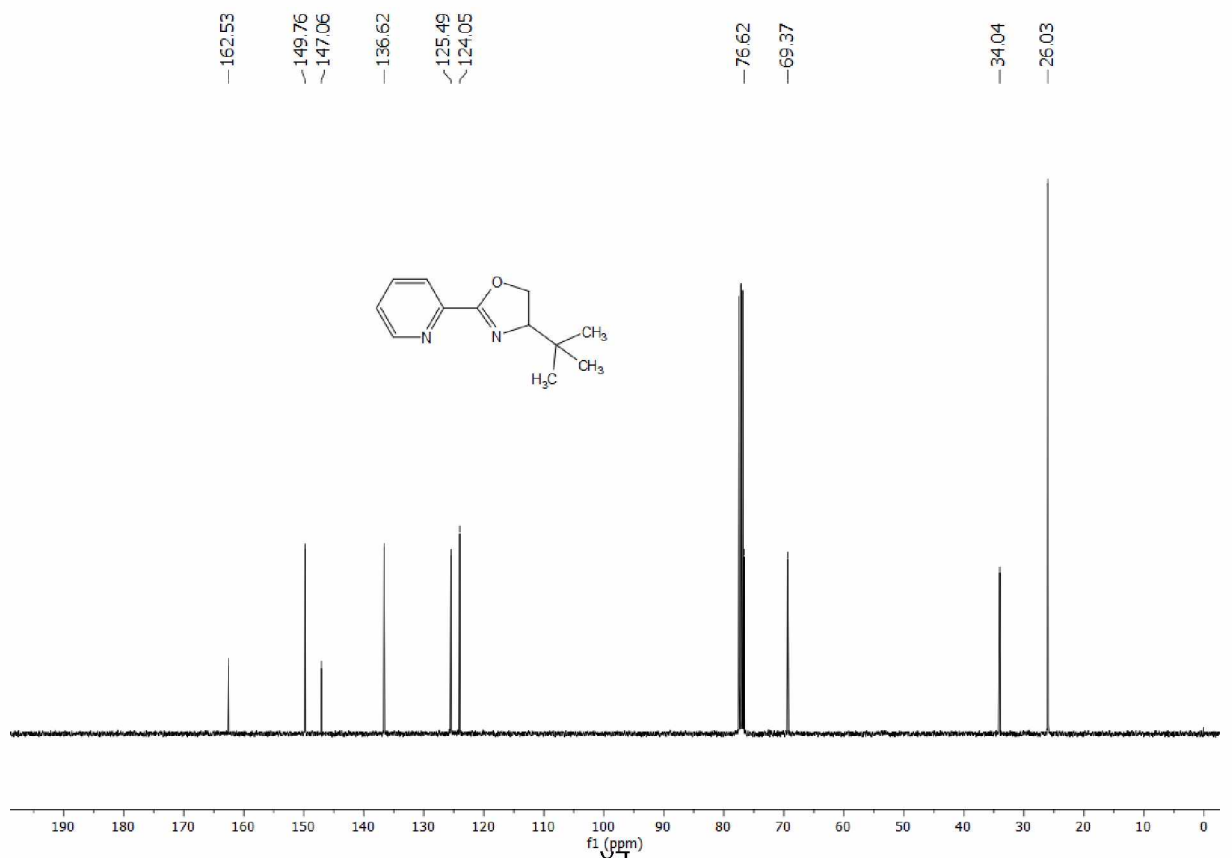
- E: Cuparenic and Mevalonic or Propionic Acid Conjugates from the Basidiomycete *Deconica* Sp. 471. *J. Nat. Prod.* **2015**, *78* (4), 934–938.
- (63) Buter, J.; Moezelaar, R.; Minnaard, A. J. Enantioselective Palladium Catalyzed Conjugate Additions of Ortho-Substituted Arylboronic Acids to  $\beta,\beta$ -Disubstituted Cyclic Enones: Total Synthesis of Herbertenediol, Enokipodin A and Enokipodin B. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12* (31), 5883–5890.
- (64) Gao, A. Diastereoselective Palladium-Catalyzed Conjugate Addition of Arylboronic Acids to  $\alpha$ -Substituted Cyclic Enones. *Synlett* **2017**, *28*, 2829–2832.
- (65) Lydford, S. J.; McKechnie, K. C. W.; Dougall, I. G. Pharmacological Studies on Prostanoid Receptors in the Rabbit Isolated Saphenous Vein: A Comparison with the Rabbit Isolated Ear Artery. *Br. J. Pharmacol.* **1996**, *117* (1), 13–20.
- (66) Chinn, J.; Garland, B. Studies in the Total Synthesis of Steroids and Their Analogs. *J. Org. Chem.* **1962**, *27* (5), 1733–1741.
- (67) de Gracia Retamosa, M.; Álvarez-Casao, Y.; Matador, E.; Gómez, Á.; Monge, D.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. Pyridine-Hydrazone Ligands in Asymmetric Palladium-Catalyzed 1,4- and 1,6-Additions of Arylboronic Acids to Cyclic (Di)Enones. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361* (1), 176–184.
- (68) Srikrishna, A.; Ravikumar, P. C. The First Total Synthesis of ( $\pm$ )- $\gamma$ -Herbertenol, a Herbertene Isolated from a Non-Herbertus Source. *Synthesis (Stuttg.)*. **2007**, No. 1, 65–74.
- (69) McMorn, P.; Hutchings, G. J. Heterogeneous Enantioselective Catalysts: Strategies for the Immobilisation of Homogeneous Catalysts. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 108–122.
- (70) Simonneaux, G.; Le Maux, P.; Ferrand, Y.; Rault-Berthelot, J. Asymmetric Heterogeneous Catalysis by Metalloporphyrins. *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250* (17–18), 2212–2221.

## 8. Prílohy

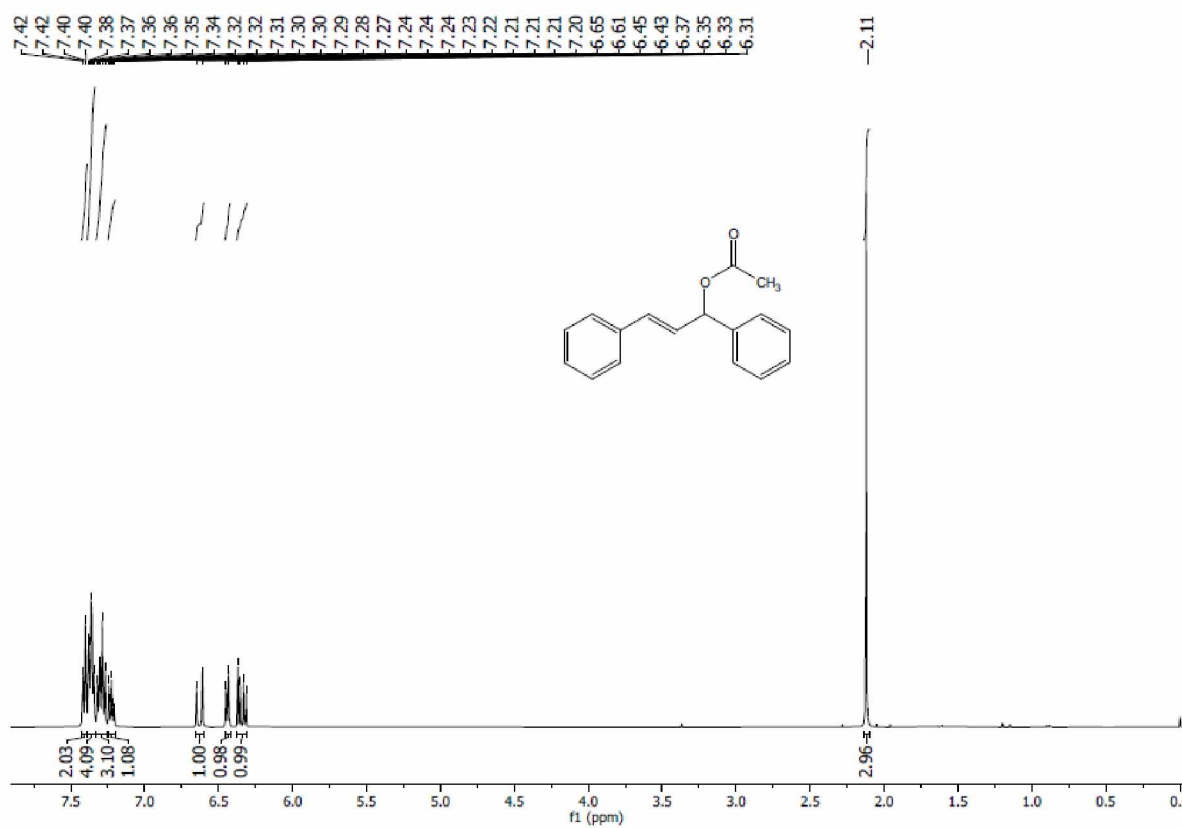
Príloha 1:  $^1\text{H}$  NMR spektrum (*S*)-4'-Bu-PyOxu



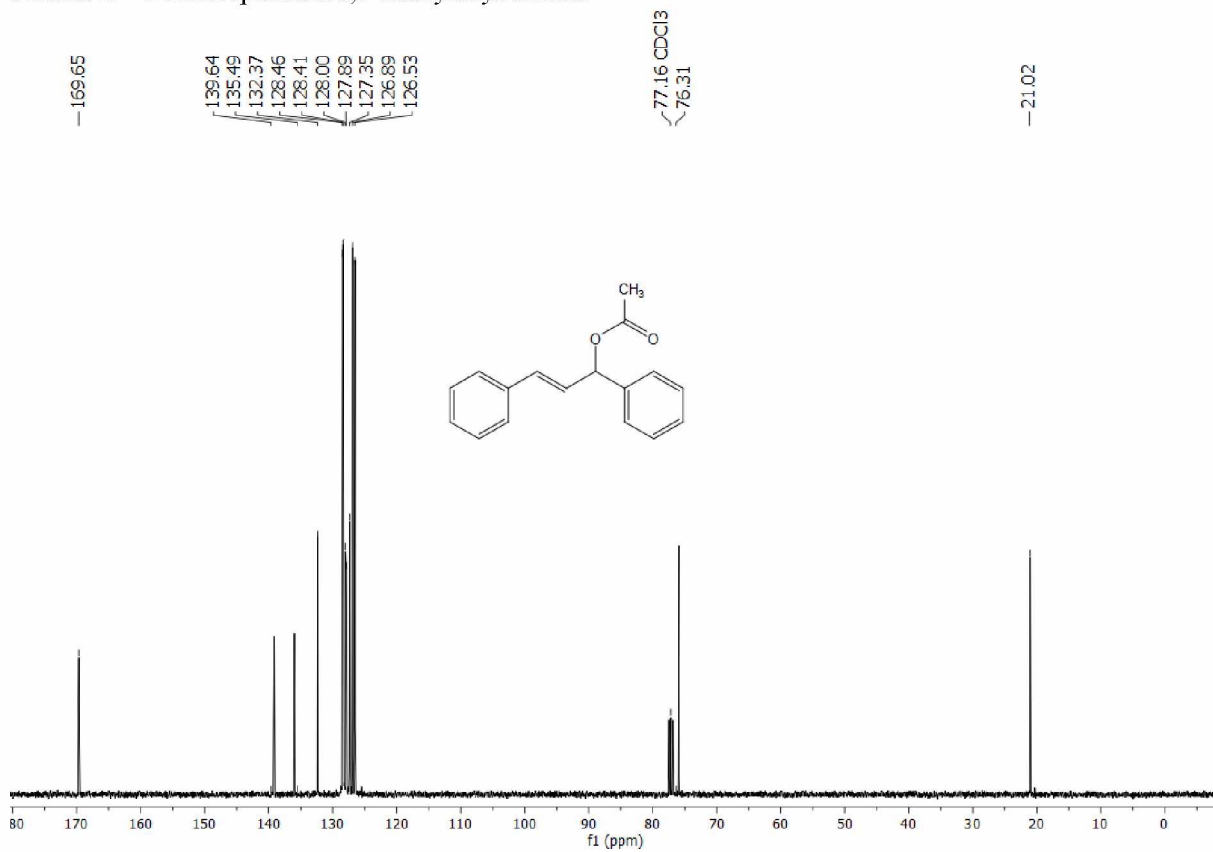
Príloha 2:  $^{13}\text{C}$  NMR spektrum (*S*)-4'-Bu-PyOxu



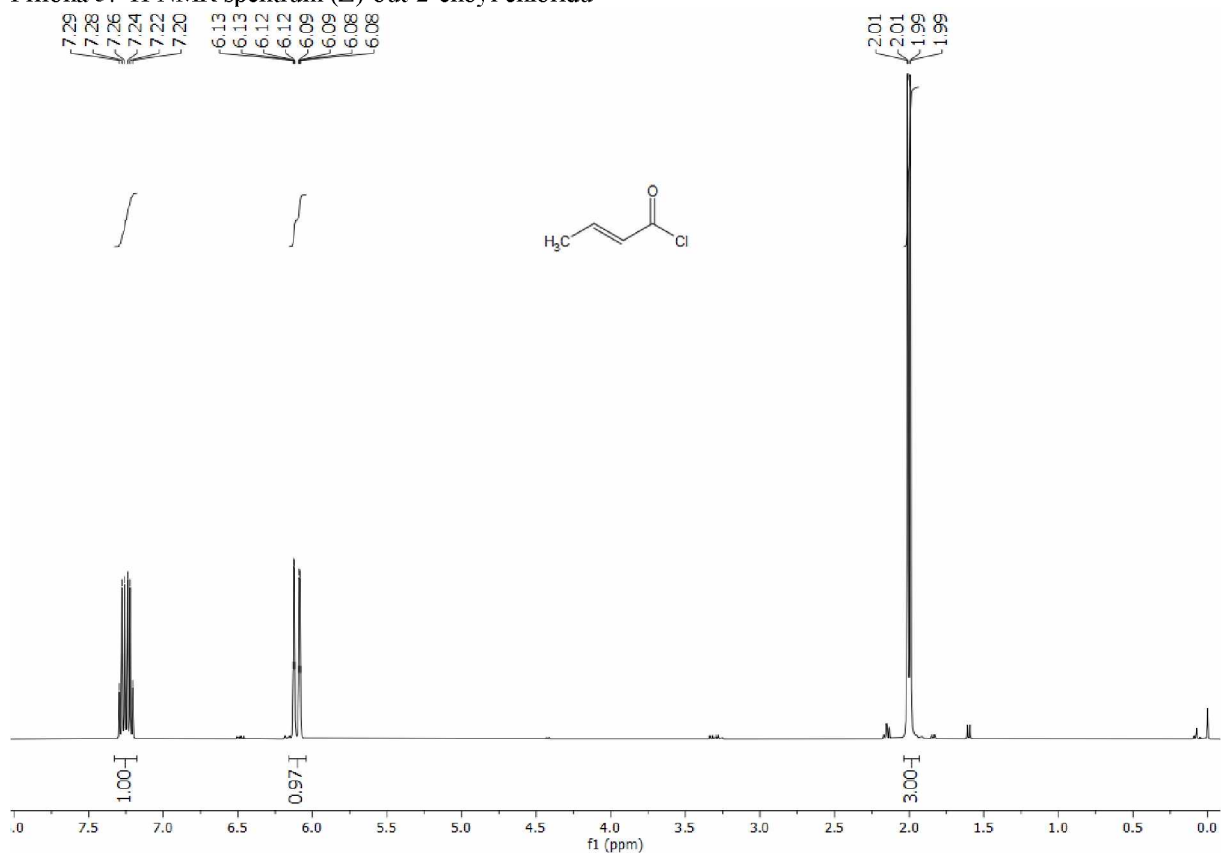
Príloha 3:  $^1\text{H}$  NMR spektrum 1,3-difenyllallyl-acetátu



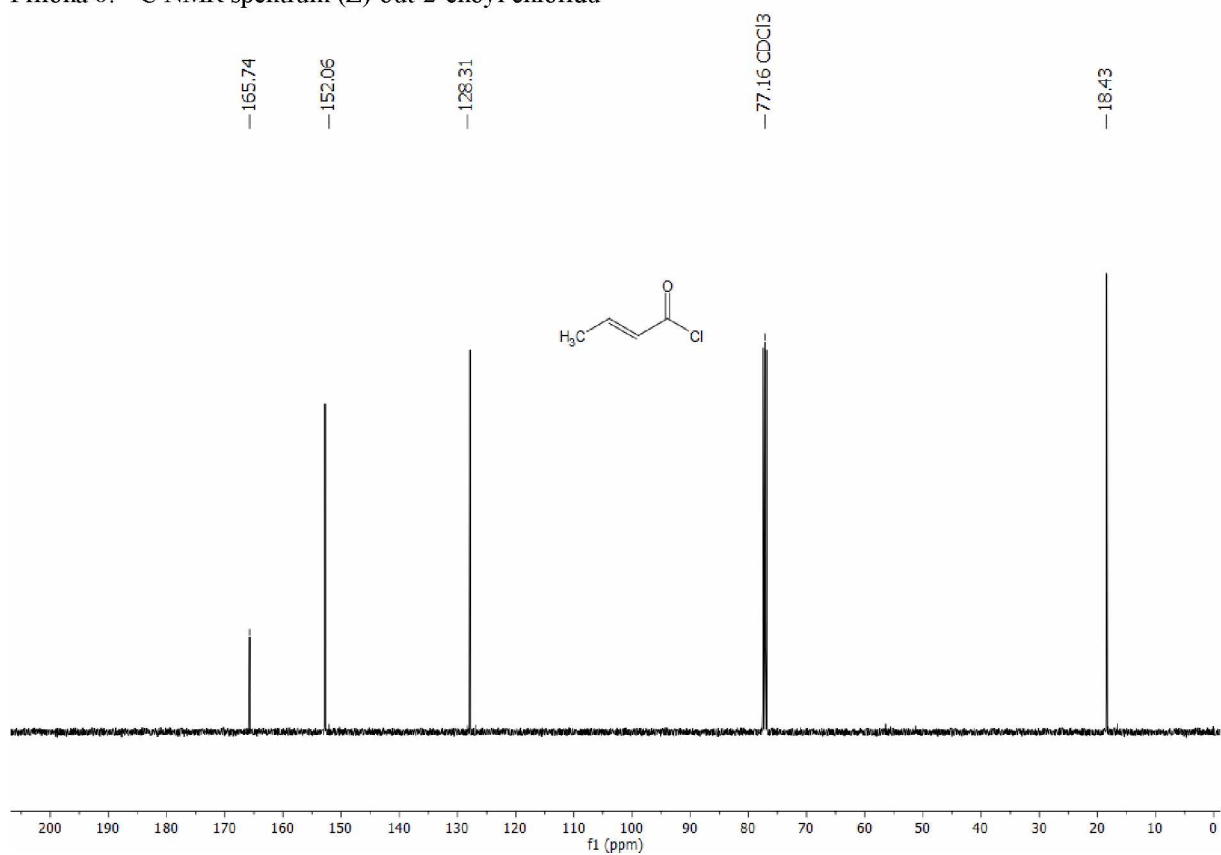
Príloha 4:  $^{13}\text{C}$  NMR spektrum 1,3-difenyllallyl-acetátu



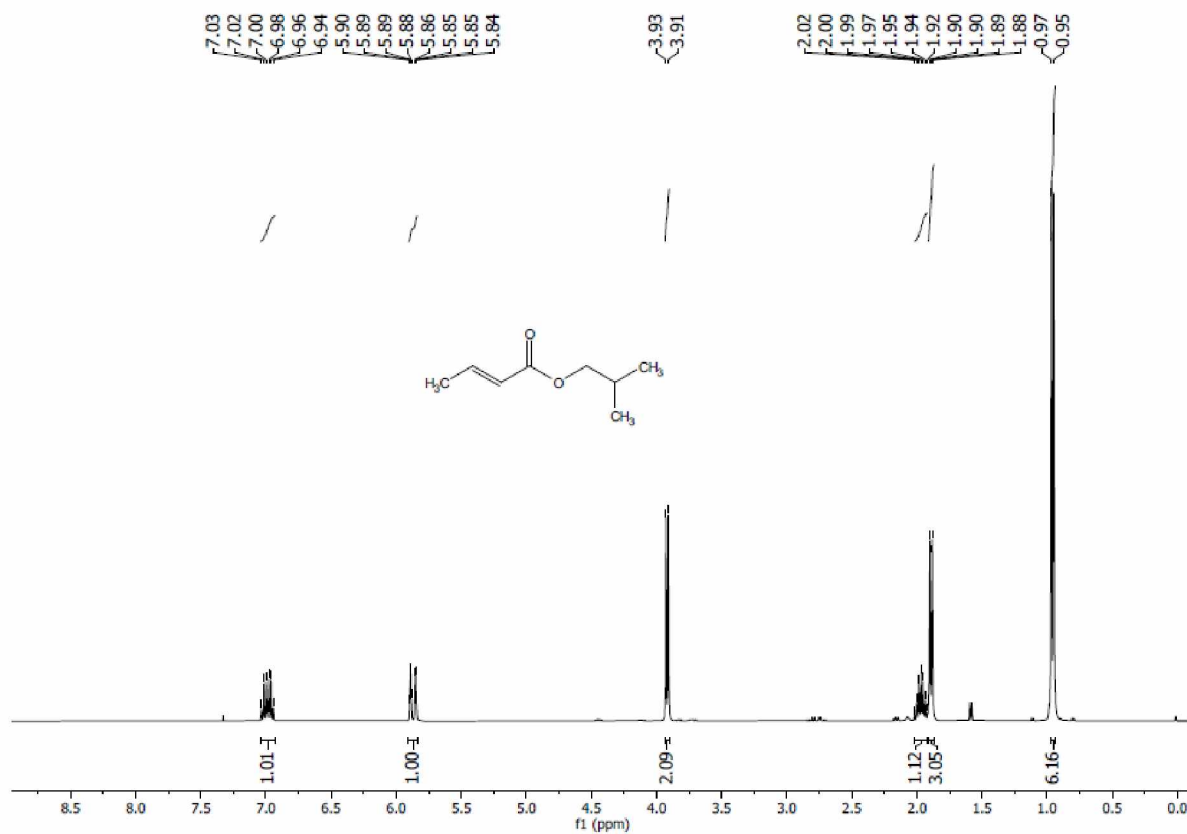
Príloha 5:  $^1\text{H}$  NMR spektrum (Z)-but-2-enoyl chloridu



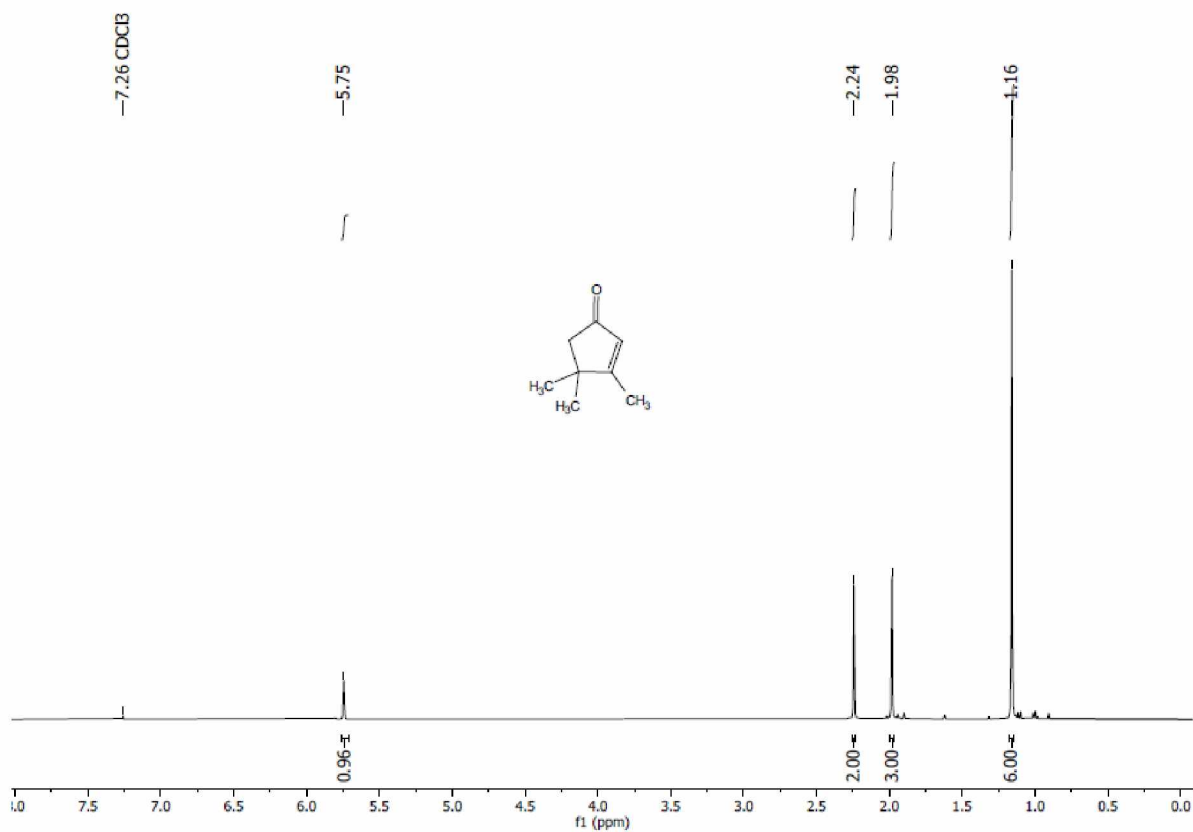
Príloha 6:  $^{13}\text{C}$  NMR spektrum (Z)-but-2-enoyl chloridu



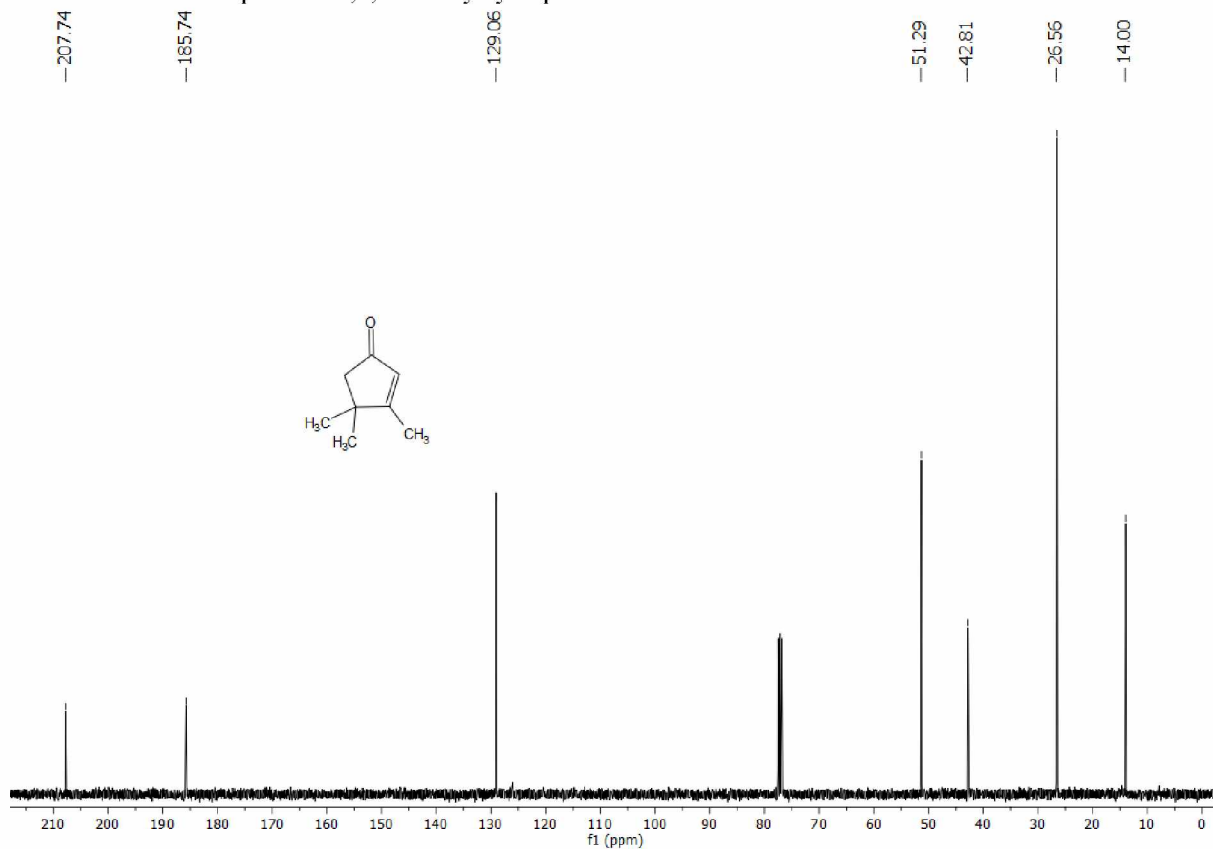
Príloha 7: <sup>1</sup>H NMR spektrum izobutyl-krotonátu



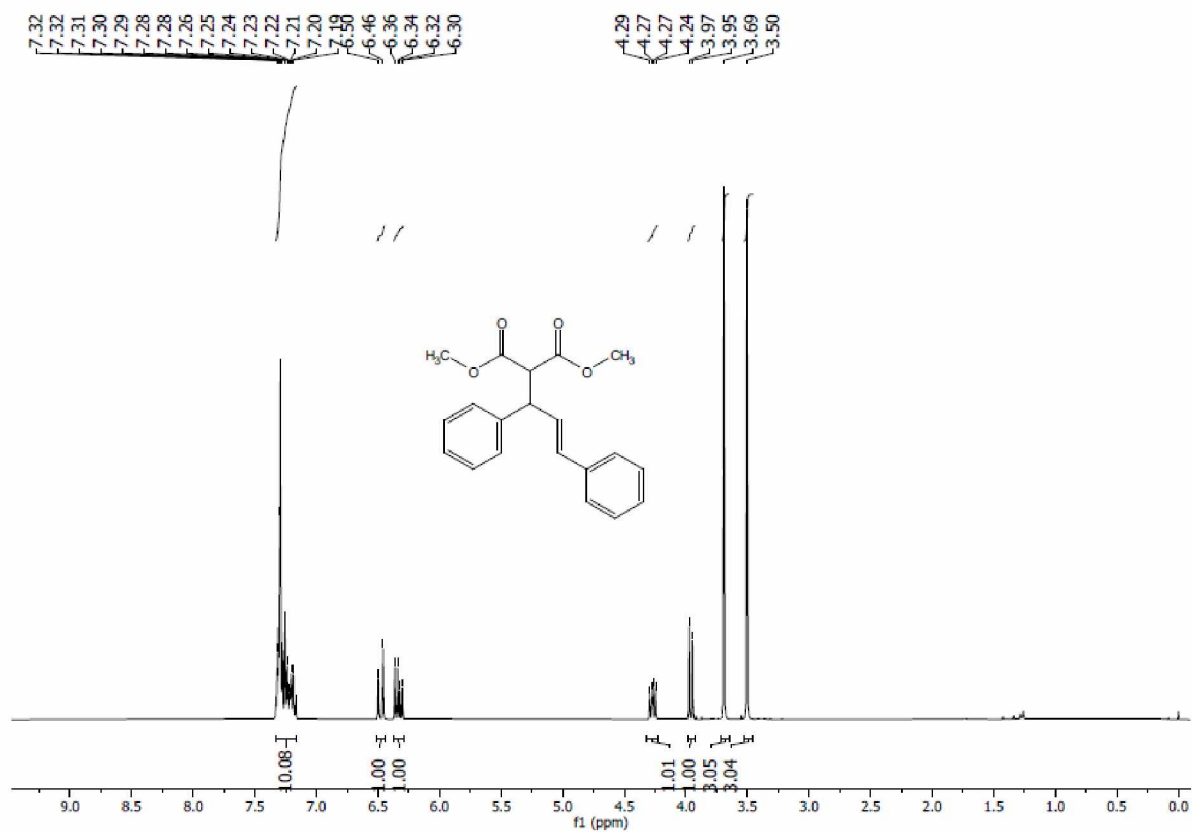
Príloha 8: <sup>1</sup>H NMR spektrum 3,4,4-trimetylcyklopent-2-enónu



Príloha 9:  $^{13}\text{C}$  NMR spektrum 3,4,4-trimetylcyklopent-2-enónu

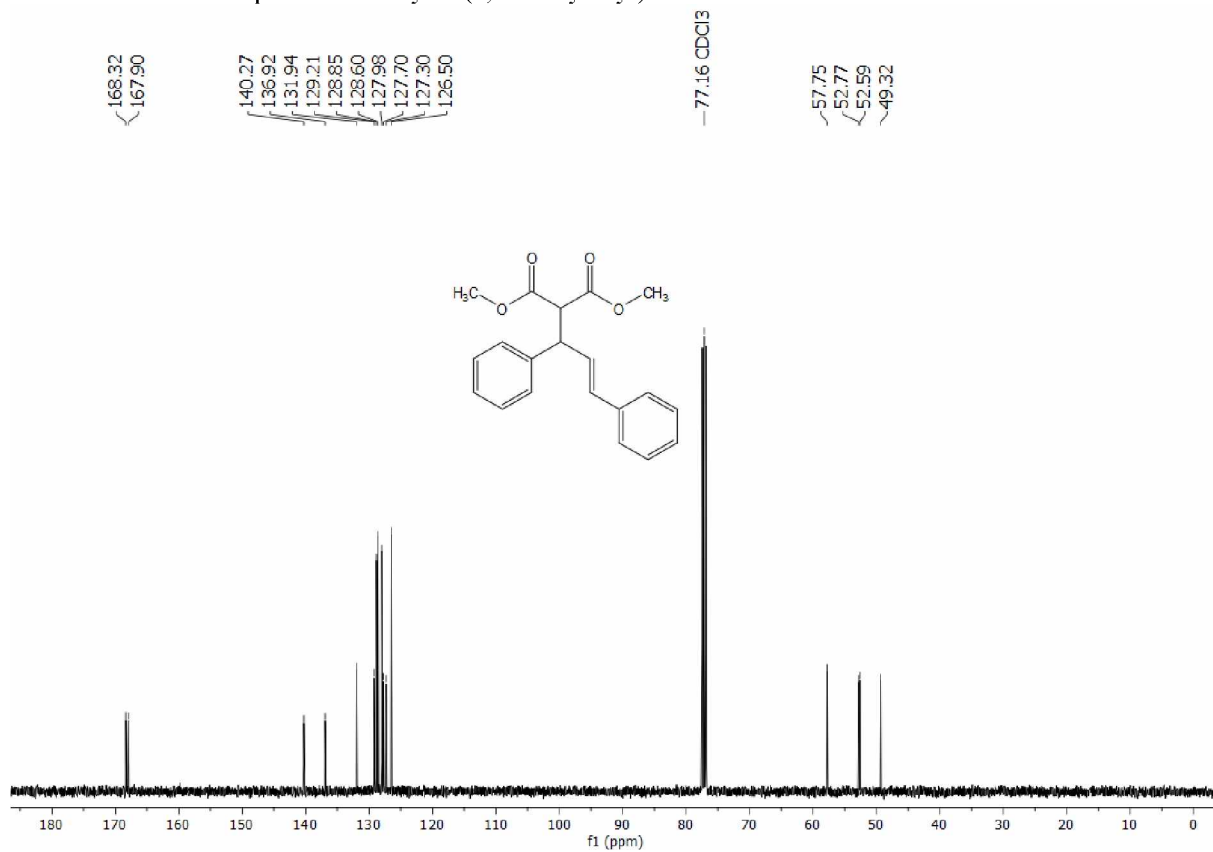


Príloha 10:  $^1\text{H}$  NMR spektrum dimetyl-2-(1,3-difenylyl)-malonátu

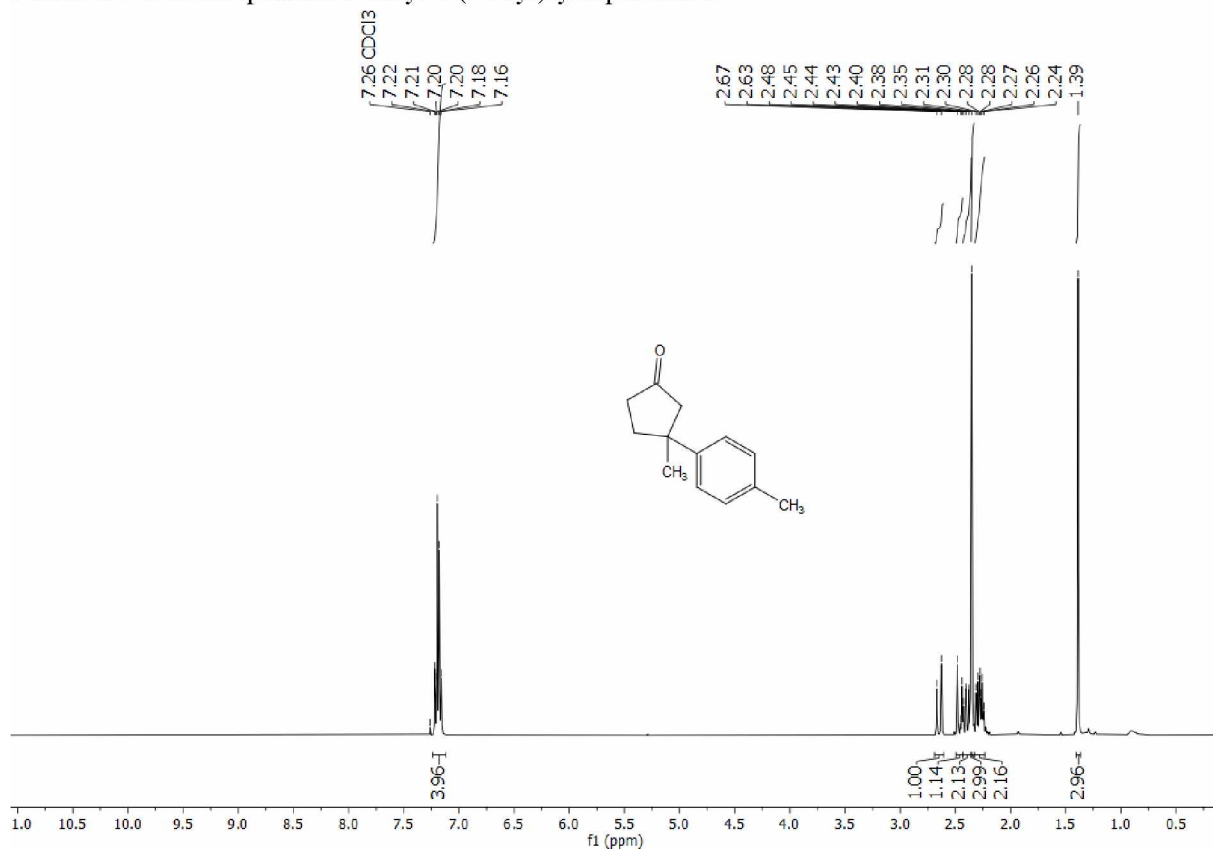




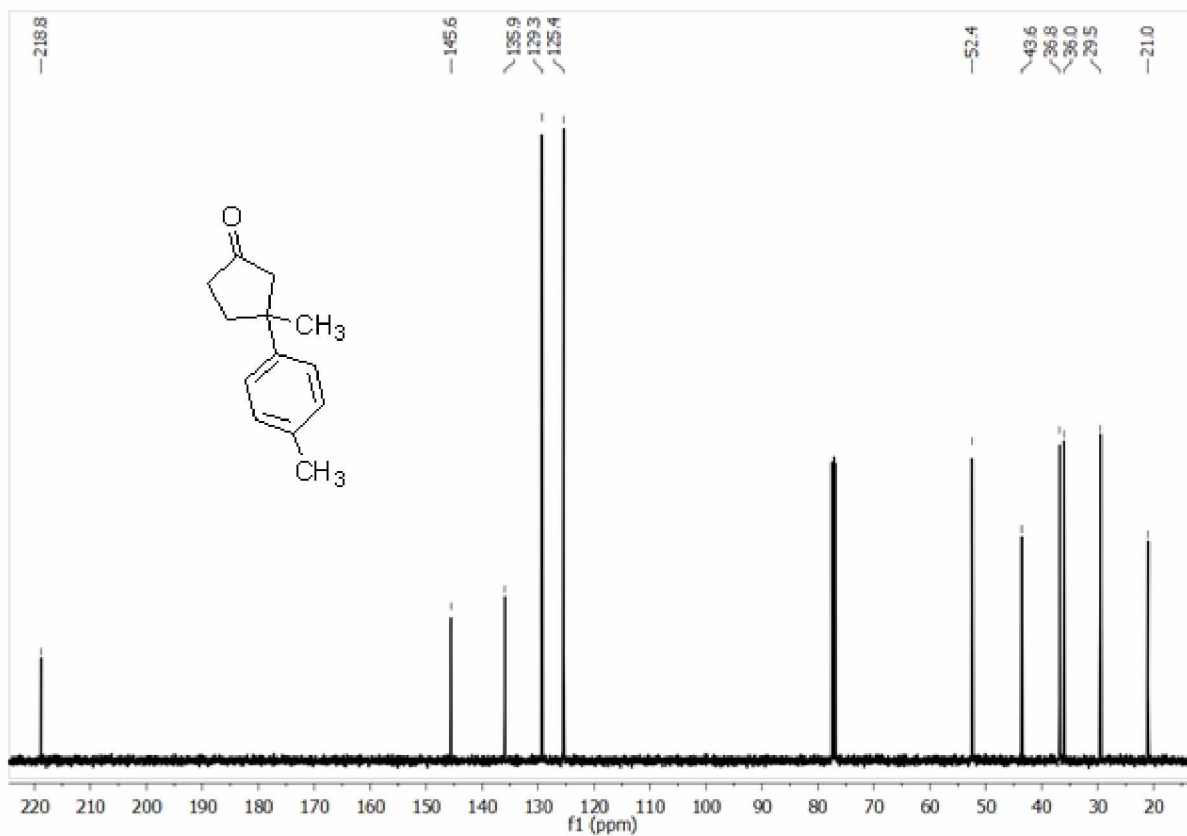
Príloha 11:  $^{13}\text{C}$  NMR spektrum dimetyl-2-(1,3-difenylyl)-malonátu



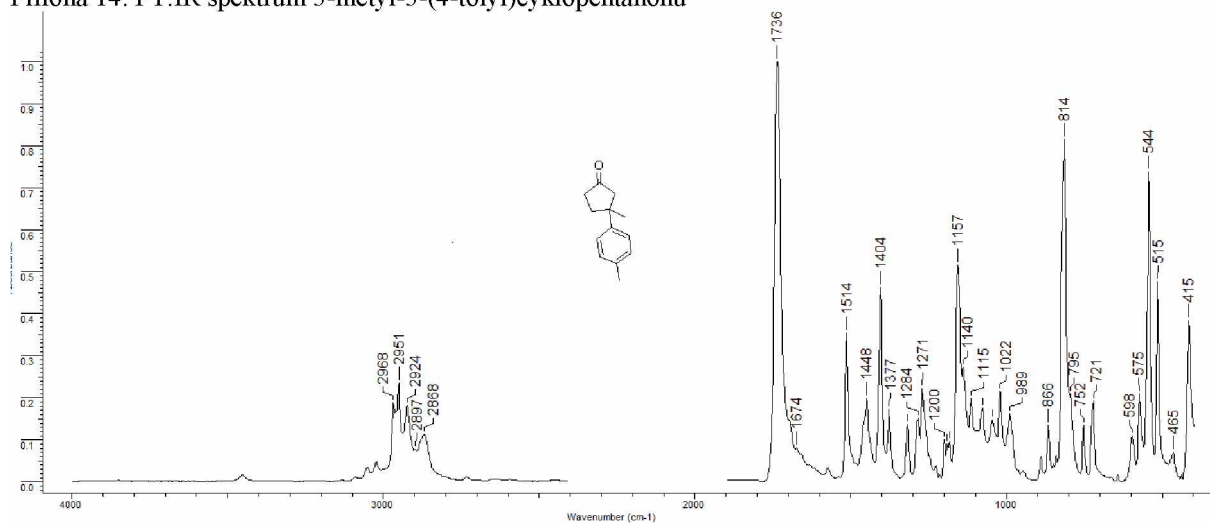
Príloha 12:  $^1\text{H}$  NMR spektrum 3-metyl-3-(4-tolyl)cyclopentanónu



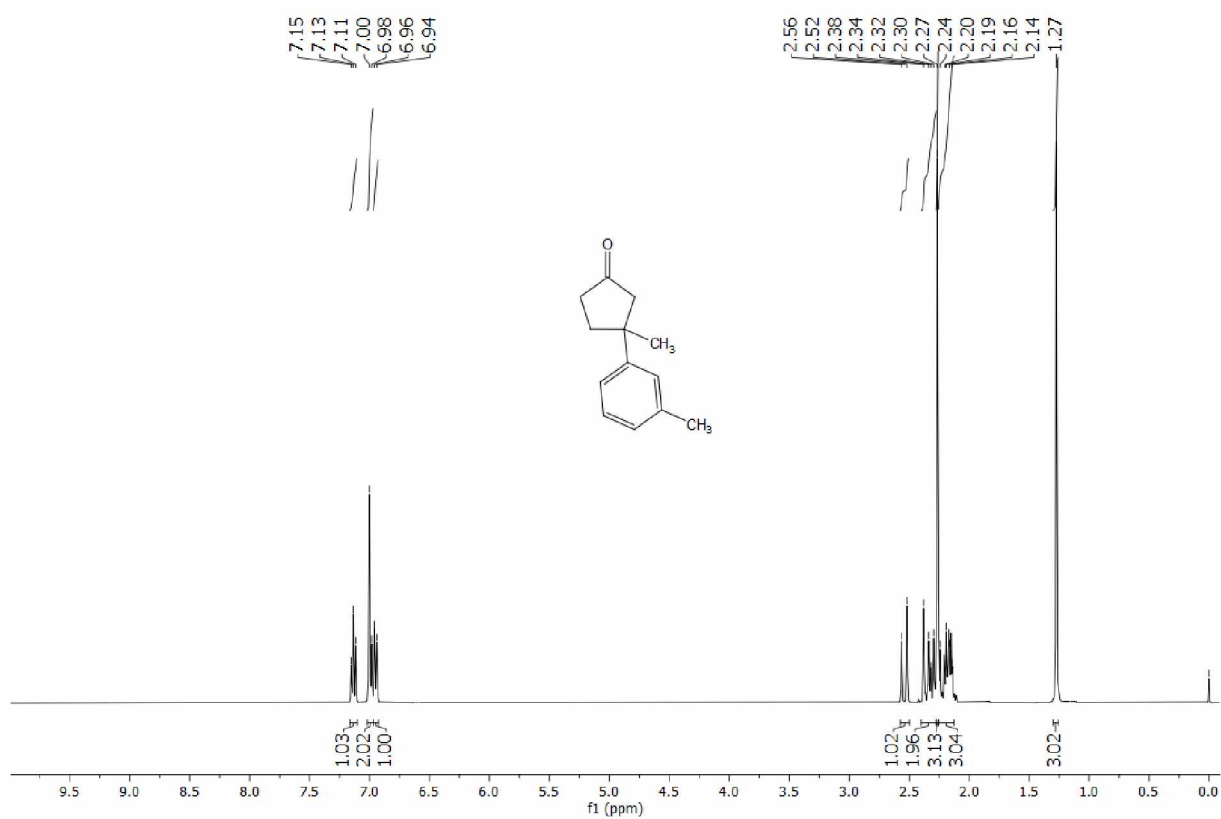
Príloha 13:  $^{13}\text{C}$  NMR spektrum 3-metyl-3-(4-tolyl)cyklopentanónu



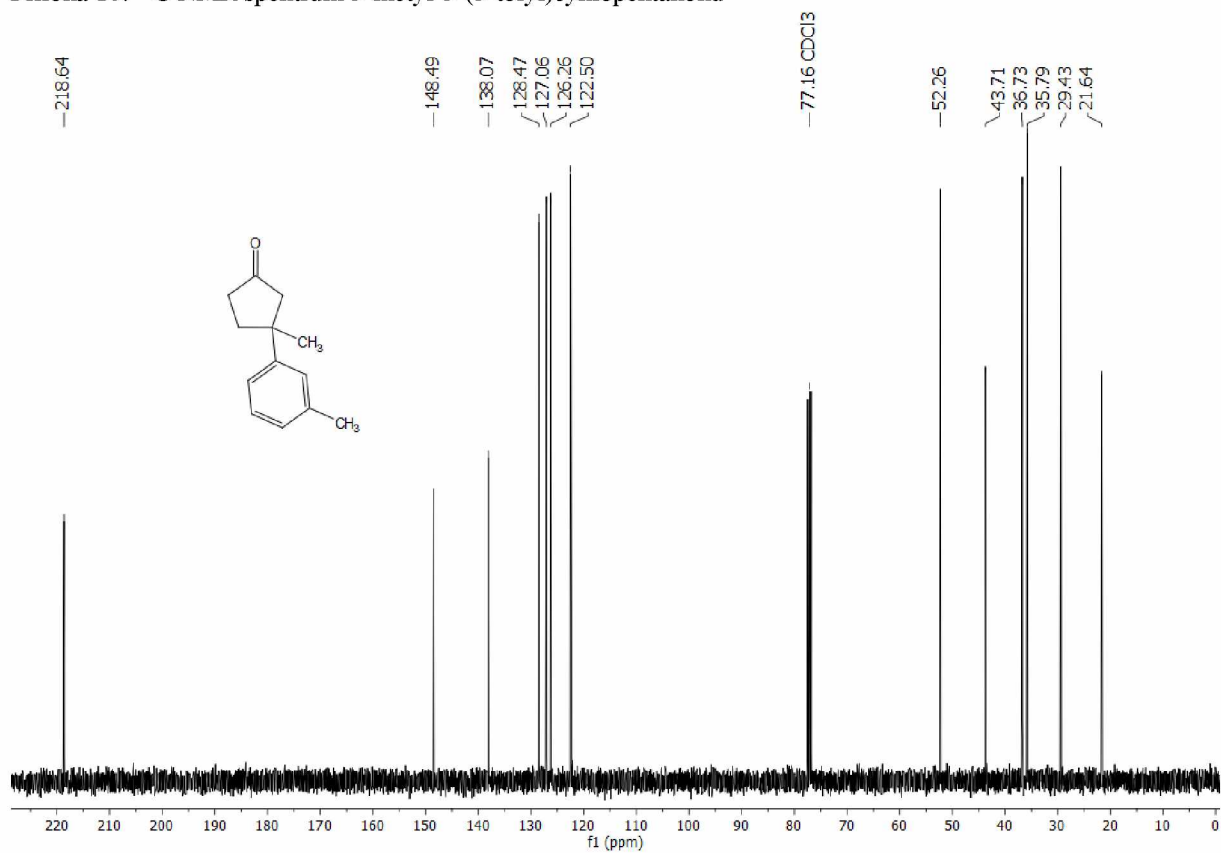
Príloha 14: FT:IR spektrum 3-metyl-3-(4-tolyl)cyklopentanónu



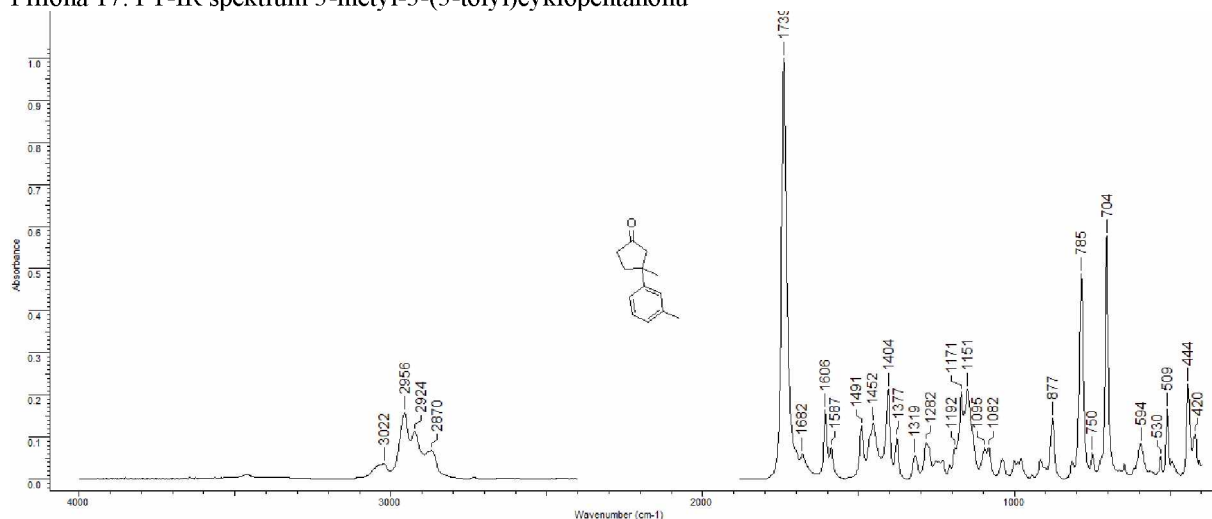
Príloha 15:  $^1\text{H}$  NMR spektrum 3-metyl-3-(3-tolyl)cyklopentanónu



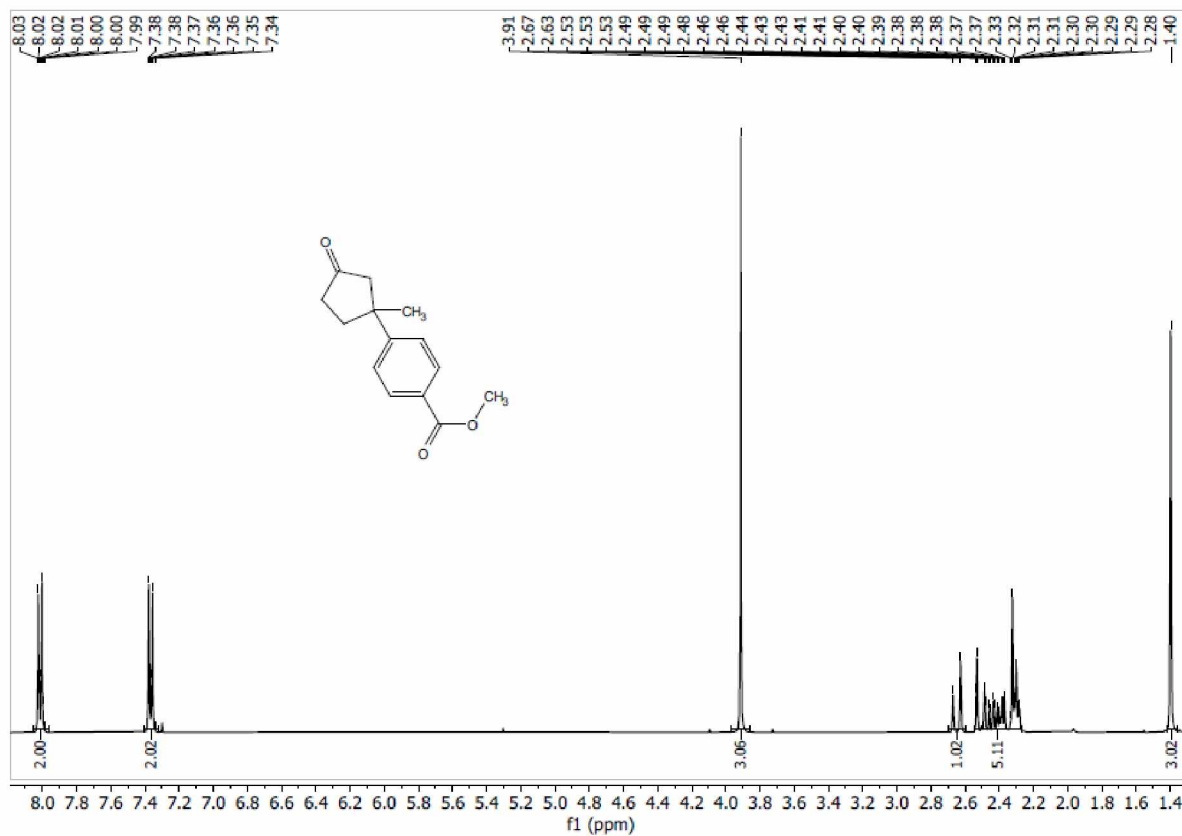
Príloha 16:  $^{13}\text{C}$  NMR spektrum 3-metyl-3-(3-tolyl)cyklopentanónu



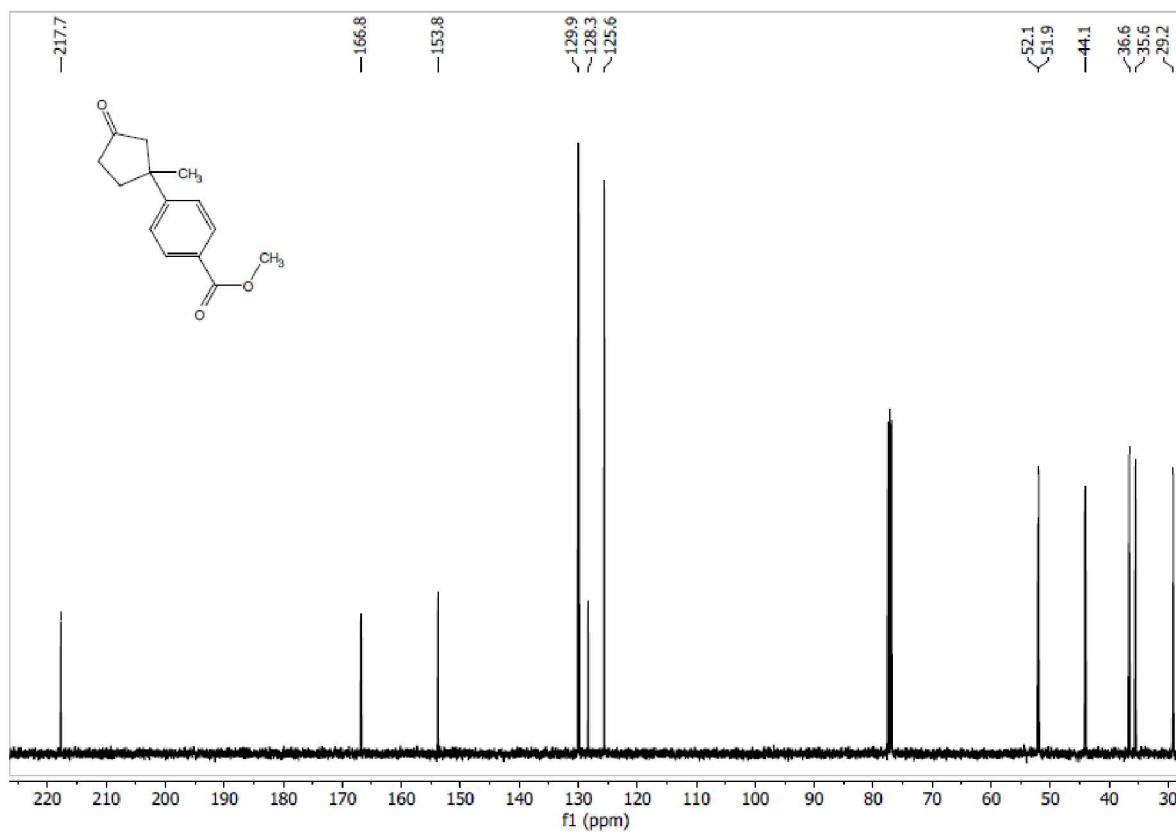
Príloha 17: FT-IR spektrum 3-metyl-3-(3-tolyl)cyklopentanónu



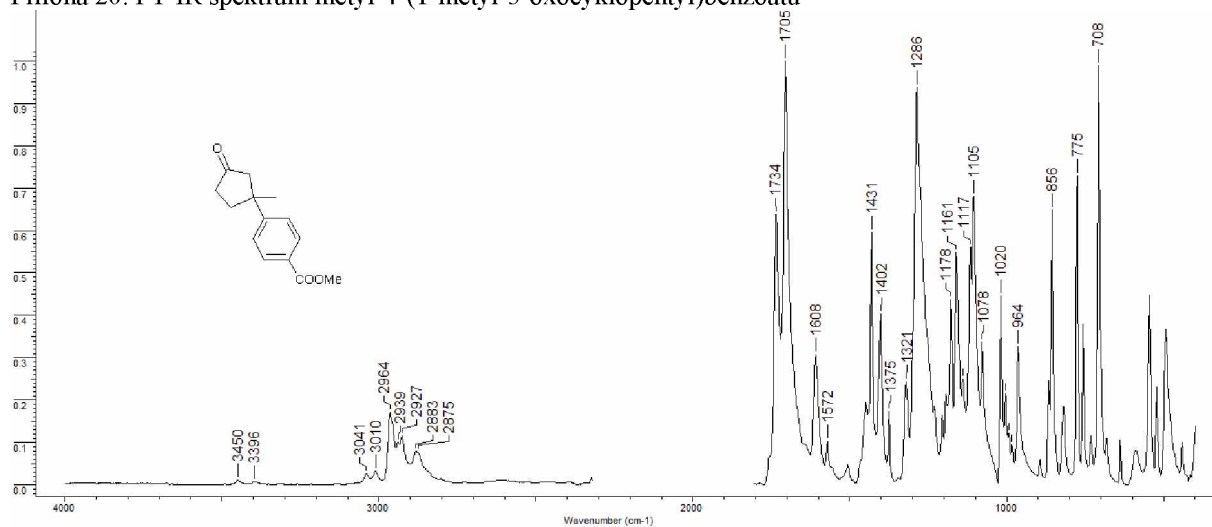
Príloha 18:  $^1\text{H}$  NMR spektrum metyl-4-(1-metyl-3-oxocyklopentyl)benzoátu



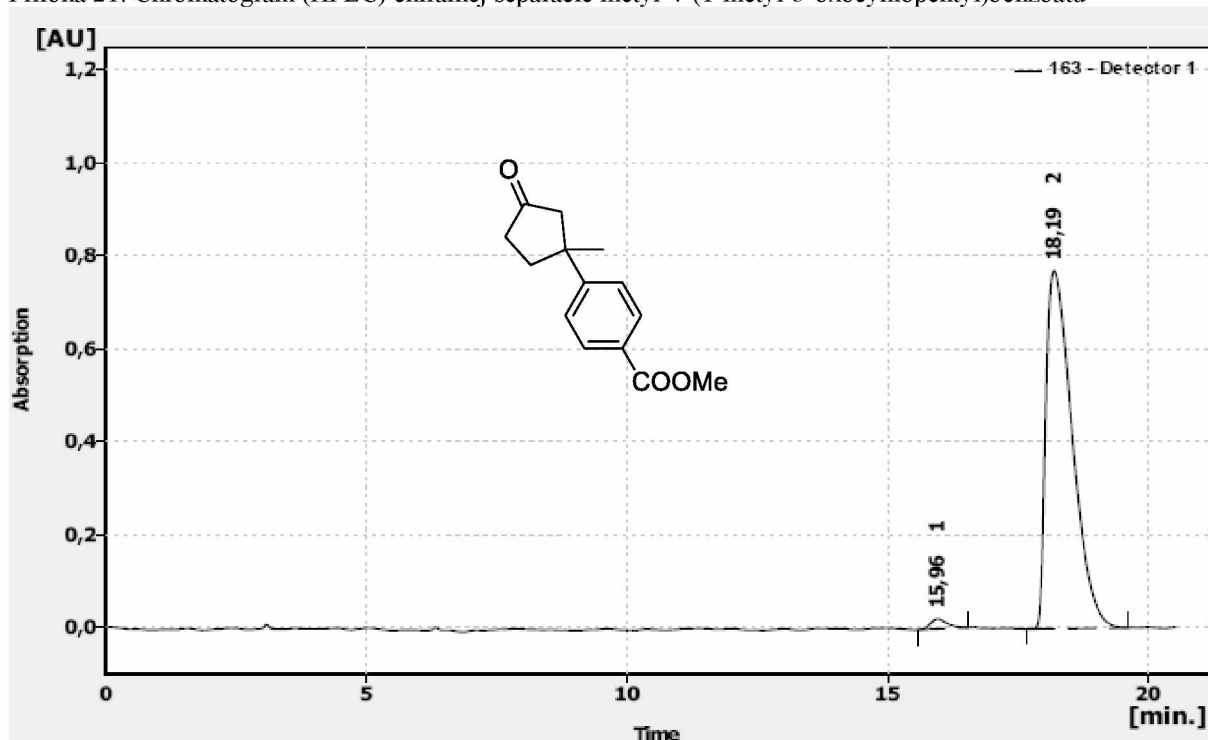
Príloha 19:  $^{13}\text{C}$  NMR spektrum metyl-4-(1-metyl-3-oxocyklopentyl)benzoátu



Príloha 20: FT-IR spektrum metyl-4-(1-metyl-3-oxocyklopentyl)benzoátu

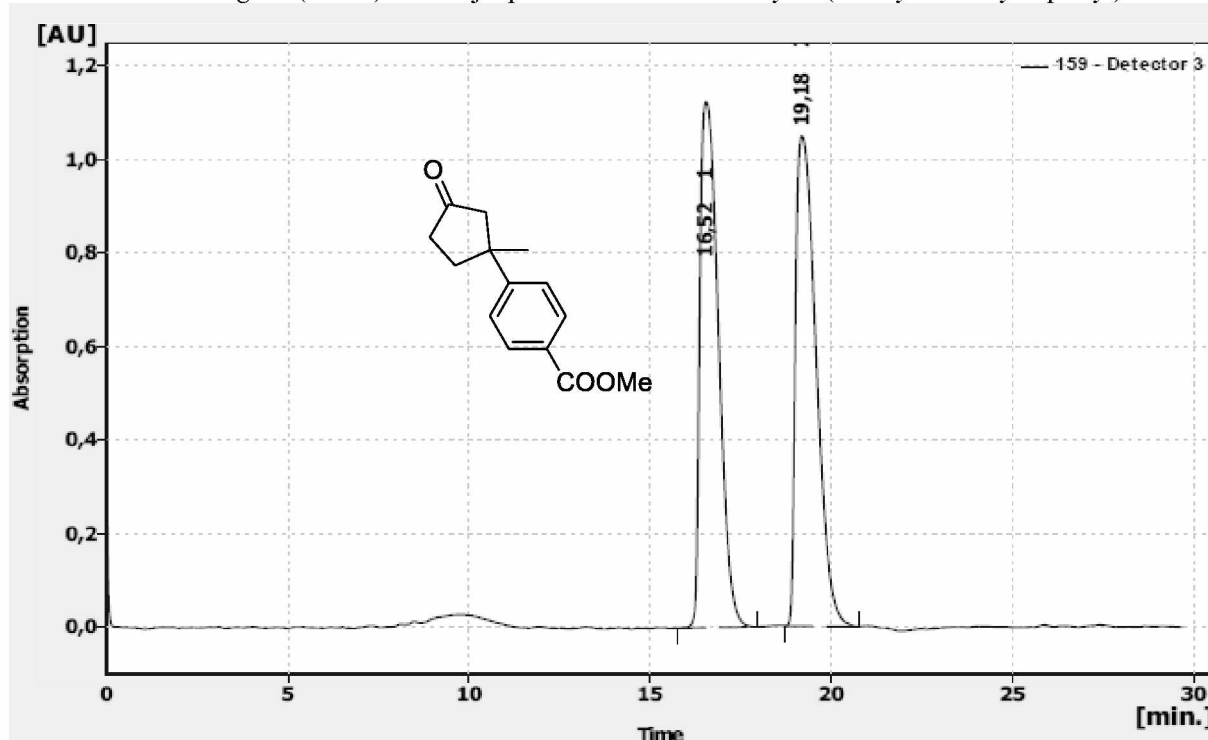


Príloha 21: Chromatogram (HPLC) chirálnej separácie metyl-4-(1-metyl-3-oxocyklopentyl)benzoátu



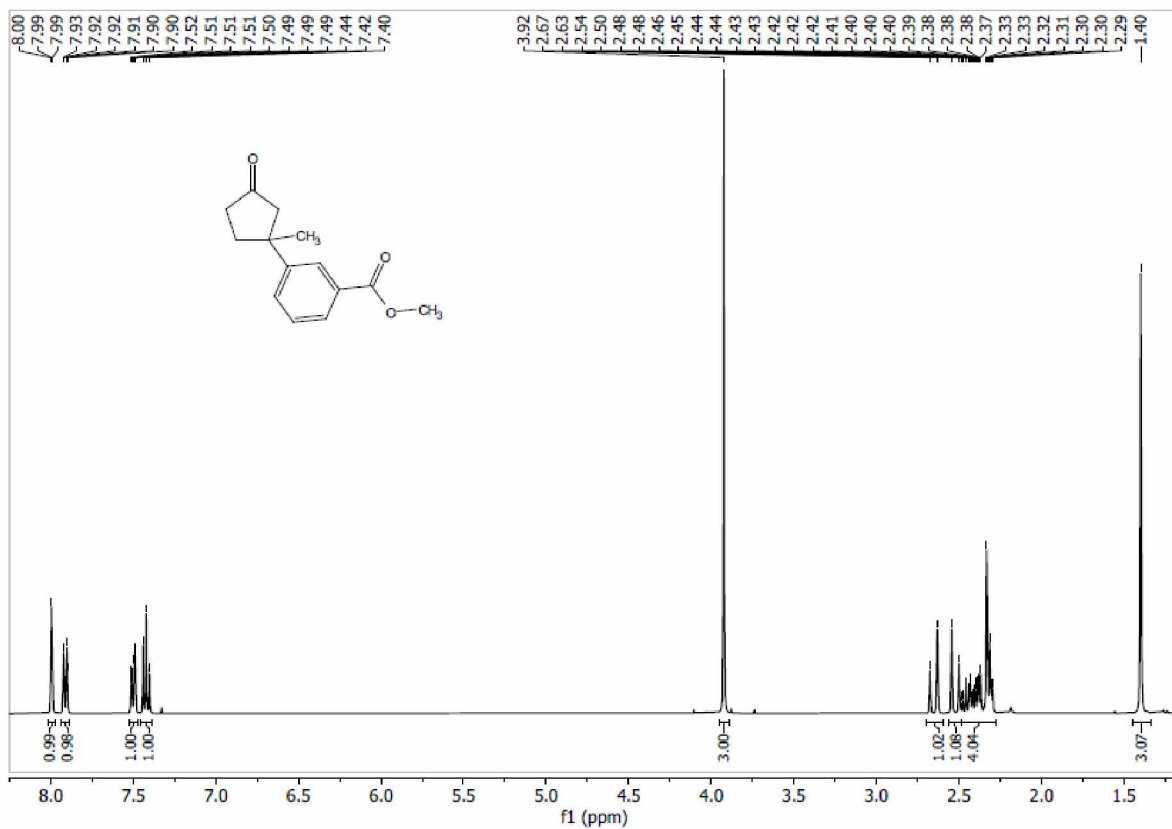
	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]
1	15,958	484,891	21,943	1,8	2,8	0,36	630
2	18,192	27050,800	771,155	98,2	97,2	0,56	794
Total		27535,691	793,098	100,0	100,0		

Príloha 22: Chromatogram (HPLC) chirálnej separácie racemického metyl-4-(1-metyl-3-oxocyklopentyl)benzoátu

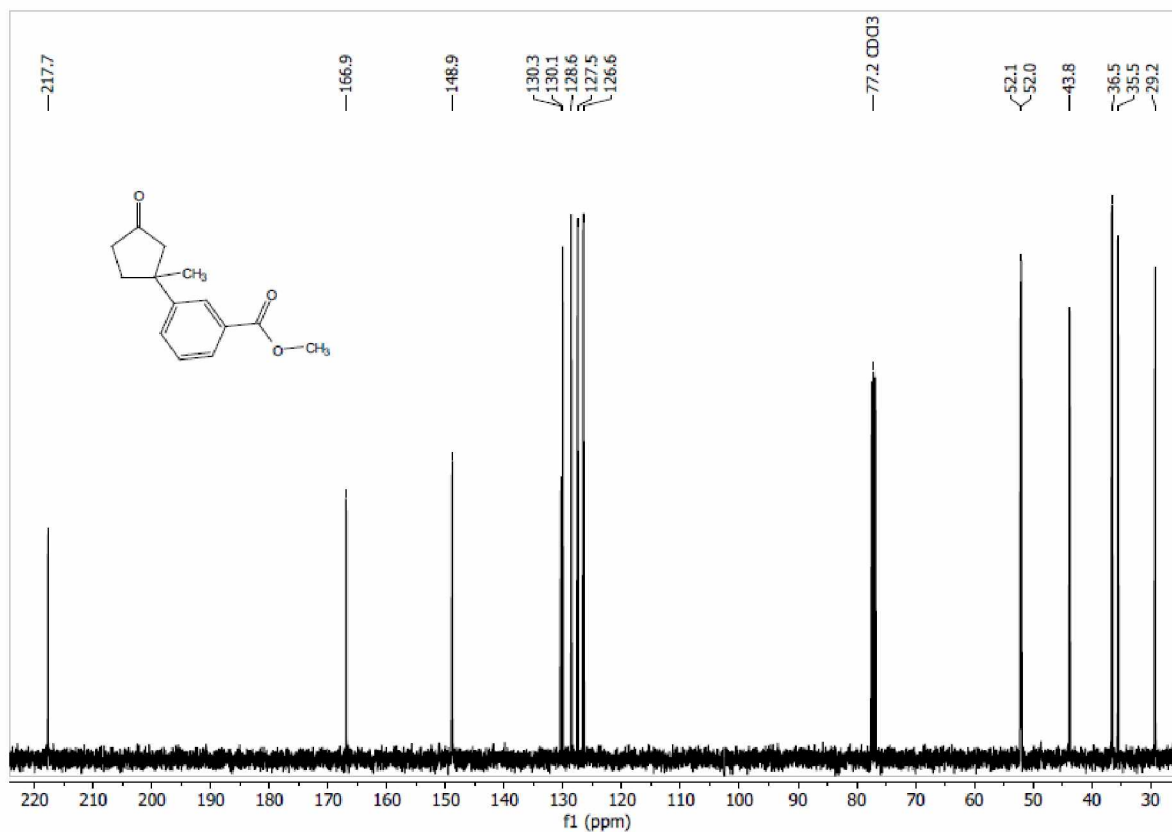


	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]
1	16,525	39878,695	1125,324	49,3	51,8	0,57	713
2	19,175	41092,373	1048,619	50,7	48,2	0,63	897
Total		80971,068	2173,943	100,0	100,0		

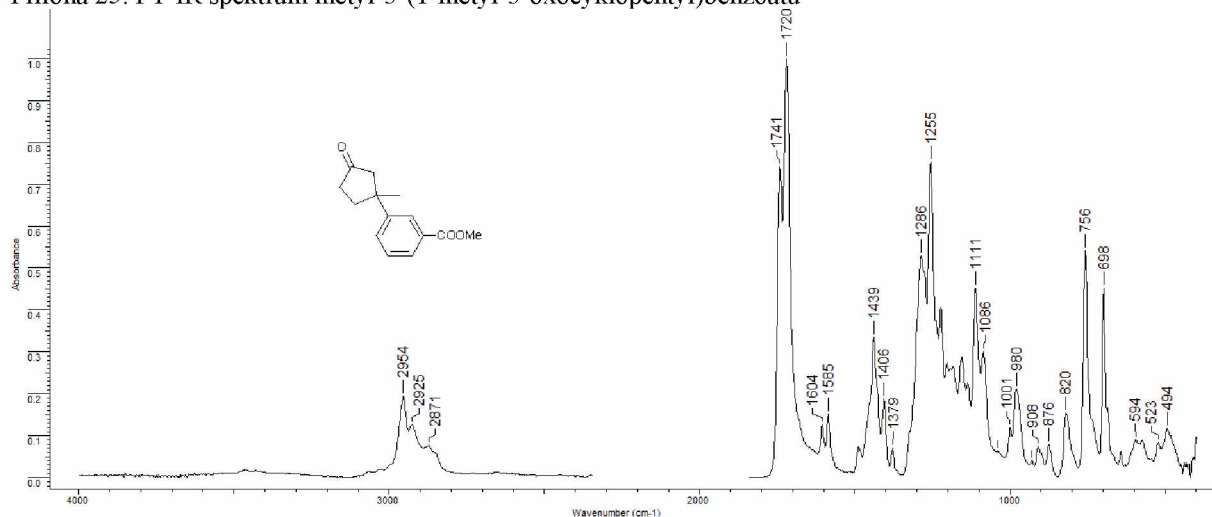
Príloha 23:  $^1\text{H}$  NMR spektrum metyl-3-(1-metyl-3-oxocyklopentyl)benzoátu



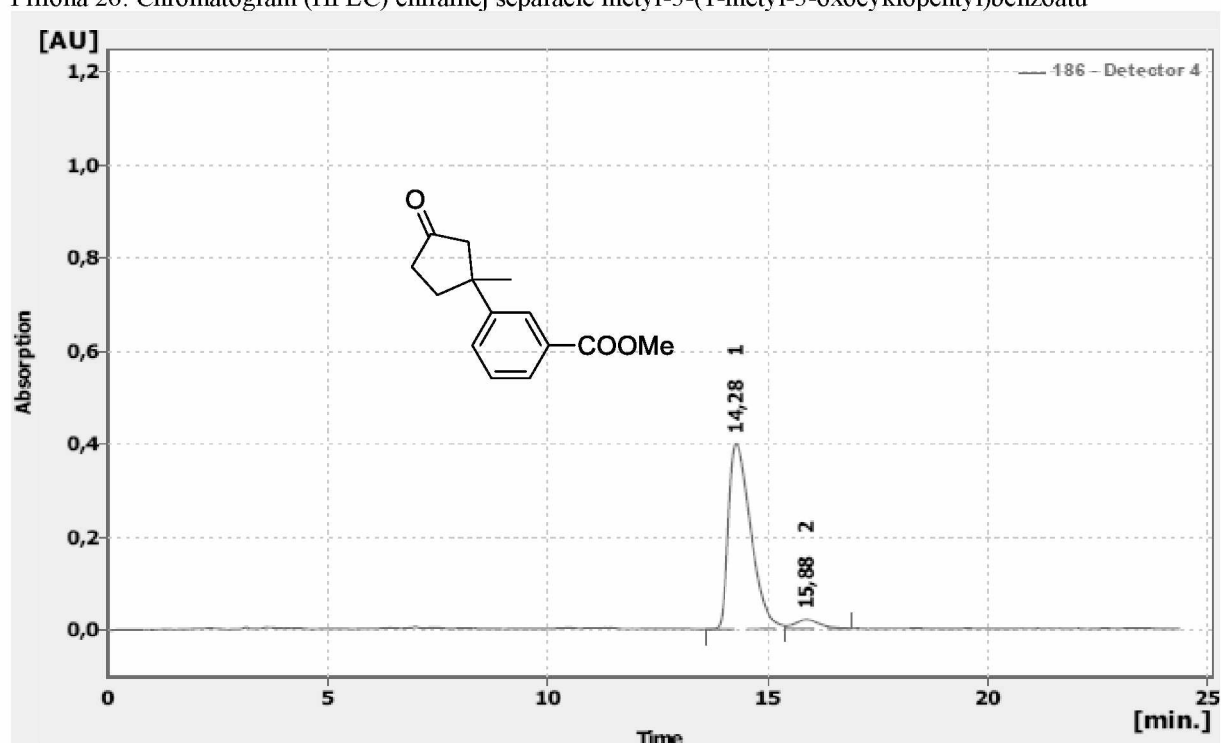
Príloha 24:  $^{13}\text{C}$  NMR spektrum metyl-3-(1-metyl-3-oxocyklopentyl)benzoátu



Príloha 25: FT-IR spektrum metyl-3-(1-metyl-3-oxocyklopentyl)benzoátu



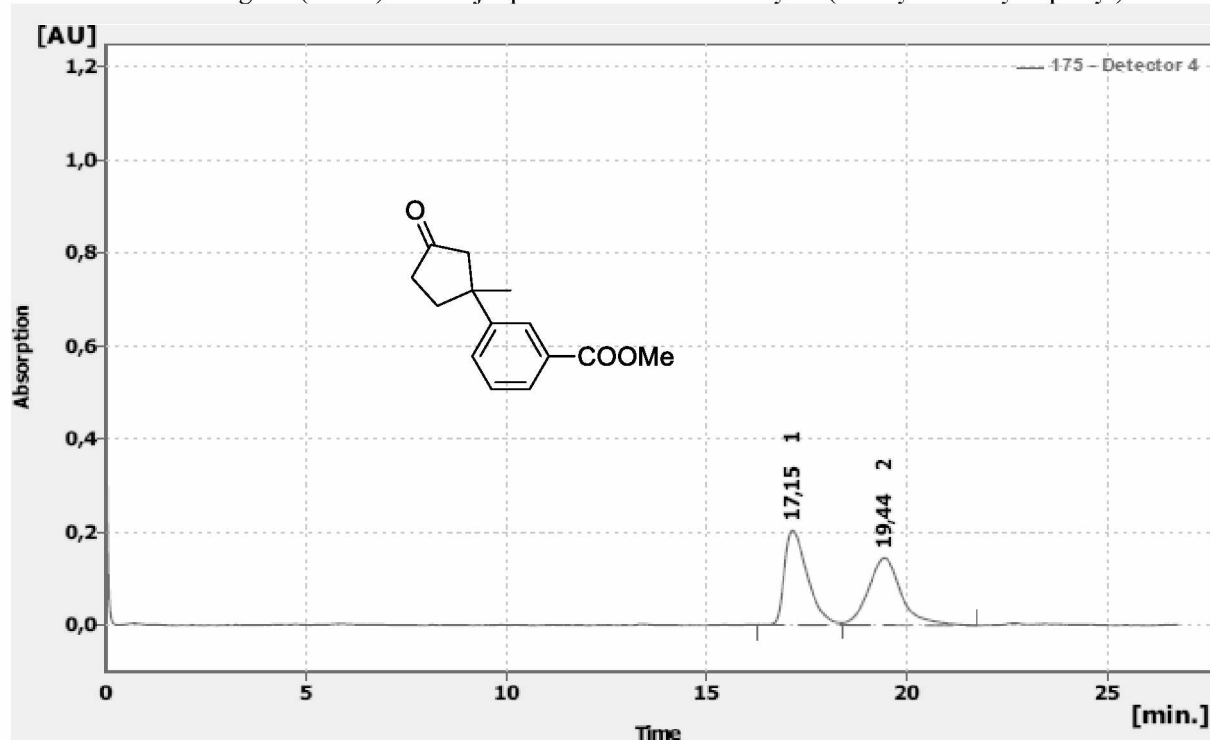
Príloha 26: Chromatogram (HPLC) chirálnej separácie metyl-3-(1-metyl-3-oxocyklopentyl)benzoátu



	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]
1	14,283	14063,104	399,171	94,7	95,3	0,56	880
2	15,883	781,226	19,627	5,3	4,7	0,63	972
	Total	14844,330	418,798	100,0	100,0		



Príloha 27: Chromatogram (HPLC) chirálnej separácie racemického metyl-3-(1-metyl-3-oxocyklopentyl)benzoátu



Time							
	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]
1	17,150	8096,661	202,650	49,5	58,4	0,62	917
2	19,442	8274,256	144,390	50,5	41,6	0,83	912
	Total	16370,917	347,040	100,0	100,0		