

Univerzita Karlova

Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Chemie

Studijní obor: Organická chemie



Bc. Ladislav Lóška

**Enantioselektivna syntéza chirálnych cyklohexenónov pomocou NHC
katalýzy**

Enantioselective Synthesis of Chiral Cyclohexenones Using NHC Catalysis

Diplomová práce

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

Praha, 2021

Táto diplomová práca vznikla v súvislosti s riešením grantového projektu GAUK (1350120).

Prehlásenie:

Prehlasujem, že záverečnú prácu som spracoval samostatne, pod vedením môjho školiteľa doc. RNDr. Jana Veselého, Ph.D., a že som v práci uviedol všetky použité informačné zdroje a všetku použitú literatúru. Táto práca a ani jej podstatná časť nebola predložená k získaniu iného, alebo rovnakého akademického titulu.

V Prahe, 21. 06. 2021

Bc. Ladislav Lóška

Pod'akovanie

Na začiatok by som sa chcel poďakovať môjmu školiteľovi doc. RNDr. Janovi Veselému, Ph.D. za možnosť pokračovať na magisterskom štúdiu v jeho skupine asymetrickej syntézy. Ďakujem mu za čas strávený pri diskusiách, odborné vedenie nielen tejto diplomovej práce a pozitívne motivovanie. Veľké poďakovanie patrí taktiež RNDr. Vojtěchovi Dočekalovi za cenné rady počas syntetickej práce v chemickom laboratóriu a za ochotu a čas strávený opravou mojej diplomovej práce. Poďakovanie si zaslúžia aj ostatní členovia skupiny asymetrickej syntézy za rady a vytváranie pohodovej atmosféry.

Ďakujem tiež RNDr. Simone Petrželovej, Ph.D. za zaučenie na prístrojoch NMR, Mgr. Bohunke Šperlichovej za meranie špecifických optických otáčavostí a teplôt topenia, Mgr. Michalovi Urbanovi, Ph.D. za meranie IČ spektier, RNDr. Martinovi Štíchovi, Ph.D. za meranie hmotnostných spektier a RNDr. Ivane Císařovej, CSc. za určenie absolútnej konfigurácie pomocou röntgenovej štruktúrnej analýzy.

V neposlednom rade by som sa chcel poďakovať mojej rodine a kamarátom za podporu pri štúdiu.

Abstrakt

Táto diplomová práca sa zaoberá enantioselektívnou syntézou chirálnych cyklohexenónov zo substituovaných 4-nitroizoxazolov a α -bróm- α,β -nenasýtených aldehydov za použitia *N*-heterocyklických karbénov (NHC) ako organokatalyzátorov. Súčasťou práce bola taktiež príprava komerčne nedostupných NHC-prekursorov a syntéza východiskových látok, substituovaných 4-nitroizoxazolov a α -bróm- α,β -nenasýtených aldehydov. Druhá časť práce sa zaoberá optimalizáciou reakčných podmienok enantioselektívnej syntézy chirálnych cyklohexenónov pomocou azolium dienolátového medziproduktu a štúdiom rozsahu použitia tejto transformácie.

Kľúčové slová

Organická syntéza, organokatalýza, *N*-heterocyklický karbén, Breslowov medziprodukt, azolium dienolát.

Abstract

This work deals with the enantioselective synthesis of chiral cyclohexenones from substituted 4-nitroisoxazoles and α -bromo- α,β -unsaturated aldehydes using of *N*-heterocyclic carbenes (NHC) as organocatalysts. The work includes the preparation of commercially unavailable NHC-precursors and the synthesis of starting materials, substituted 4-nitroisoxazoles and α -bromo- α,β -unsaturated aldehydes. The second part of the work deals with the optimization of reaction conditions of the enantioselective synthesis of chiral cyclohexenones, proceeding via an azolium dienolate intermediate, and the detailed substrate scope screening.

Key words

Organic synthesis, organocatalysis, *N*-heterocyclic carbene, Breslow intermediate, azolium dienolate.

Obsah

PodĎakovanie	3
Abstrakt.....	4
Kľúčové slová.....	4
Abstract.....	5
Key words	5
Zoznam skratiek.....	8
1. Úvod.....	10
1.1 Organická syntéza	10
1.2 Asymetrická syntéza	10
2. Súčasný stav problematiky	11
2.1 Karbény	11
2.1.1 <i>N</i> -heterocyklické karbény.....	12
2.2 Breslowov medziprodukt	13
2.3 Benzoínová kondenzácia.....	14
2.4 Stetterova reakcia	16
2.5 Homoenolátové reakcie.....	17
2.6 Dienolátový intermediát.....	19
2.6.1 Tvorba azolium dienolátu z cyklobutenónov	19
2.6.2 Tvorba azolium dienolátu z α,β -nenasýtených acylchloridov	20
2.6.3 Tvorba azolium dienolátu z α,β -nenasýtených esterov	21
2.6.4 Tvorba azolium dienolátu z α,β -nenasýtených aldehydov	23
2.6.5 Tvorba azolium dienolátu z α,β -nenasýtených aldehydov s odstupujúcou skupinou v γ -polohe.....	24
2.6.6 Tvorba azolium dienolátu z α,β -nenasýtených aldehydov s odstupujúcou skupinou v α -polohe	26
3. Ciele práce	28

4. Výsledky a diskusia	29
4.1 Príprava chirálnych NHC-prekurzorov	30
4.2 Príprava substrátov pre tvorbu azolium dienolátu	33
4.2.1 α,β -Nenasýtené aldehydy	33
4.2.2 α,β -Nenasýtené estery	34
4.2.3 2-Bróm- α,β -nenasýtené aldehydy	34
4.3 Príprava 4-nitroizoxazolov	35
4.3.1 5-Metyl-4-nitroizoxazoly substituované v polohe 3.....	36
4.3.2 Substituované aromatické 4-nitroizoxazoly	36
4.3.3 Substituované alifatické 4-nitroizoxazoly	37
4.4 Optimalizácia organokatalytickej reakcie výberom vhodného substrátu pre generáciu azolium dienolátového intermediátu	37
4.5 Optimalizácia reakčných podmienok nájdenej organokatalytickej transformácie	40
4.6 Štúdium rozsahu použitia organokatalytickej reakcie.....	49
4.7 Predpokladaný mechanizmus organokatalytickej reakcie	53
5. Experimentálna časť	55
5.1 Všeobecné poznámky k experimentálnej časti	55
5.2 Príprava NHC-prekurzorov	57
5.3 Príprava látok	68
6. Záver	106
7. Zoznam literatúry.....	107

Zoznam skratiek

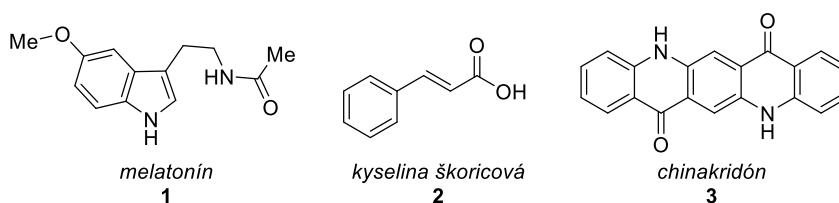
Ac	acetyl
Ad	adamantyl
Ar	aryl
Boc	<i>tert</i> -butyloxykarbonyl
Bt	benzotriazol
Bu	butyl
DABCO	1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktán
DBU	1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-én
DCE	1,2-dichlóretán
DCM	dichlórmétán
DIBAL-H	diizobutylalumínium hydrid
DIPA	diizopropylamín
DIPEA	<i>N,N</i> -diizopropyletylamín
DMAP	4-(<i>N,N</i> -dimetylamino)pyridín
DMF	<i>N,N</i> -dimetylformamid
DMSO	dimetylsulfoxid
d. r.	diastereoméreny pomer
DRIFT	metóda difúznej reflektancie
E	elektrofil
<i>ee</i>	enantioméreny prebytok
EDCI	etyl(dimetylamino)propyl)karbodiimid hydrochlorid
ekv.	ekvivalent
ESI	ionizácia typu elektrosprej
Et	etyl
EWG	elektróny odťahujúca skupina
HATU	1-[bis(dimetylamino)metylén]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol[4,5- <i>b</i>]pyridínium 3-oxid hexafluórfosfát
HPLC	vysokoúčinná kvapalinová chromatografia
HRMS	hmotnostná spektrometria s vysokým rozlíšením
IČ	infračervená spektroskopia
<i>i</i> -Pr	<i>izo</i> -propyl
LA	Lewisova kyselina
LG	odstupujúca skupina
Me	metyl

Mes	mezityl
mol.	molárne
Ms	mezyl (metánsulfonylová skupina)
MS	hmotnostná spektrometria
M. S.	molekulové sitá
MTBE	<i>tert</i> -butyl(metyl)éter
NCS	<i>N</i> -chlórsukcinimid
n. d.	nie je detegovaný
NHC	<i>N</i> -heterocyklický karbén
NMR	nukleárna magnetická rezonancia
O	oxidant
Ph	fenyl
Pr	propyl
r. t.	teplota miestnosti
RVO	rotačná vákuová odparka
TBAF	tetra- <i>n</i> -butylamónium fluorid
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyl
TBS	<i>tert</i> -butyldimetylsilylová skupina
THF	tetrahydrofurán
TLC	chromatografia na tenkej vrstve
TMS	trimetylsilyl
Ts	tozyl (<i>p</i> -toluénsulfonylová skupina)
t. t.	teplota topenia
UV	ultrafialové žiarenie

1. Úvod

1.1 Organická syntéza

Nie všetky zlúčeniny, ktoré obsahujú vo svojej štruktúre atóm uhlíka zaradujeme do skupiny organických zlúčenín, zato v štruktúre všetkých organických zlúčenín atóm uhlíka nájdeme. Z tohto hľadiska je organická chémia označovaná aj ako chémia zlúčenín uhlíka.¹ Medzi organické zlúčeniny patria napríklad látky nachádzajúce sa v živých organizmoch (napríklad melatonín, Obrázok 1, **1**) či esenciálnych olejoch (napríklad kyselina škoricová, Obrázok 1, **2**). Ich štruktúra môže byť tvorená len zopár atómami, ale na druhej strane aj veľkým množstvom prvkov vytvárajúcich zložitú štruktúru. Okrem prírodných látok sú organické látky súčasťou farmaceutických preparátov a taktiež je ich používanie výrazne zastúpené v priemysle (napríklad pigment chinakridón, Obrázok 1, **3**).²

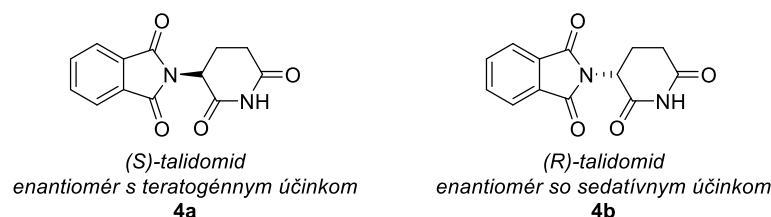


Obrázok 1. Vybrané organické zlúčeniny.

Úlohou organickej syntézy je organické zlúčeniny pripravovať v laboratórnych podmienkach, optimalizovať ich syntetickú prípravu vývojom nových metodík, alebo aj zjednodušením jednotlivých syntetických krokov, prípadne ich počtu. To všetko následne dáva možnosť ich využitia v priemysle, medicíne a v našom každodennom živote.³

1.2 Asymetrická syntéza

Asymetrická syntéza popisuje metodiku a spôsoby využívané na prípravu exaktne priestorovo definovaných chirálnych zlúčenín, aby prevládala jedna enantioména forma. Súčasťou je aj vytváranie metód na prípravu látok, ktoré nie sú dôležité len pre základný výskum, ale môžu nájsť uplatnenie vo farmaceutickom priemysle.⁴ V klinickej praxi je kladený dôraz na optickú čistotu používaných liečiv, keďže z hľadiska farmakokinetiky či farmakodynamiky jednotlivé enantioméry daného chirálneho liečiva môžu mať rozdielnu biologickú aktivitu.⁵ Jedným z odstrašujúcich príkladov je aféra s liečivom talidomid (Obrázok 2).^{6,7}



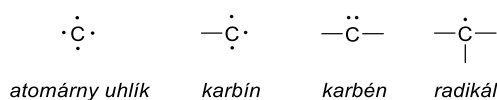
Obrázok 2. Chemická látka talidomid.

V posledných dvadsiatich rokoch sa v asymetrickej syntéze využíva celý rad prístupov, pričom v súčasnej dobe dominujú katalytické metódy, vrátane organokatalýzy, ktorá je zaujímavou alternatívou ku katalýze pomocou enzýmov a ku katalýze s použitím komplexov prechodných kovov. Organokatalytické metódy využívajú katalytické systémy založené na katalýze pomocou nízkomolekulárnych opticky čistých organických molekúl, ktoré sú často lepšie dostupné (lacnejšie) a stabilnejšie než enzýmy a menej toxické než komplexy prechodných kovov, čo je ich nespornou výhodou.⁸

2. Súčasný stav problematiky

2.1 Karbény

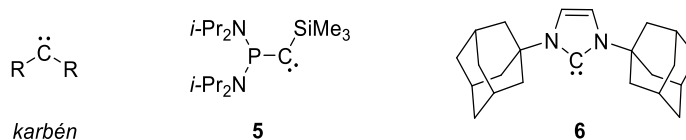
Uhlík ako prvok nachádzajúci sa v periodickej sústave prvkov, obsahuje štyri valenčné elektróny, vďaka ktorým môže vytvárať štyri jednoduché (sp^3 -hybridizované) väzby a dosahovať tak elektrónový oktet. Napriek tomu sú známe aj iné (reaktívne) formy uhlíka, s rôznym počtom neväzbových elektrónov. Medzi pomerne exotické formy patria so štyrmi neväzbovými elektrónmi atomárny uhlík a s tromi neväzbovými elektrónmi karbín. Potom sú to už pomerne bežné formy, ako sú karbény, ktoré obsahujú elektrónový sextet a radikály s jedným neväzbovým elektrónom (Obrázok 3).⁹



Obrázok 3. Reaktívne formy uhlíka.

Karbény (Obrázok 4) sú organické molekuly nesúce dvojmocný neutrálny atóm uhlíka so šiestimi elektrónmi vo valenčnej sfére. Na základe toho sú vo voľnej a nestabilizovanej forme vo väčšine prípadov iba ako vysoko reaktívne medziprodukty (popísané napríklad u Simmonsovej-Smithovej cyklopropanácie)¹⁰. Aj napriek tomu sa na konci osemdesiatych rokov dvadsiateho storočia podarilo úspešne izolovať voľný stabilný karbén, pričom pokusy siahajú až do devätnásteho storočia.^{11,12} G. Bertrand

popísal a pripravil karbén obsahujúci fosfor (Obrázok 4, **5**).¹³ Na začiatku deväťdesiatych rokov dvadsiateho storočia sa zas podarilo A. J. Arduengovi izolovať karbén, ktorý bol zabudovaný do dusíkatého heterocyklu a bol stabilný v neprítomnosti kyslíka a vlhkosti (Obrázok 4, **6**).¹⁴



Obrázok 4. Všeobecná štruktúra karbénu a prvé izolované karbény.

Pozorovaná stabilita týchto karbénov je založená na rezonančnej stabilizácii (Schéma 1). Karbén **5** obsahuje jedného π -donora elektrónov (fosfor) a jedného π -akceptora elektrónov (kremík), čím sa znižuje Lewisova kyslosť, ale aj bazicita karbénového uhlíka (push-pull mezoména stabilizácia). Na druhej strane karbén objavený A. J. Arduengom (**6**) obsahuje dva π -donory (dva dusíky), ktoré sú dobrými darcami π -elektrónov a tým znižujú Lewisovu kyslosť (push-push mezoména stabilizácia).¹⁵

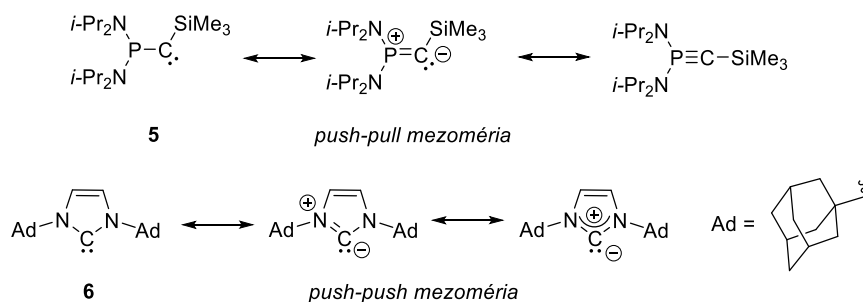
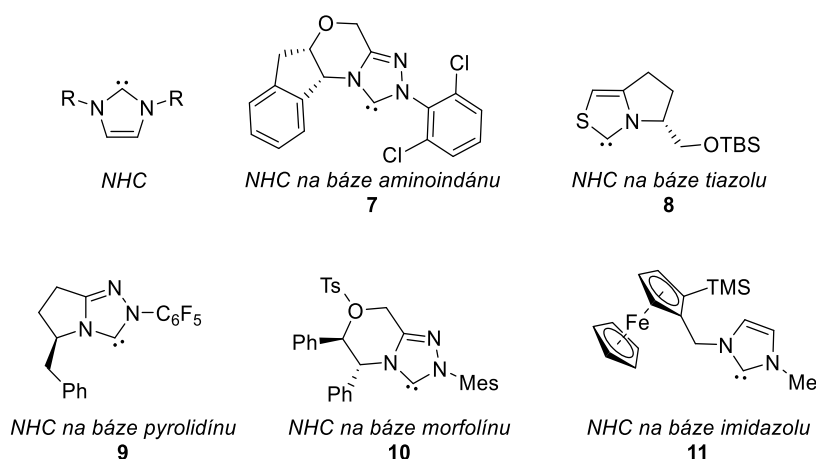


Schéma 1. Rozdielna stabilizácia karbénov.

2.1.1 N-heterocyklické karbény

N-heterocyklické karbény (NHC) (Obrázok 5) sú heterocyklické organické zlúčeniny, ktoré obsahujú okrem uhlíkového karbénu minimálne jeden atóm dusíka vo vnútornej cyklickej štruktúre. Ich skelet môže byť založený na rôznych štruktúrnych motívoch, ako napríklad na imidazole, tiazole, pyrrolidíne, aminoindáne či morfolíne (Obrázok 5).¹⁶

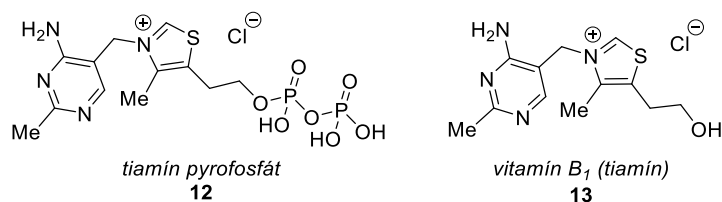


Obrázok 5. Všeobecná štruktúra NHC a vybrané typy *N*-heterocyklických karbénov.

Tieto stabilné voľné *N*-heterocyklické karbény vďaka svojim zaujímavým vlastnostiam našli uplatnenie aj v modernej organickej chémii. V súčasnosti sa využívajú ako ligandy pre tranzitné kovy, napríklad v metatetických reakciách¹⁷, ale aj priamo ako katalyzátory. Najvýznamnejšie z týchto katalytických transformácií sú popísané v ďalších častiach textu.

2.2 Breslowov medziprodukt

V roku 1958 sa R. Breslow zaoberal mechanizmom biochemických reakcií katalyzovaných tiamín pyrofosfátom (Obrázok 6, **12**), (napríklad dekarboxylácia kyseliny pyrohroznovej), ktorý je odvodený od vitamínu B₁ (Obrázok 6, **13**). Vo svojej práci popísal, že zdrojom katalytickej aktivity je tiazóliová skupina a predpokladal, že tiazóliový skelet sa deprotonáciou premieňa na tiazoylidén, ktorý vystupuje ako nukleofilný katalyzátor.^{18,19}



Obrázok 6. Tiamín pyrofosfát a vitamín B₁ (tiamín).

R. Breslowovi sa podarilo preukázať, že tiazoylidény sú schopné katalyzovať napríklad benzoínovú kondenzáciu (kap. 2.3). Vo svojej práci predpokladal, že tiazóliový skelet tiamínu (**I**) sa deprotonáciou môže premeniť na tiazoylidén (**II**), ktorý predstavuje nukleofil a reakciou s aldehydom poskytne zwitteriónový medziprodukt (**III**), ktorý môže ďalej poskytovať enol (**IV**). Vzniknutá dvojité väzba v enole sa vďaka konjugácii s atómom síry a dusíka stáva nukleofilnou. Týmto spôsobom dochádza

k obráteniu (otočeniu, prepólovaníu, umpolung) polarity na pôvodne elektrofilnom karbonylovom uhlíku aldehydu. Tento enolový medziprodukt, ktorý sa dá popísať ako ekvivalent acylových aniónov (d^1 -nukleofil) od tej doby nesie pomenovanie Breslowov medziprodukt (Schéma 2).^{18,20}

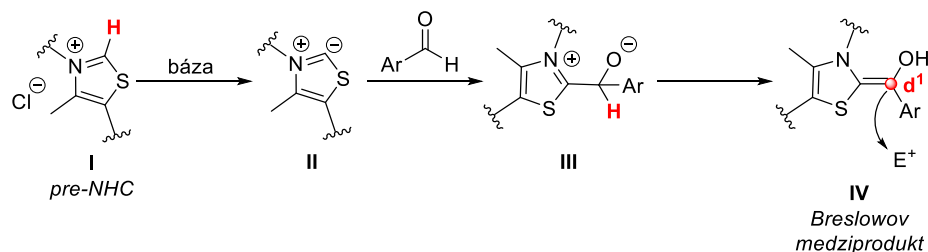


Schéma 2. Tvorba Breslowovho medziproduktu.

Podľa R. Breslowa boli katalyticky aktívnymi látkami ylidy (tiazolylidény). Neskôr bolo preukázané, že deprotonáciou nevzniká ylid, ale karbén (Schéma 3), na základe štruktúrneho motívu boli tieto zlúčeniny označené ako *N*-heterocyklické karbény.²¹

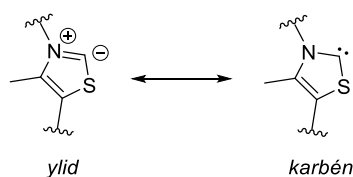


Schéma 3. Ylidová a karbénová štruktúra.

2.3 Benzoínová kondenzácia

Benzoínová kondenzácia je jedna z najstarších reakcií používaná na tvorbu väzby uhlík-uhlík. Prvýkrát bola popísaná v roku 1832 J. von Liebigom a F. Wöhlerom, ako reakcia benzaldehydu (**14**) katalyzovaná kyanidovými aniónmi, ktorá vedie k tvorbe benzoínu **15** (Schéma 4).²²

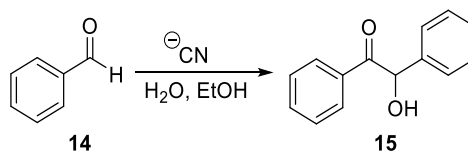


Schéma 4. Benzoínová kondenzácia katalyzovaná kyanidovými aniónmi.

V roku 1943 T. Ukai a kolektív zistili, že benzoínová reakcia môže byť takisto katalyzovaná *N*-heterocyklickými karbénami.²³

Detailný mechanizmus tejto transformácie bol popísaný R. Breslowom (Schéma 5).^{18,24} V prvom kroku dochádza k deprotonácii tiazolínovej soli (**I**) za vzniku karbénu (**II**). Karbén nukleofilne atakuje elektrofilný atóm uhlíka karbonylovej skupiny za vzniku tetraedrického medziproduktu (**III**). Následne dochádza k jeho protonácii za

vzniku protonovaného tetraedrického medziproduktu (IV), ktorý po deprotonácii poskytne zwitteriónový medziprodukt (V), ktorý je rezonančným hybridom pre stabilizovaný Breslowov intermediát (VI) (detailne diskutovaný v kap. 2.2). V ďalšom kroku atakuje Breslowov intermediát ďalšiu molekulu aldehydu za vzniku medziproduktu VII. Po eliminácii katalyzátora dochádza k jeho regenerácii a taktiež dochádza k vzniku 2-hydroxyketónu.

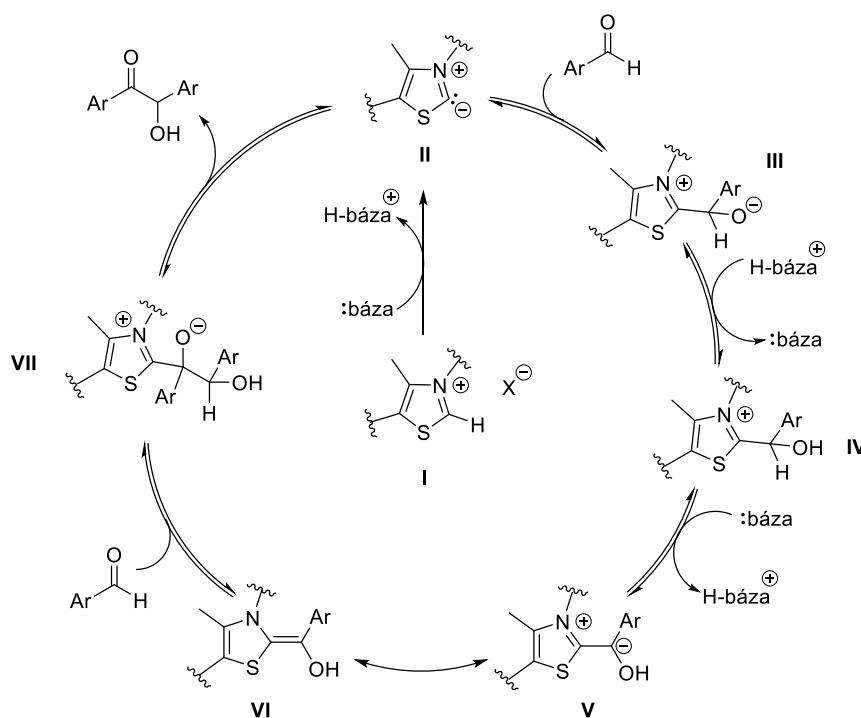


Schéma 5. Predpokladaný mechanizmus NHC-katalyzovanej benzoínovej kondenzácie.

Pre prípravu enantiomérne obohatených hydroxyketónov **16** je možné použiť chirálne *N*-heterocyklické karbény. Príkladom je použitie chirálneho NHC-prekurzora (*pre-C1*). V tomto prípade poskytovala benzoínová kondenzácia benzaldehydu (**14**) 2-hydroxyketón (**16**) vo výťažku 83 % a s enantioméromným prebytkom 90 % (Schéma 6).²⁵

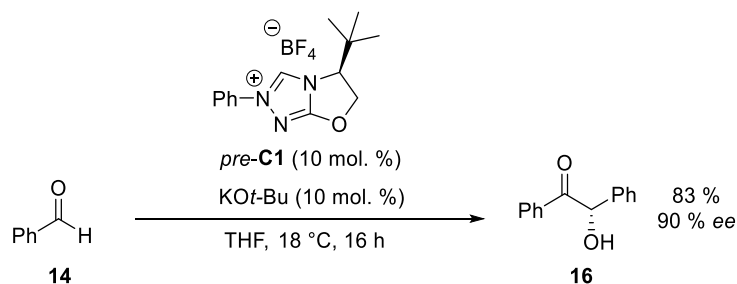


Schéma 6. Asymetrická benzoínová kondenzácia.

2.4 Stetterova reakcia

Stetterova reakcia bola popísaná v roku 1973 H. Stetterom a M. Schreckenbergerom. Išlo o konjugovanú adíciu aldehydu na α,β -nenasýtené polarizované zlúčeniny (Michaelove akceptory) katalyzovanú kyanidovými aniónmi za tvorby väzby uhlík-uhlík (Schéma 7).²⁶ Neskôr však zistil, že reakcie môžu byť tiež katalyzované *N*-heterocyklickými karbénami.²⁷

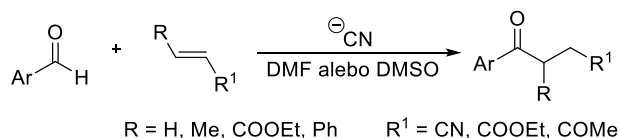


Schéma 7. Stetterova reakcia katalyzovaná kyanidovými aniónmi.

V predpokladanom mechanizme (Schéma 8) dochádza reakciou aldehydu s NHC-katalyzátorom (II) k vzniku Breslowovho intermediátu (VI), ktorý následne ako nukleofil reaguje s elektrónovo deficitným α,β -nenasýteným systémom (Michaelovým akceptorom) za vzniku väzby C-C. Po migrácii protónu vzniká ďalší intermediát a elimináciou katalyzátora dochádza k vzniku 1,4-dikarbonylovej zlúčeniny a regenerácii eliminovaného katalyzátora.²⁸

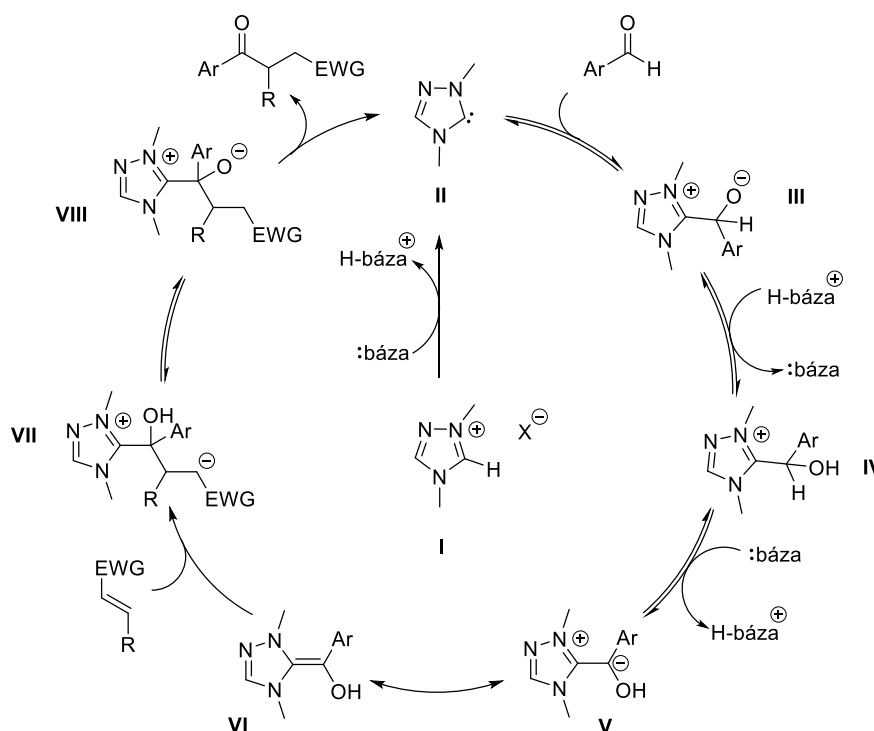


Schéma 8. Predpokladaný mechanizmus NHC-katalyzovanej Stetterovej reakcie.

Príkladom prípravy enantiomérne obohatenej látky môže byť asymetrická intramolekulárna Stetterova reakcia 4-(2-formylfenoxy)but-2-enoátu (17) publikovaná D. Endersom a jeho kolektívom, ktorá za použitia chirálnej triazóliovej soli (*pre-C2*)

aldehydu poskytuje alkoxidový medziprodukt (VI), ktorý podlieha keto-enol tautomerizácii na aktivovaný karboxylát (VII). Aktivovaný karboxylát následne podľahne laktonizácii za odstúpenia NHC-katalyzátora (II), čím dochádza k vzniku laktónu a regenerácii katalyzátora.^{30,31}

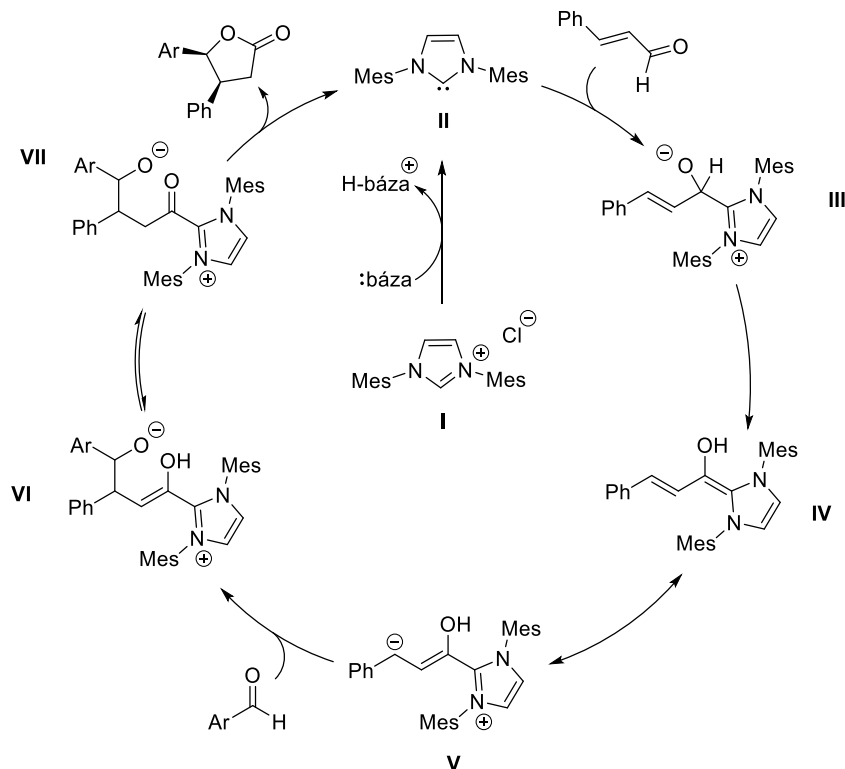


Schéma 12. Predpokladaný mechanizmus NHC-katalyzovanej homoenolátovej reakcie.

Ďalšie príklady reakcií prebiehajúcich prostredníctvom homoenolátového intermediátu sú spirocyklizácie³², cyklopentenácie³³, redoxné esterifikácie³⁴, či adičné reakcie na 1,3-dipóly³⁵.

2.6 Dienolátový intermediát

Dôležitú rolu v NHC katalýze má aj dienolátový intermediát (označuje sa aj ako azolium dienolát, či vinyl enolát), prostredníctvom ktorého dochádza k aktivácii substrátu v polohe γ , čím dochádza k vzniku štvoruhlíkového aktivovaného fragmentu (fragment d^4 -nukleofil), ktorý sa dá využiť v cykloadičných a anulačných reakciách. Jeho generovanie pozostáva z reakcie *N*-heterocyklického karbenu s príslušnou karbonylovou zlúčeninou, ktorá obsahuje kyslý atóm vodíka v γ -polohe (Schéma 13).³⁶

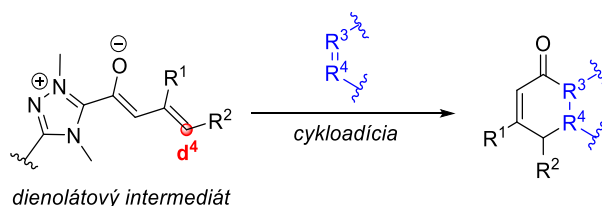
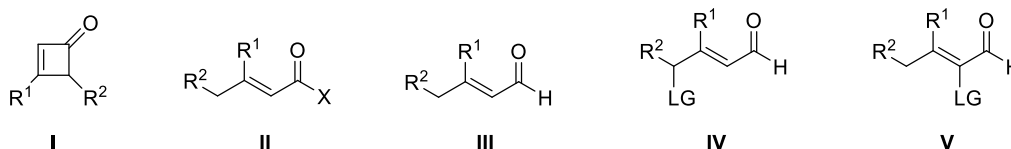


Schéma 13. Reaktivita dienolátového intermediátu.

Dienolátový intermediát sa dá generovať z cyklobutenónov (I), derivátov α,β -nenасыtených karboxylových kyselín (II), α,β -nenасыtených aldehydov (III) a v poslednom rade z funkcionalizovaných α,β -nenасыtených aldehydov (IV, V) (Obrázok 7).³⁶ Jednotlivé metódy s príkladmi ich použitia sú prebrané detailnejšie v nasledujúcom texte.



Obrázok 7. Substráty používané na generovanie dienolátového intermediátu.

2.6.1 Tvorba azolium dienolátu z cyklobutenónov

Cyklobutenóny, malé nenasýtené ketóny sú vďaka svojej reaktivite, silnému napätiu v kruhu a jednoduchému otvoreniu cyklu využívané nielen v organometalickej chémii, ale aj v organokatalýze.^{37,38}

Tvorba azolium dienolátu z cyklobutenónov je sprevádzaná reakciou s *N*-heterocyklickým karbénom a následným štiepením väzby uhlík-uhlík v štvorčlennom kruhu (Schéma 14).

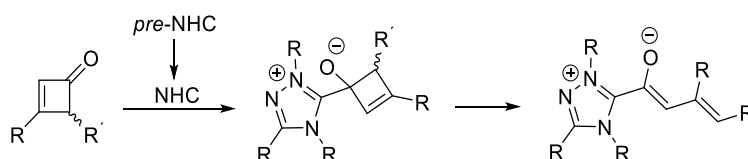


Schéma 14. Generovanie azolium dienolátu.

V roku 2015 sa Y. R. Chiovi a kolektívu podarilo generovať z cyklobutenónov pomocou NHC katalýzy azolium dienolát a ten následne použiť v reakcii s imínovým derivátom odvodeným od sacharínu (Schéma 15).³⁹

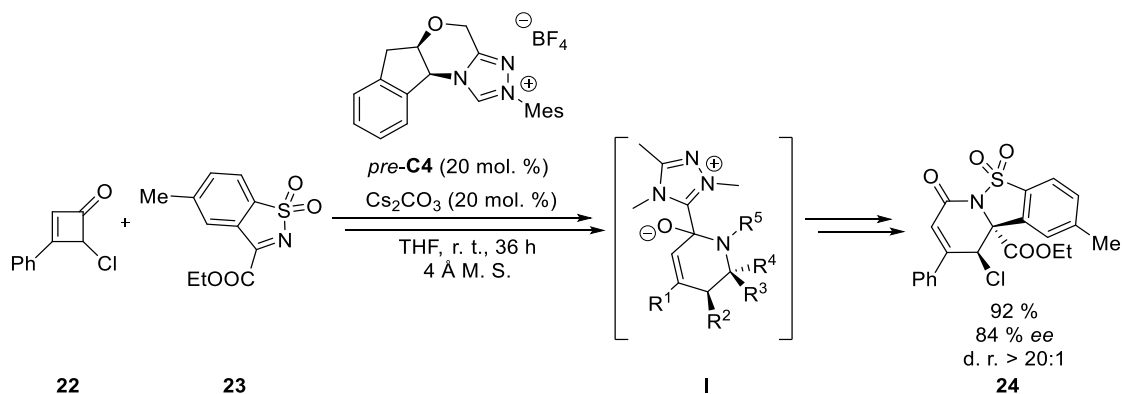


Schéma 15. [4+2] Cykloadícia cyklobutenónu s imínom.

Predpokladaný mechanizmus pozostáva z tvorby azolium dienolátu, ktorý reaguje s imínom (**23**) za vzniku intermediátu **I**, ktorý následne poskytuje regenerovaný katalyzátor a laktámový produkt (**24**).

2.6.2 Tvorba azolium dienolátu z α,β -nenasýtených acylchloridov

α,β -Nenasýtené acylchloridy sú tiež vhodnými substrátmi na generovanie azolium dienolátu pomocou *N*-heterocyklických karbénov. Acylchloridy v prítomnosti bázy ľahko poskytujú ketény a tie následne reagujú s *N*-heterocyklickým karbénom za tvorby azolium dienolátu (Schéma 16).

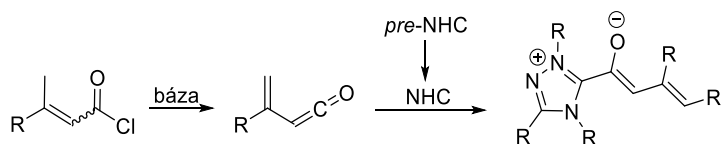


Schéma 16. Generovanie azolium dienolátu.

V roku 2011 S. Ye a kolektív použili k tvorbe dienolátového medziproduktu α,β -nenasýtený acylchlorid. Vzniknutý azolium dienolát bol použitý v [4+2] cykloadičnej reakcii s trifluórmetylketónmi (Schéma 17).⁴⁰

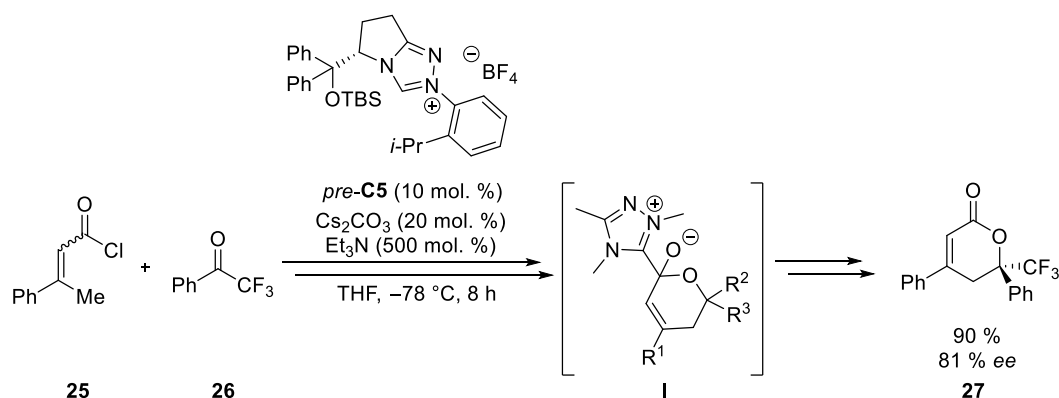


Schéma 17. [4+2] Cykloadícia α,β -nenасыténého acylchloridu s trifluórmetylketónom.

Predpokladaný mechanizmus pozostáva z nukleofilného ataku vinyl keténu (vzniká reakciou acylchloridu (25) s trietylaminom) pomocou aktivovaného katalyzátora za vzniku dienolátového intermediátu, ktorý reaguje s ketónom za vzniku zwitteriónového medziproduktu **I**, ktorý eliminuje NHC-katalyzátor za vzniku substituovaného dihydropyranónu (27).

2.6.3 Tvorba azolium dienolátu z α,β -nenасыténých esterov

Na generovanie azolium dienolátu bez tvorby Breslowovho intermediátu sa môžu použiť *N*-heterocyklické karbény a α,β -nenасыténé estery. Mechanizmus pozostáva z reakcie NHC-katalyzátora a α,β -nenасыténého esteru, pričom následne dochádza k odstúpeniu alkoxidovej skupiny a za prítomnosti bázy, sa vytvára azolium dienolát (Schéma 18).

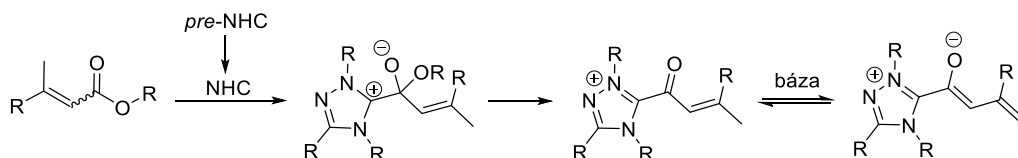


Schéma 18. Generovanie azolium dienolátu.

V roku 2015 Ch. Yao a kolektív preukázali generovanie azolium dienolátu z α,β -nenасыténého esteru, ktorý nesie esterovú hydroxybenzotriazolovú (HOBT) skupinu. Vznikajúci azolium dienolát bol následne použitý v [4+2] cykloadičnej reakcii so substituovanými izatínmi (Schéma 19).⁴¹

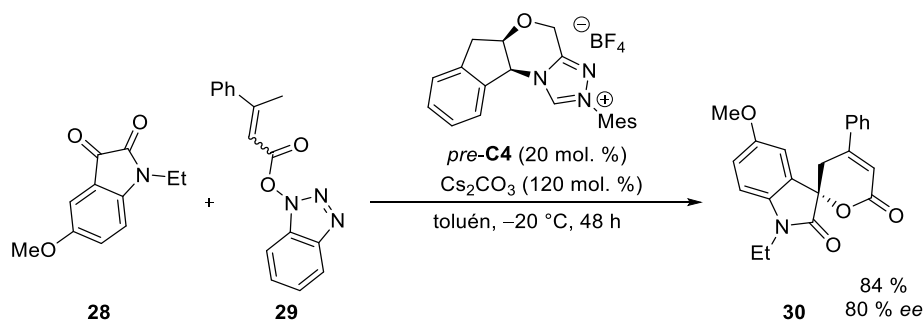


Schéma 19. *[4+2] Cykloadícia α,β -nenasýteného esteru so substituovaným izatínom.*

V predpokladanom mechanizme (Schéma 20) aktívny NHC-katalyzátor (**II**) nukleofilne atakuje karbonylový uhlík aktivovaného esteru, po eliminácii HOBt z tetradrického intermediátu (**III**) dochádza k vzniku acyl azoliumového intermediátu (**IV**). Ten je následne deprotonovaný v γ -pozícii, čím poskytuje azolium dienolát (**V**), ktorý podlieha cykloadičnej reakcii so substituovaným izatínom vedúcej k spirooxindolu.

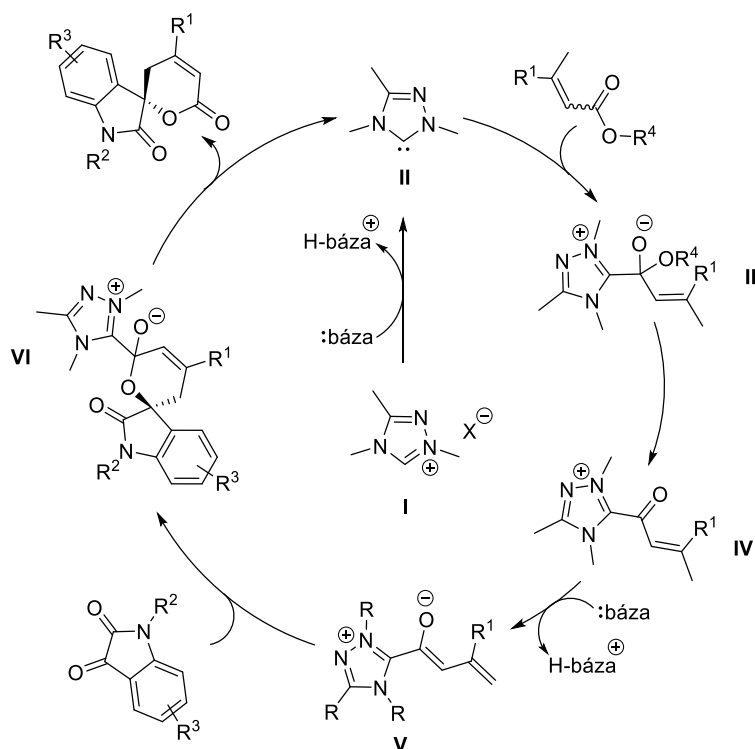


Schéma 20. *Predpokladaný mechanizmus $[4+2]$ cykloadície α,β -nenasýteného esteru so substituovaným izatínom.*

Neskôr sa tej istej skupine podarilo rozšíriť tento koncept tým spôsobom, že sa im podarilo generovať azolium dienolát z α,β -nenasýtenej karboxylovej kyseliny pomocou jej aktivácie *in situ* za použitia HATU pre tvorbu aktivovaného esteru.⁴²

2.6.4 Tvorba azolium dienolátu z α,β -nenasýtených aldehydov

Na generovanie azolium dienolátu pomocou *N*-heterocyklických karbénov sa môžu použiť aj α,β -nenasýtené aldehydy. V takomto prípade je nutné použiť oxidant (napríklad bischinón, akridín a pod.), ktorý je častokrát nestabilný a pomerne drahý, naviac jeho použitie nemusí byť vhodné v prípade použitia niektorých východiskových látok (Schéma 21).

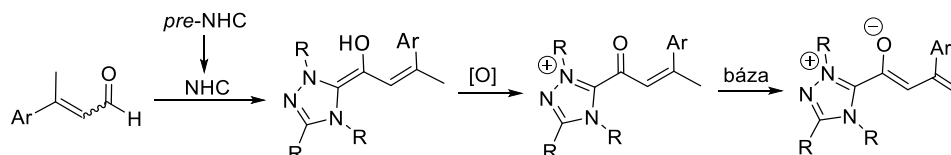


Schéma 21. Generovanie azolium dienolátu.

V roku 2012 Y. R. Chi a kolektív publikovali prácu, v ktorej využili generáciu azolium dienolátu z β -metyl-nenasýteného aldehydu pomocou oxidačného kroku (Schéma 22).⁴³

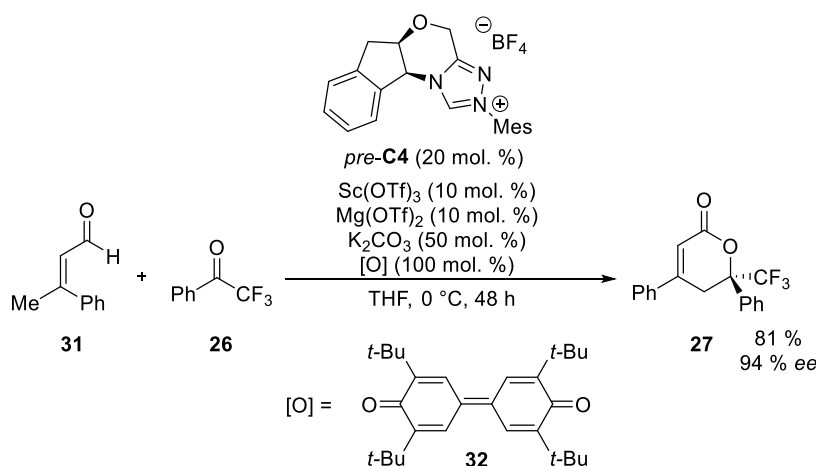


Schéma 22. [4+2] Oxidačná cykloadícia α,β -nenasýteného aldehydu a trifluórmetylketónu.

Predpokladaný mechanizmus (Schéma 23) je zahájený očakávanou tvorbou Breslowovho medziproduktu (III), ten je oxidovaný za účasti Kharaschovho oxidantu (DPQ)⁴⁴ za vzniku intermediátu acyl azolium (IV), ktorý po prítomnosti bázy poskytne azolium dienolát (V). Tento azolium dienolát ďalej reaguje v cykloadičnej reakcii, ktorá je kokatalyzovaná Lewisovou kyselinou za vzniku príslušného dihydropyránu.

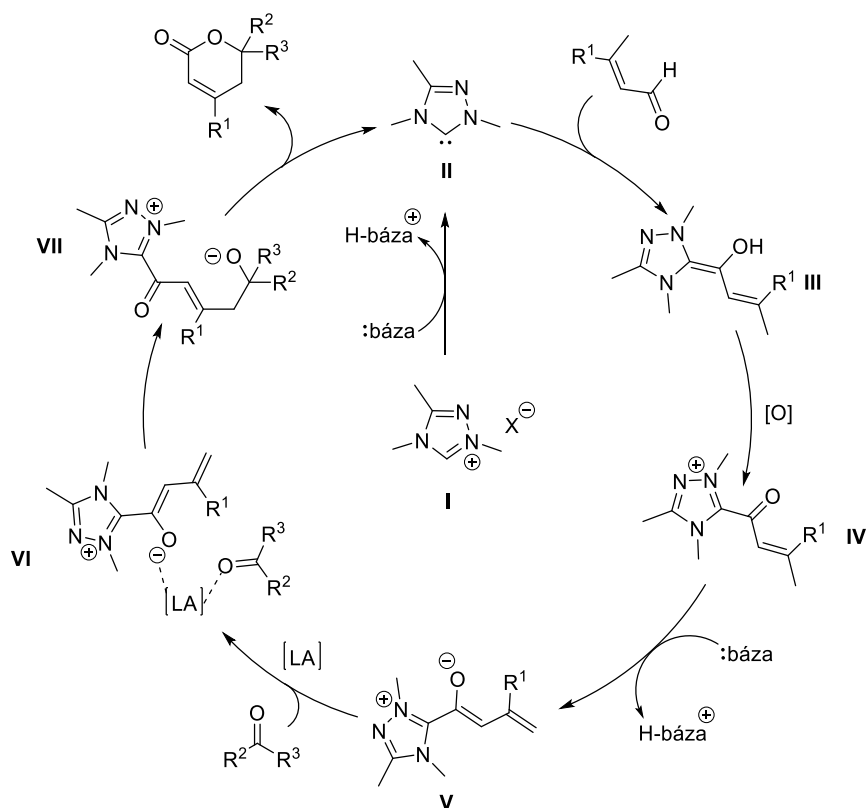


Schéma 23. Predpokladaný mechanizmus oxidačnej cykloadície.

2.6.5 Tvorba azolium dienolátu z α,β -nenasýtených aldehydov s odstupujúcou skupinou v γ -polohe

Azolium dienolát môže byť generovaný aj z α,β -nenasýtených aldehydov obsahujúcich dobrú odstupujúcu skupinu v γ -polohe. V takomto prípade nie je nutné použiť oxidant (Schéma 24).

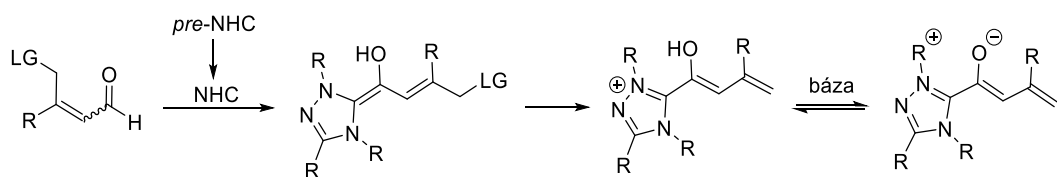


Schéma 24. Generovanie azolium dienolátu.

V roku 2019 G. Zhong a kolektív použili v asymetrickej syntéze pyrazolónov na generovanie azolium dienolátu chlór ako odstupujúcu skupinu v γ -polohe α,β -nenasýteného aldehydu (Schéma 25).⁴⁵

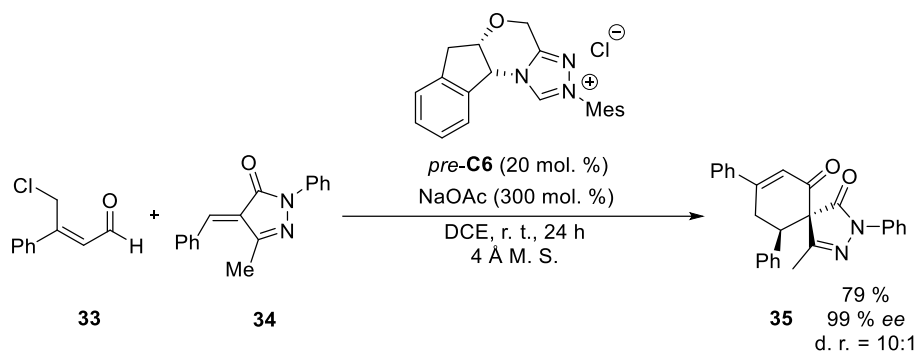


Schéma 25. Asymetrická syntéza pyrazolónov.

Predpokladaný mechanizmus (Schéma 26) pozostáva z reakcie NHC-katalyzátora (**II**) s α,β -nenasýteným aldehydom obsahujúcim odstupujúcu skupinu v γ -polohe za vzniku zwitteriónového medziproduktu (**III**). Následne protonáciou/deprotonáciou vzniká Breslowov medziprodukt (**IV**). Ten podlieha eliminácii odstupujúcej skupiny za vzniku azolium dienolátu (**V**). Reakcia bola ukončená reakciou azolium dienolátu s derivátom pyrazolónu.

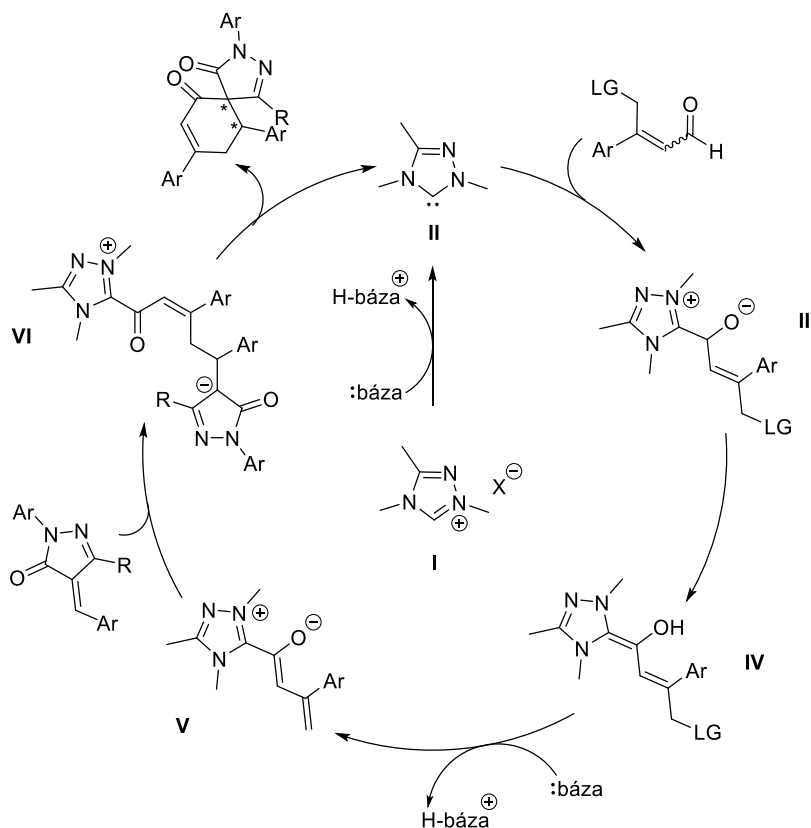


Schéma 26. Predpokladaný mechanizmus cykloadičnej reakcie.

Takisto existujú príklady reakcií, v ktorých sa v γ -pozícii nachádza bróm ako odstupujúca skupina⁴⁶, prípadne sa v tejto pozícii nachádza peroxidová skupina.⁴⁷

2.6.6 Tvorba azolium dienolátu z α,β -nenasýtených aldehydov s odstupujúcou skupinou v α -polohe

Azolium dienolát môže byť taktiež generovaný z α,β -nenasýtených aldehydov obsahujúcich odstupujúcu skupinu v α -polohe. V takomto prípade taktiež nie je nutné použiť oxidant. Aj v tomto prípade vzniká Breslowov intermediát, ktorý má obrátenú polaritu, nasleduje tautomerizácia na keto formu, odstúpenie odstupujúcej skupiny a v neposlednom rade deprotonácia γ -polohy za vzniku azolium dienolátu (Schéma 27).

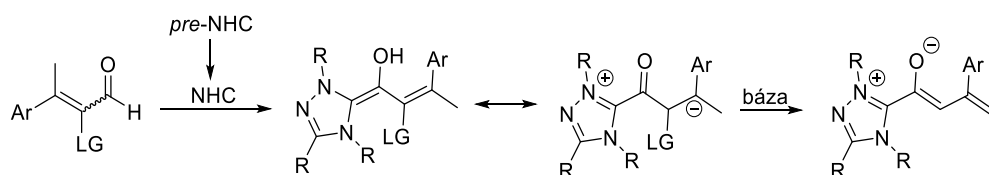


Schéma 27. Generovanie azolium dienolátu.

Ch. Yao a kolektív v roku 2014 publikovali metódu prípravy azolium dienolátu z chirálneho NHC-prekursora a α,β -nenasýteného aldehydu obsahujúceho dobre odstupujúcu skupinu v α -polohe. Išlo o [4+2] cykloadičnú reakciu α -bróm- α,β -nenasýteného aldehydu (**36**) s derivátom izatínu (**37**) za vzniku spirooxindolu (**38**) s výťažkom 82 % a s enantiomérnym prebytkom 94 % (Schéma 28).⁴⁸

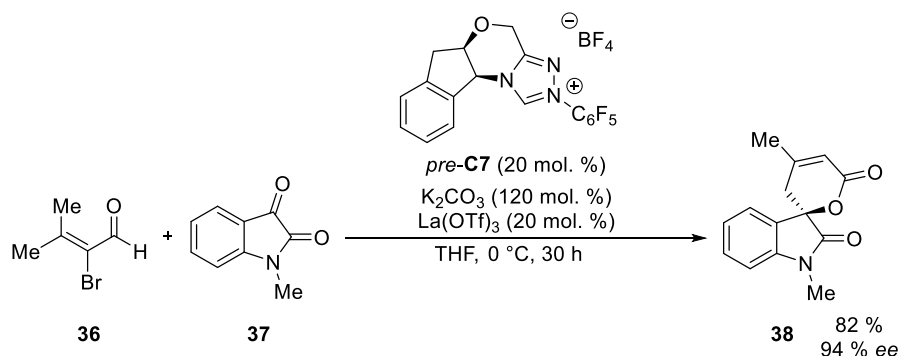


Schéma 28. [4+2] Cykloadícia α -bróm- α,β -nenasýteného aldehydu s derivátom izatínu.

Predpokladaný mechanizmus (Schéma 29) pozostáva z adície NHC-katalyzátora (II) na α -bróm- α,β -nenasýtený aldehyd za tvorby Breslowovho medziproduktu (III). Ten je prevedený na intermediát acyl azolium (IV), ktorý deprotonáciou γ -polohy poskytne azolium dienolát (V). V chirálnej verzii dochádza následne pomocou Lewisovej kyseliny k transportu derivátu izatínu do tesnej blízkosti azolium dienolátu (VI). Následne dochádza k reakcii azolium dienolátu s derivátom izatínu za kokatalýzy Lewisovou kyselinou a k vzniku substituovaného spirooxindolu.

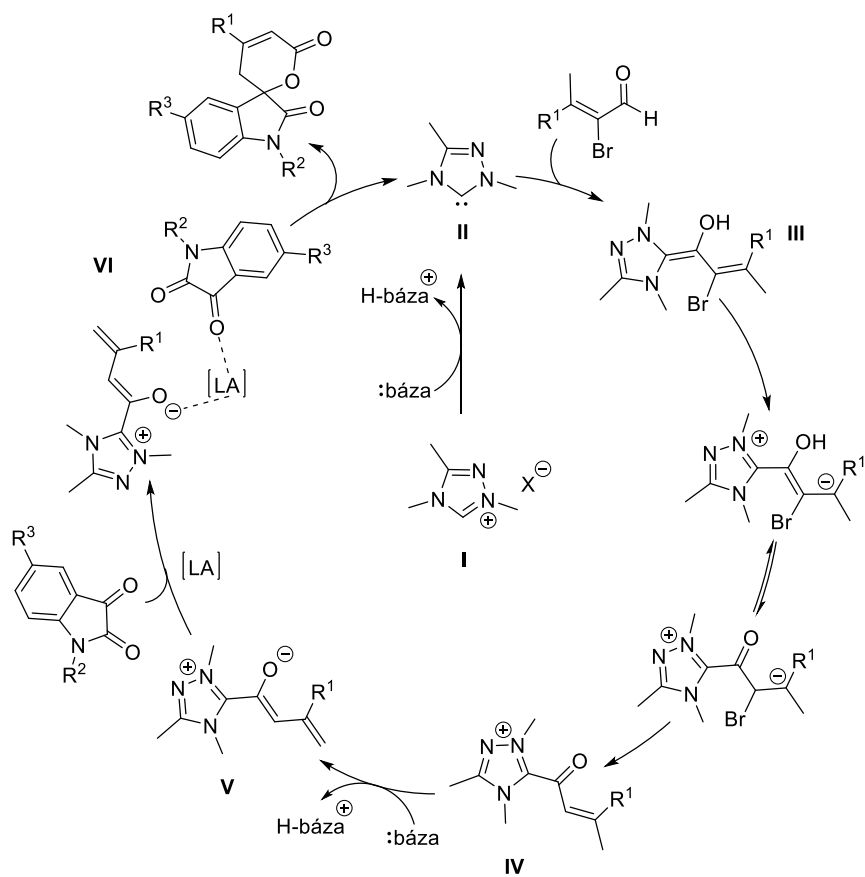


Schéma 29. Predpokladaný mechanizmus chirálnej [4+2] cykloadície.

3. Ciele práce

Cieľom tejto diplomovej práce bola enantioselektívna príprava chirálnych cyklohexenónov prostredníctvom azolium dienolátového medziproduktu za použitia *N*-heterocyklických karbénov (NHC) ako organokatalyzátorov.

Tento všeobecný cieľ zahrňoval niekoľko čiastkových cieľov:

1. Príprava komerčne nedostupných chirálnych NHC-prekursorov.
2. Príprava ďalších komerčne nedostupných východiskových látok, substituovaných 4-nitroizoxazolov a substituovaných α -bróm- α,β -nenasýtených aldehydov.
3. Optimalizácia podmienok enantioselektívnej cyklizačnej reakcie.
4. Enantioselektívna syntéza chirálnych cyklických zlúčenín substituovaných α -bróm- α,β -nenasýtených aldehydov so substituovanými 4-nitroizoxazolmi.

4. Výsledky a diskusia

Hlavným cieľom tejto diplomovej práce bola enantioselektívna syntéza chirálnych cyklohexenónov (**42**) reakciou substituovaných 4-nitroizoxazolov (**39**) s navrhnutými substrátmi vhodnými pre tvorbu azolium dienolátového intermediátu (viď. kap. 2.6). Medzi tieto navrhnuté substráty patrili funkcionalizované α,β -nenasýtené aldehydy (**33**, **41**) alebo α,β -nenasýtené estery (**40**) za použitia chirálnych *N*-heterocyklických karbénov ako organokatalyzátorov a bez nutnosti použitia ďalších reagentov, ako sú napríklad oxidanty (Schéma 30).

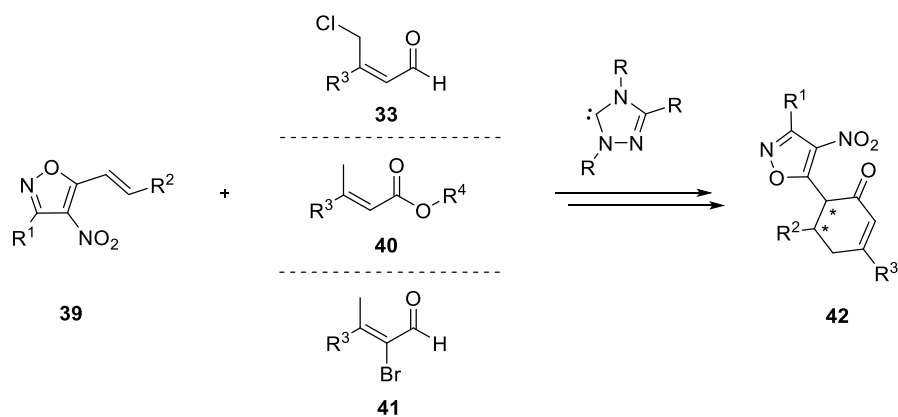


Schéma 30. Všeobecná schéma troch rôznych prístupov.

4-Nitroizoxazoly boli v minulosti použité v organokatalytickej reakcii prebiehajúcej cez azolium dienolátový intermediát, a preto boli zvolené ako vhodný substrát na optimalizáciu metódy. V publikovanej metóde išlo o reakciu substituovaných 3-metyl-4-nitroizoxazolov (**39**) s α,β -nenasýtenými aldehydmi (**66**) pričom jej súčasťou bola tvorba azolium dienolátového intermediátu s oxidačným krokom, čo viedlo k syntéze chirálnych cyklohexenónov (*ent*-**42**) (Schéma 31).⁴⁹

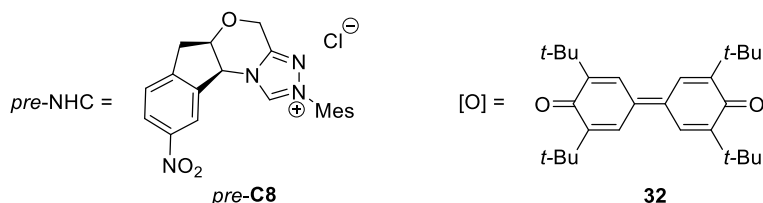
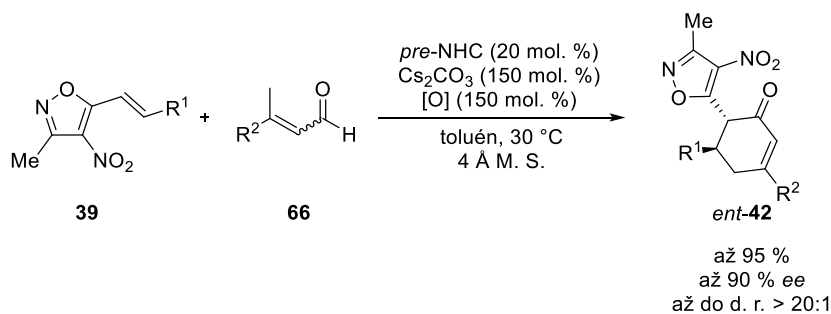
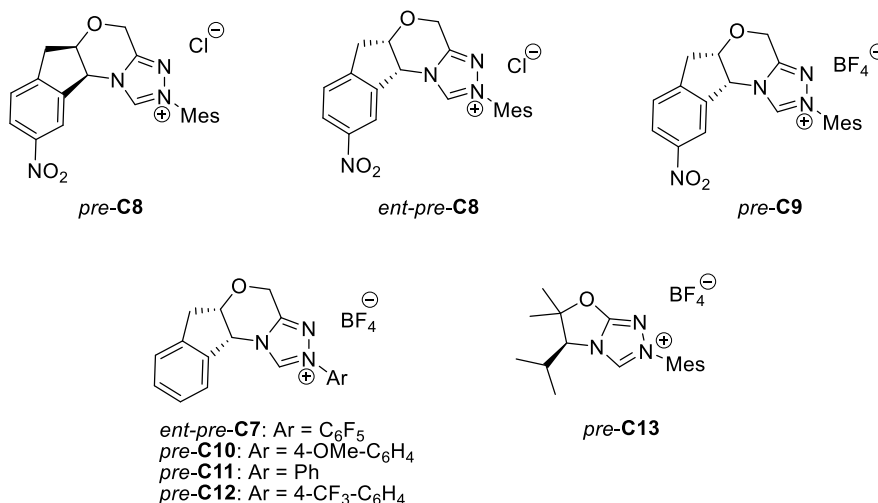


Schéma 31. Všeobecná schéma organokatalytickej reakcie zahrnujúcej oxidačný krok.

4.1 Príprava chirálnych NHC-prekursorov

Pre asymetrické transformácie katalyzované *N*-heterocyklickými karbénmi sa najčastejšie používajú NHC-prekursorov so skeletom odvodeným od štruktúrnych motívov ako je aminoindán (Bodeho a Rovisové NHC-prekursorov) a oxazolidín. V rámci tejto diplomovej práce bolo pripravených sedem chirálnych NHC-prekursorov, ktorých súčasťou je aminoindán a jeden chirálny NHC-prekursor odvodený od oxazolidínu (Obrázok 8).



Obrázok 8. Pripravené NHC-prekursorov.

Na prípravu NHC-prekursorov *pre-C8*, *ent-pre-C8*, *pre-C9*, *ent-pre-C7* a *pre-C10* až *pre-C12* s aminoindánovým skeletom bolo najprv potrebné pripraviť aminoindanón **44**. Ten bol pripravený na základe postupu uvedeného v literatúre,⁵⁰ reakciou príslušného 1-amino-2-indanolu (**43**) s etyl-chlóracetátom (Schéma 32).

Výtěžok enantioméru (4*R*, 9*S*) (**44a**) bol 70 % a pre enantiomér (4*S*, 9*R*) (**44b**) bol 56 %.

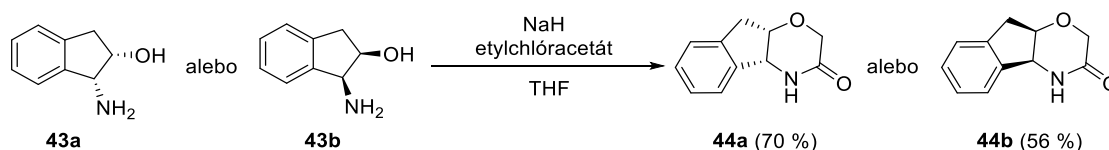


Schéma 32. Príprava aminoindánového skeletu.

Následne boli z **44a** trojkrokovou syntézou popísanou v literatúre,⁵¹ pripravené NHC-prekurzory *ent-pre-C7* a *pre-C10* až *pre-C12* (Schéma 33). Týmto postupom boli pripravené NHC-prekurzory s výtěžkami 16 – 56 %. Nižšie výtěžky u *pre-C11* a *pre-C12* boli zapríčinené problémami pri separácii na stĺpcovej chromatografii od ďalších nečistôt.

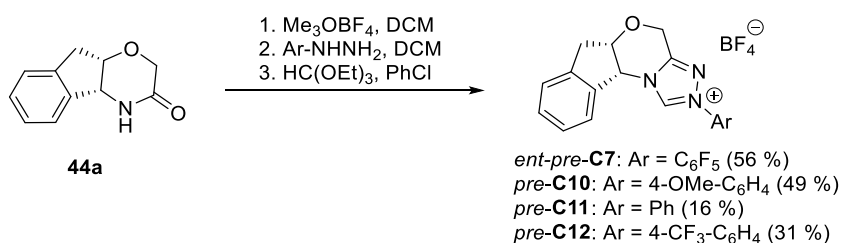


Schéma 33. Príprava NHC-prekurzorov na báze aminoindánu.

Pre prípravu NHC-prekurzorov *pre-C8*, *ent-pre-C8* a *pre-C9* s nitro skupinou v polohe 6 na aminoindánovom skelete, bola nitro skupina zavedená pomocou nitrácie za použitia nitračnej zmesi, na základe postupu popísaného v literatúre (Schéma 34).⁵² Takto boli pripravené obe enantioméne formy vo výtěžkoch 58 % pre enantiomér (4*R*, 9*S*) **45a** a 50 % pre enantiomér (4*S*, 9*R*) **45b**.

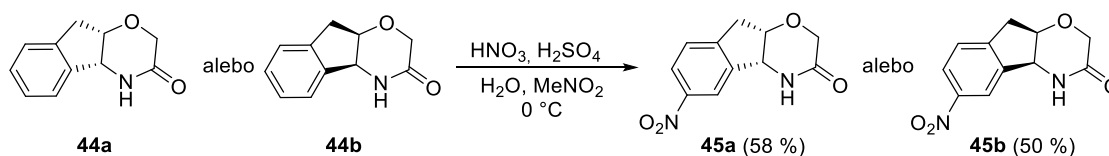


Schéma 34. Príprava nitrovaného aminoindánového skeletu.

Nitrovaný NHC-prekurzor *pre-C9* bol pripravený trojkrokovou syntézou zhodnou so syntézou predchádzajúcich NHC-prekurzorov (Schéma 33) vo výtěžku 44 % (Schéma 35).⁵³



Schéma 35. Príprava NHC-prekurzora na báze nitrovaného aminoindánu.

Ďalej boli pripravené NHC-prekurzory *pre-C8* a *ent-pre-C8*, ktoré obsahovali chloridový anión. Príprava pozostávala z trojkrokovej syntézy na základe postupu uvedeného v literatúre (Schéma 36).⁵⁴ V prípade *ent-pre-C8* bol výt'azok 64 % a v prípade *pre-C8* bol výt'azok z dôvodu nižšej konverzie medziproduktu vzniknutého po druhom kroku len 20 %.

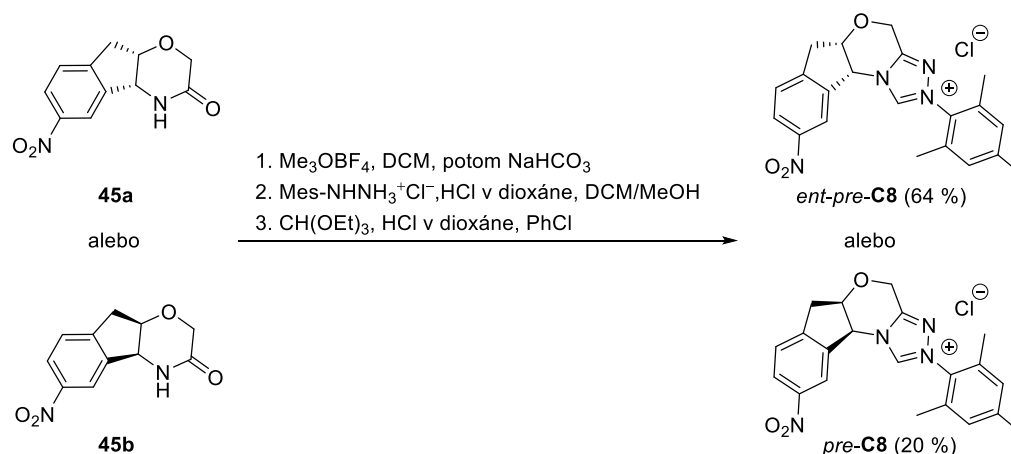


Schéma 36. Príprava NHC-prekurzorov s chloridovým aniónom.

NHC-prekurzor na báze oxazolidínu *pre-C13* bol pripravený sedemkrokovou syntézou (Schéma 37) na základe metódy uvedenej v literatúre.^{55,56} Esterifikácia L-valínu (**46**) v prostredí tionylchloridu a metanolu poskytovala príslušný hydrochlorid (**47**) s výt'azkom 97 %. Amino skupina bola následne ochránená Boc chrániacou skupinou pomocou di-*tert*-butyl dikarbonátu v kvantitatívnom výt'azku. Grignardova reakcia za použitia metylmagnézium chloridu poskytovala príslušný alkohol **48** vo výt'azku 84 %. Cyklický oxazolidinón (**49**) bol pripravený v prítomnosti *tert*-butoxidu draselného s výt'azkom 61 %. Príprava NHC-prekurzoru *pre-C13* z tohto intermediátu bola uskutočnená prostredníctvom trojkrokovej syntézy zhodnej so syntézou predchádzajúcich NHC-prekurzorov (Schéma 33) vo výt'azku 28 %.

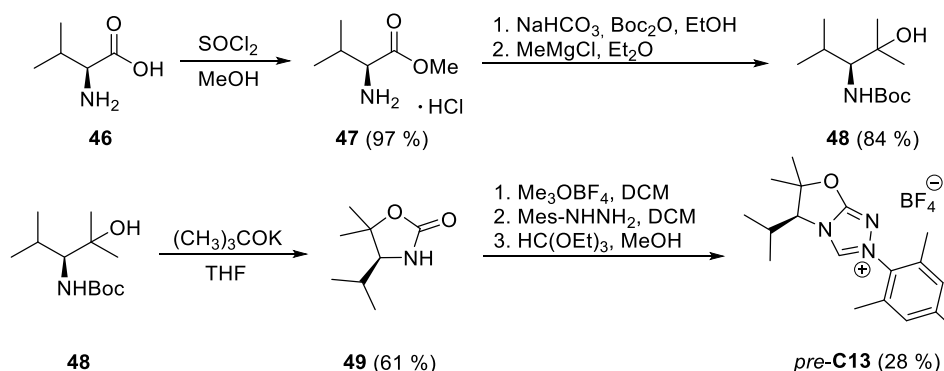


Schéma 37. Príprava NHC-prekurzora na báze oxazolidínu.

4.2 Príprava substrátov pre tvorbu azolium dienolátu

Prípravu azolium dienolátového medziproduktu, kľúčového pre tvorbu chirálnych cyklohexenónov, je možné uskutočniť za použitia vhodných substrátov bez použitia oxidačného kroku. Medzi takéto substráty patria funkcionalizované α,β -nenасыtené aldehydy (**33**, **41**) a α,β -nenасыtené estery (**40**), ktoré boli pripravené nasledovne.

4.2.1 α,β -Nenasýtené aldehydy

γ -Chlór- α,β -nenасыtený aldehyd (**33**) bol pripravený štvorkrokovou syntézou popísanou v literatúre (Schéma 38).^{57,58} Friedelovou-Craftsovou acyláciou benzénu (**50**) s chlóracetylchloridom bol pripravený ketón **51** vo výťažku 45 %. Ten bol použitý do Hornerovej-Wadsworthovej-Emmonsovej olefinácie s metyl-2-(dietoxyfosforyl)acetátom za vzniku metylesteru **52** v kvantitatívnom výťažku. Redukcia metylesteru **52** pomocou diizobutylaluminium hydridu na príslušný alkohol poskytovala veľmi nízke výťažky príslušného alkoholu **54** v dôsledku konkurenčnej eliminačnej reakcie vedúcej k produktu **53**. V poslednom kroku bol nenasýtený alkohol **54** oxidovaný pomocou Dessovho-Martinovho činidla na výsledný γ -chlór enal (**33**) s veľmi zlým súhrnným výťažkom 5 %. γ -Chlór enal (**33**) je mimoriadne nestabilný produkt, časom okrem vzniku ďalšieho izoméru dochádzalo k jeho rýchlemu rozpadu už v priebehu pár dní, ktorá pokračovala aj počas skladovania pri nižšej teplote pod argónom.

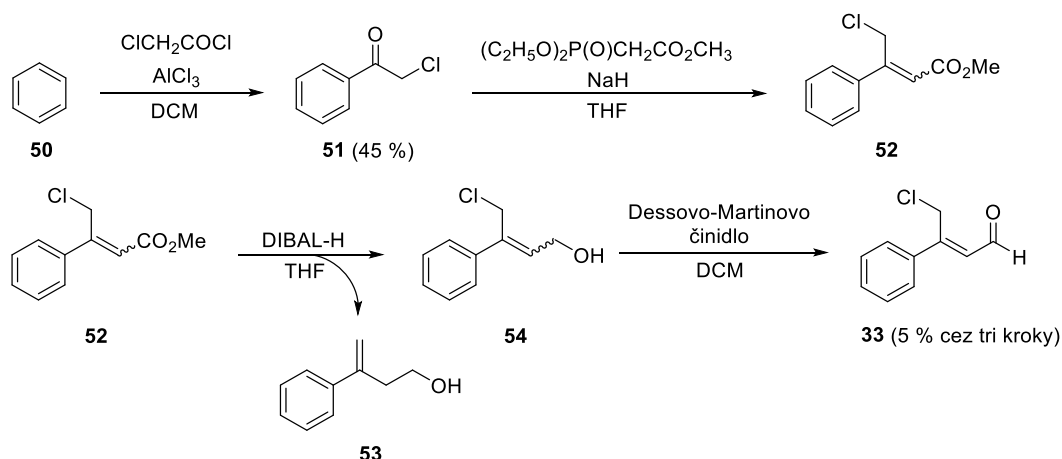


Schéma 38. Príprava γ -chlór enalu.

4.2.2 α,β -Nenasýtené estery

α,β -Nenasýtené estery (**40**) boli pripravené trojkrokovou syntézou popísanou v literatúre (Schéma 39).⁵⁹ Hornerova-Wadsworthova-Emmonsova olefinácia acetofenónu (**55a**) s trietylfosfonoacetátom poskytovala príslušný ester **56a** ako zmes *E/Z* izomérov vo výťažku 93 %. Bázická hydrolyza tohto etylesteru viedla k vzniku kyseliny **57** s výťažkom 88 %. Posledný krok syntézy predstavoval Steglichovu esterifikáciu kyseliny **57** pomocou karbodiimid hydrochloridu (EDCI), 4-dimetylaminopyridínu (DMAP) a príslušného alkoholu (nitrofenoly či hydroxybenztriazol). Výsledkom posledného kroku bola zmes *E/Z* esterov, z ktorých bol majoritne zastúpený *E*-izomér. Výťažky pre *E*-izomér boli 44 – 46 %.

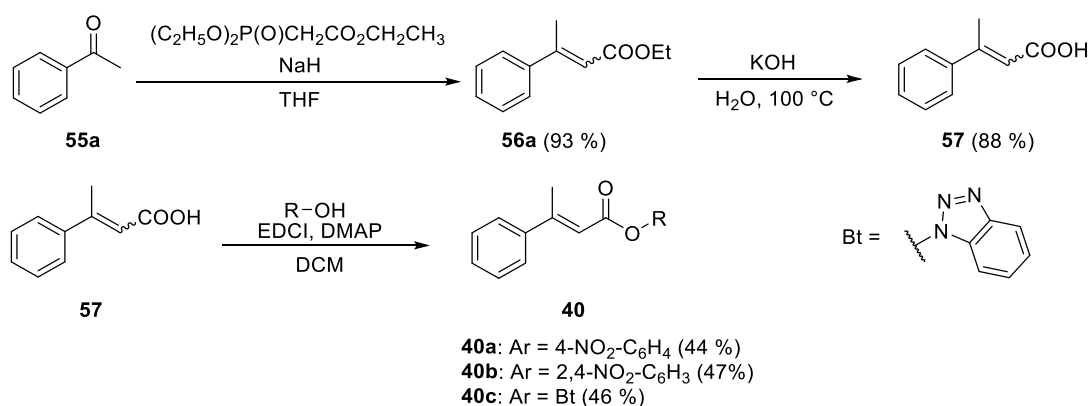
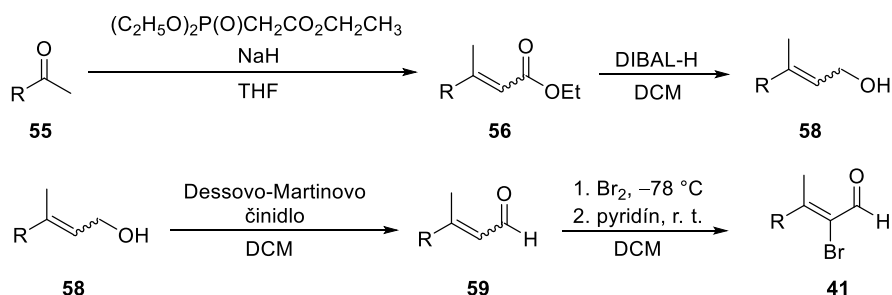


Schéma 39. Príprava α,β -nenasýtených esterov.

4.2.3 2-Bróm- α,β -nenasýtené aldehydy

2-Bróm- α,β -nenasýtené aldehydy (**41a – i**) boli pripravené štvorkrokovou syntézou popísanou v literatúre (Schéma 40).^{56,60} Hornerova-Wadsworthova-Emmonsova olefinácia príslušného metyl ketónu (**55**) s trietylfosfonoacetátom poskytovala príslušný etylester **56** ako zmes *E/Z* izomérov. Etylester **56** bol redukovaný v prostredí diizobutylalumínium hydridu za vzniku príslušného alkoholu **58**. Ten bol použitý k oxidácii pomocou Dessovho-Martinvho činidla za vzniku príslušného aldehydu **59**. Posledný krok syntézy predstavoval bromáciu daného aldehydu brómom. Výťažky jednotlivých nenasýtených aldehydov **41a – i** sa pohybovali v rozmedzí 19 – 59 % po štyroch krokoch. Produkty boli pripravené vo forme *Z*-izomérov, ktorý prevládá. Jedine alifatický α -bróm enal **41i** bol pripravený ako zmes *E/Z*-izomérov s pomerom minoritný/majoritný izomér 1/2.



41a: R = Ph (38 % cez štyri kroky)
41b: R = 4-Me-C₆H₄ (19 % cez štyri kroky)
41c: R = 4-F-C₆H₄ (52 % cez štyri kroky)
41d: R = 4-Cl-C₆H₄ (54 % cez štyri kroky)
41e: R = 4-Br-C₆H₄ (58 % cez štyri kroky)

41f: R = 4-CF₃-C₆H₄ (45 % cez štyri kroky)
41g: R = 4-NO₂-C₆H₄ (42 % cez štyri kroky)
41h: R = 2-naftyl (59% cez štyri kroky)
41i: R = C₆H₁₃ (31 % cez štyri kroky)

Schéma 40. Príprava 2-bróm- α,β -nenasýtených aldehydov.

Neúspešné boli pokusy o prípravu nenасыteného aldehydu obsahujúceho silne elektrón-donujúci substituent (4-OMe-C₆H₄) ako aj príprava aldehydu obsahujúceho 2-furyl (Schéma 41). V týchto prípadoch dochádzalo k vzniku komplexnej zmesi (pravdepodobne produktov bromácie aromatického jadra). V prípade 2-tionylu bol problémový tretí krok, a to oxidácia alkoholu **58j** na aldehyd **59j** (Schéma 41). Získané bolo len stopové množstvo aldehydu **59j** ako zmes *E/Z* izomérov.

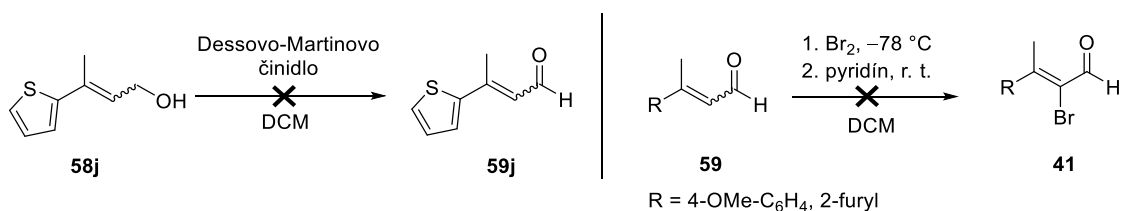


Schéma 41. Neúspešná príprava α -bróm enalov.

4.3 Príprava 4-nitroizoxazolov

Ďalej boli pripravené 4-nitroizoxazoly **39a – r** substituované v polohe 3 a v polohe 5. Z pohľadu retrosynthetickej analýzy (Schéma 42), látky **39** sú dostupné kondenzačnou reakciou 5-metyl-4-nitroizoxazolu **64** s príslušnými aldehydmi (aromatické/alifatické) **65**. Nitroderivát **64** sa dá pripraviť pomocou 1,3-dipolárnej cykloadície nitroacetónu **67** a chloridu **63** dostupného zavedením chlóru na aldoxím **62**.

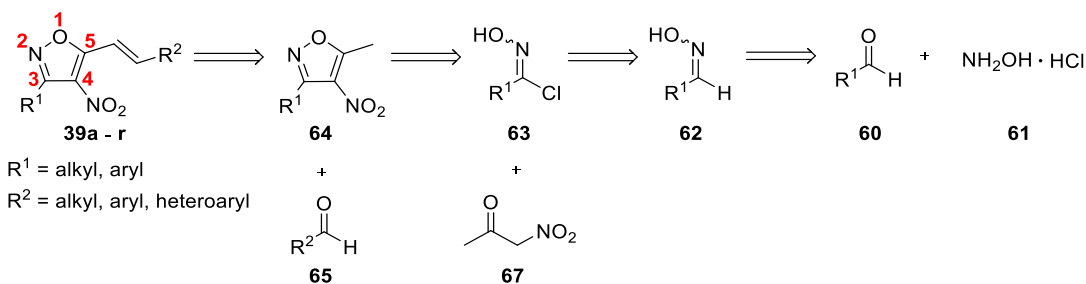


Schéma 42. Retrosynthetická analýza.

4.3.1 5-Metyl-4-nitroizoxazoly substituované v polohe 3

Najprv boli pripravené komerčne nedostupné 5-metyl-4-nitroizoxazoly (**64b – e**) substituované v polohe 3. Pripravené boli trojkrokovou syntézou postupom popísaným v literatúre (Schéma 43).^{61,62} Najprv bol pripravený príslušný aldoxím **62** reakciou príslušného aldehydu **60** s hydroxylamín hydrochloridom **61**. Ten bol následne chlórovaný pomocou *N*-chlórsukcinimidu (NCS) za vzniku chloridu **63**. Chlorid **63** bol následne využitý v 1,3-dipolárnej cykloadícii, keďže bol z neho *in situ* pripravený nitriloxid, ktorý reagoval s nitroacetónom⁶³ v prítomnosti trietylamínu. Príslušné 5-metyl-4-nitroizoxazoly **64b – e** boli získané vo výťažkoch 24 – 40 % cez tri kroky.

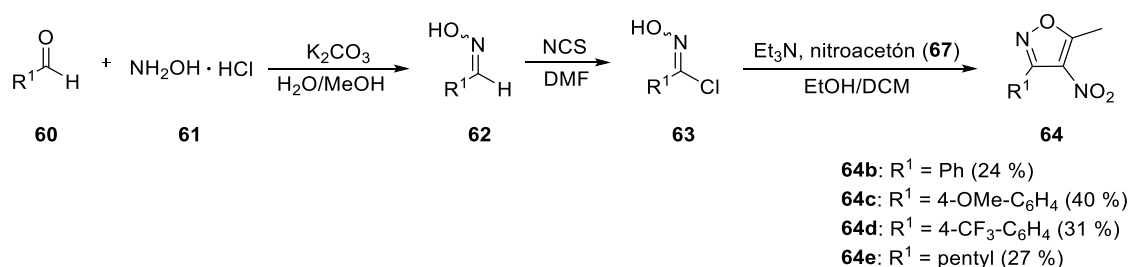


Schéma 43. Príprava substituovaných 5-metyl-4-nitroizoxazolov.

4.3.2 Substituované aromatické 4-nitroizoxazoly

Aromatické styrylizoxazoly **39a – o** boli pripravené Knoevenagelovou reakciou príslušného 4-nitroizoxazolu **64** podľa postupu uvedeného v literatúre (Schéma 44).⁶⁴ Týmto postupom boli získané produkty **39a – o** s veľmi dobrými výťažkami, ktoré sa pohybovali v rozmedzí 30 – 88 %.

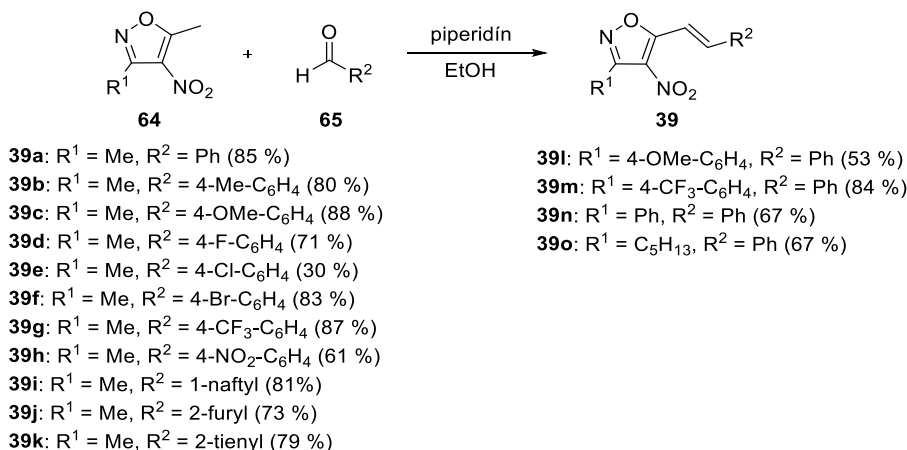
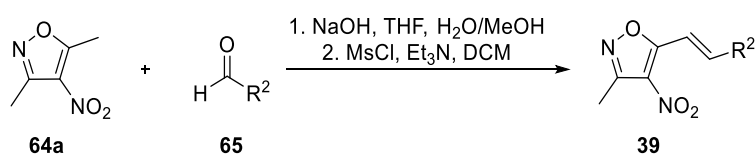


Schéma 44. Príprava substituovaných aromatických 4-nitroizoxazolov.

4.3.3 Substituované alifatické 4-nitroizoxazoly

Alifatické 4-nitroizoxazoly **39p–r** boli pripravené dvojkrokovou syntézou podľa postupu uvedeného v literatúre (Schéma 45).⁶⁵ Prvý krok predstavoval adíciu nukleofilného uhlíku 3,5-dimetyl-4-nitroizoxazolu **64a** na príslušný alifatický aldehyd **65** v prítomnosti hydroxidu sodného. Nasledovala eliminačná reakcia za použitia metánsulfonyl chloridu s trietylaminom. Takto pripravené 4-nitroizoxazoly **39p–r** boli získané vo výťažkoch 12–38 % cez dva kroky. Nízke výťažky boli zapríčinené neúplnou konverziou 3,5-dimetyl-4-nitroizoxazolu.



39p: R² = pentyl (38 % cez dva kroky)

39q: R² = cyklohexyl (14 % cez dva kroky)

39r: R² = *tert*-butyl (12 % cez dva kroky)

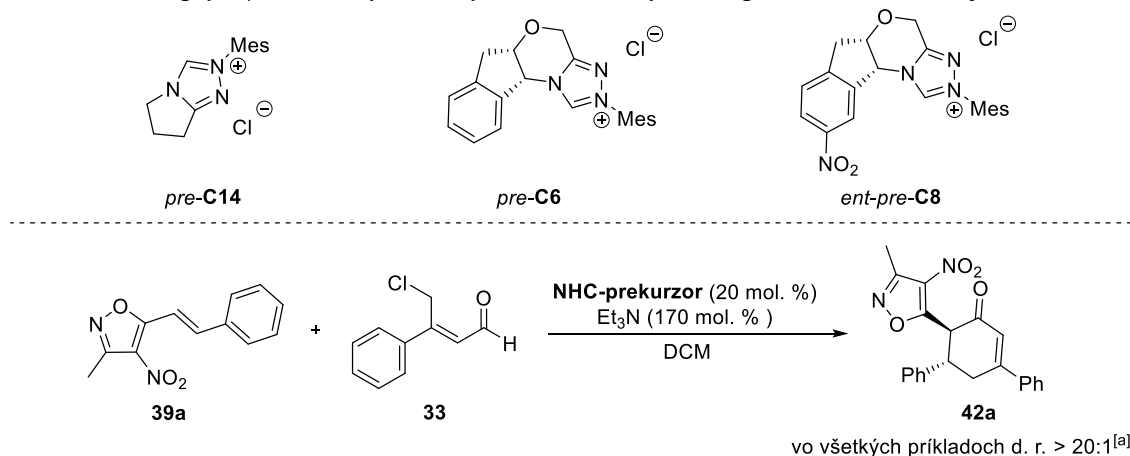
Schéma 45. *Príprava substituovaných alifatických 4-nitroizoxazolov.*

4.4 Optimalizácia organokatalytickej reakcie výberom vhodného substrátu pre generáciu azolium dienolátového intermediátu

Cieľom v rámci generovania azolium dienolátového intermediátu bolo vyhnúť sa oxidačnému kroku vo formálnej cykloadičnej [4+2] reakcii. Oxidanty sú pomerne drahé, častokrát nestabilné a nemusia byť vhodné v prípade použitia niektorých východiskových látok.

Optimalizácia bola zahájená modelovými reakciami uskutočnenými za použitia α,β -nenasýteného aldehydu obsahujúceho chlór v γ -polohe (**33**) (Tabuľka 1). Najprv bola uskutočnená reakcia s achirálnym NHC-prekurzorom *pre*-**C14** (Reakcia 1). Ďalšou bola reakcia katalyzovaná NHC-prekurzorom *pre*-**C6** (Reakcia 2), ktorá poskytla produkt **42a** vo výťažku 55 % s enantiomérom prebytkom 65 % *ee* za 44 hodín. Reakcia s NHC-prekurzorom *ent-pre*-**C8** (Reakcia 3) poskytla produkt v lepšom výťažku (70 %) a v lepšej enantioselektivite (83 % *ee*) len za 20 hodín.

Tabuľka 1. Vplyv γ -chlór- α,β -nenасыtёného aldehydu na priebeh modelovej reakcie.



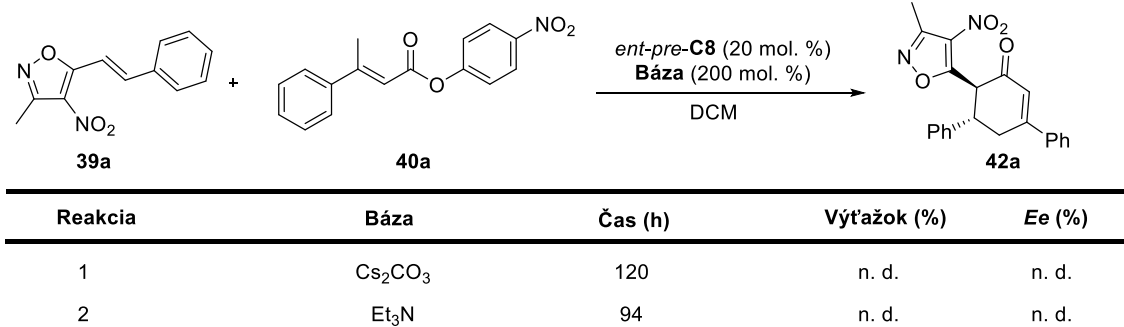
Reakcia	NHC-precukzor	Čas (h)	Výtazok (%) ^[b]	Ee (%) ^[c]
1	<i>pre-C14</i>	88	60	0
2	<i>pre-C6</i>	44	55	65
3	<i>ent-pre-C8</i>	20	70	83

^[a] Stanovený pomocou ¹H NMR analýzy surovej reakčnej smesi. ^[b] Izolovaný po stúpcovej chromatografii.

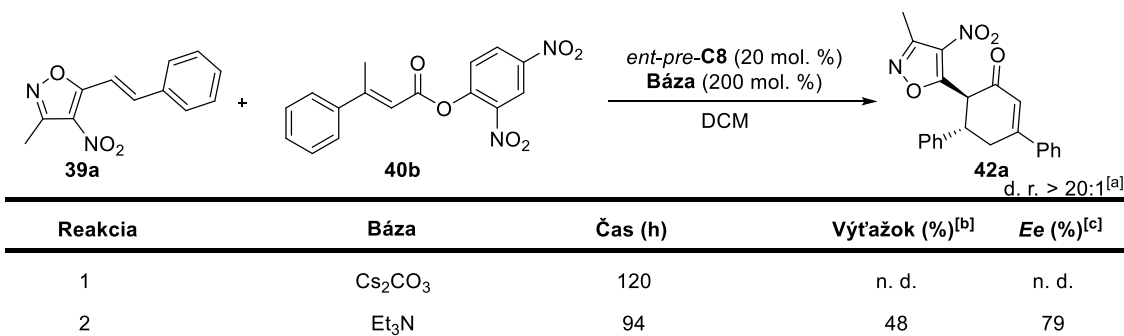
^[c] Stanovený pomocou HPLC s použitím kolón s chirálnou stacionárnou fázou.

S použitím α,β -nenасыtёných esterov **40a** – **c** (Tabuľka 2) bola modelová reakcia uskutočnená s NHC-precukzorom *ent-pre-C8*, ktorý poskytoval dobré výsledky. Vybraná bola na základe literatúry anorganická báza Cs₂CO₃.⁴¹ Najprv boli do modelovej reakcie použité α,β -nenасыtёné estery **40a** a **40b**. Tieto reakcie neposkytovali požadovaný produkt, keďže nebola pozorovaná žiadna konverzia východiskového izoxazolu **39a**. V prítomnosti Et₃N bola tvorba produktu **42a** pozorovaná za použitia esteru **40b** s výťažkom 48 % a enantiomérou čistotou 79 % *ee*. Najvyššia reaktivita v modelovej reakcii bola pozorovaná pri estere **40c**. Modelová reakcia prebiehala aj v prítomnosti anorganickej báze Cs₂CO₃. Lepšie výsledky však boli dosiahnuté v prítomnosti Et₃N. Produkt bol v tejto reakcii izolovaný vo výťažku 66 % s enantiomérou čistotou 82 % *ee*.

Tabuľka 2. Vplyv α,β -nenasýtených esterov na priebeh modelovej reakcie.

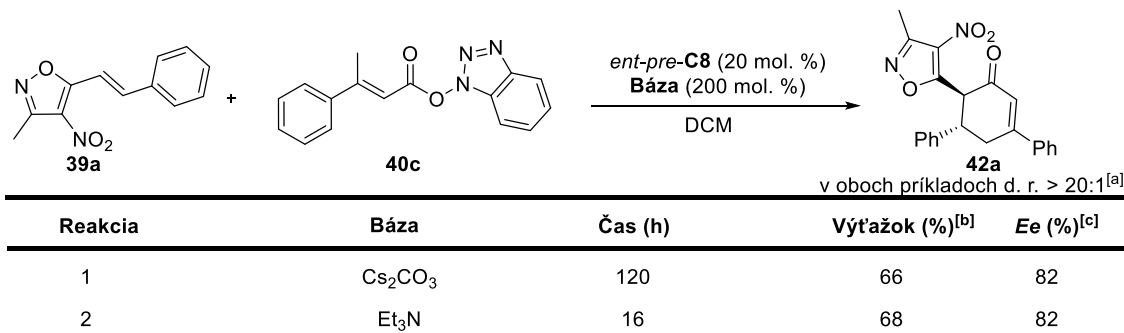


n. d. = nie je detekovaný



^[a] Stanovený pomocou ¹H NMR analýzy surovej reakčnej smesi. ^[b] Izolovaný po stĺpcovej chromatografii.

^[c] Stanovený pomocou HPLC s použitím kolóny s chirálnou stacionárnou fázou. n. d. = nie je detekovaný

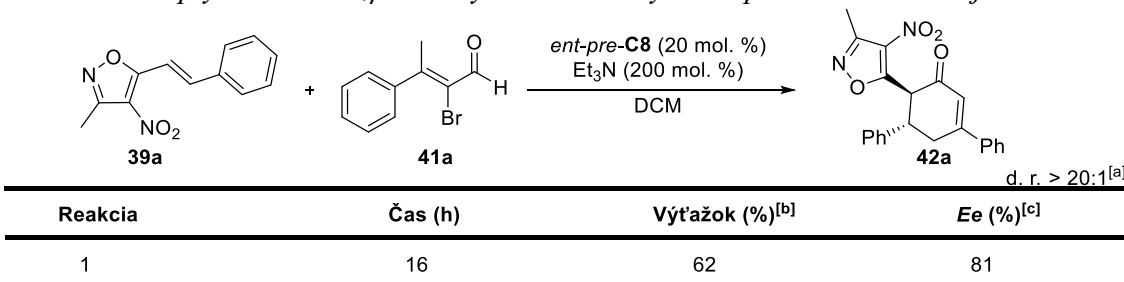


^[a] Stanovený pomocou ¹H NMR analýzy surovej reakčnej smesi. ^[b] Izolovaný po stĺpcovej chromatografii.

^[c] Stanovený pomocou HPLC s použitím kolón s chirálnou stacionárnou fázou.

Pozornosť bola preto zameraná na ďalší možný prístup, a to použitie α,β -nenasýteného aldehydu obsahujúceho bróm v α -polohe (**41**) (Tabuľka 3). Modelová reakcia bola uskutočnená s NHC-prekursorom *ent-pre-C8* a poskytla produkt **42a** vo výťažku 62 % s enantiomérnym prebytkom 81 % za 20 hodín.

Tabuľka 3. Vplyv α -bróm- α,β -nenasýteného aldehydu na priebeh modelovej reakcie.



^[a] Stanovený pomocou ¹H NMR analýzy surovej reakčnej smesi. ^[b] Izolovaný po stĺpcovej chromatografii.

^[c] Stanovený pomocou HPLC s použitím kolóny s chirálnou stacionárnou fázou.

V rámci prípravy γ -chlór enalu **33** sa však objavilo niekoľko problémových miest. Prvým z nich bol nízky výťažok alkoholu **54** počas redukcie (Schéma 38, strana 33). Výsledný γ -chlór enal **33** bol preto získaný s veľmi zlým súhrnným výťažkom len 5 %. Druhým problémom bolo, že nenasýtený aldehyd **33** bol mimoriadne nestabilný a dochádzalo k jeho rýchlemu rozpadu prípadne k iným vedľajším reakciám v priebehu pár dní aj pri skladovaní pri nižšej teplote pod argónom. Z toho dôvodu bol tento prístup generovania azolium dienolátu zavrhnutý.

V prípade α,β -nenasýtených esterov (**40**) bola výsledkom syntézy zmes *E/Z*-izomérov, z ktorých bol majoritne zastúpený *E*-izomér. Snahou však bolo používať v organokatalytickej reakcii presne definované východiskové látky. To znamená v prípade esterov jeden konkrétny izomér a izolácia jednotlivých izomérov bola náročnejšia. Navyše, niektoré nenasýtené estery, pripravené na uskutočnenie modelových reakcií neboli dostatočne reaktívne. Z toho dôvodu bol tento prístup taktiež zavrhnutý.

Na základe porovnania použitých metód, zvážení všetkých pre a proti bol vybraný na generovanie azolium dienolátového intermediátu prístup s využitím α -bróm- α,β -nenasýtených aldehydov (**41**). A preto nebránilo nič tomu, aby došlo k optimalizácii reakčných podmienok organokatalytickej reakcie (kap. 4.5).

Je však potešujúce, že každá z použitých metód poskytovala produkt **42a**, čo dáva ďalšie možnosti v oblasti NHC katalýzy.

4.5 Optimalizácia reakčných podmienok nájdenej organokatalytickej transformácie

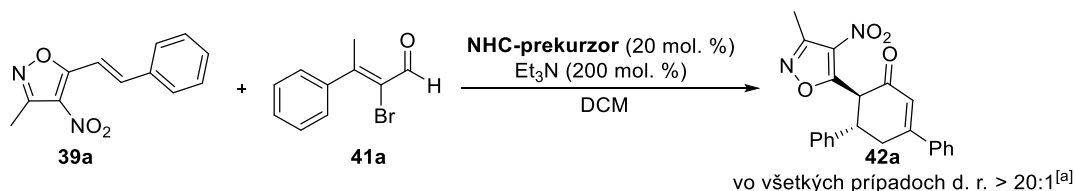
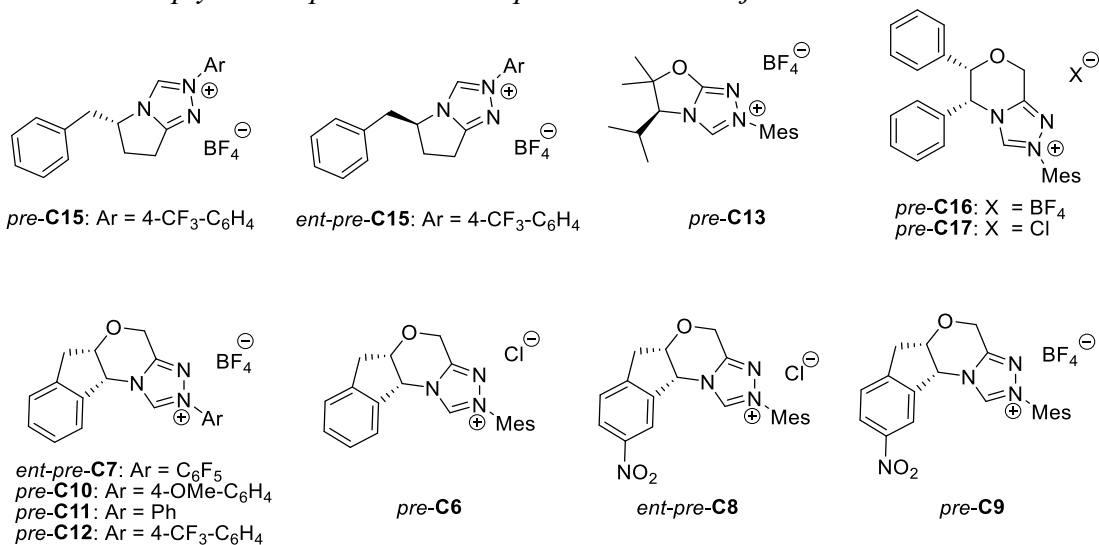
Po nájdení vhodného modelového substrátu na tvorbu azolium dienolátového medziproduktu boli optimalizované podmienky tejto organokatalytickej transformácie.

Optimalizácia bola zahájená štúdiom vplyvu NHC-prekursorov na organokatalytickú reakciu (Tabuľka 4).

Reakcie katalyzované NHC-prekuzormi *pre-C15* a *ent-pre-C15* na báze pyrolidínu (Reakcia 1 a 2) sa ukázali ako málo efektívne. Výsledky reakcie katalyzovanej NHC-prekuzorom *pre-C13* (Reakcia 3) na báze oxazolidínu boli taktiež neuspokojivé. Reakcia s NHC-prekuzorom *pre-C16* na báze morfolínu (Reakcia 4) poskytla zodpovedajúci produkt vo výťažku 48 %, zato ale s výborným enantiomérnym prebytkom (86 % *ee*) počas 120 hodín. Vysoká enantioselektivita by mohla byť spôsobená objemnosťou a sterickou náročnosťou tohto typu NHC-prekuzora.

Modelová reakcia v prítomnosti NHC-prekurzoru *pre-C17* (Reakcia 5), (s rozdielnym aniónom oproti predchádzajúcemu NHC-prekurzoru) poskytla produkt nízkom výťažku (31 %) so zhodnou enantiomérou čistotou ako v prípade reakcie 4. Reakcie katalyzované pomocou aminoindánových NHC-prekurzorov *ent-pre-C7* a *pre-C12* (Reakcia 6 a 7) sa ukázali ako málo efektívne a výsledky neboli uspokojivé. Tiež v prípade aminoindánových NHC-prekurzorov *pre-C10* a *pre-C11* (Reakcia 8 a 9) obsahujúcich elektrón-donorné substituenty boli výsledky reakcií neuspokojivé. Reakcia katalyzovaná NHC-prekurzorom *pre-C6* (Reakcia 10) na báze aminoindánu poskytla produkt v dobrom výťažku (66 %) s enantiomérou prebytkom 60 % *ee* za 91 hodín. Na základe toho bol použitý obdobný NHC-prekurzor *ent-pre-C8* (Reakcia 11), ktorý obsahoval nitro skupinu v polohe 6 benzénového jadra aminoindánového skeletu. V tomto prípade bol produkt modelovej reakcie získaný vo výťažku 62 % s enantiomérou prebytkom 81 % *ee* za 16 hodín. Ako posledný bol vzatý do reakcie NHC-prekurzor *pre-C9*, ktorý sa od *ent-pre-C8* líšil tým, že namiesto chloridového aniónu obsahoval tetrafluórboritanový anión. Výťažok produktu sa zvýšil na 78 % a enantiomérou čistota produktu **42a** ostala skoro nezmenená (80 % *ee*). Zato došlo k predĺženiu reakčnej doby na 120 hodín. Na rozdiel od stéricky náročnejších NHC-prekurzorov *pre-C16* a *pre-C17* je možné v prípade *ent-pre-C8* a *pre-C9* povedať, že zmena aniónu má vplyv na priebeh reakcie.

Tabuľka 4. Vplyv NHC-prekursorov na priebeh modelovej reakcie.



Reakcia	NHC-prekursor	Čas (h)	Výtťažok (%) ^[b]	Ee (%) ^[c]
1	<i>pre-C15</i>	120	15	-24
2	<i>ent-pre-C15</i>	120	11	20
3	<i>pre-C13</i>	120	8	31
4	<i>pre-C16</i>	120	48	86
5	<i>pre-C17</i>	120	31	86
6	<i>ent-pre-C7</i>	120	9	11
7	<i>pre-C12</i>	120	17	13
8	<i>pre-C10</i>	120	6	43
9	<i>pre-C11</i>	120	2	42
10	<i>pre-C6</i>	91	66	60
11	<i>ent-pre-C8</i>	16	62	81
12	<i>pre-C9</i>	120	78	80

^[a] Stanovený pomocou ¹H NMR analýzy surovej reakčnej smesi. ^[b] Izolovaný po stĺpcovej chromatografii.

^[c] Stanovený pomocou HPLC s použitím kolón s chirálnou stacionárnou fázou.

Ďalej bola pozornosť zameraná na štúdium vplyvu báz na modelovú reakciu (Tabuľka 5). Modelová reakcia v prítomnosti octanu cézneho (Reakcia 2) poskytla zodpovedajúci produkt v nízkom výtťažku (30 %) a s totožným enantiomérnym prebytkom (81 %), ako v prípade použitia Et₃N. Modelové reakcie (Reakcia 3 – 6) uskutočnené v prítomnosti uhličitanov a fosforečnanu poskytovali produkt **42a** v nižších izolovaných výtťažkoch v porovnaní s reakciou v prítomnosti Et₃N. Výnimkou bola Reakcia 5 kde bol výtťažok porovnateľný reakcii s Et₃N. Dôvodom bola nestabilita

východiskového enalu **41a** v prítomnosti niektorých z týchto báz. Taktiež boli použité organické bázy. Reakcia v prítomnosti *N,N*-diizopropyletylamínu (Reakcia 7) poskytla produkt vo vysokom výťažku 81 % s enantiomérnym prebytkom 82 % *ee*. Modelové reakcie v prítomnosti ďalších organických báz (Reakcia 8 – 12) neposkytovali produkt **42a** s vyššími výťažkami a enantiomérnymi čistotami.

Zo získaných výsledkov sa ako najefektívnejšia báza ukázala DIPEA, ktorá už v priebehu 21 hodín, čo bol čas porovnateľný iba s Et₃N a K₂CO₃ poskytla zodpovedajúci produkt v najvyššom výťažku z pomedzi ostatných použitých báz (81 %) s dobrou enantioselektivitou (82 % *ee*).

Tabuľka 5. Vplyv báz na priebeh modelovej reakcie.

Reakcia	Báza	Čas (h)	Výťažok (%)[b]	Ee (%)[c]
1	Et ₃ N	16	62	81
2	CsOAc	43	30	81
3 ^[d]	Li ₂ CO ₃	120	n. d.	n. d.
4	K ₂ CO ₃	21	49	83
5	Cs ₂ CO ₃	112	67	83
6	K ₃ PO ₄	120	45	84
7	DIPEA	21	81	82
8	DIPA	67	73	83
9	<i>N</i> -metylimidazol	120	10	65
10	pyridín	120	n. d.	n. d.
11	DABCO	67	5	51
12 ^[d]	DBU	120	n. d.	n. d.

^[a] Stanovený pomocou ¹H NMR analýzy surovej reakčnej smesi. ^[b] Izolovaný po stĺpcovej chromatografii.

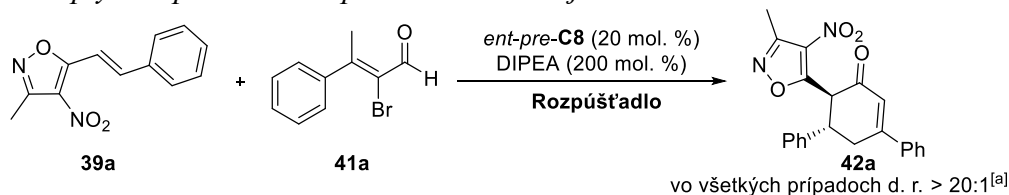
^[c] Stanovený pomocou HPLC s použitím kolón s chirálnou stacionárnou fázou. ^[d] Dochádzalo k rýchlemu rozkladu enalu **41a**. n. d. = nie je detekovaný. DIPEA = *N,N*-diizopropyletylamín. DIPA = diizopropylamín. DABCO = 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktán. DBU = 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-én.

Ďalšia časť optimalizácie bola venovaná štúdiu vplyvu rozpúšťadiel použitých pri modelovej reakcii (Tabuľka 6).

V prípade modelových reakcií v prostredí nepolárnych rozpúšťadiel (Reakcia 1 – 2) nedošlo k navýšeniu hodnoty výťažku a enantioméraj čistoty, naopak rozpustnosť východiskových látok bola znížená. V prípade polárnych protických

rozpúšťadiel (Reakcia 3–4) bol pozorovaný pokles výťažku a aj zníženie enantiomerného prebytku v porovnaní s nepolárnymi rozpúšťadlami. U chloroformu (reakcia 6) bol výsledok podobný ako v prípade reakcie s dichlórmetánom (Reakcia 5). S použitím éterových rozpúšťadiel (Reakcia 7–8) došlo k miernemu zvýšeniu výťažku a enantiomerného prebytku, ale taktiež k predĺženiu reakčnej doby. V prípade polárnych aprotických rozpúšťadiel, ako je DMSO (Reakcia 9) a DMF (Reakcia 10) nebola pozorovaná žiadna premena východiskových látok na produkt. Naopak za použitia acetonitrilu (Reakcia 11) a etylacetátu (Reakcia 12) bola pozorovaná tvorba produktu **42a**. Najlepšie výsledky modelovej reakcie boli dosiahnuté v aromatických rozpúšťadlách toluén a benzén (Reakcia 13 a 14). Preto boli uskutočnené reakcie aj s aromatickými rozpúšťadlami obsahujúcimi elektrón-donujúce a elektrón akceptorné substituenty (Reakcia 15–20), ktoré však neposkytovali lepšie výsledky.

Tabuľka 6. Vplyv rozpúšťadiel na priebeh modelovej reakcie.



Reakcia	Rozpúšťadlo	Čas (h)	Výtťažok (%) ^[b]	Ee (%) ^[c]
1 ^[d]	heptán	120	n. d.	n. d.
2	cyklohexán	66	45	75
3 ^[d]	EtOH	120	n. d.	n. d.
4	<i>i</i> -PrOH	120	33	64
5	CH ₂ Cl ₂	21	81	82
6	CHCl ₃	15	73	79
7	MTBE	63	89	86
8	Et ₂ O	120	82	87
9 ^[e]	DMSO	40	n. d.	n. d.
10	DMF	120	n. d.	n. d.
11 ^[f]	CH ₃ CN	66	88	67
12	EtOAc	14	88	83
13	toluén	15	69	90
14	benzén	15	71	90
15	<i>p</i> -xylén	18	72	89
16	<i>o</i> -xylén	120	20	88
17	mezitylén	18	69	87
18	trifluórtoluén	16	79	78
19	brómbenzén	16	71	86
20	nitrobenzén	16	55	69

^[a] Stanovený pomocou ¹H NMR analýzy surovej reakčnej smesi. ^[b] Izolovaný po stĺpcovej chromatografii.

^[c] Stanovený pomocou HPLC s použitím kolón s chirálnou stacionárnou fázou. ^[d] Stopové množstvo produktu.

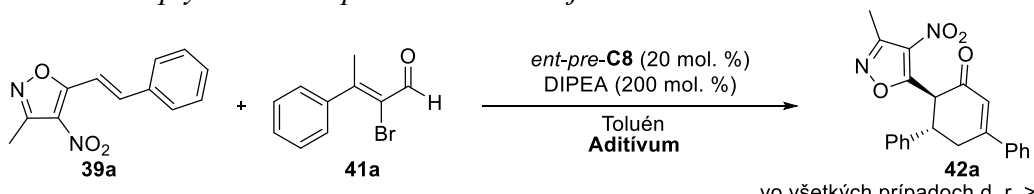
^[e] Došlo k rozkladu východiskových látok. ^[f] Plná konverzia izoxazolu **39a**. n. d. = nie je detekovaný. MTBE = *tert*-butyl(metyl)éter. DMSO = dimetylsulfoxid. DMF = *N,N*-dimetylformamid.

Dôležitou súčasťou optimalizácie bolo overiť, či by použitie aditíva zvýšilo výtťažok produktu, prípadne či by to malo nejaký vplyv na enantioselektivitu reakcie (Tabuľka 7).

Použité boli molekulové sitá s rôznou veľkosťou pórov. Molekulové sitá s veľkosťou 3 Å a 4 Å (Reakcia 2 a 3) zvýšili výtťažok reakcie zo 69 % na 83 % resp. 79 %. Reakcia s 5 Å molekulovými sitami (Reakcia 4) však zvýšila výtťažok produktu až na výborných 91 %. Vo všetkých prípadoch ostala enantioselektivita nezmenená a reakčný čas bol taktiež porovnateľný (16 hodín). Ďalej bola modelová reakcia

uskutočnená v prítomnosti Lewisovej kyseliny: $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (Reakcia 5), avšak z tejto reakcie bol produkt izolovaný iba vo výťažku 10 % s enantiórnou čistotou 88 % *ee*.

Tabuľka 7. Vplyv aditív na priebeh modelovej reakcie.



vo všetkých prípadoch d. r. > 20:1^[a]

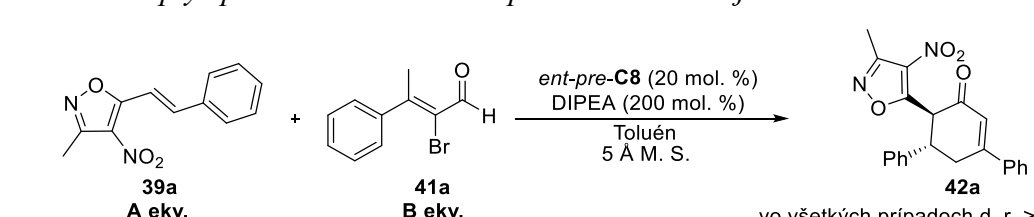
Reakcia	Aditívum	Čas (h)	Výťažok (%) ^[b]	Ee (%) ^[c]
1	-	15	69	90
2	3 Å M. S.	16	83	90
3	4 Å M. S.	16	79	90
4	5 Å M. S.	16	91	90
5	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$	50	10	88

^[a] Stanovený pomocou ^1H NMR analýzy surovej reakčnej smesi. ^[b] Izolovaný po stĺpcovej chromatografii.

^[c] Stanovený pomocou HPLC s použitím kolón s chirálnou stacionárnou fázou.

V ďalšej časti bol skúmaný vplyv pomeru substrátov na priebeh modelovej reakcie (Tabuľka 8). Pri zvýšení množstva enalu **41a** na 1,75 ekvivalentu (Reakcia 2) došlo k zvýšeniu výťažku na 95 %. Pri použití 2 ekvivalentov enalu **42a** (Reakcia 3) sa výťažok zvýšil na 98 %. Zníženie množstva izoxazolu **39a** či enalu **41a** viedlo k nižším výťažkom. Ani v jednom prípade nebola pozorovaná zmena enantioselektivity reakcie.

Tabuľka 8. Vplyv pomeru substrátov na priebeh modelovej reakcie.



vo všetkých prípadoch d. r. > 20:1^[a]

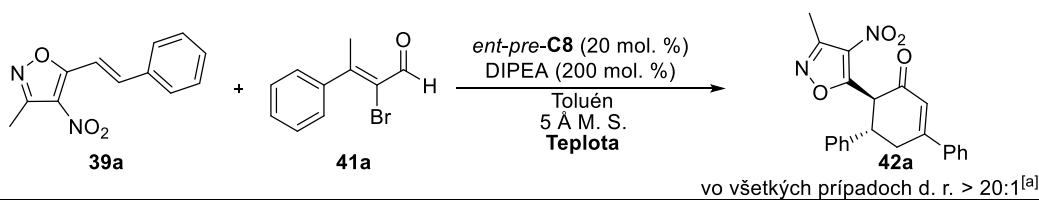
Reakcia	Pomer substrátov (A / B)	Čas (h)	Výťažok (%) ^[b]	Ee (%) ^[c]
1	1,0 / 1,5	16	91	90
2	1,0 / 1,75	49	95	90
3	1,0 / 2,0	45	98	90
4	1,0 / 1,0	22	80	90
5	1,5 / 1,0	22	84	90

^[a] Stanovený pomocou ^1H NMR analýzy surovej reakčnej smesi. ^[b] Izolovaný po stĺpcovej chromatografii.

^[c] Stanovený pomocou HPLC s použitím kolón s chirálnou stacionárnou fázou.

Ďalej bol študovaný vplyv teploty na priebeh modelovej reakcie (Tabuľka 9). Modelová reakcia pri zvýšenej teplote (40 °C) poskytovala produkt vo výťažku 86 % za poklesu enantioselektivity na 88 % *ee*. Modelová reakcia pri 0 °C (Reakcia 3) poskytovala produkt v takmer kvantitatívnom výťažku (98 %). Došlo aj k zvýšeniu enantiomerného prebytku produktu na 93 % *ee*. Modelová reakcia pri teplote –20 °C (Reakcia 4) prebiehala so zhodnou enantioselektivitou, ale s výrazne zníženou reaktivitou, čo viedlo k výraznému predĺženiu reakčného času.

Tabuľka 9. Vplyv teploty na priebeh modelovej reakcie.



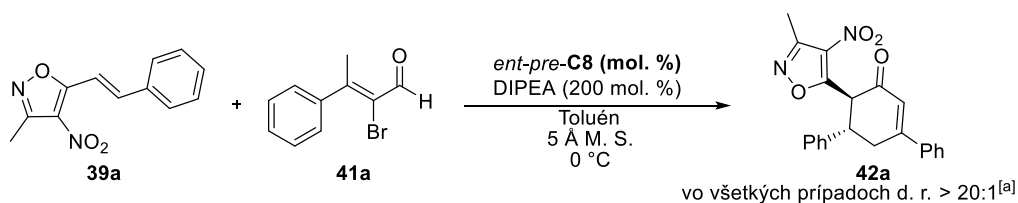
Reakcia	Teplota	Čas (h)	Výťažok (%) ^[b]	<i>Ee</i> (%) ^[c]
1	25 °C	16	91	90
2	40 °C	44	86	88
3	0 °C	50	98	93
4	–20 °C	120	92	93

^[a] Stanovený pomocou ¹H NMR analýzy surovej reakčnej smesi. ^[b] Izolovaný po stĺpcovej chromatografii.

^[c] Stanovený pomocou HPLC s použitím kolón s chirálnou stacionárnou fázou.

Ďalej bol skúmaný vplyv množstva NHC-prekursora na priebeh modelovej reakcie (Tabuľka 10). V prípade uskutočnenia modelovej reakcie s 15 a 10 mol. % NHC-prekursora *ent-pre-C8* (Reakcia 2 a 3) a reakčnej dobe 48 hodín bol získaný produkt v totožnom výťažku (97 % resp. 96 %), ako v prípade použitia 20 mol. % (Reakcia 1). V prípade použitia 5 mol. % NHC-prekursora *ent-pre-C8* a reakčnej dobe 48 hodín (Reakcia 4) bol výťažok reakcie 66 %. Predĺženie reakčnej doby na 92 hodín (Reakcia 5) viedlo k výťažku 72 % látky **42a**. Ďalšie zníženie množstva NHC-prekursoru významne znížilo rýchlosť tvorby produktu **42a** (Reakcia 6), avšak enantiomérna čistota produktu bola zachovaná.

Tabuľka 10. Vplyv množstva NHC-prekurzora na priebeh modelovej reakcie.



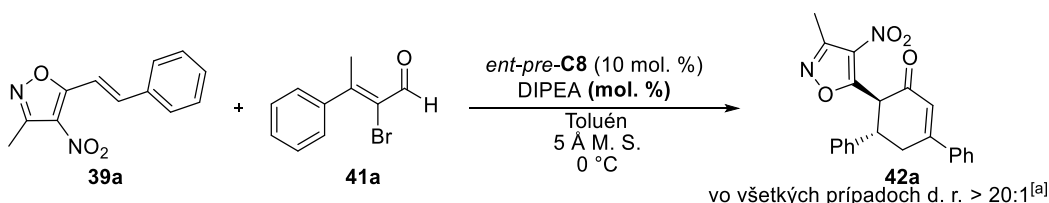
Reakcia	<i>ent-pre-C8</i> (mol. %)	Čas (h)	Výtťažok (%) ^[b]	<i>Ee</i> (%) ^[c]
1	20	50	98	93
2	15	48	97	93
3	10	48	96	93
4	5	48	66	93
5	5	92	72	93
6	2,5	92	34	93

^[a] Stanovený pomocou ¹H NMR anályzy surovej reakčnej smesi. ^[b] Izolovaný po stĺpcovej chromatografii.

^[c] Stanovený pomocou HPLC s použitím kolón s chirálnou stacionárnou fázou.

Na záver bol skúmaný vplyv množstva bázy na priebeh modelovej reakcie (Tabuľka 11). Zvýšenie množstva na 250 mol. % (Reakcia 2) pri rovnakej reakčnej dobe (48 hodín) poskytlo totožné výsledky ako v predchádzajúcom prípade (Reakcia 1). Ďalšie zníženie množstva bázy (Reakcia 3 a 4) viedlo k miernemu zníženiu výtťažku modelovej reakcie.

Tabuľka 11. Vplyv množstva bázy na priebeh modelovej reakcie.



Reakcia	DIPEA (mol. %)	Čas (h)	Výtťažok (%) ^[b]	<i>Ee</i> (%) ^[c]
1	200	48	96	93
2	250	48	96	93
3	180	48	87	93
4	160	72	94	93

^[a] Stanovený pomocou ¹H NMR anályzy surovej reakčnej smesi. ^[b] Izolovaný po stĺpcovej chromatografii.

^[c] Stanovený pomocou HPLC s použitím kolón s chirálnou stacionárnou fázou.

Týmto bola ukončená optimalizácia reakčných podmienok. Za ideálne podmienky pre študovanú organokatalytickú transformáciu bol vybraný nasledujúci systém: použitie NHC-prekurzora *ent-pre-C8* (10 mol. %), báza DIPEA (200 mol. %), toluén ako rozpúšťadlo, 5 Å molekulové sitá ako aditívum, izoxazolový substrát **93a**

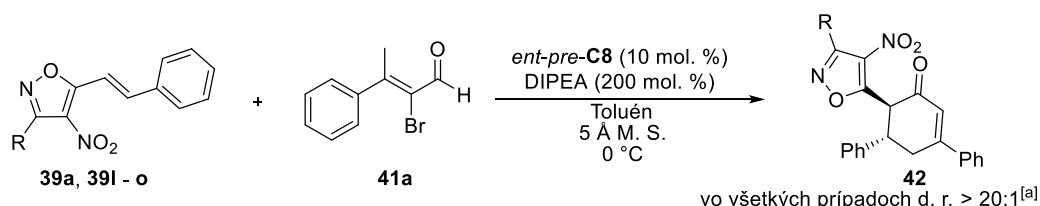
(1,0 ekv.) a enal **41a** (1,5 ekv.) za teploty 0 °C. Pozornosť sa mohla ďalej zamerať na štúdium rozsahu reakcie pri rôzne substituovaných izoxazoloch a enaloch.

4.6 Štúdium rozsahu použitia organokatalytickej reakcie

Po optimalizácii reakčných podmienok (kap. 4.5) bola pozornosť venovaná štúdiu rozsahu reakcie. Prvá časť bola zameraná na štúdium rozsahu použitia modelovej reakcie so zmenou substituentov na izoxazolovom substráte v polohe 3 (Tabuľka 12).

V prípade všetkých reakcií (Reakcia 2 – 5) bola reakčná doba oproti modelovej reakcii predĺžená na 120 hodín. V prípade ak aj nedošlo k úplnej konverzii, po 120 hodinách bola reakcia vždy odstavená a spracovaná. V prípade izoxazolu **39o** obsahujúceho pentyl v polohe 3 (Reakcia 2) bol získaný príslušný produkt **42b** s vysokou enantiomérou čistotou (94 % *ee*), zato došlo k miernemu zníženiu výťažku na 77 %. 3-Fenylizoxazol **39n** (Reakcia 3) poskytol produkt **42c** vo vysokom výťažku 91 %, avšak s nižším enantiomérom prebytkom (70 % *ee*). Pokles enantioselektivity bol taktiež pozorovaný u ďalších 3-aryl substituovaných izoxazolov **39l** a **39m**. Navyše, keď bola na fenyle prítomná elektrón-donorná skupina (**39l**, Reakcia 4), došlo k výraznému zníženiu reaktivity a výťažok príslušného cyklohexenónu bol iba 50 %. Naopak, ak fenyl obsahoval elektrón akceptornú skupinu, došlo k zvýšeniu výťažku na 86 % (Reakcia 5). Prítomnosť aromatických substituentov viedla k zníženiu enantioselektivity reakcie, čo môže byť vysvetlené tvorbou nekovalentnej π - π interakcie (π - π stacking), ktoré vznikajú medzi aromatickými časťami nachádzajúcimi sa vo východiskových látkach a v NHC-prekuzore. Vďaka zníženej reaktivite týchto substrátov boli reakcie uskutočnené aj pri 25 °C. Podľa očakávaní dochádzalo k nárastu výťažkov, ale zároveň dochádzalo aj k poklesu enantioselektivity (Tabuľka 12, hodnoty uvedené v zátvorkách).

Tabuľka 12. Štúdium rozsahu reakcie – substituovaná poloha 3 na izoxazole.



Reakcia	R	Produkt	Čas (h)	Výtťažok (%) ^[b]	Ee (%) ^[c]
1	CH ₃	42a	48 (45)	96 (97)	93 (90)
2	C ₅ H ₁₁	42b	120 (72)	77 (84)	94 (91)
3	Ph	42c	120 (45)	91 (96)	70 (63)
4	4-OMe-C ₆ H ₄	42d	120 (44)	50 (85)	73 (65)
5	4-CF ₃ -C ₆ H ₄	42e	120 (44)	86 (99)	76 (69)

^[a] Stanovený pomocou ¹H NMR analýzy surovej reakčnej smesi. ^[b] Izolovaný po stĺpcovej chromatografii.

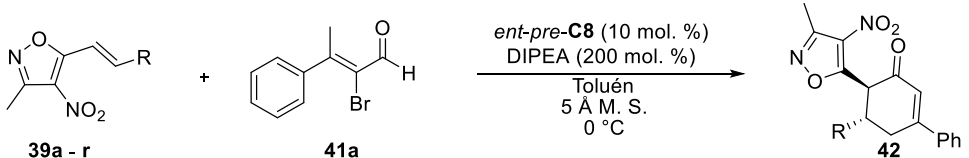
^[c] Stanovený pomocou HPLC s použitím kolón s chirálnou stacionárnou fázou. Hodnoty dosiahnuté pri teplote 25 °C sú uvedené v zátvorkách.

Ďalej bol študovaný priebeh cyklizačnej reakcie modifikáciou izoxazolu v polohe 5 (Tabuľka 13).

V prípade produktov **42f** a **42g** obsahujúcich elektrón-donorné substituenty (4-OMe a 4-Me na fenyle) (Reakcia 2 a 3) došlo k zvýšeniu reakčnej doby až na 120 hodín. Príčinou môže byť zvyšovanie elektrónovej hustoty v oblasti polarizovanej dvojitej väzby. Neúplná konverzia východiskovej látky sa výrazne prejavila vo výtťažku produktu **42f**, ktorý bol len 39 %. Vplyv na enantioselektivitu reakcie pozorovaný nebol. V prípade použitia elektrón akceptorných skupín v *para* polohe fenylu, akými sú halogény (Reakcia 4, 5 a 6), takisto trifluórmetyllová skupina (Reakcia 7) či nitro skupina (Reakcia 8) prebiehala reakcia rýchlejšie (72 až 96 hodín) vďaka odčerpávaniu elektrónov z elektrofilného okolia izoxazolu, čím došlo k zvýšeniu reaktivity. Produkty **42h**, **42i** a **42j** obsahujúce halogény boli získané vo výtťažkoch 87 až 99 %, s enantiomérou čistotou v rozmedzí 86 až 88 % *ee*. Okrem 5-styrylizoxazolov boli použité aj alifatické 5-alkenylizoxazoly (Reakcia 9, 10 a 11). Oproti 5-arylovaným produktom **42a–l** boli cyklohexenóny obsahujúce v polohe 5 alifatické substituenty získané v nižších výtťažkoch (11 až 71 %). Bol u nich pozorovaný zaujímavý vplyv sterickéj náročnosti. Najmenej stericky náročný východiskový izoxazol **39p** obsahujúci pentyl vykazoval vysokú reaktivitu (Reakcia 9). Na druhej strane, reakcia východiskového izoxazolu so stericky náročným *t*-butylom poskytla len veľmi nízky výtťažok produktu **42o** (Reakcia 11). Opačný efekt bol pozorovaný pri hodnotách enantioselektivity. Produkt obsahujúci stericky náročný *t*-butyl **42o** bol získaný ako

opticky čistá látka (99 % *ee*). Uskutočnené boli aj reakcie s ďalšími vybranými izoxazolmi (Reakcia 12, 13 a 14). Vo všetkých troch prípadoch bola reakčná doba 120 hodín. Výťažky boli veľmi dobré a dosahovali hodnoty od 90 až po 94 %. V prípade produktu **42p**, ktorý obsahoval 1-naftyl bola hodnota enantioselektivity podobná ako v prípade produktov obsahujúcich halogén (86 % *ee*). Produkt **42q** obsahujúci 2-tienyl dosahoval enantiočistotu už len 80 % *ee* a produkt **42r** obsahujúci 2-furyl len 72 % *ee*. V prípade reakcií, u ktorých výťažok produktu nedosahoval hodnotu 90 %, bola reakcia uskutočnená tiež pri 25 °C. Aj v tomto prípade došlo k očakávanému poklesu enantioselektivity a u väčšiny prípadov aj k zvýšeniu výťažku (Tabuľka 13, hodnoty uvedené v zátvorkách).

Tabuľka 13. Štúdium rozsahu reakcie – substituovaná poloha 5 na izoxazole.



vo všetkých prípadoch d. r. > 20:1^[a]

Reakcia	R	Produkt	Čas (h)	Výťažok (%) ^[b]	Ee (%) ^[c]
1	Ph	42a	48 (45)	96 (97)	93 (90)
2	4-OMe-C ₆ H ₄	42f	120 (120)	39 (63)	93 (91)
3	4-Me-C ₆ H ₄	42g	120	93	91
4	4-F-C ₆ H ₄	42h	96	99	88
5	4-Cl-C ₆ H ₄	42i	72 (42)	87 (99)	87 (84)
6	4-Br-C ₆ H ₄	42j	72	99	86
7	4-CF ₃ -C ₆ H ₄	42k	96	96	82
8	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	42l	96	99	79
9	pentyl	42m	24 (24)	69 (83)	87 (85)
10	cyklohexyl	42n	120 (120)	71 (66)	94 (92)
11	<i>terc</i> -butyl	42o	120 (120)	11 (12)	99 (97)
12	1-naftyl	42p	120	90	86
13	2-tienyl	42q	120	93	80
14	2-furyl	42r	120	94	72

^[a] Stanovený pomocou ¹H NMR analýzy surovej reakčnej smesi. ^[b] Izolovaný po stĺpcovej chromatografii.

^[c] Stanovený pomocou HPLC s použitím kolón s chirálnou stacionárnou fázou. Hodnoty dosiahnuté pri teplote 25 °C sú uvedené v zátvorkách.

Rozsah reakcie bol nakoniec skúmaný s rôznymi substituentami na β -uhlíku α -bróm enalu (Tabuľka 14). Opačný enantiomér produktu **42a** bol získaný v reakcii s opačným enantiomérom NHC-prekursoru, *pre*-C8 (Reakcia 2). Táto reakcia poskytla produkt *ent*-**42a** vo výťažku 86 % s enantioselektivitou –93 % *ee* za 40 hodín.

V prípade použitia enalu obsahujúceho aromatické jadro s elektrón-donorným substituentom (Reakcia 3) prebehla reakcia za 72 hodín s výborným výt'azkom 98 % látky **42s** a enantiomérou čistotou 93 % *ee*. Reakčná doba u reakcií obsahujúcich enaly s elektrón akceptornými substituentami na aromatickom jadre (Reakcia 4–8) bola 120 hodín. Produkty **42t** až **42w** boli získané vo výborných výt'azkoch v rozmedzí 90–99 %. Len produkt **42x** obsahujúci nitro skupinu bol získaný vo výt'azku 30 %. Enantioselektivita bola u všetkých produktov s elektrón akceptornou skupinou veľmi dobrá a pohybovala sa od 89 po 91 % *ee*. Uskutočnená bola aj reakcia s elektrónovo bohatým enalom obsahujúcim 2-naftyl (Reakcia 9). Pri reakčnej dobe 120 hodín bol získaný produkt **42y** vo výt'azku 82 % s enantiomérou prebytkom 92 % *ee*. Pri reakcii s enalom obsahujúcim alifatický substituent (Reakcia 10) nedošlo ani po 120 hodinách k tvorbe produktu **42z**. Na základe získaných výsledkov bola uskutočnená Reakcia 7 a 9 ešte raz, tentokrát pri teplote 25 °C. Produkt **42x** (Reakcia 8) sa pri zvýšení teploty nepodarilo získať vo väčšom výt'azku, keďže došlo k rýchlemu rozkladu enalu. Úspešná nebola ani príprava produktu **42z**. Reakcia neprebíhala. Dôvodom môže byť nedostatočná stabilita alifatického enalu. Produkt **42z** sa podarilo získať len v racemickej forme reakciou pri 25 °C vo výt'azku 48 %. Okrem produktu vzniklo aj 30 % neznámej látky. Pomer produkt **42z**/neznáma látka bol 2/1.

Tabuľka 14. Štúdium rozsahu reakcie – substituovaná poloha β na enale.

Reakcia	R	Produkt	Čas (h)	Výtťažok (%) ^[b]	Ee (%) ^[c]
1	Ph	42a	48 (45)	96 (97)	93 (90)
2 ^[d]	Ph	<i>ent</i> - 42a	40 (40)	86 (86)	-93 (-90)
3	4-Me-C ₆ H ₄	42s	72	98	93
4	4-F-C ₆ H ₄	42t	120	99	91
5	4-Cl-C ₆ H ₄	42u	120	98	90
6	4-Br-C ₆ H ₄	42v	120	92	90
7	4-CF ₃ -C ₆ H ₄	42w	120	90	89
8	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	42x	120 (48)	30 (26)	89 (84)
9	2-naftyl	42y	120	82	92
10 ^[e]	C ₆ H ₁₃	42z	120 (120)	n. d. (n. d.)	n. d. (n. d.)

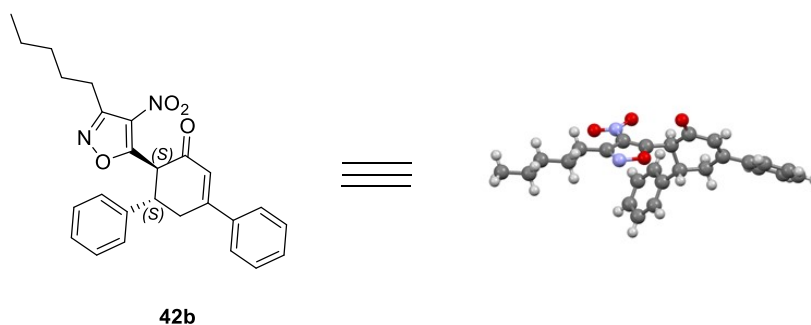
vo všetkých prípadoch d. r. > 20:1^[a]

^[a] Stanovený pomocou ¹H NMR analýzy surovej reakčnej smesi. ^[b] Izolovaný po stĺpcovej chromatografii.

^[c] Stanovený pomocou HPLC s použitím kolón s chirálnou stacionárnou fázou. ^[d] Použitý bol NHC-prekurzor *pre*-

C8. ^[e] Do reakcie boli vzaté 3,0 ekv. zmesi *E/Z* enalu **41i**. n. d. = nie je detekovaný. Hodnoty dosiahnuté pri teplote 25 °C sú uvedené v zátvorkách.

Absolútna konfigurácia produktov bola potvrdená pomocou röntgenovej štruktúrnej analýzy produktu **42b** (Obrázok 9). Produkt **42b** obsahuje dve stereogénne centrá C1 a C6 s absolútnou konfiguráciou 1*S* a 6*S*.



Obrázok 9. Stanovenie absolútnej konfigurácie.

4.7 Predpokladaný mechanizmus organokatalytickej reakcie

Na záver bol navrhnutý mechanizmus organokatalytickej reakcie (Schéma 46) v súlade s poznatkami známymi z literatúry.⁴⁹ Mechanizmus je zahájený deprotonáciou prekurzoru *N*-heterocyklického karbénu (**I**) za generovania aktívneho NHC-katalyzátoru (**II**). Nasleduje adícia aktívneho NHC-katalyzátoru na α -bróm- α,β -nenasýtený aldehyd (**III**) a postupnými krokmi dochádza k vzniku azolium dienolátového intermediátu (**IV**). Dienolátový intermediát následne vystupuje ako nukleofil, ktorý reaguje so

4-nitroizoxazolom (V) za vzniku intermediátu (VI), ktorý obsahuje prvé vzniknuté chirálne centrum. Posledným krokom je následná cyklizácia intermediátu a regenerácia NHC-katalyzátora za vzniku chirálneho cyklohexenónu (VII).

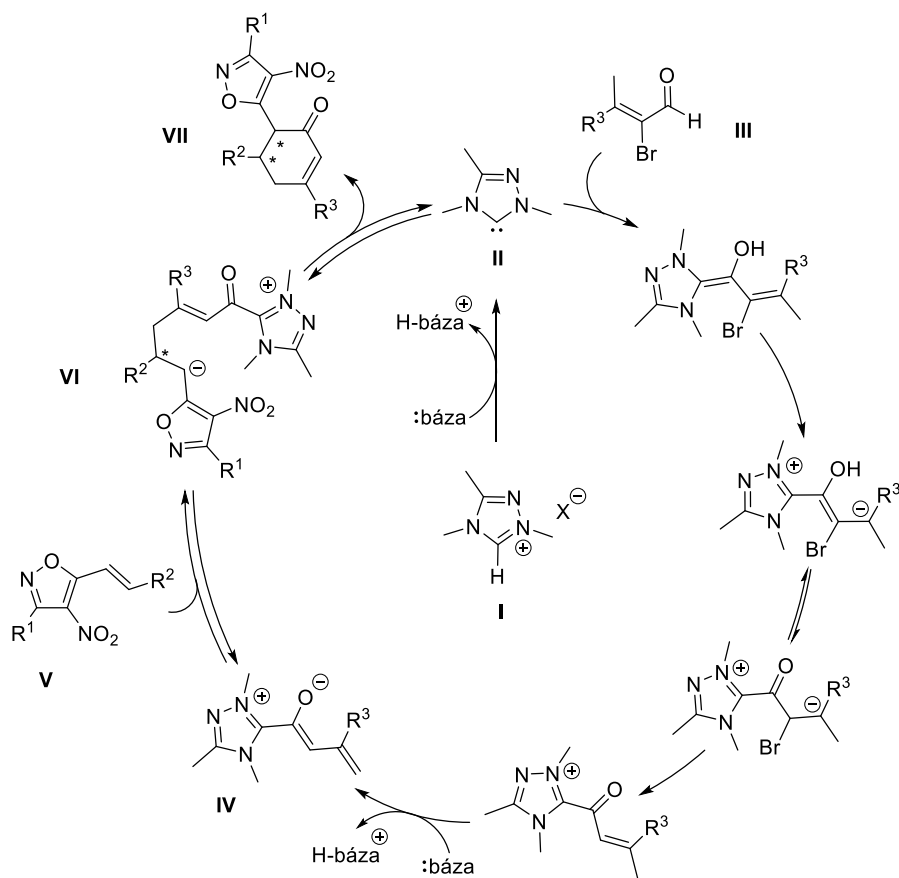


Schéma 46. Predpokladaný mechanizmus organokatalytickej reakcie.

5. Experimentálna časť

5.1 Všeobecné poznámky k experimentálnej časti

Na stanovenie čistoty produktov a sledovanie konverzie reakcií boli v rámci tejto diplomovej práce použité TLC dosky Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck) (20 × 20 cm). Následná detekcia TLC dosiek bola vykonaná pomocou UV žiarenia s použitím UV lampy CAMAG UV Cabinet 2, o vlnovej dĺžke $\lambda = 254$ nm a 366 nm. K vyvolávaniu TLC dosiek boli použité nasledujúce činidlá: AMC: pripravené rozpustením kyseliny fosfomolybdenovej (25 g) a dihydrátu síranu ceričitého (10 g) vo vodnom roztoku kyseliny sírovej (1 l; 1,2 mol · dm⁻³), ninhydrín: pripravený rozpustením ninhydrínu (0,2 g) v roztoku etanolu (100 ml; 96 %), kyseliny octovej (0,5 ml; 99 %) a vody (4,5 ml), KMnO₄: pripravené rozpustením KMnO₄ (0,75 g) vo vode (50 ml), k tomuto roztoku bol pridaný vodný roztok (50 ml H₂O) K₂CO₃ (5 g) a NaOH (0,05 g) a DNF: pripravené rozpustením 2,4-dinitrofenylhydrazínu (3g) vo vode (20 ml) a kyseline sírovej (15 ml; 96 %), k tomuto roztoku bol nakoniec pridaný etanol (50 ml; 96 %). Po vyvolaní TLC dosky v príslušnom činidle bola následné TLC doska zahriata teplovzdušnou pištoľou na teplotu 100 až 200 °C.

Na separáciu produktov pomocou stĺpcovej chromatografie bol použitý silikagél Fluka 60 (40 – 63 μm) ako stacionárna fáza.

Na odparovanie rozpúšťadiel za zníženého tlaku bola použitá rotačná vákuová odparka (RVO) Heidolph LABOROTA 4000. Produkty boli následne dosušené za zníženého tlaku (0,41 mbar) pomocou vákuovej olejovej pumpy Vacuubrand RZ 2.

Pomocou bodotávku Büchi Melting Point B-545 bola stanovovaná teplota topenia (t. t.).

Pomocou prístroja AUTOMATIC POLARIMETER Autopol III (Rudolph research, Flanders, New Jersey) bola stanovovaná špecifická optická otáčavosť ($[\alpha]_D^{25}$). Jednotlivé hodnoty špecifickej optickej otáčavosti sú uvedené v jednotkách 10⁻¹ deg · cm² · g⁻¹. Rozpúšťadlo a koncentrácia (meraná v jednotkách g/100 ml) sú uvedené u každej látky zvlášť.

K stanoveniu enantiomerného prebytku (*ee*) bola použitá chirálna HPLC analýza pomocou prístroja SHIMADZU so spektrofotometrickým detektorom SPD-M20A. Separácia enantiomérov prebiehala pomocou kolón s chirálnou stacionárnou fázou: Daicel Chiralpak® IA, Daicel Chiralpak® IC, Daicel Chiralcel® ODH, Daicel Chiralpak® IG.

Na charakterizáciu produktov bola využitá technika nukleárnej magnetickej rezonancie (NMR) za použitia prístroja Bruker AVANCE III HD 400. ^1H spektrá boli merané pri frekvencii 400,13 MHz, ^{13}C spektrá boli merané pri frekvencii 100,61 MHz a ^{19}F spektrá boli merané pri frekvencii 376,50 MHz. Chemické posuny (δ) boli referencované voči reziduálnym protónom použitého deuterovaného rozpúšťadla: chloroform-*d* (^1H : $\delta_{\text{H}} = 7,26$ ppm; ^{13}C : $\delta_{\text{C}} = 77,00$ ppm), DMSO-*d*₆ (^1H : $\delta_{\text{H}} = 2,50$ ppm; ^{13}C : $\delta_{\text{C}} = 39,50$ ppm), metanol-*d*₄ (^1H : $\delta_{\text{H}} = 3,31$ ppm; ^{13}C : $\delta_{\text{C}} = 49,00$ ppm) a acetón-*d*₆ (^1H : $\delta_{\text{H}} = 2,05$ ppm; ^{13}C : $\delta_{\text{C}} = 29,84$ a $206,26$ ppm).

K meraniu spektier infračervenej spektroskopie (IČ) bol použitý prístroj Nicolet Avatar 370 FTIR. Meranie produktov prebiehalo pomocou metódy difúznej reflektancie (DRIFT) v bromide draselnom. U každej látky sú vlnočty (ν) uvedené v cm^{-1} .

Prístroj LCQ Fleet bol použitý na stanovenie molekulovej hmotnosti (pre nízke rozlíšenie) pomocou hmotnostnej spektrometrie (MS). Stanovenie molekulovej hmotnosti s vysokým rozlíšením (HRMS) bolo robené pomocou prístroja Q-TOP COMPACT BRUKER. Vzorky boli pre oba typy meraní zavedené v metanole, za použitia ESI ionizácie.

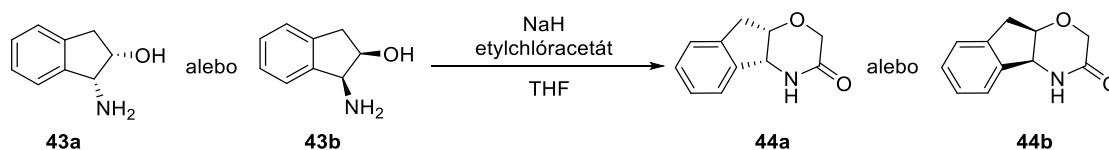
Rozpúšťadlá použité pre prípravu mobilných fáz pre separáciu pomocou stĺpcovej chromatografie boli pred použitím dočistené destiláciou a boli zakúpené v p.a. kvalite u firiem Penta a Lach-Ner, s. r. o.

Ďalšie rozpúšťadlá, použité v reakciách, boli zakúpené u firiem Lab-Scan analytical sciences, s. r. o., Acros Organics a Sigma-Aldrich, s. r. o.

Použité činidlá a východiskové látky sú komerčne dostupné a boli zakúpené u firiem: Fluorochem, Sigma-Aldrich, s. r. o., Fluka, Katchem spol. s r. o., Lach-Ner s. r. o., Alfa Aesar, Lachema, Penta, Strem a TCI.

5.2 Príprava NHC-prekurzorov

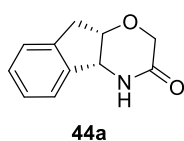
Všeobecný postup A: príprava aminoindanónu



Aminoindanóny boli pripravené podľa modifikovaného postupu uvedeného v literatúre.⁵⁰

Do banky pod argónovou atmosférou obsahujúcej bezvodý THF (230 ml na 23,5 mmol príslušného *cis*-1-amino-2-indanolu) bol pridaný NaH (1,3 ekv.; 60 % v minerálnom oleji) pri teplote miestnosti. Zmes bola následne po dobu 30 min miešaná pri teplote $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$. Následne bol po kvapkách pridaný roztok (2 dávky v rozmedzí 30 minút) príslušného *cis*-1-amino-2-indanolu (1,0 ekv.) v bezvodom THF (70 ml na 23,5 mmol príslušného *cis*-1-amino-2-indanolu). Potom bola reakčná zmes zahriata na teplotu $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ a pri tejto teplote miešaná po dobu 40 min. Po vychladnutí reakčnej zmesi na teplotu $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ bol po kvapkách (po dobu 10 minút) pridaný etylchlóracetát (1,02 ekv.). Po pridaní etylchlóracetátu bola reakčná miešaná pri teplote miestnosti po dobu 30 min. Následne bola zahrievaná na teplotu $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 1 h. Po vychladnutí na teplotu miestnosti bola reakcia ukončená pomalým pridaním vodného roztoku NaCl (30 ml na 23,5 mmol príslušného *cis*-1-amino-2-indanolu). Nízko vriace rozpúšťadlá boli odparené na RVO. Vzniknutá suspenzia bola nariadená vodným roztokom NaCl (100 ml na 23,5 mmol príslušného *cis*-1-amino-2-indanolu) a premytá EtOAc (4 \times 150 ml). Spojené organické fázy boli predsušené nad bezvodým MgSO_4 . Sušidlo bolo odfiltrované a filtrát bol odparený pomocou RVO. K vzniknutej pevnej zmesi bol pridaný hexán (250 ml na 23,5 mmol príslušného *cis*-1-amino-2-indanolu) a zmes bola zahrievaná na teplotu $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 2 h. Následne sa zmes nechala vychladnúť na teplotu miestnosti a vzniknutý pevný produkt bol prefiltrovaný pomocou frity (S3). Výsledný produkt bol dosušený za zníženého tlaku.

(4a*R*,9a*S*)-4,4a,9,9a-Tetrahydroindeno[2,1-*b*][1,4]oxazin-3(2*H*)-ón (44a)

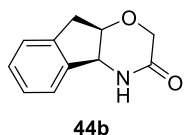


Látka **44a** bola pripravovaná podľa všeobecného postupu A, v reakcii s (1*R*,2*S*)-(+)-*cis*-1-amino-2-indanolom (3,50 g; 23,5 mmol; 1,0 ekv.).

Týmto postupom bol získaný produkt **44a** vo forme sivohnedej pevnej látky (3,10 g; 70 %). Namerané dáta odpovedajú hodnotám uvedeným v literatúre.⁵⁰

T. t. = 184,5 °C (lit.,⁵⁰ t.t. = 180 – 183 °C); $[\alpha]_D^{25} = -27,1$ ($c = 1,13$; MeOH); **¹H NMR** (400 MHz, Acetón-*d*₆) $\delta_H = 8,08$ (br s, 1H); 7,51 – 7,44 (m, 1H); 7,29 – 7,21 (m, 3H); 4,82 (t, $J = 3,9$ Hz, 1H); 4,56 (t, $J = 4,6$ Hz, 1H); 4,05 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H); 3,90 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H); 3,23 (dd, $J = 16,8$; 4,9 Hz, 1H); 2,97 (d, $J = 16,7$ Hz, 1H) ppm; **MS (ESI+)**: pre C₁₁H₁₂NO₂ [M+H]⁺ m/z : vypočítané: 190,1; nájdené: 190,1.

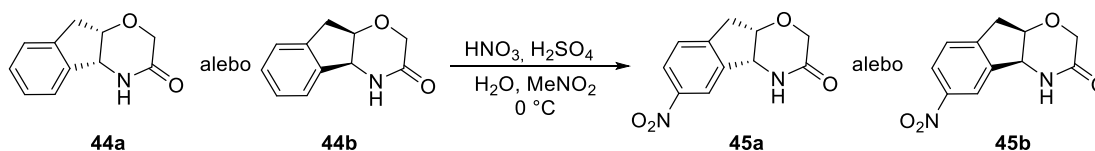
(4aS,9aR)-4,4a,9,9a-Tetrahydroindeno[2,1-b][1,4]oxazin-3(2H)-ón (44b)



Látka **44b** bola pripravovaná podľa všeobecného postupu A, v reakcii s (1*S*,2*R*)-(1)-*cis*-1-amino-2-indanolom (3,50 g; 23,5 mmol; 1,0 ekv.). Týmto postupom bol získaný produkt **44b** vo forme sivohnedej pevnej látky (2,50 g; 56 %). Namerané dáta odpovedajú hodnotám uvedeným v literatúre.⁵⁵

T. t. = 188,5 °C (lit.,⁵⁵ t.t. = 198 – 200 °C); $[\alpha]_D^{25} = +38,4$ ($c = 1,02$; acetón); **¹H NMR** (400 MHz, Chloroform-*d*) $\delta_H = 7,33$ – 7,27 (m, 4H); 7,20 (br s, 1H); 4,78 (t, $J = 4,0$ Hz, 1H); 4,54 (t, $J = 4,3$ Hz, 1H); 4,16 (s, 2H); 3,22 (dd, $J = 16,8$; 4,8 Hz, 1H); 3,10 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H) ppm; **HRMS (ESI+)**: pre C₁₁H₁₁NNaO₂ [M+Na]⁺ m/z : vypočítané: 212,0687; nájdené: 212,0683.

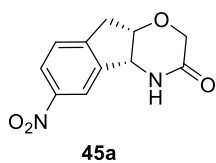
Všeobecný postup B: nitrácia aminoindanónového skeletu



Nitrované aminoindanóny boli pripravené podľa modifikovaného postupu uvedeného v literatúre.⁵²

Nitračná zmes: do pripraveného roztoku HNO₃ (1,1 ekv.; 65 %) a vody (1,6 ml na 7,93 mmol aminoindanónu) chladeného na 0 °C bola za stáleho miešania pridaná H₂SO₄ (10,0 ml na 7,93 mmol aminoindanónu; 96 %). Nitračná zmes bola následne po kvapkách pridaná k miešanej suspenzii príslušného aminoindanónu (1,0 ekv.) v MeNO₂ (14,0 ml na 7,93 mmol aminoindanónu) pri 0 °C. Pri tejto teplote bola reakčná zmes miešaná po dobu 2 hodín. Reakcia bola ukončená naliatím reakčnej zmesi na zmes ľadu a vody (približne 200 ml na 7,93 mmol aminoindanónu). Vzniknutá pevná látka bola prefiltrovaná pomocou frity (S3) a premytá vodou (40 ml) a EtOAc (20 ml). Výsledný produkt bol dosušený za zníženého tlaku.

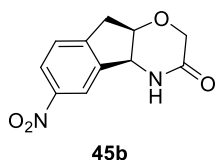
(4aR,9aS)-6-Nitro-4,4a,9,9a-tetrahydroindeno[2,1-b][1,4]oxazin-3(2H)-ón (45a)



Látka **45a** bola pripravovaná podľa všeobecného postupu B, v reakcii s **44a** (1,50 g; 7,93 mmol; 1,0 ekv.). Týmto postupom bol získaný produkt **45a** vo forme bielej pevnej látky (1,07 g; 58 %). Namerané dáta odpovedajú hodnotám uvedeným v literatúre.⁵²

T. t. = 263,4 °C (lit.,⁵² t.t. = 240 °C); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +30,8$ ($c = 0,26$; MeOH); **¹H NMR** (400 MHz, Acetón-*d*₆) $\delta_{\text{H}} = 8,37$ (s, 1H); 8,17 (dd, $J = 8,3$; 2,2 Hz, 1H); 8,09 (br s, 1H); 7,58 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H); 4,98 (t, $J = 3,7$ Hz, 1H); 4,70 (t, $J = 4,5$ Hz, 1H); 4,10 (d, $J = 16,3$ Hz, 1H); 3,94 (d, $J = 16,3$ Hz, 1H); 3,39 (dd, $J = 17,6$; 4,8 Hz, 1H); 3,12 (d, $J = 17,6$ Hz, 1H) ppm; **HRMS (ESI+)**: pre C₁₁H₁₁N₂O₄ [M+H]⁺ m/z : vypočítané: 235,0719; nájdené: 235,0717.

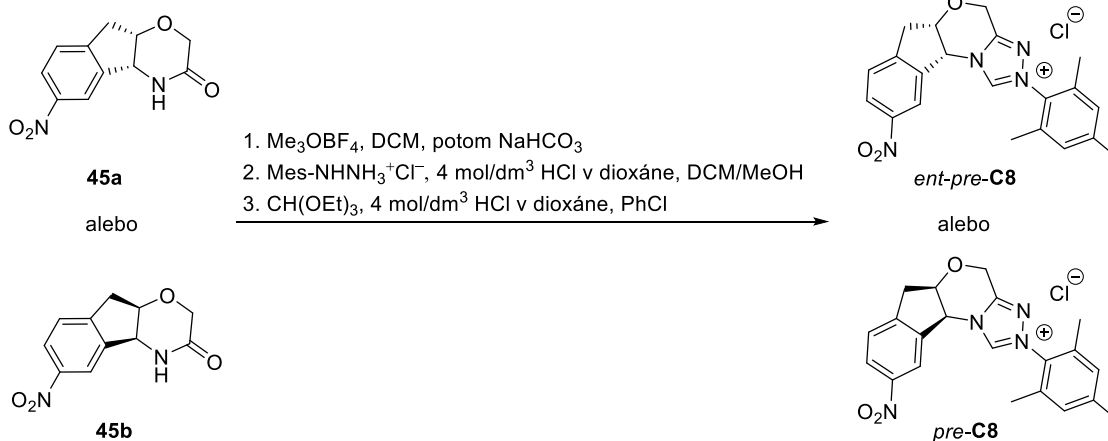
(4aS,9aR)-6-Nitro-4,4a,9,9a-tetrahydroindeno[2,1-b][1,4]oxazin-3(2H)-ón (45b)



Látka **45b** bola pripravovaná podľa všeobecného postupu B, v reakcii s **44b** (1,50 g; 7,93 mmol; 1,0 ekv.). Týmto postupom bol získaný produkt **45b** vo forme bielej pevnej látky (0,94 g; 50 %).

T. t. = 264,9 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -31,6$ ($c = 0,29$; MeOH); **¹H NMR** (400 MHz, Acetón-*d*₆) $\delta_{\text{H}} = 8,37$ (s, 1H); 8,17 (dd, $J = 8,3$; 2,1 Hz, 1H); 8,10 (br s, 1H); 7,57 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H); 4,98 (t, $J = 4,0$ Hz, 1H); 4,70 (t, $J = 4,5$ Hz, 1H); 4,11 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H); 3,94 (d, $J = 16,3$ Hz, 1H); 3,39 (dd, $J = 17,6$; 4,0 Hz, 1H); 3,12 (d, $J = 17,6$ Hz, 1H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, Acetón-*d*₆) $\delta_{\text{C}} = 168,1$; 149,1; 148,8; 145,5; 126,9; 124,2; 120,3; 77,5; 67,3; 59,2; 38,5 ppm; **IČ (KBr)**: $\nu = 3255$, 3140, 3126, 3103, 3074, 3047, 2947, 2931, 2908, 2895, 2825, 1822, 1699, 1662, 1593, 1514, 1483, 1435, 1414, 1350, 1336, 1298, 1273, 1257, 1232, 1209, 1180, 1161, 1109, 1065, 1039, 1020; **HRMS (ESI-)**: pre C₁₁H₉N₂O₄ [M-H]⁻ m/z : vypočítané: 233,0562; nájdené: 233,0566.

Všeobecný postup C: príprava triazóliových katalyzátorov

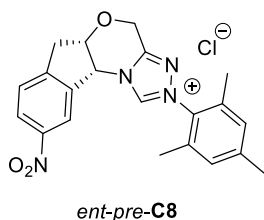


Triazóliové katalyzátory boli pripravené podľa modifikovaného postupu uvedeného v literatúre.⁵⁴

K miešanému roztoku látky **45a** resp. **45b** (1,0 ekv.) v bezvodom DCM (26 ml na 4,18 mmol **45a** resp. **45b**) pod argónovou atmosférou bolo pridané Meerweinovo činidlo (1,2 ekv.) pri teplote miestnosti. Reakčná zmes bola miešaná pri tejto teplote cez noc do úplnej konverzie východiskovej látky **45a** resp. **45b** (konverzia bola kontrolovaná pomocou ^1H NMR reakčnej zmesi). Reakcia bola ukončená pomalým pridaním (v priebehu 5 minút, vývoj plynu) nasýteného vodného roztoku NaHCO_3 (21 ml na 4,18 mmol **45a** resp. **45b**). Následne bola reakčná zmes miešaná pri teplote miestnosti po dobu 3 hodín. Organická fáza bola oddelená a vodná fáza bola premytá DCM (3×25 ml). Spojené organické fázy boli pedsušené nad bezvodým MgSO_4 . Sušidlo bolo odfiltrované a filtrát bol odparený pomocou RVO. K roztoku pripraveného medziproduktu (1,0 ekv.) a mezitylhydrazín hydrochloridu (1,0 ekv.) v DCM/MeOH (1:1, v/v; 20 ml na 4,18 mmol **45a** resp. **45b**) bola pri teplote miestnosti po kvapkách pridaná HCl v dioxáne (4 mol/dm^3 ; 0,1 ekv.). Potom bola reakčná zmes zahrievaná na teplotu $60 \text{ }^\circ\text{C}$ po dobu 18 h. Konverzia bola kontrolovaná pomocou ^1H NMR. Po vymiznutí vzniknutého medziproduktu bola reakčná zmes ochladená na teplotu miestnosti a zakoncentrovaná pomocou RVO. Vzniknutý medziprodukt bol priamo použitý bez ďalšieho čistenia. K roztoku tohto medziproduktu v PhCl (10 ml na 4,18 mmol **45a** resp. **45b**) bol pridaný trietylorthoformát (10,0 ekv.) a HCl v dioxáne (4 mol/dm^3 ; 1,0 ekv.). Reakčná zmes bola zahrievaná na teplotu $130 \text{ }^\circ\text{C}$ po dobu 30 minút. Následne bola reakčná zmes vychladnutá na teplotu miestnosti a zakoncentrovaná pomocou RVO. Surový produkt bol dočistený pomocou stĺpcovej

chromatografie s mobilnou fázou DCM/MeOH s gradientom polarity 15:1 – 10:1. Výsledný produkt bol dosušený za zníženého tlaku.

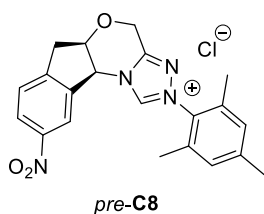
(5a*S*,10b*R*)-2-Mezityl-9-nitro-5a,10b-dihydro-4*H*,6*H*-indeno[2,1-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-2-ium chlorid (*ent-pre-C8*)



Látka *ent-pre-C8* bola pripravovaná podľa všeobecného postupu C reakciou s **45a** (0,98 g; 4,18 mmol; 1,0 ekv.). Týmto postupom bol získaný produkt *ent-pre-C8* vo forme sivobielej pevnej látky (0,76 g; 64 %). Namerané dáta odpovedajú hodnotám uvedeným v literatúre.⁵⁴

T. t. = 210 °C (lit.,⁵⁴ t.t. = 207 – 209 °C); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -158,2$ ($c = 1,01$; CHCl₃); **¹H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*₆) $\delta_{\text{H}} = 11,38$ (s, 1H); 8,51 (s, 1H); 8,29 (dd, $J = 8,3$; 1,7 Hz, 1H); 7,73 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 7,22 (s, 2H); 6,25 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H); 5,27 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H); 5,12 – 5,04 (m, 2H); 3,63 (dd, $J = 18,0$, 4,8 Hz, 1H); 3,31 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H); 2,37 (s, 3H); 2,15 (s, 6H) ppm; **HRMS (ESI+)**: pre C₂₁H₂₁N₄O₃ [M–Cl]⁺ m/z : vypočítané: 377,1608; nájdené: 377,1607.

(5a*R*,10b*S*)-2-Mezityl-9-nitro-5a,10b-dihydro-4*H*,6*H*-indeno[2,1-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-2-ium chlorid (*pre-C8*)



Látka *pre-C8* bola pripravovaná podľa všeobecného postupu C reakciou s **45b** (0,70 g; 2,99 mmol; 1,0 ekv.). Týmto postupom bol získaný produkt *pre-C8* vo forme sivobielej pevnej látky (0,25 g; 20 %). Namerané dáta odpovedajú hodnotám uvedeným v literatúre.⁴⁹

T. t. = 204 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +166,3$ ($c = 1,04$; CHCl₃); **¹H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*₆) $\delta_{\text{H}} = 11,60$ (s, 1H); 8,54 (s, 1H); 8,28 (dd, $J = 8,3$; 1,9 Hz, 1H); 7,73 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 7,21 (s, 2H); 6,30 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H); 5,27 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H); 5,09 (dd, $J = 12,6$; 9,2 Hz, 2H); 3,64 (dd, $J = 17,9$; 4,8 Hz, 1H); 3,30 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H); 2,37 (s, 3H); 2,16 (s, 6H) ppm; **HRMS (ESI+)**: pre C₂₁H₂₁N₄O₃ [M–Cl]⁺ m/z : vypočítané: 377,1608; nájdené: 377,1610.

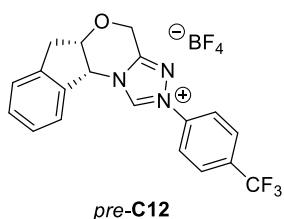
Všeobecný postup D: príprava triazóliových katalyzátorov



Triazóliové katalyzátory boli pripravené podľa modifikovaného postupu uvedeného v literatúre.⁵¹

K roztoku **44a** (1,0 ekv.) v bezvodom DCM (15 ml na 2,64 mmol **44a**) bolo pod argónovou atmosférou pridané Meerweinovo činidlo (1,0 ekv.). Reakčná zmes bola miešaná pri teplote miestnosti po dobu uvedenú pri jednotlivých produktoch. Konverzia východiskovej látky **44a** bola sledovaná pomocou ¹H NMR. Následne bol pridaný príslušný hydrazín (1,0 ekv.) a reakčná zmes bola miešaná pri teplote miestnosti po dobu uvedenú u jednotlivých produktov. Konverzia východiskových medziproduktov bola sledovaná pomocou ¹H NMR. Po vymiznutí východiskového medziproduktu bola reakčná zmes zakoncentrovaná pomocou RVO. Takto pripravený medziprodukt bol rozpustený v PhCl (25 ml na 2,64 mmol **44a**) a v jednej dávke bol pridaný trietylortoformát (2,5 ekv.). Reakčná zmes bola následne zahrievaná pri teplote 130 °C do vymiznutia východiskového medziproduktu (NMR kontrola, čas je uvedený u jednotlivých produktov). Ak nebola dosiahnutá plná konverzia východiskového medziproduktu, opäť bol pridaný trietylortoformát (2,5 ekv.) a reakčná zmes bola zahrievaná do vymiznutia východiskového medziproduktu (NMR kontrola). Potom bola reakčná zmes ochladená na teplotu miestnosti a zakoncentrovaná pomocou RVO. Surový produkt bol dočistený pomocou stĺpcovej chromatografie s mobilnou fázou DCM/acetón. Výsledný produkt bol dosušený za zníženého tlaku.

(5a*S*,10b*R*)-2-(4-(Trifluórmetyl)fenyl)-5a,10b-dihydro-4*H*,6*H*-indeno[2,1-*b*][1,2,4]triazolo[4,3-*d*][1,4]oxazin-2-ium tetrafluórborát (*pre*-C12)

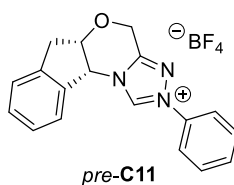


Látka *pre*-C12 bola pripravovaná podľa všeobecného postupu D reakciou 4-(trifluórmetyl)fenyl hydrazínu (0,47 g; 2,64 mmol; 1,0 ekv.). Po pridaní Meerweinovho činidla bola reakčná zmes miešaná 2 h. Po pridaní hydrazínu bola reakčná zmes miešaná 15 h. Po pridaní prvej dávky trietylortoformátu bola reakčná zmes zahrievaná 10 h. Po pridaní druhej dávky trietylortoformátu bola reakčná zmes zahrievaná 14 h. Surový produkt bol dočistený pomocou stĺpcovej chromatografie

s použitím mobilnej fázy: DCM/acetón - 3:1. Týmto postupom bol získaný produkt *pre-C12* vo forme hnedej pevnej látky (0,36 g; 31 %). Namerané dáta odpovedajú hodnotám uvedeným v literatúre.⁶⁶

T. t. = 227,4 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -181,4$ ($c = 1,02$; CH₃CN); **¹H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*₆) $\delta_{\text{H}} = 11,62$ (s, 1H); 8,24 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H); 8,18 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,77 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,45 – 7,32 (m, 3H); 6,04 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H); 5,35 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H); 5,12 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H); 4,94 (t, $J = 4,5$ Hz, 1H); 3,47 (dd, $J = 17,0$; 5,0 Hz, 1H); 3,17 (d, $J = 17,0$ Hz, 1H) ppm; **¹⁹F NMR** (376 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta_{\text{F}} = -61,21$ (s, 3F); $-148,25 - -148,34$ (m, BF₄⁻) ppm; **HRMS (ESI+)**: pre C₁₉H₁₅F₃N₃O [M-BF₄]⁺ m/z : vypočítané: 358,1162; nájdené: 358,1160.

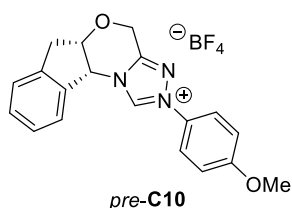
(5a*S*,10b*R*)-2-Fenyl-5a,10b-dihydro-4*H*,6*H*-indeno[2,1-*b*][1,2,4]triazolo[4,3-*d*][1,4]oxazin-2-ium tetrafluórborát (*pre-C11*)



Látka *pre-C11* bola pripravovaná podľa všeobecného postupu D reakciou fenylylhydrazínu (0,26 ml; 2,64 mmol; 1,0 ekv.). Po pridaní Meerweinovho činidla bola reakčná zmes miešaná 2 h. Po pridaní hydrazínu bola reakčná zmes miešaná 1 h. Po pridaní prvej dávky trietylortofomátu bola reakčná zmes zahrievaná 10 h. Po pridaní druhej dávky trietylortofomátu bola reakčná zmes zahrievaná 14 h. Surový produkt bol dočistený pomocou stĺpcovej chromatografie s použitím mobilnej fázy: DCM/acetón - 7:1. Týmto postupom bol získaný produkt *pre-C11* vo forme hnedej pevnej látky (0,15 g; 16 %). Namerané dáta odpovedajú hodnotám uvedeným v literatúre.⁵¹

T. t. = 86,6 °C (lit.,⁵¹ t.t. = 203 – 206 °C); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -170,0$ ($c = 1,05$; CH₃CN); **¹H NMR** (400 MHz, Chloroform-*d*) $\delta_{\text{H}} = 10,71$ (s, 1H); 7,94 – 7,90 (m, 2H); 7,59 – 7,54 (m, 1H); 7,51 – 7,46 (m, 3H); 7,38 – 7,34 (m, 2H); 7,33 – 7,29 (m, 1H); 6,02 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H); 5,06 (d, $J = 2,3$ Hz, 2H); 5,00 – 4,94 (m, 1H); 3,19 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H) ppm; **¹⁹F NMR** (376 MHz, Chloroform-*d*): $\delta_{\text{F}} = -151,21 - -151,31$ (m, BF₄⁻) ppm; **HRMS (ESI+)**: pre C₁₈H₁₆N₃O [M-BF₄]⁺ m/z : vypočítané: 290,1288; nájdené: 290,1287.

(5a*S*,10b*R*)-2-(4-Metoxyfenyl)-5a,10b-dihydro-4*H*,6*H*-indeno[2,1-*b*][1,2,4]triazolo[4,3-*d*][1,4]oxazin-2-ium tetrafluórborát (*pre-C10*)

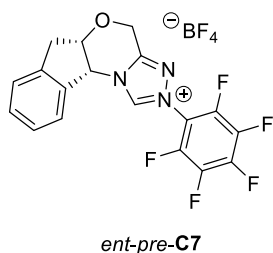


Látka *pre-C10* bola pripravovaná podľa všeobecného postupu D reakciou 4-metoxyfenylhydrazínu⁶⁷ (0,37 g; 2,64 mmol; 1,0 ekv.). Po pridaní Meerweinovho činidla bola reakčná zmes

miešaná 19 h. Po pridaní hydrazínu bola reakčná zmes miešaná 2 h. Trietylortoformát (5,0 ekv.) bol pridaný len v jednej dávke a reakčná zmes bola zahrievaná 15 h. Surový produkt bol dočistený pomocou stĺpcovej chromatografie s použitím mobilnej fázy: DCM/acetón - 3:1. Týmto postupom bol získaný produkt *pre-C10* vo forme hnejkej pevnej látky (0,53 g; 49 %). Namerané dáta odpovedajú hodnotám uvedeným v literatúre.⁵¹

T. t. = 207,5 °C (lit.,⁵¹ t.t. = 197 – 200 °C); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -198,6$ ($c = 1,07$; CH₃CN); **¹H NMR** (400 MHz, Chloroform-*d*) $\delta_{\text{H}} = 10,58$ (s, 1H); 7,86 – 7,80 (m, 2H); 7,58 – 7,53 (m, 1H); 7,38 – 7,33 (m, 2H); 7,32 – 7,28 (m, 1H); 6,96 – 6,91 (m, 2H); 5,97 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H); 5,04 (s, 2H); 4,95 (dt, $J = 5,9; 2,9$ Hz, 1H); 3,82 (s, 3H); 3,18 (s, 2H) ppm; **¹⁹F NMR** (376 MHz, Chloroform-*d*): $\delta_{\text{F}} = -150,87 - -151,01$ (m, BF₄⁻) ppm; **HRMS (ESI+)**: pre C₁₉H₁₈N₃O₂ [M-BF₄]⁺ m/z : vypočítané: 320,1394; nájdené: 320,1394.

**(5a*S*,10b*R*)-2-(Perfluórfenyl)-5a,10b-dihydro-4*H*,6*H*-indeno[2,1-
b][1,2,4]triazolo[4,3-*d*][1,4]oxazin-2-ium tetrafluórborát (*ent-pre-C7*)**

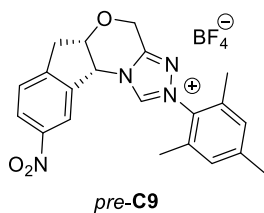


Látka *ent-pre-C7* bola pripravovaná podľa modifikovaného postupu D reakciou (pentafluórfenyl) hydrazínu (0,52 g; 2,64 mmol; 1,0 ekv.). Po pridaní Meerweinovho činidla bola reakčná zmes miešaná 5 h. Po pridaní hydrazínu bola reakčná zmes miešaná 2 h. Po pridaní prvej dávky trietylortoformátu bola reakčná zmes zahrievaná 15 h. Po pridaní druhej dávky trietylortoformátu bola reakčná zmes zahrievaná 21 h. Po vymiznutí medziproduktu (v poslednom kroku sekvencie) bola reakčná zmes ochladená na teplotu miestnosti. Následne bol pridaný toluén (25 ml na 2,64 mmol **44a**) a zmes bola miešaná po dobu 20 minút. Vzniknutá zrazenina bola filtrovaná pomocou frity (S4). Získaná pevná látka bola premytá s toluénom (100 ml na 2,64 mmol **44a**) a hexánom (100 ml na 2,64 mmol **44a**). Produkt bol dosušený za zníženého tlaku. Týmto postupom bol získaný produkt *ent-pre-C7* vo forme hnejkej pevnej látky (0,69 g; 56 %). Namerané dáta odpovedajú hodnotám uvedeným v literatúre.⁵¹

T. t. = 230,3 °C (lit.,⁵¹ t.t. = 222 – 226 °C); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -112,2$ ($c = 1,11$; CH₃CN); **¹H NMR** (400 MHz, Acetón-*d*₆) $\delta_{\text{H}} = 11,14$ (s, 1H); 7,63 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H); 7,48 – 7,39 (m, 2H); 7,34 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H); 6,34 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H);

5,40 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H); 5,26 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H); 5,20 (t, $J = 4,4$ Hz, 1H); 3,56 (dd, $J = 17,2; 5,0$ Hz, 1H); 3,29 (d, $J = 17,2$ Hz, 1H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, Acetón- d_6): $\delta_{\text{F}} = -146,57 - -146,72$ (m, 2F); $-149,98$ (tt, $J = 21,2; 4,0$ Hz, 1F); $-151,70 - -151,39$ (m, BF_4^-); $-161,86 - -162,10$ (m, 2F) ppm; **HRMS (ESI+)**: pre $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}-\text{BF}_4]^+$ m/z : vypočítané: 380,0817; nájdené: 380,0821.

(5a*S*,10b*R*)-2-Mezityl-9-nitro-5a,10b-dihydro-4*H*,6*H*-indeno[2,1-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-2-ium tetrafluórborát (*pre-C9*)

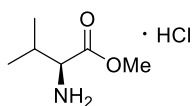


Látka *pre-C9* bola pripravovaná podľa modifikovaného postupu uvedeného v literatúre.⁵³

K roztoku látky **45a** (0,5 g; 2,14 mmol; 1,0 ekv.) v bezvodom DCM (15 ml) pod argónovou atmosférou bolo pridané Meerweinovo činidlo (0,38 g; 2,56 mmol; 1,2 ekv.). Reakčná zmes bola miešaná pri teplote miestnosti po dobu 21 h. Konverzia východiskovej látky **45a** bola sledovaná pomocou ^1H NMR. Po jej vymiznutí bol pridaný čerstvo pripravený mezitylhydrazín⁶⁸ (0,48 g; 3,20 mmol; 1,5 ekv.) a zmes bola miešaná pri teplote miestnosti 2 hodiny. Konverzia medziproduktu bola kontrolovaná pomocou ^1H NMR. Po vymiznutí medziproduktu bolo rozpúšťadlo odparené pomocou RVO. Získaný surový medziprodukt bol rozpustený v PhCl (20 ml) a bol pridaný trietylortoformát (3,6 ml; 21,4 mmol; 10,0 ekv.). Reakčná zmes bola zahrievaná na teplotu 110 °C po dobu 1 h. Následne bola reakčná zmes ochladená na teplotu miestnosti a rozpúšťadlo bolo odparené pomocou RVO. Surový produkt bol dočistený pomocou stĺpcovej chromatografie s mobilnou fázou DCM/acetón s gradientom polarizácie 10:1 – 3:1. Výsledný produkt bol dosušený za zníženého tlaku. Týmto postupom bol získaný produkt *pre-C9* vo forme oranžovej pevnej látky (0,44 g; 44 %). Namerané dáta odpovedajú hodnotám uvedeným v literatúre.⁵³

T. t. = 180 °C (lit.,⁶⁹ t.t. = 289,1 °C); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -96,9$ ($c = 1,15$; CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta_{\text{H}} = 11,27$ (s, 1H); 8,49 (s, 1H); 8,29 (dd, $J = 8,4; 1,8$ Hz, 1H); 7,73 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 7,22 (s, 2H); 6,22 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H); 5,27 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H); 5,07 (dd, $J = 12,6; 9,5$ Hz, 2H); 3,62 (dd, $J = 17,9; 4,8$ Hz, 1H); 3,31 (d, $J = 17,9$ Hz, 1H); 2,38 (s, 3H); 2,15 (s, 6H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6): $\delta_{\text{F}} = -148,25 - -148,32$ (m, BF_4^-) ppm; **HRMS (ESI+)**: pre $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}-\text{BF}_4]^+$ m/z : vypočítané: 377,1608; nájdené: 377,1606.

L-Valín metylester hydrochlorid (47)



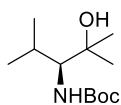
47

Látka **47** bola pripravovaná podľa modifikovaného postupu uvedeného v literatúre.⁵⁵

K suspenzii L-valínu (**46**) (5,0 g; 42,7 mmol; 1,0 ekv.) v bezvodom MeOH (50 ml) bol pri 0 °C po kvapkách pridaný tionylchlorid (9,3 ml; 128,0 mmol; 3,0 ekv.). Reakčná zmes bola miešaná pri teplote miestnosti 22 hodín. Zmes bola následne zahustená pomocou RVO. Surový produkt bol premytý na frite (S3) s Et₂O (100 ml). Týmto postupom bol získaný produkt **47** vo forme hygroskopickej bielej pevnej látky (6,94 g; 97 %). Namerané dáta odpovedajú hodnotám uvedeným v literatúre.⁵⁵

T. t. = 154,1 °C (lit.,⁵⁵ t.t. = 164 – 165 °C); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +23,0$ ($c = 1,24$; MeOH); ¹H NMR (400 MHz, D₂O) $\delta_{\text{H}} = 4,06$ (t, $J = 3,8$ Hz, 1H); 3,87 (d, $J = 1,3$ Hz, 3H); 2,43 – 2,31 (m, 1H); 1,09 – 1,01 (m, 6H) ppm; MS (ESI+): pre C₆H₁₄NO₂ [M–HCl+H]⁺ m/z : vypočítané: 132,1; nájdené: 132,2.

Terc-butyl (S)-(2-hydroxy-2,4-dimethylpentán-3-yl)karbamát (48)



48

Látka **48** bola pripravovaná podľa modifikovaného postupu uvedeného v literatúre.⁵⁵

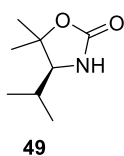
K roztoku **47** (6,8 g; 40,6 mmol; 1,0 ekv.) v EtOH (25 ml) bol pridaný po dávkach NaHCO₃ (8,9 g; 105,5 mmol; 2,6 ekv.) a Boc₂O (10,1 g; 46,2 mmol; 1,14 ekv.). Reakčná zmes bola miešaná pri teplote miestnosti po dobu 3 dní. Po vymiznutí východiskovej látky **47** (TLC kontrola reakčnej zmesi) bola zmes prefiltrovaná cez krátky stĺpec kremeliny. Rozpúšťadlá boli odparené pomocou RVO. Takto získaný medziprodukt (*N*-(*tert*-butoxykarbonyl)-L-valín metyl ester) bol použitý do ďalšej reakcie.

K roztoku *N*-(*tert*-butoxykarbonyl)-L-valín metyl esteru (9 g; 39,9 mmol; 1,0 ekv.) v bezvodom Et₂O (100 ml) pod argónovou atmosférou bol pri 0 °C po kvapkách pridaný metylmagnézium chlorid (41,5 ml; 124,5 mmol; 3,0 mol · dm⁻³ v THF; 3,2 ekv.). Reakčná zmes bola miešaná pri teplote miestnosti 1 deň. Konverzia bola sledovaná pomocou ¹H NMR. Po vymiznutí východiskovej látky bola reakcia ukončená pomalým pridaním ľadovej vody (50 ml). Vzniknutá suspenzia bola filtrovaná cez krátky stĺpec kremeliny. Vodná fáza bola extrahovaná s EtOAc (3 × 50 ml). Spojené organické fázy boli premyté s vodným roztokom NaCl (100 ml) a vysušené nad bezvodým MgSO₄. Potom bola prefiltrovaná a zahustená na RVO. Produkt bol

dosušený za zníženého tlaku. Týmto postupom bol získaný produkt **48** vo forme žltej polotuhej látky (7,58 g; 84 % cez dva kroky). Namerané dáta odpovedajú hodnotám uvedeným v literatúre.⁵⁵

$[\alpha]_D^{25} = -5,8$ ($c = 1,13$; CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) $\delta_{\text{H}} = 4,82$ (d, $J = 9,5$ Hz, 1H); 3,38 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H); 2,09 (dt, $J = 6,5$; 5,5 Hz, 1H); 1,68 (br s, 1H); 1,44 (s, 9H); 1,25 (s, 3H); 1,22 (s, 3H); 0,94 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H); 0,90 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H) ppm; **MS (ESI+)**: pre $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{NNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z : vypočítané: 254,2; nájdené: 254,2.

(S)-4-Izopropyl-5,5-dimetyloxazolidin-2-ón (49)

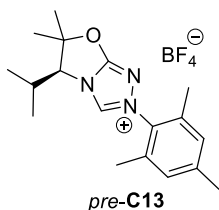


Látka **49** bola pripravovaná podľa modifikovaného postupu uvedeného v literatúre.⁵⁵

K roztoku **48** (6,8 g; 29,3 mmol; 1,0 ekv.) v bezvodom THF (140 ml) pod argónovou atmosférou bol pri 0 °C po kvapkách pridaný *t*-butoxid draselný (3,61 g; 32,2 mmol; 1,1 ekv.). Reakčná zmes bola miešaná pri teplote miestnosti 2 hodiny. Konverzia bola sledovaná pomocou TLC a $^1\text{H NMR}$. Po vymiznutí východiskovej látky **48** bola reakčná zmes zahustená pomocou RVO. Vzniknutá pevná látka bola rozpustená v EtOAc (120 ml), premytá s HCl (60 ml; 0,1 mol/dm³) a následne s vodným roztokom NaCl (100 ml). Organická fáza bola vysušená nad bezvodým MgSO_4 , prefiltrovaná a zahustená pomocou RVO. Surový produkt bol dočistený pomocou stĺpcovej chromatografie s mobilnou fázou hexán/EtOAc 1:1. Produkt bol dosušený za zníženého tlaku. Týmto postupom bol získaný produkt **49** vo forme nažltlej pevnej látky (3,01 g; 61 %). Namerané dáta odpovedajú hodnotám uvedeným v literatúre.⁵⁵

T. t. = 82,6 °C (lit.,⁵⁵ t.t. = 85 – 87 °C); $[\alpha]_D^{25} = +21,6$ ($c = 1,51$; CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) $\delta_{\text{H}} = 6,26$ (s, 1H); 3,18 (dd, $J = 8,6$; 0,7 Hz, 1H); 1,88 – 1,77 (m, 1H); 1,48 (s, 3H); 1,38 (s, 3H); 0,99 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); 0,92 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H) ppm; **MS (ESI+)**: pre $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z : vypočítané: 180,1; nájdené: 180,1.

(S)-5-Izopropyl-2-mezityl-6,6-dimetyl-5,6-dihydrooxazolo[2,3-c][1,2,4]triazol-2-ium tetrafluórborát (pre-C13)



Látka *pre-C13* bola pripravovaná podľa modifikovaného postupu uvedeného v literatúre.⁵⁶

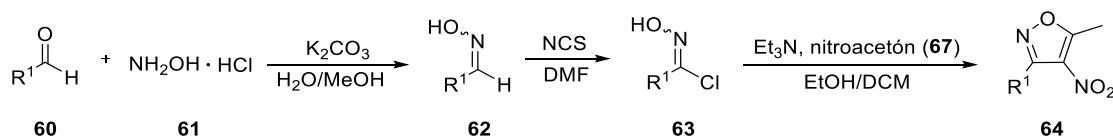
K roztoku látky **49** (0,5 g; 3,18 mmol; 1,0 ekv.) v bezvodom DCM (15 ml) pod argónovou atmosférou bolo pridané Meerweinovo činidlo (0,52 g; 3,50 mmol; 1,1 ekv.). Reakčná zmes sa miešala pri teplote miestnosti po

dobu 15 h. Konverzia bola sledovaná pomocou $^1\text{H NMR}$. Po vymiznutí východiskovej látky **49** bol do banky pridaný čerstvo pripravený mezitylhydrazín⁶⁸ (1,0 g; 6,657 mmol; 2,0 ekv.). Reakčná zmes bola miešaná pri teplote miestnosti 22 hodín. Konverzia východiskového medzi produktu bola sledovaná pomocou $^1\text{H NMR}$. Po jeho vymiznutí bolo rozpúšťadlo odparené pomocou RVO. K roztoku medzi produktu v MeOH (3 ml), bol pridaný trietylorthoformát (7,4 ml; 44,5 mmol; 14,0 ekv.). Reakčná zmes bola zahrievaná na teplotu 100 °C po dobu 20 hodín. Potom bola reakčná zmes ochladená na teplotu miestnosti a rozpúšťadlo bolo odparené pomocou RVO. Surový produkt bol dočistený pomocou stĺpcovej chromatografie s mobilnou fázou DCM/acetón 10:1. Produkt bol dosušený za zníženého tlaku. Týmto postupom bol získaný produkt *pre-C13* vo forme oranžovej polotuhej látky (0,34 g; 28 %).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -13,5$ ($c = 1,04$; CH_3CN); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) $\delta_{\text{H}} = 9,38$ (s, 1H); 7,01 (s, 2H); 5,01 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H); 2,36 (s, 4H); 2,14 (s, 6H); 1,84 (s, 3H); 1,78 (s, 3H); 1,22 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H); 0,87 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H) ppm; $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, Chloroform-*d*): $\delta_{\text{F}} = -150,90 - -150,99$ (m, BF_4^-) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, Chloroform-*d*) $\delta_{\text{C}} = 162,8$; 142,5; 140,3; 135,4; 131,8; 129,8; 104,4 (2C); 71,8; 28,6; 28,5; 21,9; 21,4; 20,7; 17,2 (2C); 16,7 ppm, jeden kvartérny uhlík nevidno; **IČ (KBr)**: $\nu = 3489, 3406, 3151, 3093, 3003, 2964, 2927, 2877, 2744, 1739, 1684, 1633, 1520, 1489, 1464, 1398, 1379, 1329, 1298, 1279, 1227, 1192, 1120, 1083, 1057, 1039$; **HRMS (ESI+)**: pre $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}-\text{BF}_4]^+$ m/z : vypočítané: 300,2070; nájdené: 300,2071.

5.3 Príprava látok

Všeobecný postup E: príprava 5-metyl-4-nitroizoxazolov substituovaných v polohe 3



5-Metyl-4-nitroizoxazoly substituované v polohe 3 boli pripravené podľa modifikovaného postupu uvedeného v literatúre.^{61,62}

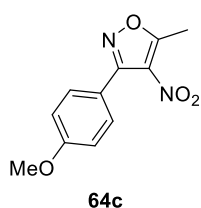
Do banky obsahujúcej príslušný aldehyd (1,0 ekv.), H_2O (20 ml na 18,8 mmol daného aldehydu) a MeOH (40 ml na 18,8 mmol daného aldehydu) bol pridaný hydroxylamín hydrochlorid (1,2 ekv.). Následne bol po dávkach pridaný pevný K_2CO_3 (1,5 ekv.) za

súčasného uvoľňovania plynu. Reakčná zmes bola miešaná pri teplote miestnosti 15 – 21 hodín. Konverzia bola sledovaná pomocou TLC. Po vymiznutí východiskového aldehydu bola reakčná zmes zahustená pomocou RVO. Heterogénna vodná fáza bola extrahovaná s EtOAc (3 × 30 ml). Spojené organické fázy boli premyté so soľankou (50 ml na 18,8 mmol daného aldehydu). Vysušené nad bezvodým MgSO₄, prefiltrované a získaný produkt bol zakoncentrovaný pomocou RVO. Takto získaný aldoxím bol použitý do ďalšej reakcie.

Do banky obsahujúcej pripravený surový aldoxím (1,0 ekv.) v DMF (50 ml na 18,6 mmol daného aldoxímu) bol pri 0 °C po porciách pridaný NCS (1,1 ekv.). Reakčná zmes bola následne miešaná pri teplote miestnosti 4 hodiny. Konverzia bola sledovaná pomocou TLC. Po vymiznutí východiskového aldoxímu bola reakcia ukončená vyliatím na vodný roztok NaCl (50 ml na 18,6 mmol daného aldoxímu). Vodná fáza bola extrahovaná s EtOAc (3 × 50 ml). Spojené organické fázy boli premyté soľankou (2 × 50 ml). Vysušené nad bezvodým MgSO₄, prefiltrované a rozpúšťadlá boli odparené pomocou RVO. Surový produkt bol dočistený pomocou stĺpcovej chromatografie s mobilnou fázou hexán/EtOAc s gradientom polarity 10:1 – 4:1. Získaný chlorid bol vysušený pomocou RVO. Takto získaný produkt bol použitý do ďalšej reakcie.

K roztoku nitroacetónu⁶³ (0,262 mol/dm³ roztok v DCM; 1,05 ekv.) v bezvodom EtOH (92 ml na 5,93 mmol príslušného chloridu) bol pri 0 °C po kvapkách pridaný Et₃N (1,0 ekv.). Po 10 minútach bol k reakčnej zmesi pridaný roztok príslušného chloridu (1,0 ekv.) v EtOH (9 ml na 5,93 mmol príslušného chloridu). Reakčná zmes bola miešaná pri teplote miestnosti cez noc. Konverzia bola kontrolovaná pomocou TLC a ¹H NMR. Po vymiznutí východiskového chloridu boli rozpúšťadlá odparené pomocou RVO. Surový produkt bol dočistený pomocou stĺpcovej chromatografie s mobilnou fázou hexán/EtOAc s gradientom polarity 10:1 – 4:1. Výsledný produkt bol dosušený za zníženého tlaku.

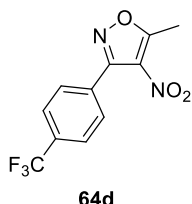
3-(4-Metoxyfenyl)-5-metyl-4-nitroizoxazol (64c)



Látka **64c** bola pripravovaná podľa všeobecného postupu E reakciou so 4-metoxybenzaldehydom (2,0 g; 14,7 mmol; 1,0 ekv.). Týmto postupom bol získaný produkt **64c** vo forme bielej pevnej látky (0,65 g; 40 % cez tri kroky). Namerané dáta odpovedajú hodnotám uvedeným v literatúre.⁷⁰

T. t. = 83,6 °C (lit.,⁷⁰ t.t. = 127 – 129 °C); **¹H NMR** (400 MHz, Chloroform-*d*) δ_{H} = 7,62 – 7,56 (m, 2H); 7,03 – 6,98 (m, 2H); 3,87 (s, 3H); 2,87 (s, 3H) ppm; **HRMS (ESI+)**: pre C₁₁H₁₁N₂O₄ [M+H]⁺ *m/z*: vypočítané: 235,0719; nájdené: 235,0715.

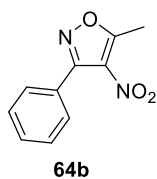
5-Metyl-4-nitro-3-(4-(trifluórmetyl)fenyl)izoxazol (64d)



Látka **64d** bola pripravovaná podľa všeobecného postupu E reakciou so 4-trifluórmetylbenzaldehydom (2,0 g; 11,5 mmol; 1,0 ekv.). Týmto postupom bol získaný produkt **64d** vo forme bielej pevnej látky (0,42 g; 31 % cez tri kroky). Namerané dáta odpovedajú hodnotám uvedeným v literatúre.⁷¹

T. t. = 149,4 °C (lit.,⁷¹ t.t. = 90 – 92 °C); **¹H NMR** (400 MHz, Chloroform-*d*) δ_{H} = 7,76 (s, 4H); 2,92 (s, 3H) ppm; **¹⁹F NMR** (376 MHz, Chloroform-*d*): δ_{F} = -63,02 (s, 3F) ppm; **HRMS (ESI-)**: pre C₁₁H₆F₃N₂O₃ [M-H]⁻ *m/z*: vypočítané: 271,0331; nájdené: 271,0332.

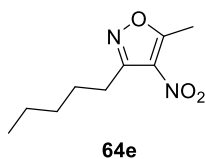
3-Fenyl-5-metyl-4-nitroizoxazol (64b)



Látka **64b** bola pripravovaná podľa všeobecného postupu E reakciou s benzaldehydom (2,0 g; 18,8 mmol; 1,0 ekv.). Týmto postupom bol získaný produkt **64b** vo forme bielej pevnej látky (0,45 g; 24 % cez tri kroky). Namerané dáta odpovedajú hodnotám uvedeným v literatúre.⁷⁰

T. t. = 39,3 °C (lit.,⁷⁰ t.t. = 92 – 93 °C); **¹H NMR** (400 MHz, Chloroform-*d*) δ_{H} = 7,64 – 7,59 (m, 2H); 7,57 – 7,41 (m, 3H); 2,88 (s, 3H) ppm; **HRMS (ESI+)**: pre C₁₀H₉N₂O₃ [M+H]⁺ *m/z*: vypočítané: 205,0613; nájdené: 205,0623.

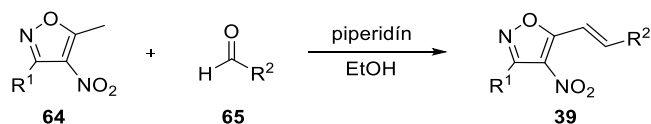
5-Metyl-4-nitro-3-pentylizoxazol (64e)



Látka **64e** bola pripravovaná podľa všeobecného postupu E reakciou s hexanalom (2,46 ml; 20,0 mmol; 1,0 ekv.). Týmto postupom bol získaný produkt **64e** vo forme bezfarebnej olejovitej látky (1,08 g; 27 % cez tri kroky). Namerané dáta odpovedajú hodnotám uvedeným v literatúre.⁶²

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ_{H} = 2,96 – 2,91 (m, 2H); 2,80 (s, 3H); 1,76 – 1,67 (m, 2H); 1,43 – 1,30 (m, 4H); 0,90 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H) ppm; **HRMS (ESI+)**: pre C₉H₁₅N₂O₃ [M+H]⁺ *m/z*: vypočítané: 199,1083; nájdené: 199,1073.

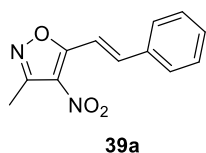
Všeobecný postup F: príprava aromatických 4-nitroizoxazolov



Substituované 4-nitroizoxazoly boli pripravené podľa modifikovaného postupu uvedeného v literatúre.⁶⁴

K roztoku príslušného 4-nitroizoxazolu (1,0 ekv.) v EtOH (3 ml na 1,41 mmol príslušného 4-nitroizoxazolu) bol pridaný príslušný aldehyd (1,1 ekv.) a piperidín (0,1 ekv.). Následne bola reakčná zmes zahrievaná na teplotu 65 °C cez noc. Po vymiznutí príslušného 4-nitroizoxazolu (TLC kontrola) bola reakčná zmes ochladená na teplotu miestnosti. Vzniknutá zrazenina bola prefiltrovaná pomocou frity (S3) a premytá minimálnym množstvom Et₂O. Výsledný produkt bol dosušený za zníženého tlaku.

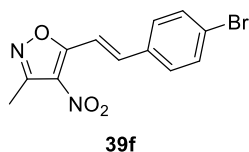
(E)-3-Metyl-4-nitro-5-styrylizoxazol (39a)



Látka **39a** bola pripravovaná podľa všeobecného postupu F reakciou 3,5-dimetyl-4-nitroizoxazolu (2,0 g; 14,1 mmol; 1,0 ekv.) s benzaldehydom (1,58 ml; 15,5 mmol; 1,1 ekv.). Týmto postupom bol získaný produkt **39a** vo forme žltej pevnej látky (2,77 g; 85 %). Namerané dáta odpovedajú hodnotám uvedeným v literatúre.⁷²

T. t. = 150,0 °C (lit.,⁷² t.t. = 146,0 – 149,0 °C); **¹H NMR** (400 MHz, Chloroform-*d*) δ_{H} = 7,80 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H); 7,70 – 7,64 (m, 3H); 7,49 – 7,43 (m, 3H); 2,61 (s, 3H) ppm; **HRMS (ESI+)**: pre C₁₂H₁₁N₂O₃ [M+H]⁺ *m/z*: vypočítané: 231,0770; nájdené: 231,0763.

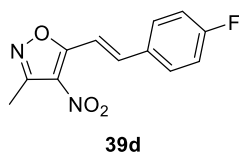
(E)-5-(4-Brómstyryl)-3-metyl-4-nitroizoxazol (39f)



Látka **39f** bola pripravovaná podľa všeobecného postupu F reakciou 3,5-dimetyl-4-nitroizoxazolu (0,2 g; 1,41 mmol; 1,0 ekv.) so 4-brómbenzaldehydom (0,29 g; 1,55 mmol; 1,1 ekv.). Týmto postupom bol získaný produkt **39f** vo forme žltej pevnej látky (0,36 g; 83 %). Namerané dáta odpovedajú hodnotám uvedeným v literatúre.⁷²

T. t. = 189,1 °C (lit.,⁷² t.t. = 187,0 – 189,0 °C); **¹H NMR** (400 MHz, Chloroform-*d*) δ_{H} = 7,72 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H); 7,65 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H); 7,61 – 7,57 (m, 2H); 7,54 – 7,49 (m, 2H); 2,60 (s, 3H). ppm; **HRMS (ESI-)**: pre C₁₂H₈BrN₂O₃ [M-H]⁻ *m/z*: vypočítané: 306,9718; nájdené: 306,9720.

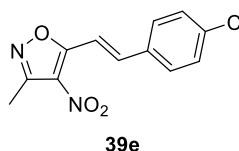
(E)-5-(4-Fluórstyryl)-3-metyl-4-nitroizoxazol (39d)



Látka **39d** bola pripravovaná podľa všeobecného postupu F reakciou 3,5-dimetyl-4-nitroizoxazolu (0,2 g; 1,41 mmol; 1,0 ekv.) so 4-fluórbenzaldehydom (0,17 ml; 1,55 mmol; 1,1 ekv.). Týmto postupom bol získaný produkt **39d** vo forme oranžovej pevnej látky (0,25 g; 71 %). Namerané dáta odpovedajú hodnotám uvedeným v literatúre.⁷³

T. t. = 176,3 °C (lit.,⁷³ t.t. = 125 – 127 °C); **¹H NMR** (400 MHz, Chloroform-*d*) δ_{H} = 7,75 (d, J = 16,5 Hz, 1H); 7,69 – 7,63 (m, 2H), 7,59 (d, J = 16,5 Hz, 1H); 7,18 – 7,11 (m, 2H), 2,60 (s, 3H) ppm; **¹⁹F NMR** (376 MHz, Chloroform-*d*): δ_{F} = -107,72 (tt, J = 8,4; 5,4 Hz, 1F) ppm; **MS (ESI+)**: pre C₁₂H₁₀FN₂O₃ [M+H]⁺ m/z : vypočítané: 249,1; nájdené: 249,2.

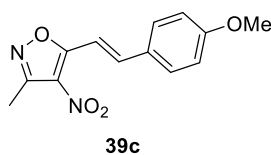
(E)-5-(4-Chlórstyryl)-3-metyl-4-nitroizoxazol (39e)



Látka **39e** bola pripravovaná podľa všeobecného F reakciou 3,5-dimetyl-4-nitroizoxazolu (0,2 g; 1,41 mmol; 1,0 ekv.) so 4-chlórbenzaldehydom (0,22 g; 1,54 mmol; 1,1 ekv.). Týmto postupom bol získaný produkt **39e** vo forme žltej pevnej látky (0,11 g; 30 %). Namerané dáta odpovedajú hodnotám uvedeným v literatúre.⁷²

T. t. = 174,5 °C (lit.,⁷² t.t. = 175,5 – 177,0 °C); **¹H NMR** (400 MHz, Chloroform-*d*) δ_{H} = 7,74 (d, J = 16,5 Hz, 1H); 7,64 (d, J = 16,5 Hz, 1H); 7,61 – 7,57 (m, 2H); 7,46 – 7,40 (m, 2H); 2,61 (s, 3H) ppm; **HRMS (ESI-)**: pre C₁₂H₈ClN₂O₃ [M-H]⁻ m/z : vypočítané: 263,0223; nájdené: 263,0233.

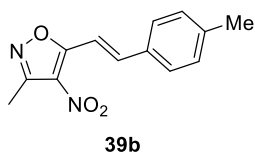
(E)-5-(4-Metoxystyryl)-3-metyl-4-nitroizoxazol (39c)



Látka **39c** bola pripravovaná podľa všeobecného postupu F reakciou 3,5-dimetyl-4-nitroizoxazolu (0,2 g; 1,41 mmol; 1,0 ekv.) so 4-metoxybenzaldehydom (0,19 ml; 1,54 mmol; 1,1 ekv.). Týmto postupom bol získaný produkt **39c** vo forme žltej pevnej látky (0,32 g; 88 %). Namerané dáta odpovedajú hodnotám uvedeným v literatúre.⁷²

T. t. = 158,1 °C (lit.,⁷² t.t. = 156,0 – 158,0 °C); **¹H NMR** (400 MHz, Chloroform-*d*) δ_{H} = 7,76 (d, J = 16,4 Hz, 1H); 7,62 (d, J = 8,9 Hz, 2H); 7,54 (dd, J = 16,4; 0,6 Hz, 1H); 6,97 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 3,88 (s, 3H); 2,59 (s, 3H) ppm; **MS (ESI+)**: pre C₁₃H₁₃N₂O₄ [M+H]⁺ m/z : vypočítané: 261,09; nájdené: 261,03.

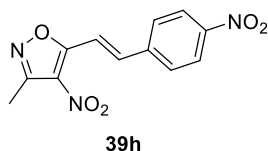
(E)-5-(4Metylstyryl)-3-metyl-4-nitroizoxazol (39b)



Látka **39b** bola pripravovaná podľa všeobecného postupu F reakciou 3,5-dimetyl-4-nitroizoxazolu (0,2 g; 1,41 mmol; 1,0 ekv.) so 4-metylbenzaldehydom (0,18 ml; 1,54 mmol; 1,1 ekv.). Týmto postupom bol získaný produkt **39b** vo forme žltej pevnej látky (0,27 g; 80 %). Namerané dáta odpovedajú hodnotám uvedeným v literatúre.⁷²

T. t. = 162,1 °C (lit.,⁷² t.t. = 160,0 – 162,0 °C); **¹H NMR** (400 MHz, Chloroform-*d*) δ_{H} = 7,78 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H); 7,63 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H); 7,56 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 7,26 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, prekryté CDCl₃); 2,60 (s, 3H); 2,41 (s, 3H) ppm; **MS (ESI+)**: pre C₁₃H₁₃N₂O₃ [M+H]⁺ *m/z*: vypočítané: 245,1; nájdené: 245,2.

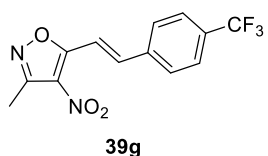
(E)-3-Metyl-4-nitro-5-(4-nitrostyryl)izoxazol (39h)



Látka **39h** bola pripravovaná podľa všeobecného postupu F reakciou 3,5-dimetyl-4-nitroizoxazolu (0,2 g; 1,41 mmol; 1,0 ekv.) so 4-nitrobenzaldehydom (0,23 g; 1,54 mmol; 1,1 ekv.). Týmto postupom bol získaný produkt **39h** vo forme žltej pevnej látky (0,23 g; 61 %). Namerané dáta odpovedajú hodnotám uvedeným v literatúre.⁷²

T. t. = 225,7 °C (lit.,⁷² t.t. = 222,0 – 223,0 °C); **¹H NMR** (400 MHz, Chloroform-*d*) δ_{H} = 8,34 – 8,30 (m, 2H); 7,85 – 7,78 (m, 4H); 2,63 (s, 3H) ppm; **MS (ESI+)**: pre C₁₂H₁₀N₃O₅ [M+H]⁺ *m/z*: vypočítané: 276,1; nájdené: 276,2.

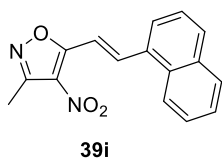
(E)-3-Metyl-4-nitro-5-(4-(trifluórmetyl)styryl)izoxazol (39g)



Látka **39g** bola pripravovaná podľa všeobecného postupu F reakciou 3,5-dimetyl-4-nitroizoxazolu (0,2 g; 1,41 mmol; 1,0 ekv.) so 4-trifluórmetylbenzaldehydom (0,20 ml; 1,50 mmol; 1,1 ekv.). Týmto postupom bol získaný produkt **39g** vo forme bielej pevnej látky (0,36 g; 87 %). Namerané dáta odpovedajú hodnotám uvedeným v literatúre.⁷⁴

T. t. = 183,7 °C; **¹H NMR** (400 MHz, Chloroform-*d*) δ_{H} = 7,83 – 7,69 (m, 6H); 2,62 (s, 3H) ppm; **¹⁹F NMR** (376 MHz, Chloroform-*d*): δ_{F} = -62,94 (s, 3F) ppm; **MS (ESI+)**: pre C₁₃H₁₀F₃N₂O₃ [M+H]⁺ *m/z*: vypočítané: 299,1; nájdené: 299,1.

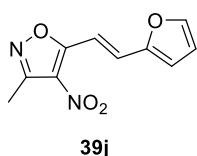
(E)-3-Metyl-5-(2-(naftalén-1-yl)viny)-4-nitroizoxazol (39i)



Látka **39i** bola pripravovaná podľa všeobecného postupu F reakciou 3,5-dimetyl-4-nitroizoxazolu (0,2 g; 1,41 mmol; 1,0 ekv.) s 1-naftaldehydom (0,20 ml; 1,50 mmol; 1,1 ekv.). Týmto postupom bol získaný produkt **39i** vo forme žltej pevnej látky (0,32 g; 81 %). Namerané dáta odpovedajú hodnotám uvedeným v literatúre.⁷²

T. t. = 178,1 °C (lit.,⁷² t.t. = 174,5 – 177,0 °C); **¹H NMR** (400 MHz, Chloroform-*d*) δ_{H} = 8,66 (d, J = 16,3 Hz, 1H); 8,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,98 (dd, J = 7,7; 3,4 Hz, 2H); 7,92 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,79 (d, J = 16,2 Hz, 1H); 7,64 (ddd, J = 8,4; 6,9; 1,4 Hz, 1H); 7,57 (t, J = 7,6 Hz, 2H); 2,64 (s, 3H) ppm; **MS (ESI+)**: pre C₁₆H₁₃N₂O₃ [M+H]⁺ m/z : vypočítané: 281,1; nájdené: 281,2.

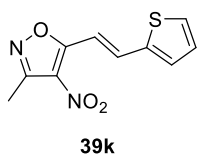
(E)-5-(2-(Furán-2-yl)viny)-3-metyl-4-nitroizoxazol (39j)



Látka **39j** bola pripravovaná podľa všeobecného postupu F reakciou 3,5-dimetyl-4-nitroizoxazolu (0,2 g; 1,41 mmol; 1,0 ekv.) s furán-2-karbaldehydom (0,13 ml; 1,54 mmol; 1,1 ekv.). Týmto postupom bol získaný produkt **39j** vo forme žltej pevnej látky (0,31 g; 73 %). Namerané dáta odpovedajú hodnotám uvedeným v literatúre.⁷²

T. t. = 143,3 °C (lit.,⁷² t.t. = 140,5 – 142,0 °C); **¹H NMR** (400 MHz, Chloroform-*d*) δ_{H} = 7,60 (d, J = 1,5 Hz, 1H); 7,52 (s, 2H); 6,78 (dd, J = 3,4; 0,4 Hz, 1H); 6,55 (dd, J = 3,5; 1,8 Hz, 1H); 2,59 (s, 3H) ppm; **MS (ESI+)**: pre C₁₀H₉N₂O₄ [M+H]⁺ m/z : vypočítané: 221,1; nájdené: 221,1.

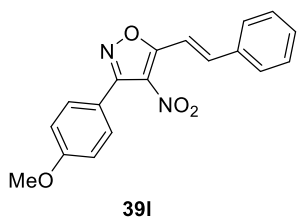
(E)-3-Metyl-4-nitro-5-(2-(tiofén-2-yl)viny)izoxazol (39k)



Látka **39k** bola pripravovaná podľa všeobecného postupu F reakciou 3,5-dimetyl-4-nitroizoxazolu (0,2 g; 1,41 mmol; 1,0 ekv.) s tiofén-2-karbaldehydom (0,14 ml; 1,54 mmol; 1,1 ekv.). Týmto postupom bol získaný produkt **39k** vo forme tmavožltej pevnej látky (0,33 g; 79 %). Namerané dáta odpovedajú hodnotám uvedeným v literatúre.⁷⁵

T. t. = 141,8 °C (lit.,⁷⁵ t.t. = 141 – 142 °C); **¹H NMR** (400 MHz, Acetón-*d*₆) δ_{H} = 8,04 (d, J = 16,2 Hz, 1H); 7,77 (d, J = 5,0 Hz, 1H); 7,65 (dd, J = 3,7; 0,6 Hz, 1H); 7,42 (d, J = 16,2 Hz, 1H); 7,23 (dd, J = 5,0; 3,7 Hz, 1H); 2,54 (s, 3H) ppm; **MS (ESI+)**: pre C₁₀H₉N₂O₃S [M+H]⁺ m/z : vypočítané: 237,0; nájdené: 237,1.

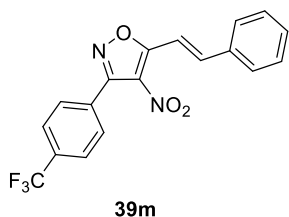
(E)-3-(4-Metoxyfenyl)-4-nitro-5-styrylizoxazol (39l)



Látka **39l** bola pripravovaná podľa všeobecného postupu F reakciou 3-(4-metoxyfenyl)-5-metyl-4-nitroizoxazolu (0,2 g; 0,85 mmol; 1,0 ekv.) s benzaldehydom (0,10 ml; 0,94 mmol; 1,1 ekv.). Týmto postupom bol získaný produkt **39l** vo forme žltej pevnej látky (0,15 g; 53 %).

T. t. = 183,7 °C; **¹H NMR** (400 MHz, Chloroform-*d*) δ_{H} = 7,86 (d, J = 16,5 Hz, 1H); 7,73 – 7,66 (m, 3H); 7,64 – 7,59 (m, 2H); 7,51 – 7,43 (m, 3H); 7,05 – 7,00 (m, 2H); 3,89 (s, 3H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, Chloroform-*d*) δ_{C} = 168,1; 161,7; 158,1; 143,2; 134,6; 131,3; 131,1 (2C); 129,3 (2C); 128,6 (2C); 118,2; 114,2 (2C); 111,2; 55,6 ppm, jeden kvartérny uhlík nejde rozlíšiť; **IČ (KBr)**: ν = 3080, 3057, 3033, 3018, 2968, 2933, 2843, 2557, 1631, 1610, 1581, 1560, 1523, 1502, 1464, 1448, 1435, 1398, 1360, 1334, 1304, 1259, 1211, 1173, 1115, 1095, 1076, 1032; **HRMS (ESI+)**: pre C₁₈H₁₅N₂O₄ [M+H]⁺ m/z : vypočítané: 323,1032; nájdené: 323,1019.

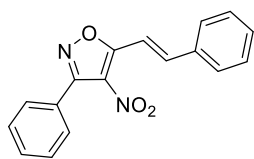
(E)-4-Nitro-5-styryl-3-(4-(trifluórmetyl)fenyl)izoxazol (39m)



Látka **39m** bola pripravovaná podľa všeobecného postupu F reakciou 5-metyl-4-nitro-3-(4-(trifluórmetyl)fenyl)izoxazolu (0,2 g; 0,74 mmol; 1,0 ekv.) s benzaldehydom (0,08 ml; 0,81 mmol; 1,1 ekv.). Týmto postupom bol získaný produkt **39m** vo forme žltej pevnej látky (0,22 g; 84 %).

T. t. = 208,1 °C; **¹H NMR** (400 MHz, Chloroform-*d*) δ_{H} = 7,91 (d, J = 16,5 Hz, 1H); 7,79 (s, 4H); 7,75 – 7,68 (m, 3H); 7,51 – 7,47 (m, 3H) ppm; **¹⁹F NMR** (376 MHz, Chloroform-*d*): δ_{F} = -62,99 (s, 3F) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, Chloroform-*d*) δ_{C} = 168,5; 157,6; 144,0; 134,4; 132,5 (q, J = 32,6 Hz); 131,6; 130,0 (2C); 129,8; 129,4 (2C); 128,7 (2C); 125,7 (q, J = 272,5 Hz); 125,6 (q, J = 3,8 Hz, 2C); 110,8 ppm, jeden kvartérny uhlík nejde rozlíšiť; **IČ (KBr)**: ν = 3082, 3062, 3047, 3020, 3003, 2937, 1963, 1940, 1892, 1830, 1763, 1745, 1616, 1581, 1564, 1527, 1508, 1495, 1469, 1448, 1406, 1363, 1338, 1300, 1281, 1261, 1228, 1211, 1178, 1165, 1153, 1136, 1119, 1095, 1070, 1022; **HRMS (ESI-)**: pre C₁₈H₁₀F₃N₂O₃ [M-H]⁻ m/z : vypočítané: 359,0643; nájdené: 359,0648.

(E)-3-Fenyl-4-Nitro-5-styrylizoxazol (39n)

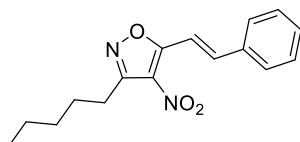


39n

Látka **39n** bola pripravovaná podľa všeobecného postupu F reakciou 5-metyl-4-nitro-3-fenylizoxazolu (0,2 g; 0,98 mmol; 1,0 ekv.) s benzaldehydom (0,11 ml; 1,08 mmol; 1,1 ekv.). Týmto postupom bol získaný produkt **39n** vo forme žltej pevnej látky (0,19 g; 67 %). Namerané dáta odpovedajú hodnotám uvedeným v literatúre.⁷²

T. t. = 179,2 °C (lit.,⁷² t.t. = 177,0 – 178,5 °C); **¹H NMR** (400 MHz, Chloroform-*d*) δ_{H} = 7,88 (d, J = 16,5 Hz, 1H); 7,74 – 7,67 (m, 3H); 7,66 – 7,63 (m, 2H); 7,59 – 7,45 (m, 6H) ppm; **MS (ESI+)**: pre C₁₇H₁₃N₂O₃ [M+H]⁺ m/z : vypočítané: 293,1; nájdené: 293,2.

(E)-4-Nitro-3-pentyl-5-styrylizoxazol (39o)

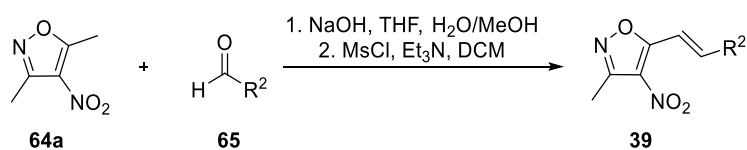


39o

Látka **39o** bola pripravovaná podľa všeobecného postupu F reakciou 5-metyl-4-nitro-3-pentylizoxazolu (0,2 g; 1,01 mmol; 1,0 ekv.) s benzaldehydom (0,11 ml; 1,11 mmol; 1,1 ekv.). Týmto postupom bol získaný produkt **39o** vo forme žltej pevnej látky (0,19 g; 67 %).

T. t. = 82,6 °C; **¹H NMR** (400 MHz, Chloroform-*d*) δ_{H} = 7,80 (d, J = 16,5 Hz, 1H); 7,71 – 7,64 (m, 3H); 7,46 (dt, J = 4,4; 2,7 Hz, 3H); 3,02 – 2,97 (m, 2H); 1,76 (p, J = 7,3 Hz, 2H); 1,41 (tdd, J = 10,1; 6,5; 2,1 Hz, 4H); 0,92 (t, J = 7,0 Hz, 3H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, Chloroform-*d*) δ_{C} = 167,5; 159,7; 143,1; 134,6; 131,2; 129,3 (2C); 128,5 (2C); 111,3; 31,6; 26,8; 26,1; 22,4; 14,1 ppm, jeden kvartérny uhlík nejde rozlíšiť; **IČ (KBr)**: ν = 3089, 3057, 3041, 3020, 2966, 2941, 2873, 2866, 2800, 2742, 2654, 2627, 1979, 1957, 1911, 1890, 1836, 1803, 1689, 1628, 1581, 1568, 1496, 1466, 1446, 1415, 1365, 1344, 1329, 1302, 1282, 1263, 1227, 1205, 1190, 1161, 1138, 1117, 1101, 1065, 1030; **HRMS (ESI+)**: pre C₁₆H₁₉N₂O₃ [M+H]⁺ m/z : vypočítané: 287,1396; nájdené: 287,1397.

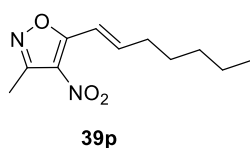
Všeobecný postup G: príprava alifatických 4-nitroizoxazolov



Substituované alifatické 4-nitroizoxazoly boli pripravené podľa modifikovaného postupu uvedeného v literatúre.⁶⁵

K roztoku 3,5-dimetyl-4-nitroizoxazolu (1,0 ekv.) v bezvodom THF (3 ml na 3,52 mmol 3,5-dimetyl-4-nitroizoxazolu), H₂O (3 ml na 3,52 mmol 3,5-dimetyl-4-nitroizoxazolu) a MeOH (7 ml na 3,52 mmol 3,5-dimetyl-4-nitroizoxazolu) bol pridaný pevný NaOH (0,2 ekv.). Zmes bola miešaná po dobu 50 minút pri teplote miestnosti. Následne bol po kvapkách pridaný príslušný alifatický aldehyd (1,2 ekv.). Reakčná zmes bola miešaná pri teplote miestnosti po dobu 4 h. Potom bol pridaný príslušný alifatický aldehyd (0,5 ekv.). Reakčná zmes bola miešaná pri teplote miestnosti po dobu 21 h a následne bol pridaný príslušný alifatický aldehyd (0,5 ekv.). Reakčná zmes bola miešaná pri teplote miestnosti po dobu 26 h a následne bol pridaný príslušný alifatický aldehyd (0,5 ekv.). Reakčná zmes bola v sumáre miešaná 72 hodín, po ktorých bol pridaný pevný NaOH (0,1 ekv.). Reakčná zmes bola následne miešaná ďalších 48 h. Následne bola zmes zahustená pomocou RVO. Heterogénna vodná fáza bola extrahovaná pomocou DCM (3 × 10 ml). Spojené organické fázy boli premyté vodným roztokom NaCl (2 × 20 ml), vysušené nad bezvodým MgSO₄, prefiltrované a rozpúšťadlá boli odparené pomocou RVO. Surový produkt bol dočistený pomocou stĺpcovej chromatografie s mobilnou fázou zloženou z hexánu a EtOAc s gradientom polarita 8:1 - 4:1. Takto získaný medziprodukt (alkohol) bol použitý do ďalšej reakcie. Pripravený príslušný alkohol (1,0 ekv.) bol rozpustený v bezvodom DCM (15 ml na 1,65 mmol daného alkoholu) a pod argónovou atmosférou pri teplote 0 °C bol pridaný MsCl (1,2 ekv.). Reakčná zmes bola miešaná pri tejto teplote po dobu 30 min. Potom bol pri 0 °C po kvapkách pridaný Et₃N (2,0 ekv.). Reakčná zmes bola miešaná pri tejto teplote 1 h. Konverzia bola sledovaná pomocou TLC. Po vymiznutí východiskového alkoholu bola reakcia ukončená prídavkom nasýteného roztoku NH₄Cl (20 ml na 1,65 mmol daného alkoholu). Organická fáza bola oddelená a vodná fáza bola premytá DCM (3 × 20 ml). Spojené organické fázy boli premyté vodným roztokom NaCl (2 × 50 ml), vysušené nad bezvodným Na₂SO₄, prefiltrované a rozpúšťadlo bolo odparené pomocou RVO. Surový produkt bol dočistený pomocou stĺpcovej chromatografie s mobilnou fázou hexán/EtOAc 4:1. Produkt bol dosušený za zníženého tlaku.

(E)-5-(Hept-1-en-1-yl)-3-metyl-4-nitroizoxazol (39p)

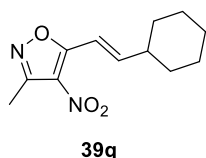


Látka **39p** bola pripravovaná podľa všeobecného postupu G reakciou 3,5-dimetyl-4-nitroizoxazolu (0,5 g; 3,52 mmol; 1,0 ekv.) s hexanalom (0,52 ml; 4,22 mmol). Týmto postupom bol získaný

produkt **39p** vo forme žltej olejovitej látky (0,30 g; 38 % cez dva kroky). Namerané dáta odpovedajú hodnotám uvedeným v literatúre.⁶⁵

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) $\delta_{\text{H}} = 7,15 - 6,95$ (m, 2H); 2,56 (s, 3H); 2,38 (dt, $J = 13,4; 6,6$ Hz, 2H); 1,60 – 1,50 (m, 2H); 1,38 – 1,31 (m, 4H); 0,93 – 0,89 (m, 3H) ppm; MS (ESI+): pre C₁₁H₁₇N₂O₃ [M+H]⁺ m/z : vypočítané: 225,1; nájdené: 225,2.

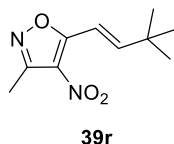
(*E*)-5-(2-Cyklohexylvinyl)-3-metyl-4-nitroizoxazol (**39q**)



Látka **39q** bola pripravovaná podľa všeobecného postupu G reakciou 3,5-dimetyl-4-nitroizoxazolu (0,5 g; 3,52 mmol; 1,0 ekv.) s cyklohexánkarbaldehydom (0,51 ml; 4,22 mmol). Týmto postupom bol získaný produkt **39q** vo forme žltej pevnej látky (0,11 g; 14 % cez dva kroky). Namerané dáta odpovedajú hodnotám uvedeným v literatúre.⁷⁶

T. t. = 39,1 °C; ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) $\delta_{\text{H}} = 7,08 - 6,95$ (m, 2H); 2,56 (s, 3H); 2,31 (dq, $J = 9,3; 6,4; 3,4$ Hz, 1H); 1,82 (ddd, $J = 12,2; 11,8; 2,4$ Hz, 4H); 1,74 – 1,66 (m, 1H); 1,42 – 1,15 (m, 5H) ppm; MS (ESI+): pre C₁₂H₁₇N₂O₃ [M+H]⁺ m/z : vypočítané: 237,1; nájdené: 237,2.

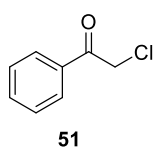
(*E*)-5-(3,3-dimetylbut-1-én-1-yl)-3-metyl-4-nitroizoxazol (**39r**)



Látka **39r** bola pripravovaná podľa všeobecného postupu G reakciou 3,5-dimetyl-4-nitroizoxazolu (0,5 g; 3,52 mmol; 1,0 ekv.) s 2,2-dimetylpropanalom (0,47 ml; 4,22 mmol). Týmto postupom bol získaný produkt **39r** vo forme bielej pevnej látky (0,09 g; 12 % cez dva kroky).

T. t. = 89,3 °C; ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) $\delta_{\text{H}} = 7,10$ (d, $J = 16,4$ Hz, 1H); 6,95 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H); 2,56 (s, 3H); 1,18 (s, 9H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) $\delta_{\text{C}} = 167,7; 158,5; 156,1; 127,4; 110,3; 35,1; 28,7$ (3C); 12,0 ppm, jeden kvartérny uhlík nejde rozlíšiť; IČ (KBr): $\nu = 3089, 3008, 2964, 2912, 2871, 1832, 1714, 1678, 1637, 1574, 1508, 1479, 1462, 1442, 1429, 1417, 1367, 1356, 1306, 1265, 1200, 1142, 1051, 1038, 1011$; MS (ESI+): pre C₁₀H₁₅N₂O₃ [M+H]⁺ m/z : vypočítané: 211,1083; nájdené: 211,1067.

2-Chlór-1-fenyletán-1-ón (**51**)



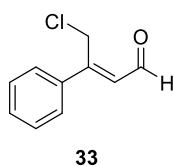
Látka **51** bola pripravovaná podľa modifikovaného postupu uvedeného v literatúre.⁵⁷

K roztoku AlCl₃ (22,2 g; 166,4 mmol; 1,3 ekv.) v bezvodom DCM (120 ml) bol pri 0 °C po kvapkách pridaný benzén (**50**) (11,4 ml; 128,0 mmol; 1,0 ekv.)

a následne po kvapkách chlóracetyl chlorid (11,2 ml; 140,8 mmol; 1,1 ekv.). Reakčná zmes bola miešaná pri teplote miestnosti cez noc. Reakcia bola ukončená vyliatím reakčnej zmesi na zmes drveného ľadu s vodou (približne 200 ml; silný vývoj plynu). Organická fáza bola oddelená a vodná fáza bola extrahovaná s DCM (3 × 100 ml). Spojené organické fázy boli premyté vodným roztokom NaHCO₃ (100 ml) a následne soľankou (100 ml). Organická fáza bola vysušená nad bezvodým MgSO₄, prefiltrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené pomocou RVO. Surový produkt bol dočistený rekryštalizáciou z vriaceho hexánu (150 ml). Produkt bol dosušený za zníženého tlaku. Týmto postupom bol získaný produkt **51** vo forme sivobielej pevnej látky (8,95 g; 45 %). Namerané dáta odpovedajú hodnotám uvedeným v literatúre.⁷⁷

T. t. = 53,7 °C (lit.,⁷⁷ t.t. = 55 – 56 °C); ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ_H = 7,96 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H); 7,62 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H); 7,50 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H); 4,72 (s, 2H) ppm; MS (ESI+): pre C₈H₈ClO [M+H]⁺ *m/z*: vypočítané: 155,0; nájdené: 155,1.

(*Z*)-4-Chlór-3-fenylbut-2-enal (**33**)



Látka **33** bola pripravovaná podľa modifikovaného postupu uvedeného v literatúre.⁵⁸

K roztoku NaH (1,94 g; 48,5 mmol; 1,5 ekv.; 60 % v minerálnom oleji) v bezvodom THF (70 ml) pod argónovou atmosférou pri 0 °C bol po kvapkách pridaný metyl-2-(dietyloxyfosforyl)acetát (7,72 ml; 42,1 mmol; 1,3 ekv.) za súčasného vyvíjania plynu. Reakčná zmes sa miešala pri tejto teplote 20 minút. Následne bol po kvapkách pri 0 °C pridaný roztok **51** (5,0 g; 32,3 mmol; 1,0 ekv.) v bezvodom THF (20 ml). Reakčná zmes bola pri tejto teplote miešaná 2 hodiny. Po vymiznutí východiskového **51** (TLC kontrola) bola reakcia ukončená pridaním vodného roztoku NaCl (50 ml). Organická fáza bola oddelená a vodná fáza bola extrahovaná s EtOAc (3 × 50 ml). Spojené organické fázy boli vysušené nad bezvodým MgSO₄, prefiltrované a rozpúšťadlá boli odparené pomocou RVO. Surový produkt bol dočistený pomocou stĺpcovej chromatografie s mobilnou fázou hexán/EtOAc s gradientom polarita 15:1 – 10:1. Takto získaný metyl ester bol použitý do ďalšej reakcie.

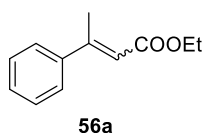
Roztok metyl esteru (2,6 g; 12,3 mmol; 1,0 ekv.) v bezvodom Et₂O (24 ml) bol schladený na teplotu –1,5 °C. Následne bol po kvapkách pridaný DIBAL-H (31 ml; 30,7 mmol; 1 mol/dm³ v toluéne; 2,5 ekv.). Reakčná zmes bola miešaná pri tejto teplote 2 h. Po vymiznutí východiskového metyl esteru (TLC kontrola) bola reakcia ukončená prídavkom vodného roztoku NaCl (60 ml) za vzniku hustej suspenzie. K tej bola

pridaná HCl (33 ml; 1 mol/dm³) a došlo k vzniku homogénneho roztoku. Vzniknutá zmes bola nariedená s vodou (10 ml). Organická fáza bola oddelená a vodná fáza bola extrahovaná s EtOAc (3 × 60 ml). Spojené organické fázy boli premyté s vodným roztokom NaCl (1 × 150 ml), vysušené nad bezvodým MgSO₄, prefiltrované a rozpúšťadlo bolo odparené pomocou RVO. Surový produkt bol dočistený pomocou stĺpcovej chromatografie s mobilnou fázou hexán/EtOAc 5:1. Takto získaný alkohol bol použitý do ďalšej reakcie. Vyššie spomínaná redukcia bola problémovým krokom syntézy a jej čiastkový výťažok bol minimálny.

K roztoku alkoholu (0,2 g; 1,10 mmol; 1,0 ekv.) v bezvodom DCM (3 ml) pod argónovou atmosférou bolo pri teplote 0 °C pridané Dessovo-Martinovo činidlo (0,56 g; 1,31 mmol; 1,2 ekv.). Reakčná zmes bola miešaná pri teplote 0 °C 30 minút a následne pri teplote miestnosti bola miešaná 2 hodiny. Po vymiznutí východiskového alkoholu (TLC kontrola) bolo rozpúšťadlo odparené pomocou RVO. Surový produkt bol dočistený pomocou stĺpcovej chromatografie s mobilnou fázou hexán/EtOAc 10:1. Týmto postupom bol získaný produkt **33** vo forme žltej olejovitej látky (0,16 g; 5 % cez tri kroky). Jedná sa o mimoriadne nestabilnú látku, ktorá sa rýchlo rozpadá. Namerané dáta odpovedajú hodnotám uvedeným v literatúre.⁵⁸

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ_H = 10,22 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H); 7,62 – 7,56 (m, 2H); 7,50 – 7,41 (m, 3H); 6,43 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H); 4,89 (s, 2H) ppm.

(*E/Z*)-Etyl 3-fenylbut-2-enoát (**56a**)

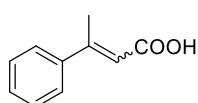


Látka **56a** bola pripravovaná podľa modifikovaného postupu uvedeného v literatúre.⁵⁹

K roztoku NaH (1,53 g; 38,3 mmol; 2,3 ekv.; 60 % v minerálnom oleji) v bezvodom THF (70 ml) pod argónovou atmosférou bol pri teplote 0 °C po kvapkách pridaný trietylfosfonoacetát (8,2 ml; 41,6 mmol; 2,5 ekv.). Zmes bola miešaná pri tejto teplote 20 minút. Potom bol pri teplote miestnosti po kvapkách pridaný roztok acetofenónu (1,9 ml; 16,6 mmol; 1,0 ekv.) v bezvodom THF (20 ml). Reakčná zmes bola miešaná po dobu 19 hodín. Po vymiznutí acetofenónu (TLC kontrola) bola reakcia ukončená prídavkom H₂O (50 ml). Organická fáza bola oddelená a vodná fáza bola extrahovaná s EtOAc (3 × 50 ml). Spojené organické fázy boli dosušené nad bezvodým MgSO₄, prefiltrované a rozpúšťadlá boli odparené pomocou RVO. Surový produkt bol dočistený pomocou stĺpcovej chromatografie s mobilnou fázou hexán/EtOAc s gradientom polarita 25:1 – 19:1. Týmto postupom bol získaný

produkt **56a** vo forme bezfarebnej olejovitej látky (2,92 g; 93 %) v pomere *E/Z*-izomérov = 5/1. Namerané dáta odpovedajú hodnotám uvedeným v literatúrach.^{78,79} ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*, *E*-izomér) $\delta_{\text{H}} = 7,50 - 7,45$ (m, 2H); 7,40 – 7,34 (m, 3H); 6,14 (q, $J = 1,3$ Hz, 1H); 4,22 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H); 2,58 (d, $J = 1,3$ Hz, 3H); 1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H) ppm; ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*, *Z*-izomér) $\delta_{\text{H}} = 7,35 - 7,30$ (m, 3H); 7,22 – 7,19 (m, 2H); 5,91 (q, $J = 1,4$ Hz, 1H); 4,00 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H); 2,18 (d, $J = 1,5$ Hz, 3H); 1,08 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H) ppm; MS (ESI+): pre C₁₂H₁₅O₂ [M+H]⁺ *m/z*: vypočítané: 191,1; nájdené: 191,1.

(*E/Z*)-3-Fenylbut-2-enoová kyselina (**57**)



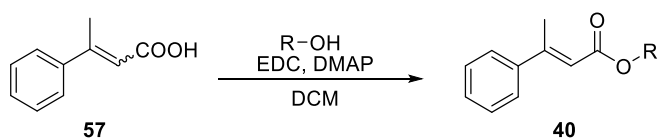
57

Látka **57** bola pripravovaná podľa modifikovaného postupu uvedeného v literatúre.⁵⁹

K látke **56a** (2,92 g; 15,4 mmol; 1,0 ekv.) bol pridaný vodný roztok KOH (43 ml; 0,5 mol/dm³) a dvojfázová reakčná zmes bola zahrievaná na teplotu 100 °C po dobu 19 h. Akonáhle došlo k vymiznutiu olejovej vrstvy (vymiznutiu východiskovej látky) bola reakčná zmes ochladená na teplotu miestnosti. Potom bol pridaný vodný roztok HCl (120 ml; 1 mol/dm³) za tvorby bielej zrazeniny. Dosiahnutie kyslého prostredia bolo kontrolované pH papierikom. Organická fáza bola oddelená a vodná fáza bola extrahovaná s EtOAc (3 × 100 ml). Spojené organické fázy boli premyté soľankou (1 × 200 ml). Organická fáza bola vysušená nad bezvodým MgSO₄, prefiltrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené pomocou RVO. Produkt bol dosušený za zníženého tlaku. Týmto postupom bol získaný produkt **57** vo forme bielej pevnej látky (2,19 g; 88 %) v pomere *E/Z* izomérov = 5/1. Namerané dáta odpovedajú hodnotám uvedeným v literatúrach.^{80,81}

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*, *E*-izomér) $\delta_{\text{H}} = 7,53 - 7,44$ (m, 2H); 7,42 – 7,36 (m, 3H); 6,17 (s, 1H); 2,60 (s, 3H) ppm; ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*, *Z*-izomér) $\delta_{\text{H}} = 7,35 - 7,28$ (m, 3H); 7,25 – 7,21 (m, 2H); 5,95 (s, 1H); 2,22 (d, $J = 1,0$ Hz, 3H) ppm; MS (ESI-): pre C₁₀H₉O₂ [M-H]⁻ *m/z*: vypočítané: 161,1; nájdené: 161,0.

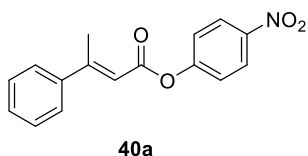
Všeobecný postup H: príprava substituovaných 3-fenylbut-2-enoátov



Substituované 3-fenylbut-2-enoáty boli pripravené podľa modifikovaného postupu uvedeného v literatúre.⁵⁹

K roztoku látky **57** (1,0 ekv.) v bezvodom DCM (5 ml na 3,08 mmol **57**) pod argónovou atmosférou bol pridaný EDCI (1,1 ekv.) s DMAP (0,04 ekv.). Následne bol pridaný príslušný alkohol (1,1 ekv.). Zmes bola miešaná pri teplote miestnosti 20 hodín. Po vymiznutí východiskovej kyseliny **57** (TLC kontrola) bola pridaná voda (25 ml). Organická fáza bola oddelená a vodná fáza bola extrahovaná s EtOAc (3 × 25 ml). Spojené organické fázy boli premyté soľankou (1 × 30 ml), vysušené nad bezvodým MgSO₄, prefiltrované a rozpúšťadlo bolo odparené na RVO. Surový produkt bol dočistený pomocou stĺpcovej chromatografie s mobilnou fázou hexán/EtOAc s gradientom polarity 10:1 – 7:1. Produkt bol dosušený za zníženého tlaku.

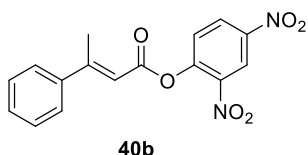
(*E*)-4-Nitrofenyl 3-fenylbut-2-enoát (**40a**)



Látka **40a** bola pripravovaná podľa všeobecného postupu H reakciou kyseliny **57** (0,5 g; 3,08 mmol; 1,0 ekv.) so 4-nitrofenolom (0,47 g; 3,39 mmol; 1,1 ekv.). Týmto postupom bol získaný produkt **40a** vo forme bielej pevnej látky (0,39 g; 44 %). Namerané dáta odpovedajú hodnotám uvedeným v literatúre.⁵⁹

T. t. = 106,2 °C; **¹H NMR** (400 MHz, Chloroform-*d*) δ_{H} = 8,32 – 8,27 (m, 2H); 7,58 – 7,53 (m, 2H); 7,46 – 7,41 (m, 3H); 7,38 – 7,33 (m, 2H); 6,37 (d, J = 1,2 Hz, 1H); 2,66 (d, J = 1,2 Hz, 3H) ppm; **HRMS (ESI+)**: pre C₁₆H₁₄NO₄ [M+H]⁺ m/z : vypočítané: 284,0923; nájdené: 284,0920.

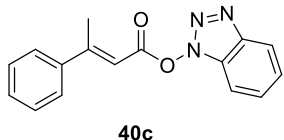
(*E*)-2,4-Dinitrofenyl 3-fenylbut-2-enoát (**40b**)



Látka **40b** bola pripravovaná podľa všeobecného postupu H reakciou kyseliny **57** (0,5 g; 3,08 mmol; 1,0 ekv.) s 2,4-dinitrofenolom (0,62 g; 3,39 mmol; 1,1 ekv.). Týmto postupom bol získaný produkt **40b** vo forme hnedej pevnej látky (0,47 g; 47 %). Namerané dáta odpovedajú hodnotám uvedeným v literatúre.⁸²

T. t. = 119,1 °C; **¹H NMR** (400 MHz, Chloroform-*d*) δ_{H} = 8,96 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 8,53 (dd, J = 8,9; 2,5 Hz, 1H); 7,56 (dd, J = 10,9; 6,5 Hz, 3H); 7,47 – 7,41 (m, 3H); 6,42 (s, 1H); 2,65 (s, 3H) ppm; **MS (ESI+)**: pre C₁₆H₁₃N₂O₆ [M+H]⁺ m/z : vypočítané: 329,1; nájdené: 329,2.

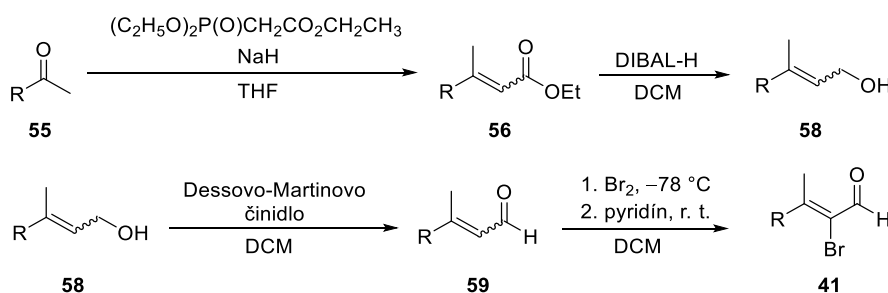
(*E*)-1*H*-Benz[d][1,2,3]triazol-1-yl 3-fenylbut-2-enoát (40c)



Látka **40c** bola pripravovaná podľa všeobecného postupu H reakciou kyseliny **57** (0,5 g; 3,08 mmol; 1,0 ekv.) s 1-hydroxybenzotriazol hydrátom (0,62 g; 4,62 mmol; 1,5 ekv.) a molekulovými sitami (50 mg; 4 Å). Týmto postupom bol získaný produkt **40c** vo forme bielej pevnej látky (0,39 g; 46 %).

T. t. = 109,9 °C; **¹H NMR** (400 MHz, Chloroform-*d*) δ_{H} = 8,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,63 – 7,59 (m, 2H); 7,58 – 7,53 (m, 1H); 7,51 – 7,40 (m, 5H); 6,54 (d, J = 1,2 Hz, 1H); 2,68 (d, J = 1,2 Hz, 3H) ppm; **¹³C NMR** (400 MHz, Chloroform-*d*) δ_{C} = 165,4; 162,4; 143,7; 140,9; 130,8; 129,1 (2C); 129,0; 128,7; 126,7 (2C); 124,8; 120,6; 109,6; 108,6; 19,1 ppm; **IČ (KBr)**: ν = 3109, 3095, 3068, 3053, 3022, 2968, 2852, 1971, 1950, 1900, 1880, 1832, 1780, 1738, 1718, 1701, 1612, 1597, 1577, 1496, 1444, 1379, 1350, 1284, 1271, 1246, 1196, 1157, 1140, 1078, 1030, 1001; **HRMS (ESI+)**: pre C₁₆H₁₄N₃O₂ [M+H]⁺ m/z : vypočítané: 280,1086; nájdené: 280,1080.

Všeobecný postup CH: príprava substituovaných 2-bróm nenasýtených aldehydov



Substituované 2-bróm nenasýtené aldehydy boli pripravené podľa modifikovaného postupu uvedeného v literatúre.^{56,60}

K roztoku NaH (1,5 ekv.; 60 % v minerálnom oleji) v bezvodom THF (100 ml na 41,6 mmol príslušného ketónu) bol pod argónovou atmosférou pri teplote 0 °C po kvapkách pridaný trietylfosfonoacetát (1,7 ekv.). Následne bol pri teplote miestnosti po kvapkách pridaný roztok príslušného ketónu (1,0 ekv.) v bezvodom THF (40 ml na 41,6 mmol daného ketónu). Reakčná zmes bola miešaná cez noc a konverzia východiskového ketónu bola kontrolovaná pomocou TLC. V prípade ak nedošlo cez

noc k úplnej konverzii daného ketónu, bola reakčná zmes zahrievaná pri teplote 40 °C. Po vymiznutí východiskového ketónu bola reakcia ukončená prídavkom vody (50 ml na 41,6 mmol príslušného ketónu). Organická fáza bola oddelená a vodná fáza bola extrahovaná s EtOAc (3 × 50 ml). Spojené organické fázy boli vysušené nad bezvodým MgSO₄, prefiltrované a rozpúšťadlá boli odparené pomocou RVO. Získaný surový ester bol použitý do ďalšej reakcie.

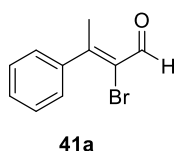
K roztoku príslušného esteru (1,0 ekv.) v bezvodom DCM (150 ml na 41,5 mmol príslušného esteru) bol pri -78 °C pomaly prikvapávaný DIBAL-H (2,5 – 3,0 ekv.; 1,0 mol · dm⁻³ v toluéne). Reakčná zmes bola pri tejto teplote miešaná 1 - 4 h. Konverzia východiskového esteru bola sledovaná pomocou TLC. Po jeho vymiznutí bola banka vybratá z chladiaceho kúpeľa a reakcia bola ukončená prídavkom H₂O (40 ml na 41,5 mmol príslušného esteru), nasledovaná vodným roztokom NaOH (2 mol/dm³; 50 ml na 41,5 mmol daného esteru). Reakčná zmes bola miešaná pri teplote miestnosti, čo viedlo k vzniku hustej suspenzie. Pevná látka bola v niektorých prípadoch odfiltrovaná pomocou frity (S1). Organická fáza bola oddelená a vodná fáza bola extrahovaná s DCM (3 × 100 ml na 41,5 mmol príslušného esteru). Spojené organické fázy boli vysušené nad bezvodým MgSO₄, prefiltrované a rozpúšťadlo bolo odparené pomocou RVO. Surový produkt bol dočistený pomocou stĺpcovej chromatografie s mobilnou fázou hexán/EtOAc s gradientom polarita 2:1 – 1:1. Získaný surový alkohol bol použitý do ďalšej reakcie.

K roztoku príslušného alkoholu (1,0 ekv.) v bezvodom DCM (35 ml na 6,75 mmol príslušného alkoholu) pod argónovou atmosférou bolo pri 0 °C pridané Dessovo-Martinovo činidlo (1,1 ekv.). Reakčná zmes bola miešaná pri tejto teplote 1 hodinu. Následne bola zmes vybratá z chladiaceho kúpeľa a miešaná pri teplote miestnosti, kým nedošlo k úplnej konverzii (spravidla 1–3 h) príslušného alkoholu. Konverzia východiskového alkoholu bola sledovaná pomocou TLC. Po vymiznutí východiskového alkoholu bolo k reakčnej zmesi pridané minimálne množstvo silikagélu a rozpúšťadlo bolo odparené pomocou RVO. Naadsorbovaný silikagél bol priamo nanosený na stĺpec silikagélu a surový produkt bol následne dočistený pomocou mobilnej fázy hexán/EtOAc s gradientom polarita 10:1 – 8:1. Získaný surový aldehyd bol použitý do ďalšej reakcie.

K roztoku príslušného aldehydu (1,0 ekv.) v bezvodom DCM (10 ml na 3,42 mmol príslušného aldehydu) pod argónovou atmosférou bol pri -78 °C po kvapkách pridaný Br₂ (1,2 ekv.). Zmes bola miešaná pri tejto teplote po dobu 1 – 2 hodín. Konverzia

aldehydu bola sledovaná pomocou TLC. Po jeho vymiznutí bol po kvapkách pridaný pyridín (4,0 ekv.). Potom bola reakčná zmes miešaná pri teplote miestnosti po dobu 1 – 2 hodín. Konverzia medziproduktu bola sledovaná pomocou TLC. Po jeho úplnom vymiznutí bola reakcia ukončená s nasýteným vodným roztokom Na₂S₂O₃ (1 × 20 ml). Organická fáza bola premytá s nasýteným vodným roztokom Na₂S₂O₃ (1 × 20 ml). Nasýtený vodný roztok Na₂S₂O₃ bol extrahovaný s EtOAc (3 × 20 ml). Spojené organické fázy boli vysušené nad bezvodým MgSO₄, prefiltrované a rozpúšťadlá boli odparené pomocou RVO. Surový produkt bol dočistený pomocou stĺpcovej chromatografie s mobilnou fázou hexán/EtOAc alebo hexán/toluén.

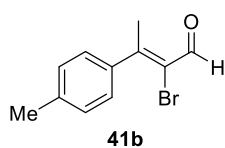
(Z)-2-Bróm-3-fenylbut-2-enal (41a)



Látka **41a** bola pripravovaná podľa všeobecného postupu CH reakciou s acetofenónom (10,0 g; 83,2 mmol; 1,0 ekv.). Týmto postupom bol získaný produkt **41a** vo forme žltlooranžovej olejovitej látky (5,91 g; 38 % cez štyri kroky).

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ_{H} = 9,13 (s, 1H), 7,45 – 7,40 (m, 3H), 7,30 – 7,24 (m, 2H), 2,54 (s, 3H) ppm; ¹³C NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ_{C} = 185,1; 161,6; 138,8; 129,6; 128,8 (2C); 128,6 (2C); 126,4; 28,2 ppm; IČ (KBr): ν = 3095, 3057, 3020, 3001, 2910, 2854, 2727, 1728, 1682, 1645, 1585, 1568, 1489, 1442, 1379, 1313, 1286, 1271, 1184, 1136, 1080, 1053, 1028, 1001; HRMS (ESI⁺): pre C₁₀H₁₀BrO [M+H]⁺ m/z : vypočítané: 224,9915; nájdené: 224,9908.

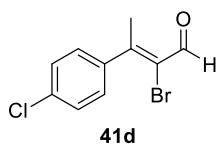
(Z)-2-Bróm-3-(*p*-tolyl)but-2-enal (41b)



Látka **41b** bola pripravovaná podľa všeobecného postupu CH reakciou so 4-metylacetofenónom (1,0 ml; 7,45 mmol; 1,0 ekv.). Týmto postupom bol získaný produkt **41b** vo forme žltej polotuhej látky (0,34 g; 19 % cez štyri kroky). Namerané dáta odpovedajú hodnotám uvedeným v literatúre.⁵⁶

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ_{H} = 9,15 (s, 1H); 7,23 (d, J = 7,9 Hz, 2H); 7,19 – 7,15 (m, 2H); 2,52 (s, 3H); 2,40 (s, 3H) ppm; MS (ESI⁺): pre C₁₁H₁₂BrO [M+H]⁺ m/z : vypočítané: 239,0; nájdené: 239,1.

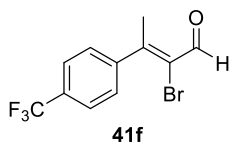
(Z)-2-Bróm-3-(4-chlórfenyl)but-2-enal (41d)



Látka **41d** bola pripravovaná podľa všeobecného postupu CH reakciou so 4-chlóracetofenónom (0,84 ml; 6,47 mmol; 1,0 ekv.). Týmto postupom bol získaný produkt **41d** vo forme žltohnedej pevnej látky (0,90 g; 54 % cez štyri kroky). Namerané dáta odpovedajú hodnotám uvedeným v literatúre.⁵⁶

T. t. = 182,2 °C; **¹H NMR** (400 MHz, Chloroform-*d*) δ_{H} = 9,13 (s, 1H); 7,44 – 7,39 (m, 2H); 7,24 – 7,20 (m, 2H); 2,51 (s, 3H) ppm; **HRMS (ESI+)**: pre C₁₀H₈BrClNaO [M+H]⁺ *m/z*: vypočítané: 280,9345; nájdené: 280,9336.

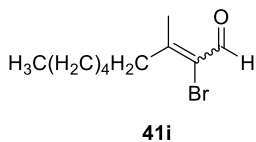
(Z)-2-Bróm-3-(4-(trifluórmetyl)fenyl)but-2-enal (41f)



Látka **41f** bola pripravovaná podľa všeobecného postupu CH reakciou s 1-(4-trifluórmetyl)fenyl)etanónom (1,0 g; 5,31 mmol; 1,0 ekv.). Týmto postupom bol získaný produkt **41f** vo forme žltej polotuhej látky (0,71 g; 45 % cez štyri kroky).

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ_{H} = 9,10 (s, 1H); 7,71 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 7,41 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H); 2,54 (s, 3H) ppm; **¹⁹F NMR** (376 MHz, Chloroform-*d*) δ_{F} = -62,88 (s, 3F) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, Chloroform-*d*) δ_{C} = 184,2; 159,5; 142,4; 131,6 (q, *J* = 32,9 Hz); 128,8 (2C); 127,3; 125,9 (q, *J* = 3,8 Hz, 2C); 123,8 (q, *J* = 272,5 Hz); 28,2 ppm; **IČ (KBr)**: ν = 3072, 3059, 3008, 2933, 2858, 2735, 1927, 1807, 1689, 1616, 1589, 1568, 1514, 1431, 1408, 1379, 1325, 1273, 1169, 1130, 1068, 1045, 1032, 1016; **HRMS (ESI+)**: pre C₁₁H₈BrF₃NaO [M+Na]⁺ *m/z*: vypočítané: 314,9608; nájdené: 314,9599.

(E/Z)-2-Bróm-3-metylnon-2-enal (41i)

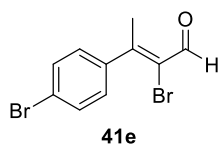


Látka **41i** bola pripravovaná podľa všeobecného postupu CH reakciou s 2-oktanónom (1,22 ml; 7,80 mmol; 1,0 ekv.). Týmto postupom bol získaný produkt **41i** vo forme bezfarebnej olejovitej látky (0,34 g; 31 % cez štyri kroky) v pomere minoritný/majoritný izomér = 1/2.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*, minoritný izomér) δ_{H} = 9,73 (s, 1H); 2,53 – 2,47 (m, 2H); 2,32 (s, 3H); 1,56 – 1,47 (m, 2H); 1,43 – 1,33 (m, 6H); 0,92 – 0,88 (m, 3H) ppm; **¹H NMR** (400 MHz, Chloroform-*d*, majoritný izomér) δ_{H} = 9,71 (s, 1H); 2,73 (dd, *J* = 8,5; 7,0 Hz, 2H); 2,20 (s, 3H); 1,62 – 1,52 (m, 2H); 1,39 – 1,24 (m, 6H); 0,89 (dd, *J* = 7,9; 5,8 Hz, 3H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, Chloroform-*d*, minoritný izomér)

$\delta_C = 183,6; 162,1; 122,9; 41,6; 31,7; 29,4; 26,8; 22,7; 20,1; 14,2$ ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, Chloroform-*d*, majoritný izomér) $\delta_C = 182,7; 163,1; 124,0; 35,4; 31,6; 29,2; 29,1; 26,7; 22,6; 14,1$ ppm; **IČ (KBr)**: $\nu = 2956, 2929, 2858, 2738, 2648, 1687, 1595, 1466, 1377, 1269, 1234, 1205, 1128, 1092, 1036$; **HRMS (ESI⁻)**: pre $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{BrO}$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ m/z : vypočítané: 231,0385; nájdené: 231,0380.

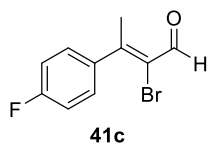
(*Z*)-2-Bróm-3-(4-brómfenyl)but-2-enal (**41e**)



Látka **41e** bola pripravovaná podľa všeobecného postupu CH reakciou so 4-brómacetofenónom (1,0 g; 5,02 mmol; 1,0 ekv.). Týmto postupom bol získaný produkt **41e** vo forme žltej pevnej látky (0,39 g; 58 % cez štyri kroky).

T. t. = 76,4 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) $\delta_{\text{H}} = 9,13$ (s, 1H); 7,60 – 7,55 (m, 2H); 7,18 – 7,13 (m, 2H); 2,51 (s, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, Chloroform-*d*) $\delta_C = 184,6; 159,9; 137,6; 132,1$ (2C); 130,1 (2C); 126,8; 124,1; 28,1 ppm; **IČ (KBr)**: $\nu = 3066, 3032, 2862, 1734, 1712, 1682, 1583, 1558, 1485, 1394, 1379, 1367, 1281, 1263, 1142, 1128, 1107, 1074, 1045, 1032, 1011$; **HRMS (ESI⁺)**: pre $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{Br}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : vypočítané: 302,9020; nájdené: 302,9011.

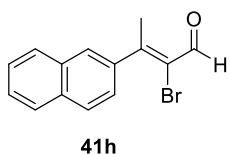
(*Z*)-2-Bróm-3-(4-fluórfenyl)but-2-enal (**41c**)



Látka **41c** bola pripravovaná podľa všeobecného postupu CH reakciou so 4-fluóracetofenónom (0,88 ml; 7,24 mmol; 1,0 ekv.). Týmto postupom bol získaný produkt **41c** vo forme žltej olejovitej látky (0,46 g; 52 % cez štyri kroky).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) $\delta_{\text{H}} = 9,13$ (s, 1H); 7,29 – 7,24 (m, 2H); 7,16 – 7,10 (m, 2H); 2,52 (s, 3H) ppm; $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, Chloroform-*d*) $\delta_{\text{F}} = -110,77$ (tt, $J = 8,4; 5,2$ Hz, 1F) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, Chloroform-*d*) $\delta_C = 184,8; 163,4$ (d, $J = 250,7$ Hz); 160,2; 134,7 (d, $J = 3,5$ Hz); 130,5 (d, $J = 8,4$ Hz, 2C); 126,7; 116,1 (d, $J = 21,9$ Hz, 2C); 28,3 ppm; **IČ (KBr)**: $\nu = 3105, 3070, 3049, 3008, 2856, 2733, 1900, 1732, 1684, 1599, 1576, 1504, 1435, 1406, 1379, 1300, 1288, 1269, 1230, 1161, 1132, 1101, 1047, 1030, 1012$; **HRMS (ESI⁺)**: pre $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrFO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : vypočítané: 242,9821; nájdené: 242,9813.

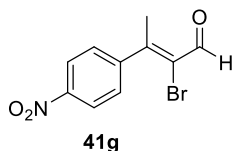
(Z)-2-Bróm-3-(naftalén-2-yl)but-2-enal (41h)



Látka **41h** bola pripravovaná podľa všeobecného postupu CH reakciou s 2-acetonaftónom (1,0 g; 5,87 mmol; 1,0 ekv.). Týmto postupom bol získaný produkt **41h** vo forme oranžovej pevnej látky (0,41 g; 59 % cez štyri kroky). Namerané dáta odpovedajú hodnotám uvedeným v literatúre.⁵⁶

T. t. = 73,7 °C; **¹H NMR** (400 MHz, Chloroform-*d*) δ_{H} = 9,19 (s, 1H); 7,95 – 7,81 (m, 3H); 7,73 (d, J = 1,5 Hz, 1H); 7,63 – 7,52 (m, 2H); 7,40 (dd, J = 8,5; 1,8 Hz, 1H); 2,62 (s, 3H) ppm; **HRMS (ESI+)**: pre C₁₄H₁₂BrO [M+H]⁺ m/z : vypočítané: 275,0072; nájdené: 275,0065.

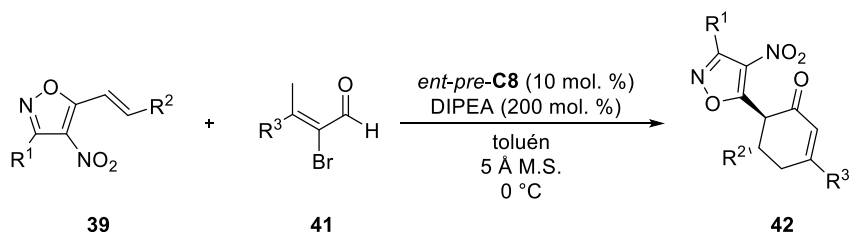
(Z)-2-Bróm-3-(4-nitrofenyl)but-2-enal (41g)



Látka **41g** bola pripravovaná podľa všeobecného postupu CH reakciou so 4-nitroacetofenónom (1,0 g; 6,06 mmol; 1,0 ekv.). Týmto postupom bol získaný produkt **41g** vo forme oranžovej pevnej látky (0,29 g; 42 % cez štyri kroky).

T. t. = 145,1 °C; **¹H NMR** (400 MHz, Chloroform-*d*) δ_{H} = 9,10 (d, J = 1,3 Hz, 1H); 8,34 – 8,28 (m, 2H); 7,51 – 7,46 (m, 2H); 2,55 (s, 3H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, Chloroform-*d*) δ_{C} = 183,8; 158,2; 148,4; 145,2; 129,4 (2C); 127,7; 124,2 (2C); 28,1 ppm; **IČ (KBr)**: ν = 3346, 3107, 3072, 3043, 2979, 2937, 2889, 2852, 2752, 2453, 1936, 1807, 1730, 1682, 1647, 1603, 1585, 1520, 1487, 1456, 1437, 1402, 1392, 1369, 1348, 1317, 1290, 1269, 1244, 1184, 1136, 1109, 1051, 1034, 1012; **HRMS (ESI-)**: pre C₁₀H₇BrNO₃ [M-H]⁻ m/z : vypočítané: 267,9609; nájdené: 267,9614.

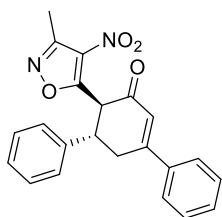
Všeobecný postup I: asymetrická reakcia



Do vialky obsahujúcej 5 Å molekulové sitá (30 mg) bol pridaný bezvodý toluén (1 ml), príslušný substituovaný α -bróm- α,β -nenasýtený aldehyd (0,15 mmol; 1,5 ekv.), príslušný substituovaný 4-nitroizoxazol (0,1 mmol; 1,0 ekv.) a prekursor katalyzátora *ent-pre-C8* (0,01 mmol; 0,1 ekv.). Reakčná zmes bola temperovaná na 0 °C a následne

bola pridaná DIPEA (0,2 mmol; 2,0 ekv.). Reakčná zmes bola miešaná pri tejto teplote, kým nedošlo k vymiznutiu východiskového 4-nitrozoxazolu, maximálne však po dobu 5 dní. Konverzia bola sledovaná pomocou TLC. Po ukončení reakcie bolo rozpúšťadlo odparené pomocou RVO. Surový produkt bol dočistený pomocou stĺpcovej chromatografie s mobilnou fázou hexán/EtOAc 10:1. Produkt bol dosušený za zníženého tlaku.

(1'S,6'S)-6'-(3-Metyl-4-nitroizoxazol-5-yl)-1',6'-dihydro-[1,1':3',1''-terfenyl]-5'(2'H)-ón (42a)

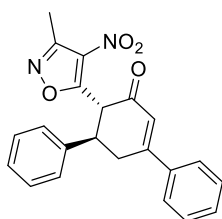


42a

Látka **42a** bola pripravovaná podľa všeobecného postupu I reakciou **39a** (23,0 mg; 0,1 mmol) s **41a** (33,8 mg; 0,15 mmol). Doba reagovania: 48 h. Týmto postupom bol získaný produkt **42a** vo forme bielej pevnej látky (35,8 mg; 96 %).

T. t. = 191,0 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +28,8$ ($c = 0,85$; CH₂Cl₂); **¹H NMR** (400 MHz, Chloroform-*d*) $\delta_{\text{H}} = 7,61 - 7,56$ (m, 2H); 7,50 – 7,41 (m, 3H); 7,32 – 7,21 (m, 5H); 6,66 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H); 5,17 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 4,08 (ddd, $J = 13,6; 10,3; 5,8$ Hz, 1H); 3,28 – 3,13 (m, 2H); 2,46 (s, 3H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, Chloroform-*d*) $\delta_{\text{C}} = 191,8; 171,0; 159,3; 155,5; 140,0; 137,5; 131,0; 129,3$ (2C); 129,2 (2C); 128,1; 127,1 (2C); 126,5 (2C); 124,0; 52,4; 44,7; 37,3; 11,8 ppm, jeden kvartérny uhlík nejde rozlíšiť; **IC (KBr)**: $\nu = 3086, 3060, 3033, 3008, 2933, 2916, 2897, 1965, 1888, 1815, 1714, 1674, 1606, 1574, 1516, 1496, 1446, 1431, 1417, 1379, 1369, 1329, 1308, 1290, 1271, 1255, 1228, 1215, 1196, 1169, 1155, 1140, 1078, 1043, 1039, 1012, 1001$; **HRMS (ESI+)**: pre C₂₂H₁₉N₂O₄ [M+H]⁺ m/z : vypočítané: 375,1345; nájdené: 375,1337; **Enantiomerný prebytok**: $ee = 93$ %, (kolóna IC, *n*-heptán/propán-2-ol: 80:20, $\lambda = 282$ nm, $V = 1,0$ ml/min, $t = 25$ °C): $t_{\text{R}} = 17,68$ min (minoritný enantiomér), $t_{\text{R}} = 21,03$ min (majoritný enantiomér).

(1'R,6'R)-6'-(3-Metyl-4-nitroizoxazol-5-yl)-1',6'-dihydro-[1,1':3',1''-terfenyl]-5'(2'H)-ón (ent-42a)



ent-42a

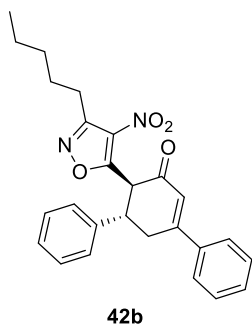
Látka *ent*-**42a** bola pripravovaná podľa modifikovaného postupu I reakciou **39a** (23,0 mg; 0,1 mmol) s **41a** (33,8 mg; 0,15 mmol) za použitia chirálneho katalyzátora *pre*-**C8**. Doba reagovania: 40 h. Týmto postupom bol získaný produkt *ent*-**42a** vo forme bielej pevnej látky (32,1 mg; 86 %). Namerané dáta odpovedajú hodnotám

uvedeným v literatúre.⁴⁹

T. t. = 193,1 °C (lit.,⁴⁹ t.t. = 200 – 202 °C); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -25,6$ ($c = 1,04$; CH_2Cl_2);

Enantiomerný prebytok: $ee = 93 \%$, (kolóna IC, *n*-heptán/propán-2-ol: 80:20, $\lambda = 282$ nm, $V = 1,0$ ml/min, $t = 25$ °C): $t_{\text{R}} = 17,00$ min (majoritný enantiomér), $t_{\text{R}} = 20,24$ min (minoritný enantiomér); ostatné spektrálne dáta sú zhodné s enantiomérom **42a**.

(1'S,6'S)-6'-(4-Nitro-3-pentyloxazol-5-yl)-1',6'-dihydro-[1,1':3',1''-terfenyl]-5'(2'H)-ón (42b)

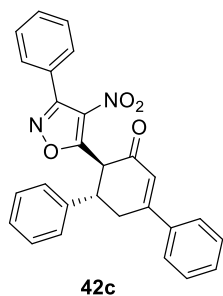


Látka **42b** bola pripravovaná podľa všeobecného postupu I reakciou **39o** (28,6 mg; 0,1 mmol) s **41a** (33,8 mg; 0,15 mmol).

Doba reagovania: 120 h. Týmto postupom bol získaný produkt **42b** vo forme žltobielej pevnej látky (33,0 mg; 77 %).

T. t. = 116,7 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +23,9$ ($c = 1,01$; CH_2Cl_2); **¹H NMR** (400 MHz, Chloroform-*d*) $\delta_{\text{H}} = 7,62 - 7,56$ (m, 2H); 7,50 – 7,41 (m, 3H); 7,31 – 7,19 (m, 5H); 6,66 (s, 1H); 5,16 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H); 4,07 (ddd, $J = 13,6$; 9,4; 6,8 Hz, 1H); 3,26 – 3,15 (m, 2H); 2,86 – 2,82 (m, 2H); 1,66 – 1,56 (m, 2H); 1,36 – 1,20 (m, 4H); 0,87 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, Chloroform-*d*) $\delta_{\text{C}} = 191,9$; 171,1; 159,3; 158,8; 139,9; 137,6; 131,0; 129,2 (2C + 2C, prekryté); 128,1; 127,1 (2C); 126,5 (2C); 124,1, 52,6; 45,0; 37,1; 31,3; 26,3; 25,9; 22,3; 14,0 ppm, jeden kvartérny uhlík nejde rozlíšiť; **IČ (KBr):** $\nu = 3060, 3033, 2962, 2931, 2873, 2858, 1658, 1604, 1574, 1523, 1496, 1448, 1421, 1365, 1333, 1290, 1273, 1250, 1213, 1196, 1174, 1155, 1140, 1101, 1072, 1053, 1032, 1001$; **HRMS (ESI+):** pre $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z : vypočítané: 453,1790; nájdené: 453,1786; **Enantiomerný prebytok:** $ee = 94 \%$, (kolóna ODH, *n*-heptán/propán-2-ol: 80:20, $\lambda = 282$ nm, $V = 1,0$ ml/min, $t = 25$ °C): $t_{\text{R}} = 13,83$ min (majoritný enantiomér), $t_{\text{R}} = 24,01$ min (minoritný enantiomér).

(1'S,6'S)-6'-(3-Fenyl-4-nitroizoxazol-5-yl)-1',6'-dihydro-[1,1':3',1''-terfenyl]-5'(2'H)-ón (42c)

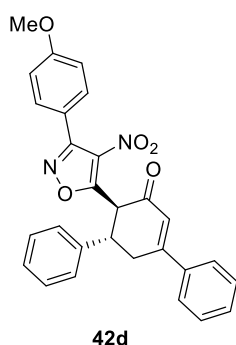


Látka **42c** bola pripravovaná podľa všeobecného postupu I reakciou **39n** (29,2 mg; 0,1 mmol) s **41a** (33,8 mg; 0,15 mmol). Doba reagovania: 120 h. Týmto postupom bol získaný produkt **42c** vo forme bielej pevnej látky (39,9 mg; 91 %).

T. t. = 178,8 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +38,0$ ($c = 1,00$; CH_2Cl_2); **¹H NMR** (400

MHz, Chloroform-*d*) $\delta_{\text{H}} = 7,64 - 7,59$ (m, 2H); $7,53 - 7,41$ (m, 8H); $7,33 - 7,28$ (m, 4H); $7,28 - 7,22$ (m, 1H); $6,70$ (s, 1H); $5,20$ (d, $J = 13,5$ Hz, 1H); $4,14$ (ddd, $J = 13,5$; $9,5$; $6,6$ Hz, 1H); $3,30 - 3,19$ (m, 2H) ppm; ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) $\delta_{\text{C}} = 191,7$; $171,6$; $159,4$; $157,6$; $139,9$; $137,5$; $131,0$; $130,8$; $129,5$ (2C); $129,3$ (2C); $129,2$ (2C); $128,5$ (2C); $128,2$; $127,1$ (2C); $126,5$ (2C); $125,8$; $124,1$; $52,8$; $45,0$; $37,1$ ppm, jeden kvartérny uhlík nejde rozlíšiť; **IČ (KBr)**: $\nu = 3062, 3032, 2929, 2889, 1959, 1890, 1811, 1668, 1606, 1597, 1576, 1522, 1496, 1446, 1415, 1367, 1300, 1250, 1213, 1176, 1128, 1076, 1030, 1001$; **HRMS (ESI⁻)**: pre $\text{C}_{27}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ m/z : vypočítané: $435,1345$; nájdené: $435,1343$; **Enantiomerný prebytok**: $ee = 70\%$, (kolóna ODH, *n*-heptán/propán-2-ol: 80:20, $\lambda = 282$ nm, $V = 1,0$ ml/min, $t = 25$ °C): $t_{\text{R}} = 21,33$ min (majoritný enantiomér), $t_{\text{R}} = 39,71$ min (minoritný enantiomér).

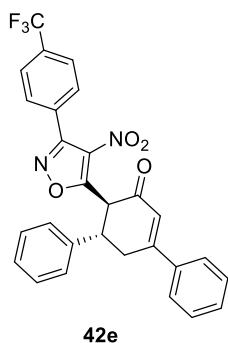
(1'S,6'S)-6'-(3-(4-Metoxyfenyl)-4-nitroizoxazol-5-yl)-1',6'-dihydro-[1,1':3',1''-terfenyl]-5'(2'H)-ón (42d)



Látka **42d** bola pripravovaná podľa všeobecného postupu I reakciou **39I** (32,2 mg; 0,1 mmol) s **41a** (33,8 mg; 0,15 mmol). Doba reagovania: 120 h. Týmto postupom bol získaný produkt **42d** vo forme žltej pevnej látky (23,3 mg; 50 %).

T. t. = $116,2$ °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +39,4$ ($c = 1,02$; CH_2Cl_2); ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) $\delta_{\text{H}} = 7,63 - 7,58$ (m, 2H); $7,51 - 7,42$ (m, 5H); $7,32 - 7,28$ (m, 4H); $7,28 - 7,22$ (m, 1H); $6,98 - 6,93$ (m, 2H); $6,69$ (s, 1H); $5,19$ (d, $J = 13,5$ Hz, 1H); $4,13$ (ddd, $J = 13,5$; $9,7$; $6,4$ Hz, 1H); $3,85$ (s, 3H); $3,29 - 3,17$ (m, 2H) ppm; ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) $\delta_{\text{C}} = 191,8$; $171,6$; $163,1$; $159,4$; $157,2$; $140,0$; $137,6$; $131,1$ (2C); $131,0$; $129,3$ (2C); $129,2$ (2C); $128,2$; $127,2$ (2C); $126,5$ (2C); $124,1$; $117,8$; $114,0$ (2C); $55,5$; $52,7$; $45,0$; $37,2$ ppm, jeden kvartérny uhlík nejde rozlíšiť; **IČ (KBr)**: $\nu = 3060, 3030, 3006, 2962, 2935, 2910, 2839, 1668, 1608, 1574, 1518, 1496, 1456, 1446, 1431, 1400, 1367, 1300, 1254, 1213, 1180, 1078, 1030$; **HRMS (ESI⁺)**: pre $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{NaO}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z : vypočítané: $489,1426$; nájdené: $489,1420$; **Enantiomerný prebytok**: $ee = 73\%$, (kolóna ODH, *n*-heptán/propán-2-ol: 80:20, $\lambda = 278$ nm, $V = 1,0$ ml/min, $t = 25$ °C): $t_{\text{R}} = 27,24$ min (majoritný enantiomér), $t_{\text{R}} = 54,47$ min (minoritný enantiomér).

**(1'S,6'S)-6'-(4-Nitro-3-(4-(trifluórmetyl)fenyl)izoxazol-5-yl)-1',6'-dihydro
[1,1':3',1''-terfenyl]-5'(2'H)-ón (42e)**

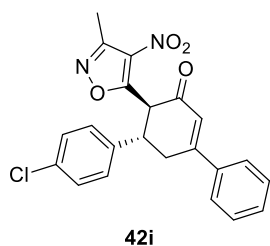


Látka **42e** bola pripravovaná podľa všeobecného postupu I reakciou **39m** (36,0 mg; 0,1 mmol) s **41a** (33,8 mg; 0,15 mmol). Doba reagovania: 120 h. Týmto postupom bol získaný produkt **42e** vo forme bielej pevnej látky (43,2 mg; 86 %).

T. t. = 143,5 °C; $[\alpha]_D^{25} = +34,3$ ($c = 1,01$; CH₂Cl₂); **¹H NMR** (400 MHz, Chloroform-*d*) $\delta_H = 7,71$ (d, $J = 8,3$ Hz, 2H); 7,62 (ddd, $J = 7,3$; 6,2; 5,2 Hz, 4H); 7,51 – 7,43 (m, 3H); 7,34 – 7,29 (m, 4H);

7,28 – 7,23 (m, 1H); 6,70 (s, 1H); 5,22 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H); 4,14 (ddd, $J = 13,5$; 9,9; 6,2 Hz, 1H); 3,32 – 3,18 (m, 2H) ppm; **¹⁹F NMR** (376 MHz, Chloroform-*d*) $\delta_F = -63,03$ (s, 3F) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, Chloroform-*d*) $\delta_C = 206,9$; 191,5; 172,1; 159,6; 156,6; 139,8; 137,5; 132,7 (q, $J = 33,1$ Hz); 131,1; 130,1 (2C); 129,4 (2C); 129,2 (2C); 128,3; 127,1 (2C); 126,5 (2C); 125,5 (q, $J = 3,7$ Hz, 2C); 124,0; 123,8 (q, $J = 272,7$ Hz); 52,8; 45,0; 37,2 ppm, jeden kvartérny uhlík nejde rozlíšiť; **ĪČ (KBr)**: $\nu = 3103$, 3084, 3068, 3033, 3014, 2920, 2900, 1658, 1604, 1597, 1574, 1514, 1496, 1473, 1458, 1446, 1433, 1396, 1367, 1354, 1325, 1298, 1271, 1250, 1213, 1173, 1132, 1111, 1066, 1039, 1022; **HRMS (ESI+)**: pre C₂₈H₂₀F₃N₂O₄ [M+H]⁺ m/z : vypočítané: 505,1375; nájdené: 505,1368; **Enantiomerný prebytok**: $ee = 76$ %, (kolóna ODH, *n*-heptán/propán-2-ol: 80:20, $\lambda = 283$ nm, $V = 1,0$ ml/min, $t = 25$ °C): $t_R = 18,16$ min (majoritný enantiomér), $t_R = 34,64$ min (minoritný enantiomér).

**(1'S,6'S)-4-Chlór-6'-(3-metyl-4-nitroizoxazol-5-yl)-1',6'-dihydro-[1,1':3',1''-
terfenyl]-5'(2'H)-ón (42i)**

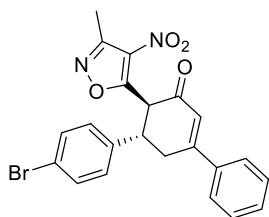


Látka **42i** bola pripravovaná podľa všeobecného postupu I reakciou **39e** (26,5 mg; 0,1 mmol) s **41a** (33,8 mg; 0,15 mmol). Doba reagovania: 72 h. Týmto postupom bol získaný produkt **42i** vo forme bielej pevnej látky (35,7 mg; 87 %).

T. t. = 90,0 °C; $[\alpha]_D^{25} = +23,0$ ($c = 1,00$; CH₂Cl₂); **¹H NMR** (400 MHz, Chloroform-*d*) $\delta_H = 7,60 - 7,55$ (m, 2H); 7,50 – 7,41 (m, 3H); 7,30 – 7,20 (m, 4H); 6,66 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H); 5,13 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H); 4,08 (ddd, $J = 13,6$; 10,9; 5,3 Hz, 1H); 3,25 – 3,08 (m, 2H); 2,48 (s, 3H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, Chloroform-*d*) $\delta_C = 191,4$; 170,6; 159,1; 155,6; 138,5; 137,4; 134,0; 131,1; 129,5 (2C); 129,2 (2C); 128,5 (2C); 126,4 (2C); 124,0; 52,2; 44,1; 37,2; 11,8 ppm, jeden kvartérny uhlík nejde

rozlíšiť; **ĪČ (KBr)**: $\nu = 3057, 3030, 2981, 2933, 2906, 1674, 1608, 1574, 1520, 1493, 1446, 1417, 1377, 1365, 1306, 1296, 1281, 1269, 1248, 1211, 1159, 1142, 1107, 1092, 1053, 1039, 1014, 1001$; **HRMS (ESI⁻)**: pre C₂₂H₁₆ClN₂O₄ [M-H]⁻ *m/z*: vypočítané: 407,0799; nájdené: 407,0803; **Enantiomerný prebytok**: *ee* = 87 %, (kolóna IC, *n*-heptán/propán-2-ol: 80:20, $\lambda = 282$ nm, *V* = 1,0 ml/min, *t* = 25 °C): *t_R* = 16,22 min (minoritný enantiomér), *t_R* = 19,94 min (majoritný enantiomér).

(1'S,6'S)-4-Bróm-6'-(3-metyl-4-nitroizoxazol-5-yl)-1',6'-dihydro-[1,1':3',1''-terfenyl]-5'(2'H)-ón (42j)

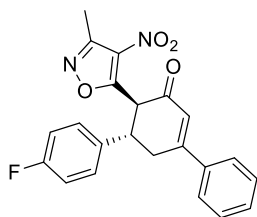


42j

Látka **42j** bola pripravovaná podľa všeobecného postupu I reakciou **39f** (30,9 mg; 0,1 mmol) s **41a** (33,8 mg; 0,15 mmol). Doba reagovania: 72 h. Týmto postupom bol získaný produkt **42j** vo forme žltobielej pevnej látky (44,8 mg; 99 %).

T. t. = 91,2 °C; $[\alpha]_D^{25} = +25,2$ (*c* = 1,01; CH₂Cl₂); **¹H NMR** (400 MHz, Chloroform-*d*) $\delta_H = 7,60 - 7,55$ (m, 2H); 7,50 – 7,39 (m, 5H); 7,20 – 7,14 (m, 2H); 6,66 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H); 5,13 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H); 4,06 (ddd, *J* = 13,6; 11,0; 5,2 Hz, 1H); 3,25 – 3,09 (m, 2H); 2,49 (s, 3H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, Chloroform-*d*) $\delta_C = 191,4; 170,6; 159,1; 155,6; 139,1; 137,4; 132,5$ (2C); 131,1; 129,2 (2C); 128,8 (2C); 126,4 (2C); 124,0; 122,0; 52,1; 44,1; 37,2; 11,8 ppm, jeden kvartérny uhlík nejde rozlíšiť; **ĪČ (KBr)**: $\nu = 3059, 3024, 2979, 2933, 2906, 1903, 1670, 1606, 1574, 1520, 1489, 1446, 1417, 1377, 1365, 1306, 1296, 1269, 1250, 1211, 1159, 1142, 1107, 1074, 1055, 1030, 1011$; **HRMS (ESI⁺)**: pre C₂₂H₁₈BrN₂O₄ [M+H]⁺ *m/z*: vypočítané: 453,0450; nájdené: 453,0443; **Enantiomerný prebytok**: *ee* = 86 %, (kolóna IC, *n*-heptán/propán-2-ol: 80:20, $\lambda = 282$ nm, *V* = 1,0 ml/min, *t* = 25 °C): *t_R* = 16,85 min (minoritný enantiomér), *t_R* = 20,63 min (majoritný enantiomér).

(1'S,6'S)-4-Fluór-6'-(3-metyl-4-nitroizoxazol-5-yl)-1',6'-dihydro-[1,1':3',1''-terfenyl]-5'(2'H)-ón (42h)



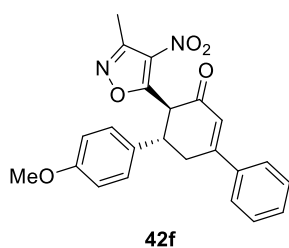
42h

Látka **42h** bola pripravovaná podľa všeobecného postupu I reakciou **39d** (24,8 mg; 0,1 mmol) s **41a** (33,8 mg; 0,15 mmol). Doba reagovania: 96 h. Týmto postupom bol získaný produkt **42h** vo forme bielej pevnej látky (38,8 mg; 99 %).

T. t. = 140,5 °C; $[\alpha]_D^{25} = +23,5$ (*c* = 1,02; CH₂Cl₂); **¹H NMR** (400 MHz, Chloroform-*d*) $\delta_H = 7,61 - 7,56$ (m, 2H); 7,50 – 7,41 (m, 3H); 7,29 – 7,22 (m,

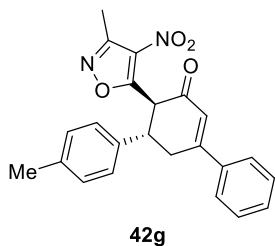
2H); 7,02 – 6,95 (m, 2H); 6,66 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H); 5,12 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H); 4,08 (ddd, $J = 13,5; 10,9; 5,3$ Hz, 1H); 3,26 – 3,10 (m, 2H); 2,47 (s, 3H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) $\delta_{\text{F}} = -113,67$ (tt, $J = 8,5; 5,2$ Hz, 1F) ppm; ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) $\delta_{\text{C}} = 191,5; 170,7; 162,3$ (d, $J = 247,0$ Hz); 159,2; 155,6; 137,4; 135,8 (d, $J = 3,3$ Hz); 131,1; 129,2 (2C); 128,8 (d, $J = 8,1$ Hz, 2C); 126,4 (2C); 124,0; 116,3 (d, $J = 21,5$ Hz, 2C); 52,6; 44,0; 37,3; 11,8 ppm, jeden kvartérny uhlík nejde rozlíšiť; **IČ (KBr)**: $\nu = 3059, 2983, 2935, 2904, 1894, 1668, 1606, 1574, 1512, 1446, 1419, 1377, 1365, 1292, 1248, 1225, 1194, 1159, 1142, 1101, 1078, 1032, 1014, 1001$; **HRMS (ESI+)**: pre $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z : vypočítané: 415,1070; nájdené: 415,1065; **Enantiomerný prebytok**: $ee = 88$ %, (kolóna IC, *n*-heptán/propán-2-ol: 80:20, $\lambda = 282$ nm, $V = 1,0$ ml/min, $t = 25$ °C): $t_{\text{R}} = 16,15$ min (minoritný enantiomér), $t_{\text{R}} = 20,08$ min (majoritný enantiomér).

(1'S,6'S)-4-Metoxi-6'-(3-metyl-4-nitroizoxazol-5-yl)-1',6'-dihydro-[1,1':3',1''-terfenyl]-5'(2'H)-ón (42f)



Látka **42f** bola pripravovaná podľa všeobecného postupu I reakciou **39c** (26,0 mg; 0,1 mmol) s **41a** (33,8 mg; 0,15 mmol). Doba reagovania: 120 h. Týmto postupom bol získaný produkt **42f** vo forme oranžovej pevnej látky (15,6 mg; 39 %). **T. t.** = 144,6 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +9,5$ ($c = 0,42$; CH_2Cl_2); ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) $\delta_{\text{H}} = 7,61 - 7,56$ (m, 2H); 7,49 – 7,41 (m, 3H); 7,22 – 7,16 (m, 2H); 6,83 – 6,78 (m, 2H); 6,65 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H); 5,12 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H); 4,03 (ddd, $J = 13,6; 10,5; 5,6$ Hz, 1H); 3,76 (s, 3H); 3,25 – 3,08 (m, 2H); 2,47 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) $\delta_{\text{C}} = 192,0; 171,2; 159,4; 159,2; 155,5; 137,6; 132,1; 131,0; 129,2$ (2C); 128,2 (2C); 126,4 (2C); 124,0; 114,6 (2C); 55,4; 52,8; 44,1, 37,5; 11,8 ppm, jeden kvartérny uhlík nejde rozlíšiť; **IČ (KBr)**: $\nu = 3057, 3033, 3001, 2954, 2935, 2906, 2837, 1668, 1608, 1574, 1516, 1446, 1417, 1377, 1365, 1306, 1254, 1211, 1180, 1157, 1142, 1113, 1078, 1032, 1001$; **HRMS (ESI+)**: pre $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : vypočítané: 405,1450; nájdené: 405,1447; **Enantiomerný prebytok**: $ee = 93$ %, (kolóna IC, *n*-heptán/propán-2-ol: 80:20, $\lambda = 280$ nm, $V = 1,0$ ml/min, $t = 25$ °C): $t_{\text{R}} = 23,40$ min (minoritný enantiomér), $t_{\text{R}} = 28,50$ min (majoritný enantiomér).

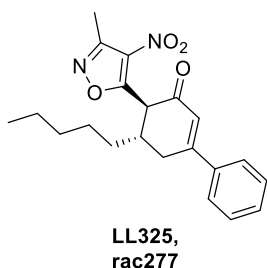
(1'S,6'S)-4-Metyl-6'-(3-metyl-4-nitroizoxazol-5-yl)-1',6'-dihydro-[1,1':3',1''-terfenyl]-5'(2'H)-ón (42g)



Látka **42g** bola pripravovaná podľa všeobecného postupu I reakciou **39b** (24,4 mg; 0,1 mmol) s **41a** (33,8 mg; 0,15 mmol). Doba reagovania: 120 h. Týmto postupom bol získaný produkt **42g** vo forme bielej pevnej látky (36,0 mg; 93 %).

T. t. = 109,9 °C; $[\alpha]_D^{25} = +23,4$ ($c = 1,02$; CH₂Cl₂); **¹H NMR** (400 MHz, Chloroform-*d*) $\delta_H = 7,61 - 7,56$ (m, 2H); 7,49 – 7,41 (m, 3H); 7,16 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 7,09 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 6,65 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H); 5,14 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H); 4,05 (ddd, $J = 13,6$; 10,3; 5,9 Hz, 1H); 3,27 – 3,08 (m, 2H); 2,46 (s, 3H); 2,29 (s, 3H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, Chloroform-*d*) $\delta_C = 192,0$; 171,2; 159,4; 155,5; 137,8; 137,6; 137,0; 131,0; 129,9 (2C); 129,2 (2C); 126,9 (2C); 126,4 (2C); 124,0; 52,5; 44,3; 37,5; 21,2; 11,8 ppm, jeden kvartérny uhlík nejde rozlíšiť; **IČ (KBr)**: $\nu = 3053, 3024, 2983, 2924, 1668, 1606, 1574, 1518, 1446, 1417, 1377, 1365, 1300, 1288, 1250, 1211, 1188, 1157, 1142, 1115, 1078, 1032, 1001$; **HRMS (ESI⁻)**: pre C₂₃H₁₉N₂O₄ [M-H]⁻ m/z : vypočítané: 387,1345; nájdené: 387,1349; **Enantiomerný prebytok**: $ee = 91$ %, (kolóna IC, *n*-heptán/propán-2-ol: 80:20, $\lambda = 282$ nm, $V = 1,0$ ml/min, $t = 25$ °C): $t_R = 17,44$ min (minoritný enantiomér), $t_R = 21,39$ min (majoritný enantiomér).

(4S,5S)-4-(3-Metyl-4-nitroizoxazol-5-yl)-5-pentyl-5,6-dihydro-[1,1'-bifenyl]-3(4H)-ón (42m)

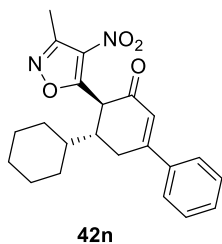


Látka **42m** bola pripravovaná podľa všeobecného postupu I reakciou **39p** (22,4 mg; 0,1 mmol) s **41a** (33,8 mg; 0,15 mmol). Doba reagovania: 24 h. Týmto postupom bol získaný produkt **42m** vo forme bezfarebnej olejovitej látky (25,5 mg; 69 %).

$[\alpha]_D^{25} = +42,9$ ($c = 1,16$; CH₂Cl₂); **¹H NMR** (400 MHz, Chloroform-*d*) $\delta_H = 7,62 - 7,55$ (m, 2H); 7,49 – 7,42 (m, 3H); 6,55 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); 4,52 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H); 3,11 (dd, $J = 17,8$; 4,3 Hz, 1H); 2,95 – 2,83 (m, 1H); 2,69 (ddd, $J = 17,8$; 11,1; 2,5 Hz, 1H); 2,62 (s, 3H); 1,50 – 1,35 (m, 2H); 1,34 – 1,14 (m, 6H); 0,86 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, Chloroform-*d*) $\delta_C = 192,5$; 171,9; 159,7; 156,0; 138,1; 130,8; 129,1 (2C); 126,4 (2C); 124,3; 52,9; 38,0; 34,4; 33,8; 31,8; 25,8; 22,6; 14,1; 11,9 ppm, jeden kvartérny uhlík nejde rozlíšiť; **IČ (KBr)**: $\nu = 3059, 3035, 3026, 2954, 2931, 2858, 1668, 1606, 1574, 1520, 1446,$

1419, 1377, 1365, 1336, 1298, 1254, 1211, 1190, 1173, 1157, 1142, 1111, 1078, 1041, 1012, 1001; **HRMS (ESI+)**: pre $C_{21}H_{25}N_2O_4$ $[M+H]^+$ m/z : vypočítané: 369,1814; nájdené: 369,1809; **Enantiomerný prebytok**: $ee = 87\%$, (kolóna IC, *n*-heptán/propán-2-ol: 80:20, $\lambda = 282$ nm, $V = 1,0$ ml/min, $t = 25$ °C): $t_R = 13,79$ min (minoritný enantiomér), $t_R = 15,59$ min (majoritný enantiomér).

(4*S*,5*R*)-5-Cyklohexyl-4-(3-metyl-4-nitroizoxazol-5-yl)-5,6-dihydro-[1,1'-bifenyl]-3(4*H*)-ón (42n)

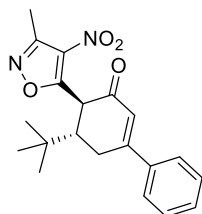


42n

Látka **42n** bola pripravovaná podľa všeobecného postupu I reakciou **39q** (23,6 mg; 0,1 mmol) s **41a** (33,8 mg; 0,15 mmol). Doba reagovania: 120 h. Týmto postupom bol získaný produkt **42n** vo forme bielej pevnej látky (26,9 mg; 71 %).

T. t. = 174,7 °C; $[\alpha]_D^{25} = +50,3$ ($c = 0,89$; CH_2Cl_2); **1H NMR** (400 MHz, Chloroform-*d*) $\delta_H = 7,63 - 7,55$ (m, 2H); 7,50 – 7,42 (m, 3H); 6,54 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H); 4,71 (dd, $J = 10,7; 5,0$ Hz, 1H); 2,98 – 2,75 (m, 3H); 2,63 (s, 3H); 1,80 – 1,64 (m, 4H); 1,58 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H); 1,37 – 1,02 (m, 6H) ppm; **^{13}C NMR** (101 MHz, Chloroform-*d*) $\delta_C = 193,0; 172,1; 160,3; 156,0; 138,3; 130,8; 129,1$ (2C); 126,4 (2C); 124,1; 50,4; 43,3; 40,5; 31,3; 29,3; 27,2; 26,8; 26,6; 26,5; 12,0 ppm, jeden kvartérny uhlík nejde rozlíšiť; **IČ (KBr)**: $\nu = 3103, 3057, 3035, 2929, 2858, 1666, 1608, 1574, 1516, 1496, 1444, 1417, 1379, 1361, 1338, 1311, 1300, 1269, 1250, 1215, 1192, 1178, 1157, 1142, 1111, 1078, 1039, 1007$; **HRMS (ESI+)**: pre $C_{22}H_{24}N_2NaO_4$ $[M+Na]^+$ m/z : vypočítané: 403,1634; nájdené: 403,1629; **Enantiomerný prebytok**: $ee = 94\%$, (kolóna IC, *n*-heptán/propán-2-ol: 80:20, $\lambda = 282$ nm, $V = 1,0$ ml/min, $t = 25$ °C): $t_R = 14,81$ min (minoritný enantiomér), $t_R = 16,94$ min (majoritný enantiomér).

(4*S*,5*S*)-5-(*tert*-Butyl)-4-(3-metyl-4-nitroizoxazol-5-yl)-5,6-dihydro-[1,1'-bifenyl]-3(4*H*)-ón (42o)



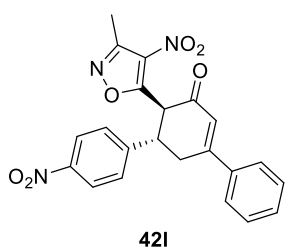
42o

Látka **42o** bola pripravovaná podľa všeobecného postupu I reakciou **39r** (21,0 mg; 0,1 mmol) s **41a** (33,8 mg; 0,15 mmol). Doba reagovania: 120 h. Týmto postupom bol získaný produkt **42o** vo forme žltej pevnej látky (4,0 mg; 11 %).

T. t. = 140,8 °C; $[\alpha]_D^{25} = +10,0$ ($c = 0,20$; CH_2Cl_2); **1H NMR** (400 MHz, Chloroform-*d*) $\delta_H = 7,65 - 7,55$ (m, 2H); 7,50 – 7,43 (m, 3H); 6,55 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H); 4,67 – 4,60 (m, 1H); 3,14 – 2,99 (m, 1H); 2,87 – 2,74 (m, 2H); 2,60 (s, 3H); 0,90

(s, 9H) ppm; ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ_{C} = 193,0; 173,9; 160,3; 156,1; 138,4; 130,8; 129,1 (2C); 126,4 (2C); 123,9; 49,1; 47,4; 34,1; 29,8; 28,2 (3C); 12,0 ppm, jeden kvartérny uhlík nejde rozlíšiť; **IČ (KBr)**: ν = 3072, 3028, 2962, 2935, 2883, 2870, 1662, 1616, 1595, 1576, 1510, 1485, 1469, 1448, 1415, 1400, 1377, 1344, 1311, 1284, 1259, 1209, 1171, 1159, 1144, 1038, 1018; **HRMS (ESI+)**: pre $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z : vypočítané: 377,1477; nájdené: 377,1471; **Enantiomerný prebytok**: ee = 99 %, (kolóna IG, *n*-heptán/propán-2-ol: 80:20, λ = 282 nm, V = 1,0 ml/min, t = 25 °C): t_{R} = 15,09 min (majoritný enantiomér), t_{R} = 17,09 min (minoritný enantiomér).

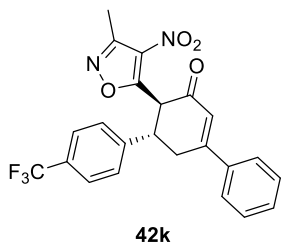
(1'S,6'S)-6'-(3-Metyl-4-nitroizoxazol-5-yl)-4-nitro-1',6'-dihydro-[1,1':3',1''-terfenyl]-5'(2'H)-ón (421)



Látka **421** bola pripravovaná podľa všeobecného postupu I reakciou **39h** (27,5 mg; 0,1 mmol) s **41a** (33,8 mg; 0,15 mmol). Doba reagovania: 96 h. Týmto postupom bol získaný produkt **421** vo forme oranžovej pevnej látky (41,5 mg; 99 %).

T. t. = 101,1 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ = +24,9 (c = 1,03; CH_2Cl_2); ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ_{H} = 8,21 – 8,15 (m, 2H); 7,61 – 7,55 (m, 2H); 7,53 – 7,42 (m, 5H); 6,69 (d, J = 1,9 Hz, 1H); 5,19 (d, J = 13,6 Hz, 1H); 4,25 (ddd, J = 13,6; 10,6; 5,6 Hz, 1H); 3,30 – 3,14 (m, 2H); 2,48 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ_{C} = 190,5; 169,9; 158,7; 155,8; 147,8; 147,2; 137,1; 131,3; 129,3 (2C); 128,3 (2C); 126,4 (2C); 124,7 (2C); 124,1; 51,7; 44,3; 36,8; 11,7 ppm, jeden kvartérny uhlík nejde rozlíšiť; **IČ (KBr)**: ν = 3109, 3078, 3024, 2935, 2877, 2856, 1674, 1606, 1574, 1524, 1496, 1446, 1417, 1379, 1365, 1348, 1319, 1308, 1290, 1250, 1211, 1159, 1142, 1111, 1039, 1014; **HRMS (ESI-)**: pre $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_6$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ m/z : vypočítané: 418,1039; nájdené: 418,1044; **Enantiomerný prebytok**: ee = 79 %, (kolóna IA, *n*-heptán/propán-2-ol: 50:50, λ = 277 nm, V = 0,5 ml/min, t = 25 °C): t_{R} = 28,72 min (minoritný enantiomér), t_{R} = 31,42 min (majoritný enantiomér).

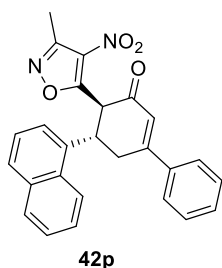
(1'S,6'S)-6'-(3-Metyl-4-nitroizoxazol-5-yl)-4-(trifluórmetyl)-1',6'-dihydro-[1,1':3',1''-terfenyl]-5'(2'H)-ón (42k)



Látka **42k** bola pripravovaná podľa všeobecného postupu I reakciou **39g** (29,8 mg; 0,1 mmol) s **41a** (33,8 mg; 0,15 mmol). Doba reagovania: 96 h. Týmto postupom bol získaný produkt **42k** vo forme žltobielej pevnej látky (42,6 mg; 96 %).

T. t. = 157,6 °C; $[\alpha]_D^{25} = +32,7$ ($c = 1,01$; CH₂Cl₂); **¹H NMR** (400 MHz, Chloroform-*d*) $\delta_H = 7,61 - 7,55$ (m, 4H); 7,51 – 7,41 (m, 5H); 6,68 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H); 5,20 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H); 4,18 (ddd, $J = 13,6; 10,7; 5,4$ Hz, 1H); 3,27 – 3,11 (m, 2H); 2,48 (s, 3H) ppm; **¹⁹F NMR** (376 MHz, Chloroform-*d*) $\delta_F = -62,69$ (s, 3F) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, Chloroform-*d*) $\delta_C = 191,0; 170,3; 158,9; 155,7; 144,0; 137,3; 131,2; 129,3$ (2C); 127,6 (2C); 126,4 (s + q, $J = 3,7$ Hz, 2C + 2C, prekryté); 124,0; 51,9; 44,3; 37,1; 11,8 ppm, dva uhlíkové kvartety a jeden kvartérny uhlík sa nedajú rozlíšiť; **IC (KBr)**: $\nu = 3059, 3026, 2937, 2912, 1670, 1608, 1574, 1520, 1446, 1419, 1379, 1365, 1327, 1296, 1250, 1213, 1190, 1167, 1124, 1070, 1018, 922, 879, 860, 829, 804, 758, 692, 665, 609, 579, 521$; **HRMS (ESI⁻)**: pre C₂₃H₁₆F₃N₂O₄ [M-H]⁻ m/z : vypočítané: 441,1062; nájdené: 441,1059; **Enantiomerný prebytok**: $ee = 82$ %, (kolóna IC, *n*-heptán/propán-2-ol: 80:20, $\lambda = 282$ nm, $V = 1,0$ ml/min, $t = 25$ °C): $t_R = 12,89$ min (minoritný enantiomér), $t_R = 15,17$ min (majoritný enantiomér).

(4S,5S)-4-(3-Metyl-4-nitroizoxazol-5-yl)-5-(naftalén-1-yl)-5,6-dihydro-[1,1'-bifenyl]-3(4H)-ón (42p)

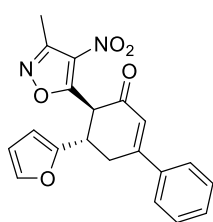


Látka **42p** bola pripravovaná podľa všeobecného postupu I reakciou **39i** (28,0 mg; 0,1 mmol) s **41a** (33,8 mg; 0,15 mmol). Doba reagovania: 120 h. Týmto postupom bol získaný produkt **42p** vo forme žltobielej pevnej látky (38,2 mg; 90 %).

T. t. = 103,8 °C; $[\alpha]_D^{25} = +16,1$ ($c = 1,03$; CH₂Cl₂); **¹H NMR** (400 MHz, Chloroform-*d*) $\delta_H = 8,11$ (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,89 – 7,83 (m, 1H); 7,76 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H); 7,61 – 7,55 (m, 3H); 7,51 (tt, $J = 9,7; 1,8$ Hz, 2H); 7,48 – 7,40 (m, 4H); 6,74 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); 5,43 (d, $J = 13,4$ Hz, 1H); 5,11 (t, $J = 10,3$ Hz, 1H); 3,38 (dd, $J = 18,3; 4,3$ Hz, 1H); 3,14 (dd, $J = 16,6; 11,7$ Hz, 1H); 2,38 (s, 3H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, Chloroform-*d*) $\delta_C = 192,2; 171,1; 159,3; 155,5; 137,4; 136,3; 134,2$ (2C); 131,1; 129,3; 129,2 (2C); 128,5; 127,0; 126,5; 126,2 (2C); 125,6; 124,0; 123,2; 122,1;

51,8; 38,2; 37,6; 11,7 ppm, jeden kvartérny uhlík nejde rozlíšiť; **IČ (KBr)**: $\nu = 3051, 3012, 2981, 2933, 2883, 1722, 1670, 1606, 1574, 1516, 1446, 1417, 1396, 1377, 1363, 1302, 1261, 1250, 1238, 1211, 1159, 1142, 1078, 1043, 1028, 1001$; **HRMS (ESI⁻)**: pre C₂₆H₁₉N₂O₄ [M-H]⁻ m/z : vypočítané: 423,1345; nájdené: 423,1348; **Enantiomerný prebytok**: $ee = 86 \%$, (kolóna ODH, *n*-heptán/propán-2-ol: 80:20, $\lambda = 282$ nm, $V = 1,0$ ml/min, $t = 25$ °C): $t_R = 19,87$ min (majoritný enantiomér), $t_R = 38,11$ min (minoritný enantiomér).

(4*S*,5*S*)-5-(Furán-2-yl)-4-(3-metyl-4-nitroizoxazol-5-yl)-5,6-dihydro-[1,1'-bifenyl]-3(4*H*)-ón (42r)

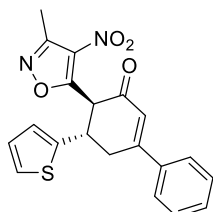


42r

Látka **42r** bola pripravovaná podľa všeobecného postupu I reakciou **39j** (22,0 mg; 0,1 mmol) s **41a** (33,8 mg; 0,15 mmol). Doba reagovania: 120 h. Týmto postupom bol získaný produkt **42r** vo forme žltobielej pevnej látky (34,3 mg; 94 %).

T. t. = 118,7 °C; $[\alpha]_D^{25} = +33,7$ ($c = 1,03$; CH₂Cl₂); **¹H NMR** (400 MHz, Chloroform-*d*) $\delta_H = 7,62 - 7,58$ (m, 2H); 7,50 – 7,43 (m, 3H); 7,30 (dd, $J = 1,8; 0,7$ Hz, 1H); 6,65 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H); 6,23 (dd, $J = 3,2; 1,9$ Hz, 1H); 6,07 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H); 4,99 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H); 4,23 (ddd, $J = 13,2; 10,6; 5,5$ Hz, 1H); 3,37 – 3,20 (m, 2H); 2,54 (s, 3H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, Chloroform-*d*) $\delta_C = 191,1; 170,9; 159,1; 155,7; 152,9; 142,6; 137,5; 131,0; 129,2$ (2C); 126,5 (2C); 124,1; 110,5; 106,9; 51,2; 37,9; 34,0; 11,8 ppm, jeden kvartérny uhlík nejde rozlíšiť; **IČ (KBr)**: $\nu = 3145, 3114, 3078, 3041, 3008, 2939, 2877, 1716, 1664, 1606, 1599, 1574, 1518, 1448, 1433, 1419, 1379, 1367, 1348, 1329, 1304, 1269, 1250, 1213, 1190, 1171, 1161, 1144, 1082, 1068, 1036, 1014, 1005$; **HRMS (ESI⁺)**: pre C₂₀H₁₆N₂NaO₅ [M+Na]⁺ m/z : vypočítané: 387,0957; nájdené: 387,0949; **Enantiomerný prebytok**: $ee = 72 \%$, (kolóna IC, *n*-heptán/propán-2-ol: 80:20, $\lambda = 282$ nm, $V = 1,0$ ml/min, $t = 25$ °C): $t_R = 18,67$ min (majoritný enantiomér), $t_R = 21,00$ min (minoritný enantiomér).

(4*S*,5*S*)-4-(3-Metyl-4-nitroizoxazol-5-yl)-5-(tiofén-2-yl)-5,6-dihydro-[1,1'-bifenyl]-3(4*H*)-ón (42q)

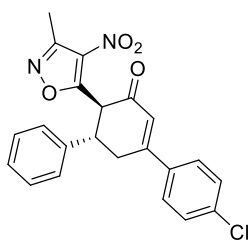


42q

Látka **42q** bola pripravovaná podľa všeobecného postupu I reakciou **39k** (23,6 mg; 0,1 mmol) s **41a** (33,8 mg; 0,15 mmol). Doba reagovania: 120 h. Týmto postupom bol získaný produkt **42q** vo forme bielej pevnej látky (35,4 mg; 93 %).

T. t. = 157,8 °C; $[\alpha]_D^{25} = +11,4$ ($c = 1,01$; CH₂Cl₂); **¹H NMR** (400 MHz, Chloroform-*d*) $\delta_H = 7,63 - 7,57$ (m, 2H); 7,51 – 7,42 (m, 3H), 7,19 – 7,15 (m, 1H); 6,90 – 6,86 (m, 2H); 6,66 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); 5,01 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H); 4,42 (ddd, $J = 13,2$; 11,5; 4,6 Hz, 1H); 3,37 (dd, $J = 18,0$; 4,6 Hz, 1H); 3,24 (ddd, $J = 18,0$; 11,5; 2,5 Hz, 1H); 2,51 (s, 3H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, Chloroform-*d*) $\delta_C = 191,1$; 170,7; 159,1; 155,7; 143,4; 137,4; 131,1; 129,2 (2C); 127,3; 126,5 (2C); 125,2; 124,9; 124,2; 54,2; 39,8; 38,0; 11,8 ppm, jeden kvartérny uhlík nejde rozlíšiť; **IČ (KBr)**: $\nu = 3111$, 3072, 3059, 3043, 3005, 2985, 2935, 2910, 2875, 1716, 1674, 1610, 1572, 1520, 1495, 1444, 1417, 1377, 1361, 1338, 1323, 1306, 1254, 1238, 1215, 1178, 1157, 1140, 1078, 1043; **HRMS (ESI+)**: pre C₂₀H₁₇N₂O₄S [M+H]⁺ m/z : vypočítané: 381,0909; nájdené: 381,0897; **Enantiomerný prebytok**: $ee = 80$ %, (kolóna ODH, *n*-heptán/propán-2-ol: 80:20, $\lambda = 282$ nm, $V = 1,0$ ml/min, $t = 25$ °C): $t_R = 27,57$ min (majoritný enantiomér), $t_R = 35,62$ min (minoritný enantiomér).

(1'*S*,6'*S*)-4''-Chlór-6'-(3-metyl-4-nitroizoxazol-5-yl)-1',6'-dihydro-[1,1':3',1''-terfenyl]-5'(2'*H*)-ón (42u)



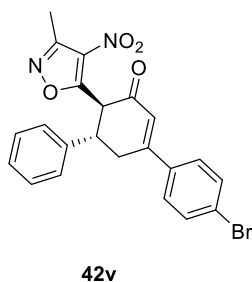
42u

Látka **42u** bola pripravovaná podľa všeobecného postupu I reakciou **39a** (23,0 mg; 0,1 mmol) s **41d** (39,0 mg; 0,15 mmol). Doba reagovania: 120 h. Týmto postupom bol získaný produkt **42u** vo forme bielej pevnej látky (39,9 mg; 98 %).

T. t. = 143,3 °C; $[\alpha]_D^{25} = +25,0$ ($c = 1,04$; CH₂Cl₂); **¹H NMR** (400 MHz, Chloroform-*d*) $\delta_H = 7,55 - 7,49$ (m, 2H); 7,45 – 7,39 (m, 2H); 7,33 – 7,21 (m, 5H); 6,64 (s, 1H); 5,16 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H); 4,12 – 4,04 (m, 1H); 3,17 (dd, $J = 8,7$; 1,5 Hz, 2H); 2,45 (s, 3H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, Chloroform-*d*) $\delta_C = 191,6$; 170,8; 157,8; 155,5; 139,8; 137,2; 135,9; 129,5 (2C); 129,3 (2C); 128,2; 127,7 (2C); 127,1 (2C); 124,2; 52,4; 44,6; 37,2; 11,8 ppm, jeden kvartérny uhlík nejde rozlíšiť; **IČ (KBr)**: $\nu = 3101$, 3084, 3059, 3032, 3006, 2939, 2920, 2871, 2812, 1911, 1734, 1666, 1604, 1560, 1510, 1493, 1454, 1444, 1417, 1406, 1379, 1363, 1309, 1298,

1286, 1248, 1211, 1171, 1159, 1144, 1095, 1076, 1055, 1038, 1012; **HRMS (ESI+)**: pre $C_{22}H_{17}ClN_2NaO_4$ $[M+H]^+$ m/z : vypočítané: 431,0775; nájdené: 431,0766; **Enantiomerný prebytok**: $ee = 90 \%$, (kolóna IC, *n*-heptán/propán-2-ol: 80:20, $\lambda = 289$ nm, $V = 1,0$ ml/min, $t = 25$ °C): $t_R = 18,49$ min (minoritný enantiomér), $t_R = 22,91$ min (majoritný enantiomér).

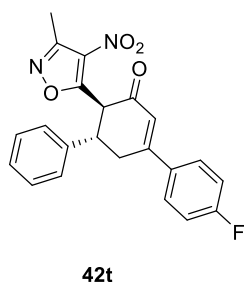
(1'S,6'S)-4''-Bróm-6'-(3-metyl-4-nitroizoxazol-5-yl)-1',6'-dihydro-[1,1':3',1''-terfenyl]-5'(2'H)-ón (42v)



Látka **42v** bola pripravovaná podľa všeobecného postupu I reakciou **39a** (23,0 mg; 0,1 mmol) s **41e** (45,6 mg; 0,15 mmol). Doba reagovania: 120 h. Týmto postupom bol získaný produkt **42v** vo forme bielej pevnej látky (41,8 mg; 92 %).

T. t. = 179,0 °C; $[\alpha]_D^{25} = +24,2$ ($c = 1,04$; CH_2Cl_2); **1H NMR** (400 MHz, Chloroform-*d*) $\delta_H = 7,61 - 7,56$ (m, 2H); 7,47 – 7,42 (m, 2H); 7,33 – 7,20 (m, 5H); 6,64 (s, 1H); 5,16 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H); 4,08 (dt, $J = 13,6$; 8,0 Hz, 1H); 3,16 (dd, $J = 7,9$; 1,2 Hz, 2H); 2,45 (s, 3H) ppm; **^{13}C NMR** (101 MHz, Chloroform-*d*) $\delta_C = 191,6$; 170,8; 157,9; 155,5; 139,8; 136,4; 132,4 (2C); 129,3 (2C); 128,2; 127,9 (2C); 127,1 (2C); 125,6; 124,2; 52,4; 44,6; 37,1; 11,8 ppm, jeden kvartérny uhlík nejde rozlíšiť; **IČ (KBr)**: $\nu = 3101, 3084, 3057, 3032, 3008, 2939, 2922, 2873, 2814, 1913, 1666, 1604, 1583, 1558, 1512, 1489, 1454, 1444, 1417, 1402, 1377, 1363, 1309, 1284, 1259, 1248, 1211, 1190, 1169, 1157, 1144, 1111, 1076, 1038, 1009$; **HRMS (ESI+)**: pre $C_{22}H_{18}BrN_2O_4$ $[M+H]^+$ m/z : vypočítané: 453,0450; nájdené: 453,0438; **Enantiomerný prebytok**: $ee = 90 \%$, (kolóna IC, *n*-heptán/propán-2-ol: 80:20, $\lambda = 291$ nm, $V = 1,0$ ml/min, $t = 25$ °C): $t_R = 19,73$ min (minoritný enantiomér), $t_R = 24,39$ min (majoritný enantiomér).

(1'S,6'S)-4''-Fluór-6'-(3-metyl-4-nitroizoxazol-5-yl)-1',6'-dihydro-[1,1':3',1''-terfenyl]-5'(2'H)-ón (42t)

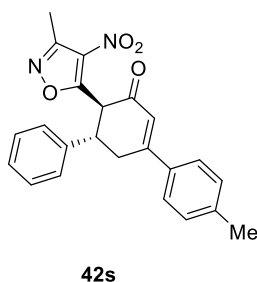


Látka **42t** bola pripravovaná podľa všeobecného postupu I reakciou **39a** (23,0 mg; 0,1 mmol) s **41c** (36,5 mg; 0,15 mmol). Doba reagovania: 120 h. Týmto postupom bol získaný produkt **42t** vo forme bielej pevnej látky (38,8 mg; 99 %).

T. t. = 159,8 °C; $[\alpha]_D^{25} = +24,9$ ($c = 1,01$; CH_2Cl_2); **1H NMR** (400 MHz, Chloroform-*d*) $\delta_H = 7,63 - 7,56$ (m, 2H); 7,32 – 7,20 (m,

5H); 7,18 – 7,09 (m, 2H); 6,62 (s, 1H); 5,16 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H); 4,08 (ddd, $J = 13,6$; 9,7; 6,4 Hz, 1H); 3,22 – 3,09 (m, 2H); 2,45 (s, 3H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) $\delta_{\text{F}} = -108,89$ (tt, $J = 8,3$; 5,2 Hz, 1F) ppm; ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) $\delta_{\text{C}} = 191,7$; 170,9; 165,5; 163,0; 156,7 (d, $J = 242,7$ Hz); 139,9; 133,6 (d, $J = 3,3$ Hz); 129,3 (2C); 128,5 (d, $J = 8,7$ Hz, 2C); 128,2; 127,1 (2C); 123,8; 116,3 (d, $J = 21,7$ Hz, 2C); 52,3; 44,6; 37,3; 11, ppm, jeden kvartérny uhlík nejde rozlíšiť; **IČ (KBr)**: $\nu = 3062, 3032, 3008, 2983, 2935, 2902, 1732, 1668, 1601, 1587, 1512, 1454, 1417, 1377, 1365, 1306, 1290, 1265, 1236, 1211, 1163, 1142, 1105, 1078, 1038, 1012$; **HRMS (ESI+)**: pre $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z : vypočítané: 415,1070; nájdené: 415,1056; **Enantiomerný prebytok**: $ee = 91\%$, (kolóna IC, *n*-heptán/propán-2-ol: 80:20, $\lambda = 285$ nm, $V = 1,0$ ml/min, $t = 25$ °C): $t_{\text{R}} = 17,59$ min (minoritný enantiomér), $t_{\text{R}} = 21,46$ min (majoritný enantiomér).

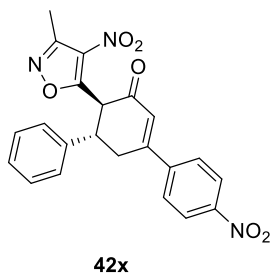
(1'S,6'S)-4''-Metyl-6'-(3-metyl-4-nitroizoxazol-5-yl)-1',6'-dihydro-[1,1':3',1''-terfenyl]-5'(2'H)-ón (42s)



Látka **42s** bola pripravovaná podľa všeobecného postupu I reakciou **39a** (23,0 mg; 0,1 mmol) s **41b** (35,9 mg; 0,15 mmol). Doba reagovania: 72 h. Týmto postupom bol získaný produkt **42s** vo forme bielej pevnej látky (37,9 mg; 98 %).

T. t. = 168,1 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +38,4$ ($c = 1,02$; CH_2Cl_2); ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) $\delta_{\text{H}} = 7,50$ (d, $J = 8,3$ Hz, 2H); 7,32 – 7,20 (m, 7H); 6,65 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H); 5,16 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H); 4,07 (ddd, $J = 13,6$; 11,2; 5,0 Hz, 1H); 3,30 – 3,09 (m, 2H); 2,45 (s, 3H); 2,40 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) $\delta_{\text{C}} = 191,9$; 171,1; 159,2; 155,5; 141,6; 140,1; 134,5; 129,9 (2C); 129,3 (2C); 128,1; 127,1 (2C); 126,4 (2C); 123,1; 52,4; 44,7; 37,2; 21,6; 11,8 ppm, jeden kvartérny uhlík nejde rozlíšiť; **IČ (KBr)**: $\nu = 3030, 3006, 2968, 2939, 2920, 2866, 2817, 1662, 1601, 1564, 1510, 1454, 1446, 1417, 1377, 1363, 1299, 1296, 1254, 1215, 1194, 1169, 1157, 1144, 1095, 1076, 1043, 1018$; **HRMS (ESI+)**: pre $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : vypočítané: 389,1501; nájdené: 389,1494; **Enantiomerný prebytok**: $ee = 93\%$, (kolóna ODH, *n*-heptán/propán-2-ol: 80:20, $\lambda = 294$ nm, $V = 1,0$ ml/min, $t = 25$ °C): $t_{\text{R}} = 22,50$ min (majoritný enantiomér), $t_{\text{R}} = 40,79$ min (minoritný enantiomér).

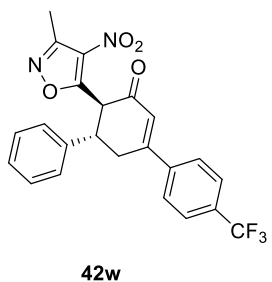
(1'S,6'S)-6'-(3-Metyl-4-nitroizoxazol-5-yl)-4''-nitro-1',6'-dihydro-[1,1':3',1''-terfenyl]-5'(2'H)-ón (42x)



Látka **42x** bola pripravovaná podľa všeobecného postupu I reakciou **39a** (23,0 mg; 0,1 mmol) s **41g** (40,5 mg; 0,15 mmol). Doba reagovania: 120 h. Týmto postupom bol získaný produkt **42x** vo forme oranžovej pevnej látky (12,4 mg; 30 %).

T. t. = 214,4 °C; $[\alpha]_D^{25} = +2,8$ ($c = 0,35$; CH₂Cl₂); **¹H NMR** (400 MHz, Chloroform-*d*) $\delta_H = 8,34 - 8,26$ (m, 2H); 7,78 – 7,71 (m, 2H); 7,35 – 7,21 (m, 5H); 6,70 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H); 5,18 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H); 4,12 (ddd, $J = 13,6$; 11,1; 5,0 Hz, 1H); 3,31 – 3,13 (m, 2H); 2,46 (s, 3H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, Chloroform-*d*) $\delta_C = 191,4$; 170,3; 156,5; 155,6; 149,0; 143,8; 139,4; 129,4 (2C); 128,4; 127,4 (2C); 127,0 (2C); 126,5; 124,4 (2C); 52,39; 44,6; 37,3; 11,7 ppm, jeden kvartérny uhlík nejde rozlíšiť; **IČ (KBr)**: $\nu = 3099, 3072, 3032, 2937, 1680, 1603, 1595, 1512, 1496, 1454, 1415, 1379, 1369, 1342, 1311, 1263, 1209, 1192, 1165, 1147, 1109, 1012$; **HRMS (ESI+)**: pre C₂₂H₁₇N₃NaO₆ [M+Na]⁺ m/z : vypočítané: 442,1015; nájdené: 442,1005; **Enantiomerný prebytok**: $ee = 89$ %, (kolóna IC, *n*-heptán/propán-2-ol: 80:20, $\lambda = 291$ nm, $V = 1,0$ ml/min, $t = 25$ °C): $t_R = 52,98$ min (minoritný enantiomér), $t_R = 61,69$ min (majoritný enantiomér).

(1'S,6'S)-6'-(3-Metyl-4-nitroizoxazol-5-yl)-4''-(trifluórmetyl)-1',6'-dihydro-[1,1':3',1''-terfenyl]-5'(2'H)-ón (42w)

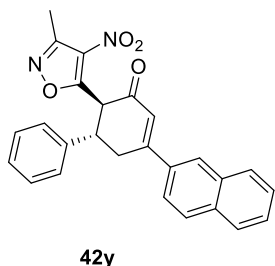


Látka **42w** bola pripravovaná podľa všeobecného postupu I reakciou **39a** (23,0 mg; 0,1 mmol) s **41f** (44,0 mg; 0,15 mmol). Doba reagovania: 120 h. Týmto postupom bol získaný produkt **42w** vo forme bielej pevnej látky (39,6 mg; 90 %).

T. t. = 191,9 °C; $[\alpha]_D^{25} = +11,7$ ($c = 1,03$; CH₂Cl₂); **¹H NMR** (400 MHz, Chloroform-*d*) $\delta_H = 7,76 - 7,65$ (m, 4H); 7,34 – 7,22 (m, 5H); 6,67 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H); 5,18 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H); 4,11 (ddd, $J = 13,6$; 10,3; 5,8 Hz, 1H); 3,30 – 3,11 (m, 2H); 2,46 (s, 3H) ppm; **¹⁹F NMR** (376 MHz, Chloroform-*d*) $\delta_F = -62,94$ (s, 3F) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, Chloroform-*d*) $\delta_C = 191,6$; 170,6; 157,6; 155,6; 141,1; 139,6; 132,6 (q, $J = 32,8$ Hz); 129,4 (2C); 128,3; 127,1 (2C); 126,8 (2C); 126,2 (q, $J = 3,9$ Hz, 2C); 125,6; 52,4; 44,6; 37,3; 11,8 ppm, jeden uhlíkový kvartet a jeden kvartérny uhlík sa nedajú rozlíšiť; **IČ (KBr)**: $\nu = 3101, 3064, 3032, 3010, 2989, 2943, 2918, 2875, 1670, 1606, 1570, 1514, 1495, 1454, 1446$,

1417, 1379, 1363, 1323, 1296, 1271, 1259, 1248, 1209, 1167, 1126, 1070, 1038, 1014;
HRMS (ESI+): pre $C_{23}H_{18}F_3N_2O_4$ $[M+H]^+$ m/z : vypočítané: 443,1219; nájdené:
443,1215; **Enantiomerný prebytok:** $ee = 89 \%$, (kolóna IG, *n*-heptán/propán-2-ol:
80:20, $\lambda = 274$ nm, $V = 1,0$ ml/min, $t = 25$ °C): $t_R = 29,48$ min (majoritný enantiomér),
 $t_R = 34,52$ min (minoritný enantiomér).

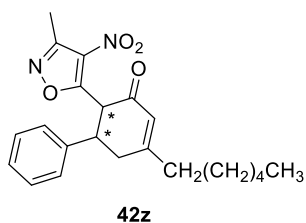
**(1*S*,2*S*)-2-(3-Metyl-4-nitroizoxazol-5-yl)-5-(naftalén-2-yl)-1,6-dihydro-[1,1'-
bifenylyl]-3(2*H*)-ón (42y)**



Látka **42y** bola pripravovaná podľa všeobecného postupu I reakciou **39a** (23,0 mg; 0,1 mmol) s **41h** (41,3 mg; 0,15 mmol). Doba reagovania: 120 h. Týmto postupom bol získaný produkt **42y** vo forme bielej pevnej látky (34,7 mg; 82 %).

T. t. = 205,9 °C; $[\alpha]_D^{25} = +45,0$ ($c = 0,56$; CH_2Cl_2); **1H NMR** (400 MHz, Chloroform-*d*) $\delta_H = 8,06$ (d, $J = 1,9$ Hz, 1H); 7,92 – 7,84 (m, 3H); 7,71 (dd, $J = 8,7$; 2,0 Hz, 1H); 7,60 – 7,51 (m, 2H); 7,32 (d, $J = 4,3$ Hz, 4H); 7,28 – 7,23 (m, 1H); 6,82 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H); 5,22 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H); 4,14 (ddd, $J = 13,7$; 11,4; 4,7 Hz, 1H); 3,40 (dd, $J = 18,1$; 4,7 Hz, 1H); 3,29 (ddd, $J = 18,0$; 11,4; 2,4 Hz, 1H); 2,47 (s, 3H) ppm; **^{13}C NMR** (101 MHz, Chloroform-*d*) $\delta_C = 191,8$; 171,0; 158,9; 155,5; 140,1; 134,6; 134,5; 133,2; 129,3 (2C); 129,0; 128,9 (2C); 128,2; 127,9 (2C); 127,2 (2C); 126,9; 124,2; 123,2; 52,5; 44,8; 37,3; 11,8 ppm, jeden kvartérny uhlík nejde rozlíšiť; **IČ (KBr):** $\nu = 3057, 3028, 2933, 2871, 2854, 2817, 1716, 1670, 1606, 1574, 1520, 1496, 1456, 1417, 1377, 1363, 1325, 1300, 1284, 1265, 1246, 1219, 1159, 1142, 1080, 1053, 1038$; **HRMS (ESI+):** pre $C_{26}H_{20}N_2NaO_4$ $[M+Na]^+$ m/z : vypočítané: 447,1321; nájdené: 447,1308; **Enantiomerný prebytok:** $ee = 92 \%$, (kolóna IC, *n*-heptán/propán-2-ol: 80:20, $\lambda = 274$ nm, $V = 1,0$ ml/min, $t = 25$ °C): $t_R = 28,74$ min (minoritný enantiomér), $t_R = 24,24$ min (majoritný enantiomér).

5-Hexyl-2-(3-metyl-4-nitroizoxazol-5-yl)-1,6-dihydro-[1,1'-bifeny]-3(2H)-ón (42z)



Látka **42z** bola pripravovaná podľa modifikovaného postupu I reakciou **39a** (23,0 mg; 0,1 mmol) s **41i** (35,0 mg; 0,15 mmol) za použitia achirálného NHC-prekurzora *pre-C14* pri teplote 25 °C. Doba reagovania: 20 h. Týmto postupom bol získaný produkt **42z** vo forme bezfarebnej olejovitej látky (18,3 mg;

48 %).

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ_{H} = 7,25 – 7,17 (m, 5H); 6,11 (d, J = 2,1 Hz, 1H); 5,02 (d, J = 13,5 Hz, 1H); 3,91 (ddd, J = 13,5; 11,6; 4,7 Hz, 1H); 2,78 (ddd, J = 18,4; 11,7; 2,4 Hz, 1H); 2,65 (dd, J = 18,4; 4,7 Hz, 1H); 2,43 (s, 3H); 2,32 (t, J = 7,7 Hz, 2H); 1,62 – 1,50 (m, 2H); 1,41 – 1,24 (m, 6H); 0,92 – 0,88 (m, 3H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, Chloroform-*d*) δ_{C} = 191,7; 171,2; 166,4; 155,4; 140,1; 129,2 (2C); 128,0; 127,0 (2C); 124,6; 52,5; 44,7; 38,9; 38,1; 31,7; 29,1; 27,0; 22,7; 14,2; 11,8 ppm, jeden kvartérny uhlík nejde rozlíšiť; **Ľ (KBr)**: ν = 3107, 3087, 3060, 3030, 3005, 2954, 2929, 2856, 1674, 1628, 1604, 1520, 1496, 1454, 1417, 1377, 1365, 1296, 1282, 1248, 1230, 1213, 1165, 1144, 1109, 1076, 1038, 1024, 1014; **HRMS (ESI+)**: pre C₂₂H₂₇N₂O₄ [M+H]⁺ m/z : vypočítané: 383,1971; nájdené: 383,1964; **Enantiomerný prebytok**: ee = 0 %, (kolóna IC, *n*-heptán/propán-2-ol: 80:20, λ = 230 nm, V = 1,0 ml/min, t = 25 °C): t_{R} = 18,07 min, t_{R} = 20,37 min.

6. Záver

Cieľom tejto diplomovej práce bol vývoj a optimalizácia metódy pre prípravu enantiomérne obohatených cyklohexenónov za použitia NHC katalýzy.

Na začiatku bola pozornosť venovaná príprave komerčne nedostupných *N*-heterocyklických prekursorov na báze aminoindánu a oxazolidínu. Pripravená bola séria ôsmich NHC-prekursorov vo výťažkoch od 16 do 64 %.

Ďalej bola pozornosť venovaná nájdeniu vhodného substrátu na tvorbu azolium dienolátového medzi produktu. Vyskúšaný bol γ -chlór- α,β -nenasýtený aldehyd, α,β -nenasýtené estery a α -bróm- α,β -nenasýtený aldehyd. Ako najefektívnejší substrát sa ukázal α -bróm- α,β -nenasýtený aldehyd.

Ďalej došlo k príprave série osemnástich substituovaných 4-nitroizoxazolových substrátov vo výťažkoch 30 až 88 % resp. 12 až 38 % cez dva kroky v prípade alifatických 4-nitroizoxazolových substrátov. Taktiež bola pripravená séria deviatich substituovaných α -bróm- α,β -nenasýtených aldehydov vo výťažkoch od 19 do 59 % cez štyri kroky.

Následne bola uskutočnená optimalizácia organokatalytickej transformácie, počas ktorej došlo k výberu vhodného NHC-prekursora, bázy, rozpúšťadla, aditíva, pomeru substrátov. Ďalej vhodnej teploty a vhodného množstva NHC-prekursora a bázy. Optimalizáciou reakčných podmienok sa podarilo získať požadovaný produkt **42a** vo výťažku 96 % a s enantiomérom prebytkom 93 % *ee*.

Po ukončení optimalizácie došlo k štúdiu rozsahu reakcie substitúciou polohy 3 a polohy 5 na 4-nitroizoxazolovom substráte a substitúciou β -polohy na α -bróm- α,β -nenasýtenom aldehyde. Bola preukázaná výborná tolerancia rôznych funkčných skupín. Výsledné chirálne cyklohexenóny boli pripravené až vo výťažku 99 % s enantiomérom čistotou až 99 % *ee*.

Absolútna konfigurácia bola stanovená pomocou röntgenovej štruktúrnej analýzy produktu **42b** a v prípade ostatných produktov bola stanovená meraním optickej otáčavosti.

7. Zoznam literatúry

- (1) Speight, J. G. *Environmental Organic Chemistry for Engineers*; Elsevier, 2017. DOI: 10.1016/C2013-0-16021-7
- (2) Clayden, J.; Greeves, N.; Warren S. *Organic Chemistry*, 2nd ed.; Oxford University Press, 2012.
- (3) Nicolaou, K. C. Organic Synthesis: The Art and Science of Replicating the Molecules of Living Nature and Creating Others like Them in the Laboratory. *Proc. Royal Soc. A.* **2014**, *470* (2163), 1–17. DOI: 10.1098/rspa.2013.0690
- (4) Caprio, V.; Williams, J. M. J. *Catalysis in Asymmetric Synthesis*, 2nd ed.; Wiley-Blackwell, 2009.
- (5) Nguyen, L. A.; He, H.; Pham-Huy, C. Chiral Drugs: An Overview. *Int. J. Biomed. Sci.* **2006**, *2* (2), 85–100.
- (6) Rajkumar, S. V. Thalidomide: Tragic Past and Promising Future. *Mayo Clinic Proceedings.* **2004**, *79* (7), 899–903. DOI: 10.4065/79.7.899
- (7) Ito, T.; Ando, H.; Handa, H. Teratogenic Effects of Thalidomide: Molecular Mechanisms. *Cell. Mol. Life Sci.* **2011**, *68*, 1569–1579. DOI: 10.1007/s00018-010-0619-9
- (8) Vogel, P.; Lam, Y.; Simon, A.; Houk, K. N. Organocatalysis: Fundamentals and Comparisons to Metal and Enzyme Catalysis. *Catalysts.* **2016**, *6* (9), 128–193. DOI: 10.3390/catal6090128
- (9) Dyker, C. A.; Bertrand, G. Chemical Bonding: Rethinking Carbon. *Nat. Chem.* **2009**, *1* (4), 265–266. DOI: 10.1038/nchem.265
- (10) Nakamura, M.; Hirai, A.; Nakamura, E. Reaction Pathways of the Simmons-Smith Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (8), 2341–2350. DOI: 10.1021/ja026709i
- (11) Frémont, P.; Marion, N.; Nolan, S. P. Carbenes: Synthesis, Properties, and Organometallic Chemistry. *Coordination Chemistry Reviews.* **2009**, *253* (7–8) 862–892. DOI: 10.1016/j.ccr.2008.05.018

- (12) Hopkinson, M. N.; Richter, C.; Schedler, M.; Glorius, F. An Overview of N-Heterocyclic Carbenes. *Nature*. **2014**, *510* (7506), pp 485–496. DOI: 10.1038/nature13384
- (13) Igau, A.; Grutzmacher, H.; Baceiredo, A.; Bertrand, G. Analogous α,α' -Bis-Carbenoid Triply Bonded Species: Synthesis of a Stable λ^3 -Phosphinocarbene- λ^5 -Phosphaacetylene. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110* (19), 6463–6466. DOI: 10.1021/ja00227a028
- (14) Arduengo, A. J.; Harlow, R. L.; Kline, M. A Stable Crystalline Carbene. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113* (1), 361–363. DOI: 10.1021/ja00001a054
- (15) Soleilhavoup, M.; Bertrand, G. Stable Carbenes, Nitrenes, Phosphinidenes, and Borylenes: Past and Future. *Chem* **2020**, *6* (6), 1275–1282. DOI: 10.1016/j.chempr.2020.04.015
- (16) Flanigan, D. M.; Romanov-Michailidis, F.; White, N. A.; Rovis, T. Organocatalytic Reactions Enabled by N-Heterocyclic Carbenes. *Chem. Rev.* **2015**, *115* (17), 9307–9387. DOI: 10.1021/acs.chemrev.5b00060
- (17) Alcaide, B.; Almendros, P.; Luna, A. Grubbs' Ruthenium-Carbenes beyond the Metathesis Reaction: Less Conventional Non-Metathetic Utility. *Chem. Rev.* **2009**, *109* (8), 3817–3858. DOI: 10.1021/cr9001512
- (18) Breslow, R. On the Mechanism of Thiamine Action. IV.¹ Evidence from Studies on Model Systems. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80* (14), 3719–3726. DOI: 10.1021/ja01547a064
- (19) Krampitz, L. O. Catalytic Functions of Thiamin Diphosphate. *Annual Review of Biochemistry*. **1969**, *38* (1), 213–240. DOI: 10.1146/annurev.bi.38.070169.001241
- (20) Zhang, Q.; Yu, H.-Z.; Fu, Y. NHC-Catalyzed Homoenolate Reaction of Enals and Nitroalkenes: Computational Study of Mechanism, Chemoselectivity and Stereoselectivity. *Org. Chem. Front.* **2014**, *1* (6), 614–624. DOI: 10.1039/c4qo00036f
- (21) Biju, A. T.; Breslow, R. *N-Heterocyclic Carbenes in Organocatalysis*, 1st ed.; Wiley-VCH, 2019.

- (22) Wöhler, F.; Liebig, J. Untersuchungen über das Radikal der Benzoesäure. *Ann. der Pharm.* **1832**, 3 (3), 249–282. DOI: 10.1002/jlac.18320030302
- (23) Enders, D.; Breuer, K.; Teles, J. H. A Novel Asymmetric Benzoin Reaction Catalyzed by a Chiral Triazolium Salt. Preliminary Communication. *Helv. Chim. Acta* **1996**, 79 (4), 1217–1221. DOI: 10.1002/hlca.19960790427
- (24) Breslow, R.; Schmuck, C. The Mechanism of Thiazolium Catalysis. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37 (45), 8241–8242. DOI: 10.1016/0040-4039(96)01878-3
- (25) Enders, D.; Kallfass, U. An Efficient Nucleophilic Carbene Catalyst for the Asymmetric Benzoin Condensation. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41 (10), 1743–1745. DOI: 10.1002/1521-3773(20020517)41:10<1743::AID-ANIE1743>3.0.CO;2-Q
- (26) Stetter, H.; Schreckenberger, M. A New Method for Addition of Aldehydes to Activated Double Bonds. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1973**, 12 (1), 81–81. DOI: 10.1002/anie.197300811
- (27) Stetter, H. Catalyzed Addition of Aldehydes to Activated Double Bonds—A New Synthetic Approach. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1976**, 15 (11), 639–647. DOI: 10.1002/anie.197606391
- (28) Hawkes, K. J.; Yates, B. F. The Mechanism of the Stetter Reaction - A DFT Study. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2008 (33), 5563–5570. DOI: 10.1002/ejoc.200800506
- (29) Enders, D.; Breuer, K.; Runsink, J.; Teles, J. H. The First Asymmetric Intramolecular Stetter Reaction. Preliminary Communication. *Helv. Chim. Acta* **1996**, 79 (7), 1899–1902. DOI: 10.1002/hlca.19960790712
- (30) Sohn, S. S.; Rosen, E. L.; Bode, J. W. N-Heterocyclic Carbene-Catalyzed Generation of Homo-enolates: γ -Butyrolactones by Direct Annulations of Enals and Aldehydes. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126 (44), 14370–14371. DOI: 10.1021/ja044714b
- (31) Burstein, C.; Glorius, F. Organocatalyzed Conjugate Umpolung of α,β -Unsaturated Aldehydes for the Synthesis of γ -Butyrolactones. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43 (45), 6205–6208. DOI: 10.1002/anie.200461572

- (32) Lv, H.; Tiwari, B.; Mo, J.; Xing, C.; Chi, Y. R. Highly Enantioselective Addition of Enals to Isatin-Derived Ketimines Catalyzed by N-Heterocyclic Carbenes: Synthesis of Spirocyclic γ -Lactams. *Org. Lett.* **2012**, *14* (21), 5412–5415. DOI: 10.1021/ol302475g
- (33) Nair, V.; Vellalath, S.; Poonoth, M.; Suresh, E. N-Heterocyclic Carbene-Catalyzed Reaction of Chalcones and Enals via Homoenolate: An Efficient Synthesis of 1,3,4-Trisubstituted Cyclopentenones. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (27), 8736–8737. DOI: 10.1021/ja0625677
- (34) Sohn, S. S.; Bode, J. W. Catalytic Generation of Activated Carboxylates from Enals: A Product-Determining Role for the Base. *Org. Lett.* **2005**, *7* (18), 3873–3876. DOI: 10.1021/ol051269w
- (35) Phillips, E. M.; Reynolds, T. E.; Scheidt, K. A. Highly Diastereo- and Enantioselective Additions of Homoenolates to Nitrones Catalyzed by N-Heterocyclic Carbenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (8), 2416–2417. DOI: 10.1021/ja710521m
- (36) Chen, X.-Y.; Liu, Q.; Chauhan, P.; Enders, D. N-Heterocyclic Carbene Catalysis via Azolium Dienolates: An Efficient Strategy for Remote Enantioselective Functionalizations. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57* (15), 3862–3873. DOI: 10.1002/anie.201709684
- (37) Namyslo, J. C.; Kaufmann, D. E. The Application of Cyclobutane Derivatives in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **2003**, *103* (4), 1485–1538. DOI: 10.1021/cr010010y
- (38) Chen, P.-H.; Dong, G. Cyclobutenones and Benzocyclobutenones: Versatile Synthons in Organic Synthesis. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22* (51), 18290–18315. DOI: 10.1002/chem.201603382
- (39) Li, B.-S.; Wang, Y.; Jin, Z.; Zheng, P.; Ganguly, R.; Chi, Y. R. Carbon-Carbon Bond Activation of Cyclobutenones Enabled by the Addition of Chiral Organocatalyst to Ketone. *Nat. Commun.* **2015**, *6* (1), 1–5. DOI: 10.1038/ncomms7207

- (40) Shen, L.-T.; Shao, P.-L.; Ye, S. N-Heterocyclic Carbene-Catalyzed Cyclization of Unsaturated Acyl Chlorides and Ketones. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353* (11–12), 1943–1948. DOI: 10.1002/adsc.201100178
- (41) Que, Y.; Li, T.; Yu, C.; Wang, X.-S.; Yao, C. Enantioselective Assembly of Spirocyclic Oxindole-Dihydropyranones through NHC-Catalyzed Cascade Reaction of Isatins with *N*-Hydroxybenzotriazole Esters of α,β -Unsaturated Carboxylic Acid. *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (6), 3289–3294. DOI: 10.1021/jo502920w
- (42) Zhu, L.; Yu, C.; Li, T.; Wang, Y.; Lu, Y.; Wang, W.; Yao, C. N-Heterocyclic Carbene-Catalyzed [4 + 2] Cyclization of α,β -Unsaturated Carboxylic Acids Bearing γ -H with Isatins: An Enantioselective Synthesis of Spirocyclic Oxindole-Dihydropyranones. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14* (4), 1485–1491. DOI: 10.1039/c5ob02160j
- (43) Mo, J.; Chen, X.; Chi, Y. R. Oxidative γ -Addition of Enals to Trifluoromethyl Ketones: Enantioselectivity Control via Lewis Acid/N-Heterocyclic Carbene Cooperative Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (21), 8810–8813. DOI: 10.1021/ja303618z
- (44) Kharasch, M. S.; Joshi, B. S. Reactions of Hindered Phenols. II. Base-Catalyzed Oxidations of Hindered Phenols. *J. Org. Chem.* **1957**, *22* (11), 1439–1443. DOI: 10.1021/jo01362a034
- (45) Zhao, C.; Shi, K.; He, G.; Gu, Q.; Ru, Z.; Yang, L.; Zhong, G. NHC-Catalyzed Asymmetric Formal [4 + 2] Annulation to Construct Spirocyclohexane Pyrazolone Skeletons. *Org. Lett.* **2019**, *21* (19), 7943–7947. DOI: 10.1021/acs.orglett.9b02927
- (46) Janssen-Müller, D.; Singha, S.; Olyschläger, T.; Daniliuc, C. G.; Glorius, F. Annulation of *o*-Quinodimethanes through N-Heterocyclic Carbene Catalysis for the Synthesis of 1-Isochromanones. *Org. Lett.* **2016**, *18* (17), 4444–4447. DOI: 10.1021/acs.orglett.6b02335

- (47) Cheng, J.-T.; Chen, X.-Y.; Gao, Z.-H.; Ye, S. N-Heterocyclic Carbene Catalyzed Generation and [4+2] Annulation of Unsubstituted Dienolate - Enantioselective Synthesis of Spirocyclic Oxindolodihydropyranones. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015* (5), 1047–1053. DOI: 10.1002/ejoc.201403395
- (48) Xiao, Z.; Yu, C.; Li, T.; Wang, X.-S.; Yao, C. N-Heterocyclic Carbene/Lewis Acid Strategy for the Stereoselective Synthesis of Spirocyclic Oxindole-Dihydropyranones. *Org. Lett.* **2014**, *16* (14), 3632–3635. DOI: 10.1021/ol501224p
- (49) Chen, X.-Y.; Liu, Q.; Chauhan, P.; Li, S.; Peuronen, A.; Rissanen, K.; Jafari, E.; Enders, D. N-Heterocyclic Carbene Catalyzed [4+2] Annulation of Enals via a Double Vinylogous Michael Addition: Asymmetric Synthesis of 3,5-Diaryl Cyclohexenones. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56* (22), 6241–6245. DOI: 10.1002/anie.201702881
- (50) Rovis, T.; Vora, H. U.; Lathrop, S. P.; Reynolds, N. T.; Kerr, M. S.; Read de Alaniz, J.; Chennamadhavuni, S. Preparation of Chiral and Achiral Triazolium Salts: Carbene Precursors with Demonstrated Synthetic Utility. *Org. Synth.* **2010**, *87*, 350–361. DOI: 10.15227/orgsyn.087.0350
- (51) Kerr, M. S.; Read De Alaniz, J.; Rovis, T. An Efficient Synthesis of Achiral and Chiral 1,2,4-Triazolium Salts: Bench Stable Precursors for N-Heterocyclic Carbenes. *J. Org. Chem.* **2005**, *70* (14), 5725–5728. DOI: 10.1021/jo050645n
- (52) Kuwano, S.; Harada, S.; Kang, B.; Oriez, R.; Yamaoka, Y.; Takasu, K.; Yamada, K.-I. Enhanced Rate and Selectivity by Carboxylate Salt as a Basic Cocatalyst in Chiral N-Heterocyclic Carbene-Catalyzed Asymmetric Acylation of Secondary Alcohols. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (31), 11485–11488. DOI: 10.1021/ja4055838
- (53) Zhao, C.; Li, F.; Wang, J. N-Heterocyclic Carbene Catalyzed Dynamic Kinetic Resolution of Pyranones. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55* (5), 1820–1824. DOI: 10.1002/anie.201508205

- (54) Liu, Y.; Luo, G.; Yang, X.; Jiang, S.; Xue, W.; Chi, Y. R.; Jin, Z. Carbene-Catalyzed Enantioselective Aromatic N-Nucleophilic Addition of Heteroarenes to Ketones. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59* (1), 442–448. DOI: 10.1002/anie.201912160
- (55) Campbell, C. D.; Concellón, C.; Smith, A. D. Catalytic Enantioselective Steglich Rearrangements Using Chiral N-Heterocyclic Carbenes. *Tetrahedron Asymmetry* **2011**, *22* (7), 797–811. DOI: 10.1016/j.tetasy.2011.04.001
- (56) Liu, L.; Guo, D.; Wang, J. NHC-Catalyzed Asymmetric α -Regioselective [4 + 2] Annulation to Construct α -Alkylidene- δ -Lactones. *Org. Lett.* **2020**, *22* (17), 7025–7029. DOI: 10.1021/acs.orglett.0c02573
- (57) Rao, V. S.; Arun Kumar Gupta, S. V. S.; Gupta, C. N. V. H. B. α -(4-Nitro Phenoxy) Chalcones as Synthons for Cis-(\pm)-1,5-Benzothiazepines. *Synth. Commun.* **2000**, *30* (15), 2763–2768. DOI: 10.1080/00397910008086900
- (58) Zhao, C.; Shi, K.; He, G.; Gu, Q.; Ru, Z.; Yang, L.; Zhong, G. NHC-Catalyzed Asymmetric Formal [4 + 2] Annulation to Construct Spirocyclohexane Pyrazolone Skeletons. *Org. Lett.* **2019**, *21* (19), 7943–7947. DOI: 10.1021/acs.orglett.9b02927
- (59) Xu, J.; Jin, Z.; Chi, Y. R. Organocatalytic Enantioselective γ -Aminoalkylation of Unsaturated Ester: Access to Pilocarpic Acid Derivatives. *Org. Lett.* **2013**, *15* (19), 5028–5031. DOI: 10.1021/ol402358k
- (60) Xie, Y.; Li, L.; Sun, S.; Wu, Z.; Lang, M.; Jiang, D.; Wang, J. Enantioselective NHC-Catalyzed [3+3] Annulation of α -Bromoaldehydes with 2-Aminobenzimidazoles. *Org. Lett.* **2020**, *22* (2), 391–394. DOI: 10.1021/acs.orglett.9b04054
- (61) Yang, K.; Zhang, F.; Fang, T.; Zhang, G.; Song, Q. Stereospecific 1,4-Metallate Shift Enables Stereoconvergent Synthesis of Ketoximes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58* (38), 13421–13426. DOI: 10.1002/anie.201906057
- (62) Dočekal, V.; Petrželová, S.; Čísařová, I.; Veselý, J. Enantioselective Cyclopropanation of 4-Nitroisoxazole Derivatives. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362* (13), 2597–2603. DOI: 10.1002/adsc.202000231

- (63) Tletze, L. F.; Böhnke, N.; Dietz, S. Synthesis of the Deoxyaminosugar (+)-D-Forosamine via a Novel Domino-Knoevenagel-Hetero-Diels-Alder Reaction. *Org. Lett.* **2009**, *11* (13), 2948–2950. DOI: 10.1021/ol900899a
- (64) Zhang, J.; Liu, X.; Ma, X.; Wang, R. Organocatalyzed Asymmetric Vinylogous Michael Addition of α,β -Unsaturated γ -Butyrolactam. *Chem. Commun.* **2013**, *49* (81), 9329–9331. DOI: 10.1039/c3cc44059a
- (65) Moccia, M.; Wells, R. J.; Adamo, M. F. A. An Improved Procedure to Prepare 3-Methyl-4-nitroalkylenethylisoxazoles and Their Reaction under Catalytic Enantioselective Michael Addition with Nitromethane. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13* (7), 2192–2195. DOI: 10.1039/c4ob02109f
- (66) Allen, S. E.; Mahatthanachai, J.; Bode, J. W.; Kozlowski, M. C. Oxyanion Steering and CH- π Interactions as Key Elements in an N-Heterocyclic Carbene-Catalyzed [4 + 2] Cycloaddition. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (29), 12098–12103. DOI: 10.1021/ja302761d
- (67) Wulfert, E.; Suckling, C. J.; Khalaf, A. I.; Mackay, S. P.; Johnston, B. F. Tricyclic Cytoprotective Compounds. US 0 259 043 A1, 2009.
- (68) Ling, K. B.; Smith, A. D. α -Aroyloxyaldehydes: Scope and Limitations as Alternatives to α -Haloaldehydes for NHC-Catalysed Redox Transformations. *Chem. Commun.* **2011**, *47* (1), 373–375. DOI: 10.1039/c0cc02456b
- (69) Wu, X.; Hao, L.; Zhang, Y.; Rakesh, M.; Reddi, R. N.; Yang, S.; Song, B. A.; Chi, Y. R. Construction of Fused Pyrrolidines and β -Lactones by Carbene-Catalyzed C–N, C–C, and C–O Bond Formations. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56* (15), 4201–4205. DOI: 10.1002/anie.201700045
- (70) Vasilenko, D. A.; Sadovnikov, K. S.; Sedenkova, K. N.; Kurova, A. V.; Grishin, Y. K.; Kuznetsova, T. S.; Rybakov, V. B.; Volkova, Y. A.; Averina, E. B. Synthesis of 4-Nitroisoxazoles via NO/NO₂-Mediated Heterocyclization of Aryl-Substituted α,β -Unsaturated Ketones. *Synth.* **2020**, *52* (9), 1398–1406. DOI: 10.1055/s-0039-1690053

- (71) Xia, X.; Zhu, Q.; Wang, J.; Chen, J.; Cao, W.; Zhu, B.; Wu, X. Direct Asymmetric Vinylogous Mannich Addition of 3,5-Disubstituted-4-nitroisoxazoles to Isatin-Derived Imines Catalyzed by a Bifunctional Phase-Transfer-Catalyst. *J. Org. Chem.* **2018**, *83* (23), 14617–14625. DOI: 10.1021/acs.joc.8b02439
- (72) Kawai, H.; Tachi, K.; Tokunaga, E.; Shiro, M.; Shibata, N. Trifluoromethylation of Aromatic Isoxazoles: Regio- and Diastereoselective Route to 5-Trifluoromethyl-2-isoxazolines. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50* (34), 7803–7806. DOI: 10.1002/anie.201102442
- (73) Dwivedi, K. D.; Marri, S. R.; Nandigama, S. K.; Chowhan, R. L. An Efficient Solvent-Free Synthesis of 3-Methyl-4-nitro-5-styrylisoxazoles Using Solid Nano-Titania. *J. Chem. Sci.* **2018**, *130* (129), 1–6. DOI: 10.1007/s12039-018-1534-0
- (74) Li, Y.; López-Delgado, F. J.; Jørgensen, D. K. B.; Nielsen, R. P.; Jiang, H.; Jørgensen, K. A. Trienamine-Mediated Asymmetric [4+2]-Cycloaddition of α,β -Unsaturated Ester Surrogates Applying 4-Nitro-5-styrylisoxazoles. *Chem. Commun.* **2014**, *50* (99), 15689–15691. DOI: 10.1039/c4cc08171d
- (75) Adamo, M. F. A.; Duffy, E. F.; Konda, V. R.; Murphy, F. An Improved Synthesis of 3-Methyl-4-nitro-5-heteroarylethenylisoxazoles. *Heterocycles* **2007**, *71* (5), 1173–1181. DOI: 10.3987/com-07-11023
- (76) Wells, R.; Moccia, M.; Adamo, M. F. A. The Preparation of 3-Methyl-4-nitro-5-(2-alkylethenyl)isoxazoles. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55* (4), 803–805. DOI: 10.1016/j.tetlet.2013.11.099
- (77) Dallinger, D.; Pinho, V. D.; Gutmann, B.; Kappe, C. O. Laboratory-Scale Membrane Reactor for the Generation of Anhydrous Diazomethane. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (14), 5814–5823. DOI: 10.1021/acs.joc.6b01190
- (78) Maji, T.; Karmakar, A.; Reiser, O. Visible-Light Photoredox Catalysis: Dehalogenation of Vicinal Dibromo-, α -Halo-, and α,α -Dibromocarbonyl Compounds. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (2), 736–739. DOI: 10.1021/jo102239x

- (79) Wei, Y.-M.; Ma, X. Di; Wang, L.; Duan, X.-F. Iron-Catalyzed Stereospecific Arylation of Enol Tosylates Using Grignard Reagents. *Chem. Commun.* **2020**, *56* (7), 1101–1104. DOI: 10.1039/c9cc09522e
- (80) Mohite, A. R.; Bhat, R. G. A Practical and Convenient Protocol for the Synthesis of (*E*)- α,β -Unsaturated Acids. *Org. Lett.* **2013**, *15* (17), 4564–4567. DOI: 10.1021/ol402130t
- (81) Gao, P.; Liu, L.; Shi, Z.; Yuan, Y. Iridium(III)-Catalyzed Regioselective Direct Arylation of sp^2 C–H Bonds with Diaryliodonium Salts. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14* (29), 7109–7113. DOI: 10.1039/c6ob01145d
- (82) Zhang, K.; Zhang, W.-Z.; Tao, X.-Y.; Zhang, M.; Ren, W.-M.; Lu, X.-B. Carboxylative Cyclization of 2-Butenoates with Carbon Dioxide: Access to Glutaconic Anhydrides. *J. Org. Chem.* **2020**, *85* (17), 11579–11588. DOI: 10.1021/acs.joc.0c01717