

# Univerzita Karlova

## Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Organická chemie



Klementýna Kepková

**Příprava chirálních kondenzovaných *N*-heterocyklických derivátů  
[2.2]paracyklofanu**

Preparation of Chiral Fused *N*-Heterocyclic [2.2]Paracyclophanes

Diplomová práce

Vedoucí závěrečné práce: RNDr. David Nečas, Ph.D.

Praha, 2024

Tato diplomová práce vznikla jako součást výzkumných projektů financovaných Grantovou agenturou České republiky č. 23-07430S a 21-39639L.

**Prohlášení:**

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

V Praze, 21. 8. 2024

Podpis

# Abstrakt

Tato diplomová práce se zabývá přípravou nových planárně chirálních kondenzovaných *N*-heterocyklických derivátů [2.2]paracyklofanu pomocí kinetické rezoluce kombinované s námi nově vyvinutou metodologií založenou na řízené C–H aktivaci/anelaci.

První část práce je věnována optimalizaci reakčních podmínek C–H aktivační/anelační sekvence na derivátech [2.2]paracyklofanu pro 1,2-dialkyl a 1,2-diaryl alkyny s cílem rozšířit variabilitu dostupných produktů. V druhé části tohoto projektu byly pomocí kinetické rezoluce připraveny opticky obohacené deriváty [2.2]paracyklofanu s vhodnou řídicí skupinou pro C–H aktivaci/anelaci. Ty byly následně použity pro přípravu chirálních kondenzovaných produktů anelačních reakcí s deriváty fenylpropynu, 1,2-dialkyl alkynů a symetrických 1,2-diaryl alkynů. Poslední část se zabývá možností aplikace kinetické rezoluce během C–H aktivačního/anelačního kroku využitím připravených chirálních komplexů ruthenia a racemických výchozích látek.

Klíčová slova: *[2.2]paracyklofan, kinetická rezoluce, C–H aktivace, anelace, planární chiralita*

# Abstract

This master's thesis is focused on the preparation of new planar chiral fused *N*-heterocyclic [2.2]paracyclophanes via kinetic resolution combined with our newly developed directed C–H activation/annulation methodology.

The first part of this thesis focuses on optimizing the reaction conditions for the C–H activation/annulation sequence of [2.2]paracyclophane derivatives and 1,2-dialkyl/1,2-diaryl alkynes, aiming to increase the variability of the annulated products. In the second part of the project, optically pure [2.2]paracyclophane derivatives with the suitable directing group were prepared via kinetic resolution and subsequently utilized to prepare chiral annulated products with phenylpropyne derivatives, 1,2-dialkyl, and symmetric 1,2-diaryl alkynes. The final part of the work explores the possible application of kinetic resolution during the C–H activation step, employing prepared chiral ruthenium complexes and racemic starting material.

Key words: *[2.2]paracyclophane, kinetic resolution, C–H activation, annulation, planar chirality*

# Obsah

1.	Přehled problematiky	9
1.1.	Chiralita	9
1.1.1.	Planární chiralita	9
1.1.2.	Planárně chirální cyklofany	10
1.1.2.1.	[2.2]Paracyklofan	11
1.2.	Kinetická rezoluce	13
1.2.1.	Známé kinetické rezoluce derivátů [2.2]Paracyklofanu	14
1.3.	C–H aktivace vedoucí k chirálním produktům	16
1.3.1.	Chirální ligandy založené na cyclopentadienu nebo arenu	17
1.3.1.1.	Řízená C–H aktivace a následná anelace alkyne za přítomnosti chirálního Cp nebo arenového ligandu	18
1.4.	Souhrn	21
2.	Cíle práce	22
3.	Výsledky a diskuse	23
3.1.	Optimalizace reakčních podmínek pro 1,2-dialkyl alkyny a symetrické 1,2-diaryl alkyny	23
3.2.	Syntéza opticky obohacených látek	26
3.2.1.	Příprava $S_p$ a $R_p$ ketoximů pro C–H aktivaci/anelaci	27
3.2.1.1.	Příprava anelačních produktů z opticky čisté výchozí látky	30
3.2.2.	Chirální komplex	33
3.2.2.1.	Syntéza chirálního Cramerova ligandu	36
3.2.2.2.	Chirální komplex s Cramerovým ligandem	42
3.2.2.3.	Pokusy o kinetickou rezoluci pomocí nekomerčního chirálního katalyzátoru	44
4.	Experimentální část	47
4.1.	Obecné postupy a chemikálie	47
4.2.	Syntetické postupy	48
4.2.1.	Racemická syntéza	48
4.2.1.1.	Příprava výchozích látek	48
4.2.1.2.	Obecný postup pro řízenou C–H aktivaci/anelaci s bis(fenyl)/bis(alkyl) alkyny	49
4.2.2.	Syntéza opticky čistých látek	52
4.2.2.1.	Obecný postup pro řízenou C–H aktivaci/anelaci s deriváty fenypropynu	56
4.2.2.2.	Obecný postup pro řízenou C–H aktivaci/anelaci s bis(fenyl)/bis(alkyl) alkyny	63
4.2.2.3.	Příprava chirálního ligandu	66
4.2.2.4.	Příprava chirálního komplexu	73
5.	Závěr	77
6.	Poděkování	78
7.	Literatura	79

## Použité zkratky

1-MeCHA	1-methylcyklohexan-1-karboxylová kyselina
Å	ångström
Ac	acetyl
AIBN	azobisisobutyronitril
Alk	alkyl
Ar	aryl
BINAP	2,2'-bis(difenylfosfanyl)-1,1'-binaftalen
BINOL	[1,1'-binaftalen]-2,2'-diol
Bn	benzyl
b (broad)	široký pík
Bu	butyl
$C_2$ symetrie	symetrie kolem osy
c	koncentrace
Cp	cyklopentadienyl
CPL	cirkulárně polarizovaná luminiscence (circularly Polarized Luminescence)
CP-OLED	cirkulárně polarizované světlo-emitující organické diody (circularly polarised organic light-emitting diodes)
d	dublet
DAIPENa	anion 1,1-bis(4-methoxyfenyl)-3-methyl-1,2-butandiamin
DCM	dichlormethan
dd	dublet dubletu
ddd	dublet dubletu dubletu
dm	dublet multipletu
DPEN	difenylethylendiamin
dppp	1,3-bis(difenylfosfino)propan
ee	enantiomerní přebytek (enantiomeric excess)
ESI	elektrosprejová ionizace
Et	ethyl
$g_{el}$	faktor desymetrizace elektroluminiscence
$g_{pl}$	faktor desymetrizace fotoluminiscence

HFIP	hexafluoroisopropanol
HPLC	vysokoúčinná kapalinová chromatografie (high-performance liquid chromatography)
HRMS	vysoko-rezoluční hmotnostní spektrometrie (high-resolution mass spectrometry)
IUPAC	Mezinárodní unie pro čistou a užitou chemii (International Union of Pure and Applied Chemistry)
<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -propyl
<i>J</i>	couplingová konstanta
<i>k</i>	rychlostní konstanta
lit.	literatura
M	kov (metal)
m	multiplet
Me	methyl
MOF	organometalické polymerní systémy (metal organic framework)
MOM	methoxymethyl ether
MR-TADF emitory	multirezonanční emitory tepelně aktivované zpožděné fluorescence (multiple resonance thermally activated delayed fluorescence)
MS	molekulová síta
MW	mikrovlnné záření
NBS	<i>N</i> -bromsukcinimid
NHC ligandy	<i>N</i> -heterocycké karbenové ligandy
NMR	nukleární magnetická rezonance
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butyllithium
OTf	trifluormethansulfonát
PCC	chlorochroman pyridinia
PCP	[2.2]paracyklofan
Pe	pentyl
Ph	fenyl
Piv	pivaloyl
pK <sub>A</sub>	záporný dekadický logaritmus disociační konstanty kyseliny
PMB	<i>para</i> -methoxybenzyl
ppm	parts per million

Pr	propyl
PTFE	polytetrafluorethylen
PTLC	preparativní tenkovrstvá kapalinová chromatografie
q	kvadruplet
rac	racemát
rt	laboratorní teplota (room temperature)
( <i>R</i> )-RUCY®-XylBINAP	RuCl[( <i>R</i> )-daipena][( <i>R</i> )-xylbinap]
s	singlet
<i>s</i>	faktor selektivity
<i>S</i> <sub>a</sub> , <i>R</i> <sub>a</sub>	optické izomery axiální chiralitty
<i>S</i> <sub>p</sub> , <i>R</i> <sub>p</sub>	optické izomery planární chiralitty
( <i>S</i> )-CBS	( <i>S</i> )-(-)-2-Methyl-CBS-oxazaborolidin (Corey–Bakshi–Shibata katalyzátor)
t	triplet
T	teplota
TADDOL	(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4,5-diyl)bis(diarylmethanol)
TFE	2,2,2-trifluorethanol
THF	tetrahydrofuran
TIPS	triisopropylsilyl
TLC	tenkovrstvá kapalinová chromatografie
Ts	tosyl
t.t.	teplota tání
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyl
UV/VIS	ultrafialové/viditelné světlo
Xyl	xyllyl



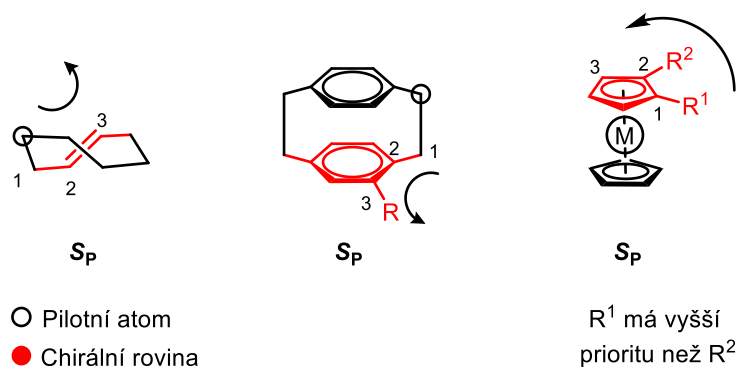
# 1. Přehled problematiky

## 1.1. Chiralita

Chirální jsou takové molekuly, které se nemohou ztotožnit se svým zrcadlovým obrazem. Tato vlastnost vychází z přítomnosti stereogenního elementu v jejich struktuře. V případě organických molekul se často jedná o uhlík se čtyřmi různými substituenty (centrální chiralita). Dalšími stereogenními elementy jsou stereogenní osa (axiální chiralita), nebo stereogenní rovina (planární chiralita). Známá je také helikální chiralita, kterou vykazují látky se strukturou šroubovice, například helicity.

### 1.1.1. Planární chiralita

Planární chiralita byla poprvé popsána Cahnem, Ingoldem a Prelogem v roce 1956 na cyklofanech.<sup>1</sup> Nomenklaturní unie IUPAC charakterizuje planární chiralitu jako stereoizomerii založenou na uspořádání mimorovinného substituentu (obsahuje pilotní atom) vzhledem k rovině chiralit.<sup>2</sup> Například v případě E-cyklooktenu leží v chirální rovině dvojná vazba a její substituenty, u cyklofanů a metallocenů pak substituovaný cyklus. Absolutní konfigurace těchto látek se určuje přiřazením čísel atomům v chirální rovině (Obrázek 1).



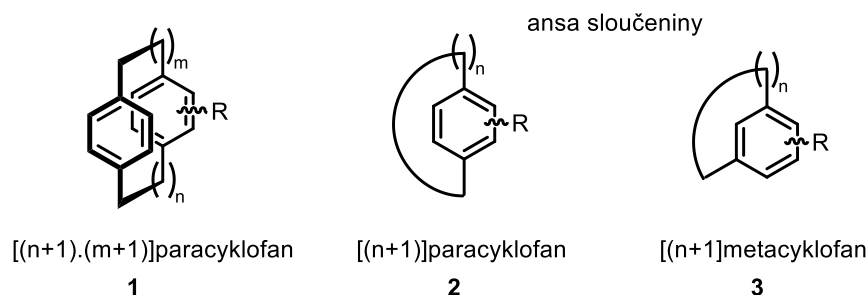
Obrázek 1: Nomenklatura planární chiralit

Planární chiralitu vykazují například substituované cyklofany,<sup>3</sup> rigidní cykloalkeny,<sup>4</sup> di- a poly-substituované metalloceny,<sup>5</sup> některé přemostěné annuleny,<sup>6</sup> a nebo pillarareny.<sup>7</sup>

Planárně chirální látky pro své vlastnosti nacházejí využití například v materiálové chemii.<sup>8-11</sup> V asymetrické syntéze slouží jako chirální ligandy<sup>12</sup> a v některých případech mohou vykazovat zajímavou biologickou aktivitu.<sup>13-15</sup>

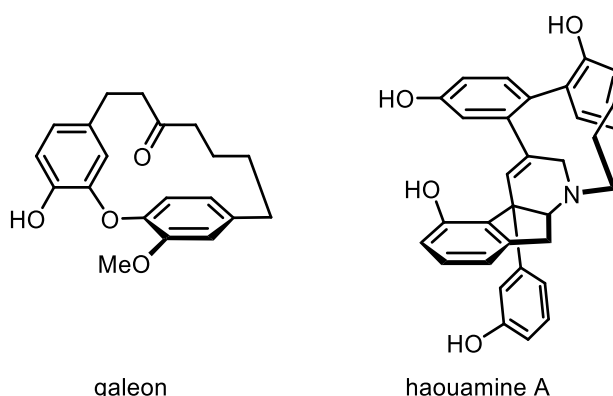
### 1.1.2. Planárně chirální cyklofany

Jedny z nejznámějších molekul s planární chiralitou jsou cyklofany<sup>3</sup> (Obrázek 2). Monoaromatické cyklofany obsahují alifatický řetězec, který se také nazývá ansa řetězec. Čím kratší je ansa můstek, tím větší pnutí vzniká ve struktuře, což může vést k zajímavé reaktivitě těchto malých cyklofanů. [7]/[8]Paracyklofany reagují v Dielsově-Alderově reakci s perfluorobutynem při 160 °C, tedy reaktivita systému se blíží více polyenu než aromátu.<sup>16</sup> Kratší řetězec rovněž vede k větší restrikci rotace aromatického cyklu a menší tendenci k racemizaci. Objemné substituenty na aromatickém jádře mohou také bránit racemizaci. Metalloceny mohou být planárně chirální, pokud obsahují minimálně dva rozdílné substituenty na jednom z Cp cyklů. Na druhou stranu již monosubstituované cyklofany mohou vykazovat planární chiralitu (viz Obrázek 2).



Obrázek 2: Cyklofany, jejichž deriváty mohou vykazovat planární chiralitu

Planárně chirální cyklofany nalezneme i v přírodě. Galeon (Obrázek 3) obsahuje ve struktuře aromatická jádra, která mezi sebou svírají úhel blízký 90°.<sup>17</sup> Dokonce i antitumorální alkaloid haouamine A se značně deformovanými aromatickými kruhy se vyskytuje přirozeně. Zajímavostí je, že izolovaný byl jako směs dvou izomerů, nejedná se ale o směs atropoizomerů vznikající rotací přes jednoduchou vazbu mezi dvěma fenyley, ale o pyramidální inverzi na terciárním dusíku.<sup>15</sup>

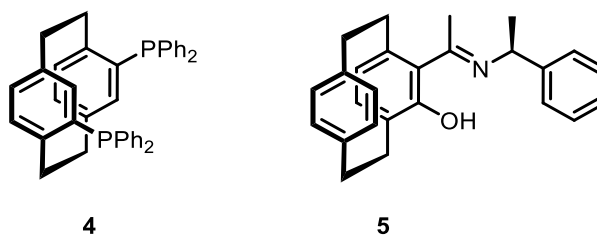


Obrázek 3: Příklady přírodních planárně chirálních cyklofanů

### 1.1.2.1. [2.2]Paracyklofan

Jedním z nejmenších cyklofanů je [2.2]paracyklofan **1** (dále zkrácen na PCP) (Obrázek 2;  $m,n=1$ ). Tato látka a její deriváty mohou vykazovat zvláštní chemické chování způsobené velkým pnutím tohoto cyklu. Aromatická jádra PCP jsou mírně ohnutá a uspořádaná vůči sobě tak, že  $\pi$ - $\pi$  interakce mezi nimi vede k jejich vzájemnému odpuzování. To přispívá k prodloužení ethylenových můstků o 0,09 Å v porovnání s průměrnou délkou jednoduché C–C vazby. Kvůli zmíněné distorzi struktury dochází ke zvýšení nukleofilicity systému a tím zvýšené reaktivitě například při elektrofilních substitucích.<sup>18</sup>

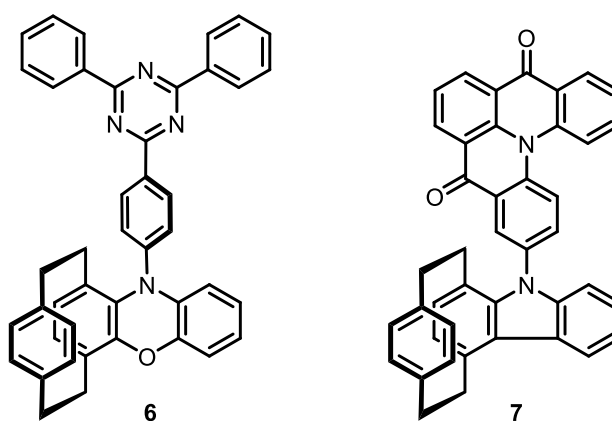
Molekula PCP často tvoří základ chirálních ligandů. Phanephos **4** (Obrázek 4) je využíván jako chirální ligand při asymetrických hydrogenacích katalyzovaných Ru- nebo Rh-komplexy.<sup>19</sup> Další ligand **5** (Obrázek 4) kombinuje planární chiralitu s centrální chiralitou, což může vést k chirální kooperativě a vyšší chirální selektivitě v reakcích. Tento ligand byl zkoumán například při adici alkenyl<sup>20</sup>/alkynyl<sup>21</sup> zinkových sloučenin na aldehydy.



Obrázek 4: Chirální PCP ligandy

Chirální deriváty PCP nacházejí využití i v materiálové chemii. Příkladem může být MOF („metal organic framework“), kde byl chirální karboxylový derivát PCP použit jako organický linker a zinek jako kov. Výsledný supramolekulární komplex dokáže vázat (*R*) a (*S*)-limonen v rozdílném množství.<sup>10</sup>

Chirální sloučeniny na bázi PCP jsou také studovány jako potenciální emitory cirkulárně polarizovaného světla (CPL), tedy látky emitující v různém množství pravotočivé a levotočivé cirkulárně polarizované světlo. Vývoji molekul, které by dokázaly efektivně emitovat polarizované světlo je věnována velká pozornost, protože by se daly využít v oblasti fotonické technologie, displejů či optických senzorů. Tímto by se eliminovala ztráta energie spojená s nutností použití polarizačních filtrů. V této oblasti výzkumu získaly v posledních 8 letech heterocyklické chirální deriváty PCP s kondenzovanými cykly vysokou popularitu. Například PCP derivát **6** (Obrázek 5) byl použit pro přípravu CP-OLED zařízení, které dosahovalo  $g_{el}$  faktoru až  $-4,6 \times 10^{-3}$ . U této molekuly byla také studována termálně aktivovaná zpožděná fluorescence (TADF).<sup>8</sup> V poslední době se začaly objevovat i první příklady MR-TADF CPL emitorů založených na PCP přinášející další výhody (např. úzké emisní spektrum). Příkladem takového PCP derivátu je derivát **7** (Obrázek 5), jehož enantiomery měly  $g_{pl} = \pm 4 \times 10^{-4}$ .<sup>22</sup>



Obrázek 5: Příklady PCP-derivátů schopných emitovat cirkulárně polarizované světlo

## 1.2. Kinetická rezoluce

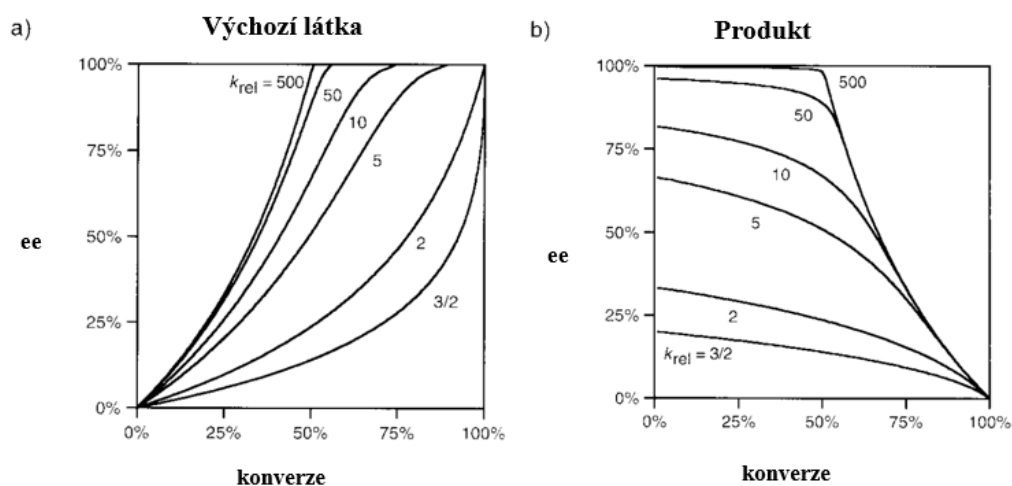
Existují různé strategie pro přípravu enantiomerně obohacených/čistých látek. Nejvýhodnější metodou bývá využití přirozeně se vyskytujících chirálních molekul jako výchozích látek. Avšak variabilita jejich struktur a stereochemie je často omezená, proto je velká pozornost věnována i studiu enantioselektivních syntéz. Ty vycházejí z achirálních substrátů a pro přípravu opticky aktivních produktů se používají chirální činidla nebo katalyzátory. V neposlední řadě se také často aplikuje rezoluce racemátu látky. Rezoluce se dělí na klasickou neboli stechiometrickou rezoluci, kinetickou rezoluci a chirální chromatografii. Při klasické rezoluci se využívá stechiometrické množství opticky čistého chirálního činidla. Po jeho reakci s racemátem substrátu vznikne směs diastereomerů, které lze již od sebe oddělit. Chirální chromatografie využívá rozdílné interakce enantiomerů s chirální stacionární fází kolony.

Kinetická rezoluce je založena na rozdílné rychlosti reakce enantiomerů s chirálním činidlem/katalyzátorem (nestechiometrické množství). Vzniká tak směs enantiomerně obohaceného produktu i výchozí látky. Nevýhodou je, že teoretický výtěžek může dosahovat maximálně 50 %. Tento problém lze obejít v případě dynamické kinetické rezoluce, kdy lze druhý nežádoucí enantiomer snadno racemizovat a zvýšit tak výsledný výtěžek chtěného izomeru.<sup>23</sup>

Kinetická rezoluce může být využita pro přípravu obohaceného/čistého chirálního produktu tak i k získání chirální nezreagované výchozí látky. Závislost enantiomerní čistoty na konverzi je ale v obou případech rozdílná. Nezreagovaná výchozí látka může být získána s vysokými ee, i pokud selektivita kinetické rezoluce není příliš vysoká. Stačí pouze dostatečně dlouhá reakční doba pro vysokou konverzi, což ale zároveň vede k poklesu výtěžku. Naopak pro získání chirálně čistého produktu s vysokým ee v rozumném výtěžku je nutná selektivita alespoň  $s = k_{rel} 50^a$  (viz Graf 1).<sup>24</sup> V tomto případě s vyšší konverzí klesá enantiomerní čistota.

---

<sup>a</sup> $s = \frac{k_1}{k_2} = k_{rel}$ , kde  $k_1$  je rychlostní konstanta pro rychlejší reakci jednoho enantiomeru a  $k_2$  je rychlostní konstanta pro reakci druhého enantiomeru. Jedná se o zjednodušený systém – tato rovnice platí pouze pro reakce prvního řádu.



Graf 1: Závislost ee na konverzi při kinetické rezoluci pro přípravu enantiomerně obohacené výchozí látky a produktu

### 1.2.1. Známé kinetické rezoluce derivátů [2.2]Paracyklofanu

Kinetická rezoluce se pro přípravu enantiomerně čistých derivátů PCP používá již od roku 1968.<sup>25</sup> Anhydrid racemické kyseliny PCP zreagoval s (–)-1-fenylethylaminem. Po následném rozdělení diastereomerů a hydrolyze byla izolována obohacená ( $S_p$ )-karboxylová kyselina cyklofanu. Od té doby došlo k velkému rozvoji kinetických rezolucí pro přípravu různých derivátů PCP<sup>26</sup> s vysokými hodnotami ee od aldehydů,<sup>27</sup> ketonů<sup>28,29</sup> po halogenidy,<sup>30</sup> iminy,<sup>31,32</sup> aminy<sup>33</sup> a estery.<sup>34</sup>

Pro získání opticky čistého ( $S_p$ )-4-acetyl[2.2]paracyklofanu **8** lze využít Corey–Bakshi–Shibata redukci.<sup>28</sup> Racemický 4-acetyl[2.2]paracyklofan **8** byl redukován boranem za přítomnosti oxazaborolidinového katalyzátoru a žádoucí ( $S_p$ )-enantiomer byl izolován s výtěžkem 23 % (99 % ee) (Schéma 1). Dále byla izolována směs diastereomerických alkoholů **9** v 73 %. Při této kinetické rezoluci lze vycházet např. z 3 g výchozího racemického ketonu, což umožňuje praktické využití této metody v laboratorním měřítku.

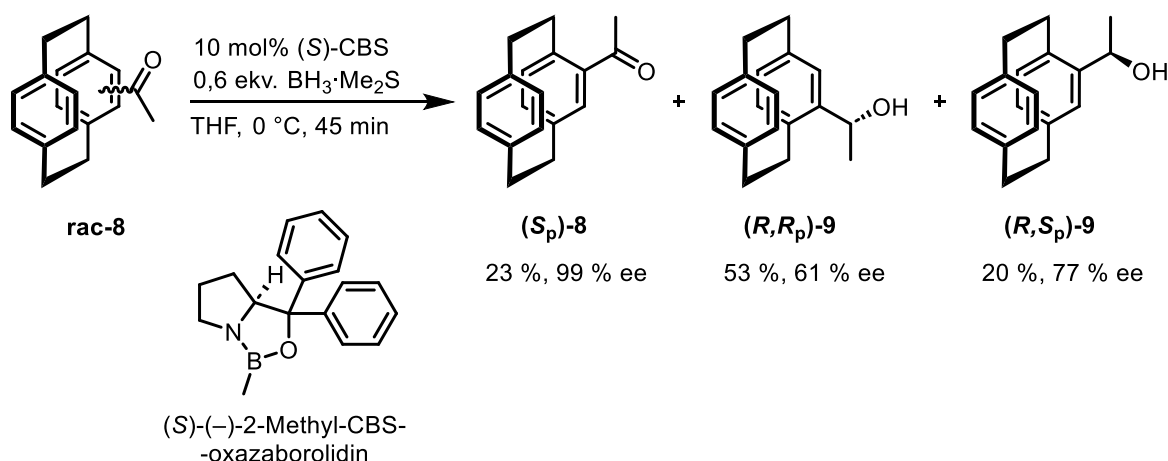


Schéma 1: Kinetická rezoluce 4-acetyl[2.2]paracyklofanu **rac-8** pomocí (S)-CBS katalyzátoru

Rovněž byla publikována kinetická rezoluce 4-acetyl[2.2]paracyklofanu založená na asymetrické hydrogenaci katalyzované komplexem ruthenia (Schéma 2).<sup>29</sup> Za použití katalyzátoru (R)-RUCY®-XylBINAP byl (*R<sub>p</sub>*)-keton **8** izolován ve 46% výtěžku a čistotě 97 % ee. Alkohol **9** byl získán ve 41% výtěžku se stejnou enantiomerní čistotou 97 % ee. Přestože je možné při této reakci vycházet z dekagramů výchozí látky bez snížení výtěžku nebo enantiomerní čistoty, velkou nevýhodou je nutnost provádění reakce za vysokého tlaku vodíku (50 bar).

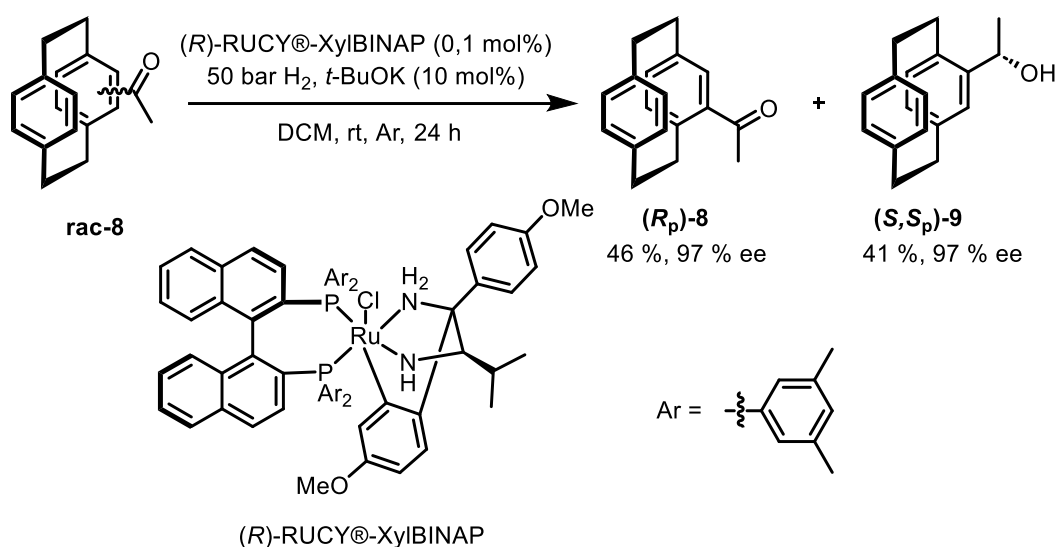


Schéma 2: Kinetická rezoluce **rac-8** pomocí (R)-RUCY®-XylBINAP

Chirální 4-formyl[2.2]paracyklofan **10** lze připravit asymetrickou hydrogenací za katalýzy Noyoriho katalyzátorem v přítomnosti *t*-BuOK (Schéma 3).<sup>27</sup> Výtěžek nezreagovaného (*R<sub>p</sub>*)-aldehydu **10** (99 % ee) se pohyboval kolem 39 %.

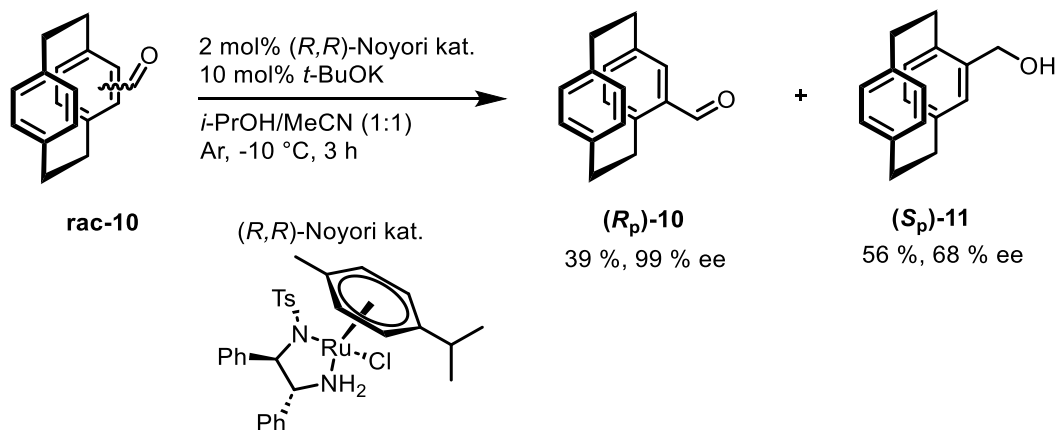


Schéma 3: Kinetická rezoluce 4-formyl[2.2]paracyklofanu **rac-10**

### 1.3. C–H aktivace vedoucí k chirálním produktům

Asymetrické C–H aktivace katalyzované přechodnými kovy se řadí mezi hojně studované reakce a dají se využít pro přípravu molekul s centrální,<sup>35–37</sup> axiální,<sup>38</sup> planární<sup>39</sup> i helikální<sup>40</sup> chiralitou. Nejčastěji jsou tyto reakce katalyzované komplexy na bázi rhodia,<sup>41</sup> paladia,<sup>42</sup> iridia,<sup>43</sup> ruthenia,<sup>44</sup> ale existují i příklady s komplexy 3d kovů.<sup>45</sup> U řízených C–H aktivací je často následným krokem anelační reakce. Po kovem katalyzované řízené aktivaci C–H vazby vznikne pětičlenný metalocyklus, do kterého se může inzerovat další reaktant, například alken,<sup>46</sup> nebo alkyn.<sup>47</sup> Následně, po eliminaci kovu ze vzniklého sedmičlenného metalocyklu, vznikne nový cyklus v molekule.

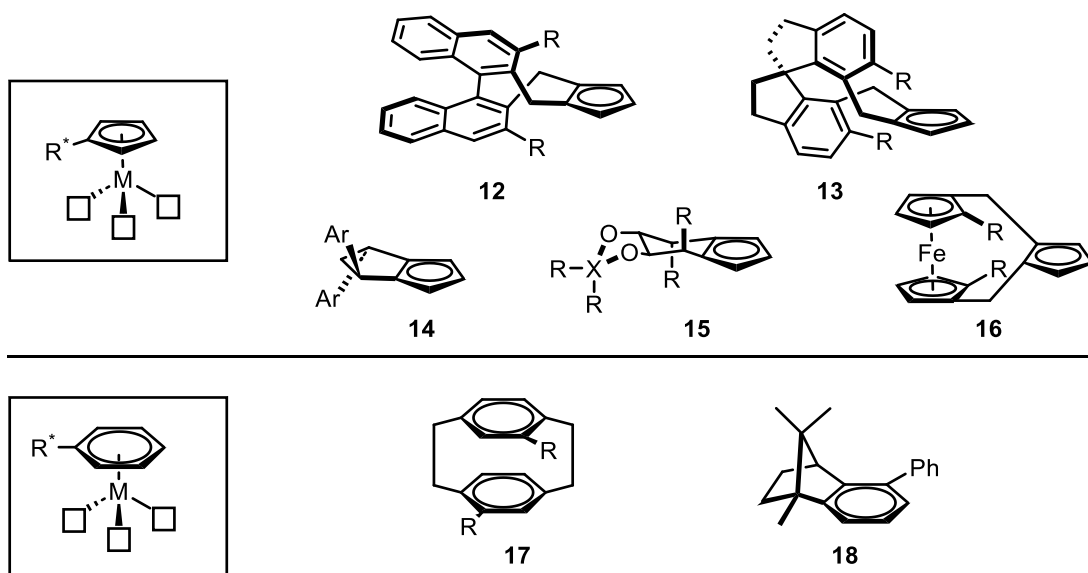
V rámci enantioselektivních C–H aktivací bylo zkoumáno velké množství chirálních ligandů např. na bázi BINOLu,<sup>35</sup> BINAPu,<sup>48</sup> TADDOLu,<sup>38</sup> ferrocenu<sup>49</sup> nebo i některé NHC ligandy.<sup>36</sup> Mezi nejvýznamnější katalyzátory C–H aktivací patří Rh komplexy s cyclopentadienovými ligandy (Cp) a Ru komplexy s arenovými ligandy. Z tohoto důvodu je velká pozornost věnována vývoji chirálních Cp<sup>50</sup> ligandů a objevují se i první pokusy o chirální arenové ligandy.<sup>51,52</sup>



### 1.3.1. Chirální ligandy založené na cyclopentadienu nebo arenu

Anion cyclopentadienu je dobrý  $\sigma$  a  $\pi$  donující ligand s  $\eta^5$  hapticitou, což vede k tvorbě stabilních komplexů s různými kovy (CpM). Různou substitucí Cp ligandu lze měnit stereoelektronické vlastnosti komplexu. Zavedením stericky náročných substituentů, které obsahují chirální prvek můžeme ovlivňovat reakční prostor kolem kovu a kontrolovat enantiosektivitu reakce, která je katalyzovaná komplexem s tímto ligandem. Komplexy, které obsahují jen jeden stabilizující Cp ligand se nazývají „half sandwich“ nebo „piano stool“ (Obrázek 6).<sup>50</sup>

Dalším, tentokrát  $6\pi$  elektronovým ligandem je aren, jehož komplexy s kovy jsou ale často méně stabilní v porovnání s Cp ligandy.<sup>53</sup> Molekula benzenu je neutrální, tedy stabilní sama o sobě, naopak Cp se váže ke kovu ve formě aniontu. Z tohoto důvodu je oblast chirálních arenových ligandů mnohem méně prozkoumaná. V této fázi mé práce byly známy pouze dva příklady chirálních arenových ligandů a pouze ligand **17** (Obrázek 6) byl úspěšně aplikován při C–H aktivační/anelační reakci.<sup>51</sup> Během sepsání této práce (v průběhu roku 2024) se objevili další dva nové příklady chirálních Ru komplexů s arenovými ligandy.<sup>54,55</sup>



Obrázek 6: Vybrané příklady chirálních Cp a arenových ligandů

Z obecného pohledu je pro zjednodušení metalačního kroku při syntéze těchto komplexů výhodné vyvíjet chirální ligandy s  $C_2$  symetrií. Tuto symetrii mají všechny vyobrazené ligandy kromě ligandu **18** (Obrázek 6).

### 1.3.1.1. Řízená C–H aktivace a následná anelace alkynu za přítomnosti chirálního Cp nebo arenového ligandu

Jeden z nejčastěji používaných typů planárně chirálních ligandů je založen na kombinaci axiálně chirálního binaftylu s Cp cyklem tzv. „Cramerův ligand“ **12** (Obrázek 6). Využit byl například při syntéze chirálních produktů s axiální chiralitou,<sup>56,57</sup> planární chiralitou<sup>58</sup> či centrální chiralitou na fosforu.<sup>59,60</sup> Konkrétním příkladem může být atroposelektivní příprava isochinolonů (Schéma 4).<sup>56</sup>

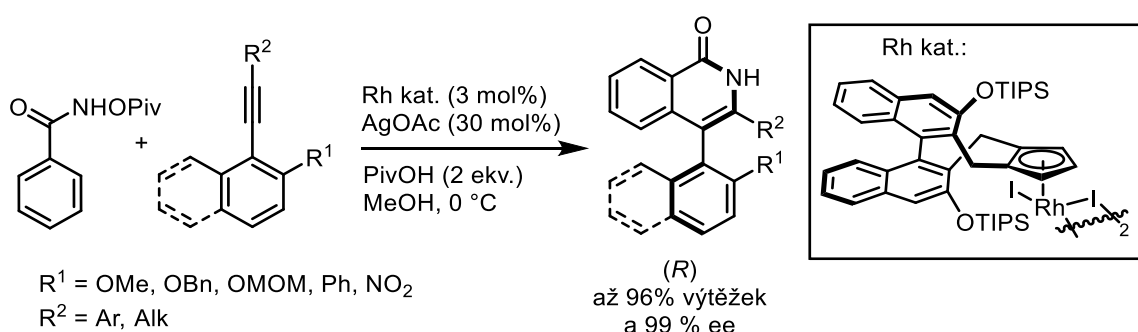


Schéma 4: Atroposelektivní syntéza biarylů za katalýzy Rh s Cramerovým ligandem

Tento typ ligandu byl využit i při přípravě kondenzovaných ferocenů s planární chiralitou.<sup>58</sup> Nejlepší enantioselektivity bylo dosaženo při použití komplexu s trisubstituovaným ligandem (Schéma 5).

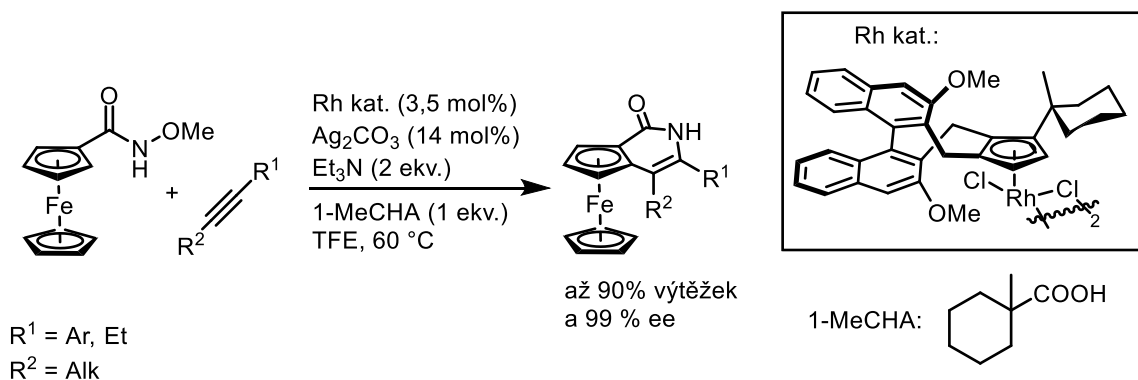


Schéma 5: Enantioselektivní C–H aktivace/anelace na amidech ferocenu

Kromě Cp ligandů založených na binaftylu byl v poslední době při chirální C–H aktivaci/anelaci úspěšně aplikován i „spiro-ligand“ **13** (Obrázek 6) například při syntéze azoniahelicenů (Schéma 6).<sup>40</sup> Během optimalizace bylo nejlepších výsledků dosaženo při použití chirální kyseliny jako kokatalyzátoru. Kromě azonia[6]helicenů byly připraveny také azonia[5]heliceny a azonia[7]heliceny. Jiné deriváty „spiro-Cp“ ligandu jsou využívány například i pro přípravu produktů s axiální chiralitou.<sup>61,62</sup>

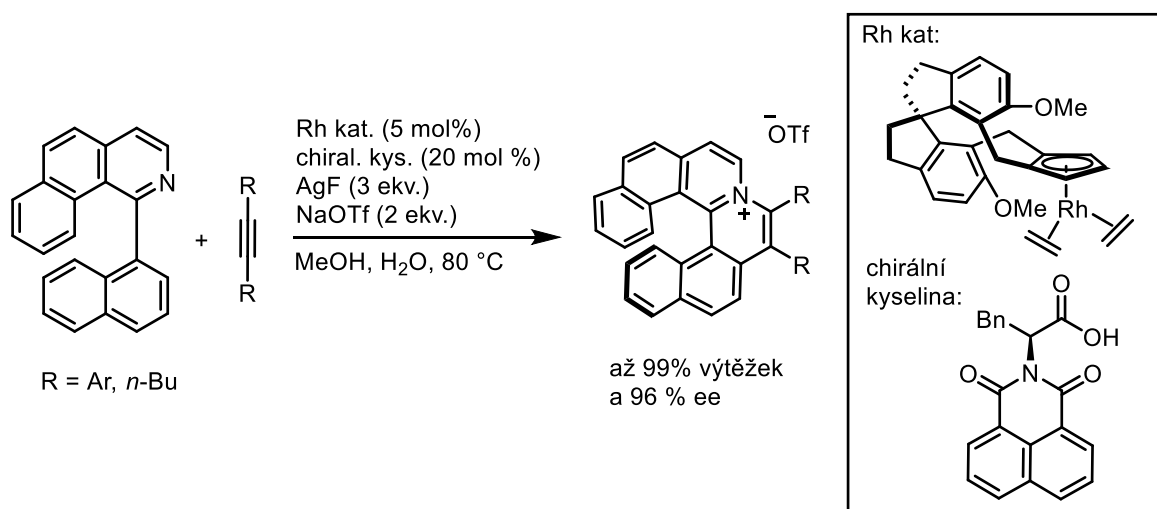


Schéma 6: Enantioselektivní příprava azoniahelicenů pomocí „spiro-Cp“ ligandu

Prvním chirálním arenovým ligandem aplikovaným při C–H aktivaci je derivát PCP **17** (Obrázek 6). Aromatický kruh, který je koordinovaný ke kovu je chráněn druhým aromatickým cyklem před nechtěnými nukleofilními reakcemi,<sup>63</sup> což přispívá k větší stabilitě komplexu. Zároveň sterické odpuzování mezi aromatickými kruhy vynutí otočení substituentu na koordinovaném kruhu směrem ke kovu, čímž vzniká lépe definované chirální prostředí.<sup>51</sup>

Tento ligand byl použit během Ru-katalyzované syntézy axiálně chirálních isochinolonů (Schéma 7).<sup>51</sup>

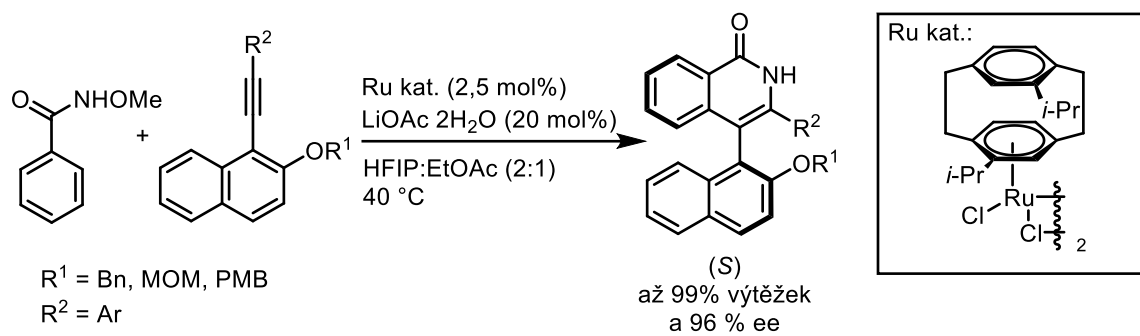
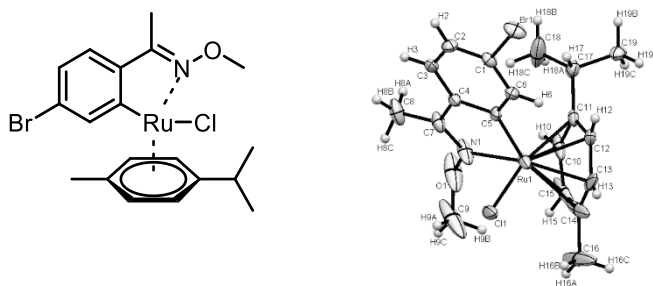


Schéma 7: Syntéza isochinolonů pomocí chirálního arenového ligandu na bázi PCP

## 1.4. Souhrn

Kapitoly 1.1–1.3 a další podklady diplomové práce lze shrnout do následujících bodů:

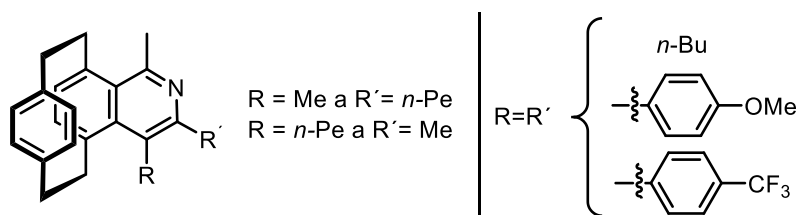
- 1) Význam chirálních derivátů PCP dokládá jejich využití v mnoha oblastech materiálové chemie, nebo v asymetrické katalýze (chirální ligandy).
- 2) Kinetické rezoluce základních derivátů PCP (4-acetyl, 4-formyl) jsou v laboratorním měřítku dobře prozkoumány a snadno využitelné během chirálních syntéz.
- 3) Nová, Ru-katalyzovaná řízená C–H aktivace derivátu PCP následovaná anelací s deriváty fenylpropynu byla vyvinuta a popsána v mé bakalářské práci.
- 4) Pravděpodobný meziprodukt C–H aktivační/anelační sekvence katalyzované  $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymen})]_2$ , kde  $\eta^6 p\text{-cymen}$  zůstává koordinovaný ke kovu v průběhu katalytického cyklu byl izolován a popsán v literatuře.<sup>64</sup>



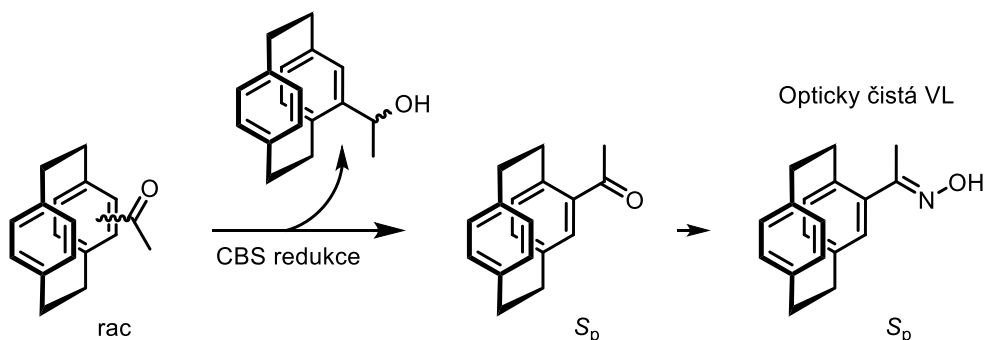
- 5) Pro C–H aktivační/anelační sekvenci existuje málo známých příkladů chirálního arenového komplexu ruthenia, oblast chirálních komplexů s „Cp“ ligandy je lépe prozkoumána.
- 6) Řízené C–H aktivace s následnou anelací vedoucí k planárně chirálním produktům jsou velmi málo prozkoumány.

## 2. Cíle práce

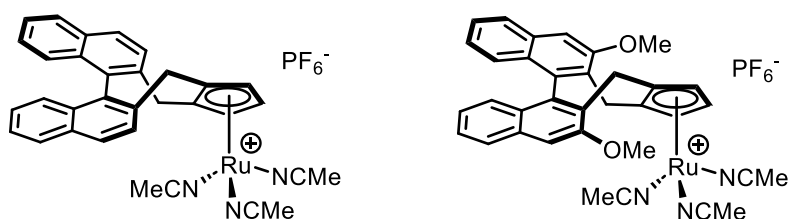
1. Nalézt reakční podmínky C–H aktivační/anelační reakce vhodné i pro symetrické alkyne (okt-4-yn, difenylacetylen).
2. Využít nově zoptimalizovaných reakčních podmínek pro další symetrické alkyne a rozšířit knihovnu dostupných *N*-heterocyklických derivátů [2.2]paracyklofanu.



3. Pomocí kinetické rezoluce připravit opticky čisté výchozí látky a následně je využít k přípravě chirálních *N*-heterocyklických derivátů [2.2]paracyklofanu.



4. Připravit a použít dva chirální cyklopentadienylové ligandy pro přípravu komerčně nedostupných komplexů ruthenia a ty následně vyzkoušet jako katalyzátory pro C–H aktivační/anelační krok při přípravě chirálně obohacených *N*-heterocyklických derivátů [2.2]paracyklofanu.



## 3. Výsledky a diskuse

### 3.1. Optimalizace reakčních podmínek pro 1,2-dialkyl alkyny a symetrické 1,2-diaryl alkyny

Výchozím bodem mé diplomové práce byly výsledky mého bakalářského projektu, kde byla vyvinuta Ru-katalyzovaná C–H aktivace PCP ketoximu **rac-19** následovaná anelací s deriváty fenypropynu **20a-h**. Optimalizací reakčních podmínek jsem připravila produkty této reakční sekvence ve vysokých výtěžcích 63–80 % (Schéma 8). Za stejných reakčních podmínek jsem také testovala symetrické alkyny, difenylacetylen **20h** a okt-4-yn **20g**. V obou případech však vznikaly příslušné produkty s neuspokojivými výtěžky 38 % a 3 %.

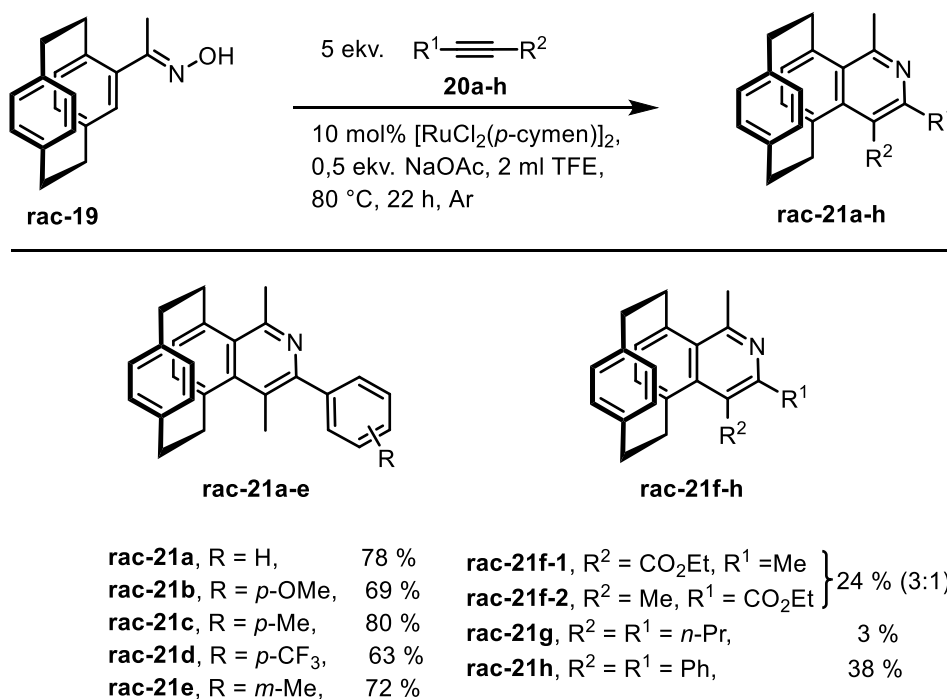


Schéma 8: Výsledky z bakalářské práce

Prvním cílem mé diplomové práce tedy bylo nalézt a optimalizovat vhodné reakční podmínky i pro symetrické alkyiny **20h** a **20g** a následně rozšířit knihovnu dostupných produktů využitím těchto podmínek.

Výrazné zlepšení výtěžků jsem dosáhla po změně rozpouštědla a teploty. Použití suchého MeOH a zvýšení teploty na 100 °C přineslo zlepšení výtěžku o 20 % v případě anulace s difenylacetylenem **20h** (výtěžek 58 %) a v případě alifatického 4-oktynu **20g** šlo dokonce o dvacetinásobné zvýšení výtěžku na 65 % (Schéma 9).

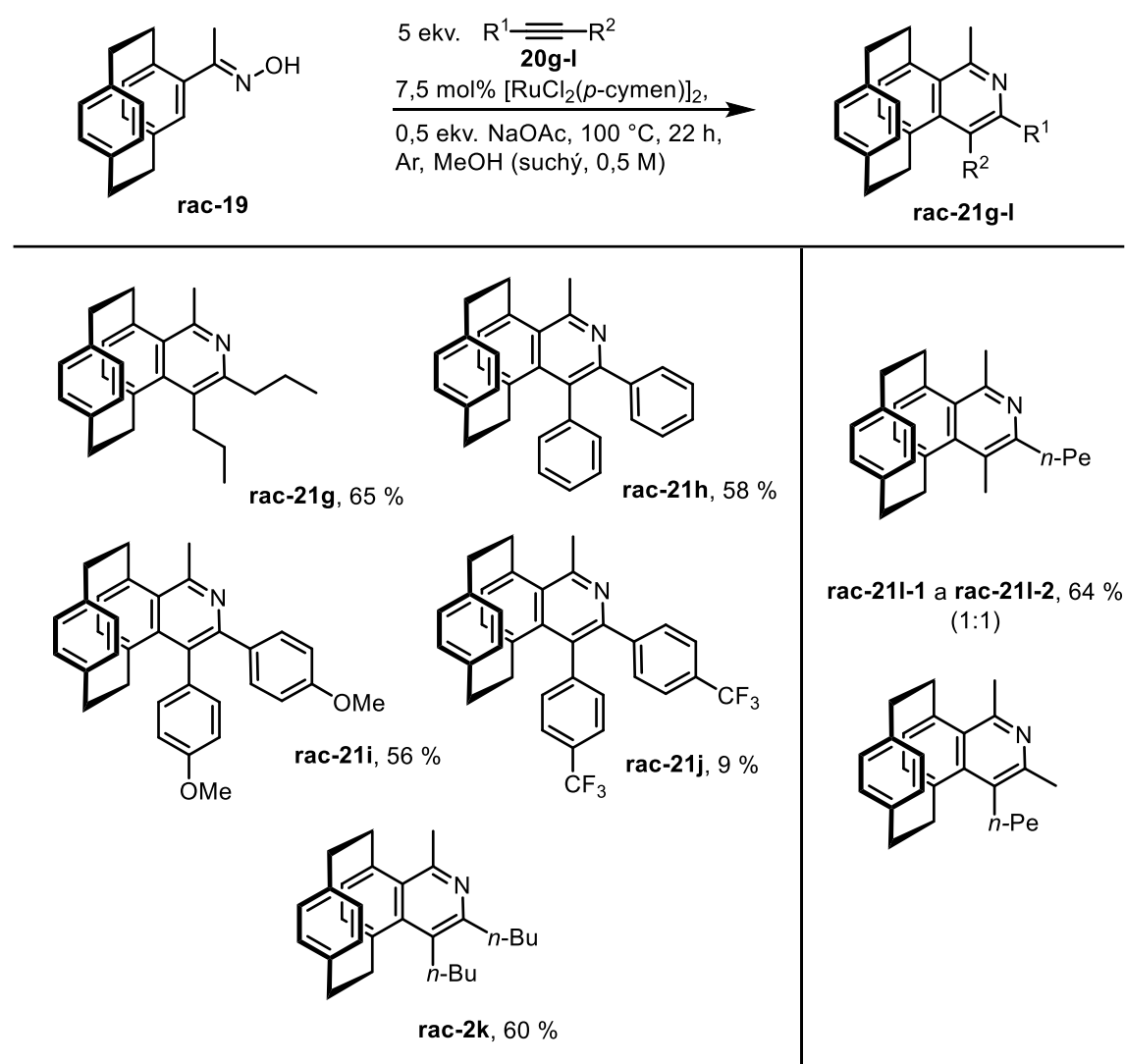


Schéma 9: Optimalizované podmínky pro 1,2-dialkyl alkyiny a symetrické 1,2-diaryl alkyiny



Optimalizované reakční podmínky jsem využila pro přípravu dalších nových derivátů PCP. Výtěžky produktů anelace se symetrickým bis(methoxyfenyl)acetylenem **20i** (56 %) a dec-5-ynem **20k** (60 %) byly obdobné jako v případě alkynů použitých při optimalizaci. Naopak produkt anelace s elektronově chudým bis(*p*-trifluoromethylfenyl)acetylenem **20j** jsem získala ve velmi nízkém výtěžku 9 % (Schéma 9).

Za optimalizovaných reakčních podmínek pro alifatické alkyny, jsem také vyzkoušela i nesymetrický alifatický alkyln okt-2-yn **20l**. V tomto případě jsem nepozorovala žádnou regiosektivitu a produkty **211-1** a **211-2** jsem získala v poměru 1:1 a kombinovaném výtěžku 64 % (Schéma 9).

Podstatným zjištěním bylo, že kvalita použitého rozpouštědla hrála významnou roli (Tabulka 1). V případě kapalných alkynů (okt-4-yn **20g**, dec-5-yn **20k** atd.) jsem dosáhla lepších výsledků při použití methanolu, který byl dosušen pomocí molekulových sít (MS4Å), naopak u alkynů v pevném skupenství se ukázalo být lepší použití methanolu pouze v HPLC kvalitě. Tato skutečnost naznačuje, že stopové množství vody v reakci může mít pozitivní vliv na výtěžek. Ten však prudce klesne, když je vody v reakční směsi více než stopové množství (Tabulka 1). Například, při použití připraveného nekomerčního bis(methoxyfenyl)ethynu **20i** jsem získala anelační produkt ve výtěžku 26 %. Dosušení tohoto alkynu pod vysokým vakuem vedlo ke zvýšení výtěžku na 46 %.

Tabulka 1: Vliv kvality rozpouštědla na výtěžek C–H aktivace/anelace

Alkyn	Komerční	Skupenství	MeOH (HPLC)	MeOH(MS4Å)
<b>20h</b>	ano	pevné	58 %	45 %
<b>20g</b>	ano	kapalné	20 %	54 %
<b>20i</b>	ne	pevné	46 % (26 %) <sup>a</sup>	-

<sup>a</sup> výtěžek před vysušením alkynu pod vakuem v závorce

V rámci všeobecné optimalizace reakčních podmínek jsem také vyzkoušela dva další rutheniové katalyzátory (Tabulka 2). Při použití  $[\text{RuI}_2(p\text{-cymen})]_2$  vznikalo pouze 26 % produktu **21g** anelace s oktynem **20g**. Velikost halogenidu hrála zřejmě v tomto případě velkou roli. O něco lepší výtěžek jsem získala s katalyzátorem  $[\text{RuCl}_2(\text{benzen})]_2$  (51 %), ale nejvyšší výtěžek 65 % byl stále pozorován s původně používaným katalyzátorem  $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymen})]_2$  (Schéma 9).

Tabulka 2: Optimalizace reakčních podmínek – katalyzátor

Katalyzátor (10 mol%)	Výtěžek <sup>a</sup>
$[\text{RuI}_2(p\text{-cymen})]_2$	26 %
$[\text{RuCl}_2(\text{benzen})]_2$	51 %
$[\text{RuCl}_2(p\text{-cymen})]_2$	65 %

<sup>a</sup> okt-4-yn **20g**, MeOH (MS4Å), 100 °C, NaOAc

### 3.2. Syntéza opticky obohacených látek

Jakmile jsem našla reakční podmínky i pro reakce s 1,2-dialkyl a 1,2-diaryl alkyne, mohla jsem přistoupit k přípravě enantiomerně čistých produktů. Ze třech různých strategií chirálních syntéz zmíněných v kapitole 1.2 byla nakonec pro naše účely zvolena kinetická rezoluce.

Kinetickou rezoluci lze pravděpodobně aplikovat ve dvou různých bodech reakční sekvence přípravy *N*-heterocyklických PCP derivátů (Schéma 10). První možností je z literatury známá kinetická rezoluce 4-acetyl PCP **8** s následnou přípravou planárně chirálního ketoximu **19**. Anelační reakce s alkyne by pak vedla k požadovaným opticky čistým chirálním produktům (Schéma 10-1). Jelikož PCP deriváty racemizují až při vysoké teplotě<sup>65</sup> (rozštěpení alkylových můstků PCP), očekáváme, že produkty by v tomto případě byly připraveny a izolovány s vysokými hodnotami ee. Druhou možností by mohlo být využití kinetické rezoluce při anelační reakci (Schéma 10-2). Tento přístup představuje značnou výzvu, neboť zahrnuje přípravu Ru komplexu s chirálním ligandem, který by dokázal katalyzovat C–H aktivační/anelační sekvenci a favorizoval by vznik jednoho z enantiomerů požadovaného produktu.

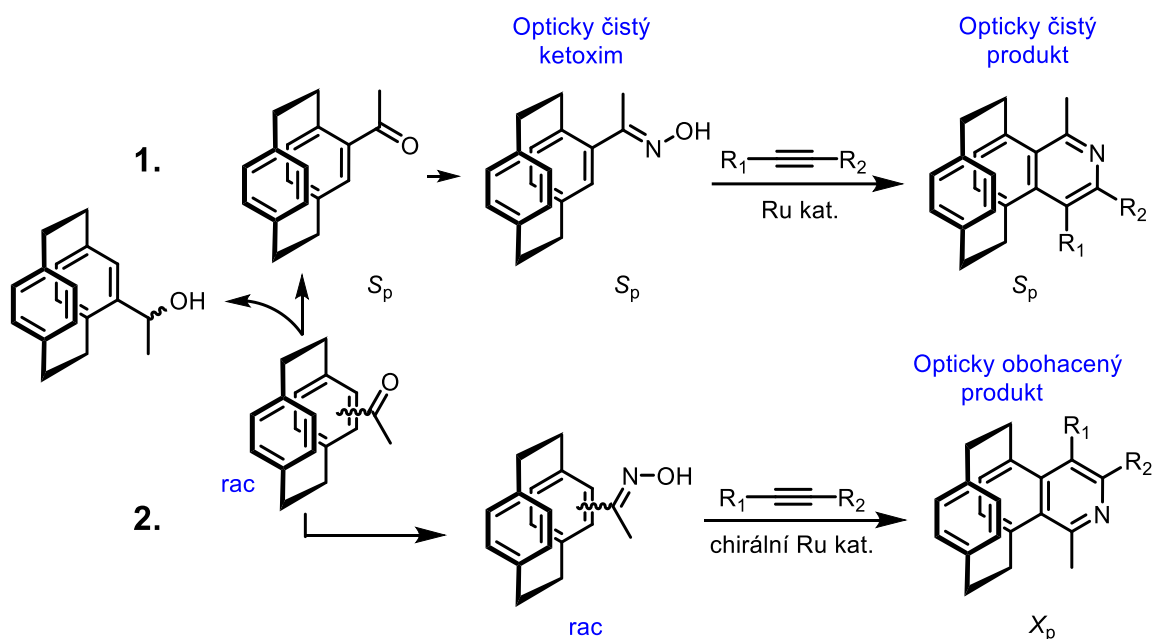
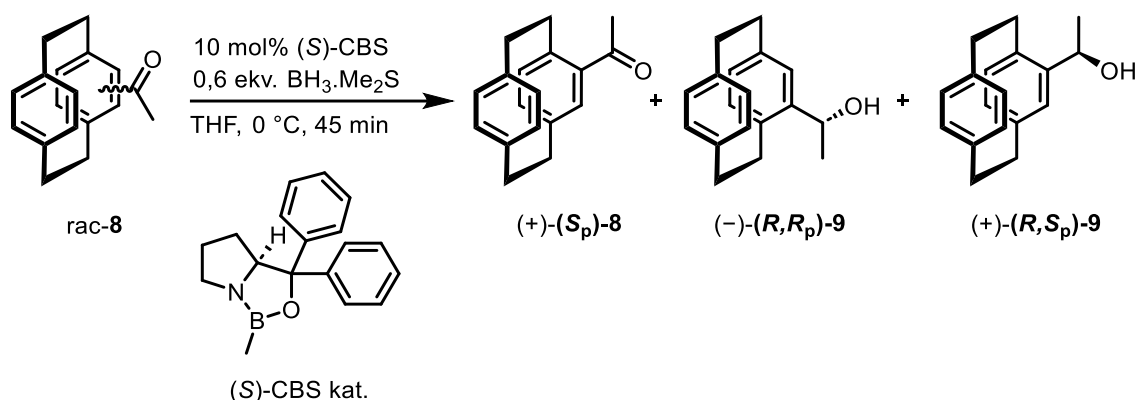


Schéma 10: Dvě možnosti aplikace kinetické rezoluce v syntéze PCPs

### 3.2.1. Příprava $S_p$ a $R_p$ ketoximů pro C–H aktivaci/anelaci

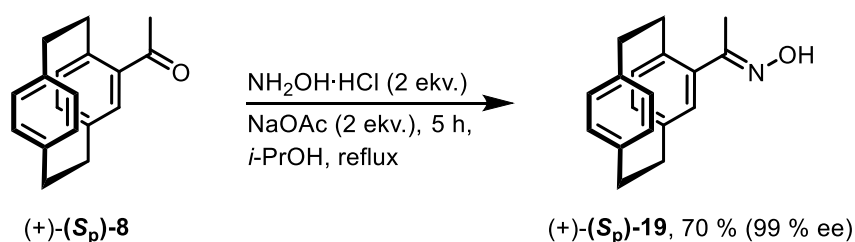
Pro přípravu opticky čisté výchozí látky pro C–H aktivační/anelační sekvenci je nejjednodušší využít známé kinetické rezoluce 4-acetyl[2.2]paracyklofanu **8**. Pomocí Corey – Bakshi – Shibata redukce racemátu PCP ketonu lze snadno připravit jeho ( $S_p$ )-enantiomer (99 % ee) v laboratorním měřítku (Schéma 1).<sup>28</sup> Tato metoda byla snadno reprodukovatelná a ( $S_p$ )-keton **8** jsem připravila v požadované enantiomerní čistotě i ze 3 gramů výchozího substrátu (Schéma 11). Zároveň s opticky čistým ketonem **8** jsem získala i diastereomerní alkoholy ( $S_p$ )-**9** a ( $R_p$ )-**9**, které obsahují stereocentrum centrální chiralitě o absolutní konfiguraci *R*. Preference pro vznik této směsi diastereomerů je vlastností (*S*)-CBS katalyzátoru.<sup>66</sup>



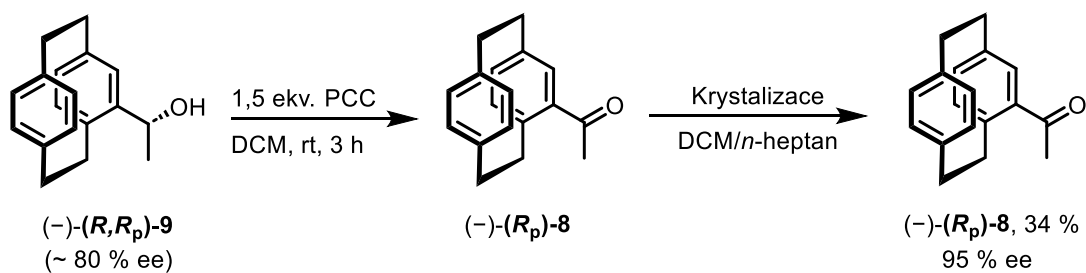
rac-8 (g)	(+)-(S <sub>p</sub> )-8 (%)	(-)-(R <sub>p</sub> ,R <sub>p</sub> )-9 (%)	(+)-(R <sub>p</sub> ,S <sub>p</sub> )-9 (%)
1	14 (>99 % ee)	35 (82 % ee)	20 (96 % ee)
3	19 (>99 % ee)	43 (84 % ee)	19 (neměřeno)

Schéma 11: Kinetická rezoluce 4-acetyl[2.2]paracyklofanu **rac-8**

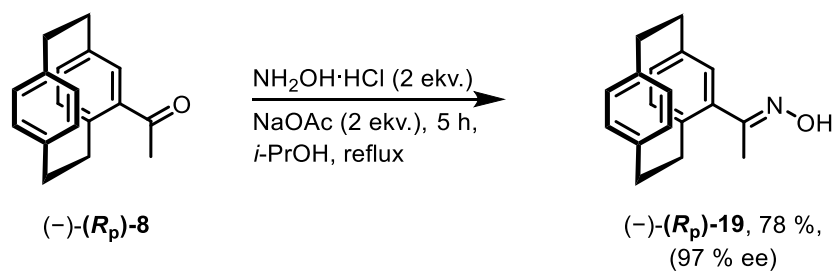
Následně jsem získala (S<sub>p</sub>)-ketoxim **19** kondenzací (S<sub>p</sub>)-ketonu **8** s hydroxylaminem v 70% izolovaném výtěžku (Schéma 12). Nedošlo k žádné ztrátě enantiomerní čistoty během této reakce. Tímto jsem připravila první opticky čistou výchozí látku pro C–H aktivační/anelační reakci.

Schéma 12: Příprava (+)-(S<sub>p</sub>)-4-Acetyl[2.2]paracyklofan-oximu **19**

Syntéza (R<sub>p</sub>)-enantiomeru ketoximu **19** byla o jeden krok delší než v předchozím případě (Schéma 13). Izolovaný (R<sub>p</sub>,R<sub>p</sub>)-alkohol **9** z kinetické rezoluce (Schéma 11) jsem zoxidovala pomocí PCC na (R<sub>p</sub>)-keton **8**. (R<sub>p</sub>)-Keton **8** s dostatečnou enantiomerní čistotou jsem poté získala frakční krystalizací (DCM/*n*-heptan) ve 34% výtěžku (95 % ee).

Schéma 13: Syntéza  $(-)-(R_p)$ -4-Acetyl[2.2]paracyklofanu **8**

$(R_p)$ -Ketoxim **19** jsem připravila stejně jako v případě  $(S_p)$ -enantiomeru, kondenzací  $(R_p)$ -ketonu **8** s hydroxylaminem (Schéma 14). Produkt byl izolován v 78% výtěžku a s hodnotou ee 97 %.

Schéma 14: Příprava  $(-)-(R_p)$ -4-Acetyl[2.2]paracyklofan-oximu **19**

### 3.2.1.1. Příprava anelačních produktů z opticky čisté výchozí látky

Jakmile byly připraveny *S* a *R* ketoximy **19**, mohla jsem přistoupit k přípravě *S* a *R* produktů C–H aktivace a následné anelace s alkyny.

Začala jsem s produkty anelace (*S<sub>p</sub>*)-ketoximu **19** a derivátů 1-fenylprop-1-ynu **20a-e**, které jsem připravovala za optimalizovaných reakčních podmínek vyvinutých během mé bakalářské práce (Schéma 15). Produkty **21a-e** jsem získala v <sup>1</sup>H NMR výtěžcích srovnatelných s výtěžky při použití racemátu výchozích ketoximů (58-78 %). Během reakce nedochází k žádné ztrátě enantiomerní čistoty.

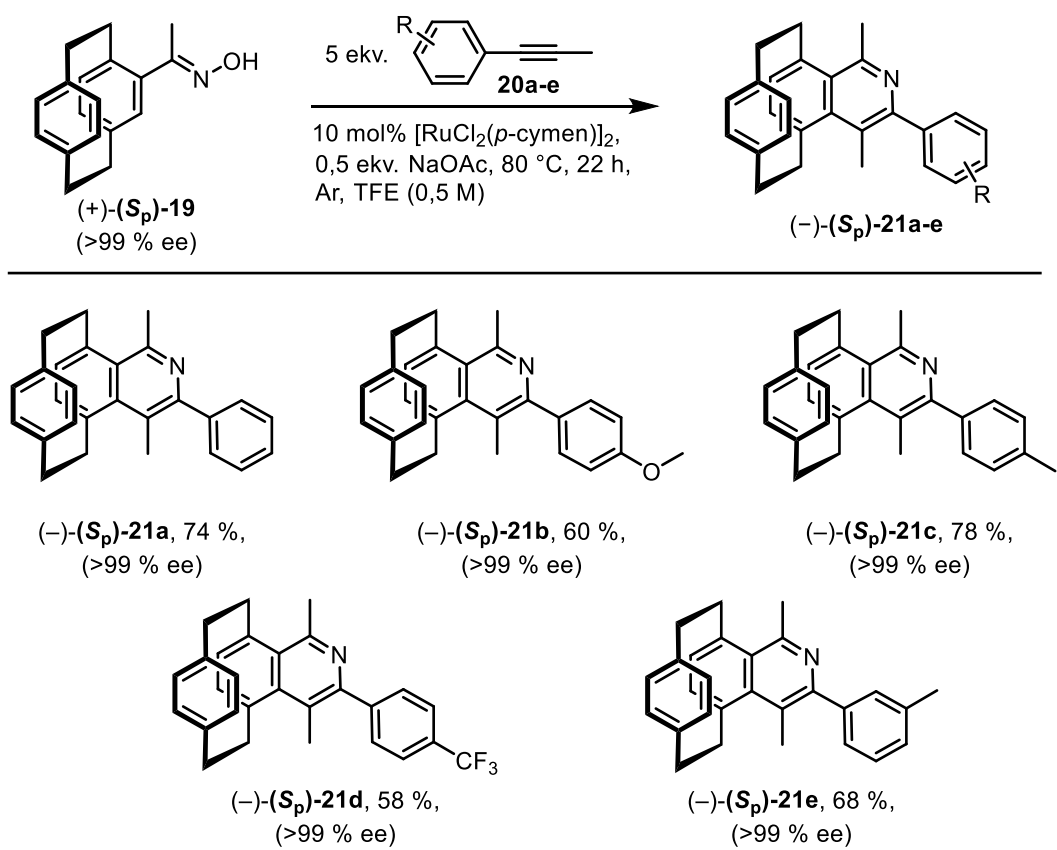


Schéma 15: Příprava (*S<sub>p</sub>*)-produktů **21a-e** anelace s deriváty fenylpropynu **20a-e**

Dále jsem připravila produkty anelace ( $S_p$ )-ketoximu **19** se symetrickými bis(alkyl) a bis(aryl) alkyny za nových optimalizovaných podmínek viz kapitola 3.1 (Schéma 16). Zaznamenala jsem lehké odchylky v  $^1\text{H}$  NMR výtěžcích produktů ( $S_p$ )-**21** v porovnání s racemickou syntézou (př. ( $S_p$ )-**21j** – 19 %, **rac-21j** – 9 %). Důvodem je pravděpodobně rozdíl v kvalitě použitých alkynů a rozpouštědel (viz kapitola 3.1) způsobený časovou prodlevou nebo použitím nové várky alkynu. Opět nedošlo k žádné ztrátě enantiomerní čistoty při přípravě těchto produktů.

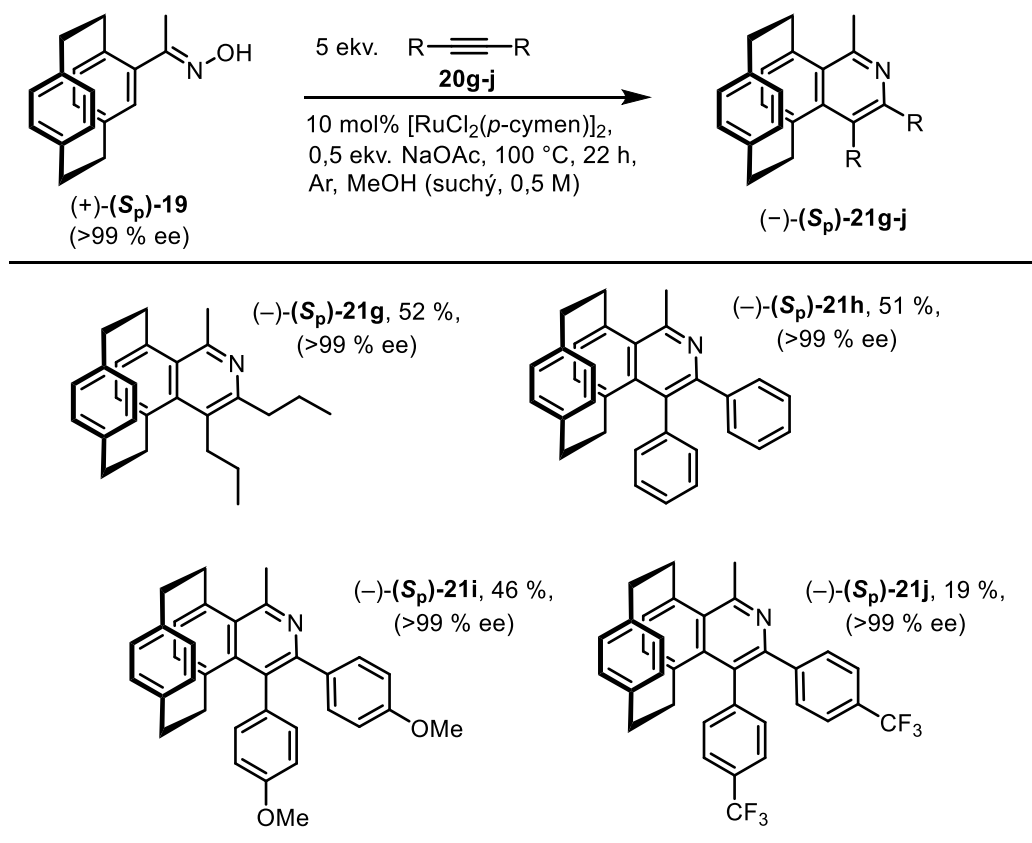
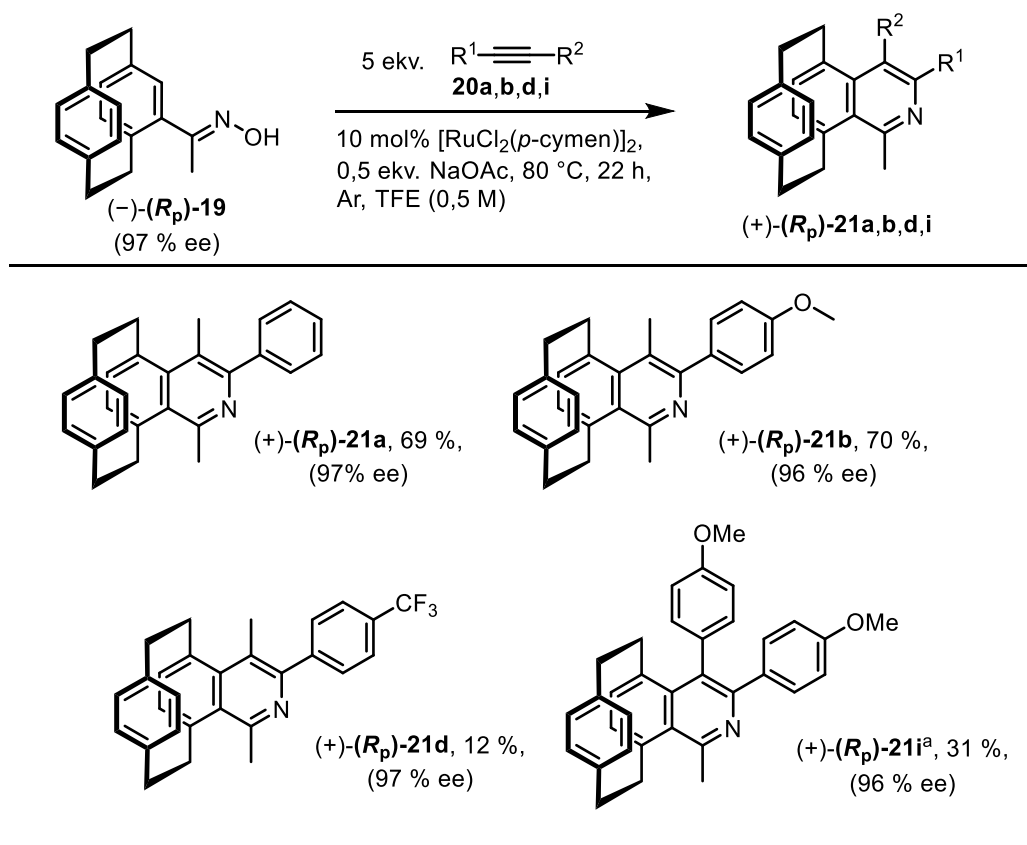


Schéma 16: Příprava ( $S_p$ )-produktů **21g-j** anelace se symetrickými alkyny **20g-j**

Následně jsem připravila i některé ( $R_p$ )- $N$ -heterocyklické varianty derivátů PCP anelací ( $R_p$ )-ketoximu **19** s vybranými alkyňy (Schéma 17). Produkty ( **$R_p$** )-**21a** (69 %, rac-78 %) a ( **$R_p$** )-**21b** (70 %, rac – 69 %) byly připraveny ve srovnatelných výtěžcích, popřípadě s lehkou odchylkou.  $^1\text{H}$  NMR výtěžky ( $R_p$ )-produktů ( **$R_p$** )-**21d** (12 %, rac – 63 %) a ( **$R_p$** )-**21i** (31 %, rac – 56 %) se znatelně liší od hodnot racemické syntézy. Kvalita použitých alkyňů **20d** a **20i** hrála pravděpodobně v tomto případě opět velkou roli. Z důvodu omezeného množství těchto látek (nejsou komerčně dostupné) a také výchozího ( $R_p$ )-ketoximu **19** jsem se vylepšením výtěžku těchto dvou chirálních produktů nezabývala a zaměřila svou pozornost na možnost uplatnění kinetické rezoluce v annelačním kroku (viz kapitola 3.2.2). Enantiomerní čistota izolovaných ( $R_p$ )-produktů opět odpovídala ( $R_p$ )-výchozí látce (97 % ee).



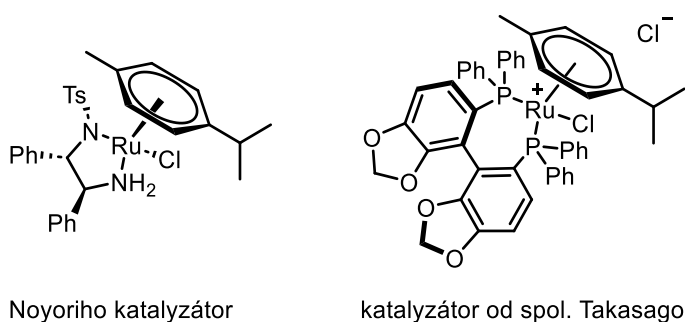
<sup>a</sup> MeOH (HPLC), 100 °C

Schéma 17: Příprava vybraných ( $R_p$ )-produktů **21a,b,d,i**



### 3.2.2. Chirální komplex

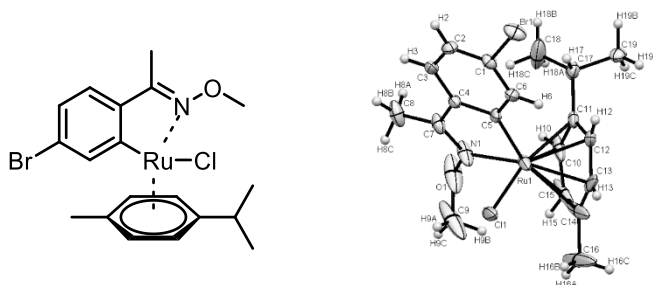
Vzhledem k tomu, že příprava finálních  $S_p$  a  $R_p$  produktů **21a-e,g-j** vycházející z opticky čistých oximů **19** představovala spíše práci bez větších výzev a překvapení rozhodla jsem se v další části své diplomové práce prozkoumat i druhou možnost přípravy těchto produktů. V tomto případě by kinetická rezoluce byla aplikována až v posledním kroku, a to během C–H aktivace/anelace pomocí chirálního katalyzátoru (Schéma 10-2 na str. 27). Tento přístup představuje z následujících důvodů značnou výzvu. a) stejná, či obdobná kinetická rezoluce vedoucí k planárně chirálním produktům není z literatury známá. b) variabilita komerčně dostupných chirálních rutheniových katalyzátorů je značně omezená, tj. pravděpodobně bude nutné vhodný katalyzátor připravit. V mém případě jsem během racemické syntézy pro C–H aktivační/anelační krok s úspěchem používala komplex  $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymen})]_2$ . Dá se tedy předpokládat, že budu potřebovat strukturně podobný komplex nesoucí navíc chirální informaci v podobě chirálního ligandu. Tomuto popisu odpovídají některé komerčně dostupné komplexy – Noyoriho katalyzátor nebo katalyzátor od společnosti Takasago (Obrázek 7).



Obrázek 7: Chirální komerční katalyzátory podobné  $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymen})]_2$ .

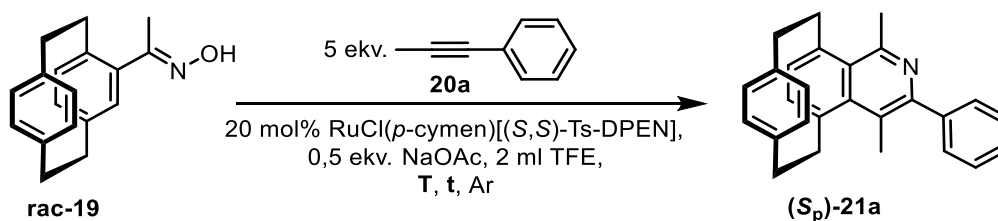
Možnost použití těchto katalyzátorů v mém případě ale není tak jednoznačná, jak by se mohlo zdát. Důvodem je skutečnost, že ve článku zabývajícím se C–H aktivací/anelací katalyzovanou  $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymen})]_2$  na jednodušších substrátech, se autorům povedlo izolovat pravděpodobný meziprodukt této reakční sekvence (Obrázek 8).<sup>64</sup> Překvapivě (vzhledem ke stabilitě arenových ligandů), tento intermediát stále obsahoval *p*-cymen koordinovaný ke kovu. V případě zmíněných komerčních katalyzátorů (Obrázek 7) chirální ligand okupuje zbývající koordinační prostor na

rutheniu. Brání interakci kovu se substrátem a k reakci tak nemůže dojít. Anebo, v případě výměny ligandu se substrátem, ztrácí komplex chirální informaci a nemůže upřednostňovat vznik jednoho enantiomeru produktu C–H aktivační/anelační sekvence.



Obrázek 8: Izolovaný pravděpodobný intermediát C–H aktivační/anelační sekvence na derivátech acetofenon oximu

Protože Noyoriho katalyzátor byl dostupný v naší laboratoři, rozhodla jsem se ho i přes výše zmíněné potenciální problémy vyzkoušet (Schéma 18). Za standardních podmínek (80 °C, 23 h) jsem izolovala racemický produkt ve výtěžku 44 %. Preference pro vznik jednoho z enantiomerů bývá často závislá na teplotě. Nasadila jsem tedy reakci za rt, ale v tomto případě, i přes prodloužení reakční doby na 4 dny, reakce neprobíhá. Nakonec jsem byla schopna získat opticky obohacený (*S<sub>p</sub>*)-produkt **21a** pouze ve stopovém množství a hodnotou ee pouze 6 % (40 °C, 23 h).



T (°C)	t (h)	Výtěžek (%)	ee (%)
80	23	44	0
rt	96	0	-
40	23	stopy	-6 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>  $[\alpha]_D = -7^\circ$

Schéma 18: Kinetická rezoluce pomocí Noyoriho katalyzátoru

Tyto nepříliš pozitivní výsledky mě dovedly k rozhodnutí opustit tento typ komplexů a zaměřit se na přípravu komerčně nedostupného chirálního komplexu ruthenia (kapitola 1.3.1). Takovýto komplex by obsahoval chirální informaci v podobě  $\eta^5$  koordinovaného Cp či  $\eta^6$  koordinovaného arenového ligandu a zároveň poskytoval koordinační prostor pro interakci se substrátem.

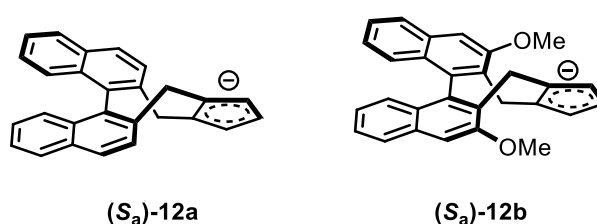
Ze známých chirálních ligandů (kapitola 1.3.1) byl nakonec pro mé účely zvolen cyklopentadienylový „Cramerův ligand“ **12** (Obrázek 6).<sup>67</sup> Tento ligand je v literatuře relativně dobře popsán<sup>56–60,67</sup> a také jeho rutheniové komplexy byly již dvakrát připraveny a popsány.<sup>68,69</sup> Při porovnání prostorového uspořádání těchto komplexů s komplexy ruthenia, které obsahují známé<sup>b</sup>  $\eta^6$  koordinované chirální arenové ligandy se dá předpokládat lepší přenos této informace při interakci se substrátem. V této části projektu byl známý z lit. pouze jeden příklad úspěšně aplikovaného  $\eta^6$  koordinovaného ligandu založený na derivátu PCP **17** (Obrázek 6),<sup>51</sup> kde je majoritní část ligandu (chirální informace) značně vzdálena od Ru centra.

---

<sup>b</sup> Stav do roku 2023, od poloviny roku 2024 jsou známy další dva typy chirálních  $\eta^6$  koordinovaných rutheniových komplexů.<sup>54,55</sup>

### 3.2.2.1. Syntéza chirálního Cramerova ligandu

Nejprve jsem připravila nesubstituovaný „Cramerův ligand“ (**(S<sub>a</sub>)-12a** (Obrázek 9), na jehož syntéze jsem si vyzkoušela některé reakční kroky a zejména následnou netriviální komplexaci s rutheniem (viz kapitola 4.2.2.4). Tyto poznatky jsem následně aplikovala při syntéze ligandu (**(S<sub>a</sub>)-12b** s methoxy skupinami v ortho polohách (Obrázek 9), který je v literatuře často prezentován jako úspěšnější, co se týče enantioselektivity a výtěžků u testovaných reakcí. Oba ligandy jsou známé z literatury.<sup>67</sup>



Obrázek 9: Připravené chirální „Cramerovy ligandy“

Syntézu nesubstituovaného ligandu (**(S<sub>a</sub>)-12a** jsem začala Kumada couplingem triflátu (**(S<sub>a</sub>)-22a** a methyl magnezium bromidu za katalýzy nikelnatým katalyzátorem. Methylovaný produkt (**(S<sub>a</sub>)-23a** jsem získala v 80% výtěžku a následně provedla radikálovou bromaci pomocí NBS za přítomnosti iniciátoru AIBN (Schéma 19).

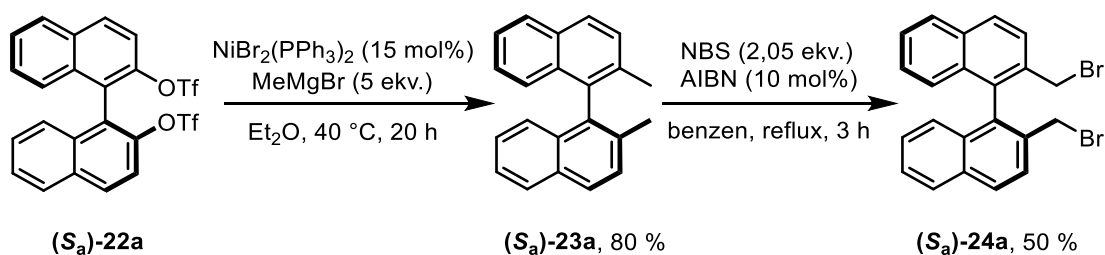


Schéma 19: Příprava látek (**(S<sub>a</sub>)-23a** a (**(S<sub>a</sub>)-24a**)

Dibromovaný derivát **(S<sub>a</sub>)-24a** jsem izolovala v 50% výtěžku a poté použila k dvojnásobné alkylationi cyklopentadienu sodného v přítomnosti nadbytku NaH za podmínek uvedených v literatuře.<sup>67</sup> Tato reakce údajně vede ke směsi dvou isomerních cyklopentadienů **(S<sub>a</sub>)-26a-1** a **(S<sub>a</sub>)-26a-2** (oba vhodné pro následnou komplexaci) společně s produktem 1,1' bisalkylace, spirocyklickému **(S<sub>a</sub>)-25a** v poměru 1,9:1 a celkovém výtěžku 76 %.<sup>67</sup> Tato čísla bohužel vůbec neodpovídají mým výsledkům (1:10, 60 %) ani výsledkům zkušenějších kolegů z naší skupiny, kteří se snažili tento ligand připravit předemnou. Problémem byl nejenom celkový výtěžek reakce a zejména poměr získaných produktů, ale také v literatuře nezmiňovaná značná nestabilita 1,2-dialkylovaných cyklopentadienů na silikagelu.

Poměr produktů jsem se následně pokusila vylepšit na základě informací z patentové literatury,<sup>70</sup> kde je preference pro 1,1' vs 1,2 dialkylationi cyklopentadienu dávana do souvislosti s pK<sub>A</sub> konjugované kyseliny použitého rozpouštědla. Zatímco v publikacích používané THF s pK<sub>A</sub> -2 by mělo přednostně poskytovat produkt 1,1' dialkylace, použití rozpouštědel s pK<sub>A</sub> ≤ -2,5 by mělo preferenčně vést k 1,2 dialkylovaným produktům. V potřebné kvalitě byl jednoduše dostupný Et<sub>2</sub>O (pK<sub>A</sub> = -3,59), Bu<sub>2</sub>O (pK<sub>A</sub> = -5,40) a dioxan (pK<sub>A</sub> = -2,92).<sup>70</sup> Provedla jsem tedy malý screening a porovnála výstupy těchto reakcí (Tabulka 3). Reakce jsem nasadila za rt a poté zahřívala na 70 °C po dobu 20 hodin.

Tabulka 3: Poměr produktů **(S<sub>a</sub>)-25a:(S<sub>a</sub>)-26a-1** dialkylace v různých rozpouštědlech

Rozpouštědlo	<b>(S<sub>a</sub>)-25a:(S<sub>a</sub>)-26a-1</b>	Výtěžek (%)
Dioxan	3,5:1	64 %
Bu <sub>2</sub> O <sup>a</sup>	1,5:1	14 %
Et <sub>2</sub> O <sup>b</sup>	5,5:1	39 %
THF	13:1	66 %

<sup>a</sup> nasazení -78 °C, míchání za rt; <sup>b</sup> 40 °C

Při uvážení celkového výtěžku v kombinaci s poměrem produktů jsem nejlepšího výsledku dosáhla při použití dioxanu jako rozpouštědla (64 %, 3,5:1) (Tabulka 3). Dalšího zlepšení poměru produktů až na 1,5:1 lze dosáhnout použitím Bu<sub>2</sub>O a snížením reakční teploty na rt v kombinaci s nasazováním reakce při -78 °C. V tomto případě je však celkový výtěžek pouze 14 % způsobený pravděpodobně malou rozpustností výchozí

látky/meziproduktů (zakalená reakční směs). Vyzkoušela jsem i postupnou alkylation bez izolace monoalkylovaného meziproduktu (Schéma 20), avšak s odpařením malého množství THF po první alkylation (komerční CpNa je dostupný pouze jako roztok v THF). Alkylation do prvního stupně probíhala v dioxanu při 40 °C, poté jsem za stálého zahřívání reakci probublávala argonem pro odpaření THF. Následně jsem přidala mírný přebytek NaH a tím znovu generovala Cp aniont pro alkylation do druhého stupně. To vše samozřejmě bez přístupu vzduchu s využitím schlenkových technik. Bohužel ani v tomto případě jsem nedosáhla zlepšení. Při postupné alkylation jsem získala 34 % s (**S<sub>a</sub>**)-25a:(**S<sub>a</sub>**)-26a-1 poměrem 5,5:1 a bez postupné alkylation za jinak stejných podmínek 52 % a 4,4:1.

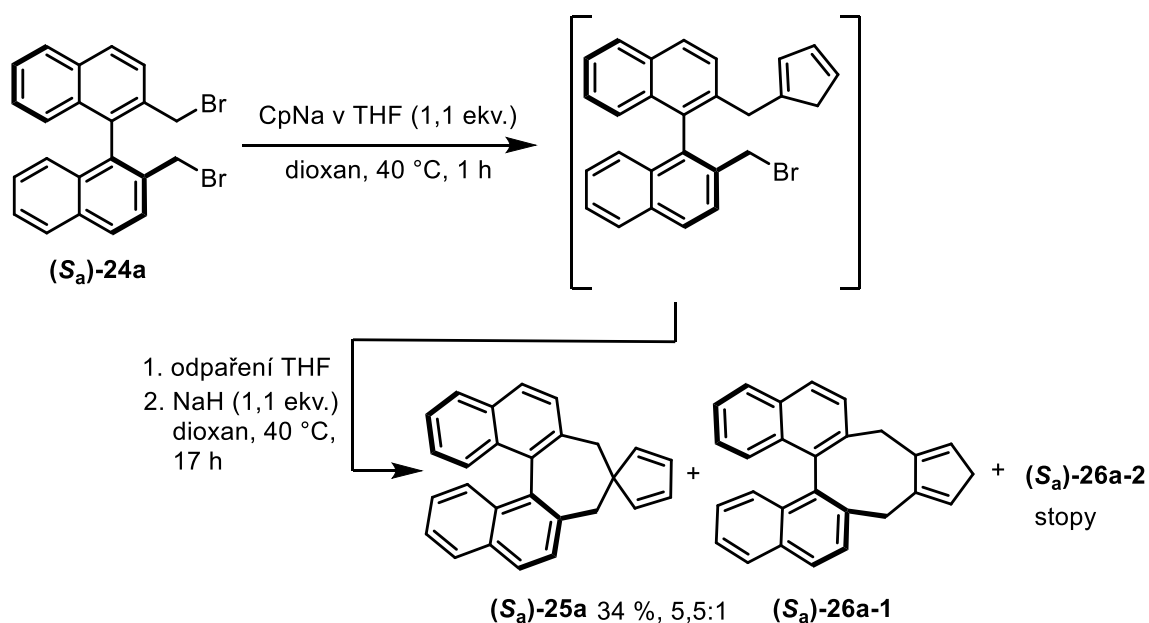


Schéma 20: Postupná alkylation CpNa látkou (**S<sub>a</sub>**)-24a

Zmíněnou nestabilitu produktů (**S<sub>a</sub>**)-26a-1/2 na silikagelu jsem vyřešila dělením reakčních směsí pomocí reverzní flash chromatografie (silikagel C18, aceton:voda = 8:2). Později jsem nicméně ověřila, že tento časově a potenciálně finančně náročný krok lze vynechat a ke komplexaci s Ru použít přímo směs Cp a spiro produktů.<sup>69</sup> Nezareagovaný spiro isomer (**S<sub>a</sub>**)-25a lze následně oddělit při izolaci a čištění vzniklého komplexu ruthenia na kyselé alumině.

I přes mé úsilí stále majoritně vznikající spiro izomer (**(S<sub>a</sub>)-25a**) lze v syntéze chirálního ligandu také využít. Přidáním dalšího kroku do reakční sekvence lze působením vysoké teploty zprostředkované mikrovlnným reaktorem dosáhnout přesmyku spiro izomeru (**(S<sub>a</sub>)-25a**) na nedělitelnou směs Cp izomerů (**(S<sub>a</sub>)-26a-1/2**) s výtěžkem 66 % (Schéma 21). Tímto výše popsaným způsobem jsem tedy ve čtyřech krocích připravila látky (**(S<sub>a</sub>)-26a-1/2**), které po deprotonaci vedou ke vzniku nesubstituovaného „Cramerova ligandu“ (**(S<sub>a</sub>)-12a**).

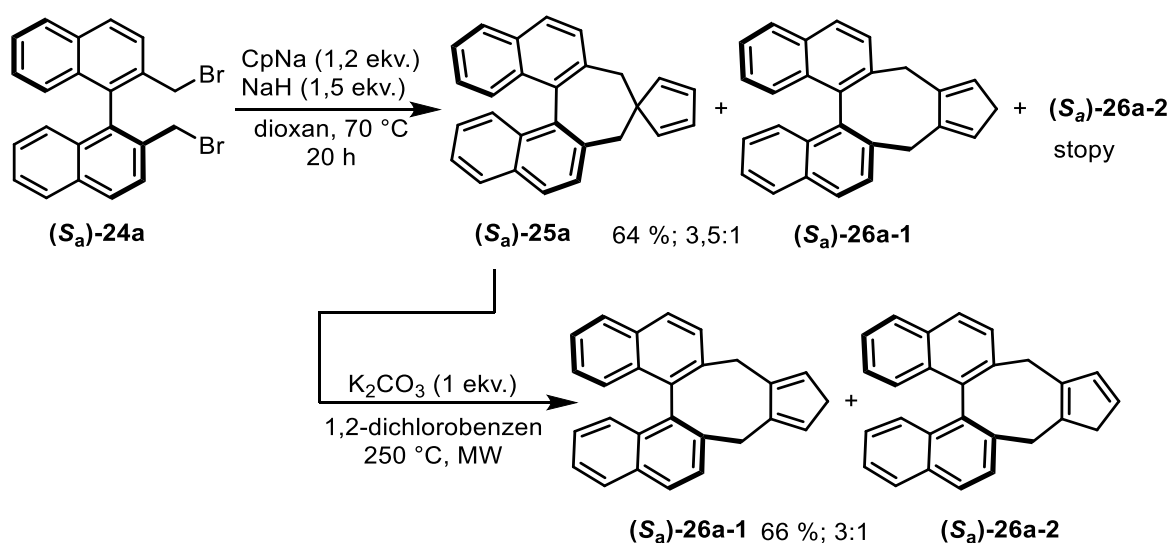


Schéma 21: Příprava látek (**(S<sub>a</sub>)-25a**) a (**(S<sub>a</sub>)-26a-1/2**)

Pro přípravu methoxy substituovaného „Cramerova ligandu“ (**(S<sub>a</sub>)-12b**) bylo nutné prodloužit výše popsanou syntézu o pět kroků. Začala jsem ochráněním hydroxy skupin komerčně dostupného (**(S<sub>a</sub>)-BINOLu**) MOM skupinou a produkt této reakce (**(S<sub>a</sub>)-28**) jsem izolovala s výtěžkem 81 % (Schéma 22). Dále jsem zavedla OH skupiny do ortho pozic látky (**(S<sub>a</sub>)-28**) dvoukrokovým procesem. Ortho pozice jsem nejdříve deprotonovala působením *n*-BuLi, poté borylovala pomocí B(OMe)<sub>3</sub> a nakonec oxidovala vodným roztokem H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Produkt (**(S<sub>a</sub>)-29**) jsem izolovala v 86% výtěžku. Vzhledem k nízké stabilitě byla tato látka bez dlouhé časové prodlevy použita do další transformace.

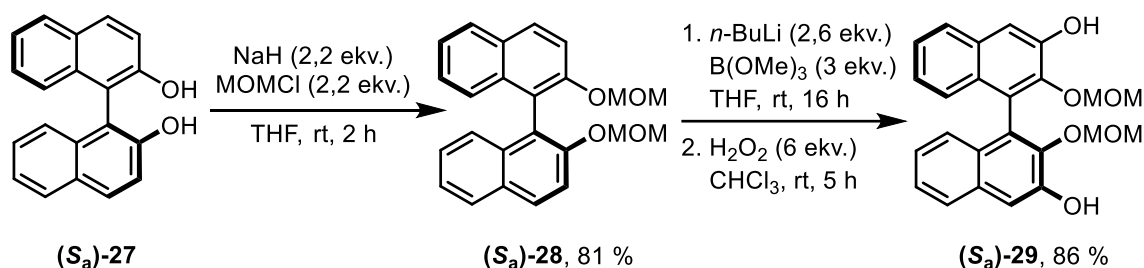


Schéma 22: Příprava látek (**(S<sub>a</sub>)-28** a (**(S<sub>a</sub>)-29**)

Další tři kroky syntézy (Schéma 23) bylo možné provést bez izolování jednotlivých meziproductů (**(S<sub>a</sub>)-30** a (**(S<sub>a</sub>)-31**). Nejdříve jsem provedla metylaci ortho hydroxylové skupiny (**(S<sub>a</sub>)-29**) pomocí methylodidu, poté odstranila MOM skupiny (**(S<sub>a</sub>)-30**) působením bezvodé HCl a nakonec jsem provedla triflaci ochráněných hydroxy skupin (**(S<sub>a</sub>)-31**). Triflát (**(S<sub>a</sub>)-22b**) jsem izolovala s celkovým výtěžkem 78 % přes tyto tři kroky.

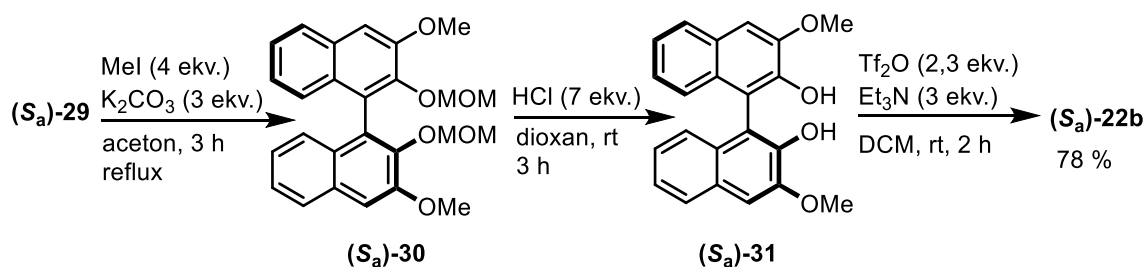


Schéma 23: Příprava látek (**(S<sub>a</sub>)-30**, (**(S<sub>a</sub>)-31** a (**(S<sub>a</sub>)-22b**)



Následně již syntéza probíhala obdobně jako v případě nesubstituovaného „Cramerova ligandu“. Po důkladném vysušení výchozí látky **(S<sub>a</sub>)-22b**, použití degasovaného Et<sub>2</sub>O jako rozpouštědla a NiCl<sub>2</sub>(dppp) jako katalyzátoru jsem byla schopna zvednout výtěžek produktu Kumada couplingu **(S<sub>a</sub>)-23b** ze 40 % na 77 % (Schéma 24). Produkt couplingu **(S<sub>a</sub>)-23b** jsem poté radikálově nabromovala pomocí NBS a AIBN a po izolaci získala produkt **(S<sub>a</sub>)-24b** v 78% výtěžku.

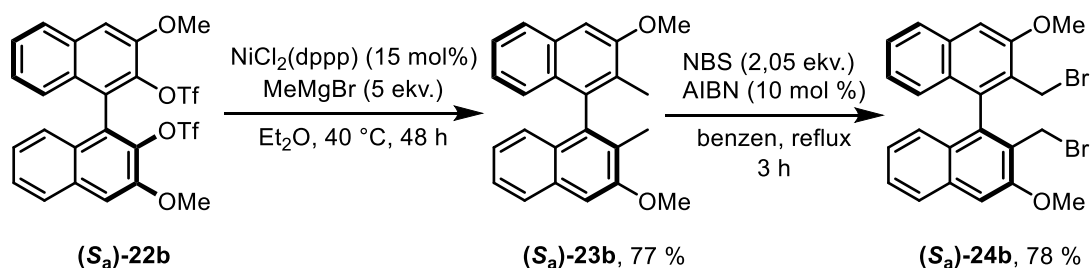
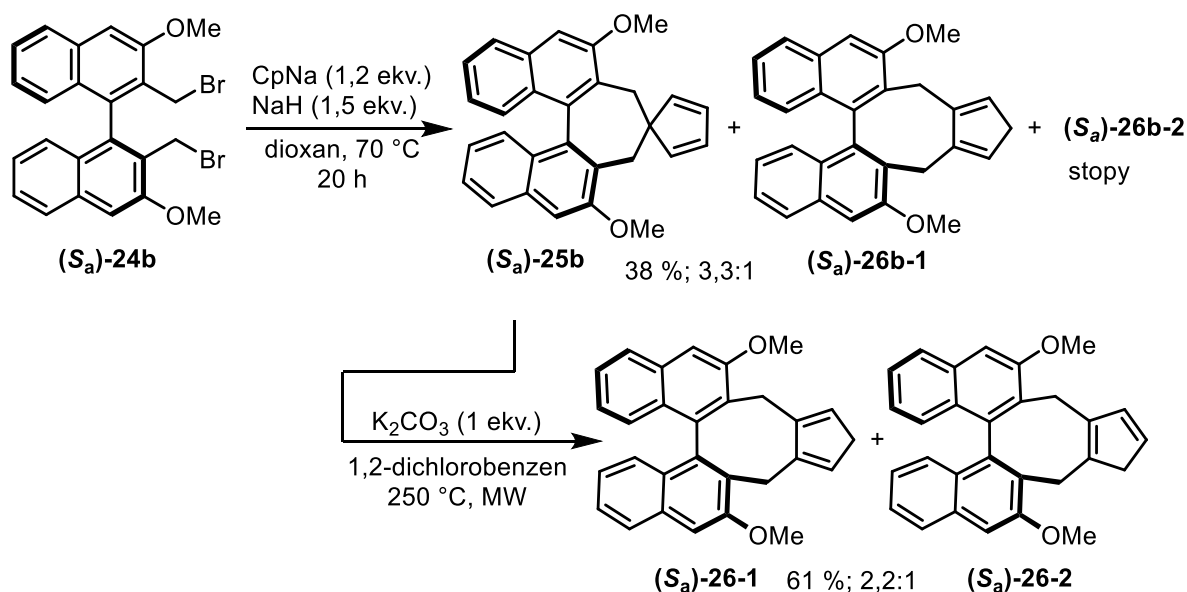


Schéma 24: Příprava látek **(S<sub>a</sub>)-23b** a **(S<sub>a</sub>)-24b**

Produkt **(S<sub>a</sub>)-24b** jsem použila pro dvojnásobnou alkylation cyklopentadienidu sodného za přítomnosti NaH (Schéma 25). Za použití stejných reakčních podmínek jako v případě nesubstituovaného ligandu **(S<sub>a</sub>)-12a** jsem byla schopna získat směs tří látek, spiro produkt **(S<sub>a</sub>)-25b** a požadované izomery Cp ligandu **(S<sub>a</sub>)-26b-1/2** v celkovém výtěžku 38 % a v obdobném poměru 3,3:1 (**(S<sub>a</sub>)-25b**:**(S<sub>a</sub>)-26b-1**). Přesmyk **(S<sub>a</sub>)-25b** pomocí mikrovlnného reaktoru probíhal se srovnatelným výtěžkem (61 %) jako v případě syntézy nesubstituovaného ligandu.

Schéma 25: Příprava látek  $(S_a)\text{-25b}$  a  $(S_a)\text{-26b-1/2}$ 

### 3.2.2.2. Chirální komplex s Cramerovým ligandem

Rozhodla jsem se pro přípravu komplexu  $(S_a)\text{-33-PF}_6$ , který obsahuje tři molekuly acetonitrilu koordinované ke kovu. Jejich vazba k rutheniu je slabá, proto je možné předpokládat, že reaktivní částice bude mít tři volná koordinační místa. Přestože je syntéza tohoto komplexu známá z literatury<sup>68</sup>, tak příprava rutheniových katalyzátorů je často poměrně náročná, protože jejich meziprodukty bývají náchylné k oxidaci, mohou být citlivé na přítomnost vody a někdy dokonce i světla.

Celá syntéza  $(S_a)\text{-33a-PF}_6/(S_a)\text{-33b-PF}_6$  byla prováděna s omezeným přístupem světla a velkou pozornost jsem věnovala přípravě laboratorního skla (vlhkost) a rozpouštědel. Jak pro nasazování reakcí, tak i pro zpracování jsem připravila a použila vždy čerstvá suchá rozpouštědla degasovaná metodou „freeze-pump-thaw“. Nejdříve jsem celou syntézu vyzkoušela s nesubstituovaným „Cramerovým ligandem“, ale požadovaného komplexu  $(S_a)\text{-33a-PF}_6$  jsem připravila pouze malé množství. Proto je zde popsána syntéza komplexu  $(S_a)\text{-33b-PF}_6$  s methoxy substituovaným „Cramerovým ligandem“, která byla obecně úspěšnější.

V prvním kroku jsem připravila komplex **(S<sub>a</sub>)-32-Cl** nejdříve deprotonací směsi izomerů **(S<sub>a</sub>)-26b-1/2** pomocí Tl(OEt) a poté reakcí s [Ru(benzen)Cl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (Schéma 26). Jak již bylo dříve zmíněno (kapitola 4.2.2.3) tato komplexace může být nasazena i ze směsi **(S<sub>a</sub>)-26b-1/2** a spirosloučeniny **(S<sub>a</sub>)-25b**, která je pak jednoduše oddělena na koloně (kyselá alumina) po proběhnutí reakce.

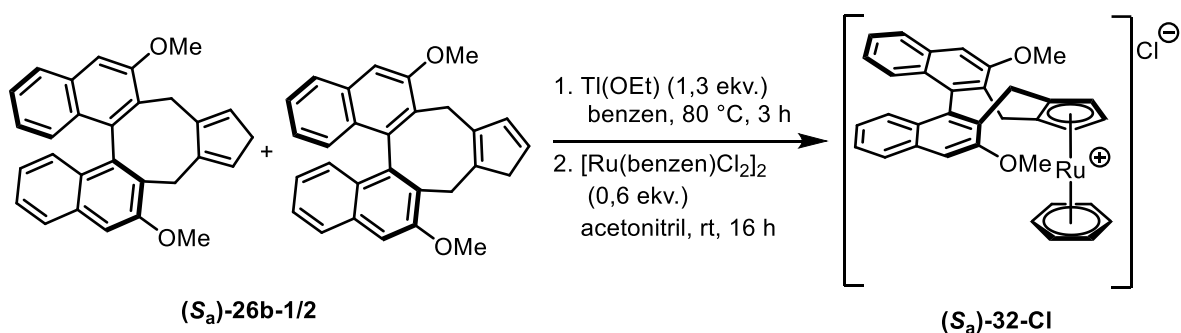
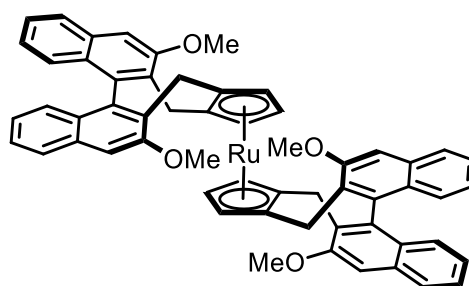


Schéma 26: Komplekce methoxy Cramerova ligandu **(S<sub>a</sub>)-26b-1/2**

Během deprotonace (Schéma 26) vznikal také sandwichový komplex ruthenia se dvěma Cp ligandy (Obrázek 10). Tvorba tohoto vedlejšího produktu je známá z literatury<sup>68</sup> a vzhledem k velké stabilitě této látky výrazně negativně ovlivňuje výtěžek komplexace ligandu.



Obrázek 10: Ruthenocen vznikající během komplexace ligandu

Dále jsem provedla záměnu chloridového aniontu za  $\text{PF}_6^-$  při reakci **(S<sub>a</sub>)-32-Cl** se stříbrnou solí  $\text{AgPF}_6$  (Schéma 27). Tato reakce trvala jen půl hodiny a po izolaci jsem mohla, bez dalšího čištění na koloně, nasadit následující krok. Roztok **(S<sub>a</sub>)-32-PF<sub>6</sub>** v degasovaném acetonitrilu byl ozařován UV světlem (254 nm, 11W), čímž došlo k fotolytické výměně benzenu za molekuly acetonitrilu (Schéma 27). Výsledný komplex **(S<sub>a</sub>)-33-PF<sub>6</sub>** jsem izolovala v 22% výtěžku přes všechny tři popsané kroky.

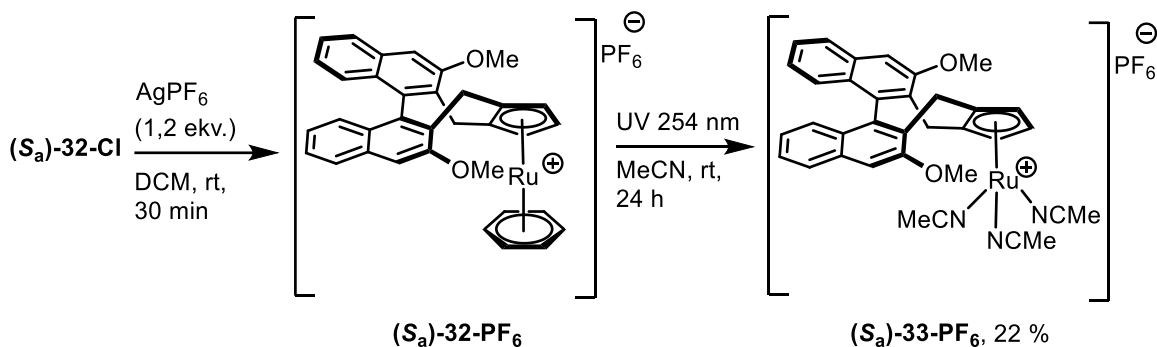


Schéma 27: Příprava **(S<sub>a</sub>)-32-PF<sub>6</sub>** a **(S<sub>a</sub>)-33-PF<sub>6</sub>**

### 3.2.2.3. Pokusy o kinetickou rezoluci pomocí nekomerčního chirálního katalyzátoru

Jakmile jsem připravila požadované nekomerční katalyzátory **(S<sub>a</sub>)-33a-PF<sub>6</sub>** a **(S<sub>a</sub>)-33b-PF<sub>6</sub>**, mohla jsem je vyzkoušet v naší C–H aktivační/anelační reakční sekvenci. Disponovala jsem 14 mg **(S<sub>a</sub>)-33a-PF<sub>6</sub>** a 90 mg **(S<sub>a</sub>)-33b-PF<sub>6</sub>**. Vzhledem k poměrně vysoké navážce katalyzátoru  $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymen})]_2$ , která byla nutná při přípravě racemických anelačních produktů **21a-l**, mi toto množství vystačilo na nasazení osmi reakcí.

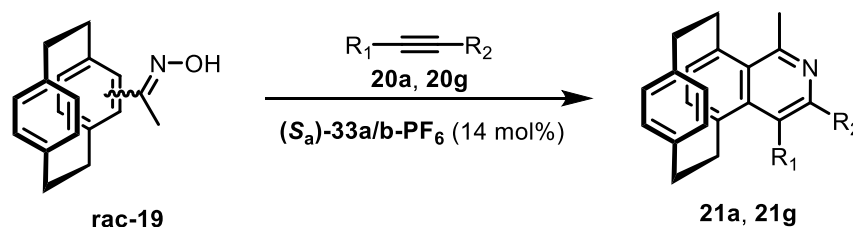
Nejdříve jsem nasadila dvě reakce s **(S<sub>a</sub>)-33a-PF<sub>6</sub>** (12 mol%) za standardních podmínek pro reakce s fenylypropynem **20a** a okt-4-ynem **20g** (Schéma 28, reakce 1-2). V prvním případě reakce neprobíhala a v případě anelace s oktynem jsem byla schopna izolovat pouze stopové množství produktu, který byl potvrzený hmotnostní spektroskopií. Reteční čas z chirální HPLC chromatografie také odpovídá produktu, ale vzhledem k malému množství produktu nebylo možné spolehlivě určit hodnotu enantiomerního přebytku.

Přestože ortho substituce „Cramerova ligandu“ může vést k velmi rozdílným reaktivitám jejich komplexů,<sup>69</sup> v našem případě jsem při vyzkoušení katalyzátoru s methoxy substituovaným „Cramerovým“ ligandem (**(S<sub>a</sub>)-33b-PF<sub>6</sub>** (14 mol%)) dosáhla podobného výsledku jako v předchozím případě (Schéma 28, reakce 3-4).

Dále jsem vyzkoušela reakci s přidáním donoru chloridových iontů (BnEt<sub>3</sub>NCl). Z literatury je známé, že přidáním Cl<sup>-</sup> do reakce lze zvýšit regioselektivitu nebo stereoselektivitu reakce katalyzované komplexy typu (**(S<sub>a</sub>)-33a-PF<sub>6</sub>** a (**(S<sub>a</sub>)-33b-PF<sub>6</sub>**).<sup>69,71</sup> Rovněž jsme doufali, že chloridový anion by mohl změnit reaktivitu katalyzátoru. Opět jsem však izolovala pouze stopové množství produktu v anelační reakci s oktynem **20g** (Schéma 28, reakce 5-6).

Reakce byla vyzkoušena i bez přítomnosti aditiva (NaOAc), v případě, že by komplex neměl dostatek koordinačních míst pro proběhnutí reakce. Při této reakci nebylo ale pozorováno ani stopové množství produktu (Schéma 28, reakce 7).

Jako poslední jsem nasadila reakci v přítomnosti Cu(OAc)<sub>2</sub>, který se často používá jako aditivum při C–H aktivaci/anelaci.<sup>72–74</sup> V tomto případě došlo k rozložení výchozího oximu **19** zpátky na keton **8** (Schéma 28, reakce 8).



Reakce	Kat.	Teplota	Alkyn	Rozp.	Aditivum	Výtěžek
1	<b>33a<sup>a</sup></b>	80 °C	<b>20a</b>	TFE	NaOAc	- <sup>b</sup>
2	<b>33a<sup>a</sup></b>	100 °C	<b>20g</b>	MeOH	NaOAc	Stopy <sup>b</sup>
3	<b>33b</b>	80 °C	<b>20a</b>	TFE	NaOAc	- <sup>b</sup>
4	<b>33b</b>	100 °C	<b>20g</b>	MeOH	NaOAc	Stopy <sup>b</sup>
5	<b>33b</b>	80 °C	<b>20a</b>	TFE	NaOAc, BnEt <sub>3</sub> NCl	- <sup>b</sup>
6	<b>33b</b>	100 °C	<b>20g</b>	MeOH	NaOAc, BnEt <sub>3</sub> NCl	Stopy <sup>b</sup>
7	<b>33b</b>	100 °C	<b>20g</b>	MeOH	-	- <sup>b</sup>
8	<b>33b</b>	100 °C	<b>20g</b>	MeOH	Cu(OAc) <sub>2</sub>	- <sup>c</sup>

<sup>a</sup> 12 mol %, <sup>b</sup> + výchozí látka **rac-19**, <sup>c</sup> keton **rac-8**

Schéma 28: Reakce katalyzované (**(S<sub>a</sub>)-33a-PF<sub>6</sub>** a (**(S<sub>a</sub>)-33b-PF<sub>6</sub>**

Syntéza nekomerčních katalyzátorů s chirálními cyklopentadienylovými ligandy **(S<sub>a</sub>)-33a-PF<sub>6</sub>** a **(S<sub>a</sub>)-33b-PF<sub>6</sub>** byla sice úspěšná, ale jak časově, tak procedurálně značně náročná a nepříliš efektivní. V rámci mé diplomové práce nebylo možné připravit větší množství těchto komplexů, které by jistě bylo třeba pro obsáhlé hledání reakčních podmínek a následnou optimalizaci. Z tohoto důvodu byl tento typ komplexů pro kinetickou rezoluci při C–H aktivačním kroku při přípravě opticky obohacených *N*-heterocyklických derivátů [2.2]paracyklofanu opuštěn. K tomuto rozhodnutí přispěl i fakt, že během sepsování této práce se v literatuře objevil nový typ chirálního rutheniového katalyzátoru s  $\eta^6$  koordinovaným arenem, který by jako neutrální chirální ligand mohl být obecně vhodnější.<sup>55</sup>

## 4. Experimentální část

### 4.1. Obecné postupy a chemikálie

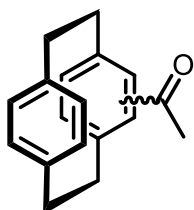
V rámci snadnějšího přenosu dat je u číselných hodnot v experimentální části používána desetinná tečka místo desetinné čárky. Použité chemikálie byly zakoupeny u firem Acros Organics, Lach-Ner, BLDpharm, Merck KGaA a Fluorochem, popřípadě byly připraveny dle postupů uvedených v kapitole 4.2. Pokud není v textu uvedeno jinak, komerční chemikálie byly použity v zakoupené kvalitě. K flash chromatografii byl využit přístroj od společnosti Ecom s.r.o. s preparativním systémem ECS250P s UV detekcí při 254 a 366 nm, silikagel SiliaFlash® P60 od firmy Silicycle a předestilovaná rozpouštědla (*n*-hexan, DCM, ethyl-acetát, aceton). Dále byla použita reverzní stacionární fáze C18 (velikost částic 15-25  $\mu\text{m}$ ) a kyselá alumina P90 od firmy Merck. Sušení rozpouštědel probíhalo podle známých postupů př. tetrahydrofuran se sušil pod argonovou atmosférou destilací z benzofenon ketylů sodíku. Suchý metanol s molekulovými síty (4Å) je komerční (Thermo Fisher Scientific). Některé látky byly děleny za pomoci preparativní tenkovrstvé chromatografie (PTLC) na skleněných deskách o rozměrech 20x20 cm a 1000-2000 mikronovou vrstvou silikagelu vyráběné firmou Analtech. Na tenkovrstvou chromatografii (TLC) se používaly hliníkové desky s vrstvou silikagelu 60 F254 od firmy Merck. Pro odpařování rozpouštědel za sníženého tlaku byla využita vakuová rotační odparka. Pro měření NMR spekter byly k dispozici spektrometry Bruker Avance III HD 400 MHz, Bruker Avance Neo 400 MHz a Bruker Avance III HD 600 MHz. Vzorky se měřily při 25 °C v deuterovaném chloroformu, benzenu nebo acetonitrilu a spektra byla referencována na zbytkový signál nedeuterovaného  $\text{CH}_3\text{Cl}$  ( $^1\text{H}$  NMR– 7.26 ppm a  $^{13}\text{C}$  NMR – 77.16 ppm),  $\text{C}_6\text{H}_6$  ( $^1\text{H}$  NMR– 7.15 ppm a  $^{13}\text{C}$  NMR – 128.62 ppm) nebo  $\text{CH}_3\text{CN}$  ( $^1\text{H}$  NMR– 1.94 ppm a  $^{13}\text{C}$  NMR – 118.26 ppm). K analýze NMR spekter byl využit program MestReNova. Hmotnostní spektra se měřila na přístroji amaZon SL. Pro měření specifické optické otáčivosti byl využit automatický polarimetr AUTOPOL® III a enantiomerní čistota produktů byla změřena za využití chirální HPLC chromatografie na Shimadzu kapalinovém chromatografu s SPD-M20A detektorem. Použité chirální kolony IA, IB, IC, OD-H vyrábí společnost Daicel. Pro změření teploty tání byl použit bodotávek KB T300. Pro reakce vyžadující mikrovlnné záření byl využit mikrovlnný reaktor firmy Anton Paar Monowave 400.

## 4.2. Syntetické postupy

### 4.2.1. Racemická syntéza

#### 4.2.1.1. Příprava výchozích látek

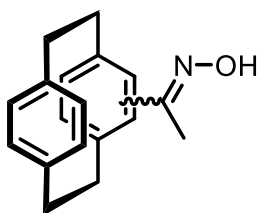
**rac-4-Acetyl[2.2]paracyklofan rac-8.** Látka **rac-8** byla připravena podle



modifikovaného postupu z literatury.<sup>33</sup> Reakce byla prováděna ve vysušených baňkách pod inertní atmosférou (Ar). K suspenzi [2.2]paracyklofanu (6.2 g, 30 mmol) ve 30 ml suchého DCM byl přikapáván roztok AlCl<sub>3</sub> (7.15 g, 54 mmol) a acetylchloridu (4.2 ml, 60 mmol) v 45 ml suchého DCM při 0 °C (led, voda, sůl). Reakce byla míchána 4 hodiny a zastavena pomalým přidáním vody (20 ml) a HCl (5 ml). Vodná fáze byla vytřepána s DCM (3 x 50 ml). Organické fáze se spojily a byly vytřepány nasyceným roztokem NaHCO<sub>3</sub> (50 ml), NaCl (50 ml) a následně vysušeny přes sloupec Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Rozpouštědlo bylo odpařeno na vakuové rotační odparce za sníženého tlaku a reakční směs byla dělena pomocí kolonové chromatografie (hexan:ethyl-acetát, 4:1). Produkt **rac-8** byl izolován jako bílá pevná látka (4.2 g, 56 %).

**rac-8:** t.t. 113 °C (DCM) (lit. 109–110 °C (pentan, ether))<sup>75</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.92 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.66 (dd, *J* = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 6.58 – 6.44 (m, 4H), 6.38 (dd, *J* = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 4.04 – 3.90 (m, 1H), 3.26 – 3.10 (m, 4H), 3.09 – 2.96 (m, 2H), 2.90 – 2.78 (m, 1H), 2.47 (s, 3H). Naměřené hodnoty odpovídají látce **rac-8** připravené během bakalářské práce i hodnotám z literatury.<sup>76</sup>

**rac-4-Acetyl[2.2]paracyklofan-oxim rac-19.** Látka **rac-19** byla připravena podle



modifikovaného postupu z literatury.<sup>77</sup> K roztoku ketonu **rac-8** (2 g, 8 mmol) v 20 ml isopropanolu byl přidán NH<sub>2</sub>OH·HCl (1.1 g, 16 mmol), NaOAc (1.3 g, 16 mmol) a dalších 30 ml isopropanolu. Reakční směs byla refluxovaná 2 hodiny a poté ponechána míchat za laboratorní teploty přes noc. Produkt **rac-19** byl vysrážen přidáním destilované vody a odsán na fritě (S3). Po vysušení za sníženého tlaku byl získán bílý prášek (2.05 g, 97 %).

**rac-19:** t.t. 194 °C (amorfní) (lit. 180 °C (ethanol))<sup>78</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.84 (s, 1H), 6.68 (dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 6.61 (bs, 1H), 6.59 – 6.56 (m, 2H), 6.51 (bs, 2H), 6.45 (dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 3.51 – 3.38 (m, 1H), 3.21 – 3.09 (m, 2H), 3.09 – 2.92 (m,

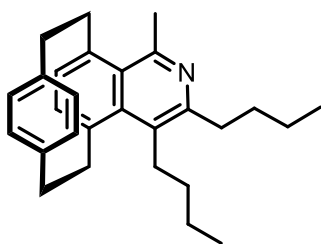


5H), 2.26 (s, 3H). Naměřené hodnoty odpovídají látce **rac-19** připravené během bakalářské práce i hodnotám z literatury.<sup>78</sup>

#### 4.2.1.2. Obecný postup pro řízenou C–H aktivaci/anelaci s bis(fenyl)/bis(alkyl) alkyne

Reakce byly nasazeny pod inertní atmosférou (Ar) v tlakových vialkách. Pokud není uvedeno jinak, pořadí přidávání látek bylo vždy stejné. Ketoxim **rac-19** (26.5 mg, 0.1 mmol) byl spolu s NaOAc (4.1 mg, 0.05 mmol) rozpuštěn v 2 ml suchého MeOH. Po přidání alkyne **20g-1** (0.5 mmol) a  $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymen})]_2$  (6.2 mg, 0.01 mmol) byla reakční směs míchána při 100 °C 22 hodin. Výtěžek reakce byl stanoven z <sup>1</sup>H NMR spekter za použití vnitřního standardu dibenzyletheru (0.1 mmol, 19 μl) a produkty byly izolované pomocí flash nebo PTLC chromatografie.

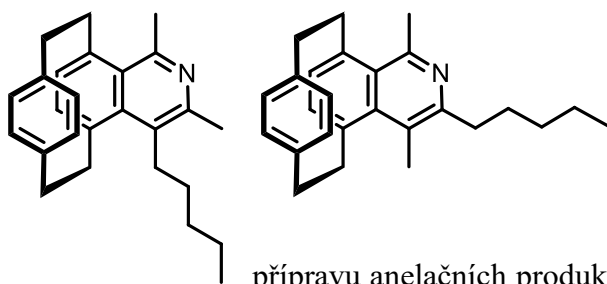
##### **rac-1<sup>3</sup>,1<sup>4</sup>-Dibutyl-1<sup>1</sup>-methyl-1(5,8)-isochinolína-4(1,4)-benzenacyklohexafan**



**rac-21k.** Reakce byla nasazena v MeOH (MS4Å) podle obecného postupu pro přípravu anelačních produktů viz kapitola 4.2.1.2 z komerčního dec-4-ynu **20k**. Stanovený NMR výtěžek byl 60 %. Produkt byl izolován pomocí PTLC (hexan:ethyl-acetát, 14:1) ve formě hnědého oleje.

**rac-21k:** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.78 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.55 – 6.48 (m, 2H), 5.68 (dd, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 5.64 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 4.04 – 3.93 (m, 1H), 3.83 – 3.72 (m, 1H), 3.25 – 2.96 (m, 7H), 2.93 (s, 3H), 2.85 – 2.65 (m, 2H), 1.88 – 1.67 (m, 2H), 1.63 – 1.48 (m, 3H), 1.46 – 1.13 (m, 4H), 1.03 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.89 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 153.5, 152.5, 138.42, 138.36, 138.3, 137.6, 137.2, 135.5, 133.6, 131.3, 131.2, 129.9, 129.5, 128.8, 126.9, 38.9, 38.6, 36.5, 35.5, 35.1, 33.3, 33.2, 29.3, 27.3, 23.2, 23.0, 14.6, 14.1. HR ESI-MS spočítáno pro C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>N [M+H]<sup>+</sup> 386.2842, naměřeno 386.2838.

##### **rac-1<sup>1</sup>,1<sup>3</sup>-Dimethyl-1<sup>4</sup>-pentyl-1(5,8)-isochinolína-4(1,4)-benzenacyklohexafan**



##### **rac-21l-1 a rac-1<sup>1</sup>,1<sup>4</sup>-Dimethyl-1<sup>3</sup>-pentyl-1(5,8)-isochinolína-4(1,4)-benzena-cyklohexafan rac-21l-2.**

Reakce byla nasazena v MeOH (MS4Å) podle obecného postupu pro

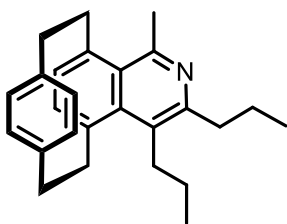
přípravu anelačních produktů viz kapitola 4.2.1.2 z komerčního okt-

2-ynu **20l**. Stanovený NMR výtěžek byl 65 % (1:1). Produkty byly izolovány pomocí flash chromatografie (hexan:ethyl-acetát, 4:1) ve formě hnědých olejů.

**rac-21l-1**:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.83 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 6.78 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 6.60 – 6.53 (m, 2H), 5.71 – 5.64 (m, 2H), 4.00 – 3.92 (m, 1H), 3.76 (dd,  $J = 13.1, 8.1$  Hz, 1H), 3.22 – 2.94 (m, 6H), 3.05 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.88 – 2.71 (m, 2H), 1.63 – 1.49 (m, 1H), 1.38 – 1.20 (m, 5H), 0.85 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  152.4, 149.1, 138.51, 138.47, 138.4, 137.6, 137.2, 135.5, 133.6, 131.3, 131.2, 129.9 (2C), 129.2, 127.4, 38.8, 38.7, 35.5, 35.2, 32.1, 30.1, 30.0, 27.4, 23.6, 22.7, 14.2; HR ESI-MS spočítáno pro  $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  358.2529, naměřeno 358.2534.

**rac-21l-2**:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.87 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 6.79 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 6.58 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.53 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 5.76 – 5.65 (m, 2H), 4.01 (dd,  $J = 14.1, 9.2$  Hz, 1H), 3.92 (dd,  $J = 12.2, 8.9$  Hz, 1H), 3.30 – 3.04 (m, 6H), 3.03 (s, 3H), 2.84 (ddd,  $J = 12.6, 9.3, 7.9$  Hz, 1H), 2.74 (ddd,  $J = 10.5, 8.8, 6.6$  Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.92 – 1.71 (m, 2H), 1.59 – 1.41 (m, 4H), 0.97 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  154.0, 152.6, 140.1, 138.6, 138.4, 137.5, 137.0, 135.9, 133.7, 131.4, 131.0, 129.7, 129.4, 128.6, 121.4, 38.9, 38.6, 36.3, 35.4, 35.1, 32.3, 29.8, 27.3, 22.8, 18.3, 14.3; HR ESI-MS spočítáno pro  $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  358.2529, naměřeno 358.2528.

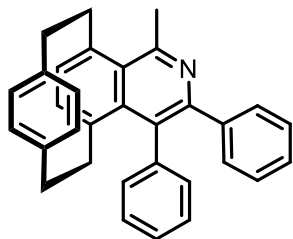
#### **rac-1<sup>1</sup>-Methyl-1<sup>3</sup>,1<sup>4</sup>-dipropyl-1(5,8)-isochinolina-4(1,4)-benzenacyklohexafan**



**rac-21g**. Reakce byla nasazena v MeOH (MS4Å) podle obecného postupu pro přípravu anelačních produktů viz kapitola 4.2.1.2. z komerčního okt-4-ynu **20g**. Stanovený NMR výtěžek byl 65 %. Produkt byl izolován pomocí PTLC (hexan:ethyl-acetát, 14:1) ve formě bílé pevné látky.

**rac-21g**: t.t. 150 °C (DCM/hexan)(bakalářská práce: něměřeno (olej));  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  6.78 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 6.75 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 6.56 – 6.47 (m, 2H), 5.68 (dd,  $J = 7.9, 1.6$  Hz, 1H), 5.64 (dd,  $J = 7.8, 1.5$  Hz, 1H), 3.98 (dd,  $J = 13.8, 8.7$  Hz, 1H), 3.75 (dd,  $J = 14.5, 8.7$  Hz, 1H), 3.26 – 2.96 (m, 8H), 2.94 (s, 3H), 2.85 – 2.64 (m, 2H), 1.93 – 1.73 (m, 2H), 1.68 – 1.51 (m, 1H), 1.35 – 1.18 (m, 1H), 1.11 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 0.90 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  153.3, 152.4, 138.32, 138.25, 138.1, 137.5, 137.1, 135.5, 133.5, 131.2, 131.1, 129.8, 129.4, 128.7, 126.7, 38.7, 38.6, 38.5, 35.4, 35.0, 31.4, 27.2, 24.2 (2C), 14.4, 14.2. Naměřené hodnoty odpovídají látce **rac-21g** připravené během bakalářské práce.

**rac-1<sup>1</sup>-Methyl-1<sup>3</sup>,1<sup>4</sup>-difenyl-1(5,8)-isochinolína-4(1,4)-benzenacyklohexafan**

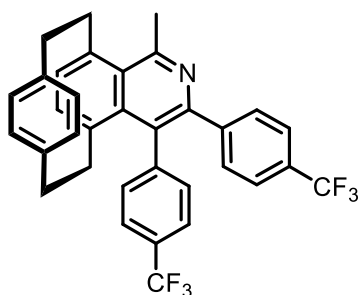


pevné nažloutlé látky.

**rac-21h.** Reakce byla nasazena v MeOH (HPLC) z komerčního alkynu difenylacetylenu **20h**, který byl přidán před rozpouštědlem. Zbytek postupu se řídí kapitolou 4.2.1.2. Stanovený NMR výtěžek byl 58 %. Produkt byl izolován pomocí flash chromatografie (hexan:ethyl-acetát, 4:1) ve formě

**rac-21h:** t.t. 105 °C (DCM/hexan)(bakalářská práce: 184 °C (amorfní)); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 7.35 – 7.09 (m, 10H), 6.87 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.59 (bd, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.45 (bd, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.93 – 5.87 (m, 2H), 4.18 – 4.09 (m, 1H), 3.35 – 3.25 (m, 1H), 3.24 – 3.14 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.95 (ddd, *J* = 12.5, 9.3, 7.9 Hz, 1H), 2.79 – 2.68 (m, 1H), 2.55 – 2.43 (m, 1H), 2.38 – 2.29 (m, 1H), 2.14 (ddd, *J* = 13.7, 9.3, 1.7 Hz, 1H). Naměřené hodnoty odpovídají látce **rac-21h** připravené během bakalářské práce.

**rac-1<sup>1</sup>-Methyl-1<sup>3</sup>,1<sup>4</sup>-bis(4-(trifluoromethyl)fenyl)-1(5,8)-isochinolína-4(1,4)-**



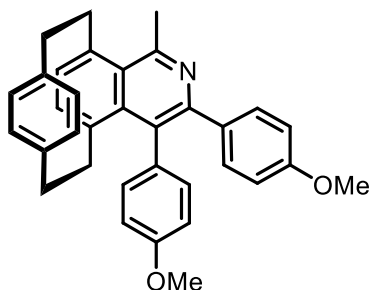
(hexan:ethyl-acetát, 18:1).

**benzenacyklohexafan rac-21j.** Reakce byla nasazena v MeOH (HPLC) z bis(4-(trifluoromethyl)-fenyl)acetylenu **20j**, který byl přidán před rozpouštědlem. Zbytek postupu se řídí kapitolou 4.2.1.2. Stanovený NMR výtěžek byl 9 %. Produkt byl izolován pomocí PTLC (hexan:ethanol, 20:1) ve formě bílé pevné látky a poté dočištěn na PTLC

**rac-21j:** t.t. 259 °C (DCM/hexan); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.62 (bs, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.9 Hz, 3H), 7.30 (bs, 1H), 7.27 (d, *J* = 7.8 Hz, 3H), 6.93 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.62 (dd, *J* = 1 Hz, 7.9 Hz, 1H), 6.48 (dd, *J* = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 5.90 (dd, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1H) 5.86 (dd, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 4.18 – 4.10 (m, 1H), 3.36 – 3.18 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.02 – 2.93 (m, 1H), 2.82 – 2.74 (m, 1H), 2.60 – 2.50 (m, 1H), 2.34 – 2.25 (m, 1H), 2.10 – 2.01 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.5, 149.5, 144.4, 143.8, 139.0, 138.8, 138.5, 138.1, 137.6, 137.5, 135.8, 132.2, 131.8, 131.5, 130.5, 130.4 (2C), 130.1, 129.7 (q, *J* = 32.8 Hz), 129.3 (q, *J* = 32.4 Hz), 129.1, 127.6, 125.1 (bs), 124.8 (q, *J* = 3.9 Hz), 124.3 (q, *J* = 272.1 Hz), 124.2 (q, *J* = 272.4 Hz), 38.7, 37.3, 35.4, 35.2,

27.7 (signál jednoho z uhlíků  $^{13}\text{C}$  nebyl ve spektru identifikován); HR ESI-MS spočítáno pro  $\text{C}_{34}\text{H}_{26}\text{F}_6\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  562.1964, naměřeno 562.1968.

**rac-1<sup>1</sup>-Methyl-1<sup>3</sup>,1<sup>4</sup>-bis(4-methoxyfenyl)-1(5,8)-isochinolína-4(1,4)-benzena-**

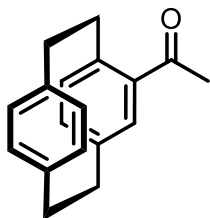


**cyklohexafan rac-21i.** Reakce byla nasazena v MeOH (HPLC) z bis(4-methoxyfenyl)acetylenu **20i**, který byl přidán před rozpouštědlem. Zbytek postupu se řídí kapitolou 4.2.1.2. Stanovený NMR výtěžek byl 56 %. Produkt byl izolován pomocí PTLC (hexan:ethyl-acetát, 4:1) ve formě nažloutlé pevné látky.

**rac-21i:** t.t. 171 °C (DCM/hexan);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.14 – 7.08 (m, 2H), 7.00 (bs, 1H), 6.83 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 6.81 (bs, 3H), 6.80 – 6.74 (m, 3H), 6.58 (bd,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.44 (bd,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 5.91 – 5.83 (m, 2H), 4.17 – 4.06 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.33 – 3.23 (m, 1H), 3.23 – 3.13 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.93 (ddd,  $J = 12.6, 9.3, 7.9$  Hz, 1H), 2.79 – 2.69 (m, 1H), 2.50 (ddd,  $J = 13.7, 9.7, 7.6$  Hz, 1H), 2.37 – 2.24 (m, 1H), 2.24 – 2.14 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.8, 158.7, 154.8, 150.2, 140.0, 139.1, 138.4, 138.2, 137.8, 137.5, 135.2, 132.9 (2C), 132.2, 131.6, 131.5 (2C), 131.4, 131.3, 130.2, 130.0, 129.1, 128.8, 113.7, 113.3, 113.3 (2C), 55.3 (2C), 38.7, 37.4, 35.4, 35.2, 27.2; HR ESI-MS spočítáno pro  $\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  486.2428, naměřeno 486.2421.

#### 4.2.2. Syntéza opticky čistých látek

**(+)-(S<sub>p</sub>)-4-Acetyl[2.2]paracyklofan (S<sub>p</sub>)-8.** Látka **(S<sub>p</sub>)-8** byla připravena podle

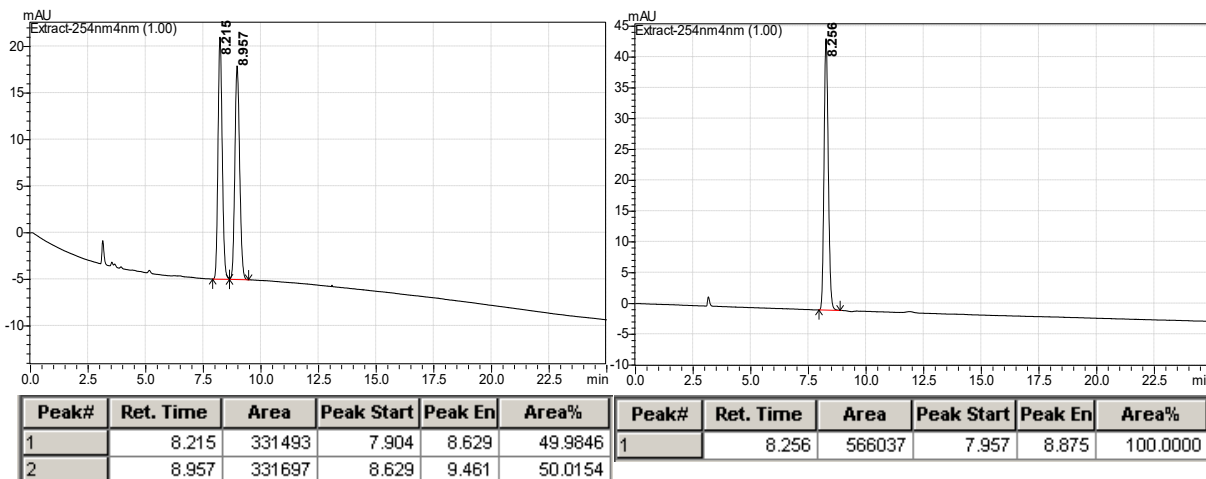


modifikovaného postupu z literatury.<sup>28</sup> Reakce byla prováděna ve vysušených baňkách pod inertní atmosférou (Ar). K roztoku (*S*)-CBS (0.33 g, 1.19 mmol) ve 40 ml suchého THF při 0 °C (led/NaCl/voda) byl přidán  $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$  (2M, 0.6 ml, 1.19 mmol). Za 5 minut byl k reakční směsi přidán racemát 4-acetyl[2.2]paracyklofanu **8** (2.95 g,

11.8 mmol) a za dalších 5 minut byl přikapáván roztok  $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$  (2M, 3 ml, 6 mmol) v 1,8 ml suchého THF po dobu 10 minut. Reakční směs byla míchána za laboratorní teploty 45 minut, a nakonec byla zastavena přidáním MeOH (8 ml) a bezvodé HCl (4M v CPME, 1.5 ml). Nerozpustné soli byly odfiltrovány a rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Reakční směs byla rozdělena na keton **(S<sub>p</sub>)-8** (0.57 g, 19 %, >99 % ee) a alkoholy **(R, R<sub>p</sub>)-9** (1.27 g, 43 %, 84 % ee) a **(R, S<sub>p</sub>)-9** (0.56 g, 19 %, ee neurčeno) pomocí flash

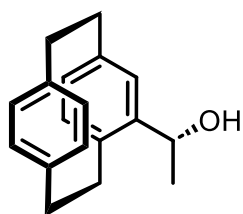
chromatografie (hexan:EtOAc, 4:1) ve formě bílých a špinavě bílých pevných látek. Reakce byla prováděna třikrát s výtěžky ketonu (**S<sub>p</sub>**)-**8** v rozmezí 14–19 % (99 % ee).

(**S<sub>p</sub>**)-**8**:  $[\alpha]_D = +72.4^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 0.77$ ). Naměřená NMR spektra odpovídají látce **rac-8**.



Enantiomerní přebytek (>99 % ee) byl stanoven pomocí chirální HPLC (kolona Daicel Chiralpak OD-H, *n*-heptan/*i*-PrOH = 90/10, 1 ml/min,  $\lambda = 254$  nm):  $t_1 = 8.2$  min (major.),  $t_2 = 8.9$  min (minor.).

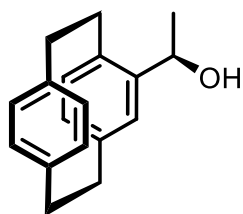
(-)-(**R, R<sub>p</sub>**)-1-[4-[2.2]-Paracyklofanyl]-ethan-1-ol (**R, R<sub>p</sub>**)-**9**: t.t. 106 °C (DCM) (lit. 113



°C)<sup>28</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.71 – 6.65 (m, 2H), 6.60 – 6.42 (m, 5H), 4.97 (q,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 3.37 (ddd,  $J = 13.6, 9.9, 2.1$  Hz, 1H), 3.25 – 3.03 (m, 6H), 2.87 (ddd,  $J = 13.6, 10.7, 6.1$  Hz, 1H), 2.00 (s, 1H), 1.35 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H). Naměřená NMR spektra odpovídají hodnotám z literatury.<sup>28</sup>

Enantiomerní přebytek (84 % ee) byl stanoven pomocí chirální HPLC (kolona Daicel Chiralpak OD-H, *n*-heptan/*i*-PrOH = 95/5, 1 ml/min,  $\lambda = 254$  nm):  $t_1 = 12.1$  min (minor.),  $t_2 = 16.2$  min (major.).

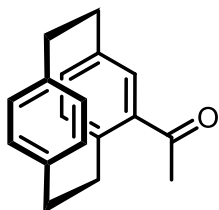
(+)-(**R, S<sub>p</sub>**)-1-[4-[2.2]-Paracyklofanyl]-ethan-1-ol (**R, S<sub>p</sub>**)-**9**: t.t. 98 °C (DCM) (lit. 113



°C)<sup>28</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.59 – 6.48 (m, 5H), 6.40 – 6.36 (m, 2H), 4.83 (q,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 3.65 (ddd,  $J = 13.4, 10.1, 2.5$  Hz, 1H), 3.23 – 2.98 (m, 6H), 2.92 (ddd,  $J = 13.5, 10.8, 5.8$  Hz, 1H), 1.66 (s, 1H), 1.58 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H). Naměřená NMR spektra

odpovídají hodnotám z literatury.<sup>28</sup>

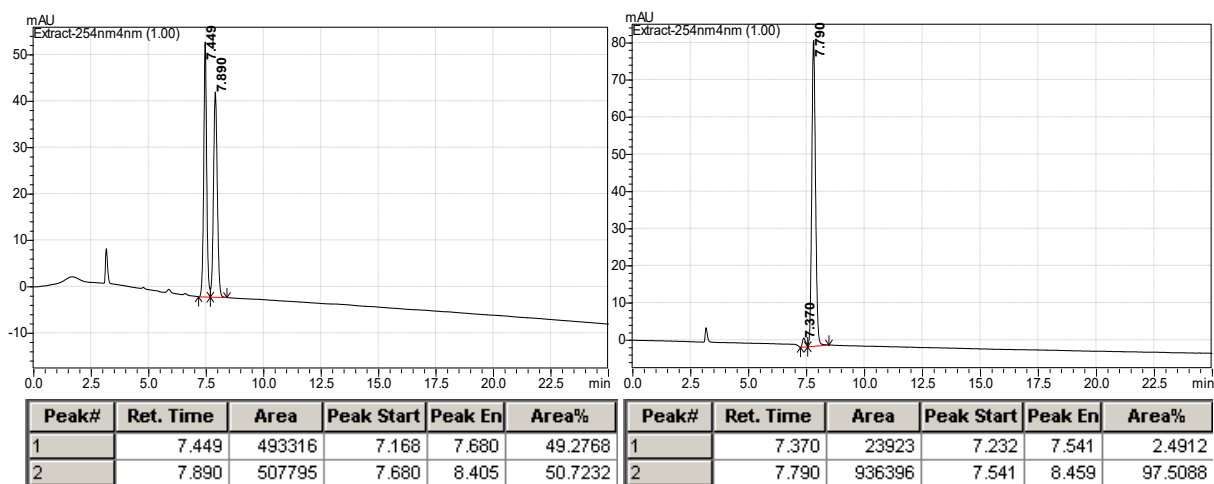
(-)-(*R<sub>p</sub>*)-4-Acetyl[2.2]paracyklofan (*R<sub>p</sub>*)-8. Látka byla připravena podle postupu z literatury.<sup>28</sup> K roztoku PCP alkoholu (*R,R<sub>p</sub>*)-9 (1.16 g, 4.6 mmol)



v 10 ml destilovaného DCM byl přidán PCC (1.5 g, 7 mmol) a reakční směs byla 3 hodiny míchána za laboratorní teploty. Reakce byla poté naředěna etherem a přefiltrována přes křemelinu. Rozpouštědlo bylo odpařeno na vakuové rotační odparce a reakční směs byla dělena

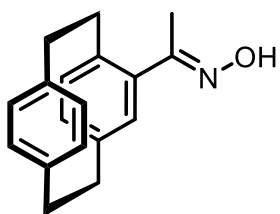
pomocí flash chromatografie (hexan:EtOAc, 4:1). Po následné krystalizaci (DCM/*n*-heptan) byl získán keton (*R<sub>p</sub>*)-8 (0.39 g, 34 %, 95 % ee) ve formě bílé pevné látky.

(*R<sub>p</sub>*)-8: Naměřená NMR spektra odpovídají látce **rac-X**.

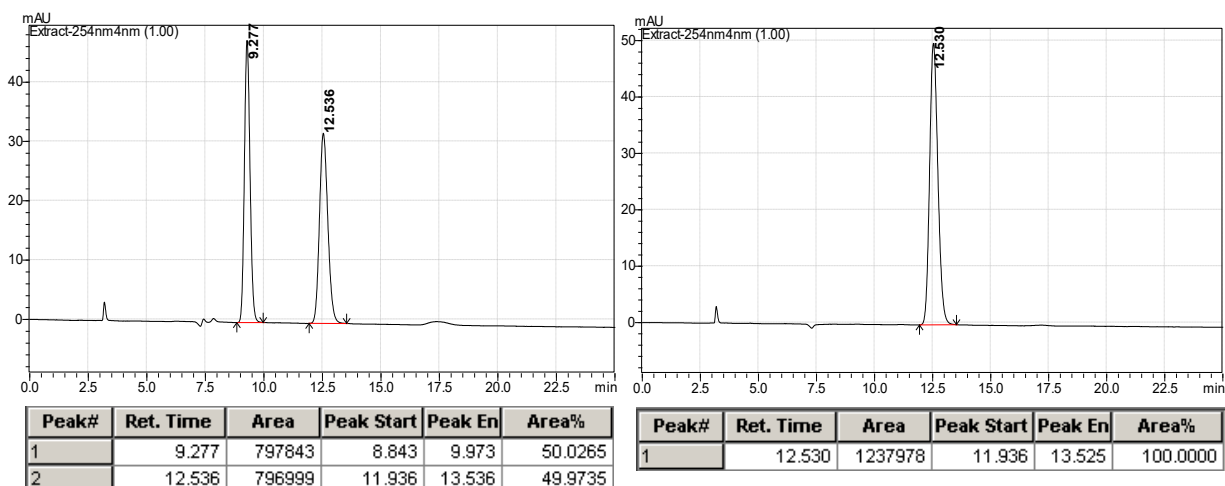


Enantiomerní přebytek (95 % ee) byl stanoven pomocí chirální HPLC (kolona Daicel Chiralpak OD-H, *n*-heptan/*i*-PrOH = 90/10, 1 ml/min,  $\lambda = 254$  nm):  $t_1 = 7.4$  min (minor.),  $t_2 = 7.8$  min (major.).

(+)-(*S<sub>p</sub>*)-4-Acetyl[2.2]paracyklofan-oxim (*S<sub>p</sub>*)-19. Látka byla připravena podle stejného postupu jako **rac-19** z ketonu (*S<sub>p</sub>*)-8 (0.54 g, 2.2 mmol). Produkt (*S<sub>p</sub>*)-19 byl získán jako bílý prášek (0,4 g, 70 %, >99 % ee).

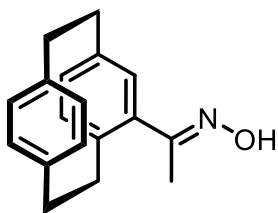


(*S<sub>p</sub>*)-19:  $[\alpha]_D = +175.7^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, 0.51). Naměřená NMR spektra odpovídají látce **rac-19**.

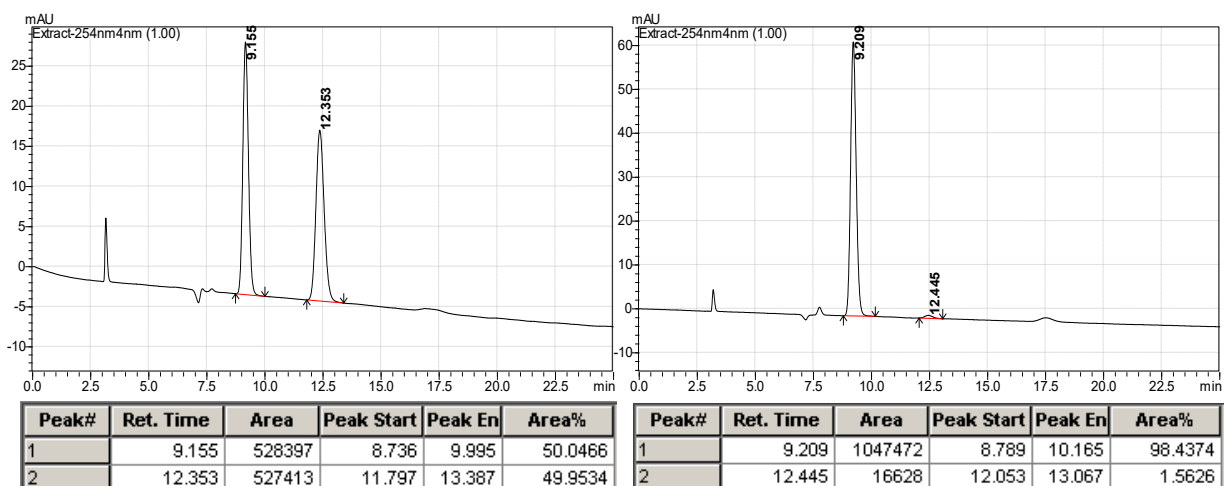


Enantiomerní přebytek (>99 % ee) byl stanoven pomocí chirální HPLC (kolona Daicel Chiralpak OD-H, *n*-heptan/*i*-PrOH = 90/10, 1 ml/min,  $\lambda = 254$  nm):  $t_1 = 9.3$  min (minor.),  $t_2 = 12.5$  min (major.).

(-)-(*R<sub>p</sub>*)-4-Acetyl[2.2]paracyklofan-oxim (*R<sub>p</sub>*)-19. Látka byla připravena podle stejného postupu jako *rac*-19 z (*R<sub>p</sub>*)-8 (0.39 g, 1.6 mmol). Produkt (*R<sub>p</sub>*)-19 byl izolován ve formě bílého prášku (0.32 g, 78 %, 97 % ee).



(*R<sub>p</sub>*)-19:  $[\alpha]_D = -146.2^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, 0.55). Naměřená NMR spektra odpovídají látce *rac*-19.

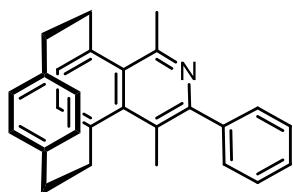


Enantiomerní přebytek (97 % ee) byl stanoven pomocí chirální HPLC (kolona Daicel Chiralpak OD-H, *n*-heptan/*i*-PrOH = 90/10, 1 ml/min,  $\lambda = 254$  nm):  $t_1 = 9.2$  min (major.),  $t_2 = 12.3$  min (minor.).

#### 4.2.2.1. Obecný postup pro řízenou C–H aktivaci/anelaci s deriváty fenypropynu

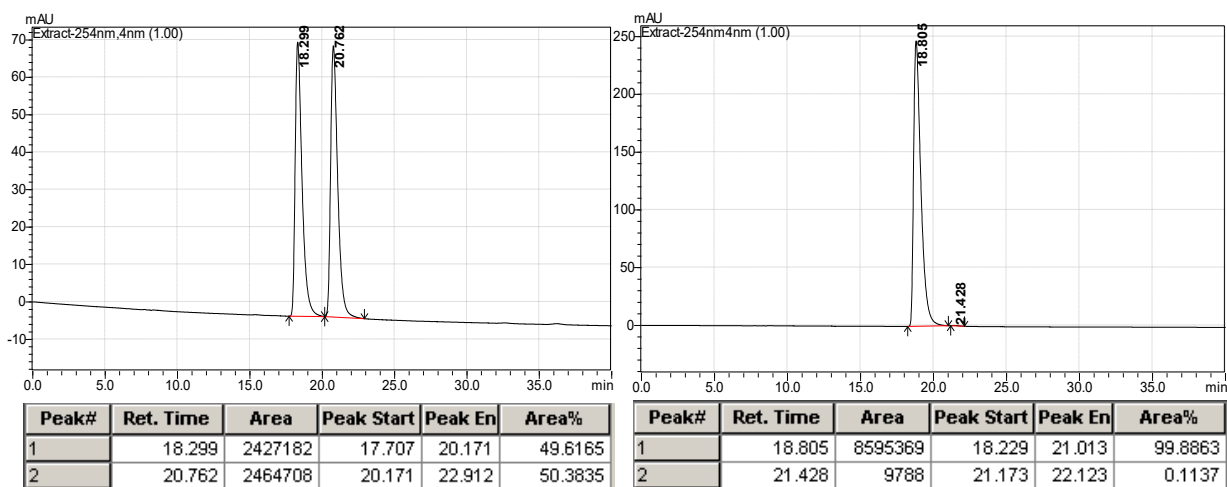
Reakce byly nasazeny pod inertní atmosférou (Ar) v mikrovlnných vialkách. (*S<sub>p</sub>*)/(*R<sub>p</sub>*)-**19** ketoxim (26.5 mg, 0.1 mmol) a NaOAc (4.1 mg, 0.05 mmol) byl přidán do 2 ml 2,2,2-trifluoroethanolu. Po přidání alkynu **20a-e** (0.5 mmol) a [RuCl<sub>2</sub>(*p*-cymen)]<sub>2</sub> (6.2 mg, 0.01 mmol) byla reakční směs míchána 22 hodin při 80 °C. Výtěžek reakce byl stanoven z <sup>1</sup>H NMR spekter za použití vnitřního standardu 1,1,2,2-tetrachlorethanu (10.5 μl, 0.1 mmol). Produkty (*S<sub>p</sub>*)/(*R<sub>p</sub>*)-**21a-e** byly izolované pomocí PTLC nebo flash chromatografie.

##### (–)-(*S<sub>p</sub>*)-1<sup>1,4</sup>-Dimethyl-1<sup>3</sup>-fenyl-1(5,8)-isochinolina-4(1,4)-benzenacyklohexafan



(*S<sub>p</sub>*)-**21a**. Reakce byla nasazena podle obecného postupu pro přípravu anelačních produktů viz kapitola 4.2.2.1. z (*S<sub>p</sub>*)-ketoximu a komerčního 1-fenylprop-1-ynu **20a**. Stanovený NMR výtěžek byl 74 % (>99 % ee). Produkt byl izolován pomocí PTLC (hexan:ethyl-acetát, 4:1) ve formě bílé pevné látky.

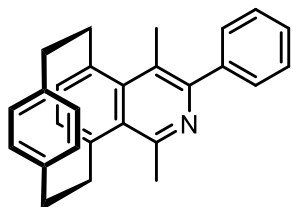
(*S<sub>p</sub>*)-**21a**: [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = - 109.3° (CHCl<sub>3</sub>, 0.58); t.t. 172 °C (DCM/hexan) (bakalářská práce: 188 °C (DCM/hexan/diethylether)); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.76 (dm, *J* = 8.1, 2H), 7.57 – 7.50 (m, 2H), 7.49 – 7.39 (m, 1H), 6.92 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.60 – 6.49 (m, 2H), 5.86 (dd, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 4.10 – 3.95 (m, 2H), 3.29 – 3.06 (m, 4H), 3.03 (s, 3H), 2.89 – 2.75 (m, 2H), 2.60 (s, 3H). Naměřené hodnoty odpovídají látce **rac-21a** připravené během bakalářské práce.





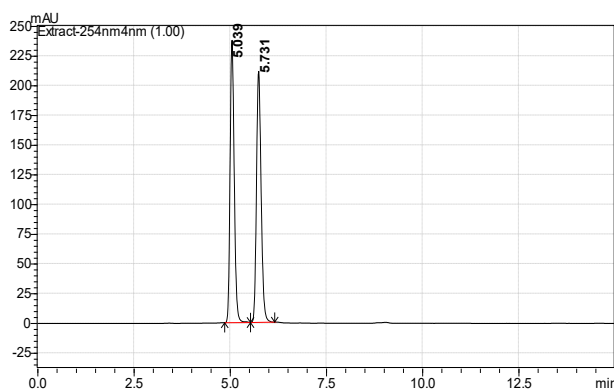
Enantiomerní přebytek (>99 % ee) byl stanoven pomocí chirální HPLC (kolona Daicel Chiralpak IB, *n*-heptan/*i*-PrOH = 99/1, 0.5 ml/min,  $\lambda = 254$  nm):  $t_1 = 18.3$  min (major.),  $t_2 = 20.8$  min (minor.).

**(+)-(R<sub>p</sub>)-1<sup>1,14</sup>-Dimethyl-1<sup>3</sup>-fenyl-1(5,8)-isochinolína-4(1,4)-benzenacyklohexafan**

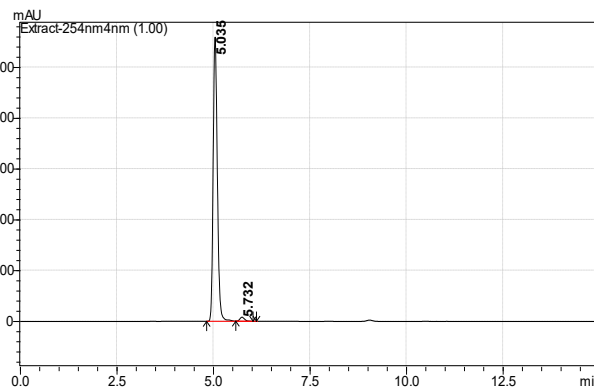


**(R<sub>p</sub>)-21a.** Reakce byla nasazena podle obecného postupu pro přípravu anelačních produktů viz kapitola 4.2.2.1. z (*R<sub>p</sub>*)-ketoximu a komerčního 1-fenylprop-1-ynu **20a**. Stanovený NMR výtěžek byl 69 % (97 % ee). Produkt byl izolován pomocí flash chromatografie (hexan:ethyl-acetát, 4:1) ve formě bílé pevné látky.

**(R<sub>p</sub>)-21a:**  $[\alpha]_D = +92.2^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, 1.1). Naměřená NMR spektra odpovídají látce (*S<sub>p</sub>*)-21a.



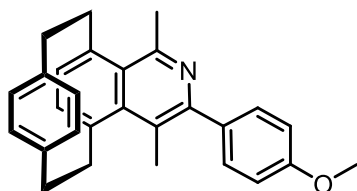
Peak#	Ret. Time	Area	Peak Start	Peak En	Area%
1	5.039	1783706	4.853	5.525	50.1197
2	5.731	1775183	5.525	6.155	49.8803



Peak#	Ret. Time	Area	Peak Start	Peak En	Area%
1	5.035	4247511	4.821	6.112	98.4609
2	5.732	66394	5.579	6.027	1.5391

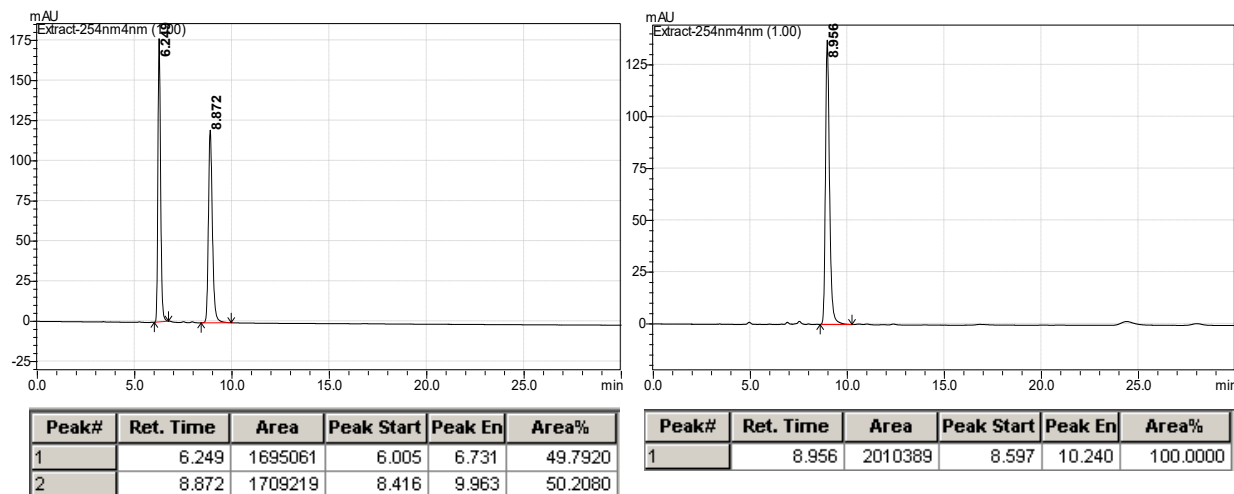
Enantiomerní přebytek (97 % ee) byl stanoven pomocí chirální HPLC (kolona Daicel Chiralpak IA, *n*-heptan/*i*-PrOH = 95/5, 1 ml/min,  $\lambda = 254$  nm):  $t_1 = 5.0$  min (major.),  $t_2 = 5.7$  min (minor.).

**(-)-(S<sub>p</sub>)-1<sup>1,14</sup>-Dimethyl-1<sup>3</sup>-(4-methoxyfenyl)-1(5,8)-isochinolína-4(1,4)-benzena-**



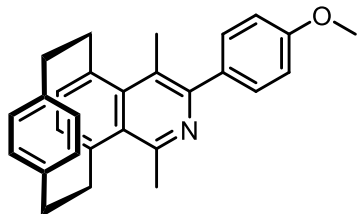
**cyklohexafan (S<sub>p</sub>)-21b.** Reakce byla nasazena podle obecného postupu pro přípravu anelačních produktů viz kapitola 4.2.2.1. z (*S<sub>p</sub>*)-ketoximu a 1-(4'-methoxyfenyl)prop-1-ynu **20b**. Stanovený NMR výtěžek byl 60 % (>99 % ee). Produkt byl izolován pomocí PTLC (hexan:ethyl-acetát, 4:1) a poté dočištěn také pomocí PTLC (hexan:ethyl-acetát, 17:3) ve formě bílé pevné látky.

**(S<sub>p</sub>)-21b:**  $[\alpha]_D = -84.6^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, 0.69); t.t. 219 °C (DCM/hexan) (bakalářské práce: 189 °C (hexan/diethylether)); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.72 (dm,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.05 (dm,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.91 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 6.84 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 6.59 – 6.48 (m, 2H), 5.84 (dd,  $J = 7.8, 1.8$  Hz, 1H), 5.73 (dd,  $J = 7.7, 1.7$  Hz, 1H), 4.08 – 3.94 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.28 – 3.05 (m, 4H), 3.02 (s, 3H), 2.87 – 2.74 (m, 2H), 2.60 (s, 3H). Naměřené NMR spektra odpovídají látce **rac-21b** připravené během bakalářské práce.



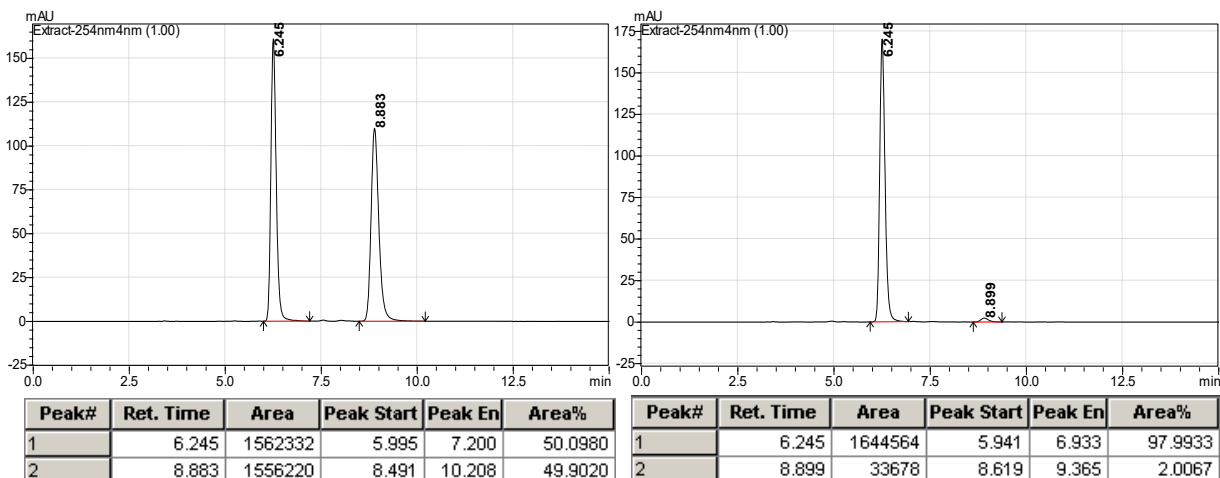
Enantiomerní přebytek (>99 % ee) byl stanoven pomocí chirální HPLC (kolona Daicel Chiralpak IA, *n*-heptan/*i*-PrOH = 95/5, 1 ml/min,  $\lambda = 254$  nm):  $t_1 = 6.2$  min (minor.),  $t_2 = 8.9$  min (major.).

**(+)-(R<sub>p</sub>)-1<sup>1,14</sup>-Dimethyl-1<sup>3</sup>-(4-methoxyfenyl)-1(5,8)-isochinolína-4(1,4)-benzena-**



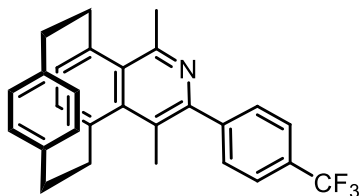
**cyklohexafan (R<sub>p</sub>)-21b.** Reakce byla nasazena podle obecného postupu pro přípravu anelačních produktů viz kapitola 4.2.2.1. z (*R<sub>p</sub>*)-ketoximu a 1-(4'-methoxyfenyl)prop-1-ynu **20b**. Stanovený NMR výtěžek byl 70 % (96 % ee). Produkt byl izolován pomocí flash chromatografie (hexan:ethyl-acetát, 9:1) ve formě bílé pevné látky.

**(R<sub>p</sub>)-21b:**  $[\alpha]_D = +64.1^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, 2.00). Naměřená NMR spektra odpovídají látce **(S<sub>p</sub>)-X**.



Enantiomerní přebytek (96 % ee) byl stanoven pomocí chirální HPLC (kolona Daicel Chiralpak IA, *n*-heptan/*i*-PrOH = 95/5, 1 ml/min,  $\lambda = 254$  nm):  $t_1 = 6.2$  min (major.),  $t_2 = 8.9$  min (minor.).

**(-)-(*S<sub>p</sub>*)-1<sup>1,14</sup>-Dimethyl-1<sup>3</sup>-(4-(trifluoromethyl)fenyl)-1(5,8)-isochinolína-4(1,4)-**

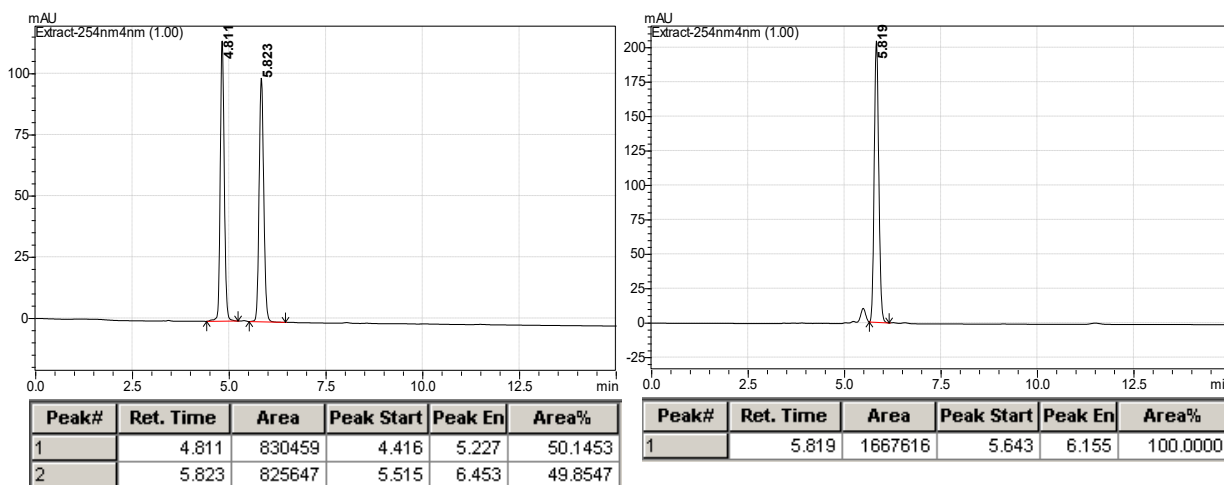


**benzenacyklohexafan (*S<sub>p</sub>*)-21d.** Reakce byla nasazena podle obecného postupu pro přípravu anelačních produktů viz kapitola 4.2.2.1. z (*S<sub>p</sub>*)-ketoximu a 1-(4'-(trifluoromethyl)fenyl)prop-1-ynu **20d**. Stanovený NMR výtěžek byl 58 % (>99 % ee). Produkt byl izolován pomocí

PTLC (hexan:ethyl-acetát, 19:8) ve formě nažloutlých krystalků.

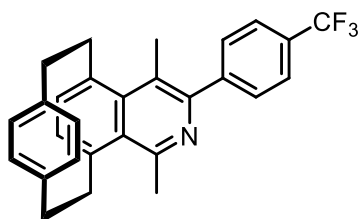
**(*S<sub>p</sub>*)-21d:**  $[\alpha]_D = -99.2^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, 0.66); t.t. 238 °C (DCM/hexan) (bakalářské práce: 208 °C (amorfní)); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.88 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.78 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 6.94 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 6.88 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 6.61 – 6.50 (m, 2H), 5.84 (dd,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H), 5.73 (dd,  $J = 7.7, 1.7$  Hz, 1H), 4.10 – 3.92 (m, 2H), 3.29 – 3.06

(m, 4H), 3.02 (s, 3H), 2.90 – 2.75 (m, 2H), 2.60 (s, 3H). Naměřené NMR spektra odpovídají látce **rac-21d** připravené během bakalářské práce.



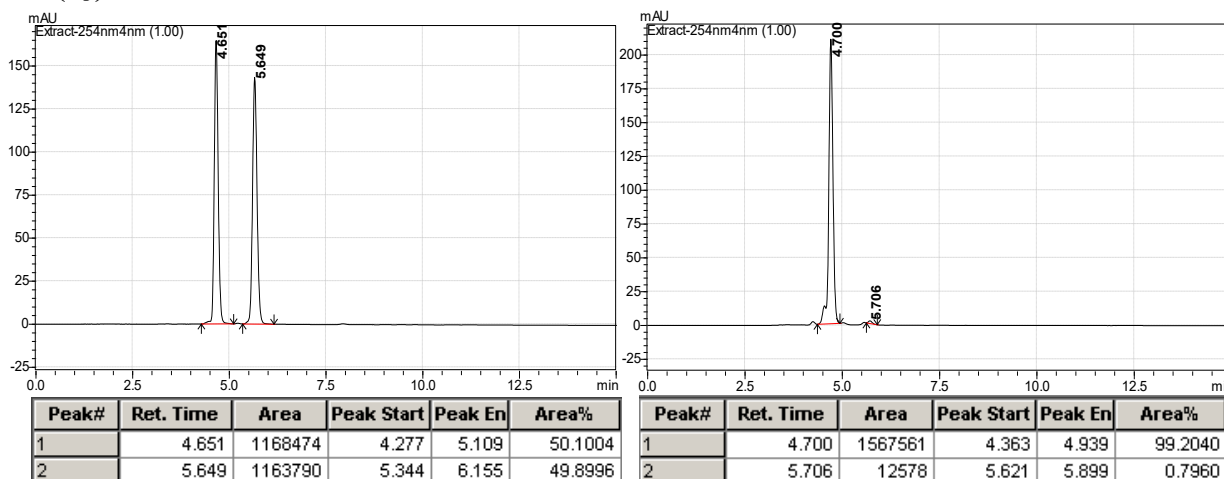
Enantiomerní přebytek (>99 % ee) byl stanoven pomocí chirální HPLC (kolona Daicel Chiralpak IA, *n*-heptan/*i*-PrOH = 95/5, 1 ml/min,  $\lambda = 254$  nm):  $t_1 = 4.8$  min (minor.),  $t_2 = 5.8$  min (major.).

**(+)-(R<sub>p</sub>)-1<sup>1</sup>,1<sup>4</sup>-Dimethyl-1<sup>3</sup>-(4-(trifluoromethyl)fenyl)-1(5,8)-isochinolina-4(1,4)-**



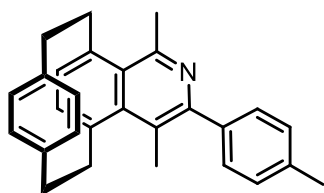
**benzenacyklohexafan (R<sub>p</sub>)-21d.** Reakce byla nasazena podle obecného postupu pro přípravu anelačních produktů viz kapitola 4.2.2.1. z (*R<sub>p</sub>*)-ketoximu a 1-(4'-(trifluoromethyl)fenyl)prop-1-ynu **20d**. Stanovený NMR výtěžek byl 12 % (97 % ee). Produkt byl izolován pomocí flash chromatografie (hexan:ethyl-acetát, 9:1) ve formě nažloutlé pevné látky.

**(R<sub>p</sub>)-21d:**  $[\alpha]_D = + 82.0^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, 1.38). Naměřená NMR spektra odpovídají látce **(S<sub>p</sub>)-21d.**



Enantiomerní přebytek (97 % ee) byl stanoven na základě enantiomerního přebytku výchozí látky (kolona Daicel Chiralpak IA, *n*-heptan/*i*-PrOH = 95/5, 1 ml/min,  $\lambda$  = 254 nm):  $t_1$  = 4.7 min (major.),  $t_2$  = 5.6 min (minor.).

**(-)-(*S<sub>p</sub>*)-1<sup>1,4</sup>-Dimethyl-1<sup>3</sup>-(4-methylfenyl)-1(5,8)-isochinolína-4(1,4)-benzena-**

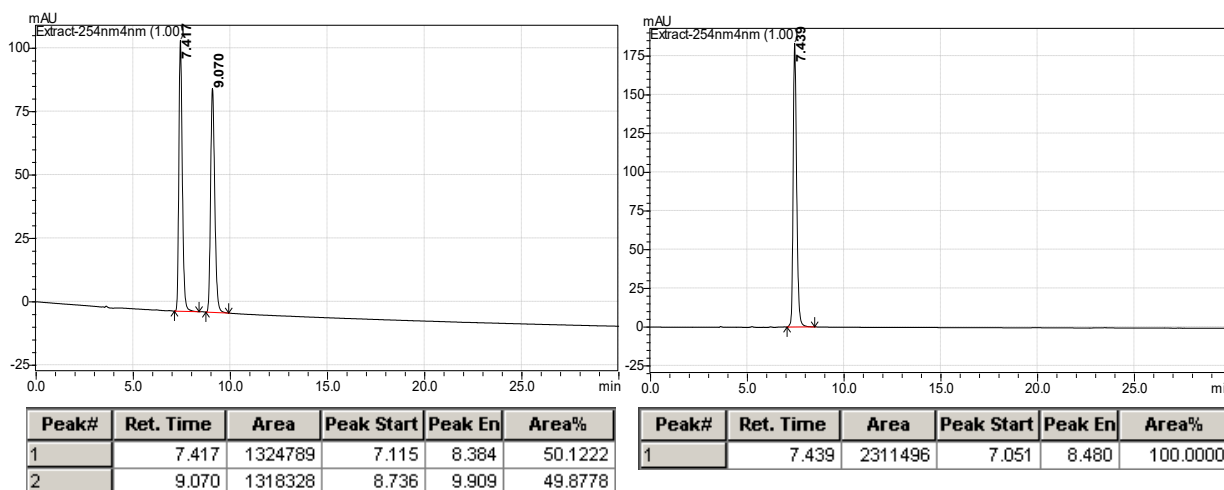


**cyklohexafan (*S<sub>p</sub>*)-21c.** Reakce byla nasazena podle obecného postupu pro přípravu anelačních produktů viz kapitola 4.2.2.1. z (*S<sub>p</sub>*)-ketoximu a 1-(4'-methylfenyl)prop-1-ynu **20c**. Stanovený NMR výtěžek byl 78 % (>99 % ee).

Produkt byl izolován pomocí PTLC (hexan:ethyl-acetát, 17:3) ve formě bílé pevné látky.

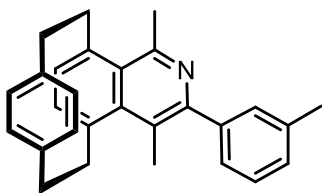
**(*S<sub>p</sub>*)-21c:**  $[\alpha]_D = -82.2^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, 0.37); t.t. 178 °C (DCM/hexan) (bakalářské práce: 168 °C ((DCM/diethylether)); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.65 (dm,  $J$  = 8.1, 2H), 7.33 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 6.91 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 6.85 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 6.59 – 6.49 (m, 2H), 5.85 (dd,  $J$  = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 5.73 (dd,  $J$  = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 4.09 – 3.94 (m, 2H), 3.30 – 3.05 (m, 4H), 3.03 (s, 3H), 2.93 – 2.76 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).

Naměřené NMR spektra odpovídají látce **rac-21c** připravené během bakalářské práce.



Enantiomerní přebytek (>99 % ee) byl stanoven pomocí chirální HPLC (kolona Daicel Chiralpak IC, *n*-heptan/*i*-PrOH = 95/5, 1 ml/min,  $\lambda$  = 254 nm):  $t_1$  = 7.4 min (major.),  $t_2$  = 9.1 min (minor.).

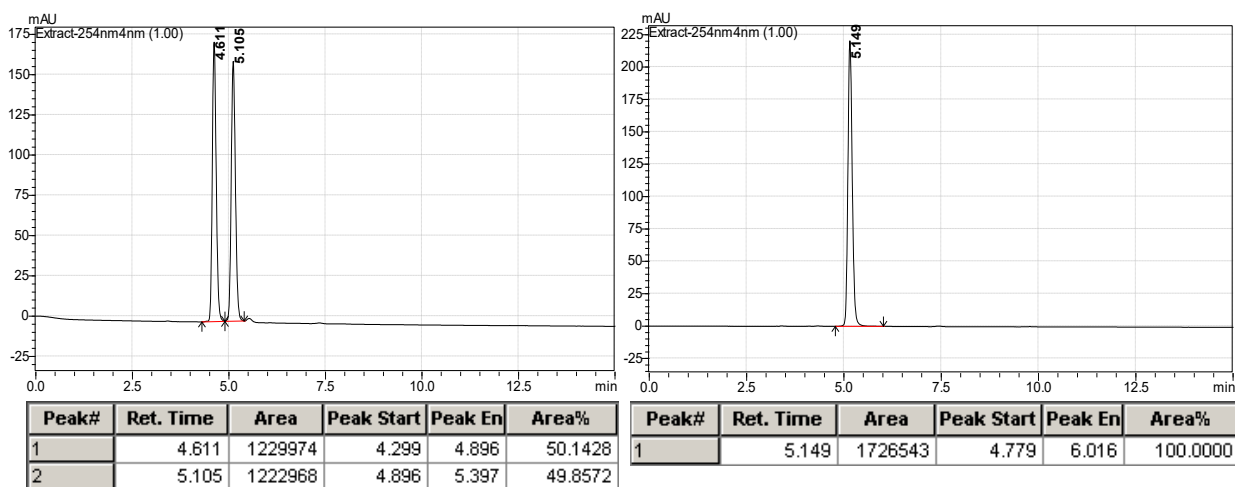
(-)-(*S<sub>p</sub>*)-1<sup>1</sup>,1<sup>4</sup>-Dimethyl-1<sup>3</sup>-(3-methylfenyl)-1(5,8)-isochinolina-4(1,4)-benzena-



cyklohexafan (*S<sub>p</sub>*)-**21e**. Reakce byla nasazena podle obecného postupu pro přípravu anelačních produktů viz kapitola 4.2.2.1. z (*S<sub>p</sub>*)-ketoximu a 1-(3'-methylfenyl)prop-1-yn **20e**. Stanovený NMR výtěžek byl 68 % (>99 % ee).

Produkt byl izolován pomocí flash chromatografie (hexan:ethyl-acetát, 9:1) ve formě bezbarvých krystalků.

(*S<sub>p</sub>*)-**21e**:  $[\alpha]_D = -124.1^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, 0.71); t.t. 151 °C (DCM/hexan) (bakalářské práce: 156 °C ((amorfní)); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.58 (bs, 1H), 7.52 (bd,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.40 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.24 (bd,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 6.91 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 6.85 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 6.59 – 6.49 (m, 2H), 5.87 (dd,  $J = 7.7, 1.7$  Hz, 1H), 5.74 (dd,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H), 4.10 – 3.94 (m, 2H), 3.29 – 3.03 (m, 4H), 3.02 (s, 3H), 2.89 – 2.76 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.49 (s, 3H). Naměřené NMR spektra odpovídají látce **rac-21e** připravené během bakalářské práce.

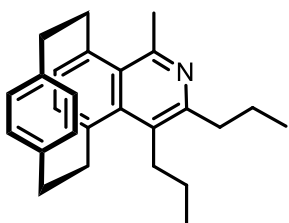


Enantiomerní přebytek (>99 % ee) byl stanoven pomocí chirální HPLC (kolona Daicel Chiralpak IA, *n*-heptan/*i*-PrOH = 95/5, 1 ml/min,  $\lambda = 254$  nm):  $t_1 = 4.6$  min (minor.),  $t_2 = 5.1$  min (major.).

#### 4.2.2.2. Obecný postup pro řízenou C–H aktivaci/anelaci s bis(fenyl)/bis(alkyl) alkyny

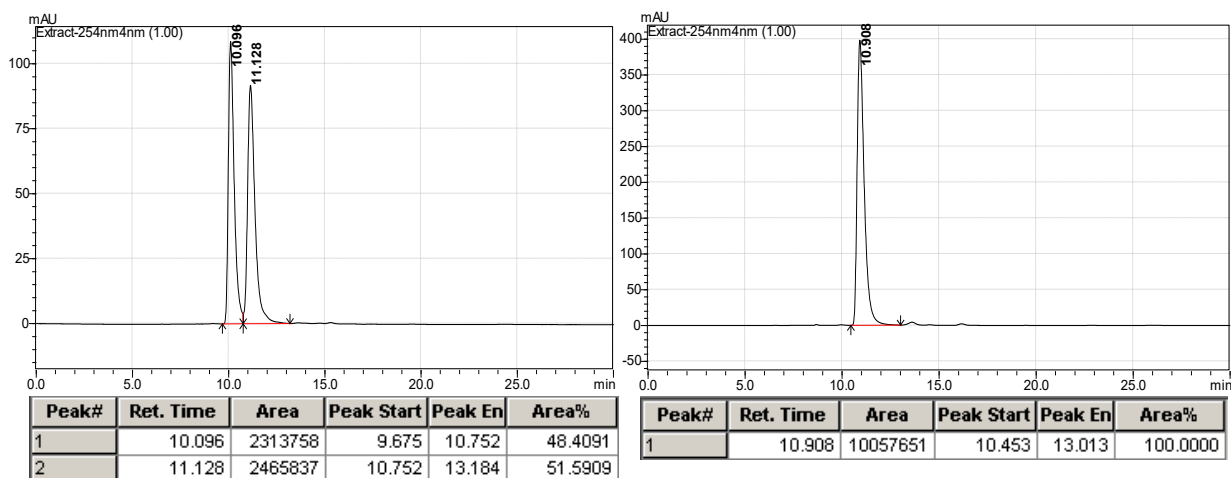
Reakce byly nasazeny podle postupu v kapitole 4.2.1.2 z (*S<sub>p</sub>*)/(*R<sub>p</sub>*)-**19** ketoximu. Výtěžek reakce byl stanoven z <sup>1</sup>H NMR spekter za použití vnitřního standardu dibenzyletheru (0.1 mmol, 19 μl) a produkty (*S<sub>p</sub>*)/(*R<sub>p</sub>*)-**21g-i** byly izolovány pomocí flash chromatografie.

##### (–)-(*S<sub>p</sub>*)-1<sup>1</sup>-Methyl-1<sup>3</sup>,1<sup>4</sup>-dipropyl-1(5,8)-isochinolina-4(1,4)-benzenacyklohexafan



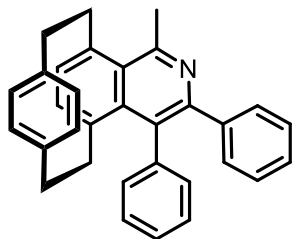
(*S<sub>p</sub>*)-**21g**. Reakce byla nasazena v MeOH (MS4Å) podle obecného postupu pro přípravu anelačních produktů viz kapitola 4.2.1.2 z (*S<sub>p</sub>*)-ketoximu a komerčního okt-4-ynu **20g**. Stanovený NMR výtěžek byl 52 % (>99 % ee). Produkt byl izolován pomocí flash chromatografie (hexan:ethyl-acetát, 85:15) ve formě hnědého oleje.

(*S<sub>p</sub>*)-**21g**: [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = - 96.7° (CHCl<sub>3</sub>, 1.07). Naměřená NMR spektra odpovídají látce **rac-21g**.



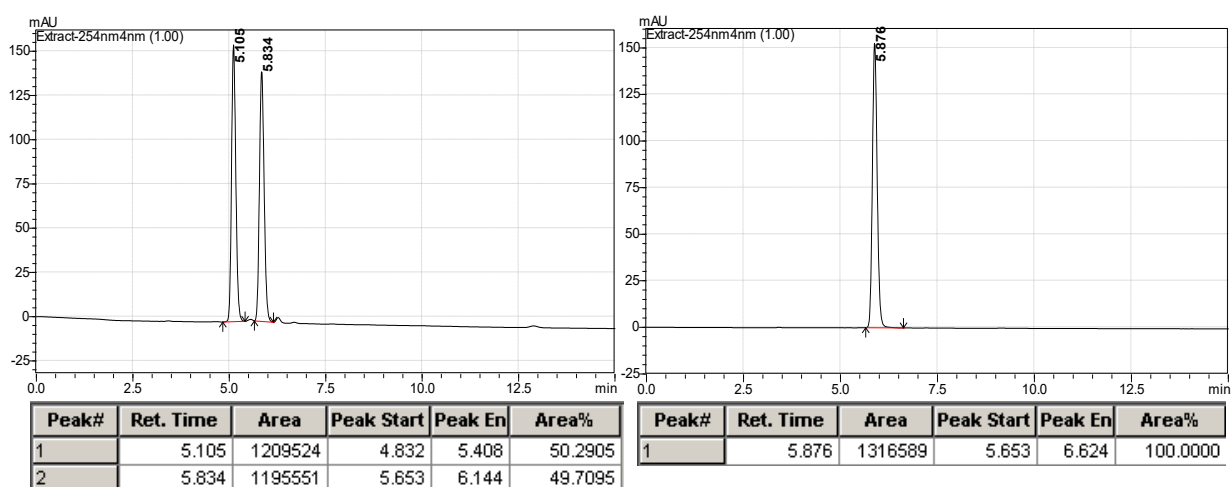
Enantiomerní přebytek (>99 % ee) byl stanoven pomocí chirální HPLC (kolona Daicel Chiralpak IA, *n*-heptan/*i*-PrOH = 99/1, 0.5 ml/min,  $\lambda$  = 254 nm):  $t_1$  = 10.1 min (minor.),  $t_2$  = 11.1 min (major.).

**(-)-(*S<sub>p</sub>*)-1<sup>3</sup>,1<sup>4</sup>-difenyl-1(5,8)-isochinolina-4(1,4)-benzenacyklohexafan**



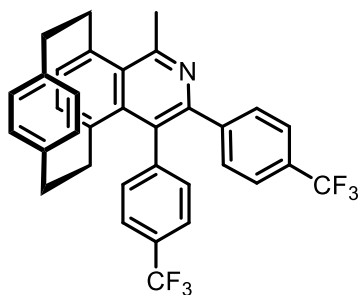
**(*S<sub>p</sub>*)-21h.** Reakce byla nasazena v MeOH (HPLC) z (*S<sub>p</sub>*)-ketoximu a komerčního difenylacetylenu **20h**, který byl přidán před rozpouštědlem. Zbytek postupu se řídí kapitolou 4.2.1.2. Stanovený NMR výtěžek byl 51 % (>99 % ee). Produkt (***S<sub>p</sub>***)-**21h** byl izolován pomocí flash chromatografie (hexan:ethyl-acetát, 4:1) ve formě nažloutlé pevné látky.

**(*S<sub>p</sub>*)-21h:**  $[\alpha]_D = -71.4^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, 0.95). Naměřená NMR spektra odpovídají látce **rac-21h**.



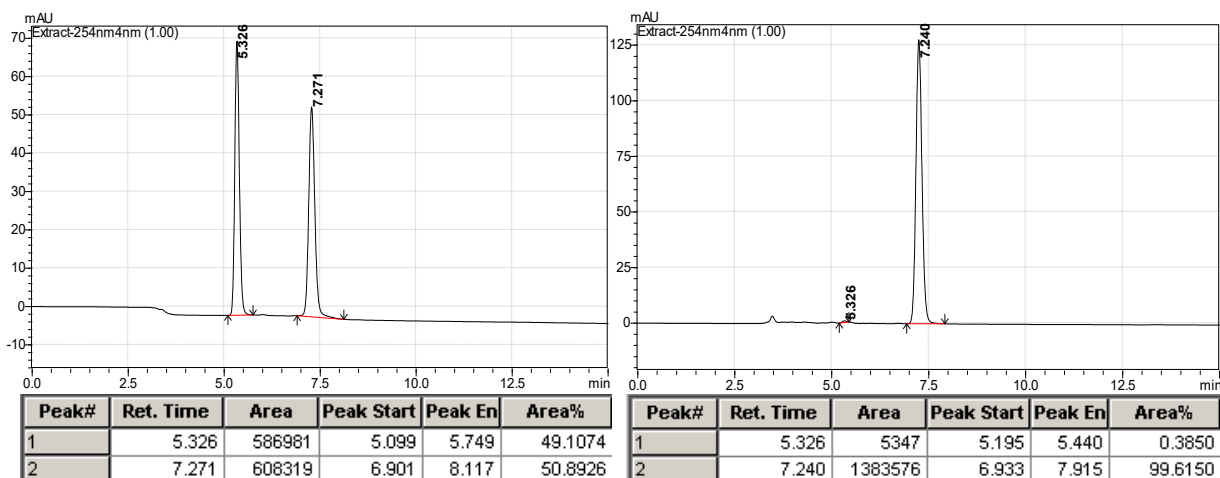
Enantiomerní přebytek (>99 % ee) byl stanoven pomocí chirální HPLC (kolona Daicel Chiralpak IA, *n*-heptan/*i*-PrOH = 95/5, 1 ml/min,  $\lambda = 254$  nm):  $t_1 = 5.1$  min (minor.),  $t_2 = 5.8$  min (major.).

**(-)-(*S<sub>p</sub>*)-1<sup>3</sup>,1<sup>4</sup>-bis(4-(trifluoromethyl)fenyl)-1(5,8)-isochinolina-4(1,4)-benzenacyklohexafan (*S<sub>p</sub>*)-21j.** Reakce byla nasazena v MeOH (HPLC) z (*S<sub>p</sub>*)-ketoximu a bis(4-(trifluoromethyl)fenyl)-acetylenu **20j**, který byl přidán před rozpouštědlem. Zbytek postupu se řídí kapitolou 4.2.1.2. Stanovený NMR výtěžek byl 19 % (>99 % ee). Produkt byl izolován pomocí flash chromatografie (hexan:ethyl-acetát, 9:1) ve formě bílého prášku.



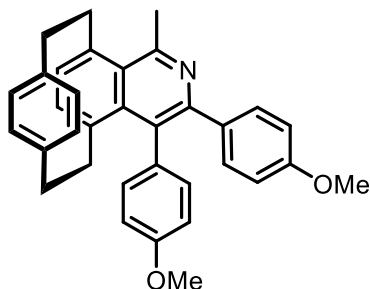


**(S<sub>p</sub>)-21j**:  $[\alpha]_D = -41.1^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, 2.00). Naměřená NMR spektra odpovídají látce **rac-21j**.



Enantiomerní přebytek (>99 % ee) byl stanoven pomocí chirální HPLC (kolona Daicel Chiralpak IA, *n*-heptan/*i*-PrOH = 95/5, 1 ml/min,  $\lambda = 254$  nm):  $t_1 = 5.3$  min (minor.),  $t_2 = 7.2$  min (major.).

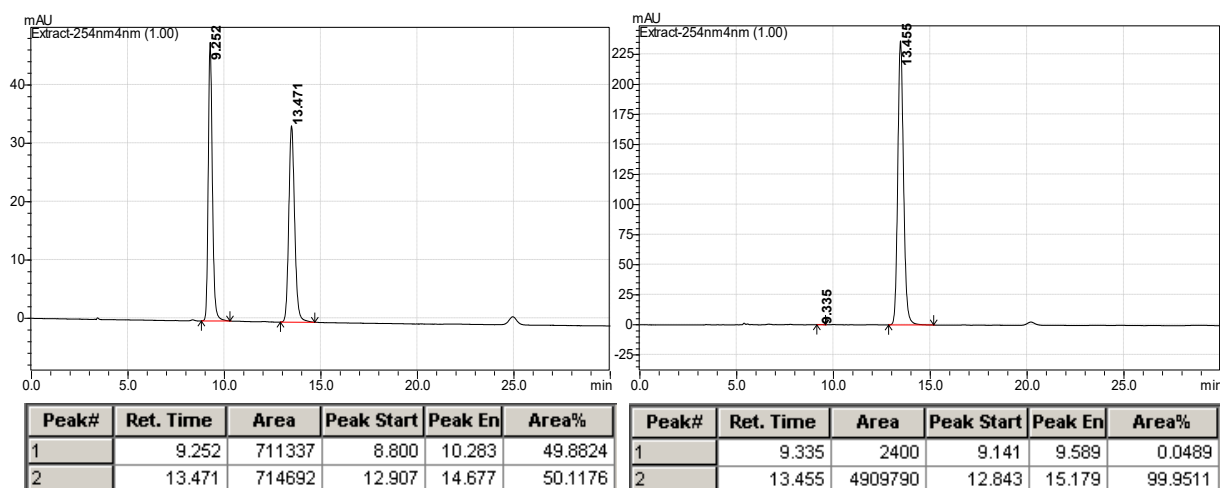
**(-)-(S<sub>p</sub>)-1<sup>3</sup>,1<sup>4</sup>-bis(4-methoxyfenyl)-1(5,8)-isochinolina-4(1,4)-benzena-**



**cyklohexan (S<sub>p</sub>)-21i**. Reakce byla nasazena v MeOH (HPLC) z (S<sub>p</sub>)-ketoximu a bis(4-methoxyfenyl)acetylenu **20i**, který byl přidán před rozpouštědlem. Zbytek postupu se řídí kapitolou 4.2.1.2. Stanovený NMR výtěžek byl 46 % (>99 % ee). Produkt byl izolován pomocí flash chromatografie (hexan:ethyl-acetát, 4:1) ve formě

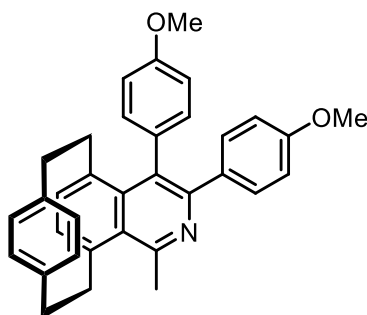
žlutého oleje.

**(S<sub>p</sub>)-21i**:  $[\alpha]_D = -62.6^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, 1.05). Naměřená NMR spektra odpovídají látce **rac-21i**.



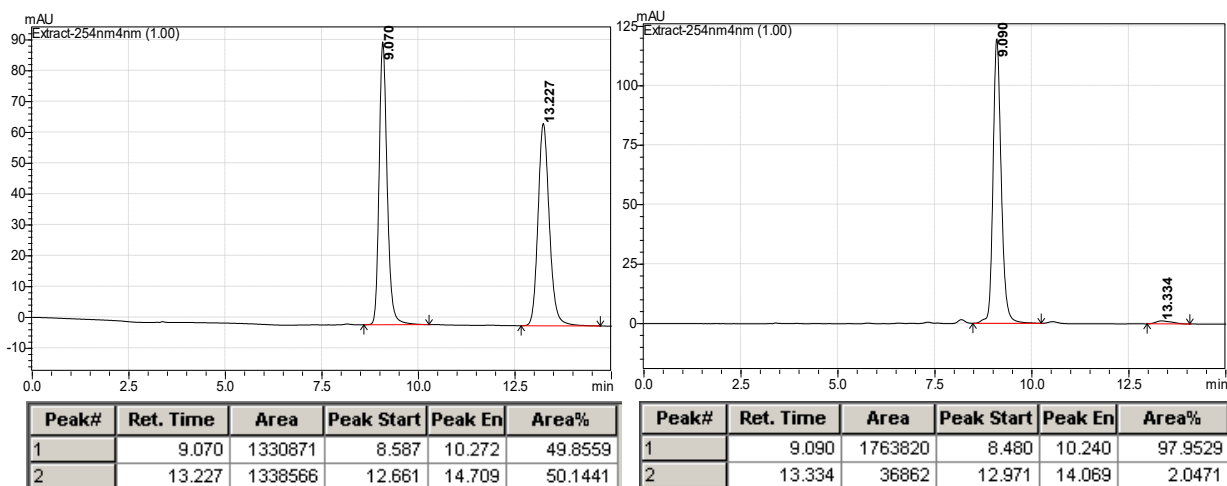
Enantiomerní přebytek (>99 % ee) byl stanoven pomocí chirální HPLC (kolona Daicel Chiralpak IA, *n*-heptan/*i*-PrOH = 95/5, 1 ml/min,  $\lambda = 254$  nm):  $t_1 = 9.3$  min (minor.),  $t_2 = 13.5$  min (major.).

**(+)-(R<sub>p</sub>)-1<sup>1</sup>-Methyl-1<sup>3</sup>,1<sup>4</sup>-bis(4-methoxyfenyl)-1(5,8)-isochinolína-4(1,4)-benzena-**



**cyklohexafan (R<sub>p</sub>)-21i.** Reakce byla nasazena v MeOH (HPLC) z (R<sub>p</sub>)-ketoximu a bis(4-methoxyfenyl)acetylenu **20i**, který byl přidán před rozpouštědlem. Zbytek postupu se řídí kapitolou 4.2.1.2. Stanovený NMR výtěžek byl 31 % (96 % ee). Produkt byl izolován pomocí flash chromatografie (hexan:ethyl-acetát, 4:1) ve formě žlutého oleje.

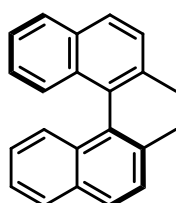
**(R<sub>p</sub>)-21i:**  $[\alpha]_D = +95^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, 0.98). Naměřená NMR spektra odpovídají látce **(S<sub>p</sub>)-21i**.



Enantiomerní přebytek (96 % ee) byl změřen pomocí chirální HPLC (kolona Daicel Chiralpak IA, *n*-heptan/*i*-PrOH = 95/5, 1 ml/min,  $\lambda = 254$  nm):  $t_1 = 9.1$  min (major.),  $t_2 = 13.2$  min (minor.).

#### 4.2.2.3. Příprava chirálního ligandu

**(S<sub>a</sub>)-2,2'-Dimethyl-1,1'-binaftyl (S<sub>a</sub>)-23a.** Látka **(S<sub>a</sub>)-23a** byla připravena podle

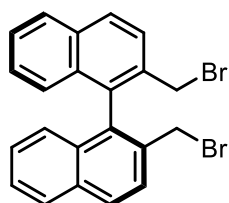


modifikovaného postupu z literatury.<sup>79</sup> Reakce byla prováděna ve vysušených tlakových vialkách pod inertní atmosférou (Ar). K roztoku triflátu **(S<sub>a</sub>)-22a** (3 g, 5.5 mmol) v deoxygenovaném a suchém Et<sub>2</sub>O (20 ml) byl postupně přidán NiBr<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (670 mg, 0.9 mmol) a MeMgBr (3M v Et<sub>2</sub>O, 10 ml, 30 mmol) při 0 °C (led, voda). Následně byla reakční

směs ponechána míchat při 40 °C přes noc. Po zastavení reakce přidáním nasyceného roztoku NH<sub>4</sub>Cl (50 ml) při 0 °C byla vodná fáze vytřepána Et<sub>2</sub>O (3 x 100 ml). Spojené organické fáze byly vytřepány nasyceným roztokem NaCl (100 ml) a vysušeny přes sloupec Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku a produkt **(S<sub>a</sub>)-23a** byl izolován jako nažloutlý olej (1.2 g, 80 %) pomocí flash chromatografie (hexan:DCM, 95:5).

**(S<sub>a</sub>)-23a**: t.t. 77 °C (DCM/ethanol) (lit. 74 °C (cyklohexan))<sup>80</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.97 – 7.91 (m, 4H), 7.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (ddd, *J* = 8.1, 6.7, 1.2 Hz, 2H), 7.26 (ddd, *J* = 8.2, 6.7, 1.3 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 0.9 Hz, 2H), 2.10 (s, 6H). Naměřené hodnoty odpovídají hodnotám z literatury.<sup>79</sup>

**(S<sub>a</sub>)-2,2'-Bis(bromomethyl)-1,1'-binaftyl (S<sub>a</sub>)-24a**. Látka **(S<sub>a</sub>)-24a** byla připravena



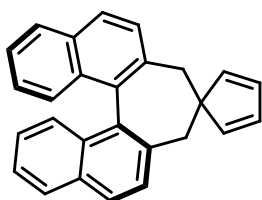
podle modifikovaného postupu z literatury.<sup>79</sup> Reakce byla prováděna

pod inertní atmosférou (Ar). Reakční směs dimethylbinaftylu **(S<sub>a</sub>)-23a** (1.8 g, 6.4 mmol), NBS (2.3 g, 13 mmol) a AIBN (105 mg, 0.6 mmol) v suchém benzenu (30 ml) byla refluxována 3 hodiny. Po

zchlazení na laboratorní teplotu byla reakční směs naředěna EtOAc (20 ml) a vytřepána vodou (3 x 100 ml). Organická fáze byla vysušena pomocí Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a rozpouštědlo bylo odpařeno na vakuové rotační odparce. Produkt **(S<sub>a</sub>)-24a** byl izolován ve formě bílé pevné látky (1.4 g, 50 %) po separaci flash chromatografií (cyklohexan:DCM, 98:2).

**(S<sub>a</sub>)-24a**: t.t. 190 °C (DCM/hexan) (lit. 185-187 °C (CHCl<sub>3</sub>/hexan))<sup>81</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.96 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.52 (ddd, *J* = 8.2, 6.8, 1.2 Hz, 2H), 7.35 – 7.25 (m, 2H), 7.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.29 (s, 4H). Naměřené hodnoty odpovídají hodnotám z literatury.<sup>79</sup>

**(S<sub>a</sub>)-3,5-Dihydrospiro[cyklohepta[2,1-a:3,4-a']dinaftalen-4,1'-cyklopentan]-2',4'-**



**dien (S<sub>a</sub>)-25a**. Látka **(S<sub>a</sub>)-25a** byla připravena podle modifikovaného postupu z literatury.<sup>82</sup> Reakce byla prováděna

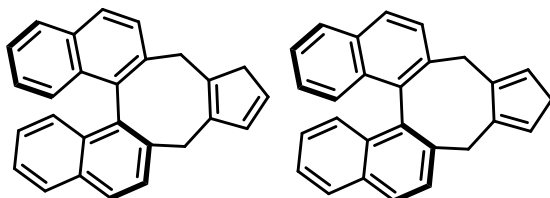
v suché tlakové vialce pod inertní atmosférou (Ar). K roztoku dibromomethylbinaftylu **(S<sub>a</sub>)-24a** (0.2 g, 0.45 mmol) v suchém

dioxanu (10 ml) byl přidán NaH (60% v oleji, 27 mg, 0.68 mmol) a přikapán roztok CpNa (2.4M v THF, 0.23 ml, 0.55 mmol) při laboratorní teplotě. Reakce byla ponechána míchat 20 hodin při 70 °C a poté byla zastavena pomalým přikapáváním vody (5 ml). Reakční směs byla vytřepána do EtOAc (4 x 50 ml) a vysušena přes sloupec NaSO<sub>4</sub>. Po odpaření

rozpuštědla na vakuové odparce byla látka **(S<sub>a</sub>)-25a** (bílá pěna) a nedělitelná směs **(S<sub>a</sub>)-26a-1/2** (nažloutlý olej) rozdělena flash chromatografií na reverzní fázi (silikagel-C18, aceton:voda, 8:2) v celkovém výtěžku 64 % a poměru 3.5:1.

**(S<sub>a</sub>)-25a**: t.t. 173 °C (DCM/hexan); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 7.81 – 7.71 (m, 4H), 7.59 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.22 (ddd, *J* = 8.1, 6.8, 1.2 Hz, 2H), 7.01 (ddd, *J* = 8.3, 6.8, 1.3 Hz, 2H), 6.29 – 6.22 (m, 2H), 6.21 – 6.17 (m, 2H), 2.85 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H), 2.07 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H). Naměřené hodnoty odpovídají hodnotám z literatury.<sup>82</sup>

**(S<sub>a</sub>)-4,17-Dihydro-1H-cyklopenta[6,7]cyklookta[2,1-a:3,4-a']dinaftalen (S<sub>a</sub>)-26a-2 a**

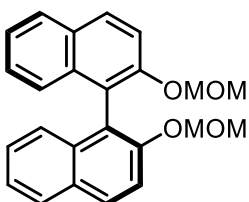


**(S<sub>a</sub>)-4,17-dihydro-2H-cyklopenta[6,7]cyklookta[2,1-a:3,4-a']dinaftalen (S<sub>a</sub>)-26a-1.** Látky **(S<sub>a</sub>)-26a-1**

a **(S<sub>a</sub>)-26a-2** byly připraveny podle modifikovaného postupu z literatury.<sup>67</sup> Reakce byla prováděna ve vysušených mikrovlnných vialkách pod inertní atmosférou (Ar). Do vialky byl postupně přidán K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (96 mg, 0.7 mmol), výchozí látka **(S<sub>a</sub>)-25a** (240 mg, 0.7 mmol) a suchý dichlorbenzen (12 ml) při rt. Reakční směs byla probublána argonem (5 minut) a následně zahřívána na 250 °C za působení mikrovlnného záření. Dichlorbenzen byl z reakční směsi odpařen za sníženého tlaku vakuovou pumpou a nerozdělitelná směs izomerů **(S<sub>a</sub>)-26a-1** a **(S<sub>a</sub>)-26a-2** byla izolována ve formě nažloutlé pěny (158 mg, 66 %, v poměru 1:3) pomocí flash chromatografie na reverzní fázi (silikagel-C18, aceton:voda, 8:2).

**(S<sub>a</sub>)-26a-1/2**: t.t. 98 °C (amorfní, směs 1:3); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 7.84 – 7.78 (m, 5.25H), 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.37 – 7.29 (m, 3.3H), 7.18 – 7.12 (m, 5.39H), 6.28 (dd, *J* = 5.3, 1.5 Hz, 0.32H), 6.10 (d, *J* = 5.2 Hz, 0.33H), 6.04 – 5.99 (m, 2H), 3.57 (d, *J* = 14.1 Hz, 2H), 3.43 (d, *J* = 14.6 Hz, 0.32H), 3.37 (d, *J* = 14.8 Hz, 0.32H), 3.20 – 3.07 (m, 2.65H), 2.97 – 2.91 (m, 0.63H), 2.77 – 2.70 (m, 2H). Naměřené hodnoty odpovídají hodnotám z literatury.<sup>67</sup>

**(S<sub>a</sub>)-2,2'-Bis(methoxymethoxy)-1,1'-binaftalen (S<sub>a</sub>)-28.** Látka **(S<sub>a</sub>)-28** byla připravena

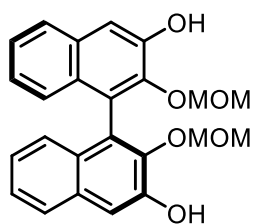


podle modifikovaného postupu z literatury.<sup>83</sup> Reakce byla prováděna ve vysušených baňkách pod inertní atmosférou (Ar). K suspenzi NaH (60% v oleji, 2.5 g, 62 mmol) v 60 ml suchého THF byl pomalu přikapán roztok binolu **(S<sub>a</sub>)-27** (8 g, 28 mmol) ve

30 ml suchého THF při 0 °C (led, voda). Reakční směs byla míchána při rt 20 minut a po opětovném zchlazení na 0 °C k ní byl přikapán MOMCl (4.7 ml, 62 mmol). Po 2 hodinách míchání při laboratorní teplotě, byla reakce zastavena přidáním nasyceného roztoku NH<sub>4</sub>Cl (30 ml) a THF bylo odpařeno na vakuové odparce. Vodná fáze byla vytřepána DCM (3 x 50 ml), spojené organické fáze byly vytřepány nasyceným roztokem NaCl (50 ml) a vysušeny přes sloupec MgSO<sub>4</sub>. Rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku a produkt **(S<sub>a</sub>)-28** byl izolován ve formě bílé pevné látky (8.5 g, 81 %) pomocí kolonové chromatografie (hexan:EtOAc, 10:1).

**(S<sub>a</sub>)-28**: t.t. 99 °C (DCM/hexan) (lit. 104-105 °C (MeOH))<sup>84</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.00 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.92 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.39 (ddd, *J* = 8.1, 6.2, 1.8 Hz, 2H), 7.30 – 7.22 (m, 4H), 5.14 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 5.03 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.20 (s, 6H). Naměřené hodnoty odpovídají hodnotám z literatury.<sup>85</sup>

**(S<sub>a</sub>)-2,2'-Bis(methoxymethoxy)-[1,1'-binaftalen]-3,3'-diol (S<sub>a</sub>)-29**. Látka **(S<sub>a</sub>)-29** byla

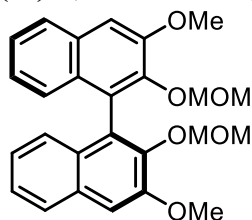


připravena podle modifikovaného postupu z literatury.<sup>79</sup> Reakce byla prováděna ve vysušených baňkách pod inertní atmosférou (Ar). K roztoku chráněného binolu **(S<sub>a</sub>)-28** (6.4 g, 17 mmol) v suchém THF (80 ml) byl přikapán roztok *n*-BuLi (1.6M v hexanu, 28 ml, 45 mmol) při -78 °C (aceton/suchý led). Reakční směs byla

míchána 1 h při 0 °C, poté byla opětovně zchlazena na -78 °C a následně k ní byl přidán B(OMe)<sub>3</sub> (5.8 ml, 52 mmol). Reakční směs byla míchána přes noc za rt a následně z ní bylo THF odpařeno za sníženého tlaku. K nažloutlému oleji byl poté přidán CHCl<sub>3</sub> (100 ml) a H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30% vodný roztok, 11 ml, 108 mmol) při 0 °C. Reakce byla refluxována 5 h, míchána za rt přes noc a poté zastavena přidáním ledového roztoku Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>. Vodná fáze byla vytřepána EtOAc (3 x 50 ml) a DCM (1 x 50 ml). Organické fáze byly spojeny, vytřepány nasyceným roztokem NaCl (1 x 50 ml) a vysušeny pomocí MgSO<sub>4</sub>. Produkt **(S<sub>a</sub>)-29** (5.9 g, 86 %) byl izolován pomocí flash chromatografie (hexan:EtOAc, 2:1) ve formě nažloutlé pevné látky.

**(S<sub>a</sub>)-29**: t.t. 116 °C (DCM/hexan) (lit. 120 °C)<sup>79</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.77 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.51 (s, 2H), 7.43 (s, 2H), 7.37 (ddd, *J* = 8.2, 6.6, 1.3 Hz, 2H), 7.12 (ddd, *J* = 8.0, 6.7, 1.3 Hz, 2H), 7.05 (dm, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.72 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.64 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.38 (s, 6H). Naměřené hodnoty odpovídají hodnotám z literatury.<sup>79</sup>

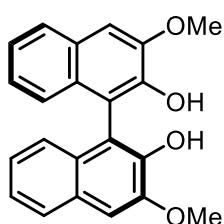
**(S<sub>a</sub>)-3,3'-Dimethoxy-2,2'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-binaftalen (S<sub>a</sub>)-30.** Látka **(S<sub>a</sub>)-30**



byla připravena podle modifikovaného postupu z literatury.<sup>79</sup> Reakční směs alkoholu **(S<sub>a</sub>)-29** (5.9 g, 15 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6 g, 43 mmol) a MeI (3.6 ml, 58 mmol) v acetonu (100 ml, sušen s K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) byla refluxována 3 hodiny a míchána za rt přes víkend. Reakce byla zastavena přikapáváním do vody (50 ml), která byla následně vytřepána EtOAc (3 x 100 ml) a DCM (1 x 100 ml). Spojené organické fáze byly sušeny vytřepáním s nasyceným roztokem NaCl (100 ml) a filtrací přes sloupec MgSO<sub>4</sub>. Rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Produkt nebyl izolován a odpařená reakční směs byla rovnou použita v dalším kroku.

**(S<sub>a</sub>)-30:** t.t. 122 °C (DCM/hexan) (lit. 129 °C)<sup>79</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.76 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.36 (ddd, *J* = 8.1, 6.4, 1.7 Hz, 2H), 7.30 (s, 2H), 7.21 – 7.07 (m, 4H), 4.97 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.83 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.03 (s, 6H), 2.59 (s, 6H). Naměřené hodnoty odpovídají hodnotám z literatury.<sup>79</sup>

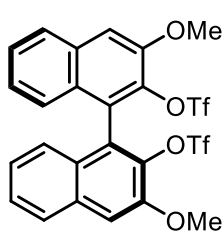
**(S<sub>a</sub>)-3,3'-Dimethoxy-[1,1'-binaftalen]-2,2'-diol (S<sub>a</sub>)-31.** Látka **(S<sub>a</sub>)-31** byla připravena



podle modifikovaného postupu z literatury.<sup>79</sup> Reakce byla prováděna pod inertní atmosférou (Ar). K roztoku výchozí látky **(S<sub>a</sub>)-30** (~15 mmol) v suchém dioxanu byla přidána bezvodá HCl (4M v CPME, 27 ml, 108 mmol) a reakční směs byla míchána za rt 3 hodiny. Poté byla reakce naředěna vodou (50 ml) a vytřepána do EtOAc (3 x 100 ml) a DCM (1 x 100 ml). Spojené organické fáze byly vytřepány nasyceným roztokem Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 x 100 ml) a vysušeny pomocí MgSO<sub>4</sub>. Rozpouštědlo bylo odpařeno pomocí vakuové rotační odparky a reakční směs byla rovnou použita do další reakce bez separace.

**(S<sub>a</sub>)-31:** t.t. 226 °C (DCM/hexan) (lit. 242 °C)<sup>79</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.78 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.32 (ddd, *J* = 8.1, 4.8, 3.3 Hz, 2H), 7.28 (s, 2H), 7.18 – 7.12 (m, 4H), 6.00 (bs, 2H), 4.05 (s, 6H). Naměřené hodnoty odpovídají hodnotám z literatury.<sup>79</sup>

**(S<sub>a</sub>)-3,3'-Dimethoxy-[1,1'-binaftalen]-2,2'-diyl bis(trifluoromethansulfonát) (S<sub>a</sub>)-**

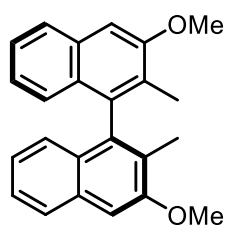


**22b.** Reakce byla nasazena podle modifikovaného postupu pro přípravu látky **(S<sub>a</sub>)-22b**.<sup>79</sup> Reakce byla prováděna pod inertní atmosférou (Ar). K roztoku **(S<sub>a</sub>)-31** (15 mmol) a suchého Et<sub>3</sub>N (6.5 ml, 47 mmol) v DCM (70 ml) byl přikapán anhydrid Tf<sub>2</sub>O (5.9 ml, 35 mmol) při -78 °C (suchý led, aceton). Reakční směs byla míchána 2 h

za rt a poté byla přikapána k ledovému roztoku HCl (1M, 100 ml). Vodná fáze byla vytřepána hexanem (3 x 100 ml) a spojené organické fáze nasyceným roztokem NaHCO<sub>3</sub> (1 x 100 ml) a NaCl (1 x 100 ml). Reakční směs byla dále přefiltrována přes sloupec MgSO<sub>4</sub> a rozpouštědlo bylo odpařeno na vakuové rotační odparce. Produkt byl izolován pomocí flash chromatografie (hexan:EtOAc, 88:12) ve formě šedivé pěny (6.9 g) s výtěžkem 78 % po třech krocích.

**(S<sub>a</sub>)-22b**: t.t. 150 °C (DCM/hexan) (lit. 139 °C)<sup>79</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.88 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.57 – 7.48 (m, 4H), 7.26 (ddd, *J* = 8.3, 6.9, 1.2 Hz, 2H), 7.17 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.12 (s, 6H). Naměřené hodnoty odpovídají hodnotám z literatury.<sup>79</sup>

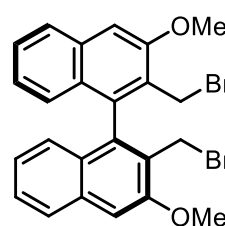
**(S<sub>a</sub>)-3,3'-Dimethoxy-2,2'-dimethyl-1,1'-binaftalen (S<sub>a</sub>)-23b**. Reakce byla nasazena



podle modifikovaného postupu pro přípravu látky **(S<sub>a</sub>)-23b**.<sup>79</sup> Reakce byla prováděna ve vysušené schlenkově nádobě pod atmosférou argonu. K roztoku **(S<sub>a</sub>)-22b** (5 g, 8.2 mmol) a katalyzátoru NiCl<sub>2</sub>(dppp) (670 mg, 1.2 mmol) v deoxygenovaném Et<sub>2</sub>O (34 ml, refluxovaný a destilovaný pod Ar) byl po dobu 1 hodiny přikapáván roztok MeMgBr (3M v Et<sub>2</sub>O, 14 ml, 42 mmol) při 0 °C. Reakční směs byla poté míchána 2 dny při 40 °C. Po zastavení reakce pomalým přidáním roztoku NH<sub>4</sub>Cl (20 ml) při 0 °C byla vodná fáze vytřepána etherem (3 x 100 ml). Spojené etherové frakce byly poté vysušeny extrakcí s nasyceným roztokem NaCl (1 x 100 ml) a filtrací přes sloupec MgSO<sub>4</sub>. Rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Produkt **(S<sub>a</sub>)-23b** (2.15 g, 77 %) byl izolován pomocí flash chromatografie (hexan:DCM, 85:15) ve formě bílého prášku.

**(S<sub>a</sub>)-23b**: t.t. 202 °C (DCM/hexan) (lit. 197 °C)<sup>79</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.80 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.36 (ddd, *J* = 8.1, 6.7, 1.3 Hz, 2H), 7.23 (s, 2H), 7.07 (ddd, *J* = 8.2, 6.8, 1.3 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.04 (s, 6H), 1.93 (s, 6H). Naměřené hodnoty odpovídají hodnotám z literatury.<sup>79</sup>

**(S<sub>a</sub>)-2,2'-Bis(bromomethyl)-3,3'-dimethoxy-1,1'-binaftalen (S<sub>a</sub>)-24b**. Reakce byla

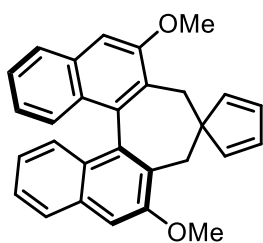


nasazena podle modifikovaného postupu pro přípravu látky **(S<sub>a</sub>)-24b**.<sup>67</sup> Roztok **(S<sub>a</sub>)-23b** (2.15 g, 6.3 mmol), NBS (2.3 g, 13 mmol), AIBN (100 mg, 0.6 mmol) v suchém benzenu (60 ml) byl refluxován 3 h. Reakční směs byla naředěna EtOAc (50 ml) za laboratorní teploty, poté byla vytřepána s vodou (3 x 50 ml) a nakonec

přefiltrována přes sloupec MgSO<sub>4</sub>. Rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku a produkt **(S<sub>a</sub>)-24b** (2.45 g, 78 %) byl izolován pomocí flash chromatografie (hexan:EtOAc, 98:2) ve formě bílé pevné látky.

**(S<sub>a</sub>)-24b**: t.t. 185 °C (DCM/hexan) (lit. 189.9-190.5 °C (DCM/hexan))<sup>86</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.82 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.44 (ddd, *J* = 8.1, 6.8, 1.3 Hz, 2H), 7.34 (s, 2H), 7.11 (ddd, *J* = 8.2, 6.8, 1.2 Hz, 2H), 7.01 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.36 (d, *J* = 9.5 Hz, 2H), 4.30 (d, *J* = 9.5 Hz, 2H), 4.12 (s, 6H). Naměřené hodnoty odpovídají hodnotám z literatury.<sup>67</sup>

**(S<sub>a</sub>)-2,6-Dimethoxy-3,5-dihydrospiro[cyklohepta[2,1-a:3,4-a']dinaftalen-4,1'-**



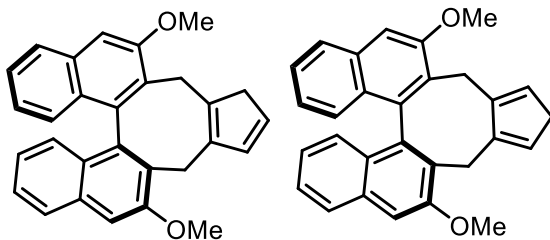
**cyklopentan]-2',4'-dien (S<sub>a</sub>)-25b**. Reakce byla nasazena podle modifikovaného postupu pro přípravu látky **(S<sub>a</sub>)-25b**.<sup>67</sup> Reakce byla prováděna ve vysušené tlakové vialce pod inertní atmosférou (Ar). K roztoku **(S<sub>a</sub>)-24b** (2.1 g, 4.2 mmol) v suchém dioxanu (50 ml) byl pomalu přikapán roztok CpNa (2.4M v THF, 2.1 ml, 5

mmol) za rt. Po přidání NaH (60% v oleji, 250 mg, 6.3 mmol) byla reakční směs míchána 20 minut za rt a poté 20 hodin při 70 °C. Reakce byla zastavena přidáním vody (10 ml) při laboratorní teplotě. Reakční směs byla naředěna EtOAc a vodná fáze byla poté vytřepána stejným rozpouštědlem (4 x 50 ml). Spojené organické fáze byly následně vytřepány s nasyceným roztokem NaCl (50 ml) a vysušeny pomocí Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Rozpouštědlo bylo odpařeno na vakuové rotační odparce a produkty **(S<sub>a</sub>)-25b** a nedělitelná směs izomerů **(S<sub>a</sub>)-26b-1/2** byly izolovány společně pomocí flash chromatografie (hexan:EtOAc, 9:1) ve formě bílé pěny (640 mg, 38 %). Tato směs produktů nebyla dále dělena a byla rovnou použita pro následnou komplexaci s rutheniem.<sup>69</sup>

**(S<sub>a</sub>)-25b**: t.t. 97 °C (amorfní); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 7.77 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.30 (ddd, *J* = 8.1, 6.8, 1.2 Hz, 2H), 7.10 (s, 2H), 6.98 (ddd, *J* = 8.3, 6.8, 1.3 Hz, 2H), 6.32 – 6.28 (m, 2H), 6.26 – 6.22 (m, 2H), 3.48 (s, 6H), 3.11 (d, *J* = 12.9 Hz, 2H), 2.61 (d, *J* = 12.9 Hz, 2H). Naměřené hodnoty odpovídají hodnotám z literatury.<sup>67</sup>



**(S<sub>a</sub>)-5,16-Dimethoxy-4,17-dihydro-1H-cyklopenta[6,7]cyklookta[2,1-a:3,4-a']dinaftalen (S<sub>a</sub>)-26b-2 a**

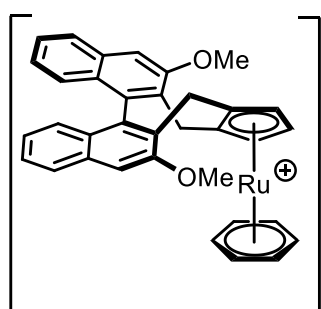


**(S<sub>a</sub>)-5,16-dimethoxy-4,17-dihydro-2H-cyklopenta[6,7]cyklookta[2,1-a:3,4-a']dinaftalen (S<sub>a</sub>)-26b-1.**

**(S<sub>a</sub>)-26b-1/2:** t.t. 259 °C (amorfní, směs 1:2.2); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 7.77 – 7.71 (m, 3.13H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.33 – 7.25 (m, 3.27H), 7.08 (s, 0.57H), 7.06 (s, 2H), 7.03 – 6.93 (m, 3.61H), 6.52 (dt, *J* = 5.3, 1.5 Hz, 0.54), 6.18 – 6.13 (m, 2.75H), 4.38 (d, *J* = 13.8 Hz, 2H), 4.20 (d, *J* = 14.4 Hz, 0.54H), 4.06 (d, *J* = 14.5 Hz, 0.54H), 3.44 (s, 6H), 3.41 (s, 1.62H), 3.37 (s, 1.66H), 3.29 – 3.22 (m, 2H), 3.16 – 2.98 (m, 1.83H), 2.86 – 2.78 (m, 0.55H), 2.68 – 2.62 (m, 2H), Naměřené hodnoty odpovídají hodnotám z literatury.<sup>67</sup>

#### 4.2.2.4. Příprava chirálního komplexu

**Komplex (S<sub>a</sub>)-32b-Cl.** Látka byla připravena podle modifikovaného postupu

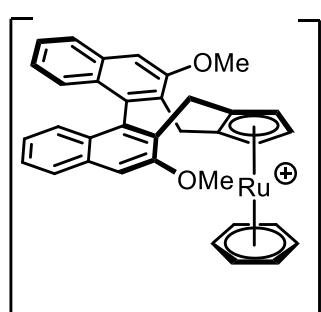


z literatury.<sup>68</sup> Reakce byla nasazena ve vysušených tlakových vialkách pod atmosférou Ar a celá syntéza a zpracování reakce bylo provedeno bez přístupu světla. K roztoku směsi **(S<sub>a</sub>)-25b** a izomerů **(S<sub>a</sub>)-26b-1/2** (590 mg, 1.7:1, 1.5 mmol) v benzenu (10 ml, degasovaný metodou „freeze-pump-thaw“) byl přidán roztok TIOEt (50 µl, 0.7 mmol) v benzenu (5 ml, degasovaný metodou „freeze-pump-thaw“). Reakční směs byla míchána při 80 °C po dobu 3 hodin a poté přidána do roztoku [Ru(benzene)Cl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (170 mg, 0.3 mmol) v acetonitrilu (35 ml, degasovaný metodou „freeze-pump-thaw“). Suspenze byla míchána přes noc za rt a poté přefiltrována přes filtr (45 µm PTFE syringe filter) pro odstranění nerozpustného TiCl<sub>4</sub>. Rozpouštědlo bylo odpařeno na vakuové rotační odparce. Část reakční směsi byla poté rozpuštěna v degasovaném MeOH (3 ml, degasovaný metodou „freeze-pump-thaw“) a vysrážený nezreagovaný spiro ligand **(S<sub>a</sub>)-25b** byl přefiltrován opět pomocí 45 µm teflonového filtru. Po odpaření rozpouštědla byl zbytek spiro ligandu **(S<sub>a</sub>)-25b** a požadovaný komplex **(S<sub>a</sub>)-32b-Cl** (~100 mg) izolován pomocí flash chromatografie na kyselé alumině (DCM:MeOH, 90:10). Vznik požadovaného produktu **(S<sub>a</sub>)-32b-Cl** byl pouze

zkontrolován  $^1\text{H}$  NMR spektrem reakční směsi a izolovaný produkt (**S<sub>a</sub>**)-**32b-Cl** byl bez charakterizace rovnou použit pro další reakci.

(**S<sub>a</sub>**)-**32b-Cl**: HR ESI-MS spočítáno pro  $\text{C}_{35}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{Ru}$  [M] 583.1206, naměřeno 583.1213.

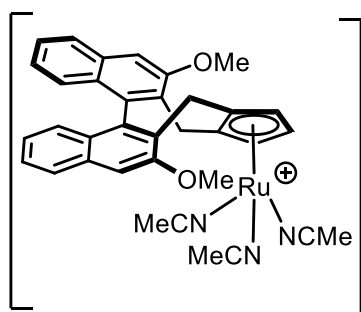
**Komplex (S<sub>a</sub>)-32b-PF<sub>6</sub>**. Látka byla připravena podle modifikovaného postupu



z literatury.<sup>68</sup> Reakce byla nasazena a zpracována bez přístupu světla ve vysušených tlakových vialkách a pod inertní atmosférou Ar. K roztoku  $\text{AgPF}_6$  (50 mg, 0.2 mmol) v DCM (2 ml, degasovaný metodou „freeze-pump-thaw“) byl přidán roztok komplexu (**S<sub>a</sub>**)-**32b-Cl** (~100 mg, 0.16 mmol) v DCM (4 ml, degasovaný metodou „freeze-pump-thaw“). Suspenze byla míchána 30 minut za rt a poté byl pevný  $\text{AgCl}$  odstraněn filtrací přes 45  $\mu\text{m}$  teflonový filtr. Rozpuštědlo bylo odpařeno a produkt (**S<sub>a</sub>**)-**32b-PF<sub>6</sub>** byl získán ve formě bílé pevné látky.

(**S<sub>a</sub>**)-**32b-PF<sub>6</sub>**:  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.85 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.75 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.42 (ddd,  $J = 8.2, 6.8, 1.3$  Hz, 1H), 7.34 (ddd,  $J = 8.2, 6.7, 1.2$  Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.08 (ddd,  $J = 8.3, 6.8, 1.2$  Hz, 1H), 7.02 (ddd,  $J = 8.2, 6.8, 1.3$  Hz, 1H), 6.91 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.83 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 5.80 (s, 6H), 5.34 (bs, 1H), 5.18 (bs, 1H), 5.13 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.94 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.80 (d,  $J = 13.8$  Hz, 1H), 2.90 (d,  $J = 13.8$  Hz, 1H), 2.83 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  154.8, 154.2, 138.6, 135.8, 133.7, 133.6, 127.5, 127.1, 126.99, 126.95, 126.9, 126.83, 126.77, 126.44, 126.41, 125.3, 124.6, 124.2, 106.3, 106.2, 103.5, 97.7, 86.2 (6C), 82.5, 81.8, 77.6, 55.9, 55.6, 25.7, 24.7. HR ESI-MS spočítáno pro  $\text{C}_{35}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{Ru}$  [M] 583.1206, naměřeno 583.1221. Naměřené hodnoty odpovídají hodnotám z literatury.<sup>68</sup>

**Komplex (S<sub>a</sub>)-33b-PF<sub>6</sub>**. Látka byla připravena podle modifikovaného postupu

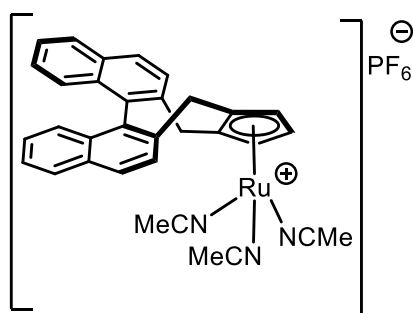


z literatury.<sup>68</sup> Reakce byla nasazena ve dvou vysušených křemenných NMR kyvetkách pod inertní atmosférou (Ar). Roztok (**S<sub>a</sub>**)-**33b-PF<sub>6</sub>** (~85 mg, 0.16 mmol) v acetonitrilu (4 ml, degasovaný metodou „freeze-pump-thaw“) byl ozařovaný UV světlem (254 nm, 11W) po dobu 24 hodin. Rozpuštědlo bylo poté

odpařeno pod proudem Ar a produkt (90 mg) ve formě žlutohnědého/oranžového prášku byl vysušen pod vakuem s 22% výtěžkem přes tři kroky.

**(S<sub>a</sub>)-33b-PF<sub>6</sub>**: <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 7.91 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.46 – 7.39 (m, 3H), 7.14 – 7.09 (m, 2H), 6.94 – 6.89 (m, 2H), 4.42 (bs, 1H), 4.07 (s, 4H), 3.97 (s, 3H), 3.83 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.72 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 3.44 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 2.76 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 2.42 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 1.94 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 157.4, 156.1, 138.1, 137.4, 134.8, 134.7, 129.0, 128.8, 128.2, 128.0, 127.6, 127.3, 127.2, 127.1, 127.0, 124.9, 124.8, 118.3, 106.9, 106.2, 90.9, 82.4, 76.3, 70.4, 59.5, 56.4, 56.3, 25.3, 24.6. Píky koordinovaných acetonitrilů jsou překryty píky rozpouštědla. HR ESI-MS spočítáno pro C<sub>29</sub>H<sub>23</sub>O<sub>2</sub>Ru [M] 505.0736, naměřeno 505.0738. Naměřené hodnoty odpovídají hodnotám z literatury.<sup>68</sup>

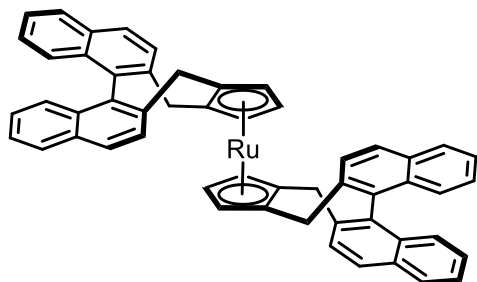
**Komplex (S<sub>a</sub>)-33a-PF<sub>6</sub>**. Látka byla připravena podle stejného postupu jako komplex (S<sub>a</sub>)-



**33b-PF<sub>6</sub>** komplexací ligandu **12a**.

**(S<sub>a</sub>)-33a-PF<sub>6</sub>**: <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 8.11 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.03 – 7.98 (m, 3H), 7.74 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.53 – 7.45 (m, 3H), 7.31 – 7.26 (m, 2H), 7.07 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.01 (s, 1H), 4.00 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.27 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 3.13 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 2.96 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 2.80 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 137.4, 136.4, 136.1, 135.8, 133.5, 133.4, 133.0, 132.8, 130.8, 129.9, 129.2 (2C), 128.9, 127.8, 127.5, 127.24, 127.16, 127.1, 126.63, 126.59, 79.3, 65.6, 65.5, 32.6, 32.0 (signály dvou kvarterních uhlíků <sup>13</sup>C nebyly ve spektru identifikovány). Píky koordinovaných acetonitrilů jsou překryty píky rozpouštědla. HR ESI-MS spočítáno pro C<sub>27</sub>H<sub>19</sub>Ru [M] 445.0525, naměřeno 445.0521.

**Sandwichový komplex ligandu 12a**. Látka byla izolována během přípravy komplexu



**(S<sub>a</sub>)-32b-Cl**.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 7.84 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.79 (bd, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.71 (bd, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.37 (bd, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.28 (bd, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.22 – 7.17 (m, 2H), 7.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.99 (ddd, *J* = 8.3, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 6.93 (ddd, *J* = 8.3, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 4.38 (dd, *J* = 2.3, 1.3 Hz, 1H), 4.09 (t, *J* = 2.3

Hz, 1H), 3.84 (dd,  $J = 2.3, 1.3$  Hz, 1H), 3.31 (d,  $J = 14.2$  Hz, 1H), 3.26 (d,  $J = 13.8$  Hz, 1H), 3.08 (d,  $J = 14.3$  Hz, 1H), 2.77 (d,  $J = 13.8$  Hz, 1H); HR ESI-MS spočítáno pro  $C_{27}H_{19}Ru$  [M+H] 789.2090, naměřeno 789.2108.

## 5. Závěr

V rámci této diplomové práce jsem se zabývala přípravou kondenzovaných *N*-heterocyklických derivátů [2.2]paracyklofanu.

V první části jsem se věnovala hledání nových reakčních podmínek pro efektivní C–H aktivační/anelační sekvenci umožňující rozšíření typů anelovaných substrátů o 1,2-dialkyl alkyny a symetrické 1,2-diaryl alkyny. Tyto nové podmínky vedly ke zvýšení výtěžků anelační reakce s difenylacetylenem o 20 % (**rac-21h**, 58 %) a v případě 4-oktynu dokonce dvacetinásobně (**rac-21g**, 65 %). Následně jsem tyto nově nalezené podmínky aplikovala i na další vhodné alkyny a připravila tak dalších pět nových produktů **rac-21i** (56 %), **rac-21j** (9 %), **rac-21k** (60 %) a **rac-21l-1/2** (1:1, 64 %).

Další část práce byla zaměřena na syntézu kýžených opticky obohacených anelačních produktů **21a-e** a **21g-j** aplikací C–H aktivační na opticky čistých substrátech. Čistý (*S<sub>p</sub>*)-acetyl[2.2]paracyklofan (+)-(**S<sub>p</sub>**)-**8** jsem získala CBS kinetickou rezolucí racemického ketonu **rac-8** s 99% enantiomerním přebytkem (19 %). (*R<sub>p</sub>*)-Enantiomer (–)-(**R<sub>p</sub>**)-**8** jsem poté připravila oxidací (*R,R<sub>p</sub>*)-alkoholu **9** (vedlejšího produktu rezoluce) v 95% enantiomerním přebytku (30 %). Kondenzace s hydroxylaminem poskytla výchozí (*S<sub>p</sub>*) a (*R<sub>p</sub>*)-ketoximy **19** (99 % ee, 97 % ee) pro přípravu devíti opticky obohacených (*S<sub>p</sub>*) a čtyř vybraných opticky obohacených (*R<sub>p</sub>*) kondenzovaných *N*-heterocyklických [2.2]paracyklofanů **21a** (74 %, 69 %), **21b** (60 %, 70 %), **21c** (78 %), **21d** (58 %, 12 %), **21e** (68 %), **21g** (52 %), **21h** (51 %), **21i** (46 %, 31 %) a **21j** (19 %).

V poslední části mého diplomového projektu jsem se věnovala možnosti aplikace kinetické rezoluce přímo při anelačním kroku. Za tímto účelem jsem připravila dva nekomerční chirální Cramerovy cyklopentadienylové ligandy (**S<sub>a</sub>**)-**12a** a (**S<sub>a</sub>**)-**12b** čtyř a devíti krokovou syntézou. Ty jsem následně použila pro přípravu rutheniových komplexů (**S<sub>a</sub>**)-**33a/b-PF<sub>6</sub>** tříkrokovým procesem. Dané komplexy jsem nakonec otestovala jako katalyzátory pro C–H aktivační/anelační krok. Snaha o optimalizaci reakčních podmínek bohužel vedla pouze k nepříliš pozitivním výsledkům, které v kombinaci se značně složitou syntézou vedly k opuštění tohoto typu komplexů pro přípravu těchto opticky obohacených *N*-heterocyklických derivátů [2.2]paracyklofanu.

## 6. Poděkování

Chtěla bych velmi poděkovat svému školiteli RNDr. Davidu Nečasovi, Ph.D. za veškeré konzultace, trpělivost a ochotu během vedení mé diplomové práce. Dále jsem vděčná za rady ohledně syntézy chirálních ligandů, které mi poskytl Timothée Cadart, Ph.D. a za veškerou podporu od kolegů z laboratoře a vedoucího naší skupiny profesora RNDr. Martina Kotory, CSc. Také chci poděkovat RNDr. Simoně Petrželové, Ph.D. za rychlé změření 600 MHz NMR spekter citlivých rutheniových komplexů. V neposlední řadě chci poděkovat i mému příteli, rodině a přátelům za podporu během mého studia.

## 7. Literatura

- (1) Cahn, R.S., Ingold, C.K. & Prelog, V. *Experientia* **12**, 81–94 (1956).
- (2) Chemistry (IUPAC), T. I. U. of P. and A. *IUPAC - planar chirality (P04681)*.
- (3) López, R.; Palomo, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61* (13), e202113504.
- (4) Cope, A. C.; Ganellin, C. R.; Johnson, H. W.; Van Auken, T. V.; Winkler, H. J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85* (20), 3276–3279.
- (5) Ogasawara, M. *Chem. Rec.* **2021**, *21* (12), 3509–3519.
- (6) Sun, Y.-S.; Ding, K.; Tian, W.-S. *Chem. Commun.* **2011**, *47* (37), 10437–10439.
- (7) Kato, K.; Fa, S.; Ogoshi, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2023**, *62* (47), e202308316.
- (8) Liao, C.; Zhang, Y.; Ye, S.-H.; Zheng, W.-H. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2021**, *13* (21), 25186–25192.
- (9) Sasai, Y.; Inoue, R.; Morisaki, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2020**, *93* (10), 1193–1199.
- (10) Cakici, M.; Gu, Z.-G.; Nieger, M.; Bürck, J.; Heinke, L.; Bräse, S. *Chem. Commun.* **2015**, *51* (23), 4796–4798.
- (11) Fa, S.; Adachi, K.; Nagata, Y.; Egami, K.; Kato, K.; Ogoshi, T. *Chem. Sci.* **2021**, *12* (10), 3483–3488.
- (12) Gibson, S. E.; Knight, J. D. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1* (8), 1256–1269.
- (13) Sanna, F.; Ortner, B.; Hübner, H.; Löber, S.; Tschammer, N.; Gmeiner, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21* (7), 1680–1684.
- (14) Wang, Q.; Son, J.; Jahng, Y. *Synth. Commun.* **2007**, *37* (5), 675–681.
- (15) Burns, N. Z.; Krylova, I. N.; Hannoush, R. N.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (26), 9172–9173.
- (16) Noble, K.-L.; Hopf, H.; Jones Jr., M.; Kammula, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1978**, *17* (8), 602–602.
- (17) Malterud, K. E.; Anthonsen, T.; Hjortø, J. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17* (35), 3069–3072.
- (18) Hassan, Z.; Spuling, E.; Knoll, D. M.; Lahann, J.; Bräse, S. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47* (18), 6947–6963.
- (19) Pye, P. J.; Rossen, K.; Reamer, R. A.; Tsou, N. N.; Volante, R. P.; Reider, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119* (26), 6207–6208.
- (20) Dahmen, S.; Bräse, S. *Org. Lett.* **2001**, *3* (25), 4119–4122.
- (21) Dahmen, S. *Org. Lett.* **2004**, *6* (13), 2113–2116.
- (22) Xu, Y.; Hafeez, H.; Seibert, J.; Wu, S.; Ortiz, J. S. O.; Crassous, J.; Bräse, S.; Samuel, I. D. W.; Zysman-Colman, E. *Adv. Funct. Mater.* *n/a* (n/a), 2402036. <https://doi.org/10.1002/adfm.202402036>. (in press)
- (23) Betancourt, R. M.; Echeverria, P.-G.; Ayad, T.; Phansavath, P.; Ratovelomanana-Vidal, V. *Synthesis* **2021**, *53* (01), 30–50.
- (24) Keith, J. M.; Larrow, J. F.; Jacobsen, E. N. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343* (1), 5–26.
- (25) Falk, H.; Schlögl, K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1968**, *7* (5), 383–384.
- (26) Felder, S.; Wu, S.; Brom, J.; Micouin, L.; Benedetti, E. *Chirality* **2021**, *33* (9), 506–527.
- (27) Delcourt, M.-L.; Turcaud, S.; Benedetti, E.; Micouin, L. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358* (8), 1213–1218.
- (28) Dorizon, P.; Martin, C.; Daran, J.-C.; Fiaud, J.-C.; Kagan, H. B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12* (18), 2625–2630.
- (29) Zippel, C.; Hassan, Z.; Parsa, A. Q.; Hohmann, J.; Bräse, S. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363* (11), 2861–2865.
- (30) Rossen, K.; Pye, P. J.; Maliakal, A.; Volante, R. P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62* (19), 6462–6463.
- (31) Zhao, Y.; Wang, H.; Wu, B.; Zhou, Y.-G. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6* (24), 3956–3960.
- (32) Zhao, Y.; Wang, X.-Q.; Yu, Y.-J.; Zhou, Y.-G. *J. Org. Chem.* **2021**, *86* (1), 1262–1272.
- (33) Dendele, N.; Bisaro, F.; Gaumont, A.-C.; Perrio, S.; Richards, C. J. *Chem. Commun.* **2012**, *48* (14), 1991–1993.
- (34) Cipiciani, A.; Fringuelli, F.; Mancini, V.; Piermatti, O.; Scappini, A. M.; Ruzziconi, R. *Tetrahedron* **1997**, *53* (34), 11853–11858.
- (35) Li, Q.; Yu, Z.-X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50* (9), 2144–2147.
- (36) Kim, J. H.; Greßies, S.; Bouladakis-Arapinis, M.; Daniliuc, C.; Glorius, F. *ACS Catal.* **2016**, *6* (11), 7652–7656.

- (37) Grebies, S.; Klauck, F. J. R.; Kim, J. H.; Daniliuc, C. G.; Glorius, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57* (31), 9950–9954.
- (38) Wang, Q.; Cai, Z.-J.; Liu, C.-X.; Gu, Q.; You, S.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141* (24), 9504–9510.
- (39) Gao, D.-W.; Gu, Q.; Zheng, C.; You, S.-L. *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50* (2), 351–365.
- (40) Wang, Q.; Zhang, W.-W.; Zheng, C.; Gu, Q.; You, S.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143* (1), 114–120.
- (41) Davison, R. T.; Kuker, E. L.; Dong, V. M. *Acc. Chem. Res.* **2021**, *54* (5), 1236–1250.
- (42) Vyhivskiy, O.; Kudashev, A.; Miyakoshi, T.; Baudoin, O. *Chem. Eur. J.* **2021**, *27* (4), 1231–1257.
- (43) Woźniak, Ł.; Tan, J.-F.; Nguyen, Q.-H.; Madron du Vigné, A.; Smal, V.; Cao, Y.-X.; Cramer, N. *Chem. Rev.* **2020**, *120* (18), 10516–10543.
- (44) Liang, H.; Wang, J. *Chem. Eur. J.* **2023**, *29* (7), e202202461.
- (45) Woźniak, Ł.; Cramer, N. *Trends Chem.* **2019**, *1* (5), 471–484.
- (46) Cui, W.-J.; Wu, Z.-J.; Gu, Q.; You, S.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142* (16), 7379–7385.
- (47) Yang, C.; Shi, L.; Wang, F.; Su, Y.; Xia, J.-B.; Li, F. *ACS Catal.* **2022**, *12* (22), 14194–14208.
- (48) Tanaka, K.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (35), 10296–10297.
- (49) Phan, D. H. T.; Kou, K. G. M.; Dong, V. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (46), 16354–16355.
- (50) Mas-Roselló, J.; Herraiz, A. G.; Audic, B.; Laverny, A.; Cramer, N. *Angew. Chem.* **2021**, *133* (24), 13306–13332.
- (51) Liang, H.; Guo, W.; Li, J.; Jiang, J.; Wang, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61* (26), e202204926.
- (52) Pototskiy, R. A.; Boym, M. A.; Nelyubina, Y. V.; Perekalin, D. S. *Synthesis* **2022**, *54* (21), 4721–4726.
- (53) Adams, J. R.; Bennett, M. A. In *Adv. Organomet. Chem.*; West, R., Hill, A. F., Eds.; Academic Press, 2006; Vol. 54, pp 293–331.
- (54) Boym, M. A.; Pototskiy, R. A.; Podyacheva, E. S.; Chusov, D. A.; Nelyubina, Y. V.; Perekalin, D. S. *Chem. Commun.* **2024**, *60* (33), 4491–4494.
- (55) Li, J.; Wang, G.; Guo, W.; Jiang, J.; Wang, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2024**, *63* (31), e202405782.
- (56) Wang, F.; Qi, Z.; Zhao, Y.; Zhai, S.; Zheng, G.; Mi, R.; Huang, Z.; Zhu, X.; He, X.; Li, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59* (32), 13288–13294.
- (57) Wang, Y.; Zhu, X.; Pan, D.; Jing, J.; Wang, F.; Mi, R.; Huang, G.; Li, X. *Nat Commun* **2023**, *14* (1), 4661.
- (58) Wang, Q.; Nie, Y.-H.; Liu, C.-X.; Zhang, W.-W.; Wu, Z.-J.; Gu, Q.; Zheng, C.; You, S.-L. *ACS Catal.* **2022**, *12* (5), 3083–3093.
- (59) Sun, Y.; Cramer, N. *Chem. Sci.* **2018**, *9* (11), 2981–2985.
- (60) Sun, Y.; Cramer, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56* (1), 364–367.
- (61) Zhang, W.-W.; Wang, Q.; Zhang, S.-Z.; Zheng, C.; You, S.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2023**, *62* (3), e202214460.
- (62) Li, H.; Yan, X.; Zhang, J.; Guo, W.; Jiang, J.; Wang, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58* (20), 6732–6736.
- (63) Davies, S. G.; Green, M. L. H.; Mingos, D. M. P. *Tetrahedron* **1978**, *34* (20), 3047–3077.
- (64) Chinnagolla, R. K.; Pimparkar, S.; Jegannathan, M. *Org. Lett.* **2012**, *14* (12), 3032–3035.
- (65) Reich, H. J.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91* (13), 3517–3526.
- (66) Corey, E. J.; Helal, C. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37* (15), 1986–2012.
- (67) Ye, B.; Cramer, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (2), 636–639.
- (68) Kossler, D.; Cramer, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (39), 12478–12481.
- (69) Kossler, D.; Cramer, N. *Chem. Sci.* **2017**, *8* (3), 1862–1866.
- (70) Gruter, G. J. M.; Van, B. J. A. M.; Arts, H. J. WO9742144A1, November 13, 1997.
- (71) Rummelt, S. M.; Radkowski, K.; Roşca, D.-A.; Fürstner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (16), 5506–5519.
- (72) Li, J.; Ackermann, L. *Tetrahedron* **2014**, *70* (20), 3342–3348.
- (73) Arigela, R. K.; Kumar, R.; Joshi, T.; Mahar, R.; Kundu, B. *RSC Adv.* **2014**, *4* (101), 57749–57753.
- (74) Ackermann, L.; Lygin, A. V. *Org. Lett.* **2012**, *14* (3), 764–767.
- (75) Truesdale, E. A.; Cram, D. J. *J. Org. Chem.* **1980**, *45* (20), 3974–3981.
- (76) Biswas, S.; Qiu, C. S.; Dawe, L. N.; Zhao, Y.; Bodwell, G. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58* (27), 9166–9170.
- (77) Vu, T. T.; Badré, S.; Dumas-Verdes, C.; Vachon, J.-J.; Julien, C.; Audebert, P.; Senotrusova, E. Yu.; Schmidt, E. Yu.; Trofimov, B. A.; Pansu, R. B.; Clavier, G.; Méallet-Renault, R. *J. Phys. Chem. C* **2009**, *113* (27), 11844–11855.
- (78) Schmidt, E. Y.; Zorina, N. V.; Zaitsev, A. B.; Mikhaleva, A. I.; Vasil'tsov, A. M.; Audebert, P.; Clavier, G.; Méallet-Renault, R.; Pansu, R. B. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45* (28), 5489–5491.
- (79) Ooi, T.; Kameda, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (17), 5139–5151.
- (80) Rohde, V. H. G.; Müller, M. F.; Oestreich, M. *Organometallics* **2015**, *34* (13), 3358–3373.



- (81) Bulman Page, P. C.; Buckley, B. R.; Blacker, A. J. *Org. Lett.* **2004**, *6* (10), 1543–1546.
- (82) Colletti, S. L.; Halterman, R. L. *Organometallics* **1991**, *10* (10), 3438–3448.
- (83) Wu, T. R.; Shen, L.; Chong, J. M. *Org. Lett.* **2004**, *6* (16), 2701–2704.
- (84) Beckendorf, S.; Mancheño, O. G. *Synthesis* **2012**, *44* (14), 2162–2172.
- (85) Lutz, J. P.; Chau, S. T.; Doyle, A. G. *Chem. Sci.* **2016**, *7* (7), 4105–4109.
- (86) Mandai, H.; Fujii, K.; Yasuhara, H.; Abe, K.; Mitsudo, K.; Korenaga, T.; Suga, S. *Nat Commun* **2016**, *7* (1), 11297.