

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta
Katedra organické chemie

Studijní program: Organická chemie



Mgr. Michael Franc, DiS.

Využití kombinace organické katalýzy a katalýzy komplexy kovů

Combined organocatalysis and transition metal catalysis

Disertační práce

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

Praha, 2022

Tato disertační práce vznikla v souvislosti s řešením výzkumného projektu Grantové agentury České republiky č. 18-20645S a projektu Grantové agentury Univerzity Karlovy č. 1654218.

Prohlášení:

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

V Praze, dne

.....

Michael Franc

Poděkování

Na prvním místě bych rád poděkoval svému školiteli doc. RNDr. Janu Veselému, Ph.D., za možnost vypracování disertační práce v jeho skupině Asymetrické syntézy a děkuji mu za trpělivost, podporu a cenné rady, které mi věnoval při vypracování této disertační práce.

Dále bych rád poděkoval Mgr. et Mgr. Martinu Kamlarovi, Ph.D., Mgr. Michalu Urbanovi, PhD. a Mgr. Bedřichu Formánkovi za jejich pomoc při řešení nejen syntetických problémů a vytváření dobré nálady v laboratoři. Poděkování patří také ostatním současným i bývalým členům kolektivu laboratoře za vytvoření příjemného a kamarádského prostředí.

Dále děkuji RNDr. Ivaně Císařové, CSc. za rentgenostrukturní analýzu, RNDr. Martinu Štíchovi, Ph.D. za naměření hmotnostních spekter, Mgr. Bohunce Šperlichové za naměření optických rotací a Mgr. Michalu Urbanovi, PhD. za naměření IČ spekter.

Velké a důležité poděkování patří mým rodičům a mé manželce, kteří mě po celou dobu mého studia neustále podporují. Můj dík patří také blízkým přátelům, kteří mají čas nejen při oslavování, ale i při nalézání optimismu v časech horších.

Abstrakt

Tato disertační práce se zabývá využitím synergické katalýzy v organické syntéze. V rámci této práce jsme věnovali vývoji metody na přípravu chirálních heterocyklických spirosloučenin za využití katalýzy kombinací chirálního aminokatalyzátoru a achirálního komplexu přechodného kovu.

První část práce se zabývá enantioselektivní reakcí vinylyklopropanových derivátů odvozených od imidazolonu s α,β -nenasycenými aldehydy v přítomnosti chirálního sekundárního aminu jako organokatalyzátoru a $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ jako katalyzátoru na bázi přechodného kovu, které jsou navíc komerčně dostupné. Byla připravena řada spirosloučenin nesoucí imidazolonový heterocyklus v souhrnných výtěžcích 58-87 % s diastereoselektivitou až 7:1 *dr* a enantiomerními přebytky 76-99 % *ee*. Ve většině případů byly izolovány čisté diastereoizomery, které lze dále derivatizovat následnými transformacemi. V rámci řešení tohoto projektu byly též připraveny nové chirální sekundární aminy odvozené od pyrrolidinu, které byly testovány jako katalyzátory vyvinuté reakce vedoucí k spiroimidazonům. Vyvinutá spirocyklizační metoda byla také použita pro přípravu spiroazlaktonů, které byly získány ve výtěžcích 63-78 % a s diastereoselektivitou až 5:1 *dr* a enantioselektivitou 83-98 % *ee*. V rámci přípravy spiroazlaktonů byl pozorován vliv použitého enalu na diastereoselektivitu reakce. V případě kyanoskupiny v *para*-poloze cinnamaldehydu byl získán příslušný spiroazlakton s opačným poměrem diastereoizomerů 1:2 v souhrnném výtěžku 63 % s enantioselektivitou 87/97 % *ee*.

Druhá část práce je věnována vývoji transformace vedoucí k chirálním spirosloučeninám obsahující sirný heterocykl. Vyvinutá enantioselektivní reakce derivátu thiazolu, obsahující 2,5-dihydrooxepinovým motiv, s α,β -nenasycenými aldehydy využívala synergickou katalýzu. V přítomnosti komerčně dostupného chirálního sekundárního aminu a $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ byly získány spirothiazolony v souhrnných výtěžcích 41-98 % s diastereoselektivitou až 12:1 *dr* a enantiomerními přebytky 86-99 % *ee*. Připravené spirothiazolony lze následnými reakcemi transformovat na 1,1,2,3,4-pentasubstituované cyklopentany bez ztráty enantiomerní čistoty.

Klíčová slova

Synergická katalýza, stereoselektivní syntéza, spirocykly, heterocykly, vinylyklopropany.

Abstract

This work is focused on the development of new enantioselective methods using synergistic catalysis. As part of this work, we devoted to the preparation of chiral heterocyclic spirocompounds using catalysis by combining chiral aminocatalyst and achiral transition metal complex.

The first part of the work deals with enantioselective reactions of imidazolones-derived vinylcyclopropane motif with α,β -unsaturated aldehydes in the presence of chiral secondary amine as organocatalyst and $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ as transition metal catalyst, which are also commercially available. A series of spirocompounds bearing the imidazolone heterocycle were prepared in combined yields of 58-87% with diastereoselectivity up to 7:1 *dr* and with enantiomeric excess in range of 76-99% *ee*. In most cases, pure diastereoisomers were isolated, which can be further derivatized by subsequent transformations. Furthermore, new chiral secondary amines derived from pyrrolidine were prepared in this part. Prepared aminocatalysts were tested in a reaction leading to spiroimidazolones. The developed spirocyclization method was also used for the preparation of spiroazlactones, which were isolated in combined yields of 63-78% and with diastereoselectivity up to 5:1 *dr*, and with enantioselectivity of 83-98% *ee*. During the preparation of spiroazlactones, the effect of the enal used on the diastereoselectivity of the reaction was observed. In the case of the cyano group in the *para*-position of cinnamaldehyde, the corresponding spiroazlactone was obtained with the opposite ratio of diastereoisomers (1:2 *dr*) in a combined yield of 63% with enantioselectivity of 87/97% *ee*.

The final part of the work was devoted to the enantioselective reaction of thiazole derivatives containing a 2,5-dihydrooxepine motif with α,β -unsaturated aldehydes using synergistic catalysis. In the presence of commercially available chiral secondary amine and $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, spirothiazolones were obtained in combined yields of 41-98% with diastereoselectivity up to 12:1 *dr* and enantiomeric excess from 86% to 99% *ee*. The prepared spirothiazolones can be transformed into 1,1,2,3,4-pentasubstituted cyclopentane without loss of enantiomeric purity.

Keywords

Synergistic catalysis, stereoselective synthesis, spirocycles, heterocycles, vinylcyclopropanes.

Části disertační práce se staly podkladem těchto publikací:

1. Kamlar, M.; **Franc, M.**; Císařová, I.; Gyepes, R.; Veselý, J. „Formal [3+2] Cycloaddition of Vinylcyclopropane Azlactones to Enals Using Synergistic Catalysis“, *Chem. Commun.* **2019**, 55 (26), 3829–3832.
2. **Franc, M.**; Císařová, I.; Veselý, J. „Enantioselective Synthesis of Spirothiazolones via Cooperative Catalysis“, *Adv. Synth. Catal.* **2021**, 363 (18), 4349–4353.
3. **Franc, M.**; Císařová, I.; Veselý, J. „Stereoselective Synthesis of Spiroimidazolones Using Synergistic Catalysis“, (manuskript v přípravě).

Obsah

1	Úvod.....	13
1.1	Asymetrická syntéza.....	13
1.2	Multikatalýza.....	13
1.3	Synergická katalýza.....	14
1.4	Kombinace aminokatalýzy a katalýzy tranzitními kovy.....	16
1.4.1	Způsoby aktivace substrátu aminokatalyzátorem a kovovým katalyzátorem....	16
1.4.2	Kombinace enaminové a kovové aktivace.....	18
1.4.3	Kombinace iminiové a kovové aktivace.....	21
1.4.4	Kombinace aminokatalýzy a kovové aktivace: Domino reakce.....	23
1.5	Využití vinylcyklopropanů v cykloadičních reakcích.....	27
1.6	Štěpení C-C vazby aktivovaných vinylcyklopropanů.....	28
1.7	Intramolekulární reakce aktivovaných VCP katalyzované komplexy palladia.....	29
1.8	Intermolekulární reakce aktivovaných VCP katalyzované achirálními komplexy palladia.....	30
1.9	Intermolekulární reakce aktivovaných VCP katalyzované chirálními komplexy palladia.....	34
1.9.1	Využití bidentátních fosfinových ligandů.....	34
1.9.2	Využití bidentátních aminových ligandů.....	36
1.9.3	Využití aminofosfinových ligandů.....	37
1.10	Využití vinylcyklopropanových derivátů v synergické katalýze.....	38
2	Cíle práce.....	41
3	Výsledky a diskuse.....	42
3.1	Spirocyclické sloučeniny obsahující imidazolonový motiv.....	45
3.1.1	Příprava výchozích derivátů imidazolonu 156	45
3.1.2	Optimalizace reakčních podmínek asymetrické syntézy spiroimidazonů.....	46
3.1.3	Studium rozsahu asymetrické syntézy spiroimidazonů.....	54
3.1.4	Následné transformace a stanovení absolutní konfigurace připravených spiroimidazonů.....	58
3.1.5	Rozšíření spirocyclizační metody na přípravu spiroazlaktonů.....	62
3.2	Spirocyclické sloučeniny obsahující thiazolonový motiv.....	68

3.2.1	Příprava výchozích derivátů thiazolu 206 a 207a-g	68
3.2.2	Optimalizace reakčních podmínek asymetrické syntézy spirothiazolonů.....	70
3.2.3	Studium rozsahu asymetrické syntézy spirothiazolonů	75
3.2.4	Stanovení absolutní konfigurace spirothiazolonů 165	79
3.2.5	Následné transformace připraveného spirothiazolonu 165	81
4	Závěr	83
5	Experimentální část.....	85
5.1	Obecné poznámky k experimentální části	85
5.2	Příprava chirálních organokatalyzátorů odvozených od pyrrolidinu a jejich charakterizace	87
5.3	Enantioselektivní příprava spiroimidazonů	92
5.3.1	Příprava výchozích derivátů imidazonu a jejich charakterizace.	92
5.3.2	Obecná metoda přípravy spiroimidazonů a jejich charakterizace.....	97
5.3.3	Následné transformace spiroimidazonů a jejich charakterizace	117
5.4	Enantioselektivní příprava spiroazlaktonů	121
5.4.1	Příprava výchozích derivátů azlaktonu a jejich charakterizace.....	121
5.4.2	Obecná metoda přípravy spiroazlaktonů a jejich charakterizace	122
5.5	Enantioselektivní příprava spirothiazolonů	129
5.5.1	Příprava výchozích derivátů thiazolu a jejich charakterizace	129
5.5.2	Obecná metoda přípravy spirothiazolonů a jejich charakterizace.....	133
5.5.3	Následné reakce spirothiazolonů a jejich charakterizace	143
6	Seznam literatury	149

Seznam zkratek

biphep	1,1'-bifenyl
bphen	batofenantrolin
dba	dibenzylidenaceton
DCE	1,2-dichlorethane
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamid
DMSO	dimethylsulfoxid
DOXP	2,5-dihydrooxepin
dppe	1,2-bis(difenylfosfino)ethan
E	elektrofil
EDC.HCl	<i>N</i> -Ethyl- <i>N'</i> -(3-dimethylaminopropyl)karbodiimid hydrochlorid
EDG	elektron-donující skupina (electron donating group)
ekv	ekvivalent
ESI	ionizace elektrosprejem
Et ₂ O	diethylether
EtOAc	ethyl-acetát
EtOH	ethanol
EWG	elektron-akcepující skupina (electron withdrawing group)
HOMO	nejvyšší obsazený molekulový orbital (Highest Occupied Molecular Orbital)
HRMS	hmotnostní spektrometrie s vysokým rozlišením
IR	infračervená spektroskopie
kat	katalyzátor
LA	Lewisova kyselina
LB	Lewisova báze
LUMO	nejnižší neobsazený molekulový orbital (Lowest Unoccupied Molecular Orbital)
MeOH	methanol
MS	hmotnostní spektrometrie
MTBE	2-methoxy-2-methylpropane
NADPH	nikotinamidadeninukleotidfosfát
NMR	nukleární magnetická rezonance
Nu	nukleofil
Oct	oktanoát (octanoate)

Pin	pinakoláto (pinacolato)
i-Pr ₂ O	diisopropylether
<i>tert</i> -Bu	<i>tert</i> -butyl
THF	tetrahydrfuran
TMSCHN ₂	trimethylsilyldiazomethan
TMS-Cl	trimethylsilyl chlorid
VCP	vinylcyklopropan

1 Úvod

1.1 Asymetrická syntéza

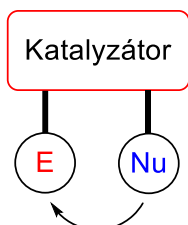
Asymetrická syntéza je část organické syntézy zabývající se přípravou opticky aktivních sloučenin. Smyslem asymetrické syntézy je příprava enantiomerně obohacených látek.¹ Pro syntézu chirálního produktu se využívá buď již opticky aktivní materiál, racemát nebo achirální látky.² Přítomnost chirálního elementu je nutnou podmínkou pro stereoselektivní provedení reakce. Tím může být vhodně zvolená molekula substrátu, molekula činidla, rozpouštědla či katalyzátoru.³ Enantiomerně čisté látky lze syntetizovat za využití nekatalytického anebo katalytického přístupu. Nekatalytické přístupy používané k tvorbě enantiomerně obohacených látek využívají snadno dostupné chirální přírodní látky jako jsou sacharidy, aminokyseliny nebo terpeny. Ty mohou být použity v nekatalytické chirální syntéze jako substráty, činidla nebo pomocné skupiny.⁴⁻⁶ Naopak v případě katalytického přístupu je typické použití chirálního katalyzátoru, což je v asymetrických reakcích vysoce efektivní možnost jak připravit enantiomerně čisté látky. Z tohoto důvodu je asymetrické katalýza v současné době nejvíce studovanou oblastí asymetrické syntézy. Výhodou tohoto přístupu je možnost ovlivnění selektivity katalyzované reakce použitím malého (substechiometrického) množství chirálního katalyzátoru (popř. vhodného ligandu).^{3,7} Asymetrické reakce mohou být katalyzované například enzymem, kovovým katalyzátorem, organokatalyzátorem nebo kombinací těchto katalyzátorů.⁸

1.2 Multikatalýza

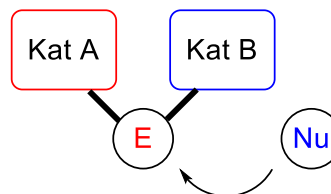
V organické syntéze se katalytický přístup tradičně spoléhá na interakci jediného katalyzátoru s jediným substrátem, čímž se snižuje energetická bariéra pro tvorbu vazby s druhým neaktivovaným substrátem. V průběhu let přinesla monokatalýza velké množství nových reakcí, avšak v poslední době se začaly objevovat multikatalytické koncepty, které umožňují přístup k mnoha obtížným nebo nedosažitelným transformacím.⁹ Dle povahy katalyzátoru a způsobu aktivace můžeme rozlišit několik multikatalytických systémů v případě reakce nukleofilu s elektrofilem (Obrázek 1). Za prvé, pokud je nukleofil i elektrofil aktivován oddělenými funkčními skupinami patřící jednomu katalyzátoru, mluvíme o bifunkční katalýze (Obrázek 1A)¹⁰⁻¹³ Když oba katalyzátory spolupracují a aktivují pouze jednoho z reagujících partnerů, označujeme tento způsob jako dvojitou aktivační katalýzu (“double activation catalysis,” Obrázek 1B).¹⁴⁻¹⁸ Podobně, pokud oba katalyzátory aktivují stejného reakčního

partnera, ale sekvenčním způsobem (tzn. aktivovaný substrát produkuje meziprodukt, který je dále aktivován druhým katalyzátorem), klasifikujeme tuto strategii jako kaskádovou katalýzu (Obrázek 1C).^{19–23} Naproti tomu, při synergické katalýze jsou nukleofil a elektrofil současně aktivováni dvěma oddělenými katalyzátory za účelem vytvoření nové vazby (Obrázek 1D).

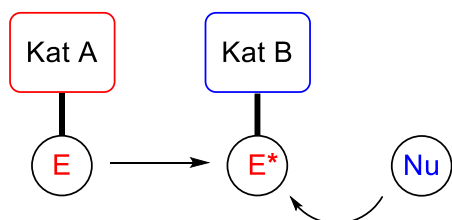
A) Bifunkční katalýza



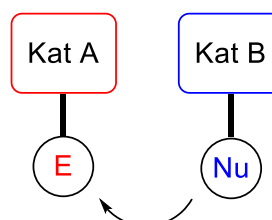
B) Dvojitá aktivační katalýza



C) Kaskádová katalýza



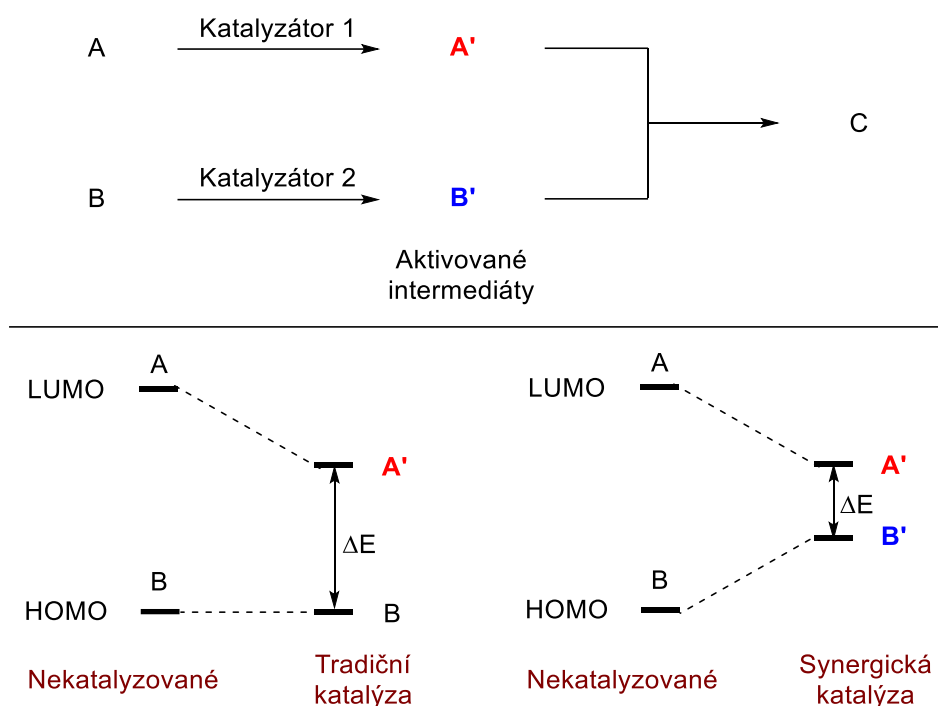
D) Synergická katalýza



Obrázek 1: Klasifikace katalytických systémů zahrnující vícenásobná aktivaci.

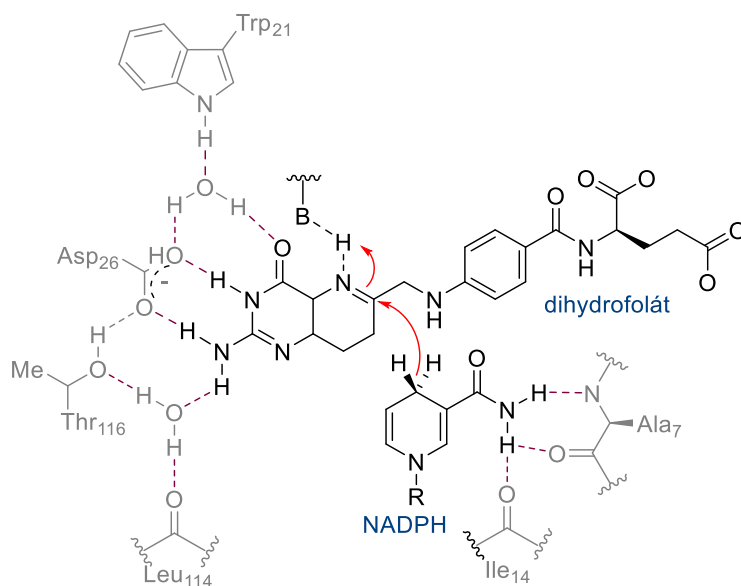
1.3 Synergická katalýza

Jak bylo naznačeno výše, synergická katalýza je multikatalytický koncept, kde dva katalyzátory a dva katalytické cykly spolupracují na vytvoření nových vazeb. V nejjednodušším případě (Obrázek 2) synergická katalýza zahrnuje souběžnou aktivaci nukleofilu i elektrofilu pomocí odlišných katalyzátorů. Tím se z příslušných výchozích látek v základním stavu současně vytváří dvě reaktivní sloučeniny, jedna s vyšší energií HOMO (nejvyšší obsazený molekulární orbital) a druhá s nižší energií LUMO (nejnižší neobsazený molekulární orbital). Pokud jsou zvoleny vhodné výchozí sloučeniny, mohou následně jejich aktivované formy spolu reagovat a umožnit tak chemickou reakci, která by nebyla možná nebo efektivní při použití tradiční monokatalytické metody (Obrázek 2).⁹



Obrázek 2: Koncept synergické katalýzy.

V posledních letech se synergická katalýza stala uznávanou metodou v organické syntéze při přípravě nových sloučeniny, avšak samotný koncept není nový. Synergická katalýza a multikatalýza jsou v přírodě převládající. Je známo, že mnoho enzymů funguje prostřednictvím spolupráce dvou nebo více katalyzátorů (či funkčních skupin) za vzniku specifické transformace.²⁴ Příkladem může být vznik tetrahydrofolátu (Obrázek 3) prostřednictvím synergického působení dihydrofolátreduktasy a NADPH.^{25,26}



Obrázek 3: Multikatalýza v dihydrofolátreduktase.

V případě přírody však existuje výhoda fyzického oddělení mezi katalytickými místy v enzymu, které je dáno charakteristickým prostorovým uspořádáním samotného enzymu. Na druhé straně při aplikaci synergického konceptu v organické syntéze mohou katalyzátory spolu reagovat. To potenciálně může vést k tzv. "self-quenchingu" neboli vzájemné interakce katalytických center, což má za následek vzájemnou inaktivaci obou katalyzátorů (Schéma 1).

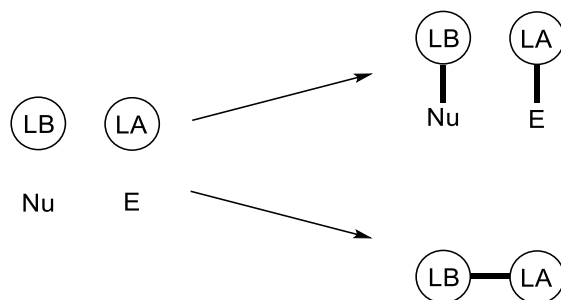


Schéma 1: Nukleofilní/elektrofilní aktivace versus "self-quenching".

K deaktivaci katalyzátorů může dojít řadou procesů, jako je silná komplexace Lewisovy kyseliny a Lewisovy báze nebo redoxní reakce. Klíčem k překonání této překážky je uvážlivý výběr vhodných kombinací katalyzátorů. Například mnoho Lewisových kyselin a Lewisových bází tvoří labilní komplexy, které vykazují reverzibilní vazbu, avšak tyto slabé interakce mohou stále umožňovat příslušnou aktivaci substrátu. Často toho lze dosáhnout kombinací tvrdých Lewisových kyselin s měkkými Lewisovými bázemi, což zabrání tvorbě silně koordinovaných komplexů.^{27–30}

1.4 Kombinace aminokatalýzy a katalýzy tranzitními kovy

Mezi multikatalytické přístupy patří kombinace aminokatalýzy a katalýzy tranzitními kovy, které nacházejí svoje uplatnění v enantioselektivní a diastereoselektivní organické syntéze. Tento přístup umožňuje novou reaktivitu a použití substrátů, které nejsou vhodné pro aktivaci jediným katalyzátorem. Synergický proces rovněž může zvýšit výtěžky a stereoselektivitu již existujících transformací. Mimo to, kombinace aminokatalýzy a kovové katalýzy je velmi univerzální, což dává možnost k expanzi a zvýšení rozmanitosti stereoselektivní syntézy. V posledním desetiletí došlo k rozvoji kombinace aminokatalýzy a katalýzy přechodných kovů, jež se tak stala důležitou strategií, která přispěla k nalezení mnoha nových transformací.³¹

1.4.1 Způsoby aktivace substrátu aminokatalyzátorem a kovovým katalyzátorem

Nedílnou součástí k nalezení nových chemických transformací či zefektivnění katalytických systémů je porozumění způsobu aktivace substrátů. Vhodnými substráty v

aminokatalýze jsou karbonylové sloučeniny jako např. aldehydy, které lze aktivovat chirálním aminovým katalyzátorem. Kondenzační reakce karbonylové skupiny s chirálním sekundárním aminem vede k tvorbě reaktivního intermediátu, který je závislý na struktuře použitého aldehydu. V případě nasycených aldehydů je reaktivním intermediátem nukleofilní enamin, a u α,β -nenasycených aldehydů zase elektrofilní iminium. Další možnou aktivací aldehydů je SOMO aktivace, která vede k elektrofilnímu enaminovému radikál kationu. Jiným možným způsobem je fotoredoxní aktivace, která poskytuje β -enaminyl radikálový intermediát. Následně mohou tyto reaktivní intermediáty reagovat s druhým substrátem za vzniku chirálních funkcionalizovaných karbonylových sloučenin (Schéma 2).³¹

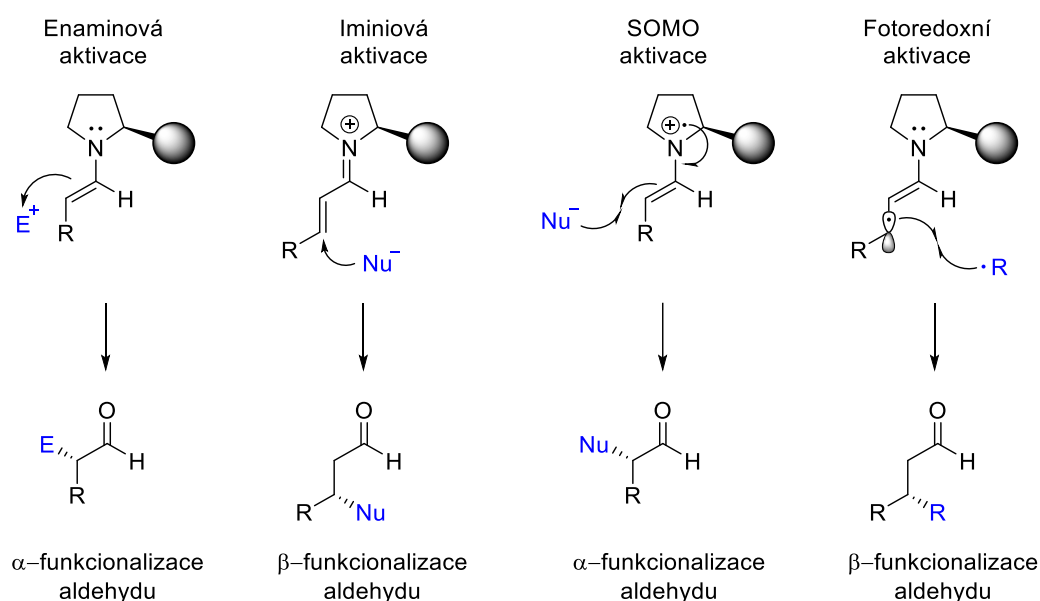


Schéma 2: Možnosti aktivace v aminokatalýze.

V případě kovů lze aktivovat odlišné funkční skupiny různými způsoby. Uvedené způsoby aktivace kovy byly pozorovány v kombinaci s aminokatalýzou (Schéma 3). Prvním znázorněným příkladem je aktivace allylového uspořádání, které po aktivaci kovem poskytuje elektrofilní π -allylkovový komplex (Schéma 3a) umožňující například reakci s nukleofilním enaminem za vzniku nové vazby. U alkyňů dochází aktivací k umpolungu (obrácení polarity), přičemž se kovový katalyzátor chová buď jako Lewisova kyselina (Schéma 3b) nebo vytvoří allenylidenový komplex (Schéma 3c). Dále mohou kovové katalyzátory koordinací aktivovat alleny (Schéma 3d) nebo alkenyl halogenidy (Schéma 3e). Rovněž karbonylové sloučeniny lze aktivovat Lewisovou kyselinou v kombinaci s aminokatalýzou (Schéma 3f). V neposlední řadě lze Lewisovou kyselinou aktivovat propargylalkoholy za vzniku reaktivních propargyl kationtů (Schéma 3g). Výše uvedené aktivace kovem vytváří nebo zvyšují elektrofilní charakter

příslušných funkčních skupin. Nicméně, kovový katalyzátor může aktivací též zvyšovat nukleofilní charakter sloučenin. Takto lze kovovým katalyzátorem aktivovat alkylněčnaté sloučeniny nebo arylboronové kyseliny, které pak v reakci s elektrofilním iminiovým intermediátem mohou vytvořit novou vazbu (Schéma 3h). Dále je možné aktivovat oximy, které spolu s kovovým katalyzátorem generují nukleofilní intermediát kov-enamid (Schéma 3i).³¹

Pro tuto práci je podstatná enamín/iminiová aktivace a aktivace vedoucí k elektrofilním π -allylkovovým komplexům, z toho důvodu budou tyto způsoby aktivace detailněji diskutovány v následujících kapitolách. Dále budou upřednostněny cykloadiční reakce a reakce vedoucí k cyklickým produktům, jelikož se tato práce zaměřuje na přípravu cyklických sloučenin.

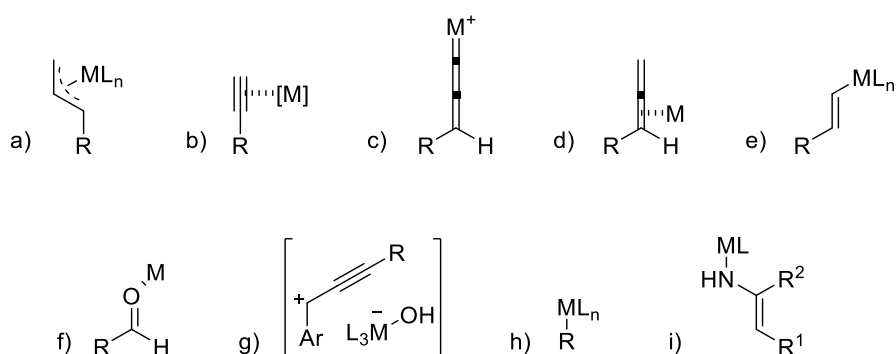


Schéma 3: Možnosti aktivace v kovové katalýze.

1.4.2 Kombinace enamínové a kovové aktivace

Multikatalytický přístup zahrnující kombinaci enamínové a kovové aktivace lze využít pro přípravu α -substituovaných karbonylových sloučenin. Karbonylová sloučenina je aktivována aminokatalyzátorem za vzniku nukleofilního enamínového intermediátu, který následně reaguje s elektrofilem za přítomnosti kovového katalyzátoru.

Mezi důležité α -substituční reakce karbonylových sloučenin patří α -allylová alkylace aldehydů a ketonů. K tomuto účelu lze využít palladiem katalyzovanou allylovou alkylaci (Tsuji-Trostova reakce)^{32,33}, která je definována jako adice “měkkých“ a “tvrdých“ nukleofilů na *in situ* generovaný elektrofilní π -allylpalladiový komplex. Allylový motiv na výsledném produktu může posloužit dalším transformacím jako jsou ozonolýza, epoxidace, dihydroxylace, hydroborace, hydrogenace, olefinové metatize a hydroformylace.³⁴⁻³⁶ Pokud je nukleofilní adice na π -allylpalladiový komplex provedena intermolekulárně, tak dochází k rozdílu v regioselektivitě reakce. Využití palladia jako kovového katalyzátoru umožňuje převážně adici

na méně substituovaný atom uhlíku, zatímco elektropozitivnější iridiový katalyzátor většinou vede adici na více substituovaný atom uhlíku čili lineární nebo rozvětvené allylové uspořádání (Schéma 4).³⁷⁻⁴⁴ Bylo navrženo několik teorií zabývajících se regioselektivitou allylových substitučních reakcí.⁴⁵ Tyto teorie zahrnují vliv délky vazby kov-uhlík,⁴⁶ reaktivitu kovového komplexu v závislosti na jeho formálním náboji,⁴⁷ vliv ligandů obsahující atomy fosforu a dusíku,^{46,48-52} a elektronové či sterické vlastnosti použitého nukleofilu v allylační reakci.^{53,54} Studie dále ukázaly, že v případě allylpalladiových komplexů může být vznik produktu řízen spíše termodynamicky než kineticky.^{55,56} Naproti tomu, v důsledku Baldwinových pravidel, poskytuje intramolekulární verze převážně rozvětvené allylové sloučeniny za katalýzy palladiovými i iridiovými katalyzátory.^{31,57}

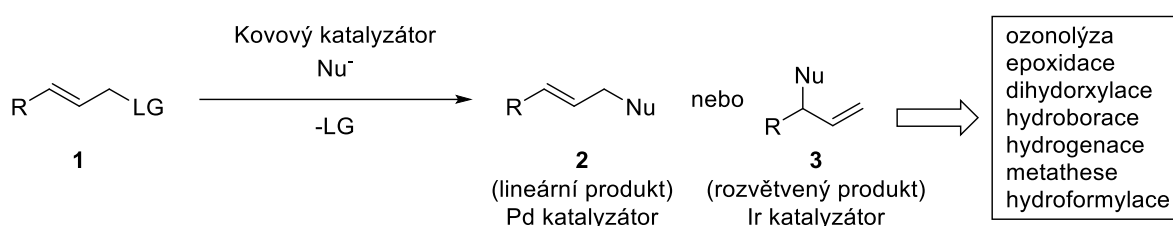


Schéma 4: Regioselektivita reakce nukleofilu s allylovým uspořádáním v přítomnosti kovu.

Jako příklad intermolekulární α -allylové alkylace lze uvést reakci mezi aldehydem **4** a allyl-acetátem **5** katalyzovanou kombinací chirálního sekundárního aminu **6** a achirálního komplexu palladia (Schéma 5), kterou publikoval Córdova se svými kolegy v roce 2006.⁵⁸

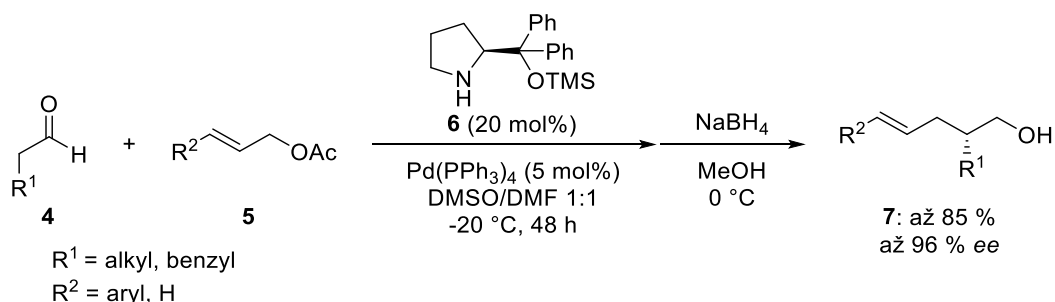


Schéma 5: α -Allylační reakce katalyzovaná kombinací aminokatalyzátoru **6** a Pd-katalyzátoru s následnou redukcí aldehydu na alkohol **7**.

V případě intramolekulárních α -allylových alkyací lze snadno v jednom kroku připravit cyklické sloučeniny. Příkladem je syntéza chirálních cyklopentanových derivátů **11** využívající kombinaci achirálního aminokatalyzátoru **9** a Pd(OAc)₂ v přítomnosti chirálního ligandu **10**, kterou vyvinula Saicicova skupina (Schéma 6).⁵⁹

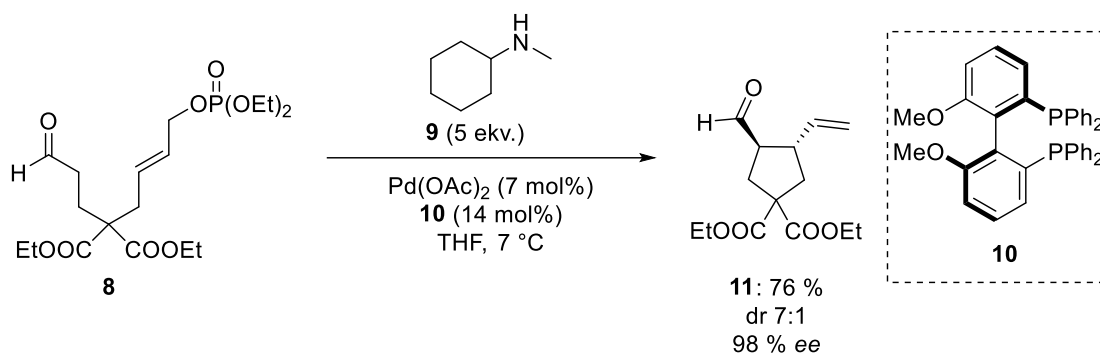


Schéma 6: Stereoselektivní intramolekulární α -allylační reakce aldehydů **8**.

Kromě allyl esterů je možné aplikovat allylové alkoholy pro zavedení allylového substituentu. Nižší reaktivita allylových alkoholů byla překonána díky nové a sofistikovanější chemické strategii.⁶⁰ Výhodou allylových alkoholů je jejich snadná dostupnost a jediným odpadním produktem těchto substrátů je voda. První enantioselektivní transformaci využívající allylové alkoholy provedl Cozzi a kolegové. Intermolekulární α -allylová alkylace katalyzovaná imidazolidinonovým katalyzátorem **14** v přítomnosti inditých iontů poskytovala příslušné produkty **15** a **16** ve vysokých výtěžcích, vysokou diastereoselektivitou a excelentními enantioselektivními přebytky (Schéma 7).⁶¹ Využitelnost allylových alkoholů byla demonstrována také v intramolekulární α -allylační reakci aldehydů **17**. Reakcí katalyzovanou kombinací imidazolidinonového katalyzátoru **18** a zlatného katalyzátoru **19** je možné připravit chirální pyrrolidinové a cyklopentanové deriváty **23** (Schéma 8).⁶²

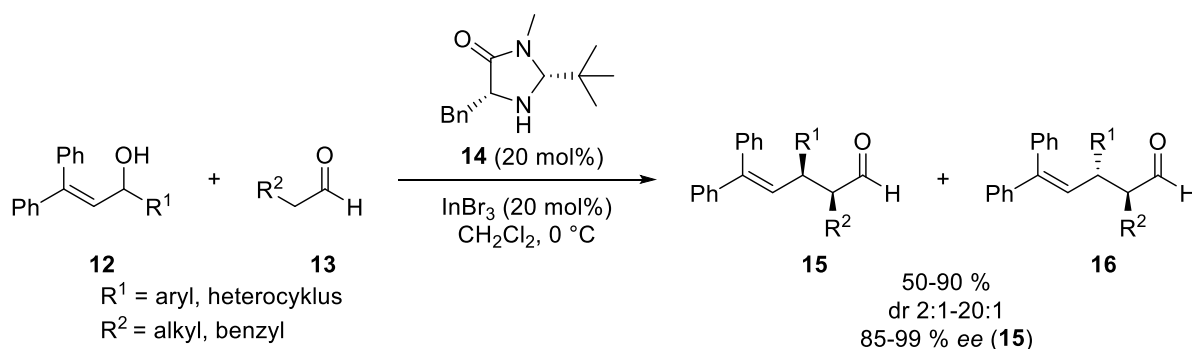


Schéma 7: Využití allyl alkoholů **12** v intermolekulární α -allylační reakci aldehydů **13**.

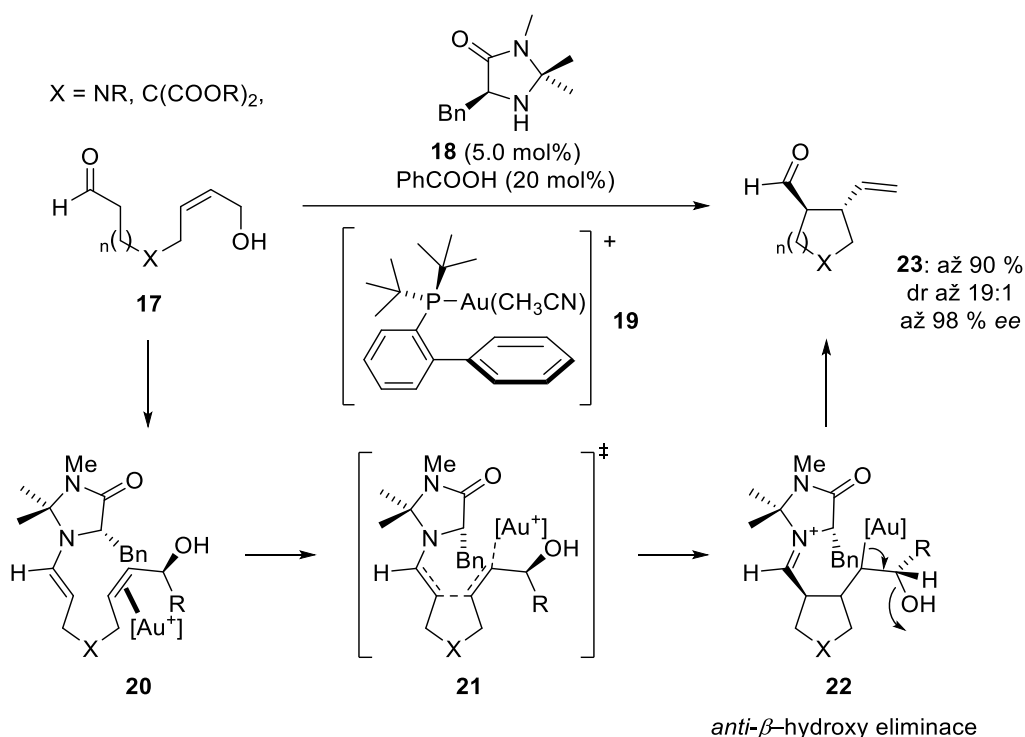


Schéma 8: Stereoselektivní intramolekulární α -allylační reakce hydroxyenalů **17**.

Mimo α -allylové alkylace je možné pomocí kombinace aminokatalýzy a kovové katalýzy do α -polohy karbonylových sloučenin zavést alkenyl,⁶³ alkyl,⁶⁴ aryl⁶⁵ nebo triflourmethylovou skupinu.⁶⁶ Nukleofilní enaminové intermediáty se mohou pomocí kovové katalýzy adovat na alkyne^{19,67} nebo alleny⁶⁸, dále mohou reagovat v aldolových reakcích⁶⁹ nebo na nich lze uskutečnit oxidativní coupling.⁷⁰ V neposlední řadě nachází tento multikatalytický přístup využití v cykloadičních reakcích jako je Diels-Alderova reakce.^{71,72}

1.4.3 Kombinace iminiové a kovové aktivace

Další možností využití aminokatalýzy v kombinaci s kovy je aktivace karbonylové sloučeniny za tvorby elektrofilního iminia, které následně reaguje s nukleofilem aktivovaným tranzitním kovem. Tato strategie nachází uplatnění především v enantioselektivní konjugované

adici na α,β -nenasycené aldehydy, kde v případě použití samotného organokovového činidla bez organokatalyzátoru, může docházet ke konkurenční 1,2-adici (Schéma 9).^{73–81}

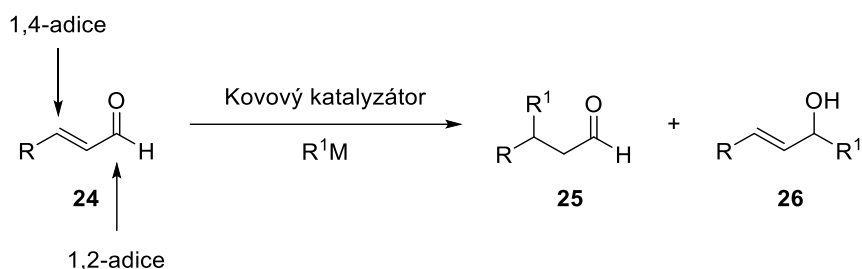


Schéma 9: Dva kompetitivní produkty (**25** a **26**) reakce mezi organokovovým činidlem a α,β -nenasyceným aldehydem v přítomnosti kovového katalyzátoru.

Córdova a Ibrahim se svými spolupracovníky aplikovali tento přístup v enantioselektivní konjugované adici silanových derivátů na α,β -nenasycené aldehydy **24**. Příslušné silylované aldehydy **28** získávali s excelentní chemoselektivitou a 1,4-selektivitou ve vysokých výtěžcích a dobrou až vysokou enantioselektivitou (Schéma 10).⁸² Vyvinutý koncept dále aplikovali i na přípravu β -borylovaných aldehydů **29**, které byly převedeny Wittigovou reakcí na homoallylové boronáty **31** (Schéma 11).⁸³

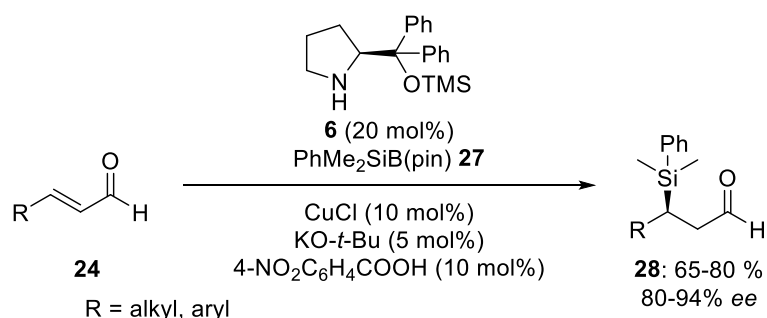


Schéma 10: Enantioselektivní syntéza β -silylovaných aldehydů **28** za využití kombinace aminokatalyzátoru **6** a CuCl.

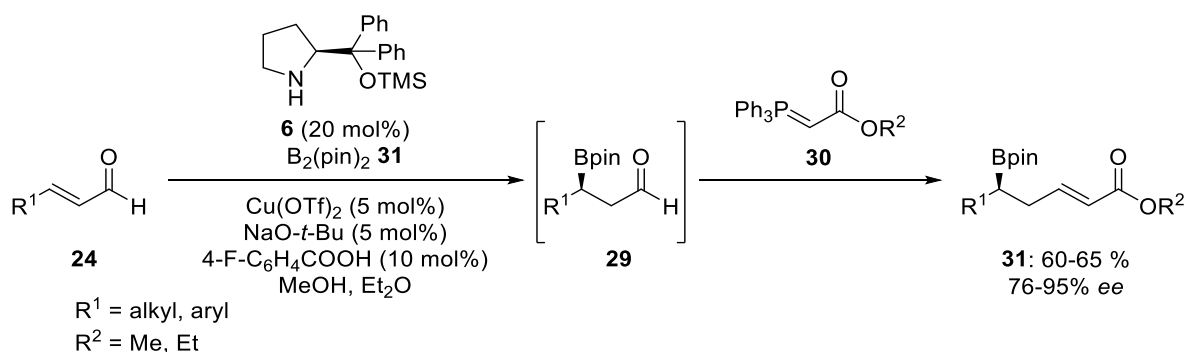


Schéma 11: Enantioselektivní syntéza homoallylboronátů **31**.

Tato strategie se neomezuje jen na tvorbu vazby uhlík-heteroatom, ale byla rozšířena i na transformace, kde vzniká vazba uhlík-uhlík. Córdova a Ibrahim se svými kolegy vyvinuli katalytickou enantioselektivní β -alkylaci α,β -nenasycených aldehydů **24**. Reakce byla katalyzovaná organokatalyzátorem **6** a $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, jako nukleofily byly využity dialkylzinečnatá činidla **32** (Schéma 12).⁸⁴ Nedlouho poté, stejná výzkumná skupina přidala pod tento koncept další transformaci, kde zdrojem nukleofilu jsou aryl boronové kyseliny **37**. Publikovaná enantioselektivní β -arylace α,β -nenasycených aldehydů **24** katalyzovaná organokatalyzátorem **6** a $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ poskytuje β -arylované aldehydy **36** ve vysokých výtěžcích a s vysokou enantioselektivitou (Schéma 13).⁸⁵

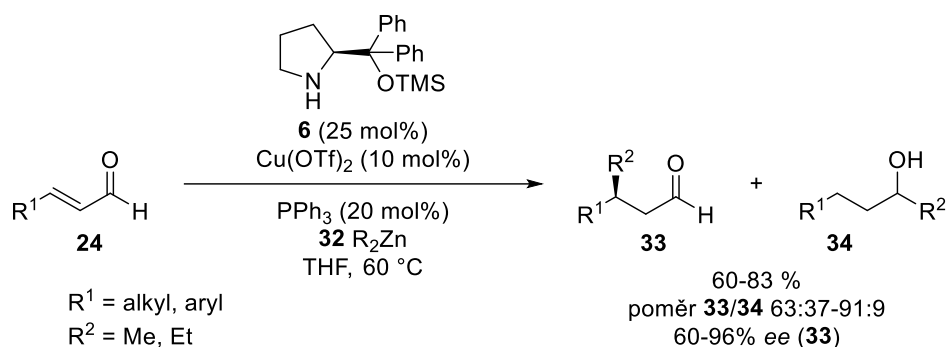


Schéma 12: Katalytická enantioselektivní β -alkylace α,β -nenasycených aldehydů **24**.

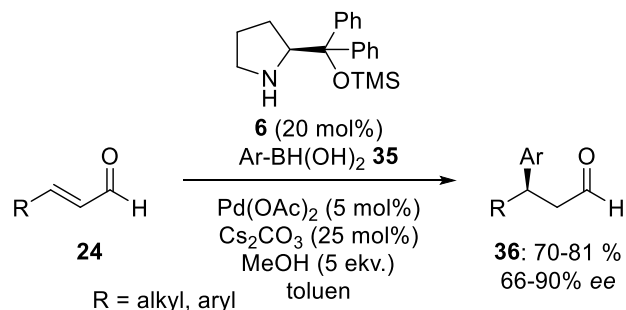


Schéma 13: Katalytická enantioselektivní β -arylace α,β -nenasycených aldehydů **24**.

1.4.4 Kombinace aminokatalýzy a kovové aktivace: Domino reakce

Kaskádová neboli domino reakce je definovaná jako chemický proces, který zahrnuje alespoň dvě po sobě jdoucí reakce, kde produkty první reakce jsou činidla druhé reakce. Takže každá reakce, která tvoří sekvenci, probíhá spontánně. V nejpřísnější definici termínu se reakční podmínky mezi po sobě následujícími kroky kaskády nemění a po počátečním kroku se nepřidávají žádná nová činidla.⁸⁶ Výhodou tohoto přístupu je menší počet izolačních kroků a nižší časová i ekonomická náročnost oproti tradičnímu přístupu “stop and go“, ve kterém jsou sloučeniny izolovány a čištěny po každé chemické transformaci, než jsou použity v dalším

kroku.⁸⁷⁻⁹⁰ Pro kaskádové reakce lze využít i synergickou katalýzu například kombinující aminokatalýzu a kovovou katalýzu. Zde pak nejprve dochází k iniciaci aminokatalyzátorem, například chirálním sekundárním aminem **37**, který aktivuje karbonylovou sloučeninu **24** za tvorby obou meziproductů iminia **38** a enamínu **39**. Komplexy tranzitních kovů zase reprezentují kovový katalyzátor, který v některých případech aktivuje buď elektrofil nebo nukleofil, nebo obojí. Všechny tyto kroky jsou uskutečněny v jednom reaktoru a společně poskytují vysoce funkcionalizované sloučeniny (Schéma 14).³¹

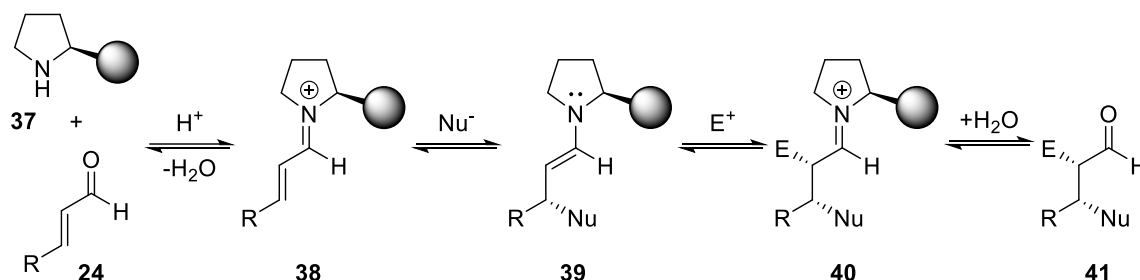


Schéma 14: Využití iminium/enaminové aktivace v domino reakcích.

V roce 2008, Dixon se svými spolupracovníky vyvinuli syntézu cyklopentenů **48**, která využívala iminium-enaminovou strategii v kombinaci s alkyňovou aktivací pomocí $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (Schéma 15).⁹¹ Nicméně tato transformace nebyla asymetrická.

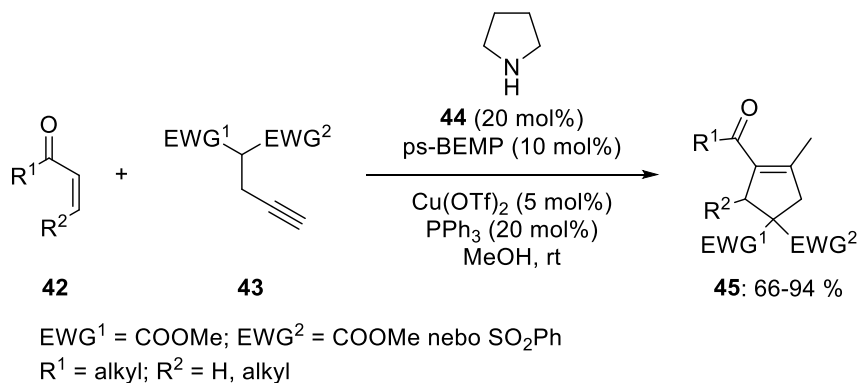


Schéma 15: Syntéza cyklopentenů **45** domino reakcí za využití multikatalytického přístupu.

Až v roce 2010 Córdova se svou skupinou publikovali enantioselektivní verzi této reakce, která poskytovala deriváty cyklopentenu **47** ve vysokých výtěžcích s vysokou diastereoselektivitou a excelentní enantioselektivitou. Transformace vychází z α,β -nenasyceného aldehydu **24**, který je aktivován chirálním sekundárním aminem **6**, a z propargylovaného nukleofilu **46** aktivovaným palladiovým katalyzátorem (Schéma 16).⁹² V ten samý rok, stejná skupina vyvinula syntézu chirálních dihydrofuranů, která využívala obdobnou strategii jako předešlá transformace. S tím rozdílem, že nukleofilem je propargyl

alkohol **48**, který po aktivaci palladiovým katalyzátorem spolu s aktivovanými α,β -nenasycenými aldehydy **24** poskytuje dihydrofuranový motiv **49** s dobrými výtěžky a vysokou enantioselektivitou reakce (Schéma 17).⁹³

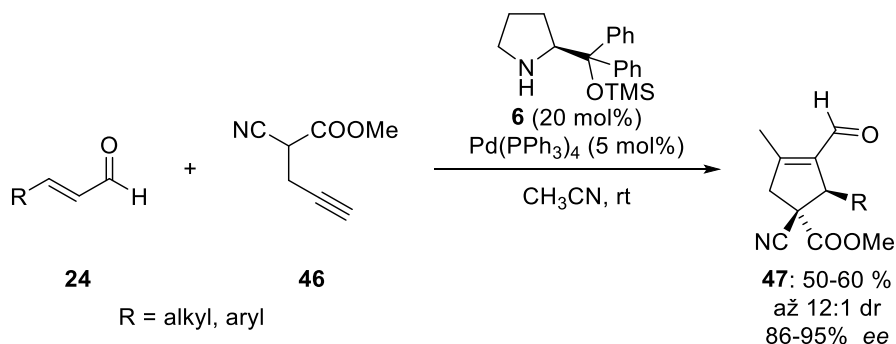


Schéma 16: Syntéza chirálních cyklopentenů **47** domino reakcí za využití multikatalytického přístupu.

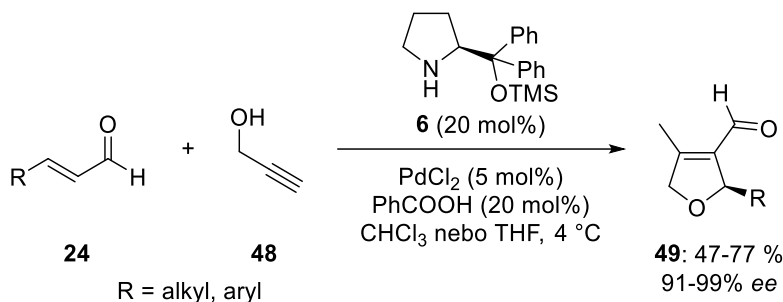


Schéma 17: Enantioselektivní syntéza dihydrofuranů **49** domino reakcí za využití multikatalytického přístupu.

Následně Wang se svými kolegy rozšířil tuto strategii na propargylované heterocyklické deriváty. Konkrétně na propargylované oxindoly **50**, které s α,β -nenasycenými aldehydy **24** v přítomnosti aminokatalyzátoru **6** a Pd(II) poskytovaly spirocyklopentenové deriváty oxindolu **51** s vysokými výtěžky a vysokou stereoselektivitou (Schéma 18).⁹⁴

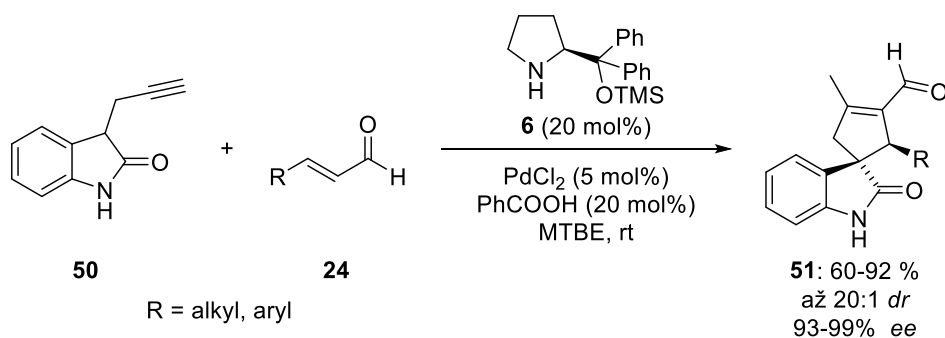


Schéma 18: Enantioselektivní syntéza spirocyklopentenoxindolů **51**.

Kromě propargylovaných nukleofilů, lze k přípravě karbocyklických motivů využít nukleofily obsahující ve své struktuře allyl-acetát. Tuto skutečnost demonstroval Córdova se svými spolupracovníky v enantioselektivní syntéze funkcionalizovaných karbocyklů **53** obsahující až čtyři stereogenní centra. Reakce příslušného allyl-acetátu **52** s α,β -nenasycenými aldehydy **24** katalyzovaná kombinací aminokatalyzátoru **6** a Pd(0) umožňuje přípravu výsledných karbocyklických sloučenin **56** ve vysokých výtěžcích, s vysokou diastereoselektivitou a excelentními enantiomerními přebytky (Schéma 19).⁹⁵

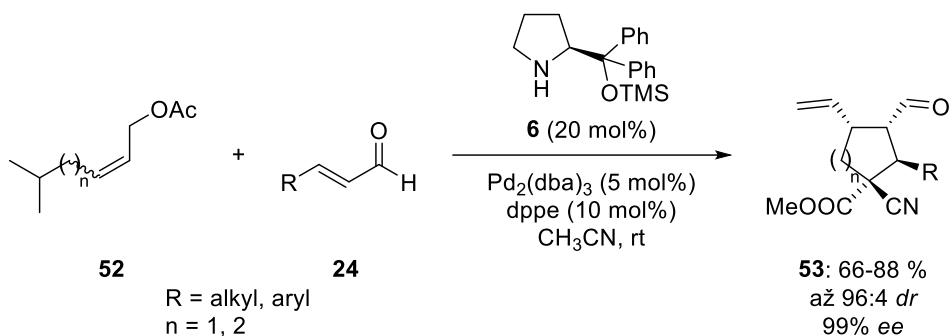


Schéma 19: Enantioselektivní syntéza polysubstituovaných karbocyklů **53**.

Stejná výzkumná skupina aplikovala tento přístup na přípravu komplexnějších molekul. Využití oxindolového derivátu **54** v reakci s α,β -nenasycenými aldehydy **24** za přítomnosti aminokatalyzátoru **6** a Pd(0), vedlo k získání spirocyklických oxindolů **55** ve vysokých výtěžcích s vysokou diastereoselektivitou a excelentní enantiomerní čistotou (Schéma 20).⁹⁶

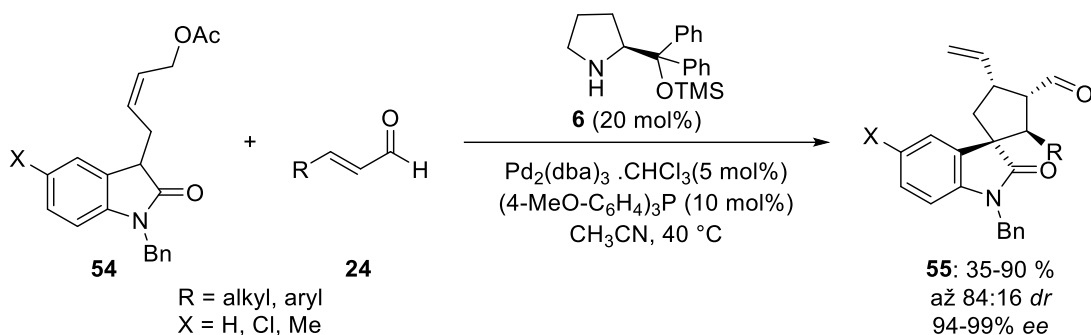


Schéma 20: Enantioselektivní syntéza polysubstituovaných spirocyklických oxindolů **55**.

Dalšími vhodnými substráty pro domino reakce jsou deriváty vinylcyklopropanu, které lze aktivovat katalyzátory na bázi komplexů tranzitního kovu a generovat tak π -allylkovové komplexy. Reaktivita vinylcyklopropanových derivátů bude podrobněji rozebrána v následujících kapitolách.

1.5 Využití vinylcyklopropanů v cykloadičních reakcích

Cykloadiční reakce jsou jedny z nejpoužívanějších metod v organické syntéze, které poskytují atomově úsporný,^{97,98} efektivní a praktický přístup ke komplexním molekulám vycházející z jednoduchých výchozích materiálů.^{99–102} Cykloadiční reakce může být zprostředkována Lewisovou kyselinou, teplem, světlem nebo lze použít katalyzátory na bázi komplexu přechodného kovu, které podporují průběh formální cykloadice prostřednictvím koordinace na nenasycené skupiny jako jsou alkyny, alkeny, alleny nebo dieny. Běžným procesem vyskytujícím se v cykloadičních reakcích katalyzovaných komplexem tranzitního kovu je štěpení C-C vazby.^{103–106} Z důvodu vysoké energie nutné k rozštěpení C-C vazby lze jako strategii využít aplikaci malých pnutých kruhů (tří- a čtyřčlenných), kde energie uvolněná z pnutí spolu se štěpením poskytuje hlavní hnací sílu na provedení cykloadice.^{107–110} Vhodným strukturním motivem jsou vinylcyklopropany (VCP), které lze využít pro štěpení C-C vazby katalyzované přechodným kovem. VCP obsahují olefinový ligand, který usměrňuje přechodný kov pro selektivní štěpení C-C vazby.^{111–114} Mimo to VCP mají vysokou deformační energii (ca. 28 kcal/mol), což činí otevření kruhu energeticky příznivým a vzniká tak aktivní π -allylkovový komplex (Schéma 21A).¹¹⁵

Výsledkem je, že aktivace vinylcyklopropanů katalyzovaná přechodným kovem v kombinaci s širokou škálou nenasycených akceptorů vedla k vývoji nových cykloadičních reakcí v organické syntéze. Obecně lze VCP rozdělit do dvou kategorií dle substituce cyklopropanu na aktivované VCP, které mají elektron-akceptorní skupiny (EWG), zatímco neaktivované VCP tyto EWG postrádají (Schéma 21B).¹¹⁶

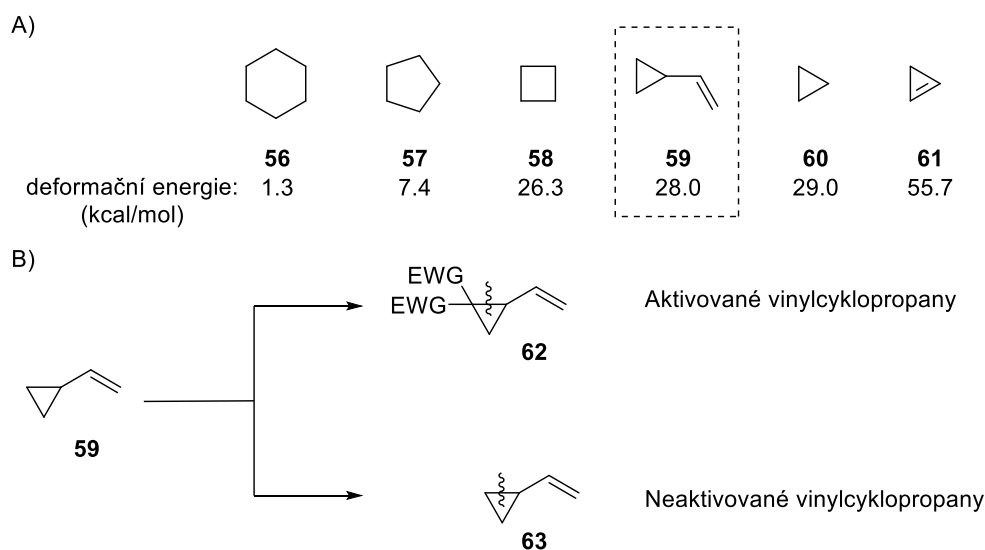


Schéma 21: Reaktivita vinylcyklopropanů.

V závislosti na tom, zda se vinylový substituent účastní cykloadice, mohou VCP sloužit jako synthony se třemi nebo pěti uhlíky. Jako tři uhlíkaté synthony se VCP účastní hlavně $[3 + 2]$ ¹¹⁷ a $[3 + 2 + 1]$ ¹¹⁸ cykloadic, které poskytují pětičlenné a šestičlenné cykly.¹¹⁹ Jako pěti uhlíkaté synthony se VCP účastní široké škály cykloadic, například $[5 + 1]$ ¹²⁰, $[5 + 2]$ ¹²¹, $[5 + 2 + 1]$ ¹²² a $[5 + 1 + 2 + 1]$ ¹²³. Výsledkem je vytvoření mono- nebo fúzovaných šestičlenných, sedmi- a dokonce osmičlenných cyklických systémů. Použitím VCP jako tří nebo pěti uhlíkových syntonů lze cykloadici realizovat jak intramolekulárně, tak intermolekulárně.¹²⁴

1.6 Štěpení C-C vazby aktivovaných vinylyklopropanů

VCP mohou být aktivovány díky EWG skupinám přítomným na cyklopropanovém skeletu. Přítomnost EWG skupin usnadňuje otevření cyklopropanového kruhu a tyto VCP jsou také známé jako VCP Tsujihho typu, a to díky průkopnické práci Tsujihho v této oblasti,^{125,126} nebo také jako donor-akceptorní VCP.¹¹⁹ Donor-akceptorní VCP mají vinylovou skupinu, která vystupuje jako elektron-donující skupina (donor) a typickým znakem geminálních diesterů je elektron-akceptorní charakter (akceptor). V přítomnosti katalyzátorů odvozených od komplexů přechodných kovů se tyto VCP **62** snadno aktivují za vzniku zwitteriontového π -allylkovového komplexu **64**. Tyto komplexy jsou schopné reagovat v allylových substitučních reakcích nebo adičních reakcích, stejně tak i v cykloadičních reakcích s různými π -systemy, což vede buď k allylovým produktům **66**, nebo cykloaduktům **67** (Schéma 22).¹²⁴

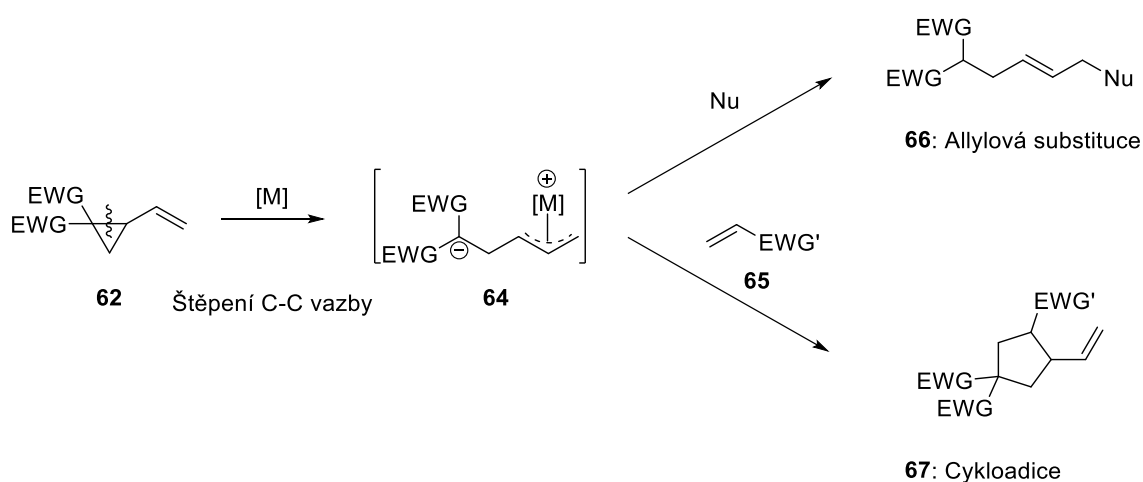


Schéma 22: Vznik zwitteriontového π -allylkovového komplexu **64** a jeho reaktivita.

K otevření aktivovaných VCP lze využít katalyzátorů odvozených od přechodných kovů jako jsou nikl,^{127–130} železo,^{131,132} iridium,^{133,134} rhodium,¹³⁵ ale především palladium. Pro tuto

práci je stěžejní štěpení C-C vazby aktivovaných VCP katalyzované komplexy palladia, z toho důvodu je tento koncept popsán v následujících kapitolách.

1.7 Intramolekulární reakce aktivovaných VCP katalyzované komplexy palladia

Dosud bylo publikováno jen několik příkladů intramolekulárních reakcí VCP katalyzovaných komplexy tranzitních kovů, což lze přičíst obtížné přípravě výchozích látek. V roce 2017 uveřejnila Leeho skupina *one-pot* syntézu funkcionalizovaných indolizinových derivátů **72** (Schéma 23). Tato tří kroková tandemová reakce zahrnuje rhodiem katalyzovanou cyklopropanaci a Pd(0) katalyzovanou expanzí kruhu *in situ* generovaného VCP s dusíkatým nukleofilem **70** a následnou oxidací.¹³⁶

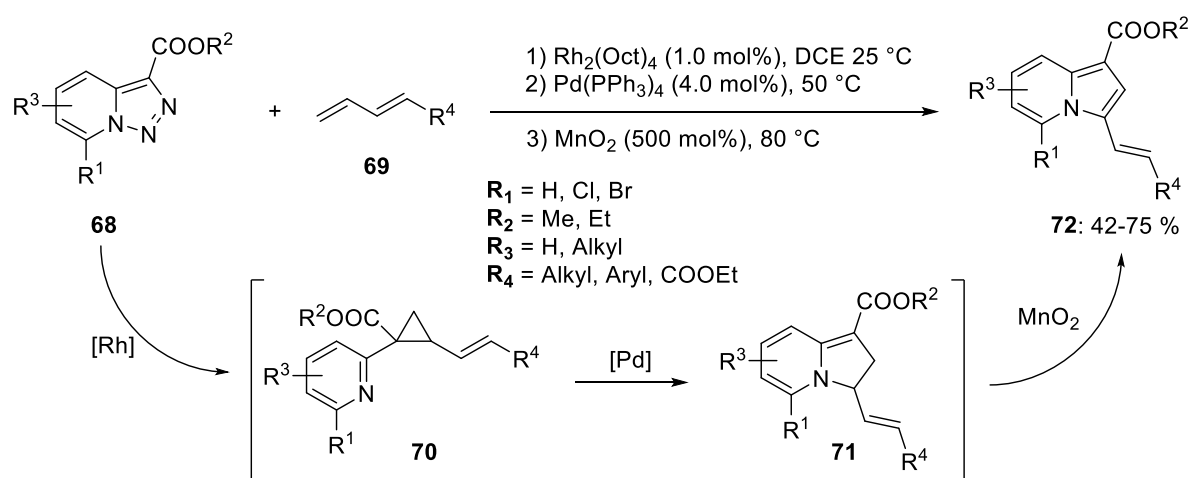


Schéma 23: “One-pot“ syntéza funkcionalizovaných indolizinových derivátů **72**.

Dalším příkladem je příprava benzanulovaných 6,5-spiroketalů **76** z vinylových 1,1-diacylcyklopropanů **74** (Schéma 24) publikovaná Hawkinsem v roce 2019. Syntéza také využívá *in situ* generování VCP **74**, který v přítomnosti Pd(0) poskytuje π -allylový intermediát a následnou cyklizací vzniká příslušný spiroketal **76**. Užitečnost této metody byla dále prokázána její aplikací na konstrukci hlavního motivu kyseliny berkelové, která má protirakovinný účinek.¹³⁷

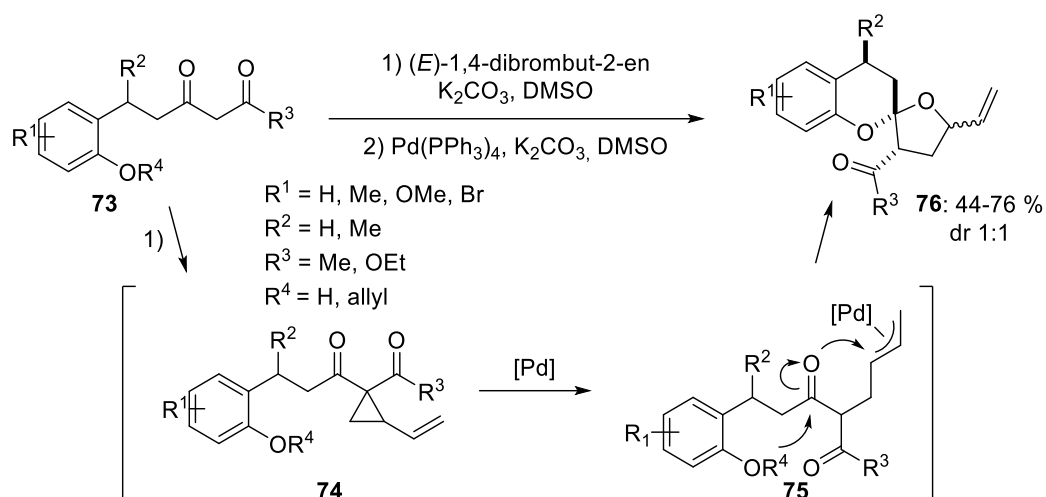


Schéma 24: Příprava benzanulovaných 6,5-spiroketalů **76**.

1.8 Intermolekulární reakce aktivovaných VCP katalyzované achirálními komplexy palladia

Otevírání vinylycyklopropanů za vzniku dipólu prvně studoval Oda se svými spolupracovníky. V roce 1968 ukázali ve své práci, že vinylycyklopropan **77** lze snadno otevřít Pd(II) za vzniku allylkomplexů Pd **78** a **79** (Schéma 25). Důležitou skutečností této práce je představení potenciálu vinylycyklopropanů jako syntetických prekurzorů.¹³⁸ Navzdory této publikaci, otevírání vinylycyklopropanů za použití komplexů Pd nebylo ještě dlouho poté studováno a vyskytovaly se jen ojedinělé práce.

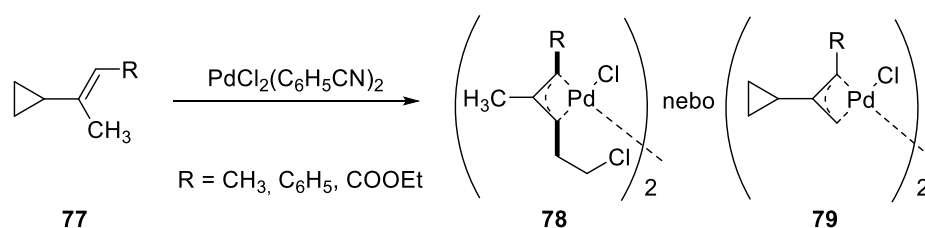


Schéma 25: Otevření VCP **77** pomocí Pd(II) za vzniku allyl-komplexů Pd **78** a **79**.

Jedno z prvních syntetických využití VCP bylo publikováno Danishefskym v roce 1972, kdy VCP **80** reagoval se sodnou solí diethyl-malonátu **81**, což vedlo ke vzniku směsi dvou produktů **82** a **83** homo-konjugované adice (Schéma 26).¹³⁹ Několik výzkumných skupin se také zaměřilo na otevírání VCP prostřednictvím radikálů. Zmínit můžeme práci Feldmana zabývající se [3 + 2] cykloadicí mezi VCP a alkeny za použití fenyldisulfidu, AIBN a trimethylalanu jako katalyzátorů.¹³⁹

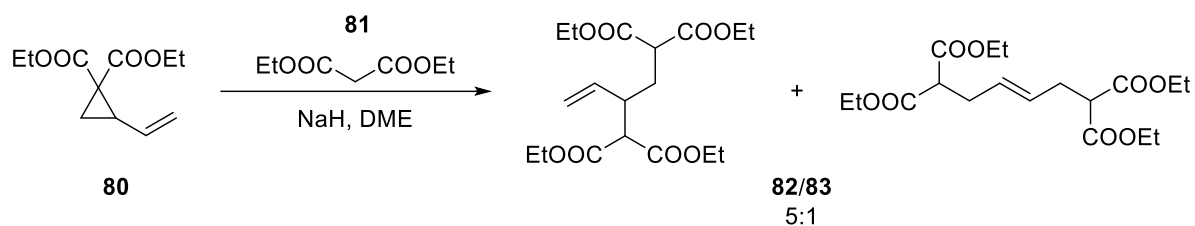


Schéma 26: Reakce VCP **80** s diethyl-malonátem **81** v přítomnosti NaH.

Až v roce 1985 Burgess jako první využil Pd(0) k otevření aktivovaných VCP **84** za vzniku zwitteriontového π -allylpalladiového komplexu, které pak podléhal reakci s různými nukleofily **85** zahrnující malonáty, 1,3-diketony nebo bis-(fenylsufonyl)methany (Schéma 27).¹²⁵ Téměř ve stejné době Tsujiho skupina nezávisle publikovala studii Pd(0) katalyzovanou [3 + 2] cykloadicí aktivovaných VCP **87** s α,β -nenasyčenými estery či ketony **89** poskytující vinylycyklopentany **90** v dobrých výtěžcích za mírných podmínek (Schéma 28).¹²⁶ V přítomnosti Pd(0) a příslušného ligandu (dppe nebo Bu₃P) dochází ke štěpení C-C vazby cyklopropanu důsledkem koordinace palladiového katalyzátoru k násobné vazbě, čímž je generován zwitteriontový π -allylpalladiový meziprodukt **88**. Bylo zjištěno, že tato aktivace je obecně účinná i pro jiné nukleofily nebo formální cykloadiční procesy zahrnující polarizované π -systemy, jako jsou isokyanátové deriváty **92**, které poskytují odpovídající γ -laktamy **93** v dobrých výtěžcích (Schéma 29).¹⁴⁰

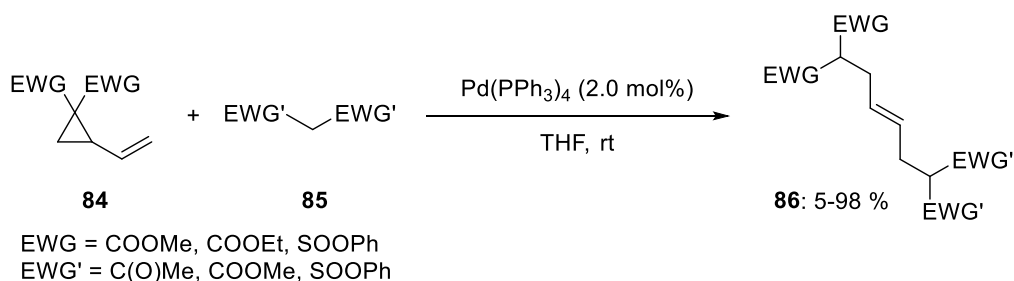


Schéma 27: První využití komplexu Pd(0) k otevření aktivovaných VCP **84**.

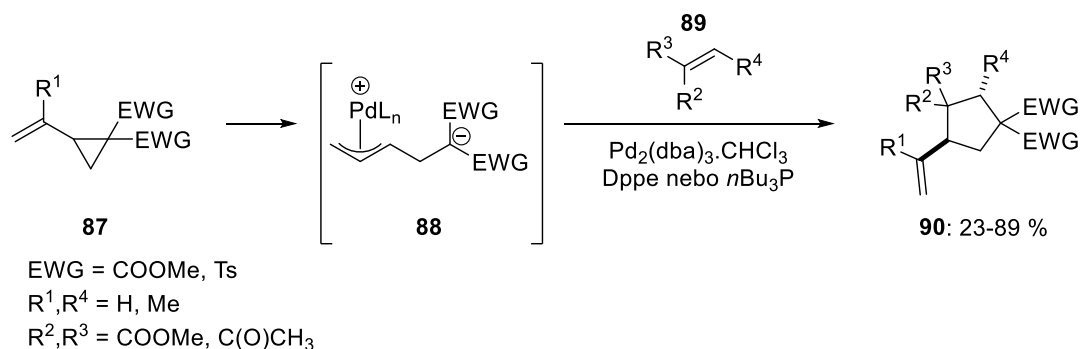


Schéma 28: [3 + 2] Cykloadice poskytující vinylycyklopentany **90**.

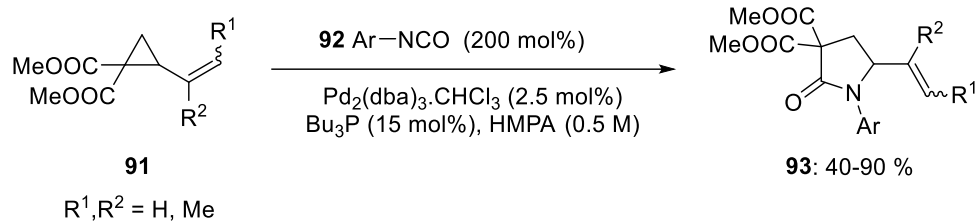


Schéma 29: Příprava γ -laktamů **93** reakcí VCP **91** s derivátem isokyanátu **92**.

VCP se můžou účastnit také polymerizačních reakcí, jak ukázal ve své publikaci Suzuki v roce 1993. Cyklopropan nesoucí dvě elektron-akceptorní skupiny **84** přechází na π -allylpalladiový komplex **94** vlivem oxidativní adice Pd(0), a následnou polymerizací, která je iniciovaná sloučeninou **85** představující buď diethyl-malonát, ethyl-kyanoacetát nebo bis(fenylsulfonyl)methan a vzniká tak výsledný produkt **95** (Schéma 30).¹⁴¹

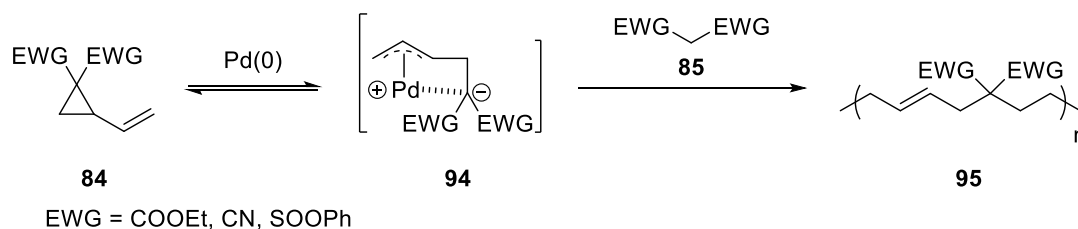


Schéma 30: Aktivovaný VCP **84** účastní se polymerizační reakce.

V roce 2004 Maffei se svými kolegy publikoval zajímavou práci zabývající reakcí VCP se sekundárními aminy katalyzovanou palladiem. Bisfosfonátem derivované VCP **96** poskytovaly s různě substituovanými sekundárními aminy **97** finální produkty **98** s vysokými výtěžky (Schéma 31).¹⁴²

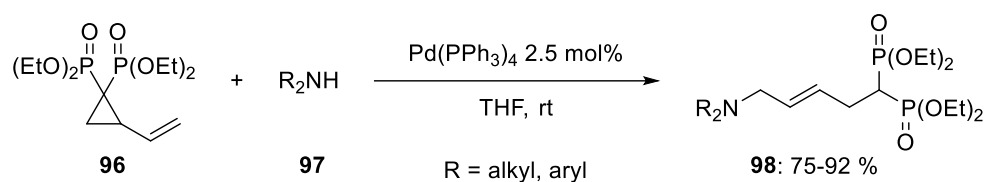


Schéma 31: Reakce bisfosfonátových VCP **96** s primárními aminy **97** katalyzovaná komplexem Pd(0).

Další prací, poskytující zajímavé výsledky v oblasti VCP, je syntéza allylboronových kyselin **100**, kterou vypracoval Szabó se svými spolupracovníky. Palladiovým komplexem **99** katalyzovaná reakce aktivovaných VCP **84** s tetrahydroxydiboranem poskytovala allylboronové kyseliny **100**, které byly následně převedeny na stabilnější trifluorboritany **101** v přítomnosti vodného KHF_2 ve vysokých výtěžcích (Schéma 32). Naopak, požadované

produkty nebyly pozorovány v případě použití katalyzátorů Pd₂(dba)₃ nebo Pd(PPh₃)₄ pro tuto transformaci.¹⁴³

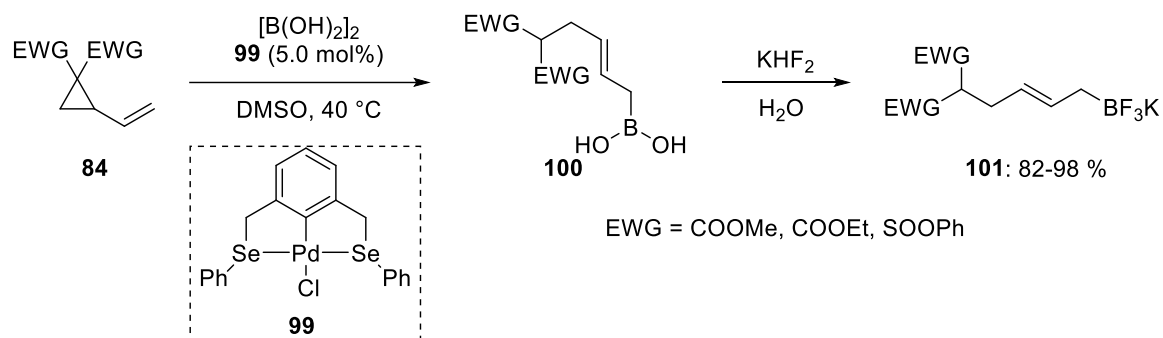


Schéma 32: Reakce VCP **84** s tetrahydroxydiboronem katalyzovaná palladiovým komplexem **99**.

V případě cykloadičních reakcí VCP se nemusíme omezovat jen na přípravu karbocyklických produktů. Lze tak připravovat i heterocyklické sloučeniny, jak předvedla Johnsonova výzkumná skupina, která prostřednictvím [3 + 2] cykloadiční reakce připravila tetrahydrofuranové deriváty **104** (Schéma 33). Aktivovaný VCP **84** je katalyticky otevřen Pd(0) komplexem za tvorby π -allylpalladiového zwitteriontu **102**, který reaguje s aldehydem **103** aldolovým mechanismem, a následnou intramolekulární reakcí mezi vzniklým alkoxydem a komplexem allylpalladia je uzavřen výsledný pětičlenný heterocyklus.¹⁴⁴ Podobnou reakci uvedli Shi, Xu a Wei, kde vinylové cyklopropany reagují s isatiny. Použití chirálních imidazolin-fosfinových ligandů v syntéze spirocyklických derivátů isatinu je zásadní pro dosažení vynikajících výtěžků a enantiomerního přebytku.¹⁴⁵

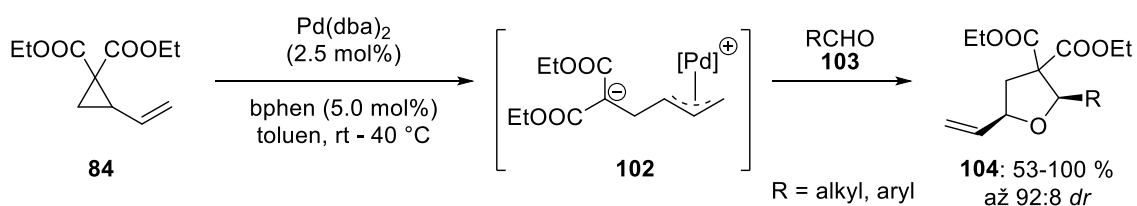


Schéma 33: Syntéza tetrahydrofuranových derivátů **104** prostřednictvím [3 + 2] cykloadiční reakce.

Také další nukleofily lze efektivně použít pro tento typ transformací. Například v roce 2018 popsali Alper a Xiao přípravu β,γ -nenasycených thioesterů **109**. Po otevření VCP **105**, katalyzované Pd-komplexem, následuje inserce CO za vzniku acylpalladiového intermediátu **108**. Reduktivní eliminací meziproductu **108** dochází ke vzniku thioesteru **109** a regeneraci

palladiového katalyzátoru. Další izomerizace β,γ -nenasycených thioesterů **109** poskytla ve většině případů α,β -nenasycené izomery **110** jako hlavní produkty (Schéma 34).¹⁴⁶

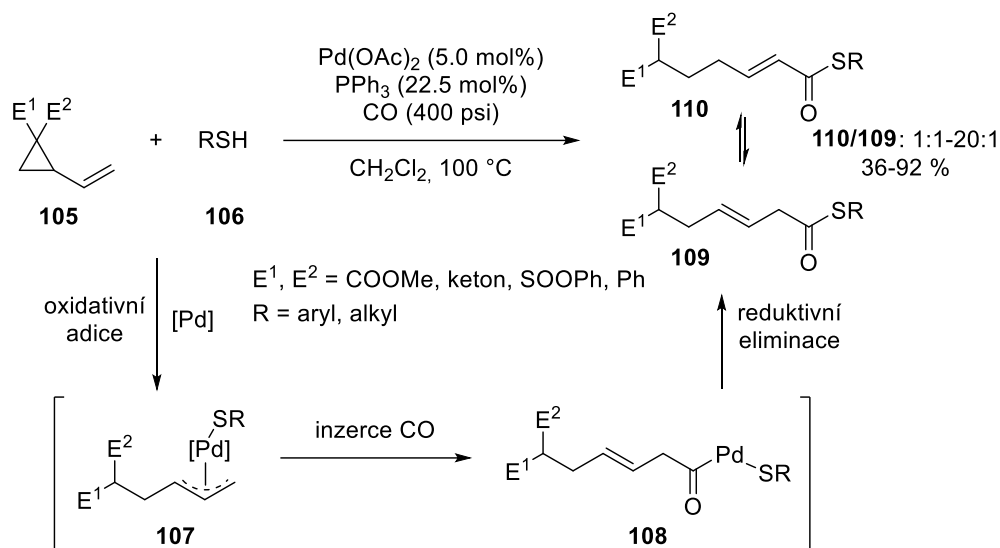


Schéma 34: Příprava β,γ -nenasycených thioesterů **109** α,β -nenasycených thioesterů **110**.

1.9 Intermolekulární reakce aktivovaných VCP katalyzované chirálními komplexy palladia

VCP nachází využití i v asymetrické syntéze, kde enantioselektivitu reakce lze indukovat použitím chirálních ligandů. Na další řádcích lze najít stručných výčet významných prací v oblasti VCP katalyzovaných palladiem, které jsou řazeny dle typu použitého chirálního ligandu.

1.9.1 Využití bidentátních fosfinových ligandů

Trost se svými kolegy ke stereoselektivní indukci využil chirálních fosfinových ligandů, které byly aplikovány v reakci benzyldenazlaktonů **112** s VCP **111** katalyzované Pd(0) (Schéma 35). Formální [3 + 2] cykloadice poskytovala spiroazlaktony **114** v dobrých výtěžcích a s excelentní stereoselektivitou reakce.¹⁴⁷ Později, stejná výzkumná skupina rozšířila rozsah reakce použitím VCP odvozených od meldrumové kyseliny **115** a alkylidenů meldrumové kyseliny **116** (Schéma 36). Přítomnost chirálních fosfinových ligandů umožnila získat bi-spirocyclopetanové deriváty **118** v dobrých výtěžcích a vysokou stereoselektivitu reakce.¹⁴⁸

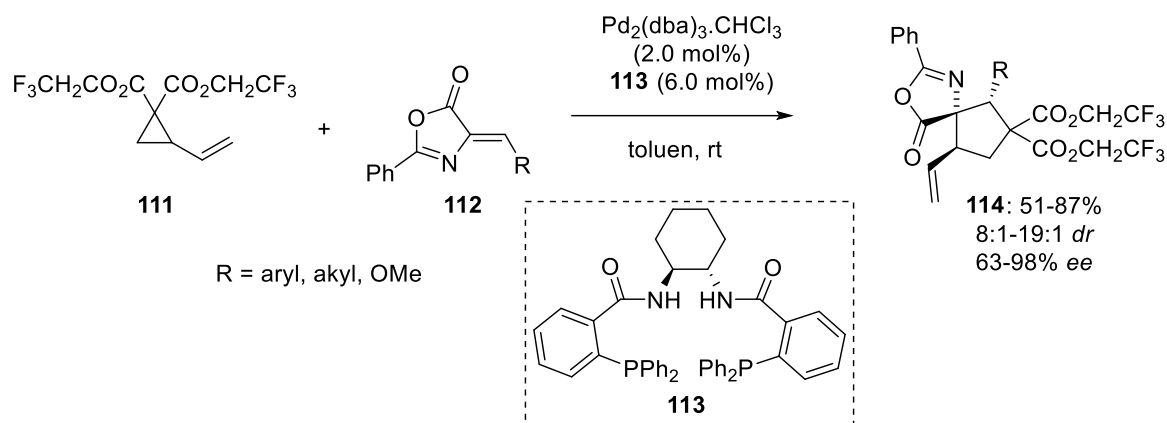


Schéma 35: Stereoselektivní syntéza spiroazlaktonových derivátů **114**.

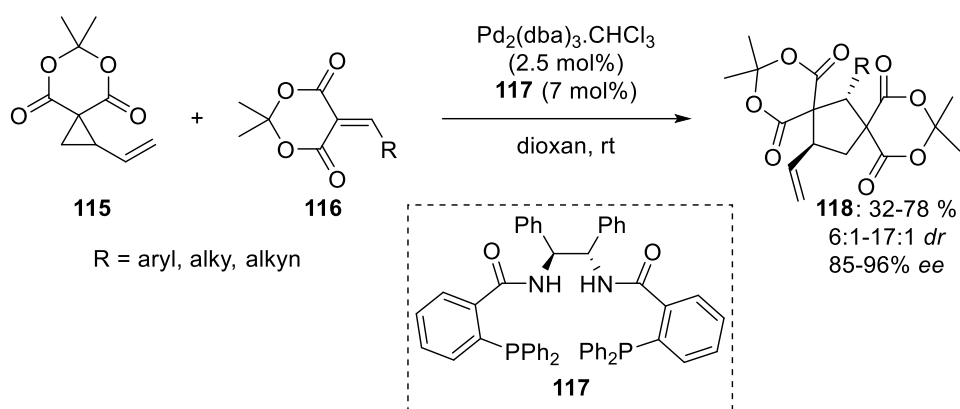


Schéma 36: Stereoselektivní syntéza bi-spirocyclických derivátů kyseliny meldrumové **118**.

Další použití Trostova ligandu **113** ke generování chirálního prostředí uvedli Li a Guo ve své práci, kde popsali syntézu karbocyclických nukleosidů **121** a **122**. Akrylátový derivát **120** reaguje s VCP **119** za katalýzy chirálním komplexem Pd(0). Reakcí se získávají chirální karbocyclické nukleosidové analogy **121** a **122** v dobrých výtěžcích s dobrými enantiomerními přebytky (Schéma 37).¹⁴⁹

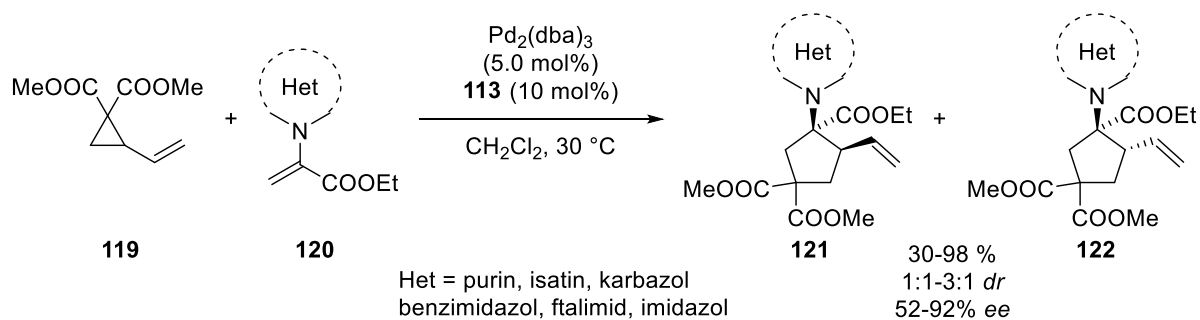


Schéma 37: Syntéza chirálních karbocyklických nukleosidových derivátů **121** a **122**.

V roce 2015 Liu, He a Kang vyvinuli Pd(0)-katalyzovanou asymetrickou cykloadici malonátových a malonitrilových VCP **123** s nitroolefiny **124** ke konstrukci nitrocyklopentanů **126** (Schéma 38). Ke stereoselektivní indukci bylo využito axiální chiralita fosfinových ligandů odvozených od substituovaných bifenyľů **125**, které umožnily připravit opticky obohacené nitrocyklopentany **126** s dobrými výtěžky a až s 91% enantiomerním přebytkem.¹⁵⁰

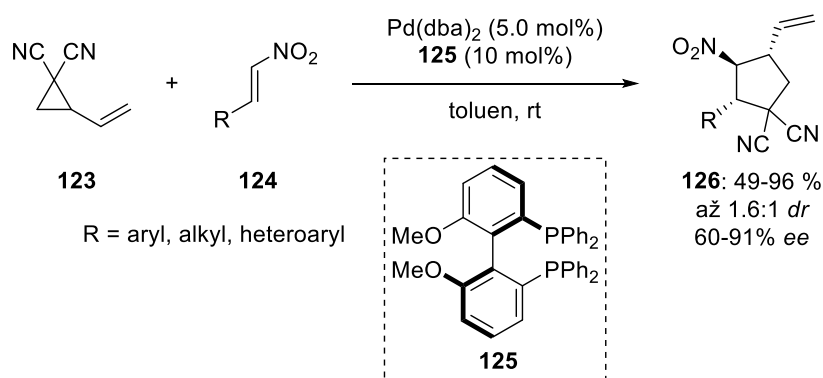


Schéma 38: Enantioselektivní syntéza nitrocyklopropanových derivátů **126**.

1.9.2 Využití bidentálních aminových ligandů

Kromě fosfinových ligandů lze úspěšně aplikovat také diaminové ligandy. V roce 2015 Wang a Liu publikovali reakci nitroolefinů **124** s VCP odvozenými od 1,3-indanonu **127** (Schéma 39). Reakce katalyzovaná $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ v přítomnosti diaminového ligandu **128** umožnila dobré výtěžky a stereomerní čistotu finálního produktu **129**.¹⁵¹

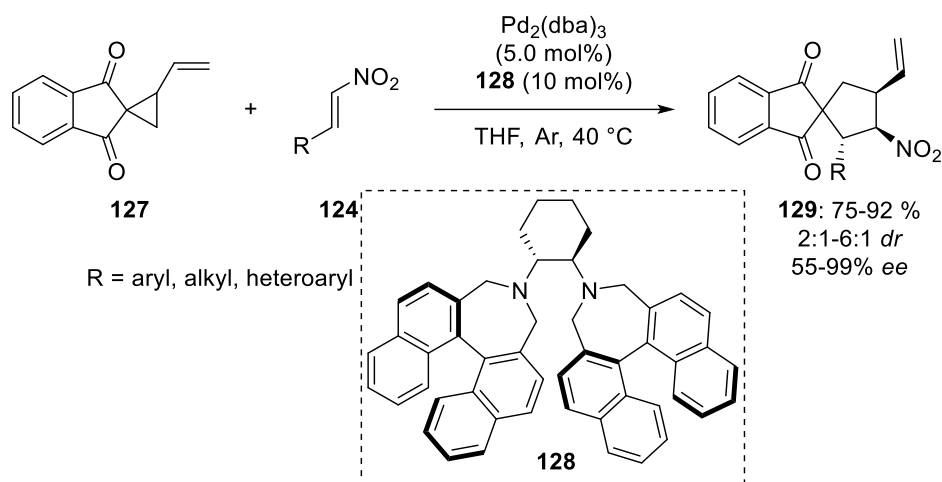


Schéma 39: Enantioselectivní syntéza spirocyklických cyklopentanů odvozených od 1,3-indanonu **129**.

1.9.3 Využití aminofosfinových ligandů

Další možností je kombinace aminové a fosfinové funkční skupiny ve struktuře chirálního ligandu. Shi v roce 2012 popsal použití chirálních imidazolin-fosfinových ligandů v enantioselectivní [3 + 2] cykloadici VCP **88** s nenasycenými ketoestery **131**. Reakce katalyzovaná palladiem v přítomnosti chirálního ligandu **130** poskytovala odpovídající cyklopentanové deriváty **133** v dobrých výtěžcích a vysokou stereoselektivitu reakce (Schéma 40).¹⁵² Tyto chirální imidazolin-fosfinové ligandy **136** se staly stěžejními i v dalších jeho pracích, které byly zaměřené na využití VCP derivátů v asymetrické syntéze.^{145,153,154}

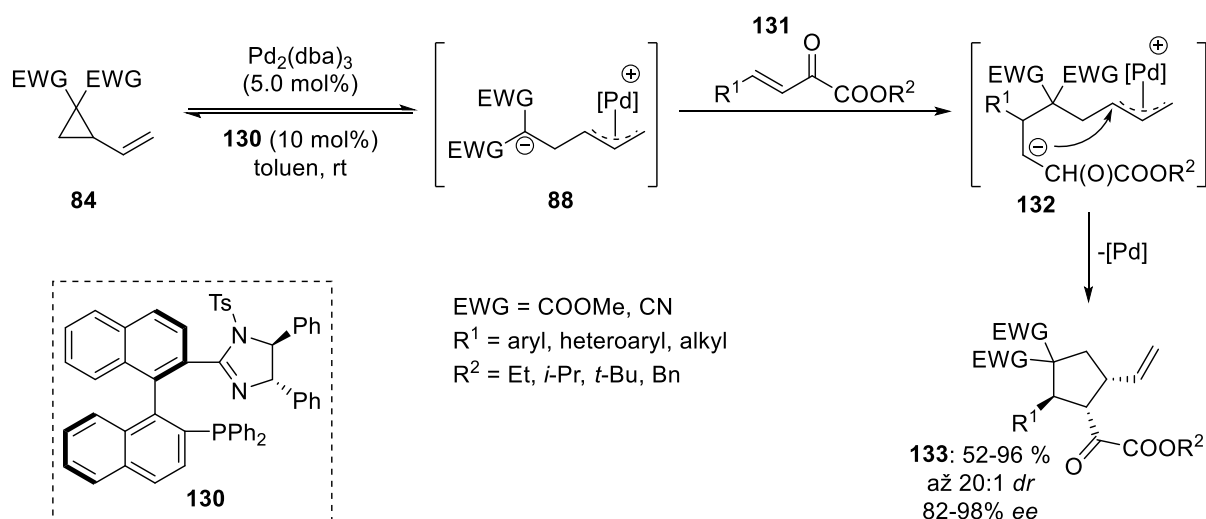


Schéma 40: Stereoselectivní syntéza vinylcyklopentanových derivátů **133**.

V roce 2015 Liu publikoval palladiem katalyzovanou cykloadiční reakci VCP **119** s α,β -nenasycenými iminy **137**, které byly generovány *in situ* z arylsulfonylindolů **134** (Schéma 41).

Právě díky přítomnosti fosforamidátových ligandů **135** dosahovala příprava spiroindolů **139** dobrých výtěžků a vysoké stereoselektivity.¹⁵⁵

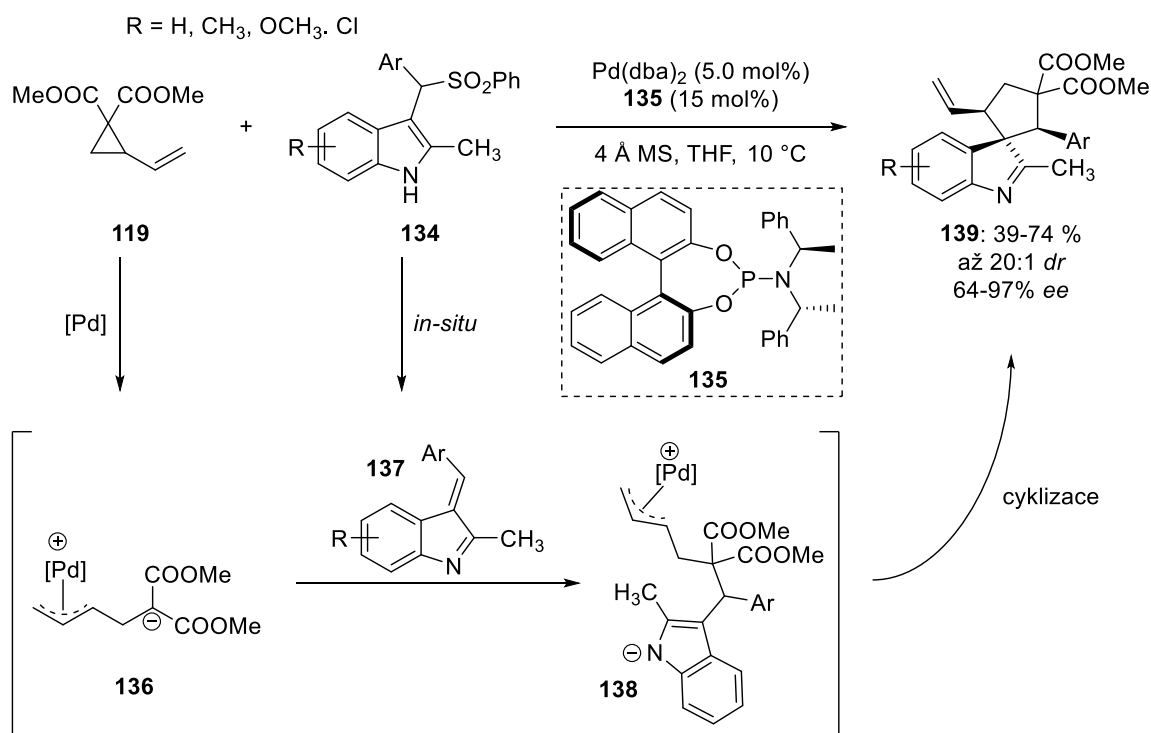
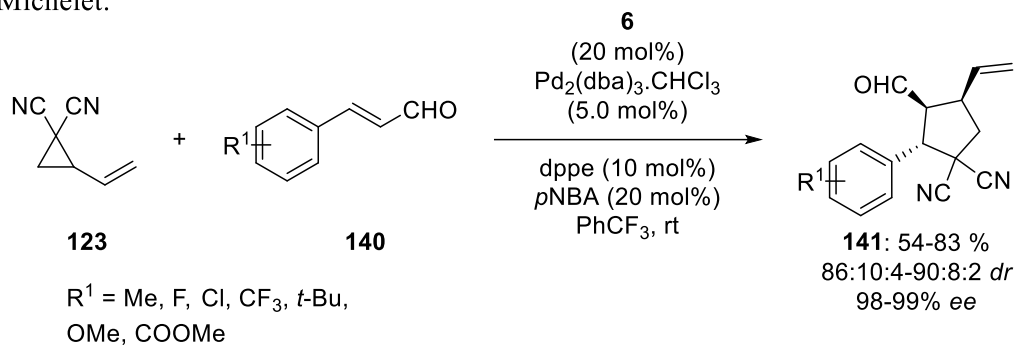


Schéma 41: Stereoselektivní syntéza spiroindolů **139** za využití palladiem katalyzované cykloadiční reakce.

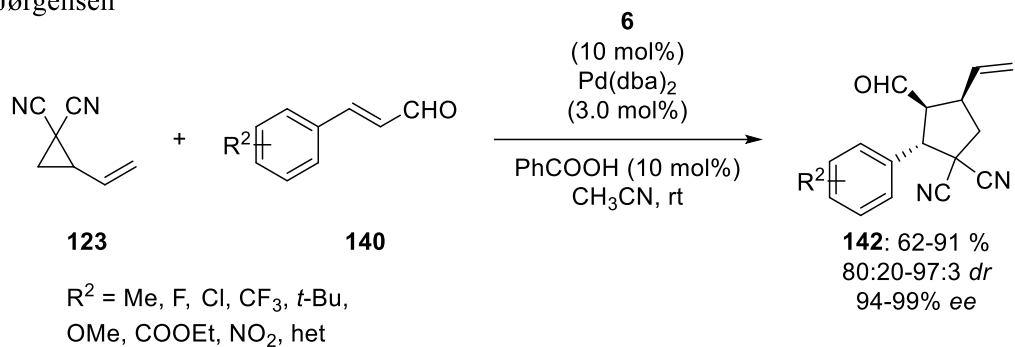
1.10 Využití vinylycyklopropanových derivátů v synergické katalýze

Stereoselektivita reakcí využívající deriváty VCP nemusí být řízená pouze prostřednictvím chirálního ligandu. Další možností je synergická katalýza, kdy je VCP motiv aktivován achirálním komplexem palladia a druhý reakční partner je aktivován prostřednictvím chirálního organokatalyzátoru. Tento přístup využili ve svých pracích v roce 2016 Michelet,¹⁵⁶ Jørgensen¹⁵⁷ a Rios¹⁵⁸, kteří ve stejný čas nezávisle na sobě publikovali formální [3 + 2] cykloadiční reakce mezi VCP (**123**, **127**) a enaly (**140**, **24**). Příslušné VCP jsou aktivovány achirálním komplexem Pd(0), zatímco enal je aktivován chirálním sekundárním aminem **6**. Výsledné cyklopentany (**141**, **142**, **143**), nesoucí tři nová stereogenní centra, jsou získávány za vynikající stereoselektivity reakce (Schéma 42).

Michelet:



Jørgensen



Rios:

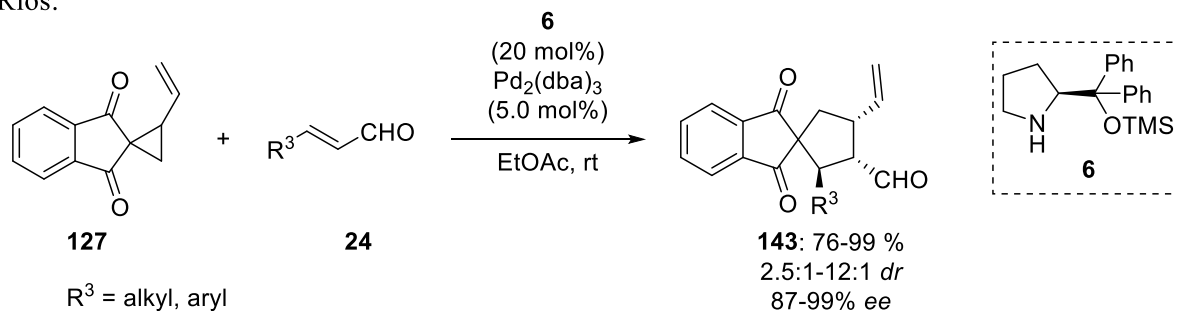
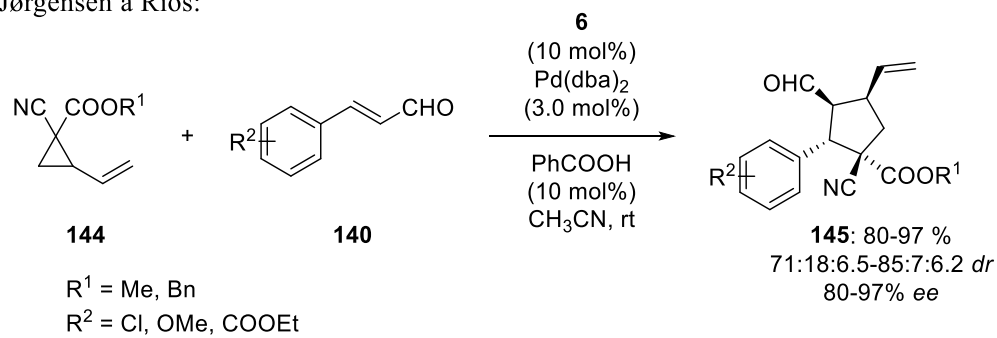


Schéma 42: Využití derivátů VCP v synergické katalýze.

Rios¹⁵⁹ a Jørgensen¹⁵⁷ dále rozšířili rozsah této reakce a finální cyklopentany **145** a **147**, nesoucí čtyři nová stereogenní centra, které byly připraveny s vysokou diastereo- a enantioselektivitou (Schéma 43).

Jørgensen a Rios:



Rios:

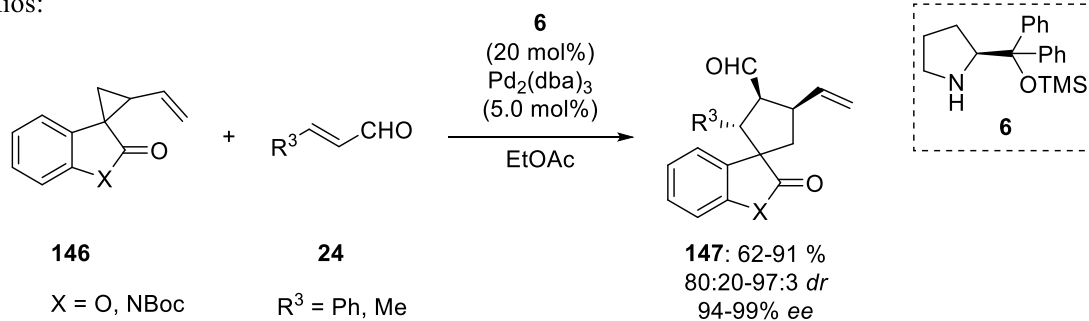


Schéma 43: Stereoselektivní syntéza cyklopentanových derivátů **145**, **147** nesoucí čtyři stereogenní centra.

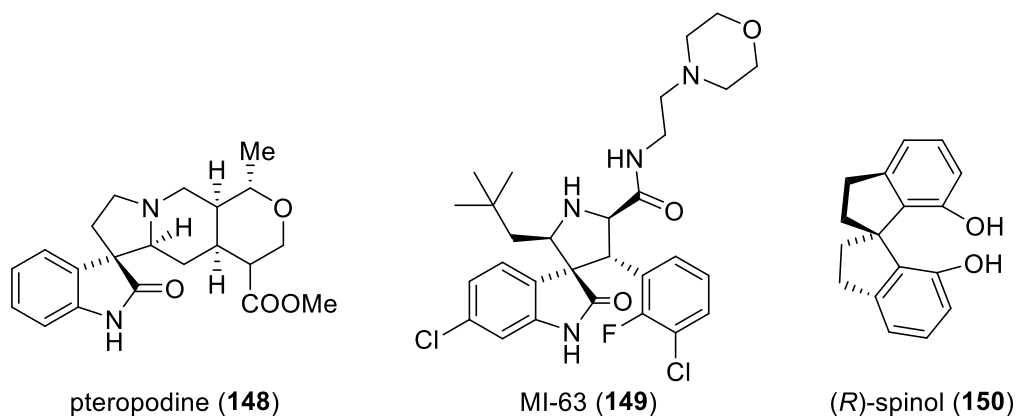
2 Cíle práce

Předložená disertační práce si dává za obecný cíl vývoj nových enantioselektivních metod na přípravu spirocyklických sloučenin za použití synergické katalýzy založené na kombinaci aminokatalýzy a katalýzy komplexu přechodných kovů. Vzhledem k dosud známým poznatkům z literatury se disertační práce soustřeďuje na aktivaci α,β -nenasycených aldehydů ve smyslu iminium/enaminové katalýzy v kombinaci s aktivací vinylcyklopropanových derivátů heterocyklických sloučenin prostřednictvím katalyzátorů odvozených od komplexů přechodných kovů. V rámci řešení disertační práce byly stanoveny následující dílčí cíle.

1. Prvním cílem bylo vyvinout transformaci vedoucí ke spirocyklickým sloučeninám obsahující heterocyklus s heteroatomy dusíku a kyslíku. Tento cíl zahrnoval připravení vhodně substituovaných vinylcyklopropanových derivátů a následně studování jejich reaktivity v reakci s α,β -nenasycenými aldehydy v přítomnosti chirálního aminokatalyzátoru a achirálního komplexu přechodného kovu. Přičemž bylo nezbytné provést optimalizaci reakčních podmínek s ohledem jak na výtěžek, tak na enantioselektivní průběh reakcí a ověřit rozsah použití navržených reakcí spolu s aplikací následných reakcí na připravené spirocyklické sloučeniny.
2. Následujícím cílem této disertační práce bylo vyvinutí transformace pro přípravu spirocyklů nesoucí sirný heterocyklus. To zahrnovalo nejprve přípravu vhodných vinylcyklopropanových a jiných derivátů obsahujících sirný heterocyklus, a poté studium jejich reaktivity v reakci s α,β -nenasycenými aldehydy za aktivace chirálním aminokatalyzátorem a achirálním komplexem přechodného kovu. K tomu bylo nutné provést optimalizace reakčních podmínek s ohledem na výtěžek a enantioselektivní průběh reakcí a také ověřit rozsah použití navržených reakcí spolu s aplikací následných reakcí na připravené spirocyklické sloučeniny. Vedle výše zmíněných přístupů jsme se věnovali nalezení dalších transformací, které využívají katalytický systém kombinující organokatalyzátor a katalyzátor na bázi komplexů přechodných kovů.

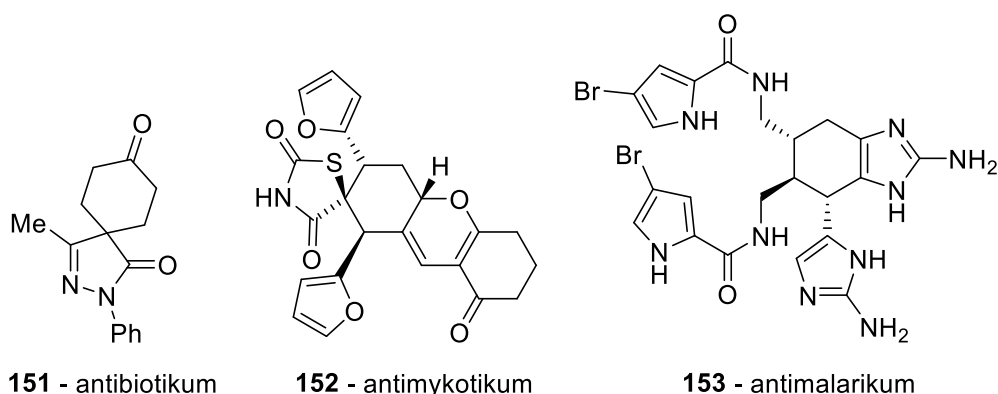
3 Výsledky a diskuse

Spirocyclický motiv můžeme nalézt ve strukturách řady přírodních látek nebo syntetických sloučenin, které často vynikají svojí biologickou aktivitou.^{160–162} Příkladem přírodní látky může být například pteropodin **148** se svým účinkem na muskarinové receptory. V případě sloučeniny syntetického původu může být uvedena látka MI-63 (**149**), která má protirakovinný účinek (Obrázek 4).^{163,164} V neposlední řadě můžeme nalézt spirocyclický motiv v ligandech či katalyzátorech ((*R*)-spinol, **150**), které jsou využívány v asymmetrické syntéze.^{165–169}



Obrázek 4: Příklady spirocyclických sloučenin.

Ve struktuře spirocyclických látek jak přírodního, tak i syntetického původu často nalezneme i heterocyclický motiv. Heterocykly se hojně vyskytují u řady přírodních i syntetických látek (Obrázek 5), které mají biologický účinek jako je například antibiotický,¹⁷⁰ antimykotický,¹⁷¹ antimalarický¹⁷² nebo protinádorový.¹⁷³



Obrázek 5: Biologicky aktivní heterocyclické sloučeniny.

Dalším zajímavým hlediskem hovořící ve prospěch studia spirocyclických sloučenin je postupný odklon farmaceutického průmyslu od planární aromatických a heteroaromatických sloučenin. Prostorové uspořádání spirocyclických sloučenin je rigidní, ale také zároveň

flexibilní v porovnání s planárními aromáty a heteroaromáty, což jim umožňuje vyšší adaptibilitu k různým proteinům a tím i vyšší šanci k biologickému účinku.^{174–177}

Z výše uvedených důvodů je proto zajímavé se na tuto část organické syntézy zaměřit a vyvíjet nové transformace vedoucí k chirálním spirocyklickým sloučeninám. Vhodným způsobem, jak získat spirocyklické sloučeniny, je využití synergické katalýzy, která umožňuje přípravu spirosloučenin s řadou stereogenních center z jednoduchých výchozích sloučenin. Oblast synergické katalýzy zabývající přípravou spirocyklických sloučenin obsahující heterocyklus není zatím zcela rozvinuta, což z tohoto tématu dělá zajímavou výzvu.

Všechny tyto poznatky a také naše předchozí zkušenosti v oblasti přípravy spirosloučenin za využití synergické katalýzy,^{178,179} nás povzbudily k dalšímu rozvoji synergického přístupu na přípravu dalších strukturních motivů. Konkrétně k vývoji enantioselektivních transformací vedoucí k spirosloučeninám s heterocyklickým motivem za využití kombinaci aminokatalýzy a kovové katalýzy. Tento přístup nabízí využití chirálních sekundárních aminů jako organokatalyzátorů, které lze snadno a levně získat z aminokyselin (např.: z L-prolinu), oproti mnohdy složitěji připravovaným chirálním fosforovým ligandům. Jako vhodné výchozích látek byly vybrány α,β -nenasycené aldehydy **24**, které lze právě aktivovat chirálními sekundárními aminy **37** (Schéma 44A) a aktivované VCP deriváty odvozené od heterocyklických látek **154**, u kterých můžeme předpokládat aktivaci pomocí komplexů tranzitních kovů **155** (Schéma 44B).

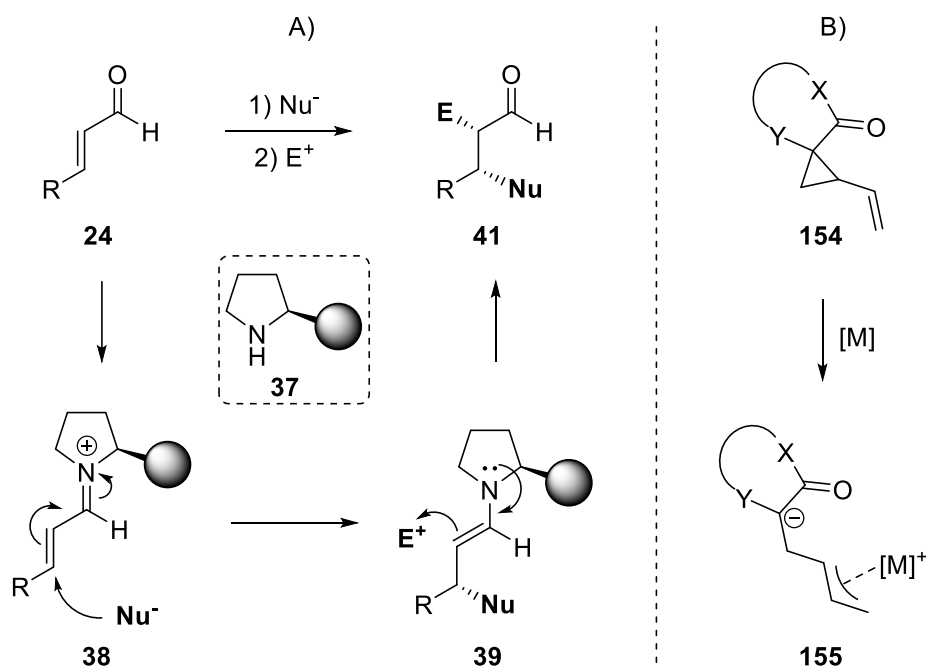


Schéma 44: A) Iminium/enaminová aktivace. B) Otvírání VCP kovovým katalyzátorem ($\text{X} = \text{Y} = \text{heteroatom}$).

V rámci projektu jsme navrhli vinylycyklopropanové deriváty nesoucí různé heterocykly. Zaměřili jsme se především na heterocyklické látky obsahující dva heteroatomy, zprvu jen dusíkaté heteroatomy (**156**, Obrázek 6), následně kombinace heteroatomů kyslíku a dusíku (**157**, **158**, Schéma 45). Na závěr jsme se věnovali heterocyklům obsahující atomy dusíku a síry (**159**, **160**, Schéma 45). Tyto vinylycyklopropanové deriváty **157-160** by měly v navržené transformaci s α,β -nenasyčenými aldehydy **24** za přítomnosti chirálního sekundárního aminu poskytovat příslušné enantiomerně obohacené spirocyklické sloučeniny **161-165** se čtyřmi stereogenními centry (Schéma 45).

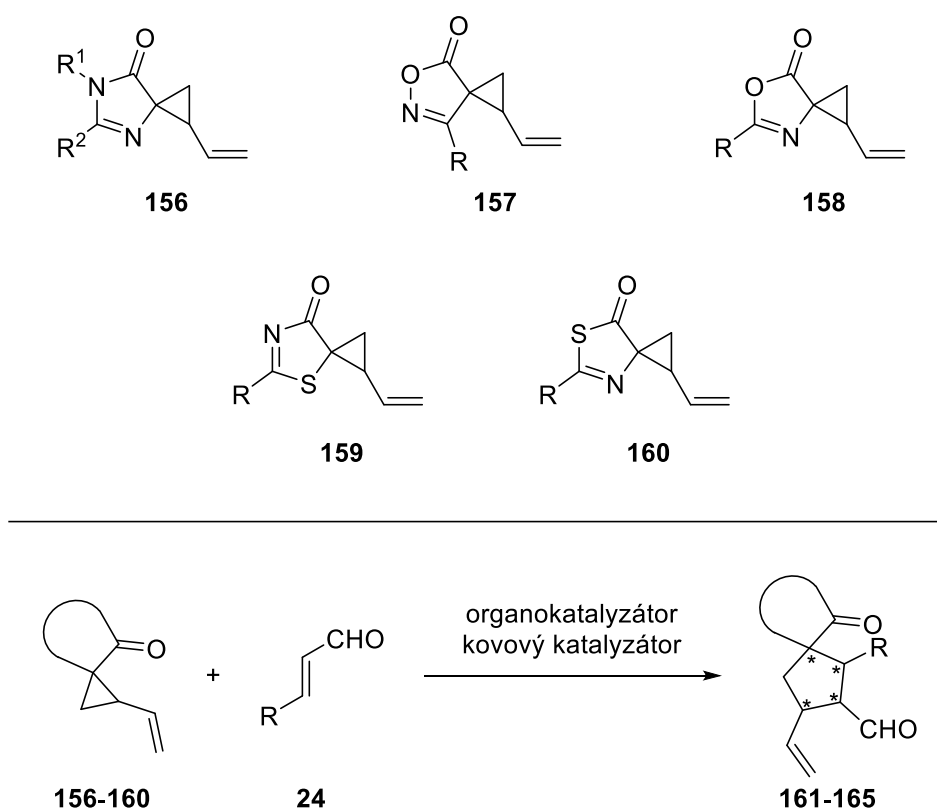


Schéma 45: Navržené výchozí vinylycyklopropanové deriváty spolu s obecným návrhem spirocyklizační reakce.

3.1 Spirocyclické sloučeniny obsahující imidazolonový motiv

3.1.1 Příprava výchozích derivátů imidazolonu **156**

V první fázi projektu bylo nutné připravit výchozí vinylcyklopropanové deriváty obsahující imidazolon **156** (Schéma 46). Několika kroková syntéza vycházela buď z primárního aminu **166** nebo už přímo ze substituovaného amidu **167** v závislosti na příslušných substituentech R^1 a R^2 . Připravené imidazolony **168** byly alkylační reakcí s (*E*)-1,4-dibrombut-2-enem **169** převedeny na požadované VCP deriváty **156a-l** (Schéma 46). Alkylační reakce poskytovala imidazolony **156** jako směs dvou diastereoizomerů v poměrech 2:1-5:1. V případě imidazolonů **156d**, **156f**, **156g** a **156j** nedocházelo k plné konverzi výchozích látek na produkt, což mělo za následek snížení výtěžku. Většina imidazolonů **156** byla izolována jako čisté majoritní diastereoizomery v nízkých výtěžcích 8-30 % z důvodu složité separace diastereoizomerů během sloupcové chromatografie. Jednotlivé minoritní diastereoizomery příslušných imidazolonů **156'** se nepodařilo izolovat jako čisté, ale pouze ve směsi s majoritním diastereoizomerem. Pro katalytickou chirální reakci s enaly **24** byly využity pouze majoritní diastereoizomery připravených imidazolonů **156**. Avšak v případě imidazolonů **156f** a **156j** se nepodařilo izolovat majoritní diastereoizomer, a tak byly charakterizovány a použity v reakci s enaly **24** jako směsi diastereoizomerů. Nicméně při použití směsi diastereoizomerů imidazolonu **156a**, namísto majoritního diastereoizomeru v reakci s enaly **24**, nebyl pozorován vliv na průběh reakce. Dále byla rentgenostrukturní analýzou imidazolonu **156a** určena relativní konfigurace příslušných majoritních diastereoizomerů látek **156**, kde vyplývá, že na cyklopropanovém motivu je vinylový substituent vůči iminu v *syn* uspořádání (Schéma 46, látka **156a**).

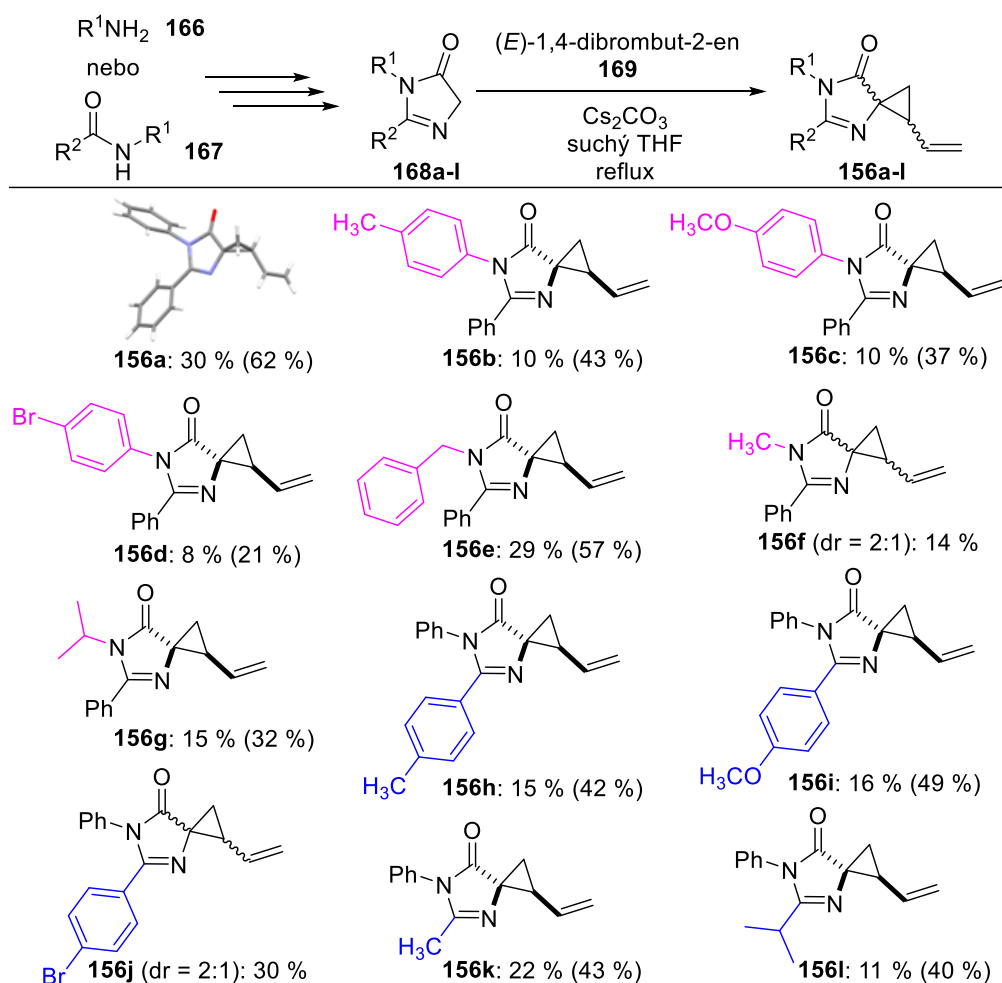
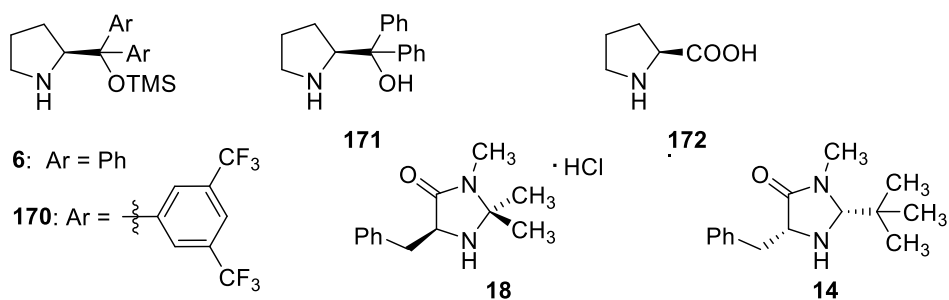


Schéma 46: Příprava derivátů imidazolonu **156a-l**. V závorkách jsou uvedeny směsné výtěžky obou diastereisomerů. Imidazolony **156f** a **156j** byly získány pouze jako směsi dvou diastereoizomerů.

3.1.2 Optimalizace reakčních podmínek asymetrické syntézy spiroimidazolonů

V další fázi bylo přikročeno ke studiu reaktivity připraveného imidazolonového derivátu **156a** v reakci s α,β -nenasyceným aldehydem **24a** za přítomnosti kombinace organokatalyzátoru a komplexu tranzitního kovu. Prvotní optimalizací reakčních podmínek byla volba vhodné kombinace katalyzátorů. Pro aktivaci α,β -nenasycených aldehydů byly použity jako organokatalyzátory různé komerčně dostupné chirální sekundární aminy (**6**, **14**, **18**, **170**, **171**, **172**) (Obrázek 6).

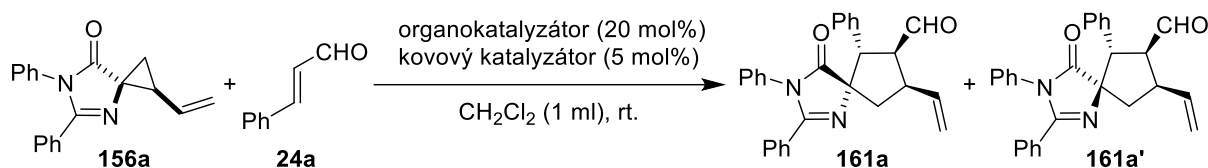


Obrázek 6: Chirální sekundární aminy použité pro aktivaci enalů.

Jako katalyzátory na bázi přechodných kovů byly zvoleny achirální komplexy palladia (Reakce 1-9, Tabulka 1), kterými lze aktivovat VCP uspořádání, jak bylo uvedeno v teoretickém úvodu této práce. Jako další kovové katalyzátory byly testovány achirální komplexy molybdenu¹⁸⁰⁻¹⁸² a india^{183,184}, které je možné v organické syntéze využít ke generování π -allylkovového systému nebo k aktivaci allylových derivátů. (Reakce 10-11, Tabulka 1).

Plné konverze na požadovaný spirocyklický produkt **161a** bylo dosaženo jen za použití organokatalyzátoru **6** v kombinaci s $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$. (Reakce 1, Tabulka 1). Ostatní organokatalyzátory v kombinaci s $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ neumožnily plnou konverzi výchozích látek na produkt, případně neposkytly požadovaný produkt vůbec (Reakce 2-6, Tabulka 1). V případě použití kovových katalyzátorů reakce poskytla spiroimidazolón **161a** jen v přítomnosti palladiových komplexů v kombinaci s organokatalyzátorem **6** (Reakce 7-9, Tabulka 1). Na základě výsledků optimalizace získaných volbou různých katalyzátorů byla proto zvolena kombinace chirálního sekundárního aminu **6** a $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (Reakce 1, Tabulka 1). Zvolená kombinace katalyzátorů vedla k přípravě spiroimidazolónu **161a** v souhrnném výtěžku 81 % s excelentním enantiomerním přebytkem pro majoritní diastereoizomer (99% *ee*) a vysokým enantiomerním přebytkem pro minoritní diastereoizomer (83% *ee*), avšak s průměrným poměrem diastereoizomerů (2,4:1 *dr*).

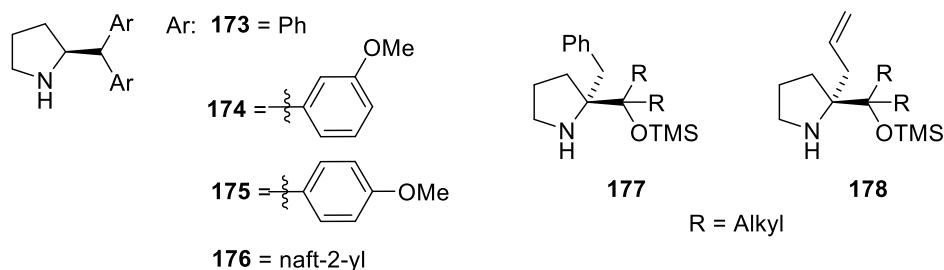
Tabulka 1: Studium vlivu katalyzátorů na průběh cyklizační reakce.



Reakce	Kovový kat.	Organokat.	Čas (d)	<i>Dr</i> ^a	Výtěžek (%)	<i>Ee</i> (%) ^b
1	Pd ₂ (dba) ₃	6	2	2,4:1	61/20	99/83
2	Pd ₂ (dba) ₃	170	5	2,5:1	23/8	99/80
3	Pd ₂ (dba) ₃	18	5	8:1	27/n.d.	30/n.d.
4	Pd ₂ (dba) ₃	14	5	-	n.r.	-
5	Pd ₂ (dba) ₃	171	5	-	n.r.	-
6	Pd ₂ (dba) ₃	172	5	2,9:1	38/11	2/13
7	Pd(PPh ₃) ₄	6	2	1,5:1	59/24	99/89
8	PdCl ₂	6	5	2,8:1	24/10	98/77
9	Pd(OAc) ₂	6	5	3,4:1	n.d.	n.d.
10	In(OTf) ₃	6	5	-	n.r.	-
11	Mo(CO) ₆	6	5	-	n.r.	-

^a určeno pomocí ¹H NMR; ^b určeno pomocí HPLC

Za účelem zvýšení diastereoselektivity reakce byly navrženy též další chirální sekundární aminy **173-178** (Obrázek 7), které vycházely z poznatků naší předchozí práce zaměřené na přípravou spiropyrazolonů.¹⁶ V práci, zabývající se též synergickou katalýzou, je diskutována možnost koordinace achirálního komplexu palladia k aromatickým substituentům na chirálním organokatalyzátoru.⁹ Proto katalyzátory **173-178** byly navrženy tak, aby umožnily kontrolovat diastereoselektivitu během reakce prostřednictvím koordinace kovového katalyzátoru k organokatalyzátoru nesoucí vhodné koordinující skupiny.



Obrázek 7: Navržené chirální sekundární aminy.

V případě navržených sekundárních aminů **173-176** (Obrázek 7) je předpoklad, že jejich nižší sterická náročnost urychlí závěrečný cyklizační krok reakce, což sníží možnost průběhu retro konjugované adice u enaminového intermediátu. Ten vzniká v prvním kroku reakce, a povede přednostně ke kineticky preferovanému diastereoizomeru. Dále se domníváme, že vhodnou substitucí na aromatickém kruhu navržených organokatalyzátorů (například methoxyskupinou) by mohlo dojít ke změně koordinace komplexu palladia k této aromatické části organokatalyzátoru.¹⁸⁵⁻¹⁸⁹ Předpokládáme, že tato interakce mezi organokatalyzátorem a palladiovým katalyzátorem může mít pozitivní vliv na diastereo selektivitu závěrečného cyklizačního kroku reakce (Schéma 47).

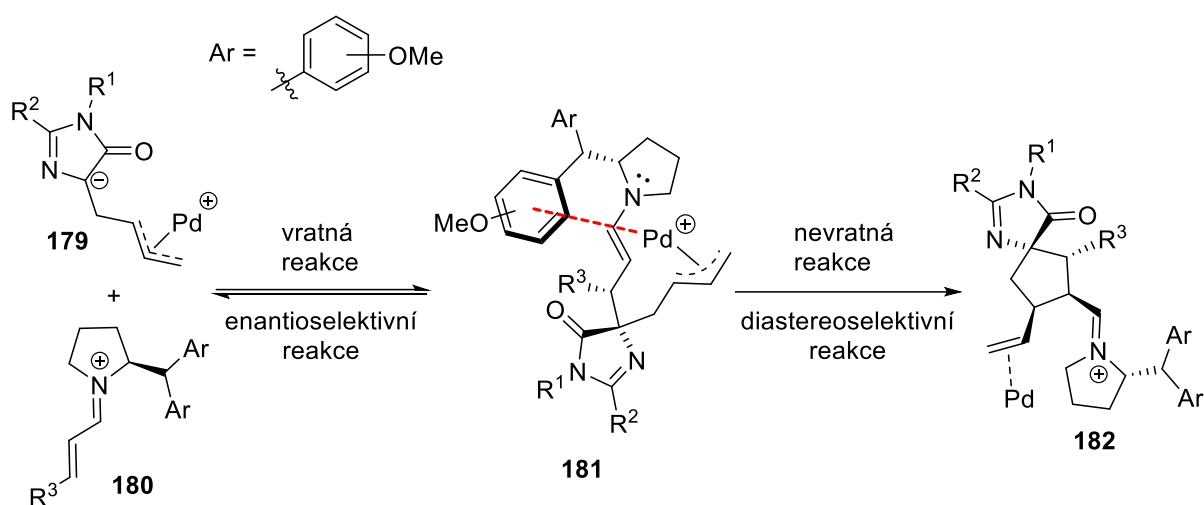


Schéma 47: Předpokládaný mechanismus spirocyklizační reakce.

Samotná syntéza organokatalyzátorů **173-176** zahrnovala tři kroky a vycházela z L-prolinu **183** (Schéma 48). V prvním kroku syntézy došlo k ochraně aminu L-prolinu **183** tvorbou karbamátu a zároveň byla karboxylová skupina transformována na methylester. Výsledný surový produkt **184** byl získán ve vysokém výtěžku 92 %. Poté byly adiční reakcí Grignardových činidel na methyl-esterovou skupinu zavedeny požadované aromatické substituenty a v závěrečném kroku byly katalytickou hydrogenací připraveny požadované organokatalyzátory **173-176** v akceptovatelných výtěžcích 8-36 %. Nižší výtěžky mohou být způsobeny kvalitou použitého katalyzátoru Pd/C. V případě organokatalyzátoru **176** nevedlo prodloužení reakční doby ani použití jiných šarží Pd/C ke zvýšení výtěžku. Pravděpodobným důvodem nízkého výtěžku látky **176** je sterická náročnost naftylových substituentů.

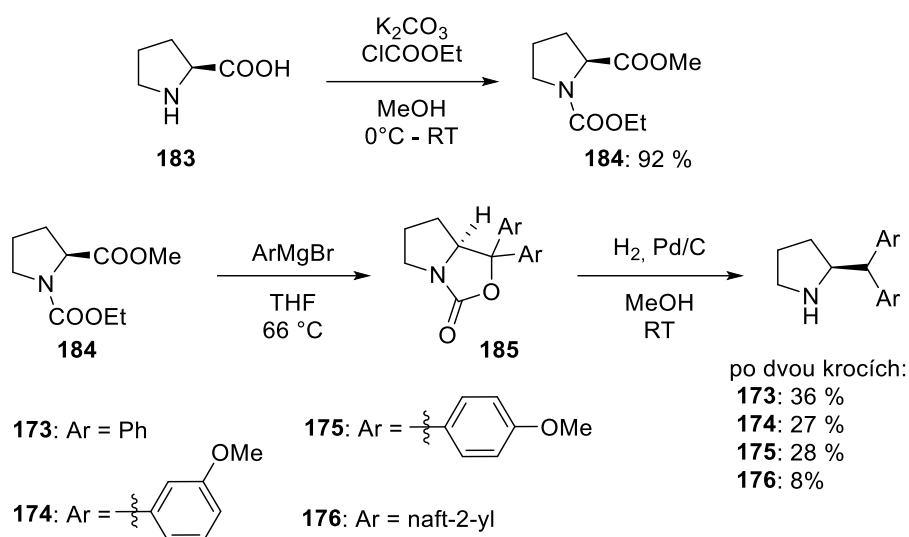
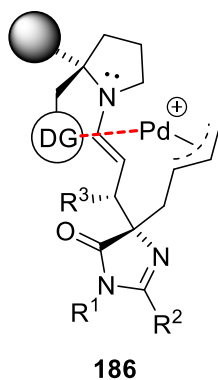


Schéma 48: Syntéza organokatalyzátorů **173-176**.

Další navržené organokatalyzátory **177** a **178** jsou také odvozené od pyrrolidinu. Principem těchto organokatalyzátorů má být přítomnost řídicí skupiny a stericky objemné skupiny. Funkcí řídicí skupiny je poskytnout koordinaci kovovému katalyzátoru^{185–189} a spolu s nekoordinujícími stericky objemnými skupinami vytvořit rigidnější systém, který bude mít za následek zvýšení diastereoselektivity spirocyklizační reakce (Obrázek 8).



Obrázek 8: Koordinace kovového katalyzátoru k řídicí skupině (DG = directing group).

Příprava organokatalyzátorů **177** a **178** zahrnovala několika krokovou syntézu (Schéma 49). Nejprve bylo nutné zavést řídicí skupiny R^1 , které představují benzyl, respektive allyl, jež k sobě mohou potenciálně koordinovat palladiový katalyzátor. Přímá alkylace L-prolinu **183** v α -poloze by vedla ke ztrátě stereogenní informace. Proto bylo nejdříve nutné kondenzační reakcí L-prolinu **183** s chloral hydrátem **187** připravit oxazolony derivát **188**, který i po následné alkylationi zachoval optickou čistotu derivátů prolinu **189** a **190**. Od příslušných derivátů prolinu **189** a **190** byly naměřeny hodnoty optické rotace, které odpovídaly

údajům v literatuře.¹⁹⁰ Další část syntézy zahrnovala zavedení stericky objemných alkylových skupin R^2 . Příslušné oxazolonové deriváty (**189**, **190**) byly zahříváním ve 48% HBr převedeny na α -substitované proliny (**191**, **192**), které byly bez přečištění použity do další reakce. Následně byl ochráněn amin a karboxyl α -substitovaných prolinů tvorbou karbamátu, respektive esteru (**193**, **194**). Surové produkty derivátů prolinu **193** a **194** byly použity v následující transformaci. K zavedení objemných alkylových skupin R^2 bylo využito adice Grignardových činidel na karbonylovou skupinu esteru. Nicméně právě sterická náročnost některých alkylových skupin ($R^2 = \text{Et}$, *i*-Pr, *i*-Bu) byla pravděpodobně důvodem, proč adiční reakce Grignardových činidel neposkytovala požadované alkylované produkty. Úspěšně byly nakonec provedeny reakce pouze s MeMgBr. Poté následovala bazická hydrolyza karbamátu a závěrečná reakce s TMS-Cl. Cílové organokatalyzátory **177a** a **178** byly připraveny v akceptovatelných výtěžcích 11 % a 13 % (po 6 krocích z látky **189**, respektive **190**).

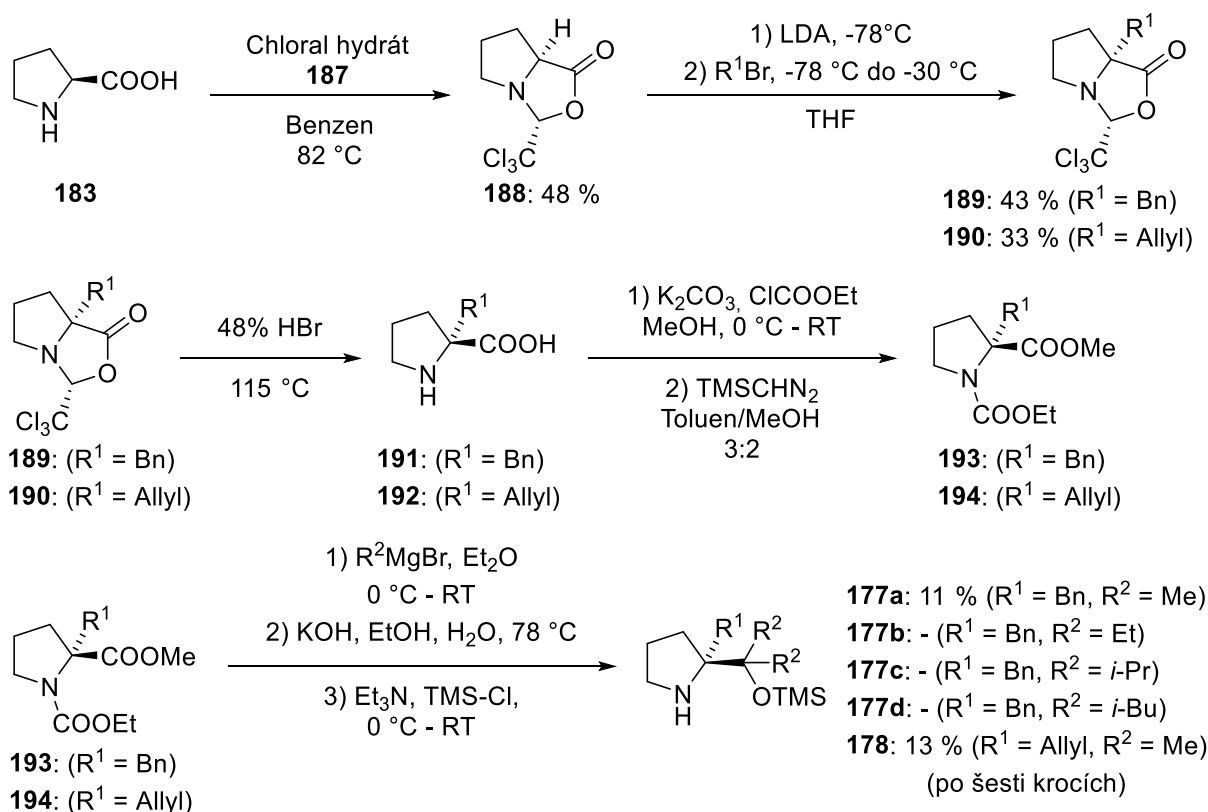


Schéma 49: Syntéza katalyzátorů **177a-d** a **178**.

Následně byly připravené organokatalyzátory testovány v kombinaci s $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ v reakci imidazolonu **156a** s cinnamaldehydem **24a** (Schéma 50). První skupina organokatalyzátorů **173-176** poskytla spiroimidazolon **161a** v dobrých souhrmných výtěžcích 51-82 %, s mírně zvýšenou diastereoselektivitou od 2,7:1 do 3,3:1 *dr*. Nicméně došlo k výraznému poklesu enantioselektivity pro oba diastereoizomery **161a** (65-75% *ee*) / **161a'**

(40-56% *ee*), a z tohoto důvodu se navržené organokatalyzátory **173-176** ukázaly pro testovanou spirocyklizační reakci nevhodné. Dále byly aplikovány organokatalyzátory **177a** a **178**, které obsahují řídicí a stericky objemné skupiny. Přítomnost organokatalyzátorů **177a** a **178** v reakci nevedla ke vzniku spiroimidazolonu **161a** v izolovatelném množství, což může být důsledkem vysoké sterické náročnosti testovaných organokatalyzátorů. Jelikož navržené organokatalyzátory nevedly ke zlepšení stereoselektivity spirocyklizační reakce, bylo v dalších optimalizačních krocích pracováno s kombinací organokatalyzátoru **6** a $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$.

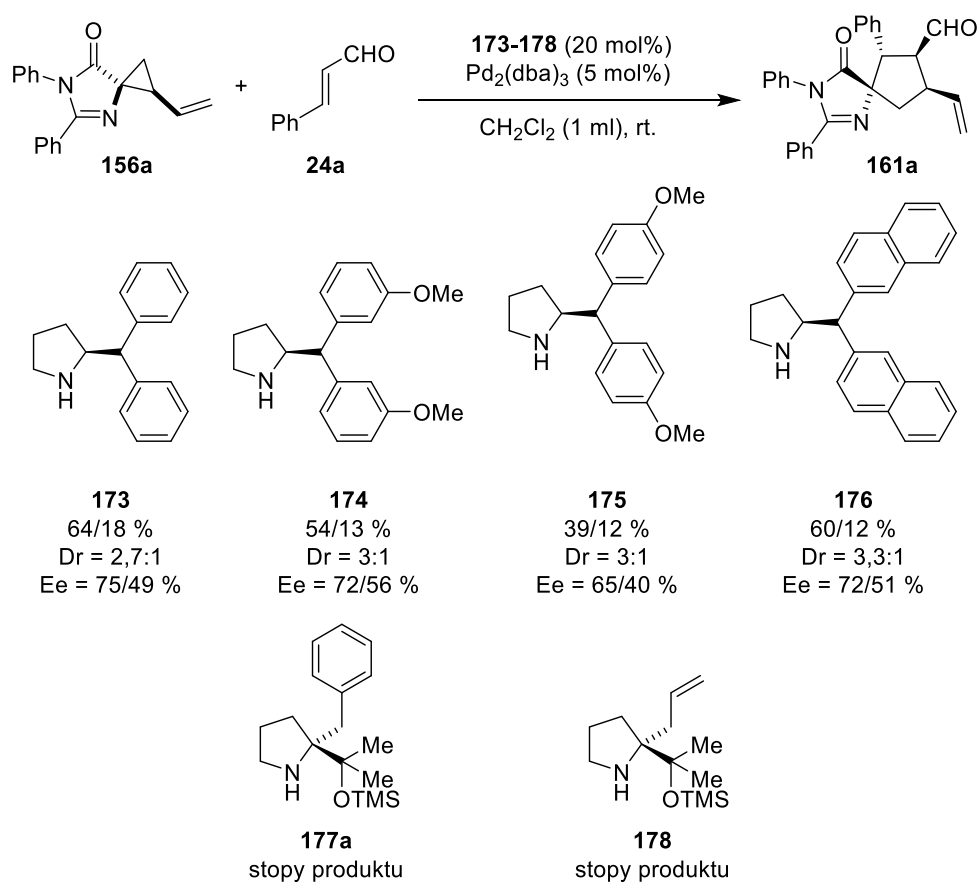
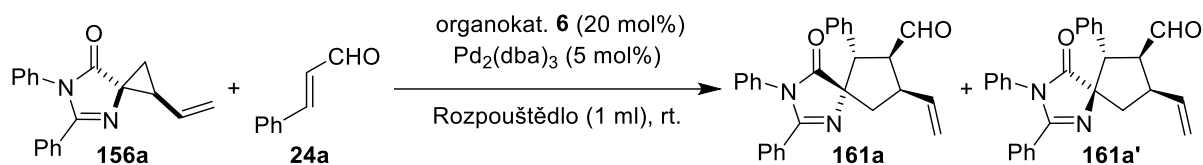


Schéma 50: Testování organokatalyzátorů **173-178** v reakci imidazolonu **156a** s cinnamalem **24a**.

Následující optimalizace reakčních podmínek zahrnovala volbu vhodného rozpouštědla (Tabulka 2). Ve všech testovaných rozpouštědlech reakce poskytovala spirocyklický produkt **161a** ve vysokých enantiomerních přebytcích pro majoritní diastereoizomer (90-99% *ee*). Enantiomerní čistota minoritního diastereoizomeru **161a'** byla v rozmezí 78-92% *ee*. Ohledně vlivu na výtěžek cyklizační reakce se ukázaly THF a EtOAc jako nevhodná rozpouštědla, jelikož ani po sedmi dnech nedošlo k plné konverzi výchozích látek na produkt **161a** (Reakce 1 a 8, Tabulka 2). Diastereoselektivita cyklizační reakce nevykazovala výraznějších odchylek

a pohybovala se v hodnotách od 1,3:1 do 3:1 *dr* (Tabulka 2). Po vyhodnocení výsledků získaných z optimalizace volbou rozpouštědla byl zvolen CH₂Cl₂ jako vhodné rozpouštědlo pro cyklizační reakci (Reakce 5, Tabulka 2).

Tabulka 2: Studium vlivu rozpouštědla na průběh reakce.



Reakce	Rozpouštědlo	Čas (d)	<i>Dr</i> ^a	Výtěžek (%)	<i>Ee</i> (%) ^b
1	EtOAc	7	2:1	25/8	97/92
2	CH ₃ CN	1	2,4:1	58/19	98/81
3	Aceton	3	3:1	60/12	98/89
4	Toluen	2	1,3:1	49/29	98/86
5	CH ₂ Cl ₂	2	2,4:1	61/20	99/83
6	CHCl ₃	2	1,9:1	62/28	97/78
7	TBME	3	1,2:1	58/29	98/89
8	THF	7	1,7:1	18/10	98/92
9	Et ₂ O	3	1,3:1	49/26	98/89
10	MeOH	1	2,8:1	63/18	90/90

^a určeno z reakční směsi pomocí ¹H NMR; ^b určeno pomocí HPLC

Dále byl studován vliv koncentrace výchozích látek na průběh cyklizační reakce (Tabulka 3). Z výsledků v tabulce 3 je patrné, že snížení koncentrace reaktantů má za následek zpomalení cyklizační reakce. Například, při zvýšení objemu CH₂Cl₂ na 10 ml došlo k výraznému snížení výtěžku studované reakce (Reakce 5, Tabulka 3). Na druhou stranu objem použitého rozpouštědla nemá vliv na enantioselektivitu reakce a diastereoselektivita reakce je ovlivněna minimálně (Tabulka 3).

Tabulka 3: Studium vlivu koncentrace na průběh reakce.

Reaction scheme: Imidazolone **156a** + Cinnamaldehyde **24a** $\xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2 \text{ (x ml), rt.}]{\text{organokat. 6 (20 mol\%), Pd}_2(\text{dba})_3 \text{ (5 mol\%)}}$ Spiroimidazolone **161a** + Spiroimidazolone **161a'**

Reakce	Rozpouštědlo (ml)	Čas (d)	<i>Dr</i> ^a	Výtěžek (%)	<i>Ee</i> (%) ^b
1	0.5	1	3:1	60/15	98/85
2	1	1	2,4:1	61/20	99/83
3	2	1	3,3:1	66/18	98/86
4	5	3	2,7:1	59/17	98/88
5	10	5	3,2:1	31/12	99/86

^a určeno z reakční směsi pomocí ¹H NMR; ^b určeno pomocí HPLC

Po optimalizaci reakčních podmínek dosahovala cyklizační reakce mezi derivátem imidazolonu **156a** a enalem **24a** průměrné diastereo selektivity 3,3:1 *dr*. Nicméně sloupcovou chromatografií lze od sebe oddělit jednotlivé diastereoizomery. Díky čemuž, byl majoritní diastereoizomer izolován ve výtěžku 66 % s excelentní enantiomerní čistotou 98% *ee* a minoritní diastereoizomer ve výtěžku 18 % s vysokým enantiomerním přebytkem 86% *ee*.

3.1.3 Studium rozsahu asymetrické syntézy spiroimidazolónů

Nejprve byly studovány v reakci s derivátem imidazolonu **156a** různé α,β -nenasycené aldehydy typu **24a-k** (Schéma 51). Aldehydy cinnamalového typu v reakci s imidazolnem **156a** poskytly požadované spiroimidazolony v dobrých úhrnných výtěžcích (59-87 %) a s excelentními enantiomerními přebytky pro jednotlivé diastereoizomery (až 99% *ee*), které lze oddělit sloupcovou chromatografií na silikagelu. U *para*-substituovaných cinnamaldehydů (**24b-e**) byl sledován vliv elektron-donorních a elektron-akceptorních skupin na průběh reakce. Přítomnost elektron-donující skupiny v *para*-poloze, jako jsou methyl (**24b**) a methoxy (**24c**), vedla k mírnému zvýšení diastereo selektivity reakce (3,3:1 *dr*, spiroimidazolony **161b** a **161c**). Naopak elektron-akceptorní skupiny v *para*-poloze cinnamaldehydu, jako jsou nitroskupina (**24d**) či brom (**24e**), mírně snížila diastereo selektivitu reakce na 2,5:1 *dr* (**161d**), respektive 2,8:1 *dr* (**161e**). Dále byl testován vliv *meta*- a *ortho*-substituce aromatického kruhu enalu (**24f-g**) na průběh studované reakce. Zatímco *meta*-substituovaný cinnamal (**24f**) reagoval s imidazolnem **156a** za vzniku spiroimidazolonu **161f/161f'** v dobrém souhrnném výtěžku (63 %), průměrnou diastereo selektivitou (2,6:1 *dr*) a excelentní enantioselektivitou hlavního

diastereoizomeru (99% *ee*). Reakce *ortho*-substituovaného cinnamalu (**24g**) nevedla k příslušnému spirocyklickému produktu **161g** ani po prodloužení reakčního času a to pravděpodobně ze sterických důvodů. Avšak v případě enalu nesoucí naft-2-yl (**24h**) byl spiroimidazolón (**161h**) získán v dobrém souhrnném výtěžku 62 %. Diastereoselektivita reakce činila 2,5:1 *dr* a jednotlivé oddělené diastereoizomery (**161h/161h'**) dosahovaly vysokých enantiomerních přebytků (92% *ee* a 89% *ee*). Poté byla věnována pozornost alifatickým enalům **24i-k**, které byly použity v nadbytku (5 ekvivalentů), z důvodu jejich možného rozpadu^{117,191}. Spiroimidazolony **161i** a **161j** byly izolovány jako čisté majoritní diastereoizomery v dobrých výtěžcích (67-70 %) a s excelentní enantiomerní čistotou (96-99% *ee*). Stejně tak enal s terminální dvojnou vazbou **24k** reagoval s imidazolónem **156a** s dobrou diastereoselektivitou (5:1 *dr*) a excelentní enantioselektivitou pro majoritní diastereoizomer **161k** (99% *ee*).

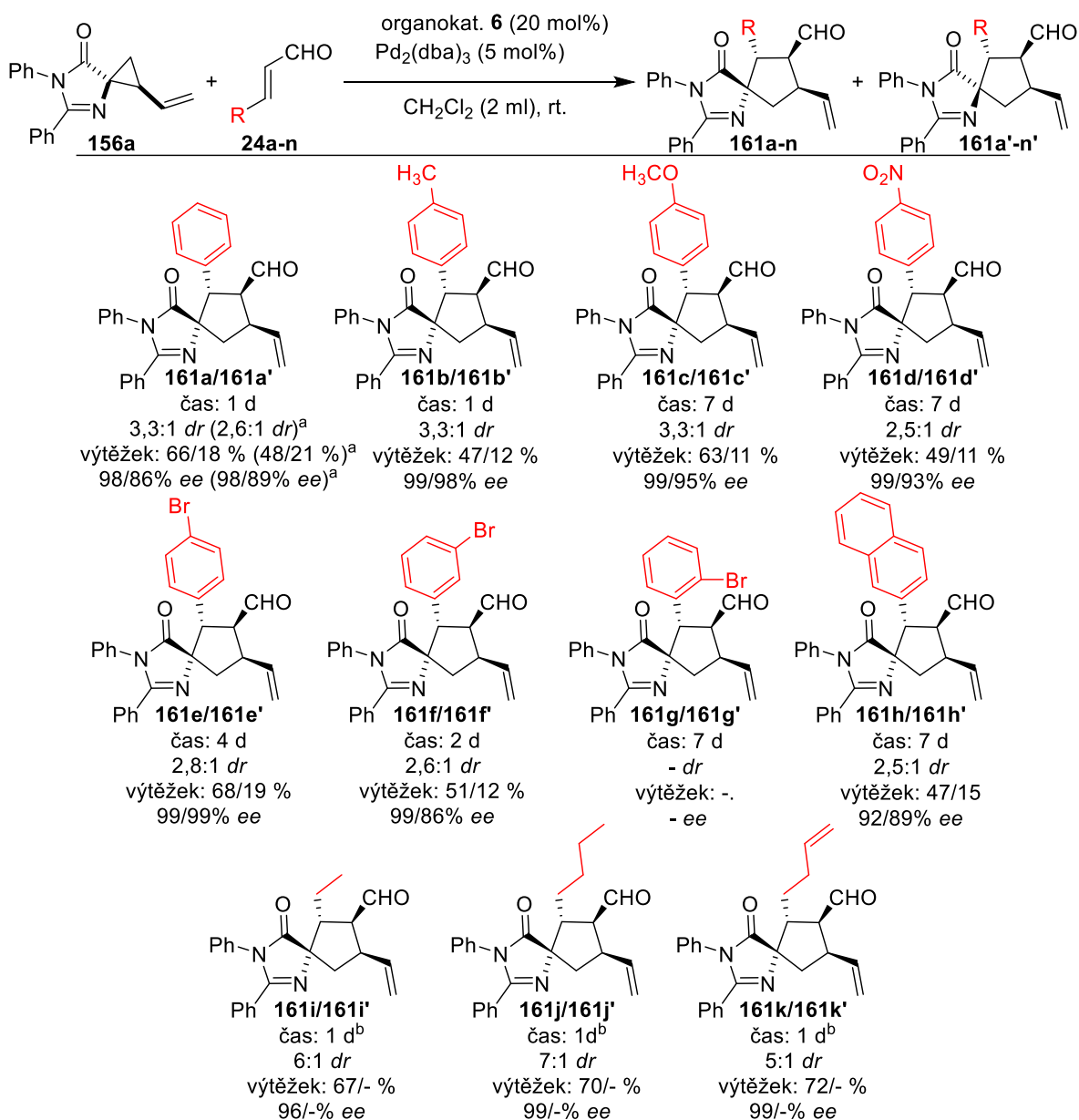


Schéma 51: Studium rozsahu asymetrické syntézy spiroimidazolonů **161** volbou enalu **24**.

^aReakce v desetinásobném množství (mmol množství). ^bPoužito 5 ekv. enalu.

V další fázi byly použity různě modifikované imidazolony **156b-l** (Schéma 52). Nejprve byl testován vliv substituce na amidovém dusíku imidazolového motivu. V případě aromatických substituentů byly zavedeny *para*-substituované fenylly **156b-d**. Studovaná synergická reakce v tomto případě tolerovala elektron-donorní i elektron-akceptorní skupiny v *para*-poloze fenylu. Připravené spiroimidazolony **161l-n** a **161l'-n'** byly získány ve vysokých souhrnných výtěžcích (78-86 %) a excelentních enantiomerních přebytcích až 99% *ee*.

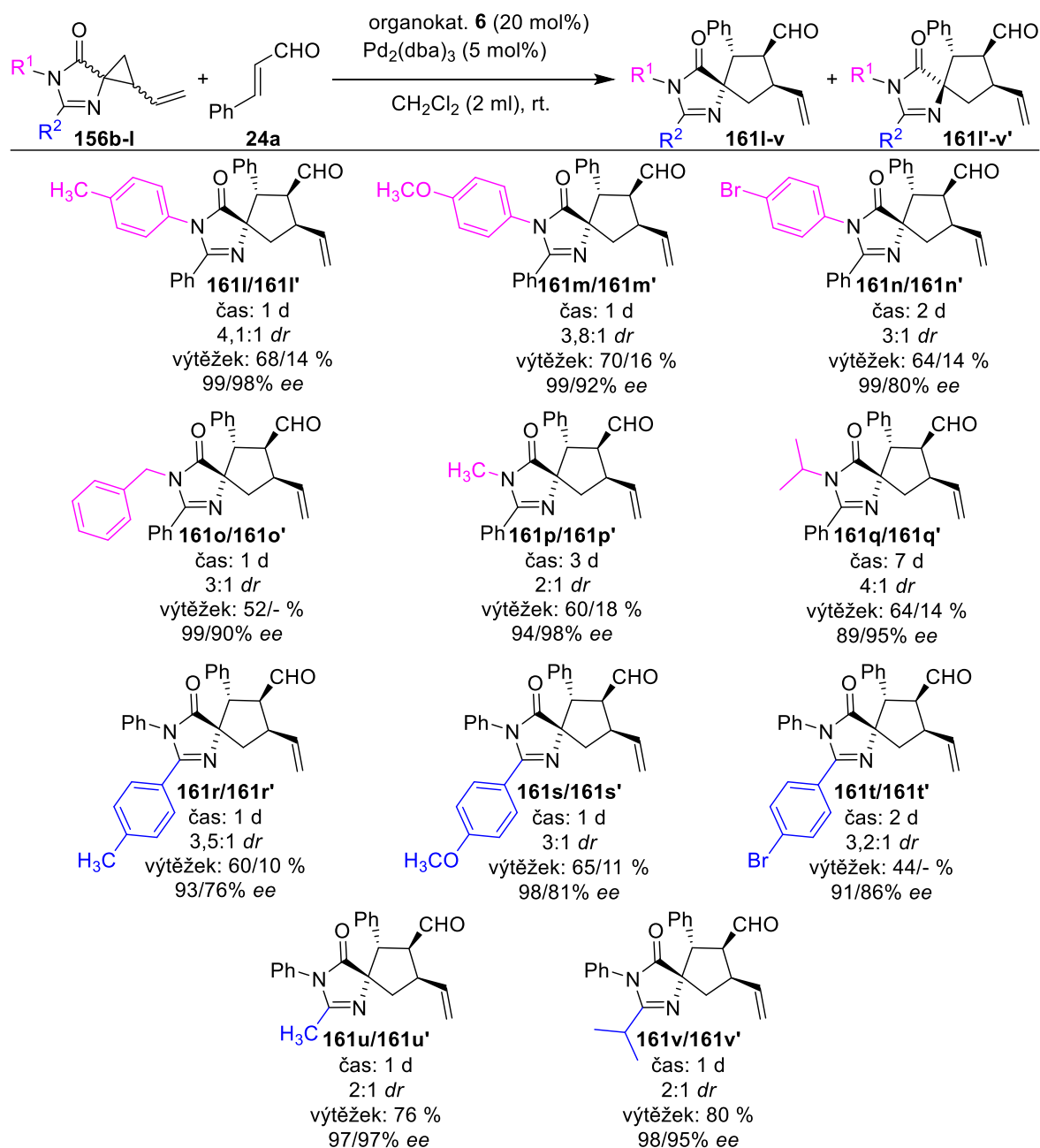


Schéma 52: Studium rozsahu asymetrické syntézy spiroimidazolónů volbou imidazolónu **156**.

Vliv přítomnosti benzylové skupiny na amidovém dusíku imidazolónu (**156e**) byl taktéž studován. Majoritní diastereoizomer spiroimidazolónu **160o** byl izolován v dobrém výtěžku (52 %) s excelentním enantiomerním přebytkem (99% *ee*). Avšak minoritní diastereoizomer **161o'** se nepodařilo separovat pomocí sloupcové chromatografie s dostatečnou čistotou a obsahoval stopy výchozího imidazolónu a stopy majoritního diastereoizomeru, proto výtěžek není definován. Na druhou stranu se díky preparativnímu TLC povedl připravit vzorek na chirální HPLC, kterým byl zjištěn vysoký enantiomerní přebytek (90% *ee*) pro spiroimidazolón **161o'**. Následně byl studován vliv alifatických substituentů na amidovém dusíku

spiroimidazonu **156**. V případě methylové a *iso*-propylové skupiny byly spiroimidazolony **161p/161p'** a **161q/161q'** získány ve vysokých souhrnných výtěžcích (78 %, 78 %) a s vysokými enantiomerními přebytky pro majoritní (94% *ee* a 89% *ee*) i minoritní (98% *ee* a 95% *ee*) diastereoizomery. Ohledně diastereoselektivity reakce došlo u methylového substituentu (**161p/161p'**) k mírnému snížení poměru diastereoizomerů (2:1 *dr*) a naopak u isopropylu (**161q/161q'**) k mírnému zvýšení (4:1 *dr*), což je pravděpodobně způsobeno sterickými důvody.

V další fázi byla studována reaktivita imidazonů s různou substitucí v poloze 2 (**156h-l**). Nejprve byly testovány aromatické substituenty, které představovaly *para*-substituované fenyle (**156h-j**). Jak elektron-donující, tak elektron-akceptorní skupiny umožnily izolaci majoritních diastereoizomerů spiroimidazonů **161r-s** v dobrých výtěžcích (44-65 %) s excelentní enantiomerními přebytky (91-98% *ee*). I minoritní diastereoizomery spiroimidazonů **161r'-s'** byly samostatně separovány (10-14 %) a byl u nich zjištěn vysoký enantiomerní přebytek (76-86% *ee*). Na druhou stranu imidazolony modifikované v poloze 2 methylem **156k** nebo *iso*-propylem **156l** poskytly příslušné spirocykly jako směsi diastereoizomerů **161u/161u'** a **161v/161v'** ve vysokých výtěžcích (76-80 %), ale s mírným poklesem poměru diastereoizomerů oproti aromatickým substituentům (**161r-s/161r'-s'**), což může být způsobeno sterickými důvody. I přesto připravené spiroimidazolony **161u/161u'** a **161v/161v'** dosahovaly excelentní enantiomerní čistoty (95-98% *ee*). V případě spiroimidazonu **161t** byl izolován pouze majoritní diastereoizomer, minoritní diastereoizomer **161t'** se nepodařilo získat v dostatečné čistotě. Nicméně díky preparativnímu TLC bylo možno připravit vzorek na HPLC, kterým byl zjištěn vysoký enantiomerní přebytek (86% *ee*) pro spiroimidazon **161t'**.

3.1.4 Následné transformace a stanovení absolutní konfigurace připravených spiroimidazonů

Potenciál vyvinuté metody na přípravu spiroimidazonů **161** byl demonstrován provedením reakce ve větším měřítku a následnými transformacemi látek **161a/161a'** a brom derivátů **161e/161e'**. Syntéza byla provedena v desetinásobném měřítku (mmol množství) a došlo při ní k mírnému snížení diastereoselektivity reakce z 3,3:1 *dr* na 2,6:1 *dr* a příslušný spiroimidazon **161a/161a'** byl získán v souhrnném výtěžku 69 % se zachovalými hodnotami enantiomerních přebytků jednotlivých diastereoizomerů 98/89% *ee*. (Schéma 50).

Připravené spiroimidazolony **161** obsahují řadu funkčních skupin, které je možné transformovat a připravit tak enantiomerně obohacené cyklopentanové deriváty. Například

Wittigovou olefinací lze aldehydovou skupinu spiroimidazolonu **161a** převést na α,β -nenасыенý ester **195a**. Látka **195a** byla izolována ve vysokém výtěžku 82 % a se zachováním enantiomerní čistoty (98% *ee*) (Schéma 53).

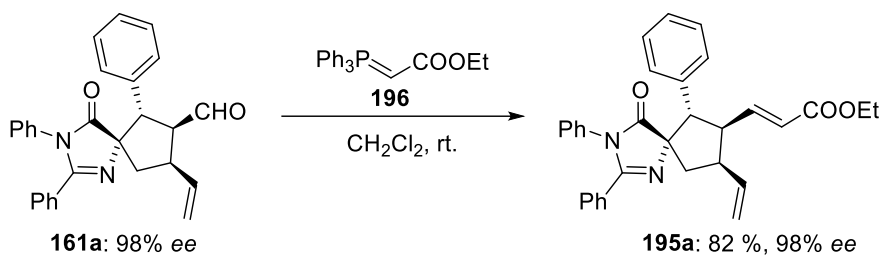


Schéma 53: Wittigova olefinace spiroimidazolonu **161a**.

Další možnou transformací je redukce aldehydové skupiny spiroimidazolonů **161a** a **161a'** tetrahydridboritanem sodným v methanolu, kterou vznikají alkoholy **197a** a **197a'** bez ztráty enantiomerní čistoty (Schéma 54). Nižší výtěžky izolovaných alkoholů **197a** a **197a'** byly způsobeny částečným rozpadem výchozích látek za těchto reakčních podmínek.

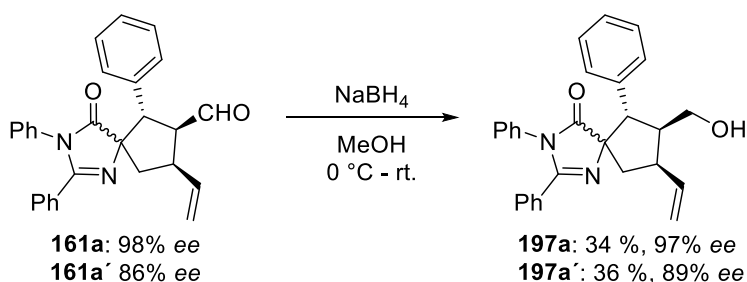


Schéma 54: Syntéza alkoholů **197a** a **197a'** ze spiroimidazolonu **161a**, respektive **161a'**.

Dále lze aldehydovou skupinu převést na karboxylovou kyselinu prostřednictvím Pinnickovy oxidace a následnou, in-situ provedenou, esterifikací TMS-diazomethanem lze získat ester příslušné karboxylové kyseliny (Schéma 55). Sloučeniny **198a**, **198d** a **198d'** byly připraveny v dobrých výtěžcích (57-69 %) ale s mírným poklesem enantiomerního přebytku (89-96% *ee*). Pokles enantiomerní čistoty připravených látek **198a**, **198d** a **198d'** může být způsoben reakčními podmínkami Pinnickovy oxidace, při kterých je použita voda a kyselé podmínky.

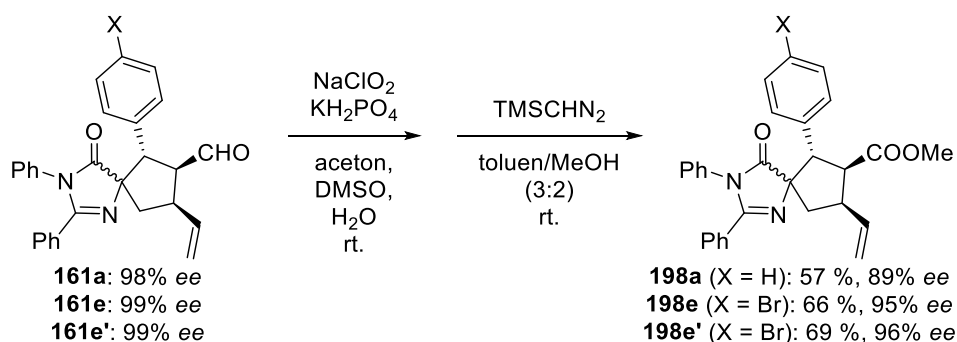
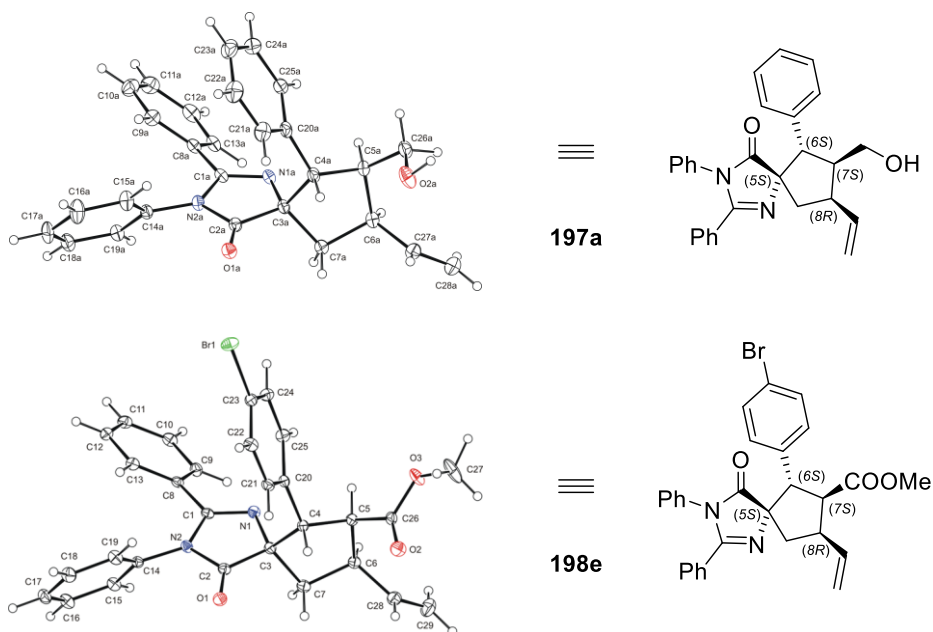


Schéma 55: Syntéza esterů **198a** a **198e/198e'** ze spiroimidazolonu **161a**, respektive **161e/161e'**.

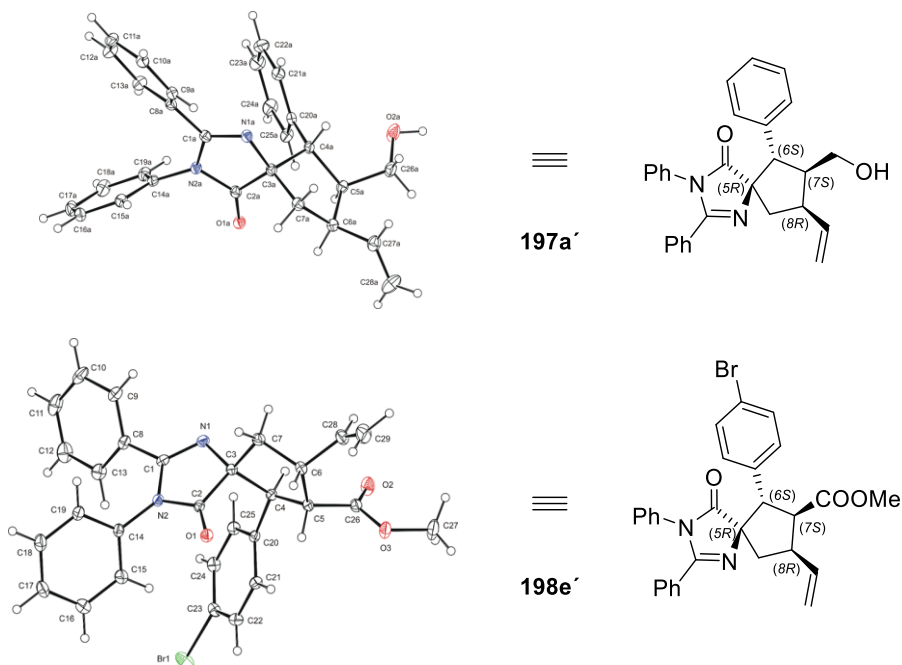
Následně bylo nutné připravit vhodné krystaly spiroimidazolonů **161** a **161'** pro rentgenostrukturní analýzu a určení absolutní konfigurace na cyklopentanovém motivu látek **161** a **161'**. Avšak krystalizace připravených spiroimidazolonů **161** a **161'** nebyla úspěšná ani za použití širokého výběru rozpouštědel (Et_2O , $i\text{-Pr}_2\text{O}$, heptan, hexan, pentan, methanol, ethanol, acetonitril, ethyl-acetát) a jejich směsí v různých poměrech. Proto byly pro krystalizaci využity produkty následných transformací (**197a/197a'**, a **198e/198e'**). Jak připravené alkoholy **197a** a **197a'**, tak estery karboxylových kyselin **198e** a **198e'** snadno krystalovaly ve směsi rozpouštědel heptan/ Et_2O (3:1).

Rentgenostrukturní analýzou látek **197a** a **198e**, které vycházely z majoritních diastereoizomerů **161a** a **161e**, byla určena jejich absolutní konfigurace na cyklopentanovém kruhu jako (*5S*, *6S*, *7S*, *8R*) (Obrázek 9).



Obrázek 9: Struktura látek **197a** a **198e**.¹⁹²

V případě látek **197a'** a **198e'**, které vycházely z minoritních diastereoizomerů **161a'** a **161e'**, byla rentgenostrukturní analýzou též určena jejich absolutní konfigurace na cyklopentanovém kruhu jako (*5R*, *6S*, *7S*, *8R*) (Obrázek 10).



Obrázek 10: Struktura látek **197a'** a **198e'**.¹⁹²

Na základě stanovené absolutní konfigurace byl navržen pravděpodobný mechanismus asymetrické cyklizační reakce enalů **24** s imidazolony **156** (Schéma 56). Katalytický cyklus

začíná interakcí vinylycyklopropanového motivu s $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$. Cyklopropanový kruh je otevřen koordinací palladiového komplexu **A** k násobné vazbě na vinylové skupině, což vede ke vzniku zwitteriontového π -allylkovového intermediátu **I** stabilizovaného tvorbou heteroaromatického aniontu. Současně je kondenzační reakcí enalu s chirálním sekundárním aminem **6** tvořen iminiový intermediát **II**, který podléhá konjugované adici s intermediátem **I** za vzniku enamínu **III**. Následuje intramolekulární 5-*exo-trig* cyklizace intermediátu **III**, která je vysoce stereoselektivní a poskytuje cyklopentanový motiv s *cis*-konfigurací mezi formyl-iminiem a vinyl-palladiovým substituentem. Vysvětlení selektivity cyklizačního kroku je v konformaci intermediátu **III**, kde je palladiový komplex dostatečně vzdálen objemnému substituentu na sekundárním aminu v enamínu. Následná hydrolyza iminia a uvolnění palladiového komplexu z intermediátu **IV** je závěrečný krok, který vede ke spirocyklu **161** a oba katalyzátory se vrací zpět do katalytických cyklů.

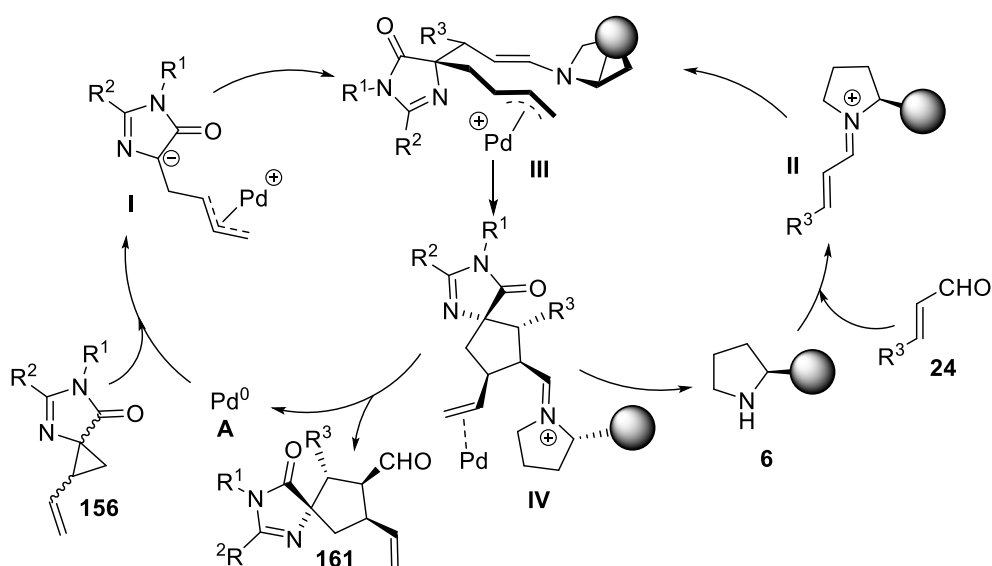


Schéma 56: Pravděpodobný mechanismus cyklizační reakce mezi imidazolony **156** a enaly **24**.

3.1.5 Rozšíření spirocyklizační metody na přípravu spiroazlaktónů

Následně byla věnována pozornost heterocyklům obsahující dusík a kyslík, konkrétně isoxazolonu (3-fenylisoxazol-5(4*H*)-on) a azlaktonu (2-fenyloxazol-5(4*H*)-on). Příprava isoxazolonu s vinylycyklopropanovým motivem **157** zahrnovala dva kroky a vycházela z ketoesteru **199**.^{193,194} Avšak cílový vinylycyklopropanový derivát isoxazolonu **157** byl nestálý

a docházelo k hydrolyze isoxazonového motivu již během separace na silikagelu (Schéma 57).

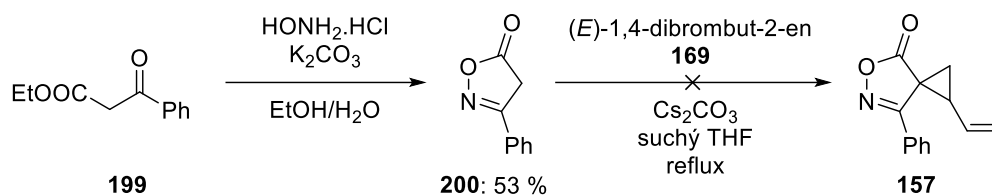


Schéma 57: Příprava derivátu isoxazonu **157**.

Oproti tomu azlakton **158a** s vinylcyklopropanovým motivem byl snadno připravitelný ve dvou krocích z hippurové kyseliny **201**.^{194,195} Kromě derivátu **158a**, který byl získán v dobrém výtěžku (60 %), byl připraven též azlakton **158b** nesoucí v poloze 2 *tert*-butylovou skupinu namísto fenylu. Dvou kroková syntéza poskytla příslušný azlakton **158b** s nízkým, ale akceptovatelným výtěžkem v závěrečném kroku 18 %. Nízký výtěžek byl pravděpodobně způsoben rozpadem azlaktonu **158b** na silikagelu během izolace (Schéma 58).

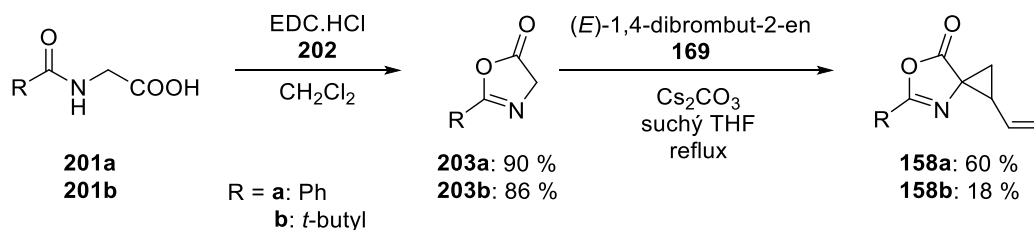


Schéma 58: Příprava derivátu azlaktonu **158a** a **158b**.

V rámci projektu zabývající se reaktivitou vinylcyklopropanových derivátů azlaktonu v reakci s enaly jsem spolupracoval s Dr. Martinem Kamlarem, který provedl optimalizaci reakčních podmínek přípravy spiroazlaktonů **163**. Poté byly optimalizované podmínky použity ke studiu rozsahu reakce (Schéma 59). Diastereoselektivita formální [3+2] cykloadiční reakce se pohybovala v rozsahu 5:1-1:4. Příslušné spiroazlaktony **163** byly izolovány v dobrých až vysokých výtěžcích 42-78 % a s excelentními enantiomerními přebytky až 99% *ee*.

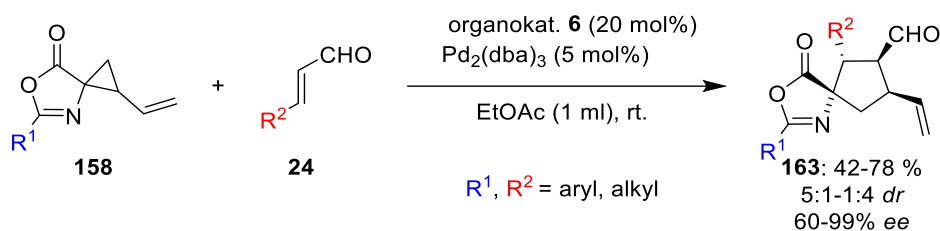


Schéma 59: Syntéza spiroazlaktónů **163**. Souhrné výsledky byly převzaty s dovolením Mgr. et Mgr. Martina Kamlara, Ph.D.

V tomto projektu jsem se zaměřil na přípravu vybraných spiroazlaktónů (Schéma 60) a na přípravu vhodných spirocyklů pro učení jejich absolutní konfigurace. Za použití optimalizovaných podmínek byly připraveny spiroazlaktony **163a-e** (Schéma 60). V případě spiroazlaktónů **163a** a **163b** je možné si všimnout, že volbou substituce výchozího cinnamaldehydu můžeme ovlivnit diastereoselektivitu reakce. Bromderivát **163a** byl izolován ve výtěžku 64 % jako směs diastereoizomerů v poměru 3:1 *dr* s excelentní enantiomerní čistotou pro oba diastereoizomery (98/97% *ee*). Na druhou stranu azlaktón **158a** v reakci s *para*-kyancinnamaldehydem **24m** poskytl spiroazlaktón **163b** v solidním souhrnném výtěžku (63 %) s vynikajícím enantiomerním přebytkem (až 97% *ee*) avšak s opačným poměrem diastereoizomerů (1:2 *dr*). Kyano skupina může působit jako ligand pro palladiový katalyzátor, což pravděpodobně v konečném důsledku může ovlivnit diastereoselektivitu spirocyklizační reakce. Následně byla testována reaktivita alifatických enalů (**24i-j**) v reakci s azlaktónem **158a**. Spiroazlaktony **163c** a **163d** byly získány ve vysokých výtěžcích (69-78 %) a s vysokou enantiomerní čistotou (83-98% *ee*). Mírně zvýšenou diastereoselektivitu v případě alifatických enalů **24i-j** lze pravděpodobně vysvětlit jejich sterickým efektem. Na závěr byl studován vliv substituce v poloze 2 azlaktónového skeletu. Derivát azlaktónu nesoucí *tert*-butylovou skupinu **158b** v reakci s cinnamaldehydem **24a** poskytl požadovaný spiroazlaktón **163e** ve vysokém výtěžku (70 %) jako směs diastereoizomerů (2:1 *dr*) s excelentními enantiomerními přebytky pro oba diastereoizomery (98/98% *ee*).

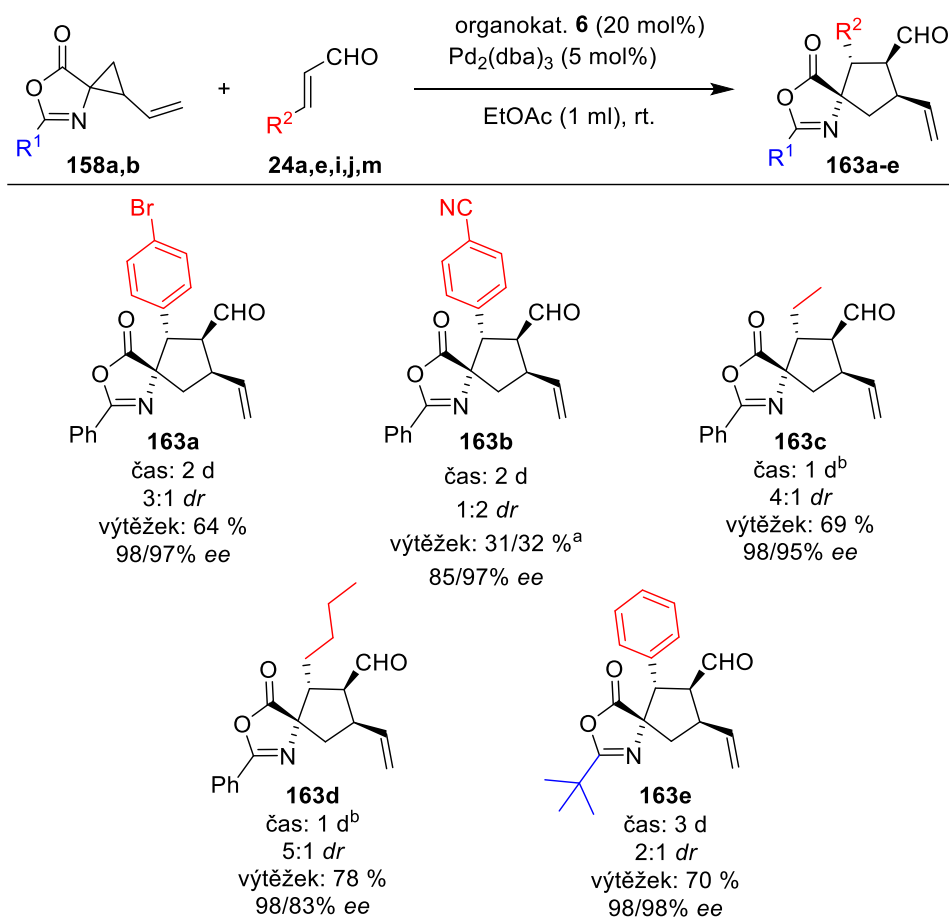
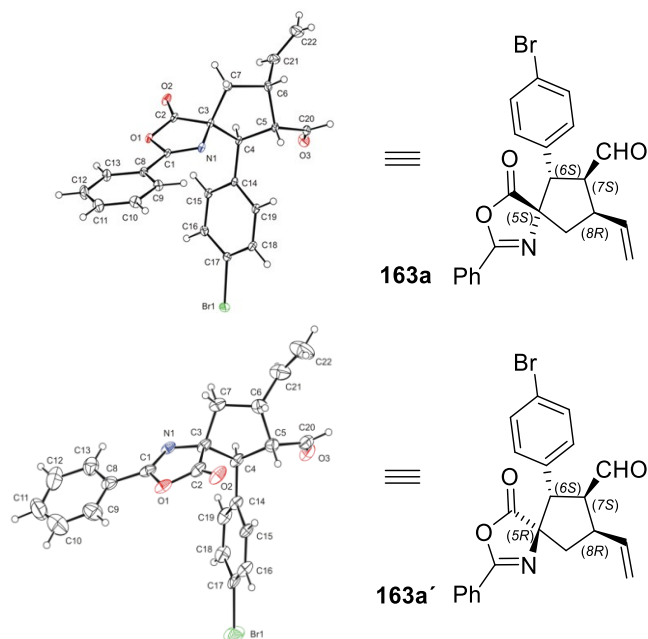


Schéma 60: Syntéza spiroazlaktónů **163a-e**. ^aIzolovány čisté diastereoizomery. ^bPoužito 5 ekv. enalu.

Absolutní konfigurace připravených spiroazlaktónů **163** byla určena rentgenostrukturní analýzou spirocyklických produktů **163a**, **163a'**. Diastereoizomery **163a/163a'** nebylo možné oddělit na sloupci silikagelu, proto bylo k jejich izolaci použito preparativní HPLC. Jednotlivé diastereoizomery pak byly krystalovány ve směsi rozpouštědel CH₃CN/H₂O (10:1). Následně byla rentgenostrukturní analýzou určena absolutní konfigurace na cyklopentanovém motivu spiroazlaktónu **163a** jako (5*S*, 6*S*, 7*S*, 8*R*) a v případě spiroazlaktónu **163a'** jako (5*R*, 6*S*, 7*S*, 8*R*) (Obrázek 11).



Obrázek 11: Struktura spiroazlaktonů **163a**, **163a'**.

Dále bylo nutné potvrdit opačnou diastereoselektivitu reakce v případě použití cinnamaldehydu **24m** nesoucí nitrilovou skupinu v *para*-poloze v reakci s derivátem azlaktonu **158a**. Z tohoto důvodu bylo nutné připravit krystal látky **163b'**. Avšak ani za použití široké řady rozpouštědel jako etherická (diethylether, difenylether, diisopropylether), nepolární (pentan, hexan, heptan), protická (methanol, ethanol, isopropanol) nebo dipolárně aprotická (acetonitril, ethyl-acetát) nebo jejich směsi, se nepodařilo získat krystal látky **163b'**. Proto bylo přikročeno k derivatizaci spiroazlaktonu **163b'** na hydrazon **205b'**. Reakcí 2,4-dinitrofenylhydrazinem **204** se spiroazlaktone **163b'** byl připraven příslušný hydrazon **205b'** se zachovalou vysokou hodnotou enantiomerního přebytku (Schéma 61).

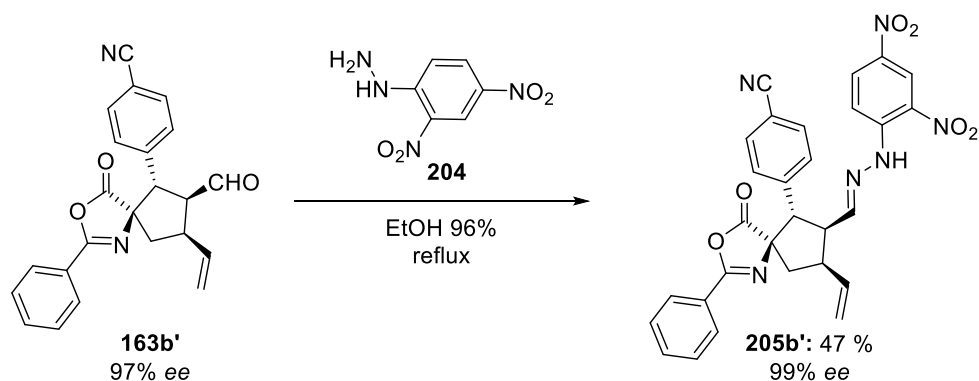
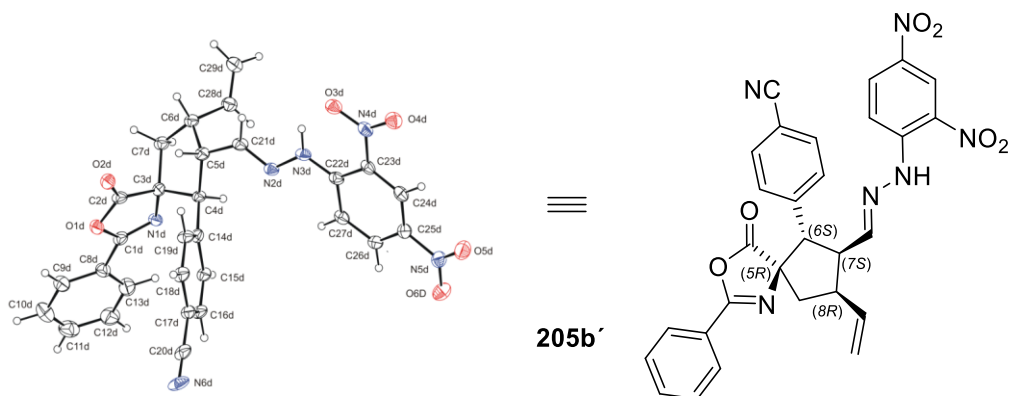


Schéma 61: Příprava hydrazonu **205b'**.

Následně byl hydrazon **205b'** krystalován z dichlormethanu. Rentgenostrukturní analýzou hydrazonu **205b'** byla určena absolutní konfigurace na cyklopentanovém kruhu jako (5*R*, 6*S*, 7*S*, 8*R*) (Obrázek 12), což odpovídá absolutní konfiguraci **163a'** (Obrázek 11). Shodná absolutní konfigurace látek **205b'** a **163a'** tak potvrzuje opačnou diastereoselektivitu reakce při použití cinnamaldehydu **24m** nesoucí v *para*-poloze kyanoskupinu v reakci s derivátem azlaktonu **158a**.

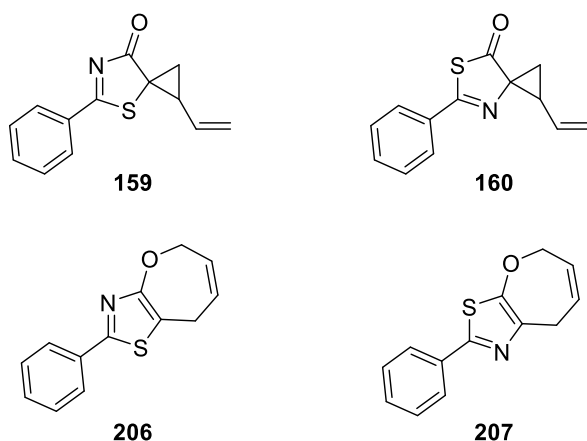


Obrázek 12: Struktura spiroazlaktonu **205b'**.¹¹⁷

3.2 Spirocyclické sloučeniny obsahující thiazolonový motiv

3.2.1 Příprava výchozích derivátů thiazolu **206** a **207a-g**

Po využití VCP nesoucí heterocykly obsahující atomy dusíku a kyslíku se v další části disertační práce zaměřuje na přípravu VCP nesoucí sirný heterocyklus a na studiu jejich reaktivit s α,β -nenasycenými aldehydy **24**. V rámci tohoto studia byly navrženy vinyklopropanové deriváty nesoucí thiazolonové heterocykly (2-fenylthiazol-4(5*H*)-on (**159**) a 2-fenylthiazol-5(4*H*)-on (**160**), Obrázek 13). Avšak, namísto vinyklopropanového uspořádání jako u derivátů imidazolonu **156** a azlaktonu **158**, byly získány thiazolové deriváty s 2,5-dihydrooxepinovým motivem (**206**, **207**). Nicméně na základě naší předchozí zkušenosti z projektu věnovaného přípravě spirocyklů obsahující pyrazolonový motiv, lze předpokládat, že heterocyclické sloučeniny s 2,5-dihydrooxepinovým motivem lze rovněž aktivovat pomocí komplexů tranzitních kovů.¹⁷⁹



Obrázek 13: Navržené deriváty vinyklopropanu **159** a **160**, a připravené oxepanové deriváty **206** a **207**.

Oba deriváty thiazolu **206** a **207** byly připraveny vícekrokovou syntézou. Thiazolový derivát **206** byl připraven z benzonitrilu **208** ve třech krocích (Schéma 61).^{196,197} Nejprve byla nitrilová skupina převedena na thiamid **209**, který reakcí s chloracetyl chloridem v bazických podmínkách poskytl thiazolonový heterocyklus **210**. Závěrečná reakce syntézy poskytující oxepanový skelet dosahovala nízké konverze a pravděpodobně docházelo k částečnému rozpadu thiazolu **206** na silikagelu během izolace, což negativně ovlivnilo výtěžek reakce (9 %).

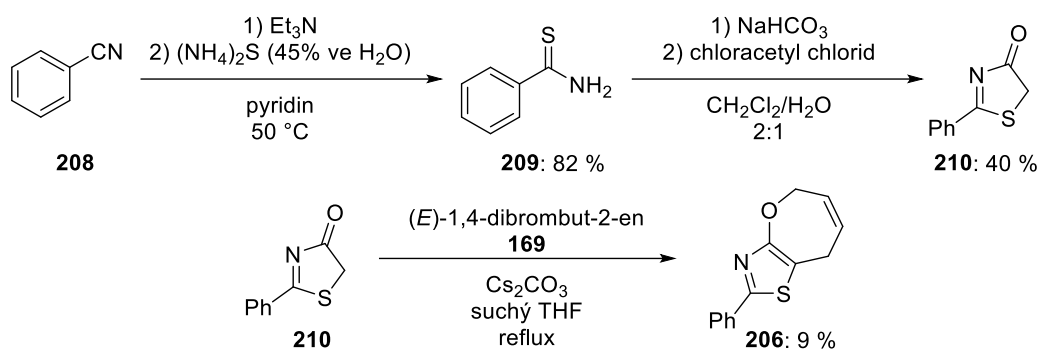


Schéma 62: Syntéza derivátu thiazolu **206**.

Oproti tomu syntéza thiazolového derivátu **207** poskytovala vyšší výtěžky, avšak i zde je limitujícím krokem celé syntézy tvorba oxepanového kruhu. Příslušné deriváty thiazolu **207** byly připraveny v šesti krocích z glycinu **211** (Schéma 63) dle postupů uvedených v literatuře.^{194,195,198–200} Nejprve byl glycin **211** převeden v přítomnosti thionyl chloridu a ethanolu na ethyl-glycinát hydrochlorid **212**. Následně byla aminoskupina látky **213** substituována v bazických podmínkách reakcí s různými chloridy karboxylových kyselin. Připravené ethyl-acylglycináty **213a-h** byly reakcí s Lawessonovým činidlem převedeny na sirmé deriváty **214a-h**. Poté byly bazickou hydrolyzou připraveny příslušné karboxylové kyseliny **215a-h**, které následnou reakcí s EDC.HCl poskytly thiazolonové deriváty **216a-g**. V případě substituentu furan-2-ylu nedocházelo k cyklizační reakci s EDC.HCl, ale k rozkladu výchozí látky **215h**. Závěrečnou alkylační reakcí byly připraveny požadované 2,5-dihydrooxepinové deriváty **207a-g** v akceptovatelných výtěžcích, které byly ovlivněny částečnou degradací finálních produktů **207a-g** na silikagelu během izolace. V případě aromatických substituentů a thiofen-2-ylu v poloze 2 thiazolového kruhu poskytovala alkylační reakce výhradně 2,5-dihydrooxepinovým (DOXP) motiv (thiazoly **207a-d**, **207g**). Naproti tomu u thiazolonů nesoucí v poloze 2 alifatický substituent (*tert*-butyl, cyklohexyl) byla izolována směs produktů obsahující jak oxepanový motiv (**207e**, respektive **207f**), tak VCP motiv (**160e**, respektive **160f**). V obou případech (**207e/160e** a **207f/160f**) byl v izolované směsi poměr derivátů DOXP/VCP 5:1 (Schéma 63).

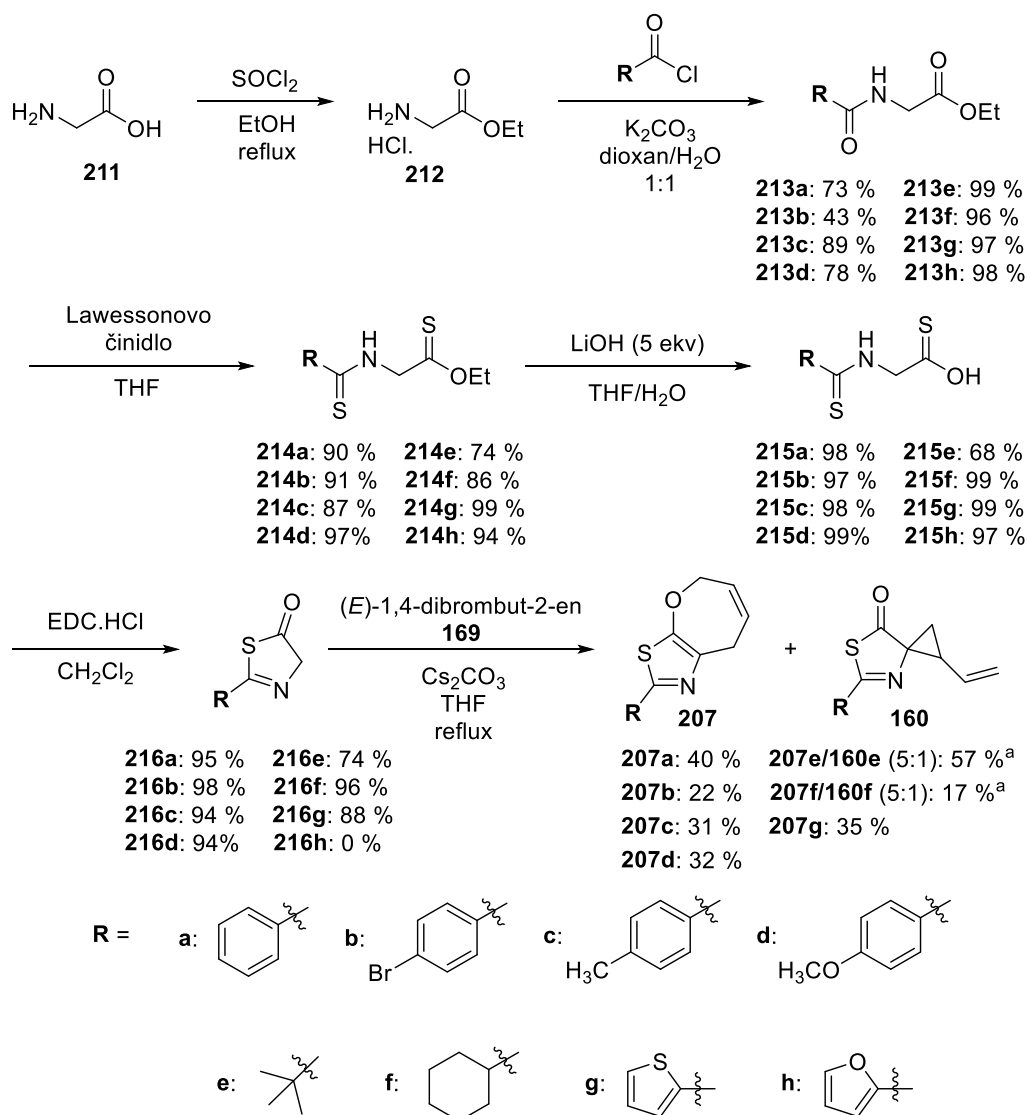


Schéma 63: Syntéza derivátů thiazolu **181a-g**. ^aSměs derivátů DOXP a VCP.

3.2.2 Optimalizace reakčních podmínek asymetrické syntézy spirothiazolonů

Následně byla testována reaktivita připravených sirných derivátů **206** a **207a** v reakci s α,β -nenasyceným aldehydem **24a** za přítomnosti kombinace organokatalyzátoru a komplexu tranzitního kovu. Byla zvolena kombinace organokatalyzátoru **6** s $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, která se osvědčila v předešlých reakcích vedoucích k spiroimidazonům **161** a spiroazlaktonům **163**. V případě derivátu thiazolu **206** nebyl v reakci s cinnamaldehydem **24a** za uvedených podmínek pozorován vznik požadovaného spirocyklického produktu **164** a příslušná reakční směs obsahovala pouze výchozí látky (Schéma 64). Naproti tomu thiazol **207a** v reakci s cinnamaldehydem **24a** (Schéma 65) v přítomnosti organokatalyzátoru **6** a $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ poskytl

spirothiazolon **165a** ve vysokém výtěžku (72 %) s vysokou diastereoselektivitou (7:1 *dr*) a excelentními enantiomerními přebytky pro oba diastereoizomery (97/99% *ee*). Na základě těchto výsledků bylo přistoupeno k optimalizaci reakčních podmínek reakce thiazolonu **207a** s cinnamaldehydem **24a**.

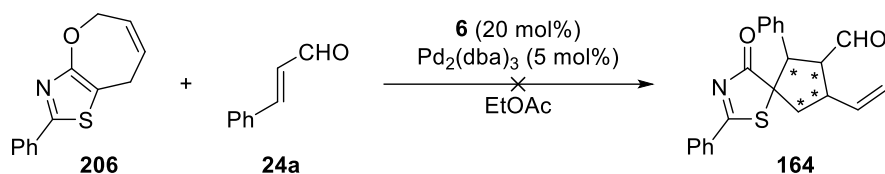


Schéma 64: Synergicky katalyzovaná cykloadice thiazolonu **206** s cinnamaldehydem **24a**.

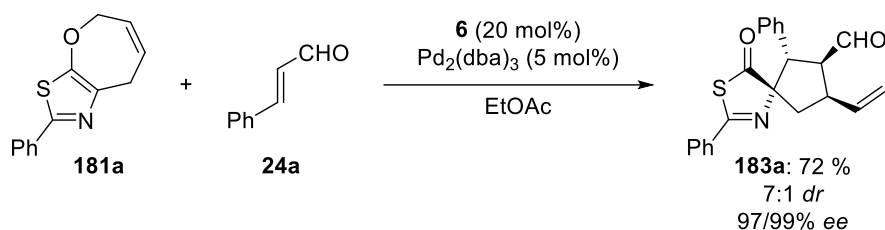
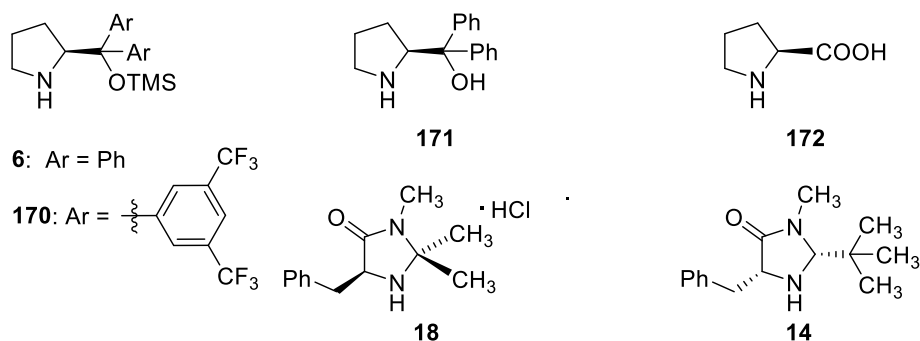


Schéma 65: Synergicky katalyzovaná cykloadice thiazolonu **207a** s cinnamaldehydem **24a**.

Nejprve byl studován vliv katalyzátorů na průběh reakce. Jako organokatalyzátory byly zvoleny komerčně dostupné chirální sekundární aminy (**6**, **14**, **18**, **170**, **171**, **172**), kterými lze aktivovat α,β -nenasycené aldehydy **24** (Obrázek 14). V případě kovových katalyzátorů byly testovány achirální komplexy palladia¹⁷⁹, molybdenu^{180–182} a india^{183,184}, tedy kovy které se mohou koordinovat k násobné vazbě (Tabulka 4). V zásadě byly zvoleny stejné organokatalyzátory a kovové katalyzátory jako v případě optimalizace přípravy spiroimidazonů **161** a spiroazlaktonů **163**, z důvodu pozorování vlivu příslušného heterocyklu na průběh spirocyklizační reakce s enaly za obdobných podmínek.



Obrázek 14: Chirální sekundární aminy použité jako organokatalyzátory.

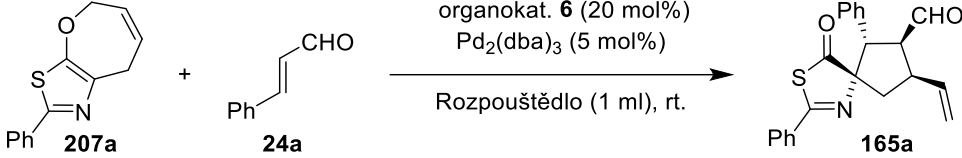
Stejně jako u přípravy derivátů imidazolonu **161** a azlaktonu **163**, se ukázala kombinace organokatalyzátoru **6** a $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ jako optimální volba pro studovanou stereoselektivní cykloadiční reakci (Reakce 1, Tabulka 4). Zajímavých výsledků bylo dosaženo také kombinací MacMillanova imidazolidinonu **18** s $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (Reakce 3, Tabulka 4). Proto byly tyto dvě kombinace katalyzátorů zvoleny pro optimalizaci podmínek volbou rozpouštědla. Ostatní kombinace organokatalyzátorů s komplexy tranzitních kovů nedosahovaly plné konverze výchozích látek a neposkytovaly výsledný spirothiazolon **165a** s dostatečnou diastereo- a enantiomerní čistotou, případně vůbec neposkytovaly příslušný produkt **165a** (Tabulka 4).

Tabulka 4: Studium vlivu katalyzátorů na průběh cyklizační reakce.

Reakce	Kovový kat.	Organokat.	Čas (d)	Dr^a	Výtěžek (%)	Ee (%) ^b
1	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	6	1	7:1	72	97/99
2	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	170	4	8:1	58	98/99
3	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	18	4	13:1	74	86/91
4	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	14	7	-	n.r.	-
5	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	171	7	5:1	40	83/93
6	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	172	7	3:1	21	0/0
7	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	6	1	4:1	65	98/92
8	PdCl_2	6	7	5:1	36	97/79
9	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	6	7	3:1	21	96/23
10	$\text{In}(\text{OTf})_3$	6	7	-	n.r.	-
11	$\text{Mo}(\text{CO})_6$	6	7	-	n.r.	-

^a určeno z reakční směsi pomocí ^1H NMR; ^b určeno pomocí HPLC

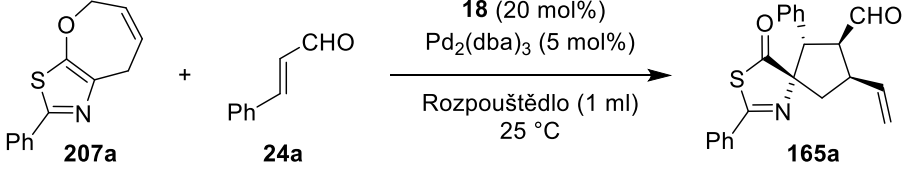
Následně byl studován vliv rozpouštědla na průběh spirocyklizační reakce thiazolu **207a** s enalem **24a** (Tabulka 5). Ve všech testovaných rozpouštědlech a v přítomnosti organokatalyzátoru **6** a $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, byl spirothiazolon **165a** izolován v dobrých výtěžcích (50-79 %) a s excelentními enantiomerními přebytky pro oba diastereoizomery (97-99% ee). Avšak sledovaná reakce za použití acetonitrilu jako rozpouštědla vykazovala vyšší diastereoselektivitu (9:1) a výtěžek (79 %) oproti ostatním rozpouštědlům (Reakce 2, Tabulka 5).

Tabulka 5: Studium vlivu rozpouštědla na průběh reakce (organocat. **6** + Pd₂(dba)₃).


Reakce	Rozpouštědlo	Čas (d)	<i>Dr</i> ^a	Výtěžek (%)	<i>Ee</i> (%) ^b
1	EtOAc	1	7:1	72	97/99
2	CH ₃ CN	1	9:1	79	98/98
3	Toluen	1	4:1	53	97/99
4	CH ₂ Cl ₂	1	5:1	73	98/99
5	MeOH	1	6:1	67	97/99
6	MTBE	1	5:1	50	98/99
7	THF	1	4:1	62	99/99

^a určeno z reakční směsi pomocí ¹H NMR; ^b určeno pomocí HPLC;

V případě použití kombinace organokatalyzátoru **18** a Pd₂(dba)₃ dosáhla reakce zajímavých výsledků v optimalizaci volbou katalyzátorů (Reakce 3, Tabulka 4), kde byl jako rozpouštědlo použit ethyl-acetát (též Reakce 1, Tabulka 6). Proto byl tento katalytický systém ověřen také za použití acetonitrilu jako rozpouštědla, avšak za daných podmínek byl spirothiazolon **165a** získán pouze ve výtěžku 24 %. Ani výrazným prodloužením reakčního času nebylo dosaženo plné konverze výchozích látek na požadovaný produkt, což je důvod nízkého výtěžku (Reakce 2, Tabulka 6).

Tabulka 6: Studium vlivu rozpouštědla na průběh reakce (organocat. **18** + Pd₂(dba)₃).


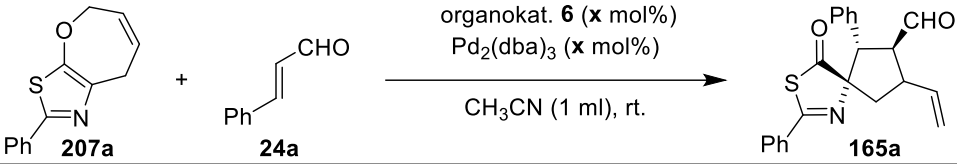
Reakce	Rozpouštědlo	Čas (d)	<i>Dr</i> ^a	Výtěžek (%)	<i>Ee</i> (%) ^b
1	EtOAc	4	13:1	74	86/91
2	MeCN	7	7:1	24	95/96

^a určeno z reakční směsi pomocí ¹H NMR; ^b určeno pomocí HPLC

Další studovanou oblastí bylo množství použitých katalyzátorů (Tabulka 7). Množství použitého organokatalyzátoru **6** a Pd₂(dba)₃ nemělo vliv na enantiosektivitu reakce a

diastereoselektivita reakce se pohybovala v rozmezí 8:1-10:1 *dr*. Významný vliv použitého množství katalyzátorů byl pozorován na výtěžcích reakce. Při pětinasobném snížení množství Pd₂(dba)₃ došlo ke zpomalení reakce, a tím pádem ke snížení výtěžku na 55 % (Reakce 3, Tabulka 7). Při desetinásobném snížení množství Pd₂(dba)₃ nebyla pozorována žádná konverze výchozích látek na produkt **165a** (Reakce 4, Tabulka 7). Obdobná situace nastala u desetinásobného snížení množství organokatalyzátoru **6**, kdy byla získána látka **165a** ve sníženém výtěžku 43 % i přes prodloužení reakčního času (Reakce 7, Tabulka 7). Jako optimální množství se ukázalo 20 mol% organokatalyzátoru **6** a 2 mol% Pd₂(dba)₃, přičemž byl spirothiazolon **165a** izolován ve vysokém výtěžku 82 % s dobrým poměrem diastereoizomerů 10:1 *dr* a excelentní enantiomerní čistotou 98% *ee* pro hlavní diastereomer a 99% *ee* minoritní diastereomer (Reakce 2, Tabulka 7).

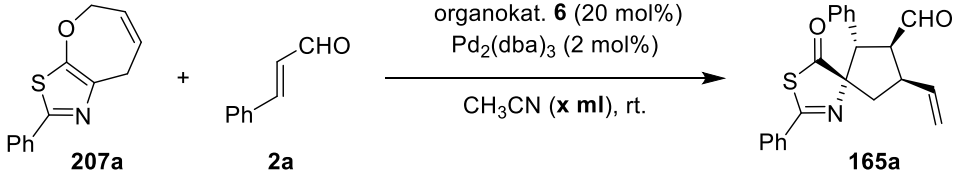
Tabulka 7: Studium vlivu aplikovaného množství katalyzátoru na průběh reakce.



Reakce	Organokat. 6 (mol%)	Pd ₂ (dba) ₃ (mol%)	Čas (d)	<i>Dr</i> ^a	Výtěžek (%)	<i>Ee</i> (%) ^b
1	20	5,0	1	9:1	79	98/98
2	20	2,0	1	10:1	82	98/99
3	20	1,0	2	8:1	55	98/98
4	20	0,5	7	-	-	-
5	10	5,0	1	9:1	86	99/97
6	5	5,0	2	9:1	78	99/98
7	2	5,0	7	8:1	43	99/98
8	10	2,0	2	8:1	63	98/99

^a určeno z reakční směsi pomocí ¹H NMR; ^b určeno pomocí HPLC;

Též byl studován vliv koncentrace na průběh reakce (Tabulka 8). Až při desetinásobném zvýšení objemu použitého rozpouštědla došlo ke snížení výtěžku (70 %) a diastereoselektivity reakce (7:1), avšak vliv na enantioselektivitu reakce (98/99% *ee*) nebyl pozorován (Reakce 4, Tabulka 8). Ze získaných výsledků studia vlivu koncentrace na průběh reakce vyplývá, že je výhodné snížit objem rozpouštědla na polovinu, tedy z předchozího 1 ml na 0,5 ml acetonitrilu (Reakce 1, Tabulka 8).

Tabulka 8: Studium vlivu koncentrace na průběh reakce.


Reakce	Rozpouštědlo (ml)	Čas (d)	<i>Dr</i> ^a	Výtěžek (%)	<i>Ee</i> (%) ^b
1	0,5	1	10:1	81	98/99
2	1	1	10:1	82	98/99
3	2	1	10:1	80	99/96
4	5	2	7:1	70	98/99

^a určeno z reakční směsi pomocí ¹H NMR; ^b určeno pomocí HPLC

Spirothiazolon **165a** byl po optimalizaci reakčních podmínek získán ve výtěžku 81 % s vysokou diastereoselektivitou (10:1 *dr*) a excelentními enantiomerními přebytky (98/99% *ee*). Tyto optimální podmínky byly použity při studiu rozsahu studované reakce (Schéma 66 a 67).

3.2.3 Studium rozsahu asymetrické syntézy spirothiazolonů

V první řadě byly testovány různé α,β -nenasycené aldehydy **24a-n** v reakci s derivátem thiazolu **207a** (Schéma 66). Studovanou enantioselektivní reakcí byly tolerovány aldehydy cinnamalového typu, které poskytovaly příslušný spirocyklický produkt ve vysokých výtěžcích (až 98 %) s vysokou diastereoselektivitou a excelentní enantioselektivitou (až 99 %). Přítomnost elektron-donující nebo elektron-akceptorní skupiny v *para* poloze aromatického kruhu na cinnamaldehydu neměla vliv na stereoselektivitu reakce. Následně byl testován vliv *meta*- a *ortho*-substituce na aromatickém kruhu enalu. Zatímco *meta*-substituovaný cinnamaldehyd v reakci s thiazolem **207a** poskytl požadovaný spirothiazolon **165g** ve vysokém výtěžku (81 %) s vysokou diastereoselektivitou (11:1 *dr*) a excelentní enantiomerní čistotou hlavního diastereoizomeru (99% *ee*). Reakce *ortho*-substituovaného cinnamaldehydu nevedla k příslušnému spirocyklickému produktu **165h**. Tento výsledek může být důsledkem zvýšené sterické náročnosti enalu. Naproti tomu spirothiazolon nesoucí naft-2-yl (**165i**) byl připraven ve vysokém výtěžku (98 %) s dobrou diastereoselektivitou (10:1 *dr*) a excelentními enantiomerními přebytky u obou diastereoizomerů (99/99% *ee*). Dále byly testovány alifatické enaly, které byly použity v nadbytku 5 ekv. a při zvýšeném objemu rozpouštědla (1 ml) z důvodu možné rozkladné reakce. Připravené spirothiazolony **165j-l** byly izolovány jako čisté

majoritní diastereoizomery v dobrých výtěžcích (62-67 %) s excelentní enantiomerní čistotou (98-99% *ee*). Především enal s terminální dvojnou vazbou reagoval s thiazolem **207a** s vysokou diastereoselektivitou (12:1 *dr*) a poskytoval po izolaci čistý majoritní diastereoizomer **165m** v dobrém výtěžku (78 %) s excelentním enantiomerním přebytkem (99% *ee*). Testován byl také enal **24n** nesoucí thiofenový motiv, nicméně reakcí s thiazolem **207a** byla získána komplexní směs beze stop po spirocyklickém produktu **165n**.

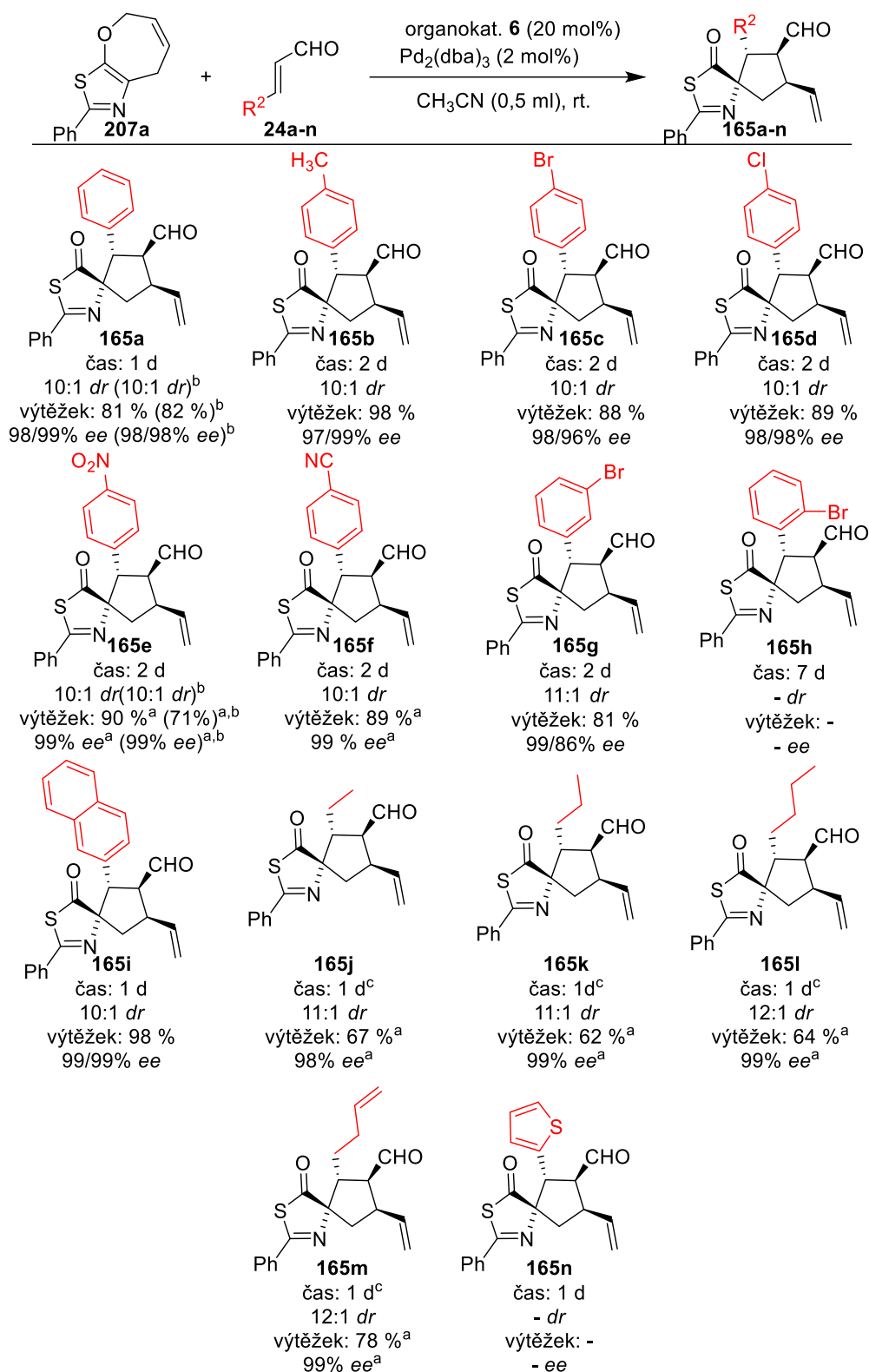


Schéma 66: Studium rozsahu asymetrické syntézy spirothiazolonů **165** volbou enalu **24**.

^aČistý majoritní diastereoizomer. ^bReakce v desetinásobném množství (mmol množství).

^cPoužito 5 ekv. enalu a 1 ml acetonitrilu.

Poté byla zaměřena pozornost na modifikace výchozího thiazolu **207a** v poloze 2 (Schéma 67). Nejdříve byly testovány různě substituované arylové skupiny, konkrétně *para*-substituované fenyle. Přítomnost bromu (**207b**), methylové (**207c**) či methoxyskupiny (**207d**) neměla vliv na stereoselektivitu reakce a příslušné spirothiazolony **165o-q** byly připraveny v dobrých výtěžcích (60-75 %) s vysokou diastereoselektivitou (až 10:1 *dr*) a excelentní enantiomerní čistotou (až 99% *ee*). Spirothiazolon **165o** byl izolován jako čistý majoritní diastereoizomer ve výtěžku 74 %. V případě alifatických substituentů byly zvoleny *tert*-butyl a cyklohexyl. Jak bylo uvedeno v kapitole 3.2.1 (Příprava výchozích derivátů thiazolů...), výchozí thiazoly s *tert*-butylovou skupinou (**207e/160e**) nebo cyklohexylovou skupinou (**207f/160f**) byly připraveny jako směsi derivátů DOXP/VCP v poměru 5:1. Nicméně současná přítomnost VCP derivátů **160e** a **160f** neměla vliv na průběh reakce. V obou případech byl izolován čistý majoritní diastereoizomer (**165r**, respektive **165s**) v excelentních enantiomerních přebytcích (97-98% *ee*). Nižší výtěžek získaných spirothiazolonů **160r** a **160s** byl zapříčiněn sníženou dělitelností od výchozích derivátů thiazolonu na chromatografické koloně. Zavedený thiofenyl na thiazolu **207g** byl také tolerován a výsledný spirothiazolon **165t** byl izolován v 90% výtěžku s poměrem diastereoizomerů 9:1 *dr* a excelentní enantiomerní čistotou 99/93% *ee*.

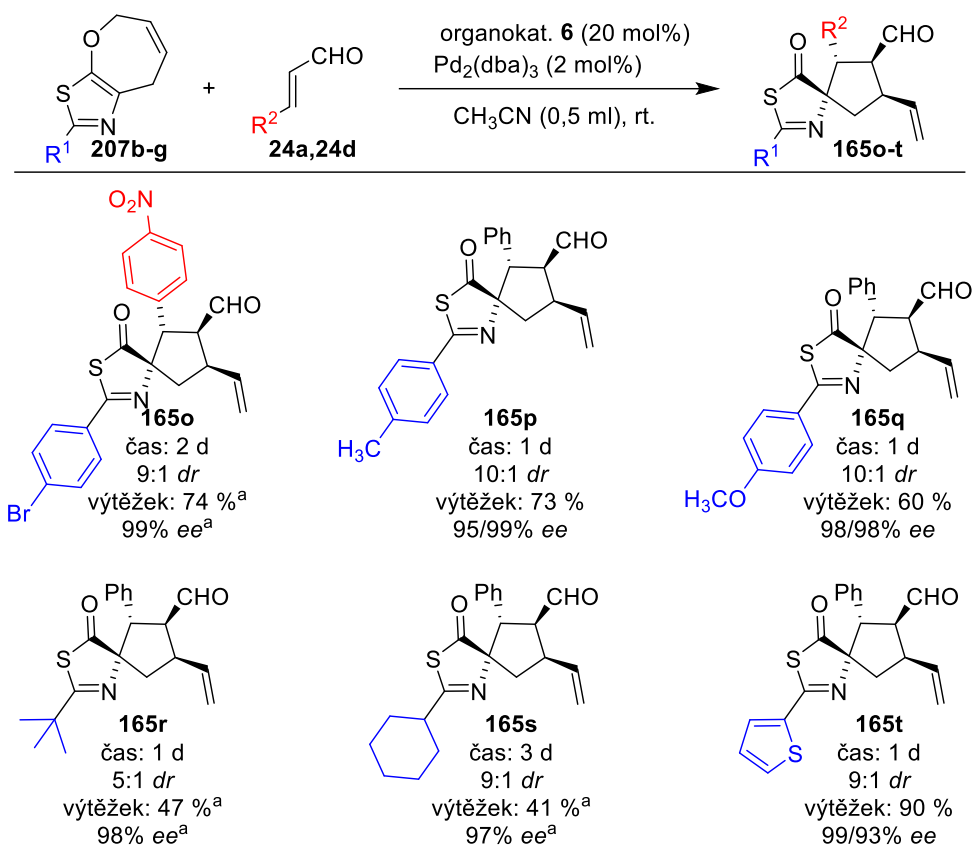


Schéma 67: Studium rozsahu asymetrické syntézy spirothiazolonů **165** volbou thiazolu **207**.

3.2.4 Stanovení absolutní konfigurace spirothiazolonů **165**

K určení absolutní konfigurace připravených spirothiazolonů **165** bylo nutné připravit krystal z majoritního diastereoizomeru těchto látek. Byly provedeny pokusy o krystalizaci spirothiazolonů **165e**, **165f** a **165o**, které byly izolovány jako čisté majoritní diastereoizomery. Nicméně ani za použití širokého množství rozpouštědel (Et₂O, *i*-Pr₂O, heptan, hexan, pentan, methanol, ethanol, acetonitril, ethyl-acetát), či jejich kombinací, se nepodařilo získat kvalitní krystal pro rentgenostrukturní analýzu. Proto byl spirothiazolon **165o** derivatizován reakcí s 2,4-dinitrofenylhydrazinem **204**. Příslušný hydrazon **217o** byl připraven ve vysokém výtěžku bez ztráty enantiomerní čistoty (99% *ee*, Schéma 68). Krystalizací látky **217o** ze směsi CH₃CN/H₂O (10:1) byl získán vhodný krystal pro rentgenostrukturní analýzu, která určila

absolutní konfigurace jako (5*S*, 6*S*, 7*S*, 8*R*) na cyklopentanovém kruhu příslušného hydrazonu **217o** (Obrázek 15).

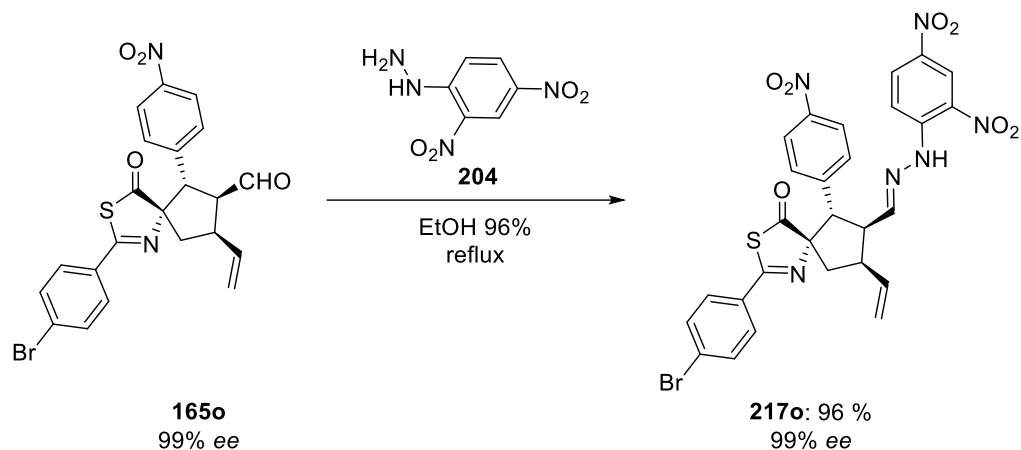
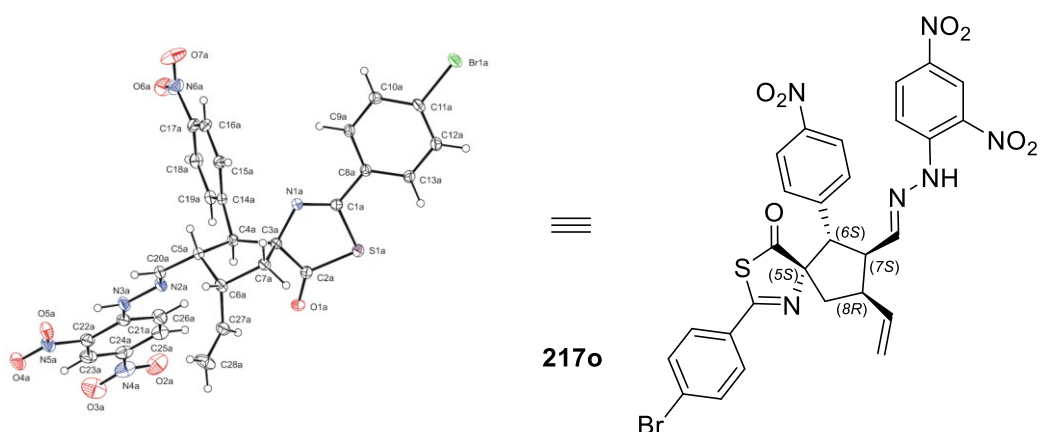


Schéma 68: Příprava hydrazonu **217o**.



Obrázek 15: Struktura látky **217o**.²⁰¹

Na základě stanovené absolutní konfigurace bylo možné popsat pravděpodobný mechanismus asymetrické cyklizační reakce enalů **24** s thiazoly **207** (Schéma 69). Katalytický cyklus začíná interakcí 2,5-dihydrooxepinového kruhu s palladiovým komplexem **A**, což vede k otevření 2,5-dihydrooxepinového kruhu a následnému vzniku zwitteriontového π -allylkovového intermediátu **V** stabilizovaného heteroaromatickým aniontem. Současně je kondenzační reakcí enalu s chirálním sekundárním aminem **6** tvořen iminiový intermediát **VI**, který podléhá konjugované adici s intermediátem **V** za vzniku enamínu **VII**. Následuje intramolekulární 5-*exo-trig* cyklizace intermediátu **VIII**, která je vysoce stereoselektivní a poskytuje cyklopentanový motiv s *cis*-konfigurací mezi formyl-iminiem a vinyl-palladiovým substituentem. Vysoká stereoselektivita cyklizačního kroku je řízena konformací intermediátu

VII, kde je palladiový komplex orientován tak, aby nedocházelo ke kontaktu s objemným substituentem enamínu. Následná hydrolyza iminia a uvolnění palladiového komplexu z intermediátu **VIII** je závěrečný krok, který vede ke spirocyklu **165** a oba katalyzátory se vrací do katalytických cyklů. Navržený pravděpodobný mechanismus, který vede ke vzniku spirothiazolonů **165** (Schéma 69), je podobný předpokládanému mechanismu cyklizační reakce VCP derivátů **156** s enaly **24** (Schéma 56). Intermediáty **V** a **VII** jsou podobné intermediátům **I** a **III** vyskytujícím se v navrženém mechanismu vzniku spiroimidazonů (Schéma 56). Intermediát **V** je podobný intermediátu, které byl námi nedávno popsán ve spolupráci s Prof. Riosem a Prof. Roithovou.¹⁷⁹

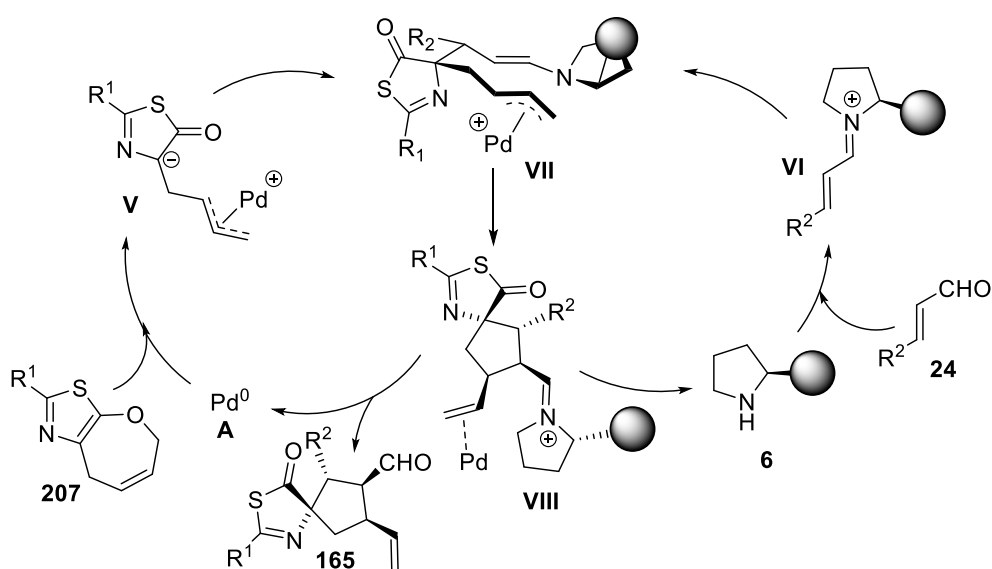


Schéma 69: Pravděpodobný mechanismus cyklizační reakce mezi thiazolony **207** a enaly **24**.

3.2.5 Následné transformace připraveného spirothiazolonu **165**

Využitelnost připravených spirothiazolonů **165** byla demonstrována syntézou spirocyklů **165a** a **165e** v desetinásobném množství (mmol množství), při které nedocházelo ke snížení diastereo- ani enantioselektivity reakce (Schéma 66). Dále byl spirothiazolon **165e** podroben následným transformacím, kterými bylo možné připravit enantiomerně obohacené cyklopentanové deriváty **218e-222e**. Aldehydovou skupinu spirothiazolonu **165e** lze převést na karboxylovou skupinu prostřednictvím Pinnickovi oxidace a následnou esterifikací s TMS-diazomethanem získáme příslušný ester (Schéma 70). Sloučenina **219e** byla připravena ve vysokém výtěžku (79 %) bez ztráty enantiomerní čistoty.

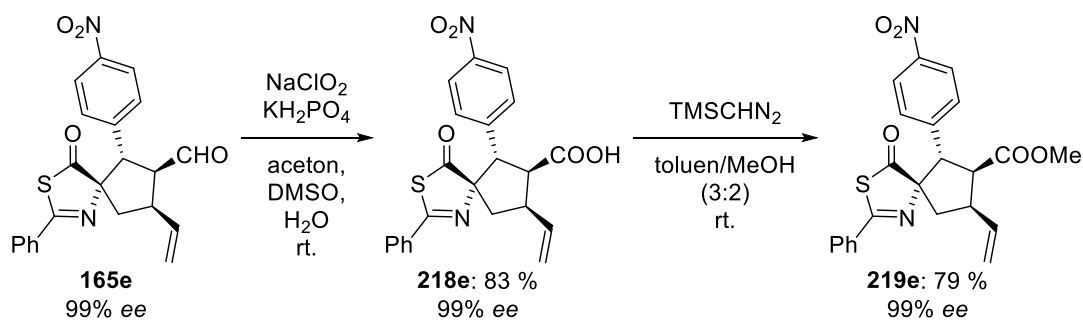


Schéma 70: Syntéza esteru **219e** ze spirothiazolonu **165e**.

Jinou možnou transformací je Wittigova olefinace, kterou se připraví α,β -nenasycený ester **220e** se zachovanou optickou čistotou (Schéma 71). Další studovanou transformací bylo otevření thiazolonového heterocyklu, čehož lze docílit TsOH v přítomnosti methanolu. Ve vysokém výtěžku (79 %) získaný thioamid **221e** byl dále převeden na amid **222e** reakcí s TiCl_4 a 30% H_2O_2 v acetonitrilu. Výsledný 1,1,2,3,4-pentasubstituovaný cyklopentan **222e** byl připraven ve vysokém výtěžku (83 %) a bez ztráty enantiomerní čistoty (99% ee) (Schéma 71).

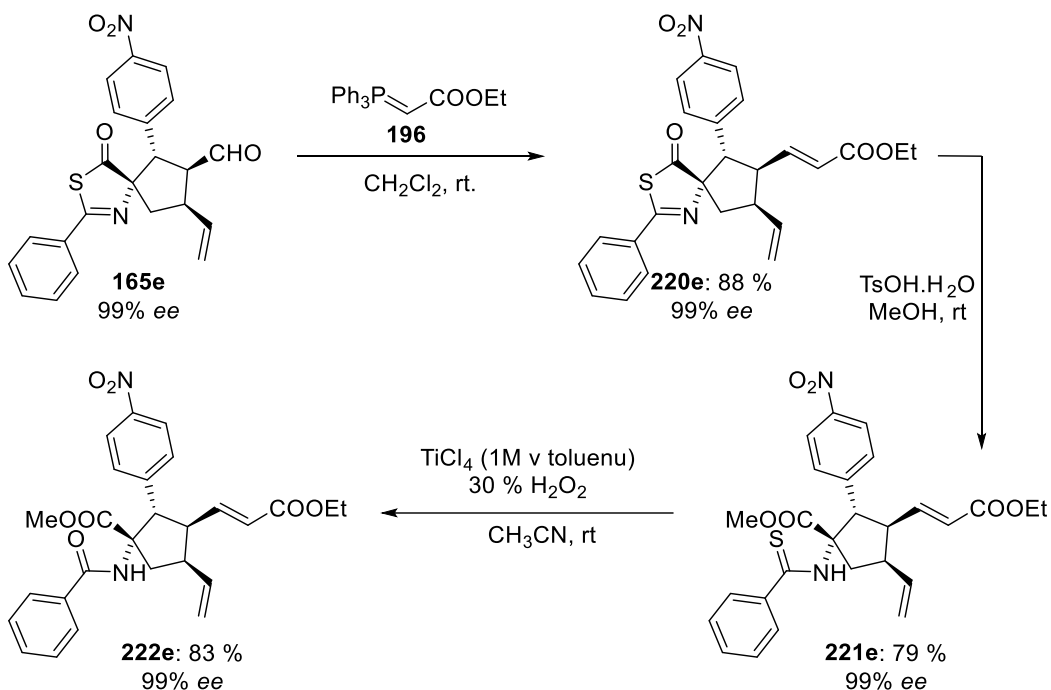


Schéma 71: Syntéza 1,1,2,3,4-pentasubstituovaného cyklopentanu **222e**.

4 Závěr

V rámci této disertační práce bylo studováno využití kombinace aminokatalýzy a kovové katalýzy k přípravě spirosloučenin obsahující heterocyklický motiv.

Nejprve byly úspěšně připraveny výchozí sloučeniny zahrnující deriváty VCP nesoucí imidazolonový **156** případně azlaktonový heterocyklus **158**. Dále pak deriváty 2,5-dihydrooxepinu obsahující thiazolový heterocyklus **207**.

Následně byla navržena a optimalizována enantioselektivní reakce α,β -nenasycených aldehydů **24** s deriváty imidazolonu **156** katalyzovaná kombinací chirálního sekundárního aminu **6** a $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$. Příslušné spirosloučeniny nesoucí imidazolonový heterocyklus **161** byly připraveny v souhrnných výtěžcích 58-87 % s diastereoselektivitou až 7:1 *dr* a enantiomerními přebytky 76-99% *ee*. V rámci této části také byly navrženy a připraveny chirální sekundární aminy **173-178** využitelné jako organokatalyzátory pro iminiovou a enamínovou aktivaci. Nicméně, příslušné chirální sekundární aminy **173-178** ukázaly nízkou aktivitu v reakci vedoucí k spiroimidazolonům **161** a tím pádem nejsou vhodné pro tuto transformaci. Dále bylo demonstrováno, že funkční skupiny na připravených spiroimidazolonech **161** lze následnými transformacemi převést na jiné se zachováním enantiomerní čistoty u výsledných produktů.

Tématika imidazolidinonů byla též rozšířena na přípravu spiroazlaktonů **163**, které byly získány v souhrnných výtěžcích 63-78 % a s diastereoselektivitou až 5:1 *dr* a enantiomerními přebytky 83-98 % *ee*. Během přípravy spiroazlaktonů bylo pozorováno, že lze kontrolovat diastereoselektivitu reakci v závislosti na použitém enalu. V případě kyanoskupiny v *para*-poloze cinnamaldehydu **24m** je v reakci s derivátem azlaktonu **158a** získán spiroazlakton **163b** opačný poměr diastereoizomerů 1:2 *dr* v souhrnném výtěžku 63 % s enantiomerními přebytky 87/97% *ee*.

V závěrečné části práce byly navrženy dvě enantioselektivní reakce derivátů thiazolu **206** a **207a**. Derivát thiazolu **206** v navržené reakci neposkytl požadovaný spirocyklický produkt **164**. Avšak reakcí thiazolu **207a** s α,β -nenasycenými aldehydy za katalýzy kombinací chirálního sekundárního aminu **6** a $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ byl získán požadovaný spirocyklický produkt **165**. Po optimalizaci reakčních podmínek byly připraveny spirothiazolony **165** v souhrnných výtěžcích 41-98 % s diastereoselektivitou až 12:1 *dr* a enantiomerními přebytky 86-99% *ee*. Následnými reakcemi lze spirothiazolonový motiv transformovat na 1,1,2,3,4-pentasubstituovaný cyklopentan **222e** bez ztráty enantiomerní čistoty.

V rámci jednotlivých projektů byly též určeny absolutní konfigurace na stereogenních centrech příslušných spirosloučenin nesoucí imidazolon, azlaktonu a thiazolon. Na základě

určení absolutní konfigurace byly navrženy pravděpodobné mechanismy studovaných spirocyklizačních reakcí.

Tato disertační práce ukázala možnost využití synergické katalýzy v přípravě spirocyklických sloučenin. Konkrétně kombinace aminokatalýzy a katalýzy tranzitními kovy umožnila vysoce efektivní a selektivní přístup k chirálním spirocyklům nesoucí různé heterocykly. Tím byly splněny nejen vytyčené cíle této disertační práce, ale zároveň se podařilo významně rozšířit stávající přístupy k enantioselektivní syntéze spiroheterocyklických látek, které představují zajímavou alternativu planárních sloučenin v oblasti biologicky aktivních látek. Dosažené výsledky tak mohou značně napomoci vývoji nových strukturních motivů v oblasti medicínální chemie.

5 Experimentální část

5.1 Obecné poznámky k experimentální části

Při řešení této disertační práce byly všechny výchozí chemikálie použité do reakcí zakoupeny u komerčních firem (Sigma-Aldrich, Alfa Aesar, Strem Chemicals, Penta, Acros a Fluorochem). Tyto chemikálie byly nakoupeny v p.a. čistotě a použity do chemických transformací bez dalšího čištění, pokud není uvedeno jinak.

Bezvodý tetrahydrofuran, diethylether a toluen byly vysušeny pomocí směsi sodíku a benzofenonu a následně přečištěny destilací pod argonovou atmosférou.

Příslušné chemické reakce a čistota produktů byly sledovány pomocí TLC na hliníkových destičkách Kiesegel s průměrem pórů 60 Å a s fluorescentním indikátorem 254 nm F₂₅₄ (Merck nebo Sigma-Aldrich). K detekci sloučenin na TLC destičkách bylo využito UV záření (UV-lampa model NU – 6 KL; o vlnové délce 254 nm). Poté byly TLC destičky vyvolány v různých roztocích detekčních činidel AMC, manganistan draselný, ninhydrin, vanilin nebo 5 % roztok H₂SO₄ a zahřáty horkovzdušnou pistolí. Detekční činidlo AMC bylo připraveno z kyseliny fosfomolybdenové (25 g), hydrátu síranu ceričitého (10 g), kyseliny sírové (1 l, 1,2 M roztok). Bazický roztok KMnO₄ byl připraven z manganistanu draselného (0,6 g), uhličitanu draselného (4 g), vody (60 ml) a hydroxidu sodného (5,0 ml, 10% roztok). Činidlo ninhydrin bylo připraveno z ninhydrinu (0,2 g), kyseliny octové (0,5 ml), vody (4,5 ml) a n-butanolu (100 ml). Detekční činidlo vanilin bylo namícháno z vanilinu (15 g) v ethanolu (250 ml) a koncentrované kyseliny sírové (2,5 ml).

Sloupcová chromatografie byla provedena na silikagelu Kiesegel 60 (60-230 μm) od firmy Merck nebo Silicagel (40-63 μm) od firmy Fluorochem. Pro přípravu mobilních fází k sloupcové chromatografii byly použity rozpouštědla, která byla předem přečištěna destilací. Pro odpaření rozpouštědel byly použity rotační vakuové odparky (RVO) Büchi Rotavapor R-200 a Heidolph Rotavapor Hei-VAP Value digital. Isolované produkty byly dosušeny na olejové pumpě při nízké tlaku.

V experimentální části je použita desetina tečka místo čárky, především kvůli lepší orientaci v NMR spektrech.

Spektra nukleární magnetické rezonance byla naměřena na spektrometru Varian UNITY INOVA 300, Bruker AVANCE III 400. Na přístroji Varian UNITY INOVA 300 byla ¹H spektra měřena při 299,95 MHz, ¹³C spektra 98 při 75,43 MHz. Stroj Bruker AVANCE III 400 byl použit pro změření ¹H spekter při 400 MHz, ¹³C spekter při 101 MHz. Připravené látky byly pro NMR analýzu rozpuštěny v deuterovaných rozpouštědlech CDCl₃ a CD₃OD. Reference

byla provedena na residuální pík použitého deuterovaného rozpouštědla. Hodnoty chemických posunů δ jsou určeny v jednotkách ppm a hodnoty interakčních konstant J v Hz.

Specifická optická otáčivost připravených chirálních látek je uváděna v jednotkách $[10^{-1}\text{Deg cm}^2 \text{g}^{-1}]$. Měření specifické optické otáčivosti bylo provedeno na přístroji AUTOMATIC POLARIMETR, Autopol III (Rudolph research, Flandres, New Jersey). Jednotlivé vzorky byly měřeny v chloroformu a příslušné koncentrace c jsou uváděny v jednotkách $[\text{g}/100\text{ml}]$.

Spektra hmotnostní spektrometrie s vysokým rozlišením (HRMS) byla měřena na přístroji LCQ Fleet nebo na přístroji Q-TOP Compact Bruker. Látky byly rozpuštěny v acetonitrilu nebo methanolu a zavedeny do hmotnostního spektrometru. Pro ionizaci látek byla použita technika ESI.

Spektra infračervené spektroskopie byla získána na přístroji Nicolet Avatar 370 FTIR. K měření byla použita metoda difúzní reflektance (DRIFT) v KBr. Vlnočty ν jsou uvedeny v jednotkách $[\text{cm}^{-1}]$.

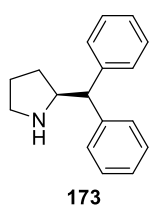
Enantiomerní přebytky byly určeny pomocí kapalinové chromatografie na přístroji Shimadzu, který byl vybavený spektrofotometrickým detektorem SPDM20A a chirální stacionární fází kolon Daicel Chiralpak IA, IB, IC, IE, IG, AD-H ODH.

5.2 Příprava chirálních organokatalyzátorů odvozených od pyrrolidinu a jejich charakterizace

Příprava organokatalyzátorů 173-176

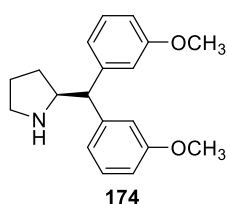
K roztoku L-prolinu **183** (5,0 g; 43,4 mmol) v methanolu (80 ml) byl přidán K_2CO_3 (6,0 g; 43,4 mmol) a ethyl-chlorformát (9,1 ml; 95,5 mmol) při teplotě 0°C. Následně byla reakční směs míchána při laboratorní teplotě přes noc. Poté byl methanol odpařen na RVO a k získané směsi byla přidána destilovaná voda (60 ml). Vodná fáze byla extrahována chloroformem (3x 80 ml). Výsledná organická fáze byla promyta solankou (80 ml) a sušena bezvodým $MgSO_4$. Po odpaření organického rozpouštědla byl surový produkt **184** (8,2 g) bez dalšího přečištění použit do další reakce. K suspenzi kovového hořčíku (243 mg, 10,0 mmol) v suchém THF (40 ml) byl přidán příslušný arylbromid (10,0 mmol). Reakční směs byla zahřívána pod zpětným chladičem při teplotě 66 °C po dobu 2 h. Poté byla reakční směs ochlazená na laboratorní teplotu, při které byl přidán roztok surové látky **184** (1 g, 5,0 mmol) v suchém THF (10 ml). Výsledná reakční směs byla zahřívána pod zpětným chladičem při teplotě 66 °C po dobu 3 h. Reakce byla ukončena přidáním nasyceného vodného roztoku NH_4Cl (40 ml), vodná fáze byla extrahována EtOAc (3x 50 ml). Výsledná organická fáze byla promyta solankou (50 ml) a sušena bezvodým $MgSO_4$. Organická rozpouštědla byla odpařena a surový oxazolidinon **185** byl použit v dalším reakčním kroku. Směs surového oxazolidininu a 10% Pd/C v methanolu se míchala pod vodíkovou atmosférou při laboratorní teplotě po dobu 48 h. Následně bylo Pd/C odstraněno filtrací a methanol byl odpařen pomocí RVO. Požadované produkty **173-176** byly přečištěny sloupcovou chromatografií na silikagelu (EtOAc→MeOH).

(S)-2-(Difenylmethyl)pyrrolidin (**173**)



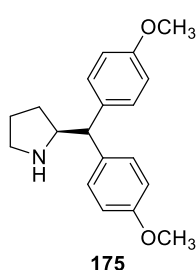
Nažloutlá olejovitá látka, výtěžek 36 % (421 mg). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.42 – 7.34 (m, 2H), 7.32 – 7.23 (m, 6H), 7.21 – 7.11 (m, 2H), 4.64 (brs, 1H), 3.94 – 3.84 (m, 2H), 3.02 – 2.91 (m, 1H), 2.87 – 2.77 (m, 1H), 1.93 – 1.67 (m, 3H), 1.53 – 1.40 (m, 1H) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 142.9, 142.7, 128.8 (2C), 128.6 (2C), 128.2 (2C), 128.0 (2C), 126.7, 126.6, 62.4, 57.2, 45.9, 30.7, 24.4 ppm. $[\alpha]^{25}_D = -14.3^\circ$, (1.05, $CHCl_3$). MS (ESI) m/z vypočítáno pro $C_{17}H_{19}N$ $[M+H]^+$ 238.2, nalezeno 238.2.

(S)-2-(Bis(3-methoxyfenyl)methyl)pyrrolidin (174)



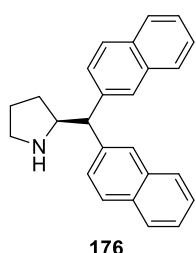
Pevná bílá látka, výtěžek 27 % (397 mg). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ = 7.30 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.12 – 6.91 (m, 4H), 6.88 – 6.77 (m, 2H), 4.62 – 4.50 (m, 1H), 4.15 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.41 – 3.26 (m, 1H), 2.16 – 1.98 (m, 3H), 1.81 – 1.63 (m, 1H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ = 161.7, 161.5, 143.9, 143.3, 131.4, 131.0, 121.0, 120.9, 114.8, 114.8, 114.1, 113.6, 64.5, 55.9, 55.8, 55.8, 47.2, 31.2, 24.5 ppm. $[\alpha]^{25}_{\text{D}}$ = -3.9 °, (1.03, MeOH). **IR** (KBr): ν = 2895, 1583, 1487, 1255, 1151, 1043 cm^{-1} . **HRMS** (ESI) m/z vypočítáno pro $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 298.18016, nalezeno 298.18044.

(S)-2-(Bis(4-methoxyfenyl)methyl)pyrrolidin (175)



Nažloutlá olejovitá látka, výtěžek 28 % (410 mg). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.30 – 7.14 (m, 2H), 6.88 – 6.76 (m, 4H), 3.95 – 3.55 (m, 8H), 3.08 – 2.73 (m, 2H), 1.87 – 1.64 (m, 3H), 1.58 – 1.36 (m, 1H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ = 158.2, 158.1, 136.1, 136.0, 129.0 (2C), 128.9 (2C), 114.1 (2C), 113.9 (2C), 62.7, 56.3, 55.3, 55.3, 46.2, 30.7, 24.7 ppm. $[\alpha]^{25}_{\text{D}}$ = -1.6 °, (1.51, CHCl_3). **IR** (KBr): ν = 2952, 1606, 1506, 1242, 1174, 1032 cm^{-1} . **HRMS** (ESI) m/z vypočítáno pro $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 298.18016, nalezeno 298.18013.

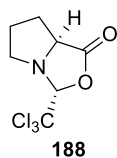
(S)-2-(Bis(naftalen-2-yl)methyl)pyrrolidin (176)



Hnědá pěnovitá látka, výtěžek 36 % (421 mg). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.03 – 7.68 (m, 8H), 7.57 – 7.38 (m, 6H), 4.34 (brs, 1H), 4.23 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.17 – 4.08 (m, 1H), 3.00 – 2.84 (m, 1H), 2.81 – 2.65 (m, 1H), 2.07 – 1.45 (m, 4H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ = 140.6, 140.5, 133.7, 133.6, 132.5, 132.4, 128.5, 128.4, 128.0, 127.9, 127.7, 127.6, 127.0, 126.8, 126.6 (2C), 126.2 (2C), 125.7, 125.7, 61.9, 57.8, 46.0, 30.8, 24.7 ppm. $[\alpha]^{25}_{\text{D}}$ = -14.3 °, (1.05, CHCl_3). **IR** (KBr): ν = 2939, 1599, 1506, 1398, 1215 cm^{-1} . **HRMS** (ESI) m/z vypočítáno pro $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 338.19033, nalezeno 338.19038.

Příprava organokatalyzátorů 177a,178

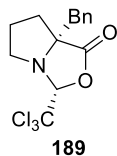
(3*R*,7*aS*)-3-(Trichlormethyl)tetrahydropyrrolo[1,2-*c*]oxazol-1(3*H*)-on (188)



Chloral hydrát **187** (12,9 g; 78,17 mmol; 1,5 ekv.) byl přidán k roztoku L-prolinu **183** (6,0 g; 52,11 mmol; 1,0 ekv.) v benzenu (60 mL). Reakční směs byla zahřívána na 80 °C za využití Dean-Starkovi aparatury po dobu 4 h. Následně bylo reakční směs přefiltrována a filtrát byl odpařen na RVO. Získaná pevná látka byla promyta hexanem na fritě S4. Poté byla látka **S7** sušena za sníženého tlaku. Naměřená data odpovídají údajům uvedeným v literatuře.²⁰²

Pevná světle hnědá látka, výtěžek 31 % (5,9 g). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 5.16 (s, 1H), 4.11 (dd, *J*₁ = 8.8, *J*₂ = 4.6 Hz, 1H), 3.47 – 3.36 (m, 1H), 3.17 – 3.07 (m, 1H), 2.29 – 2.15 (m, 1H), 2.16 – 2.04 (m, 1H), 1.98 – 1.87 (m, 1H), 1.81 – 1.66 (m, 1H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 175.6, 103.7, 100.8, 62.5, 58.0, 30.0, 25.4 ppm. [α]²⁵_D = +30,0 °, (c = 2.04, benzenu).

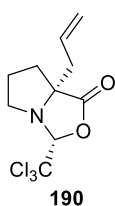
(3*R*,7*aR*)-7*a*-Benzyl-3-(trichlormethyl)tetrahydro-1*H*,3*H*-pyrrol[1,2-*c*]oxazol-1-on (189)



Roztok látky **188** (5,0 g; 20,45 mmol; 1,0 ekv.) v suchém THF (40 ml) byl po kapkách přidán k roztoku LDA v suchém THF (60 ml; 21,47 mmol; 1,05 ekv.) při teplotě -78 °C, reakční směs byla míchána při této teplotě 30 min. Poté byl při stejné teplotě přikapán benzylbromid (2,7 ml; 22,50 mmol; 1,1 ekv.). Po přidání veškerého benzylbromidu byla reakční směs míchána při teplotě -30 °C po dobu 2 h. Reakce byla ukončena přidáním nasyceného vodného roztoku NH₄Cl (60 ml). Následně byla směs naředěna vodou (50 ml) a vodná fáze byla extrahována CH₂Cl₂ (3x60 ml). Organická fáze byla sušena pomocí MgSO₄. Poté byl surový produkt **189** přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu (Hexan/EtOAc 6:1). Dle stejného postupu byla připravena látka **190**. Naměřená data odpovídají údajům uvedeným v literatuře.^{190,203}

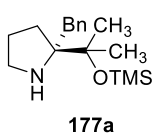
Nažloutlá voskovitá látka, výtěžek 43 % (2,91 g). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.40 – 7.23 (m, 5H), 5.02 (s, 1H), 3.35 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.08 – 2.98 (m, 1H), 2.95 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.70 – 2.58 (m, 1H), 2.17 – 1.95 (m, 2H), 1.57 – 1.34 (m, 2H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 176.8, 135.6, 131.1 (2C), 128.3 (2C), 127.2, 102.9, 100.7, 72.4, 58.5, 41.8, 34.8, 24.9 ppm. [α]²⁵_D = +49.8 °, (c = 1.03, CHCl₃). MS (ESI) *m/z* vypočítáno pro C₁₄H₁₄Cl₃NO₂ [M+Na]⁺ 356.0, nalezeno 356.0.

(3*R*,7*aR*)-7*a*-Allyl-3-(trichlormethyl)tetrahydro-1*H*,3*H*-pyrrol[1,2-*c*]oxazol-1-on (**190**)



Naměřená data odpovídají údajům uvedeným v literatuře.^{190,203} Nažloutlá voskovitá látka, výtěžek 33 % (1,22 g). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 5.95 – 5.82 (m, 1H), 5.20 (s, 1H), 5.18 – 5.13 (m, 1H), 4.97 (s, 1H), 3.27 – 3.12 (m, 2H), 2.66 – 2.50 (m, 2H), 2.18 – 2.07 (m, 1H), 2.07 – 1.95 (m, 1H), 1.95 – 1.83 (m, 1H), 1.72 – 1.59 (m, 1H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 176.4, 132.1, 120.1, 102.5, 100.6, 71.4, 58.5, 41.7, 35.4, 25.4 ppm. [α]²⁵_D = +33.3 °, (c = 2.02, CHCl₃). MS (ESI) m/z vypočítáno pro C₁₀H₁₂Cl₃NO₂ [M+Na]⁺ 306.0, nalezeno 306.0.

(*R*)-2-Benzyl-2-(2-((trimethylsilyl)oxy)propan-2-yl)pyrrolidin (**177a**)

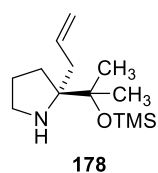


Látka **189** (2,51 g; 7,4 mmol; 1,0 ekv.) byla rozpuštěna ve 48% HBr, reakční směs byla zahřívána na teplotu 110 °C pod zpětným chladičem přes noc. Následně byla reakční směs nanesena sloupec obsahující iontoměnič DOWEX 50W (100 g). Nejprve byl sloupec promyt destilovanou vodou (200 ml). Jako eluční směs byl použit 2M roztok amoniaku ve vodě (1,6 l). Nakonec byla voda odpařena na RVO a získaný surový produkt **191** byl použit přímo do dalšího kroku. Surový produkt látky **191** (1,08 g; 5,26 mmol; 1,0 ekv.) byl rozpuštěn v methanolu (40 ml), následně byl přidán K₂CO₃ (0,73 g; 5,26 mmol; 1,0 ekv.) a ethyl-chlorformát (1,1 ml; 11,58 mmol; 2,2 ekv.) při teplotě 0 °C. Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě přes noc. Rozpouštědlo bylo odpařeno na RVO. Získaná směs byla rozpuštěna v destilované vodě (40 ml) a vodná fáze byla extrahována chloroformem (3x40 ml). Organická fáze byla sušena nad MgSO₄. Chloroform byl odpařen na RVO a získaná směs byla rozpuštěna ve směsi rozpouštědel toluen/methanol (3:2; 20 ml). K této reakční směsi byl laboratorní teplotě přikapám 2M roztok TMSCHN₂ v hexanu (cca 3 ml), Po přidání veškerého TMSCHN₂ se reakční směs se zabarvila do permanentně žlutého zbarvení a takto se nechala míchat po dobu 30 min. Poté byla organická rozpouštědla odpařena na RVO a získaný surový produkt **193** ve formě nažloutlého oleje (0,85 g) byl přímo použit do dalšího kroku. Surový produkt látky **193** (0,85 g; 2,92 mmol; 1,0 ekv.) byl rozpuštěn v suchém THF (5 ml) a tento roztok byl při teplotě 0 °C přikapán k čerstvě připravenému roztoku CH₃MgI v suchém Et₂O (15 ml; 11,67 mmol; 4,0 ekv.). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě přes noc. Reakční směs byla ochlazená na 0 °C a za této teploty byla reakce ukončena přidáním nasyceného vodného roztoku NH₄Cl (15 ml), vodná fáze byla extrahována Et₂O (3x15 ml). Organická fáze byla sušena nad MgSO₄. Et₂O byl odpařen na RVO. Získaná residua byla rozpuštěna ve směsi rozpouštědel ethanol/voda (3:2; 10 ml) a k tomuto roztoku byl přidán KOH (1,36 g; 24,22 mmol; 8,3 ekv.). Reakční směs byla zahřívána při teplotě 80 °C pod

zpětným chladičem přes noc. Následně byl ethanol odpařen na RVO a vodná fáze byla extrahována CH₂Cl₂ (3x15 ml). Organická fáze byla promyta solankou a sušena nad MgSO₄. Odpařením rozpouštědla na RVO byl získán olejovitý surový produkt (310 mg; 1,41 mmol; 1,0 ekv.), který byl přímo použit do dalšího kroku. K roztoku surového produktu (310 mg) v CH₂Cl₂ (5 ml) byl přidán při laboratorní teplotě Et₃N (0,4 ml; 2,83 mmol; 2,0 ekv.). Dále byl k reakční směsi při teplotě 0°C přikapán TMS-Cl (250 µl; 1,84 mmol; 1,3 ekv.). Následně byla reakční směs míchána při laboratorní teplotě 1 h. Reakční směs byla promyta vodou (3 ml), nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ (3 ml) a organická fáze byla sušena nad MgSO₄. Poté byl surový produkt **177a** přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu (Hexan/EtOAc 6:1). Dle stejného postupu byla připravena látka **178**.

Nažloutlá olejovitá látka, výtěžek 11 % (234 mg). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.31 – 7.16 (m, 5H), 2.83 – 2.64 (m, 3H), 2.41 – 2.31 (m, 1H), 1.94 – 1.82 (m, 1H), 1.70 – 1.59 (m, 1H), 1.46 – 1.36 (m, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 0.94 – 0.82 (m, 1H), 0.14 (s, 9H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 139.6, 131.1 (2C), 128.0 (2C), 126.1, 79.7, 72.1, 48.2, 42.0, 30.9, 27.1, 26.4, 26.2, 2.7 (3C) ppm. [α]²⁵_D = +6.5 °, (c = 1.31, CHCl₃). IR (KBr): ν = 2954, 1759, 1454, 1248, 1165, 1030 cm⁻¹. HRMS (ESI) m/z vypočítáno pro C₁₇H₂₉NOSi [M+H]⁺ 292.20912, nalezeno 292.20929.

(R)-2-Allyl-2-(2-((trimethylsilyloxy)propan-2-yl)pyrrolidin (178)



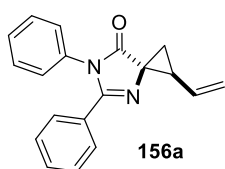
Nažloutlá olejovitá látka, výtěžek 13 % (130 mg). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 5.97 – 5.83 (m, 1H), 5.07 – 4.99 (m, 2H), 2.91 – 2.85 (m, 2H), 2.30 – 2.17 (m, 2H), 1.90 – 1.80 (m, 1H), 1.70 – 1.61 (m, 2H), 1.58 – 1.47 (m, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 0.10 (s, 9H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 136.6, 117.2, 79.3, 71.4, 48.3, 41.6, 31.3, 27.5, 26.5, 26.2, 2.6 (3C) ppm. [α]²⁵_D = -3.4 °, (c = 1.18, CHCl₃). IR (KBr): ν = 2956, 1761, 1637, 1385, 1250, 1167, 1032 cm⁻¹. HRMS (ESI) m/z vypočítáno pro C₁₃H₂₇NOSi [M+H]⁺ 242.19347; nalezeno 242.19367.

5.3 Enantioselektivní příprava spiroimidazolonů

5.3.1 Příprava výchozích derivátů imidazolonu a jejich charakterizace.

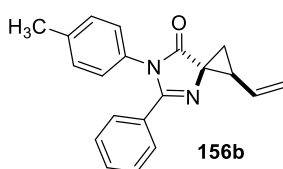
K roztoku derivátu imidazolonu **168a** (11,7 mmol; 1 ekv.) v suchém THF (80 ml) byl přidán (*E*)-1,4-dibrombut-2-en **169** (11,7 mmol; 1 ekv.). Následně byl přidán Cs₂CO₃ (29,3 mmol; 2,5 ekv.) a reakce byla zahřívána pod zpětným chladičem při teplotě 66 °C. Po dosažení plné konverze výchozích látek (monitorováno pomocí TLC) byla ochlazena na laboratorní teplotu. Poté byla k reakci přidána voda (60 ml) a vodná fáze byla extrahována EtOAc (3x60 ml). Organická fáze byla sušena pomocí MgSO₄, Surový produkt **156a** byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu (Hexan/EtOAc; 8:1). Imidazolony **156b-1** byly připraveny podle stejného postupu.

5,6-Difenyl-1-vinyl-4,6-diazaspiro[2.4]hept-4-en-7-on (**156a**)



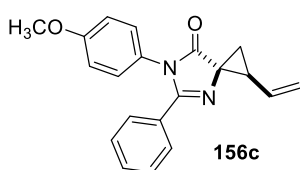
Nažloutlá pěnovitá látka, výtěžek 30 % (1,01 g). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.41 – 7.31 (m, 6H), 7.30 – 7.23 (m, 2H), 7.16 – 7.08 (m, 2H), 5.98 (ddd, *J*₁ = 17.2, *J*₂ = 10.3, *J*₃ = 9.3 Hz, 1H), 5.36 (dd, *J*₁ = 17.1, *J*₂ = 1.5 Hz, 1H), 5.21 (dd, *J*₁ = 10.4, *J*₂ = 1.5 Hz, 1H), 2.77 (td, *J*₁ = 9.3, *J*₂ = 7.9 Hz, 1H), 2.15 (dd, *J*₁ = 9.2, *J*₂ = 4.7 Hz, 1H), 2.07 (dd, *J*₁ = 7.9, *J*₂ = 4.6 Hz, 1H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 180.4, 160.8, 135.2, 132.9, 130.7, 129.6, 129.3 (2C), 128.7 (2C), 128.4 (2C), 128.2, 127.2 (2C), 117.4, 57.3, 37.5, 25.8 ppm. IR (KBr): ν = 3068, 1718, 1495, 1296, 1119 cm⁻¹. HRMS (ESI) *m/z* vypočítáno pro C₁₉H₁₆N₂O [M+H]⁺ 289.13354, nalezeno 289.13355.

5-Fenyl-6-(*p*-tolyl)-1-vinyl-4,6-diazaspiro[2.4]hept-4-en-7-on (**156b**)



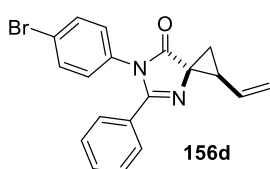
Nažloutlá pěnovitá látka, výtěžek 10 % (160 mg). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.41 – 7.32 (m, 3H), 7.32 – 7.22 (m, 2H), 7.22 – 7.12 (m, 2H), 7.05 – 6.97 (m, 2H), 5.98 (ddd, *J*₁ = 17.2, *J*₂ = 10.3, *J*₃ = 9.3 Hz, 1H), 5.35 (dd, *J*₁ = 17.2, *J*₂ = 1.5 Hz, 1H), 5.20 (dd, *J*₁ = 10.3, *J*₂ = 1.6 Hz, 1H), 2.76 (td, *J*₁ = 9.2, *J*₂ = 7.9 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.14 (dd, *J*₁ = 9.2, *J*₂ = 4.7 Hz, 1H), 2.06 (dd, *J*₁ = 7.9, *J*₂ = 4.7 Hz, 1H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 180.6, 160.9, 138.2, 135.3, 133.0, 132.1, 130.6, 130.0 (2C), 128.7 (2C), 128.3 (2C), 127.0 (2C), 117.3, 57.2, 37.4, 25.7, 21.3 ppm. IR (KBr): ν = 3074, 1724, 1516, 1290, 1132 cm⁻¹. HRMS (ESI) *m/z* vypočítáno pro C₂₀H₁₈N₂O [M+H]⁺ 303.14919, nalezeno 303.14928.

5-Fenyl-6-(4-methoxyfenyl)-1-vinyl-4,6-diazaspiro[2.4]hept-4-en-7-on (156c)



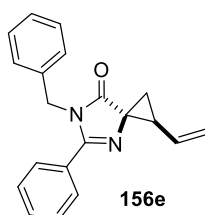
Nažloutlá pěnovitá látka, výtěžek 10 % (141 mg). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.42 - 7.34$ (m, 3H), $7.33 - 7.22$ (m, 2H), $7.09 - 7.00$ (m, 2H), $6.93 - 6.84$ (m, 2H), 5.98 (ddd, $J_1 = 17.1$, $J_2 = 10.3$, $J_3 = 9.3$ Hz, 1H), 5.35 (ddd, $J_1 = 17.2$, $J_2 = 1.6$, $J_3 = 0.6$ Hz, 1H), 5.20 (dd, $J_1 = 10.4$, $J_2 = 1.6$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.76 (td, $J_1 = 9.2$, $J_2 = 7.9$ Hz, 1H), 2.14 (dd, $J_1 = 9.2$, $J_2 = 4.7$ Hz, 1H), 2.06 (dd, $J_1 = 7.9$, $J_2 = 4.6$ Hz, 1H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 180.8$, 161.1 , 159.3 , 135.3 , 133.2 , 130.7 , 129.3 , 128.7 (2C), 128.5 (2C), 128.4 (2C), 117.4 , 114.7 (2C), 57.2 , 55.6 , 37.5 , 25.7 ppm. **IR** (KBr): $\nu = 3078$, 1722 , 1514 , 1259 , 1136 cm^{-1} . **HRMS** (ESI) m/z vypočítáno pro $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 319.14410, nalezeno 319.14460.

6-(4-Bromfenyl)-5-fenyl-1-vinyl-4,6-diazaspiro[2.4]hept-4-en-7-on (156d)



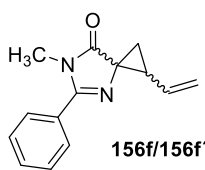
Žlutá pěnovitá látka, výtěžek 8 % (55 mg). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.53 - 7.47$ (m, 2H), $7.43 - 7.35$ (m, 3H), $7.34 - 7.25$ (m, 2H), $7.04 - 6.96$ (m, 2H), 5.96 (ddd, $J_1 = 17.1$, $J_2 = 10.3$, $J_3 = 9.3$ Hz, 1H), 5.35 (dd, $J_1 = 17.2$, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H), 5.21 (dd, $J_1 = 10.4$, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H), 2.77 (td, $J_1 = 9.2$, $J_2 = 7.9$ Hz, 1H), 2.15 (dd, $J_1 = 9.2$, $J_2 = 4.7$ Hz, 1H), 2.07 (dd, $J_1 = 8.0$, $J_2 = 4.7$ Hz, 1H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 180.1$, 160.3 , 135.1 , 133.7 , 132.5 (2C), 130.9 , 129.3 , 128.7 (2C), 128.6 (2C), 128.6 (2C), 121.9 , 117.6 , 57.4 , 37.7 , 25.9 ppm. **IR** (KBr): $\nu = 3079$, 1721 , 1496 , 1268 , 1120 cm^{-1} . **HRMS** (ESI) m/z vypočítáno pro $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 367.0441, nalezeno 367.04417.

6-Benzyl-5-fenyl-1-vinyl-4,6-diazaspiro[2.4]hept-4-en-7-on (156e)



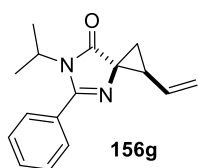
Nažloutlá pěnovitá látka, výtěžek 29 % (240 mg). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.50 - 7.41$ (m, 3H), $7.41 - 7.34$ (m, 2H), $7.31 - 7.23$ (m, 3H), $7.08 - 7.04$ (m, 2H), 5.92 (ddd, $J_1 = 17.2$, $J_2 = 10.3$, $J_3 = 9.3$ Hz, 1H), 5.33 (dd, $J_1 = 17.2$, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H), 5.17 (dd, $J_1 = 10.3$, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H), 4.84 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 4.75 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), $2.79 - 2.68$ (m, 1H), 2.12 (dd, $J_1 = 9.2$, $J_2 = 4.6$ Hz, 1H), 2.02 (dd, $J_1 = 7.9$, $J_2 = 4.6$ Hz, 1H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 181.8$, 162.8 , 136.7 , 135.2 , 130.9 , 130.0 , 128.9 (2C), 128.8 (2C), 128.4 (2C), 127.7 , 127.2 (2C), 117.3 , 57.0 , 45.5 , 37.0 , 25.4 ppm. **IR** (KBr): $\nu = 3084$, 1720 , 1495 , 1356 , 1117 cm^{-1} . **HRMS** (ESI) m/z vypočítáno pro $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 303.14919, nalezeno 303.14906.

5-Fenyl-6-methyl-1-vinyl-4,6-diazaspiro[2.4]hept-4-en-7-on (156f/156f')



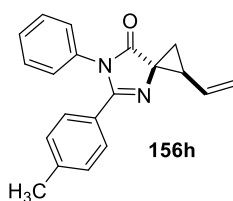
Nažloutlá pěnovitá látka, výtěžek 14 % (139 mg). **1f/1f'** 2,3:1.1f: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.65 - 7.60$ (m, 2H), $7.54 - 7.43$ (m, 3H), 5.89 (ddd, $J_1 = 17.2$, $J_2 = 10.3$, $J_3 = 9.3$ Hz, 1H), 5.28 (ddd, $J_1 = 17.2$, $J_2 = 1.6$, $J_3 = 0.6$ Hz, 1H), 5.14 (ddd, $J_1 = 10.4$, $J_2 = 1.5$, $J_3 = 0.6$ Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.71 - 2.60 (m, 1H), 2.04 (dd, $J_1 = 9.2$, $J_2 = 4.7$ Hz, 1H), 1.97 (dd, $J_1 = 7.9$, $J_2 = 4.7$ Hz, 1H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 181.7$, 162.6, 135.3, 130.9, 129.9, 128.9 (2C), 128.3 (2C), 117.2, 57.1, 37.0, 29.1, 25.1 ppm. **1f'**: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.66 - 7.60$ (m, 2H), $7.54 - 7.45$ (m, 3H), 6.13 (ddd, $J_1 = 17.2$, $J_2 = 10.3$, $J_3 = 9.5$ Hz, 1H), 5.29 (ddd, $J_1 = 17.2$, $J_2 = 1.7$, $J_3 = 0.7$ Hz, 1H), 5.15 (ddd, $J_1 = 10.4$, $J_2 = 1.7$, $J_3 = 0.7$ Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.90 - 2.79 (m, 1H), 2.18 (dd, $J_1 = 9.2$, $J_2 = 4.8$ Hz, 1H), 1.89 (dd, $J_1 = 8.3$, $J_2 = 4.8$ Hz, 1H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 180.3$, 162.0, 133.1, 131.0, 129.8, 128.9 (2C), 128.1 (2C), 117.3, 57.1, 36.5, 29.0, 25.4 ppm. **IR** (KBr): $\nu = 3078$, 1707, 1558, 1421, 1304, 1090 cm^{-1} . **HRMS** (ESI) m/z vypočítáno pro $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 249.09983, nalezeno 249.10015.

5-Fenyl-6-isopropyl-1-vinyl-4,6-diazaspiro[2.4]hept-4-en-7-on (156g)



Nažloutlá pěnovitá látka, výtěžek 15 % (193 mg). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.56 - 7.41$ (m, 5H), 5.87 (ddd, $J_1 = 17.2$, $J_2 = 10.3$, $J_3 = 9.3$ Hz, 1H), 5.29 (dd, $J_1 = 17.2$, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J_1 = 10.3$, $J_2 = 1.6$ Hz, 1H), 4.05 (p, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.61 (td, $J_1 = 9.2$, $J_2 = 7.8$ Hz, 1H), 1.98 (dd, $J_1 = 9.2$, $J_2 = 4.6$ Hz, 1H), 1.90 (dd, $J_1 = 7.9$, $J_2 = 4.6$ Hz, 1H), 1.43 (dd, $J_1 = 6.9$, $J_2 = 1.3$ Hz, 6H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 181.6$, 163.4, 135.5, 130.6, 130.6, 128.8 (2C), 128.4 (2C), 117.0, 57.1, 47.5, 36.6, 25.1, 20.2, 20.1 ppm. **IR** (KBr): $\nu = 3062$, 1705, 1564, 1448, 1350, 1277 cm^{-1} . **HRMS** (ESI) m/z vypočítáno pro $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 255.14919, nalezeno 255.14957.

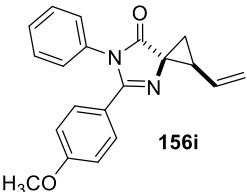
6-Fenyl-5-(*p*-tolyl)-1-vinyl-4,6-diazaspiro[2.4]hept-4-en-7-on (156h)



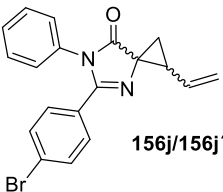
Bílá pěnovitá látka, výtěžek 15 % (205 mg). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.40 - 7.31$ (m, 3H), $7.28 - 7.24$ (m, 2H), $7.15 - 7.11$ (m, 2H), $7.09 - 7.04$ (m, 2H), 5.98 (ddd, $J_1 = 17.2$, $J_2 = 10.4$, $J_3 = 9.3$ Hz, 1H), 5.35 (dd, $J_1 = 17.2$, $J_2 = 1.7$ Hz, 1H), 5.20 (dd, $J_1 = 10.4$, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H), 2.75 (td, $J_1 = 9.2$, $J_2 = 7.9$ Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.13 (dd, $J_1 = 9.2$, $J_2 = 4.7$ Hz, 1H), 2.05 (dd, $J_1 = 7.9$, $J_2 = 4.7$ Hz, 1H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 180.5$, 160.8, 141.0, 135.3, 134.9, 133.0, 129.3 (2C), 129.0 (2C), 128.6 (2C), 128.1, 127.2 (2C), 117.3, 57.2, 37.4, 25.6, 21.5 ppm.

IR (KBr): $\nu = 3066, 1720, 1493, 1369, 1298 \text{ cm}^{-1}$. **HRMS** (ESI) m/z vypočítáno pro $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 325.13113, nalezeno 325.13148.

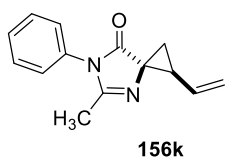
6-Fenyl-5-(4-methoxyfenyl)-1-vinyl-4,6-diazaspiro[2.4]hept-4-en-7-on (156i)


Bílá pěnovitá látka, výtěžek 16 % (216 mg). **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.43 - 7.27$ (m, 5H), $7.18 - 7.09$ (m, 2H), $6.80 - 6.72$ (m, 2H), 5.98 (ddd, $J_1 = 17.2, J_2 = 10.4, J_3 = 9.3$ Hz, 1H), 5.34 (dd, $J_1 = 17.2, J_2 = 1.6$ Hz, 1H), 5.20 (dd, $J_1 = 10.3, J_2 = 1.6$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.74 (td, $J_1 = 9.2, J_2 = 7.8$ Hz, 1H), 2.12 (dd, $J_1 = 9.2, J_2 = 4.7$ Hz, 1H), 2.03 (dd, $J_1 = 7.9, J_2 = 4.7$ Hz, 1H) ppm. **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 180.5, 161.4, 160.4, 135.4, 135.0, 130.3$ (2C), 129.3 (2C), 128.1, 127.3 (2C), 121.9, 117.3, 113.7 (2C), 57.1, 55.4, 37.2, 25.6 ppm. **IR** (KBr): $\nu = 3089, 1718, 1512, 1369, 1259 \text{ cm}^{-1}$. **HRMS** (ESI) m/z vypočítáno pro $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 341.12605, nalezeno 341.12640.

5-(4-Bromofenyl)-6-fenyl-1-vinyl-4,6-diazaspiro[2.4]hept-4-en-7-on (156j/156j')

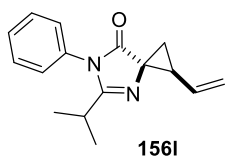

Nažloutlá pěnovitá látka, výtěžek 30 % (505 mg). **1j/1j'** 4,8:1. **1j: $^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.43 - 7.34$ (m, 5H), $7.27 - 7.22$ (m, 2H), $7.14 - 7.09$ (m, 2H), 5.95 (ddd, $J_1 = 17.2, J_2 = 10.3, J_3 = 9.3$ Hz, 1H), 5.36 (dd, $J_1 = 17.2, J_2 = 1.6$ Hz, 1H), 5.21 (dd, $J_1 = 10.4, J_2 = 1.5$ Hz, 1H), 2.77 (td, $J_1 = 9.2, J_2 = 7.9$ Hz, 1H), 2.16 (dd, $J_1 = 9.2, J_2 = 4.7$ Hz, 1H), 2.07 (dd, $J_1 = 8.0, J_2 = 4.7$ Hz, 1H) ppm. **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 180.20, 159.8, 135.1, 132.8, 132.1, 131.7$ (2C), 130.2 (2C), 129.5 (2C), 128.4, 127.2 (2C), 125.4, 117.6, 57.4, 37.7, 26.0 ppm. **1j': $^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.44 - 7.33$ (m, 5H), $7.27 - 7.22$ (m, 2H), $7.15 - 7.09$ (m, 2H), 6.14 (ddd, $J_1 = 17.1, J_2 = 10.3, J_3 = 9.5$ Hz, 1H), 5.40 - 5.30 (m, 1H), 5.18 (dd, $J_1 = 11.2, J_2 = 1.6$ Hz, 1H), 2.95 (q, $J = 9.1$ Hz, 1H), 2.28 (dd, $J_1 = 9.3, J_2 = 4.9$ Hz, 1H), 2.00 (dd, $J_1 = 8.4, J_2 = 4.9$ Hz, 1H) ppm. **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 178.7, 159.3, 134.5, 133.2, 132.1, 131.7$ (2C), 130.0 (2C), 129.5 (2C), 128.4, 127.2 (2C), 125.6, 117.7, 57.5, 37.5, 26.1 ppm. **IR** (KBr): $\nu = 3080, 1720, 1491, 1296, 1119 \text{ cm}^{-1}$. **HRMS** (ESI) m/z vypočítáno pro $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 389.02600, nalezeno 389.02611.

6-Fenyl-5-methyl-1-vinyl-4,6-diazaspiro[2.4]hept-4-en-7-on (156k)



Nažloutlá pěnovitá látka, výtěžek 22 % (280 mg). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.52 - 7.43$ (m, 2H), $7.45 - 7.36$ (m, 1H), $7.25 - 7.18$ (m, 2H), 5.86 (ddd, $J_1 = 17.1$, $J_2 = 10.3$, $J_3 = 9.1$ Hz, 1H), 5.32 (dt, $J_1 = 17.1$, $J_2 = 1.0$ Hz, 1H), 5.19 (dd, $J_1 = 10.3$, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H), 2.63 (td, $J_1 = 9.2$, $J_2 = 7.8$ Hz, 1H), 1.99 (dd, $J_1 = 9.2$, $J_2 = 4.7$ Hz, 1H), 1.88 (dd, $J_1 = 7.8$, $J_2 = 4.7$ Hz, 1H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 179.9$, 160.1 , 135.1 , 133.8 , 129.7 (2C), 128.8 , 127.4 (2C), 117.4 , 56.1 , 35.9 , 24.6 , 16.7 ppm. **IR** (KBr): $\nu = 3076$, 1718 , 1365 , 1269 , 1128 cm^{-1} . **HRMS** (ESI) m/z vypočítáno pro $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 249.09983 , nalezeno 249.10011 .

6-Fenyl-5-isopropyl-1-vinyl-4,6-diazaspiro[2.4]hept-4-en-7-on (156l)



Nažloutlá pěnovitá látka, výtěžek 11 % (130 mg). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.54 - 7.44$ (m, 2H), $7.46 - 7.37$ (m, 1H), $7.26 - 7.21$ (m, 2H), 5.90 (ddd, $J_1 = 17.2$, $J_2 = 10.3$, $J_3 = 9.4$ Hz, 1H), $5.35 - 5.25$ (m, 1H), 5.15 (dd, $J_1 = 10.4$, $J_2 = 1.6$ Hz, 1H), 2.72 (p, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.59 (td, $J_1 = 9.3$, $J_2 = 7.8$ Hz, 1H), 2.00 (dd, $J_1 = 9.3$, $J_2 = 4.7$ Hz, 1H), 1.90 (dd, $J_1 = 7.8$, $J_2 = 4.7$ Hz, 1H), 1.14 (dd, $J_1 = 9.4$, $J_2 = 6.8$ Hz, 6H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 180.9$, 167.5 , 135.5 , 134.2 , 129.8 (2C), 128.9 , 128.0 (2C), 116.8 , 56.0 , 36.4 , 27.9 , 24.7 , 20.1 , 20.0 ppm. **IR** (KBr): $\nu = 2976$, 1714 , 1495 , 1352 , 1215 cm^{-1} . **HRMS** (ESI) m/z vypočítáno pro $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 277.13113 , nalezeno 277.13128 .

5.3.2 Obecná metoda přípravy spiroimidazonů a jejich charakterizace

Příprava spiroimidazonů 161

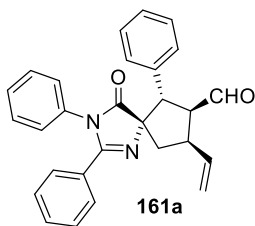
K roztoku organokatalyzátoru 2-(difenyl((trimethylsilyl)oxy)methyl)pyrrolidinu **6** (0,02 mmol; 0,2 ekv.) v CH₂Cl₂ (2,0 ml) byl přidán příslušný α,β -nenasycený aldehyd **24** (0,1 mmol; 1 ekv.), příslušný derivát imidazonu **156** (0,15 mmol; 1,5 ekv.) a Pd₂(dba)₃ (0,005 mmol; 0,05 ekv.). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě a pod argonem. Průběh reakce byl monitorován TLC a ¹H NMR. Po dosažení plné konverze výchozích látek byla surová reakční směs odpařena a přečištěna sloupcovou chromatografií na silikagelu (Hexan/EtOAc; 6:1). Charakterizační data připravených látek **161** jsou popsána dále.

Upravená metoda pro spirothiazolony 161i-k (alifatické aldehydy)

K roztoku organokatalyzátoru 2-(difenyl((trimethylsilyl)oxy)methyl)pyrrolidinu (0,02 mmol; 0,2 ekv.) v CH₂Cl₂ (2,0 ml) byl přidán příslušný α,β -nenasycený aldehyd **24** (0,5 mmol; 5 ekv.), příslušný derivát imidazonu **156** (0,10 mmol; 1,0 ekv.) a Pd₂(dba)₃ (0,005 mmol; 0,05 ekv.). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě a pod argonem. Průběh reakce byl monitorován TLC a ¹H NMR. Po dosažení plné konverze výchozích látek byla surová reakční směs odpařena a přečištěna sloupcovou chromatografií na silikagelu (Hexan/EtOAc; 6:1). Charakterizační data připravených látek **161** jsou popsána dále.

(5*S*,6*S*,7*S*,8*R*)-4-Oxo-2,3,6-trifenyl-8-vinyl-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-7-karbaldehyd

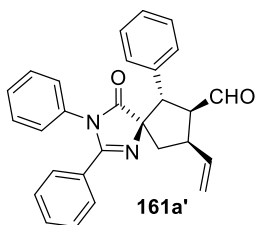
(161a – majoritní diastereoizomer)



Bezbarvá olejovitá látka, výtěžek 66 % (28 mg), dr 20:1 (po izolaci), *ee* 98 %. **HPLC analýza:** (Chiralpak) IA kolona, 90/10 heptan/*i*-PrOH, 1.0 ml/min, $\lambda = 190$ nm, 25 °C, $t_{\text{major}} = 10.7$ min; $t_{\text{minor}} = 15.8$ min. **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 9.76$ (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.35 – 7.08 (m, 13H), 6.55 – 6.49 (m, 2H), 5.98 (ddd, $J_1 = 16.9$, $J_2 = 10.0$, $J_3 = 9.2$ Hz, 1H), 5.29 (dt, $J_1 = 16.9$, $J_2 = 1.2$ Hz, 1H), 5.18 (dd, $J_1 = 10.1$, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H), 4.20 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.11 – 3.99 (m, 1H), 3.99 – 3.85 (m, 1H), 2.45 (dd, $J = 8.1$, 5.0 Hz, 2H) ppm. **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 202.2$, 182.1, 160.9, 137.6, 134.8, 133.9, 131.3, 129.3 (2C), 128.9 (2C), 128.8, 128.8, 128.6, 128.4 (2C), 128.4, 128.2 (2C), 127.9, 126.9 (2C), 117.4, 79.8, 57.5, 56.1, 43.9, 41.1 ppm. **IR** (KBr): $\nu = 2929$, 1720, 1595, 1495, 1361, 1122 cm^{-1} ; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +36.9^\circ$, (1.75, CHCl_3); **HRMS** (ESI) m/z vypočítáno pro $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 443.17300, nalezeno 443.17327.

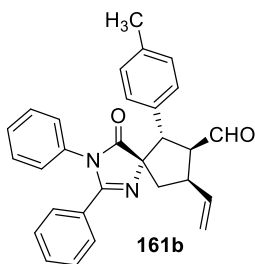
(5*R*,6*S*,7*S*,8*R*)-4-Oxo-2,3,6-trifenyl-8-vinyl-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-7-karbaldehyd

(161a' – minoritní diastereoizomer)



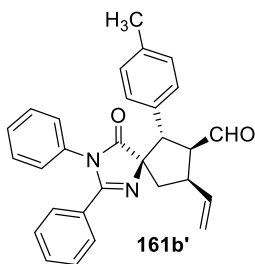
Bezbarvá olejovitá látka, výtěžek 18 % (8 mg), dr 20:1 (po izolaci), *ee* 86 %. **HPLC analýza:** (Chiralpak) IA kolona, 80/20 heptan/*i*-PrOH, 1.0 ml/min, $\lambda = 190$ nm, 25 °C, $t_{\text{minor}} = 7.1$ min; $t_{\text{major}} = 11.6$ min. **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 9.74$ (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.41 – 7.16 (m, 13H), 6.35 – 6.31 (m, 2H), 6.01 (dt, $J_1 = 16.9$, $J_2 = 9.7$ Hz, 1H), 5.31 (dt, $J_1 = 16.9$, $J_2 = 1.2$ Hz, 1H), 5.19 (dd, $J_1 = 9.8$, $J_2 = 1.3$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.17 (ddd, $J_1 = 12.1$, $J_2 = 9.9$, $J_3 = 2.5$ Hz, 1H), 3.97 – 3.84 (m, 1H), 2.59 (dd, $J = 13.7$, 7.9 Hz, 1H), 2.49 (dd, $J = 13.7$, 7.7 Hz, 1H) ppm. **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 201.7$, 180.3, 160.7, 137.6, 134.4, 132.5, 130.13, 129.5 (2C), 129.2 (2C), 129.1, 128.9, 128.7 (2C), 128.6 (2C), 128.3 (2C), 128.2, 127.1 (2C), 117.7, 80.5, 54.7, 53.2, 42.8, 39.4 ppm. **IR** (KBr): $\nu = 2929$, 1720, 1595, 1495, 1361, 1122 cm^{-1} ; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -21.5^\circ$, (0.33, CHCl_3); **HRMS** (ESI) m/z vypočítáno pro $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 443.17300, nalezeno 443.17307.

(5*S*,6*S*,7*S*,8*R*)-4-Oxo-2,3-difenyl-6-(*p*-tolyl)-8-vinyl-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-7-karbaldehyd (161b – majoritní diastereoizomer)



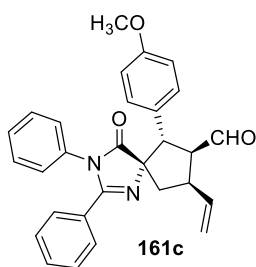
Bezbarvá olejovitá látka, výtěžek 47 % (20 mg), dr 20:1, *ee* 99 %. **HPLC analýza:** (Chiralpak) IA kolona, 80/20 heptan/*i*-PrOH, 1.0 ml/min, $\lambda = 190$ nm, 25 °C, $t_{\text{major}} = 6.6$ min; $t_{\text{minor}} = 9.5$ min; **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 9.76$ (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.37 – 7.28 (m, 1H), 7.26 – 7.16 (m, 5H), 7.12 (td, $J_1 = 8.4$, $J_2 = 1.7$ Hz, 4H), 7.04 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.57 – 6.50 (m, 2H), 6.00 (ddd, $J_1 = 16.9$, $J_2 = 10.0$, $J_3 = 9.0$ Hz, 1H), 5.28 (dt, $J_1 = 16.9$, $J_2 = 1.2$ Hz, 1H), 5.17 (dd, $J_1 = 10.0$, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H), 4.16 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.95 (dd, $J_1 = 11.1$, $J_2 = 2.7$ Hz, 1H), 3.92 – 3.83 (m, 1H), 2.46 (dd, $J_1 = 13.3$, $J_2 = 8.3$ Hz, 1H), 2.38 (dd, $J_1 = 13.3$, $J_2 = 7.5$ Hz, 1H), 2.27 (s, 3H) ppm. **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 202.5$, 182.4, 160.2, 137.7, 137.4, 134.3, 131.9, 130.9, 129.2(2C), 128.8 (2C), 128.7 (2C), 128.6 (2C), 128.3 (2C), 128.2 (2C), 126.9 (2C), 117.3, 80.2, 57.8, 55.8, 44.0, 41.2, 21.2 ppm. **IR** (KBr): $\nu = 2924$, 1724, 1595, 1496, 1365, 1296, 1136 cm^{-1} ; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +28.7^\circ$, (0.87, CHCl_3); **HRMS** (ESI) m/z vypočítáno pro $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 435.20671, nalezeno 435.20649.

(5*R*,6*S*,7*S*,8*R*)-4-Oxo-2,3-difenyl-6-(*p*-tolyl)-8-vinyl-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-7-karbaldehyd (161b' – minoritní diastereoizomer)



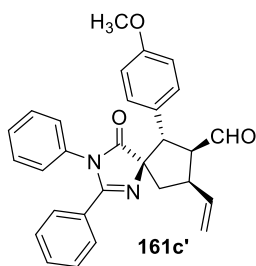
Bezbarvá olejovitá látka, výtěžek 12 % (5 mg), dr 20:1, *ee* 98 %. **HPLC analýza:** (Chiralpak) IA kolona, 80/20 heptan/*i*-PrOH, 1.0 ml/min, $\lambda = 190$ nm, 25 °C, $t_{\text{minor}} = 6.9$ min; $t_{\text{major}} = 10.9$ min; **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 9.73$ (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.37 (tt, $J_1 = 6.6$, $J_2 = 2.1$ Hz, 1H), 7.29 – 7.21 (m, 4H), 7.21 – 7.13 (m, 5H), 7.02 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.36 – 6.30 (m, 2H), 6.00 (dt, $J_1 = 16.9$, $J_2 = 9.7$ Hz, 1H), 5.29 (dt, $J_1 = 16.9$, $J_2 = 1.2$ Hz, 1H), 5.17 (dd, $J_1 = 10.0$, $J_2 = 1.4$ Hz, 1H), 4.26 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.13 (ddd, $J_1 = 12.0$, $J_2 = 9.8$, $J_3 = 2.5$ Hz, 1H), 3.93 – 3.83 (m, 1H), 2.57 (dd, $J_1 = 13.7$, $J_2 = 7.9$ Hz, 1H), 2.45 (dd, $J_1 = 13.7$, $J_2 = 7.4$ Hz, 1H), 2.27 (s, 3H) ppm. **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 205.0$, 181.0, 161.2, 138.0, 137.6, 133.8, 131.9, 131.2, 129.2 (2C), 129.0 (2C), 128.7 (2C), 128.6, 128.5 (2C), 128.4, 128.2 (2C), 127.1 (2C), 117.3, 80.3, 55.2, 53.0, 43.3, 39.8, 21.1 ppm. **IR** (KBr): $\nu = 2924$, 1724, 1595, 1496, 1365, 1296, 1136 cm^{-1} ; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -30.4^\circ$, (0.23, CHCl_3); **HRMS** (ESI) m/z vypočítáno pro $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 435.20671, nalezeno 435.206828.

(5*S*,6*S*,7*S*,8*R*)-6-(4-Methoxyfenyl)-4-oxo-2,3-difenyl-8-vinyl-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-7-karbaldehyd (161c – majoritní diastereoizomer)



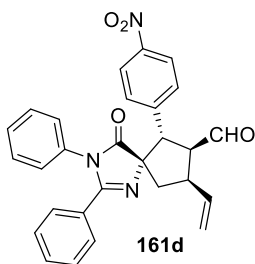
Bezbarvá olejovitá látka, výtěžek 63 % (29 mg), dr 20:1, *ee* 99 %. **HPLC analýza:** (Chiralpak) IA kolona, 80/20 heptan/*i*-PrOH, 1.0 ml/min, $\lambda = 190$ nm, 25 °C, $t_{\text{major}} = 8.0$ min; $t_{\text{minor}} = 13.5$ min; **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 9.76$ (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.35 – 7.29 (m, 1H), 7.25 – 7.21 (m, 3H), 7.21 – 7.17 (m, 4H), 7.14 – 7.11 (m, 2H), 6.77 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.61 – 6.51 (m, 2H), 5.99 (ddd, $J_1 = 16.9$, $J_2 = 10.0$, $J_3 = 8.8$ Hz, 1H), 5.28 (dt, $J_1 = 16.9$, $J_2 = 1.2$ Hz, 1H), 5.17 (dd, $J_1 = 10.1$, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H), 4.14 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.46 (dd, $J_1 = 13.3$, $J_2 = 8.1$ Hz, 1H), 2.38 (dd, $J_1 = 13.3$, $J_2 = 7.4$ Hz, 1H) ppm. **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 202.5$, 182.4, 160.2, 159.2, 137.7, 134.2, 130.9, 130.0 (2C), 129.2 (2C), 129.1, 128.6 (2C), 128.4 (2C), 128.2, 127.0, 126.9 (2C), 117.3, 113.5 (2C), 80.2, 58.0, 55.5, 55.4, 44.0, 41.1 ppm. **IR** (KBr): $\nu = 2925$, 1724, 1612, 1514, 1365, 1252, 1134 cm^{-1} ; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +22.2$ °, (1.29, CHCl_3); **HRMS** (ESI) m/z vypočítáno pro $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 451.20162, nalezeno 451.20168.

(5*R*,6*S*,7*S*,8*R*)-6-(4-Methoxyfenyl)-4-oxo-2,3-difenyl-8-vinyl-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-7-karbaldehyd (161c' – minoritní diastereoizomer)



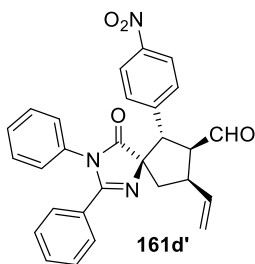
Bezbarvá olejovitá látka, výtěžek 11 % (5 mg), dr 20:1, *ee* 95 %. **HPLC analýza:** (Chiralpak) IA kolona, 80/20 heptan/*i*-PrOH, 1.0 ml/min, $\lambda = 190$ nm, 25 °C, $t_{\text{minor}} = 8.1$ min; $t_{\text{major}} = 13.5$ min. **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 9.73$ (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.37 (td, $J_1 = 6.1$, $J_2 = 2.8$ Hz, 1H), 7.25 – 7.15 (m, 9H), 6.81 – 6.72 (m, 2H), 6.43 – 6.36 (m, 2H), 5.99 (dt, $J_1 = 16.9$, $J_2 = 9.8$ Hz, 1H), 5.29 (dt, $J_1 = 16.9$, $J_2 = 1.2$ Hz, 1H), 5.18 (ddd, $J_1 = 10.1$, $J_2 = 1.5$, $J_3 = 0.6$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.10 (ddd, $J_1 = 12.1$, $J_2 = 9.9$, $J_3 = 2.6$ Hz, 1H), 3.88 (p, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.57 (dd, $J_1 = 13.7$, $J_2 = 7.9$ Hz, 1H), 2.45 (dd, $J_1 = 13.8$, $J_2 = 7.6$ Hz, 1H) ppm. **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 203.4$, 182.5, 161.3, 159.4, 138.8, 133.7, 131.3, 130.0, 129.4 (2C), 129.3 (2C), 128.7 (2C), 128.5 (2C), 128.4, 127.1 (2C), 127.0, 117.3, 113.8 (2C), 80.3, 55.5, 55.3, 52.7, 42.9, 39.7 ppm. **IR** (KBr): $\nu = 2925$, 1724, 1612, 1514, 1365, 1252, 1134 cm^{-1} ; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -21.9$ °, (0.37, CHCl_3); **HRMS** (ESI) m/z vypočítáno pro $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 451.20162, nalezeno 451.20228.

(5*S*,6*S*,7*S*,8*R*)-6-(4-Nitrofenyl)-4-oxo-2,3-difenyl-8-vinyl-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-7-karbaldehyd (161d – majoritní diastereoizomer)



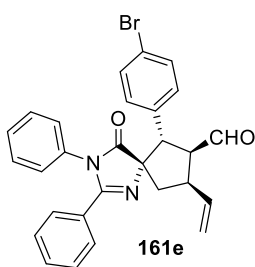
Bezbarvá olejovitá látka, výtěžek 49 % (23 mg), dr 20:1, *ee* 99 %. **HPLC analýza:** (Chiralpak) IA kolona, 80/20 heptan/*i*-PrOH, 1.0 ml/min, $\lambda = 190$ nm, 25 °C, $t_{\text{major}} = 10.6$ min; $t_{\text{minor}} = 14.6$ min. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 9.79$ (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.13 – 8.07 (m, 2H), 7.49 – 7.43 (m, 2H), 7.38 – 7.32 (m, 1H), 7.29 – 7.18 (m, 5H), 7.12 – 7.06 (m, 2H), 6.58 – 6.53 (m, 2H), 5.94 (ddd, $J_1 = 16.9$, $J_2 = 10.0$, $J_3 = 9.1$ Hz, 1H), 5.33 (dt, $J_1 = 16.9$, $J_2 = 1.1$ Hz, 1H), 5.22 (dd, $J_1 = 10.0$, $J_2 = 1.4$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 4.04 (td, $J_1 = 10.8$, $J_2 = 1.7$ Hz, 1H), 4.01 – 3.90 (m, 1H), 2.49 – 2.37 (m, 2H) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 201.2$, 181.8, 160.6, 147.5, 143.5, 137.3, 133.8, 131.3, 129.9 (2C), 129.5 (2C), 128.6, 128.6 (2C), 128.5 (2C), 128.4, 126.7 (2C), 123.2 (2C), 117.9, 79.6, 58.2, 54.6, 43.7, 42.1 ppm. **IR** (KBr): $\nu = 2925$, 1732, 1597, 1520, 1346, 1136 cm⁻¹; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -10.4$ °, (0.97, CHCl₃); **HRMS** (ESI) *m/z* vypočítáno pro C₂₈H₂₃N₃O₄ [M+H]⁺ 466.17613, nalezeno 466.17667.

(5*R*,6*S*,7*S*,8*R*)-6-(4-Nitrofenyl)-4-oxo-2,3-difenyl-8-vinyl-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-7-karbaldehyd (161d' – minoritní diastereoizomer)



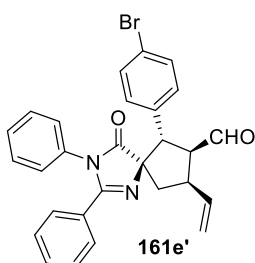
Bezbarvá olejovitá látka, výtěžek 19 % (9 mg), dr 20:1, *ee* 93 %. **HPLC analýza:** (Chiralpak) IA kolona, 80/20 heptan/*i*-PrOH, 1.0 ml/min, $\lambda = 190$ nm, 25 °C, $t_{\text{minor}} = 11.4$ min; $t_{\text{major}} = 17.8$ min. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 9.77$ (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.11 – 8.07 (m, 2H), 7.49 – 7.43 (m, 2H), 7.43 – 7.37 (m, 1H), 7.30 – 7.17 (m, 8H), 6.41 – 6.36 (m, 2H), 5.94 (dt, $J_1 = 16.9$, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 5.34 (dt, $J_1 = 16.9$, $J_2 = 1.1$ Hz, 1H), 5.22 (dd, $J_1 = 10.0$, $J_2 = 1.3$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.24 (ddd, $J_1 = 11.7$, $J_2 = 9.9$, $J_3 = 1.6$ Hz, 1H), 3.97 (ddd, $J_1 = 17.5$, $J_2 = 9.7$, $J_3 = 7.8$ Hz, 1H), 2.59 (dd, $J_1 = 13.7$, $J_2 = 7.9$ Hz, 1H), 2.45 (dd, $J_1 = 13.7$, $J_2 = 7.6$ Hz, 1H) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 201.1$, 182.5, 161.8, 147.6, 143.4, 137.6, 133.5, 131.6, 129.5 (2C), 129.3 (2C), 128.7, 128.6 (2C), 128.6 (2C), 126.6 (2C), 123.4 (2C), 118.0, 80.0, 55.6, 52.4, 42.5, 40.4 ppm. **IR** (KBr): $\nu = 2925$, 1732, 1597, 1520, 1346, 1136 cm⁻¹; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -25.4$ °, (0.34, CHCl₃); **HRMS** (ESI) *m/z* vypočítáno pro C₂₈H₂₃N₃O₄ [M+Na]⁺ 488.15808, nalezeno 488.15832.

(5*S*,6*S*,7*S*,8*R*)-6-(4-Bromfenyl)-4-oxo-2,3-difenyl-8-vinyl-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-7-karbaldehyd (161e – majoritní diastereoizomer)



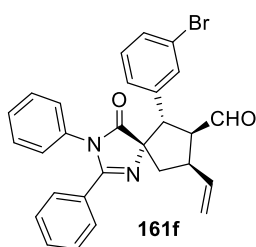
Bezbarvá olejovitá látka, výtěžek 68 % (34 mg), dr 20:1, *ee* 99 %. **HPLC analýza:** (Chiralpak) IA kolona, 80/20 heptan/*i*-PrOH, 1.0 ml/min, $\lambda = 190$ nm, 25 °C, $t_{\text{major}} = 7.5$ min; $t_{\text{minor}} = 10.8$ min. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 9.76$ (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.40 – 7.32 (m, 3H), 7.28 – 7.19 (m, 6H), 7.17 – 7.10 (m, 4H), 6.58 – 6.54 (m, 2H), 5.32 – 5.27 (m, 1H), 5.19 (dd, $J_1 = 10.0$, $J_2 = 1.4$ Hz, 1H), 4.14 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 3.98 – 3.87 (m, 2H), 2.44 (dd, $J_1 = 13.4$, $J_2 = 7.9$ Hz, 1H), 2.38 (dd, $J_1 = 13.3$, $J_2 = 7.5$ Hz, 1H) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 201.9$, 182.1, 160.5, 137.5, 134.4, 134.0, 131.2 (2C), 131.1, 130.6 (2C), 129.4 (2C), 128.9, 128.5 (2C), 128.5 (2C), 128.3, 126.8 (2C), 121.7, 117.6, 79.8, 57.8, 55.0, 43.8, 41.5 ppm. **IR** (KBr): $\nu = 2925$, 1738, 1595, 1491, 1361, 1124 cm⁻¹; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -9.0$ °, (0.34, CHCl₃); **HRMS** (ESI) *m/z* vypočítáno pro C₂₈H₂₃BrN₂O₂ [M+H]⁺ 499.10157, nalezeno 499.10183.

(5*R*,6*S*,7*S*,8*R*)-6-(4-Bromfenyl)-4-oxo-2,3-difenyl-8-vinyl-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-7-karbaldehyd (161e' – minoritní diastereoizomer)



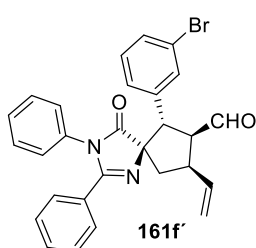
Bezbarvá olejovitá látka, výtěžek 19 % (9 mg), dr 20:1, *ee* 99 %. **HPLC analýza:** (Chiralpak) IA kolona, 80/20 heptan/*i*-PrOH, 1.0 ml/min, $\lambda = 190$ nm, 25 °C, $t_{\text{minor}} = 8.1$ min; $t_{\text{major}} = 12.0$ min. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 9.74$ (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.42 – 7.35 (m, 1H), 7.37 – 7.33 (m, 2H), 7.29 – 7.20 (m, 7H), 7.17 – 7.13 (m, 2H), 6.41 – 6.35 (m, 2H), 5.95 (dt, $J_1 = 16.9$, $J_2 = 9.7$ Hz, 1H), 5.31 (dt, $J_1 = 16.9$, $J_2 = 1.2$ Hz, 1H), 5.19 (dd, $J_1 = 10.1$, $J_2 = 1.4$ Hz, 1H), 4.23 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.12 (ddd, $J_1 = 11.9$, $J_2 = 9.9$, $J_3 = 2.1$ Hz, 1H), 3.97 – 3.86 (m, 1H), 2.57 (dd, $J_1 = 13.7$, $J_2 = 7.9$ Hz, 1H), 2.43 (dd, $J_1 = 13.7$, $J_2 = 7.6$ Hz, 1H) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 201.7$, 182.6, 161.5, 137.8, 134.3, 133.7, 131.4 (2C), 130.6, 130.0 (2C), 129.4 (2C), 128.8, 128.6 (2C), 128.6 (2C), 128.5, 126.9 (2C), 121.9, 117.6, 80.1, 55.2, 52.5, 42.7, 39.9 ppm. **IR** (KBr): $\nu = 2925$, 1738, 1595, 1491, 1361, 1124 cm⁻¹; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -33.9$ °, (0.30, CHCl₃); **HRMS** (ESI) *m/z* vypočítáno pro C₂₈H₂₃BrN₂O₂ [M+H]⁺ 499.10157, nalezeno 499.10148.

(5*S*,6*S*,7*S*,8*R*)-6-(3-Bromfenyl)-4-oxo-2,3-difenyl-8-vinyl-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-7-karbaldehyd (161f – majoritní diastereoizomer)



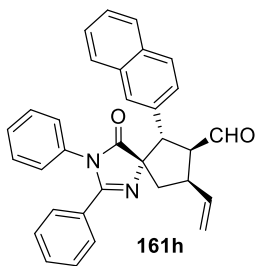
Bezbarvá olejovitá látka, výtěžek 51 % (26 mg), dr 20:1, *ee* 99 %. **HPLC analýza:** (Chiralpak) IA kolona, 80/20 heptan/*i*-PrOH, 1.0 ml/min, $\lambda = 190$ nm, 25 °C, $t_{\text{major}} = 7.6$ min; $t_{\text{minor}} = 9.4$ min. **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 9.78$ (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.39 – 7.31 (m, 2H), 7.25 – 7.18 (m, 4H), 7.17 – 7.06 (m, 5H), 6.61 – 6.51 (m, 2H), 5.96 (ddd, $J_1 = 16.9$, $J_2 = 10.0$, $J_3 = 8.8$ Hz, 1H), 5.31 (dt, $J_1 = 17.1$, $J_2 = 1.1$ Hz, 1H), 5.19 (dd, $J_1 = 10.0$, $J_2 = 1.4$ Hz, 1H), 4.15 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 4.02 – 3.87 (m, 2H), 2.48 – 2.35 (m, 2H) ppm. **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 201.7$, 182.1, 160.6, 137.8, 137.5, 134.0, 131.7, 131.1, 130.9, 129.7, 129.4 (2C), 128.8, 128.7 (2C), 128.4 (2C), 128.4, 127.9, 126.9 (2C), 122.1, 117.6, 79.8, 57.7, 55.2, 44.00, 41.3 ppm. **IR** (KBr): $\nu = 2924$, 1720, 1595, 1496, 1369, 1144 cm^{-1} ; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +15.4$ °, (1.14, CHCl_3); **HRMS** (ESI) m/z vypočítáno pro $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 499.10157, nalezeno 499.10168.

(5*R*,6*S*,7*S*,8*R*)-6-(3-Bromfenyl)-4-oxo-2,3-difenyl-8-vinyl-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-7-karbaldehyd (161f' – minoritní diastereoizomer)



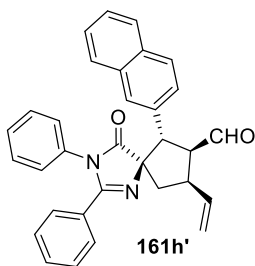
Bezbarvá olejovitá látka, výtěžek 12 % (6 mg), dr 20:1, *ee* 86 %. **HPLC analýza:** (Chiralpak) IA kolona, 80/20 heptan/*i*-PrOH, 1.0 ml/min, $\lambda = 190$ nm, 25 °C, $t_{\text{minor}} = 7.6$ min; $t_{\text{major}} = 10.3$ min. **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 9.75$ (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.40 – 7.34 (m, 2H), 7.25 – 7.06 (m, 9H), 6.43 – 6.39 (m, 2H), 5.95 (dt, $J_1 = 16.9$, $J_2 = 9.7$ Hz, 1H), 5.31 (dt, $J_1 = 16.9$, $J_2 = 1.2$ Hz, 1H), 5.19 (dd, $J_1 = 10.2$, $J_2 = 1.4$ Hz, 1H), 4.23 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.15 (ddd, $J_1 = 11.8$, $J_2 = 9.8$, $J_3 = 2.0$ Hz, 1H), 3.98 – 3.86 (m, 1H), 2.57 (dd, $J_1 = 13.7$, $J_2 = 7.9$ Hz, 1H), 2.43 (dd, $J_1 = 13.7$, $J_2 = 7.7$ Hz, 1H) ppm. **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 201.60$, 182.49, 161.81, 137.82, 137.77, 133.55, 131.56, 131.38, 130.92, 130.02, 129.47, 129.36 (2C), 128.70 (2C), 128.52 (2C), 128.46, 126.91 (2C), 126.63, 122.39, 117.60, 80.03, 54.93, 52.52, 42.67, 39.89 ppm. **IR** (KBr): $\nu = 2924$, 1720, 1595, 1496, 1369, 1144 cm^{-1} ; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -7.5$ °, (0.27, CHCl_3); **HRMS** (ESI) m/z vypočítáno pro $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 521.08351, nalezeno 521.08368.

(5*S*,6*S*,7*S*,8*R*)-6-(Naftalen-2-yl)-4-oxo-2,3-difenyl-8-vinyl-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-7-karbaldehyd (161h – majoritní diastereoizomer)



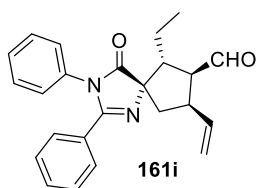
Bezbarvá olejovitá látka, výtěžek 47 % (22 mg), dr 20:1, *ee* 92 %. **HPLC analýza:** (Chiralpak) IA kolona, 80/20 heptan/*i*-PrOH, 1.0 ml/min, $\lambda = 190$ nm, 25 °C, $t_{\text{major}} = 9.0$ min; $t_{\text{minor}} = 12.4$ min. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 9.81$ (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.80 – 7.69 (m, 5H), 7.46 – 7.40 (m, 2H), 7.28 – 7.22 (m, 1H), 7.19 – 7.14 (m, 1H), 7.14 – 7.07 (m, 4H), 7.04 – 6.99 (m, 2H), 6.40 – 6.33 (m, 2H), 6.04 (dt, $J_1 = 16.9$, $J_2 = 9.7$ Hz, 1H), 5.33 (dt, $J_1 = 17.0$, $J_2 = 1.2$ Hz, 1H), 5.21 (dd, $J_1 = 10.0$, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.13 (td, $J_1 = 10.9$, $J_2 = 2.6$ Hz, 1H), 3.97 (p, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.53 (dd, $J_1 = 13.4$, $J_2 = 8.5$ Hz, 1H), 2.44 (dd, $J_1 = 13.3$, $J_2 = 7.7$ Hz, 1H) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 202.2$, 182.5, 160.3, 137.6, 134.1, 133.1, 133.0, 132.7, 130.8, 129.2 (2C), 128.9, 128.5 (2C), 128.3 (2C), 128.2, 128.0, 128.0, 127.6, 127.5, 126.9 (2C), 126.8, 126.2, 126.0, 117.4, 80.3, 57.9, 56.0, 44.2, 41.4 ppm. **IR** (KBr): $\nu = 2925$, 1724, 1597, 1495, 1363, 1136 cm⁻¹; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +14.5^\circ$, (0.90, CHCl₃); **HRMS** (ESI) *m/z* vypočítáno pro C₃₂H₂₆N₂O₂ [M+H]⁺ 471.20671, nalezeno 471.20711.

(5*R*,6*S*,7*S*,8*R*)-6-(Naftalen-2-yl)-4-oxo-2,3-difenyl-8-vinyl-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-7-karbaldehyd (161h' – minoritní diastereoizomer)



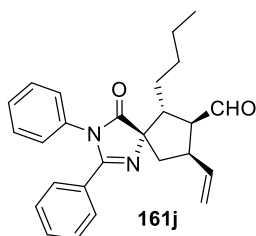
Bezbarvá olejovitá látka, výtěžek 15 % (7 mg), dr 20:1, *ee* 89 %. **HPLC analýza:** (Chiralpak) IA kolona, 80/20 heptan/*i*-PrOH, 1.0 ml/min, $\lambda = 190$ nm, 25 °C, $t_{\text{minor}} = 9.0$ min; $t_{\text{major}} = 12.4$ min. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 9.79$ (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.79 – 7.66 (m, 5H), 7.43 – 7.38 (m, 3H), 7.39 – 7.29 (m, 1H), 7.22 – 7.17 (m, 3H), 7.12 – 7.05 (m, 1H), 7.01 – 6.92 (m, 2H), 6.09 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 6.02 (dt, $J_1 = 16.9$, $J_2 = 9.7$ Hz, 1H), 5.34 (dt, $J_1 = 16.9$, $J_2 = 1.2$ Hz, 1H), 5.25 – 5.17 (m, 1H), 4.45 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.31 (ddd, $J_1 = 12.0$, $J_2 = 9.9$, 2.3 Hz, 1H), 3.98 (p, $J = 8.6$ Hz, 1H), 2.61 (dd, $J_1 = 13.6$, $J_2 = 7.9$ Hz, 1H), 2.50 (dd, $J_1 = 13.7$, $J_2 = 7.7$ Hz, 1H) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 203.2$, 182.8, 161.8, 138.0, 133.6, 133.2, 133.1, 132.6, 131.2, 129.1 (2C), 128.6 (2C), 128.4 (2C), 128.3, 128.2, 128.1, 127.9, 127.5, 127.2, 126.8 (2C), 126.4, 126.2, 126.0, 117.4, 80.4, 55.3, 53.4, 43.0, 40.0 ppm. **IR** (KBr): $\nu = 2925$, 1724, 1597, 1495, 1363, 1136 cm⁻¹; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -13.3^\circ$, (0.23, CHCl₃); **HRMS** (ESI) *m/z* vypočítáno pro C₃₂H₂₆N₂O₂ [M+Na]⁺ 493.18865, nalezeno 493.18871.

(5*S*,6*R*,7*S*,8*R*)-6-Ethyl-4-oxo-2,3-difenyl-8-vinyl-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-7-karbaldehyd (161i – majoritní diastereoizomer)



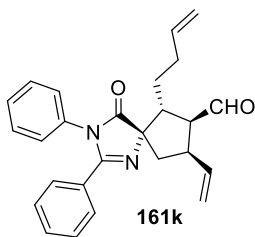
Bezbarvá olejovitá látka, výtěžek 67 % (25 mg), dr 20:1 (po izolaci), *ee* 95 %. **HPLC analýza:** (Chiralpak) IC kolona, 80/20 heptan/*i*-PrOH, 1.0 ml/min, $\lambda = 190$ nm, 25 °C, $t_{\text{minor}} = 11.1$ min; $t_{\text{major}} = 17.0$ min. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 9.78$ (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.43 – 7.27 (m, 8H), 7.08 – 7.02 (m, 2H), 5.91 (ddd, $J_1 = 17.0$, $J_2 = 10.2$, $J_3 = 8.7$ Hz, 1H), 5.20 (dt, $J_1 = 17.0$, $J_2 = 1.4$ Hz, 1H), 5.13 (dt, $J_1 = 10.1$, $J_2 = 1.3$ Hz, 1H), 3.78 – 3.67 (m, 1H), 3.14 (ddd, $J_1 = 10.8$, $J_2 = 9.4$, $J_3 = 3.5$ Hz, 1H), 2.98 (dt, $J_1 = 9.4$, $J_2 = 7.3$ Hz, 1H), 2.33 (dd, $J_1 = 12.9$, $J_2 = 10.6$ Hz, 1H), 2.11 (dd, $J_1 = 12.9$, $J_2 = 6.9$ Hz, 1H), 1.49 – 1.37 (m, 2H), 0.81 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 203.33$, 183.41, 160.42, 137.08, 134.41, 131.11, 129.49, 129.42 (2C), 128.77 (2C), 128.54 (2C), 128.29, 126.95 (2C), 117.09, 79.04, 59.77, 51.00, 44.82, 43.92, 22.82, 12.73 ppm. **IR** (KBr): $\nu = 2964$, 1728, 1597, 1496, 1363, 1302, 1124 cm⁻¹; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +23.7$ °, (1.10, CHCl₃); **HRMS** (ESI) m/z vypočítáno pro C₂₄H₂₄N₂O₂ [M+Na]⁺ 395.17300, nalezeno 395.17320.

(5*S*,6*R*,7*S*,8*R*)-6-Butyl-4-oxo-2,3-difenyl-8-vinyl-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-7-karbaldehyd (161j – majoritní diastereoizomer)



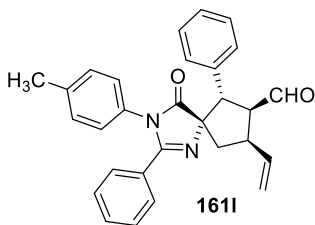
Bezbarvá olejovitá látka, výtěžek 70 % (28 mg), dr 20:1 (po izolaci), *ee* 99 %. **HPLC analýza:** (Chiralpak) IC kolona, 90/10 heptan/*i*-PrOH, 1.0 ml/min, $\lambda = 190$ nm, 25 °C, $t_{\text{minor}} = 11.5$ min; $t_{\text{major}} = 13.4$ min. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 9.77$ (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.44 – 7.27 (m, 8H), 7.06 – 7.02 (m, 2H), 5.91 (ddd, $J_1 = 17.0$, $J_2 = 10.2$, $J_3 = 8.6$ Hz, 1H), 5.20 (dt, $J_1 = 17.0$, $J_2 = 1.4$ Hz, 1H), 5.13 (dt, $J_1 = 10.2$, $J_2 = 1.2$ Hz, 1H), 3.79 – 3.66 (m, 1H), 3.14 (ddd, $J_1 = 10.6$, $J_2 = 9.4$, $J_3 = 3.5$ Hz, 1H), 3.04 (dt, $J_1 = 9.4$, $J_2 = 7.1$ Hz, 1H), 2.33 (dd, $J_1 = 12.9$, $J_2 = 10.6$ Hz, 1H), 2.11 (dd, $J_1 = 12.9$, $J_2 = 7.0$ Hz, 1H), 1.44 – 1.33 (m, 2H), 1.33 – 1.17 (m, 3H), 1.12 – 0.98 (m, 1H), 0.80 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 203.3$, 183.4, 160.4, 137.1, 134.4, 131.1, 129.4 (2C), 128.7 (2C), 128.7, 128.6 (2C), 128.3, 126.9 (2C), 117.1, 79.0, 60.0, 49.2, 44.8, 43.9, 30.3, 29.6, 22.9, 14.0 ppm. **IR** (KBr): $\nu = 2927$, 1728, 1597, 1496, 1365, 1306, 1120 cm⁻¹; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +21.4$ °, (1.55, CHCl₃); **HRMS** (ESI) m/z vypočítáno pro C₂₆H₂₈N₂O₂ [M+Na]⁺ 423.20430, nalezeno 423.20446.

(5*S*,6*R*,7*S*,8*R*)-6-(But-3-en-1-yl)-4-oxo-2,3-difenyl-8-vinyl-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-7-karbaldehyd (161k – majoritní diastereoizomer)



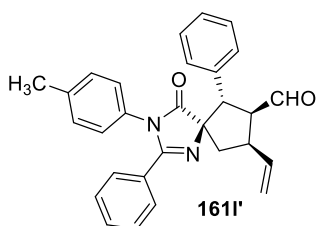
Bezbarvá olejovitá látka, výtěžek 72 % (29 mg), dr 20:1 (po izolaci), *ee* 99 %. **HPLC analýza:** (Chiralpak) IC kolona, 90/10 heptan/*i*-PrOH, 1.0 ml/min, $\lambda = 190$ nm, 25 °C, $t_{\text{minor}} = 12.4$ min; $t_{\text{major}} = 13.9$ min. **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 9.77$ (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.44 – 7.27 (m, 8H), 7.07 – 7.01 (m, 2H), 5.96 – 5.85 (m, 1H), 5.76 – 5.62 (m, 1H), 5.20 (dt, $J_1 = 17.0$, $J_2 = 1.3$ Hz, 1H), 5.13 (dt, $J_1 = 10.2$, $J_2 = 1.2$ Hz, 1H), 4.93 (dt, $J_1 = 4.0$, $J_2 = 1.6$ Hz, 1H), 4.91 – 4.89 (m, 1H), 3.79 – 3.67 (m, 1H), 3.16 (ddd, $J_1 = 10.5$, $J_2 = 9.3$, $J_3 = 3.4$ Hz, 1H), 3.07 (dt, $J_1 = 9.3$, $J_2 = 7.0$ Hz, 1H), 2.33 (dd, $J_1 = 12.9$, $J_2 = 10.6$ Hz, 1H), 2.12 (dd, $J_1 = 12.9$, $J_2 = 6.9$ Hz, 1H), 2.02 – 1.81 (m, 2H), 1.58 – 1.40 (m, 2H) ppm. **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 203.2$, 183.2, 160.6, 137.7, 137.0, 134.3, 131.2, 129.5 (2C), 129.3, 128.8 (2C), 128.6 (2C), 128.4, 126.9 (2C), 117.2, 115.4, 79.1, 59.8, 48.6, 44.9, 43.8, 32.1, 29.2 ppm. **IR** (KBr): $\nu = 2931$, 1739, 1597, 1495, 1361, 1300, 1126 cm^{-1} ; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +19.3^\circ$, (1.61, CHCl_3); **HRMS** (ESI) m/z vypočítáno pro $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 421.18865, nalezeno 421.18935.

(5*S*,6*S*,7*S*,8*R*)-4-Oxo-2,6-difenyl-3-(*p*-tolyl)-8-vinyl-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-7-karbaldehyd (161l – majoritní diastereoizomer)



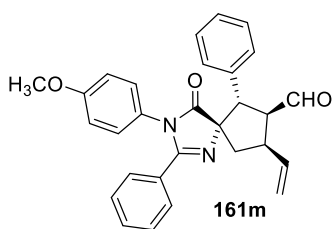
Bezbarvá olejovitá látka, výtěžek 68 % (30 mg), dr 20:1 (po izolaci), *ee* 99 %. **HPLC analýza:** (Chiralpak) IA kolona, 80/20 heptan/*i*-PrOH, 1.0 ml/min, $\lambda = 190$ nm, 25 °C, $t_{\text{major}} = 7.9$ min; $t_{\text{minor}} = 11.9$ min. **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 9.80$ (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.37 – 7.30 (m, 1H), 7.28 – 7.17 (m, 7H), 7.15 – 7.11 (m, 2H), 7.08 – 7.01 (m, 2H), 6.42 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.02 (ddd, $J_1 = 16.9$, $J_2 = 10.0$, $J_3 = 9.1$ Hz, 1H), 5.31 (dt, $J_1 = 16.9$, $J_2 = 1.3$ Hz, 1H), 5.20 (dd, $J_1 = 10.1$, $J_2 = 1.6$ Hz, 1H), 4.21 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.02 (td, $J_1 = 10.9$, $J_2 = 2.7$ Hz, 1H), 3.99 – 3.85 (m, 1H), 2.49 (dd, $J_1 = 13.4$, $J_2 = 8.4$ Hz, 1H), 2.41 (dd, $J_1 = 13.3$, $J_2 = 7.6$ Hz, 1H), 2.30 (s, 3H) ppm. **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 202.4$, 182.5, 160.4, 138.2, 137.7, 135.0, 131.5, 130.8, 129.9 (2C), 128.9 (2C), 128.6 (2C), 128.4, 128.3 (2C), 128.1 (2C), 127.8, 126.7 (2C), 117.3, 80.1, 57.6, 56.0, 44.1, 41.2, 21.2 ppm. **IR** (KBr): $\nu = 2924$, 1720, 1620, 1512, 1363, 1105 cm^{-1} ; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +34.0^\circ$, (1.64, CHCl_3); **HRMS** (ESI) m/z vypočítáno pro $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 457.18865, nalezeno 457.18846.

(5*R*,6*S*,7*S*,8*R*)-4-Oxo-2,6-difenyl-3-(*p*-tolyl)-8-vinyl-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-7-karbaldehyd (161l' – minoritní diastereoizomer)



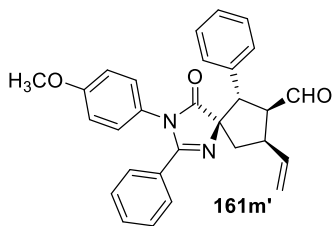
Bezbarvá olejovitá látka, výtěžek 14 % (6 mg), dr 20:1 (po izolaci), *ee* 98 %. **HPLC analýza:** (Chiralpak) IA kolona, 80/20 heptan/*i*-PrOH, 1.0 ml/min, $\lambda = 190$ nm, 25 °C, $t_{\text{minor}} = 7.4$ min; $t_{\text{major}} = 13.9$ min. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 9.74$ (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.36 (ddd, $J_1 = 8.7$, $J_2 = 5.8$, $J_3 = 2.5$ Hz, 1H), 7.29 – 7.20 (m, 9H), 7.00 – 6.94 (m, 2H), 6.20 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.99 (dt, $J_1 = 16.9$, $J_2 = 9.8$ Hz, 1H), 5.30 (dt, $J_1 = 16.9$, $J_2 = 1.2$ Hz, 1H), 5.18 (dd, $J_1 = 10.0$, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.17 (ddd, $J_1 = 12.0$, $J_2 = 9.8$, $J_3 = 2.4$ Hz, 1H), 3.97 – 3.82 (m, 1H), 2.56 (dd, $J_1 = 13.7$, $J_2 = 7.9$ Hz, 1H), 2.44 (dd, $J_1 = 13.6$, $J_2 = 7.6$ Hz, 1H), 2.26 (s, 3H) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 202.1$, 183.0, 161.3, 138.3, 137.9, 135.0, 131.9, 131.7, 131.0, 129.8 (2C), 128.5 (2C), 128.3 (2C), 128.2 (4C), 127.7, 126.7 (2C), 117.2, 80.3, 55.0, 53.1, 42.8, 39.7, 21.1 ppm. **IR** (KBr): $\nu = 2924$, 1720, 1620, 1512, 1363, 1105 cm⁻¹; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -20.0$ °, (0.2, CHCl₃); **HRMS** (ESI) *m/z* vypočítáno pro C₂₉H₂₆N₂O₂ [M+Na]⁺ 457.18865, nalezeno 457.18857.

(5*S*,6*S*,7*S*,8*R*)-3-(4-Methoxyfenyl)-4-oxo-2,6-difenyl-8-vinyl-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-7-karbaldehyd (161m – majoritní diastereoizomer)



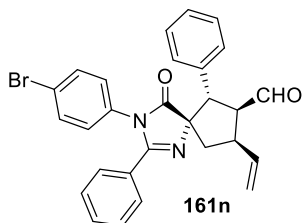
Bezbarvá olejovitá látka, výtěžek 70 % (30 mg), dr 20:1 (po izolaci), *ee* 99 %. **HPLC analýza:** (Chiralpak) IA kolona, 80/20 heptan/*i*-PrOH, 1.0 ml/min, $\lambda = 190$ nm, 25 °C, $t_{\text{minor}} = 8.5$ min; $t_{\text{major}} = 18.3$ min. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 9.77$ (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.34 – 7.29 (m, 1H), 7.28 – 7.17 (m, 7H), 7.13 – 7.09 (m, 2H), 6.73 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.00 (ddd, $J_1 = 16.9$, $J_2 = 10.0$, $J_3 = 9.2$ Hz, 1H), 5.29 (dt, $J_1 = 16.9$, $J_2 = 1.2$ Hz, 1H), 5.18 (dd, $J_1 = 10.2$, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H), 4.19 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.01 (td, $J_1 = 10.9$, $J_2 = 2.6$ Hz, 1H), 3.95 – 3.85 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.47 (dd, $J_1 = 13.3$, $J_2 = 8.5$ Hz, 1H), 2.39 (dd, $J_1 = 13.3$, $J_2 = 7.7$ Hz, 1H) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 202.3$, 182.6, 160.5, 159.3, 146.3, 137.7, 135.0, 130.9, 129.1, 128.9 (2C), 128.6 (2C), 128.3 (2C), 128.2 (2C), 128.1 (2C), 127.8, 117.3, 114.6 (2C), 80.0, 57.6, 56.0, 55.6, 44.04, 41.15 ppm. **IR** (KBr): $\nu = 2929$, 1720, 1510, 1298, 1250 cm⁻¹; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +31.5$ °, (1.75, CHCl₃); **HRMS** (ESI) *m/z* vypočítáno pro C₂₉H₂₆N₂O₃ [M+Na]⁺ 473.18356, nalezeno 473.18383.

(5*R*,6*S*,7*S*,8*R*)-3-(4-Methoxyfenyl)-4-oxo-2,6-difenyl-8-vinyl-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-7-karbaldehyd (161m' – minoritní diastereoizomer)



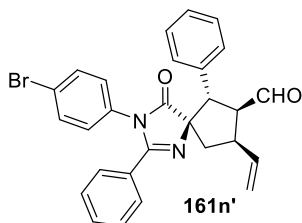
Bezbarvá olejovitá látka, výtěžek 16 % (7 mg), dr 20:1 (po izolaci), *ee* 92 %. **HPLC analýza:** (Chiralpak) IA kolona, 80/20 heptan/*i*-PrOH, 1.0 ml/min, $\lambda = 190$ nm, 25 °C, $t_{\text{major}} = 8.6$ min; $t_{\text{minor}} = 16.5$ min. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 9.75$ (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.39 – 7.33 (m, 1H), 7.29 – 7.21 (m, 9H), 6.70 – 6.65 (m, 2H), 6.23 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.98 (dt, $J_1 = 16.9$, $J_2 = 9.7$ Hz, 1H), 5.30 (dt, $J_1 = 17.0$, $J_2 = 1.2$ Hz, 1H), 5.18 (dd, $J_1 = 10.0$, $J_2 = 1.4$ Hz, 1H), 4.26 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.18 (ddd, $J_1 = 12.0$, $J_2 = 9.7$, 2.4 Hz, 1H), 3.96 – 3.87 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.56 (dd, $J_1 = 13.6$, $J_2 = 7.9$ Hz, 1H), 2.43 (dd, $J_1 = 13.7$, $J_2 = 7.7$ Hz, 1H) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 202.3$, 183.3, 161.6, 159.3, 138.1, 135.2, 131.0, 128.9, 128.6 (2C), 128.4 (2C), 128.4 (2C), 128.3 (2C), 128.3 (2C), 128.2, 127.8, 117.3, 114.5 (2C), 80.3, 55.5, 55.1, 53.2, 42.9, 39.9 ppm. **IR** (KBr): $\nu = 2929$, 1720, 1510, 1298, 1250 cm⁻¹; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -16.9$ °, (0.30, CHCl₃); **HRMS** (ESI) *m/z* vypočítáno pro C₂₉H₂₆N₂O₃ [M+Na]⁺ 473.18356, nalezeno 473.18386.

(5*S*,6*S*,7*S*,8*R*)-3-(4-Bromofenyl)-4-oxo-2,6-difenyl-8-vinyl-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-7-karbaldehyd (161n – majoritní diastereoizomer)



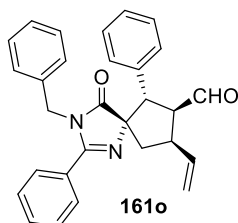
Bezbarvá olejovitá látka, výtěžek 64 % (32 mg), dr 20:1 (po izolaci), *ee* 99 %. **HPLC analýza:** (Chiralpak) IA kolona, 80/20 heptan/*i*-PrOH, 1.0 ml/min, $\lambda = 190$ nm, 25 °C, $t_{\text{major}} = 8.8$ min; $t_{\text{minor}} = 14.0$ min. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 9.77$ (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.37 – 7.32 (m, 3H), 7.25 – 7.19 (m, 7H), 7.11 – 7.07 (m, 2H), 6.37 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.99 (ddd, $J_1 = 16.9$, $J_2 = 10.0$, $J_3 = 9.1$ Hz, 1H), 5.29 (dt, $J_1 = 16.9$, $J_2 = 1.2$ Hz, 1H), 5.19 (dd, $J_1 = 10.1$, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H), 4.18 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 3.99 (td, $J_1 = 10.9$, $J_2 = 2.5$ Hz, 1H), 3.95 – 3.85 (m, 1H), 2.46 (dd, $J_1 = 13.3$, $J_2 = 8.4$ Hz, 1H), 2.38 (dd, $J_1 = 13.3$, $J_2 = 7.6$ Hz, 1H) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 202.2$, 182.0, 159.7, 137.6, 134.9, 133.2, 132.4 (2C), 131.1, 128.9 (2C), 128.8, 128.6 (2C), 128.5 (2C), 128.3 (2C), 128.1 (2C), 127.9, 122.0, 117.5, 80.3, 57.5, 56.1, 44.0, 41.1 ppm. **IR** (KBr): $\nu = 2927$, 1720, 1620, 1489, 1361, 1124 cm⁻¹; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +35.3$ °, (1.48, CHCl₃); **HRMS** (ESI) *m/z* vypočítáno pro C₂₈H₂₃BrN₂O₂ [M+Na]⁺ 521.08351, nalezeno 521.08394.

(5*R*,6*S*,7*S*,8*R*)-3-(4-Bromofenyl)-4-oxo-2,6-difenyl-8-vinyl-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-7-karbaldehyd (161n' – minoritní diastereoizomer)



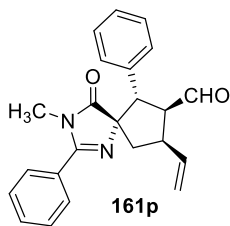
Bezbarvá olejovitá látka, výtěžek 14 % (7 mg), dr 20:1 (po izolaci), *ee* 80 %. **HPLC analýza:** (Chiralpak) IA kolona, 80/20 heptan/*i*-PrOH, 1.0 ml/min, $\lambda = 190$ nm, 25 °C, $t_{\text{minor}} = 8.8$ min; $t_{\text{major}} = 17.3$ min. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 9.74$ (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.44 – 7.35 (m, 1H), 7.32 – 7.19 (m, 11H), 6.21 – 6.15 (m, 2H), 5.98 (dt, $J_1 = 16.9$, $J_2 = 9.7$ Hz, 1H), 5.31 (dt, $J_1 = 16.9$, $J_2 = 1.2$ Hz, 1H), 5.19 (dd, $J_1 = 10.0$, $J_2 = 1.6$ Hz, 1H), 4.26 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.20 – 4.12 (m, 1H), 3.95 – 3.85 (m, 1H), 2.56 (dd, $J_1 = 13.7$, $J_2 = 7.8$ Hz, 1H), 2.43 (dd, $J_1 = 13.7$, $J_2 = 7.6$ Hz, 1H) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 202.0$, 182.6, 160.8, 137.9, 135.0, 132.8, 132.4 (2C), 131.3, 128.6 (2C), 128.6 (2C), 128.5 (2C), 128.4 (2C), 128.3 (2C), 128.2, 127.9, 122.2, 117.4, 80.6, 55.0, 53.2, 43.0, 39.8 ppm. **IR** (KBr): $\nu = 2927$, 1720, 1620, 1489, 1361, 1124 cm⁻¹; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -16.1$ °, (0.28, CHCl₃); **HRMS** (ESI) *m/z* vypočítáno pro C₂₈H₂₃BrN₂O₂ [M+Na]⁺ 521.08351, nalezeno 521.08408.

(5*S*,6*S*,7*S*,8*R*)-3-Benzyl-4-oxo-2,6-difenyl-8-vinyl-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-7-karbaldehyd (161o – majoritní diastereoizomer)



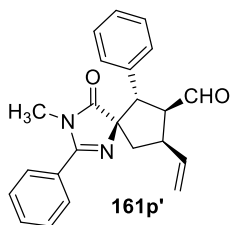
Bezbarvá olejovitá látka, výtěžek 52 % (22 mg), dr 20:1 (po izolaci), *ee* 99 %. **HPLC analýza:** (Chiralpak) IA kolona, 90/10 heptan/*i*-PrOH, 1.0 ml/min, $\lambda = 190$ nm, 25 °C, $t_{\text{major}} = 11.5$ min; $t_{\text{minor}} = 13.1$ min. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 9.75$ (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.42 – 7.35 (m, 1H), 7.31 – 7.19 (m, 8H), 7.14 – 7.07 (m, 1H), 7.07 – 7.00 (m, 3H), 6.43 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 5.96 (ddd, $J_1 = 16.9$, $J_2 = 10.1$, $J_3 = 8.7$ Hz, 1H), 5.29 – 5.23 (m, 1H), 5.17 (dd, $J_1 = 10.1$, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 4.22 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.96 – 3.81 (m, 2H), 2.40 (dd, $J_1 = 13.2$, $J_2 = 8.4$ Hz, 1H), 2.25 (dd, $J_1 = 13.1$, $J_2 = 7.1$ Hz, 1H) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 202.29$, 183.19, 162.08, 137.61, 135.70, 135.42, 130.83, 129.28 (2C), 128.68 (2C), 128.57 (2C), 128.20 (2C), 127.91 (2C), 127.77, 127.33, 126.70 (2C), 126.32, 117.32, 79.69, 58.63, 54.76, 44.82, 43.98, 42.47 ppm. **IR** (KBr): $\nu = 2924$, 1720, 1624, 1446, 1342, 1122 cm⁻¹; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -7.4$ °, (0.82, CHCl₃); **HRMS** (ESI) *m/z* vypočítáno pro C₂₉H₂₆N₂O₂ [M+Na]⁺ 457.18865, nalezeno 457.18810.

(5*S*,6*S*,7*S*,8*R*)-3-Methyl-4-oxo-2,6-difenyl-8-vinyl-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-7-karbaldehyd (161p – majoritní diastereoizomer)



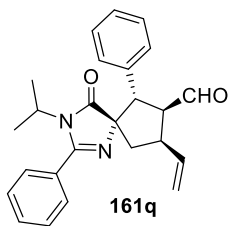
Bezbarvá olejovitá látka, výtěžek 60 % (22 mg), dr 20:1 (po izolaci), *ee* 94 %. **HPLC analýza:** (Chiralpak) IA kolona, 80/20 heptan/*i*-PrOH, 1.0 ml/min, $\lambda = 190$ nm, 25 °C, $t_{\text{major}} = 5.8$ min; $t_{\text{minor}} = 6.5$ min. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 9.74$ (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.52 – 7.41 (m, 1H), 7.44 – 7.37 (m, 2H), 7.25 – 7.15 (m, 7H), 5.95 (ddd, $J_1 = 16.9$, $J_2 = 10.0$, $J_3 = 9.1$ Hz, 1H), 5.26 (dt, $J_1 = 16.9$, $J_2 = 1.2$ Hz, 1H), 5.16 (dd, $J_1 = 10.0$, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H), 4.15 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 4.04 – 3.78 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.35 (dd, $J_1 = 13.4$, $J_2 = 8.5$ Hz, 1H), 2.25 (dd, $J_1 = 13.7$, $J_2 = 7.5$ Hz, 1H) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 202.08$, 183.37, 162.10, 151.09, 137.45, 134.99, 131.26, 128.82 (2C), 128.56 (4C), 128.01, 127.93 (2C), 127.61, 117.25, 81.17, 57.71, 54.98, 43.84, 41.41, 28.39 ppm. **IR** (KBr): $\nu = 2841$, 2197, 1726, 1616, 1336 cm⁻¹; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +14.5^\circ$, (0.9, CHCl₃); **HRMS** (ESI) m/z vypočítáno pro C₂₃H₂₂N₂O₂ [M+H]⁺ 359.17540, nalezeno 359.17531.

(5*R*,6*S*,7*S*,8*R*)-3-Methyl-4-oxo-2,6-difenyl-8-vinyl-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-7-karbaldehyd (161p' – minoritní diastereoizomer)



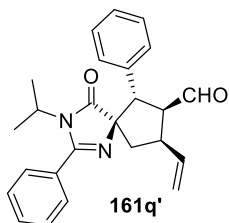
Bezbarvá olejovitá látka, výtěžek 18 % (6 mg), dr 20:1 (po izolaci), *ee* 98 %. **HPLC analýza:** (Chiralpak) IA kolona, 80/20 heptan/*i*-PrOH, 1.0 ml/min, $\lambda = 190$ nm, 25 °C, $t_{\text{minor}} = 6.6$ min; $t_{\text{major}} = 7.3$ min. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 9.71$ (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.58 – 7.43 (m, 5H), 7.25 – 7.16 (m, 5H), 5.97 (dt, $J_1 = 16.9$, $J_2 = 9.6$ Hz, 1H), 5.28 (dt, $J_1 = 16.9$, $J_2 = 1.2$ Hz, 1H), 5.16 (dd, $J_1 = 10.1$, $J_2 = 1.8$ Hz, 1H), 4.32 – 4.17 (m, 1H), 4.14 (ddd, $J_1 = 12.0$, $J_2 = 9.8$, $J_3 = 2.5$ Hz, 1H), 3.87 (p, $J = 9.3$, 8.9 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.47 – 2.33 (m, 2H) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 203.2$, 183.3, 163.5, 137.8, 134.9, 131.6, 129.1 (2C), 128.6, 128.3 (2C), 128.3 (2C), 128.1 (2C), 127.9, 117.4, 78.2, 55.2, 52.8, 42.8, 39.7, 28.2 ppm. **IR** (KBr): $\nu = 2841$, 2197, 1726, 1616, 1336 cm⁻¹; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -13.3^\circ$, (0.23, CHCl₃); **HRMS** (ESI) m/z vypočítáno pro C₂₃H₂₂N₂O₂ [M+Na]⁺ 381.15790, nalezeno 381.30050.

(5*S*,6*S*,7*S*,8*R*)-3-Isopropyl-4-oxo-2,6-difenyl-8-vinyl-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-7-karbaldehyd (161q – majoritní diastereoizomer)



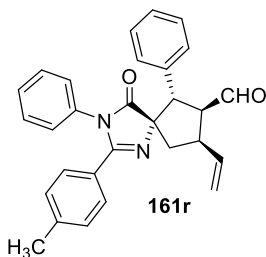
Bezbarvá olejovitá látka, výtěžek 64 % (25 mg), dr 20:1 (po izolaci), *ee* 89 %. **HPLC analýza:** (Chiralpak) IC kolona, 80/20 heptan/*i*-PrOH, 1.0 ml/min, $\lambda = 243$ nm, 25 °C, $t_{\text{minor}} = 8.7$ min; $t_{\text{major}} = 15.5$ min. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 9.73$ (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.49 – 7.34 (m, 3H), 7.28 – 7.19 (m, 5H), 7.09 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 5.95 (ddd, $J_1 = 16.9$, $J_2 = 10.1$, $J_3 = 9.0$ Hz, 1H), 5.24 (dt, $J_1 = 16.9$, $J_2 = 1.2$ Hz, 1H), 5.14 (dd, $J_1 = 10.1$, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H), 4.11 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.96 – 3.74 (m, 1H), 3.59 (p, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.31 (dd, $J_1 = 13.3$, $J_2 = 8.4$ Hz, 1H), 2.22 (dd, $J_1 = 13.4$, $J_2 = 7.7$ Hz, 1H), 1.29 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 202.4$, 183.9, 163.0, 137.7, 135.2, 130.8, 129.2 (2C), 128.9 (2C), 128.2, 128.0 (2C), 127.9 (2C), 127.7, 117.2, 79.2, 58.0, 55.3, 47.2, 43.9, 41.3, 20.0, 19.4 ppm. **IR** (KBr): $\nu = 2927$, 1720, 1622, 1454, 1350 cm⁻¹; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -16.6$ °, (1.23, CHCl₃); **HRMS** (ESI) *m/z* vypočítáno pro C₂₅H₂₆N₂O₂ [M+Na]⁺ 409.18865, nalezeno 409.18896.

(5*R*,6*S*,7*S*,8*R*)-3-Isopropyl-4-oxo-2,6-difenyl-8-vinyl-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-7-karbaldehyd (161q' – minoritní diastereoizomer)



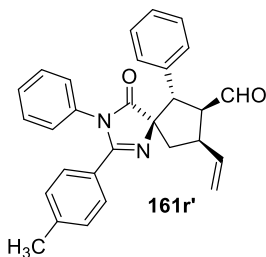
Bezbarvá olejovitá látka, výtěžek 14 % (6 mg), dr 20:1 (po izolaci), *ee* 95 %. **HPLC analýza:** (Chiralpak) IC kolona, 80/20 heptan/*i*-PrOH, 1.0 ml/min, $\lambda = 190$ nm, 25 °C, $t_{\text{major}} = 10.3$ min; $t_{\text{minor}} = 12.0$ min. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 9.70$ (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.55 – 7.43 (m, 3H), 7.36 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.32 – 7.20 (m, 5H), 6.03 – 5.90 (m, 1H), 5.26 (dt, $J_1 = 16.9$, $J_2 = 1.3$ Hz, 1H), 5.15 (dd, $J_1 = 10.3$, $J_2 = 1.4$ Hz, 1H), 4.27 – 4.11 (m, 2H), 3.82 (p, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.58 – 3.48 (m, 1H), 2.43 (dd, $J_1 = 13.6$, $J_2 = 7.9$ Hz, 1H), 2.39 – 2.28 (m, 1H), 1.20 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.65 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 202.3$, 186.5, 164.5, 137.9, 134.9, 130.6, 129.0 (2C), 128.5 (2C), 128.41, 128.3 (2C), 128.1 (2C), 127.8, 117.3, 79.8, 55.3, 52.5, 42.9, 39.9, 29.9, 19.8, 18.9 ppm. **IR** (KBr): $\nu = 2927$, 1720, 1622, 1454, 1350 cm⁻¹; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -10.6$ °, (0.33, CHCl₃); **HRMS** (ESI) *m/z* vypočítáno pro C₂₅H₂₆N₂O₂ [M+Na]⁺ 409.18865, nalezeno 409.18883.

(5*S*,6*S*,7*S*,8*R*)-4-Oxo-3,6-difenyl-2-(*p*-tolyl)-8-vinyl-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-7-karbaldehyd (161r – majoritní diastereoizomer)



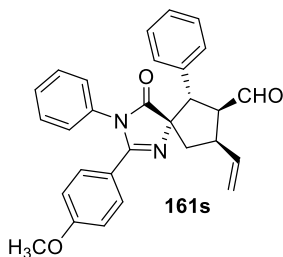
Bezbarvá olejovitá látka, výtěžek 60 % (26 mg), dr 20:1 (po izolaci), *ee* 93 %. **HPLC analýza:** (Chiralpak) IA kolona, 80/20 heptan/*i*-PrOH, 1.0 ml/min, $\lambda = 243$ nm, 25 °C, $t_{\text{major}} = 7.3$ min; $t_{\text{minor}} = 9.3$ min. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 9.78$ (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.27 – 7.17 (m, 8H), 6.99 (s, 4H), 6.54 – 6.48 (m, 2H), 6.00 (ddd, $J_1 = 16.9$, $J_2 = 10.1$, $J_3 = 9.1$ Hz, 1H), 5.29 (dt, $J_1 = 16.9$, $J_2 = 1.2$ Hz, 1H), 5.18 (dd, $J_1 = 10.1$, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H), 4.18 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.00 (td, $J_1 = 10.9$, $J_2 = 2.7$ Hz, 1H), 3.96 – 3.85 (m, 1H), 2.47 (dd, $J_1 = 13.3$, $J_2 = 8.4$ Hz, 1H), 2.39 (dd, $J_1 = 13.3$, $J_2 = 7.6$ Hz, 1H), 2.27 (s, 3H) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 202.4$, 182.4, 160.2, 141.3, 137.7, 135.0, 134.3, 129.2 (2C), 129.0 (2C), 128.9 (2C), 128.5 (2C), 128.3, 128.2, 128.0 (2C), 127.8, 127.0 (2C), 117.3, 80.1, 57.7, 56.0, 44.1, 41.2, 21.5 ppm. **IR** (KBr): $\nu = 2927$, 1716, 1614, 1489, 1331, 1124 cm⁻¹ [α]²⁵_D = +71.6 °, (1.18, CHCl₃); **HRMS** (ESI) *m/z* vypočítáno pro C₂₉H₂₆N₂O₂ [M+Na]⁺ 457.18865, nalezeno 457.18857.

(5*R*,6*S*,7*S*,8*R*)-4-Oxo-3,6-difenyl-2-(*p*-tolyl)-8-vinyl-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-7-karbaldehyd (161r' – minoritní diastereoizomer)



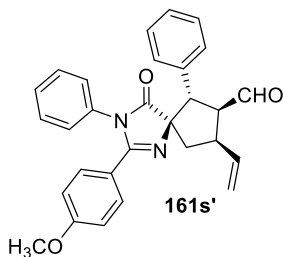
Bezbarvá olejovitá látka, výtěžek 10 % (4 mg), dr 20:1 (po izolaci), *ee* 76 %. **HPLC analýza:** (Chiralpak) IA kolona, 80/20 heptan/*i*-PrOH, 1.0 ml/min, $\lambda = 190$ nm, 25 °C, $t_{\text{minor}} = 7.3$ min; $t_{\text{major}} = 10.9$ min. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 9.74$ (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.26 – 7.15 (m, 8H), 7.13 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.36 – 6.31 (m, 2H), 5.99 (dt, $J_1 = 16.9$, $J_2 = 9.7$ Hz, 1H), 5.30 (dt, $J_1 = 16.9$, $J_2 = 1.2$ Hz, 1H), 5.18 (dd, $J_1 = 10.0$, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.22 – 4.12 (m, 1H), 3.96 – 3.85 (m, 1H), 2.56 (dd, $J_1 = 13.7$, $J_2 = 7.9$ Hz, 1H), 2.44 (dd, $J_1 = 13.6$, $J_2 = 7.7$ Hz, 1H), 2.30 (s, 3H) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 202.2$, 183.2, 161.1, 141.4, 138.1, 135.1, 133.9, 129.2 (2C), 129.1 (2C), 128.9, 128.6 (2C), 128.3 (4C), 128.1, 127.8, 127.1 (2C), 127.0, 117.3, 80.3, 55.1, 53.2, 42.9, 39.9, 21.6 ppm. **IR** (KBr): $\nu = 2927$, 1716, 1614, 1489, 1331, 1124 cm⁻¹; [α]²⁵_D = -28.8 °, (0.26, CHCl₃); **HRMS** (ESI) *m/z* vypočítáno pro C₂₉H₂₆N₂O₂ [M+Na]⁺ 457.18865, nalezeno 457.18904.

(5*S*,6*S*,7*S*,8*R*)-2-(4-Methoxyfenyl)-4-oxo-3,6-difenyl-8-vinyl-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-7-karbaldehyd (161s – majoritní diastereoizomer)



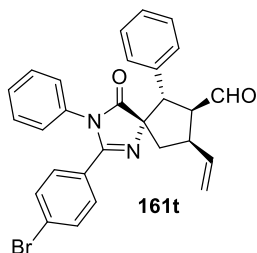
Bezbarvá olejovitá látka, výtěžek 65 % (29 mg), dr 20:1 (po izolaci), *ee* 98 %. **HPLC analýza:** (Chiralpak) IA kolona, 80/20 heptan/*i*-PrOH, 1.0 ml/min, $\lambda = 190$ nm, 25 °C, $t_{\text{minor}} = 9.1$ min; $t_{\text{major}} = 12.7$ min. **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 9.77$ (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.25 – 7.17 (m, 8H), 7.09 – 7.02 (m, 2H), 6.71 – 6.65 (m, 2H), 6.53 – 6.48 (m, 2H), 6.00 (ddd, $J_1 = 16.9$, $J_2 = 10.1$, $J_3 = 9.0$ Hz, 1H), 5.29 (dt, $J_1 = 16.9$, $J_2 = 1.3$ Hz, 1H), 5.18 (dd, $J_1 = 10.1$, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H), 4.17 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.99 (td, $J_1 = 10.8$, $J_2 = 2.6$ Hz, 1H), 3.95 – 3.85 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.46 (dd, $J_1 = 13.3$, $J_2 = 8.3$ Hz, 1H), 2.38 (dd, $J_1 = 13.3$, $J_2 = 7.6$ Hz, 1H) ppm. **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 202.4$, 182.4, 161.6, 159.7, 137.7, 135.1, 134.4, 130.3 (2C), 129.2 (2C), 128.9 (2C), 128.2, 128.0 (2C), 127.8, 127.0 (2C), 121.2, 117.3, 113.7 (2C), 80.0, 57.7, 56.0, 55.4, 44.1, 41.2 ppm. **IR** (KBr): $\nu = 2933$, 1722, 1597, 1512, 1254, 1174 cm^{-1} ; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +61.4^\circ$ (1.76, CHCl_3); **HRMS** (ESI) m/z vypočítáno pro $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 451.20162, nalezeno 451.20089.

(5*R*,6*S*,7*S*,8*R*)-2-(4-Methoxyfenyl)-4-oxo-3,6-difenyl-8-vinyl-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-7-karbaldehyd (161s' – minoritní diastereoizomer)



Bezbarvá olejovitá látka, výtěžek 11 % (5 mg), dr 20:1 (po izolaci), *ee* 81 %. **HPLC analýza:** (Chiralpak) IA kolona, 80/20 heptan/*i*-PrOH, 1.0 ml/min, $\lambda = 190$ nm, 25 °C, $t_{\text{major}} = 9.1$ min; $t_{\text{minor}} = 11.3$ min. **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 9.74$ (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.25 – 7.17 (m, 12H), 6.73 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.34 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 5.99 (dt, $J_1 = 18.1$, $J_2 = 9.7$ Hz, 1H), 5.30 (dt, $J_1 = 16.9$, $J_2 = 1.2$ Hz, 1H), 5.18 (dd, $J_1 = 10.2$, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H), 4.36 – 4.20 (m, 1H), 4.16 (td, $J_1 = 11.9$, $J_2 = 10.9$, $J_3 = 2.4$ Hz, 1H), 3.90 (p, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.56 (dd, $J_1 = 13.6$, $J_2 = 7.9$ Hz, 1H), 2.51 – 2.37 (m, 2H) ppm. **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 203.2$, 182.7, 161.9, 138.1, 134.8, 134.1, 130.5, 129.3 (2C), 128.9, 128.4 (2C), 128.3 (4C), 127.8, 127.2 (2C), 121.0, 117.3, 113.9 (2C), 79.9, 55.5, 55.0, 53.2, 42.9, 39.9 ppm. **IR** (KBr): $\nu = 2933$, 1722, 1597, 1512, 1254, 1174 cm^{-1} ; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -13.0^\circ$ (0.10, CHCl_3); **HRMS** (ESI) m/z vypočítáno pro $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 451.20162, nalezeno 451.20156.

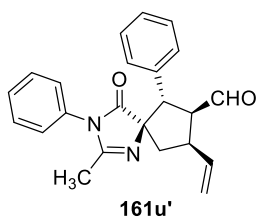
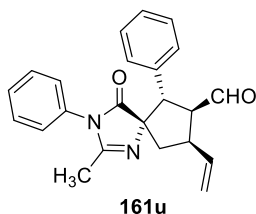
(5*S*,6*S*,7*S*,8*R*)-2-(4-Bromfenyl)-4-oxo-3,6-difenyl-8-vinyl-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-7-karbaldehyd (161t – majoritní diastereoizomer)



Bezbarvá olejovitá látka, výtěžek 41 % (21 mg), dr 20:1 (po izolaci), *ee* 91 %. **HPLC analýza:** (Chiralpak) IA kolona, 80/20 heptan/*i*-PrOH, 1.0 ml/min, $\lambda = 190$ nm, 25 °C, $t_{\text{minor}} = 9.0$ min; $t_{\text{major}} = 11.5$ min. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 9.77$ (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.35 – 7.30 (m, 2H), 7.26 – 7.20 (m, 8H), 6.99 – 6.93 (m, 2H), 6.53 – 6.48 (m, 2H), 6.00 (ddd, $J_1 = 16.9$, $J_2 = 10.1$, $J_3 = 9.1$ Hz, 1H), 5.30 (dt, $J_1 = 16.9$, $J_2 = 1.2$ Hz, 1H), 5.19 (dd, $J_1 = 10.1$, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H), 4.19 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.98 (td, $J_1 = 10.8$, $J_2 = 2.6$ Hz, 1H), 3.94 – 3.84 (m, 1H), 2.46 (dd, $J_1 = 13.3$, $J_2 = 8.4$ Hz, 1H), 2.38 (dd, $J_1 = 13.3$, $J_2 = 7.6$ Hz, 1H) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 202.2$, 182.2, 159.2, 137.6, 135.0, 133.9, 131.6 (2C), 130.1 (2C), 129.4 (2C), 129.4, 128.8 (2C), 128.4, 128.1 (2C), 127.9, 126.9 (2C), 125.7, 117.5, 80.2, 57.6, 56.0, 44.1, 41.1 ppm. **IR** (KBr): $\nu = 2927$, 1720, 1616, 1489, 1361, 1124 cm⁻¹; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +63.1$ °, (1.21, CHCl₃); **HRMS** (ESI) m/z vypočítáno pro C₂₈H₂₃BrN₂O₂ [M+Na]⁺ 521.08351, nalezeno 521.08356.

(5*S*,6*S*,7*S*,8*R*)-2-Methyl-4-oxo-3,6-difenyl-8-vinyl-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-7-karbaldehyd (161u) a

(5*R*,6*S*,7*S*,8*R*)-2-methyl-4-oxo-3,6-difenyl-8-vinyl-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-7-karbaldehyd (161u') (směs diastereoizomerů)

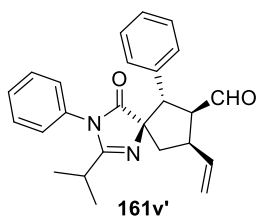
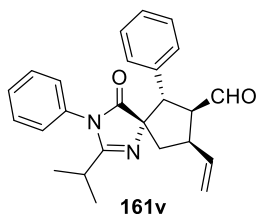


Bezbarvá olejovitá látka, výtěžek 76 % (27 mg), dr 2:1 (2:1 po izolaci), *ee* 97/97 %. **HPLC analýza:** (Chiralpak) IA kolona, 90/10 heptan/*i*-PrOH, 1.0 ml/min, $\lambda = 190$ nm, 25 °C, **majoritní diastereoizomer (161u):** $t_{\text{major}} = 10.0$ min; $t_{\text{minor}} = 15.4$ min; **minoritní diastereoizomer (161u'):** $t_{\text{minor}} = 11.3$ min; $t_{\text{major}} = 21.1$ min. **Majoritní diastereoizomer (161u):** $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 9.73$ (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.41 – 7.19 (m, 8H), 6.69 – 6.64 (m, 2H), 6.00 – 5.88 (m, 1H), 5.32 – 5.22 (m, 1H), 5.16 (dd, $J_1 = 10.2$, $J_2 = 1.4$ Hz, 1H), 4.08 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 3.92 – 3.77 (m, 2H), 2.35 (dd, $J_1 = 13.2$, $J_2 = 8.4$ Hz,

1H), 2.25 (dd, $J_1 = 13.1$, $J_2 = 7.3$ Hz, 1H), 1.76 (s, 3H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 202.3$, 182.5, 159.6, 137.7, 135.0, 133.2, 129.7 (2C), 129.0, 128.9 (2C), 128.0 (2C), 127.8, 127.3 (2C), 117.3, 79.8, 57.6, 55.5, 43.8, 41.0, 15.9 ppm. **Minoritní diastereoizomer (161u'):** $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 9.71$ (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.41 – 7.19 (m, 8H), 6.43 – 6.39 (m, 2H), 6.00 – 5.88 (m, 1H), 5.32 – 5.22 (m, 1H), 5.16 (dd, $J_1 = 10.2$, $J_2 = 1.4$ Hz, 1H), 4.14 – 4.06 (m, 1H), 3.92 – 3.77 (m, 2H), 2.46 (dd, $J_1 = 13.7$, $J_2 = 7.9$ Hz, 1H), 2.28 (dd, $J_1 = 13.0$, $J_2 = 7.4$ Hz, 1H), 1.88 (s, 3H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 202.2$, 181.6, 160.6, 138.0, 135.2, 132.9, 129.6 (2C), 129.0, 128.3 (2C), 128.3 (2C), 127.3 (3C), 117.2, 79.5, 55.2, 52.5, 42.8, 39.7, 16.1 ppm. **Směs diastereoizomerů: IR** (KBr): $\nu = 2925$, 1720, 1639, 1495, 1363, 1257, 1113 cm^{-1} ; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +38.5^\circ$, (1.35, CHCl_3); **HRMS** (ESI) m/z vypočítáno pro $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 381.15735, nalezeno 381.15718.

(5*S*,6*S*,7*S*,8*R*)-2-Isopropyl-4-oxo-3,6-difenyl-8-vinyl-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-7-karbaldehide (161v) a

(5*R*,6*S*,7*S*,8*R*)-2-isopropyl-4-oxo-3,6-difenyl-8-vinyl-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-7-karbaldehide (161v') (směs diastereoizomerů)



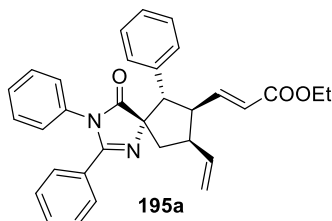
Bezbarvá olejovitá látka, výtěžek 80 % (31 mg), dr 2:1 (1,1:1 po izolaci), *ee* 98/95 %. **HPLC analýza:** (Chiralpak) IA kolona, 90/10 heptan/*i*-PrOH, 1.0 ml/min, $\lambda = 190$ nm, 25 °C, **majoritní diastereoizomer (161v):** $t_{\text{major}} = 7.9$ min; $t_{\text{minor}} = 10.9$ min; **minoritní diastereoizomer (161v'):** $t_{\text{minor}} = 6.7$ min; $t_{\text{major}} = 9.7$ min. **Majoritní diastereoizomer (161v):** $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 9.73$ (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.41 – 7.19 (m, 8H), 6.73 (dd, $J_1 = 7.6$, $J_2 = 2.0$ Hz, 2H), 6.03 – 5.87 (m, 1H), 5.29 (dt, $J_1 = 6.8$, $J_2 = 1.2$ Hz, 1H), 5.15 (dd, $J_1 = 10.1$, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H), 4.13 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 3.95 – 3.76 (m, 2H),

2.46 – 2.17 (m, 3H), 1.01 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.69 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 202.6, 183.2, 166.4, 137.9, 135.2, 133.7, 129.7$ (2C), 129.1 (2C), 128.9, 127.9 (2C), 127.7 (2C), 127.7, 117.1, 79.4, 57.8, 55.2, 43.9, 40.0, 27.3, 19.8, 19.2 ppm. **Minoritní diastereoizomer (161v'):** $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 9.72$ (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.41 – 7.17 (m, 8H), 6.49 – 6.43 (m, 2H), 6.06 – 5.81 (m, 1H), 5.24 (dt, $J_1 = 6.7$, $J_2 = 1.3$ Hz, 1H), 5.14 (dd, $J_1 = 10.2$, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H), 4.09 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.94 – 3.76 (m, 2H), 2.46 – 2.14 (m, 3H), 1.12 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 202.3, 182.9, 168.0, 138.1, 135.3, 133.2, 129.6$ (2C), 129.0, 128.6 (2C), 128.2 (2C), 127.8 (3C), 117.1, 79.0, 55.2, 52.6, 42.6, 41.3, 27.4, 20.0, 19.7 ppm. **Směs diastereoizomerů: IR** (KBr): $\nu = 2974, 1722, 1631, 1496, 1350, 1219$ cm^{-1} ; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -17.8^\circ$, (1.49, CHCl_3); **HRMS** (ESI) m/z vypočítáno pro $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 409.18865, nalezeno 409.18883.

5.3.3 Následné transformace spiroimidazonů a jejich charakterizace

Příprava látky 171a Wittigovou reakcí¹¹⁷

Ethyl-(*E*)-3-((*5S,6S,7S,8R*)-4-oxo-2,3,6-trifenyl-8-vinyl-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-7-yl)akrylát (195a)



K roztoku spiroimidazonu **161a** (0,0595 mmol; 25 mg; 1 ekv.) v CH₂Cl₂ (3 ml) byl přidán příslušný ylid **196** (0,2976 mmol; 103 mg; 5 ekv.). Reakční směs byla míchána za laboratorní teploty, dokud nebylo dosaženo plné konverze výchozí látky **161a** (monitorováno pomocí TLC). Produkt **195a** byl izolován

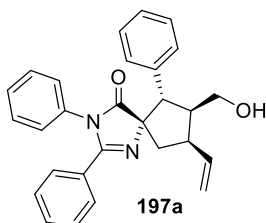
sloupcovou chromatografií na silikagelu (Hex/EtOAc, 3:1).

Bezbarvá olejovitá látka, výtěžek 82 % (24 mg), dr 20:1, *ee* 98 %. **HPLC analýza:** (Chiralpak) IA kolona, 80/20 heptan/*i*-PrOH, 1.0 ml/min, $\lambda = 190$ nm, 25 °C, $t_{\text{major}} = 5.0$ min; $t_{\text{minor}} = 7.7$ min. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.33 - 7.27$ (m, 1H), 7.26 – 7.15 (m, 10H), 7.09 – 7.04 (m, 2H), 6.92 (dd, $J_1 = 15.6$, $J_2 = 8.7$ Hz, 1H), 6.55 – 6.50 (m, 2H), 6.02 (ddd, $J_1 = 17.0$, $J_2 = 10.1$, $J_3 = 9.1$ Hz, 1H), 5.73 (dd, $J_1 = 15.7$, $J_2 = 1.1$ Hz, 1H), 5.19 (dt, $J_1 = 16.9$, $J_2 = 1.1$ Hz, 1H), 5.15 (dd, $J_1 = 10.1$, $J_2 = 1.6$ Hz, 1H), 4.10 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.96 (dt, $J_1 = 12.0$, $J_2 = 9.1$ Hz, 1H), 3.72 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.55 (p, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.52 – 2.41 (m, 2H), 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 182.3$, 166.2, 160.5, 147.9, 138.7, 134.9, 133.9, 131.3, 129.3 (2C), 129.1 (3C), 128.8, 128.4 (2C), 128.3, 128.1 (2C), 127.8, 126.9 (3C), 123.1, 116.5, 80.2, 60.4 (2C), 48.3, 45.8, 40.3, 14.3 ppm. **IR** (KBr): $\nu = 2979$, 1716, 1597, 1496, 1363, 1124 cm⁻¹; $[\alpha]_D^{25} = +79.2$ °, (1.20, CHCl₃); **HRMS** (ESI) m/z vypočítáno pro C₃₂H₃₀N₂O₃ [M+H]⁺ 491.2329, nalezeno 491.2325.

Příprava alkoholů 197a a 197a'

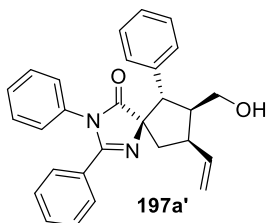
K roztoku spiroimidazonu **161a** (0,2381 mmol; 100 mg; 1 ekv.) v methanolu (5 ml) byl při teplotě 0 °C po částech přidán NaBH₄ (0,4761 mmol; 18 mg; 2 ekv.). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě, dokud nebylo dosaženo plné konverze výchozí látky **161a** (monitorováno pomocí TLC). Následně byla reakční směs zakonzertována na RVO. Poté byl surový produkt **197a** přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu (Hex/EtOAc, 1:1). Obdobným způsobem byla připravena látka **197a'**.

(5*S*,6*S*,7*S*,8*R*)-7-(Hydroxymethyl)-2,3,6-triphenyl-8-vinyl-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-on (197a)



Pevná bílá látka, výtěžek 34 % (34 mg), dr 20:1, *ee* 97 %. **HPLC analýza:** (Chiralpak) IA kolona, 80/20 heptan/*i*-PrOH, 1.0 ml/min, λ = 190 nm, 25 °C, t_{major} = 7.3 min; t_{minor} = 21.0 min. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.34 – 7.09 (m, 13H), 6.57 – 6.47 (m, 2H), 6.25 (dt, J_1 = 17.0, J_2 = 9.8 Hz, 1H), 5.34 – 5.27 (m, 1H), 5.21 (dd, J_1 = 10.1, J_2 = 1.9 Hz, 1H), 3.76 – 3.63 (m, 2H), 3.61 – 3.53 (m, 2H), 3.40 – 3.27 (m, 1H), 2.41 (d, J = 7.8 Hz, 2H) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ = 182.9, 159.9, 141.6, 139.7, 135.8, 134.2, 130.9, 129.2 (2C), 129.2 (2C), 128.7 (2C), 128.3 (2C), 128.1, 128.0 (2C), 127.7, 126.9 (2C), 116.5, 80.3, 62.4, 58.7, 48.0, 43.5, 40.7 ppm. **IR** (KBr): ν = 2924, 1730, 1495, 1367, 1126 cm⁻¹; **$[\alpha]^{25}_{\text{D}}$** = +57.1 °, (0.42, CHCl₃); **HRMS** (ESI) *m/z* vypočítáno pro C₂₈H₂₆N₂O₂ [M+H]⁺ 423.2067, nalezeno 423.2065. t_{f} = 80 °C (Et₂O)

(5*R*,6*S*,7*S*,8*R*)-7-(Hydroxymethyl)-2,3,6-triphenyl-8-vinyl-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-on (197a')

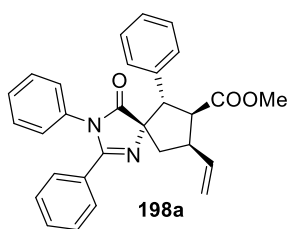


Pevná bílá látka látka, výtěžek 36 % (32 mg), dr 20:1, *ee* 98 %. **HPLC analýza:** (Chiralpak) IA kolona, 80/20 heptan/*i*-PrOH, 1.0 ml/min, λ = 243 nm, 25 °C, t_{minor} = 8.2 min; t_{major} = 18.6 min. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.41 – 7.15 (m, 13H), 6.38 – 6.33 (m, 2H), 6.29 (ddd, J_1 = 17.0, J_2 = 10.1, J_3 = 9.3 Hz, 1H), 5.34 (ddd, J_1 = 17.4, J_2 = 2.0, J_3 = 1.1 Hz, 1H), 5.24 (dd, J_1 = 10.2, J_2 = 1.6 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.63 – 3.50 (m, 1H), 3.51 – 3.38 (m, 1H), 2.58 (dd, J_1 = 13.8, J_2 = 7.9 Hz, 1H), 2.42 (dd, J_1 = 13.8, J_2 = 6.5 Hz, 1H) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ = 182.7, 160.9, 139.9, 138.7, 135.8, 133.7, 131.1, 129.1 (2C), 128.7 (2C), 128.6 (2C), 128.4 (2C), 128.3 (2C), 128.2, 127.7, 127.1 (2C), 116.5, 80.7, 62.3, 55.7, 45.4, 43.0, 39.4 ppm. **IR** (KBr): ν = 2924, 1730, 1495, 1367, 1126 cm⁻¹; **$[\alpha]^{25}_{\text{D}}$** = -5.6 °, (1.61, CHCl₃); **HRMS** (ESI) *m/z* vypočítáno pro C₂₈H₂₆N₂O₂ [M+H]⁺ 423.2067, nalezeno 423.2064. t_{f} = 75 °C (Et₂O)

Příprava esterů **198a**, **198e**, **198e'** ^{179,204}

Vodný roztok (2 ml) obsahující NaClO₂ (0,2976 mmol; 27 mg; 5 ekv.) a KH₂PO₄ (0,2976 mmol; 41 mg; 5 ekv.) byl přidán po kapkách k roztoku spiroimidazolonu **161a** (0,0595 mmol; 25 mg; 1 ekv.) v acetonu (2 ml) a DMSO (1 ml). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě, dokud nebylo dosaženo plné konverze výchozí látky **161a** (monitorováno pomocí TLC). Reakční směs byla zakoncentrována na RVO, následně byla přidána voda (6 ml) a směs byla extrahována Et₂O (3x 12 ml). Organická fáze byla promyta solankou (12 ml) a poté sušena nad MgSO₄. Surový produkt (17 mg) byl použit přímo do další reakce. K míchajícímu se roztoku surového produktu karboxylové kyseliny (17 mg) rozpuštěné v 1 ml směsi toluene/MeOH (3:2) byl přidáván po kapkách TMSCHN₂ (2M roztok v hexanu) dokud nebylo dosaženo permanentně žlutého zabarvení reakční směsi (0.07–0.09mmol TMSCHN₂). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě dalších 30 minut. Následně byla reakční směs zakoncentrována na RVO. Poté byl surový produkt **198a** přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu (Hex/EtOAc, 2:1). Obdobným způsobem byly připraveny látky **198e** a **198e'**.

Methyl-2-((5*S*,6*S*,7*S*,8*R*)-4-oxo-2,3,6-trifenyl-8-vinyl-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-7-yl)acetát (**198a**)



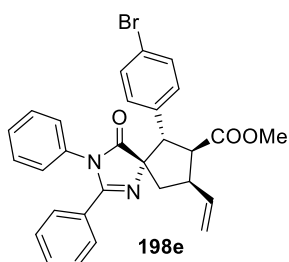
Bezbarvá pěnovitá látka, výtěžek 57 % (16 mg), dr 20:1, *ee* 89 %.

HPLC analýza: (Chiralpak) IA kolona, 80/20 heptan/*i*-PrOH, 1.0 ml/min, $\lambda = 190$ nm, 25 °C, $t_{\text{minor}} = 8.7$ min; $t_{\text{major}} = 13.5$ min.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.35 - 7.08$ (m, 13H), 6.52 – 6.47 (m, 2H), 5.99 (dt, $J_1 = 16.9$, $J_2 = 9.7$ Hz, 1H), 5.19 (ddd, $J_1 = 16.8$,

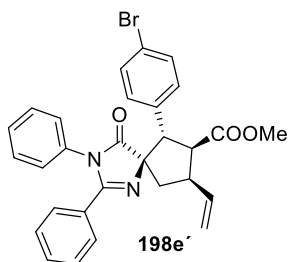
$J_2 = 1.7$, $J_3 = 0.8$ Hz, 1H), 5.10 (dd, $J_1 = 10.0$, $J_2 = 1.7$ Hz, 1H), 4.19 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.11 (t, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.70 (p, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.48 (dd, $J_1 = 13.4$, $J_2 = 8.0$ Hz, 1H), 2.41 (dd, $J_1 = 13.4$, $J_2 = 8.0$ Hz, 1H) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 193.5$, 172.5, 160.7, 138.3, 135.0, 131.6, 131.3, 129.4 (2C), 129.2, 128.8 (3C), 128.5 (2C), 128.2, 128.2 (2C), 127.9, 127.0 (3C), 116.9, 80.0, 59.9, 51.8, 51.8, 44.0, 40.8, 29.9 ppm. **IR** (KBr): $\nu = 2964$, 1732, 1610, 1495, 1325, 1165 cm⁻¹; $[\alpha]_D^{25} = +56.3^\circ$ (0.79, CHCl₃); **HRMS** (ESI) *m/z* vypočítáno pro C₂₉H₂₆N₂O₃ [M+Na]⁺ 473.1836, nalezeno 473.1834.

Methyl-(5*S*,6*S*,7*S*,8*R*)-6-(4-bromfenyl)-4-oxo-2,3-difenyl-8-vinyl-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-7-karboxylát (198e)



Pevná bílá látka, výtěžek 66 % (32 mg), dr 20:1, *ee* 95 %. **HPLC analýza:** (Chiralpak) IA kolona, 80/20 heptan/*i*-PrOH, 1.0 ml/min, $\lambda = 190$ nm, 25 °C, $t_{\text{minor}} = 10.4$ min; $t_{\text{major}} = 18.6$ min. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.40 - 7.32$ (m, 2H), 7.29 - 7.19 (m, 6H), 7.19 - 7.11 (m, 4H), 6.59 - 6.50 (m, 2H), 5.96 (dt, $J_1 = 16.9$, $J_2 = 9.7$ Hz, 1H), 5.19 (ddd, $J_1 = 16.9$, $J_2 = 1.7$, $J_3 = 0.9$ Hz, 1H), 5.10 (dd, $J_1 = 10.1$, $J_2 = 1.7$ Hz, 1H), 4.13 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.03 (t, $J = 11.1$ Hz, 1H), 3.68 (p, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.51 - 2.36 (m, 2H) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 181.8$, 172.3, 160.9, 138.1, 134.4, 133.9, 131.4, 131.2 (2C), 130.6 (3C), 129.4 (2C), 128.7, 128.5 (2C), 128.5, 126.8 (3C), 121.8, 117.0, 79.6, 57.3, 52.1, 51.9, 43.8, 41.1 ppm. **IR** (KBr): $\nu = 2951$, 1728, 1595, 1491, 1361, 1165 cm⁻¹; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +8.7^\circ$, (1.44, CHCl₃); **HRMS** (ESI) *m/z* vypočítáno pro C₂₉H₂₅BrN₂O₃ [M+H]⁺ 529.1121, nalezeno 529.1123. $t_{\text{f}} = 75$ °C (Et₂O)

Methyl-(5*R*,6*S*,7*S*,8*R*)-6-(4-bromfenyl)-4-oxo-2,3-difenyl-8-vinyl-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-7-karboxylát (198e')



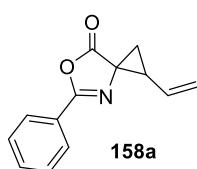
Pevná bílá látka, výtěžek 69 % (11 mg), dr 20:1, *ee* 96 %. **HPLC analýza:** (Chiralpak) IA kolona, 80/20 heptan/*i*-PrOH, 1.0 ml/min, $\lambda = 190$ nm, 25 °C, $t_{\text{minor}} = 8.4$ min; $t_{\text{major}} = 22.4$ min. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.43 - 7.33$ (m, 3H), 7.31 - 7.21 (m, 7H), 7.20 - 7.13 (m, 2H), 6.44 - 6.33 (m, 2H), 5.99 (dt, $J_1 = 16.8$, $J_2 = 9.7$ Hz, 1H), 5.20 (ddd, $J_1 = 16.9$, $J_2 = 1.6$, $J_3 = 0.9$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J_1 = 10.0$, $J_2 = 1.6$ Hz, 1H), 4.29 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 4.16 (dd, $J_1 = 12.5$, $J_2 = 9.6$ Hz, 1H), 3.70 - 3.61 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.58 (dd, $J_1 = 13.8$, $J_2 = 8.1$ Hz, 1H), 2.49 (dd, $J_1 = 13.8$, $J_2 = 6.9$ Hz, 1H) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 182.1$, 172.1, 162.1, 138.8, 134.4, 133.5, 131.8, 131.5 (2C), 130.0 (3C), 129.4 (2C), 128.8, 128.6 (3C), 126.9 (3C), 122.0, 117.0, 79.3, 54.5, 51.9, 49.4, 43.1, 39.3 ppm. **IR** (KBr): $\nu = 2951$, 1728, 1595, 1491, 1361, 1165 cm⁻¹; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -14.3^\circ$, (1.58, CHCl₃); **HRMS** (ESI) *m/z* vypočítáno pro C₂₉H₂₅BrN₂O₃ [M+H]⁺ 529.1121, nalezeno 529.1128. $t_{\text{f}} = 72$ °C (Et₂O)

5.4 Enantioselektivní příprava spiroazlaktonů

5.4.1 Příprava výchozích derivátů azlaktonu a jejich charakterizace

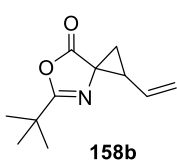
K roztoku derivátu azlaktonu **203a** (3,7 mmol; 1 ekv.) v suchém THF (20 ml) byl přidán (*E*)-1,4-dibrombut-2-en **169** (3,7 mmol; 1 ekv.). Následně byl přidán Cs₂CO₃ (9,3 mmol; 2,5 ekv.) a reakce byla zahřívána pod zpětným chladičem při teplotě 66 °C. Po dosažení plné konverze výchozích látek (monitorováno pomocí TLC) byla ochlazena na laboratorní teplotu. Poté byla k reakci přidána voda (20 ml) a vodná fáze byla extrahována EtOAc (3x20 ml). Organická fáze byla sušena pomocí MgSO₄, Surový produkt **158a** byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu (Hexan/EtOAc; 8:1). Azlakton **158b** byl připraven podle stejného postupu.¹⁹⁴

5-Fenyl-1-vinyl-6-oxa-4-azaspiro[2.4]hept-4-en-7-on (**158a**)



Bílá pevná látka, výtěžek 60 %, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.98 – 7.90 (m, 1H), 7.60 – 7.52 (m, 1H), 7.51 – 7.41 (m, 1H), 5.94 (ddd, *J*₁ = 17.1, *J*₂ = 10.4, *J*₃ = 9.2 Hz, 1H), 5.36 (ddd, *J*₁ = 17.1, *J*₂ = 1.4, *J*₃ = 0.6 Hz, 1H), 5.24 (ddd, *J*₁ = 10.4, *J*₂ = 1.5, *J*₃ = 0.6 Hz, 1H), 2.92 – 2.83 (m, 1H), 2.24 (dd, *J*₁ = 9.3, *J*₂ = 5.3 Hz, 1H), 1.93 (dd, *J*₁ = 8.5, *J*₂ = 5.4 Hz, 1H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 176.0, 161.9, 132.5, 131.8, 129.0, 127.4, 126.2, 119.0, 53.7, 36.7, 25.5 ppm; IR (KBr): ν = 3088, 3067, 2992, 1811, 1628, 1320, 982 cm⁻¹; HRMS (ESI) m/z vypočítáno pro C₁₃H₁₂NO₂ [M+H]⁺ 214,0863, nalezeno 214,0858.

5-(*tert*-Butyl)-1-vinyl-6-oxa-4-azaspiro[2.4]hept-4-en-7-on (**158b**)



Bezbarvá olejovitá látka, výtěžek 18 %, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 5.96 – 5.79 (m, 1H), 5.31 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.18 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 2.71 (q, *J* = 8.6 Hz, 1H), 2.07 (ddd, *J*₁ = 9.3, *J*₂ = 5.3, *J*₃ = 1.1 Hz, 1H), 1.74 (ddd, *J*₁ = 8.3, *J*₂ = 5.3, *J*₃ = 1.1 Hz, 1H), 1.27 (s, 9H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 176.7, 171.8, 131.9, 118.4, 52.5, 35.4, 34.3, 27.0, 24.8 (3C) ppm. IR (KBr): ν = 3085, 2980, 1805, 1646, 1368, 1234, 1156 cm⁻¹; HRMS (ESI) m/z vypočítáno pro C₁₁H₁₅NO₂ [M]⁺ 193.1103, nalezeno 193.1105.

5.4.2 Obecná metoda přípravy spiroazlaktonů a jejich charakterizace

Příprava spiroazlaktonů 163a,b,e

K roztoku organokatalyzátoru 2-(difenyl(trimethylsilyl)oxy)methylpyrrolidinu **6** (0,02 mmol; 0,2 ekv.) v EtOAc (1 ml) byl přidán příslušný α,β -nenasycený aldehyd **24** (0,1 mmol; 1 ekv.), příslušný derivát azlaktonu **158** (0,15 mmol; 1,5 ekv.) a Pd₂(dba)₃ (0,005 mmol; 0,05 ekv.). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě a pod argonem. Průběh reakce byl monitorován TLC a ¹H NMR. Po dosažení plné konverze výchozích látek byla surová reakční směs odpařena a přečištěna sloupcovou chromatografií na silikagelu (Hexan/EtOAc; 6:1). Charakterizační data připravených látek **163** jsou popsána dále.

Upravená metoda pro spirothiazolony 163c-d (alifatické aldehydy)

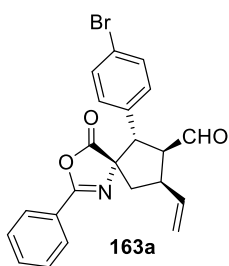
K roztoku organokatalyzátoru 2-(difenyl(trimethylsilyl)oxy)methylpyrrolidinu **6** (0,02 mmol; 0,2 ekv.) v EtOAc (1 ml) byl přidán příslušný α,β -nenasycený aldehyd **24** (0,5 mmol; 5 ekv.), příslušný derivát azlaktonu **158** (0,10 mmol, 1,0 ekv.) a Pd₂(dba)₃ (0,005 mmol, 0,05 ekv.). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě a pod argonem. Průběh reakce byl monitorován TLC a ¹H NMR. Po dosažení plné konverze výchozích látek byla surová reakční směs odpařena a přečištěna sloupcovou chromatografií na silikagelu (Hexan/EtOAc; 6:1). Charakterizační data připravených látek **163** jsou popsána dále.

(5*S*,6*S*,7*S*,8*R*)-6-(4-Bromfenyl)-4-oxo-2-fenyl-8-vinyl-3-oxa-1-azaspiro[4.4]non-1-en-7-karbaldehyd (163a) a (5*R*,6*S*,7*S*,8*R*)-6-(4-bromfenyl)-4-oxo-2-fenyl-8-vinyl-3-oxa-1-azaspiro[4.4]non-1-en-7-karbaldehyd (163a')

Bezbarvá olejovitá látka, výtěžek 64 %, dr 4:1 (163a/163a'), *ee* 98/97 %; **HPLC analýza:** (Chiralpak) IA kolona, 70/30 heptane/*i*-PrOH, 0.2 ml/min; $\lambda = 190$ nm, 25 °C, **163a:** $t_{\text{major}} = 25.0$ min; $t_{\text{minor}} = 29.1$ min., **163a':** $t_{\text{minor}} = 27.2$ min; $t_{\text{major}} = 31.3$ min.; **IR (KBr):** $\nu = 3411, 3067, 2929, 2833, 1814, 1715, 1652, 1326$ cm⁻¹; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +38.1^\circ$, (0.21, CHCl₃).

Diastereoisomery **163a** a **163a'** byly separovány preparativním HPLC z důvodu přípravy krystalů pro rentgenostrukturní analýzu.

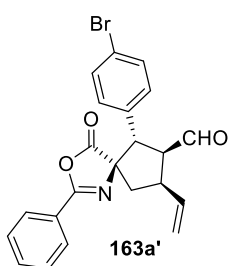
(5*S*,6*S*,7*S*,8*R*)-6-(4-Bromfenyl)-4-oxo-2-fenyl-8-vinyl-3-oxa-1-azaspiro[4.4]non-1-en-7-karbaldehyd (163a)



Pevná bílá pěnovitá látka. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 9.72$ (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.90 – 7.81 (m, 2H), 7.58 – 7.50 (m, 1H), 7.46 – 7.42 (m, 2H), 7.29 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.93 – 5.82 (m, 1H), 5.30 (dt, $J_1 = 16.9, J_2 = 1.1$ Hz, 1H), 5.20 (dd, $J_1 = 10.1, J_2 = 1.3$ Hz, 1H), 4.14 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.88 – 3.73 (m, 2H), 2.36 – 2.29 (m, 2H) ppm.

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 201.3, 178.7, 160.3, 136.7, 133.9, 133.1, 131.6$ (2C), 130.7 (2C), 128.9 (2C), 128.0 (2C), 125.4, 122.1, 118.1, 77.8, 58.7, 53.9, 43.7, 43.3 ppm; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +81.3^\circ$, (0.46, CHCl₃); **HRMS** (ESI) m/z vypočítáno pro C₂₂H₁₈BrNO₃ [M+H]⁺ 424.0542, nalezeno 424.0542.

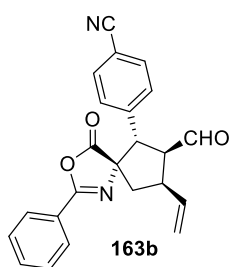
(5*R*,6*S*,7*S*,8*R*)-6-(4-Bromfenyl)-4-oxo-2-fenyl-8-vinyl-3-oxa-1-azaspiro[4.4]non-1-en-7-karbaldehyd (163a')



Pevná bílá pěnovitá látka. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 9.72$ (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.90 – 7.87 (m, 2H), 7.58 – 7.52 (m, 1H), 7.46 – 7.43 (m, 2H), 7.32 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.94 – 5.84 (m, 1H), 5.32 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 5.21 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 4.19 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.05-4.00 (m, 1H), 3.92 – 3.82 (m, 1H), 2.47 (dd, $J_1 = 13.8, J_2 = 7.6$ Hz, 1H), 2.51 – 2.33 (m, 1H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 201.1,$

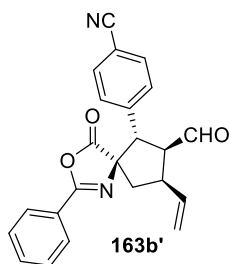
178.7, 161.3, 136.8, 133.8, 133.2, 131.9 (2C), 129.7 (2C), 129.0 (2C), 128.1 (2C), 125.3, 122.3, 118.2, 78.7, 55.8, 51.8, 42.4, 41.5 ppm; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -39.7^\circ$, (0.63, CHCl₃); **HRMS** (ESI) m/z vypočítáno pro C₂₂H₁₈BrNO₃ [M+H]⁺ 424.0542, nalezeno 424.0541.

4-((5*S*,6*S*,7*S*,8*R*)-7-Formyl-4-oxo-2-fenyl-8-vinyl-3-oxa-1-azaspiro[4.4]non-1-en-6-yl)benzotrilit (163b)



Bezbarvá olejovitá látka, výtěžek 31 %, dr > 19:1 (po izolaci), *ee* 85 %; **HPLC analýza** (Chiralpak) IA kolona, 80/20 heptan/*i*-PrOH, 1.0 ml/min; $\lambda = 190$ nm, $t_{\text{major}} = 7.3$ min; $t_{\text{minor}} = 10.1$ min.); **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 9.74$ (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.86 – 7.80 (m, 2H), 7.60 – 7.53 (m, 1H), 7.49 – 7.42 (m, 4H), 7.38 – 7.33 (m, 2H), 5.86 (ddd, $J_1 = 16.9$, $J_2 = 10.0$, $J_3 = 8.7$ Hz, 1H), 5.33 (dt, $J_1 = 16.8$, $J_2 = 1.0$ Hz, 1H), 5.23 (dd, $J_1 = 10.1$, $J_2 = 1.3$ Hz, 1H), 4.22 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 3.95 – 3.81 (m, 2H), 2.33 (dd, $J_1 = 7.9$, $J_2 = 2.1$ Hz, 2H) ppm; **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 200.7$, 178.4, 160.5, 140.6, 136.5, 133.3, 132.2 (2C), 129.8 (2C), 129.1 (2C), 127.9 (2C), 125.2, 118.6, 118.4, 111.9, 77.7, 58.6, 54.1, 43.7, 43.4 ppm; **IR** (KBr): $\nu = 3055$, 2971, 2920, 2229, 1721, 1652 cm^{-1} ; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +49.3^\circ$, (0.34, CHCl_3); **HRMS** (ESI) m/z vypočítáno pro $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 371.1390, nalezeno 371.1387.

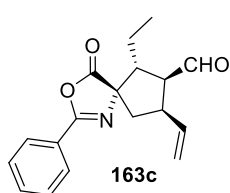
4-((5*R*,6*S*,7*S*,8*R*)-7-Formyl-4-oxo-2-fenyl-8-vinyl-3-oxa-1-azaspiro[4.4]non-1-en-6-yl)benzotrilit (163b')



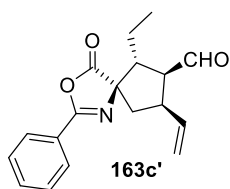
Bezbarvá olejovitá látka, výtěžek 32 %, dr > 19:1 (po izolaci), *ee* 97 %; **HPLC analýza:** (Chiralpak) IC kolona, 90/10 heptan/*i*-PrOH, 1.0 ml/min; $\lambda = 204$ nm, $t_{\text{minor}} = 9.3$ min; $t_{\text{major}} = 24.6$ min.); **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 9.75$ (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J_1 = 8.4$, $J_2 = 1.4$ Hz, 2H), 7.61 – 7.55 (m, 1H), 7.52 – 7.43 (m, 4H), 7.33 – 7.28 (m, 2H), 5.88 (ddd, $J_1 = 16.9$, $J_2 = 10.0$, $J_3 = 9.2$ Hz, 1H), 5.39 – 5.31 (m, 1H), 5.23 (dd, $J_1 = 10.2$, $J_2 = 1.1$ Hz, 1H), 4.26 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.08 (ddd, $J_1 = 11.5$, $J_2 = 10.0$, $J_3 = 1.6$ Hz, 1H), 3.95 – 3.81 (m, 1H), 2.49 (dd, $J_1 = 13.9$, $J_2 = 7.6$ Hz, 1H), 2.35 (dd, $J_1 = 13.9$, $J_2 = 8.0$ Hz, 1H) ppm; **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 200.5$, 178.5, 161.5, 140.5, 136.6, 133.4, 132.5 (2C), 129.1 (2C), 128.9 (2C), 128.1 (2C), 125.1, 118.6, 118.4, 112.1, 78.7, 55.7, 52.2, 42.3, 41.6 ppm; **IR** (KBr): $\nu = 2959$, 2929, 2917, 2851, 2232, 1811, 1715, 1652 cm^{-1} ; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -98.1^\circ$, (0.26, CHCl_3); **HRMS** (ESI) m/z vypočítáno pro $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 371.1390, nalezeno 371.1389.

(5*S*,6*S*,7*S*,8*R*)-6-Ethyl-4-oxo-2-fenyl-8-vinyl-3-oxa-1-azaspiro[4.4]non-1-en-7-karbaldehyd (163c) a (5*R*,6*S*,7*S*,8*R*)-6-ethyl-4-oxo-2-fenyl-8-vinyl-3-oxa-1-azaspiro[4.4]non-1-ene-7-karbaldehyd (163c')

Bezbarvá olejovitá látka, výtěžek 69 %, dr 4:1 (163c/163c'), *ee* 98/95 %. **HPLC analýza:** (Chiralpak) IC kolona, 95/5 heptan/*i*-PrOH, 0.3 ml/min; $\lambda = 190$ nm, 25 °C, **163c'**: $t_{\text{minor}} = 20.5$ min; $t_{\text{major}} = 21.6$ min., **163c**: $t_{\text{major}} = 25.4$ min; $t_{\text{minor}} = 36.8$ min.; **IR (KBr):** $\nu = 3071, 2949, 2869, 1715, 1646, 1531, 1234$ cm⁻¹; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +5.6^\circ$, (0.67, CHCl₃); **HRMS (ESI) m/z** vypočítáno pro C₁₈H₂₀NO₃ [M+H]⁺ 298.1438, nalezeno 298.1439.



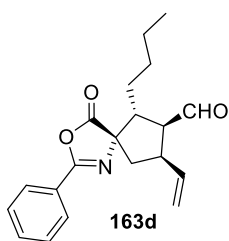
163c: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 9.76$ (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.06 – 7.96 (m, 2H), 7.64 – 7.54 (m, 1H), 7.54 – 7.45 (m, 2H), 5.85 (ddd, $J_1 = 17.0$, $J_2 = 10.2$, $J_3 = 8.7$ Hz, 1H), 5.25 – 5.18 (m, 1H), 5.15 (dt, $J_1 = 10.2$, $J_2 = 1.2$ Hz, 1H), 3.75 – 3.58 (m, 1H), 3.17 – 3.02 (m, 1H), 3.02 – 2.90 (m, 1H), 2.28 – 2.20 (m, 1H), 2.07 (dd, $J_1 = 12.9$, $J_2 = 6.9$ Hz, 1H), 1.45 – 1.21 (m, 2H), 0.75 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 202.6, 180.2, 160.3, 136.5, 133.0, 129.0$ (2C), 128.1 (2C), 126.0, 117.5, 76.7, 59.3, 50.8, 44.8, 44.1, 22.8, 12.5 ppm.



163c': ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 9.75$ (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.06 – 7.96 (m, 2H), 7.64 – 7.54 (m, 1H), 7.54 – 7.45 (m, 2H), 5.85 (ddd, $J_1 = 17.0$, $J_2 = 10.2$, $J_3 = 8.7$ Hz, 1H), 5.25 – 5.18 (m, 1H), 5.15 (dt, $J_1 = 10.2$, $J_2 = 1.2$ Hz, 1H), 3.75 – 3.58 (m, 1H), 3.17 – 3.02 (m, 1H), 3.02 – 2.90 (m, 1H), 2.28 – 2.20 (m, 2H), 1.45 – 1.21 (m, 2H), 0.83 – 0.75 (m, 3H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 202.6, 179.3, 161.1, 136.4, 133.0, 129.0$ (2C), 128.1 (2C), 125.8, 117.6, 77.8, 58.4, 49.0, 43.0, 42.1, 23.0, 12.7 ppm.

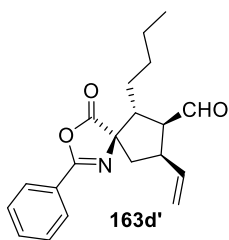
(5*S*,6*S*,7*S*,8*R*)-6-Butyl-4-oxo-2-fenyl-8-vinyl-3-oxa-1-azaspiro[4.4]non-1-en-7-karbaldehyd (163d) a (5*R*,6*S*,7*S*,8*R*)-6-butyl-4-oxo-2-fenyl-8-vinyl-3-oxa-1-azaspiro[4.4]non-1-en-7-karbaldehyd (163d')

Bezbarvá olejovitá látka, výtěžek 78 %, dr 5:1 (163d/163d'), *ee* 98/83 %; **HPLC analýza** (Chiralpak) IC kolona, 98/2 heptan/*i*-PrOH, 0.3 ml/min; $\lambda = 222$ nm, **163l'**: $t_{\text{minor}} = 19.5$ min; $t_{\text{major}} = 21.6$ min., **163l**: $t_{\text{major}} = 25.0$ min; $t_{\text{minor}} = 29.2$ min.; **IR (KBr)**: $\nu = 3073, 2956, 2872, 1718, 1646, 1524, 1213$ cm^{-1} ; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -14.9^\circ$, (0.24, CHCl_3); **HRMS (ESI)** m/z vypočítáno pro $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ $[\text{M}]^+$ 325.1678, found 325.1675.



163d: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 9.76$ (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 8.05 – 7.98 (m, 2H), 7.63 – 7.56 (m, 1H), 7.55 – 7.46 (m, 2H), 5.91 – 5.78 (m, 1H), 5.21 (dt, $J_1 = 17.0, J_2 = 1.2$ Hz, 1H), 5.15 (dt, $J_1 = 10.3, J_2 = 1.2$ Hz, 1H), 3.75 – 3.57 (m, 1H), 3.19 – 2.96 (m, 2H), 2.33 – 2.15 (m, 2H), 1.36 – 1.23 (m, 4H), 1.23 – 1.03 (m, 2H), 0.77 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$

(101 MHz, CDCl_3) $\delta = 202.6, 180.1, 160.3, 136.5, 133.0, 129.0$ (2C), 128.1 (2C), 125.9, 117.6, 77.4, 59.5, 49.0, 44.8, 44.1, 30.1, 29.4, 22.7, 13.9 ppm.

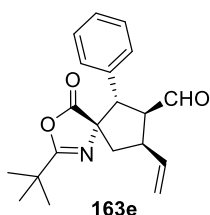


163d': $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 9.75$ (d, $J = 3.0$ Hz), 8.05 – 7.98 (m, 2H), 7.63 – 7.56 (m, 1H), 7.55 – 7.46 (m, 2H), 5.91 – 5.78 (m, 1H), 5.21 (dt, $J_1 = 17.0, J_2 = 1.2$ Hz, 1H), 5.15 (dt, $J_1 = 10.3, J_2 = 1.2$ Hz, 1H), 3.75 – 3.57 (m, 1H), 3.19 – 2.96 (m, 2H), 2.33 – 2.15 (m, 1H), 2.07 (dd, $J_1 = 13.0, J_2 = 6.9$ Hz, 1H), 1.36 – 1.23 (m, 4H), 1.23 – 1.03 (m, 2H),

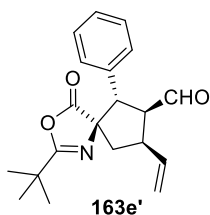
0.83 – 0.76 (m, 3H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 202.6, 179.3, 158.3, 136.4, 133.0, 129.0$ (2C), 128.1 (2C), 125.8, 117.6, 77.9, 58.6, 47.2, 43.1, 42.0, 30.2, 29.7, 22.7, 13.9 ppm.

(5*S*,6*S*,7*S*,8*R*)-2-(*tert*-Butyl)-4-oxo-6-fenyl-8-vinyl-3-oxa-1-azaspiro[4.4]non-1-en-7-karbaldehyd (163e) a (5*R*,6*S*,7*S*,8*i*)-2-(*tert*-Butyl)-4-oxo-6-fenyl-8-vinyl-3-oxa-1-azaspiro[4.4]non-1-en-7-karbaldehyd (163e')

Bezbarvá olejovitá látka, výtěžek 70 %, dr 2:1 (163e/163e'), *ee* 98/98 %; **HPLC analýza** (Chiralpak) IC kolona, 98/2 heptan/*i*-PrOH, 1.0 ml/min; $\lambda = 190$ nm, 25 °C, **163e'**: $t_{\text{major}} = 8.5$ min; $t_{\text{minor}} = 10.4$ min., **163e**: $t_{\text{minor}} = 9.2$ min; $t_{\text{major}} = 12.3$ min.; **IR (KBr)**: $\nu = 3428, 3028, 2977, 2869, 1814, 1718, 1661, 1284, 1204, 1141$ cm⁻¹; **[α]²⁵_D = -39.4 °, (0.55, CHCl₃); **HRMS** (ESI) *m/z* vypočítáno pro C₂₀H₂₃NO₃ [M]⁺ 325.1678, nalezeno 325.1676.**



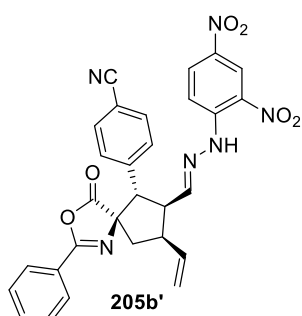
163e: **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 9.71$ (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.26 – 7.11 (m, 5H), 5.97 – 5.80 (m, 1H), 5.27 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 5.18 (dd, $J_1 = 10.1, J_2 = 0.7$ Hz, 1H), 4.12 – 3.96 (m, 1H), 3.85 – 3.67 (m, 2H), 2.41 – 2.13 (m, 2H), 0.94 (s, 9H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 201.4, 179.8, 169.5, 136.9, 134.4, 128.7$ (2C), 128.0 (2C), 128.00, 117.5, 76.7, 57.6, 54.5, 43.9, 41.9, 33.7, 26.2 (3C) ppm.



163e': **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 9.69$ (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.26 – 7.11 (m, 5H), 5.97 – 5.80 (m, 1H), 5.27 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 5.17 (dd, $J_1 = 10.0, J_2 = 0.7$ Hz, 1H), 4.12 – 3.96 (m, 1H), 3.85 – 3.67 (m, 2H), 2.41 – 2.13 (m, 3H), 1.08 (s, 9H) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 201.2, 179.4, 171.2, 137.1, 134.3, 128.4$ (2C), 128.00, 127.8 (2C), 117.5, 78.1, 55.0, 52.3, 42.2, 40.4, 33.8, 26.5 (3C) ppm.

Příprava hydrazonu **205b**¹¹⁷

4-((5*R*,6*S*,7*S*,8*R*)-7-((*E*)-(2-(2,4-dinitrofenyl)hydrazinyliden)methyl)-4-oxo-2-fenyl-8-vinyl-3-oxa-1-azaspiro[4.4]non-1-en-6-yl)benzonitril (**205b**)



2,4-dinitrofenylhydrazin **204** (0,1215 mmol; 24 mg; 1 ekv.) byl přidán k roztoku spiroazlaktonu **163b'** (0,1215 mmol; 45 mg; 1 ekv.) v EtOH (1 ml). Reakční směs byla zahřívána pod zpětným chladičem při teplotě 60 °C, dokud nebylo dosaženo plné konverze výchozího spirothiazolonu **163b'** (monitorováno pomocí TLC). Požadovaný hydrazon **205b'** byl separován sloupcovou chromatografií na silikagelu (Hex/EtOAc, 4:1).

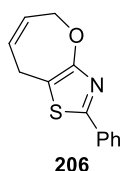
Žlutá pevná látka, výtěžek 47 % (40 mg), dr > 20:1, *ee* 99 %. **HPLC analýza:** (Chiralpak) IB kolona, 80/20 heptan/*i*-PrOH, 1.0 ml/min; $\lambda = 260$ nm, 25 °C, $t_{\text{major}} = 30.5$ min; $t_{\text{minor}} = 34.8$ min; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 10.99$ (s, 1H), 9.04 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $J_1 = 9.5$, $J_2 = 2.4$ Hz, 1H), 7.92 – 7.86 (m, 2H), 7.63 – 7.43 (m, 7H), 7.37 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.11 – 5.93 (m, 1H), 5.29 (dd, $J_1 = 24.5$, $J_2 = 13.6$ Hz, 2H), 4.26 – 4.17 (m, 1H), 4.14 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 3.67 – 3.56 (m, 1H), 2.65 (dd, $J_1 = 14.2$, $J_2 = 8.0$ Hz, 1H), 2.41 (dd, $J_1 = 14.2$, $J_2 = 5.6$ Hz, 1H); **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 178.6$, 161.5, 149.3, 144.9, 140.4, 138.3, 137.4, 133.4, 132.5 (2C), 130.1, 129.3, 129.1 (2C), 129.1 (2C), 128.0 (2C), 125.1, 123.4, 118.4, 118.2, 116.3, 112.1, 78.8, 55.0, 46.8, 44.1, 41.1 ppm. **IR** (KBr): $\nu = 3303$, 3106, 2959, 2229, 1811, 1649, 1619, 1518, 1422, 1332, 1281, 1222 cm⁻¹; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +4.5^\circ$ (1.79, CHCl₃); **HRMS** (ESI) *m/z* vypočítáno pro C₂₉H₂₂N₆O₆ [M+H]⁺ 551.1674, nalezeno 551.1674.

5.5 Enantioselektivní příprava spirothiazolonů

5.5.1 Příprava výchozích derivátů thiazolu a jejich charakterizace

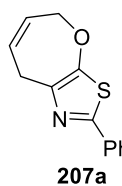
K roztoku derivátu thiazolonu **216a** (3,7 mmol; 1 ekv.) v suchém THF (20 mL) byl přidán (*E*)-1,4-dibrombut-2-en **169** (3,7 mmol; 1 ekv.). Následně byl přidán Cs₂CO₃ (9,3 mmol; 2,5 ekv.) a reakce byla zahřívána pod zpětným chladičem při teplotě 66 °C. Po dosažení plné konverze výchozích látek (monitorováno pomocí TLC) byla ochlazena na laboratorní teplotu. Poté byla k reakci přidána voda (20 mL) a vodná fáze byla extrahována EtOAc (3x20 mL). Organická fáze byla sušena pomocí MgSO₄, Surový produkt **207a** byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu (Hexan/EtOAc; 8:1). Thiazolové deriváty **206**, **207b-g** byly připraveny podle stejného postupu.¹⁹⁴

2-Fenyl-5,8-dihydrooxepin[2,3-*d*]thiazol (**206**)



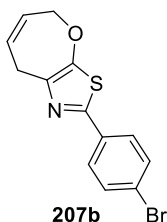
Oranžovo-žlutá olejovitá látka, výtěžek 9 % (225 mg). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.88 – 7.83 (m, 2H), 7.41 – 7.35 (m, 3H), 6.15 – 6.04 (m, 1H), 6.04 – 5.96 (m, 1H), 4.69 (dq, *J*₁ = 5.7, *J*₂ = 0.9 Hz, 2H), 3.61 – 3.54 (m, 2H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 161.6, 160.7, 134.6, 133.4, 131.1, 129.9, 128.9 (2C), 127.8, 125.7 (2C), 66.6, 24.8 ppm. IR (KBr): ν = 2993, 1732, 1531, 1302, 1234, 1041 cm⁻¹; HRMS (ESI) m/z vypočítáno pro C₁₃H₁₂NOS [M+Na]⁺ 252.0454, nalezeno 252.0440.

2-Fenyl-5,8-dihydrooxepin[3,2-*d*]thiazol (**207a**)



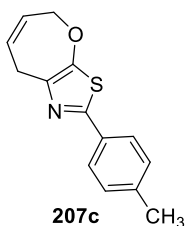
Světle žlutá pevná látka, výtěžek 40 % (340 mg). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.84 – 7.71 (m, 1H), 7.46 – 7.31 (m, 2H), 6.09 – 5.95 (m, 1H), 5.92 – 5.81 (m, 1H), 4.68 – 4.57 (m, 1H), 3.84 – 3.73 (m, 1H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 156.7, 154.9, 137.0, 134.2, 129.4, 129.1, 128.9 (2C), 126.4, 125.7 (2C), 70.5, 31.0 ppm. IR (KBr): ν = 3067, 3019, 1562, 1269, 1231, 1186 cm⁻¹; HRMS (ESI) m/z vypočítáno pro C₁₃H₁₂NOS [M+H]⁺ 230.0634, nalezeno 230.0633.

2-(4-Bromfenyl)-5,8-dihydrooxepin[3,2-d]thiazol (207b)



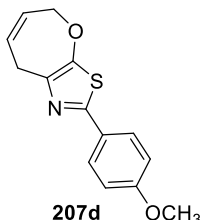
Světle hnědá pevná látka, výtěžek 23 % (490 mg). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.67 - 7.61$ (m, 2H), $7.53 - 7.49$ (m, 2H), $6.06 - 5.96$ (m, 1H), $5.93 - 5.82$ (m, 1H), 4.63 (dq, $J_1 = 5.0$, $J_2 = 1.5$ Hz, 2H), 3.76 (dq, $J_1 = 4.9$, $J_2 = 1.6$ Hz, 2H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 157.0$, 153.5 , 137.2 , 133.1 , 132.1 (2C), 129.2 , 127.1 (2C), 126.4 , 123.5 , 70.6 , 30.9 . ppm. **IR** (KBr): $\nu = 3022$, 2873 , 1566 , 1496 , 1236 , 1066 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI) m/z vypočítáno pro $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{BrNOS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 307.9739 , nalezeno 307.97363 .

2-(p-tolyl)-5,8-dihydrooxepin[3,2-d]thiazol (207c)



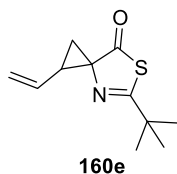
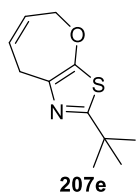
Světle červená pevná látka, výtěžek 31 % (507 mg). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.67$ (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), $6.06 - 5.95$ (m, 1H), $5.92 - 5.81$ (m, 1H), 4.62 (dq, $J_1 = 4.8$, $J_2 = 1.6$ Hz, 2H), 3.77 (dq, $J_1 = 5.0$, $J_2 = 1.7$ Hz, 2H), 2.37 (s, 3H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 156.2$, 155.3 , 139.6 , 136.7 , 131.4 , 129.6 (2C), 129.1 , 126.4 , 125.6 (2C), 70.5 , 30.9 , 21.4 ppm. **IR** (KBr): $\nu = 3024$, 2856 , 1564 , 1518 , 1240 , 1178 , 1026 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI) m/z Vypočítáno pro $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NOS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 244.07906 , nalezeno 244.07914 .

2-(4-methoxyfenyl)-5,8-dihydrooxepin[3,2-d]thiazol (207d)



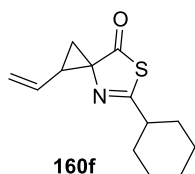
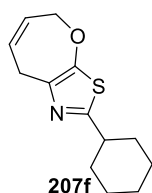
Světle žlutá pevná látka, výtěžek 32 % (596 mg). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.73 - 7.69$ (m, 2H), $6.92 - 6.88$ (m, 2H), $6.03 - 5.95$ (m, 1H), $5.90 - 5.80$ (m, 1H), 4.61 (dq, $J_1 = 4.7$, $J_2 = 1.5$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.76 (dq, $J_1 = 5.0$, $J_2 = 1.7$ Hz, 2H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 155.8$, 155.1 , 136.6 , 129.0 , 127.2 (2C), 126.4 , 118.7 , 117.9 , 114.2 (2C), 70.5 , 55.4 , 30.9 ppm. **IR** (KBr): $\nu = 3006$, 2837 , 1570 , 1456 , 1250 , 1171 , 1026 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI) m/z vypočítáno pro $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 260.07398 , nalezeno 260.07386 .

2-(*Terc*-butyl)-5,8-dihydrooxepin[3,2-*d*]thiazol (207e) a 5-(*terc*-butyl)-1-vinyl-6-thia-4-azaspiro[2.4]hept-4-en-7-on (160e)



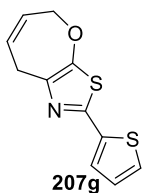
Světle žlutá olejovitá látka, výtěžek 43 % (343 mg). **207e/160e** 5:1. **207e:** $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.99 - 5.89$ (m, 1H), $5.87 - 5.76$ (m, 1H), 4.56 (dq, $J_1 = 4.7$, $J_2 = 1.6$ Hz, 2H), 3.67 (dq, $J_1 = 5.0$, $J_2 = 1.8$ Hz, 2H), 1.35 (s, 9H). ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 168.3$, 155.1 , 135.0 , 128.9 , 126.5 , 70.4 , 37.7 , 31.0 , 30.7 (3C) ppm. **160e:** $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 6.02 - 5.94$ (m, 1H), $5.35 - 5.28$ (m, 1H), 5.17 (dd, $J_1 = 10.4$, $J_2 = 1.6$ Hz, 1H), 2.91 (q, $J = 9.0$ Hz, 1H), 2.25 (dd, $J_1 = 9.2$, $J_2 = 4.8$ Hz, 1H), 1.90 (dd, $J_1 = 8.7$, $J_2 = 4.8$ Hz, 1H), 1.28 (s, 9H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 204.3$, 174.9 , 132.1 , 118.4 , 68.6 , 39.6 , 39.3 , 28.7 (3C), 27.6 ppm. **207e a 160e:** IR (KBr): $\nu = 3020$, 1716 , 1568 , 1416 , 1263 , 1186 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z vypočítáno pro $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NOS}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 210.09485, nalezeno 210.09485.

2-Cyklohexyl-5,8-dihydrooxepin[3,2-*d*]thiazol (207f) a 5-cyklohexyl-1-vinyl-6-thia-4-azaspiro[2.4]hept-4-en-7-on (160f)



Tmavě hnědá olejovitá látka, výtěžek 17 % (402 mg). **207f/160f** 5:1. **207f:** $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.97 - 5.90$ (m, 1H), $5.87 - 5.76$ (m, 1H), $4.60 - 4.51$ (m, 2H), $3.69 - 3.63$ (m, 2H), 2.75 (tt, $J_1 = 11.4$, $J_2 = 3.6$ Hz, 1H), $2.13 - 1.98$ (m, 2H), $1.86 - 1.77$ (m, 2H), $1.75 - 1.66$ (m, 1H), $1.48 - 1.17$ (m, 5H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 164.8$, 154.9 , 137.0 , 128.8 , 126.4 , 70.4 , 43.1 , 33.7 (2C), 30.7 , 26.1 (2C), 25.8 ppm. **160f:** $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 6.02 - 5.88$ (m, 1H), 5.30 (dd, $J = 17.2$, 1.6 Hz, 1H), 5.17 (dd, $J_1 = 10.4$, $J_2 = 1.6$ Hz, 1H), 2.90 (q, $J = 9.0$ Hz, 1H), 2.62 (tt, $J_1 = 11.4$, $J_2 = 3.6$ Hz, 1H), 2.24 (dd, $J_1 = 9.2$, $J_2 = 4.8$ Hz, 1H), $2.02 - 1.96$ (m, 2H), 1.90 (dd, $J_1 = 8.7$, $J_2 = 4.9$ Hz, 1H), $1.87 - 1.77$ (m, 2H), $1.75 - 1.65$ (m, 1H), $1.52 - 1.17$ (m, 5H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 203.0$, 171.3 , 131.9 , 118.5 , 69.6 , 45.5 , 39.2 , 31.1 (2C), 27.57 , 25.98 , 25.7 (2C) ppm. **207f and 160f:** IR (KBr): $\nu = 2929$, 2852 , 1712 , 1576 , 1448 , 1254 , 1176 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z vypočítáno pro $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NOS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 236.11036, nalezeno 236.11042.

2-(Thiophen-2-yl)-5,8-dihydrooxepin[3,2-*d*]thiazole (207g)



Tmavě hnědá pevná látka, výtěžek 35 % (903 mg). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.34 – 7.28 (m, 2H), 7.02 (dd, $J_1 = 5.0$, $J_2 = 3.8$ Hz, 1H), 6.04 – 5.94 (m, 1H), 5.91 – 5.81 (m, 1H), 4.62 (dq, $J_1 = 4.8$, $J_2 = 1.5$ Hz, 2H), 3.74 (dq, $J_1 = 4.9$, $J_2 = 1.6$ Hz, 2H) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ = 155.8, 149.1, 136.3, 134.6, 128.9, 127.6, 126.6, 126.2, 125.0, 70.4, 30.6 ppm. **IR** (KBr): ν = 3020, 1716, 1568, 1416, 1263, 1186 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) m/z vypočítáno pro C₁₁H₉NOS₂ [M+H]⁺ 236.0198, nalezeno 236.0200.

5.5.2 Obecná metoda přípravy spirothiazolonů a jejich charakterizace

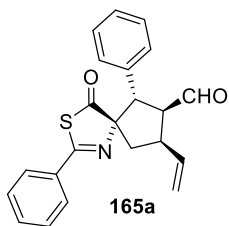
Příprava spirothiazolonů

K roztoku organokatalyzátoru 2-(difenyl(trimethylsilyl)oxy)methylpyrrolidinu **6** (0,02 mmol; 0,2 ekv.) v acetonitrilu (0,5 ml) byl přidán příslušný α,β -nenasycený aldehyd **24** (0,1 mmol; 1 ekv.), příslušný derivát thiazolu **207** (0,15 mmol, 1,5 ekv.) a $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,002 mmol, 0,02 ekv.). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě a pod argonem. Průběh reakce by monitorován TLC a ^1H NMR. Po dosažení plné konverze výchozích látek byla surová reakční směs odpařena a přečištěna sloupcovou chromatografií na silikagelu (Hexan/EtOAc; 12:1). Charakterizační data připravených látek **165** jsou popsána dále.

Upravená metoda pro spirothiazolony 165j-m (alifatické aldehydy)

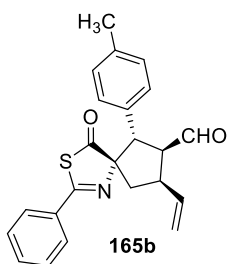
K roztoku organokatalyzátoru 2-(difenyl(trimethylsilyl)oxy)methylpyrrolidinu **6** (0,02 mmol; 0,2 ekv.) v acetonitrilu (1 ml) byl přidán příslušný α,β -nenasycený aldehyd **24** (0,5 mmol; 5 ekv.), příslušný derivát thiazolu **207** (0,10 mmol; 1,0 ekv.) a $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,005 mmol, 0,05 ekv.). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě a pod argonem. Průběh reakce by monitorován TLC a ^1H NMR. Po dosažení plné konverze výchozích látek byla surová reakční směs odpařena a přečištěna sloupcovou chromatografií na silikagelu (Hexan/ CH_2Cl_2 ; 3:2). Charakterizační data připravených látek **165** jsou popsána dále.

(5*S*,6*S*,7*S*,8*R*)-4-Oxo-2,6-difenyl-8-vinyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]non-1-ene-7-karbaldehyd (165a)



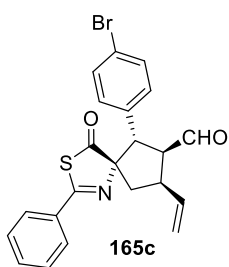
Bezbarvá olejovitá látka, výtěžek 81 % (29 mg), dr 10:1 (po izolaci), *ee* 98/99 %. **HPLC analýza:** (Chiralpak) IC kolona, 98/2 heptan/*i*-PrOH, 1.0 ml/min, $\lambda = 243$ nm, 25 °C, **minoritní diastereoizomer:** $t_{\text{major}} = 9.7$ min; $t_{\text{minor}} = 13.6$ min; **majoritní diastereoizomer:** $t_{\text{minor}} = 11.5$ min; $t_{\text{major}} = 15.8$ min. **Majoritní diastereoizomer:** $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 9.75$ (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.73 – 7.69 (m, 2H), 7.51 – 7.41 (m, 3H), 7.22 – 7.09 (m, 5H), 5.94 (ddd, $J_1 = 16.9$, $J_2 = 10.1$, $J_3 = 8.7$ Hz, 1H), 5.28 (dt, $J_1 = 17.0$, $J_2 = 1.1$ Hz, 1H), 5.19 (dd, $J_1 = 10.2$, $J_2 = 1.0$ Hz, 1H), 4.23 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.96 – 3.81 (m, 2H), 2.40 – 2.26 (m, 2H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 209.75$, 201.8, 162.8, 137.1, 134.9, 133.2, 132.0, 128.8 (2C), 128.8 (2C), 128.0 (2C), 128.0 (2C), 127.6, 117.4, 95.4, 59.1, 56.2, 44.2, 44.0 ppm. **Směs diastereoizomerů:** **IR** (KBr): $\nu = 2872$, 1817, 1721, 1664, 1284, 1201, 1135 cm^{-1} ; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +93.9^\circ$, (0.57, CHCl_3); **HRMS** (ESI) m/z vypočítáno pro $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}]^+$ 361.1137, nalezeno 361.1135.

(5*S*,6*S*,7*S*,8*R*)-4-Oxo-2-fenyl-6-(*p*-tolyl)-8-vinyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]non-1-en-7-karbaldehyd (165b)



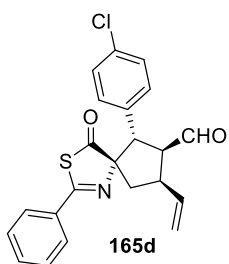
Bezbarvá olejovitá látka, výtěžek 98 % (37 mg), dr 10:1 (po izolaci), *ee* 97/99 %. **HPLC analýza:** (Chiralpak) IG kolona, 80/20 heptan/*i*-PrOH, 1.0 ml/min, $\lambda = 243$ nm, 25 °C, **minoritní diastereoizomer:** $t_{\text{major}} = 6.0$ min; $t_{\text{minor}} = 6.3$ min; **majoritní diastereoizomer:** $t_{\text{major}} = 7.4$ min; $t_{\text{minor}} = 9.4$ min. **Majoritní diastereoizomer:** $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 9.73$ (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.75 – 7.70 (m, 2H), 7.52 – 7.40 (m, 3H), 7.10 – 7.06 (m, 2H), 6.94 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.99 – 5.89 (m, 1H), 5.27 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 5.18 (dd, $J_1 = 10.1$, $J_2 = 1.1$ Hz, 1H), 4.19 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.93 – 3.82 (m, 2H), 2.39 – 2.27 (m, 2H), 2.18 (s, 3H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 209.9$, 202.1, 162.8, 137.3, 137.3, 133.4, 132.1, 131.9, 128.9 (2C), 128.9 (2C), 128.8 (2C), 128.1 (2C), 117.5, 95.7, 59.3, 56.1, 44.2, 44.2, 21.2 ppm. **Směs diastereoizomerů:** **IR** (KBr): $\nu = 2726$, 1722, 1601, 1577, 1448 cm^{-1} ; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +94.0^\circ$, (1.66, CHCl_3); **HRMS** (ESI) m/z vypočítáno pro $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 361.11852, nalezeno 398.11930.

(5*S*,6*S*,7*S*,8*R*)-6-(4-Bromfenyl)-4-oxo-2-fenyl-8-vinyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]non-1-en-7-karbaldehyd (165c)



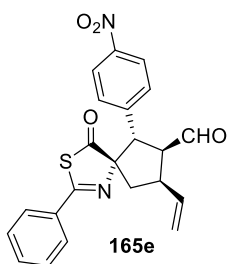
Bezbarvá olejovitá látka, výtěžek 88 % (39 mg), dr 11:1 (po izolaci), *ee* 98/96 %. **HPLC analýza:** (Chiralpak) IA kolona, 95/5 heptan/*i*-PrOH, 1.0 ml/min $\lambda = 243$ nm, 25 °C, **majoritní diastereoizomer:** $t_{\text{major}} = 6.6$ min; $t_{\text{minor}} = 8.9$ min; **minoritní diastereoizomer:** $t_{\text{minor}} = 7.2$ min; $t_{\text{major}} = 8.1$ min. **Majoritní diastereoizomer:** $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 9.73$ (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.74 – 7.70 (m, 2H), 7.56 – 7.43 (m, 3H), 7.29 – 7.24 (m, 2H), 7.11 – 7.05 (m, 2H), 5.95 – 5.84 (m, 1H), 5.28 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 5.19 (dd, $J_1 = 10.1$, $J_2 = 1.2$ Hz, 1H), 4.19 – 4.14 (m, 1H), 3.91 – 3.82 (m, 2H), 2.36 – 2.26 (m, 2H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = \delta 209.5$, 201.5, 163.4, 137.1, 134.3, 133.1, 132.4, 131.3 (2C), 130.7 (2C), 129.0 (2C), 128.1 (2C), 121.8, 117.8, 95.3, 59.3, 55.3, 44.3, 44.1 ppm. **Směs diastereoizomerů:** **IR** (KBr): $\nu = 2729$, 1722, 1601, 1577, 1489 cm^{-1} ; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +89.5$ °, (1.93, CHCl_3); **HRMS** (ESI) m/z vypočítáno pro $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{BrNO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 462.01338, nalezeno 462.01335.

(5*S*,6*S*,7*S*,8*R*)-6-(4-Chlorfenyl)-4-oxo-2-fenyl-8-vinyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]non-1-en-7-karbaldehyd (165d)



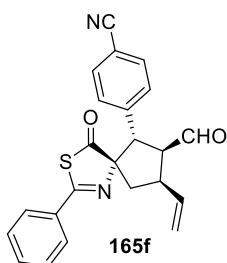
Bezbarvá olejovitá látka, výtěžek 89 % (35 mg), dr 11:1 (po izolaci), *ee* 98/98 %. **HPLC analýza:** (Chiralpak) IA kolona, 95/5 heptan/*i*-PrOH, 1.0 ml/min, $\lambda = 246$ nm, 25 °C, **majoritní diastereoizomer:** $t_{\text{major}} = 6.5$ min; $t_{\text{minor}} = 8.7$ min; **minoritní diastereoizomer:** $t_{\text{minor}} = 6.9$ min; $t_{\text{major}} = 8.0$ min. **Majoritní diastereoizomer:** $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 9.74$ (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.75 – 7.69 (m, 2H), 7.53 – 7.45 (m, 3H), 7.16 – 7.09 (m, 4H), 5.97 – 5.83 (m, 1H), 5.29 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 5.19 (dd, $J_1 = 10.1$, $J_2 = 1.4$ Hz, 1H), 4.24 – 4.13 (m, 1H), 3.91 – 3.81 (m, 2H), 2.37 – 2.24 (m, 2H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = \delta 209.5$, 201.5, 163.3, 137.1, 133.8, 133.6, 133.1, 132.3, 130.3 (2C), 129.0 (2C), 128.4 (2C), 128.1 (2C), 117.8, 95.4, 59.4, 55.3, 44.3, 44.1 ppm. **Směs diastereoizomerů:** **IR** (KBr): $\nu = 2729$, 1722, 1639, 1577, 1493 cm^{-1} ; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +90.8$ °, (1.69, CHCl_3); **HRMS** (ESI) m/z vypočítáno pro $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 418.06390, nalezeno 418.06390.

(5*S*,6*S*,7*S*,8*R*)-6-(4-Nitrofenyl)-4-oxo-2-fenyl-8-vinyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]non-1-en-7-karbaldehyd (165e – majoritní diastereoizomer)



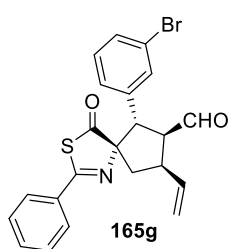
Bezbarvá olejovitá látka, výtěžek 90 % (37 mg), dr > 20:1 (po izolaci), *ee* 99 %. **HPLC analýza:** (Chiralpak) IB kolona, 90/10 heptan/*i*-PrOH, 1.0 ml/min, $\lambda = 245$ nm, 25 °C, $t_{\text{major}} = 9.0$ min; $t_{\text{minor}} = 10.0$ min. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 9.76$ (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.03 – 7.97 (m, 2H), 7.74 – 7.69 (m, 2H), 7.57 – 7.50 (m, 1H), 7.49 – 7.43 (m, 2H), 7.41 – 7.35 (m, 2H), 5.89 (ddd, $J_1 = 16.9$, $J_2 = 10.0$, $J_3 = 8.7$ Hz, 1H), 5.32 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 5.22 (dd, $J_1 = 10.0$, $J_2 = 1.3$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.04 – 3.84 (m, 2H), 2.33 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 208.99$, 200.87, 163.80, 147.44, 143.20, 136.83, 132.79, 132.64, 129.91 (2C), 129.13 (2C), 128.11 (2C), 123.34 (2C), 118.18, 95.11, 59.40, 55.02, 44.56, 44.02 ppm. **IR** (KBr): $\nu = 2736$, 1722, 1639, 1520 cm⁻¹; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +91.0^\circ$, (1.88, CHCl₃); **HRMS** (ESI) *m/z* vypočítáno pro C₂₂H₁₈N₂O₄S [M]⁺ 429.0879, nalezeno 429.0880.

4-((5*S*,6*S*,7*S*,8*R*)-7-Formyl-4-oxo-2-fenyl-8-vinyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]non-1-en-6-yl)benzonitril (165f – majoritní diastereoizomer)



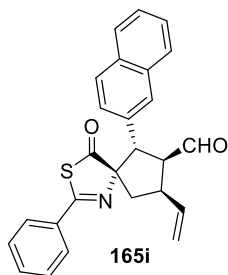
Bezbarvá olejovitá látka, výtěžek 89 % (35 mg), dr > 20:1 (po izolaci), *ee* 99 %. **HPLC analýza:** (Chiralpak) IB kolona, 95/5 heptan/*i*-PrOH, 1.0 ml/min, $\lambda = 237$ nm, 25 °C, $t_{\text{major}} = 12.9$ min; $t_{\text{minor}} = 14.4$ min. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 9.75$ (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.73 – 7.68 (m, 2H), 7.57 – 7.51 (m, 1H), 7.49 – 7.41 (m, 4H), 7.34 – 7.29 (m, 2H), 5.95 – 5.82 (m, 1H), 5.31 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 5.21 (dd, $J_1 = 10.0$, $J_2 = 1.3$ Hz, 1H), 4.28 – 4.20 (m, 1H), 3.98 – 3.86 (m, 2H), 2.38 – 2.25 (m, 2H) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 209.1$, 201.0, 163.7, 141.0, 136.9, 132.8, 132.6, 131.9 (2C), 129.8 (2C), 129.1 (2C), 128.1 (2C), 118.7, 118.1, 111.7, 95.1, 59.2, 55.4, 44.4, 44.0 ppm. **IR** (KBr): $\nu = 3416$, 3034, 2977, 2872, 1817, 1721, 1664, 1284, 1201, 1135 cm⁻¹; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +121.7^\circ$, (1.55, CHCl₃); **HRMS** (ESI) *m/z* vypočítáno pro C₂₃H₂₂N₂O₂S [M+Na]⁺ 409.10149, nalezeno 409.10111.

(5*S*,6*S*,7*S*,8*R*)-6-(3-Bromfenyl)-4-oxo-2-fenyl-8-vinyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]non-1-en-7-karbaldehyd (165g)



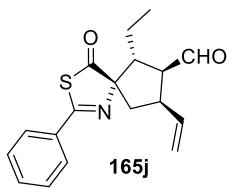
Bezbarvá olejovitá látka, výtěžek 81 % (36 mg), dr 12:1 (po izolaci), *ee* 99/86 %. HPLC analýza (Chiralpak) IG kolona, 90/10 heptan/*i*-PrOH, 1.0 ml/min, $\lambda = 190$ nm, 25 °C, **minoritní diastereoizomer**: $t_{\text{minor}} = 7.7$ min; $t_{\text{major}} = 8.6$ min; **majoritní diastereoizomer**: $t_{\text{major}} = 11.2$ min; $t_{\text{minor}} = 13.0$ min. **Majoritní diastereoizomer**: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 9.77$ (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.77 – 7.72 (m, 2H), 7.57 – 7.47 (m, 3H), 7.41 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.28 – 7.23 (m, 1H), 7.18 – 7.12 (m, 1H), 7.03 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.97 – 5.86 (m, 1H), 5.31 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 5.22 (dd, $J_1 = 10.1$, $J_2 = 1.2$ Hz, 1H), 4.22 – 4.16 (m, 1H), 3.95 – 3.86 (m, 2H), 2.39 – 2.28 (m, 2H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 209.4$, 201.3, 163.4, 137.6, 136.9, 133.1, 132.3, 132.0, 130.8, 129.7, 128.9 (2C), 128.1 (2C), 127.9, 122.0, 117.8, 95.2, 59.3, 55.5, 44.2, 44.1 ppm. **Směs diastereoizomerů**: **IR** (KBr): $\nu = 2738$, 1712, 1601, 1576, 1477 cm^{-1} ; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +78.1^\circ$, (1.56, CHCl_3); **HRMS** (ESI) m/z vypočítáno pro $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{BrNO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 462.01338, nalezeno 462.01323.

(5*S*,6*S*,7*S*,8*R*)-6-(Nafthalen-2-yl)-4-oxo-2-fenyl-8-vinyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]non-1-en-7-karbaldehyd (165i)



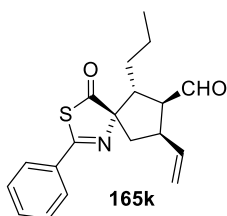
Bezbarvá olejovitá látka, výtěžek 98 % (40 mg), dr 11:1 (po izolaci), *ee* 99/99 %. **HPLC analýza**: (Chiralpak) IG kolona, 97/3 heptan/*i*-PrOH, 1.0 ml/min, $\lambda = 190$ nm, 25 °C, **minoritní diastereoizomer**: $t_{\text{minor}} = 17.9$ min; $t_{\text{major}} = 25.8$ min; **majoritní diastereoizomer**: $t_{\text{major}} = 27.2$ min; $t_{\text{minor}} = 38.9$ min. **Majoritní diastereoizomer**: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 9.78$ (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.74 – 7.59 (m, 7H), 7.45 – 7.33 (m, 5H), 6.03 – 5.92 (m, 1H), 5.35 – 5.28 (m, 1H), 5.24 – 5.19 (m, 1H), 4.42 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 4.05 (td, $J_1 = 10.7$, $J_2 = 2.4$ Hz, 1H), 4.00 – 3.89 (m, 1H), 2.46 – 2.31 (m, 2H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 209.8$, 201.8, 163.0, 137.1, 133.2, 133.0, 132.8, 132.7, 132.1, 128.8 (2C), 128.3, 128.1 (2C), 127.9, 127.6, 127.5, 126.6, 126.0, 125.9, 118.0, 95.7, 59.4, 56.3, 44.4, 44.3 ppm. **Směs diastereoizomerů**: **IR** (KBr): $\nu = 2729$, 1722, 1601, 1577, 1446 cm^{-1} ; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +117.7^\circ$, (1.73, CHCl_3); **HRMS** (ESI) m/z vypočítáno pro $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 434.1185, nalezeno 434.1183.

(5*R*,6*S*,7*S*,8*R*)-6-Ethyl-4-oxo-2-fenyl-8-vinyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]non-1-en-7-karbaldehyd (165j – majoritní diastereoizomer)



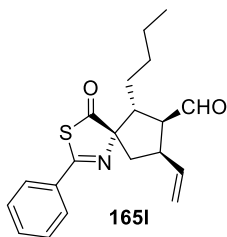
Bezbarvá olejovitá látka, výtěžek 67 % (21 mg), dr > 20:1 (po izolaci), ee 98 %. **HPLC analýza:** (Chiralpak) IA kolona, 95/5 heptan/*i*-PrOH, 1.0 ml/min, $\lambda = 190$ nm, 25 °C, $t_{\text{minor}} = 5.3$ min; $t_{\text{major}} = 5.9$ min. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 9.77$ (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.90 – 7.81 (m, 2H), 7.59 – 7.44 (m, 3H), 5.86 (ddd, $J_1 = 17.0$, $J_2 = 10.2$, $J_3 = 8.6$ Hz, 1H), 5.19 (dt, $J_1 = 17.0$, $J_2 = 1.3$ Hz, 1H), 5.14 (dt, $J_1 = 10.1$, $J_2 = 1.2$ Hz, 1H), 3.73 – 3.62 (m, 1H), 3.13 (ddd, $J_1 = 10.7$, $J_2 = 9.1$, $J_3 = 3.4$ Hz, 1H), 2.98 (dt, $J_1 = 9.1$, $J_2 = 7.3$ Hz, 1H), 2.22 (dd, $J_1 = 12.8$, $J_2 = 10.8$ Hz, 1H), 2.05 (dd, $J_1 = 12.8$, $J_2 = 6.8$ Hz, 1H), 1.33 (p, $J = 7.4$ Hz, 2H), 0.76 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 210.3$, 202.9, 162.5, 136.7, 133.5, 132.2, 129.0 (2C), 128.2 (2C), 117.2, 95.0, 59.9, 52.1, 45.5, 45.1, 22.9, 13.0 ppm. **IR** (KBr): $\nu = 2727$, 1724, 1601, 1577, 1491 cm⁻¹; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +4.0$ °, (0.75, CHCl₃); **HRMS** (ESI) m/z vypočítáno pro C₁₈H₁₉NO₂S [M+Na]⁺ 336.1029, nalezeno 336.1026.

(5*S*,6*S*,7*S*,8*R*)-4-Oxo-2-fenyl-6-propyl-8-vinyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]non-1-en-7-karbaldehyd (165k – majoritní diastereoizomer)



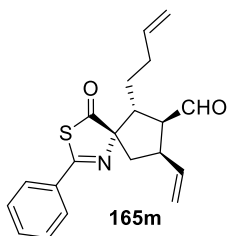
Bezbarvá olejovitá látka, výtěžek 62 % (20 mg), dr > 20:1 (po izolaci), ee 99 %. **HPLC analýza:** (Chiralpak) IG kolona, 97/3 heptan/*i*-PrOH, 1.0 ml/min, $\lambda = 190$ nm, 25 °C, $t_{\text{major}} = 10.8$ min; $t_{\text{minor}} = 12.4$ min. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 9.76$ (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.90 – 7.81 (m, 2H), 7.60 – 7.45 (m, 3H), 5.86 (ddd, $J_1 = 17.0$, $J_2 = 10.2$, $J_3 = 8.6$ Hz, 1H), 5.19 (dt, $J_1 = 17.0$, $J_2 = 1.3$ Hz, 1H), 5.13 (dt, $J_1 = 10.2$, $J_2 = 1.2$ Hz, 1H), 3.73 – 3.60 (m, 1H), 3.17 – 3.02 (m, 2H), 2.22 (dd, $J_1 = 12.8$, $J_2 = 10.8$ Hz, 1H), 2.05 (dd, $J_1 = 12.8$, $J_2 = 6.8$ Hz, 1H), 1.32 – 1.20 (m, 2H), 1.18 – 1.05 (m, 2H), 0.77 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 210.3$, 203.0, 162.5, 136.7, 133.5, 132.2, 129.0 (2C), 128.3 (2C), 117.2, 95.1, 60.1, 50.2, 45.4, 45.2, 32.1, 21.6, 14.2 ppm. **IR** (KBr): $\nu = 2727$, 1726, 1601, 1577, 1448 cm⁻¹; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -14.0$ °, (0.61, CHCl₃); **HRMS** (ESI) m/z vypočítáno pro C₁₉H₂₁NO₂S [M+Na]⁺ 350.1185, nalezeno 350.1185.

(5*S*,6*S*,7*S*,8*R*)-6-Butyl-4-oxo-2-fenyl-8-vinyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]non-1-en-7-karbaldehyd (165l – majoritní diastereoizomer)



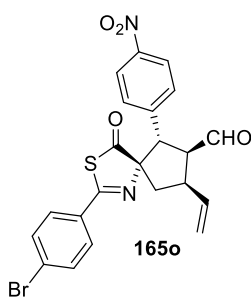
Bezbarvá olejovitá látka, výtěžek 64 % (22 mg), dr > 20:1 (po izolaci), *ee* 99 %. **HPLC analýza:** (Chiralpak) IA kolona, 97/3 heptan/*i*-PrOH, 1.0 ml/min, $\lambda = 190$ nm, 25 °C, $t_{\text{major}} = 5.4$ min; $t_{\text{minor}} = 5.9$ min. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 9.76$ (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.90 – 7.82 (m, 2H), 7.59 – 7.46 (m, 3H), 5.86 (ddd, $J_1 = 17.0$, $J_2 = 10.2$, $J_3 = 8.6$ Hz, 1H), 5.19 (dt, $J_1 = 17.0$, $J_2 = 1.3$ Hz, 1H), 5.13 (dt, $J_1 = 10.1$, $J_2 = 1.2$ Hz, 1H), 3.73 – 3.62 (m, 1H), 3.12 (ddd, $J_1 = 10.6$, $J_2 = 9.1$, $J_3 = 3.4$ Hz, 1H), 3.04 (dt, $J_1 = 9.1$, $J_2 = 7.1$ Hz, 1H), 2.22 (dd, $J_1 = 12.8$, $J_2 = 10.8$ Hz, 1H), 2.05 (dd, $J_1 = 12.8$, $J_2 = 6.8$ Hz, 1H), 1.27 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.20 – 0.99 (m, 4H), 0.76 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 210.3$, 203.0, 162.5, 136.7, 133.5, 132.2, 129.0 (2C), 128.2 (2C), 117.2, 95.1, 60.1, 50.3, 45.4, 45.2, 30.5, 29.5, 22.7, 13.9. ppm. **IR** (KBr): $\nu = 2727$, 1724, 1601, 1577, 1448 cm⁻¹; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +20.9$ °, (0.55, CHCl₃); **HRMS** (ESI) *m/z* vypočítáno pro C₂₀H₂₃NO₂S [M+Na]⁺ 364.1342, nalezeno 364.1342.

(5*S*,6*S*,7*S*,8*R*)-6-(But-3-en-1-yl)-4-oxo-2-fenyl-8-vinyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]non-1-en-7-karbaldehyd (165m – majoritní diastereoizomer)



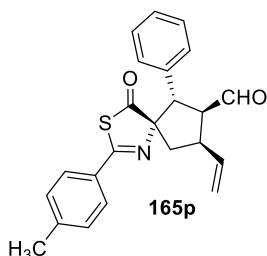
Bezbarvá olejovitá látka, výtěžek 78 % (27mg), dr > 20:1 (po izolaci), *ee* 99 %. **HPLC analýza:** (Chiralpak) IA kolona, 99/1 heptan/*i*-PrOH, 1.0 ml/min, $\lambda = 190$ nm, 25 °C, $t_{\text{major}} = 8.3$ min; $t_{\text{minor}} = 9.0$ min. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 9.75$ (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.89 – 7.82 (m, 2H), 7.58 – 7.45 (m, 3H), 5.85 (ddd, $J_1 = 17.0$, $J_2 = 10.2$, $J_3 = 8.6$ Hz, 1H), 5.70 – 5.55 (m, 1H), 5.20 (dt, $J_1 = 17.0$, $J_2 = 1.3$ Hz, 1H), 5.14 (dt, $J_1 = 10.2$, $J_2 = 1.2$ Hz, 1H), 4.93 – 4.89 (m, 1H), 4.91 – 4.84 (m, 1H), 3.75 – 3.63 (m, 1H), 3.18 – 3.03 (m, 2H), 2.22 (dd, $J_1 = 12.8$, $J_2 = 10.9$ Hz, 1H), 2.06 (dd, $J_1 = 12.8$, $J_2 = 6.8$ Hz, 1H), 1.95 – 1.80 (m, 2H), 1.43 – 1.32 (m, 2H) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 210.1$, 202.8, 162.6, 137.5, 136.5, 133.4, 132.3, 129.0 (2C), 128.3 (2C), 117.3, 115.4, 95.1, 60.0, 49.6, 45.3, 45.2, 32.2, 29.2 ppm. **IR** (KBr): $\nu = 2727$, 1724, 1601, 1577, 1448 cm⁻¹; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +22.5$ °, (1.18, CHCl₃); **HRMS** (ESI) *m/z* vypočítáno pro C₂₀H₂₁NO₂S [M+Na]⁺ 362.1185, nalezeno 362.1184.

(5*S*,6*S*,7*S*,8*R*)-2-(4-Bromfenyl)-6-(4-nitrofenyl)-4-oxo-8-vinyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]non-1-en-7-karbaldehyd (165o – majoritní diastereoizomer)



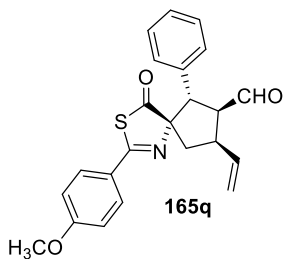
Bílá pěnovitá látka, výtěžek 74 % (36 mg), dr > 20:1 (po izolaci), *ee* 99 %. **HPLC analýza:** (Chiralpak) IB kolona, 90/10 heptan/*i*-PrOH, 1.0 ml/min, $\lambda = 242$ nm, 25 °C, $t_{\text{minor}} = 10.3$ min; $t_{\text{major}} = 11.6$ min. **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 9.75$ (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.03 – 7.96 (m, 2H), 7.66 – 7.53 (m, 4H), 7.39 – 7.32 (m, 2H), 5.88 (ddd, $J_1 = 16.8$, $J_2 = 10.0$, $J_3 = 8.7$ Hz, 1H), 5.32 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 5.22 (dd, $J_1 = 10.0$, $J_2 = 1.3$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 4.00 – 3.88 (m, 2H), 2.33 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H). ppm. **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 208.4, 200.7, 162.8, 147.4, 143.0, 136.7, 132.4$ (2C), 131.5, 129.8 (2C), 129.3 (2C), 127.39, 123.30 (2C), 118.2, 95.1, 59.2, 55.0, 44.4, 44.0 ppm. **IR** (KBr): $\nu = 2731, 1722, 1639, 1520, 1442, 1423$ cm^{-1} ; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +137.9$ °, (0.52, CHCl_3); **HRMS** (ESI) m/z vypočítáno pro $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_4\text{S}$ [M] 483.0020, nalezeno 483.0014.

(5*S*,6*S*,7*S*,8*R*)-4-oxo-6-fenyl-2-(*p*-tolyl)-8-vinyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]non-1-en-7-karbaldehyd (165p)



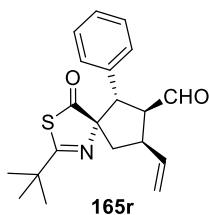
Bezbarvá olejovitá látka, výtěžek 73 % (27 mg), dr 10:1 (po izolaci), *ee* 95/99 %. **HPLC analýza:** (Chiralpak) IG kolona, 90/10 heptan/*i*-PrOH, 1.0 ml/min, $\lambda = 252$ nm, 25 °C, **minoritní diastereoizomer:** $t_{\text{minor}} = 51.5$ min; $t_{\text{major}} = 56.4$ min; **majoritní diastereoizomer:** $t_{\text{major}} = 90.0$ min; $t_{\text{minor}} = 95.1$ min. **Majoritní diastereoizomer:** **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 9.74$ (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.61 – 7.58 (m, 2H), 7.26 – 7.22 (m, 2H), 7.21 – 7.15 (m, 3H), 7.14 – 7.10 (m, 2H), 5.94 (ddd, $J_1 = 16.9$, $J_2 = 10.2$, $J_3 = 8.7$ Hz, 1H), 5.28 (dt, $J_1 = 17.0$, $J_2 = 1.2$ Hz, 1H), 5.18 (dd, $J_1 = 9.9$, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H), 4.21 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 3.95 – 3.81 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.36 (dd, $J_1 = 13.1$, $J_2 = 8.5$ Hz, 1H), 2.29 (dd, $J_1 = 13.1$, $J_2 = 7.3$ Hz, 1H) ppm. **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 210.1, 202.0, 162.7, 142.7, 137.2, 135.0, 130.6, 129.5$ (2C), 129.0 (2C), 128.1 (2C), 128.0 (2C), 127.7, 117.5, 95.4, 59.2, 56.3, 44.2, 44.1, 21.6 ppm. **Směs diastereoizomer:** **IR** (KBr): $\nu = 2823, 1722, 1601, 1448, 1255, 1180$ cm^{-1} ; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +130.9$ °, (1.09, CHCl_3); **HRMS** (ESI) m/z vypočítáno pro $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{S}$ [M+H]⁺ 376.13658, nalezeno 376.13620.

(5*S*,6*S*,7*S*,8*R*)-2-(4-methoxyfenyl)-4-oxo-6-fenyl-8-vinyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]non-1-en-7-karbaldehide (165q)



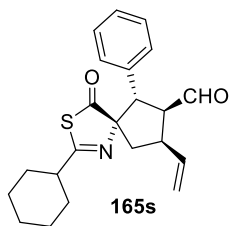
Bezbarvá olejovitá látka, výtěžek 60 % (24 mg), dr 11:1 (po izolaci), *ee* 98/98 %. **HPLC analýza:** (Chiralpak) IG kolona, 80/20 heptan/*i*-PrOH, 1.0 ml/min, $\lambda = 207$ nm, 25 °C, **minoritní diastereoizomer:** $t_{\text{minor}} = 13.0$ min; $t_{\text{major}} = 16.1$ min; **majoritní diastereoizomer:** $t_{\text{major}} = 17.3$ min; $t_{\text{minor}} = 20.1$ min. **Majoritní diastereoizomer:** $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 9.74$ (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.68 – 7.63 (m, 2H), 7.21 – 7.08 (m, 5H), 6.95 – 6.90 (m, 2H), 5.94 (ddd, $J_1 = 16.9$, $J_2 = 10.1$, $J_3 = 8.7$ Hz, 1H), 5.30 – 5.25 (m, 1H), 5.18 (dd, $J_1 = 10.1$, $J_2 = 1.4$ Hz, 1H), 4.20 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 3.94 – 3.86 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.35 (dd, $J_1 = 13.1$, $J_2 = 8.5$ Hz, 1H), 2.28 (dd, $J_1 = 13.0$, $J_2 = 7.2$ Hz, 1H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 210.2$, 202.0, 162.6, 161.9, 137.2, 135.1, 129.8 (2C), 129.0 (2C), 128.0 (2C), 127.6, 126.0, 117.4, 114.2 (2C), 95.4, 59.2, 56.2, 55.6, 44.3, 44.1 ppm. **Směs diastereoizomerů:** **IR** (KBr): $\nu = 2823$, 1772, 1601, 1568, 1448, 1255, 1180 cm^{-1} ; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +142.0^\circ$, (1.32, CHCl_3); **HRMS** (ESI) m/z vypočítáno pro $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M}]^+$ 392.13149, nalezeno 392.13136.

(5*S*,6*S*,7*S*,8*R*)-2-(*tert*-Butyl)-4-oxo-6-fenyl-8-vinyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]non-1-en-7-karbaldehide (165r – majoritní diastereoizomer)



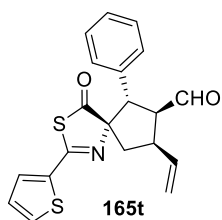
Bezbarvná olejovitá látka, výtěžek 47 % (16 mg), dr > 20:1 (po izolaci), *ee* 98 %. **HPLC analýza:** (Chiralpak) IC kolona, 90/10 heptan/*i*-PrOH, 1.0 ml/min, $\lambda = 190$ nm, 25 °C, $t_{\text{minor}} = 5.7$ min; $t_{\text{major}} = 7.3$ min. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 9.70$ (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.23 – 7.11 (m, 5H), 5.93 (ddd, $J_1 = 16.9$, $J_2 = 10.1$, $J_3 = 8.8$ Hz, 1H), 5.26 (dt, $J_1 = 16.9$, $J_2 = 1.2$ Hz, 1H), 5.16 (ddd, $J_1 = 10.1$, $J_2 = 1.5$, $J_3 = 0.7$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.82 (td, $J_1 = 10.4$, $J_2 = 2.5$ Hz, 1H), 3.79 – 3.70 (m, 1H), 2.25 (dd, $J_1 = 13.2$, $J_2 = 8.5$ Hz, 1H), 2.15 (dd, $J_1 = 13.1$, $J_2 = 7.3$ Hz, 1H), 1.05 (s, 9H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 211.3$, 202.1, 174.5, 137.3, 135.0, 129.1 (2C), 128.0 (2C), 127.7, 117.4, 94.4, 58.7, 55.7, 44.3, 43.5, 39.7, 28.1 (3C) ppm. **IR** (KBr): $\nu = 2733$, 1716, 1620, 1456, 1365, 1259 cm^{-1} ; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -77.1^\circ$, (0.70, CHCl_3); **HRMS** (ESI) m/z vypočítáno pro $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 342.15223, nalezeno 342.15187.

(5*S*,6*S*,7*S*,8*R*)-2-cyklohexyl-4-oxo-6-fenyl-8-vinyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]non-1-en-7-karbaldehyd (165s – majoritní diastereoizomer)



Bezbarvá olejovitá látka, výtěžek 41 % (15 mg), dr > 20:1 (po izolaci), *ee* 97 %. **HPLC analysis:** (Chiralpak) IC kolona, 90/10 heptan/*i*-PrOH, 1.0 ml/min, $\lambda = 207$ nm, 25 °C, $t_{\text{minor}} = 10.1$ min; $t_{\text{major}} = 11.9$ min. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 9.70$ (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.24 – 7.10 (m, 5H), 5.91 (ddd, $J_1 = 16.9$, $J_2 = 10.1$, $J_3 = 8.8$ Hz, 1H), 5.25 (dt, $J_1 = 16.9$, $J_2 = 1.2$ Hz, 1H), 5.16 (dd, $J_1 = 10.2$, $J_2 = 1.4$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.81 (td, $J_1 = 10.6$, $J_2 = 2.5$ Hz, 1H), 3.78 – 3.67 (m, 1H), 2.49 – 2.37 (m, 1H), 2.24 (dd, $J_1 = 13.2$, $J_2 = 8.6$ Hz, 1H), 2.15 (dd, $J_1 = 13.2$, $J_2 = 7.3$ Hz, 1H), 1.79 – 1.61 (m, 5H), 1.31 – 1.10 (m, 5H) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 210.8$, 202.0, 171.1, 137.2, 134.9, 129.0 (2C), 128.0 (2C), 127.7, 117.4, 94.1, 58.7, 55.7, 45.4, 44.2, 43.6, 30.4, 30.31, 25.8, 25.5 (2C) ppm. **IR** (KBr): $\nu = 2927$, 2852, 1722, 1622, 1450, 1238, 1184 cm⁻¹; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -30.9$ °, (1.02, CHCl₃); **HRMS** (ESI) *m/z* vypočítáno pro C₂₂H₂₅NO₂S [M+H]⁺ 368.16788, nalezeno 368.16760.

(5*S*,6*S*,7*S*,8*R*)-4-Oxo-6-fenyl-2-(thiofen-2-yl)-8-vinyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]non-1-en-7-karbaldehyd (165t)

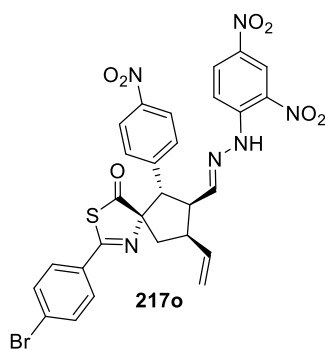


Bezbarvá olejovitá látka, výtěžek 90 % (33 mg), dr 9:1 (po izolaci), *ee* 99/93 %. **HPLC analýza:** (Chiralpak) IC kolona, 98/2 heptan/*i*-PrOH, 1.0 ml/min, $\lambda = 237$ nm, 25 °C, **minoritní diastereoizomer:** $t_{\text{major}} = 10.9$ min; $t_{\text{minor}} = 15.0$ min; **majoritní diastereoizomer:** $t_{\text{minor}} = 12.2$ min; $t_{\text{major}} = 16.0$ min. **Majoritní diastereoizomer:** **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 9.73$ (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J_1 = 5.0$, $J_2 = 1.1$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J_1 = 3.7$, $J_2 = 1.1$ Hz, 1H), 7.22 – 7.11 (m, 6H), 7.06 (dd, $J_1 = 5.0$, $J_2 = 3.8$ Hz, 1H), 5.97 – 5.86 (m, 1H), 5.28 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 5.18 (dd, $J_1 = 10.1$, $J_2 = 1.0$ Hz, 1H), 4.18 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.92 – 3.82 (m, 2H), 2.36 – 2.27 (m, 2H) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 209.1$, 201.8, 155.9, 143.4, 137.2, 135.0, 131.5, 130.5, 129.1 (2C), 128.1 (2C), 127.8, 127.7, 117.5, 94.7, 59.2, 56.4, 44.1, 44.0 ppm. **Směs diastereoizomerů:** **IR** (KBr): $\nu = 2729$, 1724, 1639 cm⁻¹; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +167.7$ °, (1.43, CHCl₃); **HRMS** (ESI) *m/z* vypočítáno pro C₂₀H₁₇NO₂S₂ [M+Na]⁺ 390.05929, nalezeno 390.05914.

5.5.3 Následné reakce sprithiazolonů a jejich charakterizace

Příprava hydrazonu **217o**¹¹⁷

(5*S*,6*S*,7*S*,8*R*)-2-(4-bromfenyl)-7-((*E*)-(2-(2,4-dinitrofenyl)hydrazinyliden)methyl)-6-(4-nitrofenyl)-8-vinyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]non-1-en-4-on (**217o**)

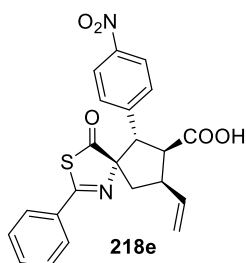


2,4-dinitrofenylhydrazin **204** (0,0618 mmol; 30 mg; 1,5 ekv.) byl přidán k roztoku spirothiazolonu **165o** (0,0628 mmol; 30 mg; 1 ekv.) v EtOH (1 ml). Reakční směs byla zahřívána pod zpětným chladičem při teplotě 60 °C, dokud nebylo dosaženo plné konverze výchozího spirothiazolonu **165o** (monitorováno pomocí TLC). Požadovaný hydrazon **217o** byl separován sloupcovou chromatografií na silikagelu (Hex/EtOAc, 6:1).

Žlutá pevná látka, výtěžek 96 % (40 mg), dr > 20:1, *ee* 99 %. **HPLC analýza:** (Chiralpak) IA kolona, 80/20 heptan/*i*-PrOH, 1.0 ml/min, $\lambda = 216$ nm, 25 °C, $t_{\text{major}} = 13.9$ min; $t_{\text{minor}} = 18.3$ min. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 10.98$ (s, 1H), 9.04 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.25 (dd, $J_1 = 9.5$, $J_2 = 2.6$ Hz, 1H), 8.11 – 7.99 (m, 2H), 7.68 – 7.52 (m, 5H), 7.51 – 7.46 (m, 1H), 7.45 – 7.30 (m, 2H), 5.96 (dt, $J_1 = 16.9$, $J_2 = 9.7$ Hz, 1H), 5.27 (dt, $J_1 = 17.0$, $J_2 = 1.1$ Hz, 1H), 5.22 (dd, $J_1 = 10.1$, $J_2 = 1.3$ Hz, 1H), 4.25 – 4.05 (m, 2H), 3.80 – 3.65 (m, 1H), 2.51 – 2.31 (m, 2H) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 209.1$, 162.7, 149.7, 147.4, 144.7, 142.8, 138.2, 137.5, 132.3 (2C), 131.4, 130.0, 129.7 (2C), 129.3 (2C), 129.2, 127.4, 123.3, 123.3 (2C), 117.9, 116.2, 95.3, 57.9, 50.1, 44.8, 43.9 ppm. **IR** (KBr): $\nu = 3300$, 1716, 1616, 1520, 957 cm⁻¹; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +293.9^\circ$, (0.58, CHCl₃); **HRMS** (ESI) m/z vypočítáno pro C₂₈H₂₁BrN₆O₇S [M]⁺ 663.0303, nalezeno 663.0268. $t_{\text{f}} = 178$ -180 °C (CH₃CN).

Příprava karboxylové kyseliny **218e**¹⁷⁹

(5*S*,6*S*,7*S*,8*R*)-6-(4-nitrofenyl)-4-oxo-2-fenyl-8-vinyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]non-1-ene-7-karboxylová kyselina (**218e**)

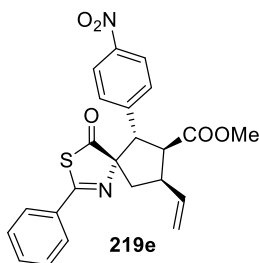


Vodný roztok (2 mL) obsahující NaClO₂ (0,3690 mmol; 33 mg; 5 ekv.) a KH₂PO₄ (0,3690 mmol; 50 mg; 5 ekv.) byl přidán po kapkách k roztoku spirothiazolonu **165e** (0,0740 mmol; 30 mg; 1 ekv.) v acetonu (2 ml) a DMSO (1 ml). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě, dokud nebylo dosaženo plné konverze výchozí látky **165e** (monitorováno pomocí TLC). Reakční směs byla zakoncentrována na RVO, následně byla přidána voda (6 ml) a směs byla extrahována Et₂O (3x 12 ml). Organická fáze byla promyta solankou (12 ml) a poté sušena nad MgSO₄. Nakonec byl surový produkt **218e** přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu (Hex/EtOAc, 3:2).

Bílá pěnovitá látka, výtěžek 83 % (26 mg), dr > 20:1. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 11.09 (br s, 1H), 8.02 – 7.96 (m, 2H), 7.73 – 7.67 (m, 2H), 7.56 – 7.50 (m, 1H), 7.49 – 7.42 (m, 2H), 7.39 – 7.32 (m, 2H), 5.93 (ddd, *J*₁ = 16.8, *J*₂ = 10.0, *J*₃ = 9.2 Hz, 1H), 5.22 (dt, *J*₁ = 16.9, *J*₂ = 1.1 Hz, 1H), 5.12 (dd, *J*₁ = 10.1, *J*₂ = 1.4 Hz, 1H), 4.18 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.00 (dd, *J*₁ = 11.8, *J*₂ = 10.3 Hz, 1H), 3.74 – 3.61 (m, 1H), 2.38 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 208.9, 177.1, 163.8, 147.5, 142.7, 136.8, 132.7, 132.6, 129.7 (2C), 129.1 (2C), 128.1 (2C), 123.3 (2C), 117.9, 95.1, 57.2, 53.5, 44.1, 43.9 ppm. IR (KBr): ν = 2602, 1716, 1641, 1522, 1446 cm⁻¹; [α]_D²⁵ = +158.0 °, (0.50, CHCl₃); HRMS (ESI) *m/z* vypočítáno pro C₂₂H₁₉N₂O₅S [M+H]⁺ 423.1009, nalezeno 423.0999.

Esterifikace karboxylové kyseliny **219e**²⁰⁴

Methyl-(5*S*,6*S*,7*S*,8*R*)-6-(4-nitrofenyl)-4-oxo-2-fenyl-8-vinyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]non-1-en-7-karboxylát (**219e**)

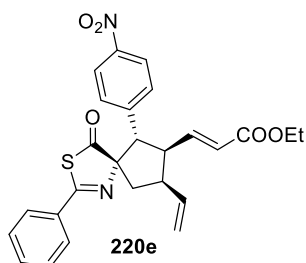


K míchajícímu se roztoku karboxylové kyseliny **218e** (0,0462 mmol; 20 mg; 1 ekv.) rozpuštěné v 1 mL směsi toluene/MeOH (3:2) byl přidáván po kapkách TMSCHN₂ (2M roztok v hexanu) dokud nebylo dosaženo permanentně žlutého zbarvení reakční směsi (0,05–0,07mmol TMSCHN₂). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě dalších 30 minut. Následně byla reakční směs zakoncertována na RVO. A surový produkt **219e** byl přečištěn slopcovou chromatografií na silikagelu (Hex/EtOAc, 3:2).

Bílá pěnovitá látka, výtěžek 79 % (16 mg), dr > 20:1, *ee* 99 %. **HPLC analýza:** (Chiralpak) IB kolona, 98/2 heptan/*i*-PrOH, 1.0 ml/min, λ = 245 nm, 25 °C, t_{minor} = 10.3 min; t_{major} = 11.2 min. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 – 7.98 (m, 2H), 7.75 – 7.68 (m, 2H), 7.56 – 7.50 (m, 1H), 7.49 – 7.43 (m, 2H), 7.40 – 7.36 (m, 2H), 5.90 (ddd, J_1 = 16.9, J_2 = 10.0, J_3 = 9.3 Hz, 1H), 5.23 – 5.17 (m, 1H), 5.16 – 5.11 (m, 1H), 4.26 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.01 (dd, J_1 = 11.8, J_2 = 10.3 Hz, 1H), 3.71 – 3.62 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.43 – 2.32 (m, 2H) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ = 209.0, 171.8, 163.6, 147.5, 143.0, 137.4, 132.8, 132.5, 129.8 (2C), 129.1 (2C), 128.1 (2C), 123.3 (2C), 117.4, 95.3, 57.4, 53.7, 52.0, 44.2, 43.9 ppm. **IR** (KBr): ν = 2852, 1734, 1606, 1522, 1446, 1346 cm⁻¹; $[\alpha]^{25}_{\text{D}}$ = +124.2 °, (0.64, CHCl₃); **HRMS** (ESI) *m/z* vypočítáno pro C₂₃H₂₀N₂O₅S [M+H]⁺ 437.1166, nalezeno 437.1169.

Příprava látky **220e** Wittigovou reakcí.¹¹⁷

Ethyl-(*E*)-3-((5*S*,6*S*,7*S*,8*R*)-6-(4-nitrofenyl)-4-oxo-2-fenyl-8-vinyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]non-1-en-7-yl)akrylát (**220e**)

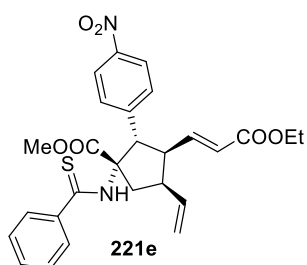


K roztoku spirothiazolonu **165e** (0,1944 mmol; 79 mg; 1 ekv.) v CH₂Cl₂ (3 ml) byl přidán příslušný ylid **196** (0,9718 mmol; 338 mg; 5 ekv.). Reakční směs byla míchána za laboratorní teploty, dokud nebylo dosaženo plné konverze výchozí látky **165e** (monitorováno pomocí TLC). Průdukt **220e** byl izolován sloupcovou chromatografií na silikagelu (Hex/EtOAc, 8:1).

Bílá pěnovitá látka, výtěžek 88% (81 mg), dr > 20:1, *ee* 99 %. **HPLC analýza:** (Chiralpak) IB kolona, 90/10 heptan/*i*-PrOH, 1.0 ml/min, $\lambda = 190$ nm, 25 °C, $t_{\text{minor}} = 6.2$ min; $t_{\text{major}} = 6.8$ min. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 8.06 - 7.97$ (m, 2H), 7.73 - 7.66 (m, 2H), 7.56 - 7.48 (m, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 6.84 (dd, $J_1 = 15.6$, $J_2 = 8.7$ Hz, 1H), 6.02 - 5.88 (m, 1H), 5.65 (dd, $J_1 = 15.6$, $J_2 = 1.0$ Hz, 1H), 5.20 (dt, $J_1 = 4.9$, $J_2 = 1.3$ Hz, 1H), 5.19 - 5.13 (m, 1H), 4.11 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.94 - 3.82 (m, 1H), 3.78 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.60 - 3.48 (m, 1H), 2.45 - 2.36 (m, 2H), 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 209.9$, 165.8, 163.3, 147.4, 146.5, 142.8, 137.7, 132.8, 132.5, 129.9 (2C), 129.0 (2C), 128.0 (2C), 123.4, 123.3 (2C), 117.1, 95.6, 60.5, 60.0, 50.5, 45.7, 43.7, 14.2 ppm. **IR** (KBr): $\nu = 1716$, 1653, 1522, 1448 cm⁻¹; $[\alpha]_D^{25} = +207.5^\circ$, (0.60, CHCl₃); **HRMS** (ESI) *m/z* vypočítáno pro C₂₆H₂₄N₂O₅S [M+H]⁺ 477.1479, nalezeno 477.1485.

Otevření thiazolonového skeletu látky **220e**.

Methyl-(1*S*,2*S*,3*S*,4*R*)-3-((*E*)-3-ethoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl)-2-(4-nitrofenyl)-1-fenylthioamid-4-vinylcyklopentan-1-karboxylát (**221e**)



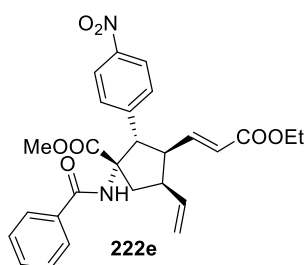
K roztoku spirothiazolonu **220e** (0,1290 mmol; 60 mg; 1 ekv.) v MeOH (2,0 ml) byl přidán TsOH.H₂O (0,7783 mmol; 148 mg; 6 ekv.). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě, dokud nebylo dosaženo plné konverze výchozí látka **220e**. (monitorováno pomocí TLC). Následně byla reakce ukončena přidáním nasyceného vodného roztoku NaHCO₃ (2 ml) a extrahována EtOAc (3x 6 ml).

Organická fáze byla promyta solankou (6 ml), a nakonec sušena nad MgSO₄. Po odstranění sušidla filtrací bylo organické rozpouštědlo odpařeno na RVO. Produkt **221e** byl izolován sloupcovou chromatografií na silikagelu (Hex/EtOAc, 5:1).

Žlutá pěnovitá látka, výtěžek 79% (52 mg), dr > 20:1, *ee* 99 %. **HPLC analýza:** (Chiralpak) IA kolona, 95/5 heptan/*i*-PrOH, 1.0 ml/min, $\lambda = 190$ nm, 25 °C, $t_{\text{minor}} = 26.8$ min; $t_{\text{major}} = 35.9$ min. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 8.28$ (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.49 – 7.40 (m, 6H), 7.34 (dd, $J_1 = 8.5$, $J_2 = 7.1$ Hz, 2H), 6.78 (dd, $J_1 = 15.7$, $J_2 = 8.6$ Hz, 1H), 5.99 (ddd, $J_1 = 17.0$, $J_2 = 10.2$, $J_3 = 7.9$ Hz, 1H), 5.72 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 5.35 – 5.19 (m, 2H), 4.13 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.88 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.73 – 3.64 (m, 1H), 3.25 – 3.16 (m, 2H), 3.14 – 3.07 (m, 1H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 199.0$, 171.6, 165.6, 148.1, 145.8, 142.2, 141.8, 136.7, 131.7, 130.1 (2C), 128.8 (2C), 126.3 (2C), 124.4 (2C), 124.0, 117.7, 71.5, 60.7, 57.0, 53.0, 49.7, 45.9, 41.6, 14.2 ppm. **IR** (KBr): $\nu = 3371$, 1722, 1522, 980 cm⁻¹; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +180.0^\circ$, (0.45, CHCl₃); **HRMS** (ESI) *m/z* vypočítáno pro C₂₇H₂₈N₂O₆S [M] 507.1595, nalezeno 507.1583.

Desulfurizace látky **221e**.²⁰⁵

Methyl-(*E*)-1-benzamid-3-(3-ethoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl)-2-(4-nitrofenyl)-4-vinylcyklopentan-1-karboxylát (**222e**)



K roztoku thioamidu **221e** (0,0364 mmol; 19 mg; 1 ekv.) v CH₃CN (0,5 mL) byl přidán 30 % H₂O₂ (0,0727 mmol; 8 mg; 2 ekv.) a TiCl₄ (1M v toluenu, 0,0364 mmol; 7 mg; 1 ekv.). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě, dokud nebylo dosaženo plné konverze výchozí látky **221e** (monitorováno pomocí TLC). Poté byla reakční směs přefiltrována přes krátký sloupec křemelinu, který byl na závěr promyt EtOAc (15 ml). Filtrát byl promyt vodou (12 ml) a oddělená organická fáze byla sušena nad MgSO₄. Po odstranění sušidla filtrací byla organická rozpouštědla odpařena na RVO. Produkt **222e** byl izolován sloupcovou chromatografií na silikagelu (Hex/EtOAc, 2:1).

Bílá pěnovitá látka, výtěžek 83% (15 mg), dr > 20:1, ee 99 %. **HPLC analýza:** (Chiralpak) IA kolona, 90/10 heptan/*i*-PrOH, 1.0 ml/min, λ = 190 nm, 25 °C, t_{minor} = 21.2 min; t_{major} = 25.0 min. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.19 – 8.12 (m, 2H), 7.52 – 7.44 (m, 3H), 7.42 – 7.34 (m, 2H), 7.36 – 7.29 (m, 2H), 6.78 (dd, J₁ = 15.6, J₂ = 7.9 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.00 (ddd, J₁ = 16.6, J₂ = 10.5, J₃ = 9.2 Hz, 1H), 5.67 (dd, J₁ = 15.7, J₂ = 0.9 Hz, 1H), 5.20 – 5.15 (m, 1H), 5.13 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.10 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.04 – 3.92 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.35 (qd, J₁ = 8.2, J₂ = 4.4 Hz, 1H), 3.09 (dd, J₁ = 14.6, J₂ = 8.2 Hz, 1H), 2.62 (dd, J₁ = 14.7, J₂ = 4.5 Hz, 1H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ = 173.7, 167.3, 165.9, 147.6, 146.9, 143.5, 137.6, 134.2, 132.0, 129.7 (2C), 128.8 (2C), 126.7 (2C), 123.9 (2C), 123.4, 117.1, 69.3, 60.5, 57.7, 53.5, 49.3, 46.5, 41.8, 14.2 ppm. **IR** (KBr): ν = 3346, 1730, 1663, 1518, 984 cm⁻¹; [α]²⁵_D = +127.3 °, (0.81, CHCl₃); **HRMS** (ESI) m/z vypočítáno pro C₂₇H₂₈N₂O₇ [M+Na]⁺ 515.1789, nalezeno 515.1783.

6 Seznam literatury

- (1) Caprio, V.; Williams, J. M. J. *Catalysis in Asymmetric Synthesis*, 2.vydání.; Wiley-Blackwell: Ames, Iowa, 2009.
- (2) Bartek, L.; Klusoň, P.; Červený, L. . No Title. *Chem. List.* **2004**, *98*, 157.
- (3) Červinka, O. *Mechanismy Organických Reakcí*, 2. vydání.; SNTL: Praha, 1981.
- (4) Blaser, H. U. The Chiral Pool as a Source of Enantioselective Catalysts and Auxiliaries. *Chem. Rev.* **1992**, *92* (5), 935–952. <https://doi.org/10.1021/cr00013a009>.
- (5) Casiraghi, G.; Zanardi, F.; Rassa, G.; Spanu, P. Stereoselective Approaches to Bioactive Carbohydrates and Alkaloids-With a Focus on Recent Syntheses Drawing from the Chiral Pool. *Chem. Rev.* **1995**, *95* (6), 1677–1716. <https://doi.org/10.1021/cr00038a001>.
- (6) Brill, Z. G.; Condakes, M. L.; Ting, C. P.; Maimone, T. J. Navigating the Chiral Pool in the Total Synthesis of Complex Terpene Natural Products. *Chem. Rev.* **2017**, *117* (18), 11753–11795. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00834>.
- (7) Lin, G.-Q.; Li, Y.-M.; Chan, A. S. C. *Principales and Applications of Asymmetric Synthesis*; Wiley-Interscience: New York, 2001.
- (8) Rios, R. *Stereoselective Organocatalysis*; Wiley-Interscience: Hoboken, New Jersey, 2013.
- (9) Allen, A. E.; MacMillan, D. W. C. Synergistic Catalysis: A Powerful Synthetic Strategy for New Reaction Development. *Chem. Sci.* **2012**, *3* (3), 633–658. <https://doi.org/10.1039/c2sc00907b>.
- (10) Shibasaki, M.; Kanai, M.; Matsunaga, S.; Kumagai, N. Recent Progress in Asymmetric Bifunctional Catalysis Using Multimetallic Systems. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42* (8), 1117–1127. <https://doi.org/10.1021/ar9000108>.
- (11) Breslow, R. Bifunctional Acid—Base Catalysis by Imidazole Groups in Enzyme Mimics. *J. Mol. Catal.* **1994**, *91* (2), 161–174. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0304-5102\(94\)00046-8](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0304-5102(94)00046-8).
- (12) Shibasaki, M.; Yoshikawa, N. Lanthanide Complexes in Multifunctional Asymmetric Catalysis. *Chem. Rev.* **2002**, *102* (6), 2187–2210. <https://doi.org/10.1021/cr010297z>.
- (13) Watson, A. J. B.; Macmillan, D. W. C.; Wang, Y.; Deng, L.; Shirakawa, S.; Maruoka, K. Asymmetric Organocatalysis. *Catalytic Asymmetric Synthesis*. February 10, 2010, pp 37–117. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/9780470584248.ch2>.
- (14) Xu, H.; Zuend, S. J.; Woll, M. G.; Tao, Y.; Jacobsen, E. N. Asymmetric Cooperative Catalysis of Strong Brønsted Acid-Promoted Reactions Using Chiral Ureas. *Science*

- 2010**, 327 (5968), 986–990. <https://doi.org/10.1126/science.1182826>.
- (15) Rubina, M.; Conley, M.; Gevorgyan, V. Dramatic Acceleration of the Pd-Catalyzed [4+2] Benzannulation Reaction of Enynes and Diynes in the Presence of Lewis Acids and Bases: Expanded Scope and New Mechanistic Insights. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128 (17), 5818–5827. <https://doi.org/10.1021/ja060085p>.
- (16) Mukherjee, S.; List, B. Chiral Counteranions in Asymmetric Transition-Metal Catalysis: Highly Enantioselective Pd/Brønsted Acid-Catalyzed Direct α -Allylation of Aldehydes. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129 (37), 11336–11337. <https://doi.org/10.1021/ja074678r>.
- (17) Shi, Y.; Peterson, S. M.; Haberaecker, W. W.; Blum, S. A. Alkynes as Stille Reaction Pseudohalides: Gold- and Palladium-Cocatalyzed Synthesis of Tri- and Tetra-Substituted Olefins. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130 (7), 2168–2169. <https://doi.org/10.1021/ja710648b>.
- (18) Park, Y. J.; Park, J.-W.; Jun, C.-H. Metal–Organic Cooperative Catalysis in C–H and C–C Bond Activation and Its Concurrent Recovery. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41 (2), 222–234. <https://doi.org/10.1021/ar700133y>.
- (19) Belot, S.; Vogt, K. A.; Besnard, C.; Krause, N.; Alexakis, A. Enantioselective One-Pot Organocatalytic Michael Addition/Gold-Catalyzed Tandem Acetalization/Cyclization. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2009**, 48 (47), 8923–8926. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/anie.200903905>.
- (20) Han, Z.-Y.; Xiao, H.; Chen, X.-H.; Gong, L.-Z. Consecutive Intramolecular Hydroamination/Asymmetric Transfer Hydrogenation under Relay Catalysis of an Achiral Gold Complex/Chiral Brønsted Acid Binary System. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131 (26), 9182–9183. <https://doi.org/10.1021/ja903547q>.
- (21) Sorimachi, K.; Terada, M. Relay Catalysis by a Metal-Complex/Brønsted Acid Binary System in a Tandem Isomerization/Carbon–Carbon Bond Forming Sequence. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130 (44), 14452–14453. <https://doi.org/10.1021/ja807591m>.
- (22) Cai, Q.; Zhao, Z.-A.; You, S.-L. Asymmetric Construction of Polycyclic Indoles through Olefin Cross-Metathesis/Intramolecular Friedel–Crafts Alkylation under Sequential Catalysis. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2009**, 48 (40), 7428–7431. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/anie.200903462>.
- (23) Simmons, B.; Walji, A. M.; MacMillan, D. W. C. Cycle-Specific Organocascade Catalysis: Application to Olefin Hydroamination, Hydro-Oxidation, and Amino-Oxidation, and to Natural Product Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2009**, 48 (24), 4349–4353. <https://doi.org/10.1002/anie.200900220>.

- (24) Sträter, N.; Lipscomb, W. N. Two-Metal Ion Catalysis in Enzymatic Acyl- and Phosphoryl-Transfer Reactions. *Angew. Chemie (International Ed. English)* **1996**, *35* (18), 2024–2055. <https://doi.org/10.1002/anie.199620241>.
- (25) Brown, K. A.; Kraut, J. Exploring the Molecular Mechanism of Dihydrofolate Reductase. *Faraday Discuss.* **1992**, *93* (0), 217–224. <https://doi.org/10.1039/FD9929300217>.
- (26) Polshakov, V. I. Dihydrofolate Reductase: Structural Aspects of Mechanisms of Enzyme Catalysis and Inhibition. *Russ. Chem. Bull.* **2001**, *50* (10), 1733–1751. <https://doi.org/10.1023/A:1014313625350>.
- (27) Pearson, R. G. Hard and Soft Acids and Bases. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85* (22), 3533–3539. <https://doi.org/10.1021/ja00905a001>.
- (28) Woodward, S. HSAB Matching and Mismatching in Selective Catalysis and Synthesis. *Tetrahedron* **2002**, *58* (6), 1017–1050. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)01200-5](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)01200-5).
- (29) Zhou, J. *Multi-Catalyst System in Asymmetric Catalysis*; Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, New Jersey, 2015.
- (30) Peters, R. *Cooperative Catalysis: Designing Efficient Catalysts for Synthesis*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, 2015.
- (31) Afewerki, S.; Córdova, A. Combinations of Aminocatalysts and Metal Catalysts: A Powerful Cooperative Approach in Selective Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **2016**, *116* (22), 13512–13570. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00226>.
- (32) Tsuji, J.; Takahashi, H.; Morikawa, M. Organic Syntheses by Means of Noble Metal Compounds XVII. Reaction of π -Allylpalladium Chloride with Nucleophiles. *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6* (49), 4387–4388. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)71674-1](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)71674-1).
- (33) Ionization, V. Of Tetrahydrofuran (1). **1973**, *143* (12), 292–294.
- (34) Trost, B. M.; Crawley, M. L. Asymmetric Transition-Metal-Catalyzed Allylic Alkylations: Applications in Total Synthesis. *Chem. Rev.* **2003**, *103* (8), 2921–2943. <https://doi.org/10.1021/cr020027w>.
- (35) Trost, B. M.; Van Vranken, D. L. Asymmetric Transition Metal-Catalyzed Allylic Alkylations. *Chem. Rev.* **1996**, *96* (1), 395–422. <https://doi.org/10.1021/cr9409804>.
- (36) Hong, A. Y.; Stoltz, B. M. The Construction of All-Carbon Quaternary Stereocenters by Use of Pd-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylation Reactions in Total Synthesis. *European J. Org. Chem.* **2013**, No. 14, 2745–2759.

- <https://doi.org/10.1002/ejoc.201201761>.
- (37) Takeuchi, R. Iridium Complex-Catalyzed Highly Selective Organic Synthesis. *Synlett* **2002**, No. 12, 1954–1965. <https://doi.org/10.1055/s-2002-35576>.
- (38) Tosatti, P.; Nelson, A.; Marsden, S. P. Recent Advances and Applications of Iridium-Catalysed Asymmetric Allylic Substitution. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10* (16), 3147–3163. <https://doi.org/10.1039/c2ob07086c>.
- (39) Takeuchi, R.; Kashio, M. Iridium Complex-Catalyzed Allylic Alkylation of Allylic Esters and Allylic Alcohols: Unique Regio- and Stereoselectivity. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120* (34), 8647–8655. <https://doi.org/10.1021/ja981560p>.
- (40) Bartels, B.; García-Yebra, C.; Helmchen, G. Asymmetric IrI-Catalysed Allylic Alkylation of Monosubstituted Allylic Acetates with Phosphorus Amidites as Ligands. *European J. Org. Chem.* **2003**, No. 6, 1097–1103. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200390162>.
- (41) Shu, C.; Leitner, A.; Hartwig, J. F. Enantioselective Allylation of Aromatic Amines after in Situ Generation of an Activated Cyclometalated Iridium Catalyst. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2004**, *43* (36), 4797–4800. <https://doi.org/10.1002/anie.200460276>.
- (42) Tissot-Croset, K.; Polet, D.; Alexakis, A. A Highly Effective Phosphoramidite Ligand for Asymmetric Allylic Substitution. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2004**, *43* (18), 2426–2428. <https://doi.org/10.1002/anie.200353744>.
- (43) Polet, D.; Alexakis, A.; Tissot-Croset, K.; Corminboeuf, C.; Ditrich, K. Phosphoramidite Ligands in Iridium-Catalyzed Allylic Substitution. *Chem. - A Eur. J.* **2006**, *12* (13), 3596–3609. <https://doi.org/10.1002/chem.200501180>.
- (44) Spiess, S.; Welter, C.; Franck, G.; Taquet, J. P.; Helmchen, G. Iridium-Catalyzed Asymmetric Allylic Substitutions-Very High Regioselectivity and Air Stability with a Catalyst Derived from Dibenzo[a,e]Cyclooctatetraene and a Phosphoramidite. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2008**, *47* (40), 7652–7655. <https://doi.org/10.1002/anie.200802480>.
- (45) Trost, B. M.; Toste, F. D. Regio- and Enantioselective Allylic Alkylation of an Unsymmetrical Substrate: A Working Model. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121* (19), 4545–4554. <https://doi.org/10.1021/ja9828713>.
- (46) Ward, T. R. Regioselectivity of Nucleophilic Attack on [Pd(Allyl)(Phosphine)(Imine)] Complexes: A Theoretical Study. *Organometallics* **1996**, *15* (12), 2836–2838. <https://doi.org/10.1021/om960158l>.
- (47) Åkermark, B.; Hansson, S.; Krakenberger, B.; Vitagliano, A.; Zetterberg, K. Alkylation of (π -Allyl)Palladium Systems. Mechanism and Regiocontrol. *Organometallics* **1984**, *3*

- (5), 679–682. <https://doi.org/10.1021/om00083a006>.
- (48) Brown, J. M.; Hulmes, D. I.; Guiry, P. J. Mechanistic and Synthetic Studies in Catalytic Allylic Alkylation with Palladium Complexes of 1-(2-Diphenylphosphino-1-Naphthyl)Isoquinoline. *Tetrahedron* **1994**, *50* (15), 4493–4506. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)89381-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)89381-9).
- (49) Prétôt, R.; Pfaltz, A. New Ligands for Regio- and Enantiocontrol in Pd-Catalyzed Allylic Alkylations. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **1998**, *37* (3), 323–325. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1521-3773\(19980216\)37:3<323::aid-anie323>3.0.co;2-t](https://doi.org/10.1002/(sici)1521-3773(19980216)37:3<323::aid-anie323>3.0.co;2-t).
- (50) Pàmies, O.; Diéguez, M.; Claver, C. New Phosphite-Oxazoline Ligands for Efficient Pd-Catalyzed Substitution Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (11), 3646–3647. <https://doi.org/10.1021/ja0425738>.
- (51) Helmchen, G.; Pfaltz, A. Phosphinooxazolines - A New Class of Versatile, Modular P,N-Ligands for Asymmetric Catalysis. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33* (6), 336–345. <https://doi.org/10.1021/ar9900865>.
- (52) Mata, Y.; Pàmies, O.; Diéguez, M. Pyranoside Phosphite-Oxazoline Ligand Library: Highly Efficient Modular P,N Ligands for Palladium-Catalyzed Allylic Substitution Reactions. A Study of the Key Palladium Allyl Intermediates. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351* (18), 3217–3234. <https://doi.org/10.1002/adsc.200900619>.
- (53) Alkylations, M. A.; Trost, B. M.; Lautens, M. Alkylations. Stereocontrolled Approach to Quaternary Carbons. **1983**, No. 6, 3343–3344.
- (54) Trost, B. M.; Lautens, M. Regiochemical Diversity in Allylic Alkylations via Molybdenum Catalysts. *Tetrahedron* **1987**, *43* (21), 4817–4840. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)87666-3](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)87666-3).
- (55) Watson, I. D. G.; Yudin, A. K. New Insights into the Mechanism of Palladium-Catalyzed Allylic Amination. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (49), 17516–17529. <https://doi.org/10.1021/ja055288c>.
- (56) Dubovyk, I.; Watson, I. D. G.; Yudin, A. K. Chasing the Proton Culprit from Palladium-Catalyzed Allylic Amination. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (46), 14172–14173. <https://doi.org/10.1021/ja076659n>.
- (57) Jellerichs, B. G.; Kong, J. R.; Krische, M. J. Catalytic Enone Cycloallylation via Concomitant Activation of Latent Nucleophilic and Electrophilic Partners: Merging Organic and Transition Metal Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (26), 7758–7759. <https://doi.org/10.1021/ja0301469>.
- (58) Afewerki, S.; Ibrahim, I.; Rydfjord, J.; Breistein, P.; Córdova, A. Direct Regiospecific

- and Highly Enantioselective Intermolecular α -Allylic Alkylation of Aldehydes by a Combination of Transition-Metal and Chiral Amine Catalysts. *Chem. - A Eur. J.* **2012**, *18* (10), 2972–2977. <https://doi.org/10.1002/chem.201103366>.
- (59) Vulovic, B.; Bihelovic, F.; Matovic, R.; Saicic, R. N. Organocatalyzed Tsuji-Trost Reaction: A New Method for the Closure of Five- and Six-Membered Rings. *Tetrahedron* **2009**, *65* (50), 10485–10494. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2009.10.006>.
- (60) Bandini, M.; Cera, G.; Chiarucci, M. Catalytic Enantioselective Alkylations with Allylic Alcohols. *Synthesis (Stuttg.)* **2012**, *44* (4), 504–512. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1289681>.
- (61) Capdevila, M. G.; Benfatti, F.; Zoli, L.; Stenta, M.; Cozzi, P. G. Merging Organocatalysis with an Indium(III)-Mediated Process: A Stereoselective α -Alkylation of Aldehydes with Allylic Alcohols. *Chem. - A Eur. J.* **2010**, *16* (37), 11237–11241. <https://doi.org/10.1002/chem.201001693>.
- (62) Chiarucci, M.; Di Lillo, M.; Romaniello, A.; Cozzi, P. G.; Cera, G.; Bandini, M. Gold Meets Enamine Catalysis in the Enantioselective α -Allylic Alkylation of Aldehydes with Alcohols. *Chem. Sci.* **2012**, *3* (9), 2859–2863. <https://doi.org/10.1039/c2sc20478a>.
- (63) Stevens, J. M.; MacMillan, D. W. C. Enantioselective α -Alkenylation of Aldehydes with Boronic Acids via the Synergistic Combination of Copper(II) and Amine Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (32), 11756–11759. <https://doi.org/10.1021/ja406356c>.
- (64) Xiao, J. Merging Organocatalysis with Transition Metal Catalysis: Highly Stereoselective α -Alkylation of Aldehydes. *Org. Lett.* **2012**, *14* (7), 1716–1719. <https://doi.org/10.1021/ol3002859>.
- (65) Allen, A. E.; MacMillan, D. W. C. Enantioselective α -Arylation of Aldehydes via the Productive Merger of Iodonium Salts and Organocatalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (12), 4260–4263. <https://doi.org/10.1021/ja2008906>.
- (66) Allen, A. E.; MacMillan, D. W. C. The Productive Merger of Iodonium Salts and Organocatalysis: A Non-Photolytic Approach to the Enantioselective α -Trifluoromethylation of Aldehydes. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (14), 4986–4987. <https://doi.org/10.1021/ja100748y>.
- (67) Ikeda, M.; Miyake, Y.; Nishibayashi, Y. Cooperative Catalytic Reactions Using Organocatalysts and Transition-Metal Catalysts: Enantioselective Propargylic Alkylation of Propargylic Alcohols with Aldehydes. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2010**, *49* (40), 7289–7293. <https://doi.org/10.1002/anie.201002591>.
- (68) Li, M.; Datta, S.; Barber, D. M.; Dixon, D. J. Dual Amine and Palladium Catalysis in

- Diastereo- and Enantioselective Allene Carbocyclization Reactions. *Org. Lett.* **2012**, *14* (24), 6350–6353. <https://doi.org/10.1021/ol303128s>.
- (69) Gómez-Bengoa, E.; García, J. M.; Jiménez, S.; Lapuerta, I.; Mielgo, A.; Odriozola, J. M.; Otazo, I.; Razkin, J.; Urruzuno, I.; Vera, S.; Oiarbide, M.; Palomo, C. Asymmetric Synthesis of Propargylic Alcohols via Aldol Reaction of Aldehydes with Ynals Promoted by Prolinol Ether–Transition Metal–Brønsted Acid Cooperative Catalysis. *Chem. Sci.* **2013**, *4* (8), 3198–3204. <https://doi.org/10.1039/C3SC51027A>.
- (70) Zhang, J.; Tiwari, B.; Xing, C.; Chen, X.; Chi, Y. R. Enantioselective Oxidative Cross-Dehydrogenative Coupling of Tertiary Amines to Aldehydes. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2012**, *51* (15), 3649–3652. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/anie.201109054>.
- (71) Xu, Z.; Liu, L.; Wheeler, K.; Wang, H. Asymmetric Inverse-Electron-Demand Hetero-Diels–Alder Reaction of Six-Membered Cyclic Ketones: An Enamine/Metal Lewis Acid Bifunctional Approach. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2011**, *50* (15), 3484–3488. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/anie.201100160>.
- (72) Xu, Z.; Wang, H. Asymmetric Inverse-Electron-Demand Hetero-Diels–Alder Reaction via Enamine–Metal Lewis Acid Bifunctional Catalysis. *Synlett* **2011**, *2011* (20), 2907–2912.
- (73) Alexakis, A.; Benhaim, C. Enantioselective Copper-Catalysed Conjugate Addition. **2002**.
- (74) Gao, F.; Carr, J. L.; Hoveyda, A. H. Copper-Catalyzed Enantioselective Allylic Substitution with Readily Accessible Carbonyl- and Acetal-Containing Vinylboron Reagents. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2012**, *51* (27), 6613–6617. <https://doi.org/10.1002/anie.201202856>.
- (75) Bräse, S.; Höfener, S. Asymmetric Conjugate Addition of Organozinc Compounds to α,β -Unsaturated Aldehydes and Ketones with [2.2] Paracyclophaneketimine Ligands without Added Copper Salts. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2005**, *44* (48), 7879–7881. <https://doi.org/10.1002/anie.200501732>.
- (76) Marshall, J. A.; Herold, M.; Eidam, H. S.; Eidam, P. Palladium- and Copper-Catalyzed 1,4-Additions of Organozinc Compounds to Conjugated Aldehydes. *Org. Lett.* **2006**, *8* (24), 5505–5508. <https://doi.org/10.1021/ol062154a>.
- (77) Ay, S.; Nieger, M.; Bräse, S. Co-Metal-Free Enantioselective Conjugate Addition Reactions of Zinc Reagents. *Chem. - A Eur. J.* **2008**, *14* (36), 11539–11556. <https://doi.org/10.1002/chem.200801676>.
- (78) Fañanás-Mastral, M.; Feringa, B. L. Copper-Catalyzed Regio- and Enantioselective

- Synthesis of Chiral Enol Acetates and β -Substituted Aldehydes. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (38), 13152–13153. <https://doi.org/10.1021/ja105585y>.
- (79) Alexakis, A.; Bäckvall, J. E.; Krause, N.; Pàmies, O.; Diéguez, M. Enantioselective Copper-Catalyzed Conjugate Addition and Allylic Substitution Reactions. *Chem. Rev.* **2008**, *108* (8), 2796–2823. <https://doi.org/10.1021/cr0683515>.
- (80) Jerphagnon, T.; Pizzuti, M. G.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. Recent Advances in Enantioselective Copper-Catalyzed 1,4-Addition. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38* (4), 1039–1075. <https://doi.org/10.1039/b816853a>.
- (81) Harutyunyan, S. R.; den Hartog, T.; Geurts, K.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. Catalytic Asymmetric Conjugate Addition and Allylic Alkylation with Grignard Reagents. *Chem. Rev.* **2008**, *108* (8), 2824–2852. <https://doi.org/10.1021/cr068424k>.
- (82) Ibrahim, I.; Santoro, S.; Himo, F.; Córdova, A. Enantioselective Conjugate Silyl Additions to α,β -Unsaturated Aldehydes Catalyzed by Combination of Transition Metal and Chiral Amine Catalysts. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353* (2–3), 245–252. <https://doi.org/10.1002/adsc.201000908>.
- (83) Ibrahim, I.; Breistein, P.; Córdova, A. One-Pot Three-Component Catalytic Enantioselective Synthesis of Homoallylboronates. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2011**, *50* (50), 12036–12041. <https://doi.org/10.1002/anie.201105458>.
- (84) Afewerki, S.; Breistein, P.; Pirttilä, K.; Deiana, L.; Dziedzic, P.; Ibrahim, I.; Córdova, A. Catalytic Enantioselective β -Alkylation of α,β -Unsaturated Aldehydes by Combination of Transition-Metal- and Aminocatalysis: Total Synthesis of Bisabolane Sesquiterpenes. *Chem. - A Eur. J.* **2011**, *17* (32), 8784–8788. <https://doi.org/10.1002/chem.201100756>.
- (85) Ibrahim, I.; Ma, G.; Afewerki, S.; Córdova, A. Palladium/Chiral Amine Co-Catalyzed Enantioselective β -Arylation of α,β -Unsaturated Aldehydes. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2013**, *52* (3), 878–882. <https://doi.org/10.1002/anie.201208634>.
- (86) Tietze, L. F.; Brasche, G.; Gericke, K. M. Domino Reactions in Organic Synthesis. *Domino React. Org. Synth.* **2006**, 1–617. <https://doi.org/10.1002/9783527609925>.
- (87) Nicolaou, K. C.; Edmonds, D. J.; Bulger, P. G. Cascade Reactions in Total Synthesis. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2006**, *45* (43), 7134–7186. <https://doi.org/10.1002/anie.200601872>.
- (88) Enders, D.; Grondal, C.; Hüttl, M. R. M. Asymmetric Organocatalytic Domino Reactions. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2007**, *46* (10), 1570–1581. <https://doi.org/10.1002/anie.200603129>.

- (89) Nicolaou, K. C.; Chen, J. S. Rapid Formation of Molecular Complexity in Organic Synthesis Issue Reviewing the Latest Advances in Reaction Development And. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38* (11), 2993–3009.
- (90) Grondal, C.; Jeanty, M.; Enders, D. Organocatalytic Cascade Reactions as a New Tool in Total Synthesis. *Nat. Chem.* **2010**, *2* (3), 167–178. <https://doi.org/10.1038/nchem.539>.
- (91) Yang, T.; Ferrali, A.; Campbell, L.; Dixon, D. J. Combination Iminium, Enamine and Copper(i) Cascade Catalysis: A Carboannulation for the Synthesis of Cyclopentenones. *Chem. Commun.* **2008**, No. 25, 2923–2925. <https://doi.org/10.1039/b802416b>.
- (92) Zhao, G. L.; Ullah, F.; Deiana, L.; Lin, S.; Zhang, Q.; Sun, J.; Ibrahim, I.; Dziedzic, P.; Córdova, A. Dynamic Kinetic Asymmetric Transformation (DYKAT) by Combined Amine- And Transition-Metal-Catalyzed Enantioselective Cycloisomerization. *Chem. - A Eur. J.* **2010**, *16* (5), 1585–1591. <https://doi.org/10.1002/chem.200902818>.
- (93) Lin, S.; Zhao, G. L.; Deiana, L.; Sun, J.; Zhang, Q.; Leijonmarck, H.; Córdova, A. Dynamic Kinetic Asymmetric Domino Oxa-Michael/Carbocyclization by Combination of Transition-Metal and Amine Catalysis: Catalytic Enantioselective Synthesis of Dihydrofurans. *Chem. - A Eur. J.* **2010**, *16* (47), 13930–13934. <https://doi.org/10.1002/chem.201001992>.
- (94) Sun, W.; Zhu, G.; Wu, C.; Hong, L.; Wang, R. “Organo-Metal” Synergistic Catalysis: The 1+1>2 Effect for the Construction of Spirocyclopentene Oxindoles. *Chem. - A Eur. J.* **2012**, *18* (44), 13959–13963. <https://doi.org/10.1002/chem.201201976>.
- (95) Ma, G.; Afewerki, S.; Deiana, L.; Palo-Nieto, C.; Liu, L.; Sun, J.; Ibrahim, I.; Córdova, A. A Palladium/Chiral Amine Co-Catalyzed Enantioselective Dynamic Cascade Reaction: Synthesis of Polysubstituted Carbocycles with a Quaternary Carbon Stereocenter. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2013**, *52* (23), 6050–6054. <https://doi.org/10.1002/anie.201300559>.
- (96) Afewerki, S.; Ma, G.; Ibrahim, I.; Liu, L.; Sun, J.; Córdova, A. Highly Enantioselective Control of Dynamic Cascade Transformations by Dual Catalysis: Asymmetric Synthesis of Polysubstituted Spirocyclic Oxindoles. *ACS Catal.* **2015**, *5* (2), 1266–1272. <https://doi.org/10.1021/cs501975u>.
- (97) Trost, B. M. Atom Economy—A Challenge for Organic Synthesis: Homogeneous Catalysis Leads the Way. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1995**, *34* (3), 259–281. <https://doi.org/10.1002/anie.199502591>.
- (98) BM, T. The Atom Economy—A Search for Synthetic Efficiency. *Science (80-.)*. **1991**, *254* (5037), 1471–1477. <https://doi.org/10.1126/science.1962206>.

- (99) Lautens, M.; Klute, W.; Tam, W. Transition Metal-Mediated Cycloaddition Reactions. *Chem. Rev.* **1996**, *96* (1), 49–92. <https://doi.org/10.1021/cr950016l>.
- (100) Winkler, J. D. Tandem Diels–Alder Cycloadditions in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **1996**, *96* (1), 167–176. <https://doi.org/10.1021/cr950029z>.
- (101) Nishiwaki, N. *Methods and Applications of Cycloaddition Reactions in Organic Syntheses*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2014.
- (102) Ma, S., Gao, S. *Metal-Catalyzed Cyclization Reactions 1*; Thieme, 2016.
- (103) Jun, C.-H. Transition Metal-Catalyzed Carbon–Carbon Bond Activation. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33* (9), 610–618. <https://doi.org/10.1039/B308864M>.
- (104) Murakami, M.; Matsuda, T. Metal-Catalysed Cleavage of Carbon–Carbon Bonds. *Chem. Commun.* **2011**, *47* (4), 1100–1105. <https://doi.org/10.1039/C0CC02566F>.
- (105) Ruhland, K. Transition-Metal-Mediated Cleavage and Activation of C–C Single Bonds. *European J. Org. Chem.* **2012**, *2012* (14), 2683–2706. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/ejoc.201101616>.
- (106) Souillart, L.; Cramer, N. Catalytic C–C Bond Activations via Oxidative Addition to Transition Metals. *Chem. Rev.* **2015**, *115* (17), 9410–9464. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00138>.
- (107) Fumagalli, G.; Stanton, S.; Bower, J. F. Recent Methodologies That Exploit C–C Single-Bond Cleavage of Strained Ring Systems by Transition Metal Complexes. *Chem. Rev.* **2017**, *117* (13), 9404–9432. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00599>.
- (108) Aïssa, C. Transition-Metal-Catalyzed Rearrangements of Small Cycloalkanes: Regioselectivity Trends in β -Carbon Elimination Reactions. *Synthesis (Stuttg)*. **2011**, *2011* (21), 3389–3407.
- (109) Seiser, T.; Cramer, N. Enantioselective Metal-Catalyzed Activation of Strained Rings. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7* (14), 2835–2840. <https://doi.org/10.1039/B904405A>.
- (110) Rubin, M.; Rubina, M.; Gevorgyan, V. Transition Metal Chemistry of Cyclopropenes and Cyclopropanes. *Chem. Rev.* **2007**, *107* (7), 3117–3179. <https://doi.org/10.1021/cr050988l>.
- (111) Jiao, L.; Yu, Z.-X. Vinylcyclopropane Derivatives in Transition-Metal-Catalyzed Cycloadditions for the Synthesis of Carbocyclic Compounds. *J. Org. Chem.* **2013**, *78* (14), 6842–6848. <https://doi.org/10.1021/jo400609w>.
- (112) Ganesh, V.; Chandrasekaran, S. Recent Advances in the Synthesis and Reactivity of Vinylcyclopropanes. *Synthesis (Stuttg)*. **2016**, *48* (24), 4347–4380.
- (113) Meazza, M.; Guo, H.; Rios, R. Synthetic Applications of Vinyl Cyclopropane Opening.

- Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15* (12), 2479–2490. <https://doi.org/10.1039/C6OB02647H>.
- (114) Brownsey, D. K.; Gorobets, E.; Derksen, D. J. Beyond Geminal Diesters: Increasing the Scope of Metal-Mediated Vinylcyclopropane Annulations While Decreasing Pre-Activation. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16* (19), 3506–3523. <https://doi.org/10.1039/C8OB00593A>.
- (115) Khoury, P. R.; Goddard, J. D.; Tam, W. Ring Strain Energies: Substituted Rings, Norbornanes, Norbornenes and Norbornadienes. *Tetrahedron* **2004**, *60* (37), 8103–8112. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tet.2004.06.100>.
- (116) Wang, J.; Blaszczyk, S. A.; Li, X.; Tang, W. Transition Metal-Catalyzed Selective Carbon-Carbon Bond Cleavage of Vinylcyclopropanes in Cycloaddition Reactions. *Chem. Rev.* **2021**, *121* (1), 110–139. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c00160>.
- (117) Kamlar, M.; Franc, M.; Císařová, I.; Gyepes, R.; Veselý, J. Formal [3+2] Cycloaddition of Vinylcyclopropane Azlactones to Enals Using Synergistic Catalysis. *Chem. Commun.* **2019**, *55* (26), 3829–3832. <https://doi.org/10.1039/c8cc06500d>.
- (118) Jiao, L.; Lin, M.; Zhuo, L. G.; Yu, Z. X. Rh(I)-Catalyzed [(3 + 2) + 1] Cycloaddition of 1-Yne/Ene-Vinylcyclopropanes and CO: Homologous Pauson-Khand Reaction and Total Synthesis of (±)- α -Agarofuran. *Org. Lett.* **2010**, *12* (11), 2528–2531. <https://doi.org/10.1021/ol100625e>.
- (119) Schneider, T. F.; Kaschel, J.; Werz, D. B. A New Golden Age for Donor–Acceptor Cyclopropanes. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2014**, *53* (22), 5504–5523. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/anie.201309886>.
- (120) Jiang, G. J.; Fu, X. F.; Li, Q.; Yu, Z. X. Rh(I)-Catalyzed [5 + 1] Cycloaddition of Vinylcyclopropanes and CO for the Synthesis of α,β - and β,γ -Cyclohexenones. *Org. Lett.* **2012**, *14* (3), 692–695. <https://doi.org/10.1021/ol2031526>.
- (121) Wender, P. A.; Haustedt, L. O.; Lim, J.; Love, J. A.; Williams, T. J.; Yoon, J. Y. Asymmetric Catalysis of the [5 + 2] Cycloaddition Reaction of Vinylcyclopropanes and π -Systems. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (19), 6302–6303. <https://doi.org/10.1021/ja058590u>.
- (122) Wang, Y.; Yu, Z. X. Rhodium-Catalyzed [5 + 2 + 1] Cycloaddition of Ene-Vinylcyclopropanes and CO: Reaction Design, Development, Application in Natural Product Synthesis, and Inspiration for Developing New Reactions for Synthesis of Eight-Membered Carbocycles. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48* (8), 2288–2296. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.5b00037>.
- (123) Wender, P. A.; Gamber, G. G.; Hubbard, R. D.; Pham, S. M.; Zhang, L. Multicomponent

- Cycloadditions: The Four-Component [5+1+2+1] Cycloaddition of Vinylcyclopropanes, Alkynes, and CO. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (9), 2836–2837. <https://doi.org/10.1021/ja042728b>.
- (124) Marek, I. Introduction: Carbon-Carbon Bond Cleavage in Stereoselective Synthesis. *Chem. Rev.* **2021**, *121* (1), 1–2. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c01216>.
- (125) Burgess, K. Conjugate Nucleophilic Ring Opening of Activated Vinylcyclopropanes Facilitated by Homogenous Palladium Catalysis. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26* (25), 3049–3052. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)98615-5](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)98615-5).
- (126) Shimizu, I.; Ohashi, Y.; Tsuji, J. Palladium-Catalyzed [3 + 2] Cycloaddition Reaction of Vinylcyclopropanes with α,β -Unsaturated Esters or Ketones. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26* (32), 3825–3828. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)89261-8](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)89261-8).
- (127) Bowman, R. K.; Johnson, J. S. Nickel-Catalyzed Rearrangement of 1-Acyl-2-Vinylcyclopropanes. A Mild Synthesis of Substituted Dihydrofurans. *Org. Lett.* **2006**, *8* (4), 573–576. <https://doi.org/10.1021/ol052700k>.
- (128) Mori, T.; Nakamura, T.; Kimura, M. Stereoselective Coupling Reaction of Dimethylzinc and Alkyne toward Nickelacycles. *Org. Lett.* **2011**, *13* (9), 2266–2269. <https://doi.org/10.1021/ol2005352>.
- (129) Sumida, Y.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. Nickel-Catalyzed Borylative Ring-Opening Reaction of Vinylcyclopropanes with Bis(Pinacolato)Diboron Yielding Allylic Boronates. *Org. Lett.* **2008**, *10* (20), 4677–4679. <https://doi.org/10.1021/ol801982d>.
- (130) Tombe, R.; Kurahashi, T.; Matsubara, S. Nickel-Catalyzed Cycloaddition of Vinylcyclopropanes to Imines. *Org. Lett.* **2013**, *15* (8), 1791–1793. <https://doi.org/10.1021/ol4005068>.
- (131) Sherry, B. D.; Fürstner, A. Iron-Catalyzed Addition of Grignard Reagents to Activated Vinyl Cyclopropanes. *Chem. Commun.* **2009**, No. 46, 7116–7118. <https://doi.org/10.1039/B918818E>.
- (132) Dieskau, A. P.; Holzwarth, M. S.; Plietker, B. Fe-Catalyzed Allylic C–C-Bond Activation: Vinylcyclopropanes As Versatile A1,A3,D5-Synthons in Traceless Allylic Substitutions and [3 + 2]-Cycloadditions. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (11), 5048–5051. <https://doi.org/10.1021/ja300294a>.
- (133) Moran, J.; Smith, A. G.; Carris, R. M.; Johnson, J. S.; Krische, M. J. Polarity Inversion of Donor–Acceptor Cyclopropanes: Disubstituted δ -Lactones via Enantioselective Iridium Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (46), 18618–18621. <https://doi.org/10.1021/ja2090993>.

- (134) Zhu, Z.-Q.; Yu, L.; Sun, M.; Mei, G.-J.; Shi, F. Regioselective [3+3] Cyclization of 2-Indolymethanols with Vinylcyclopropanes via Metal Catalysis. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360* (16), 3109–3116. <https://doi.org/10.1002/adsc.201800688>.
- (135) Wu, J.-Q.; Qiu, Z.-P.; Zhang, S.-S.; Liu, J.-G.; Lao, Y.-X.; Gu, L.-Q.; Huang, Z.-S.; Li, J.; Wang, H. Rhodium(III)-Catalyzed C–H/C–C Activation Sequence: Vinylcyclopropanes as Versatile Synthons in Direct C–H Allylation Reactions. *Chem. Commun.* **2015**, *51* (1), 77–80. <https://doi.org/10.1039/C4CC07839J>.
- (136) Kim, H.; Kim, S.; Kim, J.; Son, J.-Y.; Baek, Y.; Um, K.; Lee, P. H. One-Pot Synthesis of Indolizines via Sequential Rhodium-Catalyzed [2 + 1]-Cyclopropanation, Palladium-Catalyzed Ring Expansion, and Oxidation Reactions from Pyridotriazoles and 1,3-Dienes. *Org. Lett.* **2017**, *19* (20), 5677–5680. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b02826>.
- (137) Gai, S.; Lucas, N. T.; Hawkins, B. C. Benzannulated 6,5-Spiroketal from Donor–Acceptor Cyclopropanes. *Org. Lett.* **2019**, *21* (8), 2872–2875. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b00878>.
- (138) Shono, T.; Yoshimura, T.; Matsumura, Y.; Oda, R. Small Ring Compounds. XVIII. Formation of a π -Alylic Palladium Chloride Complex from Vinylcyclopropane Derivatives. *J. Org. Chem.* **1968**, *33* (2), 876–877. <https://doi.org/10.1021/jo01266a098>.
- (139) Danishefsky, S.; Rovnyak, G. Ring-Opening of Diethyl 2-Vinylcyclopropane-1,1-Dicarboxylate. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, No. 14, 820–821. <https://doi.org/10.1039/C39720000820>.
- (140) Yamamoto, K.; Ishida, T.; Tsuji, J. Palladium(0)-Catalyzed Cycloaddition of Activated Vinylcyclopropanes with Aryl Isocyanates. *Chem. Lett.* **1987**, *16* (6), 1157–1158. <https://doi.org/10.1246/cl.1987.1157>.
- (141) Suzuki, M.; Sawada, S.; Yoshida, S.; Eberhardt, A.; Saegusa, T. New Ring-Opening Polymerization via a π -Allylpalladium Complex. 2. Novel Proton-Transfer Polymerization of Vinylcyclopropane Derivatives Having Two Electron-Withdrawing Substituents. *Macromolecules* **1993**, *26* (18), 4748–4750. <https://doi.org/10.1021/ma00070a003>.
- (142) Moreau, P.; Maffei, M. A Stereoselective Palladium-Catalyzed Synthesis of Amino Alkenyl Geminal Bisphosphonates. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45* (4), 743–746. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2003.11.031>.
- (143) Sebelius, S.; Olsson, V. J.; Szabó, K. J. Palladium Pincer Complex Catalyzed Substitution of Vinyl Cyclopropanes, Vinyl Aziridines, and Allyl Acetates with

- Tetrahydroxydiboron. An Efficient Route to Functionalized Allylboronic Acids and Potassium Trifluoro(Allyl)Borates. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (30), 10478–10479. <https://doi.org/10.1021/ja052885q>.
- (144) Parsons, A. T.; Campbell, M. J.; Johnson, J. S. Diastereoselective Synthesis of Tetrahydrofurans via Palladium(0)-Catalyzed [3 + 2] Cycloaddition of Vinylcyclopropanes and Aldehydes. *Org. Lett.* **2008**, *10* (12), 2541–2544. <https://doi.org/10.1021/ol800819h>.
- (145) Mei, L.; Wei, Y.; Xu, Q.; Shi, M. Diastereo- and Enantioselective Construction of Oxindole-Fused Spirotetrahydrofuran Scaffolds through Palladium-Catalyzed Asymmetric [3+2] Cycloaddition of Vinyl Cyclopropanes and Isatins. *Organometallics* **2013**, *32* (12), 3544–3556. <https://doi.org/10.1021/om400473p>.
- (146) Li, C.-F.; Xiao, W.-J.; Alper, H. Palladium-Catalyzed Ring-Opening Thiocarbonylation of Vinylcyclopropanes with Thiols and Carbon Monoxide. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (2), 888–890. <https://doi.org/10.1021/jo801725j>.
- (147) Trost, B. M.; Morris, P. J. Palladium-Catalyzed Diastereo- and Enantioselective Synthesis of Substituted Cyclopentanes through a Dynamic Kinetic Asymmetric Formal [3+2]-Cycloaddition of Vinyl Cyclopropanes and Alkylidene Azlactones. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2011**, *50* (27), 6167–6170. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/anie.201101684>.
- (148) Trost, B. M.; Morris, P. J.; Sprague, S. J. Palladium-Catalyzed Diastereo- and Enantioselective Formal [3 + 2]-Cycloadditions of Substituted Vinylcyclopropanes. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (42), 17823–17831. <https://doi.org/10.1021/ja309003x>.
- (149) Xie, M.-S.; Wang, Y.; Li, J.-P.; Du, C.; Zhang, Y.-Y.; Hao, E.-J.; Zhang, Y.-M.; Qu, G.-R.; Guo, H.-M. A Straightforward Entry to Chiral Carbocyclic Nucleoside Analogues via the Enantioselective [3+2] Cycloaddition of α -Nucleobase Substituted Acrylates. *Chem. Commun.* **2015**, *51* (62), 12451–12454. <https://doi.org/10.1039/C5CC04832J>.
- (150) Li, W.-K.; Liu, Z.-S.; He, L.; Kang, T.-R.; Liu, Q.-Z. Enantioselective Cycloadditions of Vinyl Cyclopropanes and Nitroolefins for Functionally and Optically Enriched Nitrocyclopentanes. *Asian J. Org. Chem.* **2015**, *4* (1), 28–32. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/ajoc.201402219>.
- (151) Wei, F.; Ren, C.-L.; Wang, D.; Liu, L. Highly Enantioselective [3+2] Cycloaddition of Vinylcyclopropane with Nitroalkenes Catalyzed by Palladium(0) with a Chiral Bis(Tert-Amine) Ligand. *Chem. – A Eur. J.* **2015**, *21* (6), 2335–2338. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/chem.201405407>.

- (152) Mei, L.; Wei, Y.; Xu, Q.; Shi, M. Palladium-Catalyzed Asymmetric Formal [3+2] Cycloaddition of Vinyl Cyclopropanes and β,γ -Unsaturated α -Keto Esters: An Effective Route to Highly Functionalized Cyclopentanes. *Organometallics* **2012**, *31* (21), 7591–7599. <https://doi.org/10.1021/om300896z>.
- (153) Mei, L.-Y.; Tang, X.-Y.; Shi, M. One-Pot Tandem Diastereoselective and Enantioselective Synthesis of Functionalized Oxindole-Fused Spiropyrazolidine Frameworks. *Chem. – A Eur. J.* **2014**, *20* (41), 13136–13142. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/chem.201403990>.
- (154) Cao, B.; Mei, L.-Y.; Li, X.-G.; Shi, M. Palladium-Catalyzed Asymmetric [3+2] Cycloaddition to Construct 1,3-Indandione and Oxindole-Fused Spiropyrazolidine Scaffolds. *RSC Adv.* **2015**, *5* (112), 92545–92548. <https://doi.org/10.1039/C5RA19838K>.
- (155) Liu, Z.-S.; Li, W.-K.; Kang, T.-R.; He, L.; Liu, Q.-Z. Palladium-Catalyzed Asymmetric Cycloadditions of Vinylcyclopropanes and in Situ Formed Unsaturated Imines: Construction of Structurally and Optically Enriched Spiroindolenines. *Org. Lett.* **2015**, *17* (1), 150–153. <https://doi.org/10.1021/ol503383x>.
- (156) Laugeois, M.; Ponra, S.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Michelet, V.; Vitale, M. R. Asymmetric Preparation of Polysubstituted Cyclopentanes by Synergistic Pd(0)/Amine Catalyzed Formal [3+2] Cycloadditions of Vinyl Cyclopropanes with Enals. *Chem. Commun.* **2016**, *52* (30), 5332–5335. <https://doi.org/10.1039/c6cc01775d>.
- (157) Halskov, K. S.; Næsborg, L.; Tur, F.; Jørgensen, K. A. Asymmetric [3 + 2] Cycloaddition of Vinylcyclopropanes and α,β -Unsaturated Aldehydes by Synergistic Palladium and Organocatalysis. *Org. Lett.* **2016**, *18* (9), 2220–2223. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b00852>.
- (158) Meazza, M.; Rios, R. Synergistic Catalysis: Enantioselective Ring Expansion of Vinyl Cyclopropanes Combining Four Catalytic Cycles for the Synthesis of Highly Substituted Spirocyclopentanes Bearing up to Four Stereocenters. *Chem. - A Eur. J.* **2016**, *22* (29), 9923–9928. <https://doi.org/10.1002/chem.201601893>.
- (159) Zhang, K.; Meazza, M.; Izaga, A.; Contamine, C.; Gimeno, M. C.; Herrera, R. P.; Rios, R. Synergistic Catalysis: Asymmetric Synthesis of Cyclopentanes Bearing Four Stereogenic Centers. *Synthesis (Stuttg.)* **2017**, *49* (01), 167–174.
- (160) Singh, G. S.; Desta, Z. Y. Isatins As Privileged Molecules in Design and Synthesis of Spiro-Fused Cyclic Frameworks. *Chem. Rev.* **2012**, *112* (11), 6104–6155. <https://doi.org/10.1021/cr300135y>.

- (161) Cui, C. Bin; Kakeya, H.; Osada, H. Spirotryprostatin B, a Novel Mammalian Cell Cycle Inhibitor Produced by *Aspergillus Fumigatus* [1]. *J. Antibiot. (Tokyo)*. **1996**, *49* (8), 832–835. <https://doi.org/10.7164/antibiotics.49.832>.
- (162) Hiesinger, K.; Dar'in, D.; Proschak, E.; Krasavin, M. Spirocyclic Scaffolds in Medicinal Chemistry. *J. Med. Chem.* **2021**, *64* (1), 150–183. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c01473>.
- (163) Kang, T.-H.; Matsumoto, K.; Tohda, M.; Murakami, Y.; Takayama, H.; Kitajima, M.; Aimi, N.; Watanabe, H. Pteropodine and Isopteropodine Positively Modulate the Function of Rat Muscarinic M1 and 5-HT2 Receptors Expressed in *Xenopus* Oocyte. *Eur. J. Pharmacol.* **2002**, *444* (1), 39–45. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(02\)01608-4](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0014-2999(02)01608-4).
- (164) Canner, J. A.; Sobo, M.; Ball, S.; Hutzen, B.; DeAngelis, S.; Willis, W.; Studebaker, A. W.; Ding, K.; Wang, S.; Yang, D.; Lin, J. MI-63: A Novel Small-Molecule Inhibitor Targets MDM2 and Induces Apoptosis in Embryonal and Alveolar Rhabdomyosarcoma Cells with Wild-Type P53. *Br. J. Cancer* **2009**, *101* (5), 774–781. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605199>.
- (165) Xie, J.-H.; Zhou, Q.-L. Chiral Diphosphine and Monodentate Phosphorus Ligands on a Spiro Scaffold for Transition-Metal-Catalyzed Asymmetric Reactions. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41* (5), 581–593. <https://doi.org/10.1021/ar700137z>.
- (166) Zhu, S.-F.; Zhou, Q.-L. Transition-Metal-Catalyzed Enantioselective Heteroatom–Hydrogen Bond Insertion Reactions. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45* (8), 1365–1377. <https://doi.org/10.1021/ar300051u>.
- (167) Čorić, I.; Müller, S.; List, B. Kinetic Resolution of Homoaldols via Catalytic Asymmetric Transacetalization. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (49), 17370–17373. <https://doi.org/10.1021/ja108642s>.
- (168) Xu, F.; Huang, D.; Han, C.; Shen, W.; Lin, X.; Wang, Y. SPINOL-Derived Phosphoric Acids: Synthesis and Application in Enantioselective Friedel–Crafts Reaction of Indoles with Imines. *J. Org. Chem.* **2010**, *75* (24), 8677–8680. <https://doi.org/10.1021/jo101640z>.
- (169) Zhang, R.; Ge, S.; Sun, J. SPHENOL, A New Chiral Framework for Asymmetric Synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143* (32), 12445–12449. <https://doi.org/10.1021/jacs.1c05709>.
- (170) Yavari, I.; Naeimabadi, M.; Sheykhahmadi, J.; Bahemmat, S.; Halvagar, M. R. Diastereoselective Synthesis of Spirocyclopropane-Linked Pyrazolones from

- Azomethine Ylides via C(Sp³)-H Activation. *ChemistrySelect* **2017**, 2 (35), 11370–11375. <https://doi.org/10.1002/slct.201701906>.
- (171) Liu, N.; Wang, C.; Su, H.; Zhang, W.; Sheng, C. Strategies in the Discovery of Novel Antifungal Scaffolds. *Future Med. Chem.* **2016**, 8 (12), 1435–1454. <https://doi.org/10.4155/fmc-2016-0020>.
- (172) Lindel, T. Chemistry and Biology of the Pyrrole–Imidazole Alkaloids. *Alkaloids Chem. Biol.* **2017**, 77, 117–219. <https://doi.org/10.1016/bs.alkal.2016.12.001>.
- (173) Pansare, D. N.; Shelke, R. N.; Khade, M. C.; Jadhav, V. N.; Pawar, C. D.; Jadhav, R. A.; Bembalkar, S. R. New Thiazolone Derivatives: Design, Synthesis, Anticancer and Antimicrobial Activity. *Eur. Chem. Bull.* **2019**, 8 (1), 7–14. <https://doi.org/10.17628/ecb.2019.8.7-14>.
- (174) Lovering, F.; Bikker, J.; Humblet, C. Escape from Flatland: Increasing Saturation as an Approach to Improving Clinical Success. *J. Med. Chem.* **2009**, 52 (21), 6752–6756. <https://doi.org/10.1021/jm901241e>.
- (175) Zheng, Y.; Tice, C. M.; Singh, S. B. The Use of Spirocyclic Scaffolds in Drug Discovery. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2014**, 24 (16), 3673–3682. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.06.081>.
- (176) Aldeghi, M.; Malhotra, S.; Selwood, D. L.; Chan, A. W. E. Two- and Three-Dimensional Rings in Drugs. *Chem. Biol. Drug Des.* **2014**, 83 (4), 450–461. <https://doi.org/10.1111/cbdd.12260>.
- (177) Chupakhin, E.; Babich, O.; Prosekov, A.; Asyakina, L.; Krasavin, M. Spirocyclic Motifs in Natural Products. *Molecules* **2019**, 24 (22). <https://doi.org/10.3390/molecules24224165>.
- (178) Putatunda, S.; Alegre-Requena, J. V.; Meazza, M.; Franc, M.; Rohal'ová, D.; Vemuri, P.; Císařová, I.; Herrera, R. P.; Rios, R.; Veselý, J. Proline Bulky Substituents Consecutively Act as Steric Hindrances and Directing Groups in a Michael/Conia-Ene Cascade Reaction under Synergistic Catalysis. *Chem. Sci.* **2019**, 10 (14), 4107–4115. <https://doi.org/10.1039/C8SC05258A>.
- (179) Meazza, M.; Kamlar, M.; Jašíková, L.; Formánek, B.; Mazzanti, A.; Roithová, J.; Veselý, J.; Rios, R. Synergistic Formal Ring Contraction for the Enantioselective Synthesis of Spiropyrazolones. *Chem. Sci.* **2018**, 9 (30), 6368–6373. <https://doi.org/10.1039/c8sc00913a>.
- (180) Krska, S. W.; Hughes, D. L.; Reamer, R. A.; Mathre, D. J.; Palucki, M.; Yasuda, N.; Sun, Y.; Trost, B. M. New Insights into the Mechanism of Molybdenum-Catalyzed

- Asymmetric Alkylation. *Pure Appl. Chem.* **2004**, *76* (3), 625–633. <https://doi.org/10.1351/pac200476030625>.
- (181) Krska, S. W.; Hughes, D. L.; Reamer, R. A.; Mathre, D. J.; Sun, Y.; Trost, B. M. The Unusual Role of CO Transfer in Molybdenum-Catalyzed Asymmetric Alkylations. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (43), 12656–12657. <https://doi.org/10.1021/ja028035h>.
- (182) Trost, B. M.; Hachiya, I. Asymmetric Molybdenum-Catalyzed Alkylations. **2023**, *7863* (9), 1104–1105.
- (183) Kim, S. J.; Jang, D. O. Erratum: Indium-Mediated Catalytic Enantioselective Allylation of N -Benzoylhydrazones Using a Protonated Chiral Amine (Journal of the American Chemical Society (2010) 132 (12168-12169) DOI: 10.1021/Ja1035336). *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (33), 11850. <https://doi.org/10.1021/ja5018909>.
- (184) Schneider, U.; Huang, Y. Y.; Chakrabarti, A.; Dao, H. T.; Morita, N.; Kobayashi, S. Boron-Based Pronucleophiles in Catalytic (Asymmetric) C(Sp³)-Allyl Cross-Couplings. *Pure Appl. Chem.* **2012**, *84* (11), 2417–2430. <https://doi.org/10.1351/PAC-CON-12-05-01>.
- (185) Sambigao, C.; Schönbauer, D.; Blicek, R.; Dao-Huy, T.; Pototschnig, G.; Schaaf, P.; Wiesinger, T.; Zia, M. F.; Wencel-Delord, J.; Besset, T.; Maes, B. U. W.; Schnürch, M. A Comprehensive Overview of Directing Groups Applied in Metal-Catalysed C-H Functionalisation Chemistry. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47* (17), 6603–6743. <https://doi.org/10.1039/c8cs00201k>.
- (186) Murali, K.; Machado, L. A.; Carvalho, R. L.; Pedrosa, L. F.; Mukherjee, R.; Da Silva Júnior, E. N.; Maiti, D. Decoding Directing Groups and Their Pivotal Role in C–H Activation. *Chem. - A Eur. J.* **2021**, *27* (49), 12453–12508. <https://doi.org/10.1002/chem.202101004>.
- (187) Ren, Z.; Schulz, J. E.; Dong, G. Catalytic Ortho -Acetoxylation of Masked Benzyl Alcohols via an Exo -Directing Mode. *Org. Lett.* **2015**, *17* (11), 2696–2699. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b01098>.
- (188) Thompson, S. J.; Thach, D. Q.; Dong, G. Cyclic Ether Synthesis via Palladium-Catalyzed Directed Dehydrogenative Annulation at Unactivated Terminal Positions. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (36), 11586–11589. <https://doi.org/10.1021/jacs.5b07384>.
- (189) Sukowski, V.; van Borselen, M.; Mathew, S.; Fernández-Ibáñez, M. Á. S,O-Ligand Promoted Meta-C–H Arylation of Anisole Derivatives via Palladium/Norbornene Catalysis. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2022**, *61* (31), 1–8. <https://doi.org/10.1002/anie.202201750>.

- (190) Wang, H.; Germanas, J. P. ChemInform Abstract: 4-Alkyl-2-Trichloromethyloxazolidin-5-Ones: Valuable Precursors to Enantiomerically Pure C- and N-Protected α -Alkyl Prolines. *ChemInform* **2010**, *30* (20), no-no. <https://doi.org/10.1002/chin.199920174>.
- (191) Companyó, X.; Hejnová, M.; Kamlar, M.; Vesely, J.; Moyano, A.; Rios, R. Highly Enantioselective Fluoromalonate Addition to α,β -Unsaturated Aldehydes. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50* (35), 5021–5024. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2009.06.092>.
- (192) CCDC: 2163953 (**197a**), 2163954 (**197a'**), 2163956 (**198e**), 2163955 (**198e'**). The Cambridge Crystallographic Data Centre: www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.
- (193) Griesbeck, A. G.; Franke, M.; Neudörfl, J.; Kotaka, H. Photocycloaddition of Aromatic and Aliphatic Aldehydes to Isoxazoles: Cycloaddition Reactivity and Stability Studies. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 127–134. <https://doi.org/10.3762/bjoc.7.18>.
- (194) Yin, J.; Hyland, C. J. T. Ring-Opening of Vinylcyclopropane-1,1-Dicarboxylates by Boronic Acids under Ligandless Palladium Catalysis in Neat Water. *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (13), 6529–6536. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.5b00672>.
- (195) Izumi, S.; Kobayashi, Y.; Takemoto, Y. Catalytic Asymmetric Synthesis of Anti- α,β -Diamino Acid Derivatives. *Org. Lett.* **2016**, *18* (4), 696–699. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b03666>.
- (196) Louvel, J.; Guo, D.; Agliardi, M.; Mocking, T. A. M.; Kars, R.; Pha, T.; Xia, L.; Vries, H. De; Brussee, J.; Heitman, L. H.; Ijzerman, A. P. Julien Louvel, * Dong Guo, Marta Agliardi, Tamara A. M. Mocking, Roland Kars, Tan Pha t' Pham, Lizi Xia, Henk de Vries, Johannes Brussee, Laura H. Heitman, and Adriaan P. IJzerman. *J. Med. Chem.* **2014**, *57* (i), 3213–3222.
- (197) Lin, L.; Yang, Y.; Wang, M.; Lai, L.; Guo, Y.; Wang, R. Oxidative N-Heterocyclic Carbene Catalyzed Stereoselective Annulation of Simple Aldehydes and 5-Alkenyl Thiazolones. *Chem. Commun.* **2015**, *51* (38), 8134–8137. <https://doi.org/10.1039/c5cc01587a>.
- (198) Yde, B.; Yousif, N. M.; Pedersen, U.; Thomsen, I.; Lawesson, S.-O. Studies on Organophosphorus Compounds XLVII Preparation of Thiated Synthons of Amides, Lactams and Imides by Use of Some New p,s-Containing Reagents. *Tetrahedron* **1984**, *40* (11), 2047–2052. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)88445-3](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)88445-3).
- (199) Kikuchi, T.; Okamura, T.; Okada, M.; Ogawa, M.; Suzuki, C.; Wakizaka, H.; Yui, J.; Fukumura, T.; Gee, A. D.; Zhang, M.-R. Benzyl [11C]Hippurate as an Agent for Measuring the Activities of Organic Anion Transporter 3 in the Brain and Multidrug

- Resistance-Associated Protein 4 in the Heart of Mice. *J. Med. Chem.* **2016**, *59* (12), 5847–5856. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00454>.
- (200) Rashamuse, T. J.; Njengele, Z.; Coyanis, E. M.; Sayed, Y.; Mosebi, S.; Bode, M. L. Design, Synthesis and Biological Evaluation of Novel 2-(5-Aryl-1H-Imidazol-1-yl) Derivatives as Potential Inhibitors of the HIV-1 Vpu and Host BST-2 Protein Interaction. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *190*, 112111. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112111>.
- (201) Franc, M.; Císařová, I.; Veselý, J. Enantioselective Synthesis of Spirothiazolones via Cooperative Catalysis. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363* (18), 4349–4353. <https://doi.org/10.1002/adsc.202100571>.
- (202) Macharia, J.; Wambua, V.; Hong, Y.; Harris, L.; Hirschi, J. S.; Evans, G. B.; Vetticatt, M. J. A Designed Approach to Enantiodivergent Enamine Catalysis. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2017**, *56* (30), 8756–8760. <https://doi.org/10.1002/anie.201703919>.
- (203) Harris, P. W. R.; Brimble, M. A.; Muir, V. J.; Lai, M. Y. H.; Trotter, N. S.; Callis, D. J. Synthesis of Proline-Modified Analogues of the Neuroprotective Agent Glycyl-L-Prolyl-Glutamic Acid (GPE). *Tetrahedron* **2005**, *61* (42), 10018–10035. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2005.08.026>.
- (204) Presser, A.; Hüfner, A. Trimethylsilyldiazomethane - A Mild and Efficient Reagent for the Methylation of Carboxylic Acids and Alcohols in Natural Products. *Monatshefte für Chemie* **2004**, *135* (8), 1015–1022. <https://doi.org/10.1007/s00706-004-0188-4>.
- (205) Bahrami, K.; Khodaei, M. M.; Shakibaian, V.; Khaledian, D.; Yousefi, B. H. TiCl₄ Hiocarbonyls and Oxidation of Sulfides in the Presence of H₂O₂. *J. Sulfur Chem.* **2012**, *33* (2), 155–163. <https://doi.org/10.1080/17415993.2011.647915>.