

PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA  
Katedra organické chemie



**Využití  $\beta$ -stabilizovaných BT-sulfonů při Tsuji-Trost allylační reakci**

Diplomová práce

Autor:	Bc. Vendula Ferugová
Studijní program:	Chemie
Studijní obor:	Organická chemie
Typ studia:	Prezenční
Vedoucí práce:	RNDr. Jiří Pospíšil, PhD.

**Prohlášení:**

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

Souhlasím s tím, aby má práce byla zpřístupněna v knihovně Katedry organické chemie, Přírodovědecké fakulty, Univerzity Palackého v Olomouci

V Olomouci, dne 14. ledna 2020

.....

Bc. Vendula Ferugová

## **Poděkování**

Především bych chtěla poděkovat svému vedoucímu diplomové práce RNDr. Jiřímu Pospíšilovi, PhD. za jeho vzorné vedení při vypracování této práce a dále bych ráda poděkovala Interní Grantové Agentuře Univerzity Palackého v Olomouci (grant IGA\_PrF\_2019\_027) za finanční podporu mého výzkumu.

## **Bibliografická identifikace:**

Jméno a příjmení autora:	Bc. Vendula Ferugová
Název práce:	Využití $\beta$ -stabilizovaných BT-sulfonů při Tsuji-Trost allylační reakci
Typ práce:	Diplomová práce
Pracoviště:	Katedra organické chemie
Školitel:	RNDr. Jiří Pospíšil, PhD.
Rok obhajoby práce:	2020

### **Abstrakt:**

Hlavním cílem této diplomové práce je ověřit koncept využití stabilizovaných BT-sulfonů při Tsuji-Trost allylačních reakcích. Chemie tohoto typu reagentů je dlouhodobě zkoumána v naší skupině a našla si již uplatnění při mnohých chemických transformacích. Výhodou Tsuji-Trostovy allylační reakce je její snadná aplikovatelnost v kontextu přípravy opticky aktivních látek s jasně definovanou absolutní konfigurací na nově připravených stereogéních centrech.

Klíčová slova:	Tsuji-Trost, allylační reakce, asymetrická syntéza, C-nukleofily, C-kyseliny, katalytická reakce, katalýza tranzitními kovy
Počet stran:	50
Počet příloh:	1
Jazyk:	Český

**Bibliographical identification:**

Author's first name and surname: Bc. Vendula Ferugová

Title:  $\beta$ -stabilized BT-sulfones as substrates in Tsuji-Trost allylation

Type of thesis: Master thesis

Department: Department of Organic Chemistry

Advisor: RNDr. Jiří Pospíšil, PhD.

The year of presentation: 2020

Abstract:

The aim of this Master Theses is to extend our knowledge in the field of palladium-mediated Tsuji-Trost allylation reaction. In this context I focused on the use of our recently and well-developed  $\beta$ -stabilized BT-sulfones that proved their utility in many reactions recently developed in our group. As a great advantage, Tsuji-Trost allylation reaction allows us to extend the use of such reagents to the field of asymmetric catalysis.

Keywords: Tsuji-Trost allylation, asymmetric synthesis, allylation, transition metal catalyzed reactions, C-nucleophiles, C-acids

Number of pages: 50

Number of appendixes: 1

Language: Czech

## Seznam použitých zkratek

AAA	asymetrická alkylace	allylační	One-pot	reakce v rámci baňky/nádoby	prováděná jedné
Ac	<i>acetyl</i>		Ph	<i>phenyl</i>	
Bn	<i>benzyl</i>		PMP	<i>1,2,2,6,6-pentamethylpiperidine</i>	
BT	<i>benzthiazol</i>		Pr <sup>i</sup> , <i>i</i> -Pr	<i>2-propyl</i>	
<i>n</i> -butyl, Bu <sup>n</sup>	<i>normal-butyl</i>		PT	<i>fenyltetrazol</i>	
<i>tert</i> -butyl, Bu <sup>t</sup>	<i>tertiary-butyl</i>		RVO	<i>Rotační vakuová odparka</i>	
DBU	<i>diazabicycloundecane</i>		TBDPS	<i>tert-butyldiphenylsilyl</i>	
de	<i>diastereomeric excess</i>		TfO	<i>triflate</i>	
DMF	<i>dimethylformamide</i>		THF	<i>tetrahydrofuran</i>	
DMSO	<i>dimethylsulfoxide</i>		TMS	<i>trimethylsilyl</i>	
d.r.	<i>diastereomeric ratio</i>		TMSOTf	<i>trimethylsilyl triflate</i>	
ee	<i>enantiomeric excess</i>		Triflate	<i>trifluoromethanesulfonate</i>	
Et	<i>ethyl</i>		Ts	<i>tosyl</i>	
HOMO	<i>highest occupied molecular orbital</i>				
LDA	<i>lithium diisopropylamide</i>				
LiHMDS	LiN(SiMe <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>				
LHMDS	LiN(SiMe <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>				
l.t.	<i>laboratorní teplota</i>				
LUMO	<i>lowest unoccupied molecular orbital</i>				
Me	<i>methyl</i>				
Ms	<i>mesyl</i>				
Nu	<i>Nukleofil</i>				

## Obsah

Seznam použitých zkratk	6
1 Úvod	9
2 Teoretická část	11
2.1 Tsuji-Trost reakce – definice	11
2.2 Tsuji-Trost reakce – historie	11
2.3 Mechanismus transformace	13
2.4 Enantioselektivita Tsuji-Trostovy alkylace	16
2.4.1 Ligandy	19
3 Experimentální část	22
3.1 Obecné informace	22
3.1.1 Vizualizační roztoky pro TLC	23
3.2 Příprava sulfonů 4	23
3.3 Příprava <i>O</i> -aktivovaných allyl alkoholů 8	25
3.3.1 Adice vinyl MgBr na aldehydy	25
3.3.2 Typický protokol pro <i>O</i> -substituci alkoholů	26
3.4 Allylační reakce	28
3.4.1 S využitím Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> a komerčního allylačního činidla	28
3.4.2 S využitím Pd(dba) <sub>2</sub> /dppp systému	31
3.5 One-pot protokol: alkylace následovaná desulfonylací	32
4 Výsledky a diskuze	34
4.1 Příprava výchozích látek	34
4.1.1 Syntéza sulfonů 4	34
4.1.2 Syntéza aktivovaných allyl alkoholů 8	34
4.2 Optimalizace reakčních podmínek	35
4.3 Aplikace optimalizovaných podmínek na ostatní C-nukleofily 4	39
4.4 Aplikace optimalizovaných podmínek na ostatní allylické systémy 8	41

4.5	Nový screening za účelem hledání optimálních reakčních podmínek .....	42
5	Závěr .....	46
6	Seznam použité literatury .....	47
8	Přílohy.....	51
8.1	Příloha I - $^1\text{H}$ a $^{13}\text{C}$ NMR spektra připravených látek.....	52



## 1 Úvod

Olefiny jsou nedílnou součástí téměř veškerých organických molekul.<sup>1</sup> Jestliže se na tuto funkční skupinu podíváme z pohledu stavitelů molekul, organických syntetických chemiků, pak olefiny zabírají post cihel – základních stavebních jednotek. A stejně jako při stavbě domů, z cihel (olefinů) můžeme postavit obydlí/stavení/místnost (funkční skupinu) dle našeho výběru, preferencí či účelu ke kterému má tento objekt (funkční skupina) sloužit. Je tedy pouze logickým vyústěním, že zavedení olefinické skupiny do cyklických a acyklických molekul již odnepaměti fascinuje a přitahuje tedy značnou pozornost syntetických chemiků. Jednou z velmi rozšířených metod zavedení olefinů to komplexních struktur jsou allylační reakce, které formálně zavádějí allylový fragment do cílového substrátu s pomocí reagentů založených na využití kovů (Grignardovy reagenty, organozinečnaté reagenty...) i nekovů a polokovů (organoborany, allylsilany...). Limitací těchto metod je však jejich téměř exkluzivní chemoselektivita – reagují pouze s karbonylovými sloučeninami a iminy. Velikým průlomem u těchto allylačních reakcí tedy byl objev Tsuji-Trostovy allylační reakce, která nejenže umožnila reagovat aktivovaný allylický intermediát se všemi důležitými C, N a O-nukleofily, ale také umožnila provést tuto transformaci s vysokou chemo-, regio- a stereoselektivitou. Tsuji-Trostova alkylace je reakce založená na využití tranzitního kovu – paladia. A koordinační sféra atomu paladia je nejenom dobře popsána, ale také velice dobře ovlivnitelná vhodným výběrem ligandů. Není tedy s podivem, že Tsuji-Trostovy alkylace mohou být prováděny, jestliže je použito vhodných chirálních ligandů, za vzniku produktů ve velmi vysoké optické čistotě.

Ve své diplomové práci se zabývám využitím Tsuji-Trostovy allylační reakce v kontextu námi vyvinutých C-nukleofilů obsahujících BT-sulfonovou skupinu.<sup>2,3</sup> Demonstrovali jsme, že tento typ nukleofilu lze efektivně využít v oblasti organické syntézy k zavedení karbonylové, karboxylové, acylové, nebo sulfonové skupiny skupiny.<sup>4</sup> Cílem této práce je dále posunout pomyslné hranice našeho poznání a ukázat, že tento typ nukleofilu může být využit také k zavedení allylové skupiny při kterém bude zároveň stereoselektivně generováno alespoň jedno nové stereogenní centrum. Tedy, mým cílem bylo popsat a definovat reaktivitu těchto našich reagentů vůči  $\pi$ -allyl paladium kationtovým komplexům.

V první části této práce nalezne čtenář obecné informace o Tsuji-Trostově allylační reakci včetně reakčního mechanismu, pozorovaných selektivit a nejvhodnějších substrátů.

V experimentální části, na kterou navazuje kapitola Výsledky a diskuze, se zaměřím na popis syntézy a reaktivity  $\beta$ -BT-sulfonyl karbonylových sloučenin a budu také diskutovat vliv reakčních podmínek na stereo-, regio- a chemoselektivitu reakcí. Celkovým cílem této práce je pak popsat tento typ transformace. Není tedy cílem ani ambicí aplikovat tento typ chemie na jeden přesně vybraný cíl – substrát.

## 2 Teoretická část

### 2.1 Tsuji-Trost reakce – definice

Tsuji-Trost alkylace je paladiem katalyzovaná reakce, při které reagent musí mít v allylové poloze dobře odstupující skupinu. Paladium se nejprve koordinuje na dvojnou vazbu a následně po oxidativní adici vznikne  $\pi$ -allyl paladnatý komplex. Takto vzniklý komplex může reagovat s nukleofilem za podmínek reaktivní eliminace za vzniku substituovaného produktu (Schéma 2-1).<sup>5</sup>

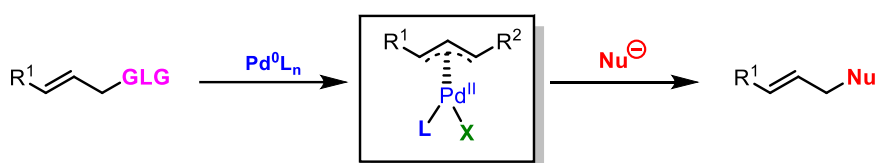


Schéma 2-1. Obecné schéma reprezentující Tsuji-Trostovu allylační reakci

### 2.2 Tsuji-Trost reakce – historie

Z historického pohledu byla reakce poprvé popsána roku 1965 prof. Tsujim, který zjistil že  $\pi$ -allylpaladium chloridový komplex **2-1** reaguje s C-kyselinami, jako jsou ethyl malonát **2-2a** nebo acetoacetát **2-2b** za vzniku směsi monoallylovaných produktů **2-3** a diallylovaného produktů **2-4** (Schéma 2-2).<sup>6</sup>



Schéma 2-2. První publikovaný příklad reakce později nazvané Tsuji-Trostova allylační reakce.

Tento typ transformace ale bezprostředně po svém zveřejnění poměrně dlouho unikl pozornosti chemické komunitě a až po téměř celé jedné dekádě se k této reakci vrátil prof. Trost. Ten ve své seminální práci z roku 1973 ukázal, že jestliže se do reakční směsi přidá fosfinový ligand, konkrétně PPh<sub>3</sub>, tak dojde ke zvýšení reaktivity  $\pi$ -allylpaladiového komplexu.<sup>7</sup> Zvýšená reaktivita byla způsobena *in situ* dedimerizací připraveného Pd-komplexu **2-6** na monomerní **2-7**. Ten následně reagoval *in situ* přítomným C-nukleofilem a umožnil tak znovu zapojení reaktivně eliminovaného Pd<sup>0</sup> do další reakce – generace nového allylpaladnatého komplexu (Schéma 2-3). Takto prováděné reakce nejenže umožňovaly provádět allylační reakce s použitím katalytického množství

paladia, ale také umožňovaly reagovat di a trisubstituované olefiny anebo aktivované allylalkoholy s velkým množstvím různých C, O a S nukleofilů. Ukazovalo se ale, že tyto reakce nejsou vždy velmi selektivní a velice často tedy docházelo ke vzniku směsi produktů alkylace. Pokud tedy například při reakci se vycházelo z trisubstituovaných olefinů, produktem allylační reakce pak mohl být atak nukleofilu jak na stericky méně bráněnou část  $\pi$ -allyl-Pd komplexu (tvorba produktu **2-8**), tak na tu více bráněnou (produkt **2-9**).

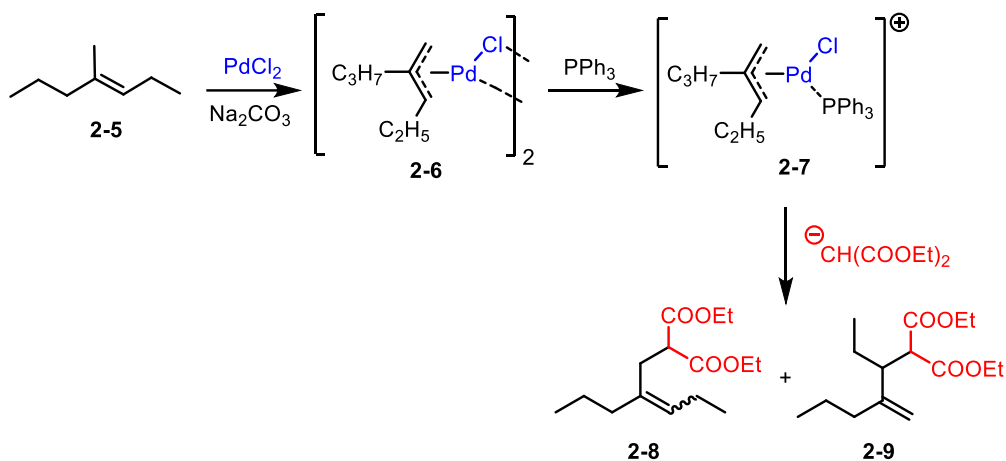


Schéma 2-3. První katalytická varianta Tsuji-Trostovy allylační reakce.

Následný vývoj další generace paládiových pre-katalyzátorů a studium vlivu ligandů na stereoselektivitu allylačních reakcí vedlo tým prof. Trosta k identifikaci první generace chirálních fosfinových ligandů **2-10** umožňujících reakce aktivovaných allylických substrátů s C-nukleofily za vysoké diastereoselektivity ( $d.r. = >95:1$ ) a nízké avšak enantioselektivity ( $d.e. = 62:38$ ).<sup>8</sup> Ve zmiňovaném příkladě (Schéma 2-4) se určená enantioselektivita vztahuje k produktu desulfonylace **2-14**. Následující roky vývoje, které vedly k detailnímu popisu reakčního mechanismu z pohledu oxidačních stavů paladia a vlivu ligandů na stereoselektivitu reakce pak umožnila vývoj nových ligandů umožňujících provádět Tsuji-Trostovy alkylace s vysokou enantioselektivitou (obecně  $e.r. = >99:1$ ).

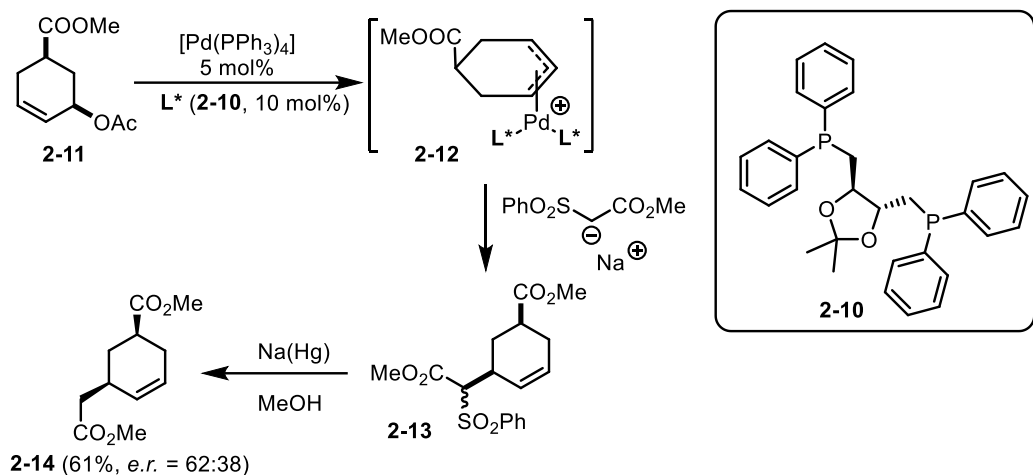


Schéma 2-4. Chirální stereoindukce při Tsuji-Trostově allylační reakci.

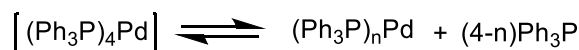
### 2.3 Mechanismus transformace

Paladium, respektive jeho oxidační stavy Pd(0) a Pd(II), jsou klíčovým elementem pro chemo- a stereoselektivitu této reakce. V prvním kroku reakce pak dochází díky vysoké nukleofilitě Pd(0) ke koordinaci Pd(0) na dvojnou vazbu. Tato koordinace probíhá vždy *anti* vůči odstupující skupině (Schéma 2-5). Velice častým pre-katalyzátorem pro Tsuji-Trostovu reakci je paladium tetrakis. Tento 18-elektronový komplex samozřejmě nereaguje s olefinem, protože kolem Pd(0) nemá ani dost místa (volné koordinační místo) a je elektronově „nasyčený“ (nepotřebuje hledat elektrony). Tento komplex tak v roztoku podléhá spontánní a dynamické disociaci ligandů (rovnovážná reakce) a vlastní komplexaci následně podléhají nejčastěji Pd(0) komplexy se dvěma PPh<sub>3</sub> ligandy. Tato dynamická výměna fosfinových ligandů je extrémně důležitá pro *in situ* tvorbu komplexů Pd(0) s jinými ligandy, zejména pak bidentátními chirálními ligandy.

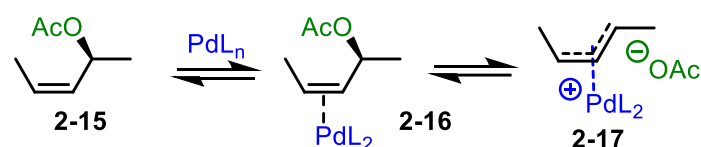
V obecné formě tedy mechanismus katalytické reakce může být popsán disociací tetrakis(trifenylfosfin)paládia(0) na bis- nebo tris(trifenylfosfin) paládium(0) a následnou tvorbou komplexu olefin-paládium 2-16. Klíčovým krokem v této fázi je prvotní disociace komplexu. Dalším krokem je oxidativní adice paládia na olefin, při kterém z komplexu 2-16 vzniká kationtový komplex 2-17. Tato reakce probíhá s inverzí konfigurace, neboť přístup Pd(0) při oxidativní adici je *vždy anti* vůči dobře odstupující skupině.<sup>9</sup> Komplex 2-17 následně podléhá adici nukleofilu. Při této reakci dojde ke vzniku vazby uhlík-uhlík tak, že nukleofil přistoupí *anti* vůči Pd(II). Jak je znázorněno na Schéma 2-5, nukleofil může přistoupit na oba „krajní“ atomy uhlíku allylpaladnatého komplexu a preference závisí na sterické přístupnosti jednotlivých reagujících center.

Atak nukleofilu je následován reduktivní eliminací a tvorbou  $\pi$ -olefinového komplexu **2-18**. Tento komplex následně podléhá disociaci za vzniku produktu **2-19** a zároveň dochází k regeneraci katalyzátoru Pd(0), který může následně vstoupit do dalšího katalytického cyklu. Celkově tedy můžeme říci, že při reakci se paladium(0) chová v podstatě jako nukleofil a paladium(II<sup>+</sup>) slouží jako odstupující skupina.

#### Generace aktivního katalyzátoru z prekatalyzátoru



#### Tvorba $\pi$ -allyl paládia



#### Reakce s nukleofilem

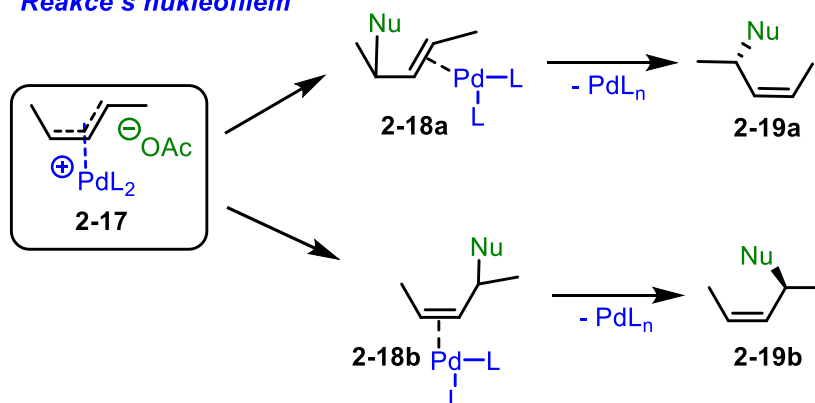


Schéma 2-5 – Mechanismus paládiem katalyzované allylové alkylace

Ohledně rychlost určujícího kroku reakce: Skutečnost, že alkylace se stechiometricky připravenými  $\pi$ -allylovými komplexy (např. **2-7**) probíhá snadno již za laboratorní teploty, naznačuje, že **oxidativní adice** je rychlost určujícím krokem reakce. Katalytický proces se stejnými substráty vyžaduje zvýšené teploty (refluxující tetrahydrofuran). Tedy, počáteční komplexace kovu s allylacetátem musí mít významný vliv na rychlost reakce. Tento význam lze pozorovat v trendu reaktivity pěti-, šesti- a sedmi- členných mononenasyčených kruhů. Rozdíl reaktivity mezi pěti- > sedmi- >> šestičlennými kruhy byl prokázán v paládiem iniciovaných karbonylacích a hydroformylacích,<sup>10,11</sup> stejně jako v heterogenních hydrogenacích katalyzovaných platinou.<sup>12</sup> Ve všech případech pětičlenné a sedmičlenné kruhy reagují rychleji a/nebo za lepších výtěžků než odpovídající šestičlenné analogy. Rozdíl v rychlosti reakce je pak připisován právě různým olefin-kov komplexačním konstantám.<sup>13</sup> Obecně jsou důležité následující čtyři

faktory, které ovlivňují rychlost oxidativní adice paládia na olefin: (1) stupeň substituce na dvojné vazbě, (2) elektronové efekty substituentů, (3) vnitřní deformační energie olefinu a (4) sterická náročnost okolo olefinu.

Překvapivě se také ukázalo, že alkylace na  $\pi$ -allylpaladnatém komplexu může probíhat jak za celkové retence konfigurace (dvojitá inverze, bráno vůči původnímu stereogennímu centru odstupující skupiny) anebo inverze konfigurace (inverze následována retencí konfigurace). V obou případech nejprve dojde k inverzi konfigurace na původním substrátu ( $\text{Pd}^0$  přistupuje *anti* vůči odstupující skupině). Jestliže tedy ponecháme reagovat dva různé olefiny **2-20** a **2-21** s  $\text{Pd}^0$ , oba substráty nám poskytnou komplex **2-22**. Následně však reakce probíhá již s ohledem na vlastnosti nukleofilu. Tvrdé nukleofily, odvozené od konjugovaných kyselin majících  $\text{pK}_a > 25$ , obvykle nejprve interagují s  $\text{Pd}^{\text{II}}$  a substituují na něm jeden z ligandů. Vzniklý komplex pak podlehně reduktivní eliminaci a dá vzniknout produktu **2-23** s celkovou inverzí stereochemie (Schéma 2-6). Reakce s měkkými nukleofily, které jsou definovány jako ty, jež jsou odvozené od konjugovaných kyselin, jejichž  $\text{pK}_a < 25$ , má jiný průběh. V tomto případě nukleofil přistupuje k aktivovanému komplexu **2-22** *anti* vůči paládium. Dochází tedy k formální  $\text{S}_{\text{N}}2$  substituci paládia a tedy k druhé inverzi stereogenního centra. Výsledný produkt **2-24** má globálně produkt s retencí stereochemie.<sup>14</sup>

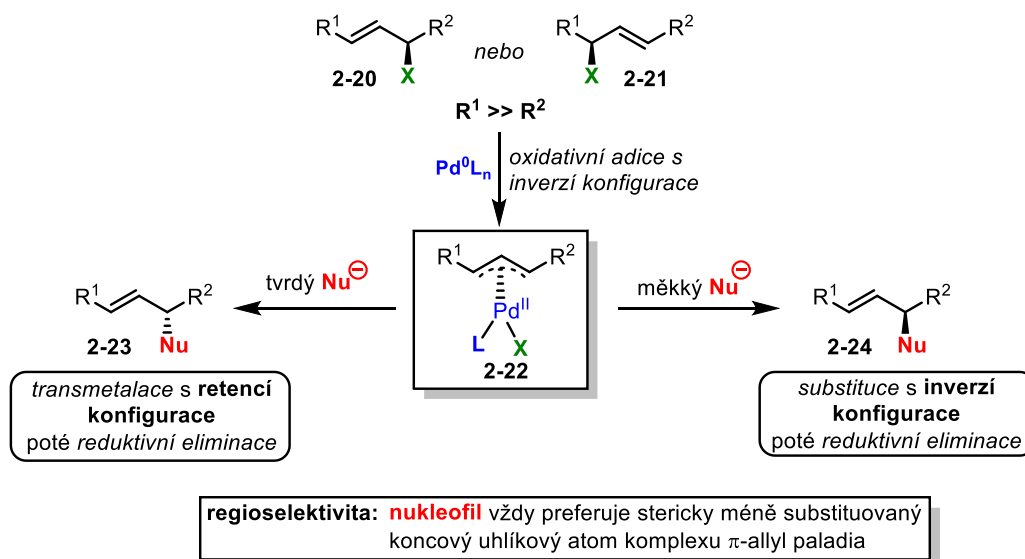


Schéma 2-6. Regio- a stereoselektivita reakce dle typu nukleofilu

## 2.4 Enantioselektivita Tsuji-Trostovy alkylace

Základní katalytický cyklus mechanismu palladiem katalyzované allylační reakce s měkkým nukleofilem se skládá z komplexace Pd-olefin, oxidativní adice, alkylace (reduktivní eliminace) a dekomplexace. Aby došlo k asymetrické indukci, musí chirální prostředí ligandů ovlivňovat jednu nebo obě strany  $\pi$ -allylového komplexu (viz Schéma 2-5 a Schéma 2-6) a buďto při jeho tvorbě (atak  $\text{Pd}^0$  na olefin) nebo jeho zániku (atak nukleofilu na  $\pi$ -allylový komplex). V prvním případě dochází ke vzniku (chirálního) komplexu (faciální diskriminace) a ve druhém dochází k diskriminaci při ataku nukleofilu. Je třeba si uvědomit, že veškeré tyto kroky jsou v rovnovážném stavu a tedy do určité míry vratné. Tedy, s výjimkou dekomplexace po ataku nukleofilu, každý krok katalytického cyklu allylové alkylace umožňuje enantiodiskriminaci. Často je obtížné určit, který z těchto kroků představuje největší přínos k výsledné enantioselektivitě a ještě obtížněji určit specifické interakce, které jsou zodpovědné za selektivitu v každém kroku. Ačkoliv (AAA) Tsuji-Trosta byla předmětem mnoha mechanistických studií, u většiny k dnešnímu dni popsaných reakcí není původ enantioselektivity jasný.<sup>15</sup>

Obecně se věří, že nejdůležitějším prvkem majícím vliv na následnou enantioselektivitu reakce je první krok, komplexace kov-olefin následovaný oxidativní adicí Pd na substrát. Jestliže totiž není olefin symetricky ( $\text{C}_{2h}$ ) disubstituován, Pd-komplex musí rozlišit mezi dvěma odlišnými stranami.<sup>16</sup> K dnešnímu dni ale neexistuje žádný důkaz prokazující, že selektivní komplexace (zvýhodnění jedné ze stran) je důvodem způsobujícím pozorovanou enantioselektivitu při AAA reakcích.<sup>14</sup>

Při komplexaci a následné oxidativní adici jsou také velice důležité stereoelektronické efekty a to jak u ligandů<sup>16</sup> tak na substrátech. Jako příklad zde může sloužit komplexace/oxidativní adice  $\text{Pd}^0$  na olefiny s axiálními anebo ekvatoriálními odstupujícími skupinami na konformačně rigidních cyklohexanech *cis* a *trans*-**2-25** (Schéma 2-7).<sup>17</sup> Pakliže se vezme *cis-trans* směs látky **2-25** (*cis/trans* = 3:2) a ponechá se reagovat se sodnou solí dimethylmalonátu, tak poté co zreaguje veškerý *trans*-**2-25** je ponechán *cis*-**2-25** nezreagovaný. Z následných kompetitivních a kinetických studií bylo extrapolováno, že *trans*-**2-25** reaguje nejméně 250 krát rychleji než odpovídající *cis* derivát.



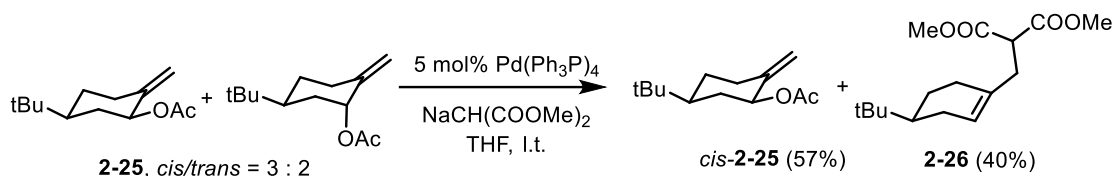


Schéma 2-7. Rozdílnost reaktivity substrátů v závislosti na pozici na kruhu.

U meso substrátů majících v allylických pozicích dvě enantiotopické odstupující skupiny, enantiodiskriminace je pozorována, a dochází k deracemizaci těchto substrátů (Schéma 2-8).<sup>5,18</sup>

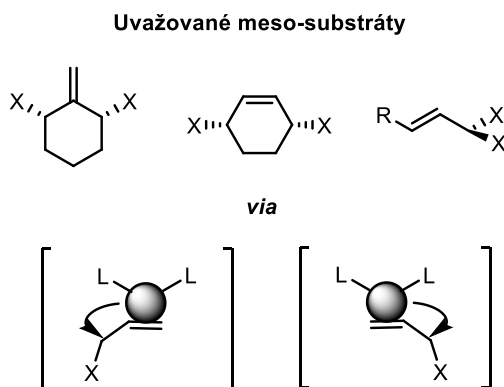
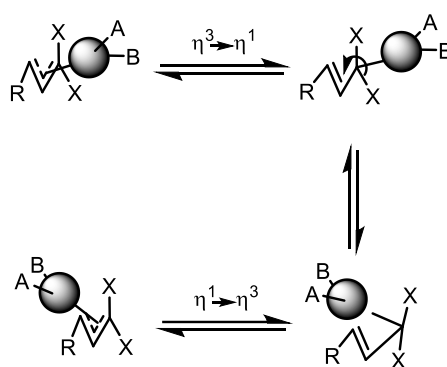


Schéma 2-8. Desymetrizace Meso-substrátů

Jestliže  $\eta^3$ -allylický komplex není symetricky 1,3-disubstituovaný, enantioselektivita bude určena podle toho na které straně allylického fragmentu se nachází přechodný kov. Selektivní oxidativní adice vůči právě jedné odstupující skupině tak není nezbytně rozhodujícím procesem pro výslednou enantioselektivitu produktu.  $\text{Pd}^0$  totiž může ekvilibrovat mezi jednotlivými stranami allylového fragmentu. Výměna těchto enantiomerních stran tak může, jak škodit, tak pomoci výsledné enantioselektivě. Uvědomění si této informace je klíčové pro pochopení chemie allylpaladnatých komplexů a umožní nám pochopit občas zavádějící výsledky experimentů.

Tato „změna stran“ se dá vysvětlit pomocí dvou mechanismů. U substrátů, kde jsou dva téměř identické substituenty na alespoň jednom z allylových konců, může změna probíhat pomocí  $\eta^3$ - $\eta^1$ - $\eta^3$  mechanismu (Schéma 2-9).<sup>14</sup> Tento mechanismus zahrnuje změnu hapticity komplexu následovanou rotací kolem vazby uhlík-uhlík. Z pohledu kinetiky je tento proces řádově stejně rychlý jako ostatní kroky katalytického cyklu a může tedy vést ke ztrátě stereochemické informace v průběhu reakce.

### Mechanismus racemizace



### Substráty racemizující tímto mechanismem

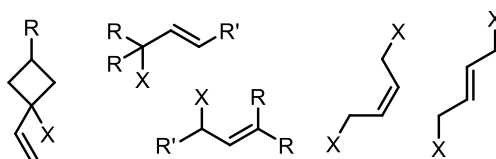


Schéma 2-9. Racemizace  $\pi$ -allylkovového komplexu pomocí  $\eta^3$ - $\eta^1$ - $\eta^3$  mechanismu.

V případě cyklických a nesymetricky substituovaných allylických substrátů však musí docházet k výměně stran jiným mechanismem, než tím, který je znázorněn na Schéma 2-8. Důkazy o tom, že i jiné mechanismy operují při těchto výměnách se totiž nachází v mnoha doposud publikovaných studiích zabývajících se stereochemií paládiem katalyzovaných allylických alkylací.<sup>15,19</sup> Například bylo prokázáno, že pokud je reakce prováděna za přítomnosti stochiometrického množství paládia, tak rychlost faciální promiskuity je přímo závislá na koncentraci volného Pd<sup>0</sup> katalyzátoru v roztoku. Přesný popis mechanismu tohoto procesu je v současné době nejasný, ale z nashromážděných dat lze učinit následující závěry: Nežádoucí izomerace (faciální promiskuita) může být potlačena, jestliže použijeme (1) reaktivnější allylický prekurzor (zavedení lepší odstupující skupiny), (2) nízkou koncentraci Pd<sup>0</sup>, (3) bidentátní ligandy a (4) halogenidové ionty jako ligandy. Pokud se ale využije ke katalýze Tsuji-Trostovy reakce Pd-katalyzátoru na pevné fázi, tak tyto tvrzení nejsou aplikovatelná.

Když má  $\eta^3$ -allylová skupina C<sub>2h</sub> symetrii, potom jsou krajní allylické uhlíky (skupiny na nich) enantiotopické. Tyto intermediáty pak mohou být generovány nejenom z racemických substrátů, ale také ze směsí *E* a *Z*-izomerů odpovídajících allylů. Tyto vlastnosti pak vedly k vývoji mnohých 1,3-disubstituovaných allylických systémů a cyklohexenylových systémů jako srovnávacích substrátů když se přišlo k vývoji asymetrické allylové alkylace (AAA).<sup>20</sup> U těchto substrátů totiž jak stabilizované tak i

nestabilizované nukleofily mohou generovat chirální s vysokou enantioselektivitou. Samozřejmostí u těchto reakcí pak musí být vysoká regioselektivita alkylací. Tato stereo a regioselektivita se opírá o několik důležitých faktorů.

1. Jak již bylo zmíněno dříve, oxidativní adice probíhá za inverze konfigurace na allylickém systému. Prakticky Pd<sup>0</sup> přistupuje z opačné strany, než je odstupující skupina. Tento krok probíhá s inverzí konfigurace bez ohledu na povahu nukleofilu, který má následně reagovat s  $\pi$ -allyl paladiovým komplexem.
2. Následně, měkké nukleofily přistupují na stejnou stranu ze které předtím odcházela odstupující skupina.<sup>9</sup> Tato situace je způsobena a řízena pomocí sterických nároků Pd-komplexu. K tomuto typu nukleofilů patří tzv. měkké nebo-li stabilizované nukleofily, které zahrnují estery kyseliny malonové,  $\beta$ -diketony, 1,1-bissulfonylmethan, thioly, aminy, amidy, karboxyláty a alkokidy.
3. Nukleofily označované jako „tvrdé“ nebo „nestabilizované nukleofily“ interagují nejprve s atomem paládia a teprve po této iontově (nábojově) řízené interakci reagují s allylovou skupinou. Mezi nestabilizované nukleofily patří Grignardova činidla, alkylzinečnaté halogenidy a hydridové donory, jako jsou hydridoboráty, hydridostanany a mravenčany.

Obecně tedy výše zmíněné typy nukleofilů vedou ke dvěma velmi rozdílným stereochemickým výsledkům. Allylické alkylace s využitím stabilizovaných nukleofilů tak probíhá s celkovou retencí konfigurace (ionizace a alkylace probíhají na stejné straně, kde dochází k odstoupení odstupující skupiny při generaci  $\pi$ -allyl paládia). V případě allylové alkylace pomocí nestabilizovaných nukleofilů dochází k celkové inverzi konfigurace.

#### 2.4.1 Ligandy

Jednoduchá výměna ligandů na Pd-komplexu v průběhu Tsuji-Trostovy alkylační reakce vedlo k domněnce (velice rychle potvrzené), že přítomné fosfinové ligandy mohou být velice rychle *in situ* vyměněny za homochirální ligandy. Tyto ligandy by potenciálně mohly kromě stereo a regioselektivity tak přidat reakci i další rozměr – enantioselektivitu. Jednoduchý reakční postup pak vedl k testování velmi mnoha chirálních ligandů. Některé z nich jsou uvedeny na Schéma 2-10. Obecně mnoho z nich bylo navrženo a připraveno dle možností organické syntézy. Mnoho z nich pak ale také poskytlo pouze chabé výsledky. Například ligandy s C<sub>2</sub> symetrií, které sklízely tolik úspěchů na poli katalytické

asymetrické hydrogenace (BINAP, DIOP a CHIRAPHOS) generovaly v AAA pouze mizivých enantiomerních přebytků. Bylo tedy jasné, že k dosažení enantioselektivity není potřeba aby ligandy měly  $C_2$  symetrii.

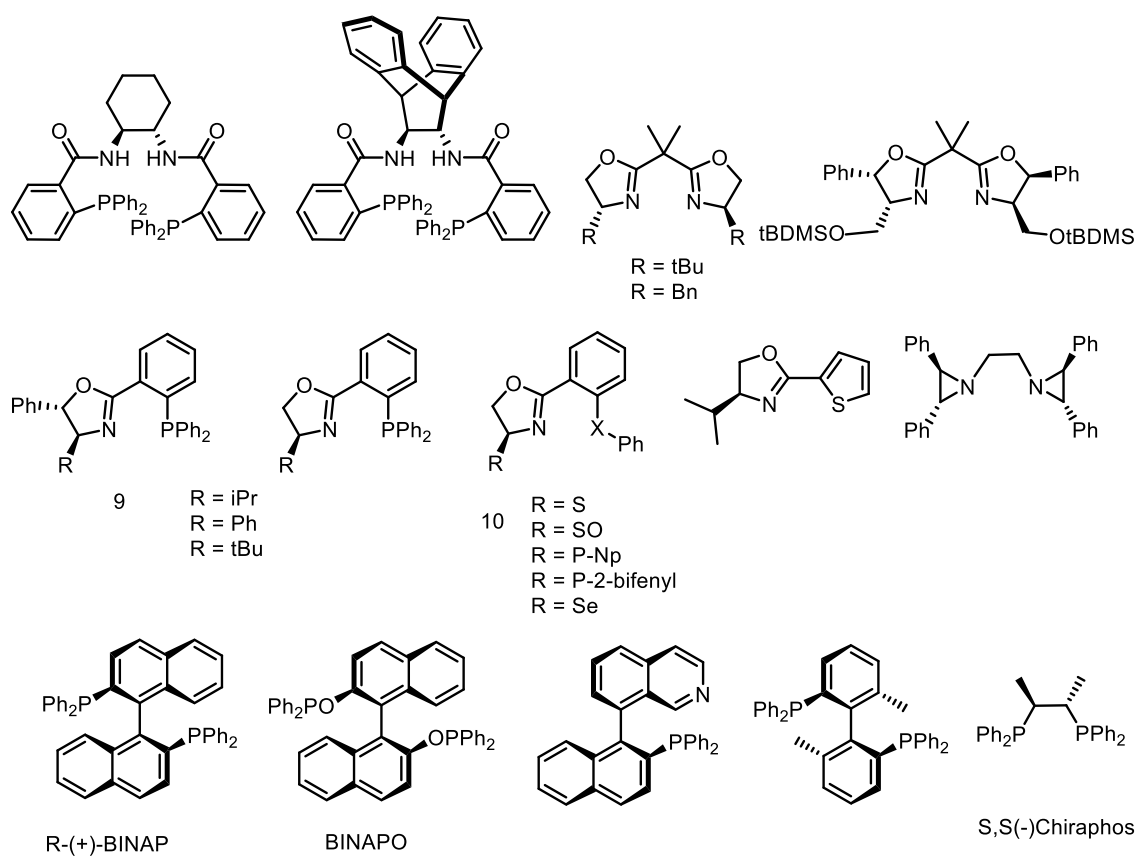


Schéma 2-10. Chirální ligandy používané při asymetrických allylických alkylaci (AAA).

Obecně nelze jednoznačně určit, který ligand bude mít největší úspěch při asymetrické allylové alkylaci (AAA). Vhodnost ligandu totiž značně závisí na typu substrátu (a nezávisí na typu nukleofilu). Navíc se ukázalo, že velkou roli při AAA hraje také výběr rozpouštědla, aniontů odstupujících ze substrátu, a typu prekatalyzátoru. To je také důvodem, proč nelze dost dobře porovnávat jednotlivé ligandy a jejich vliv na enantioselektivitu reakce mezi sebou. Výhodou většiny fosfinových ligandů je, že lze velice dobře modulovat jejich sterické a elektronické vlastnosti. A tyto vlastnosti se samozřejmě mění vlivem prostředí (rozpouštědlo, ionty, achirální ligandy...), což má vliv na jejich schopnost generovat enantioselektivitu studovaných reakcí.<sup>21</sup> na základě publikovaných dat a studií se nyní předpokládá, že nejdůležitější efekt ovlivňující enantiodiskriminaci při AAA reakcích jsou donorně-akceptorní vlastnosti fosfinových ligandů, kde v případě elektron-donorních fosfinů dochází ke zvýšení enantioselektivity

studovaných reakcí. Předpokládá se, že tento pozorovaný efekt má svoji příčinu v lepší stabilizaci  $\pi$ -allylkomplexu (donory stabilizují Pd-kationtový komplex).

### 3 Experimentální část

#### 3.1 Obecné informace

Veškeré reakce byly prováděny v bezvodém prostředí v aparaturách žíhaných plamenem pod neustálým pozitivním tlakem argonu. Veškerá rozpouštědla použitá pro reakce byla, jestliže není uvedeno jinak, zbavena přítomné vlhkosti pomocí standartních sušících kolon dle protokolu vyvinutého H. C. Grubsem a jeho spolupracovníky.<sup>22</sup>

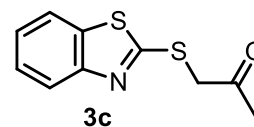
Pro sloupcovou chromatografii (CC) bylo využito silikagelu jako stacionární fáze a směsi petrolether (P.E.):EtOAc (V/V) jako mobilní fáze. Při dělení sloupcovou chromatografií bylo použito postupného gradientu, kdy polárnější frakce mobilní fáze byla skokově přidávána do mobilní fáze (například dle následujícího postupu: P.E.:EtOAc=20:1->10:1->4:1->2:1. Eluované frakce byly jímány po 5 - 30 mL frakcích a jejich obsah byl monitorován pomocí TLC. Frakce obsahující stejný produkt byly spojeny a následně odpařeny na rotační vakuové odparce (RVO).

K měření NMR spekter byl použit spektrometr JEOL ECA400II pracující při frekvenci 399,78 MHz (<sup>1</sup>H) a 100,53 MHz (<sup>13</sup>C). Měření byla prováděna za laboratorní teploty, přičemž vzorky byly rozpuštěny a následně měřeny v jednom z následujících rozpouštědel: aceton-d<sub>6</sub>, anebo CDCl<sub>3</sub>. Chemické posuny zbytkového signálu nedeuterovaného, resp. ne zcela deuterovaného rozpouštědla sloužily ke kalibraci měřených <sup>1</sup>H NMR spekter. Chemické posuny zbytkových nedeuterovaných resp. částečně nedeuterovaných rozpouštědel v daném rozpouštědle jsou následující: aceton-d<sub>6</sub> (2,17 ppm); CDCl<sub>3</sub> (7,27 ppm).<sup>23</sup> Ve spektrech <sup>13</sup>C bylo využito ke kalibraci charakteristického signálu atomu <sup>13</sup>C substituovaného atomy vodíku <sup>2</sup>H. Chemické posuny jsou následující: aceton-d<sub>6</sub> (29,84 ppm, prostřední signál); CDCl<sub>3</sub> (77,23 ppm, prostřední signál). Měření hmotnostních spekter bylo realizováno na přístroji značky Waters (Q-TOF MICRO). Elementární analýzy byly provedeny na přístroji EA1112 Flash analyser (Thermo-Finnigan). Teploty tání byly měřeny na přístroji SMP 30 (Stuart®) a jsou nekorigovány. Průběh reakcí byl monitorován pomocí tenkovrstvé chromatografie (TLC) na silikagelu. Pro tento typ operace byly použity aluminiové desky pokryté silikagelem 60 SIL G/UV<sup>254</sup> s fluorescentním indikátorem (Machery-Nagel nebo Sigma-Aldrich). Jednotlivé sloučeniny přítomné v reakční směsi byly dále vizualizovány pomocí vizualizačních roztoků.



1H), 7.67 – 7.61 (m, 1H), 7.53 (ddd,  $J = 8.1, 6.7, 1.2$  Hz, 2H), 7.41 (ddd,  $J = 8.3, 7.3, 1.3$  Hz, 1H), 7.31 (ddd,  $J = 8.3, 7.3, 1.2$  Hz, 1H), 5.01 (s, 2H).

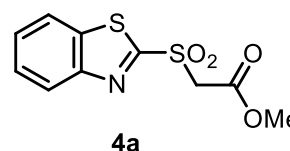
**1-(benzo[d]thiazol-2-ylthio)propan-2-on (3c):**



$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  7.89 – 7.83 (m, 1H), 7.81 – 7.74 (m, 1H), 7.42 (ddd,  $J = 8.3, 7.3, 1.2$  Hz, 1H), 7.31 (ddd,  $J = 8.3, 7.3, 1.2$  Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 2.41 (s, 3H).

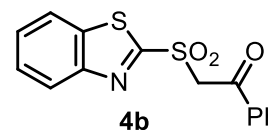
Jemně rozetřená  $\text{H}_5\text{IO}_6$  (3 mmol; 3 equiv) byla rozpuštěna v acetonitrilu (0,2M vůči **3**) a míchána po dobu 30 minut při l.t. Do reakční směsi bylo přidáno katalytické množství oxidu chromového (0,1 mmol; 0,1 equiv). Směs okamžitě změnila barvu na oranžovou a byla ochlazena na 0 °C, sulfid **3** rozpuštěný v acetonitrilu (2 ml) byl přidán do reakční směsi. Poté byla reakční směs ohřáta na l.t. a průběh reakce byl monitorován pomocí TLC. Po zreagování veškerého sulfidu **3** byl přidán nasycený vodný roztok  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (20 ml) a barva reakční směsi přešla z oranžové na světle hnědou. Výsledná směs byla přefiltrována přes Celite<sup>®</sup> a filtrační koláč byl promyt ethyl acetátem (3x 20 ml). Filtrát byl dodatečně rozředěn pomocí EtOAc (10 ml) a vzniklá organická vrstva byla promyta pomocí nasyceného roztoku  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (20 ml), vodou (20 ml), solankou (25 ml), sušen nad bezvodým  $\text{MgSO}_4$  a zahuštěn na RVO. Výsledný sulfon **4** byl dostatečně čistý, aby mohl být použit v dalším kroku bez dalšího čištění.

**methyl 2-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)acetát (4a):**



B.t. = 69-70°C;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  8.24 – 8.18 (m, 1H), 8.05 – 7.98 (m, 1H), 7.67 – 7.57 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.73 (s, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 53.5, 58.7, 122.6, 125.7, 127.9, 128.4, 137.1, 152.6, 162.3, 165.0$ ; IR (film):  $\nu^{-1} = 2992$  (w), 2984 (w), 2938 (w), 1803 (m), 1741 (s), 1471 (s), 1342 (s), 1155 (s), 1122 (s), 762 (s), 729 (s); MS (APCI),  $m/z$  (%): 272 (100)  $[\text{M}]^+$ , 240 (35), 214 (7); El. an. for  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_4\text{S}_2$ , calc. C 44.27, H 3.34, N 5.16; found C 44.67, H 3.12, N 4.97.

**2-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)-1-fenylethan-1-on (4b):**



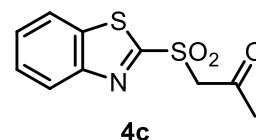
b.t. = 123-124°C, lit.<sup>25</sup> 122°C;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  8.23 – 8.18 (m, 1H), 8.04 – 8.00 (m, 1H), 7.97 – 7.91 (m, 2H), 7.67 – 7.58 (m, 3H), 7.52 – 7.46 (m, 2H), 5.21 (s, 2H);  $^{13}\text{CNMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 61.4, 122.6, 125.7, 127.9, 128.4, 129.17, 129.19, 134.9, 135.6, 137.3, 152.6, 165.5, 187.3$ ;



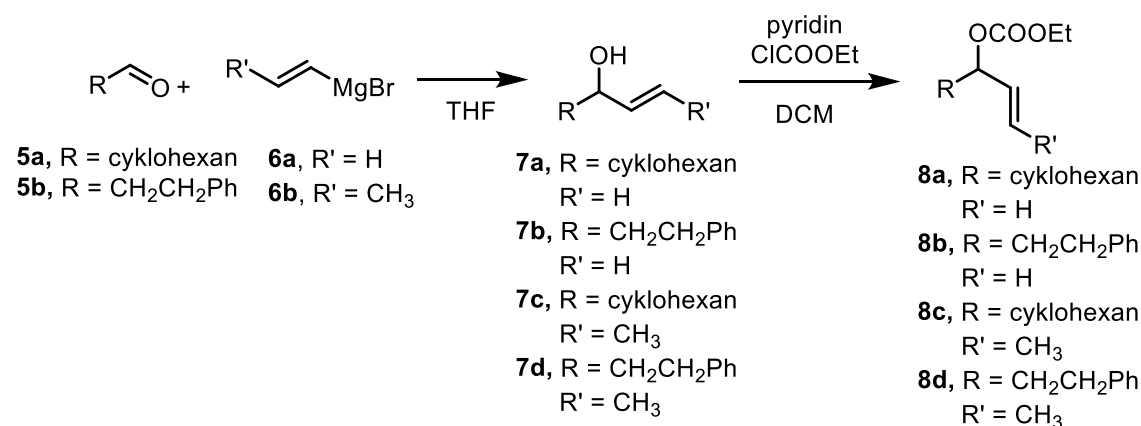
IR (film):  $\nu^{-1}$  = 3063 (w), 2959 (w), 2925 (w), 2921 (w), 2919 (w), 1683 (s), 1598 (m), 1471 (m), 1338 (s), 1155 (s), 991 (m), 760 (s), 731 (s), 688 (s); MS (APCI),  $m/z$  (%): 318 (100)  $[M+1]^+$ , 319 (20), 236 (9), 105 (11); El. an. for  $C_{15}H_{11}NO_3S_2$ , calc. C 56.76, H 3.49, N 4.41; found C 56.78, H 3.11, N 4.67.

### 1-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)propan-2-on (4c):

B.t. = 126-127°C, lit.<sup>24</sup> 125-127°C;  $^1H$  NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  8.26 – 8.19 (m, 1H), 8.06 – 8.00 (m, 1H), 7.70 – 7.59 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 2.47 (s, 3H);  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 31.7, 65.6, 122.6, 125.8, 128.0, 128.5, 137.1, 152.6, 165.0, 194.8; IR (film):  $\nu^{-1}$  = 2990 (w), 2952 (w), 2925 (w), 2853 (w), 1726 (s), 1556 (w), 1471 (m), 1334 (s), 1159 (s), 1028 (m), 854 (m), 762 (s); MS (APCI),  $m/z$  (%): 256 (100)  $[M+1]^+$ , 258 (15), 214 (27), 136 (13); El. an. for  $C_{10}H_9NO_3S_2$ , calc. C 46.82, H 3.35, N 5.49; found C 46.82, H 3.35, N 5.12.



### 3.3 Příprava O-aktivovaných allyl alkoholů 8

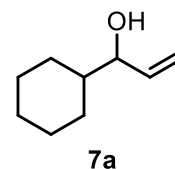


#### 3.3.1 Adice vinyl MgBr na aldehydy

**Typický protokol:** Roztok cyklohexankarbaldehydu (500 mg, 4,46 mmol, 1,0 ekv) v THF (6 ml) byl přikapán do roztoku vinyl magnéziium bromidu (5,35 ml, 1,0 M v THF, 5,35 mmol, 1,2 ekv) za 0°C. Výsledná směs byla ponechána míchat při této teplotě po dobu 30 minut a další 1 hodinu při laboratorní teplotě. Reakce byla ukončena přidávkem nasyceného vodného roztoku  $NH_4Cl$  (10 ml). Fáze byly odděleny a vodná fáze byla extrahována etherem (3 × 10 ml). Spojené organické vrstvy pak byly sušeny nad  $MgSO_4$ , filtrována a těkává rozpouštědla byla odpařena na RVO.

**1-cyklohexylprop-2-en-1-ol (7a)<sup>26</sup>:**

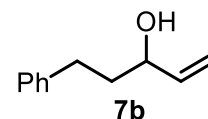
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.87 (ddd, *J* = 17.1, 10.4, 6.6 Hz, 1H), 5.21 (dt, *J* = 17.2, 1.5 Hz, 1H), 5.15 (ddd, *J* = 10.4, 1.6, 1.1 Hz, 1H),



3.86 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 1.81 – 1.63 (m, 4H), 1.41 (dddd, *J* = 18.0, 11.8, 6.4, 3.3 Hz, 1H), 1.30 – 1.08 (m, 4H), 1.08 – 0.94 (m, 2H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 139.9, 115.7, 77.9, 43.6, 28.9, 28.5, 26.6, 26.3, 26.2 ppm.

**5-fenylpent-1-en-3-ol (7b)<sup>26</sup>:**

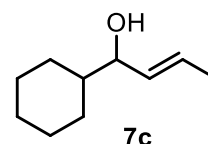
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.36 – 7.30 (m, 2H), 7.27 – 7.20



(m, 3H), 5.99 – 5.89 (m, 1H), 5.28 (ddt, *J* = 17.2, 2.0, 1.5 Hz, 1H), 5.18 (dq, *J* = 10.1, 1.5 Hz, 1H), 4.19 – 4.13 (m, 1H), 2.75 (dq, *J* = 15.7, 8.7, 4.3 Hz, 2H), 1.94 – 1.86 (m, 2H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 142.0, 141.1, 128.6 (2 C), 128.5 (2 C), 126.0, 115.1, 72.6, 38.7, 31.8 ppm.

**1-cyklohexylbut-2-en-1-ol (7c):**

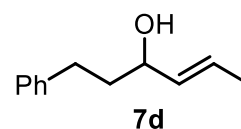
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.68 – 5.57 (m, 1H), 5.53 – 5.36



(m, 1H), 4.18 (ddd, *J* = 8.9, 7.1, 0.8 Hz, 1H), 1.89 – 1.62 (m, 9H), 1.44 – 1.31 (m, 2H), 1.21 (qd, *J* = 21.9, 19.1, 10.2 Hz, 3H), 0.98 (tddd, *J* = 23.4, 12.7, 7.0, 3.8 Hz, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 132.9, 127.6, 77.8, 43.8, 28.9, 28.8, 26.7, 26.3, 26.2, 17.8; HRMS (APCI) C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>N ([M–H<sub>2</sub>O+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>) teor. 154.1590, nalezeno 154.1586.

**1-fenylhex-4-en-3-ol (7d):**

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.41 – 7.24 (m, 3H), 7.27 –



7.15 (m, 2H), 5.77 – 5.59 (m, 1H), 5.58 – 5.41 (m, 1H), 4.30 (dq, *J* = 169.8, 6.7 Hz, 1H), 3.04 – 2.61 (m, 2H), 2.15 – 1.75 (m, 2H), 1.75 – 1.64 (m, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 142.0, 134.0, 128.4, 128.3, 127.3, 125.8, 72.4, 38.7, 31.8, 17.7.

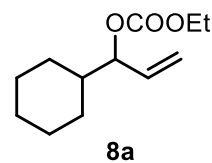
**3.3.2 Typický protokol pro *O*-substituci alkoholů**

Roztok allylického alkoholu v dichlormethanu (0,1 M, 1 ekv) a pyridinu (3 ekv) byl ochlazen na 0°C pod. Následně byl pomalu přidán methylchlorformiát (2.0 ekv.) a výsledná směs byla ponechána zahřát na l.t. a byla míchána po dobu dalších 12h. Poté se opatrně přidá roztok HCl (1,0 M, 10 ml) a výsledná směs se extrahuje etherem (3 x 10

ml). Surový materiál se čistil sloupcovou chromatografií na silikagelu (PE : EtOAc = 50 : 1 jako eluent).

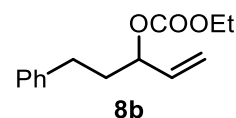
**1-cyklohexylallyl ethyl karbonát (8a):**

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  5.78 (ddd,  $J = 17.3, 10.5, 7.2$  Hz, 1H), 5.30 – 5.22 (m, 2H), 4.84 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 4.19 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.85 – 1.54 (m, 6H), 1.31 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.27 – 1.12 (m, 3H), 1.10 – 0.95 (m, 2H).



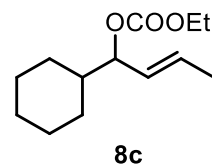
**ethyl (5-fenylpent-1-en-3-yl) karbonát (8b):**

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  7.35 – 7.24 (m, 2H), 7.26 – 7.15 (m, 3H), 5.85 (ddd,  $J = 17.2, 10.5, 6.7$  Hz, 1H), 5.34 (dt,  $J = 17.2, 1.2$  Hz, 1H), 5.26 (dt,  $J = 10.5, 1.1$  Hz, 1H), 5.16 – 5.03 (m, 1H), 4.21 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.80 – 2.60 (m, 2H), 2.07 (dddd,  $J = 13.8, 9.7, 7.5, 6.3$  Hz, 1H), 1.94 (dddd,  $J = 13.9, 9.8, 6.4, 5.7$  Hz, 1H), 1.33 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 154.80, 141.34, 136.01, 128.67, 128.57, 126.23, 117.95, 78.44, 64.12, 36.08, 31.49, 14.48.



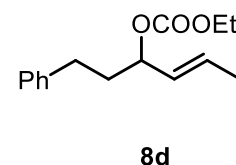
**1-cyklohexylbut-2-en-1-yl ethyl karbonát (8c):**

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  5.81 – 5.68 (m, 1H), 5.39 (dddd,  $J = 25.6, 11.2, 9.6, 3.4, 1.7$  Hz, 1H), 5.18 (dd,  $J = 9.4, 7.5$  Hz, 0H), 4.78 (t,  $J = 7.6$  Hz, 0H), 4.18 (dq,  $J = 10.0, 7.1$  Hz, 1H), 1.80 – 1.69 (m, 2H), 1.30 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 1.27 – 1.11 (m, 2H), 1.00 (dq,  $J = 20.3, 12.6, 4.5, 3.8$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 154.79, 141.31, 129.24, 128.52, 128.42, 126.07, 73.68, 63.87, 36.25, 31.36, 17.88, 14.36, 13.60.



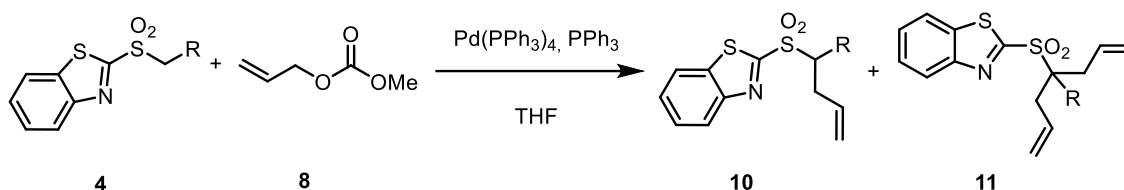
**ethyl (1-fenylhex-4-en-3-yl) karbonát (8d):**

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  7.32 – 7.26 (m, 3H), 7.23 – 7.16 (m, 7H), 5.86 – 5.67 (m, 1H), 5.52 – 5.40 (m, 3H), 4.19 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.75 – 2.60 (m, 4H), 2.16 – 1.81 (m, 2H), 1.75 – 1.69 (m, 4H), 1.32 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 154.91, 141.43, 130.73, 129.36, 128.64, 128.57, 126.19, 78.75, 64.00, 36.38, 31.48, 18.01, 14.49.



### 3.4 Allylační reakce

#### 3.4.1 S využitím Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> a komerčního allylačního činidla



Ve vyžíhané baňce byl pod argonovou atmosférou umístěn allyl karbonát (1.0 mmol, 1.0 equiv) v THF (1.0 mL, 1.0M) a do této směsi byl za l.t. přidán PPh<sub>3</sub> (10 mol%, 0.1 mmol, 0.1 equiv) následovaný Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (5 mol%, 0.05 mmol, 0.05 equiv). Výsledný roztok byl míchán za l.t. po dobu 1 hodiny.

#### Podmínky A

Ve druhé vyžíhané baňce pod inertní atmosférou byl k suspenzi pentanem-promytého NaH (2.0 mmol, 2.0 equiv) v THF (4 mL, 2.0M vůči NaH) přidán sulfon **4** (2.0 mmol, 2.0 equiv). Výsledná směs byla míchána při l.t. po dobu 30 minut a výsledný roztok byl přidán najednou pomocí injekční stříkačky do prvního roztoku. Výsledná směs byla míchána při l.t. po dobu 12h a sledována pomocí TLC. Reakce byla ukončena za l.t. přidávkem EtOAc/H<sub>2</sub>O (5 mL+5mL; 1:1 (V/V)) a výsledné fáze byly odděleny. Vodná fáze byla extrahována pomocí EtOAc (3x10 mL). Spojené organické fáze byly poté promyty pomocí solanky (10 mL) a následně sušeny nad MgSO<sub>4</sub> než byly odpařeny na RVO. Výsledná surová reakční směs byla čištěna pomocí sloupcové chromatografie.

#### Podmínky B

Ve druhé vyžíhané baňce pod inertní atmosférou byl k suspenzi pentanem-promytého NaH (2.0 mmol, 2.0 equiv) v THF (4 mL, 2.0M vůči NaH) přidán sulfon **4** (2.0 mmol, 2.0 equiv). Výsledná směs byla míchána při l.t. po dobu 30 minut a výsledný roztok byl přidán najednou pomocí injekční stříkačky do prvního roztoku. Výsledná směs byla míchána při l.t. po dobu 12h a sledována pomocí TLC. Reakce byla ukončena za l.t. přidávkem EtOAc/H<sub>2</sub>O (5 mL+5mL; 1:1 (V/V)) a výsledné fáze byly odděleny. Vodná fáze byla extrahována pomocí EtOAc (3x10 mL). Spojené organické fáze byly poté promyty pomocí solanky (10 mL) a následně sušeny nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> než byly odpařeny na RVO. Výsledná surová reakční směs byla čištěna pomocí sloupcové chromatografie.

### Podmínky C

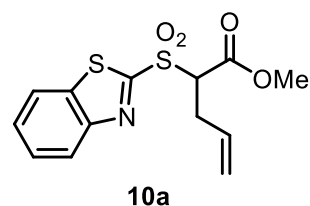
Ve druhé vyžíhané baňce pod inertní atmosférou byl roztok sulfonu **1a** (2.0 mmol, 2.0 equiv) v THF (4 mL, 2.0M vůči **1a**) ochlazen na 0°C a k tomuto roztoku byl pomalu přidán KHMDS (2.0 mmol, 2.0 equiv, 0.5M roztok v toluenu). Výsledná směs byla míchána při 0°C po dobu 10 minut a výsledný roztok byl přidán najednou do prvního roztoku. Výsledná směs byla míchána při l.t. po dobu 12h a sledována pomocí TLC. Reakce byla ukončena za l.t. přidavkem EtOAc/H<sub>2</sub>O (5 mL+5mL; 1:1 (V/V)) a výsledné fáze byly rozděleny. Vodná fáze byla extrahována pomocí EtOAc (3x10 mL). Spojené organické fáze byly poté promyty pomocí solanky (10 mL) a následně sušeny nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> než byly odpařeny na RVO. Výsledná surová reakční směs byla čištěna pomocí sloupcové chromatografie.

### Podmínky D

Sulfon **4** (2.0 mmol, 2.0 equiv) v THF (4 mL, 2.0M vůči **4**) byl přidán a výsledný roztok byl ochlazen na 0°C. K tomuto roztoku byl pomalu přidán KHMDS (2.0 mmol, 2.0 equiv, 0.5M roztok v toluenu) a výsledná směs byla míchána při 0°C po dobu 10 minut. Výsledná směs byla míchána při l.t. po dobu 12h a sledována pomocí TLC. Reakce byla ukončena za l.t. přidavkem EtOAc/H<sub>2</sub>O (5 mL+5mL; 1:1 (V/V)) a výsledné fáze byly rozděleny. Vodná fáze byla extrahována pomocí EtOAc (3x10 mL). Spojené organické fáze byly poté promyty pomocí solanky (10 mL) a následně sušeny nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> než byly odpařeny na RVO. Výsledná surová reakční směs byla čištěna pomocí sloupcové chromatografie.

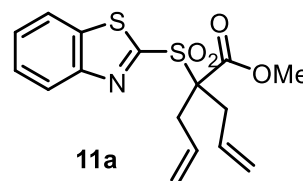
### methyl 2-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)pent-4-enoát (**10a**):

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.29 – 8.24 (m, 1H), 8.05 – 8.02 (m, 1H), 7.70 – 7.60 (m, 2H), 5.74 (ddt, *J* = 16.9, 10.1, 6.8 Hz, 1H), 5.28 – 5.09 (m, 2H), 4.54 (dd, *J* = 8.9, 6.1 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.05 – 2.97 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz,



CDCl<sub>3</sub>) δ 164.95, 164.24, 152.84, 137.40, 131.47, 128.54, 128.01, 125.97, 122.53, 119.83, 69.28, 53.53, 30.58. MS (CI), *m/z* (%) = 312 [M+H]<sup>+</sup>. HRMS (CI, *m/z*): calc. for C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>4</sub>S<sub>2</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>: 312,3775, nalezeno 312,3776.

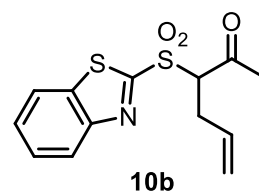
**methyl 2-allyl-2-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)pent-4-enoát (11a):**



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  8.31 – 8.24 (m, 1H), 8.03 – 8.00 (m, 1H), 7.68 – 7.59 (m, 2H), 5.95 – 5.83 (m, 2H), 5.27 – 5.18 (m, 5H), 3.70 (s, 2H), 3.09 (qdt,  $J = 14.7, 7.5, 1.1$  Hz, 5H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, CHLOROFORM-*D*)  $\delta$  164.95, 164.24, 152.84, 137.40, 131.47, 128.54, 128.01, 125.97, 122.53, 119.83, 69.28, 53.53, 30.58. HRMS (CI,  $m/z$ ): calc. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO}_4\text{S}_2^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 352,4425, nalezeno 352,4425.

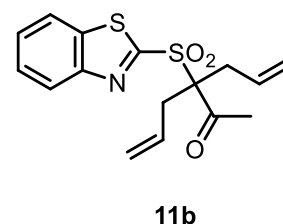
**3-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)hex-5-en-2-on (10b):**

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  8.28 – 8.24 (m, 1H), 8.05 – 8.01 (m, 1H), 7.70 – 7.60 (m, 2H), 5.72 – 5.59 (m, 1H), 5.18 – 5.08 (m, 2H), 4.62 (dd,  $J = 10.4, 4.4$  Hz, 1H), 3.03 – 2.85 (m, 2H), 2.48 (s, 3H). HRMS (CI,  $m/z$ ): calc. for  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NO}_3\text{S}_2^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 296,3785, nalezeno 296,3784.



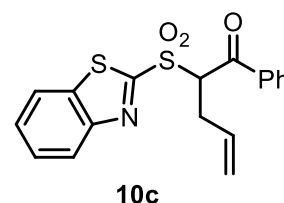
**3-allyl-3-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)hex-5-en-2-on (11b):**

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  8.28 – 8.20 (m, 1H), 8.05 – 7.97 (m, 1H), 7.70 – 7.57 (m, 2H), 5.87 – 5.72 (m, 2H), 5.28 – 5.12 (m, 4H), 3.13 – 2.97 (m, 4H), 2.60 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, CHLOROFORM-*D*)  $\delta$  200.72, 163.28, 152.65, 130.51, 130.47, 128.36, 127.78, 126.01, 122.24, 120.79, 80.14, 34.30, 28.88. HRMS (CI,  $m/z$ ): calc. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{S}_2^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 336,4435, nalezeno 336,4436.

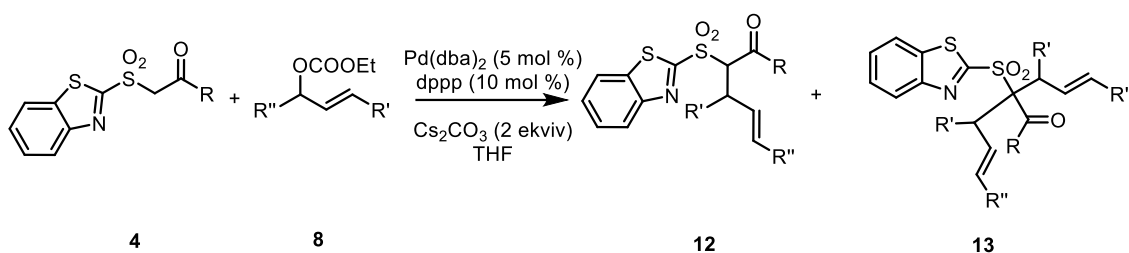


**2-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)-1-fenylpent-4-en-1-on (10c):**

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  8.28 – 8.20 (m, 1H), 8.05 – 7.97 (m, 1H), 7.70 – 7.57 (m, 2H), 5.87 – 5.72 (m, 2H), 5.28 – 5.12 (m, 5H), 3.13 – 2.97 (m, 6H), 2.60 (s, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, CHLOROFORM-*D*)  $\delta$  190.73, 163.96, 152.60, 136.71, 134.33, 131.49, 129.11, 128.87, 128.35, 127.80, 125.75, 122.35, 119.72, 68.50, 31.95. HRMS (CI,  $m/z$ ): calc. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{NO}_3\text{S}_2^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 358.4496, nalezeno 358,4497.



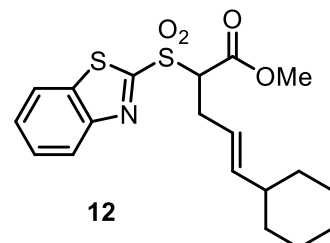
### 3.4.2 S využitím Pd(dba)<sub>2</sub>/dppp systému



Ve vyžehané baňce pod argonovou atmosférou byl rozpuštěn allyl karbonát **8** (1.0 mmol, 1.0 equiv) v THF (1.0 mL, 1.0M) a do této směsi byl za l.t. přidán dppp ligand (10 mol%, 0.5 mmol, 0.1 equiv) následovaný Pd(dba)<sub>2</sub> (5 mol%, 0.05 mmol, 0.05 equiv). Výsledný roztok byl míchán za l.t. po dobu 1 hodiny. Sulfon **4** (2.0 mmol, 2.0 equiv) v THF (4 mL, 2.0M vůči **4**) byl přidán a výsledný roztok byl ochlazen na 0°C. K tomuto roztoku byl pomalu přidán KHMDS (2.0 mmol, 2.0 equiv, 0.5M roztok v toluenu) a výsledná směs byla míchána při 0°C po dobu 10 minut. Výsledná směs byla míchána při l.t. po dobu 12h a sledována pomocí TLC. Reakce byla ukončena za l.t. přidavkem EtOAc/H<sub>2</sub>O (5 mL+5mL; 1:1 (V/V)) a výsledné fáze byly rozděleny. Vodná fáze byla extrahována pomocí EtOAc (3x10 mL). Spojené organické fáze byly poté promyty pomocí solanky (10 mL) a následně sušeny nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> než byly odpařeny na RVO. Výsledná surová reakční směs byla čištěna pomocí sloupcové chromatografie.

#### methyl 2-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)-5-cyklohexylpent-4-enoát (**12**):

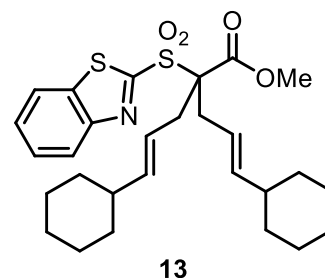
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.30 – 8.23 (m, 1H), 8.09 – 8.00 (m, 1H), 7.71 – 7.58 (m, 2H), 5.54 (dd, *J* = 15.4, 6.8 Hz, 1H), 5.31 – 5.20 (m, 1H), 4.48 (dt, *J* = 9.7, 4.7 Hz, 1H), 3.72 (s, 1H), 2.91 (td, *J* = 13.5, 11.6, 6.4 Hz, 1H), 1.62 (dd, *J* = 32.0, 14.6 Hz, 4H), 1.36 – 1.04 (m, 4H), 1.03 – 0.80 (m, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CHLOROFORM-*D*) δ 142.21, 128.35, 127.83, 125.84, 122.38, 119.90, 119.90, 69.83, 53.23, 40.62, 32.75, 32.73, 29.79, 29.78, 26.10, 25.92. HRMS (ESI, *m/z*): calc. for C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>4</sub>S<sub>2</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>: 394,5235, nalezeno 394,5236.



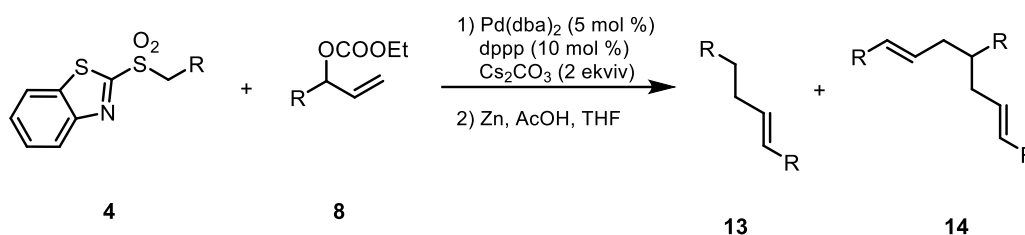
**methyl 2-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)-5-cyklohexyl-2-(3-cyklohexylallyl)pent-4-enoát (13):**

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  8.27 – 8.23 (m, 1H), 8.03 – 7.99 (m, 1H), 7.66 – 7.61 (m, 2H), 5.53 (dd,  $J = 15.3$ , 6.7 Hz, 2H), 5.44 – 5.35 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.99 (qd,  $J = 14.7$ , 7.0 Hz, 4H), 1.74 – 1.55 (m, 10H), 1.41 – 1.06 (m, 12H).

HRMS (ESI,  $m/z$ ): calc. for  $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{NO}_4\text{S}_2^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 516,7345, nalezeno 516,7344.



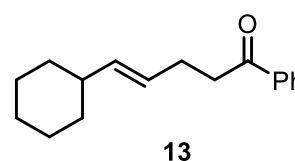
**3.5 One-pot protokol: allylace následovaná desulfonylací**



Ve vyžíhané baňce pod argonovou atmosférou byl rozpuštěn allyl karbonát **8** (1.0 mmol, 1.0 equiv) v THF (1.0 mL, 1.0M) a do této směsi byl za l.t. přidán dppp (10 mol%, 0.1 mmol, 0.1 equiv) následovaný  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  (5 mol%, 0.05 mmol, 0.05 equiv). Výsledný roztok byl míchán za l.t. po dobu 1 hodiny. Sulfon **4** (2.0 mmol, 2.0 equiv) v THF (4 mL, 2.0M vůči **1a**) byl přidán a výsledný roztok byl ochlazen na  $0^\circ\text{C}$ . K tomuto roztoku byl pomalu přidán  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2.0 mmol, 2.0 equiv) a výsledná směs byla míchána při  $0^\circ\text{C}$  po dobu 10 minut a následně byla míchána za l.t. po dobu 12h a sledována pomocí TLC. Směs byla ochlazená na  $-78^\circ\text{C}$  a byla přidána ledová AcOH (5 ml; 0,2M vůči **4**) a směs se míchala míchat při  $-78^\circ\text{C}$  po dobu 5 minut. Práškový zinek (5 mmol; 5,0 equiv) byl přidán a chladicí lázeň byla poté odstraněna a reakční směs byla ponechána míchat při l.t. po dobu 9 hodin. EtOAc (20 ml) byl přidán a celý roztok byl filtrován přes Celite<sup>®</sup>. Filtrační koláč byl promyt pomocí EtOAc (3x15 ml) a spojené filtráty byly promyty nasyceným vodným roztokem  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (20 ml), solankou (25 ml), sušeny nad bezvodým  $\text{MgSO}_4$  a zahuštěny na RVO. Výsledný surový produkt byl následně purifikován pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu.

**5-cyklohexyl-1-fenylpent-4-en-1-on (13):**

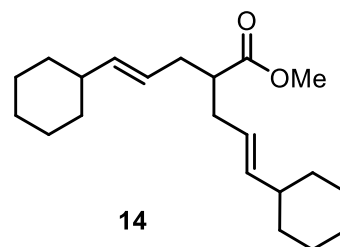
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  8.02 – 7.92 (m, 2H), 7.62 – 7.51 (m, 1H), 7.47 (tt,  $J = 6.7$ , 1.4 Hz, 2H), 5.44 (q,  $J = 2.5$





Hz, 2H), 3.09 – 2.98 (m, 2H), 2.48 – 2.37 (m, 2H), 1.78 – 1.58 (m, 6H), 1.34 – 0.96 (m, 5H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, CHLOROFORM-*D*)  $\delta$  200.05, 137.71, 137.19, 133.04, 128.68, 128.20, 126.00, 40.75, 38.87, 33.22, 27.50, 26.33, 26.21. HRMS (ESI,  $m/z$ ): calc. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 243,3695, nalezeno 243,3695.

**methyl 5-cyklohexyl-2-(-3-cyklohexylallyl)pent-4-enoát (14):**



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  5.39 (dd,  $J = 15.4, 6.7$  Hz, 2H), 5.34 – 5.20 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.43 (tt,  $J = 7.9, 6.2$  Hz, 1H), 2.21 (ddq,  $J = 26.8, 13.7, 6.9$  Hz, 4H), 1.89 (dddd,  $J = 13.8, 10.3, 6.3, 2.9$  Hz, 2H), 1.68 (tt,  $J = 14.2, 7.9$  Hz, 10H), 1.39 – 0.96 (m, 10H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, CHLOROFORM-*D*)  $\delta$  175.84, 139.19, 124.03, 77.41, 51.28, 46.27, 40.76, 34.79, 33.17, 26.25, 26.10. HRMS (ESI,  $m/z$ ): calc. for  $\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{O}_2^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 319,5085, nalezeno 319,5084.

## 4 Výsledky a diskuze

Cílem mé bakalářské práce bylo vyvinout a optimalizovat reakční podmínky Tsuji-Trostovy allylační alkylace pro námi nedávno vyvinuté C-nukleofilní substráty **4** (Schéma 4-1) tak aby byly využitelné v kontextu enantioselektivní syntézy pokročilých syntetických building bloků<sup>27</sup> a při totální syntéze přírodních látek.<sup>28</sup> Vycházela jsem tedy z podmínek známých z literatury a pokoušela jsem se je aplikovat na námi zvolené příklady allylických substrátů **8**. Tyto dva typy látek pak byly reagovány v přítomnosti paládiových prekatalyzátorů, (chirálních) ligandů, bází a také v různých rozpouštědlech s cílem nalézt optimální reakční podmínky aplikovatelné v dříve zmíněných oblastech.

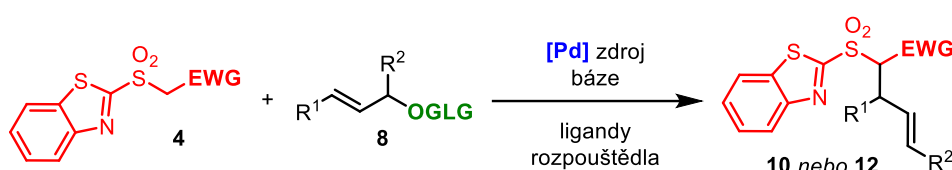


Schéma 4-1. Schéma obecné syntézy

### 4.1 Příprava výchozích látek

#### 4.1.1 Syntéza sulfonů **4**

Nejprve jsem si musela připravit výchozí látky. Začala jsem u sulfonů **4**, protože jejich syntéza je již v naší laboratoři velice dobře zvládnuta a reakční podmínky jsou optimalizované.<sup>2,3,24,25</sup> Reakce probíhá ve dvou krocích (nukleofilní substituce následována oxidací vzniklého sulfidu **3** na sulfon **4**) a výsledný sulfon **4** je velice čistý může být použit v další syntéze bez dodatečné purifikace (Schéma 4-2). Tato purifikace je navíc nežádoucí, neboť sulfony **4** mají tendenci degradovat při kolonové chromatografii.

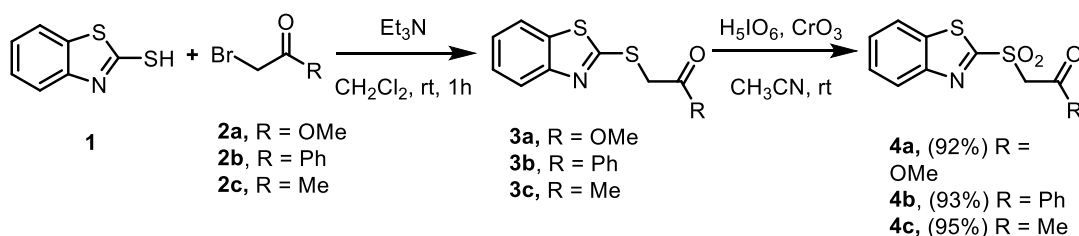


Schéma 4-2. Syntéza sulfonů **4**. Výťažky uvedeny po dvou krocích.

#### 4.1.2 Syntéza aktivovaných allyl alkoholů **8**

V mé práci jsme se zaměřili na využití několik typů aktivovaných allyl alkoholů.<sup>29,30</sup> Jestliže se jednalo o jednoduché nesubstituované aktivované allyl alkoholy s acetátem

nebo methylkarbamátem na volné alkoholu, pak jsem si vystačila s komerčně dostupnými látkami. U složitějších jsem pak zvolila syntézu založenou na adici vinyl Grignardových reagentů (**6a**) nebo substituovaných vinyl Grignardových reagentů (**6b**) na odpovídající aldehyd **5** (Schéma 4-3). Výsledné adukty **7** byly pak O karboxylovány za vzniku produktů **8**. Obě reakce probíhaly za vysokých výtěžků.

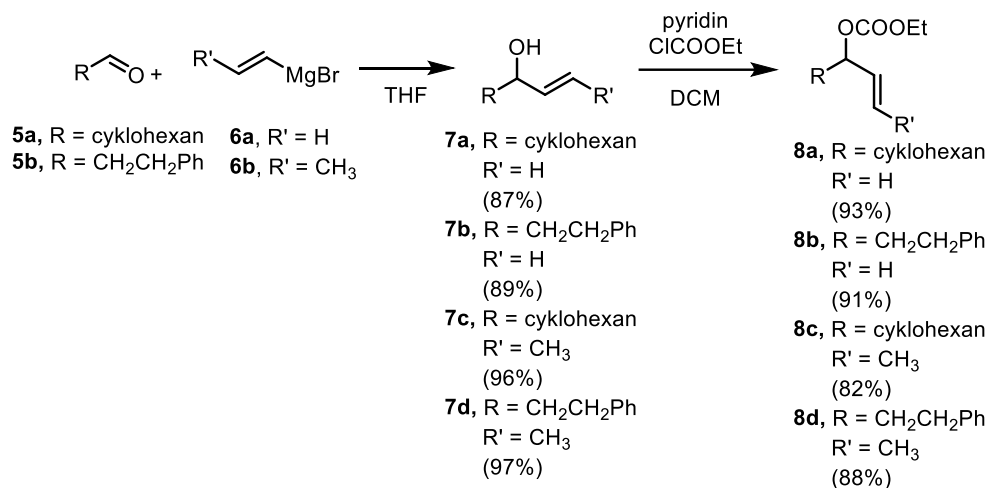


Schéma 4-3. Příprava substituovaných allylických alkoholů **7** a jejich derivátů **8**.

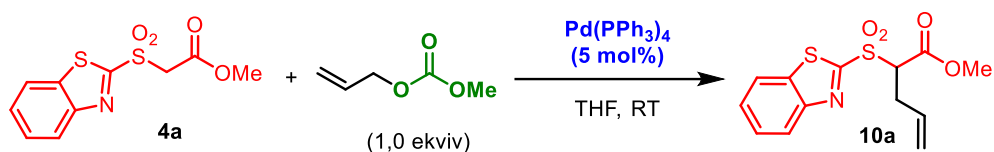
## 4.2 Optimalizace reakčních podmínek

V okamžiku, kdy jsme měli v ruce obě výchozí látky tak jsem začala s optimalizací reakčních podmínek. Rozhodli jsme se, že nejprve vyzkoušíme reakční podmínky, kde bude náš nukleofil pre-aktivován (převeden na sůl) před započítím reakce a teprve potom budeme testovat reakční podmínky, při kterých bude aktivovaný C-nukleofil generován *in situ* přidávkem báze anebo nebudeme používat bázi vůbec.

Naše první experimenty tedy operovaly s hypotézou, že bude lépe pre-generovat sůl C-nukleofilu **4** před jeho vlastní reakcí s  $\pi$ -allyl paládiem. Komplex  $\pi$ -allyl paládia tak byl generován v jedné reakční baňce a zároveň s tím ve druhé byla generována sodná, draselná nebo cesná sůl našeho nukleofilu. Následně pak byly obě reakční nádoby smíchány a ponechány reagovat spolu po dobu 12h (Tabulka 4-1). Bohužel se ukázalo, že tento přístup má své limity, protože při pre-generování nukleofilu dochází k postupné degradaci vzniklé soli a to jak v přítomnosti silné báze (vstupy 1-3) tak v přítomnosti slabé báze (vstupy 6-8). Obdobné chování bylo pozorováno již dříve, a tak jsme jím nebyli překvapeni.<sup>3</sup> Pokud ovšem nukleofil byl generován pouze těsně před přidáním komplexu  $\pi$ -allyl paládia (vstup 4) nebo byla báze přidána do reakční směsi spolu s nukleofilem **4a** (vstupy 9-11), pak kýžený produkt vznikl. Jako nejvhodnější

báze pak byl vybrán uhličitan cesný, který za daných reakčních podmínek poskytoval produkt **10a** v 55% výtěžku.

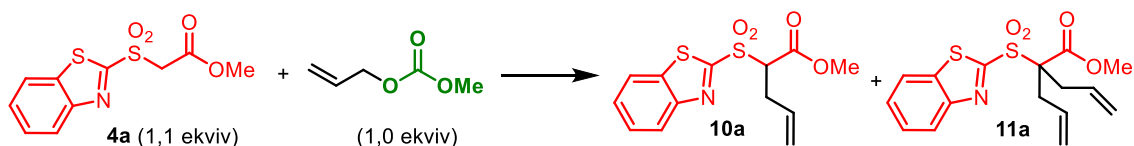
Tabulka 4-1. Reakční podmínky Tsuji-Trostovy alkylace s použitím pre-aktivovaného nukleofilu.



	<b>C-kyselina (ekviv.)</b>	<b>Báze (ekviv.)</b>	<b>Aditivum</b>	<b>Nukleofil</b>	<b>Izolovaný výtěžek</b>
1	2	NaH (2)	$\text{PPh}_3$ (10 mol %)	Nukleofil pre-generován	20 %
2	2	NaH (2)	-	Nukleofil pre-generován	19 %
3	2	KHMDS (2)	$\text{PPh}_3$ (10 mol %)	Nukleofil pre-generován	-
4	2	KHMDS (2)	$\text{PPh}_3$ (10 mol %)	Nukleofil generován in-situ	46 %
5	1,25	KHMDS (1,25)	$\text{PPh}_3$ (10 mol %)	Nukleofil generován in-situ	-
6	2	$\text{Na}_2\text{CO}_3$ (2)	$\text{PPh}_3$ (10 mol %)	Nukleofil pre-generován	-
7	2	$\text{K}_2\text{CO}_3$ (2)	$\text{PPh}_3$ (10 mol %)	Nukleofil pre-generován	-
8	2	$\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (2)	$\text{PPh}_3$ (10 mol %)	Nukleofil pre-generován	15 %
9	2	$\text{Na}_2\text{CO}_3$ (2)	$\text{PPh}_3$ (10 mol %)	Nukleofil generován in-situ	20 %
10	2	$\text{K}_2\text{CO}_3$ (2)	$\text{PPh}_3$ (10 mol %)	Nukleofil generován in-situ	35 %
11	2	$\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (2)	$\text{PPh}_3$ (10 mol %)	Nukleofil generován in-situ	55 %

Následně jsme se tedy zaměřili na vliv použitého pre-katalyzátoru na tvorbu komplexu  $\pi$ -allyl paládia (Tabulka 4-2). Tento typ reakce byl prováděn bez přítomnosti báze, protože jsme chtěli vědět, jak rychle se bude daný  $\pi$ -allyl paládiový komplex tvořit. Součástí tohoto krátkého screeningu bylo také ohodnocení vlivu rozpouštědla na selektivitu reakce. Při těchto experimentech se ukázalo, že naše C-kyseliny **4** jsou samy o sobě dostatečně nukleofilní a mohou reagovat s generovaným komplexem  $\pi$ -allyl paládia. Bohužel to ale také znamenalo, že generovaný produkt **10a** je mnohem více reaktivní než odpovídající c-kyselina **4a** a tak jsme pozorovali sekundární reakci **10a** s dalším ekvivalentem komplexu  $\pi$ -allyl paládia, který poskytl diallylovaný produkt **11a**. Zvýšená nukleofilita C-kyselin **4** nebyla překvapivá, protože jsme ji již dříve pozorovali a dokonce využili,<sup>4</sup> ale v tomto kontextu byla více než nežádoucí. Tyto experimenty nám tedy napověděly, že musíme zvýšit nukleofilitu našich C-nukleofilů **4** přidávkem báze.

Tabulka 4-2. Vliv pre-katalyzátoru paládia na generaci komplexu  $\pi$ -allyl paládia. Reakce bez přítomnosti báze.

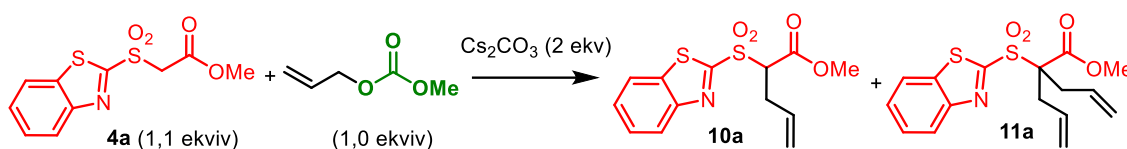


	Katalyzátor	Rozpouštědlo	Aditivum	Konverze C-kyseliny	Poměr 10a/11a <sup>a)</sup>
1	Pd(dba) <sub>2</sub> (13 mol %)	THF	dppp (10 mol %)	95 %	61 : 39
2	Pd(dba) <sub>2</sub> (13 mol %)	DCM	dppp (10 mol %)	95 %	5 : 95
3	Pd(dppe) <sub>2</sub> (5 mol %)	THF	-	16 %	95 : 5
4	Pd(dppe) <sub>2</sub> (5 mol %)	DCM	-	16 %	95 : 5
5	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (5 mol %)	THF	PPh <sub>3</sub> (10 mol %)	7 %	-
6	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (5 mol %)	DCM	PPh <sub>3</sub> (10 mol %)	21 %	91 : 9

<sup>a)</sup> Určeno pomocí analýzy <sup>1</sup>H NMR spekter surové reakční směsi.

S touto znalostí jsem se tedy vrhla do optimalizace reakce mezi **4a** a allyl methyl karbamátem (Tabulka 4-3). Při těchto experimentech jsme využili Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> jako bázi a za těchto podmínek jsme pozorovali, že reakce probíhá s nejvyšší selektivitou pro produkt **10a** (monoallylace) jestliže použijeme Pd(dba)<sub>2</sub> jako prekatalyzátor v přítomnosti dppp ligandu a v THF jako rozpouštědlo (vstup 3). Pokud bychom naopak chtěli pouze diallylovaný produkt **11a**, pak stačí použít Pd(dppe)<sub>2</sub> jako prekatalyzátor (vstup 5 nebo 6). V tomto případě se ale reakce zastaví na cca 50% konverzi C-nukleofilu **4a**. Protože ale produkt diallylace **11a** nebyl cílem mé práce, tak jsem tuto cestu dále nezkoumala a nerozvíjela.

Tabulka 4-3. Vliv rozpouštědla a ligandu na konverzi a selektivitu při mono a diallylaci.



Vstup	Katalyzátor	Rozpouštědlo	Aditivum	Konverze C-kys.	Poměr 10a/11a <sup>a)</sup>
1	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (5 mol %)	THF	PPh <sub>3</sub> (10 mol %)	5 %	95 : 5
2	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (5 mol %)	DCM	PPh <sub>3</sub> (10 mol %)	45 %	85 : 15
3	Pd(dba) <sub>2</sub> (5 mol %)	THF	dppp (10 mol %)	85 %	95 : 5
4	Pd(dba) <sub>2</sub> (5 mol %)	DCM	dppp (10 mol %)	85 %	87 : 13
5	Pd(dppe) <sub>2</sub> (5 mol %)	THF	-	52 %	<5 : >95
6	Pd(dppe) <sub>2</sub> (5 mol %)	DCM	-	50 %	<5 : >95

<sup>a)</sup> Určeno na základě <sup>1</sup>H NMR spekter surové reakční směsi.

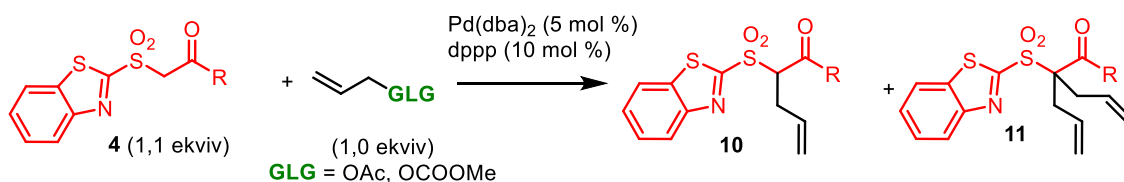
### 4.3 Aplikace optimalizovaných podmínek na ostatní C-nukleofily 4

Když jsem měla v rukou optimalizované reakční podmínky, tak jsem se rozhodla otestovat ostatní C-nukleofily **4** stejně jako ohodnotit vliv odstupující skupiny (karbamát

vs. acetát). U nukleofilů **4** mě zajímal hlavně vliv nukleofility na mono/diallylaci z pohledu substrátu **4**. Ze zkušenosti a literatury totiž víme,<sup>4,4,31,32</sup> že je velký rozdíl mezi nukleofilitou karboxyl substituovaných sulfonů **4a** a odpovídajících karbonyl nesoucích nukleofilů **4b** a **c**. Výsledky jsou shrnuty v Tabulka 4-4.

Výsledky mých experimentů ukázaly, že monoselektivita je tím větší čím je C-nukleofil lepší (sulfon **4c** > **4b** >> **4a**). Toto je s velkou pravděpodobností způsobeno zvýšením reaktivity na straně jedné, ale hlavně zvýšením stability vzniklého aduktu, který je pak s velkou pravděpodobností přítomen v reakční směsi jako odpovídající enolát. Na druhou stranu, jestliže je následně dodatečně aktivován přítomnou bází, druhotná alkylace může proběhnout.

Tabulka 4-4. Vliv odstupující skupiny na selektivitu reakce



	R	GLG	Báze	Konverze C-kyseliny	Poměr 10/11 <sup>a)</sup>
1	OMe	OCOOMe	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2 ekv)	85 %	95:5
2	OMe	OAc	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2 ekv)	49 %	90 : 10
3	OMe	OCOOMe	-	95 %	61 : 39
4	OMe	OAc	-	52 %	7 : 93
5	Me	OCOOMe	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2 ekv)	73 %	>95 : <5
6	Me	OAc	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2 ekv)	12 %	n.d.
7	Me	OCOOMe	-	60 %	67 : 33



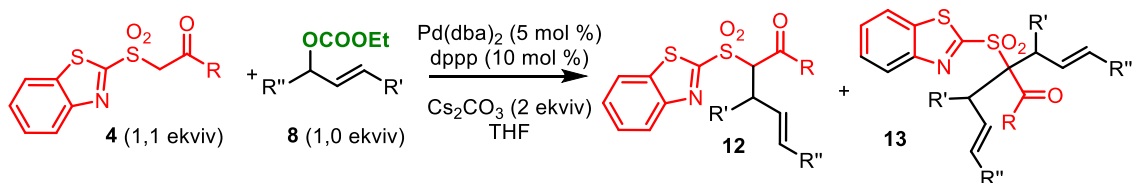
8	Me	OAc	-	4 %	>95 : <5
9	Ph	OCOOMe	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2 ekv)	80 %	92 : 8
10	Ph	OAc	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2 ekv)	70 %	90 : 10
11	Ph	OCOOMe	-	93 %	>95 : <5
12	Ph	OAc	-	77 %	>95 : <5

<sup>a)</sup> Určeno na základě <sup>1</sup>H NMR spekter surové reakční směsi.

#### 4.4 Aplikace optimalizovaných podmínek na ostatní allylické systémy 8

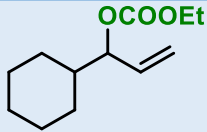
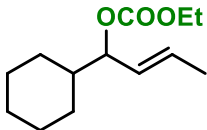
S těmito povzbuzujícími výsledky jsem se s chutí vrhla na testování ostatních, více substituovaných, derivatizovaných allyl alkoholů **8** (Tabulka 4-5). K mému velkému překvapení jsem bohužel zjistila, že za „optimalizovaných reakčních podmínek bohužel tyto substráty buďto nereagují vůbec, anebo poskytují cílové produkty pouze za velmi nízkých výtěžků. Tedy jsem se dostala zpátky na počátek a musela jsem znovu začít screenovat reakční podmínky Tsuji-Trostovy alkylace na těchto substrátech.

Tabulka 4-5. Reakce s ostatními allylickými substráty **8**



**R**      **Allylační činidlo**      **Konverze**      **Poměr 12/13<sup>a)</sup>**      **Výtěžek<sup>b)</sup>**  
**sulfonu 4**

1	OMe		100 %	>95 : <5	7 %
2	OMe		80 %	>95 : <5	4 %
3	OMe		93%		nereaguje

4	Ph		87%		nereaguje
5	Ph		100 %	20 : 80	24 %
6	Ph		91%		nereaguje

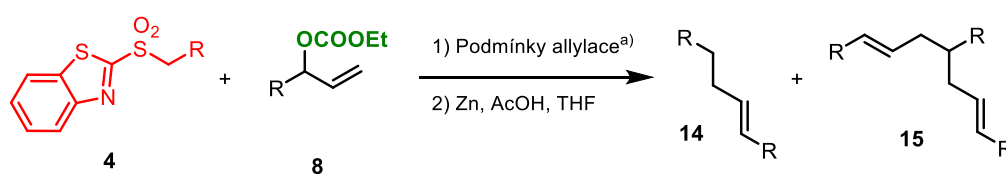
a) Určeno na základě  $^1\text{H}$  NMR spekter surové reakční směsi.

b) Odpovídá izolovanému produktu.

#### 4.5 Nový screening za účelem hledání optimálních reakčních podmínek

Když se ukázalo, že původní optimální podmínky naprosto selhávají v okamžiku, když je chci aplikovat na komplexnější substráty (z pohledu allyl alkoholů **8**), tak jsem musela přistoupit k další optimalizaci reakčních podmínek z pohledu jak ligandů, tak použitých bází (Tabulka 4-6). Protože jsem se ale chtěla vyhnout opravdu „hnusnému“ izolování produktů allylace (produkty jsou částečně nestabilní na koloně, a navíc mono a diallylované produkty migrují spolu), tak jsem se rozhodla surovou reakční směs ponechat reagovat s Zn v přítomnosti AcOH. Tyto podmínky jsme již dříve použili a vedou k velice rychlé desulfonylaci substrátů za vzniku opovídajících ketonů nebo esterů.<sup>4</sup>

Tabulka 4-6. Dodatečný screening nových podmínek pro substituované deriváty allyl alkoholů **8**.



**Sulfon 4**   **Allyl**   **Báze**   **Ligand**   **Kat.**   **Ro zp.**   **Výtěžky**

<b>1</b>	-OMe	<b>8a</b>	$\text{Cs}_2\text{CO}_3$	dppp	$\text{Pd}(\text{dba})_2$	THF	<b>15a</b> <b>(7%)</b>
<b>2</b>	-OMe	<b>8a</b>	$\text{Cs}_2\text{CO}_3$	dppp	$\text{Pd}(\text{dba})_2$	THF	<b>15a</b> <b>(36%)</b>

<b>3</b>	-OMe	<b>8b</b>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	dppp	Pd(dba) <sub>2</sub>	THF	-
<b>4</b>	-Ph	<b>8b</b>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	dppp	Pd(dba) <sub>2</sub>	THF	-
<b>5</b>	-OMe	<b>8c</b>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	dppp	Pd(dba) <sub>2</sub>	THF	-
<b>6</b>	-Ph	<b>8c</b>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	dppp	Pd(dba) <sub>2</sub>	THF	-
<b>7</b>	-OMe	<b>8a</b>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	dppp	Pd(dba) <sub>2</sub>	THF	<b>15a (45%)</b>
<b>8</b>	-OMe	<b>8d</b>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	dppp	Pd(dba) <sub>2</sub>	THF	-
<b>9</b>	-OMe	<b>8c</b>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	dppp	Pd(dba) <sub>2</sub>	THF	-
<b>10</b>	-CN	<b>8c</b>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	dppp	Pd(dba) <sub>2</sub>	THF	-
<b>11</b>	-CN	<b>8d</b>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	dppp	Pd(dba) <sub>2</sub>	THF	-
<b>12</b>	-Me	<b>8a</b>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	dppp	Pd(dba) <sub>2</sub>	THF	-
<b>13</b>	-Ph	<b>8a</b>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	dppp	Pd(dba) <sub>2</sub>	THF	<b>14a (31%)</b>
<b>14</b>	-CN	<b>8a</b>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	dppp	Pd(dba) <sub>2</sub>	THF	-
<b>15</b>	-OMe	<b>8b</b>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	dppp	Pd(dba) <sub>2</sub>	THF	-

16	-Me	8b	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	dppp	Pd(dba) <sub>2</sub>	THF	-
17	-OMe	8c	LiHMDS	dppp	Pd(dba) <sub>2</sub>	THF	-
18	-Me	8c	LiHMDS	dppp	Pd(dba) <sub>2</sub>	THF	-
19	-Ph	8c	LiHMDS	dppp	Pd(dba) <sub>2</sub>	THF	-
20	-Me	8c	LiHMDS	dppp	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	THF	-
21	-Ph	8c	LiHMDS	dppp	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	THF	-
22	-Ph	8a	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	dppp	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	THF	<b>14a</b> (22 %)
23	-Ph	8b	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	dppp	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	THF	-
24	-OMe	8c	KHMDS	dppp	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	THF	-
25	-OMe	8d	KHMDS	dppp	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	THF	-
26	-OMe	8a	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	naphtyl	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	DCM	-
27	-OMe	8c	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	naphtyl	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	DCM	-
28	-OMe	8b	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	naphtyl	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	DCM	-

<b>29</b>	-OMe	<b>8d</b>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	naphtyl	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	DCM	-
<b>30</b>	-OMe	<b>8a</b>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	naphtyl	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	THF	-
<b>31</b>	-OMe	<b>8a</b>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	phenyl	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	THF	<b>15a</b> (12 %)
<b>32</b>	-OMe	<b>8a</b>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	phenyl	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	THF	<b>15a</b> (21 %)
<b>33</b>	-OMe	<b>8b</b>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	phenyl	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	THF	-
<b>34</b>	-OMe	<b>8b</b>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	phenyl	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	THF	-
<b>35</b>	-OMe	<b>8c</b>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	phenyl	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	THF	-

<sup>a)</sup> Reakce probíhaly s navázkou 0,55 mmol sulfonu **4**, 0,5 mmol allylačního činidla **8**, 0,025 mmol Pd prekatalyzátoru, 0,05 ligandu (pokud přidán) a 1 mmol báze v THF za laboratorní teploty. <sup>b)</sup> dodatečné ligandy: Naphtyl = (S,S)-DACH-naphtyl, Phenyl = (S,S)-DACH-phenyl

Bohužel z dat v Tabulka 4-6 je patrné, že se mi nepovedlo najít žádné vhodné podmínky pro reakci, a tedy že jsem nebyla schopna následně rozšířit tyto reakční podmínky na asymetrickou variantu této reakce.

## 5 Závěr

V této práci jsem se zaměřila na využití BT-sulfonů **4** v kontextu Tsuji-Trostovy alkylační reakce. Ukázalo se, že Tsuji-Trostova alkylační reakce probíhá dobře u sulfonů jak s karboxylovou, tak s karbonylovou skupinou, jestliže reagují s jednoduchým nesubstituovaným aktivovaným allyl alkoholem. Bohužel tento typ podmínek není aplikovatelný na více substituované allylové alkoholy. Povedlo se mi ale naopak prokázat, že můžeme provést v one-pot protokolu Tsuji-Trostovu alkylaci a následnou desulfonylaci.

Závěrem bych chtěla poznamenat, že i když se mi nepovedlo nalézt obecné podmínky pro tuto reakci, prokázala jsem, že tento koncept funguje. Bohužel se také ukázalo, že nejspíš bude nezbytné vždy optimalizovat reakční podmínky pro dané substráty.

## 6 Seznam použité literatury

- (1) Takeda, T. *Modern Carbonyl Olefination*; Takeda, T., Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2004. <https://doi.org/10.1002/3527601880.fmatter>.
- (2) Pospíšil, J.; Robiette, R.; Sato, H.; Debrus, K. Practical Synthesis of  $\beta$ -Oxo Benzo[d]Thiazolyl Sulfones: Scope and Limitations. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10* (6), 1225–1234. <https://doi.org/10.1039/c1ob06510f>.
- (3) Pospíšil, J.; Sato, H. Practical Synthesis of  $\beta$ -Acyl and  $\beta$ -Alkoxy carbonyl Heterocyclic Sulfones. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (7), 2269–2272. <https://doi.org/10.1021/jo102326p>.
- (4) Bon, D. J. Y. D.; Kováč, O.; Ferugová, V.; Zálešák, F.; Pospíšil, J. One and Two-Carbon Homologation of Primary and Secondary Alcohols to Corresponding Carboxylic Esters Using  $\beta$ -Carbonyl BT Sulfones as a Common Intermediate. *J. Org. Chem.* **2018**, *83* (9), 4990–5001. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b00112>.
- (5) Mishra, N. K.; Sharma, S.; Park, J.; Han, S.; Kim, I. S. Recent Advances in Catalytic C(Sp<sup>2</sup>)-H Allylation Reactions. *ACS Catal.* **2017**, *7* (4), 2821–2847. <https://doi.org/10.1021/acscatal.7b00159>.
- (6) Tsuji, J.; Takahashi, H.; Morikawa, M. Organic Syntheses by Means of Noble Metal Compounds XVII. Reaction of  $\pi$ -Allylpalladium Chloride with Nucleophiles. *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6* (49), 4387–4388. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)71674-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)71674-1).
- (7) Trost, B. M.; Fullerton, T. J. New Synthetic Reactions. Allylic Alkylation. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95* (1), 292–294. <https://doi.org/10.1021/ja00782a080>.
- (8) Trost, B. M.; Strege, P. E. Asymmetric Induction in Catalytic Allylic Alkylation. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99* (5), 1649–1651. <https://doi.org/10.1021/ja00447a064>.
- (9) Trost, B. M.; Verhoeven, T. R. Allylic Alkylation. Palladium-Catalyzed Substitutions of Allylic Carboxylates. Stereo- and Regiochemistry. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102* (14), 4730–4743. <https://doi.org/10.1021/ja00534a029>.

- (10) Wender, I.; Metlin, S.; Ergun, S.; Sternberg, H. W.; Greenfield, H. Kinetics and Mechanism of the Hydroformylation Reaction. The Effect of Olefin Structure on Rate1. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78* (20), 5401–5405. <https://doi.org/10.1021/ja01601a064>.
- (11) James, D. E.; Stille, J. K. The Palladium(II) Catalyzed Olefin Carbonylation Reaction. Mechanisms and Synthetic Utility. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98* (7), 1810–1823. <https://doi.org/10.1021/ja00423a028>.
- (12) Hussey, A. S.; Baker, R. H.; Keulks, G. W. Competitive Hydrogenations on Platinum. *J. Catal.* **1968**, *10* (3), 258–265. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0021-9517\(68\)80007-7](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0021-9517(68)80007-7).
- (13) Hartley, F. R. Olefin and Acetylene Complexes of Platinum and Palladium. *Chem. Rev.* **1969**, *69* (6), 799–844. <https://doi.org/10.1021/cr60262a004>.
- (14) 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>.
- (15) Mackenzie, P. B.; Whelan, J.; Bosnich, B. Asymmetric Synthesis. Mechanism of Asymmetric Catalytic Allylation. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107* (7), 2046–2054. <https://doi.org/10.1021/ja00293a039>.
- (16) Tolman, C. A. Olefin Complexes of Nickel(0). III. Formation Constants of (Olefin)Bis(Tri-*o*-Tolyl Phosphite)Nickel Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96* (9), 2780–2789. <https://doi.org/10.1021/ja00816a020>.
- (17) Fiaud, J.-C.; Aribi-Zouioueche, L. Stereoelectronic Control in Transition Metal-Catalysed Substitution and Rearrangement of Allylic Esters and Alcohols. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, No. 5, 390–392. <https://doi.org/10.1039/C39860000390>.
- (18) Trost, B. M.; Li, L.; Guile, S. D.; Pulley, S. R.; Shi, Z.; Madsen, R. Enhanced Enantioselectivity in the Desymmetrization of Meso-Biscarbamates Scheme 1 Scheme 2. Mechanistic Rationale for Base Effect. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 444.



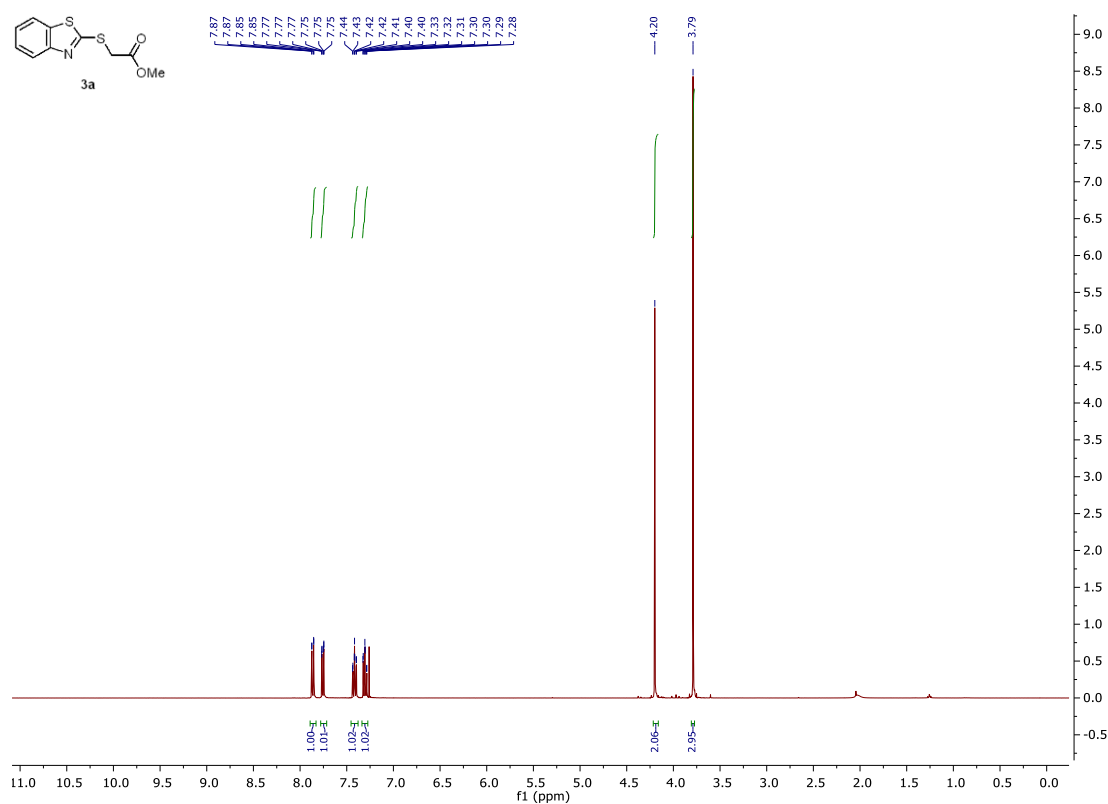
- (19) Murahashi, S.; Taniguchi, Y.; Imada, Y.; Tanigawa, Y. Palladium(0)-Catalyzed Azidation of Allyl Esters. Selective Synthesis of Allyl Azides, Primary Allylamines, and Related Compounds. *J. Org. Chem.* **1989**, *54* (14), 3292–3303. <https://doi.org/10.1021/jo00275a011>.
- (20) Trost, B. M.; Dietsche, T. J. New Synthetic Reactions. Asymmetric Induction in Allylic Alkylations. *Journal of the American Chemical Society*. American Chemical Society November 1973, pp 8200–8201. <https://doi.org/10.1021/ja00805a056>.
- (21) Sprinz, J.; Kiefer, M.; Helmchen, G.; Reggelin, M.; Huttner, G.; Walter, O.; Zsolnai, L. Catalysis of Allylic Substitutions by Pd Complexes of Oxazolines Containing an Additional P, S, or Se Center. X-Ray Crystal Structures and Solution Structures of Chiral  $\pi$ -Allyl Palladium Complexes of Phosphinoaryloxazolines. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35* (10), 1523–1526. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)76748-7](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)76748-7).
- (22) Pangborn, A. B.; Giardello, M. A.; Grubbs, R. H.; Rosen, R. K.; Timmers, F. J. Safe and Convenient Procedure for Solvent Purification. *Organometallics* **1996**, *15* (5), 1518–1520. <https://doi.org/10.1021/om9503712>.
- (23) Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A. NMR Chemical Shifts of Common Laboratory Solvents as Trace Impurities. *J. Org. Chem.* **1997**, *62* (21), 7512–7515. <https://doi.org/10.1021/jo9711176v>.
- (24) Zweifel, T.; Nielsen, M.; Overgaard, J.; Jacobsen, C. B.; Jørgensen, K. A. Practical Synthesis of  $\beta$ -Carbonyl Phenyltetrazolesulfones and Investigations of Their Reactivities in Organocatalysis. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011* (1), 47–52. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201001426>.
- (25) Nielsen, M.; Jacobsen, C. B.; Paixão, M. W.; Holub, N.; Jørgensen, K. A. Asymmetric Organocatalytic Formal Alkynylation and Alkenylation of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Aldehydes. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (30), 10581–10586. <https://doi.org/10.1021/ja903920j>.
- (26) Walker, J. C. L.; Werrel, S.; Donohoe, T. J. Photochemical Alkene Isomerization for the Synthesis of Polysubstituted Furans and Pyrroles under Neutral Conditions.

- Chem. Eur. J.* **2019**, *25* (57), 13114–13118.  
<https://doi.org/10.1002/chem.201903590>.
- (27) Konrádová, D.; Bon, D. J. Y. D.; Pospíšil, J. 1-(Phenylsulfonyl)-3-Oxabicyclo[3.1.0]Hexan-2-One as a Building Block in Organic Synthesis. *J. Org. Chem.* **2018**, *83* (19), 12229–12238. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b01625>.
- (28) Konrádová, D.; Kozubíková, H.; Doležal, K.; Pospíšil, J. Microwave-Assisted Synthesis of Phenylpropanoids and Coumarins: Total Synthesis of Osthol. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017* (35), 5204–5213.  
<https://doi.org/10.1002/ejoc.201701021>.
- (29) Liu, J.; Mishra, S.; Aponick, A. Enol Acetates: Versatile Substrates for the Enantioselective Intermolecular Tsuji Allylation. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140* (47), 16152–16158. <https://doi.org/10.1021/jacs.8b08746>.
- (30) Acemoglu, L.; Williams, J. M. J. The Tsuji–Troost Reaction and Related Carbon–Carbon Bond Formation Reactions: Synthetic Scope of the Tsuji–Troost Reaction with Allylic Halides, Carboxylates, Ethers, and Related Oxygen Nucleophiles as Starting Compounds. In *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*; 2003; pp 1689–1705. <https://doi.org/10.1002/0471473804.ch3>.
- (31) Bon, D. J. Y. D.; Kováč, O.; Ferugová, V.; Zálešák, F.; Pospíšil, J. One and Two-Carbon Homologation of Primary and Secondary Alcohols to Corresponding Carboxylic Esters Using  $\beta$ -Carbonyl BT Sulfones as a Common Intermediate. *J. Org. Chem.* **2018**, *83* (9), 4990–5001. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b00112>.
- (32) Volla, C. M. R.; Atodiresei, I.; Rueping, M. Catalytic C-C Bond-Forming Multi-Component Cascade or Domino Reactions: Pushing the Boundaries of Complexity in Asymmetric Organocatalysis. *Chemical Reviews*. February 26, 2014, pp 2390–2431. <https://doi.org/10.1021/cr400215u>.

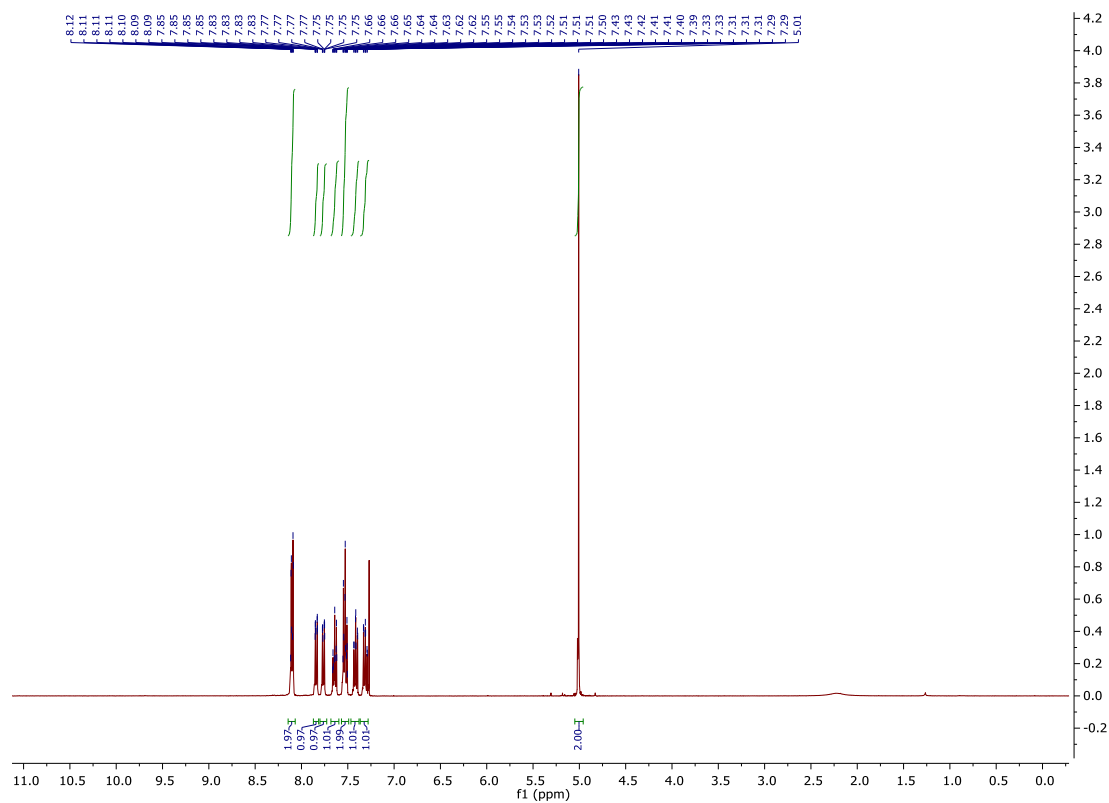
## 8 Přílohy

## 8.1 Příloha I - <sup>1</sup>H a <sup>13</sup>C NMR spektra připravených látek

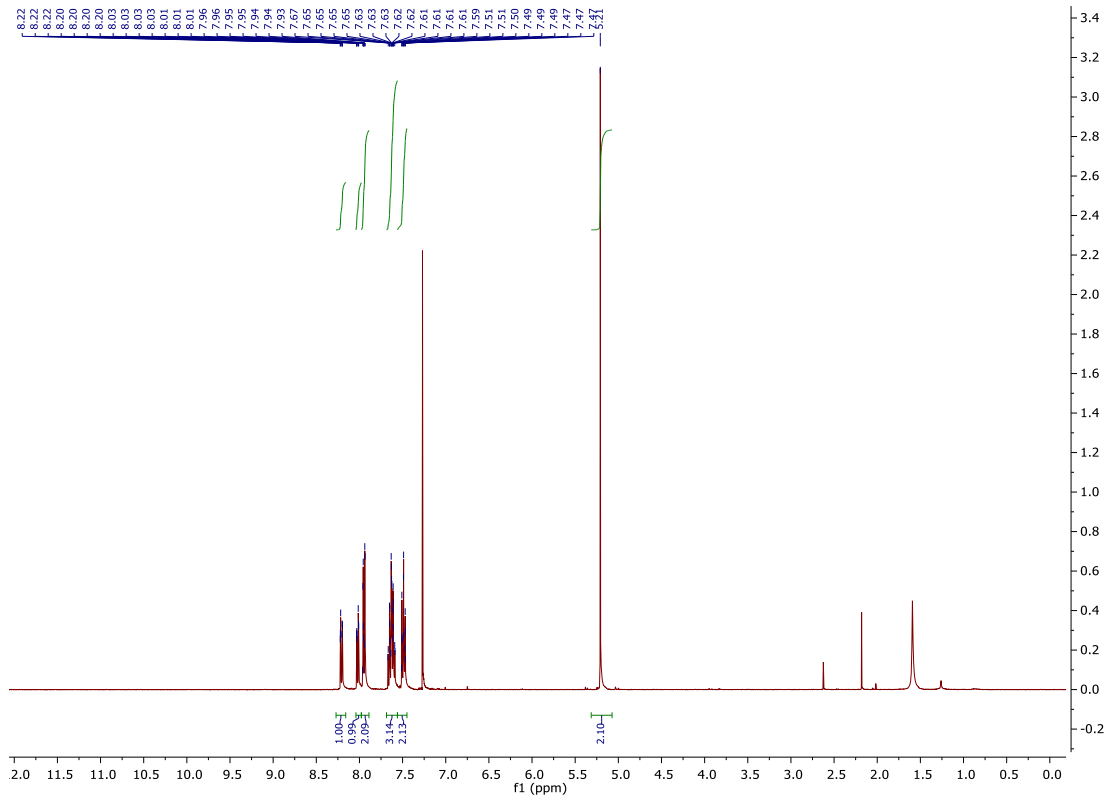
### methyl 2-(benzo[d]thiazol-2-ylthio)acetát (3a)



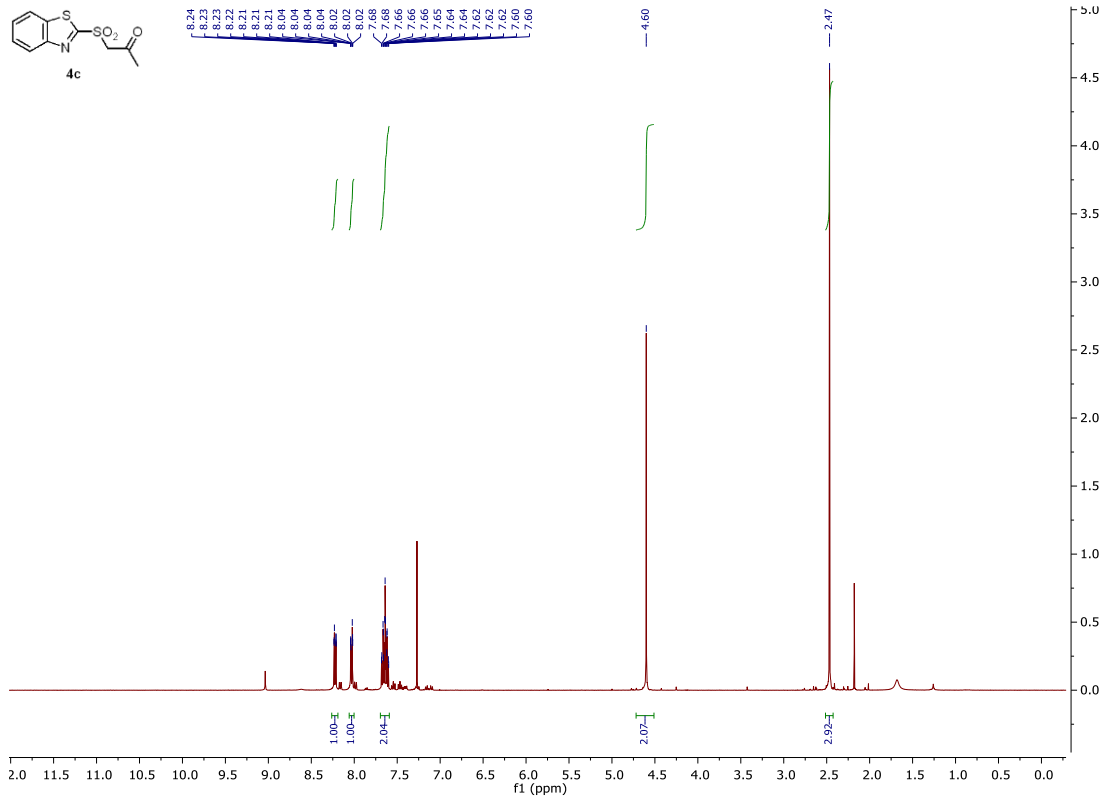
### 2-(benzo[d]thiazol-2-ylthio)-1-fenylethan-1-on (3b)



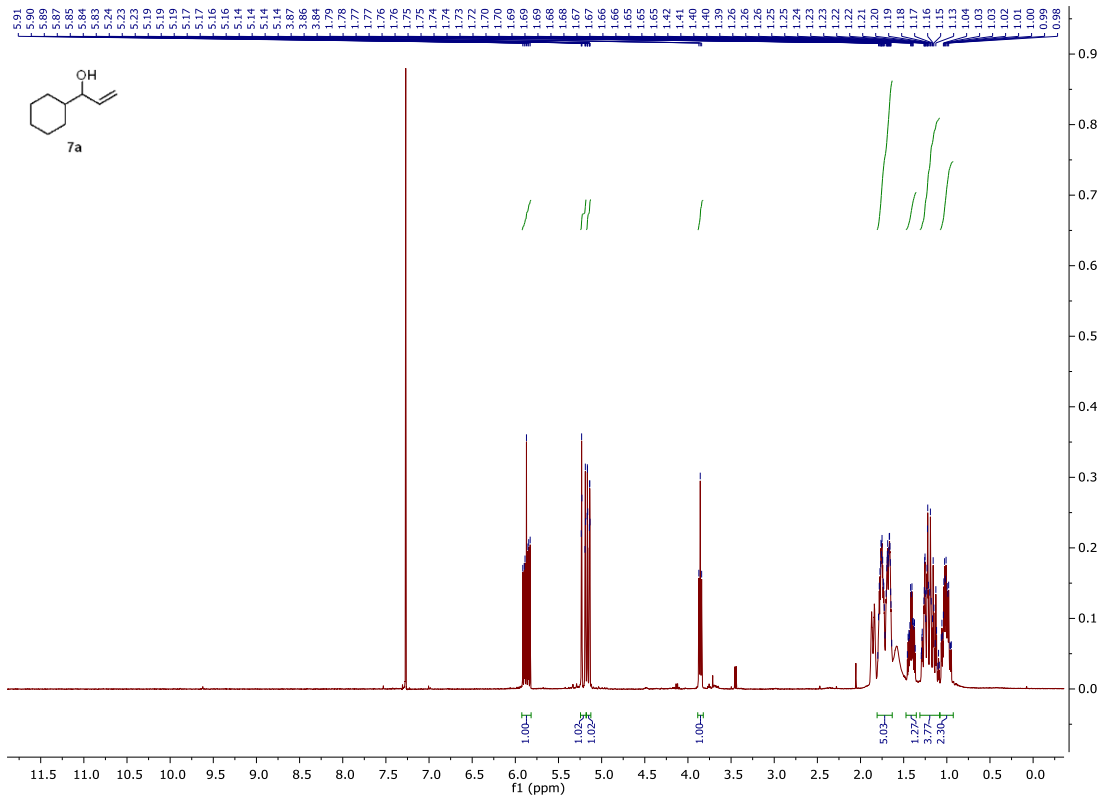




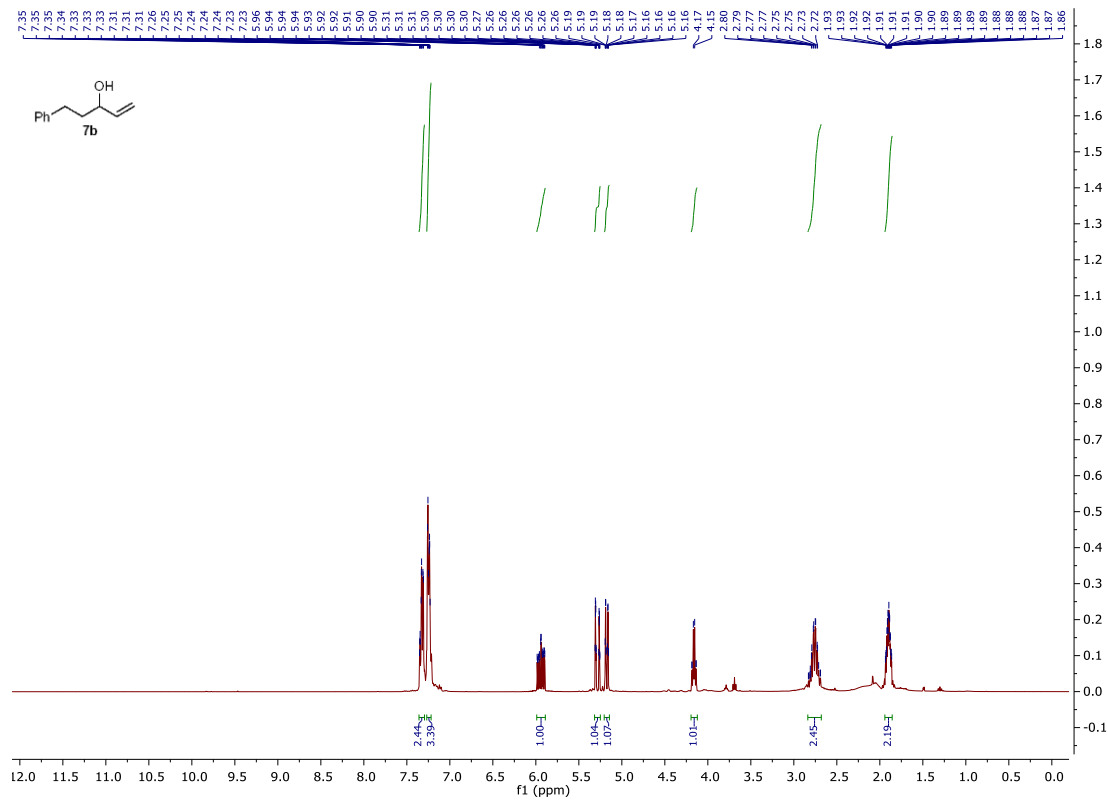
### 1-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)propan-2-on (4c)



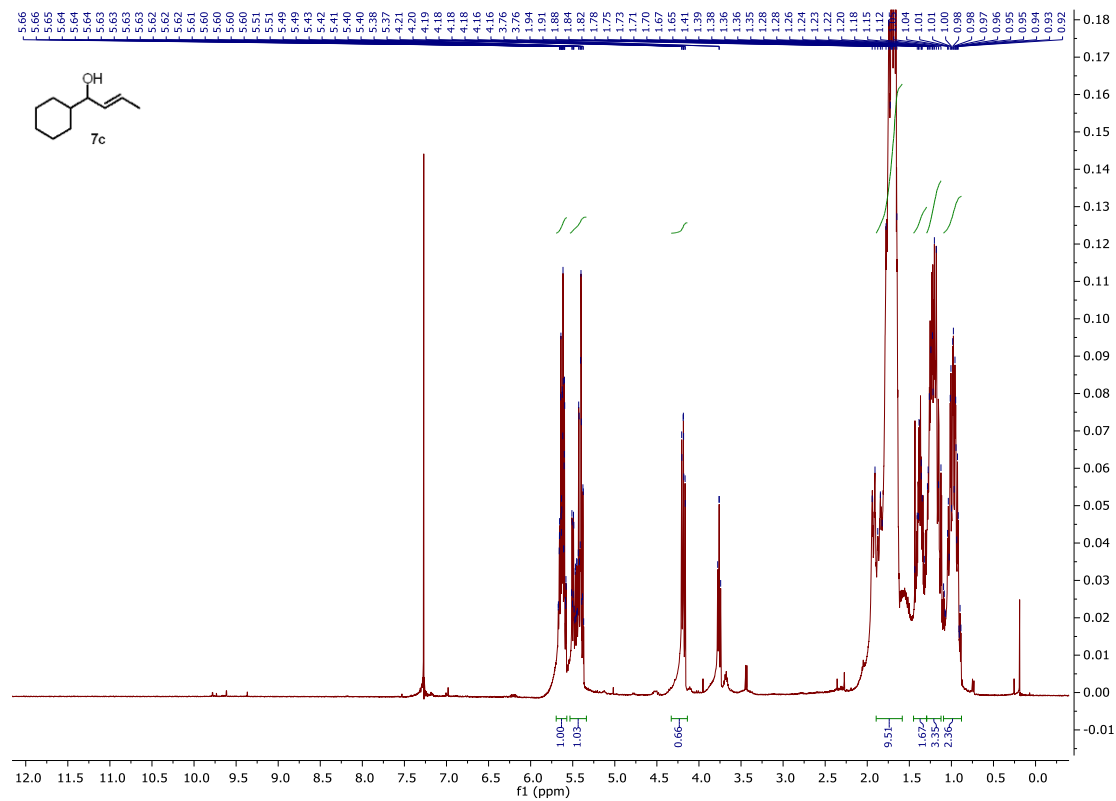
### 1-cyklohexylprop-2-en-1-ol (7a)



### 5-fenylpent-1-en-3-ol (7b)

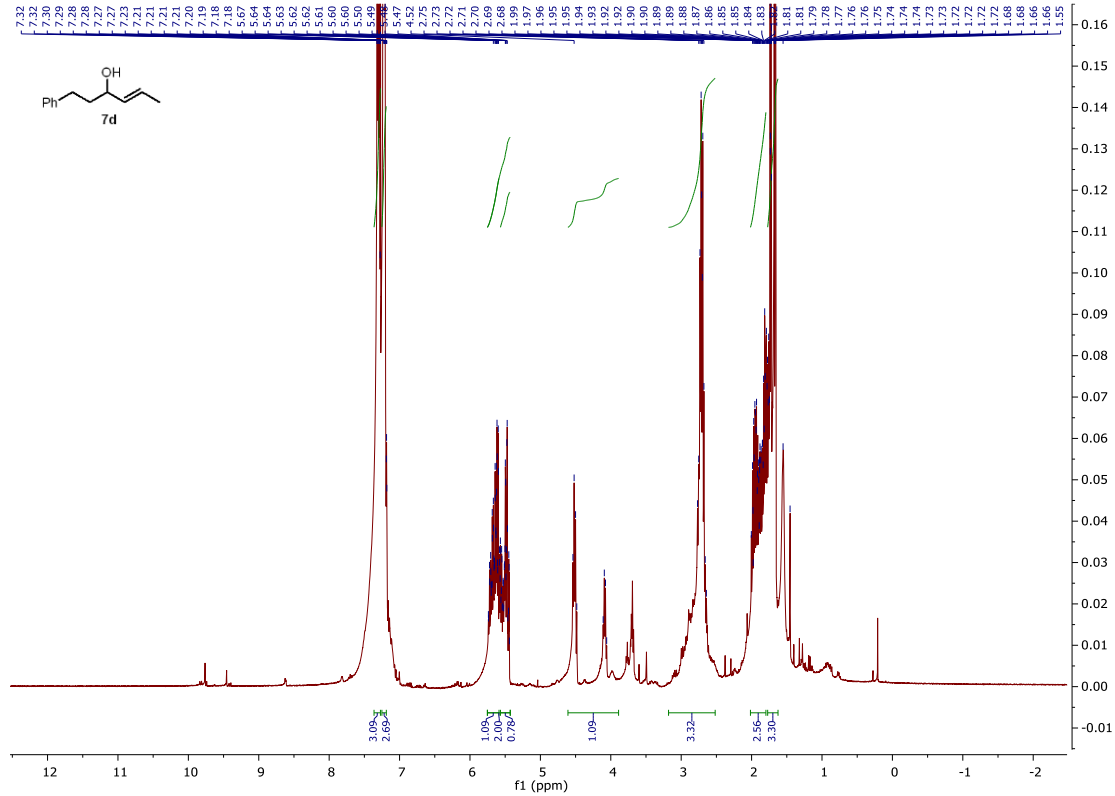


### 1-cyklohexylbut-2-en-1-ol (7c)

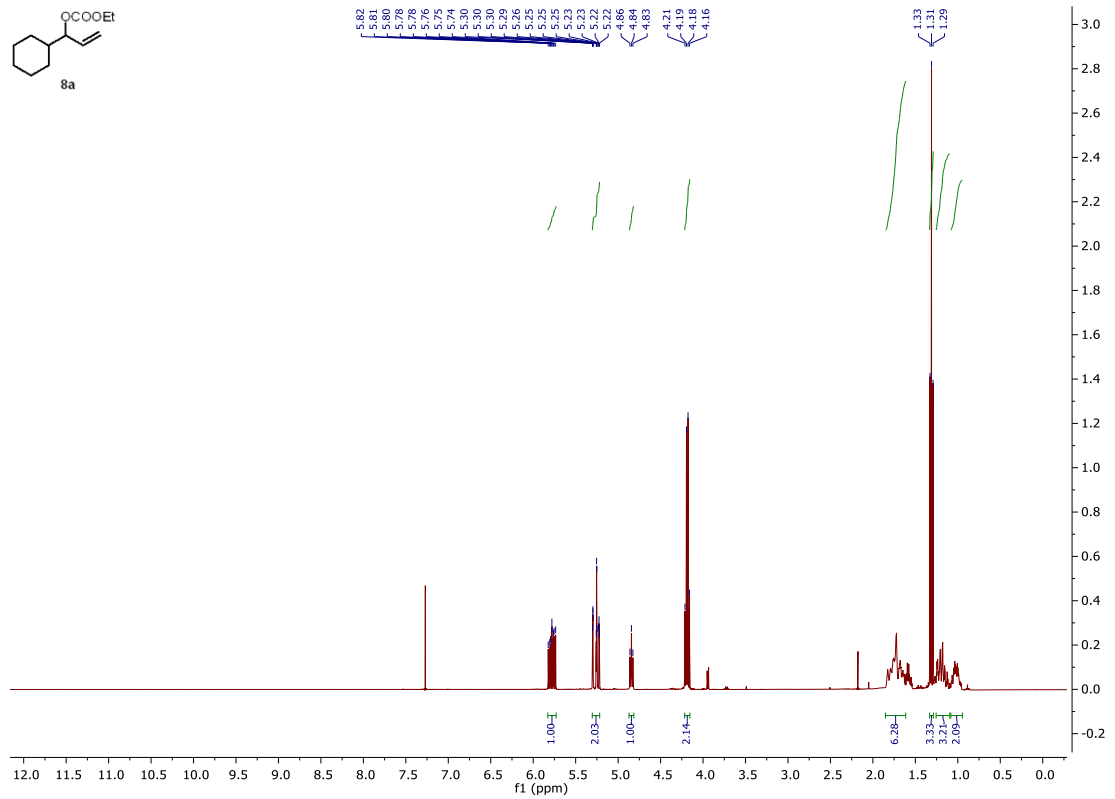




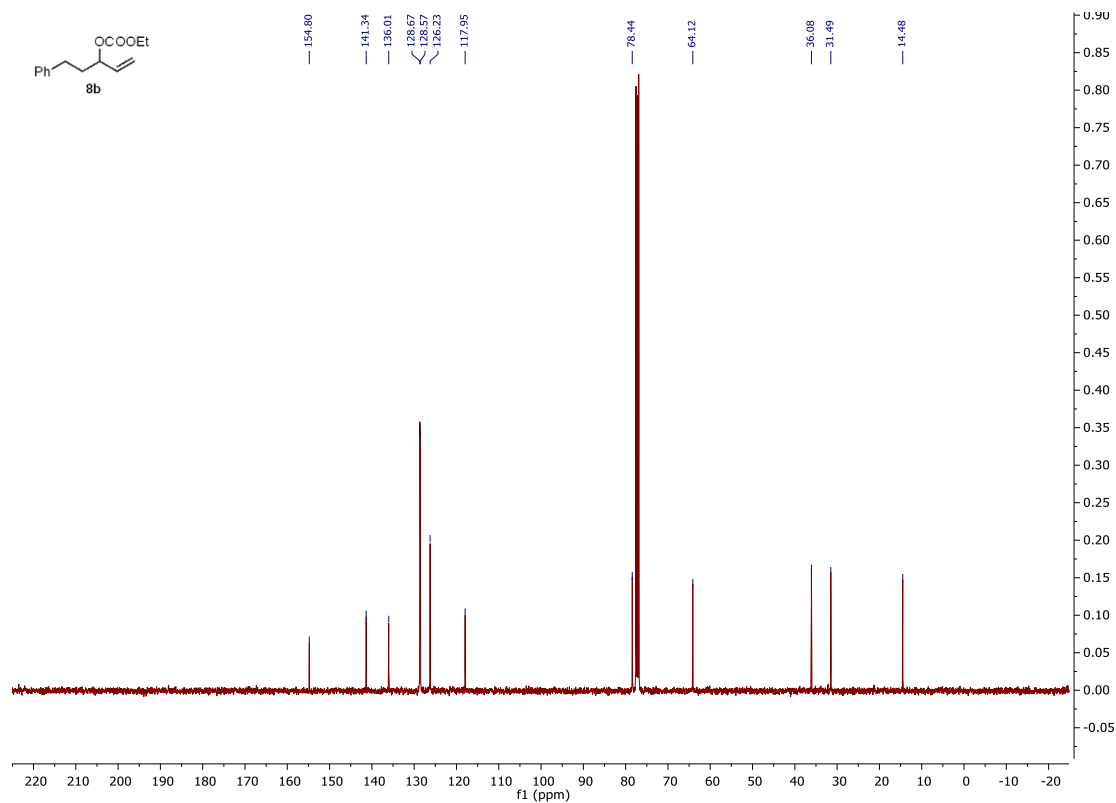
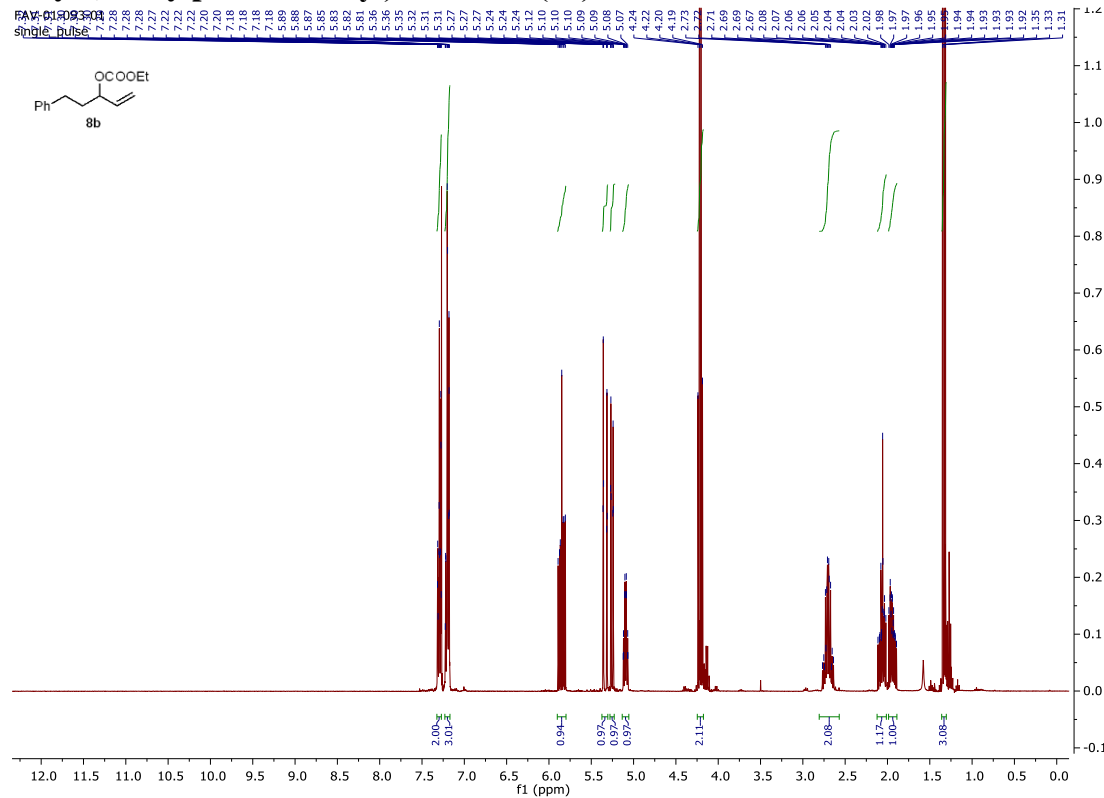
### 1-fenylhex-4-en-3-ol (7d)



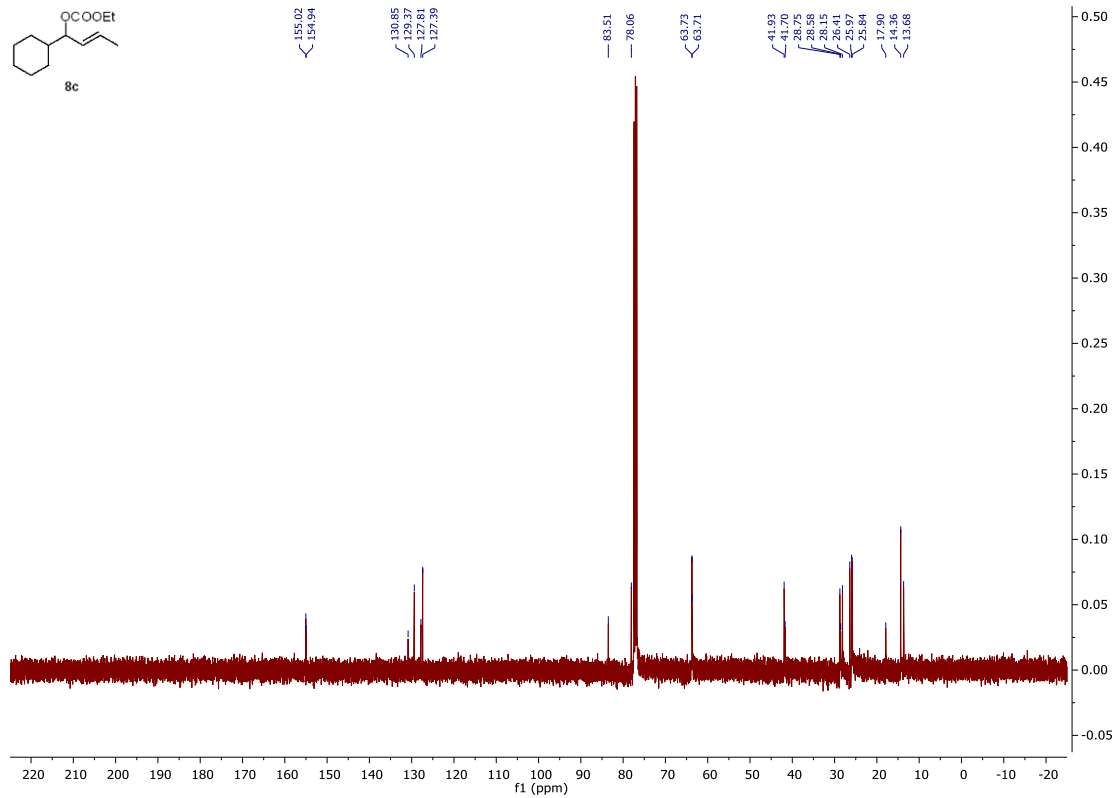
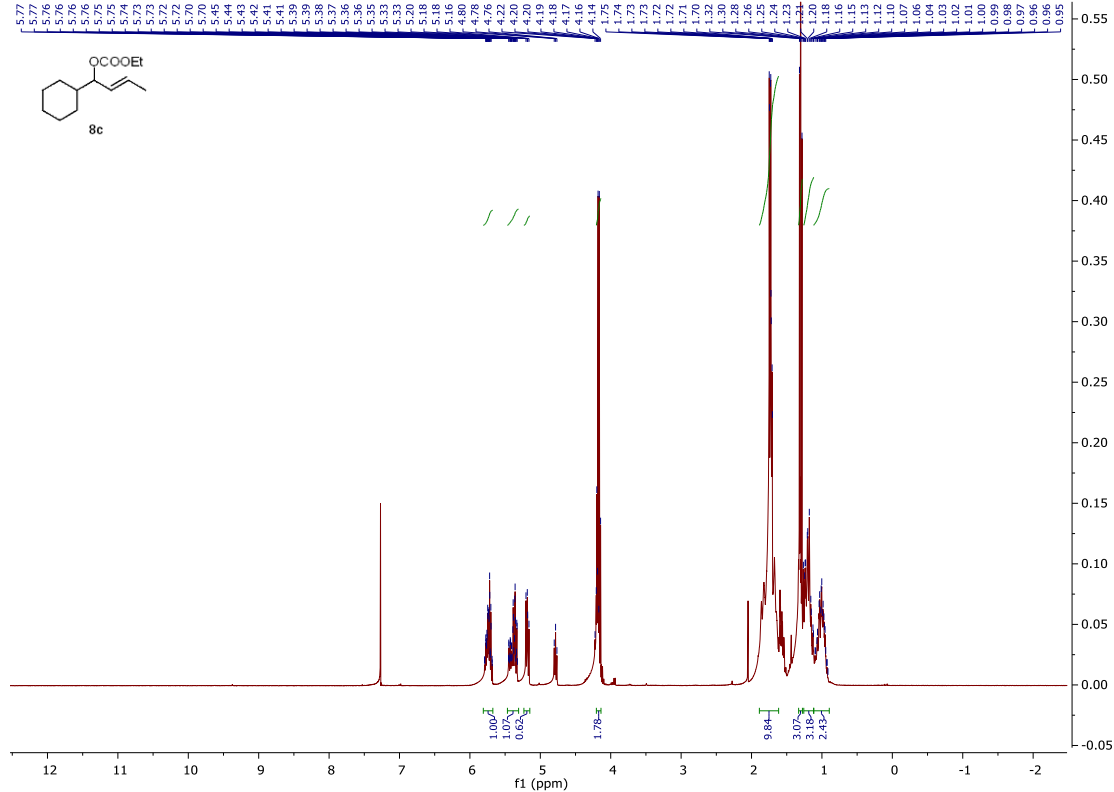
### 1-cyklohexylallyl ethyl karbonát (8a)



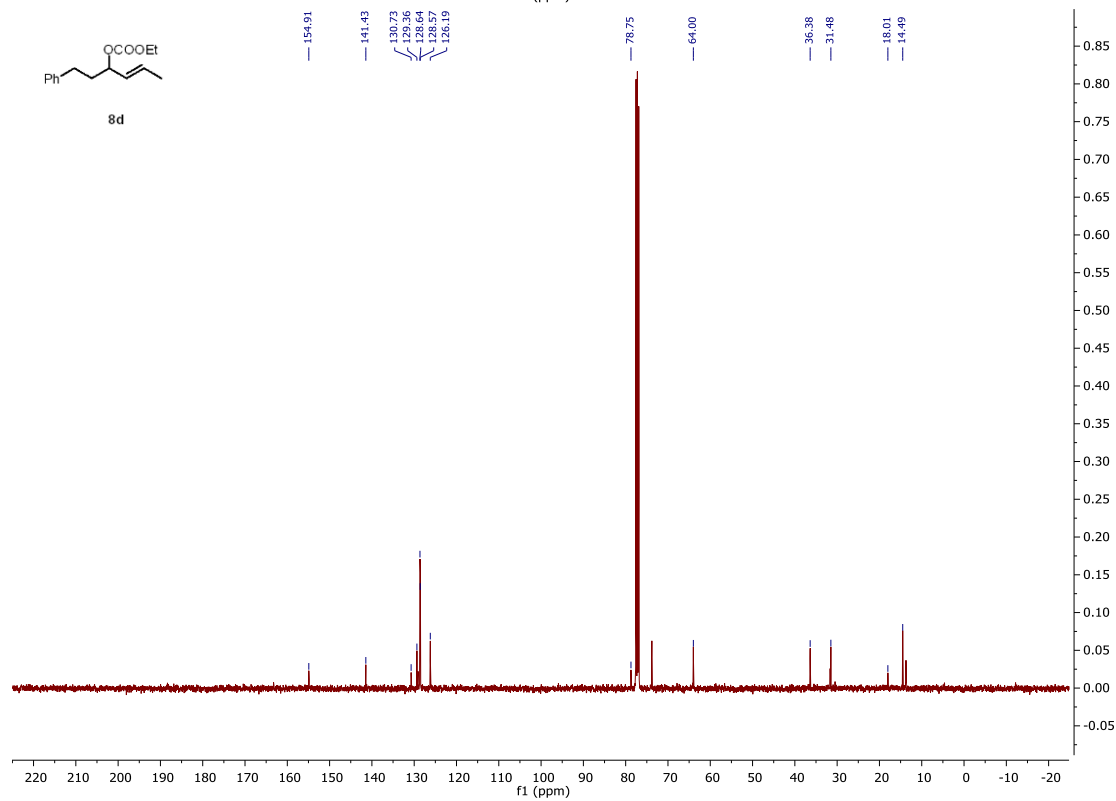
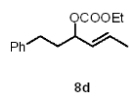
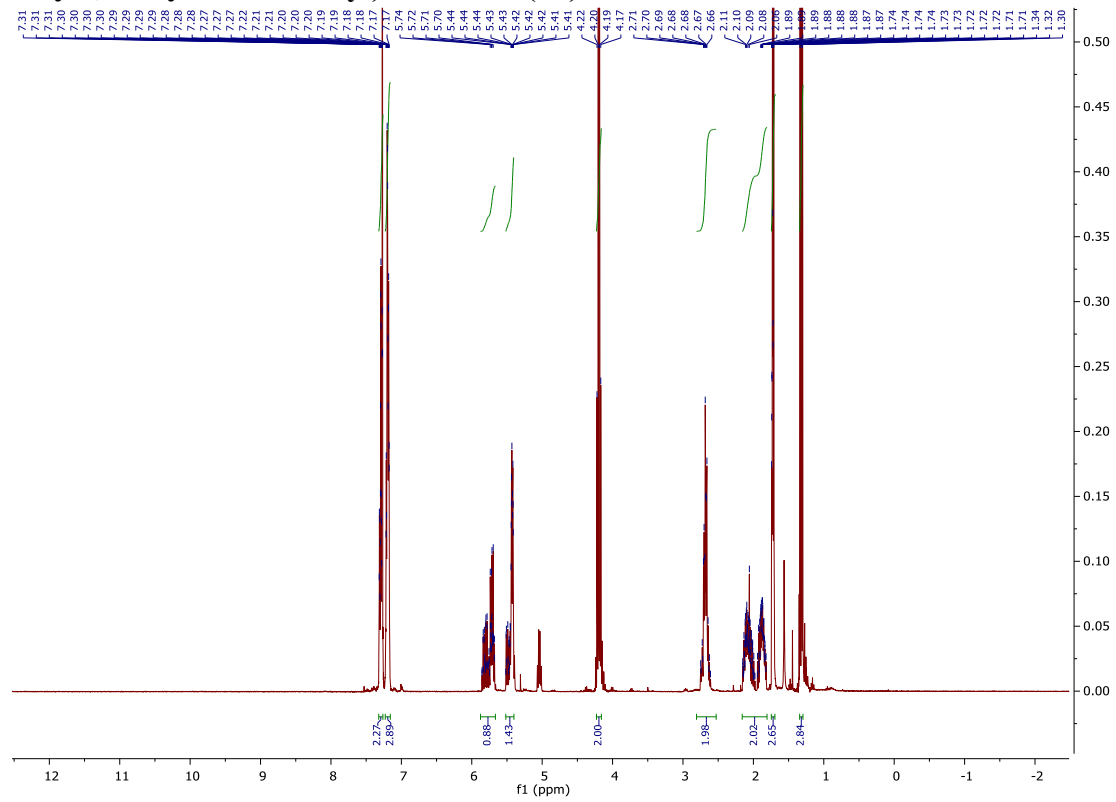
# ethyl (5-fenylpent-1-en-3-yl) karbonát (8b)



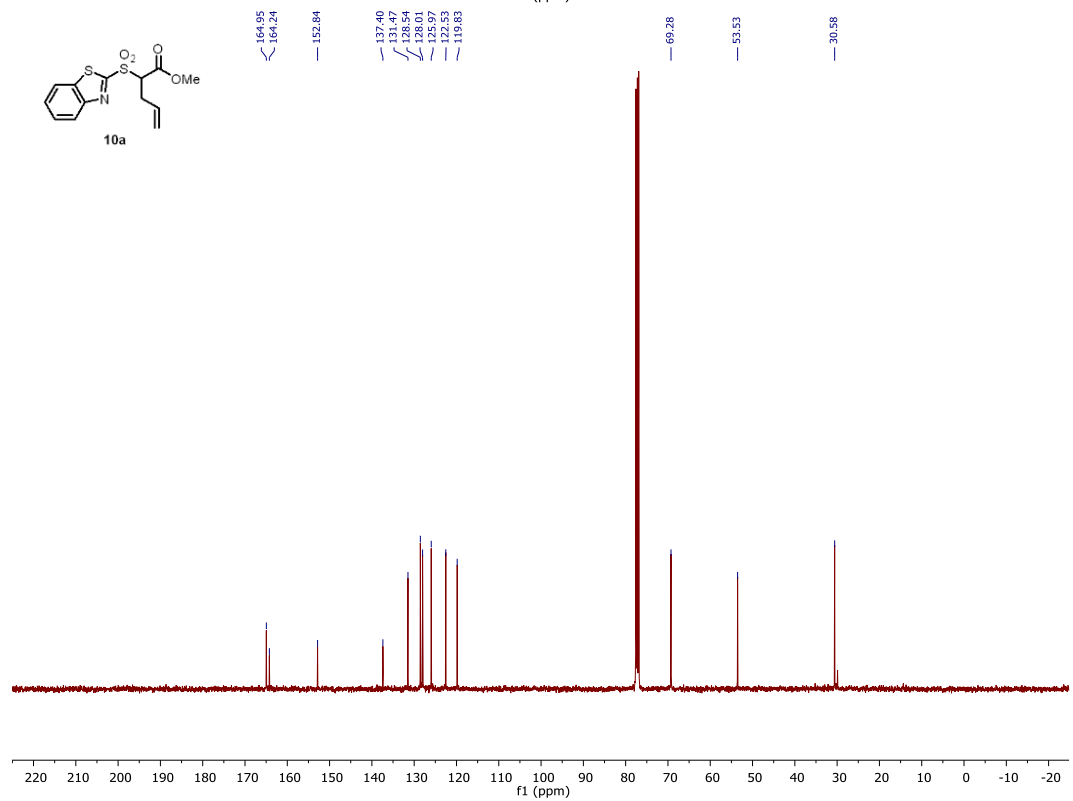
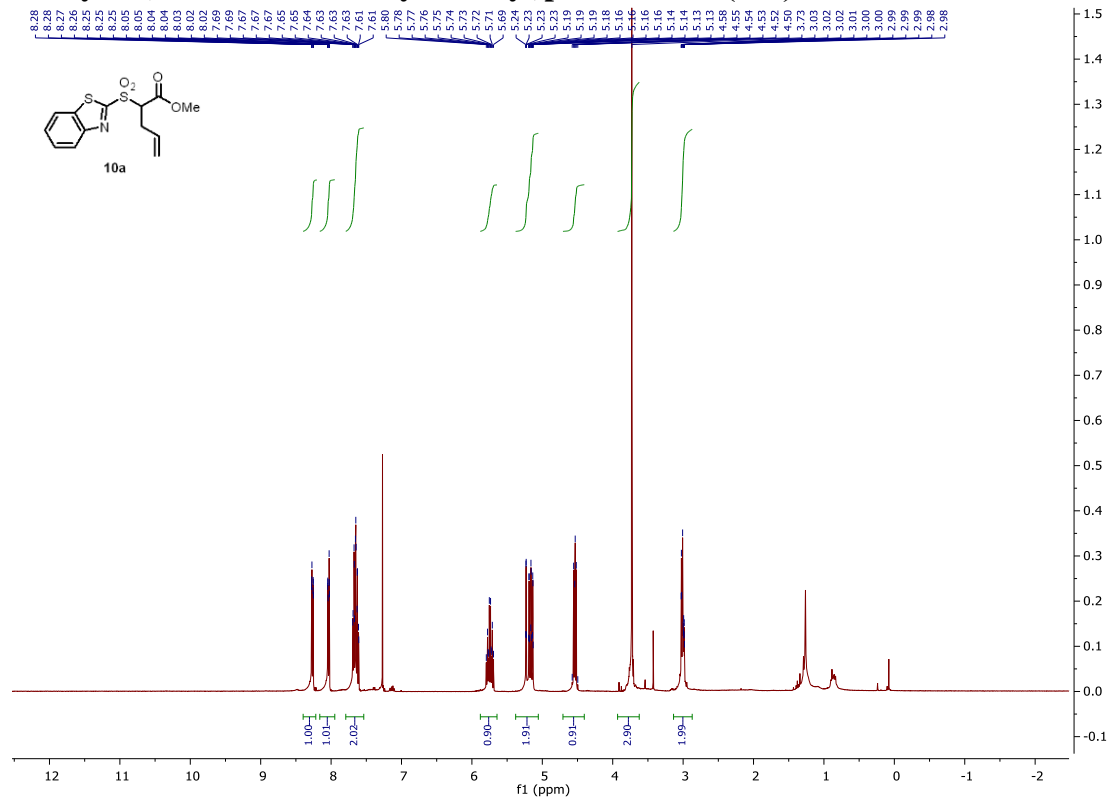
# 1-cyklohexylbut-2-en-1-yl ethyl karbonát (8c)



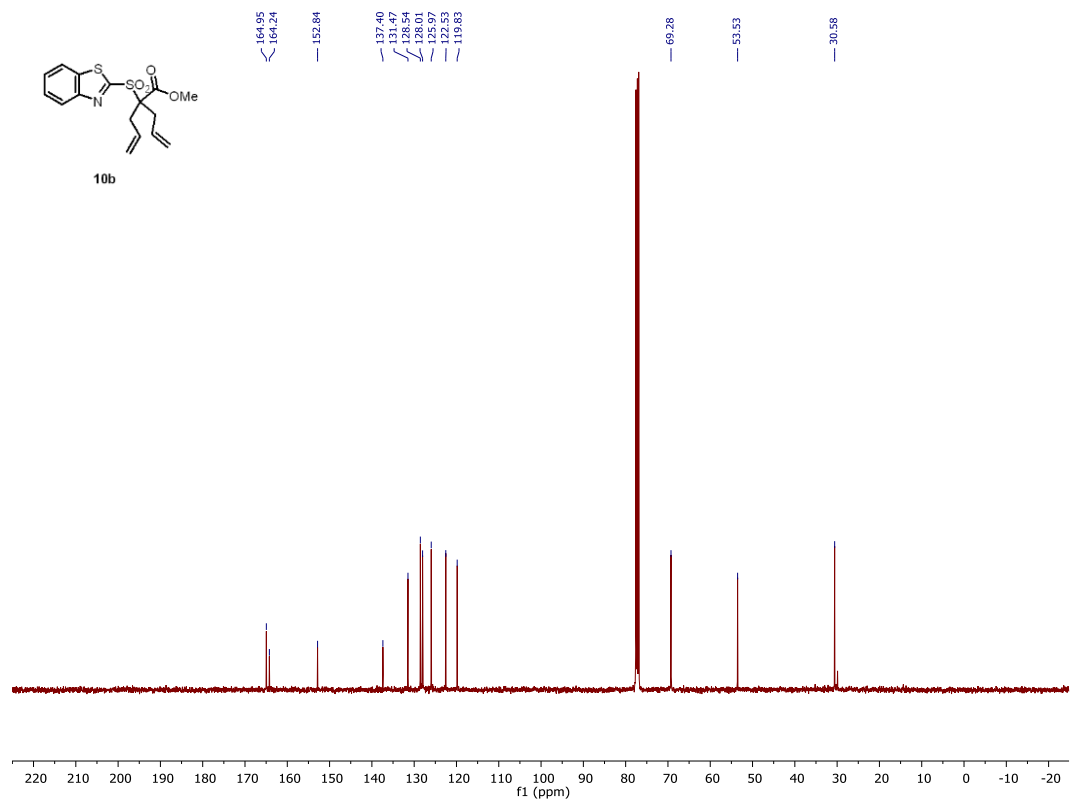
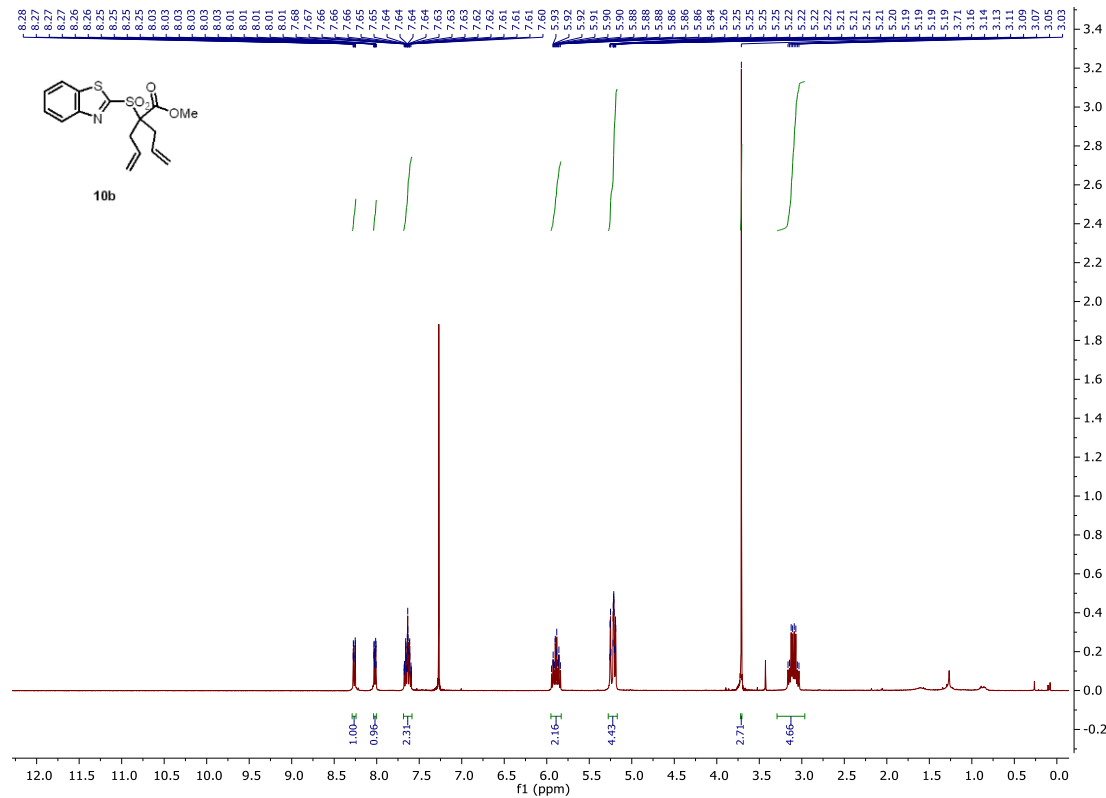
# ethyl (1-fenylhex-4-en-3-yl) karbonát (8d)



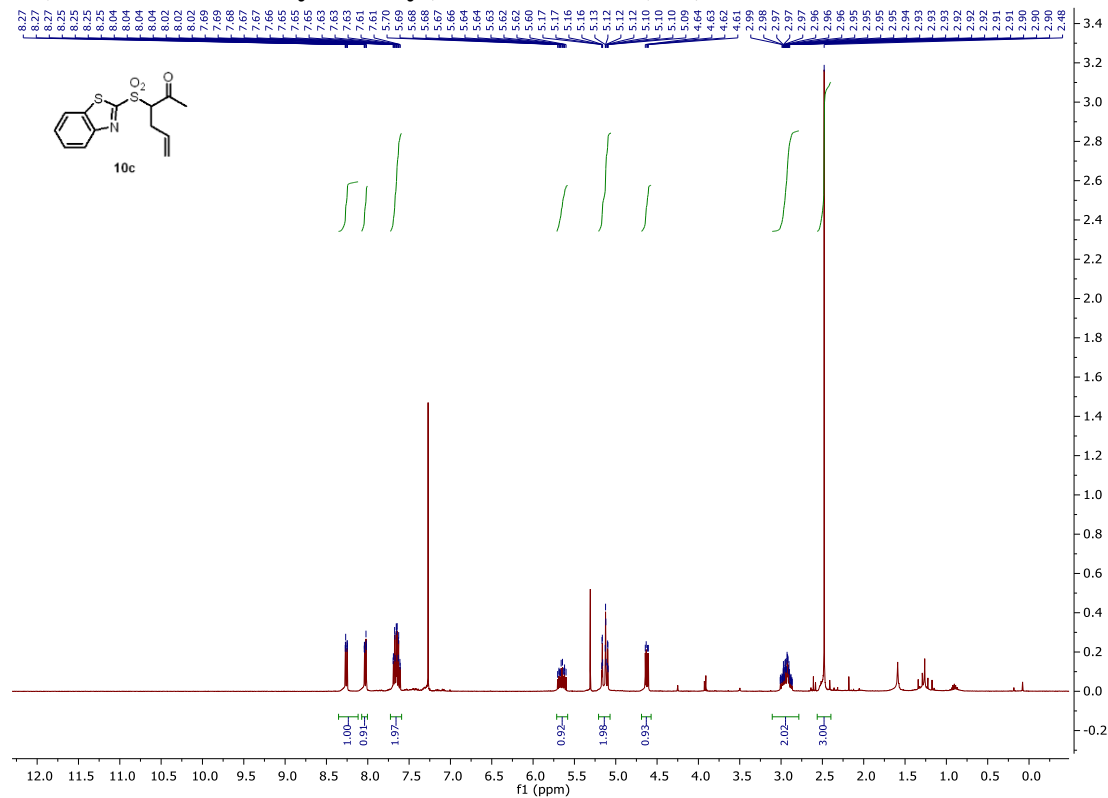
**methyl 2-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)pent-4-enoát (10a):**



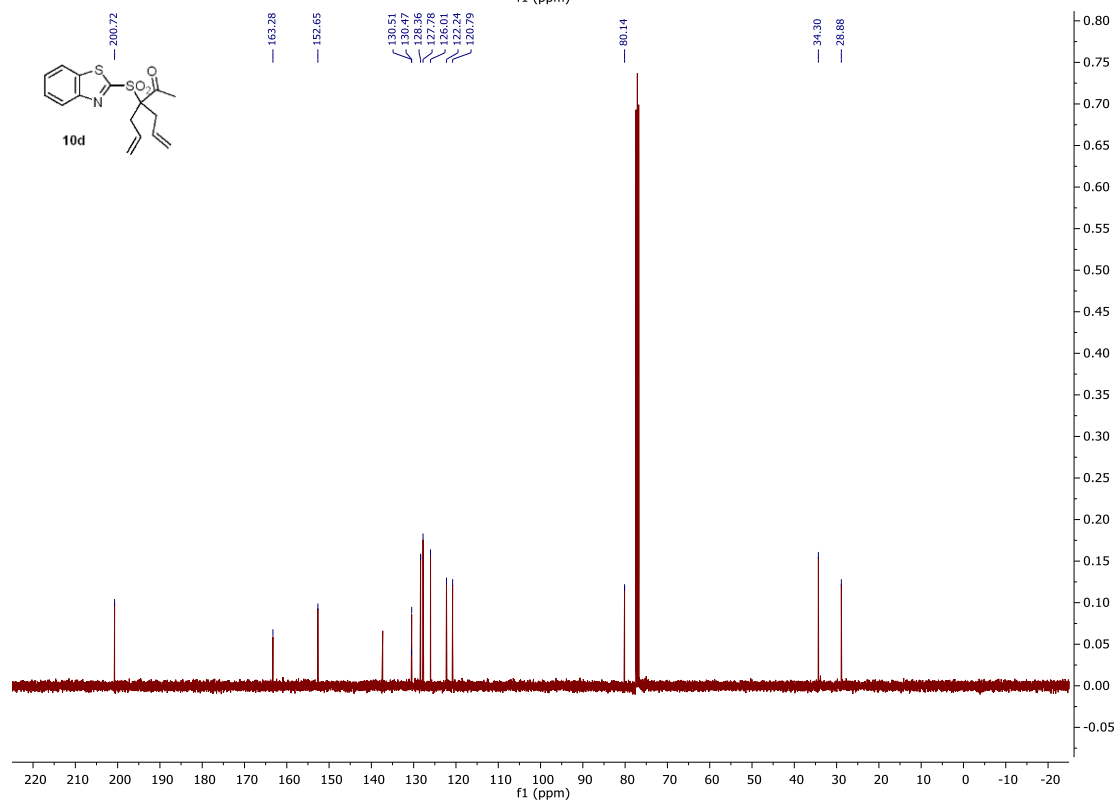
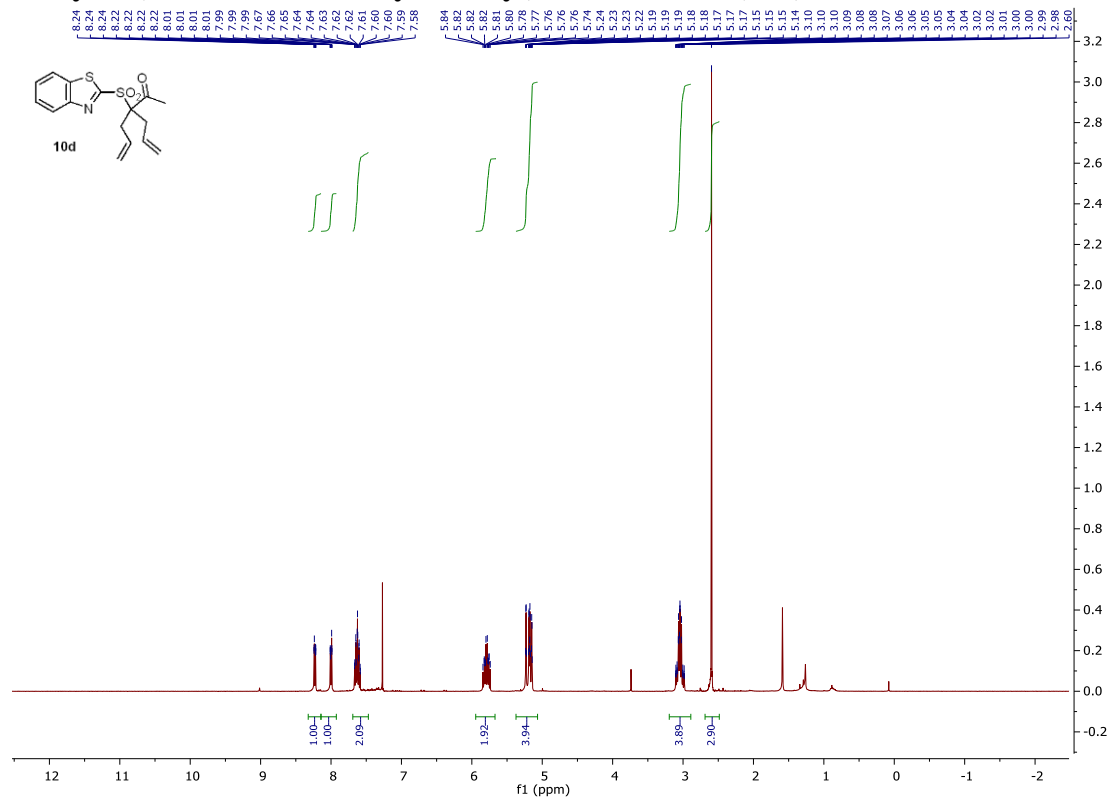
**methyl 2-allyl-2-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)pent-4-enoát (10b):**



### 3-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)hex-5-en-2-on (10c):



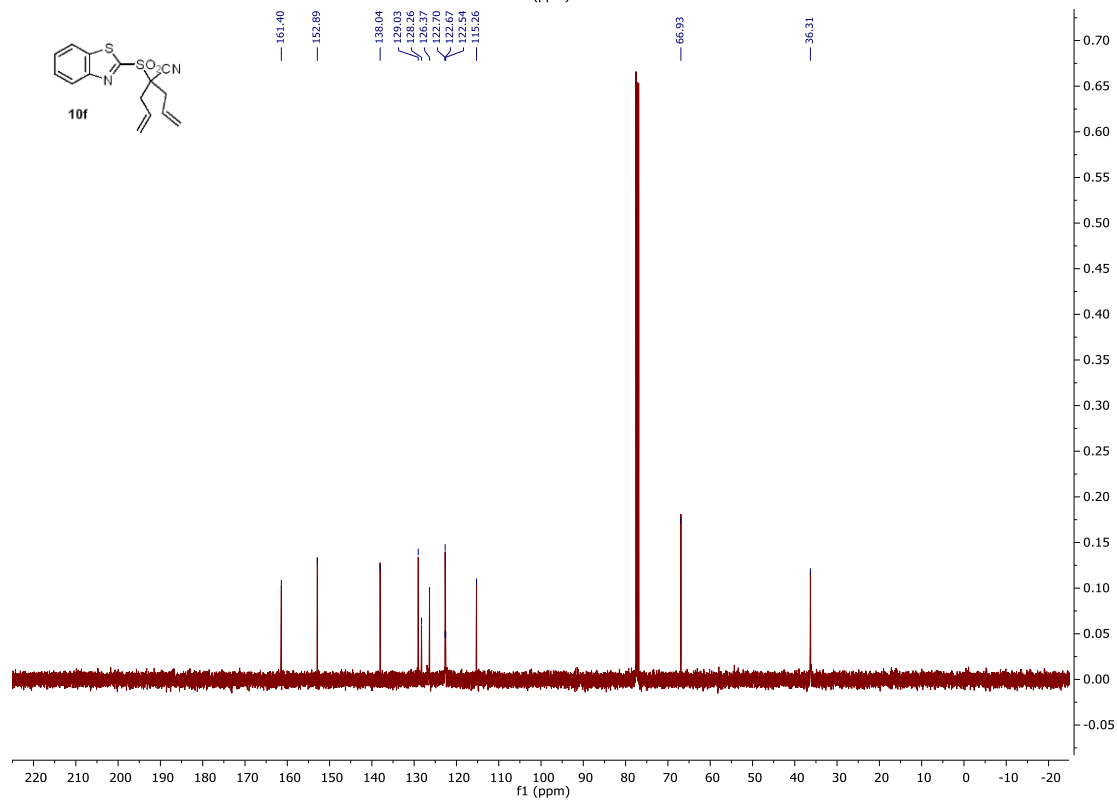
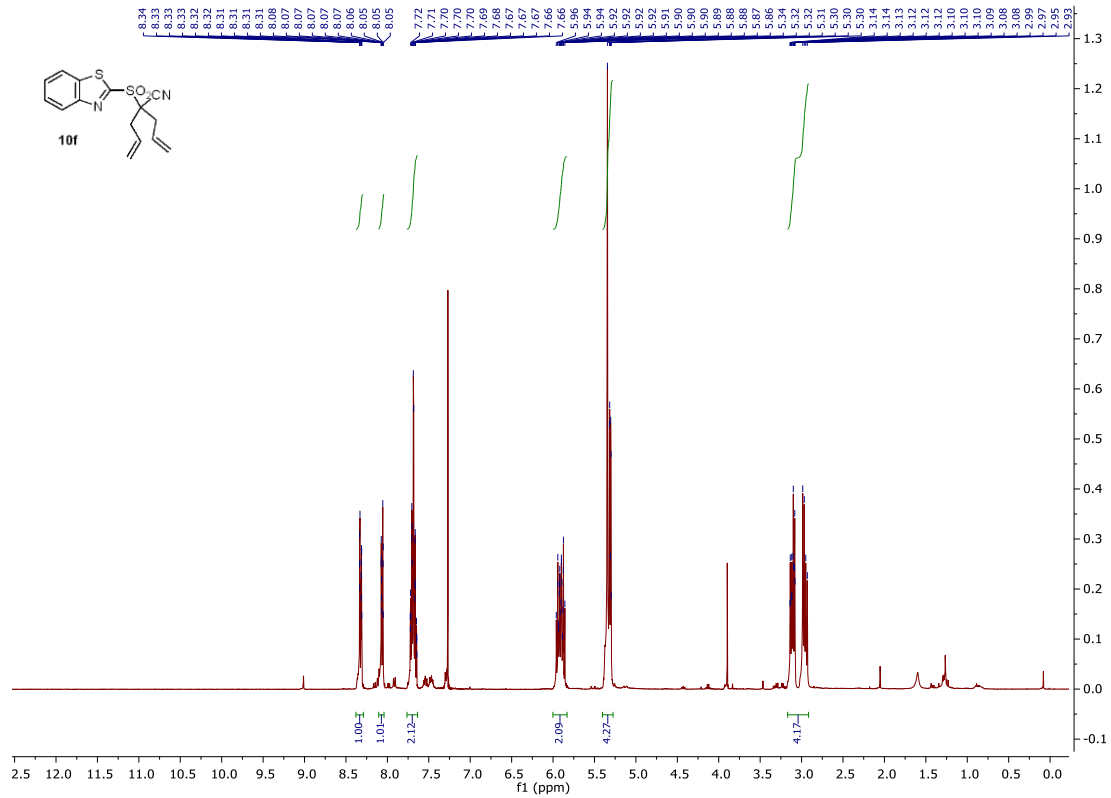
### 3-allyl-3-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)hex-5-en-2-on (10d):



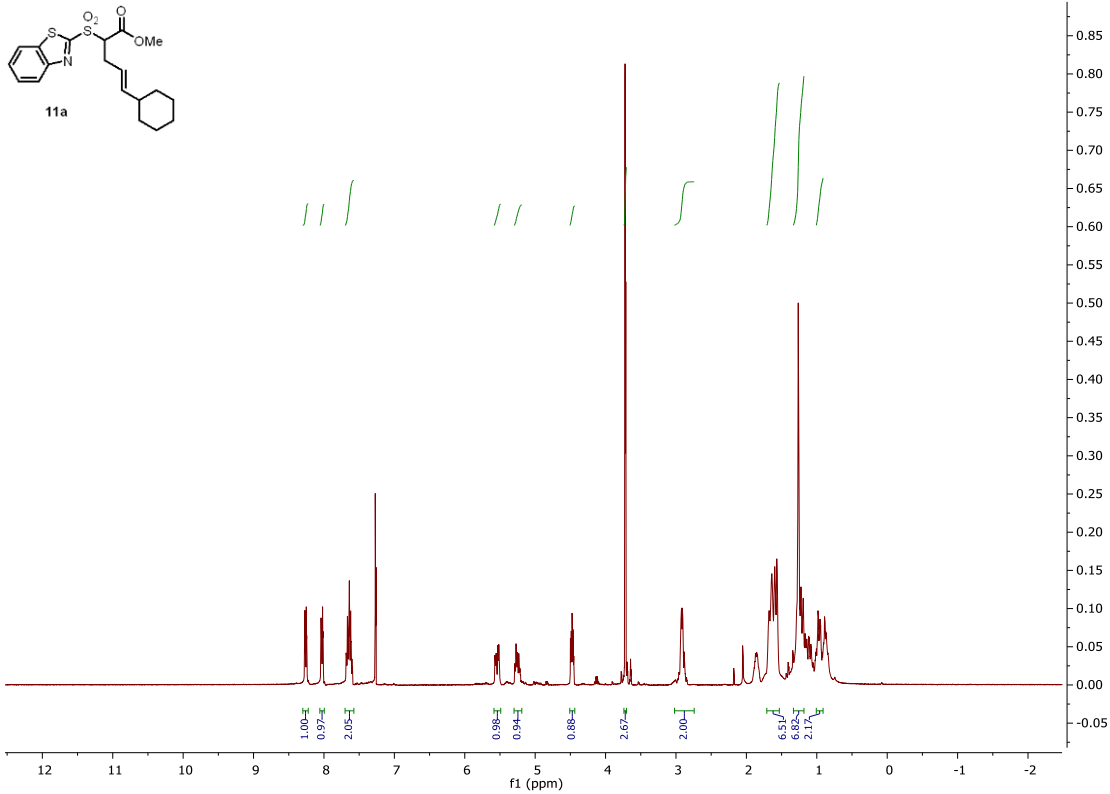




# 2-allyl-2-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)pent-4-enitril (10f):



**methyl 2-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)-5-cyklohexylpent-4-enoát (11a):**



**methyl 2-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)-5-cyklohexylpent-4-enoát (11b):**

