

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická

2,2-Diarylnitroethany jako chirální stavební blok v asymetrické syntéze
Bc. Tomáš Hlavatý

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2022/2023

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Bc. Tomáš Hlavatý**
Osobní číslo: **C21500**
Studijní program: **N0531A130047 Organická chemie a technologie**
Specializace: **Organická chemie**
Téma práce: **2,2-Diarylnitroethany jako chirální stavební blok v asymetrické syntéze**
Téma práce anglicky: **2,2-Diaryl nitroethane as a chiral building block in asymmetric synthesis**
Zadávající katedra: **Ústav organické chemie a technologie**

Zásady pro vypracování

1. Proveďte literární rešerši týkající se využití enantiomerně obohacených 2,2-diaryl-1-nitroethanů v asymetrické syntéze.
2. S využitím asymetrické Pd-katalyzované Hayashiho-Miyauraovy reakce se pokuste připravit 3 vybrané 2,2-diaryl-1-nitroethany.
3. Všechny cílové látky a meziproducty charakterizujte dostupnými metodami.
4. Jednotlivé metody porovnejte, výsledky vyhodnoťte.
5. Výsledky zpracujte formou závěrečné práce v souladu se Směrnicí UPCE č. 7/2019 "Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací" v platném znění.

Rozsah pracovní zprávy: **doporučený rozsah 50 stran**
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**
Forma zpracování diplomové práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:
veškerá dostupná odborná literatura

Vedoucí diplomové práce: **Ing. Jan Bartáček, Ph.D.**
Ústav organické chemie a technologie

Datum zadání diplomové práce: **28. února 2023**
Termín odevzdání diplomové práce: **5. května 2023**

prof. Ing. Petr Němec, Ph.D. v.r.
děkan

L.S.

prof. Ing. Miloš Sedlák, DrSc. v.r.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2023

Prohlašuji:

Práci s názvem 2,2-Diarylnitroethany jako chirální stavební blok v asymetrické syntéze jsem vypracoval samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využil, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byl jsem seznámen s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 10. 5. 2024

Bc. Tomáš Hlavatý

PODĚKOVÁNÍ

Děkuji panu Ing. Janu Bartáčkovi, Ph.D. za odborné vedení a měření spekter NMR, za trpělivý a vřelý přístup, se kterým mě provázel po dobu mého studia v dobách bezstarostných i náročných.

Děkuji svému laboratornímu kolegovi panu Ing. Jaroslavovi Pochobradskému za zkušenosti a znalosti, které mi během mého studia předal.

Děkuji panu doc. Ing. Pavlovi Drabinovi Ph.D. za měření HPLC spekter mých látek.

ANOTACE

Tato diplomová práce se zaměřila na rozšíření syntetických aplikací palladiem katalyzované Hayashiho-Miyaurovy reakce prostřednictvím přípravy nových derivátů 2,2-diaryl-1-nitroethanů, které dosud nebyly zkoumány v kontextu asymetrické syntézy. Konkrétně byly syntetizovány tři sloučeniny: 1,3-dimethoxy-5-(2-nitro-1-(*o*-tolyl)ethyl)benzen, 2-(2-nitro-1-fenylethyl)fenol a 4-(2-nitro-1-fenylethyl)fenol. Tyto cílové látky byly vybrány kvůli unikátní výzvě spojené s *ortho*-substitucí a přítomnosti volných hydroxyskupin. V rámci syntézy byl použit katalytický systém (**S**)-**iPr-IsoQuinox**/Pd(TFA)₂, a bylo experimentováno s šesti různými kombinacemi nitrostyrenů a boronových kyselin. Výzkum potvrdil, že *ortho*-substituce boronové kyseliny negativně ovlivňuje reaktivitu, zatímco *ortho*-substituce na nitrostyrenu je dobře tolerována. Studium dále odhalilo, že reakce je tolerantní vůči volným hydroxyskupinám. Nejúspěšnější kombinace substrátů byly testovány s imobilizovaným katalyzátorem, což přineslo srovnatelné výsledky s homogenním katalytickým systémem, s mírným poklesem reaktivity a enantioselektivity. Tato práce tak přispívá k rozšíření znalostí o možnostech využití Hayashiho-Miyaurovy reakce v asymetrické syntéze a podporuje další vývoj v oblasti udržitelné chemie.

KLÍČOVÁ SLOVA

2,2-diarylnitroethany, organická syntéza, Hayashi-Miyaurova reakce, asymetrická adice, homogenní katalýza, heterogenní katalýza

TITLE

2,2-Diarylnitroethane as a chiral building block in asymmetric synthesis

ANNOTATION

This dissertation aimed to expand the synthetic applications of palladium-catalyzed Hayashi-Miyaura reaction through the preparation of new derivatives of 2,2-diaryl-1-nitroethanes, which have not been explored in the context of asymmetric synthesis. Specifically, three compounds were synthesized: 1,3-dimethoxy-5-(2-nitro-1-(*o*-tolyl)ethyl)benzene, 2-(2-nitro-1-phenylethyl)phenol, and 4-(2-nitro-1-phenylethyl)phenol. These target compounds were chosen due to the unique challenge associated with ortho-substitution and the presence of free hydroxyl groups. The catalytic system **(S)-iPr-IsoQuinox**/Pd(TFA)₂ was employed for the synthesis, and six different combinations of nitrostyrenes and boronic acids were explored. The research confirmed that ortho-substitution of the boronic acid negatively affects reactivity, while ortho-substitution on the nitrostyrene is well-tolerated. Furthermore, the study revealed that the reaction is tolerant to free hydroxyl groups. The most successful substrate combinations were tested with an immobilized catalyst, yielding comparable results to the homogeneous catalytic system, with a slight decrease in reactivity and enantioselectivity. This work thus contributes to expanding the knowledge of the potential applications of the Hayashi-Miyaura reaction in asymmetric synthesis and supports further development in the field of sustainable chemistry.

KEYWORDS

2,2-diarylnitroethanes, organic synthesis, Hayashi-Miyaura reaction, asymmetric addition, homogeneous catalysis, heterogeneous catalysis

OBSAH

Seznam obrázků.....	10
Seznam tabulek.....	11
Seznam schémat.....	12
Seznam zkratek.....	14
Úvod.....	15
1 Teoretická část.....	18
1.1 Syntéza N^6 -[2-(3,5-dimethoxyfenyl)-2-(2-methylfenyl)ethyl]adenosinu.....	18
1.2 Syntéza 4-aryl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinů a (<i>R</i>)-cheryllinu.....	18
1.3 Syntéza 4-aryl-3,4-dihydroisochinolonů.....	20
1.4 Syntéza 3-diarylmethyl-4,5-dihydroisoxazolů.....	21
1.5 Syntézy 3-substituovaných oktahydro-1 <i>H</i> -indolů.....	21
1.6 Nitro-Mannichova reakce 2,2-diarylnitroethanů.....	22
1.7 Syntéza isopavinu a jeho analogů.....	24
1.8 Syntéza (<i>S</i>)-SKF 38393.....	25
2 Experimentální část.....	26
2.1 Syntéza 5-bromisochinolin-1-karbonitrilu (I).....	27
2.2 Obecný postup pro syntézu dihydrooxazolového cyklu (OP1).....	28
2.2.1 (<i>S</i>)-2-(isochinolin-1-yl)-4-isopropyl-4,5-dihydrooxazol (iPr-IsoQuinox)....	28
2.2.2 (<i>S</i>)-2-(isochinolin-1-yl)-4-tercetyl-4,5-dihydrooxazol (<i>t</i> -Bu-IsoQuinox) ..	29
2.2.3 (<i>S</i>)-2-(5-bromisochinolin-1-yl)-4-isopropyl-4,5-dihydrooxazol (II).....	29
2.3 Syntéza (<i>S</i>)-4-(5-methoxykarbonylisochinolin-1-yl)-4-isopropyl-4,5-dihydrooxazolu (III).....	30
2.4 Syntéza (<i>S</i>)-4-(1-(4-isopropyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)isochinolin-5-yl)benzoové kyseliny (IV).....	31
2.5 Syntéza výchozího polymeru (P) pro heterogenní katalyzátor.....	32
2.6 Komplexace polymeru (P) s palladiem – příprava (P-Pd).....	33
2.7 Obecný postup pro syntézu β -nitrostyrenů (OP2).....	33
2.7.1 2-methyl- β -nitrostyren (V).....	33

2.7.2	3,5-dimethoxy- β -nitrostyrenu (VI)	34
2.7.3	2-hydroxy- β -nitrostyren (VII).....	34
2.7.4	4-hydroxy- β -nitrostyren (VIII)	34
2.8	Obecný postup pro katalýzu v homogenní fázi (OP3).....	35
2.8.1	2-fenyl-2-(2-hydroxyfenyl)nitroethan (IX).....	35
2.8.2	2-fenyl-2-(2-hydroxyfenyl)nitroethan (X).....	36
2.8.3	2-fenyl-2-(4-hydroxyfenyl)nitroethan (XI).....	37
2.9	Obecný postup pro katalýzu v heterogenní fázi (OP4).....	37
2.9.1	2-fenyl-2-(2-hydroxyfenyl)nitroethan (IX).....	38
2.9.2	2-fenyl-2-(2-hydroxyfenyl)nitroethan (X)	38
2.9.3	2-fenyl-2-(4-hydroxyfenyl)nitroethan (XI).....	38
3	Výsledky a diskuse	39
	Závěr	47
	Použitá literatura	48
	Seznam příloh.....	51
	Přílohy.....	53

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1: Příklady biologicky aktivních látek s 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinovým motivem	19
Obrázek 2: Příklady biologicky aktivních látek s 3,4-dihydroisochinolonovým motivem ..	20
Obrázek 3: Trandolapril	22
Obrázek 4: Cílové 2,2-diarylnitroethany IX-XI	39

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1: Výsledky nitro-Mannichovy reakce ve Schématu 13 pro použité substituenty.	23
Tabulka 2: Výtěžky pro jednotlivé kroky v syntéze derivátů isopavinu ve Schématu 11 ...	25
Tabulka 3: Souhrn výsledků adicí arylboronových kyselin na β -nitrostyreny katalyzované iPr-IsoQuinox	42
Tabulka 4: Souhrn výsledků adicí arylboronových kyselin na β -nitrostyreny katalyzované t-Bu-IsoQuinox	43
Tabulka 5: Souhrn výsledků adicí arylboronových kyselin na β -nitrostyreny v heterogenní fázi katalyzované P-Pd	46

SEZNAM SCHÉMAT

Schéma 1: Adice fenyloboronové kyseliny na cyklohex-2-enon ^[11]	15
Schéma 2: Adice fenyloboronové kyseliny na β -nitrostyren ^[12]	15
Schéma 3: Obecné schéma asymetrické adice arylboronových kyselin na β -nitrostyren podle He et al. ^[13]	16
Schéma 4: Příklad heterogenně katalyzované asymetrické adice p-tolyloboronové kyseliny na β -nitrostyren ^[15]	17
Schéma 5: Syntéza N ⁶ -[2-(3,5-dimethoxyfenyl)-2-(2-methylfenyl)ethyl]adenosinu ^[1]	18
Schéma 6: Příklad syntézy 4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu ^[20]	19
Schéma 7: Asymetrická syntéza (R)-cheryllinu popsaná Langem et al. ^[21]	20
Schéma 8: Příklad syntézy 4-fenyl-6-methoxy-3,4-dihydroisochinolon ^[24]	21
Schéma 9: “Proof of concept“ syntézy 4,5-dihydroisoxazolu z 2,2-diarylnitroethanu ^[26]	21
Schéma 10: Syntéza 3-fenyloktahydro-1H-indolu navržena Wagenerem et al. ^[27]	22
Schéma 11: Modelová nitro-Mannichov reakce 2-substituovaných 2-fenylnitroethanů ^[28]	23
Schéma 12: Syntéza derivátů isopavínu podle Sun et al. ^[29]	24
Schéma 13: Syntéza (S)-SKF 38393 navržena Huang et al. ^[30]	25
Schéma 14: Retrosyntetická analýza připravovaných sloučenin	40
Schéma 15: Souhrn příprav výchozích β -nitrostyrenů V-VIII	40
Schéma 16: Syntéza isochinolin-dihydrooxazolových ligandů iPr-IsoQuinox a t-Bu-IsoQuinox	41
Schéma 17: Příprava polymerního komplexu (P-Pd)	44

SEZNAM ZKRATEK

ACN	Acetonitril
Bipy	2,2'-bipyridin
DCM	Dichlormethan
DMAP	4-dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamid
EA	Ethylacetát
EDC	Ethyl(dimethylaminopropyl)karbodiimid
EtOH	Ethanol
ek	ekvivalent
HFIP	1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropylalkohol
HOBt	Hydroxybenzotriazol
MeOH	Methanol
(<i>S</i>)-BINAP	(<i>S</i>)-2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftyl
Tf	Triflát
TFA	Trifluoracetát
THF	Tetrahydrofuran
TLC	Thin Layer Chromatography (Tenkovrstvá chromatografie)

ÚVOD

Chirální 2,2-diarylnitroethany jsou významnými intermediáty v organické syntéze, nabízející širokou škálu možností pro vytváření složitějších molekul. Využití nacházejí zejména v syntéze léčiv¹⁻¹⁰.

Hayashi-Miyaurova reakce je katalytická asymetrická reakce Michaelova typu, která je využívána v organické syntéze k vytváření chirálních molekul. Princip Hayashi-Miyaurovy reakce spočívá v adici arylboronové kyseliny na aktivovanou dvojnou vazbu za katalýzy chirálním katalyzátorem. Reakce byla poprvé popsána profesorem Miyauro v roce 1998 jako adice fenylboronové kyseliny na cyklohex-2-enon za katalýzy rhodiem s vysokou enantioselektivitou.¹¹

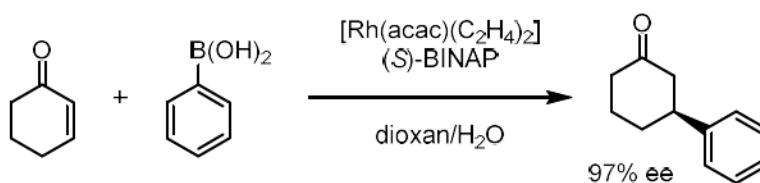


Schéma 1: Adice fenylboronové kyseliny na cyklohex-2-enon¹¹

Analogická adice na β -nitrostyreny za použití tohoto katalytického systému ovšem neposkytovala uspokojivé výsledky¹¹.

V roce 2005 Lu a Lin studovali palladiem katalyzované adice arylboronových kyselin na α,β -nenasycené karbonylové sloučeniny a jim podobné látky. Jimi vyvinutý katalytický systém dokázal katalyzovat adici na β -nitrostyreny, ovšem pouze ve výtěžku 53 % s reakční dobou 72 h (Schéma 2)¹².

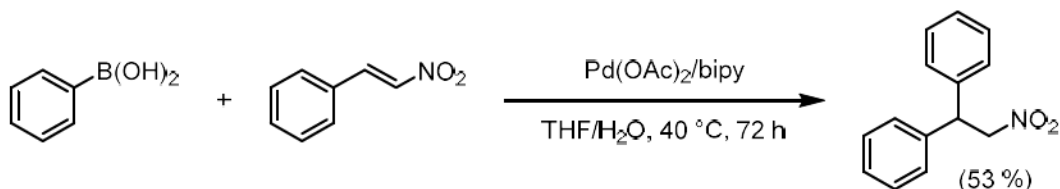


Schéma 2: Adice fenylboronové kyseliny na β -nitrostyren¹²

První práce zabývající se primárně adicí arylboronových kyselin na β -nitrostyreny byla publikována až v roce 2015 He et al. Popsali využití chirálních, bidentálních isochinolin-oxazolinových ligandů v kombinaci s MeOH se ukázaly jako vhodným katalytickým systémem pro tento typ substrátů (Schéma 3)¹³.

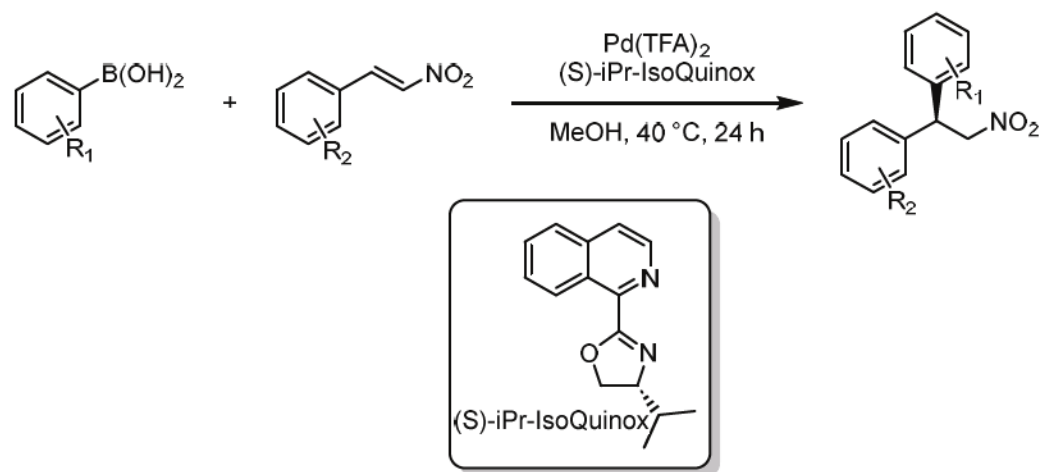


Schéma 3: Obecné schéma asymetrické adice arylboronových kyselin na β -nitrostyren podle He et al.¹³

Tato reakční strategie však vyžaduje katalýzu palladnatými komplexy. Ekologická zátěž a ekonomická náročnost těžby palladia vytváří tlak na vývoj nových recyklovatelných katalyzátorů. Jako možnost se nabízí například využití heterogenní katalýzy. Navázáním ligandu chemickou vazbou na polymerní řetězec je možné připravit recyklovatelný katalyzátor^{14,15}. Na Schématu 4 je vyobrazeno využití modifikovaného ligandu (**S**)-iPr-IsoQuinox navázaného na TentaGel™¹⁴. Takovýto zakotvený katalyzátor bylo možné použít až 4× s mírným poklesem ve výtěžku (98→91→76→68 %) avšak se zachováním enantioselektivity (89→87→89→89 % ee)¹⁴.

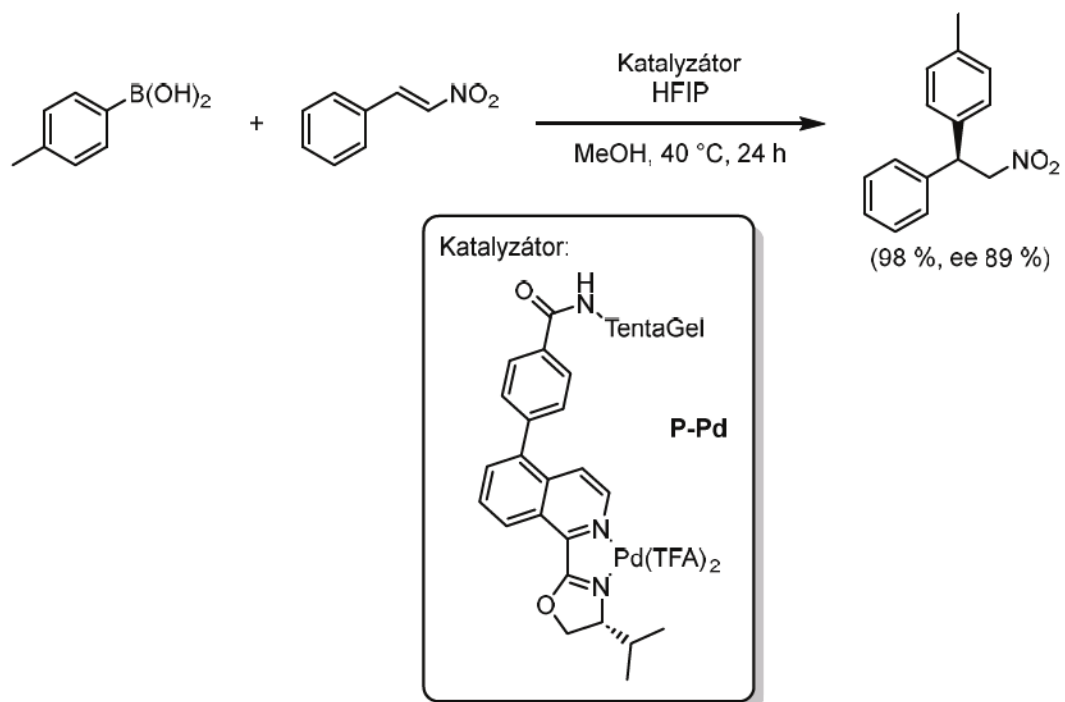


Schéma 4: Příklad heterogenně katalyzované asymetrické adice *p*-tolylboronové kyseliny na β -nitrostyren¹⁴

1 TEORETICKÁ ČÁST

2,2-diarylnitroethany jsou významnými intermediáty v řadě syntéz. Klíčovou roli zde hraje nitro skupina, kterou je možné dále chemicky transformovat¹⁶. Vzhledem k tomu, že Hayashiho-Miyaurova reakce dokáže poskytovat 2,2-diarylnitroethany ve vysokých výtěžcích i optické čistotě¹³, lze tyto látky považovat za významný stavební blok asymetrické syntézy. V této části budou shrnuty možné chemické transformace 2,2-diarylnitroethanů vedoucí zejména k chirálním produktům.

1.1 Syntéza *N*⁶-[2-(3,5-dimethoxyfenyl)-2-(2-methylfenyl)ethyl]adenosinu

V roce 1988 využil Bridges et al. 2-(3,5-dimethoxyfenyl)-2-(2-methylfenyl)nitroethan jako prekurzor pro syntézu *N*⁶-[2-(3,5-dimethoxyfenyl)-2-(2-methylfenyl)ethyl]adenosinu (Schéma 6) – agonistu adenosin A₁ a A₂ receptorů¹, vlastnosti které tuto látku potenciálním léčivem pro prevenci reprefúzního zranění, hypertenze či epilepsie^{17–19}.

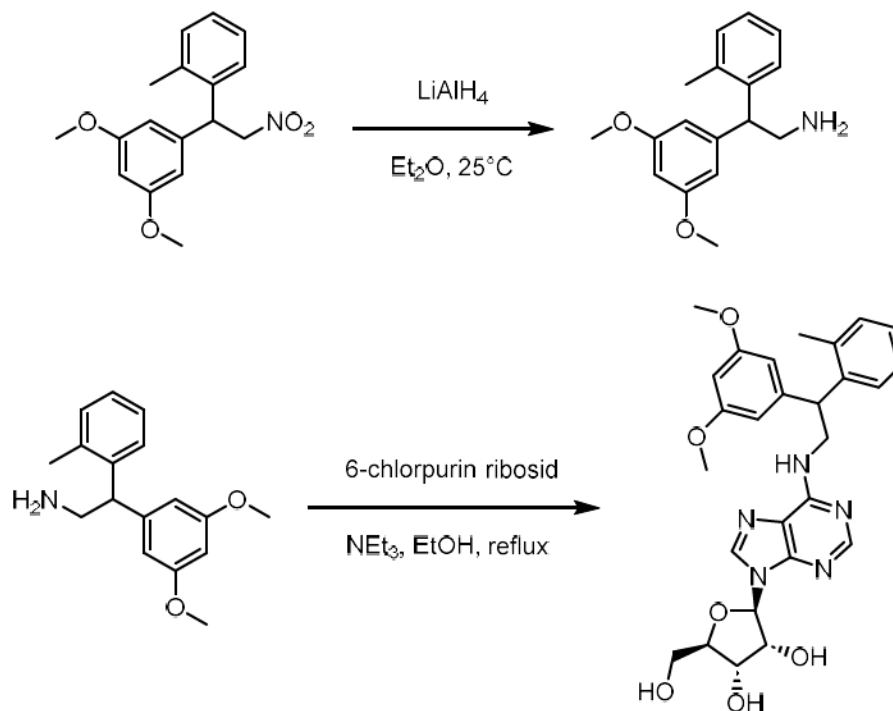
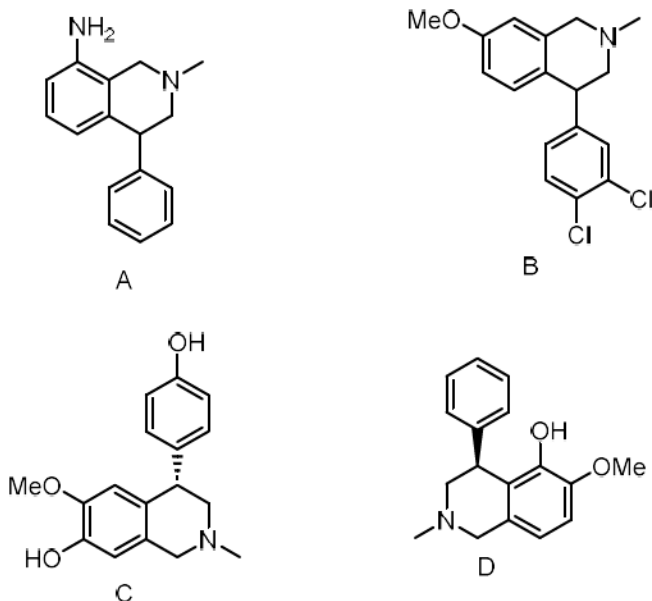


Schéma 5: Syntéza *N*⁶-[2-(3,5-dimethoxyfenyl)-2-(2-methylfenyl)ethyl]adenosinu¹

1.2 Syntéza 4-aryl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinů a (*R*)-cheryllinu

1,2,3,4-tetrahydroisochinolin je strukturní motiv objevující se v léčivech jako antidepresiva nomifensin (**A**) a diclofensin (**B**), zároveň se vyskytuje jako motiv v řadě přírodních látek jako

(*S*)-cheryllin (**C**) a (*S*)-latifin (**D**) vyobrazené na Obrázku 1. Na schématu 6 je vyobrazen příklad syntézy 4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu²⁰.



Obrázek 1: Příklady biologicky aktivních látek s 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinovým motivem

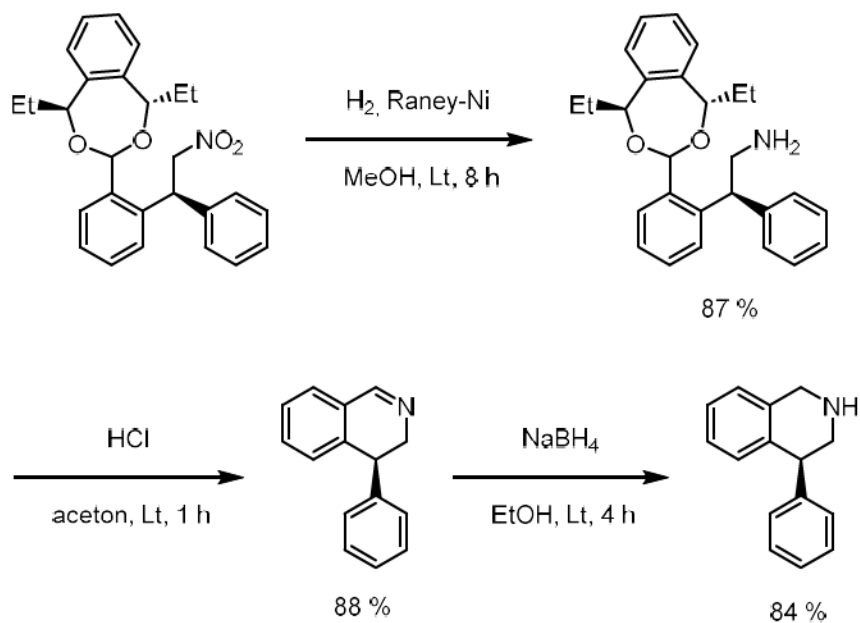


Schéma 6: Příklad syntézy 4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu²⁰

V roce 2011 využili Lang et al. (*R*)-2-(4-benzoylfenyl)-2-(4-benzoxy-3-methoxyfenyl)nitroethanu jako meziprojektu pro asymetrickou syntézu (*R*)-cherillinu²¹ – potenciálního anti-virotika potlačující replikaci dengue a Zika virů. Tyto viry, endemické v mnoha tropických a subtropických zemích, se stále častěji vyskytují i v oblastech mírného pásu²².

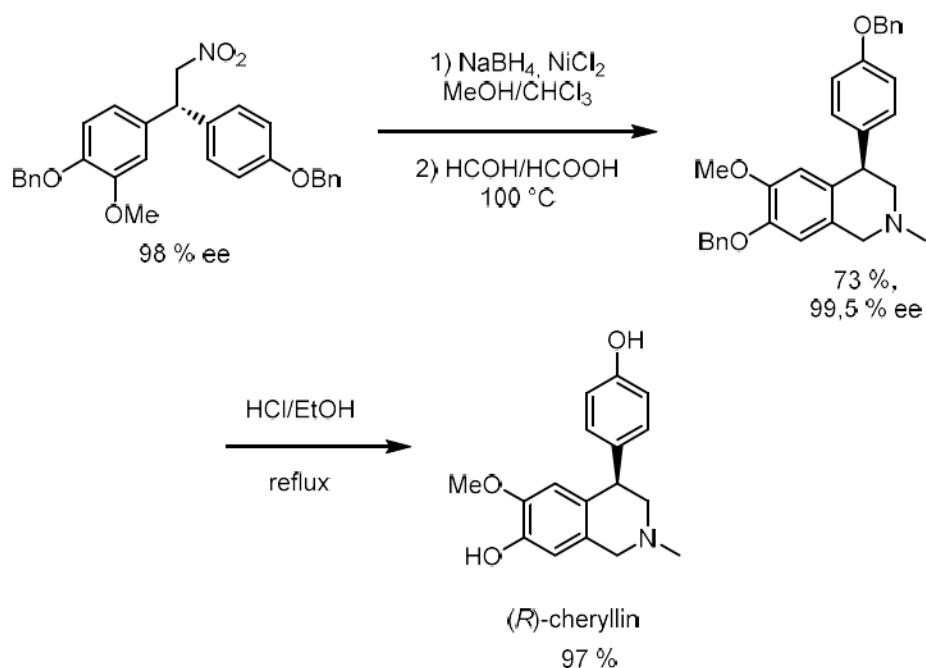
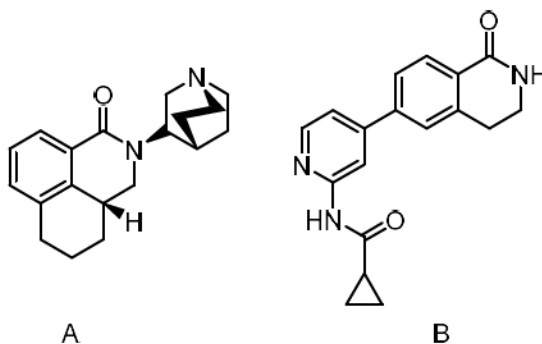


Schéma 7: Asymetrická syntéza (R) -cheryllinu popsaná Langem et al.²¹

1.3 Syntéza 4-aryl-3,4-dihydroisochinolonů

4-substituované 3,4-dihydroisochinolony nacházejí uplatnění jako výchozí látky pro farmaceutický výzkum²³. 3,4-dihydroisochinolon se vyskytuje jako motiv v biologicky aktivních molekulách. Příklady na Obrázku 2 jsou palonosetron (**A**) – vysoce selektivní antagonistu serotoninu 5-HT₃ receptoru používaný k prevenci chemoterapií vyvolanou nevolností. Molekula (**B**) je zkoumána jako inhibitor kináza-3 glykogensyntázy. Příklad syntézy 4-fenyl-6-methoxy-3,4-dihydroisochinolonu z opticky čistého substrátu probíhá s malou ztrátou stereospecifity²⁴.



Obrázek 2: Příklady biologicky aktivních látek s 3,4-dihydroisochinolonovým motivem

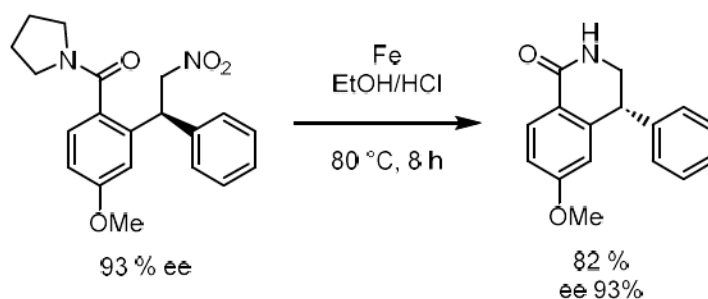


Schéma 8: Příklad syntézy 4-fenyl-6-methoxy-3,4-dihydroisochinolonu²⁴

1.4 Syntéza 3-diarylmethyl-4,5-dihydroisoxazolů

Nitro skupinu 2,2-diarylnitroethanů lze využít k budování 4,5-dihydroisoxazolového cyklu pomocí [3+2] cykloadice alkenů. Výzkum Song et al. z roku 2020, který se zaměřoval na biologickou aktivitu derivátů 4,5-dihydroisoxazol-5-ylu a 4,5-dihydroisoxazol-3-ylu, ukázal slibné antibiotické vlastnosti některých derivátů proti methicillin-resistentnímu zlatému stafylokokku (MRSA)²⁵.

Že lze využít 2,2-diarylnitroethanů jako substrátů pro syntézu 4,5-disubstituovaných 4,5-dihydroisoxazolů s mírnou ztrátou stereospecifity ukázali Parida et al. o rok dříve na modelové reakci na Schématu 9²⁶.

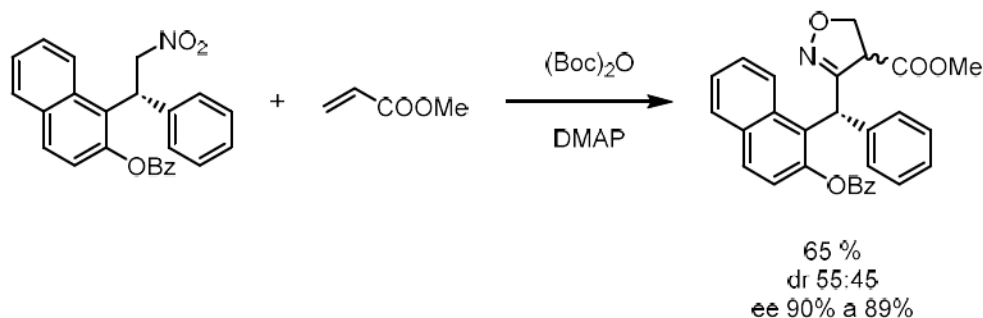


Schéma 9: „Proof of concept“ syntézy 4,5-dihydroisoxazolu z 2,2-diarylnitroethanu²⁶

1.5 Syntézy 3-substituovaných oktahydro-1H-indolů

Další využití 2,2-diarylnitroethanů je jako stavebních bloků v organické syntéze je syntéza 3-substituovaných oktahydro-1H-indolů „one-pot“ katalytickou hydrogenační kaskádou, kterou publikovali Wagener et al. v roce 2022 (Schéma 10)²⁷. Mezi léčiva a biologicky aktivní látky patří např. trandolapril (Obrázek 3) – aktivní složka antihypertenziv, patřící do skupiny inhibitorů enzymu angiotenzin-konvertázy (ACE inhibitory).

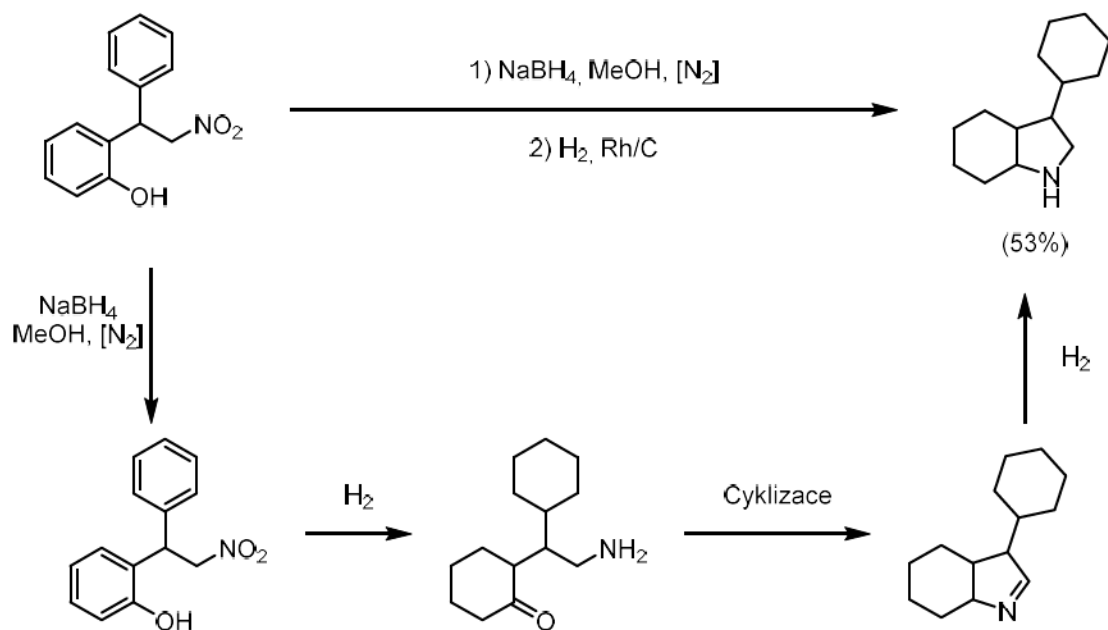
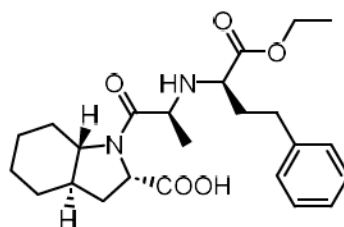


Schéma 10: Syntéza 3-fenyloktahydro-1H-indolu navržená Wagenerem et al.²⁷



Obrázek 3: Trandolapril

1.6 Nitro-Mannichova reakce 2,2-diarylnitroethanů

Nitroalkany lze silnou bází převést na reaktivní nitronáty, které následně podléhají nitro-Mannichově adici s vhodným iminem. Ve svém výzkumu nitro-Mannichových reakcí nitroethenů a nitroethanů z roku 2014 Anderson et al. popsali reaktivitu 2,2-disubstituovaných nitroethanů. Bylo zjištěno, že pro standartní nitro-Mannichovu reakci 2-substituovaných 2-fenylnitroethanů (Schéma 13) je zapotřebí substituent s elektronově bohatým π -systémem (Tabulka 1)²⁸.

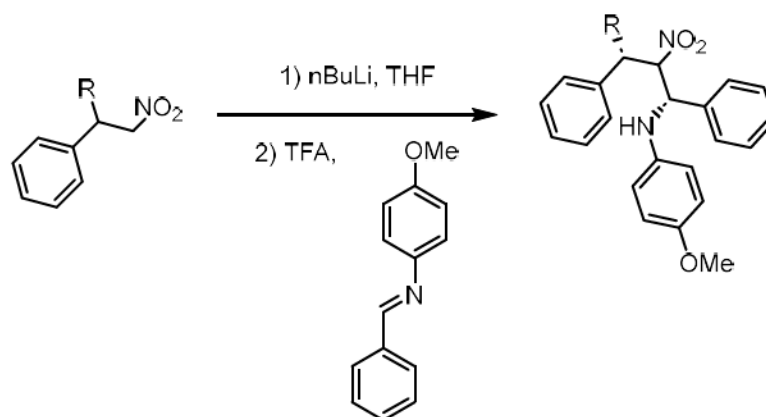


Schéma 11: Modelová nitro-Mannichovy reakce 2-substituovaných 2-fenylnitroethanů²⁸

Tabulka 1: Výsledky nitro-Mannichovy reakce ve Schématu 13 pro použité substituenty

R	Výsledek
	Konverze dle ¹ H NMR 63 % er dle ¹ H NMR 95:5
	Konverze dle ¹ H NMR 84 % er dle ¹ H NMR >95:5
	Směs výchozích látek
	Složité směs produktů degradace

1.7 Syntéza isopavinu a jeho analogů

Isopaviny jsou přírodní alkaloidy vyskytující se v rostlinách z čeledi makovitých. Obsahují charakteristický tetracyklický 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinový motiv uspořádaný do dibenzoazabicyklo[3.3.2]nonanu. Tyto přírodní látky i jejich syntetická analoga vykazují farmaceuticky zajímavé vlastnosti pro léčbu Alzheimerovy a Parkinsonovy nemoci, Huntingtonovy choroby, amyotrofické laterální sklerózy a Downova syndromu. Syntézu isopavinu a jeho derivátů využívající 2,2-diarylnitroethan jako intermediát popsali Sun et al. v roce 2017²⁹.

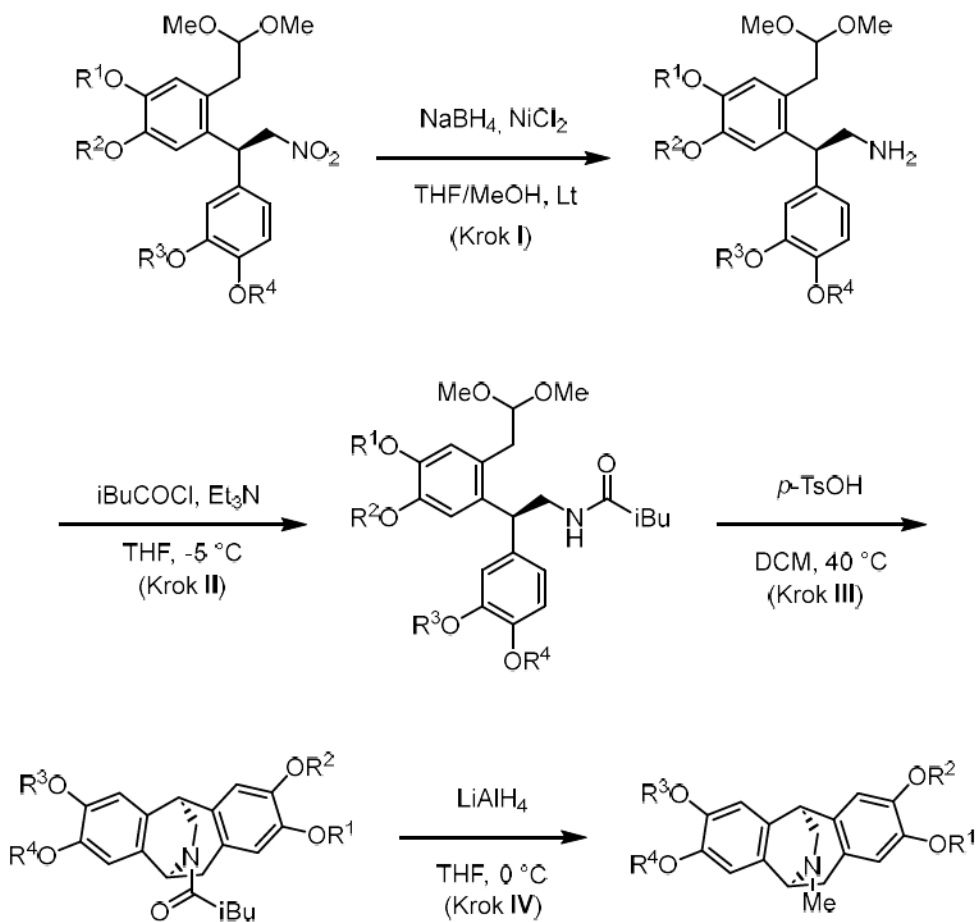


Schéma 12: Syntéza derivátů isopavinu podle Sun et al.²⁹

Tabulka 2: Výtěžky pro jednotlivé kroky v syntéze derivátů isopavinu ve Schématu 11

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Krok I	Krok II	Krok III	Krok IV
CH ₃	CH ₃	CH ₂		85 %	94 %	68 %	76 % (96 % ee)
	CH ₂	CH ₂		85 %	96 %	71 %	78 % (95 % ee)
CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	88 %	95 %	71 %	75 % (95 % ee)
	CH ₂	CH ₃	CH ₃	86 %	96 %	70 %	76 % (96 % ee)

1.8 Syntéza (S)-SKF 38393

V roce 2013 popsali Huang et al. využití chirálních 2,2-diarylnitroethanů jako intermediátů pro syntézu (S)-SKF 38393³⁰ – farmakologicky zajímavé látky. (S)-SKF 38393 je potentním agonistou dopaminových D₁ receptorů, jejíž účinky jsou zkoumány v psychofarmakologických studiích^{31,32}.

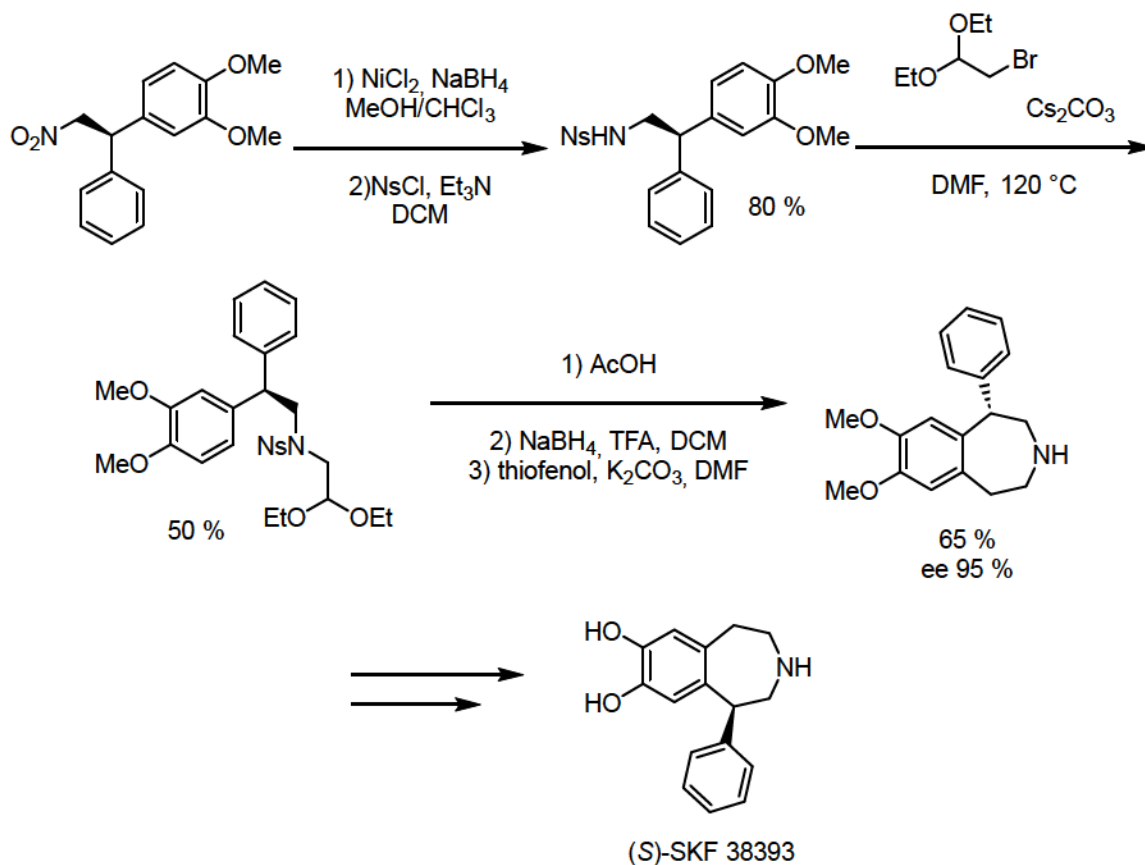


Schéma 13: Syntéza (S)-SKF 38393 navržená Huang et al.³⁰

2 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

Spektra v infračervené oblasti byla měřena na přístroji FT-IR Nicolet iS50, technikou zeslabené úplné reflektance (ATR) na jednodrazovém diamantovém krystalu, ve střední infračervené oblasti, v rozsahu vlnočtů $4000 - 400 \text{ cm}^{-1}$ se spektrálním rozlišením 4 cm^{-1} . Oblast absorpce diamantového krystalu ($1900 - 2400 \text{ cm}^{-1}$) byla, v případě absence charakteristických pásů v této oblasti, ze spekter odstraněna.

NMR spektra byla měřena při laboratorní teplotě na přístroji Bruker AVANCE III 400 pracujícím při $400,13 \text{ MHz}$ (^1H), $376,50 \text{ MHz}$ (^{19}F) a $100,62 \text{ MHz}$ (^{13}C) nebo Bruker Ascend™ při $500,13 \text{ MHz}$ (^1H) a $125,12 \text{ MHz}$ (^{13}C). ^1H NMR spektra byla pro roztoky látek v CDCl_3 kalibrována na tetramethylsilan ($\delta 0,00 \text{ ppm}$). ^{13}C NMR spektra byla kalibrována na středový signál multipletu rozpouštědla ($\delta 77,16 \text{ ppm}$ v CDCl_3). ^{13}C NMR spektra byla měřena technikou APT nebo s protonovým dekaplingem.

Chemikálie byly pořízeny od společností Sigma-Aldrich, Acros Organics, TCI, Alfa Aesar, Fluorochem nebo Penta. Sloupcová chromatografie byla prováděna na silikagelu (SiO_2 60, velikost částic $0,040\text{-}0,063 \text{ mm}$, Merck) za použití komerčně dostupných rozpouštědel. Flash chromatografie byla prováděna na přístroji Reveleris® X2 případně Biotage SELEKT na kolonách naplněných silikagelem. Tenkovrstvá chromatografie byla prováděna na aluminiových destičkách potažených silikagelem SiO_2 s vizualizací pomocí UV lampy (254 nebo 366 nm). Body tání byly stanoveny v otevřených kapilárách na přístroji Buchi B-540.

HPLC analýzy byly provedeny na přístroji HPLC instrument s UV-Vis diodovým polem ($200\text{-}800 \text{ nm}$) SYKAM 3240 a s chirální kolonou Daicel Chiralcel OJ-H

Elementární analýzy byly provedeny na přístroji Flash 2000 CHNS Analyzer (ThermoFisher Scientific).

2.1 Syntéza 5-bromisochinolin-1-karbonitrilu (I)



Trojhrdlá baňka (250 ml) byla opatřena chladičem napojeným na vyrovnávač tlaku, septem a přívodem N_2 . Do baňky byl předložen 5-bromisochinolin (1 ek, 3,5 g, 16,82 mmol). Baňka byla evakuována, naplněna N_2 byl přidán suchý CHCl_3 (150 ml). Tf_2O (1,2 ek, 5,7 g, 20,19 mmol, 3,4 ml) byl přidáván po kapkách, výsledná suspenze byla míchána 1 h. Trimethylsilylkyanid (5 ek, 8,34 g, 84,11 mmol, 10,52 ml) byl přikapán za stálého míchání a reakce byla refluxována 3 h. Reakční směs byla ochlazena a byl přidán *N*-methylmorfolin (1,3 ek, 2,21 g, 21,87 mmol, 2,4 ml) a reakční směs byla refluxována přes noc. Reakční směs byla ochlazena a byl přidán nasycený roztok NaHCO_3 (50 ml). Organická fáze byla extrahována solankou (50 ml), vysušena Na_2SO_4 a odpařena do sucha. Surový produkt byl rekrystalizován z EtOH a vysušen ve vakuové sušárně (50 °C). Čistý produkt **I** byl izolován jako bílá krystalická látka (3,15 g, 13,52 mmol, 80 %, b.t. = 203-204 °C).

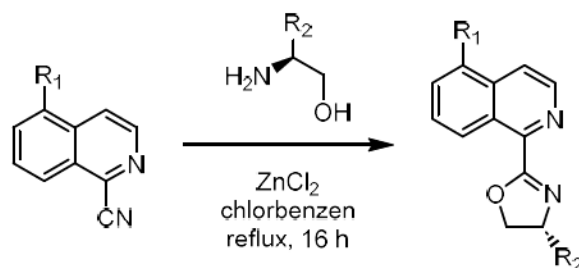
^1H NMR (500 MHz; CDCl_3) δ (ppm) = 8,76 (d; $J=5,8$ Hz; 1H); 8,34 (dd; $J=8,4$; 1,1 Hz; 1H); 8,25 (d; $J=5,8$ Hz; 1H); 8,11 (dd; $J=7,5$; 1,0 Hz; 1H); 7,67 (t; $J=8,0$ Hz; 1H).

^{13}C NMR (126 MHz; CDCl_3) δ (ppm) = 144,6; 135,4; 135,2; 135,2; 130,3; 130,2; 125,1; 123,6; 122,5; 115,5.

FT-IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3054, 2230, 1566, 1378, 1295, 1203, 1090, 746, 554, 462.

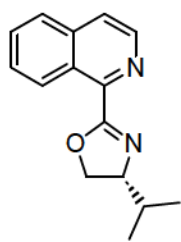
Spektra shodná s literaturou¹⁴

2.2 Obecný postup pro syntézu dihydrooxazolového cyklu (OP1)



Do Schlenkovy baňky byl předložen ZnCl_2 (4 ek, 13,90 mmol), který byl roztaven pod vakuem do úplného vysušení a poté byl vychlazen v atmosféře N_2 . Příslušný substituovaný isoquinolin (1 ek, 4,60 mmol) a L-aminoalkohol (1,5 ek, 6,95 mmol) byly rozpuštěny v suchém chlorbenzenu (10 ml), který byl poté degasován probubláváním N_2 . Roztok reaktantů byl transferován do Schlenkovy baňky. Baňka byla opatřena vzdušným chladičem a chlorkalciovým nástavcem. Reakční směs byla refluxována přes noc. Po ukončení reakce byl zinečnatý komplex rozpuštěn roztokem NaOH (30%, 50 ml) a směs byla extrahována DCM (3 x 50 ml). Organická fáze byla extrahována solankou (100 ml), pak vysušena bezvodým Na_2SO_4 , přefiltrována a DCM byl odpařen do sucha. Pevný produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií (silikagel, DCM/Hex/TEA 1:4 a 5 % TEA).

2.2.1 (S)-2-(isochinolin-1-yl)-4-isopropyl-4,5-dihydrooxazol ((S)-iPr-IsoQuinox)



Čistý produkt (S)-iPr-IsoQuinox izolován jako bílá krystalická látka (1,03 g, 4,3 mmol, 93 %, b.t. 62-64 °C).

^1H NMR (500 MHz; CDCl_3) δ (ppm) = 9,27 (dt; $J=8,2$; 1,1 Hz; 1H); 8,64 (d; $J=5,5$ Hz; 1H); 7,89 – 7,81 (m; 1H); 7,76 (d; $J=5,6$ Hz; 1H); 7,74 – 7,65 (m; 2H); 4,60 – 4,53 (m; 1H); 4,34 (td; $J=8,9$; 6,4 Hz; 1H); 4,26 (t; $J=8,3$ Hz; 1H);

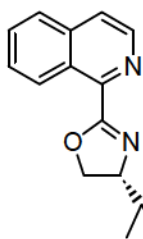
2,00 (h; $J=6,7$ Hz; 1H); 1,14 (d; $J=6,8$ Hz; 3H); 1,04 (d; $J=6,7$ Hz; 3H).

^{13}C NMR (126 MHz; CDCl_3) δ (ppm) = 161,9; 146,5; 141,8; 136,8; 130,4; 128,5; 127,5; 127,4; 127,1; 123,3; 74,0; 69,8; 33,0; 19,2; 18,5.

FT-IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2960, 1642, 1553, 1454, 1328, 1246, 1126, 994, 844, 762, 651, 512.

Spektra shodná s literaturou¹⁴

2.2.2 (S)-2-(isochinolin-1-yl)-4-tercbutyl-4,5-dihydrooxazol ((S)-*t*-Bu-IsoQuinox)



Čistý produkt **(S)-*t*-Bu-IsoQuinox** byl izolován jako bílá krystalická látka (1,03 g, 3,1 mmol, 68 %, b.t. 93-95 °C).

^1H NMR (500 MHz; DMSO- d_6) δ (ppm) = 8,96 (d; $J=8,6$ Hz; 1H); 8,59 (d; $J=5,5$ Hz; 1H); 8,07 (d; $J=8,2$ Hz; 1H); 8,01 (d; $J=5,5$ Hz; 1H); 7,87 – 7,81 (m; 1H); 7,77 (ddd; $J=8,3$; 6,8 Hz; 1,3; 1H); 4,45 (dd; $J=10,3$; 8,6 Hz; 1H);

4,32 (t; $J=8,4$ Hz; 1H); 4,24 (dd; $J=10,2$; 8,2 Hz; 1H); 0,98 (s; 9H).

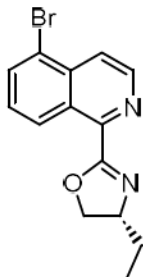
^{13}C NMR (126 MHz; DMSO- d_6) δ = 161,6; 147,2; 142,2; 136,7; 131,2; 129,2; 127,9; 127,0; 126,9; 123,7; 77,0; 68,3; 34,3; 26,3.

FT-IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2959, 1646, 1554, 1362, 1127, 995, 846, 767, 643, 504.

Spektra shodná s literaturou¹³

2.2.3 (S)-2-(5-bromisochinolin-1-yl)-4-isopropyl-4,5-dihydrooxazol (II)

Produkt **II** byl izolován jako bílá krystalická látka (630 mg, 1,97 mmol, 54 %, b.t. = 69-72 °C)



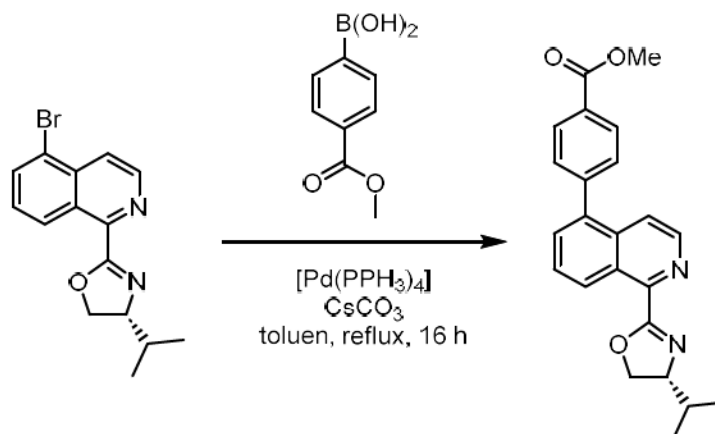
^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ (ppm) = 9,29 (dt; $J=8,7$; 1,0 Hz; 1H); 8,73 (d; $J=5,9$ Hz; 1H); 8,14 (dd; $J=5,9$; 1,0 Hz; 1H); 7,98 (dd; $J=7,5$; 1,1 Hz; 1H); 7,51 (dd; $J=8,7$; 7,4 Hz; 1H); 4,56 (dd; $J=9,5$; 8,0 Hz; 1H); 4,34 (ddd; $J=9,4$; 8,4; 6,4 Hz; 1H); 4,29 – 4,23 (m; 1H); 2,05 – 1,91 (m; $J=6,7$; 1H); 1,13 (d; $J=6,8$ Hz; 3H); 1,03 (d; $J=6,8$ Hz; 3H).

^{13}C NMR (101 MHz; CDCl_3) δ (ppm) = 161,4; 146,9; 143,0; 135,7; 134,2; 128,6; 128,4; 127,3; 122,0; 121,8; 77,4; 77,1; 76,8; 73,9; 69,9; 32,9; 19,1; 18,5.

FT-IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2957, 1650, 1483, 1279, 1127, 943, 817, 724, 555, 461.

Spektra shodná s literaturou¹⁴

2.3 Syntéza (*S*)-4-(5-methoxykarbonylisochinolin-1-yl)-4-isopropyl-4,5-dihydrooxazolu (III)



Do Schlenkovy baňky byla předložena látka **I** (1 ek, 590 mg, 1,85 mmol), 4-methoxykarbonylfenylboronová kyselina (1,5 ek, 500 mg, 2,77 mmol), CsCO₃ (1,8 ek, 1,08 g, 3,33 mmol) a [Pd(PPh₃)₄] (5 mol%, 10,7 mg, 0,009 mmol). Baňka byla evakuována, naplněna N₂ a naplněna suchým toluenem (10 ml), poté byla opatřena vzdušným chladičem. Reakční směs byla refluxována přes noc pod inertní atmosférou. Po ukončení reakce byla směs přefiltrována přes vrstvu Celite® 545 s DCM. Rozpouštědlo bylo odpařeno a surový produkt **III** byl vyčištěn pomocí sloupcové chromatografie. Výtěžek reakce činil 362 mg (0,96 mmol, 52 %).

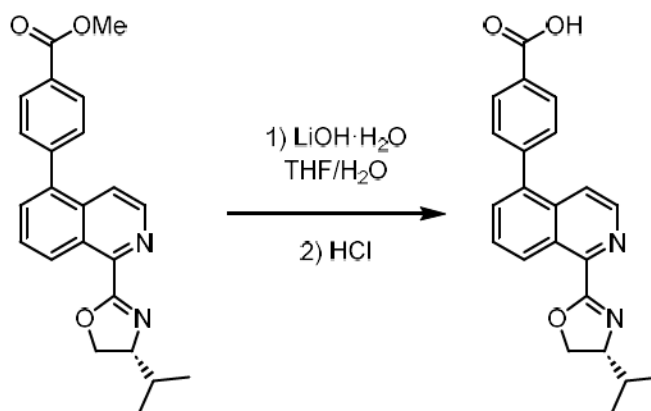
¹H NMR (500 MHz; CDCl₃) δ (ppm) = 9,33 (dd; *J*=8,6; 1,2 Hz; 1H); 8,59 (dd; *J*=5,8; 1,1 Hz; 1H); 8,22 – 8,16 (m; 2H); 7,79 – 7,71 (m; 2H); 7,68 (dt; *J*=7,1; 1,4 Hz; 1H); 7,58 – 7,51 (m; 2H); 4,59 (ddd; *J*=9,5; 8,2; 1,1 Hz; 1H); 4,37 (dddd; *J*=9,7; 7,7; 6,4; 1,1 Hz; 1H); 4,29 (td; *J*=8,3; 1,1 Hz; 1H); 3,98 (d; *J*=1,2 Hz; 3H); 2,03 (dq; *J*=13,3; 6,7; 1,1 Hz; 1H); 1,16 (dd; *J*=6,8; 1,1 Hz; 3H); 1,06 (dd; *J*=6,7; 1,1 Hz; 3H).

¹³C NMR (126 MHz; CDCl₃) δ (ppm) = 166,9; 161,9; 147,1; 143,9; 142,3; 138,5; 134,9; 131,1; 130,2; 129,9; 129,7; 127,8; 127,6; 120,9; 74,0; 69,9; 52,4; 33,0; 19,2; 18,5.

FT-IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 2956, 1712, 1608, 1436, 1281, 1107, 1017, 763, 542, 458.

Spektra shodná s literaturou¹⁴

2.4 Syntéza (S)-4-(1-(4-isopropyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)isochinolin-5-yl)benzoové kyseliny (IV)



Do baňky (100 ml) byla předložena látka **III** (1 ek, 236 mg, 0,63 mmol) a LiOH · H₂O (5 ek, 106 mg, 2,52 mmol), které byly rozpuštěny ve směsi THF/H₂O (4:1, 50 ml). Baňka byla opatřena chladičem a směs byla zahřívána za refluxu 2 h. Průběh reakce byl kontrolován pomocí reakce na ninhydrin. Po ukončení reakce byla směs ochlazená, naředěna H₂O (50 ml) a extrahována Et₂O (3 x 50 ml). pH vodné fáze pak bylo upraveno 1M HCl na pH = 2, pak byla vodná fáze extrahována Et₂O (3 x 50 ml). Spojené organické fáze byly extrahovány solankou (100 ml), pak vysušeny bezvodým Na₂SO₄, přefiltrovány a směs byla odpařena do sucha. Výtěžek reakce činil 197 mg produktu **IV** (0,54 mmol, 87 %).

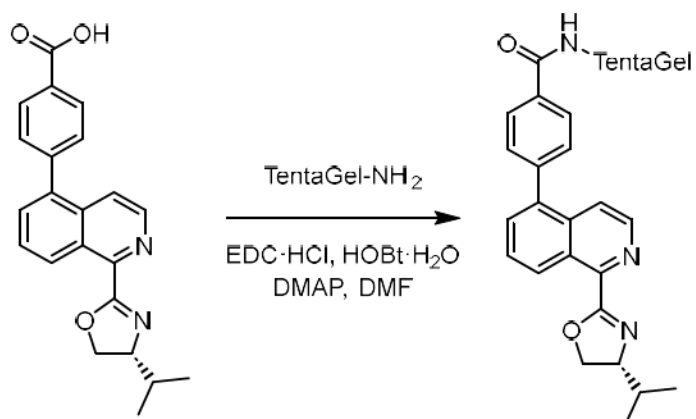
¹H NMR (500 MHz; CDCl₃) δ (ppm) = 11,12 (s; 1H); 9,29 (dt; *J*=8,5; 1,2 Hz; 1H); 8,64 (d; *J*=5,8 Hz; 1H); 8,32 – 8,24 (m; 2H); 7,85 – 7,68 (m; 3H); 7,64 – 7,54 (m; 2H); 4,62 (dd; *J*=9,8; 8,2 Hz; 1H); 4,41 (ddd; *J*=9,7; 8,3; 6,3 Hz; 1H); 4,32 (t; *J*=8,2 Hz; 1H); 2,12 – 2,00 (m; *J*=6,7 Hz; 1H); 1,17 (d; *J*=6,7 Hz; 3H); 1,07 (d; *J*=6,7 Hz; 3H).

¹³C NMR (126 MHz; CDCl₃) δ (ppm) = 171,1; 162,0; 147,0; 144,4; 142,2; 138,5; 134,9; 131,2; 130,5; 130,2; 129,3; 127,9; 127,6; 121,1; 73,8; 70,1; 33,0; 19,2; 18,5.

FT-IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3849, 3520, 2962, 2654, 2538, 1682, 1414, 1287, 1115, 1004, 756, 538.

Spektra shodná s literaturou¹⁴

2.5 Syntéza výchozího polymeru (P) pro heterogenní katalyzátor



Do baňky (25 ml) byl předložen TentaGel S NH₂ (2 g), látka **IV** (1 ek, 315 mg, 0,87 mmol), EDC·HCl (3 ek, 407 mg, 2,62 mmol), HOBT·H₂O (3 ek, 401 mg, 2,62 mmol), DMAP (0,3 ek, 106 mg, 0,87 mmol) a DMF (35 ml). Směs byla míchána přes noc. Konec reakce byl ověřen zkouškou na ninhydrin. Polymer byl odfiltrován, promyt DMF, EA, DCM a MeOH. Polymer **P** byl vysušen do konstantní hmotnosti ve vakuové sušárně (50 °C).

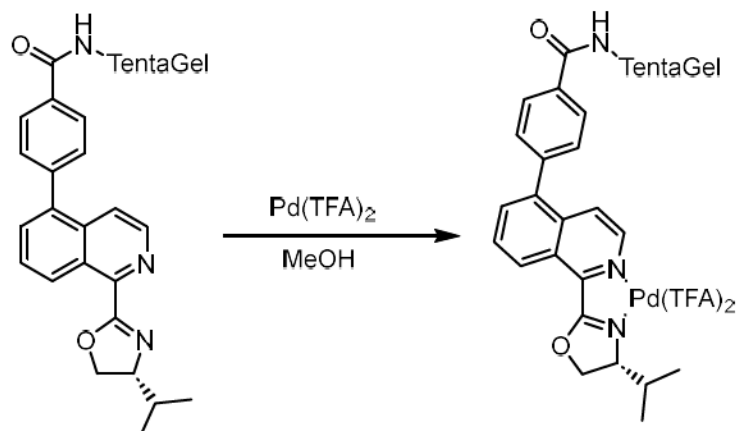
¹H NMR (500 MHz; CDCl₃) δ (ppm) = 9,31 (s; 1H); 8,58 (s; 1H); 8,00 (s; 3H); 7,76 (s; 5H); 7,53 (s; 4H); 4,32 (d; *J*=43,5 Hz; 2H); 4,07 – 3,07 (m; 448H); 2,78 (s; 4H); 2,01 (s; 2H); 1,10 (d; *J*=48,3 Hz; 12H).

¹³C NMR (126 MHz; CDCl₃) δ (ppm) = 166,7; 161,6; 146,7; 141,9; 138,3; 134,6; 133,8; 130,8; 129,9; 127,6; 127,3; 127,0; 120,7; 73,7; 70,3; 39,7; 32,7; 18,9; 18,3.

FT-IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 2865, 1659, 1452, 1348, 1097, 845, 699, 541.

Spektra shodná s literaturou¹⁴

2.6 Komplexace polymeru (P) s palladiem – příprava (P-Pd)

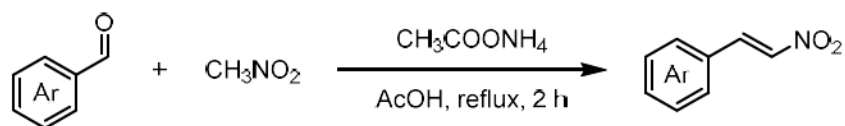


Do baňky (50 ml) byl předložen polymer **P** (967 mg), Pd(TFA)₂ (0,037 ek, 36 mg, 0,01 mmol) a 10 ml EA. Směs byla zahřívána přes noc (60 °C). Vzniklý polymerní komplex **P-Pd** odfiltrován, promyt EA a vysušen ve vakuové sušárně do konstantní hmotnosti (50 °C).

FT-IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 2865, 1660, 1452, 1349, 1096, 845, 700, 540.

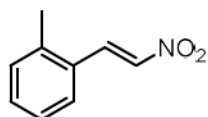
ICP-MS (mmol·g⁻¹ Pd): 0.1357

2.7 Obecný postup pro syntézu β -nitrostyrenů (OP2)



Do baňky (25 ml) byl předložen příslušný substituovaný benzaldehyd (1 ek, 2,39 mmol), nitromethan (8 ek, 19,12 mmol), CH₃COONH₄ (1 ek, 2,39 mmol) a ledová kyselina octová (5 ml). Směs byla refluxována 2 h. Surový produkt byl přečištěn rekrystalizací z EtOH/H₂O, extrakcí EA/H₂O nebo sloupcovou chromatografií (silikagel, EA/Hex 1:4).

2.7.1 2-methyl- β -nitrostyren (V)



Čistý produkt **V** byl izolován pomocí sloupcové chromatografie jako žlutá olejovitá kapalina (372 mg, 22,8 mmol, 95 %)

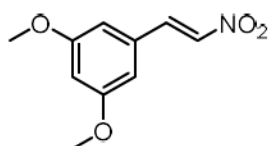
¹H NMR (500 MHz; CDCl₃) δ (ppm) = 8,29 (d; $J=13,6$ Hz; 1H); 7,53 – 7,47 (m; 2H); 7,38 (td; $J=7,5$; 1,4 Hz; 1H); 7,30 – 7,22 (m; 2H).

^{13}C NMR (126 MHz; CDCl_3) δ (ppm) = 139,3; 137,7; 136,8; 132,1; 131,5; 129,0; 127,5; 126,9; 20,0.

FT-IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 1629, 1508, 1334, 961, 760, 607, 446.

Spektra shodná s literaturou³³

2.7.2 3,5-dimethoxy- β -nitrostyrenu (VI)



Čistý produkt **VI** byl izolován pomocí rekrystalizace jako žlutá krystalická látka (440 mg, 1,67 mmol, 70 %, b.t. = 82 °C)

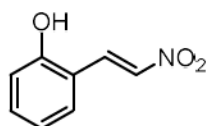
^1H NMR (500 MHz; CDCl_3) δ (ppm) = 7,45 – 7,38 (m; 1H); 6,89 – 6,83 (m; 1H); 5,28 (dd; $J=1,6$; 0,8 Hz; 1H); 4,99 (p; $J=1,5$ Hz; 1H); 3,81 (s; 2H).

^{13}C NMR (126 MHz; CDCl_3) δ = 161,4; 139,3; 137,6; 131,8; 107,1; 104,3; 55,6.

FT-IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3109, 2975, 2838, 1731, 1594, 1503, 1338, 1205, 1053, 964, 827, 651, 535.

Spektra shodná s literaturou³⁴

2.7.3 2-hydroxy- β -nitrostyren (VII)



Čistý produkt **VII** byl izolován pomocí sloupcové chromatografie jako žlutá krystalická látka (367 mg, 2,22 mmol, 93 %, b.t. = 133-135 °C)

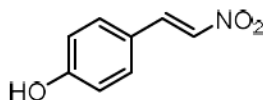
^1H NMR (500 MHz; DMSO-d_6) δ (ppm) = 10,90 (s; 1H); 8,20 (d; $J=13,6$ Hz; 2H); 8,13 (d; $J=13,5$ Hz; 2H); 7,69 (dd; $J=7,8$ Hz; 1,7; 2H); 7,36 (ddd; $J=8,6$; 7,2; 1,7 Hz; 2H); 6,98 (dd; $J=8,3$; 1,1 Hz; 2H); 6,89 (td; $J=7,5$; 1,1 Hz; 2H).

^{13}C NMR (126 MHz; DMSO-d_6) δ (ppm) = 158,8; 137,9; 136,1; 134,3; 132,4; 120,3; 117,4; 116,9.

FT-IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3413, 3107, 2925, 1792, 1601, 1485, 1330, 966, 746, 543, 458.

Spektra shodná s literaturou²⁷

2.7.4 4-hydroxy- β -nitrostyren (VIII)



Čistý produkt **VIII** byl izolován pomocí rekrystalizace jako žlutá krystalická látka (180 mg, 1,09 mmol, 46 %, b.t. = 163-165 °C)

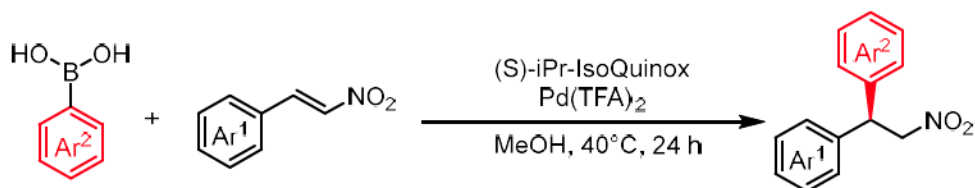
^1H NMR (500 MHz; DMSO- d_6) δ (ppm) = 10,40 (s; 1H); 8,05 (s; 1H); 7,75 – 7,68 (m; 1H); 6,88 – 6,81 (m; 1H).

^{13}C NMR (126 MHz; DMSO- d_6) δ (ppm) = 162,1; 140,5; 135,4; 132,9; 121,7; 116,7.

FT-IR (ATR): ν (cm $^{-1}$) = 3356, 3111, 1765, 1594, 1479, 1334, 964, 819, 511.

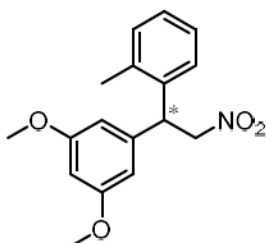
Spektra shodná s literaturou³⁵

2.8 Obecný postup pro katalýzu v homogenní fázi (OP3)



Do vialky (5 ml) byl předložen Pd(TFA)₂ (5 mol%, 12 μmol) a příslušný ligand – 2,2'-bipyridin (**bipy**), (*S*)-iPr-IsoQuinox nebo (*S*)-*t*-Bu-IsoQuinox (7,5 mol%, 18 μmol), které byly rozpuštěny v MeOH (1 ml) a směs byla zahřívána 10 min (40 °C). K roztoku vzniklého komplexu byl přidán β -nitrostyren (1 ek, 239 μmol), arylboronová kyselina (1,2 ek, 287 μmol) a MeOH (1 ml). Směs byla míchána 24 h (40 °C). Rozpouštědlo bylo odpařeno. Produkt byl izolován pomocí sloupcové chromatografie (silikagel, EA/Hex 1:19) nebo flash chromatografie (silikagel C-18, H₂O/ACN). Enantiomerní poměr byl stanoven pomocí HPLC analýzy.

2.8.1 2-fenyl-2-(2-hydroxyfenyl)nitroethan (IX)



Všechny produkty **IX** byly izolovány pomocí flash chromatografie jako žluté olejovité kapaliny.

Adice 3,5-dimethoxyfenylboronové kyseliny na **V**, ligand **bipy** (25,9 mg, 86 μmol , 36 %)

Adice 2-tolylboronové kyseliny na **VI**, ligand (*S*)-iPr-IsoQuinox (11 mg, 35,8 μmol , 15 %)

Adice 3,5-dimethoxyfenylboronové kyseliny na **VI**, ligand (*S*)-iPr-IsoQuinox (55,4 mg, 184 μmol , 77 %)

Adice 2-tolylboronové kyseliny na **VI**, ligand (*S*)-*t*-Bu-IsoQuinox (produkt nebyl izolován)

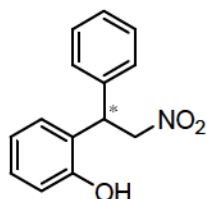
Adice 3,5-dimethoxyfenylboronové kyseliny na **VI**, ligand (*S*)-*t*-Bu-IsoQuinox (45,3 mg, 150,5 μ mol, 63 %)

^1H NMR (500 MHz; CDCl_3) δ (ppm) = 7,25 – 7,14 (m; 4H); 6,33 (s; 3H); 5,04 (t; $J=8,0$ Hz; 1H); 4,99 – 4,85 (m; 2H); 3,73 (s; 6H); 2,32 (s; 3H).

^{13}C NMR (126 MHz; CDCl_3) δ (ppm) = 161,1; 141,1; 136,7; 136,5; 131,2; 127,5; 126,4; 125,7; 106,4; 98,7; 79,0; 77,3; 77,0; 76,8; 55,3; 45,0; 19,7.

FT-IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2938, 2838, 1550, 1457, 1153, 1064, 833, 727, 538, 448.

2.8.2 2-fenyl-2-(2-hydroxyfenyl)nitroethan (**X**)



Všechny produkty **X** byly izolovány pomocí sloupcové chromatografie jako žluté olejovité kapaliny.

Adice fenylboronové kyseliny na **VII**, ligand **bipy** (37,2 mg, 153 μ mol, 64 %)

Adice fenylboronové kyseliny na **VII**, ligand (*S*)-*i*Pr-IsoQuinox (55,8 mg, 229,4 μ mol, 96 %)

Adice 2-hydroxyfenylboronové kyseliny na β -nitrostyren, ligand (*S*)-*i*Pr-IsoQuinox (12,2 mg, 50,2 μ mol, 21 %)

Adice fenylboronové kyseliny na **VII**, ligand (*S*)-*t*-Bu-IsoQuinox (produkt nebyl izolován)

Adice 2-hydroxyfenylboronové kyseliny na β -nitrostyren, ligand (*S*)-*t*-Bu-IsoQuinox (produkt nebyl izolován)

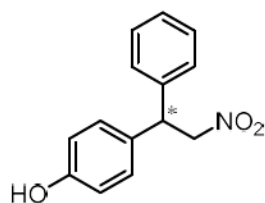
^1H NMR (500 MHz; CDCl_3) δ (ppm) = 7,38 (s; 1H); 7,31 (d; $J=4,4$ Hz; 4H); 7,23 (dt; $J=8,7$; 4,2 Hz; 1H); 7,09 (td; $J=7,7$; 1,7 Hz; 1H); 7,02 (dd; $J=7,8$; 1,6 Hz; 1H); 6,82 (td; $J=7,5$; 1,2 Hz; 1H); 6,75 (dd; $J=8,0$; 1,2 Hz; 1H); 5,23 (dd; $J=9,1$; 7,1 Hz; 1H); 5,11 (dd; $J=13,0$; 7,0 Hz; 1H); 4,98 (dd; $J=13,0$; 9,1 Hz; 1H).

^{13}C NMR (126 MHz; CDCl_3) δ (ppm) = 154,0; 139,0; 128,9; 128,9; 128,7; 128,1; 127,4; 125,8; 120,5; 115,9; 78,0; 77,4; 77,2; 76,9; 43,7.

FT-IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3541, 2945, 1547, 1453, 1372, 1198, 1105, 756, 467.

Spektra shodná s literaturou³⁶

2.8.3 2-fenyl-2-(4-hydroxyfenyl)nitroethan (XI)



Všechny produkty **XI** byly izolovány pomocí sloupcové chromatografie jako žluté olejovité kapaliny.

Adice 4-hydroxyfenylboronové kyseliny na β -nitrostyren, ligand **bipy** (mg, 222,2 μ mol, 93 %)

Adice fenylboronové kyseliny na **VIII**, ligand (**S**)-**iPr-IsoQuinox** (54 mg, μ mol, 35 %)

Adice 4-hydroxyfenylboronové kyseliny na β -nitrostyren, ligand (**S**)-**iPr-IsoQuinox** (12,8 mg, 52,6 μ mol, 22 %)

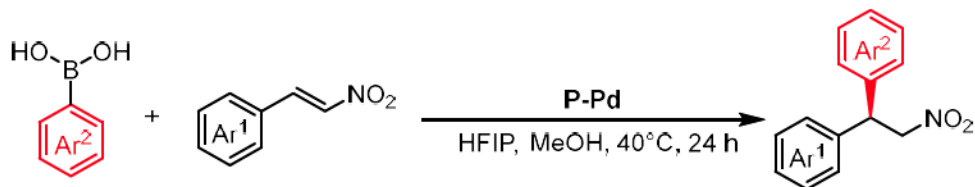
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz; CDCl_3) δ (ppm) = 7,31 (dd; $J=8,1$; 6,7 Hz; 2H); 7,27 – 7,19 (m; 3H); 7,11 – 7,05 (m; 2H); 6,80 – 6,73 (m; 2H); 5,36 (s; 1H); 4,99 – 4,88 (m; 2H); 4,83 (t; $J=8,2$ Hz; 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz; CDCl_3) δ (ppm) = 155,0; 139,5; 131,5; 129,1; 129,1; 127,6; 115,9; 79,6; 48,3.

FT-IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 1548, 1334, 1086, 695, 577.

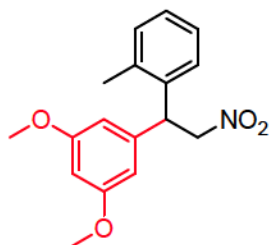
Spektra shodná s literaturou²¹

2.9 Obecný postup pro katalýzu v heterogenní fázi (OP4)



Do vialky (5 ml) byl předložen heterogenní katalyzátor (**P-Pd**) (12,5 mol%), β -nitrostyren (1 ek, 239 μ mol), arylboronová kyselina (1,5 ek, 358 μ mol), HFIP (5 ek, 1,19 mmol) a MeOH (2 ml). Směs byla míchána 24 h (40 °C). Heterogenní katalyzátor byl odfiltrován a promyt MeOH. Rozpouštědlo bylo odpařeno. Produkt byl izolován pomocí flash chromatografie (silikagel, EA/Hex). Enantiomerní poměr byl stanoven pomocí HPLC analýzy.

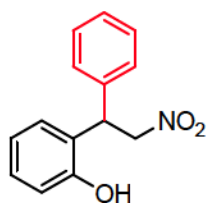
2.9.1 2-fenyl-2-(2-hydroxyfenyl)nitroethan (IX)



Produkt **IX** byl izolován jako nažloutlá olejovitá kapalina (68,42 mg, 227 μmol , 95 %)

Spektra shodná s kap. 2.8.1

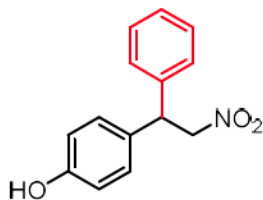
2.9.2 2-fenyl-2-(2-hydroxyfenyl)nitroethan (X)



Produkt **X** byl izolován jako nažloutlá olejovitá kapalina (13,95 mg, 57,3 μmol , 24 %).

Spektra shodná s kap. 2.8.2

2.9.3 2-fenyl-2-(4-hydroxyfenyl)nitroethan (XI)

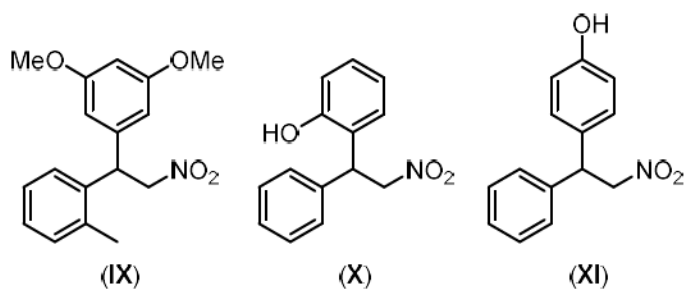


Produkt **XI** byl izolován jako nažloutlá olejovitá kapalina (4,06 mg, 16,7 μmol , 7 %).

Spektra shodná s kap. 2.8.3

3 VÝSLEDKY A DISKUSE

V naší pracovní skupině jsme se zabývali imobilizací katalyzátoru pro palladiem katalyzovanou Hayashiho-Miyaurovu reakci (viz. Úvod). Cílem této práce bylo navázat na tento výzkumný směr a prověřit paletu produktů, přístupných touto metodologií. Na základě literární rešerše byly zvoleny tři substituované 2,2-diarylnitroethany a to látka **IX** která je prekurzorem pro enantiomery N^6 -[2-(3,5-dimethoxyfenyl)-2-(2-methylfenyl)ethyl]adenosinu (viz. kap. 1.1). Dále pak látky **X** a **XI** (Obrázek 4) které nesou volnou hydroxyskupinu v poloze 4- a 2- tyto látky byly vybrány v návaznosti na výzkum v naší pracovní skupině, kdy bylo možné provádět přímou asymetrickou adici nechráněných hydroxyfenylboronových kyselin na cyklické ketiminy³⁷. V literatuře dosud nebyla popsána asymetrická adice hydroxyfenylboronových kyselin na β -nitrostyreny avšak takováto metoda by mohla být synteticky užitečná vzhledem k faktu že při syntézách (*R*)-cherillinu (viz. kap. 1.2) (*S*)-SKF-38393 (viz. kap. 1.8) nese výchozí opticky čistý 2,2-diarylnitroethan chráněnou hydroxyskupinu, která je v následných syntetických krocích odchraňována. Možnost přímé syntézy 2,2-diarylnitroethanů nesoucích volné hydroxyskupiny by tak mohla být užitečná z hlediska zkrácení syntézy o deproteční kroky. Syntéza 3-substituovaných oktahydro-1*H*-indolů (viz. kap. 1.5) pak předpokládá substituci jednoho jádra hydroxyskupinou v poloze 2- a syntéza příslušného 2,2-diarylnitroethan nesoucího volnou hydroxyskupinu v poloze 2- tak může představovat potenciálně cestu k jednotlivým stereoisomerům oktahydro-1*H*-indolů.



Obrázek 4: Cílové 2,2-diarylnitroethany **IX–XI**

Z hlediska retrosyntetické analýzy je možné ke sloučeninám **IX–XI** zvolit dva přístupy – tedy dvojice kombinací boronová kyselina a β -nitrostyren (Schéma 14). Některé kombinace substrátů nejprve vyžadovaly přípravu výchozích β -nitrostyrenů. Všechny potřebné arylboronové kyseliny byly dostupné z komerčních zdrojů.

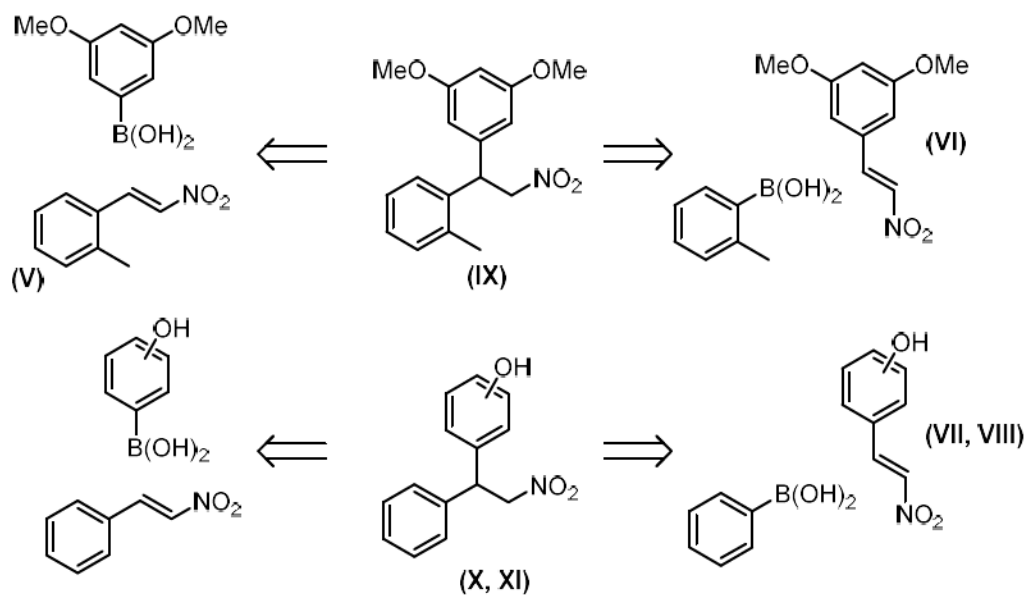


Schéma 14: Retrosyntetická analýza připravovaných sloučenin

Výchozí substráty byly připraveny podle postupu **OP2** (viz kap. 2.7) přejatým z literatury³⁸. Celkem byly připraveny čtyři β -nitrostyreny pomocí Henryho reakce, kondenzací příslušného substituovaného benzaldehydu s nitromethanem katalyzované octanem amonným v prostředí kyseliny octové (Schéma 15).

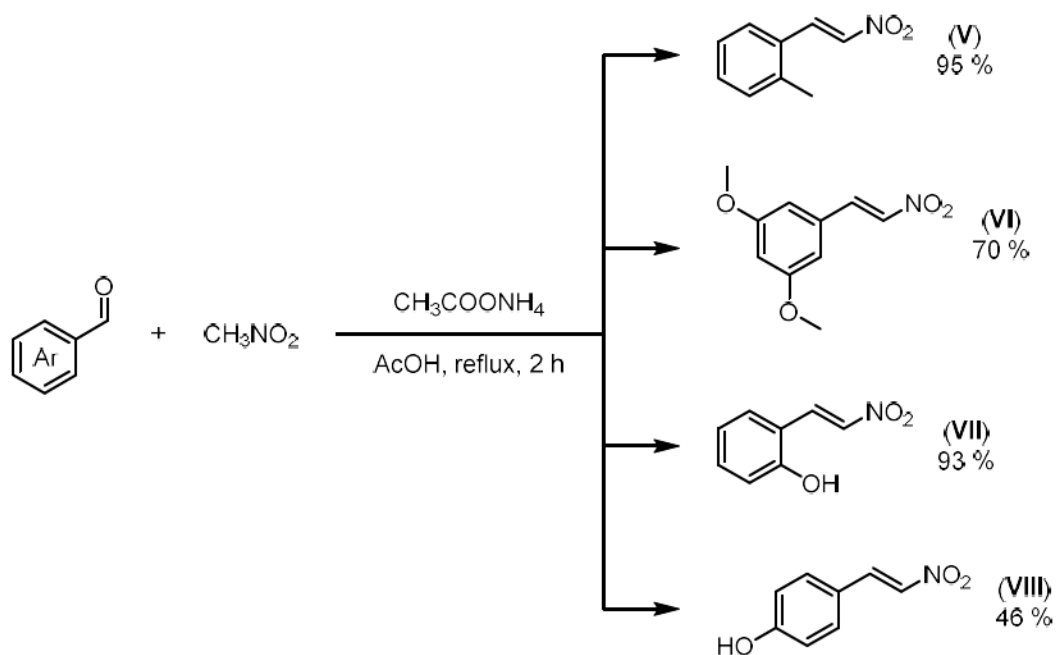


Schéma 15: Souhrn příprav výchozích β -nitrostyrenů V-VIII

V návaznosti na klíčovou práci¹³ byly pro testování Hayashiho-Miyaurovy reakce nejprve připraveny dva ligandy typu isochinolin-oxazolin a to **(S)-iPr-IsoQuinox** a **(S)-tBu-IsoQuinox**, oba kondenzační reakcí isochinolin-1-karbonitrilu s příslušným L-aminoalkoholem (Schéma 16; **OP1**, viz kap. 2.2).

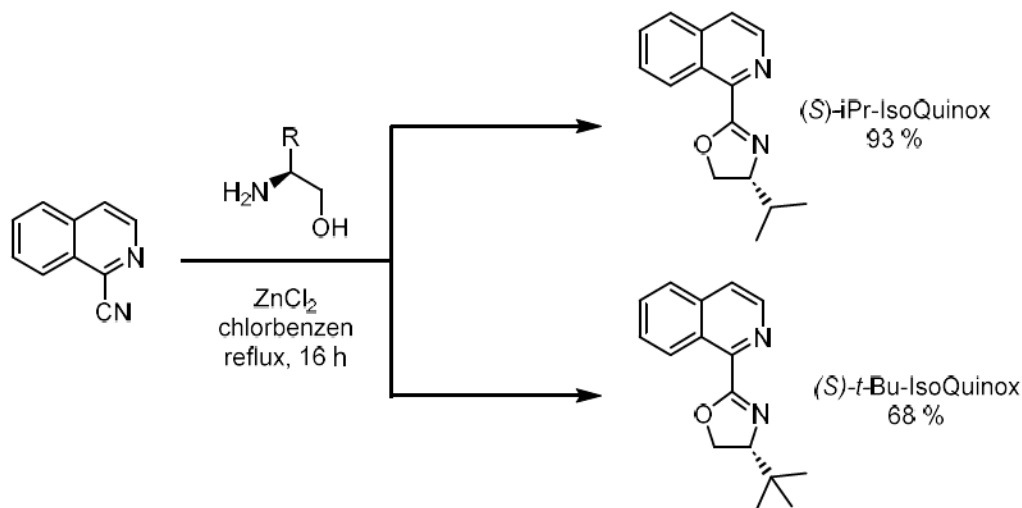


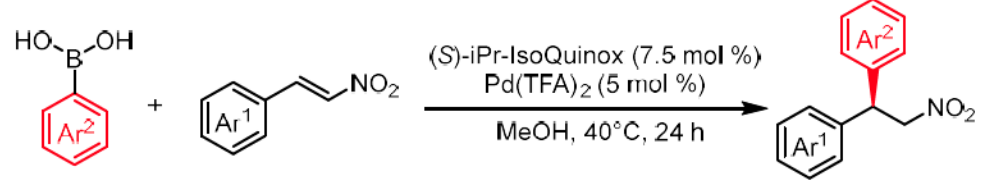
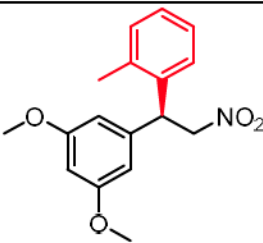
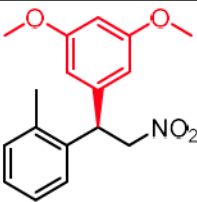
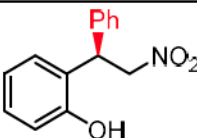
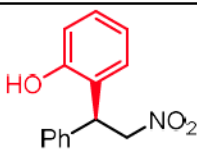
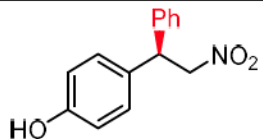
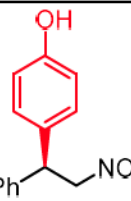
Schéma 16: Syntéza isochinolin-dihydrooxazolových ligandů *iPr-IsoQuinox* a *t-Bu-IsoQuinox*

HOMOGENNÍ KATALÝZA

Po přípravě výchozích látek pro Hayashi-Miyaurovu reakci jsem provedl sérii katalytických experimentů podle podmínek práce He et al.¹³ s využitím katalytického systému **(S)-iPr-IsoQuinox**/Pd(TFA)₂ (**OP3**; viz kap. 2.8). V případě syntézy látky **IX** byla při pokusu o adici 2-tolylboronové kyseliny na 3,5-dimethoxy- β -nitrostyren pozorována nízká reaktivita (22 % konverze), která může být přisouzena *ortho*-substituci, která fundamentálně limituje reaktivitu, zároveň byla také pozorována velmi nízká enantioselektivita (44 % ee) (Tabulka 3). V případě otočení stavebních bloků došlo ke výraznému zvýšení konverze téměř na kvantitativní a současně také k významnému zvýšení enantioselektivity na 90 % ee. Klíčovým zjištěním tedy je, že zatímco *ortho*-substituce na boronové kyselině zásadně omezuje reaktivitu, tak *ortho*-substituce β -nitrostyrenu nemá na parametry reakce negativní vliv. I v případě syntézy sloučeniny **X** se jako výhodnější z hlediska dosažené konverze ukázala přítomnost *ortho*-hydroxy skupiny na β -nitrostyrenu v porovnání s použitím 2-hydroxyfenylboronové kyseliny (99 vs. 30 % konverze) (Tabulka 3). V tomto konkrétním případě však adice 2-hydroxyfenylboronové kyseliny na β -nitrostyren poskytla produkt ve výrazně vyšší optické čistotě než při otočení stavebních bloků (94 % ee vs 56 % ee) (Tabulka 3). Významným zjištěním je, že volná hydroxyskupina, ať již na β -nitrostyrenu tak boronové kyselině, je kompatibilní s využitým katalytickým systémem. To bylo dále potvrzeno v případě přípravy sloučeniny **XI**, kdy obě kombinace výchozích

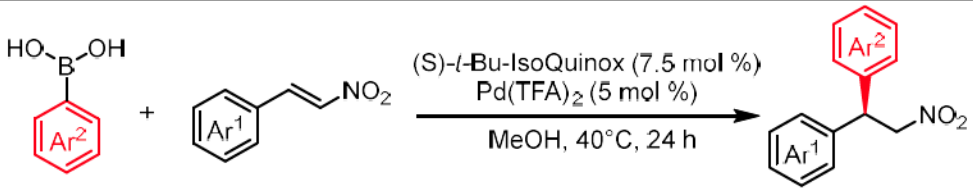
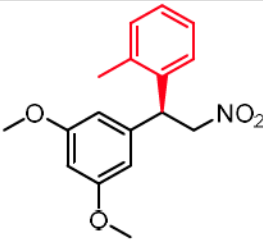
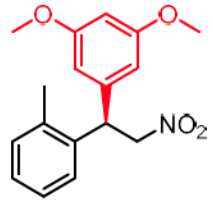
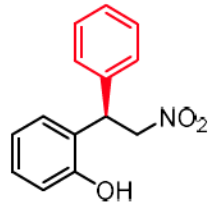
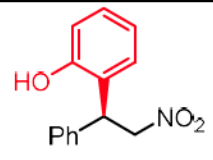
substrátů poskytly jak podobnou konverzi (69 vs 50 %), tak enantioselektivitu (80 % ee vs. 90 % ee) (Tabulka 3).

Tabulka 3: Souhrn výsledků adice arylboronových kyselin na β -nitrostyreny katalyzované (*S*)-iPr-IsoQuinox

				
	Produkt	Konverze ^a	Výtěžek ^b	er ^c
IX		22 %	15 %	72:28 44 % ee
		>99 %	77 %	5:95 90 % ee
X		>99 %	96 %	22:78 56 % ee
		30 %	21 %	97:3 94 % ee
XI		69 %	35 %	90:10 80 % ee
		50 %	22 %	5:95 90 % ee
^a Stanoveno pomocí ¹ H NMR surové reakční směsi ^b Izolovaný výtěžek po chromatografickém čištění ^c Stanoveno pomocí HPLC s chirální stacionární fází				

Pro ověření možného vlivu ligandu byla provedena také série experimentů s využitím katalytického systému (*S*)-*t*-Bu-IsoQuinox/Pd(TFA)₂. Využití tohoto ligandu však vedlo v případě přípravy sloučeniny **IX** k nižším konverzím a v případě syntézy **X** se ani nepodařilo produkty detekovat (Tabulka 4). Syntéza **XI** již s tímto katalytickým systémem, vzhledem k ostatním výsledkům, nebyla dále studována.

Tabulka 4: Souhrn výsledků adice arylboronových kyselin na β-nitrostyreny katalyzované (*S*)-*t*-Bu-IsoQuinox

				
Produkt		Konverze ^a	Výtěžek ^b	er ^c
IX		15 %	–	–
		91 %	63 %	7:93 86 % ee
X		Směs produktů degradace		
		Směs produktů degradace		
^a Stanoveno pomocí ¹ H NMR surové reakční směsi ^b Izolovaný výtěžek po chromatografickém čištění ^c Stanoveno pomocí HPLC s chirální stacionární fází				

HETEROGENNÍ KATALÝZA

Pro rozšíření aplikovatelnosti studovaných katalytických reakcí byla prověřena možnost využití recyklovatelného katalyzátoru, který byl nedávno publikován v naší pracovní skupině¹⁴. Nejprve bylo nutné připravit si imobilizovaný katalyzátor **P-Pd**.

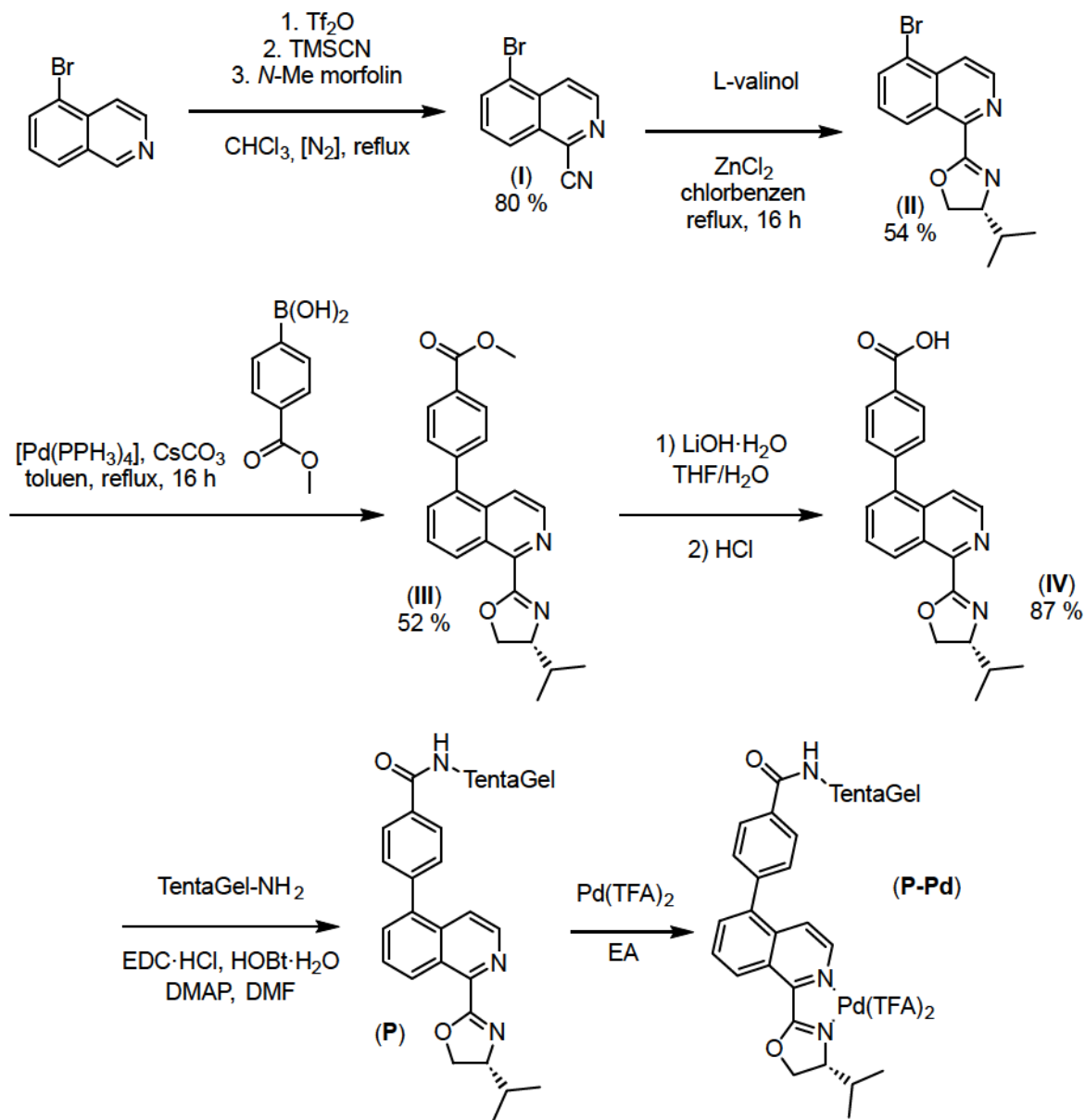


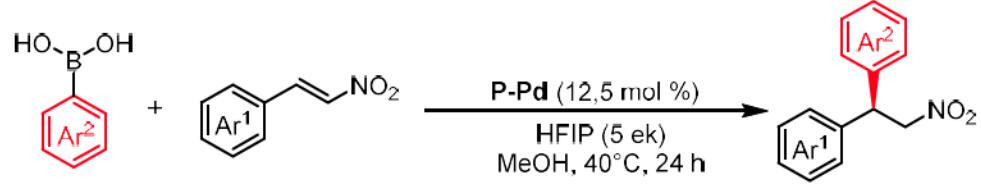
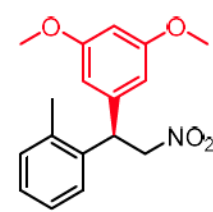
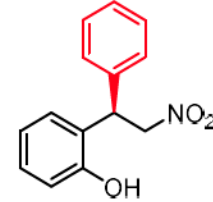
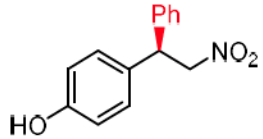
Schéma 17: Příprava polymerního komplexu (**P-Pd**)

Reakční sekvence vyobrazená na schématu 17 započala na komerčně dostupném 5-bromisochinolinu který byl kyanován do polohy 1- ve výtěžku 80 %. Připravený 5-bromisochinolin-1-karbonitril (**I**) byl podroben standardní cyklizaci s L-valinolem na dihydrooxazol (**II**) ve výtěžku 54 %. Následoval Suzukiho-Miyaurův kapling s 4-methoxykarbonylfenylboronovou kyselinou, který poskytl methylester (**III**) ve výtěžku 52 %. Ten byl podroben bazické hydrolyze a byl tak získán klíčový intermediát (**IV**) ve výtěžku 87 %. **IV** byl podroben amidační reakci s komerčně dostupným polymerním nosičem typu PS-PEG Tentagel S NH₂ čímž byl získán imobilizovaný ligand **P**, ten byl ve finálním kroku podroben reakci s Pd(TFA)₂ v EA a byl tak připraven vlastní katalyzátor **P-Pd**.

S připraveným polymerním katalyzátorem **P-Pd** byly provedeny katalytické experimenty na vybraných kombinacích substrátů – těch které dosahovaly vyšší konverzi, a to z důvodu očekávaného snížení reaktivity zakotveného katalyzátoru. V případě látky **IX** byla provedena adice 3,5-dimethoxyfenylboronové kyseliny na 2-methyl-β-nitrostyren. V tomto případě byla pozorována vysoká konverze téměř srovnatelná s homogenními podmínkami (95 % vs 99 %) a minimální pokles enantioselektivity (86 % ee vs. 90 % ee) (Tabulka 5). Zároveň byl proveden pokus o recyklaci katalyzátoru, kdy v druhém cyklu byla pozorována o 10 p.b. nižší konverze a téměř shodná enantioselektivita 84 % ee. Tato pozorování jsou v souladu v publikovanými výsledky¹⁴.

Příprava **X** byla provedena adicí fenylboronové kyseliny na 2-hydroxy-β-nitrostyren – zde byla pozorována kvantitativní konverze, stejně jako v homogenním prostředí, avšak v tomto případě byl izolovaný výtěžek výrazně nižší (24 % vs. 96 %) (Tabulka 5) – v ¹H NMR spektru reakční směsi byla identifikována úplná konverze avšak byly nalezeny neidentifikované signály – pravděpodobně nežádoucí produkt. Enantioselektivita byla opět v dobré shodě s homogenními podmínkami (54 % ee vs. 56 % ee). Pro přípravu látky **XI** byla zvolena kombinace fenylboronové kyseliny na 4-hydroxy-β-nitrostyren v tomto případě byla v porovnání s homogenními podmínkami pozorována srovnatelná konverze (64 % vs. 69 %) a totožná enantioselektivita 80 % ee (Tabulka 5).

Tabulka 5: Souhrn výsledků adice arylboronových kyselin na β -nitrostyreny v heterogenní fázi katalyzované P-Pd

				
	Produkt	Konverze^a	Výtěžek^b	er^c
IX		95 %	85 %	7:93 86 % ee
		85 % ^d	50 % ^d	8:92 ^d 84 % ee^d
X		> 99 %	24 %	23:77 54 % ee
XI		62 %	7 %	90:10 80 % ee

^a Stanoveno pomocí ¹H NMR surové reakční směsi ^b Izolovaný výtěžek po chromatografickém čištění ^c Stanoveno pomocí HPLC s chirální stacionární fází ^d Recyklace katalyzátoru

ZÁVĚR

V souladu se zadáním práce byla provedena literární rešerše zaměřená na syntetické využití 2,2-diarylnitroethanů. Byly zvoleny tři sloučeniny tohoto typu – 1,3-dimethoxy-5-(2-nitro-1-(*o*-tolyl)ethyl)benzen, 2-(2-nitro-1-fenylethyl)fenol a 4-(2-nitro-1-fenylethyl)fenol. Tyto sloučeniny dosud nebyly připravovány pomocí asymetrické syntézy a jejich příprava tak představuje rozšíření syntetické metodiky palladiem katalyzované Hayashiho-Miyaurovy reakce, jakožto představitelé sloučenin, které mají substituci v *ortho*-poloze a/nebo volné hydroxyskupiny. S využitím známého katalytického systému (**S**)-**iPr-IsoQuinox**/Pd(TFA)₂ byla provedena reakce 6 kombinací β -nitrostyrenů a boronových kyselin. Mezi klíčové závěry, které lze vyvodit z této série spadá fakt, že substituce v *ortho*-poloze boronové kyseliny fundamentálně limituje její reaktivitu, zatímco *ortho*-substituce β -nitrostyrenu je dobře tolerována. Druhým významným zjištěním je, že reakce je tolerantní vůči volným hydroxyskupinám jak na boronové kyselině, tak na β -nitrostyrenu. Kombinace substrátů, které poskytly vyšší výtěžky byly zároveň studovány za katalýzy imobilizovaným katalyzátorem, který byl nedávno vyvinut v naší pracovní skupině¹⁴. V porovnání s katalýzou v analogickém homogenním systému bylo pozorováno pouze mírné snížení reaktivity a dosahované enantioselektivity.

POUŽITÁ LITERATURA

- (1) Bridges, A. J.; Bruns, R. F.; Ortwine, D. F.; Priebe, S. R.; Szotek, D. L.; Trivedi, B. K. N6-[2-(3,5-Dimethoxyphenyl)-2-(2-Methylphenyl)Ethyl]Adenosine and Its Uronamide Derivatives. Novel Adenosine Agonists with Both High Affinity and High Selectivity for the Adenosine A₂ Receptor. *J. Med. Chem.* **1988**, *31* (7), 1282–1285. <https://doi.org/10.1021/jm00402a004>.
- (2) Krull, O.; Wünsch, B. Synthesis and Structure/NMDA Receptor Affinity Relationships of 1-Substituted Tetrahydro-3-Benzazepines. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2004**, *12* (6), 1439–1451. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2003.12.036>.
- (3) Yamashita, M.; Yamada, K.; Tomioka, K. Construction of Arene-Fused-Piperidine Motifs by Asymmetric Addition of 2-Trityloxymethylarylolithiums to Nitroalkenes: The Asymmetric Synthesis of a Dopamine D₁ Full Agonist, A-86929. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (7), 1954–1955. <https://doi.org/10.1021/ja031760n>.
- (4) Dewkar, G. K.; Peddi, S.; Mosier, P. D.; Roth, B. L.; Westkaemper, R. B. Methoxy-Substituted 9-Aminomethyl-9,10-Dihydroanthracene (AMDA) Derivatives Exhibit Differential Binding Affinities at the 5-HT_{2A} Receptor. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2008**, *18* (19), 5268–5271. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2008.08.059>.
- (5) Runyon, S. P.; Mosier, P. D.; Roth, B. L.; Glennon, R. A.; Westkaemper, R. B. Potential Modes of Interaction of 9-Aminomethyl-9,10-Dihydroanthracene (AMDA) Derivatives with the 5-HT_{2A} Receptor: A Ligand Structure-Affinity Relationship, Receptor Mutagenesis and Receptor Modeling Investigation. *J. Med. Chem.* **2008**, *51* (21), 6808–6828. <https://doi.org/10.1021/jm800771x>.
- (6) Kapadia, N.; Harding, W. W. C₄ Phenyl Aporphines with Selective h₅-HT_{2B} Receptor Affinity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2015**, *25* (17), 3451–3454. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.07.012>.
- (7) Fryszkowska, A.; Fisher, K.; Gardiner, J. M.; Stephens, G. M. Highly Enantioselective Reduction of β,β -Disubstituted Aromatic Nitroalkenes Catalyzed by Clostridium Sporogenes. *J. Org. Chem.* **2008**, *73* (11), 4295–4298. <https://doi.org/10.1021/jo800124v>.
- (8) Wang, Z.-Q.; Feng, C.-G.; Zhang, S.-S.; Xu, M.-H.; Lin, G.-Q. Rhodium-Catalyzed Asymmetric Conjugate Addition of Organoboronic Acids to Nitroalkenes Using Chiral Bicyclo[3.3.0] Diene Ligands. *Angewandte Chemie International Edition* **2010**, *49* (33), 5780–5783. <https://doi.org/10.1002/anie.201001883>.
- (9) Kumar, A. S.; Ghosh, S.; Soundararajan, R.; Mehta, G. N. Efficient Syntheses of (\pm)-Cherylline and Latifine Dimethyl Ether. *Synthetic Communications* **2010**, *40* (11), 1588–1594. <https://doi.org/10.1080/00397910903109859>.
- (10) Taylor, R. D.; MacCoss, M.; Lawson, A. D. G. Rings in Drugs. *J. Med. Chem.* **2014**, *57* (14), 5845–5859. <https://doi.org/10.1021/jm4017625>.
- (11) Takaya, Y.; Ogasawara, M.; Hayashi, T.; Sakai, M.; Miyaura, N. Rhodium-Catalyzed Asymmetric 1,4-Addition of Aryl- and Alkenylboronic Acids to Enones. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120* (22), 5579–5580. <https://doi.org/10.1021/ja980666h>.
- (12) Lu, X.; Lin, S. Pd(II)-Bipyridine Catalyzed Conjugate Addition of Arylboronic Acid to α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds. *J. Org. Chem.* **2005**, *70* (23), 9651–9653. <https://doi.org/10.1021/jo051561h>.
- (13) He, Q.; Xie, F.; Fu, G.; Quan, M.; Shen, C.; Yang, G.; Gridnev, I. D.; Zhang, W. Palladium-Catalyzed Asymmetric Addition of Arylboronic Acids to Nitrostyrenes. *Org. Lett.* **2015**, *17* (9), 2250–2253. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b00863>.
- (14) Pochobradský, J.; Bartáček, J.; Váňa, J.; Svoboda, J.; Svobodová, M.; Drabina, P.; Patočka, J.; Sedlák, M. Addressing Polar Solvent Challenges in the Heterogenization of Palladium Catalysed Hayashi-Miyaura Reaction on Polymer Support. *Reactive and*

- Functional Polymers* **2023**, *193*, 105747. <https://doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2023.105747>.
- (15) Bartáček, J.; Váňa, J.; Drabina, P.; Svoboda, J.; Kocúrik, M.; Sedlák, M. Recoverable Polystyrene-Supported Palladium Catalyst for Construction of All-Carbon Quaternary Stereocenters via Asymmetric 1,4-Addition of Arylboronic Acids to Cyclic Enones. *Reactive and Functional Polymers* **2020**, *153*, 104615. <https://doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2020.104615>.
- (16) Ballini, R.; Palmieri, A. *Nitroalkanes: Synthesis, Reactivity, and Applications*; John Wiley & Sons, 2021.
- (17) Daly, J. W. Adenosine Receptors: Targets for Future Drugs. *J Med Chem* **1982**, *25* (3), 197–207. <https://doi.org/10.1021/jm00345a001>.
- (18) Jacobson, K. A.; van Galen, P. J.; Williams, M. Adenosine Receptors: Pharmacology, Structure-Activity Relationships, and Therapeutic Potential. *J Med Chem* **1992**, *35* (3), 407–422. <https://doi.org/10.1021/jm00081a001>.
- (19) van Galen, P. J. M.; Stiles, G. L.; Michaels, G.; Jacobson, K. A. Adenosine A1 and A2 Receptors: Structure-Function Relationships. *Med Res Rev* **1992**, *12* (5), 423–471.
- (20) Asami, M.; Taketoshi, A.; Miyoshi, K.; Hoshino, H.; Sakakibara, K. Highly Diastereoselective Conjugate Addition of Aryllithium to Chiral β -Nitrostyrene Derivative: An Application to the Asymmetric Synthesis of 4-Aryl-1,2,3,4-Tetrahydroisoquinoline. *Chemistry Letters* **2007**, *36* (1), 64–65. <https://doi.org/10.1246/cl.2007.64>.
- (21) Lang, F.; Chen, G.; Li, L.; Xing, J.; Han, F.; Cun, L.; Liao, J. Rhodium-Catalyzed Highly Enantioselective Addition of Arylboronic Acids to 2-Nitrostyrenes by Tert-Butanesulfinylphosphine Ligand. *Chemistry – A European Journal* **2011**, *17* (19), 5242–5245. <https://doi.org/10.1002/chem.201100135>.
- (22) Ka, S.; Merindol, N.; Sow, A. A.; Singh, A.; Landelouci, K.; Plourde, M. B.; Pépin, G.; Masi, M.; Di Lecce, R.; Evidente, A.; Seck, M.; Berthoux, L.; Chatel-Chaix, L.; Desgagné-Penix, I. Amaryllidaceae Alkaloid Cherylline Inhibits the Replication of Dengue and Zika Viruses. *Antimicrob Agents Chemother* **2021**, *65* (9), e0039821. <https://doi.org/10.1128/AAC.00398-21>.
- (23) Palmer, N.; Peakman, T. M.; Norton, D.; Rees, D. C. Design and Synthesis of Dihydroisoquinolones for Fragment-Based Drug Discovery (FBDD). *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14* (5), 1599–1610. <https://doi.org/10.1039/C5OB02461G>.
- (24) Yang, H.; Zhang, R.; Zhang, S.-Z.; Gu, Q.; You, S.-L. Synthesis of Hexamethyl-1,1'-Spiroindane-Based Chiral Spiro Cp Ligands and Their Application in Rhodium-Catalyzed Enantioselective Aryl C–H Addition to Nitroalkenes. *ACS Catal.* **2023**, *13* (13), 8838–8844. <https://doi.org/10.1021/acscatal.3c02199>.
- (25) Song, D.; Bi, F.; Zhang, N.; Qin, Y.; Liu, X.; Teng, Y.; Ma, S. Design, Synthesis of Novel 4,5-Dihydroisoxazole-Containing Benzamide Derivatives as Highly Potent FtsZ Inhibitors Capable of Killing a Variety of MDR Staphylococcus Aureus. *Bioorg Med Chem* **2020**, *28* (21), 115729. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2020.115729>.
- (26) Parida, C.; Maity, R.; Chandra Sahoo, S.; Chandra Pan, S. α -Nitro- α,β -Unsaturated Ketones: An Electrophilic Acyl Transfer Reagent in Catalytic Asymmetric Friedel–Crafts and Michael Reactions. *Org. Lett.* **2019**, *21* (17), 6700–6704. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b02310>.
- (27) Wagener, T.; Pierau, M.; Heusler, A.; Glorius, F. Synthesis of Saturated N-Heterocycles via a Catalytic Hydrogenation Cascade. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2022**, *364* (19), 3366–3371. <https://doi.org/10.1002/adsc.202200601>.
- (28) Anderson, J. C.; Kalogirou, A. S.; Tizzard, G. J. Conjugate Addition Nitro-Mannich Reaction of Carbon and Heteroatom Nucleophiles to Nitroalkenes. *Tetrahedron* **2014**, *70* (49), 9337–9351. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2014.10.042>.

- (29) Sun, L.; Li, D.; Zhou, X.; Zhang, D.; Wang, J.; He, Z.; Jiang, R.; Chen, W. General and Catalytic Enantioselective Approach to Isopavine Alkaloids. *J Org Chem* **2017**, *82* (23), 12899–12907. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b02385>.
- (30) Huang, K.-C.; Gopula, B.; Kuo, T.-S.; Chiang, C.-W.; Wu, P.-Y.; Henschke, J. P.; Wu, H.-L. Rhodium-Catalyzed Asymmetric Addition of Arylboronic Acids to β -Nitroolefins: Formal Synthesis of (S)-SKF 38393. *Org. Lett.* **2013**, *15* (22), 5730–5733. <https://doi.org/10.1021/ol4027599>.
- (31) Mattingly, B. A.; Rowlett, J. K.; Lovell, G. Effects of Daily SKF 38393, Quinpirole, and SCH 23390 Treatments on Locomotor Activity and Subsequent Sensitivity to Apomorphine. *Psychopharmacology (Berl)* **1993**, *110* (3), 320–326. <https://doi.org/10.1007/BF02251287>.
- (32) Liao, C.; Wang, S.; Pan, X.; Hou, G.; Li, D.-F. Dopamine Modulates the Excitability of Projection Neurons in the Robust Nucleus of the Arcopallium in Adult Zebra Finches. *PLoS one* **2013**, *8*, e82497. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082497>.
- (33) Zhang, M.; Hu, P.; Zhou, J.; Wu, G.; Huang, S.; Su, W. Pd-Catalyzed Multidehydrogenative Cross-Coupling between (Hetero)Arenes and Nitroethane to Construct β -Aryl Nitroethylenes. *Org. Lett.* **2013**, *15* (7), 1718–1721. <https://doi.org/10.1021/ol400507u>.
- (34) Henry, M. C.; Senn, H. M.; Sutherland, A. Synthesis of Functionalized Indolines and Dihydrobenzofurans by Iron and Copper Catalyzed Aryl C–N and C–O Bond Formation. *J. Org. Chem.* **2019**, *84* (1), 346–364. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b02888>.
- (35) Sharma, M.; Tamanna; Chauhan, P. Asymmetric Synthesis of Hydrophenanthrenones Bearing Multiple Stereogenic Centers via Squaramide-Catalyzed Domino 1,4-/1,4-Addition Desymmetrization Sequence. *Org. Lett.* **2023**, *25* (43), 7911–7916. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.3c03167>.
- (36) Liu, X.-L.; Zhang, X.-L.; Xia, A.-B.; Guo, Y.-J.; Meng, C.-H.; Xu, D.-Q. Tryptophan/Copper-Catalyzed Aromatization Reaction of Chiral Cyclohexanones to Phenols. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15* (24), 5126–5130. <https://doi.org/10.1039/C7OB01114H>.
- (37) Kocúrik, M.; Bartáček, J.; Drabina, P.; Vana, J.; Svoboda, J.; Husáková, L.; Finger, V.; Hympanová, M.; Sedlak, M. Immobilization of Trifluoromethyl-Substituted Pyridine-Oxazoline Ligand and Its Application in Asymmetric Continuous Flow Synthesis of Benzosultams. *The Journal of Organic Chemistry* **2023**, *88*. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.3c01671>.
- (38) Limaye, R. A.; Joseph, A. R.; Natu, A. D.; Paradkar, M. V. Convenient Syntheses of 3-Aryl-3,4-Dihydroisocoumarins. *Journal of Chemical Research* **2015**, *39* (4), 191–194. <https://doi.org/10.3184/174751915X14258938697567>.

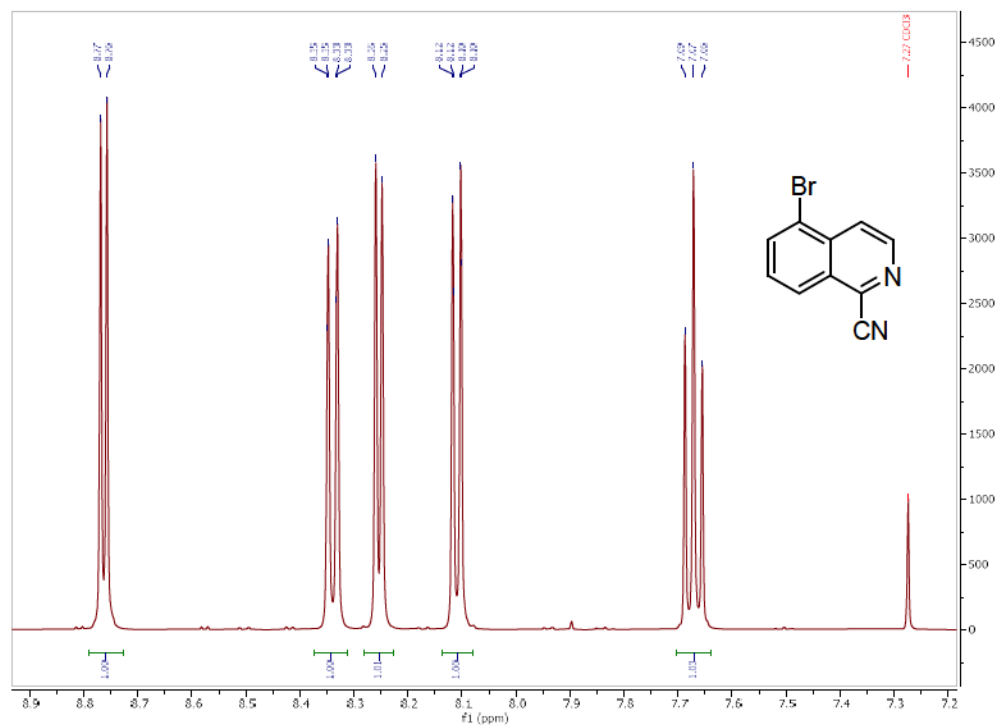
SEZNAM PŘÍLOH

Příloha 1:	^1H spektrum	5-bromisochinolinu-1-karbonitrilu (I)	53
Příloha 2:	^{13}C spektrum	5-bromisochinolinu-1-karbonitrilu (I)	53
Příloha 3:	FT-IR spektrum	5-bromisochinolin-1-karbonitrilu (I)	54
Příloha 4:	^1H spektrum	(S)-2-(isochinolin-1-yl)-4-isopropyl-4,5-dihydrooxazolu (iPr-IsoQuinox)	54
Příloha 5:	^{13}C spektrum	(S)-2-(isochinolin-1-yl)-4-isopropyl-4,5-dihydrooxazolu (iPr-IsoQuinox)	55
Příloha 6:	FT-IR spektrum	(S)-2-(isochinolin-1-yl)-4-isopropyl-4,5-dihydrooxazolu (iPr-IsoQuinox)	55
Příloha 7:	^1H spektrum	(S)-2-(isochinolin-1-yl)-4-tercetyl-4,5-dihydrooxazolu (<i>t</i> -Bu-IsoQuinox)	56
Příloha 8:	^{13}C spektrum	(S)-2-(isochinolin-1-yl)-4-tercetyl-4,5-dihydrooxazolu (<i>t</i> -Bu-IsoQuinox)	56
Příloha 9:	FT-IR spektrum	(S)-2-(isochinolin-1-yl)-4-tercetyl-4,5-dihydrooxazolu (<i>t</i> -Bu-IsoQuinox)	57
Příloha 10:	^1H NMR spektrum	(S)-2-(5-bromisochinolin-1-yl)-4-isopropyl-4,5-dihydrooxazolu (II)	57
Příloha 11:	^{13}C NMR – APT spektrum	(S)-2-(5-bromisochinolin-1-yl)-4-isopropyl-4,5-dihydrooxazolu (II)	58
Příloha 12:	FT-IR NMR spektrum	(S)-2-(5-bromisochinolin-1-yl)-4-isopropyl-4,5-dihydrooxazolu (II)	58
Příloha 13:	^1H spektrum	(S)-4-(5-methoxykarbonylisochinolin-1-yl)-4-isopropyl-4,5-dihydrooxazolu (III)	59
Příloha 14:	^{13}C spektrum	(S)-4-(5-methoxykarbonylisochinolin-1-yl)-4-isopropyl-4,5-dihydrooxazolu (III)	59
Příloha 15:	FT-IR spektrum	(S)-4-(5-methoxykarbonylisochinolin-1-yl)-4-isopropyl-4,5-dihydrooxazolu (III)	60
Příloha 16:	^1H spektrum	(S)-4-(1-(4-isopropyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)isochinolin-5-yl)benzoové kyseliny (IV)	60
Příloha 17:	^{13}C spektrum	(S)-4-(1-(4-isopropyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)isochinolin-5-yl)benzoové kyseliny (IV)	61

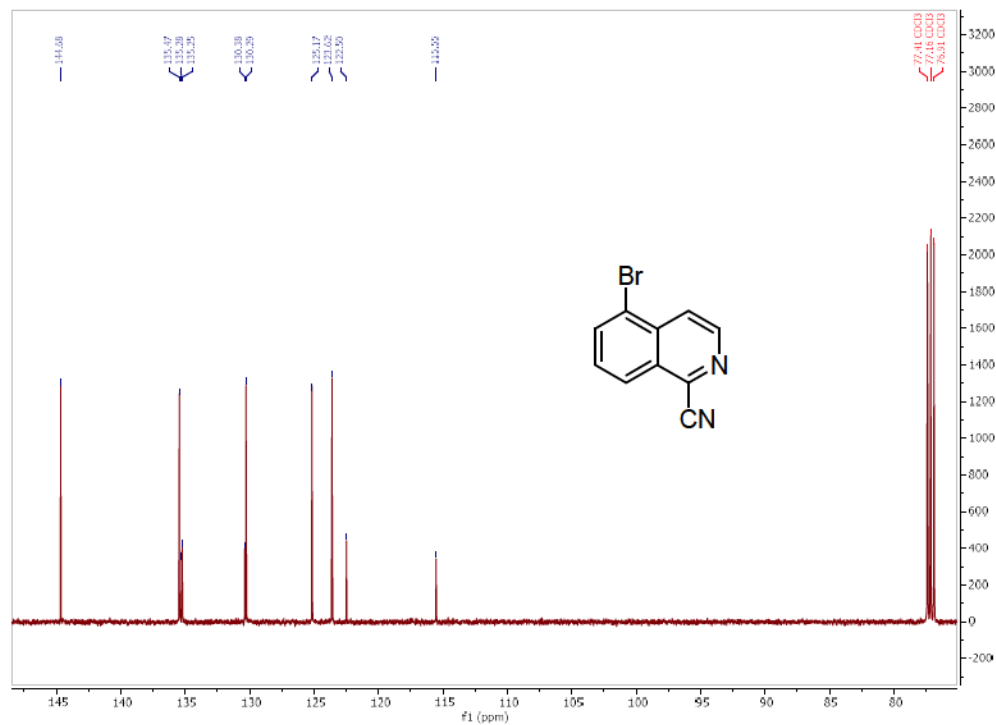
Příloha	18:	FT-IR	spektrum
(S)-4-(1-(4-isopropyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)isochinolin-5-yl)benzoové kyseliny (IV)			61
Příloha 19:	¹ H	spektrum	polymeru P 62
Příloha 20:	¹³ C	spektrum	polymeru P 62
Příloha 21:	FT-IR	spektrum	polymeru P 63
Příloha 22:	FT-IR	spektrum	polymerního katalyzátoru P-Pd 63
Příloha 23:	¹ H	spektrum	3,5-dimethoxy-β-nitrostyrenu (V) 63
Příloha 24:	¹³ C	spektrum	3,5-dimethoxy-β-nitrostyrenu (V) 64
Příloha 25:	FT-IR	spektrum	3,5-dimethoxy-β-nitrostyrenu (V) 64
Příloha 26:	¹ H	spektrum	2-methyl-β-nitrostyrenu (VI) 65
Příloha 27:	¹³ C	spektrum	2-methyl-β-nitrostyrenu (VI) 65
Příloha 28:	FT-IR	spektrum	2-methyl-β-nitrostyrenu (VI) 66
Příloha 29:	¹ H	spektrum	2-hydroxy-β-nitrostyrenu (VII) 66
Příloha 30:	¹³ C	spektrum	2-hydroxy-β-nitrostyrenu (VII) 67
Příloha 31:	FT-IR	spektrum	2-hydroxy-β-nitrostyrenu (VII) 67
Příloha 32:	¹ H	spektrum	4-hydroxy-β-nitrostyrenu (VIII) 68
Příloha 33:	¹³ C	spektrum	4-hydroxy-β-nitrostyrenu (VIII) 68
Příloha 34:	FT-IR	spektrum	4-hydroxy-β-nitrostyrenu (VIII) 69
Příloha 35:	¹ H	spektrum	2-(3,5-dimethoxyfenyl)-2-(2-methylfenyl)nitroethanu (IX) 69
Příloha 36:	¹³ C – APT	spektrum	2-(3,5-dimethoxyfenyl)-2-(2-methylfenyl)nitroethanu (IX) 70
Příloha 37:	FT-IR	spektrum	2-(3,5-dimethoxyfenyl)-2-(2-methylfenyl)nitroethanu (IX) .. 70
Příloha 38:	¹ H	spektra	2-fenyl-2-(2-hydroxyfenyl)nitroethanu (X) 71
Příloha 39:	¹³ C	spektra	2-fenyl-2-(2-hydroxyfenyl)nitroethanu (X) 71
Příloha 40:	FT-IR	spektra	2-fenyl-2-(2-hydroxyfenyl)nitroethanu (X) 72
Příloha 41:	¹ H	spektra	2-fenyl-2-(4-hydroxyfenyl)nitroethanu (XI) 72
Příloha 42:	¹³ C	spektra	2-fenyl-2-(4-hydroxyfenyl)nitroethanu (XI) 73
Příloha 43:	FT-IR	spektra	2-fenyl-2-(4-hydroxyfenyl)nitroethanu (XI) 73

PŘÍLOHY

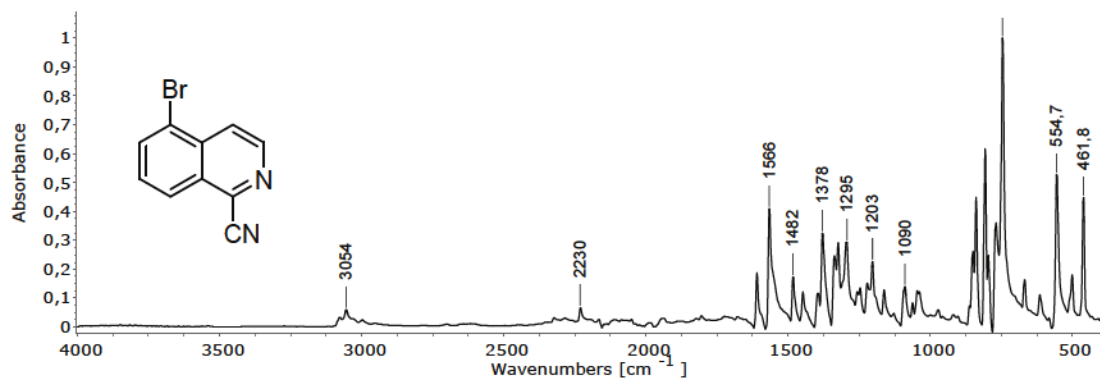
Příloha 1: ^1H spektrum 5-bromisochinolinu-1-karbonitrilu (I)



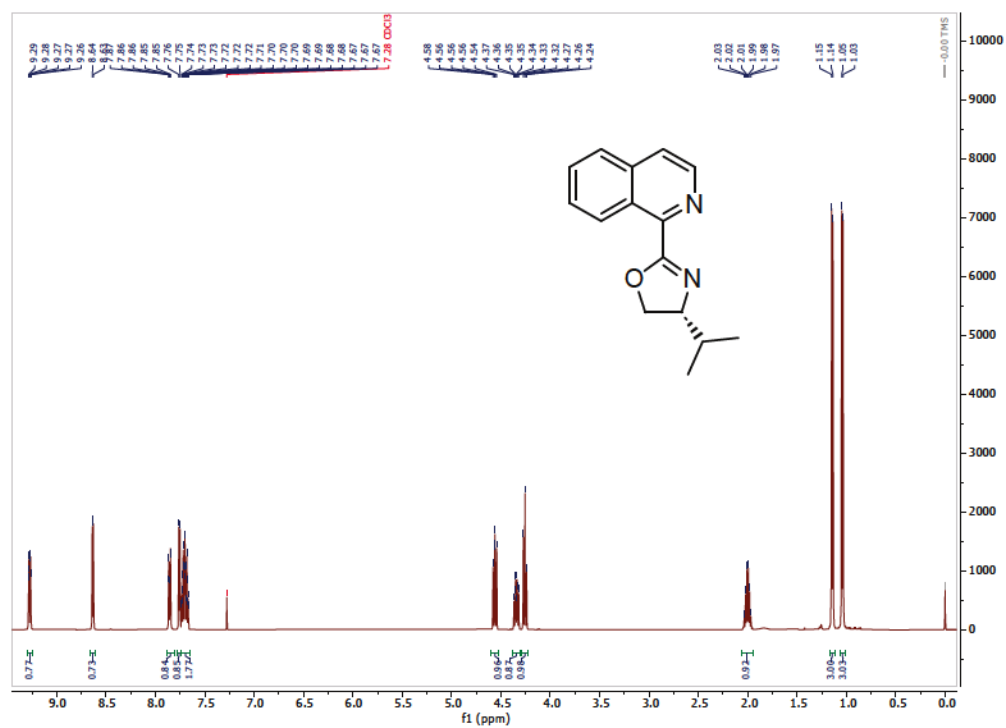
Příloha 2: ^{13}C spektrum 5-bromisochinolinu-1-karbonitrilu (I)



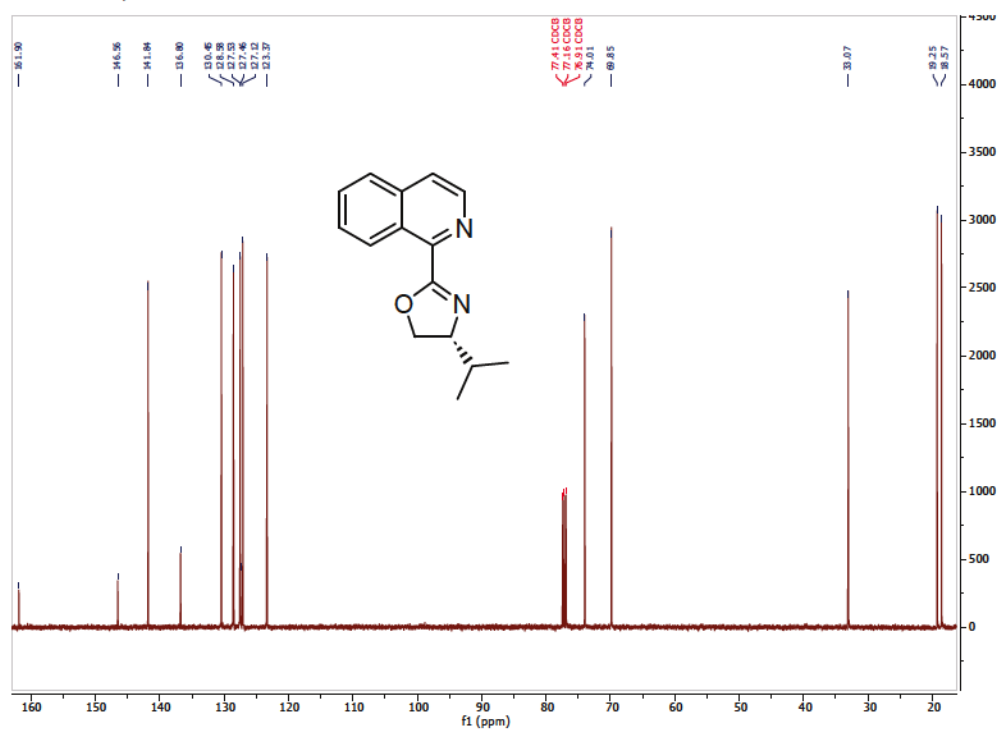
Príloha 3: FT-IR spektrum 5-bromisochinolin-1-karbonitrilu (I)



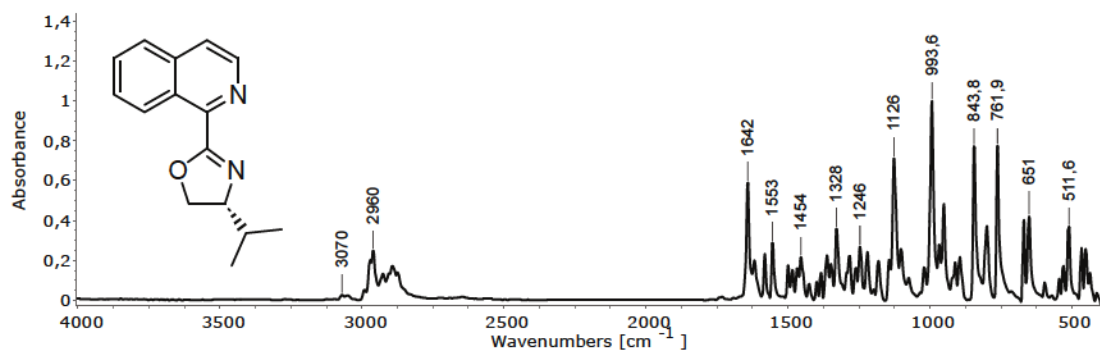
Príloha 4: ¹H spektrum (S)-2-(isochinolin-1-yl)-4-isopropyl-4,5-dihydrooxazolu (iPr-Is-oQuinox)



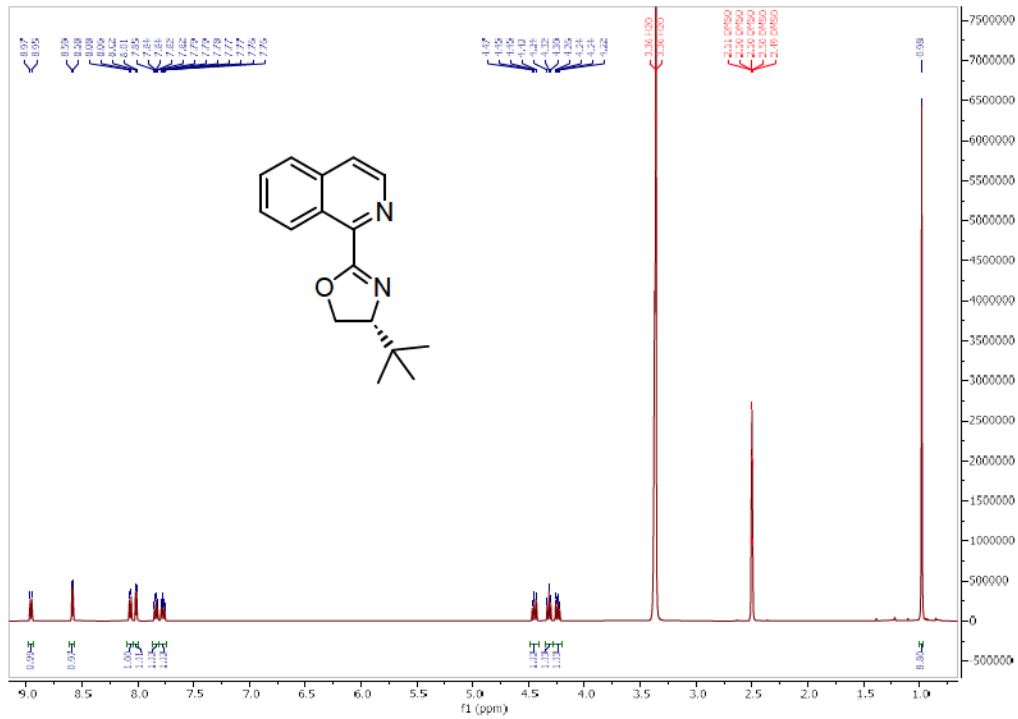
Příloha 5: ^{13}C spektrum (S)-2-(isochinolin-1-yl)-4-isopropyl-4,5-dihydrooxazolu (iPr-IsoQuinox)



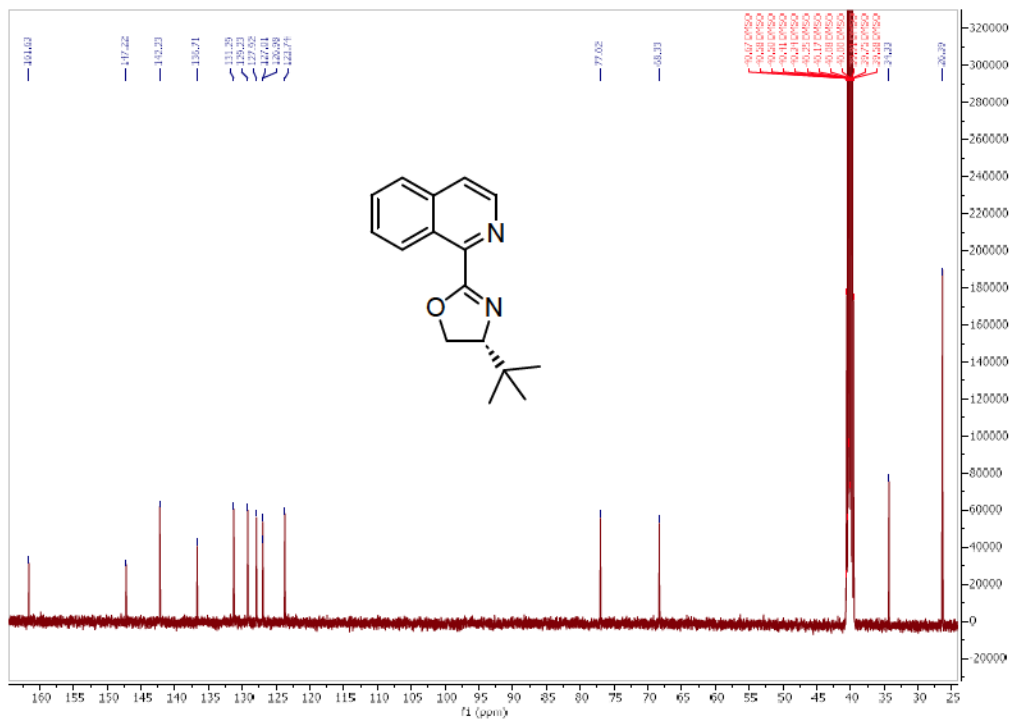
Příloha 6: FT-IR spektrum (S)-2-(isochinolin-1-yl)-4-isopropyl-4,5-dihydrooxazolu (iPr-IsoQuinox)



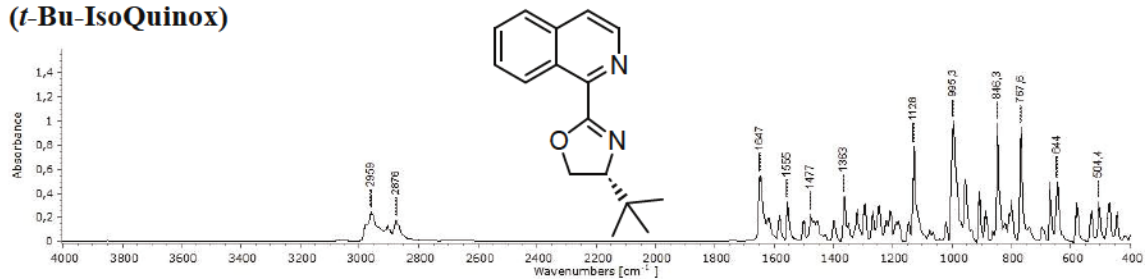
Příloha 7: ^1H spektrum (S)-2-(isochinolin-1-yl)-4-tercbutyl-4,5-dihydrooxazolu (*t*-Bu-Is-oQuinox)



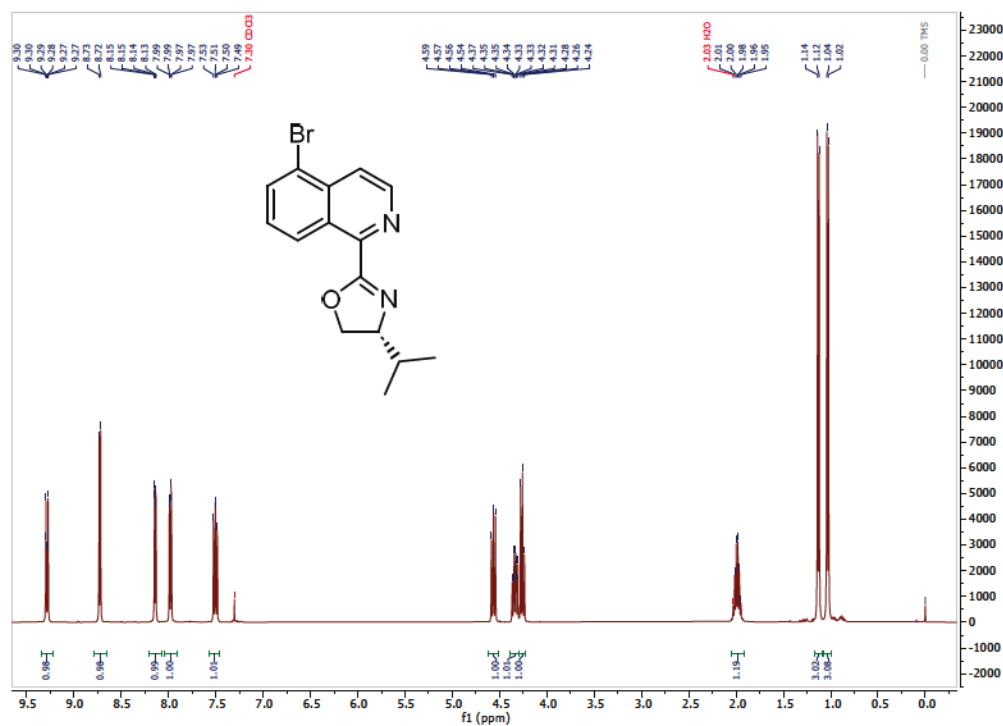
Příloha 8: ^{13}C spektrum (S)-2-(isochinolin-1-yl)-4-tercbutyl-4,5-dihydrooxazolu (*t*-Bu-Is-oQuinox)



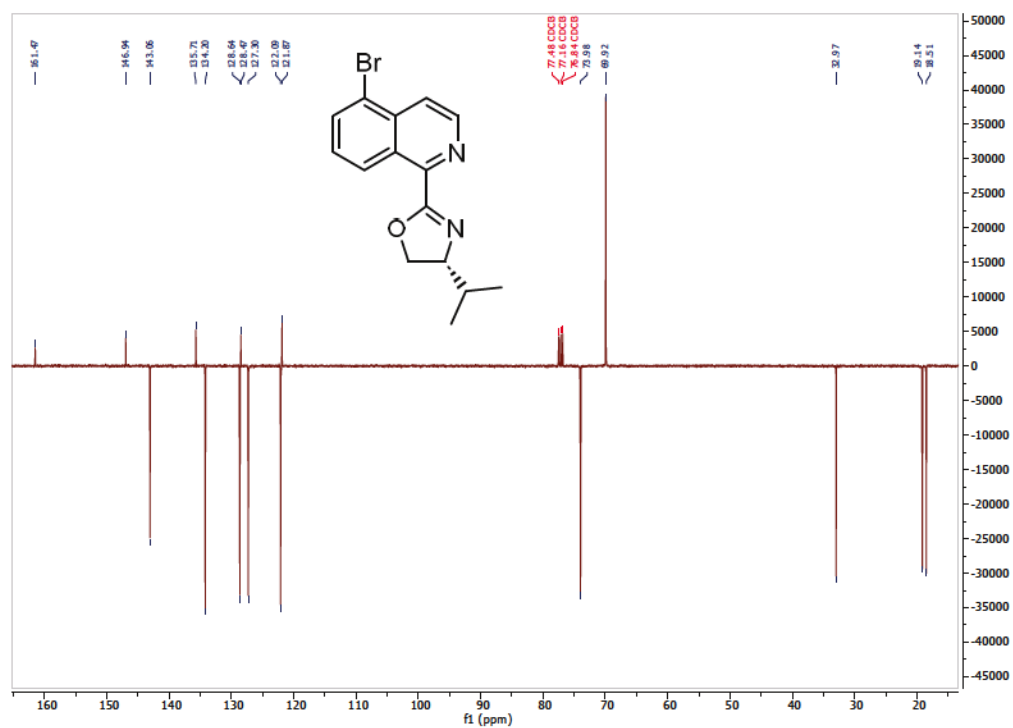
Příloha 9: FT-IR spektrum (S)-2-(isochinolin-1-yl)-4-tercbutyl-4,5-dihydrooxazolu (*t*-Bu-IsoQuinox)



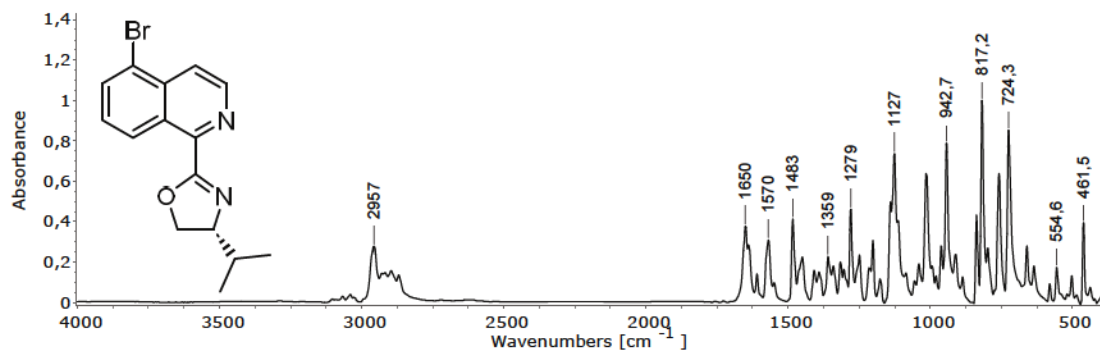
Příloha 10: ¹H NMR spektrum (S)-2-(5-bromisochinolin-1-yl)-4-isopropyl-4,5-dihydrooxazolu (II)



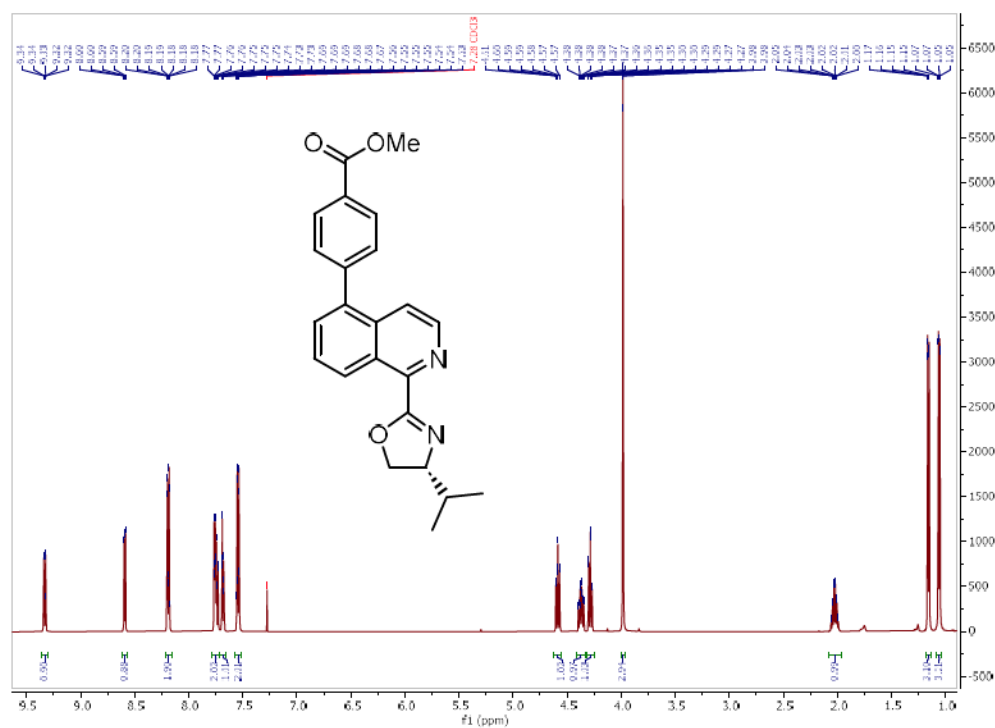
Příloha 11: ^{13}C NMR – APT spektrum (S)-2-(5-bromisochinolin-1-yl)-4-isopropyl-4,5-dihydrooxazolu (II)



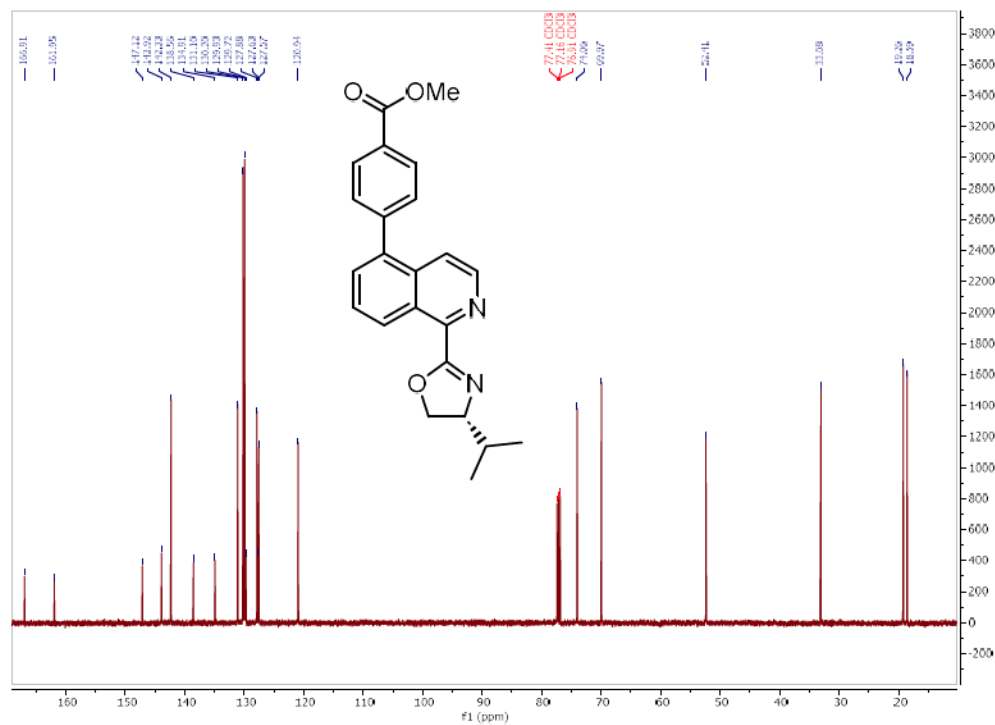
Příloha 12: FT-IR NMR spektrum (S)-2-(5-bromisochinolin-1-yl)-4-isopropyl-4,5-dihydrooxazolu (II)



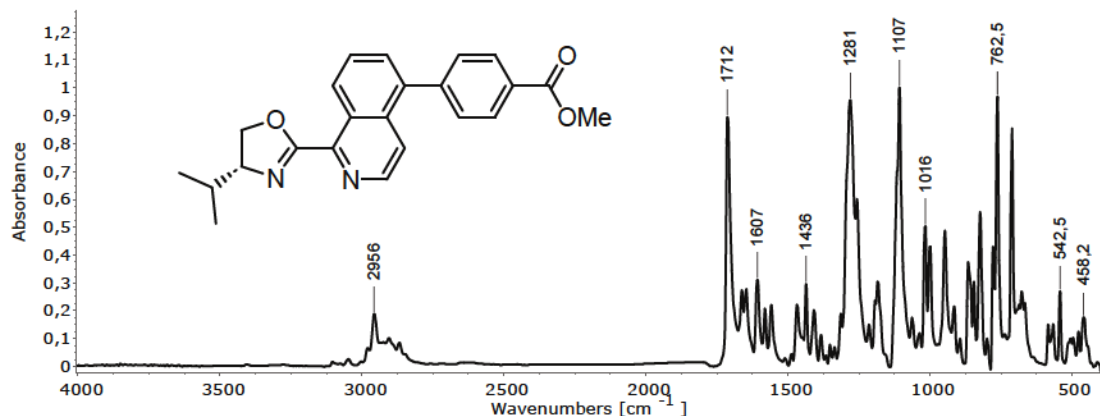
Příloha 13: ^1H spektrum (*S*)-4-(5-methoxykarbonylisochinolin-1-yl)-4-isopropyl-4,5-dihydrooxazolu (III)



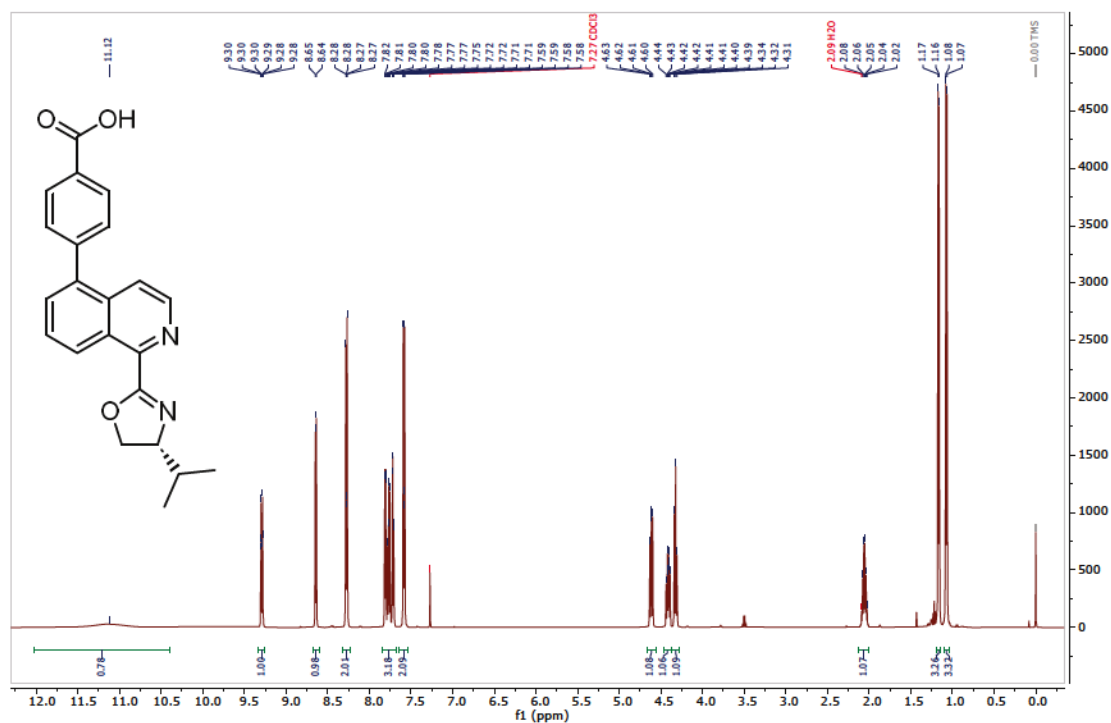
Příloha 14: ^{13}C spektrum (*S*)-4-(5-methoxykarbonylisochinolin-1-yl)-4-isopropyl-4,5-dihydrooxazolu (III)



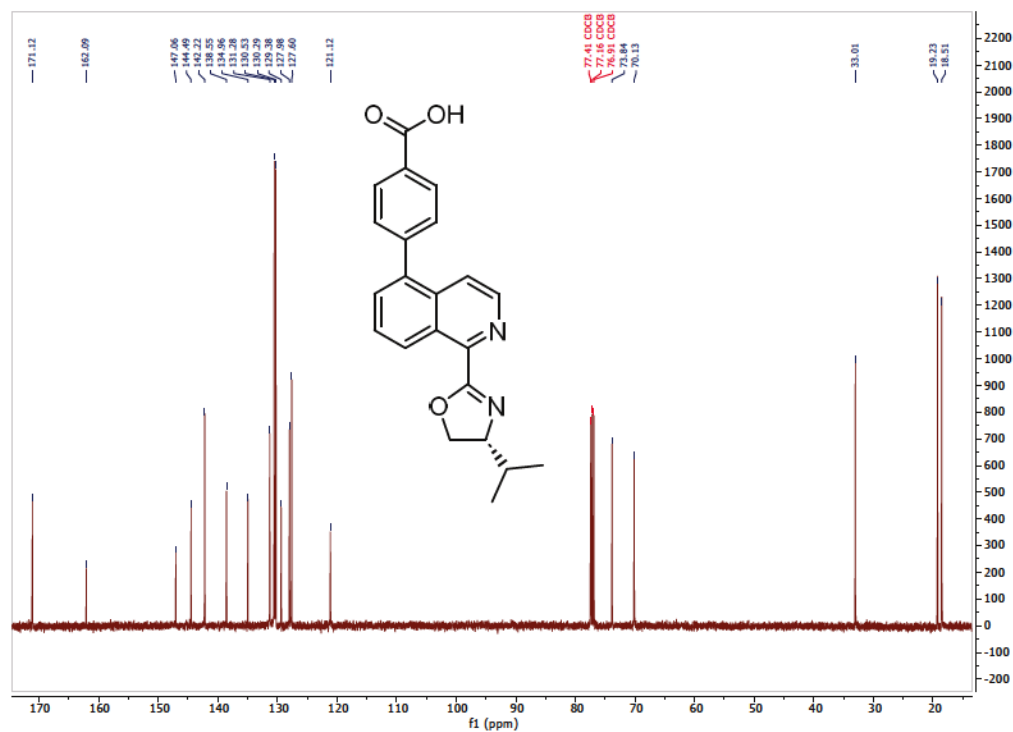
Příloha 15: FT-IR spektrum (S)-4-(5-methoxykarbonylisochinolin-1-yl)-4-isopropyl-4,5-dihydrooxazolu (III)



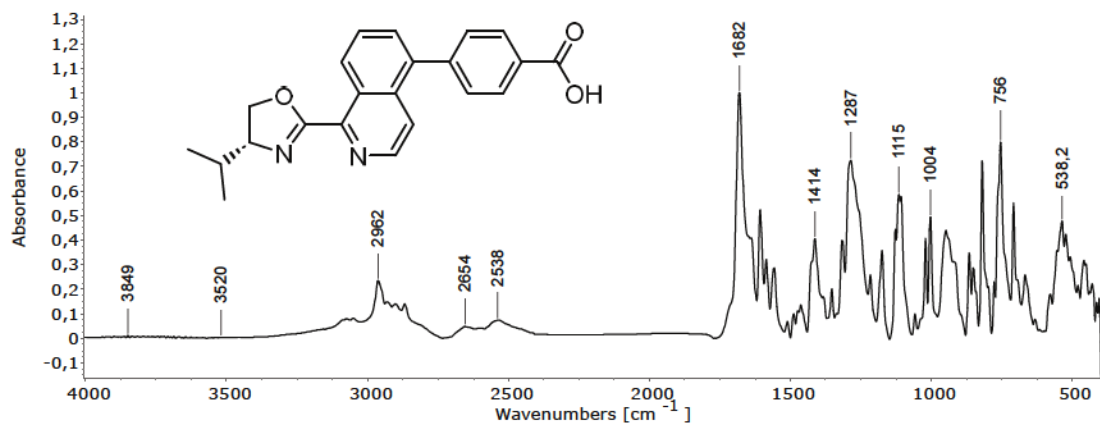
Příloha 16: ¹H spektrum (S)-4-(1-(4-isopropyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)isochinolin-5-yl)benzoové kyseliny (IV)



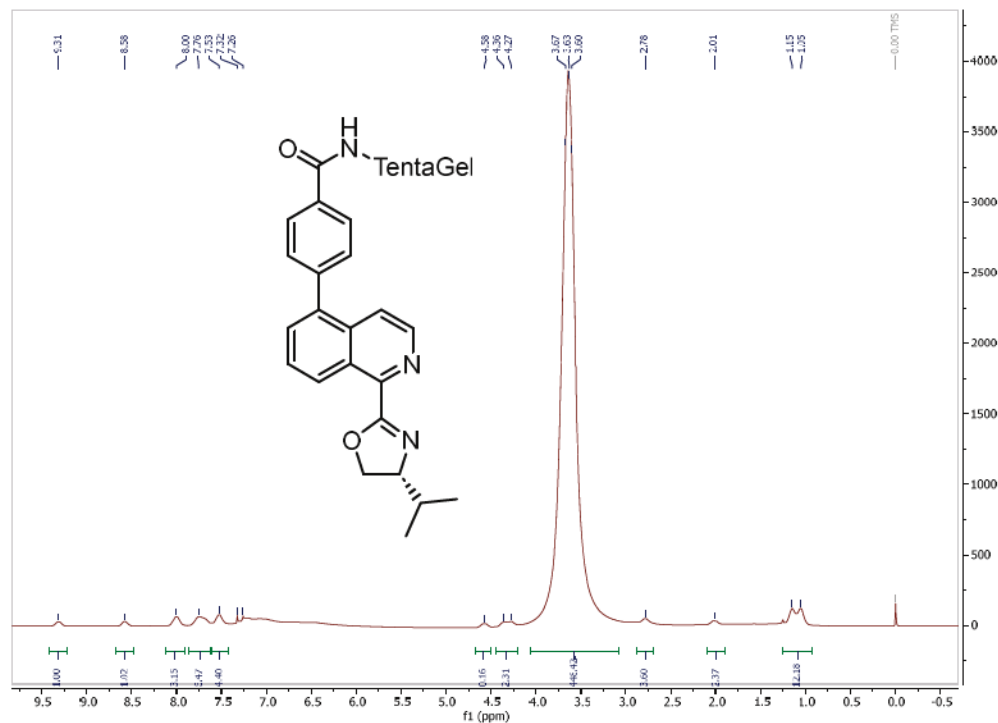
Příloha 17: ^{13}C spektrum (*S*)-4-(1-(4-isopropyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)isochinolin-5-yl)benzoové kyseliny (IV)



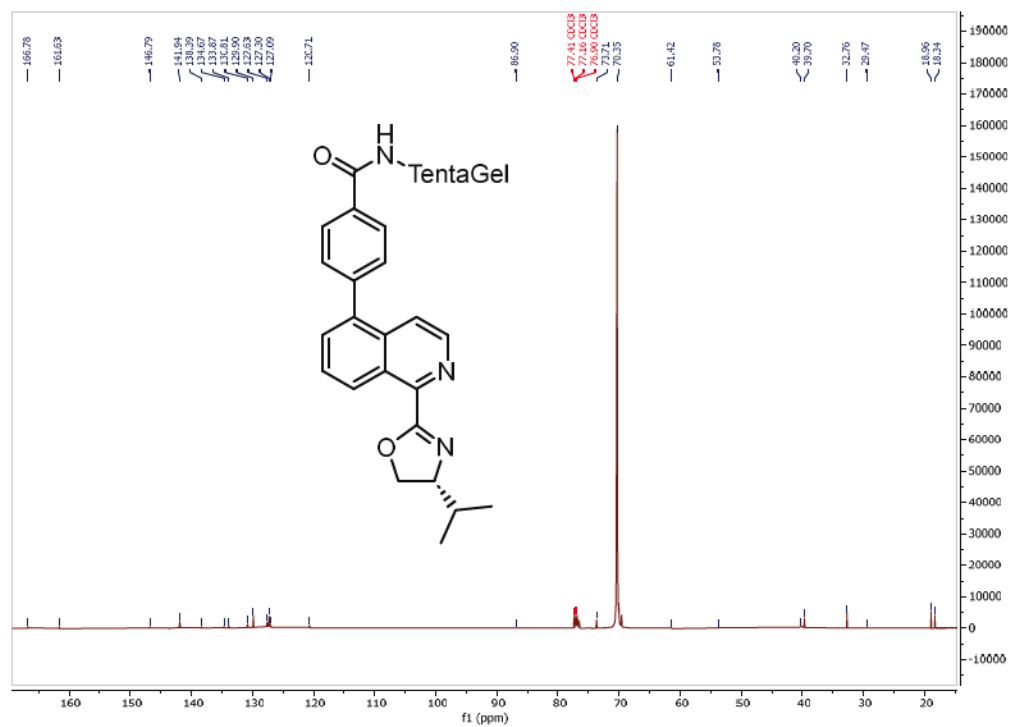
Příloha 18: FT-IR spektrum (*S*)-4-(1-(4-isopropyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)isochinolin-5-yl)benzoové kyseliny (IV)



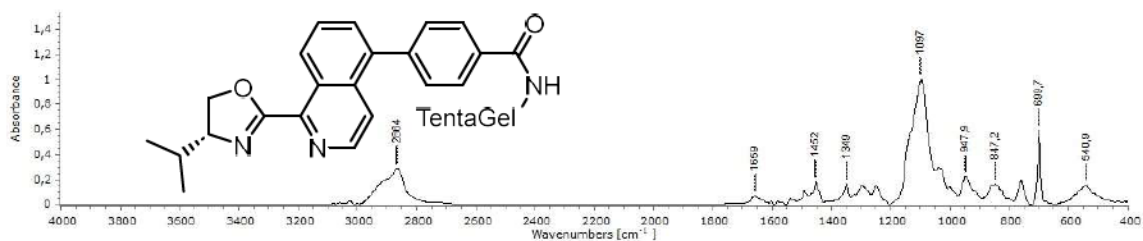
Příloha 19: ^1H spektrum polymeru P



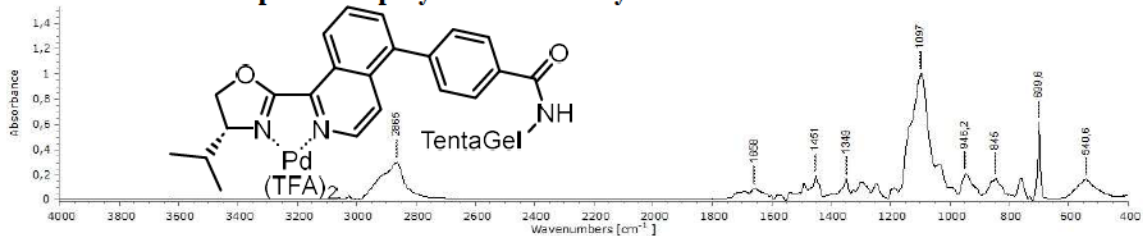
Příloha 20: ^{13}C spektrum polymeru P



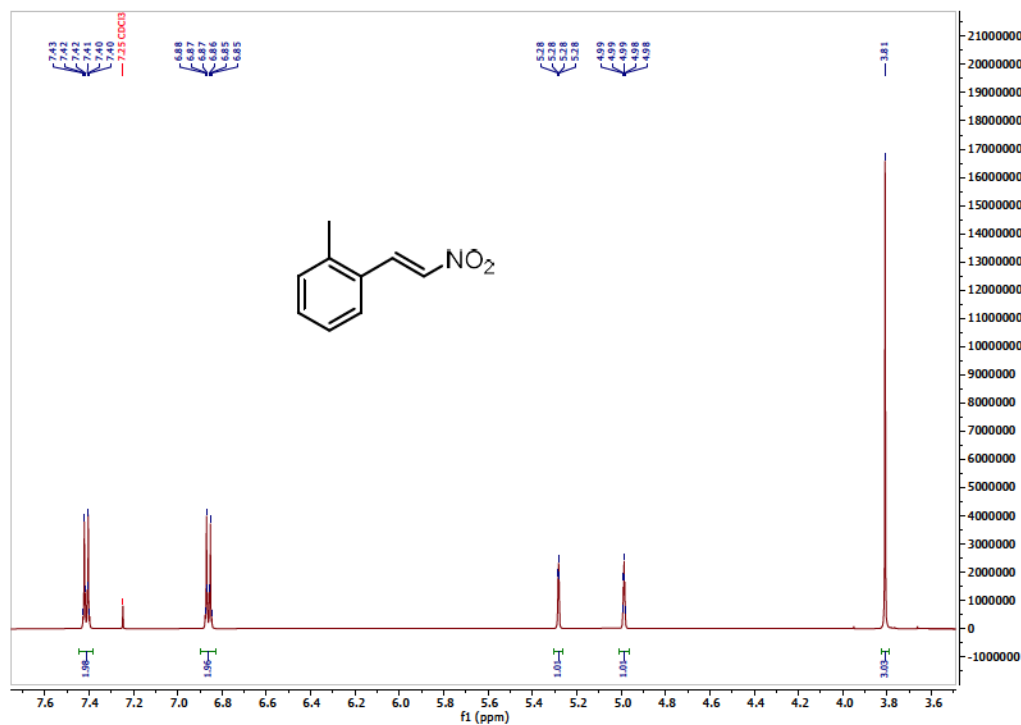
Příloha 21: FT-IR spektrum polymeru P



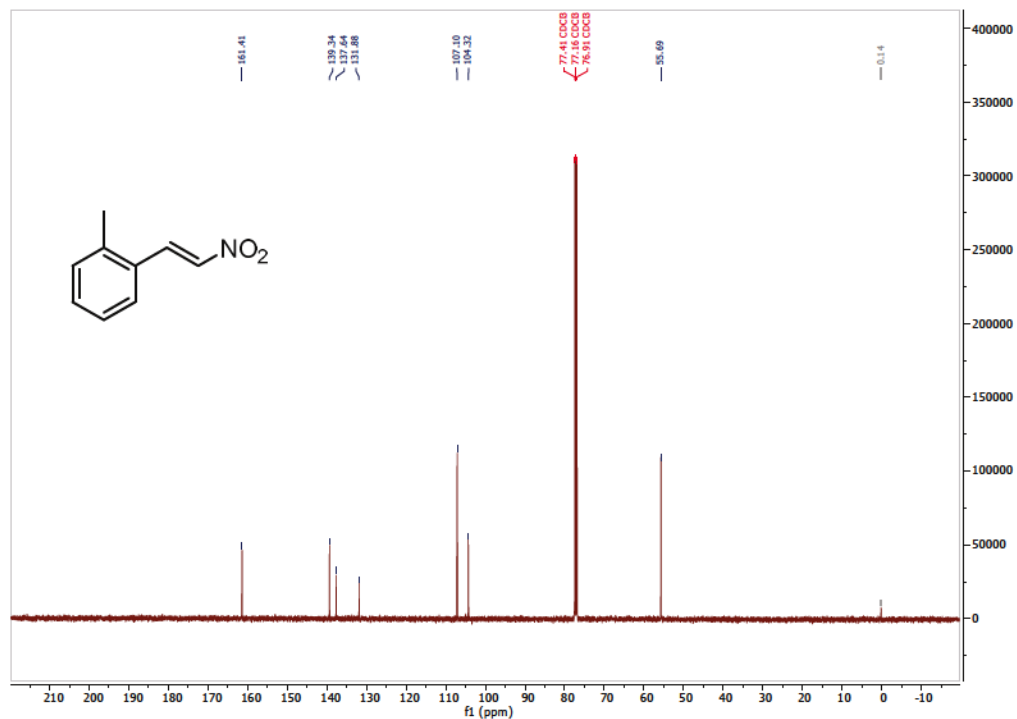
Příloha 22: FT-IR spektrum polymerního katalyzátoru P-Pd



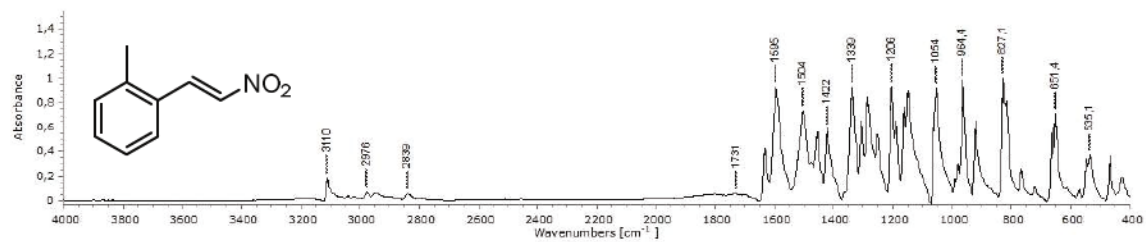
Příloha 23: ¹H spektrum 3,5-dimethoxy-β-nitrostyrenu (V)



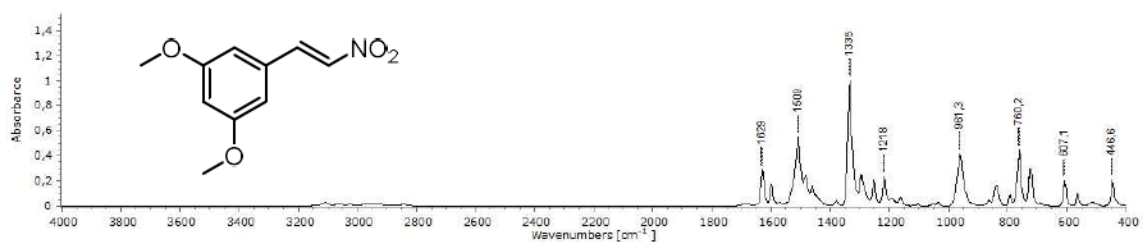
Příloha 24: ^{13}C spektrum 3,5-dimethoxy- β -nitrostyrenu (V)



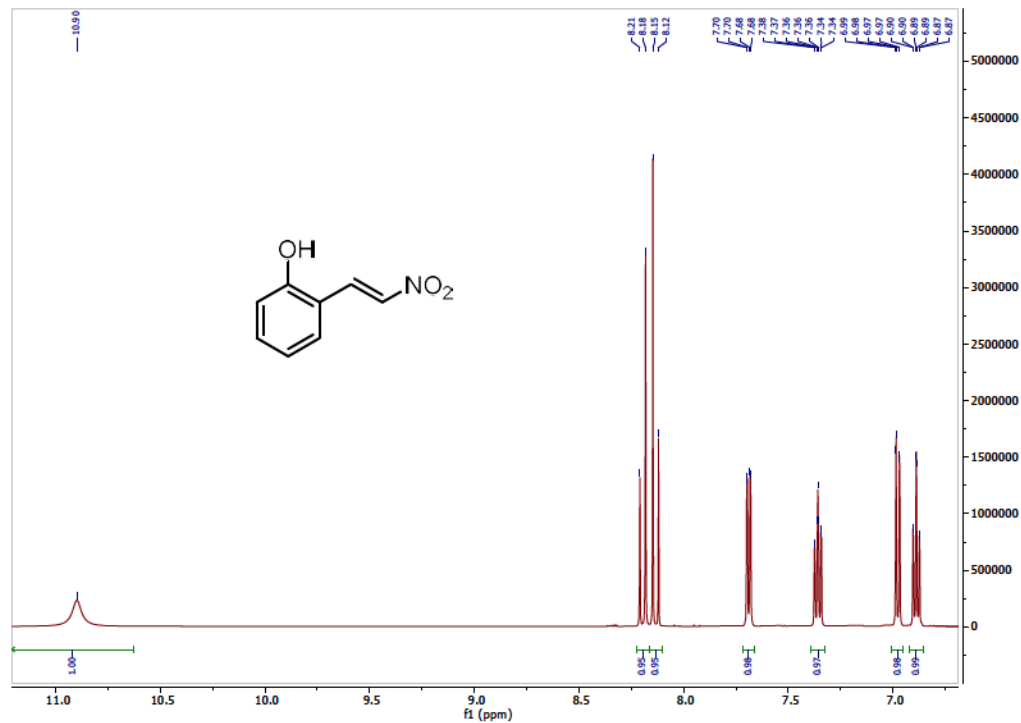
Příloha 25: FT-IR spektrum 3,5-dimethoxy- β -nitrostyrenu (V)



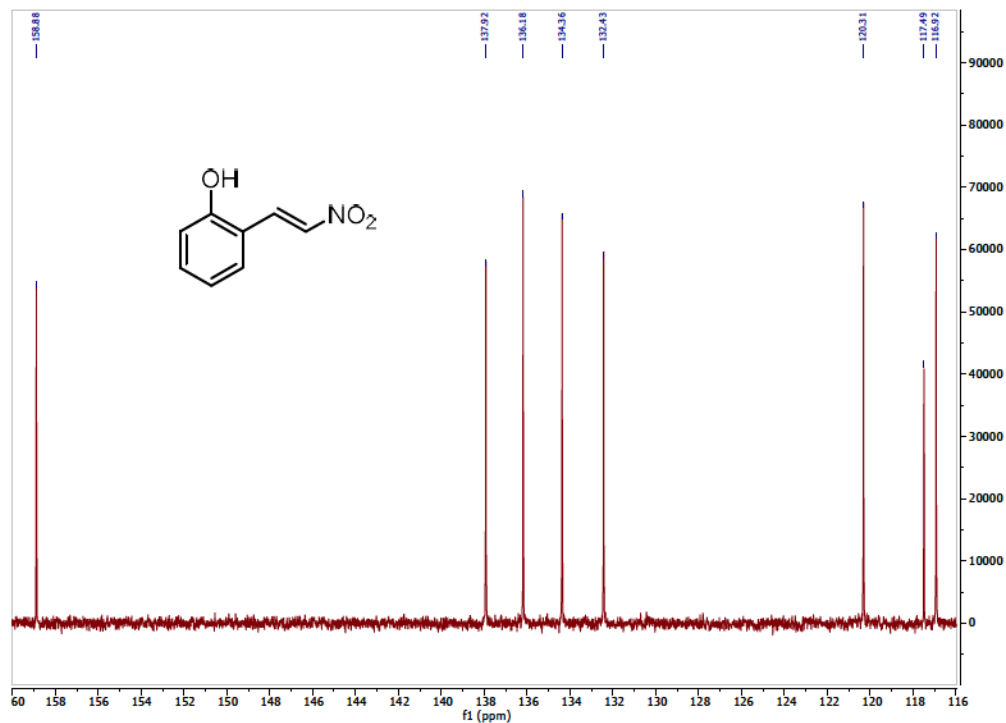
Příloha 28: FT-IR spektrum 2-methyl- β -nitrostyrenu (VI)



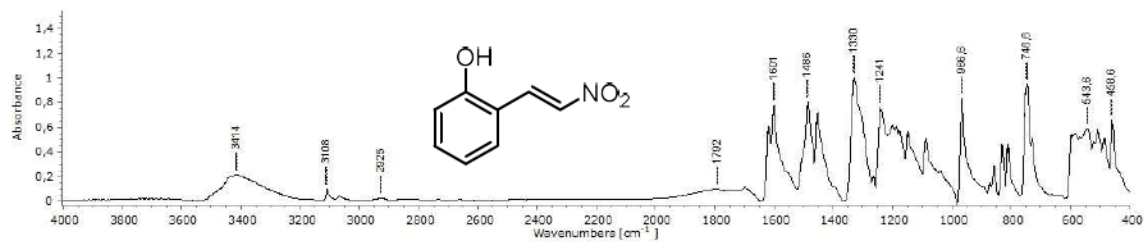
Příloha 29: ¹H spektrum 2-hydroxy- β -nitrostyrenu (VII)



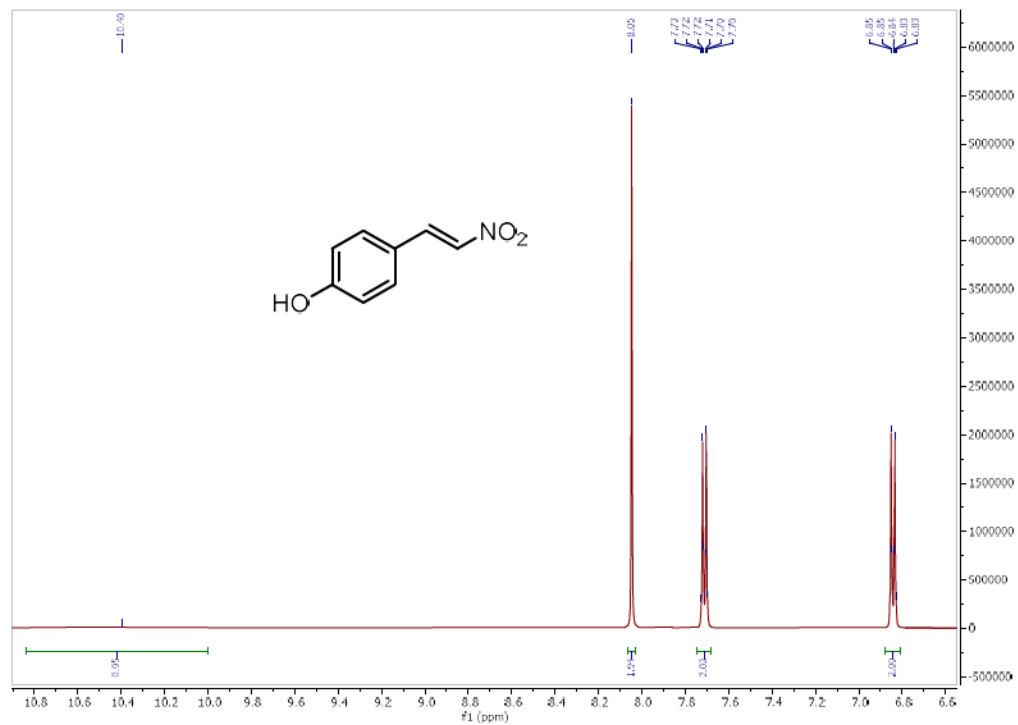
Příloha 30: ^{13}C spektrum 2-hydroxy- β -nitrostyrenu (VII)



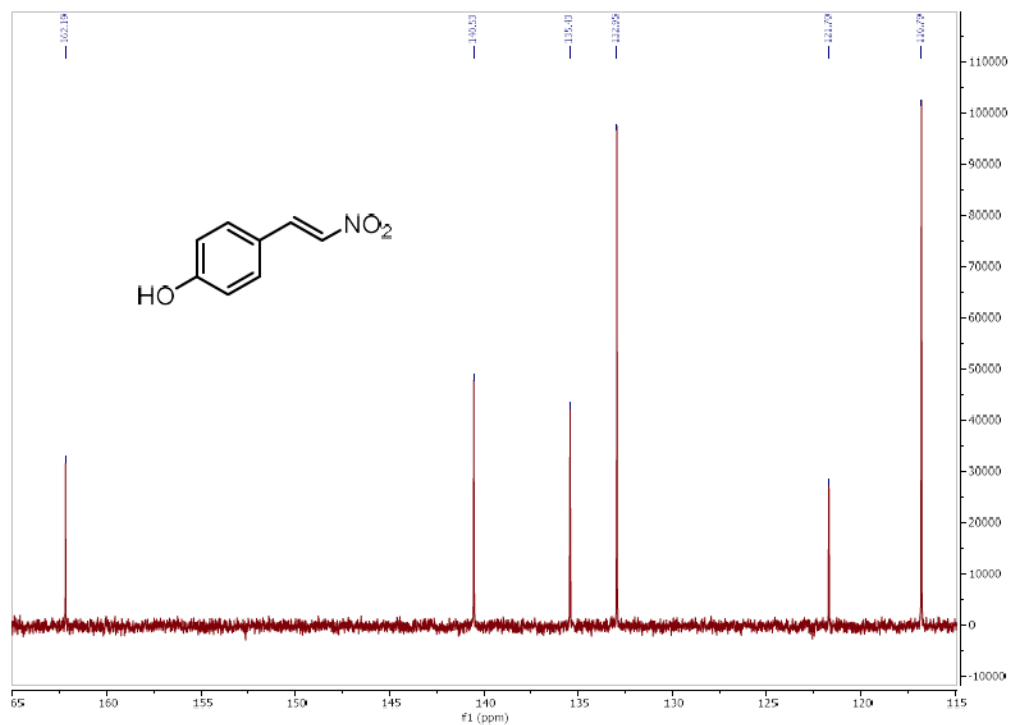
Příloha 31: FT-IR spektrum 2-hydroxy- β -nitrostyrenu (VII)



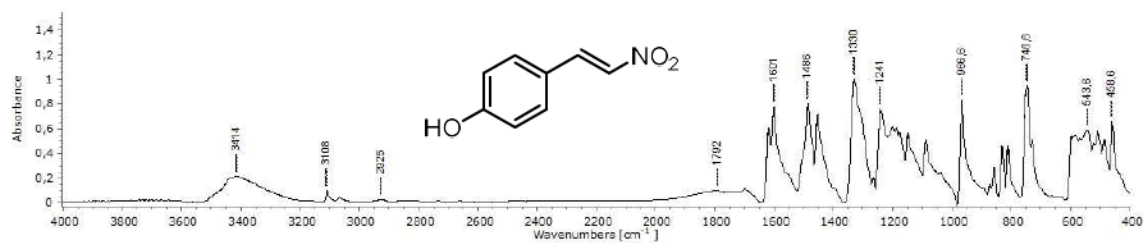
Příloha 32: ^1H spektrum 4-hydroxy- β -nitrostyrenu (VIII)



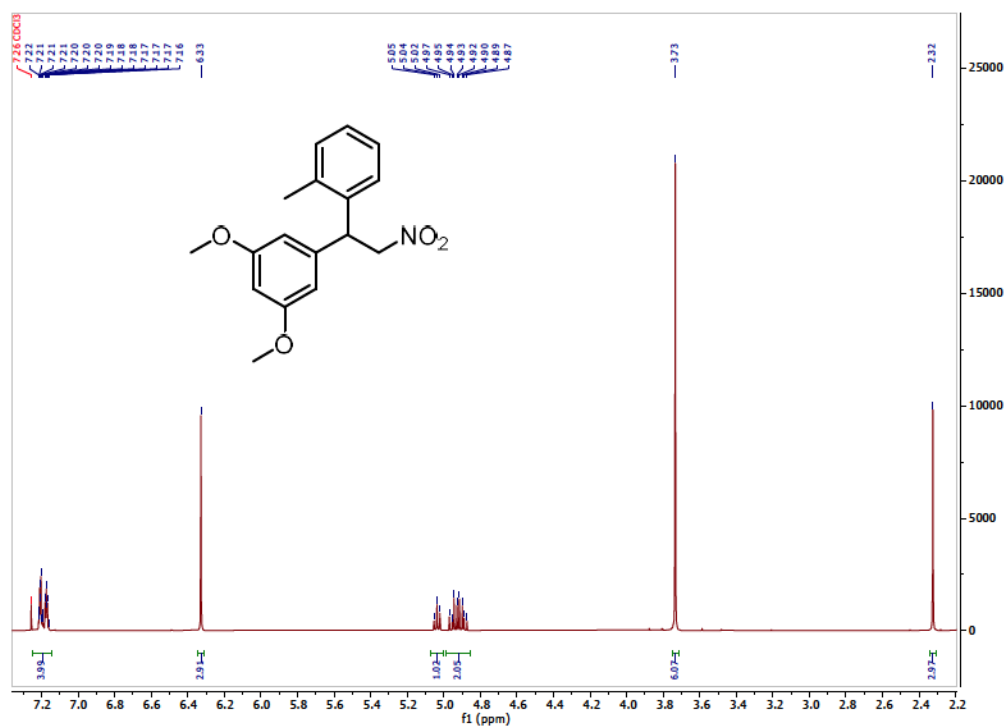
Příloha 33: ^{13}C spektrum 4-hydroxy- β -nitrostyrenu (VIII)



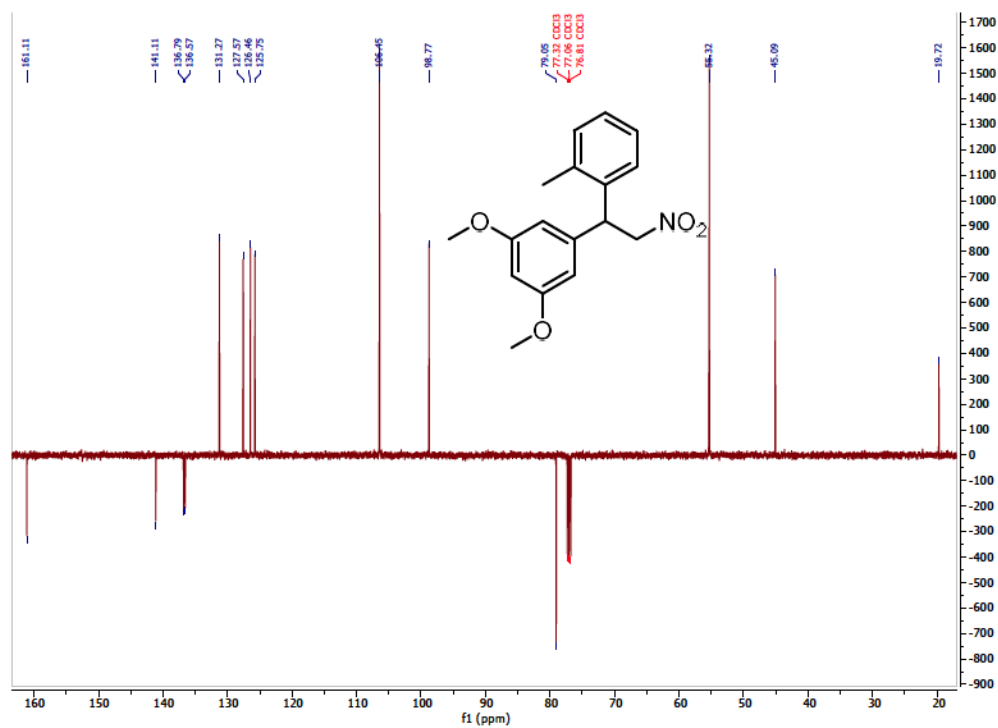
Příloha 34: FT-IR spektrum 4-hydroxy- β -nitrostyrenu (VIII)



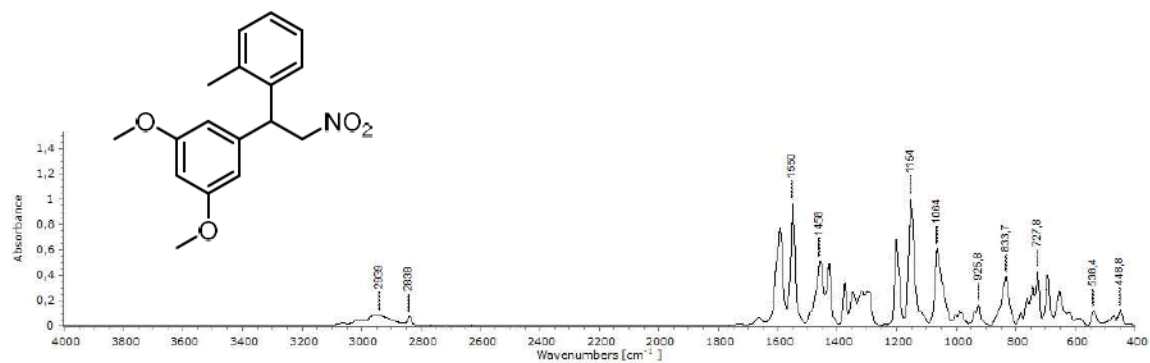
Příloha 35: ^1H spektrum 2-(3,5-dimethoxyfenyl)-2-(2-methylfenyl)nitroethanu (IX)



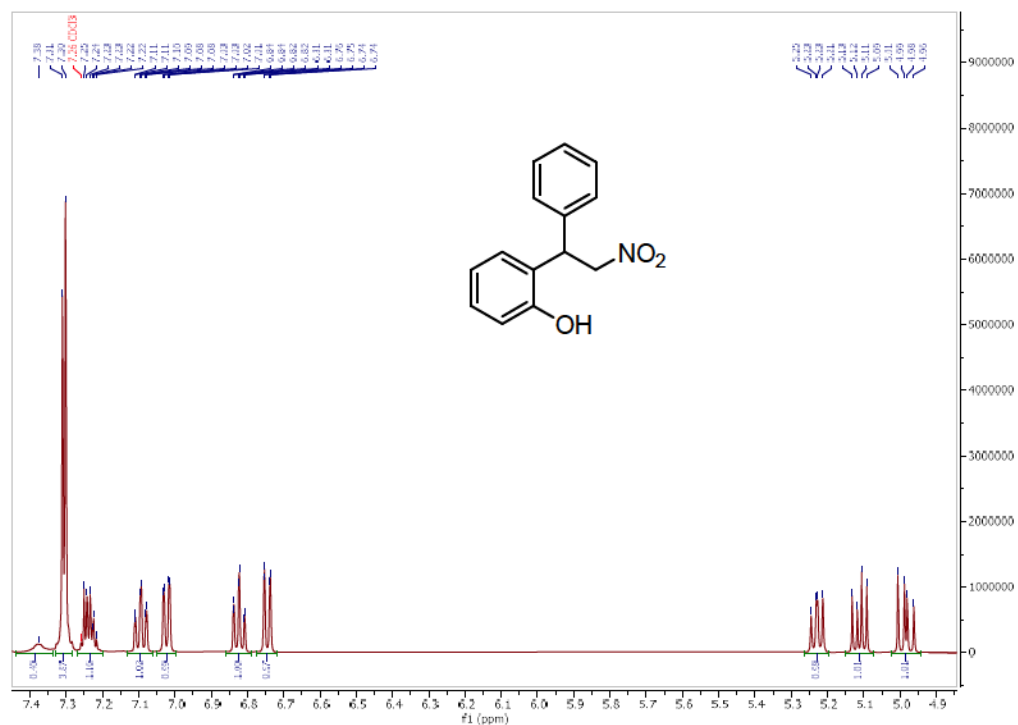
Příloha 36: ^{13}C – APT spektrum 2-(3,5-dimethoxyfenyl)-2-(2-methylfenyl)nitroethanu (IX)



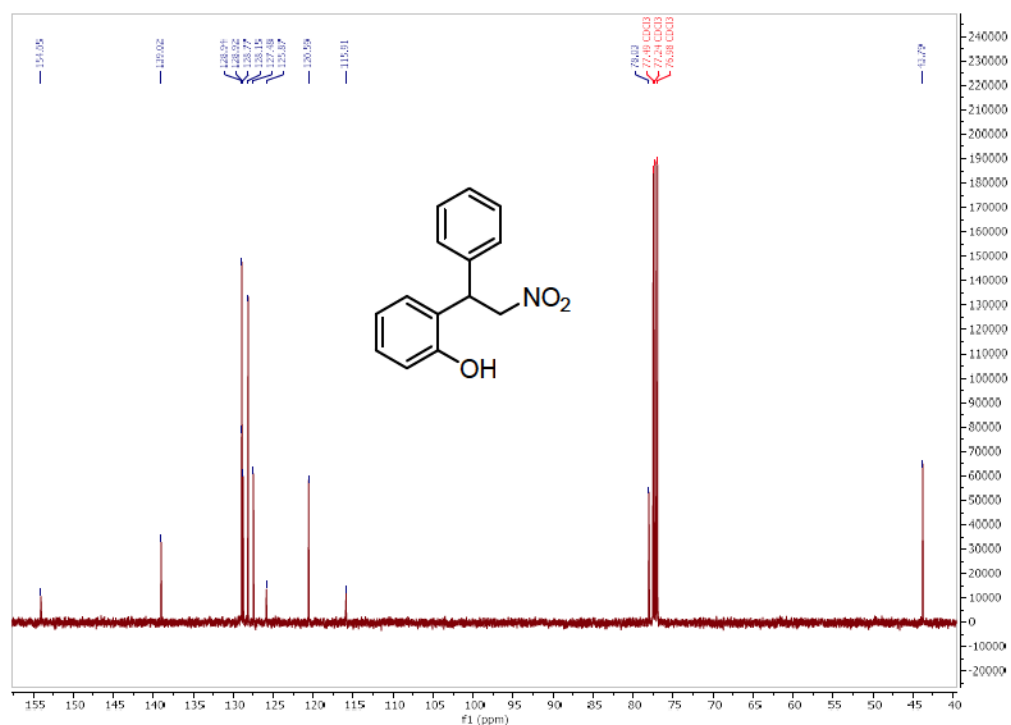
Příloha 37: FT-IR spektrum 2-(3,5-dimethoxyfenyl)-2-(2-methylfenyl)nitroethanu (IX)



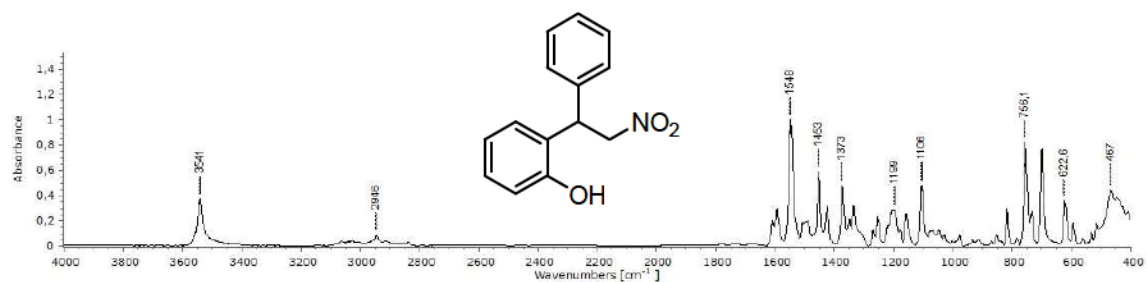
Příloha 38: ^1H spektra 2-fenyl-2-(2-hydroxyfenyl)nitroethanu (X)



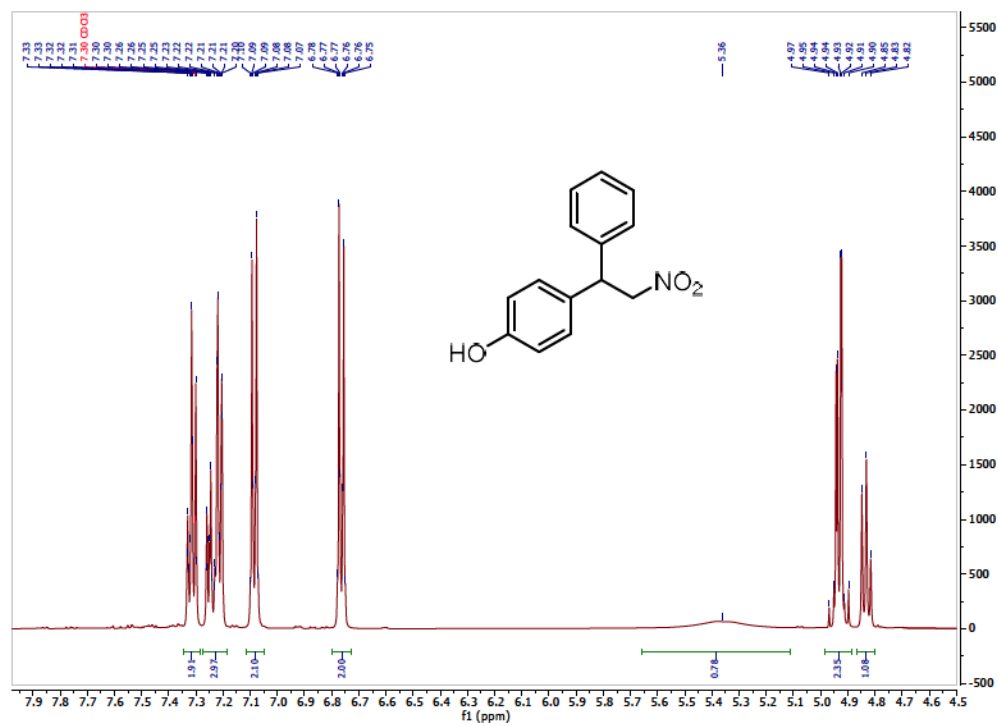
Příloha 39: ^{13}C spektra 2-fenyl-2-(2-hydroxyfenyl)nitroethanu (X)



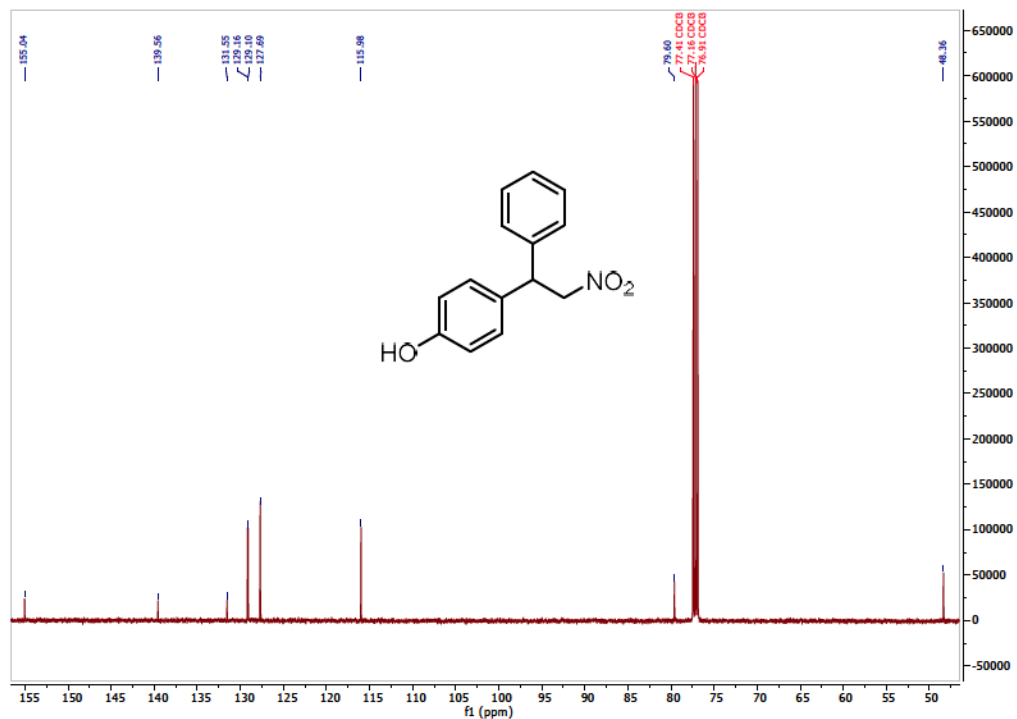
Příloha 40: FT-IR spektra 2-fenyl-2-(2-hydroxyfenyl)nitroethanu (X)



Příloha 41: ¹H spektra 2-fenyl-2-(4-hydroxyfenyl)nitroethanu (XI)



Příloha 42: ^{13}C spektra 2-fenyl-2-(4-hydroxyfenyl)nitroethanu (XI)



Příloha 43: FT-IR spektra 2-fenyl-2-(4-hydroxyfenyl)nitroethanu (XI)

