

Univerzita Karlova v Praze

Přírodovědecká fakulta

Chemie



Hana Boudová

Syntéza 4-alkylidenpyrazolonů a jejich využití pro přípravu spirocyklů
Synthesis of 4-alkylidenpyrazolones and their use in preparation of spirocycles

Bakalářská práce

Vedoucí závěrečné práce:

doc. RNDr. Jan Veselý, Ph.D.

Praha, 2021

Prohlášení:

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

V Praze, 1. 6. 2021

.....

Poděkování

Ráda bych poděkovala svému vedoucímu práce doc. RNDr. Janu Veselému, Ph.D., za trpělivé a odborné vedení mé práce, za přijetí do své výzkumné skupiny, kde jsem mohla nahlédnout pod pokličku práce v syntetické laboratoři a za podporu během lockdownu.

Děkuji Mgr. Michalu Urbanovi, PhD. za zasvěcení do tajů chodu laboratoře a změření všech IČ spekter, Mgr. Michaelu Francovi, Dis. a Mgr. et Mgr. Martinu Kamlarovi, PhD. za cenné rady a pomoc, bez které by tato práce nevznikla, a také celému kolektivu laboratoře č. 141 za příjemnou atmosféru a spoustu veselých chvil.

Poděkování patří také Mgr. Bohunce Šperlichové za změření specifické optické otáčivosti, RNDr. Martinu Štíchovi, PhD. za změření všech hmotnostních spekter, RNDr. Simoně Hybelbauerové, PhD. za změření některých NMR spekter a RNDr. Ivaně Císařové, CSc. za změření rentgenové difrakční analýzy.

Velké poděkování patří mé rodině a příteli, kteří mě podporují vždy a za každých okolností.

Abstrakt

Vzhledem k širokému využití spirocyklických sloučenin obsahujících heterocykly, zejména v medicíně, se tato bakalářská práce zabývá přípravou 4-alkylidenpyrazolonů a jejich využitím k přípravě spirocyklických sloučenin obsahujících pyrazolonový skelet za použití organokatalýzy terciárními aminy. 4-Alkylidenpyrazolony byly připraveny Knoevenagelovou kondenzací pyrazolonů a aldehydů, příprava spiropyrazolonů byla provedena prostřednictvím cyklizační reakce 3-nitropropyl-mesylátu s vhodnými deriváty 4-alkylidenpyrazolonů.

Klíčová slova

4-alkylidenpyrazolony, α,β -nenasyčené pyrazolony, Knoevenagelova reakce, 3-nitropropyl-mesylát, spirocyklické sloučeniny, spiropyrazolony, organokatalýza

Abstract

Due to the wide use of spirocyclic compounds containing heterocycles, especially in medicinal chemistry, this bachelor thesis deals with the preparation of 4-alkylidenepyrazolones and their use to prepare pyrazolone-derived spirocyclic compounds using organocatalysis with tertiary amines. 4-Alkylidenepyrazolones were prepared by Knoevenagel condensation of pyrazolones and aldehydes, the preparation of spiropyrazolones was carried out by the cyclization reaction of 3-nitropropyl-mesylate with suitable 4-alkylidenepyrazolone derivatives.

Key words

4-alkylidenepyrazolones, α,β -unsaturated pyrazolones, Knoevenagel reaction, 3-nitropropyl-mesylate, spirocyclic compounds, spiropyrazolones, organocatalysis

Obsah

1. ÚVOD	1
1.1 Asymetrická syntéza	1
1.2 Asymetrická organokatalýza	2
1.3 Pyrazolony a jejich deriváty	4
1.4 Spiropyrazolony.....	7
2. CÍLE PRÁCE	12
3. VÝSLEDKY A DISKUZE	13
3.1 Příprava 4-alkylidenpyrazolonů	15
3.2 Příprava 3-nitropropyl-mesylátu.....	17
3.3 Příprava spirocyklických sloučenin	17
4. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	23
4.1 Obecné poznatky k experimentální části.....	23
4.2 Příprava látek.....	24
4.2.1 Příprava <i>N</i> -substituovaných pyrazolonů	24
4.2.2 Příprava 4-alkylidenpyrazolonů.....	26
4.2.3 Příprava 3-nitropropyl-mesylátu.....	33
4.2.4 Příprava spirocyklických sloučenin	35
5. ZÁVĚR	45
6. SEZNAM LITERATURY	46

Seznam zkratek

Ac	acetyl
Ar	aryl
Bn	benzyl
Boc	<i>tert</i> -butyloxykarbonyl
Cod	cyklooktadien
DABCO	1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan
DCM	dichlormethan
DMSO	dimethylsulfoxid
<i>dr</i>	diastereomerní poměr
DRIFT	FTIR za použití difúzní reflektance
<i>ee</i>	enantiomerní přebytek
ekv.	ekvivalent
ESI	elektrosprejová ionizace
FTIR	infračervená spektroskopie s Fourierovou transformací
HPLC	vysokoúčinná kapalinová chromatografie
HRMS	hmotnostní spektrometrie s vysokým rozlišením
IČ	infračervená spektroskopie
Ms	mesyl, methansulfonyl
MS	hmotnostní spektrometrie
NMR	nukleární magnetická rezonance
Ph	fenyl
RVO	rotační vakuová odparka
Tol	tolyl
TLC	tenkovrstvá kapalinová chromatografie
<i>t_R</i>	retenční čas
UV	ultrafialové záření

1. ÚVOD

1.1 Asymetrická syntéza

Přípravou enantiomerně čistých sloučenin se zabývá asymetrická syntéza. Jedním z hlavních přístupů je metoda využívající katalyzátorů, kdy již jejich malé množství stačí ke kontrole přeměny achirální výchozí látky na produkt s jedním nebo více prvky chiralidy. Jako katalyzátory mohou být využity komplexy přechodných kovů s organickými sloučeninami, enzymy nebo malé organické molekuly.

Organokovová katalýza patří k nejrozšířenějším způsobům katalýzy v syntetické chemii. V roce 2001 byla udělena Nobelova cena K. B. Sharplessovi, W. S. Knowlesovi a R. Noyorimu, kteří tuto metodu využívali, za přínos k rozvoji asymetrických metod. Například William Knowles vyvinul rhodiový katalyzátor s bisfosfonátovým ligandem, nazvaného DIPAMP (obrázek 1), který umožnil průmyslovou výrobu antiparkinsonika L-DOPA, jak je znázorněno na schématu 1.¹

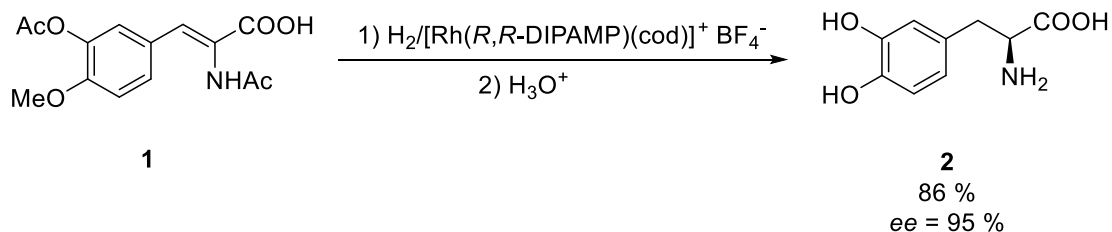
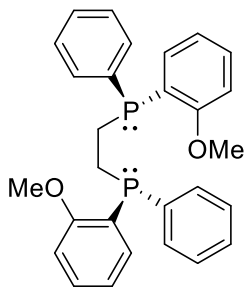


Schéma 1: Syntéza léčiva L-DOPA



3

Obrázek 1: Struktura (*R,R*)-DIPAMPu

Druhou skupinou katalyzátorů jsou enzymy. Jsou to sloučeniny bílkovinné povahy, složené z L-aminokyselin, a vyznačují se vysokou substrátovou specificitou a stereospecificitou, čímž zajišťují vznik látek o vysoké enantiomerní čistotě. Ke své funkčnosti potřebují také specifické podmínky, jako je třeba určitá teplota nebo pH.² Biokatalýza, jak se nazývá katalýza enzymy, je důležitou součástí metod asymetrické syntézy díky vysoké efektivitě, enantioselektivitě i výtěžku, ale také svou přívětivostí k životnímu prostředí. Používají se všechny třídy enzymů a uplatňují se i v průmyslové výrobě.³ Na schématu 2 je uvedena přeměna acetofenonu **4** na (1*S*)-fenylethanol **5** alkoholdehydrogenasou.⁴

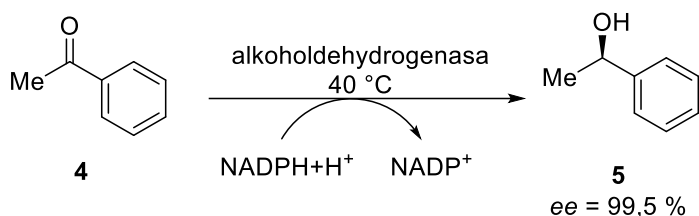


Schéma 2: Enantioselektivní redukce acetofenonu

Třetí nejvyužívanější skupinou je katalýza pomocí malých organických molekul, jejichž využití jako katalyzátorů zažívá velký rozmach zhruba od začátku třetího tisíciletí. Spousta organokatalyzátorů nese elektrofilní a nukleofilní skupiny, umožňující jim interagovat s elektrofilními či nukleofilními reaktanty samostatně, nebo s oběma zároveň.⁵

Organokatalýza se dá také kombinovat do více katalytických cyklů a s jinými druhy katalýz, například s kovovou nebo fotokatalýzou.^{6,7} Hlavními výhodami organokatalýzy jsou například možnost použití mírných reakčních podmínek, čímž šetří energii, a obecně využití stabilnějších katalyzátorů, které jsou méně toxické než klasické kovové katalyzátory, jež se také mohou vyskytovat ve stopovém množství v produktech. Díky tomu je organokatalýza velmi vhodná pro použití v medicíně.⁸

1.2 Asymetrická organokatalýza

Jednou z prvních reakcí v oblasti asymetrické organokatalýzy publikovali Bredig a Fiske již v roce 1912, kdy použili chinolinové alkaloidy (obrázek 2) ke katalýze adice kyanovodíku **7** na aldehyd **6** (schéma 3).⁹ Reakce poskytovala kyanohydrin **8** v desetiprocentním enantiomerním přebytku, což však na významu objevu nic neubírá.

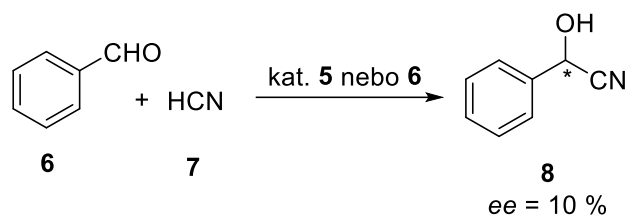


Schéma 3: Asymetrická hydrokyanace benzaldehydu

Časem se organokatalytické reakce začaly dělit dle typu acidobazické podstaty katalyzátoru na Brønstedovy či Lewisovy báze a kyseliny. I když jsou Lewisovy kyseliny doménou spíše přechodných kovů, některé sloučeniny obsahující karbeniové, silylové nebo fosfoniové kationty našly uplatnění i v organokatalýze.¹⁰

Dále je možné organokatalytické reakce dělit podle způsobu, jakým aktivují substrát. Jedním způsobem je kovalentní aktivace substrátu, kdy katalyzátor vytváří kovalentní vazbu přímo s výchozí látkou. Asi nejznámějším kovalentním katalyzátorem je aminokyselina prolin a jeho deriváty, které byly použity v aldolových reakcích aldehydů a ketonů.¹¹ Kromě L-prolinu, jehož použití se často demonstruje ve známé Hajosh–Parrish–Eder–Sauer–Wiechertově reakci, lze využít i D-prolin. Intermediát ve Woodwardově syntéze erythromycinu, dithiadecalin **10**, byl katalyzován D-prolinem, a v požadované konfiguraci byl získán v enantiomerním přebytku 36 % (schéma 4).¹²

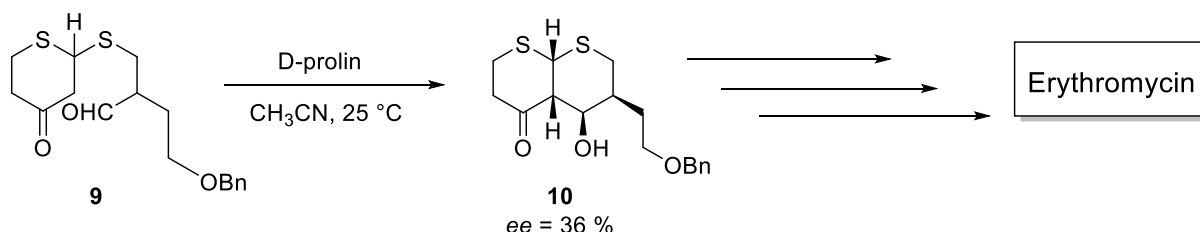
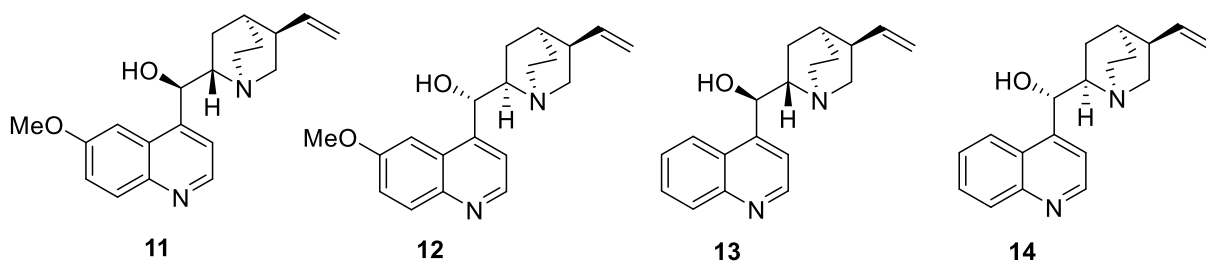


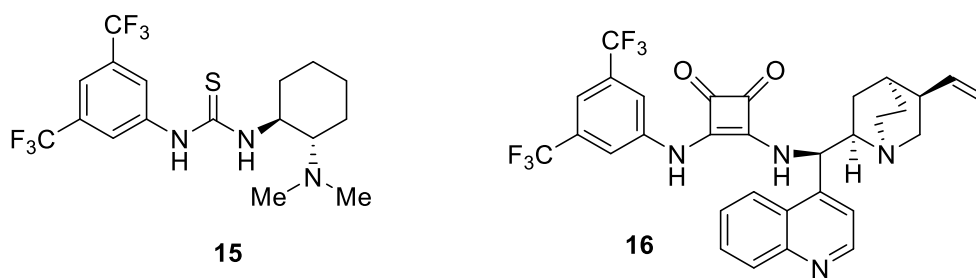
Schéma 4: Intramolekulární aldolová reakce katalyzovaná D-prolinem

Dalším způsobem je nekovalentní aktivace substrátu, například pomocí vodíkových vazeb nebo tvorbou iontových párů. Na obrázku 2 jsou zobrazeny chinolinové alkaloidy chinin **11**, chinidin **12**, cinchonidin **13** a cinchonin **14**, obsahující zároveň bazickou skupinu (chinuklidinový dusík), a hydroxylovou skupinu schopnou aktivovat elektrofil pomocí vodíkové vazby. Katalyzátory, obsahující dvě funkční skupiny, schopné aktivace substrátů a reakčních činidel označujeme jako bifunkční.



Obrázek 2: Chinolinové alkaloidy

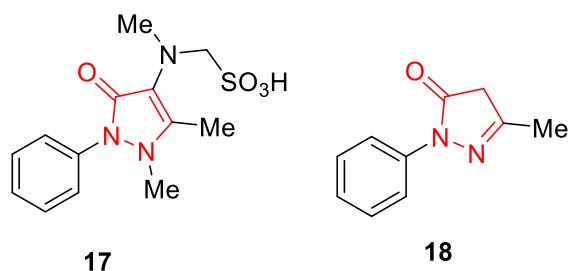
Kromě chinolinových alkaloidů do této skupiny katalyzátorů patří také thiomocovinové deriváty, například Takemotův katalyzátor **15**, nebo katalyzátory odvozené od kyseliny čtverečné, například Rawalův katalyzátor **16** (obrázek 3).



Obrázek 3: Příklady bifunkčních katalyzátorů

1.3 Pyrazolony a jejich deriváty

Pyrazolony jsou pětičlenné laktamové cykly odvozené od heterocyklické sloučeniny pyrazolu. Deriváty pyrazolonu jsou důležitými strukturními motivy v medicíně (obrázek 4), jelikož se s nimi pojí rozsáhlé biologické účinky, včetně analgetických, antibakteriálních, protinádorových, protizánětlivých, antipyretických (léčivo metamizol **17**), a účinků na centrální nervovou soustavu (neuroprotektivum edaravone **18**). V dnešní době určitě stojí za zmínku antivirotická léčiva proti orthopoxviru, buffalopox viru, PrP-res a SARS onemocněním.^{13,14}



Obrázek 4: Léciva odvozená od pyrazolonu

Pyrazolony **21** se dají snadno připravit syntézou β -ketoesterů **19** s různě substituovanými hydraziny **20** ve vysokých výtěžcích (schéma 5).¹⁵ Tímto postupem se dá z komerčně dostupných výchozích látek připravit široká řada derivátů.

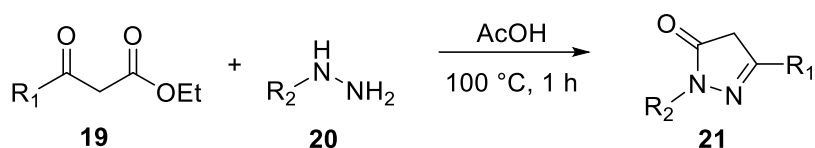


Schéma 5: Acetoacetátová syntéza pyrazolonů

Pyrazolony ve své struktuře obsahují různá elektrofilní a nukleofilní centra, a vyskytují se ve třech různých tautomerních formách, jak je znázorněno na schématu 6.¹⁶

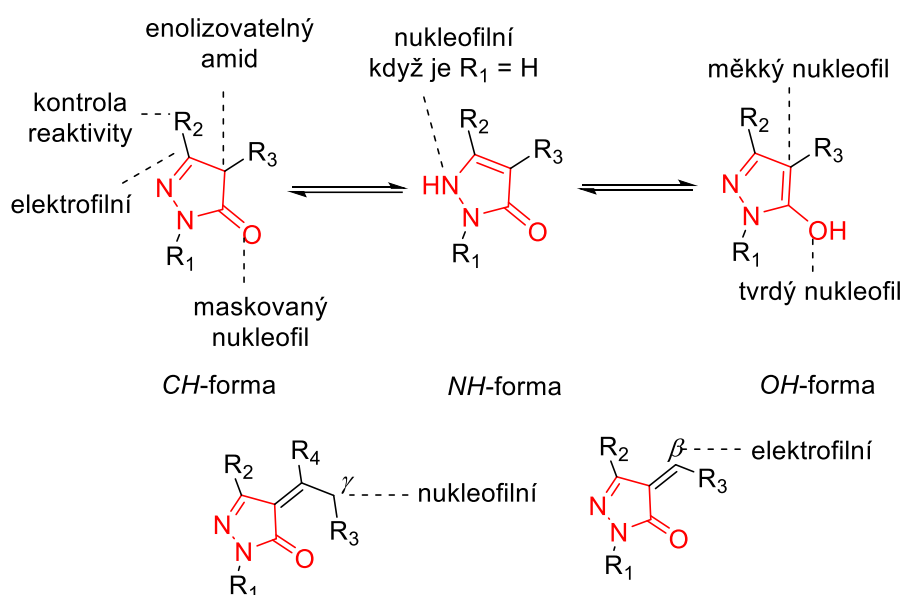


Schéma 6: Tautomerní a reakční centra pyrazolonu

První stereoselektivní Michaelovu adici 4-substituovaných pyrazolonů **17** na nitroolefiny **18** za použití bifunkčního Takemotova organokatalyzátoru **15** publikoval Liao a kol. v roce 2010 (schéma 7). Pro širokou škálu derivátů dosáhli dobrých diastereoselektivit (až 80:20 *dr*), vysokých výtěžků (až 98 %) a excelentních enantioselektivit (až 99 % *ee*).¹⁷

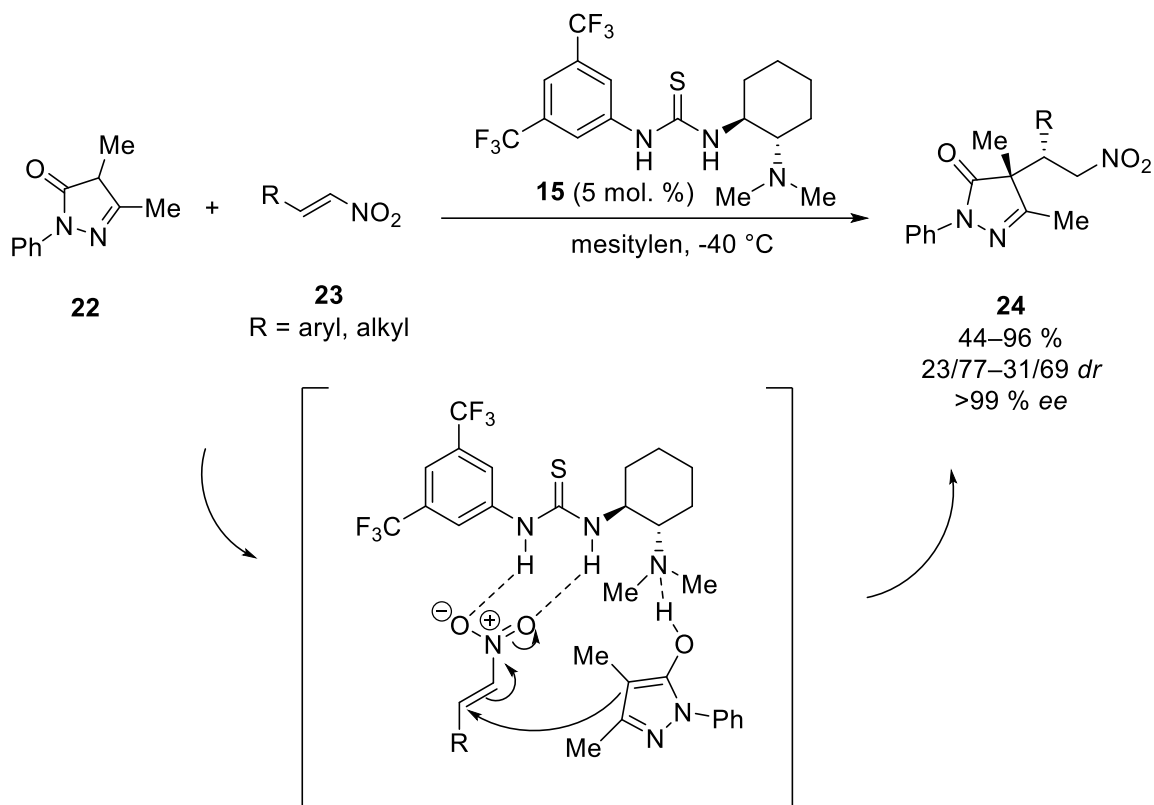


Schéma 7: Michaelova adice 4-substituovaných pyrazolonu na nitroolefiny

V případě chirální bromace pyrazolonů se také osvědčila one-pot asymetrická sekvenční Michaelova adice nitroolefinů/dearomativní bromace pomocí *N*-bromsuccinimidu za katalýzy bifunkčními deriváty kyseliny čtverečné. V rámci této studie (schéma 8), zveřejněné Wangem, Zhouem a kol., byla připravena řada bromovaných derivátů ve vysokých výtěžcích (až 99 %), s vysokými diastereoselektivitami (až 99:1 *dr*) a excelentní optickou čistotou (až 99 % *ee*).¹⁸

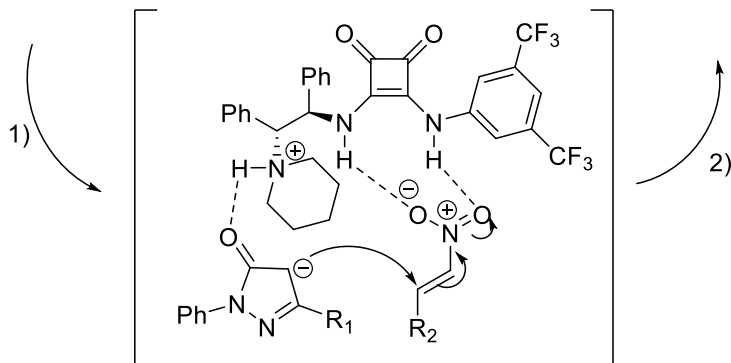
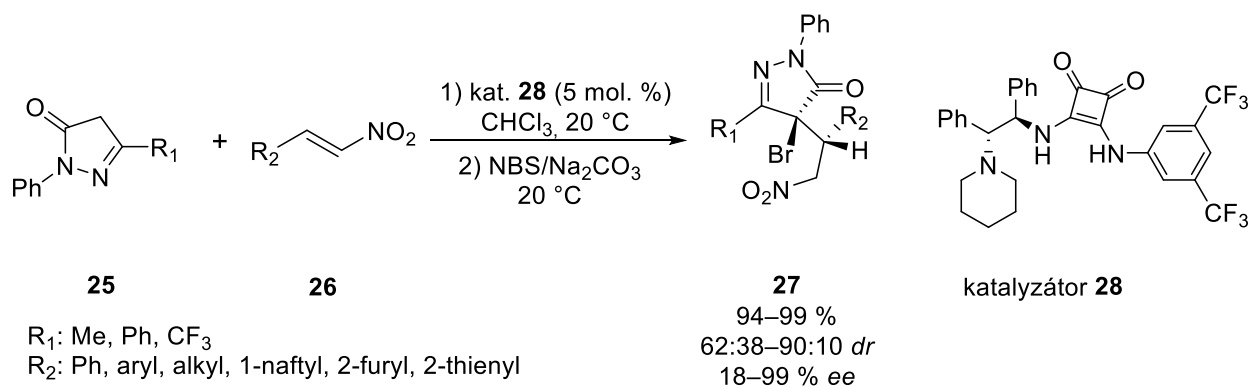
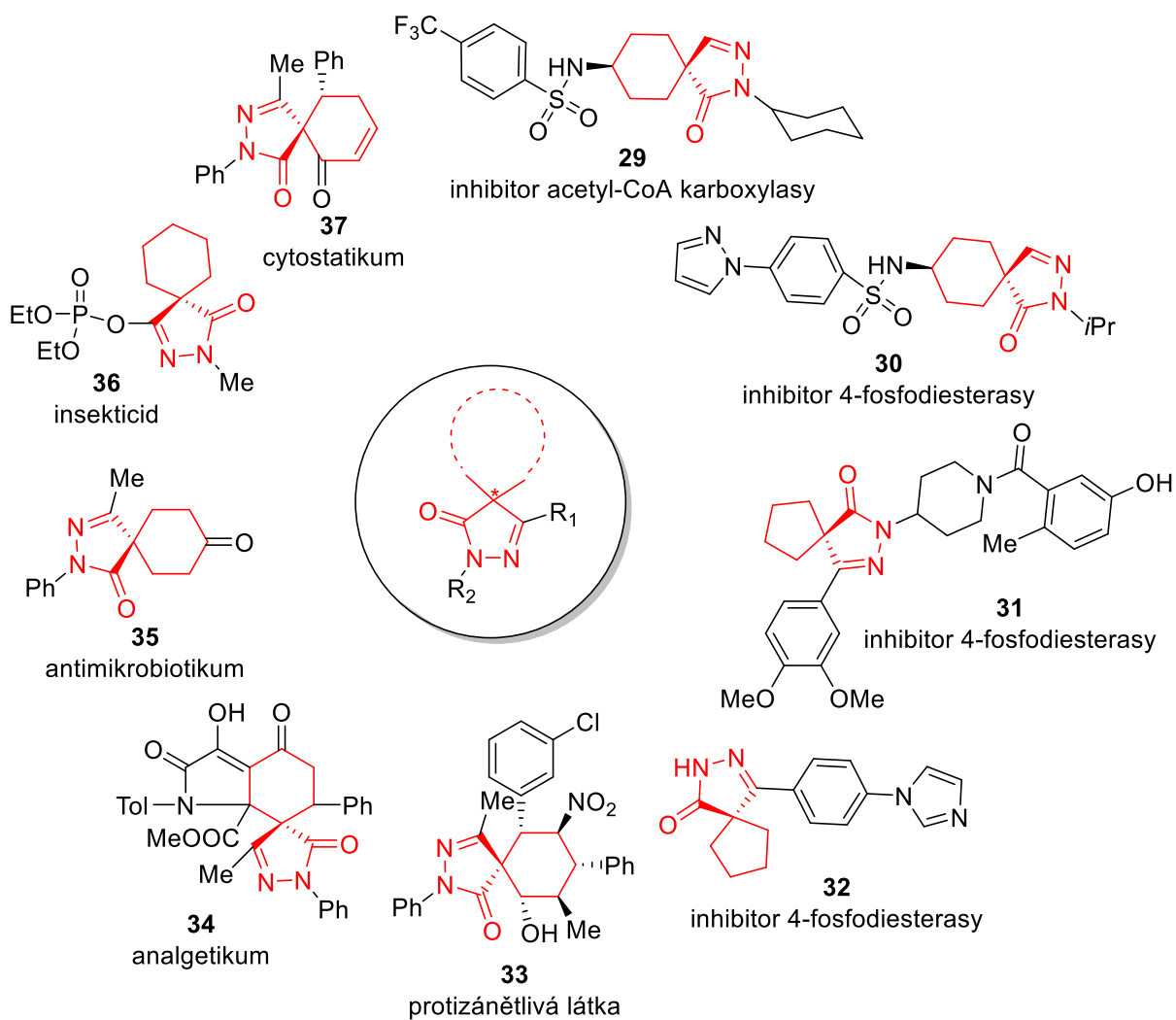


Schéma 8: Kaskádová Michaelova adice/dearomativní bromace

1.4 Spiropyrazolony

Dalšími významnými sloučeninami v medicíně jsou spirocykly. Spirocykly jsou organické sloučeniny, jejichž kruhy jsou spojené právě přes jeden atom, zvaný *spiroatom*. Nejčastěji je tímto atomem uhlík v hybridizaci sp^3 . Spirocyklické sloučeniny mají svou nezastupitelnou roli jako léčiva, řada z nich je zastoupena v přírodních látkách a také byly připraveny ligandy a katalyzátory se spirocyklickým motivem. Mezi nejběžnější postupy, jak tyto třídídimenzionální struktury připravit, patří alkylační metody, procesy katalyzované kovy, cyklizační metody, přesmyky, cykloadiční a radikálové reakce.¹⁹

Spirocyklické sloučeniny s pyrazolonovým kruhem mají rozsáhlé biologické účinky. Patří sem inhibitory enzymů **29-32**, látky s protizánětlivými, analgetickými či antimikrobiálními účinky **33-35**, insekticid **36** nebo cytostatikum **37** (obrázek 6).²⁰



Obrázek 6: Vybrané spiro-pyrazolony a jejich účinky

Jednou z prvních prací zabývajících se organokatalytickou přípravou spiropyrazolonů je organokatalytická Michael-Michael-aldolová reakce alkylidenpyrazolonů a aldehydů s následnou dehydratací za vzniku spiropyrazolonu **42** (schéma 9). Optimalizací bylo dosaženo dobrých výtěžků (až 75 %) a excelentních enantiomerních přebytků a diastereoselektivit (>99 % *ee* a 25:1 *dr*).²¹

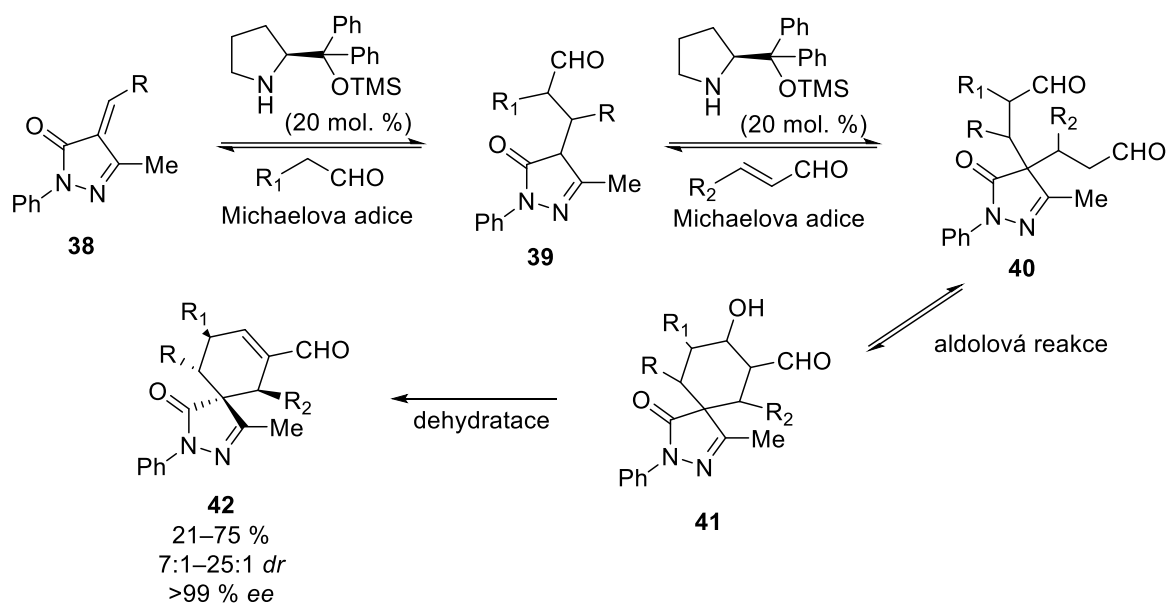


Schéma 9: Návrh mechanismu Michael-Michael-aldolové reakce následované dehydratací

Nenasycené spirocyklohexen-pyrazolony lze připravit také asymetrickou anulací. Guova skupina publikovala v roce 2017 asymetrickou [3 + 3] anelaci Morita–Baylis–Hillmanových (MBH) karbonátů **43** s α -aryliden pyrazolony **44**, katalyzované Lewisovou bází **46** (schéma 10). Výsledný spiropyrazolon **45** byl získán v dobrých až výborných výtěžcích (až 93 %), přijatelných až výborných diastereoselektivitách (>20:1 *dr*) a výborných enantiomerních přebytcích (až 96 % *ee*).²² Navržený předpokládaný mechanismus reakce je zobrazen na schématu 11.

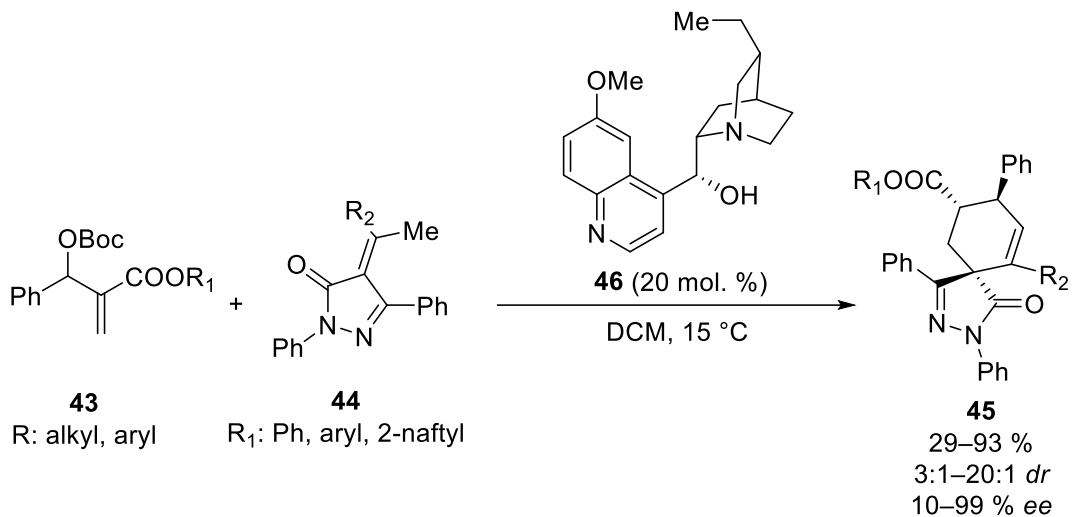


Schéma 10: Asymetrická [3 + 3] anulace

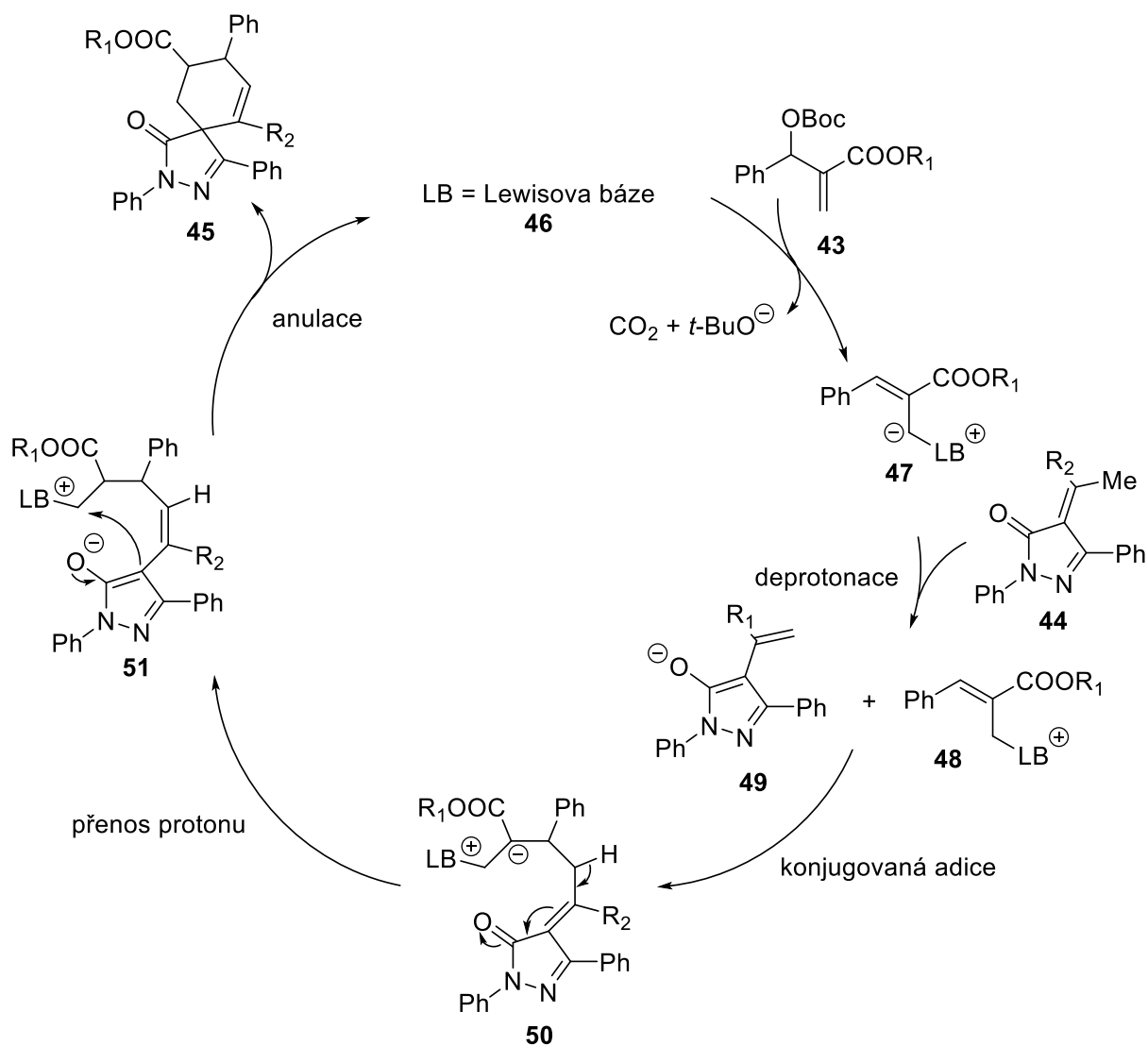


Schéma 11: Navržený mechanismus asymetrické [3 + 3] anulace

Rozmanitost reakcí a kombinací reakčních/katalytických cyklů je možno ukázat na pracích skupin R. Wang a G.-F. Jianga. První z nich se týká kaskádové Michaelovy-cyklizační reakce nenasycených pyrazolonů **52** s oxindoly **53**, katalyzovaná bifunkčním katalyzátorem **55**, poskytující *bis*-spirocyklický produkt **54** (schéma 12).²³ Druhá se zabývá reakcí pyrazolonů **56** s *ortho*-chinon methidy **57**, generovaných *in situ*, následovanou kaskádovou cyklizační reakcí (schéma 13).²⁴ Obě skupiny dosáhly optimalizací výborných výsledků.

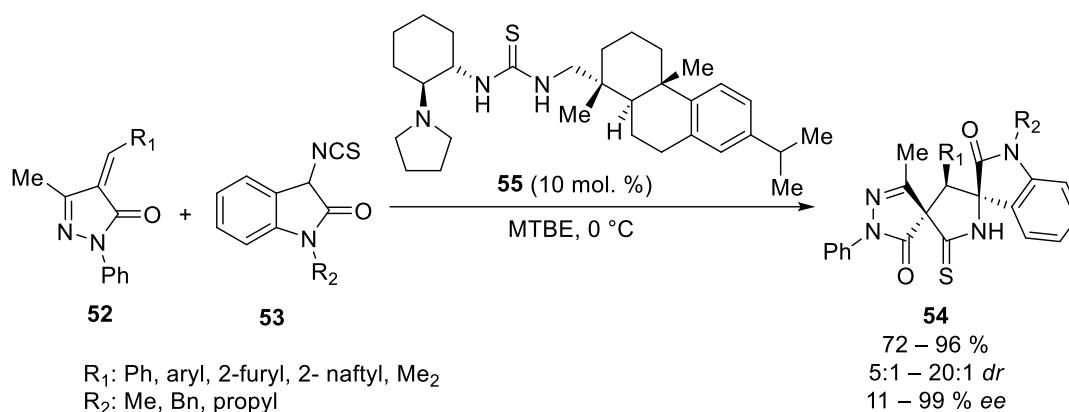


Schéma 12: Syntéza chirálních *bis*-spirocyklických sloučenin

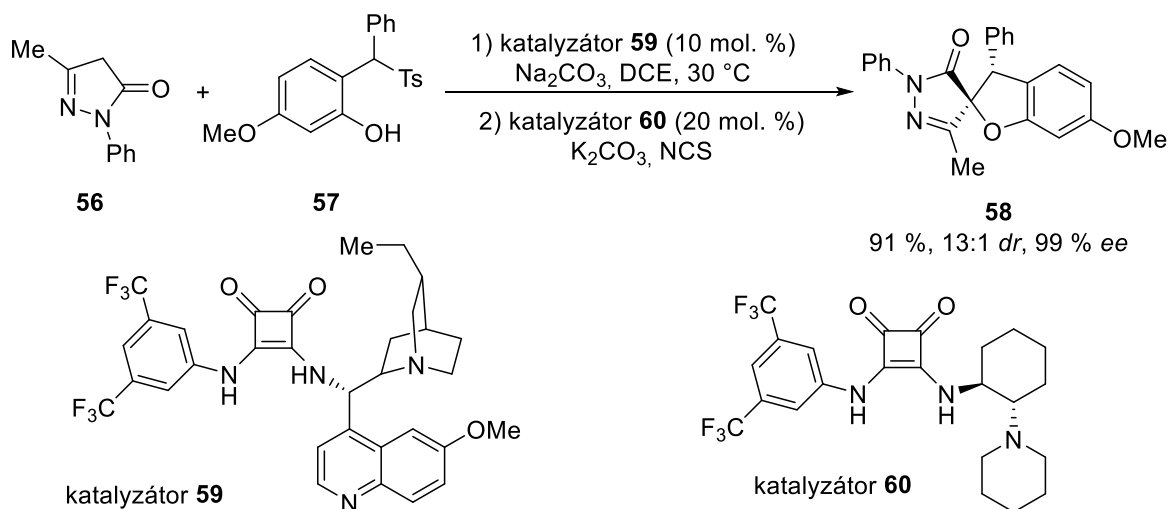


Schéma 13: Asymetrická syntéza spiro-pyrazolonů s benzotetrahydrofuranovým kruhem

2. CÍLE PRÁCE

Cílem této bakalářské práce byla příprava 4-alkylidenpyrazolonů a jejich následné využití pro syntézu spiropyrazolonů obsahujících pětičlenný uhlíkatý skelet. Tento obecný cíl zahrnoval několik dílčích úkolů:

1. Příprava komerčně nedostupných 4-alkylidenpyrazolonů.
2. Příprava komerčně nedostupného 3-nitropropyl-mesylátu.
3. Ověření navržené spirocyklizační reakce 4-alkylidenpyrazolonu s 3-nitropropyl-mesylátem za využití organokatalýzy.
4. Studium rozsahu použití této reakce na vybrané skupině substrátů.

3. VÝSLEDKY A DISKUZE

Hlavním cílem této bakalářské práce byla příprava řady 4-alkylidenpyrazolonů vhodných pro syntézu spirocyklických sloučenin obsahujících pyrazolonový skelet. Příprava spiropyrazolonů **61**, jejichž potenciální vlastnosti jsou zmíněny v kapitole 1.4., byla navržena dle retrosyntetické analýzy uvedené na schématu 14. Pro cyklizační reakci byly vybrány 4-alkylidenpyrazolony **62** a 3-nitropropyl-mesy lát **63**, kterému dosud byla v cyklizačních reakcích věnovaná omezená pozornost.²⁵

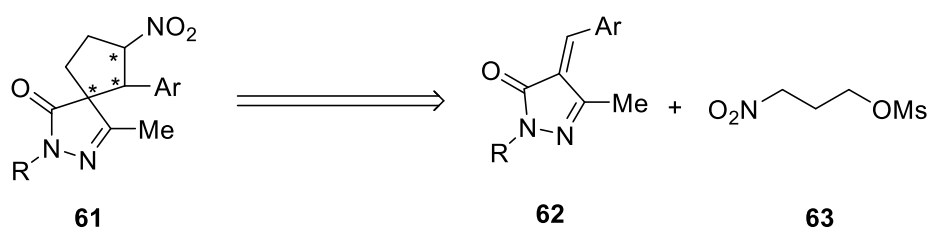
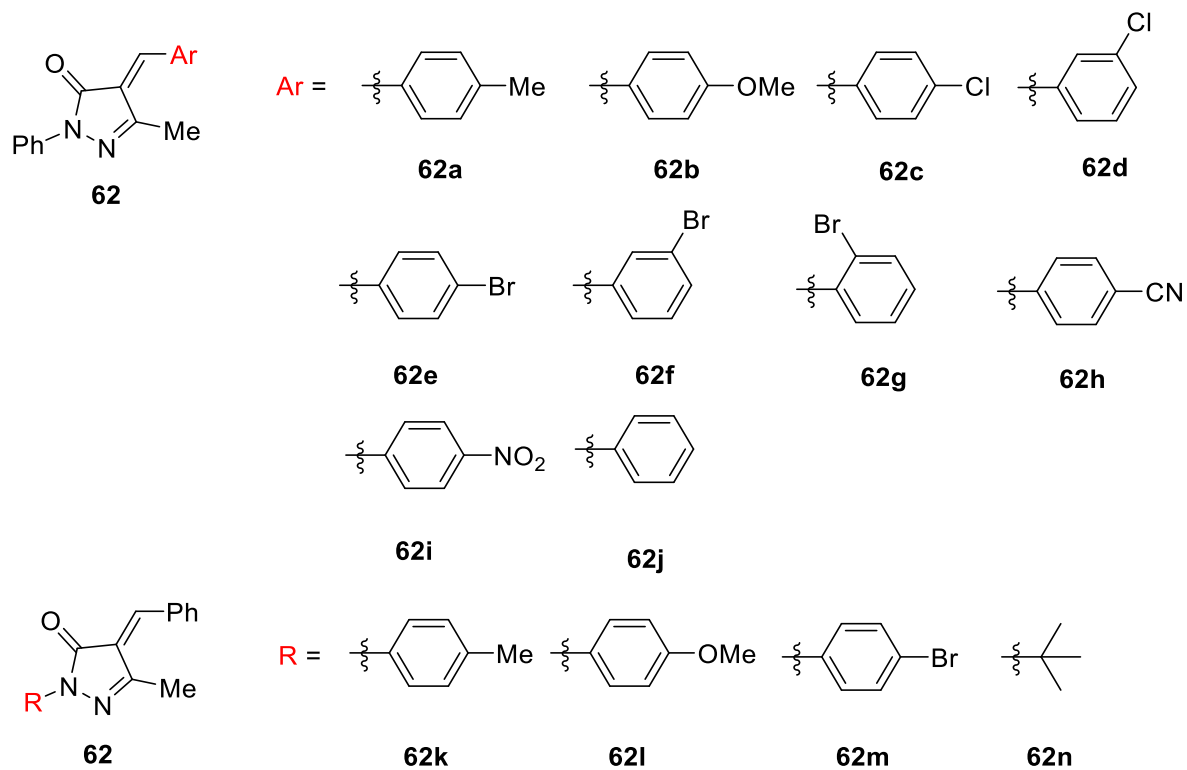


Schéma 14: Návrh retrosyntézy spirocyklických sloučenin

4-Alkylidenpyrazolony **62** mohou být připraveny Knoevenagelovou reakcí pyrazolonů **64** s komerčně dostupnými benzaldehydy **65**. 3-Nitropropyl-mesy lát **63** není komerčně dostupný a je třeba ho připravit z akroleinu tříkrokovou syntézou dle literatury.²⁶

Pro potřeby této práce byly navrženy 4-alkylidenpyrazolony **62** obsahující aromatické substituenty na exocyklické násobné vazbě (Ar) a aromatické či alifatické substituenty v poloze 2 pyrazolonu (R) (obrázek 7). V případě arylových substituentů na exocyklické násobné vazbě byly připraveny deriváty obsahující jak elektrony donující methyl nebo methoxy skupinu, tak deriváty s elektrony odtahující nitro a kyanoskupinou na aromatickém kruhu. Dále byly připraveny arylové substituenty s halogeny v různých polohách či stericky náročnou *tert*-butylovou skupinou v poloze 2.

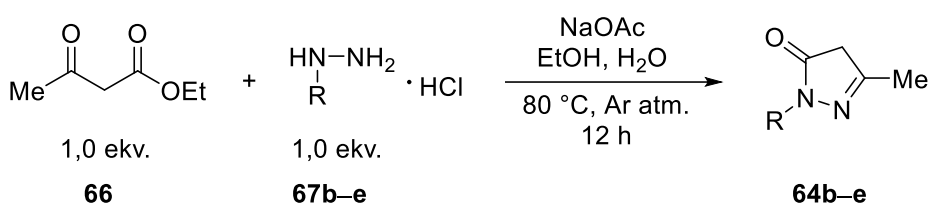


Obrázek 7: Navržené 4-alkylidenpyrazolony

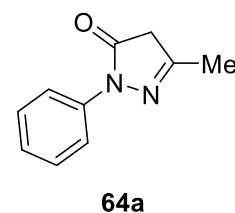
3.1 Příprava 4-alkylidenpyrazolonů

První část této bakalářské práce byla věnována přípravě série derivátů 4-alkylidenpyrazolonů **62**. Nejdříve byly připraveny *N*-substituované pyrazolony **64b–e** reakcí acetoacetátu s příslušnými hydrochloridy hydrazinu **67b–e** upraveným postupem podle literatury (tabulka 1).¹⁵ Pyrazolon **64e** byl připraven bez přídavku vody, jelikož reakce v přítomnosti vody neprobíhala. Nižší výtěžky oproti uvedené literatuře byly nejspíše způsobeny chybou při izolaci produktu. Pyrazolon **64a** je komerčně dostupný.

Tabulka 1: Příprava *N*-substituovaných pyrazolonů **64b–e** a komerčně dostupný **64a**



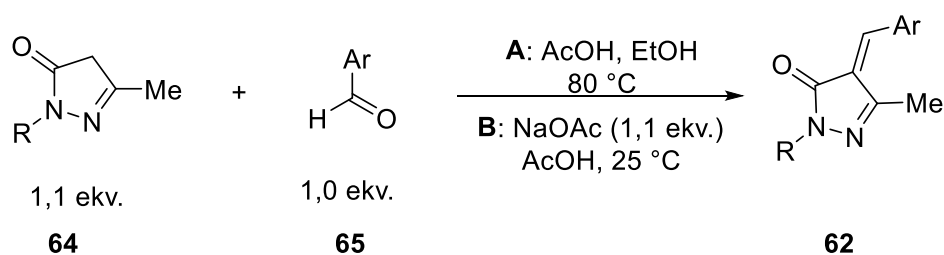
Produkt	R	Výtěžek (%)
64b	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	64
64c	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	49
64d	4-Br-C ₆ H ₄	50
64e	<i>tert</i> -butyl	59



4-Alkylidenpyrazolony lze připravit Knoevenagelovou kondenzací pyrazolonu **64** s benzaldehydem **65**. Na základě studia dostupné literatury byly provedeny dva upravené postupy této reakce (tabulka 2). Postup **A** využíval pouze směs ledové kyseliny octové a ethanolu jako rozpouštědla a reakce byla prováděna za varu pod zpětným chladičem.²⁷ Postup **B** využíval octanu sodného jako báze, ledové kyseliny octové jako rozpouštědla a reakce probíhala při laboratorní teplotě.²⁸ Konverze výchozích látek na produkty byla sledována pomocí TLC (mobilní fáze směs hexan/EtOAc v různých poměrech). Konverze výchozích látek v žádném z případů neproběhla zcela, což mělo za následek nízké izolované výtěžky produktů.

U derivátů **62d–g** byl sledován vliv času reakce na konverzi, ale s vyšším časem reakce nedošlo k jejímu zvýšení. Z výsledků je patrné, že deriváty s elektron donujícími skupinami **62a** a **b** mají pozitivní vliv na konverzi reakcí, na rozdíl od halogenovaných derivátů **62c–g**. Dále byl sledován vliv báze na průběh reakce. Vyšších konverzí bylo dosaženo postupem **B**, jak je ukázáno na příkladu kyano derivátu **62h**, kdy byl výtěžek téměř ztrojnásoben, proto byl tento postup použit i v dalších reakcích.

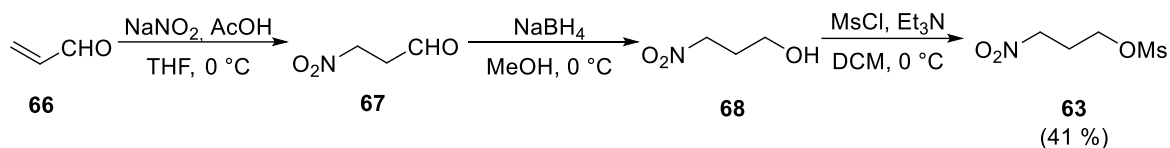
Tabulka 2: Příprava 4-alkyldenpyrazolonů



Reakce	Postup	Ar	R	Produkt	Čas (h)	Výtěžek (%)
1	A	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	53a	24	31
2	A	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	53b	24	35
3	A	4-Cl-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	53c	24	12
4	A	3-Cl-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	53d	120	11
5	A	4-Br-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	53e	24	6
6	A	3-Br-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	53f	144	5
7	A	2-Br-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	53g	168	4
8	A	4-CN-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	53h	72	7
9	B	4-CN-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	53h	24	20
10	B	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	53i	24	38
11	B	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	53j	48	22
12	B	C ₆ H ₅	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	53k	48	44
13	B	C ₆ H ₅	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	53l	72	34
14	B	C ₆ H ₅	4-Br-C ₆ H ₄	53m	24	27
15	B	C ₆ H ₅	<i>tert</i> -butyl	53n	48	7

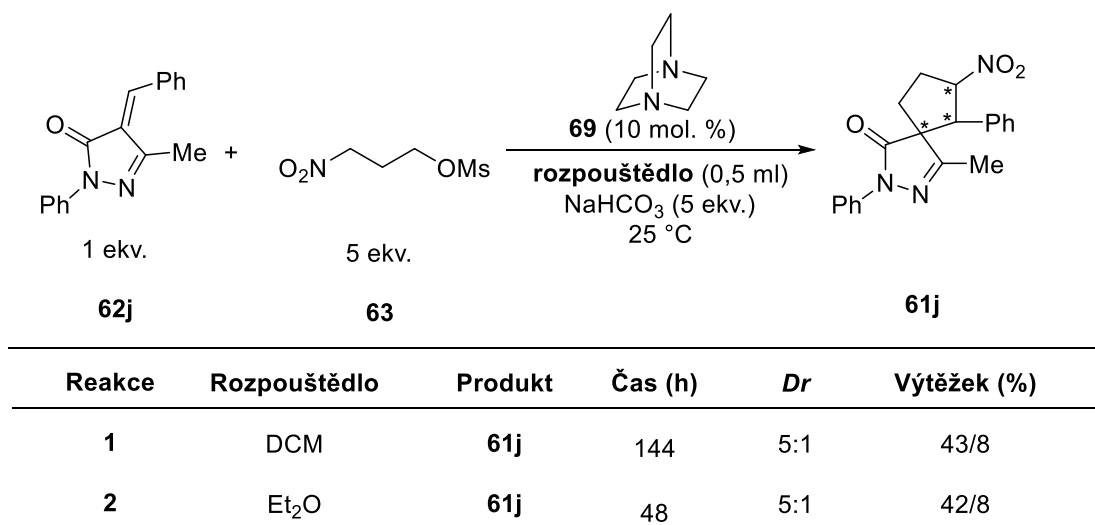
3.2 Příprava 3-nitropropyl-mesylátu

Druhou částí této práce byla příprava komerčně nedostupné výchozí sloučeniny 3-nitropropyl-mesylátu **63** tříkrokovou syntézou dle literatury.^{26,29} Prvním krokem syntézy byla 1,4-adice dusitanu sodného na akrolein **66** v přítomnosti kyseliny octové, která poskytla 3-nitropropan-1-al **67**. V dalším kroku byl aldehyd **67** redukován tetrahydridoboritanem sodným na 3-nitropropan-1-ol **68**. V posledním kroku byl alkohol **68** mesylací převeden na požadovaný 3-nitropropyl-mesylát **63** v celkovém výtěžku 41 % (schéma 15). Všechny látky jsou těkavé, nižší výtěžek oproti literatuře byl nejspíše způsoben při odstraňování rozpouštědel za sníženého tlaku z reakčních směsí.



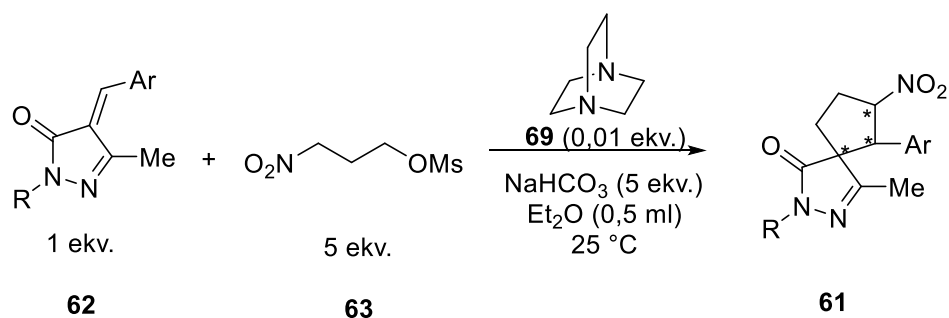
3.3 Příprava spirocyklických sloučenin

Třetí částí této práce bylo využití připravených 4-alkylidenpyrazolonů **62** a 3-nitropropyl-mesylátu **63** k syntéze spiropyrazolonů. K ověření průběhu reakce byl zvolen achirální 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan **69** (dále označovaný jako DABCO), za podmínek uvedených v práci věnované syntéze spirooxindolů, tedy v přítomnosti hydrogenuhličitanu sodného a dichlormethanu (schéma 16).²⁵ Plné konverze bylo dosaženo po 144 hodinách, diastereomerní poměr produktu **61j** byl 6:1, izolovaný výtěžek majoritního diastereomeru byl 43 % a minoritního 8 %. Změnou rozpouštědla na diethylether došlo k významnému snížení reakčního času při zachování diastereoselektivity reakce i izolovaných výtěžků (tabulka 3), z tohoto důvodu byl při dalších reakcích využíván diethylether jako rozpouštědlo.

Tabulka 3: Achirální cyklizační reakce

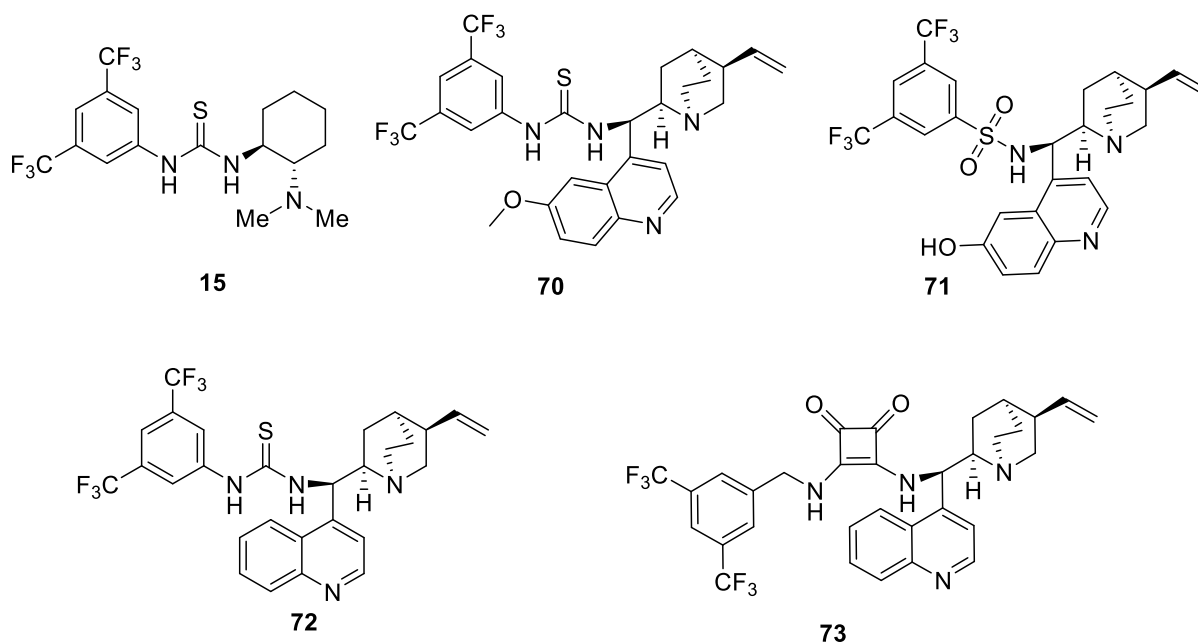
Dále byl studován vliv substituentů připravených 4-alkylidenpyrazolonů **62a–62n** na průběh achirální cyklizační reakce za použití katalyzátoru DABCO **69**. Byly připraveny spirocykly **61a–n** ve výtěžcích 7–53 % s diastereoselektivními poměry 2:1–10:1. Nejlepšího výsledku bylo dosaženo při použití derivátu **62i** substituovaného nitro skupinou v *para* poloze aromatického kruhu (viz tabulka 4, reakce 9). Tato reakce dosáhla diastereoselektivity 10:1 a příslušný produkt **61i** byl izolován ve výtěžku 53 % pro majoritní diastereoisomer. Vyšší výtěžky reakcí byly pozorovány také u derivátů **62a–b** a **62k–m**, naopak reakce probíhající s halogenovanými a kyano deriváty **62c–h** byly izolovány s nižšími výtěžky. Zvýšená diastereoselektivita byla zaznamenána u derivátů substituovaných elektron odtahujícími skupinami. Výsledky jsou shrnuty v tabulce 4.

Tabulka 4: Studium rozsahu spirocyklizační reakce



Reakce	Ar	R	Produkt	Čas (h)	Dr	Výtěžek (%)
1	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	61a	48	5:1	47/10
2	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	61b	48	7:1	47/7
3	4-Cl-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	61c	48	6:1	36/6
4	3-Cl-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	61d	48	5:1	34/0
5	4-Br-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	61e	48	8:1	31/4
6	3-Br-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	61f	48	7:1	32/5
7	2-Br-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	61g	48	8:1	23/0
8	4-CN-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	61h	48	8:1	43/0
9	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	61i	48	10:1	53/0
10	C ₆ H ₅	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	61k	48	5:1	44/9
11	C ₆ H ₅	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	61l	48	2:1	50/26
12	C ₆ H ₅	4-Br-C ₆ H ₄	61m	42	4:1	45/11
13	C ₆ H ₅	<i>tert</i> -butyl	61n	70	3:1	23/9

Následně byla ověřena možnost provedení asymetrické reakce za použití vybrané skupiny chirálních organokatalyzátorů: Takemotova **15**, Soósova **70**, chinolinových katalyzátorů derivovaných sulfonamidem **71** či thiomocovinou **72**, a Rawalova katalyzátoru **73** (obrázek 8).



Obrázek 8: Použité katalyzátory

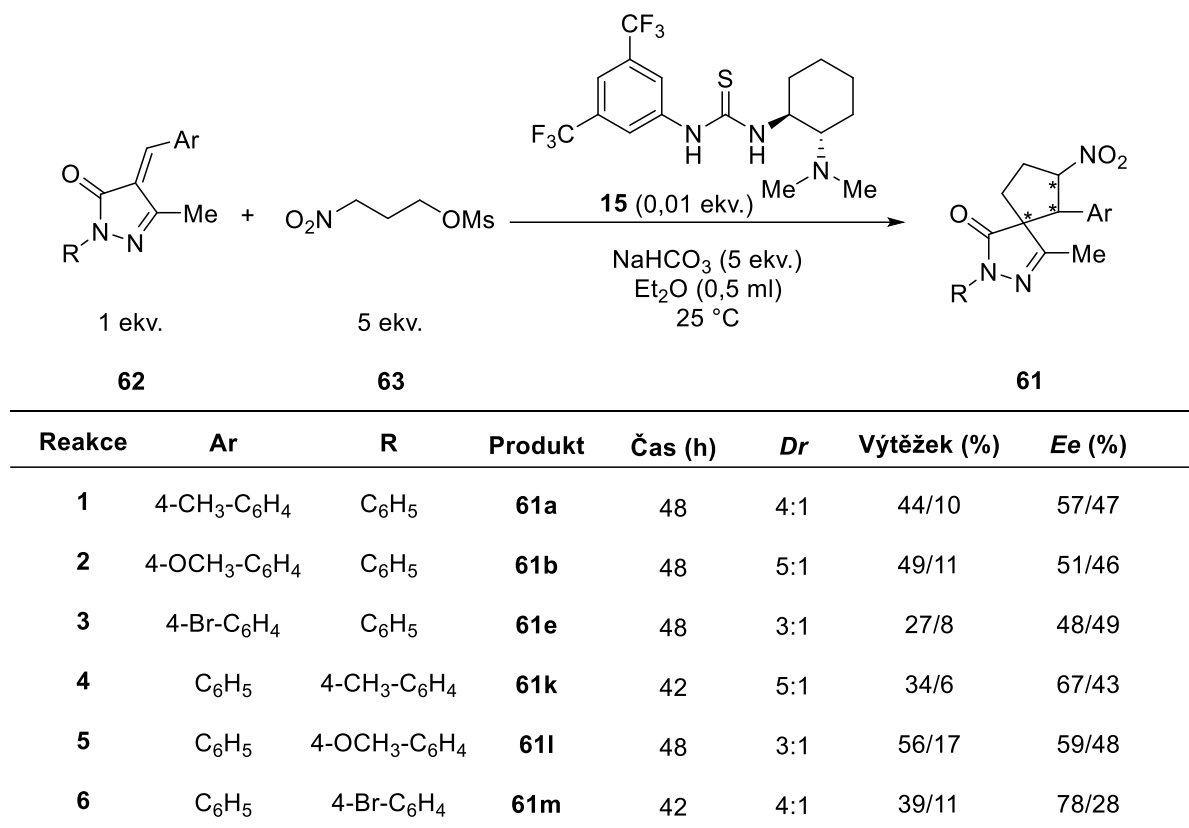
Použití Takemotova katalyzátoru **15** v modelové reakci 3-nitropropyl-mesyátu **63** s derivátem **62j** v dichlormethanu vedlo ke vzniku produktu **61j** s diastereoselektivitou 5:1 *dr*. Byly izolovány dva diastereomery s výtěžkem 30 % a enantioselektivitou 57 % *ee* pro hlavní a výtěžkem 6 % a enantioselektivitou 41 % *ee* pro vedlejší diastereomer (reakce 1, tabulka 5). V přítomnosti katalyzátorů **70–72** modelová reakce probíhala s uspokojivou diastereoselektivitou (*dr* 5:1), ale látka **61j** byla izolována s nižšími výtěžky a enantiomerní čistotou oproti katalyzátoru **15**. Reakce provedené v přítomnosti katalyzátorů **15** a **73** poskytovaly produkt **61j** v nejvyšší enantioselektivitě (57/41 % *ee*, resp. 58/55 % *ee*). U Takemotova katalyzátoru **15** navíc bylo vyzkoušeno, jestli nedochází ke změnám při použití druhého rozpouštědla, diethyletheru. Stejně jako v případě achirální reakce došlo k významnému snížení reakčního času, pouze izolované výtěžky diastereomerů byly nižší. Opačný enantiomer minoritního produktu v reakci 4 byl nejspíše způsoben působením volné hydroxylové skupiny na chinolinovém skeletu katalyzátoru **71**. Výsledky jsou shrnuty v tabulce 5.

Tabulka 5: Studium asymetrické spirocyklizační reakce

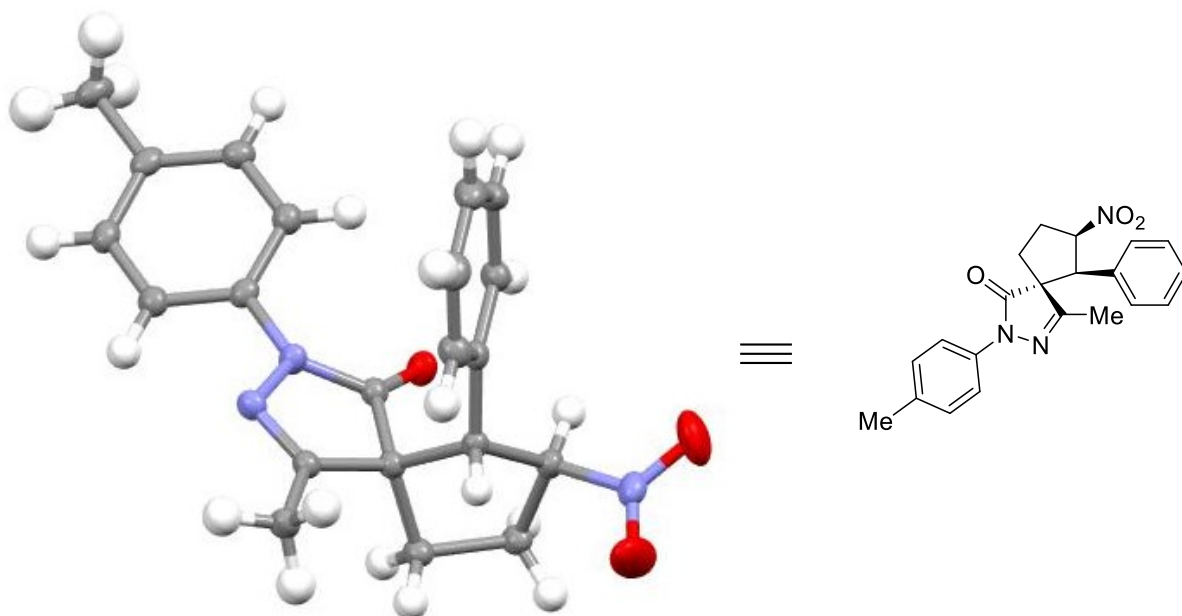
Reakce	Katalyzátor	Čas (h)	Rozpouštědlo	<i>Dr</i>	Výtěžek (%)	<i>Ee</i> (%)
1	15	168	CH ₂ Cl ₂	5:1	30/6	57/41
2	15	48	Et ₂ O	5:1	26/6	59/48
3	70	72	Et ₂ O	5:1	27/7	44/33
4	71	72	Et ₂ O	5:1	36/13	21/-11
5	72	48	Et ₂ O	5:1	21/11	37/35
6	73	72	Et ₂ O	5:1	20/6	58/55

Nakonec bylo přistoupeno k enantioselektivnímu provedení reakce na vybrané skupině derivátů v přítomnosti Takemotova katalyzátoru **15**, který v případě modelové reakce substrátu **62j** a **63** poskytoval produkt **61j** za kratší čas a měl vyšší výtěžek oproti (viz tabulka 5, reakce 2). Ze získaných dat bylo zjištěno, že diastereoselektivita reakcí je stejná nebo nižší než v případě reakcí prováděných v přítomnosti racemického katalyzátorů (3:1–5:1 *dr*). Produkty **61** byly izolovány ve výtěžcích 27–56 % pro hlavní diastereomery či 6–17 % pro vedlejší diastereomery, a enantiomerní čistotou 48–78 % *ee* pro hlavní diastereomer a 28–49 % *ee* pro vedlejší diastereomer. Nejlepšího výsledku bylo dosaženo v případě derivátu **62m** substituovaného bromem v *para* poloze na aromatickém kruhu, který poskytl produkt **61m** ve výtěžku 39 % a optické čistotě 78 % *ee* pro majoritní diastereoisomer (viz tabulka 6, reakce 6). Výsledky jsou shrnuty v tabulce 6.

Tabulka 6: Studium enantioselektivity na vybrané skupině derivátů



Za pomoci rentgenové difrakční analýzy byla určena relativní konfigurace hlavního diastereomeru spirocyklického produktu **61k**, která je znázorněna na obrázku 9.



Obrázek 9: Relativní konfigurace hlavního diastereomeru spirocyklu **61k**

4. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

4.1 Obecné poznatky k experimentální části

Všechny chemikálie byly pořízeny v p.a. čistotě a přímo použity do reakcí. Použitá rozpouštědla byla predestilována, suchá rozpouštědla připravena standardním způsobem nebo koupena přímo.

Ke sledování čistoty látek a průběhu reakcí bylo použito silikagelových TLC desek Kieselgel 60 F 254 (Merck). K jejich následné detekci byla použita UV lampa NU – 6 KL o vlnové délce 254 nm. K detekci byla využita následující činidla: AMC (připraveno rozpuštěním 25 g kyseliny fofomolybdenové, 10 g dihydrátu síranu ceričitého v 1 litru 1,2M vodného roztoku kyseliny sírové) a vanilin (připraveno rozpuštěním 12 g vanilinu v 200 ml ethanolu a 2,5 ml kyseliny sírové). Po vyvolání v činidle byly TLC desky zahřáty horkovzdušnou pistolí.

K přečištění produktů sloupcovou chromatografií byl použit jako stacionární fáze silikagel Fluka 60A (40-63 μm) a Fluorochem 60A (40-63 μm), jako mobilní fáze rozpouštědla, jejichž složení je uvedeno u konkrétních experimentů. Pro odpařování látek byla použita rotační vakuová odparka (RVO) Büchi Rotavapor R-200 a Heidolph Laborota 4000. Produkty byly dosušeny na vakuové olejové pumpě.

Spektra nukleární magnetické rezonance (NMR) byla naměřena na přístrojích Varian^{UNITY} INOVA – 300 a Bruker AVANCE III HD 400. ^1H spektra na přístroji Varian byla měřena při 299,95 MHz. ^1H spektra na přístroji Bruker při 400,13 MHz a ^{13}C spektra při 100,61 MHz. Chemické posuny (δ) byly referencovány vůči residuálním protonům použitého deuterovaného rozpouštědla: chloroform-*d* (^1H : $\delta_{\text{H}} = 7,26$ ppm, ^{13}C : $\delta_{\text{C}} = 77,00$ ppm), DMSO-*d*₆ (^1H : $\delta_{\text{H}} = 2,50$ ppm, ^{13}C : $\delta_{\text{C}} = 39,50$ ppm). Hodnoty interakčních konstant *J* jsou určeny v MHz.

Pro měření infračervených spekter byl použit přístroj Nicolet Avatar 370 FTIR. Měreno bylo metodou difuzní reflektance (DRIFT) v bromidu draselném. Vlnočty (ν) jsou uvedeny v cm^{-1} .

Stanovení molekulové hmotnosti technikou hmotnostní spektrometrie s nízkým rozlišením bylo zajištěno přístrojem amaZon SL, vzorek byl rozpuštěn v acetonitrilu. Pro stanovení molekulové hmotnosti s vysokým rozlišením byl použit přístroj Agilent 6530

Q-TOF LC/MS a vzorek rozpuštěn v acetonitrilu. Použitá ionizační metoda vzorku je uvedena u každého produktu.

Specifické otáčivosti byly měřeny přístrojem AUTOMATIC POLARIMETR Autopol III (Rudolph research, Flanders, New Jersey). Hodnoty specifické otáčivosti jsou uváděny v $10^{-1} \cdot \text{Deg} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{g}^{-1}$.

Chirální HPLC analýza byla provedena na kapalinovém chromatografu SHIMADZU se spektrofotometrickým detektorem SPD-M20A. Pro separaci enantiomerů byla použita kolona s chirální stacionární fází Daicel Chiralpak® IA, IC, AD.

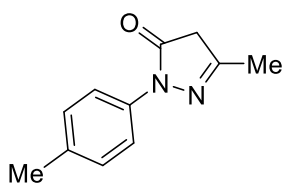
4.2 Příprava látek

4.2.1 Příprava *N*-substituovaných pyrazolonů

Obecný postup přípravy

Deriváty pyrazolonů byly připraveny postupem uvedeným v literatuře.¹⁵ Příslušný hydrochlorid 4-substituovaného fenyldiazinu **67** (6 mmol, 1 ekv.) bylo rozpuštěn ve směsi EtOH/H₂O (30 + 3 ml), byl přidán NaOAc (6 mmol, 1 ekv.) a ethyl-acetoacetát **66** (6 mmol, 1 ekv.) za stálého míchání v inertní atmosféře. Reakční směs byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem 24 hodin, následně byla přefiltrována přes křemelinu a odpařena na RVO. Odparek byl vykrystalizován v Et₂O.

2-(5-Tolyl)-5-methyl-2,4-dihydro-3*H*-pyrazol-3-on (**64b**)

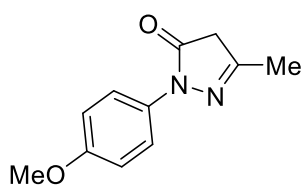


v literatuře.³⁰

Tato sloučenina byla připravena podle obecného postupu reakcí hydrochlorid 4-methylfenylhydrazinu **67b** (1,07 g, 6 mmol) s ethyl-acetoacetátem. Takto byla získána pevná nažloutlá látka (0,72 g, 64 %), jejíž ¹H NMR spektrum odpovídá údajům uvedeným v literatuře.³⁰

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta_{\text{H}} = 7,72$ (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,42 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,19 (s, 3H); MS (ESI +): *m/z* vypočteno pro C₁₁H₁₃N₂O₂ [M + H]⁺: 189,1, nalezeno 189,1.

2-(4-Methoxyfenyl)-5-methyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-on (64c)

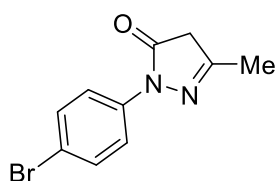


v literatuře.³⁰

Tato sloučenina byla připravena podle obecného postupu reakcí 4-methoxyfenylhydrazinu **67c** (1,07 g, 6 mmol) s ethyl-acetoacetátem. Takto byla získána pevná nažloutlá látka (1,80 g, 49 %), jejíž ¹H NMR spektrum odpovídá údajům uvedeným v literatuře.³⁰

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_H = 7,73 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,41 (s, 3H), 2,19 (s, 3H); MS (ESI +): m/z vypočteno pro C₁₁H₁₃N₂O [M + H]⁺: 205,1, nalezeno 205,1.

2-(4-Bromfenyl)-5-methyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-on (64d)

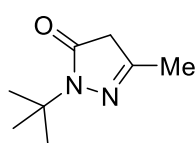


Br

Tato sloučenina byla připravena podle obecného postupu reakcí 4-bromfenylhydrazinu **67d** (3,00 g, 13,4 mmol) s ethyl-acetoacetátem. Takto byla získána pevná nažloutlá látka (1,68 g, 49 %), jejíž ¹H NMR spektrum odpovídá údajům uvedeným v literatuře.³¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_H = 7,80 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 3,43 (s, 2H), 2,20 (s, 3H); MS (ESI +): m/z vypočteno pro C₁₀H₁₀BrN₂O [M + H]⁺: 253,0, nalezeno 253,0.

2-(Terc-butyl)-5-methyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-on (64e)



Tato sloučenina byla připravena podle obecného postupu reakcí *tert*-butylhydrazinu **67e** (3,00 g, 24 mmol) s ethyl-acetoacetátem, bez přídavku vody. K odparku po krystalizaci bylo přidáno 10 ml vody a byla provedena extrakce do DCM (3 x 20 ml). Spojené organické podíly byly následně promyty 3 x 20 ml nasyceného roztoku NaCl, sušeny bezvodým MgSO₄, zfiltrány a odpařeny na RVO. Takto byla získána pevná nažloutlá látka (2,19 g, 59 %), jejíž ¹H NMR spektrum odpovídá údajům uvedeným v literatuře.³²

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_H = 3,16 (s, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,48 (s, 9H); MS (ESI +): m/z vypočteno pro C₈H₁₅N₂O [M + H]⁺: 155,1, nalezeno 155,2.

4.2.2 Příprava 4-alkylidenpyrazolonů

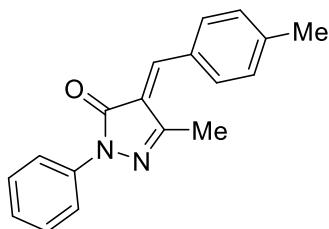
Obecný postup přípravy 4-alkylidenpyrazolon-3-onů A:

4-Alkylidenpyrazolony byly připraveny postupem uvedeným v literatuře.²⁸ Příslušný pyrazolon **64** (5,5 mmol, 1,1 ekv.) byl rozpuštěn v AcOH (10 ml), následně byl přidán NaOAc (5,5 mmol, 1,1 ekv.) a příslušný benzaldehyd **65** (5 mmol, 1 ekv.) za stálého míchání. Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě. Průběh reakce sledován pomocí TLC, čas reakce uveden u jednotlivých sloučenin. Poté byl přidán EtOAc (50 ml), organická fáze byla extrahována destilovanou vodou (2 x 30 ml) a nasyceným roztokem NaCl (1 x 30 ml), vysušena bezvodým MgSO₄, zfiltrována a odpařena na RVO. Získaný produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu, za použití mobilní fáze hexan/EtOAc (poměr uveden u jednotlivých látek).

Obecný postup přípravy 4-alkylidenpyrazolon-3-onů B:

4-Alkylidenpyrazolony byly připraveny postupem uvedeným v literatuře.²⁷ Pyrazolon **64** (3 mmol, 1 ekv.) byl rozpuštěn v EtOH (15 ml) a AcOH (5 ml) jako katalyzátorem, poté byl přidán příslušný benzaldehyd **65** (3 mmol, 1 ekv.). Reakční směs byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem. Průběh reakce sledován pomocí TLC, čas reakce uveden u jednotlivých sloučenin. Následně byla reakční směs ochlazená a odpařena na RVO do sucha. K odparku byl přidán EtOAc (15 ml) a organická fáze byla extrahována nasyceným roztokem NaHCO₃ (3 x 5 ml) a nasyceným roztokem NaCl (3 x 5 ml), vysušena bezvodým MgSO₄, zfiltrována a odpařena na RVO. Získaný produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití mobilní fáze hexan/EtOAc (poměr uveden u jednotlivých látek).

4-(4-Methylbenzyliden)-5-methyl-2-fenyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-on (**62a**)



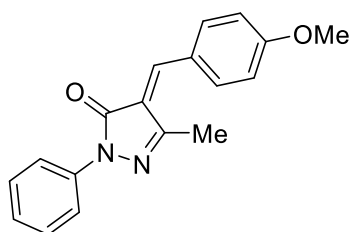
Tato sloučenina byla připravena podle obecného postupu **B** reakcí pyrazolonu **64a** (0,522 g, 3 mmol) a 4-methylbenzaldehydu (0,35 ml, 3 mmol). Reakční směs byla míchána 24 hodin. Chromatografií na silikagelu za použití mobilní fáze hexan/EtOAc 12:1 byla získána červená pevná látka (0,259 g, 31 %), jejíž

¹H NMR spektrum odpovídá údajům uvedeným v literatuře.²⁷

¹H NMR (400 MHz, DMSO): $\delta_{\text{H}} = 8,54$ (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,91 (dd, $J = 8,7; 1,1$ Hz, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,48 – 7,37 (m, 4H), 7,20 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,34 (s, 3H);

¹H NMR (400 MHz, **CDCl₃**): $\delta_{\text{H}} = 8,43$ (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,97 (dd, $J = 8,7; 1,1$ Hz, 2H), 7,41 (dd, $J = 8,6; 7,5$ Hz, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,31 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,18 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,35 (s, 2H); **MS** (ESI +): m/z vypočteno pro $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 277,1, nalezeno 277,1.

4-(4-Methoxybenzyliden)-5-methyl-2-fenyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-on (62b)



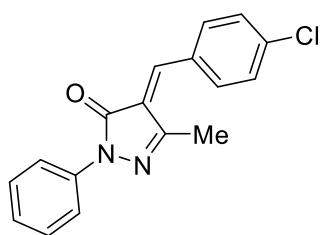
Tato sloučenina byla připravena podle obecného postupu **B** reakcí pyrazolonu **64a** (0,522 g, 3 mmol) a 4-methoxybenzaldehydu (0,46 ml, 3 mmol). Reakční směs byla míchána 24 hodin. Během extrakce došlo ke ztrátám rozlitím organické fáze, po chromatografii na silikagelu

za použití mobilní fáze hexan/EtOAc 15:1 byla získána pevná červená látka (0,308 g, 35 %), jejíž spektrum odpovídá údajům uvedeným v literatuře.²⁷

¹H NMR (400 MHz, **DMSO**): $\delta_{\text{H}} = 8,71$ (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,92 (dd, $J = 8,7; 1,1$ Hz, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,43 (dd, $J = 8,6; 7,4$ Hz, 2H), 7,22 – 7,11 (m, 3H), 3,90 (s, 3H), 2,34 (s, 3H);

¹H NMR (400 MHz, **CDCl₃**): $\delta_{\text{H}} = 8,59$ (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,97 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,41 (t, $J = 8,5; 7,4$ Hz, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,18 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,34 (s, 3H); **MS** (ESI +): m/z vypočteno pro $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 293,1, nalezeno 293,1.

4-(4-Chlorbenzyliden)-5-methyl-2-fenyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-on (62c)

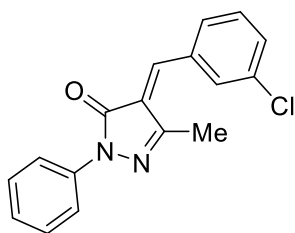


Tato sloučenina byla připravena podle obecného postupu **B** reakcí pyrazolonu **64a** (0,522 g, 3 mmol) a 4-chlorbenzaldehydu (0,421 g, 3 mmol). Reakční směs byla míchána 24 hodin. Chromatografií na silikagelu za použití mobilní fáze hexan/EtOAc 12:1 byla získána pevná červená látka (0,106 g, 12 %), jejíž ¹H NMR

spektrum odpovídá údajům uvedeným v literatuře.²⁷

¹H NMR (400 MHz, **DMSO**): $\delta_{\text{H}} = 8,62$ (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,89 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,66 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,44 (dd, $J = 8,6; 7,4$ Hz, 2H), 7,21 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 2,35 (s, 3H); **¹H NMR** (400 MHz, **CDCl₃**): $\delta_{\text{H}} = 8,43$ (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,94 (dd, $J = 8,7; 1,1$ Hz, 2H), 7,45 – 7,38 (m, 4H), 7,24 (s, 1H), 7,18 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 2,29 (s, 3H); **MS** (ESI +): m/z vypočteno pro $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClN}_2\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 297,1, nalezeno 297,1.

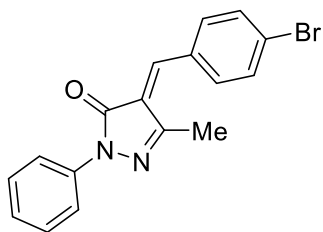
4-(3-Chlorbenzyliden)-5-methyl-2-fenyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-on (62d)



Tato sloučenina byla připravena podle obecného postupu **B** reakcí pyrazolonu **64a** (1,57 g, 9 mmol), rozpuštěného v EtOH (30 ml) a AcOH (3 ml), a 3-chlorbenzaldehydu (1,01 ml, 9 mmol). Reakční směs byla míchána 120 hodin. Chromatografií na silikagelu za použití mobilní fáze hexan/EtOAc 15:1 byla získána pevná červená látka (0,278 g, 11 %).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{H}} = 8,52$ (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,39 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,97 – 7,92 (m, 2H), 7,51 (ddd, $J = 8,0; 2,0; 1,1$ Hz, 1H), 7,45 – 7,39 (m, 3H), 7,30 (s, 1H), 7,20 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 2,35 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{C}} = 161,7; 150,7; 144,9; 143,5; 138,3; 134,8; 133,1; 132,8; 131,7; 130,1; 129,0$ (2C); 128,3; 125,2; 119,3 (2C); 13,4; **IČ** (KBr): $\nu = 3091$ (=C-H), 1680 (C=O), 1595 (C-N), 1317 (C=N), 795 (C-Cl) cm^{-1} ; **MS** (ESI +): m/z vypočteno pro $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClN}_2\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 297,1, nalezeno 297,1.

4-(4-Brombenzyliden)-5-methyl-2-fenyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-on (62e)

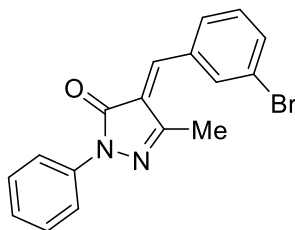


Tato sloučenina byla připravena podle obecného postupu **B** reakcí pyrazolonu **64a** (0,522 g, 3 mmol) a 4-brombenzaldehydu (0,555 g, 3 mmol). Reakční směs byla míchána 24 hodin. Chromatografií na silikagelu za použití mobilní fáze hexan/EtOAc 10:1 byla získána pevná červená látka (54,6 mg, 6 %), jejíž

$^1\text{H NMR}$ spektrum odpovídá údajům uvedeným v literatuře.³³

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{H}} = 8,38$ (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,94 (dd, $J = 8,7; 1,1$ Hz, 2H), 7,63 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,41 (dd, $J = 8,6; 7,5$ Hz, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,19 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 2,34 (s, 3H); **MS** (ESI +): m/z vypočteno pro $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{NaO}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 363,0, nalezeno 363,0.

4-(3-Brombenzyliden)-5-methyl-2-fenyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-on (62f)

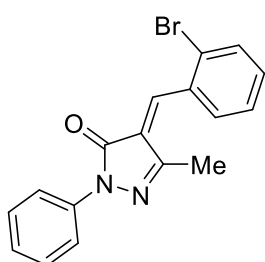


Tato sloučenina byla připravena podle obecného postupu **B** reakcí pyrazolonu **64a** (1,57 g, 9 mmol), rozpuštěného v EtOH (30 ml) a AcOH (3 ml), a 3-brombenzaldehydu (1,05 ml, 9 mmol). Reakční směs byla míchána 144 hodin. Chromatografií na silikagelu za použití mobilní fáze hexan/EtOAc 10:1 byla získána směsná frakce se zbytkem výchozí látky 3-brombenzaldehydu. Směsná frakce byla rozpuštěna v EtOAc (10 ml), extrahována v nasyceném roztoku NaHSO_3 (8 x 20 ml), vysušena

bezdodým MgSO₄, zfiltrována a odpařena na RVO. Takto byla získána pevná červená látka (0,168 g, 5 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_H = 8,63 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 8,8; 1,1 Hz, 2H), 7,66 (ddd, J = 8,0; 1,9; 1,0 Hz, 1H), 7,46 – 7,34 (m, 3H), 7,29 (s, 1H), 7,20 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ_C = 161,6; 150,6; 144,8; 138,3; 136,1; 135,7; 134,8; 132,0; 130,3; 129,1; 129,0 (2C); 125,2; 122,8; 119,3 (2C); 13,4; IČ (KBr): ν = 3084 (=C-H), 1680 (C=O), 1595 (C-N), 1315 (C=N), 690 (C-Br) cm⁻¹; (MS (ESI +): *m/z* vypočteno pro C₁₇H₁₄BrN₂O [M + H]⁺: 341,0, nalezeno 341,0.

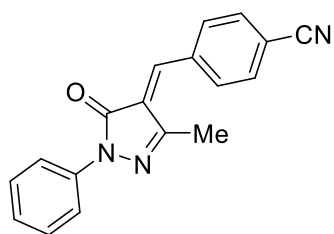
4-(2-Brombenzyliden)-5-methyl-2-fenyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-on (62g)



Tato sloučenina byla připravena podle obecného postupu B reakcí pyrazolonu **64a** (1,57 g, 9 mmol), rozpuštěného v EtOH (20 ml) a AcOH (2 ml), a 2-brombenzaldehydu (1,05 ml, 9 mmol). Reakční směs byla míchána 168 hodin. Chromatografií na silikagelu za použití mobilní fáze hexan/EtOAc 15:1 byla získána směsná frakce se zbytkem výchozí látky 3-brombenzaldehydu. Směsná frakce byla rozpuštěna v EtOAc (10 ml), extrahována v nasyceném roztoku NaHSO₃ (8 x 20 ml), vysušena bezvodým MgSO₄, zfiltrována a odpařena na RVO. Takto byla získána pevná červená látka (0,112 g, 4 %), jejíž ¹H NMR spektrum odpovídá údajům uvedeným v literatuře.³⁴

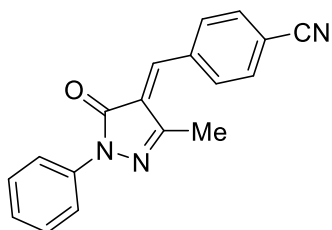
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_H = 8,79 (dd, J = 7,9; 1,7 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 8,7; 1,1 Hz, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,69 (dd, J = 8,0; 1,2 Hz, 1H), 7,48 – 7,31 (m, 4H), 7,18 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H); MS (ESI +): *m/z* vypočteno pro C₁₇H₁₄BrN₂O [M + H]⁺: 341,0, nalezeno 341,0.

4-(4-Kyanobenzyliden)-5-methyl-2-fenyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-on (62h)



Tato sloučenina byla připravena podle obecného postupu B reakcí pyrazolonu **64a** (1,04 g, 6 mmol), rozpuštěného v EtOH (25 ml), a 4-kyanobenzaldehydu (1,11 g, 6 mmol). Bylo použito katalytické množství AcOH (0,1 ml, 1,6 mol%). Reakční směs byla míchána 72 hodin. Chromatografií na silikagelu za použití mobilní fáze hexan/EtOAc 5:1 byly získány dvě frakce, čistá a směsná se zbytkem výchozí látky 4-kyanobenzaldehydu. Směsná frakce byla rozpuštěna v EtOAc (10 ml), extrahována v nasyceném roztoku NaHSO₃ (12 x 15 ml), vysušena bezvodým MgSO₄, zfiltrována a odpařena na RVO. Takto byla získána červená látka (0,123 g, 7 %), jejíž ¹H NMR spektrum odpovídá údajům uvedeným v literatuře.³⁵

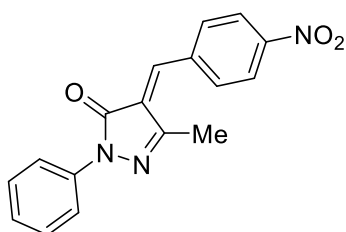
4-(4-Kyanobenzyliden)-5-methyl-2-fenyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-on (62h)



Tato sloučenina byla připravena podle obecného postupu A reakcí pyrazolonu **64a** (1,04 g, 6 mmol), 4-kyanobenzaldehydu (0,707 g, 5,4 mmol) a NaOAc (0,4920 g, 6 mmol). Reakční směs byla míchána 24 hodin. Chromatografií na silikagelu za použití mobilní fáze hexan/EtOAc 5:1 byly získány dvě frakce, čistá a směsná se zbytkem výchozí látky 4-kyanobenzaldehydu. Směsná frakce byla rozpuštěna v EtOAc (10 ml), extrahována v nasyceném roztoku NaHSO₃ (5 x 20 ml), vysušena bezvodým MgSO₄, zfiltrována a odpařena na RVO. Takto byla získána červená látka (0,313 g, 20 %), jejíž ¹H NMR spektrum odpovídá údajům uvedeným v literatuře.³⁵

¹H NMR (400 MHz, DMSO): $\delta_{\text{H}} = 8,64$ (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 8,02 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,94 – 7,83 (m, 3H), 7,47 – 7,41 (m, 2H), 7,21 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 2,35 (s, 3H); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta_{\text{H}} = 8,50$ (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,91 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,74 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,40 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,19 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 2,33 (s, 3H); MS (ESI +): m/z vypočteno pro C₁₈H₁₄N₃O [M + H]⁺: 288,1, nalezeno 288,1.

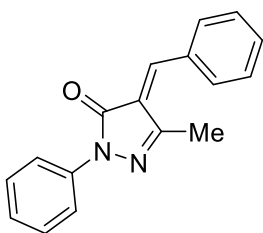
4-(4-Nitrobenzyliden)-5-methyl-2-fenyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-on (62i)



Tato sloučenina byla připravena podle obecného postupu A reakcí pyrazolonu **64a** (1,04 g, 6 mmol), 4-nitrobenzaldehydu (0,815 g, 5,4 mmol) a NaOAc (0,492 g, 6mmol). Reakční směs byla míchána 24 hodin. Chromatografií na silikagelu za použití mobilní fáze hexan/EtOAc 5:1 byla získána pevná červená látka (0,702 g, 38 %), jejíž ¹H NMR spektrum odpovídá údajům uvedeným v literatuře.²⁷

¹H NMR (400 MHz, DMSO): $\delta_{\text{H}} = 8,70$ (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 8,37 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,88 (dd, $J = 8,7; 1,1$ Hz, 2H), 7,45 (dd, $J = 8,5; 7,5$ Hz, 2H), 7,22 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 2,37 (s, 3H); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta_{\text{H}} = 8,58$ (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 8,31 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,94 – 7,89 (m, 2H), 7,46 – 7,37 (m, 3H), 7,21 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 2,37 (s, 3H); MS (ESI +): m/z vypočteno pro C₁₇H₁₄N₃O₃ [M + H]⁺: 308,1, nalezeno 308,2.

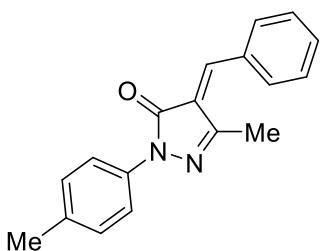
4-Benzyliden-5-methyl-2-fenyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-on (62j)



Tato sloučenina byla připravena podle obecného postupu **A** reakcí pyrazolonu **64a** (0,958 g, 5,5 mmol), benzaldehydu (0,5 ml, 5 mmol) a NaOAc (0,451 g, 5,5 mmol). Reakční směs byla míchána 48 hodin. Chromatografií na silikagelu za použití mobilní fáze hexan/EtOAc 5:1 byly získány dvě frakce, čistá a směsná se zbytkem výchozí látky benzaldehydu. Směsná frakce byla rozpuštěna v EtOAc (10 ml), extrahována v nasyceném roztoku NaHSO₃ (8 x 15 ml), vysušena bezvodým MgSO₄, zfiltrována a odpařena na RVO. Takto byla získána červená pevná látka (0,310 g, 22 %) jejíž ¹H NMR spektrum odpovídá údajů uvedeným v literatuře.³⁶

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_H = 8,50 (dd, J = 7,9; 1,5 Hz, 2H), 7,96 (dd, J = 8,7; 1,1, Hz, 2H), 7,56 – 7,47 (m, 3H), 7,44 – 7,38 (m, 3H), 7,19 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H); MS (ESI +): *m/z* vypočteno pro C₁₇H₁₄N₂NaO [M + Na]⁺: 285,1, nalezeno: 285,1.

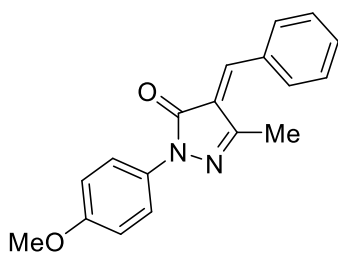
4-Benzyliden-5-methyl-2-(4-tolyl)-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-on (62k)



Tato sloučenina byla připravena podle obecného postupu **A** reakcí substituovaného pyrazolonu **64b** (0,573 g, 3 mmol) a NaOAc (0,250 g, 3 mmol), rozpuštěného v AcOH (10 ml) s benzaldehydem (0,3 ml, 2,7 mmol). Reakční směs byla míchána 48 hodin. Reakce byla ukončena přidáním 30 ml EtOAc, přefiltrována a extrahována destilovanou vodou (3 x 20 ml), vysušena pomocí MgSO₄, zfiltrována a odpařena. Získaná látka byla přečištěna chromatografií na silikagelu za použití mobilní fáze hexan/EtOAc 15:1. Byla získána pevná červená látka (0,367 g, 44 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_H = 8,50 (dd, J = 7,8; 1,5 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,59 – 7,46 (m, 3H), 7,38 (s, 1H), 7,21 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 2,36 (d, J = 2,0 Hz, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ_C = 161,8; 150,7; 146,9; 136,1; 134,7; 133,8 (2C); 133,1; 129,5; 129,4 (2C); 128,9 (2C); 128,0; 119,3 (2C); 21,1; 13,5; IČ (KBr): ν = 3072 (=C-H), 2920 (C-H), 1672 (C=O), 1597 (C-N), 1313 (C=N) cm⁻¹; MS (ESI +): *m/z* vypočteno pro C₁₈H₁₈N₂O [M + H]⁺: 277,1, nalezeno 277,2.

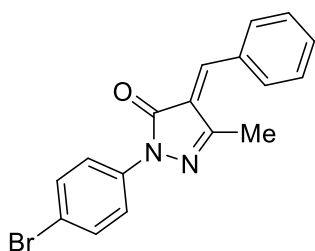
4-Benzyliden-5-methyl-2-(4-methoxyfenyl)-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-on (62l)



Tato sloučenina byla připravena podle obecného postupu A reakcí substituovaného pyrazolonu **64c** (1,50 g, 7,35 mmol) a NaOAc (0,603 g, 7,35 mmol), rozpuštěného v AcOH (25 ml) s benzaldehydem (0,7 ml, 6,6 mmol). Reakční směs byla míchána 72 hodin. Reakce byla ukončena přidáním 50 ml EtOAc, přefiltrována a extrahována destilovanou vodou (3 x 30 ml), vysušena pomocí Na₂SO₄, zfiltrována a odpařena. Získaná látka byla přečištěna chromatografií na silikagelu za použití mobilní fáze hexan/EtOAc 15:1. Byla získána pevná červená látka (0,728 g, 34 %), jejíž ¹H NMR spektrum odpovídá údajům uvedeným v literatuře.³⁷

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_H = 8,50 (dd, J = 8,0; 1,5 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,59 – 7,46 (m, 3H), 7,39 (s, 1H), 6,94 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,35 (s, 3H); MS (ESI +): *m/z* vypočteno pro C₁₈H₁₈N₂O₂ [M + H]⁺: 293,1, nalezeno 293,2.

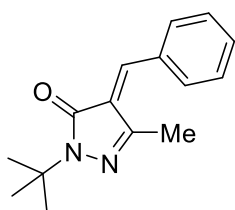
4-Benzyliden-5-methyl-2-(4-bromfenyl)-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-on (62m)



Tato sloučenina byla připravena podle obecného postupu A reakcí substituovaného pyrazolonu **64d** (1,50 g, 5,9 mmol) a NaOAc (0,486 g, 5,9 mmol), rozpuštěného v AcOH (20 ml) s benzaldehydem (0,54 ml, 5,3 mmol). Reakční směs byla míchána 24 hodin. Reakce byla ukončena přidáním 40 ml EtOAc, přefiltrována a extrahována destilovanou vodou (3 x 30 ml), vysušena pomocí Na₂SO₄, zfiltrována a odpařena. Získaná látka byla přečištěna chromatografií na silikagelu za použití mobilní fáze hexan/EtOAc 15:1. Byla získána pevná červená látka (0,541 g, 27 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_H = 8,48 (dd, J = 8,2; 1,4 Hz, 2H), 7,93 – 7,87 (m, 2H), 7,58 – 7,49 (m, 5H), 7,41 (s, 1H), 2,36 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ_C = 161,9; 151,3; 147,5; 137,6; 133,8 (2C); 133,4; 132,0; 131,9 (2C); 128,9 (2C); 127,6; 120,5 (2C); 117,8; 13,5; IČ (KBr): ν = 3070 (=C-H), 1674 (C=O), 1587 (C-N), 1323 (C=N), 687 (C-Br) cm⁻¹; MS (ESI +): *m/z* vypočteno pro C₁₇H₁₄BrN₂O [M + H]⁺: 341,0, nalezeno 341,0.

4-Benzyliden-5-methyl -2-(4-(*tert*-butyl)fenyl) -2,4-dihydro-3*H*-pyrazol-3-on (62n)

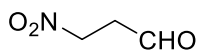


Tato sloučenina byla připravena podle obecného postupu A reakcí substituovaného pyrazolonu **52e** (1,50 g, 6,5 mmol) a NaOAc (534,8 mg, 6,5 mmol), rozpuštěného v AcOH (20 ml) s benzaldehydem (0,59 ml, 5,7 mmol). Reakční směs byla míchána 48 hodin. Reakce byla ukončena přidáním 40 ml EtOAc, přefiltrována a extrahována destilovanou vodou (3 x 30 ml), vysušena pomocí Na₂SO₄, zfiltrována a odpařena. Získaná látka byla přečištěna chromatografií na silikagelu za použití mobilní fáze hexan/EtOAc 10:1. Byla získána pevná červená látka (0,115 g, 7 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_H = 8,47 – 8,40 (m, 2H), 7,54 – 7,41 (m, 3H), 7,21 (s, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,56 (s, 9H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ_C = 164,4; 147,8; 145,1; 133,4 (2C); 133,3; 132,5; 129,3; 128,7 (2C); 57,4; 28,5 (3C); 13,3; MS (ESI +): *m/z* vypočteno pro C₁₅H₂₁BrN₂NaO [M + Na]⁺: 265,1, nalezeno 265,2.

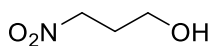
4.2.3 Příprava 3-nitropropyl-mesylátu

3-Nitropropanal (67)



3-Nitropropanal **67** byl připraven dle postupu uvedeného v literatuře.²⁹ K roztoku akroleinu **66** (20 ml, 299 mmol, 1 ekv.) v THF (170 ml) ochlazeném na 0 °C byl po částech za stálého míchání přidán NaNO₂ (25,8 g, 374 mmol, 1,25 ekv.) a následně po kapkách přidána AcOH (23 ml, 374 mmol, 1,25 ekv.) během 1 hodiny. Reakční směs byla míchána po dobu 5 hodin při 0 °C. Reakce byla ukončena přidáním vody (300 ml), a následně byla provedena extrakce do DCM (3 x 200 ml). Spojené organické podíly byly promyty nasyceným roztokem NaHCO₃ (2 x 200 ml) a nasyceným roztokem NaCl (1 x 200 ml). Organická fáze byla sušena bezvodým MgSO₄, zfiltrována a odpařena na RVO (teplota lázně nepřesáhla 30 °C). Byla získána žlutá kapalina, jejíž ¹H NMR spektrum odpovídá údajům uvedeným v literatuře.²⁶ Tato látka byla bez dalšího čištění použita do následující reakce. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_H = 9,75 (s, 1H), 4,64 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,14 (t, J = 5,9 Hz, 2H).

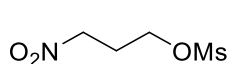
3-Nitropropanol (68)



3-Nitropropanol **68** byl připraven upraveným postupem v literatuře.²⁶ K roztoku 3-nitropropanalu **67** (15,3 g, 148 mmol, 1 ekv.) v methanolu (250 ml) ochlazeném na 0 °C byl za stálého míchání po malých částech přidán

tetrahydridoboritan sodný (17,9 g, 474 mmol, 3,2 ekv.) během 1 hodiny. Reakční směs byla míchána po dobu 3 hodin při 0 °C, následně byla přidána směs EtOAc a 1M HCl (1:1, 760 ml), a směs byla míchána další 1 hodinu. Poté byla reakční směs byla extrahována Et₂O (3 x 200 ml) a spojené organické podíly byly promyty nasyceným roztokem NaHCO₃ (2 x 200 ml) a nasyceným roztokem NaCl (1 x 200 ml). Organická fáze byla sušena bezvodým MgSO₄, zfiltrována a odpařena na RVO (teplota lázně nepřesáhla 30 °C). Byla získána žlutá kapalina, jejíž ¹H NMR spektrum odpovídá údajům uvedeným v literatuře.²⁶ Tato látka byla bez dalšího čištění použita do následující reakce. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_H = 4,55 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,79 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,25 (p, J = 6,7 Hz, 2H).

3-Nitropropyl-mesylátu (63)



3-Nitropropyl-mesylát **63** byl připraven dle postupu uvedeného v literatuře.²⁵ K roztoku 3-nitropropanolu **68** (1,77 g, 169 mmol, 1 ekv.) v bezvodém DCM (32 ml) ochlazeném na 0 °C byl za stálého míchání přidán po kapkách mesyl chlorid (1,7 ml, 219 mmol, 1,3 ekv.). Následně byl po kapkách přidán trimethylamin (3,5 ml, 253 mmol, 1,5 ekv.) během 10 minut. Reakční směs byla míchána po dobu 1 hodiny. Reakce byla ukončena přidáním 10 ml vody, organická fáze byla extrahována destilovanou vodou (3 x 10 ml) a nasyceným roztokem NaCl (2 x 10 ml), sušena bezvodým MgSO₄, zfiltrována a odpařena na RVO (teplota lázně nepřesáhla 30 °C). Produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu, jako mobilní fáze byla použita směs DCM/EtOAc v poměru 50:1. Byla získána žlutá kapalina (0,958 g, 41 %), jejíž ¹H NMR spektrum odpovídá údajům uvedeným v literatuře.³⁸

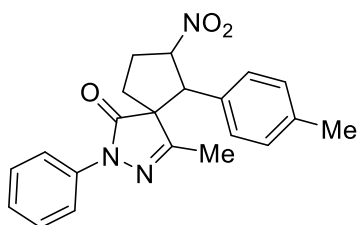
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_H = 4,53 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 4,32 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,43 (p, J = 6,2 Hz, 2H); MS (ESI +): *m/z* vypočteno pro C₄H₉NO₅S [M]⁺: 206,0, nalezeno 206,0.

4.2.4 Příprava spirocyklických sloučenin

Obecný postup přípravy

K rozpuštěnému organokatalyzátoru (0,01 mmol, 0,1 ekv.) v 0,5 ml rozpouštědla byl přidán 3-nitropropyl-mesylát **63** (0,5 mmol, 5 ekv.), příslušný 4-alkylidenpyrazolon **62a-n** (0,1 mmol, 1 ekv.) a NaHCO₃ (0,5 mmol, 5 ekv.). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu uvedenou u jednotlivých sloučenin do plné konverze 4-alkylidenpyrazolonu (monitorováno pomocí TLC a ¹H NMR), poté byla reakční směs chromatograficky čištěna na silikagelu, jako mobilní fáze byla použita směs hexan/EtOAc 5:1.

4-Methyl-7-nitro-2-fenyl-6-(*p*-tolyl)-2,3-diazaspiro[4.4]non-3-en-1-on (**61a**)

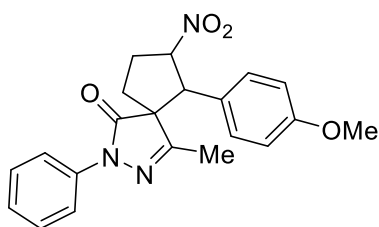


Tato sloučenina byla připravena podle obecného postupu reakcí 4-alkylidenpyrazolonu **62a** v diethyletheru, čas reakce byl 48 hodin. Byly získány dva diastereoizomery v podobě pevné, lehce nažloutlé látky v diastereomerním poměru 5:1 a výtěžcích 47 %, resp. 10 %.

Majoritní diastereoizomer: Výtěžek = 17 mg, 47 %; $\alpha_D^{20} = +173,8$ ($c = 0,85$, CHCl₃); 57 % *ee*, stanoveno HPLC kolonou (IA) s chirální stacionární fází (mobilní fáze: *n*-heptan/propan-2-ol 80/20, $\lambda = 243$ nm, $V = 1$ ml/min, $t = 25$ °C), $t_R = 5,6$ min. (majoritní enantiomer), $t_R = 7,1$ min. (minoritní enantiomer); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta_H = 7,57$ (dd, $J = 8,7; 1,1$ Hz, 2H), 7,36 – 7,27 (m, 2H), 7,18 – 7,07 (m, 3H), 7,04 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 5,91 (td, $J = 9,8; 6,2$ Hz, 1H), 4,05 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 3,14 – 3,03 (m, 1H), 2,58 – 2,47 (m, 1H), 2,40 (ddd, $J = 13,3; 10,6; 7,8$ Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,22 – 2,16 (m, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta_C = 174,4; 159,4; 138,8; 137,4; 129,8$ (2C); 129,2; 128,9 (2C); 127,6 (2C); 125,5; 119,3 (2C); 87,9; 64,6; 56,7; 30,2; 29,5; 21,1; 13,4; IČ (KBr): $\nu = 2922$ (C-H), 1703 (C=O), 1593 (C-N), 1554 (N=O), 1309 (C=N) cm⁻¹; HRMS (ESI –): m/z vypočteno pro C₂₁H₂₀N₃O₃ [M – H]⁻: 362,2, nalezeno 362,2. **Minoritní diastereoizomer:** Výtěžek = 4 mg, 10 %; $\alpha_D^{20} = -21,2$ ($c = 0,20$, CHCl₃); 47 % *ee*, stanoveno HPLC kolonou (AD) s chirální stacionární fází (mobilní fáze: *n*-heptan/propan-2-ol 80/20, $\lambda = 243$ nm, $V = 1$ ml/min, $t = 25$ °C), $t_R = 8,8$ min. (minoritní enantiomer), $t_R = 10,1$ min. (majoritní enantiomer); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta_H = 7,80$ (dd, $J = 8,7; 1,1$ Hz, 2H), 7,39 (dd, $J = 8,5; 7,5$ Hz, 2H), 7,19 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,00 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 5,60 (dt, $J = 11,2; 8,4$ Hz, 1H), 4,62 – 4,54 (m, 1H), 4,49 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 2,80 – 2,65 (m, 3H), 2,55 (ddd, $J = 13,9; 9,8; 6,9$ Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,16 – 2,04 (m, 1H),

1,99 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ_{C} = 174,4; 159,4; 138,8; 137,4; 129,8 (2C); 129,2; 128,9 (2C); 127,6 (2C); 125,5; 119,3 (2C); 87,9; 64,6; 56,7; 30,2; 29,5; 21,1; 13,4; HRMS (ESI $-$): m/z vypočteno pro $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M} - \text{H}]^-$: 362,2, nalezeno 362,2.

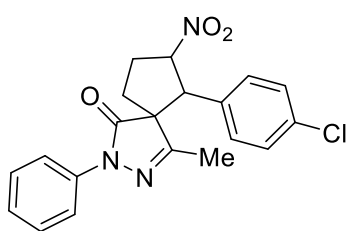
6-(4-Methoxyfenyl)-4-methyl-7-nitro-2-fenyl-2,3-diazaspiro[4.4]non-3-en-1-on (61b)



Tato sloučenina byla připravena podle obecného postupu reakcí 4-alkyldenpyrazolonu **62b** v diethyletheru, čas reakce byl 48 hodin. Byly získány dva diastereoizomery v podobě pevné, lehce nažloutlé látky v diastereomerním poměru 7:1 a výtěžcích 47 %, resp. 7 %.

Majoritní diastereoizomer: Výtěžek = 18 mg, 47 %; α_{D}^{20} = +135,4 (c = 0,90, CHCl_3); 51 % *ee*, stanoveno HPLC kolonou (IA) s chirální stacionární fází (mobilní fáze: *n*-heptan/propan-2-ol 80/20, λ = 207 nm, V = 1 ml/min, t = 25 °C), t_{R} = 6,4 min. (majoritní enantiomer), t_{R} = 9,0 min. (minoritní enantiomer); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ_{H} = 7,58 (dd, J = 8,7; 1,1 Hz, 2H), 7,34 – 7,29 (m, 2H), 7,19 – 7,11 (m, 3H), 6,76 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,89 (td, J = 9,7; 6,3 Hz, 1H), 4,03 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,14 – 2,99 (m, 1H), 2,52 (dddd, J = 13,6; 10,5; 6,3; 4,1 Hz, 1H), 2,39 (ddd, J = 13,3; 10,7; 7,8 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,20 (ddd, J = 13,2; 8,7; 4,1 Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ_{C} = 174,4; 159,9; 159,4; 137,4; 128,9 (d, J = 1,8 Hz, 4C), 125,5; 124,1; 119,3 (2C); 114,5 (2C); 88,0; 64,6; 56,5; 55,3; 30,0; 29,4; 13,4; IČ (KBr): ν = 1699 (C=O), 1595 (C-N), 1549 (N=O), 1309 (C=N), 1254 (C-O) cm^{-1} ; HRMS (ESI $-$): m/z vypočteno pro $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M} - \text{H}]^-$: 379,2, nalezeno 378,1. **Minoritní diastereoizomer:** Výtěžek = 3 mg, 7 %; α_{D}^{20} = -64,5 (c = 0,15, CHCl_3); 46 % *ee*, stanoveno HPLC kolonou (IA) s chirální stacionární fází (mobilní fáze: *n*-heptan/propan-2-ol 80/20, λ = 207 nm, V = 1 ml/min, t = 25 °C), t_{R} = 8,6 min. (minoritní enantiomer), t_{R} = 9,7 min. (majoritní enantiomer); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ_{H} = 7,80 (dd, J = 8,7; 1,1 Hz, 2H), 7,42 – 7,36 (m, 2H), 7,22 – 7,16 (m, 1H), 7,08 – 7,02 (m, 2H), 6,81 – 6,73 (m, 2H), 5,57 (dt, J = 11,2; 8,4 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,81 – 2,70 (m, 2H), 2,55 (ddd, J = 14,0; 10,1; 6,8 Hz, 1H), 2,14 – 2,05 (m, 1H), 2,01 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ_{C} = 174,4; 160,2; 159,7; 137,8; 129,1 (2C); 127,5 (2C); 125,5; 124,7; 119,1 (2C); 114,6 (2C); 87,1; 57,4; 55,3; 30,7; 30,4; 16,3; HRMS (ESI $-$): m/z vypočteno pro $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M} - \text{H}]^-$: 378,2, nalezeno 378,1.

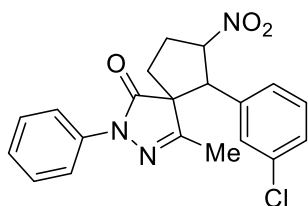
6-(4-Chlorofenyl)-4-methyl-7-nitro-2-fenyl-2,3-diazaspiro[4.4]non-3-en-1-on (61c)



Tato sloučenina byla připravena podle obecného postupu reakcí 4-alkylidenpyrazolonu **62c** v diethyletheru, čas reakce byl 48 hodin. Byl získán jeden diastereoisomer v podobě pevné, lehce nažloutlé látky ve výtěžku 34 %.

Majoritní diastereoisomer: Výtěžek = 13 mg, 34 %; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{H}} = 7,57$ (dd, $J = 8,7; 1,1$ Hz, 2H), 7,36 – 7,30 (m, 2H), 7,25 – 7,13 (m, 5H), 5,88 (td, $J = 9,8; 6,3$ Hz, 1H), 4,05 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 3,16 – 3,02 (m, 1H), 2,60 – 2,47 (m, 1H), 2,41 (ddd, $J = 13,4; 10,6; 7,8$ Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,23 (ddd, $J = 13,2; 8,7; 4,2$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{C}} = 174,0; 159,1; 137,2; 135,0; 131,0; 129,4$ (2C); 129,1 (2C); 129,0 (2C); 125,7; 119,2 (2C); 87,7; 64,5; 56,1; 30,2; 29,4; 13,4; **IČ** (KBr): $\nu = 1709$ (C=O), 1595 (C-N), 1545 (N=O), 1306 (C=N), 764 (C-Cl) cm^{-1} ; **HRMS** (ESI $^-$): m/z vypočteno pro $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{ClN}_3\text{O}_3$ $[\text{M} - \text{H}]^-$: 382,1, nalezeno 382,1.

6-(3-Chlorofenyl)-4-methyl-7-nitro-2-fenyl-2,3-diazaspiro[4.4]non-3-en-1-on (61d)

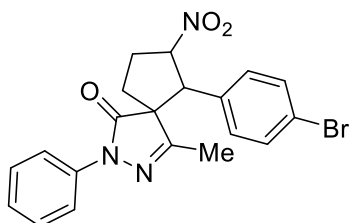


Tato sloučenina byla připravena podle obecného postupu reakcí 4-alkylidenpyrazolonu **62d** v diethyletheru, čas reakce byl 48 hodin. Byl získán racemát dvou diastereoisomerů v podobě pevné, lehce nažloutlé látky, v diastereomerním poměru 7:1 a výtěžky 31 %, resp. 4 %.

Majoritní diastereoisomer: Výtěžek = 12 mg, 31 %; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{H}} = 7,57$ (dd, $J = 8,7; 1,1$ Hz, 2H), 7,35 – 7,30 (m, 2H), 7,25 – 7,13 (m, 5H), 5,88 (td, $J = 9,8; 6,2$ Hz, 1H), 4,04 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 3,11 (dq, $J = 13,6; 8,5$ Hz, 1H), 2,59 – 2,48 (m, 1H), 2,41 (ddd, $J = 13,4; 10,6; 7,9$ Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,23 (ddd, $J = 13,1; 8,7; 4,1$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{C}} = 174,0; 159,0; 137,2; 135,0; 134,5; 130,4; 129,3; 129,0$ (2C); 128,1; 125,9; 125,8; 119,4 (2C); 87,7; 64,5; 56,2; 30,2; 29,5; 13,4; **IČ** (KBr): $\nu = 1689$ (C=O), 1597 (C-N), 1545 (N=O), 1313 (C=N), 775 (C-Cl) cm^{-1} ; **HRMS** (ESI $^-$): m/z vypočteno pro $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_3$ $[\text{M} - \text{H}]^-$: 382,1, nalezeno 382,1. **Minoritní diastereoisomer:** Výtěžek = 2 mg, 4 %; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{H}} = 7,77$ (dd, $J = 8,7; 1,1$ Hz, 2H), 7,40 (t, $J = 8,6; 7,5$ Hz, 2H), 7,25 – 7,13 (m, 5H), 7,00 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,57 (dt, $J = 11,1; 8,4$ Hz, 1H), 4,48 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 2,78 (q, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,57 (ddd, $J = 13,9; 9,2; 7,8$ Hz, 1H), 2,18 – 2,07 (m, 1H), 2,01 (s, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{C}} = 174,0; 159,7; 137,5; 135,3; 135,0; 130,6; 129,1$ (2C); 129,0; 126,5; 125,8; 124,8; 119,3 (2C); 86,5;

63,7; 57,2; 30,7; 30,3; 16,3; **HRMS** (ESI⁻): m/z vypočteno pro C₂₀H₁₈ClN₃O₃ [M - H]⁻: 382,1, nalezeno 382,1.

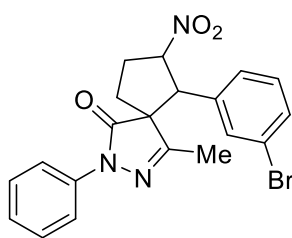
6-(4-Bromofenyl)-4-methyl-7-nitro-2-fenyl-2,3-diazaspiro[4.4]non-3-en-1-on (61e)



Tato sloučenina byla připravena podle obecného postupu reakcí 4-alkylidenpyrazolonu **62e** v diethyletheru, čas reakce byl 48 hodin. Byly získány dva diastereoisomery v podobě pevné, lehce nažloutlé látky v diastereomerním poměru 6:1 a výtěžcích 36 %, resp. 6 %.

Majoritní diastereoisomer: Výtěžek = 15 mg, 36 %; $\alpha_D^{20} = +137,1$ ($c = 0,75$, CHCl₃); 48 % *ee*, stanoveno HPLC kolonou (IC) s chirální stacionární fází (mobilní fáze: *n*-heptan/propan-2-ol 90/10, $\lambda = 205$ nm, $V = 1$ ml/min, $t = 25$ °C), $t_R = 7,0$ min. (minoritní enantiomer), $t_R = 7,9$ min. (majoritní enantiomer); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): $\delta_H = 7,57$ (dd, $J = 8,7; 1,1$ Hz, 2H), 7,41 – 7,30 (m, 4H), 7,19 – 7,10 (m, 3H), 5,87 (td, $J = 9,8; 6,3$ Hz, 1H), 4,03 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 3,09 (dq, $J = 13,6; 8,6$ Hz, 1H), 2,60 – 2,47 (m, 1H), 2,40 (ddd, $J = 13,4; 10,6; 7,8$ Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,23 (ddd, $J = 13,2; 8,7; 4,1$ Hz, 1H); **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): $\delta_C = 174,0; 159,1; 137,2; 132,3$ (2C); 131,5; 129,5 (2C); 129,0; 125,7; 123,2; 119,2 (2C); 87,7; 64,5; 56,1; 30,3; 29,4; 13,4; **IČ** (KBr): $\nu = 1709$ (C=O), 1593 (C-N), 1543 (N=O), 1306 (C=N), 694 (C-Br) cm⁻¹; **HRMS** (ESI⁻): m/z vypočteno pro C₂₀H₁₇BrN₃O₃ [M - H]⁻: 426,1, nalezeno 426,0. **Minoritní diastereoisomer:** Výtěžek = 2 mg, 6 %; $\alpha_D^{20} = -5,0$ ($c = 0,10$, CHCl₃); 49 % *ee*, stanoveno HPLC kolonou (IA) s chirální stacionární fází (mobilní fáze: *n*-heptan/propan-2-ol 80/20, $\lambda = 205$ nm, $V = 1$ ml/min, $t = 25$ °C), $t_R = 8,0$ min. (minoritní enantiomer), $t_R = 8,9$ min. (majoritní enantiomer); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): $\delta_H = 7,79$ (dd, $J = 8,7; 1,1$ Hz, 2H), 7,43 – 7,36 (m, 4H), 7,23 – 7,18 (m, 1H), 7,01 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 5,56 (dt, $J = 11,2; 8,4$ Hz, 1H), 4,45 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H), 2,82 – 2,72 (m, 2H), 2,57 (ddd, $J = 14,0; 9,7; 7,2$ Hz, 1H), 2,11 (dt, $J = 14,0; 7,4$ Hz, 1H), 2,00 (s, 3H); **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃): $\delta_C = 174,1; 159,7; 137,6; 132,5$ (2C); 132,0; 129,1 (2C); 128,0 (2C); 125,7; 122,8; 119,1 (2C); 86,6; 63,7; 57,2; 30,7; 30,3; 16,3; **HRMS** (ESI⁻): m/z vypočteno pro C₂₀H₁₇BrN₃O₃ [M - H]⁻: 426,1, nalezeno 426,0.

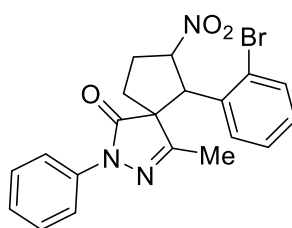
6-(3-Bromofenyl)-4-methyl-7-nitro-2-fenyl-2,3-diazaspiro[4.4]non-3-en-1-on (61f)



Tato sloučenina byla připravena podle obecného postupu reakcí 4-alkylidenpyrazolonu **62f** v diethyletheru, čas reakce byl 48 hodin. Byl získán racemát dvou diastereoisomerů v podobě pevné, lehce nažloutlé látky, v diastereomerním poměru 7:1 a výtěžky 32 %, resp. 5 %.

Majoritní diastereoisomer: Výtěžek = 14 mg, 32 %; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{H}} = 7,57$ (dd, $J = 8,7$; 1,1 Hz, 2H), 7,41 – 7,29 (m, 4H), 7,23 – 7,09 (m, 3H), 5,88 (td, $J = 9,8$; 6,2 Hz, 1H), 4,03 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 3,18 – 3,04 (m, 1H), 2,53 (dddd, $J = 13,7$; 10,3; 6,1; 4,1 Hz, 1H), 2,47 – 2,34 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,23 (ddd, $J = 13,2$; 8,7; 4,1 Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{C}} = 173,0$; 159,0; 137,2; 134,8; 132,2; 131,0; 130,7; 129,0 (2C); 126,4; 125,8; 123,1; 119,4 (2C); 87,7; 64,5; 56,1; 30,2; 29,5; 13,4; **IČ** (KBr): $\nu = 1691$ (C=O), 1595 (C-N), 1545 (N=O), 1311 (C=N), 694 (C-Br) cm^{-1} ; **HRMS** (ESI $-$): m/z vypočteno pro $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{BrN}_3\text{O}_3$ $[\text{M} - \text{H}]^-$: 426,1, nalezeno 426,0. **Minoritní diastereoisomer:** Výtěžek = 2 mg, 5 %; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{H}} = 7,77$ (dd, $J = 8,7$; 1,1 Hz, 2H), 7,43 – 7,37 (m, 3H), 7,30 (s, 1H), 7,21 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,13 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,56 (dt, $J = 11,1$; 8,4 Hz, 1H), 4,47 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 2,78 (q, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,57 (ddd, $J = 14,0$; 9,3; 7,7 Hz, 1H), 2,18 – 2,06 (m, 1H), 2,01 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{C}} = 174,0$; 159,6; 137,5; 135,3; 131,9; 130,9; 129,4; 129,1 (2C); 125,8; 125,2; 123,4; 119,4 (2C); 86,5; 63,7; 57,2; 30,7; 30,3; 16,3; **HRMS** (ESI $-$): m/z vypočteno pro $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{BrN}_3\text{O}_3$ $[\text{M} - \text{H}]^-$: 426,1, nalezeno 426,0.

6-(2-Bromofenyl)-4-methyl-7-nitro-2-fenyl-2,3-diazaspiro[4.4]non-3-en-1-on (61g)

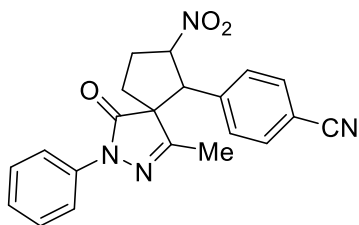


Tato sloučenina byla připravena podle obecného postupu reakcí 4-alkylidenpyrazolonu **62g** v diethyletheru, čas reakce byl 48 hodin. Byl získán jeden diastereoisomer v podobě pevné, lehce nažloutlé látky ve výtěžku 23 %.

Majoritní diastereoisomer: Výtěžek = 10 mg, 23 %; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{H}} = 7,66$ (dd, $J = 8,0$; 1,6 Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 8,7$; 1,1 Hz, 2H), 7,49 (dd, $J = 8,0$; 1,3 Hz, 1H), 7,35 – 7,29 (m, 2H), 7,23 (td, $J = 7,8$; 1,3 Hz, 1H), 7,15 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,07 (td, $J = 7,8$; 1,6 Hz, 1H), 5,71 (td, $J = 9,4$; 6,1 Hz, 1H), 4,89 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 3,12 (dq, $J = 13,6$; 8,2 Hz, 1H), 2,64 – 2,55 (m, 1H), 2,46 (ddd, $J = 13,4$; 10,0; 8,0 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,26 (ddd, $J = 13,1$; 8,4; 4,4 Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{C}} = 174,1$; 160,2; 137,4; 133,6; 132,7; 130,4; 129,3; 129,0 (2C); 128,1; 125,6; 125,5;

119,3 (2C); 89,7; 64,3; 54,3; 31,0; 30,0; 14,6; **IČ** (KBr): $\nu = 1691$ (C=O), 1597 (C-N), 1543 (N=O), 1315 (C=N), 688 (C-Br) cm^{-1} ; **HRMS** (ESI $-$): m/z vypočteno pro $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{BrN}_3\text{O}_3$ $[\text{M} - \text{H}]^-$: 426,1, nalezeno 426,0.

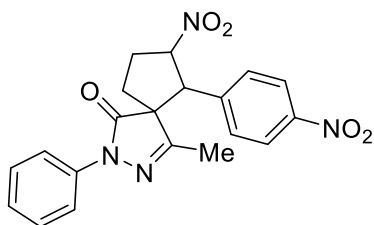
4-(1-Methyl-7-nitro-4-oxo-3-fenyl-2,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-6-yl)benzonitril (61h)



Tato sloučenina byla připravena podle obecného postupu reakcí 4-alkylidenpyrazolonu **62h** v diethyletheru, čas reakce byl 48 hodin. Byl získán jeden diastereoisomer v podobě pevné, lehce nažloutlé látky ve výtěžku 43 %.

Majoritní diastereoisomer: Výtěžek = 16 mg, 43 %; **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{H}} = 7,59 - 7,50$ (m, 4H), 7,39 – 7,29 (m, 4H), 7,16 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 5,91 (td, $J = 9,7; 6,4$ Hz, 1H), 4,12 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H), 3,18 – 3,06 (m, 1H), 2,62 – 2,53 (m, 1H), 2,43 (ddd, $J = 13,5; 10,5; 7,7$ Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,30 – 2,23 (m, 1H); **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{C}} = 173,6; 158,8; 137,9; 137,0; 132,8$ (2C); 129,0 (2C); 128,7 (2C); 125,9; 119,1 (2C); 118,1; 113,1; 87,2; 64,5; 56,1; 30,2; 29,5; 13,4; **IČ** (KBr): $\nu = 2229$ (C \equiv N), 1699 (C=O), 1595 (C-N), 1550 (N=O), 1309 (C=N) cm^{-1} ; **HRMS** (ESI $-$): m/z vypočteno pro $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M} - \text{H}]^-$: 373,1, nalezeno 373,1.

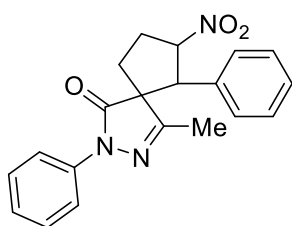
4-Methyl-7-nitro-6-(4-nitrofenyl)-2-fenyl-2,3-diazaspiro[4.4]non-3-en-1-on (61i)



Tato sloučenina byla připravena podle obecného postupu reakcí 4-alkylidenpyrazolonu **62i** v diethyletheru, čas reakce byl 48 hodin. Byl získán jeden diastereoisomer v podobě pevné, lehce nažloutlé látky ve výtěžku 53 %.

Majoritní diastereoisomer: Výtěžek = 21 mg, 53 %; **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{H}} = 8,12$ (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,55 (dd, $J = 8,7; 1,1$ Hz, 2H), 7,44 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,34 – 7,29 (m, 2H), 7,15 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 5,94 (td, $J = 9,7; 6,4$ Hz, 1H), 4,18 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H), 3,20 – 3,08 (m, 1H), 2,59 (dddd, $J = 13,8; 10,6; 6,3; 4,4$ Hz, 1H), 2,45 (ddd, $J = 13,5; 10,5; 7,8$ Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,31 – 2,25 (m, 1H); **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{C}} = 173,6; 158,7; 148,2; 139,9; 137,0; 129,0$ (2C); 128,9 (2C); 125,9; 124,3 (2C); 119,0 (2C); 87,4; 64,5; 55,8; 30,3; 29,5; 13,4; **IČ** (KBr): $\nu = 1699$ (C=O), 1597 (C-N), 1550 (N=O), 1309 (C=N) cm^{-1} ; **HRMS** (ESI $-$): m/z vypočteno pro $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_5$ $[\text{M} - \text{H}]^-$: 393,1, nalezeno 393,1.

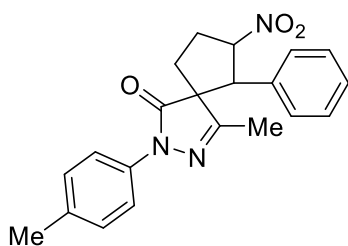
4-Methyl-7-nitro-2,6-difenyl-2,3-diazaspiro[4.4]non-3-en-1-on (61j)



Tato sloučenina byla připravena podle obecného postupu reakcí 4-alkylidenpyrazolonu **62j** v bezvodém DCM, čas reakce byl 144 hodin. Byly získány dva diastereoisomery v podobě pevné, lehce nažloutlé látky v diastereomerním poměru 5:1 a výtěžcích 43 %, resp. 8 %.

Majoritní diastereoisomer: Výtěžek = 15 mg, 43 %; $\alpha_D^{20} = +155,7$ ($c = 0,75$, CHCl_3); 59% *ee*, stanoveno HPLC kolonou (IA) s chirální stacionární fází (mobilní fáze: *n*-heptan/propan-2-ol 80/20, $\lambda = 206$ nm, $V = 1$ ml/min, $t = 25$ °C), $t_R = 6,8$ min. (majoritní enantiomer), $t_R = 7,9$ min. (minoritní enantiomer); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta_H = 7,53$ (dd, $J = 8,7; 1,1$ Hz, 2H), 7,30 (t, $J = 8,5; 7,4$ Hz, 2H), 7,25 – 7,20 (m, 5H), 7,13 (tt, $J = 7,0; 1,1$ Hz, 1H), 5,94 (td, $J = 9,7; 6,3$ Hz, 1H), 4,09 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 3,16 – 3,04 (m, 1H), 2,59 – 2,48 (m, 1H), 2,41 (ddd, $J = 13,4; 10,6; 7,8$ Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,23 (ddd, $J = 13,2; 8,6; 4,1$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta_C = 174,2; 159,3; 137,3; 132,3; 129,1$ (2C); 129,0; 128,9 (2C); 127,7 (2C); 125,6; 119,4 (2C); 87,7; 64,6; 56,8; 30,2; 29,6; 13,4; I^{C} (KBr): $\nu = 1689$ (C=O), 1595 (C-N), 1543 (N=O), 1317 (C=N) cm^{-1} ; **HRMS** (ESI $-$): m/z vypočteno pro $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M} - \text{H}]^-$: 348,1, nalezeno 348,1. **Minoritní diastereoisomer:** Výtěžek = 3 mg, 8 %; $\alpha_D^{20} = -85,7$ ($c = 0,15$, CHCl_3); 48 % *ee*, stanoveno HPLC kolonou (IA) s chirální stacionární fází (mobilní fáze: *n*-heptan/propan-2-ol 80/20, $\lambda = 206$ nm, $V = 1$ ml/min, $t = 25$ °C), $t_R = 8,2$ min. (minoritní enantiomer), $t_R = 8,8$ min. (majoritní enantiomer); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta_H = 7,79$ (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,39 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,25 – 7,16 (m, 4H), 7,15 – 7,09 (m, 2H), 5,63 (dt, $J = 11,1; 8,4$ Hz, 1H), 4,53 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 2,77 (q, $J = 7,8; 7,3$ Hz, 2H), 2,56 (ddd, $J = 14,0; 9,8; 6,8$ Hz, 1H), 2,11 (dt, $J = 14,5; 7,6$ Hz, 1H), 1,98 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta_C = 174,4; 160,1; 137,7; 132,9; 129,3$ (2C); 129,1 (2C); 128,7; 126,3 (2C); 125,6; 119,1 (2C); 86,8; 63,8; 57,6; 30,8; 30,5; 16,2; **HRMS** (ESI $-$): m/z vypočteno pro $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M} - \text{H}]^-$: 348,1, nalezeno 348,1.

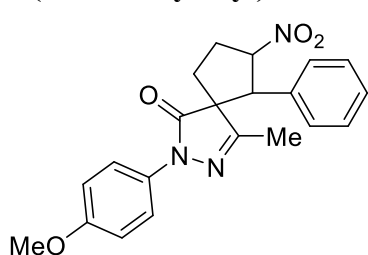
4-Methyl-7-nitro-6-fenyl-2-(*p*-tolyl)-2,3-diazaspiro[4.4]non-3-en-1-on (61k)



Tato sloučenina byla připravena podle obecného postupu reakcí 4-alkylidenpyrazolonu **62k** v diethyletheru, čas reakce byl 48 hodin. Byly získány dva diastereoisomery v podobě pevné, lehce nažloutlé látky v diastereomerním poměru 5:1 a výtěžcích 44 %, resp. 9 %.

Majoritní diastereoisomer: Výtěžek = 16 mg, 44 %; $\alpha_D^{20} = +71,1$ ($c = 0,80$, CHCl_3); 67 % *ee*, stanoveno HPLC kolonou (AD) s chirální stacionární fází (mobilní fáze: *n*-heptan/propan-2-ol 80/20, $\lambda = 207$ nm, $V = 1$ ml/min, $t = 25$ °C), $t_R = 8,6$ min. (minoritní enantiomer), $t_R = 9,7$ min. (majoritní enantiomer); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta_H = 7,38$ (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,26 – 7,20 (m, 5H), 7,10 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 5,94 (td, $J = 9,7$; 6,3 Hz, 1H), 4,08 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 3,15 – 3,03 (m, 1H), 2,58 – 2,48 (m, 1H), 2,40 (ddd, $J = 13,3$; 10,6; 7,8 Hz, 1H), 2,29 (d, $J = 4,5$ Hz, 6H), 2,22 (ddd, $J = 13,2$; 8,7; 4,1 Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta_C = 174,1$; 159,1; 135,4; 134,9; 132,4; 129,4 (2C); 129,1; 128,9 (2C); 127,7 (2C); 119,5 (2C); 87,7; 64,5; 56,8; 30,1; 29,6; 21,1; 13,4; **IČ** (KBr): $\nu = 2922$ (C-H), 1695 (C=O), 1612 (C-N), 1547 (N=O), 1309 (C=N) cm^{-1} ; **HRMS** (ESI $-$): m/z vypočteno pro $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M} - \text{H}]^-$: 362,2, nalezeno 362,1. **Minoritní diastereoisomer:** Výtěžek = 3 mg, 9 %; $\alpha_D^{20} = -63,6$ ($c = 0,15$, CHCl_3); 43 % *ee*, stanoveno HPLC kolonou (IA) s chirální stacionární fází (mobilní fáze: *n*-heptan/propan-2-ol 80/20, $\lambda = 245$ nm, $V = 1$ ml/min, $t = 25$ °C), $t_R = 8,6$ min. (minoritní enantiomer), $t_R = 9,8$ min. (majoritní enantiomer); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta_H = 7,65$ (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,24 (dd, $J = 5,2$; 2,0 Hz, 3H), 7,19 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,12 (dd, $J = 7,1$; 2,0 Hz, 2H), 5,62 (dt, $J = 11,1$; 8,4 Hz, 1H), 4,52 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 2,81 – 2,71 (m, 2H), 2,56 (ddd, $J = 14,0$; 9,7; 6,9 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,10 (dt, $J = 14,0$; 7,5 Hz, 1H), 1,97 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta_C = 174,1$; 160,0; 135,4; 135,3; 133,0; 129,6 (2C); 129,3 (2C); 128,6; 126,3 (2C); 119,2 (2C); 86,7; 63,7; 57,6; 30,7; 30,5; 21,1; 16,2; **HRMS** (ESI $-$): m/z vypočteno pro $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M} - \text{H}]^-$: 362,2, nalezeno 362,2.

2-(4-Methoxyfenyl)-4-methyl-7-nitro-6-fenyl-2,3-diazaspiro[4.4]non-3-en-1-on (61)



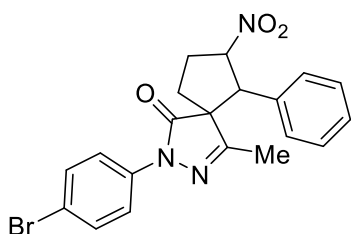
Tato sloučenina byla připravena podle obecného postupu reakcí 4-alkyldenpyrazolonu **62I** v diethyletheru, čas reakce byl 48 hodin. Byly získány dva diastereoisomery v podobě pevné, lehce nažloutlé látky v diastereomerním poměru 2:1 a výtěžcích 52 %, resp. 26 %.

Majoritní diastereoisomer: Výtěžek = 19 mg, 50 %; $\alpha_D^{20} = +66,7$ ($c = 0,95$, CHCl_3); 59 % *ee*, stanoveno HPLC kolonou (IC) s chirální stacionární fází (mobilní fáze: *n*-heptan/propan-2-ol 90/10, $\lambda = 246$ nm, $V = 1$ ml/min, $t = 25$ °C), $t_R = 11,8$ min. (minoritní enantiomer), $t_R = 13,7$ min. (majoritní enantiomer); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta_H = 7,35$ (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 7,25 – 7,20 (m, 5H), 6,82 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 5,94 (td, $J = 9,7$; 6,3 Hz, 1H), 4,08 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,17 – 3,02 (m, 1H), 2,60 – 2,47 (m, 1H), 2,40

(ddd, $J = 13,4; 10,6; 7,7$ Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,22 (ddd, $J = 13,2; 8,7; 4,2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{C}} = 173,9; 159,1; 157,5; 132,4; 130,5; 129,1$ (2C); 128,9; 127,7 (2C); 121,5 (2C); 114,1 (2C); 87,6; 64,4; 56,8; 55,6; 30,0; 29,7; 13,4; **IČ** (KBr): $\nu = 1689$ (C=O), 1583 (C-N), 1547 (N=O), 1308 (C=N), 1248 (C-O) cm^{-1} ; **HRMS** (ESI $-$): m/z vypočteno pro $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M} - \text{H}]^-$: 378,2, nalezeno 378,1.

Minoritní diastereoisomer: Výtěžek = 10 mg, 26 %; $\alpha_{\text{D}}^{20} = -46,5$ ($c = 0,50$, CHCl_3); 48 % *ee*, stanoveno HPLC kolonou (IA) s chirální stacionární fází (mobilní fáze: *n*-heptan/propan-2-ol 80/20, $\lambda = 247$ nm, $V = 1$ ml/min, $t = 25$ °C), $t_{\text{R}} = 11,2$ min. (minoritní enantiomer), $t_{\text{R}} = 12,7$ min. (majoritní enantiomer); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{H}} = 7,65$ (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 7,25 (d, $J = 1,7$ Hz, 3H), 7,12 (dd, $J = 7,1; 2,0$ Hz, 2H), 6,91 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 5,62 (dt, $J = 11,2; 8,4$ Hz, 1H), 4,51 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,81 – 2,72 (m, 2H), 2,56 (ddd, $J = 13,9; 9,8; 7,0$ Hz, 1H), 2,16 – 2,06 (m, 1H), 1,97 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{C}} = 173,9; 159,6; 157,3; 133,0; 131,0; 129,3$ (2C); 128,7; 126,3 (2C); 121,1 (2C); 114,2 (2C); 86,7; 63,5; 57,7; 55,6; 30,6; 30,5; 16,2; **HRMS** (ESI $-$): m/z vypočteno pro $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M} - \text{H}]^-$: 378,2, nalezeno 378,1.

2-(4-Bromofenyl)-4-methyl-7-nitro-6-fenyl-2,3-diazaspiro[4.4]non-3-en-1-on (61m)

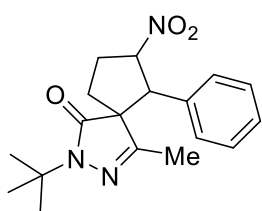


Tato sloučenina byla připravena podle obecného postupu reakcí 4-alkylidenpyrazolonu **62m** v diethyletheru, čas reakce byl 42 hodin. Byly získány dva diastereoisomery v podobě pevné, lehce nažloutlé látky v diastereomerním poměru 4:1 a výtěžcích 45 %, resp. 11 %.

Majoritní diastereoisomer: Výtěžek = 19 mg, 45 %; $\alpha_{\text{D}}^{20} = +89,3$ ($c = 0,95$, CHCl_3); 78 % *ee*, stanoveno HPLC kolonou (IA) s chirální stacionární fází (mobilní fáze: *n*-heptan/propan-2-ol 80/20, $\lambda = 252$ nm, $V = 1$ ml/min, $t = 25$ °C), $t_{\text{R}} = 7,5$ min. (majoritní enantiomer), $t_{\text{R}} = 8,5$ min. (minoritní enantiomer); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{H}} = 7,48$ (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,40 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 7,25 – 7,18 (m, 5H), 5,91 (td, $J = 9,7; 6,3$ Hz, 1H), 4,08 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 3,09 (dq, $J = 13,6; 8,7$ Hz, 1H), 2,59 – 2,49 (m, 1H), 2,41 (ddd, $J = 13,4; 10,6; 7,7$ Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,22 (ddd, $J = 13,2; 8,6; 4,3$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{C}} = 174,2; 159,7; 136,4; 132,1; 131,9$ (2C); 129,1 (2C); 129,0; 127,6 (2C); 120,5 (2C); 118,4; 87,5; 64,7; 56,9; 30,1; 29,6; 13,4; **IČ** (KBr): $\nu = 1705$ (C=O), 1589 (C-N), 1549 (N=O), 1308 (C=N), 704 (C-Br) cm^{-1} ; **HRMS** (ESI $-$): m/z vypočteno pro $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{BrN}_3\text{O}_3$ $[\text{M} - \text{H}]^-$: 426,1, nalezeno 426,0. **Minoritní diastereoisomer:**

Výtěžek = 5 mg, 11 %; $\alpha_D^{20} = -39,5$ ($c = 0,25$, CHCl_3); 28 % *ee*, stanoveno HPLC kolonou (IA) s chirální stacionární fází (mobilní fáze: *n*-heptan/propan-2-ol 80/20, $\lambda = 252$ nm, $V = 1$ ml/min, $t = 25$ °C), $t_R = 8,2$ min. (minoritní enantiomer), $t_R = 9,0$ min. (majoritní enantiomer); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta_H = 7,72$ (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,49 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,24 (d, $J = 2,4$ Hz, 3H), 7,09 (dd, $J = 6,7; 2,5$ Hz, 2H), 5,62 (dt, $J = 11,1; 8,4$ Hz, 1H), 4,51 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 2,81 – 2,73 (m, 2H), 2,55 (ddd, $J = 14,0; 9,7; 7,0$ Hz, 1H), 2,15 – 2,06 (m, 1H), 1,98 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (10 MHz, CDCl_3): $\delta_C = 174,3; 160,4; 136,8; 132,8; 132,1$ (2C); 129,3 (2C); 128,8; 126,3 (2C); 120,4 (2C); 118,4; 86,7; 63,9; 57,8; 30,8; 30,5; 16,3; **HRMS** (ESI $-$): m/z vypočteno pro $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{BrN}_3\text{O}_3$ $[\text{M} - \text{H}]^-$: 426,1, nalezeno 426,0.

2-(*Terc*-butyl)-4-methyl-7-nitro-6-fenyl-2,3-diazaspiro[4.4]non-3-en-1-on (61n)



Tato sloučenina byla připravena podle obecného postupu reakcí 4-alkylidenpyrazolonu **62n** v diethyletheru, čas reakce byl 70 hodin. Byl získán racemát dvou diastereoisomerů v podobě pevné, lehce nažloutlé látky, v diastereomerním poměru 3:1 a výtěžky 23 %, resp. 9 %.

Majoritní diastereoisomer: **Výtěžek** = 8 mg, 23 %; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta_H = 7,41 - 7,23$ (m, 3H), 7,19 (dd, $J = 7,0; 2,6$ Hz, 2H), 5,90 (td, $J = 9,7; 6,7$ Hz, 1H), 3,95 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 3,00 (dtd, $J = 13,6; 8,9; 7,6$ Hz, 1H), 2,46 (dddd, $J = 13,6; 11,0; 6,6; 4,7$ Hz, 1H), 2,27 (ddd, $J = 13,4; 10,7; 7,5$ Hz, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,14 – 2,06 (m, 1H), 1,14 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta_C = 175,8; 156,4; 132,5; 128,8$ (2C); 128,6; 127,9 (2C); 87,2; 64,3; 57,3; 56,5; 29,7; 29,3; 27,9 (3C); 13,3; **IČ** (KBr): $\nu = 2976$ (C-H), 1689 (C=O), 1604 (C-N), 1550 (N=O), 1308 (C=N) cm^{-1} ; **HRMS** spektrum nezískáno, produkt se nepodařilo zionizovat. **Minoritní diastereoisomer:** **Výtěžek** = 3 mg, 9 %; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta_H = 7,30 - 7,24$ (m, 3H), 7,13 (dd, $J = 7,3; 2,0$ Hz, 2H), 5,55 (dt, $J = 11,3; 8,4$ Hz, 1H), 4,33 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H), 2,69 (q, $J = 8,1$ Hz, 2H), 2,41 (dt, $J = 13,9; 8,8$ Hz, 1H), 2,00 – 1,91 (m, 1H), 1,88 (s, 3H), 1,39 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta_C = 175,5; 157,3; 133,2; 129,0$ (2C); 128,5; 126,7 (2C); 86,9; 63,6; 57,8; 57,6; 30,3; 30,2; 28,3 (3C); 16,3; **HRMS** spektrum nezískáno, produkt se nepodařilo zionizovat.

5. ZÁVĚR

Tato bakalářská práce byla zaměřená na přípravu řady derivátů 4-alkylidenpyrazolonů a jejich využití pro organokatalytickou přípravu spirocyklů.

V první části byla připravena řada derivátů 4-alkylidenpyrazolonů **62a–n** dvěma upravenými postupy Knoevenagelovy kondenzace. Postupem **A**, který využíval teplotu 80 °C a směs ledové kyseliny octové s ethanolem, byly připraveny látky **62** výtěžcích až 35 %, postupem **B**, využívajícím octanu sodného jako báze a ledové kyseliny octové při laboratorní teplotě, bylo dosaženo vyšších výtěžků (až 44 %) látek **62**.

Dále byl připraven komerčně nedostupný 3-nitropropyl-mesylát **63**, potřebný k navržené cyklizační reakci, tříkrokovou syntézou z akroleinu v celkovém výtěžku 41 %.

Následně byla provedena cyklizační reakce připravených 4-alkylidenpyrazolonů **62j** s 3-nitropropyl-mesylátem **63** za katalýzy opticky neaktivním terciálním aminem, DABCO. Byl získán spirocyklický produkt **61j** jako dva diastereomery v poměru 5:1 a izolovaném výtěžku 43 % hlavního diastereomeru a 8 % vedlejšího diastereomeru. Bylo zjištěno, že změnou rozpouštědla z dichlormethanu na diethylether dojde k významnému snížení reakčního času.

Poté byla provedena spirocyklizační reakce s dalšími připravenými 4-alkylidenpyrazolony a příslušné spiropyrazolony **61a–n** byly získány v izolovaných výtěžcích až 53 % pro hlavní diastereomer a až 26 % pro vedlejší diastereomer, s diastereoselektivitou až 10:1. Bylo zjištěno, že substráty s elektrony odtahujícími skupinami zvyšují diastereoselektivitu reakce.

Nad rámec vytyčených cílů byla též ověřena možnost provedení enantioselektivní spirocyklizační reakce za použití vybraných bifunkčních organokatalyzátorů na vybrané skupině 4-alkylidenpyrazolonů. Reakce poskytovaly produkty **61** v izolovaných výtěžcích až 56 %, s diastereoselektivitou až 5:1 a enantioselektivitou až 78 % *ee*.

6. SEZNAM LITERATURY

- (1) Knowles, W. S. Asymmetric Hydrogenations (Nobel Lecture). *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41* (12), 1998–2007.
- (2) Kodíček, M.; Valentová, O.; Hynek, R. *Biochemie: chemický pohled na biologický svět*; 2018.
- (3) Wohlgemuth, R. Asymmetric Biocatalysis with Microbial Enzymes and Cells. *Curr. Opin. Microbiol.* **2010**, *13* (3), 283–292.
- (4) Mertens, R.; Greiner, L.; van den Ban, E. C. D.; Haaker, H. B. C. M.; Liese, A. Practical Applications of Hydrogenase I from *Pyrococcus Furiosus* for NADPH Generation and Regeneration. *J. Mol. Catal. B Enzym.* **2003**, *24–25*, 39–52.
- (5) Vogel, P.; Lam, Y.; Simon, A.; Houk, K. N. Organocatalysis: Fundamentals and Comparisons to Metal and Enzyme Catalysis. *Catalysts* **2016**, *6* (9), 128.
- (6) Du, Z.; Shao, Z. Combining Transition Metal Catalysis and Organocatalysis – an Update. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42* (3), 1337–1378.
- (7) Sinibaldi, A.; Nori, V.; Baschieri, A.; Fini, F.; Arcadi, A.; Carlone, A. Organocatalysis and Beyond: Activating Reactions with Two Catalytic Species. *Catalysts* **2019**, *9* (11), 928.
- (8) Oliveira, V. da G.; Cardoso, M. F. do C.; Forezi, L. da S. M. Organocatalysis: A Brief Overview on Its Evolution and Applications. *Catalysts* **2018**, *8* (12), 605.
- (9) Bredig, G.; Fiske, W. S. Beiträge Zur Chemischen Physiologie Und Pathologie. *Biochem. Z.* **1912**, *46*, 7.
- (10) *Asymmetric Organocatalysis*; List, B., Arseniyadis, S., Eds.; Topics in current chemistry; Springer: Heidelberg ; New York, 2010.
- (11) Sukumaran, J.; Hanefeld, U. Enantioselective C–C Bond Synthesis Catalysed by Enzymes. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34* (6), 530–542.
- (12) Martens, J. Asymmetric Syntheses with Amino Acids. In *Stereochemistry*; Vögtle, F., Weber, E., Eds.; Topics in Current Chemistry; Springer: Berlin, Heidelberg, 1984; pp 165–246.
- (13) Gupta, P.; Gupta, J. K.; Halve, A. K. Synthesis and biological significance of pyrazolones: a review. *Int. J. Pharm. Sci. Res.* **2015**, *6* (6), 2291–2310.
- (14) Zhao, Z.; Dai, X.; Li, C.; Wang, X.; Tian, J.; Feng, Y.; Xie, J.; Ma, C.; Nie, Z.; Fan, P.; Qian, M.; He, X.; Wu, S.; Zhang, Y.; Zheng, X. Pyrazolone Structural Motif in Medicinal Chemistry: Retrospect and Prospect. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *186*, 111893.
- (15) Lai, X.; Zha, G.; Liu, W.; Xu, Y.; Sun, P.; Xia, T.; Shen, Y. Enantioselective Michael Addition of Pyrazolin-5-Ones to β -CF₃- β -Disubstituted Nitroalkenes Catalyzed by Squaramide Organocatalyst. *Synlett* **2016**, 27.
- (16) Chauhan, P.; Mahajan, S.; Enders, D. Asymmetric Synthesis of Pyrazoles and Pyrazolones Employing the Reactivity of Pyrazolin-5-One Derivatives. *Chem. Commun.* **2015**, *51* (65), 12890–12907.
- (17) Liao, Y.-H.; Chen, W.-B.; Wu, Z.-J.; Du, X.-L.; Cun, L.-F.; Zhang, X.-M.; Yuan, W.-C. Organocatalytic Asymmetric Michael Addition of Pyrazolin-5-Ones to Nitroolefins with Bifunctional Thiourea: Stereocontrolled Construction of Contiguous Quaternary and Tertiary Stereocenters. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352* (5), 827–832.
- (18) Wang, H.; Wang, Y.; Song, H.; Zhou, Z.; Tang, C. Bifunctional Squaramide-Catalyzed One-Pot Sequential Michael Addition/De-aromatic Bromination: Convenient Access to Optically Active Brominated Pyrazol-5(4H)-Ones with Adjacent Quaternary and Tertiary Stereocenters. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013* (22), 4844–4851.
- (19) Rios, R. Enantioselective Methodologies for the Synthesis of Spiro Compounds. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41* (3), 1060–1074.

- (20) Xie, X.; Xiang, L.; Peng, C.; Han, B. Catalytic Asymmetric Synthesis of Spiropyrazolones and Their Application in Medicinal Chemistry. *Chem. Rec.* **2019**, *19* (11), 2209–2235.
- (21) Zea, A.; Alba, A.-N. R.; Mazzanti, A.; Moyano, A.; Rios, R. Highly Enantioselective Cascade Synthesis of Spiropyrazolones. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9* (19), 6519–6523.
- (22) Yang, W.; Sun, W.; Zhang, C.; Wang, Q.; Guo, Z.; Mao, B.; Liao, J.; Guo, H. Lewis-Base-Catalyzed Asymmetric [3 + 3] Annulation Reaction of Morita–Baylis–Hillman Carbonates: Enantioselective Synthesis of Spirocyclohexenes. *ACS Catal.* **2017**, *7* (5), 3142–3146.
- (23) Chen, Q.; Liang, J.; Wang, S.; Wang, D.; Wang, R. An Asymmetric Approach toward Chiral Multicyclic Spirooxindoles from Isothiocyanato Oxindoles and Unsaturated Pyrazolones by a Chiral Tertiary Amine Thiourea Catalyst. *Chem. Commun.* **2013**, *49* (16), 1657–1659.
- (24) Zhou, J.; Huang, W.-J.; Jiang, G.-F. Synthesis of Chiral Pyrazolone and Spiropyrazolone Derivatives through Squaramide-Catalyzed Reaction of Pyrazolin-5-Ones with o-Quinone Methides. *Org. Lett.* **2018**, *20* (4), 1158–1161.
- (25) Hajra, S.; Jana, B. Quinine-Based Trifunctional Organocatalyst for Tandem Aza-Henry Reaction-Cyclization: Asymmetric Synthesis of Spiroindole-Pyrrolidine/Piperidines. *Org. Lett.* **2017**, *19* (18), 4778–4781.
- (26) Öhrlein, R.; Schwab, W.; Ehrler, R.; Jäger, V. 3-Nitropropanal, 3-nitropropanol, and 3-nitropropanal dimethyl acetal. *Org. Synth.* **2000**, *77*, 236.
- (27) Lunagariya, M. V.; Thakor, K. P.; Kanthecha, D. N.; Patel, M. N. Synthesis, Characterization and Biological Applications of Substituted Pyrazolone Core Based Platinum(II) Organometallic Compounds. *J. Organomet. Chem.* **2018**, *854*, 49–63.
- (28) Yang, W.; Zhang, Y.; Qiu, S.; Zhao, C.; Zhang, L.; Liu, H.; Zhou, L.; Xiao, Y.; Guo, H. Phosphine-Catalyzed [4 + 2] Cycloaddition of Unsaturated Pyrazolones with Allenates: A Concise Approach toward Spiropyrazolones. *RSC Adv.* **2015**, *5* (77), 62343–62347.
- (29) Öhrlein, R.; Schwab, W.; Ehrler, R.; Jäger, V. 3-Nitropropanal and 3-Nitropropanol: Preparation of the Parent Compounds and Derivatives. *Synthesis* **1986**, *1986* (07), 535–538.
- (30) Zhu, Y.-F.; Wei, B.-L.; Wei, J.-J.; Wang, W.-Q.; Song, W.-B.; Xuan, L.-J. Synthesis of Pyrazolones and Pyrazoles via Pd-Catalyzed Aerobic Oxidative Dehydrogenation. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60* (17), 1202–1205.
- (31) Purohit, V. B.; Karad, S. C.; Patel, K. H.; Raval, D. K. Palladium N-Heterocyclic Carbene Catalyzed Regioselective C–H Halogenation of 1-Aryl-3-Methyl-1H-Pyrazol-5(4H)-Ones Using N-Halosuccinimides (NXS). *Catal. Sci. Technol.* **2015**, *5* (6), 3113–3118.
- (32) Duffy, K. J.; Darcy, M. G.; Delorme, E.; Dillon, S. B.; Eppley, D. F.; Erickson-Miller, C.; Giampa, L.; Hopson, C. B.; Huang, Y.; Keenan, R. M.; Lamb, P.; Leong, L.; Liu, N.; Miller, S. G.; Price, A. T.; Rosen, J.; Shah, R.; Shaw, T. N.; Smith, H.; Stark, K. C.; Tian, S.-S.; Tyree, C.; Wiggall, K. J.; Zhang, L.; Luengo, J. I. Hydrazinonaphthalene and Azonaphthalene Thrombopoietin Mimics Are Nonpeptidyl Promoters of Megakaryocytopoiesis. *J. Med. Chem.* **2001**, *44* (22), 3730–3745.
- (33) Huang, H.; Yu, Y.; Gao, Z.; Zhang, Y.; Li, C.; Xu, X.; Jin, H.; Yan, W.; Ma, R.; Zhu, J.; Shen, X.; Jiang, H.; Chen, L.; Li, J. Discovery and Optimization of 1,3,4-Trisubstituted-Pyrazolone Derivatives as Novel, Potent, and Nonsteroidal Farnesoid X Receptor (FXR) Selective Antagonists. *J. Med. Chem.* **2012**, *55* (16), 7037–7053.

- (34) Obulesu, O.; Babu, K. H.; Nanubolu, J. B.; Suresh, S. Copper-Catalyzed Tandem O-Arylation–Oxidative Cross Coupling: Synthesis of Chromone Fused Pyrazoles. *J. Org. Chem.* **2017**, *82* (6), 2926–2934.
- (35) Ema, M.; Xu, Y.; Gehrke, S.; Wagner, G. K. Identification of Non-Substrate-like Glycosyltransferase Inhibitors from Library Screening: Pitfalls & Hits. *Med. Chem. Comm.* **2018**, *9* (1), 131–137.
- (36) Zhao, C.; Shi, K.; He, G.; Gu, Q.; Ru, Z.; Yang, L.; Zhong, G. NHC-Catalyzed Asymmetric Formal [4 + 2] Annulation To Construct Spirocyclohexane Pyrazolone Skeletons. *Org. Lett.* **2019**, *21* (19), 7943–7947.
- (37) Ege, S. N.; Adams, A. D.; Gess, E. J.; Ragone, K. S.; Kober, B. J.; Lampert, M. B.; Umrigar, P.; Lankin, D. C.; Griffin, G. W. Oxopyrazoline-Spiro-Oxirans. A New Class of Reactive Heterocycles. *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1983**, No. 0, 325–331.
- (38) Baricordi, N.; Benetti, S.; Biondini, G.; De Risi, C.; Pollini, G. P. A New ‘One-Pot’ Synthesis of 2-Substituted 3-Nitro Pyrrolidines through a Multicomponent Domino Reaction. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45* (7), 1373–1375.