

**Univerzita Karlova**

**Přírodovědecká fakulta**

Studijní program: Chemie

Studijní obor: Organická chemie



**Bc. Pavel Měrka**

**Využití kombinace organokatalýzy a katalýzy komplexů kovů při  
přípravě cyklických derivátů aminokyselin**

**Preparation of cyclic derivatives of amino acids using a combination  
of organocatalysis and metal catalysis**

Diplomová práce

Vedoucí práce:

Doc. RNDr. Jan Veselý, Ph.D.

Praha, 2020

**Prohlášení:**

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

V Praze, 14. 8. 2020

.....

Podpis

## Poděkování

Rád bych poděkoval doc. RNDr. Janu Veselému, Ph.D. za možnost práce ve skupině asymetrické syntézy, za trpělivost při konzultacích a za poskytnuté rady, které mi umožnily překonat mnohé překážky, jenž se při práci vyskytly.

Velký dík patří také všem členům skupiny asymetrické syntézy, kteří mi velmi pomohli s praktickými aspekty práce v laboratoři.

Za změření rentgenových struktur děkuji RNDr. Ivaně Císařové, CSc. a za poskytnutí výpočetních zdrojů děkuji organizaci Metacentrum. Dále bych chtěl poděkovat RNDr. Martinu Štíchovi, Ph.D. za naměření hmotnostních spekter, Mgr. Michalu Urbanovi, Ph.D. za naměření infračervených spekter a Mgr. Bohunce Šperlichové za naměření optických rotací.

Obzvláště bych chtěl poděkovat své rodině a všem, kteří mi pomáhali a podporovali mě při studiu.

## Abstrakt

Tato diplomová práce je zaměřena na spojení enantioselektivní organokatalýzy s katalýzou přechodnými kovy. V experimentální části práce byla řešena příprava výchozích látek, optimalizace reakčních podmínek vzhledem k výtěžkům reakce, enantioselektivitě a diastereoselektivitě. Použitelnost reakce byla ověřena na různých substrátech. Druhá část práce je zaměřena na studium mechanismu reakce. Kinetika reakce byla sledována pomocí NMR spektroskopie a mechanismus reakce byl zkoumán metodami kvantové chemie.

### **Klíčová slova:**

aminokatalýza, palladium, synergická katalýza, reakční mechanismus, DFT

## Abstract

This diploma thesis is focused on the combination of enantioselective organocatalysis and transition metal catalysis. In the experimental part of the work, the optimization of reaction conditions with respect to the reaction yields, enantioselectivity and diastereoselectivity was solved.

The applicability of the reaction was verified on various substrates. The second part of the work is focused on the study of the mechanism of the reaction using the methods of quantum chemistry. The kinetics of the reaction were monitored by NMR spectroscopy and the mechanism of the reaction was investigated by quantum chemistry methods.

### **Keywords:**

aminocatalysis, palladium, synergistic catalysis, reaction mechanism, DFT

## Obsah

Seznam zkratk:	6
1 Úvod	7
1.1 Enaminová a iminiová katalýza	9
1.2 Coniova reakce a kombinace organokatalýzy s kovovou katalýzou	14
1.3 Úvod do kvantové a výpočetní chemie	19
2 Cíle práce	25
3 Výsledky	26
3.1 Příprava výchozích látek	26
3.2 Optimalizace reakčních podmínek	28
3.3 Studium rozsahu použitelnosti reakce	34
3.4 Studium reakční kinetiky	37
3.5 Teoretické studium reakčního mechanismu	40
3.5.1 Keto-enol tautomerie azlaktonu a tvorba iminiového intermediátu	42
3.5.2 Michaelova adice	43
3.5.3 Coniova reakce	46
4 Experimentální část	51
4.1 Použité chemikálie a poznámky k experimentům	51
4.2 Příprava výchozích látek	53
4.3 Studium reakční kinetiky	78
5 Literatura	79

## Seznam zkratek

Ac	acetyl
Bn	benzyl
dba	dibenzylidenaceton
d.r.	diastereoizomerní poměr
DFT	teorie funkcionálu hustoty
DPP	difenylprolinol
E	elektrofil
e.e.	enantiomerní přebytek
EDCI	ethyl(dimethylaminopropyl)karbodiimid
ekv.	ekvivalent
Et	ethyl
HOMO	nejvyšší obsazený molekulový orbital (z angl. highest occupied molecular orbital)
LDA	diisopropylamid lithný
LUMO	nejnižší neobsazený molekulový orbital (z angl. lowest unoccupied molecular orbital)
Me	methyl
Nu	nukleofil
PES	hyperplocha potenciální energie
Ph	fenyl
Rt	pokojová teplota (z angl. room temperature)
SCF	self-konzistentní pole
<i>t</i> -Bu	<i>terc</i> -butyl
TMS	trimethylsilyl
TBS	<i>terc</i> -butyldimethylsilylether

# 1 Úvod

Chiralita je důležitou vlastností geometrických objektů. Objekt vykazuje chiralitu, pokud je neztotožnitelný se svým zrcadlovým obrazem. Z teorie grup lze odvodit, že takový objekt může ze všech prvků symetrie obsahovat pouze  $n$ -četnou osu symetrie  $C_n$ . Chiralita je důležitá v mnoha oblastech přírodních věd. Ve fyzice je fenomén chiralidy přítomen například ve formě spinu elementárních částic.<sup>1</sup> V biologii je chiralita přítomna nejen u biomolekul, ale i na úrovni organel, buněk i celých organismů.<sup>2</sup>

Chiralita molekul se projevuje při interakci s jinými chirálními objekty. Stáčení roviny polarizovaného světla způsobuje různá rychlost šíření cirkulárně polarizovaného záření v chirálním prostředí.<sup>3</sup> Výsledná optická rotace je používána k charakterizaci chirálních látek. Interakce chirálních molekul s buněčnými receptory může mít za následek různé farmakologické účinky enantiomerů.<sup>4</sup> Právě z tohoto důvodu je syntéza a charakterizaci chirálních molekul věnována značná pozornost.

Při přípravě chirálních látek je možné vycházet z několika principiálně odlišných konceptů. Kromě dělení racemických směsí a využití přírodních opticky aktivních látek, je možné výchozí achirální molekulu převést na chirální pomocnými chirálními činidly.<sup>5,6</sup> S výsledným produktem je v druhém kroku provedena reakce, ve které vzniká požadované chirální centrum. Chirální pomocná skupina ovlivňuje konfiguraci na nově vzniklém asymetrickém centru. V posledním kroku je chirální pomocná skupina odstraněna. Značnou nevýhodou této metody je nutnost použití stechiometrického množství chirálního pomocného činidla. Tomuto problému se lze vyhnout katalytickým uspořádáním reakce.

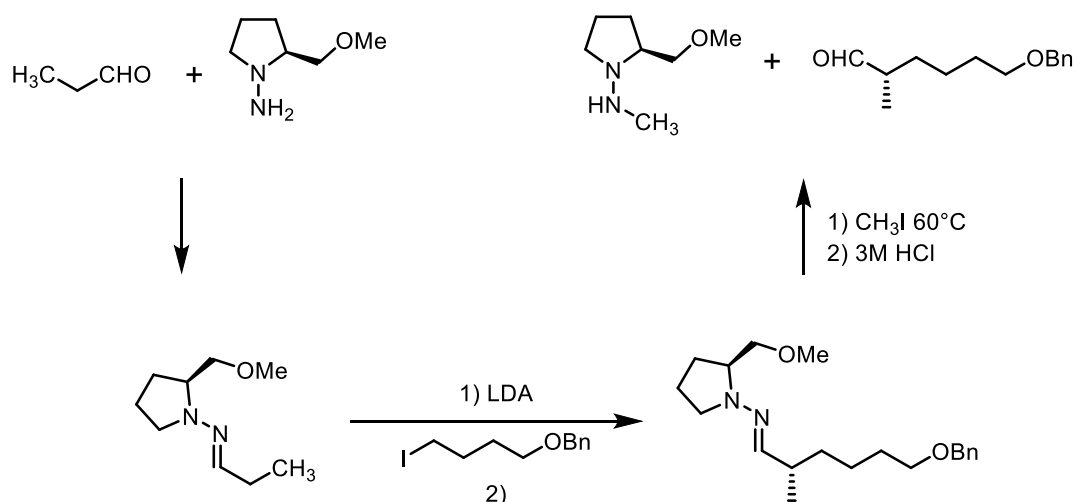
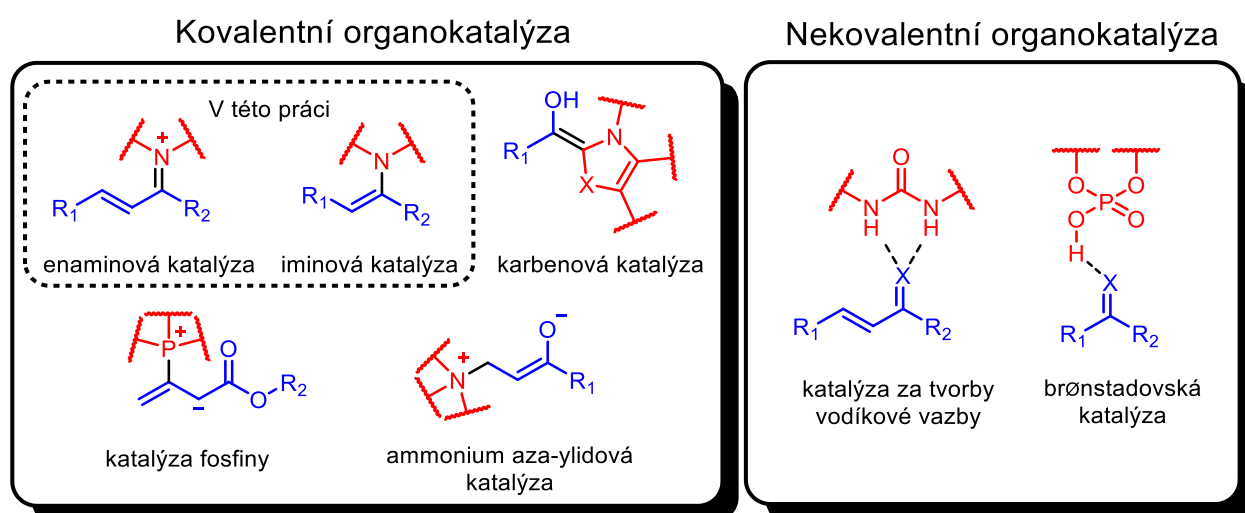


Schéma 1: Použití pomocné skupiny (S)-1-amino-2-methoxymethylpyrrolidinu v totální syntéze přírodní látky epothilonu A.<sup>7</sup>

Tradičně byl obor asymetrické katalýzy tvořen katalýzou chirálními komplexy přechodných kovů a enzymatickou katalýzou. V roce 2001 byla udělena Nobelova cena chemii Williamu S. Knowlesi, Ryoji Noyorimu a K. Barry Sharplesovi za asymetrickou hydrogenaci a oxidaci katalyzovanou přechodnými kovy.<sup>8</sup> Tyto reakce našly uplatnění nejen v laboratorních přípravách látek, ale také v průmyslových výroбах aktivních farmaceutických substancí. Chirální hydrogenace je používána například při průmyslové syntéze léčiva L-DOPA, které se používá k léčbě Parkinsonovy choroby.<sup>9</sup>

Organokatalýza je nejmladší oblastí asymetrické katalýzy. Ačkoli existuje několik desítek prací publikovaných před rokem 2000, které používají ke katalýze malé organické molekuly, vznikla naprostá většina publikací na toto téma teprve v posledních dvaceti letech. Pojem asymetrická organokatalýza byl poprvé použit Davidem MacMillanem v práci zabývající se využitím chirálních aminů ke katalýze asymetrické Dielsovy–Alderovy reakce.<sup>10</sup> Od té doby bylo vyvinuto mnoho organokatalytických reakcí, které prokázaly svou užitečnost při přípravě biologicky aktivních látek nebo při totálních syntézách alkaloidů.<sup>11</sup>

Z pohledu interakce organokatalyzátoru s reaktanty lze rozdělit organokatalýzu do dvou velkých skupin (viz obrázek 1). Mezi organokatalyzátory tvořící kovalentní vazbu s reaktanty patří mimo jiné chirální aminy a karbeny. Nekovalentní organokatalýza využívá nevazebných interakcí, jako jsou například vodíkové můstky nebo tvorba iontových párů mezi reaktantem a katalyzátorem. V této diplomové práci je zkoumána organokatalytická reakce využívající enaminové a iminiové katalýzy.



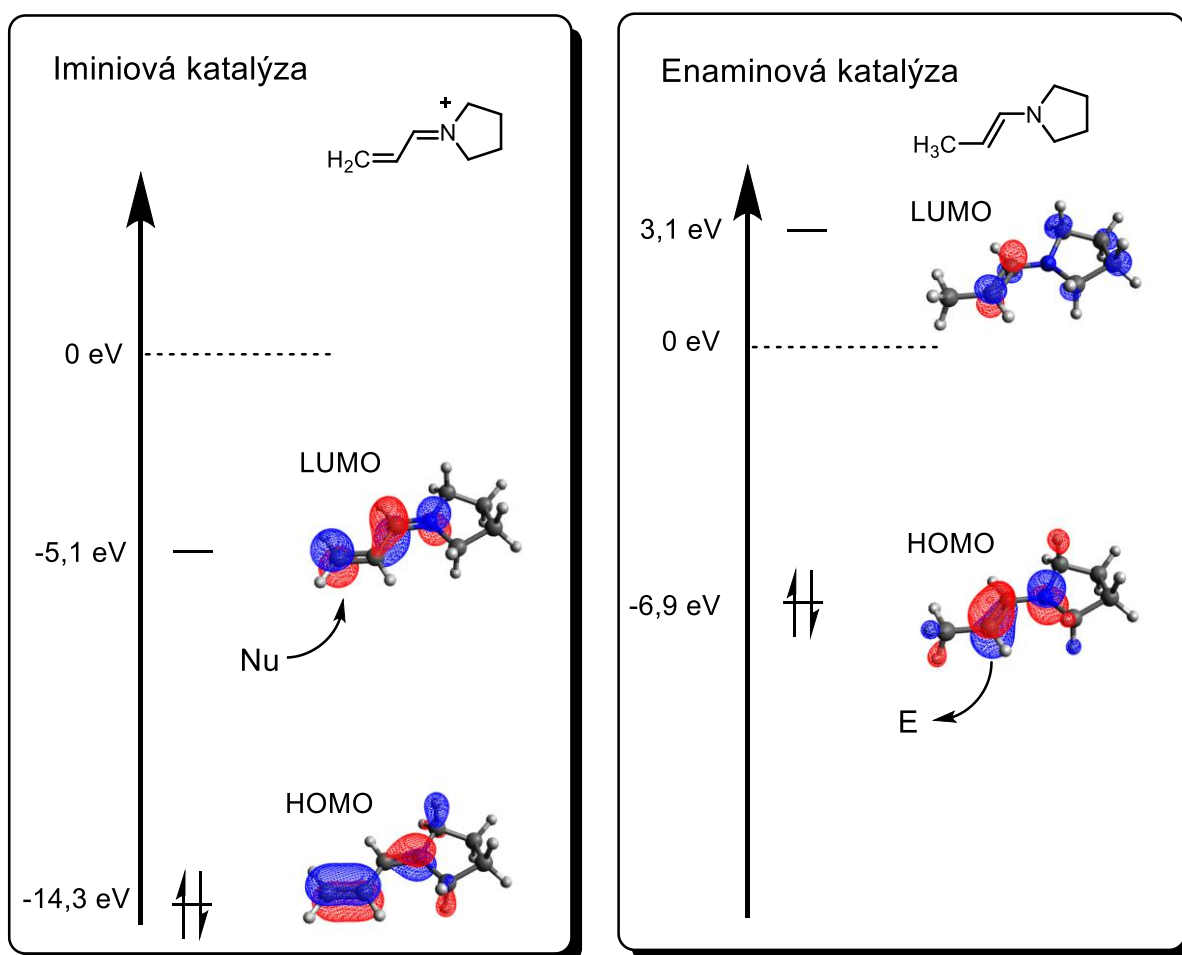
Obrázek 1: Přehled a rozdělení vybraných druhů aktivace reaktantů v rámci organokatalýzy.



## 1.1 Enaminová a iminiová katalýza

Iminiová katalýza je používána k aktivaci nenasycených aldehydů a ketonů v Michaelových adicích a v Dielsově–Alderově reakci. Již v první práci MacMillana je tento typ aktivace přirovnáván ke katalýze pomocí Lewisových kyselin.<sup>8</sup> Lewisova i iminiová katalýza bývají často vysvětlovány pomocí Fukuiho teorie hraničních molekulových orbitalů.<sup>12,13</sup> Oba způsoby aktivace snižují energii LUMO orbitalu lokalizovaného na konjugovaném systému. To vede k zvýšení nukleofilicity LUMO orbitalu a snížení aktivační energie.

Enaminová aktivace využívá tvorby elektronově bohatých enaminů. V rámci teorie hraničních orbitalů je enaminová katalýza vysvětlována přítomností HOMO orbitalu o vysoké energii. Způsob aktivace je stejný jako ve Storkově reakci, liší se pouze katalytickým uspořádáním.<sup>14</sup>



Obrázek 2: Diagram energií HOMO a LUMO orbitalů v iminiu a enaminu. Energeticky nízko položený LUMO orbital iminia ochotně přijímá elektrony. Energeticky vysoko postavený enaminový HOMO orbital snadno poskytuje elektrony nukleofilu. Energie, geometrie molekul a molekulové orbitaly byly vypočítány v programu Gaussian metodou wB97XD/ 6-311G\*.

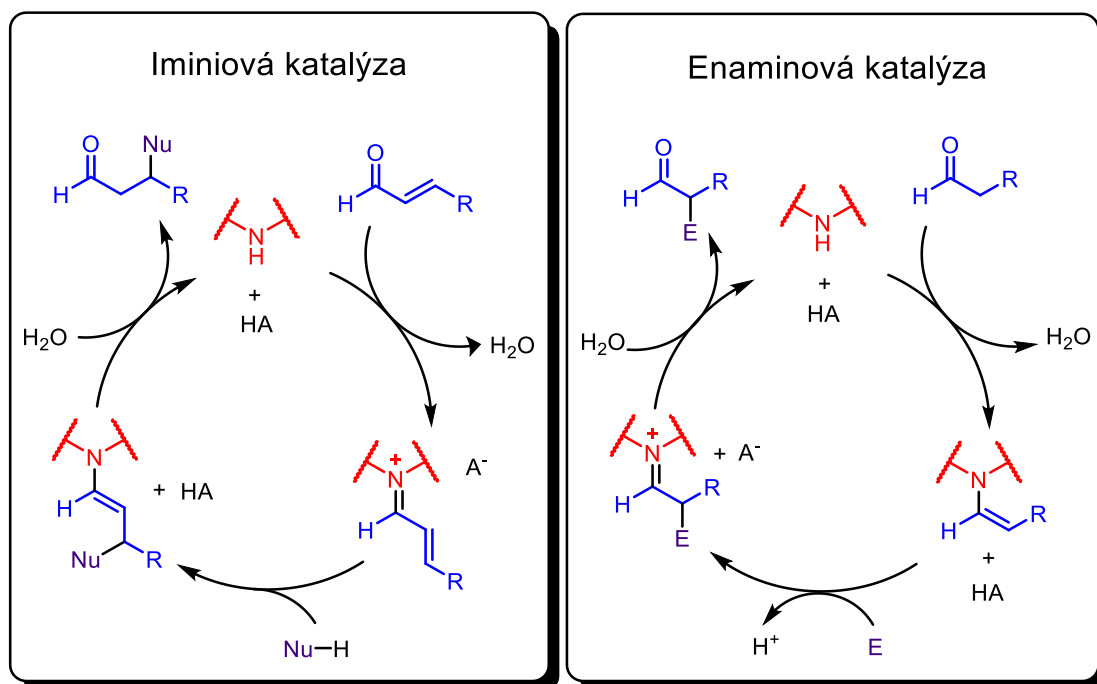


Schéma 2: Mechanismus iminiové a enaminové organokatalýzy.

Mechanismus iminiové a enaminové katalýzy je zobrazen na schématu 2. Oba katalytické cykly se skládají ze tří kroků: tvorby vazby mezi katalyzátorem a reaktantem, samotné enantioselektivní reakce a tvorby produktu spojené s obnovou katalyzátoru.

V iminiové katalýze dochází v prvním kroku k reakci aminu s enalem za vzniku elektrofilního iminového intermediátu a odštěpení molekuly vody. Tento krok není elementární reakcí a probíhá za účasti kyseliny.

Vzhledem k přítomnosti dvou dvojných vazeb v iminiovém intermediátu, mohou vznikat celkem čtyři možné izomery (viz schéma 3). NMR spektroskopické experimenty v souladu s DFT výpočty ukazují, že v reakční směsi vzniká v značném nadbytku *E,E* izomer spolu s malým množstvím *Z,E* izomeru.<sup>15</sup>

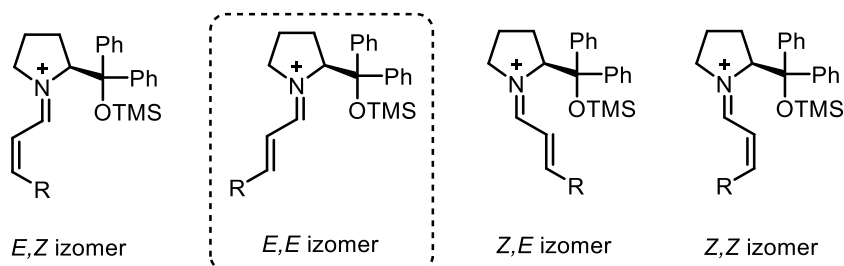


Schéma 3: Čtyři možné iminiové intermediáty s různou konfigurací na dvojných vazbách. Zvýrazněný *E,E* izomer vzniká ve značném nadbytku.

Zbylé izomery nebyly pozorovány. Iminiové intermediáty některých organokatalyzátorů se podařilo izolovat a určit jejich strukturu také pomocí rentgenostrukturní analýzy.<sup>16</sup>

V druhém kroku znázorněného katalytického cyklu dochází k ataku nukleofilu na elektron-deficitní konjugovaný systém. Tento krok je elementární reakcí a určuje výslednou enantioselektivitu. Většina běžně používaných organokatalyzátorů docílí enantioselektivity pomocí stericky objemných substituentů. Opačná enantioselektivita může být získána použitím skupin schopných tvorby vodíkové vazby s nukleofilem.<sup>17</sup>

Vzniklý enamín v posledním reakčním kroku reaguje s vodou, dochází ke vzniku konečného produktu a obnovení chirálního katalyzátoru.

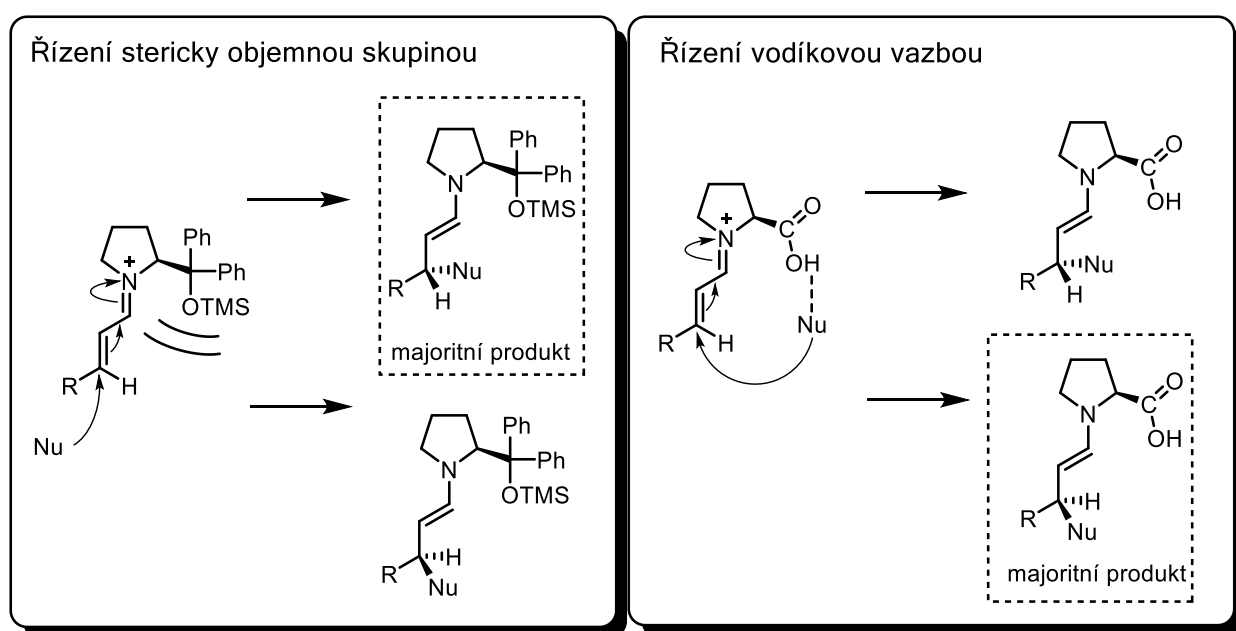


Schéma 4: Enantioselektivní krok iminiové katalýzy a znázornění vlivu stericky objemné skupiny a skupiny schopné tvorby vodíkové vazby.

První krok enaminové katalýzy probíhá přes iminiový meziprodukt. Kyselá katalýza slouží v první části reakce k aktivaci karbonylové skupiny a odštěpení molekuly vody. V druhé části reakce vzniklý anion  $A^-$  deprotonuje iminium v  $\alpha$  poloze. Vzniklé enaminy jsou dostatečně stabilní, aby je bylo možné izolovat a určit jejich krystalovou strukturu.<sup>18</sup>

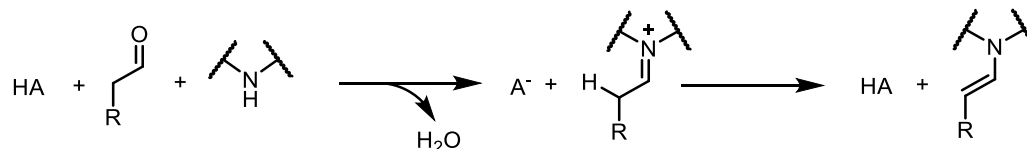


Schéma 5: Mechanismus tvorby enaminu.

Reakce enaminu s elektrofilem je enantioselektivním krokem katalytického cyklu. I zde může probíhat řízení pomocí stericky objemné skupiny, nebo pomocí skupiny schopné tvořit vodíkovou vazbu. V posledním kroku dojde opět k obnovení organokatalyzátoru a tvorbě produktu.

Přehled některých běžně používaných organokatalyzátorů je uveden na schématu 6. Nejčastěji jsou používány sekundární aminy s pětičlenným cyklem odvozené od pyrrolidinu a imidazolidinu. Jørgensenův a Hayashiho-Jørgensenův katalyzátor bývají využívány v iminiové i enaminové katalýze.<sup>19</sup> MacMillanovy katalyzátory dosahují vysokých enantioselektivit v iminiové katalýze. Při enaminové katalýze je však reaktivita příslušných enaminů nízká a reakce probíhá pouze se silnými elektrofilny.<sup>20</sup>

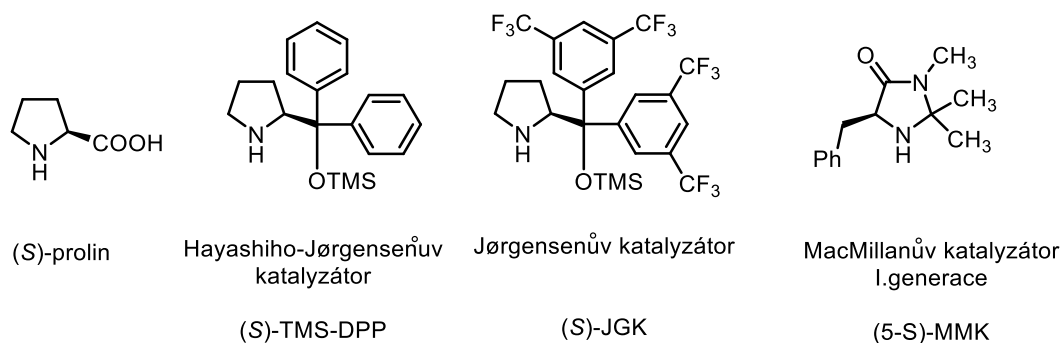


Schéma 6: Struktury běžně používaných organokatalyzátorů, jejich názvy a zkratky použité dále v textu.

Iminiová a enaminová katalýza mohou být spojeny do kaskády dvou na sebe navazujících reakcí, jak je znázorněno na schématu 7.

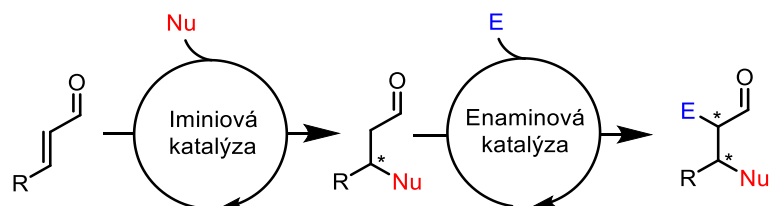


Schéma 7: Kombinace iminiové a enaminové katalýzy vedoucí k funkcionalizaci v  $\alpha$  a  $\beta$  poloze.

Spojení iminiové a enaminové katalýzy se ukázalo jako obzvláště výhodné při tvorbě cyklických sloučenin. Příkladem může být využití dvou po sobě jdoucích kaskádových reakcí při syntéze přírodní látky (+)-conicolu.<sup>21</sup>

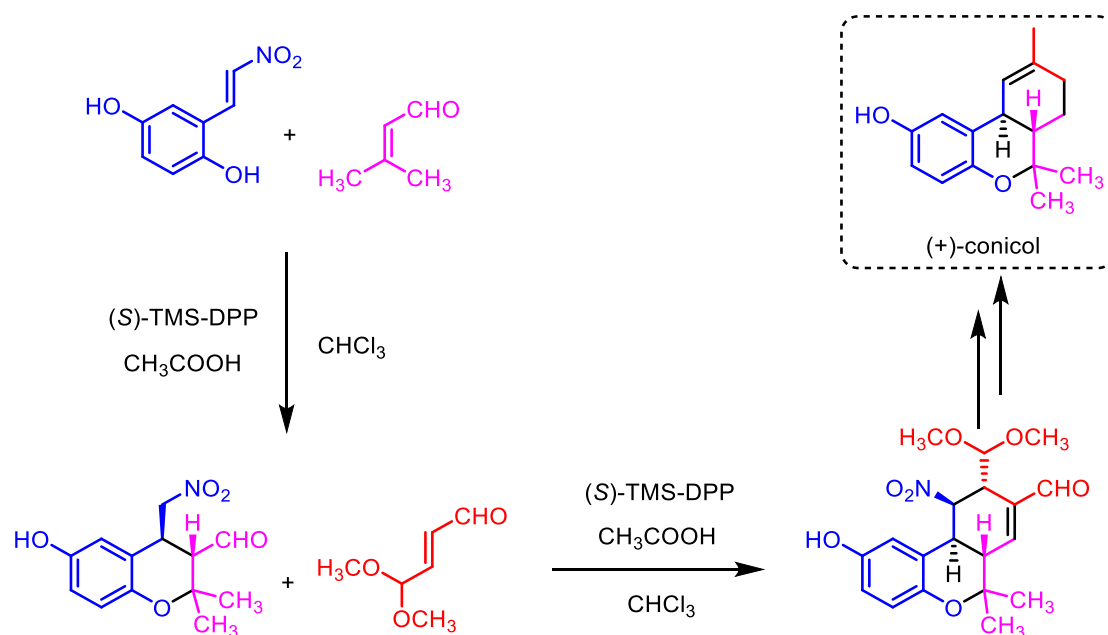


Schéma 8: One-pot reakce, kombinující iminiovou a enaminovou katalýzu, využitá k výstavbě uhlíkového skeletu (+)-conicolu.

## 1.2 Coniova reakce a kombinace organokatalýzy s kovovou katalýzou

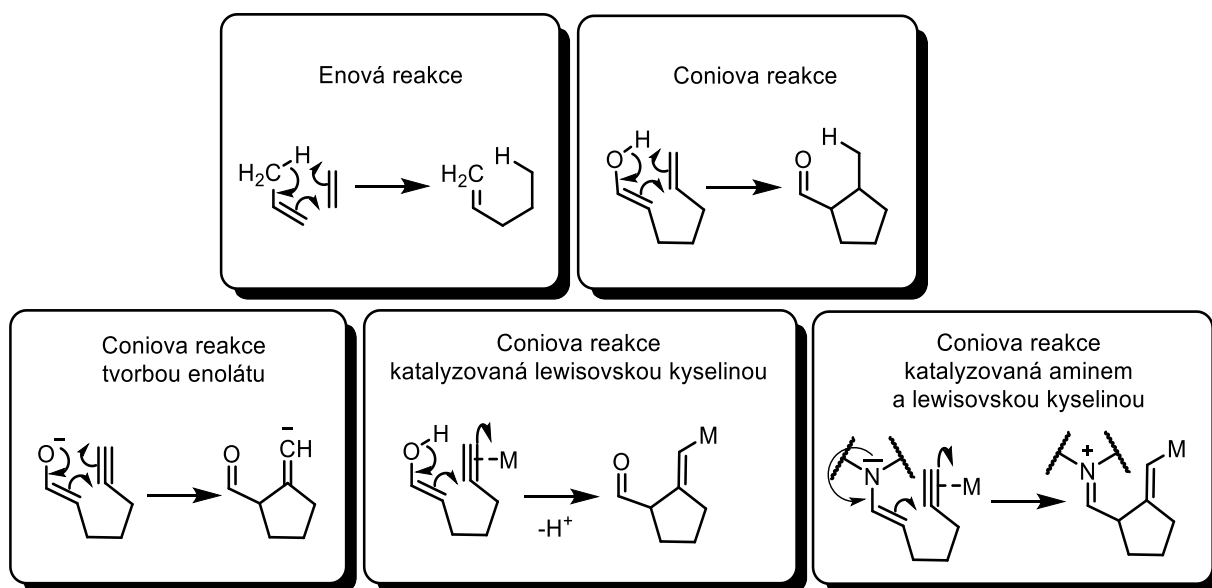


Schéma 9: Srovnání enové reakce s termickou a katalytickými Coniovými reakcemi.

Coniova reakce patří mezi pericyklické reakce a je odvozena od enové reakce. První příklady takových reakcí byly shrnuty Coniou v přehledovém článku z roku 1975.<sup>22</sup> Původní termická Coniova reakce probíhá pouze za vysokých teplot, typicky nad 200 °C, a je proto neslučitelná s většinou dalších funkčních skupin. Lepších výsledků bylo dosahováno v případě molekul, v nichž byl vzniklý enol stabilizován karbonylovou skupinou v  $\beta$  poloze.

Později byly vyvinuty Coniovy reakce, které neprobíhají přes cyklický tranzitní stav a nelze je proto již formálně řadit mezi pericyklické reakce. Tyto reakce využívají aktivace karbonylové funkční skupiny, alkenu či alkyne nebo obou částí molekuly a mohou probíhat za laboratorní teploty.

Jeden ze způsobů aktivace je tvorba enolátového iontu pomocí silné báze. Tato metoda byla použita například v syntéze alkaloidu (-)-lycposerraminu R.<sup>23</sup>

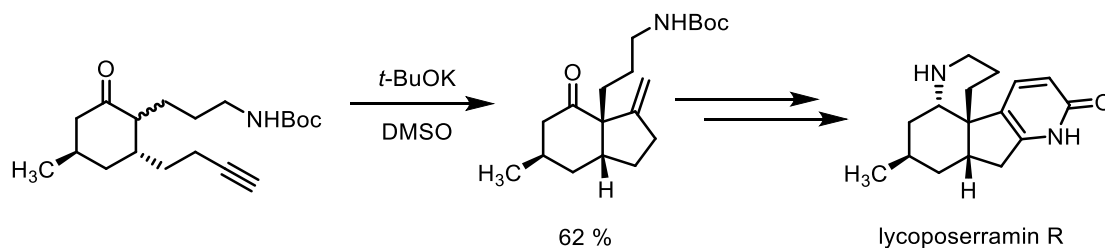


Schéma 10: Využití Coniovy reakce v syntéze (-)-lycposerraminu R. Reakce probíhá přes tvorbu enolátu.

Druhou možností je aktivace alkynu Lewisovou kyselinou. Jednou z prvních takových transformací byla cyklizace  $\beta$ -ketoesterů s terminálním alkynem katalyzovaná zlatným komplexem.<sup>24</sup> Na základě izotopického značení byl navrhnout mechanismus uvedený na schématu 11. Jako katalyticky aktivní se ukázaly fosfinové zlatné komplexy se slabě koordinujícím aniontem ( $\text{SbF}_6$ ,  $\text{BF}_4$ ,  $\text{OTf}$ ,  $\text{NTf}_2$ ). Dále byly popsány transformace katalyzované měďnými a inditými ionty.

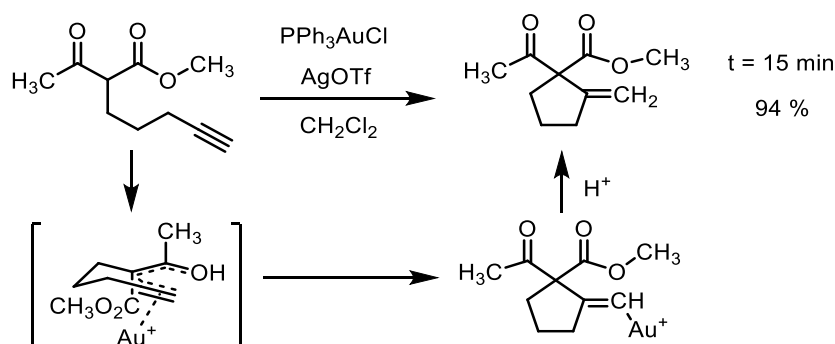


Schéma 11: Mechanismus Coniovy reakce katalyzované zlatnými ionty.

Na schématu 13 jsou uvedené příklady některých Coniových reakcí. Reakce jsou rozděleny podle Baldwinových pravidel. Kromě 4-*exo-dig* reakce jsou všechny typy cyklizací povolené, pozorován je však selektivní vznik pouze jediného z dvou možných produktu. 5-*Endo-dig* cyklizace byly popsány na velkém množství substrátů a probíhají většinou rychle za mírných podmínek, totéž platí pro 5-*exo-dig* cyklizace s terminálními alkyny.<sup>24,25</sup> Tyto reakce jsou často používány v syntézách přírodních látek.<sup>26</sup>

6-*Exo-dig* cyklizace byla rovněž popsána. S trifenylofosfin zlatnými komplexy však tato reakce obvykle probíhá pomaleji a pouze s některými substráty. Příkladem úspěšné 6-*exo-dig* cyklizace může být reakce použitá v nedávno publikované syntéze (+)-waihoensenu (viz schéma 12).<sup>27</sup> Dobrých výsledků pro jinak nereaktivní substráty bylo dosaženo při použití stericky vysoce objemných fosfinových ligandů.<sup>28</sup> Stejný přístup vedl k úspěšné cyklizaci neterminálních alkynů 5-*exo-dig* mechanismem.<sup>29</sup>

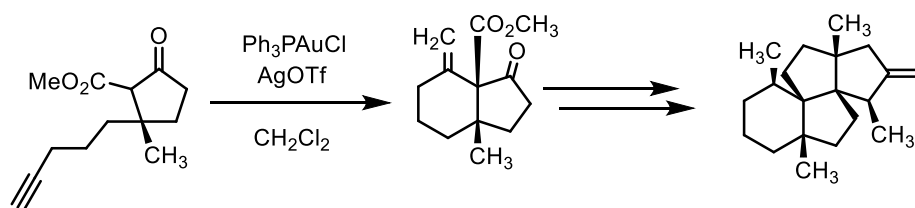


Schéma 12: Použití Coniovy reakce v totální syntéze (+)-waihoensenu.

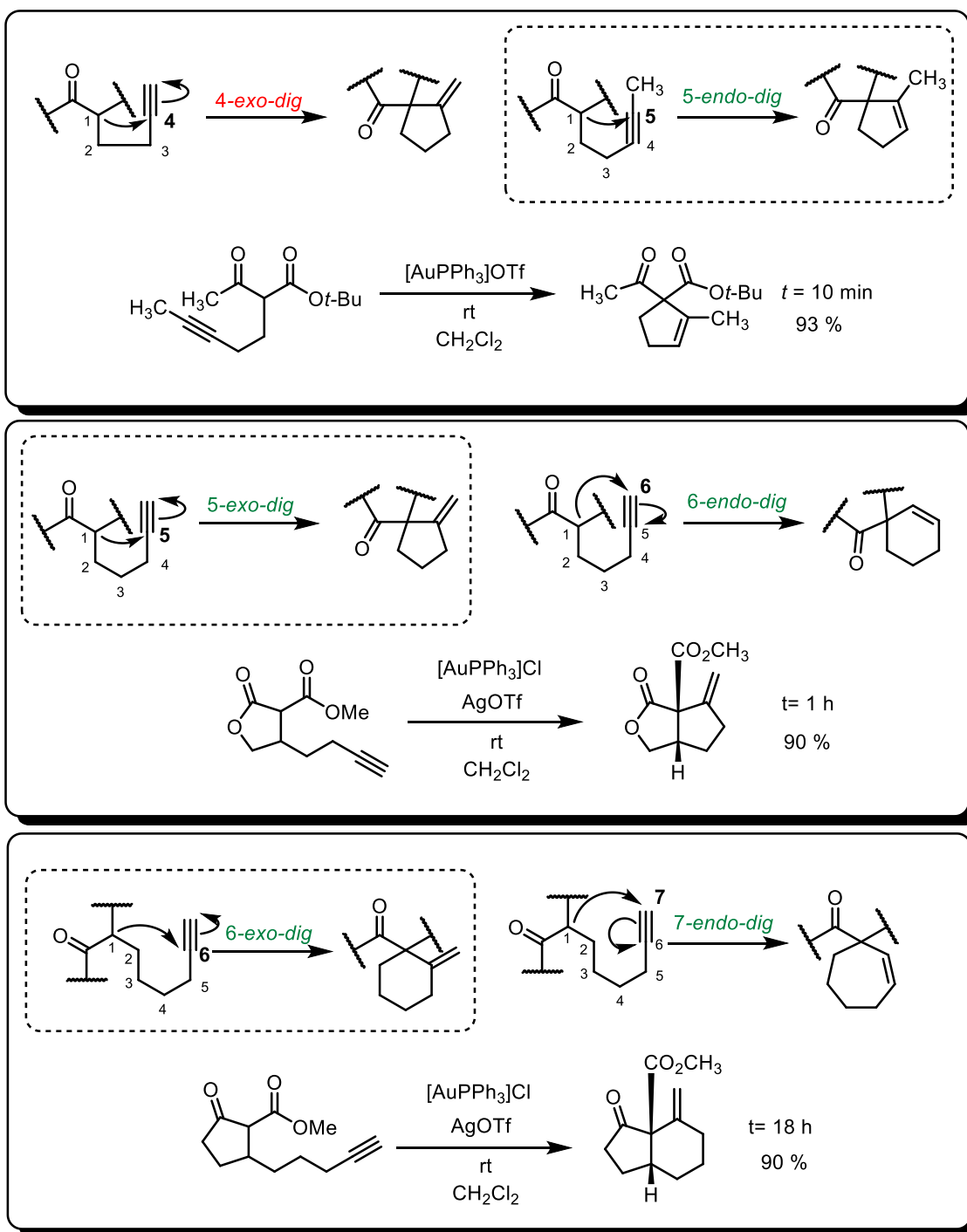


Schéma 13: Příklady cyklizačních reakcí a jejich zařazení podle Baldwinových pravidel.<sup>24,25</sup> Zeleně jsou zvýrazněny reakce povolené podle Baldwinových kritérií, červeně reakce zakázané, přerušovanou čarou je zvýrazněn probíhající mechanismus.



Aktivaci lewisovkými kyselinami je možné kombinovat s enaminovou katalýzou. První takové reakce využívaly jako organokatalyzátor diisopropylamin v kombinaci se zlatnou katalýzou.<sup>30</sup> Aldehydová funkční skupina je bez použití organokatalyzátoru nereaktivní a tvorba produktu není pozorována. Samotná cyklizace probíhá 5-*exo-dig* mechanismem, následně dochází ke vzniku stabilnějšího  $\alpha,\beta$ -nenasyceného aldehydu.

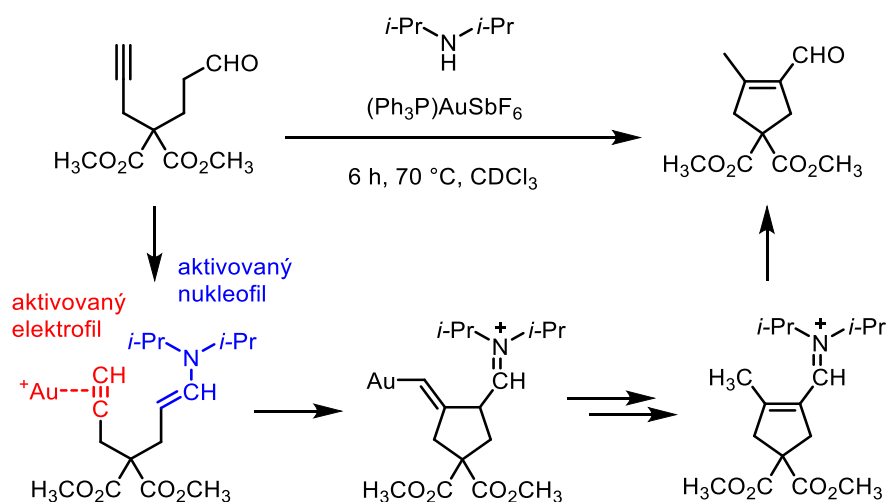


Schéma 14: Spojení organokatalýzy a zlatné katalýzy.

Současná aktivace elektrofilu i nukleofilu je označovaná jako synergická katalýza. Dvojitá aktivace umožňuje dostatečně snížit aktivační energii i pro reakce, které by byly za mírných podmínek neproveditelné. Jeden ze způsobů, jak docílit synergické katalýzy, je právě kombinace organokatalýzy s katalýzou tranzitními kovy.

Enantioselektivní reakce lze docílit například použitím chirálního přechodného kovu v kombinaci s achirálním aminem.

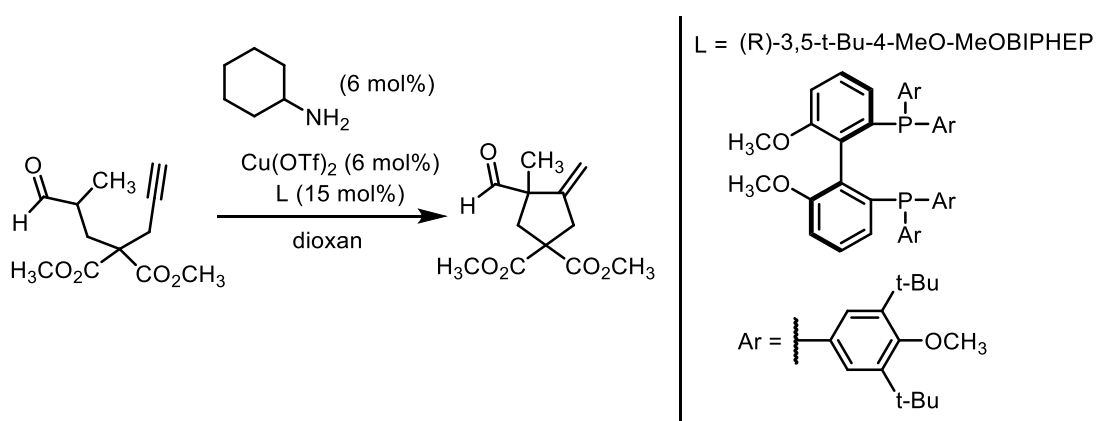


Schéma 15: Chirální verze synergicky katalyzované Coniyo reakce.

Coniova reakce byla rovněž využita jako jeden z kroků kaskádových reakcí. V práci publikované Jørgensenem je popsána reakce využívající v prvním kroku enantioselektivní organokatalytickou michaelovskou adici probíhající přes iminiový intermediát, kterou následuje uzavření pětičlenného cyklu Coniovou reakcí.<sup>31</sup> Tato transformace probíhá snadno za katalýzy zlatnými, měďnými a měďnatými komplexy a poskytuje produkty o vysoké enantiomerní čistotě.

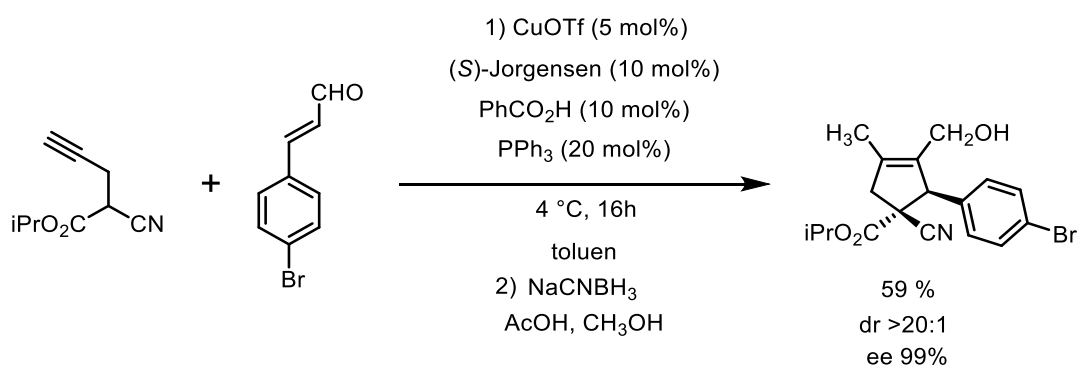


Schéma 16: Kaskádová reakce složená z Michaelova adice a Coniovy reakce.

V rámci naší skupiny byl použit koncept kaskádové synergické reakce k tvorbě spirocyklických pyrazolonů. Jako nejlepší se pro tuto transformaci ukázala kombinace palladiového komplexu Pd<sup>0</sup> a Hayashiho-Jørgensenova katalyzátoru.

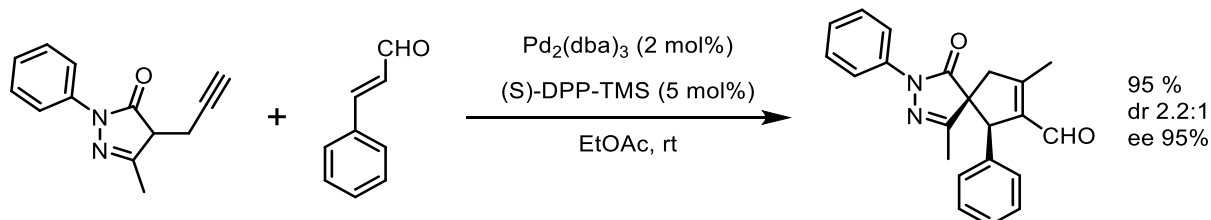


Schéma 17: Spirocyklizace enalu s propargyl pyrazolonem.

### 1.3 Úvod do kvantové a výpočetní chemie

Kvantová chemie je rychle rostoucím oborem teoretické chemie umožňujícím předpovídat vlastnosti molekul a modelovat průběh chemických reakcí. Využití kvantově chemických metod pro objasnění enantioselektivity organokatalytických reakcí je možné nalézt již v prvním MacMillanově článku z roku 2000.<sup>10</sup> Od té doby bylo publikováno značné množství prací, které se zabývají popisem mechanismu enantioselektivní organokatalýzy metodami kvantové chemie.<sup>32,33</sup>

Klíčovou úlohou kvantové chemie je řešení elektronové Schrödingerovy rovnice

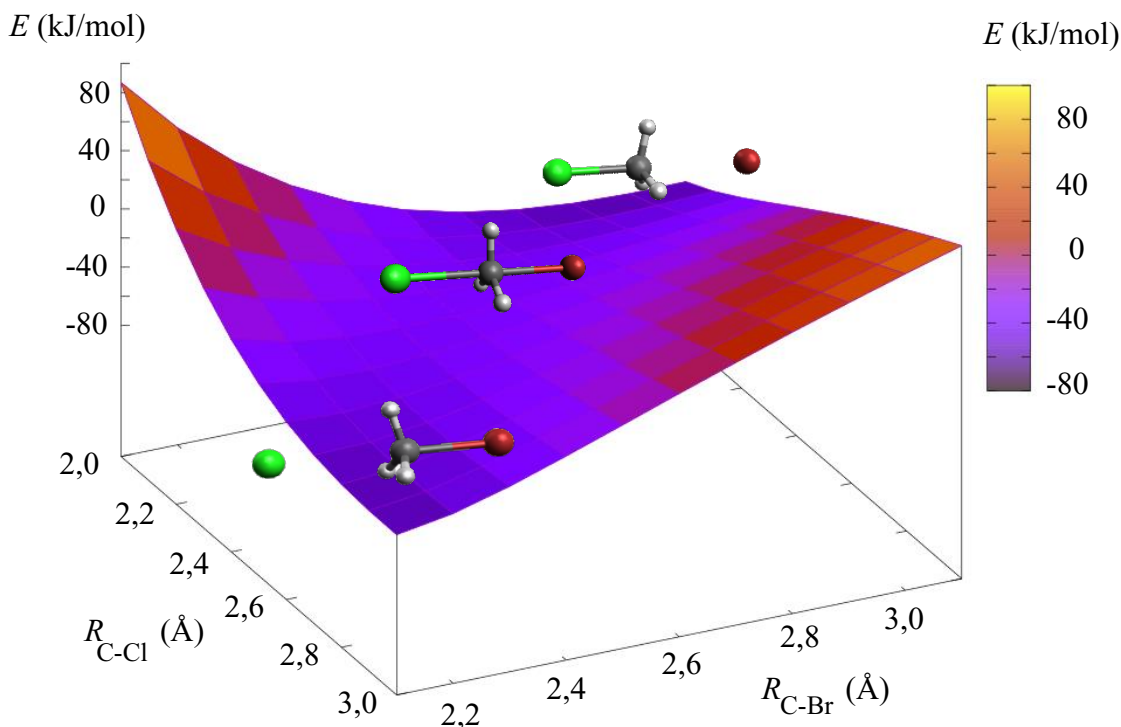
$$\hat{H}(r, R)\psi_{el}(r) = E(r, R)\psi_{el}(r), \quad (1)$$

kde  $\hat{H}$  je Hamiltonův operátor,  $\psi_{el}$  je elektronová vlnová funkce a  $E$  je energie elektronického systému. Elektronické vlastnosti jako například dipólový moment nebo elektronová hustota v molekule jsou zcela popsány vlnovou funkcí  $\psi_{el}$ .

Vlnová funkce je funkcí polohy elektronů  $r$  a na poloze jader  $R$  závisí pouze parametricky přes Hamiltonián. To je umožněno díky Bornově-Oppenheimerově aproximaci. V rámci této aproximace je uvažováno, že poloha jader není ovlivňována pohybem elektronů. Tato aproximace vychází ze skutečnosti, že atomová jádra jsou více než tisíckrát těžší než elektrony.

V důsledku Bornovy-Oppenheimerovy aproximace je možné pro každou geometrii atomových jader a daný počet elektronů určit příslušnou vlnovou funkci a energii. Závislost energie na poloze jader je označována jako hyperplocha potenciální energie. Zvláštní význam mají na této hyperploše body, v nichž je první derivace energie vůči souřadnicím jader nulová, které jsou označovány jako stacionární body. Minima na hyperploše odpovídají geometriím stabilních molekul, sedlové body prvního řádu jsou označovány jako tranzitní stavy. Křivka spojující dvě minima procházející přes tranzitní stav, se označuje jako reakční koordináta.

K ověření charakteru stacionárních bodů se ve výpočetní chemii používá matice druhých derivací energie podle souřadnic atomů známá též jako Hessova matice. Matice druhých derivací úzce souvisí s vibračními spektry a normálními módy molekul. Minima na hyperploše potenciální energie mají všechny vibrační frekvence kladné. Právě jedna imaginární frekvence indikuje přítomnost tranzitního stavu. Na základě znalosti energie stacionárních stavů je možné modelovat chemickou kinetiku a termodynamiku a objasnit tak i diastereoselektivitu a enantioselektivitu reakcí.<sup>34</sup>



Obrázek 3: Příkladem jednoduché hyperplochy potenciální energie může být okolí tranzitního stavu SN2 substituční reakce. Na obrázku je patrné údolí, ve kterém se nacházejí reaktant, produkt a tranzitní stav. Za energetickou nulu byla zvolena energie tranzitního stavu. Počítáno metodou B3LYP/6-311\*.

Přesné řešení elektronové Schrödingerovy rovnice je možné pouze pro jednoelektronové systémy jako je například atom vodíku. Pro víceelektronové systémy je nutné zvolit přibližné řešení. Hartreeho-Fockova metoda je považována za výchozí metodu kvantové chemie.<sup>35,36</sup> V této metodě je celková vlnová funkce vyjádřena pomocí jednoelektronových vlnových funkcí označovaných jako orbitály. Samotná aproximace spočívá v zapsání celkové elektronové vlnové funkce pomocí jednoho Slaterova determinantu.

$$\psi_{el} \approx \psi_{slater} = \frac{1}{\sqrt{N_e!}} \begin{vmatrix} \varphi_a(1) & \varphi_b(1) & \cdots & \varphi_z(1) \\ \varphi_a(2) & \varphi_b(2) & \cdots & \varphi_z(2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \varphi_a(N_e) & \varphi_b(N_e) & \cdots & \varphi_z(N_e) \end{vmatrix} \quad (2)$$

$N_e$  je označení počtu elektronů,  $\varphi$  je takzvaný spinorbital, který je složen z orbitalu vynásobeného spinovou částí vlnové funkce. U Hartreeho-Fockovy metody elektron v každém orbitalu interaguje se zprůměrovaným polem ostatních elektronů ve zbylých orbitalech. V praxi je tento přístup prováděn metodou self-konzistentního pole (SCF). Nejdříve je v této metodě zvolen počáteční odhad orbitalů, který je následně iterativně optimalizován.

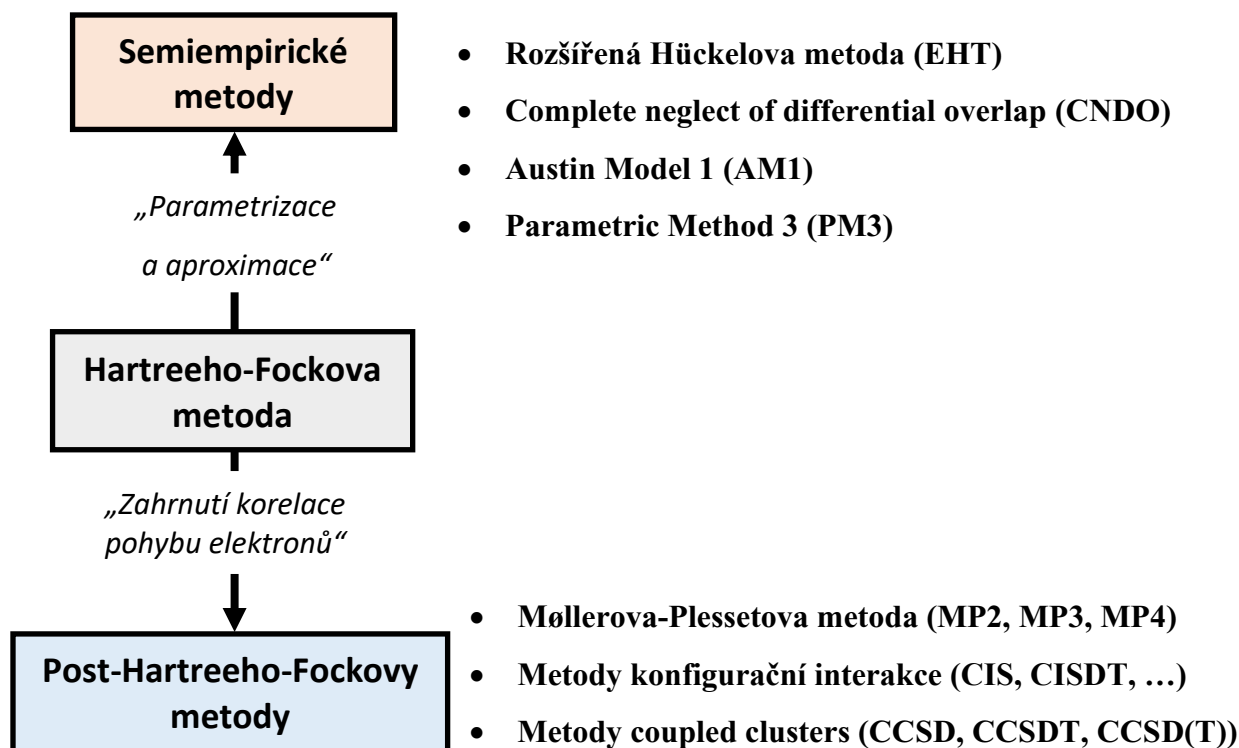
Samotné orbitály jsou v rámci aproximace MO-LCAO zapsány jako lineární kombinace atomových orbitalů.

$$\varphi = \sum_i^n c_i \phi_i \quad (3)$$

Nalezení příspěvků  $c_i$  báze atomových orbitalů  $\phi_i$  je cílem SCF výpočtu. Atomové orbitály jsou matematicky popisovány pomocí Slaterových funkcí. Pro samotný výpočet je výhodné nahradit Slaterovy funkce předem určenou lineární kombinací Gaussových funkcí, pro které je snadnější vyjádřit integrály vystupující ve výpočtech.<sup>37</sup> Podle počtu použitých Gaussových funkcí je následně použitá báze označována zkratkou STO-XG, kde X určuje počet použitých Gaussových funkcí. Jako minimální báze bývá používána báze STO-3G, která vyjadřuje jednu Slaterovu funkci jako tři Gaussovy funkce.

Pro přesnější popis chemických vazeb je vhodné popisovat valenční orbitály pomocí více funkcí, které je možné optimalizovat v průběhu výpočtu. Tyto báze jsou v literatuře označovány jako „split-valence basis set“. Pokud je jeden valenční atomový orbital nahrazen dvěma, třemi, nebo více funkcemi, je následně báze označována jako double zetta, tripple zetta, a tak dále. V této práci byla k finálním výpočtům použita báze 6-311G\*.<sup>37</sup> Tato báze je tripple zetta bázi a používá k popisu každého vnitřního orbitalů 6 Gaussových funkcí. Každý valenční orbital je popsán pomocí jedné funkce složené z tří Gaussových funkcí doplněné o další dvě Gaussovy funkce, jejichž velikost je optimalizována v průběhu SCF výpočtu. Hvězdička v 6-311G\* označuje přidání takzvaných polarizačních funkcí na těžké atomy. Těžkými atomy jsou v tomto případě myšleny atomy těžší než vodík. Pro uhlík je například k valenčním s a p orbitalům přidána ještě další funkce odpovídající d orbitalu. Kromě výše popsáných Poplových bází existuje nepřeberné množství dalších systémů bází jako jsou například Dunningovy korelačně konzistentní báze nebo Karlsruhehe báze.

Obecně platí, že se zvětšující se bází roste přesnost výpočtu. S rostoucí velikostí báze ovšem také roste potřebný výpočetní čas.



Obrázek 4: Rozdělení metod vycházejících z HF. Semiempirické metody vynikají svou rychlostí a jsou používány pro přibližný popis velkých systémů. Post-Hartreeho-Fockovy metody jsou jedny z nejpřesnějších metod a jsou často používány jako reference pro ostatní metody.

Hartreeho-Fockova metoda může být zjednodušena zanedbáním některých vzájemných interakcí elektronů (například oddělení  $\sigma$  a  $\pi$  elektronového systému) a nahrazením některých částí výpočtu parametry. K parametrizaci jsou používány například experimentální hodnoty slučovacích tepel, nebo výsledky přesnějších výpočtů. Výsledkem jsou semiempirické metody. Výhodou těchto metod je jejich značná rychlost v porovnání s HF metodou. Nevýhoda spočívá v omezené přesnosti. Obvykle tyto metody poskytují přibližně správné geometrie organických molekul a jsou schopny odhadnout termodynamické aspekty reakce. Problematické je jejich použití pro komplexy přechodných kovů a pro modelování tranzitních stavů.

Jak již bylo řečeno, Hartreeho-Fockova metoda uvažuje, že každý elektron interaguje se zprůměrovaným polem zbylých elektronů. Ve skutečnosti je pohyb elektronů korelován. Zjednodušeně si lze představit, že záporně nabitě elektrony se navzájem vyhýbají. Hartreeho-Fockova metoda může být zpřesněna zahrnutím této korelační energie. Výsledné post-Hartreeho-Fockovy metody patří k nejpřesnějším metodám kvantové chemie. Jejich použití je však limitované pouze na menší molekuly. Pro větší molekuly je výpočetní čas příliš vysoký.

V současnosti jsou nejpoužívanější metody pro popis organických molekul metody vycházející z teorie funkcionálu hustoty (DFT metody). Základní myšlenka těchto metod spočívá v použití elektronové hustoty místo vlnové funkce. Elektronová hustota je pro výpočty mnohem jednodušší veličinou než vlnová funkce.

První pokusy o nalezení vztahu mezi elektronovou hustou a energií elektronů byly podniknuty již Thomasem a Fermim na konci dvacátých let minulého století. Za teoretický základ moderní DFT jsou považovány Hohenbergovy-Kohnovy teorémy. V práci z roku 1964 Hohenberg a Kohn matematicky dokázali, že elektronová hustota poskytuje veškeré informace o molekule a může být proto použita místo vlnové funkce.<sup>38,39</sup> Dále z těchto teorému plyne, že je možné nalézt funkcionál, který určí energii molekuly pouze na základě elektronové hustoty. V praxi se ukázalo, že nalezení matematického vztahu pro takový funkcionál je extrémně obtížné. Metody založené čistě na elektronové hustotě (orbital-free DFT methods) jsou doposud pro popis organických molekul nevhodné.<sup>40</sup>

Moderní DFT metody používané v kvantové chemii vychází z Kohnových-Shamových rovnic. V těchto rovnicích jsou elektrony popisovány kromě elektronové hustoty i za pomoci orbitalů. Kohnovy-Shamovy orbitály jsou svým tvarem a pořadím energií velmi podobné HF molekulovým orbitalům.<sup>41</sup> Výpočet je prováděn iterativně pomocí SCF metody. Celková energie  $E$  je v rámci Kohnovy-Shamovy metody zapsána rovnicí

$$E = E^T + E^V + E^J + E^X + E^C, \quad (4)$$

kde  $E^T$  označuje kinetickou energii,  $E^V$  je součet energie odpovídající přitahování elektronů k jádrům a energie repulze jader,  $E^J$  je člen popisující vzájemnou repulzi elektronů,  $E^X$  je člen popisující takzvanou výměnou energii a  $E^C$  popisuje korelační energii. Pro všechny členy kromě posledních dvou jmenovaných existuje přesné vyjádření na základě elektronové hustoty. Dále uvedené DFT metody se liší pouze výpočtem členu  $E^X$  a  $E^C$ . Podle způsobu výpočtu  $E^X$  a  $E^C$  se DFT funkcionály dělí na LDA funkcionály (z angl. local density approximation), GGA funkcionály (z angl. generalized gradient approximation), meta-GGA funkcionály a hybridní funkcionály.<sup>42</sup>

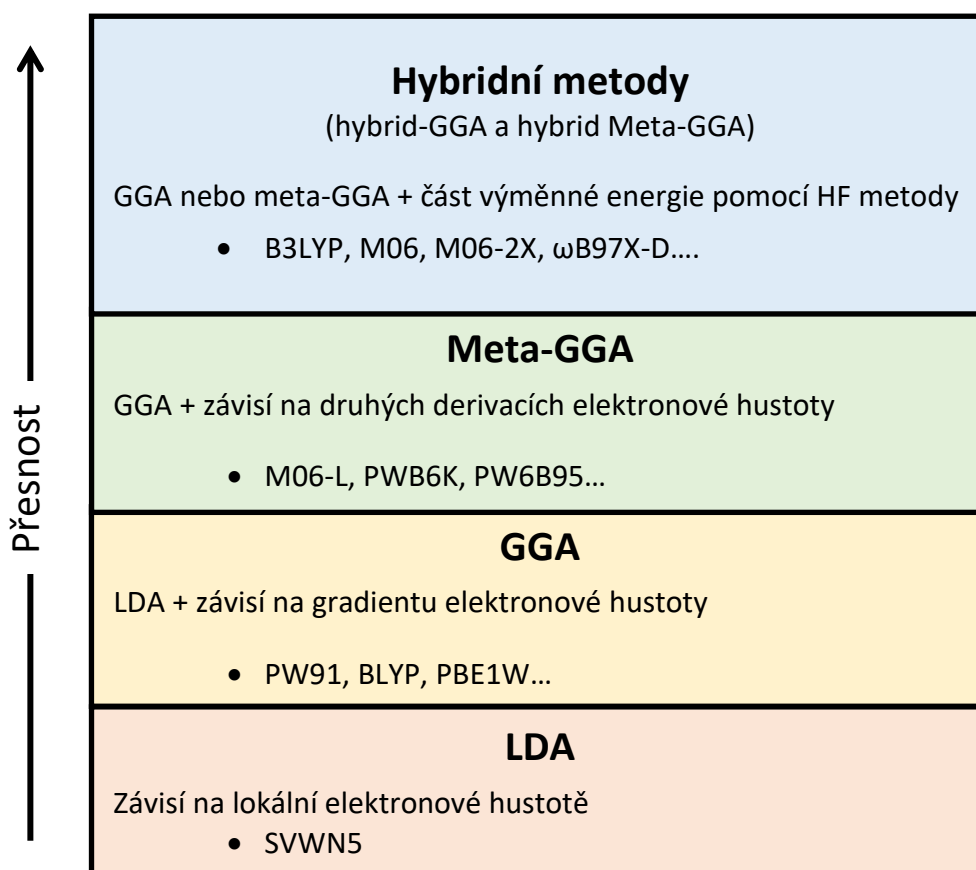
LDA funkcionály počítají člen  $E^X$  a  $E^C$  jen na základě elektronové hustoty, GGA funkcionály používají k výpočtu také první derivace (gradient) elektronové hustoty a meta-GGA funkcionály používají i druhých derivací.

Výměnná energie  $E^X$  může být také určena za pomoci Hartreeho-Fockovy metody. Funkcionály, které korigují člen  $E^X$  na základě HF metody, se označují jako hybridní.

V této práci byl použit hybridní funkcionál  $\omega$ B97X-D, který v sobě navíc obsahuje další korekční členy pro lepší popis mezimolekulových interakcí.<sup>43</sup>

Přehled některých funkcionálů a jejich zařazení je shrnuto na obrázku 5. Bohužel neexistuje univerzální přístup k volbě „správného funkcionálu“. Volba DFT metody je mimo jiné komplikována obrovským počtem dostupných funkcionálů. Obecně lze říci, že hybridní funkcionály poskytují lepší výsledky, než LDA a GGA funkcionály a jsou mnohem přesnější než HF metoda. Naopak LDA a GGA funkcionály jsou velmi rychlé a hodí se pro výpočty větších systémů.

Kombinace funkcionálu B3LYP s bází 6-31G\* se stala populární volbou pro první přibližný popis organických molekul.<sup>34</sup> Srovnání přesnosti funkcionálů je předmětem značného počtu článků z oblasti kvantové chemie a chemické fyziky.<sup>44,45</sup>

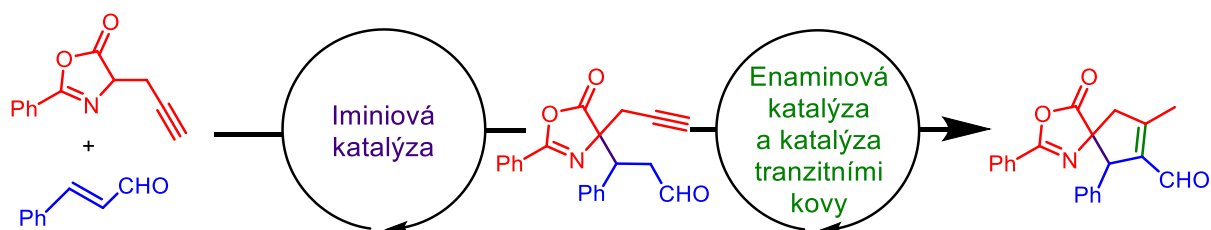


Obrázek 5: Hierarchie DFT metod označovaná také jako DFT Jacob's ladder.



## 2 Cíle práce

Cílem této práce bylo studium enantioselektivní přípravy spirocyklických látek za využití kaskádové reakce kombinující organokatalýzu s katalýzou přechodnými kovy (Obrázek 6). Tato reakce již byla dříve v rámci naší skupiny zkoumána, avšak kvůli problematické izolaci produktů a proměnlivým výtěžkům nebyla tato tematika dokončena.



Obrázek 6: Obecné schéma studované reakce.

Hlavními cíli této práce bylo nalezení vhodných reakčních podmínek pro navrženou kaskádovou reakci a studium reakčního mechanismu pomocí metod kvantové chemie, s důrazem na nalezení tranzitních stavů určujících enantioselektivitu a diastereoselektivitu reakce.

Dílní cíle experimentální části práce byly následující:

- Příprava výchozích látek
- Nalezení vhodného způsobu separace produktů
- Nalezení optimálních podmínek reakce s ohledem na výtěžek, enantioselektivitu a diastereoselektivitu reakce
- Zjištění rozsahu použitelnosti reakce

### 3 Výsledky

#### 3.1 Příprava výchozích látek

Azlaktony (oxazol-5(4H)-ony, **7**) byly připraveny čtyřkrokovou syntézou. Optimalizované podmínky a výtěžky jednotlivých reakcí jsou shrnuty na schématu 18.

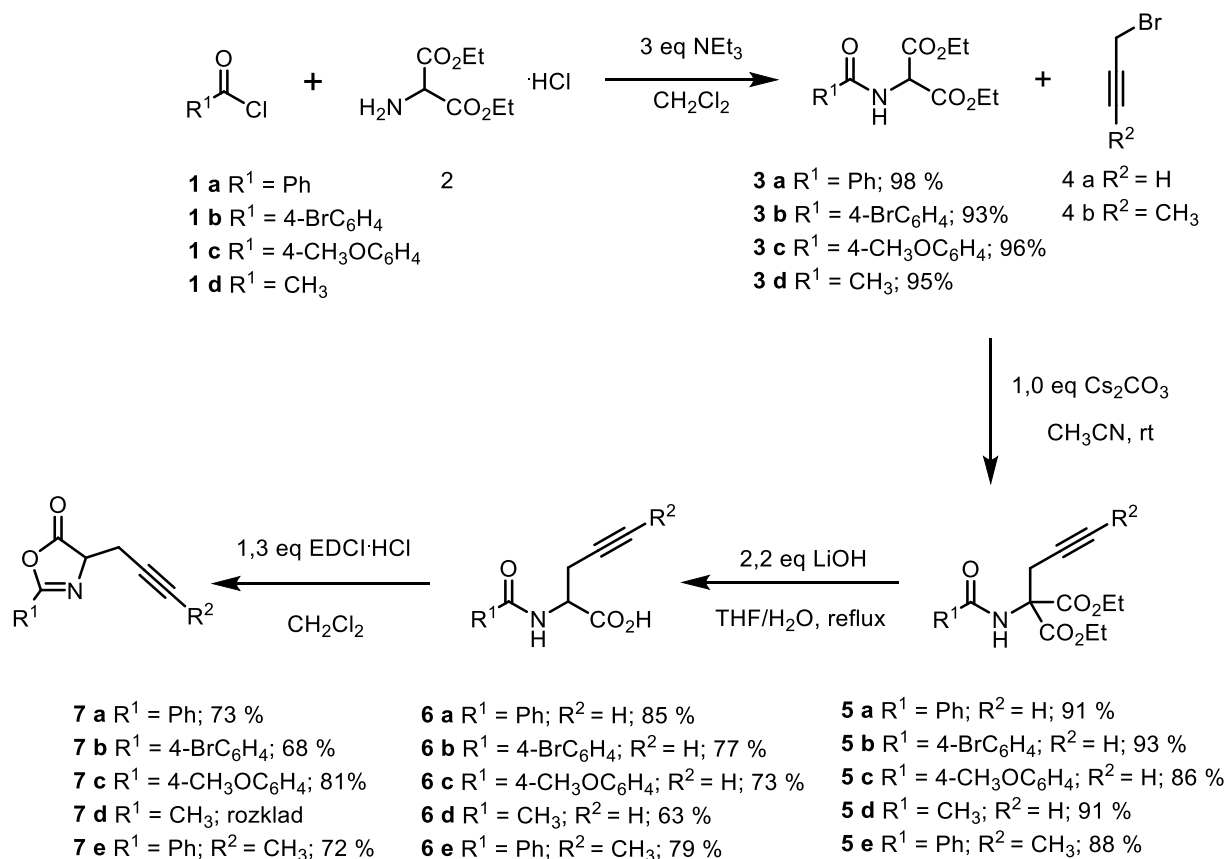


Schéma 18: Obecný optimalizovaný postup přípravy azlaktónů.

Prvním krokem syntézy je příprava amidu **3** z diethyl aminomalonátu a chloridu příslušné kyseliny, podle upraveného postupu popsáno v literatuře.<sup>46</sup> Reakce dosahuje takřka kvantitativních výtěžků a nebylo nutné ji dále optimalizovat.

Druhým krokem je alkylační reakce amidu **3** alkylbromidy **4**. Pro tuto reakci byly testovány dva dříve popsané postupy (schéma 19).<sup>47,48</sup> Postup využívající hydrid sodný i postup využívající uhličitan cesný poskytují produkt alkylace v dobrém výtěžku. Z důvodu jednoduššího provedení reakce a mírnějších reakčních podmínek byl dále používán postup využívající jako bázi uhličitan cesný.

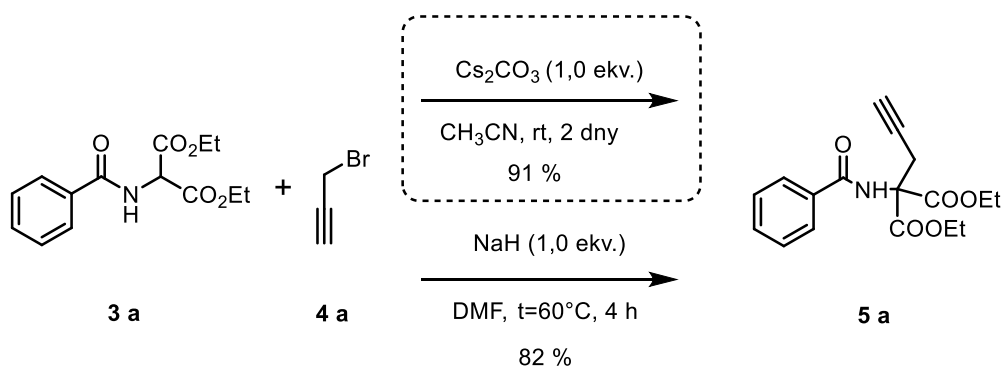


Schéma 19: Nalezení vhodných podmínek alkylace.

Hydrolyza esterů **5 a** s ní spojená dekarboxylace v bazických podmínkách je třetím krokem navržené syntézy. Běžně používaná metoda využívající hydroxid draselný neposkytovala příliš dobré výtěžky.<sup>48</sup> Z výsledků monitorování reakční směsi pomocí TLC bylo možno usuzovat, že dochází ochotně k hydrolyze esterové skupiny a problematickou částí reakce je pravděpodobně pomalá dekarboxylace. O něco lepších výsledků bylo dosaženo za použití hydroxidu lithného. Lithné ionty pravděpodobně usnadňují dekarboxylační krok koordinací mezi amidovou a esterovou funkční skupinu.<sup>49</sup>

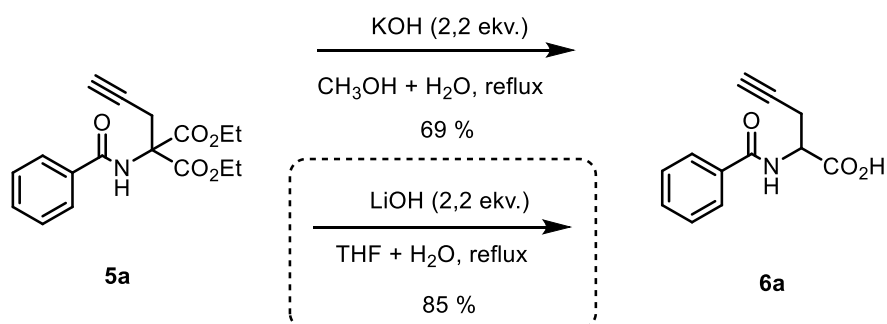


Schéma 20: Optimalizace hydrolyzy a dekarboxylace diethylmalonátu.

Posledním krokem reakční sekvence je cyklizace karboxylových kyselin **6** za vzniku azlaktonů **7**. Klasický způsob cyklizace využívá k aktivaci karboxylové funkční skupiny acetanhydrid. Tato reakce probíhá za zvýšené teploty a mohla by proto vést k vedlejším reakcím. K přípravě cílových substrátů byla proto zvolena selektivnější metoda využívající EDCI, která probíhá za laboratorní teploty. Touto metodou se podařilo získat azlaktony s aromatickými substituenty  $\text{R}^1$ . V případě alifatického substituentu ( $\text{R}^1 = \text{CH}_3$ ) docházelo ke vzniku komplexní reakční směsi, kterou se nepodařilo rozdělit. Aromatický substituent nejspíš napomáhá stabilizaci azlaktonového kruhu pomocí rezonančního efektu. Izolovaný produkt samovolně pomalu reaguje se vzdušnou vlhkostí zpět na karboxylovou kyselinu. Je proto nutné jej uchovávat v dobře uzavřených vialkách.

### 3.2 Optimalizace reakčních podmínek

První pokusy o provedení cyklizační reakce podle postupu znázorněného na schématu 21 vedly k tvorbě spirocyklického produktu **9**. Reakce typicky dosahuje plné konverze během 24 hodin. Produkt **9 a** se podařilo izolovat pouze jako směs dvou diastereoizomerů. Izolace produktu pomocí sloupcové chromatografie vedla ke snížení zastoupení majoritního diastereoizomeru.

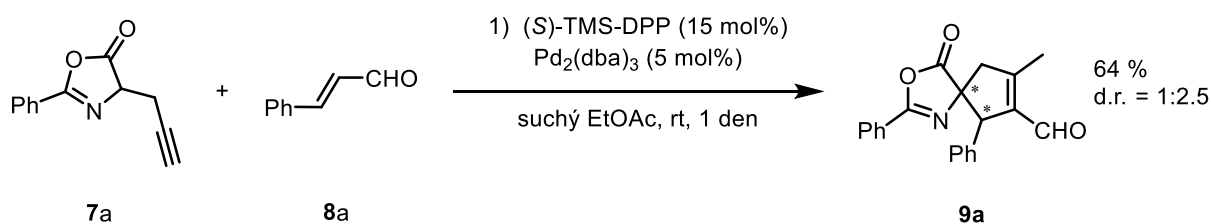


Schéma 21: Studovaná spirocyclizační reakce.

Následné pokusy o rozdělení diastereoizomerů pomocí sloupcové chromatografie byly komplikovány rozkladem azlaktonů. Nízká stabilita azlaktonů vůči hydrolyze způsobovala také obtížnou reprodukovatelnost výtěžků v průběhu snahy o optimalizaci reakčních podmínek.

Rozklad azlaktonů byl ověřen pomocí 2d TLC chromatografie (viz schéma 22).<sup>50</sup>

Problémy se separací diastereoizomerů spirocyklických azlaktonů pomocí sloupcové chromatografie byly pozorovány již v dřívějším projektu zabývajícím se podobným tématem.<sup>51</sup> Ačkoli byly testovány různé kombinace mobilní a stacionární fáze, nepodařilo se nalézt vhodný způsob separace.

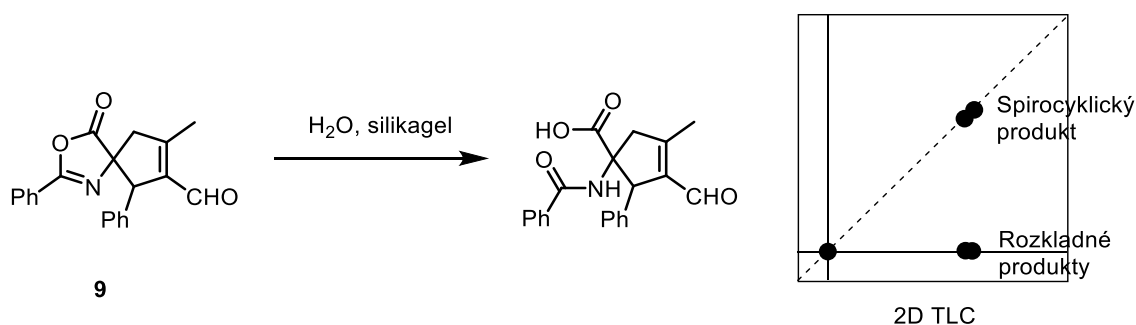
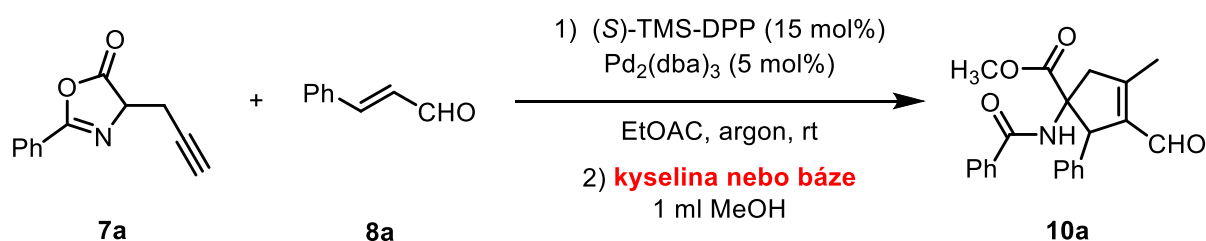


Schéma 22: Rozklad spiroazlaktonu při separaci. Rozklad byl ověřen 2d TLC chromatografií.

Převedení azlaktonu na stabilnější methylester N-benzoylované aminokyseliny umožnilo snadnější separaci diastereoizomerů a odstranilo potíže s rozkladem produktu v průběhu separace. Přímé zpracování reakční směsi pomocí methanolýzy bylo již úspěšně použito například Jørgensonem.<sup>52</sup> Po optimalizaci reakčních podmínek methanolýzy bylo také dosaženo vyšších výtěžků než při izolaci spirocyklických azlaktonů.

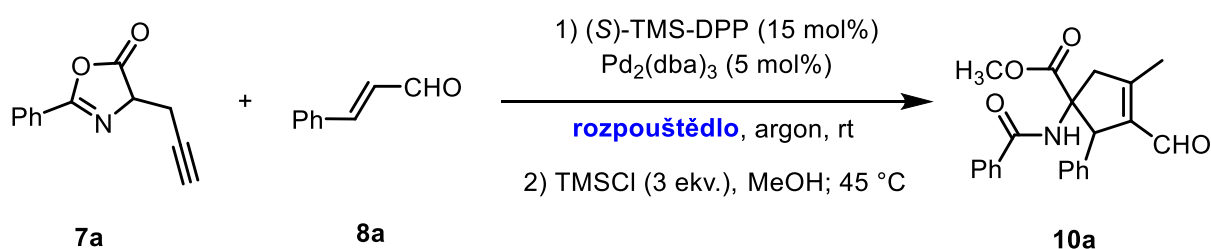
Při testování podmínek methanolýzy bylo vycházeno z některých již publikovaných postupů.<sup>53,54</sup> Jako nejlepší možnost se ukázala metoda využívající TMSCl jako zdroj chlorovodíku. Původní postup, ze kterého bylo vycházeno, provádí methanolýzu za laboratorní teploty. Methanolýza azlaktonu však probíhá za těchto podmínek pomalu. Mírným zahříváním reakční směsi bylo docíleno lepších výtěžků v kratším reakčním čase. Pro dobré výtěžky je nutné použít suchý methanol a roztok připravovat vždy těsně před jeho použitím.



Použité činidlo	Teplota (° C)	Reakční čas (hod)	Výtěžek (%)
10 ekv. H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	rt	2	66
10 ekv. CH <sub>3</sub> ONa	40	12	46
6 ekv. TMSCl	rt	12	62
3 ekv. TMSCl	45	2	76
3 ekv. TMSCl	60	2	56

Tabulka 1: Testované podmínky methanolýzy. Je uváděn izolovaný výtěžek.

Po optimalizaci methanolýzy byl zkoumán vliv rozpouštědla na průběh reakce. Nejlepší diastereoselektivity bylo dosaženo při použití acetonitrilu jako rozpouštědla. Bohužel však v tomto rozpouštědle reakce neprobíhá do plné konverze. Obecně měla změna rozpouštědla pouze malý vliv na diastereoselektivitu a enantioselektivitu reakce. Nejlepší diastereoselektivity a výtěžky látky **10 a** poskytovaly reakce probíhající v ethyl-acetátu a chloroformu. Z důvodu rychlejšího průběhu reakce byl zvolen ethylacetát jako vhodné rozpouštědlo.

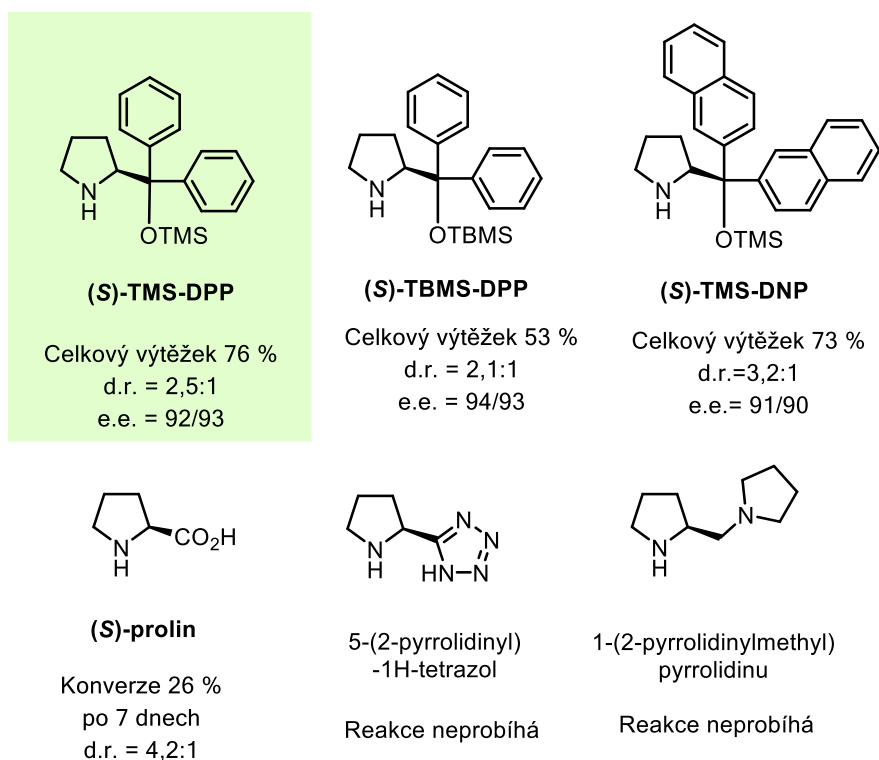
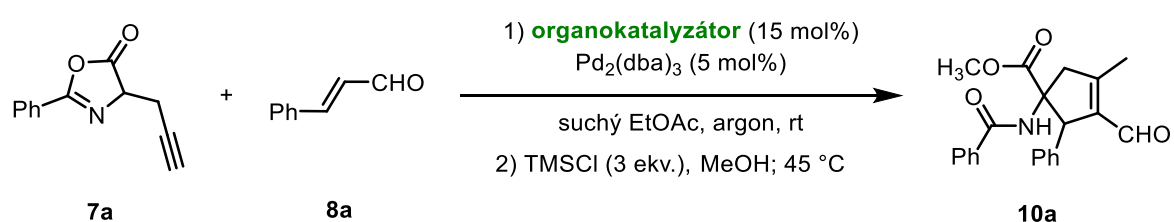


Rozpouštědlo	Reakční čas (dny)	Výtěžek (%)	D.r.	E.e. (%)
EtOAc	1	76	2,5:1	92/93
THF	3	47	2,2:1	90/91
TBME	3	64	2,4:1	92/90
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	2	66	2,1:1	90/91
CHCl <sub>3</sub>	2	72	2,5:1	91/92
CH <sub>3</sub> CN	5	42	3,0:1	91/90
Toluen	2	54	2,2:1	93/95
DMSO		Rozklad		
MeOH		Rozklad		

Tabulka 2: Vliv rozpouštědla na průběh reakce. Je uváděn izolovaný výtěžek, diastereoselektivita byla určena pomocí <sup>1</sup>H NMR spektra reakční směsi. Enantioselektivita reakce byla určena HPLC.

Dále byly testovány různé organokatalyzátory, jejichž struktura je uvedena na obrázku 7. Jako vhodné se ukázaly katalyzátory Haiashiho typu. Záměna fenylu za 2-naftyl vedla k mírnému zvýšení diastereoselektivity, ovšem za cenu poklesu enantioselektivity. Zvětšení sterické objemnosti trialkylsilylové části naopak diastereoselektivitu reakce snížilo. Reakce s prolinem probíhala jen velmi pomalu a po 1 týdnu bylo dosaženo pouze nízké konverze.

Při použití 5-(2-pyrrolidinyl)-1H-tetrazolu a 1-(2-pyrrolidinylmethyl)pyrrolidinu organokatalyzátor tvoří s palladiem sraženinu a reakce neprobíhá. Z provedených experimentů vyplynulo, že nejvhodnějším katalyzátorem je (*S*)-TMS-DPP.



Obrázek 7: Vliv různých organokatalyzátorů na průběh reakce. Je vždy uváděn izolovaný výtěžek, diastereoselektivita určena pomocí <sup>1</sup>HNMR. Enantioselektivita reakce byla určena HPLC.

Další část optimalizace reakčních podmínek byla soustředěna na vliv různých tranzitních kovů. Zlatné sloučeniny jsou katalyticky aktivní pouze ve formě sloučenin se slabě koordinujícím aniontem. Jako katalyticky aktivní se ukázaly také sloučeniny palladia Pd<sup>0</sup> a Pd<sup>II</sup>. Změna kovu má vliv na diastereoselektivitu reakce, enantioselektivita není příliš ovlivněna. Zlatné sloučeniny poskytují produkt s menším výtěžkem a diastereoselektivitou. Nejlepších výsledků bylo dosaženo s octanem palladnatým a tris(dibenzylidenaceton)dipalladiem(0), s nimiž reakce za 1 den dosahuje plné konverze. S tetrakis(trifenylfosfin)palladiem reakce probíhá velmi pomalu. Fosfinový ligand je pravděpodobně příliš silně koordinován k atomu palladia a v reakční směsi je palladium převážně přítomno ve formě katalyticky neaktivního koordinačně nasyceného komplexu.

Na základě optimalizace se jako vhodné jeví použití sloučenin palladia Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> a Pd(OAc)<sub>2</sub>. Vzhledem k mírně lepšímu výtěžku byl jako katalyzátor zvolen komplex Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>.



Sloučenina tranzitního kovu	Reakční čas (dny)	Výtěžek (%)	D.r	E.e. (%)
AuCl	5	Reakce neprobíhá		
AuCl + AgNTf <sub>2</sub>	2	38	1,4:1	91/-
PPh <sub>3</sub> AuCl + AgNTf <sub>2</sub>	2	46	1,7:1	93/92
PdCl <sub>2</sub>	5	Reakce neprobíhá		
<b>Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub></b>	<b>1</b>	<b>76</b>	<b>2,5:1</b>	<b>92/93</b>
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	4	31	2,5:1	93/93
Pd(OAc) <sub>2</sub>	1	71	2,5:1	91/92
AgNTf <sub>2</sub>	5	Reakce neprobíhá		

Tabulka 3: Vliv různých sloučenin tranzitních kovů na průběh reakce. Je vždy uváděn izolovaný výtěžek, diastereoselektivita určena pomocí <sup>1</sup>HNMR. Enantioselektivita reakce byla určena HPLC.



Jako poslední byl zkoumán vliv přidání báze a kyseliny na průběh reakce. Bylo předpokládáno, že by báze mohla usnadnit reakci deprotonací azlaktonu. Po přidání triethylaminu do reakční směsi ovšem reakce neprobíhala vůbec. Naopak přidání benzoové kyseliny způsobilo značné zvýšení rychlosti reakce. Reakce s benzoovou kyselinou také poskytovala vyšší výtěžek než reakce bez aditiva. Vliv benzoové kyseliny na rychlost reakce byl také studován pomocí NMR kinetického měření (viz kapitola 3.4). Benzoová kyselina nejspíš napomáhá vzniku reaktivního iminiového intermediátu, a tím zvyšuje celkovou rychlost reakce. Přidání benzoové kyseliny se ukázalo jako nezbytné pro úplnou konverzi v případě aromatických enalů s elektronakceptorní skupinou.

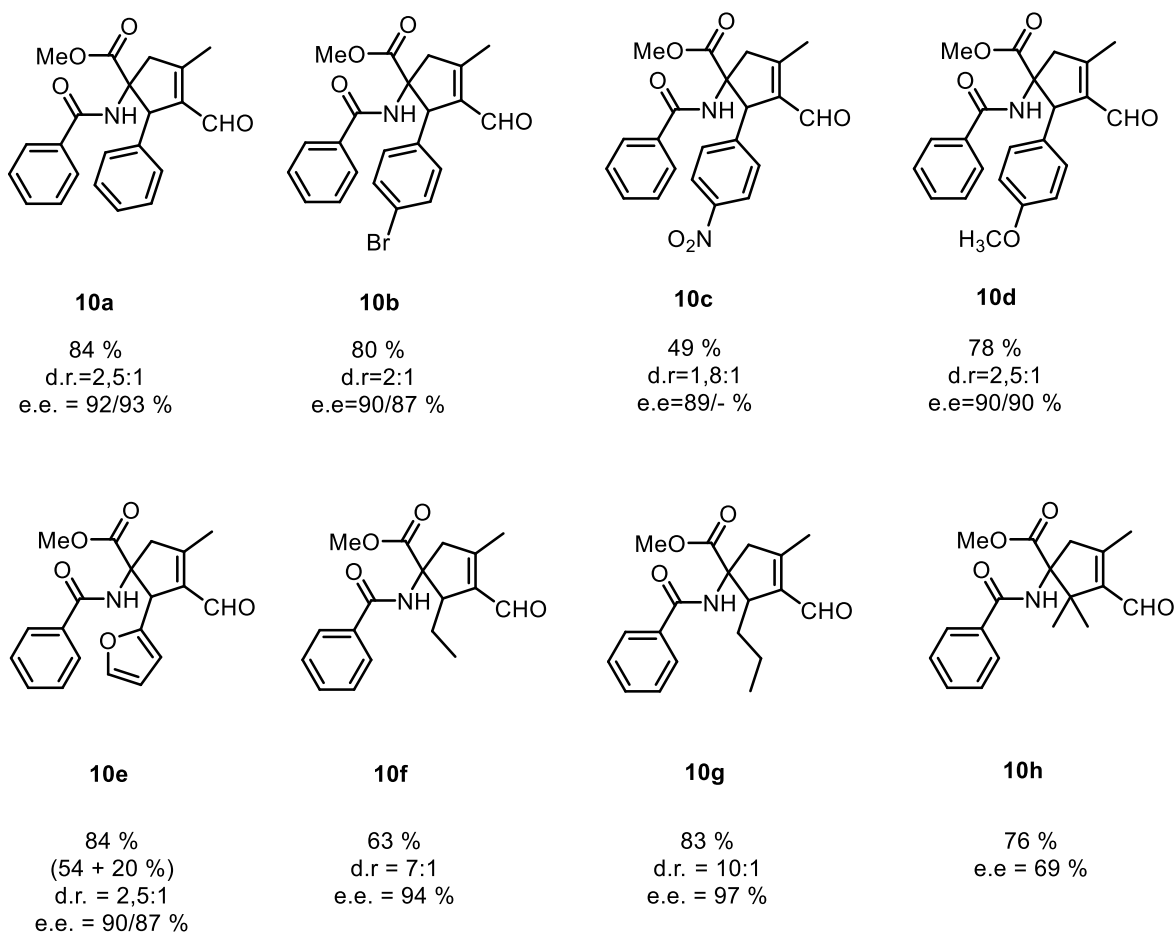
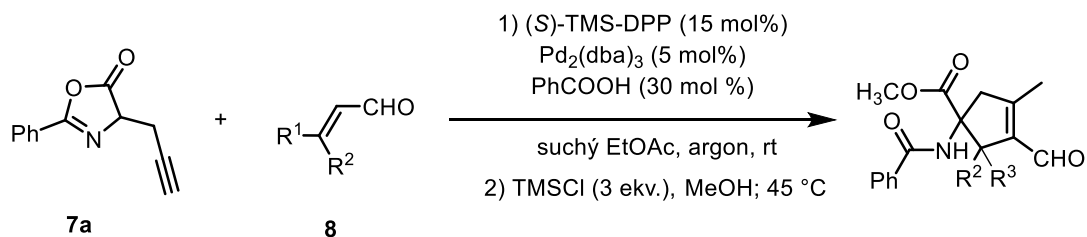


Aditivum	Reakční čas (dny)	Výtěžek (%)	D.r.	E.e.
Bez aditiva	1	76	2,5:1	92/93
NEt <sub>3</sub>	5	Reakce neprobíhá		
PhCO <sub>2</sub> H	1	84	2,5:1	92/93

Tabulka 4: Vliv různých aditiv na průběh reakce. Je vždy uváděn izolovaný výtěžek, diastereoselektivita určena pomocí <sup>1</sup>HNMR. Enantioselektivita reakce byla určena HPLC analýzou s chirální stacionární fází.

### 3.3 Studium rozsahu použitelnosti reakce

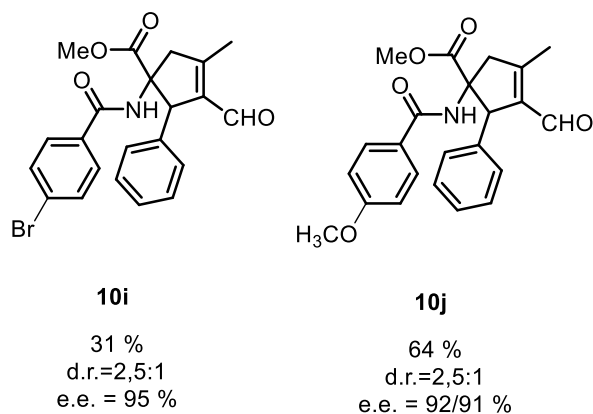
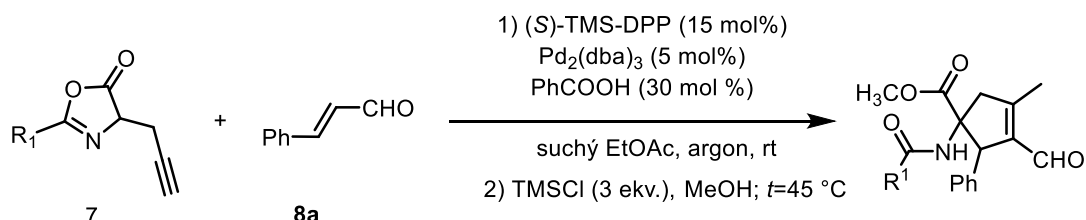
Rozsah použitelnosti reakce byl nejprve testován s různými enaly **8**. Jako první byl testován vliv elektron-donorních a elektron-akceptorních skupin na aromatických enalech. Z výsledků je patrné, že elektron-akceptorní skupiny vedou k mírně snížené diastereoselektivě reakce a enantioselektivě. Reakce probíhá také s heterocyklickým substituentem. S alifatickými aldehydy **8** probíhá studovaná reakce s vyšší diastereoselektivitou. Zvýšení diastereoselektivity pravděpodobně souvisí se snížením sterické objemnosti skupiny  $R^2$ .



Obrázek 8: Vliv substituentů  $R^1$  a  $R^2$  na průběh reakce. Je vždy uváděn izolovaný výtěžek, diastereoselektivita určena pomocí  $^1\text{H}$ NMR. Enantioselektivita reakce byla určena HPLC. Reakce probíhají do úplného vymizení výchozího aldehydu 7.

Reakce taktéž probíhá s 3-methylbut-2-enalem **8h** s dobrým výtěžkem. Enantioselektivita je ovšem pro tuto reakci podstatně nižší.

Dále byla studována reakce cinnamaldehydu **8a** s různě substituovanými azlaktony (obrázek 9). Produkt **10j** nesoucí para-methoxy skupinu byl získán v dobrém výtěžku. Naopak přítomnost bromfenylového substituentu vede k značnému snížení výtěžku reakce.



Obrázek 9: Vliv substituentu R<sup>1</sup> na průběh reakce. Reakce probíhají do úplného vymizení výchozího aldehydu. Je vždy uváděn izolovaný výtěžek, diastereoselektivita určena pomocí <sup>1</sup>HNMR. Enantioselektivita byla určena chirální HPLC.

Dále byla testována reaktivita azlaktone **7 e** obsahující neterminální alkylovou funkciční skupinu. Vznik produktu nebyl ovšem s tímto substrátem pozorován.

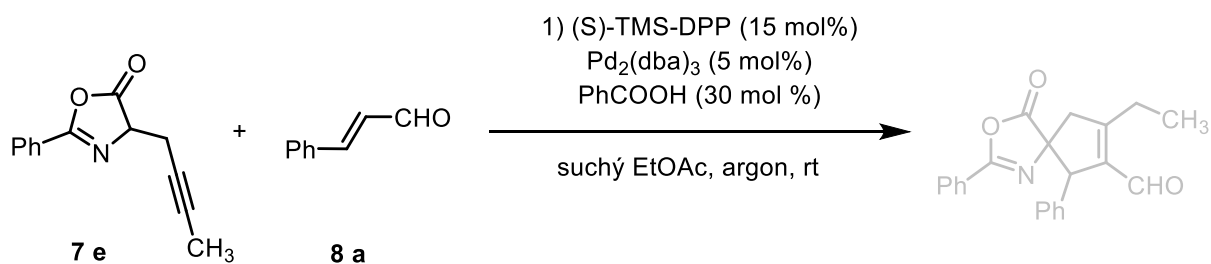
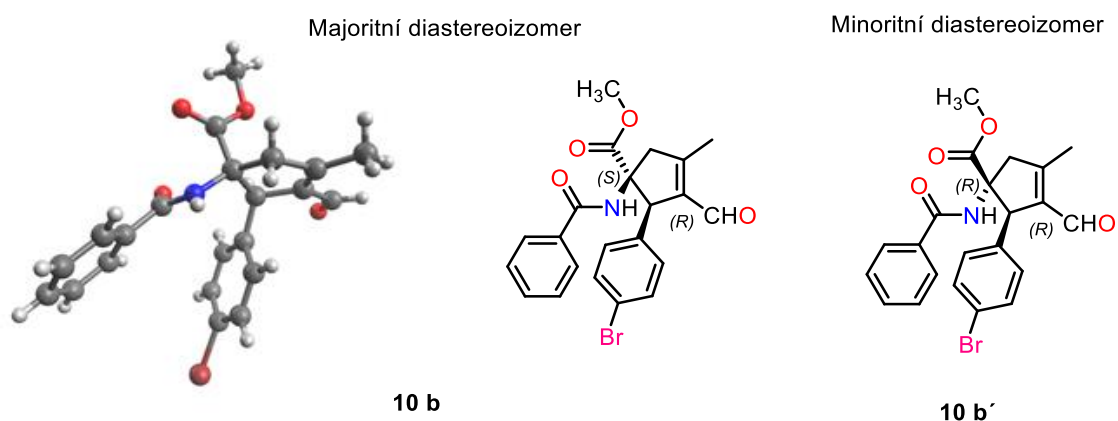


Schéma 23: Pokus o spirocyklizační reakci s azlaktone **7 e**.

Z majoritního diastereoizomeru látky **7b** byl připraven vhodný monokrystal, z něž byla určena absolutní konfigurace pomocí rentgeno-strukturní analýzy. Struktura majoritního diastereoizomeru je uvedena na obrázku 10. Byla nalezená konfigurace  $1S, 2R$ . Na základu analogie s průběhem mechanismu obdobné reakce probíhající na pyrazolonech, lze předpokládat konfiguraci minoritního diastereoizomeru **10b'** jako  $1S, 2R$ .<sup>55</sup>



Obrázek 10: Struktura majoritního diastereoizomeru. *9b*.

### 3.4 Studium reakční kinetiky

Pomocí NMR spektroskopie byla sledována rychlost reakce při různém složení katalytického systému (viz obrázek 11 a 12).. Celkem byly testovány tři katalytické systémy

Z uvedených výsledků (viz obrázek 11 a 12) je zřejmé, že přítomnost palladiového komplexu je nutná pro cyklizaci. Bez přidání zdroje palladia není pozorován vznik konečného produktu. V druhém experimentu byl přidán zdroj Pd<sup>0</sup>. Celková rychlost konverze (podíl nezreagovaného cinnamaldehydu **8 a**) je zde nižší než v případě samotného organokatalyzátoru. Zároveň je také velmi nízká koncentrace acyklického meziproductu. Z toho lze usuzovat, že palladium snižuje rychlost tvorby acyklického meziproductu. Možným vysvětlením je částečná reverzibilní tvorba katalyticky neaktivního komplexu mezi organokatalyzátorem a palladiem.

Při přidání kyseliny benzoové bylo pozorováno výrazné zvýšení reakční rychlosti. Již před dokončením prvního měření zreagovalo více než 40 % výchozího cinnamaldehydu. Zároveň je patrné značné množství acyklického meziproductu. Přidání benzoové kyseliny zřejmě podstatně zvyšuje rychlost tvorby meziproductů **I-4-ss** a **I-4-rs**, a tím i rychlost celkové reakce. Po 4 hodinách již nebyly v reakční směsi patrné signály cinnamaldehydu.

Z NMR spekter lze také určit diastereoselektivitu jednotlivých kroků. Meziproduct vzniká v poměru diastereoizomerů 1:1. Naproti tomu finální produkt vzniká s diastereoselektivitou 2,5:1. Diastereoselektivita je tedy dána druhým krokem reakce. První krok reakce je obdobou již dříve popsané enantioselektivní michaelovské adice, při níž byla pozorována nízká diastereoselektivita.<sup>56</sup> Na základě těchto úvah byl navržen mechanismus průběhu reakce znázorněný na schématu 24.

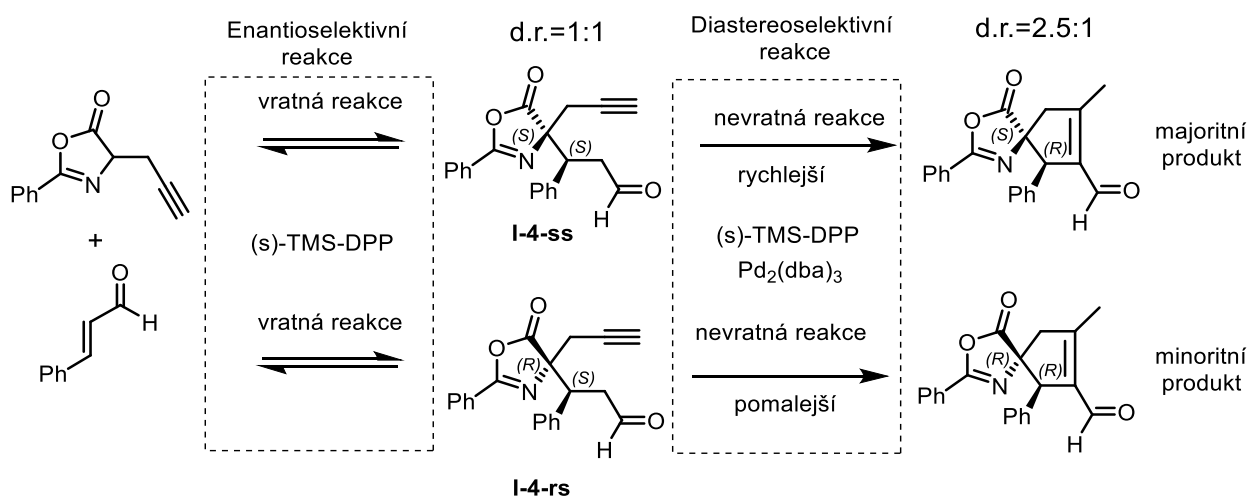
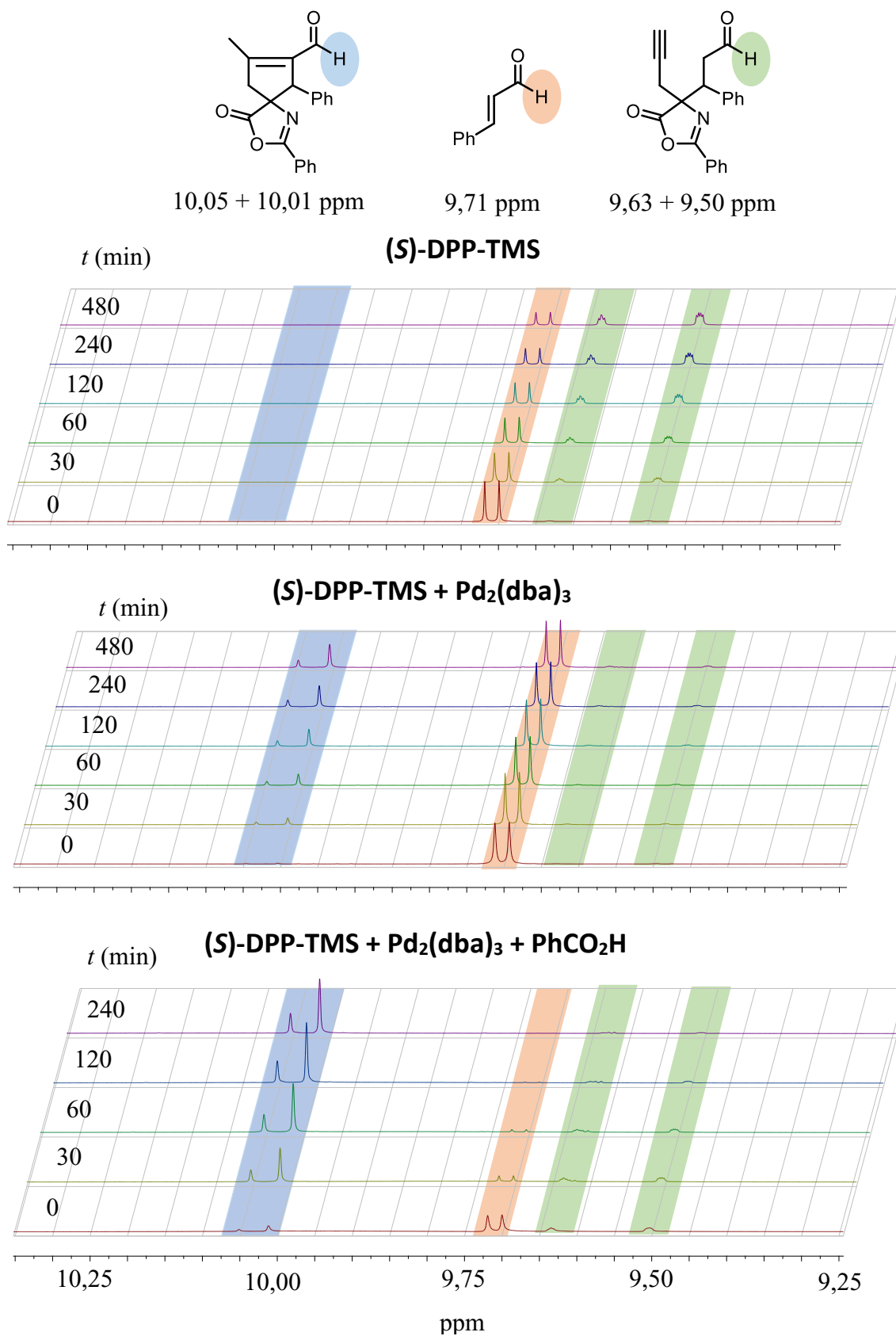
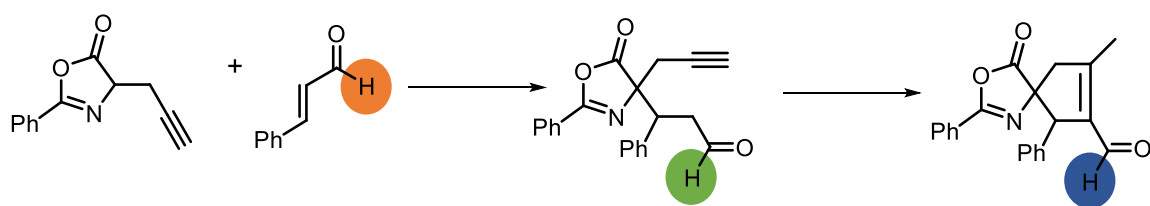


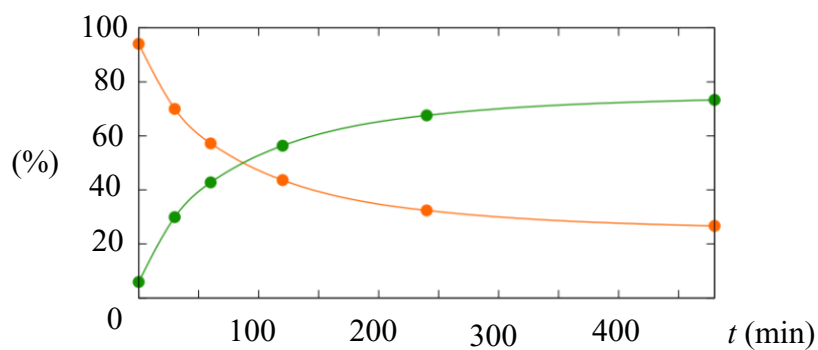
Schéma 24: Dva kroky reakčního mechanismu. První krok reakce je vratnou reakcí, druhý krok je nevratný.



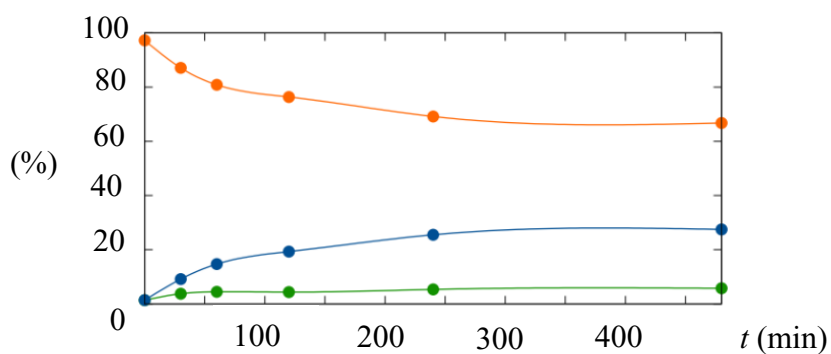
Obrázek 11: Naměřená NMR spektra reakčních směsí za použití tří různých katalytických systémů reakčních směsí a jejich vývoj v průběhu reakce.



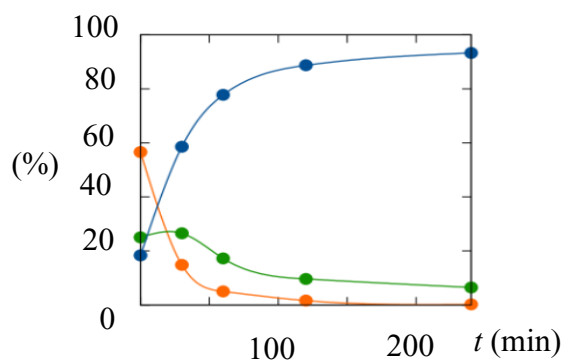
**(S)-DPP-TMS (15 mol%)**



**(S)-DPP-TMS (15 mol%) + Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (5 mol%)**



**(S)-DPP-TMS (15 mol%) + Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (5 mol%) + PhCO<sub>2</sub>H (30 mol%)**



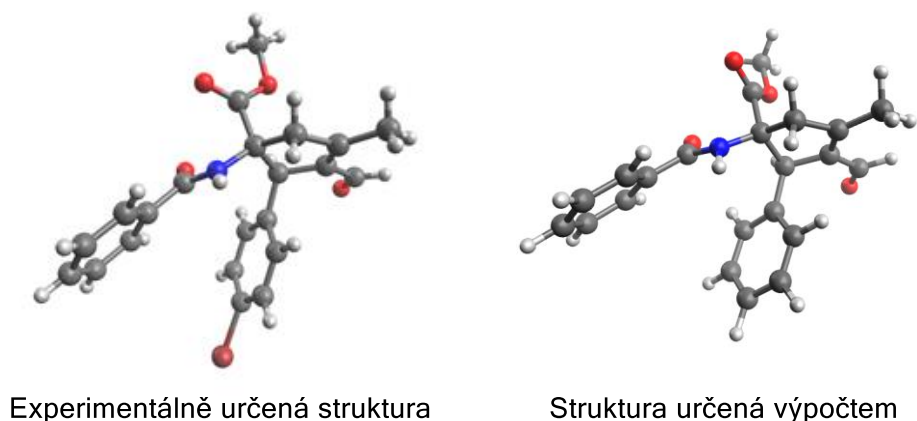
Obrázek 12: Grafy konverze cinamaldehydu **8 a** na meziprodukt a produkt reakce. V prvním experimentu byl přítomen pouze organokatalyzátor (S)-TMS-DPP. Ve druhém experimentu byl přítomen i palladiový komplex Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>. Ve třetím experimentu obsahoval katalytický systém navíc i kyselinu benzoovou.

### 3.5 Teoretické studium reakčního mechanismu

K výpočtům byl použit program Gaussian 16.<sup>57</sup> Pro konečné výpočty uvedené v této práci byl zvolen DFT funkcionál  $\omega$ B97X-D. Veškeré atomy kromě palladia byly popsány pomocí báze 6-311G\*. Atom palladia byl popsán bází Def2QZVPP včetně odpovídajícího pseudopotenciálu. Mříž pro numerické integrace byla nastavena na UltraFineGrid. Vliv rozpouštědla byl zahrnut do výpočtů metodou SMD, jako rozpouštědlo byl zvolen ethylacetát.

Uvedená volba výpočetní metody byla úspěšně použita při dřívějším studiu podobné reakce provedené s pyrazolonovým heterocyklem.<sup>55</sup> Také při návrhu detailního mechanismu bylo vycházeno z dříve publikovaných poznatků získaných na pyrazolonech.

Přesnost metody lze ilustrovat srovnáním experimentálně určené rentgenové struktury majoritního diastereoisomeru produktu a struktury získané výpočtem.



Obrázek 13: Srovnání experimentálně a výpočtem určených geometrií majoritního diastereoizomeru.

Pro Michaelovu adici připadají v úvahu dva rozdílné mechanismy. Kyselost  $\alpha$  vodíku v azlaktonech se typicky pohybuje kolem  $pK_a \approx 9$ . Průběh reakce zahrnující tvorbu enolátu je možný v bazických podmínkách. V kyselém prostředí může dojít k reverzibilní tvorbě enol formy. Vzhledem k zvýšení reakční rychlosti v kyselém prostředí pozorované při kinetických měřeních byl navrhnout mechanismus zahrnující tvorbu enol formy.

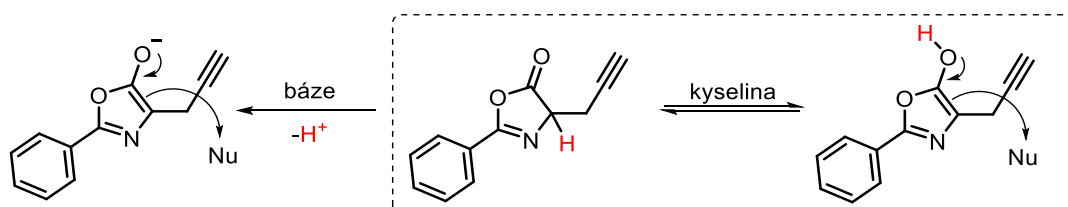


Schéma 25: Tvorba enolátu a enol formy azlaktону.



Celkový mechanismus reakce byl rozdělen do čtyř částí. V první části navrženého mechanismu dochází ke kondenzaci  $\alpha,\beta$ -nenasyceného aldehydu **7a** s organokatalyzátorem a k tvorbě enol formy azlaktonu (**I-1b**). V druhé části dochází k již diskutované Michaelově adici. Značná pozornost byla věnována nalezení tranzitních stavů této reakce (**TS I**). Třetí částí mechanismu je Coniova reakce. I zde byla studována struktura a energie tranzitních stavů (**TS II**). V poslední části reakčního mechanismu dochází k protonolýze palladiového komplexu, konjugaci dvojné vazby s karbonylem a obnovení organokatalyzátoru.

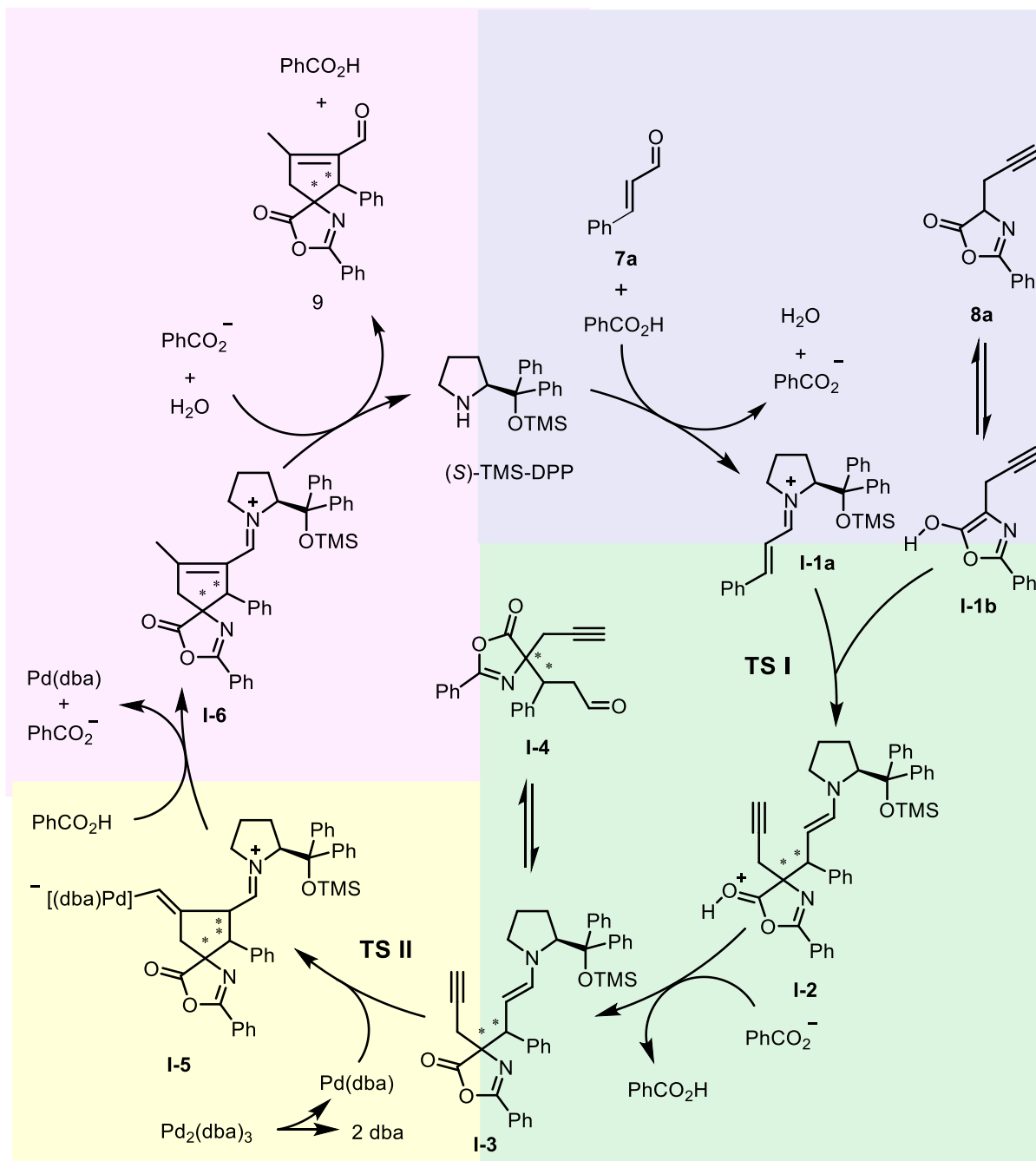


Schéma 26: Celkový mechanismus spirocyclizační reakce.

### 3.5.1 Keto-enol tautomerie azlaktonu a tvorba iminiového intermediátu

Podle navrženého mechanismu musí jako první dojít k tvorbě enol formy azlaktonu a vytvoření iminiového meziprojektu.

Výpočtem bylo zjištěno, že enol forma azlaktonu je o 57 kJ/mol energeticky bohatší. Výsledek je v souladu s experimentálním pozorováním. V NMR spektru je patrné pouze spektrum keto formy. Předpovězená energie enol formy se přibližně shoduje s dříve publikovanými výpočty.<sup>58</sup>

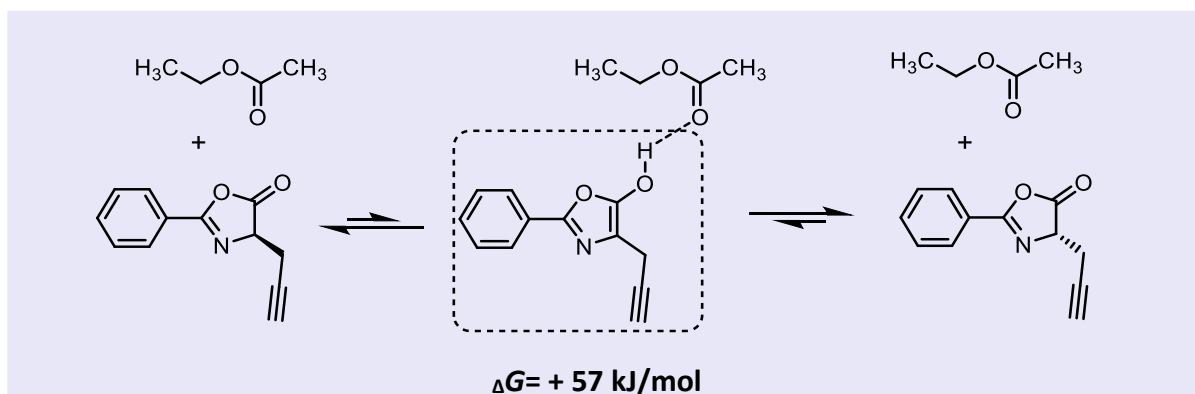


Schéma 27: Keto-enol tautomerie azlaktonu. Do výpočtu byla zahrnuta rovněž jedna molekula ethylacetátu kvůli tvorbě vodíkového můstku mezi enol formou a rozpouštědlem.

Dále byly zkoumány termodynamické aspekty tvorby iminiového intermediátu. Tvorba iminia je energeticky náročná a iminiový intermediát vzniká zřejmě pouze ve velmi malém množství.

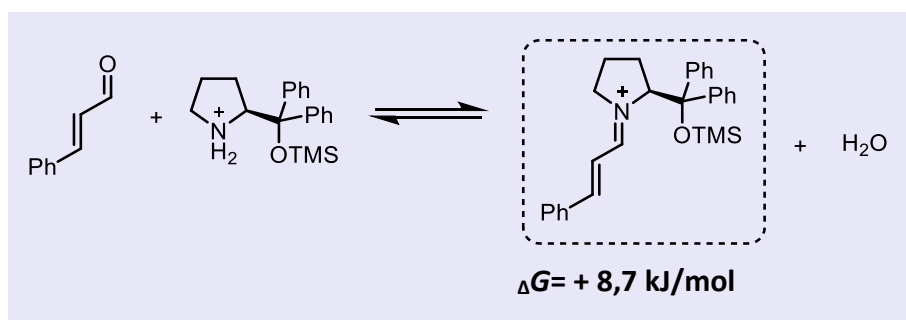
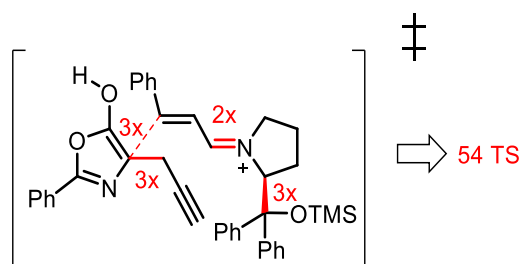


Schéma 28: Tvorba iminiového meziprojektu.

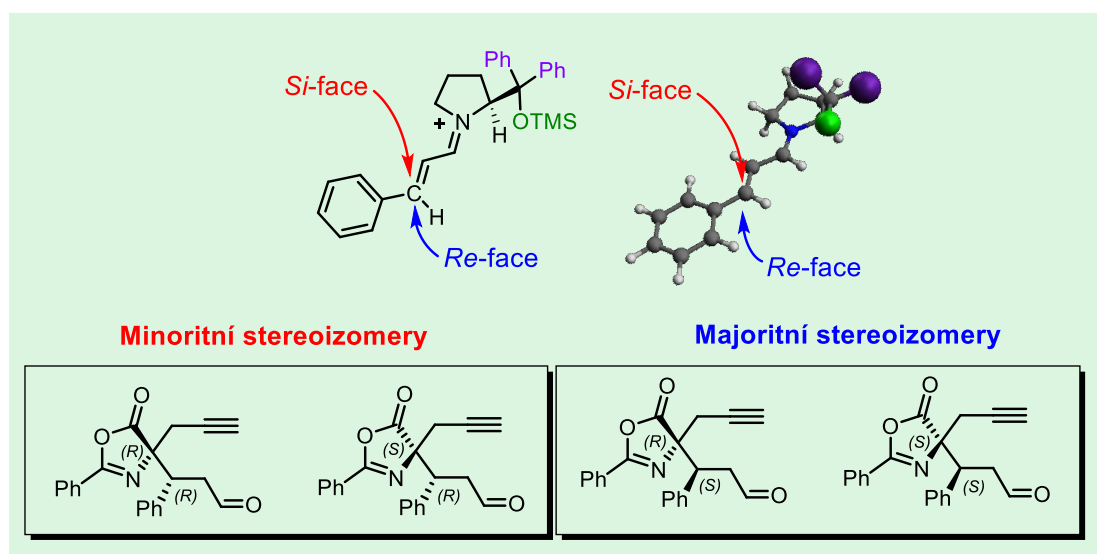
### 3.5.2 Michaelova adice

Michaelova adice je krokem, ve kterém dochází k tvorbě dvou stereogenních center a mohou vznikat celkově čtyři izomery. Nalezení energeticky nejnižšího položeného TS je značně komplikované volností rotace kolem jednoduchých vazeb. Jak je znázorněno na obrázku 14, přichází v úvahu řádově desítky konformerů pro jeden izomer TS. Výpočetní čas nutný pro určení tolika tranzitních stavů je extrémně vysoký. Bylo proto vycházeno z energeticky nízko položených struktur nalezených při detailním studiu obdobné reakce s pyrazolonovým nukleofilem.<sup>55</sup>

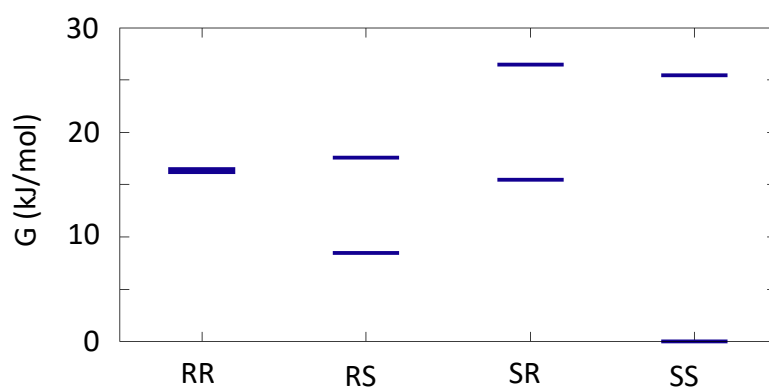
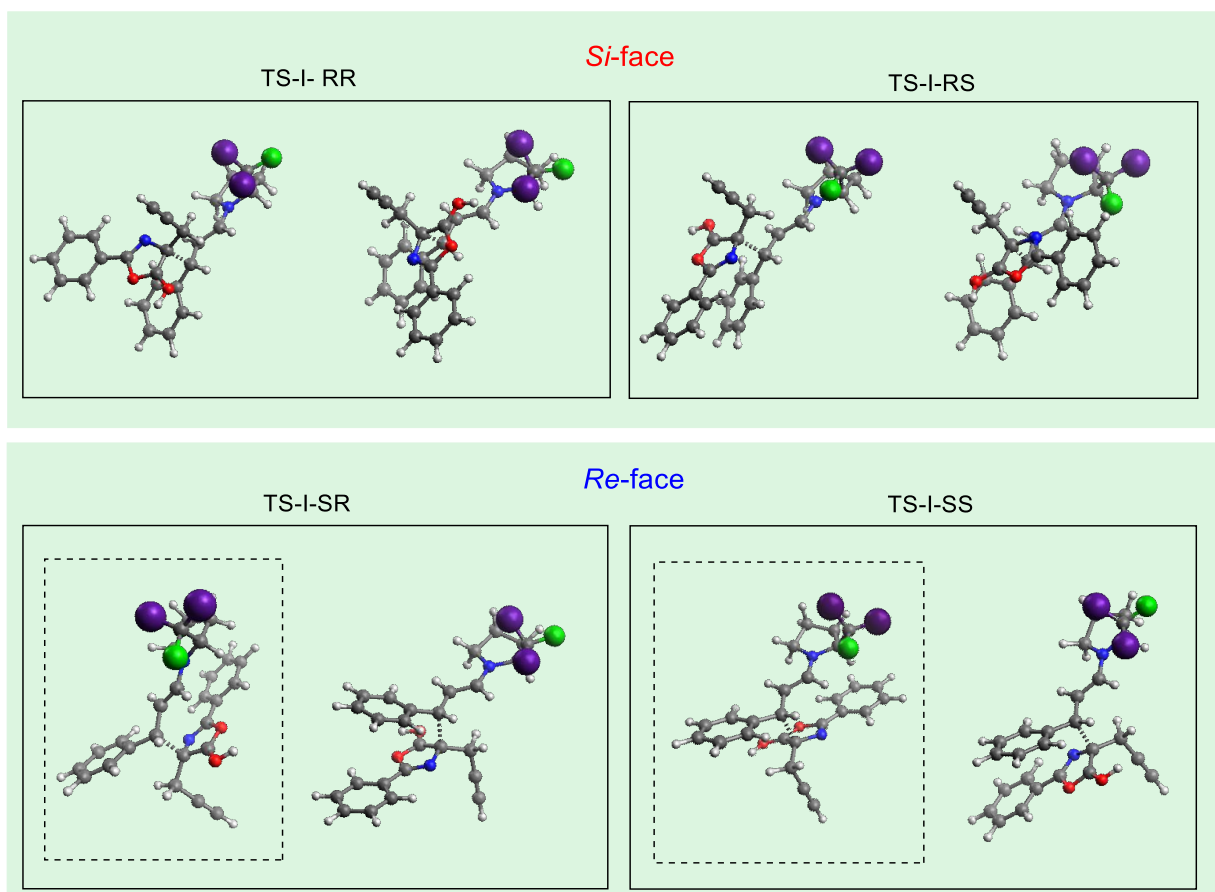


Obrázek 14: Možné konformace tranzitního stavu vedoucího k tvorbě jednoho stereoizomeru.

Celkově byly zkoumány dvě konformace tranzitních stavů pro všechny čtyři izomery. Bylo tedy nalezeno celkem osm tranzitních stavů, jejichž struktury jsou znázorněny na obrázku 16. Omezení na osm struktur neumožňuje přesnou předpověď rychlosti tvorby jednotlivých stereoizomerů. Přesto lze z výpočtů vysledovat, že je výhodnější přístoupení nukleofilu ze stericky méně bráněné *Re*-strany, na základě toho byla navržena enantioselektivita tvorby meziprojektu znázorněná na obrázku 15.



Obrázek 15: Znázornění *Si* a *Re* ataku na iminiový intermediát a struktura meziprojektů, které mohou vzniknout. Pro větší přehlednost nejsou fenylové substituenty a TMS skupina rozkresleny.



Obrázek 16: Geometrie nalezených tranzitních stavů a graf srovnávající jejich energie. Geometrie dvou energeticky nejnižše položených tranzitních stavů jsou označeny přerušovanou čarou.

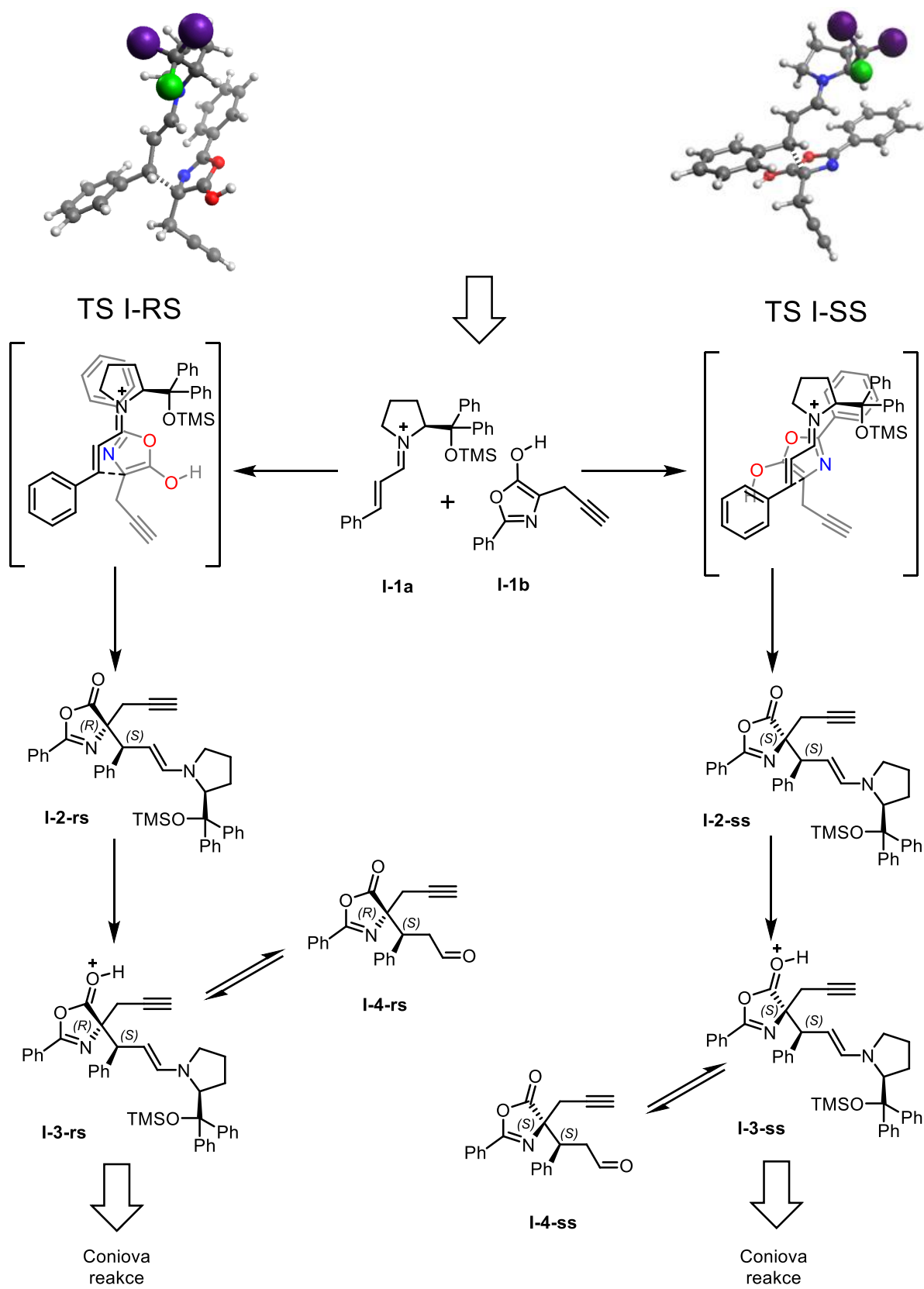
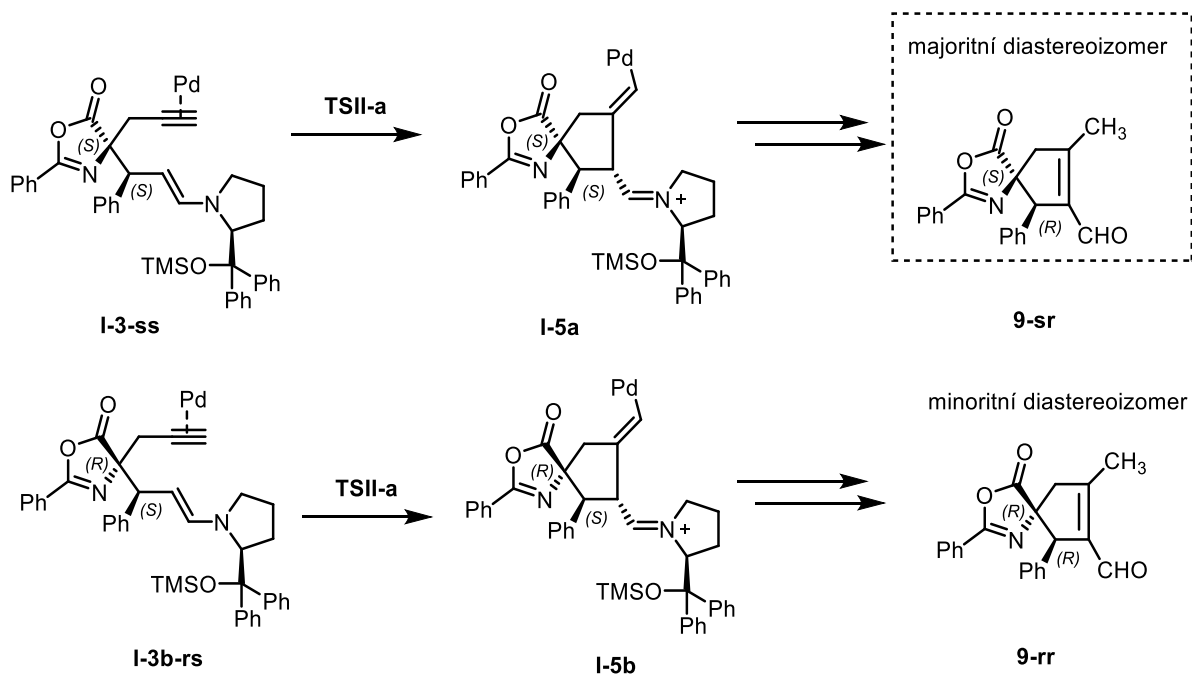


Schéma 29: Průběh reakce vedoucí k tvorbě dvou hlavních stereoizomerů meziprojektu I-4.

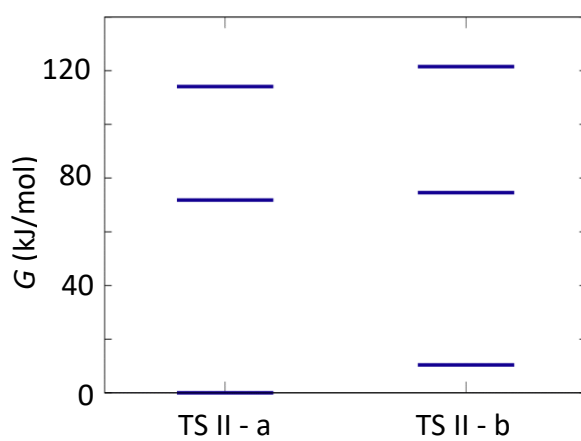
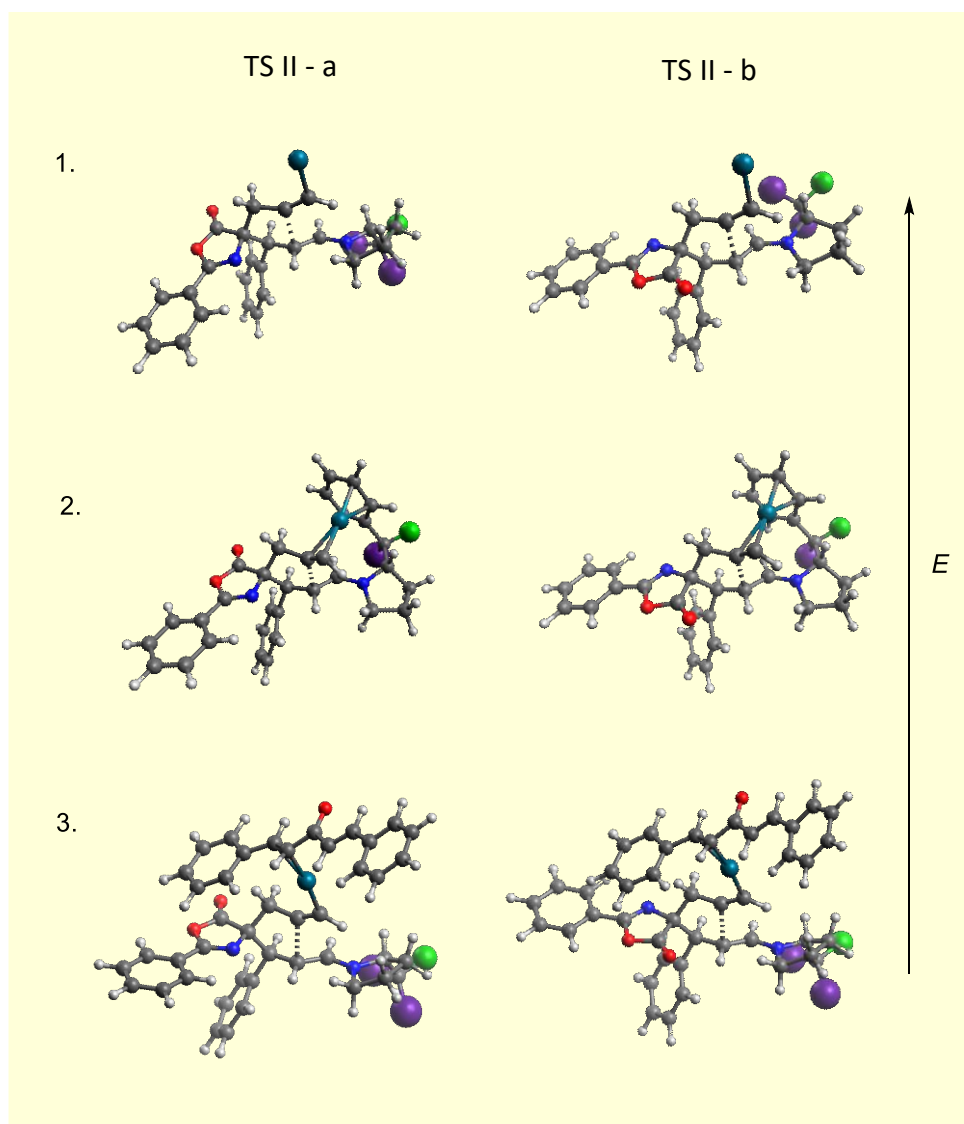
### 3.5.3 Coniova reakce

Na základě kinetického experimentu bylo nevrženo, že Coniova reakce je diastereoselektivním krokem katalytického cyklu. Pozornost byla věnována především způsobu koordinace palladia k  $\pi$  elektronům alkynové funkční skupiny. Byly popsány tři typy TS znázorněné na obrázku 18. Z energie nalezených tranzitních stavů je zřejmé, že k atomu palladia je koordinovaný nejméně jeden dba ligand. Toto zjištění je cenné především v kontextu předchozí práce, která nebrala v potaz ovlivnění koordinačního okolí palladia dalším ligandem.<sup>55</sup> Ze zjištěných energií vyplývá, že interakci s dalším ligandem nelze zanedbat.

Byly hledány tranzitní stavy pro reakci dvou majoritních produktů z předchozího reakčního kroku. Tyto reakce jsou znázorněny na obrázku 17. Z energie tranzitních stavů vyplývá, že majoritně bude vznikat diastereoizomer označený přerušovanou čarou.



Obrázek 17: Reakční krok zahrnující Coniovu reakci.



Obrázek 18: Struktury tranzitních stavů a graf srovnávající jejich energie. Koordinace dba ligandu k atomu palladia je spojená s poklesem energie takřka o 72 kJ/mol.

Výpočtem předpovězená konfigurace stereogenních center majoritního diastereoizomeru odpovídá struktuře experimentálně nalezené rentgenostrukturní analýzou. Rozdíl energie dvou energeticky nejnižše položených tranzitních stavů TS II-a a TS II-b je 10,5 kJ/mol. Experimentálně pozorovaná diastereoselektivita 1:2,5 odpovídá po dosazení do rovnice 5 rozdílu energií 2,3 kJ/mol.

$$\Delta\Delta G = \ln\left(\frac{N_2}{N_1}\right) \cdot R \cdot T, \quad (5)$$

$$\Delta\Delta G = \ln\left(\frac{2,5}{1}\right) \cdot 8,314 \cdot 300 = 2,3 \text{ kJ/mol}$$

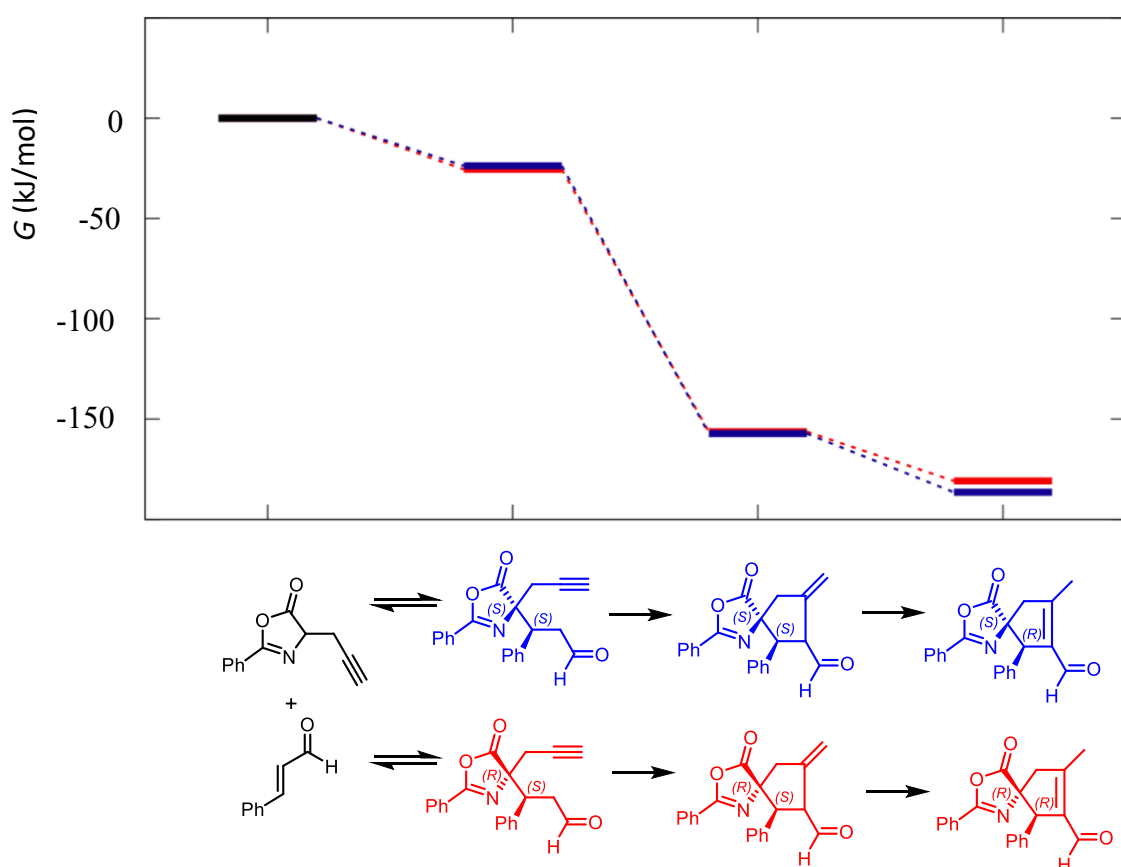
Předpovězená hodnota (pro laboratorní teplotu  $T = 300 \text{ K}$ ) přibližně odpovídá experimentálně pozorovaným diastereoselektivitám. Pro přesnější výsledek by bylo nutné do výpočtu zahrnout větší počet konformerů obou tranzitních stavů.



### 3.5.4 Stabilita meziproduktů

V poslední části práce byl zkoumán energetický průběh reakce. Bylo zjištěno, že meziprodukt vzniklý Michaelovou adicí **I-4** je jen o 23 kJ stabilnější a tato reakce je proto vratná. Coniova reakce vede k vysokému poklesu energie. To zjištění je ve shodě s pozorováním průběhu reakce pomocí  $^1\text{H NMR}$ . Diastereoselektivita je řízena druhým nevratným krokem, meziprodukty **I-4** mohou přecházet jeden na druhý. Podle Curtin–Hammettova principu je tedy diastereoselektivita určena pouze rozdílem energií tranzitních stavů TS II.

Ze znázorněného grafu je také patrné, že produkt s izolovanou dvojnou vazbou je méně stabilní než konjugovaný produkt.



Obrázek 19: Graf energií možných meziproduktů a jejich struktury.

## 4 Závěr a shrnutí

V rámci této diplomové práce byla zkoumána enantioselektivní reakce využívající kombinaci organokatalýzy a palladiové katalýzy. První část práce byla zaměřena na přípravu výchozích azlaktonů **7** pro spirocyklizační reakce. Kromě azlaktonu **7 d** byly všechny cílové látky připraveny v dobrých výtěžcích.

Dále bylo přistoupeno k studiu samotné spirocyklizační reakce. Vzhledem k nízké stabilitě vznikajících spirocyklických azlaktonů **9** bylo pro izolaci produktu využito následné transformace převedením na methylestery **10**.

Reakce dosahuje pro většinu substrátů dobrých výtěžků a enantioselektivit. Struktura majoritního diastereoizomeru bromderivátu **10 b** byla určena pomocí rentgenostrukturní analýzy.

Dále byla studována kinetika reakce s ohledem na vliv jednotlivých katalytických složek. Navržený reakční mechanismus byl modelován pomocí DFT výpočetní metody. Výsledky výpočtů předpovídají vznik majoritního diastereoizomeru ve shodě s experimentálními výsledky.

## 5 Experimentální část

### 5.1 Použité chemikálie a poznámky k experimentům

Výchozí látky byly zakoupeny od komerčních dodavatelů (Sigma Aldrich a Fluorochem) a byly použity bez dalšího přečištění. V reakcích byla použita rozpouštědla v HPLC kvalitě od firmy Lab-Scan analytical sciences.

K přípravě mobilní fáze a extrakcím byly použity rozpouštědla v p.a. čistotě zakoupené od firmy Penta a byly přečištěny destilací. Jako stacionární fáze byl při sloupcové chromatografii použit silikagel Fluka 60 (40-63  $\mu\text{m}$ ). Suchý methanol byl připraven destilací směsi p.a. methanolu, hořčiku a malého množství jodu. Destilovaný methanol byl dosušen molekulovými sítí (3Å).

K monitorování průběhu reakce byla použita tenkovrstvá chromatografie (TLC desky Merck 60 F<sub>254</sub>). Látky byly detekovány pomocí UV záření  $\lambda = 254 \text{ nm}$ . Dále byl k detekci využit roztok vanilinu (vanilin (15 g), ethanol (96%, 250 mL) a H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (96%, 2.5 mL)); roztok AMC (kyselina fosfomolybdenová (25 g), hydrát síranu ceričitého Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> · H<sub>2</sub>O (10 g)) a jod nasorbovaný v silikagelu.

K měření NMR spekter byl použit spektrometr Bruker AVANCE III HD 400. Pro výpisy signálu jsou použity desetinné tečky namísto čárek. Hodnoty chemických posunů  $\delta$  jsou uváděny v ppm. Jako referenční byly použity signály chloroformu (<sup>1</sup>H-NMR  $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3) = 7.26 \text{ ppm}$ ; <sup>13</sup>C-NMR  $\delta_{\text{C}}(\text{CDCl}_3) = 77.16 \text{ ppm}$ ) a methanolu (<sup>1</sup>H-NMR  $\delta_{\text{H}}(\text{CD}_3\text{OD}) = 3.31 \text{ ppm}$ ; <sup>13</sup>C-NMR  $\delta_{\text{C}}(\text{CD}_3\text{OD}) = 49.00 \text{ ppm}$ )

Hmotnostní spektra s nízkým rozlišením byla naměřena na přístroji GCMS-QP2010. Hmotnostní spektra s vysokým rozlišením (HRMS) byla naměřena na přístroji Q-TOP Compact Bruker a LTQ Orbitrap XL. Byla použita ionizační technika ESI.

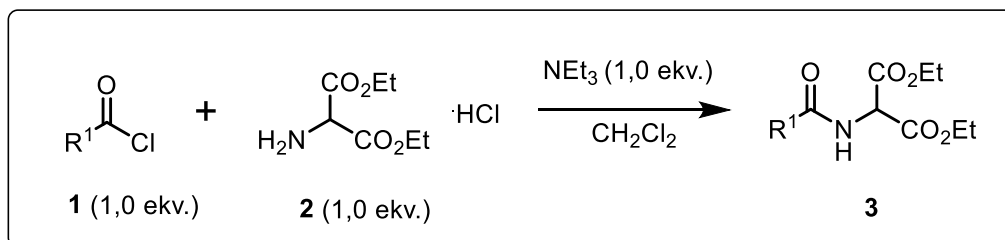
Infračervená spektra byla měřena metodou difúzní reflexe (DRIFT) v KBr na přístroji Nicolet AVATAR 370 FR-IR.

Optické otáčivosti byly měřeny pomocí polarimetru AUTOMATIC POLARIMETR, Autopol III (Rudolph research, Flanders, New Jersey). Specifické optické otáčivosti jsou uvedeny v jednotkách  $10^{-1} \text{ Deg}\cdot\text{cm}^2\cdot\text{g}^{-1}$ , hodnoty koncentrace  $c$  jsou uvedeny v jednotkách  $10^{-2} \text{ g/ml}$ . Jako rozpouštědlo byl použit chloroform.

Enantiomerní čistota byla stanovována pomocí HPLC analýzy. Byl použit přístroj SHIMADZU LC20AD se spektrofotometrickým UV detektorem SPD-M20A a kolony Daicel Chiralpak IA a IG.

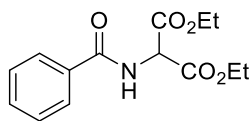
## 5.2 Příprava výchozích látek

### Obecný postup přípravy amidu I



Diethyl-aminomalonát hydrochlorid (**2**, 1 ekv.) byl rozpuštěn v dichloromethanu (přibližně 10 ml na 1 mmol výchozí látky). K roztoku byl přidán trimethylamin (3 ekv.). Následně byla reakční směs ochlazena na  $0^\circ C$  a za intenzivního míchání byl postupně přikapáván příslušný chlorid karboxylové kyseliny (**1**, 1 ekv.). Reakční směs byla následně ponechána ohřát na laboratorní teplotu a míchána přes noc. Po dosažení plné konverze byla reakční směs extrahována kyselinou chlorovodíkovou (1M vodný roztok;  $1 \times 100$  ml), nasyceným roztokem hydrogen uhličitanu sodného ( $1 \times 50$  ml), destilovanou vodou ( $1 \times 100$  ml) a solankou ( $1 \times 50$  ml). Organická fáze byla sušena bezvodým síranem hořečnatým a zfiltrována. Dichlormethan byl odpařen na rotační vakuové odparce. Surový produkt byl rozpuštěn v diethyletheru, vysrážen ve formě krystalů postupným přidáváním hexanu a izolován filtrací za sníženého tlaku.

### Diethyl-2-benzamidomalonát (3a)



3 a

Sloučenina **3a** byla připravena podle obecného postupu I z diethylaminomalonátu (**2**, 5,00 g; 23,6 mmol) benzoylchloridu (**1a**, 2,74 ml; 23,6 mmol) v přítomnosti triethylaminu (9,9 ml; 70,9 mmol). Bylo získáno 6,46 g (98 %) produktu ve formě bílých krystalů. (Reakce byla uskutečněna opakovaně s výtěžky nad 90 %.)

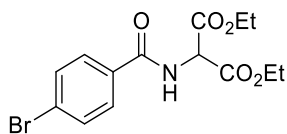
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.88 – 7.81 (m, 2H), 7.57 – 7.50 (m, 1H), 7.49 – 7.42 (m, 2H), 7.13 (br d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 5.34 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 4.41 – 4.20 (m, 4H), 1.32 (t,  $J = 7.1$  Hz, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.0, 166.5, 133.2, 132.2, 128.8, 127.4, 62.9, 57.0, 14.2.

$\text{MS-ESI}^+$  vypočítáno pro  $[\text{M}+\text{Na}]^+ = [\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NNaO}_5]^+$   $m_z=302.1$ ; nalezeno  $m_z=302.1$

Naměřená spektra jsou v souladu s údaji uvedenými v literatuře.<sup>48</sup>

### Diethyl-2-(4-brombenzamido)malonát (3b)



3 b

Sloučenina **3b** byla připravena podle obecného postupu I z diethylaminomalonátu (**2**; 1,00 g; 4,73 mmol) 4-brombenzoyl chloridu (**1b**; 1,04 g; 4,73 mmol) v přítomnosti triethylaminu (2,0 ml; 14,2 mmol). 4-brombenzoyl chlorid byl k reakční směsi přidáván ve formě roztoku (1,04 g v 10 ml dichlormethanu). Bylo získáno 1,58 g (93 %) produktu ve formě bílých krystalů.

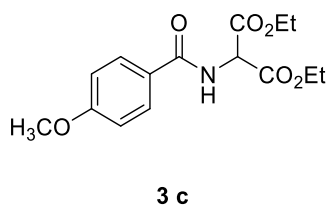
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.74 – 7.69 (m, 2H), 7.62 – 7.58 (m, 2H), 7.08 (br d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 5.31 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 4.38 – 4.25 (m, 4H), 1.32 (t,  $J = 7.1$  Hz, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.4, 166.0, 132.1, 132.0, 129.0, 127.1, 63.0, 57.0, 14.2.

$\text{HRMS}$  vypočítáno pro  $[\text{M}+\text{H}]^+ = [\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{BrNO}_5]^+$   $m_z=358,0285$ ; nalezeno  $m_z=358,0284$

$\text{IR}$  ( $\tilde{\nu}$   $\text{cm}^{-1}$ , DRIFT) 3303, 2989, 2943, 1747, 1645, 1591, 1533

### Diethyl-2-benzamidomalonát (3c)



Sloučenina **3c** byla připravena podle obecného postupu I z diethyl-aminomalonátu (**2**; 1,00 g; 4,73 mmol) a 4-methoxybenzoylchloridu (**1c**; 0,64 ml; 4,73 mmol) v přítomnosti triethylaminu (2,0 ml; 14,2 mmol). Bylo získáno 1,40 g (96 %) produktu ve formě bílých krystalů.

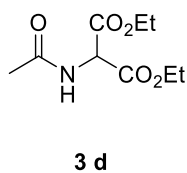
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.84 – 7.78 (m, 2H), 7.03 (br d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 6.97 – 6.91 (m, 2H), 5.33 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.39 – 4.19 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.7, 166.5, 162.8, 129.3, 125.4, 114.0, 62.8, 57.0, 55.6, 14.2.

**MS-ESI<sup>+</sup>** vypočítáno pro [M+Na]<sup>+</sup> = [C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NNaO<sub>6</sub>]<sup>+</sup> *m<sub>z</sub>*=332.1; nalezeno *m<sub>z</sub>*=332.2

Naměřená spektra jsou v souladu s údaji uvedenými v literatuře.<sup>48</sup>

### Diethyl-2-acetamidomalonát (3d)



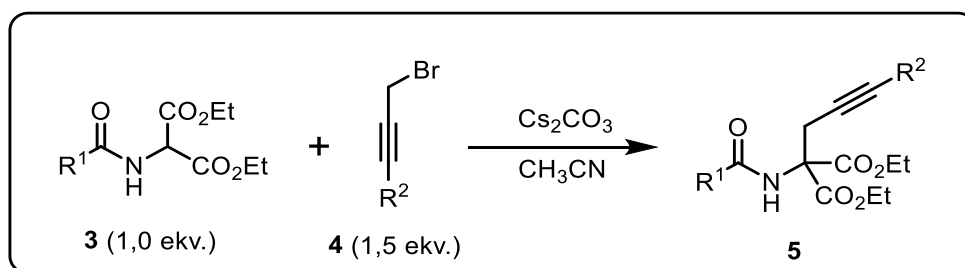
Sloučenina **3d** byla připravena podle obecného postupu I z diethyl-aminomalonátu (**2**; 1,00 g; 4,73 mmol) a acetyl chloridu (**1d**; 0,34 ml; 4,73 mmol) v přítomnosti triethylaminu (2,0 ml; 14,2 mmol). Bylo získáno 0,97 g (95 %) produktu ve formě bílých krystalů.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6.46 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 5.16 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.36 – 4.19 (m, 4H), 2.08 (s, 3H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.8, 166.6, 62.8, 56.6, 23.0, 14.1.

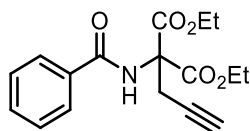
Naměřená spektra jsou v souladu s údaji uvedenými v literatuře.<sup>59</sup>

## Obecný postup alkylace amidomalonátů II



Výchozí látka (**3**; 1 ekv) byla rozpuštěna v acetonitrilu (přibližně 2,5 ml na 1 mmol výchozí látky) a k roztoku byl přidán uhličitan cesný (1 ekv.). Následně byl k reakční směsi přikapán alkyl bromid (**4**; 1,5 ekv.). Po dosažení plné konverze (konverze byla ověřena  $^1\text{H}$ NMR spektrem reakční směsi) byla reakční směs zahuštěna na rotační vakuové odparce. Odparek byl zředěn dichlormethanem (přibližně 5 ml na 1 mmol výchozí látky) a byla přidávána kyselina chlorovodíková (1 M roztok) do úplného rozpuštění zbytků uhličitanu cesného. Organická fáze byla oddělena, sušena síranem hořečnatým a zfiltrována. Produkt byl získán odpařením rozpouštědla na rotační vakuové odparce. Zbytky alkyl bromidu byly odstraněny opakovanou kdestilací s ethylacetátem.

### Diethyl-2-benzamido-2-(prop-2-yn-1-yl)malonát (**5 a**)



**5 a**

Sloučenina **4 a** byla připravena podle obecného postupu II z diethyl-2-benzamidomalonátu (**3 a** 6,40 g; 22,9 mmol) a propargylbromidu (**4 a**; 80% roztok v toluenu; 3,80 ml; 34,4 mmol) v přítomnosti uhličitanu cesného (7,47 g; 22,9 mmol). Po dvou dnech bylo dosaženo plné konverze. Bylo získáno 6,61 g (91 %) produktu ve formě nažloutlého oleje, který po delší době částečně krystalizuje.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.87 – 7.82 (m, 2H), 7.63 (br s, 1H), 7.56 – 7.51 (m, 1H), 7.49 – 7.43 (m, 2H), 4.37 – 4.23 (m, 4H), 3.41 (d,  $J = 2.7$  Hz, 2H), 1.98 (t,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 1.27 (t,  $J = 7.1$  Hz, 6H).

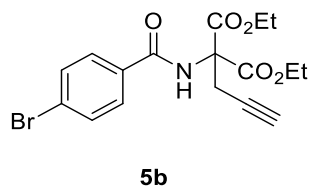
$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.9, 166.4, 133.4, 132.2, 128.8, 127.4, 78.4, 71.7, 65.6, 63.2, 24.0, 14.1.

MS-ESI<sup>+</sup> vypočítáno pro  $[\text{M}+\text{Na}]^+ = [\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NNaO}_5]^+$   $m_z=340.1$ ; nalezeno  $m_z=340.2$

Naměřená spektra jsou v souladu s údaji uvedenými v literatuře.<sup>48</sup>



### Diethyl-2-(4-brombenzamido)-2-(prop-2-yn-1-yl)malonát (5b)



Sloučenina **4b** byla připravena podle obecného postupu II z diethyl-2-(4-brombenzamido)malonátu (**3b** 1,50 g; 4,19 mmol) a propargylbromidu (**4a**; 80% roztok v toluenu; 0,70 ml; 6,28 mmol) v přítomnosti uhličitanu cesného (1,36 g; 4,19 mmol). Plné konverze bylo dosaženo po dvou dnech. Bylo získáno 1,55 g (93 %) produktu ve formě olejovité látky.

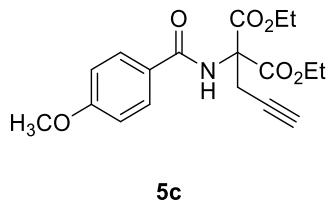
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.73 – 7.68 (m, 2H), 7.62 – 7.57 (m, 2H + 1H), 4.35 – 4.26 (m, 4H), 3.39 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 1.98 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.7, 165.4, 132.2, 132.1, 129.0, 127.0, 78.2, 71.8, 65.6, 63.3, 23.9, 14.1.

**HRMS-ESI<sup>+</sup>** vypočítáno pro [C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>BrNO<sub>5</sub>]<sup>+</sup> *m<sub>z</sub>*=396.0441; nalezeno *m<sub>z</sub>*=396,0440

**IR** (ν̄ cm<sup>-1</sup>, DRIFT) 3419, 3284, 2981, 1743, 1668 1591, 1568, 1506

### Diethyl-2-(4-methoxybenzamido)-2-(prop-2-yn-1-yl)malonát (5c)



Sloučenina **4b** byla připravena podle obecného postupu II z diethyl-2-(4-brombenzamido)malonátu (**3 c** 1,30 g; 4,20 mmol) a propargylbromidu (**4 a**; 80% roztok v toluenu; 0,70 ml; 6,30 mmol) v přítomnosti uhličitanu cesného (1,37 g; 4,20 mmol). Plné konverze bylo dosaženo po dvou dnech. Bylo získáno 1,25 g (86 %) produktu ve formě nažloutlých krystalů.

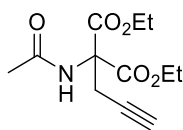
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.85 – 7.78 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.97 – 6.91 (m, 2H), 4.37 – 4.22 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 3.40 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 1.96 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.0, 165.9, 162.8, 129.3, 125.7, 114.0, 78.5, 71.6, 65.6, 63.1, 55.6, 24.1, 14.1.

**MS-ESI<sup>+</sup>** vypočítáno pro [C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NNaO<sub>6</sub>]<sup>+</sup> *m<sub>z</sub>*=370,1; nalezeno *m<sub>z</sub>*=370,2

Naměřená spektra jsou v souladu s údaji uvedenými v literatuře.<sup>48</sup>

### Diethyl-2-(acetylamido)-2-(prop-2-yn-1-yl)malonát (5 d)



5 d

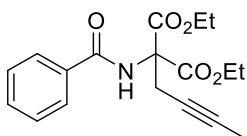
Sloučenina **4 d** byla připravena podle obecného postupu II z diethyl-2-acetamidomalonátu (**3 d** 0,80 g; 3,68 mmol) a propargylbromidu (**5 a**; 80% roztok v toluenu; 0,61 ml; 5,52 mmol) v přítomnosti uhličitanu cesného (1,20 g; 3,68 mmol). Bylo získáno 0,86 g (91 %) produktu ve formě prášku.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.93 (s, 1H), 4.31 – 4.22 (m, 4H), 3.27 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.96 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.4, 166.8, 78.4, 71.5, 65.4, 63.1, 23.9, 23.1, 14.1.

Naměřená spektra se shodují s údaji uvedenými v literatuře.<sup>60</sup>

### Diethyl-2-(benzamido)-2-(but-2-yn-1-yl)malonát (5 e)



5 e

Sloučenina **4 e** byla připravena podle upraveného obecného postupu II z diethyl-2-benzamidomalonátu (**3 a** 0,837 g; 3,00 mmol) a 1-brombut-2-ynu (**5 b**; 0,40 ml; 4,50 mmol) v přítomnosti uhličitanu cesného (0,98 g; 3,00 mmol). Plné konverze bylo dosaženo po dvou dnech. Bylo získáno 0,86 g (88 %) produktu ve formě nažloutlých krystalů.

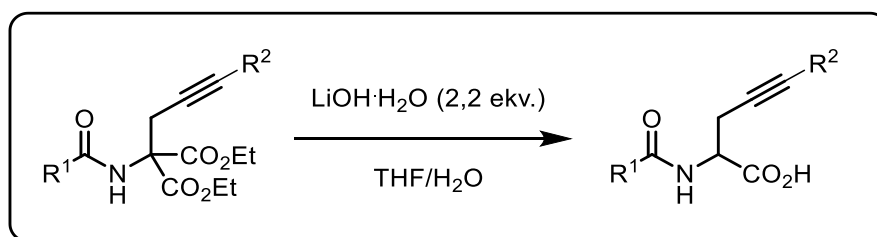
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.89 – 7.85 (m, 2H), 7.62 (br-s, 1H), 7.59 – 7.53 (m, 1H), 7.51 – 7.45 (m, 1H), 4.36 – 4.27 (m, 4H), 3.35 (q, *J* = 2.5 Hz, 2H), 1.74 (t, *J* = 2.5 Hz, 3H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.20 (s), 166.22 (s), 133.65 (s), 132.07 (s), 128.75 (s), 127.38 (s), 79.10 (s), 72.88 (s), 66.02 (s), 62.99 (s), 24.34 (s), 14.12 (s), 3.62 (s).

**MS-ESI<sup>+</sup>** vypočítáno pro M+Na<sup>+</sup> [C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NNaO<sub>6</sub>]<sup>+</sup> *m<sub>z</sub>*= 354,1312; nalezeno *m<sub>z</sub>*= 354.1307

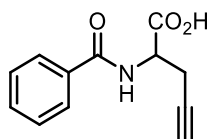
**IR** (ν̄ cm<sup>-1</sup>, DRIFT) 3411, 2978, 2235, 1739, 1662, 1579, 1510

### Obecný postup dekarboxylace III



K roztoku výchozí látky v tetrahydrofuranu (přibližně 5 ml na 1 mmol výchozí látky) byl přilít roztok hydroxidu lithného (2,2 ekv.) ve vodě (10 ml vody na 1 mmol výchozí látky). Reakční směs byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem po dobu dvou dnů. Po ochlazení byla reakční směs částečně odpařena, přibližně na jednu třetinu původního objemu. K reakční směsi byla následně postupně přidávána 1M kyselina chlorovodíková, dokud nebylo dosaženo kyselého pH (dochází k srážení produktu). Vzniklá suspenze byla extrahována ethylacetátem (3 x 50 ml). Spojená organická fáze byla odpařena. Následně byl k olejovitému produktu přidán dichlormethan a směs byla opakovaně k destilována, dokud nedošlo k vysrážení bílé sraženiny nerozpustné v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Suspenze byla zfiltrována a několikrát promyta dichlormethanem.

### 2-benzamidopent-4-ynová kyselina (6 a)



6 a

Sloučenina **5 a** byla připravena podle obecného postupu III reakcí diethyl-2-benzamido-2-(prop-2-yn-1-yl)malonátu (**5 a** 6,30 g; 19,9 mmol) a hydroxidu lithného (1,83 g; 43,7 mmol).

Bylo získáno 3,65 g (85 %) produktu ve formě bílého prášku.

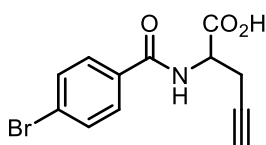
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.86 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.59 – 7.52 (m, 1H), 7.47 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 4.75 (dd,  $J = 7.9, 5.3$  Hz, 1H), 2.95 – 2.78 (m, 2H), 2.37 (t,  $J = 2.6$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  172.1, 168.8, 133.8, 131.6, 128.2, 127.1, 79.0, 70.7, 51.8, 20.8.

**MS-ESI**<sup>+</sup> vypočítáno pro  $[\text{M}+\text{Na}]^+ = [\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NNaO}_3]^+ m_z=340.1$ ; nalezeno  $m_z=340.1$

Naměřená spektra jsou v souladu s údaji uvedenými v literatuře.<sup>48</sup>

### 2-(4-brombenzamido)pent-4-ynová kyselina (6 b)



6 b

Sloučenina **5 b** byla připravena podle obecného postupu III reakcí diethyl-2-benzamido-2-(prop-2-yn-1-yl)malonátu (**5 b** 1,50 g; 3,79 mmol) a hydroxidu lithného (0,35 g; 8,33 mmol). Bylo získáno 0,86 g (77 %) produktu ve formě bílého prášku.

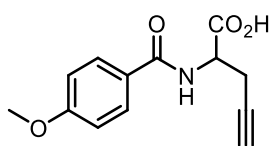
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.77 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.65 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 4.73 (dd,  $J = 8.2, 5.2$  Hz, 1H), 2.95 – 2.74 (m, 2H), 2.41 – 2.34 (m, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  173.3, 169.1, 134.3, 132.8, 130.3, 127.3, 80.4, 72.1, 53.3, 22.2.

$\text{MS-ESI}^+$  vypočítáno pro  $[\text{M}+\text{H}]^+ = [\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{BrNNaO}_3]^+ = 317.9736$ , nalezeno 317.9730

$\text{IR}$  ( $\tilde{\nu}$   $\text{cm}^{-1}$ , DRIFT) 3373, 3302, 2987, 2596, 1724, 1622, 1531

### 2-(4-methoxybenzamido)pent-4-ynová kyselina (6 c)



6 c

Sloučenina **5 c** byla připravena podle obecného postupu III reakcí diethyl-2-(4-methoxybenzamido)-2-(prop-2-yn-1-yl)malonátu (**5 c** 1,10 g; 3,17 mmol) a hydroxidu lithného (0,30 g; 6,97 mmol). Bylo získáno 0,57 g (73 %) produktu ve formě bílého prášku.

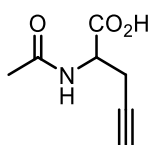
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.92 – 7.77 (m, 2H), 7.08 – 6.91 (m, 2H), 4.73 (dd,  $J = 7.8, 5.3$  Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.98 – 2.74 (m, 2H), 2.37 (t,  $J = 2.6$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  173.6, 169.7, 164.1, 130.4, 127.1, 114.7, 80.5, 72.0, 55.9, 53.1, 22.3.

$\text{MS-ESI}^+$  vypočítáno pro  $[\text{M}+\text{Na}]^+ = [\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{BrNNaO}_3]^+ = 270.1$ , nalezeno 270.1

Naměřená spektra jsou v souladu s údaji uváděnými v literatuře.<sup>48</sup>

### 2-acetamidopent-4-ynová kyselina (6 d)



5 d

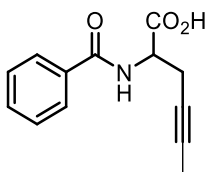
Sloučenina **5 d** byla připravena podle obecného postupu III reakcí diethyl-2-acetamido-2-(prop-2-yn-1-yl)malonátu (**4 d** 1,1 g; 3,17 mmol) a hydroxidu lithného (0,30 g; 6,97 mmol). Bylo získáno 0,57 g (63 %) produktu ve formě bílého prášku.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4.54 (dd,  $J = 6.8, 5.4$  Hz, 1H), 2.78 – 2.63 (m, 2H), 2.36 (t,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 2.01 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  173.3, 173.3, 80.1, 72.1, 52.7, 22.4, 22.3.

Naměřená spektra jsou v souladu s údaji uváděnými v literatuře.<sup>60</sup>

### 2-benzamidohex-4-ynová kyselina (6 e)



6 e

Sloučenina **5 e** byla připravena podle obecného postupu III z diethyl-2-(4-methoxybenzamido)-2-(prop-2-yn-1-yl)malonátu (**5 e** 1,1 g; 3,17 mmol) a hydroxidu lithného (0,30 g; 6,97 mmol). Bylo získáno 0,57 g (79 %) produktu ve formě bílého prášku.

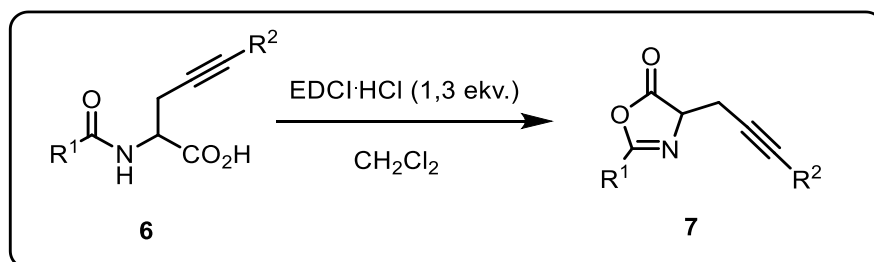
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.90 – 7.82 (m, 1H), 7.58 – 7.52 (m, 1H), 7.51 – 7.44 (m, 1H), 4.68 (dd,  $J = 7.6, 5.4$  Hz, 1H), 2.88 – 2.69 (m, 1H), 1.73 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  173.9, 170.1, 135.2, 132.9, 129.6, 128.4, 79.0, 75.0, 53.7, 22.61, 3.10.

$\text{MS-ESI}^+$  vypočítáno pro  $[\text{M}+\text{Na}]^+ = [\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NNaO}_3]^+ = 254,0788$ , nalezeno 254,0783

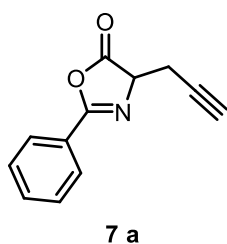
$\text{IR}$  ( $\tilde{\nu}$   $\text{cm}^{-1}$ , DRIFT) 3323, 2924, 2474, 2079, 1716, 1630, 1579

## Obecný postup tvorby azlaktonů IV



K suspenzi výchozí látky (**6**; 1 ekv.) v dichlormethanu (20 ml DCM na 0,50 g výchozí látky) byl po částech přidán EDCI·HCl (1.3 ekv.). Vzniklý roztok byl míchán 4 hodiny. Následně byl roztok zředěn dichlormethanem na dvojnásobný objem a promyt nasyceným roztokem chloridu amonného (20 ml) a destilovanou vodou (20 ml) a nasyceným roztokem chloridu sodného (20 ml). Rozpouštědlo bylo odstraněno na rotační vakuové odparce. Pokud byla připravená látka dostatečně stabilní vůči hydrolyze, byl surový produkt dále přečištěn pomocí krátké chromatografické kolony (mobilní fáze hexan:EtOAc 1:1).

### 2-fenyl-4-(prop-2-yn-1-yl)oxazol-5(4H)-on (**7 a**)



Sloučenina **6 a** byla připravena podle obecného postupu IV z 2-benzamidopent-4-ynové kyseliny (**5 a** 1,00 g; 4,60 mmol) a EDCI·HCl (1,15 g; 5,98 mmol). Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie. Bylo získáno 0,67 g (73 %) produktu ve formě světle žlutého prášku.

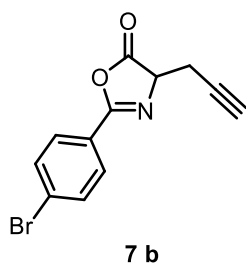
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.03 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.49 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 4.55 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 2.92 (qdd, J = 16.9, 5.2, 2.6 Hz, 2H), 2.02 (t, J = 2.5 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 176.7, 162.9, 133.1, 128.9, 128.2, 125.7, 77.5, 71.9, 64.3, 21.7.

MS-ESI vypočítáno pro [M-H]<sup>-</sup> = [C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>-</sup> m<sub>z</sub>=198,1; nalezeno m<sub>z</sub>=198.0

Naměřená spektra jsou v souladu s údaji uváděnými v literatuře.<sup>48</sup>

### 2-(4-bromfenyl)-4-(prop-2-yn-1-yl)oxazol-5(4H)-on (7 b)



Sloučenina **6 b** byla připravena podle obecného postupu IV z 2-(4-brombenzamido)pent-4-ynové kyseliny (**5 b** 0,50 g; 1,69 mmol) a EDCI·HCl (0,42 g; 2,20 mmol). Bylo získáno 0,32 g (68 %) produktu ve formě oranžového prášku. Látka se zcela rozkládá na silikagelu a byla proto čištěna krystalizací ze směsi hexanu a diethyletheru.

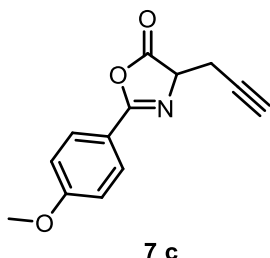
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.96 – 7.82 (m, 2H), 7.70 – 7.60 (m, 2H), 4.54 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 2.92 (qdd, *J* = 16.9, 5.3, 2.6 Hz, 2H), 2.07 – 1.96 (m, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 176.3, 162.3, 132.4, 129.7, 128.2, 124.6, 77.4, 72.0, 64.4, 21.7.

**HRMS** vypočítáno pro [M-H]<sup>-</sup> = [C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>BrNO<sub>2</sub>]<sup>-</sup> *m<sub>z</sub>*=275.9666; nalezeno *m<sub>z</sub>*=275.9667

**IR** (ν̄ cm<sup>-1</sup>, DRIFT) 3275, 1820, 1653, 1591

### 2-(4-methoxyfenyl)-4-(prop-2-yn-1-yl)oxazol-5(4H)-on (7 c)



Sloučenina **6 c** byla připravena podle obecného postupu IV z 2-(4-methoxybenzamido)pent-4-ynové kyseliny (**5 c**; 0,50 g; 2,02 mmol) a EDCI·HCl (0,50 g; 2,63 mmol). Látka byla přečištěna sloupcovou chromatografií. Bylo získáno 0,38 g (81 %) produktu ve formě nažloutlého prášku.

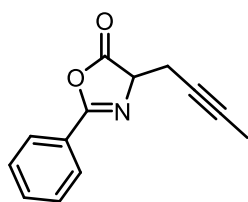
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.00 – 7.94 (m, 2H), 7.01 – 6.95 (m, 2H), 4.52 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.90 (qdd, *J* = 16.9, 5.3, 2.6 Hz, 2H), 2.02 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 176.8, 163.4, 162.5, 130.0, 117.8, 114.3, 77.6, 71.7, 64.1, 55.5, 21.7.

**MS-ESI** vypočítáno pro [M-H]<sup>-</sup> = [C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>3</sub>]<sup>-</sup> *m<sub>z</sub>*=228.1; nalezeno *m<sub>z</sub>*=228.0

Naměřená spektra jsou v souladu s údaji uváděnými v literatuře.<sup>48</sup>

#### 4-(but-2-yn-1-yl)-2-fenyloxazol-5(4H)-on (7e)



7 e

Sloučenina **6 e** byla připravena podle obecného postupu IV z 2-benzamidohex-4-ynové kyseliny (**5 e** 0,50 g; 2,16 mmol) a EDCI·HCl (0,54 g; 2,81 mmol). Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie. Bylo získáno 0,33 g (72 %) produktu ve formě světle žlutého prášku.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.03 (dd,  $J = 5.2, 3.3$  Hz, 1H), 7.63 – 7.55 (m, 1H), 7.50 (dd,  $J = 10.4, 4.7$  Hz, 1H), 4.50 (t,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 2.95 – 2.79 (m, 1H), 1.69 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1H).

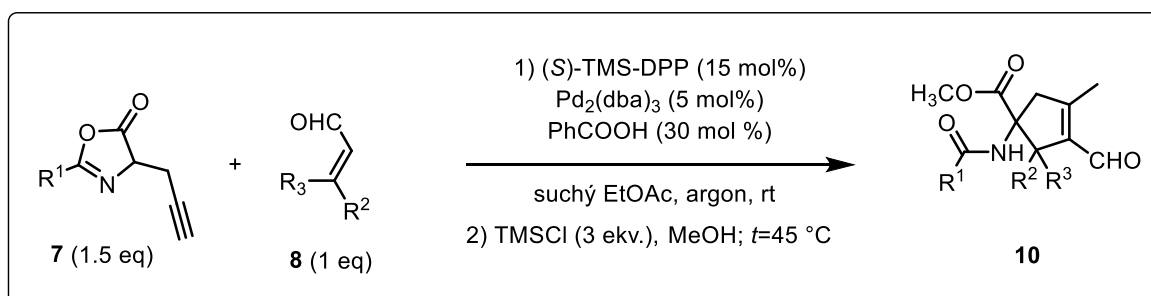
$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  177.2, 162.7, 133.0, 128.9, 128.2, 125.9, 79.5, 72.3, 64.9, 22.2, 3.6.

**MS-ESI** vypočítáno pro  $[\text{M-H}]^- = [\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{NO}_2]^-$   $m_z=212,0717$ ; nalezeno  $m_z=212,0720$

**IR** ( $\tilde{\nu}$   $\text{cm}^{-1}$ , DRIFT) 2920, 1836, 1805, 1653



## Obecný postup tvorby cyklických aminokyselin **V**



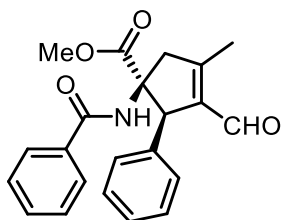
Výchozí azlakton (0,18 mmol) byl ve vialce rozpuštěn v bezvodém ethylacetátu (ethylacetát byl předem vysušen nad 3 Å molekulovými síty). K roztoku byl přidán příslušný aldehyd (0,12 mmol), organokatalyzátor (*S*)-TMS-DPP (0,018 mmol), palladiový komplex Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,0061 mmol) a benzoová kyselina (0,036 mmol). Reakční směs byla míchána za laboratorní teploty pod argonovou atmosférou. Po jednom dni byla ověřena konverze reakční směsi pomocí <sup>1</sup>HNMR spektroskopie a byla určena diastereoselektivita. Z reakční směsi byl na rotační vakuové odparce odstraněn ethylacetát. K odparku byl přidán roztok trimethylsilyl chloridu (0,36 mmol) v methanolu (1 ml). Po 2 hodinách byl methanol odpařen na rotační vakuové odparce. Zbytky chlorovodíku byly odstraněny opakovanou kódestilací s chloroformem. Produkt byl následně přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (mobilní fáze hexan:EtOAc gradient 3:1 až 1:1).

### Methyl-1-benzamido-2-fenyl-3-formyl-4-methylcyklopent-3-en-1-karboxylát

Látka byla připravena podle obecného postupu V z *trans*-cinnamaldehydu (**7a**, 0,12 mmol) a 2-fenyl-4-(prop-2-yn-1-yl)oxazol-5(4H)-onu (**7a**, 0,16 mmol). Bylo získáno 26 mg (59 %) majoritního distereoizomeru (**10a**) a 11 mg (25 %) minoritního diastereoizomeru (**10a'**).

#### Majoritní diastereoizomer (**10a**)

##### Methyl-(1*S*,2*R*) 1-benzamido-2-fenyl-3-formyl-4-methylcyklopent-3-en-1-karboxylát



**10a**

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.99 (s, 1H), 7.49 – 7.37 (m, 4H), 7.33 – 7.17 (m, 6H), 6.05 (br-s, 1H), 4.52 (s, 1H), 3.97 (d, *J* = 19.6 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.92 (d, *J* = 19.3 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 186.7, 173.7, 166.6, 162.5, 136.2, 136.0, 133.3, 131.9, 129.6, 128.8, 128.6, 127.3, 126.8, 64.0, 57.9, 53.3, 50.0, 14.6.

**HRMS** vypočítáno pro [M+Na]<sup>+</sup> = [C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>NNaO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

*m<sub>z</sub>* = 386,13628; nalezeno *m<sub>z</sub>* = 386,13614.

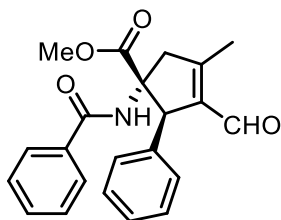
**IR** (ν̄ cm<sup>-1</sup>, DRIFT) 3317; 2951; 2850; 1738; 1668; 1529

[α]<sup>D</sup> = 64,0 (*c* = 0,75 CHCl<sub>3</sub>)

**e.e.** = 92% (stanoveno pomocí HPLC, kolona IA, mobilní fáze heptan:propan-2-ol 80:20, (minor) *t* = 15,9 min, (major) *t* = 20,7 min)

#### Minoritní diastereoizomer (**10a'**)

##### Methyl-(1*R*,2*R*) 1-benzamido-2-fenyl-3-formyl-4-methylcyklopent-3-en-1-karboxylát



**10a'**

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.00 (s, 1H), 7.86 – 7.75 (m, 2H), 7.56 – 7.49 (m, 1H), 7.48 – 7.40 (m, 2H), 7.30 – 7.18 (m, 3H), 7.09 – 7.04 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.80 (d, *J* = 19.6 Hz, 1H), 3.25 (d, *J* = 19.8 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 187.0, 170.6, 167.3, 162.3, 136.4, 136.2, 133.6, 132.2, 128.8, 128.38, 128.36, 128.0, 127.3, 69.3, 60.4, 52.3, 48.3, 14.8.

**HRMS** vypočítáno pro [M+Na]<sup>+</sup> = [C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>NNaO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

$m_z = 386,13628$ ; nalezeno  $m_z = 386,13614$

IR ( $\tilde{\nu}$   $\text{cm}^{-1}$ , DRIFT) 3292; 2949,2850, 1741, 1664, 1631, 1533.

$[\alpha]_D = -111,1$  ( $c = 0,63$   $\text{CHCl}_3$ )

e.e. = 92% (stanoveno pomocí HPLC, kolona IG, mobilní fáze heptan:propan-2-ol 80:20, (minor)  $t = 24,9$  min, (major)  $t = 33,1$  min)

### Methyl 1-benzamido-2-(4-bromfenyl)-3-formyl-4-methylcyklopent-3-en-1-karboxylát

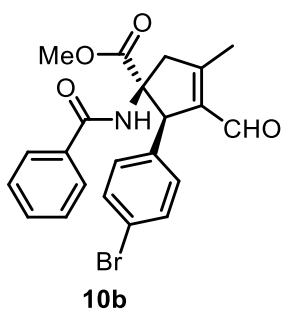
Látka byla připravena podle obecného postupu V z *trans*-4-bromocinnamaldehydu (**8b**, 0,12 mmol) a 2-fenyl-4-(prop-2-yn-1-yl)oxazol-5(4H)-onu (**7a**, 0,16 mmol). Bylo získáno 30 mg (56 %) majoritního distereoizomeru (**10b**) a 13 mg (24 %) minoritního diastereoizomeru (**10b'**).

#### Majoritní diastereoizomer (**10b**)

### Methyl (1S,2R) 1-benzamido-2-(4-bromfenyl)-3-formyl-4-methylcyklopent-3-en-1-karboxylát

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.97 (s, 1H), 7.55 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.48 – 7.42 (m, 1H), 7.36 – 7.27 (m, 4 H), 7.08 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 6.01 (s, 1H), 4.51 (s, 1H), 3.91 (d,  $J = 19.5$  Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.96 (d,  $J = 19.4$  Hz, 1H), 2.35 (d,  $J = 0.9$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  186.5, 173.5, 166.9, 162.5, 136.2, 135.2, 133.3, 132.6, 132.1, 130.6, 128.8, 126.8, 122.7, 64.1, 57.3, 53.4, 49.9, 14.6.



HRMS vypočítáno pro  $[\text{M}+\text{Na}]^+ = [\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{BrNNaO}_4]^+$

$m_z = 464,04679$ ; nalezeno  $m_z = 464,04639$

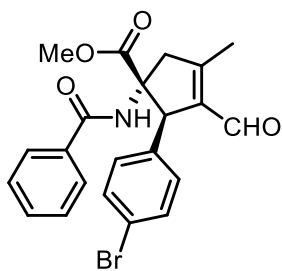
IR ( $\tilde{\nu}$   $\text{cm}^{-1}$ , DRIFT) 3317, 2951 2850, 1738, 1668 1529

$[\alpha]_D = -151,3$  ( $c = 1,52$   $\text{CHCl}_3$ )

e.e. = 90% (stanoveno pomocí HPLC, kolona IA, mobilní fáze heptan:propan-2-ol 80:20, (minor)  $t = 16,8$  min, (major)  $t = 30,2$  min)

### Minoritní diastereoizomer (10b')

#### Methyl (1*R*,2*R*) 1-benzamido-2-(4-bromfenyl)-3-formyl-4-methylcyklopent-3-en-1-karboxylát



10b'

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.01 (s, 1H), 7.83 – 7.79 (m, 2H), 7.59 – 7.53 (m, 1H), 7.49 – 7.44 (m, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.97 – 6.92 (m, 2H), 4.47 (s, 1H), 3.78 (d, *J* = 19.6 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.30 (d, *J* = 19.7 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 186.8, 170.6, 167.2, 162.7, 136.2, 135.5, 133.5, 132.3, 131.5, 130.1, 128.8, 127.3, 122.0, 69.0, 59.7, 52.5, 48.3, 14.8.

HRMS vypočítáno pro [M+Na]<sup>+</sup> = [C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>BrNNaO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

*m<sub>z</sub>* = 464,04679; nalezeno *m<sub>z</sub>* = 464,04630

IR (ν̄ cm<sup>-1</sup>, DRIFT) 3298, 2951 2850, 1741, 1662, 1603, 1525

[α]<sup>D</sup> = 67,5 (*c* = 0,80 CHCl<sub>3</sub>)

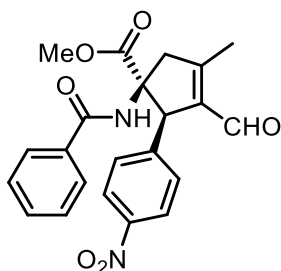
e.e. = 90 (stanoveno pomocí HPLC, kolona IA, mobilní fáze heptan:propan-2-ol 90:10, (major) *t* = 19,4 min, (minor) *t* = 26,4 min)

### Methyl 1-benzamido-3-formyl-4-methyl-2-(4-nitrofenyl)cyclopent-3-en-1-karboxylát

Látka byla připravena podle obecného postupu **V** z *trans*-4-nitrocinnamaldehydu (**8c**, 0,12 mmol) a 2-fenyl-4-(prop-2-yn-1-yl)oxazol-5(4H)-onu (**7a**, 0,16 mmol). Bylo získáno 23 mg (47 %) majoritního diastereoizomeru (**10c**) minoritní diastereoizomer se nepodařilo separovat (byl získán pouze ve formě směsi s vedlejšími produkty reakce).

#### Majoritní diastereoizomer (**10c**)

#### Methyl (1*S*,2*R*) 1-benzamido-3-formyl-4-methyl-2-(4-nitrofenyl)cyclopent-3-en-1-karboxylát



**10c**

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.98 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.45 – 7.40 (m, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.31 – 7.26 (m, 4H), 6.11 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.73 (d, *J* = 19.4 Hz, 1H), 3.13 (d, *J* = 19.3 Hz, 1H), 2.37 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 186.34 (s), 173.24 (s), 167.23 (s), 161.72 (s), 147.64 (s), 144.34 (s), 136.84 (s), 133.15 (s), 132.22 (s), 129.94 (s), 128.81 (s), 126.61 (s), 124.04 (s), 64.89 (s), 57.09 (s), 53.55 (s), 49.87 (s), 14.59 (s).

**HRMS** vypočítáno pro [M+Na]<sup>+</sup> = [C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub>N<sub>2</sub>Na]<sup>+</sup> *m<sub>z</sub>* = 431,12136;

nalezeno *m<sub>z</sub>* = 431,12122.

**IR** (ν̄ cm<sup>-1</sup>, DRIFT) 3319, 2949, 2858, 1738, 1657, 1520.

[α]<sup>D</sup> = -31,5 (*c* = 1,46 CHCl<sub>3</sub>)

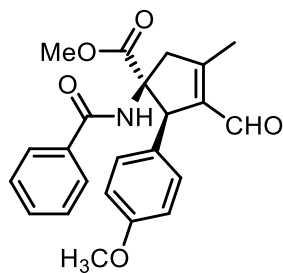
**e.e.** = 90 (stanoveno pomocí HPLC, kolona IA, mobilní fáze heptan:propan-2-ol 70:30, (minor) *t* = 11,9 min, (mojor) *t* = 23,8 min)

### Methyl 1-benzamido-3-formyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-methylcyklopent-3-en-1-karboxylát

Látka byla připravena podle obecného postupu V z *trans*-4-methoxycinnamaldehydu (**8d**, 0,12 mmol) a 2-fenyl-4-(prop-2-yn-1-yl)oxazol-5(4H)-onu (**7a**, 0,16 mmol). Bylo získáno 29 mg (61 %) majoritního distereoizomeru (**10d**) a 8 mg (17 %) minoritního diastereoizomeru (**10d'**).

#### Majoritní diastereoizomer (**10d**)

### Methyl (1*S*,2*R*) 1-benzamido-3-formyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-methylcyklopent-3-en-1-karboxylát



**10d**

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.97 (s, 1H), 7.47 – 7.39 (m, 1H), 7.34 – 7.28 (m, 4H), 7.13 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.99 – 6.92 (m, 2H), 6.13 (s, 1H), 4.47 (s, 1H), 3.95 (d, *J* = 19.6 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.90 (d, *J* = 19.3, 1H), 2.34 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 186.8, 173.8, 166.6, 162.2, 159.9, 136.4, 133.3, 131.9, 130.0, 128.7, 127.7, 126.8, 115.0, 64.0, 57.2, 55.6, 53.2, 49.9, 14.6.

**HRMS** vypočítáno pro [M+Na]<sup>+</sup> = [C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>O<sub>5</sub>NNa]<sup>+</sup>

*m<sub>z</sub>* = 416,14684; nalezeno *m<sub>z</sub>* = 416,14661

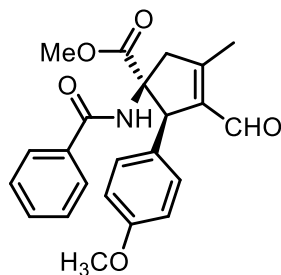
**IR** (ν̄ cm<sup>-1</sup>, DRIFT) 3298, 2949, 2839, 1736, 1666, 1635, 1533.

[α]<sup>D</sup> = -10,1 (*c* = 1,38 CHCl<sub>3</sub>)

**e.e.** = 90 (stanoveno pomocí HPLC, kolona IA, mobilní fáze heptan:propan-2-ol 70:30, (minor) *t*=10,2 min, (mojor) *t*=16,0 min)

### Minoritní diastereoizomer (10d')

#### Methyl (1*R*,2*R*) 1-benzamido-3-formyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-methylcyklopent-3-en-1-karboxylát



10d'

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.00 (s, 1H), 7.82 – 7.76 (m, 2H), 7.58 – 7.50 (m, 1H), 7.50 – 7.40 (m, 2H), 6.97 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.39 (s, 1H), 3.79 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.22 (d, *J* = 19.6 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 187.1, 170.6, 167.3, 162.0, 159.3, 136.6, 133.6, 132.2, 129.4, 128.8, 128.1, 127.3, 113.8, 69.2, 59.8, 55.3, 52.4, 48.1, 14.8.

HRMS vypočítáno pro [M+Na]<sup>+</sup> = [C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>O<sub>5</sub>NNa]<sup>+</sup>

*m<sub>z</sub>* = 416,14684; nalezeno *m<sub>z</sub>* = 416,14675

IR (ν̄ cm<sup>-1</sup>, DRIFT) 3298, 2925, 2852, 1743, 1664, 1630, 1533.

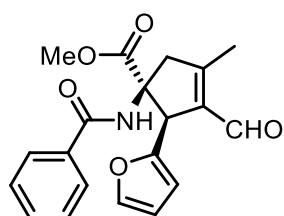
e.e. = 90 (stanoveno pomocí HPLC, kolona IA, mobilní fáze heptan:propan-2-ol 80:20, (minor) *t*=9,9 min, (mojor) *t*=15,8 min)

### Methyl 1-benzamido-3-formyl-2-(furan-2-yl)-4-methylcyclopent-3-en-1-karboxylát

Látka byla připravena podle obecného postupu V z *trans*-3-(furan-2-yl)akrylaldehydu (0,12 mmol) a 2-fenyl-4-(prop-2-yn-1-yl)oxazol-5(4H)-onu (0,16 mmol). Bylo získáno 23 mg (54 %) majoritního distereoizomeru (**10e**) a 9 mg (20 %) minoritního diastereoizomeru (**10e'**) a 5 mg směsné frakce (10 %).

#### Majoritní diastereoizomer (**10e**)

#### Methyl (1*S*,2*R*) 1-benzamido-3-formyl-2-(furan-2-yl)-4-methylcyclopent-3-en-1-karboxylát



**10e**

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.96 (s, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 4H), 7.40 – 7.33 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 6.44 (dd, *J* = 3.2, 1.9 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.63 (s, 1H), 3.82 (d, *J* = 18.9 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.01 (d, *J* = 18.8 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 186.4, 172.9, 167.0, 162.7, 150.3, 143.3, 134.0, 133.4, 132.0, 128.7, 127.0, 111.3, 110.2, 64.9, 53.3, 50.8, 49.2, 14.7.

HRMS vypočítáno pro [M+Na]<sup>+</sup> = [C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>O<sub>5</sub>NNa]<sup>+</sup>

*m<sub>z</sub>* = 376,11554; nalezeno *m<sub>z</sub>* = 376,11554.

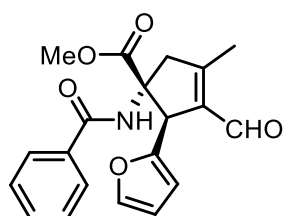
IR (ν̄ cm<sup>-1</sup>, DRIFT) 3288, 2952, 2846, 1739, 1668, 1533.

[α]<sup>D</sup> = 38,6 (*c* = 1,01 CHCl<sub>3</sub>)

e.e. = 90 (stanoveno pomocí HPLC, kolona IA, mobilní fáze heptan:propan-2-ol 80:20, (minor) *t* = 8,3 min, (mojor) *t* = 11,6 min)

#### Minoritní diastereoizomer (**10e'**)

#### Methyl (1*R*,2*R*) 1-benzamido-3-formyl-2-(furan-2-yl)-4-methylcyclopent-3-en-1-karboxylát



**10e'**

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.98 (s, 1H), 7.82 – 7.71 (m, 2H), 7.55 – 7.49 (m, 1H), 7.46 – 7.40 (m, 2H), 7.28 (dd, *J* = 1.8, 0.7 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.27 (dt, *J* = 9.8, 4.9 Hz, 1H), 6.07 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.63 (s, 1H), 3.78 (d, *J* = 19.2 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.24 (d, *J* = 19.3 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H).



$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  186.8, 170.8, 167.5, 163.0, 150.0, 142.4, 134.0, 133.6, 132.2, 128.8, 127.3, 110.8, 108.4, 68.3, 53.4, 52.9, 48.1, 15.0.

HRMS vypočítáno pro  $[\text{M}+\text{Na}]^+ = [\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{NNa}]^+$

$m_z = 376,11554$ ; nalezeno  $m_z = 376,11550$ .

IR ( $\tilde{\nu}$   $\text{cm}^{-1}$ , DRIFT) 3298, 2951, 2850, 1743, 1662, 1527.

$[\alpha]_D^{20} = -215,4$  ( $c = 0,52$   $\text{CHCl}_3$ )

e.e. = 87 (stanoveno pomocí HPLC, kolona IA, mobilní fáze heptan:propan-2-ol 80:20, (minor)  $t = 8,2$  min, (mojor)  $t = 25,8$  min)

### Methyl (1*S*,2*R*) 1-benzamido-2-ethyl-3-formyl-4-methylcyklopent-3-en-1-karboxylát (10 f)

Látka byla připravena podle obecného postupu V z *trans*-2-pentenal (0,12 mmol) a 2-fenyl-4-(prop-2-yn-1-yl)oxazol-5(4H)-onu (0,16 mmol). Bylo získáno 24 mg (63 %) majoritního distereoizomeru (10 f).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.98 (s, 1H), 7.83 – 7.73 (m, 2H), 7.58 – 7.49 (m, 1H), 7.49 – 7.41 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.58 (d,  $J = 18.9$  Hz, 1H), 3.44 (t,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 2.99 (d,  $J = 18.9$  Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.88 – 1.76 (m, 2H), 0.96 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  187.5, 174.4, 167.6, 160.7, 137.2, 134.0, 132.1, 128.9, 127.1, 64.9, 53.2, 52.1, 49.8, 21.5, 14.3, 11.8.

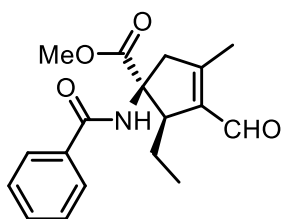
HRMS vypočítáno pro  $[\text{M}+\text{Na}]^+ = [\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NNaO}_4]^+$

$m_z = 338,13628$ ; nalezeno  $m_z = 338,13641$

IR ( $\tilde{\nu}$   $\text{cm}^{-1}$ , DRIFT) 2924, 2474, 2262, 1712, 1630

$[\alpha]_D^{20} = 52,7$  ( $c = 0,55$   $\text{CHCl}_3$ )

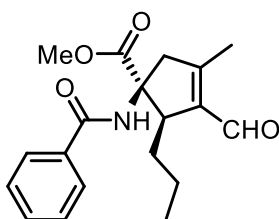
e.e. = 94 (stanoveno pomocí HPLC, kolona IA, mobilní fáze heptan:propan-2-ol 90:10, (major)  $t = 20,0$  min, (minor)  $t = 32,7$  min)



10 f

**Methyl (1S,2R) 1-benzamido-3-formyl-4-methyl-2-propylcyclopent-3-en-1-karboxylát (10 g)**

Látka byla připravena podle obecného postupu V z *trans*-2-hexenalů (0,12 mmol) a 2-fenyl-4-(prop-2-yn-1-yl)oxazol-5(4H)-onu (0,16 mmol). Bylo získáno 33 mg (83 %) látky (**10 g**).



**10 g**

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.98 (s, 1H), 7.81 – 7.73 (m, 2H), 7.57 – 7.50 (m, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.57 (d, *J* = 19.0 Hz, 1H), 3.46 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.01 (d, *J* = 18.9 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.83 – 1.63 (m, 2H), 1.44 – 1.32 (m, 2H), 0.93 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 187.5, 174.4, 167.5, 160.5, 137.6, 134.1, 132.1, 128.9, 127.1, 65.1, 53.2, 51.1, 49.6, 30.9, 21.0, 14.5, 14.3.

**HRMS** vypočítáno pro [C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NNaO<sub>4</sub>]<sup>+</sup> *m<sub>z</sub>* = 352,15129; nalezeno *m<sub>z</sub>* = 352,15219

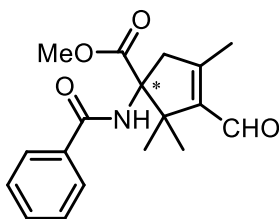
**IR** (ν̄ cm<sup>-1</sup>, DRIFT) 3282, 2954, 2870, 1739, 1716, 1674, 1529

**[α]<sup>D</sup>** = 52,7 (*c* = 0,55 CHCl<sub>3</sub>)

**e.e.** = 96 (stanoveno pomocí HPLC, kolona IA, mobilní fáze heptan:propan-2-ol 80:20, (major) *t* = 8,5 min, *t*(minor)=13,5 min)

**Methyl 1-benzamido-3-formyl-2,2,4-trimethylcyclopent-3-en-1-karboxylát (10 h)**

Látka byla připravena podle obecného postupu V z 3-methyl-2-butenalů (0,12 mmol) a 2-fenyl-4-(prop-2-yn-1-yl)oxazol-5(4H)-onu (0,16 mmol). Bylo získáno 29 mg (76 %) látky (**10 h**).



**10 h**

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.97 (s, 1H), 7.76 – 7.71 (m, 2H), 7.54 – 7.48 (m, 1H), 7.47 – 7.39 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 3.73 (s, 1H), 3.71 (d, *J* = 18.9 Hz, 1H), 2.95 (d, *J* = 19.3 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.14 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  187.7, 171.4, 167.5, 161.1, 139.8, 134.0, 132.1, 128.8, 127.1, 69.7, 52.6, 51.0, 47.1, 23.2, 20.4, 14.6.

HRMS vypočítáno pro  $[\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NNaO}_4]^+$

$m_z = 338,1363$ ; nalezeno  $m_z = 388,1360$

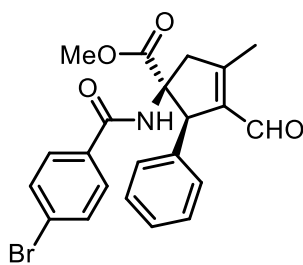
IR ( $\tilde{\nu}$   $\text{cm}^{-1}$ , DRIFT) 3303,2951,1738, 1662, 1516

$[\alpha]_D^{20} = 162,7$  ( $c = 0,75$   $\text{CHCl}_3$ )

e.e. = 69 (stanoveno pomocí HPLC, kolona IA, mobilní fáze heptan:propan-2-ol 90:10,  $t(\text{minor})=12,8$  min,  $t(\text{major})=14,1$  min)

### Methyl (1*S*,2*R*) 1-(4-brombenzamido)-3-formyl-4-methyl-2-fenylcyklopent-3-en-1-karboxylát (10 i)

Látka byla připravena podle obecného postupu V z *trans*-cinnamaldehydu (0,12 mmol) a 2-(4-bromfenyl)-4-(prop-2-yn-1-yl)oxazol-5(4*H*)-onu (0,16 mmol). Bylo získáno 16 mg (31 %) majoritního distereoizomeru (10 i).



10 i

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.99 (s, 1H), 7.45 – 7.39 (m, 5H), 7.11 – 7.07 (m, 2H), 5.98 (s, 1H), 4.52 (s, 1H), 3.94 (d,  $J = 19.8$  Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.95 – 2.88 (m, 1H), 2.36 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  186.6, 173.53, 165.7, 162.3, 136.2, 135.9, 132.1, 132.0, 131.9, 129.6, 128.9, 128.4, 126.7, 64.0, 57.9, 53.3, 49.9, 14.6.

HRMS vypočítáno pro  $[\text{M}+\text{Na}]^+ = [\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{NBrNa}]^+$

$m_z = 464.04679$ ; nalezeno  $m_z = 464.04637$ .

IR ( $\tilde{\nu}$   $\text{cm}^{-1}$ , DRIFT) 3280, 2951, 2843, 1739, 1668, 1533.

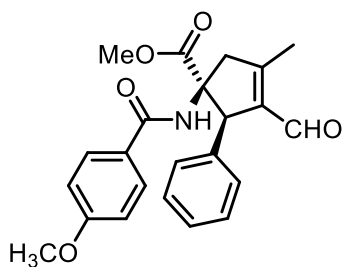
$[\alpha]_D^{20} = 13,5$  ( $c = 0,52$   $\text{CHCl}_3$ )

e.e. = 95 (stanoveno pomocí HPLC, kolona IA, mobilní fáze heptan:propan-2-ol 60:40, (minor)  $t=18,6$  min, (major)  $t=30,6$  min)

**Methyl 3-formyl-1-(4-methoxybenzamido)-4-methyl-2-fenylcyclopent-3-en-1-karboxylát (10 j)**

Látka byla připravena podle obecného postupu V z *trans*-cinnamaldehydu (0,12 mmol) a 2-(4-methoxyfenyl)-4-(prop-2-yn-1-yl)oxazol-5(4H)-onu (0,16 mmol). Bylo získáno 24 mg (51 %) majoritního distereoizomeru (**10j**) a 6 mg (13 %) minoritního diastereoizomeru (**10j'**).

**Methyl (1*S*,2*R*) 3-formyl-1-(4-methoxybenzamido)-4-methyl-2-fenylcyclopent-3-en-1-karboxylát (10 j)**



**10j**

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.98 (s,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 7.48 – 7.35 (m, 3H), 7.25 – 7.16 (m, 4H), 6.79 – 6.73 (m, 2H), 5.93 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.96 (d,  $J = 19.4$  Hz, 1H), 3.78 (s,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 3.77 (s,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 2.91 (d,  $J = 19.4$  Hz, 1H), 2.35 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  186.7, 173.9, 166.2, 162.7, 162.5, 136.2, 136.1, 129.5, 128.9, 128.7, 128.6, 125.6, 113.8, 63.9, 57.8, 55.5, 53.2, 50.0, 14.6.

**HRMS** vypočítáno pro  $[\text{M}+\text{Na}]^+ = [\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{NNa}]^+$

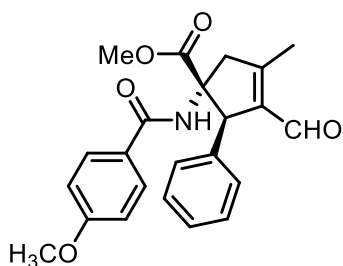
$m_z = 416,14684$ ; nalezeno  $m_z = 416.14667$ .

**IR** ( $\tilde{\nu}$   $\text{cm}^{-1}$ , DRIFT) 3319, 2949, 2858, 1738, 1657, 1520.

$[\alpha]_D^{20} = -182,5$  ( $c = 0,80$   $\text{CHCl}_3$ )

$ee = 92$  (stanoveno pomocí HPLC, kolona IA, mobilní fáze heptan:propan-2-ol 80:20, (major)  $t = 10,6$  min, (minor)  $t = 13,6$  min)

**Methyl (1*R*,2*R*) 3-formyl-1-(4-methoxybenzamido)-4-methyl-2-fenylcyclopent-3-en-1-karboxylát (10j')**



**10 j'**

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.00 (s, 1H), 7.79 – 7.71 (m, 2H), 7.25 – 7.19 (m, 2H), 7.08 – 7.02 (m, 2H), 6.95 – 6.87 (m, 3H), 4.44 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (d, *J* = 19.5 Hz, 1H), 3.24 (d, *J* = 19.9 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 187.0, 170.7, 166.8, 162.7, 162.4, 136.5, 136.3, 129.2, 128.4, 128.3, 127.9, 125.9, 114.0, 69.2, 60.4, 55.6, 52.3, 48.4, 14.8.

**HRMS** vypočítáno pro [M+Na]<sup>+</sup> = [C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>O<sub>5</sub>NNa]<sup>+</sup>

*m<sub>z</sub>* = 416,14684; nalezeno *m<sub>z</sub>* = 416.14667.

[α]<sup>D</sup> = -182,5 (*c* = 0,80 CHCl<sub>3</sub>)

### 5.3 Studium reakční kinetiky

Byly připraveny zásobní roztoky, jejichž složení je uvedeno v tabulce 5. Objemy byly odměřeny mikroštrikačkou Hamilton. Roztoky byly smíchány v NMR kyvetě těsně před měřením. Měření bylo prováděno v čase  $t = 0; 30; 60; 120; 240; 480$  min

Roztok A			
Složka	$m$ (mg)	$n$ (mmol)	$V$ (ml)
oxazonon	109		
cinamaldehyd	48		
CDCl <sub>3</sub>	-		1,5

Roztok B			
Složka	$m$ (mg)	$n$ (mmol)	$V$ (ml)
(S)-TMS-DPP	23,6	-	-
CDCl <sub>3</sub>	-	-	1 ml

Roztok C			
Složka	$m$ (mg)	$n$ (mmol)	$V$ (ml)
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	22	-	-
CDCl <sub>3</sub>	-	-	1 ml

Roztok D			
Složka	$m$ (mg)	$n$ (mmol)	$V$ (ml)
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	22	-	-
PhCO <sub>2</sub> H	21	-	-
CDCl <sub>3</sub>	-	-	1 ml

Tabulka 5: Složení zásobních roztoků A; B; C a D.

#### Experiment I - (S)-DPP-TMS

Do NMR kyvety bylo přidáno 400  $\mu$ l roztoku A; 200  $\mu$ l roztoku B a 200  $\mu$ l deuterovaného chloroformu.

#### Experiment II - (S)-DPP-TMS + Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>

Do NMR kyvety bylo přidáno 400  $\mu$ l roztoku A; 200  $\mu$ l roztoku B a 200  $\mu$ l roztoku C.

#### Experiment III - (S)-DPP-TMS + Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> + PhCO<sub>2</sub>H

Do NMR kyvety bylo přidáno 400  $\mu$ l roztoku A; 200  $\mu$ l roztoku B a 200  $\mu$ l roztoku D.

## 6 Literatura

- (1) Metzger, T. S.; Mishra, S.; Bloom, B. P.; Goren, N.; Neubauer, A.; Shmul, G.; Wei, J.; Yochelis, S.; Tassinari, F.; Fontanesi, C.; Waldeck, D. H.; Paltiel, Y.; Naaman, R. The Electron Spin as a Chiral Reagent. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 1653–1658.
- (2) Inaki, M.; Liu, J.; Matsuno, K. Cell Chirality: Its Origin and Roles in Left–Right Asymmetric Development. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* **2016**, *371*, 20150403.
- (3) Anslyn, E. V.; Dougherty, D. A.; Dougherty, E. V.; Books, U. S. In *Modern Physical Organic Chemistry*; University Science Books, 2006; pp 309–310.
- (4) Williams, K.; Lee, E. Importance of Drug Enantiomers in Clinical Pharmacology: *Drugs* **1985**, *30*, 333–354.
- (5) Myers, A. G.; Yang, B. H.; Chen, H.; McKinstry, L.; Kopecky, D. J.; Gleason, J. L. Pseudoephedrine as a Practical Chiral Auxiliary for the Synthesis of Highly Enantiomerically Enriched Carboxylic Acids, Alcohols, Aldehydes, and Ketones. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6496–6511.
- (6) Enders, D.; Eichenauer, H.; Pieter, R. Enantioselective Synthese von (-)-(R)-Und(+)-(S)-[6]-Gingerol-Gewürzprinzip Des Ingwersl). *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 3703–3714.
- (7) Nicolaou, K. C.; Ninkovic, S.; Sarabia, F.; Vourloumis, D.; He, Y.; Vallberg, H.; Finlay, M. R. V.; Yang, Z. Total Syntheses of Epothilones A and B via a Macrolactonization-Based Strategy. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7974–7991.
- (8) Knowles, W. S. Asymmetric Hydrogenations (Nobel Lecture). *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998–2007.
- (9) Knowles, W. S. Application of Organometallic Catalysis to the Commercial Production of L-DOPA. *J. Chem. Educ.* **1986**, *63*, 222.
- (10) Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. New Strategies for Organic Catalysis: The First Highly Enantioselective Organocatalytic Diels–Alder Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243–4244.
- (11) Abbasov, M. E.; Romo, D. The Ever-Expanding Role of Asymmetric Covalent Organocatalysis in Scalable, Natural Product Synthesis. *Nat Prod Rep* **2014**, *31*, 1318–1327.
- (12) Fukui, K.; Yonezawa, T.; Shingu, H. A Molecular Orbital Theory of Reactivity in Aromatic Hydrocarbons. *J. Chem. Phys.* **1952**, *20*, 722–725.
- (13) Fleming, I. *Molecular Orbitals and Organic Chemical Reactions: Reference Edition*; Wiley, 2010.
- (14) Stork, G.; Terrell, R.; Szmuszkowicz, J. A NEW SYNTHESIS OF 2-ALKYL AND 2-ACYL KETONES. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 2029–2030.
- (15) Lakhdar, S.; Tokuyasu, T.; Mayr, H. Electrophilic Reactivities of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Iminium Ions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8723–8726.
- (16) Grošelj, U.; Seebach, D.; Badine, D. M.; Schweizer, W. B.; Beck, A. K.; Krossing, I.; Klose, P.; Hayashi, Y.; Uchamaru, T. Structures of the Reactive Intermediates in Organocatalysis with Diarylprolinol Ethers. *Helv. Chim. Acta* **2009**, *92*, 1225–1259.
- (17) Kunz, R. K.; MacMillan, D. W. C. Enantioselective Organocatalytic Cyclopropanations. The Identification of a New Class of Iminium Catalyst Based upon Directed Electrostatic Activation. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3240–3241.
- (18) Seebach, D.; Grošelj, U.; Badine, D. M.; Schweizer, W. B.; Beck, A. K. Isolation and X-Ray Structures of Reactive Intermediates of Organocatalysis with Diphenylprolinol Ethers and with Imidazolidinones. *Helv. Chim. Acta* **2008**, *91*, 1999–2034.

- (19) Donslund, B. S.; Johansen, T. K.; Poulsen, P. H.; Halskov, K. S.; Jorgensen, K. A. The Diarylprolinol Silyl Ethers: Ten Years After. *Angew. Chem.-Int. Ed.* **2015**, *54*, 13860–13874.
- (20) Lakhdar, S.; Maji, B.; Mayr, H. Imidazolidinone-Derived Enamines: Nucleophiles with Low Reactivity. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5739–5742.
- (21) Hong, B.-C.; Kotame, P.; Tsai, C.-W.; Liao, J.-H. Enantioselective Total Synthesis of (+)-Conicol via Cascade Three-Component Organocatalysis. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 776–779.
- (22) Conia, J. M.; Le PERCHEC, P. The Thermal Cyclisation of Unsaturated Carbonyl Compounds. *Synthesis* **1975**, *1975*, 1–19.
- (23) Hartrampf, F. W. W.; Furukawa, T.; Trauner, D. A Conia-Ene-Type Cyclization under Basic Conditions Enables an Efficient Synthesis of (–)-Lycoposerramine R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 893–896.
- (24) Kennedy-Smith, J. J.; Staben, S. T.; Toste, F. D. Gold(I)-Catalyzed Conia-Ene Reaction of  $\beta$ -Ketoesters with Alkynes. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4526–4527.
- (25) Staben, S. T.; Kennedy-Smith, J. J.; Toste, F. D. Gold(I)-Catalyzed 5-Endo-Dig Carbocyclization of Acetylenic Dicarboxyl Compounds. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5350–5352.
- (26) Hack, D.; Blümel, M.; Chauhan, P.; Philipps, A. R.; Enders, D. Catalytic Conia-Ene and Related Reactions. *Chem Soc Rev* **2015**, *44*, 6059–6093.
- (27) Peng, C.; Arya, P.; Zhou, Z.; Snyder, S. A. A Concise Total Synthesis of (+)-Waihoensene Guided by Quaternary Center Analysis. *Angew. Chem. Int. Ed. Early View*.
- (28) Ochida, A.; Ito, H.; Sawamura, M. Using Triethynylphosphine Ligands Bearing Bulky End Caps To Create a Holey Catalytic Environment: Application to Gold(I)-Catalyzed Alkyne Cyclizations. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16486–16487.
- (29) Ito, H.; Makida, Y.; Ochida, A.; Ohmiya, H.; Sawamura, M. Cyclization of Nonterminal Alkynic  $\beta$ -Keto Esters Catalyzed by Gold(I) Complex with a Semihollow, End-Capped Triethynylphosphine Ligand. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5051–5054.
- (30) Binder, J. T.; Crone, B.; Haug, T. T.; Menz, H.; Kirsch, S. F. Direct Carbocyclization of Aldehydes with Alkynes: Combining Gold Catalysis with Aminocatalysis. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1025–1028.
- (31) Jensen, K. L.; Franke, P. T.; Arróniz, C.; Kobbelaar, S.; Jørgensen, K. A. Enantioselective Synthesis of Cyclopentene Carbaldehydes by a Direct Multicatalytic Cascade Sequence: Carbocyclization of Aldehydes with Alkynes. *Chem. – Eur. J.* **2010**, *16*, 1750–1753.
- (32) Cheong, P. H.-Y.; Legault, C. Y.; Um, J. M.; Çelebi-Ölçüm, N.; Houk, K. N. Quantum Mechanical Investigations of Organocatalysis: Mechanisms, Reactivities, and Selectivities. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 5042–5137.
- (33) Lam, Y.; Grayson, M. N.; Holland, M. C.; Simon, A.; Houk, K. N. Theory and Modeling of Asymmetric Catalytic Reactions. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 750–762.
- (34) Peng, Q.; Duarte, F.; Paton, R. S. Computing Organic Stereoselectivity – from Concepts to Quantitative Calculations and Predictions. *Chem Soc Rev* **2016**, *45*, 6093–6107.
- (35) Echenique, P.; Alonso, J. L. A Mathematical and Computational Review of Hartree–Fock SCF Methods in Quantum Chemistry. *Mol. Phys.* **2007**, *105*, 3057–3098.
- (36) Szabo, A.; Ostlund, N. S. *Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronic Structure Theory*; Dover Books on Chemistry; Dover Publications, 1996.
- (37) Hehre, W. J.; Stewart, R. F.; Pople, J. A. Self-Consistent Molecular-Orbital Methods. I. Use of Gaussian Expansions of Slater-Type Atomic Orbitals. *J. Chem. Phys.* **1969**, *51*, 2657–2664.
- (38) Hohenberg, P.; Kohn, W. Inhomogeneous Electron Gas. *Phys Rev* **1964**, *136*, B864–B871.



- (39) The Hohenberg-Kohn Theorems. In *A Chemist's Guide to Density Functional Theory*; John Wiley & Sons, Ltd, 2001; pp 33–40.
- (40) Xia, J.; Huang, C.; Shin, I.; Carter, E. A. Can Orbital-Free Density Functional Theory Simulate Molecules? *J. Chem. Phys.* **2012**, *136*, 084102.
- (41) Stowasser, R.; Hoffmann, R. What Do the Kohn–Sham Orbitals and Eigenvalues Mean? *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3414–3420.
- (42) Rappoport, D.; Crawford, N. R. M.; Furche, F.; Burke, K. Approximate Density Functionals: Which Should I Choose? In *Encyclopedia of Inorganic Chemistry*; American Cancer Society, 2009.
- (43) Chai, J.-D.; Head-Gordon, M. Long-Range Corrected Hybrid Density Functionals with Damped Atom–Atom Dispersion Corrections. *Phys Chem Chem Phys* **2008**, *10*, 6615–6620.
- (44) Sousa, S. F.; Fernandes, P. A.; Ramos, M. J. General Performance of Density Functionals. *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 10439–10452.
- (45) Hao, P.; Sun, J.; Xiao, B.; Ruzsinszky, A.; Csonka, G. I.; Tao, J.; Glindmeyer, S.; Perdew, J. P. Performance of Meta-GGA Functionals on General Main Group Thermochemistry, Kinetics, and Noncovalent Interactions. *J. Chem. Theory Comput.* **2013**, *9*, 355–363.
- (46) Seitz, T.; Baudoux, J.; Bekolo, H.; Cahard, D.; Plaquevent, J.-C.; Lasne, M.-C.; Rouden, J. Organocatalyzed Route to Enantioenriched Pipercolic Esters: Decarboxylation of an Aminomalonate Hemiesther. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6155–6165.
- (47) Baldwin, J. E.; Bradley, M.; Abbott, S. D.; Adlington, R. M. New Penicillins from Isopenicillin N Synthase. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 5309–5328.
- (48) Žabka, M.; Kocian, A.; Bilka, S.; Andrejčák, S.; Šebesta, R. Transformation of Racemic Azlactones into Enantioenriched Dihydropyrroles and Lactones Enabled by Hydrogen-Bond Organocatalysis. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 6077–6087.
- (49) Mattsson, S.; Dahlström, M.; Karlsson, S. A Mild Hydrolysis of Esters Mediated by Lithium Salts. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2497–2499.
- (50) Millar, S. Tips and Tricks for the Lab: Column Troubleshooting and Alternatives. *ChemViews* **2012**.
- (51) Kamlar, M.; Franc, M.; Císařová, I.; Gyepes, R.; Veselý, J. Formal [3+2] Cycloaddition of Vinylcyclopropane Azlactones to Enals Using Synergistic Catalysis. *Chem Commun* **2019**, *55*, 3829–3832.
- (52) Steurer, M.; Jensen, K. L.; Worgull, D.; Jørgensen, K. A. Enantioselective One-Pot Synthesis of  $\alpha$ -Amino Esters by a Phosphine-Catalyzed [3+2]-Cycloaddition Reaction. *Chem. – Eur. J.* **2012**, *18*, 76–79.
- (53) Nimmagadda, S. K.; Liu, M.; Karunananda, M. K.; Gao, D.-W.; Apolinar, O.; Chen, J. S.; Liu, P.; Engle, K. M. Catalytic, Enantioselective  $\alpha$ -Alkylation of Azlactones with Nonconjugated Alkenes by Directed Nucleopalladation. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 3923–3927.
- (54) Li, J.; Sha, Y. A Convenient Synthesis of Amino Acid Methyl Esters. *Molecules* **2008**, *13*, 1111–1119.
- (55) Putatunda, S.; Alegre-Requena, J. V.; Meazza, M.; Franc, M.; Rohal'ova, D.; Vemuri, P.; Cisarova, I.; Herrera, R. P.; Rios, R.; Vesely, J. Proline Bulky Substituents Consecutively Act as Steric Hindrances and Directing Groups in a Michael/Conia-Ene Cascade Reaction under Synergistic Catalysis. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 4107–4115.
- (56) Cabrera, S.; Reyes, E.; Alemán, J.; Milelli, A.; Kobbelgaard, S.; Jørgensen, K. A. Organocatalytic Asymmetric Synthesis of  $\alpha,\alpha$ -Disubstituted  $\alpha$ -Amino Acids and Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12031–12037.

- (57) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Li, X.; Caricato, M.; Marenich, A. V.; Bloino, J.; Janesko, B. G.; Gomperts, R.; Mennucci, B.; Hratchian, H. P.; Ortiz, J. V.; Izmaylov, A. F.; Sonnenberg, J. L.; Williams-Young, D.; Ding, F.; Lipparini, F.; Egidi, F.; Goings, J.; Peng, B.; Petrone, A.; Henderson, T.; Ranasinghe, D.; Zakrzewski, V. G.; Gao, J.; Rega, N.; Zheng, G.; Liang, W.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Throssell, K.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M. J.; Heyd, J. J.; Brothers, E. N.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T. A.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A. P.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Millam, J. M.; Klene, M.; Adamo, C.; Cammi, R.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Fox, D. J. *Gaussian 16 Revision C.01*; 2016.
- (58) de Castro, P. P.; Batista, G. M. F.; dos Santos, H. F.; Amarante, G. W. Theoretical Study on the Epimerization of Azlactone Rings: Keto–Enol Tautomerism or Base-Mediated Racemization? *ACS Omega* **2018**, *3*, 3507–3512.
- (59) Paine, J. B.; Brough, J. R.; Buller, K. K.; Erikson, E. E. Regioselectivity of Pyrrole Synthesis from Diethyl Aminomalonate and 1,3-Diketones: Further Observations. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3986–3993.
- (60) Brea, R. J.; López-Deber, M. P.; Castedo, L.; Granja, J. R. Synthesis of  $\omega$ -(Hetero)Arylalkynylated  $\alpha$ -Amino Acid by Sonogashira-Type Reactions in Aqueous Media. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7870–7873.