

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE  
Přírodovědecká fakulta  
**Katedra organické a jaderné chemie**

---

ASYMETRICKÁ ORGANOKATALYTICKÁ SYNTÉZA  
ORGANICKÝCH SLOUČENIN Z  $\alpha,\beta$ -NENASYCENÝCH  
ALDEHYDŮ

Asymmetric organocatalytic synthesis of organic compounds  
from  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes

Diplomová práce  
studijního programu Klinická a toxikologická analýza

Tato diplomová práce vznikla v souvislosti s řešením výzkumného záměru [MSM0021620857] a grantového projektu GAČR [203/09/P193].

## Prohlášení

Prohlašuji, že jsem tuto diplomovou práci vypracoval samostatně, pod vedením školitele RNDr. Jana Veselého, PhD. a že jsem všechny použité prameny řádně citoval.

Jsem si vědom toho, že případné využití výsledků, získaných v této práci, mimo Univerzitu Karlovu v Praze je možné pouze po písemném souhlasu této univerzity.

V Praze dne 30. dubna 2010.

## Poděkování

Na prvním místě bych chtěl především poděkovat svému vedoucímu práce RNDr. Janu Veselému zejména za jeho trpělivé vedení po celou dobu mé práce, ochotu a množství cenných rad. Dále bych chtěl poděkovat svým rodičům za zázemí a své přítelkyni za podporu a porozumění. Můj dík také patří celému týmu v laboratoři zvláště za vytvoření příjemného a kamarádského prostředí.

Dále bych chtěl poděkovat Mgr. Simoně Hybelbauerové, PhD. za proškolení v měření NMR spekter a změření 2D NMR spekter, RNDr. Ivaně Císařové, CSc. za provedení rentgenové strukturní analýzy a její interpretaci, RNDr. Stanislavu Hilgardovi, CSc. za měření IČ spekter a jejich interpretaci a Mgr. Bohunce Šperlichové za měření optických rotací a bodů tání.

V neposlední řadě děkuji Ministerstvu školství, mládeže a tělovýchovy České republiky za poskytnutí finanční podpory na tento projekt [MSM0021620857].

## Abstrakt

Vzhledem k rychle se rozvíjející oblasti organické chemie, která se zabývá zavedením fluoru do organických molekul, je tato diplomová práce zaměřena na využití organokatalýzy sekundárními aminy k přípravě enantiomerně čistých látek obsahujících ve své struktuře atom fluoru. Příprava těchto látek je realizována prostřednictvím nukleofilní adice na  $\alpha,\beta$ -nenasycené aldehydy použitím vhodného nukleofilního činidla, obsahující atom fluoru, 1-(fluornitromethylsulfonyl)benzenu za vzniku příslušného 1,4-aduktu.

## Abstract

With regard to fast development in the field of fluoroorganic chemistry, the intention of this diploma thesis is focused to utilize of organocatalysis by secondary amines as catalysts for preparation enantiomerically pure compounds containing fluorine atom in its structure. The preparation of these substances is realized by way of nucleophilic addition to  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes using suitable fluorine containing nucleophilic agent 1-(fluoronitromethylsulphonyl)benzene, to get appropriate 1,4-adduct.

# Úvod

<b>SEZNAM ZKRATEK.....</b>	<b>7</b>
<b>1. ORGANICKÁ SYNTÉZA.....</b>	<b>9</b>
1.1 ORGANOKOVOVÁ KATALÝZA .....	10
1.2 ENZYMOVÁ KATALÝZA .....	12
1.3 ORGANOKATALÝZA.....	13
1.3.1 <i>Enaminová aktivace</i> .....	15
1.3.2 <i>Iminiová aktivace</i> .....	17
1.3.3 <i>Aplikace organokatalýzy</i> .....	20
1.3.3.1 Příprava organických molekul obsahujících atom fluoru .....	23
<b>2. CÍLE PRÁCE .....</b>	<b>26</b>
<b>3. VÝSLEDKY A DISKUZE.....</b>	<b>27</b>
<b>4. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST .....</b>	<b>37</b>
<b>5. ZÁVĚR.....</b>	<b>49</b>
<b>POUŽITÁ LITERATURA .....</b>	<b>50</b>

## Seznam zkratek

BINAP	2,2'-bis(difenylfosfin)-1,1'-binaftyl
Bn	benzyl
Ee	enantiomerní přebytek [Enantiomeric Excess]
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	dimethylsulfoxid
DPP-TMS	( <i>S</i> )- $\alpha,\alpha$ -difenyl-2-pyrolidinmethanol trimethylsilyl ether
dr	diastereomerní poměr [diastereomeric ratio]
DRIFT	[Diffuse Reflectance Infrared Fourier transform]
ESI	[Electron Spray Ionization]
H,H-COSY	[Hydrogen-Hydrogen Correlation Spectroscopy]
H,C-HSQC	[Hydrogen-Carbon Heteronuclear Single Quantum Coherence]
HPLC	vysokoučinná kapalinová chromatografie [High Performance Liquid Chromatography]
HMBC	[Heteronuclear Multiple Bond Correlation]
HOMO	nejvýše obsazený molekulový orbital [Highest Occupied Molecular Orbital]
HRMS	hmotnostní spektrum o vysokém rozlišení [High Resolution Mass Spectrum]
<i>i</i> -PrOH	isopropylalkohol (propan-2-ol)
IR	infračervená spektroskopie [Infrared Spectroscopy]
LUMO	nejníže neobsazený molekulový orbital [Lowest Unoccupied Molecular Orbital]
LRMS	hmotnostní spektrum o nízkém rozlišení [Low Resolution Mass Spectrum]
MeCN	acetonitril
MeOH	methanol
NMR	nukleární magnetická rezonance
NOESY	[Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy]
TADDOL	tetrafenyl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanol
TCA	kyselina trichloroctová [trichloroacetic acid]
TFA	kyselina trifluoroctová [trifluoroacetic acid]
THF	tetrahydrofuran
TMS	trimethylsilyl
TLC	tenkovrstvá chromatografie [Thin Layer Chromatography]

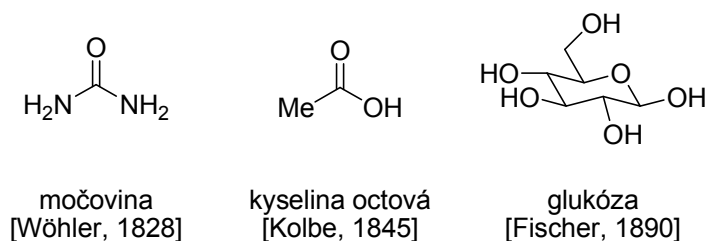
TOF	[Time Of Flight]
Ts	tosyl ( <i>p</i> -toluensulfonyl)
UV	ultrafialový [Ultraviolet]



# 1. Organická syntéza

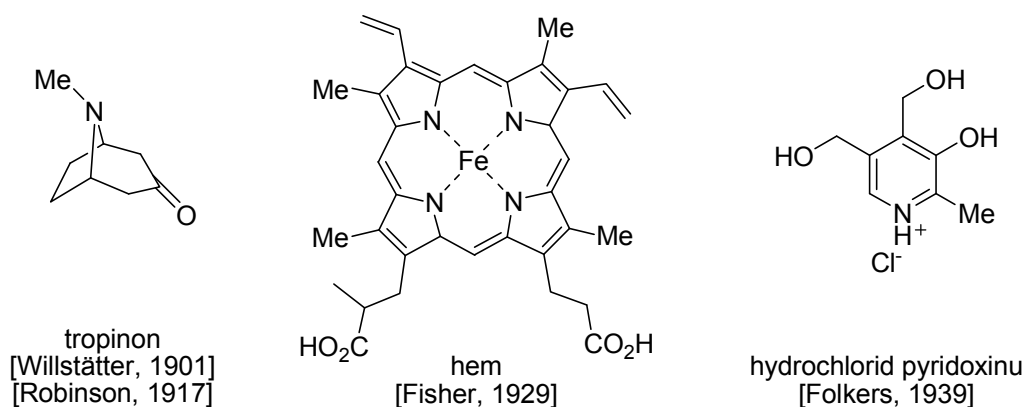
Organická syntéza je oborem organické chemie, který se zabývá přípravou organických sloučenin biologicky aktivních nebo látek obtížně izolovatelných z přírodního materiálu.<sup>1</sup> Příprava komplexních molekul vycházející často z komerčně dostupných látek mnohdy vyžaduje sled řady reakčních kroků.<sup>2</sup>

Počátky organické syntézy sahají do první poloviny 19. století, přesněji do roku 1828, kdy německý chemik Wöhler syntetizoval močovinu z kyanatanu amonného. Tato reakce byla první cílenou syntézou přírodní látky a vedla k diskreditaci do té doby platných vitalistických představ. Jejich podstatou bylo tvrzení, že ke vzniku organických látek je zapotřebí jakási vitální síla, díky které nelze organické látky připravit v laboratoři. Wöhlerova syntéza močoviny propojila „svět“ anorganické a organické chemie. V dalších letech následovala syntéza kyseliny octové německým chemikem Kolbem (1845), který také poprvé použil slovo „syntéza“ k popisu přeměny výchozích látek na produkty. První syntézou látky obsahující stereogenní centra byla chemická příprava glukózy E. Fischerem (Obrázek 1), jež odstartovala syntézu přírodních látek.



**Obrázek 1.** Prvně syntetizované přírodní látky.<sup>2</sup>

Syntetické postupy komplexních biologicky aktivních látek následovaly v dalších letech. Jako příklad lze uvést syntézu tropinonu (Robinson, 1917; Willstätter, 1904), základního skeletu tropanových alkaloidů nebo syntézu hemu (H. Fischer, 1929) případně hydrochloridu pyridoxinu (Folkers, 1939).<sup>2</sup> Pyridoxin, derivát pyridinu, je koenzym, který hraje významnou roli v metabolismu aminokyselin (Obrázek 2).<sup>3</sup>



**Obrázek 2.** Struktury dalších syntetizovaných biologicky aktivních látek.

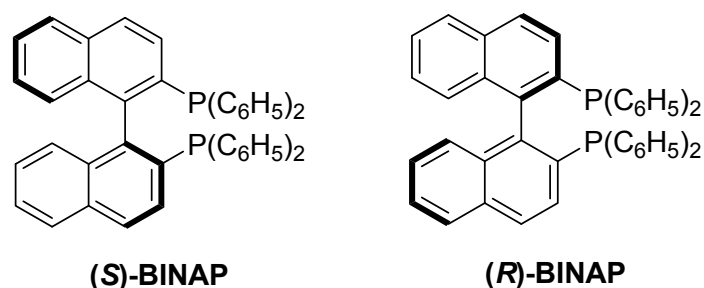
Rozvoj moderních analytických technik (rentgenová spektroskopie, nukleární magnetická rezonance, Rammanova spektroskopie) a kvantové chemie umožnily lepší pochopení mechanismů chemických reakcí v organické chemii. Těchto poznatků lze následně využít jak při plánování nových, tak i k zefektivnění již známých syntetických postupů,<sup>1</sup> například zkrácením času průběhu reakce nebo zvyšováním výtěžků v jednotlivých krocích syntézy. V posledních letech se také klade důraz na snižování energetických nákladů a produkci menšího množství odpadních a toxických látek.<sup>4</sup>

Stejně jako v začátcích tak i dnes slouží organická syntéza jako nástroj pro přípravu látek používaných v agrochemickém, farmaceutickém,<sup>5</sup> potravinářském, či spotřebním průmyslu.<sup>6</sup> V určitých krocích syntézy těchto látek se jako výhodné jeví použití katalyzátorů, především při přípravě látek enantiomerně, popřípadě diastereomerně čistých. K nejčastěji využívaným způsobům katalýzy patří organokovová katalýza, enzymatická katalýza a organokatalýza.

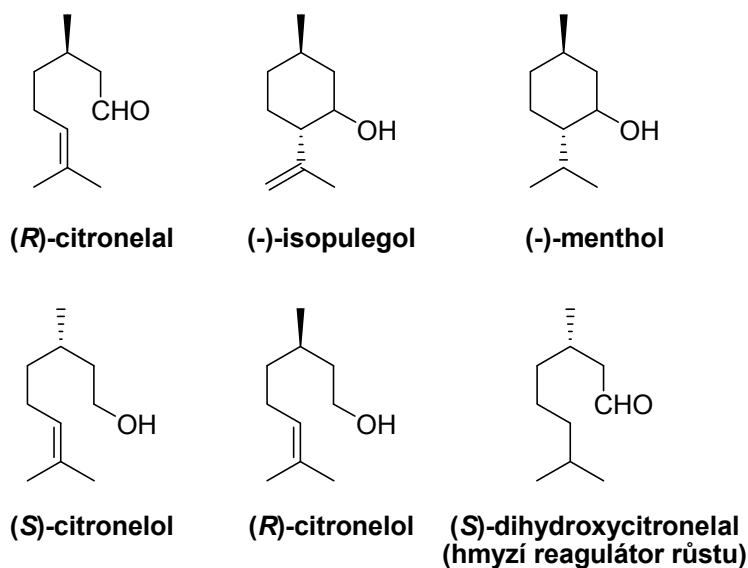
## 1.1 Organokovová katalýza

Katalýza kovy patří mezi nejdéle známé způsoby katalýzy, která využívá sloučenin kovů k aktivaci výchozích látek, a tedy jejich snazšímu převedení na produkty. Některé postupy katalýzy za pomoci kovů našly využití v průmyslu jako např. palladiem katalyzovaná oxidace olefinů tzv. Wackerův proces.<sup>7</sup> Tímto postupem se vyrábí acetaldehyd z ethylenu a aceton z propylenu. Průmyslové využití, především při výrobě plastů, našly polymerační reakce katalyzované  $\text{TiCl}_4$  a  $\text{AlEt}_3$ . Tento typ reakcí nezávisle na sobě objevili Ziegler a Natta. Za tento objev oba získali roku 1963 Nobelovu cenu.<sup>8</sup>

Zvláště významnou roli hraje využití organokovové katalýzy v oblasti přípravy enantiomerně čistých látek, zejména pak v syntéze biologicky aktivních molekul. Nejvíce využívané reakce zahrnují hydrogenace, epoxidace nebo dehydrogenace, při nichž vzniká pouze jeden typ vazby, a to buď vazba C-H nebo C-O.<sup>11</sup> Enantioselektivní hydrogenace pomocí katalyzátorů na bázi  $Rh^+$  se průmyslově využívala k syntéze látek (*S*)-DOPA, aminokyseliny využívané k léčbě Parkinsonovy nemoci, nebo (*S*)-fenylalaninu, používané jako náhradní sladidlo pod názvem aspartam. Katalyzátory na bázi rhodia (+I) v kombinaci s ligandy BINAP (Obrázek 3) se využívají k přípravě opticky aktivních enaminů z prochirálních allylických aminů. Tyto enaminy se dále využívají při syntéze citronelalu, mentholu a dalších vonných látek (Obrázek 4). Ještě větší význam mají katalyzátory na bázi ruthenia (+II), které se využívají k hydrogenaci funkcionalizovaných ketonů vedoucích k asymetrické syntéze intermediátů karbapenemových antibiotik.<sup>9, 10</sup>

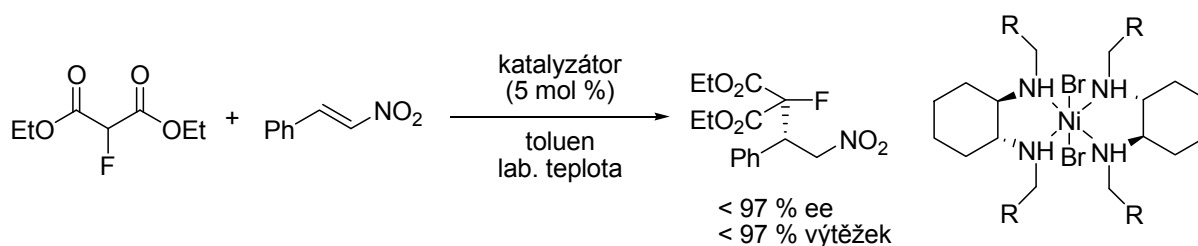


**Obrázek 3.** Struktura ligandu katalytického komplexu BINAP- $Rh^+$ .



**Obrázek 4.** Příklady průmyslově vyráběných chirálních terpenů.

Organokovovou katalýzu lze využít i k tvorbě nových vazeb mezi atomy uhlíku. Příkladem takových reakcí, využívajících sloučenin kovů jako katalyzátorů, jsou asymetrické allylické alkylace. Tento typ reakcí může sloužit k totální syntéze některých farmak jako např. pentobarbitalu, nitraminu<sup>11</sup> nebo k přípravě látek, které mohou sloužit k syntéze potenciálně biologicky aktivních látek (Schéma 1).<sup>12</sup>



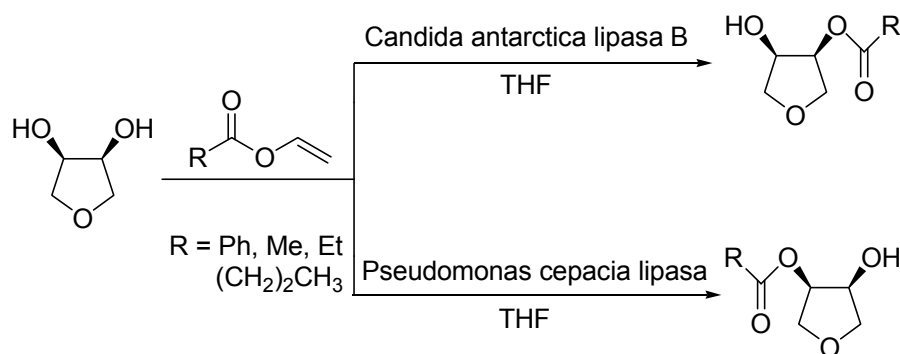
**Schéma 1.** Příklad enantioselektivní reakce katalyzované „kovovým katalyzátorem“.<sup>12</sup>

## 1.2 Enzymová katalýza

Enzymová katalýza je efektivním nástrojem moderní organické syntézy využívající mikroorganismů případně izolovaných enzymů. Aplikuje se zejména při reakcích poskytujících látky o vysoké enantiomerní čistotě. V případě enzymové katalýzy se uplatňují procesy biotransformace a biokatalýzy. Biotransformací rozumíme katalýzu zprostředkovanou živým organismem. Biokatalýza je proces obecně definovaný jako katalýza pomocí biologických systémů, zahrnujících izolované enzymy, celé buňky nebo buněčné extrakty.<sup>13</sup>

Enzymaticky řízené reakce nabízejí určité výhody i nevýhody. Z výhod lze zmínit např. substrátovou specifitu nebo-li schopnost enzymu reagovat pouze s určitým substrátem nacházejícím se ve skupině sloučenin „příbuzných“, dále pak vysoký stupeň regio-, stereo- a enantioselektivity katalyzovaných reakcí a jejich průběh za mírných reakčních podmínek. Vzhledem k tomu, že využívané biokatalyzátory jsou proteinové povahy, nepředstavují vážnou zátěž pro životní prostředí jako např. organokovové katalyzátory. Některé reakce se provádějí také ve vodném prostředí, čímž klesá spotřeba organických rozpouštědel.<sup>13, 14</sup> K nevýhodám patří např. nestabilita některých enzymů v izolovaném stavu, komerční nedostupnost a finančně nákladná izolace některých enzymů a také potřeba kofaktoru nebo jeho recyklace při používání enzymů z třídy oxidoreduktáz. K nejvyužívanějším enzymům patří enzymy z třídy hydroláz a oxidoreduktáz. Hydrolázy, hydrolyticky štěpící estery,

peptidy nebo glyceridy, se využívají k rozdělení racemické směsi a desymetrizaci *meso*-sloučenin za vzniku enantiomerně čistých sloučenin (Schéma 2).<sup>15</sup> Lipázy, patřící mezi hydrolázy, mohou také katalyzovat odpovídající zpětný proces, esterifikaci. Tyto enzymy také nabízejí výhodu proti ostatním hydrolázám v tom, že jimi katalyzované reakce mohou probíhat v prostředí organického rozpouštědla. Oxidoreduktázy se nejčastěji využívají k přeměně prochirálních sloučenin na enantiomerně čisté látky. Významnou enzymaticky katalyzovanou reakcí pomocí oxidoreduktáz je redukce karbonylových sloučenin zprostředkovaná kvasinkami.<sup>13</sup>

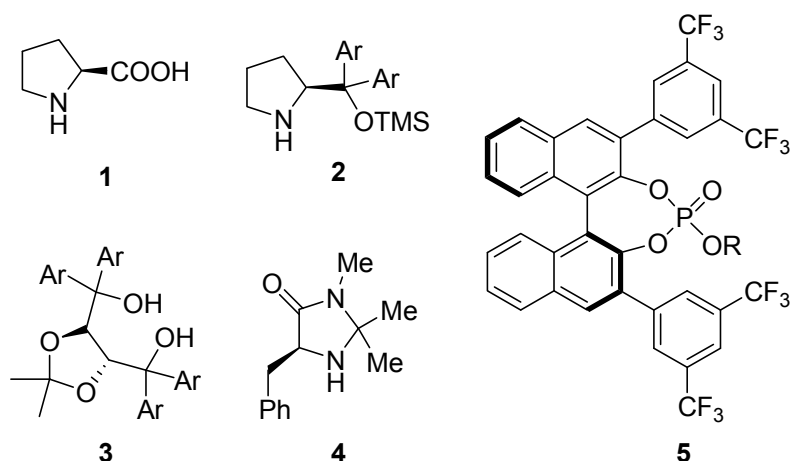


**Schéma 2.** Desymetrizace racemického derivátu tetrahydrofuranu-2,3-diolu kvasinkovými lipasami.<sup>15</sup>

### 1.3 Organokatalýza

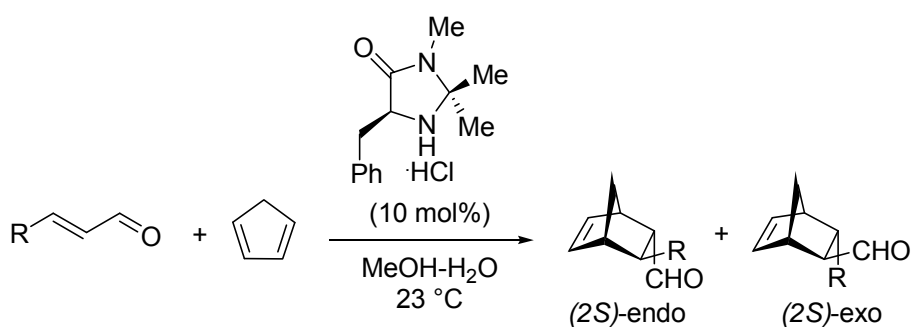
Organokatalýza je obor organické syntézy zabývající se chemickými reakcemi, které jsou katalyzované organickými molekulami, jež neobsahují atom kovu (Obrázek 5). Pro dosažení vysoké konverze se tyto katalyzátory většinou používají v substechiometrickém množství.<sup>16</sup>

V minulosti se v organokatalýze využívalo achirálních sloučenin, které katalyzovaly reakce vedoucí ke vzniku achirálních nebo racemických produktů. V posledních deseti letech zaznamenala organokatalýza pokrok díky syntéze enantiomerně čistých látek pomocí chirálních organických katalyzátorů.<sup>17</sup> V roce 2000 byly publikovány články zabývající se asymetrickou syntézou katalyzovanou pomocí jednoduchých organických molekul - prolinu<sup>18</sup> a derivátů imidazolidinu (Schéma 3).<sup>19</sup> Tyto práce otevřely prostor pro rozvoj asymetrické organokatalýzy, která se za několik let vyvinula z malé sbírky chemicky unikátních a neobvyklých reakcí v prosperující nástroj organické syntézy.<sup>20</sup>



**Obrázek 5.** Příklady nejčastěji používaných katalyzátorů v organokatalýze <sup>16</sup> 1) S-prolin, 2) derivát prolinolu, 3) chirální diol, 4) derivát imidazolidinu, 5) chirální derivát kyseliny fosforečné.

Oproti katalýze přechodnými kovy organokatalýza nabízí určité výhody, jako například stabilitu vůči působení vzduchu a vody. Další předností vzhledem k běžně používaným „kovovým“ katalyzátorům je šetrnost k životnímu prostředí a jejich poměrně snadná separace z reakční směsi.<sup>17</sup>

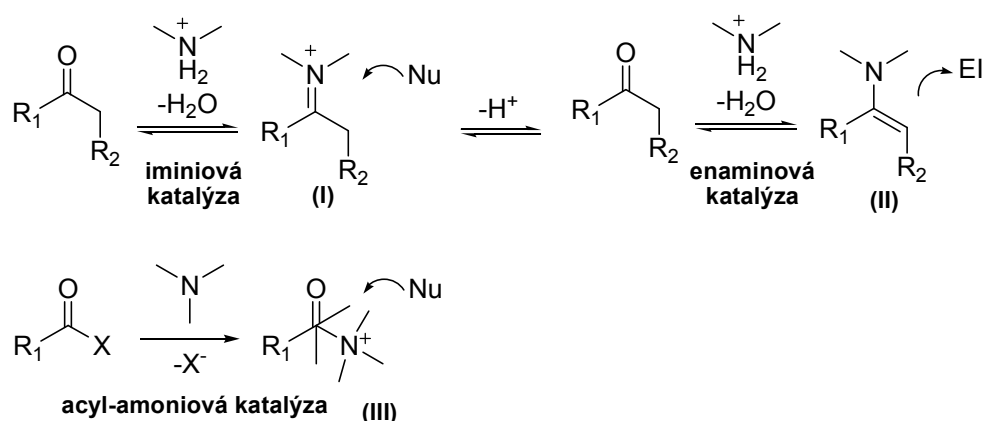


**Schéma 3.** Asymetrická Diels-Alderova reakce katalyzovaná derivátem imidazolidinu.<sup>19</sup>

Organokatalyzátory můžeme dle charakteru rozdělit do těchto skupin: 1) Brønstedovy kyseliny, 2) Brønstedovy báze, 3) Lewisovy kyseliny, 4) Lewisovy báze. Všechny tyto katalyzátory mohou podobně jako enzymy v biologických systémech vytvářet velmi dobře organizované tranzitní stavy s řadou substrátů na bázi pasivních nebo dynamických interakcí. Pasivními interakcemi rozumíme především vzájemné působení molekul prostřednictvím hydrofobních, van der Waalsových a elektrostatických sil. Dynamické interakce se vztahují k interakci mezi katalyzátorem a substrátem v reakčním centru.<sup>21</sup> Při interakci katalyzátoru se substrátem se uplatňují v zásadě dva principy: stabilizace intermediátu pomocí vodíkového

můstku nebo sterické bránění reakčního centra katalyzátorem vůči přístupujícímu činidlu. Atak činidla je tak umožněn pouze z jedné preferované strany. Tyto principy vedou přednostně ke vzniku jednoho enantiomeru.<sup>22</sup>

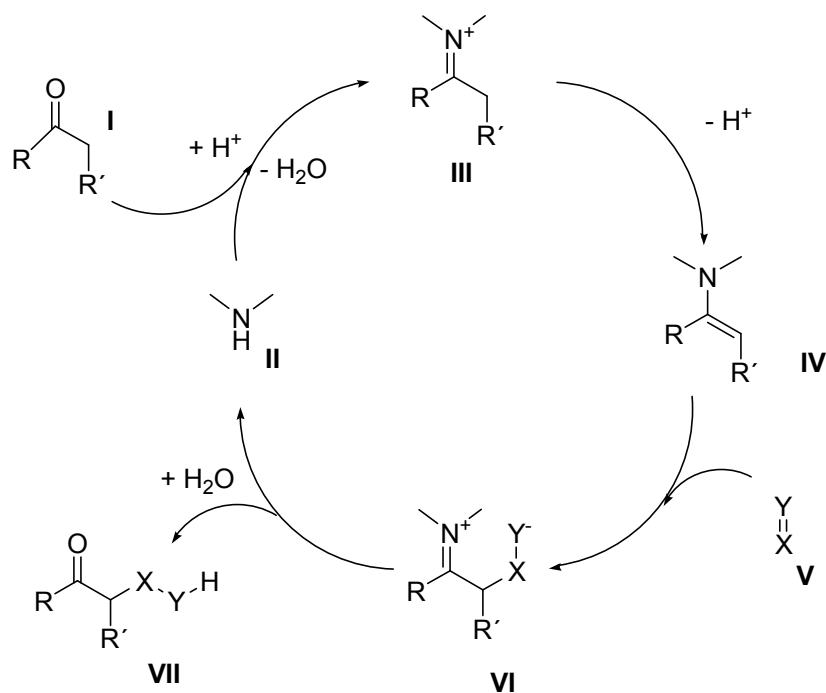
V současné době jsou Lewisovy báze nerozšířenější skupinou organokatalyzátorů. Tyto báze pracují různými mechanismy a přeměňují substrát buď v aktivovaný nukleofil nebo elektrofil. Typickými reakčními intermediáty jsou iminiové ionty (**I**), enaminy (**II**), acyl amoniové ionty (**III**)(Schéma 4).<sup>22</sup>



**Schéma 4.** Příklady organokatalyzátorů na základě Lewisových bází.<sup>22</sup>

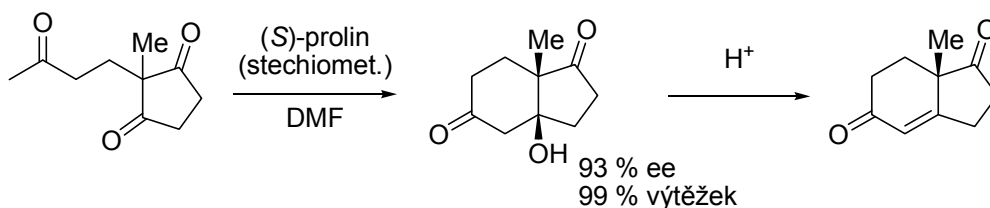
### 1.3.1 Enaminová aktivace

Jak už z názvu vyplývá, při této aktivaci dochází ke vzniku enaminového intermediátu, který vzniká aktivací molekuly substrátu obsahující karbonylovou funkční skupinu (**I**) sekundárním aminem (**II**) za vzniku tranzitního iminiového iontu (**III**). Jeho následnou deprotonací vzniká enaminový intermediát (**IV**), který může reagovat s elektrofilní molekulou (**V**). Touto elektrofilní adicí vzniká iminiový ion modifikovaný v poloze  $\alpha$  (**VI**), který po hydrolýze poskytuje  $\alpha$ -modifikované karbonylové sloučeniny (**VII**) a uvolňuje katalyzátor zpět do cyklu (Schéma 5).<sup>23</sup>

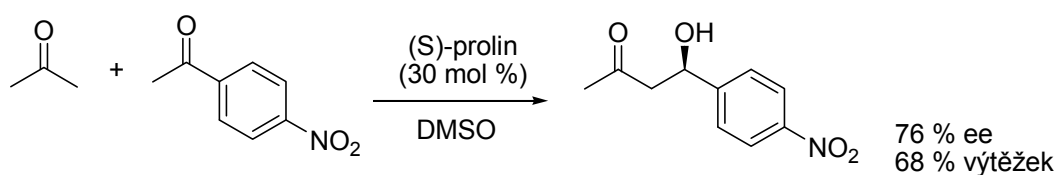


**Schéma 5.** Enaminová katalýza elektrofilní adice sloučeniny obsahující dvojnou vazbu.<sup>23</sup>

Prvním příkladem asymetrické enaminové aktivace byla intramolekulární aldolová kondenzace, v přítomnosti stechiometrického množství prolinu, publikovaná Hajosem a Parrishem (Schéma 6).<sup>24</sup> O 30 let později byly publikovány práce, které se zabývaly prolinem a jeho deriváty katalyzovanou enantioselektivní intermolekulární aldolovou reakcí (Schéma 7),<sup>18</sup> Mannichovou reakcí (Schéma 8)<sup>25</sup> a intramolekulární Michaelovou adiční reakcí katalyzovanou derivátem imidazolidinu (Schéma 9).<sup>26</sup>

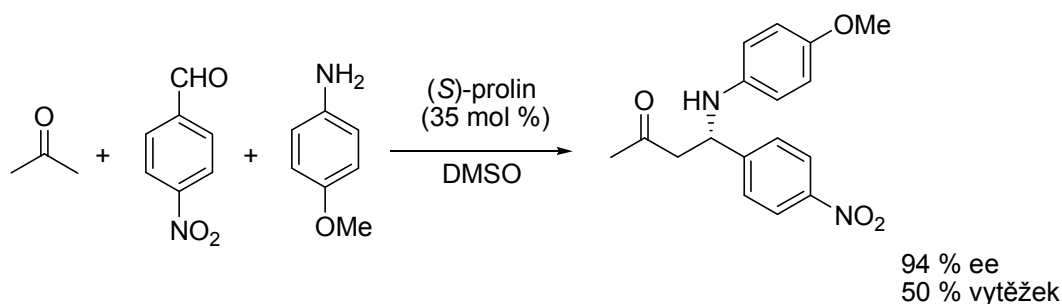


**Schéma 6.** První asymetrická aldolová kondenzace.<sup>24</sup>

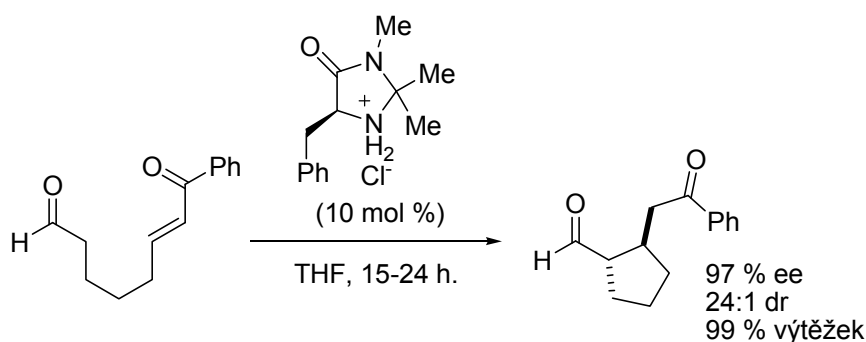


**Schéma 7.** Prolinem katalyzovaná přímá asymetrická aldolová kondenzace.<sup>18</sup>





**Schéma 8.** Příklad Mannichovy reakce katalyzované *S*-prolinem.<sup>25</sup>



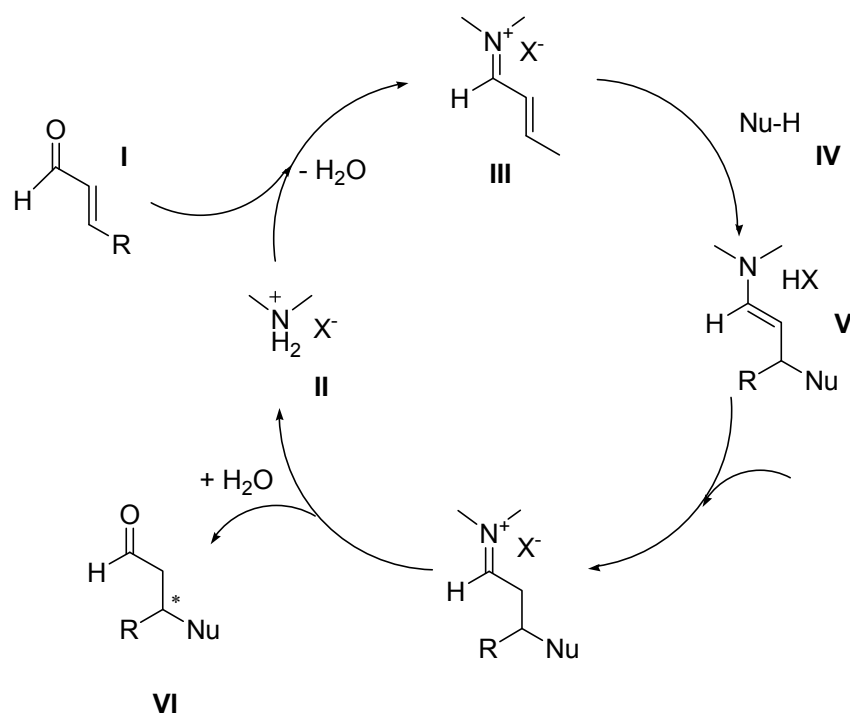
**Schéma 9.** Reakční schéma enantioselektivní intramolekulární Michaelovy adiční reakce.<sup>26</sup>

Enaminová aktivace využívající prolin a příbuzné katalyzátory se využívá jak v intermolekulárních, tak intramolekulárních adičních reakcích. V těchto reakcích ochotně reagují elektrofilní sloučeniny obsahující karbonylovou skupinu (aldolová kondenzace), iminovou skupinu (Mannichova reakce), C=C skupina (Michaelova adice), azoskupinu (azodikarboxyláty) a jiné. Tento typ katalýzy za pomoci sekundárních aminů umožňuje připravit řadu nových vazeb v  $\alpha$  poloze u aldehydů a ketonů, zejména vazby C-C, C-N, C-X (X=halogen), C-S, C-O.<sup>27</sup> Enaminová katalýza se využívá k přípravě užitečných chirálních sloučenin (alkoholy, aminy, aldehydy a ketony), které jsou často obtížně dostupné za použití organokovové katalýzy.<sup>23</sup>

### 1.3.2 Iminiová aktivace

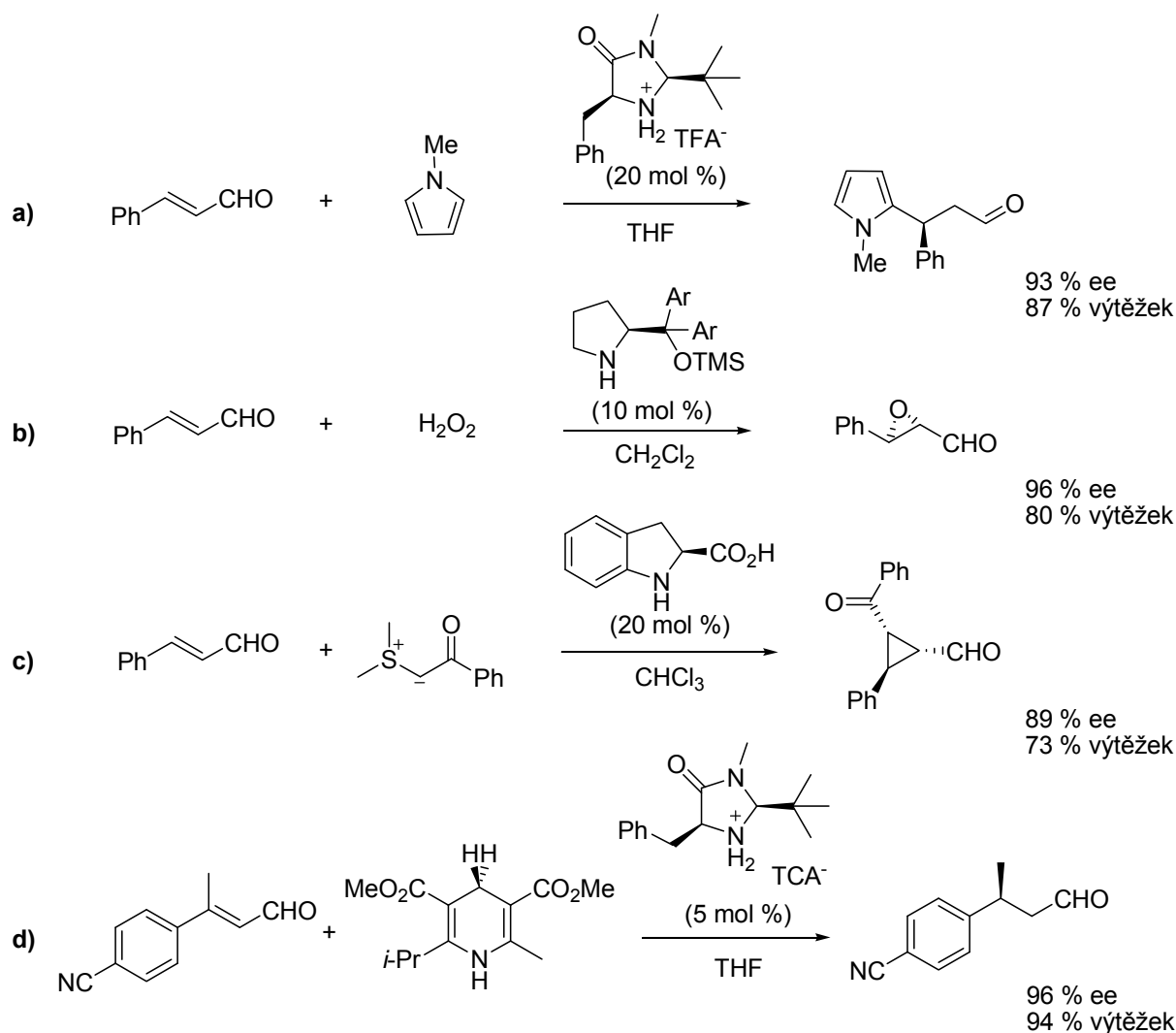
Koncept iminiové aktivace vychází ze stejného principu jako aktivace enaminová (stabilizace intermediátu vodíkovou vazbou nebo sterické bránění substrátu). Iminiové katalýzy se využívá při aktivaci  $\alpha,\beta$ -nenasycených aldehydů. V prvním kroku dochází ke

kondenzaci  $\alpha,\beta$ -nenasyceného aldehydu (**I**) s katalyzátorem (**II**) a vzniku aktivovaného iminiového iontu (**III**). Vzniklý iminiový iont podléhá reakci s nukleofilem (**IV**) za tvorby enaminového intermediátu (**V**), který po následné hydrolýze poskytuje příslušný produkt (**VI**) a uvolňuje katalyzátor zpět do reakčního cyklu (Schéma 10).<sup>23</sup> Tento typ katalýzy nabízí také možnost tandemových reakcí z důvodu vzniku enaminového intermediátu (**V**), který může být použit ve smyslu enaminové katalýzy při reakci s elektrofilem.<sup>27</sup>



**Schéma 10.** Iminiový katalytický cyklus.<sup>23</sup>

Vysoce enantioselektivní reakce aktivované pomocí iminiového iontů byla poprvé uveřejněna MacMillanem v roce 2000 (Schéma 3).<sup>19</sup> Následně byly publikovány práce zabývající se konjugovanými adicemi aromatických a heteroaromatických sloučenin katalyzovaných chirálními deriváty imidazolidinu.<sup>28</sup> Kromě toho byly navrženy vysoce enantioselektivní epoxidace<sup>29</sup>, cyklopropanace<sup>30</sup> a selektivní redukční metody pomocí Hantzschova esteru založené na tomto typu aktivace (Schéma 11).<sup>31</sup>

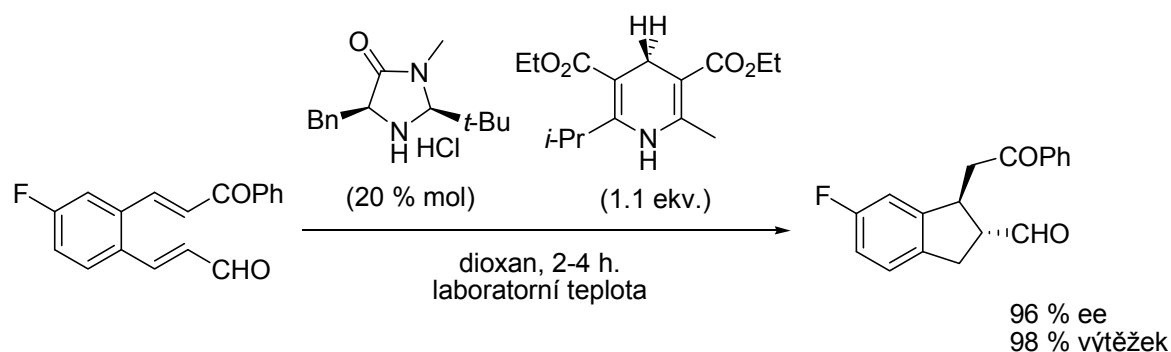


**Schéma 11.** Příklady asymetrické iminiové katalýzy a) konjugované adice aromatické heterosloučeniny,<sup>28</sup> b) epoxidace,<sup>29</sup> c) cyklopropanace,<sup>30</sup> d) redukce.<sup>31</sup>

Enaminová a iminiová katalýza jsou dva odlišné způsoby aktivace substrátů v organokatalýze. Při iminiové aktivaci je molekula obsahující karbonylovou skupinu aktivována snížením LUMO energie systému, což ji činí více elektrofilnější v  $\beta$ -poloze například k některým pericyklickým reakcím. V enaminové aktivaci je molekula obsahující karbonylovou skupinu transformována na enamin, který je ve srovnání s výchozím karbonylem silnějším nukleofilem díky celkovému zvýšení energie HOMO.<sup>23</sup>

I přesto je zřejmé, že oba způsoby aktivace vycházejí ze stejného základu. Při enaminové aktivaci vzniká iminiový ion. Naproti k tomu, iminiová aktivace typicky vede k tvorbě enaminového intermediátu.<sup>23</sup> Tyto dva katalytické principy lze kombinovat do tzv. tandemových reakcí, popřípadě kaskádových reakcí. Jako příklad je uvedena vysoce

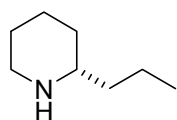
enantioselektivní reductivní Michaleova cyklizace. Tato reakce se skládá z iminiové katalytické konjugované redukce a enaminové katalytické Michaelovy cyklizace (Schéma 12).<sup>32</sup>



**Schéma 12.** Příklad tandemové iminiové-enaminové katalýzy<sup>32</sup>

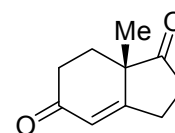
### 1.3.3 Aplikace organokatalýzy

S rozvojem organokatalýzy v posledních letech vzrůstá i počet publikací zaměřených na aplikaci v oblasti syntézy přírodních produktů a látek pro syntézu prekurzorů léčiv. Navržené postupy syntézy těchto látek zahrnují jak enaminový, tak iminiový způsob katalýzy.



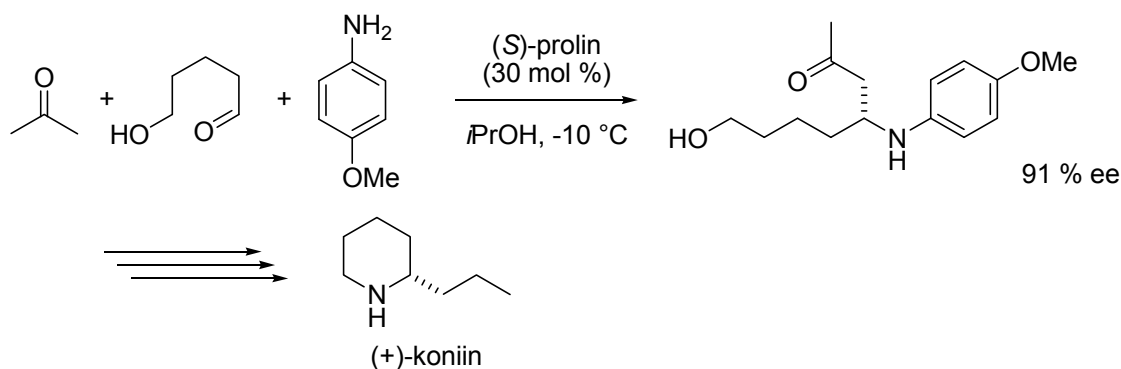
**Obrázek 6**

V roce 1971 Hajos a Parrish informovali o intramolekulární aldolové reakci triketonu pomocí prolinu (Schéma 6)<sup>24</sup> za vzniku ketonu (Obrázek 7), který je důležitý meziprodukt v totální syntéze steroidů. Dalším příkladem



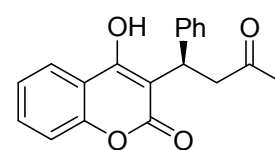
**Obrázek 7**

využití enaminové organokatalýzy při syntéze biologicky aktivních látek je příprava (+)-koniinu (Obrázek 6), který je oblíbeným cílem syntézy mezi *N*-heterocyklickými přírodními produkty. Syntézu intermediátu koniinu prostřednictvím Mannichovy reakce katalyzované prolinem publikoval Itoh a kol. (Schéma 13).<sup>33</sup>

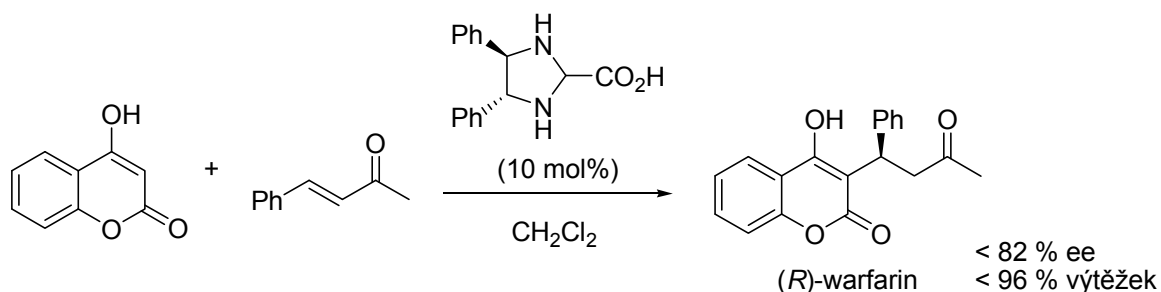


**Schéma 13.** Syntéza intermediátu koniinu katalyzovaného sekundárním aminem.<sup>33</sup>

Warfarin (Obrázek 8) je běžně užívaným antikoagulantem. Zároveň se po dlouhá desetiletí používal jako rodenticid, tedy látka sloužící k hubení hlodavců.<sup>34</sup> Efektivní syntézu warfarinu za katalýzy sekundárními aminy publikoval Jørgensen a kol.<sup>35</sup> Při této konjugativní adici katalyzované imidazolidinem jsou výchozími látkami hydroxykumarin a benzyldenaceton (Schéma 14). Reakce poskytuje výborné výtěžky a dobrou enantioselektivitu, kterou lze zvýšit následnou rekrystalizací produktu až na >99.9 %.

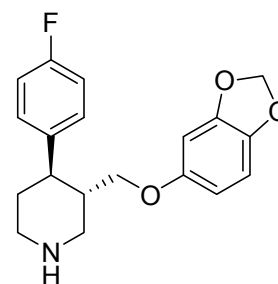


**Obrázek 8**



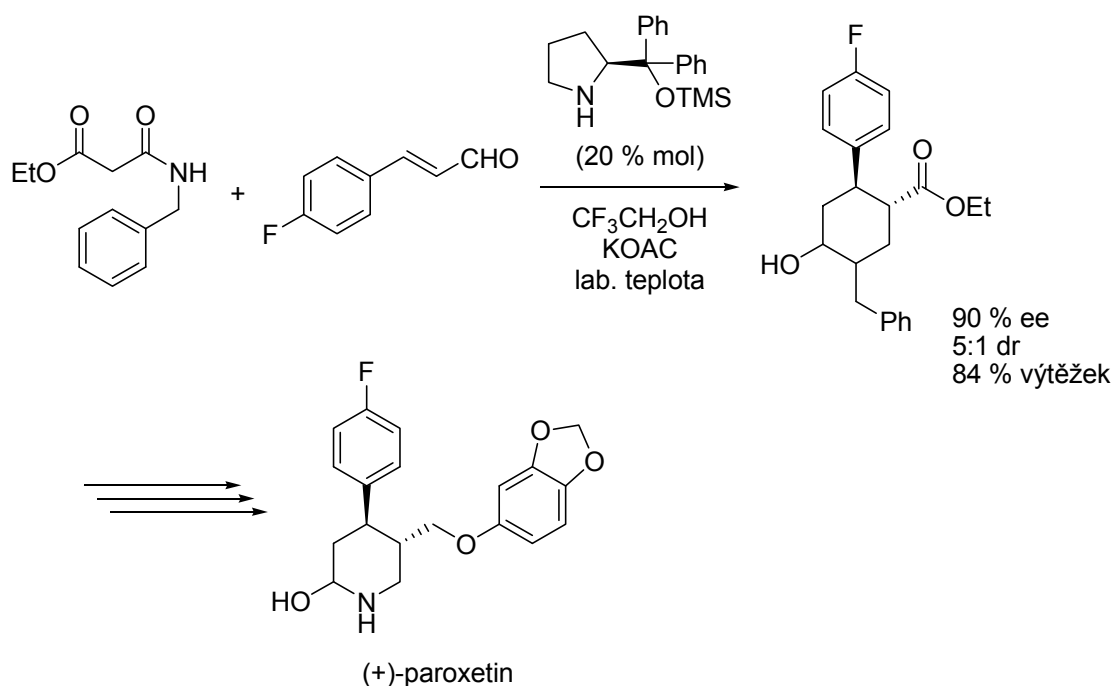
**Schéma 14.** Enantioselektivní syntéza warfarinu.<sup>35</sup>

Rozsáhlá skupina biologicky aktivních látek a léčiv obsahuje ve své struktuře jeden nebo více atomů fluoru. Významným zástupcem léčiv z kategorie psychofarmak je paroxetin (Obrázek 9), který patří k nejčastěji používaným antidepressivům vůbec. Používá se například k léčbě panického strachu, obsesivních kompulzivních poruch a chronických bolestí hlavy. Molekula paroxetinu obsahuje piperidinový kruh, který je široce rozšířen i v dalších biologicky aktivních látkách. Díky tomu se vývoj efektivní metody pro diastereoselektivní a



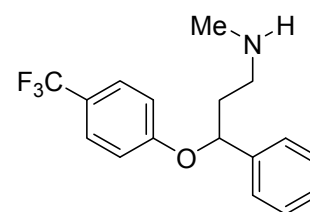
**Obrázek 9**

enantioselektivní syntézu piperidinového cyklu potažmo paroxetinu stal předmětem intenzivního zájmu.<sup>36</sup> V roce 2009 byla navržena vysoce enantioselektivní jednokroková syntéza piperidinového derivátu a formální syntéza paroxetinu za využití organokatalýzy (Schéma 15).<sup>37</sup> Tento syntetický přístup lze využít i k vysoce enantioselektivní syntéze dalšího psychofarmaka femoxetinu.<sup>37</sup>



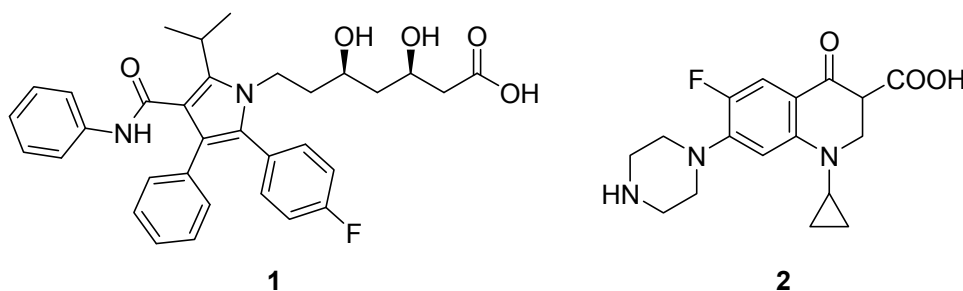
**Schéma 15.** Formální syntéza paroxetinu s klíčovým meziproduktem derivátem piperidinu.<sup>37</sup>

Psychofarmakem obsahujícím ve své struktuře atom fluoru je také fluoxetin (Obrázek 10). Toto léčivo je známé také pod svým obchodním názvem Prozac<sup>®</sup>. Podobně jako paroxetin a femoxetin patří i fluoxetin do skupiny antidepresiv inhibující zpětné vychytávání serotoninu presynaptickými buňkami. Tato skupina antidepresiv patří k nejrozšířenější skupině díky svým minimálním negativním účinkům na zdraví pacientů.<sup>38</sup>



**Obrázek 10**

Z jiných preparátů obsahujících fluor lze zmínit atorvastatin, známý pod obchodním názvem Lipitor<sup>®</sup>, případně ciprofloxacin (Obrázek 11). Atorvastatin patří do skupiny statinů,



**Obrázek 11.** Struktura molekul Atorvastatinu (1) a Ciprofloxacinu (2).

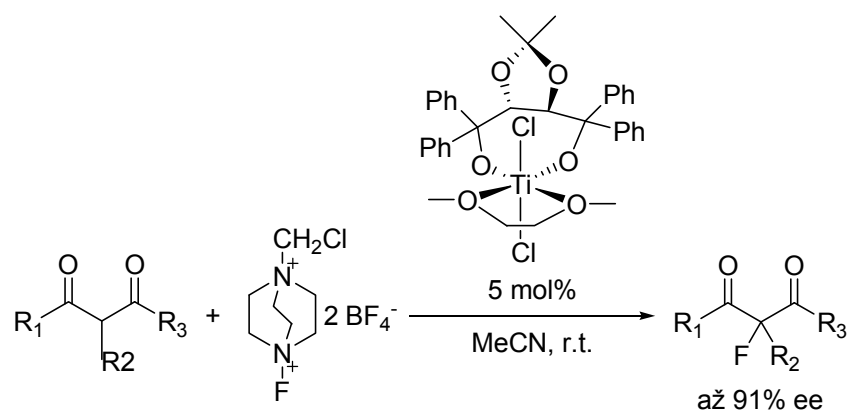
kteří se používají k redukci hladiny cholesterolu v krvi. Tento preparát je nejprodávanějším léčivem na americkém trhu a ve světě za rok 2009.<sup>39</sup> Ciprofloxacin je látka užívaná k léčbě bakteriálních infekcí.<sup>42</sup>

### 1.3.3.1 Příprava organických molekul obsahujících atom fluoru

Dosud byla publikována řada prací pro zavedení atomu fluoru do organických molekul. Přítomnost atomu fluoru v organických molekulách významně ovlivňuje jejich fyzikálně-chemické vlastnosti a to díky vysoké polarizaci vazby C-F. Zabudování atomu fluoru do molekuly může v některých případech zvýšit její lipofilitu. Toto zvýšení pozorujeme především u perfluorovaných látek, u látek obsahujících fluor na aromatickém jádře a látek s fluorem zabudovaným vedle atomu zapojeným v  $\pi$ -elektronové interakci.<sup>40</sup> Zatímco přírodní sloučeniny obsahují fluor jen zřídka, synteticky připravené fluorované látky jsou běžné v agrochemickém, ale i farmaceutickém, spotřebním, či textilním průmyslu. Tyto chirální sloučeniny obsahující fluor lze využít pro výrobu tekutých krystalů, antivirotik, antibiotik, jako inhibitory enzymů, látky vykazující antitumorovou aktivitu nebo jako potenciální léčivo proti Alzheimerově chorobě.<sup>41</sup> Řada fluorovaných sloučenin se významně uplatňuje v medicíně především díky zvýšení metabolické stability, biologické dostupnosti a ovlivnění ne vazebných interakcí (především interakce bílkovina-farmakum) léčiv. Obecně lze říci, že náhradou tzv. metabolicky aktivního vodíku za atom fluoru se zvýší doba existence léčiva v organismu.<sup>42</sup>

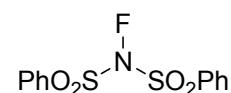
S rostoucí poptávkou po přípravě opticky aktivních fluorovaných sloučenin si řada chemických pracovišť po celém světě klade za cíl vypracování snadné asymetrické syntézy látek obsahujících vazbu C-F. V roce 2000 Hintermann a Togni uveřejnili první příklad

enantioselektivní  $\alpha$ -fluorace za použití katalýzy Ti/TADDOL komplex (taddol=tetrafenyl-1,3-dioxolane-4,5-dimethanol) a Selectfluor (Schéma 16).<sup>43</sup>

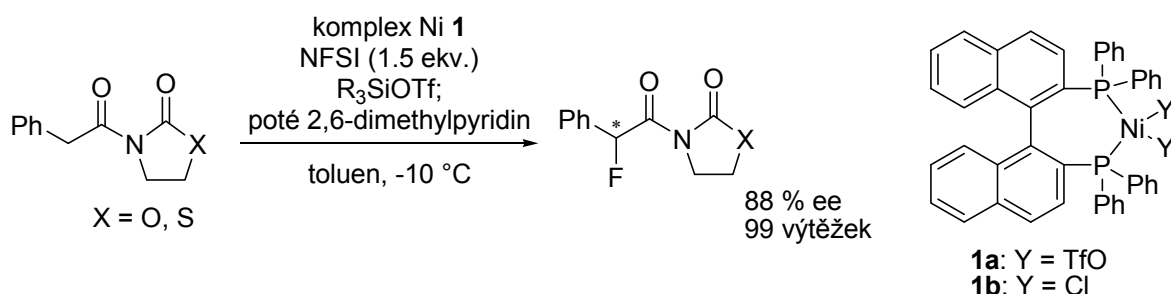


**Schéma 16.** Reakční schéma enantioselektivní fluorace za využití Selectfluoru a Ti/TADDOLu.<sup>43</sup>

Objev dalších stabilních sloučenin poskytujících elektrofilní fluor jako *N*-fluorbenzenesulfonimid (NFSI) (Obrázek 12) v kombinaci s řadou komplexů kovů rozšířil oblast asymetrické syntézy sloučenin obsahujících C-F vazbu.<sup>44</sup>



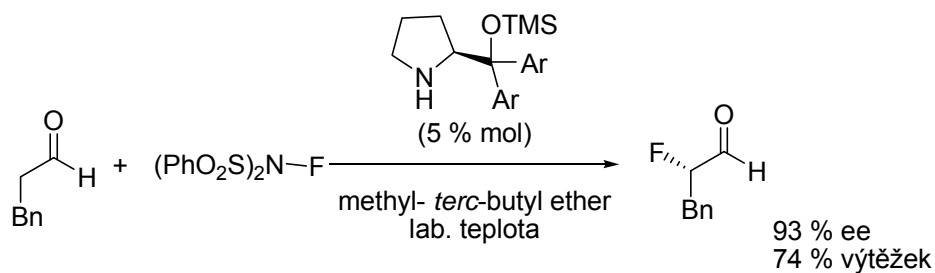
**Obrázek 12**



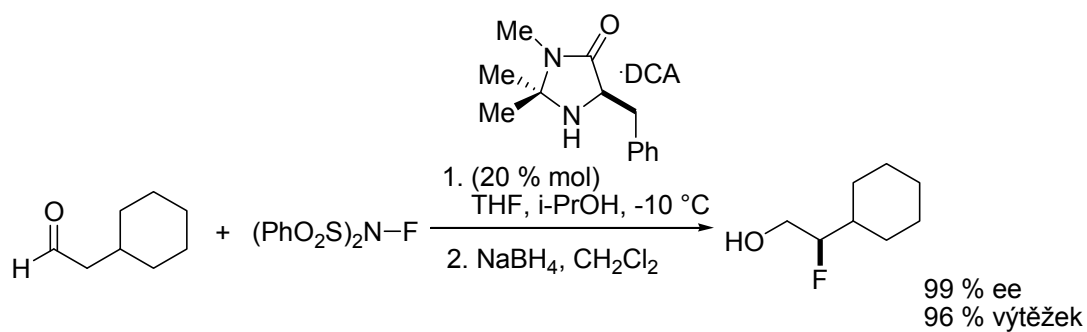
**Schéma 17.** Příklad asymetrické  $\alpha$ -fluorace pomocí NFSI za použití katalýzy komplexu NiCl<sub>2</sub>-BINAP/R<sub>3</sub>SiOTf/2,6-lutidinu.<sup>44</sup>

Asymetrickou  $\alpha$ -fluoraci aldehydů s využitím organokatalýzy byla publikována téměř současně Jørgensenem (Schéma 18)<sup>45</sup> a MacMillanem (Schéma 19)<sup>46</sup> Zatímco Jørgensen našel jako vhodný katalyzátor (*S*)- $\alpha,\alpha$ -difenyl-2-pyrolidinmethanol trimethylsilyl ether, MacMillan vyhodnotil jako efektivní katalyzátor pro transformaci derivát imidazolinu. Další možností jak vnést atom fluoru do molekuly je využití nukleofilní adice organické molekuly obsahující fluor za využití iminiové aktivace. Příkladem takové reakce je vysoce enantioselektivní adice fluoromalonátu na  $\alpha,\beta$ -nenasycené aldehydy (Schéma 20).<sup>47</sup>

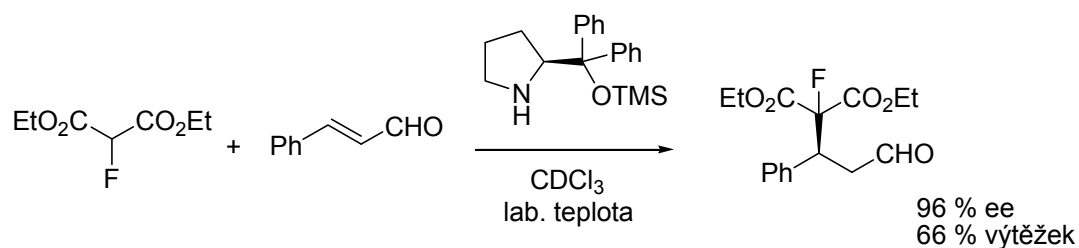




**Schéma 18.** Asymetrická organokatalytická  $\alpha$ -fluorace aldehydů katalyzovaná derivátem prolinolu.<sup>45</sup>



**Schéma 19.** Asymetrická organokatalytická fluoarace katalyzovaná derivátem imidazolinu.<sup>46</sup>



**Schéma 20.** Asymetrická organokatalytická adice fluoromalonátu na  $\alpha,\beta$ -nenasyčené aldehydy.<sup>47</sup>

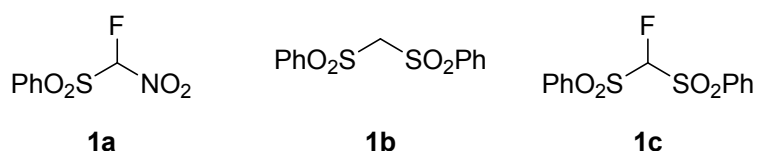
## 2. Cíle práce

S ohledem k poznatkům známých z literatury a zkušenostem pracoviště bylo obecným cílem této diplomové práce studium přípravy enantiomerně čistých fluorovaných látek pomocí nukleofilní adice na  $\alpha,\beta$ -nenasycené aldehydy za využití katalýzy sekundárními aminy. Tento obecný cíl zahrnoval několik dílčích úkolů:

1. Příprava komerčně nedostupných výchozích látek, tj. nukleofilního činidla obsahující atom fluoru a substituovaných  $\alpha,\beta$ -nenasycených aldehydů.
2. Ověření navržené modelové nukleofilní adice 1-(fluornitromethylsulfonyl)benzenu na aldehyd kyseliny skořicové ((E)-3-fenylprop-2-enal) za využití katalýzy sekundárními aminy.
3. Optimalizace podmínek výše uvedené organokatalytické adiční reakce.
4. Studium rozsahu použití této reakce pro vybranou skupinu substrátů v optimalizovaných podmínkách.

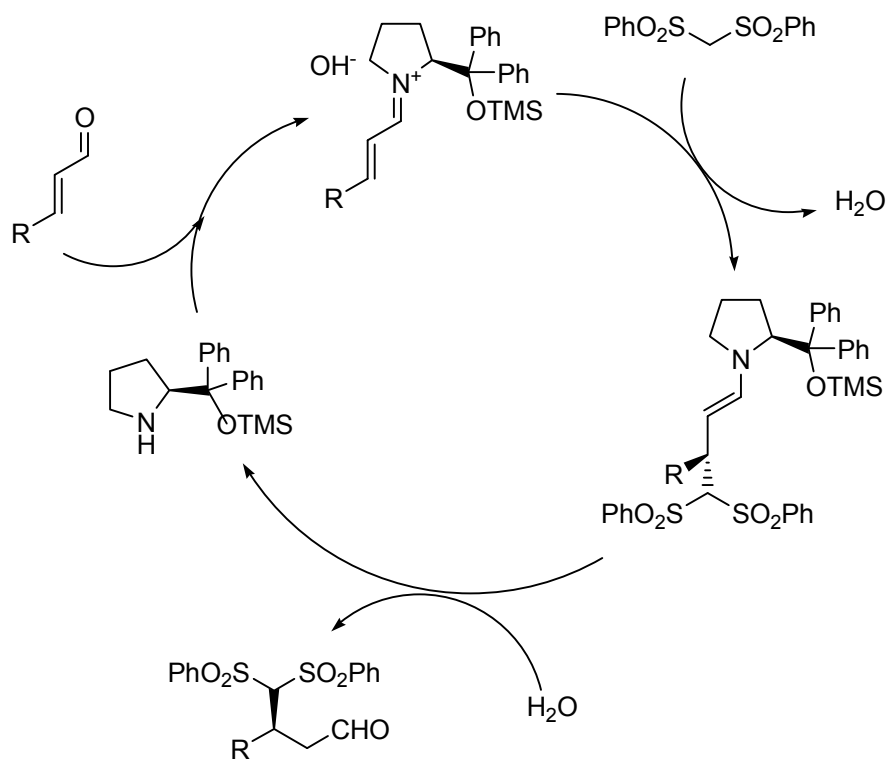
### 3. Výsledky a diskuze

Základním úkolem této diplomové práce bylo studium enantioselektivní syntézy organických molekul obsahujících fluoralkylovou skupinu za využití organokatalytického konceptu. Na základě dat známých z literatury (viz kapitola 1.3.3.1) byla naše pozornost věnována přípravě fluorovaných sloučenin pomocí iminiové katalýzy sekundárními aminy 1,4-addiční reakcí na  $\alpha,\beta$ -nenasycené aldehydy. Jako vhodný donor obsahující atom fluoru byl navržen 1-(fluornitromethylsulfonyl)benzen (**1a**). Při jeho navržení jsme vycházeli především z práce publikované počátkem roku 2009 zabývající se zavedením nefluorovaného nukleofilního činidla bis-(fenylsulfonyl)methanu (**1b**) na  $\alpha,\beta$ -nenasycené aldehydy.<sup>48</sup>



**Obrázek 13.** Nukleofilní činidla 1,4-addiční reakce.

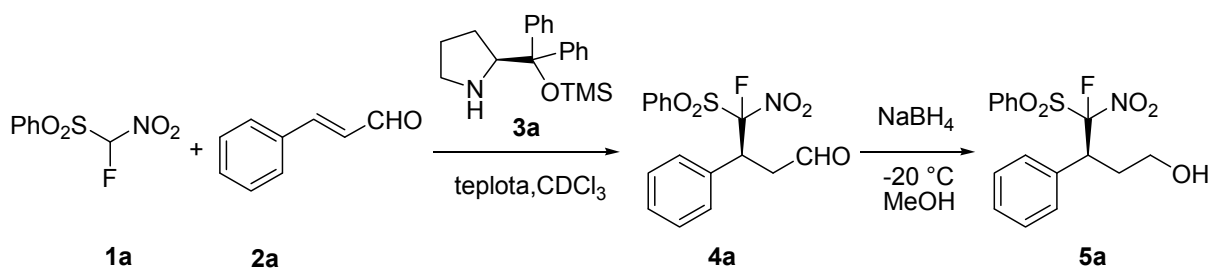
Mechanismus nukleofilní adice nastíněný v této práci (Schéma 21) vedl k předpokladu analogického průběhu reakce  $\alpha,\beta$ -nenasycených aldehydů s 1-(fluornitromethylsulfonyl)benzenem. Jak se později ukázalo, problematikou zavedení atomu fluoru pomocí 1,4-addiční reakce se též zabýval Córdova a kol.<sup>49</sup>, který jako nukleofilní činidlo použil 1-(fluor(fenylsulfonyl)methylsulfonyl)benzen (**1c**).



**Schéma 21.** Předpokládaný mechanismus reakce bis(phenylsulfonyl)methanu na  $\alpha,\beta$ -nenasycenými aldehydy.<sup>48</sup>

## Nalezení optimálních reakčních podmínek

Pro modelovou reakci byl jako nukleofilní činidlo, obsahující atom fluoru, zvolen 1-(fluornitromethylsulfonyl)benzen (**1a**) a aromatický  $\alpha,\beta$ -nenasycený aldehyd - aldehyd kyseliny skořicové (**2a**). Reakce byla provedena za katalýzy (*S*)- $\alpha,\alpha$ -difenyl-2-pyrrolidinmethanol trimethylsilyl etherem **3a** v prostředí chloroformu při laboratorní teplotě. Reakce proběhla sice kvantitativně, ale po určení enantiomerní čistoty produktu byl zjištěn pouze nízký nadbytek jednoho z enantiomerů následkem rychlé racemizace produktu **4a**. Z tohoto důvodu bylo nutné enantiomerní přebytky aldehydu (**4a**) stanovit z příslušného alkoholu (**5a**) získaného in situ redukcí (NaBH<sub>4</sub>/MeOH). Přesto byl za těchto podmínek produkt **5a** získán o nízké enantiomerní čistotě (vstup 1). Proto byl následně sledován vliv teploty na průběh reakce s důrazem na výtěžek a především enantioselektivitu navržené reakce (Tabulka 1).



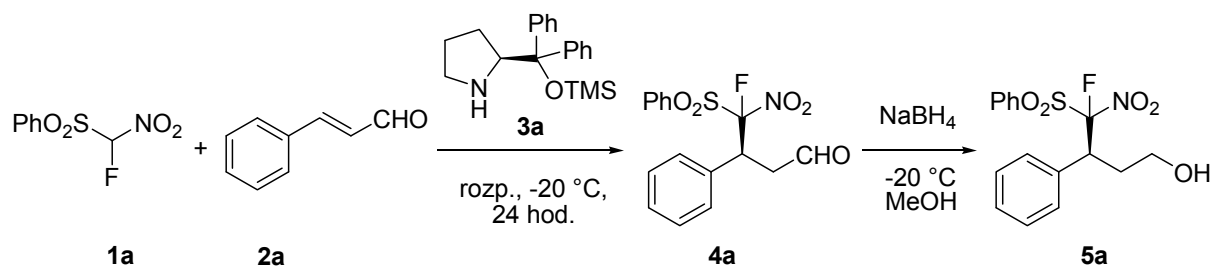
Vstup	teplota	konverze	dr <sup>a</sup>	ee <sup>b</sup>
1	r.t.	100 % (10 hod)	3:2	49; 9
2	0°C	100 % (16 hod)	3:2	76, 58
3	-20°C	100 % (24 hod)	3:2	85, 73
4	-30°C	100 % (120 hod)	3:2	91, 85

**Tabulka 1.** Vliv teploty na výtěžek a enantioselektivitu reakce.

a) určeno pomocí <sup>1</sup>H NMR, b) určeno pomocí HPLC u látky 5a.

Z tabulky je patrné, že nejvyšší enantioselektivita bylo dosaženo při teplotě -30 °C (vstup 4, Tabulka 1). Vzhledem k dlouhé reakční době a také částečné degradaci produktu byla jako optimální teplota zvolena -20 °C (vstup 3, Tabulka 1). Následně bylo nutné zjistit, které rozpouštědlo je pro tuto reakci nejvhodnější ve vztahu k výtěžku a enantioselektivě

reakce (Tabulka 2). Průběh reakce byl sledován v chlorovaných a nepolárních rozpouštědlech, dále také v polárních protických a dipolárně aprotických rozpouštědlech.



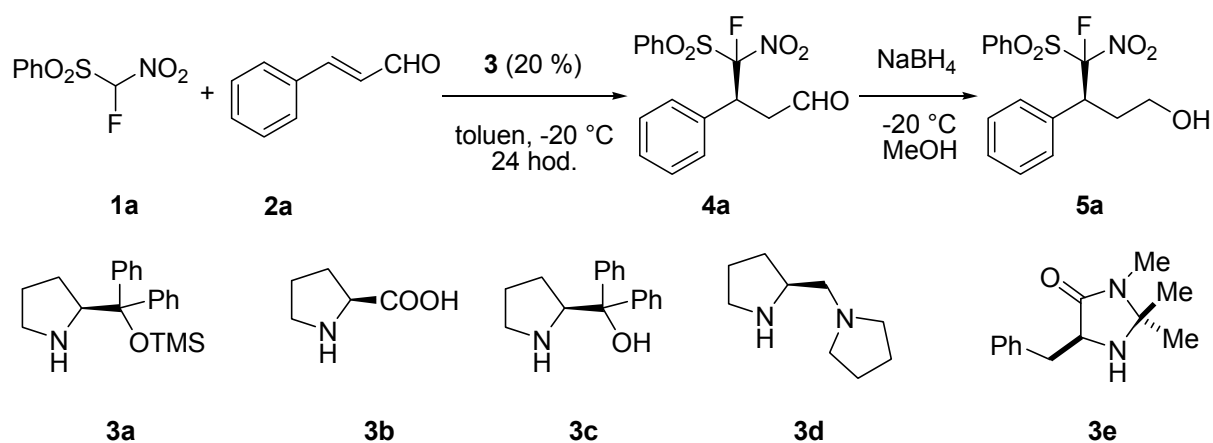
vstup	rozpouštědlo	dr <sup>a</sup>	ee <sup>b</sup>	výtěžek <sup>c</sup>
1	DMF	-	-	-
2	MeOH	-	-	-
3	CDCl <sub>3</sub>	3:2	85; 73	38 mg (43 %)
4	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1:1	73; 69	44 mg (51 %)
5	diethylether	2:3	82; 89	14 mg (16 %)
6	toluen	1:2	91; 90	40 mg (46 %)
7	THF	nedetekováno	nedetekováno	stopový

**Tabulka 2.** Vliv rozpouštědla na výtěžek a enantioselektivitu reakce.

a) určeno pomocí <sup>1</sup>H NMR, b) určeno pomocí HPLC u látky 5a, c) určeno pro látku 4a.

Získaná data ukázala, že reakce neprobíhala v polárních protických a v dipolárně aprotických rozpouštědlech. Nevhodná se ukázala také etherická rozpouštědla (diethylether, THF), která poskytovala nízké výtěžky (vstupy 5 a 7). Jako vhodná se ukázala chlorovaná a nepolární rozpouštědla. Zejména při použití toluenu bylo dosaženo nevyšších enantiomerních přebytků ze všech aplikovaných rozpouštědel (91; 90) a dobrého výtěžku (46 %) (vstup 6).

Následně byl studován vliv různých komerčně dostupných katalyzátorů na průběh reakce. Bylo vyzkoušeno celkem 5 katalyzátorů. Výsledky jsou shrnuty v Tabulka 3.



vstup	katalyzátor	konverze	dr <sup>a</sup>	ee <sup>a</sup>	výtěžek <sup>c</sup>
1	<b>(3a)</b>	100 %	1:2	91; 90	40 mg (46 %)
2	<b>(3b)</b> <sup>d</sup>	100 %	1:3	0,5; 20	50 mg (57 %)
3	<b>(3c)</b>	100 %	nedetekováno	nedetekováno	stopový
4	<b>(3d)</b>	100 %	1:3	0; 0	57 mg (64 %)
5	<b>(3e)</b>	100 %	nedetekováno	nedetekováno	stopový

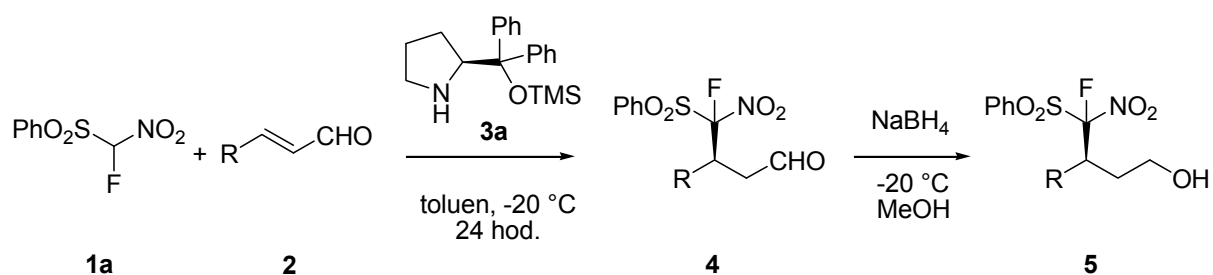
**Tabulka 3.** Vliv katalyzátoru na výtěžek a enantioselektivitu reakce.


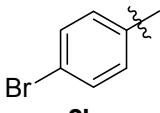
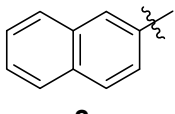
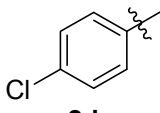
a) určeno pomocí <sup>1</sup>H NMR, b) určeno pomocí HPLC pro látku 5a, c) určeno pro látku 4a, d) použito 30 % mol.

Získaná data ukázala, že průběh reakce nejlépe katalyzují katalyzátory **3a**, **3b**, **3d**. Zejména při použití katalyzátoru **3b** a **3d** (vstupy 2 a 4) bylo získán produkt ve vysokém výtěžku ale v nízkém enantiomerním přebytku pravděpodobně vzhledem k menšímu sterickému bránění těchto katalyzátorů v přístupu nukleofilu k substrátu. Naopak při použití MacMillanova katalyzátoru (**3e**) reakce neprobíhala pravděpodobně kvůli vysokému sterickému bránění tohoto katalyzátoru v přístupu nukleofilu k substrátu. Dle očekávání se jako nejlepší katalyzátor pro tuto reakci ukázal výchozí katalyzátor (*S*)- $\alpha,\alpha$ -difenyl-2-pyrrolidinmethanol trimethylsilyl ether (**3a**).

## Vymezení rozsahu použití reakce

Po optimalizaci reakčních podmínek byl studován rozsah použití této reakce na vybrané skupině  $\alpha,\beta$ -nenasycených aldehydů. Celkem byly vyzkoušeny 4 aromatické  $\alpha,\beta$ -nenasycené aldehydy: aldehyd kyseliny skořicové (3-fenylprop-2-enal) a jeho dva deriváty 3-(4-bromfenyl)-prop-2-enal a 3-(4-chlorfenyl)-prop-2-enal (oba s I- indukčním efektem). Dále pak stéricky náročnější aldehyd 3-naftylprop-2-enal (bez indukčního efektu) (Tabulka 4).



vstup	R	konverze	dr <sup>a</sup>	ee <sup>b</sup>	výtěžek <sup>c</sup>
1		100 %	2:1	91; 90	40 mg (46 %)
	<b>2a</b>				
2		100 %	2:1	89; 84	45 mg (42 %)
	<b>2b</b>				
3		100 % (cca 50 hod.)	3:1	82; 62	20 mg (20 %)
	<b>2c</b>				
4		100 %	5:2	98; 97	43 mg (45 %)
	<b>2d</b>				

**Tabulka 4.** Vliv substrátu na výtěžek a enantioselektivitu reakce.

a) určeno pomocí HPLC b) určeno pomocí <sup>1</sup>H NMR pro látky 5, c) určeno pro látky 4.

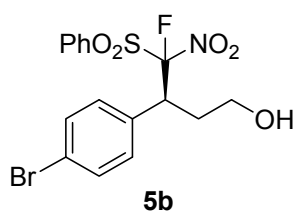


Data z tabulky 4 ukázala, že reakce poskytovala dobré výtěžky (42-46%) a vysoké hodnoty enantiomerních přebytků (89-98%) s aromatickými  $\alpha,\beta$ -nenasycenými aldehydy bez ohledu na substituovanou funkční skupinu. Pouze při použití stéricky objemnějšího  $\beta$ -naftylového derivátu **2c** výtěžek i enantioselektivita reakce významně poklesla.

Rozsah reakce byl studován i na substituovaných alifatických  $\alpha,\beta$ -nenasycených aldehydech. Při jejich použití bylo dosaženo vysokých hodnot výtěžků a dobrých hodnot enantiomerních přebytků. Tento výzkum ovšem nebyl náplní této diplomové práce.

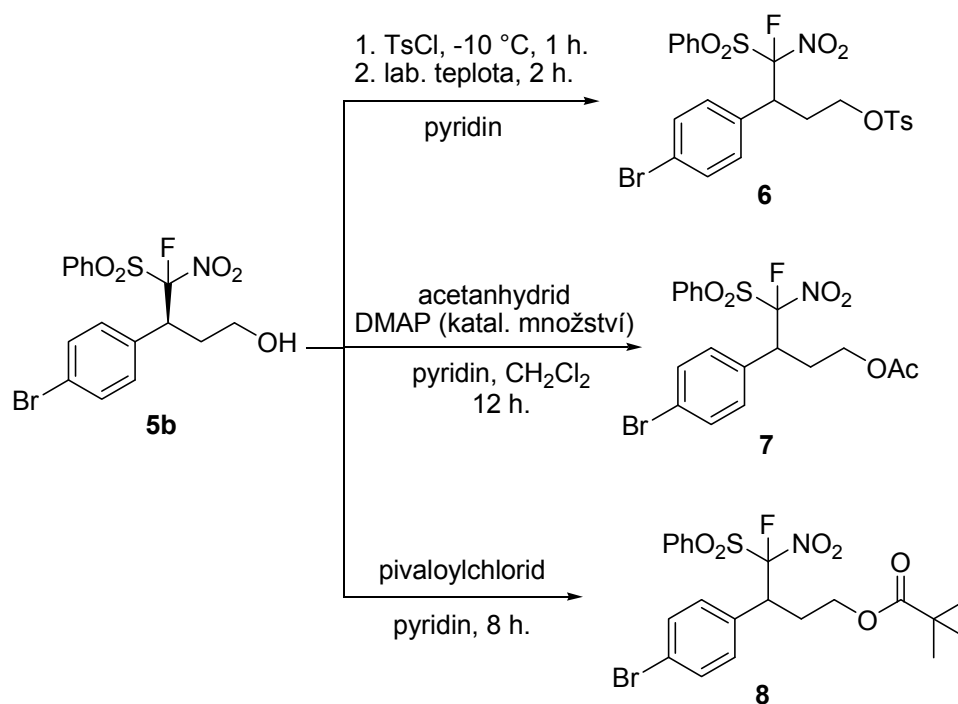
## Určení absolutní konfigurace

Pro potvrzení námi navrženého mechanismu nukleofilní adice bylo nezbytné určení absolutní konfigurace produktů **5**. Proto byla připravena řada derivátů odvozených od struktury **5b** (3-(4-bromfenyl)-4-fluor-4-nitro-4-(fenylsulfonyl)butanolu) (Obrázek 14).



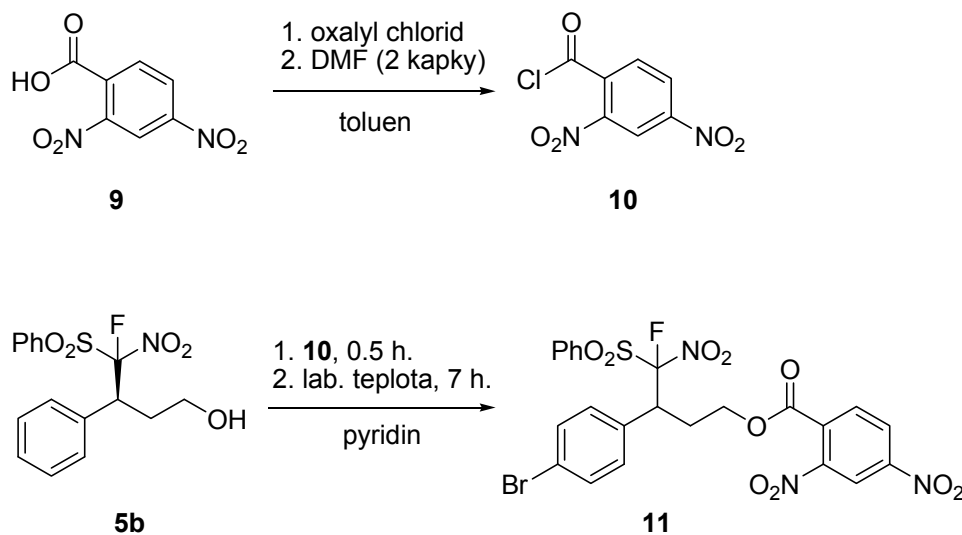
**Obrázek 14.** Struktura 3-(4-bromfenyl)-4-fluor-4-nitro-4-(fenylsulfonyl)butanolu.

Nejprve byl připraven 3-(4-bromfenyl)-4-fluor-4-nitro-4-(fenylsulfonyl)butyl-4-methylbenzensulfonát (**6**). Tento derivát se podařilo získat v krystalické podobě, ovšem získané krystaly nebyly v dostatečné kvalitě pro určení absolutní konfigurace pomocí rentgenové strukturní analýzy. Proto byl připraven další derivát 3-(4-bromfenyl)-4-fluor-4-nitro-4-(fenylsulfonyl)butyl-acetát (**7**), který se však nepodařilo získat v krystalickém stavu. Funkcionalizací  $-OH$  skupiny látky (**5b**) byly získány další dva estery 3-(4-bromfenyl)-4-fluor-4-nitro-4-(fenylsulfonyl)butyl-pivaloát (**8**) (schéma 10) a 3-(4-bromfenyl)-4-fluor-4-nitro-4-(fenylsulfonyl)butyl-2,4-dinitrobenzoát (**11**) (schéma 23).



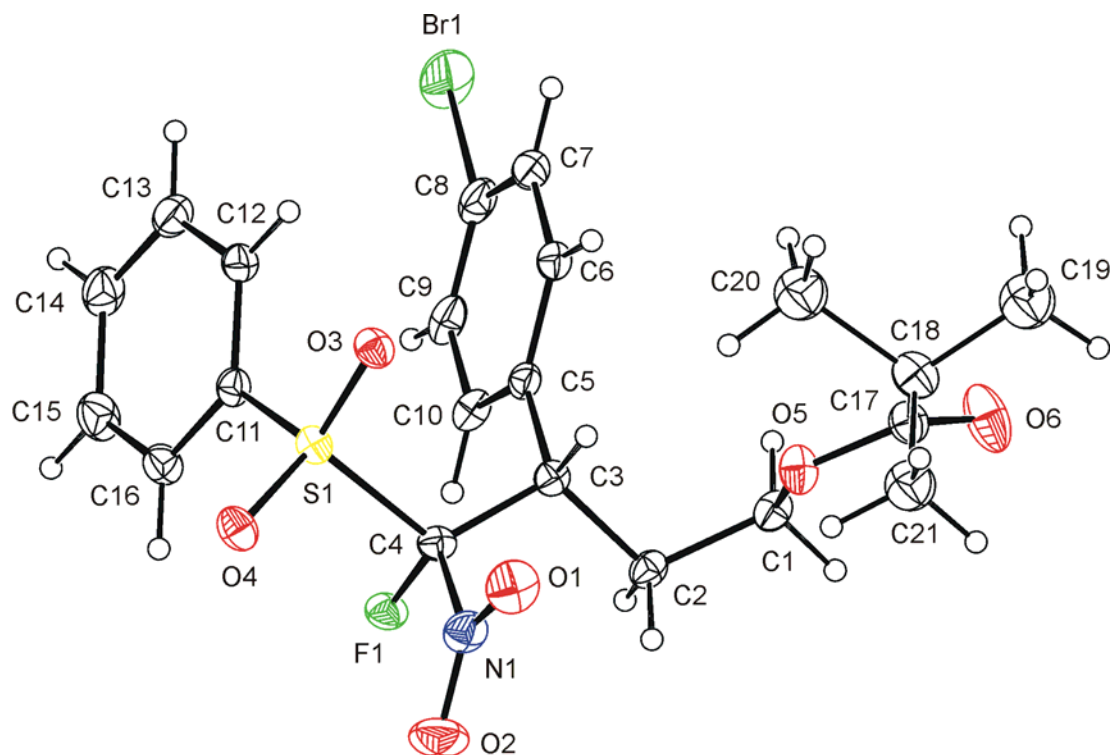
**Schéma 22.** Příprava derivátů k určení absolutní konfigurace.

K přípravě derivátu **11** bylo nejdříve nutná příprava 2,4-dinitrobenzoyl chloridu (**10**) z látky (**9**) (Schéma 23).



**Schéma 23.** Příprava 3-(4-bromfenyl)-4-fluor-4-nitro-4-(fenylsulfonyl)butyl 2,4-dinitrobenzoátu.

Ve formě monokrystalu vhodného k rentgeno-strukturální analýze se podařilo získat látku **8**. Touto metodou byla zjištěna absolutní konfigurace na obou stereogenních centrech jako (3*S*,4*S*)-3-(4-bromfenyl)-fluor-4-nitro-4-(fenylsulfonyl)butyl-pivaloát (Obrázek 15).



**Obrázek 15.** Rentgenová strukturální analýza 3-(4-bromfenyl)-4-fluor-4-nitro-4-(fenylsulfonyl)butyl pivaloátu.

Na základě určení absolutní konfigurace produktu pomocí rentgeno-strukturální analýzy a dat dostupných z literatury byl navržen mechanismus námi studované reakce katalyzované iminiovou aktivací (Schéma 24). V první fázi navržené Michaelovy adice dochází k aktivaci  $\alpha,\beta$ -nenasyčeného aldehydu (**2**) za vzniku více reaktivního iminiového intermediátu (**I**). Tento meziprodukt je následně atakován nukleofilem (**1a**), obsahující ve své struktuře nukleofilní atom uhlíku. Vzniklý enamínový intermediát (**II**) za hydrolýzy uvolňuje produkt (**4a**) a regeneruje katalyzátor (**3a**).

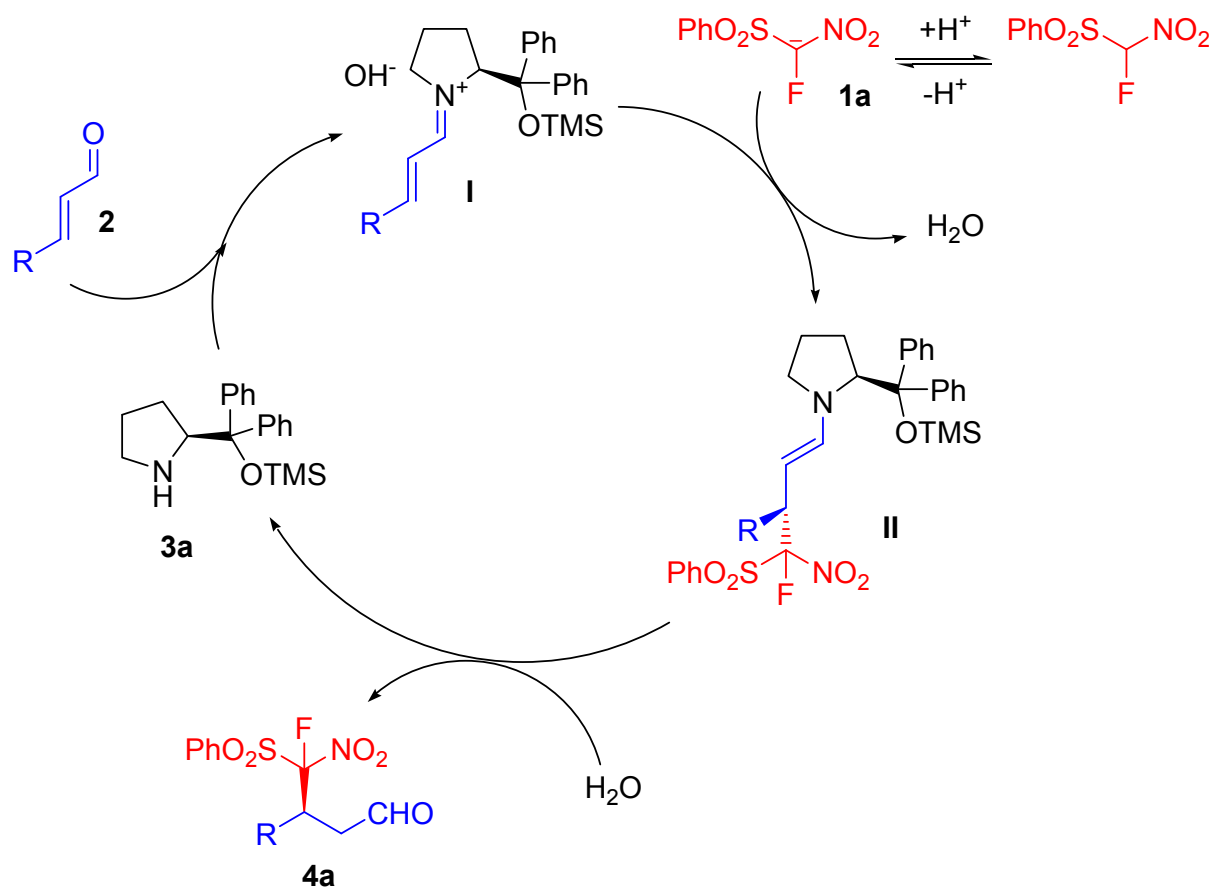


Schéma 24. Předpokládaný mechanismus naší navřené reakce.

## 4. Experimentální část

Chemikálie a rozpouštědla byla zakoupena v p.a. čistotě od dodavatelů nebo přečištěna standardními technikami. Pro tenkovrstnou chromatografii (TLC) byly použity silikagelové desky Merck 60 F<sub>254</sub>. Látky byly detekovány pomocí UV záření a detekčním roztokem kyseliny (fosfomolybdenová kyselina (25 g), Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O (10 g), H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1000 ml, 1.12 M)) a následném zahřátí. Sloupcová chromatografie byla prováděna za použití silikagelu Merck 60 (velikost částic 0.063 – 0.200 mm). Pro zjištění konverze reakcí byla <sup>1</sup>H spektra měřena na spektrometru Varian VNMRs 300 při frekvenci 300 MHz. Pro určení struktury byla měřena na spektrometru Bruker AVANCE III 600 při frekvenci 600.17 MHz pro <sup>1</sup>H, 150.91 MHz pro <sup>13</sup>C. <sup>19</sup>F spektra byla měřena na spektrometru Bruker AVANCE III 600, Varian UNITY INOVA 400 při frekvenci 564.724 MHz případně 376.288 MHz. Chemické posuny (δ) jsou uváděny v jednotkách ppm a referencovány vzhledem k signálu rozpouštědla (CDCl<sub>3</sub>, 7.26 ppm pro <sup>1</sup>H NMR; 77.0 ppm pro <sup>13</sup>C NMR). Signály <sup>19</sup>F NMR spekter byly referencovány vzhledem k signálu standardu trifluortoluenu (-62.468 ppm). Interakční konstanta *J* je uváděna v jednotkách Hz. Pro přesná přiřazení jednotlivých signálů byla dále měřena 2D NMR spektra (COSY, NOESY, HSQC, HMBC).

Chirální HPLC analýza byla prováděna na kapalinovém chromatografu LCP 5020 Ingos s spektrometrickým detektorem LCD 5000 na chirální koloně Daicel Chiralpak<sup>®</sup> IC<sup>™</sup> (průměr kolony 0.46 cm, délka kolony 25 cm, zrnitost 10 μm).

HR-MS ESI spektra byla měřena na přístroji LTQ Orbitrap XL (Thermo Fisher Scientific).

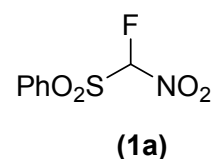
LR-MS ESI spektra byla měřena na přístroji LCQ Fleet (Thermo Fisher Scientific).

Optické otáčivosti byly měřeny v chloroformu na automatickém polarimetru AUTOMATIC POLARIMETR, Autopol III (Rudolph research, Flanders, New Jersey) s přesností ±2°.

IČ spektra byla měřena metodou difúzní reflektance (DRIFT) v KBr na přístroji Nicolet AVATAR 370 FT-IR. Vlnočty jsou uvedeny v cm<sup>-1</sup>.

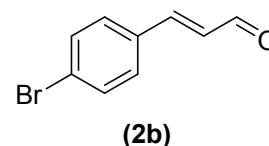
### 1-(Fluornitromethylsulfonyl)benzen (1a)

K míchané suspenzi hydridu sodného (0.22 g, 5.5 mmol, 60% w/w) v tetrahydrofuranu (20 ml) při teplotě 0 °C byl pod argonovou atmosférou přidán 1-(nitromethylsulfonyl) benzen (1.0 g, 5.0 mmol). Po té byla reakční směs míchána 1h při laboratorní teplotě, následně byla ochlazená na 0 °C a k míchané směsi byl po částech přidán Selectfluor® (1.771 g, 5.0 mmol). Směs byla míchána při laboratorní teplotě přes noc. Následně byla roztřepána mezi CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) a nasycený roztok NH<sub>4</sub>Cl (10 ml), vodná fáze byla promyta CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 20 ml), spojené organické fáze byly dosušeny bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, po té byla organická fáze zfiltrována a odpařena. Chromatografií odparku na sloupci silikagelu (140 g) ve směsi hexan:ethyl-acetát (6:1) bylo získáno 0.585 g (54 %) bezbarvé pevné látky **1**. Naměřené <sup>1</sup>H NMR spektrum odpovídalo údajům uvedeným v literatuře.<sup>50</sup>



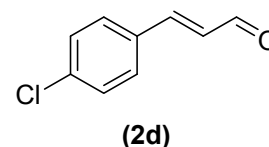
### (E)-(4-Bromfenyl)prop-2-enal (2b)

K (trifenylfosforanyliden)acetaldehydu (2 g, 6.60 mmol) rozpuštěnému v toluenu (35 ml), byl přidán 4-brombenzaldehyd (1.34 g, 7.30 mmol). Suspenze byla míchána při 65 °C pod zpětným chladičem po dobu 24 hodin, následně zahuštěna na vakuové odparce na objem přibližně 5 ml a rozdělena na sloupci silikagelu (170 g) ve směsi hexan:ethyl-acetát (7:1). Bylo získáno 0.806 g (58 %) nažloutlé pevné látky **2b**. Naměřené <sup>1</sup>H NMR spektrum odpovídalo údajům uvedeným v literatuře.<sup>51</sup>



### (E)-3-(4-Chlorfenyl)prop-2-enal (2d)

K (trifenylfosforanyliden)acetaldehydu (2 g, 6.60 mmol) rozpuštěnému v 35 ml toluenu, byl přidán 4-chlorbenzaldehyd (1.03 g, 7.30 mmol). Suspenze byla míchána při 65 °C pod zpětným chladičem po dobu 24 hodin, následně zahuštěna na vakuové odparce na objem přibližně 5 ml a rozdělena na sloupci silikagelu (150 g) ve směsi hexan:ethyl-acetát (6:1). Bylo získáno 0.813 g (74 %) nažloutlé pevné látky **2d**. Naměřené <sup>1</sup>H NMR spektrum odpovídalo údajům uvedeným v literatuře.<sup>52</sup>



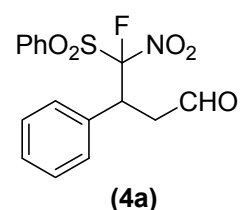
## Obecný postup přípravy 3-Aryl-4-fluor-4-nitro-4-(fenylsulfonyl)butanalů (4)

K (*S*)- $\alpha,\alpha$ -difenyl-2-pyrolidinmethanol trimethylsilyl etheru (16 mg, 0.05 mmol) rozpuštěném v toluenu (1 ml) byl přidán (*E*)-3-arylprop-2-enal (0.5 mmol) a látka **1a** (54.8 mg, 0.25 mmol). Reakční směs byla míchána při teplotě -20 °C po dobu 24 hodin. Stupeň konverze a poměr diastereomerů byl zjištěn na základě měření <sup>1</sup>H NMR spektra. Reakční směs byla poté rozdělena na sloupci silikagelu (15 g) ve směsi hexan/ethyl-acetát (5:1).

### 4-Fluor-4-nitro-3-fenyl-4-(fenylsulfonyl)butanal (4a)

Látka **4a** byla získána z *E*-3-fenylprop-2-enalu (66 mg, 0.5 mmol) dle výše uvedeného obecného postupu ve výtěžku 40 mg (46 %).

Látka **4a**: nažloutlý olej, směs diastereomerů **4a/4a'** (dr = 2:1): IR (KBr): 3065.75, 3035.48, 2960.61, 2923.97, 2846.71, 2736.00, 1970.79, 1906.49, 1725.43, 1576.52, 1449.61, 1353.16, 1185.63, 1158.56,



1082.41, 977.80, 754.13, 716.91, 699.99, 684.76, 599.70, 561.03, 540.41, 446.74 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI): počítáno pro [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub>NFS) požadovaná hodnota m/z 374.0474, nalezená hodnota 374.0468.

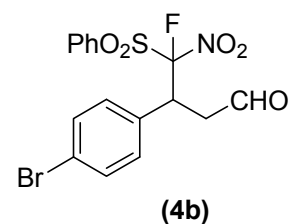
Látka **4a** - (hlavní diastereomer): <sup>1</sup>H NMR (600MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C):  $\delta$  = 9.60 (bs, 1H), 7.90 – 7.22 (m, 10H), 4.94 (ddd, J<sub>1</sub> = 31.6, J<sub>2</sub> = 10.9, J<sub>3</sub> = 2.9 Hz, 1H), 3.73 (dd, J<sub>1</sub> = 18.4, J<sub>2</sub> = 3.0 Hz, 1H), 3.26 (ddd, J<sub>1</sub> = 18.4, J<sub>2</sub> = 10.9, J<sub>3</sub> = 1.6 Hz, 1H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (600MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C):  $\delta$  = 196.36 (d, J = 3.3 Hz), 136.64 – 129.00 (m, 12C), 124.85 (d, J = 289.7 Hz), 43.73 (bs), 41.59 (d, J = 16.5 Hz) ppm. <sup>19</sup>F NMR (600MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C):  $\delta$  = -67.39 (d, J = 31.6 Hz) ppm.

Látka **4a'** - (minoritní diastereomer): <sup>1</sup>H NMR (600MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C):  $\delta$  = 9.49 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.90 – 7.22 (m, 10H), 4.88 (ddd, J<sub>1</sub> = 26.2, J<sub>2</sub> = 10.8, J<sub>3</sub> = 2.9 Hz, 1H), 3.18 (ddd, J<sub>1</sub> = 17.9, J<sub>2</sub> = 10.7, J<sub>3</sub> = 1.5 Hz, 1H), 2.90 (dd, J<sub>1</sub> = 18.0, J<sub>2</sub> = 2.9 Hz, 1H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (600MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C):  $\delta$  = 195.87 (d, J = 3.2 Hz), 136.64 – 129.00 (m, 12C), 124.66 (d, J = 287.8 Hz), 44.02 (d, J = 2.2 Hz), 42.43 (d, J = 17.6 Hz) ppm. <sup>19</sup>F NMR (600MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C):  $\delta$  = -60.02 (d, J = 25.4 Hz) ppm.

### 3-(4-Bromfenyl)-4-fluor-4-nitro-4-(fenylsulfonyl)butanal (**4b**)

Látka **4b** byla získána z látky **2b** (105.5 mg, 0.5 mmol) dle výše uvedeného obecného postupu ve výtěžku 45 mg (42 %).

Látka **4b**: nažloutlý olej, směs diastereomerů **4b/4b'** (dr: 1:2): IR (KBr): 3094.59, 3067.22, 2918.65, 2843.25, 2734.89, 1726.31, 1579.73, 1488.67, 1447.59, 1410.94, 1354.31, 1157.75, 1082.04,



1012.37, 755.01, 719.76, 683.70, 613.21, 564.85, 541.08  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (EI): počítáno pro  $[\text{M}]^+$   $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_5\text{FSBr}$  požadovaná hodnota  $m/z$  428.9682, nalezená hodnota 428.9690.

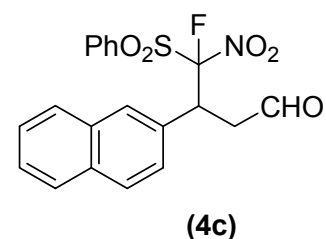
Látka **4b** - (hlavní diastereomer):  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 9.61 (t,  $J$  = 1.3 Hz, 1H), 7.88 – 7.11 (m, 9H), 4.93 (ddd,  $J_1$  = 31.4,  $J_2$  = 10.9,  $J_3$  = 2.8 Hz, 1H), 3.75 (dd,  $J_1$  = 18.5,  $J_2$  = 2.8 Hz, 1H), 3.22 (ddd,  $J_1$  = 18.6,  $J_2$  = 10.9,  $J_3$  = 1.3 Hz, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (600MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 195.91 (s), 136.57 – 129.29 (m, 12C), 124.50 (d,  $J$  = 290.1 Hz), 43.74 (s), 41.03 (d,  $J$  = 16.7 Hz) ppm.  $^{19}\text{F}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = -67.48 (d,  $J$  = 31.5 Hz) ppm.

Látka **4b'** - (minoritní diastereomer):  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 9.50 (t,  $J$  = 1.3 Hz, 1H), 7.88 – 7.11 (m, 9H), 4.86 (ddd,  $J_1$  = 24.1,  $J_2$  = 10.9,  $J_3$  = 2.6 Hz, 1H), 3.14 (ddd,  $J_1$  = 18.2,  $J_2$  = 10.8,  $J_3$  = 1.3 Hz, 1H), 2.87 (dd,  $J_1$  = 18.3,  $J_2$  = 2.8 Hz) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (600MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 195.35 (s), 136.57 – 129.29 (m, 12C), 124.49 (d,  $J$  = 287.2 Hz), 43.92 (s), 41.83 (d,  $J$  = 17.2 Hz) ppm.  $^{19}\text{F}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = -60.72 (d,  $J$  = 26.8 Hz) ppm.

### 4-Fluor-4-nitro-3-naft-2-yl-4-(fenylsulfonyl)butanal (**4c**)

Látka **4c** byla získána z *E*-3-(naft-2-yl)prop-2-enalu (91 mg, 0.5 mmol) dle výše uvedeného obecného postupu ve výtěžku 20 mg (20 %).

Látka **4c**: nažloutlý olej, směs diastereomerů **4c/4c'** (dr: 2:1): IR (KBr): 3061.67, 2923.65, 2841.22, 2733.88, 1726.30, 1577.83,



1448.03, 1352.90, 1274.67, 1158.20, 1081.72, 998.50, 816.80, 753.43, 716.79, 684.72, 618.30, 584.71, 541.19, 477.83  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): počítáno pro  $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_5\text{NFS}$  požadovaná hodnota  $m/z$  424.0631, nalezená hodnota 424.0624.

Látka **4c** - (hlavní diastereomer):  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 9.63 (bs, 1H), 7.95 – 7.10 (m, 12H), 5.13 (ddd,  $J_1$  = 31.6,  $J_2$  = 10.9,  $J_3$  = 2.9 Hz, 1H), 3.81 (ddd,  $J_1$  = 18.4,  $J_2$  =



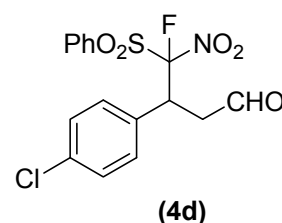
10.9,  $J_3 = 1.4$  Hz, 1H), 3.38 (dd,  $J_1 = 18.4$ ,  $J_2 = 2.9$  Hz, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25°C):  $\delta = 196.31$  (s), 136.47 – 123.55 (m, 16C), 43.92 (s), 41.70 (d,  $J = 16.8$  Hz) ppm.  $^{19}\text{F}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25°C):  $\delta = -67.06$  (d,  $J = 31.5$  Hz) ppm.

Látka **4c'** - (minoritní diastereomer):  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25°C):  $\delta = 9.51$  (bs, 1H), 7.92 – 7.10 (m, 12H), 5.05 (ddd,  $J_1 = 26.8$ ,  $J_2 = 10.9$ ,  $J_3 = 2.9$  Hz, 1H), 3.28 (ddd,  $J_1 = 18.0$ ,  $J_2 = 10.8$ ,  $J_3 = 1.4$  Hz, 1H), 2.94 (dd,  $J_1 = 18.1$ ,  $J_2 = 2.9$  Hz, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25°C):  $\delta = 195.76$  (s), 136.47 – 123.55 (m, 18C), 44.11 (s), 42.66 (d,  $J = 17.0$  Hz) ppm.  $^{19}\text{F}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25°C):  $\delta = -60.07$  (d,  $J = 27.0$  Hz) ppm.

### 3-(4-Chlorfenyl)-4-fluor-4-nitro-4-(fenylsulfonyl)butanal (**4d**)

Látka **4d** byla získána z látky **2d** (83.3 mg, 0.5 mmol) dle výše uvedeného obecného postupu ve výtěžku 43 mg (45 %).

Látka **4d**: nažloutlý olej, směs diastereomerů **4d/4d'** (dr: 3:2): IR (KBr): 3095.03, 3066.45, 2959.49, 2922.60, 2844.22, 2735.42, 1726.55, 1579.66, 1497.26, 1448.89, 1413.07, 1355.75, 1158.70,



1094.22, 1013.61, 757.45, 719.84, 684.01, 626.69, 572.95, 542.50  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): počítáno pro  $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{O}_5\text{NCIFS}$ ) požadovaná hodnota  $m/z$  408.0085, nalezená hodnota 408.0080.

Látka **4d** - (hlavní diastereomer):  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25°C):  $\delta = 9.65$  (t,  $J = 1.1$  Hz, 1H), 7.93 -7.21 (m, 9H), 4.99 (ddd,  $J_1 = 31.4$ ,  $J_2 = 10.9$ ,  $J_3 = 2.8$  Hz, 1H), 3.80 (dd,  $J_1 = 18.6$ ,  $J_2 = 2.9$  Hz, 1H), 3.26 (ddd,  $J_1 = 18.6$ ,  $J_2 = 11.0$ ,  $J_3 = 1.3$  Hz, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (600MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25°C):  $\delta = 195.93$  (s), 136.57 – 129.00 (m, 12C), 124.63 (d,  $J = 289.9$  Hz), 43.79 (s), 40.97 (d,  $J = 16.8$  Hz) ppm.  $^{19}\text{F}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25°C):  $\delta = -67.50$  (d,  $J = 31.4$  Hz) ppm.

Látka **4d'** - (minoritní diastereomer):  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25°C):  $\delta = 9.54$  (t,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 7.93 -7.21 (m, 9H), 4.92 (ddd,  $J_1 = 26.5$ ,  $J_2 = 10.9$ ,  $J_3 = 2.8$  Hz, 1H), 3.19 (ddd,  $J_1 = 18.2$ ,  $J_2 = 10.9$ ,  $J_3 = 1.47$  Hz, 1H), 2.92 (dd,  $J_1 = 18.2$ ,  $J_2 = 2.8$  Hz, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (600MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25°C):  $\delta = 195.40$  (s), 136.57 – 129.00 (m, 12C), 124.50 (d,  $J = 287.6$  Hz), 43.97 (s), 41.75 (d,  $J = 17.3$ ).  $^{19}\text{F}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25°C):  $\delta = -60.68$  (d,  $J = 25.98$  Hz) ppm.

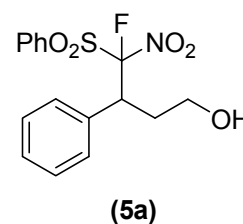
## Obecný postup přípravy 3-Aryl-4-fluor-4-nitro-4-(fenylsulfonyl)butanolů (5)

K (*S*)- $\alpha,\alpha$ -difenyl-2-pyrolidinmethanol trimethylsilyl etheru (16 mg, 0.05 mmol) rozpuštěném v toluenu (1 ml) byl přidán (*E*)-3-arylprop-2-enal (0.5 mmol) a látka **1a** (54.8 mg, 0.25 mmol). Reakční směs byla míchána a chlazena na  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  po dobu 24 hodin. Poté byl zjištěn stupeň konverze na základě měření  $^1\text{H}$  NMR spektra. Reakční směs byla následně převedena do methanolu (4 ml) vychlazeném na  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , a poté byl k reakční směsi za stálého míchání postupně přidán tetrahydridoboritan sodný (56.7 mg, 1.5 mmol). Po 15 minutách byla směs extrahována roztokem ethyl-acetátu (40 ml) a HCl (1M, 4 ml), který byl vytemperován na teplotu  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Po dosažení laboratorní teploty byla organická fáze oddělena, vysušena bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrována a odpařena. Separace byla provedena na sloupci silikagelu (15 g) ve směsi hexan:ethyl-acetát (4:1).

### 4-Fluor-4-nitro-3-fenyl-4-(fenylsulfonyl)butanol (5a)

Látka **5a** byla získána z *E*-3-fenylprop-2-enalu (66 mg, 0.5 mmol) dle výše uvedeného obecného postupu ve výtěžku 30.7 mg (35 %).

Látka **5a**: nažloutlý olej, směs diastereomerů **5a/5a'** (dr: 1:2): IR (KBr): 3584.27, 3346.14, 3053.05, 2958.15, 3884.88, 1577.21, 1493.81, 1447.48, 1346.58, 1314.67, 1158.17, 1081.98, 788.32, 753.47, 715.31, 683.79, 603.73, 572.20, 542.75, 498.78  $\text{cm}^{-1}$ .  $[\alpha]_{\text{D}} = +24.8^{\circ}$  ( $c = 1.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). HRMS (ESI): počítáno pro  $[\text{M}]^+$   $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_5\text{NFS}$ ) požadovaná hodnota  $m/z$  352.0655, nalezená hodnota 352.0663.



Látka **5a** – hlavní diastereomer:  $^1\text{H}$  NMR (600MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^{\circ}\text{C}$ ):  $\delta = 7.92 - 7.21$  (m, 10H), 4.55 (ddd,  $J_1 = 12.3$ ,  $J_2 = 13.1$ ,  $J_3 = 13.4$  Hz, 1H), 3.64 (ddd,  $J_1 = 10.7$ ,  $J_2 = 6.1$ ,  $J_3 = 3.5$  Hz, 1H), 3.27 (ddd,  $J_1 = 10.1$ ,  $J_2 = 10.1$ ,  $J_3 = 4.7$  Hz, 1H), 2.83 (dddd,  $J_1 = 13.9$ ,  $J_2 = 7.5$ ,  $J_3 = 6.1$ ,  $J_4 = 3.1$  Hz, 1H), 2.13 (dddd,  $J_1 = 14$ ,  $J_2 = 12.1$ ,  $J_3 = 3.7$ ,  $J_4 = 3.7$  Hz, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (600MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^{\circ}\text{C}$ ):  $\delta = 136.15 - 128.84$  (m, 12C), 126.42 (d,  $J = 290.6$  Hz), 58.42 (s), 44.99 (d,  $J = 16.4$  Hz), 32.16 (s) ppm.  $^{19}\text{F}$  NMR (600MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^{\circ}\text{C}$ ):  $\delta = -63.55$  (d,  $J = 31.06$  Hz) ppm. Enantiomerní přebytek (90) byl zjištěn pomocí HPLC s IC chirální kolonou (mobilní fáze: *n*-heptan:propan-2-ol = 92:8,  $\lambda = 230$  nm, průtok: 1 ml/min),  $t_{\text{R}} =$  hlavní enantiomer 72.83 min, minoritní enantiomer 50.22 min.

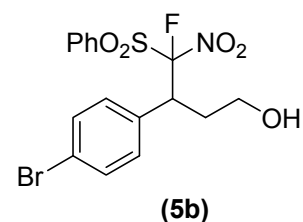
Látka **5a'** – minoritní diastereomer:  $^1\text{H}$  NMR (600MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^{\circ}\text{C}$ ):  $\delta = 7.92 - 7.21$  (m, 10H), 4.51 (td,  $J_1 = 12.5$ ,  $J_2 = 3.1$  Hz, 1H), 3.5 (ddd,  $J_1 = 10.8$ ,  $J_2 = 6.0$ ,  $J_3 = 3.6$  Hz, 1H), 3.15

(ddd,  $J_1 = 10.8$ ,  $J_2 = 9.8$ ,  $J_3 = 3.6$  Hz, 1H), 1.99 (dddd,  $J_1 = 13.7$ ,  $J_2 = 12.0$ ,  $J_3 = 4.6$ ,  $J_4 = 3.7$  Hz, 1H), 1.77 ppm (dddd,  $J_1 = 12.9$ ,  $J_2 = 9.4$ ,  $J_3 = 6.1$ ,  $J_4 = 3.1$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (600MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta = 136.15 - 128.84$  (m, 12C), 125.93 (d,  $J = 290.7$  Hz), 59.25 (s), 44.75 (d,  $J = 16.8$  Hz), 32.83 (s).  $^{19}\text{F}$  NMR (600MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta = -67.90$  (d,  $J = 31.6$  Hz). Enantiomerní přebytek (91) byl zjištěn pomocí HPLC s IC chirální kolonou (mobilní fáze: *n*-heptan:propan-2-ol = 92:8,  $\lambda = 230$  nm, průtok: 1ml/min),  $t_R =$  hlavní enantiomer 27.44 min, minoritní enantiomer 24.75 min).

### 3-(4-Bromfenyl)-4-fluor-4-nitro-4-(fenylsulfonyl)butanol (**5b**)

Látka **5b** byla získána z látky **2b** (105.5 mg, 0.5 mmol) dle výše uvedeného obecného postupu ve výtěžku 46 mg (43 %).

Látka **5b**: nažloutlý olej, směs diastereomerů **5b/5b'** (dr: 28:1): IR (KBr): 3588.79, 3313.03, 3093.93, 3064.97, 2955.42, 2926.46, 2888.68, 2855.94, 1713.08, 1577.66, 1488.72, 1447.67, 1410.73,



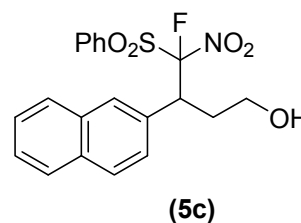
1349.16, 1158.49, 1081.59, 1012.01, 840.81, 756.59, 719.06, 685.18, 623.85, 572.58, 541.45  $\text{cm}^{-1}$ .  $[\alpha]_D = +10.5^\circ$  ( $c=0.43$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). HRMS (ESI): počítáno pro  $[\text{M}]^+$   $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_5\text{NBrFS}$  požadovaná hodnota  $m/z$  429.9760, nalezená hodnota 429.9767.

Látka **5b** – hlavní diastereomer:  $^1\text{H}$  NMR (600MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta = 7.90$  (bd,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.74 (m, suma  $J = 15.9$ , 1H), 7.57 (m, suma  $J = 15.9$  Hz, 2H), 7.40 (bd,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.10 (bd,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 4.56 (ddd,  $J_1 = 31.6$ ,  $J_2 = 12.0$ ,  $J_3 = 3.0$  Hz, 1H), 3.67 (ddd,  $J_1 = 10.7$ ,  $J_2 = 5.9$ ,  $J_3 = 3.4$  Hz, 1H), 3.23 (td,  $J_1 = 10.4$ ,  $J_2 = 4.4$  Hz, 1H), 2.83 (m, suma  $J = 33.3$  Hz, 1H), 2.07 (m, suma  $J = 33.8$  Hz, 1 H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (600MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta = 136.27$  (s), 132.26 (s, 2C), 132.18 (s), 132.02 (s), 130.86 (s, 2C), 130.69 (s, 2C), 129.58 (s, 2C), 125.59 (d,  $J = 289.1$  Hz), 123.23 (s), 58.98 (s), 44.16 ppm (d,  $J = 17.1$  Hz), 32.02 (s) ppm.  $^{19}\text{F}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta = -68.14$  (d,  $J = 31.7$  Hz) ppm. Enantiomerní přebytek (89) byl zjištěn pomocí HPLC s IC chirální kolonou (mobilní fáze: *n*-heptan:propan-2-ol = 92:8,  $\lambda = 230$  nm, průtok: 1ml/min),  $t_R =$  hlavní enantiomer 41.96 min, minoritní enantiomer 32.85 min.

Látka **5b'** – minoritní diastereomer: enantiomerní přebytek (84) byl zjištěn pomocí HPLC s IC chirální kolonou (mobilní fáze: *n*-heptan:propan-2-ol = 92:8,  $\lambda = 230$  nm, průtok: 1ml/min),  $t_R =$  hlavní enantiomer 136.50 min, minoritní enantiomer 89.37 min).

### 4-Fluor-4-nitro-3-naft-2-yl-4-(fenylsulfonyl)butanol (5c)

Látka **5c** byla získána z *E*-3-(naft-2-yl)prop-2-enalu (91 mg, 0.5 mmol) dle výše uvedeného obecného postupu ve výtěžku 6.3 mg (6 %).



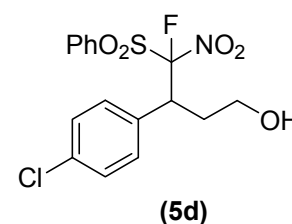
Látka **5c**: nažloutlý olej, směs diastereomerů **5c/5c'** (dr: 9:1): IR (KBr): 3296.71, 3059.19, 2957.24, 2925.71, 2854.24, 1716.13, 1578.85, 1448.39, 1350.33, 1158.48, 1081.74, 817.58, 757.60, 683.69, 590.24, 514.43, 478.66  $\text{cm}^{-1}$ .  $[\alpha]_{\text{D}} = +6.5^{\circ}$  ( $c = 0.31$ ,  $\text{CDCl}_3$ ). HRMS (ESI): počítáno pro  $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{NFS}$  požadovaná hodnota  $m/z$  426.0787, nalezená hodnota 426.0782.

Látka **5c** – hlavní diastereomer:  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^{\circ}\text{C}$ ):  $\delta = 7.95 - 7.33$  (m, 16H), 4.74 (ddd,  $J_1 = 31.9$ ,  $J_2 = 12.0$ ,  $J_3 = 3.0$  Hz, 1H), 3.65 (m, suma  $J = 20.3$  Hz, 1H), 3.27 (td,  $J_1 = 10.4$ ,  $J_2 = 4.5$  Hz, 1H), 2.91 (m, suma  $J = 33.1$  Hz, 1H), 2.25 (m, suma  $J = 34.4$  Hz, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^{\circ}\text{C}$ ):  $\delta = 130.42$  (d,  $J = 26.5$  Hz), 136.18 – 123.29 (m, 16C), 59.26 (s), 44.84 (s), 32.19 (s) ppm.  $^{19}\text{F}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^{\circ}\text{C}$ ):  $\delta = -67.61$  (d,  $J = 31.9$  Hz) ppm. Enantiomerní přebytek (82) byl zjištěn pomocí HPLC s IC chirální kolonou (mobilní fáze: *n*-heptan:propan-2-ol = 92:8,  $\lambda = 230$  nm, průtok: 1ml/min),  $t_{\text{R}}$  = hlavní enantiomer 62.87 min, minoritní enantiomer 54.11 min.

Látka **5c'** – minoritní diastereomer: enantiomerní přebytek (62) byl zjištěn pomocí HPLC s IC chirální kolonou (mobilní fáze: *n*-heptan:propan-2-ol = 92:8,  $\lambda = 230$  nm, průtok: 1ml/min),  $t_{\text{R}}$  = hlavní enantiomer 223.70 min, minoritní enantiomer 134.20 min).

### 3-(4-Chlorfenyl)-4-fluor-4-nitro-4-(fenylsulfonyl)butanol (5d)

Látka **5d** byla získána z látky **2d** (83.3 mg, 0.5 mmol) dle výše uvedeného obecného postupu ve výtěžku 16 mg (17 %).



Látka **5d**: nažloutlý olej, směs diastereomerů **5d/5d'** (dr: 6:1): IR (KBr): 3586.40, 3315.73, 3095.32, 3065.67, 2956.11, 2925.18, 2854.28, 1714.05, 1579.62, 1492.45, 1446.66, 1415.63, 1349.15, 1158.58, 1092.10, 1016.75, 843.91, 756.75, 722.77, 685.83, 577.99, 542.53  $\text{cm}^{-1}$ .  $[\alpha]_{\text{D}} = +79.5^{\circ}$  ( $c = 1.075$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). HRMS (ESI): počítáno pro  $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{O}_5\text{NCIFS}$  požadovaná hodnota  $m/z$  410.0241, nalezená hodnota 410.0236.

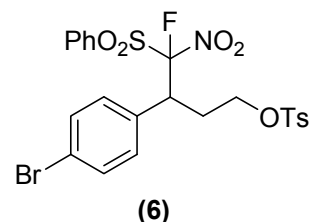
Látka **5d** – hlavní diastereomer:  $^1\text{H}$  NMR (600MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^{\circ}\text{C}$ ):  $\delta = 7.91 - 7.12$  (m, 9H), 4.59 (ddd,  $J_1 = 16.4$ ,  $J_2 = 12.1$ ,  $J_3 = 3.0$  Hz, 1H), 3.66 (ddd,  $J_1 = 10.6$ ,  $J_2 = 6.5$ ,  $J_3 = 4.1$  Hz,

1H), 3.24 (td,  $J_1 = 10.3$ ,  $J_2 = 4.3$  Hz, 1H), 2.86 (m, suma  $J = 33.2$  Hz, 1H), 2.07 (m, suma  $J = 33.8$  Hz, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (600MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta = 136.67 - 129.05$  (m, 12C), 125.57 (d,  $J = 290.9$  Hz), 58.99 (s), 44.1 (s), 32.06 (s) ppm.  $^{19}\text{F}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta = -68.17$  (d,  $J = 31.3$  Hz) ppm. Enantiomerní přebytek (98) byl zjištěn pomocí HPLC s IC chirální kolonou (mobilní fáze: *n*-heptan:propan-2-ol = 92:8,  $\lambda = 230$  nm, průtok: 1ml/min),  $t_R =$  hlavní enantiomer 41.96 min, minoritní enantiomer 32.85 min.

Látka **5d'** – minoritní diastereomer:  $^1\text{H}$  NMR (600MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta = 7.91 - 7.12$  (m, 9H), 4.53 (ddd,  $J_1 = 16.1$ ,  $J_2 = 11.9$ ,  $J_3 = 3.0$  Hz, 1H), 3.53 (ddd,  $J_1 = 9.9$ ,  $J_2 = 5.6$ ,  $J_3 = 3.3$  Hz, 1H), 3.12 (td,  $J_1 = 10.3$ ,  $J_2 = 4.3$  Hz, 1H), 1.92 (m, suma  $J = 33.5$  Hz, 1H), 1.75 (m, suma  $J = 32.6$  Hz, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (600MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta = 136.67 - 129.05$  (m, 12C), 126.14 (d,  $J = 290.4$  Hz), 58.14 (s), 44.3 (s), 32.58 (s) ppm.  $^{19}\text{F}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta = -64.28$  (d,  $J = 31.1$  Hz) ppm. Enantiomerní přebytek (97) byl zjištěn pomocí HPLC s IC chirální kolonou (mobilní fáze: *n*-heptan/propan-2-ol = 92:8,  $\lambda = 230$  nm, průtok: 1ml/min),  $t_R =$  hlavní enantiomer 136.50 min, minoritní enantiomer 89.37 min).

### 3-(4-bromfenyl)-4-fluor-4-nitro-4-(fenylsulfonyl)butyl-4-methylbenzensulfonát (6)

Látka **6** byla připravena dle modifikovaného postupu přípravy derivátů benzyloxykarbonylchloridu.<sup>53</sup> K látkce **5b** (25 mg, 0.06 mmol) v pyridinu (0.4 ml) byl postupně za stálého míchání při teplotě  $-10^\circ\text{C}$  přidán 4-methylbenzen-1-sulfonyl chlorid po dobu 1 hodiny. Po dalších dvou hodinách se nechala teplota vystoupit na



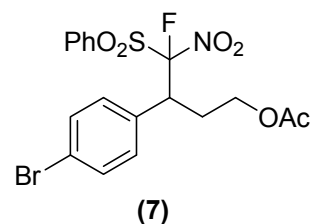
laboratorní a následně převedena do roztoku toluenu (20 ml) a promyta roztokem HCl (1M,  $3 \times 5$  ml). Organická fáze byla vysušena bezvodým  $\text{MgSO}_4$ , zfiltrována, odpařena a odparek byl rozdělen na sloupci sloupci silikagelu (5 g) ve směsi hexan/ethyl-acetát (4:1). Látka **6** byla získána ve výtěžku 18 mg (53 %).

Látka **6** – bezbarvý olej (po krystalizaci v propan-2-olu krystalická látka bílé barvy: teplota tání =  $110^\circ\text{C}$ ). IR (KBr): 3097.16, 3065.04, 2959.03, 2918.87, 2848.20, 1713.94, 1578.19, 1447.82, 1383.17, 1358.39, 1189.24, 1175.23, 1159.07, 1081.49, 1011.46  $\text{cm}^{-1}$ .  $[\alpha]_D = +9^\circ$  ( $c = 0.05$ ,  $\text{CDCl}_3$ ). HRMS (ESI): počítáno pro  $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NBrFO}_7\text{S}_2$  požadovaná hodnota  $m/z$  607.9825 nalezená hodnota 607.9819.  $^1\text{H}$  NMR (600MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta = 7.91$  (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.79 (m, suma  $J = 15.0$  Hz, 1H), 7.69 (bd,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.62 (m, suma  $J = 16.0$  Hz, 2H), 7.33 (bd,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.32 (bd,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.93 (bd,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 4.34 (ddd,  $J_1 = 30.4$ ,  $J_2 = 12.1$ ,  $J_3 = 3.2$  Hz, 1H), 4.04 (ddd,  $J_1 = 9.8$ ,  $J_2 = 5.3$ ,  $J_3 = 3.5$

Hz, 1H), 3.58 (btd,  $J_1 = 10.4$ ,  $J_2 = 3.9$  Hz, 1H), 2.99 (m, suma  $J = 33.9$  Hz, 1H), 2.13 (m, suma  $J = 34.2$  Hz, 1H), 2.05 (s, 3H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (600MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta = 145.13 - 123.56$  (m, 18C), 124.67 (d,  $J = 291.0$  Hz), 66.16 (s), 44.10 (d,  $J = 17.1$  Hz), 28.68 (s), 21.70 (s) ppm.  $^{19}\text{F}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta = -69.90$  (d,  $J = 30.5$  Hz) ppm.

### 3-(4-bromfenyl)-4-fluor-4-nitro-4-(fenylsulfonyl)butyl-acetát (7)

Látka **7** byla připravena dle modifikovaného postupu přípravy acetátu.<sup>54</sup> K roztoku látky **5b** (15 mg, 0.035 mmol), acetanhydridu (7 mg, 0.07 mmol) a pyridinu (5.5 mg, 0.07 mmol) v suchém dichlormethanu (0.4 ml) bylo přidáno katalytické množství DMAP (1 mg). Reakční směs byla míchána 12 hodin a následně převedena

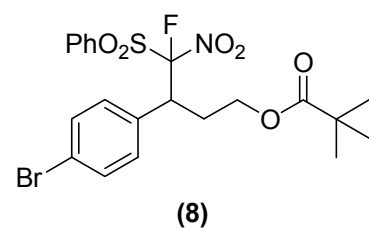


do roztoku toluenu (20 ml) a promyta nasyceným roztokem  $\text{NaHCO}_3$  (10 ml) a roztokem  $\text{HCl}$  (1 M, 10 ml). Organická fáze byla vysušena bezvodým  $\text{MgSO}_4$  a rozdělena na sloupci silikagelu (5g) ve směsi hexan/ethyl-acetát (3:1). Bylo získáno 6 mg (36 %) látky **7**.

Látka **7** – bezbarvý olej: IR (KBr): 3093.34, 3066.34, 2958.34, 2924.94, 2853.17, 1741.41, 1577.81, 1487.59, 1447.93, 1351.75, 1234.76, 1158.41, 1083.06, 1011.67, 718.79, 572.04, 542.00  $\text{cm}^{-1}$ .  $[\alpha]_{\text{D}} = +22.6^\circ$  ( $c = 0.31$ ,  $\text{CDCl}_3$ ). LRMS (ESI): počítáno pro  $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{BrFNO}_6\text{S}$ ) požadovaná hodnota  $m/z$  498.0 nalezená hodnota 498.0.  $^1\text{H}$  NMR (600MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta = 7.92$  (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.78 (m, suma  $J = 16.0$  Hz, 1H), 7.61 (m, suma  $J = 16.0$  Hz, 2H), 7.44 (bd,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.10 (bd,  $J = 8.4$  Hz), 4.43 (ddd,  $J_1 = 30.8$ ,  $J_2 = 12.1$ ,  $J_3 = 2.9$  Hz, 1H), 4.11 (ddd,  $J_1 = 10.4$ ,  $J_2 = 5.9$ ,  $J_3 = 4.3$  Hz, 1H), 3.67 (ddd,  $J_1 = 11.1$ ,  $J_2 = 9.7$ ,  $J_3 = 4.4$  Hz, 1H), 2.94 (m, suma  $J = 32.8$  Hz, 1H), 2.19 (m, suma  $J = 31.0$  Hz, 1H), 2.05 (s, 3H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (600MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta = 170.66$  (s), 136.33 (s), 132.36 (s), 132.13 (s), 131.60 (s), 130.63 (s), 130.63 (s), 129.60 (s), 125.05 (d,  $J = 291.1$  Hz), 123.46 (s), 60.73 (s), 44.58 (s), 28.44 (s), 20.72 (s) ppm.  $^{19}\text{F}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta = -69.05$  (d,  $J = 30.5$  Hz) ppm.

### 3-(4-bromfenyl)-4-fluor-4-nitro-4-(fenylsulfonyl)butyl pivalát (8)

Látka **8** byla připravena dle modifikovaného postupu přípravy pivalátu.<sup>55</sup> K roztoku látky **5b** (21 mg, 0.05 mmol) v pyridinu (0.4 ml) byl za laboratorní teploty a stálého míchání přidán

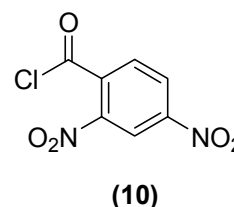


pivaloylchlorid (18 mg, 0.15 mmol). Reakční směs byla míchána po dobu 8 hodin, následně převedena do toluenu (20 ml), promyta roztokem HCl (1M, 3×5 ml) a nasyceným roztokem NaHCO<sub>3</sub> (5 ml). Organická fáze byla odpařena do sucha rozdělena na sloupci silikagelu ve směsi hexan/ethyl-acetát (5:1). Bylo získáno 11 mg (43 %) bílé pevné látky.

Látka **8** – bílá pevná látka: teplota tání = 132.3 °C. IR (KBr): 3097.42, 3064.58, 2974.28, 2932.32, 2905.86, 2871.20, 1729.09, 1584.53, 1478.48, 1348.18, 1284.27, 1159.35, 1076.08, 773.95, 568.66 cm<sup>-1</sup>. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = 69.2° (c = 0.46, CDCl<sub>3</sub>). HRMS (ESI): počítáno pro [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>BrFNO<sub>6</sub>S požadovaná hodnota m/z 538.0331 nalezená hodnota 538.0306. <sup>1</sup>H NMR (600MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C):  $\delta$  = 7.66 (bt, J = 7.4 Hz, 1H), 7.47 (bd, J = 7.7 Hz, 2H), 7.41 (bt, J = 7.8 Hz, 2H), 7.39 (bd, J = 8.1 Hz, 2H), 7.11 (bd, J = 8.0 Hz, 2H), 4.41 (ddd, J<sub>1</sub> = 30.8, J<sub>2</sub> = 12.1, J<sub>3</sub> = 2.4 Hz, 1H), 4.01 (m, suma J = 20.02 Hz, 1H), 3.50 (td, J<sub>1</sub> = 10.9, J<sub>2</sub> = 4.1 Hz, 1H), 2.03 (m, suma J = 29.8 Hz, 1H), 1.87 (m, suma J = 32.3 Hz, 1H), 1.21 (s, 9H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (600MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C):  $\delta$  = 135.51 (s, 2C), 132.51 (s), 132.18 (s, 2C), 131.89 (s, 2C), 130.59 (s), 130.34 (s, 2C), 129.13 (s, 2C), 178.01 (s), 125.69 (d, J = 290.4 Hz), 123.55 (s), 59.60 (s), 44.80 (s), 38.79 (s), 29.36 (s), 27.13 (s, 3C) ppm. <sup>19</sup>F NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C):  $\delta$  = -65.41 (d, J = 31.2 Hz) ppm.

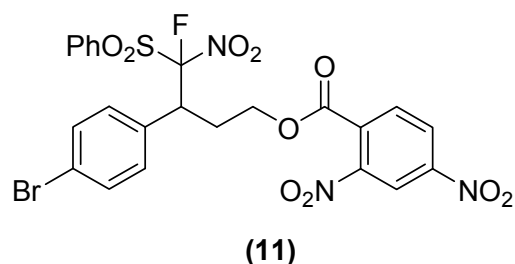
### 2,4-dinitrobenzoyl chlorid (**10**)

Látka byla připravena dle postupu známého z literatury na přípravu acyl chloridů.<sup>56</sup> K 2,4-dinitrobenzoové kyselině (0.92 g, 4.34 mmol) v suchém toluenu (10 ml) byl při laboratorní teplotě za stálého míchání přidán oxalyl chlorid (1,21 g, 9.55 mmol). K reakční směsi byl po 30 minutách přikapán DMF (2 kapky). Reakční směs byla poté míchána 6 hodin při laboratorní teplotě a následně odpařena do sucha. Odparek byl promyt malým množstvím heptanu a opět odpařen za vzniku 985 mg (98 %) látky **10** ve formě žlutého oleje, která byla okamžitě použita do další reakce.



### 3-(4-bromfenyl)-4-fluor-4-nitro-4-(fenylsulfonyl)butyl 2,4-dinitrobenzoát (11)

Látka **11** byla připravena dle modifikovaného postupu přípravy derivátů benzyloxykarbonylchloridu.<sup>53</sup> K látce **5b** (15 mg, 0.035 mmol) v pyridinu (0.3 ml) byla postupně za stálého míchání při teplotě -10 °C přidávána látka **10** (24 mg, 0.105 mmol) po dobu 30 minut. Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 7 hodin a následně převedena do roztoku toluenu (20 ml) a promyta roztokem HCl (1M, 3 × 5 ml). Organická fáze byla vysušena bezvodým MgSO<sub>4</sub>, zfiltrována, odpařena a odparek byl rozdělen na sloupci silikagelu (5 g) ve směsi hexan/ethyl-acetát (4:1). Látka **10** byla získána ve výtěžku 19 mg (71 %).



Látka **11** – nažloutlý olej: IR (KBr): 3105.94, 3064.30, 2959.50, 2925.49, 2855.39, 1740.61, 1579.81, 1540.87, 1347.96, 1283.91, 1159.18, 1055.52 cm<sup>-1</sup>. [α]<sub>D</sub> = +57.1° (c = 0.14, CDCl<sub>3</sub>). HRMS (ESI): počítáno pro [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>BrFN<sub>3</sub>O<sub>10</sub>S požadovaná hodnota m/z 647.9700 nalezená hodnota 647.9694. <sup>1</sup>H NMR (600MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ = 8.57 (dd, J<sub>1</sub> = 8.3, J<sub>2</sub> = 2.1 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.77 (m, suma J = 15.0 Hz, 1H), 7.60 (m, suma J = 16.0 Hz, 2H), 7.43 (bd, J = 8.6 Hz, 2H), 7.12 (bd, J = 7.4 Hz, 2H), 4.48 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.06 (ddd, J<sub>1</sub> = 11.3, J<sub>2</sub> = 9.6, J<sub>3</sub> = 4.2 Hz, 1H), 3.09 (m, suma J = 32.3 Hz, 1H), 2.31 (m, suma J = 35.7 Hz, 1H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (600MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ = 163.41 (s), 149.06 (s, 2C), 147.91 (s), 136.45 (s), 132.52 (s, 2C), 131.78 (s), 131.33 (s), 130.75 (s, 2C), 130.66 (s), 130.64 (s, 2C), 129.67 (s, 2C), 127.67 (s), 124.84 (d, J = 243.3 Hz), 123.67 (s), 119.65 (s), 63.70 (s), 44.56 (d, J = 14.1 Hz), 28.61 (s) ppm. <sup>19</sup>F NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ = -68.99 (d, J = 30.9 Hz) ppm.



## 5. Závěr

V rámci diplomové práce se nám podařilo vyvinout vysoce enantioselektivní nukleofilní adici 1-(fluoronitromethylsulfonyl)benzenu na  $\alpha,\beta$ -nenasycené aldehydy. Jako nejvhodnější katalyzátor pro tuto reakci byl nalezen (*S*)- $\alpha,\alpha$ -difenyl-2-pyrolidinmethanol trimethylsilyl ether. Po optimalizaci této reakce bylo dále nalezeno, že nejvyšší enantioselektivita a výtěžků bylo dosaženo při teplotě  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  a použití toluenu jako rozpouštědla. Dále bylo předmětem této práce studium rozsahu použití této reakce. Ukázalo se, že reakce probíhá nejen s nesubstituovaným aldehydem kyseliny skořicové, ale reakční podmínky jsou tolerantní vůči řadě funkčních skupin (např. Br, Cl,  $\text{NO}_2$ ). Reakce s aromatickými  $\alpha,\beta$ -nenasycenými aldehydy poskytovala bez ohledu na substituovanou funkční skupinu dobré výtěžky (42-46%) a vysoké hodnoty enantioselektivity (89-98%). Pouze při použití stericky objemnějšího  $\beta$ -naftylového derivátu **2c** výtěžek i enantioselektivita reakce významně poklesla. Nad rámec diplomové práce byly připraveny deriváty **6**, **7**, **8**, **11**, které byly syntetizovány z důvodu určení absolutní konfigurace produktů námi popsané nukleofilní adice. Rentgeno-strukturní analýzou látky **8** byla zjištěna absolutní konfigurace (2*S*,3*S*) na obou stereogenních centrech. Získané poznatky jsou předmětem publikace, odeslané k otištění v časopisu *Eur. J. Org. Chem.*

## Použitá literatura

---

- <sup>1</sup> *Organic synthesis Highlights*, Mulzer, J.; Altenbach, H.-J.; Braun, M.; Krohn, K.; Reissig, H.-U., VCH, Weinheim, 1991.
- <sup>2</sup> Nicolaou, K. C.; Vourloumis, D.; Winssinger, N.; Baran P. S. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 44-122.
- <sup>3</sup> Kondo, H.; Nakamura, Y.; Dong, Y.-X.; Nikawa, J.-I.; Sueda, S. *Biochem. J.* **2004**, *379*, 65-70.
- <sup>4</sup> *Superbases for Organic Synthesis: Guanidines, Amidines, Phosphazenes and Related Organocatalysts*, Ishikawa, T., Willey-VCH, Chippenham, 2009.
- <sup>5</sup> Makhaeva, G., F.; Aksinenko, A., Y.; Sokolov, V., B.; Serebryakova, O., G.; Richardson, R., *J. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2009**, *19*, 5528-5530.
- <sup>6</sup> Keliang, G.; Dongzhi, W. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2006**, *70*, 135-139.
- <sup>7</sup> Amidy, J.; Hafner, W.; Jira, R.; Sedtlemeier, J.; Sieber, R.; Ruttinger, R.; Klinner, H. *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 176.
- <sup>8</sup> Jagirdar, B. J. *Resonance*, **1999**, *4*, 63-81.
- <sup>9</sup> Noyori, R. *Chem. Soc. Rev.* **1989**, *18*, 187-208.
- <sup>10</sup> Noyori, R.; Takaya, H. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 345-350.
- <sup>11</sup> Trost, B. M.; Crawley, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921-2943.
- <sup>12</sup> Kang, S. H.; Kim, D. Y. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2009**, *30*, 1439-1440.
- <sup>13</sup> Hudlicky, T.; Reed, J. W. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3117-3132.
- <sup>14</sup> Rozzell, J. D. *Bioorg. Med. Chem.* **7**, **1999**, *10*, 2253-2261.
- <sup>15</sup> Recuero, V.; Brieva, R.; Gotor, V. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2008**, *19*, 1684-1688.
- <sup>16</sup> Dalke, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem.* **2004**, *43*, 5138-5175.
- <sup>17</sup> Hegedus, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17995-17997.
- <sup>18</sup> List, B.; Lerner, R. A.; Barbar, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395-2396.
- <sup>19</sup> Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243-4244.
- <sup>20</sup> *Asymmetric Organocatalysis – From Biomimetic Concept to Applications in Asymmetric Synthesis*, Berkessel, A.; Gröger, H., Willey-VCH, Weinheim, 2005.
- <sup>21</sup> Dalke, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726-3748.
- <sup>22</sup> Seayad, J.; List, B. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719-724.
- <sup>23</sup> List, B. *Chem. Commun.* **2006**, *8*, 819-824.

- 
- <sup>24</sup> Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615-1621.
- <sup>25</sup> (a) List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9336-9337, (b) List, B.; Pjarliev, P.; Miller, W. T.; Martin, H. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 827-833.
- <sup>26</sup> Hechavarria Fonseca, M. T.; List, B. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2004**, *43*, 3958-3960.
- <sup>27</sup> Franzen, J.; Marigo, M.; Fielenbach, D.; Wabnitz, T. C.; Kjaersgaard, A.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18296-18304.
- <sup>28</sup> Paras, N. A.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4370-4371.
- <sup>29</sup> Marigo, M.; Franzen, J.; Poulen, T. B.; Zhuang, W.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6964-6965.
- <sup>30</sup> Kunz, R. K.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3240-3241.
- <sup>31</sup> (a) Yang, J. W.; Hechavarria Fonseca, M. T.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6660-6662; (b) Yang, J. W.; Hechavarria Fonseca, M. T.; Vignola, N.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 108-110.
- <sup>32</sup> Yang, J. W.; Hechavarria Fonseca, M. T.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15036-15037.
- <sup>33</sup> (a) Nagata, K.; Nishimura, K.; Yokoya, M.; Itoh, T. *Heterocycles*, **2006**, *70*, 335-344, (b) Itoh, T.; Nishimura, K.; Nagata, K.; Yokoya, M. *Synlett*, **2006**, 2207-2210.
- <sup>34</sup> Spahi, J. E.; Maul, J. S.; Rodgers, G. M. *American Journal of Hematology*, **2007**, *82*, 656-660.
- <sup>35</sup> Halland, N.; Hansen, T.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5105-5107.
- <sup>36</sup> Brandau, S.; Landa, A.; Franzén, J.; Marigo, M.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4305-4309.
- <sup>37</sup> Valero, G.; Schimer, J.; Cisarova, I.; Vesely, J.; Moyano, A.; Rios, R. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1943-1946.
- <sup>38</sup> Wilde, M. I.; Benfield, P.; *Pharmacoeconomics* **1998**, *13*, 543-561.
- <sup>39</sup> [http://www.imshealth.com/deployedfiles/imshealth/Global/Content/StaticFile/Top\\_Line\\_Data/Top%2015%20Global%20Products%202009.pdf](http://www.imshealth.com/deployedfiles/imshealth/Global/Content/StaticFile/Top_Line_Data/Top%2015%20Global%20Products%202009.pdf) (staženo 20.5.2010).
- <sup>40</sup> Smart, B. E. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *109*, 3-11.
- <sup>41</sup> a) Yoshida, S.; Rosen, T. C.; Meyer, O. G. J.; Sloan, M. J.; Ye, S.; Haufe, G.; Kirk, K. L. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2004**, *12*, 2645-2652, b) Makhaeva, G. F.; Aksinenko, A. Y.; Sokolov, V. B.; Serebryakova, O. G.; Richardson, R. J. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2009**, *19*, 5528-5530.

- 
- <sup>42</sup> a) Miller, K.; Faeh, C.; Diederich, F. *Science*, **2007**, *317*, 1881–1888, b) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320–330. c) Böhm, H. J.; Banner, D.; Bendels, S.; Kansy, M.; Kuhn, B.; Müller, K.; Obst-Sander, U.; Stahl, M. *ChemBioChem*, **2004**, *5*, 637–643.
- <sup>43</sup> Ibrahim, H.; Togni, A. *Chem. Commun.* **2004**, *10*, 1147–1155.
- <sup>44</sup> a) Hamashima, Y.; Yagi, K.; Takano, H.; Tamás, L.; Sodeoka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14530 – 14531, b) Suzuki, T.; Hamashima, Y.; Sodeoka, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5435 – 5439, c) Reddy, D., S.; Shibata, N.; Nagai, J.; Nakamura, S.; Toru, T.; Kanemasa, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 164–168.
- <sup>45</sup> Marigo, M.; Fielenbach, D.; Braunton, A.; Kjaesgaard, A.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 3703–3706.
- <sup>46</sup> Beeson, T. D.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8826–8828.
- <sup>47</sup> Companyó, X.; Hejnová, M.; Kamlar, M.; Veselý, J.; Moyano, A.; Rios, R. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5021–5024.
- <sup>48</sup> Alba, A.-N.; Companyó, X.; Moyano, A.; Rios, R. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11095–11099.
- <sup>49</sup> F. Ullah, G.-L. Zhao, L. Deiana, M. Zhu, P. Dziedzic, I. Ibrahim, P. Hammar, J. Sun and A. Córdova, *Chem. Eur. J.*, **2009**, *16*, 10013–10017.
- <sup>50</sup> Fukuzumi, T.; Shibata, N.; Sugiura, M.; Yasui, H.; Nakamura, S.; Toru, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 4973–4977.
- <sup>51</sup> Avery, T. D.; Caiazza, D.; Culbert, J. A., Taylor, D. K., Tiekink, E, R, T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8344–8351.
- <sup>52</sup> Battistuzzi, G.; Cacchi, S.; Fabrizi, G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 777–780.
- <sup>53</sup> Černý, M.; Gut, V.; Pacák, J. Partielle Substitution der 1,6-anhydro-β-D-glucopyranose, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1961**, *26*, 2542.
- <sup>54</sup> Grieco, P. A.; Tuthlill, P. A.; Sham, H. L. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5005–5007.
- <sup>55</sup> Rao, Ch. B.; Chinnababu, B.; Venkateswarlu, Y. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8856–8858.
- <sup>56</sup> Chang, Y. H.; Hsu, M.-H.; Wang S.-H.; Huang, L.-J.; Qian, K.; Morris-Natschke, S. L.; Hamel, E.; Kuo, S.-Ch; Lee, K.-H. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 4883–4891.