

Univerzita Karlova v Praze, Přírodovědecká fakulta

Katedra organické chemie

Charles University in Prague, Faculty of Science

Department of Organic Chemistry

Doktorský studijní program: Organická Chemie

Ph.D. study program: Organic Chemistry

Autoreferát disertační práce

Summary of the Ph.D. Thesis



Příprava enantiomerně čistých cyklických sloučenin za využití organokatalýzy.
Preparation of enantiomerically pure cyclic compounds via organocatalytic concept.

Mgr. Marek Remeš

Školitel/Supervisor:

Doc. RNDr. Jan Veselý Ph.D.

Praha, 2014

Abstrakt

Katalýza chemických reakcí malými organickými molekulami zaznamenala od roku 2000 masivní rozmach. Dnes vedle katalýzy komplexy přechodných kovů a enzymové katalýzy tvoří neodmyslitelnou část asymetrické syntézy. Organokatalyzátory nabízí díky svým aktivačním módům, jež se dají kombinovat do tzv. domino reakcí, přístup k přípravě komplexních enantiomerně čistých látek z jednoduchých achirálních prekurzorů.

V této práci jsme se zabývali využitím chirálních sekundárních aminů jako katalyzátorů v asymetrické syntéze cyklických molekul. Převážnou část bádání jsme věnovali vyvinutí organokatalytické metody vedoucí k syntéze chirálních cyklopentankarbaldehydů a nitrocyklopentankarbaldehydů.

Byla nalezena asymetrická domino Michaelova adice/ α -substituční reakce mezi 2-(2-bromethyl)malonáty, resp. 1-brom-3-nitropropanem a různými enaly katalyzovaná chirálním aminokatalyzátorem. V prvním případě dochází k tvorbě cyklopentankarbaldehydů, u nichž jsou stereoselektivně tvořena dvě chirální centra a ve druhém případě vznikají nitrocyklopentankarbaldehydy se třemi chirálními centry. V případě použití Hayashiho katalyzátoru v přítomnosti octanu sodného dosahují výtěžky reakcí až 74 % a reakce probíhají s excelentní diastereoselektivitou a enantioselektivitou (až 19:1 *d.r.*, až 99 % *ee*). Dále jsme se věnovali rozšíření vyvinuté metody pro přípravu enantiomerně čistých cyklohexankarbaldehydů a nitrocyklohexankarbaldehydů, která však nebyla úspěšná.

Poté byla naše pozornost věnována využití organokatalytického konceptu v syntéze pětičlenných heterocyklů. Po neuspokojivých výsledcích reakce *N*-substituovaných 2-bromethylaminů s enaly za katalýzy sekundárním aminem v bazických podmínkách byly připraveny *N*-substituované deriváty propargylaminu, u nichž bylo studováno použití kombinované organokatalýzy s kovovou katalýzou. Nejlepšího výsledku bylo dosaženo při použití *N*-*p*-toluensulfonylpropargylaminu s 2-methylakroleinem za katalýzy Hayashiho katalyzátorem a triflátem měďnatým v přítomnosti trifenylofosfinu, DMAPu a octanu sodného, kdy docházelo ke vzniku cyklického produktu s výtěžkem 61 % a enantioselektivitou reakce 92 % *ee*.

Klíčová slova

Organokatalýza, domino reakce, asymetrická syntéza, cyklopentany

Abstract

Since 2000 the organocatalytic synthesis has developed massively in a third pillar of asymmetric synthesis standing next to catalysis with metal complexes and enzymatic catalysis. Organocatalysts, due to their various activation modes which could be combined in domino reactions, offer a way for a synthesis of complex molecules from a simple starting material.

This thesis deals with investigation of usage of chiral secondary amines as catalysts for asymmetric synthesis of cyclic compounds. The main part of research was devoted to development of organocatalytic method leading to synthesis of enantiomerically pure cyclopentanecarbaldehydes and nitrocyclopentanecarbaldehydes. We focused also on the organocatalytic preparation of cyclohexanecarbaldehydes.

During this work we developed an asymmetric domino Michael addition/ α -substitution reaction of 2-(2-bromoethyl)malonates resp. 1-bromo-3-nitropropane with various enals catalyzed by chiral secondary amine. In the first case cyclopentanecarbaldehydes were formed where two chiral centers were created. In second case nitrocyclopentanecarbaldehydes were formed where three chiral centers were created. Yields of such developed reaction protocol reach up to 74 % and the reaction proceeds with excellent diastereo- and enantioselectivity (up to 19:1 *d.r.* and up to 99 % *ee*). Then we focused on an expansion of the developed reaction method for the preparation of cyclohexanecarbaldehydes and nitrocyclohexanecarbaldehydes. However, this exploration was not successful and we did not find suitable reaction conditions.

Further, we turned our attention to the usage of organocatalytic concept for the asymmetric preparation of five-membered heterocyclic compounds. After unsatisfactory results of reactions of *N*-substituted 2-bromoethylamines with various enals catalyzed by secondary amine in basic conditions, we prepared *N*-substituted derivatives of propargylamines. These substrates were used in reaction with enals catalyzed by combination of a secondary amine organocatalyst and a metal catalyst. The best results were obtained with *N-p*-toluensulfonyl propargylamine in a reaction with 2-methylacrolein catalyzed by Hayashi catalyst and copper (II) triflate in the presence of triphenyl phosphine, DMAP and sodium acetate. The cyclic product was obtained in 61 % yield with 92 % *ee*.

Key words

Organocatalysis, domino reaction, asymmetric synthesis, cyclopentanes

Obsah

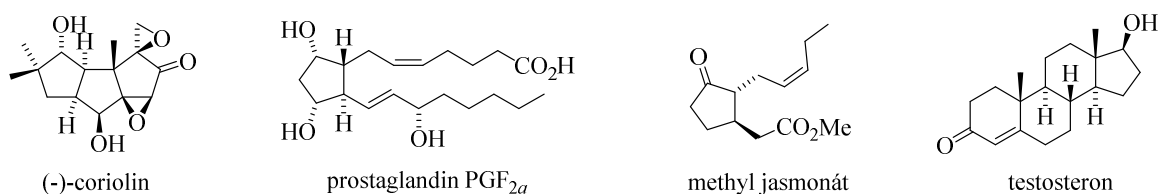
1	Úvod.....	5
2	Cíle práce.....	6
3	Materiál a metodika.....	6
4	Výsledky a diskuze.....	7
4.1	Příprava uhlíkatých cyklických sloučenin	7
4.2	Příprava heterocyklických sloučenin	16
5	Závěr.....	19
6	Introduction	21
7	Aims of the study	22
8	Material and methods	22
9	Results and discussion.....	23
9.1	Preparation of five-membered carbacycles.....	23
9.2	Preparation of heterocyclic compounds.....	32
10	Conclusions	35
11	Literatura / References.....	36

1 Úvod

Katalýza chemických reakcí malými organickými molekulami zaznamenala od roku 2000 masivní rozmach. Dnes vedle katalýzy komplexů přechodných kovů a enzymové katalýzy tvoří neodmyslitelnou část asymetrické syntézy. Z hlediska mechanismu dělíme organokatalytické transformace do dvou základních skupin: kovalentní organokatalýza a nekovalentní organokatalýza. Při využití nekovalentní katalýzy interaguje katalyzátor se substrátem například přes vodíkovou vazbu či vznik iontového páru. Při využití kovalentní katalýzy dochází ke vzniku kovalentní vazby mezi substrátem a katalyzátorem.¹ Typickým příkladem jsou reakce katalyzované primárními či sekundárními aminy, jejichž katalytický mechanismus probíhá přes enamin nebo iminiový ion.² Tyto aktivace se dají kombinovat do tzv. domino reakcí, u nichž dochází k tvorbě dvou a více vazeb (C-C, C-O, C-N, aj.) za stejných reakčních podmínek a v průběhu procesu není přidán další substrát či katalyzátor a každý následný reakční krok probíhá v důsledku tvorby reaktivního intermediátu v předchozím kroku.³ Organokatalytické domino reakce jsou vhodné k přípravě převážně cyklických komplexních molekul z jednoduchých acyklických výchozích látek.⁴

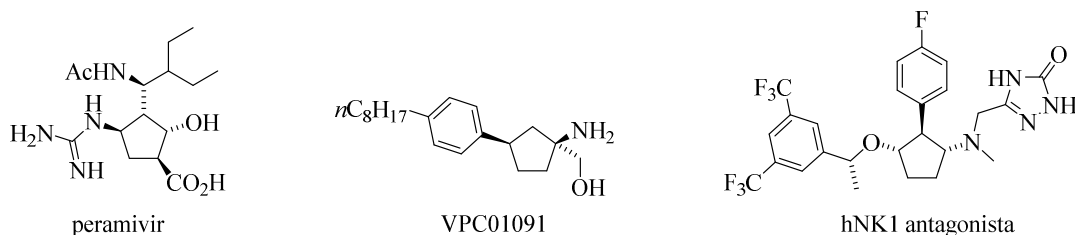
Navíc bylo zjištěno, že lze organokatalytický koncept spojit s kovovou katalýzou, což nabízí nové transformace a jednodušší přístup k zajímavým cílovým strukturám.^{5,6}

Tato práce je zaměřena na studium nové asymetrické syntézy cyklopentanů s využitím organokatalytického konceptu ať už samostatně nebo v kombinaci s kovovou katalýzou. Funkcionalizované cyklopentany jsou přítomny v řadě přírodních látek, kde mohou být nosným prvkem tvaru molekuly jako např. (-)-coriolin (seskviterpenové antibiotikum), *trans*-methyl jasmonát (přírodní látka izolovaná z *Jasminum grandiflorum* spadající do signálních látek, regulující procesy v rostlinách, jako je růst nebo fotosyntéza)⁷ či prostaglandiny (hormonům podobné lipidy ovlivňující procesy v těle, jako kontrakce hladké svaloviny, řízení buněčného růstu nebo regulace nitroočního tlaku) a nebo jsou součástí většího skeletu jako je například D-kruh steroidů.^{8,9}



Obrázek 1: Přírodní látky obsahující cyklopentan.

Vedle přírodních látek jsou cyklopentany též součástí syntetických biologicky aktivních látek, jako je například peramivir (antivirotikum proti chřipkové infekci), VPC01091 (agonista receptoru sfingosin-1-fosfátu) nebo antagonistu lidského neurokininu hNK1.



Obrázek 2: Syntetické biologicky aktivní látky.

2 Cíle práce

Obecným cílem této disertační práce bylo studium využití organokatalytického konceptu na přípravu enantio- a diastereomerně čistých pětičlenných karbacyklických a heterocyklických sloučenin. S ohledem k poznatkům známým z literatury⁴ byla pozornost věnována především využití enalů s vhodnými substráty v domino reakcích za katalýzy komerčně dostupnými sekundárními aminy.

Pro asymetrickou syntézu cyklopentankarbaldehydů byla navržena domino Michaelova adice/ α -alkylační reakce, pro niž bylo nezbytné navrhnout a připravit vhodné substráty obsahující jak elektrofilní tak nukleofilní část.

Po nalezení vhodných substrátů bylo nezbytné provést optimalizaci reakčních podmínek s ohledem jak na výtěžek, tak na enantioselektivní průběh reakce a ověřit rozsah použití navržené reakce.

Následně měla být nalezená organokatalytická reakce rozšířena na asymetrickou syntézu šestičlenných karbacyklických molekul.

Dalším cílem této práce bylo nalezení vhodné reakce vedoucí ke vzniku pětičlenných heterocyklických sloučenin ať už s využitím organokatalýzy či kombinace organokatalyzátoru s kovovým katalyzátorem.

3 Materiál a metodika

Při experimentech prováděných v rámci této práce byly do reakcí použity chemikálie a rozpouštědla, které byly nakoupeny od společností Sigma-Aldrich, s.r.o., Penta, Alfa Aesar, Merck, Acros Organics, Fluorochem, Lab-Scan analytical sciences, s.r.o., Lach-Ner, s.r.o., Lachema, Fluka a Gerling Holz & Co.

Jednotlivé reakce a čistota produktů byla sledována na TLC deskách Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck) (20 x 20 cm) a TLC Sigma Aldrich s fluorescentním indikátorem 254 nm s průměrem pórů 60Å. Sloupcová chromatografie byla prováděna na silikagelu Kieselgel 60 (63–200 μm) nebo Fluka 60 (40-63 μm). Spektra infračervené spektroskopie byla naměřena na spektrometru Nicolet Avatar 370 FTIR. Metodou použitou k měření byla difúzní reflektance (DRIFT) v KBr. Spektra nukleární magnetické rezonance (NMR) byla naměřena na přístrojích Varian UNITY INOVA – 300 a Bruker AVANCE III 600. Všechny připravené látky byly pro NMR analýzu rozpouštěny v chloroformu-d (Armar Chemicals). Spektra hmotnostní spektrometrie byla měřena na přístroji LCQ Fleet. Specifické optické otáčivosti byly měřeny na přístroji AUTOMATIC POLARIMETR, Autopol III (Rudolph research, Flandres, New Jersey). Chirální HPLC analýza byla prováděna na kapalinovém chromatografu SHIMADZU s SPD-M20A spektrofotometrickým detektorem. Pro chirální separaci enantiomerů byly použity chirální kolony: Daicel Chiralpak[®] IA, Daicel Chiralpak[®] IB, Daicel Chiralpak[®] IC, Daicel Chiralcel OD-H, Daicel Chiralpak[®] AD.

4 Výsledky a diskuze

4.1 Příprava uhlíkatých cyklických sloučenin

Tato práce se zabývá asymetrickou syntézou substituovaných cyklopentankarbaldehydů s využitím malých organických molekul jako katalyzátorů. Pro přípravu takových cyklických sloučenin byla navržena domino Michaelova adice/ α -alkylace enalů **1** se substráty obsahujícími jak nukleofilní tak elektrofilní centrum **2**, probíhající nejprve přes iminiovou a následně enamínovou aktivaci. V mírně bazickém prostředí dochází k deprotonaci α -uhlíku derivátu **2** za vzniku aniontu **3**, který reaguje konjugovanou adicí s aktivovaným enalem **5**. V další sekvenci domino reakce reaguje vzniklý enamín **6** intramolekulární nukleofilní substitucí a vzniká cyklický intermediát **7**. Po hydrolyze dochází ke vzniku požadovaného produktu **8** a uvolnění organokatalyzátoru **4** do dalšího katalytického cyklu (Schéma 1).

Na základě navrženého mechanismu byly připraveny 2-(2-bromethyl)malonáty, které byly použity do cyklizační reakce s enaly za přítomnosti báze a sekundárního aminu jako katalyzátoru. Nejprve byla provedena studie vlivu rozpouštědla na reakci (Tabulka 1), ve které byl použit diethyl 2-(2-bromethyl)malonát **9** s nesubstituovaným cinnamaldehydem (**10**), Hayashiho katalyzátor **4** a octan sodný jako báze. Přestože se octan sodný v nepolárních rozpouštědlech jako jsou toluen, chloroform či dichlormethan rozpouští velmi omezeně, organo-

katalytická reakce probíhá s vysokou enantioselektivitou (až 93 % *ee*) a s dobrými výtěžky (až 74 %) (Tabulka 1, reakce 2, 9 a 10).

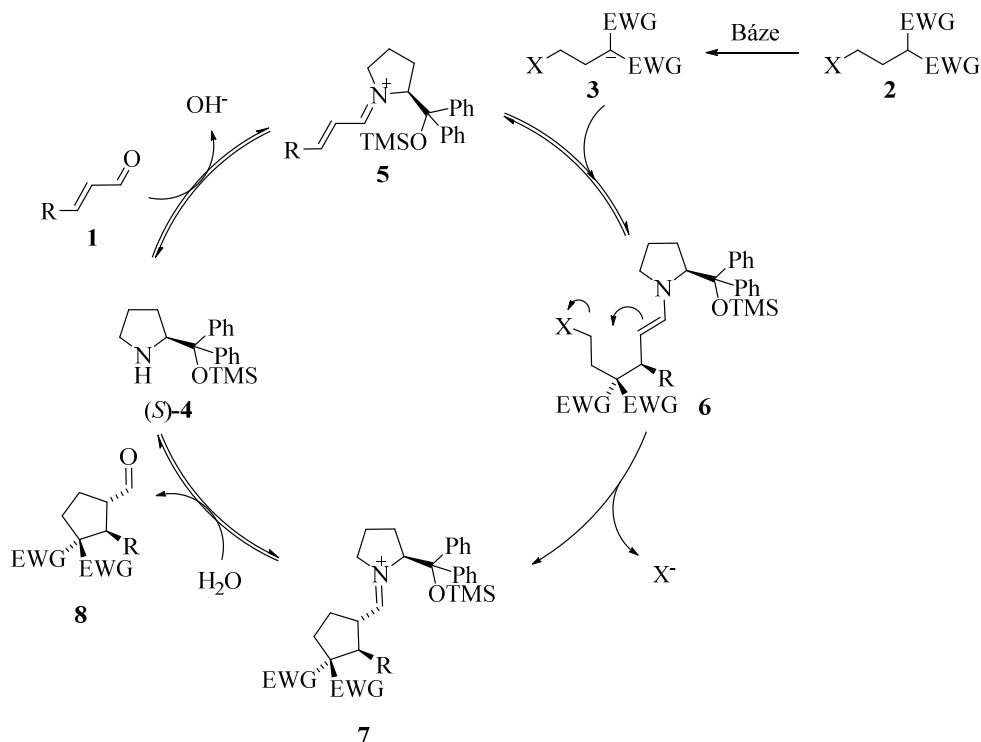


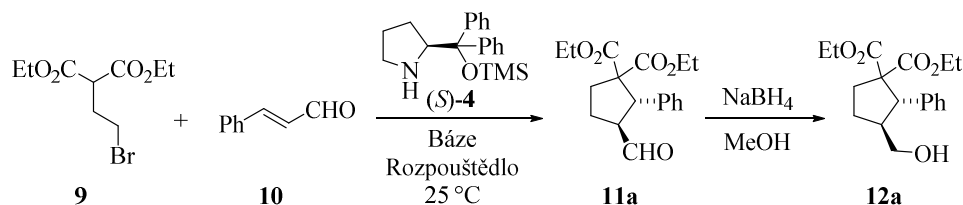
Schéma 1: Navržený mechanismus organokatalytické domino Michaelovy adice/α-alkylace.

V diethyl etheru probíhá reakce o něco rychleji (2 dny) než v ostatních rozpouštědlech, dochází však k poklesu enantioselektivity (80 % *ee*) (Reakce 11). Ve všech případech vzniká jeden diastereomer (*d.r.* 19:1). V polárních rozpouštědlech jako jsou DMF nebo MeOH požadovaná organokatalytická reakce neprobíhá, ale dochází k intramolekulární cyklizaci výchozího 2-(2-bromethyl)malonátu (**9**) a vzniká diethyl cyklopropan-1,1-dikarboxylát (Tabulka 1, Reakce 13 a 14).

Následně jsme se zaměřili na studium vlivu použité báze. Jak je patrné z tabulky (Tabulka 1), reakce probíhala v přítomnosti octanů, ale i uhličitanu nebo hydrogenuhličitanu, či v přítomnosti triethylaminu. Na druhou stranu bez přítomnosti báze reakce neprobíhá. Nejlepších výsledků bylo dosaženo s octanem sodným. Dále jsme zkoumali vliv teploty na organokatalytickou reakci. Protože reakce probíhala nejrychleji v diethyletheru, rozhodli jsme se pro použití tohoto rozpouštědla pro studium průběhu reakce za snížené teploty. Při 0 °C za přítomnosti octanu sodného vznikal požadovaný produkt s výtěžkem lehce sníženým v porovnání s reakcí probíhající v etheru za laboratorní teploty (56 % vs. 59 %). Reakční doba se prodloužila o 1 den, avšak enantioselektivita reakce při nižší teplotě vzrostla na 92 % *ee* (Tabulka 1, Reakce 15). Po snížení teploty na -20 °C reakce neprobíhá (Tabulka 1, Reakce 16).

Protože se nám nepodařilo určit enantiomerní přebytek u vznikajícího cyklického aldehydu **11a** kvůli samovolné degradaci v průběhu enantioselektivní separace, bylo nutné jej redukovat na stabilní alkohol **12a** tetrahydridoboritanem sodným a určit enantiomerní přebytek u tohoto alkoholu.

Tabulka 1: Vliv báze a rozpouštědla na organokatalytickou cyklizační reakci.



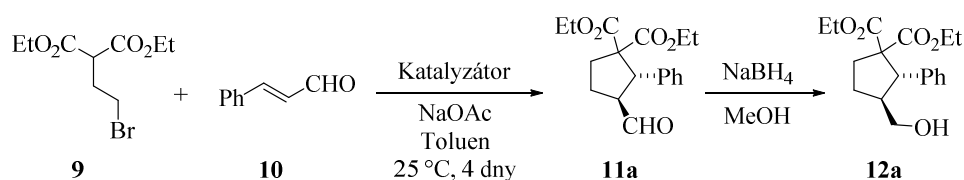
Reakce	Rozpouštědlo	Báze	Čas (dny)	Výtěžek ^[a] (%)	<i>d.r.</i> ^[b]	<i>ee</i> ^[c] (%)
1	Toluen	-	4	0	n.d.	n.d.
2	Toluen	NaOAc	4	74	19:1	93
3	Toluen	KOAc	5	69	19:1	88
4	Toluen	LiOAc	5	47	19:1	61
5	Toluen	NaOBz	4	56	19:1	83
6	Toluen	NaHCO ₃	5	40	19:1	89
7	Toluen	Na ₂ CO ₃	5	49	19:1	90
8	Toluen	Et ₃ N	4	45	19:1	88
9	CHCl ₃	NaOAc	4	71	19:1	88
10	DCM	NaOAc	3	50	19:1	89
11	Et ₂ O	NaOAc	2	59	19:1	80
12	MeCN	NaOAc	3	40	19:1	87
13	DMF	NaOAc	4	0	n.d.	n.d.
14	MeOH	NaOAc	4	0	n.d.	n.d.
15 ^[d]	Et ₂ O	NaOAc	3	56	19:1	92
16 ^[e]	Et ₂ O	NaOAc	3	0	n.d.	n.d.

Reakce byla provedena s diethyl-2-(2-bromethyl)malonátem (**9**, 0.30 mmol), enalem **10** (0.25 mmol), aminokatalyzátorem (*S*)-**4** (0.05 mmol), bází (0.325 mmol) v uvedeném rozpouštědle (0.7 ml). [a] Izolovaný výtěžek; [b] Určeno dle ¹H NMR reakční směsi; [c] Určeno pomocí HPLC odpovídajícího alkoholu; [d] Při 0 °C; [e] Při -20 °C.

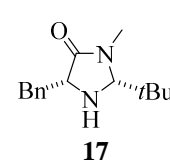
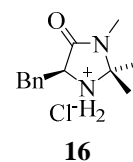
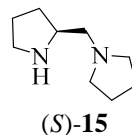
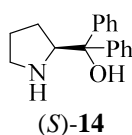
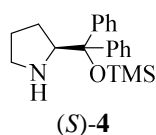
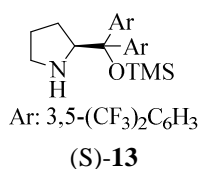
Další nezbytnou optimalizací reakčních podmínek bylo nalezení nejvhodnějšího katalyzátoru. Pro námi vyvinutou cyklizační reakci jsme použili několik katalyzátorů na bázi sekundárních aminů. Nejlepších výsledků bylo dosaženo s Hayashiho katalyzátorem **4** (Tabulka 2, reakce 2). V případě použití více stericky náročného Jørgensenova katalyzátoru

13 dochází k výraznému zpomalení reakce. Po 22 dnech dosáhla konverze reakce 60 %. Produkt byl izolován s výtěžkem 42 % a enantioselektivitou 85 % *ee* (Reakce 1). Při použití MacMillanova katalyzátoru I. a II. generace **16** resp. **17** nedochází ani v jednom případě k tvorbě požadovaného produktu (Reakce 5 resp. 6). V případě difenylprolinolu **14** s volnou hydroxylovou skupinou cyklizace též neprobíhá (Reakce 4). Další proměnnou ve výzkumu vlivu katalyzátoru na cyklizační reakci bylo množství použitého katalyzátoru. V případě použití 10 mol% Hayashiho katalyzátoru **4** probíhala reakce s lehce sníženou enantioselektivitou (90 % *ee*) a dobrými výtěžky (63 %). Při použití 5 mol% katalyzátoru probíhala reakce se stejnou enantioselektivitou, avšak se sníženým výtěžkem (44 %). Pokud byla reakce provedena bez katalyzátoru, neprobíhala vůbec.

Tabulka 2: Vliv organokatalyzátoru na cyklizační reakci.



Reakce	Katalyzátor	Navážka (mol%)	Výtěžek ^[a] (%)	<i>d.r.</i> ^[b]	<i>ee</i> ^[c] (%)
1	13	20	42	19:1	85
2	4	20	74	19:1	93
3	15	20	54	19:1	11
4	14	20	0	n.d.	n.d.
5	16	20	0	n.d.	n.d.
6	17	20	0	n.d.	n.d.
7	4	10	63	19:1	90
8	4	5	44	19:1	90
9	-	-	0	n.d.	n.d.

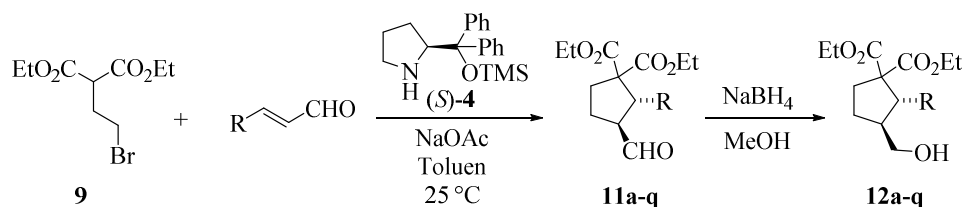


Reakce byla provedena s diethyl-2-(2-bromomethyl)malonátem (**9**, 0.30 mmol), enalem **10** (0.25 mmol), aminokatalyzátorem (0.0125–0.05 mmol), NaOAc (0.325 mmol) v toluenu (0.7 ml). [a] Izolovaný výtěžek; [b] Určeno dle ¹H NMR reakční směsi; [c] Určeno pomocí HPLC odpovídajícího alkoholu.

Dále jsme naši pozornost zaměřili na studium rozsahu použití námi nalezené organokatalytické reakce. Jak je patrné z tabulky (Tabulka 3), cyklizační reakce probíhá s vysokou

enantioselektivitou a s vysokými výtěžky u *para*-substituovaných cinnamaldehydů. V případě substituce elektrony odtahující skupinou, jako jsou halogen, kyano, či nitro skupina, probíhá reakce s vysokou enantioselektivitou 90–91 % *ee* a dobrými výtěžky (61–75 %) (Reakce 7, 10, 13 a 14). Při substituci elektrondonorní methylovou skupinou výtěžek i enantioselektivita reakce poklesly (56 %, 84 % *ee*) (Reakce 4).

Tabulka 3: Ověření rozsahu použití organokatalytické cyklizační reakce.



Reakce	R	Produkt	Čas (dny)	Výtěžek ^[a] (%)	<i>d.r.</i> ^[b]	<i>ee</i> ^[c] (%)
1	Ph	11a	4	74	19:1	93
2	2-Me-C ₆ H ₄ -	11b	4	56	19:1	82
3	3-Me-C ₆ H ₄ -	11c	4	26	19:13	77
4	4-Me-C ₆ H ₄ -	11d	4	56	19:1	84
5	2-Cl-C ₆ H ₄ -	11e	3	87	19:1	99
6	3-Cl-C ₆ H ₄ -	11f	2	37	19:4	60
7	4-Cl-C ₆ H ₄ -	11g	3	67	19:1	90
8	2-Br-C ₆ H ₄ -	11h	3	44	19:1	89
9	3-Br-C ₆ H ₄ -	11i	4	29	19:10	70
10	4-Br-C ₆ H ₄ -	11j	4	61	19:1	91
11	2-CN-C ₆ H ₄ -	11k	3	67	19:1	80
12	3-CN-C ₆ H ₄ -	11l	3	49	19:5	90
13	4-CN-C ₆ H ₄ -	11m	4	75	19:1	91
14	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	11n	4	64	19:1	90
15	2-Np	11o	4	62	19:1	87
16	EtO ₂ C-	11p	14	0	n.d.	n.d.
17	Et	11q	14	0	n.d.	n.d.

Reakce byla provedena s diethyl-2-(2-bromomethyl)malonátem (**9**, 0.30 mmol), enalem (0.25 mmol), aminokatalyzátorem (*S*)-**4** (0.05 mmol), NaOAc (0.325 mmol) v toluenu (0.7 ml). [a] Izolovaný výtěžek; [b] Určeno dle ¹H NMR reakční směsi; [c] Určeno pomocí HPLC odpovídajícího alkoholu.

V případě *meta*-substituce takový trend pozorovat nelze. Obecně dochází k poklesu výtěžků u všech substituentů, ale enantioselektivita reakce se velmi různí. V případě methylu

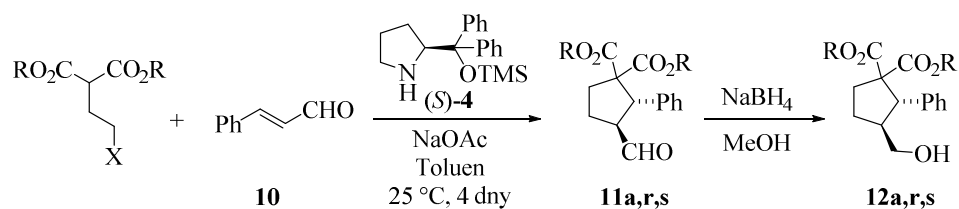
77 % *ee*, chloru 60 % *ee*, bromu 70 % *ee* a kyano skupiny 90 % *ee*. Signifikantní je však u všech *meta*-substituovaných derivátů ztráta diastereoselektivity (*d.r.* 19:4–19:13) (Tabulka 3, Reakce 3, 6, 9 a 12).

U *ortho*-substituovaných derivátů je opět patrný trend závislosti enantioselektivity na elektronovém donoru či akceptoru. Methyl způsobuje snížení enantioselektivity na 82 % *ee* a reakce probíhá s 56% výtěžkem (Reakce 2). V případě elektronakceptorních skupin dosahuje reakce vysoké enantioselektivity. Bromo a kyano derivát poskytly reakci s 89 % *ee* resp. 80 % *ee* (Reakce 8 resp. 11) a chloro derivát excelentních 99 % *ee* (Reakce 5). Stericky náročný 2-naftyl derivát poskytl cyklický produkt s 87 % *ee* a 62% výtěžkem (Reakce 15). Ne-substituovaný cinnamaldehyd poskytoval excelentní enantioselektivitu 93 % *ee* s výtěžkem 74 % (Reakce 1).

Kromě aromatických enalů byly v cyklizační reakci použity také enaly alifatické, v jejichž případě však reakce neposkytla žádný produkt. V případě další substituce aromatického enalu v α - nebo β -poloze methylovou skupinou organokatalytická reakce rovněž neprobíhá.

Dále jsme porovnali reaktivitu derivátů dimethyl malonátu **18**, diethyl malonátu **9** a diisopropyl malonátu **19** (Tabulka 4). Při použití stericky méně náročného dimethyl malonátu **18** vzniká cyklický produkt s enantioselektivitou 71 % *ee* a výtěžkem 68 %. Reakcí stericky náročnějšího diisopropyl derivátu **19** vzniká požadovaný produkt s enantioselektivitou 92 % *ee*, avšak s nižším výtěžkem (53 %).

Tabulka 4: Vliv objemnosti esterové funkce na průběh organokatalytické reakce.



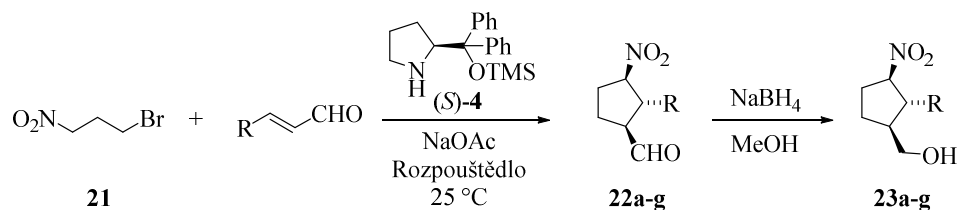
Reakce	Malonát	R	X	Produkt	Výtěžek ^[a] (%)	<i>d.r.</i> ^[b]	<i>ee</i> ^[c] (%)
1	18	Me	Br	11r	68	19:1	71
2	9	Et	Br	11a	74	19:1	93
3	19	<i>i</i> -Pr	Br	11s	53	19:1	92
4	20	Et	Cl	11a	45	19:1	49

Reakce byla provedena s 2-(2-haloethyl)malonátem (0.30 mmol), enalem **10** (0.25 mmol), aminokatalyzátorem (*S*)-**4** (0.05 mmol), NaOAc (0.325 mmol) v toluenu (0.7 ml). [a] Izolovaný výtěžek; [b] Určeno dle ¹H NMR reakční směsi; [c] Určeno pomocí HPLC odpovídajícího alkoholu.

Nahradíme-li atom bromu chlorem, probíhá reakce se slušným výtěžkem 45 % a nižší enantioselektivitou 49 % *ee* (Tabulka 4, Reakce 4). Jako další substrát jsme chtěli použít odpovídající iodid, mesylát nebo tosylát. Tyto látky se však nepodařilo připravit.

Z dalších elektrofilně-nukleofilních substrátů byl úspěšně připraven 1-brom-3-nitropropan **21**. Jak je patrné z tabulky (Tabulka 5), organokatalytická reakce tohoto substrátu probíhala s cinnamaldehydem **10** v dobrém výtěžku (69 %) a vysokou enantioselektivitou (95 % *ee*) (Reakce 1). Přestože řídíme Hayashiho katalyzátorem enantioselektivitu reakce jen na dvou centrech, probíhala reakce v případě cinnamaldehydu s vysokou diastereoselektivitou (až 19:1 *d.r.*). V případě použití derivátů nesoucích v *para* poloze elektronakceptorní skupiny došlo k mírnému snížení výtěžků a zhoršení diastereo- a enantioselektivity (Reakce 3–5). V případě elektrondonorní methylové skupiny pozorujeme další pokles diastereo- a enantioselektivity (70 % *ee*) (Reakce 6). Cyklizační reakce probíhá i s alifatickými enaly, konkrétně s *trans*-hept-2-enalem, který poskytuje odpovídající cyklický produkt s výtěžkem 57 %, poměrem diastereomerů 19:17 a 94 % *ee* pro majoritní diastereomer (Reakce 7).

Tabulka 5: Vliv substrátu na průběh cyklizační reakce.



Reakce	R	Rozpouštědlo	Čas (dny)	Produkt	Výtěžek ^[a] (%)	<i>d.r.</i> ^[b]	<i>ee</i> ^[c] (%)
1	Ph	Toluen	2	22a	69	19:1	95
2	Ph	Et ₂ O	2	22a	63	19:1	95
3	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	Toluen	4	22b	62	19:12	91
4	4-F-C ₆ H ₄ -	Toluen	3	22c	64	19:5	95
5	4-Br-C ₆ H ₄ -	Toluen	2	22d	47	19:7	93
6	4-Me-C ₆ H ₄ -	Toluen	3	22e	47	19:9	70
7	Bu	Toluen	4	22f	57	19:17	94
8	Ph-CH ₂ CH ₂ -	Toluen	4	22g	n.r.	n.d.	n.d.

Reakce byla provedena s 1-brom-3-nitropropanem (**21**, 0.30 mmol), enalem (0.25 mmol), aminokatalyzátorem (*S*)-**4** (0.05 mmol), NaOAc (0.325 mmol) v uvedeném rozpouštědle (0.7 ml). [a] Izolovaný výtěžek; [b] Určeno dle ¹H NMR reakční směsi; [c] Určeno pomocí HPLC odpovídajícího alkoholu majoritního diastereomeru.

Pro určení absolutní konfigurace vznikajících cyklopentankarbaldehydů bylo nezbytné připravit krystal pro rentgenovou difrakční analýzu. Za tímto účelem byl aldehyd **11a** převe-

den dvou krokovou syntézou na amid **25** (Schéma 2), který poskytl po krystalizaci ze směsi hexan/EtOAc krystal vhodný k rentgenové difrakční analýze. Tímto způsobem byla absolutní konfigurace na stereogenních centrech cyklopentankarbaldehydů určena jako 2*S* a 3*S* (Obrázek 3).

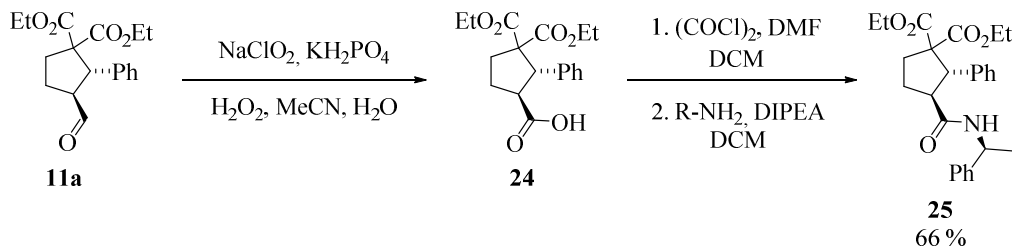
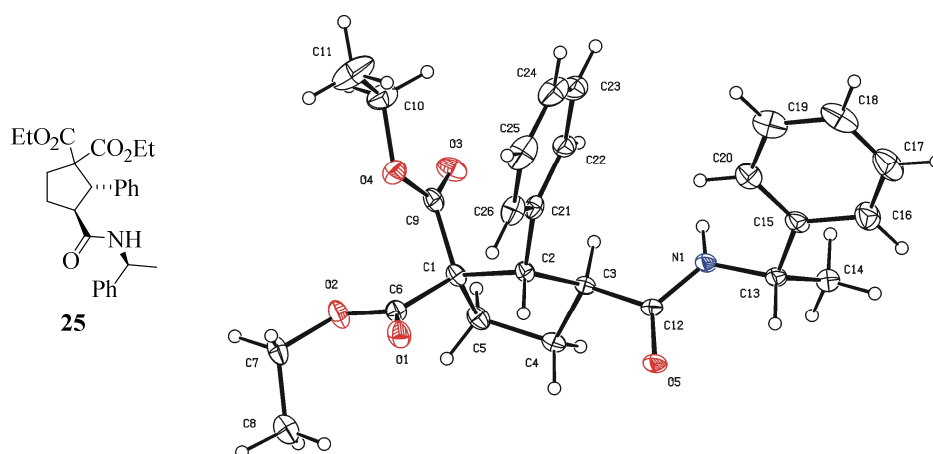


Schéma 2: Příprava amidu pro určení absolutní konfigurace cyklopentankarbaldehydů.



Obrázek 3: Difrakční rentgenová analýza látky **25**.

Pro určení absolutní konfigurace nitrocyklopentankarbaldehydů byla zvolena derivatizace produktu a porovnání jeho optické otáčivosti s daty publikovanými v patentu.¹⁰

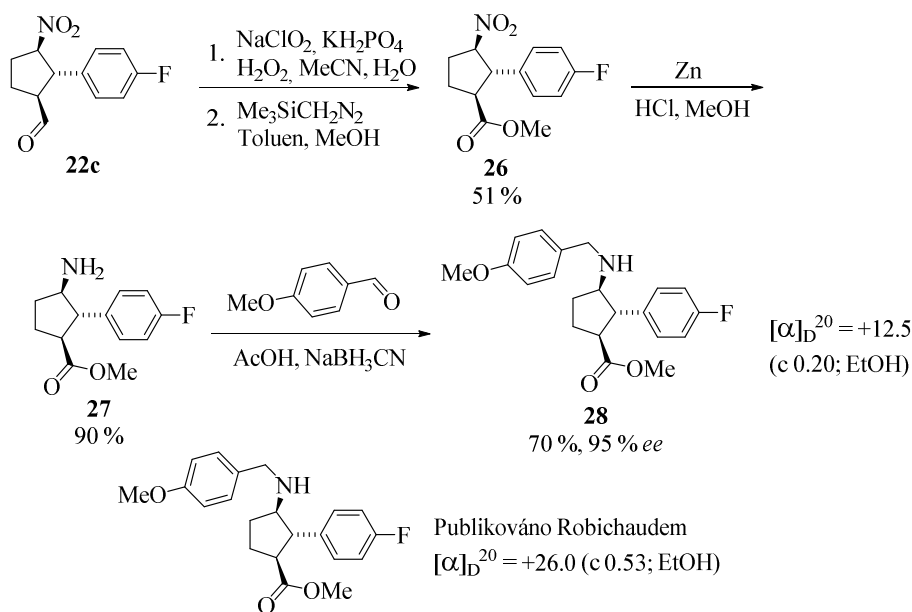


Schéma 3: Příprava esteru **28** pro určení absolutní konfigurace.

Požadovaný ester **28** byl připraven ve čtyřech krocích a porovnáním jeho optické otáčivosti s daty v literatuře byla absolutní konfigurace tohoto derivátu určena jako 1*S*, 2*S*, 3*R* (Schéma 3). Protože se optická otáčivost esteru **28** mírně lišila od publikovaných dat v literatuře, rozhodli jsme se vypěstovat krystal vhodný pro rentgenovou difrakční analýzu. Za tímto účelem byla připravena z nitrocyclopentylmethanolu **23d** amoniová sůl **29** (Schéma 4). Rekrystalizací z isopropanolu byl získán krystal pro určení absolutní konfigurace. Tímto způsobem byla absolutní konfigurace na stereogenních centrech amoniové soli **29** určena jako 1*R*, 2*S* a 3*S* (Obrázek 4), což souhlasí s konfigurací určenou na základě optické otáčivosti.

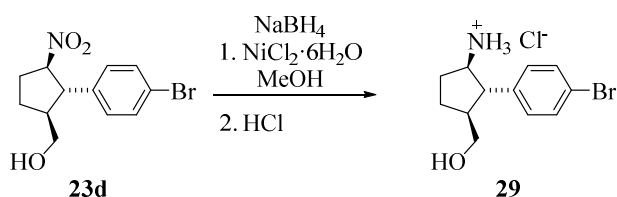
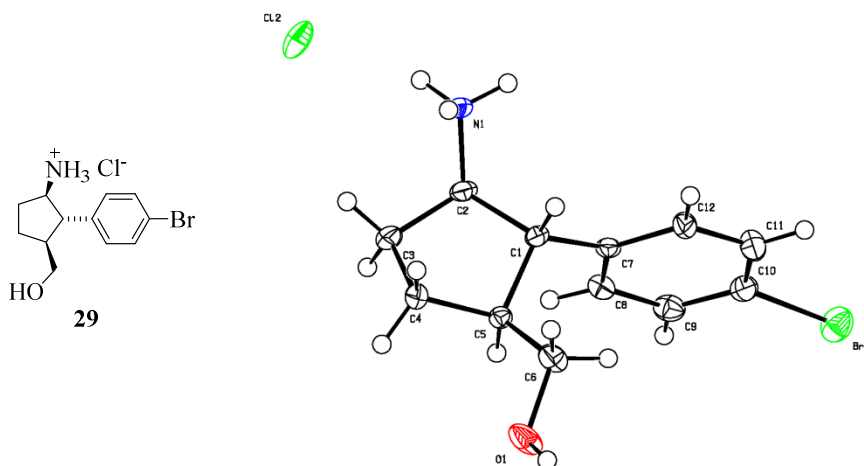


Schéma 4: Příprava amoniové soli **29**.



Obrázek 4: Rentgenová difrakční analýza amoniové soli **29**.

Dále byly připraveny substráty vhodné k rozšíření vyvinuté metody na organokatalytickou cyklizaci vedoucí k derivátům cyklohexankarbaldehydů.

Aminokatalytická reakce diethyl 2-(3-brompropyl)malonátu (**30**) s enalem **10** v podmínkách optimalizovaných pro syntézu cyklohexankarbaldehydů vůbec neprobíhala (Schéma 5).

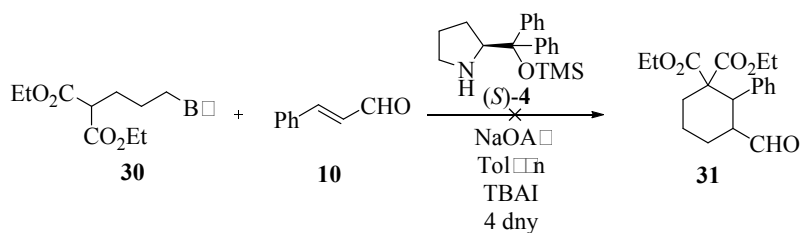


Schéma 5: Neúspěšná cyklizační reakce.

Konverze reakcí 1-brom-4-nitrobutanu (**32**), 1-iod-4-nitrobutanu a 4-nitrobutylmethansulfonátu nedosahovala vysokých hodnot a nejlepšího výsledku bylo dosaženo při použití TBAI jako aditiva u bromo derivátu **32** (Schéma 6). Po izolaci produktu z analýzy vyšlo najevo, že vznikající produkt není cyklický nýbrž acyklický, dochází jen k Michaelově adici a následná α -alkylace neprobíhá. Tento acyklický produkt **33** byl izolován ve výtěžku 24 % s poměrem diastereomerů přibližně 1:1 a enantioselektivitou 94 % *ee*.

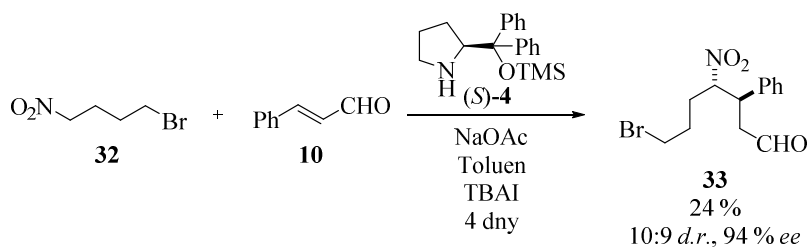


Schéma 6: Organokatalytická reakce 1-brom-4-nitrobutanu s cinnamaldehydem.

4.2 Příprava heterocyklických sloučenin

Na základě dosažených výsledků organokatalytické přípravy cyklopentankarbaldehydů jsme se rozhodli prozkoumat možnosti asymetrické syntézy heterocyklických sloučenin s využitím domino Michaelovy adice/ α -alkylační reakce. S ohledem k poznatkům v oblasti aminokatalytických reakcí substrátů obsahujících nukleofilní amino skupinu,¹¹ jsme nahradili malonátovou část 2-(2-bromethyl)malonátu amino skupinou a připravili sérii *N*-substituovaných derivátů 2-bromethylaminu **34–36**, které byly použity do naší vyvinuté organokatalytické reakce (Tabulka 6). V případě methansulfonamidu **34** reakce neprobíhala ani po změně báze na uhličitan cesný (Tabulka 6, Reakce 1 a 2). U toluensulfonamidu **35** probíhala reakce za podmínek uvedených výše s konverzí 5 % (Tabulka 6, Reakce 3). Za přítomnosti triethylaminu nebo Hünigovy báze probíhala reakce se stejnou konverzí. Při použití hydrogenfosforečnanu draselného reakce probíhala s 27% konverzí (Tabulka 6, Reakce 4). Reakce *tert*-butyloxykarbonylového derivátu **36** za přítomnosti octanu sodného neprobíhala (Reakce 5), avšak změnou báze na uhličitan cesný došlo k 35% konverzi na požadovaný produkt (Reakce 6). Dále jsme též ověřili průběh reakce i s alifatickým *trans*-hept-2-enalem, avšak bez úspěchu. Použití jiných aminokatalyzátorů též k lepším výsledkům nevedlo.

V důsledku nízkých konverzí ve studovaných reakcích jsme změnili elektrofilní část molekuly. S ohledem k poznatkům známým z literatury^{5,6} o kombinaci organokatalyzátorů s kovovými katalyzátory jsme se zaměřili na přípravu *N*-substituovaných propargylaminů **38–42**. Tyto substráty byly použity do cyklizační reakce s enalem **43** katalyzované kombinací

Hayashiho katalyzátoru **4** s triflátem měďnatým za přítomnosti trifenylofosfinu, dimethylaminopyridinu a octanu sodného jako báze (Tabulka 7).

Tabulka 6: Organokatalytická reakce vedoucí k derivátům pyrrolidinů.

Reakce	Substrát	X	Báze	Rozpouštědlo	Konverze ^[a] (%)
1	34	Ms	NaOAc	Toluen	0
2	34	Ms	Cs ₂ CO ₃	Toluen	0
3	35	Ts	NaOAc	Toluen	5
4	35	Ts	K ₂ HPO ₄	Toluen	27
5	36	Boc	NaOAc	Toluen	0
6	36	Boc	Cs ₂ CO ₃	Toluen	35

Reakce byla provedena s amidem (0.30 mmol), enalem **10** (0.25 mmol), aminokatalyzátorem (*S*)-**4** (0.05 mmol), bází (0.325 mmol) v uvedeném rozpouštědle (0.7 ml). [a] Určeno dle ¹H NMR reakční směsi.

Tabulka 7: Kombinace organokatalýzy a kovové katalýzy při přípravě derivátů pyrrolidinů.

Reakce	Substrát	X	Výtěžek ^[a] (%)	<i>ee</i> ^[b] (%)
1	38	Ts	61	92
2	39	Tf	0	n.d.
3	40	CF ₃ CO	0	n.d.
4	41	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -CO	0	n.d.
5	42	Boc	0	n.d.

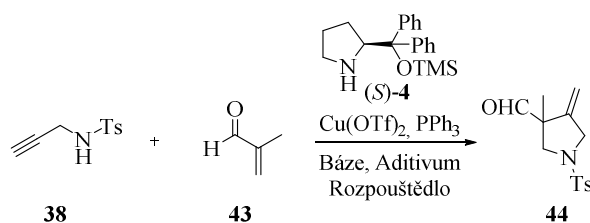
Reakce byla provedena s propargylaminem **38-42** (0.30 mmol), enalem **43** (0.25 mmol), aminokatalyzátorem (*S*)-**4** (0.05 mmol), Cu(OTf)₂ (0.0125 mmol), PPh₃ (0.05 mmol), NaOAc (0.325 mmol), DMAP (0.025 mmol) v dichlorethanu (0.7 ml). [a] Izolovaný výtěžek; [b] Určeno pomocí HPLC.

Jak se ukázalo, za uvedených podmínek amidy odvozené od karboxylových kyselin vůbec nereagovaly (Tabulka 7, Reakce 3–5). Z amidů sulfonových kyselin reagoval pouze

toluensulfonylový derivát (Tabulka 7, Reakce 1), v jehož případě byl produkt **44** izolován s 60% výtěžkem a 92 % *ee*.

Dále jsme studovali vliv rozpouštědla, báze a aditiv na průběh cyklizační reakce tosylamidu **38** v reakci s 2-methylakroleinem **43**. Jak je patrné z tabulky (Tabulka 8), v chlorovaných rozpouštědlech (Reakce 2 a 4) probíhá reakce s dobrými výtěžky (až 60 %) a dobrou enantioselektivitou (až 75 %). Pokud se do reakční směsi přidá DMAP, dochází ke zvýšení enantioselektivity reakce (až 92 %; Reakce 1, 3 a 5).

Tabulka 8: Vliv báze, aditiva a rozpouštědla na cyklizační reakci.



Reakce	Rozpouštědlo	Báze	Aditivum	Čas (dny)	Výtěžek ^[a] (%)	<i>ee</i> ^[b] (%)
1	DCE	NaOAc	DMAP	3	61	92
2	DCM	NaOAc	-	3	60	75
3	DCM	NaOAc	DMAP	3	51	90
4	CHCl_3	NaOAc	-	4	33	75
5	CHCl_3	NaOAc	DMAP	3	50	85
6	Et_2O	NaOAc	-	4	47	91
7	Et_2O	NaOAc	DMAP	3	29	89
8	THF	NaOAc	-	2	5	87
9	THF	NaOAc	DMAP	3	0	n.d.
10	MeCN	NaOAc	-	2	47	82
11	MeCN	NaOAc	DMAP	3	46	86
12	DCE	K_2CO_3	DMAP	3	17	20
13	DCE	K_2HPO_4	DMAP	3	39	91
14	Toluen	NaOAc	DMAP	3	34	89
15	Toluen	-	DMAP	3	36	78

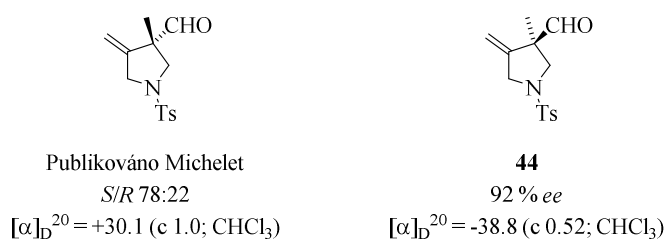
Reakce byla provedena s alkynylem **38** (0.30 mmol), enalem **43** (0.25 mmol), aminokatalyzátorem (*S*)-**4** (0.05 mmol), $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (0.0125 mmol), PPh_3 (0.05 mmol), bází (0.325 mmol), případně DMAP (0.025 mmol) v uvedeném rozpouštědle (0.7 ml). [a] Izolovaný výtěžek; [b] Určeno pomocí HPLC.

V etherických rozpouštědlech (reakce 6–9) jsme pozorovali trend opačný, kdy bez přídavku DMAPu reakce probíhá s vyšší enantioselektivitou než s jeho přídavkem (Reakce 6 a

8). Při použití acetonitrilu jsme pozorovali pouze rozdíl v rychlosti reakce (2 dny u reakce 10 a 3 dny u reakce 11), avšak finální výtěžky a enantiomerní přebytky byly velmi podobné.

Při použití K_2CO_3 probíhá reakce jen se 17% výtěžkem a nízkou enantioselektivitou (20 % *ee*, Reakce 12). Použije-li se K_2HPO_4 , dochází k mírnému zvýšení výtěžku, ale výraznému nárůstu enantioselektivity (39 %, 91 % *ee*, Reakce 13). Pokud bychom nepoužili žádnou bázi (ani DMAP), reakce neprobíhá. Pokud není přítomná báze, ale přidáme DMAP, reakce probíhá s 36% výtěžkem a 78 % *ee* (Reakce 15).

Absolutní konfigurace připravených pyrrolidinů byla určena na základě chemické korelace. Porovnáním optické otáčivosti látky (*S*)-**44** s optickou čistotou 56 % *ee* ($[\alpha]_D^{20} = +30.1$, $c = 1.0$; $CHCl_3$), kterou publikovala Michelet,¹² s látkou **44** připravenou dle námi vyvinuté cyklizační reakce s optickou čistotou 92 % *ee* ($[\alpha]_D^{20} = -38.8$, $c = 0.52$; $CHCl_3$). Z opačné hodnoty optické otáčivosti lze usoudit, že se v našem případě jedná o enantiomer s konfigurací *R* (Obrázek 5).



Obrázek 5: Určení absolutní konfigurace derivátů pyrrolidinu na základě chemické korelace.

5 Závěr

V rámci této práce byla studována možnost využití organokatalytického konceptu na přípravu enantio- a diastereomerně čistých pětičlenných karbacyklických a heterocyklických sloučenin.

V první části práce byly připraveny výchozí látky vhodné k organokatalytické syntéze cyklopentanů. Wittigovou reakcí byla připravena série komerčně nedostupných aromatických enalů. Dále byly připraveny dialkyl 2-(2-bromethyl)malonáty, 2-(3-brompropyl)malonáty, 1-brom-3-nitropropan, 1-brom-4-nitrobutan, *N*-substituované deriváty 2-bromethylaminu, *N*-substituované deriváty propargylaminu.

V průběhu práce byla vyvinuta organokatalytická asymetrická domino Michaelova adice/ α -substituční reakce k přípravě cyklopentankarbaldehydů. Sekundárním aminem katalyzovaná reakce aromatických enalů s 2-(2-bromethyl)malonáty byla nejprve optimalizována s ohledem na rozpouštědlo, teplotu a bázi, která je nezbytná pro průběh reakce. Následně byla

provedena studie rozsahu použití vyvinuté reakce. Nejlepších výsledků bylo dosaženo při použití Hayashiho katalyzátoru a báze octanu sodného v toluenu při laboratorní teplotě. Výťažky reakce dosáhly 74 % s enantioselektivitou až 99 % a diastereomerním poměrem 19:1. Nevýhodou této reakce však je, že probíhá pouze s aromatickými enaly. V průběhu práce byla též určena absolutní konfigurace vzniklých cyklopentankarbaldehydů pomocí rentgenové difrakční analýzy.

Následně byla pozornost zaměřena na rozšíření vyvinuté reakce k přípravě nitrocyklopentankarbaldehydů. Za stejných reakčních podmínek byla provedena reakce 1-brom-3-nitropropanu s enaly vedoucí ke vzniku nitrocyklopentankarbaldehydů. Narozdíl od předchozích výsledků probíhala cyklizační reakce i s alifatickými enaly. Výtěžek reakce dosahoval až 69 % s enantioselektivitou reakce až 95 % a diastereomerním poměrem produktů 19:1. Absolutní konfigurace vzniklých produktů byla určena na základě chemické korelace a rentgenové difrakční analýzy.

V další části práce jsme se zaměřili na rozšíření nalezené organokatalytické metody o asymetrickou syntézu cyklohexankarbaldehydů a nitrocyklohexankarbaldehydů. Pro tyto sloučeniny se však nepodařilo nalézt vhodné reakční podmínky.

Poté byla naše pozornost věnována využití organokatalytického konceptu v syntéze pětičlenných heterocyklů. Nejprve byla prověřena reakce *N*-substituovaných 2-bromethylaminů s enaly za katalýzy sekundárním aminem v bazických podmínkách. U těchto substrátů však nebylo dosaženo uspokojivé konverze reakcí. Proto byly připraveny *N*-substituované deriváty propargylaminu, u nichž bylo studováno použití kombinace organokatalýzy s kovovou katalýzou. Vhodný katalytický systém byl tvořen Hayashiho katalyzátorem a triflátem měďnatým. Nejprve byla provedena optimalizace reakce s ohledem na rozpouštědlo, bázi a nezbytná aditiva. Dále byla provedena studie rozsahu použití *N*-substituovaných propargylaminů v reakci s 2-methylakroleinem. Nejlepšího výsledku bylo dosaženo při použití *N*-*p*-toluensulfonylpropargylaminu, kdy docházelo ke vzniku cyklického produktu s výtěžkem 61 % a enantioselektivitou reakce 92 % *ee*. Absolutní konfigurace vznikajícího derivátu pyrrolidinu byla určena na základě chemické korelace.

6 Introduction

Catalysis with small organic molecules increased rapidly in last decades. Today it is an important part of asymmetric synthesis next to the metal and enzymatic catalysis. From the mechanistic point of view we can divide the organocatalytic transformations in two basic groups: covalent organocatalysis and non-covalent organocatalysis. The non-covalent catalysis is based on an interaction between catalyst and substrate via H-bonding or ion pairs. In case of covalent catalysis a covalent bond between a substrate and a catalyst is formed.¹ Typical example are reactions catalyzed by primary or secondary amines. Mechanism of aminocatalysis is based on enamine and iminium ion activation.² Both processes could be sequentialize in a domino reaction and offer new routes to more complex molecules. Domino reaction is a process involving two or more bonds formation (C-C, C-O, C-N, etc.) at the same reaction conditions and every single step proceeds due to formation of functionality in former step.^{3,4}

In advance, it was found out that organocatalytic concept can be combined with metal catalysis. This combination could lead to new transformations and easier preparation of interesting target compounds.^{5,6}

This work deals with development of a new asymmetric synthesis of five-membered carbocycles and heterocycles using organocatalytic concept alone or in combination with metal catalysis.

Densely functionalized cyclopentanes are present in a variety of natural compounds. The cyclopentane moiety could be the main feature of a particular molecule, e.g. (-)-coriolin (sesquiterpene antibiotics), *trans*-methyl jasmonate (natural product isolated from *Jasminum grandiflorum* which belongs to plant signal molecules regulating processes like plant growth or photosynthesis)⁷ or prostaglandines (hormone-like molecules influencing constriction or dilation in vascular smooth muscle cells, control cell growth or intraocular pressure). Cyclopentanes are parts of bigger molecules, e.g. D-ring in steroids.^{8,9}

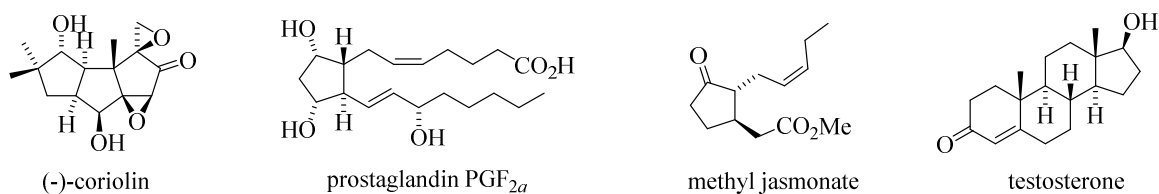


Figure 1: Natural products containing five-membered carbocycle.

Next to the natural products, derivatives of cyclopentane are incorporated in synthetic biologically active compounds like peramivir (antiviral drug), VPC01091 (sphingosin-1-phosphate receptor agonist) or human neurokinin hNK1 antagonist.

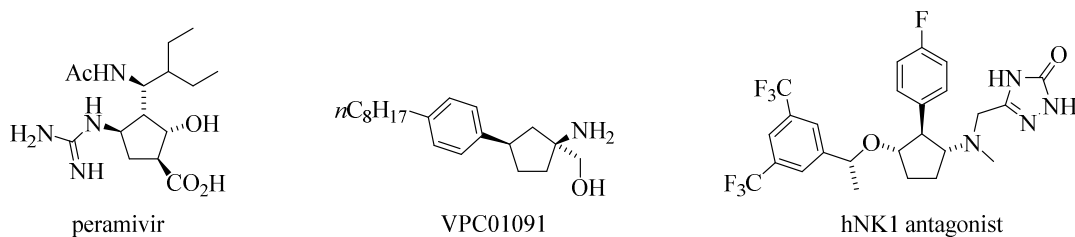


Figure 2: Synthetic biologically active compounds.

7 Aims of the study

The general aim of this thesis was a development of a new asymmetric synthesis leading to enantio- and diastereomerically pure five-membered carbocycles and heterocycles using organocatalytic concept. Regarding the known findings in literature,⁴ it was suggested to use enals with suitable substrates in domino reactions catalyzed by secondary amines.

It was necessary to prepare commercially unavailable enals and substrates containing both electrophilic and nucleophilic part for designed reaction.

Next it is necessary to optimize reaction conditions regarding the yield and enantio-control of the organocatalytic reaction and to explore the reaction scope.

Then the developed organocatalytic reaction should be investigated for extension for preparation of six-membered carbocycles.

Further aim of this thesis is finding suitable reaction conditions leading to five-membered heterocyclic compounds catalyzed by either aminocatalyst or a combination of organocatalyst with metal catalyst.

8 Material and methods

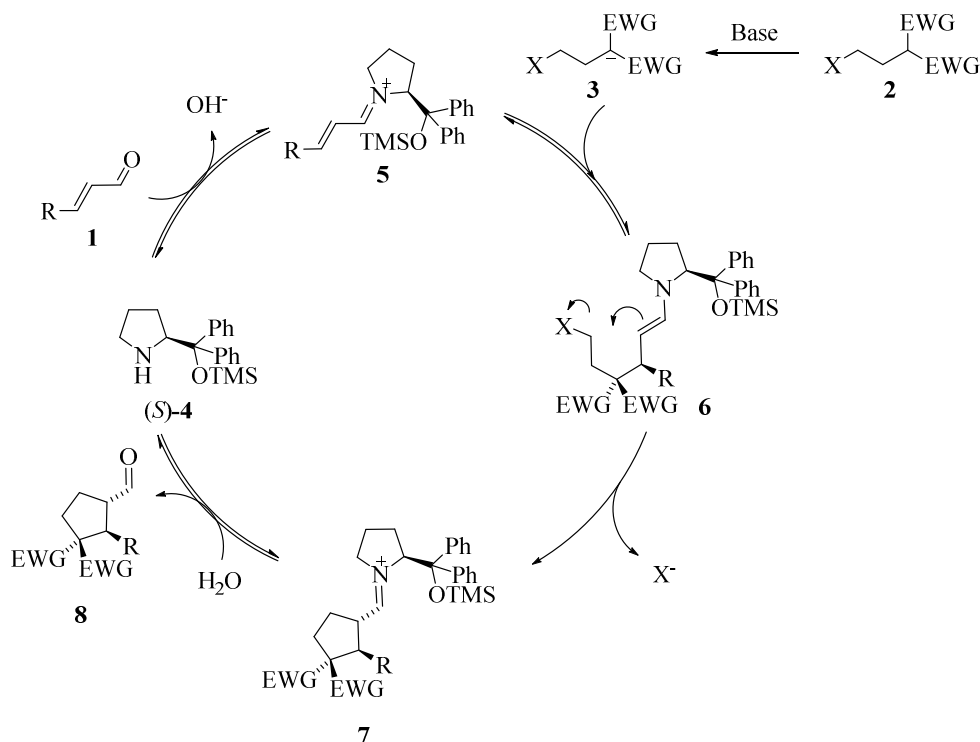
Chemicals and solvents were purchased *puriss p. a.* from commercial suppliers Sigma-Aldrich, s.r.o., Penta, Alfa Aesar, Merck, Acros Organics, Fluorochem, Lab-Scan analytical sciences, s.r.o., Lach-Ner, s.r.o., Lachema, Fluka and Gerling Holz & Co. For thin-layer chromatography (TLC), silica gel plates Merck 60 F₂₅₄ or TLC Sigma Aldrich 254 nm, 60 Å were used. Flash chromatography was performed using silica gel Merck 60 (particle size 0.063-0.200 mm) or Fluka 60 (40-63 μm), ¹H NMR, ¹³C NMR spectra were recorded on Varian UNITY INOVA-300 or Bruker AVANCE III 600. ¹⁹F NMR spectra were recorded on Varian UNITY INOVA-300. High-resolution mass spectroscopic data were measured on LCQ Fleet spectrometer. Infrared spectroscopy was measured on Nicolet Avatar 370 FTIR, (DRIFT) in KBr. Specific optical rotation was measured on AUTOMATIC POLARIMETR, Autopol III (Rudolph research, Flandres, New Jersey). Chiral HPLC was carried out using a LC20AD

Shimadzu liquid chromatograph with SPD-M20A diode array detector with columns Daicel Chiralpak[®] IA, Daicel Chiralpak[®] IB, Daicel Chiralpak[®] IC, Daicel Chiralcel OD-H, Daicel Chiralpak[®] AD.

9 Results and discussion

9.1 Preparation of five-membered carbacycles

This thesis deals with asymmetric synthesis of substituted cyclopentanecarbaldehydes using small organic molecules as catalysts. For such cyclic compounds, we designed a domino Michael addition/ α -substitution reaction of enals **1** with substrates containing electrophilic and nucleophilic part **2** proceeding via iminium and subsequent enamine activation (Scheme 1). First a deprotonation of derivative **2** in α -position proceeds in mild basic conditions.



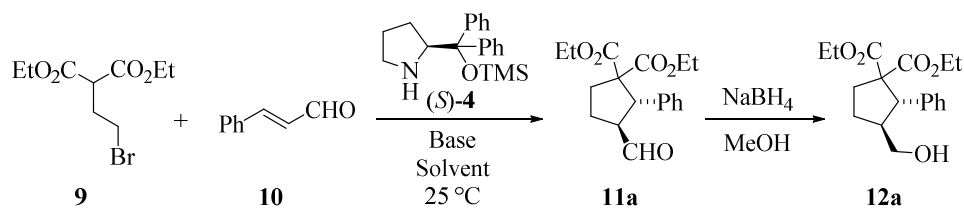
Scheme 1: Proposed reaction mechanism of domino Michael addition/ α -alkylation.

Anionic intermediate **3** reacts with activated enal **5** on β -carbon. The enamine **6** is formed and it further reacts via intramolecular nucleophilic substitution to a cyclic iminium ion **7** which is hydrolyzed to final product **8** and the organocatalyst **4** is released (Scheme 1).

Based on the designed reaction mechanism we prepared 2-(2-bromoethyl)malonates, which were used in a cyclization reaction with various enals in the presence of a base and secondary aminocatalyst. First, the influence of solvent was investigated in the reaction of

diethyl 2-(2-bromoethyl)malonate **9** with non substituted cinnamaldehyde **10**, in the presence of Hayashi catalyst **4** and sodium acetate as a base (Table 1).

Table 1: Solvent, base and temperature dependence.



Entry	Solvent	Base	Time (days)	Yield ^[a] (%)	<i>d.r.</i> ^[b]	<i>ee</i> ^[c] (%)
1	Toluene	-	4	0	n.d.	n.d.
2	Toluene	NaOAc	4	74	19:1	93
3	Toluene	KOAc	5	69	19:1	88
4	Toluene	LiOAc	5	47	19:1	61
5	Toluene	NaOBz	4	56	19:1	83
6	Toluene	NaHCO ₃	5	40	19:1	89
7	Toluene	Na ₂ CO ₃	5	49	19:1	90
8	Toluene	Et ₃ N	4	45	19:1	88
9	CHCl ₃	NaOAc	4	71	19:1	88
10	DCM	NaOAc	3	50	19:1	89
11	Et ₂ O	NaOAc	2	59	19:1	80
12	MeCN	NaOAc	3	40	19:1	87
13	DMF	NaOAc	4	0	n.d.	n.d.
14	MeOH	NaOAc	4	0	n.d.	n.d.
15 ^[d]	Et ₂ O	NaOAc	3	56	19:1	92
16 ^[e]	Et ₂ O	NaOAc	3	0	n.d.	n.d.

Performed with 2-(2-bromoethyl)malonate (**9**, 0.30 mmol), enal **10** (0.25 mmol), aminocatalyst (*S*)-**4** (0.05 mmol), base (0.325 mmol), in solvent (0.7 ml); [a] Isolated yield; [b] Determined by NMR analysis of reaction mixture; [c] Determined by chiral HPLC analysis of corresponding alcohol; [d] Reaction performed at 0 °C; [e] Reaction performed at -20 °C.

As it is shown in the table 1, the reaction carried out in non-polar solvents (toluene, chloroform, dichloromethane) proceeds very well with up to 74% yield and 93 % *ee* of cyclopentanecarbaldehyde **11a**. In polar solvents (DMF, MeOH) the organocatalytic reaction did not proceed to the desired product, however, the formation of cyclopropane derivative via intramolecular cyclization was observed (Table 1, Entry 13 and 14). When diethyl ether was used as a solvent, the reaction proceeded faster (2 days) and the enantioselectivity remained

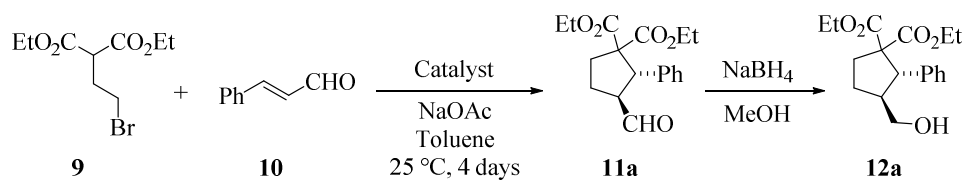
quite high (80 % *ee*) (Entry 11). In all cases only one diastereomer was formed (*d.r.* 19:1). Due to the highest reaction rate in the diethyl ether, we decided to use this solvent for reactions at lower temperature. At 0 °C, in the presence of sodium acetate and Hayashi catalyst **4**, the desired product **11a** was formed in 3 days of 56% yield and increased enantiomeric excess to 92 % (Table 1, Entry 15). When we lowered the temperature to -20 °C, the reaction did not proceed (Entry 16).

Then we turned our attention to the effect of a used base. As we suggested, the reaction did not proceed without a base, however, it proceeds in the presence in various acetates, carbonates and triethylamine. The best results were obtained in the case of sodium acetate. Because we were not able to determine the enantiomeric excess from the cyclopentanecarbaldehyde **11a** directly (due to spontaneous decomposition), it was necessary to transform the aldehyde to corresponding alcohol **12a** in the reaction with sodium borohydride and the enantiomeric excess was determined on these alcohols.

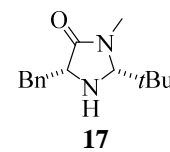
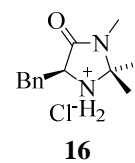
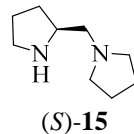
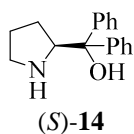
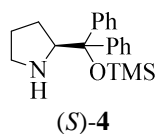
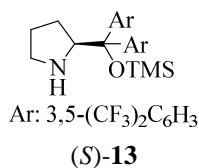
Next we used a small serie of secondary amine catalysts to investigate the most suitable reaction conditions (Table 2). The best results were obtained in the usage of the Hayashi catalyst **4** (Entry 2). In the case of more sterically hindered Jørgensen catalyst **13** the reaction rate decreased and the reaction time was prolonged to 22 days (only 60% reaction conversion). In advance, the enantioselectivity decreased to 85 % *ee* (Entry 1). When the MacMillans catalysts of 1st and 2nd generation **16** resp. **17** (Entry 5 resp. 6) or the diphenylprolinol **14** (Entry 4) were used, the reaction did not proceed.

Other possible variation in this investigation was to change the catalyst loading. In the case of 10 mol% of Hayashi catalyst loading the reaction enantioselectivity and the yield were slightly lowered (63 %, 90 % *ee*) (Entry 7). When only 5 mol% of the Hayashi catalyst was used the reaction proceeded with the same enantioselectivity, however with lower yield 44 % (Entry 8). When no catalyst is used, the reaction did not proceed.

Then we investigated the reaction scope for the optimized reaction conditions (Table 3). In the case of *para*-substituted cinnamaldehydes we have observed a formation of corresponding cyclopentanecarbaldehydes in good yields with excellent enantio- and diastereoselectivity.

Table 2: Catalyst screening.

Entry	Catalyst	Loading (mol%)	Yield ^[a] (%)	<i>d.r.</i> ^[b]	<i>ee</i> ^[c] (%)
1	13	20	42	19:1	85
2	4	20	74	19:1	93
3	15	20	54	19:1	11
4	14	20	0	n.d.	n.d.
5	16	20	0	n.d.	n.d.
6	17	20	0	n.d.	n.d.
7	4	10	63	19:1	90
8	4	5	44	19:1	90
9	-	-	0	n.d.	n.d.

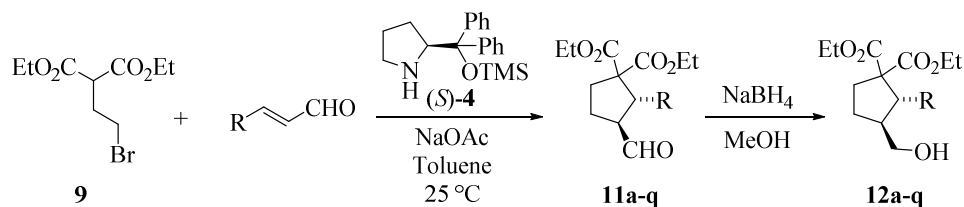


Performed with 2-(2-bromoethyl)malonate (**9**, 0.30 mmol), enal (0.25 mmol), amino-catalyst (0.05 mmol), NaOAc (0.325 mmol), in toluene (0.7 ml); [a] Isolated yield; [b] Determined by NMR analysis of reaction mixture; [c] Determined by chiral HPLC analysis of corresponding alcohol.

If we compare the electron properties of substituents we can see that electron withdrawing groups (halide, cyano, nitro group) support the enantioselectivity (90–91 % *ee*) with good yields (61–75 %) (Entry 7, 10, 13 and 14). When an electron donating group such as methyl was present in the *para* position the yield and enantioselectivity slightly decreased (56 %, 84 % *ee*) (Entry 4). In case of *meta*-substituted cinnamals (Entry 3, 6, 9, and 12) it is not possible to generalize such a trend. In all examples the yields were lower but the enantioselectivity differed from case to case. For the methyl substituent the reaction proceeded with 77 % *ee*, in the case of chlorine 60 % *ee*, bromine 70 % *ee* and cyano group 90 % *ee*. However, a significant drop in diastereoselectivity was observed (*d.r.* 19:4–19:13). The *ortho*-substituted derivatives show again electronic properties dependence (Entry 2, 5, 8 and 11). Methyl group substitution leads to decrease of enantioselectivity (82 % *ee*) with 56% yield. The electron withdrawing bromo and cyano derivative provide 89 % *ee* and in the case of

chloro derivative the enantioselectivity reaches excellent 99 % *ee*. We also tested a sterically hindered naphthyl derivative which led to cyclic product with 87 % *ee* in a 62% yield (Entry 15). Nonsubstituted cinnamal provided the cyclic product with 93 % *ee* in a 74% yield as was stated above (Entry 1).

Table 3: Investigation of reaction scope.



Entry	R	Product	Time (days)	Yield ^[a] (%)	<i>d.r.</i> ^[b]	<i>ee</i> ^[c] (%)
1	Ph	11a	4	74	19:1	93
2	2-Me-C ₆ H ₄ -	11b	4	56	19:1	82
3	3-Me-C ₆ H ₄ -	11c	4	26	19:13	77
4	4-Me-C ₆ H ₄ -	11d	4	56	19:1	84
5	2-Cl-C ₆ H ₄ -	11e	3	87	19:1	99
6	3-Cl-C ₆ H ₄ -	11f	2	37	19:4	60
7	4-Cl-C ₆ H ₄ -	11g	3	67	19:1	90
8	2-Br-C ₆ H ₄ -	11h	3	44	19:1	89
9	3-Br-C ₆ H ₄ -	11i	4	29	19:10	70
10	4-Br-C ₆ H ₄ -	11j	4	61	19:1	91
11	2-CN-C ₆ H ₄ -	11k	3	67	19:1	80
12	3-CN-C ₆ H ₄ -	11l	3	49	19:5	90
13	4-CN-C ₆ H ₄ -	11m	4	75	19:1	91
14	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	11n	4	64	19:1	90
15	2-Np	11o	4	62	19:1	87
16	EtO ₂ C-	11p	14	0	n.d.	n.d.
17	Et	11q	14	0	n.d.	n.d.

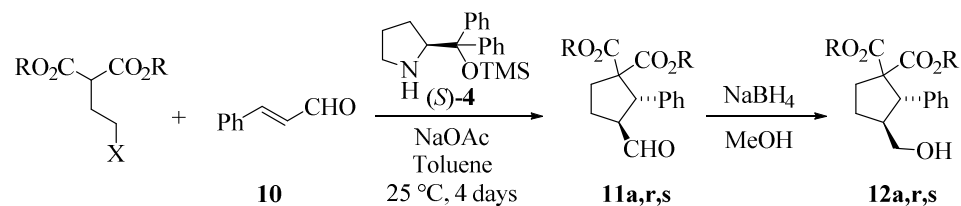
Performed with 2-(2-bromoethyl)malonate (**9**, 0.30 mmol), enal (0.25 mmol), amino-catalyst (*S*)-**4** (0.05 mmol), NaOAc (0.325 mmol), in toluene (0.7 ml); [a] Isolated yield; [b] Determined by NMR analysis of reaction mixture; [c] Determined by chiral HPLC analysis of corresponding alcohol.

Except the aromatic enals we investigated also aliphatic enals in the organocatalytic cyclization reaction, however in all cases, the reaction did not proceed (Entry 16 and 17). In

advance, when an α - or β - disubstituted cinnamals were used, the reaction did not proceed at all.

In the next step we investigated the influence of malonate derivatization (Table 4). We compared the reactivity of derivatives of dimethyl malonate **18**, diethyl malonate **9** and diisopropyl malonate **19**. If the sterically less hindered dimethyl malonate **18** is used, the enantioselectivity reaches 71 % *ee* and the yield 68 % (Entry 1). The reaction of sterically more hindered diisopropyl derivative **19** proceeded with the enantioselectivity 92 % *ee*, however the yield was compared to diethyl derivative slightly lower (53 %) (Entry 3). When the bromine is substituted by chlorine the reaction proceeds with yield of 45 % but a significant drop in enantioselectivity was observed (49 % *ee*) (Entry 4). Derivatives with other leaving group (e.g. iodide, mesylate, tosylate) were not tested in the cyclization reaction because we were not successful in their preparation.

Table 4: Investigation of the influence of malonate moiety.



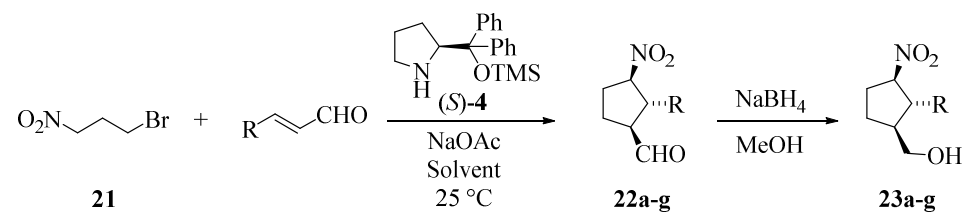
Entry	Malonate	R	X	Product	Yield ^[a] (%)	<i>d.r.</i> ^[b]	<i>ee</i> ^[c] (%)
1	18	Me	Br	11r	68	19:1	71
2	9	Et	Br	11a	74	19:1	93
3	19	<i>i</i> -Pr	Br	11s	53	19:1	92
4	20	Et	Cl	11a	45	19:1	49

Performed with 2-(2-haloethyl)malonate (0.30 mmol), enal **10** (0.25 mmol), aminocatalyst (*S*)-**4** (0.05 mmol), NaOAc (0.325 mmol), in toluene (0.7 ml); [a] Isolated yield; [b] Determined by NMR analysis of reaction mixture; [c] Determined by chiral HPLC analysis of corresponding alcohol.

Then we prepared 1-bromo-3-nitropropane **21**, derivative containing both electrophilic and nucleophilic part. As it is shown in the table 5, the reaction proceeds in good yield and excellent enantioselectivity in the case of non-substituted cinnamal **10** (69 %, 95 % *ee*). Surprisingly, the diastereoselectivity of the cyclization was very high, even if we control the stereochemistry on just two of three chiral centres. In the case of electron withdrawing group substitution on cinnamal, we observed slightly lowered yields, diastereo- and enantioselectivity. Electron donating group caused further decrease in yields, diastereo- and enantioselectivity.

ty. The organocatalytic cyclization reaction works well with aliphatic enals (*trans*-hept-2-enal; 57 %, d.r. 19:17, 94 % *ee*).

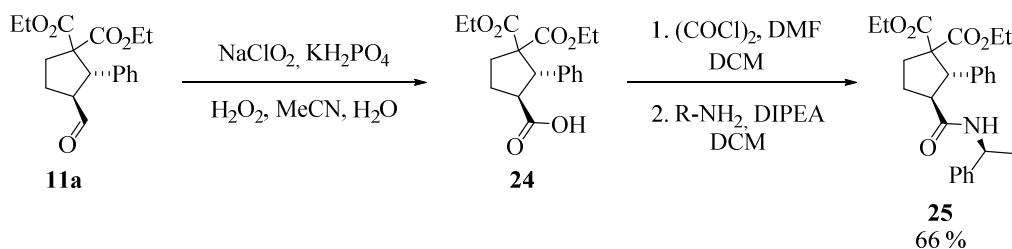
Table 5: Substrate scope of the cyclization reaction.



Entry	R	Solvent	Time (days)	Product	Yield ^[a] (%)	d.r. ^[b]	ee ^[c] (%)
1	Ph	Toluene	2	22a	69	19:1	95
2	Ph	Et ₂ O	2	22a	63	19:1	95
3	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	Toluene	4	22b	62	19:12	91/n.d.
4	4-F-C ₆ H ₄ -	Toluene	3	22c	64	19:5	95
5	4-Br-C ₆ H ₄ -	Toluene	2	22d	47	19:7	93
6	4-Me-C ₆ H ₄ -	Toluene	3	22e	47	19:9	70
7	Bu	Toluene	4	22f	57	19:17	94/n.d.
8	Ph-CH ₂ CH ₂ -	Toluene	4	22g	n.r.	n.d.	n.d.

Performed with 1-bromo-3-nitropropane (**21**, 0.30 mmol), enal (0.25 mmol), aminocatalyst (*S*)-**4** (0.05 mmol), NaOAc (0.325 mmol), in solvent (0.7 ml); [a] Isolated yield; [b] Determined by NMR analysis of reaction mixture; [c] Determined by chiral HPLC analysis.

For the absolute configuration determination of cyclopentanecarbaldehydes it was necessary to prepare a crystal for X-ray diffraction analysis. We synthesized amide **25** (Scheme 2) which was crystallized from hexane/EtOAc. From the analysis we determined the absolute configuration on stereogenic centers as 2*S* and 3*S* (Fig. 3).



Scheme 2: Preparation of amide suitable for absolute configuration determination.

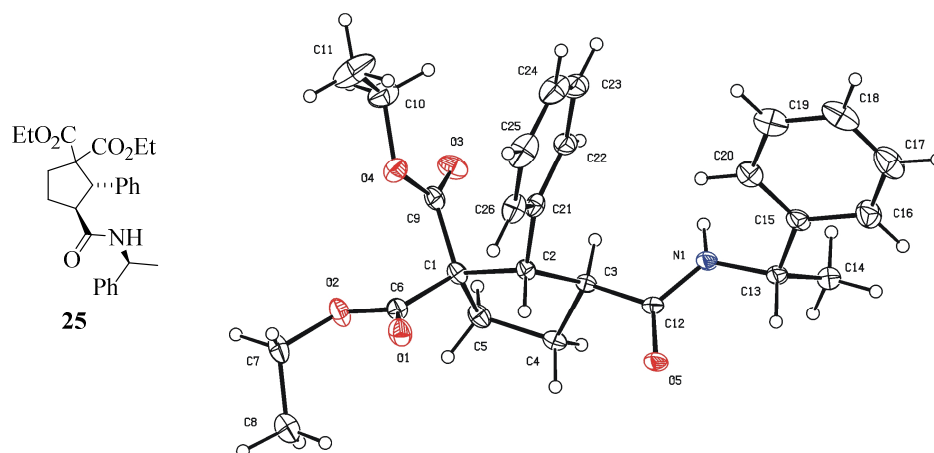
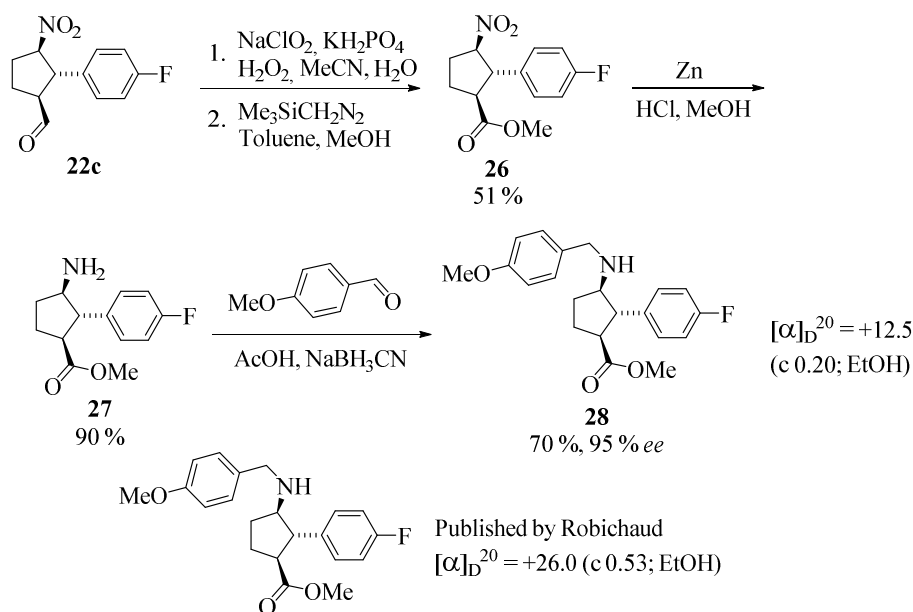


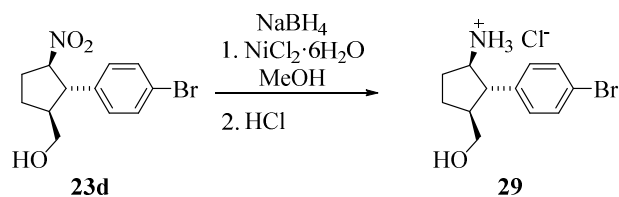
Figure 3: X-ray diffraction analysis of **25**.

The absolute configuration of nitrocyclopentanecarbaldehydes was determined by chemical correlation. We prepared derivative **28** which optical rotation was compared with data from literature.¹⁰ The comparison of the optical rotation led us to the opinion that the chiral centers bear *1S*, *2R*, *3R* configuration (Scheme 3).



Scheme 3: Preparation of ester **28** for chemical correlation.

Because, the optical rotation of ester **28** slightly differs from published data, we decided to prepare a crystal for X-ray diffraction analysis. We synthesized an ammonium salt **29** from nitrocyclopentylmethanol **23d** (Scheme 4). The absolute configuration on this compound was determined as *1R*, *2S* and *3S* (Fig. 4), which is in accordance with configuration determined by optical rotation.



Scheme 4: Preparation of hydrochloride **29**.

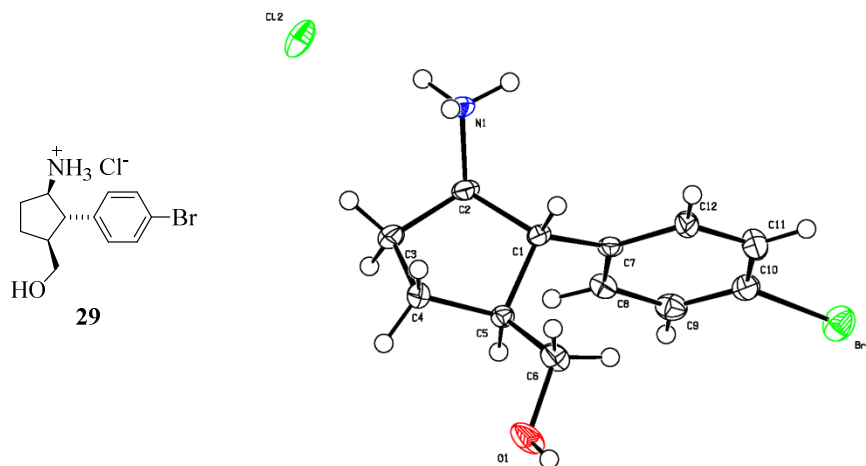
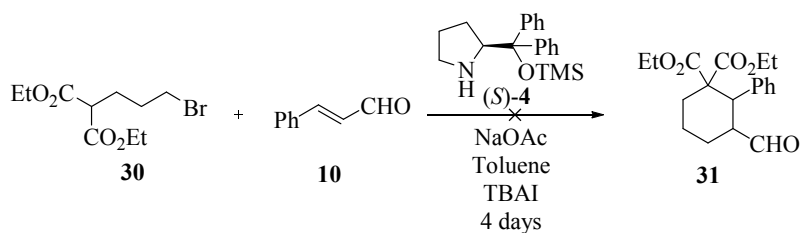
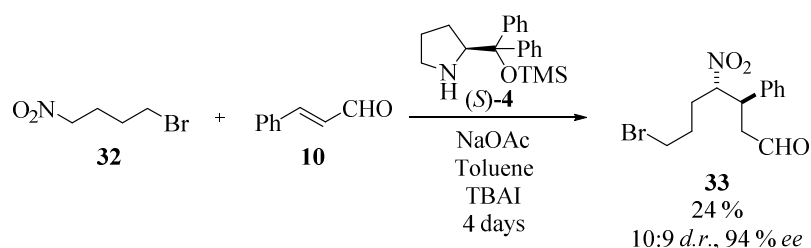


Figure 4: X-ray diffraction analysis of **29**.

Next we prepared substrates suitable for the organocatalytic reaction leading to six-membered carbacycles. All the substrates were used in organocatalytic reactions with various enals (Scheme 5 and 6). However, the reaction conversion was very poor and the best results were obtained in the case of 1-bromo-4-nitrobutane **32** in a reaction with cinnamaldehyde **10** catalyzed by Hayashi catalyst **4** in the presence of sodium acetate and TBAI as an additive. From the analysis of the forming product we have realized, that the reaction proceeded only in the first step – the Michael product is formed, however the intramolecular α -alkylation did not proceed. This acyclic product was isolated in 24 % yield, about 1:1 diastereomer ratio and with excellent enantioselectivity 94 % *ee*.



Scheme 5: Unsuccessful cyclization reaction.

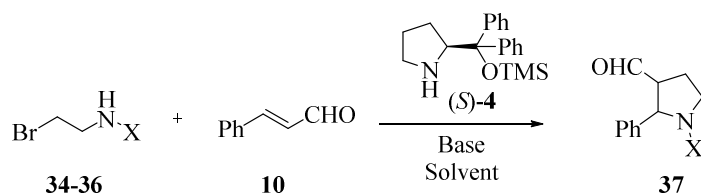


Scheme 6: Organocatalytic reaction of 1-bromo-4-nitrobutane with cinnamaldehyde.

9.2 Preparation of heterocyclic compounds

Inspired by results from developed cyclization reaction leading to five-membered carbocycles we decided to investigate the possibility of usage of the optimized reaction conditions for synthesis of five-membered heterocycles. Based on the literature¹¹ we changed the malonate moiety for amino group. We prepared *N*-substituted derivatives of 2-bromoethylamine **34–36**, which were used in the developed cyclization reaction (Table 6). In the case of methansulfonamide **34** the reaction did not proceed even with a change of a used base (Table 6, Entry 1 and 2). Toluensulfonamide **35** proceeded in initial conditions with a conversion of 5 % (Table 6, Entry 3). In the presence of triethylamine or Hünig base the reaction proceeded with unchanged conversion. When we used potassium phosphate dibasic as a base we observed 27 % conversion which was the best result (Table 6, Entry 4).

Table 6: Organocatalytic reaction leading to pyrrolidine derivatives.



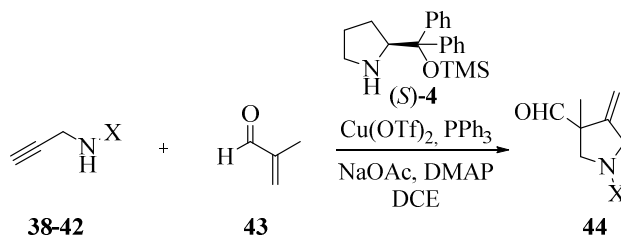
Entry	Substrate	X	Base	Solvent	Conversion ^[a] (%)
1	34	Ms	NaOAc	Toluene	0
2	34	Ms	Cs ₂ CO ₃	Toluene	0
3	35	Ts	NaOAc	Toluene	5
4	35	Ts	K ₂ HPO ₄	Toluene	27
5	36	Boc	NaOAc	Toluene	0
6	36	Boc	Cs ₂ CO ₃	Toluene	35

Performed with amide **34–36** (0.30 mmol), enal **10** (0.25 mmol), aminocatalyst **(S)-4** (0.05 mmol), base (0.325 mmol), in solvent (0.7 ml); [a] Determined by NMR analysis of reaction mixture.

Reaction of *tert*-butyloxycarbonyl derivative **36** proceeded best with cesium carbonate with 35 % conversion (Entry 6). In the case of *trans*-hept-2-enal the reaction unfortunately did not proceed. Investigation of usage of various aminocatalysts did not come to better results.

Due to the small reaction conversions we changed the electrophilic part of the substrate. Regarding known findings about combination of organocatalysis with metal catalysis,^{5,6} we prepared and investigated *N*-substituted propargylamines **38-42**. These substrates were used in organocatalytic reaction with 2-methylacrolein **43** catalyzed by Hayashi catalyst **4** and copper (II) triflate in the presence of triphenylphosphine, sodium acetate and DMAP (Table 7). As it is shown in the table the amides derived from carboxylic acids did not react at all (Table 7, Entry 3–5). From sulfonamides we observed reaction only in case of toluenesulfonamide **38** where the corresponding five-membered heterocycle **44** was formed with 61% yield and 92 % *ee* (Table 7, Entry 1).

Table 7: Combination of organocatalysis and metal catalysis in the preparation of pyrrolidines.



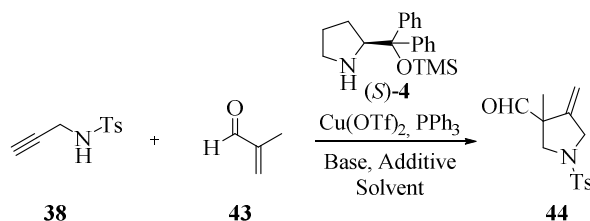
Entry	Substrate	X	Yield ^[a] (%)	<i>ee</i> ^[b] (%)
1	38	Ts	61	92
2	39	Tf	0	n.d.
3	40	CF ₃ CO	0	n.d.
4	41	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -CO	0	n.d.
5	42	Boc	0	n.d.

Performed with amide **38-42** (0.30 mmol), enal **43** (0.25 mmol), aminocatalyst (S)-**4** (0.05 mmol), Cu(OTf)₂ (0.0125 mmol), PPh₃ (0.05 mmol), base (0.325 mmol), DMAP (0.025 mmol) in DCE (0.7 ml); [a] Isolated yield; [b] Determined by chiral HPLC analysis.

Next we investigated an influence of base, solvent and additives in the reaction of toluenesulfonamide **38** with enal **43** (Table 8). In chlorinated solvents (Entry 2 and 4) the reaction proceeds with good yields (up to 60 %) and good enantioselectivity (up to 75 % *ee*). In the presence of DMAP the enantioselectivity increased up to 92 % *ee* (Entry 1, 3 and 5). In etheric solvents we observed an opposite trend (Entry 6–9), where the addition of DMAP led to decrease of enantioselectivity. In the case of MeCN we observed increased reaction rate (2

days - Entry 10) with almost no change in reaction yields. When we changed the base, we observed significant drop in reaction yields and enantioselectivity in case of potassium carbonate (Entry 12). When K_2HPO_4 is used we observed slight increase in yield, however significant growth in enantioselectivity (39 %, 91 % *ee*, Entry 13). If we used no base and no DMAP the reaction did not proceed. If only DMAP was used the reaction proceeded with 36% yield and 78 % *ee* (Entry 15).

Table 8: Base, additive and solvent screening.



Entry	Solvent	Base	Additive	Time (days)	Yield ^[a] (%)	<i>ee</i> ^[b] (%)
1	DCE	NaOAc	DMAP	3	61	92
2	DCM	NaOAc	-	3	60	75
3	DCM	NaOAc	DMAP	3	51	90
4	CHCl ₃	NaOAc	-	4	33	75
5	CHCl ₃	NaOAc	DMAP	3	50	85
6	Et ₂ O	NaOAc	-	4	47	91
7	Et ₂ O	NaOAc	DMAP	3	29	89
8	THF	NaOAc	-	2	5	87
9	THF	NaOAc	DMAP	3	0	n.d.
10	MeCN	NaOAc	-	2	47	82
11	MeCN	NaOAc	DMAP	3	46	86
12	DCE	K ₂ CO ₃	DMAP	3	17	20
13	DCE	K ₂ HPO ₄	DMAP	3	39	91
14	Toluene	NaOAc	DMAP	3	34	89
15	Toluene	-	DMAP	3	36	78

Performed with amide **38** (0.30 mmol), enal **43** (0.25 mmol), aminocatalyst (*S*)-**4** (0.05 mmol), Cu(OTf)₂ (0.0125 mmol), PPh₃ (0.05 mmol), base (0.325 mmol), DMAP (0.025 mmol) in solvent (0.7 ml). [a] Isolated yield. [b] Determined by chiral HPLC analysis.

Absolute configuration of prepared pyrrolidines was determined by chemical correlation. Comparing optical rotation of compound (*S*)-**44** with optical purity 56 % *ee* ($[\alpha]_D^{20} = +30.1$, $c = 1.0$; CHCl₃) published by Michelet¹² with molecule **44** synthesized by our protocol

with optical purity 92 % *ee* ($[\alpha]_D^{20} = -38.8$, $c = 0.52$; CHCl_3). From the values, we suggest the absolute configuration of our compound **44** is *R* (Fig. 5).

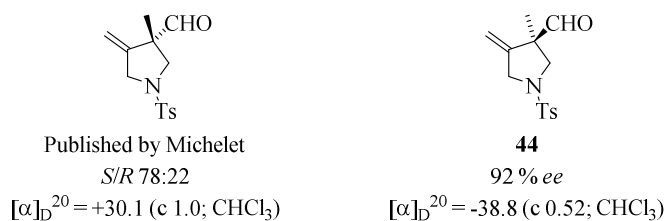


Figure 5: Absolute configuration determination.

10 Conclusions

This thesis was focused on the investigation of a new asymmetric synthesis of enantio- and diastereomerically pure five-membered carbacycles and heterocycles using organocatalytic concept.

In the first part the starting material suitable for an organocatalytic domino reaction leading to carbacycles was prepared. The aromatic enals were synthesized by Wittig reaction. Then dialkyl 2-(2-bromoethyl)malonates, 2-(3-bromopropyl)malonates, 1-bromo-3-nitropropane, 1-bromo-4-nitrobutane, *N*-substituted derivatives of 2-bromoethylamine, *N*-substituted derivatives of propargylamine were prepared.

During the work an organocatalytic asymmetric domino Michael addition/ α -alkylation reaction leading to cyclopentanecarbaldehydes was developed. Secondary amine catalysed reaction of aromatic enals with 2-(2-bromoethyl)malonates was firstly optimised regarding the used catalyst, solvent, temperature and base. Further an investigation of reaction scope was realised. The best results were obtained in the case of Hayashi catalyst, sodium acetate as a base in toluene at room temperature. The products were isolated in good yields (up to 74 %) with excellent enantioselectivity (up to 99 % *ee*) and diastereomeric ratio 19:1. Disadvantage of the developed reaction is that only aromatic enals undergo the transformation. During the work we determined the absolute configuration of cyclopentanecarbaldehydes by X-ray diffraction analysis.

Then we turned our attention to the broadening of developed organocatalytic concept to the reactions leading to nitrocyclopentanecarbaldehydes. Using the best reaction conditions as stated above we observed a formation of desired products in a reaction of 1-bromo-3-nitropropane with various enals. This reaction proceeds also with aliphatic enals. Yields reached 69 % with enantioselectivity up to 95 % and diastereomeric ratio 19:1. The absolute configuration was determined by chemical correlation and X-ray diffraction analysis.

Then we focused on the expansion of developed method for a preparation of six-membered carbocycles. These attempts were unfortunately unsuccessful and we did not find suitable conditions for such reactions.

Next we wanted to develop organocatalytic concept leading to formation of five-membered heterocycles. First we studied reactions *N*-substituted 2-bromoethylamines with enals catalyzed by secondary amine in basic conditions. In case of these substrates the reaction conversion was not successful and we broaden the methodology to the combination of organocatalysis with metal catalysis. From the research of suitable starting material for a cyclization reaction we realized that only tosylamides undergo such a reaction. Then we were focused on the optimization of reaction conditions considering aminocatalyst, solvent, base and additives. The best results were obtained in the case of Hayashi catalyst in combination with copper (II) triflate in the presence of triphenylphosphine, DMAP and sodium acetate. The yields reached up to 61 % with 92 % *ee*. The absolute configuration of pyrrolidine derivatives was determined by chemical correlation.

11 Literatura / References

1. Etzenbach-Effers, K.; Berkessel, A. *Top. Curr. Chem.* **2010**, *291*, 1.
2. Moyano A., (2013) Activation Modes in Asymmetric Organocatalysis v Stereoselective Organocatalysis: Bond Formation Methodologies and Activation Modes (ed R. R. Torres), John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey. doi: 10.1002/9781118604755.ch01
3. a) Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115; b) Tietze, L. F.; Brasche, G.; Gericke, K. M. (2006) Domino Reactions in Organic Synthesis, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim
4. Pellissier, H. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 237.
5. Du, Z.; Shao, Z. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 1337.
6. a) Shao, Z.; Zhang, H. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2745; b) Zhong, C.; Shi, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2999; c) Loh, C. C. J.; Enders, D. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 10212; d) Park, Y. J.; Park, J.-W.; Jun, C.-H. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 222.
7. Chapuis, C. *Helv. Chim. Acta* **2012**, *95*, 1479.
8. Halimehjani, A. Z.; Namboothiri, I. N. N.; Hooshmand, S. E. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 31261.
9. Heasley, B. *Curr. Org. Chem.* **2014**, *18*, 641.
10. Galdwell, C. G.; Chen, P.; Durette, P. L.; Finke, P. E.; Hale, J., Holson, E.; Kopka, I.; Maccos, M.; Meurer, L. C.; Mills, S. G.; Robichaud, A. *Cyclopentyl tachykinin receptor antagonists*, WO1997014671 A1, 1997.
11. Enders, D.; Wang, C.; Liebich, J. X. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11058.
12. Praveen, C.; Montaignac, B.; Vitale, M. R.; Ratovelomanana-Vidal V.; Michelet, V. *ChemCatChem* **2013**, *5*, 2395.

CURRICULUM VITAE

Personal information:

Name: Marek Remeš
Citizenship: Czech Republic
Address: Veselska 256, 687 24 Uhersky Ostroh, Czech Republic
E-mail: remes@natur.cuni.cz

Education:

Since September 2010 Ph.D. studies in Organic Chemistry, Faculty of Science, Charles University, Prague.
Thesis: *Organocatalytic Asymmetric Synthesis of Cyclic Compounds via Tandem Reactions*. (Supervised by Dr. J. Vesely)

June 2010 M.Sc. in Organic Chemistry, Faculty of Science, Charles University, Prague.
Diploma thesis: *Organocatalytic synthesis of five-membered heterocycles and carbacycles*. (Supervised by Dr. J. Vesely)

September 2008 B.Sc. in Natural Sciences (Chemistry), Faculty of Science, Charles University, Prague.
Bachelor thesis: *Synthesis of lupane derivatives with antiviral activity*. (Supervised by Dr. J. Sarek)

SEZNAM PUBLIKACÍ / LIST OF PUBLICATIONS:

9. **Remes, M.**; Hurny, D.; Cisarova, I.; Vesely, J.:
Enantioselective synthesis of pyrrolidines using combination of organocatalysis and copper catalysis.
In preparation.
8. **Remes, M.**; Geant, P.-Y.; Putaj, P.; Sebestik, J.; Cisarova, I.; Roithova, J.; Vesely, J.:
Enantioselective organocatalytic synthesis of five-membered carbacycles,
Tetrahedron, **2014**, *submitted*.
7. Tsybizova, A.; **Remes, M.**; Vesely J.; Hybelbauerova, S. and Roithova, J.:
Organocatalytic preparation of substituted cyclopentanes: A Mechanistic study,
J. Org. Chem., **2014**, *79*, 1563.
6. Geant, P.-Y.; Urban, M.; **Remes, M.**; Cisarova, I. and Vesely, J.: Enantioselective Organocatalytic Synthesis of Sulfur-Containing Spirocyclic Compounds, *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, 7979.
5. Simek, M.; **Remes, M.**; Vesely, J.; Rios, R.: Enantioselective Organocatalytic Amination of Pyrazolones, *Asian J. Org. Chem.* **2013**, *2*, 64.
4. **Remes, M.**; Vesely, J.: Highly Enantioselective Organocatalytic Formation of Functionalized Cyclopentane Derivatives via Tandem Conjugate Addition / α -Alkylation of Enals, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *20*, 3747.

3. **Remes, M.**; Roithova, J.; Schroeder, D.; Cope, E. D.; Perera, C.; Senadheera, S. N.; Stensrud, K.; Ma, C. C.; Givens, R. S.: Gas-Phase Fragmentation of Deprotonated *p*-Hydroxyphenacyl Derivatives, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2180.
2. Lockyear, J. F.; Douglas, K.; Price, S. D.; Karwowska, M.; Fijalkowski, K. J.; Grochala, W.; **Remes, M.**; Roithova, J.; Schroeder, D.: Generation of the ArCF₂²⁺ Dication, *J. Phys. Chem. Lett.* **2010**, *1*, 358.
1. Cihalova, S.; **Remes, M.**; Cisarova, I.; Vesely, J.: Highly Enantioselective Aza-Baylis-Hillman-Type Reaction of alpha,beta-Unsaturated Aldehydes with In Situ Generated N-Boc- and N-Cbz-Imines, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *36*, 6277.

Chapter in Book:

Remes, M. and Vesely, J.: α -Alkylation of Carbonyl Compounds, in *Stereoselective Organocatalysis: Bond Formation Methodologies and Activation Modes* (ed R. R. Torres), John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, 2013. doi: 10.1002/9781118604755.ch08

ÚČAST NA KONFERENCÍCH / CONFERENCES PARTICIPATION

- 2010 – ISOCS-24, Florence, Italy – Poster
 2010 – 45th Advances in Organic, Bioorganic and Pharmaceutical Chemistry, Czech Republic – Poster
 2011 – 17th ESOC, Hersonissos, Greece – Poster
 2011 – 46th Advances in Organic, Bioorganic and Pharmaceutical Chemistry, Czech Republic – Short Oral presentation
 2012 – 47th Advances in Organic, Bioorganic and Pharmaceutical Chemistry, Czech Republic – Poster
 2013 – 18th ESOC, Marseille, France – Poster
 2014 – Chirality 2014, Prague, Czech Republic – Poster
 2014 – 46th Symposium on Catalysis, Prague, Czech Republic – Poster