

**Univerzita Karlova v Praze**

**Přírodovědecká fakulta**

Studijní program: Organická Chemie



**Mgr. Marek Remeš**

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

Disertační práce

Školitel: Doc. RNDr. Jan Veselý Ph.D.

Praha, 2014

Tato disertační práce vznikla v souvislosti s řešením výzkumného záměru MSM0021620857 a za podpory grantu GAUK 2009/93109.

**Prohlášení:**

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

V Praze, 22. 12. 2014

Podpis

## **Poděkování**

Nejprve bych rád poděkoval svému školiteli Doc. RNDr. Janu Veselému, Ph.D. za výborné a trpělivé vedení po celou dobu mé práce, za spoustu rad a konzultací. Dále velké díky patří všem kolegům z týmu za příjemné pracovní prostředí a optimistickou atmosféru. Mnohé díky patří Mgr. Martinu Kamlarovi a Ing. Ivaně Gergelitsové za jejich rady a nápady při řešení syntetických problémů.

Děkuji Mgr. Simoně Hybelbauerové, Ph.D. za měření korelačních spekter a přiřazení signálů některých látek, RNDr. Stanislavu Hilgardovi, CSc. a Mgr. Martinu Poprovi za měření IČ spekter, Mgr. Bohunce Šperlichové za měření optické otáčivosti, RNDr. Ivaně Císařové, CSc. za rentgenostrukturní analýzu, Prof. Janě Roithové a Ing. Alexandře Tsybizové za mechanistické studie.

Velké díky patří mým rodičům a mé přítelkyni za gastronomickou a psychickou podporu po celou dobu mého doktorského studia.

## 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/ $\alpha$ -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 trifenylfosfinu, 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 and five-membered heterocycles.

During this work we developed an asymmetric domino Michael addition/ $\alpha$ -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 centres were created. In second case nitrocyclopentanecarbaldehydes were formed where three chiral centres 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.

## Publikace

1. **Remeš, M.;** Veselý, J.: Highly Enantioselective Organocatalytic Formation of Functionalized Cyclopentane Derivatives via Tandem Conjugate Addition /  $\alpha$ -Alkylation of Enals, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 20, 3747.
2. Tsybizova, A.; **Remeš, M.;** Veselý J.; Hybelbauerová, S.; Roithová, J.: Organocatalytic preparation of substituted cyclopentanes: A Mechanistic study, *J. Org. Chem.*, **2014**, 79, 1563.
3. **Remeš, M.;** Géant, P.-Y.; Putaj, P.; Šebestík, J.; Císařová, I.; Roithová, J.; Veselý, J.: Enantioselective organocatalytic synthesis of five-membered carbocycles, *Manuskript podaný do tisku (Tetrahedron)*.
4. **Remeš, M.;** Hurný, D.; Císařová, I.; Veselý, J.: Enantioselective synthesis of pyrrolidines using combination of organocatalysis and copper catalysis, *Manuskript v přípravě*.

## Obsah

1	Úvod .....	12
2	Současný stav problematiky .....	16
2.1	Aminokatalýza – enaminová aktivace.....	16
2.2	Aminokatalýza – iminiová aktivace .....	20
2.3	Organokatalýza – další aktivace .....	22
2.4	Domino reakce vedoucí k pětičlenným cyklickým sloučeninám .....	24
2.4.1	Domino reakce zahájené konjugovanou adicí vedoucí k cyklopentanům ..	25
2.4.2	Domino reakce zahájené konjugovanou adicí vedoucí k pětičlenným heterocyklickým sloučeninám .....	30
2.5	Další organokatalytické více krokové reakce vedoucí k cyklopentanům .....	32
2.6	Organokatalýza v kombinaci s kovovou katalýzou .....	36
2.6.1	Organokatalýza v kombinaci s kovovou katalýzou vedoucí k pětičlenným cyklickým sloučeninám.....	37
2.7	Příprava cyklopentanů jedнокrokovými organokatalytickými reakcemi. ....	42
2.8	Příprava cyklopentanů kovem katalyzovanými reakcemi. ....	43
3	Cíle práce .....	48
4	Výsledky a diskuze.....	49
4.1	Příprava uhlíkatých cyklických sloučenin .....	49
4.2	Příprava heterocyklických sloučenin .....	68
5	Závěr.....	76
6	Experimentální část .....	78
6.1	Obecné poznámky k experimentální části .....	78
7	Literatura.....	124

## Seznam zkratek

Ac	acetyl
acac	acetylaceton
AIBN	<i>N,N'</i> -azobis(isobutyronitril)
Ala	alanin
Ar	aryl
BINAP	2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftyl
BINOL	1,1'-binaftyl-2,2'-diol
BIPHEMP	6,6'-dimethyl-2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-bifenyl
BIPHEP	2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-bifenyl
Bn	benzyl
Boc	<i>tert</i> -butyloxykarbonyl
Bu	butyl
Cbz	karboxybenzyl
cod	cyklooktadien
Cy	cyklohexyl
<i>d.r.</i>	diastereomerní poměr
DABCO	1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan
DBU	1,8-diazabicyklo[5.4.0.]undec-7-en
DCE	1,2-dichlorethan
DCM	dichlormethan
DFT	teorie funkcionálu hustoty
DIAD	diisopropylazodikarboxylát
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropylethylamin
DMAP	4-( <i>N,N</i> -dimethylamino)pyridin
DME	dimethoxyethan
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamid
DMP	1,1,1-triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-on (Dess-Martinův periodinan)
DMS	dimethylsulfid
DMSO	dimethylsulfoxid
DTBM	di- <i>tert</i> -butylmethoxy
E	elektrofil
<i>ee</i>	enantiomerní přebytek



ESI	ionizace typu elektrosprej
Et	ethyl
Het	heterocyklus
HOMO	nejvyšší obsazení molekulový orbital
HPLC	vysokoučinná kapalinová chromatografie
HRMS	hmotnostní spektrometrie s vysokým rozlišením
IČ	infračervená spektroskopie
<i>i</i> -Pr	isopropyl
LUMO	nejnižší neobsazený molekulový orbital
Me	methyl
Mes	mesitylen
MOM	methoxymethyl
Ms	methansulfonyl
MS 4Å	4 Ångström molekulové síto
MTBE	methyl( <i>terc</i> -butyl)ether
MW	mikrovlny
n.d.	není určeno
NMR	nukleární magnetická rezonance
Np	naftyl
Ns	<i>p</i> -nitrobenzensulfonyl
Nu	nukleofil
Ph	fenyl
Piv	pivaloyl
PMB	<i>p</i> -methoxybenzyl
PNBCl	<i>p</i> -nitrobenzoylchlorid
Pr	propyl
Pro	prolin
PT	fenyltetrazol
py	pyridin
RVO	rotační vakuová odparka
SOMO	jednou obsazený molekulový orbital
t.t.	teplota tání
<i>t</i> -Bu	<i>terc</i> -butyl
TBAI	tetrabutylamoniumiodid

TBD	1,5,7-triazabicyklo[4.4.0]dec-5-en
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
TBDPS	<i>tert</i> -butyldifenylsilyl
TEA	triethylamin
TES	triethylsilyl
Tf	trifluormethansulfonyl
TFA	trifluoroctová kyselina
THF	tetrahydrofuran
TIPS	triisopropylsilyl
TLC	tenkovrstvá chromatografie
TMS	trimethylsilyl
Ts	<i>p</i> -toluensulfonyl
Δ	zvýšená teplota

*„Ambition is a state of permanent dissatisfaction with the present.“*

Emanuel Derman

*„Ambice je stav trvalé nespokojenosti s přítomností.“*

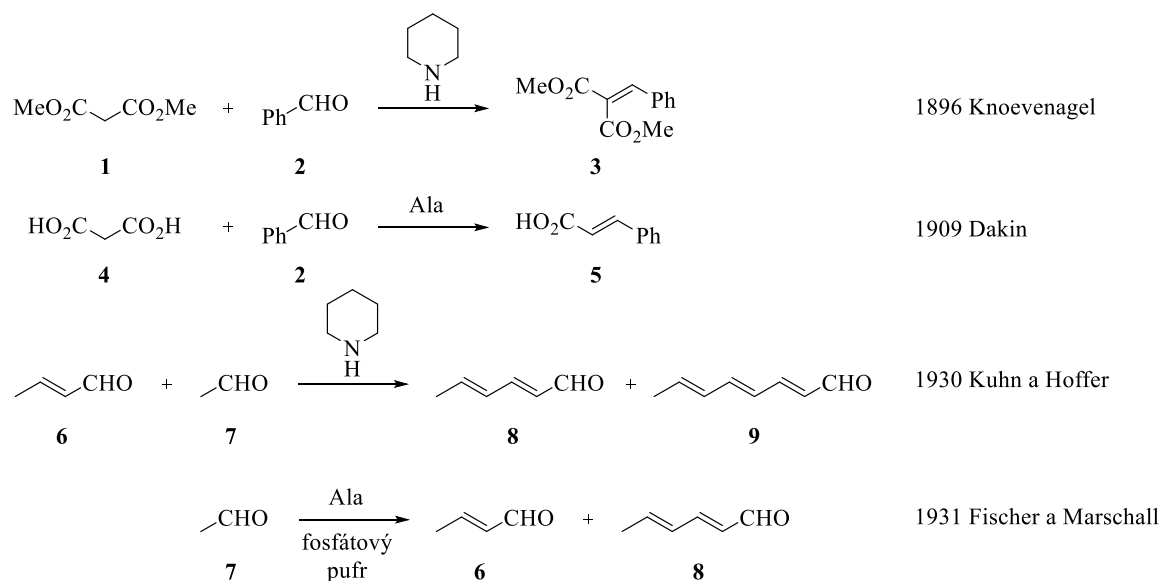
Emanuel Derman

# 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. V prvním případě dochází ke vzniku kovalentní vazby mezi substrátem a katalyzátorem. Typickým příkladem jsou prolinem katalyzované reakce probíhající přes enaminové intermediáty nebo reakce probíhající přes stadium iminiového iontu. Ve druhém případě dochází ke vzniku nekovalentní interakce, jako je vodíková vazba či vznik iontového páru.<sup>1</sup>

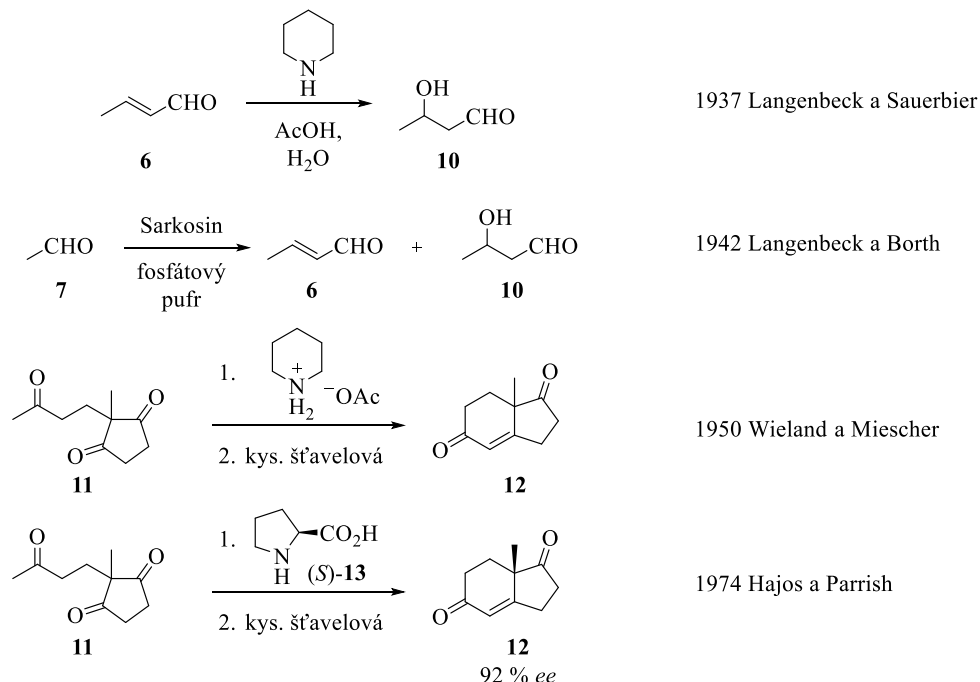
Protože tato práce pojednává o reakcích katalyzovaných sekundárními aminy, bude popsán současný stav problematiky jen v rámci kovalentní organokatalýzy. Úvodem tedy nahlédneme do historie těchto transformací.

První objevená organokatalytická reakce spadající do kategorie kovalentní katalýzy byla Knoevenagelem publikovaná aldolová kondenzace  $\beta$ -ketoesterů nebo malonátů **1** s aldehydy či ketony katalyzovaná primárními nebo sekundárními aminy (1896-1898, Schéma 1).<sup>2</sup> Dakin navázal na tuto práci a v roce 1909 objevil možnost katalýzy Knoevenagelovy reakce primárními aminokyselinami, jako alanin nebo leucin, ale také peptidy nebo bílkoviny, např. vaječným bílkem.<sup>3</sup>



**Schéma 1:** *Historie aminokatalýzy I.*

O dvě dekády později Kuhn a Hoffer zjistili, že sekundárními aminy lze katalyzovat nejen Knoevenagelovu reakci, ale také aldolové kondenzace aldehydů **7** s enaly **6** (Schéma 1).<sup>4</sup> Fischer a Marschall v roce 1931 úspěšně katalyzovali aldolovou kondenzaci acetaldehydu za přítomnosti alaninu v prostředí fosfátového pufru.<sup>5</sup> O pět let později Kuhn objevil, že aldolová kondenzace katalyzovaná solemi sekundárních aminů, jako piperidium acetátem, probíhá mnohem efektivněji.<sup>6</sup> Stejnou sůl použili Langenbeck a Sauerbier ke katalytické hydrataci krotonaldehydu **6** (Schéma 2).<sup>7</sup> Langenbeck se dále věnoval organokatalýze a jako první navrhl katalytický mechanismus. V roce 1942 objevil reakci katalyzovanou sekundární aminokyselinou sarkosinem.<sup>8</sup> Wieland, Miescher a Woodward navázali na objev katalýzy solemi pyridinu a zkoumali intramolekulární aldolové reakce diketonů a dialdehydů. V letech 1950 a 1952 publikovali katalyzovanou reakci acetoacetátů s formaldehydem v kaskádové reakci kombinující Knoevenagelovu kondenzaci/intermolekulární konjugovanou adici/intramolekulární aldolovou reakci/intramolekulární trans-esterifikaci/dekarboxylaci vedoucí k Hagemannovu esteru.<sup>9</sup> První enantioselektivní organokatalytická reakce s vysokými hodnotami enantiomerního přebytku byla prolinem katalyzovaná aldolová kondenzace publikovaná dvěma nezávislými skupinami, v roce 1971 Ederem, Sauerem a Wiechertem<sup>10</sup> a 1974 Hajosem a Parrishem.<sup>11</sup>



**Schéma 2:** Historie aminokatalýzy II.

Přestože jsou výsledky synteticky velmi zajímavé, nezáskaly si organokatalytické reakce významnější pozornost. V roce 1981 Woodward využil D-prolinem katalyzovanou intramolekulární aldolizaci v totální syntéze erythromycinu (Schéma 3) a Agami roku 1984

publikoval studii cyklizační reakce katalyzované L-prolinem. V roce 1993 zveřejnil Yamaguchi asymetrickou konjugovanou adici malonátů **18** na enony a enaly **19** katalyzovanou rubidnou solí L-prolinu. Enantiomerní přebytek dosahoval až 77 % *ee*.<sup>12</sup> Obdobných výsledků dosáhl o rok později Taguchi u konjugované adice malonátů **22** na enony **23** s použitím amoniové soli substituovaného pyrrolidinu jako katalyzátoru.<sup>13</sup>

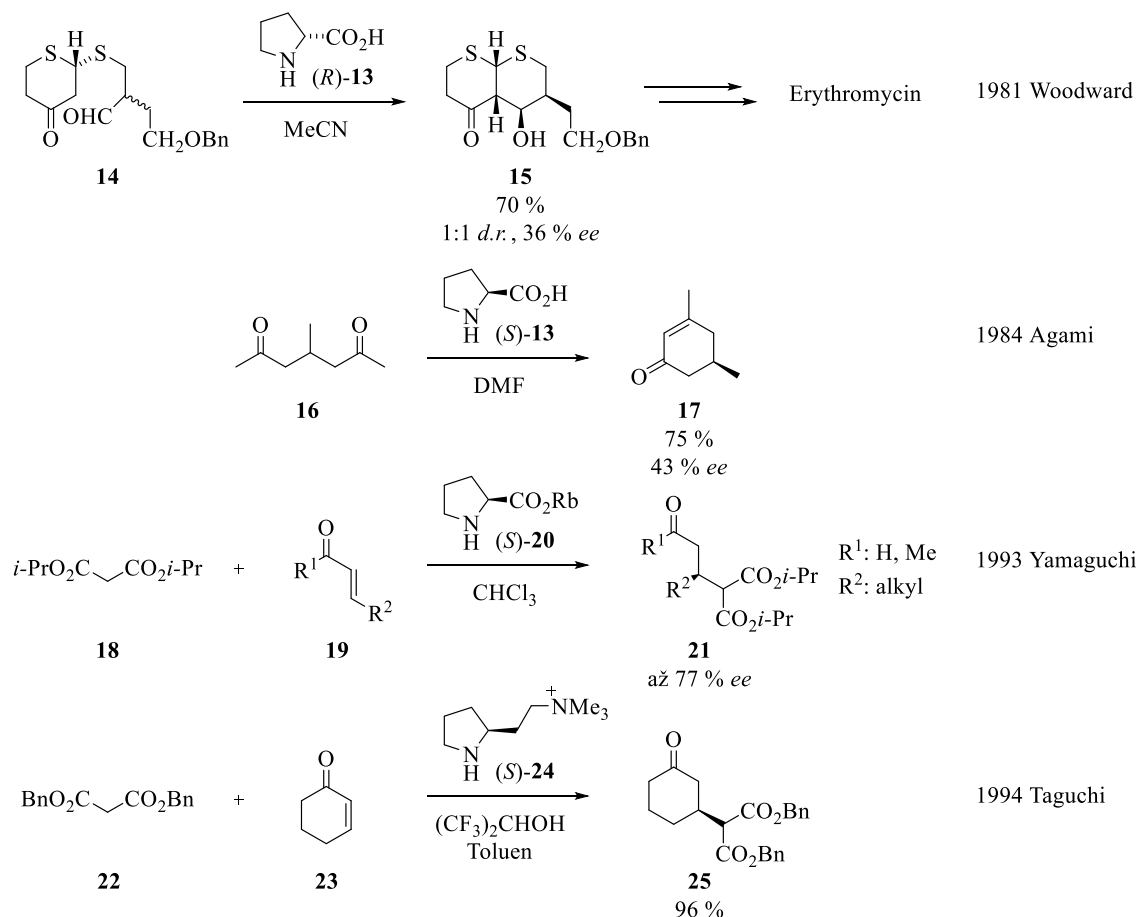


Schéma 3: Historie aminokatalýzy III.

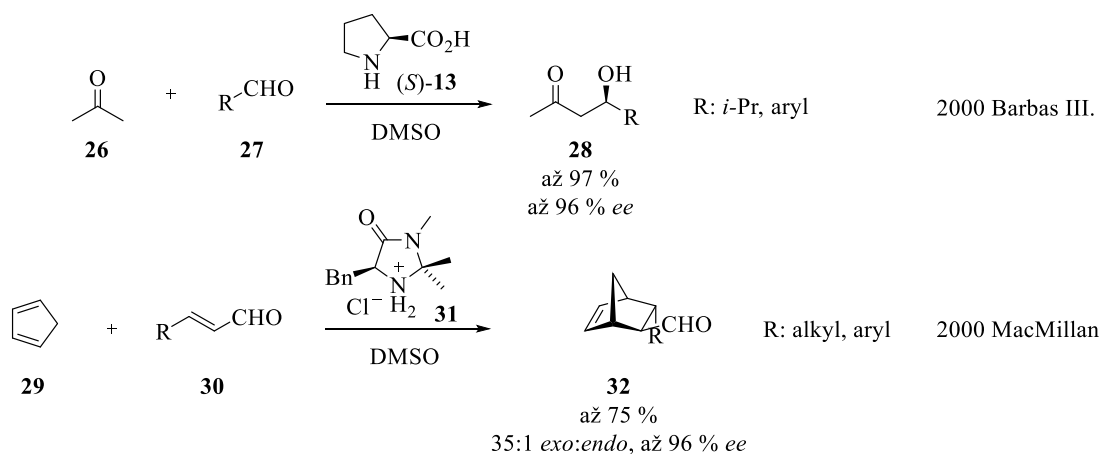


Schéma 4: Historie aminokatalýzy – počátek moderní éry.

K renezanci organokatalýzy došlo až v roce 2000, kdy Barbas III. zveřejnil prolinem katalyzovanou intermolekulární aldolizaci mezi acetonem (**26**) a různými aldehydy **27** (Schéma 4)<sup>14</sup> a MacMillan publikoval organokatalytickou Diels-Alderovu reakci mezi enalem **30** s cyklopentadienem (**29**) katalyzovanou imidazolidinonem **31**.<sup>15</sup>

Od té doby došlo k prudkému nárůstu prací věnujících se právě katalýze malými organickými molekulami a není vhodné tyto reakce procházet chronologicky, ale pro větší přehlednost budou shrnuty v závislosti na aktivačním módu organokatalyzátorů.

## 2 Současný stav problematiky

### 2.1 Aminokatalýza – enaminová aktivace

Termín aminokatalýza používáme pro transformace katalyzované primárními či sekundárními aminy, jejichž katalytický mechanismus probíhá přes enamin nebo iminiový ion.<sup>16</sup> Enaminová aktivace je organokatalytická aktivace enolizovatelných aldehydů nebo ketonů. Enamin, vznikající *in situ*, velmi ochotně reaguje v  $\alpha$ -poloze s řadou elektrofilů. Nahlédneme-li detailně do reakčního mechanismu této aktivace (Schéma 5), zjistíme, že po kondenzační reakci sekundárního aminu **33** s aldehydem **35** dochází k tvorbě iminiového iontu **36** a po tautomerním přesmyku vzniká enamin **37**. Takto generovaný enamin reaguje s elektrofilem, vzniká další iminiový ion **38**, který se hydrolyzuje na substituovaný aldehyd **40** a obnovuje se katalyzátor **33**, který vstupuje do dalšího katalytického cyklu.

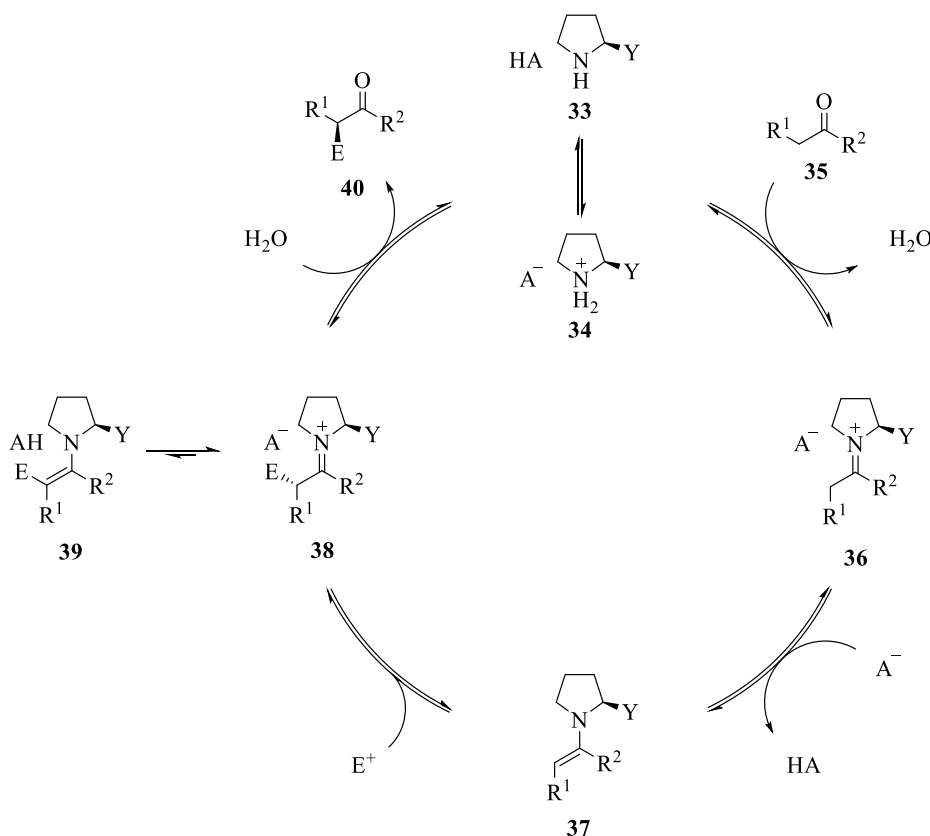
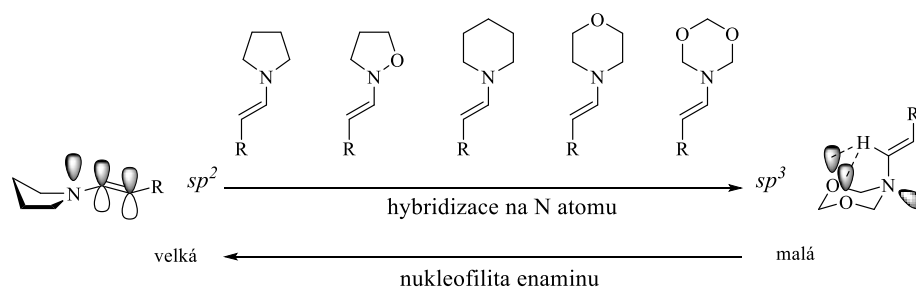


Schéma 5: Katalytický mechanismus enaminové aktivace.

Aby zmíněný katalytický cyklus proběhl, musí být v reakční směsi přítomná Brønstedova kyselina jako kokatalyzátor. Kyselina může být do reakce přímo přidána, ale jako donor protonu může sloužit i protické rozpouštědlo (MeOH, voda) nebo, jako v případě katalýzy prolinem, může tuto úlohu plnit karboxylová funkce, která je součástí katalyzátoru.<sup>16</sup> Už od 60. let 20. století pracovalo několik týmů na objasnění vlivu síly kyseliny jako kokatalyzá-



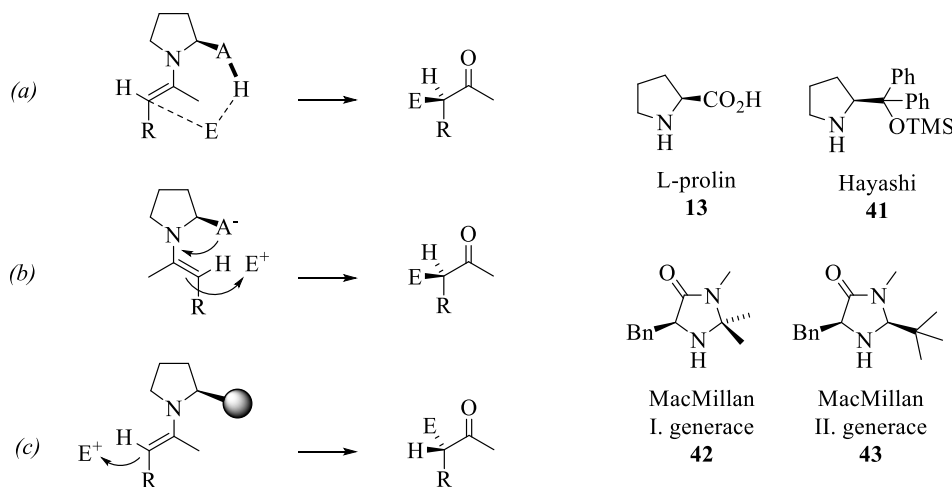
toru na tvorbu enamínu v závislosti na nukleofilítě použitého aminu.<sup>17</sup> Bylo zjištěno, že velmi bazické, nukleofilní aminy, jako je pyrrolidin a jeho deriváty, pro tvorbu enamínu kyselý katalyzátor nepotřebují, avšak méně bazické aminy přítomnost Lewisovy nebo Brønstedovy kyseliny vyžadují.<sup>18</sup> Aby organokatalytická reakce probíhala, musí být vzniklý enamín dostatečně nukleofilní. Obecně jsou nejvíce nukleofilní enamíny, u kterých je volný elektronový pár dusíku nejvíce delokalizovaný. K tomu dochází při efektivním překryvu volného elektronového páru s  $\pi$  vazbou C=C při  $sp^2$  hybridizaci enamínového dusíku. Srovnáme-li enamíny odvozené od pětičlenných cyklických aminů s enamíny odvozenými od šestičlenných cyklických aminů, zjistíme, že nukleofilita pyrrolidinových derivátů je přibližně tisíckrát vyšší.<sup>19</sup> Vysoká reaktivita pyrrolidinových enamínů je připisována jednoduššímu vzniku  $sp^2$  hybridizovaného atomu dusíku v pětičlenném kruhu (Schéma 6). Na druhou stranu, nejhorší nukleofilitu vykazují enamíny odvozené od dioxanu, kdy dochází ke stabilizaci  $sp^3$  hybridizace na dusíku a volný elektronový pár dusíku má nejmenší překryv s  $\pi$  vazbou C=C díky vodíkovým vazbám mezi kyslíky a vodíkem na karbonylovém uhlíku.<sup>20</sup> Není tedy překvapivé, že se v aminokatalýze setkáváme převážně s katalyzátory prolinového typu.



**Schéma 6:** Závislost nukleofility enamínu na hybridizaci dusíkového atomu.

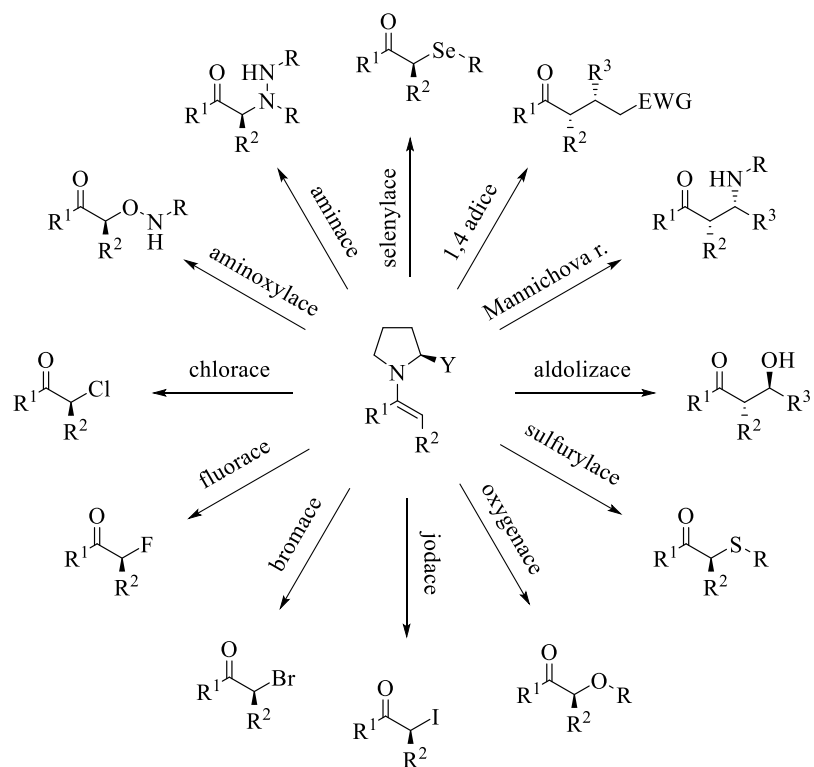
Protože se tyto molekuly používají především jako chirální katalyzátory, je vhodné osvětlit i mechanismus asymetrické indukce. V enantioselektivní enamínové katalýze může enamín řídit přístup elektrofilu dvěma způsoby. Buď dochází ke sterickému bránění nebo k nasměrování elektrofilu aktivující skupinou (např. donor H-vazby).<sup>21</sup> Pokud chirální amin nese skupinu, která může vytvářet vodíkové vazby (karboxylová, amidová, thioamidová skupina nebo protonovaný amin), dochází k ataku elektrofilu přes intramolekulární cyklický stav (Listův-Houkův model, Obrázek 1a). V roce 2007 Seebach a Eschenmoser navrhli další model chirální indukce katalyzátoru se skupinou tvořící vodíkové vazby, kdy dochází k intramolekulárnímu řízení přístupu elektrofilu pomocí konjugované báze substituentu katalyzátoru (Obrázek 1b).<sup>22</sup> Typickým zástupcem pro tyto modely je aminokyselina prolin. Pokud je ale substituent chirálního aminu stericky náročný a neobsahuje kyselé protony, je atak elektrofilu řízen čistě stericky, což vede k opačné stereoselektivitě reakce (Obrázek 1c). Do

této skupiny katalyzátorů spadá např. Hayashiho katalyzátor **41** či MacMillanovy imidazolidinové katalyzátory I. a II. generace (**42** a **43**).



**Obrázek 1:** a) List-Houkuv model; b) Seebach-Eschenmoseruv model; c) Sterický model.

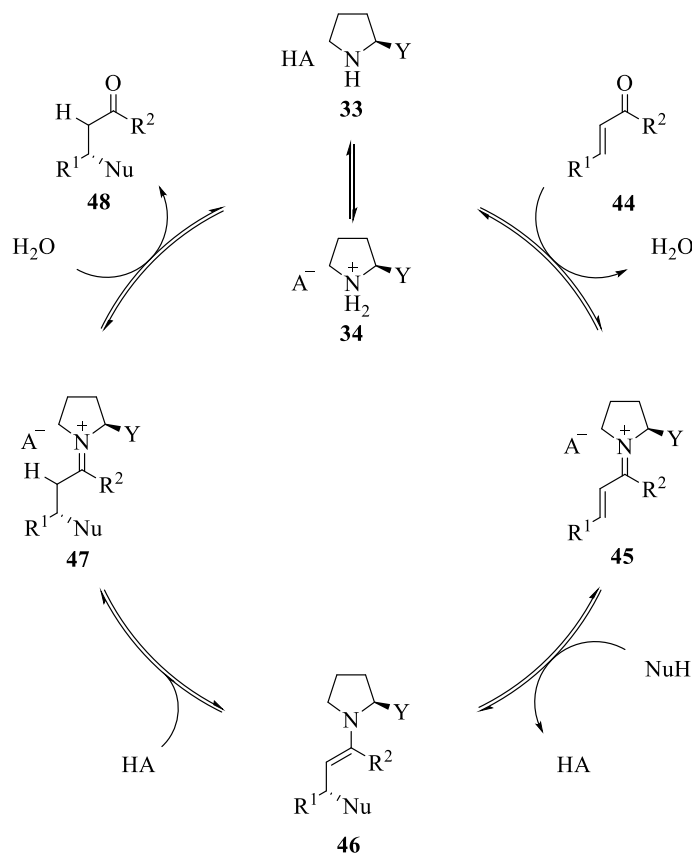
Ač se z počátku aminokatalýza probíhající přes enaminovou aktivaci jevila relativně omezená, dnes nabízí široké spektrum možných transformací (Schéma 7). Na průlomovou organokatalytickou intramolekulární aldolizaci týmů Hajose a Parrishe a Edera, Sauera a Wiecherta navázaly další výzkumné skupiny a reakci rozšířily o intermolekulární verzi. Výzkumu této reakce se úspěšně věnuje mnoho skupin, a tak můžeme najít celé kapitoly knih<sup>23</sup> a obsáhlé přehledné články věnované organokatalytickým aldolizačním reakcím.<sup>24</sup> Pokud *in situ* generovaný enamin nereaguje s karbonylem ale s iminem, dochází ke vzniku  $\beta$ -aminokarbonylové sloučeniny v tzv. Mannichově reakci, jejíž asymetrická organokatalytická varianta je hojně publikována.<sup>25</sup> Protože je  $\alpha$ -uhlík enamínu nukleofilní, může reagovat v konjugované adici s  $\alpha,\beta$ -nenasycenými sloučeninami nesoucími v konjugaci elektrony odtahující skupinu.<sup>26</sup> Z  $\alpha$ -heterofunkcionalizačních transformací musíme dále zmínit  $\alpha$ -aminaci,<sup>27</sup>  $\alpha$ -aminoxylaci,<sup>27b</sup>  $\alpha$ -oxygenaci,<sup>27b</sup>  $\alpha$ -sulfurylaci<sup>28</sup> a  $\alpha$ -selenylaci.<sup>28,29</sup> Vyvinuty byly také metody pro  $\alpha$ -halogenace<sup>30</sup> počínaje  $\alpha$ -fluorací,<sup>31</sup> přes  $\alpha$ -chloraci<sup>32</sup> a  $\alpha$ -bromaci<sup>33</sup> až k  $\alpha$ -jodaci.<sup>34</sup>



**Schéma 7:** Přehled aminokatalytických  $\alpha$ -substitučních reakcí.

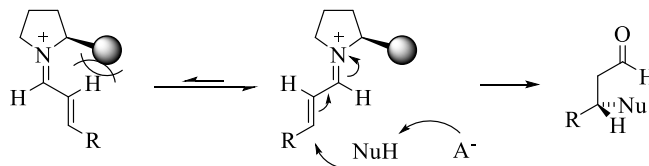
## 2.2 Aminokatalýza – iminiová aktivace

Komplementární reakcí k výše popsané enamínové aktivaci je aktivace přes iminiový kation. Reaguje-li primární amin s aldehydy či ketony, dochází k tvorbě iminu nebo-li Schiffovy báze.<sup>35</sup> V kyselém prostředí se ochotně protonuje a vzniká iminiový ion.<sup>36</sup> Důležitý je tedy fakt, že při použití primárního aminu jako katalyzátoru musíme do reakční směsi přidat kyselinu jako kokatalyzátor. Podobně mohou reagovat sekundární aminy s karbonylovými sloučeninami, avšak finální deprotonace vedoucí k tvorbě iminu není možná (vodík nezbytný k deprotonaci je zde nahrazen alkylem) a kondenzační produkt tak zůstává ve formě iminiového iontu. Přestože se používají obě metody tvorby aktivního iminiového iontu v organokatalytických reakcích, využití sekundárních aminů dominuje. Srovnáme-li elektronové efekty karbonylové sloučeniny a iminiové soli, vykazují soli vyšší elektrofilitu a dochází tak k aktivaci vůči nukleofilnímu ataku podobně jako aktivací Lewisovými nebo Brønstedovými kyselinami.<sup>36</sup> Mechanismus iminiovým iontem aktivované reakce (Schéma 8) je zahájen adičně-eliminačním krokem vedoucím k nenasycenému iminiovému iontu **45**, který v  $\beta$ -poloze reaguje s nukleofilem, vzniká enamín **46**, který je přítomnou kyselinou převeden na nasycený iminiový iont **47** a po hydrolyze dochází ke vzniku substituované karbonylové sloučeniny **48** a uvolněný katalyzátor **33** vstupuje do dalšího reakčního cyklu.



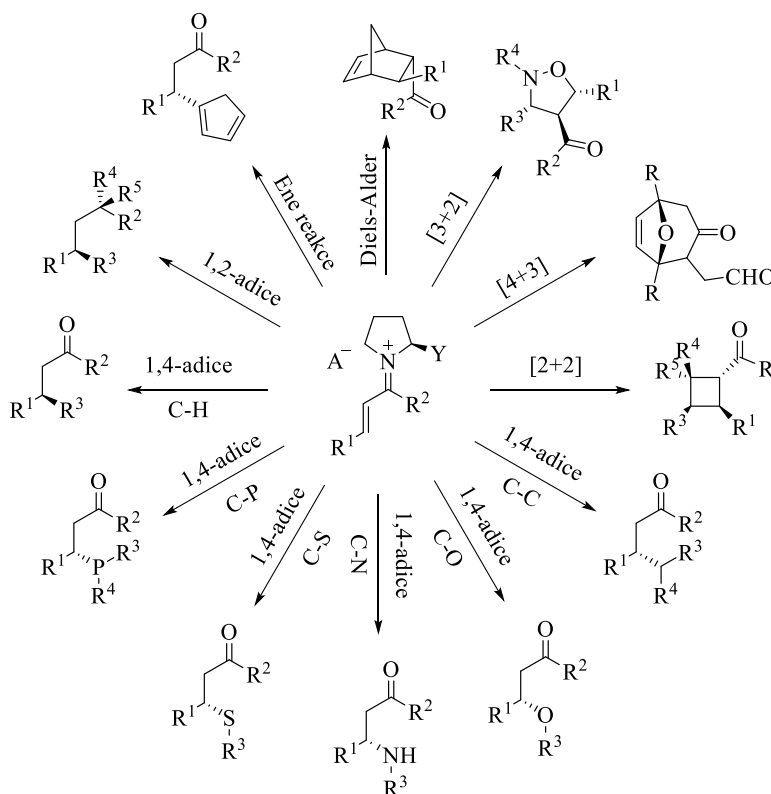
**Schéma 8:** Mechanismus iminiovým iontem aktivované konjugované adice.

Co se týká enantioselektivní indukce, platí pro tento typ aktivace stejné modely jako pro aktivaci enamínovou (Obrázek 1). Při použití katalyzátorů se skupinami tvořícími H-můstek nedosahují enantiomerní přebytky tak dobrých výsledků, jako v případě katalyzátorů nesoucích objemnou sterickou skupinu, kdy nukleofilní atak probíhá ze stericky méně bráněné strany na energeticky favorizovaný *s-trans* konformer (Schéma 9).



**Schéma 9:** Stereochemicky favorizovaná reakční cesta pro aminem katalyzovanou konjugovanou adici.

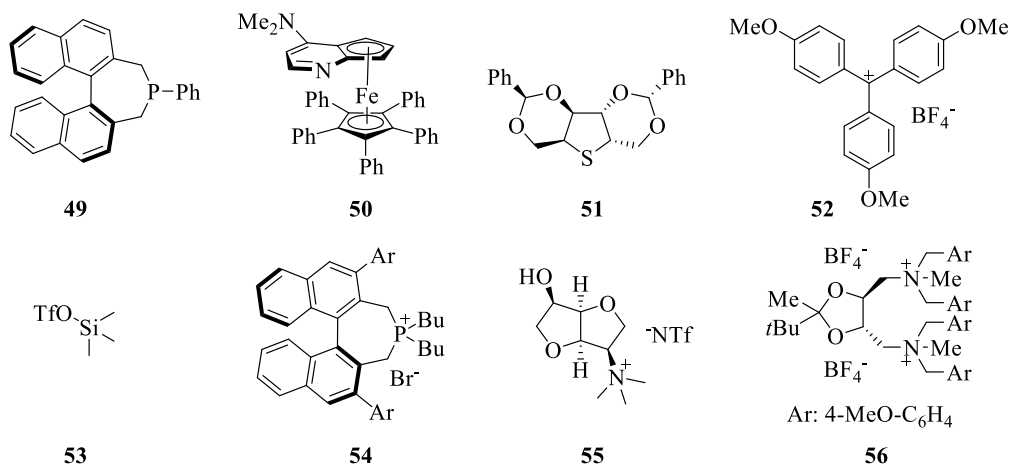
Enantioselektivní aktivace přes iminiový kation je využívána v celé škále reakcí (Schéma 10),<sup>36,37</sup> počínaje cykloadičními reakcemi<sup>38,39</sup> (at' už se jedná o Diels-Alderovu reakci [4+2], [3+2], [2+2] nebo [4+3]<sup>40</sup> cykloadici, Ene reakci<sup>41</sup>), přes nukleofilní konjugovanou adici<sup>26b,36</sup> vedoucí ke vzniku C-C,<sup>42</sup> C-O,<sup>43</sup> C-N,<sup>27a</sup> C-S,<sup>28a</sup> C-P,<sup>44</sup> C-H vazby,<sup>45</sup> nukleofilní 1,2-adici,<sup>46</sup> až po transaminaci.<sup>47</sup>



**Schéma 10:** Přehled aminokatalytických reakcí probíhajících přes iminiovou aktivaci.

## 2.3 Organokatalýza – další aktivace

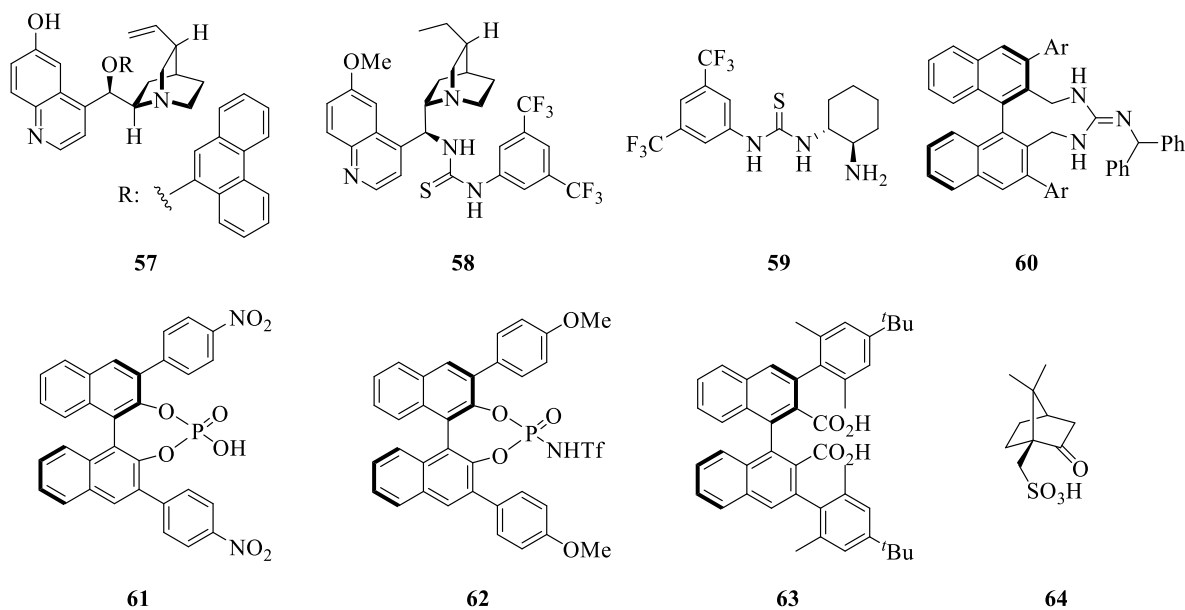
Pokud bychom organokatalyzátory rozdělili dle jejich charakteru do čtyř skupin: Lewisovy kyseliny a báze a Brønstedovy kyseliny a báze<sup>48</sup>, můžeme aminokatalyzátory zařadit do skupiny Lewisových bází. Kromě enaminové a iminiové aktivace mohou organokatalyzátory na bázi aminů či dalších Lewisových bází aktivovat substrát prostřednictvím tzv. SOMO aktivace,<sup>49</sup> acyl-ammoniové aktivace,<sup>50</sup> ammonium enolátové aktivace,<sup>51</sup> aktivace *N*-heterocyklickými karbeny,<sup>52</sup> fosfiny<sup>53</sup> či aktivace sulfidy<sup>54</sup> (Obrázek 2).



**Obrázek 2:** Katalyzátory s charakterem Lewisovy báze: fosfin **49**, amin **50**, sulfid **51** a katalyzátory s charakterem Lewisovy kyseliny: karbokation **52**, silyl **53**, fosfoniový kation **54**, ammoniový kation **55**, katalyzátor fázového přenosu **56**.

Organokatalyzátory obsahující karbokation,<sup>55</sup> silylový<sup>56</sup> nebo fosfoniový<sup>57</sup> kation nebo iontové kapaliny<sup>58</sup> a katalyzátory fázového přenosu<sup>59</sup> řadíme do kategorie Lewisových kyselin (Obrázek 2).<sup>60</sup>

Organokatalyzátory na bázi Brønstedových bází<sup>61</sup> zahrnují chinolinové alkaloidy<sup>62</sup> a od nich odvozené deriváty thiomocoviny,<sup>63</sup> cyklohexandiaminy<sup>64</sup> a guanidinové katalyzátory.<sup>65</sup> Mezi Brønstedovy kyseliny<sup>66</sup> patří deriváty kyseliny fosforečné,<sup>67,68</sup> fosforamidy,<sup>69</sup> karboxylové kyseliny<sup>70</sup> a sulfonové kyseliny<sup>71</sup> (Obrázek 3).



**Obrázek 3:** Katalyzátory odvozené od Brønstedových bazí: chinolinový katalyzátor **57**, thiomčovinný katalyzátor **58**, cyklohexyldiaminový katalyzátor **59**, guanidinový katalyzátor **60**. Katalyzátory odvozené od Brønstedových kyselin: derivát kyseliny fosforečné **61**, fosforamid **62**, karboxylová kyselina **63**, sulfonová kyselina **64**.

Některé z výše popsaných katalyzátorů nesoucích více funkčních skupin mohou sloužit jako bifunkční katalyzátory. Vzhledem k rozsahu této práce není možné detailně popsat všechny vyvinuté organokatalyzátory a jejich aktivační módy. Pro celistvost přehledu o aktuálním stavu problematiky je uveden jejich výčet a struktury některých vybraných zástupců.

## 2.4 Domino reakce vedoucí k pětičlenným cyklickým sloučeninám

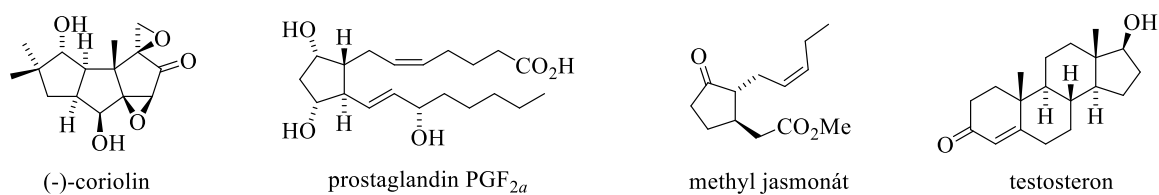
Pojem ‚*domino reakce*‘ definoval Tietze jako proces zahrnující tvorbu dvou a více vazeb (C-C, C-O, C-N, aj.), které probíhají za stejných reakčních podmínek, aniž by byl v průběhu procesu přidán další substrát či katalyzátor a každý následný reakční krok probíhá v důsledku tvorby reaktivního intermediátu v předchozím kroku.<sup>72</sup>

Souvisejícím pojmem jsou ‚*tandemové reakce*‘, kde se jedná o domino reakce, v nichž je počet reakčních kroků právě dva. Občas se nepřesně domino reakce pojmenovávají jako ‚*kaskádové reakce*‘, jejichž definice je mírně odlišná, protože zahrnuje vícekrokové reakce, u nichž může v průběhu docházet ke změnám reakčních podmínek (přídavek katalyzátoru, substrátu, aj.).<sup>72c</sup>

Mechanismus jednotlivých reakčních kroků může probíhat kationtovým, aniontovým, radikálovým, pericyklickým, fotochemickým mechanismem a nebo mechanismem indukovaným tranzitním kovem. Ty mohou být různě kombinovány do dalších reakčních kroků. Pokud se jedná o proces založený na dvou a více reakčních krocích probíhajících stejným mechanismem, nazýváme souhrnně tyto procesy homo-domino reakce. Pokud se ale jednotlivé kroky v mechanismu liší, jedná se o hetero-domino reakce (méně časté).<sup>72b</sup> V dalších podkapitolách bude podrobně popsán současný stav výzkumu domino reakcí, v nichž se jako katalyzátor využívá amin. Protože se teoreticky mohou v domino reakcích libovolně kombinovat výše uvedené aktivační módy a organokatalyzátory, není možné v rámci této práce obsáhnout všechny dodnes popsané reakce. V roce 2012 byl publikován přehledný článek zabývající se organokatalytickými domino reakcemi.<sup>73</sup> V následující podkapitole budou popsány organokatalytické domino reakce vedoucí k pětičlenným cyklickým molekulám, jejichž iniciačním krokem je 1,4-konjugovaná adice a jsou katalyzovány sekundárními aminy.

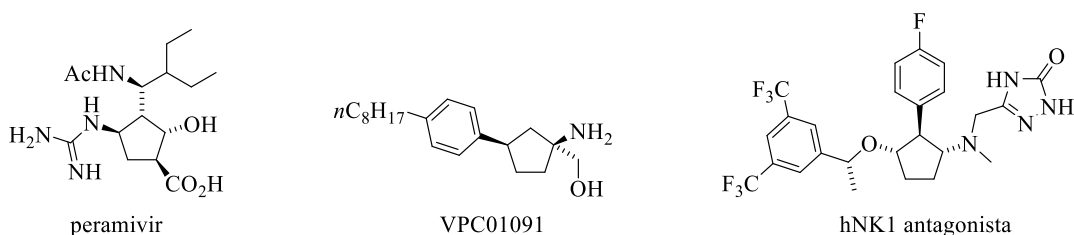
Funkcionalizované cyklopentany jsou přítomny v řadě přírodních látek, kde mohou být nosným prvkem tvaru molekuly jako např. (–)-coriolin (seskviterpenové antibiotikum), *trans*-methyl jasmonát (přírodní látka izolovaná z *Jasminum grandiflorum*, spadající do signálních látek regulujících procesy v rostlinách jako jsou růst nebo fotosyntéza)<sup>74</sup> 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 (Obrázek 4).<sup>75,76</sup>





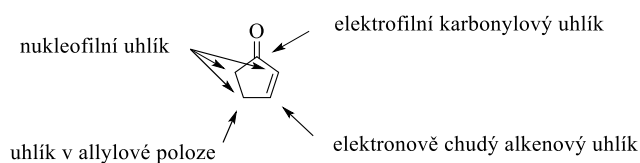
**Obrázek 4:** Přírodní látky obsahující cyklopentan.

Vedle přírodních látek jsou cyklopentany též součástí syntetických biologicky aktivních látek (Obrázek 5), například peramiviru (antivirotikum proti chřipkové infekci), VPC01091 (agonista receptoru sfingosin-1-fosfátu) nebo antagonisty lidského neurokininu hNK1.



**Obrázek 5:** Syntetické biologicky aktivní látky.

Výsadní postavení mezi pětičlennými cyklickými sloučeninami zaujímají cyklopent-2-enony, v nichž každý uhlík tvořící skelet disponuje odlišnými vlastnostmi. Opracování těchto substrátů může být založeno na elektrofilní adici na karbonylový uhlík, elektrofilní funkcionalizaci na  $\alpha$ -uhlíku (C-2), konjugované adici na  $\beta$ -uhlík s násobnou vazbou, reakci v allylové poloze uhlíku C-4 nebo může být využíván nukleofilní charakter uhlíku C-5 (Obrázek 6).



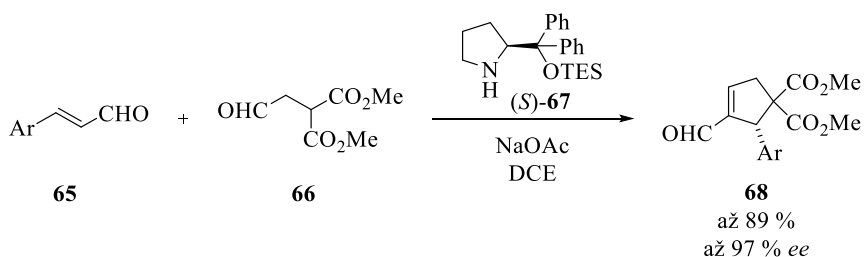
**Obrázek 6:** Charakter jednotlivých uhlíků tvořících cyklopentenon.

Cyklopent-2-enony tedy nabízí širokou škálu reakcí vedoucích k velké skupině cyklopentanových derivátů. Jejich příprava může vycházet z  $\alpha,\beta$ -eliminálních reakcí odpovídajících cyklopentanonů, oxidací cyklopentenů, 2-cyklopentenolů a cyklopentanonů.<sup>77</sup> Tyto reakce však vycházejí z pětičlenných cyklických molekul a nebudeme se jim tedy více věnovat. Zajímavější skupinu reakcí z hlediska zaměření této práce tvoří reakce, ve kterých je cílová cyklická struktura konstruována z acyklických prekurzorů.

#### 2.4.1 Domino reakce zahájené konjugovanou adicí vedoucí k cyklopentanům

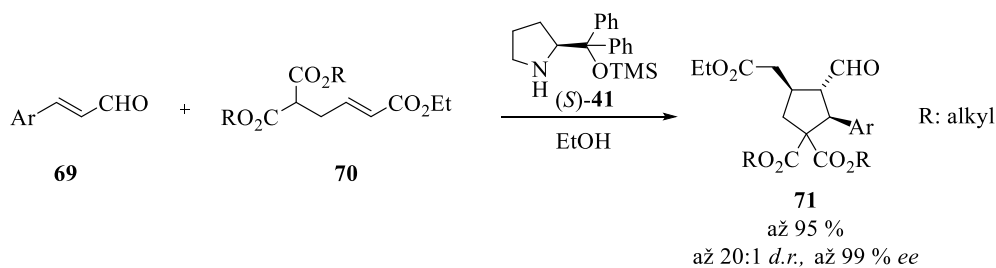
V roce 2007 publikoval Wang domino reakci zahájenou Michaelovou adicí 2-oxoethylmalonátu (**66**) na enal **65**, jež je následována aldolovou kondenzací vzniklého dialde-

hydu. Jako katalyzátor použil sekundární amin **67**. Pro deprotonaci malonátu v  $\alpha$ -poloze slouží octan sodný (Schéma 11).<sup>78</sup>



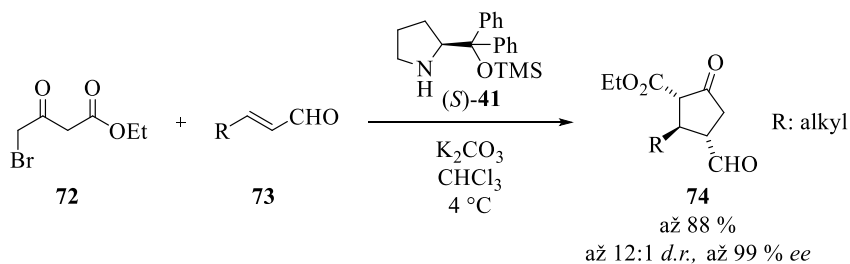
**Schéma 11:** Organokatalytická syntéza cyklopentenkarbaldehydů.

Ve stejném roce využil tentýž autor organokatalytickou domino dvojnásobnou Michaelovu adici k syntéze cyklopentankarbaldehydů **71**. Reakce, katalyzovaná Hayashiho katalyzátorem **41**, probíhá s vysokými výtěžky (až 95 %) a excelentní diastereo- a enantioselektivitou (až 20:1 *d.r.*, až 99 % *ee*, Schéma 12).<sup>79</sup>



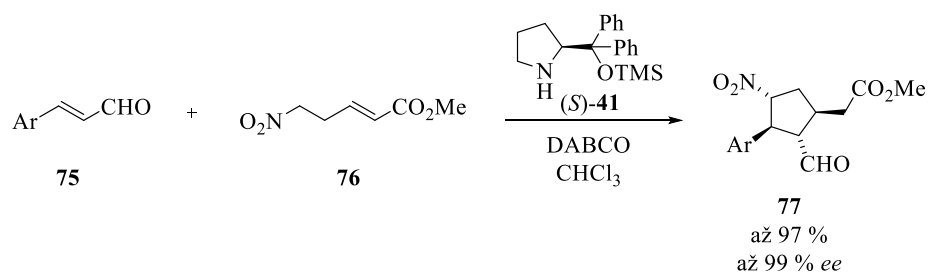
**Schéma 12:** Organokatalytická příprava cyklopentankarbaldehydů.

V roce 2007 objevil Córdova organokatalytickou domino Michaelovu reakci/ $\alpha$ -alkylaci bromacetoacetátu **72** s enalou **73** katalyzovanou stejným katalyzátorem vedoucí k trisubstituovaným cyklopentanonům **74** (Schéma 13).<sup>80</sup>



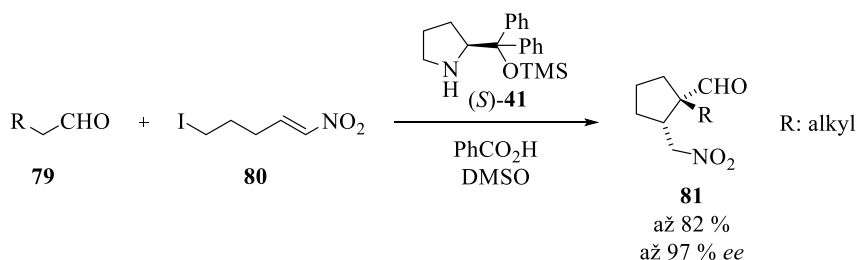
**Schéma 13:** Organokatalytická syntéza cyklopentanonů.

O rok později zveřejnil obdobnou reakci k enantioselektivní syntéze nitrocyklopentankarbaldehydů **77**. Využívá stejný katalyzátor a i v tomto případě probíhá reakce s excelentní enantioselektivitou (až 99 % *ee*) a vysokými výtěžky (až 97 %).<sup>81</sup>



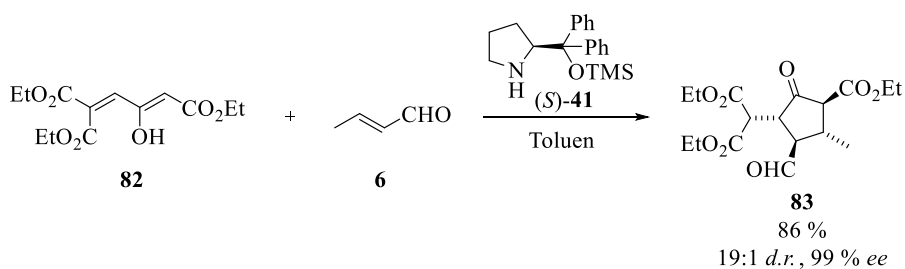
**Schéma 14:** Organokatalytická příprava nitrocyclopentankarbaldehydů.

V roce 2008 publikoval Enders domino Michaelovu reakci/ $\alpha$ -alkylaci aldehydů **79** s nitroalkeny **80** vedoucí k pětičlenným cyklickým látkám **81**, které lze Pinnickovou oxidací aldehydu a redukcí nitro skupiny převést na cyklické  $\gamma$ -aminokyseliny. Cyklizační reakce je katalyzovaná sekundárním aminem za přítomnosti benzoové kyseliny (Schéma 15).<sup>82</sup>



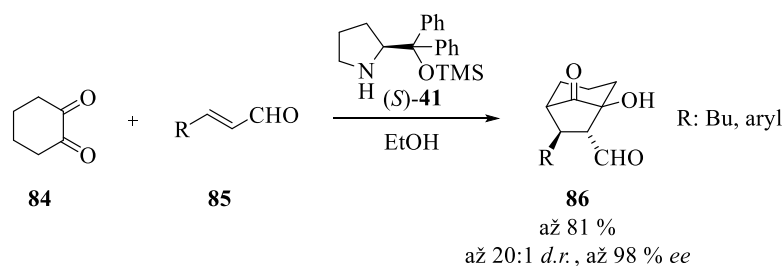
**Schéma 15:** Asymetrická syntéza cyklopentankarbaldehydů.

Ma v roce 2010 zveřejnil práci zabývající se dvojnásobnou Michaelovou adicí enalu **6** s  $\beta$ -ketoestery s olefinickou skupinou **82** vedoucí ke vzniku cyklopentanonů **83** s excelentní diastereo- a enantioselektivitou (19:1 *d.r.*, 99 % *ee*, Schéma 16).<sup>83</sup>



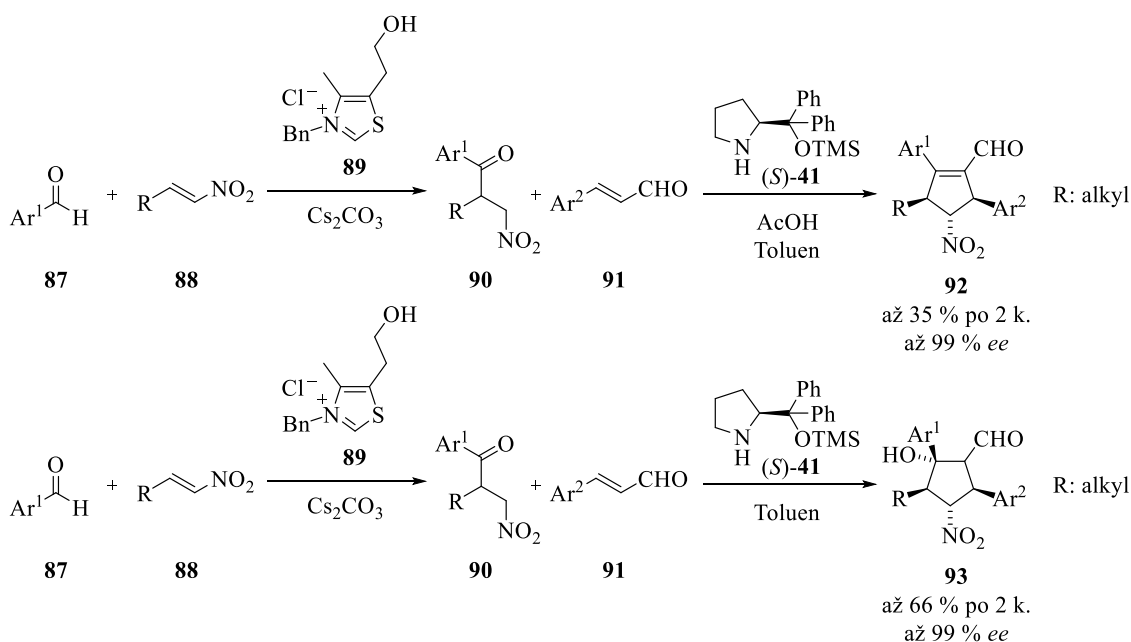
**Schéma 16:** Organokatalytická syntéza cyklopentanonů.

Rueping aplikoval domino Michaelovu adici/aldolizaci mezi enaly **85** a cyklohexan-1,2-dionem (**84**). Výsledný bicyklický produkt **86** vznikal ve vysokých výtěžcích (až 81 %) s absolutní diastereoselektivitou a vysokou enantioselektivitou (20:1 *d.r.*, 98 % *ee*, Schéma 17).<sup>84</sup>



**Schéma 17:** Organokatalytická cyklizace cyklohexandionu s enaly.

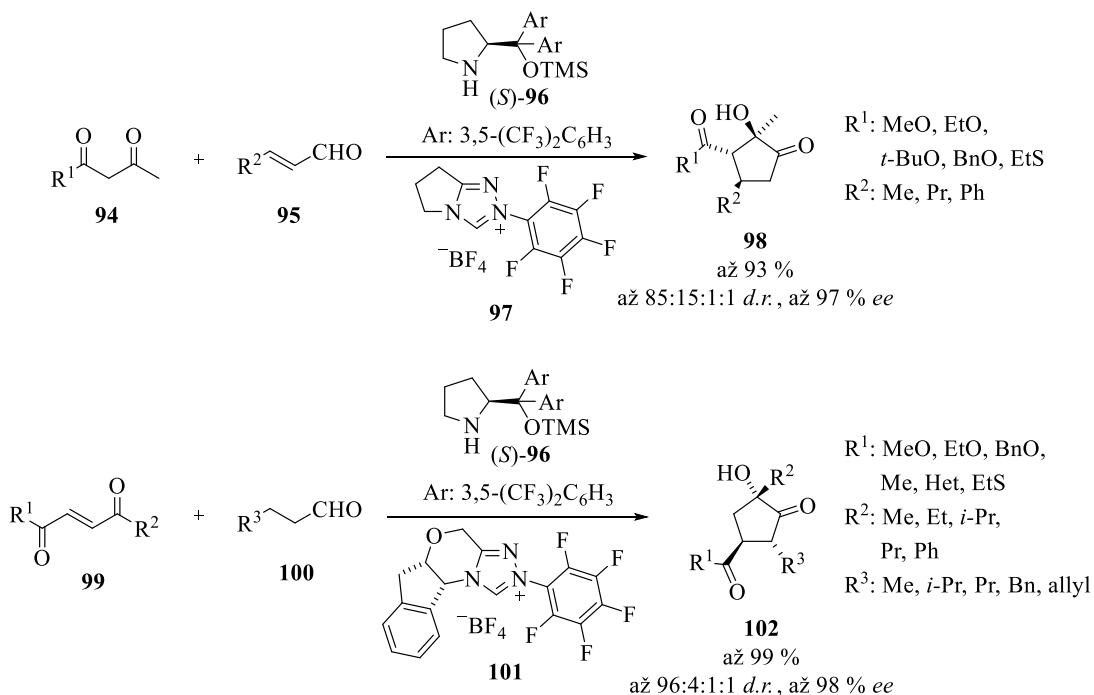
V letech 2010 a 2011 zveřejnil Hong dvou krokovou syntézu cyklopenten- a cyklopentankarbaldehydů **92** resp. **93** vycházející v obou případech z aromatických aldehydů **87** a nitroalkenů **88**. Mezi aldehydem a nitroolefinem proběhne nejprve Stretterova reakce katalyzovaná *N*-heterocyklickým karbenem **89**. Ve druhém kroku vzniklý nitroketon **90** reaguje s enalem **91** domino Michaelovou reakcí/aldolizací katalyzovanou Hayashiho katalyzátorem. V první publikaci použil jako aditivum kyselinu octovou, díky níž dochází po aldolizaci k dehydrataci a vznikají pentasubstituované cykloalkeny **92**. Pokud se reakce provede bez přídavku kyseliny, jak uvádí Hong v následné publikaci, nedochází k eliminaci vody a vznikají pentasubstituované cyklopentanolů **93**. V obou případech vznikají cyklické produkty v dobrých výtěžcích s excelentní enantioselektivitou (Schéma 18).<sup>85</sup>



**Schéma 18:** Stretterova reakce následovaná domino Michaelovou adicí/aldolizací.

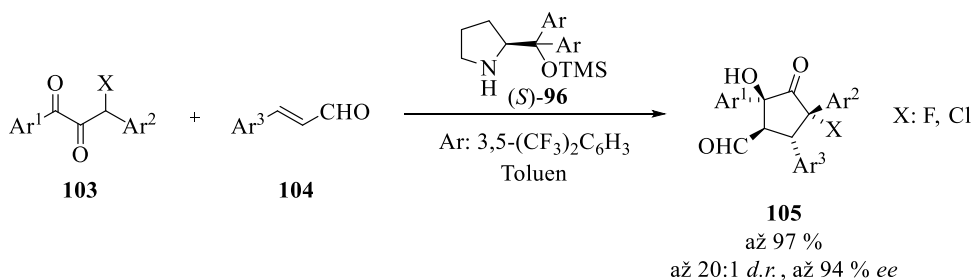
V roce 2009 publikoval Rovis přípravu cyklopentanonů **98** s využitím multikatalytických domino reakcí. V prvním kroku dochází k aktivaci enalu **95** sekundárním aminem **96**, vzniknuvší iminiový ion ochotně podléhá konjugované adici dikarboxylové sloučeniny **94** do  $\beta$ -polohy. V následujícím kroku probíhá zkřížená benzoinová reakce katalyzovaná *N*-

heterocyklickým karbenem **97** (Schéma 19).<sup>86</sup> V roce 2011 s využitím obdobných katalyzátorů tuto práci dále rozšířil změnou iniciačního aktivačního kroku domino reakce z iminiové na enamínovou aktivaci za vzniku cyklopentanonů **102** s vysokými výtěžky i enantioselektivitou (až 99 %, až 98 % *ee*, Schéma 19).<sup>87</sup>



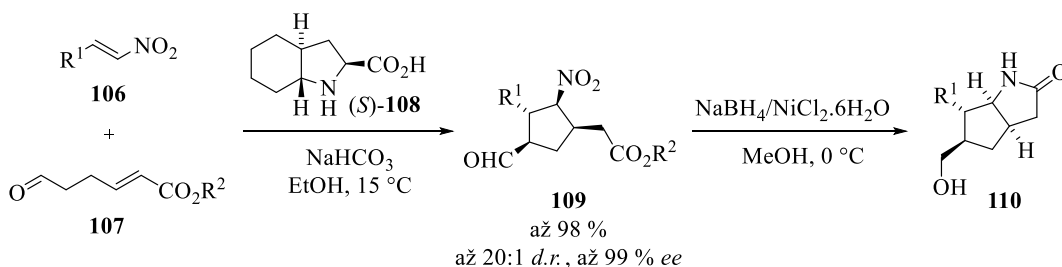
**Schéma 19:** Multikatalytická syntéza cyklopentanonů.

V roce 2013 publikoval Alexakis organokatalytickou cyklizaci aromatických  $\alpha$ -diketonů **103** s aromatickými enaly **104** vedoucí k cyklopentanonům **105** (Schéma 20).<sup>88</sup>



**Schéma 20:** Organokatalytická cyklizace  $\alpha$ -diketonů.

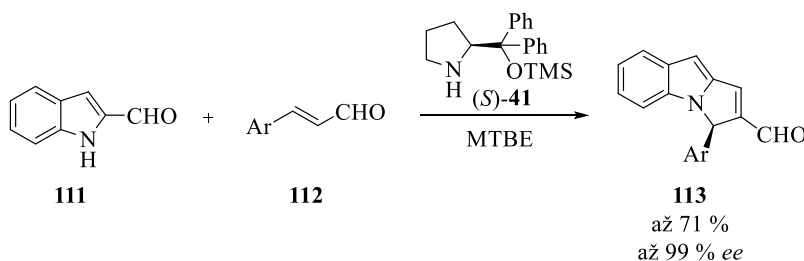
Ve stejném roce publikoval Zhang asymetrickou syntézu tetrasubstituovaných cyklopentanů **109** založenou na domino dvojité Michaelově reakci nitroolefinů **106** s aldehyd esterem **107**. Jako katalyzátor využil chirální *trans*-perhydroindolovou kyselinu (**108**) a požadovaný produkt získal v 98% výtěžku s absolutní diastereoselektivitou a enantioselektivitou (Schéma 21).<sup>89</sup>



**Schéma 21:** Asymetrická syntéza tetrasubstituovaných cyklopentanů.

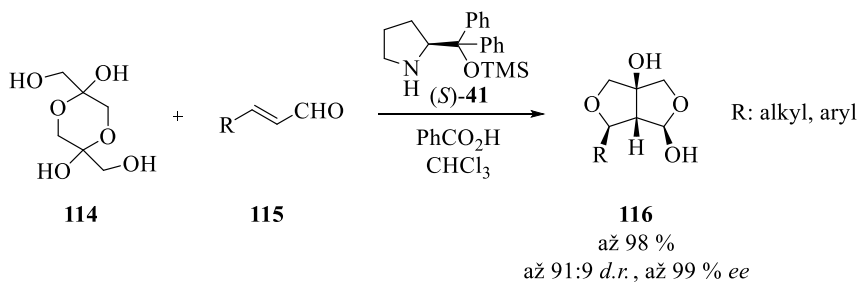
## 2.4.2 Domino reakce zahájené konjugovanou adicí vedoucí k pětičlenným heterocyklickým sloučeninám

Enders v roce 2009 publikoval domino aza-Michaelovu adici/aldolovou kondenzaci indolkarbaldehydu **111** s aromatickými enaly **112** vedoucí ke vzniku tricyklické látky **113** s vysokými výtěžky a excelentní enantioselektivitou (Schéma 22).<sup>90</sup>



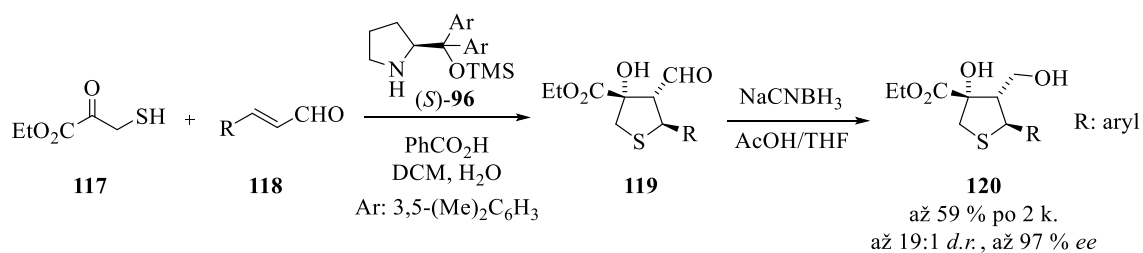
**Schéma 22:** Organokatalytická domino reakce enalů s indolkarbaldehydem.

Ve stejném roce publikoval Vicario domino oxa-Michaelovu adici/aldolizaci/hemi-acetalizaci dihydroxyaceton dimeru (**114**) s enaly **115** za vzniku bicyklických kyslíkatých sloučenin **116** (Schéma 23).<sup>91</sup>



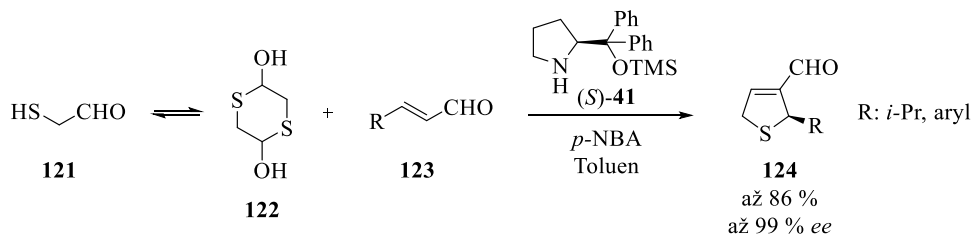
**Schéma 23:** Organokatalytická domino reakce dihydroxyaceton dimeru s enaly.

Wang v témže roce publikoval domino sulfa-Michaelovu adici/aldolizaci merkaptoo-xopropionátu **117** s enaly **118** následovanou redukcí karbonylu *in situ* na odpovídající alkohol **120** (Schéma 24).<sup>92</sup>



**Schéma 24:** Organokatalytická domino sulfa-Michaelova adice/aldolizace.

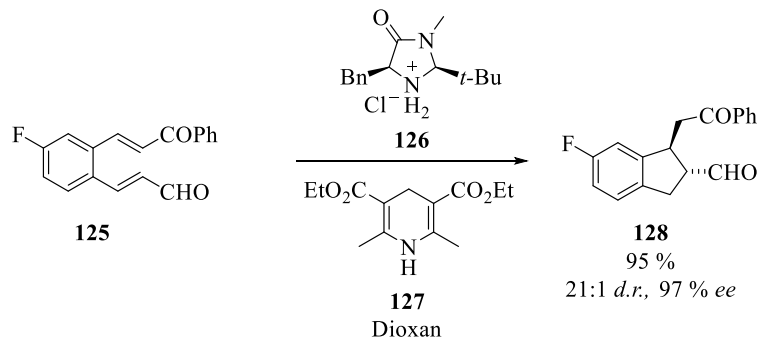
Xu použil v domino reakci dimer merkptoacetaldehydu (**122**), který reaguje s enaly **123** za katalýzy Hayashiho katalyzátorem **41**. Cyklický produkt obsahující síru **124** vzniká s vysokými výtěžky (až 86 %) a s excelentní enantioselektivitou (až 99 % ee, Schéma 25).<sup>93</sup>



**Schéma 25:** Organokatalytická domino reakce merkptoacetaldehydu.

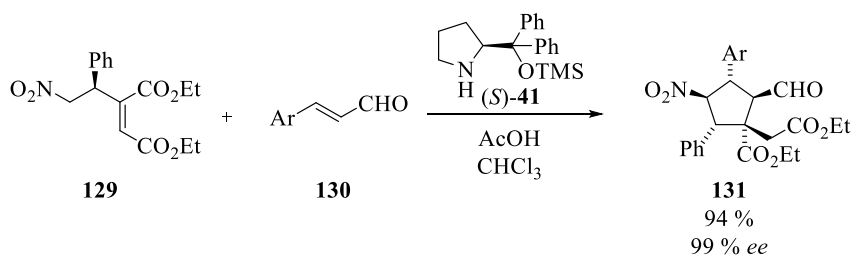
## 2.5 Další organokatalytické vícekrokové reakce vedoucí k cyklopentanům

V roce 2005 publikoval List intramolekulární domino redukci/Michaelovu cyklizaci za přítomnosti imidazolidinonu **126** jako katalyzátoru a Hantschova dihydropyridinu **127** jako redukčního činidla vedoucí k bicyklické struktuře **128**.<sup>94</sup>



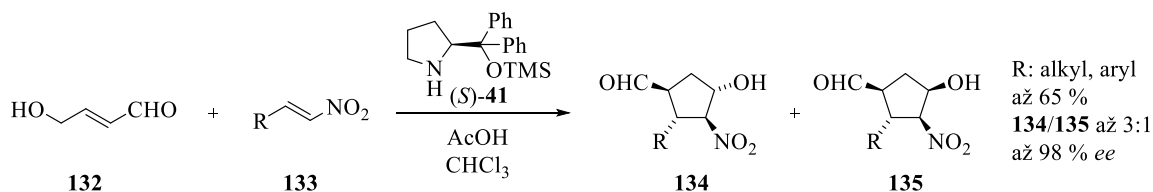
**Schéma 26:** Syntéza bicyklických sloučenin obsahujících pětičlenný cyklus.

V roce 2011 publikoval Liao organokatalytickou přípravu hexasubstituovaných cyklopentanů **131** katalyzovanou Hayashiho katalyzátorem **41** (Schéma 27).<sup>95</sup>



**Schéma 27:** Organokatalytická cyklizační reakce vedoucí k hexasubstituovaným cyklopentanům.

V roce 2012 publikoval Hong organokatalytickou cyklizační reakci katalyzovanou Hayashiho katalyzátorem. V iniciačním kroku reakce dochází reakcí katalyzátoru a hydroxyenalu **132** k tvorbě dienaminu, který jako Michaelův donor (nukleofilní  $\alpha$ -C) reaguje s nitroolefinem **133** konjugovanou adicí. Vzniklý enol je po přesmyku atakován nukleofilním  $\alpha$ -C (vzhledem k nitro skupině) na karbonylovém uhlíku. V reakci dochází ke vzniku dvou diastereomerů **134** a **135**, protože finální cyklizační reakce není již chirálním katalyzátorem řízena (*d.r.* 3:1). Enantioselektivita však dosahuje excelentních hodnot (98 % *ee*, Schéma 28).<sup>96</sup>

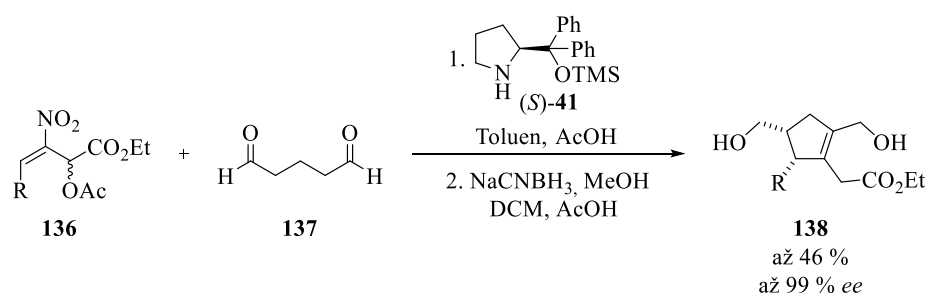


**Schéma 28:** Organokatalytická cyklizace probíhající přes dienaminový intermediát.

Ve stejném roce publikoval Chen zajímavou organokatalytickou domino reakci kombinující nukleofilní substituci  $S_N2'$ /Michaelovu reakci/eliminaci k přípravě funkcionalizova-

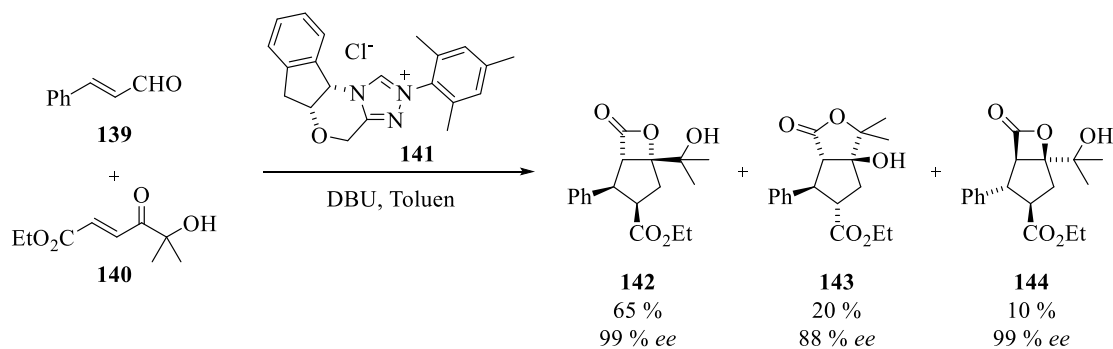


ných cyklopentenů **138**. Tato procedura je založena na kinetické rezoluci racemické směsi nitroallyl acetátu **136** s glutaraldehydem (**137**). Více reaktivní enantiomer nitroallyl acetátu poskytuje cyklopenten **138** s vysokou enantioselektivitou (96 % *ee*). Méně reaktivní enantiomer výchozí látky **136** je izolován z reakční směsi s excelentní optickou čistotou (až 99 % *ee*). Celý proces je katalyzován sekundárním aminem Hayashiho katalyzátoru **41**, který tvoří v iniciačním kroku domino reakce enamin (Schéma 29).<sup>97</sup>



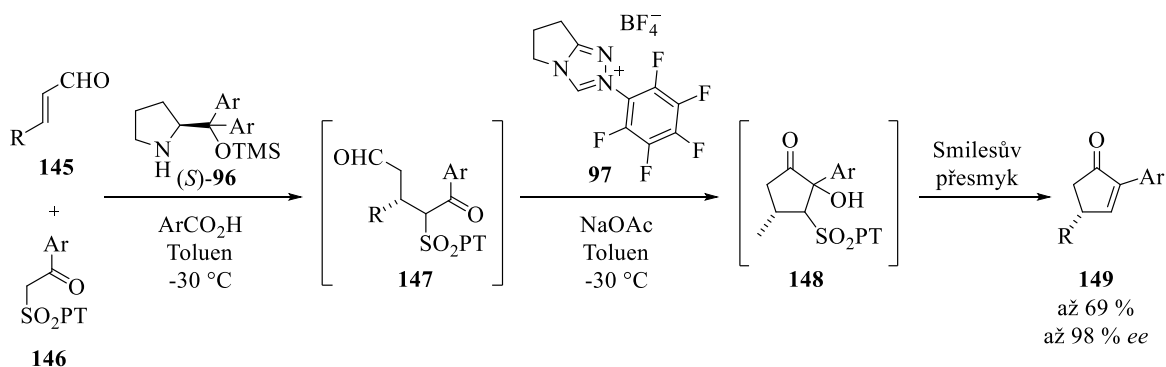
**Schéma 29:** Organokatalytická domino rezoluce.

V roce 2009 zveřejnil Bode enantioselektivní syntézu bicyklických laktonů obsahujících cyklopentanový kruh **142–144**. V průběhu reakce katalyzované *N*-heterocyklickým karbenem **141** dochází ke vzniku dvou diastereomerů  $\beta$ -laktamu **142**, **144** a jednoho diastereomeru  $\gamma$ -laktamu **143**. U všech vzniklých substrátů byla pozorována vysoká enantioselektivita (až 99 % *ee*, Schéma 30).<sup>98</sup>



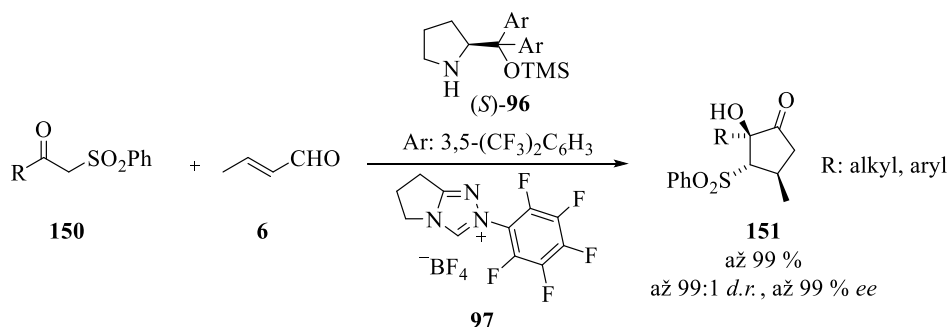
**Schéma 30:** Asymetrická syntéza bicyklických laktonů.

Jørgensen v roce 2011 zveřejnil elegantní organokatalytickou metodu přípravy cyklopent-2-enů **149** založenou na domino Michaelově reakci/benzoinové kondenzaci enalů **145** s fenyltetrazolsulfony **146** následovanou Smilesovým přesmykem (Schéma 31).<sup>99</sup>



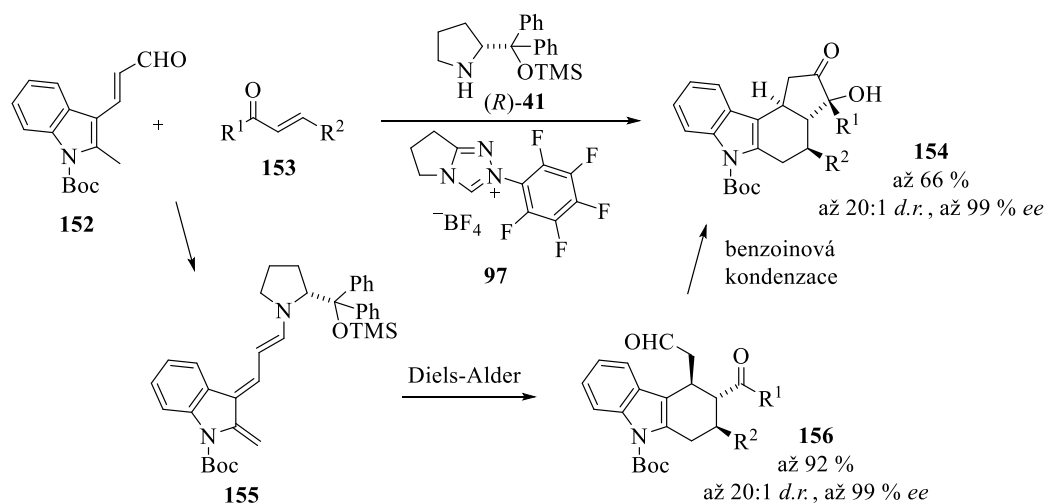
**Schéma 31:** Organokatalytická příprava cyklopent-2-enonů.

Ve stejném roce publikoval Enders organokatalytickou kaskádovou reakci vedoucí k přípravě substituovaných cyklopentanonů **151**. V prvním reakčním kroku dochází ke konjugované adici  $\beta$ -oxosulfonu **150** na enal **6** katalyzované Jørgensenovým katalyzátorem **96**. Druhým krokem je *N*-heterocyklickým karbenem **97** katalyzovaná intramolekulární zkřížená benzoinová kondenzace. Požadované cyklopentanony vznikají v dobrých výtěžcích s vysokou diastereo- a enantioselektivitou. Enantiomerní čistotu produktu lze zvýšit rekrystalizací finální látky až na 99 % *ee* (Schéma 32).<sup>100</sup>



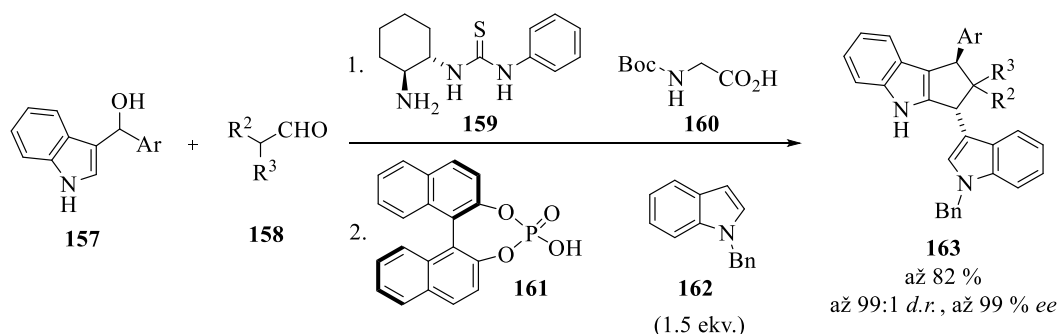
**Schéma 32:** Syntéza cyklopentanonů organokatalytickou kaskádovou reakcí.

V roce 2012 publikoval Melchiorre kaskádovou reakci enalů **152** a enonů **153** v bikatalytickém provedení vedoucí k tetracyklickým sloučeninám **154** (Schéma 33). Kaskáda je zahájena sekundárním aminem katalyzovanou Diels-Alderovou reakcí a v následujícím kroku dochází k intramolekulární zkřížené benzoinové kondenzaci na požadovaný produkt s excellentní diastereo- a enantioselektivitou (až 66 %, až 20:1 *d.r.*, 99 % *ee*).<sup>101</sup>



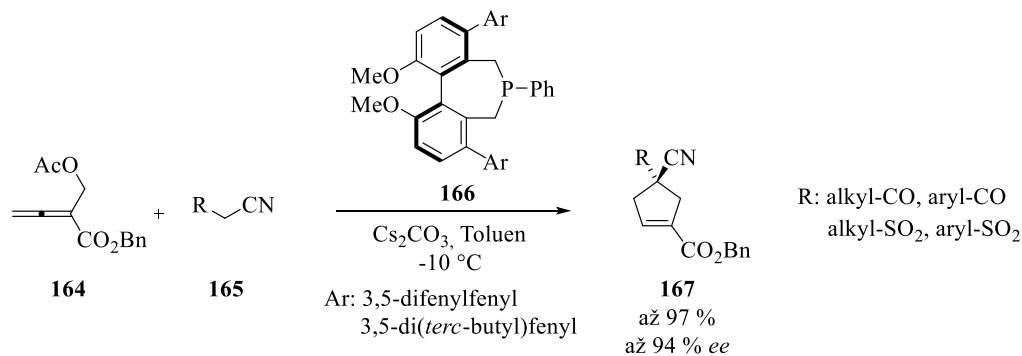
**Schéma 33:** Bikatalytická kaskádová reakce použitá v syntéze tetracyklických cyclopentanonů.

V roce 2012 publikoval Guo organokatalytickou tříkrokovou kaskádovou reakci k přípravě cyklopenta[*b*]indolů **163** využívající katalyzátory na bázi thioamocoviny **159**, *N*-Boc-glycinu **160** a chirálního derivátu kyseliny fosforečné **161**. Nejprve dochází k  $\alpha$ -alkylaci a následně k dvojnásobné Friedel-Craftsové alkylnaci aldehydů **158** a indolových derivátů **157** za vzniku produktu **163** (Schéma 34).<sup>102</sup>



**Schéma 34:** Multikatalytická kaskádová reakce vedoucí k cyklopenta[*b*]indolům.

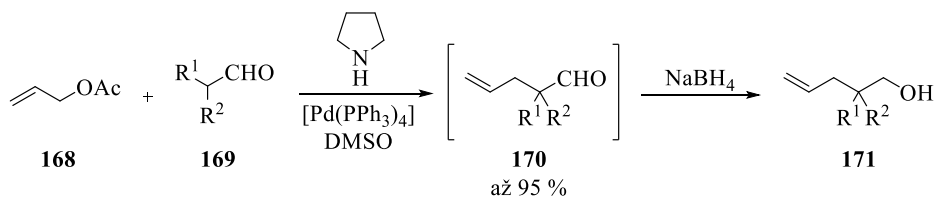
Zajímavou fosfinem katalyzovanou reakcí vedoucí k tvorbě cyclopentenů publikoval v roce 2014 Fu. Vychází z allenu **164**, který reaguje s nukleofilním nitrilem **165**. Reakce dosahuje vysokých výtěžků (až 97 %) a excelentní enantioselectivity (až 94 % *ee*, Schéma 35).<sup>103</sup>



**Schéma 35:** Fosfinem katalyzovaná cyklizace allenu.

## 2.6 Organokatalýza v kombinaci s kovovou katalýzou

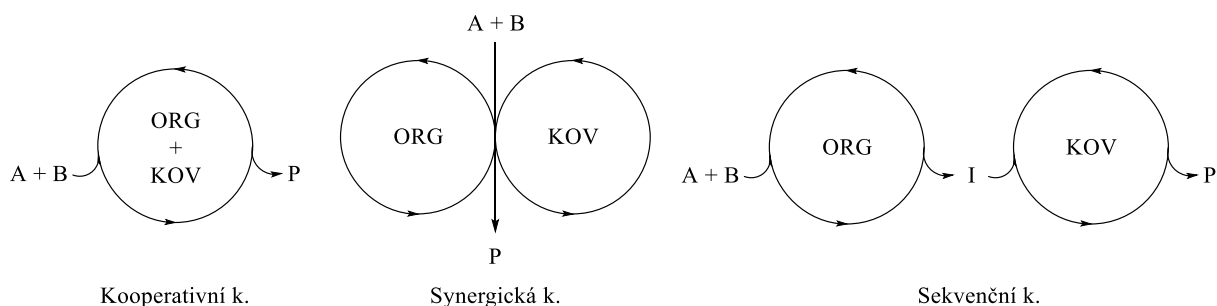
Nedlouho po „znovuobjevení“ organokatalytických transformací a vypracování metod pro jejich využití v organické syntéze publikoval Córdova práci využívající sekundárního aminu jako organokatalyzátoru, aktivujícího karbonylovou skupinu, v kombinaci s tetrakis(trifenylfosfin)palladiem, aktivujícím násobnou vazbu v  $\alpha$ -alkylační reakci (Schéma 36).<sup>104</sup> Využil tedy spojení organokatalytického konceptu s kovovou katalýzou, což nabízí nové transformace a jednodušší přístup k zajímavým cílovým strukturám.<sup>105</sup>



**Schéma 36:** Reakce využívající kombinaci organokatalýzy a kovové katalýzy.

Přestože se jedná o velmi mladou oblast výzkumu, bylo již na toto téma publikováno několik přehledných článků.<sup>106</sup> Obecně lze podle reakčních sekvencí rozdělit procesy do tří kategorií (Schéma 37):<sup>105</sup>

- kooperativní katalýza – organokatalyzátor i kovový katalyzátor se účastní stejného katalytického cyklu kooperativně podporující vznik produktu;
- synergická katalýza – oba katalyzátory simultánně aktivují substrát A a substrát B ve dvou přímo spojených katalytických cyklech vedoucí k tvorbě produktu;
- sekvenční katalýza – jak organokatalyzátor, tak kovový katalyzátor účinkují ve dvou oddělených po sobě jdoucích katalytických cyklech, kde v rámci prvního katalytického cyklu dochází k transformaci substrátů na intermediát, který je následně ve druhém katalytickém cyklu převeden na odpovídající produkt.



**Schéma 37:** Rozdělení katalytického procesu dle reakčních sekvencí. A, B = výchozí látky, P = produkt, I = intermediát, ORG = organokatalyzátor, KOV = kovový katalyzátor.

Volba organokatalyzátoru a jeho kovového partnera není náhodná a je samozřejmě relativně omezená. Optimální kombinace katalyzátorů je taková, kdy nedochází mezi katalyzátory samotnými k reakci vedoucí k deaktivaci, ale k reakci výhradně mezi substráty a kataly-

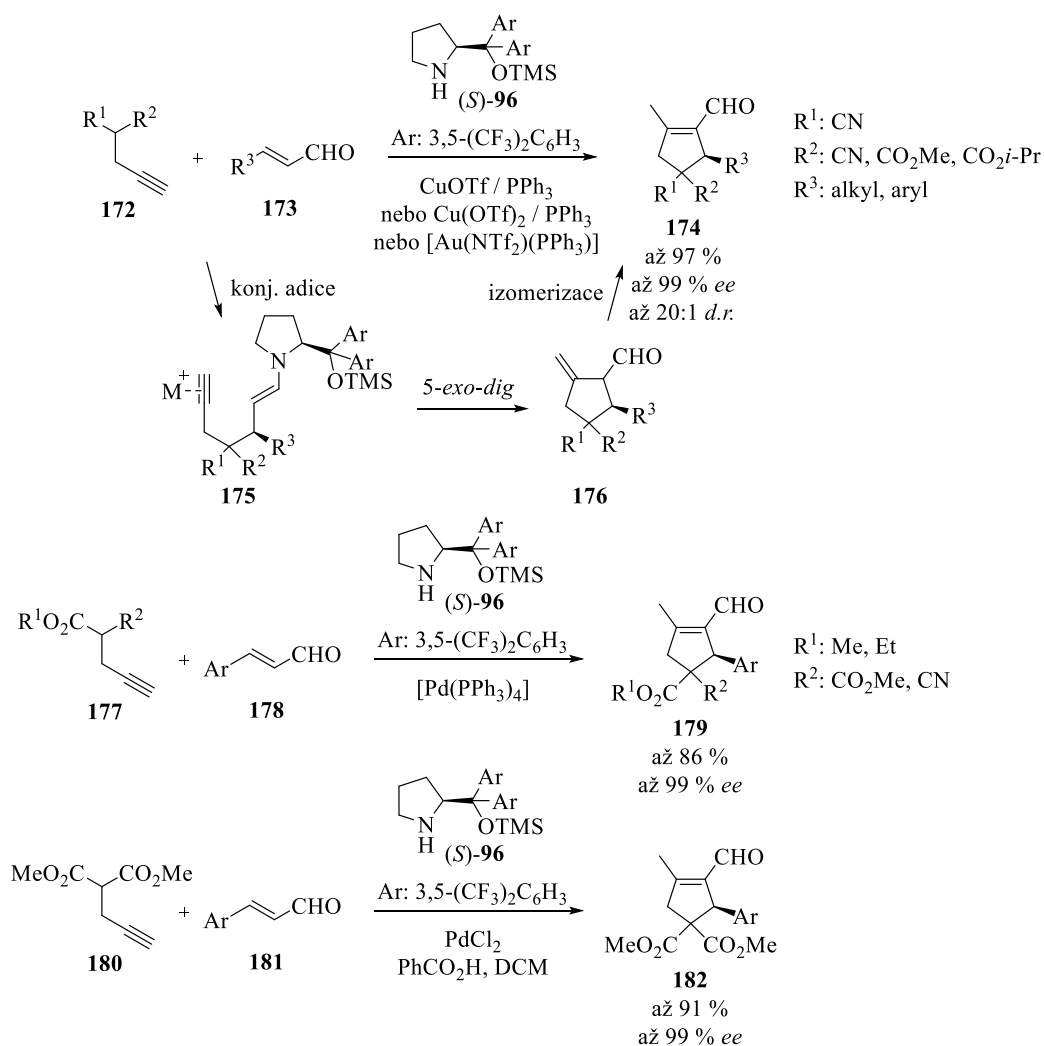
zátory. Nalezení takových optimálních podmínek není vždy jednoduché a vyžaduje zohlednění jak katalyzátorů samotných, tak reakčních substrátů, ale i případných aditiv a reakčních rozpouštědel. Základní klíč k volbě katalytických partnerů je spojen s teorií tvrdých a měkkých kyselin a bází. Jak je obecně známo, tvrdé kyseliny či báze jsou charakteristické nízkou polarizovatelností, malým atomovým či iontovým rádiusem, vyšší elektronegativitou a nižší energií HOMO v případě bází nebo vyšší energií LUMO u kyselin. Měkké kyseliny a báze mají velký atomový či iontový rádius, vyšší polarizovatelnost, nižší elektronegativitu a vyšší energii HOMO v případě bází a nižší energie LUMO u měkkých kyselin. Aby tedy nedocházelo k nežádoucím reakcím mezi katalyzátory, musí být partneři kombinací tvrdé Lewisovy kyseliny s měkkou Lewisovou bází a nebo měkké Lewisovy kyseliny s tvrdou Lewisovou bází. Další možností je použití experimentálního uspořádání, ve kterém jsou katalyzátory oddělené fázovým rozhraním. Pokud toto uspořádání není vhodné, přichází v úvahu ještě postupné přidávání jednotlivých katalyzátorů. Jako vhodné organokatalyzátory byly použity sekundární nebo primární aminy, Brønstedovy kyseliny (zejména fosforečné kyseliny odvozené od struktury BINOLu), thiomocoviny, Lewisovy a Brønstedovy báze, katalyzátory fázového přenosu a *N*-heterocyklické karbeny. Kovové katalyzátory používané ve spojení s organokatalyzátory jsou především na bázi Pd, Cu a Au.

### **2.6.1 Organokatalýza v kombinaci s kovovou katalýzou vedoucí k pětičlenným cyklickým sloučeninám**

V této části se zaměříme výhradně na transformace, v nichž cyklizační reakce vedoucí k pětičlennému karbacyklickému či heterocyklickému produktu probíhá mezi enamínem a aktivovanou násobnou vazbou kovovým katalyzátorem. Na toto téma byl v roce 2014 zveřejněn přehledný článek.<sup>107</sup> Od roku 2010 bylo zveřejněno několik publikací zabývajících se jak domino reakcemi acyklických substrátů iniciovaných konjugovanou adicí s následnou cyklizační reakcí či výhradně intramolekulární cyklizace v bikatalytickém uspořádání. V obou případech pokud se vychází z enalu či aldehydu, který není větvený v  $\alpha$ -poloze, dochází k cyklizaci *5-exo-dig* s následným spontánním přesmykem na deriváty cyklopentenu (Schéma 38). Pokud je však výchozí enal resp. aldehyd v  $\alpha$ -poloze větvený, nemůže k přesmyku dojít a vzniklým produktem je derivát cyklopentanu s dvojnou vazbou vedoucí vně kruhu. Pro oba typy substrátů byly studovány kombinace jak primárních tak sekundárních aminů jako organokatalyzátorů s kovovými katalyzátory na bázi palladia (Schéma 38 a Schéma 39),<sup>108</sup> mědi (Schéma 41),<sup>108,109</sup> india (Schéma 42)<sup>110</sup> či zlata (Schéma 40)<sup>111</sup>. Aminokatalyzátor reaguje

s aldehydovou skupinou a dochází ke vzniku enamínu. Ten reaguje s aktivovanou násobnou vazbou.

V roce 2010 publikoval Jørgensen cyklizaci enalů **173** s propargylmalononitrily a propargylkyanoacetáty **172** využívající multikatalytický koncept. Pro aktivaci enalu použil jako organokatalyzátor sekundární amin **96**. V prvním kroku tedy dochází k intermolekulární konjugované adici. Aldehydová část vzniklého meziproduktu **175** je aktivována organokatalyzátorem ve formě enamínu, aktivaci trojné vazby pro cyklizaci obstarává Lewisova kyselina (Cu(OTf)<sub>2</sub>/PPh<sub>3</sub>, CuOTf/PPh<sub>3</sub> nebo [Au(NTf<sub>2</sub>)(PPh<sub>3</sub>)]). Dochází k 5-*exo-dig* cyklizaci, vzniká cyklopentankarbaldehyd s dvojnou vazbou vně kruhu **176**, který se samovolně přesmykuje na cyklický enal **174**, finální produkt reakce (Schéma 38).<sup>111b</sup>

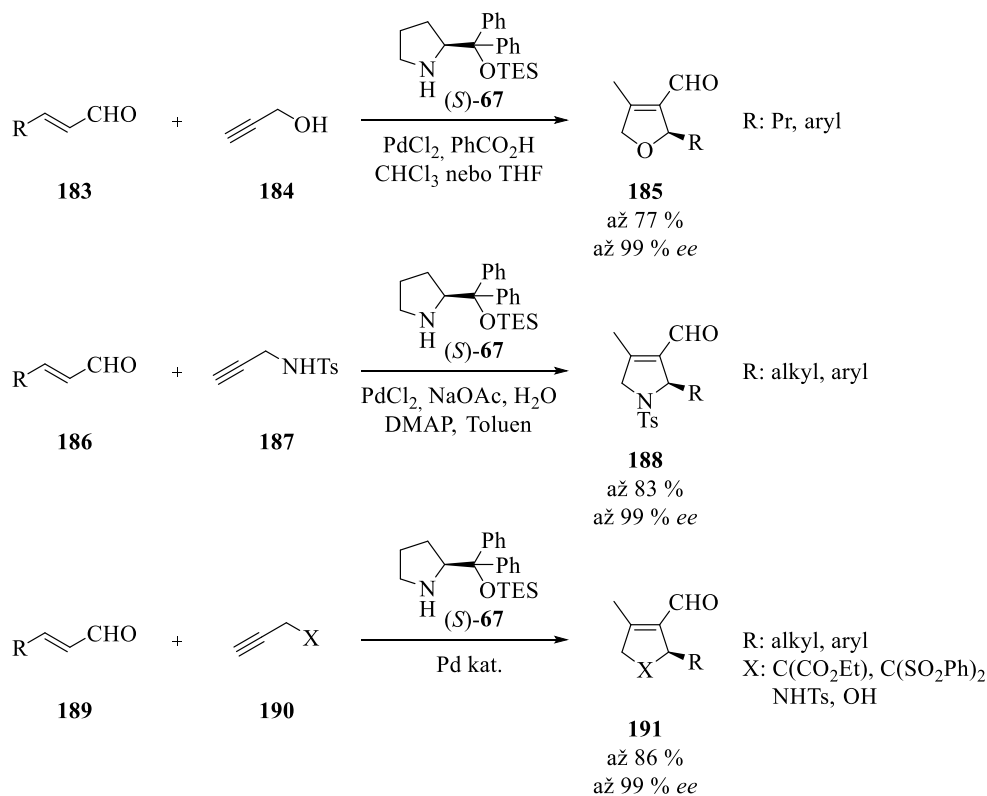


**Schéma 38:** Multikatalytická cyklizace propargylmalononitrilů a propargylkyanoacetátů.

Současně Córdova zveřejnil práci využívající sekundární amin jako organokatalyzátor v kombinaci s tetrakis(trifenyl)fosfinpalladiem pro aktivaci trojné vazby v cyklizační reakci enalů **178** s propargylmalonáty **177**.<sup>108a</sup> I v tomto případě dochází k tandemové reakci vedoucí

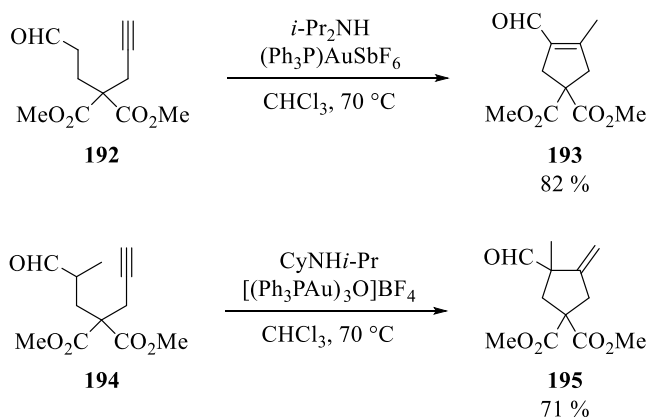
k 5-*exo-dig* cyklizaci a následuje samovolný přesmyk na cyklický enal **179** (Schéma 38). Obdobnou reakcí dimethyl propargylmalonátu **180** katalyzoval Wang sekundárním aminem **96** a chloridem palladnatým v přítomnosti kyseliny benzoové (Schéma 38).<sup>108</sup>

Cyklizační reakce využívající aminokatalyzátor a palladiový katalyzátor byla dále rozšířena o reakce vedoucí k heterocyklickým produktům **185**, **188** a **191** (Schéma 39).<sup>108b,112</sup>



**Schéma 39:** Kombinace organokatalyzátorů s palladiovými katalyzátory v cyklizační reakci.

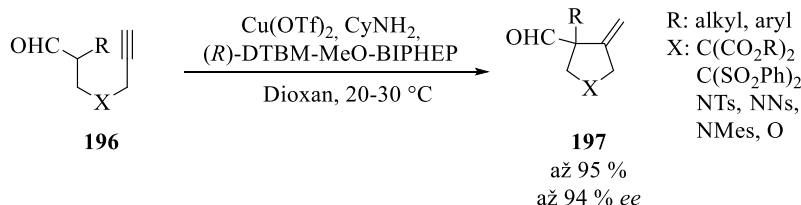
Kromě domino reakcí uvedených výše lze k syntéze cyklopentanů a cyklopentenů využít jednokrokové reakce ynalů katalyzované sekundárním aminem a kovovým katalyzátorem (Schéma 40).<sup>111a</sup> V případě  $\alpha$ -nesubstituovaného substrátu **192** dochází, jako v příkladu výše, v závěru reakce k přesmyku *exo* cyklické dvojné vazby do kruhu.



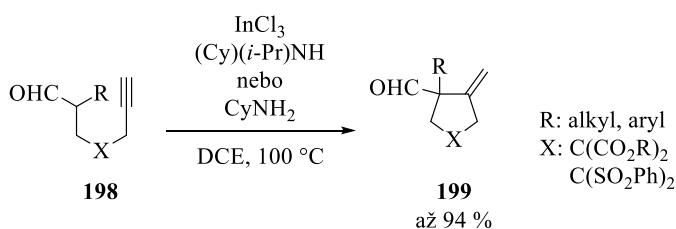
**Schéma 40:** Kombinace organokatalyzátorů se zlatnými katalyzátory.

Pokud je výchozí substrát v  $\alpha$ -poloze substituován, k tomuto přesmyku dochází nemůže a dvojná vazba zůstává vně kruhu (Schéma 40).

Pro obdobnou reakci bylo též využito katalýzy mědi za přítomnosti chirálního ligandu (Schéma 41) a nebo katalýzy chloridem inditým (Schéma 42).<sup>108,110</sup>

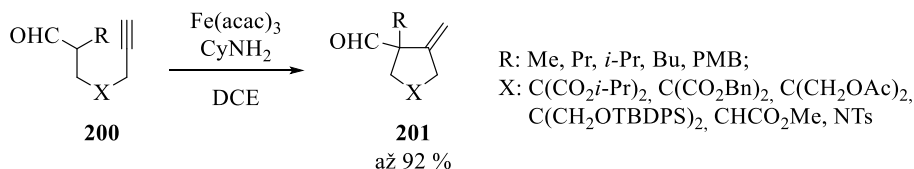


**Schéma 41:** Intramolekulární cyklizace katalyzovaná aminem a mědí.



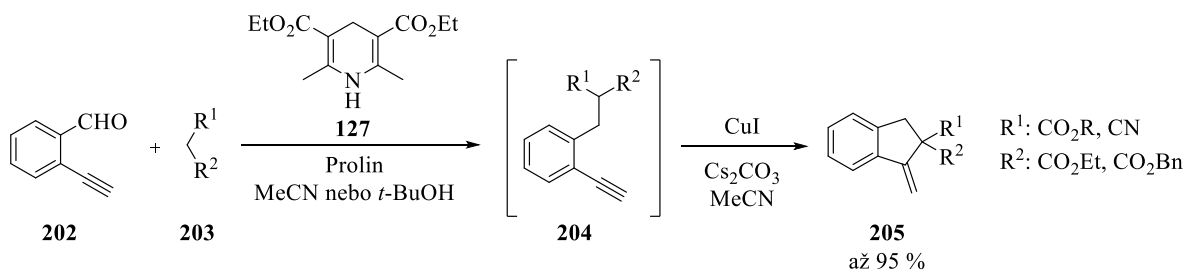
**Schéma 42:** Kombinace aminokatalyzátoru s chloridem inditým v cyklizační reakci.

V roce 2014 syntetizovala Michelet pentasubstituované cyklopentany **201** v reakci katalyzované kombinací malé organické molekuly a katalyzátoru na bázi železa (Schéma 43).<sup>113</sup>



**Schéma 43:** Cyklizace enalů katalyzovaná kombinací organokatalyzátoru a kovového katalyzátoru.

V roce 2010 publikoval Venkaiah využití prolinu a iodidu měďného v sekvenční katalýze v cyklizační reakci 2-ethynylbenzaldehydu (**202**) s malonáty **203** (Schéma 44).<sup>114</sup>

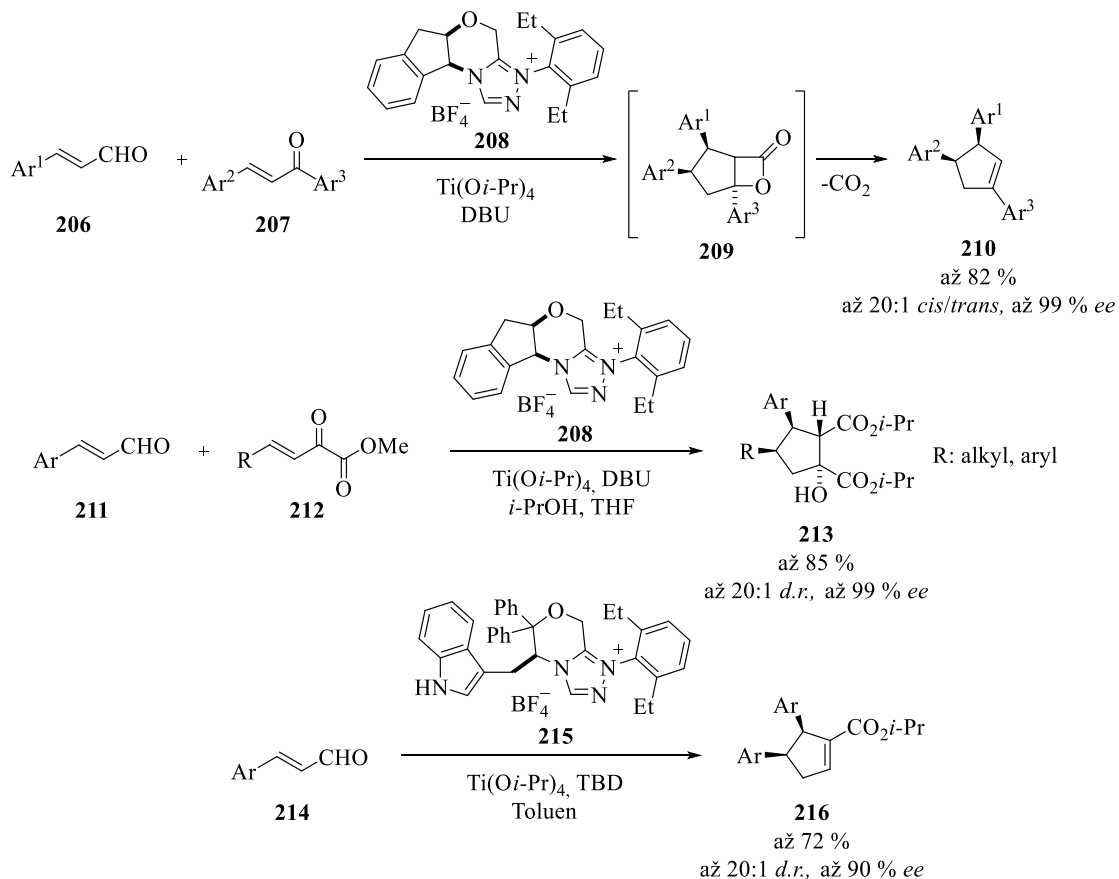


**Schéma 44:** Sekvenční katalýza prolinem a iodidem měďným.

V roce 2010 publikoval Scheidt kooperativní katalýzu kombinující *N*-heterocyklické karbeny s isopropoxidem titaničitým v anelační reakci enalů **206** s enony **207** (Schéma 45). Nejprve dochází k tvorbě bicyklického laktonu **209** a po následné dekarboxylaci vzniká požá-



dovaný cyklopenten **210**.<sup>115</sup> V roce 2011 navázal na svou předchozí práci a publikoval přípravu cyklických diesterů **213** za obdobných katalytických podmínek.<sup>116</sup> V roce 2011 také publikoval dimerizaci enalů **214**. Vznikající cyklický hydroxy ester je ve druhém kroku dehydratován bází TBD (Schéma 45).<sup>117</sup>



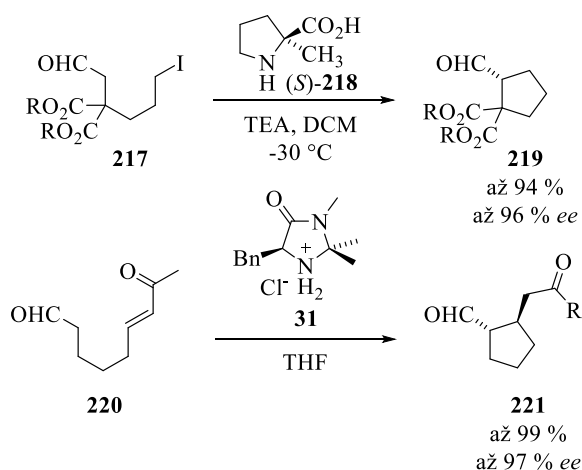
**Schéma 45:** Kaskádové reakce katalyzované kombinací *N*-heterocyklických karbenů s kovovými katalyzátory.

## 2.7 Příprava cyklopentanů jednokrokovými organokatalytickými reakcemi

Chirální cyklopentany mohou být připraveny z acyklických substrátů řadou postupů. Část z těchto metod byla již popsána výše. V této kapitole se budeme věnovat asymetrické syntéze pětičlenných cyklických sloučenin s využitím jednokrokových reakcí.

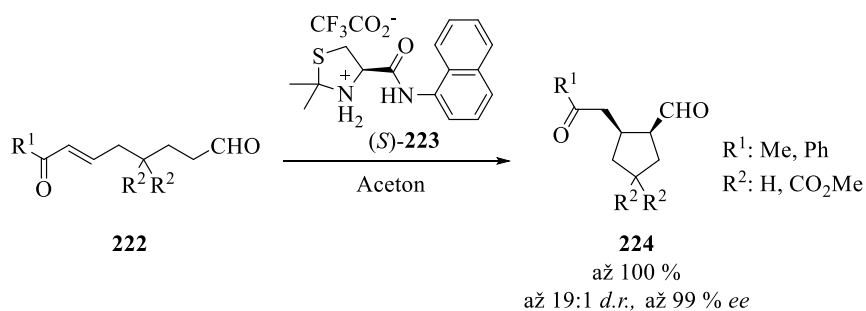
V roce 2004 zveřejnil List práci zabývající se asymetrickou organokatalytickou intramolekulární  $\alpha$ -alkylační reakcí aldehydů **217**. Jako katalyzátor využil L-prolin nebo methylprolin **218**, který aktivuje aldehydovou skupinu ve formě enamínu a zvyšuje tak nukleofilitu  $\alpha$ -uhlíku. Popsaná reakce probíhá s řadou substrátů a dává vzniknout substituovaným cyklopentankarbaldehydům s vysokou enantioselektivitou (až 96 % *ee*) a vysokými výtěžky (až 94 %, Schéma 46).<sup>118</sup>

Ve stejném roce zveřejnil práci zaměřenou na organokatalytickou intramolekulární konjugovanou adici, ve které jako katalyzátor využívá imidazolidinon **31**. Produkty této reakce – cyklopentankarbaldehydy **221** – jsou získány ve výtěžku až 99 % s enantioselektivitou až 97 % *ee* (Schéma 46).<sup>119</sup>



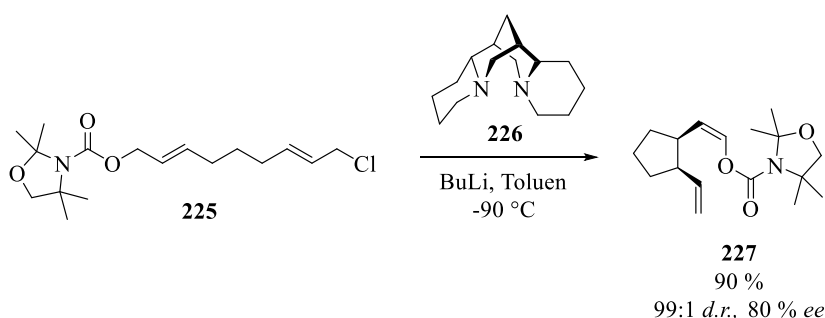
**Schéma 46:** Organokatalytická  $\alpha$ -alkylace a konjugovaná adice vedoucí k cyklopentankarbaldehydům.

V roce 2005 publikoval Hayashi cyklizační reakci vedoucí k tetrasubstituovaným cyklopentanům **224**. Jako katalyzátor využil naftyl derivát odvozený od aminokyseliny cysteinu **223** v jehož přítomnosti reakce probíhá až s kvantitativními výtěžky a excelentní diastereo- a enantioselektivitou (19:1 *d.r.*, až 99 % *ee*). Touto reakcí vzniká převážně *cis* produkt (Schéma 47).<sup>120</sup>



**Schéma 47:** Syntéza tetrasubstituovaných cyklopentanů s *cis* konfigurací.

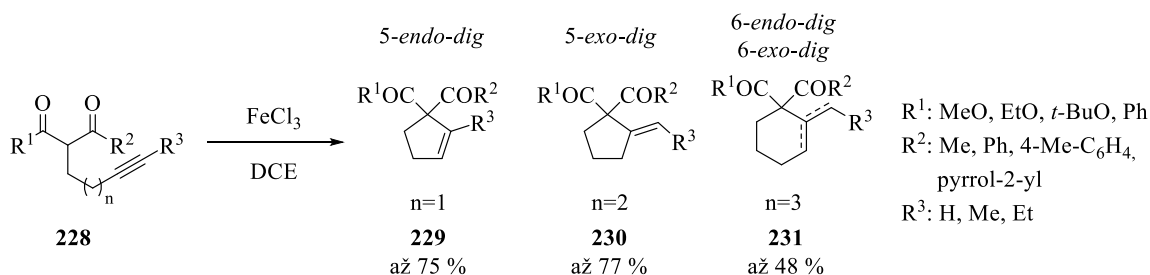
V roce 2001 zveřejnil Hoppe cyklizační reakci katalyzovanou (-)-sparteinem (**226**), kdy disubstituovaný derivát cyklopentanu **227** vznikal převážně v *cis* konfiguraci ve vysokém výtěžku (90 %) a s vysokou enantioselektivitou (80 % *ee*, Schéma 48).<sup>121</sup>



**Schéma 48:** Sparteinem katalyzovaná cyklizace vedoucí k *cis* substituovaným cyklopentanům.

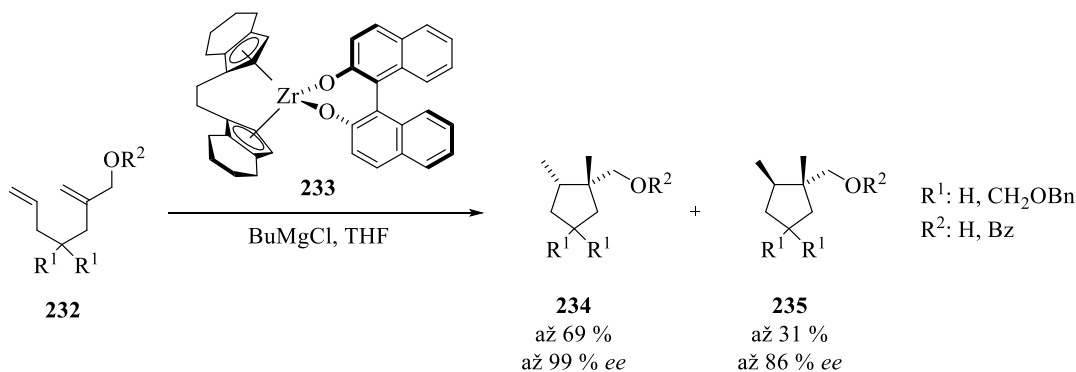
## 2.8 Příprava cyklopentanů kovem katalyzovanými reakcemi

V roce 2012 publikoval Lee chloridem železitým katalyzovanou intramolekulární cyklizací alkynylmalonátů **228**. Při použití látek s různě dlouhým uhlíkatým můstkem mezi malonátovou skupinou a trojnou vazbou dochází dle počtu uhlíků k rozdílným cyklizacím. Pokud je alkynylová skupina oddělena dvěma uhlíky, dochází k cyklizaci *5-endo-dig* a vzniká derivát cyklopentenu **229**. Pokud tvoří alkylenový segment tři uhlíky, dochází k *5-exo-dig* cyklizaci a vzniká cyklopentan s dvojnou vazbou vně cyklu **230**. Při použití čtyř uhlíků pro oddělení alkynylové skupiny vznikají oba izomery cyklohexanu **231** jak cyklizací *6-exo-dig* tak *6-endo-dig* (Schéma 49).<sup>122</sup>



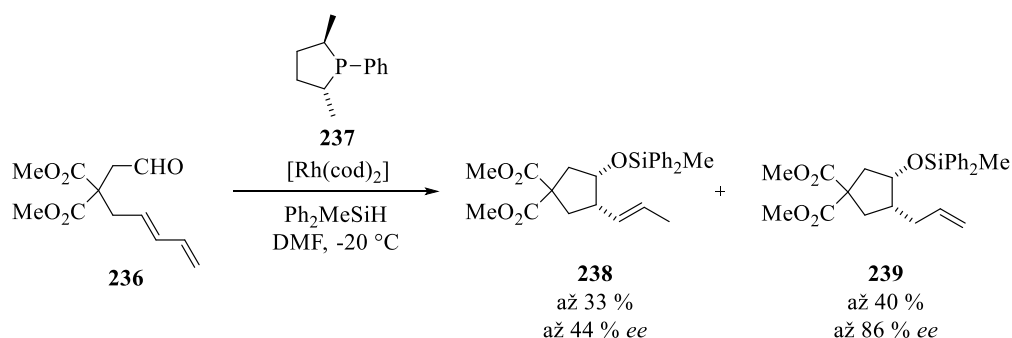
**Schéma 49:** Intramolekulární cyklizace alkynylmalonátů.

V roce 1999 publikoval Mori cyklizační reakci dienů **232** vedoucí k pentasubstituovaným cyklopentanům **234** a **235** katalyzovanou komplexem zirkonu **233**. V průběhu reakce vznikají dva diastereomery v poměru 69:31. Enantioselektivita reakce se pro jednotlivé diastereomery mírně liší (99 % resp. 86 % *ee*, Schéma 50).<sup>123</sup>



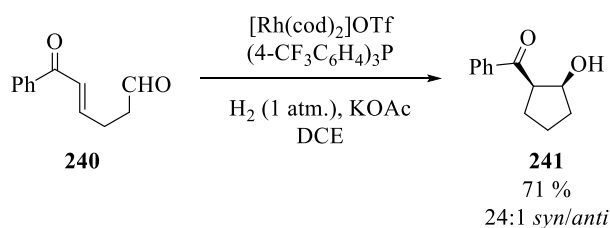
**Schéma 50:** Komplexem zirkonu katalyzovaná cyklizace dienů.

V roce 2002 publikoval stejný autor cyklizační reakci dianalu **236** katalyzovanou komplexem rhodia za přítomnosti chirálního ligandu **237** a silanů. V průběhu reakce vznikají dva izomery **238** a **239** v nevelkých výtěžcích (až 33 resp. 40 %) s průměrnou až vysokou enantioselektivitou (až 44 resp. 86 % *ee*, Schéma 51).<sup>124</sup>



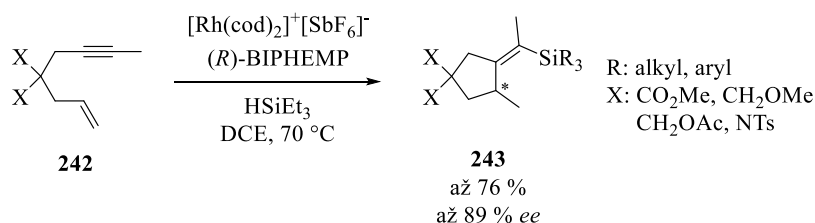
**Schéma 51:** Komplexem rhodia katalyzovaná cyklizace dianalu.

Katalytická tvorba vazby C-C za hydrogenativních podmínek byla publikována Krischem v roce 2002. Touto metodou lze připravit jak pětičlenné, tak šestičlenné cyklické sloučeniny (Schéma 52).<sup>125</sup>



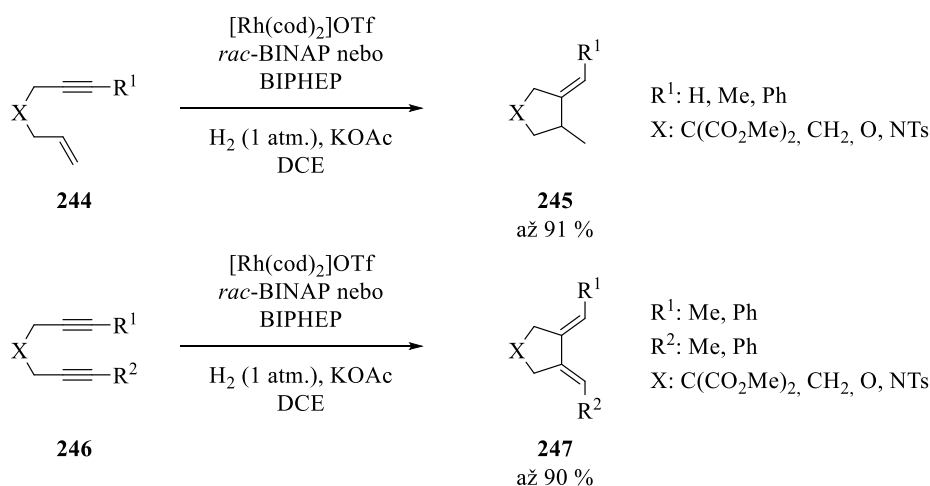
**Schéma 52:** Cyklizační reakce vedoucí k cyklopentanolům.

Od roku 2003 bylo publikováno několik prací zabývajících se syntézou derivátů cyklopentanu z enynů za přítomnosti katalyzátorů na bázi přechodných kovů. Wiedenhoefer publikoval v roce 2003 intramolekulární cyklizaci enynů **242** katalyzovanou rhodnými solemi za přítomnosti ligandu (*R*)-BIPHEMP. Cyklický produkt **243** vznikal ve vysokých výtěžcích (až 76 %) s velmi vysokou enantioselektivitou (až 89 % *ee*, Schéma 53).<sup>126</sup>

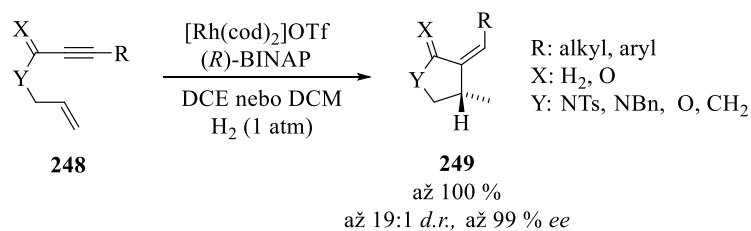


**Schéma 53:** Asymetrická cyklizace enynů.

V roce 2004 Krische zveřejnil práci zabývající se reduktivní cyklizací enynů a diynů katalyzovanou komplexy rhodia vedoucí k tvorbě cyklopentanů s jednou nebo dvěma exocyklickými dvojnými vazbami **245** resp. **247** (Schéma 54). Jako ligandy použil racemickou směs chirálních molekul BINAP nebo BIPHEP. Proto docházelo k tvorbě cyklických produktů s nulovou enantioselektivitou.<sup>127</sup> Tuto metodu však dále rozvinul a s použitím chirálního ligandu (*R*)-BINAP publikoval o rok později syntézu jak karbacyklických tak i heterocyklických struktur **249** s excelentními výtěžky a excelentní diastereo- a enantioselektivitou (až 100 %, až 19:1 d.r., až 99 % *ee*, Schéma 55).<sup>128</sup>

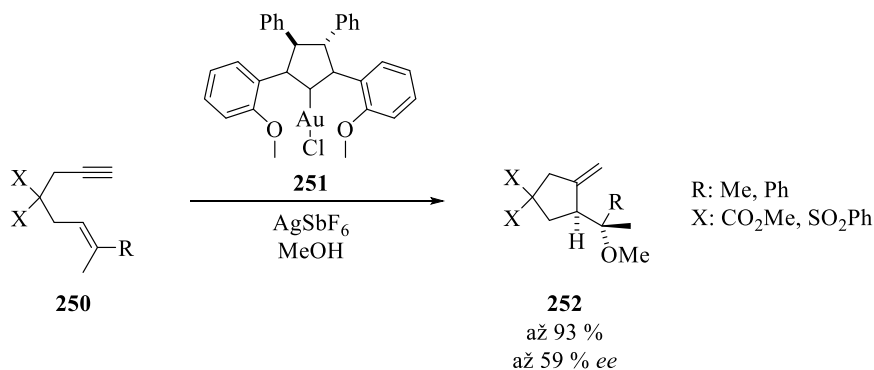


**Schéma 54:** Reduktivní cyklizace enynů a diynů vedoucí k racemátům.



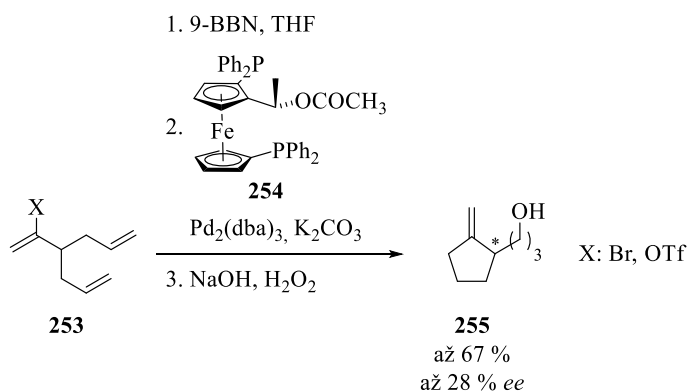
**Schéma 55:** *Asymetrická reduktivní cyklizace vedoucí ke karbacyklickým a heterocyklickým produktům.*

Tomioka v roce 2010 zveřejnil obdobnou cyklizační reakci enynů **250**, avšak jako katalyzátor využil organozlatnou sloučeninu **251**. V tomto případě však reakce probíhá s nižší enantioselektivitou proti předchozímu případu (až 59 % *ee*, Schéma 56).<sup>129</sup>



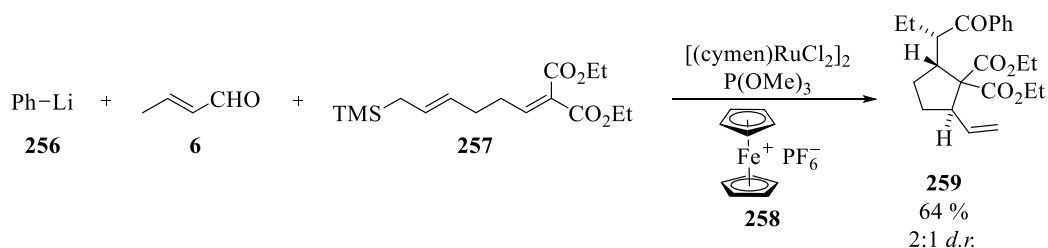
**Schéma 56:** *Komplexem zlata katalyzovaná cyklizace enynů.*

V roce 1998 publikoval Shibasaki asymetrickou syntézu cyclopentanů **255** vycházející z trienů **253**. V této transformaci využil ligandy na bázi ferrocenu **254** v kombinaci s palladiovým katalyzátorem. Výtěžky reakce nejsou špatné, avšak enantioselektivita reakce dosahuje pouhých 28 % *ee* (Schéma 57).<sup>130</sup>



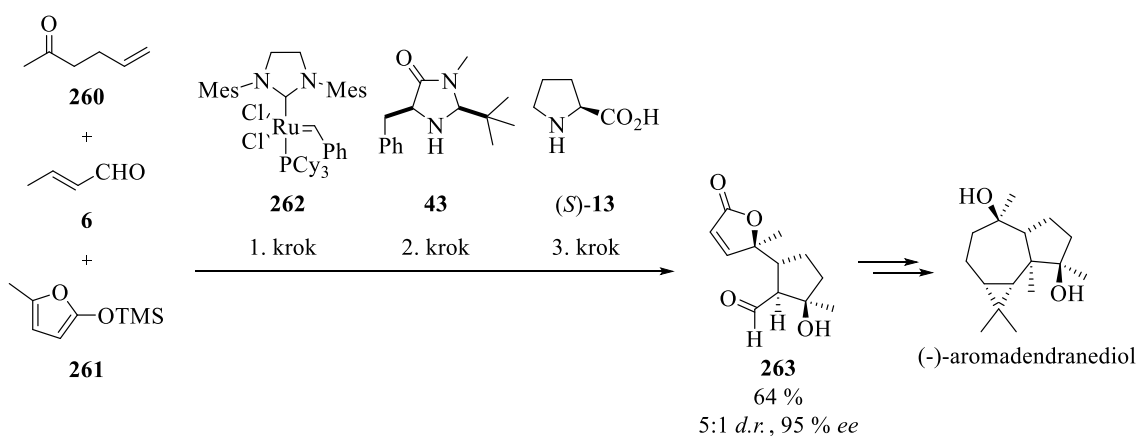
**Schéma 57:** *Komplexem palladia katalyzovaná cyklizace trienů.*

V roce 2014 publikoval Jahn tandemovou reakci založenou na Michaelově adici/radikálové reakci vedoucí k tetrasubstituovaným cyclopentanům **259** (Schéma 58).<sup>131</sup>



**Schéma 58:** Syntéza tetrasubstituovaných cyklopentanů tandemovou reakcí.

V roce 2009 MacMillan zveřejnil multikomponentní multikatalytickou reakci k přípravě substituovaného cyklopentanu **263**, prekursoru přírodní látky (-)-aromadendranediolu. V reakci využil tzv. „one-pot“ provedení sekvenční katalýzy (tzn. katalyzátory a reaktanty přidával do reakční směsi postupně). Nejprve využil Grubbsův katalyzátor II. generace **262** ke zkřížené metatezi enonu **260** a enalu **6**. Vzniklý 6-oxohept-2-enal se aktivuje imidazolidinonem **43** přes iminiový ion. Dochází ke konjugované adici trimethylsilyloxyfuranu **261**. V závěrečném katalytickém cyklu je aldehydová skupina vzniklého substrátu aktivována L-prolinem, vzniká enamin a dochází k intramolekulární aldolizaci mezi  $\alpha$ -uhlíkem aldehydu a karbonylovým uhlíkem keto skupiny. Finální bicyckická sloučenina **263** je v osmi krocích transformována v přírodní látku (-)-aromadendranediol (Schéma 59).<sup>132</sup>



**Schéma 59:** Multikomponentní multikatalytická reakce k přípravě substituovaného cyklopentanu.

### 3 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 literatury (kap. 2) 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/ $\alpha$ -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 organokatalytická reakce rozšířena na asymetrickou syntézu šestičlenných karbacyklických molekul.

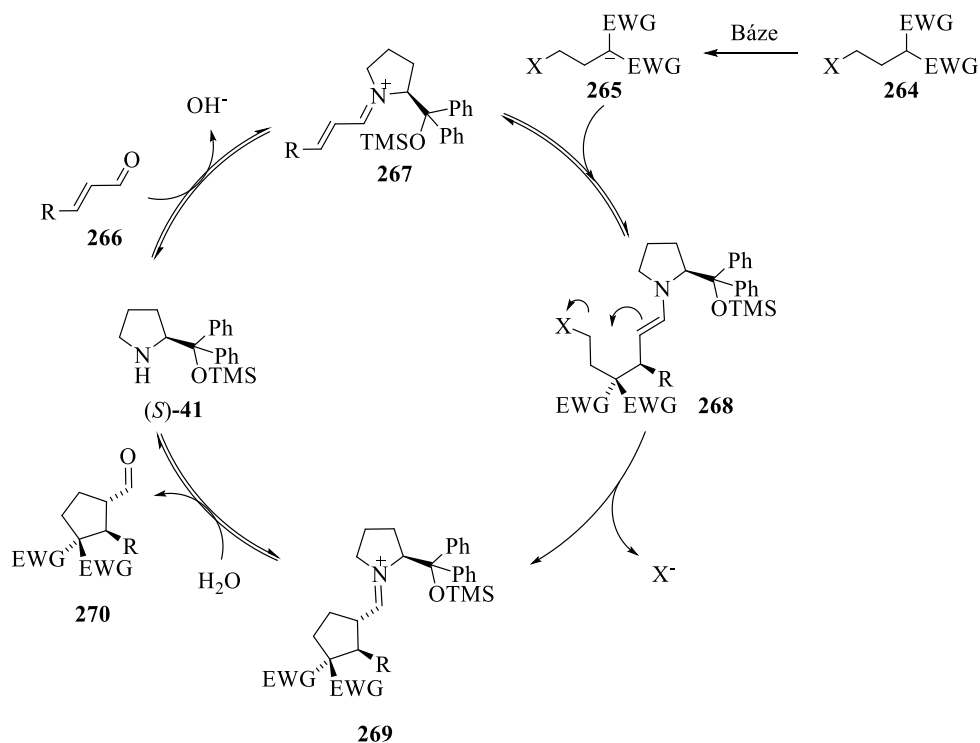
Dalším cílem této práce je nalezení vhodné reakce vedoucí ke vzniku pětičlenných heterocyklických sloučenin ať už s využitím organokatalýzy či kombinace organokatalyzátoru s kovovým katalyzátorem.



## 4 Výsledky a diskuze

### 4.1 Příprava uhlíkatých cyklických sloučenin

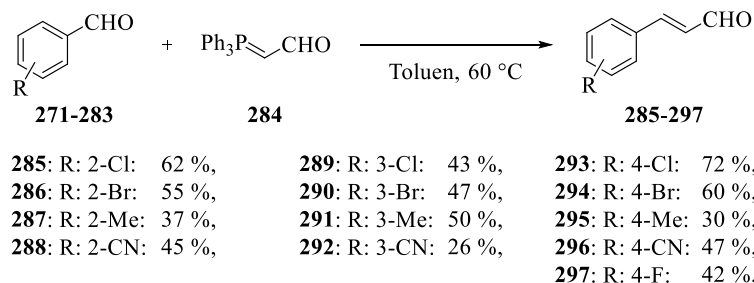
Tato práce se zabývá asymetrickou syntézou substituovaných cyklopentankarbaldehydů s využitím malých organických molekul jako katalyzátorů. Pro přípravu takových cyklických sloučenin byla navržena domino Michaelova adice/ $\alpha$ -alkylace enalů **266** se substráty obsahující jak nukleofilní, tak elektrofilní centrum **264** probíhající nejprve přes iminiovou a následně enamínovou aktivaci. V mírně bazickém prostředí dochází k deprotonaci  $\alpha$ -uhlíku derivátu **264** za vzniku aniontu **265**, který reaguje konjugovanou adicí s aktivovaným enalem **267**. V další sekvenci domino reakce reaguje vzniklý enamín **268** intramolekulární nukleofilní substitucí a vzniká cyklický intermediát **269**. Po hydrolyze dochází ke vzniku požadovaného produktu **270** a uvolnění organokatalyzátoru **41** do dalšího katalytického cyklu.



**Schéma 60:** Navržený mechanismus organokatalytické domino Michaelovy adice/ $\alpha$ -alkylace.

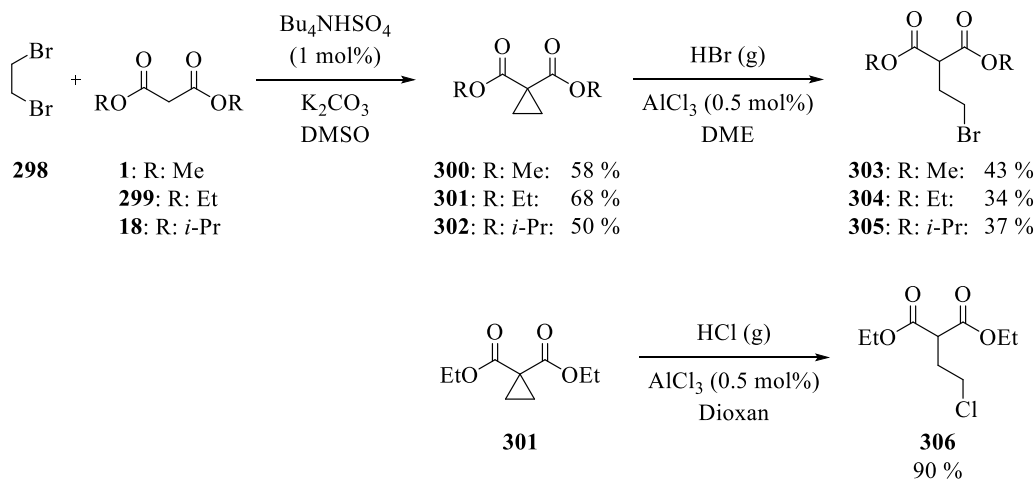
Enaly v případě že nebyly komerčně dostupné, byly připraveny Wittigovou reakcí z odpovídajících benzaldehydů. Deriváty **285–297** (Schéma 61) byly připraveny s výtěžky 26–72 % izolovaného *E* izomeru.<sup>133</sup> Relativně nízké výtěžky byly způsobené tím, že v reakční směsi docházelo ke vzniku jak požadovaného *E* izomeru, tak i značného množství vedlejšího produktu (*Z* izomer nebo dienal), který nebylo snadné separovat. Vedle enalů s elektronakceptorními skupinami, jsme chtěli rovněž připravit 4-methoxy- a 4-*N,N*-dimethylaminocinnamaldehyd. Wittigova reakce použitá pro předchozí deriváty probíhala

v těchto případech s nízkou konverzí a vysokým podílem vedlejších produktů (20% konverze po 8 dnech). Využili jsme tedy reakce vinyl acetátu s odpovídajícím derivátem benzaldehydu za přítomnosti hydroxidu barnatého.<sup>134</sup> Tyto reakce však probíhaly rovněž s malou konverzí a vznikem vedlejších produktů.



**Schéma 61:** Příprava výchozích enalů.

Výchozí 2-(2-bromethyl)malonáty **303–305** byly připraveny dvou krokovou syntézou. Nejprve reagoval malonát **1**, **299** nebo **18** s 1,2-dibromethanem (**298**) v bazických podmínkách za vzniku odpovídajícího cyklopropyl-1,1-dikarboxylátu **300–302**,<sup>135</sup> který byl následně otevírán plynným bromovodíkem za přítomnosti  $\text{AlCl}_3$  na požadovaný produkt **303–305** (Schéma 62).<sup>136</sup> V případě přípravy diethyl 2-(2-chlorethyl)malonátu (**306**) byl cyklický meziproduct **301** otevírán 1N HCl v dioxanu za přítomnosti Lewisovy kyseliny  $\text{AlCl}_3$  (Schéma 62).

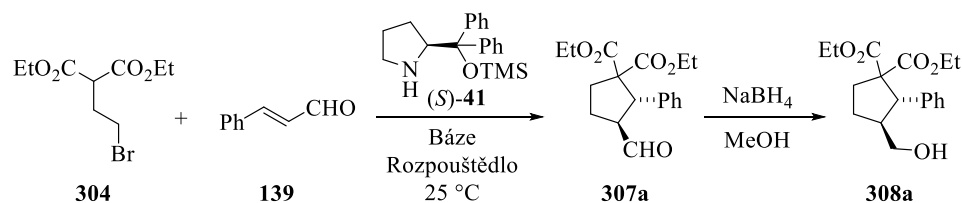


**Schéma 62:** Příprava výchozích malonátů.

Takto připravené výchozí látky (1.3 ekv.) byly použity do organokatalytické cyklizační reakce s enaly (1.0 ekv.) za přítomnosti báze (1.3 ekv.) a sekundárního aminu jako katalyzátoru (0.2 ekv.). Nejprve byla provedena studie vlivu rozpouštědla na reakci (Tabulka 1), ve které byl použit diethyl 2-(2-bromethyl)malonát **304** s nesubstituovaným cinnamaldehydem (**139**), Hayashiho katalyzátor **41** a octan sodný jako báze. Přestože se octan sodný v nepolárních rozpouštědlech jako jsou toluen, chloroform či dichlormethan rozpouští velmi

omezeně, organokatalytická reakce probíhá s vysokou enantioselektivitou (až 93 % *ee*) a s dobrými výtěžky (až 74 %) (Tabulka 1, reakce 2, 10 a 11). V diethyletheru probíhá reakce o něco rychleji (2 dny) než v ostatních rozpouštědlech, dochází však k poklesu enantioselektivity (80 % *ee*) (Reakce 14). Ve všech případech vzniká jeden diastereomer (*d.r.* 19:1).

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



Reakce	Rozpouštědlo	Báze	Čas (dny)	Výtěžek <sup>[a]</sup> (%)	<i>d.r.</i> <sup>[b]</sup>	<i>ee</i> <sup>[c]</sup> (%)
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 <sub>3</sub>	5	40	19:1	89
7	Toluen	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	5	49	19:1	90
8	Toluen	Et <sub>3</sub> N	4	45	19:1	88
9	CCl <sub>4</sub>	Et <sub>3</sub> N	4	46	19:1	72
10	CHCl <sub>3</sub>	NaOAc	4	71	19:1	88
11	DCM	NaOAc	3	50	19:1	89
12	Et <sub>2</sub> O	NaHCO <sub>3</sub>	5	45	19:1	91
13	Et <sub>2</sub> O	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	5	73	19:1	89
14	Et <sub>2</sub> O	NaOAc	2	59	19:1	80
15	Dioxan	Et <sub>3</sub> N	4	43	19:1	73
16	MeCN	NaOAc	3	40	19:1	87
17	DMF	NaOAc	4	0	n.d.	n.d.
18	MeOH	NaOAc	4	0	n.d.	n.d.

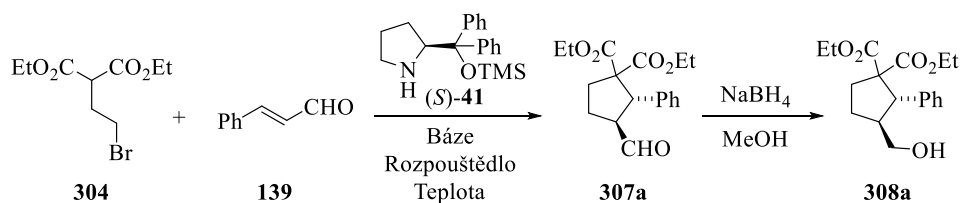
Reakce byla provedena s diethyl-2-(2-bromomethyl)malonátem (**304**, 0.30 mmol), enalem **139** (0.25 mmol), aminokatalyzátorem (*S*)-**41** (0.05 mmol), bází (0.325 mmol) v uvedeném rozpouštědle (0.7 ml). [a] Izolovaný výtěžek; [b] Určeno dle <sup>1</sup>H NMR reakční směsi; [c] Určeno pomocí HPLC odpovídajícího alkoholu.

V polárních rozpouštědlech, jako jsou DMF nebo MeOH, dochází k intramolekulární cyklizaci výchozího 2-(2-bromethyl)malonátu (**304**) a vzniká cyklopropan-1,1-dikarboxylát **301** (Tabulka 1, Reakce 17 a 18).

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 v toluenu (Reakce 2).

Protože se nám nepodařilo určit enantiomerní přebytek u vznikajícího cyklického aldehydu **307a** kvůli samovolné degradaci v průběhu enantioselektivní separace, bylo nutné jej redukovat na stabilní alkohol **308a** tetrahydridoboritanem sodným a určit enantiomerní přebytek u tohoto alkoholu.

**Tabulka 2:** Vliv báze a teploty na organokatalytickou cyklizační reakci.



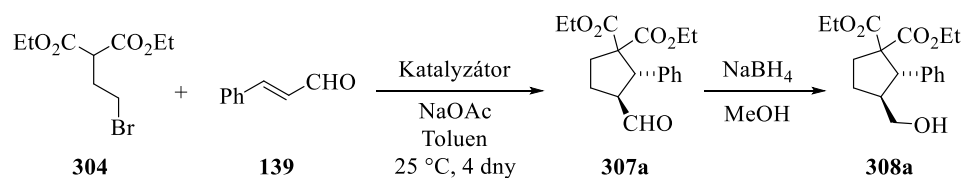
Reakce	Rozpouštědlo	Báze	Teplota (°C)	Čas (dny)	Výtěžek <sup>[a]</sup> (%)	<i>d.r.</i> <sup>[b]</sup>	<i>ee</i> <sup>[c]</sup> (%)
1	Et <sub>2</sub> O	NaOAc	25	2	59	19:1	80
2	Et <sub>2</sub> O	NaOAc	0	3	56	19:1	92
3	Et <sub>2</sub> O	NaOAc	-20	3	0	n.d.	n.d.
4	Dioxan	Et <sub>3</sub> N	25	4	43	19:1	73
5	Dioxan	Et <sub>3</sub> N	50	4	69	19:1	73
6	CCl <sub>4</sub>	Et <sub>3</sub> N	25	4	46	19:1	72
7	CCl <sub>4</sub>	Et <sub>3</sub> N	50	4	57	19:1	64
8	Toluen	Et <sub>3</sub> N	25	4	45	19:1	88
9	Toluen	Et <sub>3</sub> N	50	4	22	19:1	77
10	Toluen	NaOAc	25	4	74	19:1	93
11	Toluen	NaOAc	50	2	63	19:1	68

Reakce byla provedena s diethyl-2-(2-bromethyl)malonátem (**304**, 0.30 mmol), enalem **139** (0.25 mmol), aminokatalyzátorem (*S*)-**41** (0.05 mmol), bází (0.325 mmol) v uvedeném rozpouštědle (0.7 ml) při uvedené teplotě. [a] Izolovaný výtěžek; [b] Určeno dle <sup>1</sup>H NMR reakční směsi; [c] Určeno pomocí HPLC odpovídajícího alkoholu.

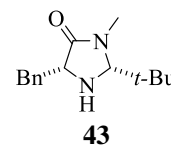
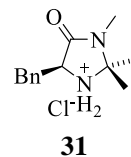
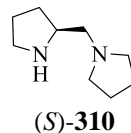
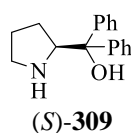
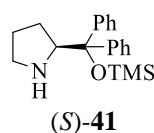
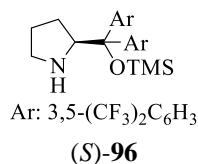
Dále jsme zkoumali vliv teploty na organokatalytickou reakci (Tabulka 2). Protože reakce probíhala nejrychleji v diethyletheru, použili jsme toto rozpouštědlo pro studium průbě-

hu 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 2, reakce 2). Po snížení teploty na -20 °C reakce neprobíhala (Reakce 3). Dále jsme provedli reakci za zvýšené teploty (50 °C) v různých rozpouštědlech za přítomnosti octanu sodného nebo triethylaminu. Ve většině případů došlo ke snížení enantioselektivity. Jen v případě dioxanu vznikl produkt ve vyšším výtěžku (69 %) s nezměněnou enantioselektivitou (73 % *ee*) (Reakce 5). Z těchto studií jsme vyvodili, že nejvhodnějším reakčním médiem pro námi navrženou organokatalytickou reakci bude toluen a jako báze octan sodný za laboratorní teploty.

**Tabulka 3:** Vliv organokatalyzátoru na cyklizační reakci.



Reakce	Katalyzátor	Navážka (mol%)	Výtěžek <sup>[a]</sup> (%)	<i>d.r.</i> <sup>[b]</sup>	<i>ee</i> <sup>[c]</sup> (%)
1	<b>96</b>	20	42	19:1	85
2	<b>41</b>	20	74	19:1	93
3	<b>310</b>	20	54	19:1	11
4	<b>309</b>	20	0	n.d.	n.d.
5	<b>31</b>	20	0	n.d.	n.d.
6	<b>43</b>	20	0	n.d.	n.d.
7	<b>41</b>	10	63	19:1	90
8	<b>41</b>	5	44	19:1	90
9	-	-	0	n.d.	n.d.



Reakce byla provedena s diethyl-2-(2-bromethyl)malonátem (**304**, 0.30 mmol), enalem **139** (0.25 mmol), aminokatalyzátorem (0.0125–0.05 mmol), NaOAc (0.325 mmol) v toluenu (0.7 ml). [a] Izolovaný výtěžek; [b] Určeno dle <sup>1</sup>H NMR reakční směsi; [c] Určeno pomocí HPLC odpovídajícího alkoholu.

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 **41** (Tabulka 3, reakce 2). V případě použití více stericky náročného Jørgensenova katalyzátoru **96** 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 **31** resp. **43** nedochází ani v jednom případě k tvorbě požadovaného produktu (Reakce 5 resp. 6). V případě difenylprolinolu **309** 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 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.

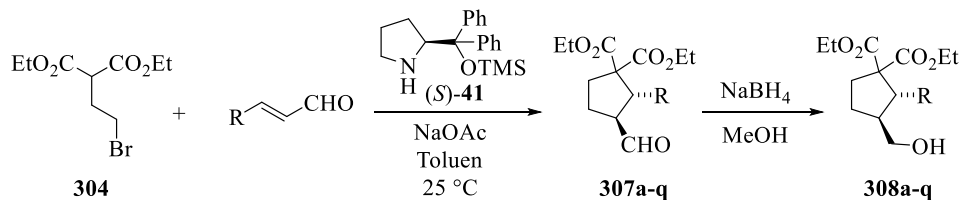
Dále jsme naši pozornost zaměřili na studium rozsahu použití námi nalezené organokatalytické reakce. Jak je patrné z tabulky (Tabulka 4), cyklizační reakce probíhá s vysokou enantioselektivitou a s vysokými výtěžky u *para*-substituovaných cinnamaldehydů. V případě substituce elektrony odtahující skupinou, 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). V případě *meta*-substituce takový trend pozorovat nelze. Obecně dochází k poklesu výtěžků u všech substituentů, ale enantioselektivita reakce se velmi různí. V případě methyly 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 4, 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). Nesubstituovaný 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  $\alpha$ - nebo  $\beta$ -poloze methylovou skupinou organokatalytická reakce rovněž neprobíhá.

Uvedený čas reakcí odpovídá době, kdy dochází ke změně konverze substrátu na produkt. U nereaktivních substrátů byl experiment ukončen po 14 dnech.

**Tabulka 4:** Ověření rozsahu použití organokatalytické cyklizační reakce.



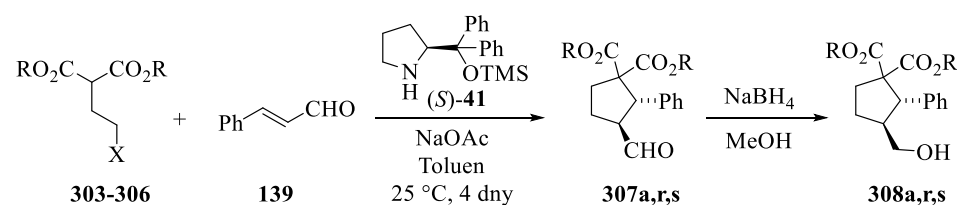
Reakce	R	Produkt	Čas (dny)	Výtěžek <sup>[a]</sup> (%)	<i>d.r.</i> <sup>[b]</sup>	<i>ee</i> <sup>[c]</sup> (%)
1	Ph	<b>307a</b>	4	74	19:1	93
2	2-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	<b>307b</b>	4	56	19:1	82
3	3-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	<b>307c</b>	4	26	19:13	77
4	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	<b>307d</b>	4	56	19:1	84
5	2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	<b>307e</b>	3	87	19:1	99
6	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	<b>307f</b>	2	37	19:4	60
7	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	<b>307g</b>	3	67	19:1	90
8	2-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	<b>307h</b>	3	44	19:1	89
9	3-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	<b>307i</b>	4	29	19:10	70
10	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	<b>307j</b>	4	61	19:1	91
11	2-CN-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	<b>307k</b>	3	67	19:1	80
12	3-CN-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	<b>307l</b>	3	49	19:5	90
13	4-CN-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	<b>307m</b>	4	75	19:1	91
14	4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	<b>307n</b>	4	64	19:1	90
15	2-Np	<b>307o</b>	4	62	19:1	87
16	EtO <sub>2</sub> C-	<b>307p</b>	14	0	n.d.	n.d.
17	Et	<b>307q</b>	14	0	n.d.	n.d.

Reakce byla provedena s diethyl-2-(2-bromomethyl)malonátem (**304**, 0.30 mmol), enalem (0.25 mmol), aminokatalyzátorem (*S*)-**41** (0.05 mmol), NaOAc (0.325 mmol) v toluenu (0.7 ml). [a] Izolovaný výtěžek; [b] Určeno dle <sup>1</sup>H NMR reakční směsi; [c] Určeno pomocí HPLC odpovídajícího alkoholu.

Dalším krokem bylo studium vlivu změny struktury malonátových derivátů. Porovnali jsme tedy reaktivitu derivátu dimethyl malonátu, diethyl malonátu a diisopropyl malonátu. Při použití stericky méně náročného dimethylmalonátu **303** vzniká cyklický produkt s enantioselektivitou 71 % *ee* a výtěžkem 68 % (Tabulka 5, Reakce 1). Reakcí stericky náročnějšího diisopropyl derivátu **305** vzniká požadovaný produkt s enantioselektivitou 92 % *ee*, avšak s niž-

ším výtěžkem (53 %) (Reakce 3). Další možností je změna odstupující skupiny. Nahradíme-li brom chlorem, probíhá reakce se slušným výtěžkem 45 % a nižší enantioselektivitou 49 % *ee* (Tabulka 5, Reakce 4). Jako další substrát jsme chtěli použít odpovídající iodid, mesylát nebo tosylát. Pro přípravu iodo derivátu jsme vycházeli z bromo derivátu **304**, který jsme se pokoušeli transformovat pomocí Finkelsteinovy reakce za přítomnosti iodidu sodného v acetonu.<sup>137</sup> Bohužel se nám tímto postupem požadovanou látku nepodařilo připravit, poněvadž za těchto podmínek vůbec k reakci nedocházelo. V případě přípravy mesylátu a tosylátu docházelo v bazických reakčních podmínkách k intramolekulární cyklizaci vznikajícího produktu za vzniku cyklopropan-1,1-dikarboxylátu **301**.

**Tabulka 5:** Vliv objemnosti esterové funkce na průběh organokatalytické reakce.

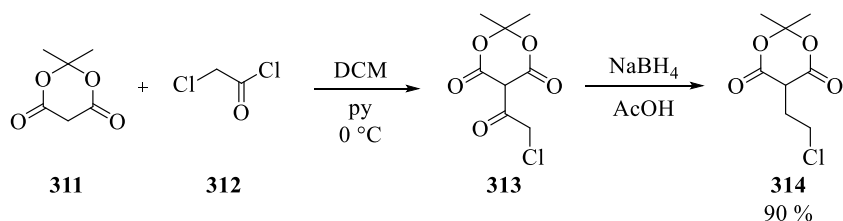


Reakce	Malonát	R	X	Produkt	Výtěžek <sup>[a]</sup> (%)	<i>d.r.</i> <sup>[b]</sup>	<i>ee</i> <sup>[c]</sup> (%)
1	<b>303</b>	Me	Br	<b>307r</b>	68	19:1	71
2	<b>304</b>	Et	Br	<b>307a</b>	74	19:1	93
3	<b>305</b>	<i>i</i> -Pr	Br	<b>307s</b>	53	19:1	92
4	<b>306</b>	Et	Cl	<b>307a</b>	45	19:1	49

Reakce byla provedena s 2-(2-haloethyl)malonátem (0.30 mmol), enalem **139** (0.25 mmol), aminokatalyzátorem (*S*)-**41** (0.05 mmol), NaOAc (0.325 mmol) v toluenu (0.7 ml). [a] Izolovaný výtěžek; [b] Určeno dle <sup>1</sup>H NMR reakční směsi; [c] Určeno pomocí HPLC odpovídajícího alkoholu.

Jako další rozšíření cyklizační reakce jsme se rozhodli připravit více rigidní a kyselější substráty odvozené od kyseliny meldrumové, jejichž 2-substituované deriváty mohou být použity do konjugované adice.<sup>138</sup> Připravili jsme chloro derivát **314** dvou krokovou syntézou z meldrumové kyseliny (**311**) a chloracetylchloridu (**312**) (Schéma 63) a obdobným způsobem též bromo derivát.<sup>139</sup> Následně byl karbonylový kyslík redukován tetrahydridoboritanem sodným. Připravený substrát **314** byl použit do cyklizační reakce jak s alifatickým, tak s aromatickým enalem. Bohužel však k tvorbě odpovídající spiro sloučeniny nedošlo (Tabulka 6, reakce 2 a 4).

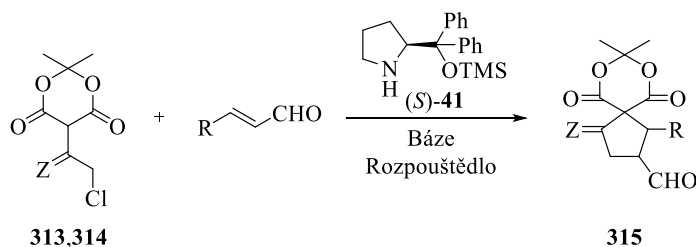




**Schéma 63:** Příprava 2-chlorethyl derivátu kyseliny meldrumové.

Jak již bylo uvedeno v úvodní části, Córdova publikoval v roce 2007 organokatalytickou reakci bromacetoacetátu s enaly za vzniku cyklopentanonů (Schéma 13).<sup>80</sup> Na základě této publikace jsme se rozhodli použít do námi vyvinuté cyklizační reakce rovněž oxoderivát **313**. U tohoto substrátu však reakce neprobíhala (Tabulka 6, reakce 1 a 3).

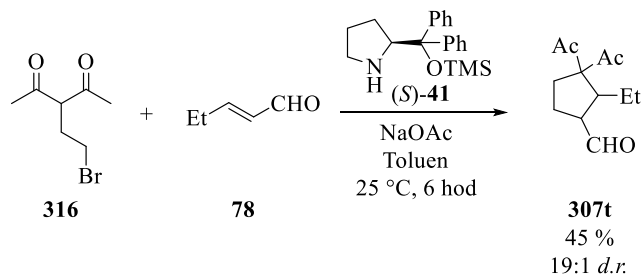
**Tabulka 6:** Studie cyklizačních reakcí derivátů kyseliny meldrumové.



Reakce	Substrát	Z	R	Báze	Rozpouštědlo	Konverze <sup>[a]</sup> (%)
1	<b>313</b>	O	Ph	NaOAc	Toluen	0
2	<b>314</b>	H <sub>2</sub>	Ph	NaOAc	Toluen	0
3	<b>313</b>	O	Ph	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeCN	0
4	<b>314</b>	H <sub>2</sub>	Et	NaOAc	Toluen	0

Reakce byla provedena s derivátem meldrumové kyseliny (**313** resp. **314**, 0.30 mmol), enalem (0.25 mmol), aminokatalyzátorem (**(S)-41** (0.05 mmol), bází (0.325 mmol) v uvedeném rozpouštědle (0.7 ml). [a] Určeno dle <sup>1</sup>H NMR reakční směsi.

Po studii derivátů malonátu v cyklizační reakci jsme se rozhodli změnit nukleofilní část výchozí molekuly a nahradit malonátovou skupinu. Použití 3-(2-bromethyl)pentan-2,4-dionu (**316**) v organokatalytické domino reakci jsme prostudovali již dříve a bylo součástí mé diplomové práce.<sup>140</sup> Reakce probíhala pouze s alifatickými enaly.



**Obrázek 7:** Cyklizační reakce 3-(2-bromethyl)pentan-2,4-dionu (**316**).

Nejlepšího výsledku (45 %, 19:1 *d.r.*) bylo dosaženo v případě *trans*-2-pentalu (**78**) za katalýzy Hayashiho katalyzátorem **41** a v přítomnosti báze octanu sodného. Enantiomerní přebytek se však nepodařilo určit.

Dalším navrženým substrátem byl ethyl 2-acetyl-4-brombutanoát (**319**). Příprava této látky byla založena na modifikovaném postupu vedoucím k přípravě malonátu **304**.<sup>135</sup> Nejprve byla provedena cyklizační reakce s 1,2-dibromethanem (**298**) a vzniklý cyklopropanový derivát **318** byl následně otvírán bromovodíkem. Reakce však v tomto případě neprobíhala. Využili jsme tedy postup publikovaný pro přípravu derivátů acetoacetonu **316** v němž se cyklický substrát otevírá koncentrovanou kyselinou bromovodíkovou. V průběhu reakce však došlo k hydrolyze esteru na kyselinu **320**. Dalším navrženým derivátem byl (3-brompropan-1,1-diyldisulfonyl)dibenzen (**323**). Příprava této látky však modifikovaným postupem pro předchozí sloučeniny nebyla úspěšná.

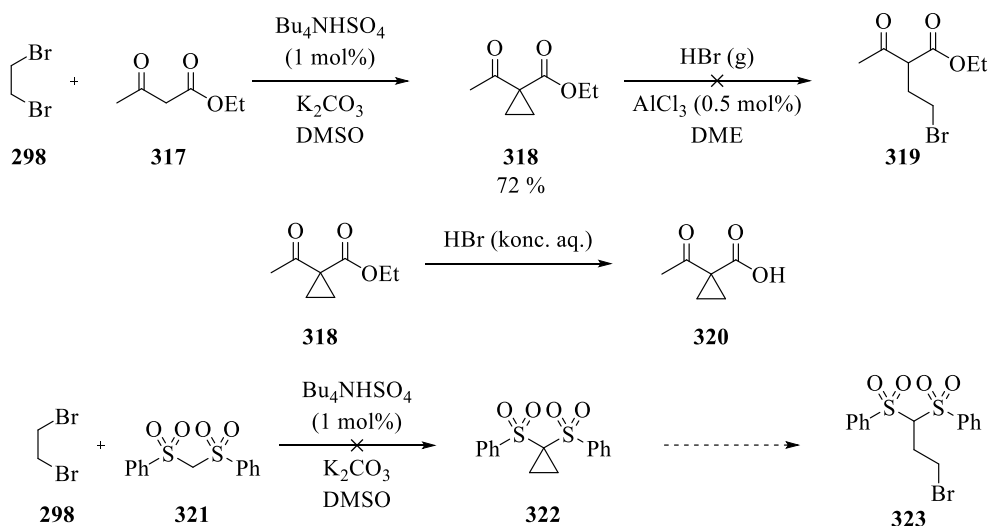


Schéma 64: Příprava dalších výchozích látek.

Dalším rozšířením bylo využití nitro látek. Příprava nitro derivátu **327** vycházela z kyselcatalyzované reakce dusitanu sodného s akroleinem (**324**).<sup>141</sup> Vzniklý 3-nitropropanal (**325**) se zredukuje na 3-nitropropanol (**326**)<sup>142</sup> a následně se Appelovou reakcí převede na alkylbromid **327** (Schéma 65).<sup>143</sup> Takto připravený 1-brom-3-nitropropan (**327**) byl použit do námi vyvinuté cyklizační reakce.

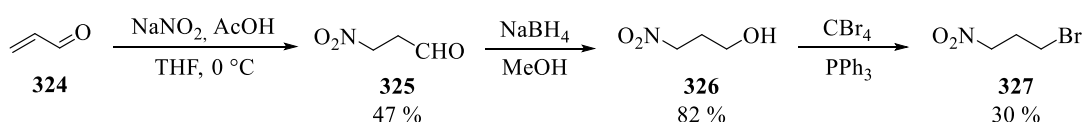
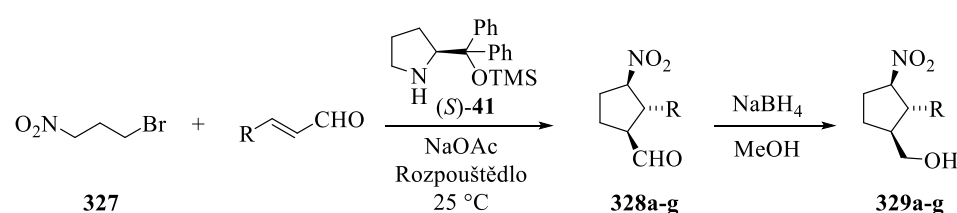


Schéma 65: Příprava 1-brom-3-nitropropanu.

Jak je patrné z tabulky (Tabulka 7), reakce probíhala s cinnamaldehydem **139** v dobrém výtěžku (69 %) a vysokou enantioselektivitou (95 % *ee*) (Reakce 1). Přestože řídíme Ha-

yashiho 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 enantioselektivitu (Reakce 3–5). V případě elektrondonorní methylové skupiny pozorujeme další pokles diastereo- a enantioselektivitu (19:9 *d.r.*, 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 téměř 1:1 a 94 % *ee* pro majoritní diastereomer (Reakce 7).

**Tabulka 7:** Vliv substrátu na průběh cyklizační reakce.



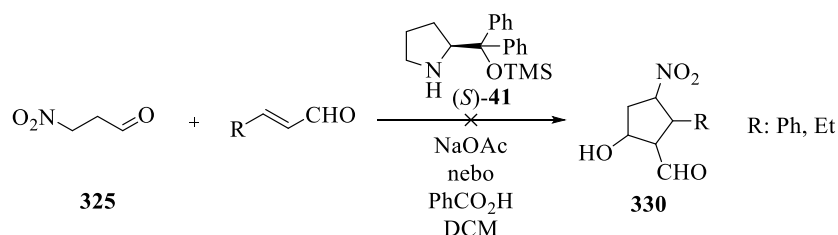
Reakce	R	Rozpouštědlo	Čas (dny)	Produkt	Výtěžek <sup>[a]</sup> (%)	<i>d.r.</i> <sup>[b]</sup>	<i>ee</i> <sup>[c]</sup> (%)
1	Ph	Toluen	2	<b>328a</b>	69	19:1	95
2	Ph	Et <sub>2</sub> O	2	<b>328a</b>	63	19:1	95
3	4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	Toluen	4	<b>328b</b>	62	19:12	91
4	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	Toluen	3	<b>328c</b>	64	19:5	95
5	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	Toluen	2	<b>328d</b>	47	19:7	93
6	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	Toluen	3	<b>328e</b>	47	19:9	70
7	Bu	Toluen	4	<b>328f</b>	57	19:17	94
8	Ph-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Toluen	4	<b>328g</b>	n.r.	n.d.	n.d.

Reakce byla provedena s 1-brom-3-nitropropanem (**327**, 0.30 mmol), enalem (0.25 mmol), aminokatalyzátorem (*S*)-**41** (0.05 mmol), NaOAc (0.325 mmol) v uvedeném rozpouštědle (0.7 ml). [a] Izolovaný výtěžek; [b] Určeno dle <sup>1</sup>H NMR reakční směsi; [c] Určeno pomocí HPLC odpovídajícího alkoholu majoritního diastereomeru.

Vzhledem k navrženému mechanismu cyklizační reakce lze předpokládat, že aldehydová a arylová příp. alkylová skupina vznikajícího nitrocyclopentankarbaldehydu zaujímá *trans* konfiguraci. Pozorované diastereomery by se pak měly lišit konfigurací uhlíku nesoucího nitro skupinu. Díky kyselému charakteru tohoto uhlíku by mělo v silně bazických podmínkách docházet k epimerizaci a vzniku jednoho diastereomeru s konfigurací *all-trans*.<sup>144</sup> Z tohoto důvodu jsme provedli experiment, kdy byl vzniklý nitrocyclopentankarbaldehyd **328d** míchán v bazických podmínkách za přítomnosti DBU. Po deseti dnech došlo k úbytku

minoritního diastereomeru z původního poměru 7:4 (major./minor. d. izolované látky) na 19:1 (dle  $^1\text{H NMR}$  r. směsi). Enantiomerní přebytek izolovaného diastereomeru dosahoval 90 %.

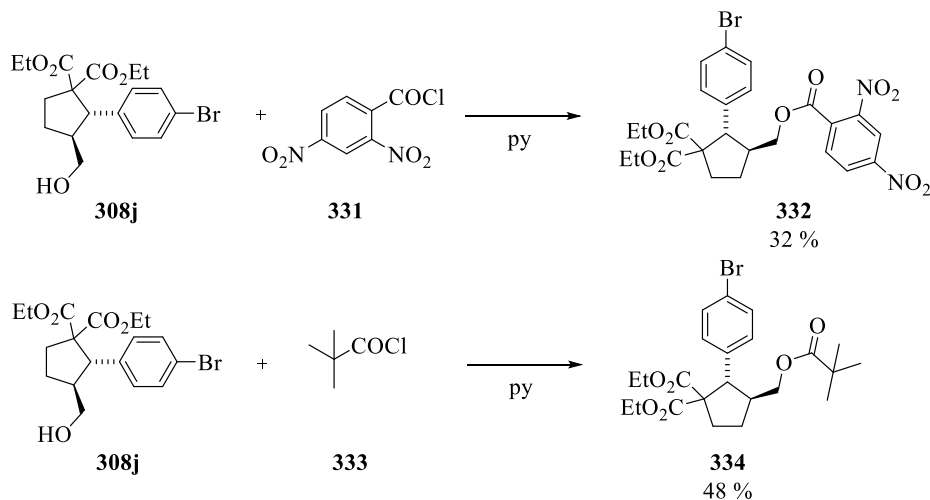
Dalším substrátem, který obsahuje nukleofilní a elektrofilní část, je již výše zmíněný 3-nitropropanal (**325**) použitý k přípravě 1-brom-3-nitropropanu (**327**). Použili jsme jej do cyklizační reakce s enaly. Podobnou reakci s 2-(2-oxoethyl)malonáty publikoval Wang v roce 2007 (Schéma 11).<sup>78</sup> V našem případě by tedy též docházelo k domino Michaelově adici/aldolizaci a dle reakčních podmínek také k dehydrataci. Jak se však ukázalo, reakce 3-nitropropanalu (**325**) s aromatickými nebo alifatickými enaly v přítomnosti Hayashiho katalyzátoru **41** neprobíhá v neutrálním, kyselém ani bazickém prostředí (Schéma 66).



**Schéma 66:** Neúspěšná cyklizační reakce 3-nitropropanalu.

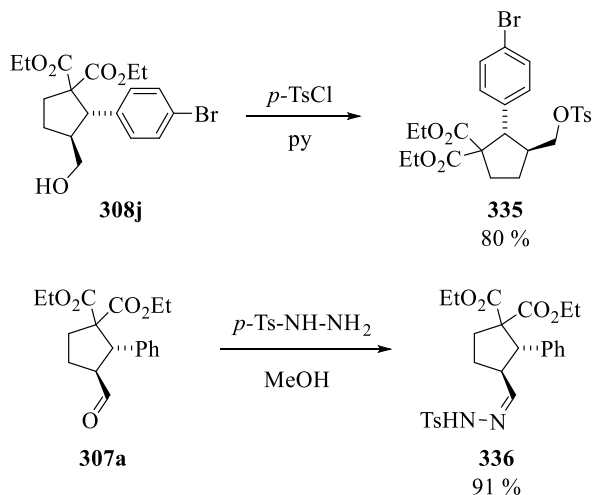
Abychom určili absolutní konfiguraci vznikajících cyklopentankarbaldehydů bylo nezbytné připravit krystal pro rentgenovou difrakční analýzu. Za tímto účelem bylo připraveno několik derivátů vhodných k přípravě monokrystalu.

Nejprve jsme připravili estery kyseliny 2,4-dinitrobenzoové a kyseliny pivalové, které jsou na základě lit.<sup>145</sup> vhodné k přípravě krystalu. Byl tedy připraven 2,4-dinitrobenzoát **332** reakcí cyklopentylmethanolu **308j** s 2,4-dinitrobenzoylchloridem (**331**) v pyridinu.<sup>146</sup> Výsledný produkt byl však bohužel kapalný. Modifikací předchozího postupu byl připraven také pivaloát **334**. Ten však krystalický produkt také neposkytl (Schéma 67).



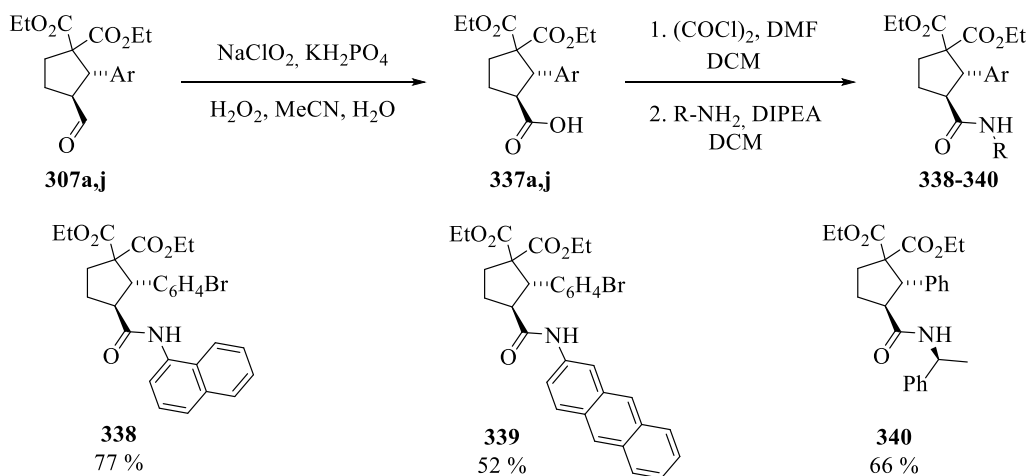
**Schéma 67:** Příprava esterů pro určení absolutní konfigurace produktu.

Vedle esterů byl tedy ještě připraven z cyklického alkoholu **308j** toluensulfonát **335**,<sup>147</sup> který by dle lit.<sup>148</sup> mohl ochotně krystalovat a z aldehydu **307a** toluensulfonylhydrazon **336**,<sup>149</sup> který jak uvádí lit.<sup>150</sup> poskytuje v některých případech vhodný krystal (Schéma 68). Ani jedna z těchto sloučenin však krystal neposkytla.

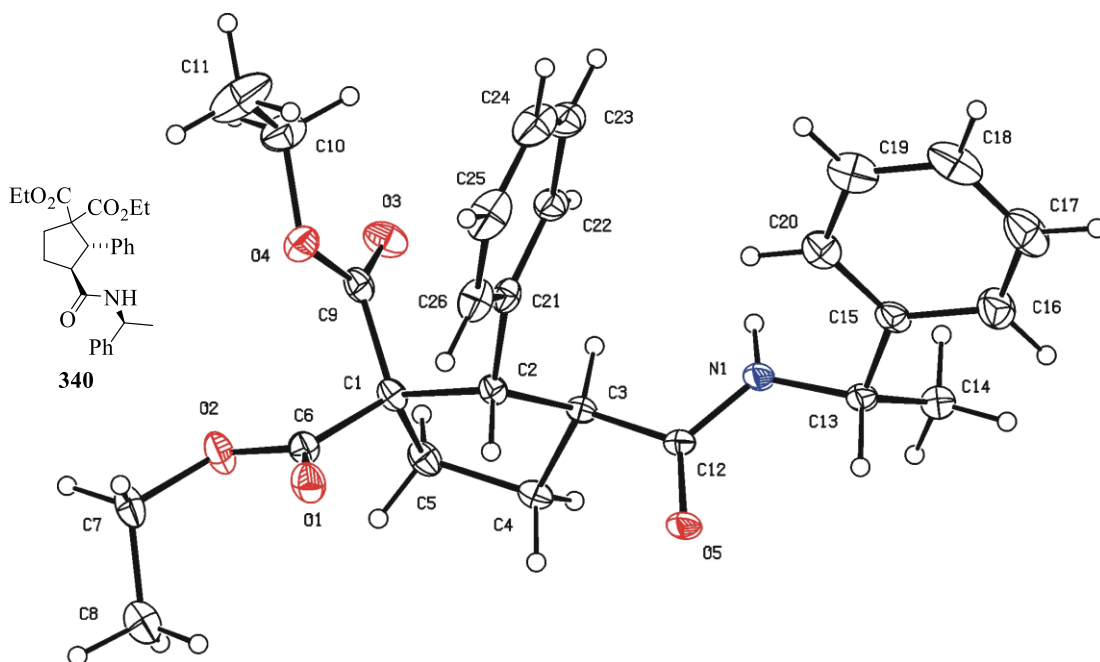


**Schéma 68:** Příprava tosylátu a tosylhydrazonu pro určení absolutní konfigurace produktu.

Dále byly připraveny amidy s objemnými aromatickými skupinami **338** a **339** reakcí odpovídajících aminů za přítomnosti Hünigovy báze<sup>151</sup> a cyklického acylchloridu, který byl připraven z aldehydu **307j** Pinnickovou oxidací<sup>152</sup> a následnou chlorací kyseliny **337j** (Schéma 69).<sup>153</sup> Tyto substráty bohužel také neposkytly potřebný krystal. Následně byl z kyseliny **337a** připraven amid **340** v reakci acylchloridu s chirálním (*S*)-1-fenylethylaminem. Až tato látka poskytla po krystalizaci ze směsi hexan/EtOAc krystal vhodný k rentgenové difrakční analýze. Tímto způsobem byla absolutní konfigurace na stereogenních centrech vzniklých cyklopentankarbaldehydů určena jako 2*S* a 3*S* (Obrázek 8).

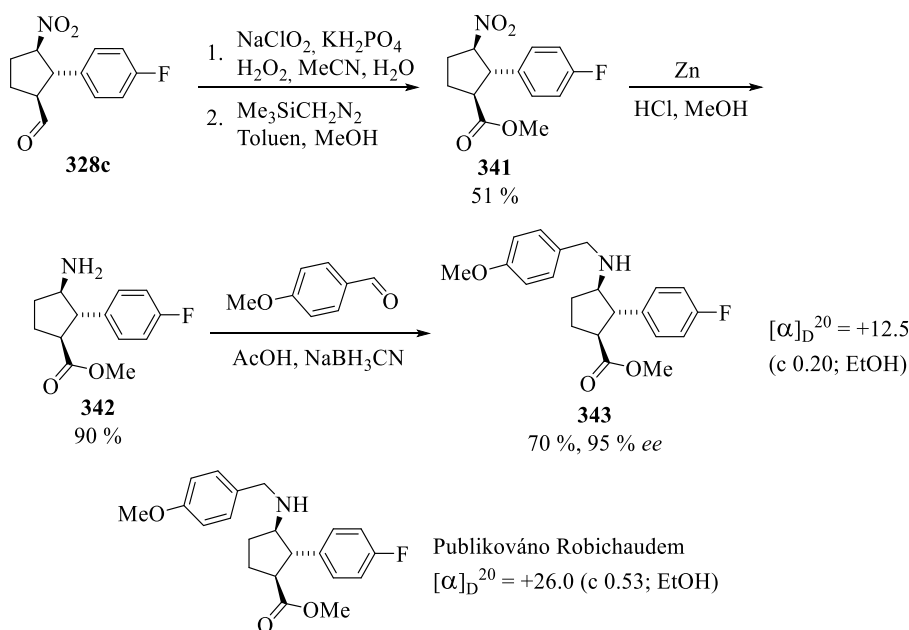


**Schéma 69:** Příprava amidů pro určení absolutní konfigurace produktu.



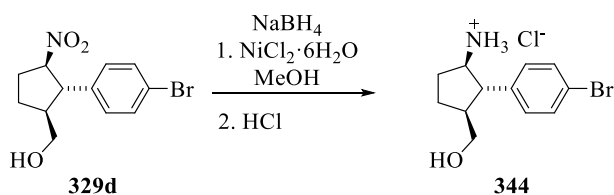
**Obrázek 8:** Difrakční rentgenová analýza látky **340**.

Pro určení absolutní konfigurace nitrocyklopentankarbaldehydů byla zvolena derivatizace produktu a porovnání jeho optické otáčivosti s daty publikovanými v patentu.<sup>154</sup> Požadovaný derivát byl připraven ve čtyřech krocích. Nejprve byl nitrocyklopentankarbaldehyd **328c** oxidován na kyselinu<sup>152</sup> a převeden na methyl ester **341** reakcí s trimethylsilyldiazomethanem.<sup>155</sup> Následně byla nitro skupina zredukována na amin<sup>156</sup> a reaktivní aminaci<sup>157</sup> byl volný amin **342** převeden na požadovanou sloučeninu **343**. Porovnáním optické otáčivosti s daty v literatuře byla absolutní konfigurace tohoto derivátu určena jako 1*S*, 2*S*, 3*R* (Schéma 70).

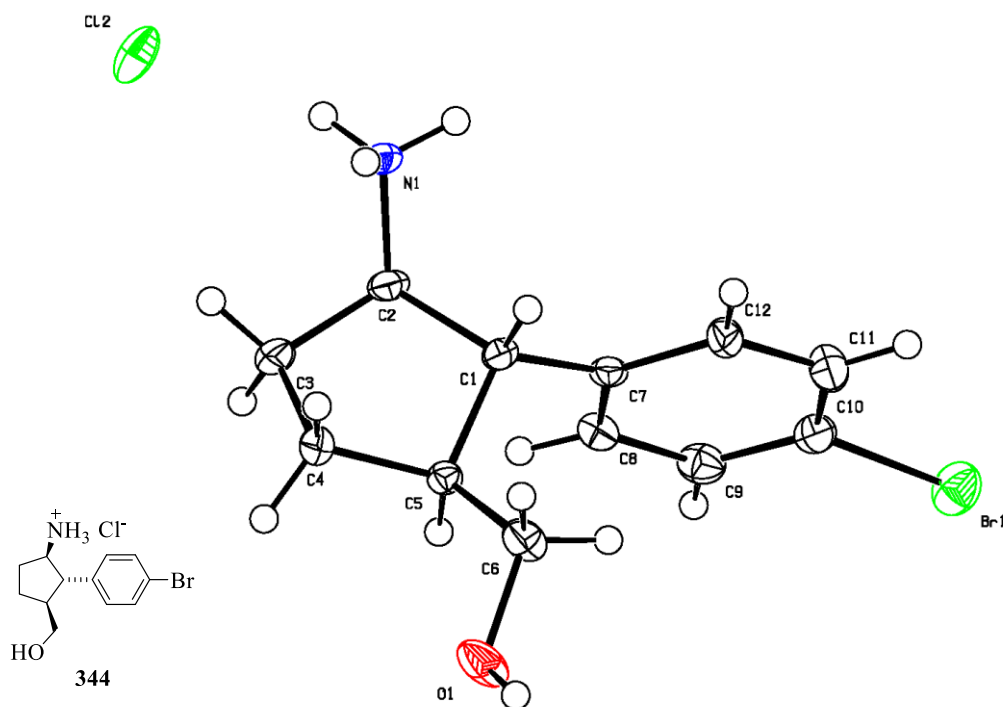


**Schéma 70:** Příprava esteru **343** pro určení absolutní konfigurace.

Protože se optická otáčivost esteru **343** mírně lišila od publikovaných dat v literatuře, rozhodli jsme se vypěstovat krystal vhodný pro rentgenovou difrakční analýzu. Za tímto účelem byl připraven z nitrocyclopentylmethanolu **329d** redukcí nitro skupiny tetrahydridoboritanem sodným za přítomnosti chloridu nikelnatého odpovídající amin,<sup>158</sup> který byl izolován ve formě hydrochloridu **344** (Schéma 71). Ten byl následně rekrystalován z isopropanolu a vzniklé krystaly byly použity pro určení absolutní konfigurace. Tímto způsobem byla absolutní konfigurace na stereogenních centrech amoniové soli **344** určena jako 1*R*, 2*S* a 3*S* (Obrázek 9), což souhlasí s konfigurací určenou na základě optické otáčivosti.



**Schéma 71:** Příprava amoniové soli **344**.



**Obrázek 9:** Rentgenová difrakční analýza amoniové soli **344**.

Dále jsme se rozhodli rozšířit vyvinutou metodu o organokatalytickou cyklizaci vedoucí k derivátům cyklohexankarbaldehydů. Proto byl připraven diethyl 2-(3-brompropyl)malonát **346**. Pro jeho přípravu bylo nejprve použito reakce diethyl malonátu s 1,3-dibrompropanem v bazických podmínkách. Docházelo však samovolně k intramolekulární cyklizaci a hlavním produktem reakce byl tedy diethyl cyklobutyl-1,1-dikarboxylát. Po neúspěchu byl derivát připraven Kharaschovou adicí<sup>159</sup> bromovodíku na diethyl 2-

allylmalonát (**345**) v přítomnosti dibenzoylperoxidu.<sup>160</sup> Takto byl připraven 3-brompropylmalonát **346** ve výtěžku 27 % (Schéma 72). Pro přípravu nitrocyklohexankarbaldehydů bylo nezbytné připravit 1-brom-4-nitrobutan (**350**). Jeho syntéza vychází z Michaelovy adice nitromethanu (**347**) na akrolein (**324**), kdy dochází ke vzniku 4-nitrobutanal (**348**). Ten se obdobně jako v případě výše redukuje na alkohol **349** a převede na požadovaný bromid **350** Appelovou reakcí. Z alkoholu **349** byl rovněž připraven iodid **351** a methansulfonát **352** (Schéma 73).

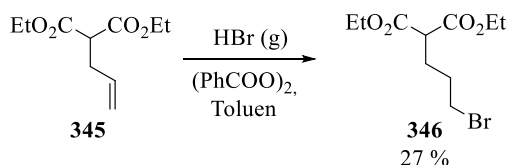


Schéma 72: Adice bromovodíku na allylmalonát.

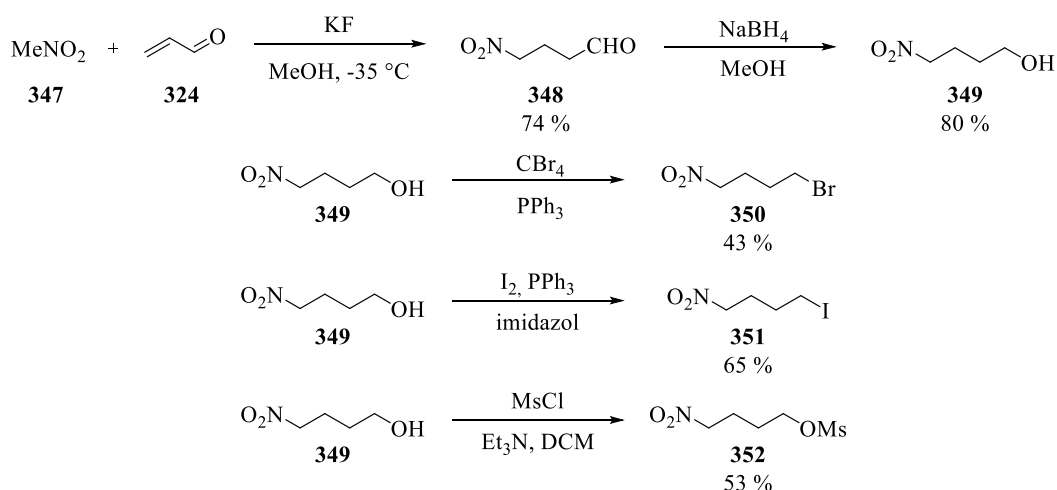
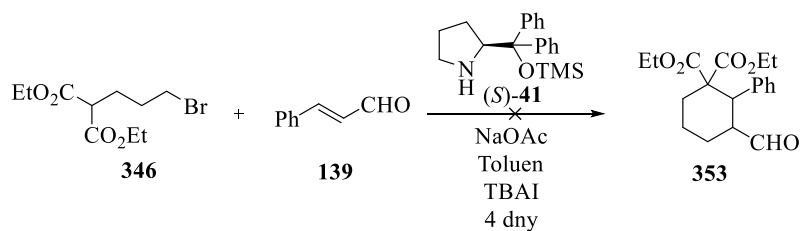


Schéma 73: Příprava výchozích látek pro přípravu cyklohexankarbaldehydů.

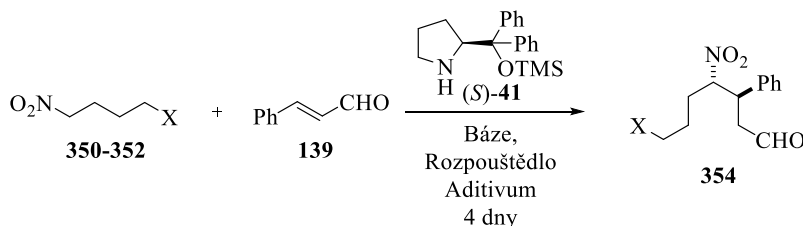
Tyto substráty byly použity do organokatalytické reakce s enaly. Jak se ale ukázalo, reakce s diethyl 2-(3-brompropyl)malonátem (**346**) v podmínkách optimalizovaných pro syntézu cyklopentankarbaldehydů vůbec neprobíhala (Schéma 74). Konverze reakcí 1-brom-4-nitrobutanu (**350**), 1-iod-4-nitrobutanu (**351**) a 4-nitrobutylmethansulfonátu (**352**) nedosahovala vysokých hodnot a nejlepšího výsledku bylo dosaženo při použití TBAI jako aditiva u bromo derivátu **350** (Tabulka 8, Reakce 4). Po izolaci produktu z analýzy vyšlo najevo, že vznikající produkt není cyklický nýbrž acyklický, dochází jen k Michaelově adici a následná  $\alpha$ -alkylace neprobíhá. Tento acyklický produkt **354** byl izolován ve výtěžku 24 % s poměrem diastereomerů přibližně 1:1 a enantioselektivitou 94 % *ee*. Porovnáním signálů <sup>1</sup>H NMR spektra izolovaného produktu se spektry reakčních směsí dalších substrátů bylo zjištěno, že ani v jednom případě k tvorbě cyklického produktu nedochází.





**Schéma 74:** Neúspěšná cyklizační reakce.

**Tabulka 8:** Organokatalytická reakce 1-halogen-4-nitrobutanů s enaly.



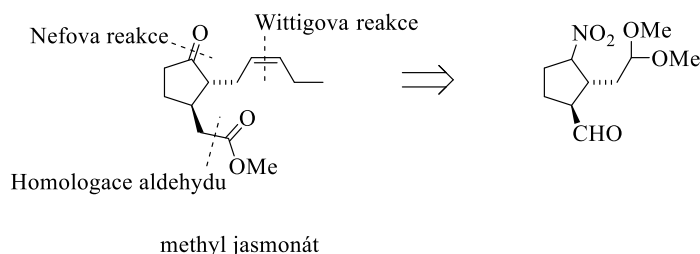
Reakce	X	Rozpouštědlo	Aditivum	Báze	Konverze <sup>[a]</sup> (%)	Výtěžek <sup>[b]</sup> (%)	d.r. <sup>[c]</sup>	ee <sup>[d]</sup> (%)
1	Br	Toluen	-	KOAc	50	-	5:4	n.d.
2	Br	Toluen	-	Et <sub>3</sub> N	56	-	5:4	n.d.
3	Br	Toluen	-	NaOAc	47	-	10:7	n.d.
4	Br	Toluen	TBAI	NaOAc	95	24	10:9	94
5	I	Toluen	-	NaOAc	44	-	5:4	n.d.
6	I	Toluen	TBAI	NaOAc	49	-	10:9	n.d.
7	OMs	Toluen	-	NaOAc	59	-	5:4	n.d.
8	OMs	Toluen	TBAI	NaOAc	61	-	10:9	n.d.
9	Br	MeCN	-	NaOAc	66	20	1:1	n.d.

Reakce byla provedena s 1-halogen-4-nitrobutanem (**350-352**, 0.30 mmol), enalem **139** (0.25 mmol), aminokatalyzátorem *(S)*-**41** (0.05 mmol), bází (0.325 mmol) v uvedeném rozpouštědle (0.7 ml) s přidavkem aditiva (0.30 mmol). [a] Určeno dle <sup>1</sup>H NMR; [b] Izolovaný výtěžek; [c] Určeno dle <sup>1</sup>H NMR reakční směsi; [d] Určeno pomocí HPLC odpovídajícího alkoholu.

Na základě těchto výsledků byla ve spolupráci s výzkumnou skupinou Prof. Roithové provedena mechanistická studie vyvinuté organokatalytické reakce pomocí hmotnostní spektrometrie, nukleární magnetické rezonance a DFT výpočtů. Nejprve byl ověřen navržený mechanismus vedoucí k cyklopentankarbaldehydům. Ze studií vyplývá, že nejprve reakcí katalyzátoru s cinnamaldehydem dochází k tvorbě energeticky favorizovaných *s-trans*-intermediátů. Ty reagují s nukleofilní částí 2-(2-bromethyl)malonátu ze *Si* strany a po cyklizaci vzniká produkt s konfigurací 2*S*, 3*S*, jenž je mírně energeticky favorizován (energetická bariéra 36 kJ/mol) proti opačnému enantiomeru (energetická bariéra 46 kJ/mol). Pro reakce vedoucí k šestičlenným cyklům odpovídá vypočtená energetická bariéra podobné hodnotě (47 kJ/mol)

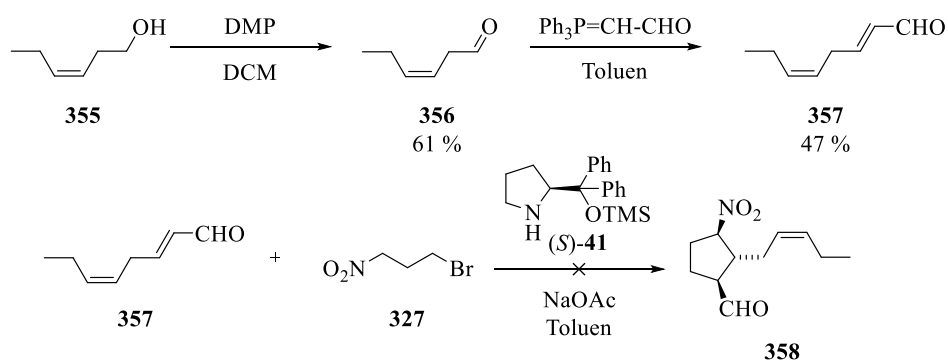
pro energeticky výhodnější enantiomer a 52 kJ/mol pro energeticky nevýhodný enantiomer). Tato bariéra je tedy dostatečně velká k tomu, aby reakce neprobíhala.<sup>161</sup>

V průběhu výzkumu asymetrické syntézy pětičlenných karbacyklů jsme se rozhodli prověřit, zda je možné využít vyvinutou reakci k totální syntéze přírodní látky methyl jasmonátu. Po provedení jednoduché retrosyntetické analýzy cílové látky jsme zjistili, že po organokatalytické cyklizaci musíme opracovat všechny tři substituenty na vzniklém nitrocyklopentankarbaldehydu. Jak je patrné z obrázku (Obrázek 10), nitro skupinu lze převést na ketoskupinu Nefovou reakcí.<sup>162</sup> Alifatický řetězec obsahující dvojnou vazbu s *cis* konfigurací lze vytvořit z odpovídajícího aldehydu Wittigovou reakcí<sup>163</sup> nebo by bylo možné vycházet z odpovídajícího dienalů do cyklizační reakce přímo. Poslední část, kterou je nezbytné modifikovat, je aldehydová skupina, kde musí dojít k prodloužení o jeden uhlík<sup>164</sup> a k následné transformaci na methyl ester.



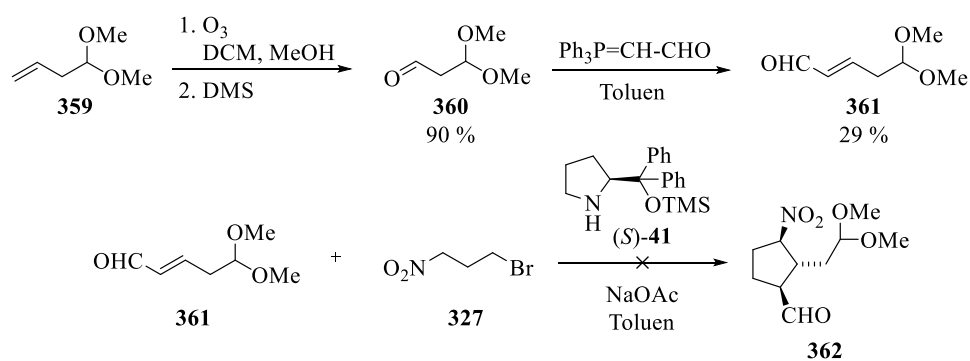
**Obrázek 10:** Analýza nezbytných transformací vedoucích k methyl jasmonátu.

Nejprve jsme se rozhodli ověřit, zda je možné připravit nitrocyklopentankarbaldehyd z (2*E*,5*Z*)-dienalu **357**. Ten byl připraven dvou krokovou syntézou z komerčně dostupného (*Z*)-hex-3-enolu (**355**) oxidací Dess-Martinovým periodinánem na aldehyd **356**,<sup>165</sup> který byl dále převeden na dienal **357** Wittigovou reakcí.<sup>133</sup> Připravený substrát byl použit do organokatalytické cyklizační reakce s 1-brom-3-nitropropanem (**327**) v toluenu za přítomnosti Hayashiho katalyzátoru a octanu sodného, reakce však za těchto podmínek neprobíhala (Schéma 75).



**Schéma 75:** Příprava *cis*-dienalu a jeho použití v organokatalytické reakci.

Proto jsme připravili další substrát **361** dvou krokovou syntézou z 4,4-dimethoxybut-1-enu (**359**). Nejprve bylo nutné ozonolýzou transformovat olefin **359** na aldehyd **360**,<sup>166</sup> který byl následně Wittigovou reakcí převeden na enal **361**. Ten byl otestován v organokatalytické cyklizační reakci. Produkt by bylo možné následně převést na aldehyd a prodloužit Wittigovou reakcí. Organokatalytická cyklizace s tímto substrátem bohužel také neprobíhala (Schéma 76).



**Schéma 76:** Příprava dimethoxyenalu a jeho použití v organokatalytické reakci.

Na základě negativních výsledků bylo od dalších pokusů o přípravu methyl jasmonátu upuštěno.

## 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/ $\alpha$ -alkylační reakce. Využití aza-Michaelovy adice již bylo zmíněno v kapitole 2.4.2. S ohledem k poznatkům v oblasti aminokatalytických reakcí substrátů obsahujících nukleofilní amino skupinu,<sup>167</sup> jsme se rozhodli nahradit malonátovou část 2-(2-bromethyl)malonátu **303–305** amino skupinou a připravit sérii na dusíku různě substituovaných derivátů 2-bromethylaminu **364–366**. Jejich syntéza vychází z komerčně dostupného 2-bromethylaminu hydrobromidu (**363**), který reaguje s odpovídajícími acylchloridy resp. anhydridy v bazických podmínkách (Schéma 77).

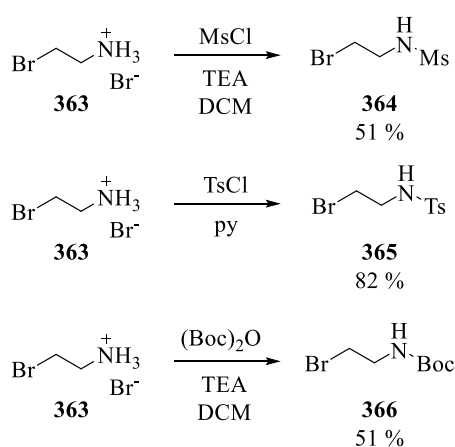


Schéma 77: Příprava *N*-substituovaných 2-bromethylaminů.

Následně jsme provedli studii reakcí těchto substrátů katalyzovanou sekundárním aminem za přítomnosti báze. Nejprve jsme použili výše optimalizované podmínky pro tvorbu cyklopentankarbaldehydů. Reakce tedy byla provedena s cinnamaldehydem **139** v toluenu za přítomnosti octanu sodného jako báze. V případě methansulfonamidu **364** reakce neprobíhala ani po změně báze na uhličitan cesný (Tabulka 9, Reakce 1 a 2). V případě toluensulfonamidu **365** probíhala reakce za podmínek uvedených výše s konverzí 5 % (Tabulka 9, Reakce 3). Rozhodli jsme se zkoumat vliv báze na průběh reakce. V případě použití triethylaminu nebo Hünigovy báze probíhala reakce se stejnou konverzí (Tabulka 9, Reakce 4 a 5). V přítomnosti uhličitanu cesného neprobíhala reakce na požadovaný produkt vůbec (Reakce 6). V případě fosforečnanu draselného probíhá reakce s konverzí na požadovaný produkt jen z 10 % a navíc v reakční směsi vznikala jako vedlejší produkt tosylaziridin (Reakce 8). Při použití slabší báze hydrogenfosforečnanu draselného vedlejší produkt nevznikal a reakce probíhala s 27% konverzí (Tabulka 9, Reakce 9). Stejná báze byla otestovaná v dichlorethanu, avšak konverze na produkt klesla na 10 % (Reakce 10). Reakci jsme provedli i s dalšími rozpouštědly jako di-

ethylether a acetonitril za přítomnosti octanu sodného, reakce však probíhala jen s 5% konverzí (Tabulka 9, Reakce 11 a 12). Při použití *tert*-butyloxykarbonylového derivátu **366** za přítomnosti octanu sodného reakce neprobíhala (Reakce 15), avšak změnou báze na uhličitan cesný došlo k 35% konverzi na požadovaný produkt (Reakce 16).

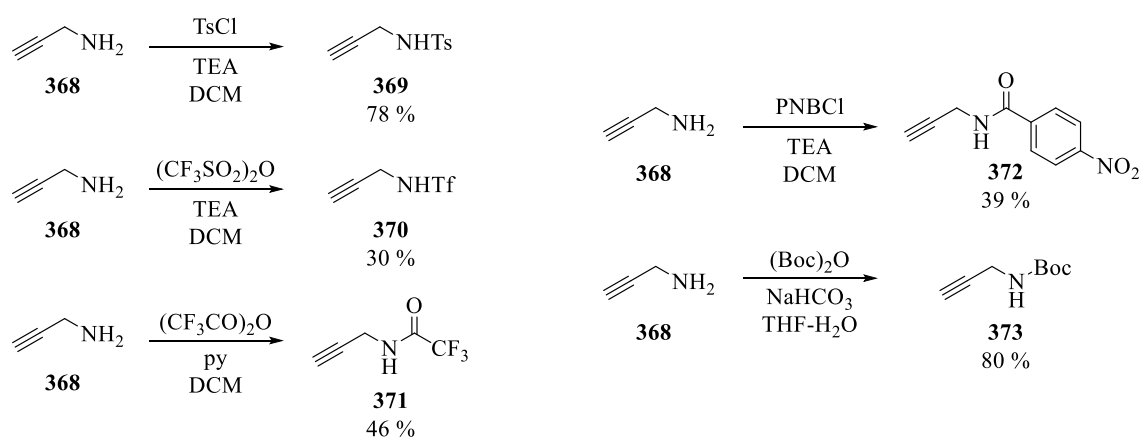
**Tabulka 9:** Organokatalytická reakce vedoucí k derivátům pyrrolidinů.

Reakce	X	R	Báze	Rozpouštědlo	Konverze <sup>[a]</sup> (%)
1	Ms	Ph	NaOAc	Toluen	0
2	Ms	Ph	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Toluen	0
3	Ts	Ph	NaOAc	Toluen	5
4	Ts	Ph	TEA	Toluen	5
5	Ts	Ph	DIPEA	Toluen	5
6	Ts	Ph	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Toluen	0
7	Ts	Ph	NaH	Toluen	0
8	Ts	Ph	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	Toluen	10
9	Ts	Ph	K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	Toluen	27
10	Ts	Ph	K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	DCE	10
11	Ts	Ph	NaOAc	Et <sub>2</sub> O	5
12	Ts	Ph	NaOAc	MeCN	5
13	Ts	Bu	NaOAc	Toluen	0
14	Ts	Bu	K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	Toluen	0
15	Boc	Ph	NaOAc	Toluen	0
16	Boc	Ph	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Toluen	35

Reakce byla provedena s amidem (0.30 mmol), enalem (0.25 mmol), aminokatalyzátorem (*S*)-**41** (0.05 mmol), bází (0.325 mmol) v uvedeném rozpouštědle (0.7 ml). [a] Určeno dle <sup>1</sup>H NMR reakční směsi.

Reakci toluensulfonamidu **365** za přítomnosti octanu sodného a hydrogenfosforečnanu draselného jsme otestovali i s alifatickým *trans*-hept-2-enalem. Reakce však neprobíhala vůbec (Tabulka 9, Reakce 13 a 14). V reakcích jsme následně prověřili možnost použití MacMillanových katalyzátorů I. a II. generace **31** resp. **43**, ale reakce ani v jednom případě neprobíhala.

V důsledku nízkých konverzí ve studovaných reakcích jsme se rozhodli pro změnu elektrofilní části molekuly. S ohledem k poznatkům známým z literatury uvedených v kapitole 2.6 jsme se zaměřili na přípravu *N*-substituovaných propargylaminů (Schéma 78). Reakcí propargylaminu (**368**) s acylchloridy či anhydridy v bazických podmínkách byl připraven *N*-tosylamid **369**, *N*-triflát **370**, *N*-trifluoracetamid **371**, *N*-4-nitrobenzamid **372** a *N*-*tert*-butylkarbamát **373**.



**Schéma 78:** Příprava *N*-substituovaných propargylaminů.

Tyto substráty byly použity do cyklizační reakce katalyzované Hayashiho katalyzátorem **41** a triflátem měďnatým za přítomnosti trifenylofosfinu, dimethylaminopyridinu a octanu sodného jako báze. Jak již bylo uvedeno v teoretické části, dochází při použití těchto katalytických podmínek po aktivaci trojné vazby k cyklizaci *5-exo-dig* s následným samovolným přesmykem za vzniku pětičlenných nenasycených molekul. Protože jsme se chtěli vyhnout případné tvorbě cyklopentenkarbaldehydů, použili jsme namísto cinnamaldehydu **139**  $\alpha$ -substituovaný enal – 2-methylakrolein **374**. Při použití tohoto enalu nemůže k přesmyku dvojné vazby docházet a vzniká cyklopentankarbaldehyd s dvojnou vazbou vně kruhu.

Jak se ukázalo, v námi navržené cyklizační reakci za uvedených podmínek amidy odvozené od karboxylových kyselin vůbec nereagovaly (Tabulka 10, Reakce 3–5). Z amidů sulfonových kyselin reagoval pouze toluensulfonylový derivát (Tabulka 10, Reakce 1), v jehož případě byl produkt izolován s 61% výtěžkem a 92 % *ee*.

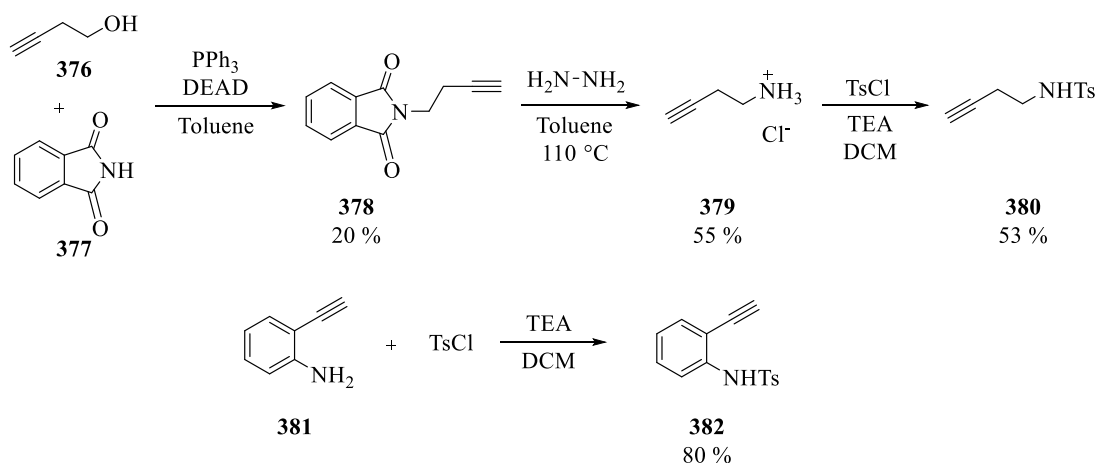
**Tabulka 10:** Kombinace organokatalýzy a kovové katalýzy při přípravě derivátů pyrrolidinů.

$\text{369-373} + \text{374} \xrightarrow[\text{NaOAc, DMAP, DCE}]{\text{Cu(OTf)}_2, \text{PPh}_3, \text{(S)-41}}$

Reakce	Substrát	X	Výtěžek <sup>[a]</sup> (%)	<i>ee</i> <sup>[b]</sup> (%)
1	<b>369</b>		61	92
2	<b>370</b>		0	n.d.
3	<b>371</b>		0	n.d.
4	<b>372</b>		0	n.d.
5	<b>373</b>		0	n.d.

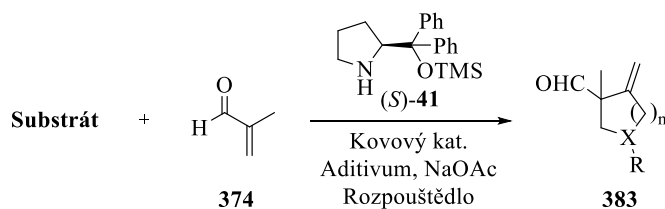
Reakce byla provedena s propargylaminem **369-373** (0.30 mmol), enalem **374** (0.25 mmol), aminokatalyzátorem **(S)-41** (0.05 mmol), Cu(OTf)<sub>2</sub> (0.0125 mmol), PPh<sub>3</sub> (0.05 mmol), NaOAc (0.325 mmol), DMAP (0.025 mmol) v dichlorethanu (0.7 ml). [a] Izolovaný výtěžek; [b] Určeno pomocí HPLC.

Kromě substrátů, které by vedly ke vzniku pyrrolidinů jsme připravili výchozí látky, z nichž je možno cyklizační reakcí připravit deriváty piperidinu nebo tetrahydrochinolinu, případně tetrahydropyranu. Tříkrokovou syntézou byl připraven tosylamid **380** (Schéma 79) z but-3-ynolu (**376**), který byl přes ftalimid **378** převeden na amin, jež byl izolován ve formě hydrochloridu **379** a následně transformován na tosylamid **380**. Vedle této sloučeniny byl syntetizován tosylamid **382** jedнокrokovou reakcí z 2-ethynylanilinu (**381**) (Schéma 79). Tyto substráty včetně alkoholu **376**, anilinu **381** a komerčně dostupné kyseliny propynové byly použity v organokatalytické reakci za přítomnosti Hayashiho katalyzátoru **41**, kovového katalyzátoru a dalších aditiv. Nepozorovali jsme však vznik produktu ani v jednom z těchto příkladů (Tabulka 11).



**Schéma 79:** Příprava výchozích látek vhodných k syntéze šestičlenných heterocyklů.

**Tabulka 11:** Kombinace organokatalýzy s kovovou katalýzou při přípravě dalších heterocyklů.



Reakce	Substrát	Kokatalyzátor	Aditivum	Rozpouštědlo	n	Konverze <sup>[a]</sup> (%)
1		Cu(OTf) <sub>2</sub> PPh <sub>3</sub>	DMAP	DCE	2	0
2		Cu(OTf) <sub>2</sub> PPh <sub>3</sub>	DMAP	DCE	2	0
3		Cu(OTf) <sub>2</sub> PPh <sub>3</sub>	DMAP	DCE	2	0
4 <sup>[b]</sup>		Pd(OAc) <sub>2</sub>	-	CHCl <sub>3</sub>	2	0
5		Cu(OTf) <sub>2</sub> PPh <sub>3</sub>	DMAP	Toluen	1	0

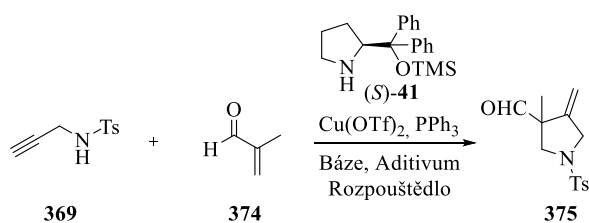
Reakce byla provedena s alkynelem (0.30 mmol), enalem **374** (0.25 mmol), aminokatalyzátorem (*S*)-**41** (0.05 mmol), kovovým kat. (0.0125 mmol), aditivem (0.05 mmol), NaOAc (0.325 mmol), v uvedeném rozpouštědle (0.7 ml). [a] Určeno dle <sup>1</sup>H NMR reakční směsi.

Dále jsme studovali vliv rozpouštědla, báze a aditiv na průběh cyklizační reakce tosylamidu **369** v reakci s 2-methylakroleinem **374**. Jak je patrné z tabulky (Tabulka 12), 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). V etherických rozpouštědlech



(reakce 6–9) jsme pozorovali trend opačný, kdy bez přidavku DMAPu reakce probíhá s vyšší enantioselektivitou než s jeho přidavkem (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. Poté jsme se zaměřili na prozkoumání vlivu báze. Bylo zjištěno, že 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).

**Tabulka 12:** Vliv báze, aditiva a rozpouštědla na cyklizační reakci.



Reakce	Rozpouštědlo	Báze	Aditivum	Čas (dny)	Výtěžek <sup>[a]</sup> (%)	<i>ee</i> <sup>[b]</sup> (%)
1	DCE	NaOAc	DMAP	3	61	92
2	DCM	NaOAc	-	3	60	75
3	DCM	NaOAc	DMAP	3	51	90
4	CHCl <sub>3</sub>	NaOAc	-	4	33	75
5	CHCl <sub>3</sub>	NaOAc	DMAP	3	50	85
6	Et <sub>2</sub> O	NaOAc	-	4	47	91
7	Et <sub>2</sub> 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 <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMAP	3	17	20
13	DCE	K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	DMAP	3	39	91
14	Toluen	NaOAc	DMAP	3	34	89
15	Toluen	-	DMAP	3	36	78

Reakce byla provedena s alkynelem **369** (0.30 mmol), enalem **374** (0.25 mmol), amino-katalyzátorem (*S*)-**41** (0.05 mmol), Cu(OTf)<sub>2</sub> (0.0125 mmol), PPh<sub>3</sub> (0.05 mmol), bázi (0.325 mmol), případně DMAP (0.025 mmol) v uvedeném rozpouštědle (0.7 ml). [a] Izolovaný výtěžek; [b] Určeno pomocí HPLC.

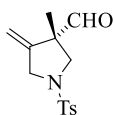
Nejvhodnější podmínky pro cyklizační reakci vedoucí k heterocyklickým sloučeninám (Tabulka 12, Reakce 1) byly dále použity pro studii rozsahu reakce s různými  $\alpha$ -větvenými enaly. Tato studie byla náplní diplomové práce Davida Hurného.<sup>168</sup> Ze studie vyplývá, že reakce probíhá s velmi omezeným souborem substrátů. Bylo zjištěno, že lze výchozí *N*-tosyl derivát **369** nahradit *N*-nosyl derivátem **384**, se kterým reakce též probíhá. Z použitých derivátů akroleinu byla pozitivní reakce pozorována jen v případě benzyl-, butyl- a methyl- derivátu (Tabulka 13).

**Tabulka 13:** Studie rozsahu cyklizační reakce.

Reakce	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X	Produkt	Výtěžek <sup>[a]</sup> (%)	<i>ee</i> <sup>[b]</sup> (%)
1	Me	H	Ts	<b>375a</b>	61	92
2	Bn	H	Ts	<b>375b</b>	49	94
3	Bu	H	Ts	<b>375c</b>	40	93
4	Me	H	Ns	<b>375d</b>	45	88
5	Me	Ph	Ts	<b>375e</b>	0	n.d.

Reakce byla provedena s alkynylem (0.30 mmol), enalem (0.25 mmol), aminokatalyzátorem (*S*)-**41** (0.05 mmol), Cu(OTf)<sub>2</sub> (0.0125 mmol), PPh<sub>3</sub> (0.05 mmol), NaOAc (0.325 mmol), DMAP (0.025 mmol) v DCE (0.7 ml). [a] Izolovaný výtěžek; [b] Určeno pomocí HPLC.

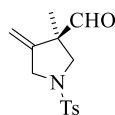
Absolutní konfigurace připravených pyrrolidinů byla určena na základě chemické korelace porovnáním optické otáčivosti látky (*S*)-**375a** s optickou čistotou 56 % *ee* ( $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +30.1$ ,  $c = 1.0$  v CHCl<sub>3</sub>), kterou publikovala Michelet,<sup>109d</sup> s látkou **375a** připravenou dle námi vyvinuté cyklizační reakce s optickou čistotou 92 % *ee* ( $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -38.8$ ,  $c = 0.52$  v CHCl<sub>3</sub>). Z opačné hodnoty optické otáčivosti lze usoudit, že se v našem případě jedná o enantiomer s konfigurací *R* (Obrázek 11). Protože Michelet určila absolutní konfiguraci látky **375a** na základě NOESY experimentu odlišného derivátu, není určení absolutní konfigurace jednoznačně ověřeno. Z tohoto důvodu bude připraven krystal vhodný k rentgenové difrakční analýze.



Publikováno Michelet

*S/R* 78:22

$[\alpha]_D^{20} = +30.1$  (c 1.0; CHCl<sub>3</sub>)



**375a**

92 % *ee*

$[\alpha]_D^{20} = -38.8$  (c 0.52; CHCl<sub>3</sub>)

**Obrázek 11:** *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/ $\alpha$ -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. Výtěžky 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 Experimentální část

### 6.1 Obecné poznámky k experimentální části

Při experimentech prováděných v rámci této práce byly do reakcí použity chemikálie a rozpouštědla, které byly nakoupeny v p.a. čistotě. Jednotlivé reakce a čistota produktů byla sledována na TLC deskách Kieselgel 60 F 254 (Merck) (20 x 20 cm) a TLC Sigma Aldrich s fluorescentním indikátorem 254 nm s průměrem pórů 60 Å. Detekce TLC destiček byla uskutečněna pod UV zářením (model NU – 6 KL; o vlnové délce 254 nm). Následně byly destičky vyvolány jejich namočením v detekčním činidle AMC či v roztoku  $\text{KMnO}_4$  a zahřáty horkovzdušnou pistolí. Detekční činidlo AMC bylo připraveno z kyseliny fosfomolybdenové (25 g), hydrátu síranu ceričitého  $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (10 g), kyseliny sírové  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (1 l, 1,2M aq). Sloupcová chromatografie byla prováděna na silikagelu Kieselgel 60 (63–200  $\mu\text{m}$ ) nebo Fluka 60 (40–63  $\mu\text{m}$ ). Rozpouštědla k sloupcovým chromatografiím byla přečištěna destilací. Mobilní fáze jsou uváděny vždy u jednotlivých látek. Pro odpaření rozpouštědel od produktů či reakčních směsí byla použita rotační vakuová odparka (RVO) Buchi Rotavapor R-200. Spektra infračervené spektroskopie byla naměřena na spektrometru Nicolet Avatar 370 FTIR. Metodou použitou k měření byla difúzní reflektance (DRIFT) v KBr. Vlnočty v experimentální části jsou uvedeny v  $\text{cm}^{-1}$ . Spektra nukleární magnetické rezonance (NMR) byla naměřena na přístrojích Varian UNITY INOVA – 300 a Bruker AVANCE III 600. Na přístroji Varian UNITY – 300 byla měřena  $^1\text{H}$  spektra při 299,95 MHz a  $^{13}\text{C}$  spektra při 75,43 MHz. Na přístroji Bruker AVANCE III 600 byla měřena  $^1\text{H}$  spektra při 600,17 MHz a  $^{13}\text{C}$  spektra při 150,91 MHz. Všechny připravené látky byly pro NMR analýzu rozpouštěny v chloroformu-d (Armar Chemicals), a proto byly chemické posuny  $\delta$  referencovány vždy vůči tomuto rozpouštědлу, jehož chemický posun pro  $^1\text{H}$  NMR spektra je  $\delta = 7,26$  ppm a pro  $^{13}\text{C}$  spektra je  $\delta = 77,00$  ppm. Dále byly určeny chemické posuny  $\delta$  a hodnoty interakčních konstant  $J$  v Hz. Hmotnostní spektrometrie byla měřena na přístroji LCQ Fleet. Vzorek byl do stroje zaveden ve formě roztoku v methanolu. Specifické optické otáčivosti byly měřeny na přístroji AUTOMATIC POLARIMETR, Autopol III (Rudolph research, Flandres, New Jersey). Rozpouštědlo, v němž byly vzorky měřeny, a koncentrace  $c$  [g/100 ml] jsou uvedeny pro každou látku u hodnot specifické optické otáčivosti. Chirální HPLC analýza byla prováděna na kapalinovém chromatografu SHIMADZU s SPD-M20A spektrofotometrickým detektorem. Pro chirální separaci enantiomerů byly použity chirální kolony: Daicel Chiralpak<sup>®</sup> IA, Daicel Chiralpak<sup>®</sup> IB, Daicel Chiralpak<sup>®</sup> IC, Daicel Chiralcel OD-H, Daicel Chiralpak<sup>®</sup> AD. Příslušná kolona je uvedena u každé látky u hodnot enantiomerního přebytku.

### **Použité chemikálie:**

*Trans*-heptenal, akrolein, 1,2-dibromethan, *p*-tolualdehyd, diethyl malonát, dimethyl malonát, diisopropyl malonát, *trans*-cinnamaldehyd, dihydrogenfosforečnan draselný, chloran sodný, tetrabrommethan, 4-methoxybenzaldehyd, naftylamin, anthracilamin, fluorenylamin, oxalylchlorid, *p*-toluensulfonyl chlorid, methansulfonyl chlorid, trifenylfosin, pivaloyl chlorid, 2,4-dinitrobenzoyl chlorid, tetrahydridoboritan sodný, chlorid hlinitý, diisopropylethylamin, kyselina benzoová, kyselina 2,4-dinitrobenzoová, zinek, kyanoborohydrid sodný, iodid sodný, fluorid draselný, *p*-toluensulfonylhydrazin, 3-nitrobenzaldehyd, triethylamin, tetrabutylammonium hydrogensulfát, tetrabutylammonium iodid byly zakoupeny u firmy Sigma-Aldrich, s.r.o.

Hydroxid draselný, hydroxid sodný, hydrogenuhlíčan sodný, uhličitán sodný, síran sodný, chlorid sodný, octan sodný byly zakoupeny u firmy Penta.

2-brombenzaldehyd, 3-brombenzaldehyd, 2-chlorbenzaldehyd, 2-kyanobenzaldehyd, 4-nitrocinnamaldehyd, *o*-tolualdehyd, *m*-tolualdehyd byly zakoupeny u firmy Alfa Aesar.

(*S*)-(-)-1-Fenylethylamin byl zakoupen u firmy Merck.

Nitromethan, 2-nitrobenzaldehyd a (Trimethylsilyl)diazomethan (2M v Et<sub>2</sub>O) byly zakoupeny u firmy Acros Organics.

3-chlorbenzaldehyd, 3-kyanobenzaldehyd byly zakoupeny u firmy Fluorochem.

Rozpouštědla aceton, *iso*-propanol, heptan, dimethylsulfoxid, *N,N*-dimethylformamid, acetonitril, chloroform, diethylether, dichlormethan, methanol, tetrahydrofuran, toluen byla zakoupena u firmy Lab-Scan analytical sciences, s.r.o.

Kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina octová, ethanol, hexan, ethyl acétát, síran hořečnatý, pyridin, uhličitán draselný, peroxid vodíku (30% aq.) byly zakoupeny u firmy Lach-Ner, s.r.o.

Dusitan sodný, octan draselný byly zakoupeny u firmy Lachema.

1,2-diethoxyethan byl zakoupen u firmy Fluka.

Plynný bromovodík byl zakoupen u firmy Gerling Holz & Co.

Jørgensenův katalyzátor byl připraven v rámci bakalářské práce Mgr. Michala Urbana.

### Obecný postup cyklizace (A):

Enal (0.25 mmol) byl rozpuštěn v toluenu (0.7 ml) v malé vialce, následně byl přidán katalyzátor (0.05 mmol) a reakční směs byla míchána 3 minuty při 25 °C. Následně byl přidán 2-(2-bromethyl)malonát (0.3 mmol) a vzápětí octan sodný (0.325 mmol). Reakční směs byla míchána při 25 °C po dobu uvedenou u jednotlivých substrátů. Surová reakční směs byla čištěna pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu s mobilní fází hexan/EtOAc 10:1, pokud nebude uvedeno jinak. Racemická reakce byla provedena za přítomnosti racemické směsi organokatalyzátorů.

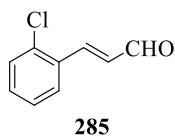
### Obecný postup redukce aldehydů (B):

K roztoku aldehydu (0.1 mmol) v methanolu (5 ml) byl ve třech porcích přidán tetrahydridboritan sodný (1.0 mmol) při 0 °C. Reakční směs byla míchána 30 minut a následně přelita ke směsi 1M HCl (aq, 5 ml) a EtOAc (5 ml) při 0 °C a ponechána míchat 30 minut. Potom byla reakční směs zředěna diethyl etherem (25 ml) a extrahována NaHCO<sub>3</sub> (sat. aq, 3 x 20 ml). Organická fáze byla promyta nasyceným roztokem chloridu sodného (1 x 20 ml), sušena MgSO<sub>4</sub>, přefiltrována a odpařena. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu s mobilní fází hexan/EtOAc 5:1, pokud nebude uvedeno jinak.

### Obecný postup pro přípravu enalů (C):

Enaly, v případě, že nebyly komerčně dostupné, byly připraveny Wittigovou reakcí modifikovanou metodou dle lit.<sup>133</sup> Směs aldehydu (4.61 mmol) s Ph<sub>3</sub>P=CH-CHO (2.0 g, 6.58 mmol) v toluenu (70 ml) byla míchána při 60 °C 8 hod. Reakční směs byla následně zahuštěna na RVO a nanесena na silikagel. Sloupcovou chromatografií s mobilní fází hexan/EtOAc= 7:1 byla získána požadovaná látka.

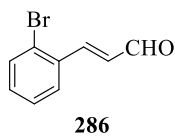
#### (E)-3-(2-Chlorfenyl)prop-2-enal (285):



285

Enal **285** byl připraven dle obecného postupu C reakcí 2-chlorbenzaldehydu (648 mg, 4.61 mmol). Žlutá pevná látka (476 mg, 62 %). Naměřené <sup>1</sup>H NMR spektrum odpovídá lit.<sup>169</sup>

#### (E)-3-(2-Bromfenyl)prop-2-enal (286):

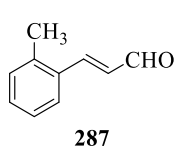


286

Enal **286** byl připraven dle obecného postupu C reakcí 2-brombenzaldehydu (853 mg, 4.61 mmol). Žlutá pevná látka (535 mg, 55 %). Naměřené <sup>1</sup>H NMR spektrum odpovídá lit.<sup>170</sup>

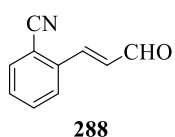


**(E)-3-(2-Methylfenyl)prop-2-enal (287):**



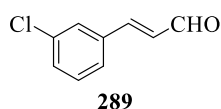
Enal **287** byl připraven dle obecného postupu C reakcí 2-methylbenzaldehydu (554 mg, 4.61 mmol). Žlutá kapalina (249 mg, 37 %). Naměřené  $^1\text{H}$  NMR spektrum odpovídá lit.<sup>171</sup>

**(E)-3-(2-Kyanofenyl)prop-2-enal (288):**



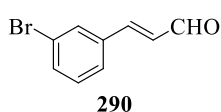
Enal **288** byl připraven dle obecného postupu C reakcí 2-cyanobenzaldehydu (604 mg, 4.61 mmol). Žlutá kapalina (326 mg, 45 %). Naměřené  $^1\text{H}$  NMR spektrum odpovídá lit.<sup>172</sup>

**(E)-3-(3-Chlorfenyl)prop-2-enal (289):**



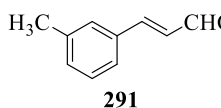
Enal **289** byl připraven dle obecného postupu C reakcí 3-chlorbenzaldehydu (648 mg, 4.61 mmol). Žlutá kapalina (330 mg, 43 %). Naměřené  $^1\text{H}$  NMR spektrum odpovídá lit.<sup>173</sup>

**(E)-3-(3-Bromfenyl)prop-2-enal (290):**



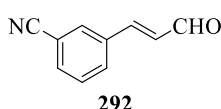
Enal **290** byl připraven dle obecného postupu C reakcí 3-brombenzaldehydu (853 mg, 4.61 mmol). Žlutá kapalina (457 mg, 47 %). Naměřené  $^1\text{H}$  NMR spektrum odpovídá lit.<sup>172</sup>

**(E)-3-(3-Methylfenyl)prop-2-enal (291):**



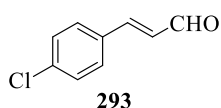
Enal **291** byl připraven dle obecného postupu C reakcí 3-methylbenzaldehydu (554 mg, 4.61 mmol). Žlutá kapalina (337 mg, 50 %). Naměřené  $^1\text{H}$  NMR spektrum odpovídá lit.<sup>174</sup>

**(E)-3-(3-Kyanofenyl)prop-2-enal (292):**



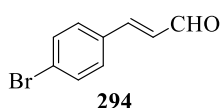
Enal **292** byl připraven dle obecného postupu C reakcí 3-kyanobenzaldehydu (604 mg, 4.61 mmol). Žlutá kapalina (188 mg, 26 %). Naměřené  $^1\text{H}$  NMR spektrum odpovídá lit.<sup>133</sup>

**(E)-3-(4-Chlorfenyl)prop-2-enal (293):**



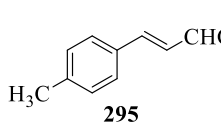
Enal **293** byl připraven dle obecného postupu C reakcí 4-chlorbenzaldehydu (648 mg, 4.61 mmol). Žlutá pevná látka (553 mg, 72 %). Naměřené  $^1\text{H}$  NMR spektrum odpovídá lit.<sup>174</sup>

**(E)-3-(4-Bromfenyl)prop-2-enal (294):**



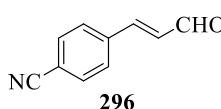
Enal **294** byl připraven dle obecného postupu C reakcí 4-brombenzaldehydu (853 mg, 4.61 mmol). Žlutá pevná látka (584 mg, 60 %). Naměřené  $^1\text{H}$  NMR spektrum odpovídá lit.<sup>175</sup>

**(E)-3-(4-Methylfenyl)prop-2-enal (295):**



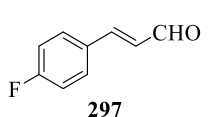
Enal **295** byl připraven dle obecného postupu C reakcí 4-methylbenzaldehydu (554 mg, 4.61 mmol). Žlutá pevná látka (202 mg, 30 %). Naměřené  $^1\text{H}$  NMR spektrum odpovídá lit.<sup>171</sup>

**(E)-3-(4-Kyanofenyl)prop-2-enal (296):**



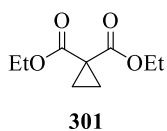
Enal **296** byl připraven dle obecného postupu C reakcí 4-kyanobenzaldehydu (604 mg, 4.61 mmol). Žlutá pevná látka (341 mg, 47 %). Naměřené  $^1\text{H}$  NMR spektrum odpovídá lit.<sup>174</sup>

**(E)-3-(4-Fluorfenyl)prop-2-enal (297):**



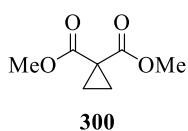
Enal **297** byl připraven dle obecného postupu C reakcí 4-fluorbenzaldehydu (572 mg, 4.61 mmol). Žlutá kapalina (291 mg, 42 %). Naměřené  $^1\text{H}$  NMR spektrum odpovídá lit.<sup>171</sup>

**Diethyl 1,1-cyklopropandikarboxylát (301):**



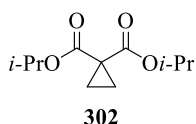
Látka **301** byla připravena dle lit.<sup>135</sup> Směs diethyl malonátu (0.95 ml, 6.24 mmol), 1,2-dibromethanu (**298**) (0.99 ml, 11.5 mmol), uhličitanu draselného (6.38 g, 46.0 mmol) a tetrabutylammoniumhydrogensíranu (20 mg, 0.062 mmol) byla míchána v DMSO (15 ml) za laboratorní teploty. Po 18 hod byla reakční směs nalita do vody (60 ml). Vodná fáze byla extrahována diethyletherem (5 x 10 ml). Organická fáze byla vysušena  $\text{MgSO}_4$ , filtrována a následně odpařena na RVO. Odparek byl destilován za sníženého tlaku (10 mbar, 100 °C). Takto byla získána bezbarvá kapalina (790 mg, 68 %). Naměřené  $^1\text{H}$  NMR spektrum odpovídá lit.<sup>176</sup>

### Dimethyl 1,1-cyklopropandikarboxylát (300):



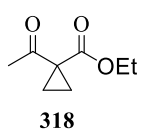
Látka **300** byla připravena modifikací předchozího postupu dle lit.<sup>135</sup> reakcí dimethyl malonátu (0.714 ml, 6.24 mmol) s 1,2-dibromethanem (**298**) (0.99 ml, 11.5 mmol). Destilací za sníženého tlaku (10 mbar, 100 °C) byla získána bezbarvá kapalina (572 mg, 58 %). Naměřené <sup>1</sup>H NMR spektrum odpovídá lit.<sup>176</sup>

### Diisopropyl 1,1-cyklopropandikarboxylát (302):



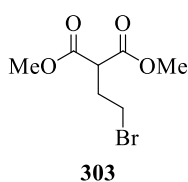
Látka **302** byla připravena modifikací předchozího postupu dle lit.<sup>135</sup> reakcí diisopropyl malonátu (1.183 ml, 6.24 mmol) s 1,2-dibromethanem (**298**) (0.99 ml, 11.5 mmol). Destilací za sníženého tlaku (10 mbar, 110 °C) byla získána bezbarvá kapalina (668 mg, 50 %). Naměřené <sup>1</sup>H NMR spektrum odpovídá lit.<sup>176</sup>

### Ethyl 3-oxobutanoát (318):



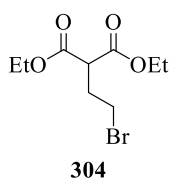
Látka **318** byla připravena modifikací předchozího postupu dle lit.<sup>135</sup> reakcí ethyl 3-oxobutanoátu (**317**) (4.897 ml, 38.42 mmol) s 1,2-dibromethanem (**298**) (6.12 ml, 71.077 mmol). Destilací za sníženého tlaku (10 mbar, 70 °C) byla získána bezbarvá kapalina (4.33 g, 72 %). Naměřené <sup>1</sup>H NMR spektrum odpovídá lit.<sup>177</sup>

### Dimethyl 2-(2-bromethyl)malonát (303):



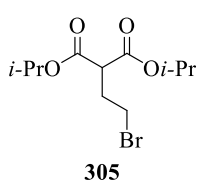
Dimethyl 2-(2-bromethyl)malonát (**303**) byl připraven dle patentu.<sup>136</sup> V trojhrdlé baňce byl v 1,2-dimethoxyethanu (4.6 ml) rozpuštěn dimethyl 1,1-cyklopropandikarboxylát (**300**) (1.58 g, 10 mmol) a přidán chlorid hlinitý (7 mg, 0.05 mmol). Reakční směs byla 20 min probublána plynným bromovodíkem při 0 °C. V průběhu reakce vymizel zákal způsobený přítomností chloridu hlinitého. Reakční směs postupně zoranžověla. Následně byla reakční směs destilována za sníženého tlaku (10 mbar, 70 °C). Byla získána čirá bezbarvá kapalina (1.028 g, 43 %), jejíž <sup>1</sup>H NMR spektrum odpovídá lit.<sup>136</sup>

### Diethyl 2-(2-bromethyl)malonát (304):



Diethyl 2-(2-bromethyl)malonát (**304**) byl připraven modifikací předchozího postupu dle lit.<sup>136</sup> reakcí dimethyl cyklopropan-1,1-dikarboxylátu (**301**) (3.5 g, 6.24 mmol) s plynným bromovodíkem. Destilací za sníženého tlaku (10 mbar, 130 °C) byla získána bezbarvá kapalina (2.0 g, 34 %). Naměřené <sup>1</sup>H NMR spektrum odpovídá lit.<sup>136</sup>

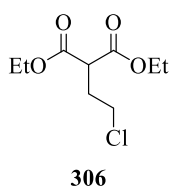
### Diisopropyl 2-(2-bromethyl)malonát (305):



Diisopropyl 2-(2-bromethyl)malonát (**305**) byl připraven modifikací předchozího postupu dle lit.<sup>136</sup> reakcí diisopropyl cyklopropan-1,1-dikarboxylátu (**302**) (4.708 g, 22.0 mmol) s plynným bromovodíkem. Destilací za sníženého tlaku (10 mbar, 150 °C) byla získána bezbarvá kapalina (2.403 g, 37 %).

Naměřené <sup>1</sup>H NMR spektrum odpovídá lit.<sup>136</sup>

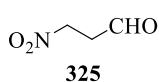
### Diethyl 2-(2-chlorethyl)malonát (306):



Diethyl 2-(2-chlorethyl)malonát (**306**) byl připraven modifikací předchozího postupu dle lit.<sup>136</sup> reakcí diethyl cyklopropan-1,1-dikarboxylátu (**301**) (300 mg, 1.9 mmol) s nasyceným roztokem chlorovodíku v dioxanu (0.77 ml, 3.79 mmol) za přítomnosti chloridu hlinitého (12.6 mg, 0.095 mmol). Reakční

směs byla míchána 3 dny za laboratorní teploty, dokud nebyla dle <sup>1</sup>H NMR zřejmá nepřítomnost výchozí látky. Reakční směs byla zředěna chloroformem (20 ml) a extrahována vodou (3 x 20 ml). Organická fáze byla následně vysušena MgSO<sub>4</sub> a přefiltrována. Po odpaření na RVO byla získána bezbarvá kapalina (331 mg, 90 %). Naměřené <sup>1</sup>H NMR spektrum odpovídá lit.<sup>136</sup>

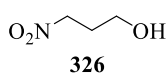
### 3-Nitropropanal (325):



3-Nitropropanal (**325**) byl připraven dle lit.<sup>141</sup> K roztoku akroleinu (**324**) (1.0 g, 17.86 mmol) v THF (10 ml) byl přidán dusitan sodný (1.54 g, 22.32 mmol) a

při 0 °C byla do reakční směsi pomalu přikapána kyselina octová (1.276 ml, 22.32 mmol). Reakční směs byla míchána 2 hod, přičemž byla v průběhu ponechána temperovat na laboratorní teplotu. Došlo k zežloutnutí. Následně byla do reakční směsi přidána voda (20 ml) a provedena extrakce DCM (3 x 20 ml). Organická fáze byla promyta vodou (1 x 20 ml), nasyceným roztokem NaHCO<sub>3</sub> (1 x 20 ml), nasyceným roztokem NaCl (1 x 20 ml), vysušena MgSO<sub>4</sub>, přefiltrována a odpařena na RVO (teplota lázně RVO nepřesáhla 30 °C). Takto byla připravena žlutá kapalina (865 mg, 47 %), jejíž <sup>1</sup>H NMR spektrum odpovídá lit.<sup>142</sup> Tato látka byla bez dalšího čištění použita do následující reakce.

### 3-Nitropropanol (326):

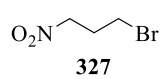


3-Nitropropanol (**326**) byl připraven modifikovaným postupem dle literatury.<sup>142</sup> K roztoku 3-nitropropanalu (**325**) (865 mg, 8.4 mmol) v methanolu

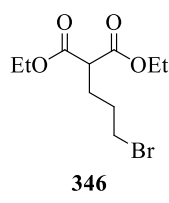
(20 ml) byl při 0 °C přidán v pěti porcích tetrahydridoboritan sodný (1.0 g, 26.5 mmol). Re-

akční směs byla míchána 1 hod. Následně byla do reakční směsi nalita směs EtOAc (30 ml) a 1M HCl (aq., 30 ml) a byla míchána dalších 30 min. Poté byla reakční směs extrahována diethyletherem (3 x 50 ml). Spojené organické frakce byly promyty nasyceným roztokem NaHCO<sub>3</sub> (1 x 50 ml) a nasyceným roztokem NaCl (1 x 50 ml). Organická fáze byla sušena MgSO<sub>4</sub>, filtrována a odpařena na RVO. Takto byla získána žlutá kapalina (723 mg, 82 %), jejíž <sup>1</sup>H NMR spektrum odpovídá lit.<sup>142</sup> Tato látka byla bez dalšího čištění použita do následující reakce.

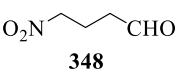
### 1-Brom-3-nitropropan (327):

 1-Brom-3-nitropropan (**327**) byl připraven modifikovaným postupem lit.<sup>143</sup> K roztoku 3-nitropropanolu (**326**) (200 mg, 1.9 mmol) v DCM (6 ml) byl přidán při 0 °C CBr<sub>4</sub> (756 mg, 2.28 mmol). Následně byl při stejné teplotě po částech přidán PPh<sub>3</sub> (747 mg, 2.85 mmol). Reakční směs byla míchána 2 hod, přičemž její teplota vystoupala na laboratorní teplotu. Následně byla zakoncentrována na RVO a vzniklý produkt byl izolován sloupcovou chromatografií na silikagelu (mob. f. hexan/EtOAc 10:1). Takto byla získána žlutá kapalina (96 mg, 30 %). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.56 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.49 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.61 – 2.45 (m, 2H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 73.1, 29.6, 28.6 ppm. IČ (KBr): ν = 2968, 2923, 1553, 1428, 1380, 1359, 1290, 1254, 1195, 1156, 985, 896, 872, 848, 791, 671, 570 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI): vypočteno pro C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>BrNO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 167.9655; nalezeno 167.9655.

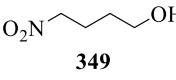
### Diethyl 2-(3-brompropyl)malonát (346):

 Diethyl 2-(3-brompropyl)malonát (**346**) byl připraven dle lit.<sup>160</sup> K roztoku diethyl 2-allylmalonátu (**345**) (10.0 ml, 50.7 mmol) v toluenu (10 ml) byl přidán dibenzoyl peroxid (30 mg). Následně byla reakční směs probublána plynným bromovodíkem po dobu 30 min. Reakční směs byla poté extrahována vodou (3 x 15 ml). Organická fáze byla vysušena MgSO<sub>4</sub>, přefiltrována a odpařena na RVO. Filtrát byl destilován za sníženého tlaku (10 mbar, 150 °C). Takto byl oddestilován výchozí allylmalonát. Požadovaný produkt reakce zůstal jako destilační zbytek ve formě čiré bezbarvé kapaliny (3.848 g, 27 %). Naměřené <sup>1</sup>H NMR spektrum destilačního zbytku odpovídalo lit.<sup>178</sup>

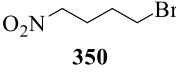
#### 4-Nitrobutanal (348):

 4-Nitrobutanal (**348**) byl připraven dle lit.<sup>179</sup> K roztoku nitromethanu (25 ml) a KF (3.46 g, 60.0 mmol) v MeOH (25 ml) byl při -35 °C pomalu přikapán roztok akroleinu (1.25 ml, 19.2 mmol) v MeOH (5 ml). Reakční směs byla míchána 2 hod při -35 °C. Následně byla zředěna EtOAc (100 ml) a extrahována vodou (3 x 60 ml) a promyta nasyceným roztokem NaCl (1 x 60 ml). Organická fáze byla sušena Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrována a odpařena na RVO. Takto byla izolována nažloutlá čirá kapalina (1.662 g, 74 %), jejíž <sup>1</sup>H NMR spektrum odpovídá lit.<sup>179</sup> Tato látka byla bez dalšího čištění použita do následující reakce.

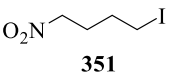
#### 4-Nitrobutanol (349):

 4-Nitrobutanol (**349**) byl připraven stejným postupem jako 3-nitropropanol (**326**) reakcí 4-nitrobutanal (**348**) (2.1 g, 18.0 mmol) s tetrahydridoboritanem sodným (684 mg, 18.0 mmol) v MeOH. Takto byla připravena žlutá kapalina (1.714 g, 80 %), jejíž <sup>1</sup>H NMR spektrum odpovídá lit.<sup>180</sup>

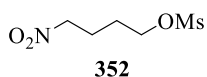
#### 1-Brom-4-nitrobutan (350):

 1-Brom-4-nitrobutan (**350**) byl připraven stejným postupem jako 1-brom-3-nitropropan (**327**), reakcí 4-nitrobutanolu (**349**) (1.0 g, 8.4 mmol) s CBr<sub>4</sub> (3.217 g, 9.7 mmol). Takto byla připravena žlutá kapalina (657 mg, 43 %), jejíž <sup>1</sup>H NMR spektrum odpovídá lit.<sup>181</sup>

#### 1-Iod-4-nitrobutan (351):

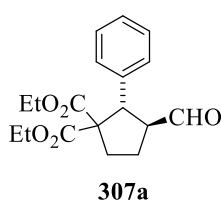
 1-Iod-4-nitrobutan (**351**) byl připraven modifikovaným postupem dle lit.<sup>182</sup> Ve směsi Et<sub>2</sub>O/MeCN (100 ml:60 ml) byl rozpuštěn 4-nitrobutanol (**349**) (2.0 g, 16.8 mmol), PPh<sub>3</sub> (7.9 g, 30.2 mmol) a imidazol (3.9 g, 57.4 mmol). Reakční směs byla ochlazená na -5 °C a po malých částech byl přidán I<sub>2</sub>. Reakční směs byla míchána 3 hod za laboratorní teploty. Následně byl přidán Et<sub>2</sub>O (150 ml) a byla provedena extrakce nasyceným roztokem Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (3 x 60 ml) a vodou (1 x 60 ml). Organická fáze byla oddělena, sušena Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrována a odpařena na RVO. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií (mob. f. hexan/EtOAc 10:1). Byla získána bezbarvá kapalina (2.5 g, 65 %), jejíž <sup>1</sup>H NMR spektrum odpovídá lit.<sup>183</sup>

#### 4-Nitrobutylmethansulfonát (352):



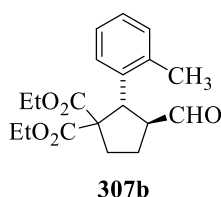
4-nitrobutylmethansulfonát (**352**) byl připraven dle lit.<sup>184</sup> K roztoku 4-nitrobutanolu (**349**) (600 mg, 5.04 mmol) v DCM (2 ml) byl při 0 °C přidán MsCl (0.392 ml, 5.04 mmol) a pomalu přikapán TEA (0.700 ml, 5.04 mmol). Reakční směs byla míchána 20 min při 0 °C a následně zředěna DCM (10 ml) a extrahována nasyceným roztokem NaCl (3x 10 ml). Organická fáze byla vysušena Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrována a odpařena na RVO. Takto byla připravena žlutá kapalina (526 mg, 53 %), jejíž <sup>1</sup>H NMR spektrum odpovídá lit.<sup>184</sup>

#### (2S,3S)-Diethyl 2-fenyl-3-formylcyklopentan-1,1-dikarboxylát (307a):



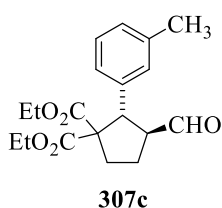
Látka **307a** byla připravena z odpovídajícího enalu dle obecného postupu A. Bezbarvá kapalina (59 mg, 74 %).  $[\alpha]_D = -15.4$  ( $c = 0.39$  v CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 9.65$  (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.29-7.18 (m, 5H), 4.20 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 4.30 – 4.08 (m, 2H), 3.78 (dq,  $J = 7.2$  Hz,  $J' = 10.8$  Hz, 1H), 3.49 (dq,  $J = 7.2$  Hz,  $J' = 10.8$  Hz, 1H), 3.25 (dq,  $J = 9.0$  Hz,  $J' = 2.1$  Hz, 1H), 2.82 – 2.71 (m, 1H), 2.29 – 2.16 (m, 2H), 2.04 – 1.87 (m, 1H), 1.23 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.80 ppm (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 201.6, 171.8, 169.8, 138.9, 128.8$  (2C), 128.2 (2C), 127.4, 65.8, 61.7, 61.2, 57.6, 51.2, 34.0, 24.9, 14.0, 13.4 ppm; IČ (KBr):  $\nu = 3107, 3086, 3061, 3031, 2981, 2936, 2903, 2876, 1726, 1602, 1584, 1453, 1368, 1258, 1157, 1096, 1018, 867, 752, 700$  cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI): vypočteno pro C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 341.1359; nalezeno 341.1359.

#### (2S,3S)-Diethyl 3-formyl-2-*o*-tolylcyklopentan-1,1-dikarboxylát (307b):



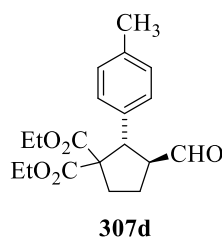
Látka **307b** byla připravena z odpovídajícího enalu dle obecného postupu A. Nažloutlá kapalina (47 mg, 56 %).  $[\alpha]_D = -37.9$  ( $c = 0.33$  v CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta 9.69$  (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.17 – 7.01 (m, 4H), 4.81 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.32 – 4.09 (m, 2H), 3.71 (dq,  $J = 10.7$  Hz,  $J' = 7.1$  Hz, 1H), 3.40 (dq,  $J = 10.7$  Hz,  $J' = 7.2$  Hz, 1H), 3.15 (dtd,  $J = 9.6$  Hz,  $J' = 7.7$  Hz,  $J'' = 1.8$  Hz, 1H), 2.82 (ddd,  $J = 13.6$  Hz,  $J' = 12.3$  Hz,  $J'' = 7.1$  Hz, 1H) 2.46 (s, 3H), 2.35 – 2.19 (m, 2H), 1.93 – 1.78 (m, 1H), 1.23 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.77 ppm (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta 201.3, 171.9, 169.3, 139.0, 137.6, 130.2, 127.5, 127.0, 126.1, 66.1, 61.8, 61.1, 60.9, 44.9, 34.9, 25.4, 20.4, 14.0, 13.3$  ppm; IČ (KBr):  $\nu = 3060, 3022, 2980, 2935, 2899, 2866, 2806, 2717, 1724, 1491, 1467, 1389, 1371, 1254, 1222, 1198, 1099, 752, 729$  cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI): vypočteno pro C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 355.1516; nalezeno 355.1516.

**(2S,3S)-Diethyl 3-formyl-2-*m*-tolylcyclopentan-1,1-dikarboxylát (307c):**



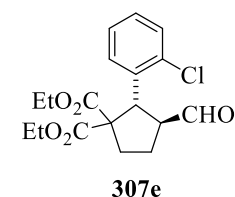
Látka **307c** byla připravena z odpovídajícího enalu dle obecného postupu A. Nažloutlá kapalina (22 mg, 26 %).  $[\alpha]_D = -25.0$  ( $c = 0.5$  v  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 9.66$  (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.15 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.08 – 7.00 (m, 3H), 4.30 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 4.24 (dq,  $J = 10.8$  Hz,  $J' = 7.1$  Hz, 1H), 4.17 (dq,  $J = 10.8$  Hz,  $J' = 7.1$  Hz, 1H), 3.79 (dq,  $J = 10.7$  Hz,  $J' = 7.1$  Hz, 1H), 3.52 (dq,  $J = 10.7$  Hz,  $J' = 7.2$  Hz, 1H), 3.23 (ddd,  $J = 17.0$  Hz,  $J' = 8.8$  Hz,  $J'' = 2.1$  Hz, 1H), 2.76 (ddd,  $J = 13.6$  Hz,  $J' = 10.6$  Hz,  $J'' = 8.1$  Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.26 – 2.18 (m, 2H), 1.99 – 1.91 (m, 1H), 1.23 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.82 ppm (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 201.7, 171.8, 169.7, 138.9, 137.7, 129.6, 128.1, 128.1, 125.7, 65.8, 61.7, 61.1, 57.7, 51.2, 34.0, 24.8, 21.4, 14.0, 13.4$  ppm; IČ (KBr):  $\nu = 3028, 2980, 2932, 2902, 2866, 2809, 2714, 1730, 1610, 1586, 1491, 1461, 1392, 1365, 1260, 1219, 1198, 1171, 1156, 1090$   $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): vypočteno pro  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_5$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  355.1516; nalezeno 355.1514.

**(2S,3S)-Diethyl 3-formyl-2-*p*-tolylcyclopentan-1,1-dikarboxylát (307d):**



Látka **307d** byla připravena z odpovídajícího enalu dle obecného postupu A. Bezbarvá kapalina (47 mg, 56 %).  $[\alpha]_D = -27.6$  ( $c = 1.18$  v  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 9.64$  (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.15 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.06 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 4.28 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 4.23 (dq,  $J = 10.8$  Hz,  $J' = 7.1$  Hz, 1H), 4.16 (dq,  $J = 10.8$  Hz,  $J' = 7.1$  Hz, 1H), 3.80 (dq,  $J = 10.7$  Hz,  $J' = 7.1$  Hz, 1H), 3.53 (dq,  $J = 10.7$  Hz,  $J' = 7.2$  Hz, 1H), 3.25 – 3.18 (m, 1H), 2.78 – 2.70 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.24 – 2.17 (m, 2H), 1.98 – 1.91 (m, 1H), 1.22 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.83 ppm (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 201.7, 171.8, 169.8, 137.0, 135.7, 128.9$  (2C), 128.6 (2C), 65.7, 61.6, 61.1, 57.6, 50.9, 33.8, 24.7, 20.9, 14.0, 13.4 ppm. IČ (KBr):  $\nu = 3025, 2980, 2935, 2899, 2872, 2815, 2717, 1727, 1515, 1464, 1446, 1392, 1260, 1222, 1159, 1093, 857, 818$   $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): vypočteno pro  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_5$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  355.1516; nalezeno 355.1514.

**(2S,3S)-Diethyl 2-(2-chlorfenyl)-3-formylcyclopentan-1,1-dikarboxylát (307e):**

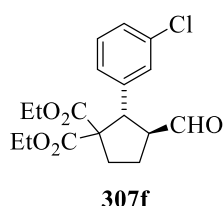


Látka **307e** byla připravena z odpovídajícího enalu dle obecného postupu A. Bezbarvá kapalina (77 mg, 87 %).  $[\alpha]_D = -14.6$  ( $c = 0.24$  v  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 9.73$  (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.39 – 7.30 (m, 1H), 7.22 – 7.11 (m, 3H), 5.12 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 4.32 – 4.14 (m, 2H), 3.80 (dq,  $J = 10.7$  Hz,  $J' = 7.1$  Hz, 1H), 3.55 (dq,  $J = 10.7$  Hz,  $J' = 7.2$  Hz, 1H), 3.08 (td,  $J = 9.4$



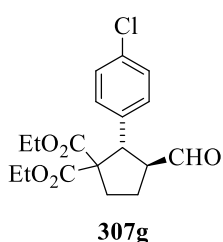
Hz,  $J' = 2.0$  Hz, 1H), 2.79 (ddd,  $J = 13.8$  Hz,  $J' = 11.8$  Hz,  $J'' = 7.5$  Hz, 1H), 2.31 (ddd,  $J = 13.8$  Hz,  $J' = 7.2$  Hz,  $J'' = 2.5$  Hz, 1H), 2.19 (dtd,  $J = 13.3$  Hz,  $J' = 7.8$  Hz,  $J'' = 2.6$  Hz, 1H), 2.02 – 1.91 (m, 1H), 1.23 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.85 ppm (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  201.1, 171.4, 169.2, 138.3, 135.1, 129.6, 129.2, 128.4, 127.0, 65.8, 62.0, 61.3, 60.2, 45.9, 34.8, 24.8, 14.0, 13.4 ppm. IČ (KBr):  $\nu = 3058, 2983, 2932, 2902, 2866, 2809, 2717, 1724, 1476, 1437, 1395, 1368, 1299, 1257, 1222, 1150, 1096, 1033, 761\text{ cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): vypočteno pro  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{Cl}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  375.0970; nalezeno 375.0968.

**(2S,3S)-Diethyl 2-(3-chlorfenyl)-3-formylcyklopentan-1,1-dikarboxylát (307f):**



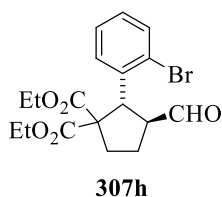
Látka **307f** byla připravena z odpovídajícího enalu dle obecného postupu A. Nažloutlá kapalina (33 mg, 37 %).  $[\alpha]_{\text{D}} = -16.3$  ( $c = 0.155$  v  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.64 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.31 – 7.12 (m, 4H), 4.35 – 4.10 (m, 3H), 3.83 (ddt,  $J = 10.8$  Hz,  $J' = 7.1$  Hz,  $J'' = 6.5$  Hz, 1H), 3.59 (ddt,  $J = 10.7$  Hz,  $J' = 7.1$  Hz,  $J'' = 6.6$  Hz, 1H), 3.23 (qd,  $J = 9.1$  Hz,  $J' = 2.0$  Hz, 1H), 2.74 (ddd,  $J = 13.8$  Hz,  $J' = 10.1$  Hz,  $J'' = 7.8$  Hz, 1H), 2.31 – 2.17 (m, 2H), 1.94 (ddt,  $J = 17.9$  Hz,  $J' = 12.6$  Hz,  $J'' = 8.7$  Hz, 1H), 1.23 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.86 ppm (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  201.0, 171.5, 169.6, 140.9, 134.0, 129.5, 129.1, 127.6, 126.9, 65.7, 61.8, 61.4, 57.3, 50.7, 33.9, 24.9, 14.0, 13.4 ppm. IČ (KBr):  $\nu = 3063, 2986, 2938, 2902, 2866, 2812, 2720, 1724, 1595, 1568, 1473, 1440, 1368, 1266, 1198, 1156, 1099, 1054, 1018, 863, 782, 695\text{ cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): vypočteno pro  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClO}_5$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  375.0970; nalezeno 375.0968.

**(2S,3S)-Diethyl 2-(4-chlorfenyl)-3-formylcyklopentan-1,1-dikarboxylát (307g):**



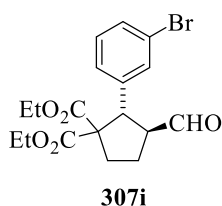
Látka **307g** byla připravena z odpovídajícího enalu dle obecného postupu A. Bezbarvá kapalina (59 mg, 67 %).  $[\alpha]_{\text{D}} = -25.4$  ( $c = 0.26$  v  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9.63$  (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.23 (bs, 4H), 4.29 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 4.28 – 4.15 (m, 2H), 3.84 (dq,  $J = 7.2$  Hz,  $J' = 10.8$  Hz, 1H), 3.55 (dq,  $J = 7.2$  Hz,  $J' = 10.8$  Hz, 1H), 3.21 (dq,  $J = 9.0$  Hz,  $J' = 2.1$  Hz, 1H), 2.8 – 2.7 (m, 1H), 2.32 – 2.17 (m, 2H), 2.01 – 1.85 (m, 1H), 1.23 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.86 ppm (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 201.1, 171.6, 169.7, 137.2, 133.3, 130.2$  (2C), 128.3 (2C), 65.6, 61.8, 61.3, 57.3, 50.6, 33.9, 25.0, 14.0, 13.5 ppm; IČ (KBr):  $\nu = 2981, 2936, 2904, 2872, 1908, 1725, 1596, 1491, 1367, 1260, 1093, 1015, 829, 699, 555\text{ cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): vypočteno pro  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClO}_5$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  375.0970; nalezeno 375.0970.

**(2S,3S)-Diethyl 2-(2-bromfenyl)-3-formylcyklopentan-1,1-dikarboxylát (307h):**



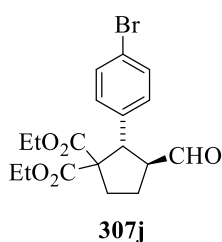
Látka **307h** byla připravena z odpovídajícího enalu dle obecného postupu A. Bezbarvá kapalina (44 mg, 44 %).  $[\alpha]_D = -20.9$  ( $c = 0.46$  v  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.75 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.54 (dd,  $J = 8.0, 1.3$  Hz, 1H), 7.29 – 7.13 (m, 2H), 7.06 (ddd,  $J = 8.0, J' = 7.1, J'' = 1.8$  Hz, 1H), 5.13 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.36 – 4.12 (m, 2H), 3.79 (dq,  $J = 10.7, J' = 7.1$  Hz, 1H), 3.54 (dq,  $J = 10.7, J' = 7.1$  Hz, 1H), 3.03 (ddd,  $J = 9.5, J' = 7.8, J'' = 2.1$  Hz, 1H), 2.78 (ddd,  $J = 13.8, J' = 12.1, J'' = 7.5$  Hz, 1H), 2.32 (ddd,  $J = 13.8, J' = 7.1, J'' = 2.3$  Hz, 1H), 2.24 – 2.11 (m, 1H), 2.02 – 1.88 (m, 1H), 1.23 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.84 ppm (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 201.0, 171.3, 169.1, 140.3, 132.9, 129.2, 128.6, 127.6, 126.1, 66.0, 62.0, 61.2, 60.9, 48.7, 34.9, 24.7, 14.0, 13.4$  ppm; IČ (KBr):  $\nu = 3058, 2974, 2935, 2896, 2866, 2809, 2711, 1730, 1586, 1559, 1473, 1440, 1365, 1263, 1222, 1195, 1153, 1096, 1018, 749$   $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): vypočteno pro  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{Br}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  419.0465; nalezeno 419.0463.

**(2S,3S)-Diethyl 2-(3-bromfenyl)-3-formylcyklopentan-1,1-dikarboxylát (307i):**



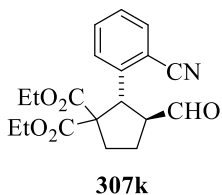
Látka **307i** byla připravena z odpovídajícího enalu dle obecného postupu A. Nažloutlá kapalina (29 mg, 29 %).  $[\alpha]_D = -26.7$  ( $c = 0.84$  v  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.65 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.44 (t,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.36 (ddd,  $J = 7.9$  Hz,  $J' = 2.0$  Hz,  $J'' = 1.1$  Hz, 1H), 7.24 – 7.20 (m, 1H), 7.14 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 4.29 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 4.27 – 4.15 (m, 2H), 3.84 (dq,  $J = 10.7$  Hz,  $J' = 7.1$  Hz, 1H), 3.61 (dq,  $J = 10.7$  Hz,  $J' = 7.2$  Hz, 1H), 3.23 (ddd,  $J = 17.4$  Hz,  $J' = 9.0$  Hz,  $J'' = 2.0$  Hz, 1H), 2.74 (ddd,  $J = 13.8$  Hz,  $J' = 10.0$  Hz,  $J'' = 7.8$  Hz, 1H), 2.34 – 2.16 (m, 2H), 1.94 (dddd,  $J = 12.7$  Hz,  $J' = 9.5$  Hz,  $J'' = 8.9$  Hz,  $J''' = 8.3$  Hz, 1H), 1.24 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.88 ppm (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 200.9, 171.5, 169.6, 141.2, 132.0, 130.5, 129.8, 127.5, 122.3, 65.8, 61.8, 61.4, 57.3, 50.8, 34.0, 25.0, 14.0, 13.5$  ppm; IČ (KBr):  $\nu = 3055, 2986, 2935, 2899, 2869, 2815, 2720, 1724, 1592, 1568, 1479, 1449, 1428, 1386, 1368, 1263, 1219, 1201, 1096, 1018, 866, 776, 692$   $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): vypočteno pro  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{Br}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  419.0465; nalezeno 419.0465.

**(2S,3S)-Diethyl 2-(4-bromfenyl)-3-formylcyklopentan-1,1-dikarboxylát (307j):**



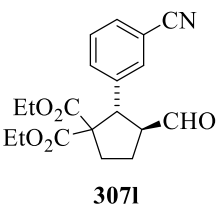
Látka **307j** byla připravena z odpovídajícího enalu dle obecného postupu A. Bezbarvá kapalina (61 mg, 61 %).  $[\alpha]_D = -23.1$  ( $c = 0.32$  v  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9.62$  (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.16 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 4.28 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 4.28 – 4.10 (m, 2H), 3.83 (dq,  $J = 7.2$  Hz,  $J' = 10.8$  Hz, 1H), 3.55 (dq,  $J = 7.2$  Hz,  $J' = 10.8$  Hz, 1H), 3.20 (dq,  $J = 9.0$  Hz,  $J' = 2.1$  Hz, 1H), 2.80 – 2.68 (m, 1H), 2.32 – 2.16 (m, 2H), 2.00 – 1.85 (m, 1H), 1.23 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.86 ppm (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 201.1, 171.6, 169.7, 137.7, 131.3$  (2C), 130.5 (2C), 121.5, 65.6, 61.8, 61.4, 57.3, 50.6, 34.0, 25.0, 14.0, 13.5 ppm; IČ (KBr):  $\nu = 2980, 2937, 2905, 2871, 1904, 1744, 1725, 1590, 1489, 1367, 1262, 1198, 1097, 1009, 827, 711, 554$   $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): vypočteno pro  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{BrO}_5$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  419.0465; nalezeno 419.0465.

**(2S,3S)-Diethyl 3-formyl-2-(2-kyanofenyl)cyclopentan-1,1-dikarboxylát (307k):**



Látka **307k** byla připravena z odpovídajícího enalu dle obecného postupu A. Bezbarvá kapalina (58 mg, 67 %).  $[\alpha]_D = -38.7$  ( $c = 0.31$  v  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 9.73$  (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.64 (dd,  $J = 7.7$  Hz,  $J' = 1.1$  Hz, 1H), 7.55 – 7.50 (m, 1H), 7.35 (td,  $J = 7.6$ ,  $J' = 0.9$  Hz, 1H), 7.29 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.81 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 4.24 (ddq,  $J = 33.8$  Hz,  $J' = 10.8$  Hz,  $J'' = 7.1$  Hz, 3H), 3.88 (dq,  $J = 10.8$  Hz,  $J' = 7.1$  Hz, 1H), 3.61 (dq,  $J = 10.7$  Hz,  $J' = 7.2$  Hz, 1H), 3.23 – 3.13 (m, 1H), 2.77 (ddd,  $J = 14.2$  Hz,  $J' = 10.8$  Hz,  $J'' = 8.0$  Hz, 1H), 2.37 – 2.26 (m, 2H), 2.02 (dtd,  $J = 13.2$  Hz,  $J' = 11.1$  Hz,  $J'' = 8.4$  Hz, 1H), 1.23 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 0.89 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 200.4, 170.7, 169.2, 143.4, 133.0, 132.6, 128.3, 127.8, 117.6, 114.3, 62.1, 61.4, 59.4, 48.4, 34.2, 29.6, 24.6, 13.9, 13.4$  ppm; IČ (KBr):  $\nu = 3063, 2974, 2932, 2899, 2869, 2217, 1730, 1592, 1479, 1449, 1374, 1257, 1219, 1177, 1162, 1099, 1012, 970, 761$   $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): vypočteno pro  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{N}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  366.1312; nalezeno 366.1310.

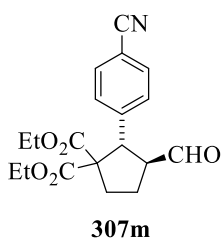
**(2S,3S)-Diethyl 3-formyl-2-(3-kyanofenyl)cyclopentan-1,1-dikarboxylát (307l):**



Látka **307l** byla připravena z odpovídajícího enalu dle obecného postupu A. Bezbarvá kapalina (42 mg, 49 %).  $[\alpha]_D = -27.4$  ( $c = 1.34$  v  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 9.62$  (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.60 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 7.52 (dd,  $J = 11.4$  Hz,  $J' = 4.8$  Hz, 2H), 7.37 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 4.33 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 4.24 (dq,  $J = 10.8$  Hz,  $J' = 7.1$  Hz, 1H), 4.16 (dq,  $J = 10.7$  Hz,  $J' = 7.1$

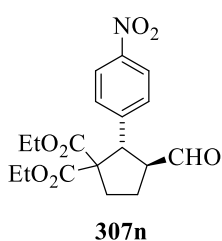
Hz, 1H), 3.82 (dq,  $J = 10.8$  Hz,  $J' = 7.1$  Hz, 1H), 3.53 (dq,  $J = 10.8$  Hz,  $J' = 7.2$  Hz, 1H), 3.25 (qd,  $J = 9.4$  Hz,  $J' = 2.1$  Hz, 1H), 2.73 (ddd,  $J = 13.9$  Hz,  $J' = 9.6$  Hz,  $J'' = 8.0$  Hz, 1H), 2.31 (dtd,  $J = 12.1$  Hz,  $J' = 8.1$  Hz,  $J'' = 3.8$  Hz, 1H), 2.22 (ddd,  $J = 13.8$  Hz,  $J' = 8.6$  Hz,  $J'' = 3.8$  Hz, 1H), 1.93 (ddd,  $J = 18.1$  Hz,  $J' = 13.1$  Hz,  $J'' = 9.2$  Hz, 1H), 1.22 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.83 ppm (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 200.5, 171.3, 169.6, 140.3, 133.3, 132.6, 131.1, 129.1, 118.5, 112.4, 65.6, 62.0, 61.4, 56.9, 50.5, 33.9, 25.1, 14.0, 13.5$  ppm; IČ (KBr):  $\nu = 3066, 2983, 2941, 2902, 2869, 2812, 2723, 2232, 1721, 1601, 1580, 1485, 1461, 1446, 1365, 1266, 1213, 1195, 1171, 1102$   $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): vypočteno pro  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{N}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  366.1312; nalezeno 366.1310.

**(2S,3S)-Diethyl 3-formyl-2-(4-kyanofenyl)cyclopentan-1,1-dikarboxylát (307m):**



Látka **307m** byla připravena z odpovídajícího enalu dle obecného postupu A. Bezbarvá kapalina (64 mg, 75 %).  $[\alpha]_{\text{D}} = -18.5$  ( $c = 0.23$  v  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9.63$  (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.58 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.42 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 4.38 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 4.31 – 4.13 (m, 2H), 3.84 (dq,  $J = 7.2$  Hz,  $J' = 10.8$  Hz, 1H), 3.52 (dq,  $J = 7.2$  Hz,  $J' = 10.8$  Hz, 1H), 3.27 (dq,  $J = 8.1$  Hz,  $J' = 1.8$  Hz, 1H), 2.82 – 2.70 (m, 1H), 2.32 – 2.18 (m, 2H), 2.05 – 1.87 (m, 1H), 1.24 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.84 ppm (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 200.5, 171.3, 169.6, 144.3, 132.0$  (2C), 129.7 (2C), 118.6, 111.4, 65.7, 62.0, 61.4, 57.1, 50.9, 34.1, 25.2, 14.0, 13.5 ppm; IČ (KBr):  $\nu = 3097, 2983, 2937, 2905, 2871, 2848, 2228, 1725, 1608, 1504, 1367, 1261, 1158, 1099, 1020, 859, 834, 571$   $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (EI): vypočteno pro  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  343.1420; nalezeno 343.1434.

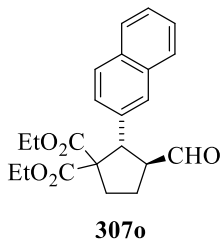
**(2S,3S)-Diethyl 3-formyl-2-(4-nitrofenyl)cyclopentan-1,1-dikarboxylát (307n):**



Látka **307n** byla připravena z odpovídajícího enalu dle obecného postupu A. Žlutá kapalina (58 mg, 64 %).  $[\alpha]_{\text{D}} = -20.2$  ( $c = 0.58$  v  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9.64$  (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 8.14 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.48 (d,  $J = 9.3$  Hz, 2H), 4.42 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 4.32 – 4.13 (m, 2H), 3.86 (dq,  $J = 7.2$  Hz,  $J' = 10.8$  Hz, 1H), 3.53 (dq,  $J = 7.2$  Hz,  $J' = 10.8$  Hz, 1H), 3.30 (dq,  $J = 8.4$  Hz,  $J' = 1.5$  Hz, 1H), 2.82 – 2.72 (m, 1H), 2.40 – 2.21 (m, 2H), 2.04 – 1.91 (m, 1H), 1.24 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.84 ppm (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 199.3, 170.2, 168.6, 146.2, 145.3, 128.8$  (2C), 122.3 (2C), 64.7, 61.0, 60.5, 56.2, 49.6, 33.1, 24.2, 13.0, 12.5 ppm; IČ (KBr):  $\nu = 3110, 3078, 2981, 2939, 2873, 2825,$

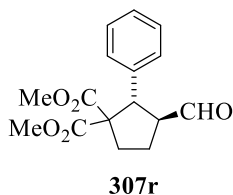
2723, 2450, 1725, 1683, 1604, 1599, 1522, 1351, 1263, 1217, 1108, 1013, 854, 748, 699  $\text{cm}^{-1}$ .  
HRMS (ESI): vypočteno pro  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_7$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  386.1210; nalezeno 386.1209.

**(2S,3S)-Diethyl 3-formyl-2-(naftalen-2-yl)cyklopentan-1,1-dikarboxylát (307o):**



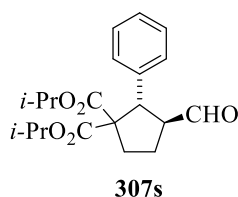
Látka **307o** byla připravena z odpovídajícího enalu dle obecného postupu A. Žlutá kapalina (57 mg, 62 %).  $[\alpha]_{\text{D}} = -18.5$  ( $c = 0.35$  v  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9.69$  (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.80-7.73 (m, 4H), 7.46-7.39 (m, 3H), 4.51 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 4.32 – 4.13 (m, 2H), 3.71 (dq,  $J = 7.2$  Hz,  $J' = 3.6$  Hz, 1H), 3.44-3.32 (m, 2H), 2.90 – 2.79 (m, 1H), 2.36 - 2.22 (m, 2H), 2.08 - 1.94 (m, 1H), 1.24 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.62 ppm (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 201.5$ , 171.8, 169.8, 136.2, 133.1, 132.7, 127.8 (2C), 127.7, 127.5, 126.8, 126.1, 125.9, 65.9, 61.7, 61.2, 57.6, 51.4, 34.1, 25.0, 14.0, 13.3 ppm; IČ (KBr):  $\nu = 2980$ , 2936, 1725, 1507, 1464, 1364, 1261, 1096, 859, 820, 748, 479  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): vypočteno pro  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_5$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  391.1516; nalezeno 391.1516.

**(2S,3S)-Dimethyl 3-formyl-2-fenylcyklopentan-1,1-dikarboxylát (307r):**



Látka **307r** byla připravena z odpovídajícího enalu a dimethyl 2-(2-bromomethyl)malonátu dle obecného postupu A. Bezbarvá kapalina (49 mg, 68 %).  $[\alpha]_{\text{D}} = -16.7$  ( $c = 0.27$  v  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9.65$  (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.31-7.20 (m, 5H), 4.33 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.26 (dq,  $J = 5.7$  Hz,  $J' = 2.4$  Hz, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.81 - 2.70 (m, 1H), 2.29 – 2.16 (m, 2H), 2.06 – 1.90 ppm (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 201.4$ , 172.1, 170.2, 138.6, 128.6 (2C), 128.3 (2C), 127.5, 65.9, 57.3, 52.9, 52.0, 51.5, 33.9, 24.9 ppm; IČ (KBr):  $\nu = 3088$ , 3060, 3029, 2952, 2883, 2843, 1730, 1602, 1496, 1454, 1435, 1268, 1226, 1159, 1106, 935, 753, 701  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): vypočteno pro  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_5$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  313.1046; nalezeno 313.1047.

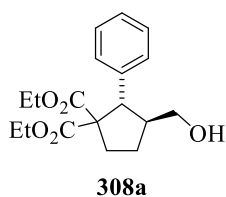
**(2S,3S)-Diisopropyl 3-formyl-2-fenylcyklopentan-1,1-dikarboxylát (307s):**



Látka **307s** byla připravena z odpovídajícího enalu a diisopropyl 2-(2-bromomethyl)malonátu dle obecného postupu A. Bezbarvá kapalina (46 mg, 53 %).  $[\alpha]_{\text{D}} = -15.7$  ( $c = 0.31$  v  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9.66$  (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.32-7.19 (m, 5H), 5.08 (sep,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 4.53 (sep,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 4.34 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 3.22 (dq,  $J = 9.6$  Hz,  $J' = 2.1$  Hz, 1H), 2.79 (dq,  $J = 6.0$  Hz,  $J' = 11.1$  Hz, 1H), 2.27 - 2.16 (m, 2H), 1.99 – 1.86 (m, 1H),

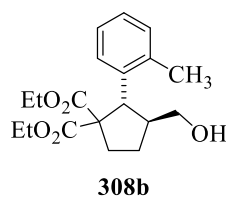
1.24 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 1.23 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 1.03 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 0.57 ppm (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 201.6, 171.4, 169.2, 139.2, 128.9$  (2C), 128.3 (2C), 127.3, 69.2, 68.9, 65.6, 58.2, 51.0, 34.3, 24.8, 21.6, 21.4, 21.4, 20.7 ppm; IČ (KBr):  $\nu = 3087, 3061, 3020, 2950, 2895, 2843, 1728, 1602, 1494, 1457, 1435, 1268, 1228, 1157, 1106, 935, 751, 701$   $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): vypočteno pro  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_5$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  369.1673; nalezeno 369.1672.

**(2S,3S)-Diethyl 2-fenyl-3-(hydroxymethyl)cyclopentan-1,1-dikarboxylát (308a):**



Látka **308a** byla připravena z odpovídajícího aldehydu dle obecného postupu B. Bezbarvá kapalina (18 mg, 55 %).  $[\alpha]_{\text{D}} = -51.3$  ( $c = 0.60$  v  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.28 - 7.18$  (m, 5H), 4.27 - 4.11 (m, 2H), 3.80 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 3.74 (dq,  $J = 6.9$  Hz,  $J' = 10.5$  Hz, 1H), 3.64 (dd,  $J = 6.0$  Hz,  $J' = 10.8$  Hz, 1H), 3.53 (dd,  $J = 6.3$  Hz,  $J' = 10.8$  Hz, 1H), 3.42 (dq,  $J = 6.9$  Hz,  $J' = 10.5$  Hz, 1H), 2.79 - 2.68 (m, 1H), 2.65 - 2.52 (m, 2H), 2.24 - 2.09 (m, 2H), 1.59 - 1.45 (m, 1H), 1.23 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.75 ppm (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 172.6, 170.5, 140.1, 129.0$  (2C), 128.0 (2C), 126.9, 65.9, 64.7, 61.4, 60.8, 52.8, 48.4, 34.2, 27.7, 13.9, 13.3 ppm; IČ (KBr):  $\nu = 3542, 3371, 3106, 3085, 3059, 3028, 2979, 2936, 2870, 1745, 1724, 1602, 1583, 1496, 1454, 1366, 1260, 1200, 1095, 1052, 869, 751, 702$   $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): vypočteno pro  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_5$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  343.1516; nalezeno 343.1516. Enantiomerní přebytek (93 %) byl zjištěn pomocí HPLC s IC kolonou. (*n*-heptan/*i*-PrOH, 95:5;  $\lambda = 220$  nm;  $1.0$  ml  $\text{min}^{-1}$ ):  $t_{\text{R}} = 31.3$  (major. e.), 26.1 (minor. e.) min.

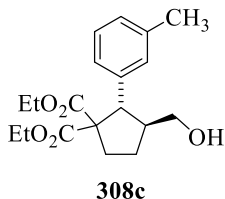
**(2S,3S)-Diethyl 3-(hydroxymethyl)-2-*o*-tolylcyclopentan-1,1-dikarboxylát (308b):**



Látka **308b** byla připravena z odpovídajícího aldehydu dle obecného postupu B. Bezbarvá kapalina (32 mg, 95 %).  $[\alpha]_{\text{D}} = -52.2$  ( $c = 1.23$  v  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.17 - 6.98$  (m, 4H), 4.32 - 4.09 (m, 3H), 3.75 - 3.54 (m, 3H), 3.32 (dq,  $J = 10.7$  Hz,  $J' = 7.2$  Hz, 1H), 2.75 (td,  $J = 13.5$  Hz,  $J' = 6.7$  Hz, 1H), 2.59 - 2.45 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.24 (ddd,  $J = 13.6$  Hz,  $J' = 6.5$  Hz,  $J'' = 1.3$  Hz, 1H), 2.15 - 2.00 (m, 1H), 1.67 (s, 1H), 1.55 - 1.35 (m, 1H), 1.22 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.73 ppm (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 173.0, 170.0, 140.3, 137.8, 129.9, 127.6, 126.5, 125.9, 66.1, 65.2, 61.7, 60.9, 51.8, 46.9, 35.3, 27.8, 20.5, 14.0, 13.3$  ppm; IČ (KBr):  $\nu = 3545, 3440, 3102, 3060, 3016, 2977, 2935, 2902, 2866, 1730, 1601, 1494, 1467, 1392, 1365, 1260, 1230, 1153, 1102, 1051, 1021, 752, 722$   $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): vypočteno pro  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_5$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  357.1673; nalezeno 357.1669. Enantiomerní přeby-

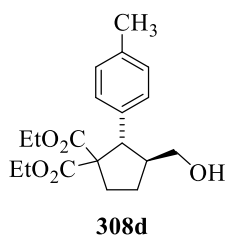
tek (82 %) byl zjištěn pomocí HPLC s ODH kolonou. (*n*-heptan/*i*-PrOH, 95:5;  $\lambda = 219$  nm; 1.0 ml min<sup>-1</sup>):  $t_R = 10.5$  (major. e.), 9.3 (minor. e.) min.

**(2*S*,3*S*)-Diethyl 3-(hydroxymethyl)-2-*m*-tolylcyklopentan-1,1-dikarboxylát (308c):**



Látka **308c** byla připravena z odpovídajícího aldehydu dle obecného postupu B. Nažloutlá kapalina (28 mg, 84 %).  $[\alpha]_D = -46.75$  ( $c = 0.39$  v  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.13 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.08 – 7.02 (m, 2H), 6.99 (ddd,  $J = 6.4$  Hz,  $J' = 1.5$  Hz,  $J'' = 0.9$  Hz, 1H), 4.23 (dq,  $J = 10.7$  Hz,  $J' = 7.1$  Hz, 1H), 4.16 (dq,  $J = 10.8$  Hz,  $J' = 7.1$  Hz, 1H), 3.77 – 3.70 (m, 2H), 3.63 (dd,  $J = 10.9$  Hz,  $J' = 4.7$  Hz, 1H), 3.54 (dd,  $J = 10.9$  Hz,  $J' = 6.3$  Hz, 1H), 3.44 (dq,  $J = 10.7$  Hz,  $J' = 7.2$  Hz, 1H), 2.72 (ddd,  $J = 13.8$  Hz,  $J' = 11.6$  Hz,  $J'' = 7.5$  Hz, 1H), 2.62 – 2.52 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.18 (ddd,  $J = 13.7$  Hz,  $J' = 7.9$  Hz,  $J'' = 2.4$  Hz, 1H), 2.15 – 2.08 (m, 1H), 1.59 (s, 1H), 1.50 (dddd,  $J = 12.5$  Hz,  $J' = 11.7$  Hz,  $J'' = 10.7$  Hz,  $J''' = 7.9$  Hz, 1H), 1.22 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.75 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H) ppm;  $^{13}\text{C NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.7, 170.5, 140.0, 137.5, 129.8, 128.0, 127.7, 126.0, 65.9, 64.9, 61.5, 60.9, 52.9, 48.6, 34.3, 27.7, 21.3, 14.0, 13.3 ppm; IČ (KBr):  $\nu = 3542, 3318, 2980, 2953, 2935, 2902, 2872, 1724, 1607, 1586, 1488, 1464, 1443, 1389, 1368, 1257, 1207, 1153, 1099, 1057, 1024, 776, 701$  cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI): vypočteno pro  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_5$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  357.1673; nalezeno 357.1673. Enantiomerní přebytek (76 %) byl zjištěn pomocí HPLC s IB kolonou. (*n*-heptan/*i*-PrOH, 98:2;  $\lambda = 199$  nm; 1.0 ml min<sup>-1</sup>):  $t_R = 17.2$  (major. e.), 15.4 (minor. e.) min.

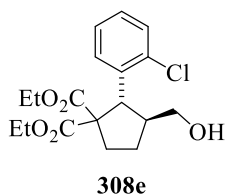
**(2*S*,3*S*)-Diethyl 3-(hydroxymethyl)-2-*p*-tolylcyklopentan-1,1-dikarboxylát (308d):**



Látka **308d** byla připravena z odpovídajícího aldehydu dle obecného postupu B. Bezbarvá kapalina (32 mg, 97 %).  $[\alpha]_D = -34.5$  ( $c = 0.57$  v  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.14 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.05 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 4.22 (dq,  $J = 10.8$  Hz,  $J' = 7.1$  Hz, 1H), 4.15 (dq,  $J = 10.8$  Hz,  $J' = 7.1$  Hz, 1H), 3.79 – 3.71 (m, 1H), 3.63 (dd,  $J = 10.8$  Hz,  $J' = 4.7$  Hz, 1H), 3.54 (dd,  $J = 10.9$  Hz,  $J' = 6.3$  Hz, 1H), 3.49 – 3.41 (m, 1H), 2.71 (ddd,  $J = 13.7$  Hz,  $J' = 11.5$  Hz,  $J'' = 7.5$  Hz, 1H), 2.62 – 2.52 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.21 – 2.14 (m, 1H), 2.11 (dtd,  $J = 12.6$  Hz,  $J' = 7.3$  Hz,  $J'' = 2.3$  Hz, 1H), 1.56 (s, 1H), 1.55 – 1.45 (m, 1H), 1.22 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.77 ppm (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.7, 170.6, 137.0, 136.5, 128.9 (2C), 128.7 (2C), 65.9, 64.9, 61.4, 60.9, 52.6, 48.4, 34.2, 27.6, 21.0, 14.0, 13.4 ppm; IČ (KBr):  $\nu = 3542, 3419, 3055, 3031, 2983, 2956, 2929, 2869, 1724, 1518, 1464, 1446, 1368, 1266, 1204, 1159, 1102, 1051, 1018, 827$  cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI): vypočteno pro

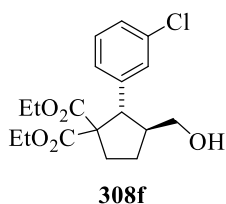
C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 357.1673; nalezeno 357.1670. Enantiomerní přebytek (84 %) byl zjištěn pomocí HPLC s IB kolonou. (*n*-heptan/*i*-PrOH, 98:2; λ = 217 nm; 1.0 ml min<sup>-1</sup>): t<sub>R</sub> = 21.6 (major. e.), 17.4 (minor. e.) min.

**(2*S*,3*S*)-Diethyl 2-(2-chlorfenyl)-3-(hydroxymethyl)cyklopentan-1,1-dikarboxylát (308e):**



Látka **308e** byla připravena z odpovídajícího aldehydu dle obecného postupu B. Bezbarvá kapalina (31 mg, 87 %). [α]<sub>D</sub> = -15.4 (c = 1.3 v CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.33 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J*' = 1.3 Hz, 1H), 7.23 – 7.05 (m, 3H), 4.60 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.33 – 4.12 (m, 2H), 3.74 (dq, *J* = 10.7 Hz, *J*' = 7.1 Hz, 1H), 3.70 – 3.61 (m, 2H), 3.47 (dq, *J* = 10.7 Hz, *J*' = 7.2 Hz, 1H), 2.72 (td, *J* = 13.3 Hz, *J*' = 6.8 Hz, 1H), 2.54 – 2.42 (m, 1H), 2.31 – 2.25 (m, 1H), 2.09 (dtd, *J* = 8.6 Hz, *J*' = 6.9 Hz, *J*'' = 1.7 Hz, 1H), 1.64 (s, 1H), 1.53 (tdd, *J* = 12.9 Hz, *J*' = 10.8 Hz, *J*'' = 6.7 Hz, 1H), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.79 ppm (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 172.3, 169.8, 139.8, 135.3, 129.3, 129.2, 127.9, 126.8, 65.9, 64.9, 61.8, 61.0, 51.9, 47.4, 35.3, 27.4, 14.0, 13.3 ppm; IČ (KBr): ν = 3063, 2980, 2932, 2896, 2869, 1727, 1473, 1449, 1389, 1368, 1257, 1227, 1153, 1093, 1054, 1036, 755 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI): vypočteno pro C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>O<sub>5</sub>Cl [M+Na]<sup>+</sup> 377.1126; nalezeno 377.1117. Enantiomerní přebytek (99 %) byl zjištěn pomocí HPLC s IB kolonou. (*n*-heptan/*i*-PrOH, 98:2; λ = 200 nm; 1.0 ml min<sup>-1</sup>): t<sub>R</sub> = 23.4 (major. e.), 26.3 (minor. e.) min.

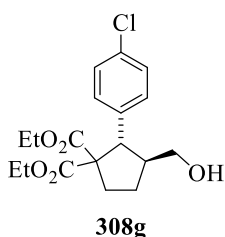
**(2*S*,3*S*)-Diethyl 2-(3-chlorfenyl)-3-(hydroxymethyl)cyklopentan-1,1-dikarboxylát (308f):**



Látka **308f** byla připravena z odpovídajícího aldehydu dle obecného postupu B. Nažloutlá kapalina (24 mg, 68 %). [α]<sub>D</sub> = -18.2 (c = 0.22 v CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.26 (s, 1H), 7.22 – 7.13 (m, 3H), 4.24 (dq, *J* = 10.7 Hz, *J*' = 7.1 Hz, 1H), 4.16 (dq, *J* = 10.7 Hz, *J*' = 7.1 Hz, 1H), 3.83 – 3.75 (m, 2H), 3.64 (dd, *J* = 10.8 Hz, *J*' = 4.6 Hz, 1H), 3.57 – 3.48 (m, 2H), 2.71 (ddd, *J* = 13.7, *J*' = 11.2, *J*'' = 7.6 Hz, 1H), 2.60 – 2.51 (m, 1H), 2.23 – 2.10 (m, 2H), 1.59 – 1.49 (m, 1H), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.81 ppm (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172.4, 170.3, 142.2, 133.9, 129.3, 129.3, 127.2, 127.1, 65.8, 64.5, 61.6, 61.1, 52.5, 48.1, 34.2, 27.6, 14.0, 13.4 ppm; IČ (KBr): ν = 3351, 3087, 3060, 2980, 2956, 2938, 2899, 2869, 1724, 1592, 1574, 1476, 1449, 1434, 1386, 1368, 1260, 1201, 1150, 1093, 1057, 698 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI): vypočteno pro C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>O<sub>5</sub>Cl [M+Na]<sup>+</sup> 377.1126; nalezeno 377.1125. Enantiomerní přebytek (60 %) byl zjištěn pomocí HPLC s IA kolonou. (*n*-heptan/*i*-PrOH, 90:10; λ = 207 nm; 1.0 ml min<sup>-1</sup>): t<sub>R</sub> = 9.5 (major. e.), 8.8 (minor. e.) min.

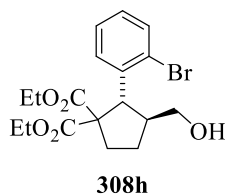


**(2S,3S)-Diethyl 2-(4-chlorfenyl)-3-(hydroxymethyl)cyklopentan-1,1-dikarboxylát (308g):**



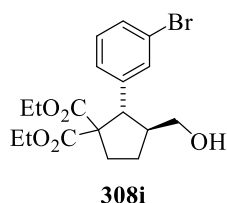
Látka **308g** byla připravena z odpovídajícího aldehydu dle obecného postupu B. Bezbarvá látka (30 mg, 84 %).  $[\alpha]_D = -41.4$  ( $c = 0.435$  v  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.22$  (bs, 4H), 4.29-4.06 (m, 2H), 3.85 – 3.74 (m, 2H), 3.62 (dd,  $J = 4.8$  Hz,  $J' = 10.8$  Hz, 1H), 3.54 – 3.42 (m, 2H), 2.76 – 2.65 (m, 1H), 2.60 – 2.46 (m, 1H), 2.23 – 2.07 (m, 2H), 1.60 – 1.44 (m, 2H), 1.23 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.81 ppm (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 172.5, 170.4, 138.6, 132.8, 130.4$  (2C), 128.2 (2C), 65.8, 64.6, 61.6, 61.1, 52.3, 48.2, 34.2, 27.6, 14.0, 13.4 ppm; IČ (KBr):  $\nu = 3543, 3376, 2980, 2936, 2872, 1906, 1724, 1596, 1492, 1464, 1413, 1367, 1262, 1202, 1158, 1091, 1053, 1014, 829, 698, 547$   $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): vypočteno pro  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{ClO}_5$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  377.1126; nalezeno 377.1126. Enantiomerní přebytek (90 %) byl zjištěn pomocí HPLC s IA kolonou. (*n*-heptan/*i*-PrOH, 95:5;  $\lambda = 227$  nm; 1.0 ml  $\text{min}^{-1}$ ):  $t_R = 18.8$  (major. e.), 23.8 (minor. e.) min.

**(2S,3S)-Diethyl 2-(2-bromfenyl)-3-(hydroxymethyl)cyklopentan-1,1-dikarboxylát (308h):**



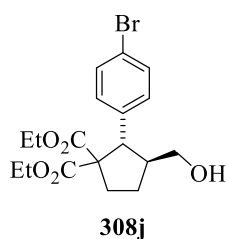
Látka **308h** byla připravena z odpovídajícího aldehydu dle obecného postupu B. Bezbarvá kapalina (36 mg, 90 %).  $[\alpha]_D = -37.0$  ( $c = 0.23$  v  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.52 (dd,  $J = 8.0$  Hz,  $J' = 1.3$  Hz, 1H), 7.20 (dtd,  $J = 9.6$  Hz,  $J' = 8.0$  Hz,  $J'' = 1.5$  Hz, 2H), 7.03 (ddd,  $J = 8.0$  Hz,  $J' = 7.2$  Hz,  $J'' = 1.8$  Hz, 1H), 4.61 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 4.30 – 4.14 (m, 2H), 3.78 – 3.62 (m, 3H), 3.47 (dq,  $J = 10.7$  Hz,  $J' = 7.2$  Hz, 1H), 2.71 (td,  $J = 13.5$  Hz,  $J' = 6.8$  Hz, 1H), 2.51 – 2.39 (m, 1H), 2.27 (ddd,  $J = 13.6$  Hz,  $J' = 6.5$  Hz,  $J'' = 1.4$  Hz, 1H), 2.12 – 2.03 (m, 1H), 1.72 (s, 1H), 1.52 (tdd,  $J = 13.0$  Hz,  $J' = 10.9$  Hz,  $J'' = 6.6$  Hz, 1H), 1.23 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.79 ppm (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.2, 169.8, 141.8, 132.5, 129.4, 128.1, 127.4, 126.4, 66.1, 64.8, 61.8, 61.0, 52.6, 50.4, 35.4, 27.4, 14.0, 13.3 ppm; IČ (KBr):  $\nu = 3055, 2980, 2932, 2896, 2866, 1727, 1595, 1565, 1473, 1443, 1365, 1257, 1222, 1198, 1156, 1093, 1051, 1021, 752$   $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): vypočteno pro  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{Br}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  421.0621; nalezeno 421.0620. Enantiomerní přebytek (89 %) byl zjištěn pomocí HPLC s IC kolonou. (*n*-heptan/*i*-PrOH, 80:20;  $\lambda = 213$  nm; 1.0 ml  $\text{min}^{-1}$ ):  $t_R = 6.9$  (major. e.), 8.6 (minor. e.) min.

**(2S,3S)-Diethyl 2-(3-bromfenyl)-3-(hydroxymethyl)cyklopentan-1,1-dikarboxylát (308i):**



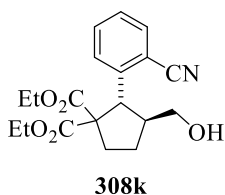
Látka **308i** byla připravena z odpovídajícího aldehydu dle obecného postupu B. Bezbarvá kapalina (31 mg, 77 %).  $[\alpha]_D = -29.7$  ( $c = 0.51$  v  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.42 (t,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.33 (ddd,  $J = 7.9$  Hz,  $J' = 2.0$  Hz,  $J'' = 1.1$  Hz, 1H), 7.23 – 7.19 (m, 1H), 7.12 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 4.32 – 4.08 (m, 2H), 3.88 – 3.72 (m, 2H), 3.63 (dd,  $J = 10.8$  Hz,  $J' = 4.6$  Hz, 1H), 3.59 – 3.48 (m, 2H), 2.71 (ddd,  $J = 13.7$  Hz,  $J' = 11.1$  Hz,  $J'' = 7.6$  Hz, 1H), 2.58 – 2.50 (m, 1H), 2.23 – 2.10 (m, 2H), 1.60 – 1.46 (m, 2H), 1.23 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.83 ppm (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.3, 170.3, 142.6, 132.2, 130.1, 129.6, 127.8, 122.1, 65.9, 64.5, 61.6, 61.1, 52.5, 48.2, 34.2, 27.6, 14.0, 13.4 ppm; IČ (KBr):  $\nu = 3422, 3058, 2977, 2956, 2935, 2899, 2869, 1724, 1592, 1559, 1476, 1446, 1434, 1389, 1365, 1263, 1201, 1162, 1096, 1051, 866, 776, 695$   $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): vypočteno pro  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{Br}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  421.0621; nalezeno 421.0621. Enantiomerní přebytek (71 %) byl zjištěn pomocí HPLC s IA kolonou. (*n*-heptan/*i*-PrOH, 95:5;  $\lambda = 260$  nm;  $1.0$  ml  $\text{min}^{-1}$ ):  $t_R = 18.8$  (major. e.),  $16.1$  (minor. e.) min.

**(2S,3S)-Diethyl 2-(4-bromfenyl)-3-(hydroxymethyl)cyklopentan-1,1-dikarboxylát (308j):**



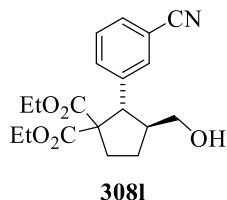
Látka **308j** byla připravena z odpovídajícího aldehydu dle obecného postupu B. Bezbarvá kapalina (30 mg, 76 %).  $[\alpha]_D = -37.4$  ( $c = 0.535$  v  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.38 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.15 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 4.29 – 4.08 (m, 2H), 3.85 – 3.73 (m, 2H), 3.63 (dd,  $J = 4.8$  Hz,  $J' = 10.8$  Hz, 1H), 3.54 – 3.44 (m, 2H), 2.76 – 2.65 (m, 1H), 2.60 – 2.46 (m, 1H), 2.23 – 2.07 (m, 2H), 1.60 – 1.44 (m, 2H), 1.22 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.81 ppm (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 172.4, 170.4, 139.1, 131.1$  (2C), 130.8 (2C), 120.9, 65.8, 64.5, 61.6, 61.1, 52.3, 48.1, 34.2, 27.6, 14.0, 13.4 ppm; IČ (KBr):  $\nu = 3545, 3371, 2978, 2936, 2903, 2869, 1905, 1724, 1589, 1487, 1464, 1443, 1389, 1367, 1262, 1094, 1054, 1009, 827$   $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): vypočteno pro  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{BrO}_5$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  421.0621; nalezeno 421.0622. Enantiomerní přebytek (91 %) byl zjištěn pomocí HPLC s IA kolonou. (*n*-heptan/*i*-PrOH, 95:5;  $\lambda = 216$  nm;  $1.0$  ml  $\text{min}^{-1}$ ):  $t_R = 19.8$  (major. e.),  $25.7$  (minor. e.) min.

**(2S,3S)-Diethyl 3-(hydroxymethyl)-2-(2-kyanofenyl)-cyklopentan-1,1-dikarboxylát**



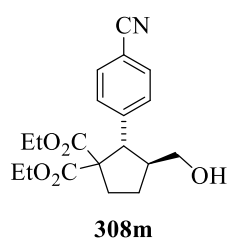
**(308k):** Látka **308k** byla připravena z odpovídajícího aldehydu dle obecného postupu B. Bezbarvá kapalina (31 mg, 91 %).  $[\alpha]_D = -23.1$  ( $c = 0.26$  v  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.63 – 7.58 (m, 1H), 7.53 – 7.47 (m, 1H), 7.30 (dd,  $J = 11.9$  Hz,  $J' = 4.3$  Hz, 2H), 4.35 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 4.30 – 4.17 (m, 2H), 3.81 (dq,  $J = 10.8$  Hz,  $J' = 7.1$  Hz, 1H), 3.70 – 3.61 (m, 2H), 3.53 (dq,  $J = 10.7$  Hz,  $J' = 7.2$  Hz, 1H), 2.71 (ddd,  $J = 13.7$  Hz,  $J' = 12.0$  Hz,  $J'' = 7.2$  Hz, 1H), 2.61 – 2.49 (m, 1H), 2.31 (ddd,  $J = 13.8$  Hz,  $J' = 7.4$  Hz,  $J'' = 2.4$  Hz, 1H), 2.20 – 2.10 (m, 1H), 1.72 – 1.47 (m, 4H), 1.23 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.83 ppm (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.5, 169.9, 145.6, 132.7, 132.4, 128.4, 127.3, 118.1, 114.6, 66.2, 64.8, 61.9, 61.1, 51.2, 50.7, 34.9, 27.3, 14.0, 13.4 ppm; IČ (KBr):  $\nu = 3312, 3081, 3063, 3031, 2956, 2926, 2851, 2223, 1742, 1727, 1712, 1595, 1464, 1446, 1416, 1365, 1260, 1222, 1183, 1099, 764$   $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): vypočteno pro  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{N}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  368.1468; nalezeno 368.1469. Enantiomerní přebytek (80 %) byl zjištěn pomocí HPLC s IB kolonou. (*n*-heptan/*i*-PrOH, 95:5;  $\lambda = 218$  nm;  $1.0$  ml  $\text{min}^{-1}$ ):  $t_R = 15.5$  (major. e.),  $17.3$  (minor. e.) min.

**(2S,3S)-Diethyl 2-(3-kyanofenyl)-3-(hydroxymethyl)cyklopentan-1,1-dikarboxylát (308l):**



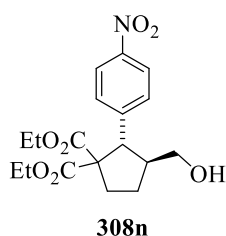
Látka **308l** byla připravena z odpovídajícího aldehydu dle obecného postupu B. Bezbarvá kapalina (27 mg, 78 %).  $[\alpha]_D = -27.3$  ( $c = 0.35$  v  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.59$  (s, 1H), 7.55 – 7.48 (m, 2H), 7.37 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 4.24 (dq,  $J = 10.7$  Hz,  $J' = 7.1$  Hz, 1H), 4.15 (dq,  $J = 10.7$  Hz,  $J' = 7.1$  Hz, 1H), 3.84 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1H), 3.78 (dq,  $J = 10.7$  Hz, 7.1 Hz, 1H), 3.62 (dd,  $J = 10.8$  Hz,  $J' = 4.5$  Hz, 1H), 3.54 – 3.41 (m, 2H), 2.70 (ddd,  $J = 13.7$  Hz,  $J' = 11.0$  Hz,  $J'' = 7.6$  Hz, 1H), 2.61 – 2.51 (m, 1H), 2.25 – 2.11 (m, 2H), 1.60 – 1.50 (m, 2H), 1.22 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.78 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H) ppm;  $^{13}\text{C NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 172.1, 170.2, 141.5, 133.5, 132.8, 130.6, 128.8, 118.7, 111.9, 65.6, 64.0, 61.7, 61.1, 52.1, 47.6, 34.0, 27.4, 13.9, 13.4$  ppm; IČ (KBr):  $\nu = 3318, 3066, 2977, 2959, 2935, 2902, 2872, 2226, 1721, 1601, 1577, 1479, 1461, 1443, 1389, 1365, 1263, 1207, 1174, 1156, 1099, 1057, 1018, 857, 788, 692$   $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): vypočteno pro  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{N}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  368.1468; nalezeno 368.1468. Enantiomerní přebytek (90 %) byl zjištěn pomocí HPLC s IA kolonou. (*n*-heptan/*i*-PrOH, 90:10;  $\lambda = 206$  nm;  $1.0$  ml  $\text{min}^{-1}$ ):  $t_R = 17.2$  (major. e.),  $14.6$  (minor. e.) min.

**(2S,3S)-Diethyl 2-(4-kyanofenyl)-3-(hydroxymethyl)cyklopentan-1,1-dikarboxylát**



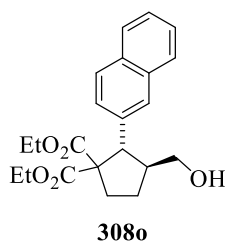
**(308m):** Látka **308m** byla připravena z odpovídajícího aldehydu dle obecného postupu B. Bezbarvá kapalina (15 mg, 44 %).  $[\alpha]_D = -40.5$  ( $c = 0.21$  v  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.56$  (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.40 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 4.29 – 4.11 (m, 2H), 3.88 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H), 3.80 (dq,  $J = 6.9$  Hz,  $J' = 10.5$  Hz, 1H), 3.62 (dd,  $J = 4.8$  Hz,  $J' = 10.8$  Hz, 1H), 3.51 (dd,  $J = 6.0$  Hz,  $J' = 10.8$  Hz, 1H), 3.45 (dq,  $J = 7.2$  Hz,  $J' = 10.8$  Hz, 1H), 2.77 – 2.66 (m, 1H), 2.64 – 2.51 (m, 1H), 2.26 – 2.11 (m, 2H), 1.63 – 1.51 (m, 1H), 1.22 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.79 ppm (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 172.1, 170.2, 145.9, 131.8$  (2C), 129.9 (2C), 118.8, 110.8, 65.9, 64.2, 61.7, 61.1, 52.8, 48.0, 34.3, 27.6, 14.0, 13.5 ppm; IČ (KBr):  $\nu = 3543, 3396, 2981, 2938, 2871, 2227, 1723, 1607, 1506, 1463, 1366, 1262, 1202, 1095, 1019, 834, 566$   $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): vypočteno pro  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_5$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  368.1468; nalezeno 368.1468. Enantiomerní přebytek (91 %) byl zjištěn pomocí HPLC s IA kolonou. (*n*-heptan/*i*-PrOH, 95:5;  $\lambda = 231$  nm;  $1.0$  ml  $\text{min}^{-1}$ ):  $t_R = 37.7$  (major. e.), 46.4 (minor. e.) min.

**(2S,3S)-Diethyl 2-(4-nitrofenyl)-3-(hydroxymethyl)cyklopentan-1,1-dikarboxylát (308n):**



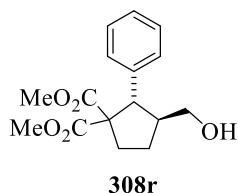
Látka **308n** byla připravena z odpovídajícího aldehydu dle obecného postupu B. Žlutá kapalina (29 mg, 78 %).  $[\alpha]_D = -28.6$  ( $c = 0.11$  v  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.12$  (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.46 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.28 – 4.12 (m, 2H), 3.94 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H), 3.81 (dq,  $J = 7.2$  Hz,  $J' = 3.6$  Hz, 1H), 3.65 – 3.43 (m, 3H), 2.79 – 2.54 (m, 2H), 2.27 – 2.12 (m, 2H), 1.59 (m, 1H), 1.54 (bs, 2H,  $\text{H}_2\text{O}$ ), 1.23 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.80 ppm (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 200.3, 171.2, 169.5, 147.2, 146.3, 129.8$  (2C), 123.3 (2C), 65.7, 62.0, 61.5, 57.2, 34.1, 25.2, 14.0, 13.5 ppm; IČ (KBr):  $\nu = 3560, 3391, 3111, 3078, 2977, 2935, 2872, 2455, 1933, 1723, 1604, 1598, 1522, 1464, 1368, 1348, 1264, 1201, 1096, 1055, 856, 748, 699, 685$   $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): vypočteno pro  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_7$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  388.1367; nalezeno 388.1367. Enantiomerní přebytek (90 %) byl zjištěn pomocí HPLC s IC kolonou. (*n*-heptan/*i*-PrOH, 95:5;  $\lambda = 272$  nm;  $1.0$  ml  $\text{min}^{-1}$ ):  $t_R = 54.6$  (major. e.), 65.1 (minor. e.) min.

### (2S,3S)-Diethyl 3-(hydroxymethyl)-2-(naft-2-yl)cyklopentan-1,1-dikarboxylát



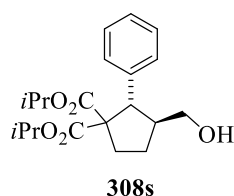
**(308o):** Látka **308o** byla připravena z odpovídajícího aldehydu dle obecného postupu B. Žlutá kapalina (16 mg, 42 %).  $[\alpha]_D = -41.4$  ( $c = 0.22$  v  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.79 - 7.21$  (m, 4H), 7.46 – 7.36 (m, 3H), 4.33 – 4.12 (m, 2H), 3.98 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H), 3.72 – 3.54 (m, 3H), 3.29 (dq,  $J = 7.2$  Hz,  $J' = 10.8$  Hz, 1H), 2.87 – 2.65 (m, 2H), 2.28 – 2.13 (m, 2H), 1.58 (m, 1H), 1.23 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.55 ppm (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 172.7, 170.6, 137.6, 133.2, 132.6, 127.8, 127.6$  (2C), 127.5 (2C), 127.2, 125.7, 66.0, 64.9, 61.5, 60.9, 53.1, 48.4, 34.4, 27.7, 14.0, 13.2 ppm; IČ (KBr):  $\nu = 3547, 3392, 3055, 2979, 2870, 1723, 1633, 1600, 1506, 1464, 1388, 1366, 1260, 1095, 1018, 859, 822, 747, 479$   $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): vypočteno pro  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_5$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  393.1673; nalezeno 393.1673. Enantiomerní přebytek (87 %) byl zjištěn pomocí HPLC s IA kolonou. (*n*-heptan/*i*-PrOH, 95:5;  $\lambda = 217$  nm;  $1.0$  ml  $\text{min}^{-1}$ ):  $t_R = 26.9$  (major. e.), 32.7 (minor. e.) min.

### (2S,3S)-Dimethyl 2-fenyl-3-(hydroxymethyl)cyklopentan-1,1-dikarboxylát (308r):



Látka **308r** byla připravena z odpovídajícího aldehydu dle obecného postupu B. Bezbarvá kapalina (15 mg, 52 %).  $[\alpha]_D = -30.8$  ( $c = 0.13$  v  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.31 - 7.16$  (m, 5H), 3.80 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.65 (dd,  $J = 4.8$  Hz,  $J' = 10.8$  Hz, 1H), 3.53 (dd,  $J = 6.3$  Hz,  $J' = 10.8$  Hz, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.80 – 2.67 (m, 1H), 2.66 – 2.54 (m, 1H), 2.23 – 2.10 (m, 2H), 1.54 ppm (m, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 173.1, 171.0, 139.8, 128.9$  (2C), 128.2 (2C), 127.1, 66.0, 64.8, 53.2, 52.8, 51.9, 48.0, 34.2, 27.3 ppm; IČ (KBr):  $\nu = 3307, 3059, 3031, 2950, 1748, 1728, 1602, 1453, 1433, 1267, 1209, 1053, 702$   $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): vypočteno pro  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_5$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  315.1203; nalezeno 315.1203. Enantiomerní přebytek (81 %) byl zjištěn pomocí HPLC s IC kolonou. (*n*-heptan/*i*-PrOH, 90:10;  $\lambda = 209$  nm;  $1.0$  ml  $\text{min}^{-1}$ ):  $t_R = 12.7$  (major. e.), 16.1 (minor. e.) min.

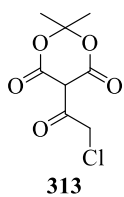
### (2S,3S)-Diisopropyl 2-fenyl-3-(hydroxymethyl)cyklopentan-1,1-dikarboxylát (308s):



Látka **308s** byla připravena z odpovídajícího aldehydu dle obecného postupu B. Bezbarvá kapalina (28 mg, 79 %).  $[\alpha]_D = -40.8$  ( $c = 0.38$  v  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.32 - 7.16$  (m, 5H), 5.08 (sep,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 4.48 (sep,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 3.80 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 3.62 (dq,  $J = 4.8$  Hz,  $J' = 10.8$  Hz, 1H), 2.81 - 2.69 (m, 1H), 2.63 – 2.51 (m, 1H), 2.25 – 2.09 (m, 2H), 1.59 – 1.44 (m, 2H), 1.25 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 1.22 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 1.03 (d,  $J = 6.3$

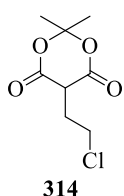
Hz, 3H), 0.47 ppm (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 172.3, 169.9, 140.7, 129.2$  (2C),  $128.2$  (2C),  $126.9, 68.9, 68.6, 65.8, 64.8, 52.7, 49.4, 34.8, 27.5, 21.6, 21.4, 21.4, 20.6$  ppm; IČ (KBr):  $\nu = 3536, 3308, 3059, 3030, 2950, 1747, 1726, 1602, 1455, 1431, 1264, 1209, 1057, 701$   $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): vypočteno pro  $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_5$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  371.1829; nalezeno 371.1829. Enantiomerní přebytek (92 %) byl zjištěn pomocí HPLC s IA kolonou. (*n*-heptan/*i*-PrOH, 95:5;  $\lambda = 220$  nm;  $1.0$  ml  $\text{min}^{-1}$ ):  $t_{\text{R}} = 19.4$  (major. e.),  $16.6$  (minor. e.) min.

#### 5-(2-Chloroacetyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion (313):



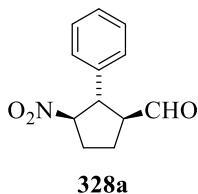
Sloučenina **313** byla připravena dle lit.<sup>139</sup> Meldrumová kyselina (**311**) (1.0 g, 6.944 mmol) byla rozpuštěna ve směsi DCM (5 ml) a pyridinu (1.12 ml, 13.89 mmol). Při 0 °C byl přidán chloroacetylchlorid (**312**) (784 mg, 6.944 mmol) a reakční směs byla míchána 2 hod, přičemž teplota reakční směsi vystoupala na laboratorní teplotu. Následně byla reakční směs přelita ke směsi 17% HCl (10 ml) s ledem (10 g). Poté byla provedena extrakce DCM (3 x 20 ml), organická fáze byla vysušena  $\text{MgSO}_4$ , přefiltrována a odpařena na RVO. Odparek byl rozpuštěn v diethyletheru, z nějž vykrystalovala žlutá pevná látka (699 mg, 46 %), jejíž  $^1\text{H}$  NMR spektrum odpovídá lit.<sup>139</sup>

#### 5-(2-Chloroethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion (314):



Sloučenina **314** byla připravena redukcí dle lit.<sup>139</sup> Látka **313** (100 mg, 0.45 mmol) byla rozpuštěna v kyselině octové (2 ml). Následně byl po částech ke směsi přidán  $\text{NaBH}_4$  a reakční směs byla míchána 30 min. Poté byla reakční směs přelita do 1M HCl (20 ml) s ledem a byla extrahována DCM (3 x 20 ml), organická fáze byla vysušena  $\text{MgSO}_4$ , přefiltrována a odpařena na RVO. Takto byla získána nažloutlá kapalina (84 mg, 90 %), jejíž  $^1\text{H}$  NMR spektrum odpovídá lit.<sup>139</sup>

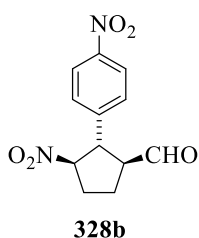
#### (1*S*,2*R*,3*R*)-2-Fenyl-3-nitrocyclopentankarbaldehyd (328a):



Látka **328a** byla připravena z odpovídajícího enalu dle obecného postupu A. Bezbarvá kapalina (38 mg, 69 %).  $[\alpha]_{\text{D}} = -27.5$  ( $c = 0.2$  v  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 9.70$  (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H),  $7.49 - 7.13$  (m, 5H),  $4.99$  (dd,  $J = 14.3$  Hz,  $J' = 7.6$  Hz, 1H),  $4.08$  (dd,  $J = 9.4$  Hz,  $J' = 7.6$  Hz, 1H),  $3.25 - 2.93$  (m, 1H),  $2.52 - 2.38$  (m, 2H),  $2.37 - 2.14$  ppm (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 199.8, 138.6, 129.2$  (2C),  $128.0, 127.2$  (2C),  $92.3, 57.7, 51.2, 31.5, 24.9$  ppm; IČ (KBr):  $\nu = 3060, 3031, 2950, 2899, 2875, 2818, 2723, 1724, 1550, 1497, 1455, 1371, 1320,$

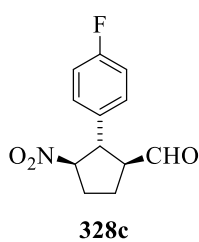
764, 701  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): vypočteno pro  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{N}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  242.0788; nalezeno 242.0788.

**(1S,2R,3R)-3-Nitro-2-(4-nitrofenyl)cyklopentankarbaldehyd (328b):**



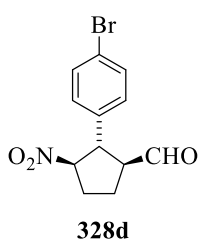
Látka **328b** byla připravena z odpovídajícího enalu dle obecného postupu A. Žlutá kapalina (41 mg, 62 %).  $[\alpha]_{\text{D}} = -19.5$  ( $c = 1.93$  v  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.72 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 8.22 (dd,  $J = 8.9$  Hz,  $J' = 2.3$  Hz, 2H), 7.50 – 7.39 (m, 2H), 4.99 (td,  $J = 7.9$  Hz,  $J' = 7.0$  Hz, 1H), 4.37 – 4.08 (m, 1H), 3.18 – 3.00 (m, 1H), 2.65 – 2.40 (m, 2H), 2.38 – 2.23 ppm (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  198.4, 146.1, 128.4 (2C), 124.4 (2C), 124.3, 91.5, 57.8, 50.2, 31.3, 25.0 ppm; IČ (KBr):  $\nu = 3114, 3075, 2950, 2905, 2878, 2848, 2726, 1939, 1721, 1601, 1553, 1524, 1461, 1374, 1350, 848, 752, 698$   $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): vypočteno pro  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  287.0638; nalezeno 287.0638.

**(1S,2R,3R)-2-(4-Fluorfenyl)-3-nitro-cyklopentankarbaldehyd (328c):**



Látka **328c** byla připravena z odpovídajícího enalu dle obecného postupu A. Nažloutlá kapalina (38 mg, 64 %).  $[\alpha]_{\text{D}} = -45.9$  ( $c = 0.61$  v  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.69 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.24 – 7.18 (m, 2H), 7.04 (t,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 4.93 (dd,  $J = 14.7$  Hz,  $J' = 7.9$  Hz, 1H), 4.06 (dd,  $J = 9.3$  Hz,  $J' = 8.2$  Hz, 1H), 3.06 (dt,  $J = 16.6$  Hz,  $J' = 5.1$  Hz, 1H), 2.52 – 2.38 (m, 2H), 2.32 – 2.18 ppm (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  199.5, 163.2, 161.5, 134.3, 129.0, 128.9, 116.3, 116.1, 92.2, 57.8, 50.5, 31.3, 24.8 ppm.  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -114.0 ppm. IČ (KBr):  $\nu = 3075, 3043, 2971, 2947, 2902, 2878, 2827, 2723, 1724, 1607, 1553, 1512, 1458, 1422, 1371, 1317, 1305, 1227, 1162, 1099, 1012, 839, 537$   $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): vypočteno pro  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{FNO}_3$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  260.0693; nalezeno 260.0694.

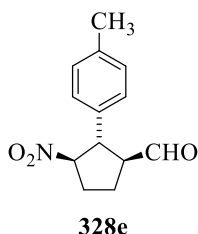
**(1S,2R,3R)-2-(4-Bromfenyl)-3-nitrocyclopentankarbaldehyd (328d):**



Látka **328d** byla připravena z odpovídajícího enalu dle obecného postupu A. Nažloutlá kapalina (35 mg, 47 %).  $[\alpha]_{\text{D}} = -46.0$  ( $c = 0.88$  v  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.69 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.48 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.12 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 4.93 (td,  $J = 7.8$  Hz,  $J' = 6.9$  Hz, 1H), 4.05 (dd,  $J = 9.4$  Hz,  $J' = 7.9$  Hz, 1H), 3.12 – 2.98 (m, 1H), 2.54 – 2.39 (m, 2H), 2.34 – 2.16 ppm (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  199.1, 137.6, 132.4 (2C), 129.0 (2C), 122.0, 92.0, 57.7, 50.5, 31.3, 24.9 ppm; IČ (KBr):  $\nu = 3060, 3022, 2944, 2902, 2875,$

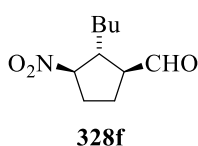
2821, 2726, 1903, 1724, 1592, 1550, 1494, 1458, 1416, 1371, 1072, 1009, 821, 519  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): vypočteno pro  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{NBr}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  319.9893; nalezeno 319.9895.

**(1S,2R,3R)-3-Nitro-2-*p*-tolylcyklopentankarbaldehyd (328e):**



Látka **328e** byla připravena z odpovídajícího enalu dle obecného postupu A. Nažloutlá kapalina (27 mg, 47 %).  $[\alpha]_{\text{D}} = -21.1$  ( $c = 0.57$  v  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.69 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.16 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.14 – 7.11 (m, 2H), 5.00 – 4.89 (m, 1H), 4.03 (dd,  $J = 9.5$  Hz,  $J' = 7.7$  Hz, 1H), 3.07 (ddd,  $J = 18.0$  Hz,  $J' = 8.6$  Hz,  $J'' = 1.9$  Hz, 1H), 2.49 – 2.38 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.31 – 2.24 (m, 1H), 2.19 ppm (dddd,  $J = 13.6$  Hz,  $J' = 8.6$  Hz,  $J'' = 7.8$  Hz,  $J''' = 6.1$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  199.8, 137.8, 135.5, 129.9 (2C), 127.1 (2C), 92.4, 57.7, 51.1, 31.5, 24.8, 21.0 ppm; IČ (KBr):  $\nu = 3052, 3022, 2974, 2947, 2923, 2872, 2821, 2726, 1906, 1721, 1550, 1515, 1455, 1368, 1317$   $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): vypočteno pro  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{N}$   $[\text{M}-\text{H}]^-$  232.0979; nalezeno 232.0980.

**(1S,2R,3R)-2-Butyl-3-nitrocyclopentankarbaldehyd (328f):**

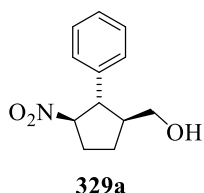


Látka **328f** byla připravena z odpovídajícího enalu dle obecného postupu A a byla izolována jako směs diastereomerů. Žlutá kapalina (28 mg, 57 %).  $[\alpha]_{\text{D}} = +5.0$  ( $c = 0.395$  v  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.70 (d,  $J = 2.4$  Hz, 0.2H, minoritní diastereomer), 9.66 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H, majoritní diastereomer), 5.06 (td,  $J = 6.3$  Hz,  $J' = 1.7$  Hz, 0.2H, minor. d.), 4.63 – 4.58 (m, 1H, major. d.), 3.02 – 2.94 (m, 0.2H, minor. d.), 2.91 – 2.82 (m, 1H, major. d.), 2.51 (ddd,  $J = 16.0$  Hz,  $J' = 7.9$  Hz,  $J'' = 2.3$  Hz, 1H, major. d.), 2.47 – 2.37 (m, 0.2H minor. d.), 2.36 – 2.27 (m, 1.2H, oba d.), 2.23 – 2.12 (m, 2.4H, oba d.), 2.11 – 2.03 (m, 0.3H, minor. d.), 2.03 – 1.96 (m, 1.2H, major. + minor. d.), 1.96 – 1.89 (m, 0.2H, minor. d.), 1.62 – 1.53 (m, 2.2H, major. + minor. d.), 1.52 – 1.44 (m, 1.5H, oba d.), 1.29 (dd,  $J = 7.4$  Hz,  $J' = 3.7$  Hz, 5.7H, oba d.), 0.87 ppm (td,  $J = 7.0$  Hz,  $J' = 4.1$  Hz, 4.6H major. + minor. d.);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  201.9 (minor. diastereomer), 201.2 (major. diastereomer), 91.4 (major. d.), 90.7 (minor. d.), 57.2 (major. d.), 55.5 (minor. d.), 46.40 (major. d.), 46.2 (minor. d.), 33.9 (major. d.), 32.0 (major. d.), 30.7 (minor. d.), 30.4 (minor. d.), 29.6 (major. d.), 29.1 (minor. d.), 25.5 (major. d.), 25.0 (minor. d.), 22.8 (minor. d.), 22.7 (major. d.), 14.0 (major. d.), 14.0 (minor. d.) ppm; IČ (KBr):  $\nu = 2959, 2932, 2872, 2857, 2720, 1721, 1550, 1458, 1368$   $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): vypočteno pro  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}$   $[\text{M}-\text{H}]^-$  198.1136; nalezeno 198.1137. Enantiomerní přebytek (94 %) byl zjištěn pomocí HPLC s IC



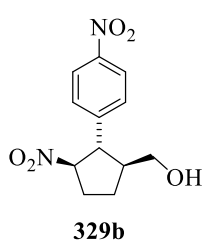
kolonou. (*n*-heptan/*i*-PrOH, 99:1;  $\lambda = 203 \text{ nm}$ ;  $1.0 \text{ ml min}^{-1}$ ):  $t_R = 26.6$  (major. e.),  $24.5$  (minor. e.) min.

**((1*S*,2*S*,3*R*)-2-Fenyl-3-nitrociklopentyl)methanol (329a):**



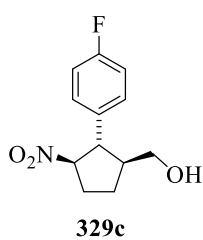
Látka **329a** byla připravena z odpovídajícího aldehydu dle obecného postupu B. Bezbarvá kapalina (14 mg, 65 %).  $[\alpha]_D = -50.0$  ( $c = 1.5$  v  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40 – 7.15 (m, 5H), 4.95 (dd,  $J = 15.0 \text{ Hz}$ ,  $J' = 8.2 \text{ Hz}$ , 1H), 3.69 (dd,  $J = 10.8 \text{ Hz}$ ,  $J' = 4.4 \text{ Hz}$ , 1H), 3.57 (dd,  $J = 10.8 \text{ Hz}$ ,  $J' = 6.3 \text{ Hz}$ , 1H), 3.47 (dd,  $J = 10.5 \text{ Hz}$ ,  $J' = 8.5 \text{ Hz}$ , 1H), 2.45 – 2.39 (m, 2H), 2.38 – 2.31 (m, 1H), 2.11 (dd,  $J = 12.9 \text{ Hz}$ ,  $J' = 5.6 \text{ Hz}$ , 1H), 1.94 (dd,  $J = 13.0 \text{ Hz}$ ,  $J' = 9.1 \text{ Hz}$ , 1H), 1.46 ppm (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  129.0 (2C), 127.7, 127.5 (2C), 93.0, 64.0, 53.9, 48.8, 31.2, 27.2 ppm. IČ (KBr):  $\nu = 3336, 3066, 3025, 2941, 2908, 2875, 1951, 1885, 1808, 1718, 1604, 1544, 1494, 1452, 1374, 1323, 1048, 761, 704 \text{ cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): vypočteno pro  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_3$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  244,0944; nalezeno 244.0944. Enantiomerní přebytek (95 %) byl zjištěn pomocí HPLC s IA kolonou. (*n*-heptan/*i*-PrOH, 95:5;  $\lambda = 210 \text{ nm}$ ;  $1.0 \text{ ml min}^{-1}$ ):  $t_R = 21.5$  (major. e.),  $23.5$  (minor. e.) min.

**((1*S*,2*S*,3*R*)-3-Nitro-2-(4-nitrofenyl)ciklopentyl)methanol (329b):**



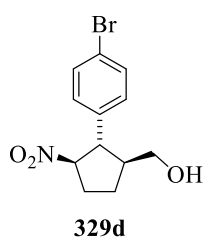
Látka **329b** byla připravena z odpovídajícího aldehydu dle obecného postupu B. Nažloutlá kapalina (20 mg, 74 %).  $[\alpha]_D = -27.5$  ( $c = 0.2$  v  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.21 (d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ , 2H), 7.42 (d,  $J = 8.7 \text{ Hz}$ , 2H), 4.95 (td,  $J = 8.5 \text{ Hz}$ ,  $J' = 6.6 \text{ Hz}$ , 1H), 3.68 (ddd,  $J = 10.4 \text{ Hz}$ ,  $J' = 6.4 \text{ Hz}$ ,  $J'' = 1.8 \text{ Hz}$ , 2H), 3.58 (dd,  $J = 10.7$ ,  $J' = 5.6 \text{ Hz}$ , 1H), 2.51 – 2.41 (m, 2H), 2.41 – 2.32 (m, 1H), 2.17 – 2.08 (m, 1H), 1.99 ppm (ddd,  $J = 17.6 \text{ Hz}$ ,  $J' = 13.2 \text{ Hz}$ ,  $J'' = 9.4 \text{ Hz}$ , 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  147.3, 128.5 (2C), 124.2 (2C), 92.3, 63.2, 53.2, 48.8, 31.0, 26.9, 24.3, 16.7 ppm; IČ (KBr):  $\nu = 3354, 3108, 3075, 2941, 2872, 1936, 1736, 1604, 1550, 1521, 1371, 1350, 1108, 1048, 1012, 851, 755, 698 \text{ cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): vypočteno pro  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_5\text{N}_2$   $[\text{M}-\text{H}]^-$  265.0830; nalezeno 265.0830. Enantiomerní přebytek (91 %) byl zjištěn pomocí HPLC s IA kolonou. (*n*-heptan/*i*-PrOH, 80:20;  $\lambda = 260 \text{ nm}$ ;  $1.0 \text{ ml min}^{-1}$ ):  $t_R = 15.1$  (major. e.),  $12.1$  (minor. e.) min.

**((1*S*,2*S*,3*R*)-2-(4-Fluorfenyl)-3-nitrocyclopentyl)methanol (329c):**



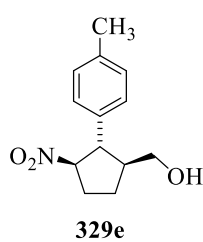
Látka **329c** byla připravena z odpovídajícího aldehydu dle obecného postupu B. Bezbarvá kapalina (20 mg, 82 %).  $[\alpha]_D = -33.3$  ( $c = 0.26$  v  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.21 – 7.16 (m, 2H), 7.07 – 7.00 (m, 2H), 4.89 (td,  $J = 8.4$  Hz,  $J' = 6.9$  Hz, 1H), 3.67 (dd,  $J = 10.8$  Hz,  $J' = 4.4$  Hz, 1H), 3.55 (dd,  $J = 10.8$  Hz,  $J' = 6.1$  Hz, 1H), 3.47 (dd,  $J = 10.8$  Hz,  $J' = 8.6$  Hz, 1H), 2.48 – 2.36 (m, 2H), 2.30 (tddd,  $J = 13.9$  Hz,  $J' = 7.7$  Hz,  $J'' = 6.1$  Hz,  $J''' = 4.4$  Hz, 1H), 2.15 – 2.03 (m, 1H), 1.94 ppm (ddd,  $J = 18.1$  Hz,  $J' = 13.1$  Hz,  $J'' = 9.4$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.0, 161.4, 135.1, 129.1, 129.0, 116.0, 115.9, 93.0, 63.6, 53.1, 48.6, 30.9, 27.0. ppm.  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -114.7 ppm. IČ (KBr):  $\nu = 3419, 3069, 3040, 22953, 2923, 2869, 2854, 1888, 1745, 1610, 1547, 1515, 1458, 1416, 1374, 1320, 1227, 1165, 1096, 1048, 1018, 833, 561, 534$   $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): vypočteno pro  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{FNO}_3$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  262.0850; nalezeno 262.0850. Enantiomerní přebytek (95 %) byl zjištěn pomocí HPLC s IB kolonou. (*n*-heptan/*i*-PrOH, 98:2;  $\lambda = 211$  nm; 1.0 ml  $\text{min}^{-1}$ ):  $t_R = 45.5$  (major. e.), 42.9 (minor. e.) min.

**((1*S*,2*S*,3*R*)-2-(4-Bromfenyl)-3-nitrocyclopentyl)methanol (329d):**



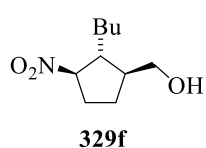
Látka **329d** byla připravena z odpovídajícího aldehydu dle obecného postupu B. Bezbarvá kapalina (25 mg, 82 %).  $[\alpha]_D = -32.3$  ( $c = 1.16$  v  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.45 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.08 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 4.87 (td,  $J = 8.4$  Hz,  $J' = 6.7$  Hz, 1H), 3.65 (dd,  $J = 10.7$  Hz,  $J' = 4.4$  Hz, 1H), 3.53 (dd,  $J = 10.7$  Hz,  $J' = 6.0$  Hz, 1H), 3.45 (dd,  $J = 10.7$  Hz,  $J' = 8.5$  Hz, 1H), 2.45 – 2.34 (m, 2H), 2.33 – 2.23 (m, 1H), 2.08 (dtd,  $J = 12.9$  Hz,  $J' = 7.5$  Hz,  $J'' = 5.3$  Hz, 1H), 1.92 ppm (ddd,  $J = 17.9$  Hz,  $J' = 13.0$  Hz,  $J'' = 9.4$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.7, 132.4 (2C), 129.4 (2C), 121.8, 92.9, 63.8, 53.4, 48.8, 31.2, 27.2 ppm. IČ (KBr):  $\nu = 3345, 3060, 3022, 2944, 2872, 1900, 1586, 1544, 1491, 1461, 1437, 1413, 1371, 1317, 1069, 1045, 1015, 812, 528$   $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): vypočteno pro  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{NBr}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  322.0049; nalezeno 322.0049. Enantiomerní přebytek (93 %) byl zjištěn pomocí HPLC s IB kolonou. (*n*-heptan/*i*-PrOH, 95:5;  $\lambda = 230$  nm; 1.0 ml  $\text{min}^{-1}$ ):  $t_R = 22.1$  (major. e.), 20.3 (minor. e.) min.

**((1*S*,2*S*,3*R*)-3-Nitro-2-(*p*-tolyl)cyklopentyl)methanol (329e):**



Látka **329e** byla připravena z odpovídajícího aldehydu dle obecného postupu B. Bezbarvá kapalina (18 mg, 78 %).  $[\alpha]_D = -75.0$  ( $c = 0.5$  v  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.14 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.10 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 4.91 (td,  $J = 8.4$  Hz,  $J' = 6.5$  Hz, 1H), 3.68 (dd,  $J = 10.8$  Hz,  $J' = 4.5$  Hz, 1H), 3.56 (dd,  $J = 10.8$  Hz,  $J' = 6.3$  Hz, 1H), 3.42 (dd,  $J = 10.7$  Hz,  $J' = 8.4$  Hz, 1H), 2.45 – 2.36 (m, 1H), 2.34 – 2.30 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.09 (dtd,  $J = 12.8$  Hz,  $J' = 7.5$  Hz,  $J'' = 5.2$  Hz, 1H), 1.92 ppm (ddd,  $J = 18.0$  Hz,  $J' = 13.0$  Hz,  $J'' = 9.5$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  137.4, 136.5, 129.8 (2C), 127.3 (2C), 93.1, 64.1, 53.7, 48.7, 31.1, 27.2, 21.0 ppm; IČ (KBr):  $\nu = 3566, 3365, 3096, 3049, 3016, 2941, 2920, 2869, 1900, 1772, 1544, 1512, 1461, 1416, 1371, 1314, 1051, 1018, 809$   $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): vypočteno pro  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  258,1101; nalezeno 258.1102. Enantiomerní přebytek (70 %) byl zjištěn pomocí HPLC s IA kolonou. (*n*-heptan/*i*-PrOH, 95:5;  $\lambda = 207$  nm;  $1.0$  ml  $\text{min}^{-1}$ ):  $t_R = 21.5$  (major. e.), 19.1 (minor. e.) min.

**((1*S*,2*S*,3*R*)-2-Butyl-3-nitrocyklopentyl)methanol (329f):**

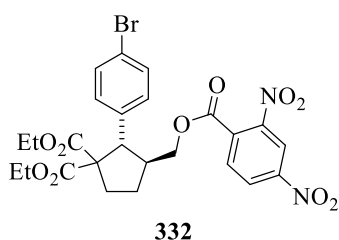


Látka **329f** byla připravena z odpovídajícího aldehydu dle obecného postupu B. Bezbarvá kapalina (9 mg, 46 %).  $[\alpha]_D = +28.1$  ( $c = 0.16$  v  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.07 (dd,  $J = 9.1$  Hz,  $J' = 4.0$  Hz, 0.4H, minoritní diastereomer), 4.59 (dt,  $J = 7.7$  Hz,  $J' = 5.3$  Hz, 1H, majoritní diastereomer), 3.79 – 3.69 (m, 1.5H oba d.), 3.61 (ddd,  $J = 16.1$  Hz,  $J' = 10.6$  Hz,  $J'' = 6.1$  Hz, 1.5H, oba d.), 2.40 – 2.16 (m, 3H, oba d.), 2.17 – 1.97 (m, 2H, oba d.), 1.97 – 1.84 (m, 2H, oba d.), 1.83 – 1.73 (m, 1H, oba d.), 1.70 – 1.49 (m, 9H, oba d.), 1.49 – 1.39 (m, 1.7H oba d.), 1.39 – 1.26 (m, 6.5H oba d.), 1.23 – 1.14 (m, 0.7H, minor. d.), 0.89 ppm (dd,  $J = 13.5$  Hz,  $J' = 6.8$  Hz, 5H oba d.);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  92.0 (major. d.), 90.8 (minor. d.), 65.4 (major. d.), 64.4 (minor. d.), 47.9 (major. d.), 47.4 (major. d.), 47.1 (minor. d.), 44.9 (minor. d.), 33.8 (major. d.), 31.7 (major. d.), 30.2 (minor. d.), 30.1 (minor. d.), 29.35 (major. d.), 28.5 (minor. d.), 27.8, 26.8, 22.8, 22.7, 13.9, 13.9 ppm; IČ (KBr):  $\nu = 3351, 2959, 2926, 2872, 2857, 1547, 1467, 1455, 1374, 1033$   $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): vypočteno pro  $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_3$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  224.1257; nalezeno 224.1257. Enantiomerní přebytek (85 %) byl zjištěn pomocí HPLC s IA kolonou. (*n*-heptan/*i*-PrOH, 95:5;  $\lambda = 214$  nm;  $1.0$  ml  $\text{min}^{-1}$ ):  $t_R = 11.2$  (major. e.), 10.3 (minor. e.) min.

### Epimerizace nitrocyklopentankarbaldehydu **329d**:

Epimerizace byla provedena dle lit.<sup>144</sup> K roztoku aldehydu **329d** (19 mg, 0.064 mmol) v MeOH (0.33 ml) byl přidán DBU (1 mg, 0.006 mmol). Reakční směs byla míchána 10 dní. Průběh reakce byl sledován <sup>1</sup>H NMR. Následně byla reakční směs zředěna DCM (10 ml), extrahována 1M HCl (3 x 10 ml) a promyta vodou (1 x 10 ml). Poté byla organická fáze vysušena MgSO<sub>4</sub>, přefiltrována a odpařena. Surový produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu (mob. f. hexan/EtOAc 7:1).

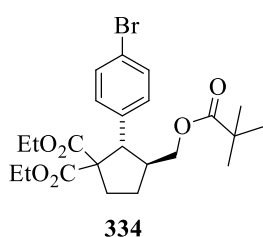
### Diethyl (2*S*,3*S*)-2-(4-bromfenyl)-3-(((2,4-dinitrobenzoyl)oxy)methyl)cyklopentan-1,1-di-



karboxylát (**332**): Ester **332** byl připraven modifikovaným postupem lit.<sup>147</sup> K roztoku alkoholu **308j** (55 mg, 0.1378 mmol) v pyridinu (1.2 ml) byl při 0 °C přidán 2,4-dinitrobenzoylchlorid **331** (95 mg, 0.4134 mmol). Reakční směs byla míchána za laboratorní teploty 2 hod. Následně byla zředěna EtOAc (20 ml) a

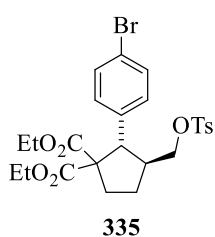
extrahována 1M HCl (3 x 20 ml). Organická fáze byla promyta nasyceným roztokem NaCl (1 x 20 ml), vodou (1 x 20 ml) a byla sušena MgSO<sub>4</sub>, filtrována a odpařena. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu (mob. f. hexan/EtOAc 7:1). Takto byla získána žlutá kapalina (26 mg, 32 %).  $[\alpha]_D = -20.8$  ( $c = 0.51$  v CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.72 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 8.45 (dd,  $J = 8.4, 2.2$  Hz, 1H), 7.56 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.33 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.13 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 4.33 (d,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 4.28 – 4.09 (m, 2H), 3.88 – 3.74 (m, 2H), 3.48 (dq,  $J = 10.7, 7.2$  Hz, 1H), 2.75 (tdd,  $J = 13.9, 11.0, 7.2$  Hz, 2H), 2.27 – 2.08 (m, 2H), 1.55 – 1.42 (m, 1H), 1.22 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.81 ppm (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  171.9, 170.2, 163.2, 148.9, 148.1, 138.3, 132.2, 131.3, 131.1 (2C), 130.8 (2C), 127.2, 121.0, 119.4, 69.0, 65.6, 61.6, 61.2, 53.2, 44.3, 33.9, 27.8, 14.0, 13.4 ppm. IČ (KBr):  $\nu = 3102, 3081, 3055, 2974, 2956, 2935, 2899, 2869, 1724, 1601, 1541, 1491, 1464, 1347, 1269, 1248, 1219, 1198, 1156, 1129, 1105, 1060, 1009, 946, 914, 860, 836, 782, 737, 695, 522$  cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI): vypočteno pro C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>10</sub> [M+H]<sup>+</sup> 593.0765; nalezeno 593.0766.

### Diethyl (2*S*,3*S*)-2-(4-bromfenyl)-3-((pivaloyloxy)methyl)cyklopentan-1,1-dikarboxylát



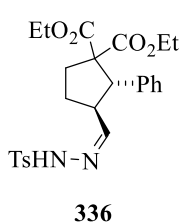
**(334):** Látka **334** byla připravena modifikovaným postupem pro předchozí experiment dle lit.<sup>147</sup> reakcí alkoholu **308j** (50 mg, 0.125 mmol) s pivaloylchloridem **333** (45.3 mg, 0.316 mmol) v pyridinu (2.5 ml). Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikageu (mob. f. hexan/EtOAc 7:1). Takto byla získána bezbarvá kapalina (73 mg, 48 %).  $[\alpha]_D = -22.2$  ( $c = 0.45$  v  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.14 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 4.23 (ddt,  $J = 14.2, 10.8, 7.1$  Hz, 1H), 4.19 – 4.10 (m, 1H), 4.02 (dd,  $J = 11.1, 5.3$  Hz, 1H), 3.92 (dd,  $J = 11.1, 6.5$  Hz, 1H), 3.84 – 3.75 (m, 2H), 3.51 – 3.42 (m, 1H), 2.75 – 2.63 (m, 2H), 2.17 (ddd,  $J = 13.8, 8.3, 2.5$  Hz, 1H), 2.14 – 2.07 (m, 1H), 1.53 – 1.42 (m, 1H), 1.22 (dd,  $J = 11.4, 4.2$  Hz, 3H), 1.09 (s, 9H), 0.81 ppm (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  178.3, 172.1, 170.4, 138.4, 131.1 (2C), 130.8 (2C), 120.9, 65.9, 65.7, 61.5, 61.2, 52.8, 44.6, 38.7, 34.0, 28.0, 27.0, 14.0, 13.4 ppm. IČ (KBr):  $\nu = 2980, 2935, 2905, 2869, 1730, 1485, 1494, 1464, 1413, 1398, 1368, 1266, 1222, 1195, 1162, 1114, 1099, 1072, 1057, 1009, 827$   $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): vypočteno pro  $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{BrO}_6$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  483.1377; nalezeno 483.1373.

### Diethyl (2*S*,3*S*)-2-(4-bromfenyl)-3-((tosyloxy)methyl)cyklopentan-1,1-dikarboxylát



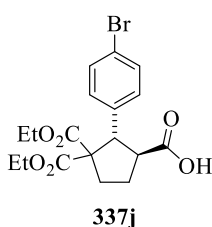
**(335):** Látka **335** byla připravena modifikovaným postupem pro předchozí experiment dle lit.<sup>147</sup> reakcí alkoholu **308j** (50 mg, 0.125 mmol) s TsCl (60 mg, 0.316 mmol) v pyridinu (2.5 ml). Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu (mob. f. hexan/EtOAc 10:1). Takto byla získána bezbarvá kapalina (55 mg, 80 %).  $[\alpha]_D = -20.0$  ( $c = 0.10$  v  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.63 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.30 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.27 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 6.98 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 4.20 (dq,  $J = 10.8, 7.1$  Hz, 1H), 4.13 (dq,  $J = 10.8, 7.1$  Hz, 1H), 4.01 (dd,  $J = 9.9, 4.4$  Hz, 1H), 3.84 – 3.75 (m, 2H), 3.66 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 3.47 (dq,  $J = 10.7, 7.2$  Hz, 1H), 2.73 – 2.55 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.20 – 2.06 (m, 2H), 1.51 – 1.44 (m, 1H), 1.20 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.79 ppm (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.9, 170.2, 144.7, 137.4, 131.1 (2C), 130.6 (2C), 129.7 (2C), 127.8 (2C), 121.1, 71.0, 65.3, 61.6, 61.2, 51.9, 44.3, 33.7, 27.5, 21.6, 13.9, 13.4 ppm. IČ (KBr):  $\nu = 3069, 3031, 2974, 2953, 2926, 2902, 2866, 1721, 1598, 1491, 1464, 1416, 1389, 1362, 1278, 1266, 1213, 1195, 1177, 1093, 964, 937, 833, 818, 674, 555$   $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): vypočteno pro  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{BrO}_7\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  553.0890; nalezeno 553.0880.

### Diethyl (2*S*,3*S*)-2-fenyl-3-((2-tosylhydrazon)methyl)cyklopentan-1,1-dikarboxylát (336):



Látka **336** byla připravena dle lit.<sup>185</sup> reakcí aldehydu **307a** (195 mg, 0.613 mmol) s tosylhydrazinem (125 mg, 0.674 mmol) v MeOH (10 ml). Reakční směs byla zahřívána na 65 °C pod zpětným chladičem 4 hod. Reakční směs byla odpařena na RVO a přečištěna chromatografií na silikagelu (mob. f. hexan/EtOAc 3:1). Takto byla získána žlutá pevná látka (279 mg, 85 %).  $[\alpha]_D = -18.8$  ( $c = 0.35$  v  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.56 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.25 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.20 - 7.10 (m, 3H), 7.07 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 4.33 - 4.05 (m, 2H), 3.94 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 3.69 (tt,  $J = 14.2, 7.1$  Hz, 1H), 3.46 - 3.27 (m, 3H), 3.16 (ddd,  $J = 17.7, 11.1, 6.7$  Hz, 1H), 2.71 (ddd,  $J = 13.5, 11.4, 7.6$  Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.28 - 1.96 (m, 2H), 1.75 - 1.50 (m, 1H), 1.21 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.72 ppm (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  178.2, 171.8, 170.3, 138.5, 133.7, 130.1, 129.7, 129.1, 128.7 (2C), 128.0 (2C), 127.2, 126.4, 126.2, 65.4, 61.6, 61.1, 53.4, 49.5, 34.3, 28.6, 14.0, 13.3 ppm. IČ (KBr):  $\nu = 3252, 3066, 3031, 2983, 2938, 2902, 2869, 1724, 1601, 1583, 1497, 1455, 1392, 1368, 1254, 1227, 1198, 1162, 1102, 1036, 1009, 863, 815, 749, 698, 680, 558$   $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): vypočteno pro  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  487.1897; nalezeno 487.1898.

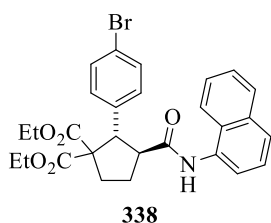
### (1*S*,2*S*)-2-(4-Bromfenyl)-3,3-bis(ethoxykarbonyl)cyklopentan-1-karboxylová kyselina



(**337j**): Kyselina **337j** byla připravena z odpovídajícího cyklopentankarbaldehydu Pinnickovou oxidací dle lit.<sup>152</sup> K roztoku aldehydu **307j** (70 mg, 0.116 mmol) v MeCN (1 ml) byl přidán roztok  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (14 mg, 0.106 mmol) ve vodě (0.5 ml), následně  $\text{H}_2\text{O}_2$  (30% aq., 0.1 ml) a roztok  $\text{NaClO}_2$  (24 mg, 0.261 mmol) ve vodě (0.3 ml). Reakční směs byla míchána 1 hod při 0 °C. Poté byl k reakční směsi přidán  $\text{Na}_2\text{SO}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (37 mg, 0.3 mmol) a reakční směs byla míchána 30 min. Následně byla zředěna vodou (20 ml) a extrahována EtOAc (3 x 20 ml). Spojené organické frakce byly promyty nasyceným roztokem NaCl (1 x 30 ml), sušeny  $\text{MgSO}_4$ , filtrovány a odpařeny na RVO. Takto byla získána bezbarvá kapalina (46 mg, 95 %).  $[\alpha]_D = -20.9$  ( $c = 0.46$  v  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.36 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.16 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 4.28 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.32 - 4.12 (m, 3H), 3.78 (dq,  $J = 10.7, J' = 7.1$  Hz, 1H), 3.59 (dq,  $J = 10.7, J' = 7.1$  Hz, 1H), 3.25 (ddd,  $J = 9.5, J' = 7.8, J'' = 2.1$  Hz, 1H), 2.76 (ddd,  $J = 13.8, J' = 12.1, J'' = 7.5$  Hz, 1H), 2.32 (ddd,  $J = 13.8, J' = 7.1, J'' = 2.3$  Hz, 1H), 2.28 - 2.10 (m, 1H), 2.02 - 1.87 (m, 1H), 1.21 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.81 ppm (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 180.2, 171.0, 169.3, 141.1, 132.8, 129.3, 128.6,$

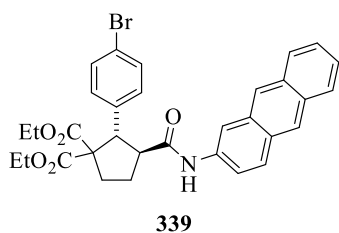
127.6, 125.9, 66.6, 61.8, 61.2, 60.2, 48.6, 34.8, 24.7, 13.9, 13.3 ppm. HRMS (ESI): vypočteno pro  $C_{18}H_{21}BrO_6$   $[M-H]^-$  411.0449; nalezeno 411.0449.

### Diethyl (2S,3S)-2-(4-bromfenyl)-3-(naft-1-ylkarbamoyl)cyklopentan-1,1-dikarbonylát (338)



**xylát (338):** Látka **338** byla připravena z odpovídající kyseliny dle lit.<sup>186</sup> K roztoku kyseliny **337j** (100 mg, 0.242 mmol) v DCM (5 ml) byl při 0 °C přidán oxalyl chlorid (0.062 ml, 0.726 mmol) a kapka DMF. Reakční směs byla míchána 3 hod za laboratorní teploty. Poté byla zbavena rozpouštědla proudem vzduchu a bez dalšího čištění byl surový produkt použit do další reakce. Amid z acylchloridu byl připraven modifikovaným postupem dle lit.<sup>151</sup> Připravený acylchlorid byl rozpuštěn v DCM (3 ml), byla přidána Hüni-gova báze (0.105 ml, 0.605 mmol) a naftylamin (52 mg, 0.363 mmol). Reakční směs byla míchána 16 hod při laboratorní teplotě, následně byla zředěna DCM (15 ml), extrahována 1M HCl (3 x 20 ml) a promyta nasyceným roztokem NaCl (1 x 20 ml). Organická fáze byla vysušena  $MgSO_4$ , filtrována, odpařena na RVO. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu (mob. f. hexan/EtOAc 10:1 grad. 5:1). Takto byla získána hnědá kapalina (100 mg, 77 %).  $[\alpha]_D = -5.0$  ( $c = 0.12$  v  $CHCl_3$ );  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.69 (dd,  $J = 14.8, 7.8$  Hz, 2H), 7.61 – 7.46 (m, 2H), 7.46 – 7.15 (m, 6H), 6.84 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 4.23 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H), 4.19 – 4.05 (m, 2H), 3.86 (dt,  $J = 17.8, 7.1$  Hz, 1H), 3.55 (tt,  $J = 14.4, 7.3$  Hz, 1H), 3.29 (dd,  $J = 18.0, 10.3$  Hz, 1H), 2.71 (dt,  $J = 12.9, 9.1$  Hz, 2H), 2.26 (dd,  $J = 19.1, 8.1$  Hz, 1H), 2.20 – 2.05 (m, 1H), 1.17 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.81 ppm (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H);  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  171.6, 171.4, 170.7, 137.7, 133.9, 131.9, 131.6 (2C), 130.9 (2C), 128.4, 127.1, 126.1, 125.8, 125.8, 125.5, 121.6, 121.1, 120.4, 65.4, 61.6, 61.4, 54.3, 52.6, 34.1, 28.2, 14.0, 13.4 ppm. IČ (KBr):  $\nu = 3043, 2959, 2929, 2851, 1727, 1655, 1535, 1503, 1494, 1467, 1401, 1374, 1341, 1254, 1222, 1201, 1156, 1096, 1069, 1051, 1009, 791, 767$   $cm^{-1}$ . HRMS (ESI): vypočteno pro  $C_{28}H_{28}BrNO_5$   $[M+Na]^+$  560.1043; nalezeno 560.1040.

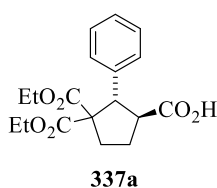
### Diethyl (2S,3S)-3-(anthrac-2-ylkarbamoyl)-2-(4-bromfenyl)cyklopentan-1,1-dikarbonylát (339)



**xylát (339):** Látka **339** byla připravena dvou krokovou reakcí z kyseliny **337j** přes acyl chlorid dle lit.<sup>186</sup>, který byl následně převeden na amid v reakci s aminem jako v předchozím experimentu dle lit.<sup>151</sup> Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu (mob. f. toluen grad. na toluen/EtOAc 10:1) Byla získána hnědá kapalina (43 mg, 52 %).  $[\alpha]_D = +73.6$  ( $c = 0.625$  v  $CHCl_3$ );  $^1H$  NMR

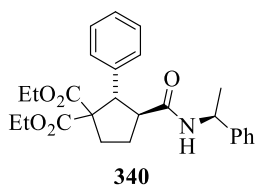
(600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.78 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.53 – 7.47 (m, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.34 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 7.4, 1.0 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.20 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.28 (dq, *J* = 10.8, 7.1 Hz, 1H), 4.24 – 4.17 (m, 1H), 3.88 (ddd, *J* = 14.3, 10.8, 7.2 Hz, 1H), 3.58 (dq, *J* = 10.8, 7.2 Hz, 1H), 3.22 (td, *J* = 10.3, 7.7 Hz, 1H), 2.82 – 2.71 (m, 1H), 2.36 (dddd, *J* = 13.7, 11.6, 8.1, 3.1 Hz, 2H), 2.14 – 2.02 (m, 1H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.87 ppm (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172.0, 171.0, 170.4, 144.3, 143.1, 141.2, 138.0, 136.6, 131.6, 131.42 (2C), 130.6 (2C), 127.8, 126.7, 126.3, 124.9, 121.5, 120.0, 119.5, 118.3, 116.7, 65.5, 61.8, 61.4, 53.7, 53.4, 34.3, 29.0, 13.0, 13.5 ppm. IČ (KBr): ν = 3288, 3198, 3129, 3052, 2980, 2956, 2929, 2899, 2869, 1897, 1721, 1658, 1598, 1538, 1488, 1458, 1428, 1368, 1317, 1299, 1257, 1216, 1201, 1174, 1156, 1102, 1075, 1012, 827, 770, 731, 671, 549 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI): vypočteno pro C<sub>32</sub>H<sub>30</sub>BrNO<sub>5</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 610.1200; nalezeno 610.1201.

**(1*S*,2*S*)-3,3-Bis(ethoxykarbonyl)-2-fenylcyklopentankarboxylová kyselina (337a):**



Látka **337a** byla připravena Pinnickovou oxidací z aldehydu **307a** (50 mg, 0.16 mmol) stejným postupem jako kyselina **337j** výše dle lit.<sup>152</sup> Bezbarvá kapalina (49 mg, 91 %). [α]<sub>D</sub> = -24.8 (c = 0.26 v CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.33 – 7.18 (m, 5H), 4.35 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.30 – 4.11 (m, 2H), 3.76 (dq, *J* = 3.6 Hz, *J*' = 7.2 Hz, 1H), 3.43 (dq, *J* = 3.6 Hz, *J*' = 7.2 Hz, 1H), 3.35 – 3.25 (m, 1H), 2.80 – 2.69 (m, 1H), 2.37 – 2.20 (m, 2H), 1.99 – 1.83 (m, 1H), 1.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.76 ppm (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 179.2, 171.7, 170.3, 138.5, 128.7 (2C), 128.0 (2C), 127.2, 65.4, 61.6, 61.1, 53.3, 49.7, 34.3, 28.6, 14.0, 13.3 ppm; IČ (KBr): ν = 3036, 3034, 2983, 2938, 2905, 2869, 1721, 1707, 1455, 1368, 1263, 1156, 701 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI): vypočteno pro C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 357.1309; nalezeno 357.1309.

**(2*S*,3*S*)-Diethyl 2-fenyl-3-((*S*)-1-fenylethylkarbamoyl)cyclopentan-1,1-dikarboxylát**

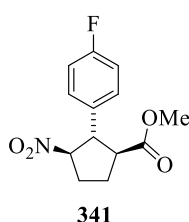


**(340):** Látka **340** byla připravena z kyseliny **337a** (30 mg, 0.09 mmol) dle lit.<sup>186,151</sup> nejprve převedením na acylchlorid a následně reakcí s odpovídajícím aminem. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu (mob. f. hexan/EtOAc 10:1). Rekrystalizace byla provedena v diethyl etheru. Bílá krystalická látka (26 mg, 66 %). [α]<sub>D</sub> = -56.4 (c = 0.38 v CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.29 – 7.23 (m, 5H), 7.14 – 7.10 (m, 3H), 6.78 – 6.77 (m, 2H), 5.53 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.97 (pent, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.21 (dq, *J* = 7.1 Hz, *J*' = 10.8 Hz, 1H), 4.18 – 4.13 (m, 2H) 3.83 (dq, *J* = 7.1 Hz, *J*' = 10.7 Hz, 1H), 3.51 (dq, *J* = 7.2



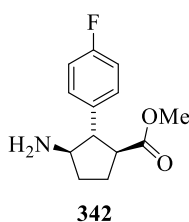
Hz,  $J' = 10.7$  Hz, 1H), 3.08 (q,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 2.75 – 2.69 (m, 1H), 2.29 – 2.20 (m, 2H), 2.11 – 2.04 (m, 1H), 1.33 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.21 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.78 ppm (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 171.8, 171.8, 170.9, 142.9, 138.7, 129.0$  (2C), 128.4 (2C), 128.3 (2C), 127.4, 126.8, 125.6 (2C), 65.5, 61.5, 61.1, 54.9, 52.1, 48.4, 34.1, 28.1, 21.9, 14.0, 13.4 ppm; IČ (KBr):  $\nu = 3288, 3084, 3055, 3028, 2980, 2938, 2899, 2866, 1730, 1637, 1553, 1443, 1365, 1257, 1156, 701$   $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): vypočteno pro  $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{NO}_5$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  460.2094; nalezeno 460.2094.

**(1S,2R,3R)-Methyl 2-(4-fluorfenyl)-3-nitrocyclopentankarboxylát (341):**



Látka **341** (70 mg, 0.295 mmol) byla připravena z aldehydu **328c** Pinnickovou oxidací na odpovídající kyselinu modifikovaným postupem použitým výše dle lit.<sup>152</sup> Následná esterifikace trimethylsilyldiazomethanem byla provedena dle lit.<sup>155</sup> Kyselina po extrakci byla bez dalšího čištění rozpuštěna ve směsi MeOH/Toluen (0.25:0.85 ml) a k tomuto roztoku byl přidán trimethylsilyldiazomethan (2M roztok v  $\text{Et}_2\text{O}$ , 0.36 mmol, 0.18 ml). Reakční směs byla míchána za laboratorní teploty 3 hod a pak byla ukončena přidávkem roztoku AcOH (0.286 ml) v MeOH (10 ml). Reakční směs byla odpařena na RVO a čištěna sloupcovou chromatografií na silikagelu (mob. f. hexan/EtOAc 10:1 grad. na 7:1). Takto byla získána bezbarvá kapalina (40 mg, 51 %).  $[\alpha]_{\text{D}} = -12.8$  ( $c = 0.2$  v  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.20 (dd,  $J = 8.6$  Hz,  $J' = 5.2$  Hz, 2H), 7.03 (t,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 4.89 (td,  $J = 8.5$  Hz,  $J' = 6.0$  Hz, 1H), 4.05 (dd,  $J = 10.5$  Hz,  $J' = 8.4$  Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.00 (dd,  $J = 19.4$  Hz,  $J' = 8.9$  Hz, 1H), 2.51 (td,  $J = 13.9$  Hz,  $J' = 6.3$  Hz, 1H), 2.47 – 2.36 (m, 1H), 2.32 – 2.22 ppm (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.2, 163.1, 161.5, 134.3, 128.9, 128.9, 116.0, 115.9, 92.0, 53.5, 52.2, 50.8, 31.2, 28.3 ppm.  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -114.4 ppm. IČ (KBr):  $\nu = 3072, 3043, 2953, 2911, 2875, 2842, 1891, 1733, 1607, 1550, 1509, 1455, 1431, 1368, 1317, 1266, 1233, 1171, 1162, 833, 540$   $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): vypočteno pro  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{FNO}_4$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  290.0799; nalezeno 290.0799.

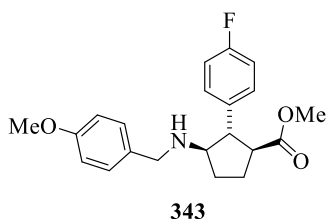
**(1S,2R,3R)-Methyl 3-amino-2-(4-fluorfenyl)cyclopentankarboxylát (342):**



Látka **342** byla připravena redukcí dle procedury popsané v lit.<sup>156</sup> K suspenzi nitroesteru **341** (40 mg, 0.15 mmol) ve směsi HCl (0.25 ml, 3.0 mmol) a MeOH (2 ml) byl za laboratorní teploty přidán zinkový prach (340 mg, 5.2 mmol). Reakční směs byla míchána za laboratorní teploty 30 min. Poté

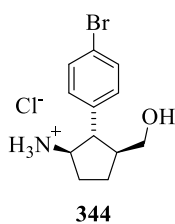
byla reakce ukončena přidavkem nasyceného roztoku NaHCO<sub>3</sub> (20 ml) a extrahována EtOAc (3 x 20 ml). Organická fáze byla sušena MgSO<sub>4</sub>, filtrována a odpařena na RVO. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu (m. f. hexan/EtOAc/TEA 100:10:1). Takto byla získána žlutá kapalina (32 mg, 90 %). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +41.1 (c = 2.54 in MeOH); <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.36 – 7.19 (m, 2H), 7.13 – 6.90 (m, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.56 (s, *J* = 7.8 Hz, 3H), 3.42 – 3.23 (m, 2H), 3.06 – 2.84 (m, 1H), 2.28 – 1.95 (m, 3H), 1.95 – 1.76 (m, 1H), 1.73 – 1.43 ppm (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  179.2, 179.0, 173.7, 166.3, 166.1, 164.7, 164.5, 140.2 (d, *J* = 2.7 Hz), 140.1 (d, *J* = 2.6 Hz), 132.7, 132.7, 118.5, 118.3, 118.3, 118.1, 71.0, 63.1, 60.1, 59.4, 54.3, 53.9, 53.4, 36.0, 34.7, 30.5, 29.5 ppm; <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  -118.2 ppm. IČ (KBr):  $\nu$  = 3425, 3365, 3075, 3040, 2956, 2893, 2869, 2717, 2657, 2555, 2229, 1733, 1721, 1637, 1604, 1541, 1509, 1467, 1443, 1368, 1305, 1266, 1219, 1174, 1162, 1093, 1012, 830, 552, 519 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI): vypočteno pro C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>FNO<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 260.1057; nalezeno 260.1057.

**(1*S*,2*R*,3*R*)-Methyl-2-(4-fluorfenyl)-3-(4-methoxybenzylamino)cyclopentankarboxylát**



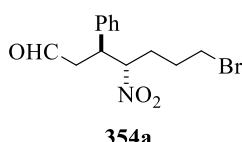
**(343):** Látka **343** byla připravena modifikovanou reduktivní aminací dle lit.<sup>157</sup> Amin **342** (30 mg, 0.13 mmol) a anisaldehyd (18 mg, 0.13 mmol) byly rozpuštěny v DCE (3 ml). Ke směsi byl přidán triacetoxyboritan sodný (39 mg, 0.182 mmol) a reakční směs byla míchána 2 hod za laboratorní teploty. Následně byla reakce ukončena přidavkem nasyceného roztoku NaHCO<sub>3</sub> (10 ml) a byla provedena extrakce EtOAc (3 x 20 ml). Organická fáze byla vysušena MgSO<sub>4</sub>, filtrována, odpařena na RVO. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu (mob. f. hexan/EtOAc/TEA 100:10:1). Takto byla získána žlutá kapalina (32 mg, 70 %). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +16.1 (c = 0.62 in EtOH); <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.17 (dd, *J* = 8.6 Hz, *J'* = 5.4 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.98 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.82 – 6.76 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.65 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.56 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.23 – 3.14 (m, 2H), 2.83 (dd, *J* = 18.1 Hz, *J'* = 8.7 Hz, 1H), 2.18 – 2.03 (m, 3H), 1.78 – 1.65 ppm (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  175.3, 162.6, 161.0, 158.7, 137.1 (d, *J* = 2.7 Hz), 129.2 (2C), 129.2, 129.1, 115.6, 115.4, 113.7 (2C), 64.9, 55.2, 55.2, 51.7, 51.5, 51.1, 31.4, 27.2. ppm; <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -115.8 ppm. IČ (KBr):  $\nu$  = 3315, 3066, 3034, 2995, 2953, 2911, 2869, 2833, 1882, 1736, 1607, 1583, 1512, 1461, 1440, 1377, 1344, 1302, 1248, 1224, 1171, 1039, 827, 555, 531 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI): vypočteno pro C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>FNO<sub>3</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 380.1632; nalezeno 380.1632.

**(1R,2S,3S)-2-(4-bromfenyl)-3-(hydroxymethyl)cyklopentan-1-amonium chlorid (344):**



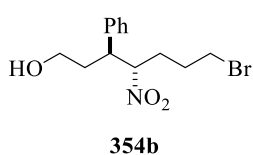
Amoniová sůl **344** byla připravena z alkoholu **329d** modifikovaným postupem dle lit.<sup>158</sup> K roztoku alkoholu **329d** (30 mg, 0.1 mmol) a NiCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (95 mg, 0.4 mmol) v MeOH (2 ml) byl při 0 °C po částech přidán tetrahydridoboritan sodný (34 mg, 0.9 mmol). Reakční směs byla míchána 15 min za laboratorní teploty. Následně byla reakční směs odpařena na RVO. K odparku byla přidána voda (5 ml) a EtOAc (10 ml). Vzniklá směs byla přefiltrována přes sloupeček křemeliny, která byla promyta EtOAc (5 ml). Organická fáze byla oddělena, vysušena Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrována a odpařena. K odparku byla přidána konc. HCl (0.1 ml), poté byla směs odpařena na RVO a rekrystalována z *i*-PrOH. Takto byla připravena pevná bezbarvá látka (5.2 mg, 17 %). B.t. 229–240 °C (*i*-PrOH); [α]<sub>D</sub> = +4.8 (c = 0.21 v MeOH); <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.68 (dd, J = 17.8, 8.5 Hz, 1H), 3.45 (dd, J = 10.9, 4.3 Hz, 1H), 3.36 (dd, J = 11.2, 6.4 Hz, 1H), 2.69 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.32 – 2.21 (m, 2H), 2.00 (ddd, J = 22.2, 11.4, 7.2 Hz, 1H), 1.81 – 1.60 ppm (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 137.8, 131.5 (2C), 129.4 (2C), 128.6, 62.5, 57.8, 52.0, 47.3, 28.0, 24.8 ppm. IČ (KBr): ν = 3330, 3016, 2941, 2905, 2875, 1589, 1494, 1467, 1413, 1389, 1314, 1072, 1024, 1006, 949, 818, 528 cm<sup>-1</sup>. MS (ESI): vypočteno pro C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>BrNO<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 270.0488; nalezeno 270.0489.

**7-bromo-3-fenyl-4-nitroheptanal (354a):**



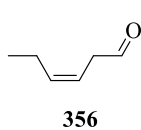
Látka **354a** byla připravena z cinnamaldehydu **139** a 1-brom-4-nitrobutanu **350** dle obecného postupu A. Nažloutlá kapalina (15 mg, 26 %). [α]<sub>D</sub> = -30.6 (c = 0.97 in CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.69 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 9.68 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.35 – 7.27 (m, 3H), 7.20 – 7.15 (m, 2H), 4.79 (ddd, J = 10.4 Hz, J' = 7.4 Hz, J'' = 3.8 Hz, 1H), 3.87 – 3.73 (m, 1H), 3.41 (dddd, J = 28.5 Hz, J' = 10.3 Hz, J'' = 7.0 Hz, J''' = 5.6 Hz, 2H), 3.07 (ddd, J = 18.0 Hz, J' = 6.1 Hz, J'' = 0.7 Hz, 1H), 2.95 (ddd, J = 18.0 Hz, J' = 8.3 Hz, J'' = 1.4 Hz, 1H), 2.12 – 1.95 (m, 2H), 1.92 – 1.79 ppm (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 198.9, 137.2, 129.0 (2C), 128.3, 128.0 (2C), 90.8, 45.3, 42.8, 32.0, 29.5, 28.5 ppm. IČ (KBr): ν = 3064, 3066, 3025, 2959, 2926, 2845, 2726, 1724, 1547, 1491, 1452, 1437, 1362, 1251, 767, 704 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI): vypočteno pro C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>BrNO<sub>3</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 336.0206; nalezeno 336.0205.

### 7-bromo-3-fenyl-4-nitroheptanol (**354b**):



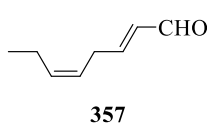
Látka **354b** byla připravena z aldehydu **354a** obecnou metodou B. Bezbarvá kapalina (16 mg, 66 %).  $[\alpha]_D = -12.8$  ( $c = 1.06$  in  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37 (dd,  $J = 10.3$  Hz,  $J' = 4.6$  Hz, 2H), 7.30 (dd,  $J = 8.3$  Hz,  $J' = 6.4$  Hz, 1H), 7.21 – 7.16 (m, 2H), 4.69 (td,  $J = 10.7$  Hz,  $J' = 2.9$  Hz, 1H), 3.48 (ddd,  $J = 10.8$  Hz,  $J' = 6.4$  Hz,  $J'' = 4.5$  Hz, 1H), 3.37 – 3.23 (m, 4H), 1.97 – 1.80 (m, 2H), 1.79 – 1.71 (m, 3H), 1.65 – 1.57 (m, 2H), 1.43 ppm (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  137.9, 129.2 (2C), 128.2 (2C), 127.9, 92.6, 59.7, 46.2, 35.3, 31.7, 30.6, 28.6 ppm; IČ (KBr):  $\nu = 3351, 3084, 3063, 3025, 2926, 2851, 1954, 1882, 1211, 1730, 1601, 1547, 1494, 1452, 1440, 1371, 1257, 1051, 767, 698$   $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): vypočteno pro  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{BrNO}_3$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  338.0362; nalezeno 338.0362. Enantiomerní přebytek (94 %) byl určen pomocí HPLC s chirální kolonou IA, (*n*-heptan/*i*-PrOH, 90:10;  $\lambda = 194$  nm; 1.0 ml min $^{-1}$ ):  $t_R = 11.4$  (major. e.), 12.2 (minor. e.) min.

### (*Z*)-Hex-3-enal (**356**):



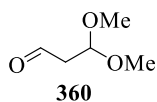
Enal **356** byl připraven dle lit.<sup>165</sup> K roztoku (*Z*)-hex-3-enolu (**355**) (500 mg, 4.99 mmol) v DCM (50 ml) byl při 0 °C přidán DMP (2.54 g, 5.99 mmol). Reakční směs byla míchána 30 min při 0 °C a následně byl přidán diethylether (30 ml) a směs byla přefiltrována. Filtrát byl následně promyt nasyceným roztokem  $\text{NaHCO}_3$  (1 x 30 ml) a nasyceným roztokem  $\text{NaCl}$  (1 x 30 ml). Organická fáze byla vysušena  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , přefiltrována a odpařena na RVO. Surový produkt (300 mg, 61 %) byl použit bez dalšího čištění do následující reakce.

### (*2E, 5Z*)-Okta-2,5-dienal (**357**):



Látka **357** byla připravena dle obecného postupu C reakcí enalu **356** (300 mg, 3.06 mmol) s (trifenylfosforanyliden)acetaldehydem (846 mg, 2.78 mmol) v toluenu (10 ml). Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu (mob. f. hexan/EtOAc 10:1 grad. na 5:1). Takto byla získána nažloutlá kapalina (178 mg, 47 %), jejíž  $^1\text{H}$  NMR spektrum odpovídá lit.<sup>165</sup>

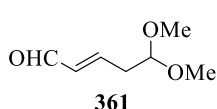
### 3,3-Dimethoxypropanal (**360**):



Aldehyd **360** byl připraven dle lit.<sup>166</sup> K roztoku 4,4-dimethoxybut-1-enu (**359**) (2 g, 17.24 mmol) ve směsi DCM (50 ml) a MeOH (15 ml) byl při -78 °C zaveden ozon. Po 2 hod došlo ke zmodrání reakční směsi. Následně byl přidán DMS (5 ml) a re-

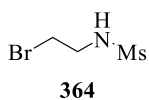
akce byla míchána 2 hod. Reakční směs byla následně extrahována vodou (3 x 20 ml) a nasyceným roztokem NaCl (3 x 20 ml), organická fáze byla vysušena MgSO<sub>4</sub>, přefiltrována a odpařena na RVO. Surový produkt (1.836 g, 90 %), jehož <sup>1</sup>H NMR spektrum odpovídá lit.<sup>187</sup>, byl bez dalšího čištění použit do následující reakce.

**(E)-5,5-Dimethoxypent-2-enal (361):**



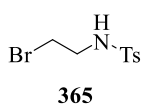
Látka **361** byla připravena dle obecného postupu C reakcí enalu **360** (350 mg, 2.966 mmol) s (trifenylfosforanyliden)acetaldehydem (1.082 g, 3.559 mmol) v toluenu (20 ml). Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu (mob. f. hexan/EtOAc 6:1 grad. na 4:1). Takto byla získána nažloutlá kapalina (123 mg, 29 %), jejíž <sup>1</sup>H NMR spektrum odpovídá lit.<sup>188</sup>

**N-(2-Bromethyl)methansulfonamid (364):**



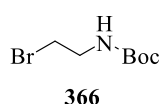
Amid **364** byl připraven dle lit.<sup>189</sup> K suspenzi 2-bromethylamin hydrobromidu (**363**) (1 g, 4.88 mmol) v DCM (30 ml) byl přidán Et<sub>3</sub>N (1.68 ml, 12.0 mmol). Reakční směs byla ochlazená na 0 °C a následně byl přidán methansulfonylchlorid (0.41 ml, 5.3 mmol). Reakční směs byla míchána 3 hod za laboratorní teploty. Poté byla přidána voda (20 ml), organická fáze byla oddělena a extrahována nasyceným roztokem NaCl (3 x 20 ml). Organická fáze byla následně sušena MgSO<sub>4</sub>, filtrována a odpařena na RVO. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu (mob. f. hexan/EtOAc 10:1). Byla získána nažloutlá kapalina (503 mg, 51 %), jejíž <sup>1</sup>H NMR spektrum odpovídá lit.<sup>190</sup>

**N-(2-Bromethyl)-4-toluensulfonamid (365):**



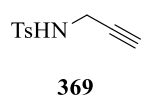
Amid **365** byl připraven dle lit.<sup>191</sup> K roztoku 2-bromethylamin hydrobromidu (**363**) (2.0 g, 9.76 mmol) v pyridinu (20 ml) byl přidán TsCl (2.32 g, 12.2 mmol). Reakce byla míchána 3 hod při laboratorní teplotě. Následně byla reakční směs zředěna DCM (50 ml) a extrahována 1M HCl (aq., 3x 50 ml). Organická fáze byla oddělena, sušena MgSO<sub>4</sub>, filtrována a odpařena na RVO. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu (mob. f. DCM). Takto byla získána pevná bílá látka (2.225 g, 82 %), jejíž <sup>1</sup>H NMR spektrum odpovídá lit.<sup>191</sup>

### ***tert*-Butyl (2-bromethyl)karbamát (366):**



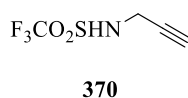
Karbamát **366** byl připraven dle lit.<sup>192</sup> K suspenzi 2-bromethylamin hydrobromidu (**363**) (1.0 g, 4.88 mmol) a di-*tert*-butyl dikarbonátu (1.155 g, 5.3 mmol) v DCM (30 ml) byl přidán Et<sub>3</sub>N (1.68 ml, 12.0 mmol) a reakční směs byla míchána 16 hod za laboratorní teploty. Následně byla reakční směs extrahována vodou (3 x 30 ml), organická fáze byla sušena MgSO<sub>4</sub>, filtrována a odpařena na RVO. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu (mob. f. hexan/EtOAc 10:1), Takto byla získána čirá bezbarvá kapalina (558 mg, 51 %), jejíž <sup>1</sup>H NMR spektrum odpovídá lit.<sup>192</sup>

### **4-Methyl-*N*-(prop-2-yn-1-yl)benzensulfonamid (369):**



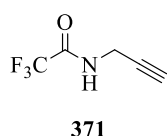
Sloučenina **369** byla připravena dle lit.<sup>193</sup> K roztoku propargylaminu (**368**) (1.16 ml, 18.18 mmol) a Et<sub>3</sub>N (5.072 ml, 36.36 mmol) v DCM (30 ml) byl při 0 °C přidán TsCl (3.466 g, 18.18 mmol). Reakční směs byla míchána za laboratorní teploty 2 hod. Následně byl přidán Et<sub>2</sub>O (20 ml) a byla provedena extrakce 1M HCl (aq., 3 x 30 ml). Organická fáze byla promyta nasyceným roztokem NaCl (1 x 30 ml), sušena MgSO<sub>4</sub>, filtrována a odpařena na RVO. Takto byla získána bílá pevná látka (2.967 g, 78 %), jejíž <sup>1</sup>H NMR spektrum odpovídá lit.<sup>193</sup>

### **1,1,1-Trifluor-*N*-(prop-2-yn-1-yl)methansulfonamid (370):**



Sloučenina **370** byla připravena dle lit.<sup>194</sup> K roztoku propargylaminu (**368**) (0.203 ml, 3.63 mmol) a Et<sub>3</sub>N (0.76 ml, 5.45 mmol) v DCM (5 ml) byl při 0 °C přidán anhydrid kyseliny trifluormethansulfonové (0.611 ml, 3.63 mmol). Reakční směs byla míchána 3 hod za laboratorní teploty. Následně byl přidán Et<sub>2</sub>O (20 ml) a byla provedena extrakce 1m HCl (aq., 3 x 20 ml). Organická fáze byla promyta nasyceným roztokem NaCl (1 x 20 ml), sušena MgSO<sub>4</sub>, filtrována a odpařena na RVO. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií (mob. f. DCM). Takto byla získána bezbarvá čirá kapalina (204 mg, 30 %), jejíž <sup>1</sup>H NMR spektrum odpovídá lit.<sup>194</sup>

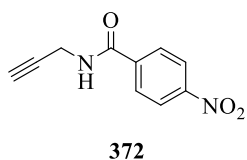
### **2,2,2-Trifluor-*N*-(prop-2-yn-1-yl)acetamid (371):**



Amid **371** byl připraven dle lit.<sup>195</sup> Roztok anhydridu kyseliny trifluoroctové (4.6 ml, 33.0 mmol) v DCM (30 ml) byl přikapán k roztoku propargyl aminu (**368**) (1.0 ml, 15.0 mmol) a pyridinu (3.7 ml) v DCM (30 ml) při 0 °C. Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě 2 hod. Následně byla provedena extrakce vodou (1 x 50 ml), 1m HCl (aq., 1 x 50 ml) a nasyceným roztokem NaHCO<sub>3</sub> (1 x 50 ml). Organická

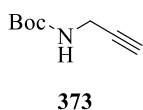
fáze byla sušena MgSO<sub>4</sub>, filtrována a odpařena na RVO: Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu (mob. f. hexan/EtOAc 5:1). Takto byla získána žlutá kapalina (1.050 g, 46 %), jejíž <sup>1</sup>H NMR spektrum odpovídá lit.<sup>195</sup>

#### 4-Nitro-*N*-(prop-2-yn-1-yl)benzamid (**372**):



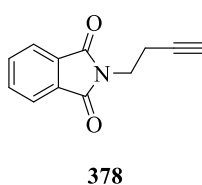
*p*-Nitrobenzoyl chlorid byl připraven dle lit.<sup>186</sup> K roztoku *p*-nitrobenzoové kyseliny (1.8 g, 10.8 mmol) v DCM (25 ml) byl přidán oxalyl chlorid (1.87 ml, 21.6 mmol) a kapka DMF. Reakční směs byla míchána 5 hod za laboratorní teploty. Poté byla zbavena rozpouštědla proudem vzduchu a bez dalšího čištění byl surový produkt použit do další reakce. Amid **372** byl připraven dle lit.<sup>196</sup> K roztoku *p*-nitrobenzoyl chloridu z předchozího experimentu v DCM (15 ml) byl přidán Et<sub>3</sub>N (3.013 ml, 21.6 mmol) a roztok propargylaminu (**368**) (0.691 ml, 10.8 mmol) v DCM (5 ml) při 0 °C. Reakční směs byla míchána za laboratorní teploty 4 hod. Následně byla extrahována 1M HCl (aq., 3 x 20 ml) a promyta vodou (1 x 20 ml). Organická fáze byla oddělena, vysušena MgSO<sub>4</sub> a přefiltrována. Byla získána světle žlutá pevná látka (850 mg, 39 %), jejíž <sup>1</sup>H NMR spektrum odpovídá lit.<sup>196</sup>

#### *tert*-Butyl prop-2-yn-1-ylkarbamát (**373**):



Karbamát **373** byl připraven dle lit.<sup>197</sup> K roztoku propargylaminu (**368**) (1.0 g, 18.18 mmol) a NaHCO<sub>3</sub> (1.527 g, 18.18 mmol) ve směsi THF/H<sub>2</sub>O (15:45 ml) byl přidán (Boc)<sub>2</sub>O (4.37g, 20.0 mmol) při 0 °C. Reakční směs byla míchána 3 hod za laboratorní teploty. Reakční směs byla extrahována DCM (3 x 50 ml) a následně byly spojené organické frakce promyty 1M HCl (1 x 50 ml) a vodou (1 x 50 ml). Organická fáze byla sušena MgSO<sub>4</sub>, filtrována a odpařena na RVO. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu (mob. f. hexan/EtOAc 10:1). Takto byla získána žlutá kapalina (2.270 g, 80 %), jejíž <sup>1</sup>H NMR spektrum odpovídá lit.<sup>198</sup>

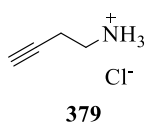
#### *N*-but-3-ynylftalimid (**378**):



Imid **378** byl připraven dle lit.<sup>199</sup> K roztoku but-3-ynolu (**376**) (1.080 ml, 14.29 mmol), ftalimidu (**377**) (2.1 g, 14.29 mmol) a PPh<sub>3</sub> (3.744 g, 14.29 mmol) v toluenu (30 ml) byl v průběhu 30 min přidán DIAD (2.950 ml, 15.0 mmol) při 0 °C. Reakční směs byla míchána 2 hod za laboratorní teploty.

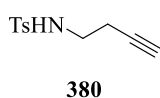
V průběhu reakce vznikl v reakční směsi precipitát. Poté byla reakční směs přefiltrována a filtrát byl promyt MeOH (15 ml). Takto byla získána bílá pevná látka (560 mg, 20 %), jejíž  $^1\text{H}$  NMR spektrum odpovídá lit.<sup>199</sup>

#### But-3-yn-1-amin hydrochlorid (379):



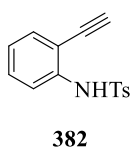
*N*-but-3-ynylftalimid (**378**) z předchozího experimentu byl použit do další reakce dle lit.<sup>200</sup> K suspenzi *N*-but-3-ynylftalimidu (**378**) (550 mg, 2.76 mmol) v toluenu (8 ml) byl přidán hydrazin hydrát (0.134 ml, 2.76 mmol). Reakční směs byla míchána za varu pod zpětným chladičem 3 hod. Následně byla reakční směs ochlazená na 0 °C a vzniklý precipitát byl odfiltrován. Filtrát byl extrahován 1M HCl (3 x 20 ml) a vodná fáze byla odpařena na RVO. Takto byla získána bílá pevná látka (160 mg, 55 %), jejíž  $^1\text{H}$  NMR spektrum odpovídá lit.<sup>200</sup>

#### *N*-(But-3-yn-1-yl)-4-methylbenzensulfonamid (380):



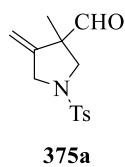
Sloučenina **380** byla připravena modifikovaným postupem použitým pro *N*-tosylpropargylamin **369** dle lit.<sup>193</sup> reakcí but-3-ynylamin hydrochloridu (**379**) (160 mg, 1.52 mmol) s TsCl (290 mg, 1.52 mmol) za přítomnosti Et<sub>3</sub>N (0.529 ml, 3.8 mmol) v DCM (5 ml). Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií (mob. f. hexan/EtOAc 7:1). Takto byla připravena bezbarvá kapalina (180 mg, 53 %), jejíž  $^1\text{H}$  NMR spektrum odpovídá lit.<sup>201</sup>

#### *N*-(2-Ethynylfenyl)-4-methylbenzensulfonamid (382):



Amid **382** byl připraven stejným postupem jako předchozí experiment modifikací lit.<sup>193</sup> reakcí 2-ethynylanilinu (**381**) (100 mg, 0.855 mmol) s TsCl (163 mg, 0.855 mmol) za přítomnosti Et<sub>3</sub>N (0.238 ml, 1.71 mmol). Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií (mob. f. hexan/EtOAc 10:1). Takto byla připravena bílá pevná látka (185 mg, 80 %), jejíž  $^1\text{H}$  NMR spektrum odpovídá lit.<sup>202</sup>

#### 3-Methyl-4-methylen-1-tosylpyrrolidin-3-karbaldehyd (375a):



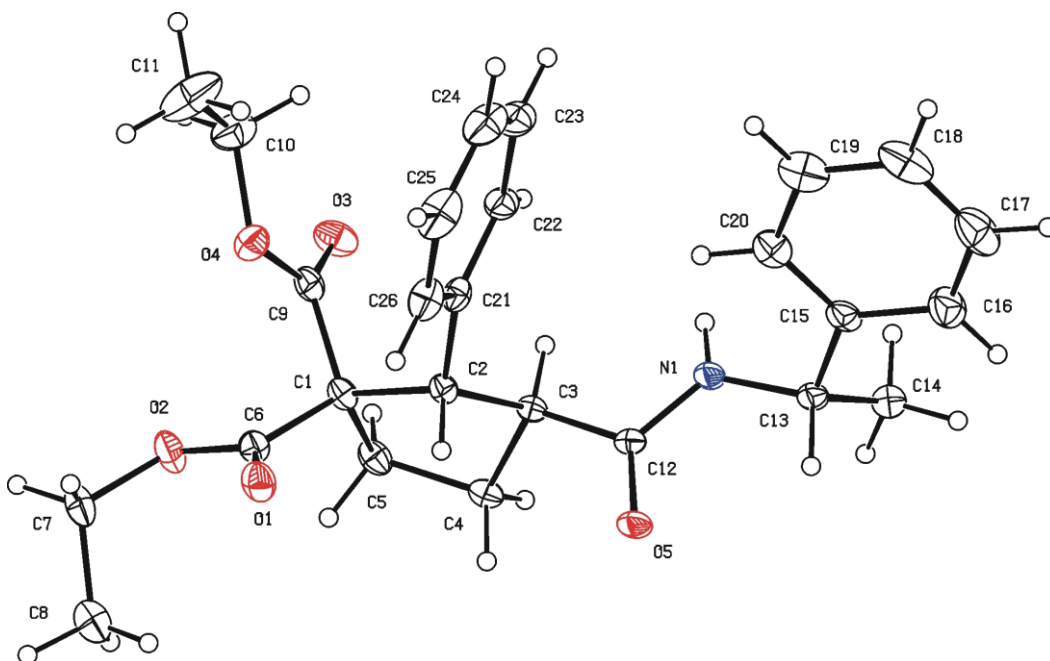
K roztoku 2-methylakroleinu (35 mg, 0.5 mmol) v DCE (1 ml) byl přidán organokatalyzátor (*S*)-**41** (32 mg, 0.1 mmol), *N*-toluensulfonylpropargylamin **369** (156 mg, 0.75 mmol), PPh<sub>3</sub> (26 mg, 0.1 mmol), DMAP (6 mg, 0.05 mmol), NaOAc (41 mg, 0.5 mmol) a nakonec Cu(OTf)<sub>2</sub> (9 mg, 0.025 mmol). Reakční směs byla mí-



chána za laboratorní teploty 3 dny. Reakční směs byla nanášena na silikagel a přečištěna sloupcovou chromatografií (mob. f. CHCl<sub>3</sub>/EtOAc 20:1). Takto byla získána nažloutlá kapalina (83 mg, 61 %),  $[\alpha]_D = -38.8^\circ$  ( $c = 0.515$  v CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.28 (s, 1H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.31-7.23 (m, 2H), 5.21 (t,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 5.08 (t,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 3.89-3.84 (m, 2H), 3.80 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 3.03 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.23 ppm (s, 3H). <sup>1</sup>H NMR spektrum odpovídá lit.<sup>109d</sup> Enantiomerní přebytek (92 %) byl zjištěn pomocí HPLC s IA kolonou. (*n*-heptan/*i*-PrOH, 70:30;  $\lambda = 207$  nm; 1.0 ml min<sup>-1</sup>):  $t_R = 7.4$  (major. e.), 9.1 (minor. e.) min.

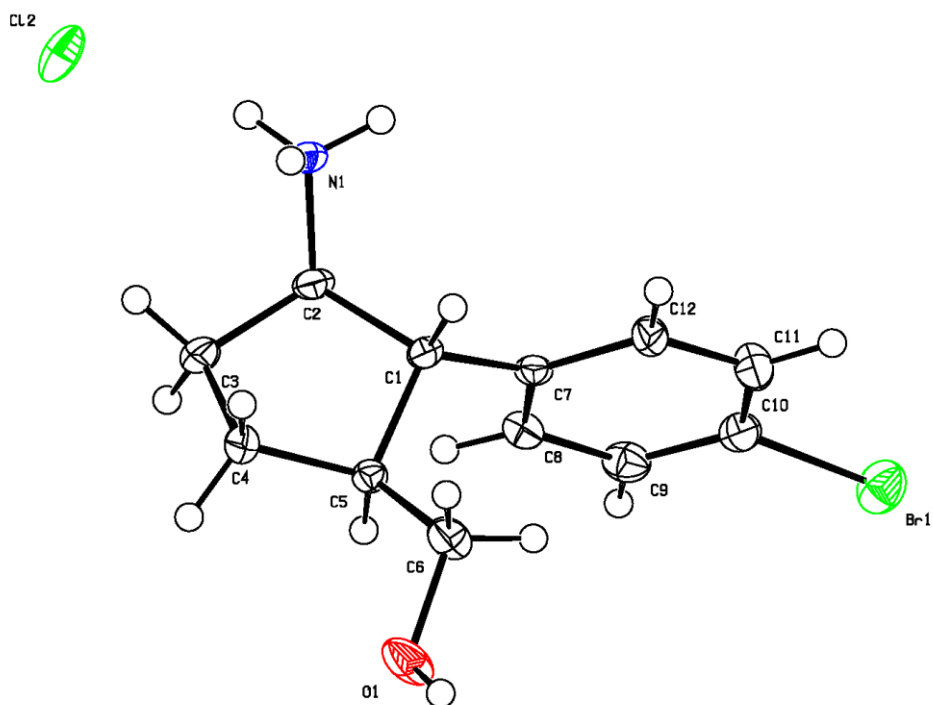
### Rentgenostrukturní data:

Rentgenostrukturní analýza monokrystalů byla provedena na difraktometru Apex II CCD (Bruker) s chladičem Cryostream (Oxford Cryosystems) s použitím grafitového monochromátoru a záření MoK $\alpha$  ( $\lambda = 0.71073$  Å) při 150 K. Krystalové struktury byly určeny přímou metodou (SHELXS97<sup>203</sup>) a optimalizovány metodou nejmenších čtverců podle  $F^2$  (SHELXS97). Vodíkové atomy byly nalezeny v diferenční mapě elektronové hustoty a pře-počteny do idealizovaných poloh, jejich polohy byly upřesňovány za předpokladu tuhého tělesa souhlasně s jejich vazebným partnerem, současně jim byl přisouzen teplotní parametr odvozený od teplotního parametru příslušného vazebného atomu:  $H_{iso}(H) = 1.2 U_{eq}$  (pivovní atom). Obrázek struktury byl získán pomocí programu PLATON.<sup>204</sup>



**Obrázek 12:** Krystalová struktura amidu **304**.

Krystalová data pro **304**: C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>5</sub>, Mr = 437.22, ortorombická,  $P2_12_12_1$ , a = 8.8951 (2) Å, b = 9.6854 (2) Å, c = 28.0978 (6) Å, Z = 4, Dx = 1.201 g cm<sup>-3</sup>, bezbarvý krystal o velikosti 0.5 × 0.4 × 0.3 mm, absorpční koeficient  $\mu = 0.083$  mm<sup>-1</sup>; 15537 naměřených reflexí ( $\theta_{max} = 27.5^\circ$ ), 4899 nezávislých reflexí ( $R_{int} (\%) = 2.07$ ) a 5564 pozorovaných reflexí ( $I > 2\sigma(I)$ ). GOF = 1.016, finální R faktory  $R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.0453$ ,  $wR(F^2) = 0.0961$ . Odchytky mapy elektronové hustoty  $\Delta\rho_{max} = 0.264$  e Å<sup>-3</sup>,  $\Delta\rho_{min} = -0.215$  e Å<sup>-3</sup>



**Obrázek 13:** Krystalová struktura amoniové soli **344**.

Krystalová data pro **344**:  $C_{12}H_{17}BrClNO$ ,  $M_r = 306.62$ , ortorombická,  $P2_12_12_1$ ,  $a = 7.3801(6) \text{ \AA}$ ,  $b = 7.4626(5) \text{ \AA}$ ,  $c = 24.888(2) \text{ \AA}$ ,  $Z = 4$ ,  $D_x = 1.486 \text{ g cm}^{-3}$ , nažloutlý krystal o velikosti  $0.5 \times 0.3 \times 0.2 \text{ mm}$ , absorpční koeficient  $\mu = 3.175 \text{ mm}^{-1}$ ; 14475 naměřených reflexí ( $\theta_{\max} = 30.0^\circ$ ), 3808 nezávislých reflexí ( $R_{\text{int}}(\%) = 2.11$ ) a 4003 pozorovaných reflexí ( $I > 2\sigma(I)$ ). GOF = 1.18, finální R faktory  $R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.0437$ ,  $wR(F^2) = 0.123$ . Odchytky mapy elektronové hustoty  $\Delta\rho_{\max} = 0.70 \text{ e \AA}^{-3}$ ,  $\Delta\rho_{\min} = -1.095 \text{ e \AA}^{-3}$

## 7 Literatura

1. Etzenbach-Effers, K.; Berkessel, A. *Top. Curr. Chem.* **2010**, *291*, 1.
2. a) Knoevenagel, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1896**, *29*, 172; b) Knoevenagel, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, *31*, 738; c) Knoevenagel, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, *31*, 2585; d) Knoevenagel, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, *31*, 2596.
3. Dakin, H. D. *J. Biol. Chem.* **1909**, *7*, 49.
4. Kuhn, R.; Hoffer, M. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1930**, *63*, 2164.
5. Fischer, F. G.; Marschall, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1931**, *64*, 2825.
6. Kuhn, R.; Badstübner, W.; Grundmann, C. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1936**, *69*, 98.
7. Langenbeck, W.; Sauerbier, R. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1937**, *70*, 1540.
8. Langenbeck, W.; Borth, G. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1942**, *75*, 951.
9. a) Wieland, P.; Miescher, K. *Helv. Chim. Acta.* **1950**, *33*, 2215; b) Woodward, R. B.; Sondheimer, F.; Taub, D.; Heusler, K.; MacLamore, W.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 4223.
10. Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 496.
11. Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615.
12. Yamaguchi, M.; Shiraishi, T.; Hiramata, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 1176.
13. Kawara, A.; Taguchi, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8805.
14. List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395.
15. Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243.
16. 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.ch02
17. a) Hupe, D. J.; Kendall, M. C. R.; Spencer, T. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 1254; b) Hupe D. J.; Kendall, M. C. R.; Spencer, T. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2271; c) Spencer, T. A. *Bioorg. Chem.* **1977**, *1*, 313; d) Hamilton, G. A.; Westheimer, F. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 6332; e) Fridovich, I.; Westheimer, F. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3208; f) Tagaki, W.; Westheimer, F. H. *Biochemistry* **1968**, *7*, 901; g) Tagaki, W.; Guthrie, P.; Westheimer, F. H. *Biochemistry* **1968**, *7*, 905; h) Hine, J.; Houston, J. G.; Jensen, J. H.; Mulders, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 505; i) Hine, J.; Menon, B. C.; Jensen, J. H.; Mulders, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *88*, 3367; j) Hine, J.; Kokesh, F. C.; Hampton, K. G.; Mulders, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1205; k) Hine, J.; Yeh, C. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2669; l) Hine, J.; Cholod, M. S.; Jensen, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2321; m) Hine, J.; Kokesh, F. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 4383; n) Hine, J.; Evangelista, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1649; o) Hine, J.; Rogers, F. E.; Notari, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 3279.
18. Pihko, P. M.; Majander, I.; Erkillä, A. *Top. Curr. Chem.* **2010**, *291*, 29.
19. Kempf, B.; Hampel, N.; Ofial, A. R.; Mayr, H. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2209.
20. Brown, H. C.; Brewster, J. H.; Shechter, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 467.
21. Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713.
22. Seebach, D.; Beck, A. K.; Badine, M.; Limbach, M.; Eschenmoser, A.; Treasurywala, A. M.; Hobi, R.; Prikoszovich, W.; Linder, B. *Helv. Chim. Acta* **2007**, *90*, 425.
23. a) Gryko, D.; Walaszek, D. (2013) C–C Bond Formation by Aldol Reaction v Stereoselective Organocatalysis: Bond Formation Methodologies and Activation Modes (ed Torres, R. R.), John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey. doi: 10.1002/9781118604755.ch03; b) Berkessel, A. a Gröger, H. (2005) Nucleophilic Addition to C=O Double Bonds v Asymmetric Organocatalysis –From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, ISBN: 3-527-30517-3; c) Tanaka, F. a Barbas, III, C. F. (2007) Aldol and Mannich-Type Reactions v Enantioselective Organocatalysis (ed. Dalko, P. I.), WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, ISBN 978-3-527-31522-2; d) List, B. (2004) Amine-catalyzed Aldol Reactions v Modern Aldol Reactions. Vol. 1: Eno-

- lates, Organocatalysis, Biocatalysis and Natural Product Synthesis (ed. Mahrwald, R.), WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, ISBN: 3-527-30714-1.
24. a) Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471; b) Zlotin, S. G.; Kucherenko, A. S.; Beletskaya, I. P. *Russ. Chem. Rev.* **2009**, *78*, 737; c) Trost, B. M.; Brindle, C. S. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1600.
  25. a) Verkade, J. M. M.; van Hemert, L. J. C.; Quaedflieg, P. J. L. M.; Rutjes, F. P. J. T. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 29; b) Cai, X.; Xie, B. *ARKIVOC* **2013**, *2013*, 264; c) Veselý, J.; Rios, R. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 611.
  26. a) Tsogoeva, S. B. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *2007*, 1701; b) Almaşi, D.; Alonso, D. A.; Nájera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 299; c) Zhang, Y.; Wang, W. *Catal. Sci. Technol.* **2012**, *2*, 42.
  27. a) Landa, A.; López, R.; Mielgo, A.; Oiarbide, M.; Palomo, C. (2013) Organocatalytic C–N Bond Formation v Stereoselective Organocatalysis: Bond Formation Methodologies and Activation Modes (ed R. R. Torres), John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey. doi: 10.1002/9781118604755.ch11; b) Vilaivan, T.; Bhanthumnavin, W. *Molecules* **2010**, *15*, 917.
  28. Sala, G. D.; Lattanz, A. (2013) C–Other Atom Bond Formation (S, Se, B) v Stereoselective Organocatalysis: Bond Formation Methodologies and Activation Modes (ed R. R. Torres), John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey. doi: 10.1002/9781118604755.ch14;
  29. Kamlar, M.; Veselý, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 254.
  30. Ueda, M.; Kano, T.; Maruoka, K. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2005.
  31. a) Beeson, T. D.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 8826; b) Marigo, M.; Fielenbach, D.; Braunton, A.; Kjærsgaard, A.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2005**, *44*, 3703.
  32. a) Halland, N.; Braunton, A.; Bachmann, S.; Marigo, M.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 4790; b) Halland, N.; Lie, M. A.; Kjærsgaard, A.; Marigo, M.; Schiøtt, B.; Jørgensen, K. A. *Chem.–Eur. J.*, **2005**, *11*, 7083.
  33. Bertelsen, S.; Halland, N.; Bachmann, S.; Marigo, M.; Braunton, A.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.*, **2005**, 4821.
  34. a) Enders, D.; Klein, D.; Raabe, G.; Runsink, J. *Synlett*, **1997**, 1271; b) Enders, D.; Klein, D. *Synlett*, **1999**, 719.
  35. Schiff, H. *Liebigs Ann.* **1864**, *131*, 118.
  36. Pihko, P. M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5416.
  37. Brazier, J. B.; Tomkinson, N. C. O. *Top. Curr. Chem.* **2010**, *291*, 281.
  38. Franzén, J. (2013) C–C Bond Formation by Diels–Alder and Other Pericyclic Reactions v Stereoselective Organocatalysis: Bond Formation Methodologies and Activation Modes (ed R. R. Torres), John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey. doi: 10.1002/9781118604755.ch06
  39. Moyano, A.; Rios, R. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4703.
  40. Harmata, M.; Ghosh, S. K.; Hong, X.; Wacharasindhu, S.; Kirchhoefer, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2058.
  41. Gotoh, H.; Masui, R.; Ogino, H.; Shoji, M.; Hayashi, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6853.
  42. Zhang, Y.; Wang, W. (2013) C–C Bond Formation by Michael Reaction v Stereoselective Organocatalysis: Bond Formation Methodologies and Activation Modes (ed R. R. Torres), John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey. doi: 10.1002/9781118604755.ch05
  43. Alemán, J.; Tortosa, M. (2013) C–O Bond Formation v Stereoselective Organocatalysis: Bond Formation Methodologies and Activation Modes (ed R. R. Torres), John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey. doi: 10.1002/9781118604755.ch12
  44. a) Carlone, A.; Bartoli, G.; Bosco, M.; Sambri, L.; Melchiorre, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4504; b) Ibrahim, I.; Rios, R.; Veselý, J.; Hammar, P.; Eriksson, L.; Himo, F.; Córdova, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4507.
  45. Benaglia, M.; Bonsignore, M.; Genoni, A. (2013) Enantioselective Organocatalytic Reductions v Stereoselective Organocatalysis: Bond Formation Methodologies and Activation Modes (ed R. R. Torres), John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey. doi: 10.1002/9781118604755.ch15

46. Gibbs, T. J. K.; Tomkinson, N. C. O. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4043.
47. Dirksen, A.; Dirksen, S.; Hackeng, T. M.; Dawson, P. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15602.
48. Seayad, J.; List, B. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719.
49. Beeson, T. D.; Mastracchio, A.; Hong, J.-B.; Ashton, K.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2014**, *316*, 582.
50. a) Ruble, J. C.; Tweddell, J.; Fu, G. C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2794; b) Miller, S. J. *Acc. Chem. Res.*, **2004**, *37*, 601.
51. a) Calter, M. A.; Orr, R.K.; Song, W. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 4745; b) Bremeyer, N.; Smith, S. C.; Ley, S. V.; Gaunt, M. J. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2004**, *43*, 2681.
52. Enders, D.; Niemeier, O.; Henseler, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606.
53. Sinisi, R.; Sun, J.; Fu, G. C. *PNAS* **2010**, *107*, 20652.
54. Aggarwal, V. K.; Winn, C. L. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 611.
55. Bah, J.; Franzén, J. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 1066.
56. Dilman, A. D.; Ioffe, S. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 733.
57. Werner, T. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1469.
58. Payagala, T.; Armstrong, D. W. *Chirality* **2012**, *24*, 17.
59. Shirakawa, S.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4312.
60. Sereda, O.; Tabassum, S.; Wilhelm, R. *Top. Curr. Chem.* **2010**, *291*, 349.
61. Ting, A.; Goss, J. M.; McDougal, N. T.; Schaus, S. E. *Top. Curr. Chem.* **2010**, *291*, 145.
62. Marcelli, T.; Hiemstra, H. *Synthesis* **2010**, 1229.
63. Wang, J.; Zu, L.; Jiang, W.; Xie, H.; Duan, W.; Wang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12652.
64. Uehara, H.; Barbas, III, C. F. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 9848.
65. Selig, P. *Synthesis* **2013**, *45*, 703.
66. Kampen, D.; Reisinger, C. M.; List, B. *Top. Curr. Chem.* **2010**, *291*, 395.
67. Terada, M. *Synthesis* **2010**, 1929.
68. Parmar, D.; Sugiono, E.; Raja, S.; Rueping, M. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 9047.
69. Nakashima, D.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9626.
70. a) Hashimoto, T.; Kimura, H.; Maruoka, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1187; b) Momiyama, N.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1080; c) Hashimoto, T.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10054; d) Ooi, T.; Uematsu, Y.; Maruoka, K. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4576; e) Hashimoto, T.; Hirose, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7556; f) Hashimoto, T.; Uchiyama, N.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14380.
71. Zhou, W.; Xu, L.-W.; Li, L.; Yang, L.; Xia, C.-G. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 5225.
72. 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 ISBN 9783527290604
73. Pellissier, H. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 237.
74. Chapuis, C. *Helv. Chim. Acta* **2012**, *95*, 1479.
75. Halimehjani, A. Z.; Namboothiri, I. N. N.; Hooshmand, S. E. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 31261.
76. Heasley, B. *Curr. Org. Chem.* **2014**, *18*, 641.
77. Aitken, D.; Eijsberg, H.; Frongia, A.; Ollivier, J.; Piras, P. *Synthesis* **2013**, *46*, 1.
78. Wang, J.; Li, H.; Xie, H.; Zu, L.; Shen, X.; Wang, W. *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 9208; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 9050.
79. Zu, L.; Li, H.; Xie, H.; Wang, J.; Jiang, W.; Tang, Y.; Wang, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3732.
80. Rios, R.; Vesely, J.; Sundén, H.; Ibrahim, I.; Zhao, G.-L.; Córdova, A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5835.
81. Zhao, G.-L.; Ibrahim, I.; Dziedzic, P.; Sun, J.; Bonneau, C.; Córdova, A. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10007.
82. Enders, D.; Wang, C.; Bats, J. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7539.
83. Ma, A.; Ma, D. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3634.
84. Rueping, M.; Kuenkel, A.; Tato, F.; Bats, J. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3699.
85. a) Hong, B.-C.; Dange, N. S.; Hsu, C.-S.; Liao, J.-H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4812; b) Hong, B.-C.; Dange, N. S.; Hsu, C.-S.; Liao, J.-H.; Lee, G.-H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1338.

86. Lathrop, S. P.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13628.
87. Ozboya, K. E.; Rovis, T. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1835.
88. Lefranc, A.; Guénee, L.; Alexakis, A. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2172.
89. An, Q.; Shen, J.; Butt, N.; Liu, D.; Liu, Y.; Zhang, W. *Synthesis* **2013**, *45*, 1612.
90. Enders, D.; Wang, C.; Raabe, G. *Synthesis* **2009**, 4119.
91. Reyes, E.; Talavera, G.; Vicario, J. L.; Badia, D.; Car rillo, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5701.
92. Luo, G.; Zhang, S.; Duan, W.; Wang, W. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2946.
93. Tang, J.; Xu, D. Q.; Xia, A. B.; Wang, Y. F.; Jiang, J. R.; Luo, S. P.; Xu, Z. Y. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2121.
94. Yang, J. W.; Hechavarria Fonseca, M. T.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15036.
95. Hong, B.-C.; Nimje, R. Y.; Lin, C.-W.; Liao, J. H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1278.
96. Hong, B.-C.; Chen, P.-Y.; Kotame, P.; Lu, P.-Y.; Leeb, G.-H.; Liao, J. H. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 7790.
97. Yeh, L. F.; Anwar, S.; Chen, K. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 7317.
98. Kaeobamrung, J.; Bode, J. W. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 677.
99. Jacobsen, C. B.; Jensen, K. L.; Udmark, J.; Jørgensen, K. A. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4790.
100. Enders, D.; Grossmann, A.; Huang, H.; Raabe, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4298.
101. Liu, Y.; Nappi, M.; Escudero-Adán, E. C.; Melchiorre, P. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 1310.
102. Xu, B.; Guo, Z.-L.; Jin, W.-Y.; Wang, Z.-P.; Peng, Y.-G.; Guo, Q.-X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1059.
103. Ziegler, D. T.; Riesgo, L.; Ikeda, T.; Fujiwara, Y.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 13183.
104. Ibrahim, I.; Cordova, A. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2006**, *45*, 1952.
105. Du, Z.; Shao, Z. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 1337.
106. 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.
107. Deng, Y.; Kumar, S.; Wang, H. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 4272.
108. a) Zhao, G.-L.; Ullah, F.; Deiana, L.; Lin, S.; Zhang, Q.; Sun, J.; Ibrahim, I.; Dziedzic, P.; Córdoba, A. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1585; b) Deiana, L.; Afewerki, S.; Palo-Nieto, C.; Verho, O.; Johnston, E. V.; Córdoba, A. *Sci. Rep.* **2012**, *2*, 851.
109. a) Montaignac, B.; Vitale, M. R.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Michelet, V. *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 3723; b) Montaignac, B.; Ostlund, V.; Vitale, M. R.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Michelet, V. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2300; c) Montaignac, B.; Praveen, C.; Vitale, M. R.; Michelet, V.; Ratovelomanana-Vidal, V. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 6559; d) Praveen, C.; Montaignac, B.; Vitale, M. R.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Michelet, V. *ChemCatChem* **2013**, *5*, 2395.
110. a) Montaignac, B.; Vitale, M. R.; Michelet, V.; Ratovelomanana-Vidal, V. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2582; b) Montaignac, B.; Vitale, M. R.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Michelet, V. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8322.
111. a) Binder, J. T.; Crone, B.; Haug, T. T.; Menz, H.; Kirsch, S. F. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1025; b) Jensen, K. L.; Franke, P. T.; Arroniz, C.; Kobbelgaard, S.; Jørgensen, K. A. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1750.
112. a) Lin, S. Z.; Zhao, G. L.; Deiana, L.; Sun, J. L.; Zhang, Q. O.; Leijonmarck, H.; Córdoba, A. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13930; b) Sun, W. S.; Zhu, G. M.; Hong, L.; Wang, R. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13958.
113. Praveen, C.; Levêque, S.; Vitale, M. R.; Michelet, V.; Ratovelomanana-Vidal, V. *Synthesis* **2014**, *46*, 1334.
114. Ramachary, D. B.; Mondal R.; Venkaiah, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3205.
115. Cardinal-David, B.; Raup, D. E. A.; Scheidt, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5345.
116. Cohen, D. T.; Cardinal-David, B.; Scheidt, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1678.
117. Cohen, D. T.; Cardinal-David, B.; Roberts, J. M.; Sarjeant, A. A.; Scheidt, K. A. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1068.
118. Vignola, N.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 450.
119. Hechavarria Fonseca, M. T.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3958.
120. Hayashi, Y.; Gotoh, H.; Tamura, T.; Yamaguchi, H.; Masui, R.; Shoji M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16028.
121. Deiters, A.; Hoppe, D. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2842.
122. Chan, L. Y.; Kim, S.; Park Y.; Lee, P. H. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5239.

123. Yamaura, Y.; Mori, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3221.
124. Sato, Y.; Saito, N.; Mori, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9310.
125. Jang, H.-Y.; Huddleston, R. R.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15156.
126. Chakrapani, H.; Liu, C.; Widenhoefer, R. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 157.
127. Jang, H.-Y.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7875.
128. Jang, H.-Y.; Hughes, F. W.; Gong, H.; Zhang, J.; Brodbelt, J. S.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6174.
129. Matsumoto, Y.; Selim, K. B.; Nakanishi, H.; Yamada, K.; Yamamoto, Y.; Tomioka, K. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 404.
130. Cho, S. Y.; Shibasaki, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3751.
131. Jagtap, P. R.; Ford, L.; Deister, E.; Pohl, R.; Císařová, I.; Hodek, J.; Weber, J.; Mackman, R.; Bahador, G.; Jahn, U. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 10298.
132. Simmons, B.; Walji, A. M.; MacMillan, D. W. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4349.
133. Hirayama, F.; Koshio, H.; Katayama, N.; Kurihara, H.; Taniuchi, Y.; Sato, K.; Hisamichi, N.; Sakai-Moritani, Y.; Kawasaki, T.; Matsumoto, Y.; Yanagisawa, I. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 1509.
134. Mahata, P. K.; Barun, O.; Ila, H.; Junjappa, H. *Synlett* **2000**, 1345.
135. Dmowski, W.; Wolniewicz, A. *J. Fluor. Chem.* **2000**, *102*, 141.
136. Steffen, K.-D. Process for the preparation of dialkyl 2-haloethylmalonates, DE4326918 C1, **1995**.
137. Kurth, M. J.; Ahlberg Randall, L. A.; Takenouchi, K. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 8755.
138. Kimmel, K. L.; Weaver, J. D.; Lee, M.; Ellman, J. a. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9058.
139. Tóth, G.; Tamása, T.; Borbély, I. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 3659.
140. Remeš, M. *Organokatalytická syntéza pětičlenných cyklických a heterocyklických sloučenin* Praha, 2010. Diplomová práce. Univerzita Karlova v Praze.
141. Öhrlein, R.; Schwab, W.; Ehrler, R.; Jäger, V. *Synthesis* **1986**, 535.
142. Öhrlein, R.; Schwab, W.; Ehrler, R.; Jäger, V. *Org. Synth.* **2004**, *Coll. Vol. 10*, 577; *Org. Synth.* **2000**, *77*, 236.
143. Baughman, T. W.; Sworen, J. C.; Wagener, K. B. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10943.
144. Hayashi, Y.; Okano, T.; Aratake, S.; Hazeldard, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4922.
145. Rhee, J. U.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10674.
146. Robins, M. J.; Hawrelak, S. D.; Kanai, T.; Siefert, J. M.; Mengel, R. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1317.
147. Suzuki, T.; Ota, Y.; Kasuya, Y.; Mutsuga, M.; Kawamura, Y.; Tsumoto, H.; Nakagawa, H.; Finn, M. G.; Miyata, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6817.
148. Brunet, V. a; Slawin, A. M. Z.; O'Hagan, D. *Beilstein J. Org. Chem.* **2009**, *5*, 61.
149. Caglioti, L. *Org. Synth.* **1988**, *Coll. Vol. 6*, 62; *Org. Synth.* **1972**, *Vol. 52*, 122.
150. Legeay, J.-C.; Lewis, W.; Stockman, R. a. *Chem. Commun.* **2009**, 2207.
151. Zandt, v. M. C.; Sibley, E. O.; McCann, E. E.; Combs, K. J.; Flam, B.; Sawicki, D. R.; Sabetta, A.; Carrington, A.; Sredy, J.; Howard, E.; Mitschler, A.; Podjarny, A. D. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 5661.
152. Beumer, R.; Bubert, C.; Cabrele, C.; Vielhauer, O.; Pietzsch, M.; Reiser, O. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8960.
153. Burja, B.; Kočevár, M.; Polanc, S. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8690.
154. 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.
155. Duschmalé, J.; Wennemers, H. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 1111
156. Trost, M.; Bringley, D. A.; Seng, P. S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 234.
157. Abdel-Magid, A. F.; Carson, K. G.; Harris, B. D.; Maryanoff, C. A.; Shah, R. D. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 3849
158. Turkson, J.; Sebti, S. M.; Guida, W.; Yip, M. L.; Lawrence, N.; Lawrence, H.; Greedy, B. Small Molecule Inhibitors of STAT3 with Anti-Tumor Activity, WO 2007/136858 PCT/US2007/012187; s. 82
159. Kharasch, M. S.; Mayo, F. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 2468.
160. Walborsky, H. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 2941.
161. Tsybizova, A.; Remeš, M.; Veselý J.; Hybelbauerová, S.; Roithová, J. *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 1563.
162. Ballini, R.; Petrini, M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1017.
163. Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863.



164. Sowden, J. C.; Fischer, H. O. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 1963.
165. Honda, T.; Ohta, M.; Mizutani, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 23.
166. Chen, J.; Chen, J.; Xie, Y.; Zhang, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1024.
167. Enders, D.; Wang, C.; Liebich, J. X. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11058.
168. Hurný, D. *Syntéza cyklických sloučenin za využití organokatalýzy a katalýzy komplexy přechodných kovů*. Praha, 2014. Diplomová práce. Univerzita Karlova v Praze.
169. Dong, H.; Shen, M.; Redford, J. E.; Stokes, B. J.; Pumphrey, A. L.; Driver, T. G. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5191.
170. Paul, S.; Gorai, T.; Koley, A.; Ray, J. K. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4051.
171. Chen, H.; Jiang, H.; Cai, C.; Dong, J.; Fu, W. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 992.
172. Kim, E.; Koh, M.; Lim, B. J.; Park, S. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6642.
173. Kolehmainen, E.; Laihia, K.; Mänttäri, P. *Magn. Reson. Chem.* **1991**, *29*, 1109.
174. Battistuzzi, G.; Cacchi, S.; Fabrizi, G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 777.
175. Avery, T. D.; Caiazza, D.; Culbert, J. A.; Taylor, D. K.; Tiekink, E. R. T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8344.
176. Muthusamy, S.; Gnanaprakasam, B. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 635.
177. Yao, Y.; Fan, W.; Li, W.; Ma, X.; Zhu, L.; Xie, X.; Zhang, Z. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2807.
178. Nokami, J.; Mae, M.; Fukutake, S.; Ubuka, T.; Yamada, M. *Heterocycles*, **2008**, *76*, 1337.
179. El Blidi, L.; Crestia, D.; Gallienne, E.; Demuynck, C.; Bolte, J.; Lemaire, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2951.
180. Newkome, G. R.; Kim, H. J.; Moorefield, C. N.; Maddi, H.; Yoo, K. *Macromolecules* **2003**, *36*, 4345.
181. Dolfini, J. E.; Swain, E. J. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2079.
182. Larionov, O. V.; Savel'eva, T. F.; Kochetkov, K. A.; Ikonnikov, N. S.; Kozhushkov, S. I.; Yufit, D. S.; Howard, J. A. K.; Khrustalev, V. N.; Belokon, Y. N.; de Meijere, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *2003*, 869.
183. Fitch, R. W.; Sturgeon, G. D.; Patel, S. R.; Spande, T. F.; Garraffo, H. M.; Daly, J. W.; Blaauw, R. H. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 243.
184. Baricordi, N.; Benetti, S.; Biondini, G.; De Risi, C.; Pollini, G. P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1373.
185. Ye, F.; Ma, X.; Xiao, Q.; Li, H.; Zhang, Y.; Wang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5742.
186. Jones, I. M.; Hamilton, A. D. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3651.
187. Bi, L.; Zhang, Y.; Zhao, M.; Wang, C.; Chan, P.; Tok, J. B.-H.; Peng, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 5640.
188. Rodrigo, E.; García Ruano, J. L.; Cid, M. B. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10737.
189. Björe, A.; Gran, U.; Stranlund, G. Novel oxabispidine compounds and their use in the treatment of cardiac arrhythmias, WO2005/123747A1, **2005**.
190. Chen, Z.; Victory, S. E. Triazaspiro compounds useful for treating or preventing pain, WO2003/101953A2, **2003**.
191. Iwata, M.; Kuzuhara, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 1031.
192. Inman, M.; Visconti, A.; Yan, C.; Siegel, D.; Ross, D.; Moody, C. J. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 4848.
193. Achard, T.; Lepronier, A.; Gimbert, Y.; Clavier, H.; Giordano, L.; Tenaglia, A.; Buono, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3552.
194. Shainyan, B. a.; Danilevich, Y. S. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, *50*, 747.
195. Trybulski, E. J.; Zhang, J.; Kramss, R. H.; Mangano, R. M. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3533.
196. Beccalli, E. M.; Borsini, E.; Broggin, G.; Palmisano, G.; Sottocornola, S. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4746.
197. Wu, J.; Fang, F.; Lu, W.-Y.; Hou, J.-L.; Li, C.; Wu, Z.-Q.; Jiang, X.-K.; Li, Z.-T.; Yu, Y.-H. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2897.
198. Denton, T. T.; Zhang, X.; Cashman, J. R. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 224.
199. Wu, Y.; Raveendranath, P. Processes for the preparation of N-substituted phthalimides, US2005/0107618A1, **2005**.
200. Karibe, Y.; Kusama, H.; Iwasawa, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6214.
201. Kim, S.; Chung, Y. K. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4352.
202. Hatano, M.; Mikami, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4704.
203. Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Fundam Crystallogr.* **2008**, *64*, 112.
204. Spek, A. L. *J. Appl. Crystallogr.* **2003**, *36*, 7.