

**Univerzita Karlova**

**Přírodovědecká fakulta**

Klinická a toxikologická analýza



**Martina Šotolová**

**Enantioselektivní příprava substituovaných cyklopentanů**

Enantioselective synthesis of functionalized cyclopentanes

Diplomová práce

Vedoucí závěrečné práce:

Doc. RNDr. Jan Veselý, Ph.D.

Praha 2017

**Prohlášení:**

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

V Praze, 19. 5. 2017

Martina Šotolová

## Poděkování

Především bych chtěla poděkovat svému školiteli Doc. RNDr. Janu Veselému, Ph.D. za trpělivost, ochotu a cenné rady, které mi poskytoval po celou dobu vedení mé diplomové práce.

Dále bych ráda poděkovala Mgr. Bedřichu Formánkovi a Mgr. Michalu Urbanovi, kteří mi ochotně poradili vždy, když bylo třeba. Kolektivu laboratoře 141 za příjemné pracovní prostředí. Mé díky také patří RNDr. Simoně Hybelbauerové, Ph.D. za měření některých NMR a korelačních spekter a za přiřazení signálů některých látek. RNDr. Martinu Štíchovi za měření MS, Ing. Adamu Málkovi za měření IČ spekter, RNDr. Ivaně Císařové, CSc. za röntgenostrukturní analýzu a Mgr. Bohunce Šperlichové za měření specifické optické otáčivosti.

Velké díky patří mé rodině, která při mně stojí po celou dobu mých studií a neustále mě podporuje.

## **Abstrakt**

Tato diplomová práce se zabývá syntézou chirálních pětičlenných uhlíkatých cyklických molekul za využití iminium-enaminové aktivace zprostředkované chirálními aminokatalyzátory. První část této práce se věnuje přípravě výchozích látek pro domino Michaelovu adici/ $\alpha$ -alkylaci, tj. přípravě  $\alpha,\beta$ -nenasycených aldehydů a 1-brom-3-nitropropanu. Druhá část práce je zaměřena na optimalizaci podmínek a studium rozsahu použití této domino Michaelovy adice/ $\alpha$ -alkylace, která vede ke vzniku cyklopentankarbaldehydů se třemi stereogenními centry.

## **Klíčová slova**

Asymetrická syntéza, organokatalýza, domino reakce, Michaelova adice, cyklopentany.

## **Abstract**

This diploma thesis deals with the synthesis of chiral five-membered carbocyclic molecules via iminium-enamine activation using chiral secondary amines. The first part of this diploma thesis describes the synthesis of starting materials for domino Michael addition/ $\alpha$ -alkylation reaction, i.e. the synthesis of  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes and 1-bromo-3-nitropropane. The second part of this diploma thesis is focused on the optimization of reaction conditions and the application of the domino Michael addition/ $\alpha$ -alkylation reaction, that leads to the formation of cyclopentancarbaldehydes with contiguous stereogenic centres.

## **Key words**

Asymmetric synthesis, organocatalysis, domino reaction, Michael addition, cyclopentanes.

# Obsah

Seznam zkratk .....	7
1 Úvod.....	9
1.1 Asymetrická syntéza .....	11
1.2 Asymetrická organokatalýza.....	13
1.3 Asymetrická aminokatalýza.....	16
1.3.1 Enaminová katalýza .....	16
1.3.2 Iminiová katalýza.....	19
1.4 Domino procesy .....	22
1.4.1 Domino reakce vedoucí ke vzniku pětičlenných cyklů .....	24
2 Cíle práce .....	29
3 Výsledky a diskuze .....	30
3.1 Příprava pětičlenných uhlíkatých cyklických sloučenin.....	30
3.2 Příprava výchozích látek.....	30
3.3 Optimalizace reakčních podmínek.....	32
3.4 Ověření rozsahu použití organokatalytické cyklizační reakce.....	41
3.5 Navržený reakční mechanismus organokatalytické cyklizační reakce .....	46
4 Experimentální část.....	48
4.1 Obecné poznámky k experimentální části .....	48
4.2 Připravené látky .....	49
5 Závěr .....	61
6 Seznam literatury .....	62

## Seznam zkratek

Ac	acetyl	HOMO	nejvyšší obsazený molekulový orbital
Ar	aryl		
Bn	benzyl	HPLC	vysokoúčinná kapalinová chromatografie
<i>t</i> Bu	<i>terc</i> -butyl	HRMS	MS s vysokým rozlišením
Bz	benzoyl	IČ	infračervená spektroskopie
b.v.	bod varu		
DABCO	1,4-diazabicyklo [2.2.2]oktan	LA	Lewisova kyselina
DCM	dichlormethan	LUMO	nejnižší neobsazený molekulový orbital
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamid	k.s.	komplexní směs
DMSO	dimethylsulfoxid	Me	methyl
<i>d.r.</i>	diastereomerní poměr	MS	hmotnostní spektrometrie
DRIFT	FTIR za použití difúzní reflektance	MTBE	<i>terc</i> -butyl(methyl)ether
<i>ee</i>	enantiomerní přebytek	NMR	nukleární magnetická rezonance
EI	elektronová ionizace	Nu	nukleofil
ekv.	ekvivalent	<i>i</i> Pr	isopropyl
ESI	MS technikou elektrospray ionizace	Ph	fenyl
Et	ethyl	RVO	rotační vakuová odparka
FTIR	IČ s Fourierovou transformací	TCA	kyselina trichloroctová
GC	plynová chromatografie	TES	triethylsilyl
HA	Brønstedova kyselina	Tf	trifluormethansulfonyl
HFIP	hexafluorpropan-2-ol	TFE	trifluorethanol

THF	tetrahydrofuran	TOF	MS technikou time of flight
TLC	tenkovrstvá chromatografie	UV	ultrafialový
TMS	trimethylsilyl		



# 1 Úvod

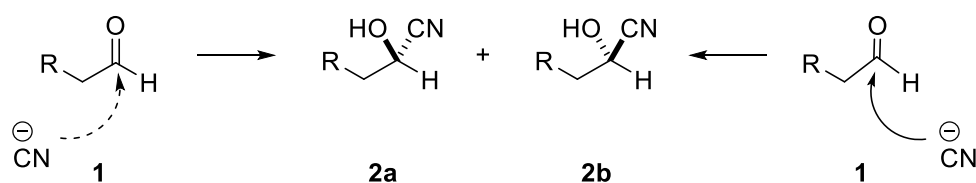
Přestože již před rokem 1828 bylo provedeno několik experimentů dokazujících vznik látek organických z látek anorganických, za pravý počátek organické syntézy se považuje až syntéza kyseliny močové, kterou v tomto roce dokázal připravit německý chemik F. Wöhler. Byla to právě syntéza močoviny z kyanatanu amonného, která zbourala základy do té doby uznávané vitalistické teorie. Vitalisté předpokládali vznik organických látek pouze za pomoci jakési vitální síly (lat. *vis vitalis*), a tudíž se bránili jakémukoliv experimentu, který by tuto teorii popíral.<sup>1</sup> Když pak v roce 1845 H. Kolbé syntetizoval kyselinu octovou ze sirouhlíku, došlo k úplnému odmítnutí této teorie a k velkému rozmachu organické syntézy, odvětví organické chemie.<sup>2</sup>

Díky organické syntéze se sloučeniny již nezískávají pouze z rostlinných nebo živočišných zdrojů, ale lze syntetizovat i organické látky, které se v přírodě nevyskytují. Důležitost syntézy organických molekul pro moderní společnost je zřejmá. Umožňuje produkovat nejen tyto nově připravené látky, ale i látky přírodní v množství až milionů tun ročně pro jejich užití v nejrůznějších průmyslových odvětvích, a jako součást řady přípravků užívaných v každodenním životě, např. plastů, léků, kosmetiky, pesticidů, čisticích prostředků atd.

Dalším podnětem pro rozvoj organické syntézy bylo neobvyklé chování některých sloučenin, které se sice svým chemickým složením nelišily, avšak přesto měly odlišné vlastnosti. Odpověď na toto neobvyklé chování přineslo studium struktury sloučenin, konkrétně to byla v roce 1874 představená van't Hoffova a Le Belova teorie o prostorovém uspořádání vazeb uhlíkových atomů, na jejíž základě se rozvinula věda zvaná stereochemie.<sup>3</sup>

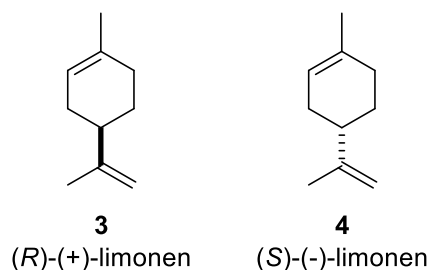
Stereochemie, jako odvětví chemie zabývající se trojrozměrnou strukturou molekul, umožňuje propojit prostorové uspořádání a od něho se odvíjející vlastnosti molekul.<sup>1</sup>

Při pohledu na reakci aldehydu **1** s kyanidem (Schéma 1) vzniká jednoznačně jeden produkt. Pokud si ale představíme, že kyanidový aniont může k aldehydu přistoupit ze dvou opačných směrů, mohou vznikat dvě různě prostorově orientované sloučeniny **2a** a **2b**. Přestože vzniká pouze jeden produkt, neznamená to, že látka **2a** je totožná s látkou **2b**. Takovýmto sloučeninám, jež jsou si navzájem svými zrcadlovými obrazy, se říká enantiomery. Objekty, které jsou asymetrické a nelze je navzájem překrýt s vlastním zrcadlovým obrazem, se označují jako chirální.



**Schéma 1:** Reakce aldehydu **1** s kyanidem.

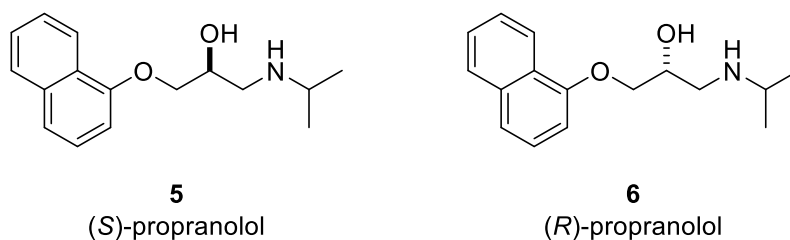
Z odlišné struktury plynou rozdílné vlastnosti enantiomerů (viz výše), jako příklad lze uvést přírodní látku limonen (Obrázek 1), jejíž enantiomery se liší svou vůní. (*R*)-(+)-limonen (**3**) má charakteristickou vůni pomerančů, zatímco ostřejší citronové aroma je charakteristické pro (*S*)-(-)-limonen (**4**). Jak je ale možné, že prostorové uspořádání stejné látky má tak zásadní vliv na její chování? Pokud se enantiomery nachází v prostředí, které nerozliší jejich prostorovou strukturu, mají vlastnosti stejné. Avšak pokud jsou enantiomery vloženy do chirálního prostředí, některé jejich vlastnosti se začnou lišit.<sup>4</sup>



**Obrázek 1:** Struktura limonenu.

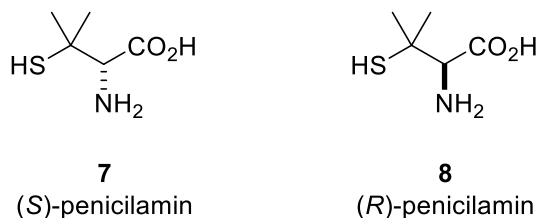
Příroda je právě takovým asymetrickým prostředím, tedy i živé organismy, jsou chirálním prostředím. Proto jsou naše čichové buňky schopny rozlišit odlišnou vůni opačných enantiomerů limonenu. Dalším příkladem jsou aminokyseliny, které se v lidském těle vyskytují převážně v (*S*)-konfiguraci.<sup>4</sup> Tyto chirální monomerní jednotky (aminokyseliny, cukry apod.) poté v lidském těle utváří větší chirální jednotky-bílkoviny, nukleové kyseliny nebo enzymy a není tedy překvapením, že tyto vysoce chirální útvary katalyzují reakce vedoucí k molekulám stejné konfigurace.<sup>5</sup> Existují tedy i různé metabolické cesty pro odlišná prostorová uspořádání. Tudiž např. aminokyseliny s opačnou konfigurací není lidské tělo schopno metabolizovat.

Tento jev platí i pro chirální léčivé látky. Například léčivo používané jako  $\beta$ -blokátor propranolol (Obrázek 2) má účinný pouze (*S*)-enantiomer **5**, zatímco (*R*)-isomer propranololu **6** je neaktivní. Z hlediska prospěšnosti a účinnosti tohoto léčiva není důležité, zda je pacientovi podáván pouze jeden enantiomer nebo jako racemát, tj. ekvimolární směs obou enantiomerů, protože (*R*)-propranolol (**6**) nemá silné nežádoucí účinky.<sup>6</sup>



**Obrázek 2:** Struktura propranololu.

Může však nastat situace, kdy je jeden z enantiomerů toxický, např. penicilamin (Obrázek 3). Jeho (*S*)-isomer **7** je účinné antiarytmikum, avšak (*R*)-penicilamin (**8**) je silně toxický. V takových případech je nežádoucí podávat lék jako racemát a je nutné, aby ho farmaceutické firmy vyráběly pouze jako čistý enantiomer.



**Obrázek 3:** Struktura penicilaminu.

## 1.1 Asymetrická syntéza

Existují dva obecné přístupy, které umožňují syntetizovat chirální sloučeniny ve formě jednoho enantiomeru, případně diastereoisomeru.

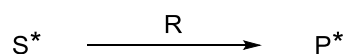
První obecnější metodou je vycházet již z jednoho stereoisomeru (tj. opticky aktivní sloučeniny) a následně provádět reakce, které neovlivňují nebo definovaně ovlivňují dané stereogenní centrum. Opticky aktivní výchozí látky lze získat mj. z přírody, kde se většina sloučenin (aminokyseliny, sacharidy, steroidy atd.) nachází již ve formě jednoho enantiomeru, případně diastereoisomeru. Tento přístup využívající snadno přístupné chirální výchozí látky se nazývá "chiral pool" syntéza.<sup>7</sup>

Druhým přístupem je tzv. asymetrická syntéza, která řídí konfiguraci nově vznikajících stereogenních center již během reakce, a to pomocí následujících čtyř metod.

### 1. Substrátem řízené metody

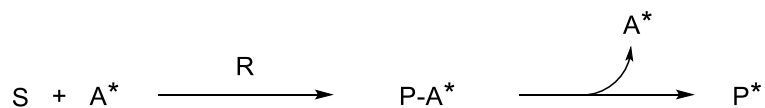
Pokud při reakci zavádíme do diastereotopní molekuly substrátu ( $S^*$ ) nové stereogenní centrum, jeden ze vznikajících diastereoisomerů je vytvářen ve větší míře než ten druhý. To je dáno konfigurací na původním centru stereogenity a tedy rozdílným směrem, ze kterého

přistupuje reaktant (R) k chirálnímu substrátu. Čím dále je chirální centrum od reakčního místa v molekule substrátu, tím menší je jeho vliv, a tím více se zastoupení diastereoisomerů blíží poměru 1:1.<sup>7</sup>



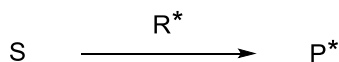
## 2. Metody založené na řízení pomocnou skupinou

Molekula substrátu v tomto případě není chirální, avšak reakcí s chirální pomocnou skupinou ( $A^*$ ) se stává diastereotopní. Následně dochází k reakci s achirálním reaktantem a po odštěpení pomocné skupiny vzniká chirální produkt ( $P^*$ ). Nevýhodou této metody je delší postup zahrnující připojení a odstranění chirální pomocné skupiny.<sup>8</sup>



## 3. Činidlem řízené metody

Tato metoda je obdobná jako první zmiňovaná metoda. V tomto případě však není chirální molekula substrátu, ale molekula reaktantu (činidla).



## 4. Katalyzátorem řízené metody

Zisk chirálního produktu lze učinit i z opticky neaktivního substrátu za použití substechiometrického množství chirálního katalyzátoru ( $Kat^*$ ), případně katalyzátoru s chirálním ligandem ( $Kat/L^*$ ).<sup>7</sup>



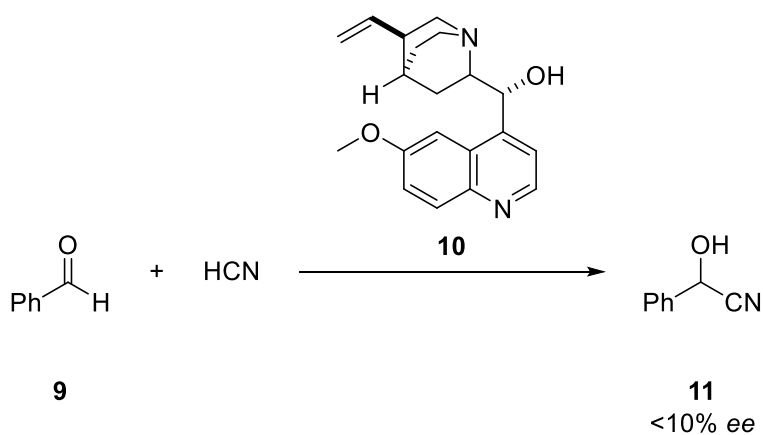
Poslední ze zmiňovaných metod bude dále podrobněji diskutována s ohledem na zaměření této diplomové práce.

Asymetrická katalýza je významnou součástí asymetrické syntézy. Svého největšího rozvoje dosáhla v 90. letech minulého století, avšak oblíbeným předmětem bádání zůstává dodnes. Využívá relativně velmi malého množství chirálního katalyzátoru (často méně než 1 mol%), který se během reakce regeneruje.<sup>4,9</sup> Úkolem chirálního katalyzátoru je interagovat s achirálním substrátem, a to tak, aby umožnil přístup činidla k substrátu pouze z jednoho směru. V důsledku vzniká přednostně jeden stereoisomer.

Charakter chirálního katalyzátoru může být různý. Může se jednat o katalyzátory enzymové povahy, které jsou součástí bioorganické katalýzy. Nebo jsou to katalyzátory na bázi přechodných kovů, jichž využívá kovová katalýza. A v neposlední řadě je to typ katalyzátorů, které jsou složené z malých organických molekul. Poslednímu ze zmiňovaných se dostalo v první dekádě 21. století velké pozornosti<sup>9</sup>, a proto bude tento typ katalyzátorů popsán podrobněji.

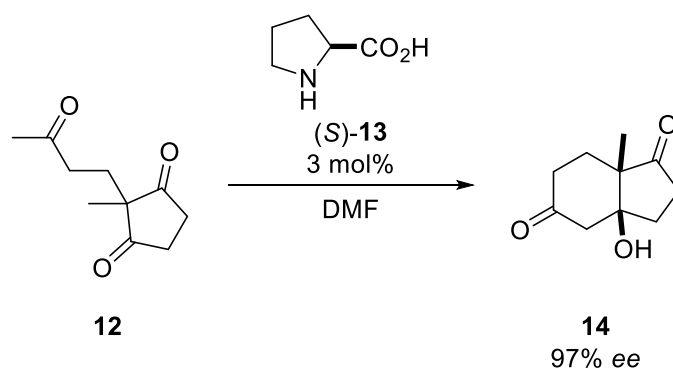
## 1.2 Asymetrická organokatalýza

Organokatalyzátory jsou ve srovnání s enzymy malými organickými sloučeninami, jež jsou složeny především z uhlíku, vodíku, dusíku, kyslíku, síry a fosforu. Z historického hlediska má organokatalýza své kořeny už v první polovině 20. století. Konkrétně se katalýza organickými sloučeninami vyskytuje v raných pracích E. Knoevenagela, který využil primární a sekundární aminy jako katalyzátory aldolových kondenzací  $\beta$ -ketoesterů či malonátů s aldehydy, případně ketony.<sup>10,11</sup> Mezi další milníky organokatalýzy patří ještě například adice kyanovodíku na benzaldehyd (**9**) katalyzovaná chinolinovými (*Cinchona*) alkaloidy **10**, která byla publikována už v roce 1913 G. Bredigem. Mandelonitril (**11**) byl sice získán pouze s méně než 10% enantiomerním přebytkem, avšak i přesto lze tuto transformaci zařadit do prvopočátků asymetrické organokatalýzy (Schéma 2).<sup>12</sup>



**Schéma 2:** Hydrokyanace katalyzovaná chinolinovým alkaloidem **10**.

Výrazný průlom v oblasti asymetrické organokatalýzy byl však zaznamenán až v roce 1974, kdy za katalýzy (*S*)-prolinem (**13**) byl stereoselektivně syntetizován Wieland-Miescherův keton **14** v tzv. Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechertově reakci (Schéma 3).<sup>13</sup>



**Schéma 3:** Intramolekulární aldolizace katalyzovaná aminem **13**.

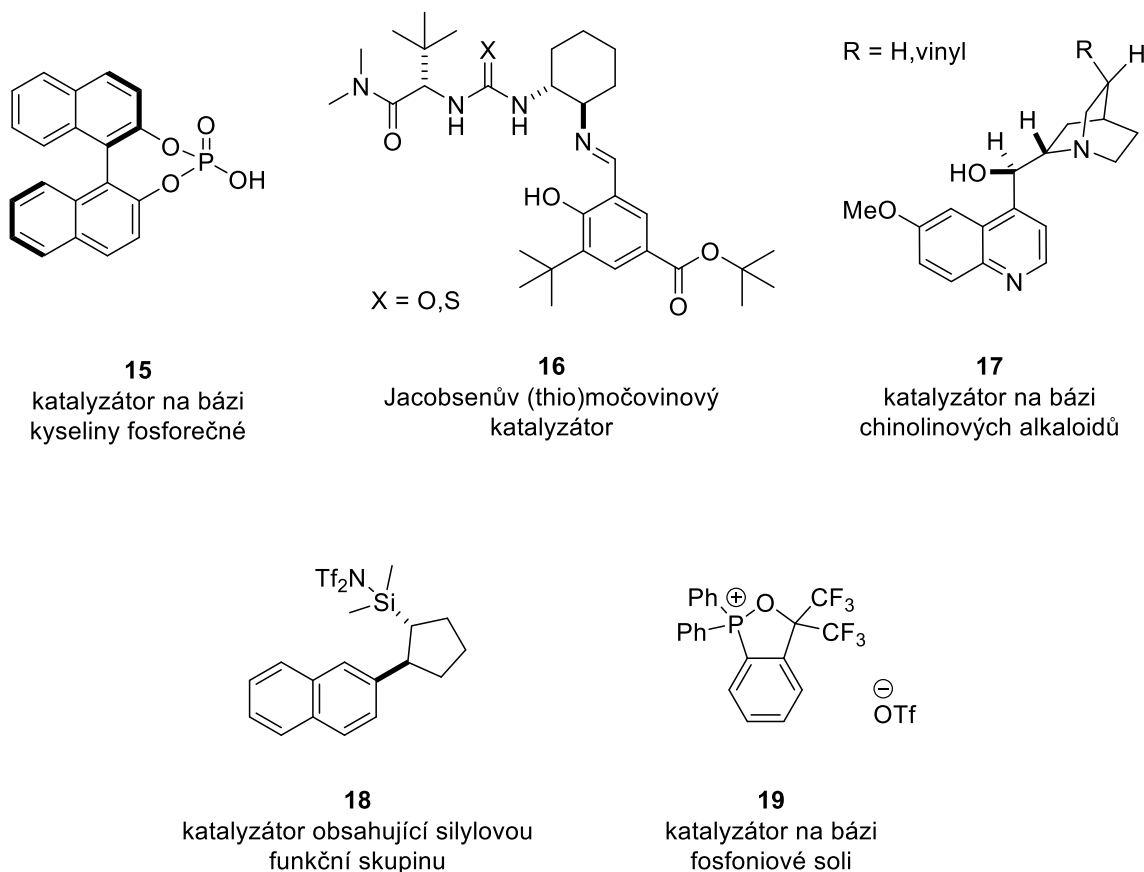
Tento úspěch byl sice velmi dobře přijat chemickou společností, avšak ve 20. století se dostalo největší pozornosti organokovové katalýze a rozvoj asymetrické organokatalýzy byl ještě o pár desítek let oddálen. Z tohoto důvodu v letech 1960-2001 nevycházejí takřka žádné články zabývající se organickými katalyzátory. Až tedy na počátku 21. století, kdy byl poprvé použit pojem "organokatalýza" D. W. C. MacMillanem, se téma asymetrické organokatalýzy stává oblíbeným předmětem bádání.<sup>10,14</sup>

Oproti organokovové katalýze přináší tento typ katalýzy několik výhod. Chirální organokatalyzátory nejsou tolik citlivé na aerobní podmínky nebo vlhkost, a tudíž reakce mnohdy není třeba provádět v inertních podmínkách. Navíc se mnohdy dají snadno a levně připravit z lehce dostupných přírodních zdrojů. Organokatalýza též nevyžaduje drahé a zdlouhavé odstraňování toxických kovových zbytků a nečistot ze získaných produktů. To je velmi užitečné zejména v průmyslu, kdy je dané látky třeba vyrobit v množství miliónů tun ročně.<sup>10</sup>

Organokatalyzátory lze dělit dle několika hledisek. Jedním z nich je dělení dle typu reakce, kterou katalyzují (cykloadice, Michaelovy adice, aldolové kondenzace, nukleofilní substituce atd.). Vzhledem k velkému množství existujících typů reakcí však toto dělení není příliš časté.

Dalším typem dělení je dle chemické podstaty katalyzátoru. Může se jednat o katalýzu Brønstedovými kyselinami, kde se nejčastěji používají katalyzátory odvozené od kyseliny fosforečné nebo na bázi močoviny, případně thiomčoviny (**15**, **16**, Obrázek 4). Dále se může jednat o katalýzu Brønstedovými bázemi, která využívá katalyzátorů fázového přenosu nebo katalyzátorů obsahujících chinolinové (*Cinchona*) alkaloidy (**17**, Obrázek 4).<sup>10,14</sup> I katalýzu Lewisovými kyselinami lze využít v asymetrické organokatalýze. Katalyzátory vykazující aktivitu Lewisových kyselin ve své struktuře obsahují například karbokationt nebo silylový,

případně fosfoniový kationt (**18**, **19**, Obrázek 4).<sup>15</sup> Posledním typem je katalýza Lewisovými bázemi využívající především primárních či sekundárních aminů. Tento typ katalýzy dominuje v oblasti asymetrické organokatalýzy, a proto bude detailněji diskutován v následujících kapitolách.



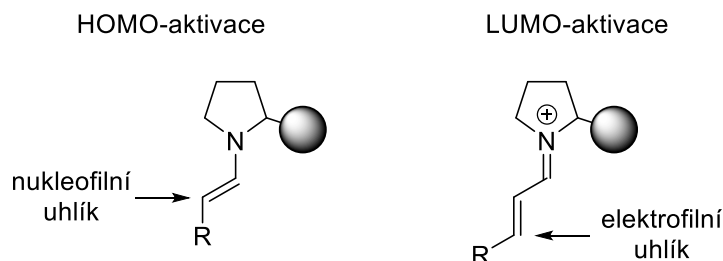
**Obrázek 4:** Příklady katalyzátorů užívaných v asymetrické organokatalýze.

Poslední způsob rozdělení je z hlediska typu vazby vznikající mezi katalyzátorem a substrátem. Při kovalentní organokatalýze dochází ke vzniku pevnější, kovalentní vazby. Zatímco slabší vazebné interakce, jako jsou například vodíkové můstky či tvorba iontových párů, spadají do nekovalentní organokatalýzy.<sup>10,14</sup>

Speciálním odvětvím jsou bi- nebo vícefunkční katalyzátory, jež obsahují dvě a více katalyticky aktivních center ve své molekule a dokáží aktivovat více míst (substrátů, funkčních skupin apod.) současně. Těmito speciálními organokatalyzátory se vzhledem k zaměření této práce zabývat nebudeme.

### 1.3 Asymetrická aminokatalýza

Asymetrická organokatalýza využívající katalyzátory na bázi primárních či sekundárních aminů se řadí mezi výše zmíněnou kovalentní katalýzu. Reakce katalyzované aminovými katalyzátory probíhají buď přes enaminový nebo iminiový intermediát, který generuje nukleofilní uhlík dle principu HOMO-aktivace, respektive elektrofilní uhlík dle principu LUMO-aktivace (Obrázek 5).<sup>16</sup>



**Obrázek 5:** Enaminový a iminiový intermediát.

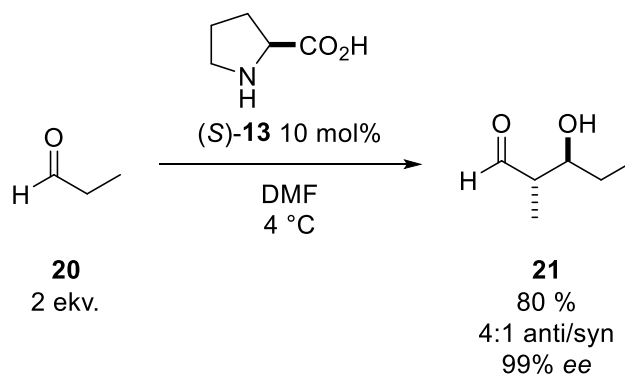
Principy HOMO a LUMO-aktivace budou detailněji popsány v kapitolách níže.

#### 1.3.1 Enaminová katalýza

Enaminová katalýza je analogií klasické enaminové chemie, jejíž průkopníkem byl G. Stork.<sup>17</sup> V těchto transformacích je enamin generován reakcí karbonylové sloučeniny s aminem za odštěpení vody. Enamin může následně reagovat s elektrofilem dvěma způsoby, adicí nebo substitucí, v závislosti na charakteru použitého elektrofilu. Enaminová katalýza probíhá obdobně s tím rozdílem, že namísto stechiometrického množství aminu je používáno jeho katalytické množství. Z ekonomického hlediska asymetrická enaminová katalýza v mnohém převyšuje potenciál klasické enaminové chemie.<sup>18</sup>

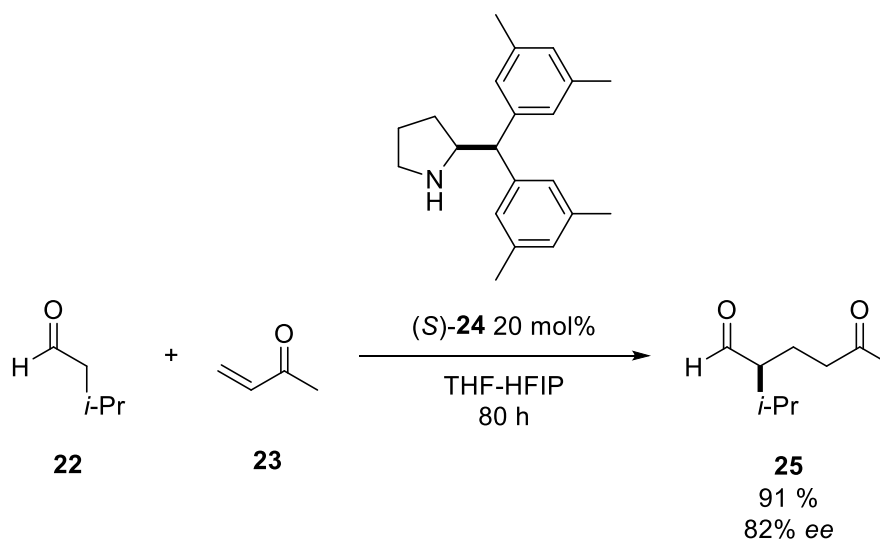
Za kořeny enaminové katalýzy se považují výše zmíněné reakce prováděné E. Knoevenagelem<sup>11</sup> (Kapitola 1.2, strana 13) a Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechertova reakce<sup>13</sup> (Schéma 3, strana 14), nicméně její hlavní rozmach počal až začátkem tohoto století po C. F. Barbasově III. objevu prolinem **13** katalyzované intramolekulární asymetrické aldolizace (Schéma 4).<sup>19</sup>





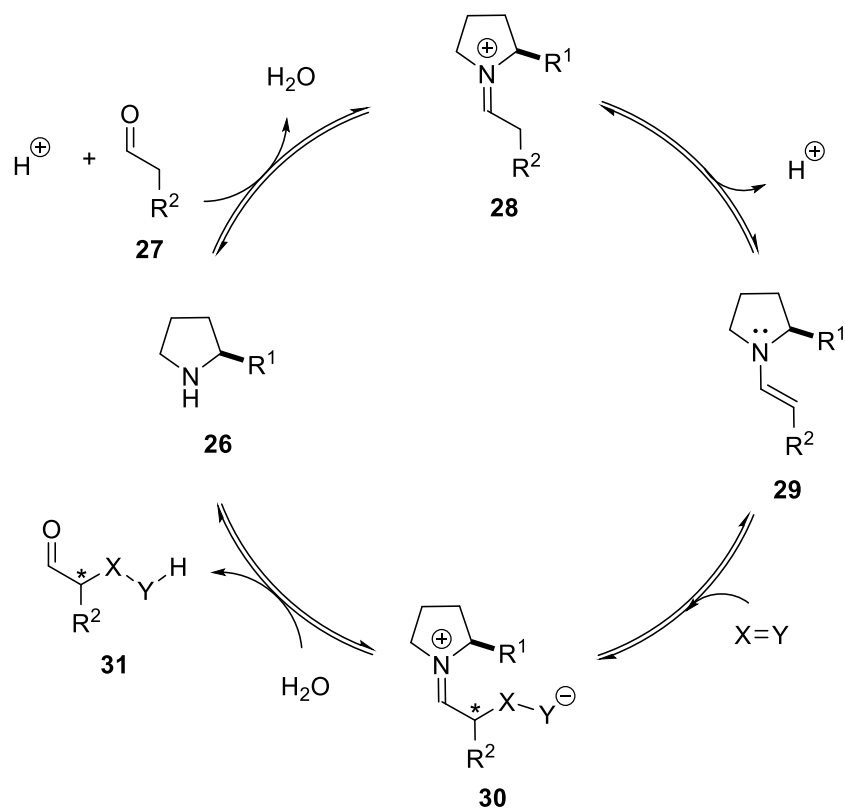
**Schéma 4:** (S)-prolinem (**13**) katalyzovaná aldolizace aldehydů **20**.

Prvotním cílem reakcí zahrnujících enaminovou katalýzu byla asymetrická  $\alpha$ -funkcionalizace enolizovatelných karbonylových sloučenin. Příkladem takových reakcí jsou již zmiňované aldolizace<sup>20</sup> (Schéma 4), dále Mannichova reakce<sup>21</sup>, konjugované adice<sup>22</sup> (Schéma 5),  $\alpha$ -aminace<sup>23</sup> a  $\alpha$ -oxygenace<sup>24</sup>.

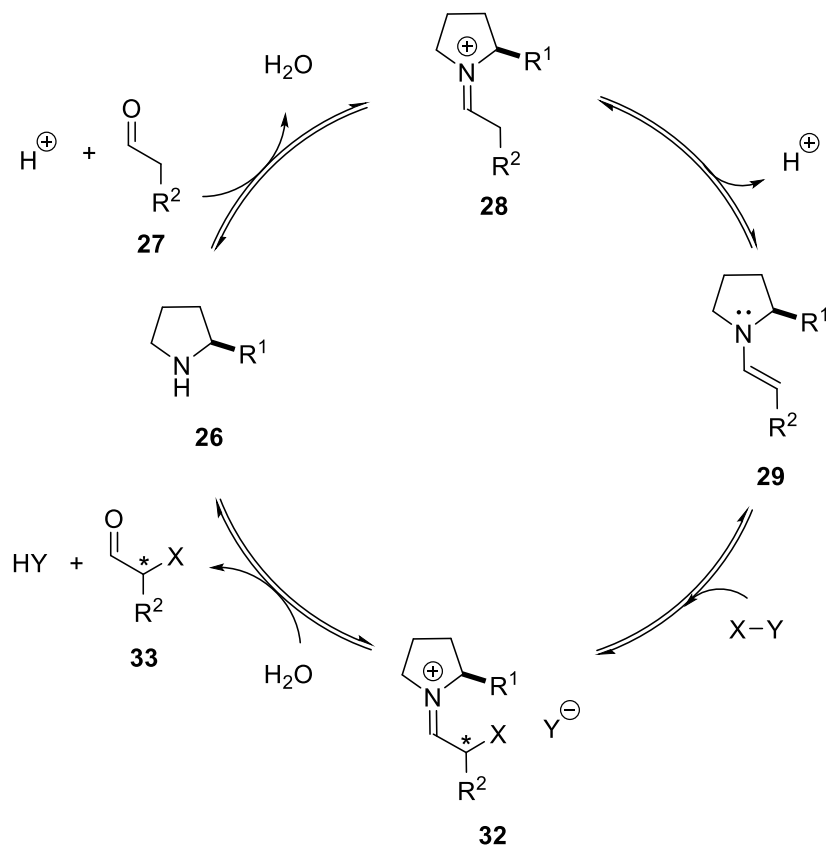


**Schéma 5:** Michaelova adice aldehydu **22** a vinyl ketonu **23**.

Základem enaminové katalýzy je reversibilní tvorba enaminového intermediátu **29** z katalytického množství aminu **26** a karbonylové sloučeniny **27**, která probíhá přes tzv. HOMO-aktivaci. Při ní dochází k redistribuci elektronů a vzniku enaminového intermediátu, jehož energie HOMO (nejvyšší obsazený molekulový orbital) je vyšší než HOMO samotné karbonylové sloučeniny. Než však dojde k tvorbě enaminu, dochází v prvním kroku mechanismu nejprve ke snížení energie LUMO (nejnižší neobsazený molekulový orbital), a tedy ke konverzi karbonylové sloučeniny na iminiový ion **28** (Schéma 6). Tím dochází ke zvýšení kyselosti vodíku v  $\alpha$ -poloze, který je pak snadněji odštěpitelný.



**A Nukleofilní adice**



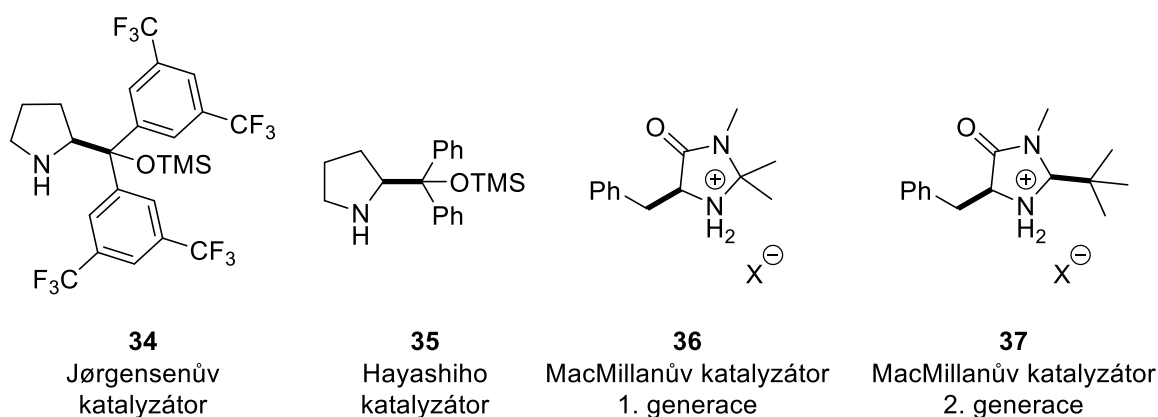
**B Nukleofilní substituce**

**Schéma 6:** Enaminová katalýza probíhající přes nukleofilní adici, resp. substituci.

Odštěpením tohoto vodíku je v dalším kroku vytvořen enamínový intermediát **29**. Takto aktivovaná karbonylová sloučenina pak ochotněji reaguje s příslušným LUMO elektrofilu.<sup>25</sup>

Stejně jako v klasické enamínové chemii i zde může v závislosti na charakteru elektrofilu dojít buď k adici **A**, nebo k substituci **B** (Schéma 6). Pokud použitý elektrofil obsahuje dvojnou vazbu, např. aldehydy, iminy, Michaelovy akceptory apod., dochází k nukleofilní adiční reakci enamínového intermediátu a příslušného elektrofilu. Pokud je však použit např. halogenalkan jako elektrofil, který obsahuje pouze jednoduché vazby, bude docházet k nukleofilní substituci.<sup>18</sup>

Mezi nejpoužívanější katalyzátory v oblasti enamínové katalýzy patří (*S*)-prolin (**13**, Schéma 3). Mezi další hojně užívané katalyzátory nejen v enamínové, ale i iminiové katalýze jsou diarylprolinolsilyl-ethery **33**, **34** a imidazolidinonové deriváty **35**, **36** (Obrázek 6).



**Obrázek 6:** Nejpoužívanější katalyzátory v aminové organokatalýze.

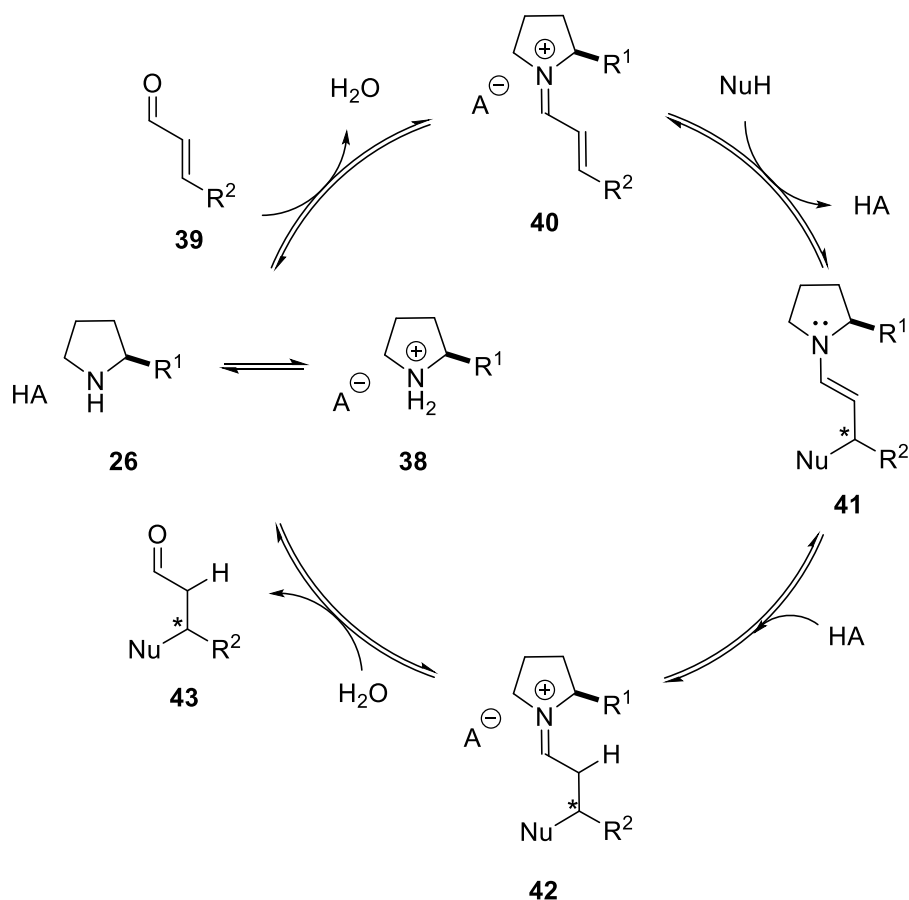
### 1.3.2 Iminiová katalýza

Iminiová katalýza je další z možných aktivačních módů aminové organokatalýzy. Klíčovým krokem iminiové katalýzy je tvorba iminiového iontu.

Tvorba iminu kondenzací aldehydu nebo ketonu s primárními aminy je známá již od roku 1864, kdy tato reakce byla objevena H. Shiffem, a příslušné iminy jsou nazývány Shiffovými bázemi.<sup>26</sup> Z názvu je patrný jejich bazický charakter, v kyselých roztocích tak velmi ochotně přijímají proton a jsou v nich přítomny ve formě iminiových iontů. Aldehyd nebo keton může kondenzovat i se sekundárními aminy, ale vzhledem k absenci vodíku, který je k deprotonaci a tvorbě iminu nutný, zůstává produkt kondenzace ve formě iminiového iontu. V iminiové katalýze lze tedy použít jak primárních, tak sekundárních

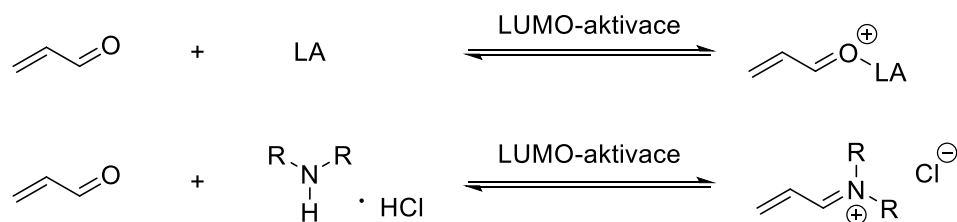
aminů, nicméně katalyzátory na bázi sekundárních aminů v této oblasti dominují (Obrázek 6). U primárních aminů je vždy nutné současné užití kyselého kokatalyzátoru, který se však hojně užívá i u sekundárních aminů.<sup>27</sup>

Mechanismus reakce konjugované adice katalyzované sekundárním aminem **26**, která probíhá přes iminiový ion, je zobrazen na schématu 7. Jedná se o výše zmíněnou LUMO-aktivaci, přičemž jejím základem je, obdobně jako u enaminové katalýzy, reversibilní kondenzace aminového katalyzátoru s molekulou substrátu **39** ( $\alpha,\beta$ -nenasycený aldehyd). V prvním kroku tedy dochází k adičně-eliminaci reakci za vzniku nenasyčeného iminiového iontu **40** a odštěpení vody. Vzniklý iminiový intermediát je více elektrofilní než původní karbonylová sloučenina, což je způsobeno snížením energie LUMO příslušného  $\pi$ -systému vedoucí k aktivaci karbonylové sloučeniny vůči nukleofilnímu ataku. Nukleofil reaguje s iminiovým iontem v  $\beta$ -poloze a vzniká enamin **41**, který následnou interakcí s kyselinou přechází v tentokrát nasycený iminiový ion **42**. V posledním kroku dochází po hydrolyze k uvolnění  $\beta$ -substituované karbonylové sloučeniny **43** a regeneraci katalyzátoru, který je využit v dalším katalytickém cyklu.



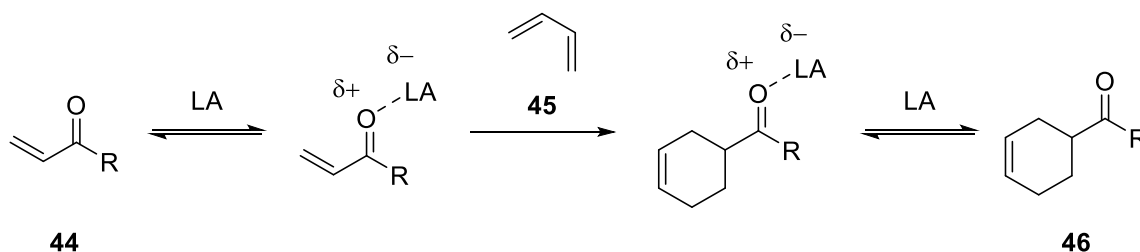
**Schéma 7:** Mechanismus konjugované adice probíhající přes iminiový ion.

Způsob aktivace karbonylové sloučeniny vůči nukleofilnímu ataku přes iminiový ion je velmi podobný tomu, který je zprostředkován pomocí Brønstedovy (HA) nebo Lewisovy kyseliny (LA, Schéma 8).



**Schéma 8:** Komplementarita reakcí katalyzovaných LA a sekundárními aminy.

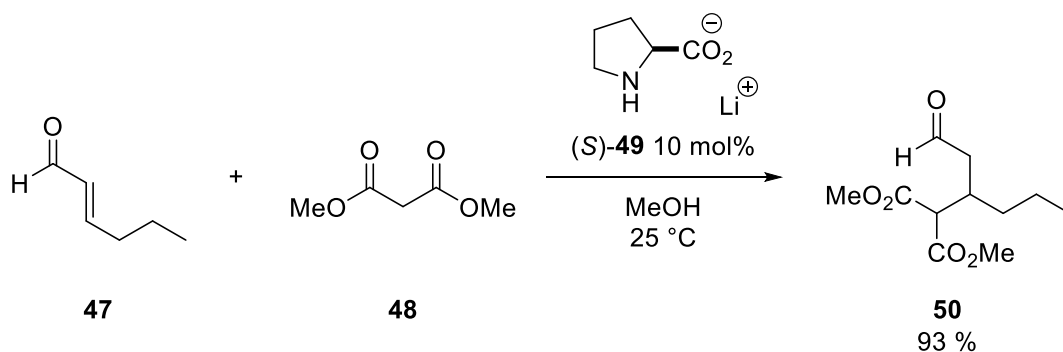
Lewisovy kyseliny jsou využívány především k aktivaci konjugovaných i izolovaných  $\pi$ -systémů (Schéma 9). Mechanismus aktivace pomocí Lewisovy kyseliny je komplementární s mechanismem aktivace probíhající přes iminiový ion.<sup>28</sup>



**Schéma 9:** Diels-Alderova reakce katalyzovaná Lewisovou kyselinou.

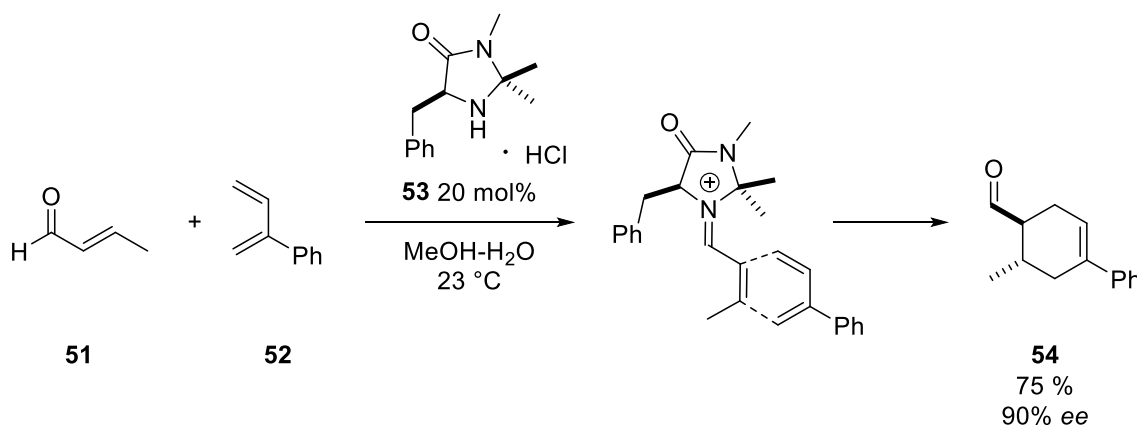
Je nutné podotknout, že aktivace skrze iminiový ion je velmi obecná a může tak dojít k různorodým reakcím mezi nukleofilem a elektrofilem. Příkladem jsou cykloadiční reakce<sup>29</sup>, nukleofilní adiční reakce<sup>30</sup>, transaminace<sup>31</sup> a další. O iminiové katalýze lze však hovořit pouze v případech, kdy aminový organokatalyzátor je z vazby se substrátem uvolněn konečnou hydrolyzou.<sup>27</sup>

Historický vývoj iminiové katalýzy počíná u stejného jména jako tomu bylo u enaminové katalýzy, tj. u E. Knoevenagela, který v letech 1894-1898 objevil typ kondenzačních reakcí katalyzovaných primárními, případně sekundárními aminy.<sup>32</sup> Během 20. století byla provedena spousta malých objevů na poli iminiové katalýzy. Řadí se mezi ně například reakce M. Yamaguchiho z roku 1991, kterou lze považovat za první asymetrickou konjugovanou adiční reakci katalyzovanou sekundárním aminem **49** (Schéma 10).<sup>33</sup>



**Schéma 10:** Konjugovaná adice katalyzovaná sekundárním aminem **49**.

Přes všechny tyto malé objevy se však iminiové katalýze dostalo velké pozornosti až poté, co D. W. C. MacMillan a jeho spolupracovníci v roce 2000 objevili možnost enantioselektivní iminiové katalýzy Diels-Alderovy reakce zobrazené na schématu 11.<sup>34</sup>



**Schéma 11:** Asymetrická cykloadiční reakce objevená D. W. C. MacMillanem.

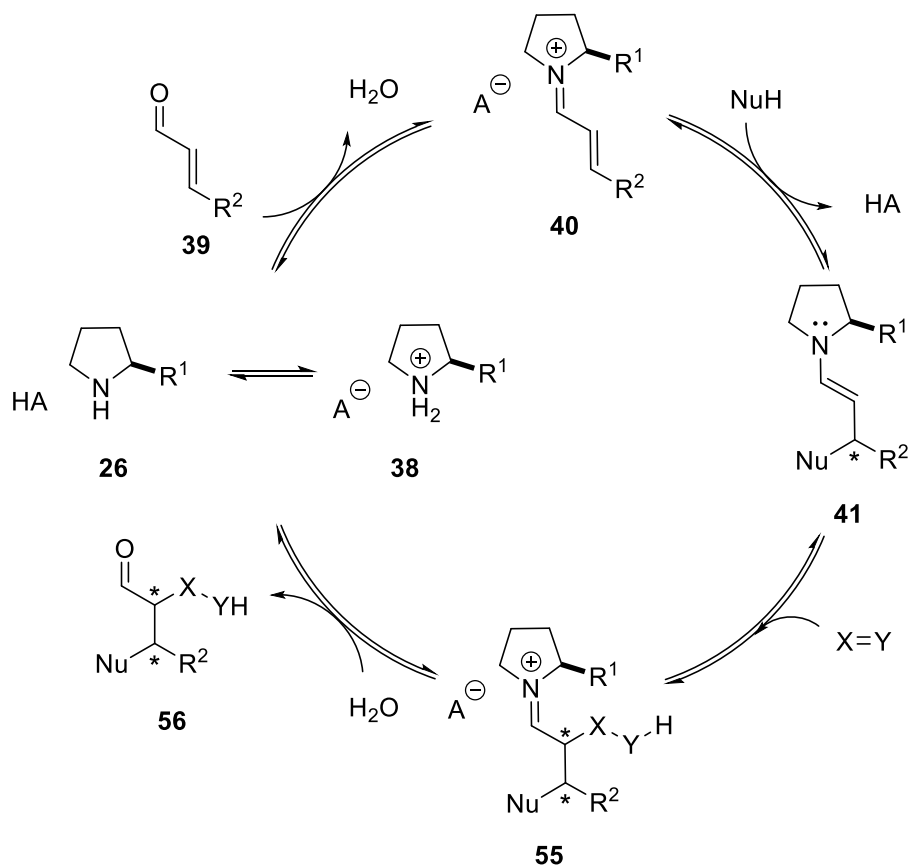
V stejném roce také jako první popsali koncept iminiové katalýzy pomocí výše zmíněné LUMO-aktivace, načež tento obecný způsob aktivace umožnil obrovské množství enantioselektivních iminium-katalyzovaných reakcí.<sup>27</sup> S ohledem na zaměření této práce se detailněji ponoříme do problematiky tzv. domino reakcí.

## 1.4 Domino procesy

Jako domino jsou označovány takové procesy, kdy v jedné sekvenci vzniká více vazeb najednou, aniž by vzniklé meziprodukty byly izolovány, byly měněny reakční podmínky, či byly do reakce přidávány reakční činidla. Někdy jsou nesprávně označovány jako kaskádové procesy, tento termín však nevystihuje podstatu domino procesů, a navíc je používán k pojmenování několika dalších jevů.<sup>35</sup>

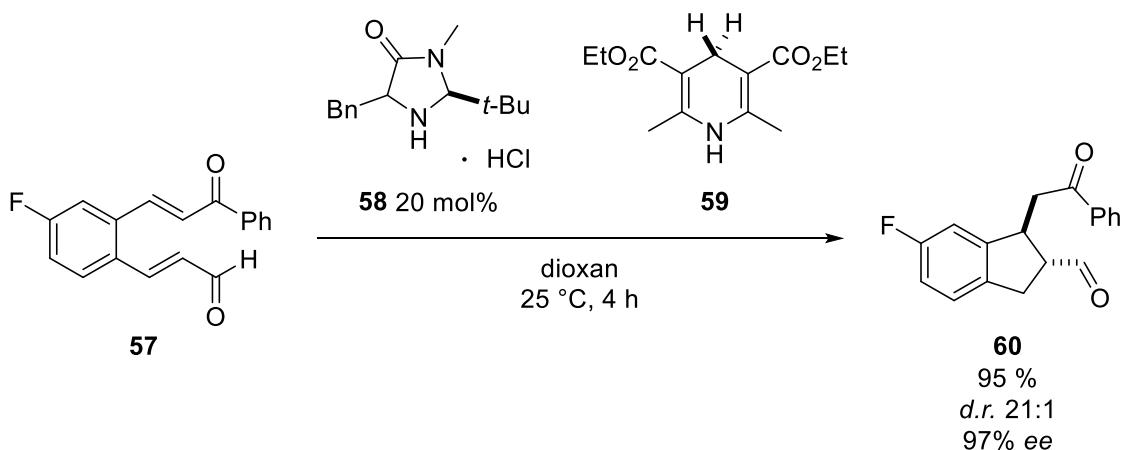
Přestože jsou enaminová a iminiová katalýza odlišnými reakčními módy asymetrické organokatalýzy, je zřejmé, že jsou vzájemně provázané. Jak je patrné ze schémat 6 a 7 (Kapitola 1.3, strana 18 a 20), během jak iminiové, tak enaminové katalýzy dochází k přechodnému vzniku enaminového intermediátu, respektive iminiového iontu. Čili oba tyto intermediáty jsou na sobě závislé a jeden bez druhého neexistují.<sup>36</sup>

Domino reakce kombinují principy těchto dvou katalytických principů. Při domino procesech první reakce poskytuje výchozí látku nebo intermediát, který je následně použit v reakci druhé. Mechanismus iminium-enaminové katalytické sekvence je zobrazený na schématu 12. Po nukleofilní adici na  $\alpha,\beta$ -nenасыcený iminiový ion **40** se vytváří reaktivní enaminový intermediát **41**, jehož lze využít do další reakce s elektrofilem.<sup>27</sup>



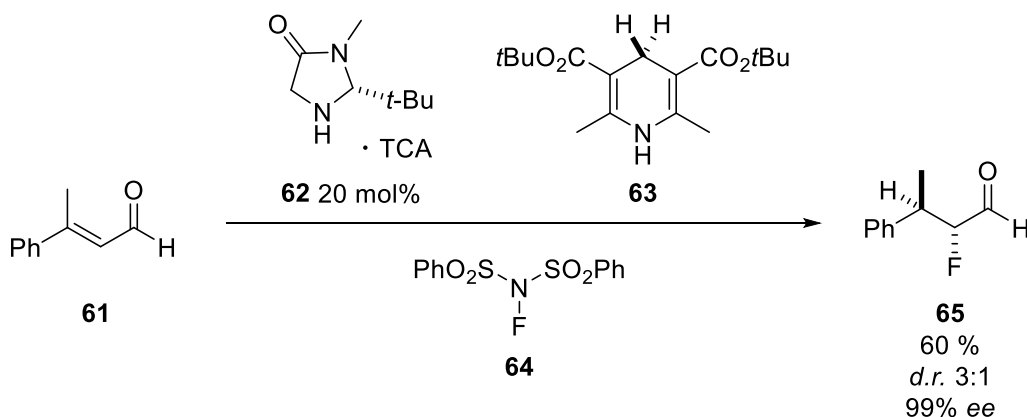
**Schéma 12:** Domino iminium-enaminová katalytická sekvence.

Mezi první práce kombinující tyto procesy patří vysoce enantioselektivní reduktivní Michaelova cyklizace publikovaná v roce 2005 B. Listem.<sup>37</sup> V prvním katalytickém cyklu probíhá konjugovaná redukce skrze iminiovou katalýzu a v druhém katalytickém cyklu enaminem zprostředkovaná Michaelova cyklizace (Schéma 13).



**Schéma 13:** Reduktivní Michaelova cyklizace.

Ve stejném roce byla objevena podobná domino sekvence D. W. C. MacMillanem, zahrnující opět konjugovanou adici, která je následována  $\alpha$ -halogenací. Tato reakce poskytla sloučeninu **65** s vysokým enantiomerním přebytkem (99% *ee*) (Schéma 14).<sup>38</sup>



**Schéma 14:** Domino reakce zahrnující konjugovanou adici a  $\alpha$ -halogenaci.

Není překvapením, v čem tkví výhody domino procesů. Během jedné reakce jsou generovány komplexní struktury, které byly mj. dříve připravovány prováděním reakcí krok za krokem, což je oproti domino sekvencím značně zdlouhavé a nepraktické. Domino reakce tyto změny provádí v podstatě v jednom kroku. Další jejich výhodou je dosažení velmi vysokých enantiomerních přebytků.<sup>36,38</sup>

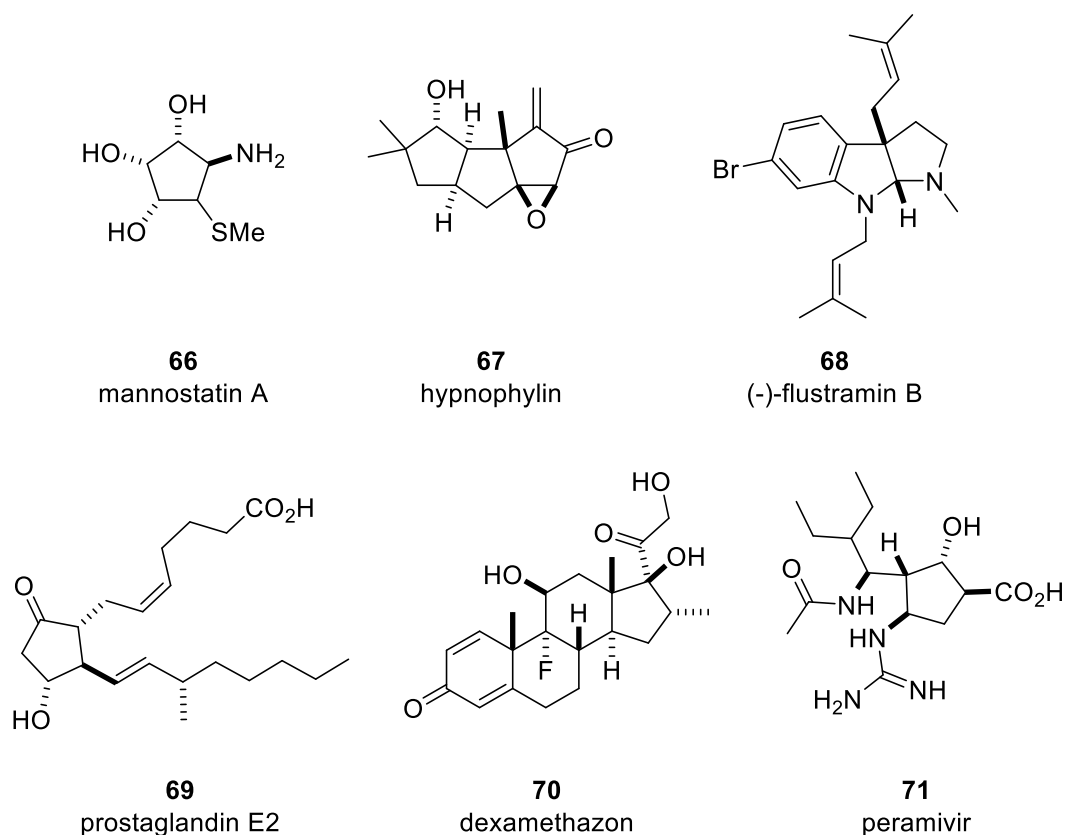
#### 1.4.1 Domino reakce vedoucí ke vzniku pětičetných cyklů

Ve většině případů domino reakcí dochází k intramolekulární reakci intermediátu vzniklého v prvním kroku a ke vzniku cyklického produktu. Tyto reakce se tedy řadí do reakcí intramolekulárních, i když je některý z předchozích kroků intermolekulární.<sup>27</sup>



Způsob aktivace i velikost vznikajících kruhů se mohou různě kombinovat, v následující části proto budou popsány pouze organokatalytické domino reakce vedoucí ke vzniku pětičlenných cyklických molekul.

Strukturní motiv pětičlenných cyklů (cyklopentanů), lze nalézt nejen v mnoha přírodních, ale i syntetických biologicky aktivních látkách. Jako příklady přírodních látek byly vybrány mannostatin A (**66**, metabolit produkovaný mikroorganismem *Streptoverticillium verticillus* používaný jako kompetitivní inhibitor enzymu zpracovávající glykoproteiny)<sup>39</sup>, dále polycyklická sloučenina hypnophylin (**67**, seskviterpenové antibiotikum).<sup>40</sup> Zástupcem heterocyklického cyklopentanu je (-)-flustramin B (**68**, alkaloid rostlinného i živočišného původu s potenciálním protirakovinotvorným účinkem)<sup>41</sup>. Cyklopentany jsou též obsaženy v prostaglandinech (např. **69**, látky podobné hormonům odvozené od kyseliny arachidonové, které se podílí na srážení krve či při imunitních a zánětlivých procesech), anebo jsou součástí základního stavebního prvku steroidů, příkladem je syntetický lék dexamethazon (**70**, užívaný k léčbě revmatických onemocnění či alergií). Mezi další syntetické biologicky aktivní látky patří peramivir (**71**, látka s antivirovými účinky užívaná k léčbě chřipkových onemocnění) (Obrázek 7).

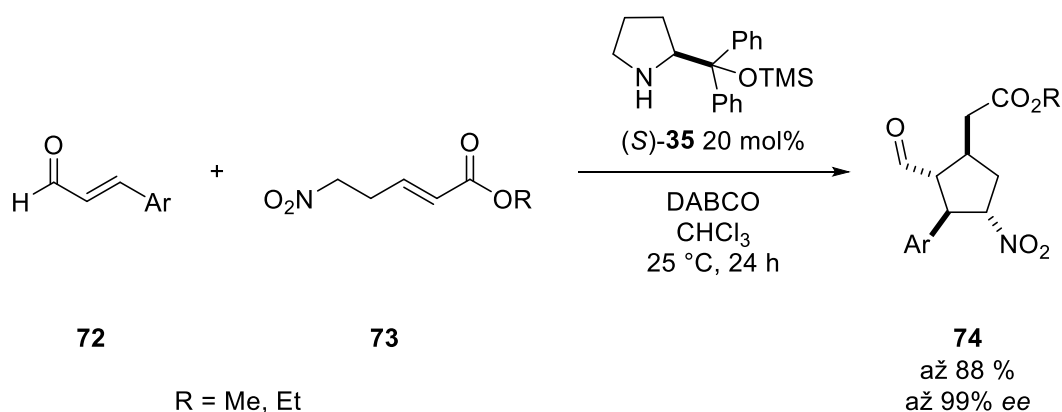


**Obrázek 7:** Přírodní **66-69** a syntetické látky **70-71** obsahující cyklopentan.

Příprava těchto látek může vycházet již z pětičlenných cyklických molekul, které jsou dle potřeby funkcionalizovány nebo jejich příprava může vycházet z acyklických prekurzorů. Druhý ze zmiňovaných způsobů bude dále diskutován.

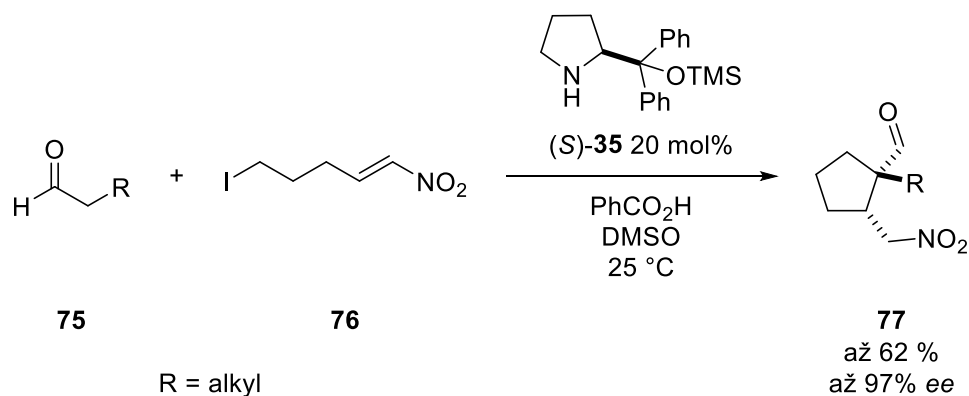
Existuje mnoho typů reakcí umožňujících tvorbu pětičlenných cyklů, patří mezi ně cykloadice<sup>42</sup>, cyklizace zprostředkované přechodnými kovy<sup>43</sup>, přesmyky<sup>44</sup>, Mannichova reakce<sup>45</sup>, aldolizace a podobné reakce<sup>46</sup>, konjugované adice<sup>47</sup>, radikálové reakce<sup>48</sup> a další. Není možné v rámci této práce obsáhnout všechny dodnes popsání reakce. V roce 2016 byl publikován přehledný článek zabývající se reakcemi vedoucí k tvorbě cyklopentanů.<sup>49</sup> V rámci práce se zaměříme pouze na konjugované adice katalyzované sekundárními aminy.

V roce 2008 A. Córdova a jeho skupina popsali enantioselektivní organokatalytickou syntézu cyklopentankarbaldehydů **74**. Domino reakce enalů **72** s estery **73** katalyzovaná derivátem prolinolu **35** poskytla trisubstituované cyklopentany **74** ve velmi dobrých výtěžcích (až 88 %) a s vysokou enantioselektivitou (až 99% *ee*) (Schéma 15).<sup>53</sup>



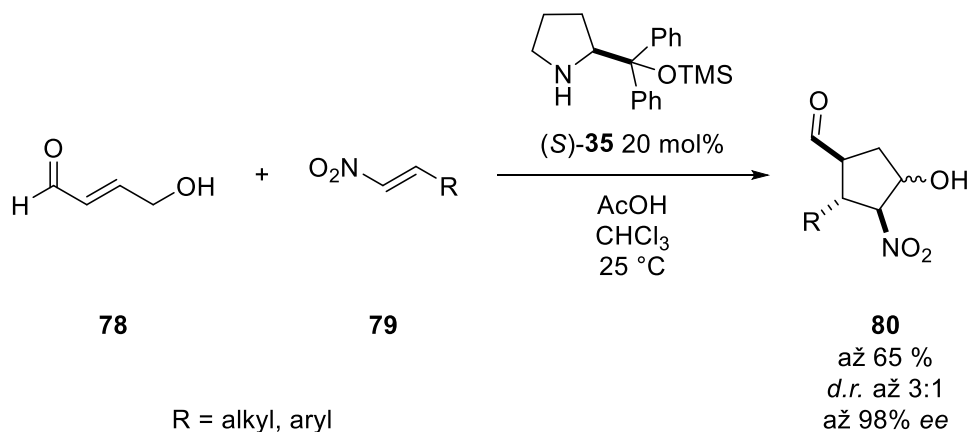
**Schéma 15:** Asymetrická organokatalytická příprava cyklopentankarbaldehydů **74**.

Ve stejném roce D. Enders publikoval asymetrickou domino sekvenční reakci skládající se z Michaelovy adice a  $\alpha$ -alkylace aldehydů. Tato domino reakce aldehydů **75** s (*E*)-5-jodo-1-nitropent-1-enem (**76**) katalyzovaná sekundárním aminem **35** v přítomnosti kyseliny benzoové poskytuje pětičlenné cyklické molekuly **77** (Schéma 16). Reakce probíhala s velmi dobrými výtěžky (až 62 %) a vysokou enantioselektivitou (až 97% *ee*).<sup>54</sup>



**Schéma 16:** Asymetrická organokatalytická příprava cyklopentankarbaldehydů **77**.

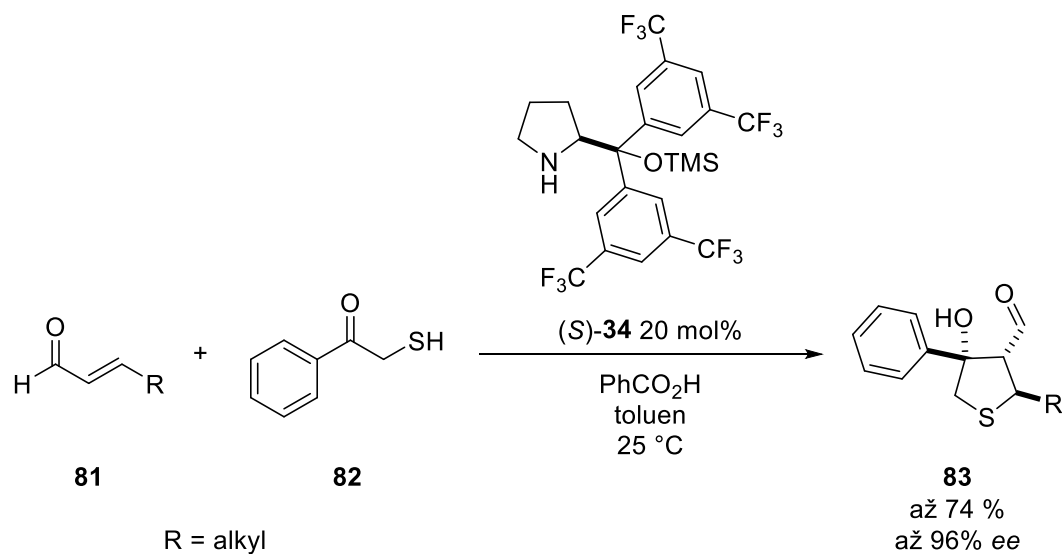
V roce 2012 B.-C. Hong a jeho skupina publikovali organokatalytickou domino cyklizační reakci katalyzovanou Hayashiho katalyzátorem **35**. V prvním kroku dochází reakcí katalyzátoru s 4-hydroxybut-2-enalem (**78**) k tvorbě dienaminu, který je následně podroben konjugované adici s nitroalkeny **79**. Vzniklý enol je po přesmyku atakován nukleofilním  $\alpha$ -C (vzhledem k nitro skupině) na karbonylovém uhlíku. V reakci dochází ke vzniku dvou diastereoisomerů (*d.r.* 3:1), protože finální cyklizační krok není již chirálním katalyzátorem řízen. Reakce přesto dosahuje excelentních enantioselektivních přebytků (až 98% *ee*) (Schéma 17).<sup>55</sup>



**Schéma 17:** Asymetrická organokatalytická příprava cyklopentankarbaldehydů **80**.

Významnou součástí biologicky aktivních látek jsou nejen karbacykly, ale i cykly obsahující heteroatomy (**68**, Obrázek 7). V roce 2006 K. A. Jørgensen a jeho skupina publikovali domino Michaelovu-aldolovou reakci enalů **81** s ketothiolem (**82**), která poskytuje cyklopentany obsahující atom síry-tetrahydrothiopentany **83**. V prvním kroku domino sekvence dochází k enantioselektivní konjugované adici na iminium-aktivovaný enal. Následná reakce vzniklého enamínového intermediátu s ketonem v kyselých podmínkách

vede ke vzniku cyklického produktu **83** ve vysokých výtěžcích (až 74 %) a s vysokou enantioselektivitou (až 96% *ee*) (Schéma 18).<sup>50</sup>



**Schéma 18:** Asymetrická organokatalytická příprava pětičlenných heterocyklů **83**.

## 2 Cíle práce

Obecným cílem této diplomové práce bylo studium využití organokatalytického konceptu pro přípravu enantio- a diastereomerně čistých trisubstituovaných cyklopentanů. S ohledem na poznatky známé z literatury byla pozornost věnována především využití  $\alpha,\beta$ -nenasycených aldehydů v domino Michaelově adici/ $\alpha$ -alkylační reakci se substrátem obsahujícím jak elektrofilní, tak nukleofilní centrum za katalýzy sekundárními aminy. Tento obecný cíl zahrnoval několik dílčích úkolů:

1. Příprava výchozích látek, tj.  $\alpha,\beta$ -nenasycených aldehydů a 1-brom-3-nitropropanu vhodných pro studovanou organokatalytickou cyklizační reakci.
2. Příprava komerčně nedostupných chirálních katalyzátorů na bázi sekundárních aminů.
3. Optimalizace reakčních podmínek navržené organokatalytické cyklizační reakce.
4. Studium rozsahu použití navržené organokatalytické cyklizační reakce.

## 3 Výsledky a diskuze

### 3.1 Příprava pětičetných uhlíkatých cyklických sloučenin

Diplomová práce byla zaměřena na asymetrickou syntézu trisubstituovaných cyklopentanů s využitím sekundárních aminů jako katalyzátorů. Pro syntézu cyklopentankarbaldehydů **86** byla navržena organokatalytická cyklizační reakce zobrazená na schématu 19. Jedná se o domino Michaelovu adici/ $\alpha$ -alkylaci  $\alpha,\beta$ -nenasycených aldehydů **84** s 1-brom-3-nitropropanem (**85**) poskytující trisubstituované cyklopentany **86** (Schéma 19).

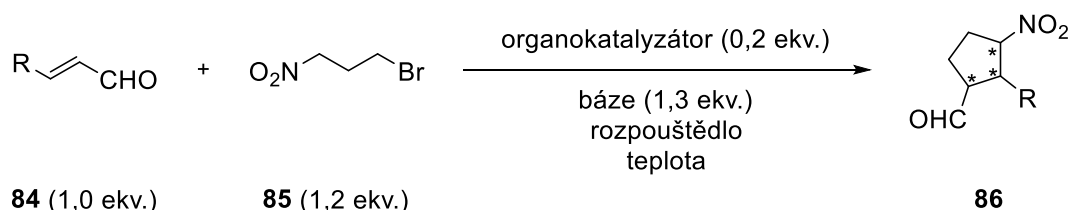
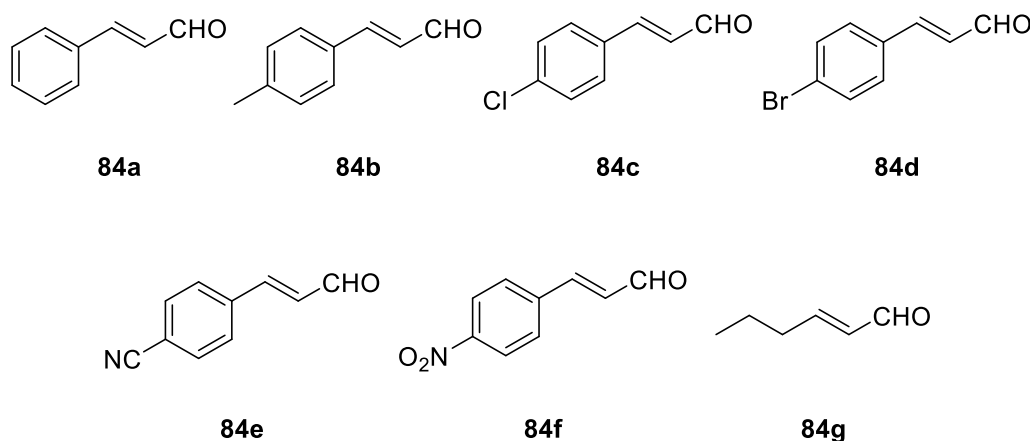


Schéma 19: Obecné schéma organokatalytické cyklizační reakce.

### 3.2 Příprava výchozích látek

#### $\alpha,\beta$ -Nenasycené aldehydy

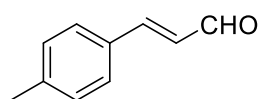
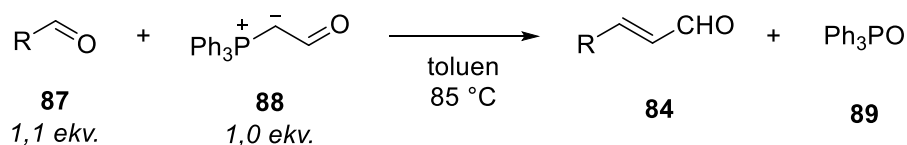
Pro studium námi navržené organokatalytické cyklizační reakce byla vybrána sada různě substituovaných  $\alpha,\beta$ -nenasycených aldehydů **84** zobrazených na obrázku 8.



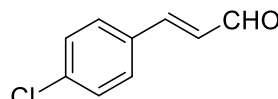
Obrázek 8: Sada enalů **84** pro studium organokatalytické cyklizační reakce.

Některé enaly **84** nebyly komerčně dostupné, a proto byly připraveny tzv. Wittigovou reakcí benzaldehydů **87** s ylidem **88** (Schéma 20).<sup>56</sup> Enaly **84b,c** byly získány ve výtěžcích 39 a 54 % ve formě *E* isomeru. Během reakce docházelo i ke vzniku nežádoucích *Z* isomerů.

Vznik dalších vedlejších produktů, např. dianalů, pozorován nebyl. Nižší výtěžky *E* isomerů byly způsobeny nejen vznikem nežádoucích *Z* isomerů, ale i obtížnou separací *E/Z* isomerů.



**84b**  
39 %

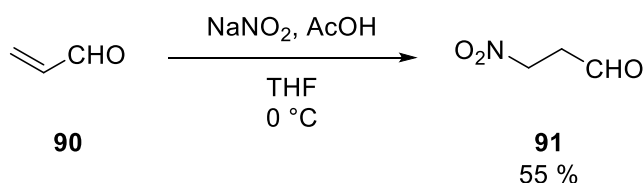


**84c**  
54 %

**Schéma 20:** Příprava výchozích enalů **84**.

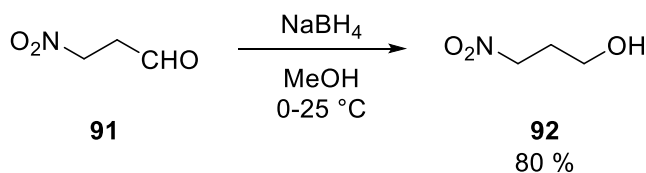
### 1-Brom-3-nitropropan

Následně byla připravena další výchozí látka, 1-brom-3-nitropropan (**85**). Látka **85** byla připravena třikrokovou syntézou vycházející z akroleinu (**90**, Schéma 21). V prvním kroku syntézy byla provedena kyselá katalyzovaná nitrace akroleinu (**90**) pomocí dusitanu sodného, která poskytla 3-nitropropanal (**91**) ve výtěžku 55%.<sup>57</sup> Vzniklá sloučenina **91** je velmi těkavá (b.v. je 202 °C při tlaku 760 torr), nižší výtěžek byl pravděpodobně způsoben při odstraňování zbytkových rozpouštědel z reakční směsi za sníženého tlaku.



**Schéma 21:** Příprava 3-nitropropanalu (**91**).

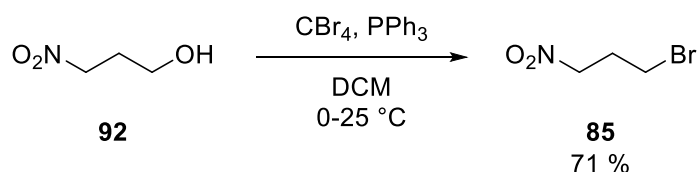
Poté byl vzniklý 3-nitropropanal (**91**) redukován na 3-nitropropanol (**92**, Schéma 22) pomocí tetrahydridoboritanu sodného.<sup>58</sup>



**Schéma 22:** Příprava 3-nitropropanolu (**92**).

Z počátku se výtěžky látky **92** pohybovaly pouze okolo 40-50 %, po snížení podílu vodné a organické fáze během zpracování této reakce byl 3-nitropropanol (**92**) získán ve výtěžku 80 %.

Posledním krokem byla tzv. Appelova reakce, tj. reakce alkoholu **92** s tetrabrommethanem a trifenylfosfinem, která poskytla 1-brom-3-nitropropan (**85**) ve výtěžku 71 % (Schéma 23).<sup>59</sup>



**Schéma 23:** Příprava 1-brom-3-nitropropanu (**85**).

Syntéza substrátu organokatalytické cyklizační reakce, 1-brom-3-nitropropanu (**85**), proběhla bez větších obtíží a tato sloučenina byla připravena z akroleinu (**90**) ve třech krocích o celkovém výtěžku 31 %.

### 3.3 Optimalizace reakčních podmínek

#### Vliv rozpouštědla a teploty na organokatalytickou cyklizační reakci

Následně byly  $\alpha,\beta$ -nenasyčené aldehydy **84** použity do organokatalytické cyklizační reakce s 1-brom-3-nitropropanem (**85**) katalyzované chirálními sekundárními aminy. Reakce pro cyklizační krok vyžaduje bázi na jímání uvolňovaného bromovodíku, proto je tato reakce prováděna s nadbytkem báze.

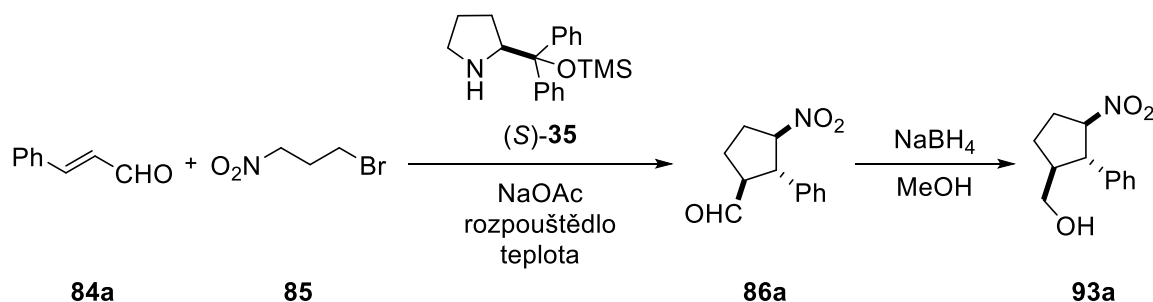
Nejprve byla provedena studie vlivu rozpouštědla a teploty na modelové reakci, tj. reakci nesubstituovaného cinnamaldehydu (**84a**, 1,0 ekv.) s 1-brom-3-nitropropanem (**85**, 1,2 ekv.) za katalýzy Hayashiho katalyzátorem (**35**, 0,2 ekv.) s přidavkem báze octanu sodného (1,3 ekv.) (Tabulka 1). Kvůli degradaci cyklických aldehydů **86** během separace pomocí HPLC na chirálních stacionárních fázích se nepodařilo zjistit jejich enantiomerní přebytky. Proto byly enantiomerní přebytky určeny u stabilních alkoholů **93**, které byly připraveny z příslušných aldehydů **86** redukcí tetrahydridoboritanem sodným (Tabulka 1). Výtěžky alkoholů **93** se pohybovaly v rozmezí 51-85 %.

Z nepolárních rozpouštědel (Tabulka 1, reakce 1-6) poskytla nejvyšší výtěžek látky **86a** reakce provedená v chloroformu (61 %), reakce však probíhala s nízkou enantioselektivitou a sníženou diastereoselektivitou (92% *ee*, *d.r.* 6:1). Obdobné výsledky



byly dosaženy i u reakcí prováděných v polárních aprotických rozpouštědlech (Tabulka 1, reakce 7-9), kdy nejvyššího výtěžku cyklopentanu **86a** bylo dosaženo reakcí v acetonu (62 %). Reakce bohužel probíhala s velmi nízkou diastereoselektivitou (*d.r.* 3:1), naopak enantioselektivita reakce dosáhla excelentních 94 % *ee*.

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



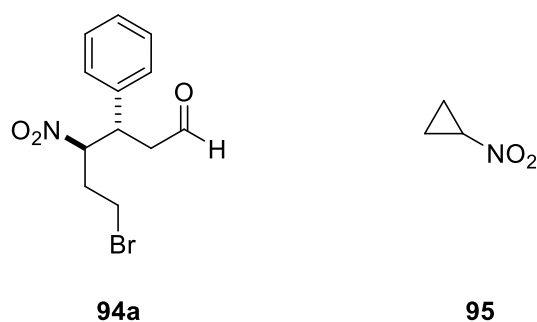
Reakce	Rozpouštědlo	Teplota (°C)	Čas (dny)	Výtěžek <b>86a</b> <sup>[a]</sup> (%)	<i>D.r.</i> <sup>[b]</sup>	<i>E.e.</i> <sup>[c]</sup> (%)
1	hexan	25	6	35	6:1	95
2	toluen	25	5	51	20:1	95
3	toluen	40	1	33	20:1	92
4	Et <sub>2</sub> O	25	4	51	8:1	94
5	MTBE	25	7	30	20:1	94
6	CHCl <sub>3</sub>	25	1	61	6:1	92
7	THF	25	1	53	5:1	93
8	aceton	25	1	62	3:1	94
9	DMF	25	2	41	6:1	92
10	DMSO	25	6	0	-	-
11	MeOH	25	1	60	5:1	90
12	MeOH	0	2	49	6:1	93
13	TFE	25	7	0	-	-

Reakce byla provedena s enalem **84a** (0,25 mmol), 1-brom-3-nitropropanem (**85**, 0,30 mmol), aminokatalyzátorem (S)-**35** (0,05 mmol), octanem sodným (0,325 mmol) v uvedeném rozpouštědle (0,7 ml) a při uvedené teplotě. [a] Izolovaný výtěžek po sloupcové chromatografii; [b] Určeno dle <sup>1</sup>H NMR reakční směsi; [c] Určeno pomocí HPLC odpovídajícího alkoholu **93a**.

Reakce provedená v polárním protickém rozpouštědle methanolu (Tabulka 1, reakce 11) poskytla cyklopentan **86a** v dobrém výtěžku (60 %), ale s nízkou

enantioselektivitou (90% *ee*). Z důvodu zvýšené rychlosti reakce v methanolu (1 den) oproti reakcím v nepolárních rozpouštědlech (5-7 dní), byla modelová reakce též provedena v methanolu při snížené teplotě (0 °C) (Tabulka 1, reakce 12). Enantiomerní přebytek se sice zvýšil, avšak současně došlo k výraznému snížení výtěžku sloučeniny **86a** (93% *ee*, 49 %).

Reakce provedené v DMSO a TFE neposkytovaly požadovaný produkt **86a** (Tabulka 1, reakce 10, 13). V těchto rozpouštědlech nedocházelo k cyklizaci a byl izolován pouze acyklický Michaelův adukt **94a** (Obrázek 9). Tento vedlejší produkt byl pozorován i u reakcí provedených v ostatních rozpouštědlech, kde však vznikal v menším množství.



**Obrázek 9:** Vedlejší produkty organokatalytické cyklizační reakce.

Z literatury je známo, že u reakcí tohoto typu může v protických rozpouštědlech též docházet k intramolekulární cyklizaci a vzniku cyklopropanových skeletů.<sup>60</sup> V případě 1-brom-3-nitropropanu (**85**), by pak vznikal cyklopropan **95** (Obrázek 9). V námi prováděných reakcích však tento vedlejší produkt pozorován nebyl.

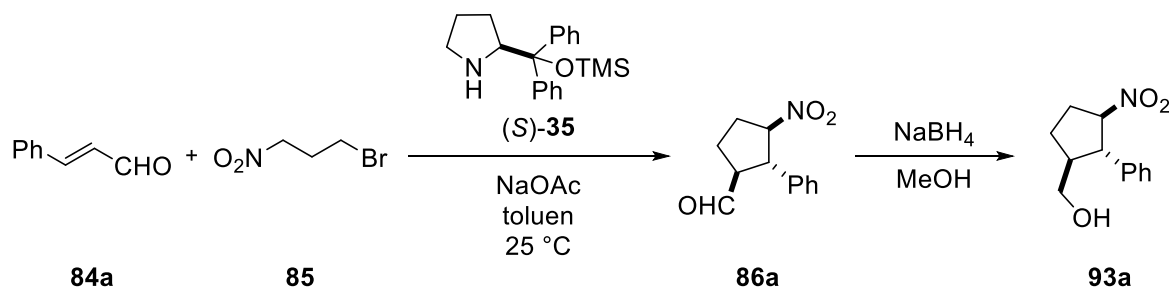
Jako nejvhodnější rozpouštědlo byl i přes delší reakční dobu zvolen toluen (Tabulka 1, reakce 2). Reakce s tímto rozpouštědlem dosáhla nejvyšší diastereoselektivity (*d.r.* 20:1) a enantioselektivity (95% *ee*) a též poskytla cyklopentan **86a** v dobrém výtěžku (51 %). Pro zrychlení reakční doby byla modelová reakce provedena v toluenu při 40 °C (Tabulka 1, reakce 3), bohužel se zkrácením reakční doby došlo i ke snížení enantioselektivity reakce (92% *ee*). Pro studium vlivu dalších faktorů na průběh organokatalytické cyklizační reakce byly proto zvoleny optimální podmínky reakce jako 25 °C a toluen jako rozpouštědlo.

### Vliv koncentrace výchozích látek na organokatalytickou cyklizační reakci

Dále byl prozkoumán vliv koncentrace cinnamaldehydu (**84a**) na průběh reakce (Tabulka 2). Modelová reakce byla standardně prováděna při koncentraci 0,36 M (Tabulka 2, reakce 2). Při zvýšení koncentrace výchozího enalu **84a** (Tabulka 2, reakce 3-4) reakce

probíhala rychleji (2-3 dny), přičemž enantioselektivita reakce byla zachována. Avšak za těchto podmínek došlo k výraznému poklesu diastereoselektivity reakce (*d.r.* 6:1). Naopak při větším zředění (Tabulka 2, reakce 1) se reakční doba značně prodloužila (7 dní) a reakce probíhala se srovnatelnou selektivitou jako při výchozí koncentraci. Reakce tedy byly nadále prováděny při 0,36 M koncentraci výchozího enalu **84a**.

**Tabulka 2:** Vliv koncentrace výchozího enalu na organokatalytickou cyklizační reakci.

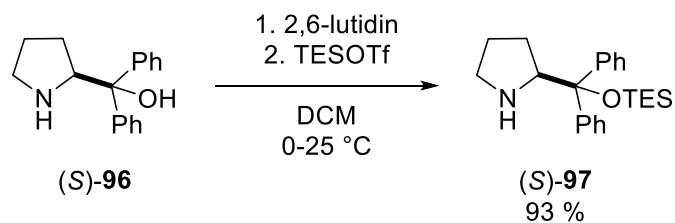


Reakce	Koncentrace <b>84a</b> (M)	Čas (dny)	Výtěžek <b>86a</b> <sup>[a]</sup> (%)	<i>D.r.</i> <sup>[b]</sup>	<i>E.e.</i> <sup>[c]</sup> (%)
1	0,18	7	48	20:1	94
2	0,36	5	51	20:1	95
3	0,70	3	49	6:1	95
4	1,00	2	44	5:1	95

Reakce byla provedena s enalem **84a** (0,25 mmol), 1-brom-3-nitropropanem (**85**, 0,30 mmol), aminokatalyzátorem (**(S)-35**, 0,20 mmol), octanem sodným (0,325 mmol) v toluenu (0,7 ml) a při 25 °C. [a] Izolovaný výtěžek po sloupcové chromatografii; [b] Určeno dle <sup>1</sup>H NMR reakční směsi; [c] Určeno pomocí HPLC odpovídajícího alkoholu **93a**.

### Vliv organokatalyzátoru a jeho množství na cyklizační reakci

Následně jsme se zaměřili na studium vlivu použitého organokatalyzátoru (Tabulka 3). Pro tuto studii byly vybrány následující aminokatalyzátory: pyrrolidinové katalyzátory **13** ((*S*)-prolin), **34** (Jørgensenův katalyzátor), **35** (Hayashiho katalyzátor), **96** ((*S*)-difenylprolinol), **97** (Hayashiho katalyzátor s objemnější TES chránicí skupinou) a **100** (analog Jørgensenova katalyzátoru s objemnější TES chránicí skupinou) a katalyzátory na bázi imidazolidinonu **98** a **99** (MacMillanovy katalyzátory 1. a 2. generace). Kromě katalyzátoru **97**, který si bylo nutno připravit, byly všechny ostatní katalyzátory zakoupeny. Katalyzátor **97** byl připraven silylací prolinolu **96** pomocí TESOTf a byl izolován ve výborném výtěžku 93 % (Schéma 24).<sup>61</sup>



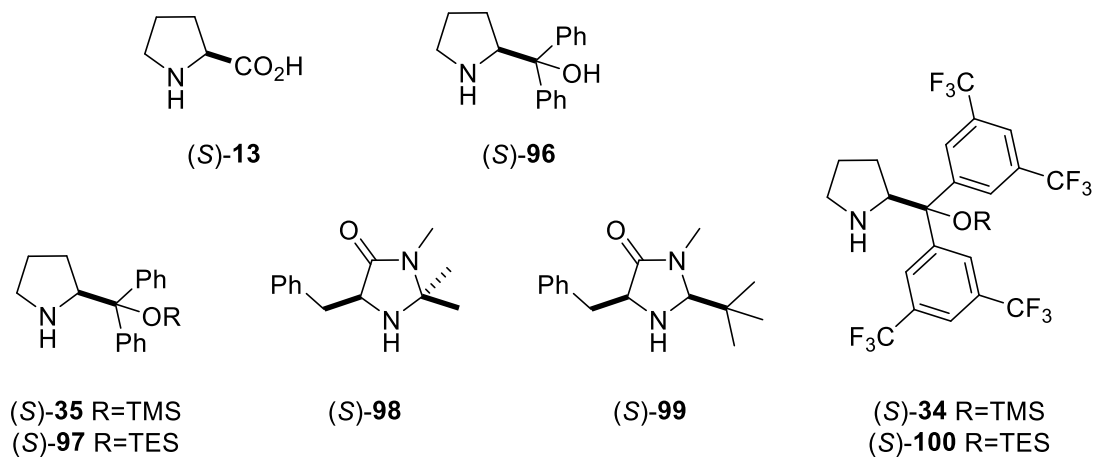
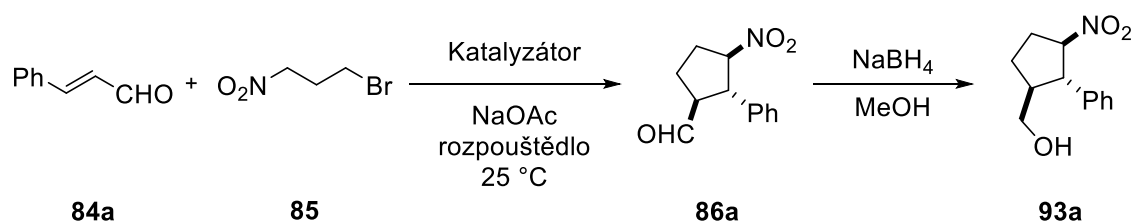
**Schéma 24:** Příprava katalyzátoru **97**.

Nejlepších výsledků bylo dosaženo s dosud používaným Hayashiho katalyzátorem **35** (Tabulka 3, reakce 3). U všech ostatních katalyzátorů (Tabulka 3, reakce 1, 2, 5-10) došlo k výraznému prodloužení reakční doby (7-9 dní), přičemž dle  $^1\text{H}$  NMR spekter nedocházelo k úplnému spotřebování výchozího enalu **84a**. Dále také nedocházelo k cyklizaci a spolu s produktem **86a** byl vždy izolován i acyklický Michaelův adukt **94a**, mnohdy i ve větší míře než cyklický produkt. Z těchto příčin byla u ostatních katalyzátorů sloučenina **86a** získána ve velmi nízkých výtěžcích (18-35 %). U MacMillanova katalyzátoru 1. a 2. generace **98**, respektive **99**, cyklický produkt **86a** vznikal pouze ve stopovém množství, a tudíž u těchto reakcí nemohly být zjištěny enantiomerní přebytky.

Reakce se stericky méně náročnými katalyzátory, jako je (*S*)-prolin (**13**) nebo (*S*)-difenylprolinol (**96**) (Tabulka 3, reakce 1, 2), probíhaly s velmi nízkou enantioselektivitou (50-51% *ee*). Naopak reakce se stericky objemným Jørgensenovým katalyzátorem **34** probíhala s excelentní enantioselektivitou (>99% *ee*), avšak s nízkým výtěžkem látky **86a** (Tabulka 3, reakce 8). Vzhledem k délce reakční doby při reakci prováděné s katalyzátorem **34** v toluenu (8 dní), byla reakce provedena se stejným katalyzátorem též v methanolu, kde by reakce měla probíhat rychleji (viz. Tabulka 3, reakce 4). I v tomto případě se reakční doba zkrátila (1 den), selektivita reakce zůstala zachována, avšak výtěžek látky **86a** byl stále velmi nízký (31 %) (Tabulka 3, reakce 9).

Reakce provedená s Hayashiho katalyzátorem s objemnější TES chránicí skupinou **97** (Tabulka 3, reakce 5) probíhala opět déle než s Hayashiho katalyzátorem **35** a s nižším výtěžkem (35 %) i diastereoselektivitou (*d.r.* 18:1). Toto pozorování naznačuje, že příliš velká sterická náročnost substituentů na pyrrolidinovém skeletu organokatalyzátorů má nežádoucí vliv na výtěžnost reakce. To potvrdilo i pozorování, že reakce provedená s analogem Jørgensenova katalyzátoru s objemnější TES chránicí skupinou **100** neprobíhala vůbec (Tabulka 3, reakce 10).

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

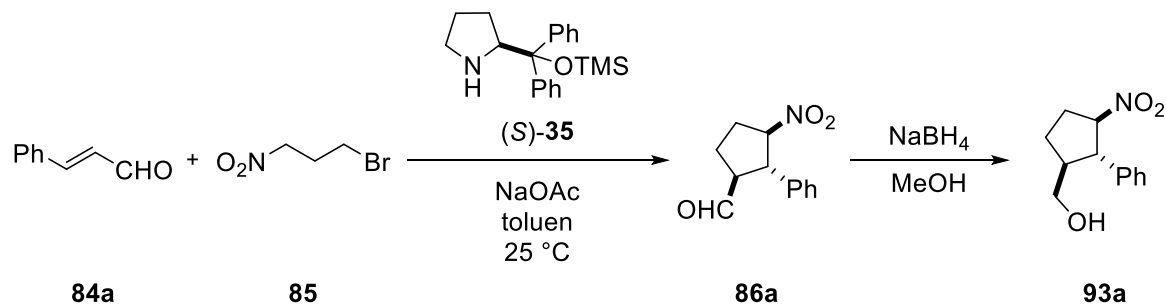


Reakce	Katalyzátor	Rozpouštědlo	Čas (dny)	Výtěžek 86a <sup>[a]</sup> (%)	<i>D.r.</i> <sup>[b]</sup>	<i>E.e.</i> <sup>[c]</sup> (%)
1	<b>13</b>	toluen	8	18	20:1	50
2	<b>96</b>	toluen	8	24	20:1	51
3	<b>35</b>	toluen	5	51	20:1	95
4	<b>35</b>	MeOH	1	60	5:1	90
5	<b>97</b>	toluen	8	35	18:1	95
6	<b>98</b>	toluen	8	stopy	-	-
7	<b>99</b>	toluen	7	stopy	-	-
8	<b>34</b>	toluen	8	31	20:1	>99
9	<b>34</b>	MeOH	1	31	20:1	99
10	<b>100</b>	toluen	9	-	-	-

Reakce byla provedena s enalem **84a** (0,25 mmol), 1-brom-3-nitropropanem (**85**, 0,30 mmol), aminokatalyzátorem (0,20 mmol), octanem sodným (0,325 mmol) v uvedeném rozpouštědle (0,7 ml) a při 25 °C. [a] Izolovaný výtěžek po sloupcové chromatografii; [b] Určeno dle <sup>1</sup>H NMR reakční směsi; [c] Určeno pomocí HPLC odpovídajícího alkoholu **93a**.

Následně byl zkoumán vliv množství katalyzátoru na námi vyvinutou organokatalytickou cyklizační reakci (Tabulka 4).

**Tabulka 4:** Vliv množství organokatalyzátoru na cyklizační reakci.



Reakce	Katalyzátor 35 (mol%)	Čas (dny)	Výtěžek <b>86a</b> <sup>[a]</sup> (%)	<i>D.r.</i> <sup>[b]</sup>	<i>E.e.</i> <sup>[c]</sup> (%)
1	20	5	51	20:1	95
2	10	7	32	20:1	94
3	5	7	7	20:1	94

Reakce byla provedena s enalem **84a** (0,25 mmol), 1-brom-3-nitropropanem (**85**, 0,30 mmol), aminokatalyzátorem **(S)-35** (0,05 - 0,20 mmol), octanem sodným (0,325 mmol) v toluenu (0,7 ml) a při 25 °C. [a] Izolovaný výtěžek po sloupcové chromatografii; [b] Určeno dle  $^1\text{H}$  NMR reakční směsi; [c] Určeno pomocí HPLC odpovídajícího alkoholu **93a**.

Modelová reakce byla standardně prováděna s 20 mol% Hayashiho katalyzátoru **35** (Tabulka 4, reakce 1). Při použití menšího množství katalyzátoru, tj. 10 a 5 mol% (Tabulka 4, reakce 2, 3), reakce sice probíhala se stejnou selektivitou, avšak došlo k výraznému zpomalení reakce (7 dní). Vzhledem k neúplnému spotřebování výchozího enalu **84a** a vzniku Michaelova aduktu **94a** byl požadovaný cyklický produkt **86a** izolován ve velmi nízkých výtěžcích (32 a 7 %).

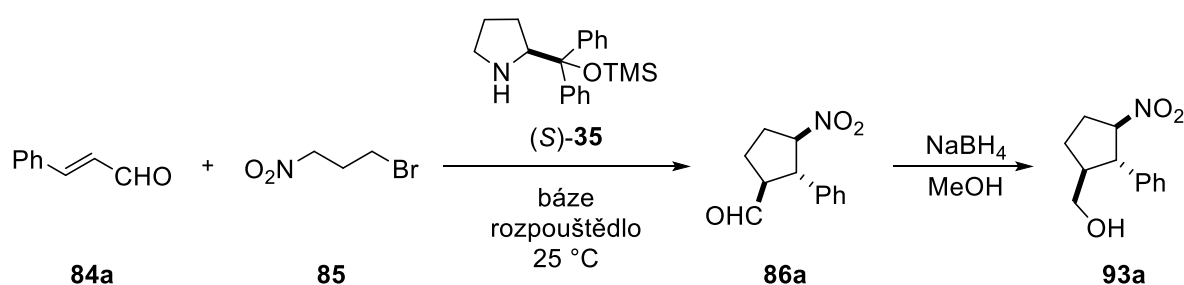
### Vliv báze na organokatalytickou cyklizační reakci

V rámci další optimalizace byl prozkoumán vliv báze na průběh cyklizační reakce (Tabulka 5). Reakce byla doposud prováděna s octanem sodným v toluenu (Tabulka 5, reakce 1), ve kterém byl octan sodný omezeně rozpustný.

Jak už bylo uvedeno u studia vlivu rozpouštědla na cyklizační reakci, reakce provedená v DMF, ve kterém byl octan sodný rozpuštěn, trvala pouze 2 dny, nicméně za těchto podmínek reakce probíhala s nižší diastereo- i enantioselektivitou (*d.r.* 6:1, 92% *ee*) (Tabulka 5, reakce 2). Podobně tomu bylo i u octanu lithného, u kterého díky lepší

rozpuštěnosti v DMF došlo k výraznému zvýšení výtěžku látky **86a** (z 9 na 48 %) (Tabulka 5, reakce 3, 4). U ostatních bází reakce probíhaly s výbornými selektivitami (*d.r.* až 20:1, až 96% *ee*), avšak oproti octanu sodnému byl pozorován vznik Michaelova aduktu **94a** ve větší míře a tyto reakce tudíž poskytovaly podstatně nižší výtěžky příslušného cyklopentanu **86a** (Tabulka 5, reakce 5-8). Reakce provedená v přítomnosti anorganické báze uhličitanu cesného neprobíhala vůbec (Tabulka 5, reakce 9). Z této studie byl vyhodnocen jako nejvhodnější báze pro námi navrženou organokatalytickou cyklizační reakci octan sodný.

**Tabulka 5:** Vliv báze na organokatalytickou cyklizační reakci.



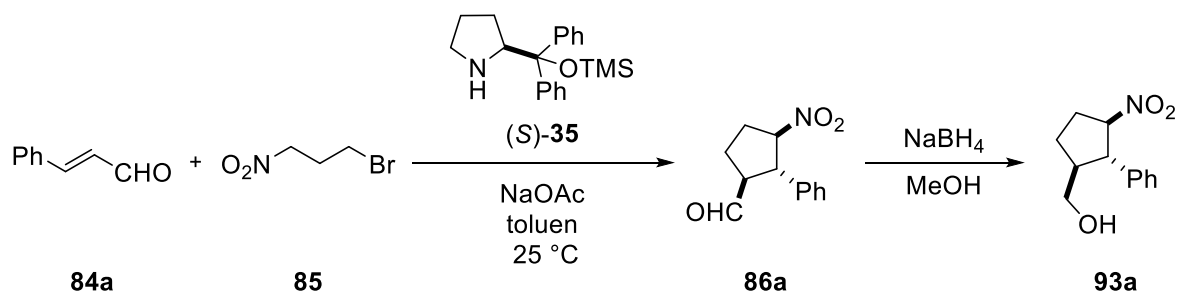
Reakce	Báze	Rozpouštědlo	Čas (dny)	Výtěžek 86a <sup>[a]</sup> (%)	<i>D.r.</i> <sup>[b]</sup>	<i>E.e.</i> <sup>[a]</sup> (%)
1	NaOAc	toluen	5	51	20:1	95
2	NaOAc	DMF	2	41	6:1	92
3	LiOAc	toluen	6	9	20:1	96
4	LiOAc	DMF	4	48	3:1	92
5	KOAc	toluen	6	24	20:1	94
6	NaOBz	toluen	8	44	20:1	94
7	Et <sub>3</sub> N	toluen	4	9	5:1	89
8	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	toluen	7	17	20:1	96
9	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	toluen	7	-	-	-

Reakce byla provedena s enalem **84a** (0,25 mmol), 1-brom-3-nitropropanem (**85**, 0,30 mmol), aminokatalyzátorem (S)-**35** (0,20 mmol), bází (0,325 mmol) v uvedeném rozpouštědle (0,7 ml) a při 25 °C. [a] Izolovaný výtěžek po sloupcové chromatografii; [b] Určeno dle <sup>1</sup>H NMR reakční směsi; [c] Určeno pomocí HPLC odpovídajícího alkoholu **93a**.

## Vliv poměru reaktantů na organokatalytickou cyklizační reakci

Následně byl studován vliv poměru reaktantů na průběh cyklizační reakce. Modelová reakce byla v předchozích experimentech standardně prováděna s následujícími poměry reaktantů: enal **84a** (1,0 ekv.), 1-brom-3-nitropropan (**85**, 1,2 ekv.), octan sodný (1,3 ekv.) a katalyzátor **35** (0,2 ekv.) (Tabulka 6, reakce 1).

**Tabulka 6:** Vliv poměru reaktantů na organokatalytickou cyklizační reakci.



Reakce	Enal <b>84a</b> (ekv.)	<b>85</b> (ekv.)	NaOAc (ekv.)	Čas (dny)	Výtěžek <b>86a</b> <sup>[a]</sup> (%)	<i>D.r.</i> <sup>[b]</sup>	<i>E.e.</i> <sup>[c]</sup> (%)
1	1	1,2	1,3	5	51	20:1	95
2	2	1	1,3	6	35	20:1	95
3	1	1,2	2	8	20	20:1	94
4	1	1,5	1,3	8	22	20:1	95

Reakce byla provedena s enalem **84a** (0,25 mmol), 1-brom-3-nitropropanem (**85**, 0,30 mmol), aminokatalyzátorem (S)-**35** (0,20 mmol), octanem sodným (0,325 mmol) v toluenu (0,7 ml) a při 25 °C. [a] Izolovaný výtěžek po sloupcové chromatografii; [b] Určeno dle <sup>1</sup>H NMR reakční směsi; [c] Určeno pomocí HPLC odpovídajícího alkoholu **93a**.

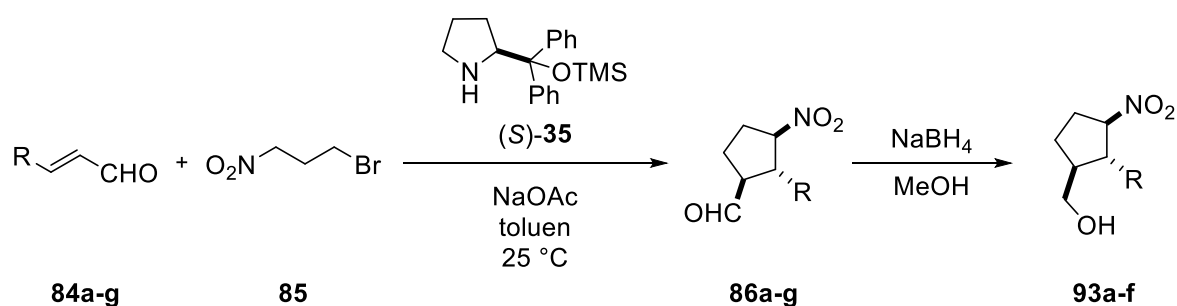
Reakce provedené s odlišným poměrem reaktantů (Tabulka 6, reakce 2-4) poskytly produkt **86a** s nezměněnou diastereoselektivitou i enantioselektivitou (*d.r.* 20:1, 94-95% *ee*), avšak s nižšími výtěžky (22-35 %). Snížené výtěžky cyklopentanu **86a** u reakcí 2-4 (Tabulka 6) byly způsobeny vznikem acyklického Michaelova aduktu **94a**, který u těchto reakcí vznikal ve větší míře než u reakce probíhající za standardního poměru reaktantů.



### 3.4 Ověření rozsahu použití organokatalytické cyklizační reakce

Dále jsme se zaměřili na studium rozsahu použití námi navržené organokatalytické cyklizační reakce se sadou enalů **84a-g** (Obrázek 8, strana 30). Reakce byla provedena s několika *para*-substituovanými deriváty cinnamaldehydu **84a-f** (Tabulka 7, reakce 2-6) a alifatickým enalem **84g** (Tabulka 7, reakce 7). Jak je patrné z tabulky 7, reakce obecně probíhala s vysokou enantioselektivitou (92-95% *ee*) a ve většině případů i s vysokou diastereoselektivitou (*d.r.* až 20:1).

**Tabulka 7:** Ověření rozsahu použití organokatalytické cyklizační reakce.



Reakce	R	Produkt	Čas (dny)	Výtěžek <b>86</b> <sup>[a]</sup> (%)	<i>D.r.</i> <sup>[b]</sup>	<i>E.e.</i> <sup>[c]</sup> (%)
1	Ph	<b>86a</b>	5	51	20:1	95
2	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	<b>86b</b>	8	32 <sup>[d]</sup>	20:1	94
3	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	<b>86c</b>	5	51	14:1	94
4	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	<b>86d</b>	10	9 <sup>[d]</sup>	20:1	-
5	4-CN-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	<b>86e</b>	4	51 <sup>[e]</sup>	5:1	94
6	4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	<b>86f</b>	3	57	20:1	92
7	propyl	<b>86g</b>	1	k.s.	-	-

Reakce byla provedena s enalem **84a-g** (0,25 mmol), 1-brom-3-nitropropanem (**85**, 0,30 mmol), aminokatalyzátorem (S)-**35** (0,20 mmol), octanem sodným (0,325 mmol) v toluenu (0,7 ml) a při 25 °C. [a] Izolovaný výtěžek po sloupcové chromatografii; [b] Určeno dle <sup>1</sup>H NMR reakční směsi; [c] Určeno pomocí HPLC odpovídajícího alkoholu **93a-g**. [d] Izolováno jako směs produktu **86** a Michaelova aduktu **94**. [e] Izolováno jako směs 2 diastereoisomerů., k.s. = komplexní směs

V případě substituce cinnamaldehydu na aromatickém jádře elektrondonorní methylovou skupinou byl produkt **86b** izolován ve směsi s acyklickým Michaelovým aduktem **94b** (Tabulka 8, strana 43), který se nepodařilo oddělit pomocí sloupcové chromatografie. Cyklopentan **86b** byl izolován ve výtěžku pouhých 32 %, avšak s velmi

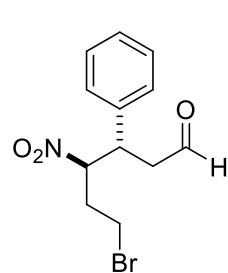
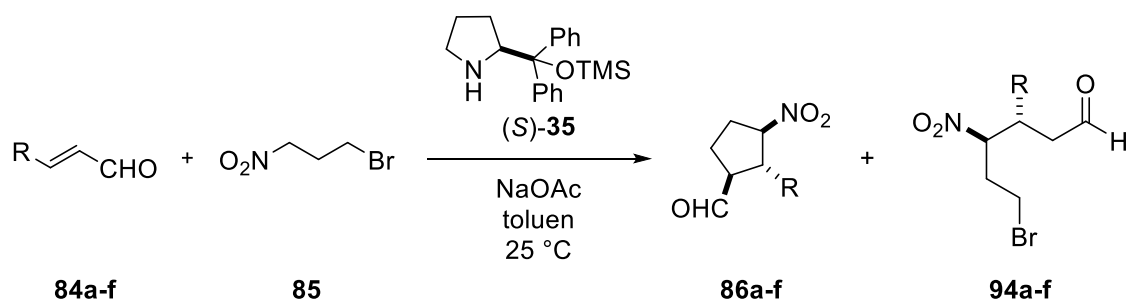
vysokou diastereo- i enantioselektivitou (*d.r.* 20:1, 94% *ee*) (Tabulka 7, reakce 2). Obdobné obtíže se separací cyklického produktu **86** od Michaelova aduktu **94** nastaly i u *p*-bromovaného derivátu **86d**, který byl ze všech *para*-substituovaných derivátů cinnamaldehydu izolován s nejnižším výtěžkem (9 %) (Tabulka 7, reakce 4). V tomto případě se však acyklický vedlejší produkt **94d** (Tabulka 8, strana 43) nepodařilo odseparovat ani pomocí HPLC na chirálních stacionárních fázích, a z tohoto důvodu nebyl zjištěn jeho enantiomerní přebytek. Nízké výtěžky těchto dvou derivátů mohly též být způsobeny tím, že reakce probíhaly výrazně déle, tj. 8 -10 dní, přičemž dle <sup>1</sup>H NMR spekter ani nedocházelo k úplné spotřebě výchozích enalů **84b,d**.

U dalších derivátů cinnamaldehydu substituovaných elektron odtahujícími skupinami, jako jsou chlor, kyano a nitro skupina, byl v průběhu reakce též pozorován vznik Michaelových aduktů **94c**, **94e**, **94f**, avšak pouze ve stopových množstvích (Tabulka 8, strana 43). Nejvyššího výtěžku cyklopentanu **86** bylo dosaženo v případě derivátu **86f** (57 %), reakce probíhala velmi rychle (3 dny), s vysokou diastereoselektivitou (*d.r.* 20:1), bohužel však tato reakce probíhala s nižší enantioselektivitou (92% *ee*) (Tabulka 7, reakce 6). V případě derivátů **84c** a **84e** reakce poskytla dané produkty **86c** a **86e** s totožnou enantioselektivitou (94% *ee*) (Tabulka 7, reakce 3 a 5). U obou těchto derivátů reakce probíhala se sníženou diastereoselektivitou, přičemž v případě derivátu **84e** byla diastereoselektivita reakce nejnižší (*d.r.* 5:1) a produkt **86e** byl izolován jako směs dvou diastereoisomerů (Tabulka 7, reakce 5). Po redukci sloučeniny **86e** na alkohol **93e** byla separace diastereoisomerů úspěšná a látka **93e** byla izolována ve formě jednoho diastereoisomeru.

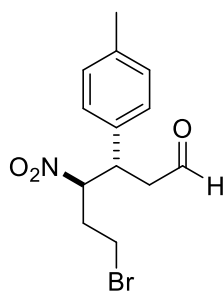
Redukce cyklopentanů **86a-f** probíhaly bez větších obtíží a výtěžky alkoholů **93a-f** se pohybovaly v rozmezí 32-85 %.

Kromě aromatických enalů byla cyklizační reakce též provedena s alifatickým  $\alpha,\beta$ -nenasyceným aldehydem **84g** (Tabulka 7, reakce 7). Reakce s enalem **84g** probíhala velmi rychle (1 den), bohužel se však cyklopentan **86g** nepodařilo izolovat. Látka **86g** byla i po opakovaném provedení sloupcové chromatografie izolována jako komplexní směs několika blíže neidentifikovaných látek. Z tohoto důvodu nebyly prováděny další pokusy s jinými alifatickými enaly.

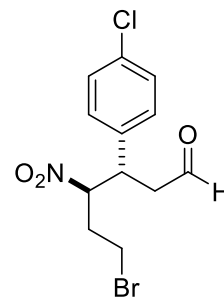
**Tabulka 8:** Vedlejší produkty organokatalytické cyklizační reakce.



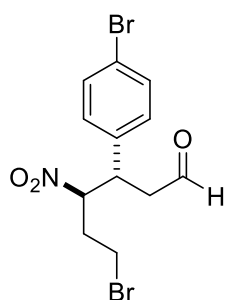
**94a**  
19 %<sup>[a]</sup>



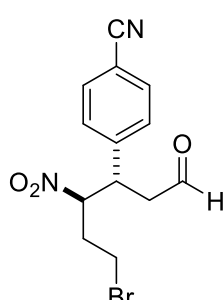
**94b**  
25 mg<sup>[b]</sup>



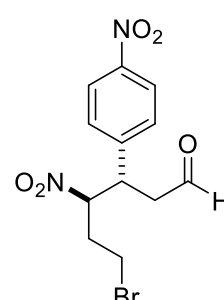
**94c**  
stopy



**94d**  
25 mg<sup>[b]</sup>



**94e**  
stopy

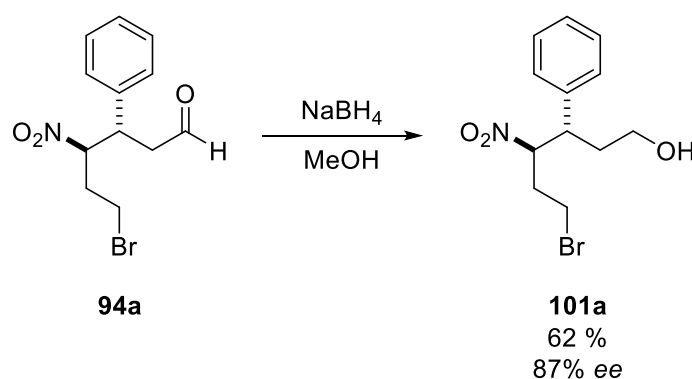


**94f**  
stopy

Reakce byla provedena s enalem **84a-f** (0,25 mmol), 1-brom-3-nitropropanem (**85**, 0,30 mmol), aminokatalyzátorem (S)-**35** (0,20 mmol), octanem sodným (0,325 mmol) v toluenu (0,7 ml) a při 25 °C. [a] Izolovaný výtěžek po sloupcové chromatografii; [b] izolováno ve směsi s cyklickým produktem **86b,d**.

Michaelův adukt **94a**, který vzniká jako vedlejší produkt reakce nesubstituovaného cinnamaldehydu **84a** s 1-brom-3-nitropropanem (**85**), se podařilo izolovat jako jeden diastereoisomer ve výtěžku 19 % (Tabulka 8). Po redukcí látky **94a** na příslušný alkohol **101a** byl zjištěn jeho enantiomerní přebytek (87% *ee*) (Schéma 25). Sloučeniny **94c**, **94e**, **94f** (Tabulka 8) byly sice izolovány, ale pouze ve stopovém množství. Michaelův adukt **94b** byl izolován ve směsi s příslušným cyklickým produktem **86b**. Při HPLC separaci na chirálních stacionárních fázích se ho sice podařilo oddělit od cyklopentanu **95b**, avšak separace obou

enantiomerů látky **94b** se nezdařila. Acyklická látka **94d** byla též izolována ve směsi s příslušným cyklopentanem **86d**, nicméně v tomto případě se Michaelův adukt **94d** nepodařilo oddělit od cyklopentanu **86d** a enantiomerní přebytek nebyl zjištěn ani u jedné z těchto dvou látek (Tabulka 8).



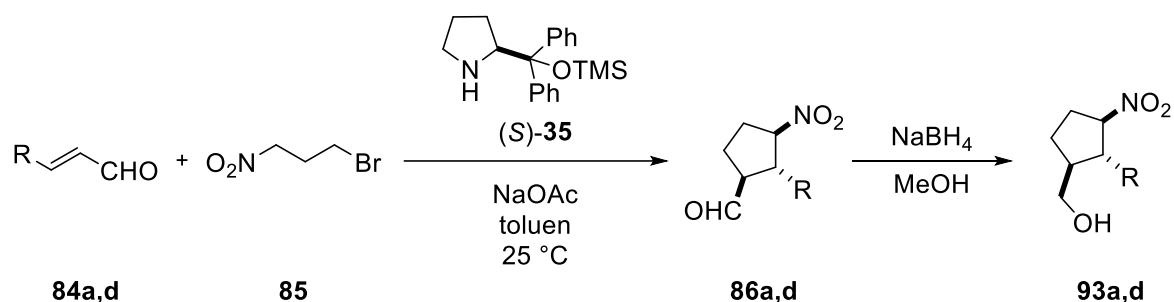
**Schéma 25:** Redukce Michaelova aduktu **94a**.

Vzhledem k nepříliš uspokojivým výsledkům bylo studium rozsahu použití reakce přerušeno a byla vynaložena snaha o nalezení a vyřešení problému se vznikajícími Michaelovými adukty **94**, a tedy sníženými výtěžky cyklopentanů **86**. Během práce na tomto projektu byly též pozorovány proměnlivé výsledky u modelové reakce prováděné s nesubstituovaným cinnamaldehydem **84a** (Tabulka 9, reakce 1 a 2).

Nejprve byly provedeny různé modifikace týkající se báze, která je k dokončení cyklizace nezbytná. Reakce cinnamaldehydu (**84a**) s 1-brom-3-nitropropanem (**85**) byla provedena např. v inertní atmosféře, s vyšším nadbytkem báze (až 5 ekv.), s postupným přidáváním báze atd., avšak těmito modifikacemi nebylo dosaženo zvýšení výtěžku cyklopentanu **86a**. Dalším krokem proto bylo přečištění výchozích látek námi navržené organokatalytické cyklizační reakce.

Cinnamaldehyd (**84a**) má tendenci se oxidovat za vzniku karboxylové kyseliny, která by mohla mít vliv na cyklizační krok reakce. Proto byl cinnamaldehyd přečištěn destilací a uchováván pod inertní atmosférou. Avšak ani tento krok nezvýšil výtěžek cyklické molekuly **86a** v modelové reakci. Zlom nastal až po přečištění druhé výchozí látky, 1-brom-3-nitropropanu (**85**), který byl sice dle  $^1\text{H}$  NMR spekter čistý, avšak po jeho přečištění sloupcovou chromatografií a opětovném provedení reakce bylo dosaženo snížení vzniku Michaelova aduktu **94a**, a tedy zvýšení výtěžku cyklopentanu **86a** (67 %) (Tabulka 9, reakce 3). Enantioselektivita reakce zůstala zachována (95% *ee*), jediné zhoršení nastalo v diastereoselektivitě reakce, kdy došlo k jejímu poklesu (*d.r.* 6:1).

**Tabulka 9:** Proměnlivé výsledky dosažené během práce na tomto projektu.



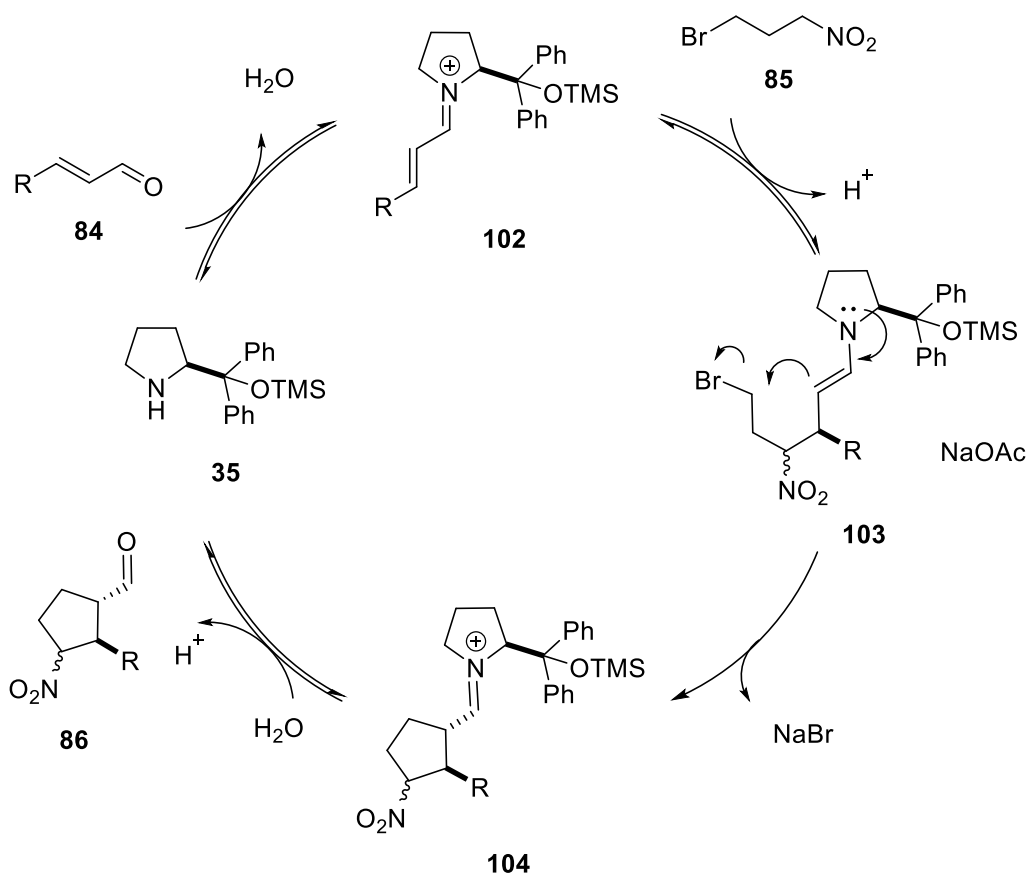
Reakce	R	Produkt	Čas (dny)	Výtěžek 86 <sup>[a]</sup> (%)	<i>D.r.</i> <sup>[b]</sup>	<i>E.e.</i> <sup>[c]</sup> (%)
1	Ph	<b>86a</b>	5	51	20:1	95
2	Ph	<b>86a</b>	7	38 <sup>[d]</sup>	20:1	95
3	Ph	<b>86a</b>	4	67	6:1	95
4	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	<b>86d</b>	10	9 <sup>[d]</sup>	20:1	-
5	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	<b>86d</b>	5	59	8:1	95

Reakce byla provedena s enalem **84a-g** (0,25 mmol), 1-brom-3-nitropropanem (**85**, 0,30 mmol), aminokatalyzátorem (S)-**35** (0,20 mmol), octanem sodným (0,325 mmol) v toluenu (0,7 ml) a při 25 °C. [a] Izolovaný výtěžek po sloupcové chromatografii; [b] Určeno dle <sup>1</sup>H NMR reakční směsi; [c] Určeno pomocí HPLC odpovídajícího alkoholu **93a-g**. [d] Izolováno jako směs produktu **86** a Michaelova aduktu **94**.

Pro potvrzení tohoto zjištění byla reakce přečištěného 1-brom-3-nitropropanu (**85**) provedena i s *p*-bromovaným derivátem **84d**, u kterého bylo dosaženo nejnižšího výtěžku cyklopentanu **86d** (9 %) v rámci studia rozsahu použití organokatalytické cyklizační reakce (Tabulka 9, reakce 4). Reakce derivátu **84d** s čerstvě přečištěným 1-brom-3-nitropropanem (**85**) poskytla cyklopentan **86d** ve velmi dobrém výtěžku 59 %. Došlo tedy k výraznému zvýšení množství izolovaného cyklického produktu **86d**, přičemž vznik Michaelova aduktu **94d** pozorován nebyl. Naopak diastereoselektivita reakce poklesla (*d.r.* 8:1). Izolace čistého cyklopentanu **86d** umožnila jeho redukci na příslušný alkohol **93d** a určení jeho enantiomerního přebytku, který činil výborných 95 % *ee* (Tabulka 9, reakce 5).

### 3.5 Navržený reakční mechanismus organokatalytické cyklizační reakce

Na základě získaných výsledků byl navržen mechanismus organokatalytické cyklizační reakce zobrazený na schématu 26. Jedná se o domino Michaelovu adici/ $\alpha$ -alkylaci  $\alpha,\beta$ -nenasycených aldehydů **84** se substrátem **85**, který ve své molekule obsahuje jak nukleofilní, tak elektrofilní reakční místo. Tento domino proces probíhá nejprve přes iminiovou a poté přes enaminovou aktivaci.



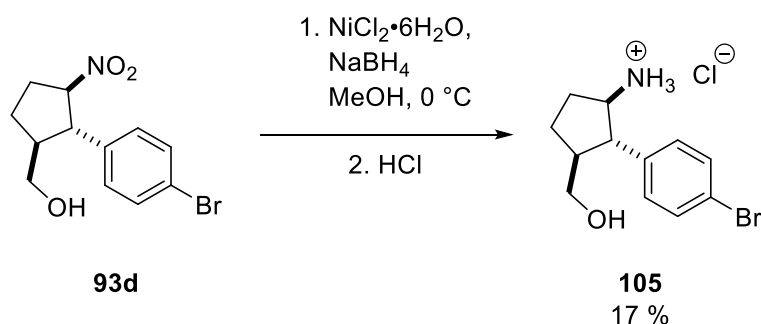
**Schéma 26:** Navržený reakční mechanismus syntézy substituovaných cyklopentankarbaldehydů **86**.

Reakční sekvence začíná kondenzační reakcí enalu **84** a aminokatalyzátoru **35** za vzniku nenasyčeného iminiového iontu **102** a molekuly vody. Takto aktivovaný enal je více elektrofilní, a tedy náchylnější k reakci s nukleofilním reaktantem. Následně dochází ke konjugované adici 1-brom-3-nitropropanu (**85**) s aktivovaným  $\alpha,\beta$ -nenasyceným aldehydem **102** za vzniku enaminového intermediátu **103**. V další domino sekvenci reaguje enamin intramolekulární nukleofilní substituční reakcí a vzniká cyklický intermediát **104**.

V posledním kroku mechanismu dochází k hydrolyze, uvolnění požadovaného produktu **86** a regeneraci organokatalyzátoru **35**, který je použit v dalším katalytickém cyklu.

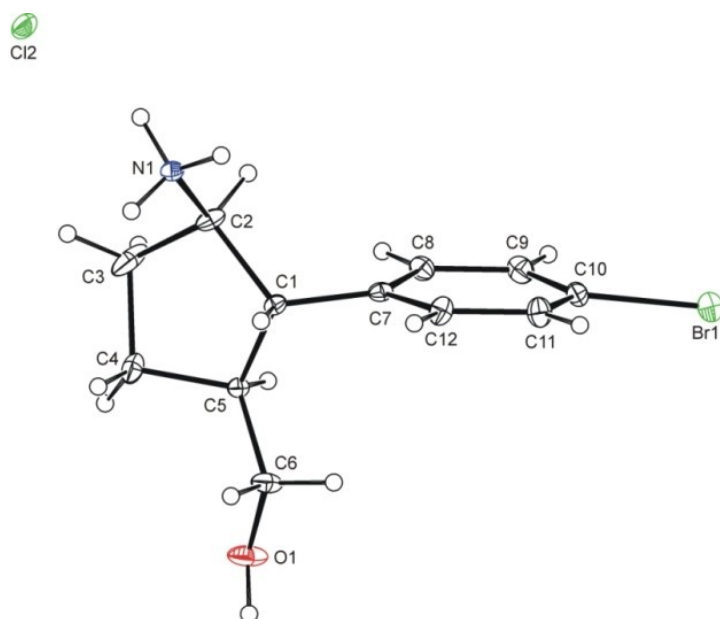
Vzhledem k navrženému mechanismu organokatalytické cyklizační reakce lze předpokládat, že aldehydová a arylová skupina vznikajícího cyklopentankarbaldehydu **86** zaujmají *trans* uspořádání. Pozorované diastereoismery by se tedy měly lišit v konfiguraci uhlíku, který nese nitro skupinu.

Pro určení absolutní konfigurace hlavního diastereoismery sloučenin **93**, byla látka **93d** redukována na amin, který byl izolován ve formě amoniové soli **105** (Schéma 27).<sup>60</sup>



**Schéma 27:** Redukce látky **93d** na sloučeninu **105**.

Na základě röntgenostrukturní analýzy látky **105** byla určena absolutní konfigurace na nově vznikajících stereogenních centrech hlavního diastereoismery jako (1*R*,2*S*,3*S*). Reakce zobrazená na schématu 27 a určení krystalové struktury látky **105** bylo provedeno Mgr. M. Remešem, Ph.D.<sup>60</sup>, v rámci společné práce na tomto projektu.



**Obrázek 10:** Röntgenostrukturní analýza sloučeniny **105**.

## 4 Experimentální část

### 4.1 Obecné poznámky k experimentální části

Výchozí látky a činidla byly zakoupeny u firem Sigma-Aldrich a Penta v p.a. čistotě a byly přímo použity do reakcí. Rozpouštědla byla zakoupena v HPLC kvalitě u firem Lab-Scan analytical sciences a Lach-Ner. Suchá rozpouštědla byla připravena standardním postupem.

Průběh reakcí a čistota produktů byly sledovány na TLC silikagelových deskách Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (Sigma Aldrich, 20 × 20 cm). Detekce TLC desek byla provedena pomocí UV záření (model NU – 6 KL; o vlnové délce 254 nm a 366 nm). Poté byly desky vyvolány ponořením v detekčním činidle vanilínu (vanilín (15 g), ethanol (96 %, 250 ml) a H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (96 %, 2,5 ml)) nebo ninhydrinu (ninhydrin (2 g) a ethanol (96 %; 100 ml)) a následným zahřátím horkovzdušnou pistolí na 100–200 °C.

Separace produktů byla prováděna sloupcovou chromatografií, pro kterou byl používán silikagel Kieselgel 60 (63–200 μm; Merck 7734). Rozpouštědla použitá jako mobilní fáze byla zakoupena v p.a. čistotě a přečištěna destilací. Složení použitých mobilních fází je uváděno u jednotlivých látek.

Pro odpaření rozpouštědel z produktů či reakčních směsí byla použita rotační vakuová odparka (RVO) BuchiRotavapor R-200. Produkty byly zbaveny zbytkových rozpouštědel na olejové vakuové pumpě.

NMR spektra byla změřena na přístrojích Varian <sup>UNITY</sup> INOVA – 300 (<sup>1</sup>H spektra při 299,95 MHz, <sup>13</sup>C spektra při 75,43 MHz), Bruker AVANCE III HD 400 MHz (<sup>1</sup>H spektra při 400,13 MHz a <sup>13</sup>C spektra při 100,61 MHz) a Bruker AVANCE III 600 (<sup>1</sup>H spektra při 600,17 MHz a <sup>13</sup>C spektra při 150,91 MHz). Měřené látky byly rozpuštěny v CDCl<sub>3</sub>. Chemické posuny δ byly referencovány vždy vůči tomuto rozpouštědлу. Chemický posun CDCl<sub>3</sub> pro <sup>1</sup>H NMR spektra je δ = 7,26 ppm a pro <sup>13</sup>C spektra je δ = 77,00 ppm. Chemické posuny δ jsou uváděny v ppm a hodnoty interakčních konstant *J* v Hz.

Hmotnostní spektra byla měřena na přístroji Esquire 3000, zavedení vzorku bylo provedeno v roztoku CHCl<sub>3</sub> nebo methanolu. Byla použita ionizační technika ESI. Hmotnostní spektrometrie HRMS byla měřena na přístroji Q-TOP COMPACT BRUKER,



zavedení vzorku bylo provedeno v roztoku  $\text{CHCl}_3$  nebo methanolu. Byla použita ionizační technika ESI a technika TOF.

IČ spektra byla měřena na spektrometru Nicolet Avatar 370 FTIR. Metodou použitou k měření byla difúzní reflektance (DRIFT) v KBr tabletě. Vlnočty v experimentální části jsou uvedeny v  $\text{cm}^{-1}$ .

Specifické optické otáčivosti byly měřeny v  $\text{CHCl}_3$  při 25 °C na polarimetru AUTOMATIC POLARIMETR, Autopol III (Rudolph research, Flanders, New Jersey). Hodnoty specifické optické otáčivosti jsou uvedeny v  $10^{-1} \text{Deg}\cdot\text{cm}^2\cdot\text{g}^{-1}$ , hodnoty koncentrace  $c$  jsou uvedeny v g/100ml.

Chirální HPLC analýza byla prováděna na SHIMADZU kapalinovém chromatografu s SPD-M20A spektrofotometrickým detektorem. Pro separaci enantiomerů byla použita chirální kolona Daicel Chiralpak IB, IA a ODH bez kalibrace.

## 4.2 Připravené látky

### Obecný postup pro přípravu $\alpha,\beta$ - nenasycených aldehydů (A):

Enaly, pokud nebyly komerčně dostupné, byly připraveny Wittigovou reakcí modifikovanou metodou dle literatury<sup>56</sup>. Směs aldehydu (7,23 mmol) s  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}-\text{CHO}$  (2,0 g, 6,57 mmol) v toluenu (30 ml) byla míchána při 85 °C po dobu uvedenou u jednotlivých enalů. Reakční směs byla zakoncentrována na RVO a vzniklý produkt byl izolován sloupcovou chromatografií na silikagelu (hexan/EtOAc 10:1).

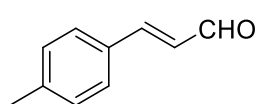
### Obecný postup cyklizace (B):

K roztoku enalu (0,25 mmol) v toluenu (0,7 ml) byl přidán katalyzátor (0,05 mmol) a reakční směs byla míchána 3-5 minut při 25 °C. Následně byl přidán 1-brom-3-nitropropan (0,3 mmol) a ihned poté octan sodný (0,325 mmol). Reakční směs byla míchána při 25 °C po dobu uvedenou u jednotlivých substrátů. Surová reakční směs byla izolována sloupcovou chromatografií na silikagelu (hexan/EtOAc 10:1), pokud nebude uvedeno jinak. Racemická reakce byla provedena v přítomnosti racemické směsi organokatalyzátorů.

## Obecný postup redukce aldehydů (C):

K roztoku aldehydu (0,1 mmol) v methanolu (5 ml) byl po částech přidán tetrahydridoboritan sodný (1,0 mmol) při 0 °C. Reakční směs byla míchána 30 minut a nechána vytemperovat na 25 °C. Následně byla k reakční směsi přilita při 0 °C směs EtOAc (5 ml) a HCl (1M aq., 5 ml) a ponechána míchat 30 minut, přičemž opět došlo k jejímu vytemperování na 25 °C. Poté byla reakční směs zředěna diethyl etherem (25 ml) a extrahována roztokem NaHCO<sub>3</sub> (nasyc. aq., 3 x 20 ml). Organická fáze byla promyta roztokem NaCl (nasyc. aq., 1 x 20 ml) a sušena nad bezvodým MgSO<sub>4</sub>. Po odfiltrování sušidla byla rozpouštědla odpařena na RVO. Surový produkt byl izolován sloupcovou chromatografií na silikagelu (hexan/EtOAc 5:1), pokud nebude uvedeno jinak.

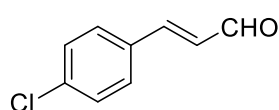
### (E)-3-(4-Methylfenyl)prop-2-enal (84b):



**84b**

Sloučenina **84b** byla připravena z 4-methylbenzaldehydu (869 mg, 7,23 mmol) dle obecného postupu A. Reakční směs byla míchána 2 dny. Takto byla připravena žlutá pevná látka (374 mg, 39 %), jejíž <sup>1</sup>H NMR spektrum odpovídá literatuře<sup>62</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 9.69 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.25 – 7.15 (m, 2H), 6.69 (dd, *J* = 15.9, 7.7 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H). GCMS (EI, 70 eV): t<sub>R</sub> = 15.4 min, *m/z* vypočítáno pro C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O 146, nalezeno *m/z* (%): 146 (31, [M]), 131 (100), 91 (10), 72 (8), 65 (14), 43 (4).

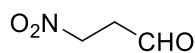
### (E)-3-(4-Chlorfenyl)prop-2-enal (84c):



**84c**

Sloučenina **84c** byla připravena z 4-chlorbenzaldehydu (1,02 g, 7,23 mmol) dle obecného postupu A. Reakční směs byla míchána 24 h. Takto byla připravena žlutá pevná látka (591 mg, 54 %), jejíž <sup>1</sup>H NMR spektrum odpovídá literatuře<sup>63</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 9.71 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.48 – 7.38 (m, 3H), 6.69 (dd, *J* = 16.0, 7.6 Hz, 1H). GCMS (EI, 70 eV): t<sub>R</sub> = 0.1 min, *m/z* vypočítáno pro C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>ClO 166, nalezeno *m/z* (%): 192 (15), 166 (43, [M]), 131 (100), 112 (6), 103 (38), 75 (16), 51 (9).

### 3-Nitropropanal (91):

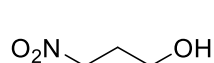


**91**

3-Nitropropanal (**91**) byl připraven dle literatury<sup>57</sup>. K roztoku akroleinu (**90**) (20 ml, 299 mmol) v THF (120 ml) byl přidán dusitan sodný (25,8 g, 374 mmol) a při 0 °C byla do reakční směsi po dobu 30 min pomalu

přikapána kyselina octová (21,3 ml, 374 mmol). Reakční směs byla míchána 2 h při 25 °C, přičemž došlo k jejímu zežloutnutí. Následně byla do reakční směsi přidána voda (200 ml) a provedena extrakce DCM (3 x 200 ml). Spojené organické podíly byly promyty vodou (1 x 200 ml), roztokem NaHCO<sub>3</sub> (nasyc. aq., 1 x 200 ml) a roztokem NaCl (nasyc. aq., 1 x 200 ml). Směs byla poté sušena nad bezvodým MgSO<sub>4</sub>. Po odfiltrování sušidla byla rozpouštědla odpařena na RVO (teplota lázně RVO nepřesáhla 30 °C a tlak neklesl pod 200 mbar). Takto byla připravena žlutá kapalina (17,2 g, 55 %), jejíž <sup>1</sup>H NMR spektrum odpovídá literatuře<sup>58</sup>. Tato látka byla bez dalšího čištění použita do následující reakce. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 9.83 (s, 1H), 4.69 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.18 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H). **GCMS (EI, 70 eV):** t<sub>R</sub> = 2.2 min, *m/z* vypočítáno pro C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>NO<sub>3</sub> 103, nalezeno *m/z* (%): 103 (13, [M]), 99 (37), 87 (42), 75 (96), 71 (100), 57 (63), 55 (28).

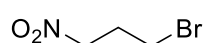
### 3-Nitropropanol (92):



**92**

3-Nitropropanol (**92**) byl připraven modifikovaným postupem dle literatury<sup>58</sup>. K roztoku 3-nitropropanalu (**91**) (17,2 g, 167 mmol) v methanolu (100 ml) byl po částech přidán tetrahydridoboritan sodný (12,6 g, 334 mmol) při 0 °C. Reakční směs byla míchána 1 h při 25 °C. Následně byla do reakční směsi nalita směs EtOAc (270 ml) a HCl (1M aq., 270 ml) a byla míchána dalších 30 min. Poté byla reakční směs extrahována Et<sub>2</sub>O (3 x 200 ml). Spojené organické podíly byly promyty roztokem NaHCO<sub>3</sub> (nasyc. aq., 1 x 200 ml) a roztokem NaCl (nasyc. aq., 1 x 200 ml). Směs byla poté sušena nad bezvodým MgSO<sub>4</sub>. Po odfiltrování sušidla byla rozpouštědla odpařena na RVO. Takto byla získána žlutá kapalina (14,0 g, 80 %), jejíž <sup>1</sup>H NMR spektrum odpovídá údajům v literatuře<sup>58</sup>. Tato látka byla bez dalšího čištění použita do následující reakce. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 4.55 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.79 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.25 (tt, *J* = 6.7, 5.8 Hz, 2H). **GCMS (EI, 70 eV):** t<sub>R</sub> = 0.4 min, *m/z* vypočítáno pro C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>3</sub> 105, nalezeno *m/z* (%): 104 (3, [M-H]), 101 (7), 88 (59), 77 (26), 59 (99), 57 (83), 43 (35), 41 (100).

### 1-Brom-3-nitropropan (85):

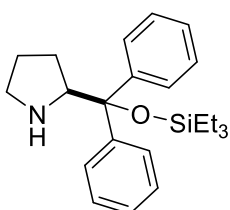


**85**

1-Brom-3-nitropropan (**85**) byl připraven modifikovaným postupem dle literatury<sup>59</sup>. K roztoku 3-nitropropanolu (**92**) (14,0 g, 133 mmol) v DCM (380 ml) byl přidán CBr<sub>4</sub> (53,0 g, 160 mmol) při 0 °C. Následně byl při stejné teplotě po částech přidán PPh<sub>3</sub> (52,3 g, 200 mmol). Reakční směs byla míchána 2 h při 25 °C. Následně bylo rozpouštědlo odpařeno na RVO a vzniklý produkt byl izolován

sloupcovou chromatografií na silikagelu (hexan/EtOAc 10:1). Takto byla získána žlutá kapalina (15,8 g, 71 %), jejíž  $^1\text{H NMR}$  spektrum odpovídá údajům v literatuře<sup>60</sup>.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  4.58 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 3.50 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 2.54 (p,  $J = 6.4$  Hz, 2H). **GCMS (EI, 70 eV):**  $t_{\text{R}} = 4.5$  min,  $m/z$  vypočítáno pro  $\text{C}_3\text{H}_6\text{BrNO}_3$  167, nalezeno  $m/z$  (%): 166 (4, [M-H]), 140 (16), 112 (12), 111 (34), 95 (12), 73 (69), 71 (72), 59 (100), 43 (59), 41 (12).

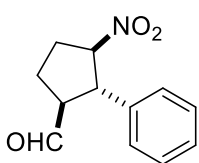
**(S)-(-)- $\alpha,\alpha$ -Difenyl-2-pyrrolidinmethanol triethylsilyl ether (97):**



**97**

Sloučenina **97** byla připravena dle literatury<sup>61</sup>. K roztoku (S)-difenylprolinolu (**96**) (200 mg, 789  $\mu\text{mol}$ ) v suchém DCM (0,8 ml) byl pod Ar atmosférou a při 0 °C pomalu přikapán 2,6-lutidin (0,64 ml, 5,46  $\mu\text{mol}$ ). Následně byl při stejné teplotě pomalu přikapán TESOTf (0,88 ml, 3,88  $\mu\text{mol}$ ). Reakční směs byla míchána 8 h při 25 °C a poté k ní byl přidán roztok  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (nasc. aq., 5 ml). Následně byla reakční směs extrahována EtOAc (4 x 10 ml). Spojené organické podíly byly sušeny nad bezvodým  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Po odfiltrování sušidla byla rozpouštědla odpařena na RVO. Takto byla získána nažloutlá pevná látka, která byla rozpuštěna ve směsi MeOH (15 ml) a roztoku  $\text{NaHCO}_3$  (nasc. aq., 15 ml). Reakční směs byla míchána 30 min při 25 °C a poté byla opět extrahována EtOAc (3 x 20 ml). Spojené organické podíly byly sušeny nad bezvodým  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Po odfiltrování sušidla byla rozpouštědla odpařena na RVO. Takto byla získána bílá pevná látka (271 mg, 93 %), jejíž  $^1\text{H NMR}$  spektrum odpovídá údajům v literatuře<sup>61</sup>.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.50 – 7.45 (m, 2H), 7.39 – 7.33 (m, 2H), 7.26 (s, 6H), 4.01 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 2.82 (ddd,  $J = 10.1, 7.5, 6.1$  Hz, 1H), 2.70 (ddd,  $J = 10.1, 7.5, 5.6$  Hz, 1H), 1.68 (s, 1H), 1.62 – 1.48 (m, 3H), 1.30 – 1.19 (m, 1H), 0.85 (t,  $J = 7.9$  Hz, 9H), 0.35 (q,  $J = 7.9$  Hz, 6H). **MS (ESI)  $m/z$ :**  $[\text{M}+\text{H}]^+$  vypočítáno pro  $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{NOSi}$  368.2; nalezeno 368.2.

**(1S,2R,3R)-2-Fenyl-3-nitrocyclopentankarbaldehyd (86a):**

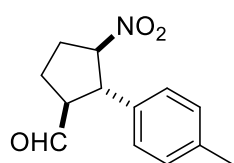


**86a**

Sloučenina **86a** byla připravena z odpovídajícího enalu dle obecného postupu B. Takto byla připravena nažloutlá olejovitá látka (37 mg, 67 %), jejíž  $^1\text{H NMR}$  spektrum odpovídá údajům v literatuře<sup>60</sup>.  $[\alpha]_{\text{D}} = -55.7$  ( $c$  0.58;  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  9.70 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.38 – 7.29 (m, 3H), 7.25 – 7.21 (m, 2H), 4.99 (td,  $J = 7.6, 6.4$  Hz, 1H), 4.08 (dd,  $J = 9.4, 7.6$  Hz, 1H), 3.14 – 3.06 (m, 1H), 2.53 – 2.37 (m, 2H), 2.35 – 2.16 (m, 2H). **MS (ESI)  $m/z$ :**  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  vypočítáno pro  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NNaO}_3$  242.1; nalezeno 242.0. **IČ (KBr):**  $\nu =$

3082, 3061, 3028, 2953, 2926, 2878, 2833, 2729, 1718, 1607, 1548, 1500, 1458, 1368, 1317, 1156, 1084, 1030, 1000, 764, 704, 522 cm<sup>-1</sup>.

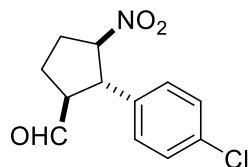
**(1*S*,2*R*,3*R*)-3-Nitro-2-*p*-tolylcyklopentankarbaldehyd (86b): (3*R*,4*S*)-6-brom-4-nitro-3-*p*-tolyl)hexanal (94b) (směs v poměru 86b/94b=3:1):**



**86b**

Sloučenina **86b** byla připravena z odpovídajícího enalu dle obecného postupu B a byla izolována jako směs jednoho diastereoisomeru (hlavní produkt) a Michaelova aduktu **94b** (vedlejší produkt) v poměru **86b/94b=3:1**. Takto byla připravena nažloutlá olejovitá látka (25 mg). <sup>1</sup>H NMR spektrum hlavního produktu **86b** odpovídá údajům v literatuře<sup>60</sup>.  $[\alpha]_D = -26.7$  (*c* 0.53; CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_H$  9.69 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.19 – 7.14 (m, 2H), 7.13-2.11 (m, 2H), 4.99 – 4.90 (m, 1H), 4.02 (ddd, *J* = 9.7, 7.4, 2.0 Hz, 1H), 3.13 – 3.03 (m, 1H), 2.50 – 2.38 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.31 – 2.25 (m, 1H), 2.19 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_C$  199.92, 137.81, 135.46, 129.89 (2C), 127.11 (2C), 92.40, 57.73, 51.12, 31.47, 24.80, 21.02. HRMS (ESI) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> vypočítáno pro C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NNaO<sub>3</sub> 256.094414, nalezeno 256.094487. IČ (KBr):  $\nu$  = 3031, 2923, 2860, 2732, 1724, 1551, 1518, 1446, 1371, 1320, 1251, 1216, 1186, 1150, 1117, 1075, 1042, 1027, 815, 764, 719, 534 cm<sup>-1</sup>.

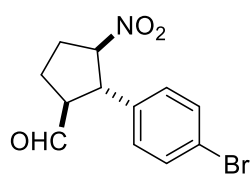
**(1*S*,2*R*,3*R*)-2-(4-Chlorfenyl)-3-nitrocyklopentankarbaldehyd (86c):**



**86c**

Sloučenina **86c** byla připravena z odpovídajícího enalu dle obecného postupu B. Takto byla připravena nažloutlá olejovitá látka (32 mg, 51 %).  $[\alpha]_D = -52.0$  (*c* 0.62; CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_H$  9.69 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.35 – 7.31 (m, 2H), 7.20 – 7.16 (m, 2H), 4.93 (td, *J* = 7.9, 6.6 Hz, 1H), 4.06 (dd, *J* = 9.5, 7.9 Hz, 1H), 3.06 (dtd, *J* = 9.5, 8.6, 1.8 Hz, 1H), 2.51 – 2.39 (m, 2H), 2.31 – 2.19 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_C$  199.28, 137.04, 133.96, 129.42, 128.67, 92.04, 57.69, 50.47, 31.35, 24.86. HRMS (ESI) *m/z*: [M-H]<sup>-</sup> vypočítáno pro C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>ClNO<sub>3</sub> 252.043294; nalezeno 252.044277. IČ (KBr):  $\nu$  = 3434, 2947, 2878, 2824, 2717, 1724, 1598, 1548, 1494, 1458, 1419, 1371, 1314, 1251, 1207, 1180, 1153, 1093, 1012, 967, 893, 827, 758, 716, 707, 525 cm<sup>-1</sup>.

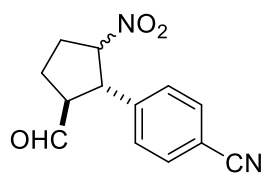
**(1*S*,2*R*,3*R*)-2-(4-Bromfenyl)-3-nitrocyclopentankarbaldehyd (86d):**



**86d**

Sloučenina **86d** byla připravena z odpovídajícího enalu dle obecného postupu B. Takto byla izolována nažloutlá olejovitá látka (44 mg, 59 %), jejíž  $^1\text{H NMR}$  spektrum odpovídá údajům v literatuře<sup>60</sup>.  $[\alpha]_{\text{D}} = -44.6$  ( $c$  0.37;  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  9.69 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.49 – 7.47 (m, 2H), 7.14 – 7.11 (m, 2H), 4.93 (td,  $J = 7.9$ , 6.6 Hz, 1H), 4.05 (dd,  $J = 9.5$ , 7.9 Hz, 1H), 3.05 (ddd,  $J = 10.3$ , 8.7, 1.8 Hz, 1H), 2.50 – 2.38 (m, 2H), 2.31 – 2.21 (m, 2H).  $^{13}\text{C NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  199.25, 137.58, 132.36 (2C), 129.00 (2C), 122.00, 91.95, 57.65, 50.49, 31.35, 24.86. **HRMS (ESI)  $m/z$ :**  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  vypočítáno pro  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{BrNNaO}_3$  319.989276; nalezeno 319.989177. **ĪČ (KBr):**  $\nu = 2923$ , 1903, 1724, 1545, 1491, 1410, 1368, 1314, 1278, 1153, 1105, 1078, 1009, 818  $\text{cm}^{-1}$ .

**(1*S*,2*R*,3*R/S*)-2-(4-Kyanofenyl)-3-nitrocyclopentankarbaldehyd (směs diastereoisomerů) (86e):**



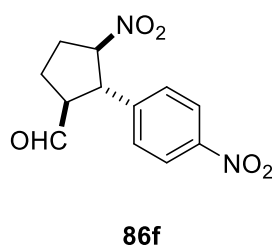
**86e**

Sloučenina **86e** byla připravena z odpovídajícího enalu dle obecného postupu B a byla izolována jako směs dvou diastereoisomerů v poměru 5:1. Takto byla získána nažloutlá olejovitá látka (31 mg, 51 %).  $[\alpha]_{\text{D}} = -31.0$  ( $c$  0.58;  $\text{CHCl}_3$ ). **HRMS (ESI)  $m/z$ :**  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  vypočítáno pro  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{NaO}_3$  267.074013; nalezeno 267.073900. **ĪČ (KBr):**  $\nu = 3473$ , 3405, 3288, 3058, 2953, 2923, 2732, 2361, 2232, 1718, 1607, 1551, 1506, 1416, 1368, 1323, 1248, 1204, 1183, 1159, 1117, 1072, 1018, 976, 893, 836, 752, 698, 659, 567  $\text{cm}^{-1}$ .

Hlavní diastereoisomer:  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  9.71 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.67 – 7.64 (m, 2H), 7.39 – 7.36 (m, 2H), 4.97 (td,  $J = 7.9$ , 6.7 Hz, 1H), 4.18 (dd,  $J = 9.3$ , 7.9 Hz, 1H), 3.12 – 3.07 (m, 1H), 2.48 (qdd,  $J = 13.9$ , 8.1, 6.4 Hz, 2H), 2.32 – 2.23 (m, 2H).  $^{13}\text{C NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  198.62, 144.09, 132.98 (2C), 128.28 (2C), 118.21, 112.06, 91.47, 57.66, 50.39, 31.32, 24.98.

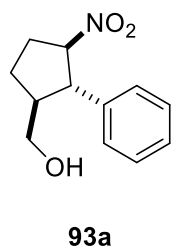
Vedlejší diastereoisomer:  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  9.76 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.63 – 7.60 (m, 2H), 7.34 – 7.31 (m, 2H), 5.26 (td,  $J = 6.8$ , 2.3 Hz, 1H), 3.90 (dd,  $J = 10.9$ , 6.8 Hz, 1H), 3.81 (tdd,  $J = 11.1$ , 8.9, 1.7 Hz, 1H), 2.66 (dtd,  $J = 13.2$ , 9.4, 6.4 Hz, 1H), 2.59 – 2.53 (m, 1H), 2.38 – 2.32 (m, 1H), 2.10 (dddd,  $J = 13.4$ , 10.3, 8.0, 5.4 Hz, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  199.80, 140.15, 132.63 (2C), 128.52 (2C), 112.25, 91.67, 53.44, 50.49, 30.26, 25.04.

### (1*S*,2*R*,3*R*)-2-(4-Nitrofenyl)-3-nitrocyclopentankarbaldehyd (**86f**):



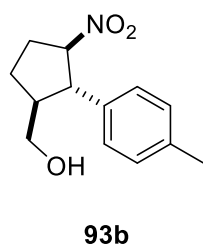
Sloučenina **86f** byla připravena z odpovídajícího enalu dle obecného postupu B. Takto byla připravena nažloutlá olejovitá látka (38 mg, 57 %), jejíž  $^1\text{H NMR}$  spektrum odpovídá údajům v literatuře<sup>60</sup>.  $[\alpha]_{\text{D}} = -44.0$  ( $c$  0.55;  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  9.72 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 8.25 – 8.20 (m, 2H), 7.46 – 7.42 (m, 2H), 5.00 (td,  $J = 7.9, 6.7$  Hz, 1H), 4.24 (dd,  $J = 9.3, 8.0$  Hz, 1H), 3.13 (td,  $J = 9.5, 8.6, 1.5$  Hz, 1H), 2.58 – 2.43 (m, 2H), 2.38 – 2.24 (m, 2H).  $^{13}\text{C NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  198.5, 147.6, 146.1, 128.5 (2C), 124.4 (2C), 91.5, 57.8, 50.1, 31.3, 25.0. **HRMS (ESI)  $m/z$** :  $[\text{M-H}]^-$  vypočítáno pro  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_5$  263.067345; nalezeno 263.067794. **IČ (KBr)**:  $\nu = 3497, 3111, 3082, 2950, 2929, 2851, 2729, 1721, 1646, 1607, 1551, 1524, 1449, 1350, 1317, 1251, 1213, 1186, 1156, 1111, 1072, 1015, 851, 752, 698, 525$   $\text{cm}^{-1}$ .

### ((1*S*,2*S*,3*R*)-2-Fenyl-3-nitrocyclopentyl)methanol (**93a**):



Sloučenina **93a** byla připravena z odpovídajícího aldehydu dle obecného postupu C. Takto byla připravena bezbarvá olejovitá látka (19 mg, 85 %), jejíž  $^1\text{H NMR}$  spektrum odpovídá údajům v literatuře<sup>60</sup>.  $[\alpha]_{\text{D}} = -56.2$  ( $c$  0.53;  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.37 – 7.28 (m, 3H), 7.23 – 7.18 (m, 2H), 4.94 (q,  $J = 8.2, 7.8$  Hz, 1H), 3.66 (dd,  $J = 10.8, 4.5$  Hz, 1H), 3.54 (dd,  $J = 10.7, 6.2$  Hz, 1H), 3.46 (dd,  $J = 10.7, 8.4$  Hz, 1H), 2.45 – 2.35 (m, 2H), 2.35 – 2.25 (m, 1H), 2.18 – 2.03 (m, 1H), 1.92 (dq,  $J = 12.9, 9.2$  Hz, 1H). **MS (ESI)  $m/z$** :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  vypočítáno pro  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NNaO}_3$  244.1; nalezeno 244.0. **IČ (KBr)**:  $\nu = 3548, 3357, 3085, 3058, 3031, 2926, 2875, 1601, 1545, 1497, 1452, 1377, 1317, 1156, 1051, 1027, 1012, 764, 701$   $\text{cm}^{-1}$ . Enantiomerní přebytek (95 %) byl zjištěn pomocí **HPLC** s IB kolonou. ( $n$ -heptan/ $i$ -PrOH, 95:5;  $\lambda = 207$  nm;  $0.5$   $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$ ):  $t_{\text{R}}$ (vedlejší) = 33,1 min,  $t_{\text{R}}$ (hlavní) = 43,1 min.

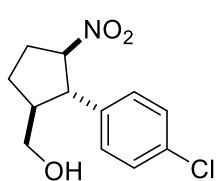
### ((1*S*,2*S*,3*R*)-3-Nitro-2-(*p*-tolyl)cyclopentyl)methanol (**93b**): (3*R*,4*S*)-6-brom-4-nitro-3-(*p*-tolyl)hexan-1-ol (**101b**) (směs v poměru **93b/101b**=4:1):



Sloučenina **93b** byla připravena z odpovídajícího aldehydu dle obecného postupu C a byla izolována jako směs jednoho diastereoisomeru (hlavní produkt) a Michaelova aduktu **101b** (vedlejší produkt) v poměru **93b/101b**=4:1. Takto byla připravena bezbarvá olejovitá látka (20 mg).

$^1\text{H NMR}$  spektrum hlavního produktu **93b** odpovídá údajům v literatuře<sup>60</sup>.  $[\alpha]_{\text{D}} = -54.0$  ( $c$  0.56;  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.16 – 7.11 (m, 2H), 7.11 – 7.08 (m, 2H), 4.91 (td,  $J = 8.4, 6.6$  Hz, 1H), 3.67 (dd,  $J = 10.8, 4.5$  Hz, 1H), 3.55 (dd,  $J = 10.8, 6.3$  Hz, 1H), 3.41 (dd,  $J = 10.8, 8.4$  Hz, 1H), 2.40 (tdd,  $J = 8.4, 6.3, 4.0$  Hz, 2H), 2.38 – 2.34 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.09 (dtd,  $J = 12.8, 7.4, 5.3$  Hz, 1H), 1.97 – 1.87 (m, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  137.36, 136.33, 129.71 (2C), 127.29 (2C), 93.08, 64.05, 53.70, 48.67, 31.04, 27.17, 21.04. **HRMS (ESI)  $m/z$** :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  vypočítáno pro  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NNaO}_3$  258.110064; nalezeno 258.110366. **IČ (KBr)**:  $\nu = 3548, 3369, 3016, 2923, 2875, 1545, 1515, 1461, 1437, 1416, 1368, 1317, 1213, 1183, 1156, 1114, 1045, 1021, 964, 812, 758, 716, 522$   $\text{cm}^{-1}$ . Enantiomerní přebytek (94 %) byl zjištěn pomocí **HPLC** s IB kolonou. (*n*-heptan/*i*-PrOH, 95:5;  $\lambda = 208$  nm;  $0,25$   $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$ ):  $t_{\text{R}}$ (vedlejší) = 60,2 min,  $t_{\text{R}}$ (hlavní) = 69,8 min.

**((1S,2S,3R)-2-(4-Chlorfenyl)-3-nitrocyclopentyl)methanol (93c):**

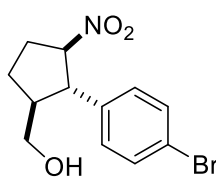


**93c**

Sloučenina **93c** byla připravena z odpovídajícího aldehydu dle obecného postupu C. Takto byla izolována bezbarvá olejovitá látka (19 mg, 72 %).

$[\alpha]_{\text{D}} = -16.4$  ( $c$  0.55;  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.34 – 7.28 (m, 2H), 7.19 – 7.14 (m, 2H), 4.89 (td,  $J = 8.4, 6.6$  Hz, 1H), 3.66 (dd,  $J = 10.7, 4.4$  Hz, 1H), 3.54 (dd,  $J = 10.8, 6.0$  Hz, 1H), 3.47 (dd,  $J = 10.7, 8.5$  Hz, 1H), 2.46 – 2.37 (m, 2H), 2.29 (dddd,  $J = 15.3, 10.4, 5.2, 2.9$  Hz, 1H), 2.09 (dtd,  $J = 13.0, 7.3, 5.7$  Hz, 1H), 1.94 (dtd,  $J = 13.0, 9.5, 8.3$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  137.95, 133.47, 129.20 (2C), 128.83 (2C), 92.75, 63.54, 53.11, 48.60, 30.95, 26.96. **HRMS (ESI)  $m/z$** :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  vypočítáno pro  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClNNaO}_3$  278.055442; nalezeno 278.055684. **IČ (KBr)**:  $\nu = 3566, 3378, 2953, 2926, 2872, 2358, 1589, 1548, 1488, 1416, 1368, 1347, 1320, 1245, 1183, 1156, 1093, 1054, 1012, 958, 824, 716, 671, 531$   $\text{cm}^{-1}$ . Enantiomerní přebytek (94 %) byl zjištěn pomocí **HPLC** s IB kolonou. (*n*-heptan/*i*-PrOH, 95:5;  $\lambda = 221$  nm;  $1,0$   $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$ ):  $t_{\text{R}}$ (vedlejší) = 19,8 min,  $t_{\text{R}}$ (hlavní) = 21,6 min.

**((1S,2S,3R)-2-(4-Bromfenyl)-3-nitrocyclopentyl)methanol (93d):**



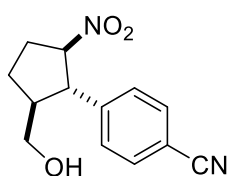
**93d**

Sloučenina **93d** byla připravena z odpovídajícího aldehydu dle obecného postupu C. Takto byla připravena bezbarvá olejovitá látka (17 mg, 58 %), jejíž  $^1\text{H NMR}$  spektrum odpovídá údajům v literatuře<sup>60</sup>.  $[\alpha]_{\text{D}} = -60.4$  ( $c$  0.27;  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.48-7.45 (m, 2H), 7.14 – 7.08 (m, 2H), 4.89 (td,  $J = 8.4, 6.6$  Hz, 1H), 3.67 (dd,  $J = 10.7, 4.4$  Hz, 1H), 3.55 (dd,  $J = 10.7, 6.1$  Hz, 1H), 3.38 (m, 1H), 2.45 – 2.32 (m, 2H), 2.32 – 2.25



(m, 1H), 2.14 – 2.02 (m, 1H), 1.94 (dd,  $J = 12.9, 8.9$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  138.51, 132.17 (2C), 129.20 (2C), 121.56, 92.69, 63.56, 53.18, 48.59, 30.98, 26.99. **HRMS (ESI)  $m/z$ :**  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  vypočítáno pro  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{BrNNaO}_3$  322.004926; nalezeno 322.004702. **IČ (KBr):**  $\nu = 3375, 2947, 2875, 1903, 1721, 1548, 1491, 1461, 1434, 1413, 1371, 1320, 1105, 1075, 1051, 1009, 821, 528$   $\text{cm}^{-1}$ . Enantiomerní přebytek (95 %) byl zjištěn pomocí **HPLC** s ODH kolonou. (*n*-heptan/*i*-PrOH, 95:5;  $\lambda = 218$  nm;  $1,0$   $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$ ):  $t_{\text{R}}$ (vedlejší) = 23,1 min,  $t_{\text{R}}$ (hlavní) = 26,8 min.

**((1*S*,2*S*,3*R*)-2-(4-Kyanofenyl)-3-nitrociklopentyl)methanol (93e):**



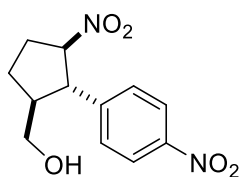
**93e**

Sloučenina **93e** byla připravena z odpovídajícího aldehydu dle obecného postupu C. Takto byla připravena bezbarvá olejovitá látka (16 mg, 62 %).

$[\alpha]_{\text{D}} = -57.5$  ( $c$  0.2,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.64 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.35 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 4.92 (q,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 3.67 (dd,  $J = 10.7, 4.5$  Hz, 1H), 3.61 (dd,  $J = 10.6, 8.6$  Hz, 1H), 3.56 (dd,  $J = 10.7,$

5.7 Hz, 1H), 2.52 – 2.40 (m, 2H), 2.34 (td,  $J = 14.3, 13.2, 7.5$  Hz, 1H), 2.15 – 2.08 (m, 1H), 2.02 – 1.94 (m, 1H), 1.40 (bs, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  145.22, 132.81 (2C), 128.43 (2C), 118.44, 111.64, 92.30, 63.21, 53.41, 48.68, 31.01, 26.90. **HRMS (ESI)  $m/z$ :**  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  vypočítáno pro  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{NaO}_3$  269.089663; nalezeno 269.089851. **IČ (KBr):**  $\nu = 3452, 2926, 2872, 2229, 1921, 1610, 1548, 1416, 1371, 1320, 1254, 1180, 1105, 1048, 1015, 970, 857, 836, 567$   $\text{cm}^{-1}$ . Enantiomerní přebytek (94 %) byl zjištěn pomocí **HPLC** s IA kolonou. (*n*-heptan/*i*-PrOH, 80:20;  $\lambda = 232$  nm;  $1,0$   $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$ ):  $t_{\text{R}}$ (vedlejší) = 10,1 min,  $t_{\text{R}}$ (hlavní) = 11,4 min.

**((1*S*,2*S*,3*R*)-2-(4-Nitrofenyl)-3-nitrociklopentyl)methanol (93f):**



**93f**

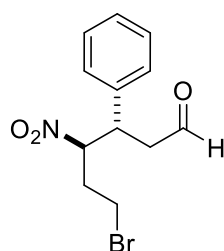
Sloučenina **93f** byla připravena z odpovídajícího aldehydu dle obecného postupu C. Takto byla připravena bezbarvá olejovitá látka (9 mg, 32 %),

jejíž  $^1\text{H}$  NMR spektrum odpovídá údajům v literatuře<sup>60</sup>.  $[\alpha]_{\text{D}} = -55.6$  ( $c$  0.45;  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  8.23 – 8.19 (m, 2H), 7.44 – 7.39 (m, 2H), 4.95 (td,  $J = 8.4, 6.7$  Hz, 1H), 3.70 – 3.65 (m, 2H),

3.57 (dd,  $J = 10.7, 5.6$  Hz, 1H), 2.50 – 2.43 (m, 2H), 2.41 – 2.33 (m, 1H), 2.12 (dtd,  $J = 13.1, 7.6, 5.5$  Hz, 1H), 1.99 (dtd,  $J = 13.2, 9.4, 8.2$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  147.39, 147.30, 128.54 (2C), 124.23 (2C), 92.29, 63.15, 53.19, 48.81, 30.98, 26.86. **HRMS (ESI)  $m/z$ :**  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  vypočítáno pro  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{NaO}_5$  289.079492; nalezeno 289.079534. **IČ (KBr):**  $\nu = 3536, 3402, 3106, 3070, 2956, 2926, 2878, 2848, 2463, 2361,$

1954, 1718, 1607, 1539, 1503, 1458, 1347, 1219, 1189, 1153, 1114, 1060, 1021, 973, 896, 845, 797, 758, 701, 653, 582 cm<sup>-1</sup>. Enantiomerní přebytek (92 %) byl zjištěn pomocí HPLC s IB kolonou. (*n*-heptan/*i*-PrOH, 92:8; λ = 265 nm; 1,0 ml·min<sup>-1</sup>): t<sub>R</sub>(vedlejší) = 31,8 min, t<sub>R</sub>(hlavní) = 34,3 min.

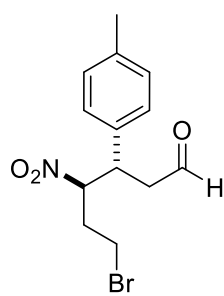
**(3*R*,4*S*)-6-Brom-4-nitro-3-fenylhexanal (94a):**



**94a**

Sloučenina **94a** byla připravena z odpovídajícího enalu dle obecného postupu B jako vedlejší produkt. Takto byla izolována nažloutlá olejovitá látka (14 mg, 19 %). [α]<sub>D</sub> = -20.8 (*c* 0.36; CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 9.56 (dq, *J* = 1.6, 0.9 Hz, 1H), 7.39 – 7.35 (m, 2H), 7.33 – 7.29 (m, 1H), 7.23 – 7.19 (m, 2H), 5.00 (td, *J* = 10.4, 2.6 Hz, 1H), 3.81 (td, *J* = 10.0, 4.0 Hz, 1H), 3.31 (ddd, *J* = 10.5, 6.2, 4.2 Hz, 1H), 3.13 (td, *J* = 10.5, 5.0 Hz, 1H), 3.00 (ddd, *J* = 17.7, 9.9, 1.8 Hz, 1H), 2.76 (ddd, *J* = 17.7, 4.1, 0.9 Hz, 1H), 2.44 (ddt, *J* = 15.3, 10.7, 4.6 Hz, 1H), 1.92 (dddd, *J* = 15.4, 10.3, 6.2, 2.6 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>C</sub> 198.12, 137.12, 129.46 (2C), 128.41, 128.10 (2C), 90.08, 46.55, 43.19, 34.39, 27.62. HRMS (ESI) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> vypočítáno pro C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>BrNNaO<sub>3</sub> 322.004926; nalezeno 322.004940. IČ (KBr): ν = 3437, 3064, 3031, 2959, 2929, 2851, 2732, 1727, 1601, 1551, 1494, 1455, 1422, 1371, 1341, 1314, 1260, 1242, 1150, 1087, 1072, 1030, 949, 920, 878, 773, 707, 558 cm<sup>-1</sup>.

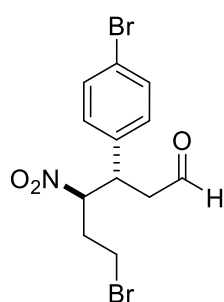
**(3*R*,4*S*)-6-Brom-4-nitro-3-(*p*-tolyl)hexanal (94b):(1*S*,2*R*,3*R*)-3-nitro-2-*p*-tolyleyklopentankarbaldehyd (86b) (směs v poměru 94b/86b=1:3):**



**94b**

Sloučenina **94b** byla připravena z odpovídajícího enalu dle obecného postupu B jako vedlejší produkt. Byla izolována ve směsi se sloučeninou **86b** v poměru 94b/86b=1:3. Takto byla izolována nažloutlá olejovitá látka (25 mg). <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 9.69 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.05 – 7.00 (m, 2H), 5.02 (ddd, *J* = 9.1, 6.3, 3.2 Hz, 1H), 3.80 – 3.73 (m, 1H), 3.44 (dddd, *J* = 10.9, 6.5, 4.5, 1.9 Hz, 1H), 3.22 (tdd, *J* = 10.1, 5.4, 1.9 Hz, 1H), 3.13 – 3.03 (m, 1H), 3.00 – 2.92 (m, 1H), 2.59 – 2.50 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.19 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>C</sub> 198.88, 138.21, 133.61, 129.70 (2C), 127.89 (2C), 89.16, 45.36, 42.12, 33.79, 27.91, 21.05.

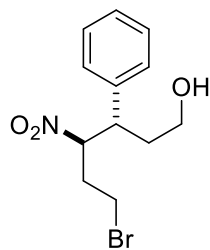
**(3*R*,4*S*)-6-Brom-3-(4-bromfenyl)-4-nitrohexanal (94d): (1*S*,2*R*,3*R*)-2-(4-bromfenyl)-3-nitrocyclopentankarbaldehyd (86d) (směs v poměru 94d/86d=1,6:1):**



**94d**

Sloučenina **94d** byla připravena z odpovídajícího enalu dle obecného postupu B jako vedlejší produkt. Byla izolována ve směsi se sloučeninou **86d** v poměru 94d/86d=1,6:1. Takto byla izolována nažloutlá olejovitá látka (25 mg).  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  9.70 (t,  $J = 0.8$  Hz, 1H), 7.47 – 7.44 (m, 2H), 7.05 – 7.00 (m, 2H), 5.03 (ddd,  $J = 10.7, 6.6, 2.8$  Hz, 1H), 3.78 (dt,  $J = 7.9, 6.4$  Hz, 1H), 3.45 (ddd,  $J = 10.6, 6.2, 4.3$  Hz, 1H), 3.21 (ddd,  $J = 10.8, 9.9, 5.1$  Hz, 1H), 3.10 (dd,  $J = 18.4, 6.1$  Hz, 1H), 2.96 (ddd,  $J = 18.5, 7.9, 1.1$  Hz, 1H), 2.58 – 2.49 (m, 1H), 2.20 – 2.12 (m, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  198.17, 135.87, 132.17 (2C), 129.73 (2C), 122.48, 88.79, 45.40, 41.80, 33.94, 27.70.

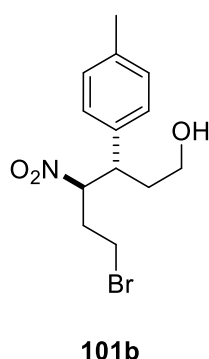
**(3*R*,4*S*)-6-Brom-4-nitro-3-fenylhexan-1-ol (101a):**



**101a**

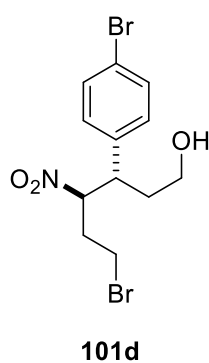
Sloučenina **101a** byla připravena z odpovídajícího aldehydu dle obecného postupu C jako vedlejší produkt. Takto byla izolována bezbarvá olejovitá látka (19 mg, 62 %).  $[\alpha]_{\text{D}} = -23.5$  ( $c$  0.34;  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.40 – 7.35 (m, 2H), 7.34 – 7.30 (m, 1H), 7.21 – 7.17 (m, 2H), 4.98 (td,  $J = 10.5, 2.6$  Hz, 1H), 3.53 (ddd,  $J = 10.7, 6.3, 4.4$  Hz, 1H), 3.39 (td,  $J = 10.6, 3.8$  Hz, 1H), 3.35 – 3.31 (m, 1H), 3.29 (ddd,  $J = 10.7, 6.4, 4.2$  Hz, 1H), 3.12 (td,  $J = 10.4, 5.2$  Hz, 1H), 2.45 – 2.37 (m, 1H), 1.98 – 1.83 (m, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  137.55, 129.34 (2C), 128.21 (2C), 128.11, 91.09, 59.64, 45.91, 35.33, 34.74, 27.80. **HRMS (ESI)  $m/z$ :**  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  vypočítáno pro  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{BrNNaO}_3$  324.020576; nalezeno 324.020507. **IČ (KBr):**  $\nu = 3563, 3366, 3064, 3031, 2920, 2848, 1551, 1422, 1362, 1314, 1242, 1150, 1039, 1030, 949, 776, 701$   $\text{cm}^{-1}$ . Enantiomerní přebytek (87 %) byl zjištěn pomocí **HPLC** s ODH kolonou. (*n*-heptan/*i*-PrOH, 90:10;  $\lambda = 207$  nm;  $1,0$   $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$ ):  $t_{\text{R}}$ (vedlejší) = 11,4 min,  $t_{\text{R}}$ (hlavní) = 15,1 min.

**(3*R*,4*S*)-6-Brom-4-nitro-3-(*p*-tolyl)hexan-1-ol (101b): ((1*S*,2*S*,3*R*)-3-nitro-2-(*p*-tolyl)-cyklopentyl)methanol (93b) (směs v poměru 101b/93b=1:4):**



Sloučenina **101b** byla připravena z odpovídajícího aldehydu dle obecného postupu C jako vedlejší produkt. Byla izolována ve směsi se sloučeninou **93b** v poměru **101b/93b**=1:4. Takto byla připravena bezbarvá olejovitá látka (20 mg).  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.16 – 7.11 (m, 2H), 7.06 – 7.03 (m, 2H), 4.97 (ddd,  $J = 10.8, 8.1, 2.7$  Hz, 1H), 3.60 (ddd,  $J = 10.7, 6.1, 4.6$  Hz, 1H), 3.46 (ddd,  $J = 10.8, 6.6, 4.3$  Hz, 1H), 3.35 (ddd,  $J = 11.7, 8.2, 4.0$  Hz, 1H), 3.23 (ddd,  $J = 10.8, 9.7, 5.5$  Hz, 1H), 2.61 – 2.54 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.38 – 2.34 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.09 (m, 1H), 1.97 – 1.87 (m, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  137.71, 134.34, 129.56 (2C), 127.99 (2C), 90.92, 59.81, 45.23, 34.27, 33.89, 28.00, 21.04.

**(3*R*,4*S*)-6-Brom-3-(4-bromfenyl)-4-nitrohexan-1-ol (101d): ((1*S*,2*S*,3*R*)-2-(4-bromfenyl)-3-nitrocyclopentyl)methanol (93d) (směs v poměru 101d/93d=3:1):**



Sloučenina **101d** byla připravena z odpovídajícího aldehydu dle obecného postupu C jako vedlejší produkt. Byla izolována ve směsi se sloučeninou **93d** v poměru **101d/93d**=3:1. Takto byla připravena bezbarvá olejovitá látka (19 mg).  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.46 (m, 2H), 7.05 (dd,  $J = 8.6, 2.1$  Hz, 2H), 4.98 (ddd,  $J = 10.8, 8.4, 2.6$  Hz, 1H), 3.62 (dt,  $J = 10.5, 5.3$  Hz, 1H), 3.47 (ddd,  $J = 10.7, 6.4, 4.2$  Hz, 1H), 3.38 (m, 2H), 3.26 – 3.19 (m, 1H), 2.62 – 2.54 (m, 1H), 2.45 – 2.32 (m, 1H), 2.14 – 2.02 (m, 1H), 1.88 (ddt,  $J = 13.9, 11.2, 4.7$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  136.58, 132.04 (2C), 129.88 (2C), 122.02, 90.53, 59.41, 44.96, 34.40, 33.83, 27.79. **HRMS (ESI)  $m/z$ :**  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  vypočítáno pro  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{Br}_2\text{NNaO}_3$  401.931088; nalezeno 401.930873.

## 5 Závěr

Tato diplomová práce byla zaměřena na studium využití organokatalytického konceptu pro přípravu enantio- a diastereomerně čistých pětičlenných uhlíkatých cyklických sloučenin.

V první části práce byly připraveny výchozí látky pro námi navrženou organokatalytickou cyklizační reakci katalyzovanou sekundárními aminy. Komerčně nedostupné  $\alpha,\beta$ -nenasycené aldehydy **84b** a **84c** byly připraveny Wittigovou reakcí ve výtěžcích 39 a 54 %. Další výchozí látka 1-brom-3-nitropropan (**85**) byla připravena tříkrokou syntézou vycházející z akroleinu, která zahrnovala nitraci, redukci a tzv. Appelovu reakci. 1-Brom-3-nitropropan (**85**) byl získán v celkovém výtěžku 31 %. Komerčně nedostupný chirální organokatalyzátor **97** byl připraven ve vysokém výtěžku 93 %.

Druhá část práce byla zaměřena na využití  $\alpha,\beta$ -nenasycených aldehydů **84a-g** v cyklizační reakci s připraveným 1-brom-3-nitropropanem (**85**) na syntézu chirálních cyklopentanů **86a-g** obsahujících tři nová stereogenní centra pomocí domino Michaelovy adice/ $\alpha$ -alkylace. V rámci optimalizace podmínek reakce byla nejvyšší hodnota diastereo- i enantioselektivity dosažena v toluenu za katalýzy (*S*)- $\alpha,\alpha$ -difenyl-2-pyrrolidinmethyl(trimethylsilyl)-etheru (**35**), tzv. Hayashiho katalyzátoru v přítomnosti báze octanu sodného při 25 °C (*d.r.* až 20:1, až 95% *ee*). Při studiu rozsahu použití reakce na skupině různě substituovaných derivátů  $\alpha,\beta$ -nenasycených aldehydů **84a-g** byla s úspěchem připravena řada příslušných derivátů cyklopentanu **86a-f**, respektive **93a-f**, odvozených od derivátů cinnamaldehydu v dobrých výtěžcích a s vysokou selektivitou (až 67 %, *d.r.* až 20:1, 92-95% *ee*). Při použití alifatických  $\alpha,\beta$ -nenasycených aldehydů se nepodařilo příslušné cyklopentanové deriváty připravit. Mimo produktů cyklizační reakce byl během reakce pozorován vznik vedlejších produktů, acyklických Michaelových aduktů **94**, respektive **101**, které se podařilo u derivátu **94a**, respektive **101a** plně charakterizovat a u derivátů **94b** a **94d**, respektive **101b** a **101d** charakterizovat pouze částečně ve směsi s hlavními produkty reakce.

## 6 Seznam literatury

1. McMurry, J.: *Organic chemistry*. 6<sup>th</sup> edition, Brooks/Cole a Thompson Learning Company 2004.
2. <https://www.britannica.com/biography/Hermann-Kolbe>, 21. 4. 2017
3. Pacák, J.: *Úvod do studia organické chemie*. 1. vydání, Praha, SNTL 1982.
4. Clayden, J; Greeves, N.; Warren, S.: *Organic Chemistry*. 2<sup>nd</sup> edition, Oxford university press 2012.
5. Eliel, E. L.: *Stereochemie uhlikatých sloučenin*. 1. vydání, Praha, Academia 1970.
6. Červinka, O. *Chem. Listy* **1999**, 93, 294.
7. March, J.; Smith, M. B.: *March's Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms and Structure*. 6<sup>th</sup> edition, Hoboken, JohnWiley & Sons, Inc. 2007.
8. Lin, G.-Q.; Li, Y.-M.; Chan, A. S. C.: *Principles and Applications of Asymmetric Synthesis*, JohnWiley & Sons, Inc. 2001.
9. Caprio, V.; Williams, J. M. J.: *Catalysis in Asymmetric Synthesis*. 2<sup>nd</sup> edition, JohnWiley & Sons, Ltd. 2009.
10. Rios Torres, R.: *Stereoselective Organocatalysis: Bond formation, Methodologies and Activation Modes*. Hoboken, JohnWiley & Sons, Inc. 2013.
11. (a) Knoevenagel, E.; Baebenroth, F.; Wollweber, O. *Chem. Ber.* **1898**, 31, 2596.  
(b) List, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 1730.
12. Bredig, G.; Fiske, P. S. *Biochem. Z.* **1913**, 46, 7.
13. Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1615.
14. Berkessel, A.; Gröger, H.: *Asymmetric Organocatalysis: From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*. Weinheim, WILEY-VCH 2005.
15. Sereda, O.; Tabassum, S.; Wilhelm, R. *Top. Curr. Chem.* **2010**, 291, 349.
16. Donslund, B. S.; Johansen, T. K.; Poulsen, P. H.; Halskov, K. S.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 13860.
17. Stork, G.; Saccomano, N. A. *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 2087.
18. Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5471.

19. List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. III *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395.
20. Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6798.
21. Hayashi, Y.; Tsuboi, W.; Ashimine, I.; Urushima, T.; Shoji, M.; Sakai, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3677.
22. Melchiorre, P.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4151.
23. Vogt, H.; Vanderheiden, S.; Bräse, S. *Chem. Commun.* **2003**, *19*, 2448.
24. Hayashi, Y.; Yamaguchi, J.; Sumiya, T.; Shoji, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1112.
25. Brown, S. P. *Iminium and Enamine Activation: Methods for Enantioselective Organocatalysis*. Pasadena, California Institute of Technology, 2005.
26. Schiff, H. *Liebigs Ann.* **1864**, *131*, 118.
27. Erkkila, A.; Majander, I.; Pihko, P. M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5416.
28. Goodwin, N. C. *Application of iminium activation technologies to natural product synthesis: Total syntheses of the spiculisporic acids, progress towards the total synthesis of cylindrocyclophane F, and a formal synthesis of cylindrocyclophane A*. Pasadena, California Institute of Technology, 2007.
29. Selkaelae, S. A.; Koskinen, A. M. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1620.
30. Knudsen, K. R.; Mitchell, C. E. T.; Ley, S. V. *Chem. Commun.* **2006**, *1*, 66.
31. Cordes, E. H.; Jencks, W. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 826.
32. Knoevenagel, E. *Chem. Ber.* **1898**, *31*, 2596.
33. Yamaguchi, M.; Yokota, N.; Minami, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1088.
34. Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243.
35. Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115
36. List, B. *Chem. Commun.* **2006**, *8*, 819.
37. Yang, J. W.; Hechavarría Fonseca, M. T.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15036.
38. Huang, Y.; Walji, A. M.; Larsen, C. H.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15051.

39. Tropea, J. E.; Kaushal, G. P.; Pastuszak, I.; Mitchell, M.; Aoyagi, T.; Molyneux, R. J.; Elbein, A. D. *Biochemistry* **1990**, *29*, 10062.
40. Paquette, L. A.; Geng, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9199.
41. Austin, J. F.; Kim, S.-G.; Sinz, C. J.; Xiao, W.-J.; MacMillan, D. W. C. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2004**, *101*, 5482.
42. a) Crimmins, M. T.; Reinhold, T. L. *Org. React.* **1993**, *44*, 297.  
b) Pellissier, H. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 189.
43. (a) Khand, I. U.; Knox, G. R.; Pauson, P. L.; Watts, W. E.; Foreman, M. I. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans.* **1973**, *1*, 977.  
(b) Brummond, K. M.; Kent, J. L. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3263.
44. (a) Song, Z.-L.; Fan, C.-A.; Tu, Y.-Q. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7523.  
(b) Kirmse, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2193.
45. (a) Sheikh, Z.; Steel, R.; Tasker, A. S.; Johnson, A. P. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 763.  
(b) Cherney, E. C.; Lopchuk, J. M.; Green, J. C.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 12592.
46. (a) Piers, E.; Geraghty, M. B.; Kido, F.; Soucy, M. *Synth. Commun.* **1973**, *3*, 39.  
(b) Nagata, W.; Sugasawa, T.; Narisada, M.; Wakabayashi, T.; Hayase, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2342.  
(c) Ogawa, S.; Uchida, C.; Yuming, Y. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 886.
47. (a) Büchi, G.; Chu, P.-S. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6767.  
(b) Crimmins, M. T.; Pace, J. M.; Nantermet, P. G. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8453.
48. (a) Davey, A. E.; Schaeffer, M. J.; Taylor, R. J. K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 1137.  
(b) Simpkins, N. S.; Stokes, S.; Whittle, A. J. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans.* **1992**, *1*, 2471.  
(c) Tao, D. J.; Slutsky, Y.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 2186.
49. Ferreira, A. J.; Beaudry, C. M. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 965.
50. Brandau, S.; Maerten, E.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14986.
51. Li, H.; Zu, L.; Xie, H.; Wang, J.; Jiang, W.; Wang, W. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1833.



52. Ibrahim, I.; Rios, R.; Veselý, J.; Zhao, G.-L.; Córdova, A. *Chem. Commun.* **2007**, 849.
53. Zhao, G.-L.; Ibrahim, I.; Dziedzic, P.; Sun, J.; Bonneau, C.; Córdova, A. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10007.
54. Enders, D.; Wang, C.; Bats, J. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7539.
55. Hong, B.-C.; Chen, P.-Y.; Kotame, P.; Lu, P.-Y.; Leeb, G.-H.; Liao, J. H. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 7790.
56. 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.
57. Öhrlein, R.; Schwab, W.; Ehrler, R.; Jäger, V. *Synthesis* **1986**, 535.
58. Öhrlein, R.; Schwab, W.; Ehrler, R.; Jäger, V. *Org. Synth.* **2000**, *77*, 236.
59. Baughman, T. W.; Sworen, J. C.; Wagener, K. B. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10943.
60. Remeš, M. *Příprava enantiomerně čistých cyklických sloučenin za využití organokatalýzy*. Praha, 2014. Disertační práce. Univerzita Karlova.
61. Hayashi, Y.; Gotoh, H.; Hayashi, T.; Shoji, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4212.
62. Chen, H.; Jiang, H.; Cai, C.; Dong, J.; Fu, W. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 992.
63. Battistuzzi, G.; Cacchi, S.; Fabrizi, G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 777.