

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLMOUCI

Přírodovědecká fakulta

Katedra organické chemie



Chirálné acylačné činidlá pre syntézu C-N atropizomérov

BAKALÁRSKA PRÁCA

Autor:	Petra Ondřejková
Študijný odbor:	Bioorganická chémia a chemická biológia
Vedúci práce:	Mgr. Lukáš Jedinák, Ph.D.

Olomouc 2021

Prehlásenie

Prehlasujem, že som záverečnú prácu vypracovala samostane pod vedením Mgr. Lukáša Jedináka, Ph.D a že som uviedla všetky použité zdroje a literatúru. Táto práca ani jej podstatná časť nebola použitá k získaniu iného alebo rovnakého akademického titulu.

Súhlasím s tým, aby bola moja práca sprístupnená v knižnici Katedry organickej chemie, Přírodovědecké fakulty, Univerzity Palackého v Olomouci.

V Olomouci dňa 18. 5. 2021

.....

Petra Ondřejková

Pod'akovanie

Rada by som úprimne poďakovala svojmu vedúcemu práce Mgr. Lukášovi Jedinákovi Ph.D. za všetky cenné rady, pripomienky a za jeho čas, ktorý mi pri vypracovávaní tejto práce venoval.

Takisto ďakujem aj RNDr. Adamovi Příbylkovi, Ph.D. za vývoj metódy pre meranie atropizomérnych produktov na chirálnej HPLC. Poďakovanie patrí taktiež ostatným pracovníkom Katedry organickej chémie za vytvorenie príjemného pracovného prostredia.

V neposlednom rade týmto ďakujem aj svojej rodine a priateľovi za veľkú a neustálu podporu počas celého štúdia.

Táto záverečná práca vznikla za finančnej podpory Interní Grantové Agentury Univerzity Palackého (IGA_PrF_2021_024).

Bibliografická identifikácia

Meno a priezvisko autora:	Petra Ondrejková
Názov práce:	Chirálné acylačné činidlá pre syntézu C-N atropizomérov
Typ práce:	Bakalárska
Pracovisko:	Katedra organickej chémie, Prírodovedecká fakulta Univerzity Palackého v Olomouci
Vedúci práce:	Mgr. Lukáš Jedinák, Ph.D
Rok obhajoby práce:	2021
Abstrakt:	Bakalárska práca popisuje jeden z prístupov stereoselektívnej syntézy axiálne chirálnych <i>o-terc</i> -butyl anilidov, a to N-acyláciu. Inšpiráciou pre zmienené činidlá boli chirálne acylačné činidlá používané v kinetickej rezolúcii racemických amínov. Cieľom tejto práce je nájsť vhodné acylačné činidlo, prochirálny anilín a reakčné podmienky pre stereoselektívny priebeh sledovanej reakcie. Vzniknuté <i>o-terc</i> -butylanilidy majú využitie v asymetrickej syntéze a v syntéze biologicky aktívnych látok.
Kľúčové slová:	C-N atropizoméry, <i>o-terc</i> -butylanilidy, chirálne acylačné činidlá, stereoselektívna syntéza
Počet strán:	66
Počet strán príloh:	12
Jazyk:	Slovenčina

Bibliographic identification

Author's name: Petra Ondřejková

Title: Chiral acylating agents for the synthesis of C-N atropisomers

Type of thesis: Bachelor

Department: Department of Organic Chemistry,
Faculty of Science, Palacký University

Advisor: Mgr. Lukáš Jedinák, Ph.D

The year of presentation: 2021

Abstract: This bachelor thesis describes one of the approaches in stereoselective synthesis of *o-tert*-butyl anilides and that is N-acylation. Inspiration for said acylating agents were chiral acylating agents used in kinetic resolutions of racemic amines. The goal of this work is to find suitable acylating agent, prochiral aniline and reaction conditions for stereoselective run of monitored reaction. Obtained *o-tert*-butyl anilides are utilized in asymmetric reactions and synthesis of bioactive compounds.

Keywords: C-N atropisomers, *o-tert*-butylanilides, chiral acylating agents, stereoselective synthesis

Number of pages: 66

Number of pages of appendixes: 12

Language: Slovak

Obsah

1	Úvod	9
2	Teoretická časť	10
2.1	Chirálné acylačné činidlá.....	10
2.1.1	Axiálne chirálne acylačné činidlá	11
2.1.2	Planárne chirálne acylačné činidlá	12
2.1.3	Centrálne chirálne činidlá pre primárne amíny.....	13
2.1.4	Centrálne chirálne činidlá pre heterocyklické amíny	16
2.1.5	Centrálne chirálne činidlá pre α -amino estery	17
2.1.6	Centrálne chirálne činidlá pre aminokalix[4]arény.....	18
2.2	Axiálne chirálne amidy a imidy	19
2.2.1	Axiálne chirálne amidy	19
2.2.2	Stereoselektívna syntéza.....	21
2.2.3	Využitie axiálne chirálnych anilidov	24
2.2.4	Atropizoméry vo farmaceutických substanciach	26
3	Výsledky a diskusia.....	28
3.1	Prípravy acylačných činidiel.....	28
3.2	Prípravy <i>N</i> -substituovaných 2-(<i>terc</i> -butyl)anilínov	34
3.3	Prípravy acylovaných 2-(<i>terc</i> -butyl)anilínov	36
3.3.1	Acylácie s použitím <i>N</i> -((trifluorometyl)sulfonyl)- <i>N</i> -((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(trifluorometylsulfonamido)cyklohexyl)acetamidu (25)	36
3.3.2	Acylácie s použitím (<i>S</i>)-5-oxo-1-tosylpyrolidín-2-acetoxyanhydridu kyseliny octovej (95)	37
3.3.2.1	Acylácie 2-(<i>terc</i> -butyl)- <i>N</i> -metylanilínu (111).....	37
3.3.2.2	Acylácie 2-(<i>terc</i> -butyl)- <i>N</i> -etylanilínu (114).....	38
3.3.2.3	Acylácie 2-(<i>terc</i> -butyl)- <i>N</i> -propylanilínu (117).....	40

3.3.2.4	Acylácie <i>N</i> -allyl-2-(<i>terc</i> -butyl)anilínu (63).....	41
3.3.2.5	Acylácie 2-(<i>terc</i> -butyl)- <i>N</i> -(2-metoxetyl)anilínu (123).....	42
3.4	Overenie optickej čistoty (<i>S</i>)-5-oxo-1-tosylpyrolidín-2-acetoxyanhydridu kyseliny octovej (95)	44
4	Experimentálna časť	45
4.1	Prípravy acylačných činidiel.....	45
4.1.1	<i>N,N'</i> -((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-cyklohexán-1,2-diyl)bis(1,1,1-trifluorometánsul-fonamid) (89).....	45
4.1.2	<i>N</i> -((trifluorometyl)sulfonyl)- <i>N</i> -((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(trifluorometylsulfon-amido)cyklohexyl)acetamid (25)	46
4.1.3	(<i>S</i>)-2-(4-metylfenylsulfonamido)pentándiová kyselina (97)	47
4.1.4	(<i>S</i>)-5-oxo-1-tosylpyrolidín-2-acetoxyanhydrid kyseliny octovej (95)	48
4.1.5	(<i>S</i>)-2-(2-nitrofenylsulfonamido)pentándiová kyselina (102).....	48
4.1.6	(<i>S</i>)-2-(naftalén-1-sulfonamido)pentándiová kyselina (98).....	49
4.2	Prípravy substituovaných 2-(<i>terc</i> -butyl)anilínov	50
4.2.1	<i>N</i> -((1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>][1,2,3]triazol-1-yl)metyl)-2-(<i>terc</i> -butyl)anilín (113)	50
4.2.2	2-(<i>terc</i> -butyl)- <i>N</i> -metylanilín (111).....	51
4.2.3	<i>N</i> -(2-(<i>terc</i> -butyl)fenyl)-4-nitrobenzénsulfonamid (115)	51
4.2.4	<i>N</i> -(2-(<i>terc</i> -butyl)fenyl)- <i>N</i> -ethyl-4-nitrobenzénesulfonamid (116).....	52
4.2.5	2-(<i>terc</i> -butyl)- <i>N</i> -etylanilín (114).....	52
4.2.6	<i>N</i> -(2-(<i>terc</i> -butyl)fenyl)propionamid (118)	53
4.2.7	2-(<i>terc</i> -butyl)- <i>N</i> -propylanilín (117)	53
4.3	Všeobecný postup prípravy <i>N</i> -acylovaných 2-(<i>terc</i> -butyl)anilínov.....	54
4.4	Experimentálne overenie optickej čistoty (<i>S</i>)-5-oxo-1-tosylpyrolidínacetoxyanhydridu kyseliny octovej (95).....	54
4.4.1	(<i>S</i>)-5-oxo-1-tosylpyrolidín-2-karboxylová kyselina (125).....	54
4.4.2	(<i>S</i>)-5-oxo- <i>N</i> -((<i>R</i>)-1-fenyletyl)-1-tosylpyrolidín-2-karboxamid (126).....	55
4.4.3	(<i>S</i>)-5-oxo- <i>N</i> -((<i>S</i>)-1-fenyletyl)-1-tosylpyrolidín-2-karboxamid (127)	56
5	Záver	57

6	Zoznam skratiek	59
7	Použitá literatúra.....	62
8	Prílohy	68

1 Úvod

Táto práca, ako už vyplýva z jej samotného názvu, sa zaoberá snahou vyvinúť dostatočne účinnú metódu acylácie prochirálnych *o-terc*-butylanilínov za použitia chirálnych acylačných činidiel a kladie si za cieľ nájsť vhodne substituovaný anilín **1**, chirálne acylačné činidlo **2** a súčasne aj reakčné podmienky, za ktorých by táto acylácia prebiehala s čo najvyššou možnou stereoselektivitou (Schéma 1).

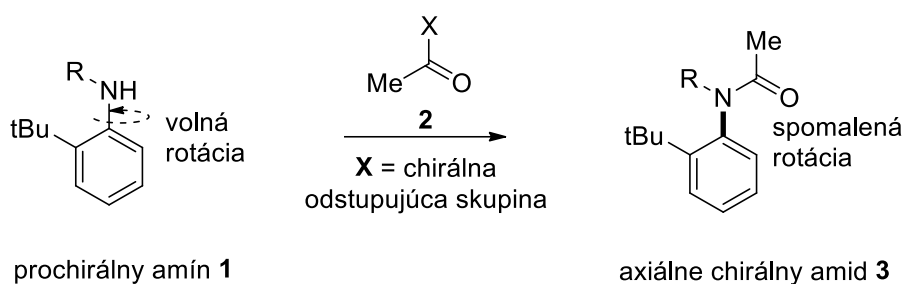


Schéma 1: Všeobecný priebeh acylácie prochirálného amínu **1** chirálnym acylačným činidlom **2**

Vzniknuté axiálne chirálne anilidy **3** majú v organickej syntéze bezpochyby významné miesto najmä vďaka ich využitiu ako chirálnych pomocných látok v asymetrických syntézach,¹ a taktiež ako intermediáty v syntéze bioaktívnych látok.²

Inšpiráciou pre tento projekt boli chirálne acylačné činidlá využívané v kinetických rezolúciách racemických amínov, ktoré boli extenzívne študované od deväťdesiatych rokov minulého storočia.³ V tejto oblasti bolo do dnešných dní popísaných niekoľko zaujímavých prístupov, vďaka ktorým bolo pre túto prácu navrhnuté ich využitie v neúplne prebádanej stereoselektívnej syntéze *o-terc*-butylanilidov a má tak za cieľ vyplniť medzeru v málo popísanom acylačnom syntetickom prístupe týchto zlúčenín.

V nedávnej dobe bola síce popísaná katalytická enantioselektívna acylácia poskytujúca výborné er,^{4, 5} avšak je obmedzená na vznik axiálne chirálnych sulfonamidov. Preto považujeme príspevok tejto práce k málo skúmanej téme stereoselektívnej acylácie anilínov stále za relevantný.

2 Teoretická časť

Teoretická časť tejto bakalárskej práce bude ďalej rozdelená na dve hlavné časti – chirálne acylačné činidlá a axiálne chirálne amidy a imidy. V prípade chirálnych acylačných činidiel bude pojednávané o ich syntéze a použití najmä v kinetických rezolúciach amínov, čo je oblasť, z ktorej bola čerpaná inšpirácia pre tento projekt. U atropizomérov budú popísané spôsoby ich syntéz, stability chirálnej osy a prípadne ich využitie v asymetrickej syntéze. Zmiených bude tiež niekoľko pre medicínu zaujímavých molekúl, ktoré obsahujú štruktúru axiálne chirálneho amidu.

2.1 Chirálné acylačné činidlá

Chirálné acylačné činidlá sa spočiatku v literatúre spomínajú v spojení s kinetickou rezolúciou alkoholov a následne aj amínov, poprípade v súvislosti s desymetrizačnými reakciami. Zaoberanie sa vývojom ďalších metód kinetických rezolúcií malo význam najmä z toho dôvodu, že v minulosti boli dostatočne popísané najmä kinetické rezolúcie katalyzované enzýmami,⁶ avšak nie s použitím chemických činidiel. Motiváciou pre vývoj takýchto činidiel bola najmä snaha vyhnúť sa pracným postupom rozlišovania racemátov a *de novo* asymetrickým syntézam, a takisto získané opticky čisté chirálne amíny sú cenenými intermediátmi v organickej syntéze.⁷

Spočiatku boli dostatočne popísané reverzibilné acyltransferové enzymatické reakcie pre primárne amíny. Takýmto enzýmom vhodným pre organické rozpúšťadlá je napríklad lipáza. Bolo známe, že v týchto reakciách dochádza k tvorbe acyl-enzým komplexu **4** (Schéma 2), ktorý je rozhodujúci pre stereoselektívny priebeh katalyzovanej reakcie.⁸ Takisto boli popísané účinné enantioselektívne acylácie alkoholov, avšak nie amínov.⁷

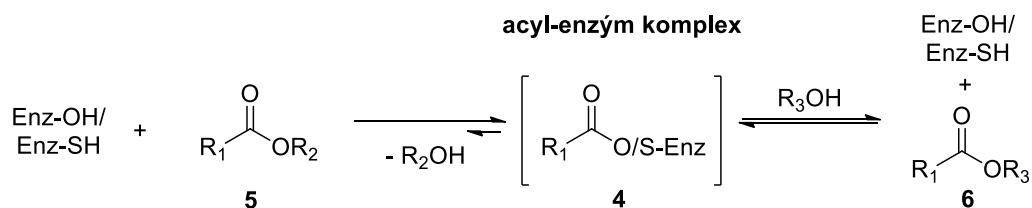
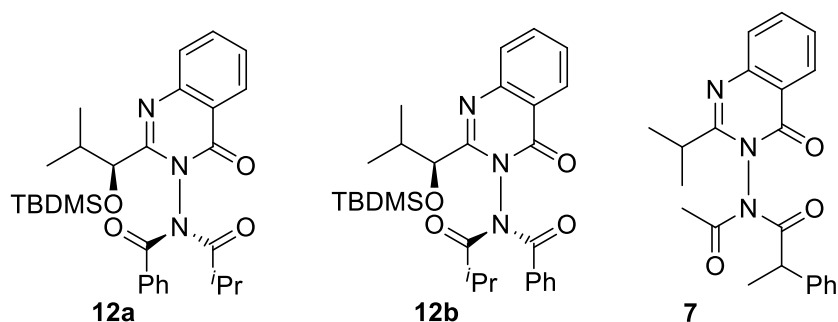


Schéma 2: Tvorba acyl-enzým komplexu **4**

Pre prehľadnosť budú ďalej popisované acylačné činidlá rozdelené do skupín na základe typu chiralít, ktorou disponujú a v prípade rozsiahlejšej skupiny centrálnych chirálnych činidiel budú ďalej rozdelené aj podľa ich použitia.

2.1.1 Axiálne chirálne acylačné činidlá

Atkinson *et al.* sa extenzívne zaoberali acylačnými činidlami 3-(*N,N*-diacylamino)chinazolin-4(3*H*)ónmi (DAQs, obr. 1),^{3, 9, 10, 11} ktoré sú vysoko selektívne pre kinetickú rezolúciu primárnych amínov v prítomnosti sekundárnych amínov, a takisto pre menej stericky bránený z dvoch reagujúcich sekundárnych amínov, u ktorých prebieha „kompetitívna“ reakcia dvoch amínov s acylačným činidlom.⁹



Obr. 1: Príklady DAQs

Tieto činidlá disponujú stericky bránenou N-N väzbou, vďaka čomu vykazujú axiálnu chiralitu. Za laboratórnej teploty je energetická bariéra týchto väzieb dostatočne vysoká pre umožnenie prítomnosti dvoch izomérov, ktoré navzájom neprechádzajú jeden v druhý. U zlúčeniny **7** táto energetická bariéra činí $\Delta G = 28.9 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$. Ak je v molekule prítomné ďalšie chirálne centrum, tak je možná izolácia dvoch enantiočistých diastereomérov. Tieto látky sú vlastnými acylačnými činidlami a konfigurácia osi N-N dominuje v enantioselektivite acylácie. S alkoholmi za podmienok reakcie pre amíny zvyčajne nereagujú.¹⁰

Autori popísali všeobecnú metódu prípravy DAQ^{3, 11} aplikovateľnú pre väčšie množstvo výsledných derivátov (Schéma 3). K východzie mu aminochinazolinónu **8** je pridávaný anhydrid alebo chlorid príslušnej karboxylovej kyseliny v pyridíne a DCM. Následne je získaný monoacylovaný derivát **9**, keďže diacylácia prebieha za daných podmienok pomalšie než monoacylácia. Toto následne umožňuje výhodnú prípravu derivátov **10** s rôznymi *N*-acyl substituentmi.

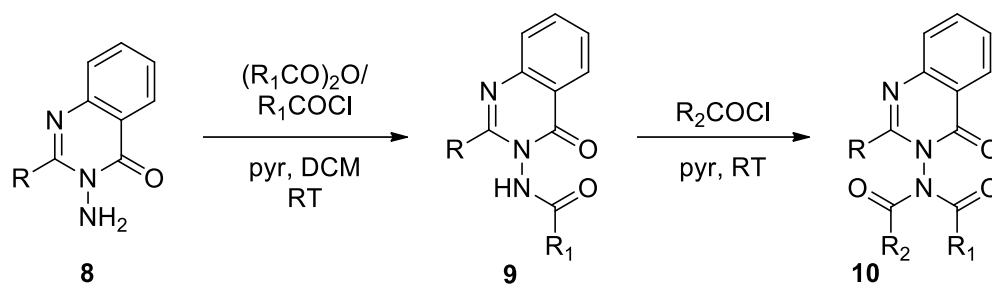


Schéma 3: Všeobecná príprava DAQs **10**

Autori podrobne pripravili DAQs najmä kinetickej rezolúcií racemátov metylpiperidínu **11** a 1-fenyletylamínu. V schéme 4¹² je uvedená reakcia činidla **12a**, ktoré prednostne reagovalo s (*R*)-enantiomérom racemického **11**. Z reakčnej zmesi bolo následne možné izolovať nezreagovaný (*S*)-**11**. Takisto bolo z kinetického merania určené, že enantiomér (*R*) reaguje rýchlejšie než (*S*) v rýchlostnom pomere 27:1.

Pre identickú reakciu s epimérom činidla **12b** bola potrebná reakčná doba 3 dni a bolo zistené, že tentokrát prednostne reagoval amín (*S*)-**11** (90,0:10,0 er). Týmto bolo potvrdené, že enantioselektivita prevedených rezolúcií pomocou DAQ činidiel **12a, b** je riadená konfiguráciou jeho chirálnej osi.¹²

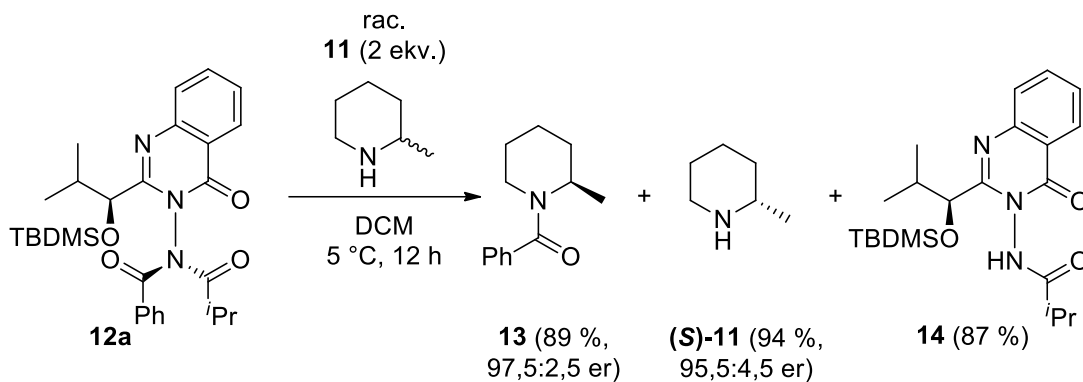
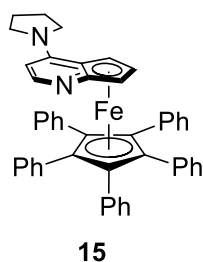


Schéma 4: Kinetická rezolúcia racemického **11** pomocou **12a**

2.1.2 Planárne chirálne acylačné činidlá

Fu *et al.* previedli enantioselektívnu acyláciu racemických amínov poskytujúc amidy s dobrými stupňami stereoselektivity za použitia *N*-acetylovaných Ph-PPY* – planárne chirálnych derivátov 4-pyrolidínopyridínu (Obr. 2).¹³



Obr. 2: Planárne chirálny derivát 4-pyrolidínopyridínu **15**

Optimalizovaním reakčných podmienok autori zistili, že acetylácia pomocou **15** prebieha s najlepšou stereoselektivitou v DCM pri $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ s amínom **16** v osemnásobnom molárnom nadbytku oproti použitému **15**. Hodnota er klesá so stericou náročnosťou a závisí na elektrónovej povahe aromatického substituenta amínu. Napriek tomu možno previesť za optimalizovaných podmienok acetylácie s uspokojivou stereoselektivitou u niekoľkých derivátov racemických amínov s maximálnym er 95,5:4,5 (Schéma 5).

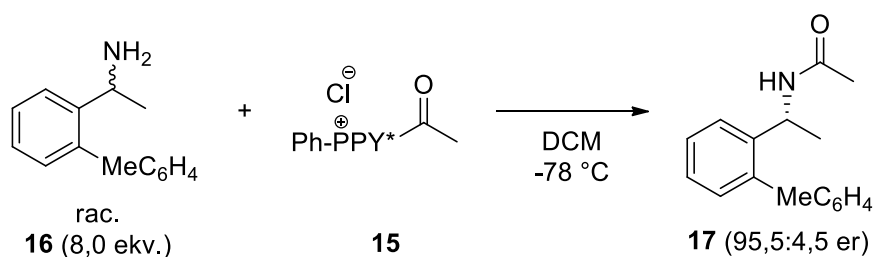


Schéma 5: Kinetická rezolúcia **16** s použitím **15**

2.1.3 Centrálné chirálne činidlá pre primárne amíny

N-acyl-2-oxazolidinóny s katalyzátormi odvodených od kovov štvrtej skupiny periodickej sústavy poskytujú komplex Lewisovej kyseliny a zásady **18** obdobne ako enzýmy tvoria komplex enzým–substrát pri acyltransferových reakciách (Schéma 6).⁸

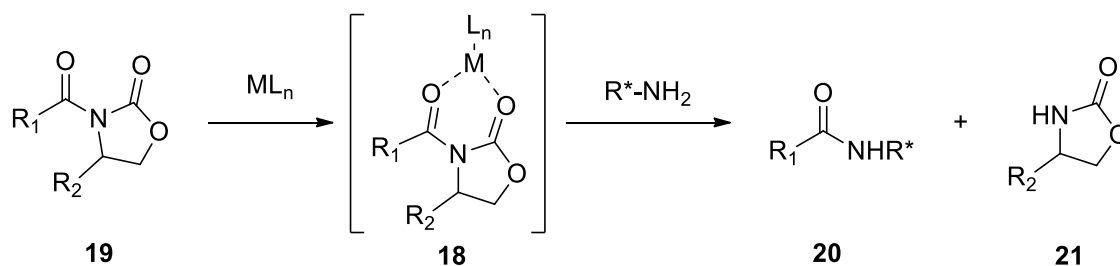


Schéma 6: Tvorba komplexu Lewisova báza–kyselina **18**

Sú chemoselektívnymi acylačnými činidlami primárnych amínov, a takisto poskytujú uspokojivé hodnoty enantioselektívít pri acylácii primárnych alkylamínov. Použitím týchto činidiel pre rozlíšenie racemického **22** je však možné dosiahnuť maximálny er 77,5:22,5 (Schéma 7). Zaujímavo pri použití Cp_2ZrCl_2 je kineticky preferovaná amidácia (*R*)-enantioméru **22** a zamenením atómu Zr za Ti v katalyzátore je preferovaná reakcia (*S*)-**22** (61,5:38,5 er).

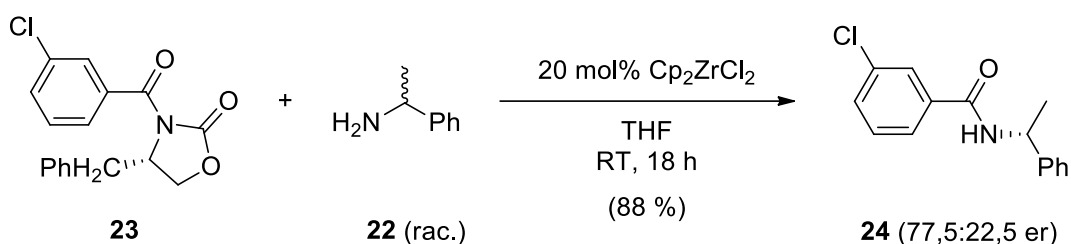


Schéma 7: Kinetická rezolúcia **22** pomocou **23**

V roku 2004 Mioskowskimet *al.* vyvinuli vysoko enantioselektívne acetylačné činidlo **25** pre kinetickú rezolúciu primárnych amínov, dosahujúce vysoké stupne enantioselektivity pri laboratórnej teplote (er 92,0:8,0 s dvoma ekvivalentmi amínu) aj pri $-20\text{ }^\circ\text{C}$ (er 95,0:5,0 s tromi ekvivalentmi amínu), naviac preukazujúce výnimočnú vlastnosť zmeny stereoselektivity vyvolanú zmenou rozpúšťadla⁷ (Schéma 8).¹⁴ Je ním teda možné selektívne acetylovať jeden alebo druhý stereoizomér iba jednoduchou zmenou reakčných podmienok.

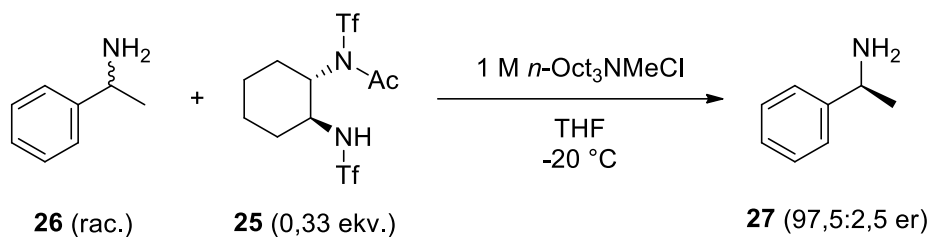


Schéma 8: Kinetická rezolúcia **25** pomocou **26**

Autori navrhli, že acetylácia týmto činidlom prebieha cez dva rozličné mechanizmy,⁷ ktoré závisia na povahe rozpúšťadla. Pre reakciu znázornenú v schéme 8 bolo zistené, že rozpúšťadlá s nízkou relatívnou permitivitou preferenčne viedli k vzniku (*R*)-enantiomérov **26**: toluén, chloroform, 1,4-dioxán; cyklohexán, THF, DCM a EtOAc. Polárne aprotické rozpúšťadlá viedli k zmene reakčnej stereochemie (*S*), a tiež k výraznému zvýšeniu stereoselektivity: DMSO, DMF, DMAc, NMP, TMU, HMPA, DMPU. Naviac bolo zistené, že toto činidlo je kompatibilné aj s použitím

rôznych solí,¹⁴ ktoré samotné zvyšujú enantioselektivitu acetylácie, s *n*-Oct₃NMeCl (1 M roztok v THF) er až 97,0:3,0, a taktiež spôsobujú zmenu reakčnej stereochemie – preferovaný vznik (*S*) v THF. **25** je navyše možné ukotviť na polymérnom nosiči, a tak ho použiť najmenej štyrikrát bez pozorovania straty selektivity.¹⁵

Rozsah použitia **25** bol neskôr rozšírený na kinetickú rezolúciu širokej škály derivátov racemických propargylamínov s dosiahnutými er viac ako 95,0:5,0,¹⁶ ďalej tiež primárnych allylamínov¹⁷ takisto s vysokými stupňami selektivity.

25 bol použitý v **desymetrizačnej reakcii** piperazínu **28**, takisto aj s podobným **29** (Schéma 9) a monoacylované produkty boli ďalej podrobené β-naftoylácii.¹⁸

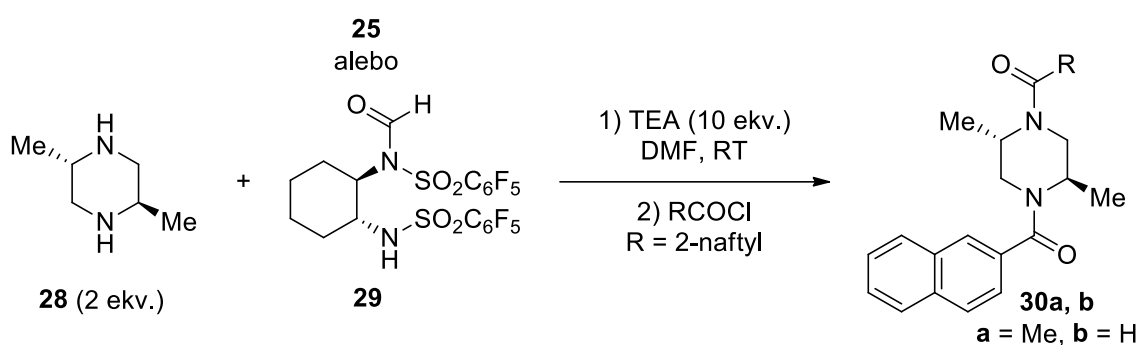


Schéma 9: Desymetrizácia piperazínu **28** pomocou **25** alebo **29**

Po optimalizácii podmienok bol však s použitím **25** dosiahnutý maximálny er 92,0:8,0 a v popísanej reakcii v schéme s vyššie pre výsledný **30a** 90,5:9,5. S použitím **29** bol dosiahnutý maximálny er 67,5:32,5 u **30b**. Výťažok aj dosiahnuté hodnoty stereoselektív výrazne záviseli na použitom rozpúšťadle a povahe substituentov **28**. Princíp desymetrizácie bol následne aplikovaný v totálnej syntéze Dragmacidínu A.^{cit}

3-Acyl-2-(*N*-kyanimido)oxazolidín deriváty sú zaujímavými asymetrickými acylačnými činidlami pre racemické primárne amíny.¹⁹ 2-(*N*-kyanimido)oxazolidín odstupujúca skupina v tomto prípade slúži aj ako znovu použiteľná chirálna pomocná látka. Princípom ich reaktivity je prítomnosť práve tohto *N*-kyano-imino uskupenia naviazaného na C-2, ktoré silne odčerpáva elektróny, a tým aktivuje prenos acylu zo susedného atómu dusíka. Týmto spôsobom je možné za optimalizovaných podmienok dosiahnuť er najviac 92,5:7,5 pre **26** (Schéma 10) a majoritne vznik (*R*)-produktov. Nevýhodou týchto činidiel je potrebná dlhá reakčná doba (38 – 288 h) a dosiahnuté er, ktoré klesajú so sterickou náročnosťou alkyl-substituenta, s elektrónovou povahou

aromatického substituenta sekundárneho amínu a drasticky klesá zamenením aromátu za cykloalkánový zvyšok (pokles er až na 52,0:48,0).

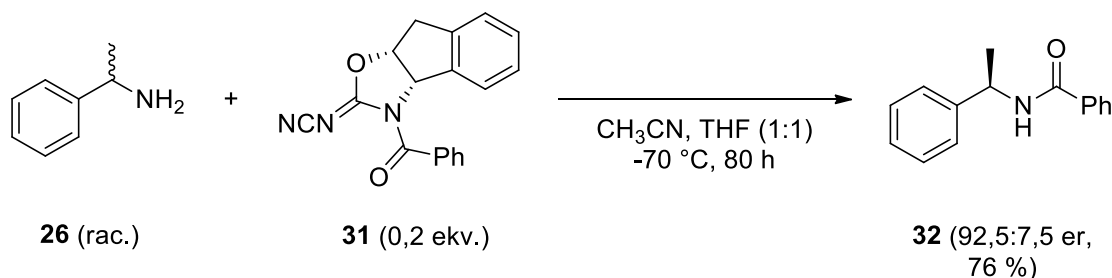
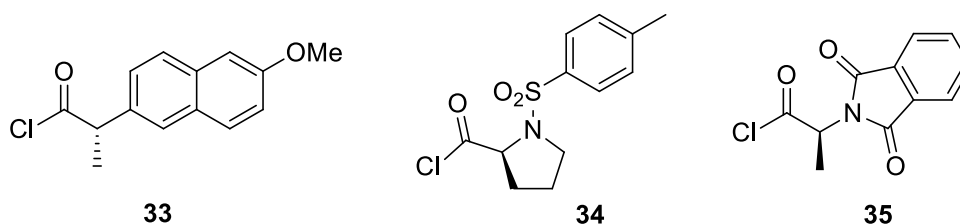


Schéma 10: Kinetická rezolúcia **26** pomocou **31**

2.1.4 Centrálne chirálne činidlá pre heterocyklické amíny

Opticky aktívne acyl chloridy **33**, **34** a **35** (Obr. 3) sú účinnými činidlami pre kinetickú rezolúciu heterocyklických racemických amínov, avšak dostatočne účinné sú len pre úzku skupinu derivátov. Spravidla poskytujú majoritne (*S,S*)-amidy okrem **34**, ktorý poskytuje majoritne (*R,S*)-amidy.^{20, 21}



Obr. 3: Chirálné chloridy **33**, **34** a **35**

Diastereoselektivita reakcie **36** s **35** je nízka (Schéma 11), avšak túto hodnotu je možné navýšiť rekryštalizáciou **37** v hexáne a EtOAc (dr > 99,5:0,5). Naopak s **33** vznikajú diastereoizoméry priamo v dr 90,0:10,0.^{cit}

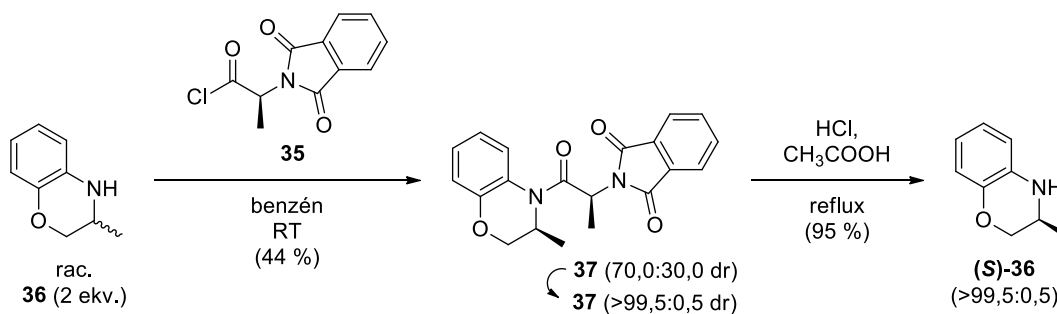


Schéma 11: Kinetická rezolúcia benzoxazínu **36** pomocou **35**

Táto rekryštalizácia je však účinná len pre obmedzené množstvo substrátov. Získaný amid **37** je následne podrobený kyselej hydrolyze za vzniku amínu (*S*)-**36** vo vysokom výťažku a optickej čistote.

2.1.5 Centrálné chirálne činidlá pre α -amino estery

Benzimidazol **38** je účinným chirálnym benzoylačným činidlom pre kinetické rezolúcie α -amino esterov.²² Hlavnou výhodou **38** je ľahká dostupnosť východziech látok pre syntézu tohto činidla (Schéma 12), a takisto dobré stupne stereoselektivity, ktoré je jeho použitím možné dosiahnuť (er až 96,0:4,0).

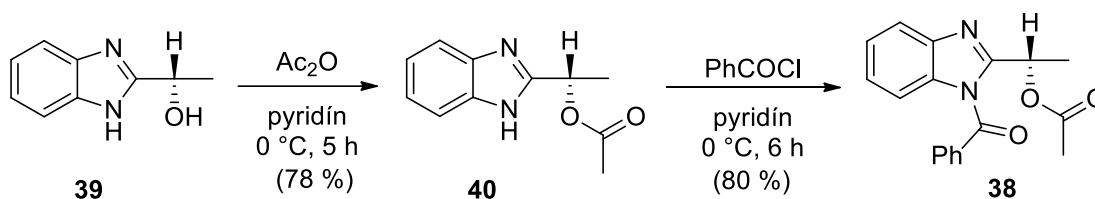


Schéma 12: Príprava chirálneho acylačného činidla **A**

Spomínaný najvyšší er je možné dosiahnuť za daných podmienok pre ester fenyglycínu **41** (Schéma 13). **38** všeobecne reagoval s (*S*)-enantiomérmi východziech substrátov. (*R*)-enantioméry boli z reakčnej zmesi izolované nezreagované. Selektivita reakcií využívajúca činidlo **38** rapídne klesá prevedením pri RT.

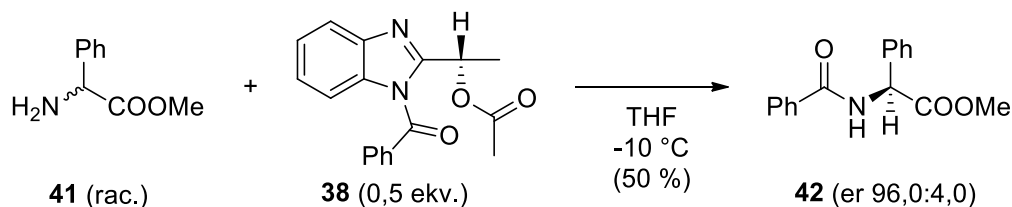


Schéma 13: Kinetická rezolúcia **39** pomocou **38**

Použitie **38** bolo následne úspešne rozšírené aj na rezolúciu niekoľkých racemických primárnych amínov za podmienok ako v schéme 13.²³ Preferovaným izomérom východzieho amínu bol obdobne ako u α -amino esterov (*S*)-enantiomér za vzniku (*S*)-*N*-benzoyl amidov v dobrých enantiomerických pomeroch (er až 95,0:5,0).

Pre kinetickú rezolúciu **41** boli ďalej použité aj 1,2,4-triazoly s výsledným er až 84,0:16,0 v závislosti na povahe substituentov acylačného činidla a na reakčnej teplote.²⁴ Ako najzaujímavejší sa preukázal triazol s objemnými Ph substituentmi **43**,

ktorý poskytuje er 84,0:16,0 pri RT a majoritný (*S*)-**42** (Schéma 14). Vyššiu hodnotu asymetrickej indukcie autori pripísali prítomnosti práve týchto substituentov. Prevedením reakcie pri $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ stereoselektivita prevádzanej reakcie klesla.

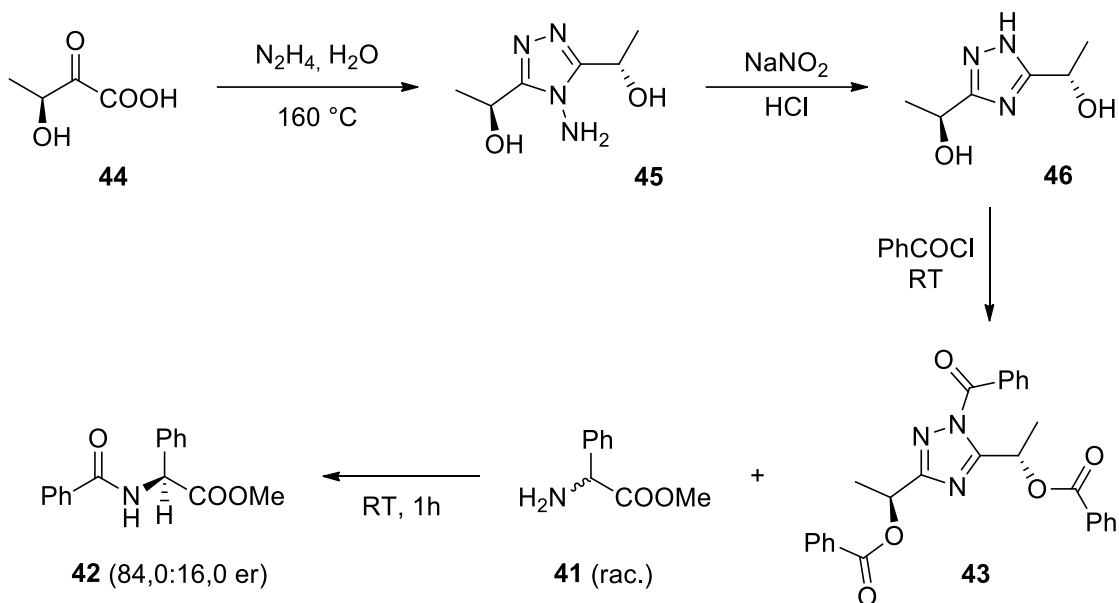


Schéma 14: Príprava a využitie triazolu **43** v kinetickej rezolúcii **31**

2.1.6 Centrálne chirálne činidlá pre aminokalix[4]arény

Pre kinetickú rezolúciu racemických *m*-nitro-substituovaných aminokalix[4]arénov **47** bol účinne využitý Boc-L-prolín ako chirálne acylačné činidlo (Schéma 15), a súčasne táto reakcia výhodne slúži v enantioselektívnej syntéze týchto zlúčenín.²⁵ Stereoselektivita v tomto prípade mimoriadne závisí na pomeroch reagentov, reakčnom čase a na druhu rozpúšťadla. Možno dosiahnuť er až 92,0:8,0.

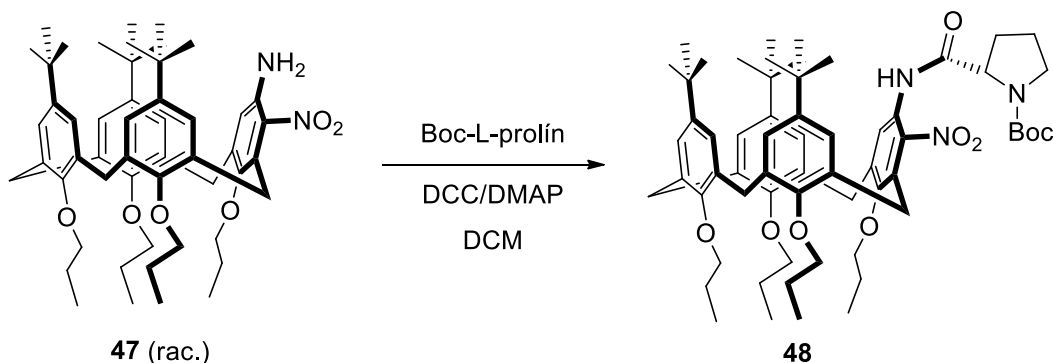
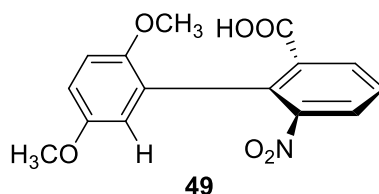


Schéma 15: Kinetická rezolúcia racemického **47** pomocou Boc-L-prolínu

2.2 Axiálne chirálne amidy a imidy

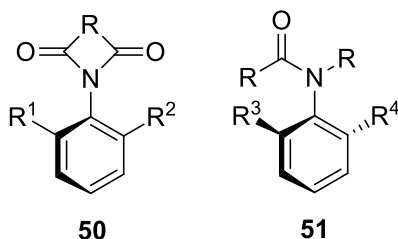
Atropoizoméry (z gréckeho *atropos* – neotáčajúci sa) sú stereoizoméry vykazujúce **axiálnu (osovú) chiralitu**, dôsledkom čoho sú opticky aktívne. Disponujú chirálnou osou, ktorou býva napríklad jednoduchá väzba medzi dvoma atómami s objemnými substituentmi, vďaka čomu rotácia substituentov okolo tejto väzby spomaľuje natoľko, že je možné separovať jednotlivé rotaméry. Minimálna energia rotačnej bariéry pre atropoizoméry je definovaná hodnotou $23,3 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, i keď pre praktické použitie je potreba bariéry okolo $28 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ a viac. Typickými skupinami atropoizomérov sú napríklad allény, spirány, bifenyly alebo príbuzné biaryly, z ktorých je jeden zástupca uvedený ako príklad na obrázku 4 (**49**). Samostatnou skupinou axiálne chirálnych látok sú substituované anilidy, konkrétne *N*-acylované anilidy (**amidy**), na ktoré bude v tejto práci upriamená najväčšia pozornosť.²⁶



Obr. 4: **49** ako príklad axiálne chirálnej látky

2.2.1 Axiálne chirálne amidy

V roku 1994 Curran *et al.*²⁷ publikovali prácu, v ktorej sa zaoberali prípravou axiálne chirálnych imidov a amidov (Obr. 5) a ďalej ich využitím pre asymetrickú syntézu. Energetická bariéra rotácie okolo N-Ar väzby sa pohybovala okolo $28 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, vďaka čomu boli látky dlhodobo odolné voči racemizácii za laboratórnej teploty.



Obr. 5: Všeobecná štruktúra axiálne chirálnych imidov **50** a amidov **51**

Pre účely tejto práce pripravili autori navrhnutý amid **52** pomocou akryloyl chloridu ako racemát a navrhnuté imidy **53a-c** z príslušných anilínov **54a-c** pomocou maleinanhydridu²⁸ (Schéma 16).

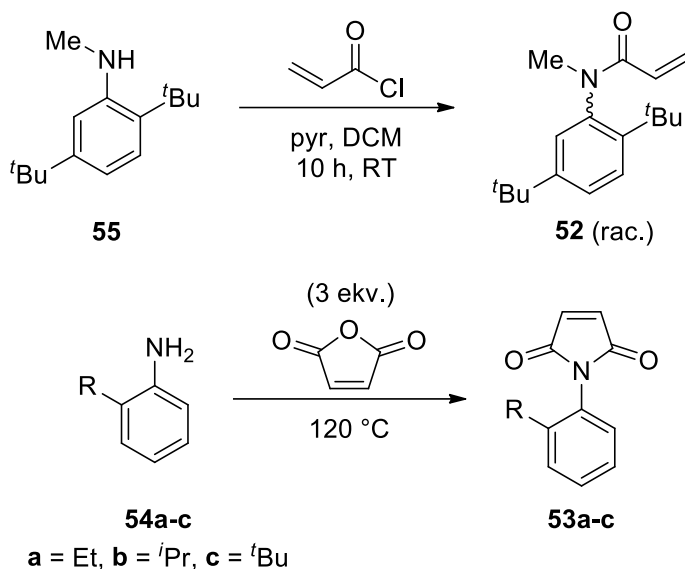


Schéma 16: Príprava východzích **52 (rac.)** a **53a-c**

Prochirálné maleinimidy **53a-c** boli podrobené radikálovej adícii – Geisovej reakcii (Schéma 17). Vznikali chirálne atropizoméry **56a-c** a **57a-c** v rôznych pomeroch. Etyl derivát **53a** neposkytol významnú mieru asymetrickej indukcie (dr 55:45). Isopropyl derivát **53b** poskytol pôvodne vysokú selektivitu (dr 90:10), avšak nízka rotačná bariéra zapríčinila rýchlu epimerizáciu už za laboratórnej teploty, kedy po 60 min klesol dr na 52:48. Ako jediný *t*Bu derivát poskytol vysokú mieru stereoselektivity (dr 94:6), a zároveň dostatočne vysokú energetickú bariéru. Pozorovateľná epimerizácia sa objavuje až pri 120 °C. Popísaná reakcia bola študovaná iba kvalitatívne.

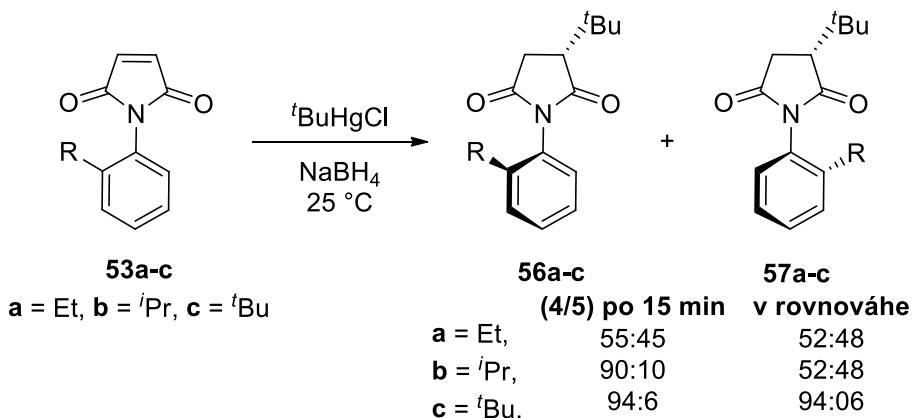


Schéma 17: Geisova reakcia

Príklad využitia anilidu **52** pre asymetrickú syntézu je vyobrazený v schéme 18. Dipolárna cykloadícia benzonitril oxidu na akrylamid **52** poskytuje majoritný oxazolín **58** (dr 93:7). Stabilita C-N voči epimerizácii je o niečo nižšia než u podobných maleinimidov, napriek tomu je dostatočná a produkty sú stabilné pri laboratórnej teplote. Pozorovateľná epimerizácia sa objavuje až pri 80 °C.

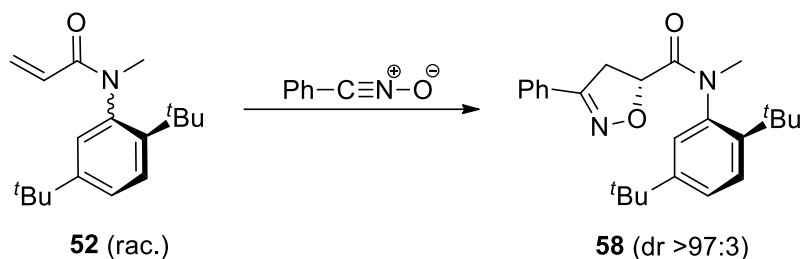


Schéma 18: Cykloadícia benzonitril oxidu

O-tert-butylanilidy sa následne stali atraktívnymi s vidinou ich ďalšieho použitia v asymetrických syntézach, avšak ako bolo už vyššie vyobrazené (Schéma 16), Curran *et al.*²⁷ pripravili anilid **52** využívaný v študovanej reakcii ako racemát. Pre praktické využitie týchto látok je ale potreba ich optická čistota, a tak sa rozvinula motivácia pre vývoj ich enantioselektívnych syntéz.

Následne bolo popísaných niekoľko efektívnych metód ich prípravy. Avšak syntézy týchto C-N atropizomérov stále nie dokonalo prebádané, častokrát sú popísané metódy účinné len pre prípravu špecifickejšej skupiny chemických zlúčenín a nejedná sa teda o všeobecne aplikovateľnú metódu.

2.2.2 Stereoselektívna syntéza

Pre získanie opticky čistých *o-tert-butylanilidov* a ich následné využitie majú bezpochyby význam najmä **stereoselektívne** spôsoby ich príprav, ktorých princíp je prehľadne zhrnutý vo všeobecnej schéme 19. V tejto kapitole bude popísaný príklad každej zo zobrazených metód. *N*-alkylácia, konkrétne ***N*-allylácia** sa prakticky ukázala ako nie príliš vhodná metóda získavania opticky čistých produktov a optimalizovaním poskytovala maximálny er 78:22.^{29, 30} Naopak, v mnohých prípadoch bolo dokázané, že katalytická **asymetrická *N*-arylácia** je veľmi stereoselektívna – er až 97,5:2,5.¹ Najnovšie popísaná asymetrická acylácia poskytuje vysoké er, avšak metóda je zatiaľ obmedzená na získanie axiálne chirálnych sulfonamidov.^{4,5}

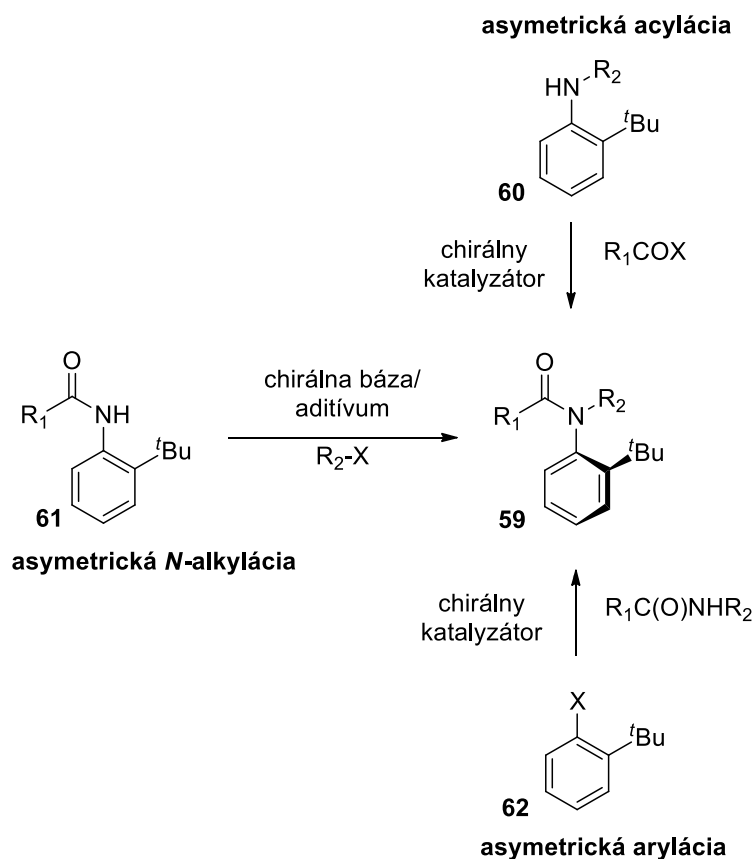


Schéma 19: Všeobecný prístup v stereoselektívnej syntéze anilidov **59**

Ako prvá, čiastočne **diastereoselektívna** syntéza s uspokojivo opticky čistými produktami v dobrých výťažkoch bola prevedená už v roku 1997.³¹ Autori zvolili východzí anilín **63**, ktorý podrobili reakcii s opticky čistým derivátom kyseliny mliečnej **64** (Schéma 20).

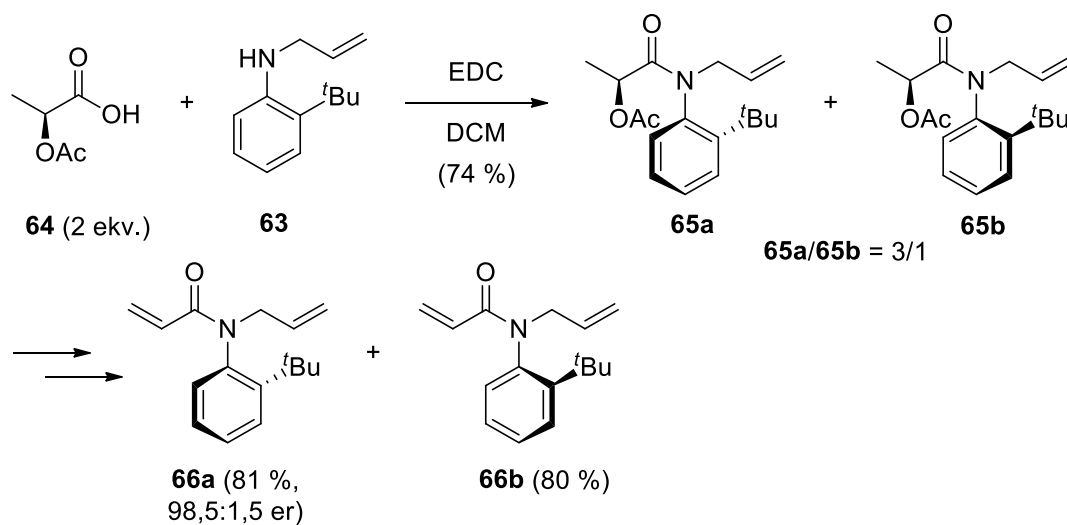


Schéma 20: Čiastočne diastereoselektívna syntéza **66a, b**

Nasledoval vznik dvoch diastereoizomérov **65a/65b** 3:1 separovateľných kolónovou chromatografiou. Stereoselektivitu reakcie riadilo chirálne centrum v molekule acylačného činidla. Oddelené diastereoizoméry **65a**, **b** boli následne prevedené niekoľkými reakčnými krokmi na **66a**, **b** s výsledným er 98,5:1,5.

V roku 2002 tí istí autori vyvinuli metódu pre syntézu viacerých derivátov *o-tert*-butylanilidov, a to vďaka použitiu chirálneho Pd katalyzátora.²⁹ Aj keď tento spôsob *N*-allylácie sa už dnes môže zdať ako docela neatraktívny (maximálny er 72,0:28,0; schéma 21), v tom čase bola táto reakcia jedinou popísanou katalytickou asymetrickou syntézou týchto zlúčenín, a takisto narozdiel od predošlej prípravy bola aplikovateľná pre niekoľko *N*-substituovaných derivátov.

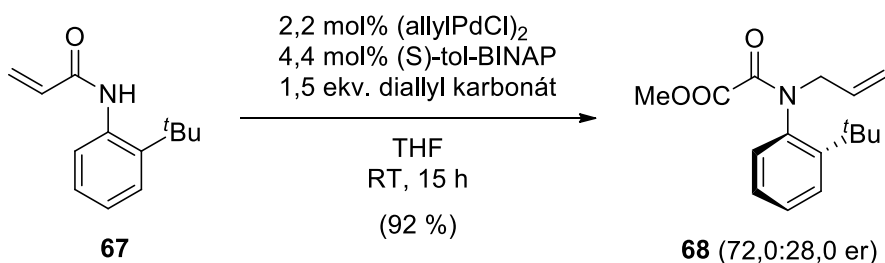


Schéma 21: *N*-allylácia

Ďalším optimalizovaním *N*-allylácie bol dosiahnutý er len 76,5:23,5³⁰ a pozornosť výskumu sa následne sústredila na ďalší prístup v enantioselektívnej syntéze anilidov, a to na katalytickú asymetrickú inter- a intramolekulárnu *N*-aryláciu,³² vďaka ktorej je možné dosiahnuť až 97,5:2,5 er, a takisto je táto metóda aplikovateľná na väčšie množstvo východziech amidov (Schéma 22).³³ Avšak jediným použiteľným elektrofilom je 4-jódnitrobenzén **69**.

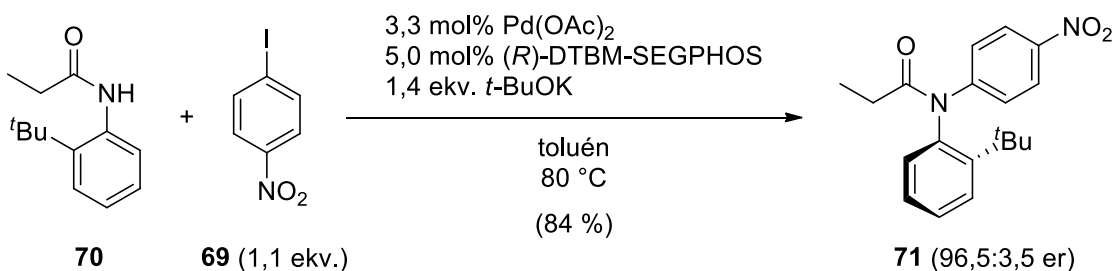


Schéma 22: *N*-arylácia

Syntetická cesta *N*-arylácie bola vďaka vysokej stereoselektivite aplikovaná na získanie ďalších štruktúrne podobných látok, ktorými sú napríklad axiálne chirálne fenantridín-6-óny, 2-arylindoly a sulfonamidy. Takisto tento syntetický prístup, jeho ďalší vývoj

a aplikácie získali značnú popularitu a od publikovania pôvodnej práce katalytickej asymetrickej *N*-arylácie bolo na túto tému publikovaných niekoľko ďalších prác od rôznych autorov.¹

Ďalšou veľmi účinnou metódou je Rh-katalyzovaná [2+2+2] cykloadícia 1,6-diínov s trimetylsilylnamidmi dosahujúca er až 99,0:1,0.³⁴ Táto metóda poskytuje uspokojivé výťažky a je vhodná pre tvorbu viacnásobne Ar-substituovaných anilidov (Schéma 23).

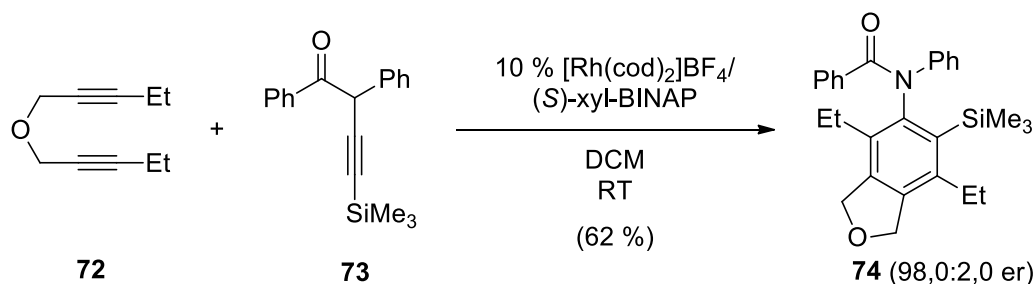


Schéma 23: [2+2+2] cykloadícia 1,6-diínov

Nedávna *N*-acylácia popísaná pre axiálne chirálne sulfonamidy poskytuje vysoké hodnoty er (až 99,0:1,0), a takisto aj vysoké výťažky.^{4, 5} Táto reakcia (Schéma 24) prebieha za nukleofilnej katalýzy s použitím izotiomočovínového katalyzátora **75**. Dôležitá je prítomnosť bázy, ktorá deprotonizuje sulfonamid **76**, čím zvyšuje jeho nukleofilitu. Výťažok reakcie je navyše možné navýšiť bez ovplyvnenia stereoselektivity prídavkom 3 Å molekulových síť.

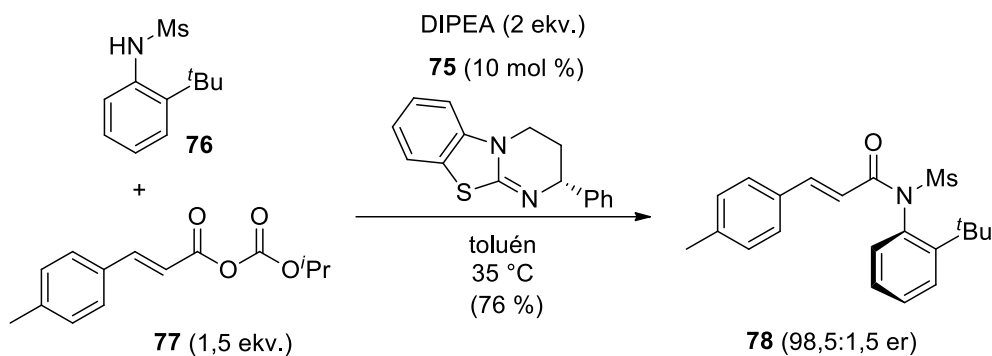


Schéma 24: *N*-acylácia

2.2.3 Využitie axiálne chirálnych anilidov

Dôvodom prečo boli axiálne chirálne anilidy v prvom rade navrhnuté bolo ich využitie ako **chirálnych pomocníkov** v asymetrických syntézach.¹ Podstatou ich fungovania

je dočasné naviazanie chirálnej pomocnej látky na substrát kovalentnou väzbou, riadenie stereoselektívneho priebehu reakcie (asymetrická indukcia), a nakoniec jej odštiepenie a ideálne aj jej úplná regenerácia pre ďalšie použitie.³⁵ Ako príklad ich využitia je reakcia zobrazená v stručnej schéme 25.¹

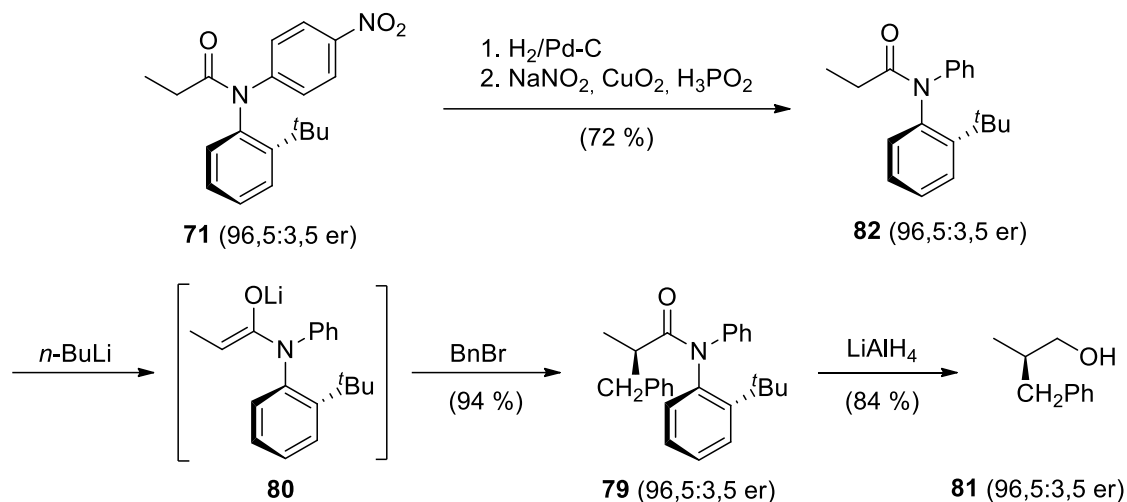


Schéma 25: Využitie **71** ako chirálnej pomocnej látky

Pomocnou látkou je v tomto prípade axiálne chirálny amid **71**, dostupný už skôr zmienenu N-aryláciou (er 96,5:3,5). V prvom kroku dochádza k redukcii nitroskupiny vodíkom na aminoskupinu, ktorá je následne prevedená na diazoniovú soľ a redukovaná pomocou kyseliny fosforej. Vo vzniknutom z je α -uhlík karbonylu deprotonovaný n -BuLi za vzniku enolátového aniónu, na ktorý sa ďalej viaže benzyl bromid za vzniku majoritného diastereoizoméru **79**. Dominantný vznik **79** sa dá vysvetliť tým, že benzyl bromid pristupuje k E -enolátu **80** z opačnej strany, ako sa nachádza objemný t Bu-substituent. V poslednom kroku dochádza redukciou LiAlH_4 k odštiepeniu chirálnej pomocnej látky a vzniká obohatený alkohol **81** v 84 % výt'azku a er 96,5:3,5.

Taktiež sú cenenými **intermediátmi** v syntéze biologicky aktívnych látok. Takto bola napríklad vyvinutá enantioselektívna metóda syntézy zaujímavo využitá pre prípravu cyklických laktamov **83a, b** slúžiacich ako dôležité medziprodukty v syntéze derivátu dihydrochinolín-2-ónu **85a, b** s inhibičnou aktivitou na noradrenalínový prenášač (NET).² Prvým krokom je už spomínaná katalytická intramolekulárna N-arylácia, vďaka ktorej bol atropizomérny laktam **84** získaný v er 96,5:3,5 a následne podrobený diastereoselektívnej α -alkylácii pre **83b** najskôr pomocou MeI a následne pre **83a** aj **83b** pomocou allyl bromidu (Schéma 26).

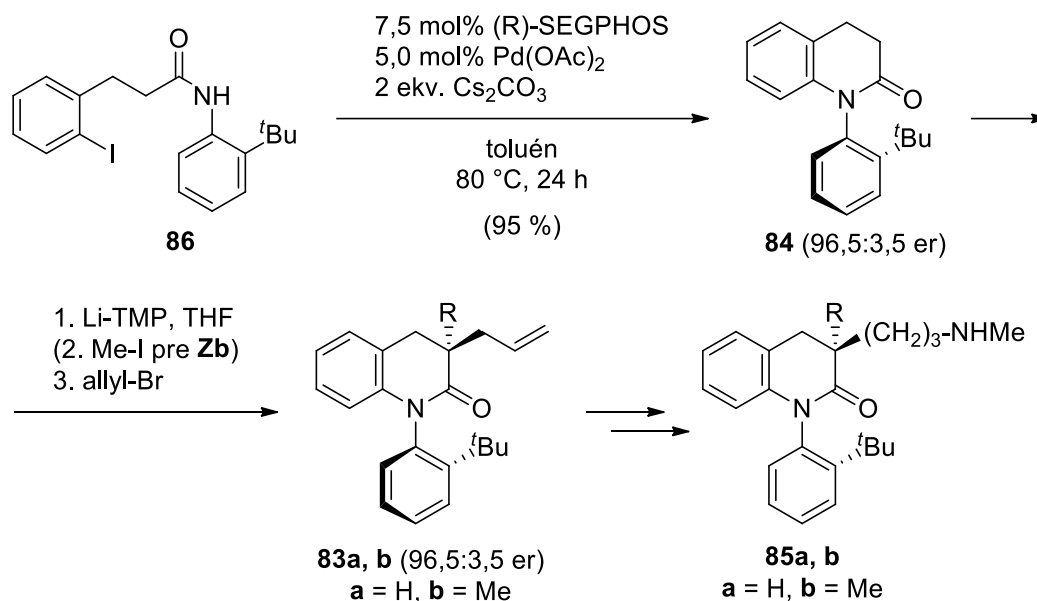


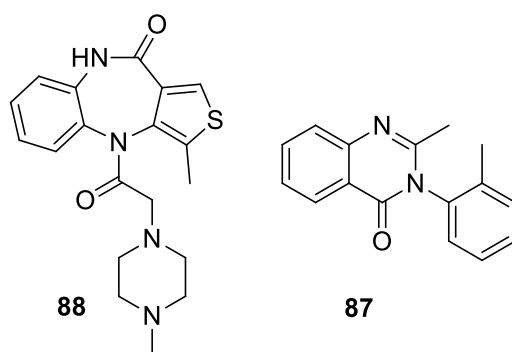
Schéma 26: Syntéza NET inhibítora **85a, b**

V priebehu nedochádzalo k racemizácii ani v jednom kroku, takže **83a, b** boli získané v rovnakom er ako **84**. Sledom ďalších reakcií bol získaný vlastný NET inhibítora **85a, b**.

2.2.4 Atropizoméry vo farmaceutických substanciiach

Dôležitosť rozoznať prítomnosť osi N-Ar alebo všeobecne prítomnosť chirálnej osi v účinných látkach farmaceutických substancii je významná najmä z hľadiska ich vývoja a toho, ako s týmito látkami bude ďalej zachádzané. Ak sú jednotlivé izoméry dostatočne stabilné, neprechádzajú jeden v druhý, predpokladáme $t_{1/2}$ racemizácie v rádoch rokov a s touto látkou môže byť ďalej zaobchádzané ako so samostatnou chemickou zlúčeninou. To isté platí, ak je racemizácia veľmi rýchla – maximálne v priebehu pár hodín. Ak však k racemizácii dochádza v rozmedzí týchto dvoch intervalov a racemizácia chirálnej látky nie je dost' pomalá ani dost' rýchla, treba s chemickou látkou nakladať ako so zmesou.³⁶

Je známych mnoho aktívnych látok liečiv, ktoré disponujú osou chiralít, či už pripravených synteticky alebo izolovaných z biologických materiálov. Takýmto príkladom môže byť metachalón **87** (Obr. 6) – chinazolínový derivát so známym obchodným názvom Mandrax sa v sedemdesiatych rokoch minulého storočia používal v klinickej praxi ako hypnotikum s účinkom podobným barbiturátom,³⁷ pokiaľ nevyšlo najavo jeho zneužívanie.³⁸



Obr. 6: Chemické štruktúry telenzepinu **88** a metachalónu **87**

Telenzepin **88** – heterocyklický tienobenzodiazepín zobrazený na obrázku o sa používa na liečbu peptických vredov.³⁹ Selektívne sa viaže na M_1 muskarínové receptory, ktoré ovplyvňujú tvorbu žalúdočnej kyseliny. (+)-Enantiomér **88** sa na receptory zaujímavo viaže s oveľa vyššou selektivitou než (-)-enantiomér.⁴⁰

3 Výsledky a diskusia

Cieľom práce bolo nájsť vhodné chirálne acylačné činidlo **2** a optimálne reakčné podmienky pre stereoselektívnu acyláciu prochirálného anilidu **1** (Schéma 1). V nasledujúcej kapitole budú preberané prístupy, ktorých snahou bolo docieľiť práve takýto výsledok. Ako prvé budú však opísané prípravy východziech látok a až následne budú diskutované samotné optimalizačné experimenty acylácií.

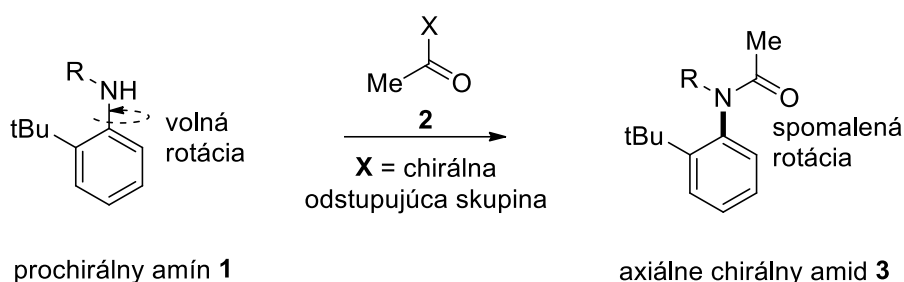


Schéma 1: Všeobecný priebeh acylácie prochirálného amínu **1** chirálnym acylačným činidlom **2**

3.1 Prípravy acylačných činidiel

Látka **25** bola pripravená miernou modifikáciou postupu popísaného v literatúre (Schéma 27).^{7, 41} Sulfonamid **89** bol pripravený pomalým prídavkom 2,25 ekvivalentu Tf₂O k (1*R*,2*R*)-cyklohexán-1,2-diamínu **90** pri -78 °C. Po jednej rekryštalizácii a kolónovej chromatografii bol získaný sulfonamid **89** v uspokojivom výťažku 56 %. Následnou mono-acetyláciou pôsobením AcCl bolo získané finálne acetylačné činidlo **25** vo výťažku 42%. Zvyšok neodreagovanej východzej látky **89** a diacetylovaného produktu bol odstránený pri chromatografickom čistení.

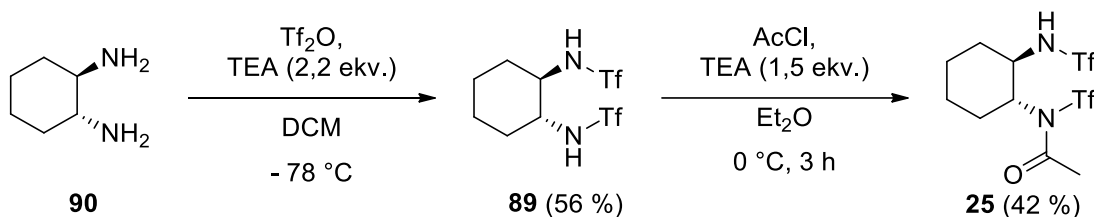


Schéma 27: Syntéza acetylačného činidla **25**

Príprava axiálne chirálneho acylačného činidla **91** bola spočiatku prevedená podľa postupu popísaného v literatúre (Schéma 28),⁴² nedaril sa však prvý krok reakčnej sekvencie. Spočiatku boli do reakčnej zmesi pridané dva ekvivalenty Tf_2O a 2,1 ekvivalentu DIPEA. Podľa HPLC/MS bola ale pozorovaná nízka koverzia na žiadaný **92**, a tak bolo pridaných ešte 1,2 ekvivalentu Tf_2O a 1,3 DIPEA. Po chromatografickom čistení vzniklo niekoľko frakcií, v ktorých boli podľa HPLC-MS zastúpené východzia látka, mono-substituovaný derivát **93** a žiadaný di-substituovaný derivát **92**. Jednotlivé látky sa nepodarilo separovať ani stĺpcovou chromatografiou.

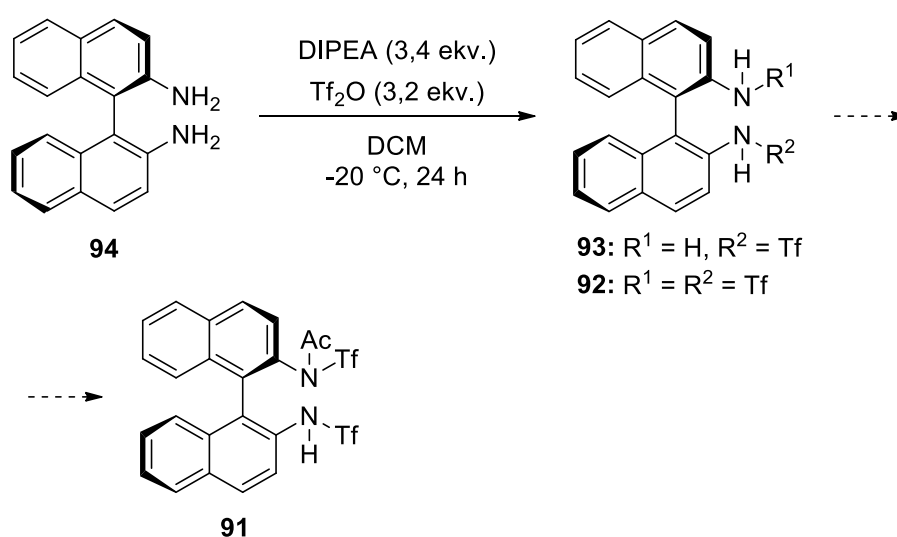


Schéma 28: Neúspešná syntéza acetylačného činidla **91**

Oba reakčné kroky vedúce k príprave **95** boli inšpirované literárnymi postupmi (Schéma 29).⁴³ Bolo treba optimalizovať najmä prvý krok. Tosylácia kyseliny L-glutamovej **96** podľa pôvodných podmienok prebiehala s nízkou konverziou a bolo obtiažné vykryštalizovať sulfonamid **97**. Vynechaním acetónu, zvýšením ekvivalentov TsCl a zvýšením teploty sa podarilo získať sulfonamid **97**. Kryštalizácia z vody sa nedarila, zrejme kvôli acidobazickej rovnováhe karboxylových skupín. Rozpustenie sulfonamidu **97** vo vriacej vode, ochladenie na RT a súčasne okyslenie roztoku na $\text{pH} \pm 1$ kyselinou chlorovodíkovou viedlo ku kryštalizácii sulfonamidu **97** v dostatočnej čistote vo výťažku 35%. Prečistenie medziproduktu v tejto fáze bolo dôležité pre ďalší reakčný krok, bez neho sa nedarila kryštalizácia finálneho zmesného anhydridu **95**.

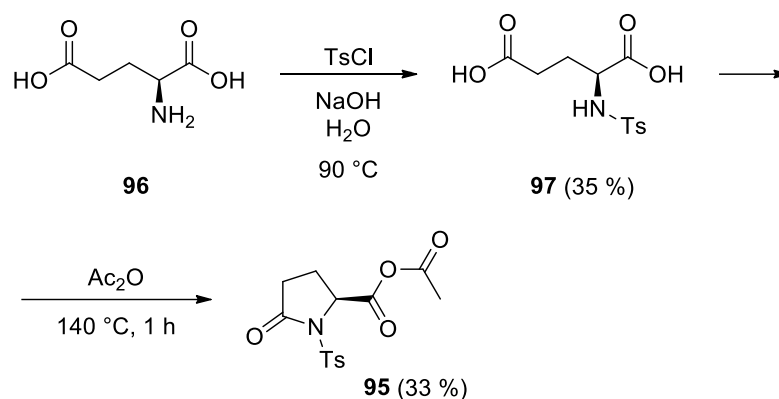


Schéma 29: Syntéza acetylačného činidla 95

Zahrievaním sulfonamidu **97** v Ac_2O na $140\text{ }^\circ\text{C}$ v tlakovej skúmavke došlo k cyklizácii a zároveň k vytvoreniu zmesného anhydridu. Po odparení prebytku Ac_2O a kryštalizácii surového odparku z EtOAc bol izolovaný zmesný anhydrid **95** vo výťažku 33%. Jedná sa o bielu kryštalickú látku, stabilnú za laboratórnej teploty, ak je skladovaná za vylúčenia vzdušnej vlhkosti. Pôsobením vody sa rozkladá, čo limituje aj jej čistenie a prevedenie analýz. Rozkladá sa pri extrakcii medzi EtOAc /vodu, HPLC, kolónovej alebo tenkovrstvej chromatografii. Takisto reaguje s $\text{DMSO-}d_6$, zato stabilná je v inertných rozpúšťadlách (chlórované rozpúšťadlá, EtOAc , alkány).

Vzhľadom k použitiu zmesného anhydridu **95** ako chirálneho acylovačného činidla, bolo treba overiť jeho optickú čistotu, teda či behom syntézy podľa schémy 29 nedošlo k čiastočnej alebo úplnej racemizácii α -uhlíka (viz. Kapitola 3.4).

Sulfonamid **98** bol pripravený z L-glutamovej kyseliny **96** a 2-naftalénsulfonyl chloridu **99** podľa literárneho postupu (Schéma 30).⁴⁴

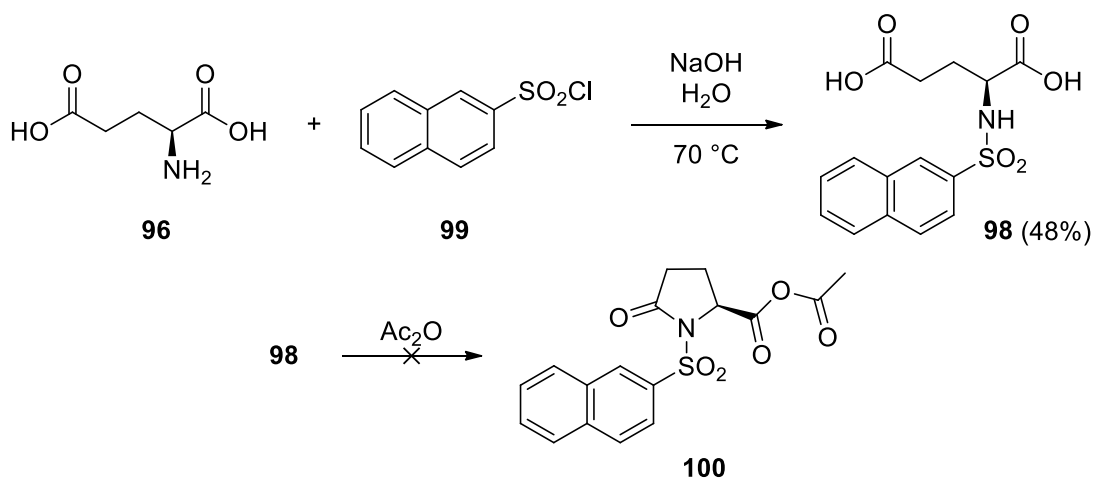
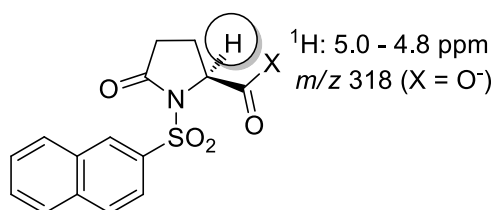


Schéma 30: Neúspešná syntéza acetylačného činidla 100

Reakciu nebolo treba optimalizovať, dosiahnutý výtťažok bol dokonca vyšší než uvádzala literatúra (48%, v literatúre 30 %). **98** bol následne cyklizovaný a prevedený na zmesný anhydrid za podobných podmienok ako **97**.⁴³ Pre túto reakciu bola prevedená optimalizácia reakčnej doby (90 – 140 °C) a teploty (20 min – 24 h). Zo získanej zmesi bola snaha kryštalizovať **100** z niekoľkých rozpúšťadiel a ich kombinácií (DCM, EtOAc, Et₂O, hexán, toluén MeCN, 2-Me-THF). Produkt sa nepodarilo vykryštalizovať. Pre analýzu a čistenie platili obmedzenia dané reaktivitou anhydridu rovnako ako v prípade N-tosyl derivátu **95**. ¹H NMR (CDCl₃) zo surového odparku poukázal na prítomnosť viacerých látok, medzi nimi bol prítomný pyroglutamát **101** (Obr. 7), ktorý bol takisto pozorovaný aj v HPLC-MS spektre (ESI⁻, karboxylátový anión, X = O⁻, m/z 318).



Obr. 7: Vedľajší produkt cyklizácie **101** s Ac₂O

Bolo pristúpené k otestovaniu iného spôsobu syntézy **100**, a to z kyseliny L-pyroglutamovej **102** (Schéma 31, R = 2-naftyl). Pri tejto syntéze nebolo treba cyklizovať glutamát na pyroglutamát, čo sľubovalo miernejšie podmienky a väčšiu selektivitu v poslednom kroku pri tvorbe zmesného anhydridu.

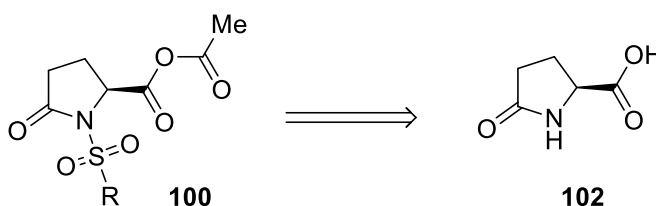


Schéma 31: Pozmenenie stratégie syntézy **100** – využitie kyseliny L-pyroglutamovej **102** ako východzej látky

N-sulfonácia nechránenej L-pyroglutamovej kyseliny **102** sulfonyl chloridom **99** sa nedarila (Schéma 32). Bola pozorovaná iba východzia látka **102**. Karboxylová skupina pyroglutamovej kyseliny bola ochránená, prevedená na *tert*-butyl ester **103**. Transesterifikácia L-pyroglutamovej kyseliny za kyselej katalýzy (*t*BuOAc, kat. HClO₄)

viedla k želanému produktu **103** iba v nízkom výťažku (5%).⁴⁵ Alternatívna metóda využívajúca ^tBuBr/ZnBr₂ poskytla požadovaný ester **103** vo výťažku 31%.⁴⁶

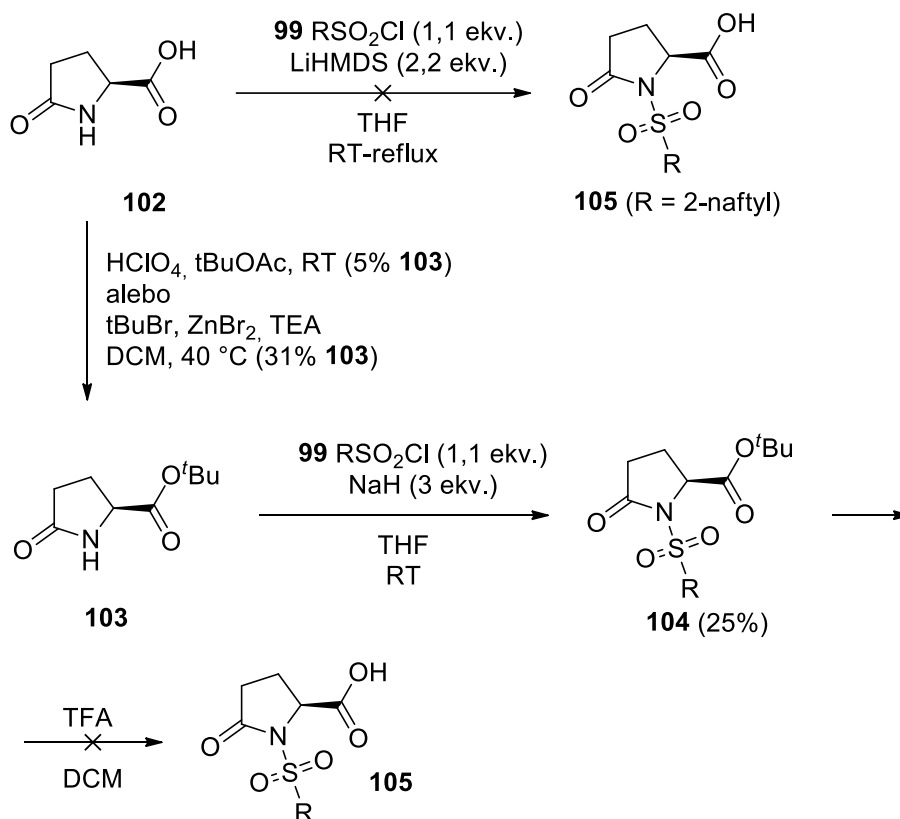


Schéma 32: Syntetická cesta pre získanie želaného **100**

N-Sulfonácia esteru **103** pôsobením 2-naftylsulfonyl chloridu **99** v prítomnosti NaH viedla k chránenému sulfonamidu **104** vo výťažku 25%.⁴⁷ Bolo odskúšané aj použitie LiHMDS (2,2 ekv.) namiesto NaH, avšak v tom prípade bola pozorovaná len nízka konverzia na želaný produkt **104**.

Následne bolo pristúpené k ochráneniu karboxylovej skupiny **104** pomocou TFA⁴⁷ v DCM a získaný zakalený žltý olej bol kryštalizovaný z malého množstva hexánu ako biela pevná látka, avšak podľa ¹H NMR deproteckia **104** na **105** neprebehla, a tak k acetylačnému kroku pomocou Ac₂O už nebolo pristúpené. Je možné, že deproteckii mohla brániť nedostatočná čistota **104**, avšak z časových dôvodov táto optimalizácia už nebola prevedená.

Bola snaha pripraviť zmesný anhydrid **106** *N*-substituovaný 2-nitrobenzénsulfonylom (Schéma 33). Do vodného roztoku NaOH bola pridávaná kyselina L-glutamová a 2-nitrobenzénsulfonyl chlorid. Reakčná zmes bola ponechaná po dobu 3 dní pri 70 °C, kedy bola okyselená koncentrovanou HCl a následne po dvoch dňoch

nastalo vylúčenie kryštalickej látky. Pre zvýšenie čistoty bolo však potrebné **107** rekrystalizovať vo vode. Bledozelená pevná látka bola získaná vo výťažku 26 %.

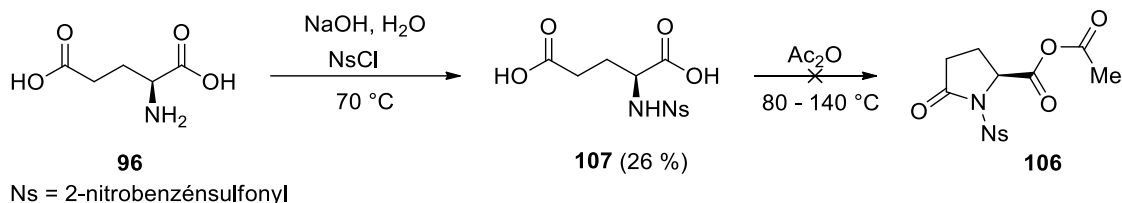


Schéma 33: Neúspešná syntéza acetylačného činidla **106**

107 bol následne použitý pre reakciu s nadbytkom Ac_2O pri $140\text{ }^\circ\text{C}$. Po odparení prebytku Ac_2O bol získaný oranžový hustý olej, ktorý nevykazoval ochotu kryštalizovať z použitých rozpúšťadiel ani za chladenia. Optimalizáciou reakčnej teploty ($80 - 140\text{ }^\circ\text{C}$) ani skúšaním rôznych rozpúšťadiel pre kryštalizáciu sa nepodarilo získať žiadaný produkt **106**.

Príprava dost' stéricky bráneného derivátu zmesného anhydridu **108** začala *N*-sulfonáciou L-glutamovej kyseliny **96** sulfonyl chloridom za štandardných podmienok (Schéma 34). Po okyselení reakčnej zmesi bola získaná zmes sulfónovej kyseliny **109** a sulfonamidu **110** v pomere 4:1. Kryštalizáciou z vody sa podarilo otočiť pomer na 1:2 v prospech žiadaného sulfonamidu **110**. Avšak ani opakovaná kryštalizácia z vody nevedla k ďalšiemu obohateniu produktu. Získaná zmes bola zahrievaná s Ac_2O na $140\text{ }^\circ\text{C}$ ale ani v tomto prípade sa nepodarilo izolovať čistý zmesný anhydrid **108**.

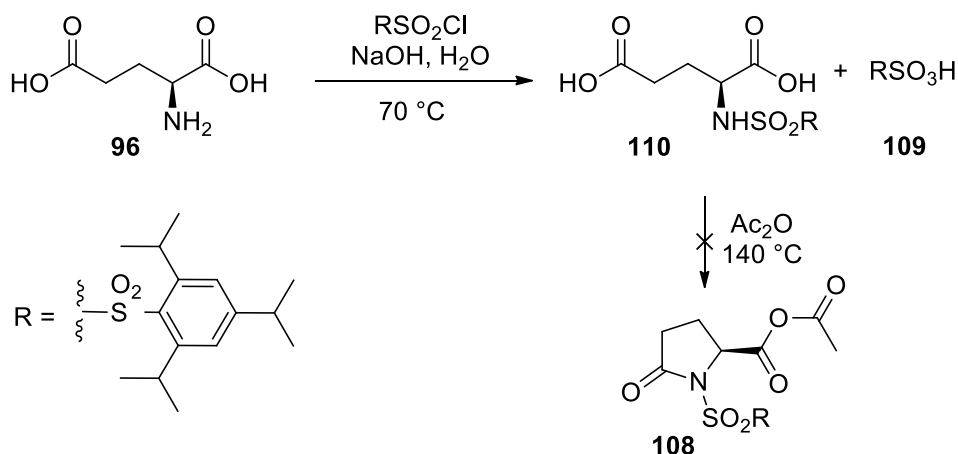


Schéma 34: Neúspešná syntéza acetylačného činidla **108**

3.2 Prípravy *N*-substituovaných 2-(*tert*-butyl)anilínov

Derivát anilínu **111** bol pripravený reakciou 2-*tert*-butylanilínu **54c**, benzotriazolu **112** a formaldehydu (37 % roztok) v ekvimolárnych množstvách. Zmes bola miešaná pri RT po dobu jedného dňa s výsledným 77 % výtťažkom **113** v dostatočnej čistote pre použitie v ďalšom kroku. Zmes **113** s NaBH₄ v MeOH a THF bola miešaná pri 0 °C po dobu 20 min a následne pri RT po dobu 1 dňa. Výsledný **111** bol získaný v 85 % výtťažku (Schéma 35).⁴⁸

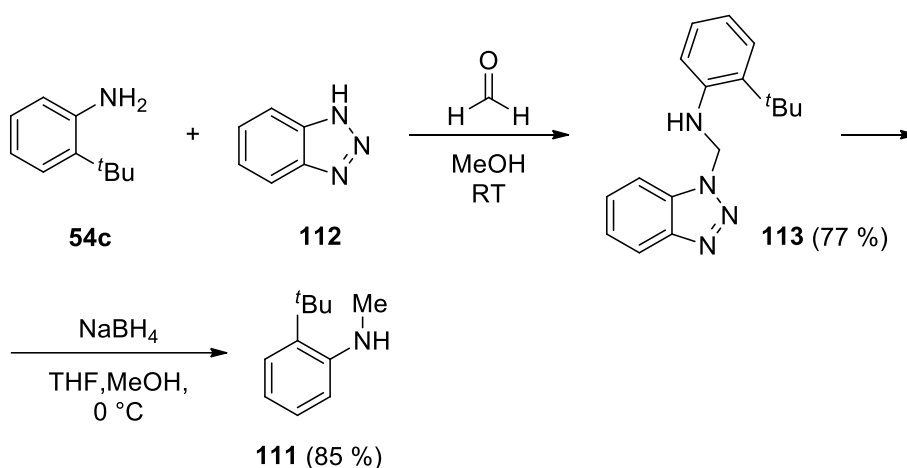


Schéma 35: Syntéza 2-(*tert*-butyl)-*N*-metylanilínu **111**

Princípom bolo prevedenie reakcie reduktívnej aminácie, v ktorej bol pre ovplyvnenie reakčnej rovnováhy najskôr **54c** prevedený pomocou formaldehydu na imín, ktorý následne spolu so **112** poskytol medziprodukt **113**. Tento bol výhodne izolovaný z reakčnej zmesi ako biela pevná látka a až následne bol redukovaný na výsledný amín **111**.

Derivát anilínu **114** bol pripravený trojkrokovou syntézou z východzieho 2-*tert*-butylanilínu (Schéma 36). Prvým krokom bola *N*-sulfonylácia v pyridíne za vzniku sulfonamidu **115** vo výtťažku 60%.⁴⁹ Následná nukleofilná substitúcia (EtI/K₂CO₃) poskytla terciárny sulfonamid **116**. Konverzia bola podľa HPLC/MS kvantitatívna a po bežnom spracovaní reakčnej zmesi bol surový produkt podrobený ďalšej reakcii bez purifikácie. Deprotekcia sulfonamidickej skupiny tioglykolovou kyselinou v prítomnosti DBU viedla k žiadanému produktu **114** vo výtťažku 47%.

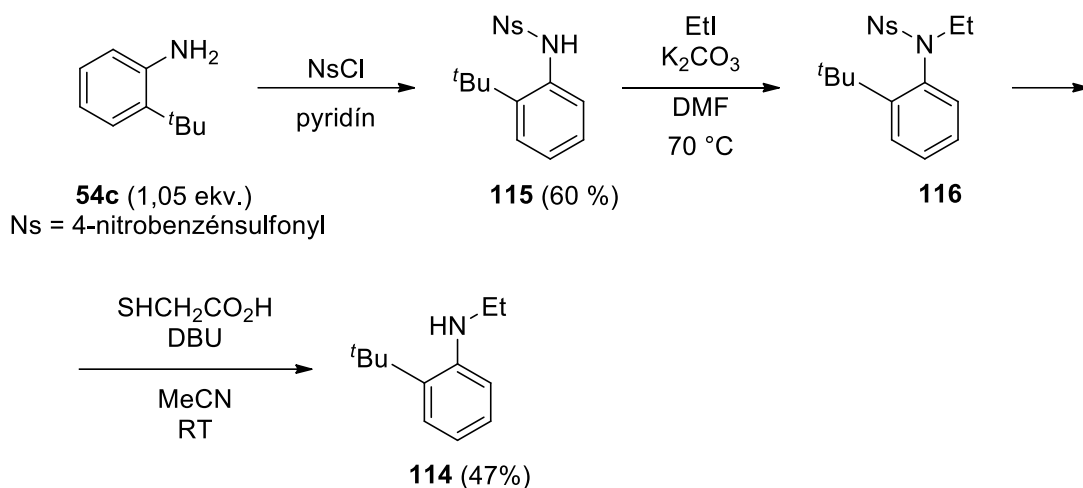


Schéma 36: Syntéza 2-(*tert*-butyl)-*N*-etylanilínu **114**

2-(*tert*-butyl)-*N*-propylanilín **117** bol pripravený dvojkrokovou syntézou z **54c** (Schéma 37). V prvom kroku bol anilín **54c** acylovaný anhydridom pripionovej kyseliny za vzniku amidu **118** vo výťažku 82%. Redukciou amidickej skupiny pomocou LiAlH_4 vo vriacom THF bol získaný žiadaný amín **117** vo výťažku 64%.

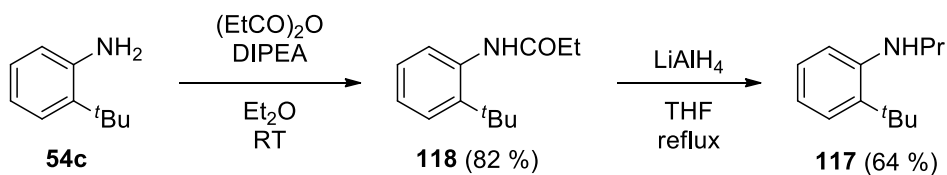
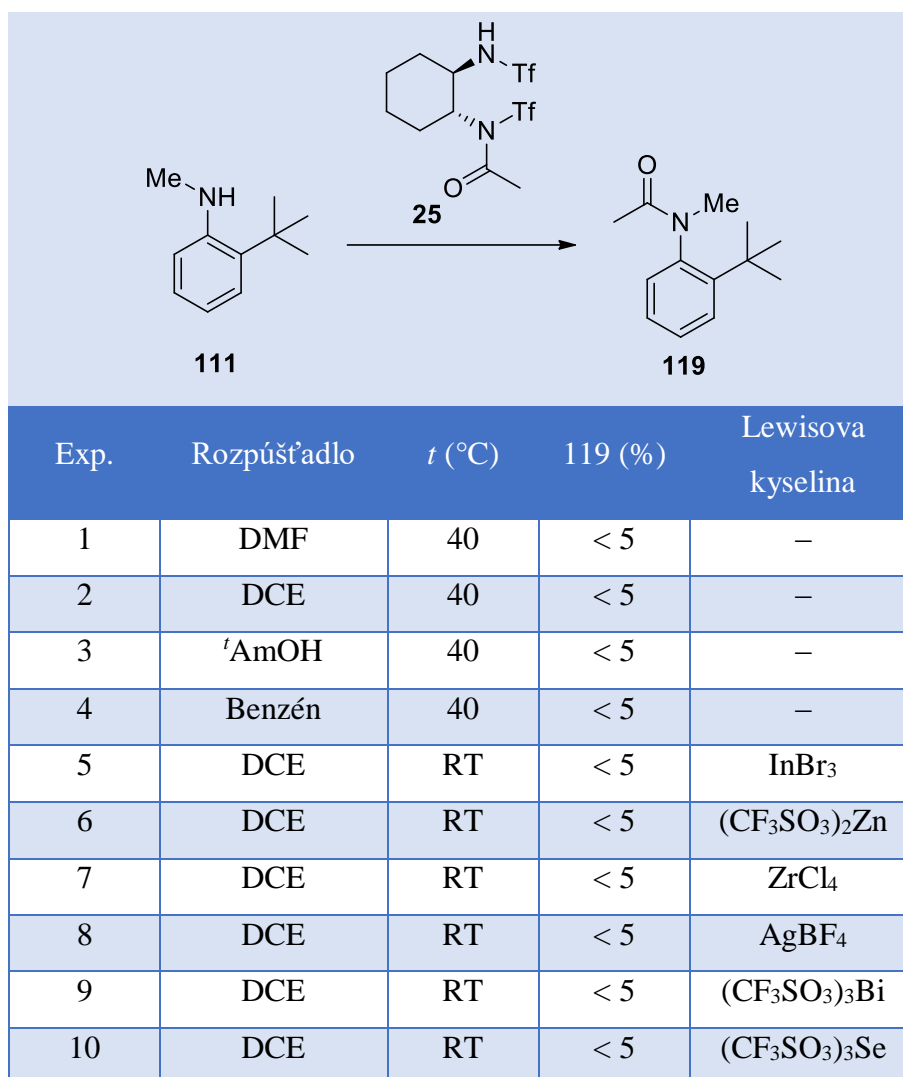


Schéma 37: Syntéza 2-(*tert*-butyl)-*N*-propylanilínu **117**

3.3 Prípravy acylovaných 2-(*tert*-butyl)anilínov

3.3.1 Acylácie s použitím *N*-((trifluorometyl)sulfonyl)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-(trifluorometylsulfon-amido)cyklohexyl)acetamidu (**25**)

Tab. 1: Reakčné podmienky acylácie **111** pomocou chirálneho činidla **25**



111 aj **25** boli použité v ekvimolárnych množstvách (0,5 mmol). Všetky optimalizačné reakcie prebiehali po dobu 24 h a boli prevedené za rôznych podmienok, ktoré sú zhrnuté v tabuľke (Tab. 1). Ak bola pridávaná Lewisova kyselina, tak v rovnakom molárnom množstve ako **111** a **25** (0,05 mmol). Množstvo **119** (%) bolo určené pomocou HPLC-MS.

Prípravené chirálne činidlo **25** bolo použité pre acetyláciu amínu **111** za rôznych podmienok (Tab. 1). Z tabuľky 1 je jasné, že žiadna z acylačných reakcií nebola úspešná. Nepomohla ani katalýza Lewisovými kyselinami (experimenty 5 – 10), ani zvýšenie reakčnej teploty (experimenty 1 – 4). Produkt **119** pravdepodobne nevznikal alebo

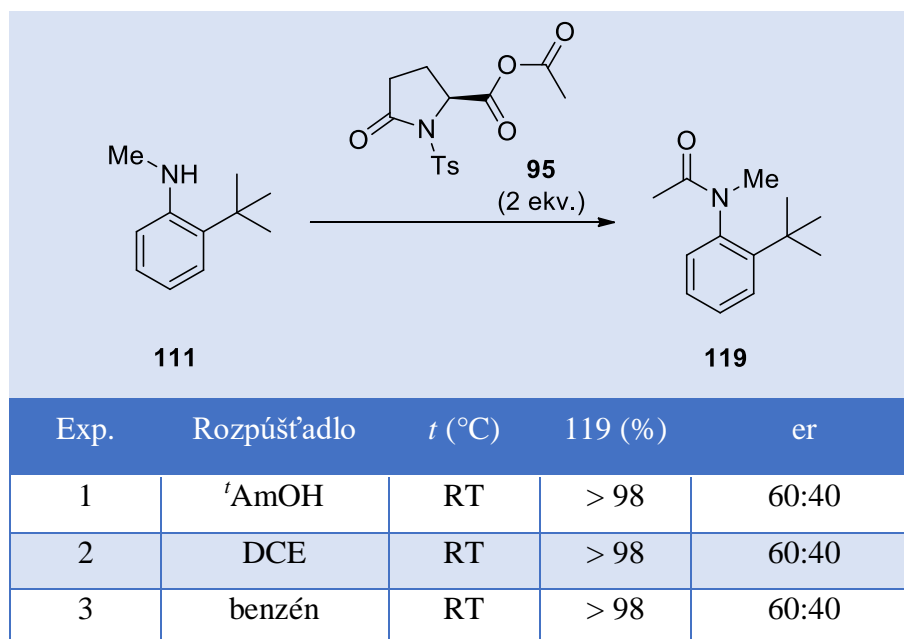
vznikal len v minimálnych množstvách, ktoré neboli detekované. ¹H NMR surovej reakčnej zmesi vždy ukázalo na prítomnosť nezreagovanej východzej látky i acylačného činidla. Bolo teda usúdené, že **25** sa v priebehu experimentov nehydrolyzoval prípadnou prítomnosťou vody alebo vzdušnej vlhkosti ale pravdepodobne len nebol dostatočne reaktívny pre sledovanú reakciu.

3.3.2 Acylácie s použitím (*S*)-5-oxo-1-tosylpyrolidín-2-acetoxyanhydridu kyseliny octovej (**95**)

Pretože acylačné činidlo **25** sa v modelovej reakcii preukázalo ako nereaktívne, bolo pristúpené k otestovaniu **95** na základe predpokladu, že ako zmesný anhydrid bude lepšou odstupujúcou chirálnou skupinou, a tak by pre sledovanú reakciu mohol byť dostatočne reaktívny.

3.3.2.1 Acylácie 2-(*tert*-butyl)-*N*-metylanilínu **111**

Tab. 2: Reakčné podmienky acylácie **111** pomocou chirálneho činidla **95**



95 bol použitý v dvojnásobnom molárnom nadbytku oproti **111**. Všetky optimalizačné reakcie prebiehali po dobu 24 h a boli prevedené za podmienok zhrnutých v tabuľke (Tab. 2). Množstvo **119** (%) bolo určené pomocou HPLC-MS. Er bol určený pomocou chirálnej HPLC.

Z tabuľky 2 vyplýva, že anilín **111** za daných podmienok s činidlom zreagoval a vo všetkých troch rozpúšťadlách došlo k vysokej konverzii na **119**. Ukázalo sa, že predpoklad vyššej reaktivity zmesného anhydridu **95** ako acylačného činidla v modelovej reakcii sa ukázal správny. Acylácia prebieha s určitou, i keď nie príliš

veľkou stereoselektivitou, ktorá za daných podmienok nezávisí na použitom rozpúšťadle. Tento prvý čiastočný úspech bol následne motiváciou k príprave podobných zmesných anhydridov (viz. Kapitola 3.1), ďalšej optimalizácii reakčných podmienok a výberu vhodných modelových zlúčenín.

3.3.2.2 Acylácie 2-(*tert*-butyl)-*N*-etylanilínu **114**

Ako ďalší štruktúrne podobný ale s viac stéricky bráneným atómom dusíka bol vybraný 2-(*tert*-butyl)-*N*-etylanilín **114**.

Tab. 3: Reakčné podmienky acetylácie **114** pomocou chirálneho činidla **95**

Exp.	Rozpúšťadlo	<i>t</i> (°C)	Lewisova kyselina	120 (%)
1	DCE	RT	–	> 99
2	Benzén	RT	–	98
3	THF	RT	–	87
4	DCE	10	–	79
5	Benzén	10	–	16
6	THF	10	–	14
7	DCE	0	–	< 5
8	DCE	0	ZnCl ₂	< 5
9	DCE	0	AlCl ₃	< 5
10	DCE	0	Boran THF komplex	< 5
11	DCE	0	Izopropoxid titaničitý	< 5

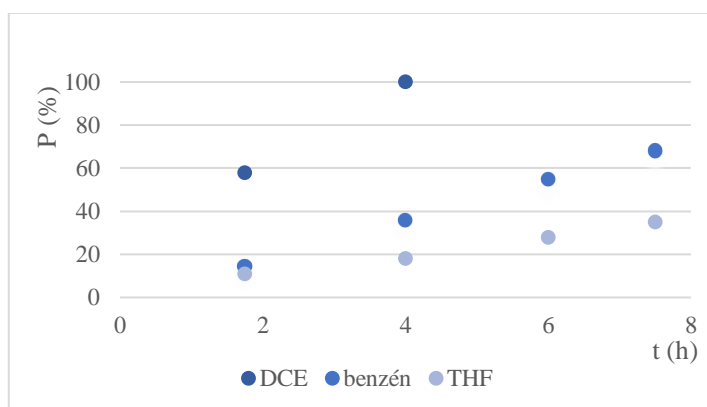
Experimenty (1 – 11) boli prevedené za podmienok uvedených v tabuľke 3, takisto boli sledované v čase pre zistenie percentuálneho prírastku produktu **120**. Závislosti množstva produktu **120** na reakčnej dobe

v daných rozpúšťadlách a pri danej teplote boli vynesené do grafov 1 a 2 nižšie. Do tabuľky 3 bola pre prehľadnosť uvedená len konečná konverzia na **120** po 24 h, po tejto dobe boli reakcie aj ukončené. Ak bola pridávaná Lewisova kyselina, tak v rovnakom molárnom množstve ako **95** (0,1 mmol). Množstvo **120** (%) bolo určené pomocou HPLC-MS.

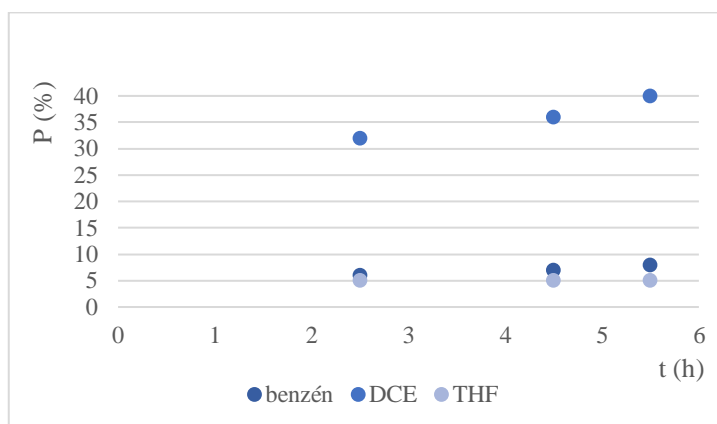
Na základe predošlého experimentu (kapitola 3.3.2.1) bolo predpokladané, že práve stericky náročnejší substrát a nižšia teplota by mohli napomôcť k stereoselektívnejšiemu priebehu acylácie. Reakcia bola skúmaná pri RT, 10 °C a 0 °C.

Z výsledkov (Tab. 3) možno zhodnotiť, že pre kvantitatívny priebeh reakcie bol najvhodnejším rozpúšťadlom DCE a ako bolo očakávané, rýchlosť reakcie so snižujúcou sa teplotou klesala, čo je znázornené aj v grafoch 1 a 2 nižšie. Tiež sa ukázalo, že teplota 10 °C bola pre reaktivitu **114** s činidlom **95** hraničná. Tomuto faktoru nedopomohlo ani použitie DCE, v ktorom bola očakávaná najrýchlejšia konverzia na produkt **120**, a takisto nepomohol ani prídavok Lewisovej kyseliny.

Er vzniknutých produktov **120** nebolo možné určiť, pretože v danom čase nebola vyvinutá metóda pre meranie týchto derivátov na chirálnej HPLC.



Graf 1: Závislosť množstva **120** (%) na čase pri RT

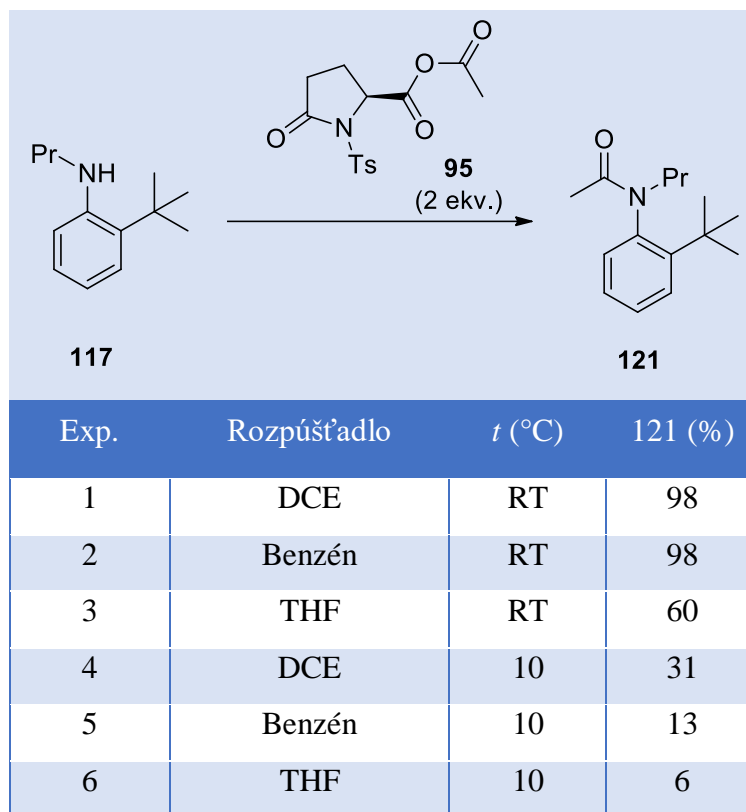


Graf 2: Závislosť množstva **120** (%) na čase pri 10 °C

3.3.2.3 Acylácie 2-(*tert*-butyl)-*N*-propylanilínu **117**

Činidlo **95** bolo použité pre acetyláciu 2-(*tert*-butyl)-*N*-propylanilínu **117**, ktorý bol pre účely experimentov vybraný z podobných dôvodov ako **114**.

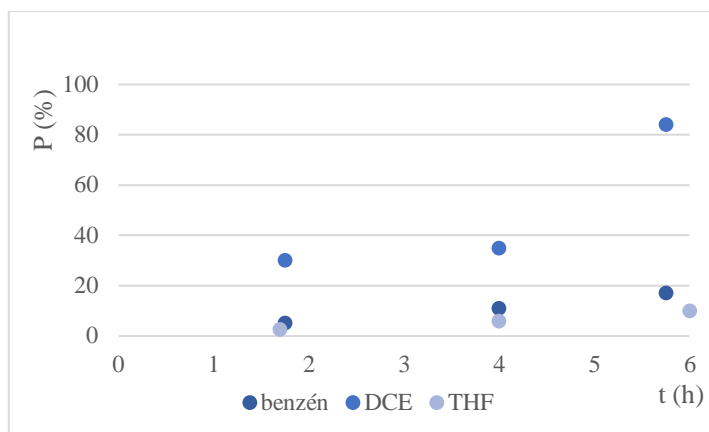
Tab. 4: Reakčné podmienky acetylácie **117** pomocou chirálneho činidla **95**



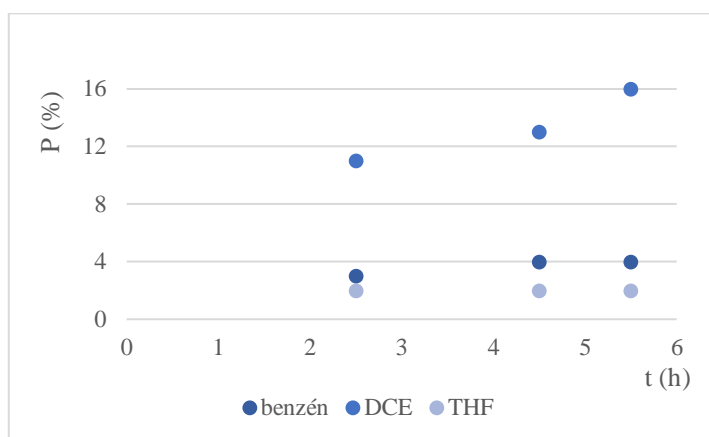
Experimenty (1 – 6) boli prevedené za podmienok uvedených v tabuľke 4, takisto boli sledované v čase pre zistenie percentuálneho prírastku produktu **121**. Závislosti množstva produktu **121** na reakčnej dobe v daných rozpúšťadlách a pri danej teplote boli vynesené do grafov 3 a 4 nižšie. Do tabuľky 4 bola pre prehľadnosť uvedená len konečná konverzia na **121** po 24 h, po tejto dobe boli tiež všetky reakcie ukončené. Množstvo **121** (%) bolo určené pomocou HPLC-MS.

Z tabuľky 4 možno vyčítať, že trend vplyvu rozpúšťadla na rýchlosť reakcie je v tomto prípade dosť značný, takisto ako aj vplyv teploty. Ako je možné si povšimnúť v tabuľke 4, DCE bol najvhodnejším rozpúšťadlom z hľadiska reakčnej rýchlosti, druhým najvhodnejším bol benzén. Ako bolo očakávané, skúmaný 2-(*tert*-butyl)-*N*-propylanilín **117** v porovnaní s 2-(*tert*-butyl)-*N*-etylanilínom **114** poskytoval za tých istých podmienok pomalšiu konverziu na produkt **121**, najmä pri 10 °C boli hodnoty konverzií **117** na **121** už dosť nízke. Vďaka tomu bolo usúdené, že tento derivát je menej reaktívny než **114** a skúmanie reakcie pri 0 °C už nebolo prevedené.

Er vzniknutých produktov **121** nebolo možné určiť, pretože metóda pre meranie týchto derivátov na chirálnej HPLC nebola vyvinutá.



Graf 3: Závislosť množstva **121** na reakčnom čase pri RT



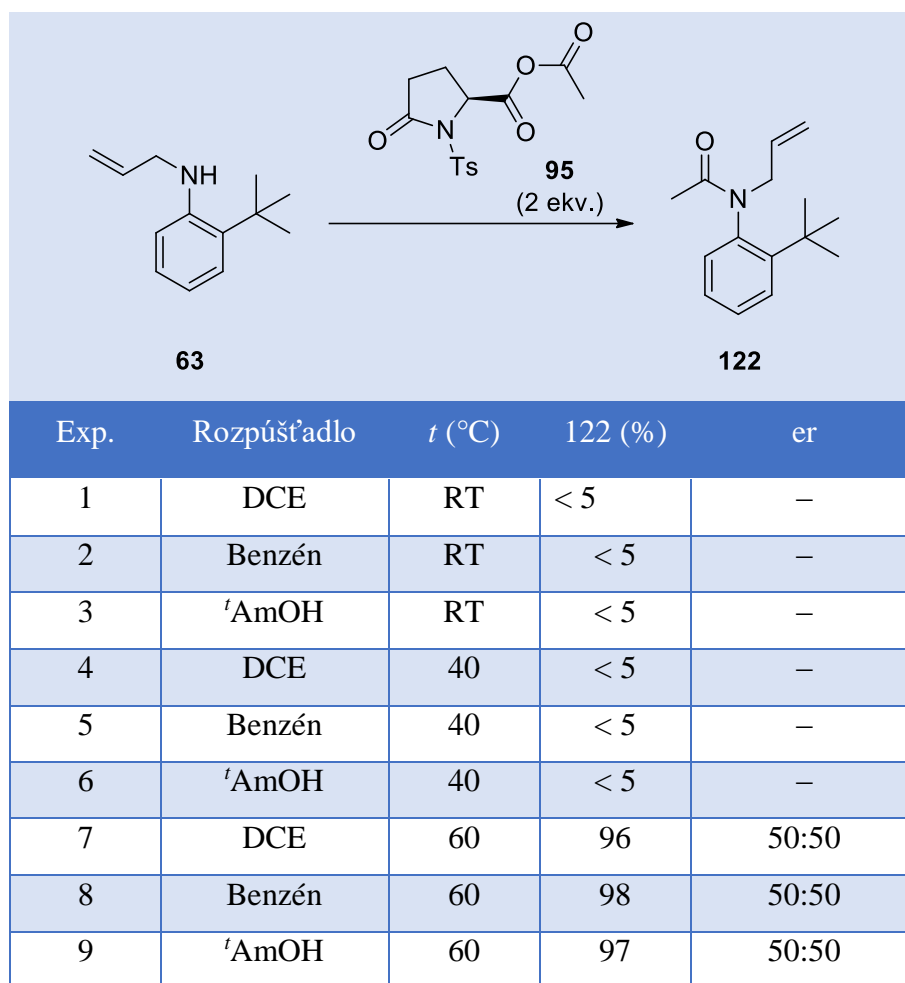
Graf 4: Závislosť množstva **121** na reakčnom čase pri 10 °C

3.3.2.4 Acylácie *N*-allyl-2-(*tert*-butyl)anilínu **63**

Keďže u 2-(*tert*-butyl)-*N*-propylanilínu **117** bola reaktivita preukázaná, tak pre ďalšiu reakciu nastala možnosť použiť štruktúrne podobný anilín, v tomto prípade obohatený o príspevok konjugácie dvojitej väzby s voľným elektrónovým párom na atóme dusíka (Tab. 5). Bolo predpokladané, že zo stérických dôvodov by mohla mať konjugácia vplyv na stereoselektivitu reakcie.

Boli otestované tri reakčné teploty s použitím troch rôznych rozpúšťadiel – RT, 40 °C a 60 °C. Skúmanie reakcie pri vyššej teplote už nebolo vítané, pretože pred zahájením experimentu bol teoretický predpoklad, že stereoselektivita danej reakcie dosiahne vhodných hodnôt skôr pri nižších teplotách.

Tab. 5: Reakčné podmienky acetylácie **63** pomocou chirálneho činidla **95**



Experimenty (1 – 3) boli prevedené za podmienok uvedených v tabuľke 5. Do tabuľky 5 bola pre prehľadnosť uvedená len konečná konverzia na **122** po 24 h, po tejto boli tiež všetky reakcie ukončené. Množstvo **122** (%) bolo určené pomocou HPLC-MS. Er bol určený pomocou chirálnej HPLC.

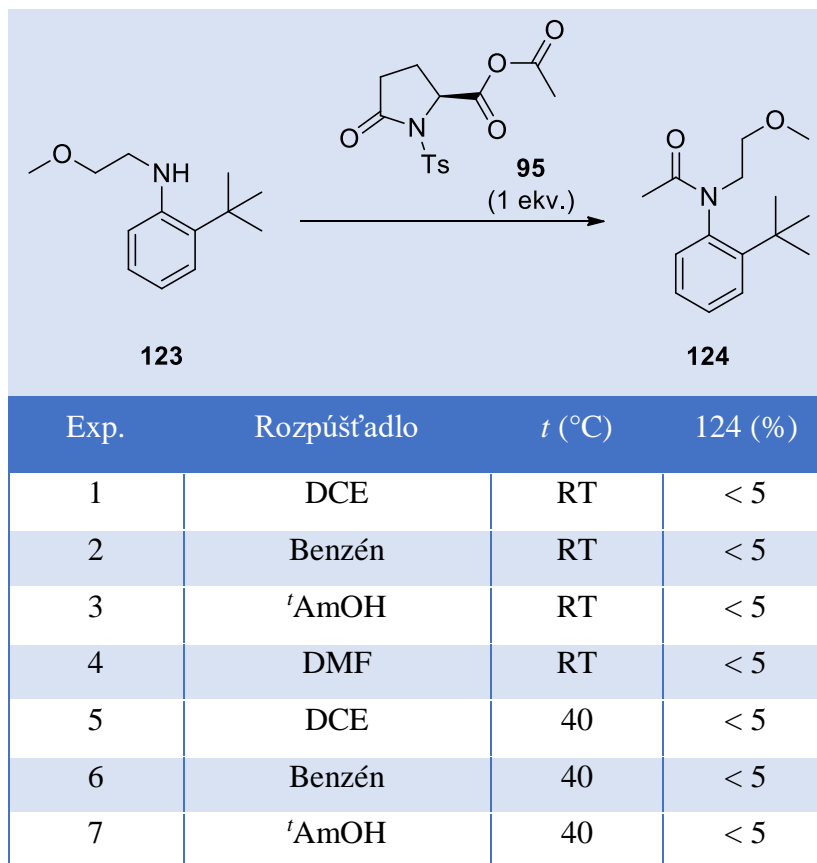
Experimentálne bola zistená pri teplote 60 °C výborná reaktivita *N*-allyl-2-(*tert*-butyl)anilínu s acylačným činidlom **95**, avšak enantiomerické pomery produktov činili 50:50, čo znamená, že reakcia vôbec nepreběhla stereoselektívne (alebo len minimálne) a pôsobením činidla **95** vznikla racemická zmes produktov. Tým bol overený predpoklad, že stereoselektivita reakcií prebiehajúcich s činidlom **95** závisí na teplote a pri vysokej teplote klesá. Prevádzanie ostatných reakcií pri nižších teplotách malo teda opodstatnenie.

3.3.2.5 Acylácie 2-(*tert*-butyl)-*N*-(2-metoxyetyl)anilínu **123**

Pre ďalšie experimenty, ako je uvedené v tabuľke 6, bol vybraný 2-(*tert*-butyl)-*N*-(2-metoxyetyl)anilín **123** (Tab. 6). Bolo predpokladané, že prítomnosť elektronegatívneho

kyslíka v uhlíkovom reťazci naviazanom na dusíku by mohla mať opäť určitý efekt v acylačnej reakcii, ktorá by vďaka tomu mohla mať stereoselektívnejší priebeh.

Tab. 6: Reakčné podmienky acetylácie **123** pomocou chirálneho činidla **95**



Experimenty (1 – 7) boli prevedené za podmienok uvedených v tabuľke 6. Ak reakcia prebiehala s prídavkom DMAP, tak bol pridaný v rovnakom množstve ako **123** a **95** (0,05 mmol). Množstvo **124** (%) bolo určené pomocou HPLC-MS.

Reakcia znázornená v schéme 43 bola analyzovaná po približne 5 h a následne aj po ponechaní cez víkend ale produkt **124** nebol detekovaný ani v jednej z reakčných zmesí. Všetky experimenty 1 až 7 znázornené v tabuľke 6 boli prevedené súbežne aj s prídavkom DMAP ale výsledok bol rovnaký, konverzia na produkt **124** nebola zaznamenaná ani v jednom prípade. Vznik **124** nenastal ani s použitím rozpúšťadla DCE, v ktorom bola očakávaná najrýchlejšia konverzia ani pri zvýšení teploty na 40 °C. Použitý 2-(*tert*-butyl)-*N*-(2-metoxyetyl)anilín **123** bol teda pre reakciu s činidlom **95** už pravdepodobne príliš stéricky náročný a vznik produktu **124** nenastal alebo nastal v minimálnych množstvách, ktoré neboli detekované.

Prevedením experimentov 1 až 7 (Tab. 6) sme dokázali obmedzenú reaktivitu chirálneho acetylačného činidla **95**, ktoré už pre anilín **123** nepostačovalo

ani za optimalizovaných podmienok a pravdepodobne takisto nebude ani pre podobné viac stéricky bránené anilíny.

3.4 Overenie optickej čistoty (*S*)-5-oxo-1-tosylpyrolidín-2-acetoxyanhydridu kyseliny octovej (**95**)

Optická čistota pripraveného činidla **95** bola overená na základe dvoch reakcií (Schéma 38) s opticky čistými enantiomérmi 1-fenyletánamínu **26**. Podstata tohto dôkazu spočívala v tom, že racemizácia chirálneho centra amínu **26** v priebehu nebola očakávaná. Vďaka tomu bolo možné zistiť, či zreagovaním jedného z enantiomérov **26** s činidlom **95** vznikajú ako produkty dve látky – dva diastereoizoméry, čo by nastalo, ak by pripravené činidlo **95** nebolo opticky čisté alebo naopak jedna látka, čo by znamenalo, že **95** bol pripravený ako jeden enantiomér.

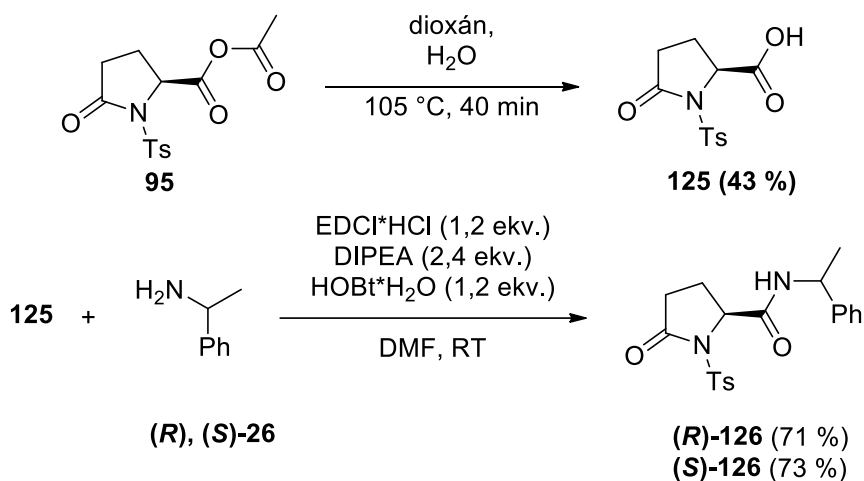


Schéma 38: Overenie optickej čistoty pripraveného chirálneho acetylačného činidla **95** jeho reakciou s oboma opticky čistými enantiomérmi **26**

Hydrolyza zmesného anhydridu **95** v zmesi dioxán/voda po dobu 40 minút pri 105 °C poskytla karboxylovú kyselinu **125** vo výťažku 43 %. Tvorba amidickej väzby s amínmi (*R*)- a (*S*)-**26** bola prevedená pomocou EDCI/HOBT. Oba amidy (*R*)-**126** a (*S*)-**126** boli získané v podobnom výťažku. V oboch prípadoch bol v ¹H NMR pozorovaný len jeden optický izomér, ani náznak alternatívneho epiméru. Zmesný anhydrid **95** musel teda byť opticky čistý.

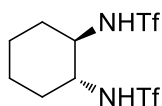
4 Experimentálna časť

Pri príprave všetkých látok boli použité komerčne dostupné chemikálie a rozpúšťadlá v kvalite deklarovanej výrobcom. U reakcií vyžadujúcich neprítomnosť vlhkosti boli použité komerčne dostupné bezvodé rozpúšťadlá. Používaný benzén bol dosúšaný molekulovými sitami. Potrebné sklo a aparatúra boli pred použitím vyžihané plameňom alebo teplovzdušnou pištoľou a reakcie boli prevádzané v inertnej atmosfére N₂. Všetky komerčné látky boli použité bez ďalšieho čistenia, okrem benzénu, ktorý bol sušený nad 4° molekulovými sitami.

Priebeh chemických reakcií bol sledovaný pomocou tenkovrstvej chromatografie na hliníkových doštičkách TLC Silica gel 60 F₂₅₄ značky Merck a pomocou meraní na HPLC (Thermo, C18 kolóna, gradient MeCN-1 mM octanový pufr). Uvedené hodnoty pH boli určené približne pomocou univerzálnych indikátorových pH papierikov. Teploty topenia pripravených látok boli zmerané na bodotávku s mikroskopom. Optické otáčavosti boli určené pomocou polarimetra (Atago, AP-300). NMR spektrá boli zmerané na JEOL spektrometri na frekvencii 400 MHz pre protón ¹H, alebo 100 MHz pre uhlík ¹³C. HRMS boli zmerané na prístroji Exactive Plus Orbitrap high-resolution (Thermo, Fischer Scientific). Vzniknuté acylované anilíny boli pre zistenie pomeru jednotlivých enantiomérov zmerané na HPLC (Chiralpak IC-3 4,6 x 100 mm, isokrat: 2% ⁱPrOH/hexán, 0,6 mL/min).

4.1 Prípravy acylačných činidiel

4.1.1 *N,N'*-((1*R*,2*R*)-cyklohexán-1,2-diyl)bis(1,1,1-trifluorometánsulfonamid) (**89**)



Látka **89** bola pripravená podľa literatúry.⁴¹

V trojhrdlej banke opatrenej septom, prikvapávacím lievikom a teplomerom bol rozpustený (1*R*,2*R*)-cyklohexán-1,2-diamín (1,03 g; 9,0 mmol) a TEA (2,8 mL; 20,1 mmol) v DCM (10 mL). Reakčná zmes bola ochladená na $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, následne bol do nej prikvapávaný roztok Tf₂O (3,4 mL; 20,3 mmol) v 5 mL DCM po dobu 25 min. Po vytemperovaní na laboratórnu teplotu bola zmes extrahovaná trikrát v Et₂O (10 mL) a vo vode (20 mL). Organická fáza bola premytá vodou, vysušená pomocou bezvodého MgSO₄ a rozpúšťadlo bolo odparené na RVO za vzniku béžovej pevnej látky, ktorá bola rekryštalizovaná v CHCl₃ (32 ml) a v hexáne (10 mL). Výsledkom bola béžová pevná látka (1,90 g; 56 %).

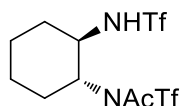
Teplota topenia $145 - 186\text{ }^{\circ}\text{C}$. Literatúra = $186 - 189\text{ }^{\circ}\text{C}$.

$[\alpha]_{\text{D}} = -1,65\text{ }^{\circ}$ ($c = 0,55$ v EtOH); literatúra: $[\alpha]_{\text{D}} = -5,70\text{ }^{\circ}$ ($c = 5,01$ v EtOH).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 9.42$ (s, 2H), 3.14 – 3.02 (m, 2H), 1.93 – 1.84 (m, 2H), 1.71 – 1.60 (m, 2H), 1.52 – 1.39 (m, 2H), 1.26 – 1.39 (m, 2H) ppm.

HRMS vypočítané pre C₈H₁₂F₆N₂O₄S₂ [M – H]⁻ 377.0070, nájdené 377.0068.

4.1.2 *N*-((trifluorometyl)sulfonyl)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-(trifluorometylsulfonamido)cyklohexyl)acetamid (25)



Látka **25** bola pripravená podľa literatúry.⁷

(1*R*,2*R*)-1,2-Bis[(trifluorometyl)sulfonamido]cyklohexán (0,38 g; 1,0 mmol) a trietylamín (210 μL ; 1,5 mmol) boli rozpustené v 8,5 mL bezvodého Et₂O. Po ochladení na $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ bol k roztoku po kvapkách pridaný AcCl (71 μL ; 1,0 mmol) a reakčná zmes bola pri tejto teplote miešaná po dobu 3 h. Zmes bola sfiltrovaná, premytá 10 mL petroletheru a rozpúšťadlo bolo odparené na RVO. Vzniknutý žltý olej bol podrobený chromatografii na stĺpci silikagélu (petrolether/EtOAc 25/1). Produktom bola béžová pevná látka (0,14 g; 33 %).

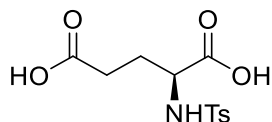
Teplota topenia $102 - 107\text{ }^{\circ}\text{C}$. Literatúra = $111\text{ }^{\circ}\text{C}$.

$[\alpha]_{\text{D}} = -21,14\text{ }^{\circ}$ ($c = 1,92$ v CHCl₃); literatúra: $[\alpha]_{\text{D}} = +17,46\text{ }^{\circ}$ ($c = 1,50$ v CHCl₃) pre opačný enantiomér.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.84 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.32 – 4.22 (m, 1H), 3.80 – 3.72 (m, 1H), 2.53 – 2.41 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.90 – 1.76 (m, 3H), 1.46 – 1.20 (m, 3H) ppm.

HRMS vypočítané pre $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$ $[\text{M} - \text{H}]^-$ 419.0176, nájdené 419.0176.

4.1.3 (S)-2-(4-metylfenylsulfonamido)pentándiová kyselina (97)



Látka **97** bola pripravená podľa literatúry.⁴³

Do roztoku NaOH (11,62 g; 0,29 mol) vo vode (110 mL) bola za stáleho miešania pridaná kyselina L-glutamová (10,10 g; 68,7 mmol). Následne bol po častiach pridaný TsCl (15,48 g; 81,2 mmol) a vzniknutý roztok bol zahriaty na 90 °C a miešaný pri tejto teplote do ďalšieho dňa, kedy bola reakčná zmes okyselená na pH = 1, extrahovaná trikrát do EtOAc (15 mL), vysušená bezvodým Na_2SO_4 a výsledná látka získaná odparením na RVO bola rekryštalizovaná vo vode (43 mL) s prídavkom koncentrovanej HCl (15 mL) pri 130 °C. Rekryštalizovaný produkt bol odfiltrovaný, premytý minimálnym množstvom vody a lyofilizovaný do ďalšieho dňa. Výsledným produktom bola bieložltá pevná látka (7,29 g; 35%).

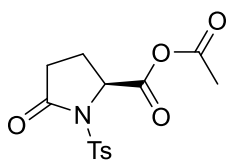
Teplota topenia 139 – 140 °C. Literatúra = 131 °C.

$[\alpha]_{\text{D}} = +19,62^\circ$ ($c = 0,99$ v EtOAc); literatúra: $[\alpha]_{\text{D}} = +22,00^\circ$ ($c = 1,00$ v EtOAc).

^1H NMR (500 MHz, $\text{DSMO}-d_6$): δ = 12.37 (s, 2H), 8.03 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.65 – 7.63 (m, 2H), 7.36 – 7.33 (m, 2H), 3.75 (td, J = 8.9, 5.1 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.22 – 2.17 (m, 2H), 1.87 – 1.81 (m, 1H), 1.69 – 1.61 (m, 1H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DSMO}-d_6$): δ = 173.4, 172.5, 142.5, 138.4, 129.4, 126.5, 54.7, 29.5, 27.4, 21.0 ppm.

HRMS vypočítané pre $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_6\text{S}$ $[\text{M} - \text{H}]^-$ 300.0547, nájdené 300.0546.

4.1.4 (S)-5-oxo-1-tosylpyrolidín-2-acetoxyanhydrid kyselin y octovej (95)



Látka **95** bola pripravená modifikáciou postupu z literatúry.⁴³

(S)-2-(4-Metylfenylsulfonamido)pentándiová kyselina (1,01 g; 3,4 mmol) bola umiestnená do tlakovej skúmavky, rozpustená v nadbytku Ac₂O (10 mL) a ponechaná reagovať za stáleho miešania pri teplote 140 °C po dobu 30 min. Prebytočný acetanhydrid bol odparený pri teplote 60 °C a tlaku 20 mBar. Žltý olej bol rozpustený v 6 mL EtOAc a ponechaný pri RT za stáleho miešania do druhého dňa, kedy bola vylúčená látka sfiltrovaná pod N₂, premytá EtOAc a následne lyofilizovaná cez noc. Produktom bola biela pevná látka (0,27 g; 25%).

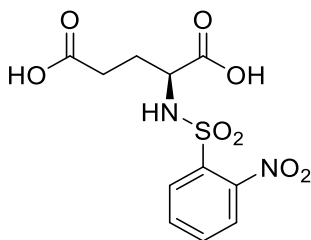
Teplota topenia 120 – 136 °C. Literatúra = 148 °C.

$[\alpha]_D = -14,38^\circ$ (c = 0,99 v CHCl₃).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.97 - 7.95$ (m, 2H), 7.35 – 7.32 (m, 2H), 4.92 – 4.87 (m, 1H), 2.63 – 2.44 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.2 – 2.20 (m, 1H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 172.3, 166.7, 165.2, 145.9, 134.6, 129.6, 129.3, 59.6, 30.3, 22.7, 22.3, 21.9$ ppm.

HRMS, rozkladá sa na karboxylovú kyselinu, vypočítané pre C₁₂H₁₃NO₅S [M – H]⁻ 282.0442, nájdené 282.0439.

4.1.5 (S)-2-(2-nitrofenylsulfonamido)pentándiová kyselina (102)



Postup prípravy **102** bol inšpirovaný literatúrou.⁴³

K roztoku NaOH (2,73 g; 68,3 mmol) a kyseliny L-glutamovej (2,51 g; 17,1 mmol) v 40 mL vody bol po malých dávkach pridaný *o*-nosyl chlorid (5,50 g; 24,8 mmol). Jasno žltý roztok bol ponechaný pri RT za stáleho miešania po dobu troch dní, kedy bola zmes okyselená koncentrovanou HCl na pH = 1 a ponechaná kryštalizovať pri RT po dobu dvoch dní. Vylúčená látka bola sfiltrovaná, premytá vodou a lyofilizovaná cez noc. Vysušená látka bola znovu rekryštalizovaná v 7 mL vody a ponechaná ku kryštalizácii do ďalšieho dňa, kedy bola sfiltrovaná, dobre premytá vodou a lyofilizovaná cez noc. Výsledkom bola bledozelená pevná látka (1,48 g; 26 %).

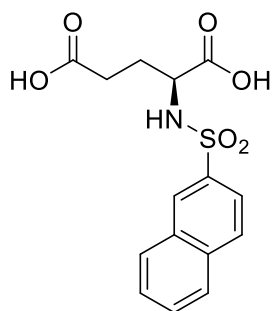
Teplota topenia 145 – 147 °C.

$[\alpha]_D = -75,23^\circ$ (c = 0,90 v MeOH).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DSMO-}d_6$): $\delta = 12.46$ (s, 1H), 8.48 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.03 – 7.99 (m, 1H), 7.95 – 7.91 (m, 1H), 7.85 – 7.81 (m, 2H), 3.95 – 3.91 (m, 1H), 2.21 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.01 – 1.94 (m, 1H), 1.80 – 1.73 (m, 1H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 173.4, 172.2, 147.2, 133.9, 133.3, 132.5, 129.8, 124.2, 55.1, 29.6, 27.0 ppm.

HRMS vypočítané pre $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}$ $[\text{M} - \text{H}]^-$ 331.0242, nájdené 331.0241.

4.1.6 (S)-2-(naftalén-1-sulfonamido)pentándiová kyselina (98)



Látka **98** bola pripravená podľa literatúry.⁴⁴

Do banky s kyselinou L-glutamovou (1,12 g; 7,6 mmol) bol pridaný 2 M vodný roztok NaOH do úplného rozpustenia kyseliny a do dosiahnutia silne zásaditého pH roztoku. Zmes bola následne zahriata na 70 °C a za intenzívneho miešania bol po častiach pridaný naftalén-2-sulfonylchlorid (2,53 g; 11,2 mmol). pH bolo v priebehu reakcie udržiavané pomocou 2 M NaOH v zásaditej oblasti. Zmes bola ponechaná reagovať pri RT ešte po dobu dvoch dní, následne bola filtráciou zbavená nerozpustených častíc. Filtrát bol okyselený 6 M HCl, extrahovaný trikrát do EtOAc (10 mL), spojené organické

fázy boli premyté soľankou (10 mL) a vysušené bezvodým Na₂SO₄. Odparením rozpúšťadla na RVO vznikla biela tuhá látka (1,24 g; 48%).

Teplota topenia 156 – 159 °C. Literatúra = 156 – 159 °C.

$[\alpha]_D = +5,31^\circ$ (c = 0,414 v MeOH); literatúra: $[\alpha]_D = -5,0^\circ$ (c = 0,404 v MeOH) pre derivát D-glutamovej kyseliny.

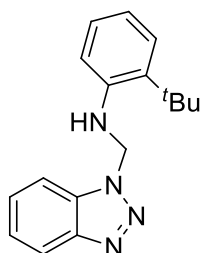
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 12.36$ (s, 1H), 8.40 – 8.38 (m, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J* = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.70 – 7.63 (m, 2H), 3.85 (td, *J* = 9.0, 5.3 Hz, 1H), 2.26 – 2.18 (m, 2H), 1.91 – 1.84 (m, 1H), 1.71 – 1.64 (m, 1H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 173.4, 172.4, 138.2, 134.1, 131.6, 129.2, 129.1, 128.6, 127.8, 127.4, 127.1, 122.4, 54.9, 29.5, 27.4$ ppm.

HRMS vypočítané pre C₁₅H₁₅NO₆S [M – H]⁻ 336.0547, nájdené 336.0549.

4.2 Prípravy substituovaných 2-(*tert*-butyl)anilínov

Anilíny **123** a **63** neboli syntetizované, ich prípravou sa vo svojej diplomovej práci zaoberal Bc. Radoslav Sokol.

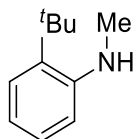
4.2.1 N-((1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-yl)metyl)-2-(*tert*-butyl)anilín (**113**)



Látka **113** bola pripravená podľa literatúry.⁴⁸

K roztoku 2-*tert*-butylanilínu (4.7 mL; 30,0 mmol) v MeOH (30 mL) bol pridaný benzotriazol (3,57 g; 30,0 mmol) a 37 % formaldehyd (92,2 mL; 30,0 mmol). Reakčná zmes bola miešaná pri RT po dobu 25 h. Vytvorený biely precipitát bol odfiltrovaný, premytý 10 mL studeného MeOH a vysušený pôsobením silného vákuu. Takto získaná látka bola vzápätí použitá v druhom reakčnom kroku (6,47 g; 77%).

4.2.2 2-(*tert*-butyl)-*N*-metylanilín (111)



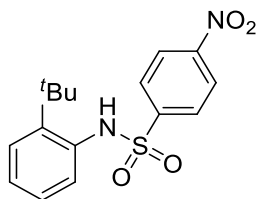
Látka **111** bola pripravená podľa literatúry.⁴⁸

N-((1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-yl)metyl)-2-(*tert*-butyl)anilín (6,47 g; 23,1 mmol) bol rozpustený v bezvodom THF (50 mL) a ochladený v ľadovom kúpeli. K roztoku bol pridaný NaBH₄ (1,93 g; 50,9 mmol) v 4 podieloch. Zmes bola miešaná za chladenia po dobu 20 min, kedy bol pridaný MeOH (1,3 mL) a následne po dobu 17 h pri RT, po ktorej bola zmes odparená na RVO. Získaná látka bola rozpustená v Et₂O (50 mL) a premytá vodou (50 mL) za vývoja plynu. Vodná fáza bola ešte dvakrát extrahovaná do EtOAc (50 mL). Spojené organické fázy boli vysušené bezvodým MgSO₄, sfiltrované a rozpúšťadlo bolo odparené na RVO. Vzniknutá látka bola sfiltrovaná na frite so stĺpcom silikagélu (hexán/Et₂O 10/1). Takto prečistený produkt mal vzhľad bezfarebného oleja (3,24 g; 85 %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7.26 (dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.18 (ddd, *J* = 8.0, 7.3, 1.5 Hz, 1H), 6.74 – 6.68 (m, 2H), 3.96 (s, 1H), 2.93 (s, 3H), 1.43 (s, 9H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 147.6, 133.4, 127.3, 126.2, 17.0, 111.3, 34.3, 31.4, 30.0 ppm.

HRMS vypočítané pre C₁₁H₁₇N [M + H]⁺ 164.1434, nájdené 164.1435.

4.2.3 *N*-(2-(*tert*-butyl)fenyl)-4-nitrobenzénsulfonamid (115)



Látka **115** bola pripravená podľa literatúry.⁴⁹

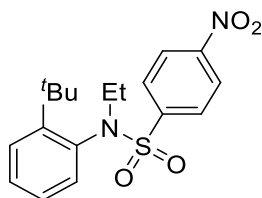
Do trojhrdlej banky bol umiestnený 2-*tert*-butylanilín (3,9 mL; 25,0 mmol) a pyridín (15 mL). K tomuto roztoku bol pomaly pridávaný 4-nitrobenzénsulfonyl chlorid (5,32 g; 24,9 mmol). Reakčná zmes bola miešaná pri RT po dobu 17 h, následne zahrievaná pri teplote 100 – 120 °C po dobu jeden a pol h, kedy bola reakčná zmes odparená na RVO.

Získaná červená pasta bola premytá vodou. Získaná žltá pevná látka bola dôkladne premytá vodou, rozpustená v DCM a vysušená bezvodým MgSO₄. Rozpúšťadlo bolo odparené na RVO a získaný produkt bol kryštalizovaný z DCM/MTBE za vzniku dvoch frakcií: slabožltá kryštalická látka (5,03 g; 60 %) a žltá amorfná látka (0,74 g; 9 %).

Teplota topenia 160 – 161 °C.

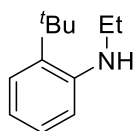
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.32 – 8.29 (m, 2 H), 8.02 – 7.99 (m, 2 H), 7.39 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1 H), 7.35 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1 H), 7.17 (td, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1 H), 7.13 (td, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1 H), 6.73 (s, 1 H), 1.31 (s, 9 H) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 150.4, 145.9, 141.3, 134.2, 128.7, 127.7, 127.4, 126.4, 124.4, 123.4, 34.6, 31.2 ppm.

4.2.4 *N*-(2-(*tert*-butyl)fenyl)-*N*-ethyl-4-nitrobenzénésulfonamid (116)



N-(2-(*tert*-butyl)fenyl)-4-nitrobenzénésulfonamid (0,86 g; 2,6 mmol) a K₂CO₃ (2,73 g; 19,8 mmol) boli vložené do tlakovej skúmavky a rozpustené v 10 mL DMF. K roztoku bol následne pridávaný EtI (1,03 mL; 12,8 mmol) a reakčná zmes bola miešaná pri teplote 70 °C po dobu 4 dní. Následne bola zmes extrahovaná dvakrát do EtOAc (10 mL) a H₂O (10 mL), organická fáza bola premytá soľankou, vysušená bezvodým Na₂SO₄ a sfiltrovaná. Extrakt bol odparený na RVO za vzniku oranžového oleja, ktorý stánim pri RT kryštalizoval (0,94 g). Tento surový produkt bol vzápätí použitý v ďalšom reakčnom kroku.

4.2.5 2-(*tert*-butyl)-*N*-etylanilín (114)



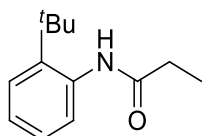
N-(2-(*tert*-butyl)fenyl)-*N*-ethyl-4-nitrobenzénésulfonamid (0,94 g; 2,6 mmol) bol rozpustený v 4 mL CH₃CN. K roztoku bol pridávaný DBU (3,2 mL; 21,4 mmol) a kyselina thioglykolová (0,72 mL; 10,3 mmol). Zmes bola miešaná pri RT po dobu 4 dní a následne extrahovaná dvakrát do EtOAc (10 mL) a vody (10 mL) s malým

prídavkom bezvodého Na₂CO₃. Organická fáza bola premytá čistou vodou, vysušená bezvodým Na₂SO₄, sfiltrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené na RVO. Oranžový olej bol prečistený kolónovou chromatografiou (hexán/EtOAc 10/1). Produktom bol žltkastý olej (0,21 g; 46 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.26 (dd, *J* = 8.2, 1.6 Hz, 1 H), 7.15 (ddd, *J* = 8.2, 7.3, 1.6 Hz, 1H), 6.72 – 6.69 (m, 2 H), 3.81 (s, 1 H), 3.24 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 1.45 (s, 9 H), 1.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 146.8, 133.2, 127.3, 126.2, 116.9, 112.0, 39.1, 34.3, 30.1, 15.2 ppm.

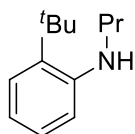
HRMS vypočítané pre C₁₂H₁₉N [M + H]⁺ 178.1590, nájdené 178.1590.

4.2.6 *N*-(2-(*tert*-butyl)fenyl)propionamid (118)



K 2-*tert*-butylanilínu (0,97 g; 6,5 mmol) bol pridaný anhydrid kyseliny propánovej (1 mL; 7,8 mmol), Et₂O (5 mL) a DIPEA (1,5 mL; 8,5 mmol). Reakčná zmes bola miešaná pri RT po dobu 4 dní, kedy bola odfiltrovaná pevná látka, premytá Et₂O (10 mL) a vodou (10 mL). Vzniknutá biela látka v tvare ihličiek (1,11 g; 82 %) bola následne ihneď použitá pre druhý reakčný krok.

4.2.7 2-(*tert*-butyl)-*N*-propylanilín (117)



Do roztoku *N*-(2-(*tert*-butyl)fenyl)propionamidu (1,11 g; 5,4 mmol) v bezvodom THF (20 mL) bol pridaný LiAlH₄ (0,86 g; 21,4 mmol) a výsledná zmes bola zahrievaná na 60 °C po dobu 2 dní. Reakcia bola ukončená prídavkom 1 M NaOH (2 mL), sfiltrovaná cez kremelinu a rozpúšťadlo bolo odparené na RVO. Získaná látka bola prečistená kolónovou chromatografiou (petroléter/EtOAc 5/0,125). Vo výsledku bol získaný žltkastý olej (0,66 g; 64 %).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.26 - 7.23$ (m, 1 H), 7.13 (ddd, $J = 8.1, 7.2, 1.6$ Hz, 1 H), 6.71 – 6.66 (m, 2 H), 3.86 (s, 1 H), 3.16 (t, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 1.74 (sx, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 1.43 (s, 9 H), 1.06 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 146.8, 133.1, 127.3, 126.3, 116.8, 111.7, 46.4, 34.3, 30.1, 23.0, 12.1$ ppm.

4.3 Všeobecný postup prípravy *N*-acylovaných 2-(*tert*-butyl)anilínov

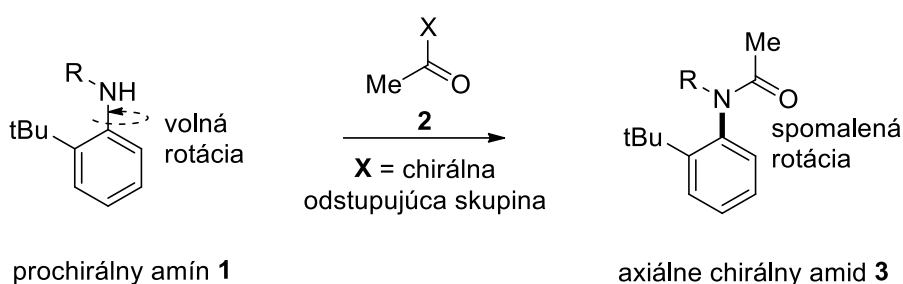
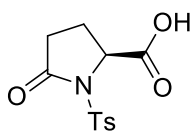


Schéma 1: Všeobecný priebeh acylácie prochirálného amínu **1** chirálnym acylačným činidlom **2**

V sklenenej vialke s inertnou atmosférou N_2 opatrenej septom bolo v príslušnom rozpúšťadle (0,25 – 0,5 ml) rozpustené acylačné činidlo (1 – 2 molárne ekvivalenty). Takisto, ak boli pridávané, boli rozpustené aj Lewisova kyselina a DMAP. Daný derivát 2-(*tert*-butyl)-*N*-anilínu bol pridaný Hamiltonovou striekačkou cez septum (0,05 mmol; 1 ekvivalent). Reakčná nádobka bola následne ponechaná za stáleho miešania pri určenej teplote po danú časovú dobu, po ktorej bola reakcia analyzovaná metódou HPLC/MS, prípadne bol určený er chirálnou HPLC.

4.4 Experimentálne overenie optickej čistoty (*S*)-5-oxo-1-tosylpyrolidínacetoxyanhydridu kyseliny octovej (**95**)

4.4.1 (*S*)-5-oxo-1-tosylpyrolidín-2-karboxylová kyselina (**125**)

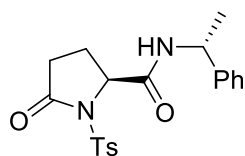


(*S*)-5-oxo-1-tosylpyrolidínacetoxyanhydrid kyseliny octovej (0,16 g; 0,5 mmol) bol rozpustený v zmesi dioxánu (1,4 mL) a vody (0,6 mL). Vzniknutý roztok bol zahrievaný na 105 °C po dobu 40 min, kedy bola reakcia ukončená prídavkom väčšieho množstva vody (15 mL). Následne bol pridaný Na₂CO₃ (0,27 g; 2,5 mmol) a výsledný roztok bol premytý Et₂O. Vodná fáza bola lyofilizovaná cez noc za vzniku bielej pevnej látky, ktorá bola rozpustená vo vode (1 mL) s prídavkom 37 % HCl (0,24 mL). Vzniknutá suspenzia bola odfiltrovaná, za vzniku bielej pevnej látky, ktorá bola premytá vodou, lyofilizovaná cez noc a vzápätí ihneď použitá v druhom reakčnom kroku (65 mg; 47 %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 13.30 (s, 1 H), 7.90 – 7.85 (m, 2 H), 7.45 – 7.41 (m, 2 H), 4.87 – 4.80 (m, 1 H), 2.57 – 2.54 (m, 1 H), 2.47 – 2.35 (m, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 2.06 – 1.96 (m, 1 H) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 173.2, 172.3, 145.0, 135.2, 129.3, 128.4, 59.5, 30.1, 22.8, 21.1 ppm.

4.4.2 (*S*)-5-oxo-*N*-((*R*)-1-fenyletyl)-1-tosylpyrolidín-2-karboxamid (126)

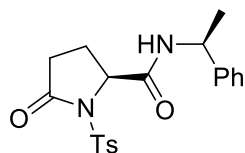


(*S*)-5-oxo-1-tosylpyrolidín-2-karboxylová kyselina (33 mg; 0,1 mmol), HOBt·H₂O (24 mg; 0,2 mmol) a EDCI·HCl (26 mg; 0,1 mmol) boli rozpustené v DMF (0,6 mL). Do roztoku bol pridaný DIPEA (49 μL; 0,3 mmol) a po 15 min (*R*)-1-fenyletánamín (15 μL; 0,1 mmol). Zmes bola ponechaná pri RT za stáleho miešania do doby celkového odreagovania východzej (*S*)-5-oxo-1-tosylpyrolidín-2-karboxylovej kyseliny. Následne bola reakčná zmes extrahovaná jedenkrát do EtOAc (15 mL), premytá vodou s 1 mL 10 % HCl, dvakrát čistou vodou, následne jedenkrát nasýteným roztokom Na₂CO₃ a soľankou. Organická fáza bola vysušená bezvodým Na₂SO₄, sfiltrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené na RVO. Výsledkom bola oranžová pevná látka (32 mg; 71 %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7.68 – 7.60 (m, 2 H), 7.39 – 7.32 (m, 4 H), 7.31 – 7.28 (m, 1 H), 7.15 – 7.10 (m, 2 H), 6.73 (d, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 5.05 (pent., *J* = 7.2 Hz,

1 H), 4.79 – 4.74 (m, 1 H), 2.71 – 2.59 (m, 1 H), 2.43 – 2.26 (m, 2 H), 2.36 (s, 3 H), 2.21 – 2.12 (m, 1 H), 1.52 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H) ppm.

4.4.3 (S)-5-oxo-N-((S)-1-fenyletyl)-1-tosylpyrolidín-2-karboxamid (127)



(S)-5-oxo-1-tosylpyrolidín-2-karboxylová kyselina (33 mg; 0,1 mmol), HOBt·H₂O (34,4 mg; 0,2 mmol) a EDCI·HCl (65 mg; 0,3 mmol) boli rozpustené v DMF (0,6 mL). Do roztoku bol pridaný DIPEA (50 μ L; 0,3 mmol) a po 15 min (S)-1-fenyletánamín (16 μ L; 0,1 mmol). Zmes bola ponechaná pri RT za stáleho miešania do doby celkového odreagovania východzej (S)-5-oxo-1-tosylpyrolidín-2-karboxylovej kyseliny. Následne bola reakčná zmes extrahovaná jedenkrát do EtOAc (15 mL), premytá vodou s 1 mL 10 % HCl, dvakrát čistou vodou, následne jedenkrát nasýteným roztokom Na₂CO₃ a soľankou. Organická fáza bola vysušená bezvodým Na₂SO₄, sfiltrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené na RVO. Výsledkom bola oranžová pevná látka (29 mg; 63 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.99 – 7.83 (m, 2H), 7.44 – 7.25 (m, 6H), 6.31 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.20 – 5.05 (pent., 1H), 4.66 (m, $J = 8.5, 2.3$ Hz, 1H), 2.77 – 2.65 (m, 1H), 2.44 (s, 3H) 2.41 – 2.30 (m, 1H), 2.29 – 2.13 (m, 2H), 1.57 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H) ppm.

5 Záver

V teoretickej časti predkladanej práce sú popísané chirálne acylačné činidlá a ich majoritné využitie v kinetických rezolúciach racemických amínov. Táto oblasť slúžila ako inšpirácia pre praktickú časť tejto práce. Ako ďalšie boli popísané axiálne chirálne zlúčeniny s hlavným zreteľom na axiálne chirálne amidy. V tejto kapitole boli bližšie ozrejmené doterajšie hlavné prístupy v ich stereoselektívnej syntéze, takisto príklady ich využitia a príklady bioaktívnych látok obsahujúcich štruktúru axiálne chirálneho amidu.

Diskusná časť práce sa zaoberá syntézou východných acylačných činidiel a prochirálnych anilínov a následne ich využitím v acylačných experimentoch. Práca si kládla za cieľ nájsť vhodné chirálne acylačné činidlo, anilín a reakčné podmienky, vďaka ktorým by sledovaná reakcia prebehla stereoselektívne.

Ako počiatočná modelová zlúčenina bol vybraný **111**, ktorý bol považovaný za najmenej stéricky bránený z dostupných anilínov, a teda aj za najviac reaktívny a vhodný pre hľadanie vhodného acylačného činidla.

V prípade využitia **25** ako chirálneho acetylačného činidla pre vybraný anilín **111** nebola pozorovaná jeho reaktivita, a teda bol označený ako nevyhovujúci. So zmesným anhydridom **95**, bola pre anilín pri laboratórnej teplote dosiahnutá určitá aj keď nižšia stereoselektivita (er 60:40) a doposiaľ je považovaný za najvhodnejšie acylačné činidlo.

95 bol ďalej otestovaný pre acetyláciu anilínu **63** pri teplote 60 °C, pri ktorej však sledovaná reakcia neprebehla stereoselektívne (er 50:50).

Z týchto výsledkov bolo ďalej vyvedené, že stereoselektivita sledovanej reakcie by mohla stúpať použitím stéricky náročnejšieho anilínu a znížením reakčnej teploty. Takisto bol ako vhodný štruktúrny motív acylačného činidla určený zmesný anhydrid podobný **95** a ďalšia snaha bola nasmerovaná na prípravu ďalších takýchto zlúčenín. Syntéza týchto látok v dostatočnej čistote sa však v predloženej práci nevydarila, pravdepodobne budú v budúcnosti skúmané ďalšie stratégie prípravy podobných látok.

Takisto boli otestované acetylácie **95** s ďalšími stéricky náročnejšími anilínmi, avšak v dvoch pozitívnych prípadoch s **114** a **117** nemohla byť stereoselektivita prebehnutej

reakci určená, pretože v čase vypracovávania tejto práce nebola vyvinutá účinná metóda pre meranie vzniknutých acetylovaných produktov týchto derivátov na chirálnej HPLC.

6 Zoznam skratiek

2-Me-THF	2-metyltetrahydrofurán
Ac ₂ O	acetanhydrid
AcCl	acetylchlorid
BINAP	2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftyl
Boc	<i>tert</i> -butyloxykarbonyl
BuBr	butylbromid
CpZrCl ₂	zirkonocén dichlorid
DBU	1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-én
DCC	<i>N, N'</i> -dicyklohexylkarbodiimid
DCE	1,2-dichlóretán
DCM	dichlórmétán
DIPEA	<i>N, N</i> -diizopropyletylamín
DMA	dimetylacetamid
DMAP	4-dimetylaminopyridín
DMF	<i>N, N</i> -dimetylformamid
DMPU	<i>N, N'</i> -dimetylpropylénmočovina
DMSO	dimetylsulfoxid
Dr	diastereomerický pomer
EDC	1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimid
EDCl·HCl	HCl 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid hydrochlorid
er	enantiomerický pomer
Ekv.	ekvivalent
Et ₂ O	dietyléter
Et	etyl
(EtCO) ₂ O	anhydrid kyseliny propionovej
EtI	etyljodid
EtOAc	etylacetát
EtOH	etanol

Exp.	Experiment
HMPA	hexametylfosforamid
HPLC-MS	vysokoúčinná kvapalinová chromatografia-hmotnostná spektrometria
HOBt·H ₂ O	1-hydroxybenzotriazol monohydrát
HRMS	hmotnostná spektrometria s vysokým rozlíšením
ⁱ Pr	izopropyl
LiHMDS	bis(trimetylsilyl)amid litný
Li-TMP	tetrametylpiperidid litný
M	mol·dm ⁻³
Me	metyl
MeCn	acetonitril
MeOH	metanol
Ms	metánsulfonyl
MTBE	metyl <i>terc</i> -butyl éter
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butyllítium
NMP	1-metyl-2-pyrolidón
NMR	nukleárna magnetická rezonancia
OAc	acetát
<i>o</i> -nosyl chlorid	2-nitrobenzénsulfonyl chlorid
<i>o</i> -Ns	sulfonyl-2-nitrobenzén
<i>p</i> -Ns	sulfonyl-4-nitrobenzén
<i>p</i> -NsCl	4-nitrobenzénsulfonyl chlorid
Ph	fenyl
Pr	propyl
[Rh(cod) ₂]BF ₄	tetrafluoroborát bis(1,5-cyklooktadién)ródný
Pyr	pyridín
RT	laboratórna teplota
RVO	rotačná vákuová odparka
SEGPHOS	(2H,2'H-[4,4'-bi-1,3-benzodioxol]-5,5'-diyl)bis(difenylfosfán)
^t AmOH	2-metylbután-2-ol
TBDMSO	<i>terc</i> -butyldimetylsilyloxy skupina
^t Bu	<i>terc</i> -butyl

^t BuBr	<i>tert</i> -butylbromid
^t BuOAc	<i>tert</i> -butyl acetát
^t BuOK	<i>tert</i> -butylát draselný
TEA	triethylamín
Tf	trifluorometánsulfonyl
Tf ₂ O	anhydrid kyseliny trifluorometánsulfonovej
TFA	trifluóroctová kyselina
THF	tetrahydrofurán
TMU	tetrametylmočovina
Ts, tosyl	<i>p</i> -toluénsulfonyl
TsCl	4-metylbenzénsulfonyl chlorid

7 Použitá literatúra

- (1) Kitagawa, O. Chiral Pd-Catalyzed Enantioselective Syntheses of Various N–C Axially Chiral Compounds and Their Synthetic Applications. *Acc. Chem. Res.* **2021**, *54* (3), 719–730.
- (2) Kitagawa, O.; Kurihara, D.; Tanabe, H.; Shibuya, T.; Taguchi, T. Catalytic Enantioselective Synthesis of Key Intermediates for NET Inhibitors Using Atropisomeric Lactam Chemistry. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49* (3), 471–474.
- (3) Atkinson, R. S.; Barker, E.; Price, C. J.; Russell, D. R. The N–N Bond as a Chiral Axis: 3-(Diacylamino)Quinazolin-4(3H)Ones as Chiral Acylating Agents. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, No. 10, 1159–1160.
- (4) Ong, J.-Y.; Ng, X. Q.; Lu, S.; Zhao, Y. Isothiourea-Catalyzed Atroposelective N-Acylation of Sulfonamides. *Org. Lett.* **2020**, *22* (16), 6447–6451.
- (5) Li, D.; Wang, S.; Ge, S.; Dong, S.; Feng, X. Asymmetric Synthesis of Axially Chiral Anilides via Organocatalytic Atroposelective N-Acylation. *Org. Lett.* **2020**, *22* (14), 5331–5336.
- (6) Shin, J.-S.; Kim, B.-G.; Liese, A.; Wandrey, C. Kinetic Resolution of Chiral Amines with ω -Transaminase Using an Enzyme-Membrane Reactor. *Biotechnol. Bioeng.* **2001**, *73* (3), 179–187.
- (7) Arseniyadis, S.; Valleix, A.; Wagner, A.; Mioskowski, C. Kinetic Resolution of Amines: A Highly Enantioselective and Chemoselective Acetylating Agent with a Unique Solvent-Induced Reversal of Stereoselectivity. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2004**, *43* (25), 3314–3317.
- (8) Yokomatsu, T.; Arakawa, A.; Shibuya, S. Group IV-Metal-Catalyzed Aminolysis of N-Acyl-2-Oxazolidinones: Applications to the Chemoselective and Enantioselective Carbonylation of Primary Alkylamines. *J. Org. Chem.* **1994**, *59* (12), 3506–3508.
- (9) Al-Sehemi, A. G.; Atkinson, R. S.; Fawcett, J.; Russell, D. R. Kinetic Resolution of Amines by Acylation Using 3-Diacylaminoquinazolin-4(3H)-Ones. *Chem. Commun.* **2000**, No. 1, 43–44.

- (10) Atkinson, R. S.; Barker, E.; Sutcliffe, M. J. N-Acetyl-N-Acyl-3-Aminoquinazolinones as Chemoselective Acetylating Agents. *Chem. Commun.* **1996**, No. 9, 1051–1052.
- (11) Atkinson, R. S.; Barker, E.; Edwards, P. J.; Thomson, G. A. The N–N Bond as a Chiral Axis: 3-Diacylaminoquinazolinones as Chiral Acylating Agents. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, No. 10, 1047–1055.
- (12) Al-Sehemi, A. G.; Atkinson, R. S.; Fawcett, J.; Russell, D. R. 3-(N,N-Diacylamino)Quinazolin-4(3H)-Ones as Enantioselective Acylating Agents for Amines. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41 (13), 2239–2242.
- (13) Ie, Y.; Fu, G. C. A New Benchmark for the Non-Enzymatic Enantioselective Acylation of Amines: Use of a Planar-Chiral Derivative of 4-Pyrrolidinopyridine as the Acylating Agent. *Chem. Commun.* **2000**, No. 2, 119–120.
- (14) Arseniyadis, S.; Subhash, P. V; Valleix, A.; Mathew, S. P.; Blackmond, D. G.; Wagner, A.; Mioskowski, C. Tuning the Enantioselective N-Acylation of Racemic Amines: A Spectacular Salt Effect. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127 (17), 6138–6139.
- (15) Arseniyadis, S.; Subhash, P. V; Valleix, A.; Wagner, A.; Mioskowski, C. Unprecedented, Fully Recyclable, Solid-Supported Reagent for the Kinetic Resolution of Racemic Amines through Enantioselective N-Acylation. *Chem. Commun.* **2005**, No. 26, 3310–3312.
- (16) Kolleth, A.; Christoph, S.; Arseniyadis, S.; Cossy, J. Kinetic Resolution of Propargylamines via a Highly Enantioselective Non-Enzymatic N-Acylation Process. *Chem. Commun.* **2012**, 48 (85), 10511–10513.
- (17) Kolleth, A.; Cattoen, M.; Arseniyadis, S.; Cossy, J. Non-Enzymatic Acylative Kinetic Resolution of Primary Allylic Amines. *Chem. Commun.* **2013**, 49 (81), 9338–9340.
- (18) Anstiss, M.; Nelson, A. Catalytic and Stoichiometric Approaches to the Desymmetrisation of Centrosymmetric Piperazines by Enantioselective Acylation: A Total Synthesis of Dragmacidin A. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4 (22),

- (19) Maezaki, N.; Furusawa, A.; Uchida, S.; Tanaka, T. 3-Acyl-2-(N-Cyanoimino)Oxazolidine Derivative, a New Asymmetric Acylating Agent for Racemic Secondary Alkyl Amines. *Tetrahedron* **2001**, *57* (45), 9309–9315.
- (20) Krasnov, V. P.; Levit, G. L.; Kodess, M. I.; Charushin, V. N.; Chupakhin, O. N. N-Phthaloyl-(S)-Alanyl Chloride as a Chiral Resolving Agent for the Kinetic Resolution of Heterocyclic Amines. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15* (5), 859–862.
- (21) Korolyova, M. A.; Vakarov, S. A.; Kozhevnikov, D. N.; Gruzdev, D. A.; Levit, G. L.; Krasnov, V. P. Mutual Kinetic Resolution of Racemic 3,4-Dihydro-3-Methyl-2H-[1,4]Benzoxazines with Acyl Chlorides of Racemic O-Phenylactic Acids and DFT Modelling of Transition States. *European J. Org. Chem.* **2018**, *2018* (33), 4577–4585.
- (22) Karnik, A. V.; Kamath, S. S. Enantioselective Benzoylation of α -Amino Esters Using (S)-1-Benzoyl-2-(α -Acetoxyethyl)Benzimidazole, a Chiral Benzimidazolide. *J. Org. Chem.* **2007**, *72* (19), 7435–7438.
- (23) Karnik, A. V.; Kamath, S. S. Enantioselective Benzoylation of Racemic Amines Using Chiral Benzimidazolide as a Benzoylating Agent. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19* (1), 45–48.
- (24) Katritzky, A. R.; Fedoseyenko, D.; Kim, M. S.; Steel, P. J. Chiral 1,2,4-Triazoles: Stereoselective Acylation and Chlorination. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21* (1), 51–57.
- (25) Xu, Z.-X.; Zhang, C.; Yang, Y.; Chen, C.-F.; Huang, Z.-T. Effective Nonenzymatic Kinetic Resolution of Racemic M-Nitro-Substituted Inherently Chiral Aminocalix[4]Arenes. *Org. Lett.* **2008**, *10* (3), 477–479.
- (26) Nasipuri, D. *Stereochemistry of Organic Compounds: Principles and Applications*; Wiley Eastern, 1994.
- (27) Curran, D. P.; Qi, H.; Geib, S. J.; DeMello, N. C. Atroposelective Thermal Reactions of Axially Twisted Amides and Imides. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116* (7), 3131–3132.

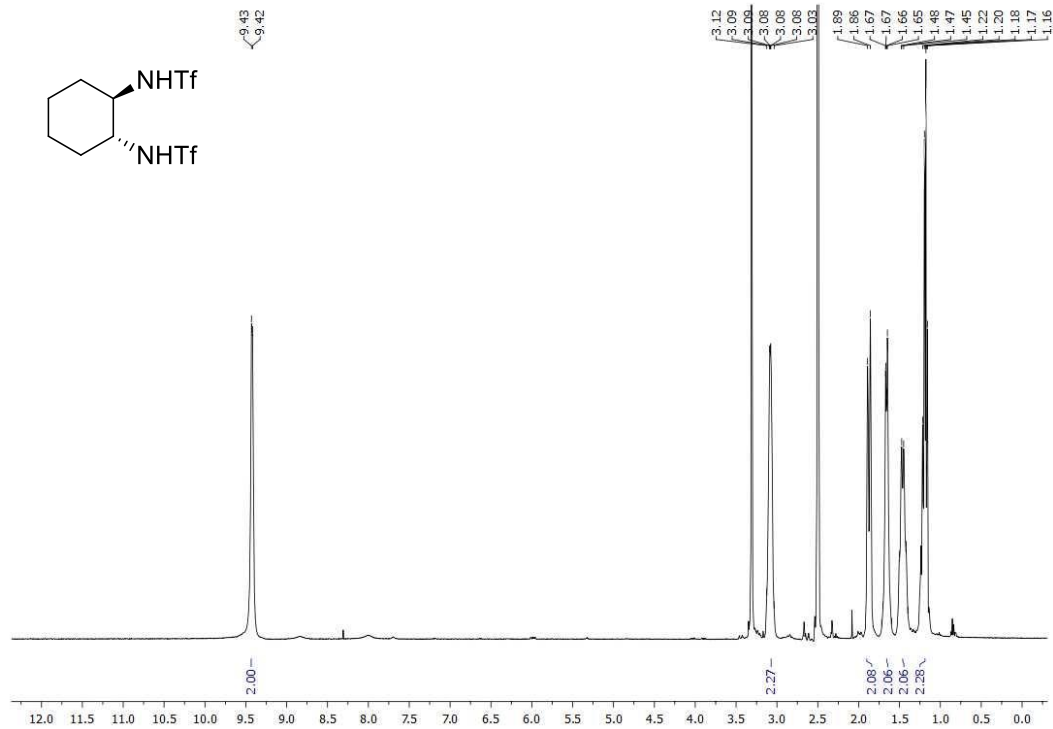
- (28) Curran, D. P.; Geib, S.; DeMello, N. Rotational Features of Carbon-Nitrogen Bonds in N-Aryl Maleimides. Atroposelective Reactions of o-Tert-Butylphenylmaleimides. *Tetrahedron* **1999**, *55* (18), 5681–5704.
- (29) Kitagawa, O.; Kohriyama, M.; Taguchi, T. Catalytic Asymmetric Synthesis of Optically Active Atropisomeric Anilides through Enantioselective N-Allylation with Chiral Pd-Tol-BINAP Catalyst. *J. Org. Chem.* **2002**, *67* (24), 8682–8684.
- (30) Terauchi, J.; Curran, D. P. N-Allylation of Anilides with Chiral Palladium Catalysts: The First Catalytic Asymmetric Synthesis of Axially Chiral Anilides. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14* (5), 587–592.
- (31) Kitagawa, O.; Izawa, H.; Taguchi, T.; Shiro, M. An Efficient Synthesis of Optically Active Axially Chiral Anilide and Its Application to Iodine-Mediated Asymmetric Diels-Alder Reaction. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38* (25), 4447–4450.
- (32) Kitagawa, O.; Takahashi, M.; Yoshikawa, M.; Taguchi, T. Efficient Synthesis of Optically Active Atropisomeric Anilides through Catalytic Asymmetric N-Arylation Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (11), 3676–3677.
- (33) Kitagawa, O.; Yoshikawa, M.; Tanabe, H.; Morita, T.; Takahashi, M.; Dobashi, Y.; Taguchi, T. Highly Enantioselective Synthesis of Atropisomeric Anilide Derivatives through Catalytic Asymmetric N-Arylation: Conformational Analysis and Application to Asymmetric Enolate Chemistry. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (39), 12923–12931.
- (34) Tanaka, K.; Takeishi, K.; Noguchi, K. Enantioselective Synthesis of Axially Chiral Anilides through Rhodium-Catalyzed [2+2+2] Cycloaddition of 1,6-Diynes with Trimethylsilylynamides. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (14), 4586–4587.
- (35) Curran, D. P.; Hale, G. R.; Geib, S. J.; Balog, A.; Cass, Q. B.; Degani, A. L. G.; Hernandez, M. Z.; Freitas, L. C. G. Rotational Features of Carbon-Nitrogen Bonds in Axially Chiral o-Tert-Butyl Anilides and Related Molecules. Potential Substrates for the ‘Prochiral Auxiliary’ Approach to Asymmetric Synthesis. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8* (23), 3955–3975.
- (36) LaPlante, S. R.; Edwards, P. J.; Fader, L. D.; Jakalian, A.; Hucke, O. Revealing Atropisomer Axial Chirality in Drug Discovery. *ChemMedChem* **2011**, *6* (3), 505–513.

- (37) Preuss, F. R.; Hoffmann, E. Synthesis of Methaqualone-like Compounds. *Dtsch. Apotheker Zeitung* **1976**, *116* (25), 893–899.
- (38) Falco, M. Methaqualone Misuse: Foreign Experience and United States Drug Control Policy. *Int. J. Addict.* **1976**, *11* (4), 597–610.
- (39) Londong, W. Present Status and Future Perspectives of Muscarinic Receptor Antagonists. *Scand. J. Gastroenterol.* **1986**, *21* (sup125), 55–60.
- (40) Eltze, M.; Gönne, S.; Riedel, R.; Schlotke, B.; Schudt, C.; Simon, W. A. Pharmacological Evidence for Selective Inhibition of Gastric Acid Secretion by Telenzepine, a New Antimuscarinic Drug. *Eur. J. Pharmacol.* **1985**, *112* (2), 211–224.
- (41) Ostwald, R.; Chavant, P.-Y.; Stadtmueller, H.; Knochel, P. Catalytic Asymmetric Addition of Polyfunctional Dialkylzincs to β -Stannylated and β -Silylated Unsaturated Aldehydes. *J. Org. Chem.* **1994**, *59* (15), 4143–4153.
- (42) Shi, M.; Sui, W.-S. Trifluoromethanesulfonamide, Diphenylphosphoramidate and Diphenylthiophosphoramidate of (R)-(+)-1,1'-Binaphthyl-2,2'-Diamine as Chiral Catalyst Ligands for the Titanium(IV) Alkoxide-Promoted Addition of Diethylzinc to Aldehydes. *Chirality* **2000**, *12* (7), 574–580.
- (43) Harington, C. R.; Moggridge, R. C. G. Glutamic Acid Series. *J. Chem. Soc.* **1940**, 706–712.
- (44) Humljan, J.; Kotnik, M.; Contreras-Martel, C.; Blanot, D.; Urleb, U.; Dessen, A.; Šolmajer, T.; Gobec, S. Novel Naphthalene-N-Sulfonyl-d-Glutamic Acid Derivatives as Inhibitors of MurD, a Key Peptidoglycan Biosynthesis Enzyme. *J. Med. Chem.* **2008**, *51* (23), 7486–7494.
- (45) Chiha, S.; Soicke, A.; Barone, M.; Müller, M.; Bruns, J.; Opitz, R.; Neudörfl, J.-M.; Kühne, R.; Schmalz, H.-G. Design and Synthesis of Building Blocks for PPII-Helix Secondary-Structure Mimetics: A Stereoselective Entry to 4-Substituted 5-Vinylprolines. *European J. Org. Chem.* **2018**, *2018* (4), 455–460.
- (46) Claverie, C.; Ghinet, A.; Gautret, P.; Vuong, C.-T.; Rigo, B. The Revisited Synthesis of Tert-Butyl Pyroglutamate Derivatives. *Tetrahedron* **2013**, *69* (33), 6821–6825.

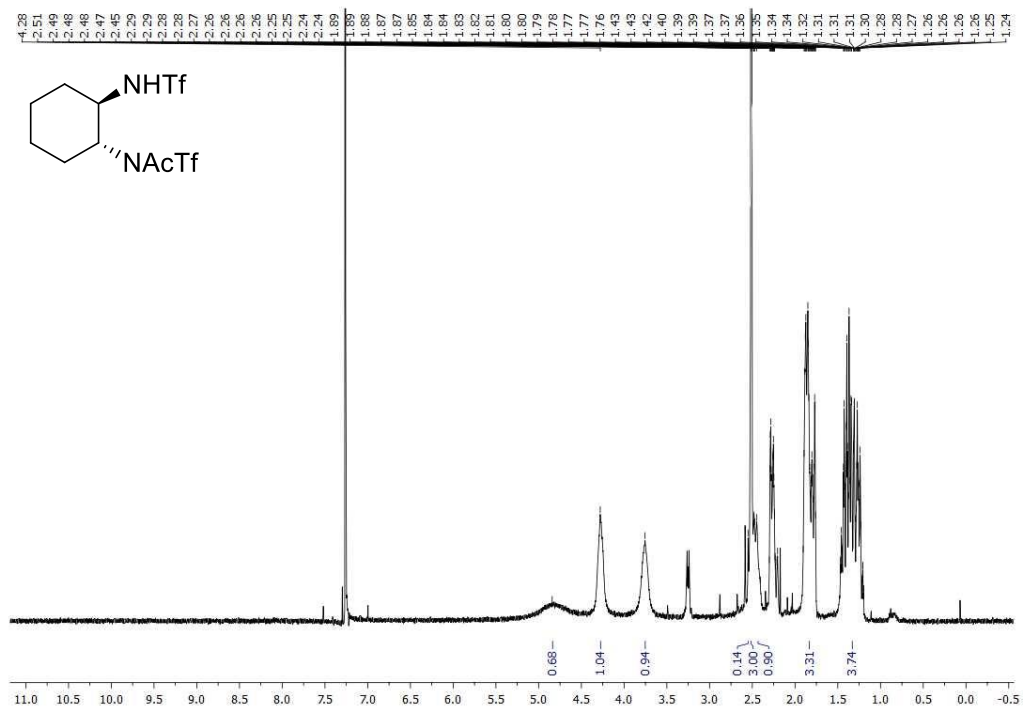
- (47) Itoh, T.; Matsuya, Y.; Enomoto, Y.; Ohsawa, A. Preparation of Both Enantiomers of 1-Allyl-1,2,3,4-Tetrahydro- β -Carboline Using Allyltin Reagents and a Chiral Auxiliary Derived from l-Proline. *Tetrahedron* **2001**, 57 (34), 7277–7289.
- (48) Pan, F.; Wu, B.; Shi, Z.-J. Cu-Catalyzed Intramolecular Amidation of Unactivated C(Sp³)-H Bonds To Synthesize N-Substituted Indolines. *Chem. – A Eur. J.* **2016**, 22 (19), 6487–6490.
- (49) Kikuchi, Y.; Nakamura, C.; Matsuoka, M.; Asami, R.; Kitagawa, O. Catalytic Enantioselective Synthesis of N-C Axially Chiral Sulfonamides through Chiral Palladium-Catalyzed N-Allylation. *J. Org. Chem.* **2019**, 84 (12), 8112–8120.

8 Přílohy

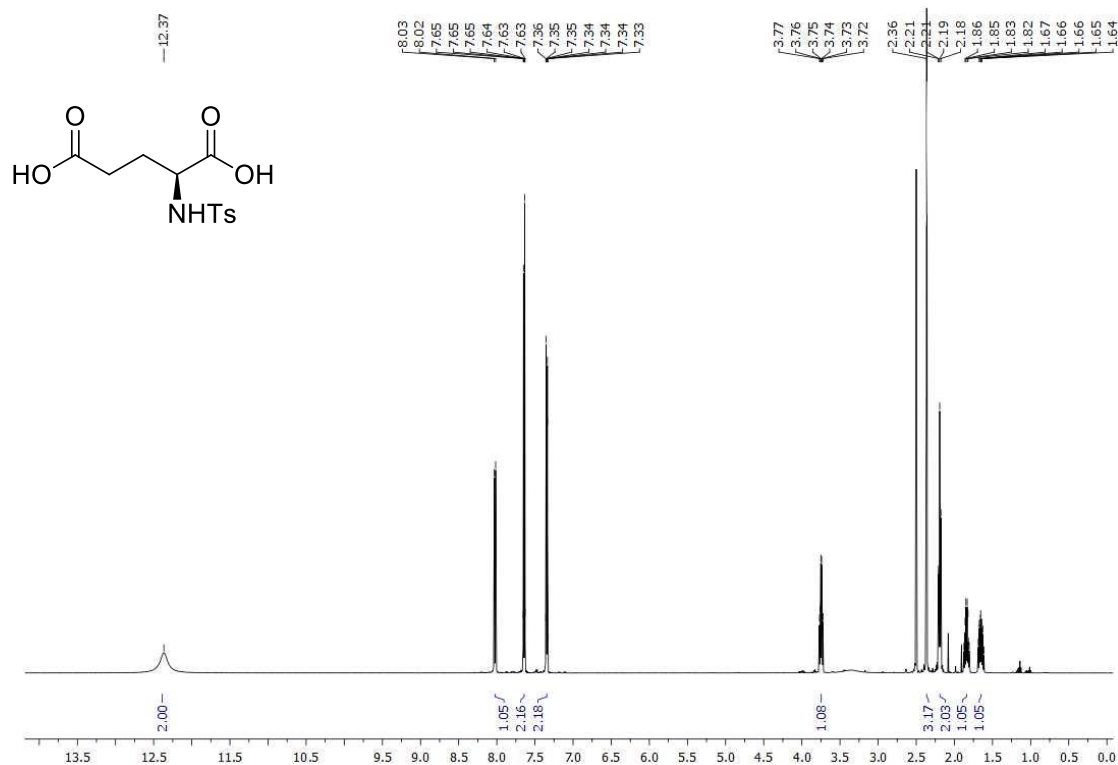
Spektrum 1: ^1H NMR spektrum látky **89**



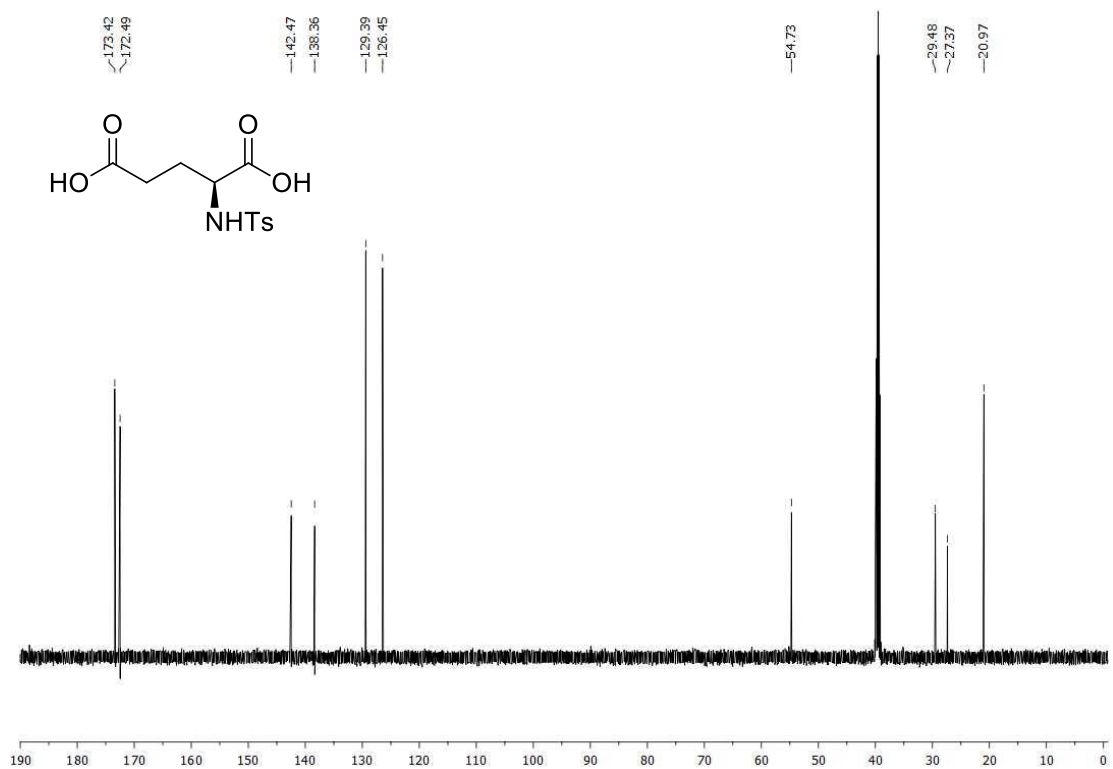
Spektrum 2: ^1H NMR spektrum látky **25**



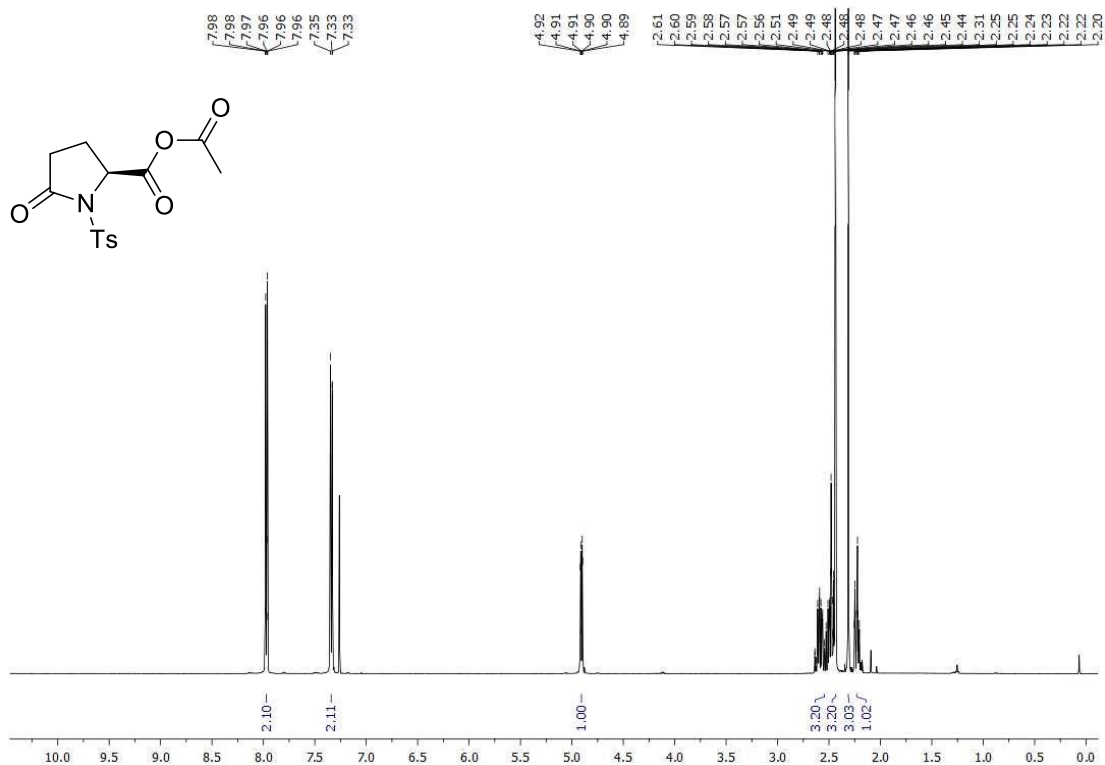
Spektrum 3: ^1H NMR spektrum látky **97**



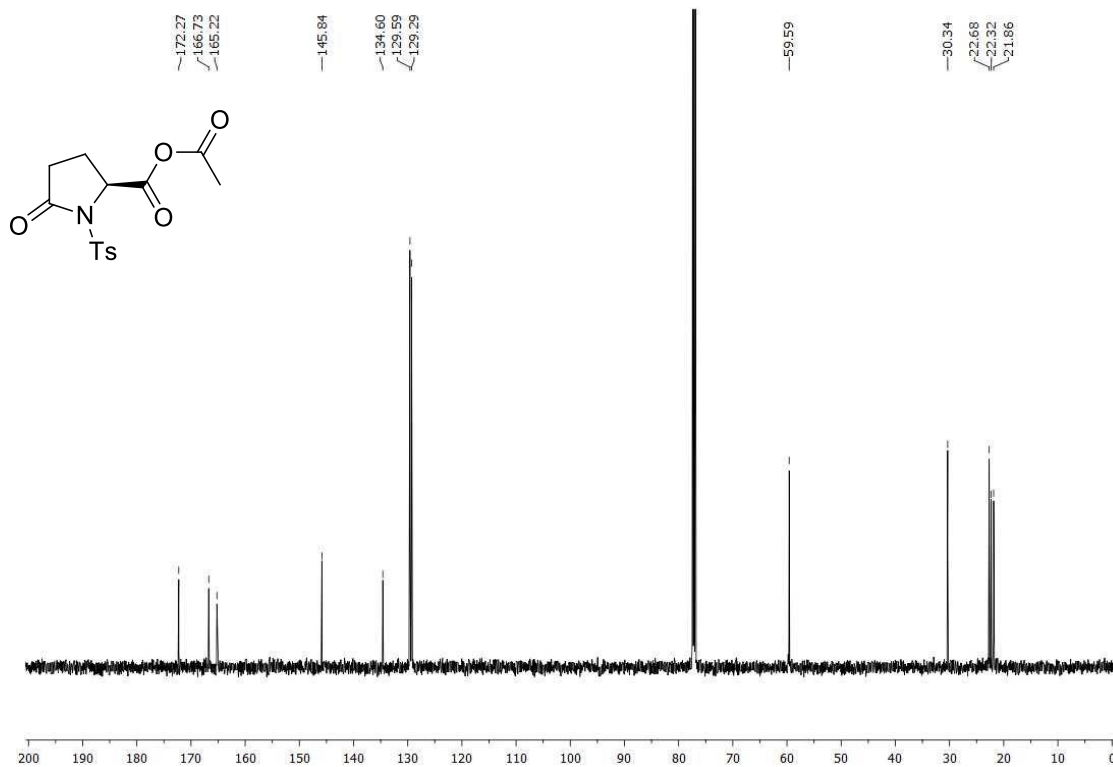
Spektrum 4: ^{13}C NMR spektrum látky **97**



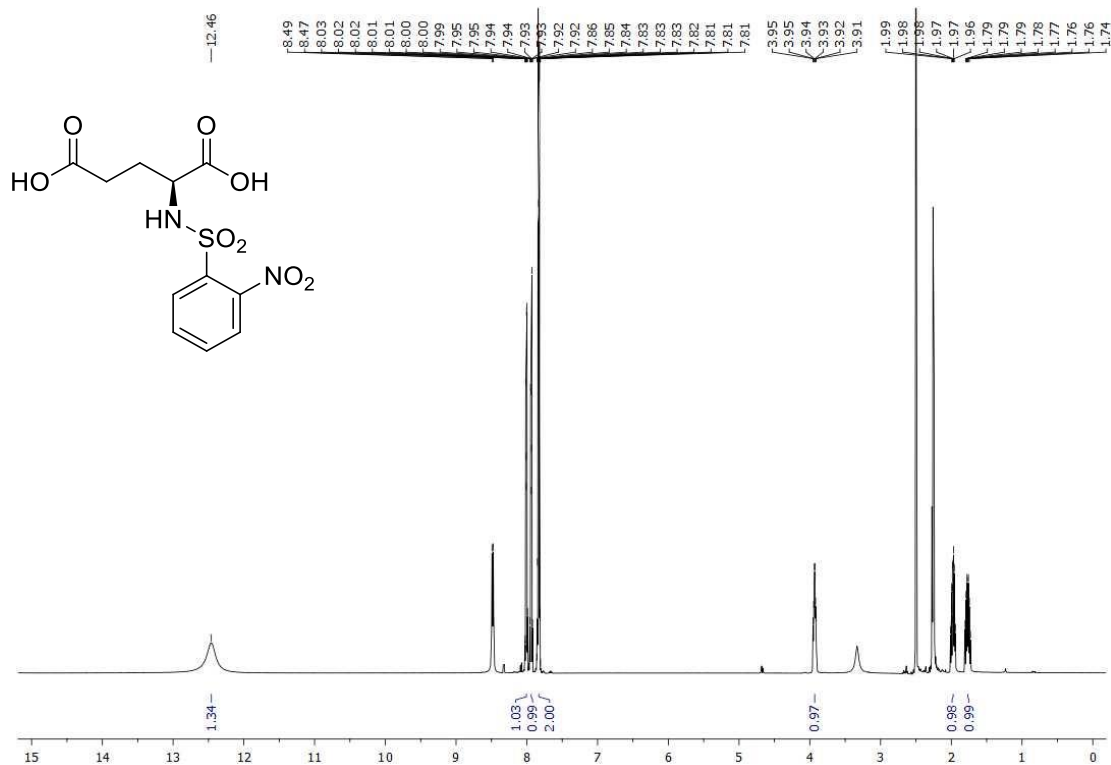
Spektrum 5: ^1H NMR spektrum látky **95**



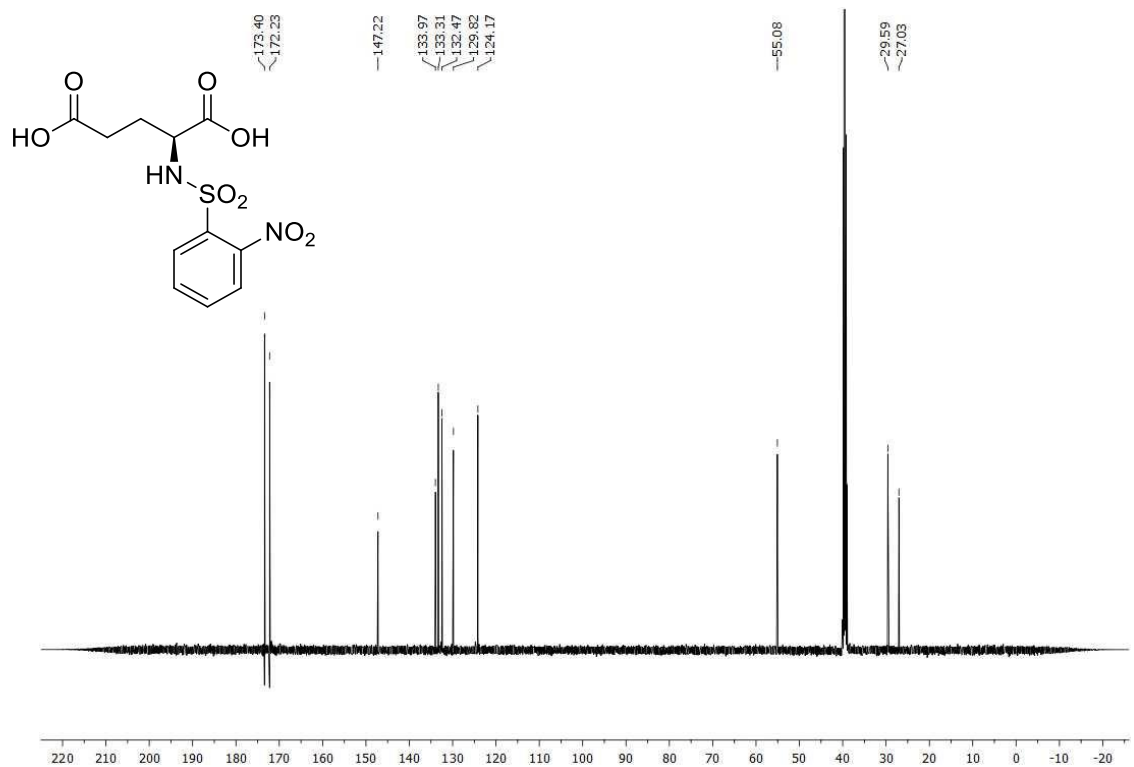
Spektrum 6: ^{13}C NMR spektrum látky **95**



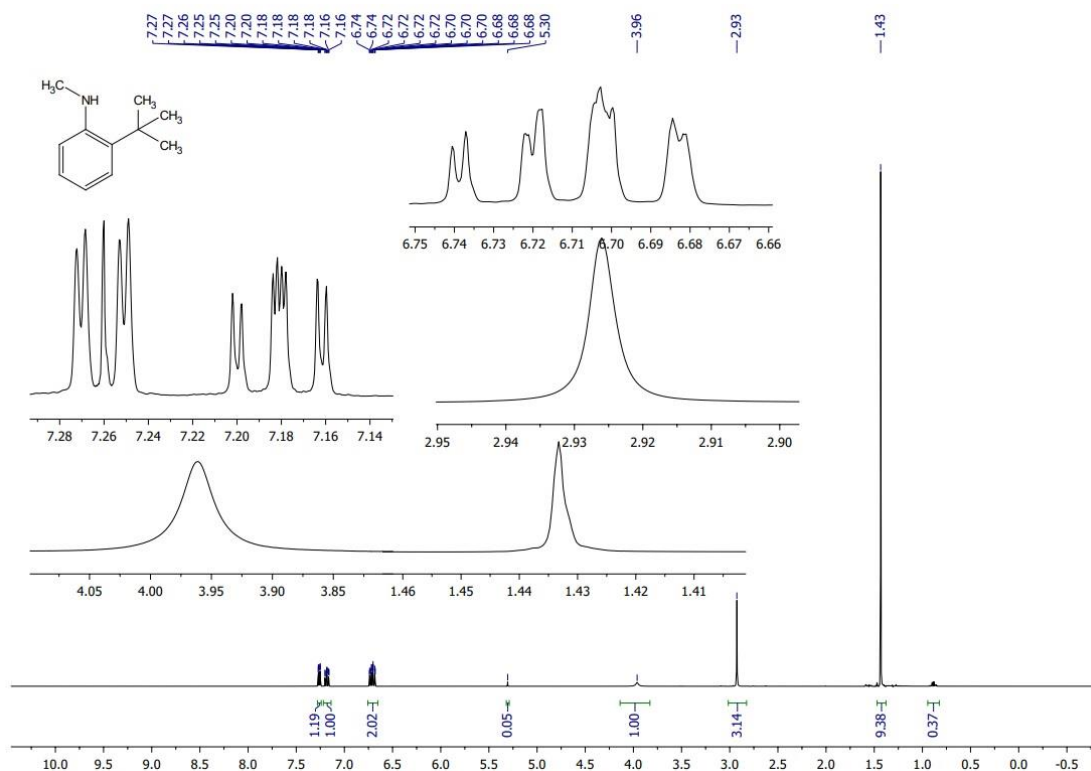
Spektrum 7: ^1H NMR spektrum látky **102**



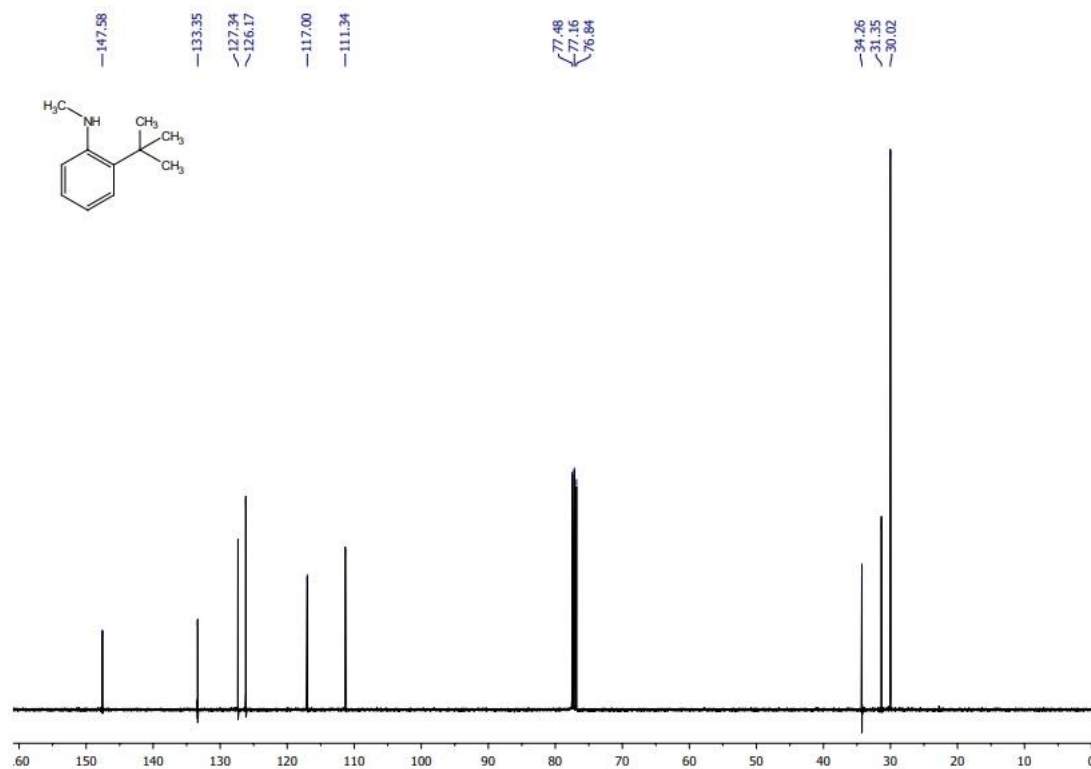
Spektrum 8: ^{13}C NMR spektrum látky **102**



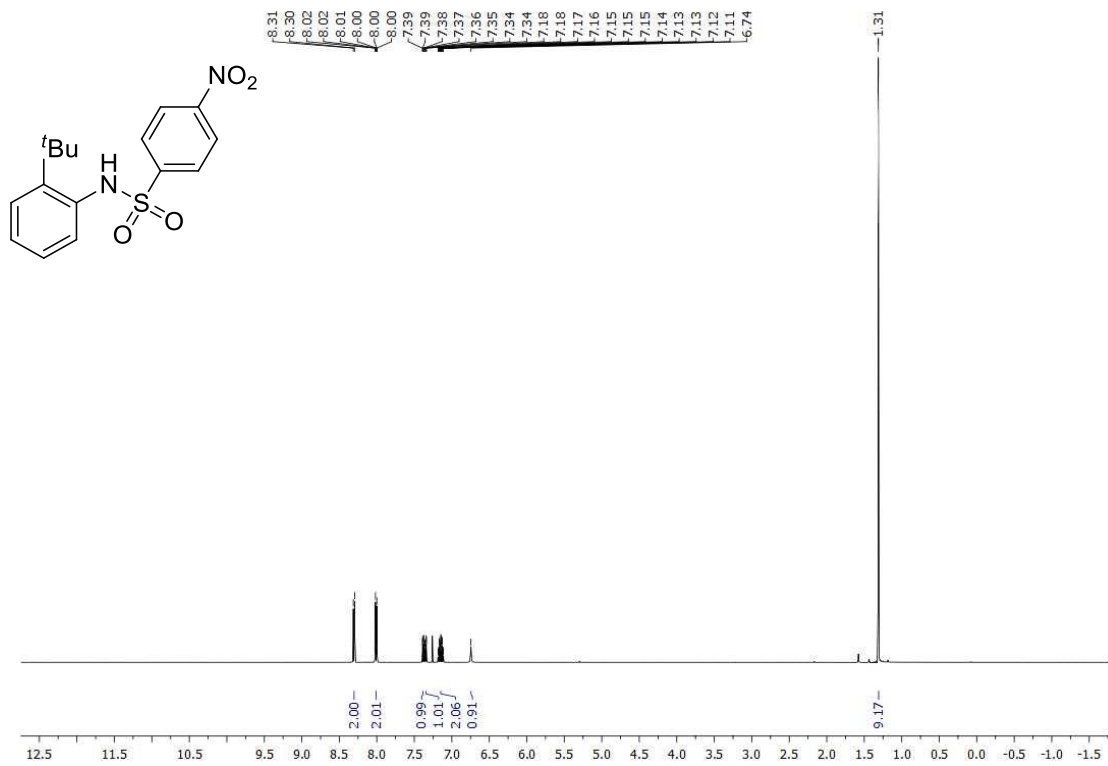
Spektrum 11: ^1H NMR spektrum látky 111



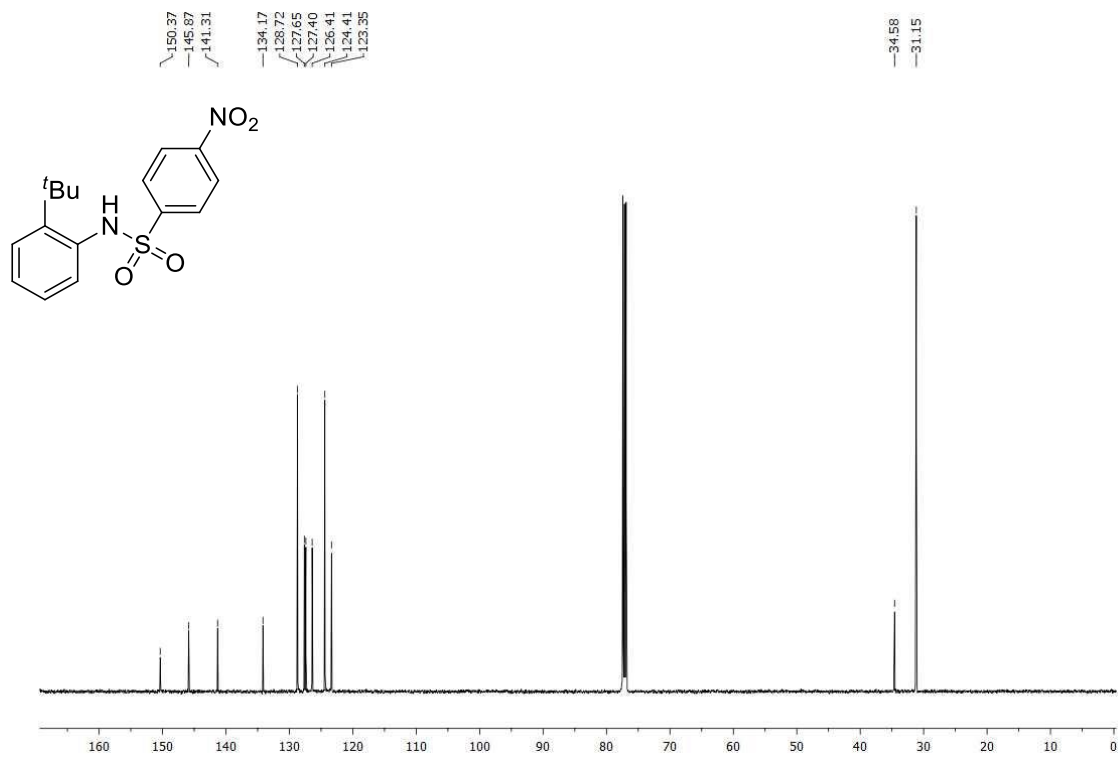
Spektrum 12: ^{13}C NMR spektrum látky 111



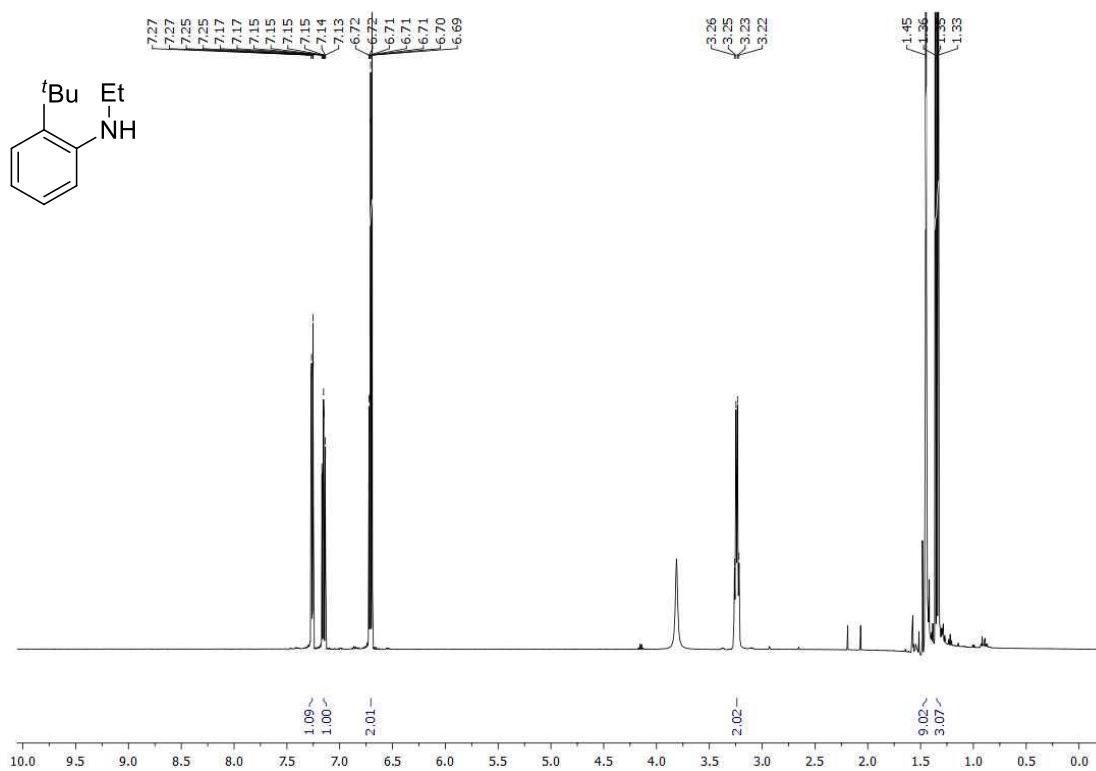
Spektrum 13: ^1H NMR spektrum látky **115**



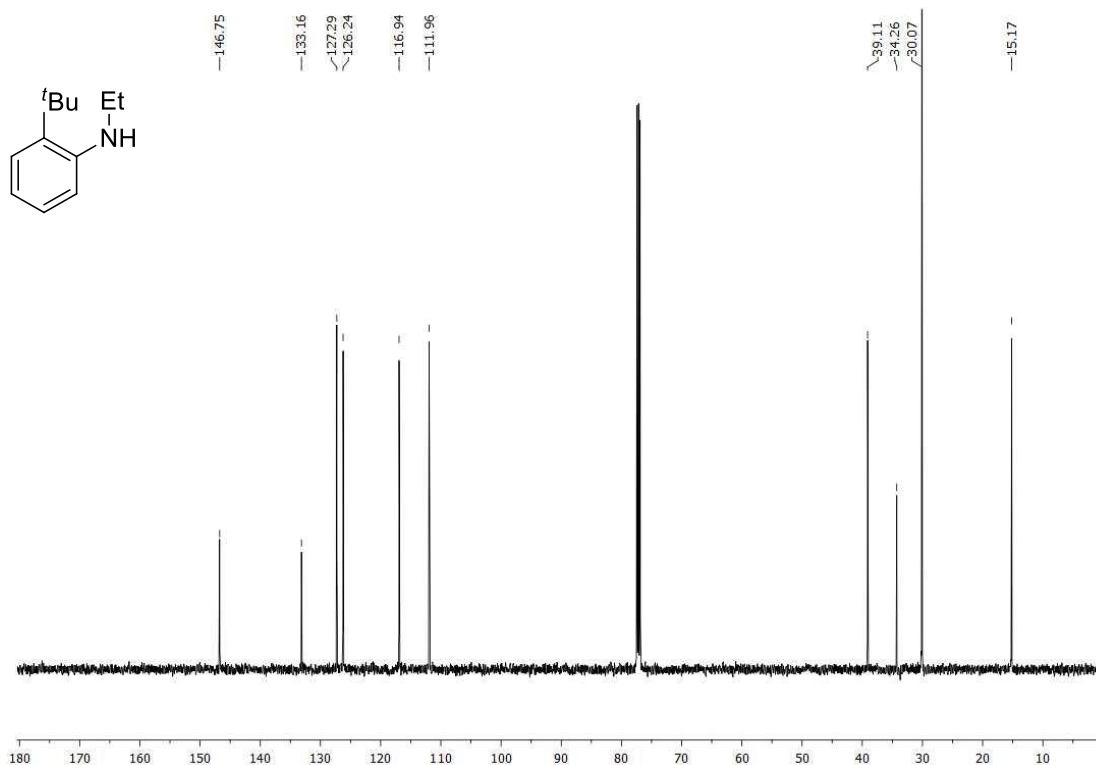
Spektrum 14: ^{13}C NMR spektrum látky **115**



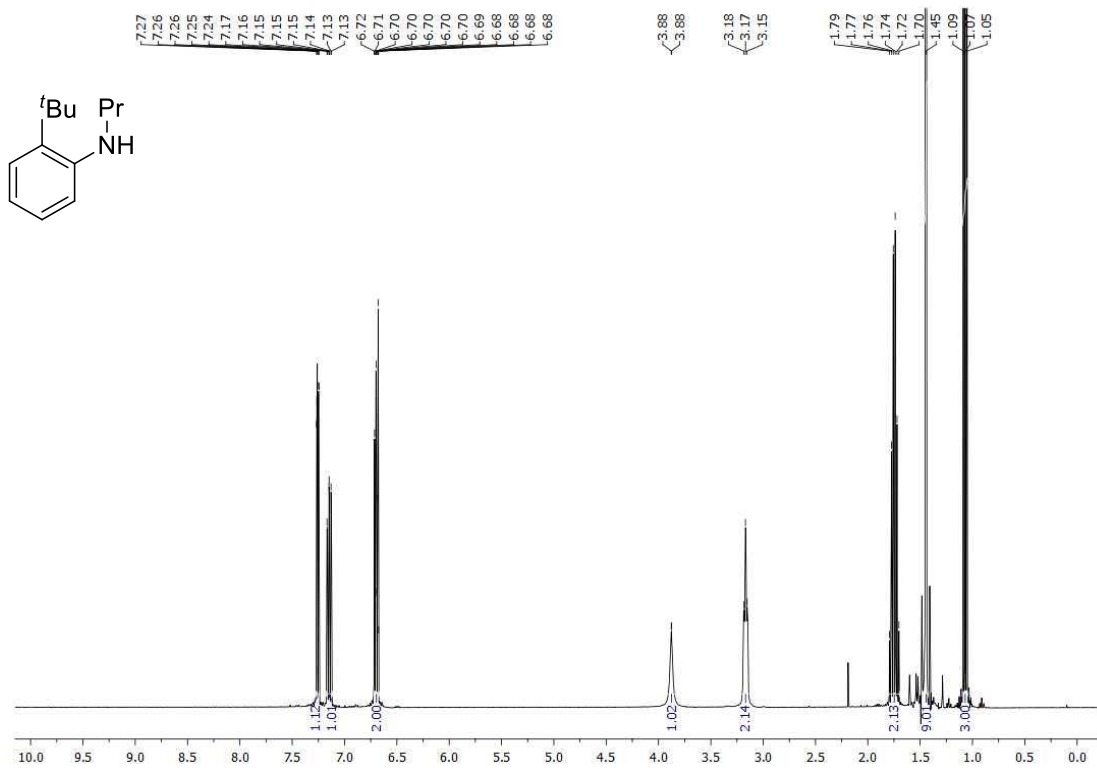
Spektrum 15: ^1H NMR spektrum látky **114**



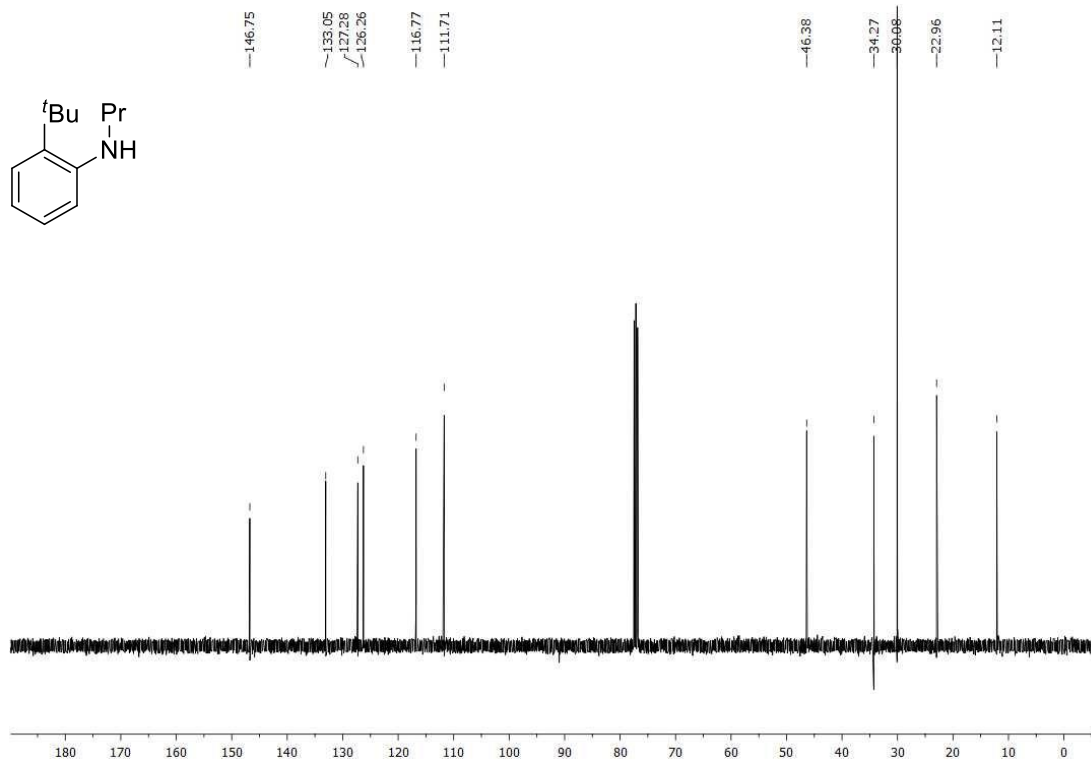
Spektrum 16: ^{13}C NMR spektrum látky **114**



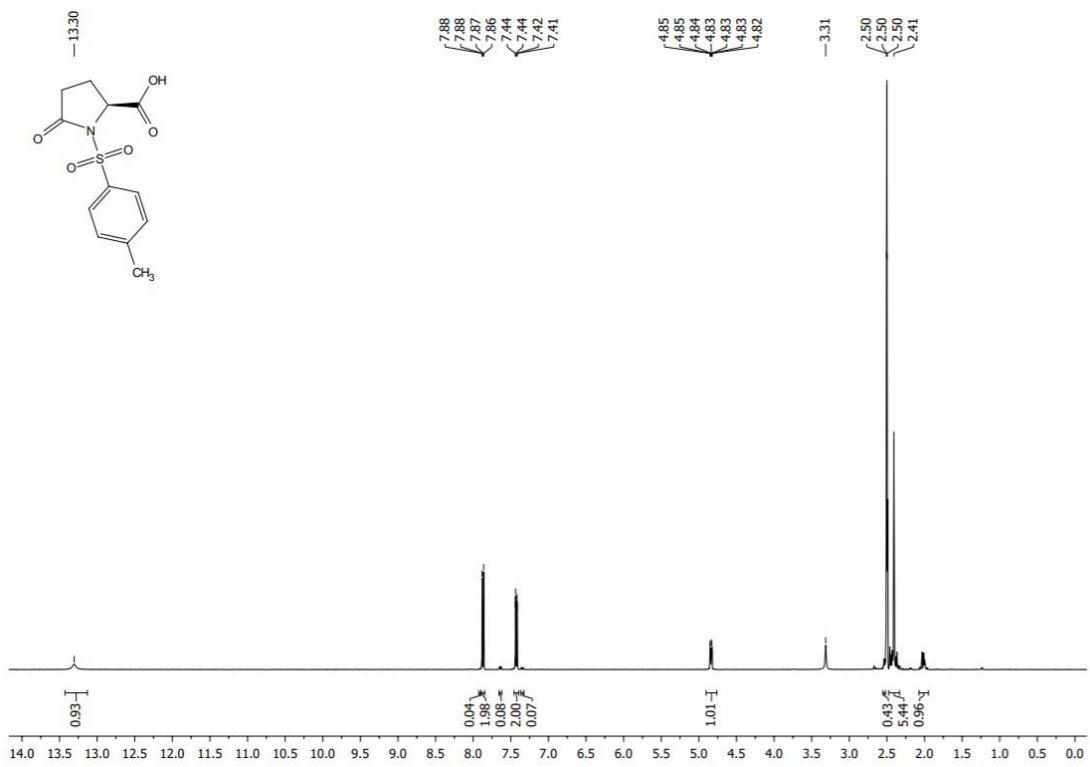
Spektrum 17: ^1H NMR spektrum látky 117



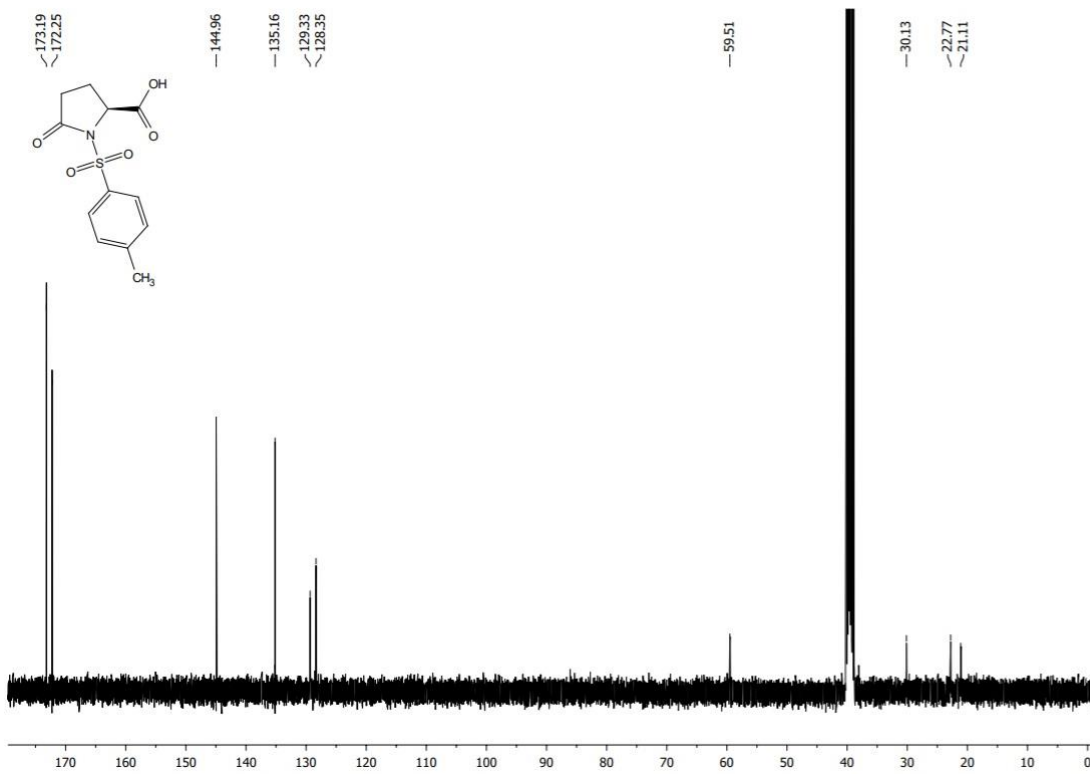
Spektrum 18: ^{13}C NMR spektrum látky 117



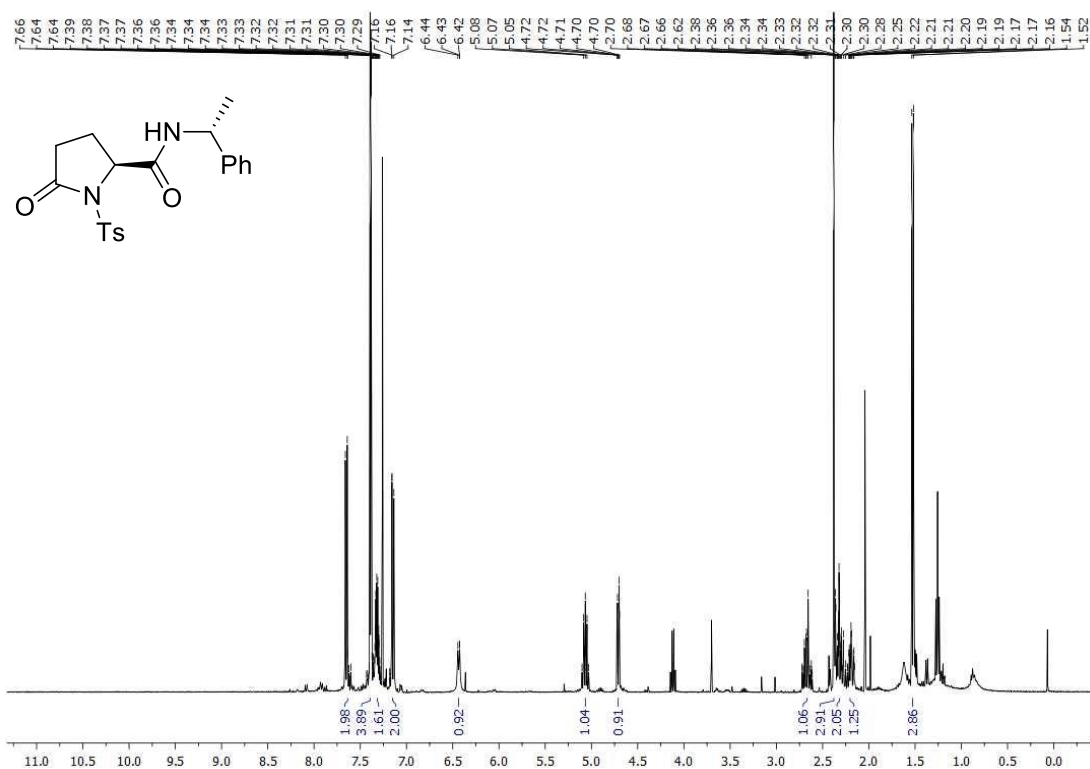
Spektrum 19: ^1H NMR spektrum látky **125**



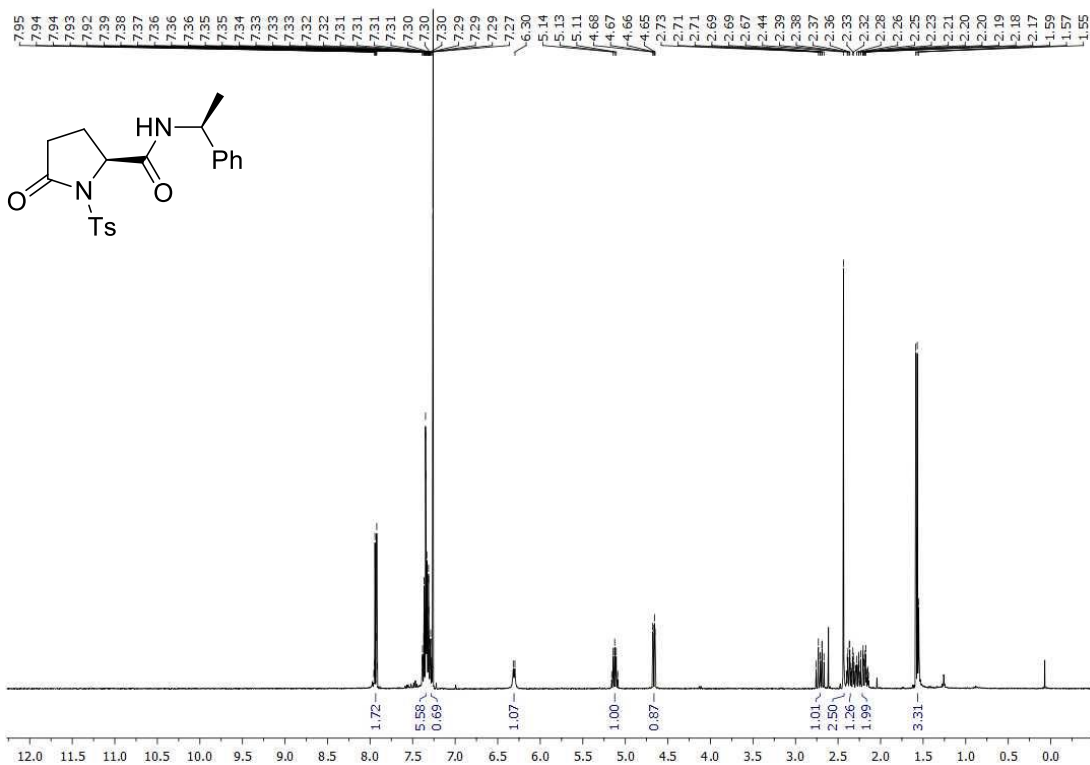
Spektrum 20: ^{13}C NMR spektrum látky **125**



Spektrum 21: ^1H NMR spektrum látky 126



Spektrum 22: ^1H NMR spektrum látky 127



Spektrum 23: porovnanie ^1H NMR spektier látok **126** a **127**

