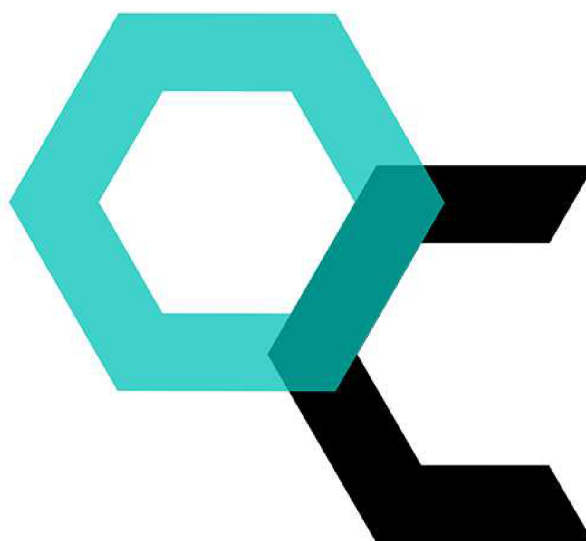


UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

Přírodovědecká fakulta

Katedra organické chemie



**Stereoselektivní acylace pro přípravu C–N atropisomerů
pomocí nukleofilní katalýzy**

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Autor: Bc. Radoslav Sokol
Studijní obor: Organická chemie
Vedoucí práce: Mgr. Lukáš Jedinák, Ph.D.

Olomouc 2021

Prehlásenie:

Prehlasujem, že svoju diplomovú prácu: *Stereoselektivní acylace pro přípravu C–N atropisomerů pomocí nukleofilní katalýzy* som napísal samostatne pod odborným vedením Mgr. Lukáše Jedináka, Ph.D. Všetky použité literárne a iné odborné zdroje sú uvedené na konci práce. Ako autor tiež prehlasujem, že som v súvislosti s jej vytvorením neporušil autorské práva tretích osôb. Súhlasím s tým, aby bola moja práca prístupná v knižnici Katedry organické chemie, Přírodovědecké fakulty, Univerzity Palackého v Olomouci.

V Olomouci dňa:

.....

Bc. Radoslav Sokol

Pod'akovanie:

Na tomto mieste by som sa rád poďakoval predovšetkým môjmu školiteľovi Mgr. Lukášovi Jedinákovi, Ph.D. za jeho odborné vedenie, cenné rady, ochotu a trpezlivosť pri riešení práce. Taktiež RNDr. Adamovi Příbylkovi, Ph.D. za vývoj metódy pre meranie chirálnych produktov na chirálnej HPLC. Ďalej by som sa rád poďakoval všetkým zamestnancom Katedry organickej chémie a všetkým kolegom, ktorí mi pomohli pri písaní tejto práce a pri práci v laboratóriu. Ďalej by som sa rád poďakoval vedúcemu Katedry organickej chémie prof. RNDr. Jánovi Hlaváčovi, PhD. za možnosť vypracovať predloženú prácu.

Táto záverečná práca vznikla za finančnej podpory Internej Grantovej Agentúry Univerzity Palackého (IGA_PrF_2021_024).

Bibliografická identifikácia

Meno a priezvisko autora: Bc. Radoslav Sokol

Názov práce: Stereoselektivní acylace pro přípravu C–N atropisomerů pomocí nukleofilní katalýzy

Typ práce: Diplomová

Pracovisko: Katedra organické chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Palackého v Olomouci

Vedúci práce: Mgr. Lukáš Jedinák, Ph.D.

Abstrakt:

Axiálne chirálne anilidy predstavujú zaujímavú skupinu zlúčenín. Niektoré z nich našli už uplatnenie, napríklad ako liečivá. Nedostatok stereoselektívnych syntetických metód bráni širšiemu štúdiu a využitiu axiálne chirálnych amidov. Nestereoselektívne metódy vyžadujú zložité, nákladné a často neefektívne čistenie optických izomérov. Cieľom práce bolo preskúmať možnosti prípravy axiálne chirálnych amidov pomocou asymetrickej acylácie vhodných prochirálnych, stéricky bránených amínov. Táto stratégia syntézy nemala v počiatku riešenia diplomovej práce literárny precedens, preto oblasť acylačných kinetických rezolúcií amínov predstavovala inšpiráciu pre vývoj reakčných podmienok. Diplomová práca popisuje prvé výsledky získané pri acyláciach derivátov *N*-alkyl-2-*tert*-butylanilínu pomocou achirálnych činidiel v prítomnosti chirálnych nukleofilných katalyzátorov.

Kľúčové slová: C–N atropoizoméry, stereoselektívna syntéza, nukleofilná katalýza, chirálne anilidy

Počet strán: 73

Počet strán príloh: 18

Jazyk: slovenský

Bibliographic identification

Author's name: Bc. Radoslav Sokol
Title: Stereoselective acylation for the synthesis of C-N atropisomers via nucleophilic catalysis
Type of thesis: Diploma
Department: Department of Organic Chemistry, Faculty of Science, Palacký University Olomouc
Supervisor: Mgr. Lukáš Jedinák, Ph.D.

Abstract:

Axial chiral anilides represent an interesting group of compounds. Some of these compounds have already found application, for example, as pharmaceuticals. The lack of stereoselective synthetic methods hinders the broader study and use of axially chiral amides. Non-stereoselective methods require complicated, expensive and often inefficient purification of optical isomers. The target of the work was to investigate the possibilities of preparation of axially chiral amides by asymmetric acylation suitable prochiral, sterically hindered amines. This synthetic strategy didn't have a literary precedent at beginning of the thesis, therefore the field of acylation kinetic resolution of amines provided inspiration for development of reaction conditions. The diploma thesis describes the first results obtained in acylation of *N*-alkyl-2-*tert*-butylaniline derivatives, using achiral reagents in the presence of chiral nucleophilic catalysts.

Keywords: C–N atropisomers, stereoselective synthesis, nucleophilic catalysis, chiral anilides

Number of pages: 73

Number of pages of appendix: 18

Language: slovak

Obsah

1. Úvod	11
2. Teoretická časť	13
2.1. Axiálna chiralita.....	13
2.1.1. Vplyv nemostíkujúcich substituentov na aromatickom kruhu na rotačnú bariéru	14
2.1.2. Fotochemicky indukovaná racemizácia	15
2.1.3. Chemicky indukovaná racemizácia.....	16
2.2. Príprava opticky čistých látok pomocou kinetických rezolúcií.....	17
2.3. Kinetické rezolúcie pomocou asymetrickej acylácie.....	19
2.3.1. Katalyzátory odvodené od DMAP	19
2.3.2. Katalyzátory s amidínovým skeletom	24
2.3.3. Duálna katalýza: deriváty močoviny v kombinácii s DMAP	26
2.3.4. <i>N</i> -alkylimidazolové katalyzátory	28
2.4. Axiálne chirálne anilidy	29
2.4.1. Príprava anilidov: asymetrická alkylácia.....	31
2.4.2. Príprava anilidov: asymetrická arylácia	32
2.4.3. Príprava anilidov: Asymetrická acylácia.....	32
3. Výsledky a diskusia	34
3.1. Voľba modelového substrátu.....	34
3.1.1. Syntéza prochirálnych <i>N</i> -substituovaných 2-(<i>t</i> -butyl)anilínov	34
3.2. Syntéza racemických amidov – štandardy pre HPLC na chirálnej stacionárnej fáze	35
3.3. Syntéza acylačných činidiel	36
3.4. Syntéza chirálnych katalyzátorov k nukleofilnej katalýze.....	38
3.5. Enantioselektívne acylácie	41

3.5.1. Optimalizácia reakčných podmienok a voľba acylačného činidla	43
3.5.2. Voľba nukleofilného katalyzátora a optimalizácia reakčných podmienok	45
4. Experimentálna časť	49
4.1. Obecný spôsob enantioselektívnej prípravy a meranie konverzie chirálnych anilidov	49
4.1.1. Príprava chirálnych anilidov	49
4.1.2. Sledovanie konverzie chirálnych anilidov	50
4.2. Syntéza stéricky bránených anilidov	51
4.2.1. Syntéza 2-(<i>t</i> -butyl)- <i>N</i> -metylanilínu 94	51
4.2.2. Syntéza <i>N</i> -alyl-2-(<i>t</i> -butyl)anilínu 95	52
4.3. Syntéza racemátov amidov (štandardy pre HPLC na chirálnej stacionárnej fáze)	53
4.3.1. Syntéza <i>N</i> -(2-(<i>t</i> -butyl)fenyl)- <i>N</i> -metylacetamidu 99a	53
4.3.2. Syntéza <i>N</i> -alyl- <i>N</i> -(2-(<i>t</i> -butyl)fenyl)acetamidu 100a	54
4.4. Syntéza acylačných činidiel	54
4.4.1. Syntéza 2,5-dioxopyrrolidin-1-yl acetátu 103	54
4.4.2. Syntéza 3-(<i>t</i> -butyl)-5-fenylylfuran-2-ónu 110 (Azn)	55
4.4.3. Príprava 4-(<i>t</i> -butyl)-2-fenyloxazol-5-yl acetátu 104 (AcAzn).....	56
4.4.4. Príprava 2-metoxyacetyl chloridu 112	57
4.4.5. Príprava 4-(<i>t</i> -butyl)-2-fenyloxazol-5-yl-2-metoxyacetátu 113	57
4.5. Syntéza katalyzátorov	58
4.5.1. Syntéza (2 <i>R</i>)-7-chlór-2-fenyl-tetrahydroimidazo[1,2- <i>a</i>]chinolínu 43.....	58
4.5.2. Syntéza (<i>R</i>)-2-fenyl-2,3-dihydrobenzo[<i>d</i>]imidazo[2,1- <i>b</i>]tiazolu 45a (BTM) ..	59
4.5.3. Syntéza (<i>R</i>)-7-fluór-2-fenyl-2,3-dihydrobenzo[<i>d</i>]imidazo[2,1- <i>b</i>]tiazolu 45b (FBTM)	60
4.5.4. Syntéza (<i>R</i>)-7-nitro-2-fenyl-2,3-dihydrobenzo[<i>d</i>]imidazo[2,1- <i>b</i>]tiazolu 45c (NBTM)	62

4.5.5. Syntéza (S)-2-fenyl-3,4-dihydro-benzo[4,5]tiazolo[3,2- <i>a</i>]pyrimidínu (HBTM)	47 63
4.5.6. Syntéza N-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(3,5-bis(trifluórmetyl)fenyltioamido)cyklohexyl)-3,5-bis(trifluórmetyl)benzamidu 123	64
5. Záver	66
6. Použitá literatúra.....	69
7. Prílohy	P 1

Zoznam skratiek

Ac ₂ O	acetanhydrid
AcCl	acetylchlorid
Azn	4-(<i>tert</i> -butyl)-2-fenyloxazol-5(<i>4H</i>)-ón
BTM	(<i>R</i>)-2-fenyl-2,3-dihydrobenzo[<i>d</i>]imidazo[2,1- <i>b</i>]tiazol
BuLi	butyllítium
BzCl	benzoylchlorid
C	konverzia
C ₆ H ₆	benzén
DCC	<i>N,N</i> -dicyklohexylkarbodiimid
DCE	dichlóretán
DCM	dichlórmétán
DIPEA	<i>N,N</i> -diizopropyletylamín
DMAP	4-(<i>N,N</i> -dimetylamino)pyridín
DMF	dimetylformamid
<i>ee</i>	enantioméreny prebytok
MsCl	metánsulfonylchlorid
ekv.	ekvivalent
Et ₂ O	dietyléter
EtOAc	etylester kyseliny octovej
EtOH	etanol
Exp.	experiment
FBTM	(<i>R</i>)-7-fluór-2-fenyl-2,3-dihydrobenzo[<i>d</i>]imidazo[2,1- <i>b</i>]tiazol
HBTM	(<i>S</i>)-2-fenyl-3,4-dihydro-benzo[4,5]tiazolo[3,2- <i>a</i>]pyrimidín
HPLC	vysokoúčinná kvapalinová chromatografia (<i>high-performance liquid chromatography</i>)

HRMS	vysoko-rozlišujúca hmotnostná spektrometria (high-resolution mass spectrometry)
<i>i</i> -PrOH	propán-2-ol
kat.	katalyzátor
LDA	diisopropylamid lítny
LiHMDS	bis(trimetylsilyl)amid lítny
Me	metyl
MeOH	Metanol
NBTM	(<i>R</i>)-7-nitro-2-fenyl-2,3-dihydrobenzo[<i>d</i>]imidazo[2,1- <i>b</i>]tiazolu
NEt ₃	trietylamín
NMR	nukleárna magnetická rezonancia
OAc	acetát
Ph	fenyl
PhMe	toluén
r.t.	aboratórna teplota (<i>room temperature</i>)
RVO	rotačná vákuová odparka
S	selektivita
T	teplota
<i>t</i> AmOH	2-metylbután-2-ol
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -butyl
THF	tetrahydrofurán
TLC	chromatografia na tenkej vrstve (thinlayer chromatography)

1. Úvod

C–N atropoizoméry sú zlúčeniny vykazujúce axiálnu chiralitu okolo väzby C–N. Podskupinou týchto látok sú axiálne chirálne anilidy, ktoré ako prvé popísala a následne pripravila skupina D. Currana v roku 1993.¹ Chirálny anilidy majú využitie ako liečivá, pesticídy či ako chirálne katalyzátory.^{2,3,4} Najväčšou prekážkou pre širšie skúmanie a využitie týchto látok predstavuje ich príprava, ktorá vyžaduje buď nákladné čistenie racemických zmesí alebo často nízke teploty pri syntézach.

Práve preto cieľom tejto práce bolo nájsť vhodnú metódu k príprave opticky čistých chirálnych anilidov v čo najvyššej optickej čistote. V odbornej literatúre boli popísané štyri možné spôsoby ako tieto látky pripraviť (schéma 1).

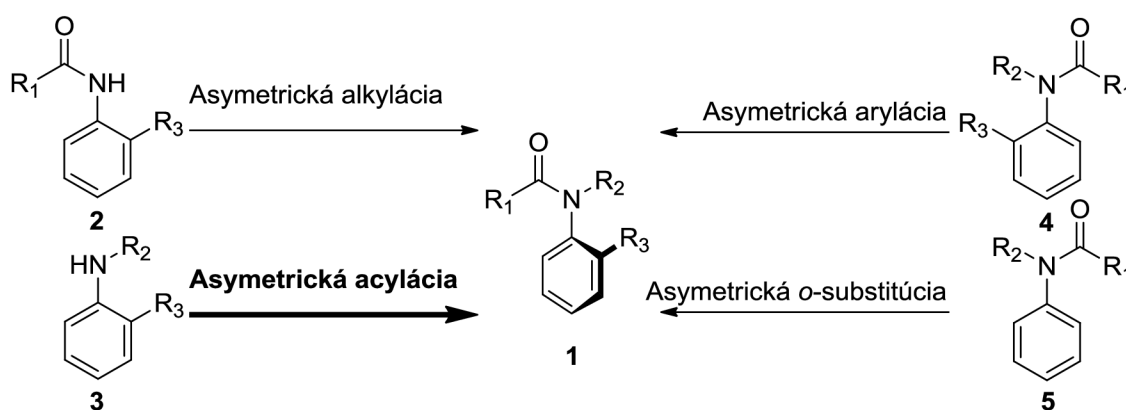


Schéma 1: známe spôsoby prípravy chirálnych anilidov

Nakoľko do začiatku riešenia práce nebol popísaný žiadny spôsob prípravy chirálnych anilidov katalytickou asymetrickou acyláciou, bola táto práca zameraná práve na tento spôsob prípravy. V priebehu riešenia práce sa objavili dve publikácie zaoberajúce sa touto problematikou.^{5,6} Cieľom tejto práce bolo nájsť vhodný substrát, acylačné činidlo, katalyzátor a reakčné podmienky tak, aby bola docielená čo najvyššia enantioselektivita (schéma 2). Za modelové substráty boli zvolené prochirálny stéricky bránené *N*-alkyl deriváty 2-(*t*-butyl)anilínu **6**, ktoré po acylácii poskytnú amid **7** s rotačnou bariérou vyššou ako 117,23 kJ · mol⁻¹ (schéma. 2).⁷

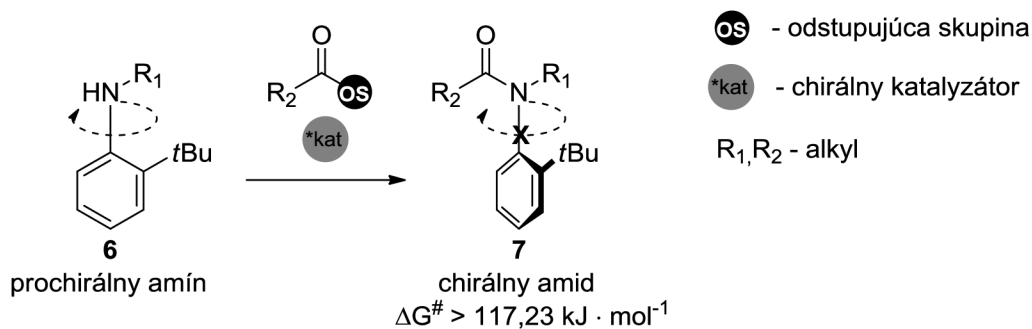


Schéma 2: princíp katalytickej enantoselektívnej acylácie *N*-alkyl-2-(*t*-butyl)anilínu

Oblasť enantioselektívnych acyl tranférrov na sekundárne amíny a najmä alkoholy pomocou kinetických rezolúcií, zaznamenala v posledných rokoch významné pokroky.⁸ Tieto poznatky predstavovali inšpiráciu a následne boli aplikované do hľadania nových spôsobov katalytickej enantioselektívnej acylácie.

Aj napriek nedávnym významným pokrokom v oblasti katalytických asymetrických acyláciach je tu stále priestor na zlepšenie syntetických stratégií.

2. Teoretická časť

Pozornosť teoretickej časti tejto diplomovej práce bude v prvej podkapitole (2.1.) sústredená biarylovým molekulám s obmedzenou rotáciou okolo osi chiralít a vplyvu substituentov na voľnú otáčavosť. V ďalšej podkapitole (2.2.), bude rozobraný základný princíp prípravy opticky čistých látok pomocou kinetických rezolúcií a výpočty ich parametrov. V tretej podkapitole (2.3.) budú rozobrané kinetické rezolúcie sekundárnych alkoholov a amínov, pri ktorých dochádza k prenosu acylovej skupiny, ďalej katalyzátory a reakčné podmienky použité pri týchto reakciách. Priamo v tejto oblasti kinetických rezolúcií bola hľadaná inšpirácia pre tento projekt prípravy chirálnych anilidov. V poslednej podkapitole teoretickej časti (2.4.), bude stručne uvedené využitie axiálnej chirálnych anilidov a spôsoby ich prípravy ktoré boli do súčasnosti použité.

2.1. Axiálna chiralita

Optickú aktivitu spôsobenú axiálnou chiralitou popísali Christie a Kenner začiatkom 20. storočia.⁹ Axiálna chiralita je jedna z foriem optickej aktivity v organických zlúčeninách. Spočíva v neplanárnom usporiadaní štyroch skupín v pároch okolo osi chiralít. Os chiralít, je os, okolo ktorej sú substituenty v priestore naviazané tak, že nie sú zhodné so svojím zrkadlovým obrazom. Axiálnu chiralitu pozorujeme u zlúčenín, kde dochádza k zamedzeniu otáčavosti okolo osi otáčania – okolo chemických väzieb. Tento druh optickej izomérie sa nazýva atropoizoméria.^{10,11}

Rotácia okolo väzby vedie k rotamérom, pokiaľ je tento pohyb dostatočne spomalený, hovoríme o atropoizoméroch. Podľa definície za atropoizoméry možno považovať fyzikálne oddeliteľné jednotky, ktoré majú za danej teploty počas racemizácie najmenej 1000 s (16,7 min.). Preto je dôležitý parameter rotačná bariéra (ΔG^\ddagger), ktorá pojednáva o stabilite atropoizomérnych zlúčenín. Minimálna požadovaná bariéra voľnej energie ΔG^\ddagger pri 300 K = 93,5 kJ · mol⁻¹.¹² Trieda axiálne chirálnych zlúčenín nie je obmedzená len na väzby C–C, ale môže existovať aj medzi ďalšími atómami. Konfiguračnú stabilitu axiálne chirálnych biarylových zlúčenín určujú tri hlavné faktori:¹³

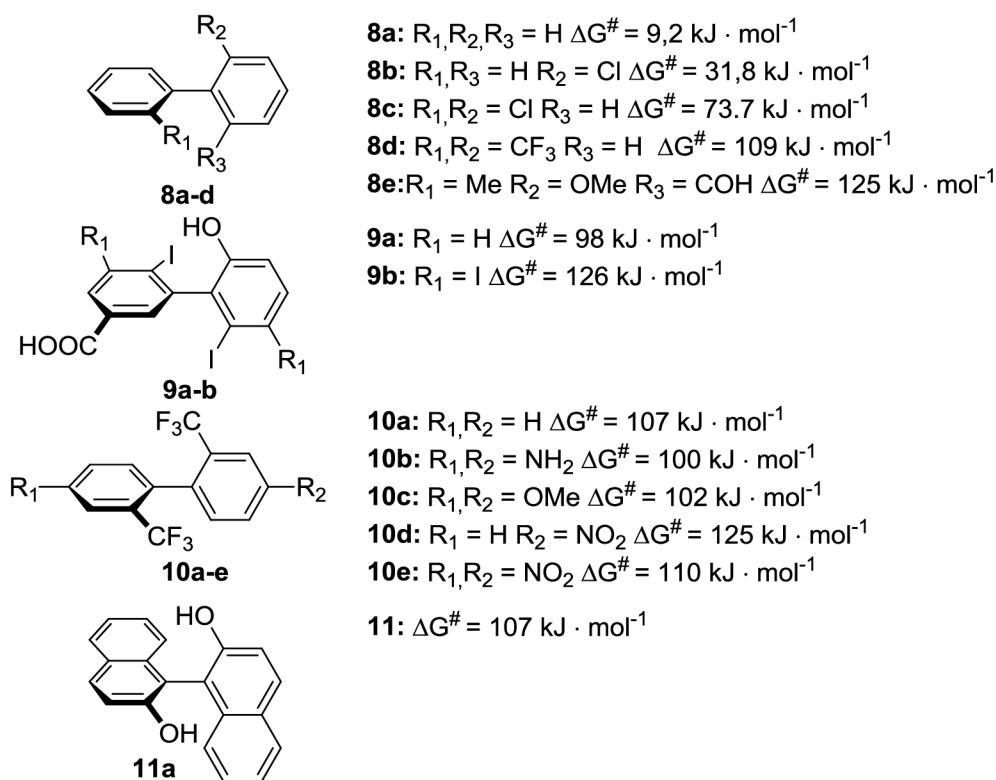
- Dĺžka a rigidita väzby
- Stericky náročné substituenty by mali byť v blízkosti osi
- Vplyv atropoizomeračných mechanizmov odlišných od fyzickej rotácie okolo jednoduchej väzby (fotochemicky alebo chemicky indukovaným procesom)

2.1.1. Vplyv nemoštíkujúcich substituentov na aromatickom kruhu na rotačnú bariéru

Substituenty v *orto* polohách vďaka ich repulzným schopnostiam zvyšujú atropoizomeračnú bariéru u nepremostených biarylových zlúčenín. Veľkosť repulzie zodpovedá Van der Waalsovým polomerom substituentov: $I > Br > Me > Cl > NO_2 > COOH > OMe > F > H$. Monosubstituované biarylové zlúčeniny netvoria stabilné atropoizoméry za laboratórnej teploty. Stabilné izoméry existujú pri dvoch a viac substituentoch v *orto* polohách (obr. 1, **8a-e**). V prípade dvoch substituentov je dôležité, aby substituenty boli objemné. U tetra *orto* substituovaných biarylových zlúčenín je konformačná stabilita takmer zaručená aj v prípade, že substituenty sú malé (obr. 1, **11a**).¹³

Substituenty v *meta* polohách zabraňujú vo vychýlení *orto* substituentov, a tým zvyšujú konfiguračnú stabilitu (obr. 1, **9a-b**).¹³

Substituenty v *para* polohe ovplyvňujú rotačnú bariéru svojimi elektrónovými vplyvmi. Substituenty s +M efektom zvyšujú elektrónovú hustotu na uhlíku C1. Následne narastá sp^3 charakter na tomto uhlíku, pričom uľahčuje vychýlenie mimo rovinu cyklu a znižuje rotačnú bariéru. Substituenty s -M efektom, naopak znižujú elektrónovú hustotu na uhlíku C1, sťažujú vychýlenie a zvyšujú bariéru (obr. 1, **10a-e**).^{13,14,15}



Obr. 1: prehľad rotačných bariér u rôznych molekúl^{14,15}

Hodnoty rotačných bariér u biarylových *ortho* substituovaných zlúčenín **12** je možné získať aj pomocou ¹H NMR spektroskopie za nízkych teplôt. Tomuto sa venovala skupina L. Lunazziho. Hodnoty dopočítaných a experimentálne overených hodnôt rotačných bariér sú uvedené v tabuľke 1.¹⁶

Tab. 1: vypočítané ($\Delta E^\ddagger_{\text{vyp.}}$ v $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$) a experimentálne ($\Delta G^\ddagger_{\text{exp.}}$ v $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$) overené hodnoty rotačných bariér *o*-substituovaných biarylových zlúčenín¹⁶

<i>ortho</i> substituent	$\Delta G^\ddagger_{\text{exp.}}$	$\Delta E^\ddagger_{\text{vyp.}}$	<i>ortho</i> substituent	$\Delta G^\ddagger_{\text{exp.}}$	$\Delta E^\ddagger_{\text{vyp.}}$
Me	30,98	29,73	F	18,42	18,00
Et	36,43	36,01	Cl	32,24	36,43
<i>t</i> -čBu	64,48	64,06	Br	36,43	35,59
CF ₃	43,96	38,52	I	41,87	41,45
CH ₂ OH	33,08	32,66	OMe	23,45	18,84
NMe ₂	28,89	28,47	CHO	42,71	46,05

2.1.2. Fotochemicky indukovaná racemizácia

Substituenty v rôznych polohách vytvárajú istú sterickú zábranu, avšak k rotácii môže dochádzať aj inak. V prípade binaftylu **13a** nedochádza pri laboratórnej teplote k rotácii

okolo väzby aryl–aryl, avšak racemizácia nastáva vďaka fotochemickej indukcii (schéma 3). Binaftyl racemizuje cez tripletový excitovaný stav **13b**, **13c** – dochádza k splošteniu štruktúry, zmenšovaniu torzných uhlov. Už ožiarenie žiarivkou spôsobuje znižovanie optickej čistoty.¹⁷

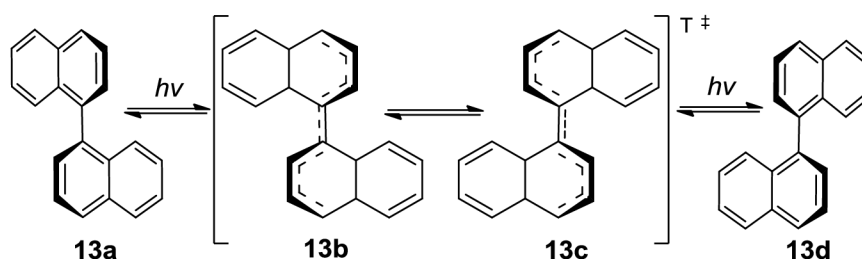


Schéma 3: mechanizmus fotoracemizácie binaftylu **13a**¹⁷

2.1.3. Chemicky indukovaná racemizácia

K racemizácii môže dôjsť aj u dostatočne stéricky bránených molekúl. Rotačnú bariéru je možno do značnej miery ovplyvniť chemickými podmienkami. Jav je možné dobre pozorovať na binole **11a** (schéma 4). Za laboratórnej teploty v neutrálnom prostredí nedochádza k rotácii okolo osi. Dokonca optická čistota zostáva zachovaná až do 100 °C. Ak sa látka **11a** vloží do roztoku dioxánu s vodou, okysleným HCl, dôjde po zahriatí na 100 °C k racemizácii. Vysvetlením je vznik de-aromatizovaného medziproduktu, ktorý má namiesto pôvodnej biarylovej väzby $C(sp^3)-C(sp^2)$ väzbu.¹⁸

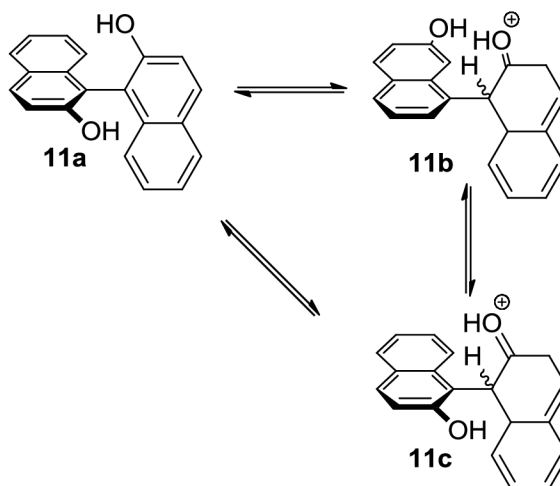
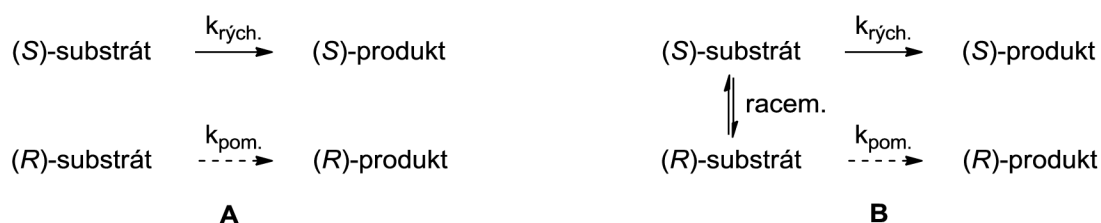


Schéma 4: chemicky indukovaná atropoizomerizácia u binole **11a**¹⁸

2.2. Príprava opticky čistých látok pomocou kinetických rezolúcií

Opticky čisté chirálne zlúčeniny, majú široké využitie vo farmaceutickom priemysle,¹⁹ ďalej v elektronických a optických zariadeniach, ako modifikujúce zložky v polyméroch, či ako sondy biologických funkcií.²⁰ Hoci sa jednotlivé enantioméry bežne vyskytujú v prírodných systémoch a ich izolácia je lacnejšia ako laboratórna syntéza, rozsah jednotlivých látok nie je dostatočne veľký.²¹ Preto sa stalo cieľom asymetrickej syntézy hľadať nové metódy, ako tieto látky syntetizovať. Ďalšou úlohou je redukovať náklady na syntézu a množstvo odpadu vznikajúceho pri syntéze.²²

Napriek veľkým pokrokom v oblasti asymetrickej syntézy, rezolúcie predstavujú najpopulárnejší spôsob získavania enantiomérov. Kinetická rezolúcia sa dá sprostredkovať tromi spôsobmi: použitím prechodných kovov, malých organických molekúl ako katalyzátorov alebo použitím enzýmov. Kinetická rezolúcia je definovaná ako proces, pri ktorom je každý enantiomér racemickej zmesi transformovaný na produkt rôznou rýchlosťou. Ak je kinetická rezolúcia účinná, dochádza k odreagovaniu len jedného enantioméru na produkt, zatiaľ čo druhý enantiomér zostáva nezmenený. Princíp spočíva v rýchlosti reakcie chirálneho činidla alebo chirálneho katalyzátora s oboma enantiomermi substrátu, pričom substrát prechádza cez diastereoizoméne prechodné stavy (obr. 2 A). Rozdiel vo voľných energiách medzi týmito dvomi prechodnými stavmi, určuje rozdiel rýchlostných konštánt (k) každého enantioméru. Najväčším limitom tejto metódy je jej potencionálny teoretický výťažok, ktorý je maximálne 50 %. Ďalej je nutné mať na pamäti, že po odreagovaní favorizovaného enantioméru, treba zastaviť reakciu z nežiadúceho transféru druhého (pomalšie) reagujúceho enantioméru.^{22,23,24}



Obr. 2: znázornenie: A) kinetickej rezolúcie B) dynamickej kinetickej rezolúcie²¹

Dynamická kinetická rezolúcia je jedna z viacerých podtried kinetickej rezolúcie, kde sa problém s nižšou výťažnosťou reakcie rieši opätovnou racemizáciou nezreagovaného enantioméru (obr. 2 B). Maximálny potencionálny výťažok je v tomto prípade 100 %.²¹

2.3. Kinetické rezolúcie pomocou asymetrickej acylácie

V biologických systémoch túto úlohu asymetrickeho tranféru acylovej skupiny zastávajú rodiny enzýmov ako lipázy (acyltransfer na chirálne alkoholy), či esterázy (acyltransfer na estery chirálnych alkoholov). Enzýmy taktiež k týmto reakciám využívajú kinetické rezolúcie.²⁷ Podobných výsledkov sa podarilo doceliť využitím rôznych organických katalyzátorov. Ich výhody sú nízka cena, nízka toxicita, vysoká účinnosť a stabilita.^{22,28}

2.3.1. Katalyzátory odvodené od DMAP

Katalytickým enantioselektívnym acyláciám sekundárnych alkoholov pomocou derivátov DMAP sa nezávisle od seba venovali skupiny E. Vedejsa a G. Fua. Vedejs acylácie sprostredkoval pomocou derivátu *N,N*-dimetylpyridínu **16** (schéma 6). U katalyzátoru **16**, dochádzalo k enantioselektívnemu acyl transferu pri laboratórnej teplote až po pridaní trietylamínu a Lewisovej kyseliny (bezvodý $ZnCl_2$ alebo $MgBr_2$). Trichlórdimetylyl chloroformát **17**, ako acylačné činidlo bol pridaný ku katalyzátoru v stechiometrickom množstve. Ku vzniknutému komplexu bol následne pridaný alkohol v prítomnosti 2 ekvivalentov Lewisovej kyseliny ($ZnCl_2$ alebo $MgBr_2$) a 3 ekvivalentov báze. Substráty pri týchto acyláciach boli obmedzené na sekundárne alkoholy aryl-alkyl derivátov. Výťažnosť acylačnej reakcie sa pohybovala 20 – 44 % s *ee* okolo 90 % v závislosti na použítom substráte. Obecne možno povedať s rastúcou stericou zábranou na R_1, R_2 klesala konverzia. Najvyššiu selektivitu dosiahol 1-fenyletanol **19** (schéma 6).²⁹

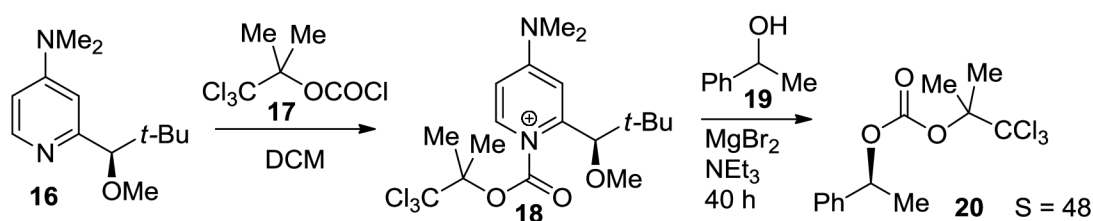
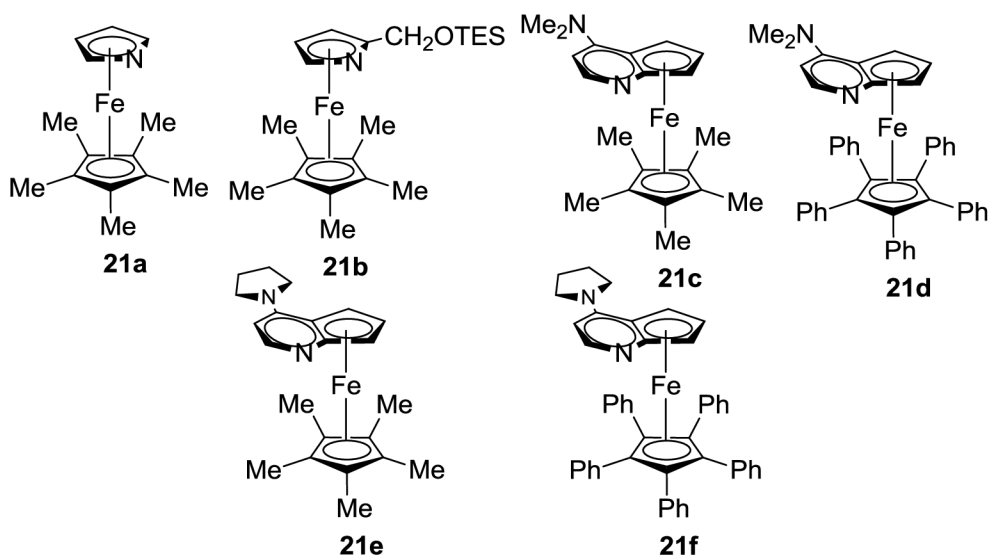


Schéma 6: enantioselektívna acylácia **19** pomocou katalyzátoru **16**²⁹

Fu využíval sendvičové komplexy zložené z ferrocenyl pyrolu a analógov DMAP **21a-f** (Obr. 4).^{30,31} Ako centrálny atóm vystupovalo železo a malo štruktúrnu funkciu. Ďalej železo zvyšovalo nukleofilitu na dusíku a stabilizoval acylíový kation.³² Stratégiou postupu pri príprave týchto katalyzátorov bolo odstránenie symetrie z rovinných planárnych systémov pyrolu a DMAP práve π – komplexáciou pyrolového (pyrimidínového) kruhu s prechodným kovom. Zavedením substituentu do *orto* polohy

bola vytvorená zábrana zo strany. Fu skúmal katalytickú aktivitu týchto komplexov pri reakciách: acylácia sekundárnych alkoholov, kyanosilylácia aldehydov a adícia alkoholov na ketény. Reakcie prebiehali pri laboratórnej teplote a množstvo katalyzátora sa pohybovalo od 0,01 – 0,05 ekv. Prvá séria reakcií ukázala, že katalyzátor **21c** sa javil ako najuniverzálnejší (katalyzoval všetky vyššie spomenuté reakcie). Najúčinnější bol **21c** pri kinetických rezolúciách 1-fenylpropanolu (schéma 7).³⁰⁻³² Katalyzátor **21b** dosahoval najvyššie hodnoty faktoru selektivity (S) pri adíciach alkoholov na ketény (schéma 8).³⁰ Katalyzátor **21e** bol veľmi užitočný pri asymetrickom Steglichovom prešmyku na azolaktóne (schéma 9). **21e** oproti katalyzátoru **21c** pri tejto reakcii dosahoval vyššiu reakčnú rýchlosť a o cca 5 % vyššiu hodnotu *ee*.³¹



Obr. 4: prehľad sendivčových katalyzátorov používaných na acylácie^{30,31}

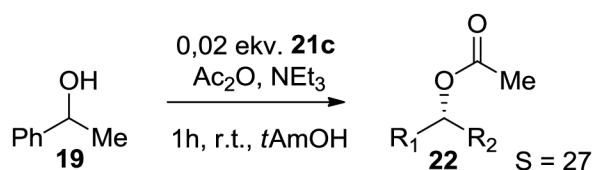


Schéma 7: kinetická rezolúcia 1-fenyletanolu pomocou **21c**³¹

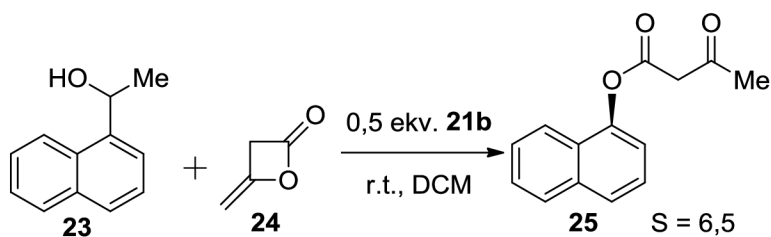


Schéma 8: adícia alkoholov na diketén pomocou **21b**³⁰

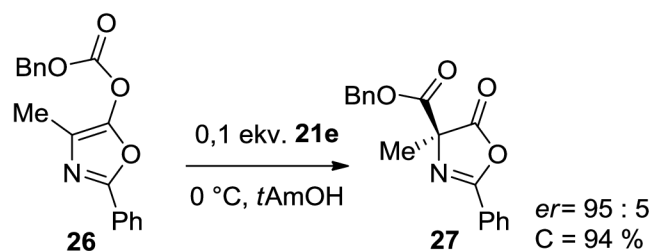


Schéma 9: acyl tranfér pomocou Steglichov prešmyku s katalyzátormi **21e**³¹

Katalyzátory **21c-f** u rezolúcii sekundárnych alkoholov vykázali závislosť na použitých rozpúšťadlách. Najlepšiu konverziu vykazovali v *t*AmOH. Ďalej selektivita katalyzátoru **21d** bola ovplyvnená teplotou, kedy stereoselektivita bola vyššia pri nižších teplotách. Aj v tomto prípade boli substráty obmedzené na aryl-alkyl deriváty alkoholov, ako acylačné činidlo bol použitý acetanhydrid.³³

V prvom pokuse o acylácie amínov, z dôvodu priamej nestereoselektívnej reakcie acetanhydridu so substrátom, musela byť zvolená iná cesta acylácie. Preto boli použité acylované katalyzátory ako chirálne acylačné činidlá, čím sa predišlo konkurenčnej reakcii acetanhydridu so substrátom. Najlepšie výsledky vykazoval **21g** čo je acylovaná forma katalyzátoru **21f** (schéma 10). U acylácií amínov, zmenou teploty nebola pozorovaná výrazná zmena selektivity, len v prípade použitia DCM ako rozpúšťadla, kedy bola konverzia pri -78 °C o 1/3 vyššia ako pri laboratórnej teplote.^{33,34,35}

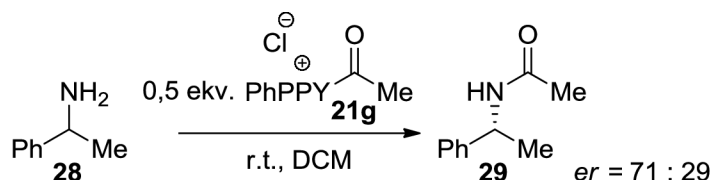


Schéma 10: acylácia **28** pomocou chirálneho acylačného činidla **21g**³⁵

V ďalšom pokuse, namiesto acetanhydridu bol ako acylačné činidlo použitý acylovaný azolaktón **31**. Ten nereagoval priamo so substrátom, ale najprv došlo k prenosu acylu na katalyzátor **15e** a ten stereoselektívne reagoval so substrátom **30**. Najvyššie hodnoty selektivity ($S = 27$) boli dosiahnuté pri teplote -50 °C s CHCl_3 ako rozpúšťadlom (schéma 11). Ako substráty vystupovali aryl-alkyl deriváty amínov avšak najvyššia dosiahnutá selektivita bola u **30**.³⁶

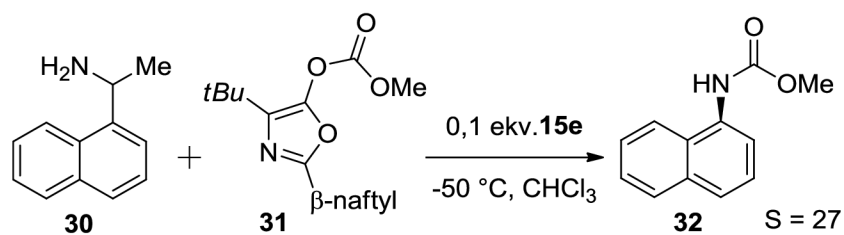


Schéma 11: acylácia **30** pomocou kinetickej rezolúcie³⁶

Katalyzátor **15d** preukázal schopnosť enantioselektívne acylovať propargylové sekundárne alkoholy. Najvyššie hodnoty selektivity dosiahol pri 0 °C, v *t*AmOH a **33** ako substrátom (schéma 12).³⁴

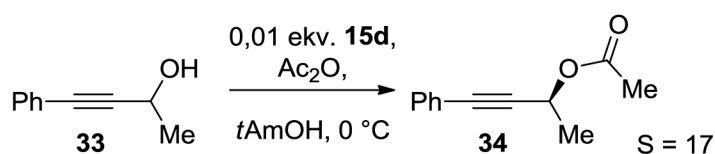
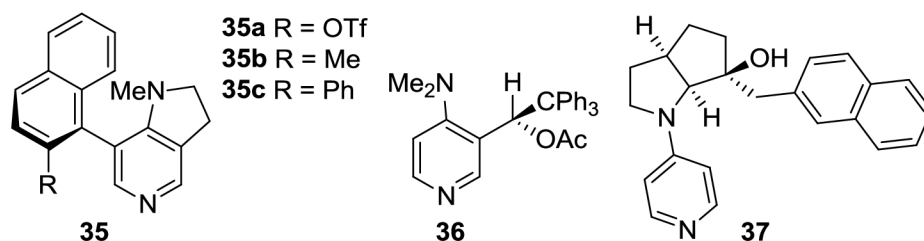


Schéma 12: enantioselektívne acilácie propargyl alkoholov pomocou **15d**³⁴

Veľká výhoda použitia týchto katalyzátorov ku kinetickým rezolúciám spočíva v ich odolnosti voči malému množstvu kyslíka, vlhkosti či malému náhodnému znečisteniu. Ďalšou výhodou je návratnosť katalyzátorov, ktorá je 89 %. Nevýhodou je, že tieto katalyzátory je finančne nákladné získať v opticky čistej forme.^{33,34}

Skupina A. Spiveya taktiež využívala na prenos acylu na sekundárne alkoholy nukleofilné katalyzátory odvodené od DMAP (obr. 5). Zo série vytvorených katalyzátorov sa ako najúčinnější javil biarylový katalyzátor **35**, za použitia achirálnych anhydridov ako acylačných činidiel (acetanhydrid, anhydrid kyseliny izomaslovej). Reakčná teplota pri kinetických rezolúciach bola -78 °C. Najvhodnejšie rozpúšťadlo sa ukázal toluén.³⁷ Katalyzátor **37** bol účinný pri acyláciach na cyklické aminoalkoholy.^{38,39}



Obr. 5: prehľad ďalších chirálnych katalyzátorov odvodených od DMAP³⁷⁻⁴⁰

2.3.1.1. Katalytický cyklus katalyzátorov odvodených od DMAP

Katalytický cyklus (schéma 13) tohto typu katalyzátorov je vysvetlený tak, že v prvom kroku DMAP **38a** napáda elektrofil za vzniku *N*-acylpyridíniovej soli s odpovedajúcim protiónom **38b**. Komplex **38c**, konkrétne karbonylový uhlík je atakovaný kyslíkom. Následne dochádza k prenosu acylovej skupiny za vzniku esteru a deaktivovanej protónovanej formy DMAPH⁺ **38d**. Pričom v ďalšom kroku dochádza k regenerácii katalyzátoru pomocou pridanej báze (najčastejšie trietylamin).⁴¹

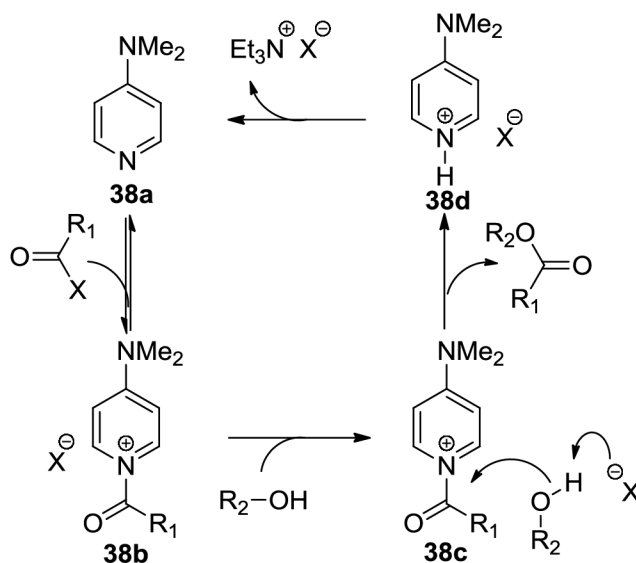
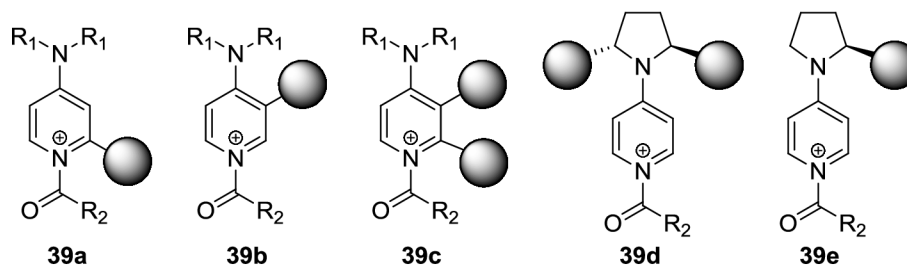


Schéma 13: mechanizmus katalyzátoru DMAP⁴¹

Úspešne namodelované katalyzátory na báze pyridínu predstavujú kompromis medzi reaktivitou a selektivitou. Čím bližšie je chirálne centrum k miestu acylácie, tým lepšej selektivity katalyzátor dosahuje, avšak na úkor zníženia jeho reakčnej rýchlosti. Sterická zábrana na C2 u DMAP (obr. 6 **39a**) spôsobuje zníženie stability pyridíniovej soli, pokles katalytickej aktivity a je nutné použiť stechiometrické množstvo katalyzátoru. Takto orientovaná sterická zábrana je napr. u katalyzátoru **16**²⁹. Podobne je to aj pri zavedení zábrany na C3 (obr. 6 **39b**) napr. u katalyzátoru **36**,⁴⁰ dochádza k zníženiu aktivity katalyzátora a zvýšeniu energii pyridíniových medziproduktov. Ak sa zavedie sterická zábrana na C2 a C3 súčasne (obr. 6 **39c**) nastáva zníženie stability iónového páru v medziprodukte kvôli sterической repulzii medzi substituentmi a 4-aminoskupinou a *N*-acetylovou skupinou. V prípade ferrocénových katalyzátorov **21c-f**^{30,31} nastáva výnimka, pravdepodobne spôsobená elektrón donorovými vlastnosťami železa. Nevýhodou je však vysoká cena katalyzátorov. Ak je zábrana situovaná na uhlíku C4⁴²

(obr. 6 **39d-e**), chirálne centrá sú príliš ďaleko od reakčného centra a katalyzátor vykazuje len malú stereoselektivitu.⁴²



Obr. 6: orientácia sterickej zábrany na DMAP katalyzátore⁴²

2.3.2. Katalyzátory s amidínovým skeletom

Skupina V. Birmana prišla s ďalšou skupinou látok, ktoré je možné využiť k enantioselektívnym acyláciám sekundárnych alkoholov. Za modelové látky si zvolili nízkomolekulárne zlúčeniny na báze amidínu **40a** (schéma. 14). Predpokladali, že N1 bude dostatočne nukleofilný a bude dobre reagovať s acylovou skupinou. Následne túto skupinu bude stereoselektívne prenášať, vďaka chirálnemu centru na uhlíku C2. Nukleofil (substrát) je nútený pristupovať z opačnej strany, čo je pozitívne ovplyvnené π -interakciou medzi pyridíniovým kruhom a benzénovým jadrom **40b**. Substitúcia na uhlíku C8 bola vyhodnotená ako nežiaduca. Elektrónové vlastnosti katalyzátoru je možné ladiť variáciou substituentu X na uhlíku C6. Ďalej predpokladali, že acylová skupina bude koplanárna s pyridíniovým kruhom **40b-c**, z dôvodu väčšej sterickej repulzie medzi vodíkom na C8 a skupinou R₂ oproti kyslíku.^{43,44} Táto forma bola neskôr potvrdená rtg analýzou vykryštalizovaného trifluórmetylimidazolového katalyzátoru **42**.⁴⁵

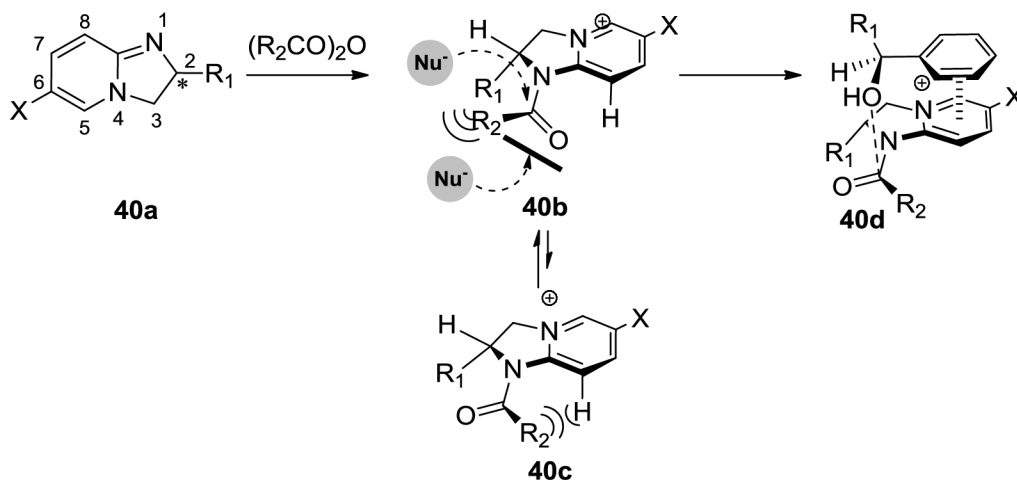


Schéma 14: štruktúrny vzorec modelového amidínového katalyzátoru⁴³

Na základe tohto modelu boli skúmané katalyzátory **42** a **43** (obr. 7, schéma 15). Látky vykazovali dobrú účinnosť voči benzylickým alkoholom, kde dochádza k π – stackingu, pričom katalyzátor **43** bol účinnejší a viacej univerzálny voči substrátu. So zväčšujúcou sa alkylovou skupinou rástla aj selektivita reakcie. Katalyzátor **42** vykazoval najvyššiu konverziu s 1-fenylpropanolom v chloroforme, nižšia bola v toluéne a dichlórmetáne.^{43,46}

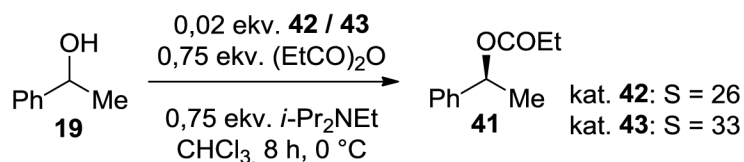
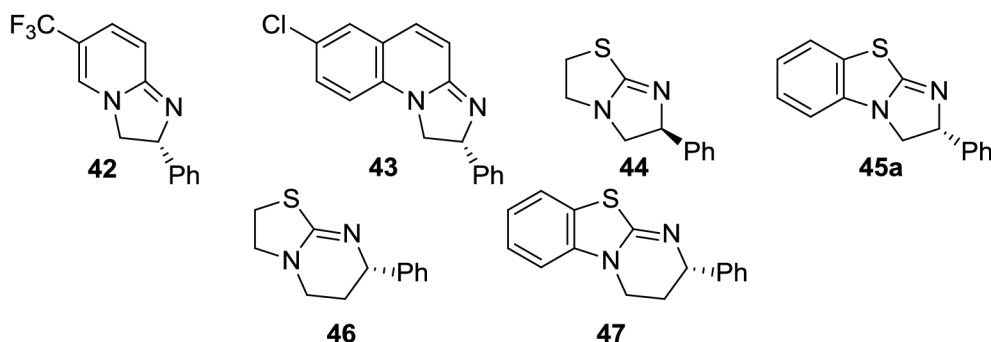


Schéma 15: porovnanie selektivity katalyzátorov **42** a **43** pri acyláciach **19**⁴⁶

Ďalšou sériou experimentov s chirálnymi derivátmi isotiomocoviny **44** a **45a** (obr. 7) sa zistilo, že π – interakcie medzi arylovou skupinou na substráte a katalyzátorom nie sú podmienené prítomnosťou pyridíniového kruhu. Rozšírením tetramizolu **44** o aromatické jadro vznikol katalyzátor benzotetramizol (BTM) **45a**. Toto rozšírenie nemalo veľký vplyv na konverziu, avšak zvýšilo selektivitu viac ako dvojnásobne (schéma 16). Za najvhodnejšie rozpúšťadlo sa pri týchto katalyzátoroch preukázal DCE a toluén. Na základe reaktivity BTM s 1-fenylpropanolom.⁴⁷



Obr. 7: štruktúrne vzorce amidínových katalyzátorov⁴⁷

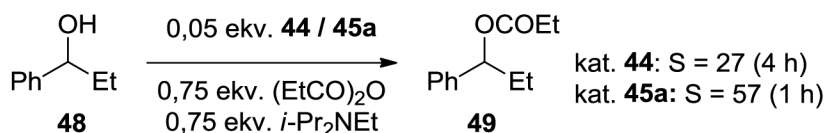
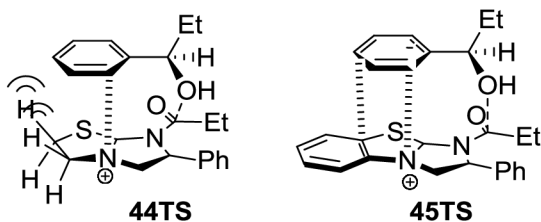


Schéma 16: porovnanie selektivity katalyzátorov **44** a **45a** pri acylácii **48**⁴⁸

Lepšia selektivita u BTM **45a** spočíva v tranzitnom stave katalytického cyklu. V prípade BTM **45TS** (obr. 8) dochádza k π – π a π –kation interakciám medzi molekulou acylovaného intermediátu a molekulou substrátu. Pričom u tetramizolu **44TS** dochádza⁴⁷

k stérickému odpudzovaniu substrátu vodíkmi na katalyzátore a len k π -katión interakcii.⁴⁷



Obr. 8: predpokladaný tranzitný stav katalyzátora: **44** a **45a**⁴⁷

BTM **45a** spolu s chinolínovým katalyzátorom **43** vykázali stereoselektívne vlastnosti ako pri *N*-acyláciách 2-oxazolidínov⁴⁸ tak aj pri *O*-acyláciách propargyl alkoholov.⁴⁹ Ďalej sa zistilo, že katalyzátor **45a** je citlivý na vlhkosť, ktorá spomaľuje acyláciu deaktiváciou katalyzátora (schéma 17). Toto otváranie tiazolového kruhu sa dá potlačiť použitím suchého chloroformu ako rozpúšťadla a pridaním sušiacich činidiel (bezvodý uhličitan alebo síran sodný).⁵⁰

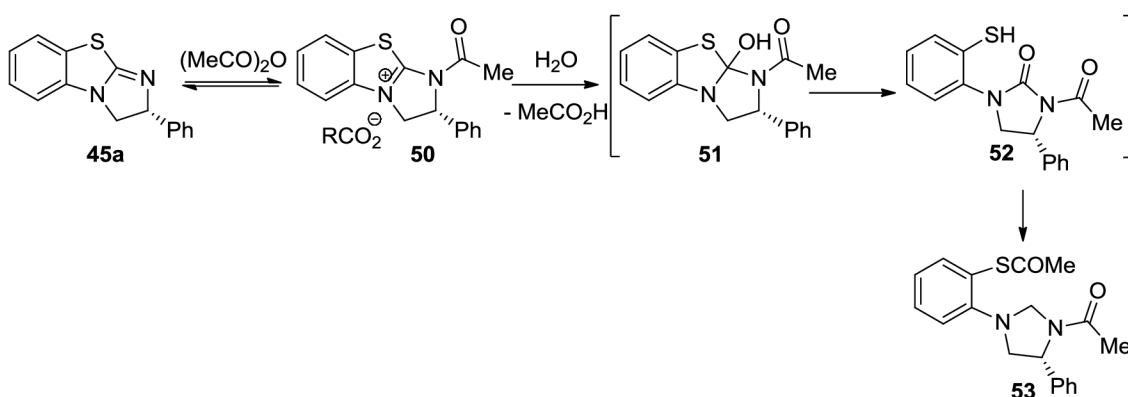


Schéma 17: Mechanizmus deaktivácie katalyzátora **45a**⁵⁰

Motivovaný týmito výsledkami, pripravili nové katalyzátory **46** a **47** (obr. 7) s rozšíreným kruhom na nukleofilnom centre. Oba katalyzátory **46**, **47** vykazovali rovnaké π - π a π -katión interakcie v katalytickom cykle. Pri enantioselektívnej acylácii substrátu 1-fenylpropanolu **19**, bola účinnosť katalyzátorov **46** a **47** zrovnateľná a mierne vyššia oproti **45a**. V porovnaní s tetramizolom **44** boli účinnejšie.⁵¹

2.3.3. Duálna katalýza: deriváty močoviny v kombinácii s DMAP

Seidelova skupina predstavila spôsob kinetickej rezolúcie benzylových a propargylových amínov pomocou duálnej katalýzy. V prvom kroku dochádza k vzniku achirálného iónového páru **I 38b** (schéma 18) reakciou jednoduchého nukleofilného katalyzátora (napr. DMAP **38a**) a acylačného činidla. V ďalšom kroku sa pridá chirálny

katalyzátor, ktorý je schopný vodíkovými väzbami viazať anión z **38b**. Týmto spôsobom vzniká iónový pár II **38e**, ktorý je chirálny a zodpovedný za prenos chiralít. Interakciou aniónu X s vodíkmi na močovinovom deriváte spôsobuje zvýšenie nukleofility acylpyridíniovej soli, teda vyššiu reaktivitu. Experimentálne sa dokázalo, že **38e** je reaktívnejší a / alebo je prítomný vo vyššej koncentrácii ako **38b**. Výsledkom je uprednostnená reakcia amínu s chirálnym iónovým párom II **38e** oproti achirálnemu páru I **38b** a nemodifikovanému acylačnému činidlu.⁵²

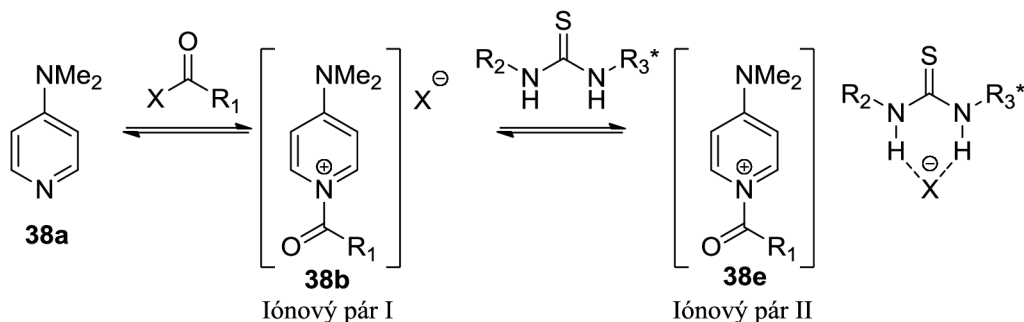
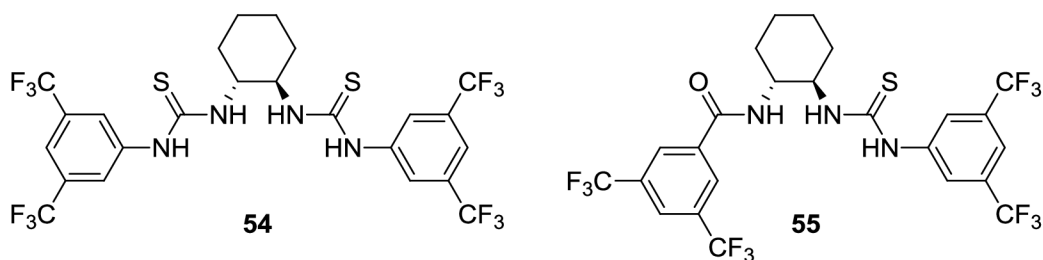


Schéma 18: mechanizmus duálnej katalýzy⁵²

U acyláciách propargylamínov a aryl-alkyl amínov je amido-tiomočovínový katalyzátor **55** viacej účinný ako bistiomočovínový katalyzátor **54** pri použití **38a** ako kokatalyzátoru, anhydridu kyseliny benzoovej ako acylačného činidla. Selektivita kinetických rezolúcií s použitím duálnej katalýzy sa dá ovplyvniť aj výber nukleofilného katalyzátora. Pri acyláciách 1-fenylamínu **28** katalyzátorom **55** a nukleofilným katalyzátorom **45a** bola hodnota $S = 1,1$ oproti tomu kokatalyzátor **38a** $S = 13$. Najvyššia hodnota selektivity ($S = 27$) bola dosiahnutá pri použití kombinácie **55** a **56** katalyzátorov (schéma 19).^{52,53}



Obr. 9: štruktúrne vzorce tiomočovínových katalyzátorov **54** a **55**⁵³

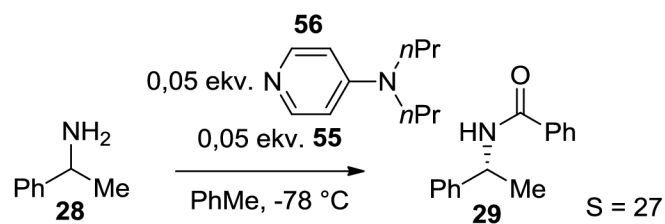
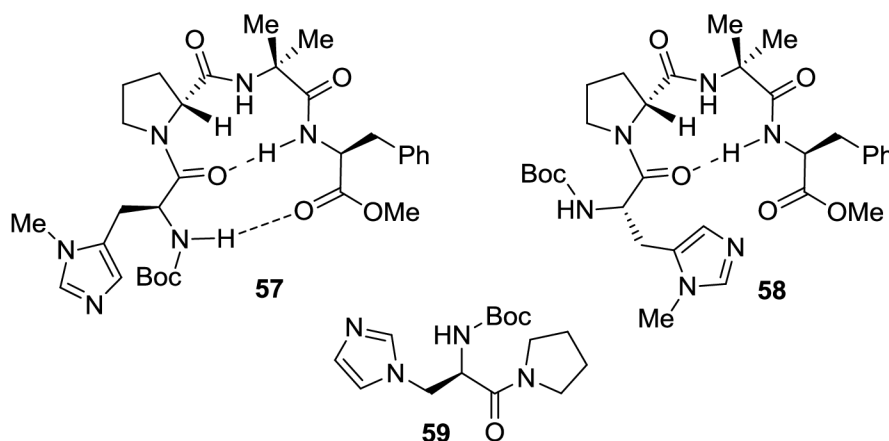


Schéma 19: acylácia **28** pomocou duálnej katalýzy **55** a **56**⁵³

2.3.4. *N*-alkylimidazolové katalyzátory

Napodobením enzýmov a použitím nízkomolekulárnych peptidov sa dá doceliť enantioselektívny transfér acylu. Podobne ako v aktívnych miestach enzýmov musia byť peptidy vhodne priestorovo orientované. Tomuto typu katalyzátorov (obr. 10), s histidínovou jednotkou **57**, **58** sa venovala mimo iných aj Millerova skupina. Sériou pokusov na aminoalkoholoch sa ukázalo, že prítomnosť akceptorov vodíkových väzieb na alkoholovom substráte pre enantioselektívny acyl transfér je nutná. Preto ako substrát používaly *N*-acylované aminoalkoholy. Ďalej je nutné aby bola sekundárna štruktúra katalyzátoru stabilizovaná pomocou intramolekulárnych vodíkových väzieb. Čo sa potvrdilo aj experimentálne a selektivita katalyzátorov klesá v rade **57** >> **58** > **59**. Účinnosť katalyzátoru dokáže ovplyvniť aj samotná konfigurácia niektorej aminokyseliny, čo spôsobilo, že katalyzátor **57** dosahuje takmer 10 krát vyššiu selektivitu ako **58**. Peptidový katalyzátor **57** dosahoval najvyššie hodnoty selektivity ($S = 28$) zo spomenutých katalyzátorov pri acyláciách *N*-acetyl aminoalkoholu **60a**.^{54,55}



Obr. 10: štruktúrne vzorce *N*-alkylimidazolových katalyzátorov⁵⁴

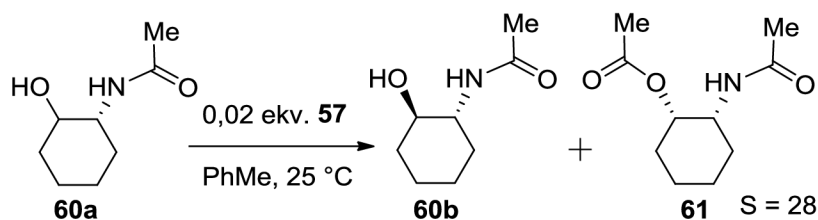
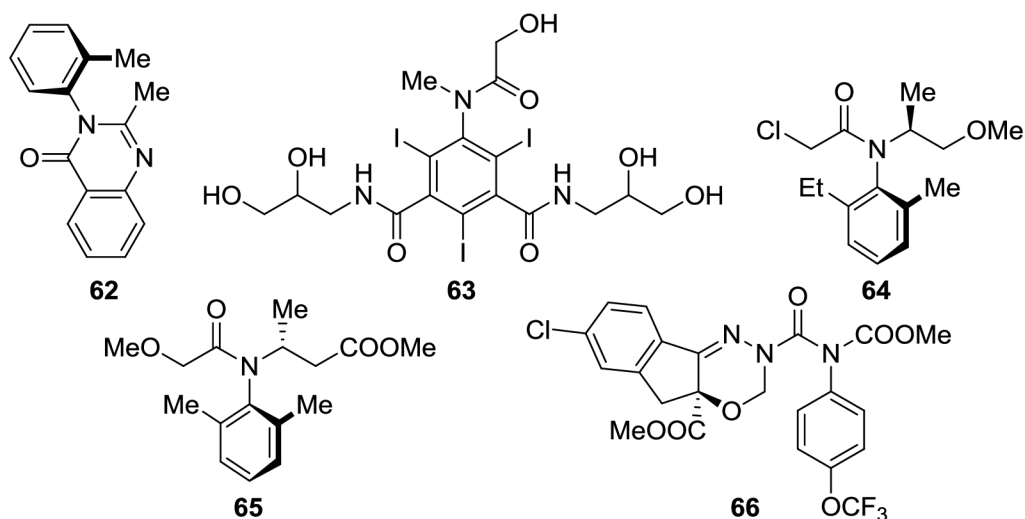


Schéma 20: enantioselektívna acylácia pomocou katalyzátora **57**⁵⁵

2.4. Axiálne chirálne anilidy

Axiálne chirálne anilidy sú trieda atropoizomérnych zlúčenín s chirálnou osou okolo väzby C–N. Tento typ zlúčenín má širokú škálu uplatnenia. Využívajú sa ako liečivá napr. metaqualon **62** (sedatívum) či kontrastné látky (iomeprol **63**).^{56,57} Mnohé ďalšie sú predmetom farmaceutického výskumu. Ďalej sa využívajú napríklad v poľnohospodárstve v podobe pesticídov metolachlór **64** (herbicíd), indocarb **66** (insekticíd), metalaxyl **65** (fungicíd) (obr. 11).⁵⁸



Obr. 11: štruktúrne vzorce atropoizomérnych látok **62** – **65**

Axiálne chirálne anilidy sú zaujímavé ako pre svoju biologickú aktivitu, tak aj pre využitie ako organické chirálne katalyzátory (schéma 21). Napr. katalyzátor **67** môže byť použitý na asymetrickú fluoráciu (schéma 21 A). Katalyzátor odvodený od chinolínu **71** je možné použiť na asymetrickú Friedel – Craftsovu amináciu (schéma 21 B) alebo enantioselektívnu Michaelovu adíciu (schéma 21 C). Ďalej sa dajú chirálne anilidy uplatniť ako syntóny pre reakcie prenosu chiralít.⁵⁹

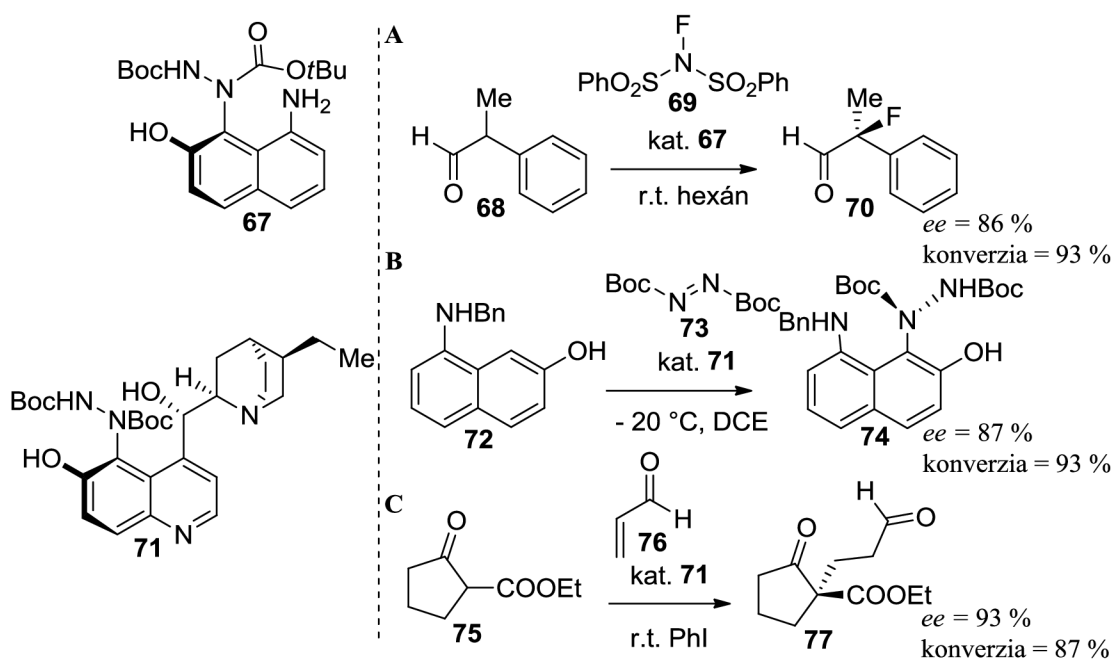


Schéma 21: využitie chirálnych anilidov k chirálnej katalýze⁵⁹

Rastúci dopyt po chirálnych anilidoch, zväčšuje úsilie do vývoja nových účinných metód prípravy týchto látok. Pri syntéze týchto látok je nutné brať na zreteľ niektoré faktory. Dĺžka väzby C–N je síce kratšia oproti väzbe C–C,⁶⁰ avšak chirálne anilidy sú konformačne flexibilnejšie a majú nižší stupeň rotačnej bariéry v porovnaní s podobnými biarylovými zlúčeninami.⁶¹ Z tohto dôvodu je nutné zaviesť také substituenty do skeletu anilidov, aby sa zvýšila rigidita systému a uľahčila stereokontrola v katalytickom procese.

Axiálne chirálne *N*-alkylované anilidy stabilné za laboratórnej teploty ako prvá popísala skupina P. Currana v roku 1994.¹ Následne sa pokúsili tieto látky pripraviť pomocou enantioselektívnej *N*-alylácie *ortho* substituovaných *N*-anilidov, avšak najvyššia enantioména čistota pri alylácii **78** bola 56 % pri $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (schéma 22).⁶² Táto práca podnietila ďalšie úsilie v tejto oblasti.

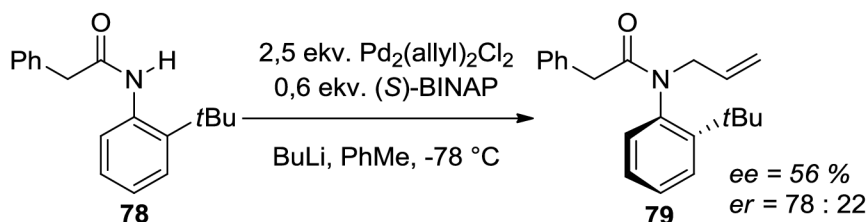


Schéma 22: príprava *N*-alyl anilidov⁶²

Podľa Currana axiálne chirálne anilidy s tromi substituentmi môžu byť asymetricky syntetizované tromi spôsobmi: 1. asymetrickou *N*-alkyláciou 2. asymetrickou *N*-acyláciou 3. asymetrickou *N*-aryláciou. (schéma 23)⁶²

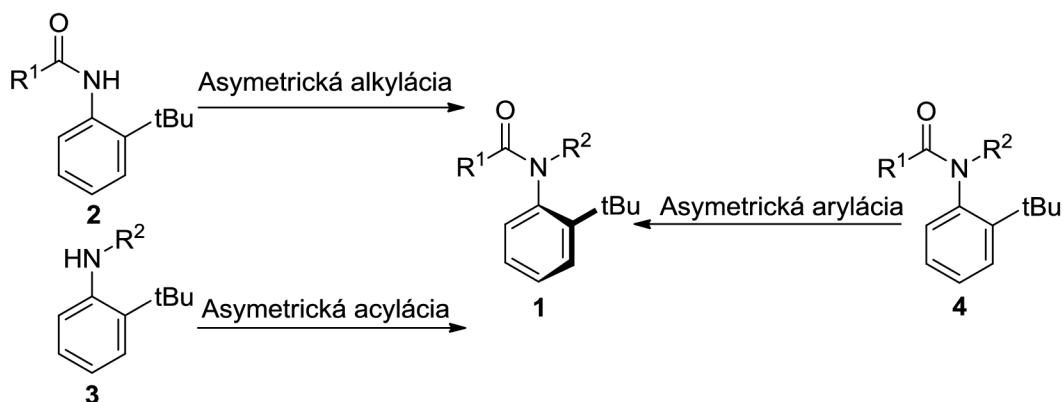


Schéma 23: spôsoby prípravy axiálnych anilidov 1 podľa Currana⁶²

2.4.1. Príprava anilidov: asymetrická alkylácia

Prvý komu sa podarila enantioselektívna alylácia *N*-anilidov bol Kitagawa a jeho skupina. Najväčším úskalím bola optická čistota, ktorá dosahovala *ee* v najlepšom prípade 44 %. Enantioselektivita bola zabezpečená pomocou fosfino-paládiového katalyzátoru ((*S*)-Tol-BINAP : (alylPdCl)₂ 2 : 1). Ako modelový substrát bol použitý amid **80** a 1,5 ekvivalentu alylacetátu, ako alylačné činidlo. Enantioselektívna alylácia prebiehala za laboratórnej teploty (schéma 24). Experimentálne sa zistilo, že zmena báze, rozpúšťadla či znižovanie teploty až do -15 °C, nemalo žiadny vplyv na optickú čistotu.⁶³

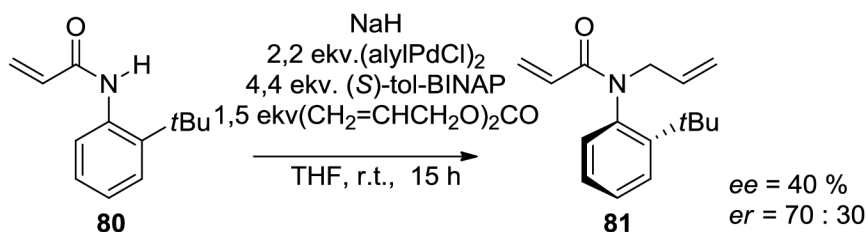
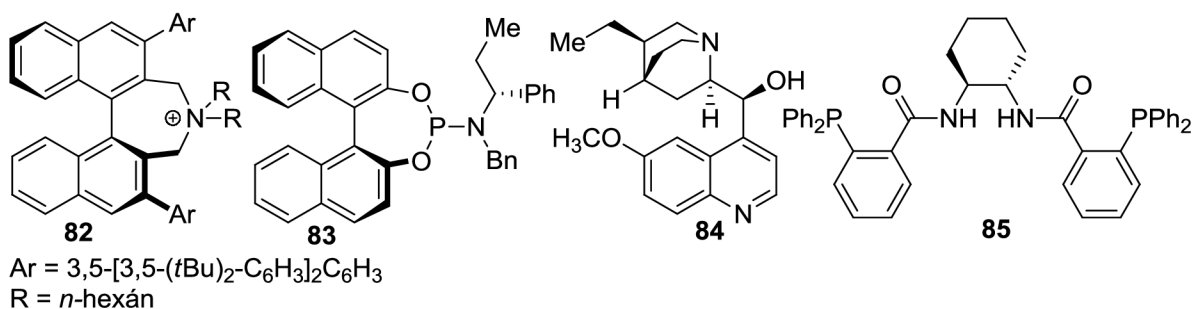


Schéma 24: enantioselektívna alkylácia aminov⁶³

Aj ďalšie skupiny sa pokúšali o syntézu chirálnych anilidov podobným spôsobom, pričom využívali rôzne katalyzátory a činidlá (obr. 12). Konverzie boli väčšie ako 95 % a hodnoty *ee* sa pohybovali nad 85 %.^{64,65,66,67}



Obr. 12: štruktúrne vzorce katalyzátorov k asymetrickej alkylácii⁶⁴⁻⁶⁷

2.4.2. Príprava anilidov: asymetrická arylácia

Pripraviť chirálne anilidy asymetrickou aryláciou možno sprostredkovať dvomi spôsobmi. Jedná sa o obdobné intra- a inter- molekulárne Buchwald – Hartwigove aminácie (schéma 25 A,B). V prípade, že jeden substituent z R je silne riadiaci (napr. sulfoxid) je možný priamy, kovom katalyzovaný coupling na aromatický kruh (schéma 25 A). Týmto reakciami sa zaoberali skupiny Kamikawu^{68,69,70} a Coloberta.⁷¹ Intramolekulárnymi obdobami s použitím chirálnej báze sa zaoberali skupiny Kitagawu⁷² a Gu (schéma 25 B).⁷³

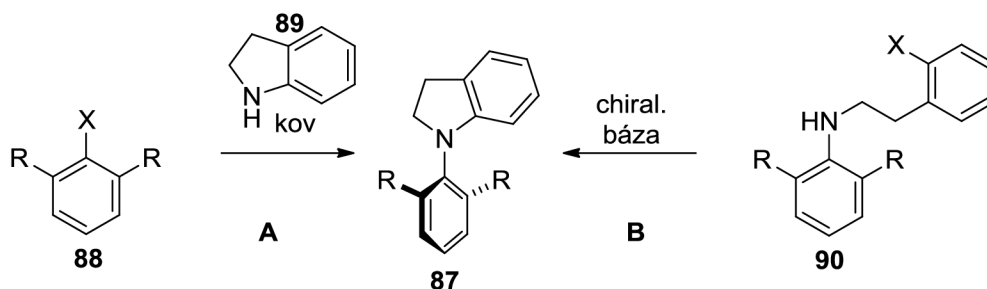
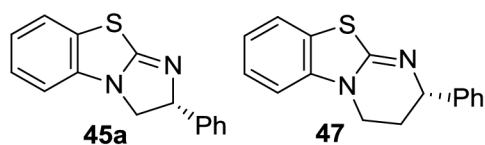


Schéma 25: spôsoby prípravy chirálnych anilidov A) intermolekulárny B) intramolekulárny spôsob

2.4.3. Príprava anilidov: Asymetrická acylácia

Do roku 2020 neboli žiadne údaje o tomto spôsobe prípravy chirálnych anilidov. V roku 2020 sa objavili hneď dve práce,^{5,6} ktoré ako reaktanty používali deriváty *N*-fenylsulfonamidov. Ako acylačné činidlá využívali asymetrické anhydridy, s chirálnymi katalyzátormi s amidínovou kostrou **45a**, **47** (obr. 13). Katalyzátor **45a** vykazoval len produkty s *ee* = 36 %.⁶ Oproti tomu katalyzátor **47** dosahoval vysoké hodnoty *ee* = 82 – 95 % pričom tieto hodnoty záviseli od použitého rozpúšťadla. Najvyššie hodnoty *ee* boli dosiahnuté pri acyláciach **90** a použití toluénu ako rozpúšťadla. Acylácie uskutočňovali za miernych podmienok (schéma 26).⁵



Obr. 13: použité katalyzátory pri enantioselektívnych acyláciach anilínov^{5,6}

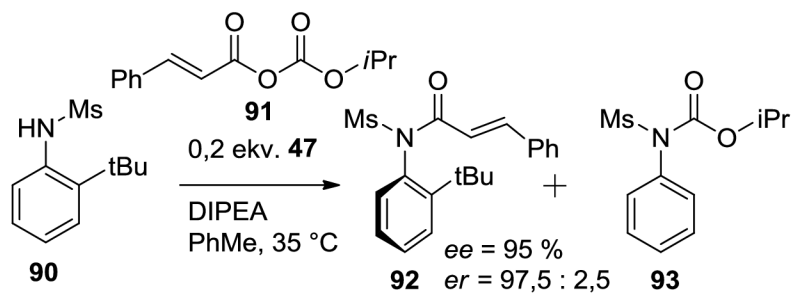


Schéma 26: enantioselektívna acylácia **90** pomocou katalyzátora **47**⁶

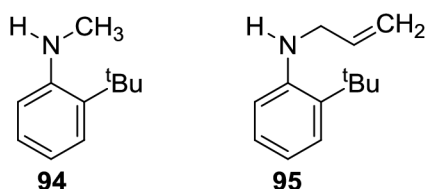
3. Výsledky a diskusia

Cieľom tejto práce bolo nájsť spôsob prípravy opticky čistých C–N atropoizomérov pomocou nukleofilného stereoselektívneho transféru acylovej skupiny. Príprava axiálne chirálnych amidov pomocou stereoselektívnej acylácie nemala v počiatku vypracovania diplomovej práce precedens v literatúre a javila sa s cela originálna. Určitú podobnosť možno nájsť u kinetickej rezolúcie amínov a alkoholov pomocou acylácie (viz. Teoretická časť kapitola 2.3.). Kinetické rezolúcie sekundárnych alkoholov, spomenuté v teoretickej časti, predstavovali inšpiráciu pre voľbu práve týchto katalyzátorov, acylačných činidiel a reakčných podmienok.

Pozornosť bola sústredená na hľadanie vhodného substrátu (stericky bráneného amínu), acylačného činidla (dôležitosť odstupujúcej skupiny) a chirálneho nukleofilného katalyzátoru sprostredkujúceho prenos acylu. Toto všetko muselo byť odskúšané za rôznych reakčných podmienok, tak aby dochádzalo ku katalytickej stereoselektívnej acylácii a zároveň bol potlačený nekatalytický, nutne nestereoselektívny, priebeh acylácie.

3.1. Voľba modelového substrátu

Za modelové substráty boli zvolené prochirálné *N*-substituované (Me **94**, allyl **95** obr.14) deriváty 2-(*t*-butyl)anilínu. Amínový substrát bol volený tak, aby vznikajúci amid mal rotačnú bariéru väčšiu ako $117,23 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$.



Obr. 14: použité modelové substráty

3.1.1. Syntéza prochirálnych *N*-substituovaných 2-(*t*-butyl)anilínov

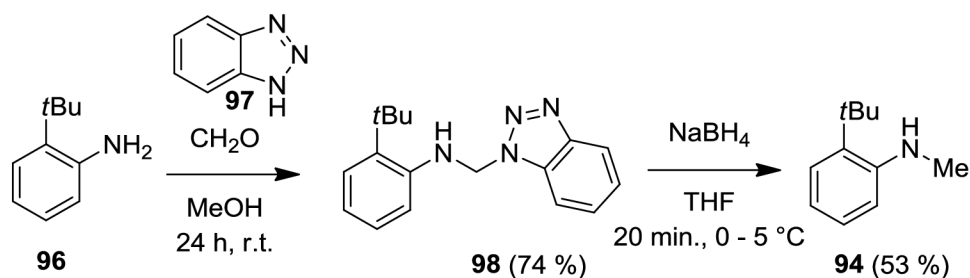


Schéma 27: príprava *N*-metyl-2-(*t*-butyl)anilínu **96**⁷⁴

Anilínový derivát **94** bol pripravený dvojkrokovou reductívnou alkyláciou 2-(*t*-butyl)anilínu **96** (schéma 27)⁷⁴. V prvom kroku bol amín **96** rozpustený v MeOH a následne k tomuto roztoku bol pridaný benzotriazol **97** a roztok formaldehydu (37%) v ekvimolárnych množstvách. Za laboratórnej teploty bola zmes miešaná do ďalšieho dňa. Vzniknutý medziprodukt **98** bol získaný v 74 % výťažku. Po rozpustení medziproduktu **98** v THF, bol za miešania v ľadovom kúpeli, pridaný v troch dávkach NaBH₄ v ekvimolárnom množstve. Po 20 min. bol pridaný MeOH a za laboratórnej teploty bola zmes miešaná do ďalšieho dňa, kedy bola reakcia ukončená prídavkom H₂O. Výsledný amín **94** bol získaný v 53 % výťažku.

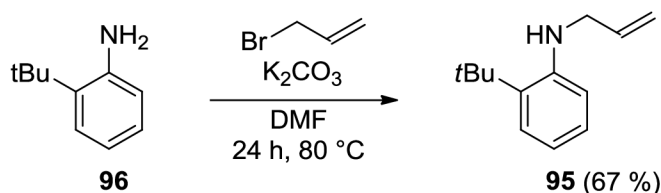


Schéma 28: syntéza *N*-allyl-2-(*t*-butyl)anilínu **95**⁷⁵

Amín **95** bol pripravený jednoduchou alkyláciou **96** (schéma 28)⁷⁵. K 2-(*t*-butyl)anilínu **96**, rozpustenom v suchom DMF bol pridaný v dvojmolárnom nadbytku K₂CO₃. Po pridaní jedného ekvivalentu allylbromidu bola zmes miešaná 1 deň na olejovom kúpeli pri 80 °C. Produkt **95** bol získaný v 67 % výťažku.

3.2. Syntéza racemických amidov – štandardy pre HPLC na chirálnej stacionárnej fáze

Aby bolo možné vypočítať optickú číсототу v prípade dosiahnutia enantioselektivity, bolo nutné pripraviť štandardy racemátov príslušných anilidov (schéma 29).

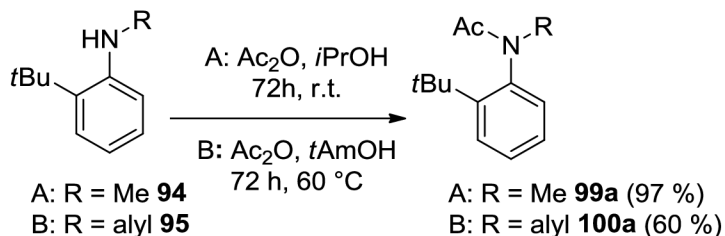


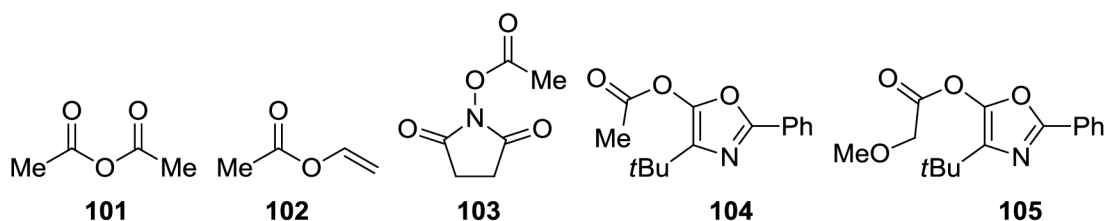
Schéma 29: syntéza racemických anilidov **99a** a **100a**

U syntézy oboch substrátov **99a** a **100a** bol postup prípravy podobný, odlišovali sa len použitým rozpúšťadlom. Anilín **94**, **95** bol rozpustený v *i*-PrOH (v prípade A), *t*AmOH (v prípade B) a následne bol pridaný Ac₂O v dvojmolárnom nadbytku. Po 72 h miešania

za laboratórnej teploty (v prípade A), pri 60 °C (v prípade B) bol získaný produkt **99a** v 97 % výťažku, produkt **100a** v 60 % výťažku.

3.3. Syntéza acylačných činidiel

Bolo dôležité nájsť vhodné acylačné činidlo (obr. 15), ktoré podľa predpokladu prenáša acylový zvyšok na katalyzátor a ten ďalej na amín. Zároveň toto acylačné činidlo by malo reagovať s amínom len veľmi pomaly, teda tak aby nekatalyzovaná acylácia amínu bola potlačená na minimum (schéma 40, str. 42). Acetanhydrid **101** je bežne dostupný a bol teda zahrnutý medzi vybrané acylačné činidlá, napriek možnosti vysokej reaktivity. Ako ďalšie činidlá boli použité vinylacetát **102** a *N*-acetoxy-sukcinimid **103**, ktoré sa osvedčili pri kinetických rezolúciách alkoholov. Azolaktón **104** bol pôvodne využitý pri kinetickej rezolúcii amínov. Jeho výhodou je nízka reaktivita s amínmi (bez použitia katalyzátora).



Obr. 15: prehľad použitých acylačných činidiel

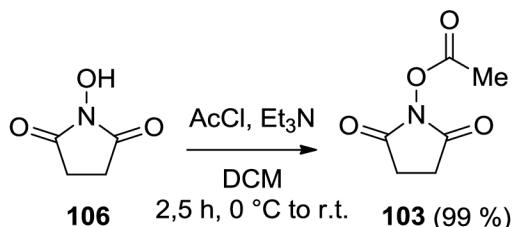


Schéma 30: syntéza *N*-acetoxy-sukcinimidu **103**⁷⁶

N-acetoxy-sukcinimid **103** bol pripravený nukleofilnou substitúciou *N*-hydroxysukcinimidu **106** na acetylchlorid (schéma 30)⁷⁶. Z dôvodu rozkladu acetylchloridu v prítomnosti vody, syntéza prebiehala vo vyžihanej aparatúre za bezvodých podmienok. Sukcinimid **106** bol rozpustený v suchom DCM a následne bol k nemu pridaný 1 ekvivalent trietylamínu. Po ochladení zmesi v ľadovom kúpeli na 0 °C, bol postupne po kvapkách pridaný ekvivalent acetylchloridu. Potom bola zmes miešaná 2,5 h za laboratórnej teploty. Následne bol odsatý na frite (S3). Produkt **103** nebol nijako purifikovaný a bol získaný takmer v kvantitatívnom (99 %) výťažku.

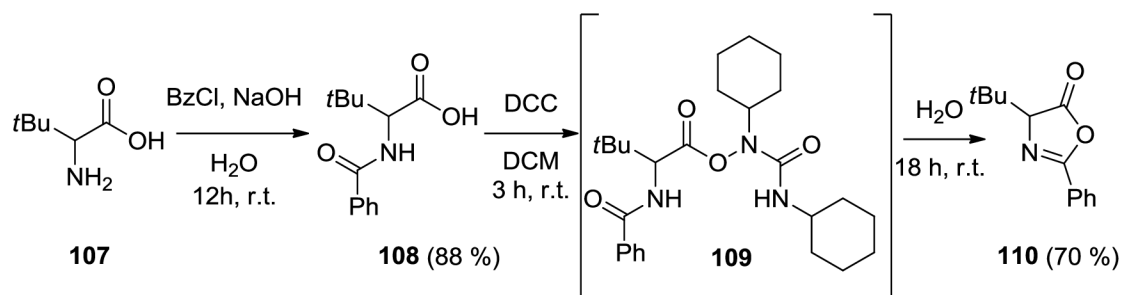


Schéma 31: syntéza azolaktónu **110**⁷⁷

Azolaktón **110** bol pripravený nukleofilnou substitúciou *L-t*-leucínu **107** na benzoylchlorid (schéma 31)⁷⁷. Látka **107** bola rozpustená v deionizovanej vode a za stáleho miešania bol pridaný NaOH v dvojmolárnom nadbytku. Následne bol v ekvimolárnom množstve pridaný benzoylchlorid. Reakcia bola miešaná 12 h za laboratórnej teploty. Pridaním 2M HCl došlo k vyzrážaniu kyseliny **108**, tá bola získaná v 88 % výťažku. Kyselina **108** bola rozpustená v suchom DCM a následne bola scyklizovaná pomocou dehydratačného činidla DCC, ktoré bolo pridané v ekvimolárnom množstve. Po 3 h miešania v dusíkovej atmosfére bola reakcia miešaná 18 h za prístupu vzdušnej vlhkosti, aby acylizomochovina **109** kvantitatívne scyklizovala na **110**. Azolaktón **110** bol získaný v 70 % výťažku.

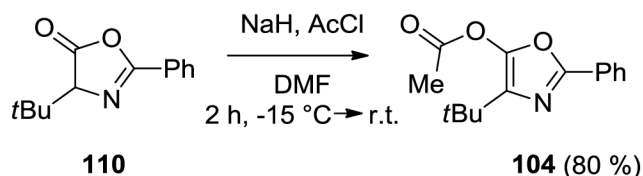


Schéma 32: syntéza acylovaného azolaktónu **104**⁷⁷

Ďalším krokom bola acylácia azolaktónu **110** pomocou acetylchloridu (schéma 32)⁷⁷. Reakcia prebiehala v bezvodých podmienkach (vyžíhaná aparátúra, bezvodé rozpúšťadlo, dusíková atmosféra). Navážený azolaktón **110** spolu s 1,7 ekvivalentom NaH boli prefúknuté dusíkom, následne boli rozpustené v DMF. Po ochladení reakčnej zmesi na -15 °C v chladiacej zmesi (ľad, NaCl, voda) bol prikvapkaný 2,5 ekvivalentu acetylchloridu. Následne sa nechala zmes vytemperovať na laboratórnu teplotu a asi po 2 h bola konverzia reaktantu **110** sledovaná pomocou TLC chromatografie. V prípade nedostatočnej konverzie bol k reakčnej zmesi pridaný 0,5 ekvivalentu NaH a AcCl. Po odreagovaní **110** bol k zmesi pridaný petroléter k oddeleniu nadbytočného NaH od **104**. Po prefiltrovaní zmesi cez celit a zahustení na RVO bol acetylovaný azolaktón **104** získaný v 80 % výťažku. Látka **104** bola pôvodne syntetizovaná podľa postupu

v literatúre,⁷⁷ avšak sa vyskytli problémy s konverziou a izoláciou a bolo nutné značne tento postup modifikovať. Hoci azolaktón **104** bol stabilný aj za zvýšenej teploty, pri čistení na silikagély sa rozkladal späť na **110**. Kvôli problému z čistením nebol použitý crownéter, ako katalyzátor fázového prenosu. Pri vynechaní crownétera bola najvyššia dosiahnutá konverzia cca 60 %. Zmena bázy NaH za LDA, LiHMDS, BuLi nemalo veľký vplyv na konverziu. Až zmena rozpúšťadla z THF na DMF priniesla uspokojivú konverziu cca 90 % aj bez použitia crownétera.

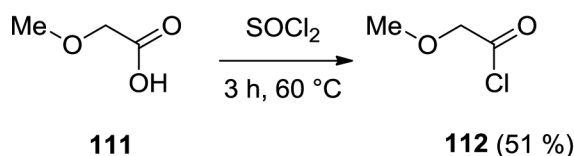


Schéma 33: syntéza metoxyacetylchloridu **112**⁷⁸

2-metoxyacetylchlorid **112** bol pripravený jedнокrokovou nukleofilnou substitúciou (schéma 33)⁷⁸. Ku kyseline **111** bol pridaný SOCl₂ v miernom nadbytku. Reakčná zmes bola 3 h zahrievaná pod refluxom na olejovom kúpeli pri 60 °C v N₂ atmosfére. Následne sa nechala miešať cez noc pri laboratórnej teplote. Ďalší deň bol pomocou vákuovej destilácie získaný produkt **112** v 51 % výťažku.

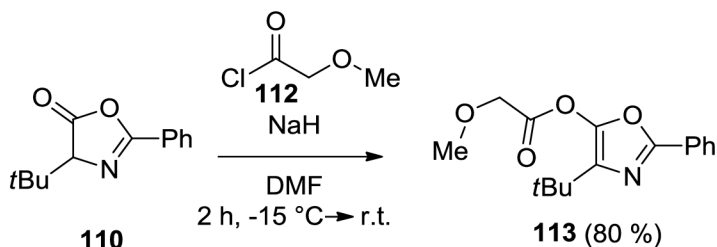


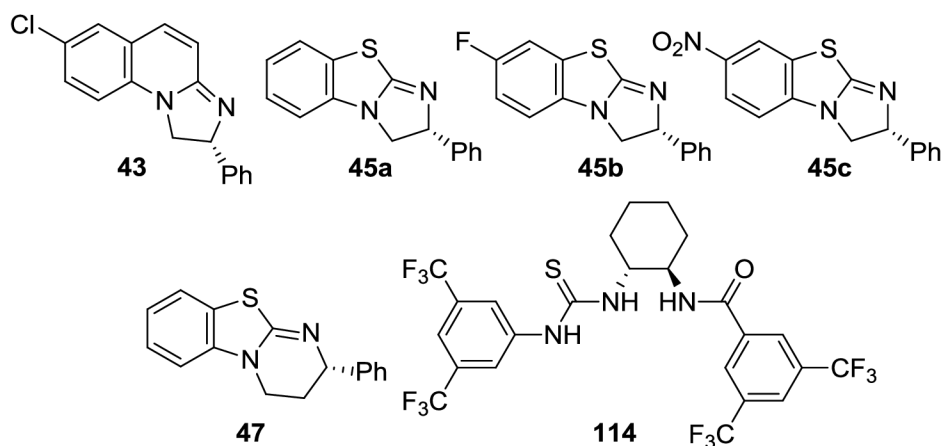
Schéma 34: syntéza metoxyacetylazolaktónu **113**

Obdobným postupom akým bol pripravený acetylazolaktón **104** bola pripravená látka **113** (schéma 34). Syntéza prebiehala v inertných podmienkach. Navážený **110** a 1,75 ekvivalentu NaH bol prefúknutý N₂ a rozpustený v bezvodom DMF. Po ochladení v chladiacej zmesi (ľad, NaCl, voda) bolo pomaly prikvapkaných 1,85 ekvivalentu **112**. Konverzia bola zisťovaná pomocou TLC chromatografie. Nukleofilnou substitúciou bol získaný produkt **113** v 80 % výťažku.

3.4. Syntéza chirálnych katalyzátorov k nukleofilnej katalýze

V tejto práci sme sa zamerali hlavne na amidínové a chinolínové katalyzátory (obr. 16), ktoré sa osvedčili pri kinetických rezolúciach sekundárnych alkoholov. Taktiež

prebehli pokusy s duálnou katalýzou (viz. teoretická časť kapitoly 2.3.2. a 2.3.3.). Je veľmi dôležité, aby v katalytickom procese dochádzalo k neväzbovým interakciám (π – stackingu) medzi katalyzátorom a substrátom tak, aby bolo podporované len jedno priestorové usporiadanie substrátu, ktorý bude následne acylovaný (katalytický priebeh bude oddiskutovaný ďalej v práci).



Obr. 16: prehľad pripravených a použitých katalyzátorov

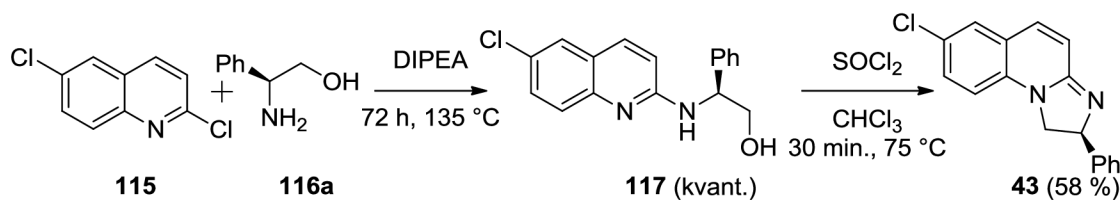


Schéma 35: syntéza chinolínového katalyzátoru 43

Chinolínový katalyzátor **43** bol pripravený dvojkrokovou syntézou z dichlórchinolínu **115** (schéma 35). V prvom kroku bol **115** podrobený nukleofilnej aromatickej substitúcii a následne bol z aminoalkoholu **117** cyklizáciou pripravený **43**. Do tlakovej skúmavky bol navážený dichlórchinolínom **115**, DIPEA spolu s *S*-fenylglycinolom **116a** boli navážené v miernom nadbytku. Po prefúknutí dusíkom bola skúmavka uzavretá a miešaná 72 h pri 135 °C v olejovom kúpeli. Aminoalkohol **117** bol získaný v kvantitatívnom výťažku. Substitúcia hydroxylovej skupiny v **117** za chlór bola sprostredkovaná pomocou SOCl₂, ktorý bol pridaný v 2,5 molárnom nadbytku. Následnou cyklizáciou bol získaný produkt **43** v 58 % výťažku.

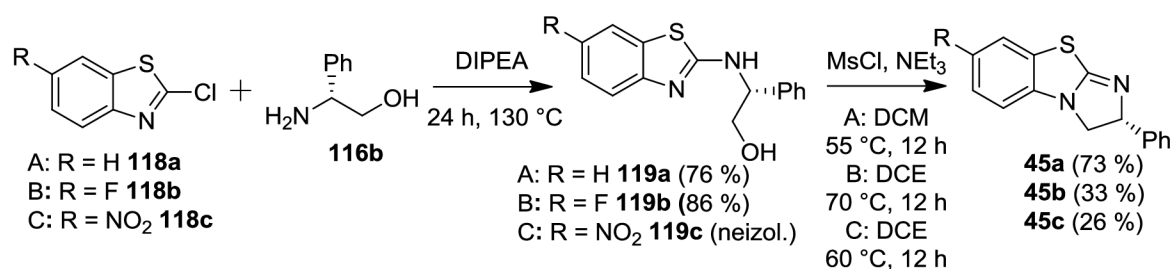


Schéma 36: syntéza derivátu katalyzátoru **45a-c**⁴⁷

Katalyzátory **45a-c** boli pripravené dvojstupňovou cyklizačnou reakciou (schéma 36).⁴⁷ Do skúmavky bol k derivátu **118a-c** pridaný *R*-fenylglycinol **116b** v ekvimolárnom množstve a k navážkam bol pridaný nadbytok DIPEA. Zmes bola následne miešaná do ďalšieho dňa v olejovom kúpeli pri 130 °C. Syntézou bol získaný aminoalkohol **119a** v 76 %, **119b** v 86 % výťažku a **119c** nebol izolovaný. Následne však bol **119a** rozpustený v DCM, **119b,c** v DCE a za chladenia v ľadovom kúpeli, bol vo všetkých prípadoch pridaný NEt₃ v 3 molárnom a MsCl v 1,5 molárnom nadbytku. Po 1 h miešania v ľadovom kúpeli bol pridaný MeOH a NEt₃ v 3 molárnom **119a** 10 molárnom **119b,c** nadbytku. Následne bola reakčná zmes zahrievaná pod spätným do ďalšieho dňa. Syntézou bol získané amidíny **45a** v 73 %, **45b** v 33 %, **45c** v 36 % výťažku.

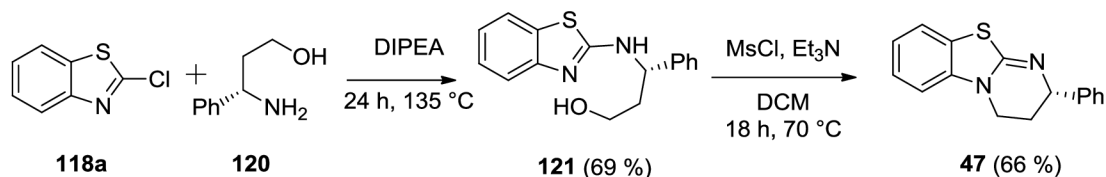


Schéma 37: syntéza katalyzátoru **47**⁵¹

Katalyzátor **47** bol pripravený dvojstupňovou cyklizačnou reakciou (schéma 37).⁵¹ Do tlakovej skúmavky bol navážený benzotiazol **118a** a *S*-aminofenylpropanol **120** v ekvimolárnych množstvách. Ďalej bola pridaná DIPEA v 4 molárnom nadbytku a zmes bola miešaná pri 135 °C na olejovom kúpeli 24 h. Syntézou bol získaný aminoalkohol **121** v 69 % výťažku. Následne aminoalkohol **121** bol rozpustený v bezvodom DCM a ochladený v ľadovom kúpeli. Za chladenia bol pridaný NEt₃ v 3 molárnom a MsCl 2 molárnom nadbytku. Po hodine miešania v ľadovom kúpeli bol pridaný MeOH a zmes bola zahrievaná pod spätným chladičom 18 h. Syntézou bol získaný amidínový katalyzátor **47** v 66 % výťažku.

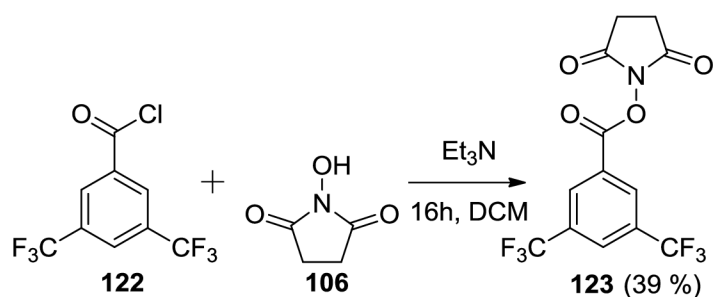


Schéma 38: prvý krok syntézy katalyzátoru **114**⁷⁶

Katalyzátor **114** bol pripravený trojkrokovou syntézou, modifikáciou postupu z literatúry⁷⁶ (schéma 38 a 39). Prvým krokom syntézy bola príprava medziproduktu **123**. Do banky bol navážený *N*-hydroxysukcimid **106**, po prefúknutí dusíkom bol **106** rozpustený v bezvodom DCM. Následne boli pridané 3 ekvivalenty Et₃N a zmes sa nechala miešať v ľadovom kúpeli, pričom bolo pridaných 1,98 mL COCl₂. Po pridaní COCl₂ sa zmenila farba zmesi z bielej na žltú. Ďalší deň bola zmes rekryštalizovaná z Et₂O a následne bol získaný **123** v 39 % výťažku.

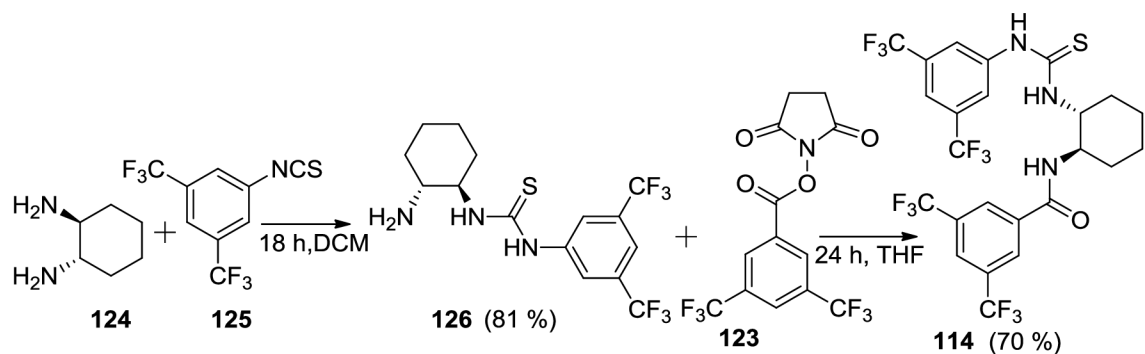


Schéma 39: príprava katalyzátoru **114**

Ďalším krokom bola príprava **126**. V banke bol rozpustený diamín **124** v bezvodom DCM a následne bol do roztoku pridaný 1 ekvivalent izotiokyanátu **125** a potom bola zmes miešaná 18 h. Syntézou bol získaný medziprodukt **126** v 81 % výťažku. Oba medziprodukty **126** aj **123** boli navážené a rozpustené v bezvodom THF, pričom **123** bol v miernom nadbytku. Po 24 h miešania a rekryštalizácii z Et₂O/hexánu bol získaný katalyzátor **114** v 70 % výťažkom vo forme bielej pevnej látky.

3.5. Enantioselektívne acylácie

Ako už bolo spomenuté, snahou bolo nájsť spôsob ako získať opticky čisté anilidy pomocou nukleofilnej organokatalýzy. Princíp katalýzy je zobrazený v schéme 40. Podstatou asymetrickej acylácie je aby achirálna acylačná činidlo **32a** prednostne

reagovalo s chirálnym katalyzátorom za vzniku reaktívneho intermediátu **32b**, dôjde k aktivácii acylu a ten je následne stereoselektívne prenesený na nukleofilné centrum na substráte **31a**. Je preto dôležité aby reakcia acyl – katalyzátor, katalyzátor – substrát prebiehala rýchlejšie ako reakcia acylu so substrátom, $k_2 + k_3 \gg k_1$ (schéma 40 A). V prípade, že acylačné činidlo reaguje aj bez prítomnosti katalyzátora ($k_1 > k_2 + k_3$) alebo sterická zábrana nie je dostatočná a dochádza k rotácii okolo väzby C–N výsledkom je vznik racemátov (schéma 40 B).

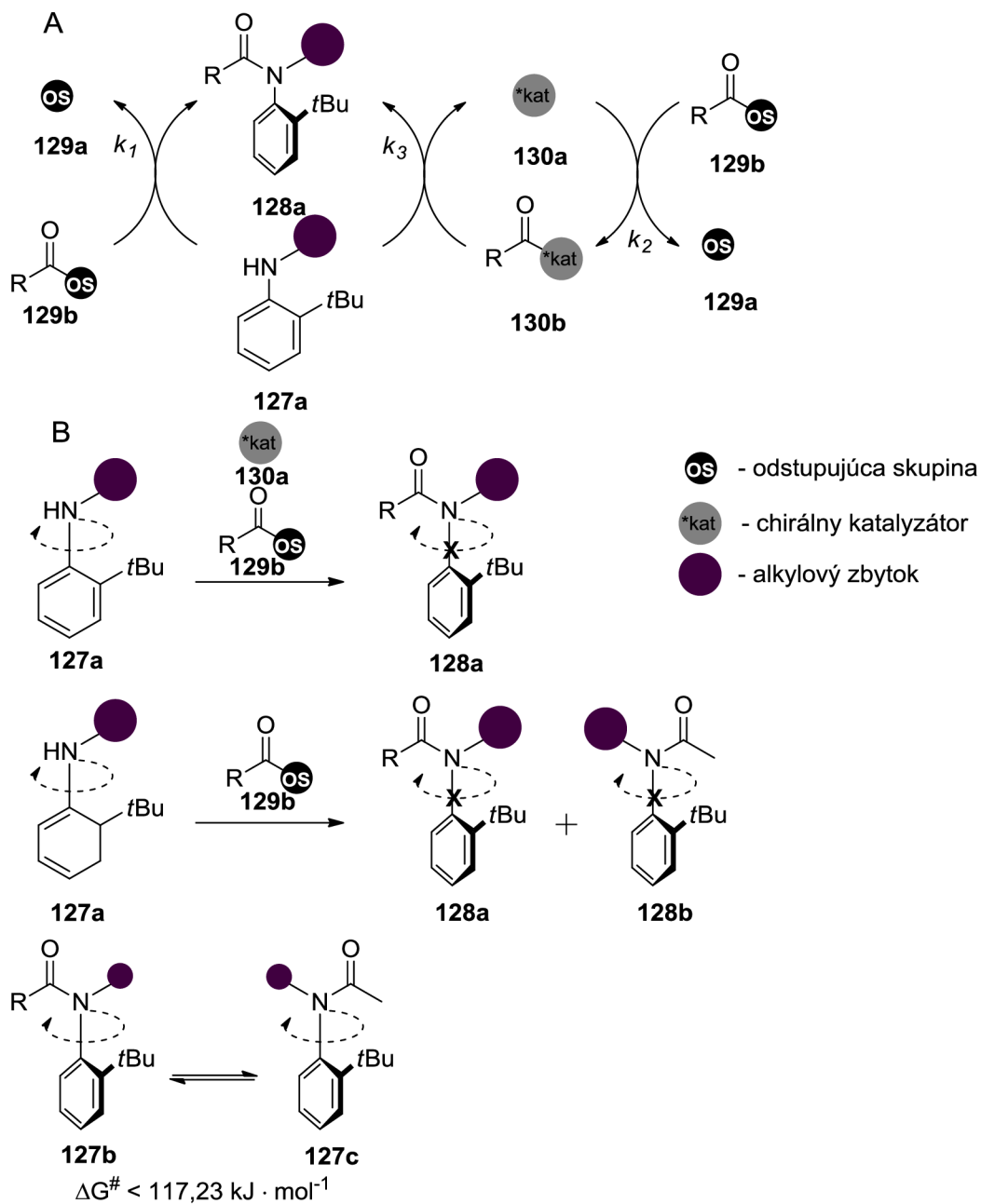


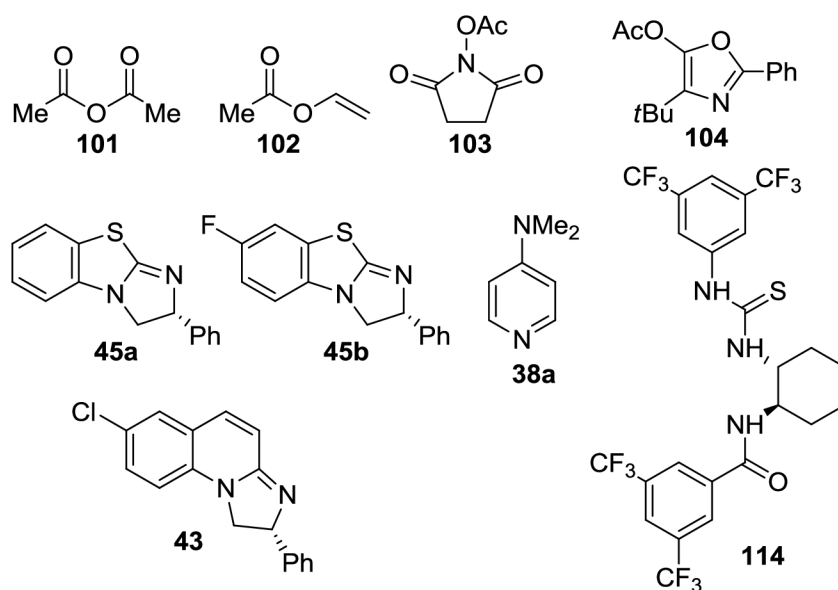
Schéma 40: základný princíp enantioselektívnych acylácií

Základný princíp mechanizmu účinku použitých katalyzátorov bol načrtnutý v teoretickej časti, kde bol popísaný prenos acylu na sekundárne alkoholy. Podobný mechanizmus bol predpokladaný aj v prípade prenosu acylovej skupiny na deriváty anilínu.

3.5.1. Optimalizácia reakčných podmienok a voľba acylačného činidla

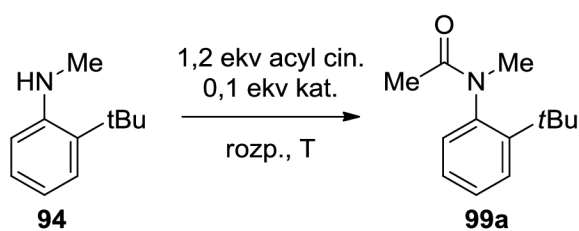
Prvá séria reakcií (tab. 2) bola vykonaná so zámerom hľadania vhodného acylačného činidla a optimalizovania reakčných podmienok tak aby rýchlosť priamej reakcie acylačného činidla so substrátom bola niekoľkonásobne nižšia – neprebíhala, oproti reakcii acylačného činidla s chirálnym katalyzátorom.

Ako modelový substrát bol zvolený 2-(*t*-butyl)-*N*-metylanilín **94**. Zvolenie tohto substrátu bolo inšpirované prácou D. Currana.⁷⁹ Ďalším dôvodom je dostatočne vysoká rotačná bariéra acylovaného produktu **99a** a nedochádza k rotácii okolo väzby C–N za laboratórnej teploty. Reakčné podmienky boli nastavené podľa odbornej literatúry.^{77,80,81} Acylácie boli vykonané v 0,2 mmol navážke amínu s miernym nadbytkom acylačného činidla (1,2 ekv., obr. 17), v prítomnosti katalyzátoru 0,1 ekv. (obr. 17), vždy vo vopred vyžihanej aparatúre, so suchým rozpúšťadlom a v inertnej atmosfére. Reakčná schéma je uvedená v tabuľke 2. Množstvo rozpúšťadla bolo volené tak aby výsledná koncentrácia bola 0,1 mol · dm⁻³. Konverzia bola stanovená ¹H NMR metódou pomocou vnútorného štandardu (1,3,5-trimetoxybenzén). Namerané hodnoty s časovými intervalmi odberu sú zaznamenané v tabuľke 2.



Obr. 17: prehľad použitých katalyzátorov a acylačných činidiel

Tab. 2: reakčné podmienky enantioselektívnej acylačnej reakcie



Exp.	katalyzátor	acylačné činidlo	rozpúšťadlo	T (°C)	čas (h)	99a (%) ^a
1.	55a	101	CHCl ₃	0	2	32
2.	-	101	CHCl ₃	0	2	32
3.	45a	101	CHCl ₃	-10	2	21
4.	-	101	CHCl ₃	-10	2	20
5.	45a	101	C ₆ H ₆	r.t.	1	12
6.	45b	101	C ₆ H ₆	r.t.	1	16
7.	114 + 38a	101	C ₆ H ₆	r.t.	1	15
8.	-	101	C ₆ H ₆	r.t.	1	15
9.	45a	102	CHCl ₃	r.t.	24	< 5
10.	45a	103	CHCl ₃	r.t.	24	< 5
11.	45a	104	DCE	r.t.	7	40
12.	45a	104	C ₆ H ₆	r.t.	7	60
13.	45a	104	<i>t</i> AmOH	r.t.	7	70
14.	-	104	<i>t</i> AmOH	r.t.	24	<5

^a percentuálna hodnota vzniknutého produktu, stanovené pomocou ¹H NMR

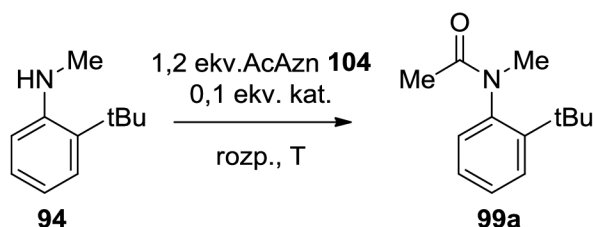
Na základe týchto experimentov (tab. 2) sa ukázalo, že acetanhydrid **101** reaguje s anilínom **94** rovnakou rýchlosťou aj bez použitia katalyzátora. Zníženie reakčnej teploty, zmena rozpúšťadla či katalyzátora výrazne neovplyvnila reaktivitu (tab 2, exp. 1 – 8).

Acylačné činidlá **102** a **103** neposkytovali produkt ani po 24 h (tab. 2, exp. 9 – 10). Ako najvhodnejšie acylačné činidlo sa ukázal acylovaný azolaktón **104**, ktorý bez použitia katalyzátora nereagoval so substrátom **94** ani po 24 h. Konverzia bola ovplyvnená rozpúšťadlom, azolaktón **104** dosahoval najvyššiu reaktivitu pri použití *t*AmOH ako rozpúšťadla. Trend reaktivity bol nasledovný: *t*AmOH > C₆H₆ > DCE (tab. 2, exp. 11 – 14).

3.5.2. Voľba nukleofilného katalyzátora a optimalizácia reakčných podmienok

Ďalšia séria reakcií (tab. 3) bola vykonaná so zámerom hľadania vhodného nukleofilného katalyzátora a optimalizovania reakčných podmienok. Acylačné reakcie boli sprostredkované v 0,1 mmol navážkach amínu **94** s miernym nadbytkom acylovaného azolaktónu **104** (1,2 ekv.) ako acylačného činidla, v prítomnosti katalyzátorov **43**, **55a**, **114**, (0,1 ekv.), vždy vo vopred vyžihanej aparatuře, v suchom rozpúšťadle a v inertnej atmosfére. Ako rozpúšťadlo bol použitý *t*AmOH, benzén a DCE. Konverzia bola stanovená ¹H NMR metódou pomocou vnútorného štandardu (1,3,5-trimetoxybenzén). Namerané hodnoty s časovými intervalmi odberu sú zaznamenané v tabuľke 3.

Tab. 3: reakčné podmienky enantioselektívnej acylačnej reakcie



Exp.	katalyzátor	rozpúšťadlo	T (°C)	čas (h)	99a (%) ^a	ee (%) ^b
1.	45a	<i>t</i> AmOH	40	4	70	0
2.	45a	C ₆ H ₆	40	4	60	0
3.	45a	<i>t</i> AmOH	r.t.	7	70	0
4.	45a	C ₆ H ₆	r.t.	7	60	0
5.	45a	DCE	r.t.	7	40	0
6.	114 + 38a	C ₆ H ₆	r.t.	7	35	0
7.	114 + 38a	DCE	r.t.	7	25	0
8.	43	<i>t</i> AmOH	r.t.	7	68	-
9.	43	DCE	r.t.	7	7	-

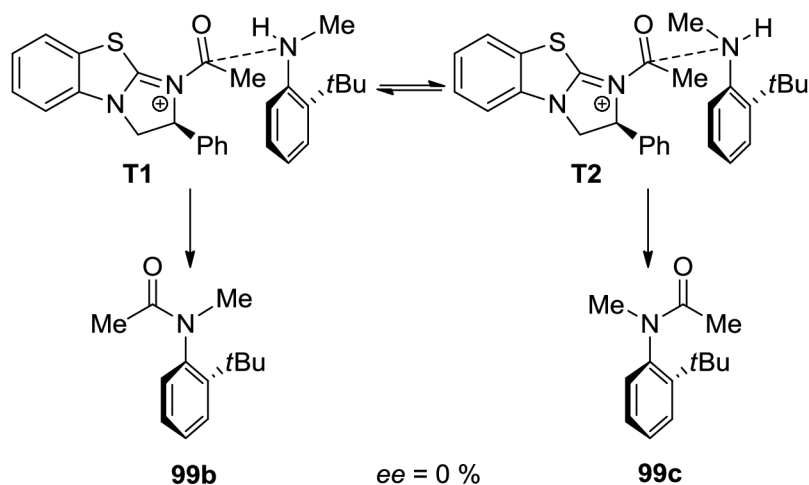
^a percentuálna hodnota vzniknutého produktu, stanovené pomocou ¹H NMR

^b percentuálna hodnota enantioméneho nadbytku vzniknutého produktu, stanovené pomocou HPLC s chirálnou stacionárnou fázou

Výsledky z experimentov (tab. 3) ukázali, že pre katalyzátory **43** a **45a** je *t*AmOH najvhodnejšie rozpúšťadlo. Katalyzátory **45a** a **43** sú zrovnateľne účinné a katalyzátor **114** v kombinácii s **38a** je najmenej reaktívny. (tab. 3, exp. 3 – 9). Katalyzátor **45a** dobre reaguje ako pri 40 °C tak aj pri r.t. (tab. 3; exp. 1 – 4). Všetky

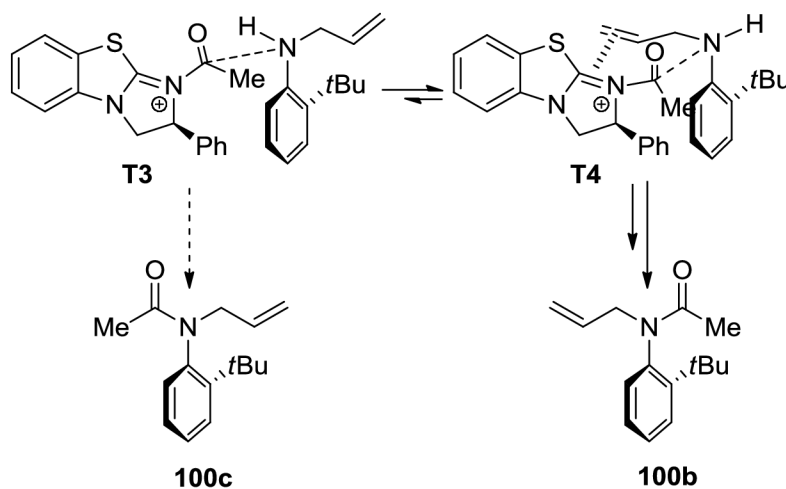
použité katalyzátory nepreukázali stereoselektivitu ani za laboratórnej teploty (tab. 3; exp. 1 – 7).

Na základe výsledkov z predchádzajúcich experimentov (tab. 3) sa ukázalo, že metylová skupina na substráte **94** nevytvára dostatočnú stérickú zábranu počas katalytického cyklu, resp. vznik oboch tranzitných stavov (**T1**, **T2** obr. 18.) je rovnako podporovaný. Na základe čoho dochádza k vzniku racemickej zmesi (hodnota $ee = 0\%$). Predpokladaný mechanizmus acylácie substrátu **94** s použitím katalyzátora **45a** je zobrazený na obrázku 18.



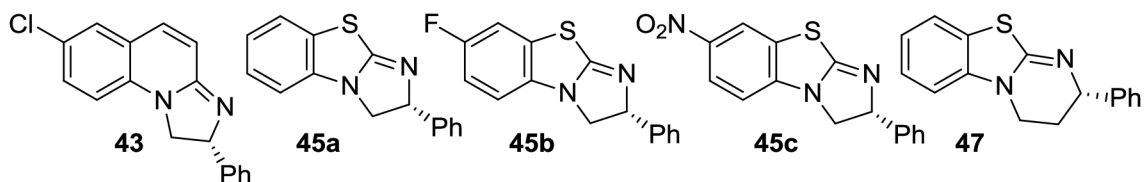
Obr. 18: predpokladaný katalytický mechanizmus acylačnej reakcie **94** a **45a**

Z vyššie uvedených dôvodov bol namiesto *N*-metylanilínu **94** použitý *N*-alylanilín **95**. Predpokladalo sa, že alylová skupina u **95** bude interagovať s π väzbami na katalyzátore a bude tak uprednostnený vznik **T4** (obr. 19).



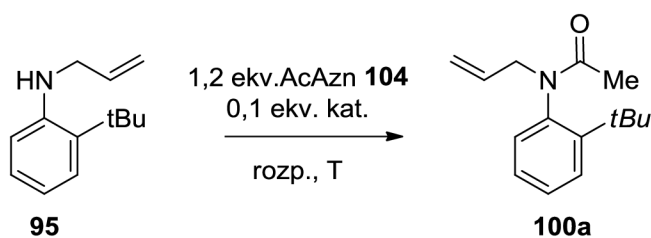
Obr. 19: predpokladaný katalytický mechanizmus acylačnej reakcie **95** a **45a**

Acylačné reakcie boli sprostredkované v 0,1 mmol navážkach amínu **95** s miernym nadbytkom acylovaného azolaktónu **104** (1,2 ekv.) ako acylačného činidla, v prítomnosti katalyzátorov (0,1 ekv.; obr. 20) vždy vo vopred vyžihanej aparatúre, v suchom rozpúšťadle a v inertnej atmosfére. Ako rozpúšťadlo bol použitý *t*AmOH, benzén a DCE. Konverzia bola stanovená ¹H NMR metódou pomocou vnútorného štandardu (1,3,5-trimetoxybenzén). Namerané hodnoty s časovými intervalmi odberu sú zaznamenané v tabuľke 4.



Obr. 20: prehľad použitých katalyzátorov

Tab. 4: reakčné podmienky enantioselektívnej acylačnej reakcie



Exp.	katalyzátor	rozpúšťadlo	T (°C)	čas (h)	100a (%) ^a	ee (%) ^b
1.	45a	<i>t</i> AmOH	r.t.	24	< 5	-
2.	45a	DCE	r.t.	24	< 5	-
3.	45a	C ₆ H ₆	r.t.	24	< 5	-
4.	44	<i>t</i> AmOH	60	20	10	0
5.	44	DCE	60	20	7	-
6.	45b	<i>t</i> AmOH	60	24	25	0
7.	45b	DCE	60	24	< 5	-
8.	45c	<i>t</i> AmOH	60	24	20	0
9.	45c	DCE	60	24	< 5	-
10.	45b	<i>t</i> AmOH	r.t.	24	< 5	-
11.	45c	<i>t</i> AmOH	r.t.	24	< 5	-
12.	47	<i>t</i> AmOH	r.t.	24	< 5	-
13.	47	DCE	r.t.	24	< 5	-

^a percentuálna hodnota vzniknutého produktu, stanovené pomocou ¹H NMR

^b percentuálna hodnota enantioméneho nadbytku vzniknutého produktu, stanovené pomocou HPLC s chirálnou stacionárnou fázou

Ďalšou sériou reakcií (tab. 4) sa ukázalo, že alylovaný substrát **95** nie je dostatočne reaktívny a za r.t. nereaguje so žiadnym katalyzátorom (tab 4; exp. 1 – 13). S katalyzátormi **43**, **45a**, **45c** reaguje až pri 60 °C (tab. 4; exp. 4 – 8). Modifikáciou katalyzátoru **45a** bola snaha zaistiť zvýšenie reaktivity ovplyvnením elektrónovej hustoty v molekule katalyzátoru. Došlo len k miernemu zvýšeniu reaktivity, avšak bez stereoselektivity.

Ďalšia séria pokusov bola zameraná na ovplyvnenie stereoselektivity metoxyacylovou skupinou, ktorá je schopná vytvárať vodíkové väzby so substrátom. Preto bolo použité činidlo **113**. Predpovedaný stereoselektívny priebeh reakcie je zobrazený v schéme 41.

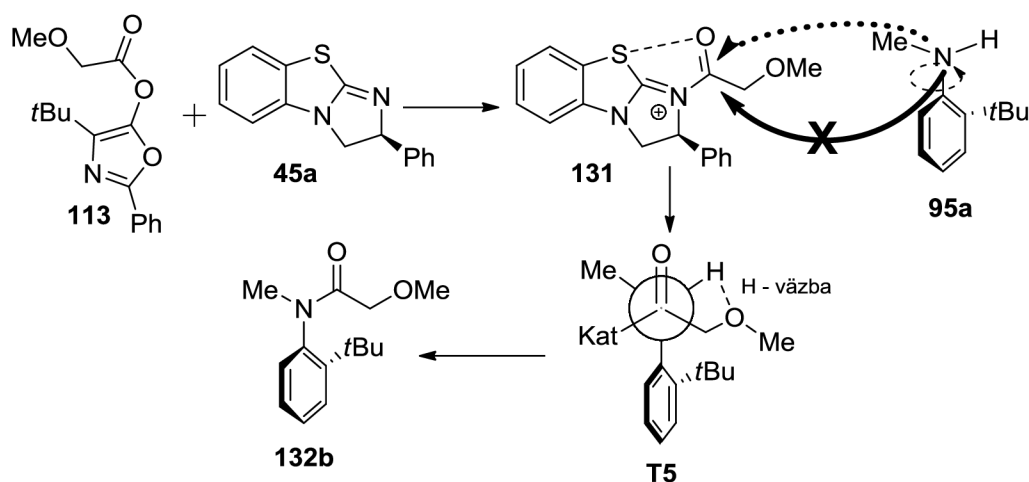
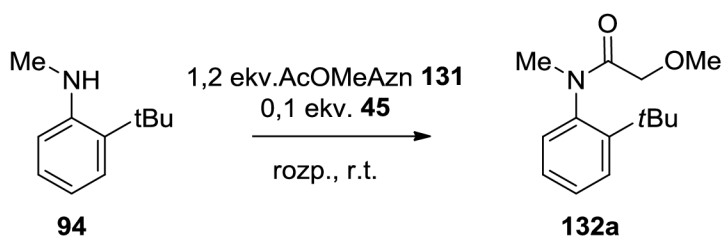


Schéma 41: predpokladaný stereoselektívny priebeh acylácie pri použití **113**

Pri acyláciach **94** za laboratórnej teploty sa ukázalo toto acylačné činidlo ako menej reaktívne ako acylovaný azolaktón **104**, K acyláciám substrátu **95** nedochádzalo ani po 24 h (tab. 5).

Tab. 5: reakčné podmienky acylačnej reakcie



Exp.	katalyzátor	rozpúšťadlo	T (°C)	čas (h)	132 (%) ^a
1.	45a	<i>t</i> AmOH	r.t.	24	< 5
2.	45a	C ₆ H ₆	r.t.	24	< 5

^a percentuálna hodnota vzniknutého produktu, stanovené pomocou ¹H NMR

4. Experimentálna časť

K syntéze všetkých látok boli použité komerčne dostupné chemikálie a rozpúšťadlá bez ďalšieho čistenia v kvalite uvedenej výrobcom. U reakcií citlivé na vlhkosť boli použité komerčne dostupné bezvodé rozpúšťadlá. Benzén použitý pri reakciách bol dosušený pomocou molekulového sita. Laboratórne sklo a aparátúra boli pred použitím vyžihané pomocou kahanu a ochladené prúdom dusíka. Reakcie boli následne uskutočňované v dusíkovej atmosfére.

Merania NMR spektier boli robené na spektrometri JEOL s frekvenciou 400 MHz pre ^1H a 100 MHz pre ^{13}C s okolitou teplotou 20 °C. Ako rozpúšťadlo k NMR spektroskopii bol použitý CDCl_3 . Optická otáčavosť u chirálnych molekúl bola meraná pomocou polarimetra Atago, AP-300. Teploty topenia látok boli merané na bodotávku s mikroskopom. HRMS merania boli robené na prístroji Exactive Plus Orbitrap high-resolution (Thermo, Exactive plus). Nastavenie pre ionizáciu elektrosprejom bolo nasledovné: teplota pece 150 °C a napätie 3,6 kV. Získané dáta boli kalibrované na diizooktyl ftalát ako kontaminant v MeOH (m/z 391,2843). Konverzia a priebeh chemických reakcií boli sledované pomocou meraní na HPLC (Thermo, C18 kolóna, gradient MeCN-1 mM octanový pufor), ďalej na hliníkových doskách pokrytých silikagélom 60 F₂₅₄ značky Merck a pomocou NMR spektroskopie na JEOL spektrometri s použitím trimetoxibenzénu ako štandardu.

Vzniknuté anilidy boli k zisteniu pomeru jednotlivých enantiomérov zmerané na HPLC (Chiralpak IC-3 4,6 x 100 mm, isokrat 2% *i*-PrOH/hexán, 0,6 mL/min).

4.1. Obecný spôsob enantioselektívnej prípravy a meranie konverzie chirálnych anilidov

4.1.1. Príprava chirálnych anilidov

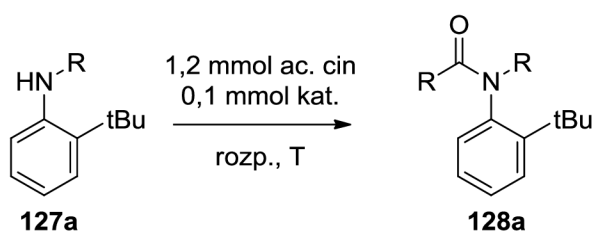
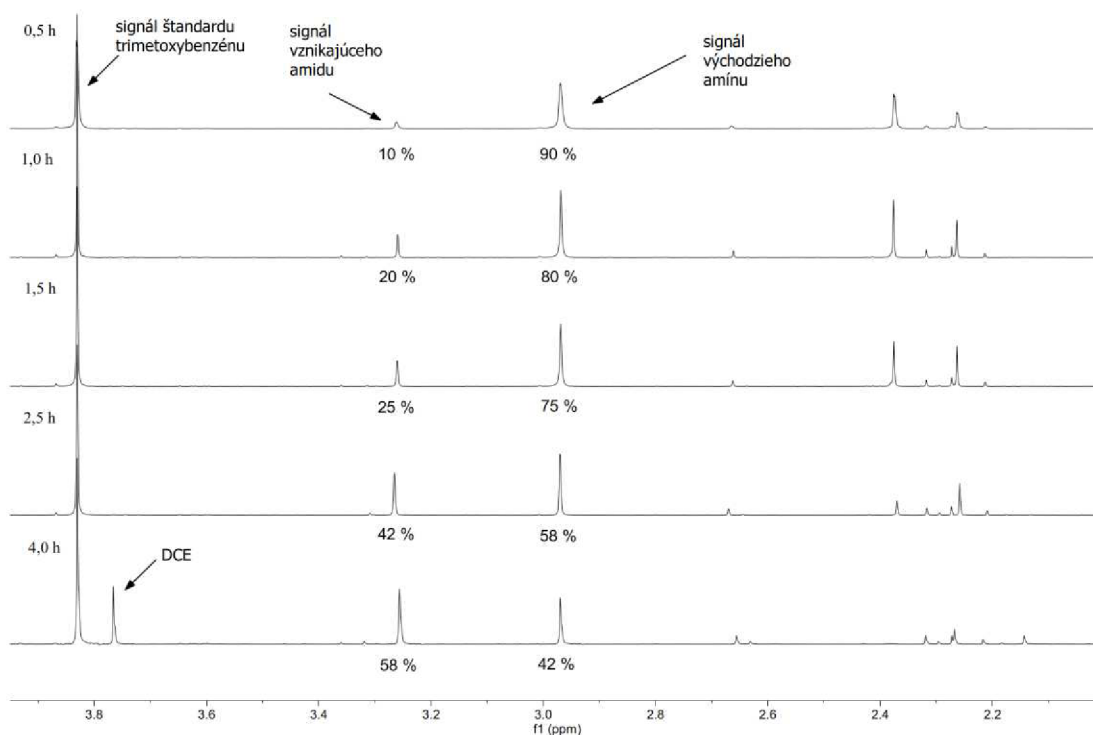


Schéma 42: obecné schéma enantioselektívnych acylácií

Do vyžihanej 10 mL vialky bolo navážených 0,12 mmol acylačného činidla, 0,01 mmol katalyzátoru a 0,05 mmol (1,3,5)-trimetoxybenzénu ako štandardu pre následné vyhodnocovanie konverzie (schéma 42.). Po prefúknutí vialky spolu s navážkami dusíkom, bola vialka uzavretá. Následne bolo do vialky pomocou injekčnej striekačky pridaných 1 mL bezvodého rozpúšťadla. Po rozpustení navážok bol pomocou mikrostriekačky pridaný 0,1 mmol *N*-substituovaný 2-(*t*-butyl)anilid. Následne bola reakčná zmes miešaná v olejovom kúpeli za zvýšenej teploty, prípadne bez zahrievania za laboratórnej teploty 24h. V pravidelných intervaloch bolo pomocou mikrostriekačky odobratých 15 μ L reakčnej zmesi k analýze. V prípade pozorovaní konverzie bola zmes extrahovaná, rozpustená v zmesi *i*-PrOH/hexán 2:8 a zmeraná na HPLC s chirálnou stacionárnou fázou.

4.1.2. Sledovanie konverzie chirálnych anilidov

Ako bolo spomínané vyššie, konverzia amínu na amid (tab.2 – 5) bola sledovaná pomocou ^1H NMR spektroskopie, použitím vnútorného štandardu 1,3,5-trimetoxybenzénu. Trimetoxybenzén bol inertný voči acyláciám a nijako počas reakcie nereagoval. Bol navážený vždy spolu s ostatnými reaktantami. Následne bolo z reakčnej zmesi odobraných 15 μ L pomocou mikrostriekačky na analýzu. Po zmeraní ^1H NMR, boli identifikované signály východzieho amínu a vznikajúceho amidu, ktorých integráciou a dopočítaním poskytli hodnoty konverzie. Na obrázku 21 je zobrazený priebeh acylácie (tab. 3; exp. 4) **94** pomocou **45a** v čase. Signál s chemickým posunom 2.97 ppm náleží východziemu *N*-metyl-2-(*t*-butyl)-anilínu **94**. Signál s chemickým posunom 3.26 ppm náleží amidu **99a**. V oboch prípadoch sa jedná metylovú skupinu na dusíku. Signál s chemickým posunom 3.83 ppm náleží metoxyskupine v molekule štandardu. V ^1H NMR spektre v čase 4,0 h sa nachádza signál s posunom 3,73 ppm, ktorý náleží zvyškovému rozpúšťadlu DCE zanesenému z mikrostriekačky.



Obr. 21: záznam ^1H NMR spektier acylácie v (tab.3; exp. 2) v čase

4.2. Syntéza stéricky bránených anilidov

4.2.1. Syntéza 2-(*t*-butyl)-*N*-metylanilínu **94**

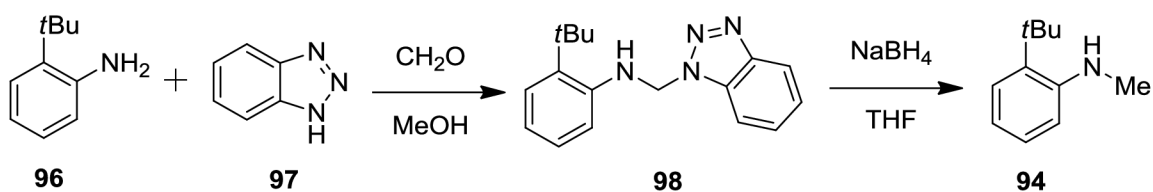


Schéma 43: príprava 2-(*t*-butyl)-*N*-metylanilínu **94**⁷⁴

Modelový substrát **94** bol pripravený reduktívnou alkyláciou anilínu **96** pomocou formaldehydu a benzotriazolu **97** podľa modifikovaného postupu uvedeného v odbornej literatúre ⁷⁴ Anilín **96** (0,97 g; 6,53 mmol) bol rozpustený v MeOH (45 mL), následne bol

pridaný 37% vodný roztok formaldehydu (0,49 mL; 6,55 mmol) a benzotriazol **97** (0,78 g; 6,55 mmol). Zmes bola miešaná za laboratórnej teploty 24 h. Vzniknutá biela kryštalická látka bola odsatá, premytá studeným MeOH (5 mL) a vysušená prúdom vzduchu. Syntézou bol získaný medziprodukt **98** (1,35 g; 74%) ako biela kryštalická látka. Benzotriazolilanilínový derivát **98** (1,35 g; 4,82 mmol) bol rozpustený v suchom THF (100 mL) a roztok bol umiestnený do ľadového kúpeľa. Následne bol pridaný v troch dávkach NaBH₄ (0,18 g; 4,76 mmol). Reakčná zmes bola miešaná pri 0 – 5 °C 20 min, potom bol pridaný MeOH (0,2 mL) a reakcia bola ďalej miešaná za laboratórnej teploty 24 h. Po tejto dobe bola reakcia ukončená opatrným prídavkom H₂O (20 mL) a extrahovaná do Et₂O (2x 20 mL). Organické extrakty boli vysušené bezvodým Na₂SO₄, zahustené na RVO a surový extrakt bol prečistený pomocou stĺpcovej chromatografie (SiO₂, hexán/EtO₂ 10:1). Výsledný produkt **94** bol získaný vo forme svetložltej olejovitej kvapaliny (0,56 g; 53 %). Analytické dáta zodpovedali dátam v literatúre.⁷⁴

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.24 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.16 (ddd, *J* = 8.0, 7.3, 1.6 Hz, 1H), 6.71 – 6.66 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 1.41 (s, 9H) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 147.90, 133.67, 127.65, 126.49, 117.32, 111.66, 34.58, 31.66, 30.34 ppm.

HRMS vypočítané pre C₁₁H₁₇N [M + H]⁺ 164,1434; nájdené 164,1436.

4.2.2. Syntéza *N*-allyl-2-(*t*-butyl)anilínu **95**

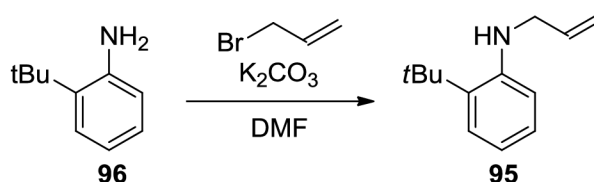


Schéma 44: príprava *N*-allyl-2-(*t*-butyl)anilínu **95**

Látka **95** bola pripravená modifikáciou postupu v odbornej literatúre.⁷⁵ V 100 mL trojhrdlej banke bol rozpustený *t*-butylanilín **96** (2,54 g; 17,01 mmol) v suchom DMF (20 mL). Po prefúknutí reakčnej zmesi dusíkom bol pridaný K₂CO₃ (5,64 g; 40,83 mmol) za vzniku svetlo hnedej kašovitej zmesi. Následne bol po kvapkách pridaný allylbromid (1,47 mL; 17,01 mmol). Zmes bola po 24 h miešania pri 80 °C na olejovom kúpeli prefiltrovaná, premytá H₂O (3x 30 mL) a extrahovaná do EtOAc (2x 30 mL). Organická fáza bola ďalej premytá soľankou (20 mL), vysušená bezvodým Na₂SO₄ a zahustená na RVO. Produkt bol prečistený pomocou stĺpcovej chromatografie (SiO₂,

hexán/EtOAc 99:1). Výsledný produkt **95** (2,15; 67%) bol získaný vo forme svetložltej olejovitej kvapaliny. Získané ^1H NMR sa zhodovali s literatúrou.⁷⁵

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.25$ (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1 H), 7.13 (ddd, $J = 8.0, 7.3, 1.6$ Hz, 1 H), 6.71 (ddd, $J = 7.8, 7.3, 1.4$ Hz, 1 H), 6.67 (dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 1 H), 6.04 (ddt, $J = 17.2, 10.4, 5.2$ Hz, 1 H), 5.32 (dq, $J = 17.2, 1.6$ Hz, 1 H), 5.20 (dq, $J = 10.4, 1.5$ Hz, 1 H), 4.03 (br. s, 1 H), 3.90 – 3.80 (m, 2 H), 1.44 (s, 9 H) ppm.

4.3. Syntéza racemátov amidov (štandardy pre HPLC na chirálnej stacionárnej fáze)

4.3.1. Syntéza *N*-(2-(*t*-butyl)fenyl)-*N*-metylacetamidu **99a**

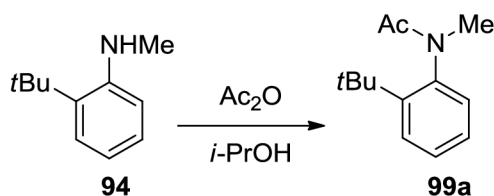


Schéma 45: príprava látky **99a**

V 10 mL banke bol rozpustený 2-(*t*-butyl)-*N*-metylanilín **94** (36 mg; 0,22 mmol) v *i*-PrOH (0,5 mL). Po pridaní Ac_2O (45 μL ; 0,44 mmol), bola zmes miešaná za laboratórnej teploty 72 h. Následne bol k reakčnej zmesi pridaný 25% roztok NH_3 (50 μL). Zmes bola extrahovaná do EtOAc, premytá vodou, vysušená bezvodým Na_2SO_4 a zahustená na RVO. Syntézou bola získaná bezfarebná olejovitá kvapalina produktu **99a** (44 mg; 97 %). ^1H a ^{13}C NMR dáta boli zhodné s literatúrou.⁷⁹

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.54$ (dd, $J = 8.1, 1.6$ Hz, 1H), 7.32 (ddd, $J = 8.1, 7.2, 1.6$ Hz, 1H), 7.23 (ddd, $J = 7.7, 7.2, 1.6$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 3.18 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.38 (s, 9H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 172.0, 146.5, 142.7, 130.3, 129.6, 128.6, 127.7, 38.9, 36.1, 32.0, 23.2$ ppm.

HRMS vypočítané pre $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 206,1539; nájdené 206,1539.

HPLC s chirálnou stacionárnou fázou: kolóna Lux 5 μm *i*-Amylose x 4,6 mm; mobilná fáza 5% *i*-PrOH v hexáne, prietok 0,8 mL/min, retenčné časy enantiomérov 8,5 a 9,2 min.

4.3.2. Syntéza *N*-allyl-*N*-(2-(*t*-butyl)fenyl)acetamidu **100a**

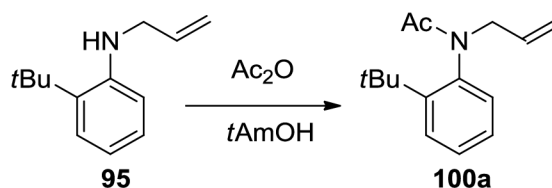


Schéma 46: príprava látky **100a**

V banke bol zmiešaný anilín **95** (16 μL ; 0,1 mmol), Ac_2O (20 μL ; 0,2 mmol) a *t*AmOH (1 mL). Vzniknutá zmes bola miešaná na olejovom kúpeli 72 h pri 60 °C. Následne bola zmes zahustená na RVO a prečistená pomocou stĺpcovej chromatografie (SiO_2 , hexán/EtOAc 98:2 až 90:10). Syntézou bol získaný racemický amid **100a** (14 mg; 60 %).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.56 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.31 (ddd, J = 8.0, 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.18 (ddd, J = 7.8, 7.2, 1.6 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 6.00 (dddd, J = 16.9, 10.2, 8.1, 5.2 Hz, 1H), 5.16 (dq, J = 10.2, 1.3 Hz, 1H), 5.07 (dq, J = 16.9, 1.3 Hz, 1H), 4.94 (ddt, J = 14.2, 5.2, 1.3 Hz, 1H), 3.33 (dd, J = 14.2, 8.1 Hz, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.38 (s, 9H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 171.0, 146.4, 140.6, 132.9, 132.0, 130.0, 128.7, 127.0, 118.7, 54.1, 36.2, 32.3, 23.5 ppm.

HRMS vypočítané pre $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 232,1696; nájdené 232,1695.

HPLC s chirálnou stacionárnou fázou: kolóna Chiralpack IC3 3 μm , 4,6 x 100 mm; mobilná fáza 2% *i*-PrOH v hexáne, prietok 0,8 mL/min, retenčné časy enantiomérov 12,4 a 13,4 min.

4.4. Syntéza acylačných činidiel

4.4.1. Syntéza 2,5-dioxopyrrolidin-1-yl acetátu **103**

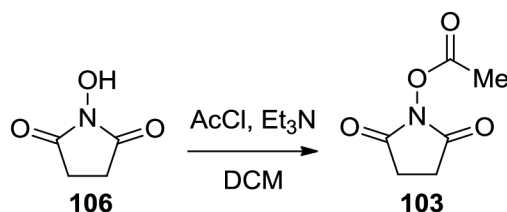


Schéma 47: príprava látky **103**⁷⁶

Acylačné činidlo 2,5-dioxopyrrolidin-1-yl acetát **103** bol pripravený podľa postupu uvedeného v literatúre.⁷⁶ Do vyžihanej trojhrdlej banky bol navážený

N-hydroxysukcinimid **106** (1,00 g; 8,69 mmol). Následne bolo pridaný suchý dichlórmetán (25 mL) a Et₃N (1,21 mL; 8,68 mmol). Nakoniec bol pridaný acetylchlorid (0,62 mL; 8,68 mmol) do reakčnej zmesi vychladenej na 0 °C. Zmes bola ďalej miešaná pri laboratórnej teplote 2,5 h a následne bol do reakčnej zmesi pridaný dietyléter (25 mL), pričom došlo k vytvoreniu zrazeniny Et₃N·HCl. Zrazenina bola v inertnej atmosfére odsatá na frite (S3). Odparením filtrátu pomocou RVO bol získaný *N*-acetoxysukcimid **103** (1,36 g; 99 %) vo forme biela pevnej látky. Analytické dáta sa zhodujú s literatúrou.^{82,83}

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 3.11 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H), 2.83 (s, 4H), 2.33 (s, 3H), 1.38 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 169.54, 166.03, 26.02, 18.00 ppm.

Teplota topenia: 132 – 136 °C; podľa literatúry 131 – 132 °C.

4.4.2. Syntéza 3-(*t*-butyl)-5-fenylfuran-2-ónu **110** (Azn)

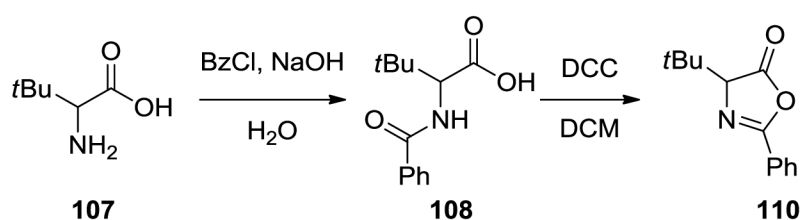


Schéma 48: príprava látky **110**⁷⁹

Azolaktón **110** bol pripravený modifikáciou publikovaného postupu.⁷⁹ V banke s guľatým dnom bol rozpustený *L*-*t*-leucín **107** (5,05 g; 38,50 mmol) v deionizovanej vode (150 mL). Za stáleho miešania bol do čierneho roztoku pridaný NaOH (3,420 g; 85,5 mmol) a benzoylchlorid (4,90 mL; 42,26 mmol). Reakčná zmes bola miešaná 12 h za laboratórnej teploty. Ďalší deň bol do reakčnej zmesi pridaný po kvapkách roztok 2M HCl (130 mL). Pridaním HCl došlo k vyvrážaniu bielych jemných kryštálikov 2-benzamido-3,3-dimetylbutánovej kyseliny **108**, ktoré boli odfiltrované a vysušené prúdom vzduchu. Syntézou bola získaná biela kryštalická látka **108** (7,850 g; 88 %). Analytické dáta sa zhodovali s literatúrou.⁷⁹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.81 – 7.79 (m, 2H), 7.53 – 7.44 (m, 3H), 6.65 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.73 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 1.11 (s, 9H) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ = 175.7, 167.8, 134.1, 132.0, 128.9, 127.2, 60.5, 35.2, 26.8 ppm.

Teplota topenia: 139 – 140 °C, podľa literatúry 150 – 152 °C.

HRMS vypočítané pre C₁₅H₁₇NO₃ [M + H]⁺ 236,1281; nájdené 236,1284.

Amid **108** bol ďalej rozpustený v DCM (50 mL) a za stáleho miešania bol pridaný DCC (7,28 g; 35,28 mmol). Reakčná zmes bola miešaná v dusíkovej atmosfére 3 h, potom bola miešaná za prístupu vzdušnej vlhkosti 18 h. Následne bola zmes prefiltrovaná cez kremelinu, premytá Et₂O a prečistená stĺpcovou chromatografiou (SiO₂, gradient hexán/EtOAc). Reakciou bol získaný azolaktón **110** (5,07 g; 70%) vo forme bielej kryštalickej látky. Namerané analytické dáta sú v zhode s literatúrou.^{79,84}

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 8.03 – 8.01 (m, 2H), 7.59 – 7.55 (m, 1H), 7.51 – 7.46 (m, 2H), 4.08 (s, 1H), 1.15 (s, 9H) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ = 177.14, 161.44, 132.75, 128.89, 128.04, 126.15, 74.22, 36.07, 26.33 ppm.

Teplota topenia: 72 – 73 °C, podľa literatúry 73 – 74 °C.

HRMS vypočítané pre C₁₅H₁₅NO₂ [M - H]⁻ 216,1019, nájdené 216,1023.

4.4.3. Príprava 4-(*t*-butyl)-2-fenyloxazol-5-yl acetátu **104** (AcAzn)

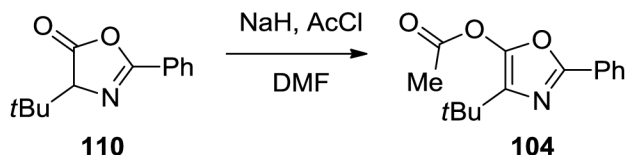


Schéma 49: príprava látky **104**⁷⁹

Acetylovaný azolaktón **104** bol pripravený jednostupňovou syntézou v bezvodom DMF, modifikáciou postupu z literatúry.⁷⁹ Do vyžihanej banky s guľatým dnom bol navážený NaH (0,07 g; 1,75 mmol 60% suspendovaný v oleji), ktorý bol následne rozpustený v suchom DMF (20 mL). Po pridaní azolaktónu **110** (0,23 g; 1,06 mmol) do roztoku, došlo k vzniku žltej suspenzie. Reakčná zmes bola ochladená v zmesi ľadu, NaCl a vody na -15 °C. Za chladenia bol pridaný AcCl (0,18 mL; 2,5 mmol). Konverzia reaktantu **110** na produkt **104** bola sledovaná pomocou TLC chromatografie. Po odreagovaní reaktantu **110** bol k zmesi pridaný petroléter (5 mL). Ďalej bola zmes prefiltrovaná cez celit, premytá DCM a prečistená stĺpcovou chromatografiou (SiO₂, gradient hexánx/EtOAc). Acetylovaný azolaktón **13** (0,313 g; 80 %) bol získaný vo forme bielej kryštalickej látky. Analytické dáta sa zhodujú s literatúrou.⁷⁹

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.96 - 7.91$ (m, 2H), $7.44 - 7.38$ (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.30 (s, 9H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 168.26, 154.59, 143.63, 132.30, 130.07, 128.72, 127.74, 126.09, 31.22, 29.12, 20.45$ ppm.

Teplota topenia látky: $70 - 71$ °C, podľa literatúry $75 - 76$ °C.

HRMS vypočítané pre $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 260,1281, nájdené 236,1283; látka sa pri meraní rozkladá.

4.4.4. Príprava 2-metoxyacetyl chloridu 112

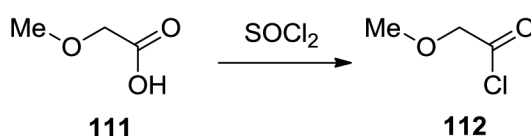


Schéma 50: príprava látky 112⁷⁸

2-metoxyacetyl chlorid 112 bol pripravený modifikáciou postupu z literatúry.⁷⁸ Methoxyoctová kyselina 111 (4,50 g; 45,87 mmol) bola odvážená do 50 mL banky s guľatým dnom, následne bol pridaný SOCl_2 (3,8 mL; 52,32 mmol). Zmes bola miešaná v olejovom kúpeli pri 60 °C pod spätným chladičom v N_2 atmosfére 3 h. Ďalej sa zmes nechala miešať cez noc pri laboratórnej teplote. Ďalší deň bola zmes vákuovou destiláciou predestilovaná (48 °C, 62 torr). Destiláciou bol získaný 2-metoxyacetyl chlorid 112 (2,54 g; 51%) vo forme bezfarebnej olejovitej kvapaliny.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.36$ (s, 2H), 3.49 (s, 3H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 171.93, 77.68, 59.83$ ppm.

4.4.5. Príprava 4-(*t*-butyl)-2-fenyloxazol-5-yl-2-metoxyacetátu 113

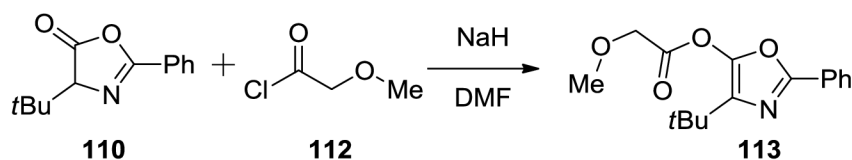


Schéma 51: príprava látky 113

Do vyžihanej banky s guľatým dnom bol navážený NaH (0,07 g; 1,75 mmol 60% suspendovaný v oleji) ktorý bol následne suspendovaný v bezvodom DMF (15 mL). Po pridaní azolaktónu 110 (0,25 g; 1,15 mmol) došlo k vzniku žltej suspenzie. Po ochladení v zmesi ľadu, NaCl a vody na -15 °C bol pridaný metoxyacetyl chlorid 112

(0,16 mL; 1,85 mmol) a suspenzia zmenila farbu na bielu. Konverzia reaktantu **110** na produkt **113** bola zisťovaná pomocou TLC chromatografie. Po odreagovaní reaktantu **110** bol k zmesi pridaný petroléter (5 mL). Ďalej bola zmes prefiltrovaná cez celit, premytá DCM a extrahovaná studeným Et₂O (10 mL) a ľadovou vodou (50 mL). Syntézou bol získaný produkt **113** (0,266 g; 80 %) vo forme bielej pevnej látky.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.95 – 7.93 (m, 2H), 7.42 – 7.40 (m, 3H), 4.33 (s, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.49 (s, 1H), 1.30 (s, 9H) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 167.91, 154.79, 142.80, 132.56, 130.18, 128.75, 127.60, 126.12, 69.37, 59.85, 31.24, 29.09 ppm.

Teplota topenia: 33 – 36 °C.

HRMS vypočítané pre C₁₆H₁₉NO₄ [M + H]⁺ 290,1387, nájdené 248,1290; látka sa pri meraní rozkladá.

4.5. Syntéza katalyzátorov

4.5.1. Syntéza (2*R*)-7-chlór-2-fenyl-tetrahydroimidazo[1,2-*a*]chinolínu **43**

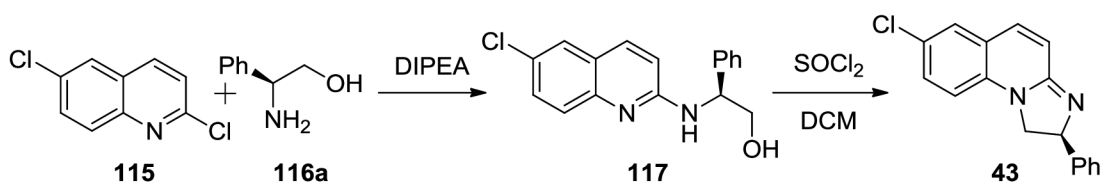


Schéma 52: príprava látky **43**

Do vyžihanej tlakovej skúmavky bol navážený 2,6-dichlórchinolín **115** (1,36 g; 6,88 mmol), (*S*)-fenylglycinol **116a** (0,98 g; 7,14 mmol) a DIPEA (1,35 mL; 7,75 mmol). Pred zatvorením skúmavky bola zmes prefúknutá dusíkom. Následne bola zmes miešaná 72 h pri 135 °C v olejovom kúpeli. Po ochladení na laboratórnu teplotu bola zmes rozpustená v DCM a vzniknutá suspenzia bola najprv premytá roztokom NH₄Cl, potom nasýteným roztokom NaHCO₃ a vysušená bezvodým MgSO₄. Po odparení rozpúšťadla na RVO bol získaný aminoalkohol **117** (2,29 g; kvantitatívny výťažok) vo forme žltej pevnej látky. Medziprodukt **117** bol použitý v ďalšom kroku bez čistenia. K látke **117** rozpustenej v CHCl₃ (40 mL) bol pridaný SOCl₂ (1,4 mL, 19,29 mmol). Zmes bola zahrievaná pod refluxom 30 min., extrahovaná do DCM a prečistená stĺpcovou chromatografiou (SiO₂, gradient DCM/hexán). Syntézou bol získaný produkt **43** (1,12 g;

58 %) vo forme svetlozeleného prášku. Namerané analytické dáta sa zhodovali s literatúrou.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.37 - 7.35$ (m, 4H), $7.30 - 7.25$ (m, 3H), 7.17 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.38 (dd, $J = 11.5, 3$ Hz, 1H), 4.36 (dd, $J = 11.5, 10.2$ Hz, 1H), 3.85 (dd, $J = 10.2, 8.5$ Hz, 1H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 156.4, 144.2, 137.7, 135.8, 130.3, 128.9, 127.7, 127.6, 126.8, 125.4, 122.4, 118.7, 112.8, 68.1, 54.2$ ppm.

$[\alpha]_D = -698^\circ$ ($c = 0,27$; MeOH), podľa literatúry $+746^\circ$ pre opačný enantiomér.

Teplota topenia: $132 - 134^\circ\text{C}$, podľa literatúry $134 - 136^\circ\text{C}$.

HRMS vypočítané pre $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClN}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 281,0840; nájdené 281,0837.

4.5.2. Syntéza (*R*)-2-fenyl-2,3-dihydrobenzo[*d*]imidazo[2,1-*b*]tiazolu 45a (BTM)

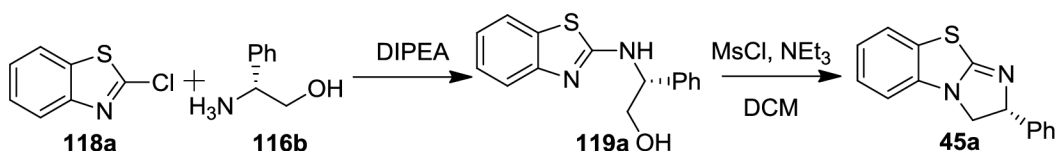


Schéma 53: prípravy katyzátoru BTM 45a⁴⁷

Izotiomocovinový katalyzátor BTM 45a bol pripravený podľa literárneho postupu z 2-chlórbenzotiazolu 118a a (*R*)-fenylglycinolu 116b.⁴⁷ Do vyžihanej tlakovej skúmavky bol navážený 2-chlórbenzothiazol 118b (1,73 g; 10,2 mmol), (*R*)-fenylglycinol 116b (1,43 g; 10,4 mmol) a DIPEA (2,7 mL; 15,5 mmol). Obsah skúmavky bol prefúknutý dusíkom, skúmavka uzavretá a ponorená do vyhriatej olejovej kúpeľi na 130°C bola miešaná 24 h. Po 24 hodinách miešania pri 130°C bola reakčná zmes ochladená na laboratórnu teplotu. Vzniknutá hnedá veľmi viskózna zmes bola rozpustená v bezvodom DCM (5 mL) a prečistená stĺpcovou chromatografiou (SiO_2 , gradient DCM/EtOH). Syntézou bol získaný medziproduktu 119a (2,070 g; 76 %) vo forme bieleho prášku. Analytické dáta sa zhodovali s literatúrou.⁴⁷

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 7.60 - 7.57$ (m, 1H), $7.48 - 7.46$ (m, 2H), 7.42 (dt, $J = 8.1, 1.1$ Hz, 1H), $7.40 - 7.36$ (m, 2H), $7.31 - 7.23$ (m, 2H), $7.09 - 7.04$ (m, 1H), 5.03 (dd, $J = 7.3, 5.0$ Hz, 1H), 3.90 (dd, $J = 11.3, 5.1$ Hz, 1H), 3.84 (dd, $J = 11.4, 7.3$ Hz, 1H), 3.35 (p, $J = 1.6$ Hz, 2H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD): $\delta = 169.05, 153.01, 141.06, 131.36, 129.53, 128.59, 128.10, 126.82, 122.69, 121.74, 119.07, 66.86, 62.24$ ppm.

$[\alpha]_{\text{D}} = -95^\circ$ ($c = 0,99$; MeOH); podľa literatúry -99° za identických podmienok.

Teplota topenia: $158 - 160^\circ\text{C}$; podľa literatúry $159 - 160^\circ\text{C}$.

HRMS vypočítané pre $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OS}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 271,0900, nájdené 271,0899

Roztok aminoalkoholu **119a** (1,20 g; 5,0 mmol) v bezvodom DCM (50 mL) bol ochladený v ľadovom kúpeli na 0°C . Za stáleho chladenia bol pridaný Et_3N (2,10 mL; 15,7 mmol) a po kvapkách MsCl (0,60 mL; 7,76 mmol). Po hodine miešania v ľadovom kúpeli sa roztok nechal vytemperovať na laboratórnu teplotu. Ďalej po pridaní MeOH (1 mL) a Et_3N (2,3 mL; 16,58 mmol) sa zmes nechala zahrievať pod spätným chladičom pri 55°C 12 h. Po vychladnutí bol k zmesi pridaný MgSO_4 na dosušenie. Po odparení rozpúšťadla na RVO bol produkt prečistený stĺpcovou chromatografiou (SiO_2 , gradient hexan/EtOAc s prídavkom 1 % Et_3N). Získaná biela kryštalická látka bola kryštalizovaná zo zmesi Et_2O /hexan. Reakciou bol získaný katalyzátor BTM **45a** (0,92 g; 73 %) vo forme bielej pevnej látky. Namerané dáta sa zhodovali s literatúrou.⁴⁷

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.39 - 7.29$ (m, 6H), 7.19 (td, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H), 6.97 (td, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H), 6.67 (dd, $J = 7.9, 1.2$ Hz, 1H), 5.67 (dd, $J = 10.2, 8.1$ Hz, 1H), 4.28 (dd, $J = 10.2, 8.9$ Hz, 1H), 3.72 (dd, $J = 8.9, 8.1$ Hz, 1H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.9, 143.2, 137.3, 128.9, 127.7, 127.5, 126.7, 126.6, 123.3, 121.6, 108.6, 75.5, 52.6$ ppm.

$[\alpha]_{\text{D}} = +239^\circ$ ($c = 1,00$; MeOH); podľa literatúry $+256^\circ$ za identických podmienok.

Teplota topenia: $93 - 95^\circ\text{C}$; podľa literatúry $94,5 - 95,5^\circ\text{C}$.

HRMS vypočítané pre $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 253,0794; nájdené 253,0794.

4.5.3. Syntéza (*R*)-7-fluór-2-fenyl-2,3-dihydrobenzo[*d*]imidazo[2,1-*b*]tiazolu **45b** (FBTM)

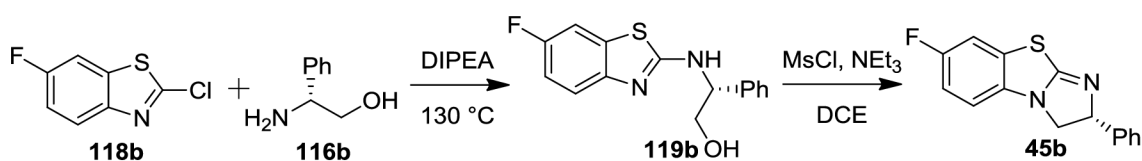


Schéma 54: príprava katalyzátoru FBTM **45b**⁸⁵

Katalyzátor FBTM **45b** bol pripravený modifikáciou postupu uvedenom v odbornej literatúre.⁸⁵ Vyžíhaná tlaková skúmavka s navážkou 2-chlór-6-fluórbenzotiazolu **118b** (0,43 g; 2,27 mmol), (*R*)-fenylglycinolu (0,32 g; 2,27 mmol), DIPEA (0,40 mL; 2,29 mmol) bola prefúknutá dusíkom. Následne bola skúmavka s reakčnou zmesou uzavretá a umiestnená do vyhriatej olejovej kúpele kde bola miešaná 48 h pri 130 °C. Po ochladení, bola zmes rozpustená v EtOAc (10 mL) a následne premytá vodou. Organická časť bola vysušená bezvodým Na₂SO₄ a rozpúšťadlo bolo odparené na RVO. Syntézou bol získaný medziprodukt **119b** (0,75 g; 83% čistota podľa HPLC) vo forme tmavožltého prášku. Aminoalkohol **119b** bol použitý v ďalšom kroku syntézy bez ďalšieho čistenia.

Aminoalkohol **119b** bol rozpustený v bezvodom DCE (10 mL) a za chladenia v ľadovom kúpeli, bol pridaný NEt₃ (1,09 mL; 7,81 mmol) a MsCl (0,30 mL; 3,91 mmol). Po vytemperovaní na laboratórnu teplotu bola zmes miešaná 24 h. Ďalej po pridaní MeOH (1 mL) a NEt₃ (3,00 mL; 21,77 mmol) bola zmes miešaná na olejovom kúpeli 18 h pri 70 °C. Následne bola zmes rozpustená v soľanke (20 mL), extrahovaná do EtOAc (2x 20 mL) a vysušená bezvodým Na₂SO₄. Po odparení rozpúšťadla na RVO bola získaná pevná žltlooranžová olejovitá kvapalina, ktorá bola prečistená stĺpcovou chromatografiou (SiO₂, gradient DCM/MeOH). Svetložltá olejovitá kvapalina bola dočistená kryštalizáciou z Et₂O. Syntézou bol získaný FBTM **45b** (0,20 g; 33 %) vo forme béžovej kryštalickej látky. Namerané analytické dáta boli porovnané s literatúrou.⁸⁵

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.39 – 7.34 (m, 4H), 7.32 – 7.27 (m, 1H), 7.08 (dd, *J* = 8.2, 2.6 Hz, 1H), 6.90 (td, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.58 (dd, *J* = 8.6, 4.3 Hz, 1H), 5.67 (dd, *J* = 10.1, 8.2 Hz, 1H), 4.26 (dd, *J* = 10.1, 8.6 Hz, 1H), 3.69 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 166.8, 158.0 (d, *J* = 241 Hz), 142.9, 133.8 (d, *J* = 2 Hz), 128.9, 128.6 (d, *J* = 10 Hz), 127.8, 126.6, 113.3 (d, *J* = 23 Hz), 108.6 (d, *J* = 7 Hz), 75.7, 53.0 ppm.

Teplota topenia: 98 – 100 °C; podľa literatúry 110 – 112 °C.

[α]_D = +184,5° (c = 1,00 CH₃Cl); podľa literatúry +211,2° za identických podmienok.

HRMS vypočítané pre C₁₅H₁₁FN₂S [M + H]⁺ 271,0700; nájdené 271,0700.

4.5.4. Syntéza (*R*)-7-nitro-2-fenyl-2,3-dihydrobenzo[*d*]imidazo[2,1-*b*]tiazolu **45c** (NBTM)

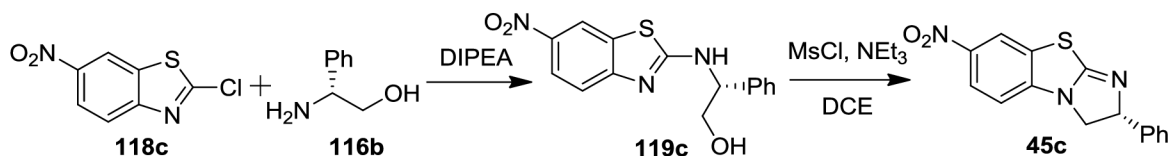


Schéma 55: príprava katalyzátoru NBTM **45c**⁵¹

Katalyzátor **45c** bol pripravený podľa publikovaného postupu v odbornej literatúre.⁵¹ Do tlakovej skúmavky bol navážený (*R*)-fenylglycinol **116b** (0,320 g; 2,52 mmol), 2-chlór-6-nitrobenzotiazol **118b** (0,537 g; 2,5 mmol) a DIPEA (7 mL; 40 mmol). Reakčná zmes bola miešaná pri 130 °C v olejovom kúpeli 24 h. Ďalší deň, po ochladení na laboratórnu teplotu, bola vzniknutá viskózna zmes nariadená roztokom EtOAc/PhMe/DCM (40 mL, 1:1:1). Zmes bola zneutralizovaná pomocou 2M HCl (8 mL) a následne bola extrahovaná do DCM. Extrakt bol zbavený prebytočnej vody pomocou MgSO₄. Ďalej bol medziprodukt **3** prečistený stĺpcovou chromatografiou (SiO₂, gradient DCM/*i*-PrOH). Syntézou sa podarilo získať medziprodukt **119c** (0,829 g), jeho čistota nepostačovala pre plnohodnotnú charakterizáciu, avšak postačovala pre ďalší reakčný krok.

Aminoalkohol **119c** (0,316 g; ≈ 1 mmol) bolo rozpustený v DCE (30 mL) a výsledný roztok bol ochladený v ľadovom kúpeli v dusíkovej atmosfére. Do roztoku bol pridaný NEt₃ (0,42 mL; 3,01 mmol) a MsCl (0,12 mL; 1,51 mmol). Po 1 hodine miešania pri 0 – 5 °C bol do reakčnej zmesi pridaný MeOH (0,10 mL) a reakčná zmes bola vytemperovaná na laboratórnu teplotu. Po 30 min miešania bol pridaný NEt₃ (1,4 mL; 10,04 mmol). Reakčná zmes bola následne zahrievaná na 60 °C 12 h. Následne bola zmes zahustená na RVO a prečistená stĺpcovou chromatografiou (SiO₂, gradient hexan/EtOAc). NBTM **45c** (0,106 g; 36 %) bol získaný vo forme pevnej žltej látky. Namerané analytické dáta sa zhodovali s literatúrou.^{51,86}

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.22 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.15 (dd, *J* = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.43 – 7.29 (m, 6H), 6.68 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.77 (dd, *J* = 10.2, 7.6 Hz, 1H), 4.36 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H), 3.80 (dd, *J* = 9.5, 7.6 Hz, 1H) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 165.31, 142.20, 142.08, 141.75, 129.02, 128.52, 128.08, 126.44, 124.15, 119.23, 107.13, 76.13, 52.12 ppm.

[α]_D = - 105 ° (c = 0,50; CHCl₃); podľa literatúry -109,6° za identických podmienok.

Teplota topenia: 122 – 124 °C; podľa literatúry 115 – 118 °C.

4.5.5. Syntéza (S)-2-fenyl-3,4-dihydro-benzo[4,5]tiazolo[3,2-*a*]pyrimidínu (HBTM) 47

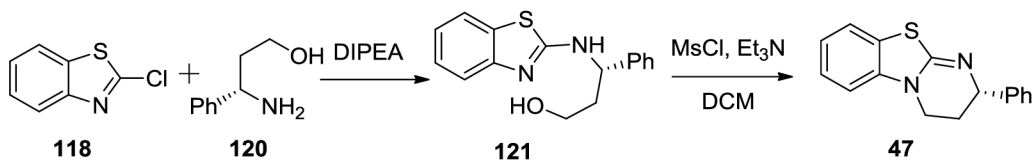


Schéma 56: príprava katalyzátoru HBTM 47⁵

Katalyzátor HBTM 47 bol pripravený podľa postupu uvedenom v odbornej literatúre.⁵ Do tlakovej skúmavky bol navážený (S)-3-amino-3-fenylpropanol **120** (0,40 g; 2,68 mmol), 2-chlórbenzotiazolu **118** (0,50 g; 2,94 mmol) a DIPEA (1 mL; 8,24 mmol). Reakčná zmes bola prefúknutá dusíkom, potom ponorená do olejového kúpeľa a bola miešaná pri 135 °C 24 h. Vzniknutá zmes produktu **121** bola po ochladiení vysokoviskózneho charakteru. Aminoalkohol **121** bol rozpustený v DCM (20 mL), zahustený na RVO a prečistený pomocou stĺpcovej chromatografie (SiO₂, gradient DCM/EtOH). Aminoalkohol **121** (0,52 g; 69 %) bol získaný vo forme bielych kryštálov.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.54 - 7.51 (m, 2H), 7.43 - 7.28 (m, 6H), 7.08 (ddd, *J* = 7.8, 7.4, 1.2 Hz, 1H), 5.91 (br.s., 1H), 5.20 - 5.17 (m, 1H), 4.23 (br.s, 1H), 3.84 - 3.77 (m, 2H), 2.28 - 2.17 (m, 1H), 2.07 - 1.97 (m, 1H) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 167.3, 151.7, 141.6, 130.5, 129.1, 128.1, 126.8, 126.2, 122.1, 120.9, 119.1, 58.9, 57.2, 39.8 ppm.

[α]_D = 138° (c = 0,54; MeOH); podľa literatúry -137° za identických podmienok.

Teplota topenia: 152 – 154 °C; podľa literatúry 152 – 154 °C.

HRMS vypočítané pre C₁₆H₁₆N₂OS [M + H]⁺ 285,1056; nájdené 285,1056.

Aminoalkohol **121** (0,525 g; 1,85 mmol) bol rozpustený v bezvodom DCM (20 mL) a výsledný roztok bol ochladený v ľadovom kúpeľi. Počas chladenia bol pomaly pridaný najprv NEt₃ (0,97 mL; 6,97 mmol) a potom MsCl (0,30 mL; 3,88 mmol). Reakčná zmes bola miešaná pri 0 – 5 °C 1 h. Potom bol do reakčnej zmesi pridaný MeOH (0,3 mL) a zmes bola zahrievaná pod spätným chladičom 18 h. Po zahustení na RVO, bola zmes prečistená pomocou stĺpcovej chromatografie (SiO₂, gradient hexan/*i*-PrOH/NEt₃). Izothiomočovínový katalyzátor HBTM **47** (0,33 g; 66 %) bol získaný vo forme bielej kryštalickej látky. Všetky namerané analytické dáta sa zhodovali s literatúrou.⁵¹

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.36 – 7.27 (m, 5H), 7.25 – 7.18 (m, 2H), 7.01 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 4.73 (dd, J = 8.0, 4.1 Hz, 1H), 3.88 – 3.64 (m, 2H), 2.31 (dddd, J = 13.7, 5.9, 4.9, 4.0 Hz, 1H), 2.06 – 1.94 (m, 1H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 158.27, 144.32, 140.83, 128.58, 127.00, 126.73, 125.97, 122.72, 121.98, 121.87, 107.55, 58.53, 40.59, 27.97 ppm.

$[\alpha]_{\text{D}} = +89,60^\circ$ (c = 0,53 CH_3Cl); podľa literatúry $+84,3^\circ$ za identických podmienok.

Teplota topenia: 138 – 140 $^\circ\text{C}$; podľa literatúry: 140 – 141 $^\circ\text{C}$.

HRMS vypočítané pre $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 267,0950; nájdené 267,0955.

4.5.6. Syntéza *N*-((1*R*,2*R*)-2-(3,5-bis(trifluórmetyl)fenyltioamido)cyclohexyl)-3,5-bis(trifluórmetyl)benzamidu **123**

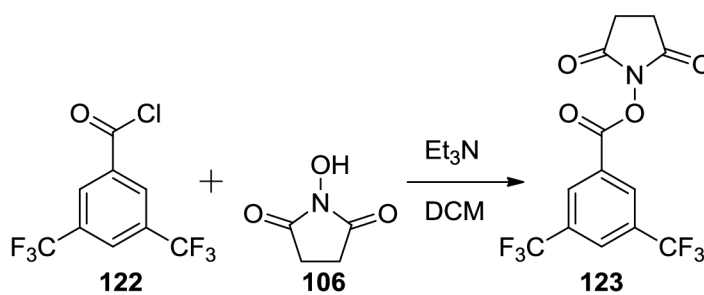


Schéma 57: príprava medziproduktu **123**^{76,87}

Katalyzátor **114** bol pripravený trojkrokovou syntézou modifikáciou postupu z odbornej literatúry.^{76,87} Do banky so suchým DCM (15 mL) bol navážený *N*-hydroxysukcimid **106** (0,68 g; 5,86 mmol) a následne bol pridaný Et_3N (2,45 mL; 17,58 mmol). Po ochladení v ľadovom kúpeli bol k zmesi pridaný fosgén (1,98 mL; 8,49 mmol). Po 16 h miešania za laboratórnej teploty bola vzniknutá čierna zmes prečistená pomocou stĺpcovej chromatografie (SiO_2 , DCM). Produkt bol rekryštalizovaný z Et_2O za vzniku bielej kryštalickej látky (0,83 g; 39 %).

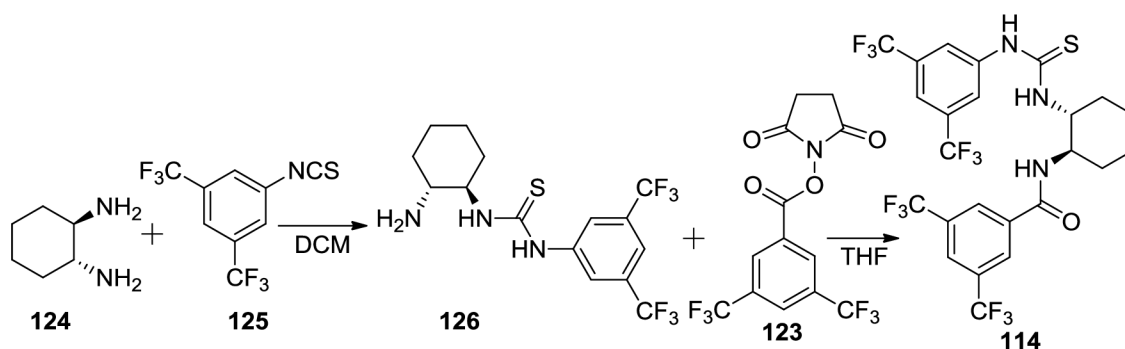


Schéma 58: príprava katalyzátoru 114

Diamín **124** (1,03 g; 8,99 mmol) bol rozpustený v bezvodom DCM (15 mL) a následne bol k nemu pridaný izotiokyanát **125** (1,36 mL; 7,49 mmol). Po 18 h miešani za laboratórnej teploty bola svetložltá zmes prečistená stĺpcovou chromatografiou (SiO₂, gradient DCM/MeOH/NH₃). Získaný produkt **126** (2,26 g; 81 %) mal formu svetlo žltej peny. **126** bol použitý k ďalšej syntéze bez charakterizácie.

V bezvodom THF (20 mL) bol rozpustený **126** (0,66 g; 1,79 mmol) spolu s **123** (0,83 g; 2,33 mmol). Táto zmes bola miešaná pri laboratórnej teplote 24 h, následne bola prečistená stĺpcovou chromatografiou (SiO₂, gradient hexán/EtOAc). Po rekryštalizácii v Et₂O/hexán bola získaný katalyzátor **114** (0,77 g; 70 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.53 (s, 1H), 8.24 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.67 - 7.55 (m, 4H), 7.12 - 7.03 (m, 1H), 4.74 - 4.61 (m, 1H), 4.01 - 3.90 (m, 1H), 2.30 - 2.19 (m, 2H), 1.99 - 1.82 (m, 2H), 1.54 - 1.31 (m, 4H) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 181.7, 168.8, 159.8, 136.3, 132.3 (q, *J* = 34 Hz), 132.1 (q, *J* = 34 Hz), 127.7, 125.6, 123.9, 123.1 (q, *J* = 271 Hz), 123.0 (q, *J* = 271 Hz), 119.2, 57.6, 56.5, 32.2, 32.1, 25.5, 24.7 ppm.

[α]_D = + 16,7° (c = 1,00 CHCl₃); podľa literatúry + 16,7° za rovnakých podmienok.

Teplota topenia: 162 – 164 °C; podľa literatúry: 162 – 164 °C.

HRMS vypočítané pre C₂₄H₁₉F₁₂N₃O₅ [M + H]⁺ 626,1130; nájdené 626,1136.

5. Záver

Predložená diplomová práca sa v teoretickej časti spočiatku venuje vysvetlením základných pojmov z oblasti axiálnej chiralítity a kinetických rezolúcií. Následne na to nadväzuje stručný prehľad popisujúci používané katalyzátory spolu s ich mechanizmom účinku, substráty a reakčné podmienky z oblasti kinetických rezolúcií alkoholov a amínov. Záverom sa teoretická časť zaoberá chirálnymi anilidmi, ich využitím, využívanými zástupcami a možnosťami ich prípravy.

Experimentálna časť bola venovaná chirálnym anilidom. Práca bola riešená so zámerom vyvinúť metódu stereoselektívnej acylácie na prochirálnu *N*-substituované anilíny, tak aby dochádzalo k vzniku opticky čistých anilidov s čo najvyššou enantioselectivitou. S týmto cieľom boli volené rôzne nukleofilné katalyzátory, reakčné podmienky, acylačné činidlá a deriváty anilínov. Ako modelový substrát bol zvolený 2-(*t*-butyl)anilín **94**. V prvej sérii experimentov sa acylovaný azolaktón **104** ukázal ako vhodné acylačné činidlo, ktoré reaguje so substrátom len v prítomnosti katalyzátora. Reaktivita acylačného činidla bola závislá na použitom rozpúšťadle kedy $t\text{AmOH} > \text{C}_6\text{H}_6 > \text{DCE}$ (schéma 59). Reaktivita **104** bola postačujúca aj za laboratórnej teploty, kedy konverzia reaktantu na produkt bola 70 % po 7 h v *t*AmOH. Ďalšia jeho výhoda je dobrá stabilita a rýchla príprava. Jeho nevýhodou bol rozklad na silikagely pri čistení, avšak tento problém bol optimalizáciou syntézy vyriešený.

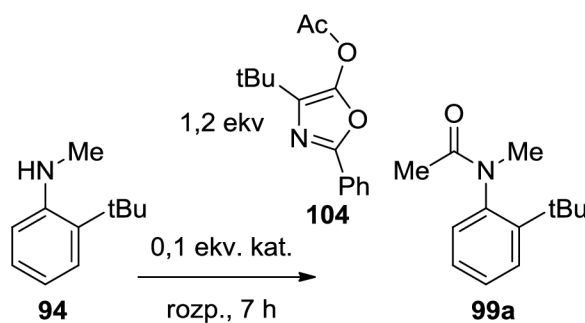
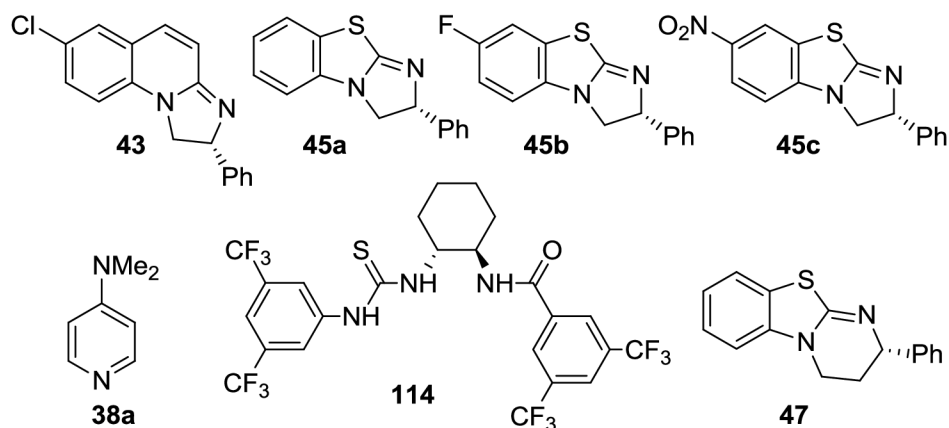


Schéma 59: acylácia anilínu **94** pomocou acylačného činidla **104**

Ako katalyzátory sa pri acyláciach najviac osvedčili amidínové katalyzátory **45a-c** a chinolínový katalyzátor **43**. V prípade použitia duálnej katalýzy **114** + **38a** bola konverzia reaktantu na produkt o ½ nižšia v porovnaní s ostatnými katalyzátormi (obr. 22). Po zmeraní optickej čistoty pomocou HPLC s chirálnou stacionárnou fázou bolo zistené, že počas katalytického cyklu anilín **94** nevytvára dostatočnú sterickejú zábranu a produktom acylácie je racemická zmes ($ee = 0\%$).



Obr. 22: prehľad použitých katalyzátorov pri acyláciach anilínu **94** a **95**

Na základe získaných výsledkov bol *N*-metyl derivát **94** nahradený *N*-alyl derivátom **95** s predpokladom, že bude dochádzať k π -interakciám, čo by kladne ovplyvnilo stereoselektivitu. Sériu experimentov ukázala, že dusík na substráte **95** nie je dostatočne nukleofilný a nedochádza k transféru acylu z **104**. K acylácii dochádza až pri 60 °C, avšak pri takto vysokej teplote už dochádza k racemizácii anilidu za vzniku **100a**. Ovplyvnenie nukleofility katalyzátoru **45a** zmenou substituentov **45c**, **45d** nepriniesla výrazné zmeny v konverzii.

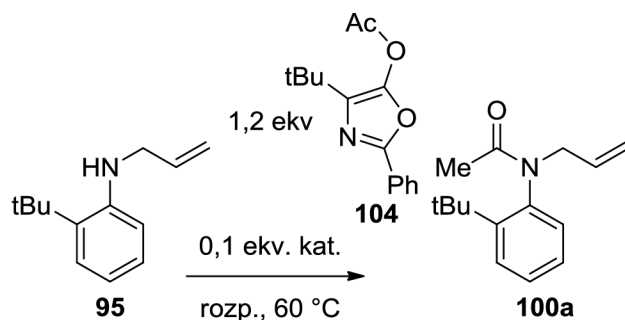
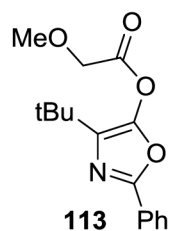


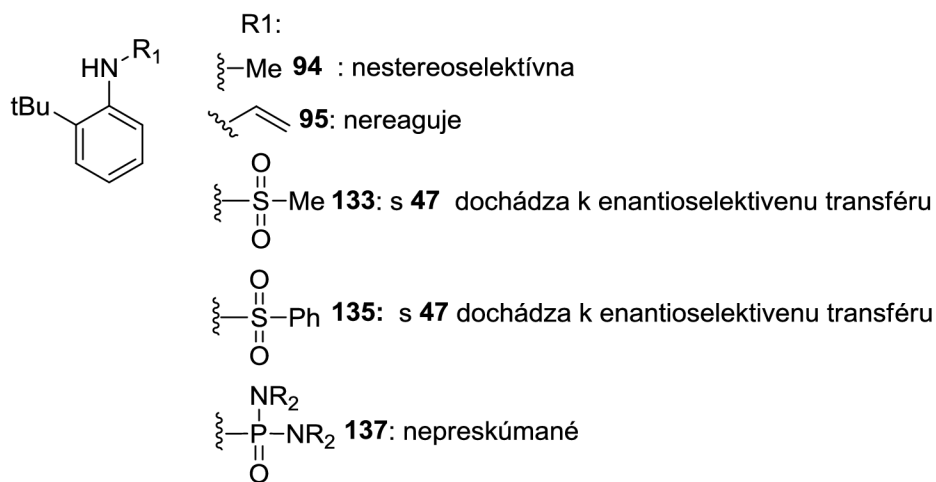
Schéma 60: acylácia anilínu **95** pomocou acylačného činidla **104**

Použitím acylačného činidla **113**, bola snaha ovplyvniť stereoselektivitu acylácie *N*-metyl derivátu **94**, pomocou interakcie medzi kyslíkom metoxyskupiny v činidle **113** s vodíkom na dusíku **94**. Ukázalo sa, že acylačné činidlo **113** sa javí ako nereaktívne za laboratórnej teploty. Je však možné, že pri reakcii dochádza k rozkladu činidla **113**, nakoľko tieto acylácie neboli dostatočne prebádané.



Obr. 23: štruktúrny vzorec acylačného činidla **113**

V nedávno publikovaných prácach^{5,6} dokázali pomocou substituentov mesylu **133** a tosylu **135** (obr. 24) doceliť enantioselektívnu *N*-acyláciu za použitia rovnakých amidínových katalyzátorov aké boli použité v tejto práci. Výhoda sulfoamidov oproti alkyl amínom spočíva vo vyššej nukleofilite dusíku a interakcii kyslíku sulfoamidovej skupiny s katalyzátorom. Ďalšie počínanie v tejto problematike by malo byť teda zamerané na hľadanie vhodnejšieho *N*-derivátu anilínu, v ktorom by dochádzalo k väčším interakciám medzi katalyzátorom a substrátom. Fosforamidy (obr. 24) sa javia ako vhodné substráty, ktoré by sa mohli podobne správať ako sulfoamidy a následne aj v ich prípade by mohlo dochádzať k enantioselektívnym acyláciám.



Obr. 24: deriváty *t*-butyl anilínu s potenciálom v enantioselektívnej acylácii

6. Použitá literatura

- (1) Curran, D. P.; Qi, H.; Geib, J. S.; DeMello, N. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3131 – 3132.
- (2) Li, S.; Yang, Ch.; Wu, Q.; Zheng, H.; Li, X., Cheng, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140* (40), 12836 – 12843.
- (3) Brandes, S.; Bella, A.; Kjaersgaard, A.; Jorgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1147 – 1151.
- (4) Glunz, P. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 53 – 60.
- (5) Li, D.; Wang, S.; Ge, S.; Dong, S.; Feng, X. *Org. Lett.* **2020**, *22* (14), 5331 – 5336.
- (6) Ong, J., Qian Ng, X.; Lu, S.; Zhao, Y. *Org. Lett.* **2020**, *22* (16), 6447 – 6451.
- (7) Curran, P. D.; Hale, R. G.; Geib, J. S.; Balog, A.; Cass, B. Q.; Degani, L. G. A.; Hermandes, Z. M.; Freitas, C. L; *Tetrahedron Asym.* **1997**, *8* (23), 3955 – 3975.
- (8) Müller, E. Ch.; Schreiner; R. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50* (27), 6012 – 6042.
- (9) Christie, G. H.; Kenner, J. *J. Chem. Soc.* **1922**, *121*, 614 – 620.
- (10) Červinka, O. *Chem. Listy* **1999**, *93*, 294 – 305.
- (11) Mass, P. G. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68* (12), 2193 – 2222.
- (12) Oki, M. Recent Advances in Atropoisomerism. In *Stereochemistry*; Allinger, L.; Eliel, L.; Wilen, H. S. **1983**, *14*, 1 – 5.
- (13) Bringmann, G.; Mortimer J. A.; Keller, A. P.; Gresser, J. M.; Garner, J.; Breuning, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44* (34), 5384 – 5427.
- (14) Leroux, F. *Chem. Bio. Chem.* **2004**, *5*, 644 – 649.
- (15) Bott, G.; Field, D. L.; Sternhell, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102* (17), 5618 – 5626.
- (16) Lunazzi, L.; Mancinelli, M.; Mazzanti, A.; Lepri, S.; Ruzziconi, R.; Schlosser, M.; *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1847 – 1855.
- (17) Hattori, T.; Shimazumi, Y.; Goto, H.; Yamabe, O.; Morohashi, N.; Kawai, W.; Miyano, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68* (6), 2099 – 2108.

- (18) Kyba, E. P.; Gokel, W. G.; De Jong, F.; Koga, K.; Sousa, L.; Seigel, G. M.; Kaplan, L.; Sogah, Y. D.; Cram, J. D. *J. Org. Chem.* **1977**, *42* (26), 4173 – 4184.
- (19) Farina, V.; Reeves, T. J.; Senanayake, Ch. H.; Song, J. J. *Chem. Rev.* **2006**, *106* (7), 2734 – 2793.
- (20) Noyori, R. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345* (1-2), 15 – 32.
- (21) Keith, J.; Larrow, J.; Jacobsen, H. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 5 – 26.
- (22) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2016**, *72* (23), 3133 – 3150.
- (23) Wang, Z.; Pan, D.; Li, T.; Jin, Z. *Asian J. Chem.* **2018**, *13* (17), 2149 – 2163.
- (24) Noyori, R.; Tokunaga, M.; Kitamura, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68* (1), 36 – 55.
- (25) Kagan, B. H.; Fiaud, J. C. Kinetic Resolution, In *Stereochemistry*; Eliel, E. L.; Wilen, S. H.; NJ, USA: John Wiley & Sons, **1988**, vol. 18, s. 249.
- (26) Vedejs, E.; Jure, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3974 – 4001.
- (27) Chen, B.; Souza, F. Z. *RSC. Adv.* **2019**, *9*, 2102 – 2115.
- (28) Hanefeld, U. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2405 – 2415.
- (29) Vedejs, E.; Chen, X. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1809 – 1810.
- (30) Ruble, C. J.; Fu, C. G. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7230 – 7231.
- (31) Ruble, C. J.; Fu, C. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11532 – 11533.
- (32) Hill, E. A.; Richards, H. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83* (18), 3840 – 3846.
- (33) Ruble, C. J.; Tweddel, J.; Fu, C. G. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2794 – 2795.
- (34) Tao, B.; Ruble, C. J.; Hoic, A. D.; Fu, C. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5091 – 5092.
- (35) Ie, Y.; Fu, C. G. *Chem. Commun.* **2000**, 119 – 120.
- (36) Arai, S.; Laponaz, S. B.; Fu, C. G. *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 240 – 241.
- (37) Spivey, C. A.; Fekner, T.; Spey, E. S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3154 - 3159

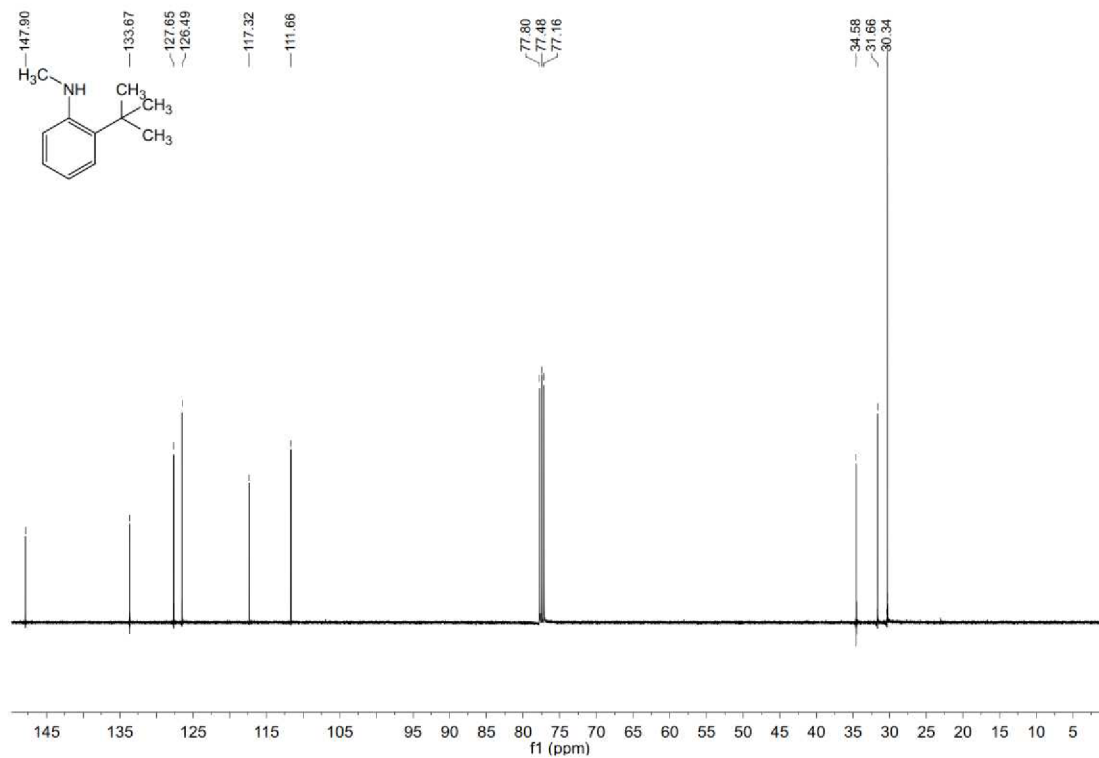
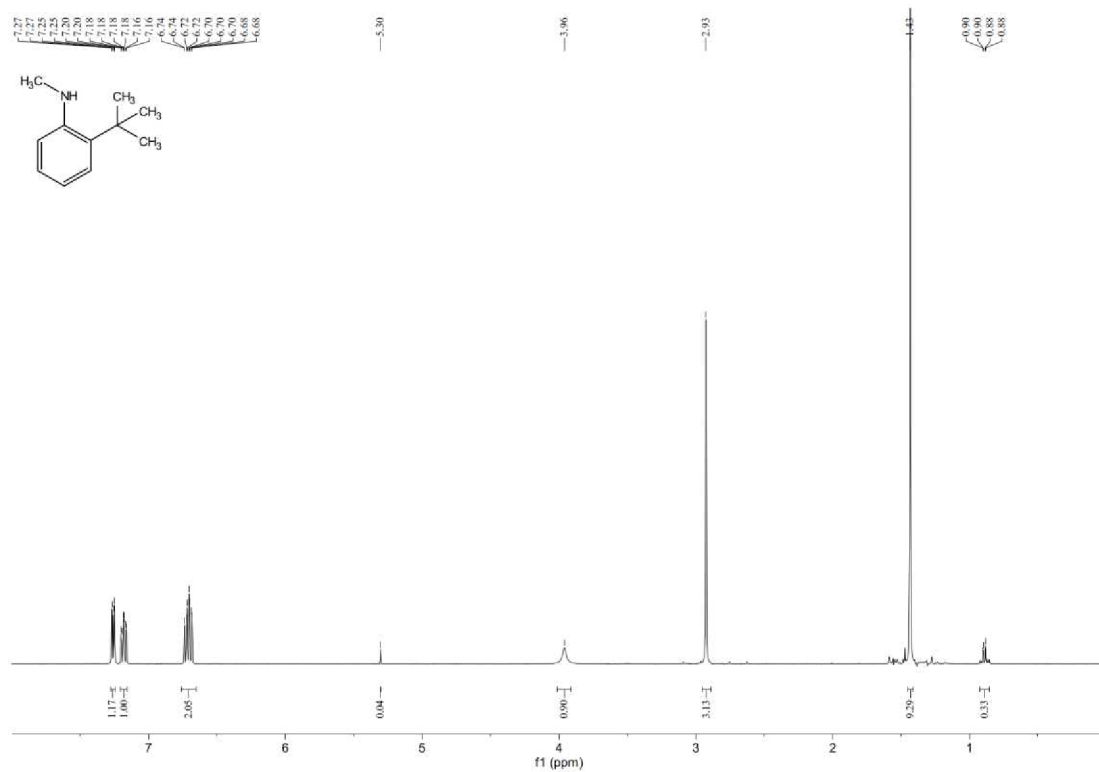
- (38) Kewabata, T.; Nagatto, M.; Takasu, K.; Fuji, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3169 – 3170.
- (39) Kewabata, T.; Yamamoto, K.; Momose, Y.; Yoshida, H.; Nagaoka, Y.; Fuji, K. *Chem. Commun.* **2001**, 2700 – 2701.
- (40) Shaw, A. S.; Aleman, P.; Vedejs, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (44), 13368 – 13369.
- (41) Xu, S.; Held, I.; Kempf, B.; Mayc, H.; Steglich, W.; Zipse, H. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 4731 – 4757.
- (42) Mandai, H.; Fuji, K.; Yasuhara, H.; Abe, K.; Mitsudo, K.; Korenaga, T.; Suga, S. *Nat. Commun.* **2016**, *7* (1), 11297 – 11308.
- (43) Birman, B. V.; Uffman, W. E.; Jiang, H.; Li, X.; Klibane, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (39), 12226 – 12227.
- (44) Birman, B. V.; Li, X.; Jiang, H.; Uffman, W. E. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 285 – 294.
- (45) Li, X.; Liu, P.; Houk, K. N.; Birnman, B. V.; *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (42), 13836 – 13837.
- (46) Birman, B. V.; Jiang, H.; *Org. Lett.* **2005**, *7* (16), 3445 – 3447.
- (47) Birman, B. V.; Li, X. *Org. Lett.* **2006**, *8* (7), 1351 – 1354.
- (48) Birman, B. V.; Jiang, H.; Li, X.; Guo, L.; Uffman, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (20), 6536 – 6537.
- (49) Birnman, B. V.; Guo, L. *Org. Lett.* **2006**, *8* (21), 4859 – 4861.
- (50) Li, X.; Jiang, H.; Uffman, W. E.; Guo, L.; Zhang, Y.; Yang, X.; Birnman, B. V. *J. Org. Chem.* **2012**, *77* (4), 1722 – 1737.
- (51) Birman, B. V.; Li, X. *Org. Lett.* **2008**, *10* (6), 1115 – 1118.
- (52) Klauber, G. E.; Mittal, N.; Shah, K. T.; Seidel, D. *Org. Lett.* **2011**, *13* (9), 2464 – 2467.
- (53) Mittal, N.; Sun, X. D.; Seidel, D. *Org. Lett.* **2012**, *14* (12), 3084 – 3087.
- (54) Blank, T. J.; Guerin, J. D.; Miller, J. S. *Org. Lett.* **2000**, *2* (9), 1247 – 1249.

- (55) Miller, J. S.; Copeland, T. G.; Papaioanou, N.; Horstmann, E. T.; Ruel, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120* (7), 1629 – 1630.
- (56) Li, S. L.; Yang, Ch.; Wu, Q.; Zheng, H. L.; Li, X.; Cheng, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140* (40), 12836 – 12843.
- (57) Xue, F.; Hayashi, T. *Angew. Chem. Int. Engl.* **2018**, *57* (32), 10368 – 10372.
- (58) Kumarasamy, E.; Ragunathan, R.; Sibi, P. M.; Sivaguru, J. *Chem. Rev.* **2015**, *115* (20), 11239 – 11300.
- (59) Brandes, S.; Niess, B.; Bella, M.; Prieto, A.; Overgaard, J.; Jorgensen, A. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12* (23), 6039 – 6052.
- (60) Hasegawa, F.; Kawamura, K.; Tsuchikawa, H.; Murata, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 4506 – 4511.
- (61) Yao, Q. j.; Xie, P. P.; Wu, Y. J.; Feng, Y. L.; Teng, M. Y.; Hong, X.; Shi, B. F.; *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142* (42), 18266 – 18276.
- (62) Terauchi, J.; Curran, D. P. *Tetrahedron Asymmetry*, **2003**, *14* (5), 587 – 592.
- (63) Kitagawa, O.; Kohriama, M.; Taguchi, T. *J. Org. Chem.* **2002**, *67* (24), 8682 – 8684.
- (64) Yang, G. Y.; Zheng, H.; Li, X.; Cheng, J. P. *ACS Catal.* **2020**, *10* (3), 2324 – 2333.
- (65) Kikuchi, Y.; Nakamura, Ch.; Mizuki, M.; Asami, R.; Kitagawa, O. *J. Org. Chem.* **2019**, *84* (12), 8112 – 8120.
- (66) Shirakawa, S.; Liu, K.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (2), 916 – 919.
- (67) Lu, S.; Ng, H. V. S.; Lovato, K.; Ong, Y. J.; Poh, B. S.; Ng, Q. X.; Kürti, L.; Zhao, Y. *Nat. Commun.* **2019**, *10* (1), 1 – 10.
- (68) Kitagawa, O.; Yoshikawa, M.; Tanabe, H.; Morita, T.; Takahashi, M.; Dobashi, Y.; Taguchi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (39), 12923 – 12931.
- (69) Kamikawa, K.; Kinoshita, S.; Matsuzaka, H.; Uemura, M. *Org. Lett.* **2006**, *8* (6), 1097 – 1100.
- (70) Kinoshita, S.; Kamikawa, K. *Tetrahedron* **2016**, *72* (34), 5202 – 5207.

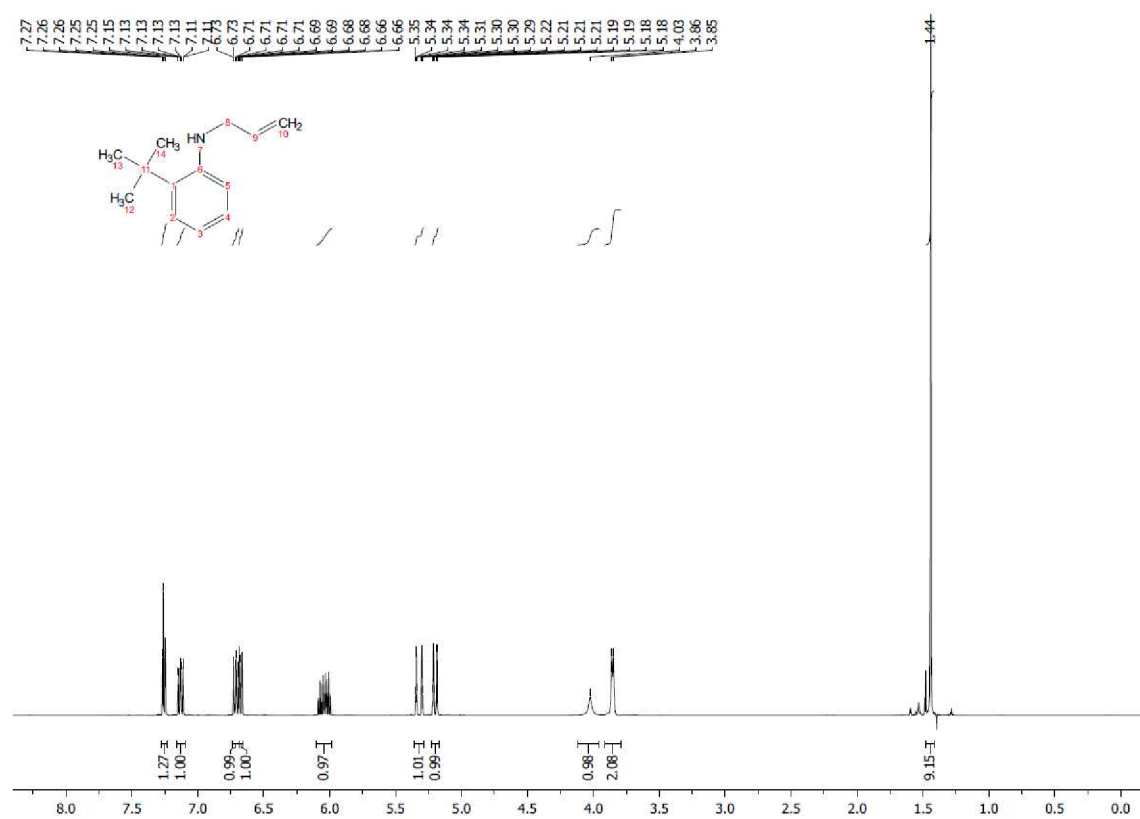
- (71) Rae, J.; Frey, J.; Jerhaoui S.; Choppin, S.; Delord W. J.; Colobert, F. *ACS Catal.* **2018**, *8* (4), 2805 – 2809.
- (72) Hirata, T.; Takahashi, I.; Suzuki, I.; Yoshida, H.; Hasegawa, H.; Kitagawa, O. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (1), 318 – 323.
- (73) Fan, X.; Zhang, X. Li, Ch.; Gu, Z. *ACS Catal.* **2019**, *9* (3), 2286 – 2291.
- (74) Vallavoju, N.; Sreenithya, A.; Ayitou, A.; Jockusch, S.; Sunoj, B. R.; Sivaguru, J. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22* (32), 11339 – 11348.
- (75) Neumann, J. J.; Rakshit, S.; Dröge T.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48* (37), 6892 – 6895.
- (76) Heidas, J.E.; Lees, W.J.;Pale,P.; Whitesides, G. M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 146 – 151.
- (77) Forrest, A., Fu,G., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (44), 14264 – 14265.
- (78) Cammidge, N. A.; Crépy, L. V. K. *J. Org. Chem.* **2003**, *68* (17), 6832 – 6835.
- (79) Ates, A.; Curran, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123* (21), 5130 – 5131.
- (80) Beutner, G.; Young, I.; Davies, M. L.; Park, H.; Stevens, M. J.; Ye, Q. *Org. Lett.* **2018**, *20* (14), 4218 – 4222.
- (81) Murray, J.; Flodén, N.; Bauer, A.; Fessner, D. N.; Dunklemann, L. D.; Egbe, B. O.; Rzepa, S. H.; Bürgi, T.; Richardson, J.; Spivey, C. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 5760 – 5764.
- (82) Horner, L.; Jordan, M. *Liebigs Ann.* **1978**, *1978* (9), 1518 – 1525.
- (83) Chaubey, A. S.; Mishra, R. *Chem. Pap.* **2020**, *74*, 3259 – 3268.
- (84) Kjaer, A.; Conti, J.; *Acta Chem. Scand.* **1953**, *7*, 889 – 899.
- (85) Young, M. C.; Stark, G. D.; West, H. T.; Taylor, E. J.; Smith, D. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55* (46), 14394 – 14399.
- (86) Wang, H. Y.; Simmons, J. Ch.; Zhang, Y.; Smits, M. A.; Blazer, G. P.; Wang, S.; Tang, W. *Org. Lett.* **2017**, *19* (3), 508 – 511.
- (87) Klauber, G. E.; Kanta, Ch.; Shah, K. T.; Seidel, D.; *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (39), 13624 – 13626.

7. Prílohy

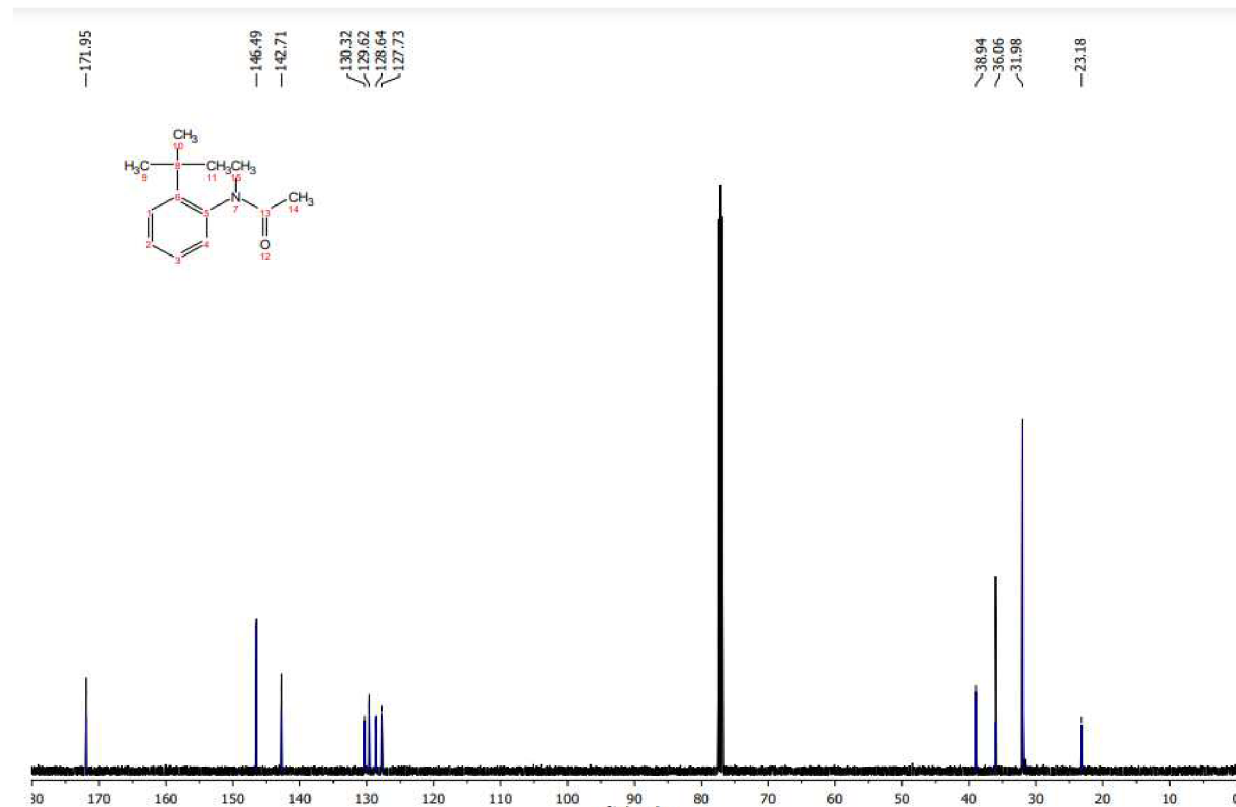
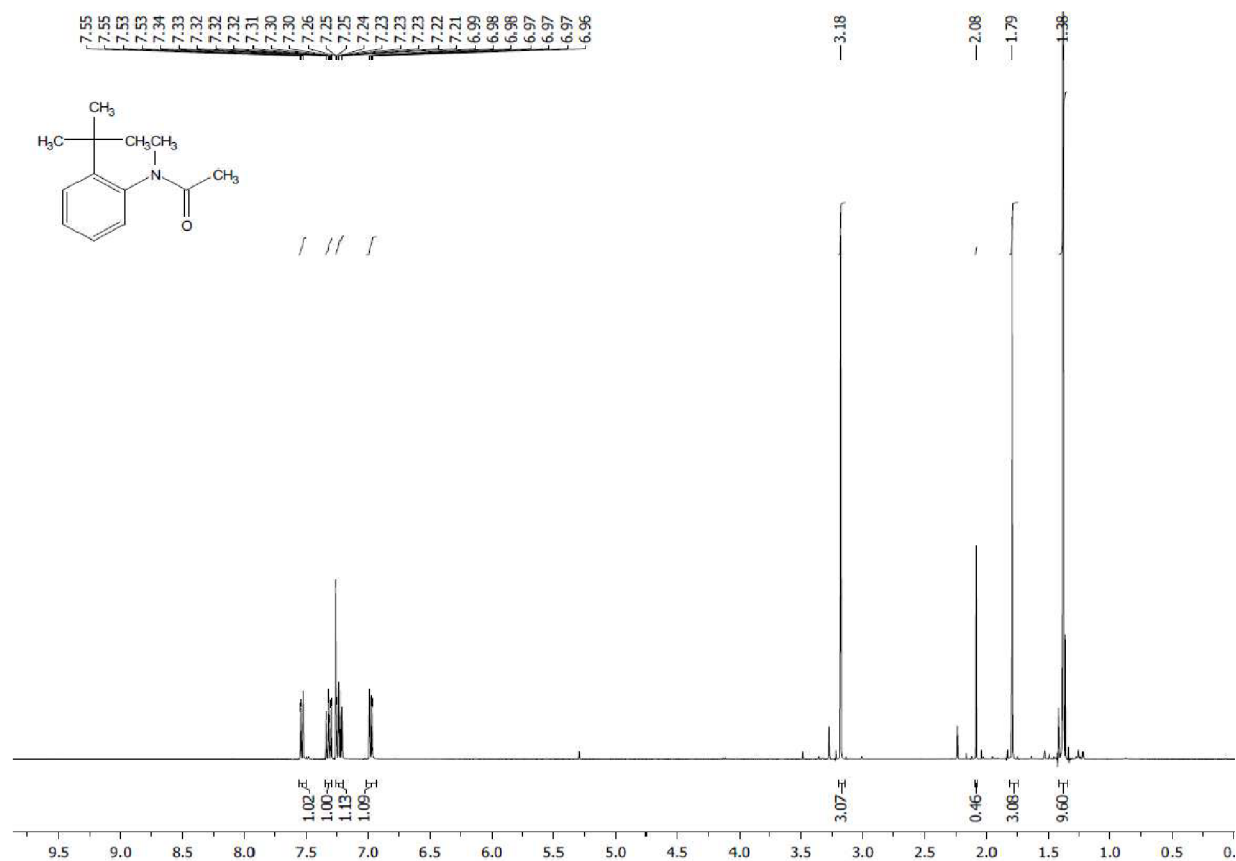
^1H a ^{13}C NMR spektrum 2-(*t*-butyl)-*N*-metylanilínu 94



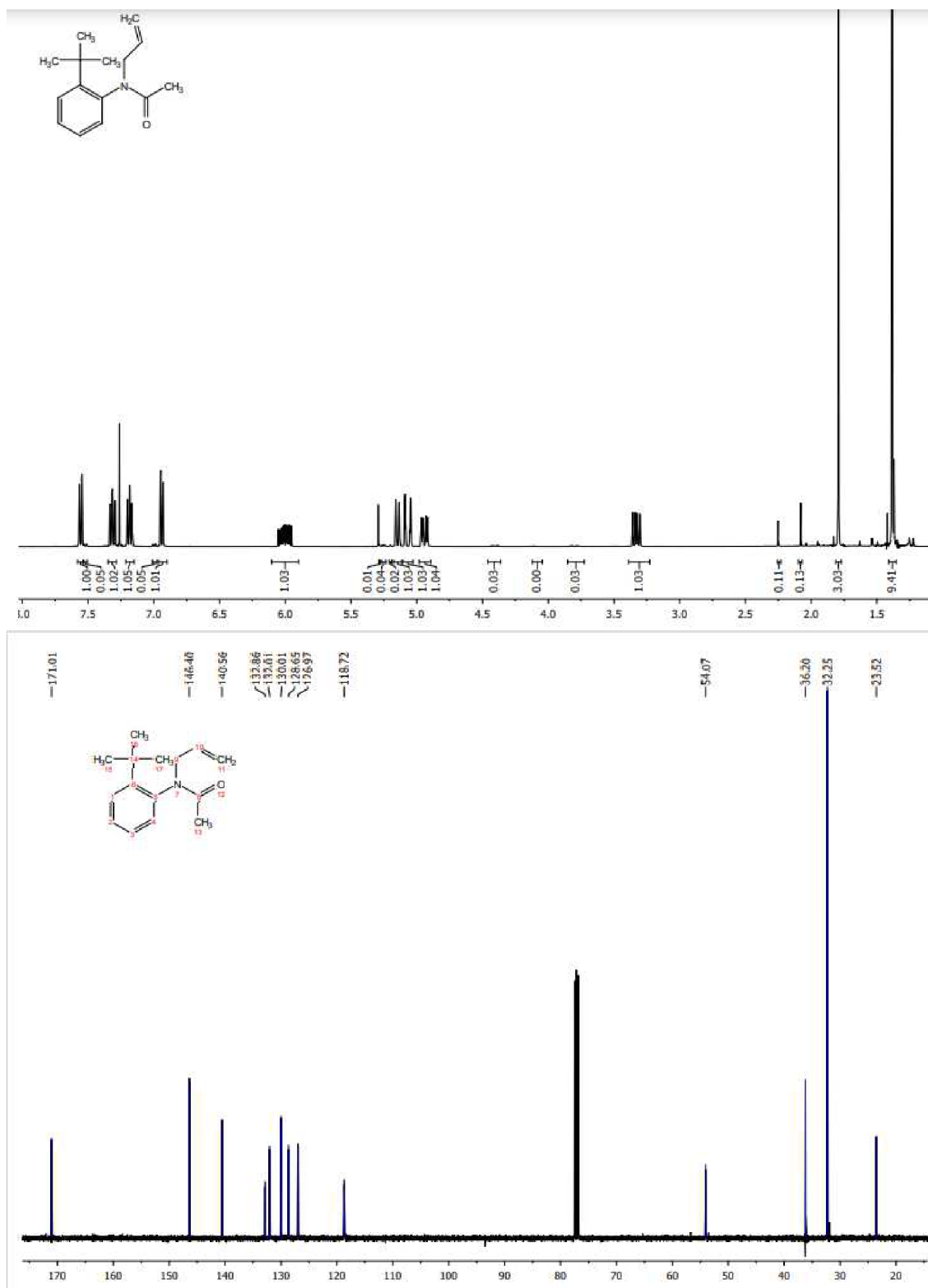
¹H NMR spektrum *N*-allyl-2-(*t*-butyl)anilínu 95



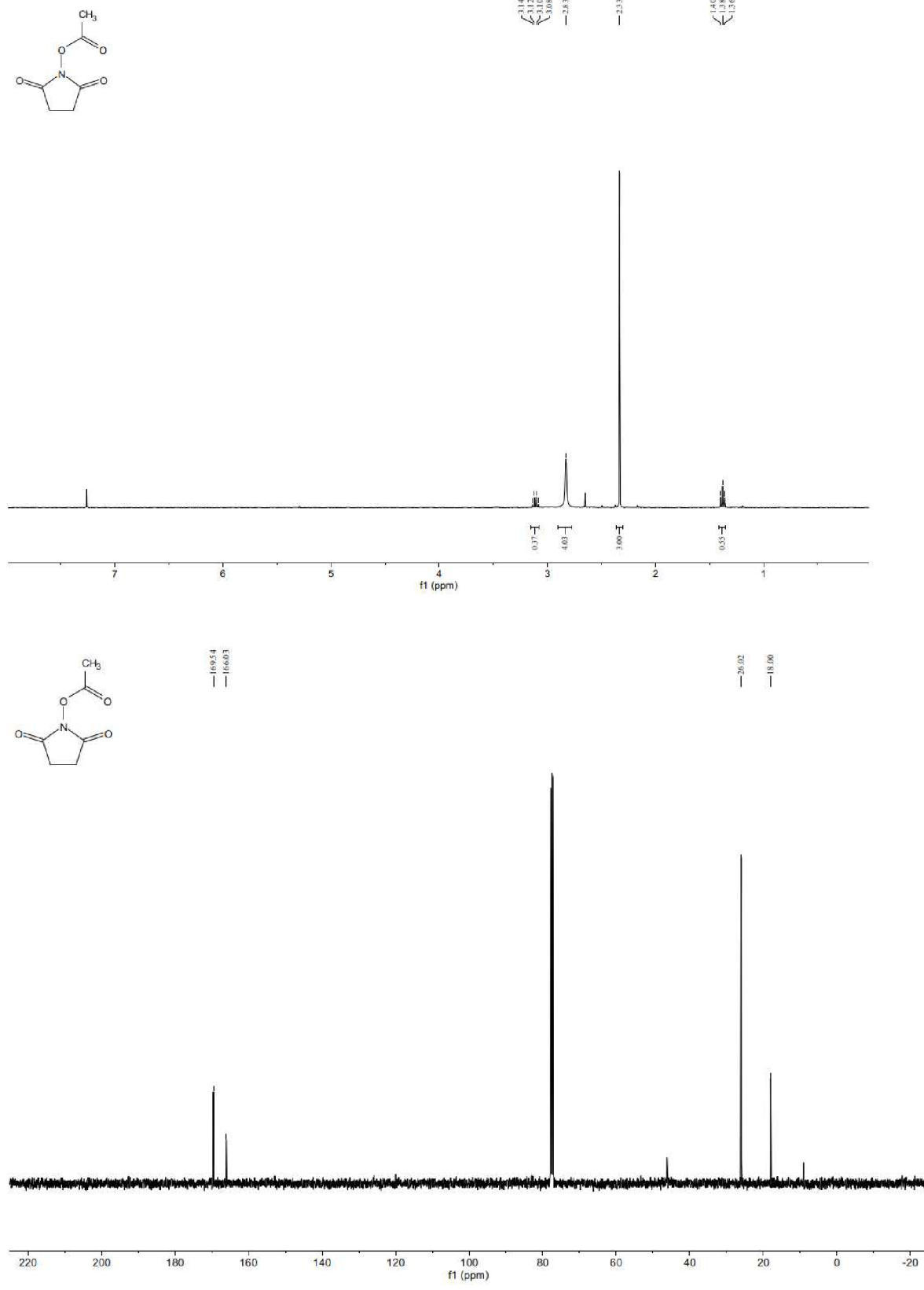
¹H a ¹³C NMR spektrum *N*-(2-(*t*-butyl)fenyl)-*N*-metylacetamidu 99a



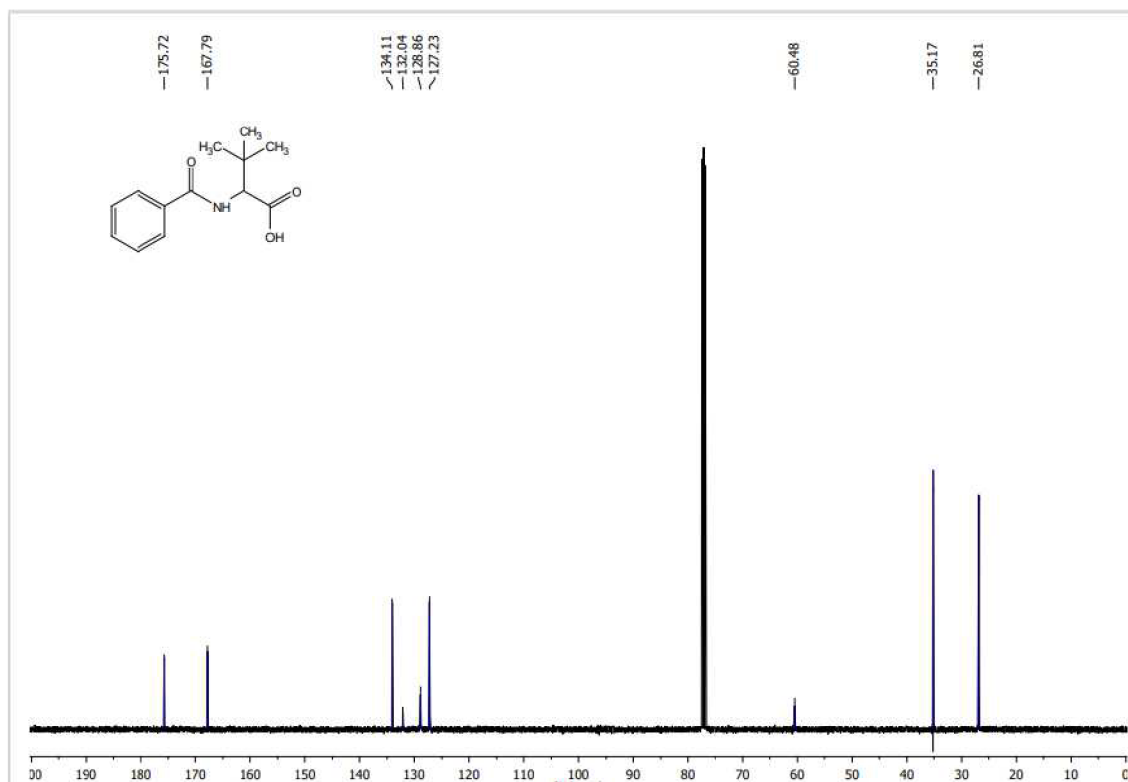
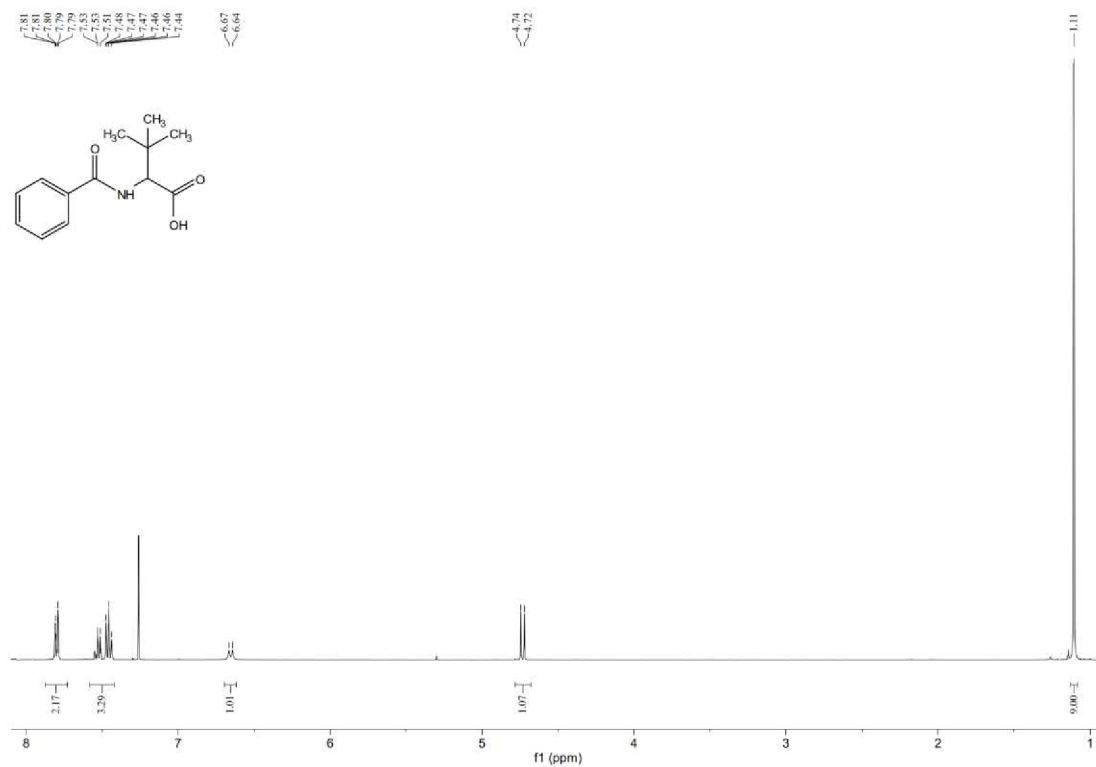
¹H a ¹³C NMR spektrum *N*-allyl-*N*-(2-(*t*-butyl)fenyl)acetamidu 100a



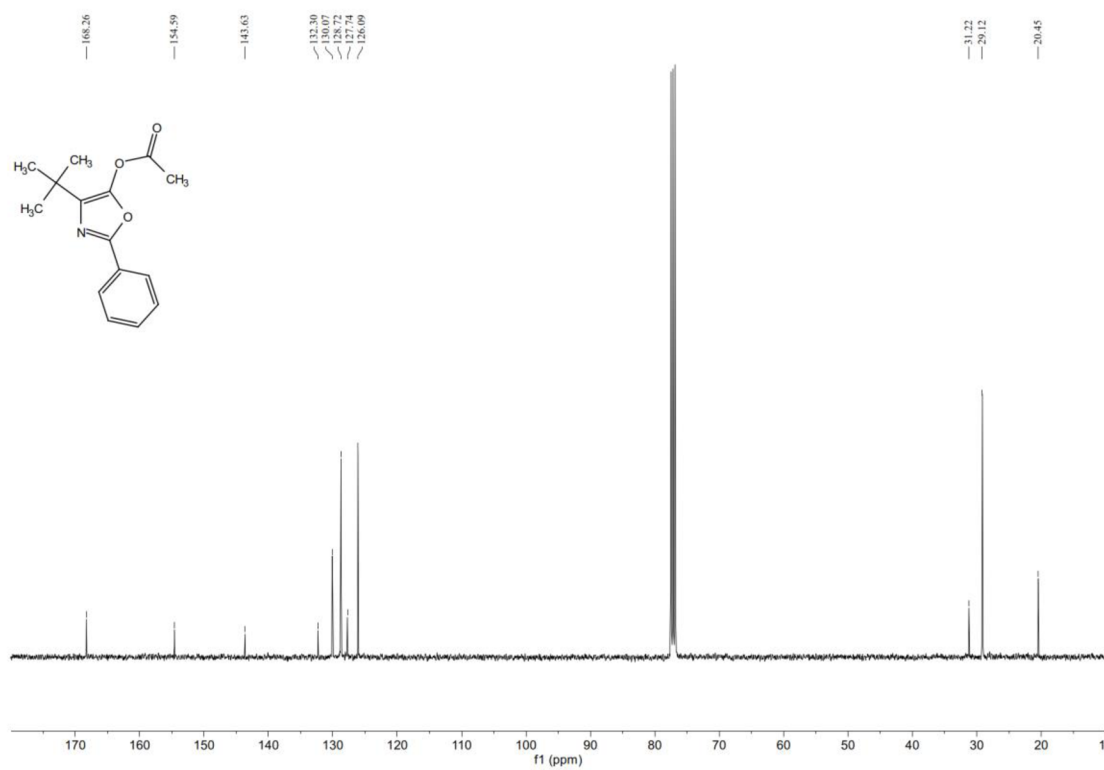
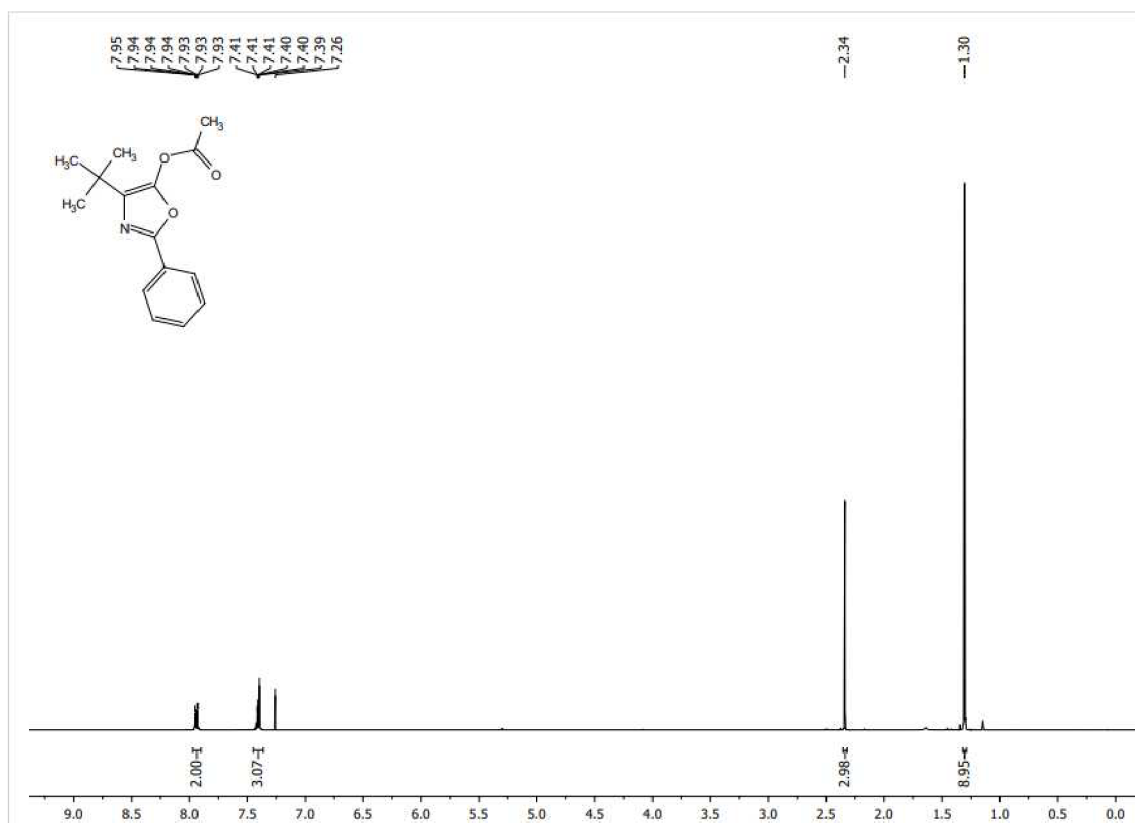
^1H a ^{13}C NMR spektrum 2,5-dioxopyrrolidin-1-yl acetátu 103



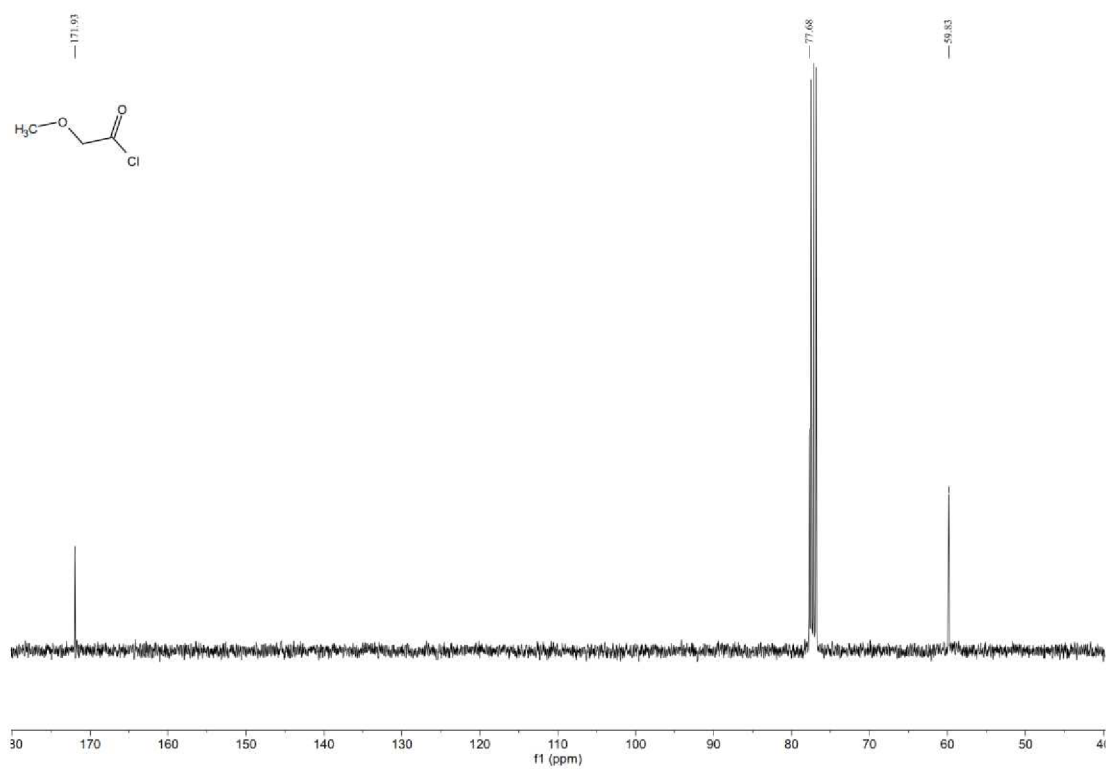
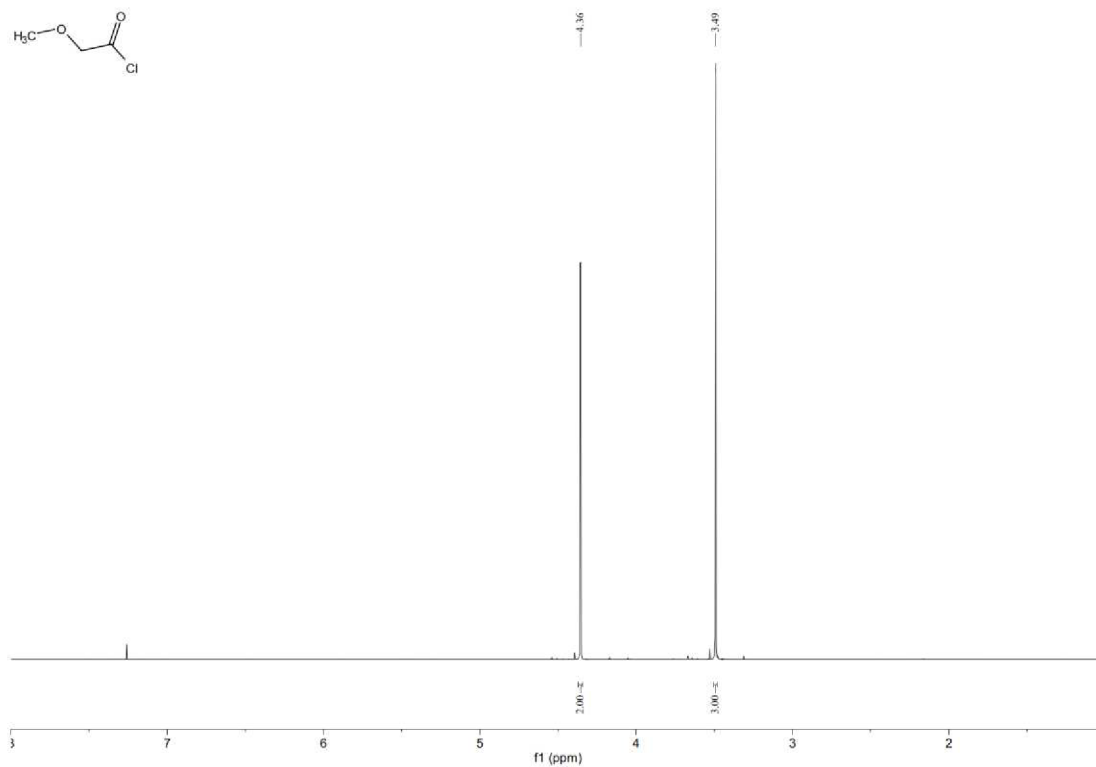
¹H a ¹³C NMR spektrum 2-benzamido-3,3-dimetylbutánovej kyseliny 108



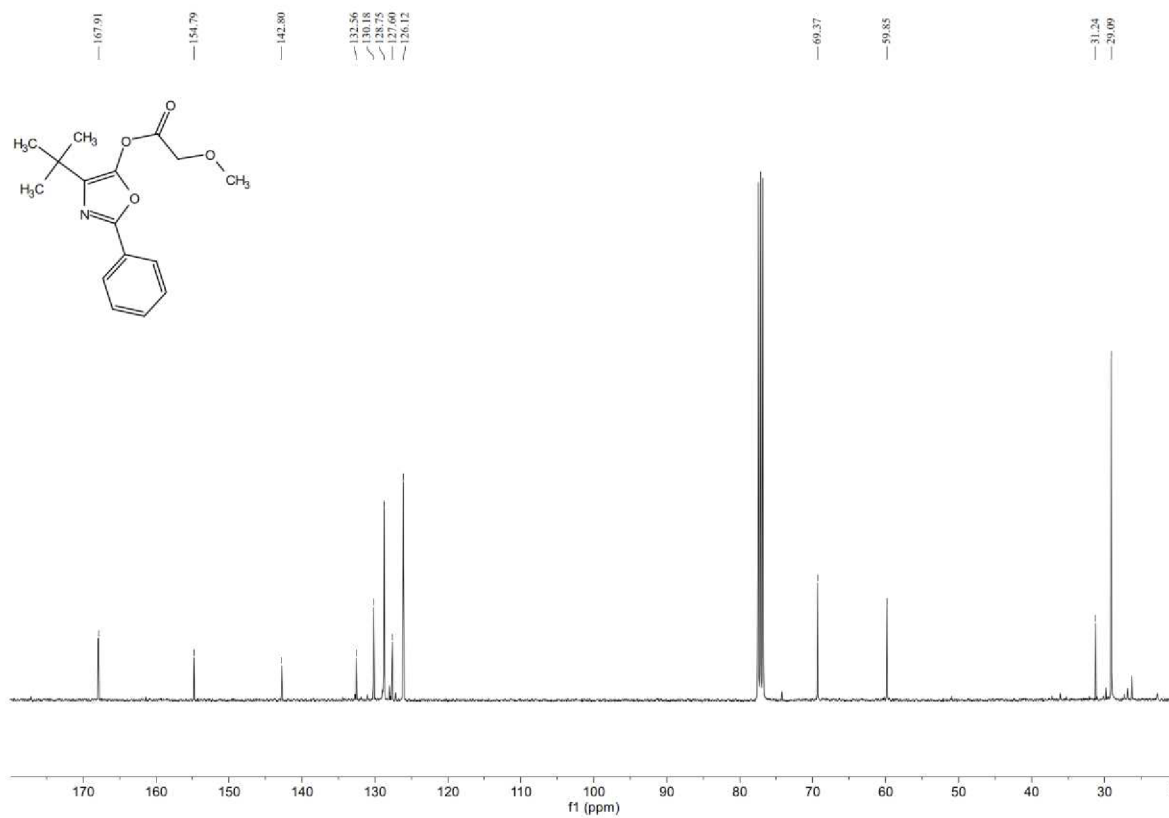
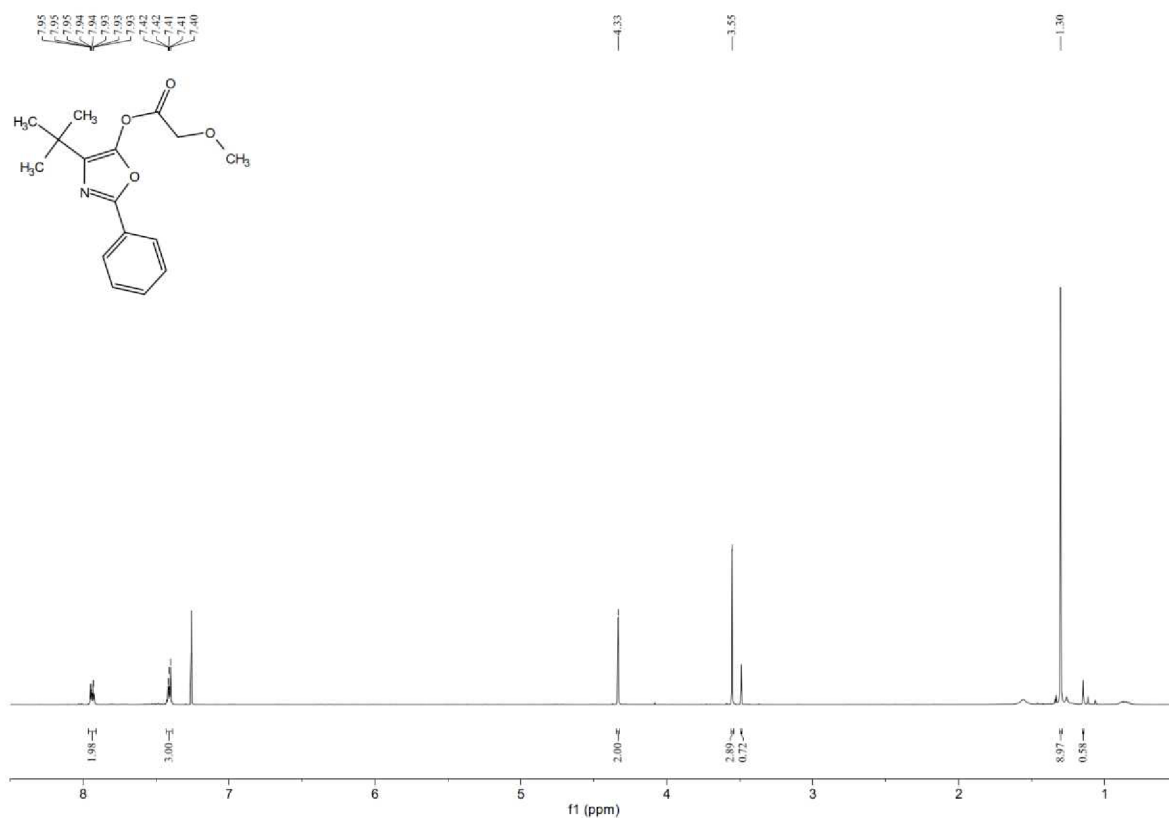
¹H a ¹³C NMR spektrum 4-(*t*-butyl)-2-fenyloxazol-5-yl acetátu 104



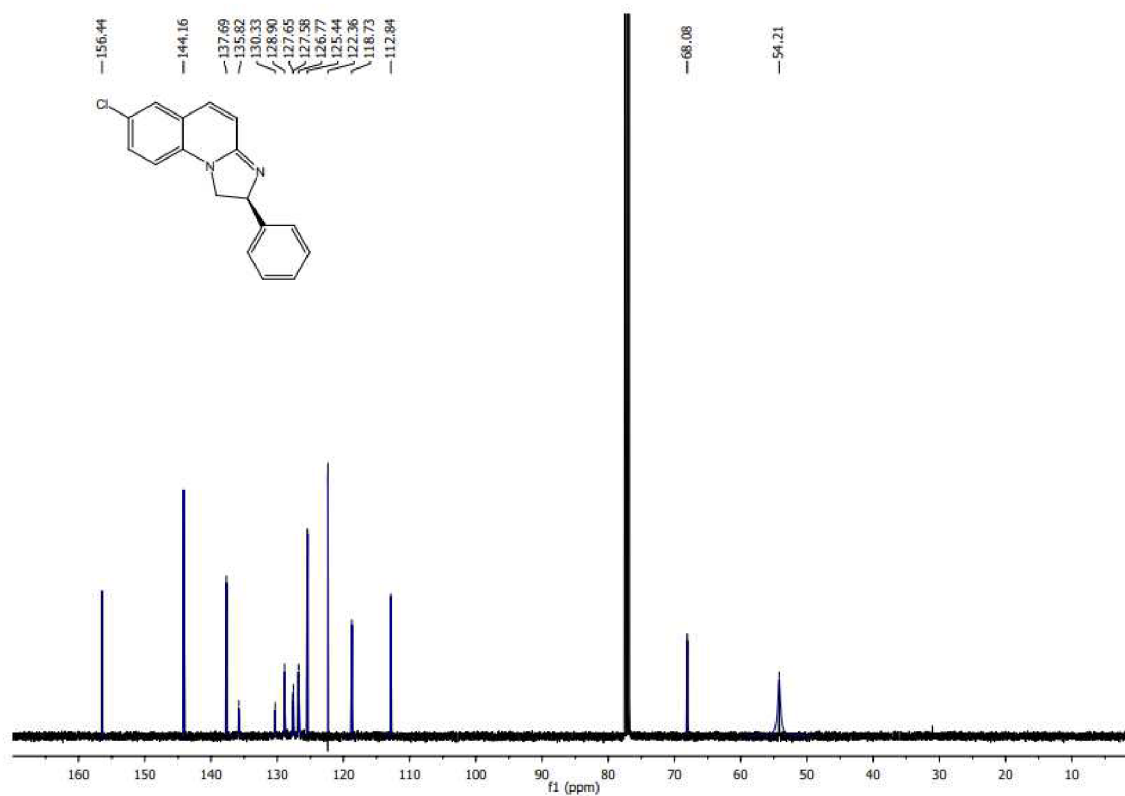
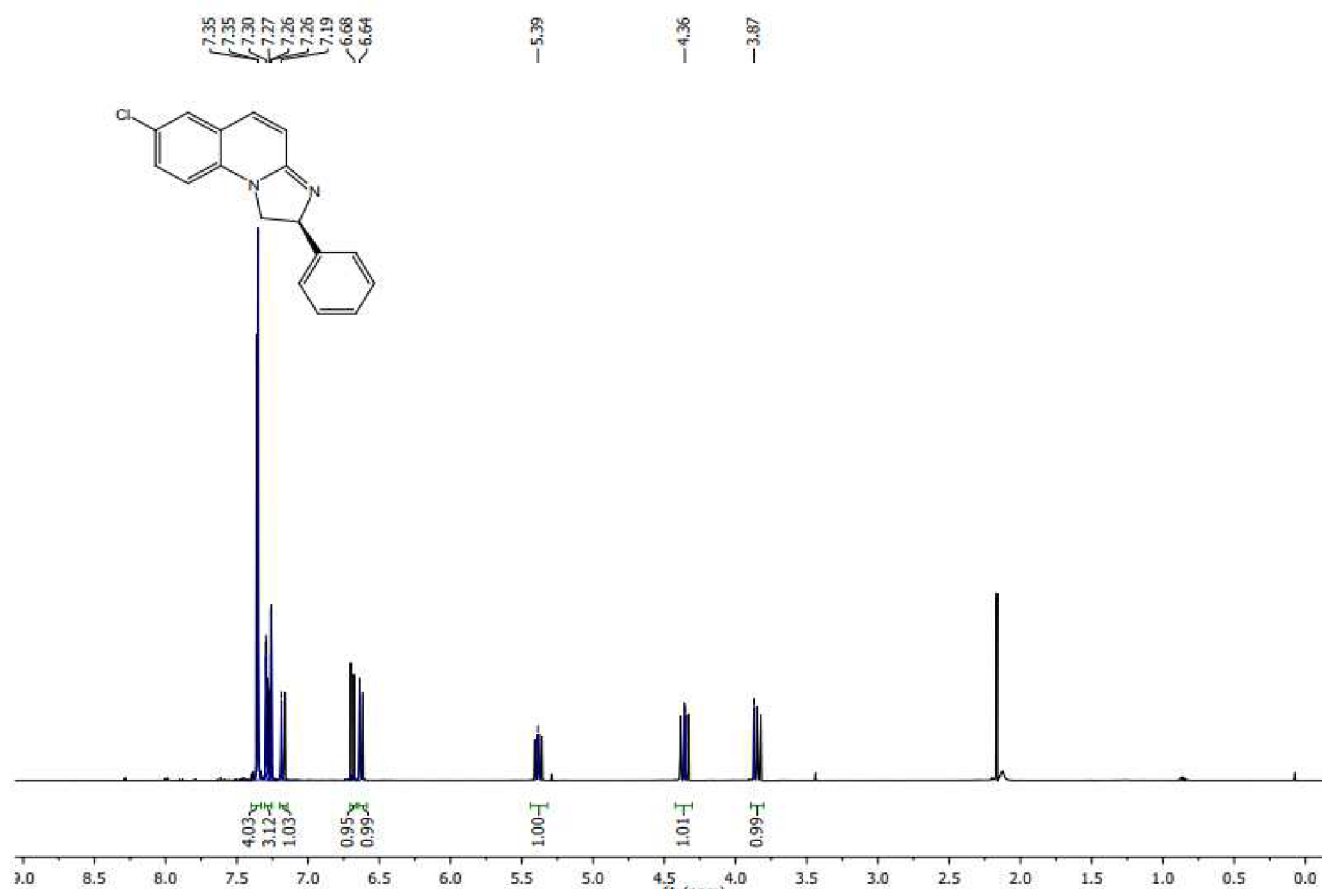
^1H a ^{13}C NMR spektrá 2-metoxyacetyl chloridu 112



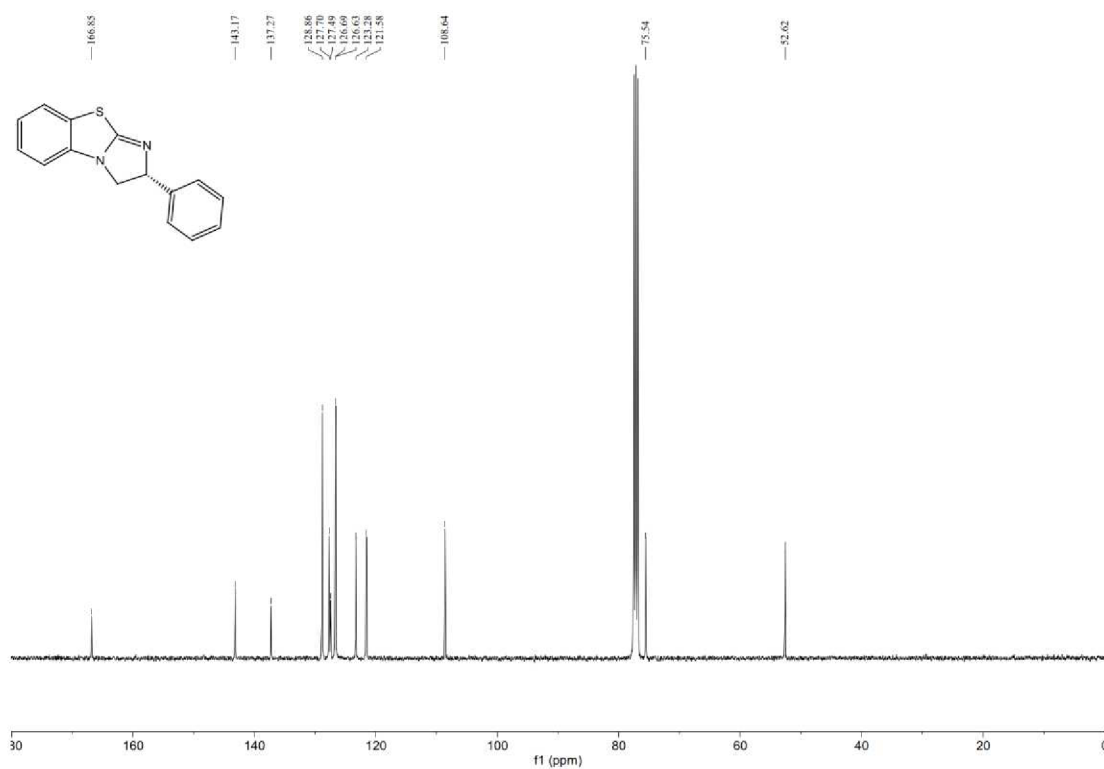
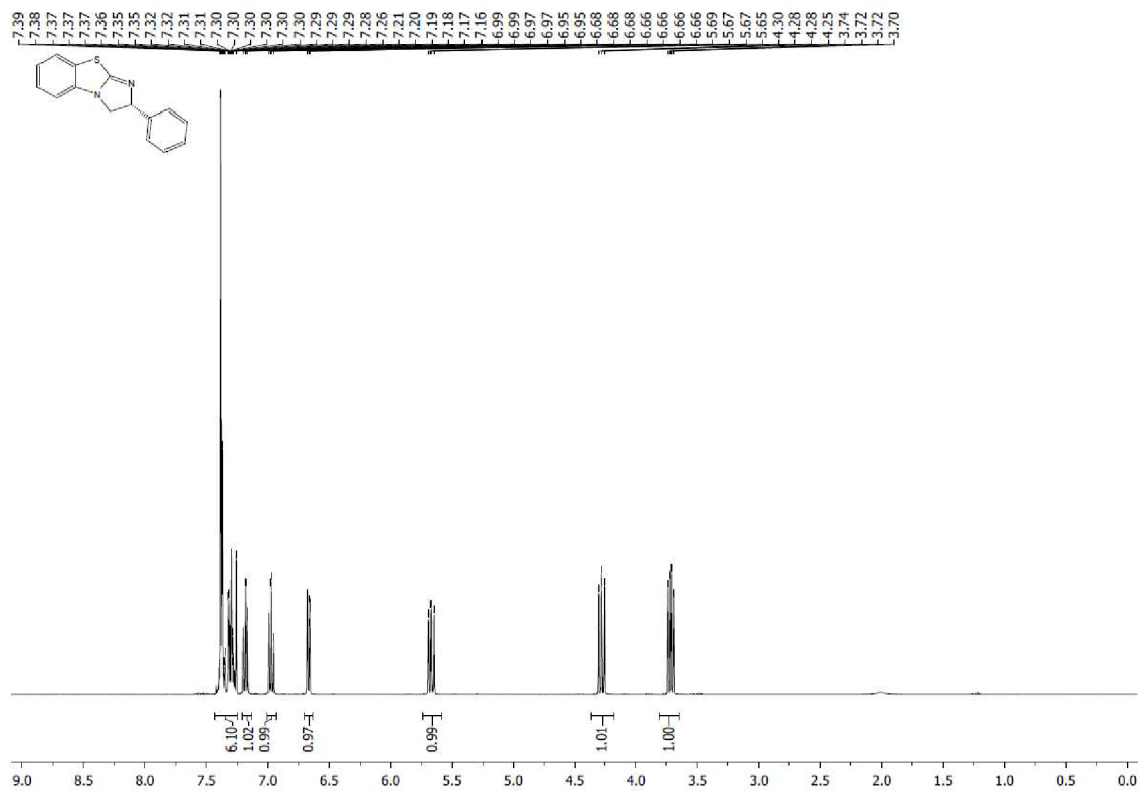
¹H a ¹³C NMR spektrá 4-(*t*-butyl)-2-fenyloxazol-5-yl-2-metoxycetátu 113



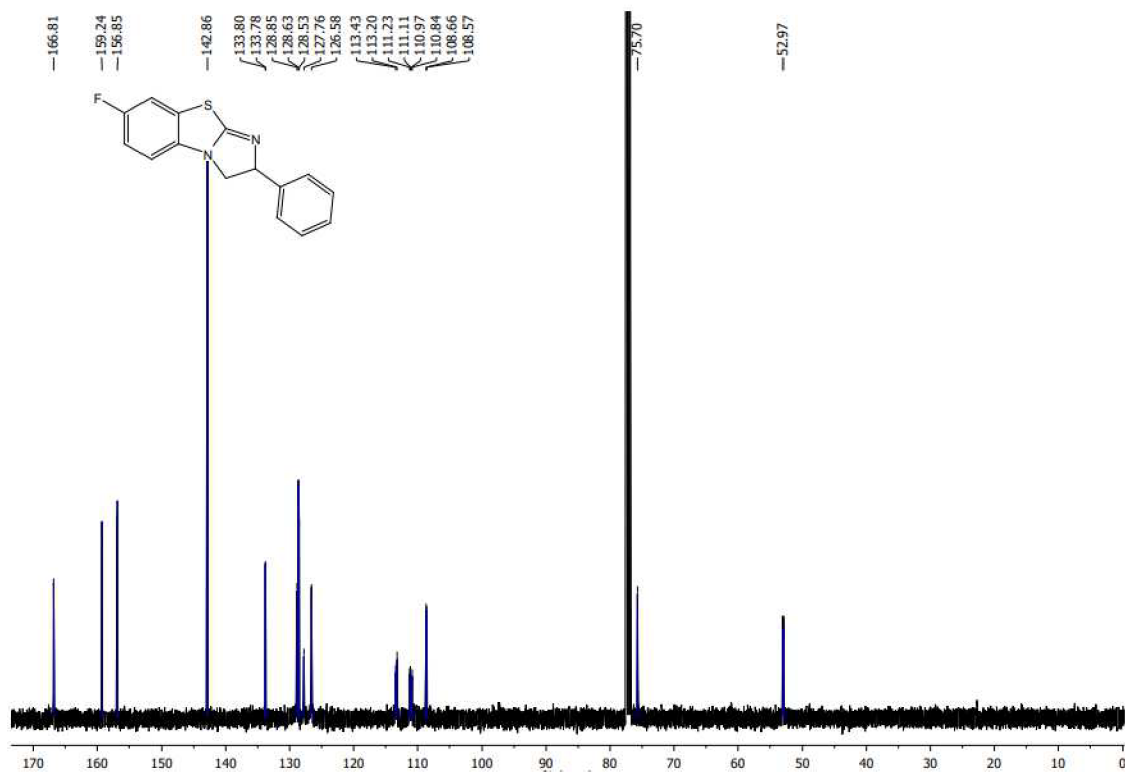
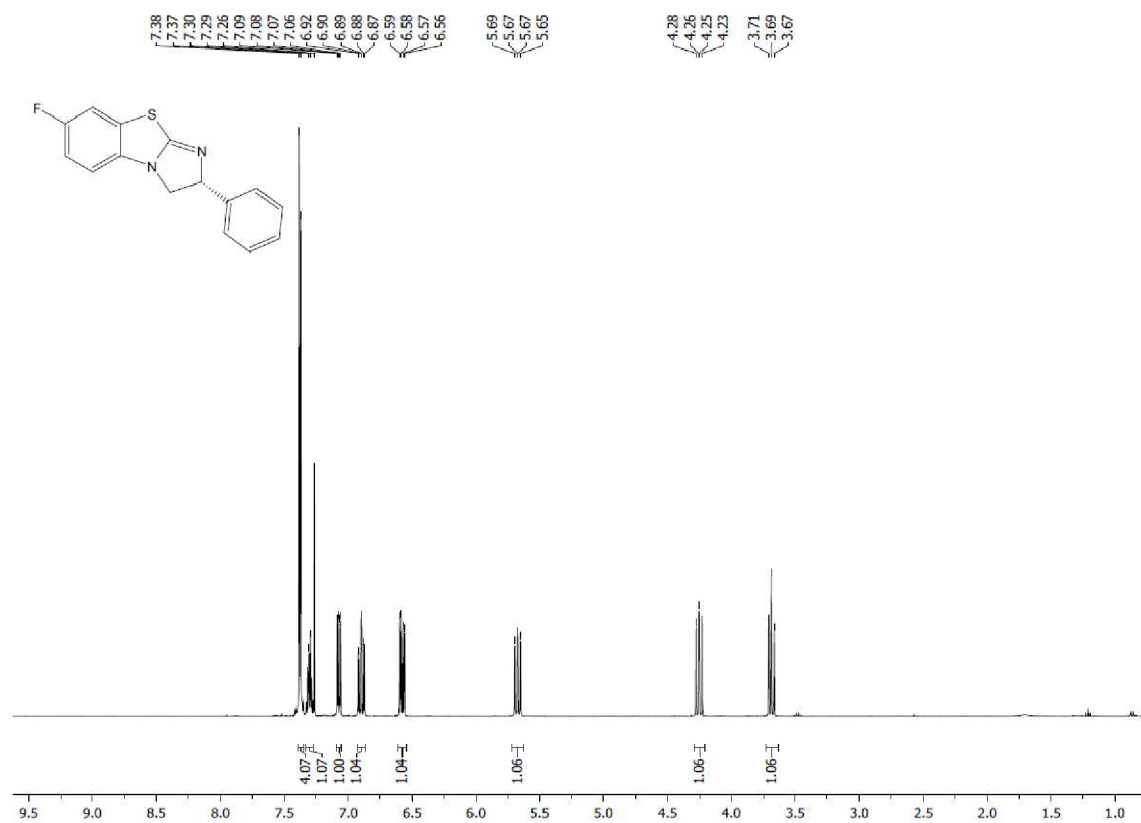
^1H a ^{13}C NMR spektrá (2*R*)-7-chlór-2-fenyl-tetrahydroimidazo[1,2-*a*]chinolínu 43



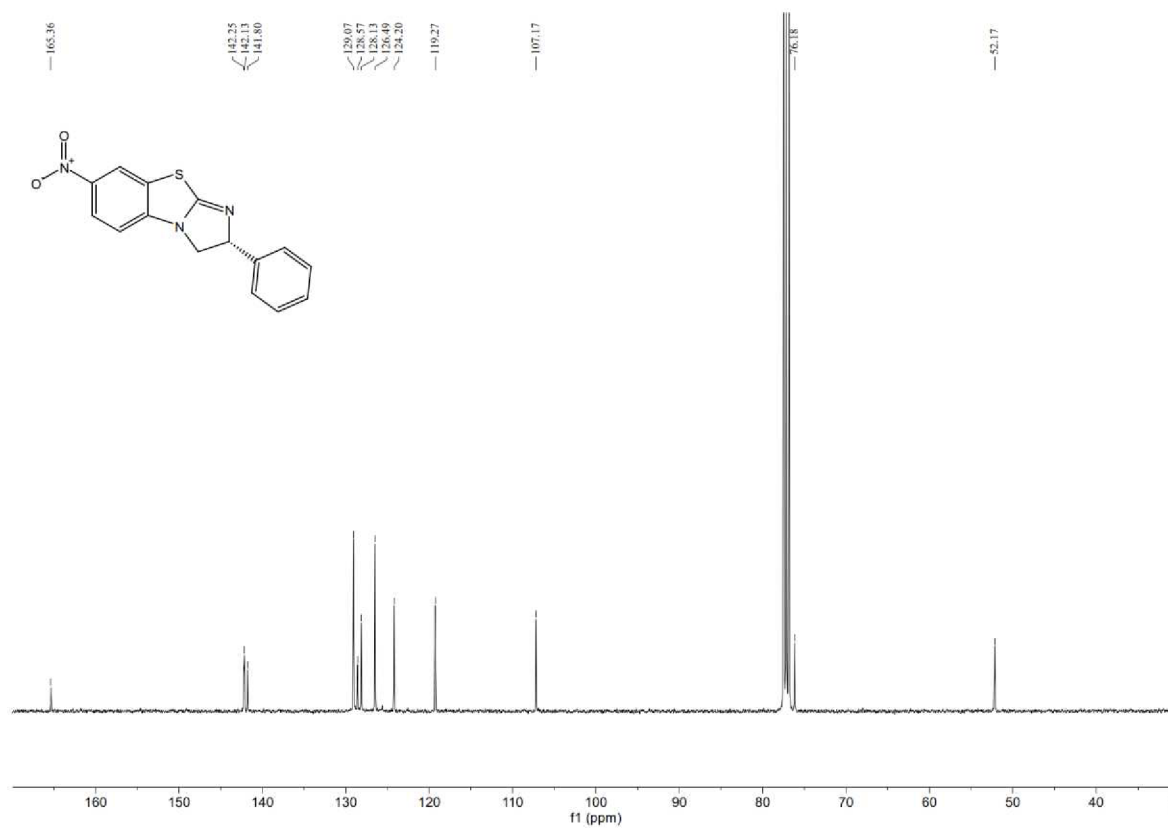
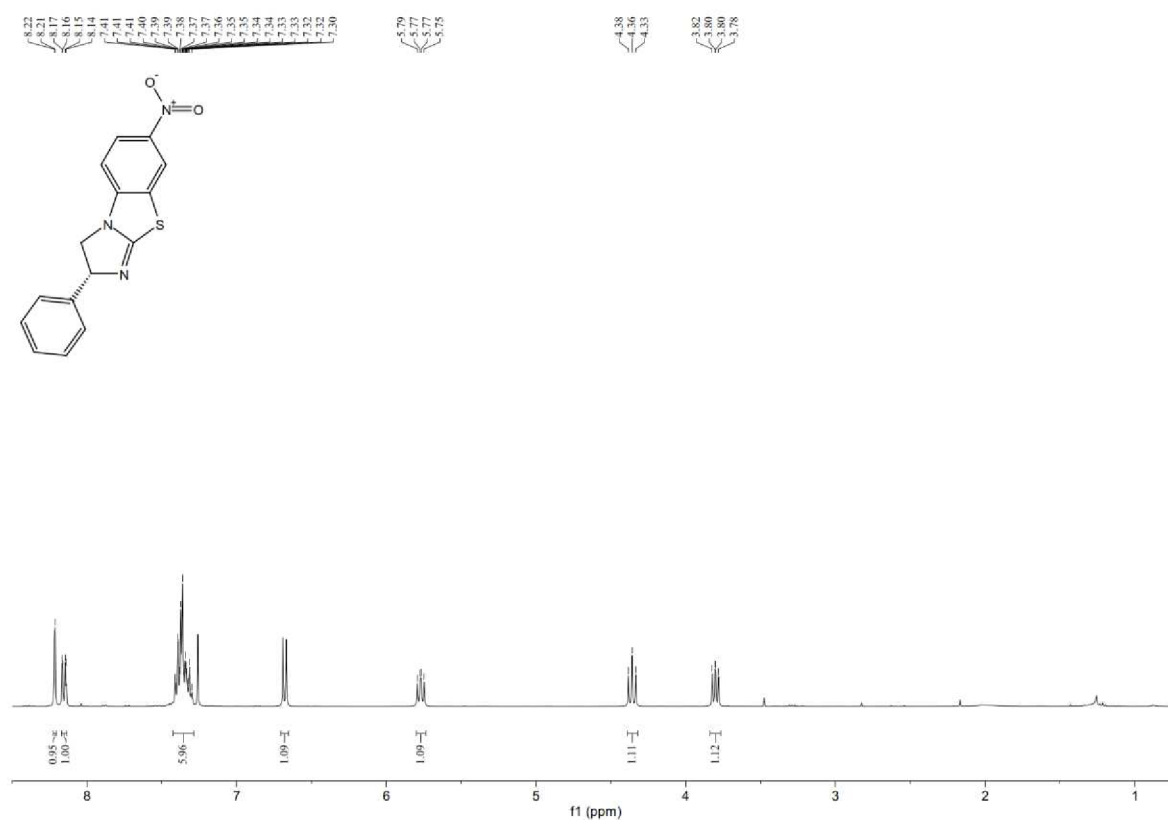
¹H a ¹³C NMR spektrá (R)-2-fenyl-2,3-dihydrobenzo[d]imidazo[2,1-b]tiazolu 45a



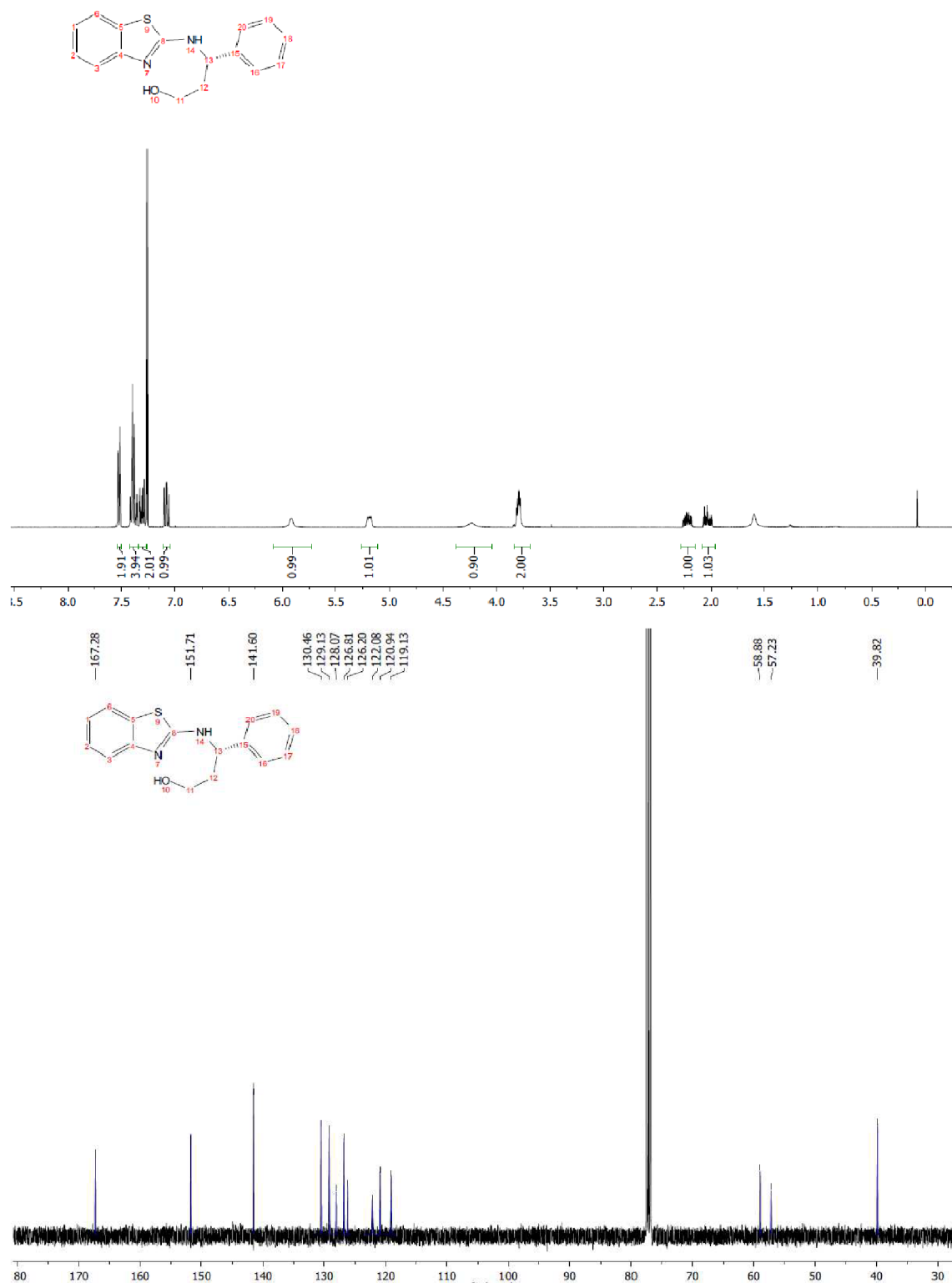
^1H a ^{13}C NMR spektrá *(R)*-7-fluór-2-fenyl-2,3-dihydrobenzo[*d*]imidazo[2,1-*b*]tiazolu 45b



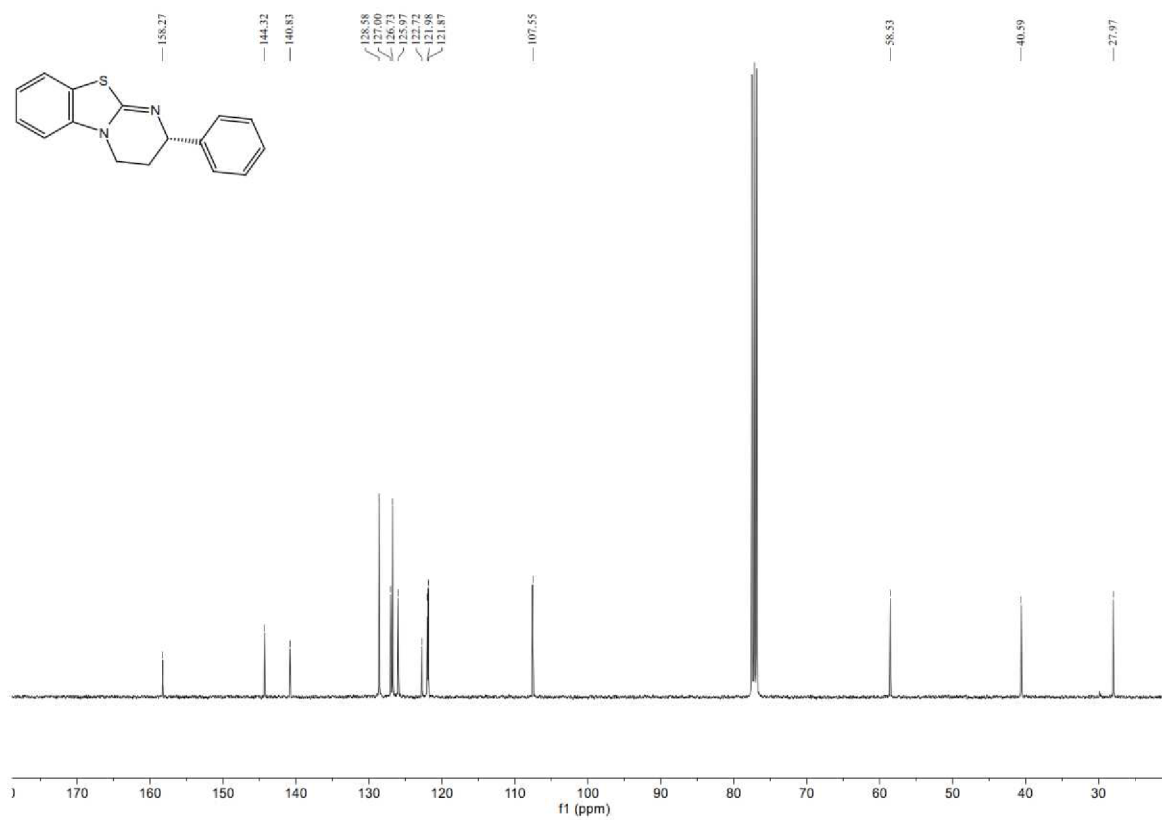
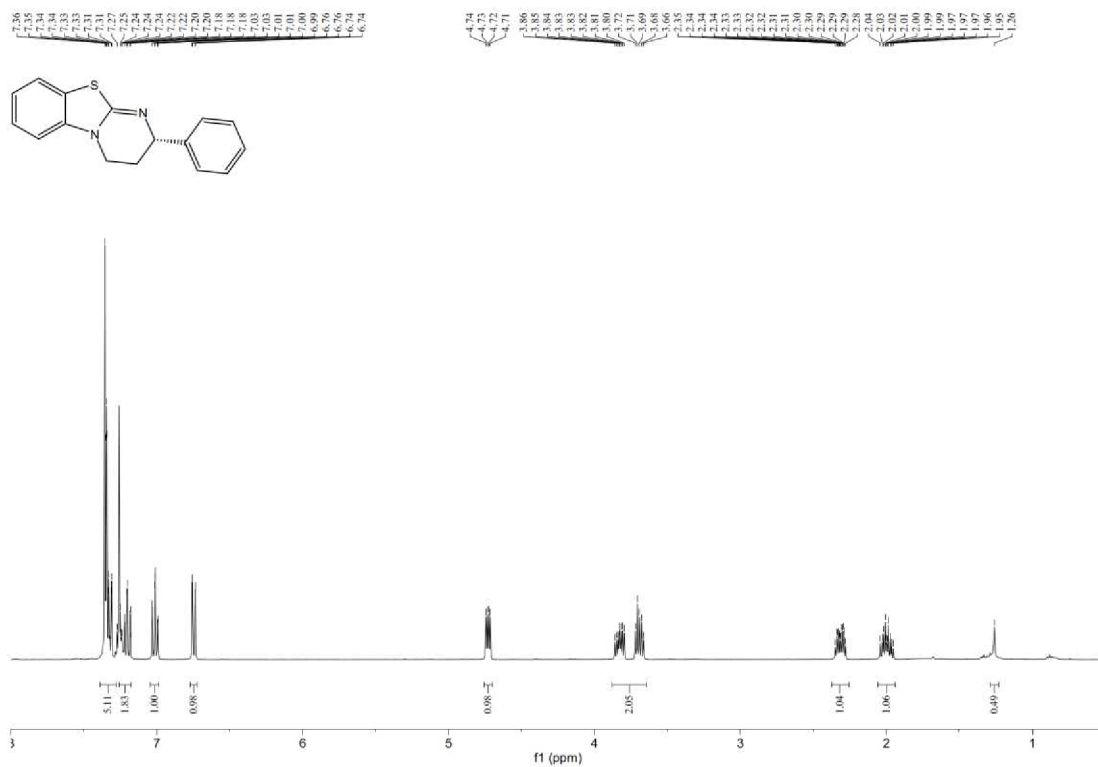
^1H a ^{13}C NMR spektrá *(R)*-7-nitro-2-fenyl-2,3-dihydrobenzo[*d*]imidazo[2,1-*b*]tiazolu 45C



¹H a ¹³C nmr spektrá (S)-3-(benzo[d]tiazol-2-ylamino)-3-fenylpropan-1-ol 121



¹H a ¹³C NMR spektrá (S)-2-fenyl-3,4-dihydro-benzo[4,5]tiazolo[3,2-a]pyrimidínu 47



^1H a ^{13}C NMR spektrá *N*-((1*R*,2*R*)-2-(3-(3,5-bis(trifluórmetyl)fenyl)tioureido)cyclohexyl)-3,5-bis(trifluórmetyl)benzamidu 114

