Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Chemie
Studijní obor: Medicinální chemie

Aneta Brandejsová

Příprava chirálních amidů a jejich využití jako organokatalyzátorů

Preparation of chiral amides and their use as organocatalysts

Bakalářská práce

Vedoucí závěrečné práce: doc. RNDr. Jan Veselý, Ph.D.

Praha, 2022

Prohlášení:

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

V Praze, 24.8.2022

Aneta Brandejsová

Poděkování

Nejdříve bych moc chtěla poděkovat svému školiteli doc. RNDr. Janu Veselému, Ph.D. za přijetí do Skupiny asymetrické syntézy a za konzultace a trpělivý přístup nejen při psaní této práce. Dále chci poděkovat Mgr. Bedřichu Formánkovi za rady, zaškolení v začátcích a tipy při syntéze s cinchonovými alkaloidy. Velký dík patří také Mgr. et Mgr. Martinu Kamlarovi, Ph.D. a Mgr. Michaelu Francovi, DiS. za rady, připomínky a pomoc, kdykoli jsem se zeptala nebo jen vypadala, že ji potřebuji. Moc děkuji celému kolektivu Skupiny asymetrické syntézy za vytvoření příjemné a přátelské atmosféry.

Dále bych chtěla poděkovat RNDr. Simoně Petrželové, Ph.D. za zaškolení na NMR spektrometru a změření 600 MHz spekter, RNDr. Martinu Štíchovi, Ph.D. za změření hmotnostních spekter, Mgr. Bohunce Šperlichové za změření optické otáčivosti a Mgr. Michalu Urbanovi, Ph.D. za změření IČ spekter.

Na závěr chci moc poděkovat své rodině a přátelům za podporu během celého mého studia.

Abstrakt

Tato bakalářská práce se zabývá přípravou C-9 amino derivátů cinchonových alkaloidů a od nich odvozených bifunkčních squaramidových katalyzátorů, které jsou využívány jako katalyzátory v řadě chemických transformací poskytující enantiomerně čisté sloučeniny.

První část práce je zaměřena na výběr vhodné metody k přípravě C-9 amino derivátů vybraných cinchonových alkaloidů a jejich přípravu. Připravené deriváty jsou v druhé části využity k přípravě bifunkčních squaramidových katalyzátorů, jež jsou dále testovány v nově navržených cyklizačních reakcích.

Klíčová slova

asymetrická syntéza, bifunkční katalýza, cinchonové alkaloidy, Mitsunobu, Rawalovy katalyzátory, squaramid

Abstract

This bachelor thesis is focused on preparation of C-9 amino derivatives of *Cinchona* alkaloids and derived bifunctional squaramide catalysts, which are used as organocatalysts in a wide variety of chemical transformations leading to enantiomerically pure compounds.

The first part deals with choosing the most efficient method for the preparation of C-9 amino derivates of *Cinchona* alkaloids and the synthesis of four selected examples. In the second part, the prepared derivates are used for the synthesis of bifunctional squaramide catalysts, which are further tested in newly designed cyclization reactions.

Key words

asymmetric synthesis, bifunctional catalysis, *Cinchona* alkaloids, Mitsunobu, Rawal's catalysts, squaramide

Obsah

1. Úvod ... 8
1.1. Asymetrická syntéza ... 8
1.2. Organokatalýza ... 9
1.3. Alkaloidy ... 13
1.3.1. Cinchonové alkaloidy ... 14
1.4. Primární aminy cinchonových alkaloidů ... 16
1.5. Bifunkční squaramidové katalyzátory ... 19
2. Cíle práce ... 22
3. Výsledky a diskuze ... 23
3.1. Obecné schéma přípravy squaramidových katalyzátorů ... 23
3.2. Příprava aminu **35a** tříkrokovou syntézou ... 24
3.2.1. Příprava sulfonového esteru ... 24
3.2.2. Příprava azidu ... 24
3.2.3. Příprava aminu ... 25
3.3. Příprava aminu **35a** za použití Mitsunobuových podmínek ... 25
3.4. Příprava výchozích aminů **35a** – **35d** za použití Mitsunobuových podmínek ... 26
3.5. Příprava squaramidu **58** ... 27
3.6. Příprava katalyzátorů **I** – **IV** na bázi cinchonových alkaloidů ... 28
3.7. Testování připravených katalyzátorů ... 30
4. Experimentální část ... 33
4.1. Obecné poznámky k experimentální části ... 33
4.2. Připravené látky ... 35
5. Závěr ... 43
6. Seznam literatury ... 44

Použité zkratky

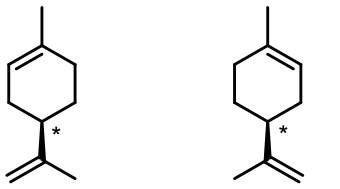
aq.	vodný roztok
CD	cinchonidin
CN	cinchonin
d.r.	diastereomerní poměr
E	elektrofil
ee	enantiomerní přebytek
ESI	elektron-sprejová ionizace
HOMO	nejvyšší obsazený molekulový orbital
HRMS	hmotnostní spektrometrie s vysokým rozlišením
IČ	infračervená spektroskopie
LUMO	nejnižší neobsazený molekulový orbital
n.d.	není definován
NMR	nukleární magnetická rezonance
Nu	nukleofil
p.a.	pro analýzu
Ph	fenyl
QD	chinidin
QN	chinin
RVO	rotační vakuová odparka
SOMO	jednou obsazený molekulový orbital
TLC	tenkovrstvá chromatografie
UV	ultrafialové záření

1. Úvod

1.1. Asymetrická syntéza

Počátky asymetrické syntézy, tedy syntézy chirálních látek, lze datovat až zpět k Jeanu Babtistu Biotovi, jenž v roce 1832 studoval optickou otáčivost kyseliny vinné. Biot prokázal, že změna směru lineárně polarizovaného světla má základ v molekule, jíž světlo prochází.[1] L. Pasteur na něj navázal a v roce 1848 publikoval článek o přípravě dvou opticky aktivních solí z původně opticky neaktivní sodno-amonné soli kyseliny vinné, přičemž dále studoval optickou otáčivost připravených molekul. Přestože již i aktivně využíval organokatalýzy, rozvojem asymetrické syntézy se dále nezabýval.[2] První asymetrická syntéza je tak často přisuzována německému chemikovi W. Marckwaldovi, který v roce 1904 provedl enantioselektivní dekarboxylaci 2-ethyl-2-methylmalonové kyseliny za katalýzy brucinem.[3,4]

Enantioselektivní reakce vedou k přípravě enantiomerů. Enantiomery (Obr. 1) si jsou navzájem zrcadlovými obrazy, které až do vystavení chirálnímu prostředí oplývají totožnými chemickými a fyzikálními vlastnostmi. V chirálním prostředí se mohou lišit jak méně podstatnými charakteristikami, např. limonen vůní ((*R*)-forma je přítomna v pomerančích, (*S*)-enantiomer voní citronově), tak významnými farmaceutickými vlastnostmi. Příkladem může být 3,4-dihydroxyfenylalanin, jehož (*S*)-forma je používána jako efektivní léčivo proti Parkinsonově chorobě, zatímco (*R*)-enantiomer je toxický.[5]



1 **2**

Obrázek 1 – Enantiomery limonenu

Reakce probíhající bez přítomnosti prvku chirality, tedy bez chirálního katalyzátoru, chirálního rozpouštědla či chirálního substrátu, a zároveň vedoucí k tvorbě produktů s jedním či více stereogenními centry, poskytují ekvimolární směs enantiomerů – racemát. Nejčastějším přístupem k navýšení tvorby jednoho z enantiomerů je přitom využití chirálního katalyzátoru, jenž interakcí se substrátem ovlivňuje přístupnost činidla k tomuto substrátu. Tato interakce vede k rozdělení aktivační energie, a tedy snížení energetické bariéry pro tvorbu chtěného

enantiomeru. Katalyzátor tak ovlivňuje rychlost reakce a enantioselektivitu, aniž by se sám spotřebovával.

Nejvíce rozšířenými oblastmi katalýzy je dnes katalýza komplexy přechodných kovů, enzymová katalýza a organokatalýza.

1.2. Organokatalýza

Organokatalýza je typ katalýzy využívající čistě organických sloučenin. Většina organokatalyzátorů přitom představuje běžně dostupné látky či látky, které lze snadno připravit z běžně dostupných chemikálií. Taktéž se často jedná o sloučeniny inertní ke vzdušné vlhkosti a kyslíku, což je výhodné pro reakce probíhající za běžných laboratorních podmínek či při zvýšené teplotě. Absence použití přechodných kovů je navíc vhodným řešením při syntéze farmak.[6]

I přes výše zmíněné výhody je enantioselektivní organokatalýza záležitostí až posledních několika desítek let, počínaje 70. – 80. lety minulého století. Nejvýznamnější reakcí této doby byla asymetrická aldolová cyklizace za katalýzy (*S*)-prolinem **4**, nezávisle vyvinuta Ederem, Sauerem a Wiechertem[7] a skupinou Hajose a Parrishe v roce 1971[8] (Schéma 1).

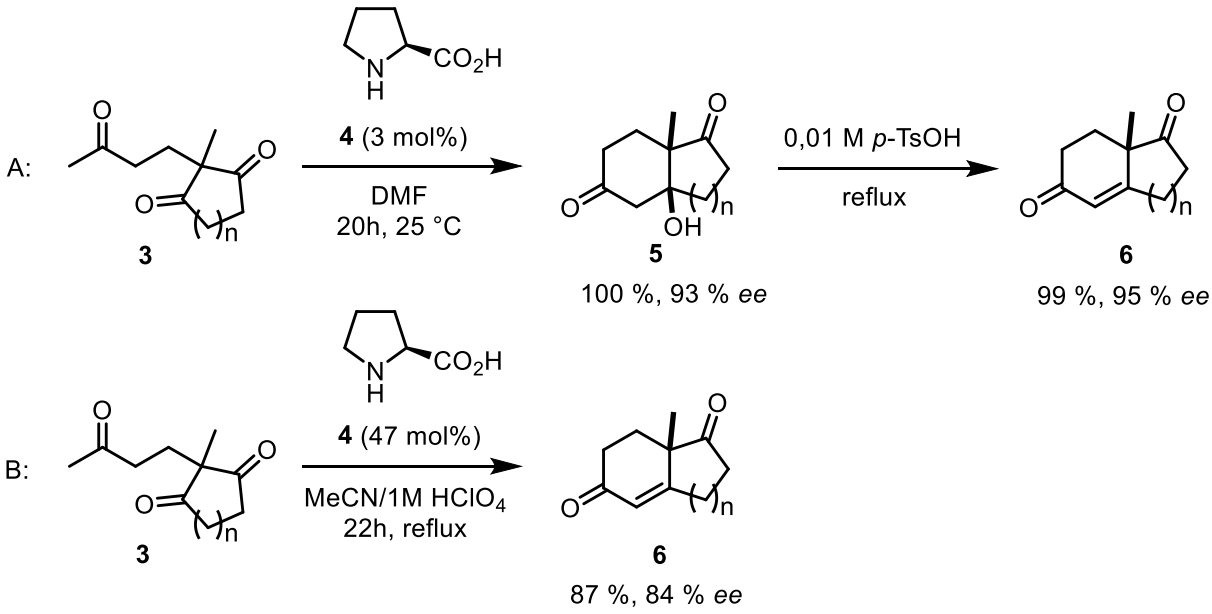


Schéma 1 - Hajos-Parrishova (A) a Eden-Sauer-Wiechertova (B) aldolová cyklizace

Význam Hajos-Parrish-Eden-Sauer-Wiechertovy reakce byl potvrzen dalšími pracemi, především článkem B. Lista, C. Barbase a R. Lernera z roku 2000, v němž byl zmíněný katalyzátor **4** využit při intermolekulární aldolové reakci. Tato práce taktéž vedla k objasnění mechanismu enaminové aktivace karbonylových sloučenin pomocí sekundárních aminů.[9]

Při enaminové katalýze (Schéma 2) dochází nejdříve k reakci karbonylu **8** s odpovídajícím primárním či sekundárním aminem **7** za snížení energie LUMO a tvorby iminiového iontu **9**. Snížení energie LUMO zvyšuje kyselost vodíku v α-poloze a vede k tvorbě enaminu **10**. HOMO vzniklého enaminu nabývá vyšší energie než HOMO původního karbonylu, a je tedy snáze přístupný LUMO či SOMO elektrofilu. V závislosti na struktuře elektrofilu poté dochází buď k nukleofilní adici či nukleofilní substituci. V posledním kroku je vzniklý intermediát **11** hydrolyzován za vzniku adičního či substitučního produktu **12** a současné regenerace sekundárního aminu **7**.[10,11]

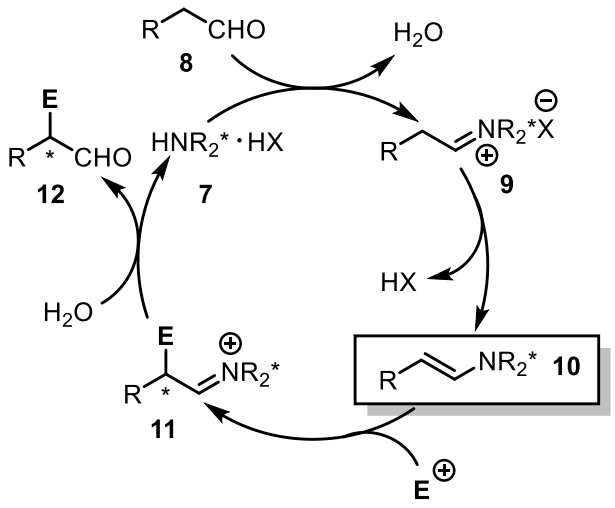


Schéma 2 - Obecný mechanismus enaminové aktivace karbonylových sloučenin

Objasnění aktivace karbonylových sloučenin za využití sekundárních aminů vedlo k použití (*S*)-prolinu C. Barbasem a T. Buiem k enantioselektivní přípravě Wieland-Miescherova ketonu **15** (Schéma 3). Tato reakce vedla nejen ke zvýšené enantioselektivitě oproti původní dvoukrokové reakci, ale taktéž k rychlejší tvorbě produktu.[12]

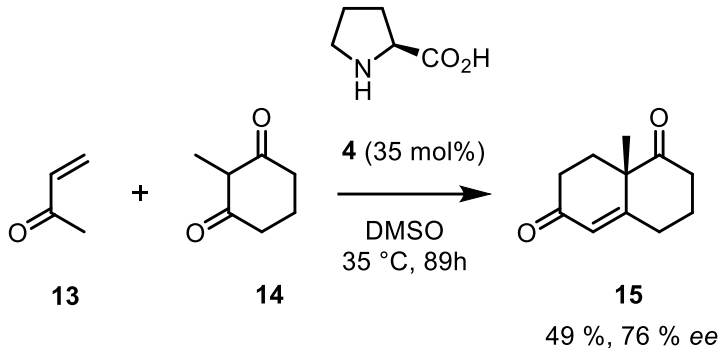


Schéma 3 - Robinsonova anulace C. Barbase a T. Buima

Ještě téhož roku poté B. List popsal enantioselektivní Mannichovu reakci acetonu **16** s *in situ* tvořenými aldiminy z aromatických aldehydů **17** a 4-methoxyanilinu **18** za katalýzy (*S*)-prolinem **4** (Schéma 4). Reakce poskytovala *β*-aminoketony **19** v přijatelných výtěžcích s vysokou enantioselektivitou (až 94 % *ee*).[13]

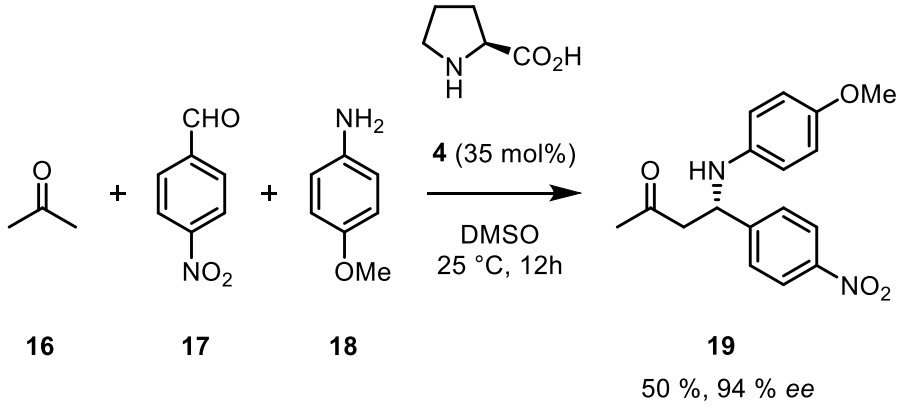


Schéma 4 - Mannichova reakce B. Lista

Katalýza (*S*)-prolinem či od něj odvozenými deriváty byla dále studována v i případě dalších aldolových reakcí[14], *α*-alkylaci[15], Michaelově adici[16] či *α*-aminaci aldehydů a ketonů.[17]

Podobně důležitým milníkem, jaký představovala práce B. Lista, C. Barbase a R. Lernera, byl článek D. W. C. MacMillana zabývající se enantioselektivní Diels-Alderovou reakcí cyklopentadienu **23** s cinnamaldehydem či dalšími substituovanými dienofily **21**. Při katalýze sekundárními aminy **20** poskytovala tato reakce velmi vysoké výtěžky příslušných bicyklických sloučenin **25** s vysokými enantioselektivitami (až 94 % *ee*). Studie mechanismu (Schéma 5) navíc vedly k objasnění tzv. iminiové aktivace karbonylových sloučenin sekundárními aminy.[18]

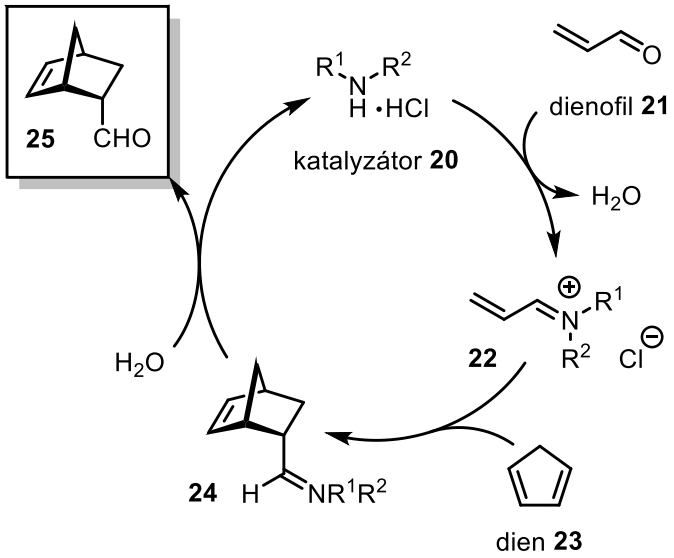


Schéma 5 - Obecný mechanismus provedených Diels-Alderových reakcí

V iminiové katalýze (Schéma 6) typicky reaguje sekundární amin **26** s *α,β*- nenasycenými aldehydy **27** či ketony za tvorby iminiového iontu **28**. LUMO iminiového iontu koresponduje nižší energií, a tudíž zvýšeným elektrofilním charakterem, který umožňuje reakci s přítomným nukleofilem. Nově vzniklý intermediát **29** je v posledním kroku hydrolyzován za tvorby *β*-substituovaného karbonylu **30** a regenerace aminu **26**.[11]

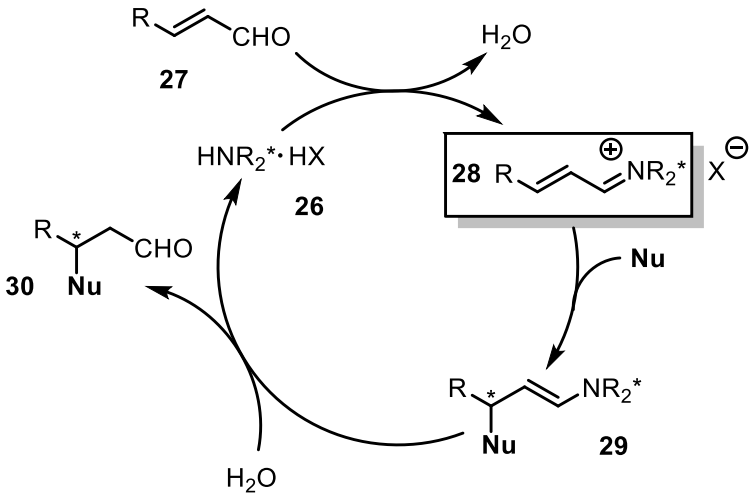


Schéma 6 - Obecný mechanismus iminiové aktivace karbonylových sloučenin

MacMillanův článek je mimo jiné znám pro uvedení termínu „organokatalýza“, jenž sjednotil zmíněné práce a společně s uvedenými výhodami organokatalýzy představoval odrazový můstek pro novodobou popularitu tohoto odvětví.[19]

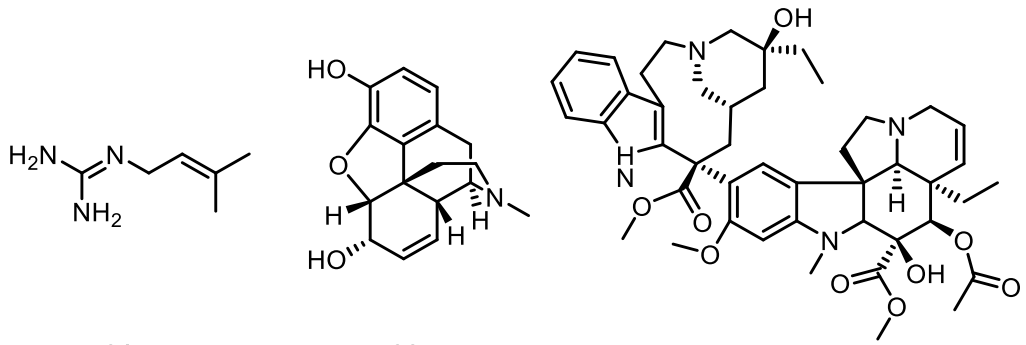
Z pohledu interakce organického katalyzátoru se substrátem je dnes organokatalýza rozdělována na organokatalýzu kovalentní a nekovalentní.

Příkladem kovalentní katalýzy mohou být výše zmíněné reakce, kdy dochází mezi substrátem a katalyzátorem ke vzniku iminového iontu či enaminového uspořádání. U nekovalentní katalýzy naopak k tvorbě těchto intermediátů nedochází a klíčová je zde přítomnost slabých interakcí mezi katalyzátorem a substráty, např. vodíkových vazeb, iontových párů, apod.[6]

Za interakci katalyzátoru se substrátem je zodpovědná přítomnost funkčních skupin katalyzátoru a substrátu, za stereodiskriminaci poté prostorové uspořádání katalyzátoru. Z tohoto důvodu patří mezi běžné strukturní motivy organokatalyzátorů aminokyseliny, sacharidy, neplanární aromatické uhlovodíky a taktéž alkaloidy.

1.3. Alkaloidy

Alkaloidy jsou rozmanitou skupinou přírodních bazických sloučenin, vyskytujících se především v mladých buňkách rostlin. Z velké části se zde alkaloidy vyskytují ve formě solí s organickými kyselinami, minoritu poté tvoří volné sloučeniny.[20] Tato skupina obvykle zahrnuje pevné bezbarvé krystalické látky bez zápachu, vyznačující se hořkou chutí. Z chemického hlediska se jedná o velmi rozmanitou skupinu látek (Obr. 2) obsahujících jednu či více molekul dusíku, často amino- či amidoskupinu.[21] Přes existenci některých alifatických alkaloidů (galegin, sferofysin, či smirnovin) mají mnohem významnější postavení alkaloidy cyklické.[20] Ty jsou studovány kvůli své antimikrobiální, protizánětlivé, analgetické či protinádorové aktivitě. Významným milníkem je izolace morfinu na počátku 19. století. Kromě farmaceutických vlastností jsou především některé druhy alkaloidů hojně využívány v organické syntéze a katalýze.[21]



31 **32** **33**

Obrázek 2 - Příklady alkaloidů: galegin (**31**), morfin (**32**), vinblastin (**33**)

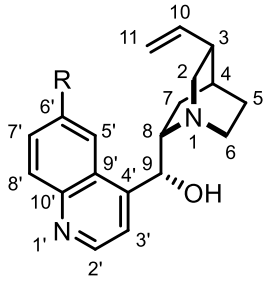
Alkaloidy lze dle biogeneze klasifikovat na pravé alkaloidy, protoalkaloidy a pseudoalkaloidy. Z hlediska struktury poté na alkaloidy tropanové, pyrrolizidinové, piperidinové, chinolinové, isochinolinové, indolové, steroidní, imidazolové, purinové a pyrrolidinové.[22]

1.3.1. Cinchonové alkaloidy

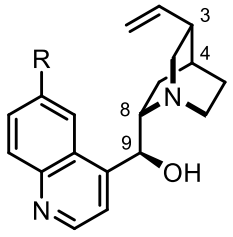
Pro tuto práci jsou stěžejní chinolinové alkaloidy z kůry stromu rodu *Cinchona*, tzv. cinchonové alkaloidy. Kůra chinovníku přitom obsahuje jako hlavní alkaloid chinin (5 – 8 % obsahu), vedlejší báze (cca 20 sloučenin) poté činí zhruba 2 – 5 % obsahu. První zmínky o izolaci krystalické směsi těchto bází pochází z roku 1810, léčivé účinky těchto látek jsou však známy už přes více než 300 let a extrakt z kůry byl bez podrobnější znalosti používán např. při léčbě malárie v roce 1638. Čistý chinin a cinchonin se podařilo extrahovat již v roce 1820, následovaly chinidin a cinchodinin v letech 1847 až 1849. Extrakci šlo provést mnoha způsoby. Tradičně byla prováděna acidobazická extrakce za použití vápna a kyseliny sírové, nověji poté extrakce kyselá s kyselinou chlorovodíkovou či extrakce lisováním šťávy, kdy byly vzniklé báze zachyceny na iontoměničích. K dělení hydrogenovaných bází od bází nehydrogenovaných byl poté využíván octan rtuťnatý.[20]

I přes známé články již z 1. poloviny 20. století[23] byla první enantioselektivní syntézou cinchonového alkaloidu až Storkova syntéza chininu z roku 2001. Stork čerpal z dřívějšího pokusu enantioselektivní reakce v Hoffmann-La Roche, jejíž výsledkem byla syntéza racemátu chininu a chinidinu. Ve své publikaci následně popsal 14 krokovou totální syntézu s dosud nejvyšší dosaženou stereoselektivitou 14:1 (chinin:*epi*-chinin) se 78% výtěžkem.[24]

Cinchonové alkaloidy (Obr. 3) jsou tvořeny aromatickým chinolinovým kruhem, který je přes dvě C-C vazby spojen s alifatickým chinuklidinovým bicyklem. Přestože molekuly obsahují pět stereogenních center (C3, C4, C8, C9 a N1), konfigurací se liší pouze na C8 a C9. Zmíněné alkaloidy tak mezi sebou tvoří dva diastereoizomerní páry (chinin **34a** a chinidin **34b**, cinchonidin **34c** a cinchonin **34d**), jež se odlišují substituentem na C6‘. Torzní úhel mezi N1, C8, C9 a O je navíc v případě chininu a cinchonidinu (-) opačný torznímu úhlu v chinidinu a cinchoninu (+) a umožňuje tak syntézu libovolného enantiomeru daného chirálního produktu v závislosti na použitém alkaloidu.[25]



34a: R = OMe
34c: R = H



34b: R = OMe
34d: R = H

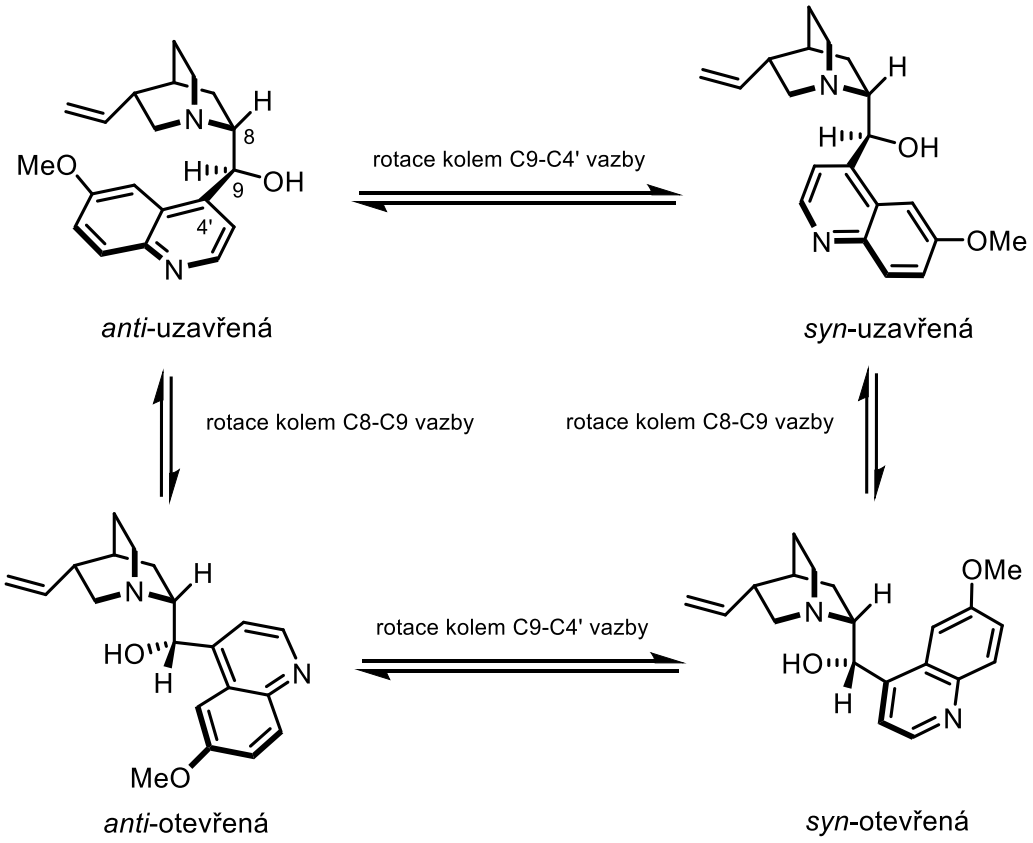
	C3	C4	C8	C9
34a: (-)-**chinin**	*R*	*S*	*S*	*R*
34b: (+)-**chinidin**	*R*	*S*	*R*	*S*
34c: (-)-**cinchonidin**	*R*	*S*	*S*	*R*
34d: (+)-**cinchonin**	*R*	*S*	*R*	*S*

Obrázek 3 – Absolutní konfigurace cinchonových alkaloidů **34a** – **34d**

Katalytická schopnost těchto látek byla poprvé studována v roce 1912 G. Bredigem a P. S. Fiskem., kteří využili chininu a chinidinu k asymetrické adici kyanovodíku na benzaldehyd za syntézy opticky aktivního kyanhydrinu.[26] V 80. letech 20. století byl poté skupinou Hanse Wynberga zkoumán potenciál alkaloidů jako Lewisových bází, tedy nukleofilních katalyzátorů.[27] V roce 1990 představil Wynberg první chininem katalyzovanou asymetrickou Michaelovu adici, jež vedla k vysokému enantiomernímu přebytku.[25] Stěžejní prací minulého století byla asymetrická dihydroxylace olefinů katalyzovaná osmiovými komplexy cinchonových alkaloidů publikována skupinou K.B. Sharplesse.[28] Společně s G.D.H. Dijkstrou a Wynbergem provedl Sharpless v následujících letech konformační studie těchto alkaloidů, které vedly k potvrzení existence čtyř různých nízkoenergetických konformerů (Obr. 4).[25]

Právě flexibilita cinchonových alkaloidů, kterou lze navíc regulovat použitým rozpouštědlem či protonací přítomného chinuklidinového zbytku, umožňuje toleranci širokého spektra substrátů s různým prostorovým uspořádáním. Z předchozích studií byla navíc potvrzena multifunkční povaha těchto látek. Chinuklidinový dusík má funkci nukleofilní

chirální báze, snadno formuje terciární amoniový ion a umožňuje navázání kovu, tedy využití cinchonových alkaloidů jako ligandů v kovové katalýze. Významnou je taktéž kyselá 9-hydroxy skupina disponující elektrofilním charakterem, jež může sloužit jako místo k dalším transformacím či jako donor vodíkových vazeb. Methoxy skupina chininu a chinidinu může být navíc nahrazena hydroxy skupinou či thiomočovinou, které taktéž vystupují jako donory vodíkových vazeb.[27]



Obrázek 4 - Nízkoenergetické konformace chinidinu **34b**

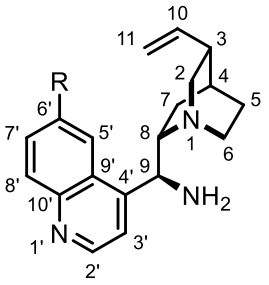
Multifunkční chování alkaloidů je obzvláště vhodné s ohledem na možné deriváty. Výhradní postavení zde z důvodu tolerance širokého spektra substrátů a možné další derivatizace zaujímají primární aminy.

1.4. Primární aminy cinchonových alkaloidů

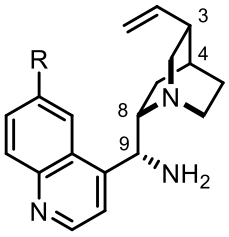
Amino deriváty zaujímají výhradní postavení v asymetrické syntéze, kde jsou využívány k funkcionalizaci karbonylových sloučenin při zachování vysoké enantioselektivity. Aminy odvozené od cinchonových alkaloidů se navíc osvědčily a stále osvědčují v reakcích,

v nichž některé z tradičních přístupů neuspěly. Kromě aminokatalýzy jsou navíc, jak již bylo naznačeno, vhodné k další derivatizaci.[27]

Zmíněné aminy se vyznačují opačnou konformací vzhledem k příslušným alkaloidům, jedná se tedy o C-9-amino(9-deoxy*)epi* deriváty (Obr. 5). Amino skupina přitom disponuje schopností kovalentní katalýzy karbonylových sloučenin, kterou lze ještě umocnit kyselým prostředím reakce.



35a: R = OMe
35c: R = H



35b: R = OMe
35d: R = H

	C3	C4	C8	C9
35a: **9-amino(9-deoxy)*epi*-QN**	*R*	*S*	*S*	*S*
35b: **9-amino(9-deoxy)*epi*-QD**	*R*	*S*	*R*	*R*
35c: **9-amino(9-deoxy)*epi*-CD**	*R*	*S*	*S*	*S*
35d: **9-amino(9-deoxy)*epi*-CN**	*R*	*S*	*R*	*R*

Obrázek 5 - Absolutní konfigurace amino derivátů **35a** – **35d**

Podobně jako cinchonové alkaloidy lze konformaci aminů ovlivnit použitým rozpouštědlem či protonací terciárního aminu chinuklidinového zbytku. Dusík chinuklidinu má stejně jako v případě cinchonových alkaloidů funkci bazického nukleofilu a methoxy skupina u 9-amino*epi*-chininu a 9-amino*epi*-chinidinu opět nabízí možnost derivatizace na donory vodíkových vazeb. Nově zavedená amino skupina je oproti původní elektrofilní hydroxy skupině bazičtější a nabývá nukleofilního charakteru.[29]

Koncem roku 2006 byla skupinou W. Chena publikována první reakce katalyzovaná 9-amino(9-deoxy)*epi*-chininem – asymetrická Michaelova adice *α*,*α*-dikyanoalkenů **36** na *α*,*β*-nenasycené ketony **37** (Schéma 7). Původně testované sekundární aminy byly v této reakci zcela inertní, což autoři připisují sterickému bránění těchto katalyzátorů. Z primárních aminů poté dosahoval výrazně vyšších výtěžků a enantiomerních přebytků právě zmíněný 9-amino(9-deoxy)*epi*-chinin **35a**.[30]

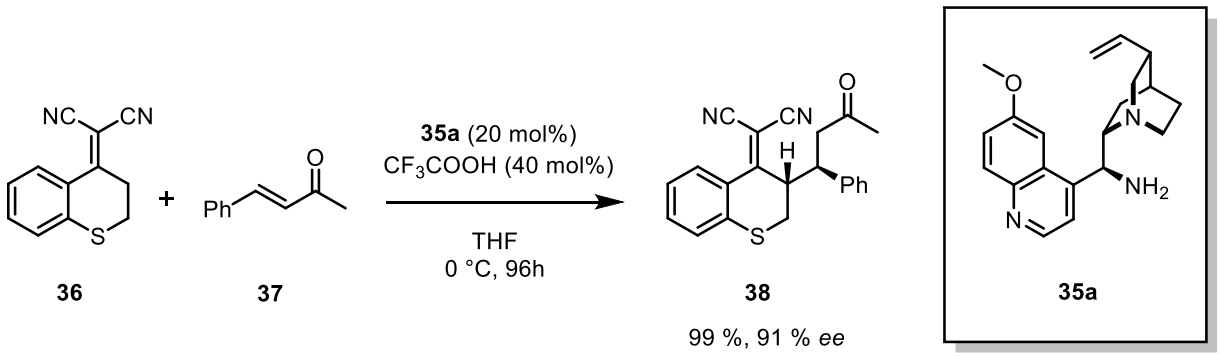


Schéma 7 - Michaelova adice α,α-dikyanoalkenů a *α,β*-nenasycených ketonů

Autoři dále rozšířili využití amino derivátů na Friedel-Craftsovu alkylaci indolů **39** s *α,β*-nenasycenými ketony **40** (Schéma 8), kde podrobili výzkumu deriváty chininu a cinchoninu. Nejlepších výsledků bylo dosaženo za katalýzy 9-amino(9-deoxy)*epi*-cinchoninem **35d**.[31] K optimalizovaným podmínkám poté přispěla skupina P. Melchiorreho, kde bylo za využití chráněného *N*-Boc fenylglycinu jako aditiva a zvýšené teploty dosaženo velmi vysokého enantiomerního přebytku a výtěžku.[32]

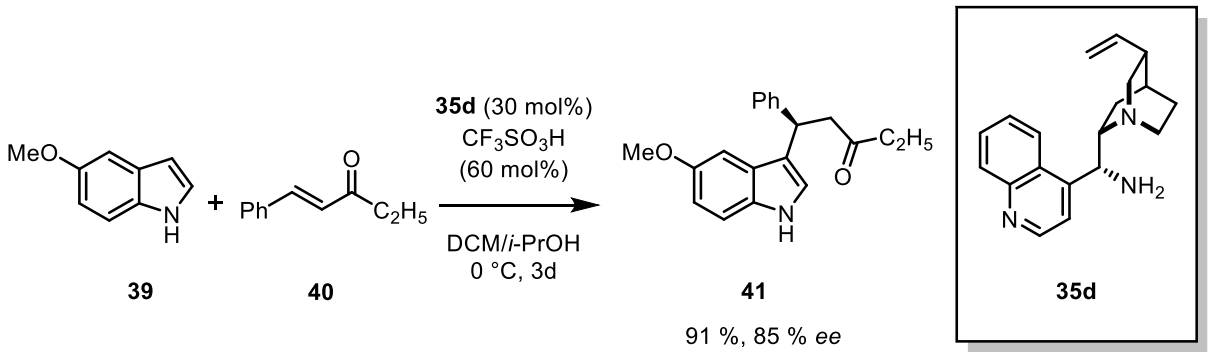


Schéma 8 - Friedel-Craftsova alkylace indolů a *α,β*-nenasycených ketonů

Kromě aplikace na reakce s aktivací iminiového iontu, tedy Michaelovu adici či Fridel-Craftsovu alkylaci, byla S. H. McCooeym a S. J. Connonem provedena enantioselektivní adice aldehydů a ketonů **43** na nitroalkeny **42** za použití hydrogenovaných aminů cinchonových alkaloidů (Schéma 9). Tato reakce vedla k výtěžku 87 % , vysokému enantiomernímu přebytku a diastereoselektivitě.[33]

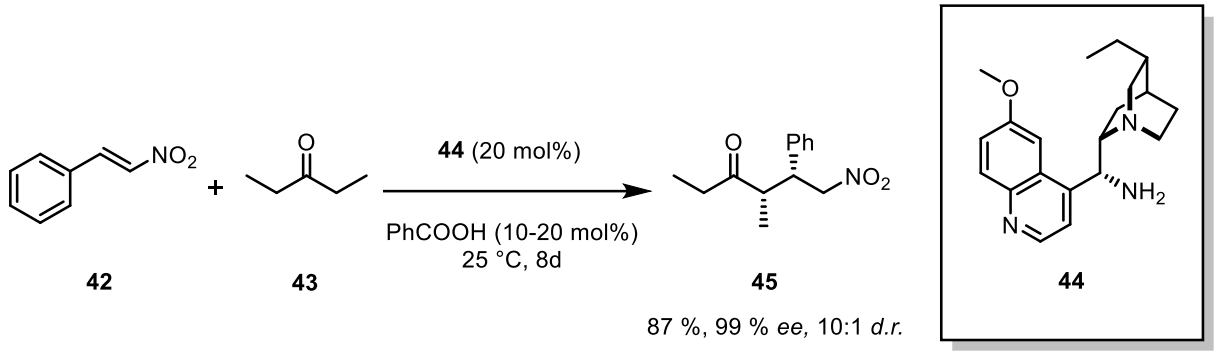


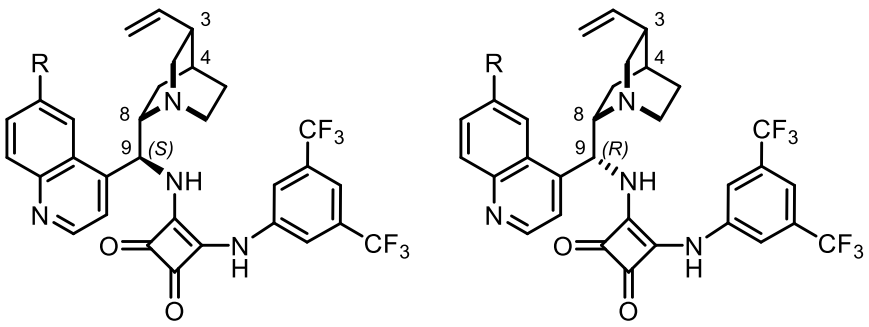
Schéma 9 - Enantioselektivní adice ketonu na nitroalkeny

Z uvedených reakcí lze pozorovat výhody 9-amino*epi* derivátů cinchonových alkaloidů, mezi které se řadí menší sterická náročnost, velmi dobré výtěžky s vysokými enantioselektivitami a využití jak v enaminové, tak iminiové katalýze.

1.5. Bifunkční squaramidové katalyzátory

9-Amino*epi* cinchonové alkaloidy lze taktéž využít pro přípravu bifunkčních organokatalyzátorů, které ve své struktuře obsahují kyselou funkční skupinu a terciární amin. Adiční či adičně-eliminační reakcí může být kyselá funkční skupina aminu transformována na skupinu thiomočovinou či, v této práci stěžejní, skupinu squaramidovou.

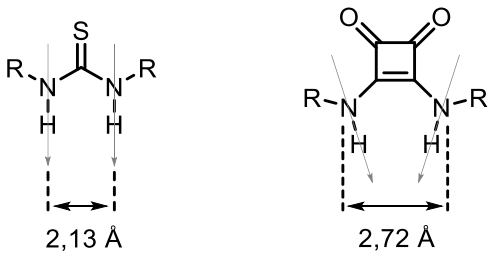
Squaramidové katalyzátory (Obr. 6) obsahují příslušný 9-amino*epi* cinchonový alkaloid, jenž je vazbou přes dusík na C9 navázán na planární molekulu kyseliny čtverečné. Ta je poté přes amid pojena s elektronově chudým aromatickým kruhem, jenž zvyšuje kyselost amidových vodíků. Vodíky amidových skupin poté podobně jako u thiomočovinových katalyzátorů fungují jako donory vodíkových vazeb.



I: R = OMe, **derivát *epi*-QN** **II**: R = OMe, **derivát *epi*-QD**
III: R = H, **derivát *epi*-CD** **IV**: R = H, **derivát *epi*-CN**

Obrázek 6 - Squaramidové katalyzátory **I** – **IV** odvozené od cinchonových alkaloidů

Thiomočovinové a squaramidové katalyzátory jsou značně rigidní, disponují výraznou vazebnou afinitou k aniontům a jsou schopny delokalizovat volný elektronový pár dusíku přes dvojnou vazbu na karbonylu, což dále znemožňuje rotaci C-N vazby. Rozdíl mezi těmito skupinami nastává v pH. Aromatický charakter kyseliny čtverečné ve squaramidových katalyzátorech disponuje silnějším elektron odtahujícím efektem než skupina thiomočoviny, a způsobuje tak obecně vyšší kyselost squaramidových katalyzátorů. Kyselejší vodíky amidové skupiny squaramidu jsou poté při katalýze schopny tvořit silnější vodíkové vazby se substrátem, než je tomu u amidových vodíků thiomočoviny. Dalším rozdílem je náklon N-H vazeb a vzdálenost mezi těmito vazbami (Obr. 7), jež je v případě squaramidových katalyzátorů o 0,59 Å vyšší než u thiomočovinových katalyzátorů, a často jim tak umožňuje rychlejší průběh reakce s vyššími enantiomerními přebytky.[34,35]



Obrázek 7 - Znázornění vazeb u thiomočovinových katalyzátorů (vlevo) a squaramidových katalyzátorů (vpravo)

Squaramidové katalyzátory byly poprvé připraveny v roce 2008 skupinou Vireshe H. Rawala a jejich účinnost byla zkoumána na jedné z prvních thiomočovinou katalyzovaných reakcích - konjugované adici 2,4-pentadionu **46** na nitrostyren **47** za tvorby produktu **49** (Schéma 10). Nezávisle na rozpouštědle vykazovala tato přeměna velmi vysoké výtěžky a vysoké enantiomerní přebytky s nejvyššími hodnotami v dichlormethanu.[36]

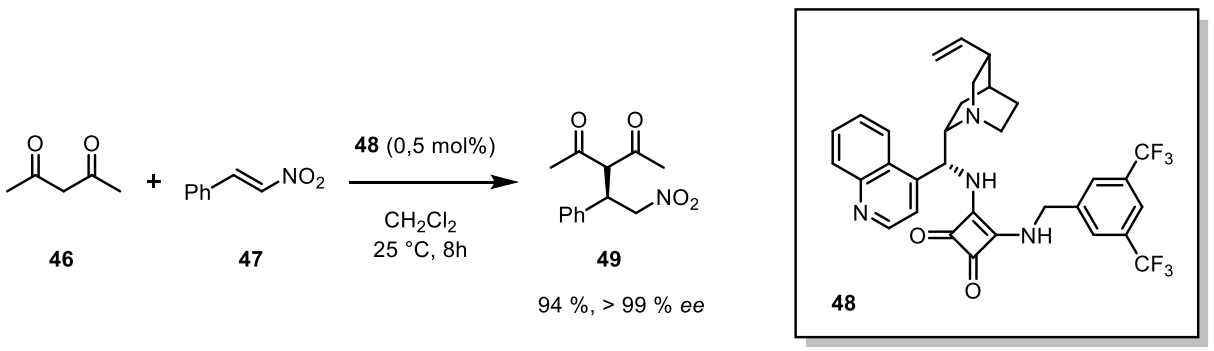


Schéma 10 - Konjugovaná adice 2,4-pentadionu na nitrostyren

Rawalovy katalyzátory se ukázaly být účinnými při konjugované adici thiolů **51** na *trans*-chalkony **50** (Schéma 11), kde při reakci v toluenu dosahovaly velmi vysokého výtěžku a enantiomerního přebytku.[37]

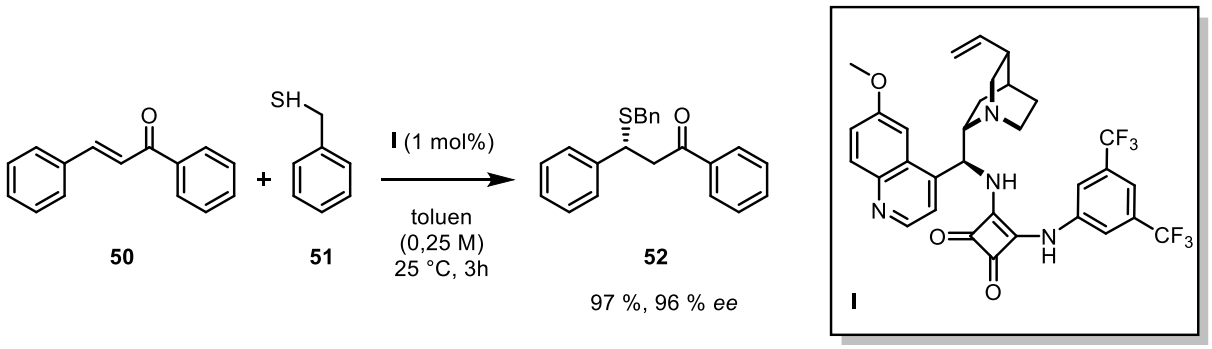


Schéma 11 - Konjugovaná adice benzoyl thiolu na *trans*-chalkon

V roce 2010 byla poté W. Yangem a D.-M. Duem představena vysoce enantioselektivní Michaelova adice nitroalkanů **54** na chalkony **53** (Schéma 12). Oba enantiomery produktu **55** byly získány ve vysokém výtěžku a výborné enantioselektivitě.[38] Skupina Dua v následujících letech použila squaramidové katalyzátory také v Mannichově reakci[39], aza-Henryho reakci[40], Streckerově reakci[41] a některých domino reakcích.[42,43]

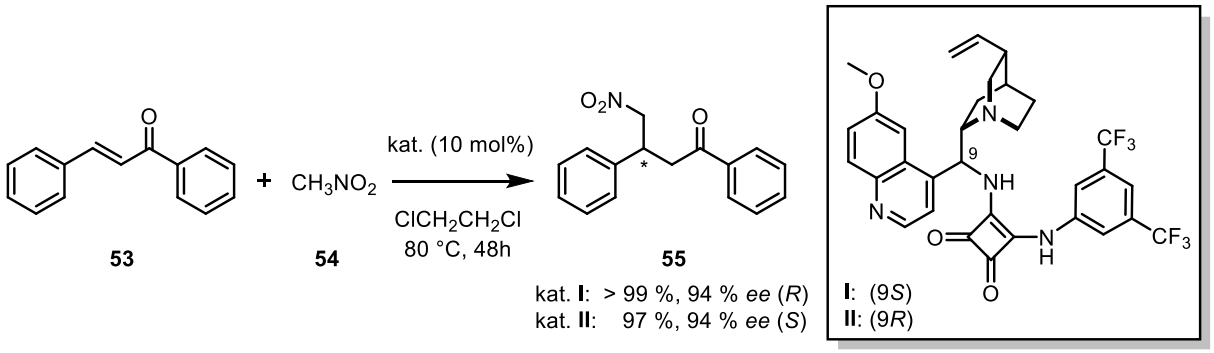


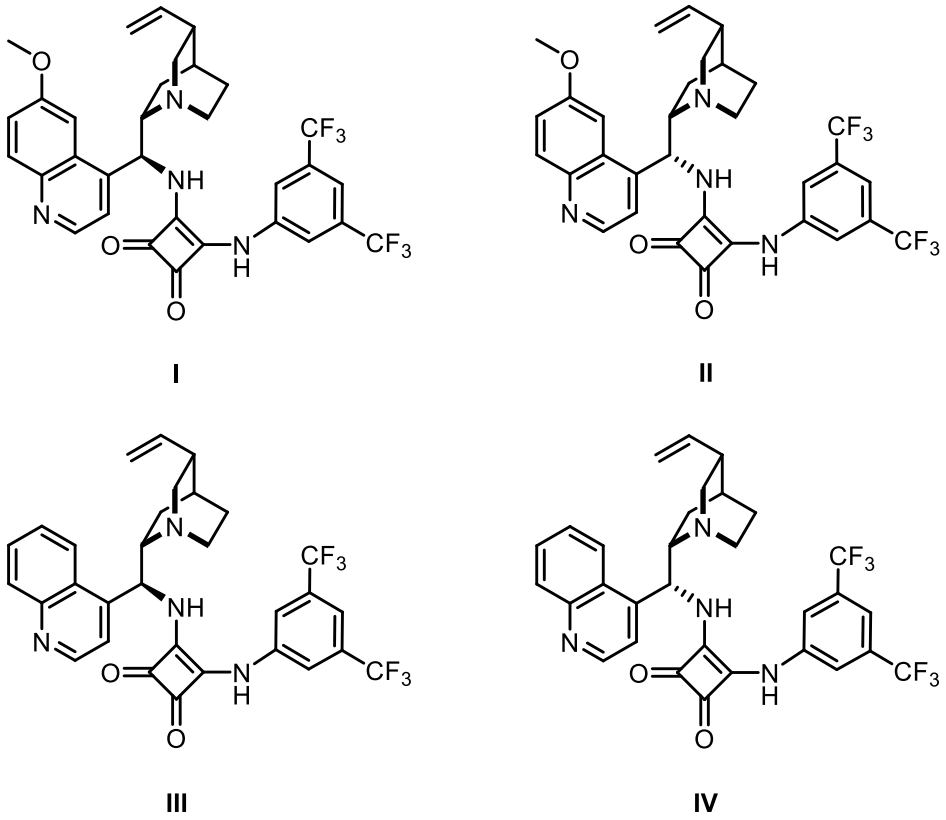
Schéma 12 - Michaelova adice nitromethanu na chalkon

Jak bylo doloženo, bifunkční squaramidové katalyzátory poskytují vysoké výtěžky rozličných chemických látek s vysokou enantiomerní čistotou. Strukturně jsou tedy vhodnou alternativou na katalýzu reakcí, ve kterých se thiomočovinové katalyzátory ukázaly jako málo efektivní.

2. Cíle práce

Zmíněné 9-amino(9-deoxy)*epi* deriváty cinchonových alkaloidů nacházejí uplatnění jako katalyzátory v širokém spektru asymetrických reakcí. Strukturním uspořádáním jsou také vhodným substrátem k přípravě bifunkčních katalyzátorů. S ohledem na jejich využití byla cílem této práce příprava série 9-amino(9-deoxy)*epi* derivátů a od nich odvozených bifunkčních squaramidových katalyzátorů. Tento cíl zahrnoval několik dílčích kroků:

1) Porovnání optimalizované tříkrokové syntézy a syntézy za využití Mitsunobuovy reakce na přípravě vybraného 9-amino(9-deoxy)*epi* derivátu cinchonových alkaloidů.
2) Příprava čtyř 9-amino(9-deoxy)*epi* derivátů cinchonových alkaloidů.
3) Příprava bifunkčních squaramidových katalyzátorů (Obr. 8).



Obrázek 8 - Připravované bifunkční squaramidové katalyzátory **I** – **IV**

3. Výsledky a diskuze

3.1. Obecné schéma přípravy squaramidových katalyzátorů

Příprava primárních aminů **35a** – **35d** a squaramidových katalyzátorů **I** – **IV** je naznačena na Schématu 13. Nejprve bylo potřeba experimentálně porovnat dvě známé metody pro přípravu primárních aminů cinchonových alkaloidů. Metoda A vycházející z cinchonových alkaloidů byla navržena v naší laboratoři a optimalizována Bedřichem Formánkem.[44] V této metodě je jako klíčový meziprodukt pro tvorbu azidu **57a** využíván mesylát **56a**, který je následně použit do S_N2 substituce s azidem sodným pro tvorbu azidu **57a** se změnou konfigurace na C9. Naopak metoda B, publikovaná skupinou T. Soóse,[45] zahrnuje využití Mitsunobuovy reakce pro tvorbu azidu **57a** v jednom reakčním kroku. Posledním krokem u obou metod je Staudingerova redukce azidu **57a** vedoucí k tvorbě primárního aminu cinchonového alkaloidu **35a**.[44]

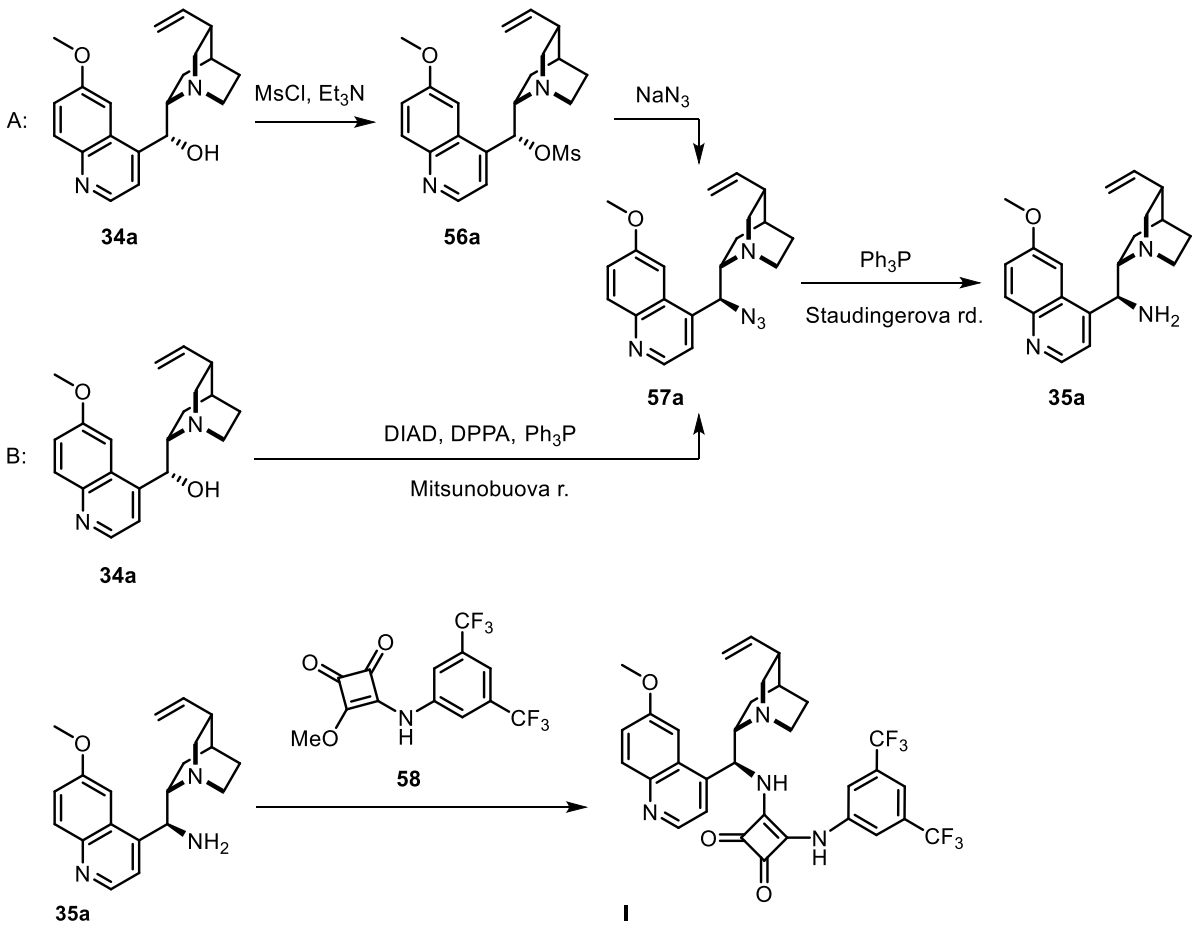


Schéma 13 - Schéma přípravy squaramidových katalyzátorů vycházející z chininu **34a**

K přípravě squaramidových katalyzátorů bylo vycházeno ze syntézy publikované v roce 2008 skupinou Vireshe H. Rawala,[36] a následně W. Yangem a D.-M. Duem v roce 2010 za použití jiného rozpouštědla.[38] Obě tyto metody nejprve popisují přípravu squaramidu **58**, který poté adičně-eliminační reakcí s primárním aminem cinchonového alkaloidu **35a** poskytuje příslušný squaramidový katalyzátor **I**.

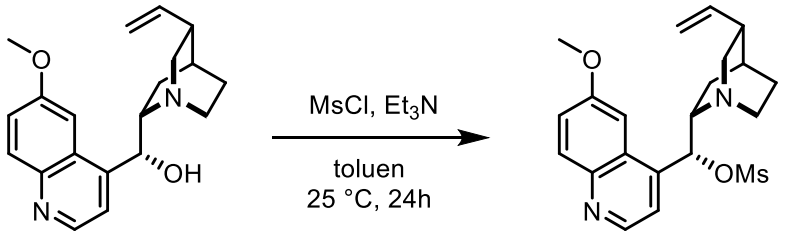
Po navržení reakčního schématu bylo přistoupeno k samotné přípravě.

3.2. Příprava aminu 35a tříkrokovou syntézou

Nejdříve byla provedena příprava vybraného aminu **35a** optimalizovanou tříkrokovou metodou A. Výchozí sloučeninou pro přípravu aminu **35a** byl chinin **34a**.

3.2.1. Příprava sulfonového esteru

V prvním kroku tříkrokové syntézy reagoval chinin **34a** s mesylchloridem (MsCl) v přítomnosti Et_3N za vzniku mesylovaného derivátu **56a** (Schéma 14). Reakce byla provedena v 1 mmol měřítku a její průběh byl monitorován pomocí TLC (CH_2Cl_2:MeOH = 20:1). Surový produkt **56a** nebyl přečištěn a byl použit do následné reakce s azidem sodným.

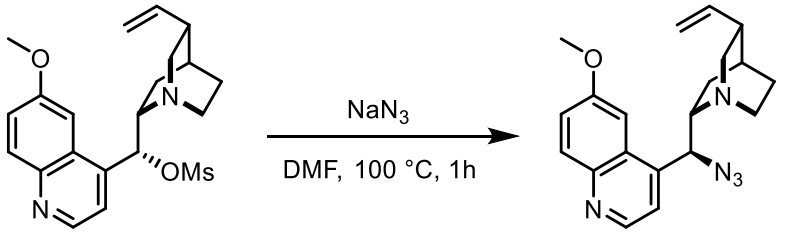


34a **56a**

Schéma 14 - Příprava mesylovaného derivátu chininu **56a**

3.2.2. Příprava azidu

Po přípravě mesylovaného derivátu chininu **56a** následovala S_N2 substituce s azidem sodným za tvorby azidu **57a** (Schéma 15). Konverze výchozí látky byla potvrzena pomocí TLC (CH_2Cl_2:MeOH = 20:1) vyvoláním v 4-(4-nitrobenzyl)pyridinu. Surový produkt byl přečištěn chromatografií na sloupci silikagelu s 84% výtěžkem látky **57a**.

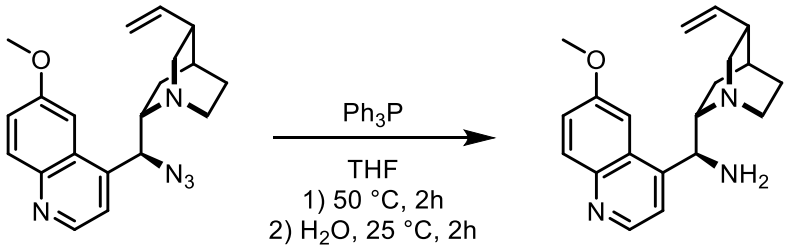


56a **57a** 84 %

Schéma 15 - Příprava azidu **57a**

3.2.3. Příprava aminu

Na přípravu aminu **35a** byla následně použita Staudingerova redukce[46] azidu **57a** (Schéma 16), kdy byly nejdříve derivát **57a** a trifenylfosfin zahřívány v suchém tetrahydrofuranu (THF) po dobu 2h. Po tvorbě fosfazénového intermediátu byla přidána voda. Reakční směs byla poté míchána po dobu 3h při 25 °C. Po extrakci byla přítomnost amino skupiny produktu detekována pomocí TLC (EtOAc:MeOH:aq.NH_3 = 50:50:1) a vyvolání v ninhydrinu. Produkt byl přečištěn chromatografií na sloupci silikagelu. Výtěžek dosahoval 67 %. Souhrnný výtěžek látky **35a** činil 56 %



57a **35a** 67 %

Schéma 16 - Příprava 9-amino(9-deoxy)*epi*-chininu **35a** Staudingerovou redukcí

3.3. Příprava aminu 35a za použití Mitsunobuových podmínek

Druhým způsobem přípravy aminu **35a** bylo využití modifikovaných Mitsunobuových podmínek a následné Staudingerovy redukce[45,46,47] formou one-pot reakce (Schéma 17). Příslušný cinchonový alkaloid **34a** byl v prvním kroku společně s trifenylfosfinem (Ph_3P) rozpuštěn v suchém THF. Po přidání diisopropylazodikarboxylátu (DIAD) byl za současného chlazení přidán roztok difenylfosforylazidu (DPPA) v THF. V druhém kroku byl poté k vytvořenému azidu **57a** přidán Ph_3P. Přidání vody k formujícímu se fosfazénovému

intermediátu vedlo k tvorbě primárního aminu **35a**. Následnou extrakcí byl produkt přečištěn od v obou krocích vznikajícího trifenylfosfin oxidu. Výsledný produkt byl dočištěn chromatografií na sloupci silikagelu (EtOAc:MeOH:aq.NH_3 = 50:50:1). Výtěžek produktu **35a** činil 80 %.

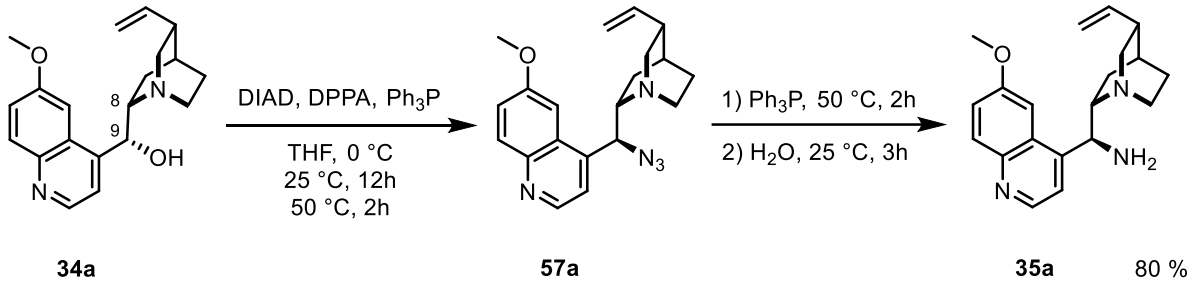


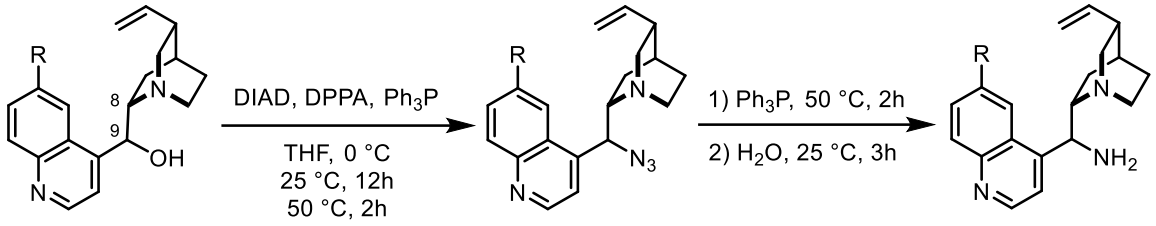
Schéma 17 - Příprava 9-amino(9-deoxy)*epi*-chininu **35a** za využití Mitsunobuových podmínek a Staudingerovy redukce

Vzhledem k rychlejšímu provedení reakce formou one-pot byla v této práci upřednostněna příprava za použití modifikovaných Mitsunobuových podmínek. Souhrnný výtěžek přípravy 9-amino(9-deoxy)*epi*-chininu byl v případě Mitsunobuovy reakce o 24 % vyšší než u tříkrokové syntézy. Přes výhody modifikovaných Mitsunobuových podmínek je však stále nutno zdůraznit ekonomický význam zmíněné tříkrokové syntézy, kde je minimalizováno nebo zcela vynecháno použití drahých reagentů.

3.4. Příprava výchozích aminů 35a – 35d za použití Mitsunobuových podmínek

Výchozí aminy **35a** – **35d** pro přípravu squaramidových katalyzátorů **I** – **IV** byly připraveny dle zvolené dvoukrokové metody využívající Mitsunobuových podmínek (Schéma 18).

Během přípravy aminů **35c** a **35d** byla reakční směs po přidání vody míchána do druhého dne. Prodloužení tohoto kroku nijak neovlivnilo průběh reakce. Po tvorbě primárního aminu byly surové produkty přečištěny na sloupci silikagelu (EtOAc:MeOH:aq.NH_3 = 75:25:1). Výtěžky pro jednotlivé deriváty jsou uvedeny v Tab. 1.



34a: R = OMe, (9*S*, 9*R*)
34b: R = OMe, (9*R*, 9*S*)
34c: R = H, (9*S*, 9*R*)
34d: R = H, (9*R*, 9*S*)

57a: R = OMe, (9*S*, 9*S*)
57b: R = OMe, (9*R*, 9*R*)
57c: R = H, (9*S*, 9*S*)
57d: R = H, (9*R*, 9*R*)

35a: R = OMe, (9*S*, 9*S*)
35b: R = OMe, (9*R*, 9*R*)
35c: R = H, (9*S*, 9*S*)
35d: R = H, (9*R*, 9*R*)

Schéma 18 - Příprava 9-amino(9-deoxy)*epi* derivátů **35a** – **35d** za využití Mitsunobuových podmínek

Tabulka 1 - Připravené amino deriváty **35a** – **35d**

látka	R	konfigurace	výtěžek (%)
35a	-OMe	(8*S*,9*S*)	92
35b	-OMe	(8*R*,9*R*)	73
35c	-H	(8*S*,9*S*)	83
35d	-H	(8*R*,9*R*)	84

Nejlepšího výtěžku bylo dosaženo při přípravě aminu **35a** odvozeného od chininu **34a**. Naopak amin **35b** připravený z chinidinu **34b** byl získán v nejnižším výtěžku 73 %.

3.5. Příprava squaramidu 58

K samotné přípravě bifunkčních squaramidových katalyzátorů byl využit squaramid **58** připravený substituční reakcí 3,5-bis(trifluoromethyl)anilinu **60** s 3,4-dimethylcyklobut-3-en-1,2-dionem **59** v suchém methanolu (Schéma 19). Reakční směs byla míchána po dobu 3 dní při laboratorní teplotě. Výsledný produkt byl získán filtrací. Po vyzkoušení rozdílných frit se osvědčila až S4 frita, kdy nedocházelo k téměř žádným ztrátám produktu. Výsledný squaramid **58** byl obdržen ve výtěžcích 66 – 78 %.

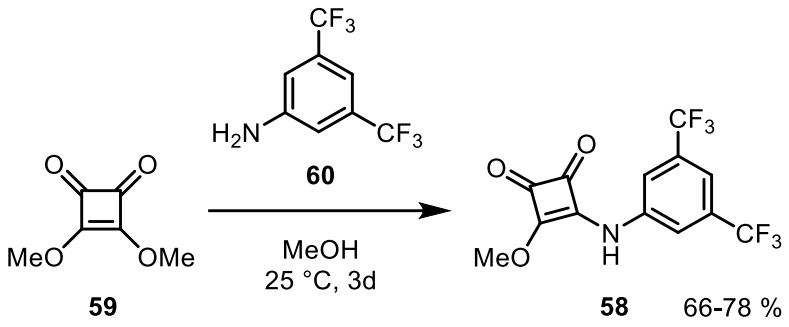


Schéma 19 - Příprava squaramidu **58**

3.6. Příprava katalyzátorů I – IV na bázi cinchonových alkaloidů

Squaramidové katalyzátory **I** – **IV** byly připraveny adičně-eliminační reakcí aminů **35a – 35d** s připraveným squaramidem **58**. Původní způsob přípravy squaramidových katalyzátorů, zveřejněný skupinou Vireshe H. Rawala, využíval suchého MeOH jako rozpouštědla.[36] Dosažený výtěžek přípravy 9-amino(9-deoxy)*epi*-chininu **35a** provedený za použití MeOH E. Sorrentinem a S. J. Connonem v roce 2016 odpovídal 75 %.[48] Článek W. Yanga a D.-M. Dua z roku 2010 poté popisoval reakci v suchém CH_2Cl_2 s výtěžkem 80 % při využití stejného amino derivátu **35a** (Schéma 20).[38] K porovnání těchto dvou metod přípravy byl v této práci taktéž využit amin **35a**.

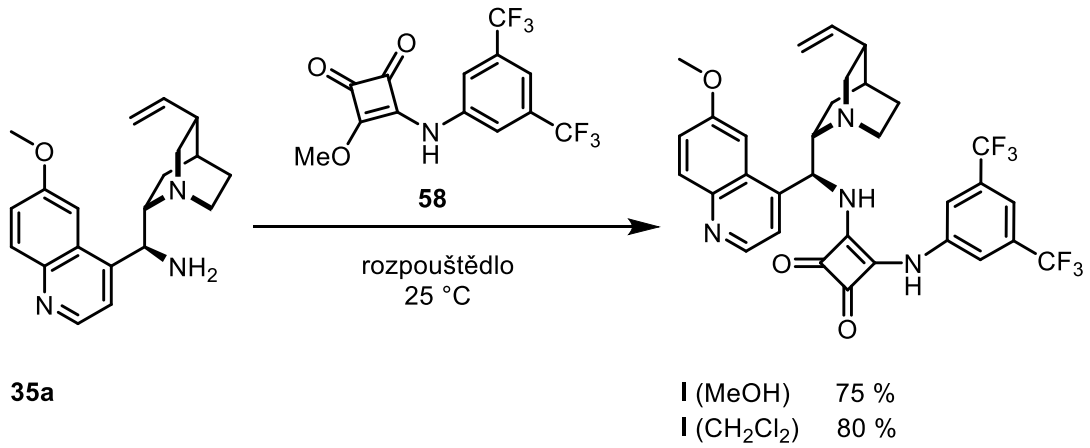


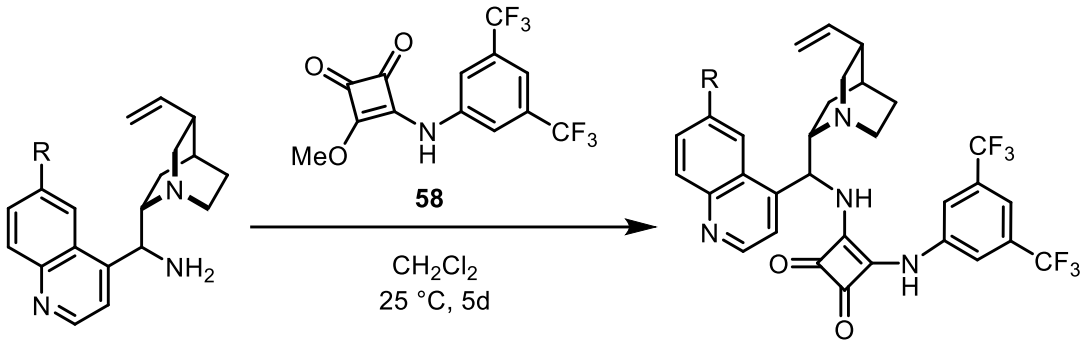
Schéma 20 – Porovnání dosažených výtěžků při přípravě squaramidového katalyzátoru **I** v publikovaných článcích

Nejdříve byla reakce provedena v suchém CH_2Cl_2, kdy byla reakční směs míchána po dobu 5 dní při 25 °C. Po filtraci přes S4 fritu bylo dosaženo výtěžku 32 %, který byl však ještě snížen na 17 % obtížnou separací na sloupci silikagelu. Reakce byla následně provedena v suchém MeOH a i bez přečištění na sloupci silikagelu vedla pouze k výtěžku 13 %. Po zkrácení reakční doby na 3 dny bylo s 9-amino(9-deoxy)*epi*-chininem **35a** dosaženo výtěžku 79 %. Při provedení reakce v 5 mmol měřítku však výtěžek výrazně klesl. Porovnání výtěžků je uvedeno v Tab. 2.

Tabulka 2 - Porovnání výtěžků squaramidového katalyzátoru **I** při použití suchého MeOH a suchého CH_2Cl_2 jako rozpouštědla

reakce	množství 35a (mmol)	rozpouštědlo	čas (d)	přečištění	výtěžek (%)
1	1,0	MeOH	3	chromatografie	79
2	5,0	MeOH	4	chromatografie	7
3	0,7	CH_2Cl_2	5	chromatografie	66
4	5,0	CH_2Cl_2	5	chromatografie	80

Zvolenými reakčními podmínkami pro přípravu squaramidových katalyzátorů **II** – **IV** byla kvůli zachování vysokého výtěžku v rozdílných měřítcích reakční doba 5 dní při 25 °C za použití suchého CH_2Cl_2 (Schéma 21). Surové produkty byly po reakci přečištěny na sloupci silikagelu s gradientem, kdy počínající mobilní fází byl CH_2Cl_2 a MeOH v poměru 30:1.



35a: R = OMe, (8*S*, 9*S*)
35b: R = OMe, (8*R*, 9*R*)
35c: R = H, (8*S*, 9*S*)
35d: R = H, (8*R*, 9*R*)

I: R = OMe, (8*S*, 9*S*)
II: R = OMe, (8*R*, 9*R*)
III: R = H, (8*S*, 9*S*)
IV: R = H, (8*R*, 9*R*)

Schéma 21 - Příprava bifunkčních squaramidových katalyzátorů **I** – **IV**

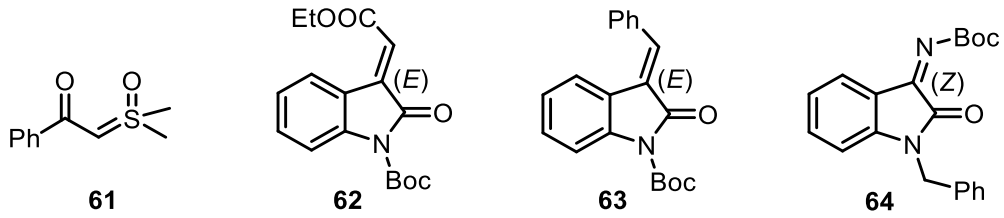
Z důvodu uspokojivých výtěžků squaramidových katalyzátorů **I** – **IV** (Tab. 3) v 5 mmol měřítku nebyly dále studovány podmínky zahrnující změnu poměru výchozích aminů **35a** – **35d** a squaramidu **58**.

Tabulka 3 – Připravené squaramidové katalyzátory **I** – **IV**

látka	amino derivát (reagent)	výtěžek (%)
I	**35a**	80
II	**35b**	62
III	**35c**	87
IV	**35d**	57

3.7. Testování připravených katalyzátorů

Nad rámec této práce byly připravené squaramidové katalyzátory **I** a **IV** testovány v nově navržených spirocyklizačních reakcích sulfoxidového ylidu **61** a derivátů oxindolu **62** – **64** (Obr. 9). Reakce byly monitorovány pomocí TLC (při využití mobilní fáze hexan:EtOAc v poměrech 5:1 a 2:1 a činidel AMC a $KMnO_4$) a ^1H NMR reakčních směsí.



Obrázek 9 - Sulfoxidový ylid **61**, derivát oxindolu **62**, derivát oxindolu **63**, ketimin odvozený od isatinu **64**

První navrženou reakcí byla reakce esteru oxindolu **62** se sulfoxidovým ylidem **61** (Schéma 22). Z důvodu vysokého výtěžku produktu **65** (77 %) při provedení této reakce bez použití katalyzátoru, a tedy preferenci reakční cesty bez zapojení katalyzátoru, nebyla reakce dále testována za využití katalýzy squaramidovými katalyzátory.

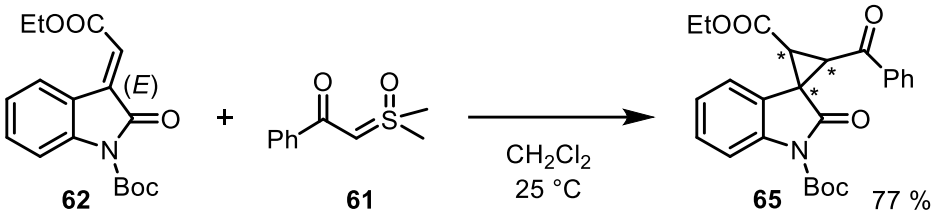


Schéma 22 - Spirocyklizační reakce derivátu oxindolu **62** se sulfoxidovým ylidem **61**

V druhém případě reagoval sulfoxidový ylid **61** se substituovaným oxindolem **63** (Schéma 23). Při provedení reakce bez katalyzátoru docházelo k nulové konverzi výchozích látek na produkt **66**. Při použití 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktanu (DABCO) jako katalyzátoru byla z ^{1}H NMR spektra stanovena neúplná konverze s diastereomerním poměrem 1:15 a finální produkt **66** byl izolován jako majoritní diastereomer na sloupci silikagelu. Z důvodu nízké konverze při katalýze squaramidovými katalyzátory **I** a **IV** nebylo možné zjistit poměr diastereomerů v reakční směsi. V obou případech se podařilo izolovat majoritní diastereomer, u něhož byl určen enantioselektivní přebytek 8 a 13 %.

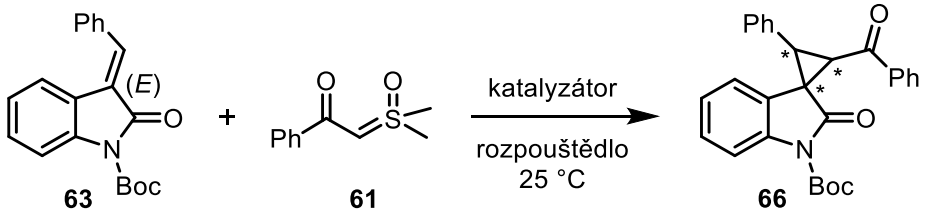


Schéma 23 - Spirocyklizační reakce derivátu oxindolu **63** se sulfoxidovým ylidem **61**

Ke zrychlení a zvýšení konverze byla reakce testována se squaramidovým katalyzátorem **I** za použití toluenu a diethyletheru jako rozpouštědla. Při provedení reakce v toluenu nedocházelo k plné konverzi výchozích látek a podařilo se izolovat pouze 4 % produktu **66**, jenž dosahoval 10% enantiomerního přebytku. Podobně tomu bylo i v případě použití diethyletheru jako rozpouštědla, kdy došlo k mírného zvýšení výtěžku, avšak ke snížení enantioselektivity (Tab. 4).

Tabulka 4 - Přehled provedených reakcí za tvorby produktu **66**

reakce	rozpouštědlo	kat. (10 mol%)	čas (d)	*d.r.*	výtěžek (%)	*ee* (%)
1	CH_2Cl_2	**IV**	5	n.d.	5	8
2	CH_2Cl_2	**I**	5	n.d.	5	13
3	toluen	**I**	5	n.d.	4	10
4	Et_2O	**I**	5	n.d.	11	6

Na závěr byly squaramidové katalyzátory testovány v reakci sulfoxidového ylidu **61** s derivátem ketiminu **64** (Schéma 24). Při provedení studované reakce v dichlormethanu docházelo jak bez využití katalyzátoru, tak s využitím DABCO i obou squaramidových katalyzátorů **I** a **IV** po 5 dnech pouze k hydrolýze výchozího ketiminu **64**. Provedení za využití suchého toluenu jako rozpouštědla a molekulových sít taktéž nevedlo ke konverzi výchozích látek na produkt **67**.

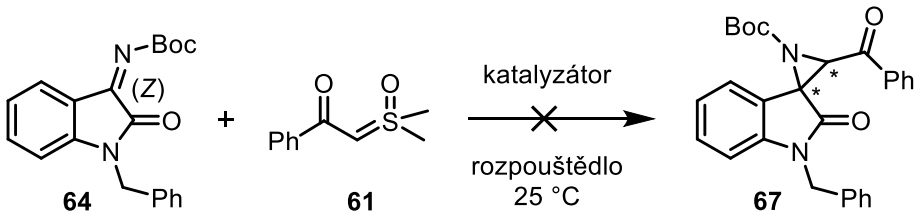


Schéma 24 - Spirocyklizační reakce derivátu ketiminu **64** se sulfoxidovým ylidem **61**

4. Experimentální část

4.1. Obecné poznámky k experimentální části

Ke stanovení průběhu reakcí a čistoty látek byly využívány TLC desky Kieselgel 60 F_{254} (Merck, 20 x 20 cm). Detekce TLC desek byla prováděna pomocí UV záření použitím UV lampy NU – 6KL o vlnových délkách $\lambda = 254$ nm a 366 nm. K vyvolávání TLC desek byla poté použita následující činidla: ninhydrin připravený rozpuštěním ninhydrinu (0,2 g) v 96% roztoku ethanolu (100 ml), AMC připravené rozpuštěním kyseliny fosfomolybdenové (25 g) a dihydrátu síranu ceričitého (10 g) ve vodném roztoku kyseliny sírové (1 l; 1,2 M) a $KMnO_4$ připravené rozpuštěním $KMnO_4$ (0,75 g) ve vodě (50 ml). TLC desky byly zahřívány horkovzdušnou pistolí.

K přečištění a separaci látek byla využita sloupcová kapalinová chromatografie, kde byl jako stacionární fáze použit silikagel Fluka 60 (40 – 63 μm). Jako mobilní fáze byla použita předem předestilovaná rozpouštědla.

Pro odpaření rozpouštědel za sníženého tlaku byla použita rotační vakuová odparka (RVO) Büchi Rotavapor R-200. Produkty byly dosušeny na vakuové pumpě za sníženého tlaku.

Specifická optická otáčivost látek $[\alpha]_D^{25}$ byla stanovena přístrojem AUTOMATIC POLARIMETER Autopol III (Rudolph research, Flanders, New Jersey) a uvedena v jednotkách 10^{-1} deg · cm^2 · g^{-1}. Použitá rozpouštědla a koncentrace (v g/100 ml) jsou uvedeny u jednotlivých látek.

Pro charakterizaci produktů nukleární magnetickou rezonancí (NMR) byl použit přístroj Bruker AVANCE III HD 400 (^{1}H spektra měřena při frekvenci 400,13 MHz, ^{13}C spektra při frekvenci 100,61 MHz) a přístroj Bruker AVANCE III 600 MHz (^{1}H spektra měřena při frekvenci 600,17 MHz, ^{13}C spektra při frekvenci 150,91 MHz). Látky byly pro NMR analýzu rozpuštěny v následujících deuterovaných rozpouštědlech: deuterovaný chloroform ($CDCl_3$), deuterovaný methanol (MeOD) a dimethylsulfoxid (DMSO). Chemické posuny byly referencovány vůči residuálním protonům deuterovaného rozpouštědla. Při použití deuterovaného chloroformu byl referencován chemický posun pro ^{1}H spektrum δ_H ($CDCl_3$) = 7,26 ppm a pro ^{13}C spektrum δ_C ($CDCl_3$) = 77,00 ppm, deuterovaný methanol byl referencován pro ^{1}H spektrum δ_H (CD_3OD) = 3,31 ppm a pro ^{13}C spektrum δ_C (CD_3OD) = 49,00 ppm a DMSO pro ^{1}H spektrum δ_H ($(CD_3)_2SO$) = 2,50 ppm a ^{13}C spektrum δ_C ($(CD_3)_2SO$) = 39,52 ppm.

Stanovení molekulové hmotnosti za vysokého rozlišení (HRMS) bylo provedeno přístrojem Q-TOP COMPACT BRUKER. Měření bylo prováděno v dichlormethanu (látky **35a – 35d**, **66**) nebo DMSO (látky **I** – **IV**) za použití ESI ionizace.

Infračervená spektra (IČ) byla měřena metodou ATR na přístroji Avatar 370 FT-IR, ThermoNicolet. Vlnočty měřených látek (ν) jsou uvedeny v cm^{-1}.

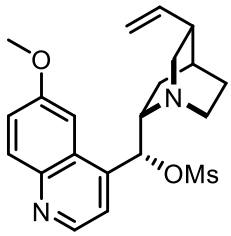
Ke stanovení enantiomerního přebytku byla využita chirální HPLC analýza přístrojem SHIMADZU se spektrofotometrickým detektorem SPD-M20A. Separace enantiomerů probíhala za použití kolony s chirální stacionární fází Daicel Chiralpak® IB.

Použitá rozpouštědla byla zakoupena v *p.a.* čistotě u firem Penta a Lach-Ner, s.r.o. Další rozpouštědla poté u firem Lab-Scan analytical sciences, s. r. o., Acros Organics a Sigma-Aldrich, s. r. o. Suchá rozpouštědla byla připravena standardním způsobem.

Použité chemikálie a výchozí látky byly zakoupeny u firem Fluorochem, Sigma-Aldrich s.r.o., Fluka, Alfa Aesar a TCI Europe N.V. nebo připraveny v laboratoři Skupiny asymetrické syntézy.

4.2. Připravené látky

(*R*)-(6-Methoxychinolin-4-yl)((1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-5-vinylchinuklidin-2-yl)methyl-methansulfonát

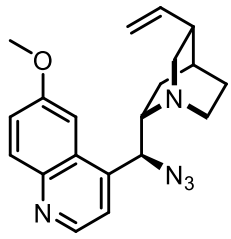


56a

K roztoku chininu **34a** (0,3 g; 1 mmol.) v toluenu (20 ml/1 mmol) byl přidán Et_3N (1,1 ml; 8 mmol.). Po ochlazení reakční směsi na 0 °C byl přikapán MsCl (0,1 ml; 1,3 mmol). Roztok byl míchán přes noc. Po kontrole přítomnosti produktu na TLC byla reakce ukončena přidáním H_2O (10 ml/1 mmol). Produkt byl extrahován Et_2O (3 × 10 ml), vodou (3 × 10 ml) a solankou (1 × 10 ml), poté vysušen bezvodým Na_2SO_4, přefiltrován a odpařen na RVO. Surový produkt **56a** (0,4 g) byl získán ve formě pevné hnědé látky. ^{1}H NMR spektrum odpovídá literatuře.[49]

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.81 = (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.48 – 7.34 (m, 3H), 6.15 (br s, 1H), 5.91 – 5.77 (m, 1H), 5.08 – 4.92 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.42 (br s, 1H), 3.16 – 3.04 (m, 1H), 2.98 (dd, J_1 = 13.8, J_2 = 9.9 Hz, 1H), 2.70 – 2.49 (m, 5H), 2.32 – 2.23 (m, 1H), 2.16 – 2.01 (m, 1H), 1.95 – 1.89 (m, 1H), 1.82 – 1.49 (m, 3H) ppm.

(1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-2-((*S*)-Azido(6-methoxychinolin-4-yl)methyl)-5-vinylchinuklidin

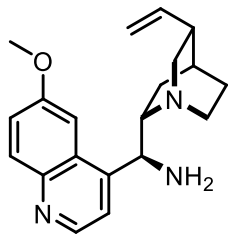


57a

NaN_3 (0,1 g; 1,5 mmol) a 9-mesyloxy(9-deoxy)chinin **56a** (0,3 g; 1 mmol) byly rozpuštěny v suchém DMF (1,9 ml/1 mmol) a míchány při 100 °C po dobu 1h. Po kontrole na TLC byla reakční směs zfiltrována přes S3 fritu. Filtrát byl odpařen na RVO. Surový produkt byl přečištěn kolonovou chromatografií (SiO_2, CH_2Cl_2 : MeOH = 50:1, později 30:1). Získané frakce byly odpařeny na RVO. Produkt **57a** (0,3 g) byl získán ve formě hnědého viskózního oleje s výtěžkem 84 %. ^{1}H NMR spektrum odpovídá literatuře.[50]

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.78 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 9.2, 2.7 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 5.76 (ddd, J_1 = 17.4, J_2 = 10.3, J_3 = 7.2 Hz, 1H), 5.00 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.32 (dd, J_1 = 14.1, J_2 = 10.1 Hz, 1H), 3.27 – 3.17 (m, 1H), 2.94 – 2.81 (m, 2H), 2.30 (br m, 1H), 1.70 (br s, 1H), 1.67 (q, *J* = 3.1 Hz, 1H), 1.63 – 1.58 (m, 1H), 1.58 – 1.51 (m, 1H), 1.46 – 1.34 (m, 1H), 0.77 (ddt, J_1 = 13.8, J_2 = 7.6, J_3 = 1.9 Hz, 1H) ppm.

(*S*)-(6-Methoxychinolin-4-yl)((1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-5-vinylchinuklidin-2-yl)methanamin



35a

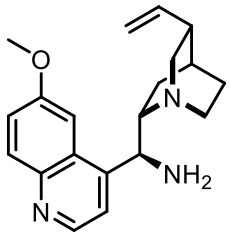
9-Azido(9-deoxy)chinin **57a** (0,3 g; 0,8 mmol) a Ph_3P (0,3 g; 1,1 mmol.) byly rozpuštěny v suchém THF (5 ml/1 mmol), poté míchány 2h při 50 °C. Po ochlazení na laboratorní teplotu byla přidána H_2O (0,1 ml/1 mmol). Reakční směs byla následně míchána 2,5h při laboratorní teplotě, poté odpařena na vakuové odparce a rozpuštěna v CH_2Cl_2 (5 ml/1 mmol) a 10% HCl (5 ml/1 mmol). Roztok byl extrahován CH_2Cl_2 (4 × 5 ml/1 mmol), vodná fáze poté zneutralizována aq. NH_3 a extrahována CH_2Cl_2 (4 × 5 ml/ 1 mmol). Spojené organické fáze byly vysušeny bezvodým Na_2SO_4, zfiltrovány a odpařeny na vakuové odparce. Směs byla přečištěna na kolonové chromatografii (SiO_2, EtOAc : MeOH : aq. NH_3 = 75:25:1, 50:50:1). Frakce produktu **35a** byly odpařeny na RVO. Produkt **35a** (0,2 g) byl získán ve formě hnědého viskózního oleje s výtěžkem 67 %. ^{1}H NMR spektrum odpovídá literatuře.[51]

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 8.70 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.46 (dd, J_1 = 9.2, J_2 = 2.7 Hz, 1H), 5.90 (ddd, J_1 = 17.5, J_2 = 10.3, J_3 = 7.6 Hz, 1H), 5.10 – 4.97 (m, 2H), 4.76 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.41 – 3.34 (m, 1H), 3.34 – 3.28 (m, 1H), 3.23 (q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 2.91 – 2.80 (m, 2H), 2.37 (s, 1H), 1.64 (dd, J_1 = 12.7, J_2 = 4.8 Hz, 3H), 1.48 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 0.75 (ddt, J_1 = 13.5, J_2 = 7.5 Hz, 1H) ppm.

Obecný postup k přípravě 9-amino cinchonových alkaloidů z odpovídajících cinchonových alkaloidů

Odpovídající alkaloid **34a**–**34d** (1 ekv.) a Ph_3P (1,2 ekv.) byly rozpuštěny v suchém THF (5 ml/1 mmol). Směs byla ochlazena na 0 °C. Následně byl přidán DIAD (1,2 ekv.) a roztok DPPA (1,2 ekv.) v suchém THF (2 ml / 1,2 mmol DPPA). Směs byla při laboratorní teplotě míchána přes noc. Další den byl roztok 2h míchán při 50 °C, poté byl přidán Ph_3P (1,3 ekv.). Po následujících 2h a ochlazení reakční směsi na laboratorní teplotu byla přidána H_2O (0,1 ml/1 mmol) a roztok byl míchán další 3h. Poté byl odpařen na vakuové odparce, rozpuštěn v CH_2Cl_2 (5 ml/1 mmol) a 10% HCl (5 ml/1 mmol) a extrahován CH_2Cl_2 (4 × 5 ml/1 mmol). Vodná fáze byla zneutralizována aq. NH_3 a extrahována CH_2Cl_2 (4 × 5 ml/1 mmol). Spojené organické fáze byly vysušeny bezvodým Na_2SO_4, zfiltrovány a odpařeny na RVO. Směs byla přečištěna kolonovou chromatografií (SiO_2, EtOAc : MeOH : aq. NH_3 = 75:25:1). Spojené frakce produktu byly odpařeny na RVO.

(*S*)-(6-Methoxychinolin-4-yl)((1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-5-vinylchinuklidin-2-yl)methanamin

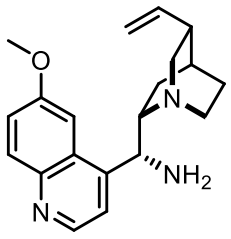


35a

Látka **35a** byla připravena z chininu **34a** (3,2 g; 10 mmol) dle obecného postupu. Získaný produkt **35a** (3,0 g) byl ve formě hnědého viskózního oleje o výtěžku 92 %. ^{1}H NMR a ^{13}C NMR spektra odpovídají literatuře.[51]

$[\alpha]_D^{25}$ = +92,3 (*c* = 1,30; $CHCl_3$); **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.73 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.70 – 7.57 (m, 1H), 7.44 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.37 (dd, J_1 = 9.2, J_2 = 2.7 Hz, 1H), 5.79 (ddd, J_1 = 17.5, J_2 = 10.3, J_3 = 7.5 Hz, 1H), 5.03 – 4.92 (m, 2H), 4.59 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.27 (dd, J_1 = 13.8, J_2 = 10.0 Hz, 1H), 3.23 – 3.15 (m, 1H), 3.14 – 3.03 (m, 1H), 2.85 – 2.74 (m, 2H), 2.30 (s, 2H), 1.61 (dt, J_1 = 6.1, J_2 = 3.0 Hz, 1H), 1.55 (ddq, J_1 = 9.3, J_2 = 5.6, J_3 = 2.9 Hz, 2H), 1.42 (t, *J* = 10.7 Hz, 2H), 0.76 (ddt, J_1 = 13.6, J_2 = 5.9 Hz, 1H) ppm; **^{13}C NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 157.7, 147.8, 147.0, 144.7, 141.7, 131.8, 128.8, 121.3, 119.9, 114.4, 102.0, 61.9, 56.3, 55.7, 55.6, 41.0, 39.8, 28.2, 27.6, 26.0 ppm; **HRMS (ESI+)** m/z vypočteno pro $C_{20}H_{25}N_3O$ $[M+H]^+$ = 324.2031, nalezeno = 324.2070.

(*R*)-(6-Methoxychinolin-4-yl)((1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-5-vinylchinuklidin-2-yl)methanamin

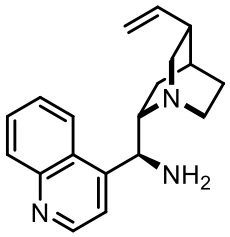


35b

Látka **35b** byla připravena z chinidinu **34b** (4,9 g; 15 mmol) dle obecného postupu. Získaný produkt **35b** (3,5 g) byl ve formě hnědého viskózního oleje s výtěžkem 73 %. ^{1}H NMR a ^{13}C NMR spektra odpovídají literatuře.[51]

$[\alpha]_D^{25}$ = +46,0 (*c* = 1,08; $CHCl_3$); **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.73 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.51 (br s, 1H), 7.36 (dd, J_1 = 9.2, J_2 = 2.7 Hz, 1H), 5.87 (ddd, J_1 = 17.1, J_2 = 10.6, J_3 = 6.5 Hz, 1H), 5.10 – 5.01 (m, 2H), 4.66 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.07 – 2.88 (m, 5H), 2.26 (m, 2H), 2.08 (br s, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.52 (td, J_1 = 7.8, J_2 = 7.3, J_3 = 2.5 Hz, 2H), 1.13 (dd, J_1 = 13.5, J_2 = 8.8 Hz, 1H), 0.99 – 0.89 (m, 1H) ppm; **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl3) δ = 157.6, 147.8, 147.6, 144.7, 140.8, 131.8, 128.6, 121.6, 120.0, 114.4, 101.5, 62.4, 55.5, 51.4, 49.6, 47.5, 39.5, 27.6, 26.8, 25.0 ppm; **HRMS (ESI+)** m/z vypočteno pro $C_{20}H_{25}N_3O$ $[M+H]^+$ = 324.2031, nalezeno = 324.2073.

(*S*)-Chinolin-4-yl((1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-5-vinylchinuklidin-2-yl)methanamin

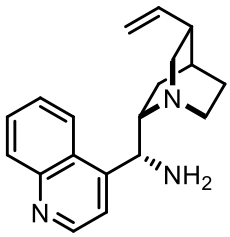


35c

Látka **35c** byla připravena z cinchonidinu **34c** (2,9 g; 10 mmol) dle modifikovaného obecného postupu. Po přidání H_2O byla směs míchána do druhého dne. Získaný produkt **35c** (2,4 g) byl ve formě hnědého viskózního oleje s výtěžkem 83 %. ^{1}H NMR a ^{13}C NMR spektra odpovídají literatuře.[51]

$[\alpha]_D^{25}$ = +85,7 (*c* = 1,12; $CHCl_3$); **^{1}H NMR** (400 MHz, CDCl3) δ = 8.89 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.13 (dd, J_1 = 8.6, J_2 = 1.3 Hz, 1H), 7.71 (ddd, J_1 = 8.4, J_2 = 6.8, J_3 = 1.4 Hz, 1H), 7.58 (ddd, J_1 = 8.4, J_2 = 6.8, J_3 = 1.4 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 5.79 (ddd, J_1 = 17.5, J_2 = 10.3, J_3 = 7.4 Hz, 1H), 5.04 – 4.92 (m, 2H), 4.71 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.32 – 3.18 (m, 2H), 3.11 (q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 2.88 – 2.76 (m, 2H), 2.47 (s, 2H), 2.33 – 2.25 (m, 1H), 2.03 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 1.65 – 1.52 (m, 3H), 1.47 – 1.37 (m, 1H), 0.75 (ddt, J_1 = 13.8, J_2 = 7.4, J_3 = 1.9 Hz, 1H) ppm; **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl3) δ = 150.5, 150.1, 148.6, 141.7, 130.6, 129.2, 127.9, 126.7, 123.4, 119.7, 114.6, 62.1, 56.3, 51.8, 41.0, 39.8, 28.1, 27.6, 26.1 ppm; **HRMS (ESI+)** m/z vypočteno pro $C_{19}H_{23}N_3$ $[M+H]^+$ = 294.1926, nalezeno = 294.1966.

(*R*)-Chinolin-4-yl((1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-5-vinylchinuklidin-2-yl)methanamin

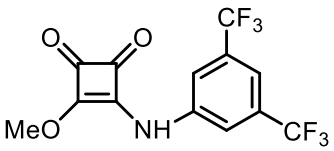


35d

Látka **35d** byla připravena z cinchoninu **34d** (2,9 g; 10 mmol) dle modifikovaného obecného postupu. Po přidání H_2O byla směs míchána do druhého dne. Získaný produkt **35d** (2,5 g) byl ve formě hnědého viskózního oleje s výtěžkem 84 %. ^{1}H NMR a ^{13}C NMR spektra odpovídají literatuře.[51]

$[\alpha]_D^{25}$ = +82,5 (*c* = 1,03; $CHCl_3$); **^{1}H NMR** (400 MHz, MeOD) δ = 8.86 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.11 – 8.06 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.71 (m, 2H), 5.89 (ddd, J_1 = 17.2, J_2 = 10.5, J_3 = 6.7 Hz, 1H), 5.15 – 5.06 (m, 2H), 4.91 – 4.88 (m, 1H), 3.14 – 2.99 (m, 5H), 2.34 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 1.60 (dt, J_1 = 13.3, J_2 = 4.5 Hz, 5H), 1.10 – 1.02 (m, 1H), 1.00 – 0.93 (m, 1H) ppm; **^{13}C NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 150.3, 150.2, 148.6, 140.6, 130.5, 129.0, 126.4, 126.4, 123.4, 119.7, 114.6, 62.2, 49.6, 47.4, 39.7, 27.7, 26.7, 25.1, 24.7 ppm; **HRMS (ESI+)** m/z vypočteno pro $C_{19}H_{23}N_3$ $[M+H]^+$ = 294.1926, nalezeno = 294.1966.

3-((3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl)amino)-4-methoxycyclobut-3-ene-1,2-dione



58

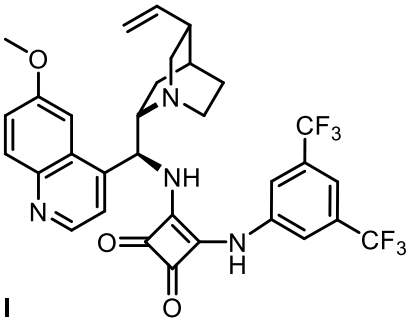
Látka **59** (8,5 g; 60 mmol) byla rozpuštěna v suchém MeOH (85 ml). Do roztoku byl následně přidán anilin **60** (15,2 g; 66 mmol). Směs byla míchána pod argonem při laboratorní teplotě po dobu 3 dní. Poté filtrována přes S4 fritu. Výsledný produkt byl odpařen na RVO. Produkt **58** (14,7 g) byl získán ve formě bílé pevné látky s výtěžkem 72 %. ^{1}H NMR a ^{13}C NMR spektra odpovídají literatuře.[38]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 11.18 (s, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.76 (s, 1H), 4.41 (s, 3H) ppm; **^{13}C NMR** (101 MHz, DMSO) δ = 187.4, 184.5, 179.9, 169.1, 140.5, 140.2, 131.2 (q, *J* = 33.1 Hz), 127.1, 124.4, 121.7, 119.3, 116.3, 60.9 ppm.

Obecný postup k přípravě squaramidových derivátů z odpovídajících 9-amino cinchonových alkaloidů

Ke squaramidu **58** (1 ekv.) byl přidán roztok 9-amino cinchonového derivátu **35a** – **35d** (1 ekv.) v suchém CH_2Cl_2 (5 ml/1 mmol). Směs byla následně míchána za laboratorní teploty po dobu 5 dní, odpařena na vakuové odparce a přečištěna kolonovou chromatografií (SiO_2, CH_2Cl_2 : MeOH = 30:1, později 20:1). Získané frakce produktu byly odpařeny na RVO.

3-((3,5-Bis(trifluoromethyl)fenyl)amino)-4-(((*S*)-(6-methoxychinolin-4-yl)((1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-5-vinylchinuklidin-2-yl)methyl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dion



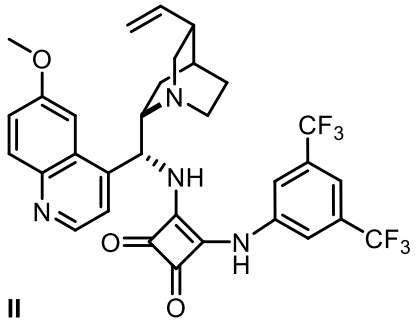
I

Látka **I** byla připravena z aminu **35a** (1,6 g; 5 mmol) a squaramidu **58** (1,7 g; 5 mmol) dle obecného postupu. Získaný produkt **I** (2,5 g) byl ve formě pevné žluté látky o výtěžku 80 %. Uvedená spektra odpovídají literatuře.[38]

$[\alpha]_D^{25}$ = −56,9 (*c* = 1,02; DMSO); **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO) δ = 10.29 (s, 1H), 8.82 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 8.38 (br s, 1H), 8.03 – 7.91 (m, 3H), 7.74 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.50 (dd, J_1 = 43.1, J_2 = 7.1 Hz, 1H), 6.18 – 5.85 (m, 2H), 5.02 (d, *J* = 33.3 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.62 – 3.43 (m, 1H), 3.42 – 3.28 (s, 1H), 3.28 – 3.12 (m, 1H), 2.83 – 2.61 (m, 2H), 2.30 (s, 1H), 1.60 (s, 1H), 1.59 – 1.42 (m, 3H), 0.78 – 0.57 (m, 1H) ppm; **^{13}C NMR** (101 MHz, DMSO-d_6) δ = 184.8, 180.0, 168.5, 162.8, 157.9, 147.8, 144.3, 142.7, 141.9, 140.8, 132.0, 131.5 (q, $J_{C\text{-}F}$ =19,0 Hz), 127.4, 123.1 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 271,0 Hz), 121.8, 119.1,

118.3, 114.9, 114.5, 101.4, 58.9, 55.7, 53.3, 40.2, 39.8, 27.2, 25.9 ppm; **IČ (ATR, diamant)**: *v* = 3207, 3078, 2935, 2873, 1793, 1660, 1622, 1568, 1512, 1446, 1371, 1273, 1173, 1124, 1038, 939, 883, 849, 698, 679 cm^{-1}; **HRMS (ESI+)** m/z vypočteno pro $C_{32}H_{28}F_6N_4O_3$ $[M+H]^+$ = 631.2099, nalezeno = 631.2139.

3-((3,5-Bis(trifluoromethyl)fenyl)amino)-4-(((*R*)-(6-methoxychinolin-4-yl)((1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-5-vinylchinuklidin-2-yl)methyl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dion

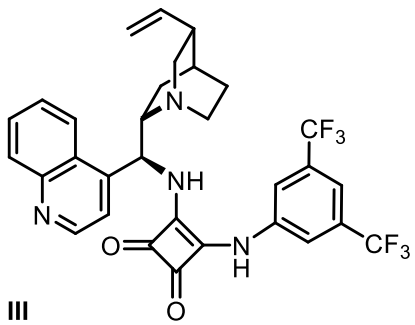


II

Látka **II** byla připravena z aminu **35b** (1,6 g; 5 mmol) a squaramidu **58** (1,7 g; 5 mmol) dle obecného postupu. Získaný produkt **II** (2,0 g) byl ve formě pevné žluté látky s výtěžkem 62 %. Uvedená spektra odpovídají literatuře.[38]

$[\alpha]_D^{25}$ = +43,0 (*c* = 1,00; DMSO); **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.66 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.65 (s, 3H), 7.40 (dd, J_1 = 52.4, J_2 = 10.0 Hz, 3H), 6.27 (br s, 1H), 5.82 (dd, J_1 = 10.6, J_2 = 5.4 Hz, 1H), 5.28 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 5.19 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.45 – 3.26 (m, 1H), 3.16 (br s, 1H), 3.07 – 2.80 (m, 2H), 2.91 (br s, 1H), 2.40 (br s, 1H), 1.77 (s, 1H), 1.66 (s, 2H), 1.25 (s, 1H), 1.24 (s, 1H) ppm; **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl3): δ = 183.9, 181.1, 169.5, 163.1, 158.8, 147.6, 144.7, 140.0, 139.8, 132.4 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 33.3 Hz), 131.7, 127.7, 122.7 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 273.2 Hz), 122.8, 118.7, 118.0, 116.3, 115.8, 100.7, 61.0, 55.8, 53.0, 49.2, 46.4, 38.0, 27.0, 25.6, 24.6 ppm; **IČ (ATR, diamant)**: *v* = 3195, 3078, 2941, 2873, 1792, 1687, 1622, 1589, 1545, 1510, 1473, 1433, 1373, 1228, 1173, 1124, 1028, 931, 879, 849, 827, 681 cm^{-1}; **HRMS (ESI+)** m/z vypočteno pro $C_{32}H_{28}F_6N_4O_3$ $[M+H]^+$ = 631.2099, nalezeno = 631.2143.

3-((3,5-Bis(trifluoromethyl)fenyl)amino)-4-(((*S*)-chinolin-4-yl((1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-5-vinylchinuklidin-2-yl)methyl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dion



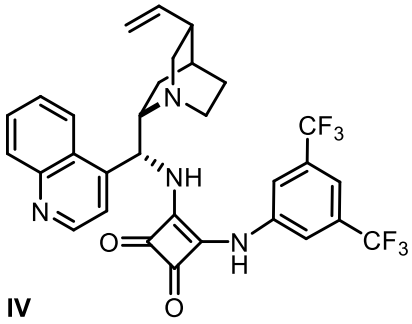
III

Látka **III** byla připravena z aminu **35c** (1,5 g; 5 mmol) a squaramidu **58** (1,7 g; 5 mmol) dle obecného postupu. Získaný produkt **III** (2,6 g) byl ve formě pevné žluté látky s výtěžkem 87 %. Uvedená spektra odpovídají literatuře.[38]

$[\alpha]_D^{25}$ = −67,8 (*c* = 1,06; DMSO); **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO) δ 10.36 (s, 1H), 8.98 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.46 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.81 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.76 – 7.68 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 6.07 (br s, 1H), 5.99 – 5.85 (m, 1H), 5.01 (d, *J* = 26.3 Hz, 1H), 4.98

(d, *J* = 19.4 Hz, 1H), 3.59 – 3.10 (m, 3H), 2.85 – 2.60 (m, 2H), 2.37 – 2.20 (m, 1H), 1.68 – 1.45 (m, 3H), 1.39 (br s, 1H), 0.80 – 0.68 (m, 1H) ppm; **^{13}C NMR** (101 MHz, DMSO) δ 184.4, 180.2, 168.8, 162.8, 150.4, 148.1, 145.0, 142.0, 140.9, 131.2 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32.9 Hz), 130.0, 129.5, 127.2, 126.3, 123.4, 123.1 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 272.8 Hz), 118.2, 114.9, 114.4, 59.5, 55.5, 53.5, 40.2, 40.0, 27.1, 25.6 ppm; **IČ (ATR, diamant)**: *v* = 3201, 3080, 2945, 2868, 1792, 1684, 1589, 1543, 1512, 1441, 1375, 1275, 1173, 1126, 930, 879, 841, 750, 698, 675 cm^{-1}; **HRMS (ESI+)** m/z vypočteno pro $C_{31}H_{26}F_6N_4O_2$ $[M+H]^+$ = 601.1994, nalezeno = 601.2036.

3-((3,5-Bis(trifluoromethyl)fenyl)amino)-4-(((*R*)-chinolin-4-yl((1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-5-vinylchinuklidin-2-yl)methyl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dion

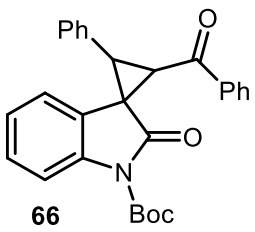


IV

Látka **IV** byla připravena z aminu **35d** (1,3 g; 4,3 mmol) a squaramidu **58** (1,4 g; 4,3 mmol) dle obecného postupu. Získaný produkt **IV** (1,5 g) byl ve formě pevné žluté látky s výtěžkem 57 %. Uvedená spektra odpovídají literatuře.[38]

$[\alpha]_D^{25}$ = +57,3 (*c* = 1,07; DMSO); **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO) δ = 10.28 (s, 1H), 8.98 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.80 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.76 – 7.69 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.87 (ddd, J_1 = 17.1, J_2 = 10.4, J_3 = 6.4 Hz, 1H), 5.18 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.57 – 3.27 (m, 2H), 3.22 – 3.06 (m, 1H), 3.05 – 2.93 (m, 1H), 2.93 – 2.77 (m, 1H), 2.31 – 2.19 (s, 1H), 1.65 – 1.47 (m, 3H), 1.00 (br s, 2H). ppm; **^{13}C NMR** (101 MHz, DMSO-d6) δ = 185.1, 180.7, 169.4, 163.0, 150.9, 148.6, 145.3, 141.3, 141.0, 131.3 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32.9 Hz), 130.5, 130.0, 127.7, 127.6, 123.6 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 271.3 Hz), 123.5, 119.5, 118.7, 115.3, 115.1, 59.8, 53.3, 49.6, 46.4, 39.1, 27.7, 26.4, 25.3 ppm; **IČ (ATR, diamant)**: *v* = 3209, 2939, 2871, 1793, 1687, 1589, 1545, 1512, 1441, 1275, 1173, 1124, 931, 847, 754 cm^{-1}; **HRMS (ESI+)** m/z vypočteno pro $C_{31}H_{26}F_6N_4O_2$ $[M+H]^+$ = 601.1994, nalezeno = 601.2037.

Tert-butyl-2-benzoyl-2‘-oxo-3-fenylspiro[cyklopropan-1,3‘-indolin]-1‘-karboxylát



66

Derivát oxindolu **63** (32,1 mg; 0,1 mmol) a sulfoxidový ylid **61** (19,6 mg; 0,1 mmol) byly za přidání katalyzátoru **I** (6,3 mg; 0,01 mmol) rozpuštěny v 1 ml CH_2Cl_2. Reakční směs byla poté míchána po dobu 5 dní při laboratorní teplotě. Surový produkt byl přečištěn chromatografií na sloupci silikagelu (hexan:EtOAc = 8:1) Získané frakce produktu byly

odpařeny na RVO. Produkt **66** (2,1 mg) byl získán ve formě světle hnědého viskózního oleje s výtěžkem 5 %.

$[\alpha]_D^{25}$ = +5,3 (*c* = 0,10; $CHCl_3$); **^{1}H NMR** (600 MHz, CDCl3) δ = 7.98 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.81 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.56 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.37 – 7.29 (m, 5H), 7.28 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.10 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 1.61 (s, 9H) ppm; **^{13}C NMR** (151 MHz, $CDCl_3$) δ = 192.48, 170.13, 148.94, 139.68, 136.82, 133.82 (2C), 132.50, 129.28 (2C), 128.83 (2C), 128.55 (2C), 128.22 (2C), 127.76, 127.66, 125.18, 124.32, 121.69, 114.70, 84.57, 42.27, 41.53, 28.10 (3C) ppm; **IČ (ATR, diamant)**: *ν* = 3057, 3039, 3001, 2978, 2960, 2920, 2850, 1746, 1734, 1670 cm^{-1}; **HRMS (ESI+)** m/z vypočteno pro $C_{28}H_{25}NO_4$ $[M\text{-}Boc]^+$ = 338.1181, nalezeno = 338.1902.

5. Závěr

V rámci této bakalářské práce byla připravena série 9-amino(9-deoxy)*epi* derivátů cinchonových alkaloidů **35a – 35d** a od nich odvozených squaramidových katalyzátorů **I** – **IV**. Nad rámec této práce bylo poté provedeno testování připravených katalyzátorů v nově navržených cyklizačních reakcích.

V první části práce byla porovnána tříkroková a dvoukroková metoda přípravy 9-amino(9-deoxy)*epi* derivátů. Kvůli rychlejšímu one-pot provedení v případě dvoukrokové metody a ověření vyššího výtěžku při syntéze aminu **35a** bylo přistoupeno k použití tohoto způsobu ve velkém měřítku a k přípravě dalších aminů **35b – 35d**. Pro všechny čtyři deriváty **35a** – **35d** bylo dosaženo výtěžků 73–92 %.

Druhá část této práce zahrnovala přípravu squaramidových katalyzátorů **I** – **IV**. Z důvodu konzistentních výtěžků v rozdílných měřítcích byl pro přípravy všech čtyř squaramidových katalyzátorů využit suchý dichlormethan, v němž reakce dosahovaly výtěžků 57–87 % v závislosti na použitém aminu.

Poslední část práce byla poté věnována testování připravených squaramidových katalyzátorů v nově navržených spirocyklizačních reakcích. V reakci sulfoxidového ylidu **61** s derivátem oxindolu **63** byla ověřena indukce enantioselektivity v přítomnosti squaramidových katalyzátorů **I** a **IV**, avšak pro dosažení uspokojivé selektivity je potřeba optimalizace reakčních podmínek. Připravené squaramidové katalyzátory **I** – **IV** budou též testovány v dalších spirocyklizačních reakcích.

6. Seznam literatury

(1) Kennepohl, D.; Farmer, S.; Reusch, W. *The Discovery of Enantiomers*; LibreTexts, **2020**.

(2) B. Kagan, H.; Gopalaiah, K. *New J. Chem.* **2011**, *35* (10), 1933–1937.

(3) Koskinen, A. M. P. *Asymmetric Synthesis of Natural Products,* 2nd ed.; Wiley: Hoboken, N.J., **2013**.

(4) Marckwald, W. *Ueber Asymmetrische Synthese*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, **1904**.

(5) Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Organic Chemistry,* 2nd ed.; Oxford University Press: Oxford, **2012**.

(6) Berkessel, A.; Gröger, H. *Asymmetric Organocatalysis*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, **2005**.

(7) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, *10* (7), 496–497.

(8) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39* (12), 1615–1621.

(9) List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122* (10), 2395–2396.

(10) Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B. *Chem. Rev.* **2007**, *107* (12), 5471–5569.

(11) Zou, Y.-Q.; Hörmann, F. M.; Bach, T. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47* (2), 278–290.

(12) Bui, T.; Barbas, C. F. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41* (36), 6951–6954.

(13) List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122* (38), 9336–9337.

(14) Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (24), 6798–6799.

(15) Vignola, N.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (2), 450–451.

(16) Betancort, J. M.; Sakthivel, K.; Thayumanavan, R.; Barbas, C. F. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42* (27), 4441–4444.

(17) List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (20), 5656–5657.

(18) Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122* (17), 4243–4244.

(19) MacMillan, D. W. C. *Nature* **2008**, *455* (7211), 304–308.

(20) Staněk, J. *Alkaloidy*, I. vydání; Nakladatelství Československé akademie věd: Praha, **1957**.

(21) Kurek, J. *Alkaloids - Their Importance in Nature and for Human Life*; IntechOpen: London, **2019**.

(22) Dey, P.; Kundu, A.; Kumar, A.; Gupta, M.; Lee, B. M.; Bhakta, T.; Dash, S.; Kim, H. S. *Recent Adv. Nat. Prod. Anal.* **2020**, 505–567.

(23) Woodward, R. B.; Doering, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66* (5), 849–849.

(24) Stork, G.; Niu, D.; Fujimoto, A.; Koft, E. R.; Balkovec, J. M.; Tata, J. R.; Dake, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123* (14), 3239–3242.

(25) Dijkstra, G. H. D.; Kellogg, R. M.; Wynberg, H. *J.Org.Chem.* **1990**, *5*, 6121 - 6131

(26) Abbasov, M. E.; Romo, D. *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31* (10), 1318–1327.

(27) Song, CH. E. *Cinchona Alkaloids in Synthesis and Catalysis: Ligands, Immobilization and Organocatalysis*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, **2009**.

(28) Wai, J. S. M.; Marko, I.; Svendsen, J. S.; Finn, M. G.; Jacobsen, E. N.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111* (3), 1123–1125.

(29) Melchiorre, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51* (39), 9748–9770.

(30) Xie, J.-W.; Chen, W.; Li, R.; Zeng, M.; Du, W.; Yue, L.; Chen, Y.-C.; Wu, Y.; Zhu, J.; Deng, J.-G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46* (3), 389–392.

(31) Chen, W.; Du, W.; Yue, L.; Li, R.; Wu, Y.; Ding, L.-S.; Chen, Y.-C. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5* (5), 816–821.

(32) Bartoli, G.; Bosco, M.; Carlone, A.; Pesciaioli, F.; Sambri, L.; Melchiorre, P. *Org. Lett.***2007**, *9* (7), 1403–1405.

(33) McCooey, S. H.; Connon, S. J. *Org. Lett.* **2007**, *9* (4), 599–602.

(34) Alemán, J.; Parra, A.; Jiang, H.; Jørgensen, K. A. *Chem. – Eur. J.* **2011**, *17* (25), 6890–6899.

(35) Kupai, J.; Nagy, S.; Fehér, Z.; Dargó, G.; Barabás, J.; Garádi, Z.; Mátravölgyi, B.; Kisszékelyi, P.; Dargó, G.; Huszthy, P.; Höltzl, T.; Balogh, G. *Materials* **2019**, 12(18), 3034–3049.

(36) Malerich, J. P.; Hagihara, K.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (44), 14416–14417.

(37) Dai, L.; Wang, S.-X.; Chen, F.-E. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352* (13), 2137–2141.

(38) Yang, W.; Du, D.-M. *Org. Lett.* **2010**, *12* (23), 5450–5453.

(39) He, H.-X.; Du, D.-M. *RSC Adv.* **2013**, *3* (37), 16349–16358.

(40) He, H.-X.; Yang, W.; Du, D.-M. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355* (6), 1137–1148.

(41) He, H.-X.; Du, D.-M. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014* (28), 6190–6199.

(42) Zhao, B.-L.; Du, D.-M. *Chem. Commun.* **2016**, *52* (36), 6162–6165.

(43) Yang, W.; Du, D.-M. *Chem. Commun.* **2013**, *49* (78), 8842–8844.

(44) Formánek, B. Bakalářská práce, Přírodovědecká fakulta Univerzity Karlovy, Praha **2012**.

(45) Vakulya, B.; Varga, S.; Csámpai, A.; Soós, T. *Org. Lett.* **2005**, *7* (10), 1967–1969.

(46) Staudinger, H.; Meyer, J. *Helv. Chim. Acta* **1919**, *2* (1), 635–646.

(47) Mitsunobu, O.; Yamada, M.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40* (4), 935–939.

(48) Sorrentino, E.; Connon, S. J. *Org. Lett.* **2016**, *18* (20), 5204–5207.

(49) Zielińska-Błajet, M.; Kucharska, M.; Skarżewski, J. *Synthesis* **2006**, *2006* (07), 1176–1182.

(50) Kacprzak, K.; Gierczyk, B. *Tetrahedron Asymmetry* **2010**, *21* (21), 2740–2745.

(51) Genoni, A.; Benaglia, M.; Mattiolo, E.; Rossi, S.; Raimondi, L.; Barrulas, P. C.; Burke, A. J. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56* (42), 5752–5756.