

Univerzita Karlova v Praze
Přírodovědecká fakulta

Chemie
Chemie v přírodních vědách



Michal Urban

Příprava chirálních sekundárních aminů využitelných jako organické katalyzátory

Synthesis of chiral secondary amines useful as organocatalysts

Bakalářská práce

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

Praha, 2012

Tato bakalářská práce vznikla v souvislosti s řešením výzkumného záměru MSM0021620857.

Prohlášení:

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

V Praze, 30.5. 2012

Michal Urban

Poděkování

Rád bych poděkoval RNDr. Janu Veselému, Ph.D., za vedení mé bakalářské práce a také za to, že mě přijal do své skupiny Asymetrické syntézy. Děkuji mu za trpělivost a ochotu, se kterou ke mně vždy přistupuje, a také mu děkuji za cenné rady, připomínky a časté diskuse, které mi vždy ochotně poskytuje.

Dále bych chtěl poděkovat Mgr. Marku Remešovi za rady k laboratorní syntéze, připomínky k mé bakalářské práci a její korekturu. RNDr. Simoně Hybelbauerové, Ph.D. za zaučení na NMR spektrometru a změření spekter. Mgr. Sylvě Číhalové a Mgr. Martinu Kamlarovi děkuji za pomoc při práci v laboratoři a jejich rady.

V neposlední řadě bych rád poděkoval své rodině, která mě po dobu mého studia neustále podporuje a stojí vždy při mně.

Abstrakt

Tato bakalářská práce se zabývá přípravou chirálních sekundárních aminů, které se využívají jako katalyzátory v řadě chemických transformací vedoucích k enantiomerně čistým sloučeninám. Důraz této práce je kladen na srovnání efektivity uveřejněných syntéz těchto organokatalyzátorů.

První část práce je zaměřena na porovnání efektivnosti a optimalizaci dvou metod přípravy Jørgensenova katalyzátoru, kdy první přístup vychází ze *Z*-chráněného (*S*)-prolinu, a v druhém přístupu je výchozím substrátem volný (*S*)-prolin.

Druhá část práce se zabývá přípravou dalších katalyzátorů Jørgensenova a Hayashiho typu zavedením různých druhů silylových funkčních skupin.

Abstract

This bachelor thesis deals with the preparation of chiral secondary amines, which are used as catalysts in many chemical transformations leading to enantimerically pure compounds. The emphasis of this work is placed on the comparison of the effectiveness of published syntheses those organocatalysts.

The first part focuses on the comparison of efficiency and optimization of two methods of preparation Jørgensen's catalyst, the first approach is based on the *Z*-protected (*S*)-proline, and in the second approach as starting material was used.

The second part deals with the preparation of other Jørgensen's and Hayashi's types of catalysts, via introduction of various silyl functional groups.

Obsah

Seznam zkratek	7
1. Úvod	8
1.1 Organická syntéza	8
1.2 Asymetrická syntéza a organokatalýza	8
1.3 Chirální Brønstedovy kyseliny jako organokatalyzátory	10
1.4 Chirální Brønstedovy báze jako organokatalyzátory	13
1.4.1 Chinolinové alkaloidy	13
1.5 Lewisovy kyseliny jako organokatalyzátory	14
1.6 Chirální Lewisovy báze jako organokatalyzátory	15
1.6.1 Enaminová katalýza	15
1.6.2 Iminiová katalýza	20
1.6.3 SOMO aktivace	22
2. Cíle práce	24
3. Výsledky a diskuse	25
3.1 Příprava sekundárních aminů	25
3.1.1 Syntéza dle reakčního schématu 1	26
3.1.2 Syntéza dle reakčního schématu 2	27
3.2 Syntéza katalyzátorů Jørgensenova a Hayashiho typu	29
3.3 Využití Jørgensenova a Hayashiho katalyzátoru	32
4. Experimentální část	35
4.1 Obecné poznámky k experimentální části	35
4.2 Připravené látky	36
5. Závěr	44
6. Seznam literatury	45

Seznam zkratek

BINOL	1,1'-binaftol
CAN	dusičnan amono-ceričitý
DAST	<i>N,N</i> -diethylaminosulfur trifluorid
DCM	dichlormethan
DME	dimethoxyethan
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamid
2,4-DNBA	2,4-dinitrobenzoová kyselina
E	elektrofil
Enz	enzym
lat.	latina (z latiny)
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -chlorperoxybenzoová kyselina
Me	methyl
NCS	<i>N</i> -chlorsukcinimid
Nu	nukleofil
PFPB	tetrakis[3,5-bis-(trifluormetyl)fenyl]boritan
Ph	fenyl
PMP	<i>p</i> -methoxyfenyl
<i>p</i> -TSA	<i>p</i> -toluensulfonová kyselina
R _F	retenční faktor
RVO	rotační vakuová odparka
TADDOL	$\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetraaryl-1,3-dioxolane-4,5-dimethanol
TBDMS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
TBDMSCl	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl chlorid
TES	triethylsilyl
TESCl	triethylsilyl chlorid
THF	tetrahydrofuran
TMS	trimethylsilyl
TMSOTf	trimethylsilyl trifluormethansulfonát
TPFPB	tetrakis(pentafluorfenyl)boritan

1. Úvod

1.1 Organická syntéza

Organická syntéza je částí organické chemie, která se úzce specializuje na přípravu složitějších organických sloučenin z jednodušších, za využití organických reakcí. Z historického pohledu má organická syntéza počátky už v jedné z prvních syntéz organických sloučenin, kdy v roce 1828 Fridrich Wöhler syntetizoval močovinu zahříváním kyanatanu amonného.^{1,2} Touto reakcí definitivně rozbil do té doby převládající vitalistické teorie. Vitalismus představoval názor, že organické sloučeniny potřebují ke svému vzniku jakousi životní sílu (z *lat.* vis vitalis), a proto je tedy nelze syntetizovat v laboratoři.³ Do dnešní doby organická syntéza zaznamenala poměrně veliký pokrok v přípravě nových organických látek a to především díky rozvoji poznání teoretické podstaty chemie a struktury látek. Nedílnou součástí tohoto rozvoje jsou možnosti analýzy a určení struktury připravených látek.

1.2 Asymetrická syntéza a organokatalýza

Úvodem toho oddílu bych se nejprve zaměřil na katalýzu z obecného pohledu a následně rozebral problematiku asymetrické organokatalýzy. Katalýza je využívána hlavně díky své schopnosti účinně řídit a kontrolovat chemické reakce ať už v laboratorní syntéze nebo v chemickém průmyslu.⁴ Její další aplikace je zaměřena na vývoj nových katalyzátorů, přesným definováním jejich struktury a mechanismem jejich působení v chemických reakcích.⁴ Základním principem katalýzy je ovlivnit chemickou reakci, a to právě prostřednictvím katalyzátoru. Katalyzátor je látka, která v reakční směsi urychluje průběh chemické reakce, a to i když je katalyzátor přítomen v reakční směsi v malých koncentracích. Zároveň je to látka, která se na konci reakce opět regeneruje, tedy se nespotebovává.^{4,5} Na molekulární úrovni katalyzátor funguje tak, že po jeho přidání do reakční směsi začne probíhat nová reakční cesta přeměny výchozích látek na produkty. Tato nová cesta je sice delší, protože má složitější mechanismus, ale je celkově rychlejší, než je tomu v případě nekatalyzované reakce. Katalyzovaná reakce je rychlejší, protože aktivační Gibbsovy energie dílčích kroků jsou nižší než aktivační Gibbsova energie nekatalyzované reakce.⁴ Katalýzu jako takovou můžeme rozdělit podle různých kritérií. Následující výčet uvádí jen hlavní typy katalýzy podle chemické povahy katalyzátoru.

1. acidobazická katalýza – za katalyzátor lze považovat Brønstedovu kyselinu nebo bázi;
2. koordinační katalýza – katalyzátorem je koordinační sloučenina (komplexní sloučenina kovu), lze sem zařadit i katalýzu Lewisovými kyselinami;
3. enzymová katalýza – katalýzu zprostředkovává enzym;
4. redoxní katalýza – katalyzátorem je oxidačně-redukční systém;
5. kovová katalýza – katalytický děj umožňuje většinou přechodný kov, lze sem řadit velmi důležitou organokovovou katalýzu, která je úzce spjata s koordinační katalýzou.

Asymetrická organokatalýza je oborem asymetrické syntézy, který zažívá v posledních deseti až patnácti letech obrovský rozmach.⁶ Tento obor se snaží připravovat chirální látky z achirálních za katalýzy malými organickými molekulami. Jde o čistě nekovovou katalýzu, což má řadu výhod, například ve farmaceutickém průmyslu při syntéze léčiv je přítomnost přechodného kovu často nežádoucí. Další výhodou je šetrnost k životnímu prostředí. Počátek vývoje poznávání asymetrické organokatalýzy sahá až na začátek 20. století, kdy George Bredig objevil přírodní alkaloidy, které používal do reakcí jako enantioselektivní katalyzátory.^{7,13} Následovaly další navazující práce publikované v šedesátých letech Hansem Wynbergem a Horstem Pracejusem. Tyto práce ukázaly, že organokatalyzátory mohou poskytnout vysokou enantioselektivitu.^{8,13} Poté v sedmdesátých letech došlo k historickému milníku v oblasti asymetrické organokatalýzy, kdy dvě průmyslové skupiny, jedna pod vedením Hajose a druhá pod vedením Wiercherta, objevily nezávisle na sobě, že aminokyselina prolin katalyzuje s vysokou enantioselektivitou aldolizační reakce.^{9,13} Ovšem všechny tyto studie a práce o asymetrických katalyzátorech byly považovány za náhodné a izolované případy s nedostatečně popsáním mechanismem účinku. V roce 2000 nastal v této oblasti asymetrické syntézy zvrat. Bylo zjištěno, že aminokatalýza malými organickými molekulami jako je prolin aktivuje substrát (karbonylovou sloučeninu) přes iminiový ion až na enamínový intermediát.^{11,12} Tento klíčový objev umožnil vývoj nových organokatalyzátorů a porozumění jejich účinku. Od této doby nastal masivní nárůst vývoje a aplikace organokatalyzátorů do nejrůznějších typů asymetrických transformací.

Organokatalyzátory jsou malé organické molekuly, které fungují na bázi dodávání nebo odštěpování elektronů či protonů a to jak z organokatalyzátorů, tak z reagujících substrátů. Tyto částice v katalyzované reakci mohou tedy být na substrát

odstrány nebo z něj odebrány a stejně tak i u organokatalyzátoru. Podle chemických vlastností a struktury můžeme rozdělit organokatalyzátory do čtyř skupin: Jedná se o skupinu Brønstedových kyselin a skupinu Brønstedových bazí a dále pak o skupinu Lewisových kyselin a skupinu Lewisových bazí.¹⁴

1.3 Chirální Brønstedovy kyseliny jako organokatalyzátory

Z teoretického hlediska je Brønstedova kyselina látka, která má schopnost odštěpit proton (H^+).¹⁵ Katalýza chirálními Brønstedovými kyselinami je do jisté míry založena na podobném principu jako katalýza Lewisovými kyselinami.¹⁶ Mechanismus je založen na aktivaci elektrofilní části substrátu (X), a tím se usnadní specifický nukleofilní atak na $C=X$ vazbu aktivovaného substrátu (Schéma 1).

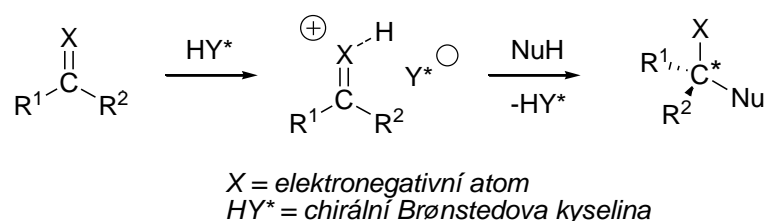


Schéma 1: Katalýza chirální Brønstedovou kyselinou.

V porovnání s Lewisovými kyselinami, kde dochází k aktivaci substrátu kovem nebo kovovým centrálním atomem (M), tak u Brønstedových kyselin je aktivace zprostředkována pomocí protonu ($M = H^+$). Mechanismus aktivace substrátu protonem může být dvojího typu. V prvním případě se jedná o vytvoření klasické vodíkové vazby se substrátem (Schéma 2a) a v druhém případě dochází ke specifické protonaci substrátu (Schéma 2b).¹⁷

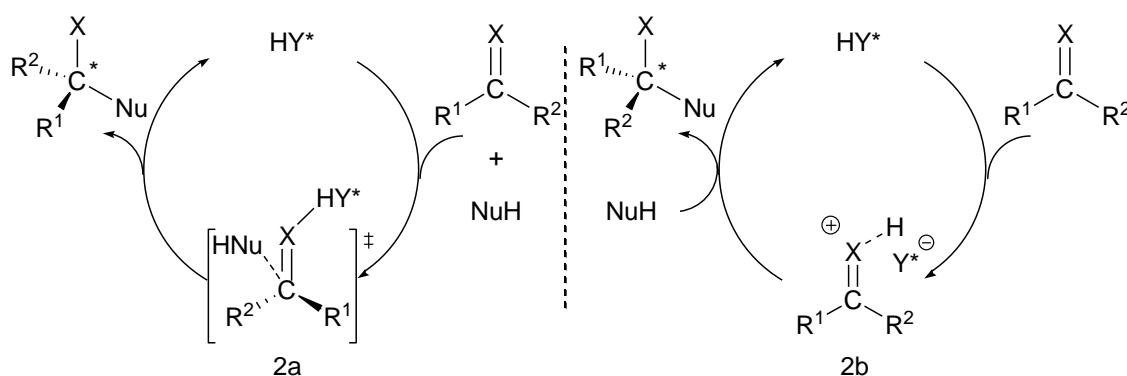


Schéma 2: Asymetrická katalýza Brønstedovými kyselinami.

Chirální Brønstedovy kyseliny jsou rozdělovány do dvou kategorií podle síly kyselosti:

- (A) Neutrální Brønstedovy kyseliny, jako jsou deriváty thiomocoviny (**1**) a deriváty TADDOLu ($\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetraaryl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanol) (**2**), které jsou též nazývány jako katalyzátory poskytující vodíkovou vazbu (Obr. 1a).
- (B) Silné Brønstedovy kyseliny, jako jsou deriváty BINOLu (1,1'-binaftol) (**5**), deriváty fosforových kyselin **6a,b** a chirální dikarboxylové kyseliny **7** (Obr. 1b).¹⁸

Thiomocoviny mají jako skupina chirálních organokatalyzátorů (Obr. 1a) využití například ve Streckerově reakci iminů **3** katalyzovanou Schiffovou bází s thiomocovinovou strukturou **1** za vzniku produktu **4** (Schéma 3).¹⁹

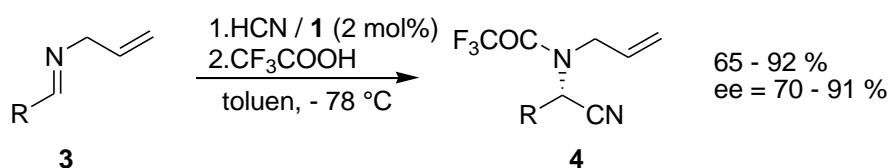
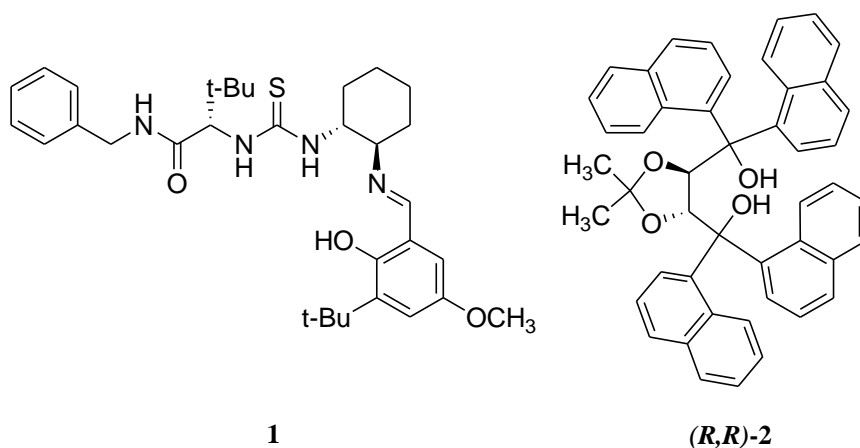
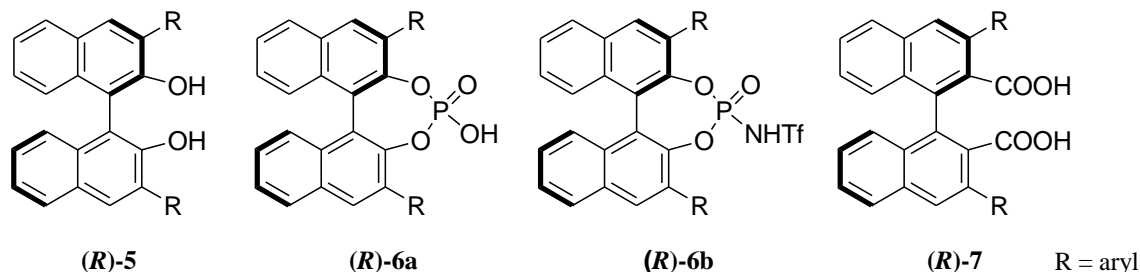


Schéma 3: Streckerova reakce.



Obr. 1a: Příklady neutrálních chirálních Brønstedových kyselin.



Obr. 1b: Příklady silných chirálních Brønstedových kyselin.

Způsobů jak využít chirálních katalyzátorů ze skupiny silných Brønstedových kyselin v asymetrické syntéze je mnoho. Příkladem může být Moritova-Baylisova-Hillmanova reakce aldehydu **8** s α,β -nenasyceným cyklickým ketonem **9** za katalýzy derivátem BINOLu **4** (Schéma 4).²⁰

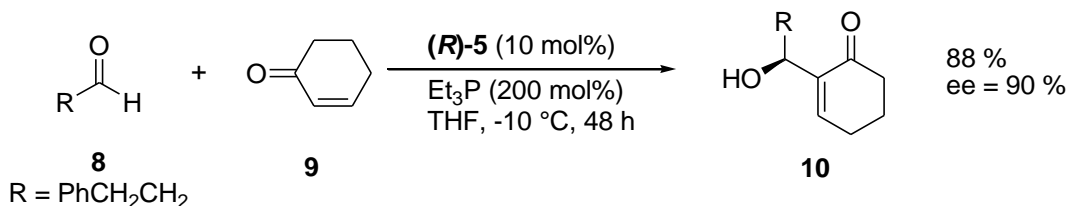


Schéma 4: Morita-Baylis-Hillmanova reakce.

Chirální cyklické diestery kyseliny fosforečné **R-6a** se využívají například v nukleofilní adici na aldimin **11** (derivát 2-aminofenolu) s (1-methoxy-2-methylprop-1-enyloxy)trimethylsilanem (**12**) za vzniku β -amino esteru **13** (Schéma 5). Jde o typ Mannichovy reakce, též označovaný jako nepřímá Mannichova reakce.²¹

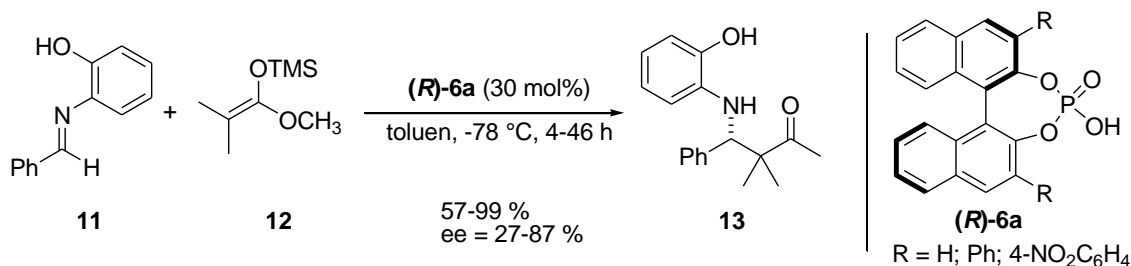


Schéma 5: Typ enantioselektivní Mannichovy reakce.

Přímou Mannichovu reakci objevil Terada, v níž také využil chirálních diesterů kyseliny fosforečné. Jedná se o reakci mezi *N*-Boc-chráněným aldiminem **14** a acetyl acetone (15) za vzniku *N*-Boc chráněného β -amino ketonu **16** (Schéma 5).²² Enantioselektivita těchto reakcí je větší, pokud jsou v reakci použité substituované katalyzátory **(R)-6a** v polohách 3,3' stericky náročnými aromatickými skupinami.

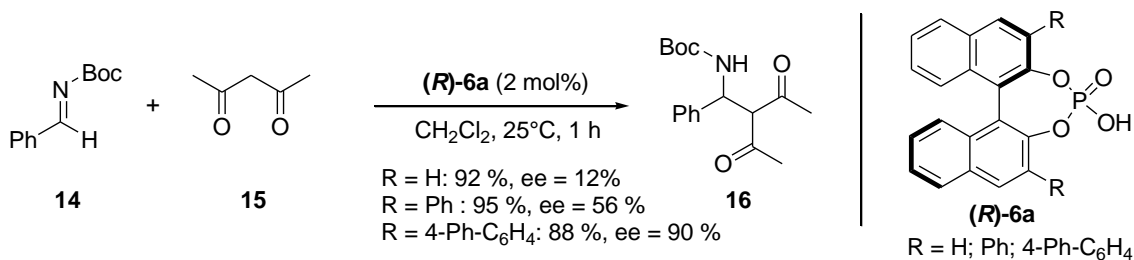
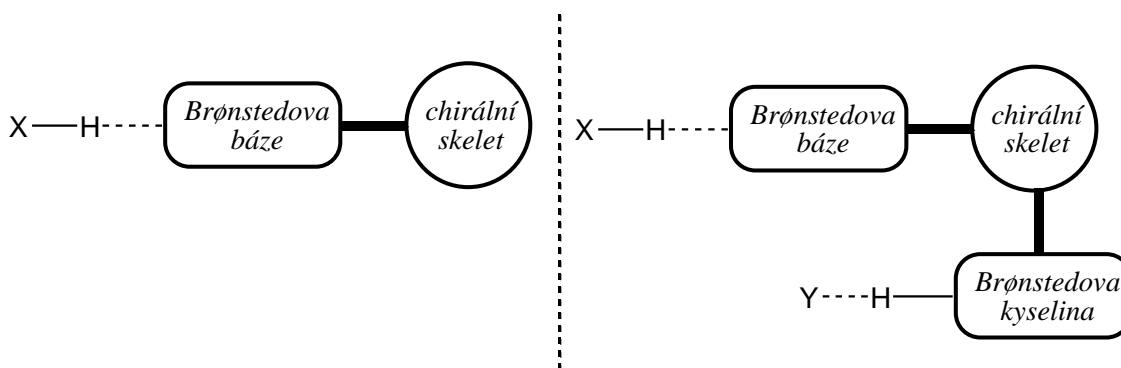


Schéma 6: Mannichova reakce.

Další reakcí, kde se využívá chirálních diesterů kyseliny fosforečné, je aza-Friedelova-Craftsova alkylace furanů na aldiminy²³ nebo Pictetova-Spenglerova syntéza.²⁴

1.4 Chirální Brønstedovy báze jako organokatalyzátory

Brønstedova báze je látka, která má schopnost přijmout proton (H^+).¹⁵ Organické katalyzátory fungující na principu Brønstedovýchází se dají rozdělit do dvou skupin: (1) Katalyzátory mající schopnost přijmout pouze proton, tedy klasické Brønstedovy báze. (2) Typ katalyzátorů fungujících na principu tzv. bifunkčního katalyzátoru. Obecně bifunkční katalyzátor je látka, která má možnost aktivovat substrát nebo více substrátů rozdílnými funkčními skupinami. Brønstedovy báze, které mají vlastnosti bifunkčních katalyzátorů, samy o sobě přijímají proton a navíc aktivují substrát jinou částí chirálního skeletu protonem jako Brønstedova kyselina (Obr. 2).¹⁷

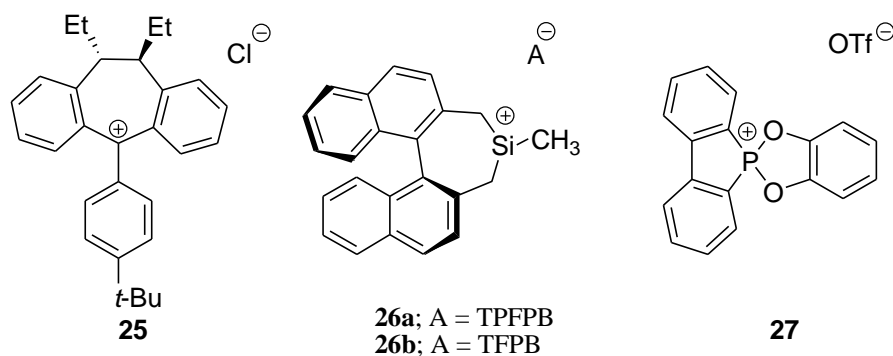


Obr. 2: Brønstedova báze jako chirální organokatalyzátor (vlevo); Chirální bifunkční Brønstedův katalyzátor (vpravo).¹⁷

Vývoj chirální Brønstedovy bazické organokatalýzy byl započat objevem katalytických vlastností jedné skupiny přírodních alkaloidů zvaných cinchoninové alkaloidy (Obr. 3).^{7,25,27}

1.4.1 Chinolinové alkaloidy

Díky přítomnosti bazického dusíku a hydroxylové skupiny ve struktuře cinchoninových alkaloidů (Obr. 3) můžeme tyto organokatalyzátory řadit do skupiny bifunkčních katalyzátorů. Tato bifunkční vlastnost chirálních organokatalyzátorů se využívá v řadě asymetrických reakcí a zejména pak v adicích reakcích (Streckerova, Baylisova–Hillmanova, Michaelova, Mannichova a Henryho).^{17,28} Mezi nejznámější cinchoninové alkaloidy patří cinchonin (C) (**17**), cinchonidin (CD) (**18**), chinin (Q) (**19**), chinidin (QD) (**20**) a dihydrochinidin (DHQD) (**21**).



Obr. 4: Příklady chirálních Lewisových kyselin

V roce 1998 dvě skupiny Jørgensena a Helmchena připravily silylové kationtové soli, které byly využity v Dielsově-Alderově reakci a aza-Dielsově-Alderově reakci.³² V popsané Dielsově-Alderově reakci katalyzované chirální solí **26a** reaguje 3-akryloyloxazolidin-2-on (**28**) a cyklohexa-1,3-dien (**29**) za vzniku produktu **30** s 95% *endo*-selektivitou (Schéma 8).³³

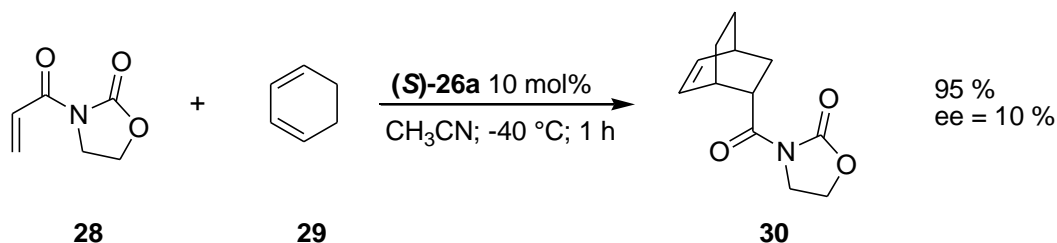


Schéma 8: Dielsova-Alderova reakce.

1.6 Chirální Lewisovy báze jako organokatalyzátory

Z teoretického hlediska se jedná o látky, které mají schopnost poskytovat ze svého obsazeného orbitalu volný elektronový pár do neobsazeného orbitalu druhé reagující látky (substrátu, Lewisova kyselina).^{15,34} Poskytnutý elektronový pár pak spolu sdílejí kyselina i báze v podobě kovalentní vazby. Při malém zobecnění je většina organických sloučenin, které mají ve své struktuře kyslík nebo dusík, Lewisovými báze, protože oba tyto prvky mají k dispozici nevazebné elektronové páry.¹⁵ Lewisovy báze patří mezi nejpoužívanější organokatalyzátory. Do dnešní doby byly popsány tři typy chirální Lewisovy bazické katalýzy, jedná se o enaminovou, iminiovou a SOMO katalýzu.

1.6.1 Enaminová katalýza

Z historického hlediska slovo enamin bylo vytvořeno v roce 1927 Wittigem.³⁵ V té době ale enaminy ještě nebyly považovány za reaktivní meziprodukty. Vývoj enaminové katalýzy a její poznávání je do značné míry podobné iminiové katalýze.³⁶

Historický postup v objevování enaminové katalýzy se vyvíjel následovně. V roce 1932 Lindwall objevil, že sekundární aminy **31** katalyzují aldolovou kondenzací mezi acetofenonem (**32**) a isatinem (**33**) za vzniku produktu aldolizace **34** (Schéma 9).³⁷

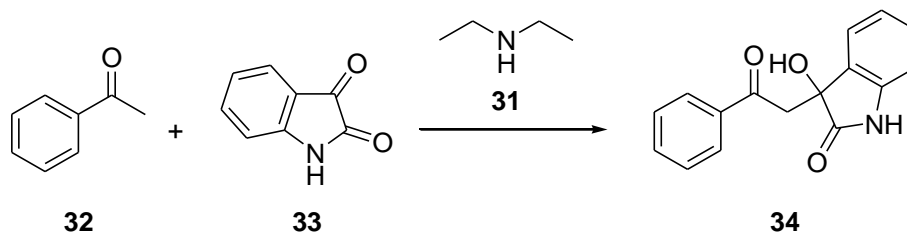


Schéma 9: Aldolizační reakce katalyzovaná sekundárními aminy.

V roce 1964 Rutter navrhl mechanismus bazické enaminové katalýzy aldolizačních reakcí enzymů (Schéma 10).³⁸ V této reakci dochází k reakci α -hydroxyaldehydu **I** s částí enzymu s aminovou skupinou **II** za vzniku iminiového uspořádání **III**, které deprotonací přechází na enaminový intermediát **IV**. Enamin pak následně reaguje s aldehydem **V** za vzniku produktu s iminiovým uspořádáním **VI**.

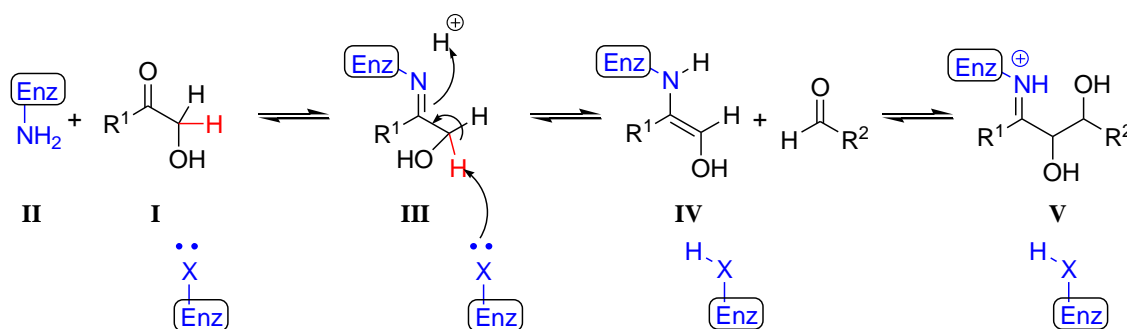


Schéma 10: Bazická enaminová katalýza aldolizační reakce enzymů.¹⁷

První skutečně využitelná enantioselektivní reakce s enaminovou katalýzou byla intramolekulární aldolová kondenzace vyvinutá Hajosem, Parrishem, Ederem, Sauerem a Wiechertem v roce 1971.^{39,40} Tato reakce je katalyzovaná aminokyselinou (*S*)-prolinem (**35**) a jedná se o cyklizační reakci 2-methyl-2-(3-oxobutyl)cyklopenta-1,3-dionu (**36**) za vzniku bicyklického aldolu **37**, který se následně dehydratuje za vzniku bicyklického enonu **38** (Schéma 11).⁴¹

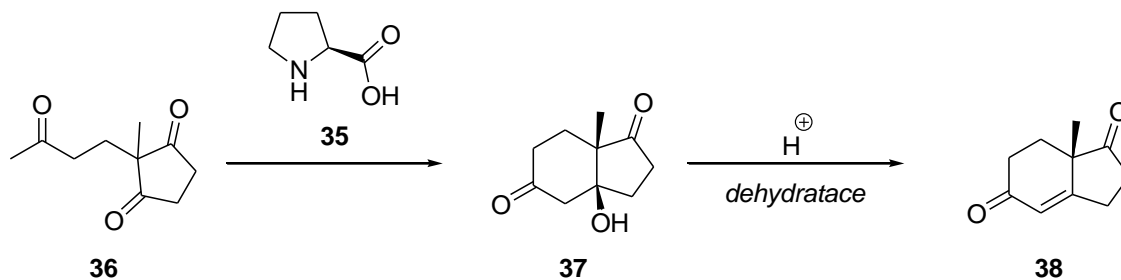


Schéma 11: Prolinem katalyzovaná intramolekulární aldolizační reakce.

V roce 2000 List, Barbas III. a Lerner popsali organokatalytickou intermolekulární aldolizační reakci. Šlo o reakci acetonu (**39**) s aldehydem **40** za vzniku aldolu **41** katalyzovanou aminokyselinou (*S*)-prolinem (**35**) (Schéma 12).¹⁰

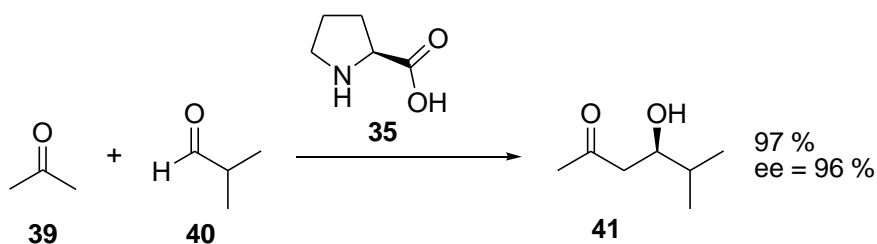


Schéma 12: Prolinem katalyzovaná intermolekulární aldolizační reakce.

Tento typ asymetrické organokatalýzy využívá jako katalyzátory chirální aminy a aminokyseliny. Pro enaminovou aktivaci substrátu se z chirálních aminů používají jak primární, tak i sekundární aminy. Z aminokyselin se nejčastěji používá (*S*)-prolin či jeho deriváty.⁴² Enaminy se katalyticky generují reakcí vhodného aminu s karbonylovou sloučeninou, přičemž dochází ke zvýšení energie nejvyššího obsazeného molekulového orbitalu (HOMO) na karbonylovém uhlíku a α -uhlíku. (Schéma 13).⁴³ Jde o kondenzační reakci aldehydů nebo ketonů **II** s aminy **I**, kdy v prvním kroku nejprve vznikne iminiový ion **III** a ten v druhém kroku deprotonací přechází na enamin **IV**. Po vzniku enamínu přistupuje elektrofil a aduje se do α -polohy enamínu za opětovného vzniku iminiového iontu **V**. V posledním kroku dochází k hydrolýze za vzniku produktu **VI**. Celkový mechanismus enaminové katalýzy je popsán na Schématu 14.¹⁷ Enaminy představují nejvíce reaktivní neutrální uhlíkové nukleofily, jejichž reaktivita je srovnatelná s některými nabitými nukleofily, jako jsou enoláty. Avšak nevýhodou enamínů může být jejich snadná hydrolýza.

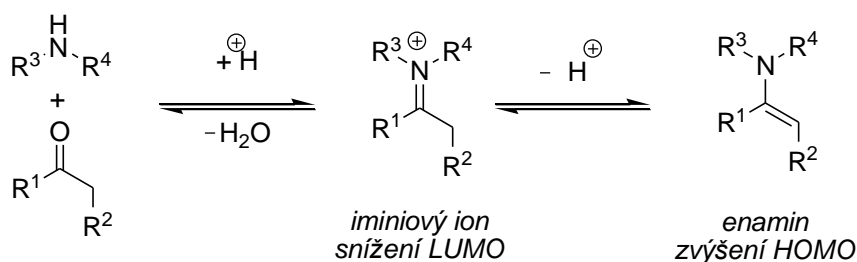


Schéma 13: Vznik enamínu

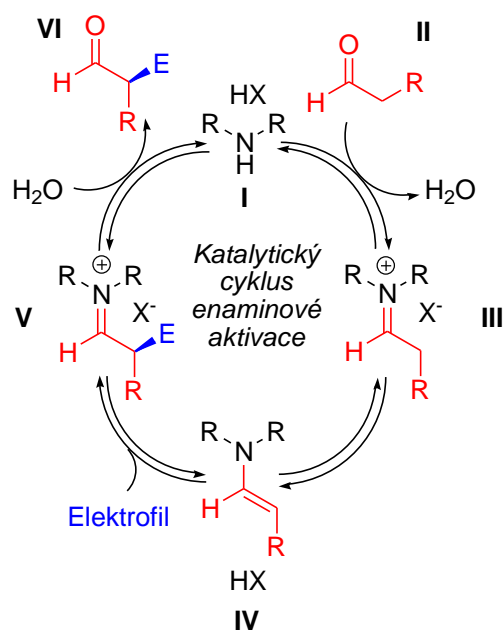


Schéma 14: Katalytický cyklus enaminové aktivace.

Enaminy jako dobré nukleofily reagují s celou řadou elektrofilů. Síla nukleofilicity enaminu je asi tisíckrát větší u dusíku v pětičlenném kruhu (pyrrolidin), než když je dusík vázaný v šestičlenném kruhu.¹⁷ Nukleofilicita a reaktivita enaminů klesá od enaminů pyrrolidinových derivátů přes enaminy acyklických aminů až k enaminům piperidinových derivátů.^{44,45} Vysoká reaktivnost pyrrolidinových enaminů se dá vysvětlit tím, že pětičetné kruhy dobře přijmou sp^2 -hybridizaci atomu dusíku, ale šestičetné už preferují sp^3 -hybridizaci.⁴⁶ Atom s hybridizací sp^2 poskytuje lepší překrytí π -vazby enaminu a volného elektronového páru na atomu dusíku. Nastává tedy lepší delokalizace volného elektronového páru dusíku, což zvyšuje nukleofilicitu.

Enantioselektivní enaminové katalyzátory se mohou rozdělit do dvou skupin (Schéma 15):⁴⁷ (1) Katalyzátor typu **A** má schopnost kontrolovat atak elektrofilu na substrát pomocí kyselé vodíkové vazby, tedy zároveň se chová jako Brønstedova kyselina. (2) Katalyzátor typu **B** nemá kyselou vodíkovou vazbu, ale má výhodu v tom, že adici elektrofilu řídí pomocí objemných substituentů (S) vázaných na pyrrolidinovém cyklu. Jinak řečeno elektrofil přistupuje pouze z jedné strany.⁴⁷

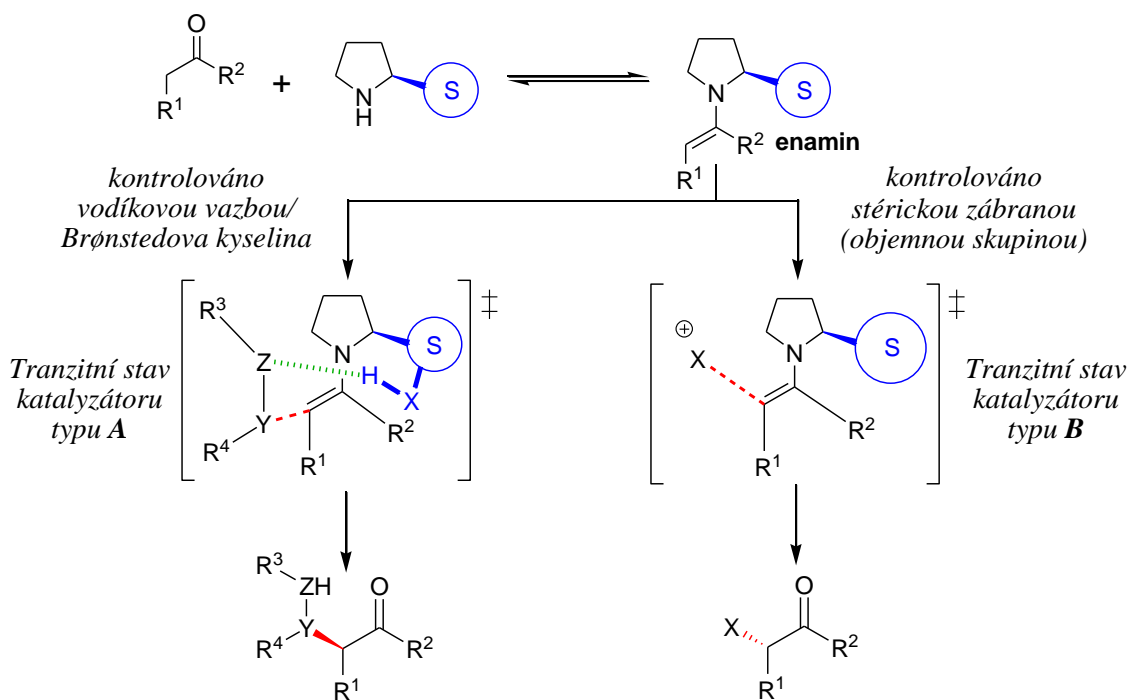
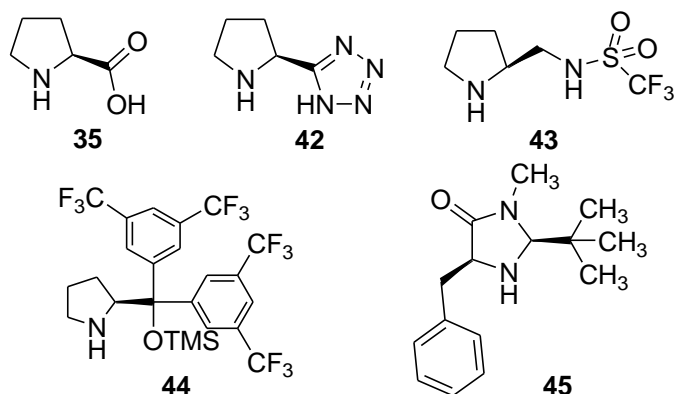


Schéma 15: Dělení enaminových katalyzátorů.^[17]

Mezi enaminové katalyzátory typu **A** patří například aminokyseliny, jako je prolin (**35**) a jeho deriváty.^{48,49} Například sem patří tetrazol **42** nebo sulfonamid **43** (Obr. 5). Využívají se hlavně v aldolizačních reakcích, Manichově reakci, α -aminacích, α -oxygenacích.⁵⁰ Do skupiny katalyzátorů **B** patří silylované deriváty s diarylpyrrolidinovým uspořádáním **44**, které byly vyvinuty skupinami Jørgensena a Hayashiho.⁵¹⁻⁵⁵ Dále se sem řadí několik generací McMillanových imidazolidinových katalyzátorů **45** (Obr. 5).^{56,57} Tyto typy katalyzátorů se nejvíce využívají do konjugovaných adičních reakcí a na α -halogenace.⁵⁸



Obr. 5: Příklady enaminových katalyzátorů.

Enaminová katalýza se však neuplatňuje pouze na aldolové reakce, ale například se využívá v Mannichově reakci, katalyzované (*S*)-prolinem (**35**), kde aldehyd **46** reaguje s *N*-PMP-chráněným α -imino ethyl glyoxalátem (**47**) za vzniku esteru α -aminokyseliny **48** (Schéma 16).^{42,59}

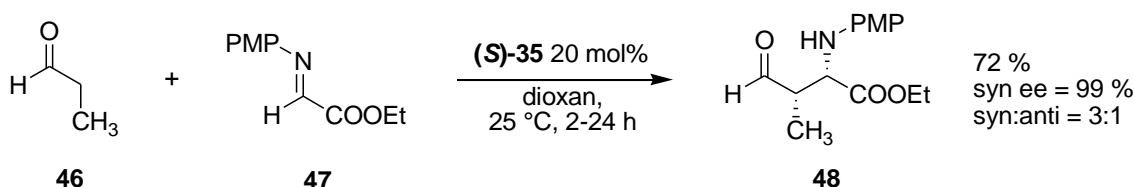


Schéma 16: Mannichova reakce.

Další asymetrickou transformací, kde se využívá enaminové katalýzy je α -halogenace aldehydu **49** za vzniku α -chloraldehydu **50**. Reakce je katalyzována MacMillanovým katalyzátorem **45** (Schéma 17).^[60]

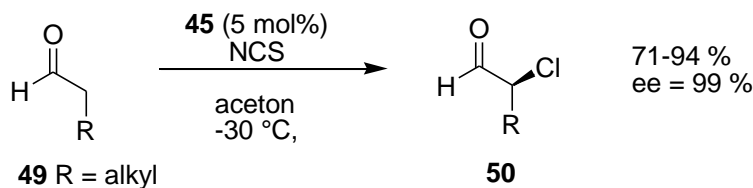


Schéma 17: α -Halogenační reakce.

1.6.2 Iminiová katalýza

Pravděpodobně historicky prvním zaznamenaným příkladem iminiové katalýzy je Knoevenagelova kondenzace z let 1894. Jednalo se o reakci benzaldehydu (**51**) s malonovou kyselinou (**52**) za využití katalýzy piperidinem **53**, při reakci vznikala skořicová kyselina (**54**) (schéma 18).⁶¹

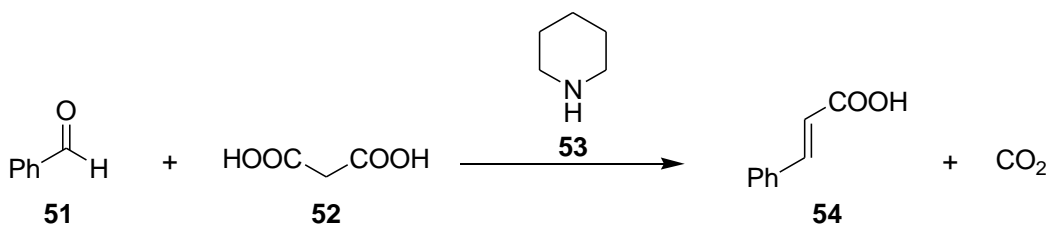


Schéma 18: Knoevenagelova kondenzace.

V roce 1937 Langenbeck objevil první iminiovou katalýzu konjugované adice. Piperidinium acetát (**53a**) katalyzoval konjugovanou adici vody na enal **55** za vzniku β -hydroxyaldehydu **56** (Schéma 19).⁶²

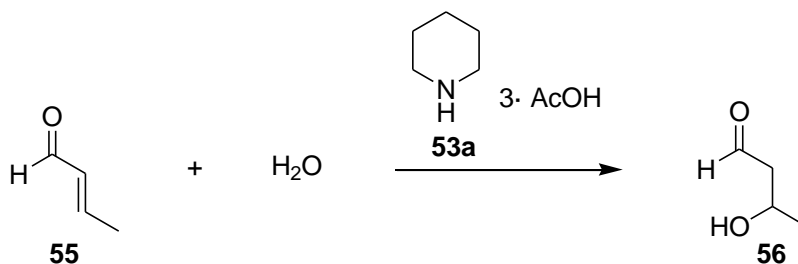


Schéma 19: Konjugovaná adice.

První asymetrická iminiová katalýza konjugované adice byla popsána Yamaguchim v roce 1991. V této konjugované adici diethyl malonátu (**57**) na enal **55a** za vzniku produktu **59**, byl jako chirální iminiový katalyzátor použita lithná sůl (*S*)-prolinu (**58**) (Schéma 20).⁶³

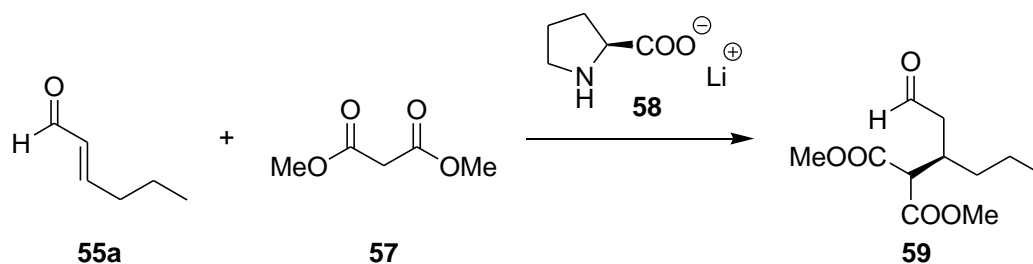


Schéma 19: Asymetrická konjugovaná adice.

Iminiová katalýza, podobně jako enaminová, využívá ke katalýze chirální primární i sekundární aminy a aminokyseliny. Příkladem sekundárních aminů využitelných v iminiové katalýze jsou generace McMillanových imidazolidinových katalyzátorů **45**.³⁶ Samotný vznik iminu je spojen s reakcí karbonylové sloučeniny s sekundárním aminem, imin pak vzniká ve formě kationtu (iminiový kationt), ten je ovšem ne příliš stabilní a pouhou deprotonací může snadno přejít na enamin (Schéma 13). Přesto se iminiové kationty dají izolovat v prostředí silné kyseliny jako jejich soli. Při vzniku iminiového kationtu dochází ke snížení energie nejnižšího neobsazeného molekulového orbitalu (LUMO) a zároveň ke zvýšení elektrofility β-uhlíku a karbonylového uhlíku.^{36,64} Utváření iminiové soli má podobnost s aktivací Brønstedových či Lewisových kyselin v kovové katalýze.³⁶ Celkový mechanismus iminiové aktivace je popsán na Schématu 21.¹⁷ Sekundární amin **I** reaguje s α,β-nenasyceným aldehydem **II** za vzniku iminiového kationtu **III**. Následně přistupuje nukleofil, který se adicí váže na elektrofilní β-uhlík za vzniku enamínu **IV**. Enamin se následně transformuje zpět na iminiový kationt **V** a ten hydrolýzou poskytuje konečný produkt **VI** a katalyzátor **I**.

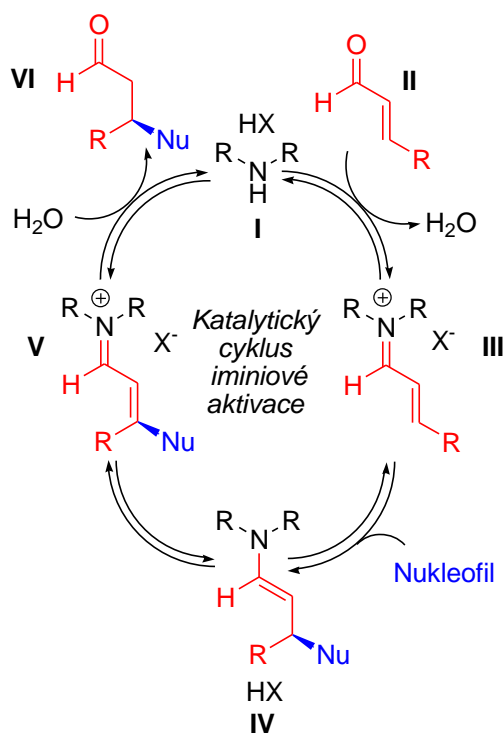


Schéma 21: Katalytický cyklus iminiové aktivace.

Využití iminiové katalýzy je například v Dielsových-Alderových reakcích, v různých typech konjugovaných adicích a v nukleofilních adicích.³⁶ Asymetrická intramolekulární Dielsova-Alderova reakce katalyzovaná MacMillanovým katalyzátorem (**45a**) transformuje dienaly **60** na chirální bicyklické produkty **61** s vysokou *endo*-selektivitou (Schéma 22).⁶⁵

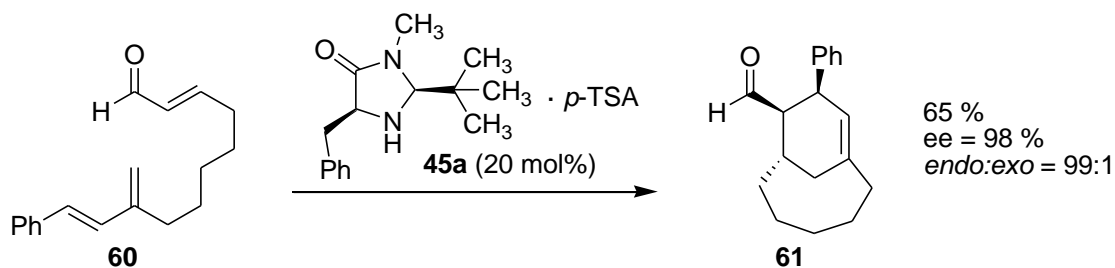


Schéma 22: Asymetrická intramolekulární Dielsova-Alderova reakce.

1.6.3 SOMO aktivace

SOMO-aktivace (single occupied molecular orbital) je poměrně nedávno popsáný typ organokatalýzy. S tímto objevem přišla McMillanova skupina v roce 2007.⁶⁶ V tomto typu katalýzy Lewisovými bázemi je podstatné to, že se během reakce generuje radikál pomocí dusičnanu amonno-cerického (CAN). Díky tomuto faktu můžeme v chemických reakcích, kde se využívá SOMO aktivace, provádět současně α -substituce elektrofilem a následně provést atak nukleofilem (Schéma 23). Elektrofilem v našem případě je uhlovodík s násobnou vazbou. V prvním kroku dochází k navázání

katalyzátoru (sekundární amin) **I** na karbonylovou sloučeninu **II** za vzniku iminiového iontu **III**. Iminiový ion se za působení dusičnanu amonno-cerického změní na kationradikál **IV**. Následně se volný radikál stabilizuje na α -uhlíku původní karbonylové sloučeniny a na atomu dusíku se obnoví kladný náboj, tedy iminiový ion **V**. Poté přistupuje elektrofil, který se váže na α -uhlík a volný radikál se opět přesune na více substituovaný uhlík elektrofilu struktury **VI**. V dalším kroku dochází ke ztrátě elektronu z orbitalu a poté nastává atak nukleofilu, který tento orbital zaplní svými elektrony a dá vzniknout nové vazbě ve struktuře **VII**. V konečné fázi dojde k uvolnění katalyzátoru hydratací za vzniku konečného produktu **VIII**.

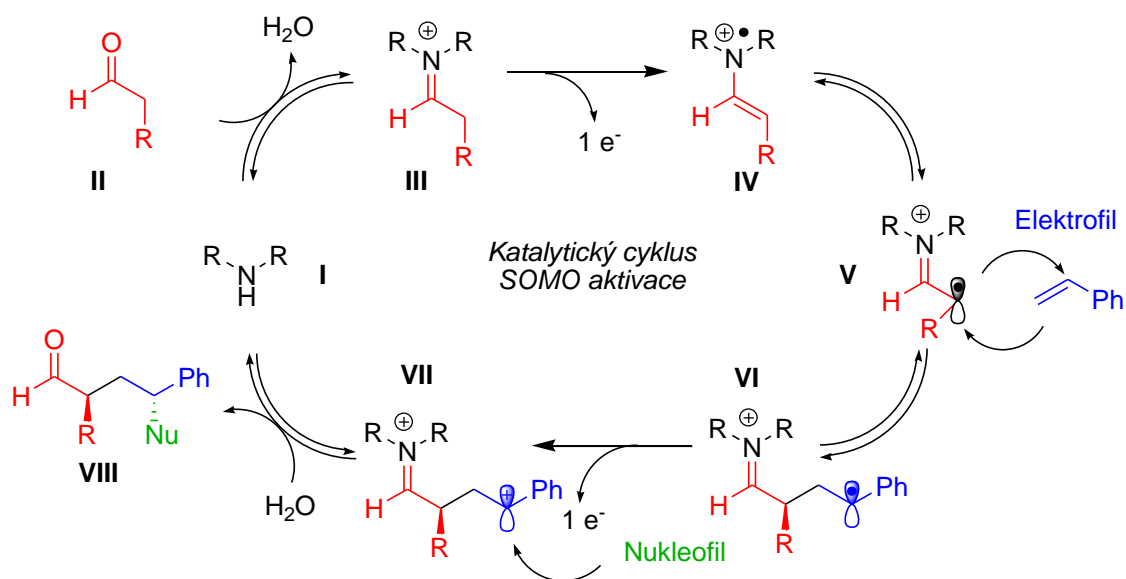


Schéma 23: Katalytický cyklus SOMO aktivace.

Reprezentativní reakcí SOMO katalýzy může být enantioselektivní α -allylace aldehydů **62** za katalýzy McMillanova katalyzátoru **45** (Schéma 24). Jako allylační činidla se využívají různě substituované allylsilany **63**.⁶⁷

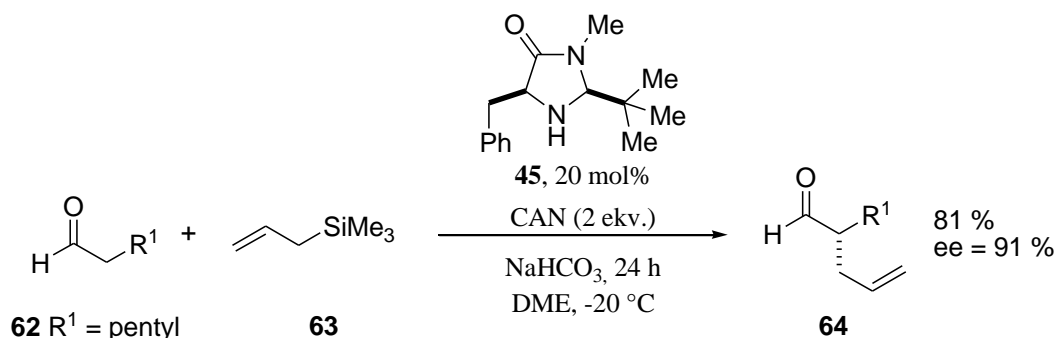


Schéma 24: α -Allylační reakce aldehydů.

2. Cíle práce

Obecným cílem této práce bylo porovnání efektivnosti v literatuře popsáných syntéz vedoucích ke katalyzátorům prolinového typu využitelných v organokatalýze. Tento obecný cíl zahrnoval několik dílčích úkolů:

1. Ověření provedení syntézy Jørgensenova katalyzátoru ze Z-chráněného (*S*)-prolinu.
2. Ověření provedení přípravy Jørgensenova katalyzátoru z (*S*)-prolinu.
3. Příprava dalších organokatalyzátorů Jørgensenova a Hayashiho typu odvozených od diaryl-pyrrolidinového uspořádání:

(2*S*)-2-[Bis-(3,5-bis-trifluormethyl-fenyl)]-[(triethylsilyl)oxy-methyl]-pyrrolidin,

(2*S*)-2-[Bis-(3,5-bis-trifluormethyl-fenyl)]-[(terc-butyl(dimethyl)silyl)oxy-methyl]-pyrrolidin,

(2*S*)-2-(dinaftalen-2-yl-trimethylsilyloxy-methyl)-pyrrolidin,

(2*S*)-2-(difenyl-trimethylsilyloxy-methyl)-pyrrolidin,

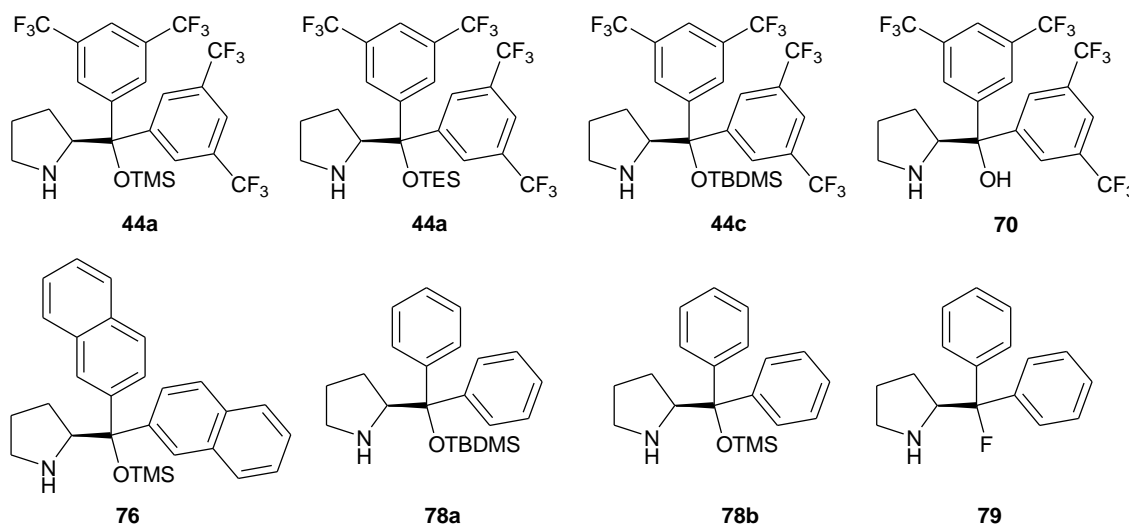
(2*S*)-2-(difenyl-terc-butyl(dimethyl)silyloxy-methyl)-pyrrolidin.

(2*S*)-2-(fluoro-difenyl-metyl)-pyrrolidin,

3. Výsledky a diskuse

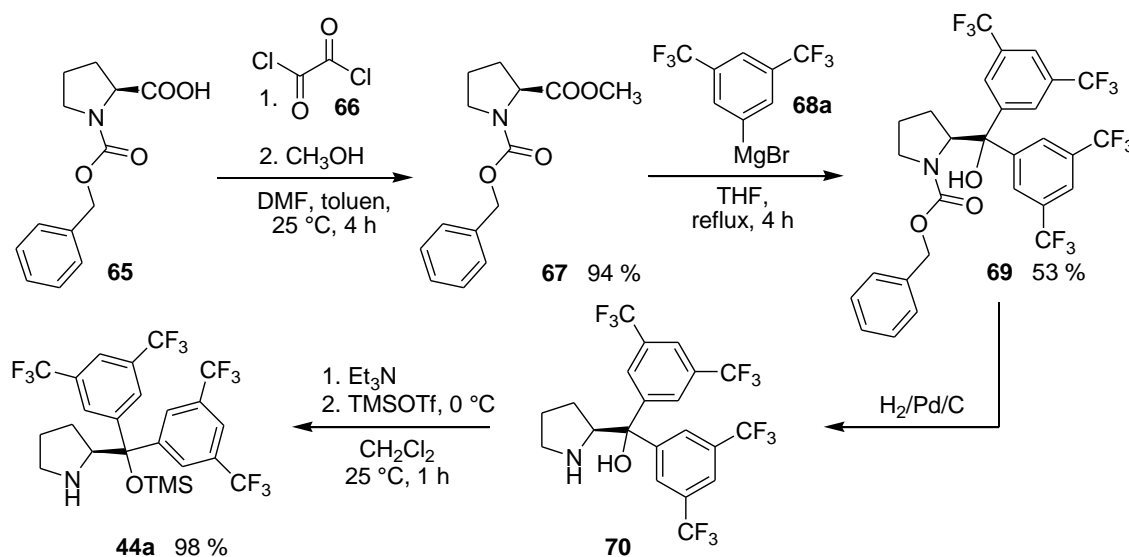
3.1 Příprava sekundárních aminů

První část této práce je zaměřena na porovnání přípravy, popřípadě optimalizaci přípravy chirálních sekundárních aminů, především Jørgensenova katalyzátoru **44a**, který je, jak už bylo diskutováno v kap. 1.6.1., hojně využívaný v asymetrické syntéze jako Lewisův bazický organokatalyzátor (Obr. 6).



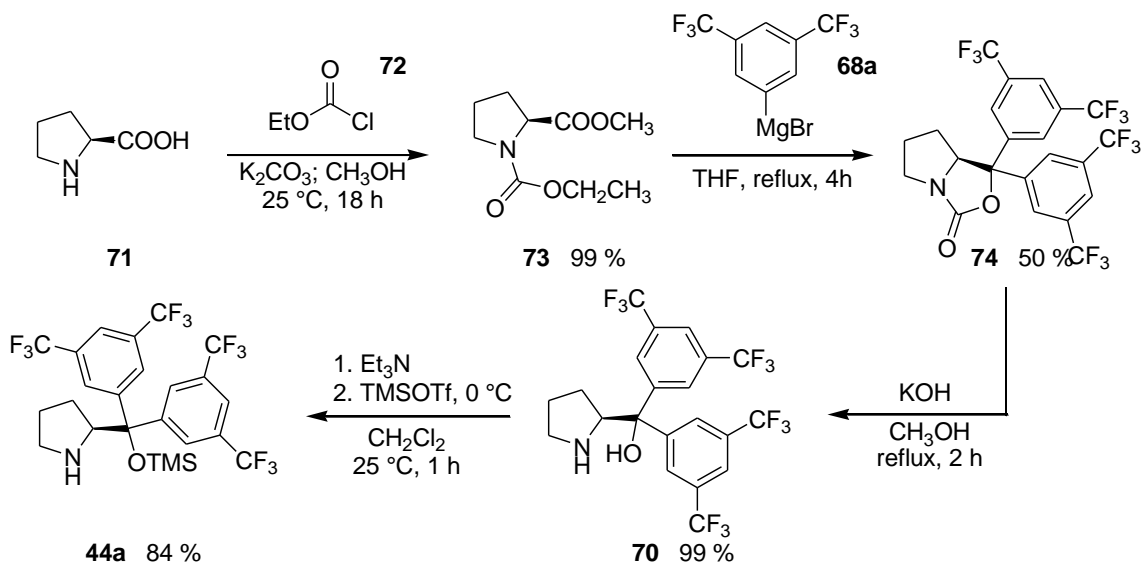
Obr. 6: Cílové organokatalyzátory.

Vlastní syntéze Jørgensenova katalyzátoru je věnováno mnoho prací. V literatuře se setkáváme především s jedním navrženým konceptem syntézy Jørgensenova katalyzátoru. Tento koncept vychází ze *Z*-chráněného (*S*)-prolinu (**65**), což je (*S*)-prolin, který je chráněný na atomu dusíku benzyloxykarbonylovou skupinou (Reakční schéma 1).^{68,69,70,71}



Reakční schéma 1: Příprava Jørgensenova katalyzátoru z *Z*-chráněného (*S*)-prolinu.

Další možnost přípravy Jørgensenova katalyzátoru či dalších katalyzátorů prolinového typu, vychází z velmi dobře dostupného (*S*)-prolinu (**71**) (Reakční schéma 2).^{71,72}



Reakční schéma 2: Příprava Jørgensenova katalyzátoru z *S*-prolinu.

Na základě těchto známých dat z literatury, bylo cílem zhodnotit jaký z přístupů, je vhodnější pro syntézu Jørgensenova katalyzátoru a následně i jeho příslušných derivátů.

3.1.1 Syntéza dle reakčního schématu 1

V prvním navrženém schématu byl *Z*-chráněný (*S*)-prolin (**65**) převeden na příslušný chlorid **66a** působením oxalylchloridu (**66**) v toluenu s katalytickým množstvím DMF. Připravený chlorid **66a** byl převeden přidáním methanolu do reakční směsi na methylester **67** (Schéma 25). Methylester byl získán s 56 % výtěžkem po přečištění chromatografií na sloupci silikagelu. Nižší výtěžek byl způsoben sníženou rozpustností látky **67** v mobilní fázi.

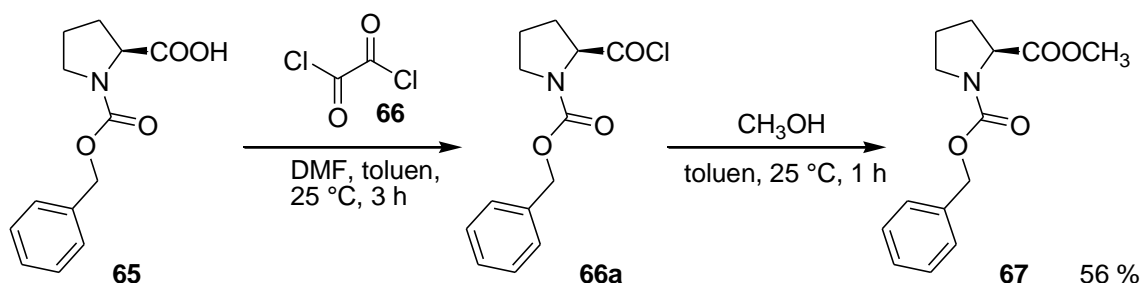


Schéma 25: Příprava (*S*)-Benzyl-methyl-pyrrolidin-1,2-dikarboxylátu (**67**).

Následně byl methylester **67** použit pro přípravu alkoholu **69**. Nejprve bylo připraveno Grignardovo činidlo **68a** reakcí hořčíku (Mg) s komerčně dostupným 3,5-bis(trifluoromethyl)brombenzenem (**68**). Reakce byla refluxována po dobu 1 h v THF. K připravenému roztoku Grignardova činidla **68a** byl po ochlazení na 0 °C přidán methylester **67** Z-chráněného (*S*)-prolinu a reakce byla opět refluxována po dobu 3 h v THF (Schéma 26). Konverze byla sledována pomocí TLC.

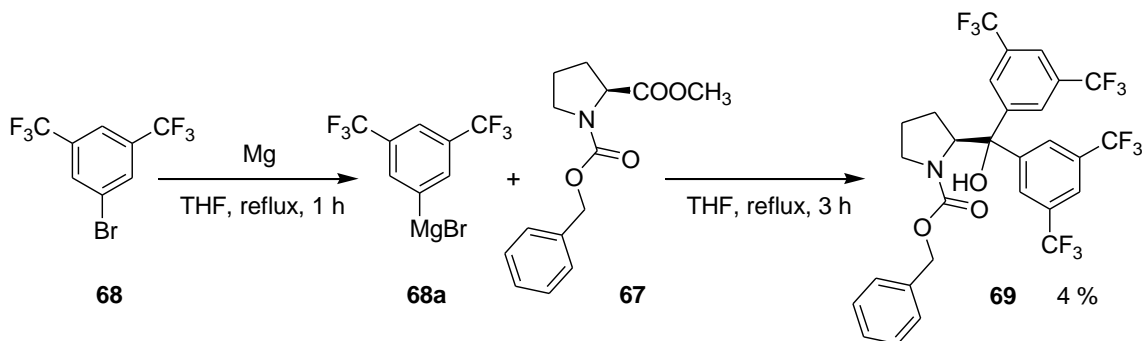


Schéma 26: Příprava (*S*)-Benzyl-2-bis-(3,5-bis-trifluormethyl-fenyl)-(hydroxy)methyl-pyrrolidin-1-karboxylátu (**69**).

Tento krok syntézy však neproběhl podle očekávání. Po chromatografii na sloupci silikagelu byly získány pouze 4 % diaryl-prolinového derivátu **5**. Snížený výtěžek reakce byl pravděpodobně způsoben bočnou reakcí Grignardova činidla **4a** na karbonylovou skupinu Z-chránící skupiny a dále pak její odstranění z prolinového cyklu. Díky těmto skutečnostem bylo rozhodnuto připravit Jørgensenův katalyzátor na základě druhého reakčního schématu (Reakční schéma 2).

3.1.2 Syntéza dle reakčního schématu 2

V tomto přístupu přípravy Jørgensenova katalyzátoru, kde se vychází z (*S*)-prolinu, je prvním reakčním krokem opět příprava methylesteru (*S*)-prolinu **73**, který má chráněn dusík prolinového cyklu ve formě ethoxykarbonylové skupiny (Schéma 27). Jednokroková reakce (*S*)-prolinu (**71**) s ethyl-chlorformiátem (**72**) v bazických podmínkách K_2CO_3 probíhá v methanolu při 25 °C po dobu 20 h. Reakce proběhla s 90 % výtěžkem.

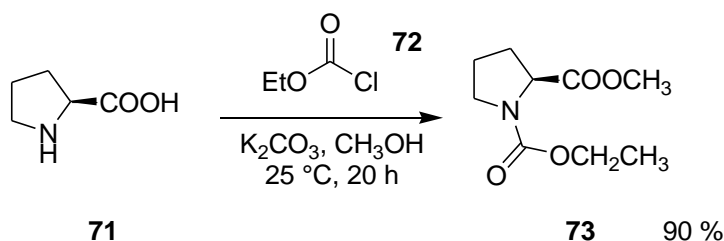


Schéma 27: Příprava methylesteru z (*S*)-prolinu (**73**).

V následujícím reakčním kroku byl z methylesteru **73** připraven pyrrolo-oxazon **74** (Schéma 28). Nejprve bylo připraveno Grignardovo činidlo **68a** reakcí hořčíku (Mg) s 3,5-bis(trifluoromethyl)brombenzenem (**68**) v THF během 1 h. Poté byl přidán methylester **73** k vychlazenému roztoku Grignardova činidla (0 °C) a reakce byla refluxována po dobu 3 h. Látka **74** byla získána ve výtěžku 33 % po rekrystalizaci z diethyletheru.

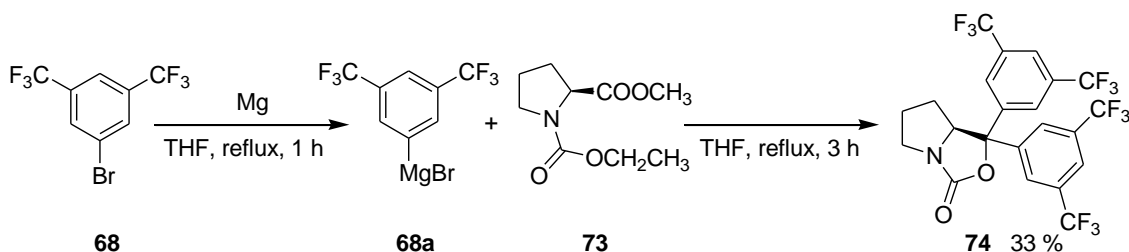


Schéma 28: Příprava (*S*)-1,2-bis-(3,5-bis-trifluormethyl-fenyl)-tetrahydro-pyrrolo[1.2-c]oxazol-3-onu (**74**).

Třetí reakční krok spočíval v bazickém otevření pyrrolo-oxazonu **74** v methanolu za vzniku (*S*)-bis-(3,5-bis-trifluormethyl-fenyl)-pyrrolidin-2-yl-methanolu (**70**) (Schéma 29). Jako báze byl použit hydroxid draselný a reakční směs byla refluxována. Při prodloužení reakční doby na 2,5 h, reakce proběhla s vysokým výtěžkem 92 %.

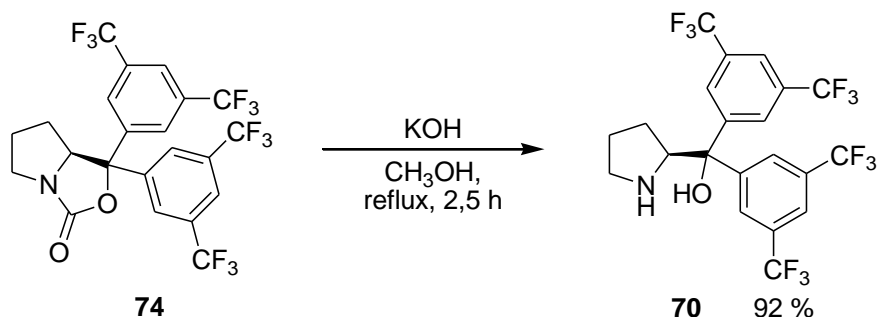


Schéma 29: Příprava (*S*)-bis-(3,5-bis-trifluormethyl-fenyl)-pyrrolidin-2-yl-methanolu (**74**).

Posledním reakčním krokem k získání Jøergensenova katalyzátoru bylo převedení hydroxylové skupiny alkoholu **70** na silylether **44a** (Jørgensnův katalyzátor) přidáním TMSOTf při 0 °C (Schéma 30). Reakce byla míchána v dichlormethanu při 25 °C v bazických podmínkách, kterých bylo dosaženo pomocí triethylaminu. Báze byla použita v nadbytku. Tato transformace byla provedena během 3 h s výtěžkem 80 % po chromatografii na sloupci silikagelu.

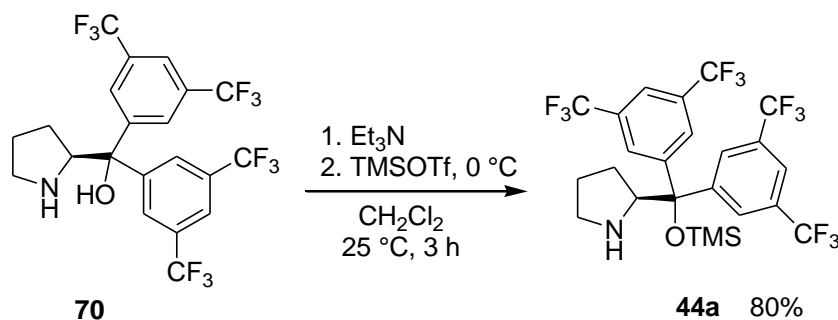


Schéma 30: Příprava (2*S*)-2-[bis-(3,5-bis-trifluormethyl-fenyl)]-[(trimethylsilyl)oxy-methyl]-pyrrolidinu (**44a**).

Závěrem tohoto oddílu se dají zhodnotit oba dva studované přístupy přípravy Jørgensenova katalyzátoru následovně. První metoda přípravy zmiňovaného katalyzátoru se ukazuje jako problematická z důvodu konkurenční bočné reakce Grignardova činidla **68a** na různé karbonylové skupiny methylesteru **67**. Produkt této dílčí reakce byl připraven pouze ve výtěžku 4 %. Tedy cílový katalyzátor se touto metodou nepodařilo připravit.

Druhá metoda přípravy má přednost v tom, že k žádnému konkurenčnímu ataku Grignardova činidla **68a** nedochází. Další předností této metody je to, že není potřeba během prvních třech reakčních kroků provádět chromatografické kolony za účelem čištění produktů. Touto metodou byl připraven Jørgensenův katalyzátor **44a** o celkovém výtěžku 22 % popsané čtyř krokové syntézy.

3.2 Syntéza katalyzátorů Jørgensenova a Hayashiho typu

Druhá část mé bakalářské práce byla věnována přípravě různých derivátů Jørgensenova katalyzátoru. Jedná se o deriváty, které jsou substituované různými silylovými skupinami **44b**, **44c**, **76** (Obr. 6).^{71,73} Oproti vlastnímu Jørgensenovu katalyzátoru mají tyto deriváty výhodu v tom, že mají objemnější silylové skupiny. Čím je tato silylová skupina větší, tím se lépe uplatní stérický efekt spolu s diarylovými skupinami. Prvním připravovaným derivátem byl (2*S*)-2-[bis-(3,5-bis-trifluormethyl-fenyl)]-[(triethylsilyl)oxy-methyl]-pyrrolidin (**44b**). Byl připraven reakcí hydroxylové skupiny alkoholu **70** triethylsilylchloridem, který byl přidán při 0 °C (Schéma 31). Reakce probíhala v dichlormethanu při 25 °C v přítomnosti báze 2,6-lutidinu po 21 h. Derivát **44b** se podařilo připravit s výtěžkem 88 % po chromatografii na sloupci silikagelu.

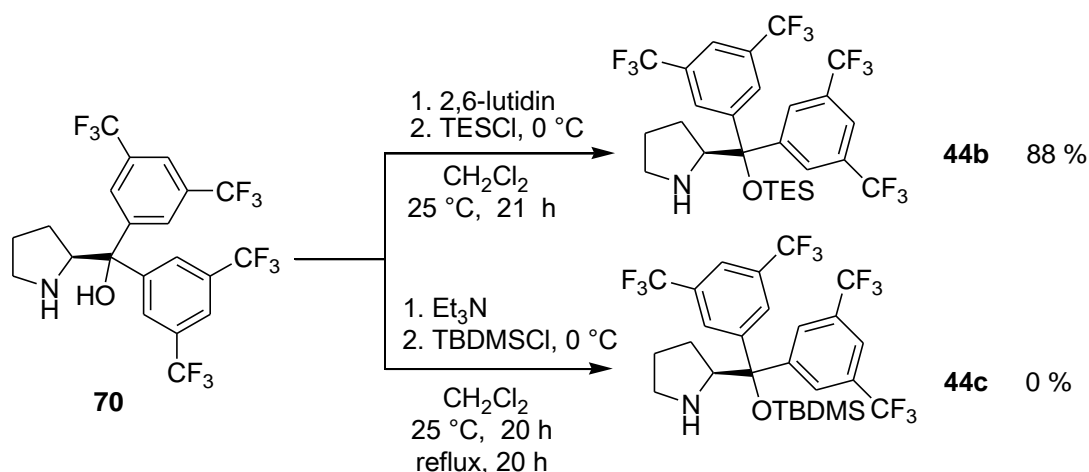


Schéma 31: Příprava (2*S*)-2-[bis-(3,5-bis-trifluormethyl-fenyl)]-[(triethylsilyl)oxy-methyl]-pyrrolidin (44b**) a (2*S*)-2-[bis-(3,5-bis-trifluormethyl-fenyl)]-[(*tert*-butyl(dimethyl)silyl)oxy-methyl]-pyrrolidin (**44c**).**

Druhý navržený derivát (2*S*)-2-[bis-(3,5-bis-trifluormethyl-fenyl)]-[(*tert*-butyl(dimethyl)silyl)oxy-methyl]-pyrrolidin (**44c**) byl připraven reakcí *tert*-butyl(dimethyl)silylchloridu s alkoholem **70** (Schéma 31). Tato elektrofilní substituce probíhala v dichlormethanu při 25 °C po dobu 20 h a následném refluxu reakční směsi po dobu 20 h. Bohužel tento derivát se nepodařilo získat. Reakce proběhla s nulovou konverzí výchozí látky, což bylo pozorováno pomocí TLC a ¹H NMR.

Další snahou bylo připravit silylovaný derivát, který bude mít objemnější aromatické skupiny, čímž se zvětší stínící efekt na pyrrolidinovém dusíku. Za tímto účelem byl připraven (*S*)-2-[dinaftyl]-[(trimethylsilyl)oxy-methyl]-pyrrolidin (**76**).⁷¹ Výchozí látkou byl komerční (*S*)-di(naphthalen-2-yl)(pyrrolidin-2-yl)methanol (**75**), který byl převeden elektrofilní substitucí hydroxylové skupiny za trimethylsilylovou (Schéma 32). Produkt byl získán s 5 % výtěžkem po chromatografii na sloupci silikagelu. Důvodem tak malého výtěžku bylo pravděpodobné odštěpení trimethylsilylové skupiny a regenerace výchozího alkoholu **75**, což mohlo být způsobeno použitím slabě kyselého silikagelu.

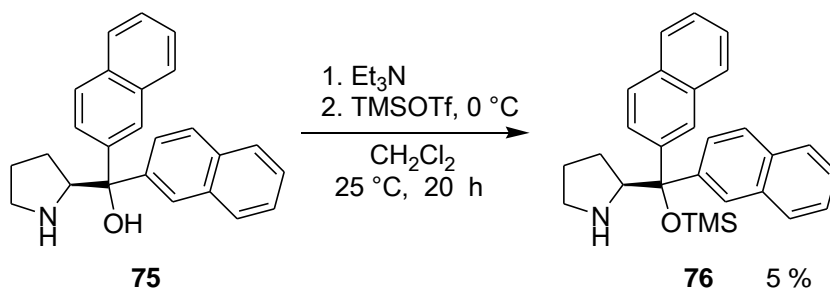


Schéma 32: Příprava (*S*)-2-[dinaftyl]-[(trimethylsilyl)oxy-methyl]-pyrrolidinu (76**).**

Vedle těchto připravených derivátů byly připraveny analogy Hayashiho katalyzátoru (*S*)-2-[difenyl]-[(*tert*-butyl(dimethyl)silyl)oxy-methyl]-pyrrolidin (**78a**) a (*S*)-2-[difenyl]-[(trimethylsilyl)oxy-methyl]-pyrrolidin (**78b**) (Schéma 34).⁷¹ Výchozí látkou byl komerční (*S*)-difenyl(pyrrolidin-2-yl)methanol (**77**), jehož hydroxylová skupina byla substituována silylovou skupinou při 0 °C pomocí TBDMSCl nebo TMSOTf. Reakce probíhala při 25 °C v dichlormethanu po dobu 20 h. Produkt **78a** byl získán s výtěžkem 48 % po provedení chromatografie na sloupci silikagelu. Druhý derivát **78b** byl připraven při 25 °C během 3 h, látka **78b** byla získána s 90 % výtěžkem po chromatografii na sloupci silikagelu.

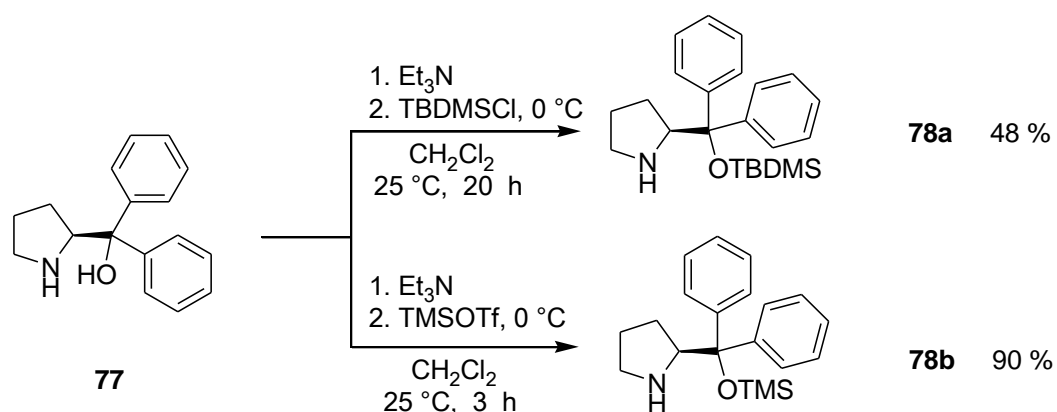


Schéma 34: Příprava (*S*)-2-[difenyl]-[(*tert*-butyl(dimethyl)silyl)oxy-methyl]-pyrrolidinu (**78a**) a (*S*)-2-[difenyl]-[(trimethylsilyl)oxy-methyl]-pyrrolidinu (**78b**).

Posledním připravovaným katalyzátorem byl fluorovaný derivát **79** (Schéma 35).⁷⁴ Vzhledem k zápornému parciálnímu náboji na substituovaném atomu fluoru se značně stabilizuje iminiový kation a tím se usnadní nukleofilní atak. Pro syntézu derivátu **79** byl použit, jako výchozí látka, alkohol **77**, který reagoval s fluoračním činidlem DAST při 0 °C. Reakce byla míchána v dichlormethanu při 25 °C po dobu 6,5 h. Tento katalyzátor byl připraven s 36 % výtěžkem po chromatografii na sloupci silikagelu.

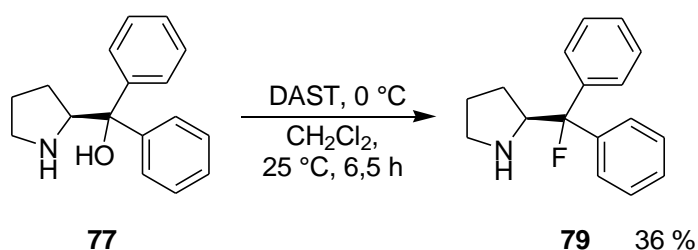
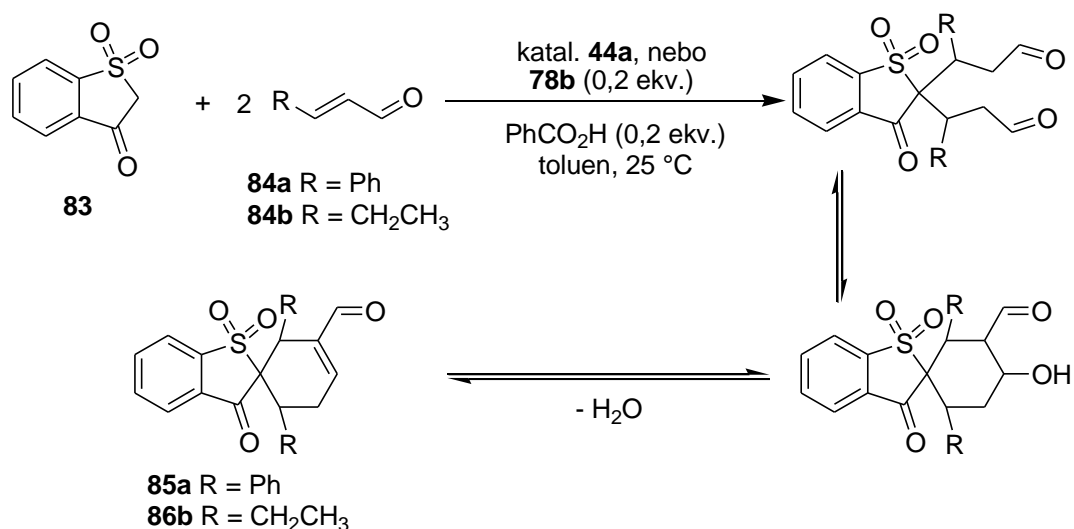


Schéma 35: Příprava (*S*)-2-(fluor-difenyl-methyl)-pyrrolidinu (**79**).

3.3 Využití Jørgensenova a Hayashiho katalyzátoru

Nad rámec této práce byly využity prozatím dva připravované katalyzátory do asymetrické transformace za účelem přípravy spirosloučenin. Byla navržena syntéza spirosloučenin **85**, kdy by na výchozí substrát benzothiofenon dioxid (**83**) byla provedena dvakrát Michaelova adice α,β -nenasyceného aldehydu **84** v kyselých podmínkách. Kyselých podmínek by bylo využito k dehydrataci vody po uzavření šestičlenného cyklu aldolovou kondenzací (Reakční schéma 3).



Reakční schéma 3: Navržená příprava spirosloučenin.

Tato reakce katalyzovaná Jørgensenovým **11a** anebo Hayashiho katalyzátorem **16** vycházející z konceptu iminiové aktivace α,β -nenasycených aldehydů **23a,b** (Reakční schéma 4). Sekundární amin (katalyzátor) **I** reaguje ve dvou katalytických cyklech s α,β -nenasyceným aldehydem **II** za vzniku iminiového kationtu **III**. Následně dochází k ataku nukleofilu **IV**, kterým je benzothiofenon dioxid, za vzniku enamínu **V**, který se opět transformuje na iminiový ion **VI**. Poté se hydrolyzou uvolní sulfon **VII** a po druhém stejně probíhajícím katalytickém cyklu se uvolní hydrolyzou spirosloučenina **VIII**.

Výchozí substrát pro přípravu spirosloučenin, benzothiofenon dioxid (**83**), byl připraven ve třech krocích (Schéma 36)^{76,77} reakcí 2'-chloracetofenon (**80**) se sulfuryl chloridem ve směsi hexanu a methanolu při 0 °C po dobu 14 h. Vzniklý 2-chlor-1-(2-chlorfenyl)ethanon (**19**) byl získán se 79 % výtěžkem. Následně byl 2-chlor-1-(2-chlorfenyl)ethanon (**81**) převeden na sulfid **20** reakcí s NaSH · H₂O v acetonu po dobu 30 minut při 25 °C. Výtěžek druhého reakčního kroku byl 85 %. Tento sulfid **82** je v třetím kroku oxidován *m*-CPBA v dichlormethanu při 25 °C po dobu 24 h za vzniku sulfonu **83** s výtěžkem 70 %.

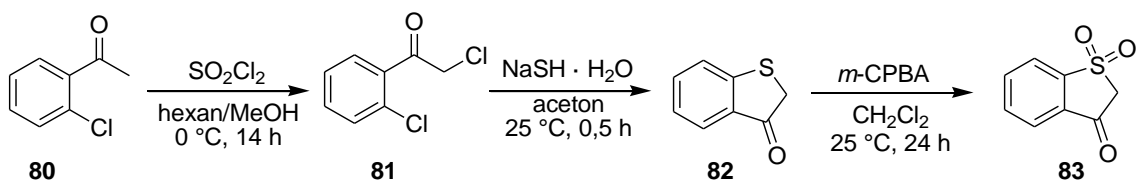
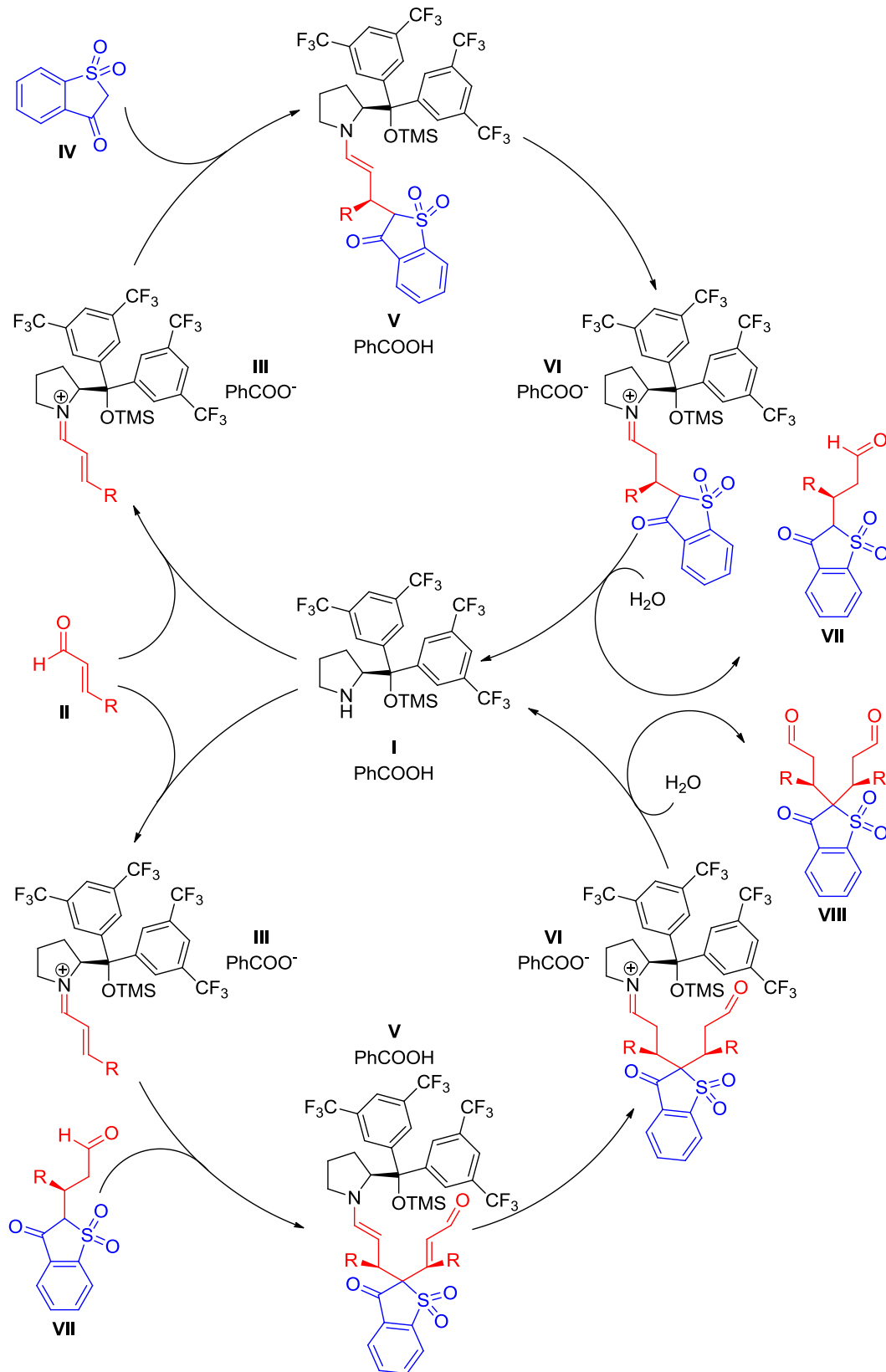


Schéma 36: Příprava výchozího substrátu, benzothiofenu dioxidu (83).



Reakční schéma 4: Mechanismus iminiové katalýzy při přípravě spirosloučenin.

V souladu s navrženou syntézou spirosloučenin **85** byly provedeny následující reakce (Schéma 37) (Tabulka 1).

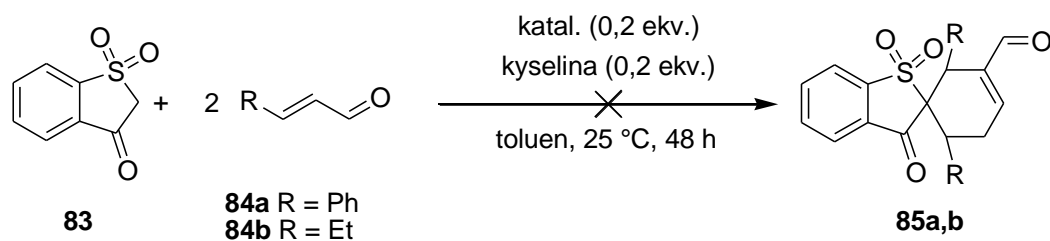


Schéma 37: Příprava spirosloučenin.

vstup	aldehyd	R	katalyzátor	kyselina	produkt	výtěžek
1	74a	Ph	44a	PhCO ₂ H	85a	0 %
2	84b	Et	44a	PhCO ₂ H	85b	0 %
3	84a	Ph	78b	PhCO ₂ H	85a	0 %
4	84b	Et	78b	PhCO ₂ H	85b	0 %
5	84a	Ph	44a	2,4-DNBA	85a	0 %
6	84b	Et	44a	2,4-DNBA	85b	0 %
7	84a	Ph	78b	2,4-DNBA	85a	0 %
8	84b	Et	78b	2,4-DNBA	85b	0 %

Tabulka 1: Příprava spirosloučenin.

Z důvodu špatné dehydratace v závěrečném kroku byla použita silnější kyselina, 2,4-dinitrobenzoová kyselina. Avšak ani zvýšení kyselých podmínek nevedlo k finálnímu produktu **85a,b**. Podle ¹H NMR spekter reakce probíhaly buď s nulovou konverzí výchozí látky nebo docházelo pouze k aldolové kondenzaci α,β -nenasycených aldehydů. Další výzkum v této oblasti bude předmětem mé diplomové práce.

4. Experimentální část

4.1 Obecné poznámky k experimentální části

Chemikálie a rozpouštědla do reakcí k přípravě katalyzátorů byly nakoupeny v p.a. čistotě. Jednotlivé reakční kroky a čistota produktů byla sledována na TLC deskách Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck) (20 x 20 cm) a na deskách Oxidu hlinitého 60 F₅₄, neutral (Merck). Detekce TLC destiček byla uskutečněna pod UV zářením (model NU – 6 KL; o vlnové délce 254 nm). Následně byly destičky vyvolány jejich rychlým namočením v detekčním činidle AMC a zahřáty horkovzdušnou pistolí. Detekční činidlo AMC bylo připraveno z kyseliny fosfomolybdenové (25 g), hydrátu síranu ceričitého Ce(SO₄)₂ · H₂O (10 g), kyseliny sírové H₂SO₄ (1 l, 1,2 M).

Sloupcová chromatografie byla prováděna na silikagelu Kieselgel 60 (63 – 200 μm). Rozpouštědla k sloupcovým chromatografickým kolonám byla přečištěna destilací. Mobilní fáze jsou uváděny vždy u jednotlivých látek.

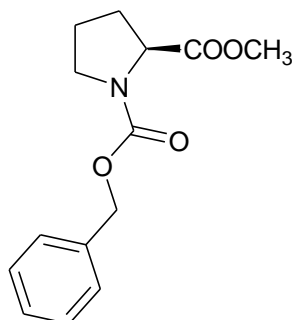
Pro odpaření rozpouštědel od produktů či reakčních směsí byla použita rotační vakuová odparka (RVO) Buchi Rotavapor R-200. Produkty byly dosušeny na vakuové pumpě pod Ar atmosférou.

Spektra nukleární magnetické rezonance (NMR) byla naměřena na přístrojích Varian^{UNITY} INOVA – 300 a Bruker AVANCE III 600. Na přístroji Varian UNITY – 300 byla měřena ¹H spektra při 299,95 MHz a ¹³C spektra při 75,43 MHz. Na přístroji Bruker AVANCE III 600 byla měřena ¹H spektra při 600,17 MHz a ¹³C spektra při 150,91 MHz. Všechny mnou připravené látky byly pro NMR analýzu rozpouštěny v chloroformu-d (Armar Chemicals) (CDCl₃), a proto byly chemické posuny δ referencovány vždy vůči tomuto rozpouštědлу, jehož chemický posun pro ¹H NMR spektra je δ = 7,26 ppm a pro ¹³C spektra je δ = 77,00 ppm. Dále byly určeny chemické posuny δ a hodnoty interakčních konstant J v Hz.

3,5-Bis-(trifluormethyl)brombenzen, benzoová kyselina, 2,4-dinitrobenzoová kyselina, TMSOTf, TESCl, TBDMSCl, hořčík, síran hořečnatý, síran sodný byly zakoupeny u firmy Sigma-Aldrich, s.r.o. Hydroxid drasenný, chlorid sodný byly zakoupeny u firmy Ing. Petr Švec Penta. Rozpouštědla diethylether, tetrahydrofuran, toluen, dichlormethan, aceton, methanol byla zakoupena u firmy Lab-Scan analytical sciences, s.r.o. Kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, ethanol, hexan byly zakoupeny u firmy Lach-Ner, s.r.o.

4.2 Připravené látky

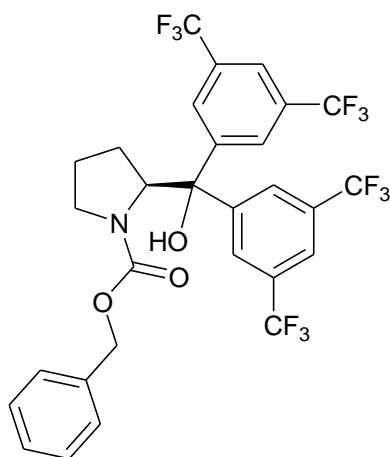
(S)-Benzyl-methyl-pyrrolidin-1,2-dikarboxylát (67)



K roztoku *Z*-chráněného (*S*)-prolinu (**65**) (1,00 g; 4,0 mmol) v toluenu (13 ml) byl přidán oxalyldichlorid (**66**) (0,41 ml; 4,8 mmol) a DMF (2 kapky). Reakční směs byla míchána za laboratorní teploty po dobu 3 h. Poté byl do reakční směsi přidán methanol (10 ml; 246,0 mmol) a reakční směs byla opět míchána 1 h. Průběh reakce byl sledován na TLC (Hexan-EtOAc; 5:1; $R_F = 0,13$). Následně byl k reakční směsi přidán ethyl-acetát (20 ml) a roztok extrahován nasyceným vodným roztokem NaHCO_3 (2 x 10 ml) a nasyceným vodným roztokem NaCl (2 x 5 ml). Organická fáze byla dosušena bezvodým MgSO_4 , zfiltrována a odpařena na RVO. Bylo připraveno 0,59 g nažloutlé viskózní látky **67** o výtěžku 56 %. ^1H NMR spektrum odpovídá literatuře.⁷⁵

^1H NMR (300 MHz; CDCl_3): $\delta = 7,34\text{--}7,26$ (m, 5H, C_6H_5), 5,18–5,00 (m, 2H, CH_2Ph), 4,37–4,32 (dd, 1H, $J = 8,8$ Hz, $J' = 3,1$ Hz, NCH), 3,71–3,45 (m, 5H, NCH_2 , OCH_3), 2,22–2,16 (m, 1H, NCHCHH), 2,00–1,84 ppm (m, 3H, NCHCHHCH₂).

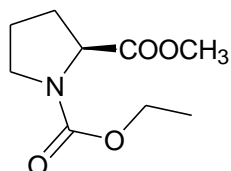
(S)-Benzyl-2-bis-(3,5-bis-trifluormethyl-fenyl)-(hydroxy)methyl-pyrrolidin-1-karboxylát (69)



K hoblinám Mg (0,24 g; 10,0 mmol) v suchém THF (10 ml) pod argonovou atmosférou byl pomalu přidán roztok 3,5-bis-(trifluormethyl)brombenzen (**68**) v THF (20 ml). Reakční směs byla refluxována po dobu 1,5 h. Poté byl přidán při 0 °C roztok esteru **67** (0,59 g; 2,2 mmol) v THF (10 ml) k připravenému 3,5-bis-(trifluoromethyl)fenylmagnesium bromidu (1,59 g; 5,0 mmol). Reakční směs byla refluxována pod argonovou atmosférou po dobu 1,5 h. Průběh reakce byl sledován na TLC (Hexan-EtOAc; 2:1; $R_F = 0,33$). Následně byla reakční směs přidána k ledovému vodnému roztoku NH_4Cl a roztok extrahován ethyl-acetátem (3 x 50 ml). Organická fáze byla dosušena bezvodým Na_2SO_4 , zfiltrována a odpařena na RVO. Hnědá látka **69** byla přečištěna sloupcovou chromatografií na silikagelu (Hexan-EtOAc; 2:1). Bylo získáno 62 mg nažloutlého oleje o výtěžku 4 %. Naměřené ^1H NMR spektrum odpovídá literatuře.⁷⁰

^1H NMR (300 MHz; CDCl_3): $\delta = 7,90-7,57$ (m, 6H, 2 x $\text{C}_6\text{H}_3(\text{CF}_3)$), $7,30-7,26$ (m, 5H, C_6H_5), $5,20-5,02$ (m, 2H, CH_2Ph), $4,37-4,32$ (dd, 1H, $J = 8,8$ Hz, $J' = 3,1$ Hz, NCH), $3,49-3,45$ (m, 2H, NCH_2), $2,27-2,17$ (m, 1H, NCHCHH), $2,04-1,87$ ppm (m, 3H, NCHCHHCH $_2$).

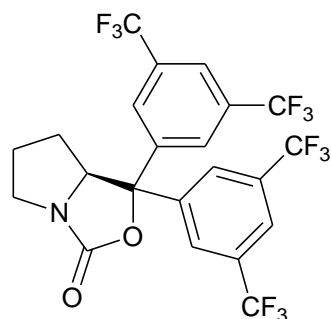
(S)-Ethyl-methyl-pyrrolidin-1,2-dikarboxylát (73)



K roztoku (*S*)-prolinu (**71**) (2,50 g; 21,7 mmol) a K_2CO_3 (3,00 g; 21,7 mmol) v methanolu (30 ml) byl za laboratorní teploty přidán ethyl-chlorformiát (**72**) (4,5 ml; 47,7 mmol). Reakční směs byla míchána po dobu 20 h. Průběh reakce byl sledován na TLC (Hexan-EtOAc; 5:1; $R_F = 0,50$). Následně byla reakční směs zředěna destilovanou vodou (20 ml) a roztok extrahován CH_2Cl_2 (4 x 10 ml). Organická fáze byla dosušena bezvodým Na_2SO_4 , zfiltrována a odpařena na RVO. Bylo připraveno 3,46 g bezbarvé olejovité látky **73** o výtěžku 79 %. ^1H NMR spektrum odpovídá literatuře.^{72,73}

^1H NMR(300 MHz; CDCl_3): $\delta = 4,24-4,16$ (m, 1H, NCH), $4,09-3,97$ (m, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), $3,64$ (s, 3H, COCH_3), $3,47-3,30$ (m, 2H, NCH_2), $2,18-1,96$ (m, 1H, NCHCCHH), $1,94-1,74$ (m, 3H, NCHCHHCH $_2$), $1,20-1,05$ ppm (m, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

(S)-1,2-Bis-(3,5-bis-trifluormethyl-fenyl)-tetrahydro-pyrrolo[1.2-c]oxazol-3-on (74)

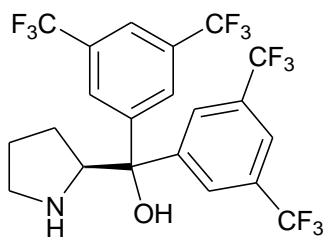


K hoblinám Mg (0,84 g; 34,0 mmol) v suchém THF (20 ml) pod argonovou atmosférou byl pomalu přidán roztok 3,5-bis-(trifluormethyl)brombenzen (**68**) (5,9 ml; 34,0 mmol) v THF (60 ml). Reakční směs byla refluxována po dobu 1,5 h. Poté byl přidán při 0 °C roztok esteru **73** (3,13 g; 15,0 mmol) v suchém THF (50 ml). Reakční směs byla refluxována pod argonovou atmosférou po dobu 3 h. Průběh reakce byl sledován na TLC (Hexan-EtOAc; 5:1; $R_F = 0,50$). Následně byla reakční směs přidána k ledovému vodnému roztoku NH_4Cl a roztok extrahován ethyl-acetátem (3 x 50 ml). Organická fáze byla dosušena bezvodým Na_2SO_4 , zfiltrována a odpařena na RVO. Pak byla provedena rekrystalizace organické fáze z diethyletheru. Bylo získáno 2,85 g bílé krystalické látky **74** s výtěžkem 33 %. ^1H NMR spektrum odpovídá literatuře.^{72,73}

^1H NMR (300 MHz; CDCl_3): $\delta = 7,97$ (s, 2H, 2 x CCHC(CF $_3$)CHC(CF $_3$)CH), $7,87$ (m, 4H, 2 x CCHC(CF $_3$)CHC(CF $_3$)CH), $4,54$ (dd, 1H, $J = 10,8$ Hz, $J' = 5,4$ Hz; NCH), $3,82-3,77$ (dt, 1H, $J = 4,14$ Hz, $J' = 4,1$ Hz, NCHH), $3,35-3,31$ (m, 1H, NCHH), $2,15-2,09$

(m, 1H, NCHCHH), 2,02-1,95 (m, 1H, NCHCHH), 1,81-1,77 (m, 1H, NCHCH₂CHH), 1,10-1,03 ppm (m, 1H, NCHCH₂CHH).

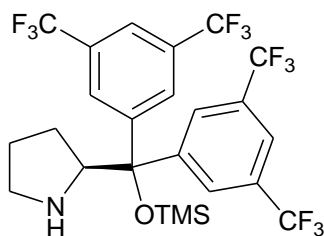
(S)-Bis-(3,5-bis-trifluormethyl-fenyl)-pyrrolidin-2-yl-methanol (70)



Ke krystalům látky **74** (1,00 g; 1,8 mmol) v methanolu (5 ml) byl přidán KOH (1,10 g; 18,0 mmol). Reakční směs byla refluxována po dobu 2,5 h. Průběh reakce byl sledován na TLC (Hexan-EtOAc; 3:1; R_F = 0,40). Následně byla k reakční směsi přidána destilovaná voda (20 ml) a roztok extrahován s CH₂Cl₂ (3 x 30 ml). Organická fáze byla dosušena bezvodým Na₂SO₄, zfiltrována a odpařena na RVO. Bylo připraveno 0,88 g bezbarvého oleje o výtěžku 92 %. ¹H NMR spektrum odpovídá literatuře.^{72,73}

¹H NMR (300 MHz; CDCl₃): δ = 8,05 (s, 2H, **2 x CCHC(CF₃)CHC(CF₃)CH**), 7,95 (s, 2H, **2 x CCHC(CF₃)CHC(CF₃)CH**), 7,77 (s, 2H, **2 x CCHC(CF₃)CHC(CF₃)CH**), 5,07 (bs, 1H, OH), 4,35 (t, 1H, J = 7,6 Hz, NCH), 3,03-3,07 (m, 2H, NCH₂), 1,83-1,78 (m, 2H, NCHCH₂), 1,57-1,51 ppm (m, 2H, NCHCH₂CH₂).

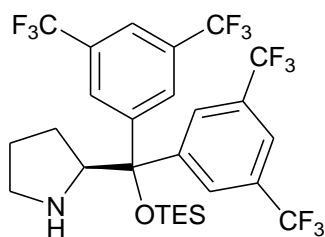
(2S)-2-[Bis-(3,5-bis-trifluormethyl-fenyl)]-[(trimethylsilyl)oxy-methyl]-pyrrolidin (44a)



K roztoku (S)-Bis-(3,5-bis-trifluoromethyl-fenyl)-pyrrolidin-2-yl-methanolu **70** (1,00 g; 1,90 mmol) v dichlormethanu (12,5 ml) byl přidán Et₃N (0,80 ml; 5,70 mmol). Poté byl při 0 °C přidán TMSOTf (0,52 ml; 2,85 mmol). Reakční směs byla míchána po dobu 1 h do úplné konverze výchozí látky **70**. Průběh reakce byl sledován na TLC (Hexan-CH₂Cl₂; 3:1; R_F = 0,20). Následně byla reakce ukončena přidáním destilované vody (4 ml) a roztok extrahován nasyceným roztokem NaHCO₃ (20 ml). Organická fáze byla zředěna CH₂Cl₂ (25 ml) a roztok extrahován destilovanou vodou (25 ml). Organická fáze byla dosušena bezvodým Na₂SO₄, zfiltrována a odpařena na RVO. Bezbarvá látka **44a** byla přečištěna sloupcovou chromatografií na silikagelu (Hexan-CH₂Cl₂; 3:1). Bylo připraveno 0,91 g bezbarvého oleje látky **44a**, o výtěžku 80 %. ¹H NMR spektrum odpovídá literatuře.^{71,73}

¹H NMR (300 MHz; CDCl₃): δ = 8,02 (s, 2H, **2 x CCHC(CF₃)CHC(CF₃)CH**), 7,83 (s, 2H, **2 x CCHC(CF₃)CHC(CF₃)CH**), 7,76 (s, 2H, **2 x CCHC(CF₃)CHC(CF₃)CH**), 4,22 (t, 1H, J = 6,9 Hz, NCH), 2,97-2,88 (m, 2H, NCH₂), 2,59-2,52 (m, 2H, NCHCH₂), 1,75 (m, 1H, NH), 1,73-1,68 (m, 1H, NCHCH₂CH₂), 1,58-1,46 (m, 2H, NCHCH₂CH₂), 1,17-1,08 (m, 1H, NCHCH₂CH₂), -0,08 ppm (s, 9H, Si(CH₃)₃).

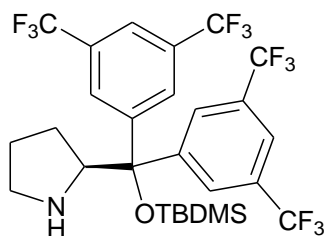
(2*S*)-2-[Bis-(3,5-bis-trifluormethyl-fenyl)]-[(triethylsilyl)oxy-methyl]-pyrrolidin (44b)



K roztoku (*S*)-Bis-(3,5-bis-trifluormethyl-fenyl)-pyrrolidin-2-yl-methanolu (**70**) (73,3 mg; 0,14 mmol) v dichlormethanu (0,50 ml) byl přidán 2,6-lutidin (0,81 ml; 0,70 mmol). Poté byl při 0 °C přidán TESCl (0,07 ml; 0,42 mmol). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 21 h do úplné konverze výchozí látky **10**. Průběh reakce byl sledován na TLC (Hexan-EtOAc; 2:1; $R_F = 0,38$). Následně byla reakce ukončena přidání nasyceného vodného roztoku NaHCO₃ (2 ml) a roztok byl extrahován ethyl-acetátem (2 x 5 ml). Organická fáze byla dosušena bezvodým Na₂SO₄, zfiltrována a odpařena na RVO. Nažloutlá látka **44b** byla přečištěna sloupcovou chromatografií na silikagelu (Hexan-EtOAc; 3:1). Bylo připraveno 79 mg látky **44b** o výtěžku 88 %. ¹H NMR spektrum odpovídá literatuře.⁷³

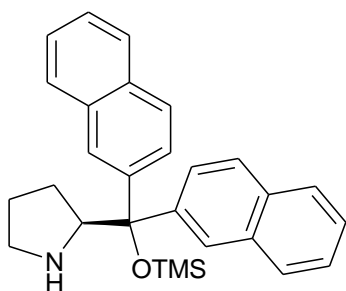
¹H NMR (300 MHz; CDCl₃): $\delta = 8,05$ (s, 2H, **2 x CCHC(CF₃)CHC(CF₃)CH**), 7,96 (s, 2H, **2 x CCHC(CF₃)CHC(CF₃)CH**), 7,76 (s, 2H, **2 x CCHC(CF₃)CHC(CF₃)CH**), 4,37 (t, 1H $J = 6,1$ Hz, NCH), 3,04 (m, 2H, NCH₂), 1,79 (m, 2H, NCHCH₂), 1,58 (m, 2H, NCHCH₂CH₂), 0,85 (m, 9H, Si(CH₃CH₂)₃), 0,34 ppm (m, 6H, Si(CH₃CH₂)₃).

(2*S*)-2-[Bis-(3,5-bis-trifluormethyl-fenyl)]-[(*tert*-butyl(dimethyl)silyl)oxy-methyl]-pyrrolidin (44c)



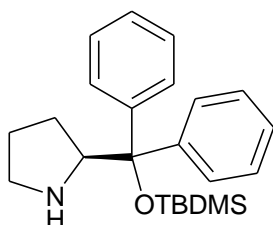
K roztoku (*S*)-Bis-(3,5-bis-trifluoromethyl-fenyl)-pyrrolidin-2-yl-methanolu (**70**) (105,3 mg; 0,2 mmol) v dichlormethanu (0,50 ml) byl přidán Et₃N (0,17 ml; 1,2 mmol). Poté byl při 0 °C přidán TBDMSCl (0,14 ml; 0,6 mmol). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 20 h a refluxována při 100 °C po dobu 15 h. Průběh reakce byl sledován na TLC (Hexan-EtOAc; 2:1; $R_F = 0,40$). Reakce proběhla s nulovou konverzí výchozí látky **70**, silylovaný derivát **44c** nebyl připraven.

(S)-2-(Dinaftalen-2-yl-trimethylsilanyloxy-methyl)-pyrrolidin (76)



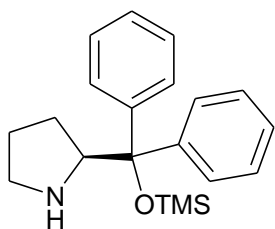
K roztoku (S)-2-(dinaftalen-2-yl-trimethylsilyanyloxy-methyl)-pyrrolidinu (**75**) (50 mg; 0,07 mmol) v dichlormethanu (0,25 ml) byl přidán Et₃N (0,03 ml; 0,09 mmol). Poté byl při 0 °C přidán TMSOTf (0,03 ml; 0,09 mmol). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 20 h. Průběh reakce byl sledován na TLC (Hexan-EtOAc; 3:1; R_F = 0,25). Následně byla reakce ukončena přidáním destilované vody (4 ml) a roztok extrahován nasyceným roztokem NaHCO₃ (20 ml). Organická fáze byla zředěna CH₂Cl₂ (25 ml) a roztok extrahován destilovanou vodou (25 ml). Organická fáze byla dosušena bezvodým Na₂SO₄, zfiltrována a odpařena na RVO. Nažloutlá látka **76** byla přečištěna sloupcovou chromatografií na oxidu hlinitém (Hexan-EtOAc; 3:1). Byly připraveny 3 mg látky **76** o výtěžku 5 %. ¹H NMR spektrum odpovídá literatuře.⁷¹ ¹H NMR (300 MHz; CDCl₃): δ = 8,05 (s, 1H, C₁₀H₇), 8,00 (s, 1H, C₁₀H₇), 7,96-7,66 (m, 6H, C₁₀H₇), 7,55-7,23 (m, 6H, C₁₀H₇), 4,52 (bs, 1H, NCH), 2,98-2,79 (m, 2H, NCH₂), 2,05 (m, 1H, NCHCHH), 1,98-1,64 (m, 4H, NCHCHHCH₂; NH), -0,06 ppm (m, 9H, Si(CH₃)₃).

(S)-2-[Difenyl]-[(terc-butyl(dimethyl)silyl)oxy-methyl]-pyrrolidin (78a)



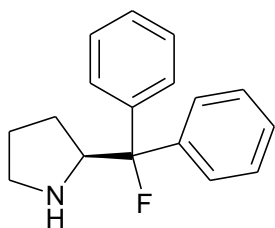
K roztoku (S)-difenyl(pyrrolidin-2yl)methanolu (**77**) (101,3 mg; 0,4 mmol) v dichlormethanu (0,25 ml) byl přidán Et₃N (0,33 ml; 2,4 mmol). Poté byl při 0 °C přidán TBDMSCl (0,21 ml; 1,2 mmol). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 20 h. Průběh reakce byl sledován na TLC (Hexan-EtOAc; 3:1; R_F = 0,26). Následně byla reakce ukončena přidáním destilované vody (4 ml) a roztok extrahován nasyceným roztokem NaHCO₃ (10 ml). Organická fáze byla zředěna CH₂Cl₂ (15 ml) a roztok extrahován destilovanou vodou (15 ml). Organická fáze byla dosušena bezvodým MgSO₄, zfiltrována a odpařena na RVO. Nažloutlá látka **78a** byla přečištěna sloupcovou chromatografií na oxidu hlinitém (Hexan-EtOAc; 3:1). Bylo připraveno 70 mg látky **78a** o výtěžku 48 %. ¹H NMR spektrum odpovídá literatuře.^{71,73} ¹H NMR (300 MHz; CDCl₃): δ = 7,58-7,56 (m, 2H, C₆H₅), 7,52-7,48 (m, 2H, C₆H₅), 7,31-7,24 (m, 4H, C₆H₅), 7,19-1,3 (m, 2H, C₆H₅), 4,25 (t, 1H, J = 7,8 Hz, NCH), 3,09-2,89 (m, 2H, NCH₂), 1,77-1,55 (m, 4H, NCHCH₂CHH, NH), 1,42-1,33 (m, 1H, NCHCH₂CHH), 0,86 (s, 9H, Si(CH₂)C(CH₃)₃), 0,015 ppm (s, 6H, Si(CH₂)C(CH₃)₃).

(*S*)-2-[Difenyl]-[(trimethylsilyl)oxy-methyl]-pyrrolidin (**78b**)



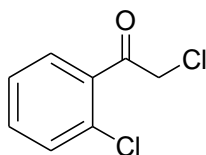
K roztoku (*S*)-difenyl(pyrrolidin-2yl)methanolu (**77**) (101,3 mg; 0,4 mmol) v dichlormethanu (0,25 ml) byl přidán Et₃N (0,17 ml; 1,2 mmol). Poté byl při 0 °C přidán TBDMSCl (0,11 ml; 0,6 mmol). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 3 h. Průběh reakce byl sledován na TLC (Hexan-EtOAc; 3:1; R_F = 0,24). Následně byla reakce ukončena přidáním destilované vody (4 ml) a roztok extrahován nasyceným roztokem NaHCO₃ (10 ml). Organická fáze byla zředěna CH₂Cl₂ (15 ml) a roztok extrahován destilovanou vodou (15 ml). Organická fáze byla dosušena bezvodým MgSO₄, zfiltrována a odpařena na RVO. Nažloutlá látka **78b** byla přečištěna sloupcovou chromatografií na oxidu hlinitém (Hexan-EtOAc; 3:1). Bylo připraveno 118 mg látky **78b** o výtěžku 90 %. ¹H NMR spektrum odpovídá literatuře.⁷¹ ¹H NMR (300 MHz; CDCl₃): δ = 7,47–7,37 (m, 2H, C₆H₅), 7,36–7,34 (m, 2H, C₆H₅), 7,31–7,19 (m, 6H, C₆H₅), 4,04 (t, 1H, *J* = 6,9 Hz, NCH), 2,89–2,75 (m, 2H, NCH₂), 1,81 (br, 1H, NH), 1,64–1,51 (m, 3H, NCHCH₂CHH), 1,47–1,40 (m, 1H, NCHCH₂CHH), -0,09 ppm (s, 9H, Si(CH₃)₃).

(*S*)-2-(Fluor-difenyl-methyl)-pyrrolidin (**17**)



K roztoku (*S*)-difenyl(pyrrolidin-2yl)methanolu (**77**) (125,8 mg; 0,5 mmol) v dichlormethanu (5,50 ml) byl po kapkách přidán při 0 °C DAST (1,0 mmol; 0,12 ml). Reakční směs byla při laboratorní teplotě míchána po dobu 6,5 h. Průběh reakce byl sledován na TLC (CH₂Cl₂-CH₃OH; 5:1; R_F = 0,75). Následně byla reakce ukončena přidáním nasyceného vodného roztoku NaHCO₃ (9 ml) a roztok extrahován CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Organická fáze byla dosušena bezvodým MgSO₄, zfiltrována a odpařena na RVO. Hnědá látka **79** byla přečištěna sloupcovou chromatografií na silikagelu (DCM-MeOH; 200:1). Produkt byl odpařen na RVO. Bylo připraveno 46 mg látky **79** o výtěžku 36 %. ¹H NMR spektrum odpovídá literatuře.⁷⁴ ¹H NMR (300 MHz; CDCl₃): δ = 7,55–7,50 (m, 2H, C₆H₅), 7,40–7,45 (m, 2H, C₆H₅), 7,32–7,11 (m, 6H, C₆H₅), 4,20 (dt 1H, *J* = 28,2 Hz, *J*' = 7,0 Hz, NCH), 3,03–3,07 (m, 1H, NCHH), 2,85–2,91 (m, 1H, NCHH), 1,69–1,80 ppm (m, 4H, NCH₂CH₂CH₂).

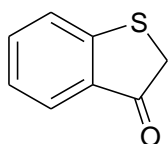
2-Chlor-1-(2-chlorfenyl)ethanon (**81**)



K roztoku 1-(2-chlorfenyl)ethanonu (**80**) (1,36 ml; 10,4 mmol) ve směsi hexanu (7,20 ml) a methanolu (1,28 ml) byl při 0 °C po kapkách přidán sulfuryl chlorid (1,12 ml; 10,4 mmol) Reakční směs byla při teplotě 0 °C míchána po dobu 14 h. Průběh reakce byl sledován na TLC (Hexan-Et₂O; 1:1; R_F = 0,41). Následně byla reakce naředěna CH₂Cl₂ (10 ml) a ukončena přidáním nasyceného vodného roztoku NaHCO₃ (10 ml) a roztok extrahován CH₂Cl₂ (2 x 10 ml). Organická fáze byla dosušena bezvodým MgSO₄, zfiltrována a odpařena na RVO. Bezbarvá olejovitá látka **81** byla přečištěna sloupcovou chromatografií na silikagelu (Hexan-Et₂O; 1:1). Produkt byl odpařen na RVO. Bylo připraveno 1,56 g látky **81** o výtěžku 79 %. ¹H NMR spektrum odpovídá literatuře.⁷⁶

¹H NMR (300 MHz; CDCl₃): δ = 7,52-7,49 (m, 1H, C₆H₄), 7,42-7,36 (m, 2H, C₆H₄), 7,34-7,29 (m, 1H, C₆H₄), 4,66 ppm (s, 2H, COCH₂Cl).

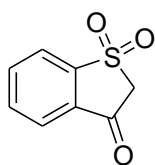
Benzo[b]thiofen-3(2H)-on (**82**)



K pevnému NaSH · H₂O (175 mg; 3,1 mmol) v acetonu (2 ml) byl po kapkách přidán 2-chlor-1-(2-chlorfenyl)ethanon (**81**) (200 mg; 1,1 mmol). Reakční směs byla při teplotě 25 °C míchána po dobu 0,5 h do zhnědnutí roztoku. Průběh reakce byl sledován na TLC (Hexan-Toluen; 5:1; R_F = 0,51). Následně byla reakce naředěna 10 ml Et₂O a zfiltrována přes fritu na sloupci (5 cm) křemeliny. Filtrát byl odpařen na RVO. Hnědá látka **82** byla přečištěna sloupcovou chromatografií na silikagelu (Hexan- Toluen; 5:1). Produkt byl odpařen na RVO. Bylo připraveno 135 mg látky **82** o výtěžku 85 %. ¹H NMR spektrum odpovídá literatuře.⁷⁶

¹H NMR (300 MHz; CDCl₃): δ = 7,57-7,54 (m, 1H, C₆H₄), 7,40-7,38 (m, 2H, C₆H₄), 7,35-7,31 (m, 1H, C₆H₄), 3,94 ppm (s, 2H, COCH₂Cl).

Benzo[b]thiofen-3(2H)-on 1,1-dioxid (**83**)



K roztoku sulfidu **82** (135 mg; 0,9 mmol) v dichlormethanu (10 ml) byla přidána *m*-CPBA (775 mg; 4,5 mmol). Reakční směs byla při teplotě 25 °C míchána po dobu 24 h. Průběh reakce byl sledován na TLC (Hexan-Et₂O; 1:1; R_F = 0,26). Následně byla reakce zhašena ledovým nasyceným roztokem Na₂S₂O₃ (2 ml), promyta nasyceným roztokem NaHCO₃ (20 ml) a roztok extrahován CH₂Cl₂ (5 x 10 ml). Organická fáze byla dosušena bezvodým MgSO₄, zfiltrována a odpařena na RVO. Nažloutlá pevná látka **83** byla rekrystalizována ze

směsi Et₂O a hexanu a odfiltrována na fritě. Bylo připraveno 83 mg nažloutlé pevné látky **83** o výtěžku 51 %. ¹H NMR spektrum odpovídá literatuře.⁷⁷

¹H NMR (300 MHz; CDCl₃): δ = 7,70-7,67 (m, 1H, C₆H₄), 7,51-7,46 (m, 2H, C₆H₄), 7,43-7,39 (m, 1H, C₆H₄), 5,06 ppm (s, 2H, COCH₂Cl).

Obecný postup přípravy spirosloučenin (85a,b)

K roztoku α,β-nenasyceného aldehydu (**84a,b**) (2 ekv.; 0,50 mmol) v toluenu (1,0 ml), byl přidán katalyzátor (**44a, 78b**) (0,2 ekv.; 0,05 mmol) a směs byla míchána 5 minut. Poté byl přidán sulfon (**83**) (1 ekv.; 0,25 mmol) a kyselina benzoová nebo 2,4-dinitrobenzoová (0,02 ekv.; 0,05 mmol). Směs byla míchána při 25 °C, nejdéle však 48 h, a sledována dle ¹H NMR a TLC, dokud nedošlo ke konverzi výchozího aldehydu.

5. Závěr

Tato bakalářská práce byla zaměřena na porovnání efektivnosti dvou popsaných metod syntézy Jørgensenova katalyzátoru. Dále pak bylo jejím předmětem připravit další deriváty Jørgensenova katalyzátoru, které mají využití pro organokatalýzu, jako Lewisovy bazické organokatalyzátory. Nad rámec práce byly tyto katalyzátory aplikovány do asymetrické transformace pro přípravu spirosloučenin.

V rámci ověření efektivnosti obou syntéz, pro přípravu Jørgensenova katalyzátoru, bylo dosaženo následujících výsledků. První metoda přípravy zmiňovaného katalyzátoru se ukazuje jako méně výhodná z důvodu problematické reakce Grignardova činidla a Jørgensenův katalyzátor se touto metodou nepodařilo připravit.

Naopak druhá metoda přípravy vycházející z (*S*)-prolinu poskytuje Jørgensenův katalyzátor s úhrnným výtěžkem 22 %. Navíc tento přístup přípravy zahrnuje první tři kroky bez použití chromatografie. V literatuře je popsán výtěžek 41% přes všechny čtyři reakční kroky. Důvodem nižšího výtěžku bylo získání menšího podílu (33 %) čistých krystalů pyrrolo-oxazolonu **74** oproti literatuře (50 %).

Při přípravě derivátů Jørgensenova a Hayashiho katalyzátorů bylo dosaženo dobrých výtěžků srovnatelných s literaturou. S výjimkou derivátu **44c** se podařilo připravit všechny požadované deriváty.

Nad rámec práce byly připravené katalyzátory použity pro asymetrické transformace vedoucí k enantioselektivní syntéze spirosloučenin. Navržená metoda přípravy spirosloučenin zatím nebyla úspěšná. Nepodařilo se vypracovat efektivní přípravu těchto látek, a tak se touto problematikou budu zabývat v rámci své diplomové práce.

6. Seznam literatury

1. Kauffman, G. B.; Chooljian, S. H. *The Chemical Educator*. **2001**, 6, 121.
2. Wöhler F. *Annalen der Physik und Chemie*. **1828**, 12, 253.
3. McMurry, J. *Organic Chemistry, sixth edition*. **2004**; Chapter 1., 1.
4. Vohlídal, J., *Chemická kinetika*, Univerzita Karlova v Praze, Nakladatelství Karolinum, 1. Vydání, Praha, 2001, Chapter 5, 127.
5. Atkins, P., W., *Fyzikálna Chémia – 3. Časť*, Slovenská technická univerzita v Bratislave, Vydavateľstvo STU v Bratislave, prehľad 6. vydání, Bratislava, 1999, Kapitola 25, 96.
6. Seayad, J.; List, B. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 719.
7. Breeding, G.; Fiske, P. *Biochem. Z.*, **1913**, 46, 7.
8. Wynberg, H.; Heider, R. *Tetrahedron Lett*, **1975**, 16, 4057.
9. Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1971**, 10, 496.
10. Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.*, **1974**, 39, 1615.
11. List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395.
12. Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4243.
13. Houk, K. N.; List, B. *Accounts of chemical research*. **2004**, 37, 487.
14. List, B. *Chemical Review*. **2007**, 107, 5413.
15. McMurry, J. *Organic Chemistry, sixth edition*. **2004**; Chapter 2, 43, 51.
16. Yamamoto H., Futatsugi K. *Angew Chem Int*. **2005**, 44, 1924.
17. List, B.; *Asymmetric Organocatalysis*. Springer GmbH, Berlin, Germany, **2010**, 30 – 41, 146 – 149, 350 - 353, 397 – 399.
18. Akiyama, T. *Chemical Review*. **2007**, 107, 5744.
19. Sigman, M. S.; Jacobsen, E., N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4901.
20. Schaus, S. E., McDougal, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12094
21. Akiyama, T.; Itoh, J.; Yokota, K.; Fuchibe, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 1566.
22. Uraguchi, D.; Sorimachi, K.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5356.
23. Uraguchi, D.; Sorimachi, K.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 11804.
24. Seayad, J.; Seayad, M., A.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1086.
25. Doyle, A.; Jacobsen, E. *Chem Rev*, **2007**, 107, 5713.
26. Lygo B, Andrews, B. *Accounts of chemical research*. **2004**, 37, 518.

27. Marcelli, T.; van Maarseveen, J. H.; Kiemstra, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7496.
28. Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 5713.
29. Kacprazk K.; Gawronski, J. *Synthesis*, **2001**, *7*, 961.
30. Wu, F.; Li, A.; Deng, L. *Angew Chem Int Ed*, **2006**, *45*, 947.
31. Noyori, R. *Asymmetric catalysis in organic synthesis*. Wiley, New York, 1994
32. Johannsen, M.; Jørgensen K. A.; Helmchen G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 7637.
33. Corey, J.Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 3237.
34. Červinka, O.; Dědek, V.; Ferles, M. *Organická chemie*; SNTL – Nakladatelství technické literatury, 1980, Kapitola 1.
35. Wittig, G.; Blumenthal, H.; *Ber Dtsch Chem Ges*, **1927**, *60*, 1085.
36. Erkkilä, A.; Majander, I.; Pihko, P. M. *Chem Rev*, **2007**, *107*, 5416.
37. Lindwall, H. G.; MacLennan, J. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1932**, *54*, 4739.
38. Rutter, W. J. *Fed Proc*, **1964**, *23*, 1248.
39. Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *German Patent*, DE 2102623, **1971**.
40. Eder, U.; Sauer, G. R.; Wiechert, R. *German Patent* DE 2014757, **1971**.
41. Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J Org Chem*, **1974**, *39*, 1615.
42. Tanaka, F.; Barbas III, C. F. In: *Enantioselective Organocatalysis: Reaction and Experimental Procedure*. Dalko, P. I., ed, *Wiley-VCH* **2007**, Chapter 2, 19.
43. Tanaka, F.; Barbas III, C. F. In: *Enantioselective Organocatalysis: Reaction and Experimental Procedure*. Dalko, P. I., ed, *Wiley-VCH* **2007**, Chapter 2, 19.
44. Hickmott, P. W. *Tetrahedron*, **1982**, *38*, 1975.
45. Kempf, B.; Hampel, N.; Ofial, A. R.; Mayr, H. *Chem. Eur. J.*, **2003**, *9*, 2209.
46. Brown HC, Brewster JH, Shechter H (**1954**) *J. Am. Chem. Soc.* *76*, 467.
47. Palomo, C.; Mielgo, A. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2006**, *45*, 7876.
48. List, B. *Synlett*, **2001**, 1675.
49. List, B. *Acc Chem Res*, **2004**, *37*, 548.
50. Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B. *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 5471.
51. Franzén, J.; Marigo, M.; Fielenbach, D.; Wabnitz, T. C.; Kjaersgaard, A.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 18296.
52. Hayashi, Y.; Gotoh, H.; Hayashi, T.; Shoji, M. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2005**, *44*, 4212.
53. Marigo, M.; Fielenbach, D.; Branton, A.; Kjaersgaard, A.; Jørgensen K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2005**, *44*, 3703.

54. Halland, N.; Braunton, A.; Bachmann, S.; Marigo, M.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 4790.
55. Diner, P.; Kjaersgaard, A.; Lie, M. A.; Jørgensen, K. A. *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 122.
56. Austin, J. F.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 1172.
57. Lelais, G.; MacMillan D.W.C. *Aldrichim Acta*, **2006**, *39*, 79.
58. MacMillan, D. W. C.; Lelais, G. *History and perspective of chiral organic catalysts*. In: Mikami, K.; Lautens, M., eds, *New frontiers in asymmetric catalysis*. Wiley, Hoboken, NJ, **2007**, 313.
59. Cordova, A.; Watanabe, S.; Fanuka, F.; Notz, W.; Barbas III, C. F.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 1866.
60. France, A.; Weatherwax, T.; Lectka *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 475.
61. Knoevenagel, E. *Chem. Ber.*, **1894**, *27*, 2345.
62. Langenbeck, W.; Sauerbier, R. *Chem. Ber.*, **1937**, *70*, 1540.
63. Yamaguchi, M.; Yokota, N.; Minami, T. *Chem. Commun.*, **1991**, 1088.
64. List, B. *Chem. Commun.*, **2006**, 819.
65. Wilson, R. M.; Jen, W. S.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 11616.
66. Graham, T. H.; Jones, C. M.; Jui, N. T.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 16494.
67. Beeson, T. D.; Mastracchio, A.; Hong, J-B.; Ashton, K.; MacMillan, D. W. C. *Science*, **2007**, *316*, 582.
68. Corey, E. J.; Shibata, S.; Bakshi, R. K. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 2861.
69. Langley, D. R.; Thurston, D. E. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 91.
70. Scafato, P.; Colangalo, A.; Rosini, C. *Chirality*, **2009**, *21*, 176.
71. Marigo, M.; Wabnitz, T. C.; Fielenbach, D.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2005**, *44*, 794.
72. Jørgensen, K. A. U.S. Patent 0276142 A1, **2007**.
73. Rodgers, J. D. U.S. Patent 0190981 A1, **2010**.
74. Florace: Sparr, Ch.; Tanzer, E-M.; Bachmann, J.; Gilmour, R. *Synthesis*, **2010**, *8*, 1394.
75. Huy, P.; Schmalz, H-G. *Synthesis*, **2011**, *6*, 954.
76. Sulfid: Oh, K.; Kim, H.; Cardelli, F.; Bwititi, T.; Martynow, A. M. *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 2432.

77. Sulfon: Nielsen, M.; Jacobsen, Ch. B.; Paixão, M. W.; Holub, N.; Jørgensen, K.
A. J. Am. Chem. Soc., **2009**, *131*, 10581.